

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	康村 誠希
論文担当者	主査 鈴木 敬一郎
	副査 新村 健
	副査 若林 一郎
学位論文名	Effects of Heterozygous TfR1 (Transferrin Receptor 1) Deletion
	in Pathogenesis of Renal Fibrosis in Mice
	(マウス腎線維化の病態における
	トランスフェリン受容体1遺伝子ヘテロ欠損の効果)
論文審査の結果の要旨	
<p>腎線維化は閉塞性腎症、糖尿病性腎臓病を含む慢性腎臓病の進行過程で観察される共通した組織変化であり、予後に影響を与える。一方、鉄は、慢性腎臓病の病態に関与することが報告されている。細胞内の鉄輸送は細胞内鉄取り込み受容体であるトランスフェリン受容体1 (transferrin receptor 1: TfR1) によって調節される。本研究では、腎臓病モデルマウスを用いて、腎線維化の病態における TfR1 の関与について検討された。</p> <p>8~10 週齢の野生型マウスと TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスに片側尿管結紮術を施行し、腎線維化モデルが作成された。Sham 手術をコントロール群として手術 2 週間後に血液、臓器を採取し、解析が行われた。また同様に両マウスにストレプトゾトシンを連日 5 日間投与し、糖尿病性腎臓病モデルも作製され、Vehicle 投与群をコントロール群とし、投与 12 週間後に血液、臓器を採取し、解析が行われた。</p> <p>腎線維化モデル、糖尿病性腎臓病モデルともに腎線維化、TfR1 発現亢進が観察されたが、それらの程度は野生型マウスに比べ、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスで減弱していた。腎線維化における鉄の関与を調べるために、腎臓におけるフェリチン発現を検討したところ、両モデルマウス腎臓のフェリチン発現は増加しており、その程度は野生型マウスと比べ、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスで減弱していることがわかった。さらに、酸化ストレスの指標として、4-hydroxy-2-nonenal (4HNE) 発現を検討したところ、両モデルマウス腎臓における 4HNE 発現亢進は野生型マウスに比較し、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスで減弱していることが確認された。</p> <p>以上から腎線維化における細胞内鉄取り込み受容体の関与が初めて明らかになり、病態解明と治療における新たなアプローチを示すもので、学位授与に値すると判断した。</p>	