

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2305 号

Suppressive effects of iron overloading on vascular calcification in uremic rats

(尿毒症ラットにおける鉄過剰投与の血管石灰化への抑制的影響)

瀬戸 拓也 (せと たくや)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、尿毒症ラットにおける Fe の血管石灰化への影響とその機序について検討したものである。血管中膜の石灰化は、慢性腎臓病 (CKD) 患者に特徴的な合併症であるが、その病因は未解明である。鉄 (Fe) の投与は、CKD 患者における貧血治療に対して一般的に行われているが、酸化ストレスの亢進を引き起こすとされている。そのため Fe 負荷は、尿毒症における血管石灰化の進行に対し、悪影響を及ぼす可能性が考えられる。一方で *in vitro* の研究では、フェリチンが血管平滑筋の骨芽細胞への形質転換を抑制することで、血管への Ca 沈着を抑制し石灰化を予防するとの報告がある。今回 32 匹のラットを、無治療の対照群、通常食を与え Fe を投与した Fe 投与群、アデニン含有食を与えた尿毒症群、アデニン含有食を与え Fe を投与した尿毒症+Fe 投与群の 4 群に分けた。Fe は Iron dextran を週に 1 回、5 週間腹腔内投与した。動脈壁における形態学的変化と血管石灰化関連因子を評価した。尿毒症群では、高度の血管石灰化が発症したが、対照群では全く認められなかった。尿毒症群において、Fe 負荷は血管石灰化を減弱させた。骨芽細胞性形質転換のマーカーである Runx2 やリンのトランスポーターである Pit-1、アポトーシスのマーカーである ssDNA の発現が、尿毒症群において対照群に比較して増大していた。尿毒症群において、Fe 投与は ssDNA の発現には影響も与えなかったが、Runx2 と Pit-1 の発現を減少させた。

今回、初めて尿毒症状態の血管石灰化における Fe 投与の効果に関し、*in vivo* での検討を行い、Pit-1 や Runx2 の発現を抑制することによる平滑筋細胞の形質転換抑制効果によって、血管の石灰化に抑制的に作用することを、始めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。