

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1564</b> 号	氏名	小林 智子
審査委員	主査 富田 江一 副査 石丸 直澄 副査 工藤 保誠		

題目 Neonatal streptozotocin treatment rapidly causes different subtype of hepatocellular carcinoma without persistent hyperglycemia in 4CS mice fed on a normal diet  
(新生仔期におけるストレプトゾトシン投与は、標準食摂取下の4CS マウスにおいて、持続的な高血糖を伴わずに異なるサブタイプの肝細胞癌を急速に引き起こす)

著者 Tomoko Kobayashi, Mayuko Ichimura-Shimizu, Takeshi Oya, Hirohisa Ogawa, Minoru Matsumoto, Yuki Morimoto, Satoshi Sumida, Takumi Kakimoto, Michiko Yamashita, Mitsuko Sutoh, Shunji Toyohara, Ryoji Hokao, Chunmei Cheng, Koichi Tsuneyama  
2021年7月21日発行 Pathology - Research and Practice  
第225巻に発表済  
Article number: 153559  
DOI : 10.1016/j.prp.2021.153559  
(主任教授 常山 幸一)

要旨 糖尿病を始めとする代謝性疾患に関連する肝細胞癌は依然として増加傾向にあるが、その発症メカニズムは十分に解明されていない。新生仔期 (neonatal) にストレプトゾトシン (streptozotocin: STZ) 投与 (nSTZ) を行って1型糖尿病を誘導した ddY, Institute for Animal Reproduction (DIAR) マウスをマウス標準食で飼育すると、高血糖が持続し、16週齢で異型度の高い肝腫瘍を発症する。一方、クローズドコロニーである 4th cycle

smear (4CS)マウスは nSTZ 投与に抵抗性を示し、高血糖は一過性で速やかに正常化する。本研究では、雄の 4CS マウスと DIAR マウスを用いて、それぞれ nSTZ 投与群と対照群を作成し、肝腫瘍の発症時期や頻度、出現する腫瘍の異型度や組織型について比較検討を行った。

得られた結果は以下の通りである

- 1) DIAR-nSTZ マウスは高血糖が持続したが 4CS-nSTZ マウスは 4、5 週齢で血糖値が軽度に上昇した後、8 週齢以降は正常範囲に維持された。
- 2) 8 週齢で、DIAR-nSTZ マウスの 5 匹中 3 匹(60%)と 4CS-nSTZ マウスの 10 匹中 1 匹(10%)が肝腫瘍を発症した。
- 3) 12 週齢で、DIAR-nSTZ マウス 8 匹すべて(100%)と 4CS-nSTZ マウス 10 匹中 2 匹(20%)が肝腫瘍を発症し、異型度は 8 週齢時より高度であった。
- 4) 16 週齢で、DIAR-nSTZ マウスおよび 4CS-nSTZ マウスの全例が肝腫瘍を発症し、その多くはヒトの肝細胞癌に類似する異型度を示した。
- 5) 16 週齢で 4CS-nSTZ マウスに出現した肝腫瘍はヒト肝細胞癌や混合型肝癌と免疫組織学的類似性を示した。

以上より、肝細胞癌の発症は高血糖の持続に関連しておらず、新生仔期という特異な環境で投与された STZ 自体がトリガーとなっている可能性が示唆された。一方、4CS-nSTZ マウスは DIAR-nSTZ マウスに比べて腫瘍の発症が遅れており、高血糖状態が発がんの時期を促進している可能性が示された。4CS-nSTZ マウスは体重増加や血糖値の上昇などの要因を排除して肝細胞癌の発症機序を調べる上で有用性が高い新規肝発癌モデル動物と考えられ、今後の肝癌研究における学術的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。