

甲 第 号

鈴木 淳也 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	鶴屋 和彦
論文審査担当者	委員	教授	彦惣 俊吾
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

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

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とネプリライシン阻害剤の併用が肝星状細胞の活性化を抑制し、肝線維化を抑制する。

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.

論文審査の要旨

申請者は、四塩化炭素 (CCl₄) 投与による肝線維化誘発マウスにおけるサクビトリル/バルサルタン (SAC/VAL) の効果を検討し、ヒト肝星培養細胞 (LX-2 細胞) を用いてその機序についても検討した。SAC/VAL の投与により、CCl₄ 誘発マウス肝線維症は顕著に抑制され、肝星細胞の増殖も減少し、線維化促進マーカーの発現も低下した。SAC 投与により、血漿 ANP 濃度は上昇し、LX-2 細胞において、グアニル酸シクラーゼ A/cGMP/プロテインキナーゼ G シグナルの活性化を介し、細胞増殖と TGF β 刺激による MMP2 と TIMP2 の発現は抑制された。また、VAL はプロテインキナーゼ C 経路の抑制を介してアンジオテンシン II 刺激による細胞増殖と TIMP1 および CTGF の発現を直接阻害した。

公聴会での発表は、研究の要点が要領よくまとめられており、非常にわかりやすかった。質疑応答も、1) CCl₄ 投与による肝線維化は、ヒトのどの肝疾患モデルに相当するか、2) SAC/VAL の相乗効果がみられたことから、他の機序の関与は考えられないか、3) 今回の薬剤の投与量は臨床での投与量の何倍くらいになるか、4) SAC/VAL の臨床での有効性の報告はみられるか、5) アンジオテンシン II への効果は全身性の抑制によるものか肝細胞局所によるものか、6) 門脈圧亢進性に対する効果への期待は、7) 原因によって効果が異なる可能性についてどう考えるか、などが質問され、真摯に回答された。

以上より、主論文の内容と公聴会での発表・質疑応答、参考論文と併せて、審査委員すべてが適と判断し、医学博士の学位に値する研究であると考えます。

参 考 論 文

1. Sulforaphane Potentiates Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects against Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting HDAC Activity.
Tomooka F, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Iwai S, Shibamoto A, Suzuki J, Kitagawa K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Cells* 2023 Feb 22;12(5):687.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 論文タイトルを記載してください。

著者名、掲載雑誌名等を記載してください。記載にあたっては、留意事項を参照してください。

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

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋 和彦

学位審査委員

循環器病態制御医学

教授 彦惣 俊吾

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