

Title	Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts
Author(s)	山上, 喜由
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55813
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山上 喜由
論文題名 Title	Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts (ピルフェニドンは圧負荷心臓において、線維化及び血管透過性を調節することで心保護効果を発揮する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Recent advances of heart failure therapy have improved prognosis of heart failure, however there remains many cases of refractory heart failure. So it is necessary to develop novel therapeutic strategy based on molecular mechanism of heart failure. Cardiac fibrosis is a common feature of heart failure and a therapeutic target, but molecular mechanism of cardiac fibrosis is unclear yet. In this study, we focused on pirfenidone (PFD), which is an established anti-fibrotic drug for idiopathic pulmonary fibrosis, to investigate progression mechanism of cardiac fibrosis in chronic phase of heart failure.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p><i>In vivo</i> study, we generated pressure-overloaded heart failure model and observed cardiac function and fibrosis in chronic phase of heart failure. In vehicle group, cardiac dysfunction and fibrosis were progressed during 4 weeks, however PFD treatment prevented progression of heart failure and fibrosis effectively. To investigate cell type-specific effect of PFD, we isolated adult cardiac fibroblasts and endothelial cells respectively. In fibroblasts, TGFβ stimulation induced collagen 1 expression via p38 phosphorylation, but PFD inhibited these reactions. In endothelial cells, claudin 5 expression was suppressed by TGFβ, and this suppression was prevented by PFD treatment. Reduced expression of claudin 5 in failing heart, which led albumin leakage in interstitial space of myocardium, was blunted by PFD administration. These results indicate that cardiac fibrosis in pressure overload is induced not only excessive production of extracellular matrix by fibroblasts but also vascular hyperpermeability via claudin 5 suppression, and that PFD has cardioprotective effects regulating cardiac fibroblasts and endothelial cells.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>PFD inhibited cardiac fibrosis by suppressing both collagen expression and the increased vascular permeability induced by pressure overload.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山上 喜由	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授 熊ノ御 淳
副 査 大阪大学教授 月田 早智子	
論文審査の結果の要旨	
<p>心臓線維化は、心機能低下の一因と考えられ、線維化進行機序に血管透過性亢進が寄与すると考えられている。特発性肺線維症治療薬であるピルフェニドン (PFD) は、心臓線維化予防効果が示されているが、臨床では線維化が進行した状態で治療が開始されることが多く、線維化が進行した慢性期における治療効果は明らかではない。本研究では横行大動脈縮窄圧負荷心臓モデルマウスを用い、PFDが圧負荷慢性期心臓において、線維化抑制ならびに血管透過性亢進の抑制効果により心機能低下を抑制することが示された。またPFDは線維芽細胞において、TGF-β1刺激によるp38リン酸化の抑制を介したコラーゲン産生抑制、血管内皮細胞において、TGF-β2刺激によるClaudin 5発現低下阻害が示された。PFDは線維化が進行した症例に対する心機能低下抑制治療薬として使用しうる可能性を見出したという点で、本研究は学位に値すると考える。</p>	