

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 澤野 武行
<p>(論文題目)</p> <p>Fatty acid synthase-positive hepatocytes and subsequent steatosis in rat livers by irinotecan (Irinotecan 投与によるラット肝の脂肪化誘発とそれに先行する脂肪酸合成酵素陽性細胞の出現)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】近年大腸癌肝転移に対し 5-FU/LV (fluorouracil/leucovorin) 療法に irinotecan (FOLFIRI) あるいは L-OHP (oxaliplatin) (FOLFOX) を併用することにより、5-FU/LV 療法時には問題とならなかつた薬剤性肝障害 (chemotherapy-associated steatohepatitis, CASH) の発生が指摘され、切除不能となる症例が増加し問題となっている。CASH では、脂肪化、類洞拡張、鬱血、繊維化などの変化を認めるが、発生に個人差が認められ、ICG (indocyanine green) 負荷試験などの肝予備能検査では検出出来ない。このため irinotecan による CASH を事前に予測する因子の解明が求められている。</p> <p>【目的】Irinotecan による CASH 発生の個人差に影響を与える予測因子を見出すために、SD ラットを用いてその発生機序を解明する。</p> <p>【対象】SD ラット (6 週齢、雄)</p> <p>【方法】Irinotecan を 200mg/kg の濃度で SD ラット腹腔内に、day1、2、3、4 の 4 投 3 休を 1 クールとして 3 クール投与し、harvest は最終投与日から day4、18、25 に行った。コントロールは Irinotecan の代わりに生理食塩水を投与、day18 に肝を採取した。肝脂肪化は組織標本を HE 染色にて観察後に、microarray にて遺伝子の発現変化を網羅的に調べ、変動を認めた遺伝子について RT-PCR と免疫染色を行い評価した。</p> <p>【結果】HE 染色では day4、25 には認められなかつたが、day18 の組織標本にて肝細胞内に小脂肪滴と考えられる空胞が認められ、この変化は中心静脈よりも胆管周囲で著明であった。Microarray、RT-PCR では、day4 を中心にコレステロール関連遺伝子 (Hmgcr、Sqle、Cyp7a1)、脂肪酸、中性脂肪合成遺伝子 (Fasn、Acss2、Elovl6) の発現亢進と Kupffer cell marker protein (Cxcl9) の発現低下が認められた。免疫染色では Fasn 強陽性細胞の出現と肝前駆細胞の活性化 (cytokeratin 19 陽性細胞) が day4 に認められた。肝細胞内の空胞は CA (carbonic anhydrase) 3 陽性肝細胞において day18 に顕著であった。Fasn 強陽性細胞と空胞を持つ CA3 陽性肝細胞は中心静脈よりも胆管周囲で優位に認められ、肝前駆細胞の活性化は門脈周囲で認められた。また Kupffer cell marker protein (Cxcl9、CD163) が day4 で陰性となり、day18、25 で陽性に変化するのが認められた。一方 PAS 染色にて Kupffer cells はコントロールと変わらずに day4 で認められた。</p> <p>【結語】Irinotecan によるラット肝脂肪化の誘発に、Fasn 強陽性細胞の出現と肝前駆細胞の活性化が先行することが示唆された。また Fasn 強陽性細胞には 2 核の小さな細胞が認められ、細胞分裂が盛んに行われていると考えられた。肝前駆細胞の活性化は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に関連があると報告されており、肝前駆細胞が Fasn 強陽性細胞に分化した可能性が考えられたが、細胞の形態、分布する場所が一致しなかつたため、直接分化する可能性は低いと考えられた。また Fasn 強陽性細胞の day4 から day18 の減少数は、肝細胞内の空胞を持つ CA3 陽性肝細胞の day4 から day18 の増</p>	

加数に近い値であったため、Fasn 強陽性細胞が脂肪化する可能性が考えられた。Kupffer cell marker protein は day4 で認められなかったが、Kupffer cells は存在したことから、Kupffer cells の機能不全が疑われた。Kupffer cells の機能不全が非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) を引き起こすと報告されており、day4 における Kupffer cells の機能不全が Fasn 強陽性細胞の出現に関与している可能性が考えられた。また Kupffer cells は特定のサイトカインを含む様々な炎症性メディエーターを誘導し、脂肪肝を促進させ脂肪性肝炎を誘発することが報告されているため、day18 における Kupffer cells の機能回復が肝脂肪化を助長している可能性も考えられた。

薬剤の投与量や投与期間ではなく、肝切除術までの休薬期間の長さが脂肪性肝炎の発症に関与しているという報告があり、本研究の結果からも適切な時期に手術を行えば、irinotecan による CASH が原因となる切除不能や肝切除後の死亡率増加を防止出来る可能性が考えられた。