

甲 第 号

富澤 満 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	伊藤 利洋
	委員	教授	鶴屋 和彦
	委員(指導教員)	教授	藤本 清秀

主論文

Immunosuppressant-Induced Alteration of Gut Microbiota Causes Loss of Skeletal Muscle Mass:
Evidence from Animal Experiments Using Mice and Observational Study on Humans

免疫抑制剤による腸内細菌叢の変化が骨格筋量の減少を引き起こす：マウスを用いた動物実験とヒトの観察研究からの証拠

Mitsuru Tomizawa, Shunta Hori, Tatsuo Yoneda, Fumisato Maesaka, Sayuri Onishi,
Takuto Shimizu, Kenta Onishi, Yosuke Morizawa, Daisuke Gotoh, Yasushi Nakai,
Makito Miyake, Kazumasa Torimoto, Nobumichi Tanaka, Kiyohide Fujimoto.

Journal of Clinical Medicine 2025 14(5): 1628

論文審査の要旨

腎移植においてレシピエントは永続的な経口免疫抑制剤 (IS) を必要とし、腸内細菌叢 (GM) はさまざまな全身疾患に関与していると報告されている。本研究ではマウスとヒトの腎移植レシピエントにおける GM と骨格筋量に対する IS の影響を解析した。まずマウスにおいては、6 種類の異なる IS を投与し、骨格筋、GM の多様性、大腸粘膜機能を評価した。またヒトでは腎移植レシピエントとドナーを 1 年間手術前後にモニタリングし筋肉量を含めた体組成の変化を比較した。また手術前と手術後 1 か月で GM の評価を行った。結果として、マウスにおいてタクロリムス (TAC) およびプレドニゾン (PSL) 群で骨格筋発達不良を認め、同時に腸内細菌叢もその他の群と比較し有意に異なっていた。また大腸の粘液産生に有益な菌とされる *Akkermansia muciniphila* の存在量低下を認めた。加えて TAC・PSL 群では、大腸粘膜機能の低下が示唆された。また腸内細菌叢の代謝機能予測ツールを用いた解析では、筋量発達不良群群 (TAC・PSL 群) と筋量維持群の群間比較で、筋量低下群において脂肪酸 (特に中鎖脂肪酸)・Vitamin K などの代謝経路活性の低下が予測された。ヒトにおいてもレシピエントの腸腰筋体積が術後 1 年でドナーと比較し減少傾向にあった。レシピエント術前後・ドナー術前後で糞便検体を採取し GM の比較検討したところ、免疫抑制剤内服下のレシピエント術後で他と比較し有意に GM が異なっていた。

公聴会では、マウスでの IS 投与量の整合性、ヒトにおける介入試験の可能性や IS の用量/用法の最適化、PSL と TAC の GM における差異の詳細、GM と筋肉量減少における因果関係の整合性などについて質疑があったが、いずれも適切な回答が得られた。

本研究成果は、IS、GM、および骨格筋肉量減少の間に潜在的な関連があることを示唆する初めての報告であり、腎移植患者のサルコペニアに関する新たな知見を提供するものでもあり、公聴会での発表・質疑応答も含め審査委員全員が学位 (医学) 授与に十分相応すると判断した。

参 考 論 文

1. A Low Tacrolimus Concentration-to-Dose Ratio Increases Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity and Cytomegalovirus Infection Risks in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Study in Japan
Mitsuru Tomizawa, Shunta Hori, Kuniaki Inoue, Nobutaka Nishimura, Yasushi Nakai, Makito Miyake, Tatsuo Yoneda, Kiyohide Fujimoto. Transplantation Proceedings 2023 5(1): 109-115
2. Comprehensive Analysis of Donor Factors for Allograft Survival in Living Kidney Transplantation: A Single-Center Study in Japan
Mitsuru Tomizawa, Shunta Hori, Nobutaka Nishimura, Chihiro Omori, Yasushi Nakai, Makito Miyake, Kazumasa Torimoto, Tatsuo Yoneda, Kiyohide Fujimoto. Transplantation Proceedings 2023 55(4): 737-743

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器病態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6月10日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋 和彦

学位審査委員(指導教員)

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