

出國報告(出國類別：開會)

日本腎臟醫學會 2011 年會
(第 54 回日本腎臟学会學術總會)
(Japan Kidney Week 2011)

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：林石化主任、楊松昇醫師、宋志建醫師

派赴國家：日本

報告日期：100 年 6 月 22 日

出國時間：100 年 6 月 14 日至 6 月 18 日

摘要：

本次會議為日本腎臟醫學第 54 次年會，於神奈川縣橫浜市舉行，為期三天 (6/15-6/17)。主題為”挑戦する腎臓学(Challenging Nephrology;挑戰性的腎臟醫學)”。除整合日本國內腎臟學專家以symposium 及workshop方式發表研究成果外、亦邀請數位歐美國際著名學者在本次大會中發表專題演講及邀請亞洲各國年輕腎臟病研究學者以seminar 方式發表專題演講增進彼此之交流與認識。本院腎臟科林石化主任亦受邀發表專題演講並帶領科內楊醫師及宋醫師於大會中以口頭及海報方式發表研究結果。本次大會重點在於討論腎炎及腎臟對水分、電解質、血壓平衡角色至今的相關研究重點、如何建立新的研究動物模型來探討相關疾病之機轉及新的治療方式之開發。日本國內學者代表為東京醫科齒科大學醫齒學綜合研究科腎臟內科學佐佐木 成教授，發表題目為：「挑戦の一瞬; 挑戦の一瞬間」，外賓演講代表為University of Dundee, UK 之Dario Alessi教授發表題目為：「The regulation of salt transport and blood pressure by the WNK-SPAK/OSR1-N(K)CC signaling pathway; SPAK/OSR1-N(K)CC 訊息傳遞在鹽分及血壓之調控」、Mount Sinai Hospital , Canada之Susan Quaggin 教授發表題目為：「Angiogenic Factor and Glomerular Barrier Function; 血管生成因子及腎絲球屏障之功能」及University of Colorado School of Medicine , US之Robert W. Schrier 教授發表題目為：「The Sea within Us; 身體中的海洋」。會中並提出今年三月東北大地震後災區透析作業之應變報告。

目次	頁次
封面.....	1
摘要.....	2
本文.....	4-22
目的.....	4
過程.....	5-21
心得及建議.....	22

本文

目的:

腎臟科林主任這幾年來一直帶領腎臟科同仁專注於腎炎及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。這次帶領科內楊醫師及宋醫師除與日本相關研究人員討論及分享研究結果外、並同時以口頭及壁報方式發表題為: (1) Gitelman' s syndrome: From Clinics to Knockin Mice (林主任) ; (2) Genotype and Phenotype Analysis in Taiwanese Patients with Gitelman' s Syndrome (林主任) ; (3) T60M mutation in thiazide-sensitive $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter (NCC) causes defective NCC expression and reverses phenotype of Gordon syndrome (楊員) ; (4) Impaired phosphorylation and function of Na-K-2Cl cotransporter in kidney-specific OSR1 kinase deficiency mice (宋員) 之研究成果。

過程:

首日(6月15日)早上至會場報到後先出席 workshop 1 「**腎疾患・病態の理解を目指すトランスポーター遺伝子改変動物の利用**；利用基因改變動物模型分析 transporter 在腎臟疾病之角色」。共有六個主題：(1)腎尿酸トランスポーター遺伝子改変マウスを用いた高尿酸血症発症機序の解；利用腎臟尿酸通道基因轉殖鼠解析遺傳性高尿酸血症之分子生理病理機轉，(2)有機酸トランスポーターSLC04C1と腎不全物質の集学的治療；利用有機酸通道SLC04C1 增加尿毒物質排泄的治療角色(3) シスプラチン誘発性腎障害における有機カチオントランスポータ群の役割；有機陽離子通道在Cisplatin引發之腎功能傷害之角色。(4)リン酸トランスポーターと慢性腎臟病；磷酸通道及慢性腎臟病。(5)Na-HCO₃ トランスポーターNBCe1變異体ノックインマウスと尿細管性アシドーシス；利用Na-HCO₃ 共同離子通道(NBCe1)變異基因嵌入小鼠分析腎小管酸血症。(6)WNKキナーゼ遺伝子改変マウスによるNa-Cl共輸送体制御機構の解明；利用WNK激酶基因改變小鼠模型了解Na-Cl共同離子通道之調控機制。

透過這個workshop讓我們了解利用基因轉殖鼠在研究腎臟離子通道相關疾病之重要性。其中第(5)及(6)講題中所使用之小鼠模型乃是林主任及楊員在台灣製作贈與日本之合作研究成果。

