

氏名(生年月日)	ワカ 若	ウミ 海	ミ 美	チ 智
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第387号			
学位授与の日付	平成17年2月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	Acute digoxin loading reduces ABCA8 mRNA expression in mouse (マウスのジゴキシン急性投与に対する ABCA8 mRNA 発現量に関する研究)			
主論文公表誌	Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology			
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 丸 義朗, 立元 敬子			

論文内容の要旨

〔目的〕

ヒト ABCA8 は ABC (ATP binding cassette) 蛋白質に属する新しい薬物輸送体であり, 肝臓, 心臓に多く発現が認められる. その基質としては, グルクロン酸抱合された有機アニオン, ビリルビンの他にジゴキシンが確認されたが, 生体におけるこの蛋白の病態生理学的な意義は未だ明らかではない. 一方, ジゴキシンは心不全, 心房細動などで繁用される薬物であり, ABCA8 がその薬物動態にどのように関与するか検討することは臨床的に重要な意味を持つと思われる.

そこで, マウス ABCA8 mRNA の塩基配列を明らかにし, これを基に, マウスにジゴキシンを急性投与した際に ABCA8 mRNA 発現が変化するか否かを臓器レベルにおいて検討した.

〔対象および方法〕

マウス心臓 cDNA ライブラリーから, ヒト ABCA8 cDNA をプローブとしてマウス ABCA8 cDNA をクローニングした. 完全長 cDNA の 3' 側の非コーディング部分をプローブとして, ノーザンプロット法を用いて, マウスにおける ABCA8 の組織分布を明らかにした. 一方, 生後 8~12 週の雄性マウス (C57BL/6) にジゴキシン (2.5 µg/g 体重) 単回腹腔内投与を行い, このマウスにおいて心臓, 肝臓, 腎臓における, ABCA8 mRNA 発現量の経時的な変化をノーザンプロット法および定量リアルタイム PCR 法で明らかにし, 対照マウスと比較した.

〔結果〕

マウス ABCA8a mRNA (5542bp) 塩基配列を明らかにした. ヒト ABCA8 と比較して塩基レベルで 67%, アミノ酸レベルで 66% の相同性が認められ, ATP 結合部位などの ABC 蛋白質に共通の配列を認めた. 正常マウスにおける各臓器での mRNA 発現は, ヒト ABCA8 同様に特に肝臓, 心臓で多かった.

ジゴキシン急性投与マウスにおける肝臓での ABCA8a mRNA 量は, 投与 12~24 時間後において一過性の低下を示した (24 時間後対象マウスの平均 14.7% の発現量, $p < 0.0001$). 一方, 心臓, 腎臓では変化が認められなかった.

〔考察〕

マウス ABCA8a mRNA のアミノ酸配列は, ヒト ABCA8 と相同性が高く, 組織分布も類似性を認めた. ジゴキシンは, 約 30% が肝臓からの胆汁排泄と考えられており, 今回ジゴキシン急性投与マウスにおいて ABCA8a mRNA の発現が肝臓で低下したことは, 肝臓におけるジゴキシン排泄と関係がある可能性がある.

〔結論〕

マウス ABCA8a mRNA 塩基配列を調べ, ヒト ABCA8 と相同性が高いことを明らかにした. これを基に, マウスにおけるジゴキシン急性投与時の ABCA8a mRNA 発現量を検討したところ, 肝臓で投与 12~24 時間後に一過

性の減少を示した。

以上より，ABCA8 蛋白が肝臓におけるジゴキシン排泄に関係があることが示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

ヒト ABCA8 は ABC (ATP binding cassette) 蛋白質に属する新しい薬物輸送体であり，肝臓，心臓に多く発現が認められ，その基質として有機アニオン，ビリルビンの他にジゴキシンが確認されたが，生体における病態生理学的意義は未だ不明である．本研究ではマウス ABCA8 mRNA の塩基配列を明らかにし，これを基に，マウスにジゴキシンを急性投与した際の ABCA8 mRNA 発現の変化について検討した。

マウス ABCA8a mRNA (5542bp) 塩基配列はヒト ABCA8 と比較して塩基レベルで 67%，アミノ酸レベルで 66% の相同性が認められ，ATP 結合部位などの ABC 蛋白質に共通の配列を認めた．正常マウスにおける各臓器での mRNA 発現は，ヒト ABCA8 同様に特に肝臓，心臓が多かった．ジゴキシン急性投与マウスにおける肝臓での ABCA8a mRNA 量は，投与 12～24 時間後において一過性の低下を示したが，心臓，腎臓では変化が認められなかった。

従って，ABCA8 蛋白は肝臓におけるジゴキシン排泄に関係があると考えられた。