

甲 第 号

下里 直隆 学位請求論文

審 查 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	松本 雅則
論文審査担当者	委員	教授	國安 弘基
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Combined effect of a farnesoid X receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on hepatic fibrosis

肝線維化に対するファルネソイドX受容体アゴニストとジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬の併用効果

Naotaka Shimosato, Tadashi Namisaki, Kosuke Kaji, Mitsuteru Kitade, Yasushi Okura, Shinya Sato, Kei Moriya, Kenichiro Seki, Hideto Kawaratani, Hiroaki Takaya, Yasuhiko Sawada, Soichiro Saikawa, Keisuke Nakanishi, Masanori Furukawa, Yukihiisa Fujinaga, Takuya Kubo, Kiyoshi Asada, Koh Kitagawa, Yuki Tsuji, Daisuke Kaya, Takahiro Ozutsumi, Takemi Akahane, Akira Mitoro and Hitoshi Yoshiji

Hepatology Research 2019; 49: 1147-1161

論文審査の要旨

近年非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) において、肝線維化の進行が最大の予後規定因子であることが示され、現在線維化改善を期待した多数の薬剤が全世界で開発中である。本研究は肝線維化を標的とした新規 NASH 治療薬の可能性を模索した研究である。臨床試験が行われている Farnesoid X receptor (FXR) 作動薬であるオベチコール酸(OCA)と、2 型糖尿病に対して広く使用されている DPP4 阻害薬(Sitagliptin: Si)を併用し、肝線維化抑制効果を検討すると共に、その作用機序に関しても活性化肝星細胞(Ac-HSC)を中心に詳細に基礎的検討を行っている。コリン欠乏アミノ酸食(CDAA)投与によるラット NASH 肝線維化モデルにおいて、OCA と Si 各単剤が線維化を有意に抑制し、併用によりさらに強い抑制効果が得られることが示された。OCA は小腸における腸管透過性を低下させ、門脈からの肝へのエンドトキシン流入を制御すると共に、Ac-HSC からのコラーゲン産生などを抑制する。その一方で、Si は Ac-HSC に発現する DPP4 を介して、直接的に Ac-HSC に作用して、細胞増殖を抑制していた。両薬剤の併用投与が異なる作用機序により相乗的に NASH 肝線維化進展を抑制し、新規治療法として有効である可能性を示すものと考えられた。質疑応答では、OCA の FXR アゴニズムに関してや、腸肝相関における OCA の役割と作用機序、また Si との併用による臨床応用にむけた展望と課題などの質問に対して何れも適切かつ的確に答えていた。本研究は、今後患者数の増加が見込まれる NASH 患者にとって、医学的に極めて有用な論文であり、学位授与に値すると考える。

参 考 論 文

1. Exogenous Administration of Low-Dose Lipopolysaccharide Potentiates Liver Fibrosis in a Choline-Deficient l-Amino-Acid-Defined Diet-Induced Murine Steatohepatitis Model.
Nakanishi K, Kaji K, Kitade M, Kubo T, Furukawa M, Saikawa S, Shimozato N, Sato S, Seki K, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H.
Int J Mol Sci. 2019 Jun 3;20(11).
2. Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis.
Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, Fujinaga Y, Furukawa M, Saikawa S, Sato S, Seki K, Takaya H, Okura Y, Kaji K, Shimozato N, Mashitani T, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.
Hepatol Res. 2019 Mar;49(3):284-295.
3. 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.

4. 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

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2年3月5日

学位審査委員長

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

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