

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Levels of circulating soluble LR11, a regulator of smooth muscle cell migration, are highly associated with atherosclerotic plaques in patients with carotid artery stenosis
別タイトル	頸動脈狭窄症患者における頸動脈プラークと平滑筋細胞遊走の調節因子である可溶性 LR11 濃度との関連
作成者（著者）	原田, 雅史
公開者	東邦大学
発行日	2019.10.31
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：岩淵聡 / タイトル：Levels of circulating soluble LR11, a regulator of smooth muscle cell migration, are highly associated with atherosclerotic plaques in patients with carotid artery stenosis / 著者：Masashi Harada, Meizi Jiang, Kensuke Terai, Hiroyuki Ebinuma, Nobuyuki Hiruta, Wolfgang J. Schneider, Nobuo Sugo, Takeki Nagao, Hideaki Bujo / 掲載誌：Clinica Chimica Acta / 巻号・発行年等：490:69-76, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2914号
学位記番号	乙第2759号
学位授与年月日	2019.10.31
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD34372770

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

原田雅史より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2759 号

学位申請者 : はら だ まさ し
原 田 雅 史

学位論文 : Levels of circulating soluble LR11, a regulator of smooth muscle cell migration, are highly associated with atherosclerotic plaques in patients with carotid artery stenosis

(頸動脈狭窄症患者における頸動脈プラークと平滑筋細胞遊走の調節因子である可溶性 LR11 濃度との関連)

著 者 : Masashi Harada, Meizi Jiang, Kensuke Terai, Hiroyuki Ebinuma, Nobuyuki Hiruta, Wolfgang J. Schneider, Nobuo Sugo, Takeki Nagao, Hideaki Bujo

公表誌 : Clinica Chimica Acta 490 : 69-76, 2019

論文内容の要旨 :

【緒言】内頸動脈狭窄症は頸動脈分岐部に動脈硬化病変を生じ、脳梗塞の原因となる重要な疾患である。動脈硬化病変の形成と進展には脂質の蓄積や細胞外マトリックス、マクロファージ、血管平滑筋細胞などの様々な細胞や組織の相互作用によって生じる。動脈硬化形成の初期段階では、血管平滑筋細胞が重要な役割を担っており、血管平滑筋細胞の遊走と増殖は内膜肥厚をもたらし、動脈硬化の進行に伴いプラーク形成を生じる。さらに、血管平滑筋細胞はLipid core を覆う線維性被膜を形成しており、プラーク病変の安定性にも関与している。

LR11 は LDL 受容体類似蛋白であり、LDL 受容体遺伝子ファミリーに共通したリガンド結合領域の繰り返し構造を有する。LR11 は動脈硬化巣の内膜平滑筋細胞に特異的に発現しており、細胞外へ放出される可溶性 LR11 (soluble LR11: sLR11) は、細胞表面上に発現しているウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体(uPAR) と結合し、受容体機能を増強させることでウロキナーゼ (uPA) 活性を促進させる。LR11 を過剰発現させた動物実験モデルでは、uPA 活性の増強によって平滑筋細胞の遊走が促進されることが明らかにされている。また、LR11 の発現を欠損させた動物実験モデルでは、新生内膜増殖が抑制されたことが示されている。

現在、LR11はその発現に伴って細胞外へ放出される sLR11 を測定することで、血中濃度を測定することが可能となっている。これまでの臨床研究により、sLR11 濃度は動脈硬化病変を有する患者の頸動脈内膜中膜厚度 (IMT) と正の相関を示すことが明らかになっており、またアテローム性動脈硬化病変の進行に関与していることが示されている。

このような背景から、我々は LR11 と内頸動脈狭窄症との関連を明らかにし、sLR11 が内頸動脈病変の進行を反映するバイオマーカーとなるか検証した。

【対象と方法】 東邦大学医療センター佐倉病院脳神経外科で内頸動脈狭窄症と診断した 46 名を対象とした。頸動脈超音波検査にて頸動脈病変を精査し、血液生化学検査および sLR11 を測定した。さらに、2 名の内頸動脈狭窄症病変を有する患者の剖検標本を用いて、頸動脈プラークの免疫組織化学染色を行い、LR11 の病理組織学的特徴を検討した。

【結果】 免疫組織化学染色では、肥厚した内膜と中膜の境界の平滑筋細胞に LR11 の強い発現を認めた。内頸動脈狭窄症患者の sLR11 濃度は 12.2 ± 3.5 mg/dl であり、健常人と比較して明らかに上昇していた。頸動脈超音波の結果は、mean IMT 1.0 ± 0.3 mm、maximum IMT 5.7 ± 3.0 mm、プラークスコア 15.2 ± 4.5 、面積狭窄率 $82.2 \pm 7.7\%$ であった。単変量解析では、sLR11 とプラークスコア間に有意な正の相関を認め、また sLR11 は面積狭窄率とも相関の傾向を示した。また、プラークスコアの重回帰分析を行うと、sLR11、maximum IMT と HDL コレステロールが独立した寄与因子であった。また、1 年後の頸動脈超音波検査で単変量解析を行ったところ、初回の sLR11 が面積狭窄率の進行と有意な正の相関を示した。

