



Title	非アルコール性脂肪性肝疾患から早期非アルコール性脂肪性肝炎を判別する血清sCD14の有用性の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 晃久
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14082号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78033
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2550
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Akihisa_Nakamura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

認を行ったところ、臨床モデルと同様の結果を示したため、と回答した。次に、NASH マウスモデルでは腸内細菌叢の変化を示しているが、ヒトでの腸内細菌叢はどうか、との質問に対し、申請者は、小児の NAFLD やアルコール性肝障害の便では、一定の腸内細菌叢の変化を認めた報告があるが、NAFLD 患者での細菌叢はまだ一定の見解はないと回答した。次に、健常人の血清 sCD14 値はどのくらいで、NAFLD との比較はどうか、との質問に対し、申請者は、健常人の血清 sCD14 値は 800-1000ng/dl 程度と報告されているが、本検討では健常人と NAFLD との比較は出来ていない、と回答した。

副査の橋野教授から、NAFLD の肝臓の病理組織像では均一に線維化は進行するのか、との質問に対し、申請者は部位によって線維化の程度に違いがあることもあり、肝生検の Limitation の一つと考えている、と回答した。次に、NAFLD は正常肝に戻ることはあるのか、との問いに、申請者は、NAFLD や NASH でも線維化の早期の症例は正常肝に戻る可能性がある。ただ、NASH 進行例は不可逆的なことが多い、と回答した。次に、NASH の標準治療は、との質問に対し、申請者は、減量や食事制限が基本で、薬物治療としては併存疾患(糖尿病、高血圧、脂質異常症)の治療が主であり、NASH に特異的な薬物治療はあまりないのが現状、と回答した。次に、血清 sCD14 値は NASH が進行すると上昇するのか、との質問に対し、申請者はマウスモデルでもヒトモデルにおいても血清 sCD14 値は一度上昇し、線維化が進むにつれ、横ばいかやや低下傾向を示した。理由として血清 sCD14 値は LPS と関連し、初期に透過性亢進が起こることで上昇し、その後は LPS に対する TLR4 の感受性の亢進により逆に血清 sCD14 値が下がるのではないかと考えている、と回答した。次に、C57BL/6J 以外のマウスでも CDAHFD を食べると NASH になり、また発がんにも至るのか、との質問に、申請者は他のマウスに CDAHFD を食べさせた検討は行っておらず分からない、また 12W までの検討であり、肝硬変や肝細胞癌はこの段階では起こらなかった、と回答した。

主査の神山教授から、HCV における HCC と血清 sCD14 値の関連の機序についてと、肝発がんのマーカーにはなり得るのか、に関しての質問に対し、申請者は、機序に関しては確認出来ておらず、NAFLD に関して肝発がん と血清 sCD14 値との関連性についても今回検討出来ない、と回答した。次に、実験群の n 数を増やすことはできないのか、との質問に対し、申請者は、n=3 のものもあるが、マウスの血清 sCD14 値や mRNA の発現は n=5 での検討や、追加実験を行い同様の結果が得られている、と回答した。次に、電子顕微鏡所見はどれくらいの頻度で細胞間隙の開大を認めたのか、との質問に対して、申請者は、一部のマウスに認めただけであったが、小腸の mRNA やタンパクの発現は NASH マウスモデルで優位にタイト Junction 関連の発現低下を認めた、と回答した。

この研究内容は、JSH International Liver Conference2019 で高く評価され、今後さらなる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。