

## 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 丹羽 靖浩

論 文 題 目

Effect of hyperglycemia on hepatocellular carcinoma development  
in diabetes

(糖尿病における高血糖状態が肝細胞癌発症に及ぼす影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

押 田 牙 治



名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明



名古屋大学教授

委員

長 谷 川 好 規



名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、我々は肝細胞癌モデルマウスを用いて、高血糖と肝細胞癌発症の関係について検討した。高血糖単独では、肝細胞癌発症に関与しないことが示唆された。肝細胞癌が高脂肪食群（HFD 群）のみで認められ、高インスリン血症と肝脂肪化を伴ったスターチ食群(Starch 群)で認められなかったことから、インスリン抵抗性の程度や腸内細菌叢の変化も肝細胞癌発症に重要であることが示唆された。糖尿病患者は、血糖コントロールに加え、肝細胞癌発症予防の為、インスリン抵抗性や食事内容の管理も重要であると考えられる。



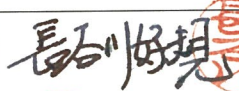



本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 動物モデルの実験において、7,12-ジメチルベンゾアントラセン(DMBA)を皮膚に経皮投与することで、乳癌や皮膚癌などの発症を誘導することが報告されている。また、別の動物モデルの実験において、DMBA を経口投与することで大腸癌の発症が誘発されたと報告されている。
2. 今回の実験結果では、高血糖マウス群（STZ 群）と通常食群（Control 群）の腸内細菌叢の組成はほぼ同様の組成割合であった。また、Starch 群ではクロストリジウム XI は検出されなかった。このことは、高血糖やインスリン抵抗性といった病態単独が腸内細菌叢に対して影響しているというよりは、食事組成も腸内細菌叢に対して影響を及ぼしていることが示唆される。
3. 類似した動物モデルの実験において、DMBA を投与された高脂肪食マウスにバンコマイシンを投与すると、腸内におけるクロストリジウム XI が減少して肝細胞癌の発症が抑制できたと報告されている。本実験でも、バンコマイシンなどの抗生剤投与で肝細胞癌の発症が抑制される可能性が考えられる。
4. 肝臓における中性脂肪（TG）の合成に SREBP-1c が重要な影響を及ぼしていると報告されている。この転写因子はインスリンによって誘導が促進される。そのため、インスリン抵抗性が増大している Starch 群や HFD 群では、SREBP-1c の誘導が促進され、肝臓の TG 蓄積が増加したと考えられる。しかし、インスリン分泌が低下している STZ 群では、SREBP-1c の誘導が促進されないため、肝臓への TG 蓄積が低下したと考えられる。

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	丹羽 靖浩
試験担当者		主査	   	
		指導教授	 	

(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. 7, 12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA) の投与方法と他の癌発症について
2. 高血糖マウス群 (STZ 群) とスターチ食群 (Starch 群) における腸内細菌の変化について
3. 肝細胞癌が認められた高脂肪食群 (HFD 群) に抗生剤を投与した影響について
4. 肝臓脂肪化とインスリン抵抗性について

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、糖尿病・内分泌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。