

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	松田 卓也
題 名 Cabozantinib prevents the progression of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting the activation of hepatic stellate cell and macrophage and attenuating angiogenic activity （和 訳） カボザンチニブは、肝星細胞とマクロファージの活性化を阻害し、血管新生活性を減弱することで代謝機能障害関連脂肪肝の進展を抑制する 【目的】カボザンチニブは、AXL、VEGFR、MET を標的とする複数のチロシンキナーゼ阻害剤であり、肝細胞癌を含む癌治療に使用されている。本研究では、カボザンチニブが、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）モデルラットにおいて、肝線維化および肝発癌に及ぼす影響を評価することを目的とした。 【方法】MASH を背景とする肝線維化および肝発癌は、ラットにコリン欠乏高脂肪食（CDAHFD）をそれぞれ 8 週間及び 16 週間与えることで誘発した。カボザンチニブ（1、2 mg/kg）は、線維化モデルでは CDAHFD 給餌と同時に、発癌モデルでは CDAHFD 給餌開始 8 週間後から投与した。さらに、カボザンチニブのヒト肝星細胞（LX-2）、マクロファージ（THP-1）、血管内皮細胞（HUEhT-1）への効果について解析した。 【結果】MASH 線維化モデルにおいて、カボザンチニブ投与は、肝細胞の脂肪沈着及びバロoning に影響を与えることなく、炎症および線維化を有意に抑制した。カボザンチニブを投与したラットでは、α-SMA 陽性活性化肝星細胞、CD68 陽性マクロファージ浸潤、CD34 陽性血管新生が顕著に抑制されたとともに、肝組織中の線維化関連マーカー、炎症性サイトカイン、血管新生関連マーカーの発現レベルが低下した。In vitro の検討において、カボザンチニブは AXL のリガンドである GAS6 によって誘導される LX-2 の Akt 活性化を阻害し、細胞増殖能と線維化活性を低下させた。また、LPS 刺激による THP-1 の炎症性サイトカインの発現上昇を抑制した。さらに、VEGF-A 刺激による HUEhT-1 の増殖を有意に抑制した。一方、カボザンチニブの投与は、Ki67 陽性の肝細胞増殖や血清アルブミン濃度には影響を与えず、再生能に影響を及ぼさなかった。MASH 肝発癌モデルにおいては、カボザンチニブの投与は、placental glutathione S-transferase（GST-P）陽性前癌病変の大きさと数を減少させた。 【結論】カボザンチニブは、MASH 肝線維化・発癌を抑制させる可能性が示唆された。	