

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

氏名 田島 一樹

審査担当者	主査	教授	山下啓子
	副査	教授	渥美達也
	副査	教授	坂本直哉
	副査	准教授	濱田淳一

学位論文題名

Metformin prevents liver tumorigenesis induced by high-fat diet in C57Bl/6 Mice

(メトホルミンは高脂肪食下での肝腫瘍形成を抑制する)

近年、肥満や糖尿病患者数の増加に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）有病率の急速な増加を認め、NASHは高率に肝硬変、肝癌に進展する病態として注目されている。論文提出者である田島らは、以前、高脂肪食を長期間負荷することでNASHの発症と肉眼的肝結節性病変を呈するモデルマウスを樹立し、高脂肪食誘導性の肝腫瘍形成の機序として肝の脂肪蓄積とそれによる炎症が重要である可能性を報告した。糖尿病治療薬メトホルミンは抗腫瘍効果を示すことが報告されているが、その機序として主要な標的分子であるAMPKを介して細胞の成長、増殖や生存を促進するmTORシグナルを抑制する機序が示唆されている。しかし、AMPK非依存的な機序も示唆されており一定の見解は得られていない。今回、長期高脂肪食負荷肝腫瘍モデルマウスを用いてメトホルミンが高脂肪食下での肝腫瘍形成に及ぼす影響を検討した。メトホルミンは既にNAFLDを呈するマウスでは腫瘍形成を抑制しなかったが、NASHの自然発症過程を抑制することで高脂肪食下での肝腫瘍形成を抑制することが示唆された。メトホルミンが肝臓の脂肪蓄積を抑制する機序として、脂肪細胞の炎症性変化の抑制が関与していることが示唆された。肝腫瘍形成におけるメトホルミンの抗腫瘍効果はNAFLD発症前の早期に脂肪細胞の炎症性変化を抑制して脂肪細胞機能不全を遅らせることで肝臓における脂肪蓄積の抑制、その後のNASHへの進展と肝腫瘍発症を抑制する可能性が考えられた。今後の課題としてメトホルミンの抗腫瘍効果のメカニズムの解明が必要であること、糖尿病治療におけるメトホルミンの重要性などについて確認した。

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。