

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Circulating soluble LR11, a differentiation regulator for vascular cells, is increased during pregnancy and exaggerated in patients with pre eclampsia
別タイトル	血管細胞の分化制御因子である血中可溶性LR11 は妊娠経過中に上昇し、妊娠高血圧腎症患者で増強する
作成者（著者）	石田, 洋昭
公開者	東邦大学
発行日	2020.04.23
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：森田峰人 / タイトル：Circulating soluble LR11, a differentiation regulator for vascular cells, is increased during pregnancy and exaggerated in patients with pre eclampsia / 著者：Hiroaki Ishida, Meizi Jiang, Hiroyuki Ebinuma, Nobuyuki Hiruta, Wolfgang J Schneider, Toshihiko Kinoshita, Hideaki Bujo / 掲載誌：Clinica Chimica Acta / 巻号・発行年等：497:172-177; 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2925号
学位記番号	乙第2767号
学位授与年月日	2020.04.23
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD15211305">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD15211305</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

石田洋昭より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2767 号

学位申請者 : いし だ ひろ あき  
石 田 洋 昭

学位論文 : Circulating soluble LR11, a differentiation regulator for vascular cells, is increased during pregnancy and exaggerated in patients with pre-eclampsia

(血管細胞の分化制御因子である血中可溶性 LR11 は妊娠経過中に上昇し、妊娠高血圧腎症患者で増強する)

著 者 : Hiroaki Ishida, Meizi Jiang, Hiroyuki Ebinuma, Nobuyuki Hiruta, Wolfgang J Schneider, Toshihiko Kinoshita, Hideaki Bujo

公表誌 : Clinica Chimica Acta 497: 172-177, 2019

論文内容の要旨 :

【背景】

妊娠高血圧腎症は妊娠時に特異的な病態で高血圧と尿蛋白を発症し、時に、さまざまな臓器障害を引き起こす。妊娠高血圧腎症の発症メカニズムは螺旋動脈のリモデリング不全による血管内皮障害が原因であることが明らかになってきており、妊娠高血圧腎症では妊娠初期より、胎盤循環不全の低酸素状態の悪循環を来し、母体血中に炎症基質を放出し、最終的に血管内皮細胞の過剰な炎症状態を介し、高血圧、尿蛋白を引き起こす。また妊娠高血圧腎症では、インスリン抵抗性、2型糖尿病、肥満もリスクファクターと考えられている。これらの血管に慢性炎症を引き起こす病態は動脈硬化へ進展する。近年のメタアナリシス研究では、妊娠高血圧症でインターロイキン6(IL-6)とTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )の2種類のサイトカインが上昇することが報告された。LR11 (Low-density lipoprotein receptor relative with 11 ligand-binding repeats) はLDL (Low-density lipoprotein) 受容体類似タンパクであり正常の血管壁には発現しないが、動脈硬化巣の血管細胞表面に発現する。LR11は切断され可溶性LR11として血中に放出されることから、血中可溶性LR11を測定することで血管細胞の分化度をあらわす新たなバイオマーカーであることが最近明らかになった。本研究では、妊娠高血圧腎症における血管細胞の分化に関わる血中可溶性LR11の病的意義を、血中IL-6、TNF- $\alpha$ と比較して解析検討した。

## 【方法】

研究は2016年8月～2018年5月までに東邦大学医療センター佐倉病院産婦人科で加療した14例の妊娠高血圧腎症と50例の正常妊娠を比較した横断研究として実施した。妊娠高血圧腎症は妊娠20週過ぎてからの高血圧と尿蛋白を発症したものと定義した。50例の正常妊娠は妊娠初期(妊娠6週～8週)16例、中期(妊娠24～26週)15例、後期妊娠(35～37週)19例で、それぞれ、可溶性LR11、IL-6、TNF- $\alpha$ を測定した。

