

第27回 バゾプレシン研究会

プログラム・抄録集

日 時：平成29年1月7日（土）10:30～16:10

会 場：TKP 有楽町会議室 4Fホール

〒104-0028 東京都中央区八重洲 2-8-1 日東紡ビル4F

TEL: 03-4577-9240

当番世話人：岩崎 泰正（高知大学臨床医学部門）

事務局：高知大学保健管理センター 岩崎 泰正

〒780-8520 高知市曙町二丁目5-1

Fax：088-844-8089

Email：vasopressin-society@umin.org

（または iwasakiyasumasa@gmail.com）

URL：www.avp.gr.jp

会場案内

TKP 有楽町会議室 4F ホール

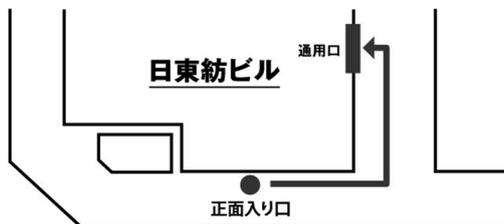
住所：〒104-0028 東京都中央区八重洲 2-8-1 日東紡ビル 4F TEL: 03-4577-9240

交通アクセス：東京駅京葉線 2 番出口徒歩 3 分（以下の図を御覧ください）

*土日祝日は正面入り口が閉鎖になりますので、ビル横の通用口からご入館ください



土日祝日は、『日東紡ビル』が休館日のため、
当ビル横の「通用口」から入館をお願いいたします。
ご面倒をおかけいたしますが、よろしくお願いいたします。



お願い：駐車スペースがございませんので、公共交通機関をご利用ください

第27回バゾプレシン研究会 プログラム

日程：平成28年1月7日（土）

1. 開会の辞	10:30 - 10:32	当番世話人 岩崎泰正
2. 一般演題Ⅰ	10:32 - 11:08	座長 河原克雅
3. 一般演題Ⅱ	11:08 - 11:40	座長 内田信一
4. 総会	11:40 - 11:50	議長 林 松彦
5. 特別講演	11:55 - 12:40	座長 上田陽一
共催：ヤマサ醤油株式会社		
6. 一般演題Ⅲ	12:50 - 13:26	座長 輿水崇鏡
7. 一般演題Ⅳ	13:26 - 13:50	座長 長崎 弘
7. 一般演題Ⅴ	13:50 - 14:40	座長 有馬 寛
8. 特別セミナー	14:40 - 15:10	座長 林 松彦
共催：大塚製薬株式会社		
9. 臨床シンポジウム	15:10 - 16:10	座長 岩崎泰正
10. 表彰式 閉会の辞	16:10	当番世話人 岩崎泰正

*一般演題は、基礎12分（発表9分+討論3分）、症例10分（発表7分+討論3分）とします。時間厳守でお願い申し上げます。

*発表は、全てPCプレゼンテーションとします。

*演者は、口演30分前までに受付でPC試写を行い、正しく動作するか御確認下さい。
ノートPCを御持ち込みの方も、受付をお願い申し上げます。

原則として、ファイルでの受け付けはWindows版のPowerPointで動作確認されたもの
とします。

第27回バゾプレシン研究会

当番世話人：岩崎 泰正（高知大学臨床医学部門）

【バゾプレシン研究会世話人会】○代表世話人

世話人 ○ 林 松彦 慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター
内田信一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 腎臓内科
上田陽一 産業医科大学医学部 第1生理学
輿水崇鏡 自治医科大学医学部・薬理学講座分子薬理学部門
有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
岩崎泰正 高知大学臨床医学部門

主催：バゾプレシン研究会

プログラム

1. 開会の辞 10:30 – 10:32 当番世話人 岩崎泰正 (高知大学)

2. 一般演題Ⅰ 10:32 – 11:08 座長 河原克雅 (北里大学)

演題 1. 血漿[Ca]高値による腎集合管の水・イオン輸送と酸・アルカリ分泌調節

○大嶋友美¹⁾ 福田英一¹⁾ 安岡有紀子¹⁾ 野々口博史²⁾ 河原克雅¹⁾

¹⁾北里大学医学部生理学 ²⁾北里大学メディカルセンター内科

演題 2. 高カリウムはカリシニューリンを活性化し Na-Cl 共輸送体(NCC)を脱リン酸化して尿中カリウム排泄を促進する

○正田若菜 野村尚弘 安藤史顕 森 雄太郎 森 崇寧 蘇原映誠 頼 建光
内田信一

東京医科歯科大学腎臓内科

演題 3. 経口水負荷ラットにおいてイミダフェナシンはバソプレシンの反応を増強することによって抗利尿作用を発揮する

○山崎貴信 深田亜矢子 村木由起子

杏林製薬杏林製薬わたらせ創薬センター 薬理第二研究所

3. 一般演題Ⅱ 11:08 – 11:40 座長 内田信一 (東京医科歯科大学)

演題 4. 水生から陸生にともなう重力による循環ホルモン調節機構の進化

○竹井祥郎¹⁾ 鈴木一平¹⁾ 仲 忠臣¹⁾ Ailsa Hall²⁾ 佐藤克文¹⁾

¹⁾東京大学大気海洋研究所 ²⁾Sea Mammal Research Unit, University of St Andrews, UK

演題 5. 腎髄質の高度石灰化による 2 次性尿崩症が併存する Bartter 症候群に合併した高 Na 血症の治療にデスモプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠が有効であった症例

○久保みか 上村太郎 福満研人 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志
岡 英明 原田篤実

松山赤十字病院腎臓内科

演題 6. 繰り返す腓返りから診断された先天性腎性尿崩症の成人例

○上村太郎 福満研人 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志 岡 英明
原田篤実
松山赤十字病院腎臓内科

4. 総会 11:40 – 11:50 議長 林 松彦 (慶應義塾大学)

5. 特別講演 11:55 – 12:40 座長 上田陽一 (産業医科大学)

共催：ヤマサ醤油株式会社 (昼食が付きます)

Transcriptional regulation of vasopressin gene in response to osmotic stress.

Mingkwan Greenwood, Michael P Greenwood, David Murphy
School of Clinical sciences, University of Bristol, Bristol, England

6. 一般演題 III 12:50 – 13:26 座長 輿水崇鏡 (自治医科大学)

演題 7. 水分・塩分欲求制御の脳内機構と adipsic hypernatremia

○檜山武史
基礎生物学研究所

演題 8. 副腎不全に伴う視床下部室傍核 CRF ニューロンにおけるバソプレシン発現について

○山形 聡¹⁾ Ashraf Hossain Talukder¹⁾ 内田克哉¹⁾ 佐藤達也¹⁾ 夏目里恵²⁾
阿部 学²⁾ 崎村建司²⁾ 井樋慶一¹⁾
¹⁾東北大学大学院情報科学科情報生物学 ²⁾新潟大学脳研究所細胞神経生物学

演題 9. Arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein synthesis in the hypothalamus after peripheral administration of furosemide in the transgenic rat

○上野啓通^{1),2)} 園田里美¹⁾ 元嶋尉士¹⁾ 齋藤玲子¹⁾ 吉村充弘¹⁾ 丸山 崇¹⁾
橋本弘史¹⁾ 芹野良太³⁾ 田村雅仁²⁾ 尾辻 豊²⁾ 上田陽一¹⁾
¹⁾産業医科大学医学部第 1 生理学 ²⁾産業医科大学医学部第 2 内科学
³⁾医療法人 寿芳会芳野病院腎臓内科

7. 一般演題 IV 13:26 – 13:50 座長 長崎 弘 (藤田保健衛生大学)

演題 10. 4-PBA は家族性中枢性尿崩症の小胞体ストレスを軽減する一モデルマウスを用いた検討

○椽谷昌佳 萩原大輔 宮田 崇 森下啓明 光本一樹 須賀英隆 有馬 寛
名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

演題 1 1. CRISPR/CAS9 システムによる V1b バゾプレッシン受容体の分子修飾と機能解析

○輿水崇鏡
自治医科大学医学部分子薬理学部門

8. 一般演題 V 13:50 – 14:40 座長 有馬 寛 (名古屋大学)

演題 1 2. 封入体筋炎に併発した低 Na 血症の 1 例

○福満研人 上村太朗 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志 岡 英明
原田篤実
松山赤十字病院腎臓内科

演題 1 3. SIADH が否定できない、糖尿病治療見直しで若干改善の見られた、高齢・代謝性アルカローシス・多尿・低 Na・低 K・低 Cl 血症の一例

○百木忠久¹⁾ 佐藤貴子²⁾ 寺内康夫³⁾
¹⁾横浜逋信病院第 1 内科 ²⁾横浜逋信病院第 2 内科
³⁾横浜市立大学大学院分子内分泌・糖尿病内科

演題 1 4. 術後一過性の低ナトリウム血症を来した 2 症例

○金本巨哲¹⁾ 田添聡司¹⁾ 西村璃乃¹⁾ 山上啓子¹⁾ 中西勇太²⁾ 石橋謙一²⁾
岩井謙育²⁾
大阪市立総合医療センター ¹⁾内分泌内科 ²⁾脳神経外科

演題 1 5. 多飲による低ナトリウム血症の急速な補正にもかかわらず合併症なく是正された 1 例

○家入蒼生夫 松田大輔 白木ゆり 飯野一郎
社会医療法人中山会宇都宮記念病院 内分泌代謝科

演題 1 6. スピロラクトン(Aldactone A®) によると思われる低 Na 血症の 2 例

○鴨井久司
小千谷総合病院内科

8. 特別セミナー 14:40 – 15:10 座長 林 松彦 (慶應義塾大学)

