

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 氏名 澤野 武行
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 福田眞作 副 査 佐藤 温 副 査 黒瀬 顕
<p>(論文題目) 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>(論文審査の要旨)</p> <p>大腸癌肝転移に対する irinotecan 併用化学療法の有効性が注目される一方で、薬剤性肝障害 (chemotherapy-associated steatohepatitis, CASH) の発生により切除不能となる症例の増加が問題となっている。そこで申請者らは、irinotecan による CASH の発生機序の解明を目的として、以下の検討を行っている。</p> <p>Irinotecan を 200mg/kg の濃度で SD ラット (6 週齢、雄) 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 を最終投与日から day4、18、25 に行った。HE 染色にて肝脂肪化を観察後、microarray にて遺伝子の発現変化を網羅的に検索し、さらに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>HE 染色では、肝細胞内の小脂肪滴が day18 にのみ認められ、day4、25 では観察されなかった。Microarray、RT-PCR では、day4 を中心にコレステロール関連遺伝子 (Hmgcr、Sqle、Cypa7a1)、脂肪酸、中性脂肪合成遺伝子 (Fasn、Acss2、Elov16) の発現亢進と Kupper cell marker protein (Cxc19) の発現低下が認められた。免疫染色では、day18 で肝細胞内の空胞が CA (carbonic anhydrase) 3 陽性細胞において顕著にみられたが、先行して day4 で 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) が認められた。また、Kupper cell marker protein (Cxc19、CD163) は day4 では陰性であったが、day18、25 では陽性と変化した。PAS 染色による確認では Kupper cells は day4 でも正常に観察された。</p> <p>本研究は、irinotecan によるラットの肝脂肪化においては、脂肪酸合成酵素陽性細胞出現と肝前駆細胞の活性化が先行し、またその脂肪酸合成酵素陽性細胞の出現に Kupper cells の機能不全が関与をすることを初めて明らかにしたものである。適切な休薬後の手術によって CASH が原因となる切除不能や肝切除後の死亡を予防できる可能性を示唆し、その臨床的意義も大であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	ONCOLOGY REPORTS 33:2151-2160, 2015