

氏名(本籍)	とみやま やすゆき 富山 恭行 ( 岡山県 )
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 603 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1 $\alpha$ signaling
審査委員	教授 森谷 卓也      教授 柏原 直樹      教授 齊藤 峰輝

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

HCV 感染女性は高齢になると肝癌を発症しやすくなる。また、肝発癌の過程に酸化ストレスが関与していることが明らかにされている。そこで、両者を結びつけて肝発癌のメカニズムを明らかにするためにマウスを用いて実験を行った。HCV トランスジェニックマウス(TgM)と通常マウス、および卵巣摘出群(OVX)と非摘出群(Sham手術)の2つの因子をもとに4群に分け、術後6か月後の状態を観察した。OVXでは有意に体重、肝重量が重く、食餌量と血清レプチン値が高く、卵巣重量は軽かった。また、ROS産生量とIL-6が増加し、肝内鉄濃度が減少した。OVX-TgMでは肝脂肪化が著しく、血清ALT値、肝内中性脂肪含有量が他群に比し有意に高かった。抗酸化能については、OVX-TgMではOVX-nonTgMより血清BAP/dROMs比や肝内抗酸化酵素(SOD2, GPx1)の発現が低下しており、代償性抗酸化能が抑制されていると推測した。次に、抗酸化酵素の発現制御については、OVXがPGC-1 $\alpha$ を活性化させたが、OVX-TgMはOVX-nonTgMに比し有意にその程度が低く、PGC-1 $\alpha$ 依存性に抗酸化酵素を誘導するSIRT3の上昇もなかった。さらに、PGC-1 $\alpha$ を制御するAMPK $\alpha$ もOVXにより活性化されたが、OVX-TgMでは活性化されなかった。以上のことから、HCVがAMPK $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ シグナル伝達を抑制するためにOVXにおける抗酸化能が低下していることが示唆された。本研究の成果は、HCV感染女性の閉経後環境における肝臓の酸化ストレス増強の機構を明らかにしたもので、今回の実験モデルでは肝発癌には至らなかったが、HCV感染女性が閉経後肝癌を発生する機序を解明する一助になるものと考えられる。今後の研究発展により肝癌の予防や治療にも結びつく可能性があり、科学的、臨床的にも学位論文に価すると思われる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では審査会出席者に対して上記学位論文の内容が発表された。研究に至った背景、実験の意義、検討項目ごとの結果解釈と、それらをふまえた研究遂行過程の理由意義付け、学位論文の最終結論と今後明らかにしたい点までを含め、15分の発表時間で研究内容が要領よく説明された。3名の審査委員からの質疑に関しては、まず、検討群で肥満となる理由の問いかけに対しては、明確な理由付けは得られなかったが、肥満に関わる種々のパラメータについては十分に実験の中で示されていた。ミトコンドリア自体の異常、および核内 DNA の異常の有無に関する質問に対しては、過去の研究成果を含めて、見解を示すことができた。エストロゲン濃度の測定に関する質問については、卵巣摘出により血中濃度が低下することを確認していた。糖代謝異常の有無に関しては OGTT 等を実施し検討済みで、本実験系への影響は少ないとみられることを説明した。今回、発癌には至らなかった理由についても現時点での考察を述べ、期間を1年以上に延長した実験結果も説明がなされた。さらに、今後 SERM 等の薬剤投与、エストロゲン補充療法、あるいはシグナル伝達系の抑制試験などを追加してはどうか、との提案に対しては、それらの意義を十分に理解しており、予測される結果についても意見を述べることができた。化学発癌を除くと、雌マウスの肝癌発癌モデルはいまだに見出されておらず、発癌モデルもヒトと異なり肝硬変症を伴っていない。脂肪性肝病変を介する、よりヒトの腫瘍に近い新たな発癌モデルの確立について、追加実験への意欲、ならびに実験結果をいずれ臨床に結びつけようとする姿勢が強く認められた。以上、研究領域の知識量、学問に対する真摯な態度に加え、今後の研究遂行能力についても十分と判断され、学位に値する研究ならびに応答内容であり、最終試験の結果として合格である。