

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Deregulated iron metabolism in bone marrow from adenine-induced mouse model of chronic kidney disease

(アデニン誘発慢性腎臓病マウスモデルの骨髄における鉄代謝異常)

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

腎臓病学 (指導教授 石原正治)

氏 名 木村 知子

【背景】腎性貧血の原因として erythropoietin (EPO) の産生低下・赤血球寿命短縮・慢性炎症および鉄欠乏等の種々の原因が想定されているが詳細は不明である。慢性腎臓病患者 (CKD) においても必ずしも、EPO 濃度の低下を認めないとされており、確かに貧血の程度に比して十分上昇していないが、必ずしも EPO 産生低下が主因ではないと考えられる。最近、マウスにおいて鉄代謝の主調節因子と考えられるヘプシジンをノックアウトすることにより CKD 状態でも貧血を認めないとする研究も報告されている。

【目的】腎性貧血の原因を解明するために慢性腎臓病 (CKD) モデルマウスを作成し、骨髄における赤芽球系の分化、腎臓での EPO 産生および肝臓での hepcidin 発現および鉄代謝等について検討した。

【方法】8 週齢・雄性 C57BL/6J マウスにおいて、CKD 群には 0.15-0.3% のアデニンを含む飼料を 8 週間投与し、CKD マウスを作成した。CKD 群と Control 群において Hb・血清鉄・ferritin・hepcidin 濃度および real time-PCR 法により肝臓の hepcidin mRNA、腎皮質の EPO mRNA、骨髄細胞の Fam132b (Erythroferrone) mRNA 等の発現を測定した。また、CD71 (Transferrin receptor 1, TfR1) と Ter119 の 2 種類の抗体を用いて flow cytometry (FACS) により骨髄細胞の各赤芽球分画 (分化) を解析した。

【結果】Control 群と比して CKD 群では有意な貧血および ferritin の上昇とともに、肝臓での hepcidin mRNA 発現増加および血清 hepcidin 濃度の上昇と血清鉄の低下を認めた。また腎臓での EPO mRNA 発現は CKD 群で有意な上昇を認めたが、血清 EPO 濃度は両群で有意差を認めなかった。大腿骨・脛骨由来骨髄細胞の FACS では、CKD 群で主に前赤芽球 (CD71+/Ter119-) と好塩基性赤芽球 (CD71+/Ter119+) の割合の減少、すなわち TfR1 発現低下が認められた。また CKD 群では骨髄の Fam132b mRNA 発現は有意に低下し、MafB の蛋白レベルは有意に上昇していた。

【考察】CKD 群の貧血の原因として、血清 EPO 濃度は Control 群と有意差を認めなかったが、real time PCR では腎臓の EPO mRNA の増加をみとめ、必ずしも EPO 濃度の低下が貧血の原因ではないと考えられた。FACS による検討では、骨髄赤芽球細胞における TfR1 発現を認め、後期赤芽球分化に原因がある可能性が示唆された。これらの原因として、MafB の増加に関連した赤芽球細胞における TfR1 発現低下による鉄取込減少と hepcidin 増加による鉄代謝障害、すなわち血清鉄の低下が関連する可能性が示唆された。Hepcidin 増加の原因として、赤芽球細胞における TfR1 発現および erythroferrone の低下が関連することが示唆された。

【結論】CKD モデルにおいて赤芽球細胞における TfR1 発現低下、およびそれに伴う hepcidin 発現増加が鉄供給低下を介して早期赤芽球分化異常により貧血の一因となる可能性が示唆された。