

The farnesyltransferase inhibitor tipifarnib protects against autoimmune hepatitis induced by Concanavalin A

郭, 婕

<https://hdl.handle.net/2324/4474968>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c) 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

(別紙様式2)

氏名	郭 捷				
論文名	The farnesyltransferase inhibitor tipifarnib protects against autoimmune hepatitis induced by Concanavalin A				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	鈴木 淳史	
	副 査	九州大学	教授	新納 宏昭	
	副 査	九州大学	教授	池田 史代	

論文審査の結果の要旨

現在、肝移植を除き、自己免疫性肝炎 (AIH) の効果的な治療法は確立されていない。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (FTI) は AIH に対する治療効果が期待されるが、その作用機序については不明な点が多い。そこで申請者らは、コンカナバリン A (Con A) 投与 (20 mg/kg、静脈内注射) によって作製した肝炎モデルマウスを用いて、FTI の 1 つであるティピファルニブ (10 mg/kg、腹腔内注射) の作用機序について、組織学的、生化学的、および免疫学的手法によって解析した。その結果、まず、Con A によって血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルの増加と顕著な組織学的変化を特徴とする肝障害が確認された。そこで次に、ティピファルニブ投与群と非投与群における組織学的変化と ALT、IL-6、IFN- γ 、TNF- α の量変化を解析した結果、ティピファルニブ投与群における肝障害の改善と ALT、IL-6、IFN- γ 、TNF- α の量の減少が確認された。また、ティピファルニブは、肝臓と脾臓の CD4 陽性細胞の Con A 誘発活性化を抑制し、肝臓の Con A 誘発ナチュラルキラー T (NKT) 細胞の減少を緩和した。Con A 投与から 2 時間後、ティピファルニブは、肝臓における CD4 陽性 T 細胞からの IFN- γ 産生と STAT1 リン酸化を有意に阻害した。さらに、ティピファルニブは、Con A 投与 48 時間後に脾臓から採取した CD4 陽性 T 細胞による IFN- γ の産生を有意に阻害した。ティピファルニブ投与群の肝臓では、Con A 投与によって増加したファルネシル化タンパク質の減少も認められた。以上の結果から、ティピファルニブは、STAT1 のリン酸化抑制を介して CD4 陽性 T 細胞の活性化に由来する IFN- γ 産生を阻害し、AIH を含む肝炎に対する治療効果を発揮していると考えられる。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究の背景、目的、方法、結果、考察などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格であると判断した。