

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	高リン血症にて生じる血管内皮細胞および腎近位尿細管細胞の機能低下に対する尿酸代謝産物が及ぼす影響の評価および分子メカニズムの解明				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	新井 英一
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	川上 由香
		所属・職名	食品栄養科学部・4年	氏名	逸見 日向子
		所属・職名	食品栄養科学専攻・前期課程2年	氏名	岡本 ひなた
		所属・職名	岡山県立大学・准教授	氏名	首藤 恵泉
		所属・職名	徳島大学・教授	氏名	竹谷 豊
		所属・職名	徳島大学・助教	氏名	増田 真志
発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	新井 英一	

講演題目	血管内皮細胞機能に対する高リンおよび高尿酸負荷の影響
------	----------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

近年、高齢者のフレイル予防や、低糖質高たんぱく質を好む食事の傾向により、幅広い年代でたんぱく質摂取量が増加していると考えられる。動物性のたんぱく質は、体内の代謝によって尿酸 (UA) となるプリン体源のヒポキサンチン類を多く含み、さらに、リン (P) 含有量も高い。そのため、たんぱく質摂取量増加が、体内の UA や P 濃度に影響を与えていることが推測される。高 UA と高 P の負荷は、それらが単独で存在する際に血管内皮細胞において酸化ストレスや炎症反応を引き起こすことが報告されているが、両者が同時に負荷された場合にどのような変化が生じるかは不明である。特に、尿酸は抗酸化作用を有することも報告されており、機能的な役割は明確化していない。そこで本研究は、高 P および高 UA の共存が血管内皮機能におよぼす影響について検討することを目的とした。ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて、2% Basal Medium を添加して 24 時間プレインキュベーションを行い、24 時間後に 2 % Basal Medium を除去し、2% Growth Medium に各種溶媒で溶かした 10.1 mg/dL UA (7 mg/dL 以上で高尿酸血症)、6.2 mg/dL P (4.5 mg/dL 以上で高リン血症)、540 mg/dL グルコースおよび 10.1 mg/dL UA + 6.2 mg/dL P を添加し、刺激を行った。培地を添加してから 24 時間後に細胞を回収し、炎症関連遺伝子の発現解析を行った。これまでの報告どおり、高グルコースの刺激により monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) の刺激が確認されたことから、本手法に問題がないことを確認した。UA および P をともに高濃度で負荷した群 (UA+P 群) では、UA のみを高濃度で負荷した群 (UA 群) に比して、MCP-1、ICAM-1 において有意な発現量の増加が見られた。また、UA+P 群では、P を高濃度で負荷した群 (P 群) に比して、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1、nuclear factor-kappa B (NF-κB) において有意な発現量の増加が見られた。さらに、UA+P 群では、未処置群 (Con 群) に比して、MCP-1、ICAM-1 において有意な発現量の増加が認められ、有意差は見られないものの VCAM-1 と NF-κB においても発現量の増加傾向が見られた。Toll-like receptor 4 (TLR4) の UA+P 群は全ての群間に差異が見られなかった。今回の実験では、HUVEC における 24 時間の高 P および高 UA 状態で、白血球の血管外遊走を主とする炎症反応が見られた。また、P および UA がともに高値で存在することで、単独の刺激よりも炎症反応が増強することが明らかとなった。今後、UA や P の濃度設定、反応時間などを再考し、多面的な角度から評価することで、詳細なメカニズムの解明に繋がると考えられる。