

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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
腎臓病学（指導教授又は研究科紹介教授 中西 健教授 ）

氏 名 今村（北村） 理恵

腹膜透析療法は、腹腔内に透析液を一定時間貯留し、腹膜を介して血液中の水分や老廃物を緩徐に除去する腎代替療法の一つであり、生体のみならず生活環境、医療経済面の負担軽減に優れた治療法である。しかしながら、経時的に生じる腹膜の劣化・変性は、半透膜としての透析機能の障害により治療継続の妨げとなり、重篤な合併症である被嚢性腹膜硬化症の基盤となることが臨床上的問題となっている。このような腹膜透析に伴う腹膜障害は、腹膜を構成する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なることが示されているが、詳細な機序は解明されていない。

ROS を介した細胞障害過程には、細胞内遊離鉄イオンの触媒作用による hydroxyl radical（ $\cdot\text{OH}$ ）産生が重要な関わりを持っている。我々は、慢性腎不全に存在する慢性炎症が鉄輸送蛋白発現異常を誘導し、細胞内の鉄過剰状態（“鉄の囲い込み”）をもたらすことを明らかにしている。

そこで本研究では、これまでに腹膜透析での腹膜障害に関連性が示されている透析液の高濃度ブドウ糖、終末糖化産物などの非生理的な局所性因子や炎症性サイトカインなどの全身性因子に着目し、これらの因子が腹膜中皮細胞において ROS を産生すると同時に炎症応答による鉄輸送調節障害を介した遊離鉄イオンの過剰状態を誘導し、 $\cdot\text{OH}$ 産生を亢進させ、細胞障害を惹起するのではないかとの仮説を立て、腹膜中皮細胞の基礎実験系で広く利用されているヒト中皮細胞由来培養細胞（MeT-5A）を用いてこれを検証した。

その結果、MeT-5A において、tumor necrosis factor (TNF) - α 刺激により細胞への鉄取り込み蛋白であるトランスフェリン (Tf) 受容体、2 価金属トランスporter 1 の発現亢進と細胞からの鉄汲出し蛋白であるフェロポーチンの発現抑制が認められた。さらに、TNF- α と Tf 結合三価鉄または Tf 非結合二価鉄を同時に付加した条件においてのみ細胞内 $\cdot\text{OH}$ 産生の亢進が認められた。このことから、腹膜透析での腹膜中皮細胞の障害過程において、慢性炎症病態に起因する炎症性サイトカインによって誘導される細胞内鉄輸送調節障害を介した“鉄の囲い込み”が深く関与している可能性が示唆された。