

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	白 瀬 智 之
論文題目	Suppression of SLC11A2 expression is essential to maintain duodenal integrity during dietary iron overload. (食餌鉄の過剰環境では SLC11A2 の発現抑制が十二指腸上皮細胞を保護するのに必須である)		
(論文内容の要旨) 鉄を必要としない独立した生命体は地球上には存在しないとされる。哺乳類において鉄不足は貧血を起こすが、鉄過剰は線維化や発がんに関与するため、体内における鉄の制御は極めて重要である。鉄は十二指腸吸収上皮において、SLC11A2 (DMT1) というトランスポーターにより体内に取り込まれるがその制御の詳細は不明である。そのため、βアクトチンプロモーターを使用したラット SLC11A2 遺伝子のトランスジェニックマウス (TG) を作製し、解析を行った。本 TG は 20 ヶ月にわたる通常飼育では、野生型の littermate (WT) との間に各臓器の鉄含有量に差は認められず、特定の表現形は見いだせなかった。このことは SLC11A2 の過剰発現のみでは消化管からの鉄吸収が増加しないことを示唆した。次に通常食の約 100 倍量にあたるクエン酸を含有する鉄過剰食 (食餌中 2% 鉄含有) を投与する系を検討すると、十二指腸吸収上皮における内在性 SLC11A2 は強く抑制されており、さらに十二指腸吸収上皮細胞から鉄を門脈へ運搬する SLC40A1 (フェロポルチン) も低下し、そのリガンドである肝 hepcidin も過剰に発現することで、鉄吸収抑制方向に作用することが示された。内在性 SLC11A2 の抑制は TG, WT で同様に認められたが、TG では transgene 由来の SLC11A2 には負の抑制がかからないため、SLC11A2 の mRNA 総和量としては両群間に大きな差が生じた。この鉄過剰投与系では、TG は WT に比べ著明な消化管出血を来し、有意に早期の死亡を認めた (p<0.001)。各臓器の鉄含有量には両群間に有意な差は見られない結果が得られた。TG が死亡に至る病態としては、消化管粘膜への鉄の負荷が想定され、腸管粘膜への鉄の沈着と免疫組織学的に評価される酸化ストレスによる粘膜細胞傷害の程度に両群間で有意な差が見られることが判明した。これらの実験から、十二指腸吸収上皮の鉄取り込み抑制だけではなく、十二指腸吸収上皮から門脈系への鉄放出を低下させることも、全身的な鉄吸収抑制制御に関与していることが明らかとなった。総じて、十二指腸吸収上皮細胞への鉄取り込みを負に制御することで、食餌中の過剰鉄から十二指腸の細胞を保護していることが明らかとなった。			

(論文審査の結果の要旨)

SLC11A2(DMT1)は十二指腸において鉄イオン取り込みを担う分子である。申請者らは SLC11A2 遺伝子をβアクトチンプロモーター制御下に全身性に過剰発現するトランスジェニック(TG)マウスを作成し、表現型を検討した。TG マウスの十二指腸では、刷子縁で SLC11A2 が増加し、鉄取り込みも上昇していた。通常食では野生型マウスとの表現型に差異は認めなかったが、2%鉄過剰食 (クエン酸鉄) により TG マウスは著明な消化管出血を来し早期に死亡した。TG マウスでは十二指腸吸収上皮細胞から鉄を門脈側へ排出する SLC40A1(ferroportin)は低発現であったものの、SLC11A2 トランスジェンにはネガティブフィードバックがかからず高発現が維持されていた。従って、SLC11A2 の高発現が腸管上皮に鉄過剰による酸化ストレスを来し、出血壊死を誘発していたと考えられた。十二指腸の腸管細胞では、過剰な酸化ストレスを来さないように SLC11A2 の発現抑制が不可欠であることが明らかとなった。

以上の研究は、十二指腸鉄吸収機構の解明に貢献し、今後の鉄代謝研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成23年12月26日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 平成 23 年 12月 26日 以降