

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

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 倉賀野 隆裕)

氏 名 中西 真彩

要旨 (1000 字)

【目的】血管石灰化(VC)は、慢性腎臓病(CKD)患者に多く認められ、心血管疾患の主要因である。その成因には高リン(Pi)血症だけでなく、CKDに伴う貧血の治療としての鉄投与による鉄過剰状態が引き起こす酸化ストレスが関与する可能性がある。VCへの鉄の関与には様々な報告があり確立していない。また、大動脈組織で細胞内鉄増加が起きるかを検討した研究はない。酸化ストレス下では、転写因子 Nrf2 が活性化し、抗酸化因子である ferritin H、HIF-1 α を誘導する可能性がある。さらに、ferritin H は VC を抑制し、HIF-1 α は VC を促進するとの報告がある。本研究では、高 Pi 摂取 CKD ラットにおいて鉄投与による大動脈鉄含量、カルシウム(Ca)含量への影響を明らかにし、同時に大動脈 Nrf2、ferritin H、HIF-1 α 遺伝子発現を検討した。

【方法】10 週令の雄性 SD ラット 12 匹を Control 群、CKD 群、鉄経口投与 CKD(PO-Fe)群、鉄腹腔内投与 CKD(IP-Fe)群の 4 群に分け、CKD ラットモデルは、0.75% アデニン含有高リン食を投与し作成した。PO-Fe 群には硫酸鉄Ⅲを加えた餌を経口投与し、IP-Fe 群には含糖酸化鉄を腹腔内投与した。大動脈鉄含量、Ca 含量、Pi 含量、肝臓鉄含量を測定し、肝臓鉄組織染色を行った。肝臓ヘプシジン遺伝子(HAMP)発現と大動脈 Nrf2、ferritin H、HIF-1 α 遺伝子発現と Nrf2 タンパクの制御による発現が確立している HMOX1、NQO1 遺伝子発現を real-time PCR 法で測定した。

【結果】肝臓鉄含量は 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-1 α 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 ラットにおいて鉄の腹腔内投与は肝臓 HAMP 発現と相関して有意に大動脈鉄含量を増加させた。鉄投与はその投与方法(経口、腹腔内)の違いに関わらず VC に影響しなかった。大動脈 Nrf2 遺伝子発現は、血清 Pi 濃度、大動脈鉄含量と相関することから、その酸化ストレスに反応して上昇した可能性がある。また大動脈 Nrf2 遺伝子発現は ferritin H、HIF-1 α 遺伝子発現を誘導することが示唆された。HMOX1、NQO1 遺伝子発現が Nrf2 遺伝子発現と相関したことから Nrf2 タンパクの関与が示唆された。ferritin H、HIF-1 α はそれぞれ血管石灰化を抑制、促進することが in vitro 研究で報告されており、両因子が血管石灰化に対して相反する作用を示した可能性がある。