

甲 第 号

松田卓也 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

	委員長	教授	室 繁郎
論文審査担当者	委員	教授	藤本 清秀
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Cabozantinib prevents the progression of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting the activation of hepatic stellate cell and macrophage and attenuating angiogenic activity

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

Takuya 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.

論文審査の要旨

本研究は、マルチチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるカボザンチニブが、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) における肝線維化および肝発癌を抑制する可能性を示したものである。MASH モデルおよび *in vitro* 実験を用い、カボザンチニブが AXL および VEGFR2 を阻害することにより、肝星細胞の活性化抑制、マクロファージの浸潤抑制、血管新生の阻害を介して肝線維化や炎症を抑制する機序を明らかにした。さらに、カボザンチニブ投与群では、肝組織の線維化関連マーカーや炎症性サイトカインの発現が低下し、発癌抑制効果も確認された。肝細胞の再生能には影響を与えず、長期的な肝機能維持の可能性も示唆された。

公聴会では、カボザンチニブの用量設定の妥当性や、肝発癌抑制に寄与する主な経路に関する質問があり、VEGFR 阻害が最も寄与しているとの考察が示された。また、MASH 患者数の増加傾向のデータ提示、マクロファージ減少のメカニズムの検討の必要性、肝細胞の増殖抑制と肝硬変治癒の可能性についての議論がなされた。さらに、MASH モデルとウイルス肝炎モデルとの相違、他の TKI との比較、発癌抑制の分子経路、臨床応用の展望に関する質問にも適切に回答した。

本研究は、カボザンチニブの新たな適応可能性を示し、MASH 関連肝線維化および発癌の治療法開発に貢献する可能性が高い。研究成果の意義と公聴会での適切な対応を踏まえ、学位授与に値する研究であると評価された。

参 考 論 文

1. Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease
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 J Gastroenterol. 2024 Jul 28;30(28):3428-3446.
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.
3. Blockade of angiotensin II modulates insulin-like growth factor 1-mediated skeletal muscle homeostasis in experimental steatohepatitis
Misako Tanaka, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Shohei Asada, Aritoshi Koizumi, Takuya Matsuda, Nobuyuki Yorioka, Yuki Tsuji, Yukihiisa Fujinaga, Shinya Sato, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2024 Feb;1871(2):119649.

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

呼吸器病態制御医学

教授 室 繁郎

学位審査委員

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀

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