

論文の内容の要旨

論文題目 **Role of Long Pentraxin 3 (PTX3) as a Marker for Cardiovascular Inflammation**

和訳 **Long Pentraxin 3 (PTX3) の心血管炎症マーカーとしての役割の検討**

指導教員 永井 良三 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 15 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 志賀 太郎

虚血性心疾患，とくに不安定狭心症（unstable angina pectoris; UAP）や急性心筋梗塞（acute myocardial infarction; AMI）の急性冠症候群（acute coronary syndrome; ACS）は致死率に大きく関与する重大な疾患である．ACS の疾患背景は冠動脈の動脈硬化であり，動脈硬化の進展には慢性的な血管炎症が大きく関与することが広く知られている．そのため，これまでに各種炎症マーカーと ACS との関与について多くの研究がなされ，とくに炎症マーカーのひとつである C-reactive protein (CRP) は，冠動脈イベントをはじめとする心疾患イベントの予

測因子として確立されるようになった。しかし、CRP は感染や自己免疫性疾患、悪性腫瘍など、全身的炎症に反応して肝臓から産生されるために動脈硬化性疾患マーカーとしては非特異的と考えられ、最近では ACS に対するより特異的な血管炎症マーカーの確立が求められるようになった。

そこで私は急性期反応性炎症マーカーの一つである Long Pentraxin 3 (PTX3) に着目した。PTX3 は IL-1 β の刺激により血管内皮細胞から分泌される蛋白として発見され、CRP と同じペントラキシンファミリーに属し、C-末端において CRP と相同性をもつ。しかし、肝臓で産生される CRP とは異なり PTX3 は動脈硬化病変の主要構成細胞である内皮細胞とマクロファージなどから多く産生される。実際私の行った実験においても、ヒト大動脈由来血管内皮細胞 (HAEC: Human Aortic Endothelial Cell) への IL-1 β の刺激により PTX3 が豊富に産生されることをそれぞれノーザンブロット法、およびウェスタンブロット法、共焦点顕微鏡による観察で確認できた。更に UAP 患者から得た冠動脈粥腫切除術 (DCA: Directional Coronary Atherectomy) 切片の免疫染色で、PTX3 の発現を確認することもできた。ゆえに、私は PTX3 が冠動脈の動脈硬化病変から多く分泌され虚血性心疾患の病態を特異的に反映する可能性があると考えた。実際に AMI 患者において PTX3 がその発症後約 7 時間後を最大に上昇することが既に報告されているが、臨床現場においては早期 ACS 病態の検出が期待されている。

これまで商業的に可能であった ELISA kit による PTX3 アッセイ法では感度が低く、早期 ACS の病態をとらえることは困難と考えられた。そこで、私は今回新しく開発された高感度に測定できる PTX3 の ELISA kit (0.1~20 ng/ml) を用いて、PTX3 と早期 ACS 病態である UAP との関係を臨床的に調査し、さらに CRP との関係についても比較検討した。

本研究では、2005 年 10 月から 2006 年 3 月の期間で東京大学附属病院において冠動脈造影検査 (CAG) を受けた連続 259 例 (男性 194 例、年齢 20 から 80 歳) を対象に調査した。なお本研究では PTX3 と UAP との関係を調査するために AMI 症例は除外した。また、全ての症例において東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会において承認されたプロトコールに基づきインフォームドコンセントがとられた。CAG 施行直前、もしくは入院時にこれらの症例から血液を採取し、新しく開発した PTX3 ELISA kit で測定した。他、高感度の CRP 値を含めた各種検査値は当院中央検査室の値を使用した。統計解析は SPSS 11.0 を用いた。

はじめに全 259 例における PTX3 値と CRP 値との相関性を解析したところ、その相関性は非常に弱いものであった (Spearman's $\rho=0.117$)。この結果から、今回の患者群では、体内において PTX3 と CRP はそれぞれ異なる反応形態を呈する可能性が示された。患者背景との関係を解析した結果では、PTX3 値は女性

において高い傾向があった (3.21 ± 2.43 ng/ml vs. 4.00 ± 3.27 ng/ml, $p=0.076$). また, PTX3 値はアスピリンを服用している患者において有意に低値を示し (3.14 ± 2.43 ng/ml vs. 3.97 ± 3.07 ng/ml, $p=0.031$), PTX3 および CRP とともにスタチンを服用している患者において低い傾向があった (PTX3 : 3.04 ± 2.33 ng/ml vs. 3.68 ± 2.89 ng/ml, $p=0.051$, CRP : 3.96 ± 7.57 mg/L vs. 5.17 ± 10.3 mg/L, $p=0.296$). そして, CRP 値はHbA1cが高い群において有意に高かった (2.82 ± 5.96 mg/L vs. 5.20 ± 9.43 mg/L, $p=0.036$).

