



## 「多発性嚢胞腎の最新情報」

●水を積極的に飲むと  
PKDの進行を抑制できる？

藤田保健衛生大学  
疾患モデル教育研究センター

今日のお話は、

水を積極的に飲むとPKDの進行を抑制できる？



動物実験で科学的に証明されている？




はい、PKDモデル動物であるPCKラットで  
科学的に証明されています。



## PKDモデル動物とは？

偶然見つけられたPKD自然発症動物と  
ヒトのPKDの原因となる遺伝子を人工的に  
操作した動物があります。

これらの2つのPKD疾患モデル動物は、  
患者の皆さんに役立つ情報を得るために  
医師や研究者に利用されています。



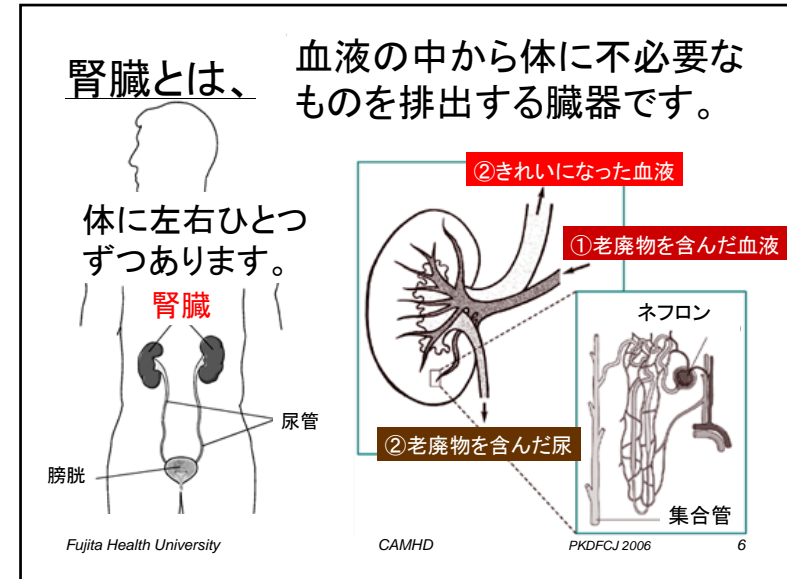
偶然見つけられたPKD自然発症  
動物の中には、

ヒトPKDの原因となる遺伝子と同じ遺伝子  
のために病気になる動物がいます。

動物種	疾患モデル	疾患	優性 劣性	多発性嚢胞 発生部位	遺伝子
ラット	PCK	ARPKD	劣性	腎臓・肝臓	<i>pkhd1</i>
マウス	pcy	若年性ネフロン病	劣性	腎臓	<i>NPHP3</i>
ラット	Han:SPRD-Cy	ADPKD	優性	腎臓	<i>Pkdr1</i>
マウス	cpk	ARPKD	劣性	腎臓	<i>Cys1</i>


