

甲 第 号

榎本 壮秀 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	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	教授	高橋 裕
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Rifaximin and lubiprostone mitigate liver fibrosis development by repairing gut barrier function in diet-induced rat steatohepatitis

リファキシミンとルビプロストンの併用は脂肪性肝炎ラットの腸管バリア機能を修復し肝線維化を抑制する

Masahide Enomoto, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Yuki Fujimoto, Koji Murata, Soichi Takeda, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, HitoshiYoshiji

Digestive and Liver Disease 2022 Oct;54(10):1392-1402.

論文審査の要旨

近年増加傾向にある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に対しては、根本的な治療薬が存在しないため、新たな治療薬が望まれている。そこで申請者は腸管由来の lipopolysaccharide (LPS) が NASH の病態進行に影響を与えることに着目し、腸管バリア機能の調節を介した NASH 肝線維化に対する rifaximin と lubiprostone の併用療法の効果を検討した。

まず脂肪肝炎誘発のために、F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸定義 (CDAA) 食を 12 週間与え、rifaximin/lubiproston を経口投与した上で組織学的、分子生物学的検討、および糞便中の微生物分析を行った。その結果、rifaximin/lubiprostone 併用投与は、LPS の肝への流入および LPS のリガンドである Toll-like receptor 4 シグナルの活性化を阻害することにより、CDAA 投与ラットのマクロファージ拡大、炎症反応および肝線維化を有意に抑制した。またタイトジャンクションタンパク質を回復させ、腸管透過性を改善した。さらに、両薬剤の併用は、糞便中の短鎖脂肪酸の増加と腸内シアリダーゼ活性を減少させたことから、rifaximin/lubiprostone 投与は NASH 肝線維化に対する新しい治療戦略となる可能性が示唆された。

公聴会では、腸管透過性のメカニズムや腸内細菌叢の詳細、さらに臨床応用される場合の薬剤の組み合わせ、安全性や課題について質問があり、いずれも適切な考察に基づき的確に回答するとともに課題も明らかになり、今後のさらなる発展が期待できる内容であった。本研究は未だ十分な薬物療法が確立していない NASH に対する治療戦略において、腸管透過性の観点から肝線維化抑制を目指した重要な検討であり、将来的に臨床における Drug-repositioning による新規治療選択の一助になり得る有意義な研究であると評価され、博士 (医学) の学位に値すると評価される。

参 考 論 文

1. Dual therapy with zinc acetate and rifaximin prevents from ethanol-induced liver fibrosis by maintaining intestinal barrier integrity.

O Fujimoto Y, Kaji K, Nishimura N, Enomoto M, Murata K, Takeda S, Takaya H, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Yoshiji H. *World J Gastroenterol.* 27:8323-8342, 2021.

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4年12月13日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

糖尿病・内分泌内科学

教授 高橋 裕

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