

甲 第 号

賀屋 大介 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	鶴屋 和彦
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

TGR5 Activation Modulates an Inhibitory Effect on Liver Fibrosis Development Mediated by Anagliptin in Diabetic Rats

TGR5 活性化はアナグリプチンによる糖尿病ラットに対する肝線維化抑制効果を増強する

Daisuke Kaya, Kosuke Kaji, Yuki Tsuji, Satoko Yamashita, Koh Kitagawa, Takahiro Ozutsumi, Yukihisa Fujinaga, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

Cells. 2019 Sep 26;8(10):1153.

## 論文審査の要旨

申請者は、2型糖尿病発症ラット（OLETF）を用いてブタ血清を腹腔内投与による肝線維化モデルを作成し、胆汁酸レセプターTGR5のアゴニスト（オレアノール酸）とDPP4阻害薬（アナグリプチン）の併用による抑制効果を検討した報告で、単剤よりも併用による抑制効果が強かったことを証明した。両薬剤ともに治療群では耐糖能、肝脂肪化、酸化ストレスの改善、さらには腸内細菌叢の改善が認められ、その機序としてはGLP-1の活性化を介した機序であることを報告した。

公聴会では、TGR5発現のヒトでの分布、発癌モデルの治療効果予測、臨床応用に向けてより長期の動物モデルでの治療効果の可能性について、また、オレアノール酸のTGR5アゴニストとしての特異性や薬剤投与量の設定根拠、臨床応用を考慮する際にGLP-1作動薬の投与以上の効果が期待できるのか、などの質問に対し、いずれも深い洞察のものと的確に回答された。

以上より、本研究は医学博士の学位に十分値する非常に有益な研究と評価する。

## 参 考 論 文

1. Chronic Alcohol Consumption is Inversely Associated with Insulin Resistance and Fatty Liver in Japanese Males.

Akahane T, Namisaki T, Kaji K, Moriya K, Kawaratani H, Takaya H, Sawada Y, Shimozato N, Fujinaga Y, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Tsuji Y, Kaya D, Ogawa H, Takagi H, Ishida K, Yoshiji H.

Nutrients. 2020 Apr 9;12(4):1036.

2. Combined Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (Canagliflozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (Teneligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis.

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

Int J Mol Sci. 2020 Mar 21;21(6):2164.

3. Rifaximin Alleviates Endotoxemia with Decreased Serum Levels of Soluble CD163 and Mannose Receptor and Partial Modification of Gut Microbiota in Cirrhotic Patients.

Kaji K, Saikawa S, Takaya H, Fujinaga Y, Furukawa M, Kitagawa K, Ozutsumi T, Kaya D, Tsuji Y, Sawada Y, Kawaratani H, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H.

Antibiotics (Basel). 2020 Mar 29;9(4):145.

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

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋 和彦

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 古治 仁志