共催：大塚製薬株式会社

多発性嚢胞腎におけるゲノム情報と環境因子のクロストーク

○蘇原映誠
東京医科歯科大学 腎臓内科

9. 臨床シンポジウム 15:10 – 16:10 座長 岩崎泰正 (高知大学)

S1. 心不全における低ナトリウム血症の病態と治療

○佐藤直樹

日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科

S2. 低ナトリウム血症を伴う腎内分泌疾患の病態

○森 建文

東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科

S3. 低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群---病態と治療

○梶村益久

名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

10. 表彰式・閉会の辞 16:10 当番世話人 岩崎泰正 (高知大学)

Abstract

特別講演抄録（ヤマサ醤油株式会社共催）

Transcriptional regulation of vasopressin gene in response to osmotic stress

Mingkwan Greenwood, Michael P Greenwood, David Murphy
School of Clinical sciences, University of Bristol, Bristol, England

The neuropeptide hormone arginine vasopressin (AVP) is synthesised in magnocellular neurons of the hypothalamus. Since first being cloned more than three decades ago, the precise molecular mechanisms controlling AVP gene transcription have remained largely elusive. What is known is that cAMP and glucocorticoids positively and negatively regulate AVP gene expression, respectively. We used microarrays to identify differentially expressed transcription factors in supraoptic nuclei of euhydrated compared to 3 days dehydrated rats to identify transcription factors of the AVP gene.

We recently identified Creb3l1 (cAMP-responsive element binding protein 3 like 1), a transcription factor in CREB/ATF families, as a putative regulator of AVP transcription in the rat hypothalamus¹. Similar to AVP, we found that Creb3l1 is activated by cAMP pathways and inhibited by glucocorticoids both *in vitro* and in the supraoptic nucleus². Upon stimulation, full-length Creb3l1 protein is transported from ER to Golgi, and by regulated intramembrane proteolysis, is cleaved to liberate the N-terminal fragment. This active form of Creb3l1 enters the nucleus to activate the transcription of target genes. By immunofluorescent staining, we showed that Creb3l1 expression increased in the nucleus of vasopressinergic magnocellular neurons in dehydrated animals compared to controls consistent with increased AVP expression in states of dehydration.

In acute *in vitro* and *in vivo* studies we always observe a delay in Creb3l1 transcription following raised intracellular cAMP levels. We proposed that synthesis of an intermediary transcription factor regulating Creb3l1 expression was necessary. Indeed, inhibition of protein synthesis blocked the cAMP-mediated up-regulation of Creb3l1 expression in cultured pituitary AtT20 cells, consistent with the requirement for the synthesis of an intermediary factor. Strategic mining of our microarray data from dehydrated rodent hypothalamus revealed four candidates, later reduced to two by analysis of acute hyperosmotic induced transcriptional activation profile. Using shRNA mediated silencing we have identified the Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 1 (Nr4a1) as an intermediary transcription factor in cAMP-induced Creb3l1 transcription. We thus identify cAMP-Nr4a1-Creb3l1 pathway in AVP transcriptional regulation. These studies demonstrate the use of high throughput technique to identify new transcriptional regulators of AVP expression.

References

1. Greenwood M, et al.: Transcription factor CREB3L1 regulates vasopressin gene expression in the rat hypothalamus. *J Neurosci* 2014; 34: 3810-3820.
2. Greenwood M, et al. Transcription factor CREB3L1 mediates cAMP and glucocorticoid regulation of arginine vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Mol Brain* 2015; 8: 68 (ePub).

Abstract

特別セミナー抄録（共催：大塚製薬株式会社）

多発性嚢胞腎におけるゲノム情報と環境因子のクロストーク

蘇原映誠

東京医科歯科大学 腎臓内科

常染色体優性多発性嚢胞腎(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)は最も頻度の高い遺伝性腎疾患であり、近年、難病指定された。さらに、バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンによって、多発性嚢胞腎患者の腎嚢胞増大と腎機能悪化を抑制できるということが証明され、今後の多発性嚢胞腎診療の柱となると考えられている。

近年、遺伝学分野において次世代シーケンサー (Next Generation Sequencing : NGS) が登場した。最先端技術である NGS は有用性が極めて高い反面、データ解析が過度に専門的なために技術普及の律速段階となっているものの、膨大な遺伝子配列情報を短時間で入手する事が可能になった。最近、我々は NGS を用いて遺伝性腎疾患網羅的診断パネルを作成した(Clin Exp Nephrol.2016)。このパネルは ADPKD だけでなく、腎炎、電解質異常、腎代謝性疾患などの遺伝性腎疾患原因遺伝子の網羅的解析を可能とするものであり、自験例に加え日本国内外より依頼を受け、現在は 90 家系以上について本パネルを使用して遺伝学的に正確な診断を行った実績がある。しかし、腎臓に多発嚢胞をきたす嚢胞性腎疾患には常染色体優性多発性嚢胞腎だけでなく、常染色体劣性多発性嚢胞腎 ADPKD やネフロン癆など、多岐にわたる疾患と原因遺伝子があるため、別途、嚢胞性腎疾患の 71 遺伝子を追加し、同時に解析可能な NGS 診断パネルを作成し、解析を行っている。

また、遺伝子だけで ADPKD は語れない。例えば、ADPKD 患者は同じ PKD1/PKD2 変異を持つ家族内でも、臨床的重症度に一定の傾向はなく、遺伝子変異以外の環境因子も重要とされている。最近我々は、AQP11 チャネルノックアウトマウスにおける小胞体の機能低下により、PC1 が小胞体で正しく処理されず、細胞の表面へ移動できない事で、多発性嚢胞腎が発生・進展する事を明らかにした。これは、小胞体の異常が引き起こす、新しい多発性嚢胞腎の増悪メカニズムの発見であり、小胞体の機能低下を引き起こす恐れのある環境因子、例えば糖尿病や感染などが、多発性嚢胞腎の増悪因子となる可能性を示唆した。

今回、ADPKD の臨床、発症メカニズムから治療にいたるまで、我々が実際に遺伝子診断を行った症例も紹介しながら概説させていただきたい。

Abstracts

臨床シンポジウム抄録

心不全における低ナトリウム血症の病態と治療

佐藤直樹

日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科

心不全における低ナトリウム血症は予後の独立した規定因子として重要であることが知られている。我々は、急性心不全における低ナトリウム血症について、入院時の低ナトリウム血症（135mEq/L未満と定義）を有する患者は、全体の院内死亡率よりも2.5倍も高率であることを報告した（*Am J Cardiol.* 2013 ;111:1019-25）。さらに、退院時の低ナトリウム血症も予後を規定する因子であり、その値は血中尿素窒素の逆相関の関係も有することを明らかにした（*Int J Cardiol.* 2016;222:195-201）。この関係の背景には、神経体液性因子の活性、とくにバソプレシンの活性化が少なからず関与している可能性を示唆する。一方、急性心不全の入院時には、バソプレシンの前駆体であるコペプチン濃度が高く、血中乳酸値との相関があり、心不全に伴う低灌流障害を反映していることを報告している（*日本心臓病学会誌* 2013;8 (Suppl 1):318）。これらの病態解析の結果を踏まえ、低ナトリウム血症を呈する心不全患者集団に対する予後改善をもたらす治療方針を見出す必要がある。そこで、水利尿薬であるトルバプタンに注目し、まず低ナトリウム血症を呈する急性心不全に対するトルバプタン使用例のレジストリー研究を行った（NCT01635517）。その結果の一部を報告するとともに、それを基にした今後の治療についての展開を議論する。

低ナトリウム血症を伴う腎内分泌疾患の病態

森 建文

東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科

腎臓・内分泌疾患ではしばしば低ナトリウム血症がみられるが、それぞれ病態は異なる。ナトリウム不足を伴うものもあれば、希釈性の低ナトリウム血症もが不足する場合もある。これらを調節する因子にレニン・アンジオテンシン系やバソプレッシン、口渇による飲水行動などがある。

腎臓疾患ではしばしば利尿剤の使用により低ナトリウム血症になるが、水貯留に伴う希釈性の低ナトリウム血症にもなり得る。一方内分泌疾患では膠質コルチコイドによるナトリウム排泄亢進による低ナトリウム血症や ADH 分泌不適切症候群 (SIADH) のような水利尿不全による希釈性低ナトリウム血症もある。それぞれの病態においてナトリウム不足なのか、水過剰なのかを適切に診断することが適切な治療につながると考えられる。

近年、希釈性の低ナトリウム血症に水利尿薬の V2 受容体拮抗薬が使用することができるようになった。V2 受容体拮抗薬はループ利尿薬などのナトリウム排泄型の利尿薬に比べ、腎血流や循環動態を保持しながら水排泄を亢進することができることが報告されており、腎血流の低下を伴う腎疾患では腎機能を保持しながら体液調節ができる優れた利尿薬であると考えられる。水利尿薬はループ利尿薬に比べ血管内にナトリウムを保持し、晶質浸透圧を高めることから、より強い血管内への水の移動が期待できる。このことが血管内ボリュームを保ち、循環動態を安定させる一因になっていると考えられる。利尿薬の使用に際してナトリウムの過不足や水の過剰を適切に評価し、ナトリウム利尿薬と水利尿薬を適正に使用することにより、不適切な低ナトリウム血症を防ぎ、臓器保護につながる体液調節が可能になる。

