

氏名 (年齢) 玉井 康将 (37 歳)

所属・職名 三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 助教

受賞の感想と今後の抱負

この度は三重医学若手研究者賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。本学消化器内科学教授の中川勇人先生をはじめ研究にあたってご指導頂いた多くの先生方に深く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、本研究で得られました知識ならびに経験を糧に致しまして、今後も肝臓学の発展のために努力していく所存です。引き続きご指導ご鞭撻賜りますようお願い申し上げます。

受賞のテーマ

「慢性肝疾患とサルコペニアに関する研究」

研究の概要と展望

サルコペニアは、単に筋肉量や運動機能の低下を示すだけでなく、慢性肝疾患の予後を悪化させることが知られている。さらに、慢性肝疾患では、2 次性サルコペニアの合併が多い。しかしながら、慢性肝疾患におけるサルコペニアの治療は運動療法と栄養療法が基本であり、有効な治療薬は開発されていない。胆汁酸は、G 蛋白共役型受容体(TGR-5)を介して肝臓、骨格筋などの多臓器で生理活性を持つ。しかし、肝硬変において胆汁酸と骨格筋の変化に着目した研究はほとんどない。そこで今回、胆汁酸成分を起点にした肝筋連関が肝性サルコペニアの一因であるか探索した。

1)肝硬変患者における胆汁酸と筋肉量の検討

肝硬変患者 74 例 (男性 59 例、女性 15 例、71.0±11.0 歳)を対象に、ガスクロマトグラフ質量分析計により胆汁酸分画を測定した。また、腹部 CT L3 横断像で用手的に計測した腸腰筋面積から骨格筋指数 (SMI, kg/m²)を算出し、胆汁酸分画との相関関係を検討した。1 次胆汁酸は肝予備能と有意な正の相関を認めたが、2 次胆汁酸とは関連性がみられなかった。胆汁酸分画で詳細に解析すると、SMI は 2 次胆汁酸であるリトコール酸 (LCA)とのみ有意な正の相関を認めた。

2)肝硬変モデルラットにおける胆汁酸と筋肉量の検討

Wistar 系ラット 7 週齢に四塩化炭素を 4 週間胃ゾンデで経口投与し、肝硬変モデルラットを作成した。引き続き BCAA を投与した BCAA 群と対照群で腓腹筋量および胆汁酸分画を検討した。BCAA 群では有意に腓腹筋が増加するだけでなく、血中 LCA 濃度も有意に上昇していた。肝硬変モデルラットにおいても、筋肉量と血中 LCA 濃度の関係を確認した。

3)マウス由来筋芽細胞株 C2C12 を用いた検討

マウス由来筋芽細胞株 C2C12 を用いて、胆汁酸成分が筋代謝や筋分化に及ぼす影響を検討した。C2C12 に LCA を添加し、ミオシン染色により分化度への影響を検討すると、骨格筋細胞の肥大化が観察された。TGR-5、インスリン様成長因子 1 (IGF1)の発現量を qPCR にて測定すると有意に上昇していた。さらに、TGR アゴニストである INT-777 を添加すると同様に IGF1 の発現上昇とともに骨格筋の肥大化を認めた。さらに、ウェスタンブロッティング法では IGF1-PI3K-Akt シグナルのリン酸化が亢進していた。

関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究では、まず肝硬変患者において質量分析計を用いて血液中の胆汁酸を網羅的に解析し、血中 LCA 濃度が有意に骨格筋量と相関していることを見出した。さらに、BCAA を投与し腓腹筋量が増加した肝硬変モデルラットを作成し、同様に血液中の胆汁酸濃度を網羅的に解析することで、肝硬変モデルラットにおいても同様に血中 LCA 濃度が有意に上昇していることが確認した。最後に、マウス由来筋芽細胞株 C2C12 に LCA を添加すると骨格筋細胞の肥大化を認め、TGR-5 の遺伝子発現量が有意に上昇していることを見出した。

in vivo と in vitro の両方において、血中胆汁酸濃度と慢性肝疾患に伴うサルコペニアとの関連性を示し、サルコペニアの病態を理解する上でも重要な研究と考えられる。

本研究の将来期待される点

サルコペニアは、慢性肝疾患患者の約 30%、肝硬変患者の約 40%に認められる。また、サルコペニアは筋肉量や運動機能の低下に伴い QOL の低下を引き起こすだけでなく、慢性肝疾患においては予後や発癌との関連が報告されている。しかし、未だ慢性肝疾患においてサルコペニアに対する有効な治療薬は存在しない。本研究では、胆汁酸シグナルを介した筋肉量を制御するシステムの存在が示唆された。従来の栄養療法や運動療法に加わる新たな治療法として肝性サルコペニアの治療への展開が期待される。

本研究に関連する代表的な原著学術論文

Tamai Y, Eguchi A, Shigefuku R, Kitamura H, Tempaku M, Sugimoto R, Kobayashi Y, Iwasa M, Takei Y, Nakagawa H . Association of lithocholic acid with skeletal muscle hypertrophy through TGR5-IGF-1 and skeletal muscle mass in chronic liver disease rats and humans. eLife. 2022;0:e80638

略歴

平 2 2 年 4 月～ 厚生連松阪中央総合病院 研修医
平 2 4 年 4 月～ 厚生連松阪中央総合病院 胃腸科医員

| | | | |
|----------|-------------|----------|----|
| 平27年 7月～ | 三重大学医学部附属病院 | 消化器・肝臓内科 | 医員 |
| 令4年 1月～ | 尾鷲総合病院 | 内科 | 医長 |
| 令4年 7月～ | 三重大学医学部附属病院 | 消化器・肝臓内科 | 医員 |
| 令5年 4月～ | 三重大学医学部附属病院 | 消化器・肝臓内科 | 助教 |

専門分野

消化器・肝臓内科

医学博士、専門医資格など

日本内科学会認定医、日本消化器内視鏡学会専門医、日本消化器病学会専門医、日本肝臓病学会専門医・指導医