

学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 12 月 23 日

審 査 委 員	主 査	三木 崇 弘		
	副 主 査	田 中 隆		
	副 主 査	田 中 隆		
願 出 者	専攻	医学	部門	
	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>[要 旨]</p> <p>鉄は中枢神経系において不可欠であるが、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。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。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、グリア細胞と脈絡叢上皮細胞の細胞質内顆粒状構造物で確認された。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で確認された。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。さらに、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。これらの結果から、ヘプシジンとフェロポルチンが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で共存していること、さらに、ヘファエスチンが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。本研究から、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。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年12月8日に行われた。

本研究は、鉄関連蛋白質であるヘプシジン、フェロポルチン、ヘファエスチンの、ヒト剖検脳アストロサイト、脈絡叢での局在を明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、ヒト脳における脳内鉄輸送機構の一端を明らかにする点で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

1. フェロポルチンの免疫染色で細胞膜よりも早期エンドソームに染色が強く見られたが、アルコールによる脱脂などの影響はなかったのか。
2. 反応性アストロサイトにおいてフェリチンのシグナルが強いが、普通のアストロサイトではどのように染色されていたのか。
3. ヘプシジンは肝臓などから分泌されているとのことだが、脳におけるヘプシジンの分泌の調整はどのようにして行われているのか。
4. 脳出血症例ではアストロサイトなどにおける各鉄関連蛋白質の発現に変化があったのか。
5. 脈絡叢における各種鉄関連蛋白質の染色性はどうかだったのか。
6. 脳内の鉄含有量に関してはニューロンやオリゴデンドロサイトが多いと思うが、アストロサイトでは少ないのはなぜか。
7. トランスフェリンレセプターに関する検討は行ったのか。
8. ヘプシジンが分泌されてフェロポルチンと結合するとフェロポルチンが減少すると思うが、ヘプシジンとフェロポルチンの発現が共に上昇したり低下したりするのはなぜか。
9. 反応性アストロサイト以外の休止状態や通常状態のアストロサイトにおける鉄関連蛋白質の発現はどうなっているのか。
10. 剖検までの時間が与える影響はどうか。
11. 本研究を今後どのように発展させていくのか。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。