

## 公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	腎性骨症とリン代謝異常の予防に向けたマグネシウム再吸収促進薬の開発
所属機関	岐阜薬科大学生命薬学大講座生化学研究室
氏名	五十里 彰
<p>腎性骨症は腎臓における活性型ビタミン D の産生不足やリンの代謝異常によって引き起こされる疾患であり、長期慢性透析患者数の増加に伴い、その合併症として注目されている。そのため、<u>腎機能の低下やリンの代謝異常に対する革新的な予防・治療薬の開発</u>が期待される。これまでに申請者らは、腎尿細管におけるマグネシウムチャネルの発現低下が、高血圧や糖尿病などに起因する腎障害に関与することを報告した。最近、マグネシウム投与によって腎機能の低下とリン代謝異常が改善することが報告された。そこで本研究では、マグネシウム欠乏とリン代謝異常との関係を検討し、マグネシウムトランスポーターの発現を増加させる化合物を探索した。</p> <p>糖尿病モデルマウスで、腎尿細管に分布する transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6) マグネシウムチャネルの発現量が低下した。また、リン酸輸送を担う sodium-dependent phosphate transporter 2a (Npt2a) と Npt2c の発現量が増加した。ラット尿細管由来 NRK-52E 細胞を低マグネシウム培地に曝露したところ、Npt2a/2c mRNA 量が増加した。以上の結果から、<u>TRPM6 の発現低下によって体内のマグネシウム濃度が低下し、Npt2a/2c の発現量が増加する</u>ことが示唆された。また、マグネシウム濃度の低下によりリン酸カルシウムの蓄積が増加し、この効果は抗酸化剤の共処理によって抑制された。</p> <p>腎保護薬としての利用が期待されるバルドキシロンメチルとエテルカルセチドの効果を検討したところ、両薬剤はマグネシウム濃度の低下によるリン酸カルシウムの発現増加を抑制しなかったが、酸化ストレスによる TRPM6 の発現低下を部分的に抑制した。以上の結果から、<u>マグネシウム再吸収の低下を改善する薬剤は、リン代謝異常の改善にも繋がる</u>ことが期待される。</p>	