下午先出席「大島賞(年輕研究學者獎)」受獎人之演講。受獎人為順天堂大學腎臟內科之 淺沼 克彥醫學博士。題名為「ポドサイト障害メカニズムの分子生物学的検討；Podocyte 功能障礙的分子生理病理學機轉」。Podocyte 乃是維持腎臟腎絲球結構之重要細胞，當先後天腎炎發生時，podocyte 之功能或型態學之變化扮演著腎絲球對尿毒物質過濾及排除功能障礙之指標因素。透過一系列的研究不僅了

解 podocyte 在不同腎炎及階段所產生之變化來預測腎炎之嚴重性及預期治療之效果外，亦期許能開發出新的藥物能對 podocyte 功能或型態學有保護之作用來改善或治療腎炎。

之後再出席壁報發表，宋員並以「Impaired phosphorylation and function of Na-K-2Cl cotransporter in kidney-specific OSR1 kinase deficiency mice」（腎臟特定 OSR1 基因剔除小鼠造成鈉鉀氯離子共同通道磷酸化與功能受損）為題發表研究結果。

註冊號碼:40011

物件號碼: P-013

發表方式: 壁報

標題: 腎臟特定 OSR1 基因剔除小鼠造成鈉鉀氯離子共同通道磷酸化與功能受損

第一作者姓氏: 宋

第一作者名字: 志建

分類: 通道及運輸器 I

發表日期: 2010/6/15

開始時間: 16:00

結束時間: 17:00

地點: 橫濱國際展示館 3 號室

名字 (主持人): 安西 尚彥

單位 (主持人): 獨協醫科大學

發表方式:

壁報: 6 分鐘發表 , 3 分鐘 討論

摘要如下

宋志建¹，楊松昇¹，林淑華²，蔣思澈³，內田 信一⁴，佐佐木 成⁴，朱柏齡¹，林石化¹

¹三軍總醫院 腎臟內科，²台灣大學 醫技系暨研究所，³國家動物實驗中心，⁴東京醫科齒科大學腎臟內科

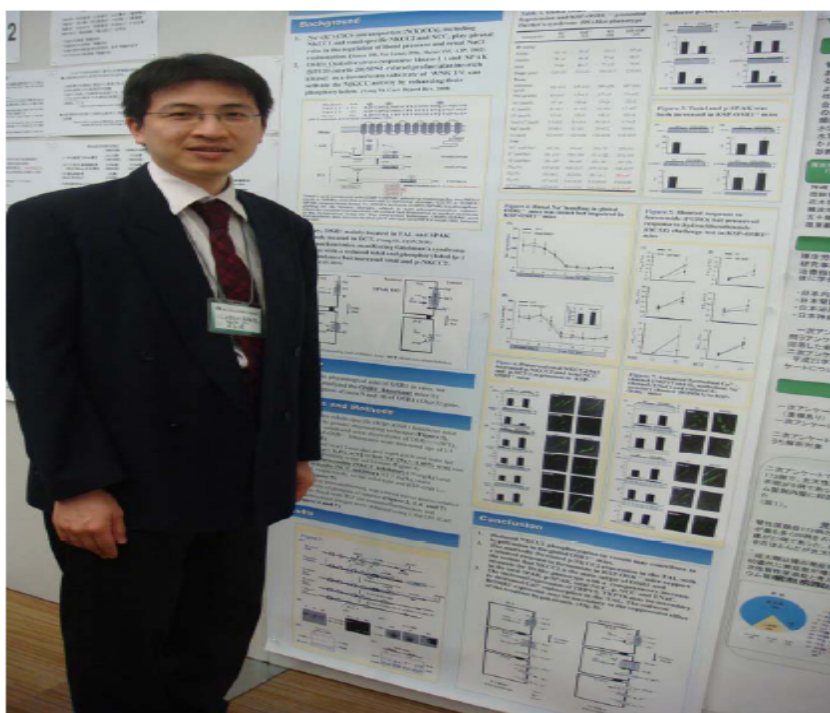
Background: In the kidney, OSR1 and SPAK kinases, mainly expressed from the thick ascending limb (TAL) to downstream tubules, have been known as upstream stimulators of $\text{Na}^+-(\text{K}^+)-(2)\text{Cl}^-$ cotransporter [N(K)CC] by phosphorylating their Thr/Ser residues in the N-terminal conserved domain. We had successfully created SPAK^{-/-} mice which manifested Gitelman syndrome phenotype (hypokalemia, hypomagnesaemia and hypocalciuria) with increased total and phosphorylated (p-)NKCC2 and reduced total and p-NCC abundance. **Purpose and Methods:** To tease apart the physiological role OSR1 and SPAK in the kidney, we also generated and analyzed the OSR1 knockout mice by targeting disruption of exons 9 and 10 of Oxsrl gene. Because global OSR1^{-/-} mice were embryonic lethal before E13.5D, the kidney-specific (KSP-) OSR1^{-/-} mice were created by crossing OSR1 floxed mice with cadherin 16 promoter-driven Cre recombinase mice. **Results:** Compared with wild-type littermates, KSP-OSR1^{-/-} mice exhibited mild hypokalemia and hypercalciuria. The expression of total NKCC2 was mild significantly increased but that of phosphorylated (p-)NKCC2 was dramatically attenuated. Total SPAK,

