

## 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 林 元 春

論 文 題 目

Angiotensin II Receptor Blocker Ameliorates Stress-induced  
Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance

(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬はストレスにより誘発  
された脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

大石 誠二 

名古屋大学教授

委 員

松尾 清一 

名古屋大学教授

委 員

古森 公浩 

名古屋大学教授

指導教授

室原 豊明 

## 論文審査の結果の要旨





今回、ストレス誘発性の脂肪組織炎症とインスリン抵抗性に対するイルベサルタンの影響について研究した。C57BL/6J マウスに対して2週間の断続性の拘束ストレスを与え、vehicle、3mg/kg/day・10mg/kg/dayのイルベサルタンを与えた。拘束ストレスは白色脂肪組織へ単球を集簇させ、アンジオテンシノーゲンやMCP-1を初めとする炎症性サイトカインの発現を増加させた。イルベサルタンはこれらの変化を容量依存性に減少させた。特に、イルベサルタンはストレスにより誘発される脂肪分解を抑制し、白色脂肪組織のIRS-1とGLUT4のmRNA発現の回復を伴いインスリン抵抗性を改善した。これらの結果は、イルベサルタンがストレスにより誘発された脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を改善することを示した。我々の結果は、イルベサルタンが心理的ストレスを抱える高血圧患者において糖代謝における相加的な効果を発揮する可能性を示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 精神的ストレスと動脈硬化、血管内皮障害、高血圧、糖・脂質代謝異常等の心血管疾患のリスクファクターとの関係性が多くのスタディーで示されている。今日の高血圧患者は持続性のストレスにさらされており、しばしばインスリン抵抗性となる。イルベサルタンによる治療は精神的ストレスを抱えた現代社会の高血圧患者においてインスリン感受性の改善を期待でき、血圧コントロールを超えたよりよい臨床結果に繋がりうる。
2. 脂肪組織への炎症細胞の浸潤と共に血漿中の炎症性サイトカインの有意な上昇を認めており、ストレスマウスにおいて全身性の炎症反応が起きていることが想定される。実際に、脂肪組織のほかに肝臓でも炎症細胞の浸潤を認めておりその他の臓器でも同様の所見を認めると考えられる。脂肪組織は多彩な生理活性因子を分泌する内分泌器官であり、生体における代謝の恒常性維持に貢献していることが解明されつつあり、脂肪組織の炎症と代謝異常の関係が指摘されている。よって、今回我々は特に脂肪組織について注目した。
3. ストレスマウスでも週齢と共に体重の増加を認めたがその増加量はコントロールマウスと比べると有意に少なかった。ストレスマウスでは内臓脂肪・皮下脂肪共に萎縮し重量の低下を認めた。一方筋の萎縮は明らかでなく、その他臓器の有意な重量の低下は認めず、体重増加量の減少は脂肪重量の減少が原因と考えられた。

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	林元春
試験担当者	主査 大石 隆二  松尾 春  古森 公浩  指導教授 室原 豊明 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床に期待される効果について</li> <li>2. 脂肪組織以外での炎症細胞浸潤について</li> <li>3. 体重の増加量が減少した理由について</li> </ol> <p>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、循環器内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。</p>				