

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	VDRA のミネラル調節能及び腎保護作用における急性相反応タンパク質の関与
所 属 機 関	国立大学法人 熊本大学大学院 生命科学研究部 薬物治療設計学分野
氏 名	丸山 徹
<p>ビタミン D 受容体活性化薬 (VDRA) はミネラル調節作用により骨関連治療薬として汎用されているが、それ以外にも抗炎症・免疫調節能などの多彩な生物活性を有することが、基礎研究で明らかにされている。</p> <p>そのため、ミネラル調節作用を持たないビタミン D 誘導体の開発が切望されている。本研究では、活性型ビタミン D/ビタミン D 受容体経路で誘導される遺伝子のうち、誘導効率が顕著な ORM に着眼し、それより産生される $\alpha 1$-酸性糖タンパク質がビタミン D の生物活性を担っているのではないかと仮説をたて、1) VDRA 誘導体による $\alpha 1$-酸性糖タンパク質の誘導活性の比較検討、2) 1)で選択した VDRA と $\alpha 1$-酸性糖タンパク質の抗炎症・免疫調節能、臓器保護効果を比較検討することで、ミネラル調節作用を持たないビタミン D 作用薬の探索を試みた。</p> <p>その結果、$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が $\alpha 1$-酸性糖タンパク質を顕著に誘導することを <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 実験により明らかにした。また、両者は類似した抗炎症・免疫調節能を有しており、腎障害モデルマウスに対して腎保護効果や腎線維化抑制作用を発揮した。興味深いことに、上述した $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の作用は $\alpha 1$-酸性糖タンパク質ノックアウトマウスで減弱化した。これらの知見から、VDRA の抗炎症・免疫調節能を介した臓器保護効果に VDRA/ビタミン D 受容体経路で誘導される $\alpha 1$-酸性糖タンパク質が関与している可能性が示された。今後さらなる検証は必要であるが、$\alpha 1$-酸性糖タンパク質及びその誘導剤はミネラル調節作用を持たないビタミン D 作用薬として機能することが期待される。</p>	