

26I-am02S

腎近位尿細管上皮細胞における HIF-1 標的遺伝子産物 GLUT1 および BCRP の発現・機能に及ぼす PPAR γ アゴニストの影響

○村田 匡¹, 黒田 幸美¹, 柴田 葵¹, 竹林 裕美子¹, 宮崎 誠¹, 永井 純也¹ (¹大阪薬大)

【目的】糖尿病や高血圧などの生活習慣病の発症に伴い糸球体が障害され、血清アルブミンが尿細管管腔中に過剰に漏出する。血清アルブミンの過剰な尿細管上皮細胞への曝露は、尿細管障害を誘発し、腎機能の更なる低下を惹き起こすことが示唆されている。我々は既に、アルブミン処理したヒト腎近位尿細管上皮細胞株 HK-2 において、低酸素誘導因子 HIF-1 が活性化することに加えて、PPAR γ mRNA の上昇が観察されることから、PPAR γ の活性化も惹起している可能性を報告している。本研究では、アルブミン曝露時における HIF-1 と PPAR γ の相互関係について明らかにすることを目的として、HK-2 細胞における HIF-1 標的遺伝子産物の GLUT1 および BCRP 機能に及ぼす PPAR γ アゴニストの影響について検討した。

【方法】HK-2 細胞は DMEM/F12 培地を用いて常法に従い培養した。PPAR γ アゴニストとしてピオグリタゾンあるいはロシグリタゾンを用いた。GLUT 輸送活性は GLUT 阻害剤フロレチン感受性の D-[³H]glucose 取り込み量で、BCRP 輸送活性は BCRP 阻害剤 Ko143 感受性の Hoechst33342 蓄積量で評価した。また、mRNA 発現解析はリアルタイム PCR によって行った。

【結果および考察】HK-2 細胞をピオグリタゾンで処理することにより PPAR γ 、HIF-1 α 、GLUT1 および ABCG2/BCRP の mRNA 発現誘導が認められた。また、ピオグリタゾン処理濃度および処理時間依存的に GLUT 輸送活性が上昇した。さらに、BCRP 輸送活性においても、ピオグリタゾン処理濃度依存的に上昇することが観察された。加えて、ロシグリタゾン処理でも BCRP 活性の上昇が観察された。以上、HK-2 細胞における PPAR γ 活性化は HIF-1 α 誘導を惹き起こし、その結果として HIF-1 標的遺伝子産物である GLUT1 や BCRP の機能を上昇させる可能性が示唆された。