

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Reduced lifespan of erythrocytes in Dahl/Salt sensitive rats is the cause of the renal proximal tubule damage

(Dahl 食塩感受性ラットの赤血球寿命の短縮は腎近位尿細管障害の一因である)

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 真鍋 恵理

【背景】 超高齢化社会において慢性心不全 (Chronic heart failure: CHF) の罹患率は急激に増加している。CHF と慢性腎臓病、貧血の三者が各々独立して互いの予後不良因子となりうる『心腎貧血症候群』という病態が知られており、約 30~60%の CHF 患者が貧血を合併している。貧血の機序やその治療法は明らかではなく、有効な治療法もない。

【目的】 心腎貧血症候群における貧血の機序とその貧血が腎近位尿細管障害の一因となることを明らかにする。

【方法】 心腎貧血症候群モデルとして頻用される Dahl 食塩感受性 (Dahl/SS) ラットを用い、5 週齢から通常食 (0.3%NaCl) を与え、6 週齢から、コントロール (CON) 群、高食塩食 (HS) 群、高食塩食+デフェラシロクス (HSDFX) 群にランダムに分けた。HS と HSDFX 群は、6 週齢から高塩分食 (8%NaCl) を与えた。HSDFX 群は、経口鉄キレート剤であるデフェラシロクス (DFX) (200mg/kg/day) を 10~15 週齢まで週 5 日経口投与した。血圧評価を定期的に行い、主に全血と血清、尿、骨髓、脾臓、腎臓を各検討に用いた。

【結果】 HS 群ではヘモグロビンは減少したが、エリスロポエチン反応性に骨髓と脾臓中の赤芽球系細胞や末梢血中の網状赤血球数が増加した。赤血球半減期短縮や溶血性疾患で増加する赤血球マイクロパーティクルの増加、ハプトグロビンの減少から、溶血性貧血が示唆された。また、赤血球の自殺死であるエリプトーシスが増加し、これが溶血の機序のひとつであることも示唆された。また、ヘモジデリンの沈着が腎近位尿細管で増加し、血管内溶血が示唆された。次に、HSDFX 群に鉄キレート剤を投与し、腎近位尿細管上皮細胞へのヘモジデリン沈着の減少を確認した。HS 群と比較して HSDFX 群の血圧やクレアチニン、尿蛋白は変わらず、組織学的評価にて尿細管障害と糸球体硬化スコアは改善したが、細動脈障害スコアは改善しなかった。電子顕微鏡検査を行い、CON 群と比較して HS 群では、ミトコンドリアのサイズは小さく、細胞内の遊離鉄に依存する細胞死であるフェルトーシスの特徴である外膜の破裂を伴うミトコンドリアを認めた。HSDFX 群ではそれらは減少した。また、HS 群では鉄顆粒を示唆するリソソームを尿細管細胞質で認めしたが、HSDFX 群ではほぼ認めなかった。尿細管へのヘモジデリン沈着が組織学的に HS 群の腎近位尿細管上皮細胞の障害を進行させ、DFX がそれを改善させることが示唆された。

【結論】 Dahl/SS ラットにおける赤血球半減期の短縮は腎近位尿細管障害の一因である。