

出國報告(出國類別：開會)

日本腎臟醫學會 2009 年會
(第 5 2 回日本腎臟学会學術總會)
(Japan Kidney Week 2009)

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：楊松昇、主治醫師

派赴國家：日本

報告日期：98 年 6 月 15 日

出國時間：98 年 6 月 2 日至 6 月 5 日

摘要:

本次會議為日本腎臟醫學第 52 次年會，於神奈川縣橫濱市舉行，為期三天 (6/3-6/5)。主題為基礎與臨床之融合。除日本國內數位國際級著名教授發表專題演講外、亦邀請十多位歐美國際著名學者在本次大會中發表專題演講。本次大會重點在於討論腎臟對血壓新的調控機轉之發現與認識及高血壓對慢性腎臟損傷影響機轉之探討。日本國內學者代表為東京大學藤田敏朗教授，發表題目為：「腎と高血圧の研究～30 年を振り返って～；腎臟與高血壓之研究:30 年回顧與展望」，外賓演講代表為 Oregon Health and Science University 之 David H Ellison 教授發表題目為：「A WNK signaling complex regulates sodium and potassium transport by the kidney; 腎臟 WNK 信息調控機制對於鈉及鉀離子之調控」及 Duke University and Durham VA Medical Centers 之 Thomas M Coffman 教授發表題目為：「The Kidney in Hypertension Guyton Revisited; 腎臟在高血壓扮演之角色:Guyton 學說之重新檢視」。會中並提出新的藥物開發及衛生政策方向以利高血壓引發慢性腎衰竭之預防與治療。

| 目次: | 頁次 |
|---------|--------|
| 出國報告審核表 | (1) |
| 封面 | (2) |
| 摘要 | (3) |
| 本文 | (4-10) |
| 目的 | (4) |
| 過程: | (5-9) |
| 心得及建議 | (10) |

本文

目的:

楊員近年研究專注於腎臟對於電解質及血壓新的調控機轉之探討，並與日本國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授、內田 信一教授及國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授有研究合作。楊員同時與本會議中口頭發表題為：製造和分析 NCC S707X 基因嵌入小鼠作為吉特爾曼症候群的理想動物模型之研究結果。

過程:

首日至會場報到後先出席「大島賞(年輕研究學者獎)」受獎人之演講。再與國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授討論目前雙方在共同研究之進度及結果。並擬定下一步研究方向。

下午出席 David H Ellison 教授發表題目為:「A WNK signaling complex regulates sodium and potassium transport by the kidney; 腎臟 WNK 信息調控機制對於鈉及鉀離子之調控」之專題演講 摘要如下

「高血壓在已開發國家中之盛行率約佔成年人口的 25%，並且是中風，心肌的梗塞及心和腎衰竭的一個主要的獨立的危險因素。近年來數個 WNK 蛋白基因變異被發現與遺傳性高血壓有相關，這些年的研究經驗類機讓我們對 WNK 在腎臟中對於鈉及鉀離子之調控有了近一步新的認識。

WNK Kinases 調節鈉、鉀平衡

WNK1, 3, 和 4 在腎小管中有表現。全長型 L-WNK1 在整個腎小管有低量表現，短型 KS-WNK1, WNK3 和 4 則只有表現在遠端腎小管，包括上升亨利環(TAL)的肢，遠端腎曲小管(DCT)，連結腎小管(CNT)，皮質收集小管(CCD)，以及外部髓質收集收集小管(OMCD)。在這些腎小管與三個重要之鈉離子通道(鈉-鉀-2 氯 通道 NKCC2)，鈉-氯 通道 (NCC)， 上皮鈉通道 (ENaC) 表現節段有重疊。

NCC 的調控

細胞研究顯示正常型 WNK4 會減少 NCC 於細胞膜表面之表現，而引起高血壓的 WNK4 變異形則沒有抑制作用。 L-WNK1 對 NCC 沒有直接影響，但是能抵消正常型

