

# 論文内容要旨

## 論文題目

Deficiency of Semaphorin 3C in the Proximal Renal Tubule Cells Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Survival in Cardio-renal Syndrome

近位尿細管由来 Semaphorin 3C の発現低下は心肥大を進展し心腎症候群の予後を悪化させる

責任講座： 内科学第一講座  
氏名： 青野 智典

## 【内容要旨】(1,200字以内)

### 【背景・目的】

医学の進歩にも関わらず、心不全の予後は不良で、高齢人口の増加に伴い世界的に増加している。心機能障害と腎機能障害は互いに増悪因子であり悪循環を形成し、心腎症候群と呼ばれる。心腎症候群の予後は極めて不良であるが、発症機序や治療法はほとんど検討されていない。尿細管障害は心腎症候群の予後を悪化させる。尿細管は内分泌機能を有するが、心腎症候群の進展に関与するホルモンの分泌は知られていない。Semaphorin 3C (SEMA3C) は神経軸索誘導因子として同定された分泌タンパクで、心臓と腎臓の発生に重要な役割を担うことが知られている。しかし、心疾患や腎疾患の発症に与える影響は不明である。本研究の目的は、心腎症候群の病態進展における尿細管由来 SEMA3C の果たす役割を解明することである。

### 【方法・結果】

野生型マウスでは、SEMA3C は腎臓で高発現していた。免疫染色により SEMA3C は特に尿細管に強く発現していた。胸部横行大動脈縮窄術 (Thoracic transverse aortic constriction: TAC) は、マウス心腎症候群モデルとして用いられている。TAC により尿細管の SEMA3C 発現と、血中 SEMA3C 濃度が有意に低下した。我々はタモキシフェン誘導近位尿細管特異的 SEMA3C 欠損マウスを作成した。SEMA3C 欠損マウスは血中 SEMA3C 濃度が低下した。野生型と SEMA3C 欠損マウスに TAC 手術を行うと、SEMA3C 欠損マウスで、心肥大と心筋の線維化が増悪し、生存率が有意に低下した。

新生仔ラット心筋細胞に Recombinant SEMA3C を前投与すると、Angiotensin (Ang) II および Wnt3a 刺激による Akt, ERK 1/2, Wnt/ $\beta$  catenin シグナルの活性化が抑制された。SEMA3C を過剰発現させた HEK293T 細胞を心筋細胞と共培養すると、心筋細胞で Akt と ERK1/2 のリン酸化が抑制された。新生仔ラット心筋細胞に SEMA3C を投与すると、Ang II による心筋細胞肥大が抑制された。

当院に入院した心不全患者 155 人と対照患者 17 人の血中 SEMA3C 濃度を測定したところ、心不全の重症度に伴い SEMA3C 濃度が低下した。また腎機能低下とともに SEMA3C 濃度は低下した。SEMA3C 低値群で心イベントの発生率は有意に高かった。

### 【結論】

尿細管分泌タンパク SEMA3C は心腎症候群により低下する。SEMA3C は、Akt, ERK 1/2, Wnt/ $\beta$  catenin シグナルを抑制し、心保護的に働いている可能性がある。心腎症候群の新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

2022年 1月 7日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：青野 智典

論文題目： Deficiency of Semaphorin 3C in the Proximal Renal Tubule Cells Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Survival in Cardio-renal Syndrome

近位尿細管由来 Semaphorin 3C の発現低下は心肥大を進展し心腎症候群の予後を悪化させる

審査委員：主審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 北中 千史

副審査委員 園田 順彦



審査終了日： 2022年 1月 7日

### 【 論文審査結果要旨 】

心機能障害と腎機能障害は互いに増悪因子であり、しばしば悪循環を形成して心腎症候群と呼ばれる病態となる。尿細管障害は心腎症候群の予後を悪化させることが明らかになっている。一方、Semaphorin 3C (SEMA3C) は神経軸索誘導因子として同定された分泌タンパクであるが、心や腎の疾患に対する影響は不明である。本研究では、心腎症候群の病態進展における尿細管由来 SEMA3C の果たす役割を解析し、以下の結果を得た。

- 1) 野生型マウスで SEMA3C は腎臓で高発現していることを確認し、マウス心腎症候群モデルとして用いられている胸部横行大動脈縮窄術 (TAC) を施行したマウスを解析したところ、尿細管の SEMA3C 発現と、血中 SEMA3C 濃度が有意に低下した。
- 2) タモキシフェン誘導近位尿細管特異的 SEMA3C 欠損マウスを作成したところ、血中 SEMA3C 濃度の低下が確認できた。このことから尿細管から分泌される SEMA3C は、血中 SEMA3C 濃度維持に寄与していることが明らかになった。さらに、同マウスに TAC 手術を行うと心肥大と心筋の線維化が増悪し、生存率が有意に低下することも明らかになった。
- 3) 心筋培養細胞を recombinant SEMA3C を含む培地中で培養したところ、Angiotensin (Ang) II および Wnt3a 刺激による Akt、ERK 1/2、Wnt/ $\beta$  catenin シグナルの活性化が抑制された。また、新生仔ラット心筋細胞に SEMA3C を投与すると、Ang II による心筋細胞肥大が抑制された。
- 4) 当院に入院した心不全患者 155 人と対照患者 17 人の血中 SEMA3C 濃度を測定したところ、心不全の重症度に伴い SEMA3C 濃度が低下し、腎機能低下とともに SEMA3C 濃度は低下した。さらに SEMA3C 低値群で心イベントの発生率は有意に高かったことが明らかになった。

以上、本研究では、尿細管分泌タンパク SEMA3C は心腎症候群において低下すること、SEMA3C は心保護的に働いている可能性があることがあきらかとなり、心腎症候群の新たな治療ターゲットとなる可能性を示唆した。

審査会では、血中 SEMA3C 濃度とマウスあるいは患者の病状との時間的推移の関連性、SEMA3C の発現調節等の今後明らかにすべき点は残されているものの、心腎症候群の病態における SEMA3C の機能の重要性を解明しており、重要な研究であると考えられた。また、審査会での質疑応答も的確であり、本学位論文審査委員会は本研究論文を博士 (医学) の授与に値すると判定した。