続いて, UAP を含めた病態と PTX3 値および CRP 値との関係を調査するために, 登録された 259 例を CAG 所見と病態に応じて 4 群に分類した. 第 1 群 (intact coronary) 19 例 : CAG において有意狭窄なし, 第 2 群 (controlled CHD) 45 例 : 冠動脈に動脈硬化は認めるが有意狭窄ではない, 第 3 群 (ischemic CHD) 172 例 : 冠動脈に有意狭窄を認めるもしくは安定型狭心症を認める, 第 4 群 (UAP) 23 例 : UAP の 4 群に分類し, UAP 群と他の群とで比較検討を行った. UAP の決定は Braunwald 分類に基づき決定した. その結果, PTX3 値は他群と比較して有意に高値を示した (各群の PTX3 中央値 : 第 1 群 2.34 ng/ml, 第 2 群 2.23 ng/ml, 第 3 群 2.43 ng/ml, UAP 群 4.85 ng/ml, $P<0.01$). 一方, CRP 値は UAP 群において最も高値を示したが, 統計的有意差は認めなかった (各群の CRP 中央値 : 第 1 群 1.0 mg/L, 第 2 群 1.0 mg/L, 第 3 群 1.2 mg/L, 第 4 群 2.0 mg/L, $P=0.254$).

続いて、PTX3 と CRP を UAP のマーカーとして考えた場合、その有意性を比較するために ROC 曲線による解析を行った。その結果、PTX3 による曲線下面積 (AUC) は CRP によるものよりも大きく、UAP の検出マーカーとしては PTX3 のほうが CRP よりも優れている可能性が示された。さらに UAP を対象におこなった多変量解析では、PTX3 および CRP とともに統計的有意性を持って UAP に関与していることが明らかにされ、とくに PTX3 は CRP よりも強く UAP に関与していることを統計的に示すことができた。最後に、PTX3 値と冠動脈病変の重症度との関係を検討した。冠動脈狭窄の重症度評価には Gensini スコアを使用した。その結果、PTX3 値と Gensini スコアの間には統計的に有意な相関は認められなかった。本結果から、PTX3 は冠動脈狭窄の重症度ではなく、動脈硬化病変の不安定性を反映する可能性が推察された。

今回の研究目的は、冠動脈疾患における血管炎症マーカーとしての PTX3 の役割を検討し、古典的なマーカーの一つである CRP と比較することであった。これまで AMI で PTX3 が上昇することが報告されていたが、その頃使用可能であった PTX3 の ELISA kit では感度が不十分であったため、臨床的に安定した安定型狭心症や不安定狭心症などの早期 ACS の病態を評価することが困難であったが、今回新しく開発された高感度の PTX3 ELISA kit を使用することで、これまで不可能であった臨床的に安定した冠動脈疾患と PTX3 の関係を解析

することができた。

その結果、PTX3 は CRP と構造的相同性など共通点がありながらも、臨床的に PTX3 値と CRP 値に相関関係は非常に弱く PTX3 と CRP の体内での反応形態が異なる可能性があることが判明した。また、PTX3 は UAP 群において有意に高値を示し、多変量解析により CRP よりも強く UAP に関与する事が示された。さらに ROC 曲線による解析から、PTX3 は CRP よりも UAP の検出に優れていることが判明した。そして、PTX3 は UAP において上昇するものの冠動脈狭窄の重症度に相関がなく、PTX3 が冠動脈プラーク破綻を引き起こす血管炎症の活動性を反映している可能性を示すことができた。これは、CRP が局所の炎症を反映して肝臓から分泌されるのに対して、PTX3 は局所の炎症部位である動脈硬化部から豊富に直接分泌されることから、CRP よりも病態を早期に、かつ鋭敏にとらえることができたと考えられた。

CRP は心血管炎症マーカーとして、炎症を直接反映するサイトカインや細胞接着因子よりも優れ、予後予測因子としても重要な炎症マーカーであることが多く報告されてきた。その理由に CRP が構造的に安定で半減期が長く、かつ年齢や性別などに影響を受けにくいという特徴をもつことが考えられている。PTX3 も CRP と同様な特徴を持ちえており、かつ本研究による PTX3 の優位性も考慮すると、PTX3 は CRP と同じ、もしくはより優れた心血管炎症マーカーと

して有望な候補となりうることを示すことができた。

今回の研究では示すことができなかったが、PTX3 が心血管イベントの
予後予測因子としての有用性に期待が持たれる。また、今回の解析でアスピリ
ンやスタチンにより PTX3 値が臨床的に変化する可能性が示されたことから、
PTX3 による治療モニタリングも可能性が期待できる。これら PTX3 の有用性の
さらなる追及には、今後の前向き大規模研究が必要であり積極的に取り組んで
いきたいと考えている。

(以上 3887 文字)