

## 董 一飛 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Direct Renin Inhibition Ameliorates Cardiovascular Complications and Pancreatic Injury in Obese and Type 2 Diabetic Mice

(直接レニン抑制は肥満および2型糖尿病マウスにおける心血管合併症、膵臓障害を抑制する)

ACE(angiotensin converting enzyme)阻害薬やARB(angiotensin receptor blocker)がインスリン抵抗性改善や糖尿病の新規発症抑制効果を持つことが知られているが、レニン阻害薬の肥満および2型糖尿病に対する有用性については不明である。本研究は、肥満2型糖尿病マウスにおける心血管障害および膵臓障害に対するレニン阻害薬アリスキレンの効果について検討したものである。

肥満と糖尿病を呈する db/db マウスにアリスキレン (3, 6, 12 および 25 mg/kg/day) およびヒドララジン (80 mg/kg/day) を6週間投与し、心血管障害および膵臓障害に対する効果を各群間で比較検討した。アリスキレンは非降圧用量 (3 mg/kg/day) の投与で、db/db マウスの心臓のマクロファージ浸潤、間質線維化を著明に抑制し、また血管内皮依存性弛緩反応を有意に改善した。これらのアリスキレンの心血管保護作用は、心臓においては p22phox の発現を抑制することによる NADPH オキシダーゼ活性低下を介した酸化ストレスの抑制に由来した。また、血管内皮機能改善作用は酸化ストレスの抑制のみならず、eNOS 発現を増加させることに由来した。さらに、アリスキレンは、降圧をきたす用量 (25 mg/kg/day) を投与することにより db/db マウスにおける耐糖能を改善し、db/db マウスでみられる膵臓のインスリン含量の低下、 $\beta$ 細胞量の減少、および膵臓の線維化を抑制した。これらの膵臓保護作用には、膵臓での Nox2 (NADPH oxidase 2) 発現抑制による酸化ストレスの低下が関与する可能性があった。一方、ヒドララジンは db/db マウスの血圧を低下させたが、アリスキレンのような心血管障害、耐糖能障害、膵臓障害に対する保護作用は認めなかった。

審査の過程において、アリスキレンがレニンを阻害する機序、アリスキレン投与時のレニン、アンギオテンシン濃度の変化とその影響、心血管障害の抑制機序とその標的となる細胞、膵島周囲の線維化や膵島の Nox2 発現の定量法、糖負荷やインスリン負荷試験結果の解釈、耐糖能改善の機序、心臓や膵臓における Nox2 や p22phox を発現している細胞、ACE 阻害薬や ARB とレニン阻害薬との効果の相違点、正常マウスにおけるアリスキレンの効果、などについて質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答や考察がなされた。

本研究は、レニン阻害薬アリスキレンが肥満糖尿病モデルマウスにおける心血管障害、耐糖能障害、膵 $\beta$ 細胞障害の抑制に有効であることを示しており、アリスキレンが肥満や2型糖尿病を合併する高血圧患者の治療に有用であることを示唆するものとして評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

荒木栄一

## 審査結果

学位申請者: 董 一飛

専攻分野: 医学専攻生体機能薬理学

学位論文名: Direct Renin Inhibition Ameliorates Cardiovascular Complications and Pancreatic Injury in Obese and Type 2 Diabetic Mice

(直接レニン抑制は肥満および2型糖尿病マウスにおける心血管合併症、膵臓障害を抑制する)

指導: 光山 勝慶 教授

判定結果:

可

不可

不可の場合: 本学位論文での再審査

可

不可

平成 22年 2月 3日

審査委員長 代謝内科学担当教授

審査委員 病態生化学担当教授

審査委員 分子生理学担当教授

審査委員 循環器病態学担当准教授

荒木 栄一

山縣 知也

富澤 一仁

杉山 正悟