## 【結果】

血漿中可溶性LR11値は、妊娠初期と比較して妊娠後期で有意に上昇していた。妊娠高血圧腎症患者での可溶性LR11値は妊娠初期、中期、後期の対象者と比較して上昇していた。妊娠高血圧腎症患者での血漿中IL-6値も、妊娠のいずれの時期の値より有意に高かった。一方で妊娠高血圧腎症患者のTNF- $\alpha$ 値は妊娠中期の値より有意に高かったが、妊娠高血圧腎症患者と妊娠初期、後期の対象者との間の比較では差がなかった。このようにして、血中可溶性LR11値は、IL-6値とともに、妊娠高血圧腎症患者において、正常妊娠のどの時期の値と比較しても上昇していた。私たちは、妊娠高血圧腎症の患者と正常妊娠の対象者を判別するための可溶性LR11、IL-6、TNF- $\alpha$ の血漿濃度の効果を調べた。妊娠後期の対象者の中から妊娠高血圧腎症を検出するためのReceiver operating characteristic (ROC) 解析により、可溶性LR11は、感度0.64とカットオフ値23.82ng/mlにおいて、最大曲線下面積(AUC)は0.84で、IL-6の値と同等であり、TNF- $\alpha$ の値より明らかに優っていた。正常妊娠と妊娠高血圧腎症で可溶性LR11が上昇する病的意義を解明するために、3つの血中バイオマーカーのそれぞれ2つずつ関連があるか否かをピアソンの相関分析で検討した。その結果、可溶性LR11とIL-6の間では相関を認めなかったが、可溶性LR11とIL-6はTNF- $\alpha$ との間で正の相関を認めた。重要な点として、妊娠高血圧腎症患者で可溶性LR11とIL-6は、TNF- $\alpha$ との間の相関を認めなかった。

## 【結論】

可溶性LR11は妊娠週数が進むにつれ徐々に上昇し、妊娠高血圧腎症でさらに急増する。可溶性LR11の測定は、正常妊娠における血管細胞の適応と妊娠高血圧腎症における病的変化の病態生理をさらによく理解することに貢献する可能性がある。

# 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2767 号	氏名	石田洋昭
学位審査担当者	主査	森田峰人
	副査	片桐由起子
	副査	龍野一郎
	副査	内藤篤彦
	副査	中野裕康

## 学位論文の審査結果の要旨：

妊娠高血圧腎症は妊娠時に特異的な病態で高血圧と尿蛋白を発症し、時に、さまざまな臓器障害を引き起こす。妊娠高血圧腎症の発症メカニズムは螺旋動脈のリモデリング不全による血管内皮障害が原因であることが明らかになってきている。近年、妊娠高血圧腎症で IL-6 と TNF- $\alpha$  が上昇することが報告されている。また、血中可溶性 LR11 (sLR11) は血管内膜の機能変化を表す新たなバイオマーカーであることが明らかとなっている。そこで、本研究では、妊娠高血圧腎症における血管細胞の分化に関わる血中可溶性 LR11 の病的意義を、血中 IL-6、TNF- $\alpha$  と比較して解析検討した。方法：2016 年 8 月～2018 年 5 月までに東邦大学医療センター佐倉病院産婦人科で加療した妊娠高血圧腎症 14 例と正常妊娠 50 例を対象とした。ELISA 法を用いて、妊娠高血圧腎症例および正常妊娠症例の妊娠初期(妊娠 6 週～8 週)、中期(24～26 週)、後期(35～37 週)に血中 sLR11、IL-6、TNF- $\alpha$  を測定した。結果：正常妊娠症例の血漿中の sLR-11 は妊娠初期と比較して、妊娠後期では有意に上昇し、さらに妊娠高血圧腎症では有意に上昇していた(Fig1A)。血漿中の IL-6 では妊娠高血圧腎症において妊娠のどの時期と比較しても上昇していた(Fig1B)。一方、TNF- $\alpha$  においては、妊娠高血圧腎症において、妊娠中期と比較して有意に上昇していたが、妊娠初期と後期との比較では有意な上昇を認めなかった(Fig1C)。妊娠後期の対象者の中から妊娠高血圧腎症を検出するための ROC 解析により、ROC-AUC は、sLR-11 と IL-6 は同等であった(Fig2 Table1)。正常妊娠において可溶性 LR11 と IL-6 は TNF- $\alpha$  との間で正の相関を認めたが妊娠高血圧腎症患者で可溶性 LR11 と IL-6 は、TNF- $\alpha$  との間の相関を認めなかった(Fig3)。以上より、sLR-11 は妊娠週数が進むにつれ徐々に上昇し、妊娠高血圧腎症でさらに急増することが明らかとなった。sLR-11 の測定は、妊娠における血管細胞の適応と妊娠高血圧腎症における病的変化の病態生理の解明に貢献する可能性が示唆された。

2020 年 2 月 25 日(火) 18:30～19:30 医学部 3 号館第 2 セミナー室において、内藤氏を除く 4 人の審査委員の出席のもと学位審査会が開催された。内藤氏からは書面審査報告書が提出された。申請者による論文の内容説明の後に、質疑応答が行われた。妊娠高血圧腎症の発症の早期発見や発症時の重症度の予測、前向き試験の必要性などについて、種々の質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して、本研究の背景、意義、限界、今後の課題などを含めて適切に回答した。

以上の結果、学位審査委員会は全審査委員の一致で、申請者の論文は学位に値するものであると結論した。