

松原 純一 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

新しい炎症マーカーである Pentraxin 3 と拡張障害、拡張障害性心不全との関係
(Correlation of Pentraxin 3, a Novel Inflammatory Maker, with Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Normal Ejection Fraction)

心臓組織内の炎症は心不全の発症や進展に重要であるが、心不全症例の約 50%を占める拡張障害性心不全における炎症マーカーの検討は十分されていない。Pentraxin 3 (PTX3) は C-reactive protein (CRP) も属する Pentraxin superfamily の 1 つである。PTX3 は様々な組織から産生され、炎症病態でその産生が増加するため、現在汎用されている肝臓から特異的に産生される炎症マーカーである CRP に比べ、組織局所で生じている病態をより鋭敏に反映する炎症マーカーとして期待されている。

心エコー施行後、European Working Group (2007) のガイドラインに基づき診断した収縮障害性心不全症例 (70 人)、拡張障害性心不全症例 (82 人) と非心不全症例 (171 人) を対象とし、一般生化学検査、および PTX3、高感度 CRP、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-6 (IL-6)、B-type natriuretic peptide (BNP) を測定し、拡張障害性心不全における PTX3 の臨床的な連関と意義を検討した。さらに冠動脈造影を施行した連続 75 症例に対して大動脈基部と冠静脈洞から採血し、心臓から PTX3 が産生されているか検討した。

拡張障害性心不全の血中 PTX3 値は、心不全のない症例に比べて有意に上昇していたが、高感度 CRP 値は有意差を認めなかった。多変量ロジスティック解析にて、左室駆出率が正常な症例 (n=253) において、血中 PTX3 の高値が独立して拡張障害性心不全の存在に関係していた。心不全のない症例 (n=171) でも、拡張障害の存在に血中 PTX3 の高値が独立して関係していた。また、心不全の有無に関係なく、拡張障害の存在する症例では、大動脈基部に比べ、冠静脈洞における PTX3 濃度は有意に上昇しており、心臓組織から PTX3 が産生されていると考えられた。

拡張障害性心不全症例の血中 PTX3 値は、心不全のない症例に比べて有意に上昇し、拡張障害の存在下にて冠循環において産生されていた。血中 PTX3 値が、拡張障害や拡張障害性心不全の存在を独立して示唆する炎症マーカーであった。

審査の過程において (1) 心不全患者における PTX3 の上昇の意義、(2) PTX3 の転写制御や代謝経路、(3) PTX3 遺伝子改変マウスでこれまで報告されているデータと今回報告した所見との整合性、(4) PTX3 のカットオフ値、(5) PTX3 の産生組織の観点から冠循環と体循環における血中レベルの相違 (6) 拡張障害性心不全と収縮障害性心不全との組織学的な違い、(7) 心エコーパラメーターの測定者による誤差、(8) E/e' について、(9) PTX3 の線維芽細胞への作用、(10) PTX3 あるいは BNP と NYHA の関係、(11) 拡張障害性心不全に対する治療等について多くの質問がなされたが、申請者からは適切な解答と考察がなされた。

本論文は、病態や病因が十分に解明されていない心不全症例の約 50%を占める拡張障害性心不全において血中 PTX3 値の上昇が、拡張障害性心不全の存在を示めず独立した因子であること、拡張性障害が存在する心臓組織自身から PTX3 が産生されること、血中 PTX3 値測定による拡張障害性心不全の病態診断という将来の臨床応用への可能性を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査結果

学位申請者：松原 純一

専攻分野： 循環器病態学

学位論文名：新しい炎症マーカーである Pentraxin 3 と拡張障害、拡張障害性心不全との関係
(Correlation of Pentraxin 3, a Novel Inflammatory Marker, with Left Ventricular Diastolic
Dysfunction and Heart Failure with Normal Ejection Fraction)

指導： 小川 久雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 23 年 2 月 3 日

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 腎臓内科学担当教授

畠田 公夫

審査委員 心臓血管外科学担当教授

川筋道雄