

## 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 森 正彦

論 文 題 目

Ovarian endometriosis-associated stromal cells  
reveal persistently high affinity for iron

(卵巣子宮内膜症の間質細胞は鉄に対する高い親和性を  
持続的に有する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

後藤 百万 

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

委員

名古屋大学教授

中村 栄男 

指導教授

名古屋大学教授

吉川 史隆 

## 論文審査の結果の要旨

今回、子宮内膜症間質細胞において、HMRhoNox-M（触媒二価鉄の選択的蛍光プローブ）を用いて、ヒドロキシルラジカルの生成の触媒である自由二価鉄が貯留していることが確かめられた。子宮内膜症の間質細胞は、正所性子宮内膜間質細胞と比べて有意に自由二価鉄の取り込みが亢進しており、鉄取り込みの亢進は Transferrin receptor 1 (TfR1) の発現が過剰鉄負荷時に亢進することが確かめられた。また、過剰に鉄を取り込む性質を持つ子宮内膜症間質細胞は、上皮細胞との共培養により、上皮細胞中の触媒二価鉄を細胞間で吸収する性質を示したことから、上皮細胞の癌化を予防している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 自由二価鉄は Fenton 反応の触媒として作用し、過酸化水素からヒドロキシルラジカルを生成させる。ヒドロキシルラジカルは核に対し、酸化的損傷や DNA 鎖の切断を起こし、癌化の要因となる。過剰鉄投与による癌発生の動物モデルとして、腎癌や悪性中皮腫のラットモデルが報告されている。
2. 本研究では間質細胞の鉄による非悪性化を直接的に証明するには至っていないが、間質細胞に対しても過剰鉄が肉腫を起こしうることが報告されている。しかし、間質細胞が鉄に対して受容性や親和性が高いという点は、骨や筋肉、血液などのその他の間葉系細胞が鉄の貯蔵庫として働いていることから推測される知見である。子宮内膜症性嚢胞の内容液中の過剰鉄の暴露に対し、子宮内膜症から肉腫の発生の報告はまれであり、上皮性卵巣癌として発現することから親和性の高さが推測される。
3. Lysosome は細胞内に TfR1 と複合体を形成した三価鉄がエンドサイトーシスにより取り込まれた後にサイトゾルに放出され、一部の過剰鉄はフェリチンの形態で細胞内にプールされる。この際、過剰鉄が Lysosome にオートファジーの経路で取り込まれることが報告されており、本研究結果と一致する。
4. 子宮内膜症間質細胞において TfR1 が亢進していることは、過去の当教室の研究において、Iron-regulatory protein 2 (IRP2) の mRNA が亢進していることが、マイクロアレイにより示されている。IRP2 は通常、鉄欠乏時にフェリチンの翻訳を阻害し、TfR1 の mRNA の翻訳領域に結合してその分解を阻害することが知られている。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	森 正彦
試験担当者	主査	後藤 百枝	森 正彦	中村 孝
	指導教授	吉川 史隆		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 鉄による細胞の癌化のメカニズムについての現状の見解
2. 間質細胞自身はどのように癌化のメカニズムを回避しているのか
3. Lysosomeに自由二価鉄が貯留しているメカニズムについて
4. 培養細胞においてTfR1が亢進している分子メカニズムについて

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、産婦人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。