

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1585 号	氏名	柿本 拓海
審査委員	主査 富田 江一 副査 上原 久典 副査 坂東 良美		

題目 Accumulation of α -synuclein in hepatocytes in nonalcoholic steatohepatitis and its usefulness in pathological diagnosis

(非アルコール性脂肪性肝炎における肝細胞への α -synuclein の蓄積と病理組織学的診断における有用性)

著者 Takumi Kakimoto, Masato Hosokawa, Mayuko Ichimura-Shimizu, Hirohisa Ogawa, Yuko Miyakami, Satoshi Sumida, Koichi Tsuneyama

2023年5月8日発行

Pathology - Research and Practice に発表済

Article number: 第247巻第154525号

DOI : 10.1016/j.prp.2023.154525

(主任教授 常山 幸一)

要旨 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、肝細胞への脂肪沈着、肝小葉の炎症、肝細胞障害を特徴とする進行性疾患である。NASH の確定診断には肝生検が必須とされ、肝細胞の風船状変性 (ballooning) は確定診断に重要な所見である。ballooning は細胞質内に好酸性凝集物を伴う肝細胞の腫脹と定義されるが、その形成機序は未だ不明である。また、ballooning の定義が主観的であり、診断者間の判定不一致も指摘されている。

近年、パーキンソン病において神経細胞への沈着が知られているリン酸化 α -シヌクレイン (α -synuclein: α -syn) が、Connexin

32 を介して肝細胞にも取り込まれていることが報告された。申請者らは ballooning 細胞内の好酸性凝集物が α -syn と関連するとの仮説を立て、リン酸化 α -syn に対するモノクローナル抗体とポリクローナル抗体、および抗 Connexin 32 抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。さらに、NASH 患者の肝生検 20 例を用いて H&E 染色に抗リン酸化 α -syn 抗体、抗 p62 抗体、抗ユビキチン抗体の免疫染色を併用した際の有用性を検証した。得られた結果は以下のとおりである。

1. リン酸化 α -syn に対するポリクローナル抗体が ballooning 細胞内の凝集物に陽性となったが、モノクローナル抗体は陰性であった。
2. Connexin 32 の発現は ballooning を示す肝細胞の周囲では他の部位の肝細胞より高かった。
3. H&E 染色で病理医が ballooning なしと判定した症例の中に、抗リン酸化 α -syn 抗体、抗 p62 抗体、抗ユビキチン抗体が陽性となる症例があり、H&E 染色で再検討の結果 ballooning が確認された。

以上より、NASH 肝において α -syn が Connexin 32 を介して肝細胞に取り込まれ、変性・断片化して蓄積している可能性が示された。また、ポリクローナル抗リン酸化 α -syn 抗体などを用いた免疫染色の併用は ballooning の同定に有用であった。本研究成果は NASH 発生メカニズムの解明と診断精度の向上に寄与するものと考えられ、その臨床病理学的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。