

甲 第 号

小泉有利 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

論文審査担当者	委員長	教授	粕田 承吾
	委員	教授	伊藤 利洋
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease

アルコール関連肝疾患のマウスモデルにおける肝線維症および腸管バリア機能に対するエラフィブラノールの効果

Aritoshi Koizumi, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Shohei Asada, Takuya Matsuda, Misako Tanaka, Nobuyuki Yorioka, Yuki Tsuji, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji.

World Journal of Gastroenterology. 2024 July 28; 30(28):3428-3446.

論文審査の要旨

アルコール関連肝疾患(ALD)は、肝臓疾患による死亡原因として主たるものであり、ALD 関連肝線維症の予防や治療法の探索は急務となっている。本研究は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) α/δ 作動薬である Elafibranor (EFN)が ALD 関連肝線維症の進展抑制に寄与する可能性を示したものである。In vivo の実験として ALD モデルマウスを作製し、EFN 投与群と非投与群(Veh)で比較した。肝臓への効果に関しては、肝臓の脂肪化、アポトーシス、炎症、線維化が EFN 群では顕著に軽減されていた。また、肝臓組織中の脂肪分解および β 酸化のマーカーの発現が EFN 群では上昇していた。腸管への作用に関しては、EFN 群では Veh 群と比較してタイトジャンクション蛋白の発現が増強し、腸管透過性が改善していた。次に in vitro の実験では、HepG2 細胞や COCa2 細胞を用いており、肝臓における脂肪分解促進やオートファジー改善が PPAR α を介して、腸管のバリア機能改善は PPAR δ を介してその効果を発揮することを示した。アルコール関連肝疾患において線維化進展抑制効果を示したことは、医学研究領域において priority があるといえる。公聴会では、PPAR γ 作動薬併用の有用性、副作用の懸念、実験に使用した容量の適正さ、その他について質問がなされたが、いずれも適切に回答された。Elafibranor は代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH) や原発性胆汁性胆管炎(PBC)にて臨床試験が開始されており、比較的安全に使用されている。今後の臨床応用が大きく見込める有望な研究結果であり、消化器病態・代謝機能制御医学の発展に大きく寄与するものと評価できる。公聴会での質疑と合わせて、審査員全員が学位に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Cabozantinib prevents the progression of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting the activation of hepatic stellate cell and macrophage and attenuating angiogenic activity
Tauya Matsuda, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Shohei Asada, Aritoshi Koizumi, Misako Tanaka, Nobuyuki Yorioka, Yuki Tsuji, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Heliyon*. 2024 Sep 27;10(19):e38647.
2. Tofogliflozin Delays Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis by Inhibiting Sinusoidal Capillarization in Cirrhotic Rats.
Shohei Asada, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Aritoshi Koizumi, Takuya Matsuda, Misako Tanaka, Nobuyuki Yorioka, Shinya Sato, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Cells*. 2024 Mar 19;13(6):538.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器病態・代謝機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和7年3月4日

学位審査委員長

法医学

教授 粕田 承吾

学位審査委員

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員(指導教員)

消化器病態・代謝機能制御医学

教授 吉治 仁志