

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大野 由香子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 633 号
学位授与の日付 平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Liver Congestion in Heart Failure Contributes to Inappropriately Increased Serum Hepcidin despite Anemia
(心不全に伴う肝うっ血は貧血に関わらずヘプシジンの不適切分泌の一因となる)

論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 教授 南野 徹
副査 准教授 瀧澤 淳

博士論文の要旨

(目的) 心不全症例における貧血は、慢性炎症、消化管出血、腎機能障害、機能的鉄欠乏など様々な要素によって引き起こされるが、絶対的鉄欠乏、機能的鉄欠乏が大きな要因と考えられている。一方、体内で鉄の量の調節を司っている主要なホルモンがヘプシジンである。ヘプシジンは主に肝臓で産生され、腸管からの鉄吸収やマクロファージからの鉄放出を抑制し、鉄欠乏と貧血を引き起こすことが知られている。

以上のことから、申請者らは、心不全における貧血、鉄欠乏の要因にヘプシジンの分泌が関わっており、特に心不全患者における肝臓の主な病理所見がうっ血であることから、肝うっ血が鉄欠乏と貧血に重要な因子となるのではないかと考えた。そこで申請者らは、以前、下大静脈を狭窄させた肝うっ血ラットを作成し、BMP6 と IL6 の上昇を伴う不適切なヘプシジンの上昇により、貧血、機能的鉄欠乏になることを報告した。今回、申請者は、臨床研究として、新潟大学医歯学総合病院に入院した心不全症例について、肝うっ血と貧血、鉄欠乏、ヘプシジンの濃度の関係を検討し、さらに基礎研究として、肝うっ血をきたしうると思われる肺高血圧右心不全ラットモデルを作成し、それらの関係についても検討した。

(方法) 心不全患者の貧血の頻度と心不全マーカーと貧血の関係を調べるため、臨床研究 1 として、2013 年 8 月から 2014 年 7 月まで一年間に新潟大学医歯学総合病院に入院した心不全症例 320 例を検討した。心不全の定義として BNP が 50pg/ml 以上とし、貧血は正常値以下 (男性 13.2g/dl 以下、女性 10.8g/dl 以下) とした。肝うっ血の指標としてはエコーで確認できる下大静脈径を肝うっ血の指標とした。

肝うっ血が血清ヘプシジン濃度に与える影響について調べるため、臨床研究 2 として、2008 年から 2013 年に新潟大学医歯学総合病院に入院した貧血を伴う心不全症例 45 例を調べた。エコーで確認できる下大静脈径が 2.0cm 以上を肝うっ血の指標とした。また、血清ヘプシジン濃度についての一部の解析では、炎症や腫瘍に伴う貧血はヘプシジンによって引き起こされるため、自己免疫疾患や急性炎症、進行癌のある 15 症例を除外し、その他の 30 症例の血清ヘプシジン濃度を比較した。

基礎研究として、8 週齢のラットにモノクロタリン 6mg/kg を皮下注射し、肺高血圧モデルラットを作成した。投与後 28 日目、35 日目、42 日目で心臓、肝臓の病理所見、肝臓でのヘプシジンの遺伝子発現量、

貧血、鉄動態、動脈血酸素飽和度を調べた。コントロールとして生食を皮下注射したラットモデルを用いた。

(結果) 臨床研究1では、心不全320症例のうち41%で貧血を認めた。BNPは有意に貧血を伴う群で高かったが、肝うっ血を示す下大静脈径では差は認めなかった。また心不全症例ではBNPとHbの間に相関は認められず、同様に下大静脈径と貧血の間にも相関は認められなかった。鉄欠乏を示すトランスフェリン飽和度とBNP、下大静脈径の間にも明らかな相関は認められなかった。

