

甲 第 号

藤永 幸久 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	高橋 裕
論文審査担当者	委員	教授	庄 雅之
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Effective Combination Therapy of Angiotensin-II Receptor Blocker and Rifaximin for Hepatic Fibrosis in Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis

ラットを用いた非アルコール生脂肪肝炎におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬とリファキシミン併用薬投与による肝線維化抑制効果の検討

Yukihisa Fujinaga, Hideto Kawaratani, Daisuke Kaya, Yuki Tsuji, Takahiro Ozutsumi, Masanori Furukawa, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Norihisa Nishimura, Yasuhiko Sawada, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Naotaka Shimozato, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji

International Journal of Molecular Sciences. 2020 Aug 4;21(15):5589.

論文審査の要旨

本研究は、世界的に患者数が増加しているが有効な治療法が確立していない非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に対するドラッグリポジショニングによる新規治療法開発を目指したものである。特に生命予後と関連する線維化抑制を目標に、臨床的にも効果が認められているアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)に加えて、難吸収性抗菌薬のリファキシミン(RFX)の併用療法についてラット NASH モデルを用いて検討を行なった。ARB は、肝星細胞の活性化と TGF- β および TLR4 発現を抑制することにより、肝線維化抑制効果を示し、RFX は、小腸のタイトジャンクション機能を改善することにより門脈へのエンドトキシンの流入を減少させるという新たな機序を示した。そして ARB と RFX の組み合わせは、単剤によるものと比較して、より強い抗線維化効果を示している。これまで単剤では大きな効果を認める NASH 治療薬が存在しない現状を鑑みると、この併用療法のアイデアと結果の意義は大きいものと考えられる。公聴会では、併用療法の実臨床への応用の可能性と課題、腸内細菌への影響、タイトジャンクションへの作用機序、実験モデルと実臨床の違いについてなどの質問に対して丁寧かつ的確に返答しており学位研究の成果が認められた。本研究は特異的治療法が確立していない NASH に対する新たな治療法に結びつく可能性があり医学的にも重要な意義があることから、医学博士の学位授与に値すると評価する。

参 考 論 文

1. Rifaximin Alleviates Endotoxemia with Decreased Serum Levels of Soluble CD163 and Mannose Receptor and Partial Modification of Gut Microbiota in Cirrhotic Patients.

Kaji K, Saikawa S, Takaya H, Fujinaga Y, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Kaya D, Tsuji Y, Sawada Y, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H.

Antibiotics (Basel). 2020 Mar 29;9(4):145.

2. Identification of clinical risk factors for histological progression of primary biliary cholangitis.

Fujinaga Y, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Shimozato N, Kaji K, Takaya H, Sawada Y, Seki K, Akahane T, Okura Y, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, Kubo T, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Tsuji Y, Kaya D, Mashitani T, Ishida K, Ogawa H, Takagi H, Noguchi R, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2019 Sep;49(9):1015-1025.

3. Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis.

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

Hepatol Res. 2019 Mar;49(3):284-295.

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

糖尿病・内分泌内科学

教授 高橋 裕

学位審査委員

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

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