

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 大沼 和弘

[題名]

Bardoxolone methyl prevents metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting macrophage infiltration

(Bardoxolone methyl はマクロファージの肝臓への浸潤を阻害することで非アルコール性脂肪肝炎を改善)

[要旨]

Bardoxolone methyl (2-Cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oic acid methyl ester, CDDO-Me) は、転写因子である Nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) の強力な活性化剤であり、抗酸化関連遺伝子を誘導し、腎臓や肺の慢性炎症性疾患に対する保護作用を示す。しかし非アルコール性脂肪肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) に対する薬理作用は知られていない。本研究では CDDO-Me の食餌誘発性 MASH マウスモデルにおける肝保護効果を検討し、RNA-seq 解析を用いてその薬理的メカニズムを明らかにすることを目指した。CDDO-Me をコリン欠乏メチオニン減量高脂肪食 (a choline-deficient, L-amino-acid defined, high-fat diet, CDAHFD) を与えたマウスに経口投与し、肝臓の組織学的、生化学的、トランスクリプトーム解析を行った。CDDO-Me は肝臓中マクロファージ数の減少と共に、MASH の症状を有意に改善した。トランスクリプトーム解析により、CDDO-Me は CCL4 及び CCL3L3 を介した貪食細胞の浸潤に関与する炎症系経路を阻害し、同時に Nrf2 を介した抗酸化経路の活性化を誘導することが明らかとなった。CDDO-Me はマウスマクロファージ細胞株において細胞走化性に関与する CCL3-CCR1 及び CCL4-CCR5 軸の発現を用量依存的に抑制した。これらの結果から、CDDO-Me は Nrf2 活性化による抗酸化作用に加え、CCL3-CCR1 及び CCL4-CCR5 軸を阻害し、単球由来マクロファージの肝臓への浸潤抑制を介して MASH の炎症病態を改善させることが示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和6年 5月 15日

報告番号	甲 第 1714 号	氏 名	大沼 和弘
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	朝霧 成彦	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Bardoxolone methyl prevents metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting macrophage infiltration (Bardoxolone methyl はマクロファージの肝臓への浸潤を阻害することで非アルコール性脂肪肝炎を改善)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Bardoxolone methyl prevents metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by inhibiting macrophage infiltration (Bardoxolone methyl はマクロファージの肝臓への浸潤を阻害することで非アルコール性脂肪肝炎を改善)			
掲載雑誌名、British Journal of Pharmacology, doi: 10.1111/bph.16374. (2024年4月 掲載)			
著者 (全員を記載)			
Kazuhiro Onuma, Kenji Watanabe, Keishiro Isayama, Sayaka Ogi, Yasunori Tokunaga, and Yoichi Mizukami			
(論文審査の要旨)			
Bardoxolone methyl (2-Cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9(11)-dien-28-oic acid methyl ester, CDDO-Me) は、転写因子 Nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) の強力な活性化剤で、抗酸化関連遺伝子を誘導し、腎臓や肺の慢性炎症性疾患に対し保護作用を示すが、非アルコール性脂肪肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) に対する薬理作用は知られていなかった。 本研究では CDDO-Me の食餌誘発性 MASH マウスモデルにおける肝保護効果を検討し、RNA-seq 解析を用いてその薬理学的メカニズムを明らかにすることを目指した。CDDO-Me をコリン欠乏メチオニン減量高脂肪食 (a choline-deficient, L-amino-acid defined, high-fat diet, CDAHFD) 食餌マウスに経口投与し、肝臓の組織学的、生化学的、トランスクリプトーム解析を行った。CDDO-Me は肝臓中マクロファージ数減少と共に、MASH 病態を改善した。トランスクリプトーム解析により、CDDO-Me は CCL4 及び CCL3L3 を介した食食細胞の浸潤に関与する経路を阻害し、同時に Nrf2 を介した抗酸化経路を活性化させた。CDDO-Me はマウスマクロファージ細胞株において細胞走化性に関与する CCL3-CCR1 及び CCL4-CCR5 軸の発現を用量依存的に抑制した。本論文は CDDO-Me が Nrf2 活性化による抗酸化作用に加え、CCL3-CCR1 及び CCL4-CCR5 軸を阻害し、単球由来マクロファージの肝臓への浸潤抑制を介して MASH の炎症病態を改善させることを初めて明らかにしており、学位論文として十分な価値があるものと認められた。(798文字)			