

様式第5号(第9条関係)

論文内容の要旨

報告番号		氏名	松井 勝
Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease.			
慢性腎臓病では可溶性Fms-like tyrosine kinase-1の減少が動脈硬化症を悪化させる			

論文内容の要旨

近年の疫学調査の結果から慢性腎臓病(CKD)患者は心血管病による死亡率が著明に高いことが明らかになっている。この関係は心腎連関として認識されているが、両者を結び付ける分子生物学的機序は明らかになっていない。最近、我々はCKDにおける動脈硬化病変の発症・増悪のメディエーター物質として、soluble fms-like tyrosine kinase-1(sFlt-1)が重要な役割を果たしている可能性を示した。Flt-1は血管内皮増殖因子(VEGF)のファミリーである胎盤増殖因子(PlGF)に対する特異的受容体であり、血管新生や動脈硬化に関与しているが、一方でFlt-1と同一遺伝子の選択的スプライシングで産生される可溶性Flt-1(sFlt-1)は循環血液中でPlGFと結合することにより、その作用を阻害する。すなわち、動脈硬化促進因子であるPlGFと防御因子であるsFlt-1の均衡が動脈硬化疾患の発症あるいは進展の予防に重要であると考えられる。さらに我々は、sFlt-1の大部分は血管壁の細胞外基質に結合して存在し、ヘパリンの投与により血中へ遊離されることを確認している。すなわち、sFlt-1の総量を推定するためには、血中を循環しているsFlt-1の濃度ではなく、ヘパリン負荷後に細胞表面から一過性に遊離したsFlt-1濃度を測定する方が妥当であることを見いだした。本研究では291名のCKD患者を含む343名の患者にヘパリン負荷試験を施行し、負荷前と後のsFlt-1と腎機能の関係を示した。eGFRの低下につれて、負荷前sFlt-1値は上昇したが、負荷後sFlt-1値は減少した($r=0.537$, $p<0.001$)。さらにヘパリン負荷後PlGF/sFlt-1比が高い群では低い群に比べて心血管イベントの発症率が有意に高かった(HR 2.849, $p=0.006$)。また、5/6腎臓を摘出したApoE-/-マウスの肺と腎で、さらにCKD患者の血清を添加した血管内皮細胞で、sFlt-1 mRNAの発現量は減少した。さらに、sFlt-1-/- ApoE-/-マウスではsFlt-1+/+ApoE-/-マウスに比して大動脈内プラークの増悪を認めた。これらの成績は、CKDに関連する動脈硬化症にはsFlt-1の減少とそれに伴うPlGFシグナルの相対的な活性化が少なくとも一部関与していることを示した。

本研究は心腎連関における新たな分子機序解明に貢献しうる知見を示したといえる。