

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小野 幸矢

論 文 題 目

Copper Accumulates in Hemosiderins in Livers of Patients with

Iron Overload Syndromes

(銅は鉄過剰症候群患者の肝臓内のヘモジデリンに蓄積する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

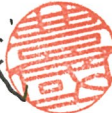
委員

名古屋大学教授

押田 牙治 

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 

指導教授

名古屋大学教授

篠原 秀実 

論文審査の結果の要旨

鉄代謝による酸化還元反応は、生体には不可欠だが時に有害であるため、銅蛋白により厳密に調節されている。鉄過剰症における銅の状態が依然不明なため、X線分析装置を装備した透過型電子顕微鏡(TEM-EDX)を用いて、銅代謝の鉄過剰症候群での変化を検討した。11名の鉄過剰症患者を対象とし、肝臓検体を光学顕微鏡とTEM-EDXを用いて解析し、遺伝的背景を調査した。肝臓組織像は、ほぼ正常なものから肝硬変にまで及んだ。全11名の患者の肝細胞や細網内皮細胞内の、ほぼすべての顆粒が鉄陽性だった。銅特有のX線ピークが、鉄の高いピークを持つ高密度小体に現れることから、銅が鉄を多く含む高密度小体と共存している事が示唆された。鉄に富むヘモジデリンのマトリックス内で、鉄錯体と銅蛋白質が均質に分布していた。鉄過剰症の診断/応答遺伝子名は、2名の患者でaCP/CP、2名でHH/HJV、3名でHH/TFR2、さらに1名でFPN/SLC40A1であった。今回の研究において、TEM-EDXによる形態学的検討により、鉄に富む高密度小体と銅蛋白質は共存している可能性が明らかとなり、肝臓内における銅の新たな生体内における役割が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 瀉血による血清鉄の減少による、肝障害の改善が報告されており、鉄代謝による酸化還元反応の有害性の軽減が寄与していると考えられる。鉄代謝を調節する銅蛋白質が、過剰鉄によって増強され、肝臓内のヘモジデリンでの銅蓄積に寄与する可能性が本研究で示唆された事から、瀉血により過剰鉄が減少する事で、銅代謝の変化が起こり、ヘモジデリン内の銅の蓄積は減少する事が考えられる。
2. 鉄と銅の共存性が、慢性胆汁滞留症や末期肝疾患と関連する事が報告されているが、本研究では鉄過剰症を発症する全ての患者の肝臓内のヘモジデリンに、大量の鉄と少量の銅が共存しており、銅蓄積は胆汁滞留や肝硬変だけに起因しない事が示唆された。滞留以外の別の仕組みから、銅がヘモジデリンに蓄積する可能性も考えられる。
3. 鉄過剰症は、遺伝性と二次性に大別され、遺伝性鉄過剰症は、欧米諸国に多い疾患で、HFEはその原因遺伝子として、ヒト第6番染色体上に同定されている。本研究で対象とした11名の患者は、すべて日本人であり、HFEヘモクロマトーシスを発症する白人は含まれていない。従って、HFEヘモクロマトーシス患者を含む、より多くの患者において、肝臓内のヘモジデリンでの鉄と銅の共存性を確認する必要がある。

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	※乙第	号	氏名	小野 幸矢
試験担当者	主査	小寺泰弘	柳日牙治	豊岡伸哉
	指導教授	後藤季実		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 瀉血による銅の蓄積の変化について 2. 過剰な静脈内鉄補給摂取患者2名が、1人は肝硬変で1人は正常肝である事について 3. 遺伝性鉄過剰症の原因遺伝子のHFE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、消化器内科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>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	小野 幸矢
学 力 審 査 担 当 者	主 査	小寺 泰弘	押田 牙彦	豊岡 伸哉
	指導教授	後藤 秀寛		
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				