

## 公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	腎性貧血に対するタンパク質過酸化物の関与とエリスロポエチン抵抗性評価への応用
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>近年、セリン・スレオニンキナーゼの mTOR (mammalian target of rapamycin)、特に mTORC1 が赤血球形成効率と栄養源供給状況を繋ぐシグナル分子であることが明らかとなった。すなわち、mTORC1 の活性化は赤血球の増殖や分化を促進するための造血刺激となり、逆に mTORC1 シグナルの阻害は赤血球の増殖が抑制される結果、貧血を惹起するようになる。一方、慢性腎臓病 (CKD) 患者では、高頻度で貧血を合併するが、その機序として mTORC1 シグナルに着眼した研究はほとんど行われておらず、mTORC1 シグナルと腎性貧血の関連性については未だ明らかにされていない。</p> <p>最近になり、申請者は高分子の尿毒症物質であるタンパク質過酸化物 (AOPP : Advanced Oxidation Protein Products) が mTORC1 を強力に阻害することを見出している。AOPP はアルブミンやトランスフェリンの過剰な酸化修飾体が主成分の末期翻訳後修飾物であるが、腎機能の低下に伴い体内に蓄積し、特に維持血液透析患者では高濃度存在することが報告されている。このことは、AOPP が mTORC1 シグナルを不活化することで、赤血球の増殖や分化を抑制する可能性を想起させる。また、AOPP は活性酸素 (ROS) の産生を促進し、臓器障害を惹起することも知られているが、赤血球の寿命は酸化ストレス環境下では短縮することから、AOPP による酸化ストレスの誘導は赤血球の消失速度を増加させる可能性も考えられる。同様に、エリスロポエチン抵抗性にも酸化ストレスやそれに付随する炎症反応によっても惹起されることから、AOPP とエリスロポエチン抵抗性との関連性も示唆される。</p> <p>このような背景のもと、本研究では、1) ヒト及び実験動物赤血球に対する AOPP の影響や 2) CKD モデル動物及び AOPP 負荷動物を用いて AOPP と赤血球形成の関連性に加えて、3) CKD 患者血漿中の AOPP 濃度と貧血やエリスロポエチン抵抗性指数との関連性を腎臓内科医と協働で検証し、AOPP が mTORC1 シグナルを阻害する結果、赤血球形成を抑制すると共に、酸化ストレスの誘導を介して腎性貧血の誘導やエリスロポエチン抵抗性に寄与する可能性を見出した。従って、今後は AOPP の新規除去法や、赤血球に対する mTORC1 シグナルの活性化剤などの開発が望まれる。</p>	