

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	木村 知子
論文担当者	主査 山本 新吾
	副査 鈴木 敬一郎
	副査 小山 英則
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>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) においては必ずしも EPO 濃度の低下を認めないとされており、EPO 産生低下が主因ではないことが疑われる。最近、マウスにおいて鉄代謝の主調節因子と考えられる hepcidin を knockout 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。腎性貧血の原因を解明するためにアデニン誘発慢性腎臓病 (CKD) モデルマウスを作成し、flow cytometry (FACS) により骨髄における赤芽球系の分化、real time-PCR 法により腎臓での 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。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ず、必ずしも EPO 濃度の低下が貧血の原因ではないことが示唆された。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 Transferrin receptor 1 (TfR1=CD71) 発現低下が認められ早期赤芽球分化に原因がある可能性が示唆された。また CKD 群では骨髄の Erythroferrone (Fam132b) mRNA 発現は有意に低下しており、赤芽球細胞での TfR1 発現低下との関連が報告されている V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue B (MafB) の蛋白レベルは有意に上昇していた。以上から、CKD モデルにおいて MafB の増加に関連した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。この結果は腎性貧血の病態について、重要な知見を与えるものであり、学位授与に値すると判断した。</p>	