

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1070 号	氏 名	田 洋 洋
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 佐 々 木 克 典・樋 口 京 一		

(論文審査の結果の要旨)

スフィンゴ糖脂質の一種であるスルファチドは、癌組織に発現し細胞増殖や遠隔転移を促進することが報告されている。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α 型 (PPAR α) は、脂肪酸代謝や発癌に関わる核内受容体である。我々は、PPAR α の活性化がスルファチド合成酵素の発現を誘導し、組織中のスルファチド含有量を増加させることを報告した。一方、我々は、HCV コア遺伝子トランスジェニック (HCVcpTg) マウスの肝臓において、PPAR α が加齢依存的に活性化し肝癌を発症させることを見出したが、この発癌過程におけるスルファチドの関与は不明であった。本研究では、HCVcpTg マウスの肝組織を用いて、PPAR α 活性化およびスルファチド代謝の加齢依存的変化を検討した。

HCVcpTg 及び野生型オスマウス (C57BL/6) を各々3 及び 16 月齢で解析した。16 月齢の HCVcpTg マウスでは約 30% の個体が肝癌を発症したため、肝癌発症個体から採取した癌部を肝癌サンプル、肝癌非発症個体から採取した肝組織を非腫瘍肝サンプルとした。また、一部の 16 月齢 HCVcpTg マウスに対して、PPAR α 拮抗薬である MK886 を解剖日の一週間前から 1 mg/kg/day で腹腔内に反復投与した。肝組織中のスルファチドは、有機溶媒で抽出し、リゾスルファチドに変換後、質量分析法 (MALDI-TOF MS 法) により定量した。また、肝組織中の mRNA 及び蛋白発現量を real-time PCR 法及び Immunoblot 法で測定した。また、PPAR α の特異的応答領域に対する結合能を ELISA 法で測定し、PPAR α の転写活性を評価した。

その結果、田洋洋は次の結論を得た。

1. HCVcpTg マウスの肝組織では、スルファチド含有量は加齢依存的に増加し、肝癌サンプルではさらに増加した。
2. HCVcpTg マウスの肝組織では、スルファチド合成系酵素 (SPT, CST) 及び運搬蛋白 (GLTP) の発現量は加齢依存的に増加し、CST 発現は肝癌サンプルで顕著な増加を認めた。
3. HCVcpTg マウスの肝組織では、PPAR α の発現量と転写活性の加齢依存的亢進が認められ、肝癌サンプルではさらなる増加が見出された。
4. 上記 1-3 の変化は野生型マウスでは認められず、MK886 投与により消失した。

これらの結果より、HCV コア蛋白により誘導される PPAR α 活性化はスルファチド合成を促進し、スルファチド蓄積をもたらすことが示唆された。肝癌サンプルで PPAR α 活性化とスルファチド蓄積が共に促進したことから、PPAR α 活性化を介した肝内スルファチド蓄積が肝癌発症機序に寄与した可能性が示唆された。本研究から、HCV 関連肝癌の発症予防において、肝組織における PPAR α 機能およびスルファチド含量の制御が有用である可能性が示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。