

甲 第 号

石田 光志 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

	委員長	教授	大林 千穂
論文審査担当者	委員	教授	粕田 承吾
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Sulforaphane ameliorates ethanol plus carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through the Nrf2-mediated antioxidant response and acetaldehyde metabolism with inhibition of the LPS/TLR4 signaling pathway

スルフォラファンは Nrf2 活性化作用を介し抗酸化ストレス作用、アセトアルデヒド代謝作用および LPS/TLR4 シグナル経路を阻害することで四塩化炭素およびエタノール投与により誘発されるアルコール肝線維症を改善する

Koji Ishida, Kosuke Kaji, Shinya Sato, Hiroyuki Ogawa, Hirotetsu Takagi, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

Journal of Nutritional Biochemistry. 2021 Mar;89:108573

論文審査の要旨

本研究は Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) 活性化剤として知られている Sulforaphane (SFN) のアルコール肝線維症に対する抗線維化効果とその機序の基礎的検討である。In vitro では SFN は肝細胞での NRF2 の転写活性を誘導することにより抗酸化ストレス、アセトアルデヒド (AcALD) の代謝促進、また肝星細胞に対しては増殖や活性化を抑制、TGF β への感受性を低下させることが示された。In vivo では、エタノールと四塩化炭素を投与したマウス肝線維症モデルにおいて、SFN を投与することにより AcALD 代謝促進、LPS/TLR4 シグナルおよび炎症マーカーの抑制とともに線維化の改善が見られた。

公聴会では、ヒトに投与する際の用量、既に肝線維化が形成された症例や、禁酒例に対する抗線維化効果や急性期と慢性期の ALD に対する SFN の効果など実臨床に即した質問が為されたが、いずれも的確な考察のもとに適切かつ的確に回答され、学位研究の成果が認められた。

本研究では、患者数が増加しているアルコール性肝硬変治療において、スルフォラファンが有用であることが示された。医学的に極めて有用な論文であり、学位授与に値すると考える。

参 考 論 文

1. Clinical Significance of Gamma-Glutamyltranspeptidase Combined with Carbohydrate-Deficient Transferrin for the Assessment of Excessive Alcohol Consumption in Patients with Alcoholic Cirrhosis
Takagi H, Kaji K, Nishimura N, Ishida K, Ogawa H, Takaya H, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Medicines (Basel)* 2021 Jul 19;8(7):39.
2. Lenvatinib prevents liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and sinusoidal capillarization in experimental liver fibrosis
Ogawa H, Kaji K, Nishimura N, Takagi H, Ishida K, Takaya H, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Yoshiji H. *J Cell Mol Med.* 2021 Apr;25(8):4001-4013.
3. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy
Ishida K, Namisaki T, Murata K, Fujimoto Y, Takeda S, Enomoto M, Ogawa H, Takagi H, Tsuji Y, Kaya D, Fujinaga Y, Furukawa M, Sawada Y, Kitagawa K, Sato S, Nishimura N, Takaya H, Kaji K, Shimozato N, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *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

病理診断学

教授 大林千穂

学位審査委員

法医学

教授 粕田 承吾

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