HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全における分岐鎖アミノ酸の役割に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山梨, 克真
Description	配架番号：2564
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14098号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78093
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Katsuma_Yamanashi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　山梨　克真

主査　教授　大場　雄介
審査担当者　副査　教授　久住　一郎
副査　教授　岩崎　倫政
副査　教授　廣瀬　哲郎

学 位 論 文 題 名

心不全における分岐鎖アミノ酸の役割に関する研究
(Studies on the role of branched-chain amino acid in heart failure)

申請者は、心不全における分岐鎖アミノ酸（branched-chain amino acids, BCAAs）の役割をテーマに、研究 1）BCAA 代謝調節因子である分岐鎖ケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（branched chain ketoacid dehydrogenase kinase, BCKDK）の欠損マウスを用いた心筋梗塞後心不全心筋、骨格筋における BCAA 代謝の役割に関する研究と、研究 2）アンジオテンシン II（angiotensin II, Ang II）誘発性骨格筋萎縮に対する BCAA 補充治療法に関する研究について発表した。

審査にあたり、まず副査の久住教授から、研究デザインの関連性について質問があり、申請者は、研究 1 では BCAA 代謝の活性化、研究 2 では BCAA 補充治療の有効性を課題に挙げた。BCAA 代謝の活性化は、心筋リモデリングの改善に有効である一方、心不全骨格筋萎縮を助長する可能性が危惧され、萎縮が生じた場合は、そこに BCAA 補充を組み合わせる事で萎縮は軽減されるか、また心筋リモデリングの改善が維持されるかなど評価を検討していた。しかし、懸念された骨格筋萎縮は生じなかったため、BCAA 補充治療の有効性は、心不全などで代表的な機序である Ang II による骨格筋萎縮モデルを用いた研究とした、と回答した。また、BCAA 代謝の活性化治療の臨床応用にあたっては、薬物的な介入が考えられ、心筋特異的ではなく、全身的な薬効が予想される事から、心筋だけでなく骨格筋に及ぼす影響は今後も検討課題である、と回答した。副査の廣瀬教授からは、3 種類ある BCAA の違いについて質問があり、申請者は、ロイシンはそのタンパク同化作用から、特に区別されるが、いずれの BCAA も筋タンパクの構成要素に重要で、3 種類を調合した BCAA 投与を用いた実験が多い。また、BCAA には、インスリン抵抗性など代謝に与える影響も近年着目されている、と回答した。廣瀬教授からは、BCAA 濃度と mammalian target of rapamycin, mTOR 活性化の関係、心不全における BCAA 代謝障害の機序についても質問があり、申請者は、mTOR の活性化に有効な BCAA 濃度は定まっておらず、具体的な目標値の探求は、今後の研究課題として重要と考える。心不全における BCAA 代謝障害は、protein phosphatase 2Cm と BCKDK 発現量の変化が、BCKDC のリン酸化を調整する事で説明されるが、心不全がどのようなシグナルを介して作用するかは明らかでない、と回答した。また、廣瀬教授から、研究 1 のリン酸化 mTOR のウェスタンバンドがグラフの数値と一致していないのではないかとの指摘があり、データについて再確認

する、と回答した。副査の岩崎教授からは、研究２の limitation で、心不全に対する BCAA の有効性を検証できなかった、という内容に質問があり、申請者は、本研究テーマは心不全であり、心筋梗塞後や、大動脈縮窄術後に代表される心不全モデルの骨格筋で、BCAA 補充治療の検証は望ましかった、と回答した。岩崎教授からは、マウスの骨格筋では変化が乏しくモデルが確立できない可能性があり、大型の実験動物に変更すべき点と、筋肉量だけでなく、筋肉の‘質’の変化も着目すべきであると助言と質問があった。申請者は、過去に心筋梗塞後ラットで、８週で骨格筋重量が低下した報告があり、実験動物の変更は選択肢に挙げられ、また、心不全では、ミトコンドリア機能異常など骨格筋障害が報告されてり、質に関しても評価を進めて行きたい、と回答した。主査の大場教授からは、BCAA 投与と BCAA 代謝の関連性について質問があり、論文題名はとして‘分岐鎖アミノ酸の役割’の方が適切ではと指摘があり、申請者は、指摘の通り、研究２では BCAA 補充した際の‘代謝’は評価しておらず、適切な題名に変更する、と回答した。また、BCAA 投与による臓器毎の効果の違いについて質問があり、摂取した BCAA は全身の組織に到達した後、組織毎の代謝活性の違いで、最終的な作用の発現も異なると予想される。骨格筋は BCAA 代謝の中心的な臓器と表現されるが、代謝活性は骨格筋より心筋が高く、同条件の BCAA 濃度変化でも、骨格筋には作用があり、心筋には影響しないなど可能性がある、と回答した。続いて、有効な BCAA 摂取量は、どの程度の食事内容に概算されるか質問があり、申請者は、今後 BCAA 摂取量を肉類などに換算していきたいが、基本的には様々な食品に含有される栄養素であり、栄養学的にバランスのとれた食事で摂取量を高める事が望ましいのではないか、と回答した。最後に大場教授から、今回の経口投与では、消化管での BCAA 吸収効率を含めて評価しなければ、真の有効量など明らかにできないのではと質問があり、申請者は、BCAA 摂取量ばかり増加させても、腸管で吸収がなされなければ意味がなく、特に心不全では腸管機能が低下している症例も存在し、同位体の利用などで BCAA 利用効率の評価が今後重要である、と回答した。

この論文は、今後の心不全治療の新たな介入手段して更なる発展が期待される。審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。