臨床研究2では、肝うっ血のある群の方が肝うっ血のない群よりもBNPは有意に高かったが、ヘプシジンは両者の間では差は認められなかった。しかし、肝うっ血のない群では血清ヘプシジン濃度とHbの間には正の相関があったのに対し、肝うっ血のある群では弱い負の相関があった。活動性炎症や進行癌などを除外した症例では、肝うっ血を伴う症例での血清ヘプシジン濃度は伴わない症例のそれよりも高値であり、これは貧血が進行するとこの差はより著明であった。一方、肺高血圧の指標となる三尖弁逆流の圧格差の高低で分類した場合、血清ヘプシジン濃度とHbの間に相関は認められず、圧較差の高い症例と低い症例で血清ヘプシジン濃度に差はみられなかった。

基礎研究では、モノクロタリン投与後4週後から6週に肺高血圧による著明な右心拡大と右室肥大、肝臓では組織学的に肝うっ血と鉄沈着像を認めた。経皮的酸素飽和度はモノクロタリン群で低値を認め、6週目には著明な低酸素血症を呈していた。血清鉄とトランスフェリン飽和度は、4、5週目で減少を認めていたが、6週目で改善を認めた。肝臓でのヘプシジンの遺伝子発現は、4週目にはモノクロタリンラットで有意に増加したが、6週目では貧血と鉄欠乏が改善したにも関わらず減少を認めた。

(考察) 臨床研究1の結果からは、心不全入院症例で高頻度に貧血が合併することが見られたが、肝うっ血の指標との相関があまり見られなかったことより、肝うっ血が心不全患者の貧血の大きな原因となっている症例はそれほど多くはないと思われた。しかし、臨床研究2の結果からは、貧血があるにもかかわらず、肝うっ血の心不全の症例は肝うっ血のない症例よりも血清ヘプシジン濃度が高かった。一般に、絶対的な鉄欠乏で引き起こされる貧血では、ヘプシジン発現が貧血により著明に抑制される。よってこの結果は、心不全の肝うっ血症例では、貧血であるにも関わらずヘプシジンの不適切分泌がみられると考えられた。基礎研究では、4-5週目のラットでは、以前検討した下大静脈狭窄肝うっ血ラットと同様にヘプシジンの不適切な発現の亢進が見られた。しかし、6週目は著明な低酸素血症、低心拍出量のためにヘプシジンの発現が低下し、貧血、鉄欠乏の改善が見られた可能性が考えられた。心不全では、肝うっ血だけでなくヘプシジンの発現に影響を及ぼす低酸素血症、低心拍出量の影響にも注意が必要と思われた。

(結論) 貧血を伴う心不全症例の中には、肝うっ血によりヘプシジンの不適切分泌がおこり、貧血、機能的鉄欠乏の一因となる可能性がある。

審査結果の要旨

申請者は、心不全患者における肝うっ血による不適切なヘプシジン上昇が、鉄欠乏と貧血の重要な因子となると考え、1) 臨床研究として心不全症例を対象に、肝うっ血と貧血、鉄欠乏、ヘプシジンの濃度の関係を検討し、2) 基礎研究としてラットで肺高血圧右心不全、肝うっ血モデルを作成し、ヘプシジンと貧血の関係について検討した。

臨床研究では、心不全例で高頻度に貧血を合併することが認められたが、肝うっ血とトランスフェリン飽和度、BNPの間に明らかな相関は認められなかった。しかし、貧血がある肝うっ血を伴う心不全群では血清ヘプシジン濃度とHbに弱い負の相関があり、肝うっ血のない症例よりも血清ヘプシジン濃度が高かつ

た。

基礎研究では、4-5 週目まではヘプシジンの不適切な発現の亢進が見られたが、6 週目にヘプシジンの発現が低下し、貧血、鉄欠乏の改善が見られた。低酸素血症、低心拍出量が影響した可能性が考えられた。心不全では、肝うっ血だけでなく低酸素血症、低心拍出量がヘプシジン発現に影響すると考察した。

以上の臨床、基礎研究から貧血を伴う心不全症例の中には、肝うっ血によりヘプシジンの不適切分泌がおこり、貧血、機能的鉄欠乏の一因となる可能性がある事が示され、従来の貧血の原因以外の機序を見出した点で学位論文としての価値を認める。