

甲 第 号

川崎亮平 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	吉本 清巳
論文審査担当者	委員	准教授	稲垣 有佐
	委員(指導教員)	准教授	辰巳 公平

主論文

β -hydroxybutyrate suppresses pathological changes of blood-induced arthropathy in rats

β -ヒドロキシ酪酸はラットにおける血液暴露に起因する関節障害の病理学的変化を抑制する

Ryohei Kawasaki, Asuka Sakata, Kohei Tatsumi, Seiji Mitani, Maiko Takeda,

Shogo Kasuda, Naoki Matsumoto, Suguru Harada, Tetsuhiro Soeda, Yukiko Nishida,

Yasushi Yoshimura, Midori Shima

Scientific Reports 2024 Nov 29;14(1) :29696

論文審査の要旨

血友病性関節症は関節内出血により発症し、炎症反応の抑制が治療の課題である。本研究では、 β -ヒドロキシ酪酸 (BHB) の関節保護作用をラットモデルで評価している。関節内に自己血を注入すると腫脹や炎症が生じたが、ケトン食を与えたラットでは血中 BHB 濃度が上昇し、関節腫脹や炎症が抑制された。組織学的にも、線維化や炎症細胞の浸潤が有意に軽減され、インフラマソーム関連タンパク質 (ASC、NLRP3) および炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) の発現が低下した。BHB 単回腹腔内投与でも同様の効果が確認され、BHB が投与されたラットの血液を未投与ラットの関節に注入しても腫脹が抑えられたことから、関節内 BHB 濃度の上昇が保護効果に寄与すると考えられた。In vitro 実験では、血液暴露による THP-1 細胞株由来マクロファージ培養上清中の IL-1 β 分泌増加が BHB 添加で抑制され、BHB が IL-1 β の分泌を阻害することが示唆された。BHB の関節炎抑制作用は血友病患者の関節症予防に有用である可能性を示唆した研究である。

公聴会では、関節障害のモデルとして血友病性関節症を選んだ理由、血友病ラットではなく正常ラットを用いた理由、関節外組織への影響、TNF- α ・IL-6 の分泌抑制効果があったかどうか、ケトジェニック食の臨床応用について、などの質問があり、本研究のデータを基に適切な回答と展望が述べられた。

本研究は、血友病関節症の病態進展を抑制しうる機序を解明し経口薬剤の開発の可能性を示し、本領域のさらなる発展に寄与するものと評価される。主論文の内容と公聴会での質疑応答と合わせて、審査委員のすべてが適と判断し、博士 (医学) の学位に値する研究であると考えられる。

参 考 論 文

な し

以上、主論文に報告された研究成績は、血栓止血先端医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和7年3月4日

学位審査委員長

総合臨床病態学

教授 吉本 清巳

学位審査委員

リハビリテーション医学

准教授 稲垣 有佐

学位審査委員(指導教員)

血栓止血先端医学

准教授 辰巳 公平