

乙 第 号

澤田 保彦 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	大林 千穂
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

### 主論文

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

ラット非アルコール性脂肪肝炎モデルに対するプロバイオティクスとアンギオテンシンII受容体拮抗薬併用療法の肝線維化に対する有効性

Yasuhiko Sawada, Hideto Kawaratani, Takuya Kubo, Yukihiisa Fujinaga, Masahiro Furukawa, Souichiro Saikawa, Shinya Sato, Kenichiro Seki, Hiroaki Takaya, Yasushi Okura, Kosuke Kaji, Naotaka Shimozato, Tsuyoshi Mashitani, Mitsuteru Kitade, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Junichi Yamao, Hitoshi Yoshiji.

Hepatology Research. 2019 Mar;49(3): 284-95

## 論文審査の要旨

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)は近年の患者数増加に伴い、有効な治療法の開発が急務である。本研究は降圧剤 ARB とプロバイオティクスの併用が、NASH モデルマウスにおいて肝線維化抑制の有効性と作用機序を検討したものである。

具体的にはラットにコリン欠乏アミノ酸食(CDAA)を 8 週間投与することにより NASH モデルを作成し、NASH モデルに ARB を投与した群、プロバイオティクスを投与した群、ARB とプロバイオティクスを併用投与した群を作成した。8 週間後に肝および小腸を採取し、肝組織で  $\alpha$  smooth muscle actin (SMA)、Sirius Red 染色などを行うとともに、Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  の発現について Real-time PCR 法を用い検討した。さらに腸内細菌由来のエンドトキシンの影響をみるために腸管の Tight junction 蛋白である Zonula occludens (ZO)-1 発現についても検討した。

結果として ARB は肝星細胞に作用し、Probiotics は腸管透過性を改善するという異なった作用機序で、肝線維化を抑制することを明らかにした。両薬剤は、臨床で広く投与されている安全性の高い薬であり、今後の臨床に大きく寄与しうる研究成果であると高く評価される。

公聴会においては、NASH における腸肝相関の機序やクッパー細胞の役割に関する質問や、Probiotics の肝線維化抑制の機序、今後の臨床応用に向けた検討などの質疑を行った。いずれの質疑に対してもいずれの質疑に対しても、適切かつ的確に答しており、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

## 参 考 論 文

1. 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. 2020 Jan;35(1):76-81.
2. 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, 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.
3. Combined effect of a farnesoid X receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on hepatic fibrosis.  
Shimozato N, Namisaki T, Kaji K, 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 Oct;49(10): 1147-61..

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9月8日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

病理診断学

教授 大林 千穂

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