

# 遺伝子ノックアウトマウスを用いたDiethylnitrosamine肝発癌に及ぼすインターフェロンの検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19211">http://hdl.handle.net/2297/19211</a>

学位授与番号	乙第 1620 号
学位授与年月日	平成 18 年 4 月 19 日
氏名	松田 充
学位論文題目	Interferon- $\gamma$ -mediated hepatocarcinogenesis in mice treated with diethylnitrosamine (遺伝子ノックアウトマウスを用いた Diethylnitrosamine 肝発癌に及ぼすインターフェロンの検討)
論文審査委員	主査 教授 中沼 安二 副査 教授 向田 直史 中尾 眞二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝発癌過程には慢性炎症が深く関与しており、とりわけサイトカインが重要な役割を果たすことが知られている。一方、タイプ I インターフェロン (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ) およびタイプ II インターフェロン (IFN- $\gamma$ ) は腫瘍細胞の増殖の制御や慢性肝炎の成立に寄与することが示唆されているが、発癌との関連はいまだ明らかではない。本研究では、Diethylnitrosamine (DEN) を用いたマウス肝化学発癌モデルにおける、タイプ I およびタイプ II インターフェロンの関与について、以下の方法で検討を行った。すなわち、IFN- $\alpha$ / $\beta$  receptor gene knockout (RKO) マウス、IFN- $\gamma$ RKO マウス、野生型 (wt) マウスを用いて、化学肝発癌物質 DEN を投与し、経時的に肝表の総腫瘍数、最大腫瘍径を観察した。また、各群において経時的に採取した肝組織を用いて、腫瘍部および浸潤炎症細胞を免疫組織学的に評価するとともに、サイトカイン遺伝子の発現を Rnase protection assay (RPA) を用いて検討した。また、8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を ELISA 法にて測定し、酸化的 DNA 障害を評価した。これらの検討により以下の結果を得た。

1. wt マウスでは、DEN 投与 2 ヶ月目より炎症細胞浸潤を認め、また 3 ヶ月目より肝腫瘍が出現し、経時的に総腫瘍数、最大腫瘍径が増加した。IFN- $\gamma$ RKO マウスでは wt マウスに比べ、総腫瘍数が有意に低値であり、IFN- $\gamma$  が肝発癌に促進的に作用している可能性が考えられた。
2. wt マウスでは DEN 投与 1 ヶ月目より TNF- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  の発現亢進を認め、肝におけるこれらサイトカイン遺伝子の発現は、炎症細胞浸潤やその後の腫瘍発生に先行した現象であると考えられた。また、IFN- $\gamma$ RKO マウスでは wt マウスに比べ、これらサイトカイン遺伝子の発現は低下していた。
3. 肝への浸潤単核球の総数は 3 群間に有意差は認めなかったが、浸潤炎症細胞中のマクロファージの比率は、IFN- $\gamma$ RKO マウスでは wt マウスに比べ有意に低下しており、IFN- $\gamma$  によるマクロファージの活性化およびサイトカインの発現亢進が肝発癌に促進的に作用している可能性が考えられた。
4. 肝組織中 8-OHdG 量を検討したところ、IFN- $\gamma$ RKO マウスは wt マウスに比べ、肝組織中 8-OHdG 量は低値であった。

以上、本研究では DEN 誘導マウス肝化学発癌モデルにおいて、IFN- $\gamma$  はマクロファージの活性化およびサイトカインの発現亢進を介し、酸化的 DNA 障害を増強することにより、発癌のイニシエーションに促進的に作用する可能性が示された。慢性炎症を介した肝発癌機序を理解するうえで重要な知見を提供しており、学位に値する研究と判断された。