

平成22年2月

# EZOMO OJEIRU FELIX 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生

副主査 畠 義 郎

同 黒 沢 洋 一

## 主論文

Up-regulation in the expression of renin gene by the influence of aluminium

(アルミニウムの影響によるレニン遺伝子の発現亢進)

(著者：EZOMO OJEIRU FELIX、松島文子、飯塚舜介)

平成21年 Journal of Inorganic Biochemistry 103巻 1563頁～1570頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Up-regulation in the expression of renin gene by the influence of aluminium

### (アルミニウムの影響によるレニン遺伝子の発現亢進)

アルミニウムは環境中に最も多い金属である。したがって、私たちは、飲料水、食品、或いは添加物に含まれたアルミニウムを摂取する機会が多い。生体に取り込まれたアルミニウムは、透析脳症、骨異栄養症、小球性貧血等の発症と関係するといわれている。しかし、アルミニウムの生体に及ぼす影響の機構については不明の点が多い。最近、アルミニウム工場労働者にアルミニウム暴露による高血圧発症のリスクが高まっていることが指摘された。また、医薬の中にはアルミニウム化合物を使ったものが多数あるため、アルミニウム含有医薬の服用によるアルミニウム暴露の影響は大きいと考えられる。生体に吸収されたアルミニウムは、ほとんど全て腎臓から排泄される。そこで、アルミニウム暴露による腎の遺伝子発現に対する影響を調べた。

## 方 法

アルミニウムを含有する制酸剤、及び鎮痛剤服用後のアルミニウム排泄量の測定は、ボランティアの協力を得て行った。毎回、プラスチック専用容器で採尿し、硝酸酸性条件で加熱して測定まで保存した。尿中アルミニウムは偏光ゼーマン型バックグラウンド補正黒鉛炉原子吸光法で測定した。

アルミニウム暴露による腎の遺伝子発現に対する影響については、マウスにクエン酸アルミニウム溶液を腹腔内投与した後の臓器を試料とした。mRNAを定法により抽出し、ディファレンシャル ディスプレイ法により、上流側24個、下流側6個のプライマーの組み合わせでスクリーニングした。また、時間の経過を追って採取した試料について、RT-PCR法によってレニン遺伝子の発現の亢進を確かめた。さらに蛋白質を抽出しウェスタンブロット法によってレニン蛋白質の増加を確認した。

## 結 果

ボランティアでの検討により、アルミニウムを含む制酸剤服用後のアルミニウム尿中排泄量に閾値があることが示唆された。また、アルミニウムを多量に含む鎮痛剤を服用すると、アルミニウムの吸収量が一日排泄量の閾値を越えるため、アルミニウムの高濃度の排

泄が長時間続くことが分かった。次に、ヒトのアルミニウム暴露の実際を参考に、マウスによるアルミニウム投与の動物実験を行った。代謝ケージを用いて採尿し、アルミニウム排泄量を測定した。アルミニウム投与後、臓器を採取して調べたところ、アルミニウムに過剰暴露されると、72時間後の腎でレニン遺伝子が強く発現していることを、ディファレンシャル ディスプレイ法と、DNA配列解析により解明した。そこで、RT-PCR法によってレニン遺伝子発現経時変化を観察したところ、24時間まででは、変化が見られなかったが、48時間と72時間ではレニン発現の亢進を確かめた。さらにウェスタンブロット法によって、レニン蛋白質が72時間後に増加していることを確認した。

## 考 察

ヒトの一日尿中アルミニウム排泄量には閾値があることがうかがわれた。従って、閾値を越えて過剰にアルミニウムが体内に取り込まれると、排泄が間に合わないため、長時間にわたり高濃度のアルミニウムに暴露され続けることになることが分かった。そこで、アルミニウム暴露による遺伝子発現に対する影響を、マウスによる動物実験で検討したが、アルミニウムの長時間暴露により、腎レニンの生成が亢進することがわかった。レニンはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の律速酵素であるから、アルミニウムの継続的な暴露が、本態性高血圧の環境要因の一つである可能性が高いと推察される。