

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 竹内 康人 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 医学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 5031 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 26 年 9 月 30 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |

| | |
|--------|---|
| 学位論文題目 | The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis (肝細胞癌の予後に対するパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質3の遺伝子多型の影響) |
|--------|---|

| | |
|--------|--------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 豊岡伸一 教授 鶴殿平一郎 教授 八木孝仁 |
|--------|--------------------------|

学位論文内容の要旨

背景及び目的：パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質3 (PNPLA3) の一塩基多型 (SNP) rs738409は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 及びアルコール性肝疾患 (ALD) 患者において、肝脂肪の蓄積及び疾患の進行に関連している。本試験は、PNPLA3 rs738409 SNPが多様な肝疾患患者において肝細胞癌 (HCC) の発生及び予後に影響を与えるかどうかを検討するために実施された。方法：2001年から2010年の間に新規にHCCと診断された638例の日本人患者を対象とした。このうち72例はB型肝炎ウイルス (HBV)、462例はC型肝炎ウイルス (HCV)、そして104例は非B型非C型 (NBNC) であった。結果：NBNC患者はHBVやHCVの患者より、TNM分類でより進行した病期で大型の腫瘍を有しており、予後が有意に不良であった (それぞれ $P < 0.001$ 及び < 0.001 ; log-rank検定)。PNPLA3 rs738409 SNPのG/G遺伝子型は、NBNC患者において有意に多く認められ ($P < 0.001$)、肥満度指数 (BMI) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血小板比指数 (APRI) と有意に関連を認めた。PNPLA3 SNP遺伝子型の違う患者群間で生存率に有意な差は認められなかったが、G/G遺伝子型のPNPLA3 SNPを有するBMI低値のALD患者においては、BMI高値患者よりも生存が有意に不良となった ($P = 0.028$)。結論：NBNC-HCC患者ではPNPLA3 rs738409 SNPのG/G遺伝子型の頻度が多く、BMI及び肝線維化との関連が示されたが、HBVやHCV患者では示されなかった。この遺伝子型は、ALD患者においてはHCCの予後に影響を及ぼす可能性があるが、HBV、HCV又はNAFLD患者においては影響がなかった。

論文審査結果の要旨

本研究は、B型肝炎ウイルス疾患、C型肝炎疾患、非B型非C型疾患における肝細胞癌の発生・予後と、パタチン様ホスホリパーゼ含有タンパク質3 (PNPLA3) のエクソン3の一塩基多型 (C>G) の関連を検討した論文である。同遺伝子多型は非B型非C型疾患から発生する肝細胞癌に効率的に認められ、肝臓の線維化などにも関連していることが示唆された。これは、特に非B型非C型疾患の肝細胞癌発生について意義のある知見を得たものとして価値のある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。