今回ご紹介するPCKラットも、**ヒトPKD**の原因となる遺伝子と**同じ遺伝子**によって病気となります。

Fujita Health University      CAMHD      PKDFCJ 2006      5

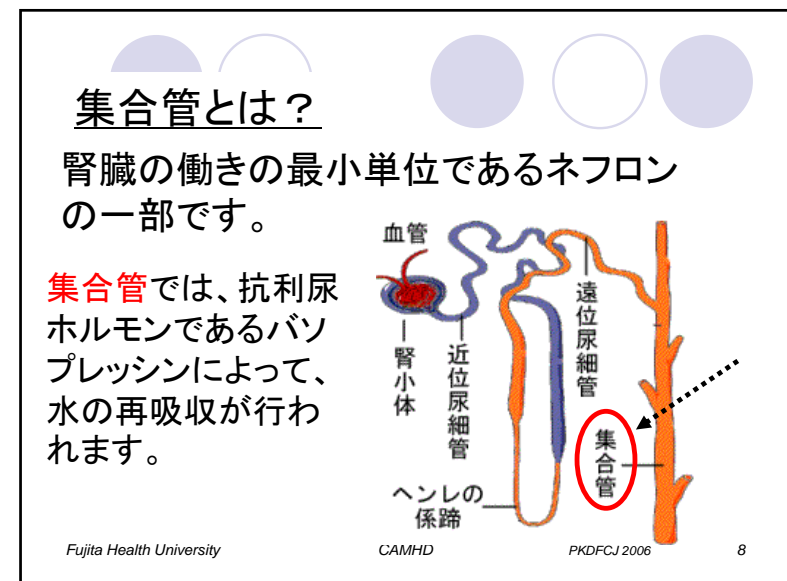


**PKD自然発症動物である**  
**PCKラットの腎臓の特徴は？**

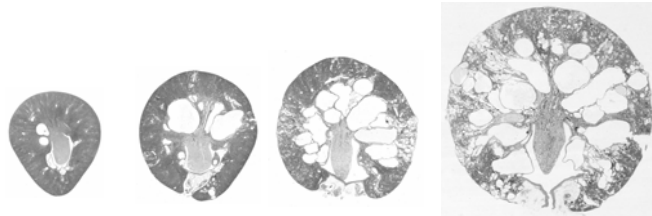
嚢胞が**集合管**から発生することです。



Fujita Health University      CAMHD      PKDFCJ 2006      7



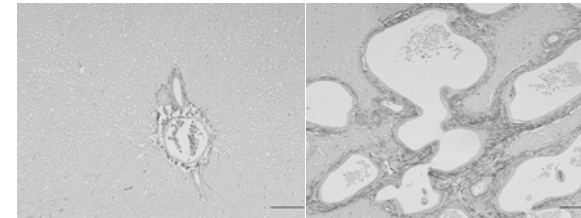
歳をとると集合管由来嚢胞が腎臓全体に波及し、病気が進みます。



ちなみに、PCKラットの肝臓にも多発性嚢胞が見られます。

正常な肝臓

PCKラットの肝臓



胆管という胆汁が通る管が増殖し嚢胞となります。

## 「多発性嚢胞腎の最新情報」

- 水を積極的に飲むとPKDの進行を抑制できる？

という話題に戻りましょう。

## 「多発性嚢胞腎の最新情報」

- 水を積極的に飲むことによって、体内でなにが起こる？
- 血液中のバソプレッシン(AVP)が減少する？
- PKDの病気の進行に関係するB-Raf/MEK/ERK活性が抑制される？
- PKDモデルであるPCKラットの病気の進行が抑制される？

## PKDモデルであるPCKラットを用いた 飲水効果の証明方法は、

- ラットは自分の意思でいつもより水をたくさん飲むことができないので、「水を積極的に飲ますために」、人間がわずかに甘味を感じる程度の5%グルコース溶液を飲ませます。このグループを通常の水を飲むグループと比較します。
- 2つのグループは、生後4から14週齢まで(人間では幼年期から青年期)それぞれの水を自由に飲むことができます。

## 証明方法は、

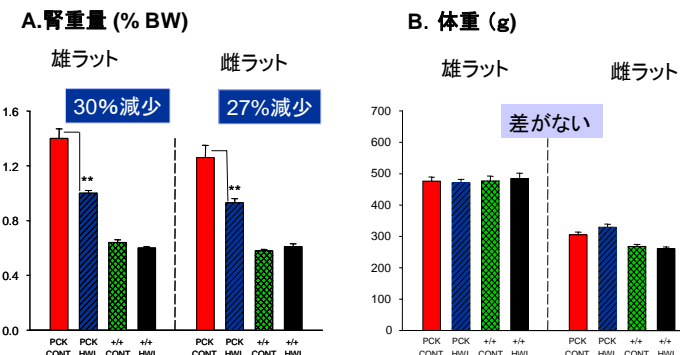
- 13.5週齢で24時間蓄尿の尿量、浸透圧と飲んだ水の量、食べた餌の量を測り、比較します。
- 14週齢で、それぞれのグループのラットの腎臓の重量を測定して比較します。
- 腎臓の片方から蛋白質溶液を作製し、もう一方から組織標本を作製し、比較します。

