

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1604 号	氏名	宮崎 克己
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 親泊 政一 副査 上原 久典		

題目 Defective endoplasmic reticulum stress response via X box-binding protein 1 is a major cause of poor liver regeneration after partial hepatectomy in mice with non-alcoholic steatohepatitis
(X box-binding protein 1 を介した小胞体ストレス応答不全は非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける肝部分切除後の肝再生不良の主要な要因である)

著者 Katsuki Miyazaki, Yu Saito, Mayuko Ichimura-Shimizu, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Shinichiro Yamada, Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Koichi Tsuneyama, Mitsuo Shimada
2022年12月29日発行
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences
第29巻第12号1241ページから1252ページに発表済
DOI: 10.1002/jhbp.1142
(主任教授 島田 光生)

要旨 近年、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) からの肝発癌が増加しており、NASH 患者の肝切除後の合併症や死亡率が問題となっている。最近、小胞体ストレス応答が、NASH の進展や肝癌の発生、また肝再生にも関与していることが報告されている。

申請者らは、NASH における切除後肝再生不良のメカニズムを明らかにするため小胞体ストレスに焦点をあてた研究を行った。Non-alcoholic fatty liver (NAFL) と NASH マウスの肝切除モデルを

用い、肝再生率、生存率、肝内の炎症性サイトカイン遺伝子、肝再生関連遺伝子、小胞体ストレス応答関連遺伝子 (Inositol requiring (IRE)-1 α 、X box-binding protein 1 spliced (XBP-1s)・XBP-1 unspliced (XBP-1u)の発現、および肝細胞内脂肪滴の形状変化を比較検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. NASH 群では、NAFL 群で認めた脂肪変性及び肝細胞の風船様変性に加え、より顕著な炎症細胞浸潤と線維化を認め、肝体重比率が高値であった。
2. NASH 群では、肝切除前の *tumor necrosis factor- α* 発現が高値であるとともに、*XBP-1s/XBP-1u* は高く、慢性的な小胞体ストレス応答が惹起されていた。
3. NASH 群では、切除後の肝再生が最も不良であるとともに、術後 7 日目の生存率も最も低かった。また NASH 群において術後 4・8 時間の *tumor growth factor- β* 発現が高値であった。
4. NASH 群では、肝切除後の正常な小胞体ストレス応答である *XBP-1s* 発現上昇が認められず、*XBP-1s/XBP-1u* は術後 4 時間より低値を推移した。NASH 群では、切除後の肝細胞増殖率が最も低く、またアポトーシスが最も多く観察された。
5. NASH 群では、肝切除後 4 時間から直径 10 μ m 以上の巨大脂肪滴が出現し、24 時間後もその数は増え続け、正常な肝再生時に観察される transient regeneration-associated steatosis を認めなかった。

以上より、NASH モデルマウスにおいて、XBP-1 を介した小胞体ストレス応答不全が肝切除後の肝再生不良の主要な要因であることが示唆された。本研究は、今後の肝再生研究の発展に大きく寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。