

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	High plasma levels of fortilin in patients with coronary artery disease
別タイトル	冠動脈疾患を有する患者の血漿fortilin 濃度は高値である
作成者（著者）	青山, 真之
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
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.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：池田隆徳 / タイトル：High plasma levels of fortilin in patients with coronary artery disease / 著者：Masayuki Aoyama, Yoshimi Kishimoto, Emi Saita, Reiko Ohmori, Kojiro Tanimoto, Masato Nakamura, Kazuo Kondo, Yukihiro Momiyama / 掲載誌：International Journal of Molecular Sciences / 巻号・発行年等：23(16): 8923, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1071号
学位記番号	甲第743号
学位授与年月日	2023.03.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD21701813

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

青山真之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第743号

学位申請者 : あお やま まさ ゆき
青 山 真 之

学位論文 : High plasma levels of fortilin in patients with coronary artery disease

(冠動脈疾患を有する患者の血漿 fortilin 濃度は高値である)

著 者 : Masayuki Aoyama, Yoshimi Kishimoto, Emi Saita, Reiko Ohmori, Kojiro Tanimoto, Masato Nakamura, Kazuo Kondo, Yukihiro Momiyama

公表誌 : International Journal of Molecular Sciences
23(16): 8923, 2022
DOI: 10.3390/ijms23168923

論文内容の要旨 :

背景・目的: Fortilin は、腫瘍細胞で豊富に発現している 172 アミノ酸ポリペプチドであり、さまざまな腫瘍組織で fortilin が過剰発現しており、それらの腫瘍形成能と正の相関があることが報告されている。Fortilin は、細胞質ゾル、核、ミトコンドリア、および血液に存在する多機能ポリペプチドであり、細胞をアポトーシスから保護し、細胞増殖を促進すると報告されている。冠動脈疾患 (CAD) などのアテローム性動脈硬化性疾患は慢性炎症性疾患と考えられており、内皮細胞およびマクロファージの過剰なアポトーシスやアポトーシス細胞の不十分なクリアランスは、アテローム性動脈硬化病変の一般的な特徴であることが知られている。これまでの研究で、fortilin の増加がアテローム性動脈硬化症の進行において促進的な役割を果たしていることが示されていたが、CAD を含むアテローム性動脈硬化性疾患患者における血中 fortilin 濃度の意義については十分に評価されていなかった。

そこで本研究では、CAD の診断で冠動脈造影検査 (CAG) を施行された患者において、血中 fortilin 濃度との関連性について評価することにした。

対象・方法: 2009年6月～2016年9月までの間に国立病院機構東京医療センターでCADを疑い、かつCAGを施行し、血漿 fortilin

濃度を測定した 384 例を対象にした。除外基準は急性冠症候群 (ACS)、経皮的冠動脈形成術 (PCI) または冠動脈バイパス術 (CABG) 既往、心不全または重症弁膜症疾患、悪性腫瘍を有する患者であった。最低 1 つの冠動脈に 50%以上の狭窄を有する場合を CAD と定義した。CAD の重症度は 50%以上の狭窄のある血管数、セグメント数、狭窄度の重症度で評価した。Segments は CASS 分類により 29 に分けられた。狭窄度は 0-4 点で点数付けし、26%以上を 1、51%以上を 2、76%以上を 3、91%以上を 4 とし、重症度はその合計値をもって判断した。

結果 : CAD は 384 例中 208 例 (54%) に存在した。臨床的特徴に関して CAD 群と CAD(-)群を比較すると、CAD 群は年齢が高く、男性が多い傾向にあり、基礎疾患としては高血圧、脂質異常症、糖尿病の有病率が高いという結果であった。血漿 fortilin 濃度は CAD(-)群では 69.7 であったのに対し CAD 群では 75.1 と有意に高く、また血漿 fortilin 濃度は冠動脈病変数に準じて 71.1、75.7、84.7 と段階的に上昇した。70.0ng/ml 以上の血漿 fortilin 濃度高値の症例は CAD(-)群では 49%であったのに対し、CAD 群では 1 枝病変 (VD) 53%、2VD 62%、3VD 72%とそれぞれ高値を認めた。それぞれの因子において多重ロジスティック回帰解析をすると血漿 fortilin 濃度は動脈硬化のリスク因子とは独立した CAD の有意な関連因子ではなかったが、3VD とは有意な関連を示し、高 fortilin 濃度はオッズ比 1.93 であった。

