



Title	慢性B型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の腎機能・脂質代謝への影響の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鈴木, 和治
Description	配架番号 : 2538
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14073号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77943
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuharu_Suzuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鈴木 和治

	主査	教授	平野 聡
審査担当者	副査	准教授	神山 俊哉
	副査	准教授	北村 秀光
	副査	教授	山下 啓子

学 位 論 文 題 名

慢性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の腎機能・脂質代謝への影響の検討
(Effect of Nucleos(t)ide analogues for HBV infected patients on renal function and lipid metabolism)

申請者は、慢性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の腎機能・脂質代謝への影響の検討について発表をした。

審査にあたり、まず副査の北村准教授から第二章の動物実験においてマウス血清の脂質変化について質問があり、申請者は **tenofovir (TDF)** の投与により脂質低下が想定されたが、個体差が大きく有意な変化が見られなかったと回答した。さらに、マウスの性別、週齢、与えた餌等の動物実験の条件設定について、週齢は 4 週、雄のマウスを使用し、高脂肪食を与え実験を行ったが、高脂肪食により **TDF** の脂質低下作用が修飾されたためか有意な変化が見られなかったと回答した。また、第二章の臨床データにおける **TDF** の脂質低下作用の臨床試験に関する質問があった。申請者は現時点で核酸アナログの脂質低下作用に限った臨床試験は行われてはいないが、新規の核酸アナログについては臨床試験の際に HBV 抑制作用の他に脂質変化についても検討が行われていると回答した。

副査の山下教授より、実験を行う上で苦労した点について質問があった。申請者は、実験当初は *in vitro* において RT-PCR で CD36 発現を測定したが、再現性を得ることに難渋しウエスタンブロット、フローサイトメトリーで CD36 発現の上昇を確認する事ができたと回答した。また、現在の慢性 B 型肝炎患者への第一選択薬と実臨床における **entecavir (ETV)** の使用状況について質問があり、ETV、TDF、TAF が第一選択薬であり、ガイドラインでは症例に応じて選択が推奨されていること、本製剤は生涯内服が必要であり、ETV は長期使用におけるエビデンスが多いため、多用されていると回答した。さらに、第一章の検討で透析症例は非透析症例と比べ、また同様に CKD Stage G3/4/HD の症例は G1/2 の症例と比べ Baseline の HBV-DNA、肝機能が有意に低かった事に対する質問があり、透析患者は内因性のインターフェロンの産生によりウイルスの活動性が抑えられた事が原因であると回答した。

副査の神山准教授より、第二章の *in vitro* の実験において使用した HepG2 細胞はヒト肝芽腫由来細胞株であり、TDF 投与における生体内の変化を正確に反映しているのかとの質問があった。申請者は、*in vitro* の検討をすすめていく上で同様の疑問を抱いたため動物実験を行う事で同様

の変化が再現されることが確認できたと回答した。また、in vitro での TDF、ETV の投与濃度について質問があり、申請者は既報に基づき慢性 B 型肝炎患者における経口投与後の血中濃度より定められたものを用いたと回答した。

主査の平野教授より第一章で慢性 B 型肝炎患者における ETV の腎機能に応じた投与量について質問があり、申請者は添付文章に従い腎機能に応じ投与容量を調整した事、ETV の臨床試験では高度腎機能障害、透析症例は除外されており本研究で検討を行ったと回答した。また、ETV は腎機能低下症例（CKD Stage G3/4/HD）に対しては腎機能を悪化させないとの結果であったが、元々の腎機能低下の原因疾患が異なるため、疾患毎に腎機能の推移の検討を行うべきとの質問があった。申請者は、腎機能障害の原因疾患として IgA 腎症、膜性増殖性糸球体腎炎等があるが、専門医にて精査を行われていた症例は限られており、今回検討を行うに至らなかったと回答した。第二章の臨床データでの検討で TDF の投与により HDL コレステロール（HDL-c）の低下がみられた事が動脈効果に悪影響を及ぼす可能性について質問があった。申請者は本検討で動脈硬化進展に強い関連性のある non HDL-c、酸化 LDL の低下も認められており、結果として動脈硬化の進展を抑制する事が推察されると回答した。さらに、本研究での心不全発症抑制の機序について質問があった。申請者は心筋が血中脂肪酸を取り込むことによりエネルギー源として ATP を獲得する。その機序として CD36、CPT-1 の発現が関わる事や、in vivo において CD36 の発現がエネルギー代謝を改善し心不全発症の抑制に関わることが報告された。今回、TDF の投与により心筋の CD36 発現上昇が、結果として心筋のエネルギー代謝を改善し、心不全発症を抑制することが推察されたと回答した。

この研究内容は、**2018 年**日本肝臓学会総会、**2019 年**アメリカ肝臓学会総会及び英文誌の **Hepatology Research (2019)** で高く評価され、今後さらなる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格+を有するものと判定した。