

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Haploinsufficiency of Transferrin Receptor 1 Impairs Angiogenesis with Reduced Mitochondrial Complex I in Mice with Limb Ischemia

(トランスフェリン受容体1ハプロ不全は、下肢虚血モデルマウスにおいて、ミトコンドリア複合体Iの減少とともに血管新生を減弱させる)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

循環器病 学 (指導教授 石原 正治)

氏 名 奥野 圭佑

【背景】下肢虚血 (limb ischemia: LI) は、高い死亡率を伴う末梢動脈疾患 (peripheral artery disease: PAD) の主要な結果である。一方、鉄は種々の臓器の生理学的機能を維持するために不可欠な栄養素であり、細胞内の鉄輸送は細胞内鉄取り込み受容体 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。PAD患者では血清フェリチン値が上昇すると報告されているが、LIの鉄代謝メカニズムは依然十分に解明されていない。本研究では、LIモデルマウスを用いて、TfR1 が血管新生に関与するかどうかを検討した。

【方法】LI モデルは、8-10 週齢の C57BL/6J 雄性マウスの左大腿動脈を結紮し作成した。レーザードップラー血流測定器にて左 (虚血) および右 (非虚血) 下肢の血流評価を LI 作成後 28 日目まで経時的に行い、虚血/非虚血肢血流比を算出し、血管新生を評価した。また、LI 作成後 28 日目に虚血肢・非虚血肢の大腿内転筋を採取した。

【結果】まず、LI における鉄代謝を検討するために、虚血肢内転筋における鉄代謝関連蛋白発現を検討した。その結果、細胞内鉄貯蔵蛋白であるフェリチン発現が非虚血肢に比べ虚血肢で亢進し、TfR1 発現は低下することがわかった。

次に、虚血肢におけるTfR1 の関与を検討するために、TfR1 ヘテロノックアウト (TfR1^{+/-}) マウスを用いてLIモデルを作成し、虚血肢の血管新生を評価した。その結果、TfR1^{+/-}マウス虚血肢におけるフェリチン、TfR1 発現は減弱し、血管新生も低下することがわかった。鉄はミトコンドリアにおけるエネルギー産生に利用される。そこで、虚血肢におけるミトコンドリア複合体発現を評価したところ、TfR1^{+/-}マウス虚血肢におけるミトコンドリア複合体I発現が減弱することがわかった。

【結語】TfR1 のハプロ不全は、LI モデルマウスにおいて、ミトコンドリア複合体 I の減少とともに血管新生を減弱させた。