

28Cl-am06

単離近位尿細管を用いたマイクロアレイ解析：シスプラチン腎症増悪を反映する分子の探索

○小澤 愛子¹, 西原 久美子¹, 米澤 淳¹, 増田 智先¹, 乾 賢一¹(¹京大病院薬)

【目的】腎臓の近位尿細管は薬物や異物の排泄を媒介することにより体液の恒常性を維持する。現在、尿細管機能の分子生物学的指標の不足が問題になっており、尿細管障害の発症と増悪に関わる分子機構の解明が必要とされている。しかし腎臓は糸球体や尿細管など多様な小器官や細胞から構成されるため、一般的な全腎組織「whole kidney」を用いた発現解析では近位尿細管特異的な分子挙動を的確に評価し得ない。本研究では、単離尿細管と whole kidney における遺伝子発現プロファイルの比較と、尿細管障害の典型的モデルであるシスプラチン腎症ラットを用いた検討を行い、近位尿細管障害に特異的な遺伝子発現情報の収集を目指した。

【方法】Wistar/ST 系ラットにシスプラチン 2、10 mg/kg 腹腔内投与し、2 日後に実体顕微鏡下で単離した近位尿細管および腎皮質部を用いてマイクロアレイ解析を行った。また、ラットに 5 mg/kg のシスプラチンを投与した後、経時的に観察し real-time PCR 法により単離尿細管と whole kidney における mRNA 発現量の変化を比較した。【結果・考察】マイクロアレイ解析において、近位尿細管における発現を whole kidney に対する比で示したところ、近位尿細管に強く発現するトランスポータ等は高値を、混入血球細胞由来の遺伝子は低値を示した。従って、本法により近位尿細管選択的な遺伝子発現を評価できることが明らかとなった。また、chemokine (C-C motif) ligand 2 (Ccl2) と kidney injury molecule-1 (Kim-1) の両試料における mRNA 発現変化を比較すると、Kim-1 は両試料ともに経時的に上昇したが、Ccl2 は投与後 1、2 日目における発現に乖離が認められた。以上、近位尿細管を用いた遺伝子発現解析の重要性が示され、本法が尿細管障害発症と増悪の分子メカニズム解明や新たな障害マーカー探索へ応用されることが示唆された。