

甲 第 号

高木 宏哲 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 | 庄 雅之 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教授 | 藤本 清秀 |
| | 委員(指導教員) | 教授 | 吉治 仁志 |

主論文

The Angiotensin II Receptor Blocker Losartan Sensitizes Human Liver Cancer Cells to Lenvatinib-Mediated Cytostatic and Angiostatic Effects

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンは、レンバチニブによるヒト肝癌細胞への細胞増殖抑制性および血管新生抑制効果の感性を向上させる

Hirotsu Takagi, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Koji Ishida, Hiroyuki Ogawa, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji

Cells. 2021; 10(3): 575. Published online 2021 Mar 5

論文審査の要旨

ヒト肝癌細胞株による xenograft モデルを用いてレンバチニブ(Len)とアンギオテンシンII阻害薬(ARB;ロサルタン)の併用効果, その作用機序について検討された. ノードマウスの皮下に肝細胞癌株(Huh-7)を接種した xenograft モデルを作成し, 腫瘍サイズ, 細胞増殖, アポトーシス, 腫瘍内血管新生を評価された. 対照群と比較して Len 投与群では用量依存性に有意に腫瘍増殖が抑制され, Len 低用量でも ARB 併用にて Len 通常用量に匹敵する抗腫瘍効果を確認された. 併用群では Len 単独投与群と比較して, 腫瘍内血管新生は有意に抑制され, アポトーシスも増強していた. 以上から Len に ARB を併用することで有意な抗腫瘍効果を確認された.

公聴会では, 腫瘍の完全退縮が認められない理由, メカニズム, さらに完全消失を得るための今後の対策, 展望, また他の血管新生阻害剤と比較してのレンバチニブの特異性, 本併用療法の臨床応用の際の留意点, CAF や EMT など癌の微小環境への影響, 様々な肝癌に対する抗腫瘍効果の普遍性, 肝予備能に及ぼす影響等について質問を行い, いずれも的確な考察のもとに適切に回答された.

以上より, 本研究は博士(医学)の学位に値すると評価できる.

参 考 論 文

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

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. 2021 Apr;25(8):4001-4013..

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

Hiroaki Takaya , Tadashi Namisaki , Kei Moriya , Naotaka Shimozaoto , Kosuke Kaji , Hiroyuki Ogawa , Koji Ishida , Yuki Tsuji , Daisuke Kaya , Hirotetsu Takagi, Yukihiisa Fujinaga , Norihisa Nishimura , Yasuhiko Sawada , HidetoKawaratani , Takemi Akahane , Masanori Matsumoto , Hitoshi Yoshiji.

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

3. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy

Koji Ishida , Tadashi Namisaki , Koji Murata , Yuki Fujimoto , Souichi Takeda , Masahide Enomoto , Hiroyuki Ogawa , Hirotetsu Takagi , Yuki Tsuji , Daisuke Kaya , Yukihiisa Fujinaga , Masanori Furukawa , Yasuhiko Sawada , Koh Kitagawa , Shinya Sato , Norihisa Nishimura , Hiroaki Takaya , Kosuke Kaji , Naotaka Shimozaoto , Hideto Kawaratani , Kei Moriya , Takemi Akahane , Akira Mitoro , Hitoshi Yoshiji.

J Clin Med. 2020 Oct 29;9(11):3510.

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

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀

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