内分泌疾患においても V2 受容体拮抗薬は希釈性低ナトリウム血症の治療に有用なものであるが、我が国においては未だ使用に制限がある。V2 受容体拮抗薬による水排泄の特性を知ることにより、より安全かつ適正な使用により適応拡大が望まれる。

低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群---病態と治療

梶村益久

名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

SIADH に代表される慢性低ナトリウム(Na)血症の治療において最も留意する点は、血清 Na 濃度補正に伴う浸透圧性脱髄症候群 (Osmotic demyelination syndrome; ODS)を回避することである。ヒトにおいては橋中心髄鞘崩壊 (CPM) がよく知られているが、最近、橋以外の部位でも比較的多く発症することが知られ、ODS と呼ばれることが多い。ODS 発症を予防するためには血清 Na 濃度の上昇を 24 時間で 8 -10 mEq/L 以下にすることが推奨されているが、血清 Na 濃度のコントロールが困難なことも多い。ODS は四肢麻痺などの症状を呈し、重篤な場合は死に至る。ODS の病態は十分解明されておらず、また ODS 発症後の治療法はない。我々は ODS 動物モデルを開発し検討を行った結果、慢性低ナトリウム血症の急速補正時におけるデキサメサゾン治療は ODS の発症予防に有効であり、デキサメサゾンが Na 急速補正後の血液脳関門の破綻を防ぐことで脱髄を予防する機序が考えられた。また、脱髄発症初期にはミクログリアの炎症性サイトカインの発現の増加が病態の発症・進展に関与し、ミノサイクリンはミクログリアの活性化、炎症性サイトカインの発現を抑制することによって脱髄の発症・進展を著明に防止することを見出した。ミノサイクリンは ODS に対する新たな治療ストラテジーとなる可能性が考えられた。シンポジウムでは我々が見出した ODS についてのこれらの知見とともに、慢性低 Na 血症に伴う歩行障害や記憶障害についても紹介したい。

Fujisawa H, Sugimura Y*, et al. J Am Soc Nephrol 27:766-80, 2016

Takagi H, Sugimura Y*, et al. Kidney Int. 86:954-64, 2014

Suzuki H, Sugimura Y*, et al. J Am Soc Nephrol. 21:2090-8, 2010

Iwama S, Sugimura Y*, et al. GLIA 59:452-62, 2011

Sugimura Y, et al. Exp Neurol.192:178-83, 2005

Abstracts

一般演題抄録

血漿[Ca]高値による腎集合管の水・イオン輸送と酸・アルカリ分泌調節

大嶋友美¹⁾ 福田英一¹⁾ 安岡有紀子¹⁾ 野々口博史²⁾ 河原克雅¹⁾

¹⁾北里大学医学部生理学 ²⁾北里大学メディカルセンター内科

腎皮質集合管 (CCD) は、水・イオンを輸送する主細胞 (PC) と酸・アルカリを分泌する A 型・B 型間在細胞 (IC-A, IC-B) に機能分化している。一方、ヘンレループの太い上行脚 (TAL) は、水透過性が低い均一な細胞で構成され、イオン (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, NH₄⁺) の再吸収に働き、主に皮質髄質浸透圧勾配の形成に貢献している。抗利尿ホルモン (ADH) は、集合管や TAL に発現するバソプレシン V1a/V2 受容体 (V1aR, V2R) を介して水輸送 (CCD) と NaCl・HCO₃⁻輸送 (TAL) を調節しているが、V1aR-V2R シグナルの相互作用には解明すべき点が残っている。我々は、その前段階として、腎機能保護・腎結石防止のための低 Pi 食に起因する血漿水電解質バランス異常について、細胞外 Ca 感知受容体 (CaSR) シグナルを含め包括的に調べた。【方法】 I. C57BL/6J マウス (オス, 10 wk) を、1% Ca (CaCO₃) を含有した (1) 標準食 (C: 1% Pi)、(2) 軽度低 Pi 食 (mLP: 0.1% Pi)、(3) 低 Pi 食 (sLP: 0.02% Pi) で飼育し、1 週間後に、血液と 24 時間尿を採取した。II. IC-B に発現する CaSR の機能評価のため、Fluo 4-AM 負荷-単離尿細管 (TAL, CCD, 髄質外層集合管 (OMCD)) を LSM 下で観察し、CaSR アゴニスト (R568, Neomycin, Ca²⁺) に応答する細胞内 Ca シグナルを測定した。【結果】 実験 I. 飼育期間中に、C マウス (n=17)・mLP マウス (n=10) の体重は増加したが、sLP マウス (n=10) の体重は有意 (**p<0.005) に減少した。mLP・sLP マウスの血漿 Pi は正常域内だったが[血漿 Pi : 5.1, 5.2, 5.3 mg/dl]、血漿 Ca 濃度・尿中 Ca 排泄量は有意に増加した[血漿 Ca : 7.4, 8.2*, 9.9** mg/dl; 尿 Ca : 88, 115*, 2,279** μg/日, *p<0.05] (ただし、血漿 PTH は測定限界以下 ; sLP マウスの尿中 Pi 排泄は痕跡程度)。一方、血漿 pH は、7.37 (C) から 7.36 (mLP), 7.26** (sLP) に低下 (酸性化) し、尿 pH はアルカリ化した (6.3, 6.9**, 7.4**)。Tyramide-In Situ 法と IHC 法 : 腎集合管の膜機能蛋白の発現量は、Pendrin (IC-B 管腔膜の Cl⁻/HCO₃⁻輸送体)、AE4 (IC-B 側底膜の Cl⁻/HCO₃⁻輸送体) が増加した。一方、IC-A 管腔膜の H⁺ ATPase (mRNA) と側底膜の AE1 (蛋白) 発現量は減少した。さらに、集合管の細胞高は、代謝性アシドーシスにも拘らず、IC-A で有意に減少し、IC-B で有意に増大した。実験 II. TAL は、R568・Neomycin に応答し、一過性の細胞内 Ca 上昇を示した。TAL 構成細胞は、ほぼ均一な細胞内 Ca 応答を示したが、TAL と同期する細胞応答を示したのは CCD において数個のみだった (OMCD は (-))。【概要】 低リン食誘発-尿中 Ca 排泄量増加と高 Ca 血症は、血中 Pi 濃度維持のための代償的骨吸収の増加のためと考えられる。【結論】 血漿[Ca]高値は、IC-B (側底膜) の CaSR を刺激して尿中へのアルカリ分泌と間質への酸分泌を増加させ、非生理的な代謝性アシドーシスを引き起こした。尿中 Ca 排泄増加による浸透圧利尿的尿量増加は、尿中[Ca]上昇による集合管 (管腔膜) 水チャネル阻害を肯定しなかった。

高カリウムはカルシニューリンを活性化し Na-Cl 共輸送体(NCC)を脱リン酸化して尿中カリウム排泄を促進する

正田若菜 野村尚弘 安藤史顕 森 雄太郎 森 崇寧 蘇原映誠 頼 建光 内田信一
東京医科歯科大学 腎臓内科

[背景] カリウム (K) 摂取量は血圧や生命予後と深く関わっており、K 摂取量が多いほど血圧が低く、生命予後が良いということが知られている。一方、腎臓での K 排泄が適切に行われないと、日常の K 摂取量でも致死的な高 K 血症が引き起こされるため、腎臓における K 排泄制御の障害機構の解明は、臨床的にも重要な課題である。近年、K 排泄に直接関わる K チャネル以外に、遠位尿細管に存在する Na-Cl 共輸送体(NCC) が、高 K 摂取時の尿中 K 排泄に重要な役割を果たす事が明らかになりつつある。NCC の制御因子として、アルドステロン、アンジオテンシン II、バゾプレシン、インスリンなどが知られているが、これらはいずれも、With no lysine kinase4 (WNK4)-Ste20-related proline (SPAK)刺激伝達系を介していると考えられている。近年、低 K 時の NCC のリン酸化もまたこの系を介している事が明らかとなった。一方で、高 K 摂取時の NCC の制御機構には様々な報告が存在するが、その結果には未だ不明な点が多い。

[目的] 高 K 摂取時の NCC の制御機構を明らかにする。

[方法] C57BL/6 マウスに経口ゾンデを用いて 1.7%グルコン酸 K 溶液の経口投与をおこなった。15 分後に採血および腎臓摘出し western blotting を行った。Tacrolimus (カルシニューリン阻害薬)、W7 (カルモジュリン阻害薬)、tautomycetin (PP1 阻害薬)は K 投与の 1 時間前に腹腔内投与した。また、K 経口投与後 30 分毎の尿中 K 排泄量を測定した。

[結果] 経口 K 投与後 15 分で、血清 K の著明な上昇と、リン酸化 NCC の著明な低下が認められた。この時、WNK4、OSR1/SPAK は、高 K 負荷による変化をほとんど認めなかった。それゆえ、NCC のリン酸化の低下は脱リン酸化酵素の活性化によるものであると推察した。K 負荷後の NCC 脱リン酸化は、tacrolimus、W7 投与のいずれのマウスにおいても顕著に阻害された。また、tautomycetin は、K による NCC の脱リン酸化をほとんど阻害しなかった。このことから K 負荷後急性期における NCC の脱リン酸化には、カルシニューリンの活性化が重要であると考えられた。さらに、tacrolimus を投与したマウスは、K 負荷後の尿中への K 排泄が有意に抑制された。

