

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 阿知波 宏一

論 文 題 目

DSS colitis promotes tumorigenesis and fibrogenesis in a
choline-deficient high-fat diet-induced NASH mouse model

(コリン欠乏高脂肪食による NASH マウスモデルにおいて

DSS 腸炎は腫瘍形成と線維化を促進させる)


論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授
柳野 正人 


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
後藤 亨実 

論文審査の結果の要旨

NASHにおける、肝と腸の相関について明らかにするため、食餌性 NASH マウスモデルとして、20 週の雄 C57/BL6 マウスにコリン欠乏食と高脂肪食を組み合わせた Choline deficiency high fat diet (CDHF) を給餌し、さらに DSS を投与し腸炎を発症させ、検討を行った。早期に門脈中の LPS 濃度の上昇、肝における脂肪沈着、炎症がみられ、活性化 Kupffer 細胞の増加、IL-1 β 上昇がみられた。さらに腸内細菌叢の変化や Clostridium cluster XI の上昇、肝の線維化、既報より短期間での腫瘍形成という結果を得た。今回の結果は NASH において、腸管の炎症を惹起することにより、肝線維化と発癌を促進する可能性を示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 糞便を用いて T-RFLP 法にて腸内細菌叢の割合を測定した。便中の腸内細菌は 4 週の DSS 群で Bacteroides の割合の上昇がみられ、12 週においては DSS 群で嫌気性菌の増加と、Clostridium cluster XI 群の上昇がみられた。Real time PCR にて便中の Clostridium cluster XI の発現量を調べたところ 12 週の DSS 群において上昇していた。

このように、腸内細菌叢の変化がみられており、肝臓への影響が示唆される。

2. CDHF+DSS 群の腫瘍形成がみられたマウスにおいて、みられなかったマウスと比較して肝組織においてより線維化が進行していた。iNOS はわずかに上昇していた。その他、大腸粘膜や血中ビリルビン、トランスアミラーゼに差を認めなかった。肝内中性脂肪、総コレステロール量、肝脂肪滴の面積も差を認めなかった。NAS、F4/80 免疫染色でも同様に差を認めなかった。
3. 20 週の雄 C57/BL6 マウスにコントロール食 DSS を負荷し検討した。大腸の腸管長の短縮、粘膜に炎症が認められた。コントロール食では、血中ビリルビン、トランスアミラーゼ、肝内中性脂肪、総コレステロール量の上昇は認めなかった。NAS の上昇や、線維化は認められなかった。腫瘍形成も認められなかった。よって、DSS 投与による腸管の炎症のみでは肝臓に対して限定的な影響しか及ぼさないことが示唆された。

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	阿知波 宏一
試験担当者	主査 藤野 正人 指導教授		小寺 泰弘 後 藤 吾 実	堀 毅

(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. DSS 投与による腸管フローラの変化について
2. CDHF+DSS 群において発癌したマウスにおける特徴について
3. DSS 投与による肝臓への影響について

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。