

氏名	和田 望
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5856号
学位授与の日付	平成30年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Serum-inducible protein (IP)-10 is a disease progression-related marker for non-alcoholic fatty liver disease (血清IP-10値は非アルコール性脂肪性肝疾患の病態の進行に関わるマーカーである)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 大塚文男 教授 八木孝仁

学位論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は近年増加傾向にある肥満関連肝疾患である。多くは非進行性の脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver; NAFL) であるが、一部の患者は進行性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) となる。悪化機序は不明で、また診断には肝生検が必要で、両者を非侵襲的に鑑別するバイオマーカーは未確立である。我々は、NAFLD 患者血清中サイトカインを測定し、NAFL/NASH 鑑別マーカーとして IP-10 を同定した。また、NAFL と比べ NASH においてインスリン抵抗性が強く血小板低下を認めたことから、この病態を *in vitro* で再現し、高グルコース+インスリン+腸内細菌刺激が加わることで IP-10 産生が亢進することを示した。IP-10 は病態進展に関与するサイトカインであり、NAFL と NASH 鑑別に有用であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) の多くは非進行性の脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver; NAFL) であるが、一部の患者は進行性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) となる。NAFL と NASH の鑑別は、肝生検が必要で、両者を非侵襲的に鑑別するバイオマーカーは未確立である。本研究では、NAFL/NASH 鑑別マーカーを同定するため、NAFLD 患者 79 例 (NAFL20 例、NASH59 例) の血清中サイトカイン (IL-5、IL-17、PDGF-BB、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、IL-15、IP-10) を測定した。その結果、IP-10 が両者の鑑別に有用であることを見出した。また、単球細胞株 THP-1 を高グルコース+インスリン+腸内細菌 (TLR2 アゴニスト) で刺激すると、IP-10 産生が亢進することを示した。患者末梢血単球での検討では有意な所見は得られなかったが、血中 IP-10 が NAFL/NASH 鑑別マーカーに有用であることを示した点は評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。