

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	川田 早百合
論文担当者	主査 鈴木 敬一郎
	副査 若林 一郎
	副査 小山 英則
学位論文名	Iron-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells through interleukin-24 (IL-24), with/without TNF-alpha (ヒトの大動脈平滑筋細胞において、TNF- α の有無に関わらず、鉄が IL-24 を介して石灰化を促進する)
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>慢性腎臓病 (CKD) 患者における血管中膜石灰化 (メンケベルグ型石灰化) は生命予後を悪化させる重要な合併症の一つである。これまで血管内膜の石灰化 (粥状硬化) についての研究はなされてきたが、メンケベルグ型石灰化のメカニズムはまだ明らかにされていない。動脈硬化巣での鉄の有意な蓄積の報告もあり、鉄代謝と血管中膜石灰化における関連の有無を研究した。</p> <p>本研究は、CKD 患者に誘発されるメンケベルグ型石灰化を、ヒトの血管平滑筋細胞において鉄と TNF-α の刺激で石灰化が誘発されることで検討している。ヒトの血管平滑筋細胞における石灰化は、鉄と TNF-α の両方の刺激で増強した。本研究では、鉄の刺激として holo-Tf を用いており、holo-Tf は TfR1 を介して血管平滑筋細胞内に入り、細胞内の鉄はフェントン反応を介して酸化ストレスを誘発した可能性がある。炎症の刺激と鉄過剰が加わると、メンケベルグ型石灰化のメカニズムの原因になる可能性が示唆される。</p> <p>マイクロアレイによる分析で、石灰化の早期の段階で IL-24 が増加しており、Realtime PCR を用いて遺伝子レベルで、ELISA を用いてタンパクレベルで IL-24 の増加を確認した。これは、鉄の刺激がフェントン反応を介して ROS ストレスを誘発してアポトーシスをもたらし、IL-24 の遺伝子発現を増強した可能性が示唆される。またヒトの血管平滑筋細胞に、鉄の代わりに加えた IL-24 の刺激で石灰化が増強しており、anti-IL-24 の添加で石灰化が抑制された。それゆえヒトの血管平滑筋細胞の石灰化に IL-24 が重要な役割を担っていることが示唆される。また骨軟骨マーカーとして BMP2 の増加がみられ、BMP2 経路を介して石灰化が誘発された可能性が示唆される。</p> <p>本研究では、血管中膜石灰化の促進因子の一つとして鉄が挙げられ、そのメカニズムとして IL-24 が関与している可能性が示唆された。動脈硬化において鉄過剰を回避することを推奨するが、鉄はヒトに不可欠であるため、厳密に鉄の影響を防ぐことはできない。そのため、IL-24 は鉄の代わりに石灰化を抑制する治療のための新しいターゲットになる可能性が示唆され、今後の疾患研究発展に寄与するものとして期待できる。以上のことを鑑みて、本論文が博士の学位を授与するに十分値するものと認める。</p>	