

論文審査の要旨

報告番号	総研第 333 号	学位申請者	吉嶺 陽造
審査委員	主査	西尾 善彦	学位
	副査	堀内 正久	副査
	副査	宮田 篤郎	副査
			博士 (医学)
			谷本 昭英
			上野 真一

Hepatic expression of the *Sptlc3* subunit of serine palmitoyltransferase is associated with the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis

(*SPTLC3* は NASH モデルマウスにおける肝発癌の進展に関与する)

インスリン抵抗性や糖尿病を基盤として発症する非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) を背景とする肝細胞癌 (以下 HCC) が増加しているが、このような HCC 発症に関連する因子は十分明らかではない。そこで学位申請者らは、C57BL/6N マウス (B6N) にストレプトゾトシン (以下 STZ) を接種してインスリン分泌を高度に低下させ、さらに高脂肪食を投与することで脂肪肝、肝線維化を呈し、HCC を発症する NASH モデルである STAM マウス (本実験では STAM-F 群) を用いて、NASH からの肝発癌に寄与する因子を探索した。対照群として STZ 投与後に通常食を投与した STAM-C 群と高脂肪食あるいは通常食を投与した B6N (B6N-F 群と B6N-C 群) を用いた。また db/db マウスに高脂肪食を投与した db/db-F 群と B6N にコリン欠乏アミノ酸置換 (以下 CDAA) 食を投与した CDAA 群を用いて比較解析した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 体重は B6N-F 群で経時的に増加し、STAM-F 群では増加はしなかった。
- 2) 血清 ALT 値と血糖値は B6N 群、STAM 群ともに通常食群より高脂肪食群で高値であった。血清インスリン値は B6N-F 群では高値で、STAM 群は低値であった。
- 3) B6N-F 群、STAM-F 群は脂肪肝と NAFLD activity score (以下 NAS) の上昇を認め、STAM-F 群では肝線維化を認めた。また、STAM-F 群では GST-P 染色、HSP-70 染色陽性の多発肝腫瘍を認め、腫瘍部は *Afp* や *Gpc3* の遺伝子発現量が増加しており、肝腫瘍は HCC と考えられた。
- 4) マイクロアレイ解析と半定量 RT-PCR の解析から、STAM-F 群で高発現した肝遺伝子は *Sptlc3*、*Mmp13*、*Grip1*、*Cxcl14* で、中でも *Sptlc3* の発現量は STAM-F 群で最も高値であり、経時的な増加を認めた。
- 5) db/db-F 群と CDAA 群は著明な脂肪肝と NAS の上昇を認め、肝線維化は CDAA で高度であったが、両群ともに観察時点では肝腫瘍を認めず、また *Sptlc3* の肝遺伝子発現は STAM-F 群よりは低値であった。

STAM-F 群で HCC が多発した要因として、高脂肪食投与、空腹時高血糖に加えて肝 *Sptlc3* 遺伝子発現量の増加が考えられた。高脂肪食摂取と高血糖は、酸化ストレスの亢進、内皮細胞の障害や DNA 損傷を引き起こし、HCC 発生に寄与することが報告されている。また、*Sptlc3* はスフィンゴ脂質生合成の初発反応の酵素の一つであり、代謝産物であるセラミドの de novo 合成を抑制する Serine-palmitoyltransferase (SPT) 阻害薬は癌細胞の増殖を抑制すると報告されている。本研究では、*Sptlc3* は HCC を発症する前より発現が亢進し、HCC 発症後、更に発現量が増加していたことから、脂肪肝から NASH、HCC に至る過程で *Sptlc3* の遺伝子発現亢進が病態進展に関与している可能性が示唆された。*Sptlc3* の遺伝子過剰発現機序については今後の検討が必要である。本研究は、NASH モデルマウスを用いて HCC を発症する因子について検討し、高脂肪食投与による脂肪肝と著明な高血糖を背景に、肝 *Sptlc3* の遺伝子高発現が病態進展に関与している可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。