

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1239 号	氏 名	JIA FANGPING
論文審査担当者	主 査 樋口 京一 副 査 駒津 光久 ・ 副島 雄二		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>食事制限は肥満、メタボリックシンドローム、心血管疾患、糖尿病を予防する有用な方法である。肝細胞癌の危険因子として、近年肥満やメタボリックシンドローム、脂肪肝が重要視されているが、脂肪肝に起因する肝腫瘍発生に対して、食事制限が本当に有用かどうかは不明である。本研究の目的は、脂肪肝から肝癌を自然発症するC型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスを用いて、食事を30%減らすことにより肝発癌が抑制できるかを検証すること、またその分子メカニズムを解明することである。</p> <p>その結果、「JIA FANGPING」は以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">30%食事制限により、肝腫瘍の発生頻度、個数と腫瘍体積が有意に減少した。30%食事制限により、肝臓ではインフラマソームや酸化ストレス・小胞体ストレスの軽減、nuclear factor kappa B の活性化の抑制、signal transducer and activator of transcription (STAT) 3/5 や Extracellular signal regulated kinase の抑制による癌遺伝子サイクリン D1 の発現低下、血中インスリン・IGF1 の低下に伴うインスリン-PI3K-AKT 経路の抑制、細胞老化促進因子の抑制、オートファジーの活性化、AMPK/FGF21 の活性化が複合的に生じていた。トランスクリプトーム解析により、なかでも STAT3 経路が食事制限によって最も顕著に抑制されたことが判明した。 <p>30%食事制限は肝臓の炎症シグナル、細胞ストレス、肝細胞の増殖、インスリンシグナル、および細胞老化を抑制することで、脂肪肝に関連する肝腫瘍の発生を抑制した。肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病などを背景に発生する脂肪肝関連肝癌を、30%食事制限により予防できる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、近年増加傾向で問題となっている脂肪肝関連肝癌に対して、食事制限の有用性とその分子メカニズムを提示している。従って主査、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。</p>			