

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	Lipoquality を介した腎性貧血発症機序の解明
所属機関	徳島大学大学院医歯薬学研究部
氏名	増田 真志
<p>現在、腎性貧血の治療は赤血球造血刺激因子製剤の使用が主流となっているが、近年の大規模研究においてこの治療法は慢性腎臓病（CKD）の進行を抑えるところか心血管疾患発症リスクを上昇させることが報告された。また、腎性貧血治療において鉄剤が使用されることもあるが、過剰な鉄剤の使用は感染や各臓器障害が起きる可能性が示されており、腎性貧血の治療は簡単ではない。近年、脂質の種類が多様性が様々な生理機能や病因の中心的な役割を担うため、脂質の量ではなく質 (lipoquality) が注目されている。そのため、腎性貧血の新規治療法の確立を目指して、lipoquality に着目した鉄代謝への影響を理解することが大事である。そこで、我々は CKD において lipoquality に着目した腎性貧血発症機序を解明することを本研究の目的として、①腎性貧血に対する不飽和脂肪酸投与の効果の検証、②マクロファージの鉄代謝に対する lipoquality の影響の検討、の2つの実験を実施する。</p> <p>アデニン食投与で作製した CKD モデルマウスに、飽和脂肪酸 (SFA) 食 (CKD+SFA 群)、または一価不飽和脂肪酸 (MUFA) 食 (CKD+MUFA 群) を5週間投与すると、CKD+SFA 群と比較して CKD+MUFA 群では腎機能の指標となる血清尿素窒素 (BUN) が増加し、貧血の指標となる赤血球数やヘモグロビン濃度が減少した。脾臓の鉄蓄積、及び貯蔵鉄 (Fe^{3+}) を反映する ferritin タンパク質発現量は共に CKD+SFA 群と比較して CKD+MUFA 群で増加した。次に、脂肪酸の違いが細胞内鉄動態に及ぼす影響をより詳細に検討するために、マウスマクロファージ様細胞 J774.1 細胞に SFA のパルミチン酸 (PA) または MUFA のオレイン酸 (OA) を処理し細胞内総鉄量を評価したところ、Vehicle と比較して PA 処理により増加傾向を示したが、OA 処理では差が見られなかった。次に、細胞内貯蔵鉄を検討した結果、ferritin タンパク質発現量は Vehicle と比較して PA 処理で増加したが、OA 処理では減少した。さらに、細胞内 Fe^{2+} 量を検討した結果、Vehicle と比較して PA 処理では大きな差は見られなかった一方、OA 処理では著しく増加した。よって、PA 処理では Fe^{3+}、OA 処理では Fe^{2+} が増加することが示された。また、ferritin タンパク質は ferritinophagy によって制御されているため、脂肪酸の違いが autophagy へ及ぼす影響について PA 及び OA、オートファジー分解阻害剤である bafilomycin A1 を共処理し検討した結果、autophagy のマーカー分子である LC3B-II タンパク質発現は Vehicle と比較して PA 及び OA 処理共に変化しなかった。以上より、CKD モデルマウスと J774.1 細胞では脂肪酸の種類、すなわち Lipoquality の違いが鉄蓄積を引き起こし、そのメカニズムが異なることが示唆された。</p>	