

学位授与番号：乙 3 1 4 8 号

氏 名：井上 康憲

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 6 月 8 日

学位論文名：

The Impact of an Inverse Correlation between Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels and Insulin Resistance on the Diabetic Condition in Patients with Heart Failure

学位論文名（翻訳）：

(心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用)

学位審査委員長：教授 橋本和弘

学位審査委員：教授 南沢享 教授 宇都宮一典

論 文 要 旨

論文提出者名	井 上 康 憲 指導教授名 吉 村 道 博
<p>主 論 文</p> <p>The Impact of an Inverse Correlation between Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels and Insulin Resistance on the Diabetic Condition in Patients with Heart Failure</p> <p>(心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用)</p> <p>Yasunori Inoue, Makoto Kawai, Kosuke Minai, Kazuo Ogawa, Tomohisa Nagoshi, Takayuki Ogawa, Michihiro Yoshimura.</p> <p>Metabolism 2016; 65(3):38–47.</p> <p>背景：心不全と糖尿病は、その進展過程でお互いが悪影響を及ぼしていると考えられる。しかし、両者の同時期での関係についての報告は少ない。最近、ナトリウム利尿ペプチドの代謝への関連の報告がされている。特に、B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) トランスジェニックマウスを用いてナトリウム利尿ペプチド (NP) の抗肥満作用や抗糖尿病作用の報告がある。本研究では、BNP とインスリン抵抗性の関連性を解析することにより、心不全と糖尿病の複雑な関係性を考察することにある。</p> <p>方法:2012年2月から2014年7月までに当院で心臓カテーテル検査を行った840症例を対象に血行動態パラメーターと、検査当日の血液生化学検査 (BNP 値、空腹時インスリン、空腹時血糖等) を用いて解析した。急性冠症候群、1型糖尿病、インスリン使用患者は除外した。</p> <p>結果：単回帰分析でヘモグロビン A1c (HbA1c) は心係数と負の相関関係 ($P < 0.001$, $r = -0.255$) にあったが、左室拡張末期圧 (LVEDP)、左室駆出率 (LVEF) とは有意な関係を認めなかった。寧ろ HbA1c は BNP 値と負の相関関係 ($P < 0.001$, $r = -0.129$) を示した。また、BNP 値は homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) ($P < 0.001$, $r = -0.212$) と body mass index (BMI) ($P < 0.001$, $r = -0.272$) と負の相関関係があった。つまり、心不全の程度と糖尿病の状態は必ずしも一致していないことが示唆された。多変量解析では、HbA1c は、LVEDP および BNP 値と有意な相関は示さなかった。HbA1c の上昇は、BNP と IR の潜在的な負の関係で抑えられていると想定して次の多変量解析を行った。BNP 値は、年齢、クレアチニン、LVEDP と正の相関を示し、男性、BMI そして HOMA-IR ($P < 0.001$) と負の相関を示した。一方で、HbA1c とは有意な関係は認めなかった。BNP 値と HOMA-IR が逆相関する事実は BNP の糖代謝改善作用を示すものと思われた。</p> <p>結論：心不全および糖尿病は、長期間で見ると相互に悪化させる傾向にあると思われるが、脂肪における NP のインスリン抵抗性改善作用が、その悪循環を部分的に弱めている可能性がある。</p>	

学位審査の結果の要旨

井上康憲氏提出の学位申請論文は、主論文1編1冊よりなり、主論文は「The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure」と題し、雑誌 *Metabolism* 2016; 65(3):38-47. IF: 3.894 に掲載され、日本語タイトル「心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用」と題する論文です。ここでは審査結果について報告する。

平成28年5月9日、以上の内容を橋本和弘審査委員長、審査委員 南沢 享教授、宇都宮一典教授隣席の下、15分を用いてプレゼンテーションを行い、口頭による質問を行った。3人の審査委員から以下の14の質問がなされた。

主な質問としては

- ① BNP 以外に ANP にも同じ作用はあるか？
- ② 脂質のデータと BNP の関連は？スタチン内服あり、なしで解析したか？
- ③ BNP がインスリン抵抗性を改善するのは直接作用なのか？
- ④ HIF-1 α は BNP を誘導するのか。インスリン抵抗性の下では HIF-1 α が低いため BNP が低いのか？
- ⑤ ANP は糖尿病で増加するといわれているが ANP が BNP を抑制するという可能性はあるか？

等が挙げられたが、井上康憲氏は質問に対し、適切に回答した。その後、慎重審議の結果、井上康憲氏の学位請求論文は博士論文として十分に価値があるものと判断した。