## PCKラットが水を積極的に飲んだとき(HWI) の影響 -24時間蓄尿-

遺伝子型	水の種類	匹数	飲水量 (mL)	尿量 (mL)	尿浸透圧 (mosmol/kg)	尿AVP (pg/mg creatinine)
雄ラット	PCK CONT	8	18 ± 1	18 ± 2	1088 ± 96	257 ± 22
	PCK HWI	10	68 ± 5**	58 ± 5**	232 ± 47**	114 ± 46**
	+/+ CONT	8	10 ± 5	9 ± 1	1498 ± 130	160 ± 19
	+/+ HWI	8	94 ± 26*	91 ± 10**	197 ± 73**	88 ± 38
雌ラット	PCK CONT	10	18 ± 3	16 ± 2	982 ± 74	435 ± 83
	PCK HWI	8	63 ± 9**	49 ± 8**	284 ± 52**	111 ± 59**
	+/+ CONT	7	13 ± 5	12 ± 1	1559 ± 211	335 ± 49
	+/+ HWI	10	107 ± 10**	80 ± 11**	131 ± 25**	31 ± 4**

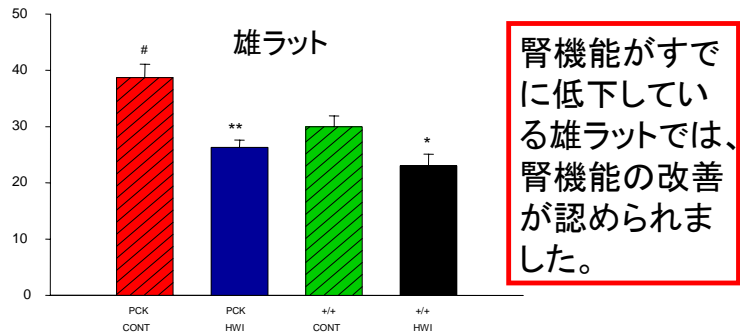
尿中のバソプレッシン(AVP)が減少しました。  
(血中のAVPも減少していると言えます。)

## PCKラットが水を積極的に飲んだとき (HWI)の腎重量(PKD進行の指標)



腎重量(PKD進行の指標)が、減少しました。

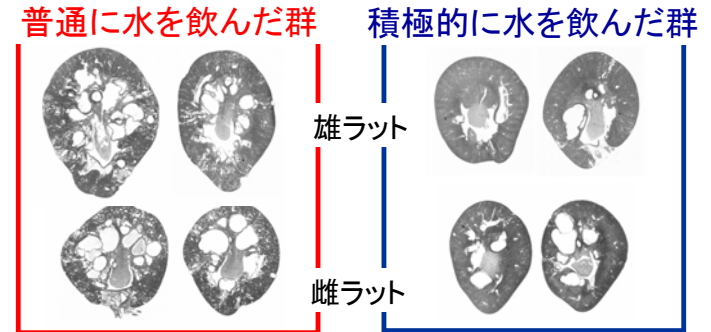
PCKラットが水を積極的に飲んだとき  
(HWI)のSUN値(mg/dL: 腎機能の指標)



腎機能がすでに低下している雄ラットでは、腎機能の改善が認められました。

➤ SUN in female PCK rats at 14 weeks of age was not elevated compared to +/+ rats.

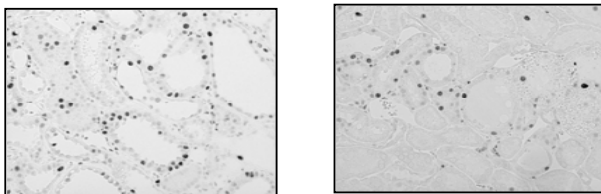
PCKラットが水を積極的に飲んだとき  
(HWI)の腎臓組織



腎臓の嚢胞の発生が抑制されました。

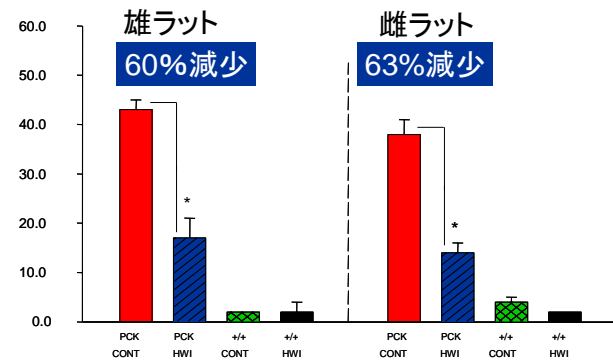
PCKラットが水を積極的に飲んだときの  
PCNA陽性細胞数(細胞増殖の指標)

