

「PGE₂受容体の急性腎不全における役割解明と治療への応用」

研究者名： 小島 史章
所属・役職： 旭川医科大学医学部・助教

共同研究者： なし

番号： T-1-16	研究分野	研究キーワード
	医学系研究領域	プロスタノイド 急性腎不全

背景・目的

腎障害時にはプロスタグランジン(PG)E₂が過剰産生され、尿細管にはPGE₂受容体EP₁が高発現する。しかし、急性腎不全病態におけるPGE₂-EP₁系の役割は不明である。本研究では、本病態形成におけるPGE₂-EP₁系の役割解明を目指し、EP₁標的薬物の急性腎不全治療薬としての可能性を模索する。

研究の成果

シスプラチン投与の72時間後における血清クレアチニンと血液尿素窒素の動態を指標とした腎機能障害の程度が、EP₁欠損マウスでは野生型のマウスと比較して有意に軽減された(図1)。この結果は、摘出腎の切片標本を用いてEP₁欠損マウスと野生型マウスの腎組織病変の変化を病理学的に解析した結果と相関していた。さらに、尿細管障害のマーカー分子のひとつであるkidney injury molecule-1 (Kim-1)と腎障害関連分子のひとつであるtumor necrosis factor-α(TNFα)の腎臓でのmRNA発現増加が、EP₁欠損マウスでは野生型マウスに比べて著明に軽減されることを見出した。さらに、EP₁欠損マウスでは野生型のマウスと比較して、シスプラチン投与後の生存率が著明に改善されることも明らかとなった(図2)。

将来展望

本研究によって、シスプラチン誘発急性腎不全の病態形成におけるPGE₂-EP₁系の重要性が示唆された。今後は、尿細管細胞培養系を用いた*in vitro*の解析によって、急性腎不全類似状態下でのEP₁シグナル系の標的となる腎障害関連因子の動態を解析し、尿細管障害のメカニズムの更なる詳細を明らかにしていきたいと考えている。さらに、EP₁特異的拮抗薬の作用を検討することで、EP₁標的薬物の腎不全治療薬としての可能性を検証し、臨床応用へと発展するための研究基盤の確立を目指したいと考えている。

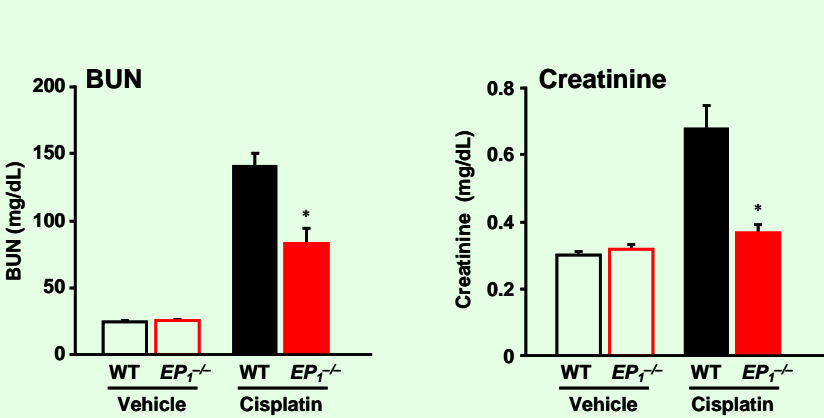


図1 EP₁欠損マウスにおけるシスプラチン誘発腎機能障害の改善

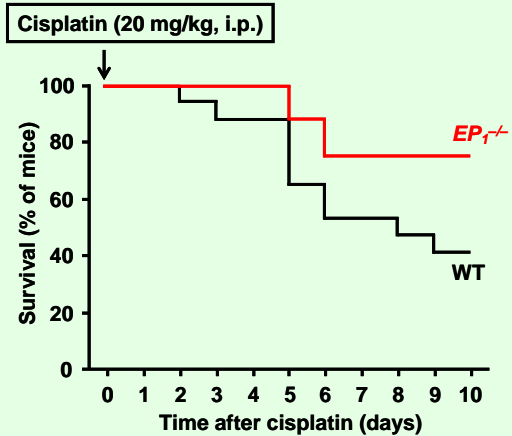


図2 EP₁欠損マウスにおけるシスプラチン投与後の生存率の改善