

Indoxyl sulfate induces left ventricular hypertrophy via the AhR-FGF23-FGFR4 signaling pathway

岸本, 啓志

<https://hdl.handle.net/2324/7165091>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution International

(別紙様式2)

氏名	岸本 啓志
論文名	Indoxyl sulfate induces left ventricular hypertrophy <i>via</i> the AhR-FGF23-FGFR4 signaling pathway
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小川 佳宏 副査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 久場 敬司

論文審査の結果の要旨

(主論文内容の要旨)

慢性腎臓病(CKD)は心血管病の独立したリスク因子であり、腎機能低下と心筋肥大の関連が報告されている。近年FGF23がFGFR4を介して左室肥大や心筋の線維化を促進すること、インドキシル硫酸(IS)が炎症や酸化ストレスを介して左室肥大を誘導することが報告されている。本研究では、ISの心筋肥大作用におけるFGF23の関与を検討した。

ラット培養心筋細胞株(H9c2, 2-1)にてISの投与およびFGFR4阻害薬の投与、芳香族炭化水素受容体(AhR)のノックダウンにより、FGF23、心筋肥大マーカー(ANF, BNP, β MHC)、FGF23分解抑制酵素 Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3(GALNT3)、低酸素誘導因子Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)の発現を評価した。C57BL/6マウス(8週齢オス)を用いて、IS刺激の有無およびFGFR4阻害薬の有無による心臓組織におけるFGF23の発現およびFGFR4のリン酸化と心筋肥大の有無を検討した。

H9c2を用いた培養実験ではIS刺激により心筋肥大マーカー、GALNT3、FGF23の遺伝子発現は増加し、Intact FGF23およびリン酸化FGFR4の蛋白量は細胞内で増加した。マウスのIS投与により、心肥大が誘導されるが、FGFR4阻害薬の投与により軽減した。生化学および血圧に群間差はなかった。心臓組織においてIntact FGF23の蛋白量は増加したが、血清Intact FGF23に群間差はなかった。H9c2においてFGFR4阻害薬を投与するとIS刺激による心肥大マーカーの遺伝子発現増加が抑制された。AhRをノックダウンするとIS刺激によるFGF23、GALNT3およびHIF-1 α の遺伝子発現増加は抑制された。

以上により、ISはFGF23およびFGFR4を介して心肥大を促進する可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。