

甲 第 号

相 原 洋 祐 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

報告番号	甲 第 号	氏 名	相 原 洋 祐
論文審査担当者	委員長	教 授	斎 藤 能 彦
	副委員長	教 授	國 安 弘 基
	委 員	教 授	中 島 祥 介
	委 員	准教授	吉 治 仁 志
	委 員	教 授	福 井 博
	(指導教員)		

主論文

Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in the rat model

直接的レニン阻害薬であるアリスキレンはラットモデルにおいて非アルコール性脂肪肝炎の進行を抑制する

Aihara Yosuke, Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Kaji Kosuke, Namisaki T, adashi Shirai Yusaku, Douhara Akitoshi, Moriya Kei, Kawaratani Hideto, Fukui Hukui.

Hepatology Research 第43巻11号 1241-1250頁 2013年11月発行

論文審査の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は肝硬変、肝癌へと進展し得る病態であることが判明しているが、有効な治療法は未だ開発されていない。これまでに、レニンアンジオテンシン系 (RAS) の産物であるアンジオテンシン II (AT-II) が、活性化肝星細胞 (Ac-HSC)増殖や血管新生促進を介して肝線維化進展および肝発癌に重要な役割を果たしている事を明らかにされてきた。近年、RAS の rate limiting enzyme であるレニンの血管新生や臓器線維化への作用が注目されているが、肝線維化および肝発癌における役割に関しては未だ明らかではない。本研究では、直接的レニン阻害薬 (DRI)を用いて NASH 動物モデルにおける DRI の肝線維化進展と肝発癌への抑制効果を認めた。またレニンは Ac-HSC と血管内皮細胞に対して細胞増殖を促進した。DRI による抑制機序として、VEGF を介した血管新生抑制、および Ac-HSC 阻害による肝線維化抑制の協調作用が考えられた。これよりレニンは NASH 肝病態進展に重要な役割を果たしており、DRI を用いた新規治療の可能性が示唆され、本研究は有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

(英文)

1. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats.

Kaji Kosuke, Yoshiji Hitoshi, Ikenaka Yasuhide, Noguchi Ryuichi, Aihara Yosuke, Douhara Akitoshi, Moriya Kei, Kawaratani Hideto, Shirai Yusaku, Yoshii Junichi, Yanase Koji, Kitade Mitsuteru, Namisaki Tadashi, Fukui Hiroshi.

Journal of Gastroenterology. 2013 March 12.

2. Dual blockade of angiotensin-II and aldosterone suppresses the progression of a non-diabetic rat model of steatohepatitis.

Noguchi Ryuichi, Yoshiji Hitoshi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Aihara Yosuke, Shirai Yusaku, Namisaki Tadashi, Kitade Mitsuteru, Douhara Akitoshi, Moriya Kei, Fukui Hiroshi.

Hepatology Research. 2013 July;43(7):765-74

3. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-converting enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis.

Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Aihara Yosuke, Douhara Akitoshi, Yamao Junichi, Toyohara Masahisa, Mitoro Akira, Sawai Masayoshi, Yoshida Motoyuki, Morioka Chie, Fujimoto Masao, Uemura Masahito, Fukui Hiroshi.

Molecular Medicine Reports. 2012 February;5(2):539-44

4. Combination of branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor suppresses the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma: a randomized control trial.

Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Aihara Yosuke, Yamazaki Masaharu, Yamao Junichi, Toyohara Masahisa, Mitoro Akira, Sawai Masayoshi, Yoshida Motoyuki, Morioka Chie, Fujimoto Masao, Uemura Masahito, Fukui Hiroshi.

Oncology Reports. 2011 December;26(6):1547-53

5. Cocktail therapy with a combination of interferon, ribavirin and angiotensin-II type 1 receptor blocker attenuates murine liver fibrosis development.

Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Aihara Yosuke, Shirai Yusaku, Yoshii Junichi, Yanase Koji, Fukui Hiroshi.

International Journal of Molecular Medicine. 2011 July;28(1):81-8

6. Impact of renin-angiotensin system in hepatocellular carcinoma.

Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Aihara Yosuke, Fukui Hiroshi.

Current Cancer Drug Targets. 2011 May;11(4):431-41. Review.

7. The vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 is a major regulator of VEGF-mediated salvage effect in murine acute hepatic failure.

Namisaki Tadashi, Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Kitade Mitsuteru, Kaji Kosuke, Shirai Yusaku, Aihara Yosuke, Yoshii Junichi, Yanase Koji, Tsujimoto Tatuhiro, Kawaratani Hideto, Fukui Hiroshi.

Journal of Angiogenesis Research. 2010 August 24;2:16

8. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats.

Noguchi Ryuichi, Yoshiji Hitoshi, Ikenaka Yasuhide, Kaji Kosuke, Shirai Yusaku, Aihara Yosuke, Yamazaki Masaharu, Namisaki Tadashi, Kitade Mitsuteru, Yoshii Junishi, Yanase Koji, Kawaratani Hideto, Tsujimoto Tatsuhiko, Fukui Hiroshi.

International Journal of Molecular Medicine. 2010 September;26(3):407-13.

9. Combination treatment of angiotensin II type I receptor blocker and new oral iron chelator attenuates progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats.

Kaji Kosuke, Yoshiji Hitoshi, Kitade Mitsuteru, Ikenaka Yasuhide, Noguchi Ryuichi, Shirai Yusaku, Aihara Yosuke, Namisaki Tadashi, Yoshii Junichi, Yanase Koji, Tsujimoto Tatsuhiko, Kawaratani Hideto, Fukui Hiroshi.

American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology. 2011 June;300(6):G1094-104

10. Losartan, an angiotensin-II type 1 receptor blocker, attenuates the liver fibrosis development of non-alcoholic steatohepatitis in the rat.

Yoshiji Hitoshi, Noguchi Ryuichi, Ikenaka Yasuhide, Namisaki Tadashi, Kitade Mitsuteru, Kaji Kosuke, Shirai Yusaku, Yoshii Junishi, Yanase Koji, Yamazaki Masaharu, Tsujimoto Tatsuhiko, Kawaratani Hideto, Akahane Takemi, Aihara Yosuke, Fukui Hiroshi.

BMC Research Notes. 2009 May 5;2:70.

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肝臓病学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 齋藤 能彦

学位審査副委員長

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・移植医学

教 授 中島 祥介

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制御医学

准 教 授 吉治 仁志

学位審査委員（指導教員）

消化器病態・内分泌機能制御医学

教 授 福井 博