

別紙 1-1

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 笠井 健広

論 文 題 目

Promethazine hydrochloride inhibits ectopic fat cell formation in skeletal muscle

(Promethazine hydrochloride は骨格筋の異所性脂肪細胞形成を抑制する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

亀井 讓 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 


名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

名古屋大学准教授

指導教員

西田 佳弘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、骨格筋内脂肪化の起源であるヒト骨格筋由来の PDGFR $\alpha$  陽性の間葉系前駆細胞を使用し、既存薬から骨格筋脂肪化抑制に有効な薬剤を同定する Drug repositioning を行った。その結果、Promethazine hydrochloride (PH) が強く脂肪分化を抑制する事を発見した。In vitro において PH は濃度依存性に脂肪化を抑制し細胞毒性を認めなかった。mRNA、タンパク質レベルで脂肪関連マーカーを抑制していた。脂肪化の primary regulator である CREB も分化誘導早期から発現を抑制していた。アキレス腱切断マウスを用いた In vivo 実験においても脂肪化を抑制していた。PH はすでに市販されている薬剤で安全性も担保されており、骨格筋脂肪化を抑制する薬剤として早期に臨床応用できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 抗 Myostatin 抗体 (ATA842) を投与することで高脂肪食を与えたマウスや高齢マウスでは筋量を増加させると共に筋内脂肪量を減少できたという報告があるので抗 Myostatin 抗体で筋萎縮と同時に脂肪変性を抑制できる可能性はある。
2. 本研究や過去の報告から PH などの抗ヒスタミン薬が既存の脂肪を減少させるという結果は得られていない。本研究で同定した PH は脂肪分化抑制薬であり既存の脂肪を分解する様な効果はないと考えられる。
3. PH は脂肪分化抑制薬と考えられるので既存の脂肪にではなく新規に発生する脂肪に対し適応があると考えられる。肩の腱板損傷後の術前待機中などが良い適応と考えられる。加齢による筋の脂肪変性に対しても PH は長期的にも安全性は確保されている薬剤のため適応は可能と考えるが、いつから内服を始めるのか、またいつまで内服させるのかなどの検討課題は残る。
4. 過去の報告で筋細胞自体が脂肪になるという報告はあるが、筋細胞を標識マーカーで明確に分けてみたものではない。我々は筋原性細胞マーカーとして MyoD、間葉系細胞マーカーとして PDGFR $\alpha$  を使用して実験しているが、過去の研究を含め骨格筋内の MyoD 陽性細胞が脂肪分化することは無かった。骨格筋内においては PDGFR $\alpha$  陽性の間葉系細胞が筋内脂肪の起源であると考えられ、その細胞を対象に実験をしたことに本研究の意義があると考えられる。

本研究は PH が骨格筋脂肪変性予防薬として臨床応用できる可能性を示した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	笠井 健広
試験担当者	主査	亀井 謙	豊岡 伸哉	葛谷 雅文
	指導教員	西田 佳子		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 筋萎縮が予防できれば筋の脂肪変性も抑制できるのではないか
2. 脂肪変性抑制はできるが既存の脂肪についての効果はどうか
3. 実際想定される適応はどうか、加齢による脂肪変性にも使えるのか
4. 筋細胞自体が脂肪になることはあるか

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。