[結論] 急性高 K 負荷時にカルシニューリンが活性化し、NCC を脱リン酸化して尿中 K 排泄を増加させるという NCC の制御機構が示された。この NCC の制御機構は、WNK4-SPAK 刺激伝導系とは独立した新たなメカニズムである。

経口水負荷ラットにおいてイミダフェナシンはバソプレシンの反応を増強することによって抗利尿作用を発揮する

山崎貴信 深田亜矢子 村木由起子

杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター

【目的】過活動膀胱治療薬として使用されている選択的ムスカリン M1/M3 受容体拮抗薬のイミダフェナシンは抗利尿作用を持っているが、その詳細なメカニズムは不明である。腎集合管でバソプレシンによる水再吸収がムスカリン受容体刺激によって抑制されるなど、コリン作動性神経とバソプレシン系シグナル間には相互作用の存在が知られている。そこで我々は、イミダフェナシンの抗利尿作用にバソプレシン系シグナルが関与しているか否かを検討した。

【方法】尿産生量はボールマンケージを用いて、雌 SD ラットで薬物投与（静脈内または経口投与）及び水負荷（経口、25mL/kg）後 2 時間の尿を膀胱カテーテルから回収することにより測定した。

【結果】まず、経口水負荷ラットの尿産生に内因性アセチルコリンの活性化が関与しているか否かを調べるため、コリンエステラーゼ阻害剤であるジスチグミンの尿産生に対する効果を検討したところ、ジスチグミン 1 mg/kg（経口投与）によって尿産生は増加した。従って、本ラットモデルでの尿産生に末梢の内因性アセチルコリンの活性化が関与していることが示唆された。イミダフェナシン及びバソプレシン V2 受容体作動薬のデスマプレシンは、用量依存的に尿産生を抑制した。イミダフェナシンとデスマプレシンのそれぞれの最小薬効量（有意に尿産生を抑制する最小用量）同士の併用は、それぞれの単独投与時よりも、尿産生をより抑制した。バソプレシン V2 受容体拮抗薬のモザバプタン（3 mg/kg）はそれぞれ最小薬効量のイミダフェナシン及びデスマプレシンの抗利尿作用を完全に抑制した。最大抗利尿反応を示す用量のデスマプレシン（0.1 µg/kg）では、モザバプタン存在下においても抗利尿作用がみられたが、最大抗利尿反応を示す用量のイミダフェナシン（300 µg/kg）では、モザバプタン存在下におけるその抗利尿作用は抑制されたままであった。モザバプタン 3 mg/kg とデスマプレシン 0.1 µg/kg の併用群にイミダフェナシン 300 µg/kg を加えると、抗利尿作用は更に増強した。

【考察】経口水負荷ラットにおけるイミダフェナシンの抗利尿作用にはバソプレシン系シグナルが関与しており、バソプレシン系シグナルの活性を増強することによって抗利尿作用を発揮することが示唆された。

水生から陸生にともなう重力による循環ホルモン調節機構の進化

竹井祥郎¹⁾ 鈴木一平¹⁾ 仲 忠臣¹⁾ Ailsa Hall²⁾ 佐藤克文¹⁾

¹⁾東京大学大気海洋研究所 ²⁾Sea Mammal Research Unit, University of St Andrews, UK

ヒトを含む陸上動物は、重力の影響により血液が足下に押し下げられている。そのため、心臓は重力に逆らって血液を循環させなければならず、血圧を上げ心臓の働きを促進するバソプレシンやアンジオテンシン II (Ang II) が重要な働きをもつ。いっぽう、水生動物は水のもつ大きな密度（比重）による浮力のおかげで、重力の影響からほぼ免れている。そのため、一般に血圧は低く、降圧ホルモンであるナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) やアドレノメデュリンが重要な働きをしている。ヒトが水に浸かった場合には (Head-out water immersion)、足下に押し下げられていた血液が体の中央に集まり心房が膨張するため ANP の分泌が増え、腎臓の輸入細動脈における環流圧が増加するためレニンの分泌が抑制され、血漿 Ang II が減少する。ANP は強力なバソプレシンやアルドステロンの分泌抑制作用をもち、Ang II は逆にこれらホルモンの分泌促進作用をもつ。したがって、ヒトは水に浸かると血漿バソプレシンとアルドステロン量が減少する。

私たちは、脊椎動物が水生から陸生に生息域を拡げてきた過程における、循環調節・体液調節ホルモンの作用の進化に興味を持って研究を続けている。哺乳類の内でも再び水生に戻った種も存在するため、完全に水生であるイルカを陸に上げ (Stranding)、水中で採血した時の血漿 ANP と Ang II 濃度と比較した。しかし、ヒトとは異なり陸に上げててもこれらホルモン濃度に全く差が見られなかった。そこで、今回半水生であるアザラシを用いて、陸上にいる時と深さ 1.6 メートルのプールに潜水した時に採血して、血漿 ANP, Ang II およびバソプレシン濃度を比較した。この実験のために、潜った時に自動採血するためのデータロガーを開発した。まず拘束して採血した場合と、ロガーで自動採血をした場合で血漿 ACTH を比較すると、ロガーを用いた場合に低かった。したがって、採血によるストレスがロガーを用いた場合に小さいことがわかる。また、バソプレシンと ANP の反応は、陸上動物であるヒトと水生動物であるイルカとの中間であることがわかった。これらの実験結果を基に、水生と陸生の生息域の違いと循環調節ホルモンの分泌調節との関連について、進化の観点から考察する。

腎髄質の高度石灰化による 2 次性尿崩症が併存する Bartter 症候群に合併した高 Na 血症の治療にデスモプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠が有効であった症例

久保みか 上村太朗 福満研人 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志 岡 英明
原田篤実

松山赤十字病院 腎臓内科

症例は 52 歳女性、20 歳台に Bartter 症候群と診断、以降特に夏場を中心に脱水、低 K 血症の増悪を繰り返し補液による治療を受けていた。また適宜補液を行うため CV port を挿入していた。2016 年 9 月 4 日発熱・倦怠感で紹介医に緊急搬送。高度炎症反応 (WBC 26960/ μ L, CRP 15.3g/dL) と低 K 血症 (1.6mEq/L)、CK 上昇 (CK865U/L) を認め紹介医に入院。CV port 感染が疑われ CV port 抜去と CV カテーテル再挿入、抗生剤投与を開始。倦怠感強く経口摂取が困難で低 K 血症と横紋筋融解症に対し細胞外液と K 製剤の補液で加療。2016 年 9 月 7 日 K1.6 \rightarrow 2.8mEq/L に改善傾向であったが高 Na 血症、横紋筋融解症、急性腎障害 (Na142 \rightarrow 175 mEq/L、CK865 \rightarrow 4360U/L、BUN27.8 \rightarrow 57.1mg/dL、Cr1.3 \rightarrow 3.1mg/dL) を認めた。2016 年 9 月 8 日意識障害も出現し当科へ加療目的に転院した。入院時身長 148cm と低身長、体重 27.6kg と羸瘦も認めた。意識状態は JCS III-200 と高度障害あり、血圧 74/50mmHg と低血圧を呈した。入院時と白血球上昇 (WBC25230/ μ l) は認めたが、CRP1.0mg/dl と基準値、高 Na 血症 (Na176meq/l) 腎機能障害 (Cr2.97mg/dl、BUN55.1mg/dl)、低 K 血症 (K2.1meq/l)、横紋筋融解症 (CK7344U/l) を認めた。また初診時に全身検索で腎髄質に高度石灰化病変を認め、Bartter 症候群に合併する高 Ca 尿症に由来する所見と推測した。頭部 MRI では橋中心性髄鞘融解症を疑う所見は無く、意識障害は高張性脱水によるものと判断された。入院時病態は Bartter 症候群による多尿、感染症による経口摂取低下から高張性脱水+低 K 血症を合併し、意識障害、急性腎障害、横紋筋融解症を来したものと推測した。しかし高張性脱水による ADH 上昇 (4.8pg/ml) があるにもかかわらず、尿浸透圧 (340mOsmol/kg) < 血清浸透圧 (389mOsmol/kg) と自由水再吸収障害が認められ、2 次性尿崩症の合併も疑われた。入院当初は低張液の大量補液と K 補充で水電解質補正を行い、入院 7 病日には Na、K 値、腎機能はほぼ正常化、体液の量的・質的補正は順調であった。しかし 1 日 4L 程度の多尿が改善せず大量の低張液補液継続が必要であった。多尿の原因に 2 次性尿崩症の関与も疑われたことから第 23 病日より DDAVP を開始、漸増して尿量は 1 日 3L 未満まで安定した。補液漸減しても食事・経口水分摂取のみで体重減少もなく電解質も正常に維持できた。高張性脱水による急性腎不全、高 Na 血症、意識障害や多尿を伴う Bartter 症候群に対し、画像所見、尿生化学検査などから病態把握を速やかに行い、2 次性尿崩症の合併には DDAVP 併用を行い治療出来た症例を経験したので報告する。

繰り返す腓返りから診断された先天性腎性尿崩症の成人例

上村太朗 福満研人 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志 岡 英明 原田篤実
松山赤十字病院 腎臓内科

