

審査の結果の要旨

氏名 志賀太郎

近年、急性冠症候群（ACS）と各種炎症マーカーとの関係が盛んに研究されている。なかでも C-reactive protein（CRP）は虚血性心疾患イベントとの関与が明らかにされ注目を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のマーカーとしては非特異的と考えられ、最近は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。

本研究では CRP と同じペントラキシンファミリーに属し構造相同性も持つが、CRP と異なり動脈硬化病変から多く分泌される Long Pentraxin3（PTX3）に注目した。PTX3 は急性期炎症タンパクの一つで、これまでに急性心筋梗塞（AMI）症例で血中 PTX3 が上昇する事が報告されている。本研究では新しく開発された高感度 PTX3 ELISA kit を用い、早期 ACS である不安定狭心症（UAP）における PTX3 の臨床的意義を調査し CRP と比較検討した。実験的検証も行い下記のような結果を得た。

1. ヒト大動脈由来血管内皮細胞（HAEC）への IL-1 β 刺激により、PTX3 mRNA および PTX3 タンパクが有意に発現することをノーザンブロット法およびウェスタンブロット法により確認することができた。また、共焦点顕微鏡による観察で IL-1 β 刺激により誘導された PTX3 が HAEC の細胞質に多く発現している様子を観察することができた。本結果より、動脈硬化病変の主要構成細胞である血管内皮細胞から PTX3 が分泌されることが確認され、PTX3 が CRP とは異なり動脈硬化の病変局所から多く分泌する可能性が示された。
2. UAP 症例から得た冠動脈粥腫切除術（DCA : Directional Coronary Atherectomy）切片の免疫染色を施行し、冠動脈病変から PTX3 が多く発現していることが確認できた。
3. 東京大学循環器内科で冠動脈造影検査を受けた 259 症例について、1 群 : 冠動脈狭窄なし、2 群 : 冠動脈狭窄はあるが心筋虚血を認めない、3 群 : 心筋虚血を認める、4 群 : UAP の 4 グループに分類。それぞれの群の PTX3 値を比較したところ、他群と比較して UAP 群で有意に PTX3 値が高値を示した。一方 CRP は UAP グループにおいて高値を示したが、統計的に有意な差は認めなかった。PTX3 が UAP において有意に上昇するマーカーとなる可能性が示された。
4. この 259 症例において、PTX3 と CRP 値の相関関係を解析した。その結果、相関係数である Spearman's ρ 値は 0.117 で相関は極めて弱く、PTX3 の体内動向は CRP と無関係である可能性が示された。

5. PTX3とCRPの、UAPのマーカーとしての有用性をROC曲線による解析で比較した。その結果、PTX3の曲線下面積はCRPのものよりも大きく、UAPのマーカーとしてPTX3はCRPよりも優れている可能性が示された。
6. 冠動脈病変の重症度を示すGensiniスコアとPTX3との相関関係を解析した。その結果、PTX3はGensiniスコアとの間に相関関係は認めなかった。本結果から、UAPで高値を呈するPTX3は、冠動脈狭窄の重症度ではなく動脈硬化病変の活動性・不安定性を反映している可能性が推察された。
7. UAPを対象に行った多変量解析では、PTX3値およびCRP値はいずれも独立してUAPに有意に関与することが示された。かつPTX3はCRPよりも統計的に強くUAPに関与していることが示された。
8. 患者背景調査の結果、アスピリンやスタチンを服薬している症例においてPTX3が低値を示し、またレポーターアッセイからスタチンはPTX3の転写調節に影響を与えている可能性が示された。今後、PTX3がスタチンなどによる治療ターゲットとしての役割をになう可能性が期待できる結果であった。

本研究において急性期炎症タンパクであるPTX3が独立してUAPに強く関与し、かつCRPよりも優れた炎症マーカーになりうる可能性が示された。本論文により、今後PTX3が虚血性心疾患の病態解明や臨床上の管理において多大なる貢献を果たす可能性が示された。以上のことから、本論文は学位授与に値するものと考えられる。