

29P-pm10

タクロリムスによる近位尿細管障害の進展に関連する遺伝子群の解析

○田村 友香¹, 新家 遥¹, 中川 俊作¹, 松原 和夫¹, 増田 智先¹(¹京大病院薬)

【目的】臓器移植後に免疫抑制薬として用いられるタクロリムスは、重篤な副作用として腎障害が問題とされている。本研究では、虚血再灌流処置(IR)後にタクロリムスを投与したラットを用い、タクロリムスが近位尿細管上皮細胞に及ぼす影響を検討した。【方法】IRとしてラット両腎の動静脈を結紮し40分後に再灌流した。IR前日からタクロリムス(5mg/kg/day)を14日間連日皮下投与した。腎トランスポータ発現量及び薬物動態から、異物排泄能への影響を評価した。実体顕微鏡下で単離した近位尿細管を用いたマイクロアレイ解析によりmRNA発現量の変動を網羅的に調べた。【結果・考察】腎組織を免疫染色した結果、タクロリムス投与によりkidney injury molecule-1陽性細胞数が増加し、IRによる近位尿細管障害が長期化することが示された。次に、タクロリムス投与が近位尿細管の異物排泄能に及ぼす影響を評価した。尿細管上皮細胞に局在するトランスポータ発現量を調べたところ、有機カチオントランスポータOCT2及びH⁺/有機カチオンアンチポータMATE1の発現量はタクロリムス投与により顕著に低下した。両トランスポータを介して尿中へ排泄されるメトホルミンの分泌クリアランスが有意に低下したことから、タクロリムスによる腎障害に伴う腎排泄型カチオン性薬物の経細胞輸送能低下が示唆された。マイクロアレイ解析の結果、タクロリムス投与群で2倍以上又は0.5倍以下に発現が変動したプローブ数は皮質で480、髄質で615であった。この結果から、タクロリムス投与によって多様な遺伝子のmRNA発現量が発現していることが見出された。以上、タクロリムス投与による近位尿細管障害の長期化及び異物排泄能の低下が示され、これらの病変には尿細管上皮細胞における多様な遺伝子の発現変動が関連することが示唆された。