

京都大学	博士（医学）	氏名	鳥口 寛
論文題目	CHOP deficiency attenuates steatohepatitis, fibrosis and carcinogenesis in mice fed an MCD diet (CHOP遺伝子の欠失はマウスにおいてMCD食による脂肪性肝炎、線維化、発癌を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景と目的】近年肥満の増加に伴い、肝線維化・肝発癌の原因として非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が注目されている。脂肪肝から脂肪性肝炎、肝硬変、肝癌へと進展する機序を明らかにするために、今回我々は、小胞体ストレス応答性アポトーシス誘導因子である CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) に着目し、脂肪肝から肝炎、肝線維化、肝発癌進展への関与を検討した。</p> <p>【方法】CHOP ノックアウトマウスを用い、生後8週目より methionine-choline deficient (MCD) diet を3週間および8週間投与して脂肪性肝炎モデルを作成し、野生型マウスと比較検討した。また、生後14日目に diethylnitrosamine (DEN) 25mg/kg を腹腔内投与し、生後8週目から24週目まで MCD diet を投与して、肝癌モデルを作成し、野生型マウスと比較検討した。さらに、当院の肝胆膵・移植外科における非B非C型非アルコール性肝炎を背景としたヒト肝癌切除標本を用いて CHOP の発現を検討した。</p> <p>【結果】3週間の MCD diet 投与による脂肪性変化に関しては野生型マウスと CHOP ノックアウトマウスの間に差を認めなかったが、血清肝酵素による肝障害の評価、および NAFLD activity score による炎症の評価、TUNEL 染色による肝細胞アポトーシスの評価において肝障害、炎症、アポトーシスが CHOP ノックアウトマウスにおいて野生型マウスと比較して抑制されていた。また8週間の MCD diet 投与による肝線維化をシリウスレッド染色を用いて評価したところ、CHOP ノックアウトマウスにおいて線維化が野生型マウスと比較して抑制されていた。DEN と MCD diet による肝発癌モデルでは CHOP ノックアウトマウスにおいて腫瘍発生数、腫瘍径、腫瘍増殖能が野生型マウスに比して抑制された。MCD diet を投与した CHOP ノックアウトマウスの肝組織では野生型マウスに比べて抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 の発現が上昇しており、アポトーシス抑制のメカニズムとして Bcl-2 の関与が示唆された。ヒト肝組織においても、非腫瘍部背景肝が正常肝、脂肪肝から NASH、肝硬変へと進展するにつれ、CHOP の発現が有意に上昇し、それとともに Bcl-2 の発現が抑制されていた。また、非アルコール性肝障害活性化スコアが上昇するにつれ、CHOP の発現が上昇し、Bcl-2 の発現が抑制されていた。METAVIR scoring system にしたがって線維化を評価すると、線維化の増悪に従って CHOP の発現が上昇し、Bcl-2 の発現が低下していた。</p> <p>【考察】脂肪肝から、脂肪性肝炎、肝硬変、肝癌にいたる機序については様々な報告</p>			

があるが、今回、CHOP ノックアウトマウスにおいて脂肪肝から脂肪性肝炎、肝線維化、肝癌への進展が抑制されることが示された。その機序として、CHOP ノックアウトに伴う、Bcl-2 の上昇、肝細胞アポトーシスの抑制への関与が示唆された。さらに、ヒトにおいても脂肪性肝障害の進展に伴って CHOP の上昇がみられることが示され、マウスの結果と同じように、Bcl-2 の発現低下の関与が示唆された。以上の結果より、脂肪性肝炎の進展において CHOP が重要な役割を担っていることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

近年肥満の増加に伴い、肝線維化・肝発癌の原因として非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が注目されている。申請者は、病態進展の機序を明らかにするため、小胞体ストレス応答性アポトーシス誘導因子の CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP)の関与を検討した。CHOP ノックアウトマウスに、メチオニン・コリン欠乏(MCD)食を投与して脂肪性肝炎モデルを作成し、野生型と比較検討した。また、ジエチルニトロサミン(DEN)とMCD食を投与した肝癌モデルを比較検討した。さらに、非B非C型非アルコール性肝炎を背景としたヒト肝癌切除標本でのCHOPの発現を検討した。ノックアウトマウスにおいて脂肪化は差を認めなかったが、肝障害、炎症、アポトーシス、線維化、発癌が抑制された。ノックアウトマウスの肝組織ではBcl-2の発現が上昇し、アポトーシス抑制への関与が示唆された。ヒトにおいては、背景肝が正常肝、脂肪肝からNASH、肝硬変へと進展するにつれ、CHOPの発現が上昇し、Bcl-2の発現が低下していた。本研究では、CHOP ノックアウトマウスで脂肪肝から肝炎、線維化、肝癌への進展が抑制され、機序にBcl-2上昇によるアポトーシス抑制が示唆された。ヒトにおいても脂肪性肝障害の進展に伴いCHOPの上昇がみられ、CHOPが重要な役割を担っていることが示唆された。

以上の研究は小胞体ストレスマーカーのひとつであるCHOPの脂肪性肝障害の進展への関与を明らかにし、臨床における重要な課題である脂肪性肝障害からの肝発癌の機序解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成26年2月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 年 月 日