

乙 第 号

関建一郎 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	室 繁郎
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

Oral administration of fructose exacerbates liver fibrosis and hepatocarcinogenesis via increased intestinal permeability in a rat steatohepatitis model.

フルクトースの経口投与はラット脂肪性肝炎モデルにおいて腸管透過性亢進作用を介して肝線維化および肝発癌を悪化させる

Kenichiro Seki, Mitsuteru Kitade, Norihisa Nishimura, Kosuke Kaji, Kiyoshi Asada,
Tadashi Namisaki, Kei Moriya, Hideto Kawaratani, Yasushi Okura, Hiroaki Takaya,
Yasuhiko Sawada, Shinya Sato, Keisuke Nakanishi, Hitoshi Yoshiji.

Oncotarget. 2018 Jun 19;9(47):28638-28651

論文審査の要旨

食の欧米化にともない、本邦でも非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の罹患率の上昇と、引き続き肝線維化・発癌が問題となっている。

本研究は、NASH の病態進展機序を解明するために、欧米化した食餌に多量に含まれるフルクトースが NASH における肝線維化・発癌に与える影響を、ラットモデルを用いて検討し、その機序の一端を解明した研究である。

NASH のラットモデルとして確立されているコリン欠乏アミノ酸(CDAA)食を摂食させたラットにフルクトース負荷を与えることにより、肝線維化や肝発癌の著明な促進がみられた。本モデルにおいては、腸管の Tight junction protein の発現が低下しており、腸管透過性が亢進していることを見いだした。この腸管透過性亢進が、肝へのリポポリサッカライド(LPS) の流入の増加を招き、それに伴い肝内での Toll like receptor 4(TLR4)シグナルが増強することを明らかにした。また LPS-TLR4 シグナルはクッパー細胞だけではなく、肝星細胞にも影響し種々の細胞において TLR4 シグナルを増強させていることが判明した。

NASH 患者の予後は線維化進展度に規定されていることが報告されている。本研究はその進展機序の一端を明らかにしたものであり、新規治療薬の開発等に大きく寄与し得る研究であると考えられる。公聴会での質疑に対しても、的確に答えており、学位に値すると思われる。

参 考 論 文

1. Proton pump inhibitor therapy does not increase serum endotoxin activity inpatients with cirrhosis.

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

Hepatol Res. 2019 Feb;49(2):232-238.

2. Acyclic retinoid and angiotensin-II receptor blocker exert a combined protective effect against diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in diabetic OLETF rats.

Nishimura N, Kaji K, Kitade M, Aihara Y, Sato S, Seki K, Sawada Y, Takaya H, Okura Y, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Mitoro A, Yoshiji H.

BMC Cancer. 2018 Nov 26;18(1):1164.

3. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake.

Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kawaratani H, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H.

Int J Cancer. 2018 Apr 15;142(8):1712-1722.

4. Periostin cross-reacts with the renin-angiotensin system during liver fibrosis development.

Takeda K, Noguchi R, Kitade M, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H, Okura Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Seki K, Yoshiji H.
Mol Med Rep. 2017 Nov;16(5):5752-5758.

5. Combined treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin) and angiotensin-II type 1 receptor blocker (losartan) suppresses progression in a non-diabetic rat model of steatohepatitis.

Okura Y, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kaji K, Noguchi R, Nishimura N, Seki K, Kawaratani H, Takaya H, Sato S, Sawada Y, Shimozato N, Furukawa M, Nakanishi K, Saikawa S, Kubo T, Asada K, Yoshiji H.
Hepatol Res. 2017 Nov;47(12):1317-1328.

6. Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis.

Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kaji K, Okura Y, Shimozato N, Sato S, Nishimura N, Seki K, Kawaratani H, Takaya H, Sawada Y, Akahane T, Saikawa S, Nakanishi K, Kubo T, Furukawa M, Noguchi R, Asada K, Kitagawa K, Ozutsumi T, Tsuji Y, Kaya D, Fujinaga Y, Yoshiji H.
Hepatol Commun. 2017 Sep 19;1(9):928-945.

7. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Takaya H, Seki K, Yoshiji H.

J Gastroenterol. 2016 Feb;51:162-72.

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・内分泌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。

令和元年9月10日

学位審査委員長

呼吸器・血液病態制御医学

教授 室 繁郎

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・内分泌機能制御医学

教授 吉治仁志