

氏 名 菅森 峰
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 乙第289号
学位授与年月日 平成24年9月5日
審査委員 主査 教授 奥西 秀樹
副査 教授 大平 明弘
副査 教授 織田 禎二

論文審査の結果の要旨

心不全患者では腫瘍壊死因子（TNF- α ）などの炎症性サイトカインや一酸化窒素（NO）の血中濃度が高いことが知られている。他方、心不全患者では血管内皮でのNO産生能力が障害され、血管拡張能が低下している。これらの事実は、心不全で観られる血中NO増加が、TNF- α による誘導型NO合成酵素（iNOS）の発現亢進の結果である可能性を示唆している。しかし、心不全の重症度と、NOやTNF- α の血中濃度との相関に関する詳細な研究はない。これを明らかにするのが本研究の目的である。申請者らは、心不全の重症度の評価に、従来のNYHA分類よりも客観性に優れる血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）濃度を用いた。病状の安定した慢性心不全患者群43名と正常対照群26名において、血液中の窒素酸化物（NO_x）とTNF- α を測定し、相関を検討した。また、体内のNO産生・放出量をリアルタイムで連続的に測定することは困難なことから、前腕局所の内皮依存性NO産生の指標となりうる血管拡張反応を、アセチルコリン（ACh）持続投与下に静脈閉塞性前腕容積変化測定法（プレシモグラフィ）を用いて実測し、ニトログリセリン（NG）による内皮非依存性血管拡張反応との定量的比較を行った。AChへの反応が内皮依存性NO産生によるものであることの確認にはNOS阻害剤L-NMMAを用いた。ACh反応およびNG反応の大きさと心不全重症度との相関を調べた。結果として、まず、心不全重症度と血中BNP濃度との間に高度の相関があることを確認できた。血中NO_x濃度およびTNF- α 濃度は、心不全重症度との間に一即ち、血中BNP濃度との間にも一高度の相関を示した。これら血中指標同士も相関した。AChに対する内皮依存性血管拡張反応は、心不全患者において低下しており、血中TNF- α 濃度との間に逆相関を示した。他方、NGに対する血管拡張反応は患者群でも健常者群と同等であり、血中TNF- α 濃度とは相関を示さなかった。以上より、血中NO濃度およびTNF- α 濃度は心不全重症度に応じて増加していた。心不全の病態ではTNF- α を誘導することによってiNOS発現を誘導し、その結果として全身性にも局所性にもNO産生を促進しているものと考えられた。

申請者らは、心不全の重症度を血中BNP濃度によって正確に評価できることを明示した。このことは現在では常識となっているが、申請論文の刊行当時は重要な新知見であったことに留意すべきである。この客観指標に基づいて、心不全が重症であるほどTNF- α とNOの産生が亢進していることを実証した。しかも、内皮依存性NO産生能は患者群で低下していることを証明し、iNOSによるNO産生が血中NO増加の主体となっていることを結論づけた。慢性心不全の病態生理を、代償機転も含めて高精度で解析した論文であり、今後の、より合理的な治療に応用しうる可能性を有している点も含めて、高く評価できる。