

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	下村 怜
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・②項該当		
論文題目 Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function (血管内皮機能の有望なバイオマーカーとしての $\alpha 2$ マクログロブリン)			
論文審査担当者			
主査	教授	吉栖 正生	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	准教授	山本 秀也	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p><math>\alpha 2</math> マクログロブリンは、プロテアーゼ阻害タンパクの一つであり、主に肝臓で合成される。プラスミノゲンアクチベーターやプラスミンに抑制的に作用し線溶系を抑制する一方、活性型プロテインに抑制的に作用し凝固系を亢進させ、<math>\alpha 2</math> マクログロブリンの上昇は過凝固状態をもたらす。また、<math>\alpha 2</math> マクログロブリンは種々のサイトカインと結合するが、インターロイキン(IL)-1 や IL-6、tumor necrosis factor (TNF)などの炎症性サイトカインと結合し、慢性炎症にも関連している。過凝固状態と慢性炎症は、脳・心血管リスクや動脈硬化、血栓塞栓症と関連しているが、<math>\alpha 2</math> マクログロブリンとこれらの因子に関する研究はほとんどなされていない。これまでの検討では、健常対照群と比べると急性期脳梗塞患者で有意に <math>\alpha 2</math> マクログロブリンが上昇していること、<math>\alpha 2</math> マクログロブリン高値が脳細小血管障害のひとつである大脳白質病変の重症度に関連することが明らかになっている。加えて脳細小血管障害の進展には血管内皮機能障害が関連することが示唆されている。それゆえ、<math>\alpha 2</math> マクログロブリンが血管内皮機能障害を反映する血液マーカーになるのではないかと仮説した。血管内皮機能の評価法として、血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation: FMD) がある。FMD は動脈硬化の重症度に関連し、心血管イベント発症の予測に有効であることが報告されている。また、血管内皮前駆細胞数も血管内皮機能の評価に有用と考えられている。そこで、本研究では脳・心血管リスク因子を有する患者における血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリンと FMD で評価した血管内皮機能、血管内皮前駆細胞数の関連性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>対象は、感染症や急性心不全、急性腎不全などの急性期疾患や直近の外科的手術、重症腎障害および肝機能障害の既往がない脳血管障害の既往もしくは脳・心血管リスク因子を有する患者 102 例（男性 69 例、<math>70.1 \pm 9.2</math> 歳）とした。脳・心血管リスク因子は、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動、腎機能障害とした。脳細小血管障害の重症度は頭部 MRI の白質病変で評価し、Fazekaz 分類を元に軽度(Fazekaz scale 0,1)と高度(Fazekaz scale 2,3)の 2 群に分類した。血管内皮機能は FMD で評価し、FMD 測定日に採取した血液サンプルから血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリン値、白血球数、高感度 CRP 値を測定した。またフローサイトメトリーを用いた CD34+/CD133+陽性細胞を血管内皮前駆細胞と定義し、91 例 (89.2%) で血管内皮前駆細胞数を測定し、血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリンと FMD および血管内皮前駆細胞数の関連性を検討した。</p> <p>結果は以下のようにまとめられる。72 例(70.6%)が脳血管障害の既往を有しており、その内訳は、18 例が心原性脳塞栓症、10 例がアテローム血栓性脳梗塞、19 例がラクナ梗塞、14 例がその他の脳梗塞、3 例が一過性脳虚血発作、8 例が高血圧性脳出血であった。血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリン値の平均は、<math>202.8 \pm 56.2</math> mg/dL であった。血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリンの値により、3 群（低値群 109-176 mg/dL、中間群 178-216 mg/dL、高値群 218-393 mg/dL）に分類したところ、血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリン高値群は高齢(<math>p=0.019</math>)で、基礎疾患として脂質異常症を多く有していた(<math>p=0.021</math>)。また、高度白質病変を有する患者が多く(<math>p=0.022</math>)、FMD の値は有意に低かった(<math>p=0.008</math>)。単変量解析では、血清 <math>\alpha 2</math> マクログロブリン値は年齢と正に相関し(<math>r= 0.23, p=0.021</math>)、FMD と負に相関した(<math>r= -0.25, p=0.010</math>)。血管内皮前駆細胞数は FMD と正に相関したが(<math>r=0.21, p=0.044</math>)、血清 <math>\alpha 2</math> マク</p>			

ログロブリン値との関連は認めなかった( $r = -0.12$ ,  $p = 0.262$ )。FMD は、高齢、男性、Body mass index (BMI)高値、高血圧症、糖尿病、腎機能障害、CRP 高値、頭部 MRI の白質病変重症度と単変量解析では有意に関連していた。FMD に関連する前述の因子を全て入れ変数減少法で重回帰分析すると、男性、高血圧症、白質病変重症度と血清  $\alpha 2$  マクログロブリン値が残り、血清  $\alpha 2$  マクログロブリン値は性別、高血圧症、白質病変重症度に独立して FMD と関連したが( $\beta -0.185$ ,  $p = 0.033$ )、血管内皮前駆細胞数は FMD と関連する因子として残らなかった。

以上の結果から、本論文は脳・心血管リスク因子を有する患者において、血管内皮前駆細胞数と比較し、 $\alpha 2$  マクログロブリンが血管内皮障害を反映する血液バイオマーカーとしてより有用であることを示した報告である。 $\alpha 2$  マクログロブリンの測定が将来の脳・心血管イベント発症の予測に有効であると考えられ高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が下村怜に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	下村 怜
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function (血管内皮機能の有望なバイオマーカーとしてのα2マクログロブリン)			
最終試験担当者			
主査	教授	吉栖 正生	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	准教授	山本 秀也	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年1月4日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 α2マクログロブリンの測定方法</li> <li>2 血管内皮前駆細胞とFMDの関連</li> <li>3 血管内皮機能に対する年齢の影響</li> <li>4 急性期脳梗塞や健常者におけるα2マクログロブリン値の推移</li> <li>5 α2マクログロブリンのバイオマーカーとしての有用性</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			