The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A New Secretory Peptide of Natriuretic Peptide Family, Osteocrin, Suppresses the Progression of Congestive Heart Failure After Myocardial Infarction
Author(s)	宮﨑, 敬大
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69459
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　宮崎　敬大

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学招聘教授	堀川 通生
	副　査	大阪大学教授	高島 成二
	副　査	大阪大学教授	坂田 泰史

論文審査の結果の要旨

ナトリウム利尿ペプチド（NPs）は現在、心不全治療薬として使用されている。Osteocrin（OSTN）はNPsファミリーの分泌性ペプチドで、NPsのクリアランス受容体に結合し、NPsのクリアランスを抑制する。しかし、その結果生じる心血管系への効果は明らかにされていない。そこで本論文では、野生型マウスへのOSTN投与及びOSTN-Tgマウスを用いてOSTNの効果を検討し、更にこれらのマウスに心筋梗塞モデルを作製しOSTNの有効性を検討した。

その結果、OSTNは血中ANP濃度を上昇させることを確認し、血圧の低下を認めた。更に、心筋梗塞モデルマウスでは、OSTNにより急性期の炎症が軽減し心破裂が抑制されることで生存率が改善することが判明した。慢性期では梗塞率が減少し、心臓リモデリングが抑制され、心不全改善効果が見られた。

以上の成績は、OSTNが心筋梗塞後の急性期炎症を軽減し生存率を改善させ、慢性期の心不全改善効果をもたらすことを明らかにしたもので、心筋梗塞後の新たな治療薬としての有用性を示唆している。

以上より本論文を学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	宮﨑　敬大
論文題名 Title	A New Secretory Peptide of Natriuretic Peptide Family, Osteocrin, Suppresses the Progression of Congestive Heart Failure After Myocardial Infarction (ナトリウム利尿ペプチドファミリーの新規分泌性ペプチドであるosteocrinは心筋梗塞後のうっ血性心不全の増悪を抑制する)

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

重症虚血性心疾患の増加に伴い、うっ血性心不全の患者も増加している。そのため、カテーテルによる血管内治療と現行の薬物治療に加えて、新規治療法の登場が期待されている。今までの臨床研究で、ナトリウム利尿ペプチド(Natriuretic peptides, NPs)によりうっ血性心不全が改善することが報告され、日本ではAtrial natriuretic peptide (ANP)が、米国ではB-type natriuretic peptide (BNP) が心不全治療薬として使用されている。NPsファミリーの分泌性ペプチドOsteocrin (OSTN) は、NPsのクリアランスレセプターであるNatriuretic peptide receptor 3 (NPR3) に結合し、NPsのクリアランスを抑制するため、うっ血性心不全を改善すると予想される。この仮説を検証するため、我々は心筋梗塞モデルマウスに対するOSTNの作用を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、OSTNがNPR3に結合することを確認するため、HEK293T細胞にeGFPで蛍光標識したNPR3を過剰発現させ、そこにRhodamineで蛍光標識したOSTNを添加した。その結果、eGFP陽性のNPR3発現細胞のうち、約6割がRhodamine共陽性であり、OSTNがNPR3に結合することが分かった。つぎに、OSTNとANPを同時に添加したところ、ANPの濃度依存的に共陽性細胞の割合が低下した。このことから、OSTNはANPと競合的にNPR3に結合することが確認できた。

OSTNの生理学的な作用を検討するため、C57BL/6J系統の野生型 (WT) マウスにOSTNを経静脈投与したところ、血圧はOSTNの濃度依存的に低下した。これは、OSTNによりANPのクリアランスが阻害されたため、血中ANP濃度が上昇しANP-NPR1-cGMPのシグナルが増強したことによると考えられた。

次に、Serum amyloid P-componentプロモーター下流でOSTNを過剰発現させ、血中のOSTN濃度を増加させるトランスジェニックマウスを作製した (OSTN-Tg)。このOSTN-TgマウスはWTマウスに比べ血圧が低下しており、血中ANP、C-type natriuretic peptide (CNP) 濃度は高値だった。この結果はOSTNを静脈投与したマウスの血圧変化と相関した。更にOSTN-TgマウスのWTマウスと差がなかったが、心筋細胞は小さく、心重量は軽かった。

そこで、我々はOSTNの効果について病態モデルを用いて検討するため、冠動脈を結紮し心筋梗塞モデルマウスを作製した。WTマウスに心筋梗塞を作製した直後に浸透圧ポンプを植え込み経静脈的にOSTNを投与した (OSTN-iv) マウスと、OSTN-Tgマウスに心筋梗塞を作製したマウスは何れもそれぞれの対照群に比べ、心筋梗塞作製後1週間の生存率が改善した。マウスの死因を詳細に検討したところ心破裂が減少しており、これが生存率を改善していると考えられた。既報では心破裂と急性期炎症の関連が示されているため、心筋梗塞後の急性期炎症をマクロファージの浸潤で検討した。その結果、CD11c/CD68陽性で示される炎症性 (M1) マクロファージはOSTN-iv、OSTN-Tgマウスともに減少した。一方、CD206/CD68陽性で示される抗炎症性 (M2) マクロファージは対照群と差がなかった。更に、心筋梗塞後急性期の心臓で*Interleukin 1 beta*、*Interleukin 6*、*Tumor necrosis factor*の発現量はOSTN-TgマウスでWTマウスより減少しており、OSTNは急性期炎症を軽減すると考えられた。

最後に心筋梗塞作製後、慢性期の心不全に対するOSTNの効果を検討した。慢性期のOSTN-Tgマウスの梗塞領域、心臓での*Collagen, type I, alpha 1*、*Collagen, type III, alpha 3*、*Fibronectin 1*の発現量はWTマウスより減少した。更に心筋梗塞後慢性期の心重量はOSTN-TgマウスでWTマウスより有意に減少し、肺重量も減少傾向にあった。

〔総　括(Conclusion)〕

以上の結果から、OSTNはNPR3に結合しNPsのクリアランスを抑制することで、急性期の炎症を抑制して生存率を改善し、慢性期のうっ血性心不全の増悪を抑制する可能性があることが示された。