p-SPAK, total NCC and p-NCC was significantly increased. Blunted response to furosemide but normal response to thiazide was also observed in KSP-OSR1^{-/-} mice. The expression of ENaC, Maxi-K and epithelium Ca²⁺ channels (TRPV5/6) were also significantly increased. **Conclusion:** These results suggested that NKCC2 but not NCC is the main target of OSR1 in the renal tubule. Reduced NKCC2 phosphorylation and function with a compensatory enhanced NCC, ENaC, Maxi-K, and TRPV5/6 expression might be responsible for the Bartter-like phenotype in the KSP-OSR1^{-/-} mice due to Na⁺ and Ca²⁺-loss in the TAL.

背景：在腎臟，OSR1 和SPAK激酶主要是表現在亨利氏管上升支（TAL）到下游的腎小管內並可藉由磷酸化位於鈉(鉀)氯離子共同通道【N(K)CC】N端的蘇氨酸/絲氨酸 (Thr/Ser residues)而活化N(K)CC。我們已經成功製造SPAK基因剔除小鼠，且該小鼠會表現出吉德曼症候群 (Gitelman syndrome) 之症狀（低血鉀，低血鎂，低尿鈣）併有增加總NKCC2與磷酸化的NKCC2 及減少總NCC與磷酸化的NCC現象。**目的和方法：**為了釐清OSR1 和SPAK在腎臟的生理作用，我們也藉由破壞Oxsr1 基因的第 9 和 10 外顯子建立OSR1 基因剔除小鼠(OSR1^{-/-})。因為全身性OSR1 基因剔除小鼠在胚胎第 13.5 天前都會死亡，我們因此利用OSR1 floxed小鼠與cadherin 16 啟動子驅動 Cre基因轉殖小鼠交配建立腎臟特定 (KSP-) OSR1 基因剔除小鼠。**結果：**與野生型的做比較，KSP- OSR1^{-/-}小鼠表現出較輕度低血鉀和高尿鈣。總NKCC2 的表現有顯著增加，然而磷酸化的NKCC2 則是急劇衰減，而總SPAK與磷酸化的SPAK與總NCC與磷酸化的NCC都有顯著的增加。在KSP- OSR1^{-/-} 小鼠上發現對furosemide反應遲鈍而對thiazide有正常反應。ENaC，Maxi-K和上皮鈣離子通道（TRPV5/ 6）的表現也有顯著增加。**結論：**這些結果表示， OSR1 在腎小管

的主要是影響NKCC2 而不是NCC。減少NKCC2 磷酸化和功能會代償增強NCC。ENaC，Maxi-K和TRPV5/6 的表現增加。在KSP- OSR1- /- 小鼠可能是因為在亨利氏管上升支（TAL） Na^+ 和 Ca^{2+} 流失造成表現巴特氏症候群相似的表症。

宋員論文壁報發表



次日(6月16日)早上楊員以口頭方式出席論文發表，題名為「T60M mutation in thiazide-sensitive $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter (NCC) causes defective NCC expression and reverses phenotype of Gordon syndrome」(T60M鈉氯離子共同通道變異不僅影響其蛋白質表現亦可矯正高登症候群症狀)。

註冊號碼:40010

物件號碼: 0-186

發表方式: 口頭發表

標題: T60M 鈉氯離子共同通道變異不僅影響其蛋白質表現亦可矯正高登症候群症狀

第一作者姓氏:楊

第一作者名字:松昇

分類: 水份/電解質/溶質通道及運輸器 I

發表日期: 2011/6/16

會議時間: 8:30-9:30(口頭: 8 分鐘發表 , 4 分鐘 討論)

地點：橫濱國際展示館 8 號室

名字（主持人）：乾 賢一

單位（主持人）：京都藥科大學

摘要如下

楊松昇¹、林淑華²、內田 信一³、佐佐 木成³、林石化¹

1 國防醫學院三軍總醫院 腎臟內科、2 台灣大學 醫技研究所、3 東京醫科齒科大學 腎臟內科

Background: Increased phosphorylation of thiazide-sensitive $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransport (NCC) in T55, T60, and S73 by SPAK/OSR1 kinases can enhance its function, and defective NCC phosphorylation especially in T60 dramatically reduces its function without affecting its membrane trafficking in *in vitro* study. In human, NCC T60M mutation is very common in Asian patients with Gitelman syndrome (GS) characterized by renal salt wasting, hypokalemia, hypomagnesemia, and hypocalciuria.

