

学位論文の内容の要旨

| | | | |
|------|--|--------------------------|------|
| 専攻 | 医学 | 部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入) | |
| 学籍番号 | 17D721 | 氏 名 | 築瀬 賢 |
| 論文題目 | Immunoreactivities for hepcidin, ferroportin, and hephaestin in astrocytes and choroid plexus epithelium of human brains | | |

(論文要旨)

目的：

鉄は中枢神経系において不可欠であり、神経伝達物質の生合成やミエリン形成、エネルギー代謝などへの関与が示唆されている。ただし、細胞内の過剰な鉄は酸化ストレスを増大させる可能性があり、また、神経変性疾患における異常蛋白質沈着にも関与していることが示唆されている。中枢神経系における鉄の輸送に関しては、様々な鉄関連蛋白質を介した経路が考えられているが、グリア細胞やニューロンを含む脳細胞において、どのように細胞内鉄濃度の調整が行われているかは完全には明らかにはなっていない。本研究では、鉄の代謝、排出に関わる鉄関連蛋白質の脳内局在を、ヒト剖検脳を用いて免疫組織化学的に調査した。

方法：

香川大学医学部附属病院で剖検を行った5名の患者の剖検脳を用いた。脳組織はホルマリン固定後パラフィン包埋し、厚さ4 μ mで薄切した。ヘプシジン、フェロポルチン、ヘファエスチン、フェリチン重鎖に対する抗体を用い、3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) による免疫組織化学染色を行った。また、ヘプシジン、フェロポルチン、ヘファエスチンに関しては、glial fibrillary acidic protein (GFAP)、early endosome antigen 1 (EEA1) に対する抗体を用いた蛍光二重免疫染色を行った。

結果：

抗ヘプシジン抗体を用いた免疫染色では、グリア細胞と脈絡叢上皮細胞の細胞質内顆粒状構造物に免疫反応が確認された。抗フェロポルチン抗体を用いた免疫染色では、グリア細胞と脈絡叢の一部の上皮細胞の細胞質内顆粒状構造物に免疫反応が確認された。抗ヘファエスチン抗体を用いた免疫染色では、グリア細胞の一部の細胞質内顆粒状構造物と血管、そして脈絡叢上皮細胞の細胞質内顆粒状構造物に免疫反応が確認された。抗フェリチン重鎖抗体を用いた免疫染

色では、肥大した細胞体や突起をもつグリア細胞に強い免疫反応が確認されたが、脈絡叢では細胞質に免疫反応が確認された上皮細胞は少数であった。ヘプシジン、フェロポルチン、ヘファエスチンとGFAPに対する抗体を用いた蛍光二重免疫染色では、ヘプシジン、フェロポルチン、ヘファエスチンの免疫反応はGFAP陽性のアストロサイトに確認された。ヘプシジン、ヘファエスチンとEEA1に対する抗体を用いた蛍光二重免疫染色では、ヘプシジン、ヘファエスチンとEEA1の免疫反応は部分的に共局在または密接に隣接していた。ヘファエスチンとEEA1に対する抗体を用いた蛍光二重免疫染色では、ヘファエスチンとEEA1の免疫反応はアストロサイトと思われる部位の一部で共局在していたが、しばしばEEA1陰性の細胞質でもヘファエスチンの免疫反応は確認された。ヘプシジンとフェロポルチンに対する抗体を用いた蛍光二重免疫染色では、ヘプシジンとフェロポルチンの免疫反応はほぼ共局在していた。

結語:

ヘプシジンとフェロポルチンはヒト脳内反応性アストロサイトの細胞質のエンドゾーム様構造物内と脈絡叢の上皮細胞の細胞質内に存在しており、またフェロポルチンとヘプシジンの共存が示唆された。さらに、ヘファエスチンは反応性アストロサイト内と脈絡叢上皮細胞内に存在することが示唆された。これらの知見から、ヘプシジン結合フェロポルチンがヒト脳において反応性アストロサイトのエンドゾーム構造に取り込まれている可能性と、ヘファエスチンがヒト脳においてアストロサイトや脈絡叢での鉄酸化に関与している可能性が示唆された。

| | | | |
|-------------------|---|----------|-------|
| 掲 載 誌 名 | Neuropathology 第40巻, 第1号, 75-83ページ, 2020年02月 | | |
| (公表予定) 掲 載 年 月 | 2020 年 2月 | 出版社(等) 名 | Wiley |
| Peer Review | | 有 | 無 |