

論文の内容の要旨

論文題名

Fibroblast growth factor 23 exacerbates cardiac fibrosis in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice

(線維芽細胞増殖因子 23 は酢酸デオキシコルチコステロン塩高血圧性マウスにおいて心筋線維化を促進する)

掲載雑誌名

Laboratory Investigation 2022年 掲載予定

医学研究科内科系内科学(腎臓内科学分野)専攻 齋藤 友広

内容要旨

【背景・目的】線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) 23 は慢性腎臓病患者の心血管疾患との関連が報告されている。しかしながら FGF23 が心機能に影響をするメカニズムは十分に解明されていない。

【方法】8週齢の雄性 C57BL/6 野生型マウスに片腎摘及び酢酸デオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone: DOCA) と飲水 0.9% NaCl の負荷を行い左室駆出率の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) モデルを 1 群 4 匹で作成した。同モデルマウスを vehicle 投与群, FGF23 投与群, FGF23 およびカルシトリオール投与群に群分けした。FGF23 はマウス頸静脈よりポンプにて持続的に 10 日間投与し, カルシトリオールは腹腔内投与した。正常対照群は通常食にて飼育とした。DOCA 投与開始から 21 日目に血圧, 血液検体, 心機能, 心筋組織の評価を行った。

【結果】FGF23 投与を受けた同マウスは血清 FGF23 濃度が著しく上昇し, 心臓超音波検査で HFpEF が認められた。これらのマウスでは心筋線維化が促進し, 心筋内 Cyp27b1 発現と逆相関していた。また FGF23 およびカルシトリオール投与群では FGF23 投与群に比して, トランスフォーミング増殖因子 β (Transforming Growth Factor β : TGF β) シグナルの阻害と心筋線維化の抑制, 拡張機能の改善を認めた。これらの結果は心筋内 FGF23 発現や血清の FGF23 濃度とは無関係であった。

【考察】高濃度 FGF23 は心筋局所のビタミン D 代謝障害を介して心筋線維化を促進した。また, カルシトリオールは FGF23 と独立して TGF β シグナ

ルの阻害を介した心筋保護効果を有している可能性が示された.