

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	<b>Dietary restriction suppresses steatosis-associated hepatic tumorigenesis in hepatitis C virus core gene transgenic mice</b> (食事制限は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において脂肪肝に関連した肝腫瘍の発生を抑制する)
【背景と目的】	<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モデルマウスを用いて、食事量を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>
【方法】	<p>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は、加齢に伴いインスリン抵抗性、耐糖能異常、脂肪肝を発症し、約18~20か月齢で約4割の雄マウスに肝腫瘍が発生する。そこで2~3か月齢の雄マウスを通常量食事投与群、通常の70%量の食事投与群(30%食事制限)の2群に無作為に振り分けた。15か月後に解剖し、肝腫瘍の個数や径を計測した。また血清と肝臓を採取し、血中脂質・インスリン濃度の測定、非腫瘍部の病理組織学的解析、リアルタイムPCR法によるmRNAの定量、ウェスタンブロット法による蛋白発現の定量、免疫染色、トランスクリプトーム解析を施行した。</p>
【結果】	<p>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。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>
【結論】	<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。これらの結果は、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。</p>