

甲 第 号

辻 裕樹 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	吉川 正英
論文審査担当者	委員	教授	高橋 裕
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Bile Acid Sequestrant, Sevelamer Ameliorates Hepatic Fibrosis with Reduced Overload of Endogenous Lipopolysaccharide in Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis

胆汁酸吸着薬であるセベラマーは、内因性のリポポリサッカライドの過負荷を軽減して、非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化を改善する。

Yuki Tsuji, Kosuke Kaji, Mitsuteru Kitade, Daisuke Kaya, Koh Kitagawa, Takahiro Ozutsumi, Yukihiisa Fujinaga, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Kei Moriya, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji.

Microorganisms. 2020 Jun; 8(6): 925. Published online 2020 Jun 19.

論文審査の要旨

慢性肝疾患の原因として非アルコール性脂肪肝炎(NASH)患者が増加しており、さまざまな治験が行われているが、エビデンスの高い治療薬が存在していない。本研究は胆汁酸吸着能に加えてエンドトキシン (LPS) 吸着能を有する、既存薬であるセベラマー (Sev) の NASH に対する効果の研究である。NASH の進展に関わる LPS に注目し、その制御を介した治療効果の検討を行っている。コリン欠乏高脂肪食 (CDHF) を摂取させたマウス NASH モデルでは、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) に伴い腸管内 LPS の増加や腸管透過性の亢進により肝への LPS 流入が増加し、TLR4 シグナル活性化により肝での炎症、線維化をきたす。このモデルに Sev を投与することで、dysbiosis を改善させて腸管透過性の亢進状態を改善し、また腸管内の LPS を Sev が吸着して排泄させることも加わり、肝への LPS 流入が低下し、TLR4 シグナルを抑制して肝での炎症・線維化が改善することを示した。

公聴会では、Sev が dysbiosis を改善する機序、臨床応用した際の期待と課題、Sev の LPS 吸着のメカニズム、Sev による TLR4 シグナル抑制の標的細胞に関する質問が為されたが、いずれも的確な考察のもとに適切に回答され、学位研究の成果が認められた。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. TGR5 Activation Modulates an Inhibitory Effect on Liver Fibrosis Development Mediated by Anagliptin in Diabetic Rats.

Daisuke Kaya, Kosuke Kaji, Yuki Tsuji, Satoko Yamashita, Koh Kitagawa, Takahiro Ozutsumi, Yukihisa Fujinaga, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji.

Cells. 2019 Sep 26;8(10):1153.

2. Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis.

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

Hepatol Commun. 2017 Sep 19;1(9):928-945

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病態・代謝機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和3年3月9日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員

糖尿病・内分泌内科学

教授 高橋 裕

学位審査委員(指導教員)

消化器病態・代謝機能制御医学

教授 吉治 仁志