

甲 第 号

友岡 文優 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	國安 弘基
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

Sulforaphane Potentiates Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects against Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting HDAC Activity

スルフォラファンは HDAC 活性阻害を介してゲムシタビンの肝内胆管癌に対する抗癌効果を増強させる

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

論文審査の要旨

肝内胆管癌は、進行症例が多く予後不良である。さらに、化学療法の実施に乏しく新規抗癌剤の開発が不可欠である。本研究では、黄緑色野菜の食品成分で HDAC 阻害作用を有するスルフォランの抗腫瘍効果について、ヒト肝内胆管癌細胞を用いて *in vitro* と *in vivo* で検討を行った。その結果、HDAC 活性は阻害され、細胞周期の抑制による増殖抑制、浸潤能や血管新生の抑制が認められた。さらに、ゲムシタビンとの併用により相乗的な抗腫瘍効果が認められ、ゲムシタビンによる上皮間葉移行作用が打ち消された。

公聴会では、スルフォランの処理濃度の決定理由と副作用の有無、ならびに、ゲムシタビン以外の抗がん剤や放射線照射との併用効果についてなどの質問に対し、抗酸化作用が得られる最小濃度を使用しマウスに臓器障害は見られなかったこと、および、シスプラチンや放射線照射との併用でも増感作用が見られたことなど、適切な回答がなされた。

本研究は、治療選択肢に乏しい肝内胆管癌に有効性を示す新たな抗癌剤の開発につながる結果であるとともに、既存の抗癌剤との併用においても抗腫瘍効果の促進を示し薬剤耐性獲得を予防する可能性が示唆された。肝内胆管癌治療において重要な研究であると見なされる。

参 考 論 文

1. Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin.
Shibamoto A, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Suzuki J, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kawaratani H, Namisaki T, Akahane T, Yoshiji H. *J Nutr Biochem.* 2023 Dec;122:109450.
2. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide attenuates chronic liver disease-induced skeletal muscle atrophy in diabetic mice
Iwai S, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Tomooka F, Shibamoto A, Suzuki J, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kitagawa K, Namisaki T, Akahane T, Yoshiji H. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Oct;1869(7):166770.
3. Plasma copeptin concentration is a predictor of tolvaptan efficacy in patients with hepatic.
Tomooka F, Moriya K, Kubo T, Shibamoto A, Suzuki J, Iwai S, Takeda S, Fujimoto Y, Enomoto M, Murata K, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kitagawa K, Nishimura N, Takaya H, Kaji K, Kawaratani H, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *PORTAL HYPERTENSION & CIRRHOSIS.* 2023 Sep 18;2(3):109-114.
4. Complete migration of a fully covered self-expandable metallic stent after endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: A case report.
Tomooka F, Kitagawa K, Mitoro A, Motokawa Y, Takami M, Asada S, Nishimura N, Ozutsumi T, Fujinaga Y, Yoshiji H. *SAGE Open Med Case Rep.* SAGE Open

5. Hemoglobin levels as a surrogate marker of sarcopenia in patients with liver cirrhosis.

Shibamoto A, Namisaki T, Suzuki J, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Fujimoto Y, Enomoto M, Murata K, Inoue T, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kitagawa K, Takaya H, Kaji K, Kawaratani H, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Hepatol Res.* 2023 Aug;53(8):713-722.

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

Shibamoto A, Namisaki T, Suzuki J, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Fujimoto Y, Inoue T, Tanaka M, Koizumi A, Yorioka N, Matsuda T, Asada S, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Sato S, Takaya H, Kitagawa K, Kaji K, Kawaratani H, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 29;13(13):2218.

7. A Combination of an Angiotensin II Receptor and a Neprilysin Inhibitor Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation.

Suzuki J, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Tomooka F, Shibamoto A, Iwai S, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kitagawa K, Namisaki T, Akahane T, Yoshiji H. *Biomedicines.* 2023 Apr 27;11(5):1295.

8. Clinical Significance of Gamma-Glutamyltranspeptidase Combined with Carbohydrate-Deficient Transferrin for the Assessment of Excessive Alcohol

Consumption in Patients with Alcoholic Cirrhosis.

Shibamoto A, Namisaki T, Suzuki J, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Fujimoto Y, Enomoto M, Murata K, Inoue T, Ishida K, Ogawa H, Takagi H, Kaya D, Tsuji Y, Ozutsumi T, Fujinaga Y, Furukawa M, Nishimura N, Sawada Y, Kitagawa K, Sato S, Takaya H, Kaji K, Shimozato N, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *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

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

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