

学位授与番号：乙 3266 号

氏 名：宇野 剛輝

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 9 月 25 日

学位論文名：

Collaborative Activities of Noradrenaline and Natriuretic Peptide for Glucose Utilization in Patients with Acute Coronary Syndrome.

(急性冠症候群におけるナトリウム利尿ペプチドとノルアドレナリンの糖利用に対する協調作用)

学位論文審査委員長：教授 横尾隆

学位論文審査委員：教授 南沢享 教授 西村理明

論文要旨

氏名	宇野 剛輝	指導教授名	吉村 道博
----	-------	-------	-------

主論文

Collaborative Activities of Noradrenaline and Natriuretic Peptide for Glucose Utilization in Patients with Acute Coronary Syndrome.

(急性冠症候群におけるナトリウム利尿ペプチドとノルアドレナリンの糖利用に対する協調作用)

Goki Uno, Tomohisa Nagoshi, Akira Yoshii, Yasunori Inoue, Yoshiro Tanaka, Haruka Kimura, Satoshi Ito, Kazuo Ogawa, Toshikazu D. Tanaka, Kosuke Minai, Takayuki Ogawa, Makoto Kawai, Michihiro Yoshimura .

Scientific Reports. 2019 May 24;9(1):7822. doi: 10.1038/s41598-019-44216-0.

要旨:

【背景】

急性冠症候群 (ACS) の虚血発作極期においては、インスリン抵抗性が增大している。しかしながら、ACS 発作時には糖は重要なエネルギー基質となると考えられており、糖利用を制御する何らかの代謝機構が存在すると考えられる。本研究では、虚血発作急性期にナトリウム利尿ペプチド (NP) がインスリン抵抗性を改善し、糖利用を促進しているという仮説を立てて、検討を行った。

【方法】

対象は 1072 例の心臓カテーテル検査を施行した虚血性心疾患患者である (ACS 群 216 例, Non-ACS 群 856 例) 。検査時に血液データ採取、血行動態測定を施行した。

【結果】

多変量解析の結果、ACS 群においてノルアドレナリンは血糖、HOMA-IR と正の相関 ($p < 0.001$, $p < 0.001$) を認め、B 型 NP (BNP) は両者ともに負の相関を認めた ($p = 0.003$, $p = 0.002$) 。一方、Non-ACS 群においてノルアドレナリン値は血糖値 ($p = 0.025$, $r = 0.058$) および HOMA-IR ($p = 0.013$, $r = 0.086$) と有意差は認めるものの、強い相関ではなかった。BNP 値は血糖値および HOMA-IR と有意な相関は認めなかった。各種交絡因子の影響をできるだけ除外し、BNP とノルアドレナリンとの相関も考慮したパス図を作成し、共分散構造分析を施行した。Non-ACS 群では、ノルアドレナリンは血糖 ($\beta = 0.058$, $p = 0.024$) および HOMA-IR ($\beta = 0.085$, $p = 0.013$) に有意性はあるものの強い影響は認めず、BNP は有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら ACS 群においては、ノルアドレナリンは血糖 ($\beta = 0.356$, $P < 0.001$) , HOMA-IR ($\beta = 0.277$, $p < 0.001$) を有意に強く上昇させる一方、BNP は血糖 ($\beta = -0.168$, $p = 0.003$) , HOMA-IR ($\beta = -0.230$, $P = 0.001$) をいずれも有意に低下させた。

【結論】

ACS の虚血発作極期に分泌される神経体液性因子のうち、ノルアドレナリンはインスリン抵抗性を増大させ、血糖値を上昇させるが、一方で BNP はインスリン抵抗性を改善させ、血糖値を低下させることが示された。糖代謝の重要性が増す ACS 急性期において、両者が血糖値の維持と糖利用に関して協調して働いていると考えられる。

学位論文審査結果の要旨

宇野剛輝氏の学位申請論文は、**Collaborative Activities of Noradrenaline and Natriuretic Peptide for Glucose Utilization in Patients with Acute Coronary Syndrome**（急性冠症候群におけるナトリウム利尿ペプチドとノルアドレナリンの糖利用に対する協調作用）と題する内科学講座 循環器内科 吉村道博教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

心臓における主な代謝経路は脂肪酸代謝であるが、ACSの虚血発作極期において、糖は重要なエネルギー基質となることがわかっている。しかしこの糖代謝を制御している内因性のメカニズムは不明であった。そこで宇野氏はナトリウム利尿ペプチド(NP)やノルアドレナリンが糖利用を促進している可能性について検討を行なった。その結果ACS急性期には、ノルアドレナリンが血糖を上昇させ、一方でBNPが血糖を下げることを示した。またACS急性期においてのみBNPがインスリン抵抗性を改善することを示した。つまりACS急性期にはBNPとノルアドレナリンが協調して糖利用を促進していることが判明した。

本論文に対し2019年8月10日、南沢亨教授、西村理明教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。席上、1)末梢血でのデータが心臓局所で起こっていることを反映できるのか、2)心筋を使ったin vitroの実験はないのか、3)BNPがどのようなメカニズムでインスリン抵抗性を改善させるのか、4)ACS極期と定常時の差はなぜ起きるのか、5)BNPと血糖の相関は対数変換するべきだったのではないのか、5)サイアザイドやβブロッカーなどが血糖や交感神経に影響した可能性はないのか、6)血糖140以上の人にはHOMA-Rはインスリン抵抗性の指標になりにくいのではないのか、などなど数多くの質問コメントがあった。これに対し宇野氏は丁寧に適切にこれまでのデータを用いて説明、解説した。本研究は心筋虚血環境下における糖利用のメカニズムに迫る意義のある成果であると評価され慎重審議の結果、学位申請論文として十分な価値があるものと認めた。