

氏名	馬 玉 祥
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 1834 号
学位授与の日付	平成11年3月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Sex differences in oxidative damage in ddY mouse kidney treated with a renal carcinogen, iron nitrilotriacetate （腎発癌剤である鉄ニトリロ三酢酸によるddY マウス腎臓 酸化障害の性差）
論文審査委員	教授 赤木 忠厚 教授 楨野 博史 教授 公文 裕巳

学位論文内容の要旨

私達は鉄キレート化合物の一つである鉄ニトリロ三酢酸 (Fe-NTA) に強い腎毒性及び高率の腎発癌性を見出した。これは鉄を介する脂質過酸化による変化に引き続いて起こる現象である。これらの変化には動物の雌雄差が見られている。今回ddYマウス腎臓を用いてその機序を検討した結果、フリーラジカル産生に関する自由鉄の経時的な動態には、雌雄間で有意差はなかったが、鉄-NTAによる酸化的蛋白質・DNA障害には性差が認められた。一方、脂質過酸化が腎臓に特異的である理由として、腎臓近位尿細管に由来するシステイン (cysteine) による鉄の還元が重要であることを報告してきたが、雌雄マウスの腎臓グルタチオン (GSH) の代謝回転及び関連酵素の活性を分析した結果、雄腎臓GSHの半減期は29分、雌は57分であることが明らかになった。GSH分解酵素である γ -GTPの活性は雌腎臓で雄腎臓の約70%であった。以上より、雄マウス腎臓は雌マウスに比べ、鉄-NTAにより強い脂質過酸化を受け、その機序の一つとして、雄マウスにおけるグルタチオンの代謝回転の促進があるものと考えられる。GSH代謝回転が速いため、尿細管腔により多くの還元性物質が供給され、そのため三価鉄が二価鉄に還元され易くなり、鉄によって触媒されるフリーラジカル障害を起こしやすいと考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は鉄ニトリロ三酢酸 (Fe-NTA)投与によって引き起こされる腎障害、腎癌の発生に著しい雌雄差が見られることの原因、機序の解明をめざしたものである。

雄マウス腎臓は雌マウスに比べ、FeNTAにより強い脂質過酸化を受け、その機序のひとつとして、雄マウス腎臓におけるグルタチオンの代謝回転の促進があることを明らかにしており、鉄によって触媒されるフリーラジカル障害の雌雄差について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。