

審査の結果の要旨

氏名 坂本 愛子

本研究は、近年、全身の諸臓器の多彩な病態に関与が指摘されている IgG4 関連の免疫炎症学的機序や、同様に生体内の免疫機構活性化の指標として注目されている可溶性インターロイキン 2 受容体(sIL-2R)の、心血管病変への関与を明らかにするため、血清 sIL-2R 値および IgG4 値と、大血管では胸腹部大動脈瘤や上行大動脈壁面積などの各種パラメータ、冠動脈では、冠動脈狭窄や冠動脈石灰化、心臓周囲脂肪量をアウトカムとして、横断観察研究にて解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 過去に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往のない冠動脈造影施行症例を対象として、冠動脈狭窄と血清 sIL-2R 値、IgG4 値の関連について解析を行った結果、冠動脈に有意狭窄を認めた症例では、認めない症例と比較して、血清 sIL-2R 値および IgG4 値がいずれも有意に高値であった。さらに、年齢と性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、推定糸球体濾過量(eGFR)を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析で、血清 sIL-2R 値や IgG4 値の高値は、いずれも冠動脈狭窄に対する有意な予測因子であり、血清 sIL-2R 値および IgG4 値と冠動脈狭窄の関連は、少なくともその一部において、従来から知られる狭心症のリスクファクターと独立していることが示された。
2. 全冠動脈造影施行症例を対象として、大動脈瘤と血清 sIL-2R 値、IgG4 値の関連を検討した。大動脈瘤とこれらの免疫炎症性バイオマーカーの間には有意な関連が見られなかった。狭心症症例では大動脈瘤を合併することがあり、また一部の炎症性大動脈瘤症例で IgG4 との関連が報告されているが、今回得られた冠動脈狭窄と血清 sIL-2R 値および IgG4 値の関連は、大動脈瘤の合併によるものではないことが示された。
3. 全冠動脈造影施行症例を対象として、経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往と、血清 sIL-2R 値、IgG4 値の関連について検討を行った。年齢と性別を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析では、血清 sIL-2R 値の高値は経皮的冠動脈形成術の既往と有意な関連が見られた。この一方で、血清 IgG4 値の高値は経皮的冠動脈形成術の既往と有意な負の関連を認めた。また冠動脈バイパス術の既往の有無別では、血清 sIL-2R 値、IgG4 値のいずれも統計学的有意差を認めなかった。
4. 過去に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往がなく、冠動脈造影で有意狭窄を認めたために病変枝に対する初回の経皮的冠動脈形成術を施行し、およそ半年後に確認冠動脈造影を施行した症例を対象に、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄や新規病変の出現と、治療前の血清 sIL-2R 値、IgG4 値との関連について検討した。その結果、確認冠動脈造影で再狭窄または新規病変を認めた症例、あるいは確認冠動脈造影後に狭心症の再燃を認めた症例は、これらの所見を認めなかった症例と比較して、統計学的には境界域であったものの治療前の血清 sIL-2R 値はわずかながら高値の傾向を認めた。この一方で、血清 IgG4 値はこのような傾向を認めなかった。
5. 冠動脈 CT 施行症例を対象に、石灰化スコアおよび心臓周囲脂肪量と血清 sIL-2R 値、IgG4 値との関連について検討を行った。血清 sIL-2R 値は石灰化スコアと、血清 IgG4 値は、近年、冠動脈プラークとの関連が報告されている心臓周囲脂肪量との間に、有意な相関が見られた。このことから、これらの 2 つの免疫炎症性バイオマーカーは、

いずれも冠動脈狭窄と関連していたが、冠動脈リモデリングの進展の背景に存在する、異なる機序を反映している可能性が考えられた。

6. 過去に大動脈手術歴のない冠動脈 CT 施行症例を対象として、上行大動脈形態と血清 sIL-2R 値、IgG4 値の関連を検討したところ、大動脈壁面積は、血清 sIL-2R 値および IgG4 値のいずれとの間にも有意な正の相関を認めた。さらに、年齢、性別、Body mass index、冠動脈狭窄の有無を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析では、血清 IgG4 値の高値は大動脈壁面積の高値に対する有意な予測因子であった。このことから、サブクリニカルなレベルでの血管リモデリングにおいても、免疫炎症学的機序が関与することが示唆された。

以上、本論文は冠動脈造影および冠動脈 CT の施行症例を対象とした、血清 sIL-2R 値、IgG4 値と心血管病変の関連の解析から、冠動脈狭窄症例では血清 sIL-2R 値および IgG4 値が高値をとることを明らかにした。さらに、これらの免疫炎症性バイオマーカーが冠動脈リモデリングの進展の背景に存在する異なる機序を反映している可能性や、サブクリニカルなレベルでの血管リモデリングにも免疫炎症学的機序が関与する可能性を示した。これまでの IgG4 関連性の心血管病変の報告は、血管の拡張性病変や血管外膜側の炎症性病変が多かったが、本研究ではこれまで未知に等しかった、IgG4 と冠動脈の狭窄性病変との関連を、明らかな IgG4 関連疾患の合併のない母集団において示した。本研究は、心血管病変の発生メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものとする。