

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	リン制限が副甲状腺細胞周期に与える影響の検討
所 属 機 関	日本鋼管病院
氏 名	田尻 瑛子
<p>〔目的〕副甲状腺はCKDの進行に伴い段階的にその形態と機能が変化し、続発性副甲状腺機能亢進症(SHPT)を引き起こし、心血管系疾患の極めて重要な危険因子となる。SHPTではその進展過程において、細胞増殖が著しく上昇することがよく知られており、我々は5/6腎摘モデルラット、及びアデニン含有飼料を用いて作成した腎不全モデルラットに正リン食、高リン食を与えたところ、副甲状腺のKi67陽性細胞数は腎不全状態に高リン食を与えなければ有意に上昇しないことを報告している(Hum Cell 29 (2016) 155-161、BMC Nephrol. 21 (2020))。</p> <p>我々は腎不全環境、高リン環境が副甲状腺細胞周期、特にCDKN1Bの発現に与える影響に着目、そのメカニズムを明らかにし、SHPTの発症、進展過程における細胞増殖のかかわりを明らかにし、さらに食事中のリン制限がCDKN1B発現に与える影響を調査し、リン制限による副甲状腺細胞増殖における治療効果を明らかにすることを目的とし解析する。</p> <p>〔方法〕0.75%アデニン含有飼料を2週間与えCKDモデルラットを作成、さらに0.7%、1.3%2種類のPi含有飼料を用いてSHPTモデルラットを作成した。副甲状腺を切除後small RNAを含むtotal RNAを抽出、TaqMan probeを用いてCDKN1Bを制御することが知られているmiRNA、具体的にはmiR-24、miR-142-3p、miR-222、miR-82-5p、miR-196a、miR-367-5p、miR-26a、miR-222-3p、miR-204などの発現解析を行う。さらにChIP-qPCRを行いCDKN1Bのヒストン修飾を解析する。</p> <p>〔結果〕BMC Nephrol. 21 (2020)で報告している通り、有意な細胞増殖を示し、血清学的に低Ca血症、高Pi血症、より有意な高iPTH血症、高iFGF血症を示したのはアデニン含有飼料に高Pi食を付加した群でのみ認められた。</p> <p>次に細胞周期関連遺伝子発現を解析、その結果細胞周期を加速させる変化を示したのはCDKN1Bのみであり、それはアデニン含有飼料に高Pi食を付加した群でのみ確認できた。続いて20のCDKN1B関連miRNA発現解析を行った結果、有意な変化を示すものはなかった。</p> <p>今後さらにChIP-qPCRを用いてCDKN1Bのヒストン修飾を解析する。</p>	
<p>The figure consists of three dot plots showing the relative expression levels of miR-24, miR-221-3p, and miR-222-3p normalized to U6. The x-axis for all plots represents four experimental groups: Control NP, Control HP, CKD NP, and CKD HP. The y-axis represents the relative expression level. In all three plots, the expression levels are relatively stable across the groups, with no significant differences observed between Control NP and Control HP, or between CKD NP and CKD HP. Individual data points are shown as black dots, and horizontal lines with error bars represent the mean and standard deviation for each group.</p>	