





学位論文審査結果報告書

| | | | |
|---|---|--|------|
| 報告番号 | 北里大 乙 第1548号 | 氏名 | 安藤 航 |
| 論文審査担当者 | (主査) 教授 中原 努 (副査) 教授 厚田幸一郎 (副査) 教授 鈴木 幸男 (副査) 教授 尾鳥 勝也 |     | |
| 〔論文題目〕 「非アルコール性脂肪性肝炎における肝線維化バイオマーカーの臨床的検討」 | | | |
| 〔論文審査結果の要旨〕 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は非アルコール性肝疾患 (NAFLD) の重症型であり、高率に糖尿病を合併している。現在、NASH に対する治療方法が確立されていないため、食事運動療法や血糖降下薬の投与などの合併症に対する治療が優先されて行われている。経口血糖降下薬であるピオグリタゾン [®] は脂肪細胞分化の促進、脂肪細胞やマクロファージからのアディポカインの分泌調節を介してインスリン抵抗性、脂質代謝異常、炎症機転を改善する作用を持ち、NASH 治療において ALT を改善させることが知られている。NASH では高度な肝臓の炎症や肝線維化がみられ、進行することにより肝硬変や肝がんのリスクが高まるため早期発見が鍵となる。肝線維化は肝炎ウイルスの感染や脂肪の蓄積によって肝臓に炎症が生じることに起因し、次いで肝星細胞が活性化することにより進行する。線維化の進行には種々の酵素や炎症性サイトカインが関与しているため、安藤氏は、NASH の病態進行に関与する種々因子の血中濃度を測定することにより、NASH の早期発見や治療評価の指標となるバイオマーカーを見出すことができるのではないかと考えた。 本研究では、2013 年 4 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日に北里大学メディカルセンターおよび国際医療福祉大学病院 (栃木県那須塩原市) を受診し、肝生検で NASH と診断された患者 33 人 (男性 24 人、女性 9 人; 平均年齢 50.6 ± 12.3 歳) を対象とした。肝生検組織像から Brunt の分類に従って NASH の肝線維化をステージ 1 から 4 に分類し、線維化ステージ 1 (F1 : 14 人) ~2 (F2 : 10 人) の患者を早期群 (24 人)、ステージ 3 (F3) ~4 (F4) を進行群 (9 人) と定義した。そして被験者の血清中 leptin、ghrelin、MCP-1、G-CSF、SCF-1、SCGF-β、SDF-1α、MMP-1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 及び TIMP-2 濃度を測定し、肝線維化ステージと治療経過ごとに解析した。 まず始めに、安藤氏は各種 NASH 病態関連因子の血清中濃度を肝線維化の早期群と進行 | | | |

群に分けて解析した。Leptin、MCP-1、G-CSF、SDF-1 α の血清中濃度には肝線維化の早期から上昇がみられ、leptin、MCP-1 と SDF-1 α 濃度は進行期においても高値を示したが、G-CSF 濃度の場合、進行期で正常レベルとなった。一方、MMP-2 と TIMP-1 濃度は進行期においてのみ上昇が認められた。MMP-1 と TIMP-2 濃度については有意な変化が認められなかったが、早期群を F1 と F2 群に分けて解析することにより、MMP-1 濃度が、F1 群においてのみ有意に高値であることが示された。安藤氏は、このことから、MMP-1 が肝線維化の初期段階で特徴的に変化している可能性を考えた。


次に、安藤氏は 33 人の NASH 患者のうち MMPs 及び TIMPs および各種サイトカインの血清中濃度を肝生検の直前、21、35、70 週後に測定できた 15 人を対象とし、観察期間中に ALT 値が 30 IU/L 未満に改善した群 (ALT 改善群 8 人) と、ALT 値が改善しなかった群 (ALT 非改善群 7 人) に分けて、食事運動療法及び薬物治療による臨床経過における MMPs 及び TIMPs の血清中濃度推移について検討した。その結果、ALT 改善群では、ALT 値の低下に伴い MMP-1 濃度も低下すること、一方で ALT 非改善群の MMP-1 濃度は臨床経過においてほとんど変化しないことを見出した。また、ピオグリタゾン投与が新たに開始され、2 ヶ月間継続して服用していた F1 群 6 人、F2 群 9 人を対象とし、MMPs 及び TIMPs の血清中濃度について検討したところ、F1 群の MMP-1 濃度は、ピオグリタゾン治療後に減少する傾向が見られたが、F2 群では MMP-1 の変化はわずかであること、そして ALT 値は F1 群および F2 群においてピオグリタゾン投与後に低下する傾向がみられることを見出した。安藤氏は、ALT 値の改善が見られた群で血清中 MMP-1 濃度が低下したことから、炎症の改善が MMP-1 濃度に影響を与えると考えた。

今回の研究において、安藤氏は、高い血清中 leptin 及び MCP-1 濃度を示した早期段階の NASH 患者では、血清中 MMP-1 濃度は高値を示すこと、血清中 MMP-1 濃度が高値であった患者に対して食事運動療法及び薬物治療を行うと、炎症及び肝星細胞の沈静化を介して血清中 MMP-1 濃度は低下することから、血清中 MMP-1 が早期 NASH の発見や治療評価のバイオマーカーとなる可能性を示した。

本研究成果は、MMP-1 の NASH の病態解明や早期診断、治療マーカーとしての応用を期待させるものであり、安藤氏による本研究は、博士 (薬学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

| | | | |
|--|---|---|------|
| 報告番号 | 北里大 乙 第 1548号 | 氏 名 | 安藤 航 |
| 論文審査担当者 | (主査) 教授 中原 努 (副査) 教授 厚田幸一郎 (副査) 教授 鈴木 幸男 (副査) 教授 尾鳥 勝也 |  | |
| <h2>成 績</h2> <h3>合 格</h3> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、2018年6月7日に審査委員会を開催し、安藤 航氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があると認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p> | | | |