

氏 名	田 中 俊 成
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 6 2 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Effect of Atrial Natriuretic peptide on Adiponectin in Patients with Heart Failure (心不全患者における心房性ナトリウム利尿ペプチドのアディポネクチンに対する影響の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 柏 木 厚 典 副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎 副 査 教 授 松 浦 博

論文内容要旨

※整理番号	567	(ふりがな) 氏名	たなか としなり 田中 俊成
学位論文題目	Effect of Atrial Natriuretic peptide on Adiponectin in Patients with Heart Failure (心不全患者における心房性ナトリウム利尿ペプチドのアディポネクチンに対する影響の検討)		
<p>[目的]</p> <p>アディポネクチンは 1996 年、脂肪細胞組織中に特異的に発現する遺伝子 (apM1: adipose most abundant gene transcript) として新たに同定されたサイトカイン (アディポサイトカイン) であり、244 個のアミノ酸よりなる分泌タンパクである。正常ヒト血中に 5~10μg/mL で存在し、循環血中では多量体を形成、3 量体、6 量体、高分子型として存在する。近年、アディポネクチンは抗インスリン抵抗性、抗炎症や抗動脈硬化などの作用を持ち、メタボリック症候群における中心的役割を担うことが知られている。さらに心臓疾患に対して心筋肥大抑制や左室リモデリング抑制など、心保護的作用を持つことが報告されている。</p> <p>心不全患者において血中アディポネクチン濃度は心不全重症度 (NYHA 分類) に伴い上昇し、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度と正相関すると報告されている。一方、ナトリウム利尿ペプチドは、脂肪細胞に分布するグアニリルシクラーゼ A (GC-A) 受容体を介して脂肪分解作用や脂質代謝に影響を持つことが知られる。外因性心房性ナトリウム利尿ペプチド (カルペリチド) は心不全治療において非常に有用であるが、カルペリチドと脂肪組織から分泌されるアディポネクチンとの関係は明らかにされていない。そこで本研究で、心不全治療薬としての外因性ナトリウム利尿ペプチド投与の血漿アディポネクチン濃度に対する影響を検討した。</p> <p>[方法]</p> <p>心不全増悪で当院に入院した、左室駆出率 45%未満、NYHA 分類 III~IV 度の患者 75 名に対して心不全治療薬としてカルペリチド投与群 (n=52) と、対照薬としてニトログリセリン+利尿薬治療群 (n=23) とを比較検討した。</p> <p>それぞれの薬剤を投与する前と心不全加療継続 7 日目に採血し、神経体液性因子、アディポネクチン濃度を測定した。心原性ショック、低血圧 (収縮期血圧 < 90mmHg)、不安定狭心症、腎不全 (血清クレアチニン > 2.0mg/dL)、肝機能障害の合併症を持つ患者は除外した。</p> <p>アディポネクチン濃度測定は抗ヒトアディポネクチンモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法、高分子アディポネクチン濃度測定はヒト高分子アディポネクチンモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法を使用した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

[結果]

心不全治療前の患者背景においてニトログリセリン群、カルペリチド投与群に差はなく、薬剤投与前において総アディポネクチン濃度とナトリウム利尿ペプチド濃度は正相関を認めた ($\log \text{ANP} : r_{\text{spearman}}=0.248, p<0.05$; $\log \text{BNP} : r_{\text{spearman}}=0.261, p<0.05$)。

