

# 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 早川 智子

論 文 題 目

## Cardiac Myocyte-Derived Follistatin-Like 1 Prevents Renal Injury in a Subtotal Nephrectomy Model

(心筋細胞由来 Follistatin-Like 1 は腎臓亜全摘モデルにおいて腎障害を予防する)

論文審査担当者

主 査


名古屋大学教授

委員

山田清又 

名古屋大学教授

委員

後藤百石 

名古屋大学教授

委員

古森公浩 

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

腎臓病と心臓病は互いに影響を与えており、所謂心腎連関の重要性が最近注目されている。我々はこれまで、Follistatin-like 1(Fstl1)が心血管保護作用を有するカルディオカインであることを報告してきた。しかし心筋由来 Fstl1 の腎臓病に対する役割については明らかではない。

心筋特異的 Fstl1 欠損(cFstl1-KO)マウスに 5/6 腎摘手術モデルを作製することにより、心筋由来 Fstl1 の慢性腎障害に対する作用を検討した。対照マウスでは 5/6 腎摘手術後に心臓と血中の Fstl1 が増加していたが、cFstl1-KO マウスでは増加は認めなかった。cFstl1-KO マウスは対照マウスと比べて、5/6 腎摘後の尿中アルブミン排泄、糸球体障害が増悪し、遺残腎における炎症性サイトカインと酸化ストレスマーカーの発現が増加していた。対照的に野生型マウスに Fstl1 を全身投与すると、5/6 腎摘後の尿中アルブミン排泄、糸球体障害は改善し、炎症性サイトカインと酸化ストレスマーカーの発現も低下した。Fstl1 投与群の遺残腎と、培養メサンギウム細胞に対する Fstl1 蛋白添加において、AMP キナーゼのリン酸化が増強した。またメサンギウム細胞において AMP キナーゼ活性を阻害すると、Fstl1 による抗炎症作用が消失することより、Fstl1 は AMP キナーゼシグナルを介して腎保護作用を発揮する可能性が示された。以上より Fstl1 は心腎連関に影響を与える新たなカルディオカインであると考えられる。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. これまで血管内皮細胞において Fstl1 は DIP2A と結合し、Akt-eNOS を活性化することで内皮保護作用を発揮することが報告されている。また Fstl1 は他の Follistatin family 蛋白同様に、TGF- $\beta$  super family である BMP4 に結合することで BMP4 の作用を阻害することも報告されている。糖尿病性腎症等では、BMP4 の発現が上昇し腎障害を促進することが報告されており、今回の検討でも DIP2A や BMP4 阻害を介して腎保護作用を発揮している可能性がある。
2. Fstl1 は心不全を含めた心臓の様々な障害により血中濃度が上昇することが報告されている。今回の検討でも腎障害による体液貯留が心臓に影響を与え、その分泌が増える可能性がある。
3. Fstl1 はこれまで血管内皮細胞、平滑筋細胞、心筋細胞、マクロファージ等、様々な細胞に対する作用が報告されている。今回の腎障害モデルにおいても、血管内皮細胞やマクロファージ、尿細管細胞等、メサンギウム細胞以外にも作用している可能性があると考えられるが、今回は検討できていない。
4. 臨床病態では、急性冠症候群と心不全の病態で Fstl1 の血中濃度が上昇することが報告されている。
5. 腎障害モデル作製 1 週間後に心エコー、血圧測定を施行したが、この時点では左室腔の拡大や収縮力の低下、血圧変化は認めなかった。また cFstl1-KO と対照群で、心機能、血圧とも両群に差を認めなかった。

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	早川智子
試験担当者	主査	山田清文	後藤百穂	古森公浩
	指導教授	室原豊明		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. Follistatin-like 1 (Fstl1) の腎保護作用の作用点、受容体について</li> <li>2. 腎不全になると心臓からのFstl1が発現上昇するメカニズムについて</li> <li>3. Fstl1の間質や輸入動脈への作用について</li> <li>4. 臨床的にFstl1が上昇する病態について</li> <li>5. 5/6腎摘出後における血圧や心機能の変化について</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>				