

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	奥野 圭佑
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	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>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) で出現するが、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。申請者は LI モデルマウスを用いて、transferrin receptor 1 (TfR1) が血管新生に関与するかどうかを検討した。</p> <p>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、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、血管新生を評価している。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、虚血肢内転筋における鉄代謝関連蛋白発現を検討している。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を見出している。次に、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明らかになった。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ため、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示された。</p> <p>以上により 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ることが明らかとなった。これらは下肢切断のリスクが高い PAD 患者に対する血管再生治療や血管新生療法における新たな治療戦略の開発につながる重要な知見と考えられ、本研究は学位授与に値すると判断した。</p>	