

筋ジストロフィーニワトリの水分代謝異常

Abnormality of water homeostasis of Muscular dystrophic chicken

齋藤 昇
Noboru Saito

岡山大学大学院環境生命科学研究科
Graduate School of Environmental and Life Sciences, Okayama University

Summary

The muscular dystrophy chicken has been studying as model animal of muscular dystrophy for more than 50 years. Recently, the mutation of WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1 (WWP1) gene has been identified as a responsible for muscular dystrophy chicken. We observed that muscular dystrophy chicken not only showed the degeneration of skeletal muscles but also produced watery feces. Therefore, we examined the possibility of abnormalities in water metabolism of muscular dystrophy chicken. We first analyzed plasma osmolality and gene expression of aquaporin 2 (AQP2), AQP3 and alpha subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (α ENaC) in muscular dystrophy chicken and White Leghorn chicken under normal physiological conditions at five-week old. Subsequently, we analyzed these same parameters after one-day water-deprivation. The main findings of our study are that: I) the plasma osmolality was significantly higher in muscular dystrophic chicken than in White Leghorn; II) kidney α ENaC mRNA expression was significantly lower in muscular dystrophic chicken than in White Leghorn; III) AQP2 and AQP3 mRNA expressions in muscular dystrophic chicken were similar in White Leghorn. We suggest that the mutation of WWP1 may cause the abnormality of sodium absorption, and thus muscular dystrophic chicken become hypernatremic.

筋ジストロフィーニワトリは、50年以上前に発見され筋ジストロフィーのモデル動物として研究されてきた。筋ジストロフィーニワトリの原因遺伝子が特定され、ユビキチンキナーゼのWWP1であることが明らかにされた。この筋ジストロフィーニワトリは、飼育しているときの観察から他の系統に比べ便に含まれる水分が多いことが認められた。したがって、原因遺伝子WWP1は、ユビキチンキナーゼであり、筋肉以外でも発現することが知られているため、筋ジストロフィーニワトリは水分代謝においても何らかの異常があると考えられ、筋ジストロフィーニワトリの水分代謝調節機構を調べた。

5週齢の雄の筋ジストロフィーニワトリ(413系)と白色レグホン(C/O系)を用い、無処理群と1日絶食した高浸透圧状態(高浸透圧群)に分けた。処理後、筋ジストロフィーニワトリと白色レグホンの無処理群と高浸透圧群の血液を採取し、血液の浸透圧などを測定した。筋ジストロフィーニワトリの血液浸透圧は、無処理群においても有意に白色レグホンよりも高く、血中Na濃度も同様に有意に高かった。したがって、筋ジストロフィーニワトリは高ナトリウム血症であることが考えられた。

高ナトリウム血症が生じる可能性は、1)体内水分の不足あるいは2)塩分の過剰摂取が一般的に考えられている。2つの系統の血液量を測定すると、両系統において有意な差が観察されなかった。また、腎臓において水分の再吸収に重要なアクアポリン(AQP)2とAQP3の発現は、両系統で差がなく、高浸透圧刺激では両系統ともに遺伝子発現が増加した。

以上の結果から、水分の不足による高ナトリウム

血症は、可能性が低いと考えられた。次に、塩分の過剰摂取は、飼料が同じために餌からの塩分の過剰摂取は可能性が低いと考えられた。そのために、腎臓における塩分の再吸収に何か問題があるのではないかと考えられた。腎臓における上皮性ナトリウムチャネル(α ENaC)遺伝子発現は、筋ジストロフィーニワトリの発現が白色レグホンよりも有意に低く、高浸透圧刺激により白色レグホンの α ENaC遺伝子発現も有意に減少した。この α ENaC遺伝子発現の減少は、血中の浸透圧に反比例しており、筋ジストロフィーニワトリにおける低い α ENaC遺伝子発現は、高ナトリウム血症により抑制された結果ではないかと示唆された。現在、鳥類におけるENaCに対する抗体が存在しないために α ENaCタンパク質の量を測定することが出来ない。

筋ジストロフィーニワトリの原因遺伝子のWWP1はユビキチンキナーゼであり、腎臓の塩分の再吸収に関与するENaCがWWP1の標的分子である可能性があることが示唆されている。そのため、今回の実験と合わせて考察すると、以下のような仮説を提案する。筋ジストロフィーニワトリでは、ユビキチンキナーゼであるWWP1の異常により腎臓におけるENaCタンパク質を代謝することが出来ないため過剰にENaCタンパク質が存在することとなった。その結果、ENaCタンパク質が塩分の再吸収に働くために、過剰の塩分が腎臓において再吸収されることとなり、筋ジストロフィーニワトリは、恒常的に高ナトリウム血症を示すこととなった。腎臓における α ENaC遺伝子発現は、筋ジストロフィーニワトリでは高ナトリウム血症のために抑制されていると考えられた。