

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	田中 美彩子
題 名 Blockade of angiotensin II modulates insulin-like growth factor 1-mediated skeletal muscle homeostasis in experimental steatohepatitis （和 訳） 脂肪肝炎において、アンギオテンシンⅡ受容体の遮断は IGF-1 を介した骨格筋ホメオスタシスを調整する ＜背景＞サルコペニアは代謝機能不全関連脂肪性肝炎（MASH）患者の死亡率と関連していることが知られているが、サルコペニアに対する治療法は限られているのが現状である。IGF-1 は主に肝臓で産生され、PI3K/AKT/mTOR 系を介してタンパク質合成に重要な役割を果たしている。また IGF-1 値の低下が MASH における肝脂肪化、線維化の進行に寄与している可能性を指摘されている。しかし IGF-1 の単独投与では骨格筋量の部分的に改善のみであったと報告されている。MASH 患者において ARB の投与により骨格筋萎縮が抑制されることが知られており、ARB と IGF-1 併用によるサルコペニア予防効果を検討した。＜方法＞雄性 C57BL/6NCrslc マウスに MCD 食を 6 週間投与し MASH モデルマウスを作成した。ARB を経口投与、IGF-1 は持続皮下投与を行った。それぞれを単独投与した場合と併用した場合の骨格筋萎縮への影響を評価した。＜結果＞MCD 投与によって引き起こされた肝組織の脂肪化、線維化は ARB、IGF-1 投与により抑制されていた。同時に腸腰筋萎縮・前後肢握力低下も改善していた。また両薬剤を併用することによって、これらの効果はさらに増強されていた。骨格筋組織において、両薬剤の併用はユビキチンプロテアソーム系を介したタンパク質分解を抑制し、FOXO1/FOXO3a 活性を低下させた。また炎症性サイトカインの発現が減少し、それに伴い抗酸化作用が増強していた。抗酸化作用の増強によりミトコンドリア機能が改善し、PI3K/AKT/mTOR 系を介してタンパク合成を促進していた。さらに、ARB は肝および血漿中の IGF-1 濃度を上昇させることでも、骨格筋における PI3K/AKT/mTOR 系の活性化に寄与している可能性が示唆された。これらの経路が複合的に関連することで、ARB は IGF-1 による骨格筋萎縮の抑制効果を増強させることが示唆された。＜結論＞ARB と IGF-1 の併用は MASH に由来する骨格筋萎縮に対して有効な治療法となる可能性が示唆された。	