

京都大学	博士 (医学)	氏名	陳 博敏
論文題目	Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome (ナルディライジンは急性冠症候群の早期診断バイオマーカーとして有望である)		
(論文内容の要旨)			
<p>急性冠症候群 (Acute coronary syndrome; ACS) は、冠動脈の粥状プラークの破綻と血栓形成により引き起こされる致死的な心血管疾患であり、早期診断ならびに治療が重要である。ACS には急性心筋梗塞 (AMI) と不安定狭心症 (UA) が含まれ、両者は心筋壊死の有無で鑑別する。現在 AMI の診断マーカーのゴールドスタンダードとして心筋トロポニン (Tn) が用いられているが、心筋壊死に至らない UA や、壊死マーカー上昇前の AMI の早期診断を可能にするバイオマーカーが求められている。</p> <p>本研究では、粥状プラークの小破綻により漏出する因子が抗原となり自己抗体産生(一次応答)が生じ、ACS 発症 (プラーク破綻) 時の二次応答によって、急速な自己抗体濃度上昇が生じるという仮説を立てた。したがって、ACS 患者の血中自己抗体をスクリーニングすることで、発症前に血中に存在する予知マーカーを同定できる可能性があると考えた。</p> <p>初めに健康成人と ACS 患者の血清を用いた自己抗体スクリーニングを行い、ナルディライジン (以下 NRDC と略) を含む 19 の候補タンパク質を同定した。NRDC は局在に応じて異なる機能を有するメタロプロテアーゼであり、細胞外では TNF-α などの膜タンパク質の細胞外ドメイン切断を増強し、炎症性疾患で重要な役割を果たす。</p> <p>次に京都大学循環器内科入院患者 210 人 (ACS93 名、非 ACS 患者 117 名) の血清 NRDC 値を測定し、血清 NRDC が ACS 患者で有意に上昇していることを示した (2073.5\pm189.8pg/ml 対 775.7\pm63.9pg/ml, P<0.0001)。診断能評価のために ROC(Receiver Operating Characteristic)曲線を描いたところ、Area under the curve(AUC)は 0.822 で心筋 Tn と同等の値を示した。さらに ACS 患者連続 43 人(UA8 名, AMI35 名)で経時的に測定したところ、血清 NRDC 値は発症 3 時間以内の症例 15 例を含む全例で上昇しており、発症後早期 (来院時) からすでにピークに達していた。血清 NRDC は UA においても来院時より上昇しており、NRDC が ACS、特に UA における急性期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。</p> <p>さらに ACS における血清 NRDC の分泌源を検討するために、ヒト剖検組織、マウス心筋梗塞モデルならびに初代培養心筋細胞を用いて実験を行った。ヒト心筋梗塞後剖検組織において、梗塞部位で NRDC 発現は低下し、周囲の生存心筋と明らかなコントラストを形成した。マウス心筋梗塞モデル (左冠動脈前下行枝結紮) において、対照 sham 手術群と比較して、冠動脈結紮後早期 (1.5h) に血清 NRDC 値が増加し、虚血領域での NRDC 発現低下を認めた。さらにラット心筋細胞を用いて虚血を模倣する過酸化水素やカルシウム過負荷 (A23187) による刺激を行ったところ、NRDC は培養上清中に分泌された。NRDC 分泌は細胞障害マーカーLDH が上昇する前から生じており、NRDC が虚血刺激によって能</p>			

動的に分泌されることが示唆された。

以上より NRDC が UA を含む ACS の急性期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

急性冠症候群 (Acute coronary syndrome; ACS) の新規バイオマーカー探索を試み、ナルディライジン (NRDC) の ACS 診断における意義を検討した。まず ACS 患者血清中の自己抗体価を健康成人と比較検討し、NRDC を含む 19 抗原に対する自己抗体が上昇していることを示した。次に ACS 患者の血清 NRDC が、非 ACS 患者と比較して有意に上昇していることを確認した。ROC 曲線における曲線下面積は 0.822 であり、NRDC は高い ACS 診断能を示した。さらに不安定狭心症 (UA) 8 名、心筋梗塞 (AMI) 35 名を含む ACS 連続 43 症例での経時的検討から、血清 NRDC 値は UA、AMI 両者で上昇し、発症後早期からピークに達していた。ヒト AMI 剖検組織では梗塞部位で NRDC 発現低下を認め、AMI モデルマウスでは冠動脈結紮後早期 (1.5h) に血清 NRDC が増加し、虚血領域で NRDC 発現低下を認めた。ラット心筋細胞に虚血模倣刺激を行ったところ、NRDC は培養上清中に分泌された。NRDC 分泌は細胞障害マーカーLDH の上昇前に生じており、NRDC が虚血刺激で能動的に分泌されることが示唆された。以上より NRDC が UA を含む ACS の急性期診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。

以上の研究は、ACS 診断における血清 NRDC の意義を明らかにし、ACS の早期診断に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 3 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日 年 月 日