WNK4 對 NCC 的影響，KS-WNK1 則會抑制 L-WNK1 對正常型 WNK4 對 NCC 的抑制。這些結果表明 NCC 調節鈉再吸收的增加在於 WNK1 及 WNK4 之間互動變化。引起高血壓的變異形 WNK4 跳脫與 WNK 的相互作用造成 NCC 活性增加而引發高血壓。WNK3 則可是直接刺激 NCC 表現並會抑制 WNK4 對 NCC 調控。因此，腎臟中 WNK3 對 WNK4 之比率及 L-WNK1 對 KS-WNK1 之比率像是一個電阻器般調控著 NCC 功能之表現。除上述機制之外，新近的研究已經顯示 WNK 可能也間接透過其他中間蛋白質調控 NCC。在這些研究過程中，WNK 對 NCC 的調控與兩個名為 OSR1 和 SPAK 有關。OSR1 和 SPAK 在腎中有關。在腎內 OSR1/SPAK 與 NCC 在遠端遠端腎曲小管(DCT)內一起共同表現。WNK1 和 4 會磷酸化 OSR1/SPAK，再由 OSR1/SPAK 磷酸化並活化 NCC。因此,WNK-OSR1 / SPAK-NCC 訊息傳導機制亦可在腎臟中對體內鈉平衡和血壓調控中扮演重要之角色。

WNK 對鉀離子通道(ROMK)的調控

WNK1 和 WNK4 可透過 clathrin 相關膜蛋白回收機轉(endocytosis) 抑制 ROMK。WNK1 和 4 蛋白上的 SH3 domain 會與 intersectin 相互作用後活化 endocytosis 的兩各重要蛋白 dynamin 和 synaptojanin 而減少 ROMK 於細胞膜之表現。」

之後，並出席「channels and transporters」研討會並口頭發表楊員「Generating and Analyzing NCCS707X Knockin Mice as an Animal Model of Gitelman Syndrome; 製造和分析NCC S707X 基因嵌入小鼠作為吉特爾曼症候群的理想動物模型」之研究結果報告，摘要如下「吉特爾曼症候群(GS)是一種因表現於遠端小管(DCT)之 thiazide敏感鈉氯共同運輸器(NCC)或是氯離子通道(CLC-Kb) 基因上有突變導致

NCC或CLC-Kb蛋白功能失去或下降之體隱性遺傳性疾病。主要特徵為慢性低血鉀，低血鎂，代謝性鹼中毒及低尿鈣。雖然，利用thiazide 治療老鼠或NCC基因剔除老鼠已經被用于分析GS的分子機轉，不過其表現型並不與GS病人一致。在這項研究過程中，我們採用遺傳學的工程技術製造NCC S707X 基因嵌入老鼠(相當於人類S710X，在華人GS病患方面的一個經常發現的基因突變)。在3個月的時候的與正常小鼠(NCC^{+/+}) (n = 10)相比，單一股基因變異(NCC^{S707X/+})老鼠(n = 16)沒有顯示出血壓、血清和尿生物化學檢驗的差別；但是雙股基因變異(NCC^{S707X/S707X})老鼠(n = 10)表現出低血壓(平均血壓為 66 ±6.5 vs. 74 ±3.5 mmHg)，低血鉀(4.2 ±0.5 與 5.2 ±0.8 mmol/l)，低血鎂(1.5 ±0.2 與 2.1 ±0.2 mmol/l) 和低尿鈣(0.11 ±0.02 與 0.21 ±0.05)。透過定量PCR 和半定量西方墨點法分析、雙股基因變異(NCC^{S707X/S707X})和單一股基因變異(NCC^{S707X/+})老鼠腎臟裡的NCC 核糖核酸 和蛋白質表現幾乎分別只有一半或不表現。這個結果提供一個直接證據顯示無意義相關訊息核糖核酸衰退(NMD)能在腎小管裡發生。這些NCCS707X基因嵌入老鼠不僅提供一個理想動物模型解釋GS的分子病理機轉，亦提供了一個過早轉譯終止訊息(PTC)的治療藥物試驗模型。」。

晚上受大會邀請與日本國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授 之研究團隊及 David H Ellison 教授共用晚餐並討論 WNK 相關基礎及臨床研究合作事宜。

