

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 郑 好

論 文 題 目

Embryonal erythropoiesis and aging exploit ferroptosis

(フェロトーシスは胎児造血と老化で利用される)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 門松 健治
名古屋大学教授

委員 近藤 豊
名古屋大学教授

委員 菅波 孝祥
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

別紙 1 - 2

今回、HNEJ-1 抗体が認識する 4-ヒドロキシ-2-ノネナル (HNE) 修飾タンパク質が、フェロトーシスを検出するためのバイオマーカーとなることを示し、組織中のフェロトーシスの検出プローブとして有用であることを示した。HNEJ-1 を使用して、胎生 9.5 日から 2.5 歳までのラットを用い発生および加齢へのフェロトーシスの生理的な関与について包括的に評価した。胎生期のラットの観察では胎生 13.5 日の有核赤血球がフェロトーシスを示す一方、胎生 18.5 日の脱核赤血球には同過程が検出されないこと、また、フェロトーシス阻害剤の投与により赤血球の脱核が遅れることを見出した。また、老化に伴い腎臓、脾臓、肝臓、子宮、卵巣、小脳や骨髄において、鉄が蓄積し、フェロトーシスが増加することを見出した。以上、胎児期の赤血球形成や老化など生理的過程へのフェロトーシスの関与が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. フェロトーシスでは Fe(II)依存性フェントン反応により脂質過酸化が起き、不飽和脂肪酸酸化物である HNE が有意に増加する。HNEJ-1 抗体が認識する細胞死にアポトーシスが含まれないことは、核の形態所見や他の免疫染色により担保した。また、フェロトーシスマーカーとして報告された PTGS2 や ACSL4 を含めることで、フェロトーシスが生理的なプロセスにおいても起こっていることを確認した。加齢に伴い増加する老化細胞は、アポトーシスなどのプログラム細胞死に抵抗性を持ち、生体の維持に役立つことが証明されている。また、*in vitro* の実験では放射線誘発老化細胞はフェロトーシスを抑制していることが報告されている。
2. 過酸化脂質はフェロトーシスの本質的作用機転と考えられている。本研究グループは、HNE が過酸化脂質の中で最も感度の高いマーカーであることを明らかにしている。フェロトーシスには HNE を介したタンパク質のカルボニル化が誘導されることが報告されている。また、フェロトーシス耐性細胞では HNE などのアルデヒドの解毒に関与する遺伝子の発現が有意に上昇していることが報告されている。
3. フェロトーシスを起こした細胞は免疫原性を示し炎症を促進することが報告されている。本研究では、フェロトーシスのマーカーとしても報告されている PTGS2 と HNEJ-1 抗体を併用して、加齢ラット組織におけるフェロトーシスを検討した。その結果、加齢に伴い PTGS2 の発現が増加し、フェロトーシスも増加することを確認した。

本研究は、フェロトーシスの生理的な重要性を示唆することで、重要な知見を提供した。

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	郑 好
試験担当者	主査	門松 健治	副査 ₁	近藤 豊
	副査 ₂	菅波 孝祥	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">1. 生理的過程においてフェロトーシス、細胞老化、アポトーシスの見分け方について2. HNEとフェロトーシスの関連性について3. 老化や発生過程で炎症の評価について <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>				