

# 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号   | (甲) 乙 第 | 号       | 氏 名             | 岸 田 憲 弘 |
|--|---------|---------|-----------------|---------|
| 論文審査担当者  | 主 査     | 外科学     | 北 川 雄 光         |         |
|  | 内科学     | 金 井 隆 典 | 病理学             | 金 井 弥 栄 |
|  | 内科学     | 鈴 木 秀 和 |                 |         |
| 学力確認担当者：   |         |         | 審査委員長：金井 隆典     |         |
|  |         |         | 試問日：平成28年10月31日 |         |
| (論文審査の要旨)  |         |         |                 |         |
| 論文題名：Development of a novel mouse model of hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis using a high-fat, choline-deficient diet and intraperitoneal injection of diethylnitrosamine<br>(高脂肪コリン欠乏食とジエチルニトロサミンを用いた非アルコール性脂肪肝炎を背景とした肝癌の新規マウスモデルの確立)  |         |         |                 |         |
| <p>非アルコール性脂肪肝炎（Nonalcoholic steatohepatitis: NASH）を背景とする肝細胞癌は近年増加傾向であり、有効な治療法や再発予防法を解明するために動物モデルの確立が急務である。本研究では、NASHの臨床的特徴であるインスリン抵抗性、炎症、線維化と発癌を兼ね備え、20週という短期間で肝癌を発症するマウスモデルを、高脂肪コリン欠乏食負荷にジエチルニトロサミン（Diethylnitrosamine: DEN）の単回腹腔内投与を加えることにより確立した。</p> <p>審査では、NASH肝癌は単発で診断されることが多いが本モデルは多発性に発癌していること、また分化度の異なる肝癌が発症している理由について問われた。12週で発癌が確認されず16週で1例に5個の腫瘍が見られたことをふまえ、観察間隔を4週より短くすることで単発の段階で診断された可能性があり、分化度が異なるのは多中心性で異時性に発癌するため発癌の時期に違いが生じる可能性があるかと回答された。次にグルタミン合成酵素の免疫染色の意義についての質問がなされ、高分化型肝癌と異型結節の鑑別診断の補助として施行したが、最終的な癌の診断はHE染色標本の病理所見によると回答された。また、線維化の程度とF4/80陽性細胞分布の一致性について問われた。分布は中心静脈周囲に一致しているが、肝硬変に至る個体が少ないためNASH肝硬変に対する予防・治療介入の実験には不向きであるものの、ヒトのNASH肝癌は肝硬変に至る前に発癌する症例もみられるため、NASH肝癌のモデルとして有用と考えられると回答された。DENのみの影響で発癌している可能性について問われた。発癌のイニシエーションは化学物質であるDENによると思われるが、コントロール食にDENを投与した群と比較して本モデルでは早期に肝癌が形成されていることからNASHにより発癌が促進されており、NASHを治療することで発癌を予防・抑制できるか否か検証し得るモデルと考えられると回答された。血清アミロイドA測定目的について問われ、マウスにおいて炎症の急性期蛋白として有用な項目であるためと回答された。本モデルによる今後の展望については、肝癌切除後の再発予防のためのNASHに対する治療的介入の方法や、発癌予防法の解明を目指していると回答された。最後に、血清アミロイドAが発癌に関与しているという報告例があり、今後の検討課題とすること、また食事の組成について炭水化物中の食物繊維の含有量を各群間で調整することでより精密な研究になると提言された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、治療法やメカニズムの解明に寄与し得る、臨床でのNASHの特徴を兼ね備え20週という短期間で肝癌が形成されるマウスモデルを確立した点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p> |         |         |                 |         |