

甲 第 号

竹田惣一 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	田中康仁
	委員(指導教員)	教授	吉治仁志

主論文

Angiotensin Receptor Blockers Potentiate the Protective Effect of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle Atrophy in Cirrhotic Rats

アンジオテンシン受容体拮抗薬は、肝硬変ラットの骨格筋萎縮に対して、分岐鎖アミノ酸製剤による保護効果を増強する。

Soichi Takeda, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Masahide Enomoto, Yuki

Fujimoto, Koji Murata, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi

Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

Molecular Nutrition & Food Research. 2021 Dec;65(24):e2100526.

論文審査の要旨

慢性肝疾患や肝硬変で、二次性サルコペニア合併が予後規定因子になるが、治療方法は確立されていない。本研究では、ARB と分岐鎖アミノ酸(BCAA)併用療法による NASH 合併サルコペニアへの治療効果とその機序について検討を行った。コリン欠乏食(CDAA)を投与した NASH モデルラットに対して ARB あるいは BCAA 単独、併用群における解析を行ったところ、肝疾患に伴う骨格筋萎縮に対して、BCAA、ARB を投与することで、肝線維化を改善し、ミオスタチンと炎症性サイトカインの低下、SMAD、NFκB シグナルの抑制、さらにミトコンドリア生合成の改善、筋分解系であるユビキチン-プロテアソーム系を抑制することで、骨格筋萎縮を改善させる可能性が示唆された。

公聴会では、CDAA モデルラットの妥当性、筋肉における変化、臨床応用の展望やその注意点など実臨床を見据えた質問がなされたが、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、患者数が増加している NASH に合併するサルコペニアの治療戦略において、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考える。

参 考 論 文

1. The association between sarcopenia and endotoxin in patients with alcoholic cirrhosis.

Shinya Sato, Tadashi Namisaki, Koji Murata, Yuki Fujimoto, Soichi Takeda, Masahide Enomoto, Akihiko Shibamoto, Koji Ishida, Hiroyuki Ogawa, Hirotetsu Takagi, Yuki Tsuji, Daisuke Kaya, Yukihisa Fujinaga, Masanori Furukawa, Takashi Inoue 2, Yasuhiko Sawada, Norihisa Nishimura, Koh Kitagawa, Takahiro Ozutsumi, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Naotaka Shimozaoto, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji *Medicine*. 2021 Sep 10;100(36):e27212.

2. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis.

Yukihisa Fujinaga, Tadashi Namisaki, Hiroaki Takaya, Yuki Tsuji, Junya Suzuki, Akihiko Shibamoto, Takahiro Kubo, Satoshi Iwai, Fumimasa Tomooka, Soichi Takeda, Yuki Fujimoto, Masahide Enomoto, Koji Murata, Koji Ishida, Hiroyuki Ogawa, Hirotetsu Takagi, Takahiro Ozutsumi, Masanori Furukawa, Norihisa Nishimura, Yasuhiko Sawada, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Kosuke Kaji, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Ryuichi Noguchi, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji *Medicine*. 2021 Oct 1;100(39):e27403.

3. Dual therapy with zinc acetate and rifaximin prevents from ethanol-induced liver fibrosis by maintaining intestinal barrier integrity.

Yuki Fujimoto, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Masahide Enomoto, Koji

Murata, Soichi Takeda, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji World Journal of Gastroenterology. 2021 Dec 28;27(48):8323-8342.

4. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy.

Koji Ishida, Tadashi Namisaki, Koji Murata, Yuki Fujimoto, Soichi Takeda, Masahide Enomoto, Hiroyuki Ogawa, Hirotetsu Takagi, Yuki Tsuji, Daisuke Kaya, Yukihiisa Fujinaga, Masanori Furukawa, Yasuhiko Sawada, Koh Kitagawa, Shinya Sato, Norihisa Nishimura, Hiroaki Takaya, Kosuke Kaji, Naotaka Shimosato, Hideto Kawaratani, Kei Moriya, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji Journal of Clinical Medicine. 2020 Oct 29;9(11):3510.

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4年12月13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

運動器再建医学

教授 田中 康仁

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