

Platelet-activating cytokines potentially associated with MASLD-induced liver injury
significantly decreased following CPAP therapy:

A translational study using a fatty liver mouse model

久代 航佑

論文内容の要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea : OSA）と代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease : MASLD）は、共に肥満を合併することが多く、患者群が重複することが多い。本研究では、これらの疾患の病態に共通するサイトカインを同定することを目的として、マウス肝からヒト材料の解析を行うトランスレーショナルリサーチを行った。具体的には、マウス脂肪肝で特異的に発現が上昇しているサイトカインを同定し、上昇が認められたサイトカインの濃度を、OSA 患者全 70 例（MASLD-OSA 患者 50 例、non-MASLD-OSA 患者 20 例）の血清サンプルを用いて検証した。血清サンプルは、持続陽圧呼吸療法（Continuous positive airway pressure : CPAP）治療の開始前と治療開始から 6 か月後の 2 つの時点で採取された。以下に結果を示す。

1. マウス脂肪肝では、4 種類の血小板活性化ケモカイン/サイトカイン（CCL5/RANTES, P-selectin, CXCL4/PF4, CXCL5/LIX）の発現が上昇していた。
2. MASLD-OSA 患者 50 例と non-MASLD-OSA 患者 20 例を比較した場合、これらのサイトカインの血清濃度に有意差は認められなかった。
3. OSA 患者全 70 例の解析では、CPAP 治療開始から 6 か月後には、これらのサイトカインの濃度が有意に低下し、平均血小板容積も有意に低下した。
4. OSA 患者全 70 例における CPAP 治療のコンプライアンスは、CCL5/RANTES（CCL5）濃度の低下と強く関連していた。加えて、MASLD-OSA 患者 50 例における ALT 値の低下は、CPAP 治療のコンプライアンスと関連していた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、OSA と MASLD の病態に共通するサイトカインを同定することを目的として、マウス脂肪肝から特異的なサイトカインを同定し、これをヒト血清でも解析し検討したものである。その結果、マウス脂肪肝では、4 種類の血小板活性化サイトカインの発現が上昇していた。OSA 患者全 70 例の血清解析では、これらのサイトカインの濃度は CPAP 治療開始から 6 か月後有意に低下していた。さらに MASLD-OSA 患者 50 例における CCL5 濃度の低下と ALT 値の低下は、CPAP 治療のコンプライアンスと関連していた。本研究は、OSA 患者の間欠的低酸素症に対する CPAP 治療が、CCL5 を介して肝機能障害を改善する可能性を示唆する知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士（歯学）の学位に値するものと審査する。

主査 田中 彰
副査 大橋 誠
副査 佐藤 義英

最終試験の結果の要旨

久代 航佑に対する最終試験は、主査 田中 彰教授、副査 大橋 誠教授、副査 佐藤 義英教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。