

甲 第 号

小川裕之 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 | 藤本 清秀 |
| 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

Lenvatinib prevents liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and sinusoidal capillarization in experimental liver fibrosis.

レンバチニブは実験的肝線維症において肝星細胞の活性化と類洞毛細血管化を阻害することにより肝線維化を抑制する。

Hiroyuki Ogawa, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Hirotetsu Takagi, Koji Ishida, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. J Cell Mol Med. Apr;25(8):4001-4013, 2021.

論文審査の要旨

肝線維化は、PDGFR や VEGFR などの TK 発現が顕著に亢進した慢性肝障害により惹起され、その進行には肝星細胞の活性化が関係するが、本研究では TK 阻害薬が肝星細胞の活性化を阻害することに加え、類洞毛細血管化を抑制することを仮説とした。公聴会では、細胞株および四塩化炭素による雄性 F344 ラット肝線維化モデルを用い、肝星細胞の増殖能、線維化シグナル、血管新生を指標に、マルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブの肝線維化抑制効果を評価した。レンバチニブ投与により LX-2 増殖能、ERK1/2 や Akt のリン酸化、TGF- β 刺激による smad2/3 のリン酸化は抑制され、アポトーシスを促進し、COL1A1 や ACTA2、TGF- β 1 の mRNA 発現が低下した。一方、basic FGF で刺激された肝線維化ラットの線維化領域がレンバチニブ投与で減少した。またレンバチニブ投与群では VEGF 産生が抑制され、CD31 陽性血管は減少し、Vegfa、Vegfr1、Vegfr2、Pdgfrb の mRNA 発現は減少した。レンバチニブは肝再生には影響せず、類洞毛細血管化を阻害することで肝線維化を抑制することが示された。

質疑応答では、レンバチニブの至適用量、レンバチニブの免疫系への関与、ソラフェニブとの線維化抑制効果の比較、線維化組織に対する治療効果と再生、バイオマーカー、低酸素環境について質疑を受け、明解かつ適切に回答した。

レンバチニブの肝線維化抑制効果を新たな視点で評価した研究で、その意義と実用化に向けた将来展望を深く考察しており、肝線維化の診断・治療において今後も学術的な発展が期待でき、審査委員全員が学位論文に相応しい研究であると判断した。

参 考 論 文

1. Association between ADAMTS13 activity-VWF antigen imbalance and the therapeutic effect of HAIC in patients with hepatocellular carcinoma.

Takaya H, Namisaki T, Moriya K, Shimozato N, Kaji K, Ogawa H, Ishida K, Tsuji Y, Kaya D, Takagi H, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kawaratani H, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H.

World J Gastroenterol. 7; 26(45):7232-7241: 2020.

2. Chronic alcohol consumption is inversely associated with insulin resistance and fatty liver in Japanese males.

Akahane T, Namisaki T, Kaji K, Moriya K, Kawaratani H, Takaya H, Sawada Y, Shimozato N, Fujinaga Y, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Tsuji Y, Kaya D, Ogawa H, Takagi H, Ishida K, Yoshiji H.

Nutrients: 9; 12(4): 1036: 2020.

3. Identification of clinical risk factors for histological progression of primary biliary cholangitis.

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

Hepatol Res. Sep; 49(9): 1015-1025: 2019.

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3年9月14日

学位審査委員長

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀

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・代謝機能制御医学

教授 吉治 仁志