Purpose and Methods: To explore the molecular mechanism(s) of GS with NCC T60M mutation *in vivo*, we created and analyzed Ncc T58M (corresponding to human T60M) knockin mice and crossed with Wnk4^{D561A/+} knockin mice [a Gordon syndrome (PHAII) animal model with an activated Wnk4-Spak/Osrl-Ncc signal cascade] featuring a mirror image of GS.

Results: Compared with wild-type and Ncc^{T58M/+} littermates, Ncc^{T58M/T58M} mice

recapitulated typical phenotype of GS. Total and p-Ncc in the kidneys of $Ncc^{T58M/T58M}$ were remarkably reduced despite normal abundance of their mRNAs. Immuno-gold stain revealed that mutant Ncc (T58M) was located in the sub-apical region of distal convoluted tubules. Moreover, PHAI phenotype in the $Wnk4^{D561A/+}$ mice were corrected by crossing with $Ncc^{T58M/T58M}$ mice. Reduced total and p-Ncc expression even with a constitutive stimulation of Spak/Osr1 was observed in $Wnk4^{D561A}$ and Ncc^{T58M} double knockin mice.

Conclusion: These results suggest that reduced NCC expression was the molecular mechanism of GS with NCC T60M mutation and reiterate that increased phosphorylation of NCC by the WNK4-SPAK/OSR1-NCC signal cascade in the main pathogenesis of PHAI

背景:細胞實驗發現經由 SPKA/OSR 增加鈉氯離子共同通道(NCC)於 T55, T60 及 S73 的磷酸化增加會其功能而其在 T60 磷酸化的缺損則會減低其功能但不會影響他在細胞膜上的表現。在人類 NCC T60M 基因變異則是在亞洲人中導致腎臟炎份流失、低血鉀、低血鎂及低尿鈣及吉德曼症候群最常見之原因。

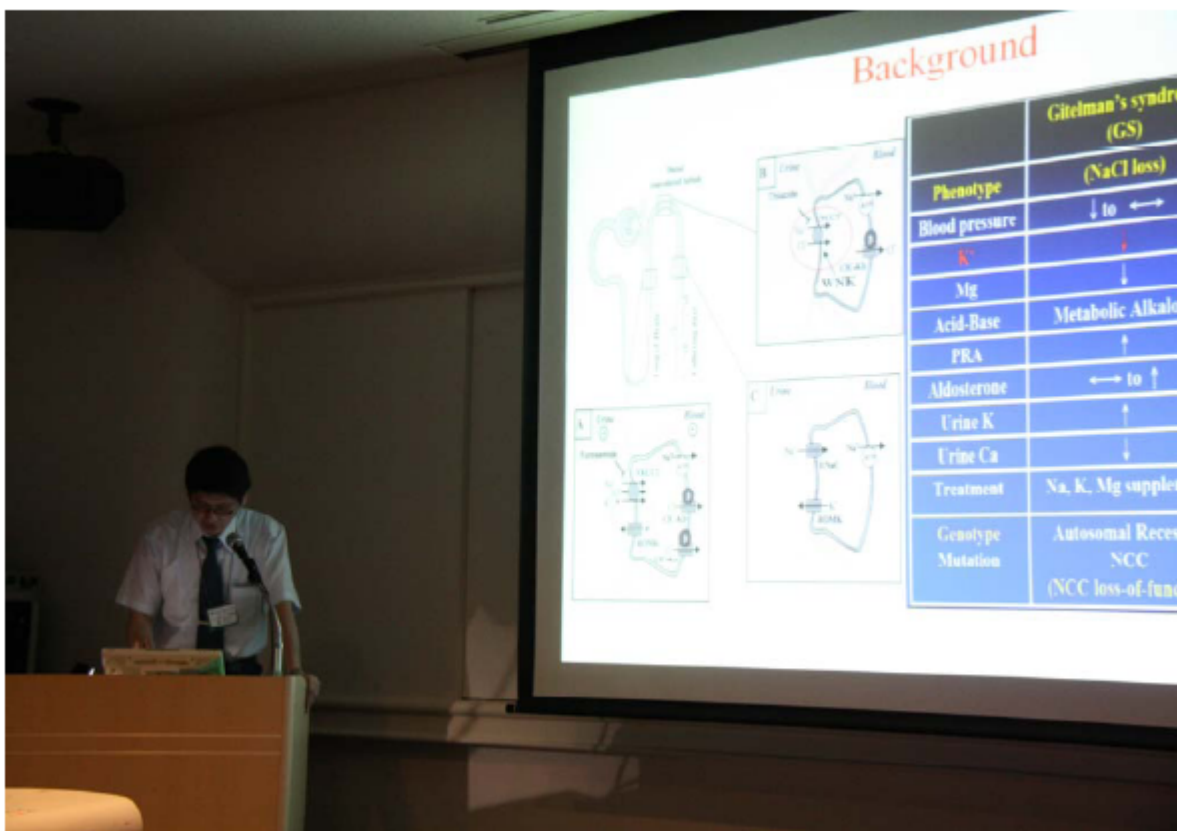
目的及方法:爲了要了解因爲NCC T60M基因變異所導致吉德曼症候群之分子病理機轉，我們製作並分析 Ncc^{T58M} (同等於人類NCC T60M)的基因嵌入小鼠並與會表現與吉德曼症候群相反症狀之 $Wnk4^{D561A/+}$ 基因嵌入小鼠($Wnk4$ - $Spak/Osr1$ - Ncc 活化之高登症候群動物模型)交配。

