

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	渡 邊 真
論文題目	Insulin-like growth factor axis (insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein-3) as a prognostic predictor of heart failure: association with adiponectin. (心不全患者における予後予測因子としての IGF-I/IGFBP-3 比の意義とアディポネクチンとの相関)		
(論文内容の要旨)			
【背景】低体重、低栄養といった悪液質（cachexia）は心不全の予後不良因子の一つである。心不全時には心臓を含めた全身で代謝活性が悪くなると考えられるが、代謝に関わる因子を利用した予後の指標となりうる値(バイオマーカー)は少ない。インスリン様成長因子 I (insulin-like growth factor-I; IGF-I)は成長ホルモンの刺激により分泌される。インスリン様活性を有し成長促進作用だけでなく糖の取り込み促進などの代謝調節作用を持つ。これまでに、IGF-I には心臓保護効果があるとされ、心不全患者においても血中 IGF-I 値がバイオマーカーとして有用であるかどうかの検証が行われてきたが、その役割には一定の見解が得られていない。IGF-I は血中では主に IGF 結合蛋白-3 (insulin-like growth factor-binding protein; IGFBP-3)と結合しており、IGF-I の末梢組織における活性が IGFBP-3 により抑制されており、IGF-I 値単独では末梢組織における活性を反映しない可能性がその原因として示唆される。 【目的】IGF-I を IGFBP-3 で除した値(IGF axis)が IGF-I 活性を表す指標となりうるという仮説のもと、新規指標 IGF axis が心不全患者のバイオマーカーとなりうるかを検討する。また糖・脂肪酸代謝の調節因子であり、すでに心不全の予後予測因子として確立されているアディポネクチン(Adiponectin)との関係も検討する。 【方法・結果】142 名の収縮不全を来した心不全患者群と 63 名のコントロール群に対し血清の IGF-I と IGFBP-3 を測定した。コントロール群と比較すると、心不全患者ではIGF-I と IGFBP-3 は著明に高かったが、IGF axis 値は著明な減少を認めた。次に心不全患者群のみに対し種々の検討を行った。ニューヨーク心臓協会が定めた心不全の重症度(New York Heart Association: NYHA 分類)の比較では、心不全の程度が高度(NYHA III/IV 度)の患者群で IGF axis の値が有意に低かった。また、心不全のバイオマーカーとして知られる B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)や Adiponectin には強い負の相関関係を認めた。さらに多変量重回帰分析を行ったところ血清 Adiponectin 値のみに強い相関関係を認めた。 次に IGF axis の中央値で 2 群に分け予後を検討したところ、IGF axis が低値であった患者群は全死亡、心臓死、心臓死と心不全による再入院を含んだ発生率の全てで有意に高かった。全死亡に関して単変量解析を行ったところ IGF axis は予後予測因子であった。さらに年齢、性別、単変量解析で有意であった因子を元に多変量解析を行ったところ IGF axis は重要な予後予測因子であった。また BNP を多変量解析に組み込んでも IGF axis は予後予測因子としての役割を失わなかった。しかしながら相関関係の強い Adiponectin を組み込むとその役割を失った。 【結論】IGF axisは心不全の予後因子であり、血清Adiponectin値と強い相関関係にある。			

(論文審査の結果の要旨) 低体重、低栄養といった悪液質（cachexia）は心不全の予後不良因子の一つである。心不全時には心臓を含めた全身で代謝活性が悪くなると考えられるが、代謝に関わる因子を利用した予後の指標となりうる値（バイオマーカー）は少ない。その代表的なものとして数十年来前から検討をされている IGF-I は心不全患者や心血管疾患患者へのバイオマーカーとしての役割に一定の見解が得られていない。本学位授与申請者は血液中で IGF-I と結合し結果として末梢組織での機能を抑制しているとされる IGFBP-3 を同時に測定することにより、IGF-I を IGFBP-3 で除した値 IGF axis を新たに定義し、これが心不全患者のバイオマーカーとして有用であるかどうかの検討を行った。その結果 IGF axis がコントロール群に比し心不全患者で低値になること、心不全患者の中でも IGF axis 低値群では予後が不良になることを明らかにした。また糖脂肪酸代謝の調節に関与し、抗糖尿病作用とアテローム産生抑制作用をもつ adipocytokine として知られる adiponectin を心不全のバイオマーカーとして活用する論文が発表されているが、IGF axis は adiponectin と強い相互関係を持っていることも明らかにした。 以上の研究は心不全病態の解明に貢献し心不全の予後診断と治療に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 3 年 2 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			