

甲 第 号

藤本 優樹 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	伊藤 利洋
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Dual therapy with zinc acetate and rifaximin prevents from ethanol-induced liver fibrosis by maintaining intestinal barrier integrity

酢酸亜鉛とリファキシミンの併用療法による腸管バリアー機能維持によるエタノール誘発性肝線維化予防効果

Yuki Fujimoto, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Masahide Enomoto, Koji Murata, Soichi Takeda, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

World Journal of Gastroenterology 2021 Dec 28; 27(48): 8323-8342.

論文審査の要旨

申請者は、アルコール性肝障害に対する亜鉛とリファキシミンの併用による肝線維化改善効果について検討を行った。アルコール性肝障害モデルラットにおいて腸管透過性が亢進した状態を、亜鉛とリファキシミンが腸管のタイトジャンクションを安定化させ、LPSの肝臓への流入により生じうる炎症性マクロファージを中心とした炎症や線維化を抑制できること、また、腸上皮細胞を用いた培養細胞実験で、LPS刺激により亢進した細胞透過性を両薬剤により抑制できることを明らかにした。

公聴会の質疑応答では、腸管透過性が亢進されることで流入するのはLPS以外に何か考察されるか、腸内細菌叢の変化、血中亜鉛濃度や亜鉛投与による銅濃度の低下、アルコールにより腸管透過性が亢進する機序、治療介入のタイミングの違いによる効果、などに関し様々な質問が行われ、いずれに対しても丁寧かつ適切に回答された。

本研究はアルコール性肝障害に対する新たな臨床応用の可能性を示すもので、本領域のさらなる発展に寄与する研究と評価される。公聴会における質疑も適切で、参考論文と合わせて博士(医学)の学位を授与するのに十分値する研究と考える。

参 考 論 文

1. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis.

Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, Tsuji Y, Suzuki J, Shibamoto A, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Fujimoto Y, Enomoto M, Murata K, Ishida K, Ogawa H, Takagi H, Ozutsumi T, Furukawa M, Nishimura N, Sawada Y, Kitagawa K, Sato S, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Noguchi R, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 1;100(39):e27403.

2. The association between sarcopenia and endotoxin in patients with alcoholic cirrhosis.

Sato S, Namisaki T, Murata K, Fujimoto Y, Takeda S, Enomoto M, Shibamoto A, Ishida K, Ogawa H, Takagi H, Tsuji Y, Kaya D, Fujinaga Y, Furukawa M, Inoue T, Sawada Y, Nishimura N, Kitagawa K, Ozutsumi T, Takaya H, Kaji K, Shimozato N, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 10;100(36):e27212.

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4年12月13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

免疫学

教授 伊藤 利洋

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