症例は 48 歳男性、屋外作業員。乳幼児期に高熱・痙攣による入院歴あるも詳細不明。血縁者（両親・姉）に多尿症状なし。患者に定期通院歴、定期服薬はないものの、夏場に脱水による救急搬送歴は数回あり痙攣を起こした事もある。以前より口渇、多飲、多尿は自覚していた。平成 X 年 5 月末に両側の腓返りが頻発して当院を受診。口渇、多飲、多尿、幼少期の痙攣などの病歴から、また繰り返す腓返りも尿崩症による脱水が原因と疑われた。初診時の尿比重 1.002、尿浸透圧 67 mOsm/kg と低張尿であったが、血清浸透圧 291 mOsm/kg と正常で、BUN3.3mg/dl、Cr0.58mg/dl、Na146meq/l、UA5.3mg/dl、HbA1c4.7% など腎機能障害や電解質異常、高血糖はなかった。血清 ADH5.7 p g/m l と下垂体の ADH 分泌能は保たれ腎性尿崩症が疑われたが、高浸透圧血症を認めず心因性多飲との鑑別目的に水制限試験を施行した。体重 5%減少、血清 Na 値 149meq/l、AVP 負荷にても尿浸透圧の有意な上昇が認められず腎性尿崩症と診断した。腎性尿崩症の原因となるリチウムなどの薬剤、高カルシウム血症、低カリウム血症などの電解質異常はなく、先天性腎性尿崩症の診断目的に鳥取大学医学部附属病院小児学講座に遺伝子診断を依頼した結果、AVP2 型受容体遺伝子異常（G12E、L44F）による X 連鎖性先天性腎性尿崩症と診断された。これまで尿崩症と診断されず、脱水時には救急病院などで適宜点滴を施行されていた。尿崩症で大量低張尿による脱水に対して、細胞外液を補充した場合に、著明な高 Na 血症を来す危険性があり、通常の脱水に対する補液とは異なる対応が必要である。また多尿に対して清涼飲料水などによる経口補充がなされた場合には、カロリー過多となり糖尿病の発症リスクを高める危険性もあるなど、適切な生活指導も必要である。また中枢性尿崩症の鑑別目的に施行した頭部 MRI 検査では下垂体に病変を認めなかったが、白質域の T2 延長域が目立ち脱髄性疾患も疑われた。病歴からこれまでに高度脱水や高 Na 血症を来していた可能性も示唆される事から、浸透圧性脱髄症候群の所見とも考えられる。今後は本症例は先天性疾患による上記のようなトラブルを起こさないように当院で定期的な通院を行い、日常生活指導から不測の体調変化時の対応など適切な患者指導を行っている。

水分・塩分欲求制御の脳内機構と adipsic hypernatremia

檜山武史

基礎生物学研究所

血液や脳脊髄液のナトリウム(Na)濃度は、脳室周囲器官の一つ Subfornical organ(脳弓下器官)において常時監視されている。その Na センサーは Na チャネルの Nax である¹⁾。このチャネルは、細胞外液の Na⁺濃度が 145 mM 近傍を超えると開口する。脳弓下器官では、近傍で恒常的に産生されているエンドセリンによって閾値が微調節され、平常時の体液 Na 濃度の変動範囲 (135~145 mM) を感知している²⁾。

長時間飲水をできずに脱水状態に陥った動物では、体液の Na⁺濃度が平常時より上昇する。これを Nax が感知すると、脳弓下器官の抑制性ニューロンが活性化し、塩分欲求を担うニューロンの活動を抑制する¹⁾。脱水状態の動物では水分欲求(口渴感)も高まる。水分欲求を担うニューロンは脳弓下器官に加えて終板脈管器官に存在する。その活性化にも Nax が関与していることが明らかになった⁴⁾。その詳細は未解明だが、Nax の活性化により細胞外に放出されたエポキシエイコサトリエン酸(EET)がニューロンの TRPV4 チャネルを活性化することが要因らしい⁴⁾。

また、これまでに、Nax に対する自己抗体の産生を原因とする adipsic hypernatremia(無飲性高 Na 血症)の症例を報告していたが¹⁾、その後、さらに同様の症状を示す患者を複数検討した結果、その一部に脳弓下器官を認識する自己抗体の産生が共通してみられることを見出した³⁾。脳弓下器官は口渴感や塩分欲求制御を担う脳内中枢であり、その中にはバソプレッシン産生部位である室傍核や視索上核に投射する神経細胞も存在する。自己免疫性の炎症により脳弓下器官が損傷を受けた結果、こうした神経機能の異常を来たし高 Na 血症になったと考えている。

1. Hiyama TY, Noda M, Neurosci Res, in press.
2. Hiyama TY, et al., Cell Metab 17, 507-519, 2013.
3. Hiyama TY, et al., Brain Pathol, in press.
4. Sakuta H, et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 311, R299-R306, 2016.

副腎不全に伴う視床下部室傍核 CRF ニューロンにおけるバゾプレシン発現について

山形 聡¹⁾ Ashraf Hossain Talukder¹⁾ 内田克哉¹⁾ 佐藤達也¹⁾ 夏目里恵²⁾ 阿部 学²⁾
崎村建司²⁾ 井樋慶一¹⁾

¹⁾東北大学大学院情報科学科情報生物学 ²⁾新潟大学脳研究所細胞神経生物学

【目的】視床下部室傍核 (PVH) において、バゾプレシン (AVP) は大細胞のみならず小細胞性コルチコトリピン放出因子 (CRF) ニューロンでも産生される。小細胞性 AVP の転写は生理的な糖質コルチコイド濃度によって抑制されているが、副腎不全では糖質コルチコイドによる負のフィードバックがはずれ CRF と共に AVP の合成が亢進する。我々は CRF 遺伝子座に Venus (強化型黄色蛍光タンパク質) 遺伝子が挿入されたノックインマウス (CRF-Venus マウス) (Itoi et al., *Endocrinology*, 2014), および CRF-Venus マウスのゲノムから Neo カセットが除去された改良型 CRF-Venus Δ Neo マウスを作成した。CRF-Venus Δ Neo マウスでは、ほぼ全ての PVH CRF ニューロンに、Venus の発現が認められた (Kono et al., *Brain Struct Funct*, 2016)。そこで今回 CRF-Venus Δ Neo マウスを用い、糖質コルチコイド欠乏が Venus ニューロン内の AVP 発現に及ぼす影響、ならびに糖質コルチコイド補充の効果を検討した。【方法】CRF-Venus Δ Neo マウスに両側副腎摘除術 (ADX) または偽手術を施し、術後飲水 (0.45%NaCl+2.5%ブドウ糖溶液) 中にコルチコステロン (Cort, 25 g/mL) を添加した。術後 6 日目に飲水中 Cort を除去した動物を Cort 欠乏群とした。一部の ADX マウスでは実験終了まで飲水中 Cort 投与を続けた (ADX+Cort 補充群)。術後 12 日目に全てのマウスの側脳室内にコルヒチンを投与し、翌日脳を灌流固定した。脳切片を作成し、抗 GFP 抗体および抗 copeptin 抗体による免疫蛍光法で染色した後 PVH における Venus および AVP 陽性ニューロン数を計測した。【結果】Cort 欠乏群の PVH において、Venus 陽性ニューロン ($p<0.05$), copeptin 陽性ニューロン ($p<0.01$), および Venus/copeptin 共存ニューロン数 ($p<0.01$) が偽手術群と比較しそれぞれ有意に増加した。Venus/copeptin 共存率は、偽手術群 (2%) と比較し Cort 欠乏群 (32%) で有意に増加した ($p<0.01$)。また、ADX+Cort 補充群では、これらの上昇が有意に抑制された ($p<0.01$)。【考察】CRF-Venus Δ Neo マウスの PVH において、CRF ニューロンにおける AVP の発現は Cort による負のフィードバックを受けていることが明らかにされた。

Arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein synthesis in the hypothalamus after peripheral administration of furosemide in the transgenic rat

上野啓通^{1),2)} 園田里美¹⁾ 元嶋尉士¹⁾ 齋藤玲子¹⁾ 吉村充弘¹⁾ 丸山 崇¹⁾ 橋本弘史¹⁾
芹野良太³⁾ 田村雅仁²⁾ 尾辻 豊²⁾ 上田陽一¹⁾

¹⁾産業医科大学医学部第1生理学 ²⁾産業医科大学医学部第2内科学

³⁾医療法人 寿芳会芳野病院 腎臓内科

フロセミドはヘンレのループの太い上行脚における $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体に作用し利尿効果をもたらす薬剤であり、体液コントロール目的に日常臨床で広く用いられている。一方、トルバプタンは腎髄質集合管のバゾプレッシン(AVP)- V_2 受容体に作用し、水の再吸収を阻害する新規利尿薬である。現在、両者の併用療法による治療効果が期待されているものの、フロセミドを末梢投与した際の中枢における AVP の動態に関しては詳細が明らかになっていない。

そこで、我々は AVP 遺伝子に改変緑色蛍光タンパク(eGFP) 遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いて作出した AVP-eGFP トランスジェニックラットを用いてフロセミド投与に対する視床下部 AVP の動態を可視化・定量評価した。覚醒下でフロセミド(20mg/kg)および生理食塩水を腹腔内投与し、投与 0、1.5、3、6 時間後に灌流固定を行った。なお、灌流固定 6 時間前からすべての群で絶飲水とした。灌流固定後に脳および下垂体を取り出して 4%パラホルムアルデヒドで後固定し、マイクロトームにて $40\ \mu\text{m}$ の薄切切片を作成した。下垂体および薄切切片における PVN、SON の eGFP 蛍光輝度をイメージアナライザーで測定した。また、神経活動の指標とされる Fos タンパクを蛍光免疫組織化学的染色法 (Fos-ir)にて赤色蛍光で標識し、視床下部における eGFP 陽性ニューロンに占める Fos-ir 陽性ニューロンの割合を計測し、AVP ニューロンの活動性を評価した。また、飲水制限や薬剤投与を行わないコントロール群を作成し、上記の通り実験を行い、薬剤投与群と比較・検討した。