結果: 與野生型及 $Ncc^{T58M/+}$ 小鼠比較後， $Ncc^{T58M/T58M}$ 小鼠可表現出典型之吉德曼症候群之症狀。在腎臟組織，總Ncc 及磷酸化Ncc 的蛋白表現明顯的減低但mRNA的表現並不會受到影響。免疫金粒染色發現變異性Ncc蛋白表現於遠屈腎小管細胞之頂細胞膜下的

細胞質內。當與Wnk4^{D561A/+} 基因嵌入小鼠交配後，雖然Spak/Osr的磷酸化依然楚瑜華化狀態，但總Ncc 及磷酸化Ncc 的蛋白表現明顯的減低，且可矯正其症狀。

結論：以上實驗結果發現總 Ncc 及磷酸化 Ncc 的蛋白表現的減少是導致 NCC T60M 基因變異之吉德曼症候群主要之分子病理機轉並且再度證實 Wnk4-Spak/Osr1-Ncc 訊息傳導路徑之活化是導致高登症候群之主要病理機轉。

楊員論文口頭發表



次日(6月16日)下午出席大會之特別演講 由任教於University of Dundee, UK 之Dario Alessi教授發表題目為：「The regulation of salt transport and blood pressure by the SPAK/OSR1-N(K)CC signaling pathway; SPAK/OSR1-N(K)CC 訊息傳遞在鹽分及血壓之調控」。

