

論文内容要旨

論文題目

Midkine Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Remodeling Induced by Pressure Overload

(ミッドカインは圧負荷による心肥大・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：禰津 俊介

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景】心肥大は心不全発症の独立した危険因子であり、種々の成長因子やサイトカインが心肥大を促進させる。ミッドカイン(Midkine: MK)は、ヘパリン結合性の成長因子であり、細胞の増殖や生存、炎症性細胞の遊走などの作用を有する。我々は、慢性心不全患者において血清 MK 濃度が上昇しており、またその上昇は独立した予後規定因子であることを報告した。MK が心肥大にどのような影響を及ぼすかは未だ不明である。

【目的】圧負荷による心肥大・心リモデリングにおいて、MK が果たす役割に関して検討する。

【方法】 α -ミオシン重鎖(α -MHC)プロモーターを用いて、心臓特異的に MK を過剰発現させたトランスジェニックマウス(MK-TG)を作製した。この MK-TG マウスと野生型マウス(WT)に対して、生後 8-10 週齢で、圧負荷として大動脈縮窄術を施行した。術後 4 週において、心重量の計測や心臓超音波検査、心臓カテーテル検査などで心機能の評価を行った。また心肥大や線維化の分子生物学的な評価をウエスタンブロットや real-time PCR 法を用いて行った。

【結果】定常状態において MK-TG マウスと野生型マウスの間に、体重や心機能、生存率の差を認めなかった。心肥大のシグナルとして重要な extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 と Akt の活性化をウエスタン・ブロッティング法で検討したところ、MK-TG マウスの心臓において、ERK 1/2 と Akt のリン酸化が亢進していた。術後の左室重量/体重比は WT マウスと比較して、MK-TG マウスで有意に増加していた。また心エコー検査及び心臓カテーテル検査において、心機能の低下と血行動態の悪化は MK-TG マウスでより顕著であった。組織学的にも、MK-TG マウスにおいて有意な心筋細胞の肥大と間質の線維化を認めた。これらの結果と一致して、心肥大に関連する胎児型遺伝子と心リモデリングに関連する線維化関連遺伝子の発現レベルは、MK-TG マウスで亢進していた。 Kaplan-Meier 曲線で、大動脈縮窄術後の生存率を比較したが、WT マウスと比較して、MK-TG マウスの生存率が有意に低値であった。

【考察】心臓特異的な MK の過剰発現は、圧負荷による心肥大・心リモデリングを増悪させた。その作用には ERK 1/2 と Akt の活性化が関与していることが示唆された。虚血性心疾患の動物モデルにおいて、MK は心臓保護的に作用するとされている。しかし ERK、Akt 自体は心肥大を促進する細胞内シグナル伝達に関与しており、本研究のような持続的に心負荷が生じるモデルでは、MK がむしろ心肥大・心リモデリングの増悪因子として作用すると考えられた。MK は既知の成長因子とは独立したファミリーを形成しており、新たな心不全治療のターゲットと成り得る。

平成 24 年 1 月 24 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 禰津 俊介

論文題目： Midkine exacerbates cardiac hypertrophy and remodeling induced by pressure overload

(ミドカインは圧負荷による心肥大、心リモデリングを増悪する)

審査委員： 主審査委員

眞弘 光章 (印)

副審査委員

浅尾 裕信 (印)

副審査委員

石井 邦明 (印)

審査終了日： 平成 24 年 1 月 10 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

ミッドカイン(Midkine: MK)はヘパリン結合性の成長因子であり、細胞の増殖や生存、炎症性細胞の遊走などの作用を有し、慢性心不全患者においては血清濃度が上昇しており、またその上昇は独立した予後規定因子であるといわれている。

今回、研究者は α -ミオシン重鎖(α -MHC)プロモーターを用いて、心臓特異的にMKを過剰発現させたトランスジェニックマウス(MK-TG)を作製して更に圧負荷として大動脈縮窄術を施行した。術後4週において、心重量の計測や心臓超音波検査、心臓カテーテル検査などで心機能の評価を行ない、心肥大や線維化の分子生物学的な評価をウエスタンブロットやreal-time PCR法を用いて行ない、圧負荷による心肥大・心リモデリングにおいて、MKが果たす役割を検討した。

定常状態においてMK-TGマウスは野生型マウスと比べて体重や心機能、生存率の差を認めなかったが、圧負荷状態ではERK 1/2とAktのリン酸化が亢進し、左室重量/体重比が有意に増加していた。また心エコー検査及び心臓カテーテル検査において、心機能の低下と血行動態の悪化、さらに組織学的検討による心筋細胞の肥大と間質の線維化が顕著であった。心肥大に関連する胎児型遺伝子と心リモデリングに関連する線維化関連遺伝子の発現レベルでも、MK-TGマウスで亢進していた。 Kaplan-Meier 曲線で、大動脈縮窄術後の生存率を比較したが、MK-TGマウスの生存率が有意に低値であった。心臓特異的なMKの過剰発現は、圧負荷による心肥大・心リモデリングを増悪させ、その作用にはERK 1/2とAktの活性化が関与していることが示唆された。持続的に心負荷が生じるモデルでは、MKが心肥大・心リモデリングの増悪因子として作用すると考えられ、新たな心不全治療のターゲットと成り得ると結論付けられた。

本研究は新しい臨床的知見に繋がるものであり、審査委員会は、本研究が医学博士に値するものと判断した。