

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	乙医第 1768 号	氏 名	邵 文 華
審査委員	主査 富田 江一 副査 野間口 雅子 副査 池田 康将		

題目 Spontaneous Occurrence of Various Types of Hepatocellular Adenoma in the Livers of Metabolic Syndrome-Associated Steatohepatitis Model TSOD Mice

(メタボリックシンドローム関連脂肪性肝炎発症モデルである TSOD マウスの肝臓には種々の亜型の肝細胞腺腫が自然発生する)

著者 Wenhua Shao, Orgil Jargalsaikhan, Mayuko Ichimura-Shimizu, Qinyi Cai, Hirohisa Ogawa, Yuko Miyakami, Kengo Atsumi, Mitsuru Tomita, Mitsuko Sutoh, Shunji Toyohara, Ryoji Hokao, Yasusei Kudo, Takeshi Oya, and Koichi Tsuneyama
 令和4年10月7日発行 International Journal of Molecular Sciences 第23巻第19号11923 ページに発表済
 DOI : 10.3390/ijms231911923
 (指導教授 常山 幸一)

要旨 TSOD (Tsumura-Suzuki Obese Diabetes) マウスは肥満、高脂血症、2型糖尿病を経時的に自然発症するメタボリックシンドローム (Metabolic syndrome: MS) モデルマウスであり、非アルコール性脂肪肝炎を経て10ヶ月齢以降、高率に肝腫瘍を発症する。TSOD マウスの肝腫瘍の約7割は異型肝細胞の増殖からなり、細胞異型・構造異型が強く、ヒト肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) マーカーである Glutamine synthetase (GS) がびまん性に陽性で、ヒトの HCC に相当す

る腫瘍と考えられる。一方、約3割の肝腫瘍はGSが陰性であり、肝細胞の異型も目立たず、ヒトの肝細胞腺腫(Hepatocellular adenoma: HCA)に類似している。HCAの発生機序は未だ十分に解明されておらず、解析に有用な動物モデルも殆ど報告がない。本研究ではTSODマウスに出現するGS陰性腫瘍とヒトHCAとの類似性を検討した。40週齢の雄のTSODマウス20匹より、肝臓を摘出し、最大の腫瘍を含む切片を標本とした。合計21個の腫瘍が確認され、病理組織学的評価とGSの免疫染色を施行した。GS陰性腫瘍にはHCAの亜型分類に用いられるLiver fatty acid binding protein(L-FABP)、Serum amyloid A(SAA)、 β -cateninの免疫染色を追加した。

得られた結果は以下の通りである

1. 21個の肝腫瘍のうち、6個(29%)がGS陰性であり、出現率はこれまでの検討とほぼ同等であった。
2. GS陰性腫瘍の多くは異型に乏しく、L-FABPの減弱を示すHepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated HCAやSAAの異常発現を示すinflammatory HCAなど、ヒトHCAの何らかの亜型に分類できる免疫染色像を示した。
3. 1つの腫瘍では β -catenin-activated inflammatory HCAに類似する結節内に、より異型が強くGS陽性のHCCに類似する小結節が認められ、HCAの悪性転化を示していた。

以上より、雄のTSODマウスはMSの諸症状を背景にヒトのHCCやHCAに類似する肝腫瘍を自然発症する動物モデルと考えられた。近年、HCAは増加傾向にあり、その発生機序としてMSとの関連性が注目されているが、患者背景が多様なヒト検体で多角的な解析を行うには限界がある。TSODマウスはHCAの発生機序の解明や、診断バイオマーカー解析など多角的な活用が期待され、今後の肝臓病理学の発展に貢献する意義は大きく学位授与に値すると判定した。