

甲 第 号

松井 勝 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	松井 勝
論文審査担当者	委員長		教授	谷口 繁樹
	副委員長		教授	藤本 清秀
	委員		教授	藤村 吉博
	委員		准教授	上村 史朗
	委員		教授	斎藤 能彦
	(指導教員)			

主論文

Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease

慢性腎臓病では血中可溶性fms様チロシンキナーゼ-1産生の減少が動脈硬化症を悪化させる

Masaru Matsui, Yukiji Takeda, Shiro Uemura, Takaki Matsumoto, Ayako Seno, Kenji

Onoue, Hideo Tsushima, Katsuhiko Morimoto, Tsunenari Soeda, Satoshi Okayama,

Satoshi Somekawa, Ken-ichi Samejima, Hiroyuki Kawata, Rika Kawakami,

Kimihiko Nakatani, Masayuki Iwano, Yoshihiko Saito

Kidney International

第 85 卷 第 2 号 393-403 頁

2014 年 2 月発行

論文審査の要旨

近年、慢性腎臓病(CKD)患者は、心血管病による死亡率が著明に高いことが明らかとなり心腎連関として認識されているが、両者を結び付ける分子生物学的機序は明らかになっていない。本研究では、動脈硬化進展作用を有する胎盤増殖因子(PIGF)と、その内因性阻害分子である可溶性 Flt-1 (sFlt-1)に着目し、その均衡が動脈硬化性疾患の発症、進展の予防に重要であるとの仮説に基づき、基礎的、臨床的検討を行った。

松井らはまず、健常人の sFlt-1 が微量(0.4U/kg)ヘパリン負荷により血管内皮細胞表面から遊離し、その血中濃度が約 4 倍に増加することを見出し、sFlt-1 の総量を推定するために、ヘパリン負荷後 sFlt-1 濃度を測定することの妥当性を示した。さらに、291 名の CKD 患者を含む 343 例の患者を対象にヘパリン負荷試験を施行し、負荷前 sFlt-1 値は eGFR の低下に伴って軽度上昇、負荷後有意に減少すること、ヘパリン負荷後 PIGF/sFlt-1 比が高値群では低値群に比べて心血管イベントの発症率が有意に高いことを示した。また、5/6 腎臓を摘出した Apolipoprotein-E ノックアウト (ApoE^{-/-})マウスにおいて、コントロールマウスに比して肺と腎で sFlt-1mRNA の発現量は有意に減少すること、CKD 患者の血清を添加した血管内皮細胞でも sFlt-1mRNA の発現量は減少すること、sFlt-1^{-/-} ApoE^{-/-} マウスでは sFlt-1^{+/+} ApoE^{-/-} マウスに比して胸腹部大動脈での動脈硬化プラーク面積の増大とマクロファージ浸潤が増加することを示した。

以上の結果は、腎機能障害時の sFlt-1 産生低下は PIGF 活性の相対的上昇を介して動脈硬化の進展に寄与することを臨床的および基礎的研究の両面から証明したものである。すなわち本研究は、sFlt-1 が心腎連関の分子機序に係わる重要な因子であることを示したものであり、十分に学位に値すると評価する。

参 考 論 文

1. Unforeseen renal pathological findings in a patient with type 2 cardiorenal syndrome who died after 4 years of continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Matsui M, Okayama S, Samejima K, Saito Y.
BMJ Case Rep. 2013;24: 2013.
2. An Elevated Ratio of Placental Growth Factor to Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Predicts Adverse Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease.
Matsumoto T, Uemura S, Takeda Y, Matsui M, Okada S, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Onue K, Kawata H, Kawakami R, Saito Y.
Internal Medicine 2013;52:1019-1027.
3. Heart Failure Associated with Metastatic Myocardial Calcification in a Hemodialysis Patient with Progressive Calcification of the Hand.
Matsui M, Okayama S, Takitsume A, Morimoto K, Samejima K, Uemura S, Saito Y.
Cardiorenal Med. 2012;2:251-255

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに循環器病学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教授 谷口 繁樹

学位審査副委員長

泌尿器機能制御医学

教授 藤本 清秀

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

教授 藤村 吉博

学位審査委員

循環器・腎臓病態制御医学

准教授 上村 史朗

学位審査委員（指導教員）

循環器・腎臓病態制御医学

教授 斎藤 能彦