

論文審査の要旨

| | | | |
|------|-----------|-------|------------|
| 報告番号 | 総研第 697 号 | 学位申請者 | 伊集院 翔 |
| 審査委員 | 主査 | 堀内 正久 | 学位 博士 (医学) |
| | 副査 | 橋口 照人 | 副査 西尾 善彦 |
| | 副査 | 上野 真一 | 副査 東 美智代 |

Serine palmitoyltransferase long chain subunit 3 is associated with hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD (SPTLC3 は非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝発癌に関連する)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の有病率の増加に伴い、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に起因する肝癌患者も増加している。多数存在する NAFLD 患者の中から肝癌症例を拾い上げることは重要であるが、有用なバイオマーカーはまだ確立されていない。学位申請者らは、遺伝子改変を伴わない NASH モデルマウスにおいて、高脂肪食が肝組織における Serine palmitoyltransferase long chain subunit 3 (SPTLC3) の発現を増加し、NASH の病態進展および肝発癌に関連することを以前に報告している。本研究では、NAFLD の病態進展における SPTLC3 の役割についてヒト肝癌細胞株、NAFLD 患者の肝癌組織、血清を用いて検討を行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) SPTLC3 はヒト肝癌由来細胞株 (HepG2、Huh7) で高発現していた。また、ヒト NAFLD 肝癌組織において、SPTLC3 の発現は癌部と比較して非癌部で高かった。
- 2) NAFLD 患者において、血清 SPTLC3 レベルは、血小板数と負の相関、ヒアルロン酸や FIB-4 index と正の相関があり、肝線維化との関連が示唆された。さらに、血清 SPTLC3 値は健常者および NAFLD 群に比べ HCC 群で有意に高値であった。
- 3) 肝発癌に寄与する因子の多変量解析では、血小板、ALT、アルブミンに加え、SPTLC3 が独立した因子として抽出された。また、他の慢性肝疾患 (B 型および C 型肝炎、アルコール性肝疾患) においては、HCC の有無の比較では血清 SPTLC3 レベルに有意差は認められなかった。

SPTLC3 は SPT 活性に関わる重要なサブユニットであり、SPT によって合成されるセラミド、スフィンゴシン等は細胞の増殖、分化、アポトーシスへの関与が報告されている。NASH において、セラミドやスフィンゴ脂質が高値となり病態進展と関連することが報告されており、本研究で検討した SPTLC3 も NASH の病態進展と関連することが考えられた。

今回の検討で、SPTLC3 は肝組織の癌部と非癌部で共に発現したが非癌部でより高発現していた。一方、血清においては肝線維化と関連し、慢性肝炎から肝癌と病態進展に伴い高値となったことから、血清中の SPTLC3 は脂肪毒性下における背景肝組織で高値となり、NAFLD 患者の発癌ポテンシャルを反映しているものと考えられた。また他の慢性肝疾患由来の肝癌患者では発癌時に上昇しないことから、SPTLC3 が NASH 患者の肝発癌発症に特異的な役割をもって関与している可能性が示唆された。

本研究はヒト NAFLD の肝発癌と SPTLC3 の関連を検討したものであり、その結果、SPTLC3 が肝癌細胞株、肝組織、肝癌患者血清で高発現し、多変量解析でも発癌に関連する独立した因子として抽出され、NAFLD 肝癌患者で特異的に上昇することから、SPTLC3 が NAFLD 肝発癌に関連することを初めて明らかにした意義のある研究であると考えられる。

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。