



Title	Steroid profiling for assessing adrenal hepatic syndrome in canine hepatocellular carcinoma [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Thandar, Oo; サンダー, ウー
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15509号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89912
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Thandar_Oo_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（獣医学）

氏名：Thandar Oo

審査委員	主査	教授	池	中	良	徳
	副査	教授	滝	口	満	喜
	副査	准教授	中	村	健	介
	副査	講師	佐	々	木	東

学位論文題名

Steroid Profiling for assessing Adrenal Hepatic Syndrome in Canine Hepatocellular Carcinoma

(ステロイドプロファイリングによる肝細胞癌発症メカニズムとしての副腎-肝臓連関の探索)

犬の副腎皮質機能亢進症（HAC）は、副腎皮質ホルモンの慢性的な過剰産生を伴う副腎内分泌疾患である。HACの犬では、肝酵素活性の上昇、ステロイド肝症、肝細胞のグリコーゲン蓄積などの肝臓の臨床病理学的異常が頻繁に認められる。従って、HACの犬では副腎肝臓症候群（AHS）と同様の現象が起こっていると考えられる。肝細胞癌（HCC）は、犬の肝腫瘍の50-70%を占める一般的な原発性肝腫瘍である。これまで、HACは犬の巨大HCCの最も同時発生率の高い疾患として知られている。しかし、犬におけるHACと肝発癌の正確なメカニズムはよく分かっていない。さらに、空胞性肝症（VH）とステロイドの不均衡を有するスコティッシュ・テリアは、HCCを発症するリスクが高いことも明らかにされた。したがって、コルチゾール前駆体や他のホルモンの変化は、肝臓の臨床病理学的変化に寄与していることが示唆される。

メタボリックシンドロームによる非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、現在、ヒトのHCCの主要な原因となっている。ステロイドによって引き起こされる犬のHACやスコティッシュテリアのVHの肝病態は、ヒトのNAFLDによるHCCに似ていると考えられる。従って、AHSにおけるステロイドプロファイルを評価することは、イヌおよびヒトの肝発癌のメカニズムを理解するうえで有用であると思われる。

そこで、本研究では、Liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry（LC/MS/MS）を用いて複数の血清ステロイドホルモンを測定することで、AHSがHCCに関与することを明らかにすることを目的とした。

第1章では、自動カラムスイッチングLC/MS/MSを用いた簡易分析法を開発し、HACがステロイドプロファイルに与える影響について検討した。ELISA法で測定したコルチゾール濃度はLC/MS/MSよりも高かった。2つの方法の比較では、ELISAとLC/MS/MSの間に矛盾があることがわかった。HACはステロイドプロファイルに影響

を与え、ベースライン血清ではコルチゾン、11-デオキシコルチゾール、17 α -OH-プロゲステロンが高濃度となり、ACTH 刺激後血清ではコルチゾール、コルチゾン、11-デオキシコルチゾール、コルチコステロン、11-デオキシコルチコステロン、17 α -OH プロゲステロンが高値となることが明らかになった。コルチゾールに加えて、さらに5種類のステロイドが HAC の臨床病態に寄与していることが示唆された。

第2章では、HCC、HAC、および両疾患を有する犬における血清ステロイドプロファイルの違いについて検討した。血清中の19種類のステロイドは、従来の非誘導体化法およびケト誘導体化法で測定可能であった。いずれのステロイドも HCC、HAC、両疾患の犬で有意な差は認められなかった。この結果は、ステロイド生成は HCC の発生に関与していない可能性を示唆するものである。

本研究では、ステロイドプロファイルの違いにより HCC における AHC を証明することはできなかったが、HAC と HCC の同時性は明らかである。このことから、HAC と HCC の相互作用は他の交絡因子の影響を受けている可能性があることが示唆された。本研究では、血清中のステロイドの情報のみであったため、今後、肝組織や24時間尿中のステロイドならびに代謝物を分析することで、ステロイドの不均衡と肝発癌の関係を明らかにすることが期待される。さらに、ステロイドの不均衡と肝発癌のどちらが先行するかを明らかにするためには、これらの犬におけるステロイドの追跡測定が有用と思われる。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Thandar Oo 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。