

論文の要約

報告番号	① 乙 第 1255 号	氏名	董 冰子
学位論文題目	Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH)		
<p>論文の要約</p> <p>カルシウム (Ca) 感知受容体 (CaSR) は、副甲状腺や腎尿細管に高発現し、血中Ca²⁺濃度に応じた副甲状腺ホルモン (Parathyroid hormone, PTH) の分泌や尿細管でのCa再吸収を調節し、Ca恒常性の維持に重要な役割を果たしている。CaSR遺伝子の活性型変異に起因する常染色体優性低Ca血症 (Autosomal dominant hypocalcemia, ADH) は、PTH分泌低下を伴う低Ca血症、高P血症や高Ca尿症など副甲状腺機能低下症と類似の病態を示す。しかし、ADHに対する活性型ビタミンD₃の投与は低Ca血症を改善するものの、高Ca尿症の増悪をきたしやすく、腎石灰化、腎結石、腎不全のリスクとなることが知られている。またPTH補充においても腎結石や骨石灰化が出現することから、本症に対する有用性の高い安全な治療法の開発が必要とされている。そこで、アロステリックなCaSR阻害作用を発揮するcalcilyticのADHに対する治療効果を検討した。</p> <p>まず、ヒト胎児由来腎臓細胞 (HEK) に我が国で報告されている6種のヒトCaSR活性型変異遺伝子 (細胞外ドメイン変異3種: K47N, C129S, C131W、および膜貫通ドメイン変異3種: S820F, F821L, A843E) を過剰発現させたところ、ヒト変異CaSR蛋白の発現とともに細胞外Ca²⁺に対する細胞内Ca²⁺上昇反応の亢進がみられた。CalcilyticであるJTT-305/MK-5442は用量依存的に活性型変異CaSRによる細胞内Ca²⁺上昇の過剰反応を抑制した。次にADHモデルマウスとして、CaSRの細胞外ドメイン変異C129Sと膜貫通領域変異A843EのヒトCaSR活性型変異遺伝子をマウスCaSR開始コドン下流に挿入した2種のノックイン (KI) マウスを作成した。これらのKIマウスはいずれも、血中PTH濃度の低下、低Ca血症、高P血症、高Ca尿症、腎CYP27b1 mRNA発現低下を伴う血清1,25水酸化ビタミンD濃度の低下や腎石灰化などを呈し、ヒトADHの表現型を再現していた。重症型変異であるA843E変異を導入したマウスでは、より重篤な表現型を呈していた。PTH (1-34) の投与ではこれらのKIマウスにおける血清CaおよびP濃度、血清1,25水酸化ビタミンD濃度は改善したが、尿中Ca排泄はむしろ増加し、腎石灰化が見られた。しかしJTT-305/MK-5442の投与では、これらのKIマウスの血中PTH濃度が上昇し、低Ca血症、高P血症、高Ca尿症、低1,25水酸化ビタミンD血症がいずれも用量依存的に改善しており、腎石灰化も認められなかった。また、これらのKIマウスは骨代謝回転の低下による骨密度の上昇を認めたが、JTT-305/MK-5442の投与により、低下していた骨代謝回転が改善し、海綿骨を中心に骨密度がさらに増加した。以上より、JTT-305/MK-5442はADHに対する治療効果と安全性の高い有望な治療薬の候補であると考えられた。</p>			