

甲 第 号

久保 卓也 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	國安 弘基
論文審査担当者	委員	病院教授	山崎 正晴
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Combination of L-carnitine and Angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrosis in a non-alcoholic steatohepatitis rat model.

L-カルニチンとアンギオテンシン-II 1型受容体遮断薬の組み合わせは、非アルコール性脂肪肝炎ラットモデルにおける肝線維症に有益な効果を有する

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

Biomedical Journal of Scientific and Technical Research 2019

Dec;23(5):17787-17792

論文審査の要旨

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）においては肝線維化が最大の予後不良因子として知られ、その抑制方法の開発が重視されている。本研究では、単剤では実験的に線維化を抑制するものの実臨床では限定的な効果しか認められていない、アンギオテンシン III 型受容体遮断薬（ARB）と L-カルニチンを併用しその効果を検討した。CDAA 食誘導ラット NASH モデルにおいて ARB と L-カルニチンを併用すると、肝線維化は抑制され、これに伴って、肝星細胞の活性化をもたらす酸化ストレスや TNF α 、LPS 等の減少が示され、肝細胞の脂肪化をもたらす脂肪合成酵素の低下が認められた。

公聴会では、L-カルニチン・シャトル遺伝子である CPT-1/-2 の NASH における変化や ARB や ARB と L-カルニチンの相互作用の有無などに関して質問がなされたが、NASH では CPT-1/-2 の発現抑制や変異は報告されておらず L-カルニチン効果発現の抑制は考えにくいこと、および、ARB は星細胞を活性化する TGF- β を抑制するのに対し、L-カルニチンは TGF- β の亢進因子である酸化ストレスを抑制することで相乗効果をもたらすなど適切な回答が得られた。

本研究は、実臨床に安全に使用されている既存の薬剤を併用することにより NASH の進展を抑制することが可能であることを示している。今後の肝疾患の診療において有用な治療法を示唆する重要な研究と看做される。参考論文と併せて医学博士の学位に相応しいと判断される。

参 考 論 文

1. Effectiveness of Lusutrombopag in Patients with Mild to Moderate Thrombocytopenia.
Tsuji Y, Kawaratani H, Ishida K, Kaya D, Kubo T, Fujinaga Y, Sawada Y, Takaya H, Shimozato N, Kaji K, Namisaki T, Moriya K, Akahane T, Yoshiji H.
Dig Dis. 2019, in press.
2. Effect of furosemide on muscle cramps in patients with liver cirrhosis.
Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, Fujinaga Y, Furukawa M, Saikawa S, Sato S, Takaya H, Kaji K, Shimozato N, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H.
J Gastroenterol Hepatol. 2019, in press.
3. A pancreatic mucinous cystic neoplasm undergoing intriguing morphological changes over time and associated with recurrent pancreatitis: A case report.
Shioyama E, Mitoro A, Ogawa H, Kubo T, Ozutsumi T, Kitagawa K, Yoshikawa M, Ueda S, Akahori T, Marugami NA, Hatakeyama K, Yamao J, Sho M, Ohbayashi C, Yoshiji H.
Medicine (Baltimore). 2019;98(28):e16435.
4. 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;49(10):1147-1161.

5. Exogenous Administration of Low-Dose Lipopolysaccharide Potentiates Liver Fibrosis in a Choline-Deficient l-Amino-Acid-Defined Diet-Induced Murine Steatohepatitis Model.

Nakanishi K, Kaji K, Kitade M, Kubo T, Furukawa M, Saikawa S, Shimoizato N, Sato S, Seki K, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H.

Int J Mol Sci. 2019;20(11):2724.

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

Fujinaga Y, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Shimoizato 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. 2019;49(9):1015-1025.

7. Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis.

Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, Fujinaga Y, Furukawa M, Saikawa S, Sato S, Seki K, Takaya H, Okura Y, Kaji K, Shimoizato N, Mashitani T, Kitade M,

Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2019;49(3):284-295.

8. Proton pump inhibitor therapy does not increase serum endotoxin activity in patients with cirrhosis.

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

Hepatol Res. 2019;49(2):232-238.

9. Efficacy and tolerability of interferon-free regimen for patients with genotype-1 HCV infection.

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

Exp Ther Med. 2018;16(3):2743-2750.

10. Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes Mellitus.

Asada S, Kawaratani H, Mashitani T, Kaya D, Nishigori M, Kubo T, Sawada Y, Fujinaga Y, Kaji K, Kitade M, Namisaki T, Moriya K, Mitoro A, Yoshiji H.

Intern Med. 2018;57(8):1087-1092.

11. Platelet hyperaggregability is associated with decreased ADAMTS13 activity

and enhanced endotoxemia in patients with acute cholangitis.

Takaya H, Kawaratani H, Kubo T, Seki K, Sawada Y, Kaji K, Okura Y, Takeda K, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Mitoro A, Matsumoto M, Fukui H, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2018;48(3):E52-E60.

12. 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;1(9):928-945.

13. Aortic Valve Replacement for the Management of Heyde Syndrome: A Case Report.

Shibamoto A, Kawaratani H, Kubo T, Nishimura N, Sato S, Seki K, Sawada Y, Takaya H, Okura Y, Takeda K, Uejima M, Namisaki T, Moriya K, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

J Nippon Med Sch. 2017;84(4):193-197.

14. Predisposing factors for hepatocellular carcinoma recurrence following initial remission after transcatheter arterial chemoembolization.

Douhara A, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kaji K, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Noguchi R, Nishimura N, Seki K, Sato S, Sawada Y,

Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kubo T, Yoshiji H.

Oncol Lett. 2017;14(3):3028-3034.

15. A Patient with Hepatocellular Carcinoma with Isolated Right Atrial Metastases.

Takaya H, Kawaratani H, Seki K, Okura Y, Kitade M, Namisaki T, Sawai M, Sawada Y, Kubo T, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Intern Med. 2017;56(19):2589-2594.

16. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis (Review).

Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Uejima M, Kitade M, Takeda K, Okura Y, Kaji K, Takaya H, Nishimura N, Sato S, Sawada Y, Seki K, Kubo T, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

Int J Mol Med. 2017;40(2):263-270.

17. Severe Aplastic Anemia following Parvovirus B19-Associated Acute Hepatitis.

Furukawa M, Kaji K, Masuda H, Ozaki K, Asada S, Koizumi A, Kubo T, Nishimura N, Sawada Y, Takeda K, Mashitani T, Kubo M, Amano I, Ootani T, Ohbayashi C, Murata K, Ann T, Mitoro A, Yoshiji H.

Case Reports Hepatol. 2017;2017:1359486.

18. 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.

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.
Hepatol Res. 2017;47(12):1317-1328.

19. Clinical significance of the Scheuer histological staging system for primary biliary cholangitis in Japanese patients.

Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Nishimura N, Seki K, Kaji K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mitoro A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Nakanishi K, Furukawa M, Saikawa S, Kubo T, Yoshiji H.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(1):23-30.

20. Tuberculous peritonitis during pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C.

Fukuba R, Kawaratani H, Kubo T, Kaya D, Aihara Y, Morioka C, Noguchi R, Mitoro A, Yoshiji H, Fukui H.

Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2014;111(12):2337-45.

21. Liver abscesses after peritoneal venous shunt.

Kawaratani H, Tsujimoto T, Kubo T, Aihara Y, Takaya T, Uejima M, Moriya K, Noguchi R, Yoshiji H, Fukui H.

Case Rep Gastroenterol. 2013;7(2):245-50.

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3月5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

臨床検査医学

病院教授 山崎 正晴

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