

氏名	小松 知広		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 536 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	平成 29 年 2 月 15 日		
論文題目	S100A12 の動脈炎症および血清脂質に及ぼす影響についての検討		
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授	吉野秀朗	
	信州大学教授	中山淳	
	群馬大学教授	村上正巳	

審査の結果の要旨

血中高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)濃度の低値は、心血管疾患(CVD)の独立した危険因子である。動脈硬化の発症・進展における過程で炎症が大きく関与しているとされており、炎症によって低 HDL-C 血症が惹起され、低 HDL-C 血症および血清 C 反応性タンパク(CRP)高値は、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)高値とともに CVD 増加と関連する。スタチンは、抗炎症作用を持ち、LDL-C 低下作用とともに CRP 値をも低下させ、動脈硬化進展予防に効果を発揮することは既に報告されている。S100A12 は、動脈硬化発症進展に関与するとされる RAGE(Receptor for advanced glycation end-product)のリガンドのひとつであり、最近 S100A12 の血中濃度上昇と CVD 発症増加との関連が報告されたが、その生理学的作用や機序については不明な点が多い。

本研究では、①健常人を対象に、血清 S100A12 濃度と血清 HDL-C 濃度の関連、②頸動脈硬化症患者を対象とした介入試験を通して、スタチンの、S100A12 濃度、血清脂質、動脈硬化巣の炎症性プラークに及ぼす影響、③マウスにおいてヒト S100A12 を強制発現させた際の血清脂質への影響を検討した。これらの研究によって S100A12 が動脈炎症および血清低 HDL-C 濃度に及ぼす影響について検討した。

その結果、健常成人においては、血清中性脂肪濃度、BMI とともに S100A12 濃度が HDL-C 濃度と有意に負の相関を示した。スタチンを用いた介入試験では、スタチン投与群では高感度 CRP 濃度、血清 S100A12 濃度が有意に低下した。スタチン投与による血清 S100A12 濃度の低下は、多変量解析では、FDG 集積低下

と関連し、胸部大動脈における炎症を軽減させる可能性が示唆された。さらに、アデノウイルスベクターを用いた S100A12 の強制発現によって低 HDL-C 血症が惹起された。これらの結果により、S100A12 そのものが、動脈炎症と密接に関連し、また、HDL-C 代謝に影響している可能性が示唆された。

本研究は、臨床疫学研究、臨床介入研究、さらにこれらを裏付ける基礎研究を統合した優れた研究であり、得られた知見は動脈硬化発症進展の機序解明に寄与するばかりでなく、S100A12 をターゲットとした新しい治療戦略への可能性を示唆している。本論文の学術的価値は高く博士 (医学) 論文として価値あるものと判断し、合格と判定した。