摘要如下：

本演講是講述SPAK及OSR1 激酶在調控Na-K-Cl 及 Na-Cl 離子重共同吸收通道

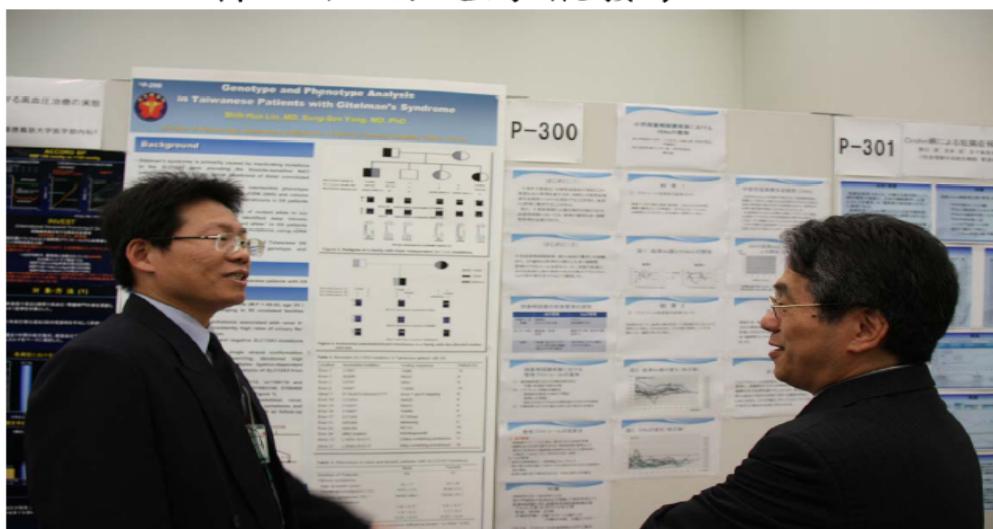
及血壓之角色的在實驗室及臨床的新發現。SPAK及OSR1 激酶為 1998 及 2000 年於小鼠中新發現屬於serine/threonine 激酶家族的蛋白，利用細胞實驗發現SPAK、OSR1 激酶可調控鈉-(鉀)-氯離子通道[Na-(K)-(2)Cl Cotransporter]之磷酸化後進一步影響細胞內外之電解質平衡。最近在人類的基因研究發現SPAK基因的多型性會造成SPAK激酶表現增多而增加糖尿病患高血壓之發生率，同時於上游調控SPAK、OSR1 激酶名為WNK1 及WNK4 基因變異會導致人類體細胞顯性遺傳的家族遺傳高血鉀性高血壓（高登症候群;Gordon syndrome）。根據近年來利用細胞模型及疾病變異性WNK4 基因嵌入(knockin)及缺損(knockout)小鼠模型研究結果發現疾病變異型WNK4 蛋白會增加OSR1 激酶及SPAK激酶的磷酸化後再進一步增加遠端腎小管Thiazide-感受性鈉-氯重吸收離子通道(NaCl cotransporter; NCC)磷酸化的增加並導致腎臟對於鈉及氯離子再吸收功能上昇而引發高血壓之機轉中扮演著重要之角色。而當WNK4 基因缺損時則是會減少OSR1 激酶及SPAK激酶的磷酸化後再進一步減少遠端腎小管(DCT)鈉-氯重吸收離子通道(NCC)磷酸化並導致腎臟對於鈉及氯離子再吸收功能下降而誘發低血壓之機轉中扮演著重要之角色。這樣的發現確立了WNK4-SPAK/OSR1-NCC在遠端腎小管內(DCT)對鈉、鉀離子平衡及血壓調控角色的新觀念。近年從SPAK激酶基因剔除(knockout)及 嵌入(knockin)小鼠模型發現SPAK激酶功能缺損會導致遠端腎小管(DCT) 鈉-氯重吸收離子通道(NCC)功能失常而表現吉德曼症候群(Gitelman's syndrome)及低血鉀性低血壓。此外、在SPAK激酶基因剔除小鼠的動脈組織的NKCC1 磷酸化表現及動脈收縮性會有減低之現象。這樣的發現讓我們對SPAK在血壓調控的角色有更進一步的了解與認識，並提供了一個未來新的降高血壓藥物的開發標的。會後楊員亦向Dario Alessi教授提問關於OSR1 基因嵌入小鼠病態之相關問題。

林主任、楊醫師與Alessi 教授討論研究相關問題



次日傍晚(6 月 16 日)出席壁報發表，林主任並以「Genotype and Phenotype Analysis in Taiwanese Patients with Salt-Losing Tubulopathy Associated with *SLC12A3* Mutation」(台灣因 *SLC12A3* 導致腎臟鹽分流失導致腎小管病變之基因型及臨床表症分析) 為題發表研究結果。

林主任論文海報發表



第三日(6月17日)上午林主任出席 JSN-Asia Young Nephrologists Seminar 2011 以口頭方式論文發表，題名為「Gitelman's syndrome: From Clinics to Knockin Mice」(吉德曼症候群：從臨床至基因嵌入小鼠)。

