

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 田邊 規和

### 〔題名〕

Effectiveness of tolvaptan monotherapy and low-dose furosemide/tolvaptan combination therapy for hepatoprotection and diuresis in a rat cirrhotic model

(肝硬変ラットにおいて、トルバプタン単独治療および低用量フロセミド/トルバプタン併用治療は肝保護、利尿に対してより高い効果がある)

### 〔要旨〕

【背景・目的】非代償性肝硬変症に伴う腹水の薬物治療として、古くからスピロノラクトンやフロセミドなどが用いられてきたが、これらを併用しても治療効果に乏しい難治性腹水に対して、バソプレシン-V2受容体拮抗剤であるトルバプタンの併用投与が日本において認可された。循環器領域で、単独およびフロセミド併用投与により、心筋リモデリングにおける線維化抑制効果を示したことが報告されており、肝硬変ラットモデルにおいても肝線維化抑制効果を含めた有用性がないか検討した。【方法】我々は Choline-deficient L-amino-acid-defined(CDAA) diet + Diethylnitrosamine (DEN) で誘発される肝線維化モデルを使用した。フロセミド低用量群(15mg/kg/日)、フロセミド高用量群(100mg/kg/日)、トルバプタン単独群(10mg/kg/日)、フロセミド低用量+トルバプタン併用群と非投与群(コントロール群)の5群に分けた。利尿効果、肝線維化について評価した。【結果】トルバプタン単独およびフロセミド併用投与群でコントロール群、フロセミド低用量群と比較して有意に尿量の増加を認めた。また、トルバプタン単独およびフロセミド低用量の併用投与で肝線維化抑制効果および肝保護作用を認めた。トルバプタンの肝保護作用の機序として、抗酸化作用が示唆された。【結論】本実験でトルバプタン単独投与およびフロセミド低用量/トルバプタン併用投与は肝保護、利尿に対してより高い効果があることが示唆された。

### 要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

(様式4号)

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1496 号	氏 名	田邊 規和
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩昭	
	副査教授	坂井 功	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Effectiveness of tolvaptan monotherapy and low-dose furosemide/tolvaptan combination therapy for hepatoprotection and diuresis in a rat cirrhotic model (肝硬変ラットにおいて、トルバプタン単独治療および低用量フロセミド/トルバプタン併用治療は肝保護、利尿に対してより高い効果がある)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Effectiveness of tolvaptan monotherapy and low-dose furosemide/tolvaptan combination therapy for hepatoprotection and diuresis in a rat cirrhotic model (肝硬変ラットにおける、肝保護、利尿に対する、トルバプタン単独治療および低用量フロセミド・トルバプタン併用治療の有効性) 掲載雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 第61巻 第1号 P. 53~59 (2017年7月 掲載)			
(論文審査の要旨) <b>【背景・目的】</b> 非代償性肝硬変症に伴う腹水の薬物治療として、古くからスピロラクトンやフロセミドなどが用いられてきたが、これらを併用しても治療効果に乏しい難治性腹水に対して、バソプレシン-V2 受容体拮抗剤であるトルバプタンの併用投与が日本において認可された。循環器領域で、単独およびフロセミド併用投与により、心筋リモデリングにおける線維化抑制効果を示したことが報告されており、肝硬変ラットモデルにおいても肝線維化抑制効果を含めた有用性がないか検討した。 <b>【方法】</b> Choline-deficient L-amino-acid-defined(CDAA) diet + Diethylnitrosamine (DEN) で誘発される肝線維化モデルを使用した。フロセミド低用量群(15mg/kg/日)、フロセミド高用量群(100mg/kg/日)、トルバプタン単独群 (10mg/kg/日)、フロセミド低用量+トルバプタン併用群と非投与群 (コントロール群) の5群に分けた。利尿効果、肝線維化について評価した。 <b>【結果】</b> トルバプタン単独およびフロセミド併用投与群でコントロール群、フロセミド低用量群と比較して有意に尿量の増加を認めた。また、トルバプタン単独およびフロセミド低用量の併用投与で肝線維化抑制効果および肝保護作用を認めた。トルバプタンの肝保護作用の機序として、抗酸化作用が示唆された。 <b>【結論】</b> 本実験でトルバプタン単独投与およびフロセミド低用量/トルバプタン併用投与は肝保護、利尿に対してより高い効果があることが示唆された。  本研究は、トルバプタン単剤療法と低用量フロセミド/トルバプタン併用療法が肝硬変患者の肝保護および利尿に対して非常に有効であることを示唆しており、トルバプタンによる酸化還元恒常性を維持することによる抗線維症効果を示す最初の報告論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			