

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

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 康村 誠希

【背景】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、必須元素である鉄は、慢性腎臓病の病態に関与することが報告される。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が、TfR1 が腎線維化に関与するかどうかについては明らかにされていない。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した。

【方法】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、腎線維化モデルを作成した。また、Sham 手術を施行したマウスをコントロール群とし、手術 2 週間後に血液、臓器を採取し、解析を行った。次に、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を作製した。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、解析を行った。

【結果】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連を調べるために、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。

【結語】腎線維化の病態における細胞内鉄取り込み受容体 TfR1 の関与が示された。