

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 陈娜娜

論 文 題 目

Growth arrest and DNA damage-inducible protein (GADD34) enhanced liver inflammation and tumorigenesis in a diethylnitrosamine (DEN)-treated murine model

(GADD34 はジエチルニトロサミンによるマウス肝障害及び腫瘍形成を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 隆 


名古屋大学教授

委員

近藤 豊 

名古屋大学教授

委員

荒川 実 

名古屋大学教授

指導教授

西川 尚喜 

## 論文審査の結果の要旨

GADD34 は DNA 損傷や ER ストレスなど様々な刺激により誘導される。我々は、GADD34 遺伝子欠損マウスを用いて、ジエチルニトロサミン (DEN) 誘導性の肝臓の急性障害、慢性炎症及び肝細胞癌形成における GADD34 の機能を明らかにした。DEN 投与により肝細胞の DNA 損傷が誘導され、GADD34 の発現増加がみられた。GADD34 は DEN 投与による肝細胞死を促進し、IL-1 $\beta$  や MCP1 の発現誘導を増強した。その結果、肝臓へのマクロファージの浸潤及び活性化が促進され、腫瘍促進性サイトカインである TNF $\alpha$  や IL-6 の産生、また、ROS 産生が増強し代償性増殖が亢進していた。さらに、GADD34 は DEN 投与によるがん遺伝子 c-Myc 発現を増強し、肝細胞癌形成を促進した。以上の結果から、GADD34 は DEN による肝臓の慢性炎症及び肝細胞癌形成を促進することが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GADD34 による DEN 誘導性炎症促進効果と肝細胞癌形成のメカニズムについて、GADD34 は DEN による肝臓での炎症性サイトカイン産生を増強し、IL-6/STAT3 シグナル活性化による代償性増殖、マクロファージの浸潤を促進した。これらのマクロファージが、がん環境において TGF- $\beta$  や VEGF $\alpha$ などを産生し、免疫抑制性に作用して肝細胞癌形成を促進する可能性が考えられる。今後、詳細な解析が必要である。

2. DEN 投与による急性炎症と慢性炎症における肝臓での炎症性サイトカイン産生について、急性炎症モデルでは DEN 投与 4 時間後をピークに一過性の炎症性サイトカイン産生がみられたのに対し、21 日目までの DEN 投与による慢性炎症モデルでは継続的な炎症性サイトカイン産生がみられた。GADD34 は急性及び慢性炎症いずれにおいても、炎症性サイトカイン産生を促進することを示した。2、3ヶ月の DEN 長期投与における炎症性サイトカイン産生については、今後、さらに検討が必要である。

3. ヒトの肝臓がん発症における GADD34 の関与について、TCGA data base 解析の結果、肝臓がん患者において、GADD34 発現が高い患者では予後不良であることが示されている。ヒトでは内因性または外因性要因による炎症誘導や DNA 損傷、酸化ストレスにより、長期の慢性炎症及び遺伝子変異が誘導され肝臓がん発症に至る。今回、マウスモデルで GADD34 が DEN による慢性炎症及び肝細胞癌形成を促進することを示しており、ヒトでの肝臓がん発症における GADD34 の機能については、今後検討していく必要がある。

本研究は、慢性炎症及びそれに起因する肝細胞癌発症における GADD34 の機能について理解を深める上で、重要な知見を提供した。

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	陈娜娜
試験担当者	主査	高橋隆	近藤 豊	荒川直親
	指導教授	河川 博		

(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. GADD34によるDEN誘導性炎症促進効果と肝細胞癌形成のメカニズムについて
2. DEN投与による急性または慢性炎症におけるGADD34の機能について
3. ヒトの肝臓がん発症におけるGADD34の関与について

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、分子細胞免疫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。