その結果、フロセミド投与 3 および 6 時間後に PVN 大細胞領域(mPVN)、SON における eGFP 蛍光輝度が有意に増加した。また、mPVN においてフロセミド投与 1.5 および 3 時間後、SON において 1.5、3 および 6 時間後で AVP ニューロンの活動性 (eGFP 陽性細胞に占める Fos-ir 陽性細胞の割合) が増加していた。

以上より、AVP-eGFP トランスジェニックラットを用いることで、フロセミド の末梢投与が視床下部における AVP 合成を促進していることが明らかとなった。

4-PBA は家族性中枢性尿崩症の小胞体ストレスを軽減する—モデルマウスを用いた検討—

椽谷昌佳 萩原大輔 宮田 崇 森下啓明 光本一樹 須賀英隆 有馬 寛

名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

【背景】家族性中枢性尿崩症（FNDI）は、生後数ヶ月から数年で緩徐に進行する多尿を呈する常染色体優性遺伝性疾患で、原因となる遺伝子変異の大部分はバソプレシン（AVP）の担体タンパクであるニューロフィジン II 領域に認められる。AVP ニューロンの小胞体内に変異タンパクが蓄積することで生じる小胞体ストレスが病態の進行に関与しており、我々が作出した FNDI モデルマウスでは、AVP ニューロンの小胞体内に蓄積する変異タンパクは細胞内封入体として観察され、本モデルマウスは小胞体ストレスを可視化できるという特徴を有している。一方、ケミカルシャペロン 4-Phenylbutyric acid (4-PBA) は小胞体ストレス改善薬として知られている。小胞体ストレスの改善は、神経変性疾患、悪性腫瘍、糖尿病、動脈硬化といった小胞体ストレスの関与が指摘されている様々な疾患における治療戦略の一つとして注目されている。

【目的】FNDI における 4-PBA の効果を検討する。

【方法】2ヶ月齢の FNDI マウスに 4-PBA を飲水にて 1ヶ月間投与し、尿量、尿中 AVP および視索上核の AVP ニューロンにおける細胞内封入体数を評価した。また、3ヶ月齢の FNDI マウスに AVP 産生刺激として 2%食塩水飲水を 1週間行い、4-PBA の効果を検討した。

【結果】FNDI マウスは 4-PBA 投与により尿中 AVP の増加、尿量の減少および視索上核の AVP ニューロンにおける細胞内封入体数の減少を認めた。2%食塩水負荷による検討では、4-PBA 同時投与により尿中 AVP のさらなる増加を認め、多尿の進行および AVP ニューロン数の減少をそれぞれ抑制した。

【考察】4-PBA は変異タンパクの処理を促進することで小胞体ストレスを改善し、FNDI マウスの病態の進行を抑制した可能性が示唆された。

CRISPR/CAS9 システムによる V1b バゾプレッシン受容体の分子修飾と機能解析

輿水崇鏡

自治医科大学医学部分子薬理学部門

【背景・目的】 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、細胞内への情報伝達に際し、三量体 G タンパク質を介する経路と、G タンパク質には依存しない β アレスチンに依存した経路の 2 通りを使用する。多くの生体内生理活性物質は、これら 2 つの経路を両方活性化する。一方、GPCR が治療薬の受け皿として働く場合、どちらかの経路をより効果的に遮断あるいは活性化するバイアスドリガンドの存在が知られる。しかし、病態や薬物治療において G タンパク質非依存性、 β アレスチン依存性経路が果たす役割については未解明な部分が多い。近年、ゲノム編集技術の発達により、既知の遺伝子を改変し、個体レベルで機能を評価する過程は飛躍的に効率化された。我々は、V1b バゾプレッシン受容体遺伝子に変異を導入し、 β アレスチンに依存した情報伝達が著名に減弱したマウスを得ることに成功したので報告する。

【方法】 受容体側で β アレスチンとの相互作用を担う細胞内カルボキシル基末部分を同定する。そのために、V1b 受容体をルシフェラーゼ融合タンパク質として、 β アレスチンを GFP 融合タンパク質として細胞に発現させ、発光共鳴エネルギー転移を指標として相互作用に必要な受容体アミノ酸配列を同定する。その上で同定したアミノ酸配列を欠失する V1b 遺伝子変異を、CRISPR/CAS9 システムによるゲノム編集技術にて導入した。guideRNA の設計には MIT の Zhang らの方法を用いた。次にインフルインザウイルス hemagglutinin (HA) 抗原と V1b 受容体カルボキシル基末部分の塩基配列を含む一本鎖 DNA を作成した。マウス前核期受精卵に、guideRNA とヒト化 CAS9 を発現するベクター、一本鎖 DNA を導入し受容雌マウスに移植した。得られた産仔のゲノムを抽出しゲノムの改変の有無を検索した。

【結果・考察】 HA 抗原と終止コドン配列をもつ一本鎖 DNA の存在下で、ゲノムの切断と修復を行い、V1b 受容体遺伝子を特異的に編集することに成功した。野生型と改変された V1b 遺伝子を混合して PCR により増幅した際には、ヘテロ二重鎖を形成するため電気泳動により確認可能であった。本研究より、受容体の特定部分に対する分子修飾は効果的であり、今後さらに他の受容体ファミリーに対しても応用が可能であると考えられた。

封入体筋炎に併発した低 Na 血症の 1 例

福満研人 上村太朗 岩田 伶 近藤美佳 平島佑太郎 相原成志 岡 英明 原田篤実
松山赤十字病院 腎臓内科

症例は 76 歳男性、既往歴に高血圧、高尿酸血症、前立腺肥大症ありビソソプロロールフマル酸塩錠、ベンズブロマロン錠、タムスロシン塩酸塩錠、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合錠を服用。平成 X-3 年に全身の筋力低下から封入体筋炎と診断され当院神経内科に通院、プレドニゾロン錠、アルファカルシドールカプセル、リセドロン酸ナトリウム錠を服用していた。ステロイド治療を行うも筋力維持が困難で、筋力低下の急性増悪時に免疫グロブリン大量療法を行い筋力低下の進行抑制を試みられたが徐々に筋力は低下し、独歩困難、両側握力<10kg となっていた。元々血清 Na 値は 130~135mEq/l と軽度の低 Na 血症を認めていたが、平成 X 年 9 月感冒罹患を契機に血清 Na 値 124mEq/l まで低下して倦怠感、食欲低下が増悪して当科を紹介され受診した。初診時 WBC9330/ μ l (Seg82%、Eo1%、Ly10%)、Hb14.8g \cdot d l、PLT23.8 万/ μ l、Na124meq/l、K4.4meq/l、Cl92 meq/l、BUN14mg/dl、Cr0.47mg/dl、UA5.0mg/dl、ALB3.8g/dl、PG127mg/dl と低 Na 血症以外の異常所見は認めなかった。身体所見上は明らかな体液過剰や脱水を示唆する短期的な体重変化や浮腫、血圧変化は認めなかったが、1 週間程度の摂食不良があり軽度ではあっても有効循環血液量の低下は否定できなかった。また多飲を疑うエピソードもなし。バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断の手引きの主症候を満たし、検査所見でも血清 Na 濃度: 124 mEq/L、血漿バゾプレシン値:1.5pg/ml と測定感度以上、低浸透圧血症、高張尿、尿中 Na 濃度: 30mEq/L、腎機能正常、副腎皮質機能低下は否定的であったことから SIADH と診断した。原因として中枢神経疾患、肺疾患、悪性疾患、薬剤の検索を行ったが原因と推測されるものは認めなかった。入院当初は軽度の水分制限 1200m/日と高調生理食塩水の点滴で血清 Na 値 135 meq/l を目標に治療、血清 Na 値の上昇を確認して高調生理食塩水の補液と水分制限は介助したが、血清 Na 値は 135 meq/l 前後で安定して自宅退院した。原因は明確には出来なかったが、以前から進行性筋力低下に対する肉体的、精神的ストレスを強く訴えられており、ウイルス感染のストレスを契機に SIADH として顕在化した可能性を考えた。高齢であることや元々軽度低 Na 血症の存在があったことから鉱質コルチコイド低反応性低 Na 血症の可能性も疑われたが、結果的には水制限により血清 Na 濃度を含めた体液管理が安定したことなどから SIADH が主病態であったと考えられた。ストレスや不安などによる ADH 過剰分泌に関して文献的考察を加えて報告する。