次日上午參予壁報發表，亦利用本次機會認識了日本國立防衛醫科大學 松尾 洋孝醫師。松尾 洋孝醫師在尿酸代謝機轉近年有新的研究發現及發表，摘要如下「腎性低尿酸血症是一種顯性遺傳性腎臟對尿酸重吸收不全進而造成低尿酸血症。此類病會常因劇烈活動引發急性腎衰竭及腎結石。近年在任本自衛隊員常有因低尿酸血症病患

因劇烈活動後引發急性腎衰竭。故利用日本自衛隊員入伍體檢之檢體與抽血報告篩檢尿酸偏低之隊員並利用基因分析法找到至少 4 個可能造成腎性低尿酸血症之基因變異位置。除先前已發表之 URAT1 外，又確定了一個新的表現於腎小管外側膜面之蛋白，命名為 GLUT9，GLUT9 會與 URAT1 行成合同作用調控腎小管對尿酸重吸收之生理功能」。本科亦有相關基礎及臨床研究結果發表，本國役男中亦有因低尿酸血症病患因劇烈活動後引發急性腎衰竭之病例。經與松田 洋孝醫師交換意見後達成進一步研究合作共識。

第三日早上出席「腎小管病變之研究進展研討會」，會中東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授亦發表與本科研究合作之初步成果，摘要如下「我們已經鑑定超過十個以上因 SLC4A4 基因突變在成近端腎小管性酸血症之體隱性家族性疾病。SLC4A4 基因突變會造成表現於近端腎小管對碳酸氫根離子重吸收蛋白 NBC1 功能礙造成腎小管性酸血症、眼睛病變及偏頭痛之症狀。最近台灣三軍總醫院腎臟科林石化教授、楊松昇醫師之研究團隊利用遺傳學工程技術成功開發出以台灣病患基因相同病變之基因嵌入(NBC1 W516X knockin)小鼠模型。成功表現出與人類近端腎小管性酸血症病患之病態。從基因嵌入小鼠模型腎臟分離出之腎小管功能性分析發現，SLC4A4 基因突變後，NBC1 蛋白幾乎不表現所以近端腎小管對碳酸氫根離子重吸收之功能與正常狀況下比較只剩下約 10%之功能，且因酸血症導致遠端腎小管發育不全導致代償性碳酸氫根離子重吸收機能被抑制，此利用此小鼠模型將可使我們對近端腎小管性酸血症之分子病態生理機轉及治療的研究有重要之幫助」。

之後出席 Thomas M Coffman 教授發表題目為：「The Kidney in Hypertension

Guyton Revisited; 腎臟在高血壓扮演之角色:Guyton 學說之重新探視」之專題演講後，摘要如下 「腎素(renin)-血管張力素(angiotensin)系統(RAS)對血壓及體液調控已知扮演著重要之角色。RAS 系統之終反映受器-血管張力素受器散佈於多各器官中進而影響血壓及慢性器官受損。而血管張力素受器已知有三類:其中第 1 型血管張力素受器更是伴演著重要角色。利用動物實驗發現當第 1 型血管張力素受器基因剔除小鼠發現對外來注射血管張力素並不會引發高血壓。利用組織特異性基因剔除小鼠發現腎內第 1 型血管張力素受器基因剔除小鼠會引發高血壓而腎外第 1 型血管張力素受器基因剔除對血壓調控扮演則不如腎內第 1 型血管張力素受器在血壓調控之重要。顯示腎臟第 1 型血管張力素受器在 RAS 系統的重要角色。」

傍晚搭晚班機班回國。

心得及建議:

本次雖然會期只有兩天半之時間，但是與日本國內學者(國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授、內田 信一教授、國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授及國立防衛醫科大學 松尾 洋孝醫師)及 David H Ellison 教授做了深入及詳盡的討論並獲得進一步研究合作共識及主題。期待多出席國際型學會的機會不僅能充實新知並能與相關研究領域之學者當面討論的確是相當難得之機會。

建議能補助住宿費。