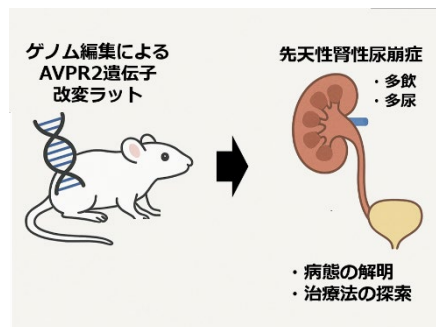


AVPR2 遺伝子改変ラットモデルを用いた 先天性腎性尿崩症の病態解析と治療法開発 の試み

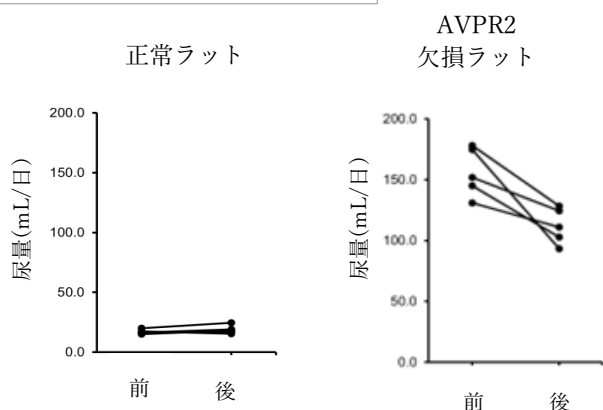


■どのような研究内容か？

先天性腎性尿崩症(NDI、指定難病 225)は、患者さんの多くがバソプレシン 2 型受容体(AVPR2)遺伝子に変異を持ち、水の再吸収が障害される希少疾患です。多飲・多尿・成長障害などの症状を呈し、さらに進行すると腎不全をきたすことがあります。現在のところ根本的な治療法は確立されておらず、症状の軽減を目的としてサイアザイド系利尿薬や非ステロイド系抗炎症薬が経験的に使用されています。

内科学第三(腎臓・高血圧内科)教室の森建文、廣瀬卓男らは、重井医学研究所分子遺伝部門・松山誠部長の協力のもと、ゲノム編集技術「rGONAD (rat improved Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery)法」を用いて、AVPR2 遺伝子を欠損させたラットの作製に成功しました。この AVPR2 欠損ラットは、従来の AVPR2 欠損マウスと異なり生後すぐに致死とならず、離乳まで生育可能であり、多飲・多尿・成長障害といったヒト NDI に極めて近い病態を示しました。さらに、サイアザイド系利尿薬であるヒドロクロチアジド(HCTZ)の投与により、尿量の抑制効果も確認されました。

HCTZ 投与前後での尿量の変化



AVPR2 欠損ラットでは HCTZ 投与により尿量が減少

■何の役に立つ研究なのか？

AVPR2 欠損マウスは生後早期に死亡するなど、これまで NDI のモデル動物の解析には制約があり、病態解明や治療法開発に限界がありました。今回作製された AVPR2 欠損ラットは発育可能であり、NDI における腎臓での水代謝制御機構の解析や、新たな治療法の開発に大きく貢献する可能性があります。

また、AVPR2 拮抗薬は、常染色体顕性(優性)多発性嚢胞腎(ADPKD、指定難病 67)の嚢胞増大抑制のための治療薬として用いられていますが、AVPR2 の阻害により生じる多尿が副作用となり、治療継続が困難となる場合もあります。本ラットモデルを用いた AVPR2 シグナル経路の詳細な解析により、この多尿の副作用のメカニズムの解明や、その軽減方法の確立にもつながることが期待されます。

■今後の計画は？

rGONAD 法は、目的の遺伝子を迅速かつ簡便にゲノム編集できる技術であり、NDI の患者さんが有する AVPR2 遺伝子の点変異を導入した AVPR2 遺伝子改変ラットの作製も可能です。今回確立した AVPR2 欠損ラットに加え、これらの AVPR2 遺伝子改変ラットを用い、NDI のさらなる病態解析を進めるとともに、新たな治療標的の探索を行い、NDI 克服への道を切り拓いていきたいと考えています。

■研究者の所属教室紹介 (リンク)

[医学部内科学第三\(腎臓・高血圧内科\)教室](#)

■掲載論文の紹介

<https://doi.org/10.1007/s10157-025-02652-5>