

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	真鍋 恵理
論文担当者	主査 小山 英則
	副査 山本 新吾
	副査 鈴木 敬一郎
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>慢性心不全と慢性腎臓病、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いる。申請者は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) ラットを用いて、貧血と腎近位尿細管障害の関連とその機序を検討した。</p> <p>Dahl/SS ラットは 6-15 週齢の高食塩負荷 (8%NaCl) により、対照 (0.3%NaCl) と比較して著明な高血圧が誘導され、貧血が高度に進行した。血中エリスロポエチンは増加し、骨髄・脾臓の赤芽球系細胞、末梢血中の網状赤血球数は増加していたが、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血管内容血が主要な貧血の機序と考えられた。腎臓の組織学的解析の結果、尿細管障害、糸球体硬化、細動脈障害スコア、および腎近位尿細管におけるヘモジデリンの沈着が増加していた。鉄キレート剤 (デフェラシロクス 200mg/kg/day) の 10~15 週齢まで週 5 日経口投与により、腎近位尿細管上皮細胞のヘモジデリン沈着の減少、尿細管障害・糸球体硬化スコアはやや改善したが、細動脈障害スコア、高血圧、血清クレアチニン、尿蛋白には変化を認めなかった。また電子顕微鏡検査の結果、尿細管障害はミトコンドリア外膜の破裂と関連し、フェロトーシスの関与が疑われた。</p> <p>本研究は、1. 著明な高血圧に合併する貧血の機序として、血管内容血が主因となること、2. 本病態の腎機能障害に、血管内容血、尿細管細胞のヘモジデリン沈着が関与する可能性、を初めて明らかにした重要な知見である。申請者が当初予期していた心腎貧血症候群の動物モデルとしては、臨床像と合致しない点が多く認められたこと、腎尿細管のヘモジデリン沈着の腎機能障害への寄与度が大きくない事、血管内容血の機序が明らかでない事、など研究結果の臨床的解釈には慎重であるべきではあるが、悪性高血圧による腎障害機序において新しい側面を切り開いたともいえ、非常に新規性・独創性の高い研究成果であり、本研究の知見は学位授与に十分値すると判断した。</p>	