心不全加療継続7日目において、両薬剤治療により同程度の心不全症状(NYHA 分類)の改善を認めた。また、体重、body mass index(BMI)、心拍数、血圧、腎機能に関しても両群間で治療前後での変化に差異は認めないが、ニトログリセリン群では心不全改善に伴い血漿 ANP (289 ± 48 to $144 \pm 34 \text{pg/mL}$, $p<0.001$)、BNP (969 ± 231 to $692 \pm 253 \text{pg/mL}$, $p<0.001$)は低下、それに伴い血漿総アディポネクチン、高分子アディポネクチン濃度は減少した (21.1 ± 2.5 to $18.6 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$, $p<0.05$; 12.3 ± 1.8 to $10.8 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$, $p<0.05$)。一方、カルペリチド群においても心不全改善にともない BNP は低下 (863 ± 98 to $460 \pm 62 \text{pg/mL}$, $p<0.0001$)したが、カルペリチド投与により ANP 濃度は上昇 (249 ± 33 to $542 \pm 78 \text{pg/mL}$, $p<0.0001$)、それに伴い血漿総アディポネクチン、高分子アディポネクチン濃度は増加した (17.3 ± 1.3 to $19.7 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$, $p<0.0001$; 9.8 ± 1.0 to $10.5 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$, $p<0.05$)。心不全加療継続7日目での総アディポネクチン濃度の変化率はニトログリセリン群よりカルペリチド群において有意に高かった ($-13.2 \pm 5.2\%$ vs. $+14.5 \pm 3.0\%$, $p<0.0001$)。

心不全治療前では BMI と総アディポネクチン濃度は逆相関 ($r=-0.388, p<0.01$)した。心不全加療継続7日目での BMI の減少は両群で同程度であったが、ニトログリセリン群では心不全加療による BMI の変化量と総アディポネクチン変化量には相関関係を認めなかったが ($p=0.616$)、カルペリチド群においては逆相関を認めた ($r=-0.402, p<0.001$)。

[考察]

心不全加療にて BNP は両群とも同等に低下したが、カルペリチド群で血漿 ANP 濃度の上昇に伴い、血漿アディポネクチン濃度は上昇した。また、ニトログリセリン群では心不全改善による血漿 ANP, BNP 濃度の低下に伴い、血漿アディポネクチン濃度は低下した。心不全患者において内因性ナトリウム利尿ペプチドは、血中アディポネクチン濃度を規定する因子の一つであり、本研究の結果と併せると心不全患者においてカルペリチド (外因性ナトリウム利尿ペプチド) がアディポネクチン濃度増加に関与した可能性が示唆される。血中アディポネクチンを上昇させるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬は、心不全や心筋梗塞患者の心血管事故や死亡率を減少させる。心不全や心筋梗塞に対して心保護作用を持ち予後を改善させる可能性が報告されているカルペリチドが血中アディポネクチン濃度を増加させたことは、カルペリチドの心保護作用の一因としてアディポネクチンを介した新たな作用機序の可能性が示唆され、今後更なる検討が必要であるが、メタボリック症候群をともなった心不全患者治療薬としても期待される。

[結論]

心不全治療薬としての外因性ナトリウム利尿ペプチドは、アディポネクチン濃度を増加させる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	567	氏名	た なか とし なり 田 中 俊 成
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>アディポネクチンは脂肪細胞より分泌され、心不全で血漿濃度が上昇し、心保護作用のあることが指摘されている。一方、合成心房性ナトリウム利尿ペプチド（カルペリチド）は心不全治療薬としての有用性が確立されている。本研究は、重症慢性心不全患者に対するカルペリチド投与によるアディポネクチン濃度の変動をニトログリセリン投与と比較した。</p> <p>両薬剤の投与によって各々同程度心不全症状及び、血漿 BNP 濃度が改善した。一方、血漿総及び高分子アディポネクチン濃度は、カルペリチド投与群で増加したが、ニトログリセリン投与群では減少した。このように同程度の心不全改善効果にもかかわらず、血漿アディポネクチン濃度は、カルペリチド投与群でのみ更に増加した。</p> <p>以上の結果は、心不全治療薬カルペリチドは血漿アディポネクチン濃度を増加し、心不全の治療の際に新しい作用機構で心保護効果を示すことが期待された。よって、本研究は心不全治療薬の選択に寄与する研究で、博士（医学）の学位を授与するに値すると評価された。</p>			
(平成 20 年 2 月 1 日)			