

### 学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 1月 30日

審査委員	主査	三木 宗 凱		
	副主査	田宮 隆		
	副主査	日下 隆		
願出者	専攻	医学	部門	
	学籍番号	16D705	氏名	植村 直哉
論文題目	Immunoreactivity of urate transporters, GLUT9 and URAT1, is located in epithelial cells of the choroid plexus of human brains			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>( 要 旨 )</p> <p>高尿酸血症はアテローム性動脈硬化症および心血管疾患と関連がある一方で、尿酸はニューロン経保護的な役割を果たすことが示唆されている。しかし、尿酸を脳に直接輸送するシステムがあるかどうかは明らかにされていない。この研究では、代表的な再吸収尿酸輸送体であるぶどう糖輸送体9 (GLUT9) と尿酸輸送体1 (URAT1) のヒト剖検脳での局在を免疫組織化学的に調べた。GLUT9の免疫反応は、5つのヒト脳切片の脈絡叢上皮細胞の細胞質の apical side、脳実質の上皮細胞の細胞質の apical side で観察された。GLUT9の免疫蛍光シグナルは脈絡叢上皮細胞の細胞質の apical side、脳実質の上皮細胞の apical side、特に cilia で観察された。URAT1の免疫反応は、脈絡叢上皮細胞の細胞質の basal side で観察された。URAT1の免疫蛍光シグナルは脈絡叢上皮細胞の細胞質の basolateral side で観察された。しかしながら、GLUT9とURAT1の免疫反応は、脳の微小血管では観察されなかった。2つの輸送体の免疫反応が細胞質の apical side にあるのか、それとも basal side にあるのか、については、脳内の脈絡叢上皮細胞と腎臓の近位尿細管上皮細胞では対称的な局在を示した。これらの知見は、脈絡叢を介して血管内の尿酸が中枢神経系に直接輸送されるという仮説を支持している。</p>				

令和2年1月27日に行われた学位論文審査委員会においては以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 尿酸を脳室内に排出していると考えてよいのか？「腎臓の知見から脳室内に排出していると想定している。」
2. 尿酸の抗酸化作用、神経保護作用からすると排出を抑える機構があることが有利であるということか？「排出を抑える機構が有利かどうかはわからない。今回明らかにした輸送体は尿酸を脳室に輸送していると想定しているが、脳の固定方法や保存期間の影響でABCG2などの輸送体の免疫反応が検出できなかった可能性も考えている。実際、マウスの脳の微小血管のGLUT9の染色性が固定方法の違いで異なると報告されている。検出できていない尿酸輸送体が存在し、尿酸が脳室から脳内へ輸送される可能性があると考えている。」
3. 尿酸代謝経路は人間に特異的なものと思うが、ほかの哺乳類と比較すると輸送体の局在は変わるのか？「ヒト脳のGLUT9とURAT1の免疫反応性はマウスやラット脳と異なる。」
4. 黄疸が出るのは猿と人間だけでビリルビンは抗酸化作用がある。虚血などのストレス下で尿酸は抗酸化作用を示すのか？また、他の神経変性疾患の剖検脳では輸送体の発現が変わるのか？「ストレス下で尿酸が神経保護的に働こうと誘導される可能性があると考えている。今後、疾患脳での研究を計画している。」
5. 5名の剖検脳で個体間の染色性の差はどうか？「30歳台の脳の染色性はよかったと感じたが、その他は変わらない印象であった。」
6. 動物用の抗体はないのか？「ある。GLUT9を使用し同様の免疫組織学的検討をマウスの脳で行ったが脈絡叢全体が染色される結果となった。ウエスタンプロットでも分子量のバンドが検出できなかったため断念した。URAT1では行わなかった。」
7. 高尿酸血症モデルマウスなどの動物使った実験や尿酸代謝の関連タンパクに関する実験の報告はあるか？「私の知る限りそのような報告はない。」
8. 検討した脈絡叢はどこ部位か？「海馬周辺の脈絡叢の切片が含まれていた。」
9. 側脳室以外の脈絡叢ではどうか？「脳室間の脈絡叢の染色性の違いは検討していない。論文に示していないデータであるがURAT1の脳室上衣細胞の染色性は脳室間で異なっていた。部位により輸送体の局在が異なる可能性がある。」
10. 輸送体の活性によって染色性が変わる可能性があるのか？「尿酸輸送体のヒトや他の動物の脳における活性を検討した先行研究もなく、質問の回答となる知識はない。」

本論文は、尿酸輸送体であるGLUT9とURAT1の免疫反応性がヒト脳の脈絡叢や脳室上衣細胞に局在することを報告したものである。抗酸化作用、神経保護作用で注目されている尿酸の輸送体のヒト脳における免疫反応の局在を解明した点で意義があり、本研究により得られた成果は学術的価値も高い。本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）の学位論文に相応しいものと判断し合格とした。

掲載誌名	Neuroscience Letters		Volume 659	99-103 ページ
(公表予定) 掲載年月	2017年	9月	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。