

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 程 真

論 文 題 目

Ferroptosis resistance determines high susceptibility of murine A/J strain to iron-induced renal carcinogenesis

(A/J 系統マウスはフェロトーシス抵抗性により鉄誘発発がんモデルにおいて高感受性を示す)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 鈴木 洋  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也  
名古屋大学教授

指導教授 豊國 伸哉

## 論文審査の結果の要旨

鉄ニトリロ三酢酸 (Fe-NTA) は鉄キレート剤であり、腎尿細管内において Fenton 反応を惹起し、酸化ストレスによる尿細管細胞の傷害を誘発する。齧歯類の腹腔内へ Fe-NTA を継続的に投与すると、一年前後に腎細胞癌が生じる。今回、A/J 系統と C57BL/6 系統のマウスを用いて、この二つ系統の間で腎細胞癌発生率の違いを検討した。さらに、鉄代謝に関わるタンパク質発現の差異を解析した。Fe-NTA 投与による腎細胞癌の発生率について、A/J 系統は C57BL/6 系統より著明な高発がん率を示した。Fe-NTA 投与に対する急性・亜急性応答においては、A/J マウスは低い TfR1 発現量と低い細胞内自由鉄濃度を示した。さらに A/J マウスは、GPX4 発現が高く、腎尿細管細胞傷害が軽度であった。Ferroptosis resistance が、Fe-NTA 誘導腎細胞癌において重要な経路となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. A/J 系統と B6 系統では、塩基置換、挿入、欠失により生じた対立遺伝子の違いがいくつかある。例えば A/J での *Cs*, *Nrg3*, *Rmcf*, *Wnt9b*, *Bhr1*, *Dysf*、B6 での *Glucos*, *P2rx7*, *Fbrwt1*, *Cd5*, *Gabra2* などの変異アレルとなっている。しかし、それらの中に Fe-NTA 誘発腎細胞癌の発生に関与する変異があるかどうかは、現時点でまだ不明である。他の発がん物質で A/J 系統と B6 系統のがん発生率の違いを見た例は、我々の知る範囲では存在しない。
2. *CDKN2A* (*p16*) は腫瘍抑制タンパク質の一種である。p16 は細胞周期の調節に重要な役割を果たす。マウス腎細胞癌のゲノムをアレイ CGH で解析した。A/J と B6 のサンプル両方で、*CDKN2A* 座位においてヘミ欠失が高頻度に見られた。さらに A/J の一例でのみ *CDKN2A* 座位でホモ欠失となっていた。*CDKN2A* の欠損は Fe-NTA 誘発腎細胞癌の発生に関与していると考えられるが、発がんの過程でどのようなメカニズムで染色体の欠失が起きるかは、まだ明らかになっておらず、今後の研究課題である。
3. Fe-NTA は、腹腔内に入ると、門静脈に吸収される。全身血流に乗って運ばれた Fe-NTA は、分子量が小さいため最終的に糸球体で濾過される。腎尿細管部分には豊富な  $\gamma$  GTP とグルタチオンが存在しており、その作用により Fe-NTA の鉄が三価から二価に還元される。二価鉄はフェントン反応の基質となりヒドロキシルラジカルが多量に産生される。さらに原尿中ではアルブミンなどのスカベンジャーとなるタンパク質の濃度も低いため、尿細管細胞が高度な酸化傷害を受ける。

本研究は鉄による酸化ストレス発がんのメカニズムについて重要な知見を提出した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	程 真
試験担当者	主査	鈴木 洋	副査 <sub>1</sub>	榎本 篤
	副査 <sub>2</sub>	岡島 徹也	指導教授	豊國 伸哉
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. A/J系統マウスとC57BL/6系統マウスの遺伝的な違いと、鉄ニトリロ三酢酸(Fe-NTA)による腎発がんの関連は。他の発がん物質での例は。</li><li>2. A/J系統とC57BL/6系統で、腎がんゲノムにおけるCDKN2A (p16) の変化の仕方はどう違っているか。</li><li>3. Fe-NTA投与後に、なぜ腎臓だけで酸化傷害が起きるのか。</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生体反応病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				