【考察】 本研究の対象者は、面積狭窄率 80% 前後の高度狭窄病変を有していた。また、高齢の非肥満患者であり、脂質およびグルコースは正常値に近い値を示し、高血圧症および脂質異常症の治療薬を服用している患者の割合は 60% 以上であった。また、内頸動脈狭窄症以外の血管疾患は患っていなかった。したがって、前述した生活習慣病や血管疾患の影響を受けていない高度狭窄病変を有する内頸動脈狭窄症患者において、血清 sLR11 濃度が上昇していることが示された。また、これまでの臨床研究におけるアテローム性動脈硬化症患者 (急性冠症候群患者、家族性高コレステロール患者など) と同等かそれ以上の上昇値であった。

頸動脈超音波検査の統計分析では、sLR11 は頸動脈分岐周辺の動脈硬化病変の形成を数値化したプラークスコアや面積狭窄率と強く関連を示し、更に 1 年後の面積狭窄率の進行とも相関を示した。したがって、sLR11 は頸動脈病変が今後進行を示すような病的な状態にあることを反映している可能性が示唆された。

また、動脈硬化巣における LR11 の発現は、これまでに動物実験モデルで示されていたが、我々は本研究でヒトの血管における LR11 の発現を初めて明らかにした。動物実験モデルで観察されたように、LR11 の発現は動脈壁の内膜と中膜の境界の平滑筋細胞内で粒状パターンを呈した。

【結語】 本研究では、LR11 が頸動脈狭窄部におけるアテローム性動脈硬化病変の血管平滑筋細胞で強く発現していることを明らかにした。また、sLR11 は内頸動脈狭窄症患者のプラークスコアと正の相関を示し、面積狭窄率の進行においても有意な相関を認めた。したがって、sLR11 は内頸動脈狭窄症の進行を予測する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2759 号	氏 名	原 田 雅 史
学位審査担当者	主 査	岩 淵 聡
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	盛 田 俊 介

学位論文の審査結果の要旨 :

頸部内頸動脈狭窄症は脳梗塞などの虚血性脳血管障害や一過性黒内障などの眼虚血症候群の原因となるが、食生活の欧米化や高齢化に伴い、本邦でも頸動脈狭窄患者数は増加しており、最近では人間ドックやスクリーニングなどで偶然に検出されることも少なくない。そのため、頸動脈におけるアテローム性硬化病変がどのような経過を辿るかを予測することは、その治療法を考える上で大変意義深い。申請者らが同定したLR11 (LDL receptor relative with eleven binding repeats : 11回の繰り返すリガンド結合領域を持つ約250kDaのファミリー受容体) は、動脈壁の内膜平滑筋細胞内に発現し、平滑筋細胞の遊走を調整することで動脈硬化の進展に関与していることが、これまでの研究で明らかにされている。今回申請者は、剖検例を用いて、ヒト頸部頸動脈においてLR11の発現を調べたところ、内膜過形成が見られない動脈壁では検出されなかったが、中等度から高度に進行した動脈硬化病変では中膜と内膜の境界部の平滑筋細胞内にLR11の出現が確認された。また、頸動脈狭窄症患者において、平滑筋細胞から細胞外に放出される可溶性LR11 (sLR11) を測定したところ、その濃度が健常者と比較して有意に上昇していた。また sLR11 は頸動脈の面積狭窄率とプラークスコアとに強い相関が認められた。さらに1年後の追跡調査から、初回 sLR11 濃度は面積狭窄率の増加と有意に相関し、プラークスコアの進行との間にも相関する傾向が示された。

以上より、頸動脈狭窄症患者において、循環 sLR11 濃度はプラークの内膜平滑筋細胞の病理学的コンディションを反映し、頸動脈狭窄のその後の進行を予測するバイオマーカーになり得ると考えられた。

2019年7月22日(月) 19:00~20:00 医学部3号館第2セミナー室において、龍野教授、弘世教授、岩淵の出席のもと審査会が行われた。内藤教授、盛田教授は公務欠席のため書面審査を行った。研究概要発表の後に審査委員より内容について活発な質疑応答が行われた。LR11発現はどこに由来する平滑筋細胞か、LR11放出に制御メカニズムはあるか、sLR11値が全身動脈硬化に対して、頸動脈硬化の成分がどのくらいの割合か、加齢に影響は、治療前後でのsLR11の変化は、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。

以上より、本論文は頸動脈プラーク内の平滑筋細胞にLR11の発現を確認した初めての研究であり、可溶性LR11濃度が頸動脈狭窄症患者のプラークの進展を予測するマーカーになり得ることから、本研究の意義は高く、審査委員全員一致で学位授与に値するとの結論に至り学位審査会を終了した。