

甲 第 号

中西 啓祐 学位請求論文

審 查 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	教授	庄 雅之
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

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

リポポリサッカライドの外因性投与はコリン欠乏 L-アミノ酸置換食誘発脂肪性肝炎モデルマウスにおいて肝線維化を促進する

Keisuke Nakanishi, Kosuke Kaji, Mitsuteru Kitade, Takuya Kubo, Masanori

Furukawa, Soichiro Saikawa, Naotaka Shimozaoto, Shinya Sato, Kenichiro Seki,

Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Hitoshi Yoshiji

International Journal of Molecular Science. 2019 Jun 3;20(11).

論文審査の要旨

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)のモデルとしてラットにおけるコリン欠乏 L-アミノ酸置換食(CDAA)誘発脂肪肝炎はヒト NASH に近似した組織像を呈するものインスリン抵抗性などを欠く点異なる。一方マウスでは CDAA 食では線維化を誘導することが出来ない。本研究では、NASH 進展に影響することが注目されているリポポリサッカライド(LPS)をマウス CDAA モデルに併用し、LPS の肝線維化への役割および CDAA モデルの NASH への外挿性の影響について検討した。

CDAA 食に LPS 腹腔内投与を併用すると、インスリン抵抗性の惹起、脂肪合成酵素の遺伝子発現と肝脂肪化の誘導、炎症性サイトカイン分泌を伴うマクロファージの増加および肝星細胞活性化による肝細胞周囲性の線維化が有意に促進され、ヒトにおける NASH と類似した臨床像・組織像を示した。

公聴会では、CDAA 食・LPS 併用脂肪肝炎モデルのヒト NASH への外挿性や LPS の代謝障害誘発における機序などに関して質問がなされたが、本モデルは NASH の病態を極めてよく近似しており今後の病態解明や創薬に有用であると考えられることや LPS による TLR4 シグナル活性化が代謝障害を惹起するなど適切な回答が得られた。

本研究により NASH の病態をシミュレートすることを可能にする有用なマウスモデルが樹立されており、今後の NASH の病態解明や治療法の開発に大きく寄与する重要な研究と見なされる。参考論文と併せ医学博士の学位に相応しいと判定される。

参 考 論 文

1. Acylcarnitine: Useful biomarker for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-steatohepatitis patients.
Takaya H, Namisaki T, Kitade M, Shimozato N, Kaji K, Tsuji Y, Nakanishi K, Noguchi R, Fujinaga Y, Sawada Y, Saikawa S, Sato S, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Yoshiji H.
World J Gastrointest Oncol. 2019 Oct 15;11(10):887-897.
2. VWF/ADAMTS13 ratio as a potential biomarker for early detection of hepatocellular carcinoma.
Takaya H, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Nakanishi K, Tsuji Y, Shimozato N, Moriya K, Seki K, Sawada Y, Saikawa S, Sato S, Kawaratani H, Akahane T, Noguchi R, Matsumoto M, Yoshiji H.
BMC Gastroenterol. 2019 Oct 21;19(1):167.
3. Late-Evening Snack with Branched-Chain Amino Acid-Enriched Nutrients Does Not Always Inhibit Overt Diabetes in Patients with Cirrhosis: A Pilot Study.
Nakanishi K, Namisaki T, Mashitani T, Kaji K, Ozaki K, Saikawa S, Sato S, Inoue T, Sawada Y, Kitagawa K, Takaya H, Shimozato N, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H.
Nutrients. 2019 Sep 7;11(9):2140.
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. Identification of clinical risk factors for histological progression of primary biliary cholangitis.

Fujinaga Y, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Kawaratani H, Shimozato 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.

6. Blocking development of liver fibrosis augments hepatic progenitor cell-derived liver regeneration in a mouse chronic liver injury model.

Kitade M, Kaji K, Nishimura N, Seki K, Nakanishi K, Tsuji Y, Sato S, Saikawa S, Takaya H, Kawaratani H, Namisaki T, Moriya K, Mitoro A, Yoshiji H.

Hepatol Res. 2019 Sep;49(9):1034-1045.

7. Calcified mucinous adenocarcinoma of the stomach metastatic to the iris: a case report.

Kaneko M, Namisaki T, Takaya H, Mori H, Kitade M, Okura Y, Seki K, Sato S, Nakanishi K, Kitagawa K, Ozutsumi T, Shimozato N, Kaji K, Otani T, Nakai T,

Obayashi C, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H.

J Med Case Rep. 2019 Mar 7;13(1):64.

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, Shimozaoto 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 Feb;49(2):232-238.

9. von Willebrand factor is a useful biomarker for liver fibrosis and prediction of hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B and C.

Takaya H, Kawaratani H, Tsuji Y, Nakanishi K, Saikawa S, Sato S, Sawada Y, Kaji K, Okura Y, Shimozaoto N, Kitade M, Akahane T, Moriya K, Namisaki T, Mitoro A, Matsumoto M, Fukui H, Yoshiji H.

United European Gastroenterol J. 2018 Nov;6(9):1401-1409.

10. Angiotensin receptor blockade attenuates cholangiocarcinoma cell growth by inhibiting the oncogenic activity of Yes-associated protein.

Saikawa S, Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Nakanishi K, Kitagawa K, Kawaratani H, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Mitoro A, Yoshiji H.

Cancer Lett. 2018 Oct 10;434:120-129.

11. 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 Sep;16(3):2743-2750.

12. Oral administration of fructose exacerbates liver fibrosis and hepatocarcinogenesis via increased intestinal permeability in a rat steatohepatitis model.

Seki K, Kitade M, Nishimura N, Kaji K, Asada K, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H, Okura Y, Takaya H, Sawada Y, Sato S, Nakanishi K, Yoshiji H.

Oncotarget. 2018 Jun 19;9(47):28638-28651.

13. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake.

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

Int J Cancer. 2018 Apr 15;142(8):1712-1722.

14. 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 Nov;47(12):1317-1328.

15. 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 Sep 19;1(9):928-945.

16. 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 Sep;14(3):3028-3034.

17. 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 Jan;29(1):23-30.

18. Development of nodular regenerative hyperplasia (NRH) with portal hypertension following the administration of oxaliplatin for the recurrence of colon cancer.

Takaya H, Kawaratani H, Nakanishi K, Takeyama S, Morioka C, Sawai M, Toyohara M, Fujimoto M, Yoshiji H, Yamao J, Fukui H.

Intern Med. 2015;54(4):383-7.

19. A case of severe acalculous cholecystitis associated with sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma.

Aihara Y, Yoshiji H, Yamazaki M, Ikenaka Y, Noguchi R, Morioka C, Kaji K, Tastumi H, Nakanishi K, Nakamura M, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H.

World J Gastrointest Oncol. 2012 May 15;4(5):115-8.

20. A histologically proven case of progressive liver sarcoidosis with variceal rupture.

Yoshiji H, Kitagawa K, Noguchi R, Uemura M, Ikenaka Y, Aihara Y, Nakanishi K, Shirai Y, Morioka C, Fukui H.

World J Hepatol. 2011 Oct 27;3(10):271-4.

21. Salvage living donor liver transplantation after percutaneous transluminal angioplasty for recurrent Budd-Chiari syndrome: a case report.

Shirai Y, Yoshiji H, Ko S, Yamazaki M, Ikenaka Y, Noguchi R, Morioka C, Kaji K, Aihara Y, Nakanishi K, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Fujimoto M, Uemura M, Nakajima Y, Fukui H.

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

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・代謝機能制御医学

教授 吉治 仁志