



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	オレオイルエタノールアミドのラットデキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデルに対する抗炎症効果 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小田切, 信介
Description	配架番号 : 2600
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14483号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81889
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinsuke_Odagiri_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小田切 信介

主査 准教授 北 村 秀 光
審査担当者 副査 准教授 北 條 慎太郎
副査 教 授 本 間 明 宏

学 位 論 文 題 名

オレオイルエタノールアミドのラットデキストラン硫酸ナトリウム
誘発大腸炎モデルに対する抗炎症効果
(The anti-inflammatory effect of oleoylethanolamide on dextran sulfate
sodium-induced colitis in rats)

申請者は、これまで抗炎症効果が示されている羊膜間葉系幹細胞（AMSC）の培養上清にて検出された脂質関連メディエーターの一つオイルエタノールアミド(OEA)に着目し、腸管上皮細胞株を使用した *in vitro* 培養実験にて抗炎症効果に関する作用メカニズムの解明を行うとともに、デキストランナトリウム(DSS)誘発大腸炎ラットモデルを用いて、OEA 投与による病態の改善効果を検証した。

審査にあたり、まず副査の北條慎太郎准教授より、LPS-TLR4 を介した NF- κ B シグナル伝達経路に対する OEA の作用効果についての質問があった。申請者は、OEA は α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR- α)の内因性リガンドの一つで、これまで PPAR- α は NF- κ B に直接結合しないこと、肝臓においては I κ B α の発現レベルを増加させること、NF- κ B 複合体の核内への移行を阻害すること、NF- κ B 複合体の標的核酸への結合を競合阻害することにより、NF- κ B 伝達経路を阻害するとの報告があり、さらに本研究の結果から、OEA は I κ B α と p65 のリン酸化を阻害することで、NF- κ B 伝達経路を阻害する可能性が考えられると回答した。また大腸炎ラットモデルにおける食餌摂取量の低下についての質問があり、申請者は DSS と OEA の両方を投与した群と DSS のみ投与した群において、いずれも食餌摂取量は低下したが、その低下率に差はないことから、食事摂取量を抑制する作用を有する OEA は、ラット大腸炎モデルに対する抗炎症効果を介して DSS 投与による食餌摂取量の低下を軽減した結果、両群での食餌摂取量に差が認められなかった可能性を考えていると回答した。

次に副査の本間明宏教授より、AMSC の研究結果および炎症性腸疾患の治療標的として OEA に注目するに至った背景と経緯について質問があった。申請者は、先行研究において AMSC

の培養上清は抗炎症効果を有していることが報告されており、さらに AMSC の培養上清に含まれる有効成分について質量分析による解析を行った結果、OEA が検出されたため、本研究において標的分子として着目するに至ったと回答した。また、OEA のヒト臨床応用に向けた今後の課題についての質問があり、申請者は、本研究においては、ラットモデルに対して、OEA の腹腔内投与による検討を行なったが、ヒトに投与する場合は経口投与が想定されるため、今後、動物モデルに対する経口投与による効果判定が必要であると回答した。

最後に主査の北村秀光准教授より、これまで炎症性腸疾患の患者において血清 OEA 濃度が上昇し、疾患活動性の重症度と血清 OEA 濃度とに正の相関が報告されているが、本研究にて OEA の投与により炎症の軽減効果を示した意義についての質問があった。申請者は、炎症性腸疾患の患者で濃度が上昇するデータは、OEA が腸管の恒常性維持に対して作用効果を有している可能性があるとして報告しており、本研究で新たに得られた抗炎症効果と相加的に有効性を示す可能性があると考えていると回答した。また、本研究のラット DSS 誘発大腸炎モデルにおける PPAR- α の発現低下と治療効果に関する質問があり、申請者は、本研究においては受容体発現レベルの低下と独立し、OEA の投与により、PPAR- α の活性化を介して抗炎症効果を示した可能性を考えていると回答した。

この論文は、脂質メディエーターである OEA が腸管上皮細胞の NF- κ B シグナル伝達経路の活性化を PPAR- α 依存的に抑制することによって、ラット大腸炎モデルに対する治療効果を示したことにおいて高く評価され、今後の炎症性腸疾患領域の治療開発に繋がることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。