

乙第 号

竹田 幸祐 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

報告番号	乙第	号	氏名	竹田 幸祐
論文審査担当者	委員長		教授	大林 千穂
	委員		病院教授	山崎 正晴
	委員		教授	吉治 仁志
	(指導教員)			

主論文

Periostin cross-reacts with the renin-angiotensin system during liver fibrosis development

肝線維化におけるペリオスチンの役割：レニン・アンギオテンシン系とのクロストーク

Takeda K, Noguchi R, Kitade M, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H,  
Okura Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Seki K,  
Yoshiji H.

Molecular Medicine Reports 第16巻 第5号 5752-5758頁

2017年 11月発行

## 論文審査の要旨

本研究は *in vivo* の実験系として、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 組織像にきわめて類似した像を呈するコリン欠乏アミノ酸 (CDAA) モデルを用いて、種々の臓器において線維化促進するとされる細胞外マトリックス構成蛋白である periostin がアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の線維化抑制作用に関与する可能性について検討すると共に、*in vitro* において periostin とレニン・アンジオテンシン系のクロストークについて活性化肝星細胞 (Ac-HSC) への直接作用を含めて様々な観点から検討を加えたものである。

肝線維化モデルラットでは、ARB 投与により肝線維化および Ac-HSC 数が有意に抑制されていた。また、肝内の TGF- $\beta$ 、procollagen-1 $\alpha$  の mRNA は有意に抑制された。肝内の periostin は CDAA 投与群で発現、mRNA ともに上昇し、ARB 投与群では有意に抑制された。*In vitro* では Ac-HSC の増殖は、AT-II、periostin 添加により促進、また AT-II 添加による細胞増殖は ARB 条件下にて抑制されたが、periostin 添加による細胞増殖は ARB 条件下では抑制されなかった。Ac-HSC において、AT-II 添加により促進した periostin の発現は ARB 条件下で抑制される一方で、periostin 添加により促進した TGF- $\beta$ 、procollagen-1 $\alpha$  の mRNA 発現は ARB 条件下においても抑制されなかった。

本研究により periostin は AT-II により誘導され、肝線維化に促進的に作用し、ARB の肝線維化抑制作用に periostin が関与することを明らかにするとともに、periostin が AT-II とは別のシグナル伝達経路を持つ可能性も示唆した。

今後患者数の増加が予測されている NASH の予後規定因子である線維化の新たな治療薬開発に寄与する有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Serum angiotensin-converting enzyme level for evaluating significant fibrosis in chronic hepatitis B.

Noguchi R, Kaji K, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kawaratani H, Okura Y, Aihara Y, Furukawa M, Mitoro A, Yoshiji H.

World J Gastroenterol. 28:6705-6714, 2017

2. Predisposing factors for hepatocellular carcinoma recurrence following initial remission after transcatheter arterial chemoembolization.

Douhara A, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kaji K, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Noguchi R, Nishimura N, Seki K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kubo T, Yoshiji H.

Oncol Lett. 14:3028-3034, 2017

3. Severe Aplastic Anemia following Parvovirus B19-Associated Acute Hepatitis.

Furukawa M, Kaji K, Masuda H, Ozaki K, Asada S, Koizumi A, Kubo T, Nishimura N, Sawada Y, Takeda K, Mashitani T, Kubo M, Amano I, Ootani T, Ohbayashi C, Murata K, Ann T, Mitoro A, Yoshiji H.

Case Reports Hepatol.:1359486. doi: 10.1155/2017/1359486. 2017

4. Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis.

Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K,

Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, Yoshiji H.

Hepatol Res. 47: E178-E186. 2017

5. Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients.

Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 29:23-30. 2017

6. Combined treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin) and angiotensin-II type 1 receptor blocker (losartan) suppresses progression in a non-diabetic rat model of steatohepatitis.

Okura Y, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kaji K, Noguchi R, Nishimura N, Seki K, Kawaratani H, Takaya H, Sato S, Sawada Y, Shimozato N, Furukawa M, Nakanishi K, Saikawa S, Kubo T, Asada K, Yoshiji H.

Hepatol Res. 47:1317-1328. 2017

7. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats.

Nishimura N, Kitade M, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Takeda K, Okura Y, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Asada K, Yoshiji H.

J Gastroenterol. 51:1141-1149. 2016

8. DNA methylation of angiotensin II receptor gene in nonalcoholic steatohepatitis-related liver fibrosis.

Asada K, Aihara Y, Takaya H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Uejima M, Kitade M, Mashitani T, Takeda K, Kawaratani H, Okura Y, Kaji K, Douhara A, Sawada Y, Nishimura N, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.  
World J Hepatol. 8:1194-1199. 2016

9. ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の抑うつに及ぼす影響.

竹田幸祐, 野口隆一, 浪崎 正, 守屋 圭, 増谷 剛, 北出光輝, 瓦谷英人, 大倉康志, 鍛冶孝祐, 相原洋祐, 西村典久, 澤田保彦, 佐藤慎哉, 関建一郎, 美登路昭, 吉治仁志.

肝臓 57 卷 9 号 496-498 (2016)

10. Predictive parameter of tolvaptan effectiveness in cirrhotic ascites

Kawaratani H, Fukui H, Moriya K, Noguchi R, Namisaki T, Uejima M, Kitade M, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Nishimura N, Takaya H, Aihara Y, Sawada Y, Sato S, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Hepatol Res. 47:854-861 2017

11. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Takaya H, Seki K, Yoshiji H.

J Gastroenterol. 51:162-72. 2016

12. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model.

Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Aihara Y, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Fukui H.  
Mol Med Rep. 11:1693-700. 2015

13. 高齢者急性胆管炎における診療ガイドラインに沿った治療方針と止血系分子マーカー測定の意義.

竹田幸祐, 中谷吉宏, 津呂公規, 前川泰寛, 櫻井伸也, 森安博人,  
松本昌美, 福井 博.

日本高齢消化器医学会議会誌. 10(2):32-39. 2008. 4

14. サイトメガロウイルス感染症による十二指腸潰瘍の1例.

竹田幸祐, 米田 諭, 小林洋三, 松森篤史, 安藤 稔, 西村公男, 松  
本昌美, 福井 博.

奈良医学雑誌. 58(1):35-39. 2007. 2. 28

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器内科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 3 月 6 日

学位審査委員長

臨床病理診断学

教 授 大林 千穂

学位審査副委員長

臨床検査医学

病院教授 山崎 正晴

学位審査委員（指導教員）

消化器・病態内分泌機能

制御医学

教 授 吉治 仁志