

氏名	竹崎 大輝
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 6998 号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 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	Co-occurrence of non-alcoholic steatohepatitis exacerbates psoriasis associated with decreased adiponectin expression in a murine model (非アルコール性脂肪性肝炎の併発はマウスモデルにおけるアディポネクチン発現低下に関連し乾癬を悪化させる)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 和田 淳 准教授 松岡賢市

#### 学位論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と乾癬の双方向の関連をマウスモデルで検討した。2 日齢のマウスにストレプトゾトシンを注射し、高脂肪食を摂取させることで NASH を誘導した。乾癬はイミキモドの耳への局所塗布により誘発した。その結果、肝組織障害の程度に差はみられなかったが、NASH の併発は乾癬性皮膚変化を有意に増強した。I123a、I11b、I136g、Mip2 の遺伝子発現は、NASH 併存の乾癬マウスの皮膚で有意に上昇した。血清 TNF- $\alpha$  および IL-17 濃度は NASH と乾癬の併発によって上昇した。血清アディポネクチン濃度は、NASH マウスでは非 NASH マウスに比べて低下した。

乾癬増悪にアディポネクチン低下の関与を考え、正常ヒト表皮角化細胞を IL-17A、TNF- $\alpha$ 、およびアディポネクチン受容体作動薬であるアディポロンで処理した。培養細胞において TNF- $\alpha$  と IL-17A は相乗的に CXCL1、CXCL8、IL1B の発現を上昇させたが、上昇した遺伝子発現はアディポロン処理により抑制された。

NASH の併発は、血清炎症性サイトカインレベルの上昇と血清アディポネクチンレベルの低下に関連し乾癬性皮膚変化を悪化させた。

#### 論文審査結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と乾癬には双方向性の関連が臨床的に示唆されている。本研究では、マウスモデルを用いてその双方向性の影響を検討した。その結果、肝組織障害の程度に差はみられなかったが、NASH の併発は乾癬性皮膚変化を有意に増強し、I123a、I11b、I136g、Mip2 の遺伝子発現が NASH 併存の乾癬マウスの皮膚で有意に上昇した。血清 TNF- $\alpha$  および IL-17 濃度は NASH と乾癬の併発によって上昇した。血清アディポネクチン濃度は、NASH マウスでは非 NASH マウスに比べて低下した。そこで、乾癬増悪にアディポネクチン低下の関与を考え、正常ヒト表皮角化細胞を IL-17A、TNF- $\alpha$ 、およびアディポネクチン受容体作動薬であるアディポロンで処理したところ、培養細胞において TNF- $\alpha$  と IL-17A の相乗刺激によって発現増加した CXCL1、CXCL8、IL1B の発現が抑制された。これらの結果から、NASH の併発は、血清炎症性サイトカインレベルの上昇と血清アディポネクチンレベルの低下によって、乾癬性皮膚変化を悪化させる可能性があると考えられた。

委員からはモデルマウスの妥当性、臨床検体での検討の有無、体重や内臓脂肪の変化による影響、 $\alpha$ -パトカインの影響の有無、IL17 と IL23 の挙動の違い等についての質問が出たが、それぞれ今後の展開も踏まえつつ、質問の意図に応じて回答をされた。

本研究は、NASH の併存が乾癬性皮膚変化を悪化させる可能性を示唆し、乾癬患者を診るうえでの注意点を学術的に提唱された点で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。