

甲 第 号

小堤 隆広 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	大林 千穂
論文審査担当者	委員	教授	鶴屋 和彦
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

### 主論文

Combined Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor(Canaglifrozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor(Teneligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis

エスジーエルティール2 阻害薬（カナグリフロジン）およびジペプチジルペプチダーゼ4 阻害薬（テネリグリプチン）との併用療法は非糖尿病ラットモデルにおける非アルコール性脂肪肝炎の進行を抑制する

Takahiro Ozutsumi, Tadashi Namisaki, Naotaka Shimozato, Kosuke Kaji, Yuki Tsuji, Daisuke Kaya, Yukihiisa Fujinaga, Masanori Furukawa, Keisuke Nakanishi, Shinya Sato, Yasuhiko Sawada, Soichiro Saikawa, Koh Kitagawa, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Mitsuteru Kitade, Kei Moriya, Ryuichi Noguchi, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji

International Journal of Molecular Sciences 2020 Mar 21;21(6):2164

## 論文審査の要旨

本研究は糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬・DPP4 阻害薬の併用による非アルコール性脂肪肝炎(NASH)での肝線維化・肝発癌抑制効果及びその作用機序を検討したものである。

NASH モデルラットにおいて両剤とも単剤で線維化を抑制し、併用によりさらに強い抑制効果が得られた。その機序として DPP4-I は活性化肝星細胞への直接作用、一方 SGLT2-I は炎症性サイトカイン抑制及び血管内皮細胞への直接作用であること、また両剤ともに酸化ストレスを抑制することが示された。In vitro の検討では、併用により肝癌細胞株の増殖が抑制され、血管内皮細胞の E-カドヘリン発現が上昇した。以上から、両薬剤の異なる作用機序により相乗的に NASH 肝線維化・発癌を抑制することが示唆された。

両剤の NASH 治療での臨床的エビデンス、DPP4-I での活性酸素と炎症反応の乖離、既線維化病変への効果、NASH 発癌での免疫チェックポイントの関与について質疑が行われた。何れに対しても的確に回答するとともに、今後の検討課題が示された。

臨床的に投与可能な両薬剤併用は NASH 治療に新たな可能性を開くと考えられた。公聴会の発表、質疑応答も併せて、学位論文として値すると思われた。

## 参 考 論 文

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

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

Hepatol Res. 2019 Oct;49(10):1147-1161.

2. 閉塞性黄疸を来した石灰乳胆汁の3例

小堤 隆広、美登路昭、北川洸、堂原彰敏、沢井正佳、吉治仁志

胆道(0914-0077)32 卷 1 号 Page124-131(2018.03)

3. 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9月8日

学位審査委員長

病理診断学

教授 大林 千穂

学位審査委員

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋 和彦

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