

論文内容要旨

論文題目

成長因子ミッドカインは上皮成長因子受容体シグナルを介し慢性腎臓病における心リモデリングを増悪する

責任講座： 内科学第一講座

氏名：本多 勇希

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景】慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)は心肥大発症の危険因子である。CKD では種々の機序で心リモデリングが生じることが知られているが、近年 CKD 患者では心リモデリングの初期病変が心肥大であることが示されており、心肥大抑制は重要な治療戦略と考えられる。ミッドカイン(Midkine: MK)は CKD 患者の腎臓において発現亢進し血中に放出される成長因子であり、最近我々は MK が心肥大増悪と関連があることを見出した。しかし、CKD 患者の左室肥大形成における MK の役割については未だ解明されていない。

【目的】CKD における心肥大・心リモデリングにおいて、MK が果たす役割・機序を検討する。

【方法】MK 欠損マウス(KO)と野生型マウス(WT)に腎臓全摘術により CKD モデルを作成し、左室肥大の程度・生存率を比較した。また、MK による心肥大形成の分子生物学的機序を、新生児仔ラット心筋細胞を MK で刺激し、ウェスタンブロット法やルシフェラーゼアッセイを用いて検討した。さらに、成長因子のインヒビターを用いた検討も行った。

【結果】定常状態において、KO と WT 間に体重・心機能・生存率の差は認めなかった。腎臓摘 WT においては血中 MK 濃度が腎臓摘 KO と比較し上昇していた。腎臓摘 KO は腎臓摘 WT に比べ腎臓摘後の心肥大形成が有意に抑制され、生存率も腎臓摘 WT と比較して腎臓摘 KO で有意に良好であった。心臓抽出蛋白で Receptor tyrosine kinase Array を行うと、上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor: EGFR)のリン酸化が腎臓摘 WT において亢進していた。心肥大シグナルである ERK1/2, AKT のリン酸化は腎臓摘 WT において亢進していたが、腎臓摘 KO では ERK1/2, AKT のリン酸化が抑制されていた。新生児仔ラット心筋細胞を MK で刺激したところ、EGFR, ERK1/2, AKT のリン酸化が亢進していた。また、ルシフェラーゼアッセイでは、心肥大のマーカーである胎児型遺伝子 BNP の発現が MK 刺激により亢進していた。形態学的にも MK 刺激により心筋細胞の肥大が観察されたが、EGFR インヒビターの前投与または EGFR siRNA の前処置により MK 刺激による BNP の発現・心肥大は有意に抑制された。また、EGFR transactivation のインヒビターである TAPI-2 を前投与したが、MK による BNP の発現・心肥大には変化がなかった。

【考察】CKD において MK は EGFR シグナルを介して心筋細胞に作用し、ERK1/2・AKT のリン酸化を介し心肥大形成に関与することが示唆された。MK 抑制は CKD における心肥大、さらには心リモデリング抑制のための新たな治療ターゲットと成り得る。

平成 27 年 1 月 8 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：本多 勇 希

論文題目：Midkine Deteriorates Cardiac Remodeling via Epidermal Growth

Factor Receptor Signaling in Chronic Kidney Disease

(成長因子ミッドカインは上皮成長因子受容体シグナルを介し慢性腎臓病
における心リモデリングを増悪する)

審査委員：主審査委員

白石 正



副審査委員

久保田 功



副審査委員

山川 光徳



審査終了日：平成 27 年 1 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

慢性腎臓病(CKD)は、心肥大発症の危険因子となっている。従って、心肥大による心機能低下を抑制することが重要となっている。ミッドカイン(MK)はCKDの腎臓において発現が亢進する成長因子となっているが、CKD患者の左室肥大形成におけるMKの役割は解明されていない。そこで、CKDの心肥大・心リモデリングにおいてMKが果たす役割および機序を検討した。MK欠損マウス(KOマウス)とlittermate WT:野生型(WTマウス)を腎全摘術によってCKDモデルを作成し、①左室肥大の程度および生存率を比較した。②心肥大の分子生物学的な機序は、新生児仔ラット心筋細胞をMKで刺激し、ウエスタンブロット法およびルシフェラーゼアッセイで行った。③形態学的検討は、成長因子のインヒビターを使用した。検討の結果、①腎摘出後のWTマウスは、KOマウスに比較してMK濃度の上昇を認めた。KOマウスはWTマウスに比較して腎摘出後の心肥大形成が抑制され、生存率も良好であった。心臓抽出蛋白でreceptor tyrosine kinase arrayを行うと、腎摘出後のWTマウスでは上皮成長因子受容体(EGFR)のリン酸化が亢進していた。心肥大シグナル(ERK1/2、AKT)のリン酸化は、腎摘出後のWTマウスで亢進していたが、KOマウスでは抑制されていた。②新生児仔ラット心筋細胞をMKで刺激したところ、EGFR、ERK1/2、AKTのリン酸化が亢進、ルシフェラーゼアッセイでは心肥大マーカーの胎児型遺伝子BNPの発現が腎摘出WTマウスで有意に亢進していた。③形態学的検討では、EGFRインヒビターの全投与またはEGFR、siRNAの前処置によってMKによるBNP発現、心肥大は有意に抑制された。EGFR transactivationのインヒビターとしてTAPI-2を前投与したがMKによるBNPの発現、心肥大は変化しなかった。本研究によりCKD患者の心肥大にMKの関与が明らかとなり、本審査会では学位論文にふさわしいと判断し合格とした。

(1, 200字以内)