

甲 第 号

岩井聡始 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

	委員長	教授	高橋 裕
論文審査担当者	委員	教授	杉江和馬
	委員(指導教員)	教授	吉治仁志

主論文

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide attenuates chronic liver disease-induced skeletal muscle atrophy in diabetic mice

グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬であるセマグルチドは、糖尿病合併マウスにおける慢性肝疾患に起因した骨格筋萎縮を抑制する

Satoshi Iwai, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Fumimasa Tomooka, Akihiko Shibamoto, Junya Suzuki, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

BBA - Molecular Basis of Disease

1869 (2023) 166770

論文審査の要旨

慢性肝疾患ではサルコペニアは重要な合併症であるが、有効な治療法に乏しい。これまでグルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬(GLP-1RA)は、腎臓病モデルマウスやデキサメタゾン誘発筋萎縮モデルマウスにおける骨格筋萎縮抑制作用が報告されており、今回、糖尿病合併肝硬変(DM-LC)においても骨格筋萎縮を抑制するか基礎的に検討した。KK-Ay マウスに 5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine(DDC)含有食を与えた DM-LC 関連サルコペニアモデルマウスに GLP-1RA である semaglutide を投与したところ、肝臓において脂肪化や炎症、線維化を抑制するとともに、インスリン様成長因子-1 産生を増加、活性酸素種(ROS)を減少させた。また肝由来の炎症性サイトカインや ROS による骨格筋へのストレスが軽減するとともに骨格筋における GLP-1R を介したユビキチン-プロテアソーム系抑制、cAMP を介した PKA および AKT の活性化、ミトコンドリア機能改善、ROS 蓄積抑制、熱ショック転写因子-1 活性化など、複数の経路を介して筋萎縮が抑制された。これらの結果から GLP-1RA は多機能に渡って DM-LC に関連するサルコペニアを抑制し、新たな治療選択肢となる臨床応用の可能性が示唆された。

公聴会では、原発性筋疾患への治療応用、細胞レベルの機序、運動量の影響、肝硬変患者を含む実際の臨床応用の際の患者像、投与量の妥当性などについての質問がなされたが、いずれも適切な考察に基づき的確に答えており学位研究の成果が認められた。

本研究は、肝硬変に伴うサルコペニア防止のための薬物療法の可能性という意味で医学的に極めて有用な論文であると考えられ、主論文の内容と公聴会での質疑、および参考論文と併せて審査委員全てが適と判断し、博士(医学)の学位授与に値すると判断する。

参 考 論 文

1. A Combination of an Angiotensin II Receptor and a Neprilysin Inhibitor Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation
Junya Suzuki, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Fumimasa Tomooka, Akihiko Shibamoto, Satoshi Iwai, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *Biomedicines*. 2023 Apr 27;11(5):1295.
2. Sulforaphane Potentiates Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects against Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting HDAC Activity.
Fumimasa Tomooka, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Akihiko Shibamoto, Junya Suzuki, Koh Kitagawa, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Cells*. 2023 Feb 22;12(5):687.
3. Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin.
Akihiko Shibamoto, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Junya Suzuki, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023 Dec;122:109450.
4. ADAMTS13, VWF, and Endotoxin Are Interrelated and Associated with the Severity of Liver Cirrhosis via Hypercoagulability. Hiroaki Takaya, Tadashi Namisaki, Shohei Asada, Satoshi Iwai, Takahiro Kubo, Junya Suzuki Masahide

Enomoto, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Norihisa Nishimura, Yasuhiko Sawada, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Takemi Akahane, Masanori Matsumoto, Hitoshi Yoshiji. *Journal of clinical medicine*. 2022 Mar 26;11(7):1835.

5. ADAMTS13, VWF, and Endotoxin Are Interrelated and Associated with the Severity of Liver Cirrhosis via Hypercoagulability.

Akihiko Shibamoto, Tadashi Namisaki, Junya Suzuki, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Takashi Inoue, Misako Tanaka, Aritoshi Koizumi, Nobuyuki Yorioka, Takuya Matsuda, Shohei Asada, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Norihisa Nishimura, Shinya Sato, Hiroaki Takaya, Koh Kitagawa, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 29;13(13):2218.

6. Hemoglobin levels as a surrogate marker of sarcopenia in patients with liver cirrhosis.

Akihiko Shibamoto, Tadashi Namisaki, Junya Suzuki, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Masahide Enomoto, Koji Murata, Takashi Inoue, Yuki Tsuji, Yukihisa Fujinaga, Norihisa Nishimura, Koh Kitagawa, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji. *Hepatology research*. 2023 Aug;53(8):713-722.

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・代謝機能制御学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年3月5日

学位審査委員長

糖尿病・内分泌内科学

教授 高橋 裕

学位審査委員

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬

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