

氏名	佐藤 篤志
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 6 2 8 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和2年2月21日
論文題目	マウス肥満モデルにおける血管内皮の <b>Extracellular Signal-Regulated kinase2 (ERK2)</b> が血管内皮障害、インスリン抵抗性及び脂肪肝炎に及ぼす影響に関する検討
審査担当専門委員	(主査) 慶應義塾大学 教授 伊藤 裕 大学改革支援・特任 奈良 信雄 学位授与機構 教授 杏林大学 特任 吉野 秀朗 教授

### 審査の結果の要旨

肥満はインスリン抵抗性を惹起し、糖尿病、高血圧、脂肪肝などのメタボリックシンドロームの病態をきたし、心血管合併症の発症リスクとなる。インスリン抵抗性には、血管内皮細胞の障害の関与が知られており、申請者は、インスリンシグナル経路において重要な **Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK)** に着目し、血管内皮細胞における **ERK2** 発現を、**Tie2** による **Cre-lox** システムを用いて、血管内皮特異的に抑制した、**ERK2** ノックアウトマウス(**EE2KO**)を作成し検討した。通常食 (ND) 及び高シヨ糖高脂肪食 (HFHSD) を与えることで 4 群 (Control-ND、EE2KO-ND、Control-HFHSD、EE2KO-HFHSD) を作成し、糖代謝、肝機能、収縮期血圧及び血管内皮機能について検討を行った。EE2KO-HFHSD 群では、HFHSD によりもたらされたインスリン抵抗性が改善され、耐糖能が回復した。また、非アルコール性脂肪肝の病態も改善された。さらに、EE2KO マウスでは ND、HFHSD 飼育下の収縮期血圧は低く、一酸化窒素 (NO) の代謝産物である **NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>** 濃度は高値であった。さらに、内皮依存性血管拡張反応が EE2KO-HFHSD 群では改善していた。また、摘出血管片を用いた、**ERK** の上流の阻害薬である **MEK** 阻害薬及び下流の阻害薬である **Endothelin A** 受容体阻害薬、**Thromboxane A**-プロスタノイド (TP) 受容体阻害薬 (**S18886**) の投与実験より、**MEK** 阻害薬及び **S18886** を使用した群では血管拡張能の改善、

O<sub>2</sub>·-産生の抑制が観察された。さらに S18886 を Control-HFHSD に経口投与すると、収縮期血圧の低下、血管内皮機能改善、およびインスリン抵抗性の改善が認められ、肝炎の軽減も認められた。

以上の結果より、マウス肥満インスリン抵抗性モデルである HFHSD 負荷マウスにおいて、血管内皮細胞における Ras/Raf/MEK/ERK2/TP 経路の活性化は O<sub>2</sub>·-産生を増加させ、インスリン抵抗性、脂肪肝、血圧上昇及び血管内皮機能の悪化をもたらすことが示唆された。また、TP 受容体阻害剤が今後のメタボリックシンドロームの新たな治療戦略となりうる可能性が示された。

審査では、血管内皮細胞での ERK2 の活性化が、血管機能以外に、如何にして、エネルギー代謝、肝臓代謝に影響を及ぼすかの考察が不足していることがコメントされた。一元的に、インスリン-ERK2-TP 経路の活性化と酸化ストレスの増大、NO 量の低下という機序ですべてを説明しようとするのはやや強引であると指摘があった。また、遺伝子改変動物で得られた結果とアンタゴニストの生体への投与の結果を同列に評価することはできないとの批判もあった。

以上、いくつかの問題点を含むものの、遺伝子改変動物の詳細な形質解析の結果、内皮細胞における ERK2 の肥満インスリン抵抗性状態における耐糖能障害、肝炎、血圧上昇など多彩な病態における重要性を明らかにした本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。