

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	中西 真彩
論文担当者	主査 山本 新吾
	副査 古江 秀昌
	副査 新崎 信一郎
学位論文名	Effect of iron administration on the aortic iron content and vascular calcification in phosphorus-loaded chronic kidney disease rats (高リン摂取慢性腎不全ラットにおける鉄投与の血管石灰化、大動脈鉄含量への影響)
論文審査の結果の要旨	
【背景】血管石灰化 (VC) は、慢性腎臓病 (CKD) 患者に多く認められ、心血管疾患の重大な危険因子であり、高リン (Pi) 血症や酸化ストレスなどが関わっている。CKD 患者の貧血治療には鉄剤投与を行うが、鉄過剰状態が肝臓でのヘプシジン産生を亢進し、鉄汲み出しタンパクであるフェロポーチンを分解することにより細胞内鉄が増加し、酸化ストレスを引き起こすと考えられる。しかし、鉄と VC の関係は明らかではなく、鉄投与が大動脈鉄含量に及ぼす影響も明らかでない。一方、酸化ストレス下で活性化する転写因子 Nrf2 が、抗酸化因子 ferritin H、HIF-1α を誘導する可能性がある。両者はそれぞれ VC 抑制作用、促進作用を有するとの報告がある。 【方法】アデニン含有高リン食を投与し作成した CKD ラットに、PO-Fe 群では硫酸鉄Ⅲを餌に加え、IP-Fe 群では含糖酸化鉄を腹腔内投与した。大動脈鉄含量、Ca 含量を測定し、肝臓ヘプシジン遺伝子 (HAMP) 発現と大動脈 Nrf2、ferritin H、HIF-1α 遺伝子発現と Nrf2 タンパクにより制御される HMOX1、NQO1 遺伝子発現を real-time PCR 法で測定した。 【結果】大動脈鉄含量は IP-Fe 群で有意に増加し、肝臓 HAMP 発現と相関した。大動脈 Ca 含量は 4 群間で有意差を認めなかった。大動脈 Nrf2 遺伝子発現は、血清 Pi 濃度、大動脈鉄含量と相関し、ferritin H、HIF-1α 遺伝子発現と相関した。大動脈 Nrf2 遺伝子発現は HMOX1、NQO1 遺伝子発現と相関した。 【結論】高リン摂取 CKD ラットにおいて、鉄投与 (経口・腹腔内ともに) VC との関連は認めなかった。血清 Pi 濃度上昇や鉄腹腔内投与による大動脈の細胞内鉄増加により酸化ストレスが亢進し、転写因子 Nrf2 が抗酸化因子 ferritin H (VC 抑制)、HIF-1α (VC 促進) を誘導する可能性が示唆された。さらに、Nrf2 タンパクの関与が示唆された。 以上から本研究は CKD ラットにおける過剰鉄の大動脈カルシウム含量、鉄含量への影響、および Nrf2、ferritin H、HIF-1α 遺伝子発現を検討した重要な研究であり、学位授与に値すると評価した。	