

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 福島 新

	主査	教授	丸藤	哲
審査担当者	副査	教授	筒井	裕之
	副査	教授	畠山	鎮次
	副査	教授	森本	裕二

### 学 位 論 文 題 名

#### Studies on the Role of Prorenin-(Pro)renin Receptor System on Insulin Resistance and Insulin Signaling in the Skeletal Muscle from Experimental Heart Failure after Myocardial Infarction

(心筋梗塞後心不全のインスリン抵抗性および骨格筋インスリンシグナルにおけるプロレニン- (プロ) レニン受容体の役割に関する基礎的研究)

本研究は組織レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の調節因子である (プロ) レニン受容体 ((P)RR) に着目し、梗塞後心不全のインスリン抵抗性における役割を検討した。申請者は、①直接的レニン阻害薬、Aliskiren および(P)RR 拮抗薬、HRP は梗塞後心筋リモデリングに影響せずにインスリン抵抗性を改善し、障害された骨格筋インスリンシグナル (Akt, GLUT-4) の改善、NAD(P)H oxidase 由来のスーパーオキシドの抑制を伴うこと、②梗塞後心不全の骨格筋では(P)RR の発現が亢進し、組織 RAS の活性化を引き起こすこと、③ Aliskiren は全身性、古典的 RAS を抑制するが、HRP は(P)RR を介した骨格筋組織の RAS を抑制すること、④培養骨格筋細胞ではプロレニン濃度依存性に NAD(P)H oxidase の上昇と Akt のリン酸化障害が起こり HRP の添加で改善すること。以上より梗塞後心不全のインスリン抵抗性に骨格筋(P)RR を介した組織 RAS の活性化が重要であることを解明した。

以上の研究内容について主査および副査の教授より、1) 心不全の原因疾患や発症時期によりインスリン抵抗性の分子機序が異なる可能性について、2) インスリンシグナルの上流ではなく Akt のレベルで障害される理由について、3) 他のインスリン感受性、分泌臓器の関与について、4) 組織 RAS と全身 RAS との関与の割合について、5) 培養骨格筋細胞の結果と *in vivo* との整合性について、6) (P)RR の制御メカニズムを解明するための今後の研究展開について質問を受けた。申請者はいずれの質問に対しても自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切な回答をなし得た。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。