

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	今村（北村） 理恵
論文担当者	主査 辻村 亨
	副査 石戸 聡
	副査 若林 一郎
学位論文名	腹膜中皮細胞障害における TNF- α による細胞内鉄輸送調節障害と酸化ストレスの関与
論文審査の結果の要旨	
<p>腹膜透析療法は、腹腔内に透析液を貯留し、腹膜を介して血液中の老廃物を緩徐に除去する腎代替療法の1つである。生体のみならず生活環境、医療経済における負担の軽減などに優れているが、腹膜の劣化・変性が、半透膜としての透析機能の障害をもたらす、合併症として被嚢性腹膜硬化症を引き起こすなどが問題となっている。腹膜透析に伴う腹膜障害には、腹膜中皮細胞層における活性酸素種（ROS）産生に起因した細胞障害が主な要因として考えられるが、詳細な機序は解明されていない。</p> <p>ROSを介した細胞障害には、細胞内遊離鉄イオンの触媒作用による hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) 産生が深く関与する。本研究では、腹膜透析に伴う腹膜障害の機序を明らかにすることを目的として、慢性炎症が、鉄輸送蛋白発現の異常を誘導し、細胞内の鉄過剰状態（鉄の囲い込み）をもたらすことに着目し、ヒト中皮細胞由来培養細胞（MeT-5A）に腹膜透析液の非生理的因子として高濃度ブドウ糖、高浸透圧、AGE付加蛋白、全身性因子として interleukin-6、tumor necrosis factor (TNF) $-\alpha$、interferon-γ などの炎症性サイトカインや lipopolysaccharide を添加し、細胞への鉄取り込み蛋白であるトランスフェリン受容体 (TfR) や 2 価金属トランスポーター1 (DMT1)、細胞からの鉄汲出し蛋白であるフェロポーチン (FPN) といった細胞内鉄輸送蛋白の発現の変化を検討した。また、細胞内鉄輸送調節障害による酸化ストレス増幅への影響を検討するため、これらの誘導因子とともにトランスフェリン結合三価鉄 (TBI) またはトランスフェリン非結合二価鉄 (NTBI) を同時に添加し、サリチル酸トラップ法を用いて細胞内 $\cdot\text{OH}$ 産生量を測定した。高濃度ブドウ糖付加により mRNA レベルで TfR の有意な増加と FPN の有意な減少が認められたが、蛋白レベルへの影響はみられなかった。TNF-α により濃度依存性の TfR、DMT1 の有意な増加と FPN の有意な減少が mRNA および蛋白レベルで認められた。細胞内 $\cdot\text{OH}$ 産生量については、TNF-α、TBI、NTBI のいずれの単独添加においても影響はみられなかったが、TNF-α と TBI または TNF-α と NTBI を同時に付加した場合において有意に増加が認められ、その増加量は NTBI 添加に比べて TBI 添加の方が大きかった。</p> <p>腹膜中皮細胞において、TNF-α が鉄取り込み蛋白 (TfR、DMT1) の発現を促進し、鉄汲出し蛋白 (FPN) の発現を抑制することにより、細胞内 $\cdot\text{OH}$ 産生が亢進することが明らかになり、腹膜透析での腹膜中皮細胞の障害過程において、慢性炎症、高サイトカイン血症に起因する細胞内鉄輸送調節障害が関与することが示唆された。腹膜透析に伴う腹膜障害の機序およびその対策を考えるための極めて重要な知見であり、学位授与に値すると判断した。</p>	