SIADH が否定できない，糖尿病治療見直しで若干改善の見られた，高齢・代謝性アルカローシス・多尿・低 Na・低 K・低 Cl 血症の一例

百木忠久¹⁾ 佐藤貴子²⁾ 寺内康夫³⁾

¹⁾横浜逓信病院第 1 内科 ²⁾横浜逓信病院第 2 内科

³⁾横浜市立大学大学院 分子内分泌・糖尿病内科

84 歳女性。1986 年頃糖尿病指摘。04 年頃からボグリボース服用。慢性 C 型肝炎にウルソン処方あるが開始時期不明。07 年から T 内科通院。HbA1c(NGSP)6.8~7.5%。オルメサルタン 20mg/日処方あるが電解質未測。16 年 1 月 31 日，気分不快で昭和大学横浜市北部病院受診。血清 Na:110(mEq/L)，K:4.1，Cl:79。精査希望せず帰宅。2 月 2 日バス乗車中に意識消失し菊名記念病院搬送。Na:106，K:3.2，Cl:76，POsm:225(mOsm)，UOsm:249 であったが低調尿にて，Na・K 補充とデスモプレシン投与。K:16mEq/日補充とデスモプレシン 10 μ g/日で，2 月 29 日，Na:127，K:3.0，POsm:260，UOsm:301 で退院。3 月 14 日，Na:101，K:3.6，POsm:215，UOsm:463。3 月 15 日横浜逓信病院紹介受診。Na:102，K:3.7，Cl:70，POsm:217，UOsm:430，AVP:5.8(pg/ml)。デスモプレシン 2.5 μ g/日に減。3 月 18 日，Na:105，K:3.0，Cl:70，POsm:220，UOsm:287 で，デスモプレシン中止。3 月 22 日入院。3 月 23 日，Na:122，K:2.9，Cl:83，POsm:252，UOsm:363，AVP:1.3。AVP 結果未着時，調整不十分な糖尿病による浸透圧利尿・ARB による Na 排泄の増多を低 Na 血症成因と想定。インスリン治療開始・ARB 中止後も，低 Na:120~130・低 K:3.0~4.0，低 Cl:83~95。自由飲水下で尿 2000ml/日前後。低 K と pH:7.468~7.507 より尿細管機能異常想定。フロセミド 20mg 静注で FE(Na)%:1.3→16.6，FE(K)%:14.4→47.1。トリクロルメチアジド 8mg 経口負荷で FE(Na)%:1.4→5.2，FE(K)%:13.4→17.3。Bartter・Gitelman 症候群は否定的。インスリンデグルデク:日曜と水曜朝:10 単位・ボグリボース(0.2mg)3T3x，K:16.2mEq/日補充で退院。Na:124~133，K:3.8~4.5，Cl:88~96。POsm:261~276 に対し AVP:0.6~1.0 で SIADH も否定しきれない。pH:7.455~7.458 のアルカローシスも継続。

術後一過性の低ナトリウム血症を来した 2 症例

金本巨哲¹⁾ 田添聡司¹⁾ 西村璃乃¹⁾ 山上啓子¹⁾ 中西勇太²⁾ 石橋謙一²⁾ 岩井謙育²⁾

大阪市立総合医療センター¹⁾ 内分泌内科²⁾ 脳神経外科

症例 1 は 42 歳男性。一過性のめまいで前医受診した際の MRI で 40 mm 大の下垂体腫瘍を認めため紹介受診した。内分泌学的検査でゴナドトロピン産生腫瘍と診断，経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術を施行した。術後一過性の尿崩症を認めため一時的にピトレスシン持続静注を行い術後 6 日目に中止したが，同時期より低 Na 血症が出現した。術後 9 日目の Na 130 mEq/L，血清浸透圧 259 mOsm/L，尿浸透圧 513 mOsm/L，尿中 Na 86 mEq/L，AVP 2.2 pg/mL であった。水分制限により術後 16 日目には Na 142 mEq/L，血清浸透圧 283 mOsm/L，尿浸透圧 189 mOsm/L と改善した。AVP は 2.1 pg/mL であった。その後も低ナトリウム血症や尿崩症を来すことなく経過している。症例 2 は 35 歳男性。頭痛，視力低下で前医受診した際の MRI で鞍上部に 18 mm 大の嚢胞性腫瘍を認めため紹介受診した。開頭腫瘍摘出術を施行，病理組織学的に頭蓋咽頭腫と診断された。術後経過良好であったが，術後 8 日目より Na が低下傾向となり術後 12 日目の Na 126 mEq/L，血清浸透圧 254 mOsm/L，尿浸透圧 561 mOsm/L，尿中 Na 70 mEq/L，AVP 2.5 pg/mL であった。元々飲水量が少なくそのまま経過観察としたところ術後 14 日目には Na 139 mEq/L，血清浸透圧 269 mOsm/L，尿浸透圧 382 mOsm/L と改善傾向にあり，以後も Na は 140 mEq/L 台，血清浸透圧 280 mOsm/L 台を推移した。これまで下垂体腫瘍，鞍上部腫瘍の手術を行った症例の中で術後に遅延性かつ一過性に低 Na 血症を来す例が報告されており，術後に慎重な経過観察が必要とされている。文献的考察を加えて報告する。

多飲による低ナトリウム血症の急速な補正にもかかわらず合併症なく是正された1例

家入蒼生夫 松田大輔 白木ゆり 飯野一郎

社会医療法人中山会宇都宮記念病院 内分泌代謝科

低張性低 Na 血症で急性もしくは重度の症状の伴うときは、高張食塩水の投与が考慮される。ここでは、多飲により生じた低 Na 血症（106mEq/L）に対して高張食塩水が投与されたが、我々の連携不足のために24時間の補正が急速に行われた1例である。しかし、幸いにも浸透圧性脱髄症候群（ODS）や横紋筋融解症などの重篤な合併症をきたさず回復したことを今後の診療の糧とすべく報告する。

症例は68歳女性。27年前、甲状腺機能亢進症にて甲状腺全摘術。その後、近医にて経過をみていたが詳細は不明。2年前低 Ca 血症で当院救急科受診。以来当科で、術後甲状腺・副甲状腺機能低下症、CKD、本態性振戦として加療を受けていた。X年7月、自転車走行中全身虚脱で転倒負傷、入院した。意識ほぼ清明、画像検査で神経学的な異常はなく Na/K/Cl 106/5.0/73mEq/L; Ca 7.9mg/dl（Alb 補正後）の異常を当科でフォローした。低 Na 血症が重症と判断され1.6%高張食塩水が24時間で総計3L投与された。この間に利尿もつき、自覚症状および臨床的にも異常なく軽快していたが、電解質のフォローが24時間後となってしまい、Na/K/Cl 134/3.9/106mEq/Lを示していた。ここですべての輸液を中止し、飲水制限のみで経過をみながら、第7病日目に Na/K/Cl 136/3.9/101 mEq/L, Ca 7.6mg/dl（Alb 補正後）を確認して退院した。入院直前の飲水量は熱中症予防目的に最大14L/日とのことであった。退院時減塩食（NaCl 5g/日）と飲水1.5L/日程度を指導し、外来フォローとした。経過は良好で、振戦も改善し、3か月後外来検査で Na/K/Cl 133/4.7/95mEq/L, Ca 8.3mg/dl, eGFR 27.6ml/min, TSH 2.6 mU/L, FT4 1.5 ng/dl を示した。

スピロラクトン(Aldactone A®) によると思われる低 Na 血症の 2 例

鴨井久司

小千谷総合病院内科

〔目的〕真性低 Na 血症の中でも治療前に循環血液量 (CV)の増加か、CV の減少によるものかの診断は容易ではない。私達は心エコーの Vena Cava を用いた方法 (CVP Index) で CV の増減の有無を診断できないか検討している。〔対象〕何れも血糖が control 不良のため、紹介され、入院した (例 1 女 75 歳、例 2 男 83 歳)。HbA1c 10.5, 12.5%。何れも Aldactone A と Ca²⁺拮抗剤(Ca AG)および Torasemide を朝 1 回使用。起床時血圧 100/60、120/58 mmHg、外来血圧 117/69、121/65 で慢性血管合併症は症例 2 の微量アルブミン尿のみであった。血清 Na 濃度 130、129 mEq/L、浸透圧 274、274 mOsm/kg と低く、尿 Na、57、(-)mEq/L、浸透圧は 530、353 mOsm/kg で、血清 K 4.9、3.7 mEq/L、尿酸 7.2、5.5 mg/dl、Cr と脂質は正常で、Free Water Cl(FWCl)は-1121、-231 ml/日であった。血糖低下剤は症例 1 が DPP-4 inhibitor+biguanide で症 2 はなかった。〔方法〕CVP Index 7.5、6.9 と低いので低調性低 Na 血症を考え、共通の spironolactone の服用を中止。症例 1 は Ca AG のみ、症例 2 は Ca AG + Angiotensin II receptor blocker で 6 か月間観察し、M H B P 120/80、100/70、C B P 137/80、109/84mmHg。CVP Index は 13.6、12.0 と正常化し、F W C I -15、-318 ml/日で増加と減少を示した。症例 1、2 は微量アルブミン尿のみで、症例 1 は糖尿病教育で、症例 2 は DPP-4 inhibitor で HbA1c 7.2、5.9%に減少した。〔結論〕本症は血圧を正常化するために spironolactone を併用した症例であったが、低 Na 血症をおこすことが知られている。Spironolactone によるものは低調性で CVP Index が有用であった。

バゾプレシン研究会会則

平成 20 年 1 月 12 日改訂
平成 17 年 12 月 9 日改訂
平成 16 年 12 月 7 日改訂
平成 15 年 7 月 1 日改訂
平成 28 年 7 月 1 日改訂

第 1 条 (名称)

本研究会は、「バゾプレシン研究会」と称する（以下「本研究会」という）。

第 2 条 (目的)

体液・循環調節に主要な役割を果たすバゾプレシンを中心に、水・電解質代謝全般にわたって基礎的・臨床的研究の発展に寄与することを目的とする。

第 3 条 (事業)

