

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 吉岡 直輝

論 文 題 目

The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model

(新しい非アルコール性脂肪肝炎関連肝がんモデルの確立と薬効評価系としての応用)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

林 良敬 

名古屋大学教授

委員

石馬 寛 

名古屋大学教授

委員

岡口 歩 

名古屋大学准教授

指導教員

石上 雅敏 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、遺伝性肥満マウスであるメラノコルチン 4 型受容体欠損 (*Mc4r* KO) マウス、高脂肪食、肝化学発がん剤であるジエチルニトロサミン (DEN) を組み合わせることで、短期間で非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 関連肝がんを発症する新たな疾患モデルを確立した。このモデルの肝腫瘍は、病理組織学的にヒトの *dysplastic nodule* や高分化型肝細胞がんに対応し、実臨床で用いられる CT や MRI においてヒト肝細胞がんと同様の所見を呈することを示した。また SGLT2 阻害薬を用いて、薬効評価モデルとしての有用性を確認した。



本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒトの NASH 関連肝がんでは頻度が高い遺伝子変異として *TERT* promoter、*CTNNB1*、*TP53* の変異が知られている。一方、DEN による肝がんモデルでは頻度が高い遺伝子変異としては *RAS* の変異が報告されている。一般的にがん化には複数の遺伝子変異が必要と考えられており、また肝臓における遺伝子変異の数は、肝障害や肝線維化と正の相関を示すと報告されている。今回のモデルにおいて、高脂肪食ではなく通常食で飼育したマウスは、単純性脂肪肝を示すのみで NASH や肝がんは発症しないことから、*RAS* の変異に加えて、NASH による遺伝子変異の蓄積が肝がんの発症をもたらしたと考えられる。
2. DEN は非腫瘍部には影響を与えないと考えている。DEN を様々な用量 (0、1、25 mg/kg) で投与したマウスを比較し、非腫瘍部の炎症や線維化に差がなく、また細胞老化関連の遺伝子発現にも差がないことを確認した。
3. SGLT2 阻害薬が肝がんの進展を抑制した機序の 1 つとして、肝細胞における細胞老化の抑制を考えている。ヒト NASH において、肝細胞の p21 発現と肝がんの関連が報告されている。今回のモデルにおいて、p21 陽性で示される肝細胞の細胞老化が SGLT2 阻害薬により抑制されることを示した。肝細胞に脂肪が蓄積すると細胞老化が誘導されるが、SGLT2 阻害薬はインスリン/グルカゴン比を低下させることで、代謝を炭水化物から脂肪酸にシフトし β 酸化を亢進させることで、肝細胞の脂肪蓄積を減少させると考えられている。
4. *Mc4r* KO マウスと *ob/ob* マウスともに過食による肥満を生じる点で同じであるが、*ob/ob* マウスに高脂肪食を負荷しても肝線維化が弱く NASH まで進行しないと報告されている。この理由の 1 つとしてレプチンが指摘されている。*Mc4r* KO マウスは、*ob/ob* マウスと異なり、高レプチン血症となる。

本研究は、NASH 関連肝がんの発症や進展に関わるメカニズムの解明、診断法の確立、薬効評価に有用な疾患モデルを提供した。

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	吉 岡 直 輝
試験担当者	主査	林 良 敬		副査 ₁ 有 馬 寛
	副査 ₂	岡 本 歩		指導教員 石 上 雅 敏

(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. 肝がんの発症に関する遺伝子変異について
2. 化学発がん剤の非腫瘍部における影響について
3. SGLT2阻害薬が肝がんの進展を抑制した機序について
4. *Mc4r* KOマウスと *ob/ob*マウスの違いについて

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、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。