

乙 第 号

大倉 康志 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

| 報告番号 | 乙 第 | 号 | 氏 名 | 大倉 康志 |
|---------|--------|---|-----|-------|
| 論文審査担当者 | 委員長 | | 教 授 | 國安 弘基 |
| | 委 員 | | 教 授 | 庄 雅之 |
| | 委 員 | | 教 授 | 吉治 仁志 |
| | (指導教員) | | | |

主論文

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.

ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤（シタグリプチン）およびアンギオテンシン II 1 型受容体遮断薬（ロサルタン）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

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.

Hepatology Research

2016 年発行予定 (2016 年 12 月 online publish)

論文審査の要旨

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、生活習慣病の一病態として今後の肝硬変・肝臓癌の主要因として注目されており、その予防と制御は急務となっている。本論文では、糖尿病背景を有さないラットにコリン欠乏アミノ酸食を投与し NASH に類似した脂肪変性、肝線維化、肝発がんをシミュレートし、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤 (DPP4-I) およびアンギオテンシン II 1 型受容体遮断薬 (ARB) の作用を検討している。

NASH の進行に関与するとされる活性化肝星細胞数、肝線維化、肝内 TGF- β 発現レベル、酸化ストレスマーカーである 8-OHDG 陽性細胞数やマロンジアルデヒド・レベル、および、肝細胞癌の前がん病変とされる GST-P 陽性病変数のいずれもが、DPP4-I あるいは ARB の単剤によっても抑制されたが、両者の併用によりさらに強い抑制効果が認められた。

DPP4-I および ARB は、すでに糖尿病あるいは高血圧症の治療に広く安全に使用されている。本研究で両薬剤が通常の投与用量で NASH の進行を抑制することが明瞭に示されたが、この結果はすぐにでも臨床応用可能であり、NASH の臨床上非常に重要な研究と考えられる。

参 考 論 文

1. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model.

Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Aihara Y, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Fukui H.
Mol Med Rep. 2015;11(3):1693-700.

2. DNA methylation of angiotensin II receptor gene in nonalcoholic steatohepatitis-related liver fibrosis.

Asada K, Aihara Y, Takaya H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Uejima M, Kitade M, Mashitani T, Takeda K, Kawaratani H, Okura Y, Kaji K, Douhara A, Sawada Y, Nishimura N, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.
World J Hepatol. 2016;8(28):1194-1199.

3. Predictive parameter of tolvaptan effectiveness in cirrhotic ascites.

Kawaratani H, Fukui H, Moriya K, Noguchi R, Namisaki T, Uejima M, Kitade M, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Nishimura N, Takaya H, Aihara Y, Sawada Y, Sato S, Seki K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.
Hepatol Res. 2017;47(9):854-861.

4. Efficacy of alogliptin in preventing non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with type 2 diabetes.

Mashitani T, Noguchi R, Okura Y, Namisaki T, Mitoro A, Ishii H, Nakatani T, Kikuchi E, Moriyasu H, Matsumoto M, Sato S, An T, Morita H, Aizawa S, Tokuoka Y, Ishikawa M, Matsumura Y, Ohira H, Kogure A, Noguchi K, Yoshiji H.
Biomed Rep. 2016;4(2):183-187.

5. Liver fibrosis progression predicts survival in patients with primary biliary cirrhosis.

Namisaki T, Moriya K, Noguchi R, Kitade M, Kawaratani H, Yamao J, Mitoro A, Yoshida M, Sawai M, Uejima M, Mashitani T, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Sawada Y, Sato S, Seki K, Yoshiji H.
Hepatol Res. 2017;47(3):E178-E186.

6. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Takaya H, Seki K, Yoshiji H.
J Gastroenterol. 2016;51(2):162-72.

7. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats.

Nishimura N, Kitade M, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Takeda K,
Okura Y, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Asada K, Yoshiji H.
J Gastroenterol. 2016;51(12):1141-1149.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに肝臓内科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 9 月 12 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

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・内分泌機能制

御医学

教授 吉治 仁志