



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肝再生機構におけるDiacylglycerol kinaseの機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中本, 裕紀
Description	配架番号 : 2940
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16549号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95845
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMOTO_Hiroki_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 中本 裕紀

主査 教 授 坂本 直哉
審査担当者 副査 教 授 平野 聡
副査 准教授 外丸 詩野

学 位 論 文 題 名

肝再生機構における Diacylglycerol kinase の機能解析
(Studies of diacylglycerol kinase in liver regeneration mechanism)

Diacylglycerol kinase (DGK)は細胞膜脂質メディエーターである Diacylglycerol (DAG)をリン酸化して Phosphatidic acid (PA)を産生するキナーゼである。臓器や生体において様々なシグナル伝達に関与している。悪性腫瘍において増殖・進展に関連していると報告されているが、良性の肝再生過程における機能は不明である。本研究ではマウスにおいて肝切除モデルを適用し解析を行った。古典的な Higgins&Anderson モデルに習い 70%肝切除モデルを導入した。既報の肝再生曲線と同程度の再生曲線となることを確認し解析へ進んだ。野生型マウスでは total lysate 組織における解析で肝切除後に DGK α mRNA が低下しその後肝再生が完了する術後 7 日目に向けて回復することを明らかにした。また DGK α knock out (KO) マウスでは肝切除後に高死亡率・低肝再生率を示し、グリコーゲン・脂質消費障害、組織エネルギー産生指標であるエネルギーチャージの低下、抗酸化ストレスマーカー物質の貯留、初期の肝再生応答である肝細胞肥大障害、細胞周期マーカーの低下とその原因の一つと思われるサイクリン D 発現低下を生じることを明らかにした。各研究結果から肝切除後の肝再生過程において、DGK α は個体存続に必要なレベルで重要な分子である可能性が示唆された。

審査にあたり、副査の外丸准教授から野生型マウスで DGK α 分子の蛋白レベルの活性化を定量化する手法について、脂肪沈着において肝切除前の状態の検討を行ったか、HE での脂肪沈着像は病理医の診断を頂いたか、TUNEL 染色では核染色像陽性という認識で良いか、肝細胞癌の治療と背景肝再生を両立する治療戦略について質問がなされた。次に副査の平野教授からは臨床の肝切除の際の肝予備能と本研究の肝再生を同義で考えて良いか、肝切除後の肝再生の始まり・終わりの契機について、DGK α KO マウスの遺伝子状態について、野生型において DGK α mRNA が day4 において再上昇する理由について、DGK α KO マウスの死亡原因について、高エンドトキシン血症の原因について、本研究の limitation に

ついて質問がなされた。最後に主査の坂本教授からは肝切除後に DGK α mRNA 発現が低下している中で肝切除時での同分子の意義について、DGK α 分子の蛋白や免疫染色画像の解析状況について、ミトコンドリアにおける脂質消費・貯留遺伝子発現状況の解離について、ミトコンドリア形態の観察状況について、サイクリン D 発現低下とグリコーゲン・脂質消費障害や各研究結果との関連性について、肝特異的 DGK α KO マウスでの解析は検討されたか質問した。申請者は肝切除後の mRNA 発現低下に関しては蛋白レベルでの活性亢進による negative feedback の可能性を考え、今後 western blotting を含めた解析を行う必要があることを説明した。また TUNEL 染色については DGK α KO マウスにおいて類洞領域で陽性となっており、類洞内の類洞内皮細胞や Kupper 細胞の核が陽性となっている可能性を説明した。また DGK α KO マウスの死亡原因として、腹水・組織浮腫・高エンドトキシン血症・肺出血などの所見を呈することから主な死亡原因の一つを肝不全として矛盾はないことを説明した。またミトコンドリアにおいて脂肪酸消費・貯留に関連する遺伝子群の発現状況に解離がある理由として、グリコーゲンの次点のエネルギー源である脂質の利用障害による negative feedback の可能性が考えられると説明した。さらに申請者は悪性腫瘍細胞が混在する背景肝の肝再生治療戦略については、悪性腫瘍切除後に一定期間を設け DGK α 促進治療を開始する展望を説明した。本研究の limitation として、DGK α KO マウスは全身的な遺伝子欠損による影響の可能性があるため肝特異的 DGK α KO マウスの使用や野生型への DGK α 阻害剤投与による解析が望ましいこと、total lysate 組織を用いた解析であり肝構成細胞毎の個別解析が望ましいことを説明した。その他のいずれの質問に対しても申請者は自らの実験結果や既報の論文等を引用し、適切に回答した。

審査委員一同は、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。