

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 早崎 貴洋

論 文 題 目

Fructose increases the activity of sodium hydrogen exchanger in renal proximal tubules that is dependent on ketohexokinase

(フルクトースは腎臓の近位尿細管におけるナトリウム

水素交換輸送体の活性をケトヘキソキナーゼ依存的に増加させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

委員

菅波 孝祥 


名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

指導教授

丸山 彰一 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、腎臓の近位尿細管細胞において、ナトリウム水素交換輸送体 (NHE) の活性が、フルクトースのフルクトース 1 リン酸への主な代謝酵素である、ケトヘキソキナーゼ (KHK) によるフルクトース代謝依存的に上昇することを確かめた。野生型及び KHK ノックアウトマウスに対するフルクトースと塩化ナトリウム投与によって、KHK によるフルクトース代謝依存的に尿中ナトリウム排泄の低下および血圧の上昇、腎臓における $p\text{NHE3} / \text{NHE3}$ 比の減少を認めた。ブタ腎臓近位尿細管細胞 (LLC-PK1) に対する検討の結果、KHK によるフルクトース代謝依存的に細胞内アデノシン三リン酸 (ATP)、環状アデノシン一リン酸 (cAMP) 及び $p\text{NHE3} / \text{NHE3}$ 比の減少を NHE 活性の上昇と共に認めた。腎臓の近位尿細管細胞において、KHK によるフルクトース代謝は ATP を消費し、それに伴う細胞内 cAMP レベルの減少を介して NHE 活性を上昇し、結果として腎臓でのナトリウム再吸収の亢進および血圧の上昇をもたらすと考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. KHKには、アイソザイムとして、KHK-A、KHK-Cが存在する。KHK-Cは、肝臓、腸、腎臓に主に発現し、その高いフルクトース代謝能により急速にフルクトースをフルクトース 1 リン酸に代謝する過程でATPを消費する。一方、KHK-Aは、腎臓を含む様々な組織に広く発現するが、フルクトースを緩徐に代謝することが報告されている。今回、その両方のアイソザイムの機能を抑制し、腎臓におけるフルクトースが与える影響の検討を行った。
2. プロテインキナーゼA (PKA) 活性はcAMP濃度依存的であり、これまでに、PKAの経路を通じたセリン552でのNHE3のリン酸化が、NHE3活性を減少させる報告がされている。本研究において、LLC-PK1細胞においても、フルクトース刺激時にcAMPの減少、同部位のNHE3のリン酸化の減少、NHE活性の上昇を確認し、KHK発現の抑制による検討により、これらの変化がKHKによるフルクトース代謝依存的であることを新たに示した。
- 3, 4. LLC-PK1細胞における、フルクトース刺激有無に対するメタボローム解析の他の結果にて、KHK発現抑制下でのフルクトース刺激は、ジヒドロキシアセトンリン酸濃度 (DHAP)、TCA回路内の、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸などの上昇、 NAD^+ 、 NADH の上昇を認めた (data not shown)。フルクトースは主にKHKにより急速に代謝されATPを消費するが、代謝能力は低いもののヘキソキナーゼにても緩徐に代謝される。KHK siRNAによるKHK発現の抑制時におけるフルクトース刺激時の細胞内ATP、cAMPの上昇は、KHK以外のフルクトース代謝酵素による迂回により、解糖系・TCA回路によるATP産生が亢進した可能性も考慮しえた。

本研究は、フルクトースにより誘導されるメタボリック症候群の内、高血圧における治療法を確立するうえで、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	早崎 貴洋
試験担当者	主査 岡島 徹也 	副査: 菅波 孝祥 	
	副査: 葛谷 雅文 	指導教授 丸山 彰一 	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. KHKの身体部位よっての発現の違いについて 2. ATP、cAMPとpNHE3、NHE活性について 3. KHK siRNAによるKHK発現の抑制時、LLC-PK1細胞へのフルクトース刺激の際の、細胞内ATP、cAMPの上昇について 4. メタボローム解析での他の結果について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			