

甲 第 号

芝本 彰彦 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	粕田 承吾
論文審査担当者	委員	教授	伊藤 利洋
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin

ビタミンD欠乏は腸管バリア破壊とエンドトキシンの肝への過剰流入を介してアルコール関連肝障害を増悪させる

Akihiko Shibamoto, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Junya Suzuki, Yuki Tsuji, Yukihiisa Fujinaga, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023 Dec; 122:109450.

論文審査の要旨

近年、肝硬変の原因としてアルコールはC型肝炎ウイルスを凌駕するまでになっており、アルコール関連肝疾患 (ALD) の病態解明や治療法の探索は重要なアンメットニーズとなってきた。本研究は、ビタミン D が ALD 増悪の重要な制御因子であることを示したものである。ALD では、腸管バリア機能の障害による LPS の肝臓への流入が増大していることが、疾患進行のキーとなる。申請者は ALD モデルマウスを作製し、その肝障害がビタミン D 欠乏により有意に増悪することを示した。ビタミン D 欠乏は、腸管タイトジャンクションタンパク (TJP) の発現を阻害し、LPS/TLR4/NF- κ B シグナル伝達を亢進させることを示した。さらに、アルコール性肝硬変患者は、対照群よりも 25(OH) ビタミン D 値が低く、エンドトキシン活性が高いことを示し、これが病態の増悪に関与している可能性を示している。以上からビタミン D 欠乏は、腸管バリアの破壊と LPS の肝への過剰流入を介して ALD の病態を悪化させることが示唆された。公聴会では、実験系に関する質問 (ALD モデルマウスがメスであることの原因など)、研究と臨床との接点に関する質問 (実験に用いたビタミン D の dose は適切かなど)、臨床応用に関する質問 (ビタミン D は治療につながるかなど) が問われたが、いずれにも明確な回答が得られた。ビタミン D 製剤はすでに臨床現場で一般的に使用されており、その安全性および臨床応用可能性の観点から、非常に意義ある研究成果であり、消化器病態・代謝機能制御医学の発展に大きく寄与するものと評価できる。公聴会での質疑と合わせて、審査員全員が学位に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Sulforaphane Potentiates Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects against Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting HDAC Activity.
Fumimasa Tomooka, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Akihiko Shibamoto, Junya Suzuki, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Cells*. 2023 Feb 22;12(5):687.
2. A Combination of an Angiotensin II Receptor and a Neprilysin Inhibitor Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation.
Junya Suzuki, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Fumimasa Tomooka, Akihiko Shibamoto, Satoshi Iwai, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Biomedicines*. 2023 Apr 27;11(5):1295.
3. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide attenuates chronic liver disease-induced skeletal muscle atrophy in diabetic mice.
Satoshi Iwai, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Fumimasa Tomooka, Akihiko Shibamoto, Junya Suzuki, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2023 Oct;1869(7):166770.
4. Hemoglobin levels as a surrogate marker of sarcopenia in patients with liver cirrhosis.
Akihiko Shibamoto, Tadashi Namisaki, Junya Suzuki, Takahiro Kubo, Satoshi

Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Masahide Enomoto, Koji Murata, Takashi Inoue, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Norihisa Nishimura, Koh Kitagawa, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Hepatology Research*. 2023 Aug;53(8):713-722.

5. Hemoglobin and Endotoxin Levels Predict Sarcopenia Occurrence in Patients with Alcoholic Cirrhosis.

Akihiko Shibamoto, Tadashi Namisaki, Junya Suzuki, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Takashi Inoue, Misako Tanaka, Aritoshi Koizumi, Nobuyuki Yorioka, Takuya Matsuda, Shohei Asada, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Norihisa Nishimura, Shinya Sato, Hiroaki Takaya, Koh Kitagawa, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun;13(13):2218.

6. Clinical Significance of Gamma-Glutamyltranspeptidase Combined with Carbohydrate-Deficient Transferrin for the Assessment of Excessive Alcohol Consumption in Patients with Alcoholic Cirrhosis.

Akihiko Shibamoto, Tadashi Namisaki, Junya Suzuki, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Masahide Enomoto, Koji Murata, Takashi Inoue, Koji Ishida, Hiroyuki Ogawa, Hirotetsu Takagi, Daisuke Kaya, Yuki Tsuji, Takahiro Ozutsumi, Yukihisa Fujinaga, Masanori Furukawa, Norihisa Nishimura, Yasuhiko Sawada, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Naotaka Shimozato, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Medicines (Basel)*. 2021

Jul;19;8(7):39.

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6年3月5日

学位審査委員長

法医学

教授 粕田 承吾

学位審査委員

免疫学

教授 伊藤 利洋

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