普通に水を飲んだ群 積極的に水を飲んだ群



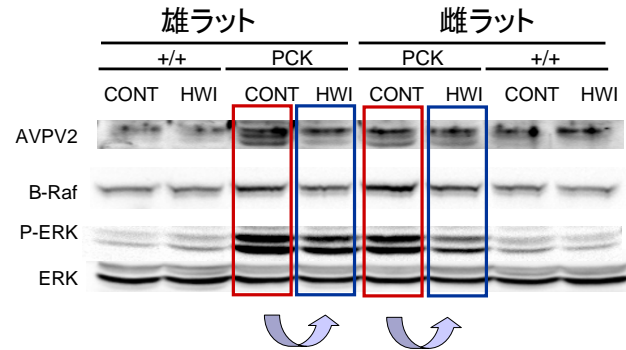
PCNA陽性細胞(PKDで増加する細胞増殖の指標)の減少が見られました。

PCKラットが水を積極的に飲んだときの  
PCNA陽性細胞数(細胞増殖の指標)



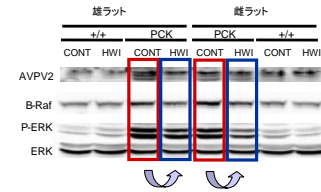
➤ Analysis is performed on tissue sections collected from all regions of the kidney

### PCKラットが水を積極的に飲んだときの B-Raf/MEK/ERK活性 (PKDで増加)



Fujita Health University CAMHD PKDFCJ 2006 21

### PCKラットが水を積極的に飲んだときの B-Raf/MEK/ERK活性 (PKDで増加)

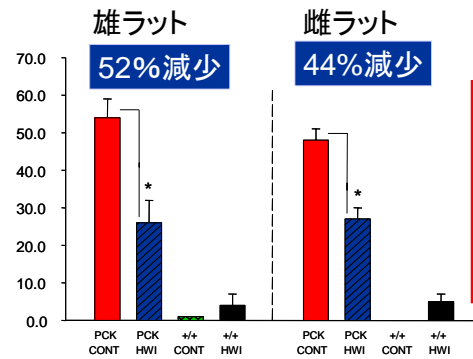


バソプレッシン (AVP) 濃度 (尿中AVPから推測) が減少すると、AVPの作用を細胞内に伝えるAVPV2が減少しました。

AVPV2が減少すると、PKDの病気の進行に関するB-Raf/MEK/ERK活性が抑制されました。

Fujita Health University CAMHD PKDFCJ 2006 22

### PCKラットが水を積極的に飲んだときの P-ERK陽性細胞数 (PKDで増加)



PKDの病気の進行に関するP-ERK (ERK活性型) が抑制されました。

Fujita Health University CAMHD PKDFCJ 2006 23

### 水を積極的に飲むと、...

血中バソプレッシン (AVP) 濃度の減少

↓ AVP (バソプレッシン) V2受容体の減少

↓ cAMP → 囊胞液の分泌の減少

↓ B-Raf → 囊胞の拡張の減少

↓ MEK → 細胞増殖の減少

↓ ERK → 細胞増殖の減少

PKDの進行が抑制される。

Fujita Health University CAMHD PKDFCJ 2006 24

PKDモデル動物であるPCKラットで水を積極的に飲むとPKDの進行を抑制できことが科学的に証明されました。

この研究結果は、昨年米国腎臓学会、本年度日本腎臓学会に報告しました。米国腎臓学会誌に掲載されることも決定しております。

但し、、、  
先ほどの講演にもありましたように、、、

「積極的に水を飲むこと」を実践する際には、

1. 腎機能に少しでも懸念がある場合は行わない。または専門医に必ず相談する。
2. 水分摂取量が制限されている場合は、絶対に行わない。
3. 「むくみ」が出たら、直ちに中止して専門医に相談する。

(安全のために重要です！)

生体内でバソプレッシン(AVP)の産生を抑制するための水の飲み方は、一度にたくさん飲むよりは、継続的に水分を補給しましょう。少なくとも渇水状態(のどが渇く)になることは、避けましょう。

AVPはストレス状態でも分泌が促進されますので、ストレスをためないようにしましょう。

PKDの進行を抑制するために、健康的なライフスタイルを！

(診療ガイドライン第2報より)

