

胡 熙晨 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion.
(15-PGDHの下方制御は脂肪酸代謝の機能不全によるT細胞の枯渇を通じてMASH-HCCの発生を促進する)

肝細胞がん (hepatocellular carcinoma: HCC) は肝臓における慢性炎症がその発症に関与すると考えられており、肝臓における脂肪蓄積と炎症・線維化をきたす病態であるMASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) は、肥満および代謝性疾患の発生率の上昇により、徐々にHCCの主要な発病因子となりつつある。15-PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase) は、炎症反応を悪化させることが知られているPGE2 (prostaglandin E2) を分解する酵素であるが、MASHからHCCの発症における15-PGDHの役割は十分に解明されていない。申請者は、患者サンプルおよびMASH-HCCの病態マウスモデル (STAM: steric animal model) を用い、HCC発生における15-PGDHの役割を調べた。

100例のMASH-HCC患者サンプルを用いて15-PGDHの発現量と患者予後を比較解析した結果、背景肝における15-PGDHの発現低下が、無再発生存期間 (relapse-free survival: RFS) の短縮と相関することがわかった。さらに、15-PGDHの発現低下は、肝臓の損傷や線維化の増加とも相関があった。次に、野生型および15-PGDHヘテロ欠損マウスを用いてSTAMモデルによるMASH-HCCの発症を比較したところ、15-PGDHヘテロ欠損マウスでは、野生型マウスと比較してMASHの病態悪化とHCCの発症率の増加が観察された。15-PGDHヘテロ欠損マウスではその基質であるPGE2が増加しており、これがMASH-HCCの病態進行に関与していると考えられた。RNAシーケンス解析では、15-PGDHヘテロ欠損マウスにおいて細胞増殖に関連する遺伝子の発現が増加しており、また、脂肪酸代謝に関連する遺伝子の発現にも変化を認めた。さらに、*in vitro*の実験系では、PGE2の添加によりマクロファージにおいて活性酸素種が産生され、また、長鎖脂肪酸の添加によりCD8陽性T細胞の増殖が抑制されることが示された。このことから、15-PGDHの発現低下によって誘導されるPGE2や長鎖脂肪酸の増加が、これらのメカニズムを介してHCCの病態進行に寄与する可能性が推察された。以上の結果から、肝臓における15-PGDHの発現低下はPGE2の蓄積を誘導し、肝細胞の遺伝子発現変化や免疫細胞の機能変化など複雑な相互作用を通じてMASH-HCCの発症を促進する可能性が示唆された。

審査では、1) 臨床データ解析における多変量解析実施の有無、2) 肝癌発症における脂質代謝変容の可逆性と治療可能性、3) 他のがん種における15-PGDH発現と患者予後との相関、4) 相関解析に関するデータ解釈の妥当性、5) 臨床データとマウスモデルの共通点および相違点、6) 15-PGDHの発現低下がもたらす病態に対するPGE2の貢献度、7) 使用したマウスの遺伝的背景、8) 15-PGDHヘテロ欠損マウスにおいて15-PGDHの量が著減する理由、9) 15-PGDHが脂肪酸代謝に影響を及ぼす分子機序、10) 脂肪酸がT細胞機能を制御する実験証左、などについて多くの質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答や考察が得られた。

本研究は、MASHに起因したHCC発症における15-PGDHの機能的重要性を示したものであり、今後のプロスタグランジンを標的とした新たな肝細胞がん治療戦略の一助となる可能性を示したという点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 病態生化学担当教授

山崎 和也