

## 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	マグネシウム代謝異常を起点としたリン再吸収の促進機構に関する研究
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リン再吸収の亢進や活性型ビタミンDの産生不足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。リン吸着剤や活性型ビタミンD3製剤は骨組織に対する局所的な治療効果を示すが、副甲状腺過形成や血管石灰化などに対する効果は低い。そのため、リン再吸収の亢進と腎機能低下のメカニズムを解明し、新規作用機序に基づく腎性骨症の予防・治療薬の開発が期待される。体内のリン濃度の恒常性は、腎臓の近位尿管に発現するNaPi-IIa (Npt2a) およびNaPi-IIc (Npt2c) といったリン酸トランスポーターによって維持される。これまでに我々は、マグネシウム不足により活性酸素種 (ROS) 濃度が上昇し、Npt2a/2c の発現量が増加することを発見した。本研究では、ミトコンドリア機能と ROS 産生に対するマグネシウムの効果を検討し、リン酸トランスポーター発現の改善作用をもつ化合物を探索した。</p> <p>電子伝達系阻害剤である rotenone (Rot) の処理により細胞質内およびミトコンドリア内の ROS 産生量が亢進した。低マグネシウム培地または Rot 処理によりミトコンドリア膜電位が低下した。また、低マグネシウム培地曝露による Npt2a/2c 発現の増加は、PI3K/Akt 経路阻害剤である LY-294002 の共処理によって有意に阻害された。これまでに我々は、低マグネシウム培地または Rot 処理により Npt2a/2c mRNA 量が増加することを見出しており、「マグネシウム不足→ミトコンドリア膜電位の低下→ROS 産生の亢進→PI3K/Akt の活性化→リン酸トランスポーター発現の増加」という機序が示唆された。</p> <p>Npt2a/2c の発現調節における ROS の関与を裏付けるため、抗酸化剤の効果を検討した。その結果、低マグネシウム培地曝露による Npt2a/2c mRNA 量の増加は、ミトコンドリア ROS 消去剤の Mito-TEMPO や抗酸化剤の <i>N</i>-acetyl-cysteine の共処理によって有意に阻害された。以上の結果から、抗酸化作用を持つ化合物は、マグネシウム不足によるリン酸トランスポーター発現の増加に対し、改善効果をもつことが示唆された。</p>	