

氏名(本籍)	いほりや ちえこ 庵谷 千恵子 (岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 605 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Angiotensin II Regulates Islet Microcirculation and Insulin Secretion in Mice
審査委員	教授 日野 啓輔      教授 宗 友厚      教授 種本 和雄

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

インスリンプロモーター下に赤色蛍光蛋白遺伝子を発現する遺伝子改変マウスとレーザー顕微鏡を用いて膵島微小血流を可視化する技術を開発し、C57BL/6 マウスおよびインスリン分泌不全型糖尿病モデルの Akita マウスを用いて、アンギオテンシン II が膵島内血流を低下させ、高糖濃度刺激によるインスリン分泌を抑制する一方で、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が膵島内血流を増加させ、インスリン分泌能も回復させることを明らかにした研究である。本研究ではまず *in vivo* において膵島微小血流を可視化する技術を開発したことがこの領域の研究に大きく貢献する知見と考えられる。さらに、高血圧と糖尿病が相互に高率に合併し、レニン・アンギオテンシン (RA) 系阻害薬が降圧度とは独立して糖尿病の新規発症を抑制するという臨床的事実の分子機構の一端を明らかにした点において医学的な意義も十分にあると思われる。このように本論文は高血圧と糖尿病という二つの病態を RA 系を介した膵島微小循環の解析から関連づけたものであり、科学的にも新規の技術を使った評価できる内容であり、加えて臨床的にもインパクトのある研究であり、審査員として学位論文に値するものと判断する。

#### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会は公開形式で行われ、学位申請者が 15 分間の発表を行った後に、申請者と審査委員の間で 15 分間にわたり質疑応答が行われた。審査委員からは、「膵島の血流低下とインスリン分

泌不全を繋ぐ分子機構についての考察」 「アンギオテンシンは糖負荷によるインスリン分泌の第 1 相のみを抑制するのに、ARB はなぜ第 1 相、第 2 相ともに回復させるのか」 「他の血管収縮剤でもインスリン分泌の低下は引き起こされるのか」 「ステロイドホルモンによる膵ラ氏島血流変化は検討したことがあるか」 「ARB が血中やラ氏島でのグルカゴンレベルにどのような影響を与えるか検討したか」 などについて質問がなされた。これらに対して実験で明らかにされなかった内容については文献的内容を加味しながら考察を行って説明し、これまでに全く明らかにされていない部分については不明であることを明確に答えた。発表内容は非常によくまとめられてわかりやすく、発表時間内に過不足なく論文内容を説明することができていた。研究領域に関する学問的知識は十分であり、また質疑応答に際しては真摯な態度で臨んでいた。今後の研究遂行能力は十二分に兼ね備えていると思われ、学位審査会の最終試験としては十分に合格に値する内容であった。