



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
Description	配架番号 : 2550
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14082号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78033
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akihisa_Nakamura_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 中村 晃久

	主査	准教授	神山 俊哉
審査担当者	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	橋野 聡
	副査	准教授	七戸 俊明

学 位 論 文 題 名

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

(Assessment of the utility of soluble CD14 in discriminating nonalcoholic
steatohepatitis in the early stage of fibrosis from nonalcoholic fatty liver
disease)

副査の佐邊教授から、血清 sCD14 値に注目した理由についての質問があり、申請者は、C 型肝炎患者において、肝硬変と肝細胞癌患者で健常者に比べ優位に上昇するという既報と、NAFLD 患者では肝の炎症と相関関係があり、LPS と sCD14 の関係性や TLR4 signal 経路などから、肝線維化とも関連性がある可能性が予想されたため、と回答した。次に腸内細菌叢の変化は LPS の変化を表しているのか、との質問に対し、申請者は、LPS を直接測定しているわけではないが腸内細菌叢が変化し透過性亢進を伴って LPS も変化したと考えている、と回答した。次に腸内細菌の変化から NASH 診断をすることは可能か、との質問に対し、申請者はヒトにおいて特定の種の腸内細菌叢の変化に一定の見解は示されておらず、現時点では腸内細菌叢の変化だけでは難しいのではないかと回答した。次に CDAHFD という食餌モデルはヒトではどのような食事になるのか、との質問に対し、申請者は高脂肪食、かつコリン欠乏メチオニンを減量した食事になる。具体的にはすぐに思いつかないと回答した。次に、occludin が下がっているのは mRNA からなのか、ヒストン構造については検討しているか、との質問があり、申請者は、回腸のみだが mRNA とタンパクの両方で occludin の発現の低下を認めた。ヒストン構造に関しては今回検討していないと回答した。

副査の七戸准教授から、臨床データに基づいた title と conclusion になっているが、動物実験の内容を組み入れた目的は何か、との質問に対し、申請者は、臨床データでの解析で血清 sCD14 値が NAFL と NASH (F0) との比較でより有意な差を認め、マウスモデルにおいて確

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せているが、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、NAFL 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、に關しての質問に対し、申請者は、機序に關しては確認出来ておらず、NAFLD に關して肝発がん と血清 sCD14 値 との關連性 に關しても今回検討出来ていない、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のみであったが、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 關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。