

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藏 本 純 子
論文審査担当者	主 査	病理学	金 井 弥 栄	
	病理学	坂 元 亨 宇	外科学	北 川 雄 光
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：	坂元 亨宇
			試問日：	平成29年 2月15日

## (論文審査の要旨)

論文題名：Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis

(非アルコール性脂肪性肝炎由来肝発がん過程におけるゲノム網羅的DNAメチル化解析—ウイルス性肝炎由来肝発がんとの比較)

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、近年罹患率が上昇しており、肝細胞がんの前がん状態として重要であると考えられている。本研究では、多数の臨床検体を用いて NASH由来肝細胞がんの発生過程におけるDNAメチル化異常の意義を明らかにすることを目的とした。264肝組織検体におけるゲノム網羅的スクリーニングにより、DNAメチル化異常は前がん状態であるNASHの段階ですでに存在し、NASHのDNAメチル化プロファイルは肝炎ウイルス陽性肝炎・肝硬変症のそれとは明らかに異なることがわかった。さらに、NASH特異的DNAメチル化異常は、NASH由来肝細胞がん継承され、がん関連遺伝子等の発現異常を介して、NASH由来肝細胞がんの多段階発生に寄与している可能性が示された。

審査では、重症肥満患者より得られた肝生検標本でNASHの組織像を示すNASH-B検体と、肝炎ウイルス陰性肝細胞がん症例の肝部分切除術標本から得られたNASHの組織像を呈する非がん肝組織NASH-H検体とで、病理組織所見・DNAメチル化異常にそれぞれ差異があるのか質問された。これに対して、NASH-B検体はより早期の段階のNASHの組織像を示し、傾向性検定でNASH-BからNASH-HへDNAメチル化異常が段階的に亢進することが示されたと回答された。加えて、肝細胞がんをすでに発症しているNASH-Hとより早期のNASH-BのDNAメチル化プロファイルの差異に着目して、今後NASHからの肝発がんリスク診断指標を開発する所存であると述べられた。NASHからの多段階発がん機構について、理論的にどう考えられるか質問された。これに対しては、脂質代謝異常と炎症を背景としてサイトカインや酸化ストレス等の誘発因子が複合して作用することで、前がん状態であるNASHの段階でDNAメチル化異常が引き起こされ、ジェネティックな異常を誘導する等して発がんに至り、またがん細胞の形質を維持・修飾すると考えると回答された。加えて、個々の誘発因子の作用でDNAメチルトランスフェラーゼが標的CpG部位にリクルートされる分子機構を明らかにするには、DNAメチルトランスフェラーゼ結合タンパク質の解析等さらなる検討が必要であると述べられた。さらに、NASHに至る以前の非アルコール性脂肪肝 (NAFL) とNASHのDNAメチル化プロファイルを比較したか問われた。本研究ではNAFL検体を解析の対象としなかったが、重症肥満患者よりNAFL検体をすでに収集しており、NAFLからNASHへの進展機構の理解を進めるため今後両者の比較を行いたいと回答された。

以上より、本研究には検討すべき課題を残すものの、多数の臨床検体を用いてNASH特異的DNAメチル化異常を同定し、NASH由来肝細胞がんの多段階発生に寄与している可能性を初めて示した点において、有意義な研究であると評価された。