林石化、楊松昇

國防醫學院三軍總醫院 腎臟內科、

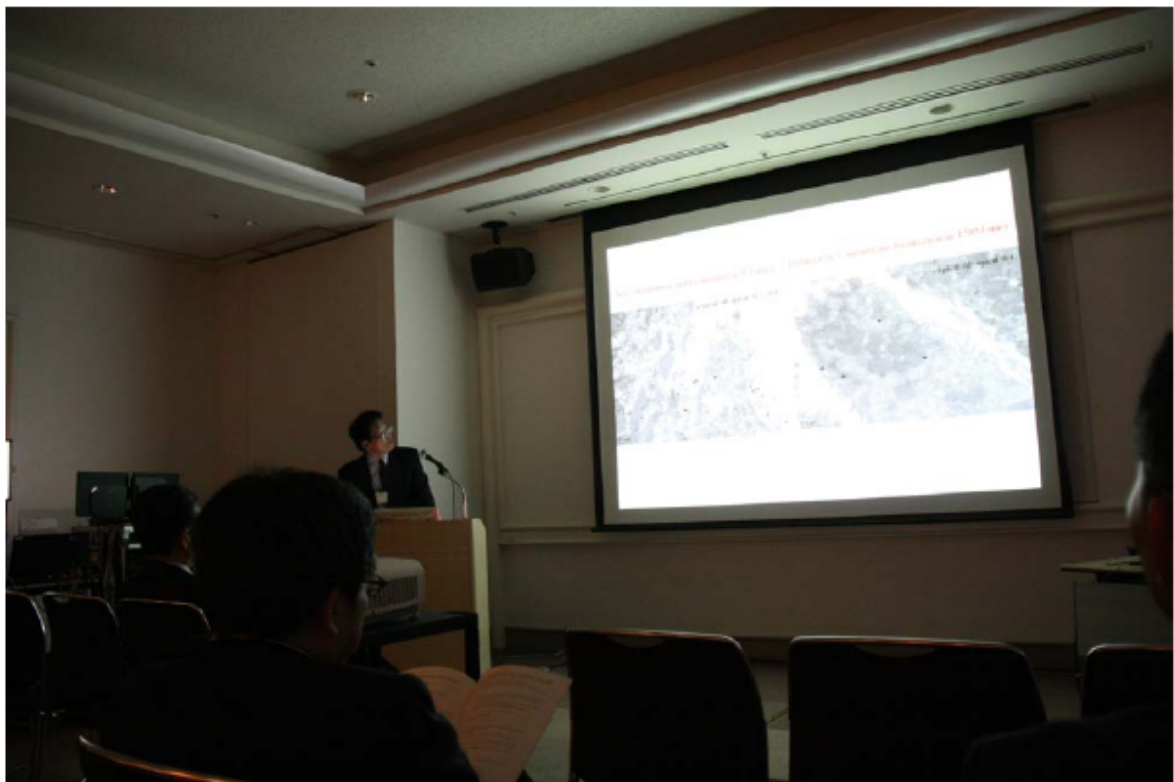
Gitelman's syndrome (GS) is caused by the mutations in *SLC12A3* encoding the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) in the distal convoluted ducts (DCT). We have identified 37 different *SLC12A3* mutations including three deep intronic mutations (IVS13-191C>T and IVS21+253C>T, IVS23-13T>C) detected by cDNA analysis from 80 unrelated GS families. Halpotype analysis for the recurrent mutants revealed that most of them are mutational hot spots. In the phenotype and genotype analysis, GS patients do not always have hypomagnesemia and hypocalciuria and carrying intronic mutations and triple mutations appear to have severe phenotype. To further elucidate the mechanisms of renal handling of sodium, potassium, calcium, and magnesium, and of specific mutations in GS, we faithfully created two GS-causing knockin mice. One is nonsense S707X corresponding to human S710X as the common hotspot in Taiwan and the other missense T58M corresponding to human T60M as the most important phosphorylation site of OSR1/SPAK kinase, an upstream regulator of NCC and the downstream effectors of WNK kinase. Both NCC S707X and T60M knockin mice fully recapitulated typical phenotypes of GS. The upregulation of TRPV5 and TRPV6 and of ROMK1 and Maxi-K found in GS mice was

further confirmed by renal biopsy from the GS patients. T60M mice had a marked decrease in total and apical NCC expression of DCT and corrected the phenotypes of pseudohypoaldosteronism II (PHAII)-causing WNK4 D516A knockin mice (NCC phosphorylation-activated state), suggesting that this NCC phosphorylation site may be involved in the NCC trafficking/sorting. Future rescue therapies will be tested in these knockin mice.

吉特曼症候群(GS)主要病因乃是表現於遠曲腎小管管內膜上之thiazide敏感性鈉氯共同通道(NaCl cotransporter; NCC)之活性降低或失去功能之一種遺傳性病變。在台灣我們已經在 80 個無相關家族身上發現 37 個不同*SLC12A3* 基因遺傳變異。包括三個新深內引子突變(deep intron mutations) (**IVS13-191C>T and IVS21+253C>T, IVS23-13T>C**)。在這些基因遺傳變異中經常會發生復發。單倍型分析(haplotype analysis)闡明了這些復發性遺傳變異大部分為發生突變的集中點(hot spot),而非一種方舟效應(Founder Effect)。在基因型(genotype)與表現型(phenotype)的分析,我們發現少數吉特曼病人並沒有低血鎂或低尿鈣及帶有內引子基因突變要較嚴重的臨床表現。為了更進一步了解吉特曼之腎小管對鈉、鉀、鎂及鈣之間機轉及吉特曼基因突變之病理機轉,我們成功建立S707X, T58M模型(相當於人類NCC S710X及T60M)。S710X無轉譯基因突變在台灣為最常見的突變點而非T60M。OSR1 (oxidative stress responsive kinase-1)/SPAK (Ste20-related proline and alanine-rich kinase) kinase最重要的磷酸化位置,而OSR1 /SPAK是NCC的上游調控者(upstream regulator)與被WNK的下游影響者(downstream effectors)。這兩種S707X及T60M之基因嵌入小鼠皆表現出典型吉特曼症候群,且皆有腎小管上皮鈣離子通道 (TRPV5 及 6) 鉀離子通道 (ROMK及Maxi-K) 之表現增加,此發現與病人腎切片