本研究会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。

1. 本研究会学術集会の開催（年 1 回）
2. 本研究会総会の開催（年 1 回）
3. その他本研究会の目的を達成するための必要な事業

第 4 条 (会員)

本研究会の会員資格者は、バゾプレシンを中心に水・電解質代謝全般に関する基礎及び臨床研究を行っている者及びその指導に当たる者とする。

第 5 条 (会費)

1. 本研究会の会員は所属、住所を登録し、年会費を納めるものとする。
2. 年会費の額は役員会において決定する。

第 6 条 (役員)

1. 本研究会には、次の役員を置く。
世話人：6 名程度、 監事：1 名
 - 1) 世話人のうちから、「代表世話人」を 1 名選出し、世話人会・役員会の運営を総括する。
 - 2) 世話人のうちから、任期 1 年間の「当番世話人」を 1 名選出し、学術集会長として学術集会の企画・開催・運営及びプログラム・抄録集の作成を担当する。
2. 役員は世話人会で推薦し、役員会にて決定し、総会で承認を得る。
3. 役員の任期は 2 年とし、再任は妨げない。但し満 65 歳になった場合、その年度末で退任となり、以降は再任されない。

第 7 条 (顧問)

1. 本研究会には顧問を置く。

2. 当該顧問は、世話人会歴任者とする。
3. 顧問は世話人会の諮問のあった事項について助言する。

第8条（役員職務）

1. 代表世話人は、学術集会の開催毎に世話人会を開催し、会計報告、役員改選、その他本研究会の運営に関わる事項について決議する。
2. 当番世話人は、学術集会の開催場所・日時・演題等の選出について、世話人会を開催し、ここに提案し、決議する。また、当番世話人は、プログラム・抄録集の監修を行う。
3. 監事は、本研究会の会計、資産、会務を監査する。

第9条（学術集会開催場所）

学術集会の開催場所は、原則として東京都内とする。また、開催時期は、原則として1月とする。

第10条（学術集会支給規定）

学術集会開催における、謝礼、交通費、宿泊費等の費用の支給については、役員会において決定し、施行細則に記載する。

第11条（会計）

1. 本研究会の会計年度は、学術集会の開催日に始まり、次回開催前日に終わる。
2. 本研究会の経費は本研究会会員の年会費、企業協賛金等を以ってこれに当てる。

第12条（事務局）

本研究会の事務局は、代表世話人の所属教室に設置する。

第13条（会則の変更）

本研究会会則の変更については、役員会の議を経た後、総会において承認を得ることとする。

この会則は、平成29年1月7日より施行する。

第14条（細則）

本研究会会則の細則は、役員会の議を経て、総会において承認を得ることとする。

施行細則

第1条（年会費）

本研究会会員の年会費は500円とする。また、学術集会参加費は2000円とする。会費収益金は、本会の運営費に充当する。

第2条（支給規定）

学術集会開催における各経費の支給基準を、次の各号のとおり規定する。

- 1) 交通費の支給対象者は、招待講演者、役員、顧問とする。その支給金額は、出発地から会場最寄り駅までの新幹線、航空機の旅費についてのみ実費とする。なお、グリーン料金・Jクラス/スーパーシート等の料金は支給しないものとする。また、東京都が出发地である場合は旅費は支給しないものとする。
- 2) 宿泊費の支給対象者は、招待講演者のみとする。

第3条（研究奨励賞）

学術集会において優れた発表に対し研究奨励賞を2件選考する。選考方法は、学術集会参加世話人全員の採点により、上位2名を選考する。同点者が出た場合は、過去の受賞歴の無いもの、卒業年次が若い者の優先順位により選考する。さらに、決定し得ない場合は、採点を行った世話人全員の参加の下に協議を行い決定する。なお、賞金は、1件10万円とする。

以上

役員名簿

平成28年度代表世話人

林 松彦（慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター）

世話人

内田信一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 腎臓内科
上田陽一	産業医科大学医学部 第1生理学
輿水崇鏡	自治医科大学医学部薬理学講座 分子薬理学部門
有馬 寛	名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
岩崎泰正	高知大学教臨床医学部門

顧問

黒川 清
猿田享男
斉藤寿一
山下 博
佐々木 成
根東義明
石川三衛
大磯ユタカ

協和発酵キリン株式会社

たった一度の、いのちと歩く。



人を、想う。
いのちを、想う。
いくつもの想いは、
やがて大きなつばさをもって、
風をとらえ飛び立つ。
かけがえないいのちに寄りそいながら、
協和発酵キリンは、
次なるステージへ飛躍します。

KYOWA KIRIN



プロトンポンプ・インヒビター エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

ネキシウム[®]カプセル 10mg 20mg

薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、効能・効果に関連する使用上の注意、
禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



販売元(資料請求先)

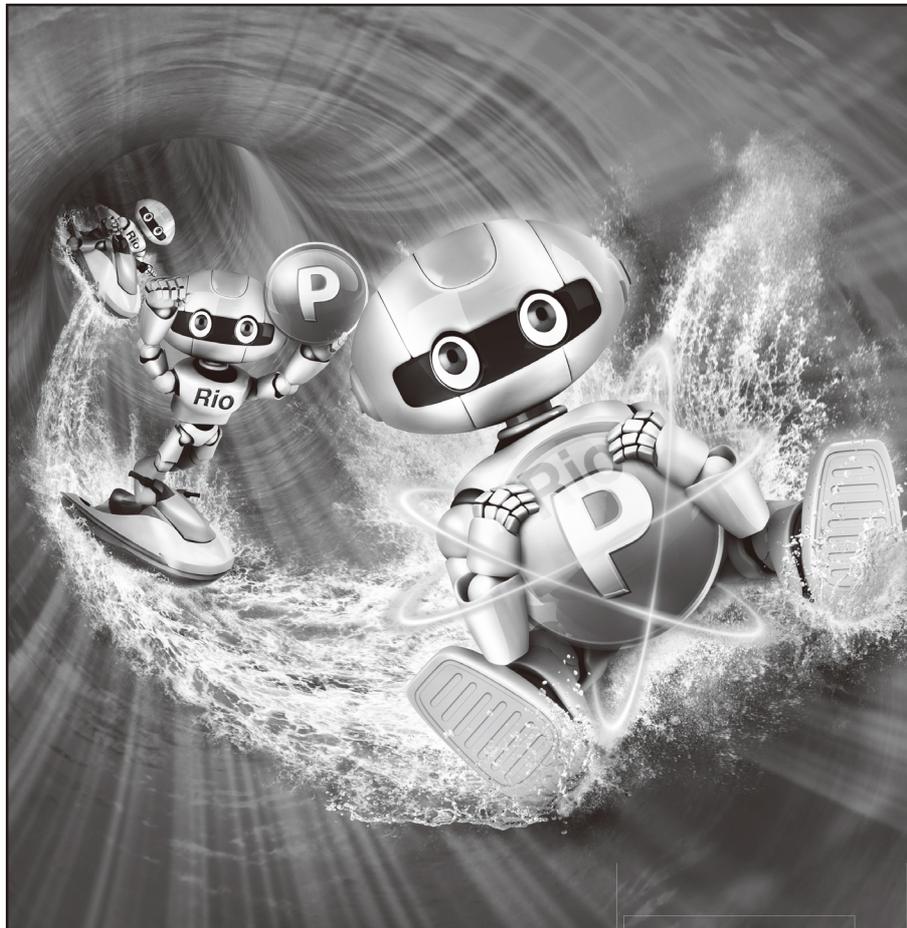
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

製造販売元(資料請求先)

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115
(国内専用フリーダイヤル/メダカコムインフォメーションセンター)

2015年1月作成



高リン血症治療剤 処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

リオナ[®]
錠250mg

Riona[®]

一般名：クエン酸第二鉄水和物

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

リオナ[®]製品情報サイト

<http://www.riona.jp/>

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

製造販売元
日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

資料請求先
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL 0120-316-834 FAX 0120-797-335

2016年10月作成



MIRCERA[®]
epoetin beta pegol



持続型赤血球造血刺激因子製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方箋により
使用すること

ミルセラ[®] 注シリンジ

25 μ g、50 μ g、75 μ g、100 μ g、150 μ g、200 μ g、250 μ g

MIRCERA[®] Injection Syringe

25 μ g、50 μ g、75 μ g、100 μ g、150 μ g、200 μ g、250 μ g

エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)注

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の
注意等については、製品添付文書をご参照
下さい。 <http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

(資料請求先) メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189706 FAX.0120-189705

Roche ロシュグループ

2016年6月作成

謝 辞

今回の開催にあたり、以下の方々および企業・団体より多大な御支援を賜りました。ここに御芳名を記し、厚く御礼申し上げます。

共催セミナー

ヤマサ醤油株式会社
大塚製薬株式会社

寄付

アステラス製薬株式会社
医療法人仁栄会島津病院（高知市）

広告

協和醗酵キリン株式会社
第一三共株式会社
鳥居薬品株式会社
中外製薬株式会社

第27回バゾプレシン研究会 プログラム・抄録集

発行：平成28年12月1日

発行者：第27回バゾプレシン研究会学術集会

当番世話人： 岩崎 泰正

事務局：高知大学保健管理センター内

〒780-8520 高知市曙町二丁目5-1

FAX：088-844-8089

e-mail：vasopressin-society@umin.org

URL：http://www.avp.gr.jp

共 催：バゾプレシン研究会
