

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 大石 英生

論 文 題 目

Prognostic impact of transcardiac gradient of follistatin-like 1 reflecting hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy

(拡張型心筋症患者における follistatin-like 1 の経心臓勾配と予後への影響)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 碓氷 章彦  
名古屋大学教授

委員 菅波 孝祥  
名古屋大学教授

委員 葛谷 雅文  
名古屋大学教授

指導教授 室原 豊明

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、外来通院中の拡張型心筋症患者 32 名を前向きに登録し、大動脈起始部 (aortic root : Ao)、冠静脈洞 (coronary sinus : CS)、および末梢静脈 (peripheral vein : PV) から同時に血液サンプルを採取し、Ao と CS の血清 follistatin-like 1 (FSTL1) の濃度差から経心臓勾配 (FSTL1<sub>CS-Ao</sub>) を算出した。対象患者は、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> の中央値により Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群と High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群に分けられた。主要評価項目は心臓死と心不全入院の複合心イベントと定義した。FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は、肺動脈楔入圧 ( $r = -0.400$ ,  $p = 0.023$ )、右房圧 ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.019$ ) と負の相関関係を認め、イベント回避率は Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群が High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群よりも有意に低かった ( $p = 0.013$ )。低い FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は血行動態の悪化と関連しており、拡張型心筋症患者の新たな予後予測因子となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FSTL1 は分泌型の糖蛋白質であり、アクチビンと骨形成蛋白質 (Bone Morphogenetic Protein : BMP) のアンタゴニストである follistatin family に属しているが、follistatin とはホモロジーが 7% と低く、その作用に関しては不明な点も多い。現在の知見では、FSTL1 は BMP4 や disco-interacting protein 2 homolog A と結合し、抗炎症作用や抗アポトーシス作用を示すとされている。
2. 対象患者の Ao、CS、PV の血清 FSTL1 濃度はそれぞれ  $39.9 \pm 22.7$  ng/mL、 $42.2 \pm 27.0$  ng/mL、 $47.8 \pm 28.4$  ng/mL であり、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群と High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群においては、それぞれ  $48.8 \pm 23.2$  ng/mL vs.  $31.0 \pm 18.9$  ng/mL ( $p = 0.025$ )、 $30.0 \pm 17.4$  ng/mL vs.  $54.4 \pm 29.7$  ng/mL ( $p = 0.011$ )、 $44.9 \pm 29.4$  ng/mL vs.  $50.7 \pm 28.0$  ng/mL ( $p = 0.572$ ) であった。PV の FSTL1 濃度は、心不全や急性冠症候群の重症度、死亡率と相関することが報告されているが、本研究においては PV の FSTL1 血中濃度と予後との関連を示すことができなかった。32 症例中 30 例 (93.8%) は New York Heart Association 心機能分類 II 度以下の比較的軽症の心不全患者を対象としていることが一つの要因と考えられるが、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は早期予後予測マーカーとしての可能性があり、今後さらなる調査が必要と考えられる。
3. 心筋特異的 FSTL1 ノックアウトマウスにおいても、心筋ストレスに対し、血清 FSTL1 濃度上昇を認める報告があり、非心臓由来の FSTL1 が上昇している可能性が考えられる。一方で、心筋ストレスに対する保護作用は野生型より乏しく、心筋ストレスに対しては心臓由来の FSTL1 の影響が大きいと考えられる。本研究では、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> を測定により心臓由来の FSTL1 の評価を行った。

本研究は、拡張型心筋症患者の予後を評価する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	大石英生
試験担当者	主査 碓氷章彦		副査 <sub>1</sub> 菅波孝祥	
	副査 <sub>2</sub> 葛谷雅文		指導教授 室原豊明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. FSTL1のシグナル伝達について</li><li>2. 血清FSTL1濃度とFSTL1の経心臓勾配について</li><li>3. 非心臓由来のFSTL1について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				