之發現相似。T60M基因嵌入小鼠發現有 NCC磷酸化的缺陷與減少在腎曲小管表面NCC的表現，同時可矯正使用T58M之基因嵌入小鼠去分析在NCC trafficking的NCC磷酸化角色與矯正PHA2 基因嵌入小鼠(NCC phosphorylation-activated state)的表現型(phenotype)。證實了NCC的運送過程(trafficking)與NCC的磷酸化有關。進一步之拯救治療將在這些嵌入型吉特曼老鼠上測試。

林主任論文口頭發表



第三日(6月17日)中午出席由大會為本 Seminar 的邀請來賓所準備之茶會，並與與會人員交換研究意見與心得。

JSN-Asia Young Nephrologists Seminar 茶會留影



第三日(6月17日)下午出席大會之會長特別演講。由國立東京醫科齒科大學 腎臟科 佐佐木 成教授，發表題目為：「挑戰の一瞬；挑戰的一瞬間」。



本次大會會長正是楊員於國立東京醫科齒科大學 腎臟內科博士進修時的指導教授。演講內容敘述佐佐木 成教授自畢業後在接受住院醫師訓練時從觀察一位罹患胸水的透析病患開始，在內科主任的指導下，開啓它對醫學研究的興趣，並於 1979 在Nephron發表了其第一篇的臨床研究論文(10 year' s survey of dialysis - associated tuberculosis)。在完成臨床訓練之後，如何將研究的題目從臨床進入腎臟生理病理之基礎醫學之探討。首先到自治醫科大學與金井教授學習在當時正熱門的腎小管微灌流技術(microperfusion)來探討血管張力素(Vassopressin) 在不同腎小管節段對水分重吸收之影響 (Pflugers Arch 1980)。之後(1982-1984)至美國UCSF Rector教授 (近代酸鹼及電解質平衡研究之濫觴學者)進修開啓了對酸鹼及電解質平衡研究之興趣。回國後又思考如何在研究方法學上再精進 (1985-1988)，在至東京大學學習patch clamp 來研究腎小管膜電位之變化更進一步深入探討酸鹼及電解質平衡的機轉。再進一步學習分子醫學的研究方法於 1993 年於Nature 發表在遠端腎小管發現新的水通道基因(AQP2)及JBC發表於遠端腎小管發現新的氯離子通道基因(ClC-Kb)。在以上的基礎上，除了利用先前 15 年左右所建立的研究方法利用 *in vitro* 及 *in vivo*的方式探討其在不同生理病理刺激下所扮演之角色外。同時在臨床上一找到因AQP2 及ClC-Kb基因變異所導致之腎因性尿崩症及巴特氏症候群之病人。到目前為止我們已知之 13 種類之水通道基因有 8 種類是由佐木 成教授之研究團隊發現。之後並利用基因工程學技術製作各種不同水通道隻基因剔除小鼠來了解其生理功能。讓我們在體內外及細胞內外水份平衡之生理病理調控有著跨時代的認識。間接也促成了水通到成為 2003 諾貝爾獎受獎之主題。近年更將基因工程學技術精進，製作與人類基因相同變異之基因嵌入小鼠來探討鹽份感受性之高血壓機轉。於 2007 証實WNK4 透過SPAK/OSR1 激酶來活化腎臟鈉氯離子到引發遺傳性高血壓。此研究乃為楊員之博士研究論文題目。演講中特地還提到與本院的良好

研究合作關係。近年乃專注對WNK相關抑制藥物之尋找以期開發新的抗高血壓藥物。除了在研究領域以外，佐佐木 成教授亦提到了身為醫師應有之社會貢獻與責任來期許年輕的醫師能在挫折中使自己更精進成長，化危機為轉機。



晚上參加大會為參與本大會所有邀請來賓之晚宴，晚宴中與大會會長佐佐 木成教授、秘書長內田 信一教授、Dario Alessi 教授討論三方在 WNK-SPAK/OSR1-NCC 訊息調控機轉研究合作之進一步事宜

6 月 18 日搭下班機回國。

心得及建議：

本次雖然會期只有三天之時間，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 信一教授及國立東京大學 腎臟暨內分泌科 關 常司教授、Dario Alessi 教授及日本國內及其他亞洲國之研究學者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。