

甲 第 号

浅田翔平 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

論文審査担当者	委員長	教授	彦惣 俊吾
	委員	教授	高橋 裕
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Tofogliflozin Delays Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis by Inhibiting Sinusoidal Capillarization in Cirrhotic Rats

トホグリフロジンは肝硬変ラットにおける類洞毛細血管化を抑制することで門脈圧亢進症を抑制する。

Shohei Asada, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Aritoshi Koizumi, Takuya Matsuda, Misako Tanaka, Nobuyuki Yorioka, Shinya Sato, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane and Hitoshi Yoshiji.

Cells 2024 Mar 19;13(6):538.

論文審査の要旨

門脈圧亢進症は、肝硬変患者の予後悪化につながる合併症であり、その発生に肝類洞内皮細胞（LSEC）、星細胞（HSC）、マクロファージが関与する。しかし、その至適薬物治療は十分には明らかではない。本研究では、肝性腹水・浮腫への効果や血管内皮機能改善作用を有する SGLT2 阻害薬の一つである Tofogliflozin の門脈圧亢進症への効果を検討した。四塩化炭素投与によるラット肝硬変モデルを作成し、Tofogliflozin を併用投与したところ、Tofogliflozin 非投与群（非投与群）と比較し、Tofogliflozin 投与群（投与群）で門脈圧は有意に低下し、門脈血流も増加した。また肝線維化、炎症反応も非投与群と比較し投与群で有意に抑制された。投与群では類洞毛細血管化が抑制されており、その機序として、LSEC と HSC の共培養実験において、SGLT2 阻害薬による LSEC の酸化ストレスならびに毛細血管化の抑制、HSC の収縮、増殖と線維化の抑制が認められた。以上より、Tofogliflozin は LSEC の酸化ストレスの抑制を介して HSC の増殖などを抑制し門脈圧上昇を抑制することを明らかにした。公聴会においては、研究の背景、実験手法、多くのデータがわかりやすく提示され、それに基づく考察も適切であった。質疑では、類洞における SGLT2 の生理的役割、炎症抑制効果と門脈圧低下の関連、臨床での門脈圧亢進に対する効果、SGLT2 阻害薬の LSEC の類洞毛細血管化に関する機序、肝硬変完成後での SGLT2 阻害薬の効果の可能性、Tofogliflozin 以外の SGLT2 阻害薬での効果の可能性、酸化ストレス改善の機序などについて質問があり、全てに的確に回答されていた。本研究の成果は、肝硬変患者の門脈圧亢進症の治療に繋がることが期待される重要な知見であり、本領域の今後の発展に寄与するものと評価され、主論文の内容と公聴会での質疑応答および参考論文と合わせて、審査委員のすべてが適と判断し、博士（医学）の学位に値する研究であると考えた。

参 考 論 文

1. VWF/ADAMTS13 Ratio as a Potential Predictive Biomarker for Acute Kidney Injury Onset in Cirrhosis.

Shohei Asada, Tadashi Namisaki, Kosuke Kaji, Hiroaki Takaya, Takahiro Kubo, Takemi Akahane, Hideto Kawaratani, Norohisa Nishimura, Soichi Takeda, Hiroyuki Masuda, Akihiko Shibamoto, Takashi Inoue, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Koh Kitagawa, Akira Mitoro, Shinya Sato, Masanori Matsumoto, Hitoshi Yoshiji. Digestive Diseases and Sciences. 2024 Mar;69(3):851-869. Epub 2024 Jan 20.

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7年3月4日

学位審査委員長

循環器病態制御医学

教授 彦惣 俊吾

学位審査委員

糖尿病・内分泌内科学

教授 高橋 裕

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