

甲 第 号

田中美彩子 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	杉江 和馬
	委員	教授	高橋 裕
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Blockade of angiotensin II modulates insulin-like growth factor 1-mediated skeletal muscle homeostasis in experimental steatohepatitis

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

Tanaka Misako, Kaji Kosuke, Nishimura Norihisa, Asada Shohei, Koizumi Aritoshi, Matsuda Takuya, Yorioka Nobuyuki, Tsuji Yuki, Fujinaga Yukihiisa, Sato Shinya, Namisaki Tadashi, Akahane Takemi, Yoshiji Hitoshi.

Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research. 2024 Feb;1871(2):119649.

論文審査の要旨

代謝機能不全関連脂肪性肝炎（MASH）におけるサルコペニアは患者死亡率との関連が明らかだが治療法は限られている。本研究では、MASH モデルマウスで IGF-1 と ARB の両薬剤併用によるサルコペニア予防効果を検討した。ARB と IGF-1 投与の結果、肝組織の線維化は改善し、腸腰筋面積の増加を示した。骨格筋組織でユビキチン-プロテアソーム系を介したタンパク分解を抑制し、mTOR 系を介してタンパク合成を促進することを見出した。これらの経路が複合的に関与することで、ARB と IGF-1 の併用が MASH 由来の骨格筋萎縮に対して有効な治療法となる可能性を明らかにした。

公聴会では、内因性と外因性の IGF-1 のどちらが骨格筋萎縮改善に主に作用しているかの質問には、ARB 単独投与でも肝での IGF-1 産生が増加していたため、内因性 IGF-1 の強い関与の可能性を的確に回答された。筋合成促進と分解抑制のどちらの関与が大きいかの質問には、薬剤併用の観点から筋分解抑制の関与の可能性を丁寧に説明された。BCAA の IGF-1 への関与の可能性や、ARB と IGF-1 の併用療法に対する臨床応用での課題についても、本研究結果と既報告での知見を踏まえて的確に説明された。

以上より、主論文の内容と公聴会での質疑、および参考論文と合わせて、審査委員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ます。

参 考 論 文

1. Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease.

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

World Journal of Gastroenterol. 2024 Jul 28;30(28):3428-3446.

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

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

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

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

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬

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