

甲 第 号

堂原 彰敏 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

報告番号	甲 第 号	氏 名	堂原 彰敏
論文審査担当者	委員長	教 授	吉川 正英
	委 員	准教授	山崎 正晴
	委 員	准教授	吉治 仁志
	(指導教員)		

### 主論文

Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model.

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルのラットにおいて、エンドトキシンの減少が肝星細胞の活性化抑制と腸管透過性改善を介して肝線維化進展を抑制する。

Akitoshi Douhara, Kei Moriya, Hitoshi Yoshiji, Ryuichi  
Noguchi, Tadashi Namisaki, Mitsuteru Kitade, Kosuke Kaji,  
Yosuke Aihara, Norihisa Nishimura, Kosuke Takeda, Yasushi  
Okura, Hideto Kawaratani, Hiroshi Fukui

Molecular Medicine Reports

第 11 卷 第 3 号 1693-1700 頁

2015 年 3 月発行

## 論文審査の要旨

近年、腸内細菌と様々な疾患の関連が注目され、肝臓においては腸内細菌由来の内因性エンドトキシンが非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の肝線維化進展において重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究では、内因性エンドトキシンとその受容体である Toll-like receptor 4 (TLR4) を介する自然免疫が肝線維化進展に及ぼす影響、および腸管透過性との関連を詳細に分析している。

雄性 F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸 (CDAA) 食を投与して実験的 NASH 肝線維症を作成し、治療群として難吸収性抗菌薬を投与して種々の検討を行った。その結果、抗菌薬投与にて内因性エンドトキシンは抑制され、平行するように活性化肝星細胞と肝線維化進展が阻害されていた。さらに、肝線維化進展において内因性エンドトキシンが亢進する機序として、小腸の細胞間接着因子である tight junction protein の発現が低下する結果、腸管透過性が亢進していることを明らかにし、抗菌薬投与にて内因性エンドトキシンによる腸管透過性亢進が回復することを示した。

以上の結果は、ラット NASH 肝線維化モデルにおいて、内因性エンドトキシンと TLR4 を介した自然免疫が NASH 肝線維化進展に重要な役割を果たしており、さらに内因性エンドトキシン上昇に関わる腸管透過性亢進の機序を明らかにしていることから、今後の NASH 治療における自然免疫を標的とする新たな選択肢の可能性を示唆しており、有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Cholangiocarcinoma developed in a patient with IgG4-related disease.  
Douhara A, Mitoro A, Otani E, Furukawa M, Kaji K, Uejima M, Sawai M, Yoshida M, Yoshiji H, Yamao J, Fukui H.  
World J Gastrointest Oncol. 15: 5(8): 181-185, 2013
2. ステロイド治療前後で十二指腸主乳頭の変化を観察し得た IgG4 関連疾患の 1 例  
堂原彰敏, 角田圭雄, 原祐, 稲田裕, 吉田直久, 酒井恭子, 金政和之, 今井俊介  
日本消化器内視鏡学会雑誌. 53(6): 1617-1625, 2011
3. 診断的治療のために胃粘膜下層剥離術 (ESD) を施行した胃脂肪腫の 1 例  
堂原彰敏, 美登路昭, 古川政統, 才川宗一郎, 鍛冶孝祐, 上嶋昌和, 沢井正佳, 吉田太之, 山尾純一, 福井博  
日本消化器内視鏡学会雑誌. 54(9): 3141-3147, 2012
4. 高齢者進行肝細胞癌の治療選択: ソラフェニブか肝動注化学療法か  
守屋 圭, 吉治 仁志, 堂原 彰敏, 浪崎 正, 野口 隆一, 上嶋 昌和, 瓦谷 英人, 相原 洋祐, 高谷 広章, 北出 光輝, 西村 典久, 関建一郎, 賀屋 大介, 辻 裕樹, 錦織 麻衣子, 田原 一樹, 吉田 太之, 豊原 眞久, 美登路 昭, 藤本 正男, 沢井 正佳, 山尾 純一, 福井 博  
日本高齢消化器病学会誌. 16(2): 26-32
5. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease.

Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, Takaya H, Moriya K, Namisaki T, Noguchi R, Yoshiji H, Fujimoto M, Fukui H  
Mediators Inflamm. 2013, Epub 2013 Dec 9

6. Combination of sorafenib and angiotensin-II receptor blocker attenuates preneoplastic lesion development in a non-diabetic rat model of steatohepatitis.

Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Nishimura N, Fukui H.  
J Gastroenterol. 49(10): 1421-9, 2014

7. Branched-chain amino acids suppress the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma under conditions of insulin-resistance.

Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Fujimoto M, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Uejima M, Uemura M, Fukui H.  
Oncol Rep. 30(2): 545-52, 2013

8. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats.

Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Aihara Y, Douhara A, Moriya K, Kawaratani H, Shirai Y, Yoshii J, Yanase K, Kitade M, Namisaki T, Fukui H.  
J Gastroenterol. 49(3): 481-91, 2014

9. Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of

non-alcoholic steatohepatitis in the rat model.

Aihara Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Namisaki T, Shirai Y,  
Douhara A, Moriya K, Kawaratani H, Fukui H.  
Hepatol Res. 43(11): 1241-50, 2013

10. Cross talk between toll-like receptor-4 signaling and angiotensin-II in liver fibrosis development in the rat model of non-alcoholic steatohepatitis.

Shirai Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Moriya K, Namisaki T, Kawaratani H, Fukui H.  
J Gastroenterol Hepatol. 28(4): 723-30, 2013

11. Dual blockade of angiotensin-II and aldosterone suppresses the progression of a non-diabetic rat model of steatohepatitis.

Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Shirai Y,  
Namisaki T, Kitade M, Douhara A, Moriya K, Fukui H.  
Hepatol Res. 43(7): 765-74, 2013

12. Possible involvement of angiogenesis in chronic liver diseases: interaction among renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance and oxidative stress.

Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Aihara Y, Shirai Y,  
Douhara A, Fukui H.  
Curr Med Chem. 2012: 19(12):1889-98

13. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-converting

enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis.

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

Mol Med Rep. 5(2): 539-44, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに NASH 肝線維化進展の機序解明と治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員

臨床検査医学

准教授 山崎 正晴

学位審査委員（指導教員）

消化器病態・内分泌機能制御医学

准教授 吉治 仁志