

論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	妹尾 絢子
Suppressed Production of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Contributes to Myocardial Remodeling and Heart Failure			
可溶性Flt-1産生低下は、心筋リモデリングおよび心不全増悪に寄与する。			

論文内容の要旨

我々はこれまでの研究において血管内増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)や胎盤増殖因子(placental growth factor: PLGF)の内因性阻害因子である可溶性 Fms-like tyrosine kinase 1(可溶性 Flt-1)と心血管系疾患との関連について検討を行ってきた。Flt-1はVEGFやPLGFの受容体で、Flt-1の活性化により血管新生やマクロファージ活性を促進するが、可溶性 Flt-1はFlt-1の転写過程において選択的スプライシングにより産生されたデコイ型の可溶性アイソフォームで、特に血中においてVEGFやPLGFと結合してその活性を阻害するとされている。我々は、慢性腎臓病患者(CKD)の血中可溶性 Flt-1の低下が冠動脈病変の進展に寄与すること、またCKDモデルマウス(5/6腎摘マウス)や可溶性 Flt-1ノックアウトマウス(可溶性 Flt-1 KO)の検討で可溶性 Flt-1の低下が、PLGF-Flt-1系の相対的活性化を惹起しマクロファージ活性化を介して動脈硬化の進展に寄与することを示してきた。しかし、可溶性 Flt-1低下と心肥大および心不全発症の関連については未だ明らかになっていない。本研究では、可溶性 Flt-1 KOおよび野生型マウスに圧負荷モデルである大動脈縮窄術(transverse aortic constriction: TAC)を施行し、可溶性 Flt-1低下と心肥大および心不全発症への関与を検討した。

可溶性Flt-1 KOは野生型に比してTAC後7日目の死亡率増加を認めた。可溶性Flt-1 KOの心重量、肺重量は野生型に比して増加し、心臓超音波では左室肥大の進行と左室収縮能の低下を認めたことから、心肥大および心不全の増悪による死亡率の増加が示唆された。また組織学的検討において可溶性Flt-1 KOは圧負荷後の心臓へのマクロファージ集積増加および線維化の促進を認め、その変化はヒト組み換え可溶性Flt-1蛋白の投与で改善したことから、可溶性Flt-1の低下がマクロファージ活性化による炎症の増悪を介して心肥大および心不全発症に重要な役割を果たすことが示唆された。また、可溶性Flt-1 KOにおいてPLGF-Flt-1系の相対的活性化が圧負荷後心臓リモデリングの増悪因子になりうるかの検討を目的として抗PLGF抗体を投与した。抗PLGF抗体投与により可溶性Flt-1 KOはTAC後増加した心重量および肺重量ともに抑制され、マクロファージ集積および心臓線維化が抑制された。さらに可溶性Flt-1 KOは、TAC後に心臓で炎症性サイトカインであるMCP-1の発現が亢進していたが、抗MCP-1抗体投与によりTAC後の心臓へのマクロファージ集積および線維化が抑制された。以上から、可溶性Flt-1 KOでは圧負荷刺激によりPLGFシグナルの活性化およびPLGF-Flt-1系の下流因子であるMCP-1の発現亢進が惹起されることが示唆された。可溶性Flt-1 KOでは血中可溶性Flt-1が野生型の半分程度に低下しており、慢性腎臓病患者と同様の病態を呈すると考えられる。このことから我々は、可溶性Flt-1の低下がPLGF/Flt-1シグナル活性化、MCP-1発現亢進を介して慢性腎臓病における心肥大および心不全の増悪因子となりうることを発見した。