考察 : Fortilin は抗アポトーシス作用および炎症促進作用を有しており、過剰なアポトーシスはアテローム性動脈硬化病変の一般的な特徴とされており、アポトーシス細胞の不十分なクリアランスはアポトーシス細胞の蓄積および炎症誘発性反応を引き起こす。したがって、アテローム性動脈硬化病変における fortilin の増加は、過剰なアポトーシスを改善させるための適応反応を表している可能性がある。多変量解析で fortilin 濃度は CAD の有意な因子ではなかったが、3VD では独立した因子であった。高 fortilin 濃度 (>70pg/ml) の感度と特異度は、それぞれ CAD で 61%と 51%、3VD で 72%と 47%であり、この結果は fortilin 濃度が CAD の重症度を反映しており、CAD、特に 3VD のバイオマーカーになり得ることを示唆している。ただし、fortilin 濃度と CAD の重症度の相関関係は統計的に有意であったものの弱かった。CAD(-)群と CAD 群の間で fortilin 濃度にかかなりの重複があり、CRP 濃度は冠動脈の動脈硬化よりも大動脈の動脈硬化の程度とより密接に相関するが報告されているため、CAD 患者の fortilin 濃度は、冠動脈の動脈硬化だけでなく、他の血管床のアテローム性動脈硬化症も反映している可能性がある。冠動脈疾患を含むアテローム性動脈硬化症における fortilin 増加の役割とメカニズムを明らかにするにはさらなる研究が必要である。

結論 : 本研究によって、CAD 患者、特に 3VD 患者の血漿 fortilin 濃度が高く、CAD の重症度と関連していることが示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 743 号	氏 名	青 山 真 之
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	並 木 温
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	本 村 昇

学位論文の審査結果の要旨 :

腫瘍細胞において豊富に発現するポリペプチドとして fortilin がある。アテローム性動脈硬化性疾患は慢性炎症性疾患と考えられていることもあり、このような疾患においても fortilin が増加するとの報告がなされている。しかしながら、アテローム性動脈硬化性疾患と血中 fortilin の濃度との関連性については未だ明らかとされていない。そこで申請者は、冠動脈疾患 (CAD) を有する患者において血中 fortilin 濃度を測定し、その果たす役割について評価した。

対象は、国立病院機構東京医療センターにおいて CAD の疑いで冠動脈造影検査 (CAG) が施行され、かつ血漿 fortilin 濃度を測定した 384 例である。急性冠症候群や悪性腫瘍を有する患者などは除外された。冠動脈に 50%以上の狭窄を有する場合を CAD と定義した。CAD の重症度は 50%以上の狭窄のある血管数、セグメント数、狭窄度の重症度で評価された。CAD は 208 例 (54%) に存在した。臨床的特徴に関して CAD 群と CAD(-)群を比較すると、CAD 群は年齢が高く、男性に多く、基礎疾患としては高血圧、脂質異常症、糖尿病の割合が高かった。血漿 fortilin 濃度は CAD(-)群 69.7 であったのに対し CAD 群では平均 75.1 と有意に高く、冠動脈病変数に応じて 1 枝 71.1、2 枝 75.7、3 枝 84.7 と段階的に上昇した。70.0ng/ml 以上の血漿 fortilin 濃度高値の症例は CAD(-)群では 49%であったのに対し、CAD 群では 1 枝から 2 枝、3 枝病変となるにつれて 53%、62%、72%と高くなった。多重ロジスティック回帰解析では、血漿 fortilin 濃度は CAD の有意な因子ではなかったが、3 枝病変とは独立した有意な関連を示した (オッズ比 1.93)。以上の結果から、血漿 fortilin 濃度は CAD 患者、特に 3 枝病変を有する患者で高くなり、CAD の重症度と関連すると結論づけた。

2023 年 1 月 26 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。症例の選定の仕方、CAD の定義、fortilin の産生部位や濃度の解釈、本研究の新規性、これまでの研究との関連性など、様々な質問が主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に返答した。審査会で、抄録で記載された症例数と結果で記載された症例数に違いがあることが判明したが、その後、出版社から erratum として掲載していただくことが確定した。冠動脈疾患患者において血中 fortilin 濃度を測定し、その果たす役割について検証した本研究は、冠動脈疾患の病態および重症度を考えるうえでもその意義は高く、学位に値するとの結論に達した。