

## 公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	腎性貧血における活性イオウの変動解析とエリスロポエチン抵抗性評価への応用
所 属 機 関	熊本大学 薬学部 薬剤学分野
氏 名	丸山 徹
<p>酸化ストレスに対する防御機構として、生体内には抗酸化システムが備わっているが、その新たな機能分子として、よりレドックス活性に優れた活性イオウ種が近年注目を集めている。本研究では、活性イオウ種が腎不全時には減少し、それが引き金となって赤血球の産生や赤血球寿命の低下を惹起する可能性を明らかにすべく、血漿中の活性イオウ、特に酸化型活性イオウ分子種に関する定量法を最初に確立し、その定量法を用いて腎不全時における活性イオウの変動を解析するとともに、血漿中における活性イオウ備蓄部位の同定、活性イオウによる赤血球の分化促進や赤血球障害に対する活性イオウの保護効果や活性イオウとエリスロポエチン抵抗性との関連性を明らかにすることで、腎性貧血に対する新規バイオマーカーとしての可能性を探求した。その結果、アスコルビン酸と塩基を組み合わせることで、ポリスルフィド構造中のスルフィドイオウに対する強力な還元方法を確立し、硫化水素の定量法として活用されているメチレンブルー法と組み合わせることで、硫化水素として還元された活性イオウ分子種に対する新規な定量法を構築した。本定量法により、還元環境だけでなく酸化状況下であっても、タンパク質に付加されている活性イオウ分子種を定量できることが可能となった。健常人と腎性貧血患者の血漿中における活性イオウ量を測定したところ、健常人に比べて、腎性貧血患者では、血漿中の活性イオウ量が顕著に低下していた。この変化は ESI-TOFMS により解析した血清アルブミンの Cys34 酸化度（アルブミン酸化度）よりも大きかった。類似した結果は、シスプラチン誘発腎性貧血モデルラットの血漿サンプルでも認められた。これらの結果から、腎性貧血時において、活性イオウ分子種が優れた抗酸化防御機構として機能している可能性が示された。また、血漿中における活性イオウ分子種の主要な備蓄部位が血清アルブミンである可能性を初めて見出した。加えて、活性イオウ分子種が付加されたアルブミンでは、付加率の増加に伴い抗酸化活性が増加していた。この結果を反映して、活性イオウ分子種高付加アルブミンは、赤血球の分化・成熟過程の改善や赤血球の酸化障害に対して優れた保護効果を発揮した。さらに活性イオウ分子種量がエリスロポエチン抵抗性に関連している可能性を見出した。以上、本研究では、血清アルブミンに保持されている活性イオウ分子種が血漿中の抗酸化防御系として機能することと、エリスロポエチン抵抗性と密接に関連する可能性を見出した。</p>	