

論文の要旨

申請者 小松 知広

研究論文題目

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

1 目的

様々な国内外の疫学研究により、血中高比重リポ蛋白 (High Density Lipoprotein : HDL) コレステロール (HDL-C) 濃度の低値は、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の独立した危険因子であることは明らかとなっている。低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein : LDL) が末梢組織にコレステロールを供給する役割を有するのとは対照的に、HDL は過剰に蓄積したコレステロールを末梢組織から引き抜き、肝臓へ運搬する役割を果たしている。HDL のその他の抗動脈硬化作用として、抗炎症作用、抗酸化作用などがあり、HDL-C の高濃度よりもこれらの HDL 機能を改善する治療戦略の創出が期待されている。

動脈硬化発症・進展における様々な過程で、炎症が大きく寄与している。その一つの機序として、炎症により誘導される低 HDL-C 血症およびその機能不全が挙げられる。血清 C 反応性タンパク (C-reactive protein : CRP) は全身性炎症マーカーとして知られるが、その高値と低 HDL-C 血症、および CVD 発症増加が関連する。HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用に加えて抗炎症作用などの多面的効果を有し、CRP 濃度高値の CVD 患者

においてより効率的に予防効果を発揮することが知られている。

最近、血中 CRP 値と同様に、S100A12 の血中濃度高値が CVD 発症増加に関連するとの報告がなされた。S100A12 は calgranulin ファミリーに属し、RAGE (Receptor for advanced glycation end-products) のリガンドの一つとして知られている。RAGE は、糖尿病などにより生体内のタンパクが糖化された最終糖化産物 (AGEs : advanced glycation end-products) をリガンドとするマルチリガンド受容体であり、動脈硬化発症に寄与することが想定されているが、S100A12 の生理作用についてはいまだ不明な点が多く、血中 S100A12 濃度と、スタチンの及ぼす影響、および HDL-C 濃度との関連についての報告はない。

上記の背景から、本研究では以下の 3 点について検討を行った。

- (1) 健常人における血中 S100A12 濃度と血清 HDL-C 濃度等との関連についての検討
- (2) 頸動脈硬化症患者におけるスタチン投与の血中 S100A12 濃度と血清脂質、動脈硬化性プラークの炎症に及ぼす影響
- (3) マウスにおけるヒト S100A12 強制発現の血清脂質に及ぼす影響に関する検討

2 方法

- (1) 健常人における血中 S100A12 濃度と血清 HDL-C 濃度等との関連についての検討

健常人を対象とした健診データと血中 S100A12 濃度との関連について検討した。

(2) 頸動脈硬化症患者におけるスタチン投与の血中 S100A12 濃度と血清脂質、動脈硬化性プラークの炎症に及ぼす影響

動脈硬化性プラークを有する患者 31 名を対象に、アトルバスタチン投与群および対照（食事療法）群を比較する無作為介入試験を行ない、スタチン投与が血中 S100A12 および CRP 濃度、¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸FDG) を用いた positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) プラークイメージングにより検出される動脈炎症への影響、また各パラメータの変化との関連について検討した。

(3) マウスにおけるヒト S100A12 強制発現の血清脂質に及ぼす影響に関する検討

マウスにアデノウィルスベクターを用いヒト S100A12 を過剰発現させ、HDL をはじめとした血清脂質への影響について検討した。

3 成績

(1) 健常人における血中 S100A12 濃度と血清 HDL-C 濃度等との関連についての検討

血中 S100A12 濃度の単相関解析では、HDL-C 濃度との有意な負の相関、hsCRP 濃度と正の相関を認めた。その他、BMI、ウエスト径および CT で測定した全脂肪/内臓脂肪面積と有意な正相関が認められた。多変量解析を施行したところ、血清 TG 濃度、BMI とともに S100A12 濃度が有意な負の HDL-C 濃度関連因子として示された。

(2) 頸動脈硬化症患者におけるスタチン投与の血中 S100A12 濃度と血清脂質、動脈硬化性プラークの炎症に及ぼす影響

アトルバスタチン投与群で LDL-C 濃度が著明に低下し、血清高感度 CRP (hsCRP) および血清 S100A12 濃度も有意に低下した。食事療法群では、頸動脈/大動脈への ^{18}F FDG の集積に変化を認めなかったが、アトルバスタチン投与群では頸動脈、胸部大動脈、腹部大動脈の全ての領域で ^{18}F FDG 集積の低下、すなわち炎症の軽減を認めた。

スタチン投与による動脈炎症の軽減と関連する因子について単相関解析を行った。血清脂質との関連では、頸動脈の ^{18}F FDG 集積の低下と LDL-C の低下に有意な正相関を認める一方、腹部大動脈では HDL-C 上昇に関連を認めた。血中炎症マーカーとの関連について、胸部大動脈の動脈炎症改善は血中 hsCRP 濃度の低下と関連するものの、いずれの動脈部位においても血清 S100A12 濃度の変化とは関連していなかった。しかし多変量解析を施行したところ、血中 S100A12 濃度の低下がマロンジアルデヒド修飾 LDL/hsCRP 濃度の低下などとともに、胸部大動脈における ^{18}F FDG 集積低下と関連しており、スタチンによる S100A12 の低下が胸部大動脈の炎症を軽減させる可能性が示唆された。

(3) マウスにおけるヒト S100A12 強制発現の血清脂質に及ぼす影響に関する検討

アデノウイルスベクターを用いて S100A12 を強制発現したところ、投与前測定限界以下であった S100A12 濃度はヒトと同等レベルまで増加し、同時に総コレステロールおよび HDL-C 濃度が低下した。

3 考 察

頸動脈硬化症患者における介入研究では、スタチンが血清 S100A12 濃度を低下させることが初めて示された。また、スタチンによる動脈炎症軽減には様々な因子が関与することが示唆された。特に S100A12 は動脈炎症と密接に関連し、スタチンの抗動脈硬化の一端を担う可能性が示唆された。

ヒトにおいて血中 S100A12 濃度高値と HDL-C 濃度低値とが関連することを見だし、マウスにおける S100A12 過剰発現が低 HDL-C 血症を惹起することを示した。このことは S100A12 そのものが HDL 代謝に影響する可能性を示唆し、今後の検討により詳細な機序を明らかにしていく予定である。

本研究で得られた知見は、CVD 発症リスクが高い患者の層別化に S100A12 が有用なバイオマーカーとなり得る可能性を提示し、さらには S100A12 をターゲットとした動脈硬化抑制治療戦略の創出に道を拓くものであり、今後、この領域の研究発展がますます期待される。

4 結 論

S100A12 は動脈炎症および低 HDL-C 濃度に関与することが示された。