

乙 第 号

妹尾 絢子 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	乙第	号	氏名	妹尾 絢子
論文審査担当者	委員長		教授	吉栖 正典
	委員		教授	谷口 繁樹
	委員		教授	斎藤 能彦
	(指導教員)			

### 主論文

Suppressed Production of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Contributes to Myocardial Remodeling and Heart Failure

可溶性 Flt-1 産生低下は、心筋リモデリングおよび心不全増悪に寄与する

Ayako Seno, Yukiji Takeda, Masaru Matsui, Aya Okuda, Tomoya Nakano, Yasuki Nakada, Takuya Kumazawa, Hitoshi Nakagawa, Taku Nishida, Kenji Onoue, Satoshi Somekawa, Makoto Watanabe, Hiroyuki Kawata, Rika Kawakami, Hiroyuki Okura, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito

Hypertension 第 68 卷 第 3 号 678-687 頁

2016 年 9 月発行

## 論文審査の要旨

近年、慢性腎臓病と心血管疾患の合併が予後を左右する重要な因子であり、心腎連関として注目されている。申請者らは、慢性腎臓病患者(CKD)の血中可溶性 Flt-1 の低下が動脈硬化の進展に寄与することを示してきた。しかし、可溶性 Flt-1 低下と心肥大、心不全発症の関連については未だ明らかになっていない。申請者は、可溶性 Flt-1 KO および野生型マウスを用いて心臓圧負荷モデルである大動脈縮窄術(transverse aortic constriction: TAC)を施行し、可溶性 Flt-1 低下と心肥大、心不全発症への関与を検討した。その結果、可溶性 Flt-1 KO では野生型に比して、TAC 後 7 日目の死亡率が増加すること、心肺重量が増加すること、左室肥大と左室収縮能低下の進行を認めること、心臓への炎症性マクロファージ集積増加および線維化の促進を認めることを見出した。またその変化はヒト組み換え可溶性 Flt-1 蛋白の投与で改善したことから、可溶性 Flt-1 の低下がマクロファージ活性化による炎症の増悪を介して心肥大および心不全発症に関与していることを明らかにした。また抗 PLGF 中和抗体投与により、可溶性 Flt-1 KO の TAC 後増加した心肺重量を抑制すること、組織学的検討でのマクロファージ集積および心臓線維化を抑制することから、可溶性 Flt-1 KO では PLGF-Flt-1 系の相対的活性化から圧負荷後心臓リモデリングの増悪因子になりうることを明らかにした。さらに可溶性 Flt-1 KO では TAC 後の心臓で MCP-1 の蛋白発現が亢進していること、抗 MCP-1 中和抗体投与により TAC 後の心臓マクロファージ集積および線維化が抑制され左室収縮能低下が改善することから、PLGF-Flt-1 系の下流因子として心臓での MCP-1 発現が亢進し、心機能低下および心臓リモデリングにつながる事が証明された。本研究の結果は慢性腎臓病における可溶性 Flt-1 の低下が PLGF-Flt-1 系を介した心肥大および心不全増悪の新たな機序であることを解明したものであり、博士(医学)の学位に十分値する非常にオリジナリティーの高い研究と評価される。

## 参 考 論 文

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

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 85:393-403, 2014

2. Myocardial hypoperfusion detected by cardiac computed tomography in an adult patient with heart failure after classic repair for corrected transposition of the great arteries

Satoshi Okayama, Ayako Seno, Tsunenari Soeda, Yasuhiro Takami, Manabu Horii, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito

Acta Cardiologica 66:535-536, 2011

3. Rare concurrence of apical hypertrophic cardiomyopathy and effusive constrictive pericarditis

Satoshi Okayama, Tsunenari Soeda, Ayako Seno, Makoto Watanabe, Tamio Nakajima, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito

The Open Cardiovascular Medicine Journal 5:99-102, 2011

4. Optimization of energy level for coronary angiography with dual-energy and dual-source computed tomography

Satoshi Okayama, Ayako Seno, Tsunenari Soeda, Yasuhiro Takami, Rika Kawakami, Satoshi Somekawa, Ken-ichi Ishigami, Yukiji Takeda, Hiroyuki Kawata, Manabu Horii, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito

The International Journal of Cardiovascular Imaging 28:901-909, 2012

5. Feasibility of dual gradient-echo in-phase and opposed-phase magnetic resonance imaging for the evaluation of epicardial fat

Satoshi Okayama, Ayako Seno, Satoshi Somekawa, Shiro Uemura, Yasushi Kubota, Yoshihiko Saito

Acta Radiologica 52:723-729, 2011

6. Contrast-enhanced computed tomographic and echocardiographic detection of intra-aortic floating thrombus causing acute myocardial infarction

Tsunenari Soeda, Satoshi Okayama, Ayako Seno, Rika Kawakami, Satoshi Somekawa, Yukiji Takeda, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito

Journal of Cardiovascular Computed Tomography 5:63-65, 2011

7. Congenital isolated biventricular diverticula evaluated by cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging

Satoshi Okayama, Shiro Uemura, Tsunenari Soeda, Ayako Seno, Kenji Onoue, Kenichi Ishigami, Manabu Horii, Yoshihiko Saito

Heart, Lung and Circulation 19:630-632, 2010

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 28 年 11 月 8 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典

学位審査委員

循環・呼吸機能制御医学

教授 谷口 繁樹

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