

鉄取り込み受容体に着目した心血管病の病態理解と新規治療法の開発

内藤由朗

兵庫医科大学 内科学 循環器内科

【研究の背景】

鉄は生体に不可欠な元素であるが、鉄過剰状態は酸化ストレスの原因となる。申請者らはこれまでに、高血圧の病態形成における鉄の関与、特に高血圧性障害臓器における鉄取り込み受容体 トランスフェリン受容体 1 (Transferrin Receptor 1: TfR1) の関与を明らかにしてきた¹⁻³⁾。

【目 的】

本研究では心血管病における TfR1 の役割を、ノックアウトマウスを用いた基礎研究より検討し、心血管病に対する新規治療戦略の確立を目指す。

【方 法】

TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスを用いて高血圧モデルを作成する。具体的には、昇圧因子 アンジオテンシン II 投与による高血圧モデルを作成し、血圧などの変化、心臓などの高血圧性障害臓器における構造・機能変化を解析し、高血圧による臓器障害形成における TfR1 の役割を検討する。

【結 果】

アンジオテンシン II 投与後、野生型マウス、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスともに収縮期血圧は上昇したが、両群間で著明な差は認めなかった。一方、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスは、野生型マウスに比し高血圧に伴う左室肥大の程度が抑制された。

【考 察】

細胞が鉄を取り込む主な経路は、TfR1 を介する。本研究結果より、高血圧性障害臓器、特に左室肥大の形成過程における TfR1 の関与が示された。本研究結果は、TfR1 が高血圧性心肥大に対する新規治療標的となりうることを示唆する。今後、TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスを用いたさらなる *in vivo* 実験や *in vitro* 実験を行い、高血圧性心肥大における TfR1 の役割、制御機構について、さらに検討する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究結果は TfR1 を介した鉄輸送を標的とする心血管病に対する新規治療戦略の開発につながり、心血管病患者の予後改善に貢献すると考える。

【参考・引用文献】

1. Naito Y, et al. Dietary iron restriction prevents hypertensive cardiovascular remodeling in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 57: 497-504, 2011.
2. Naito Y, et al. Dietary iron restriction prevents further deterioration of renal damage in a chronic kidney disease rat model. *J Hypertens*. 31: 1203-1213, 2013.
3. Sawada H, et al. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 35: 1507-1514, 2015.