氏　　名	鯨岡（くじらおか）　武彦（たけひこ）
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４６３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	平成２６年２月１３日
論文題目	インスリン抵抗性における血管内皮障害に対する 肝臓 Extracellular Signal-Regulated Kinase の役割
審査担当専門委員	（主査）帝京大学教授　木下　誠 群馬大学教授　村上正巳 信州大学教授　中山　淳

審査の結果の要旨

インスリンシグナルは insulin receptor substrate/phosphatidylinositol-3kinase/Atk 経路と Raf/MEK/extracellular signal-regulated kinase(ERK)経路の 2 つの経路を介して伝達されている。前者の役割に関してはすでに多くの報告があるが，後者の経路が果たしている役割はまだ十分解明されていない。申請者は肥満関連疾患における肝臓 ERK2 の役割を検討するために，肝臓特異的 ERK2 欠損マウス(LE2KO)を作成し高ショ糖･高脂肪食負荷による影響を検討した。LE2KO に高ショ糖･高脂肪食を負荷したところ，脂肪肝が出現し endoplasmic reticulum（ER）のストレスマーカーが増加していることが確認された。代謝面では，LE2KO では血糖上昇，インスリン値増加などよりインスリン抵抗性が悪化していることが確認された。またアディポネクチンも増加しており体内脂肪量が増加していることが推測された。血管を摘出して検討したところ，大動脈壁活性酸素の増加と内皮依存性血管弛緩反応の低下が確認された。このようなことより，肝臓の ERK2 は ER ストレスを解除することにより，脂肪肝進展，インスリン抵抗性悪化を抑制し血管内皮機能を維持している可能性が示唆された。

本研究により，肝臓の ERK2 の役割が明らかになった。特に，インスリン抵抗性の軽減や血管内皮機能を保護する役割は将来の動脈硬化症発症予防に向けて重要であり，予防医学における意義も大きい。よって，本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。