

## 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	CKDにおけるリン貯留とアルカリホスファターゼおよびATP代謝
所属機関	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門
氏名	道上 敏美
<p>血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性値は CKD 患者の生命予後との関連が示唆されている。組織非特異型 ALP は <i>ALPL</i> 遺伝子によりコードされ、翻訳後修飾により骨型、肝型、腎型 ALP となる。組織非特異型 ALP は無機リン酸を産生するホスファターゼであり、リン酸による制御を受ける。組織非特異型 ALP の主たる生理的基質はピロリン酸とピリドキサル-5'リン酸であるが、最近、細胞外アデノシン 3 リン酸 (ATP) も組織非特異型 ALP の基質になりうることが示唆されている。細胞外 ATP は ATP 受容体を介してシグナルを惹起し、細胞機能の制御に関わる。本課題においては、アデニン誘発性 CKD モデルマウスと細胞モデルを用いて、リンの貯留と組織非特異型 ALP の発現/活性、および ATP 代謝の関係を明確化することを目的とした。</p> <p>8 週齢マウスにアデニン含有食を 4 週間投与することにより、CKD を誘発した。作製したアデニン誘発性 CKD マウスにおいては、コントロールマウスに比して、血清クレアチニン値の上昇、血清リン値の上昇を認めた。また、アデニン誘発性 CKD マウスにおいてはコントロールマウスに比べて血清 ALP 活性値が上昇しており、血清 ATP 値も高値を示した。ATP は種々の刺激により細胞内から細胞外へと分泌されるが、組織損傷の際にも細胞から遊離する。アデニン誘発性 CKD マウスにおいては損傷を受けた腎臓から ATP が遊離して血清 ATP 値が上昇し、ALP 活性が増強しても高値にとどまると考えられる。これらのマウスから採取した骨から骨髄の除去後に RNA を抽出し、遺伝子発現を検討したところ、<i>Alpl</i> の発現はアデニン誘発性 CKD マウスの骨で増加しており、血清 ALP 活性値の上昇に寄与していることが推察された。さらに、ATP 受容体 <i>P2X7</i>、<i>P2Y2</i> の発現が共にアデニン誘発性 CKD マウスで増加しており、アデニン誘発性 CKD マウスの骨においては細胞外 ATP により惹起されるシグナルが増強していることが推察された。腎臓における <i>Alpl</i> の発現は、骨とは逆に、アデニン誘発性 CKD マウスで減弱していた。このことから、アデニン誘発性 CKD マウスにおける血清 ALP 活性値の上昇は、骨における <i>Alpl</i> 発現増加に基づくことが推察された。骨と腎臓における <i>Alpl</i> 遺伝子発現変化の違いは、本遺伝子における組織特異的発現制御機構の存在を示唆し、興味深い。一方、<i>P2X7</i> および <i>P2Y2</i> の発現は、骨と同様にアデニン誘発性 CKD マウスで増強していた。細胞外リン濃度の上昇は、骨芽細胞株において <i>Alpl</i> の発現抑制、細胞外 ATP の上昇をもたらしたことから、現在、アデニン誘発性 CKD マウスおよびコントロールマウスの骨から単離した骨芽細胞、骨細胞を用いて同様の解析を行っている。</p>	