




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<p>①・乙</p>	<p>氏名</p>	<p>槇野 裕文</p>	
<p>学位論文名</p>	<p>Arterio-Venous Gradient of Active Interleukin-18 Is Associated with Diastolic Dysfunction: A Cross-Sectional Study</p>		
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主査</p>	<p>一瀬 邦弘</p>	
	<p>副査</p>	<p>齊藤 泰之</p>	
	<p>副査</p>	<p>山崎 和裕</p>	
<p>論文審査の結果の要旨</p>			
<p>申請者は、心不全の予後を規定する重要な病態である左室拡張機能障害において、炎症がどのように関与するかを明らかにするため、Interleukin-18 (IL-18) に着目した。IL-18はIL-1ファミリーに属する炎症性サイトカインであり、インフラマソーム依存的切断により生理活性型(aIL-18)となり、線維化やリモデリングを誘導し得るが、心不全における局所的役割は十分に検討されていない。申請者は、末梢血濃度では局所炎症を反映しない可能性に着目し、心肺循環における動静脈濃度勾配が局所サイトカイン動態を示す指標となるとの仮説を立てた。心臓カテーテル検査を施行した87例を対象とする横断観察研究を行い、動脈血(左心室・大動脈部起始部)および末梢静脈血のaIL-18およびIL-6を測定し、心エコーによる左室拡張機能指標との関連を解析した。その結果、aIL-18の動静脈比は平均E/e'および三尖弁逆流圧較差と有意に相関し、とくに左室充満圧上昇例で関連が強かった。一方、血中濃度そのものやIL-6の動静脈比は拡張機能指標と関連しなかった。さらにヒト心臓線維芽細胞を用いた検討では、活性型IL-18が細胞増殖およびコラーゲン産生を促進した。以上より申請者は、心肺循環内での局所的IL-18活性化が左室拡張機能障害と関連し、心筋線維化を介したリモデリングに関与する可能性を示した。本研究は、循環血中濃度では把握できない局所炎症の評価概念を提示し、心不全の病態理解および新規治療標的探索に資する知見を提供するものである。</p>			
<p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p>			
<p>申請者は、心肺循環における活性型IL-18の動静脈濃度勾配に着目し、局所的IL-18活性化が左室拡張機能障害と関連することを明らかにした。さらに、心筋線維化を介した新たな病態機序を提示し、本領域の理解に重要な知見を示した。質疑応答にも的確かつ十分に対応しており、博士の学位授与に値するものと判断した。(一瀬邦弘)</p>			
<p>炎症性サイトカインIL-18の動静脈濃度勾配と左室拡張機能との関連に着目した横断観察研究であり、IL-18の動静脈血濃度差が左室拡張機能障害と有意な相関関係にあることを明らかにした。審査時における発表および質疑応答も的確であり、医学博士の学位を授与するに値すると判断した。(齊藤泰之)</p>			
<p>炎症性サイトカインのIL-18に着目し心臓肺循環系と体循環系で比較することで、心・肺血管の線維化やリモデリングから心臓の拡張障害に迫ろうという非常に独自性の高い研究をおこなった。また、ヒトの心臓カテーテルからのデータということで、基礎データの知見を臨床データで裏付ける形になっており価値が高い。統計的に有意でない部分も論文中や質疑応答の中でも明示し、考察・結論に過剰なものも見られず、研究結果の意味合いを十分に理解しており、医学博士の学位授与に値すると考える。(山崎和裕)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。