

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 渡辺 健一  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 710 号  
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Soluble LR11 is a novel biomarker for vascular lesions late after Kawasaki disease  
(川崎病遠隔期における血管障害の新たなバイオマーカー：可溶性 LR11)  
  
論文審査委員 主査 教授 南野 徹  
副査 教授 齋藤 昭彦  
副査 准教授 松戸 隆之

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

川崎病遠隔期の血管障害として、冠動脈病変および若年での全身血管における動脈硬化発症のリスクが重要な問題である。内膜平滑筋は、川崎病において急性期血管炎から遠隔期の狭窄病変に至るまで、その進展に重要な役割を果たす。LR11 は、LDL 受容体ファミリー遺伝子で、動脈硬化巣の内膜平滑筋細胞に強く発現し、可溶性として細胞外へ放出される活性物質である。近年、血中可溶性 LR11 は血管障害を評するバイオマーカーとして期待されている。申請者らは、川崎病遠隔期患者における血中可溶性 LR11 と冠動脈病変の関連、血管障害バイオマーカーとしての有用性を検討した。

#### 【方法】

対象は、年齢をマッチさせたコントロール群 (group 1) 23 例と発症 1 年以上経過した川崎病患者 59 例であった。川崎病患者の内訳は、急性期から冠動脈病変を認めないまたは冠動脈病変が消失し造影上正常化 (退縮) したもの (group 2) 36 例、後遺症として冠動脈瘤、狭窄、または閉塞といった冠動脈病変が残存するもの (group 3) 23 例であった。外来受診時の静脈採血または心臓カテーテル検査時に検体を採取した。動脈硬化に関連したバイオマーカーとして Tcho1、HDL-C、LDL-C、Apo A1、A2、B、lipoprotein (a) さらに高感度 CRP を測定し、血中可溶性 LR11 との関連を検討した。

#### 【結果】

年齢、性別、身長、体重、BMI は各群間で差がなかった。川崎病患者の 2 群間で発症時年齢、発症後月数に差がなかった。収縮期血圧、Tcho1、HDL-C、LDL-C、Apo A1、A2、および B2 は川崎病患者の 2 群で差がなかったが、拡張期血圧は group 3 で高い傾向にあった (各群の平均±標準誤差はそれぞれ  $59.3 \pm 3.9$ ,  $56.6 \pm 2.1$ ,  $62.7 \pm 1.4$  mmHg,  $p = 0.063$ )。Lipoprotein (a) は、group 3 ( $10.9 \pm 2.2$  mg/dL) が group 1 ( $4.5 \pm 2.3$  mg/dL) および group 2 ( $4.9 \pm 1.6$  mg/dL) より高い傾向にあった ( $p = 0.073$ )。血中可溶性 LR11 は、group 3 (中央値, 四分位範囲; 11.1 ng/mL, 9.3-13.9 ng/mL) が group 1 (8.4 ng/mL, 7.1-10.2 ng/mL,  $p < 0.001$ ) および group 2 (9.0 ng/mL, 7.7-10.1 ng/mL,  $p < 0.01$ ) より有意に高値

であった。高感度 CRP は、group 3 (0.22 mg/L, 0.14-0.28 mg/L) が group 1 (0.08 mg/L, 0.05-0.14 mg/L,  $p = 0.03$ ) および group 2 (0.09 mg/L, 0.05-0.12 mg/L,  $p < 0.01$ ) より有意に高値であった。血中可溶性 LR11 は、高感度 CRP ( $r = 0.480$ ,  $p < 0.01$ ) および lipoprotein (a) ( $r = 0.486$ ,  $p < 0.01$ ) と有意な正の相関を認めた。

#### 【考察】

申請者らは、LR11 が動脈硬化病変の内膜平滑筋に特異的に発現し正常の中膜平滑筋には発現しないこと、LR11 ノックアウトマウスにおいてカフ障害後の内膜肥厚が抑制されることなどを報告し、LR11 が動脈硬化病変において中膜平滑筋が内膜に遊走する過程で重要な役割を果たすことを示した。また申請者らは近年、血中可溶性 LR11 が脂質異常症の患者において頸動脈内膜中膜肥厚度と正の相関を示すこと、冠動脈狭窄を有する患者や急性冠症候群の患者において有意に高値を示すことを報告し、血中可溶性 LR11 のバイオマーカーとしての有用性を示した。一方、川崎病後遺症としての冠動脈瘤の退縮や狭窄病変は内膜肥厚の結果であることが病理学的または画像診断にて報告されており、川崎病遠隔期においても内膜平滑筋が重要な役割を果たすことが知られている。また川崎病遠隔期において血管内皮障害や慢性炎症との関連が報告されている。本研究では血中可溶性 LR11 が冠動脈病変を有する患者で高値をとること、高感度 CRP および lipoprotein (a) と有意な相関を示すことを明らかにした。川崎病遠隔期において、血管平滑筋や内皮機能の障害、さらに慢性炎症が密接に関連し動脈硬化発症に寄与している可能性が示唆された。さらに、LR11 は治療のターゲットとなる可能性がある。申請者らはコレステロール負荷したウサギにピタバスタチン进行处理すると動脈硬化巣の LR11 発現が低下し動脈硬化巣が減弱することを示した。川崎病遠隔期においてスタチンが血管病変を改善することが報告されている。川崎病患者におけるスタチン治療の効果の一部は LR11 が関与している可能性があり、今後の研究が期待される。

#### 【結論】

血中可溶性 LR11 は川崎病遠隔期において血管障害を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 審査結果の要旨

川崎病遠隔期において冠動脈病変および動脈硬化早期発症のリスクが重要な問題である。内膜平滑筋は川崎病遠隔期の狭窄病変の進展に重要な役割を果たす。LR11 は動脈硬化巣の内膜平滑筋に強く発現し、血中に放出された可溶性 LR11 は血管障害を評する新規のバイオマーカーとして期待されている。川崎病遠隔期における血中可溶性 LR11 の血管障害バイオマーカーとしての有用性を検討した。対象はコントロール (group 1) 23 例、急性期から冠動脈病変がないまたは退縮 (group 2) 36 例、冠動脈病変が残存 (group 3) 23 例。外来受診時または心カテ時に採血を行った。血中可溶性 LR11 は group 3 が (median, 11.1 ng/mL) が group 1 (8.4 ng/mL,  $p < 0.001$ ) および group 2 (9.0 ng/mL,  $p < 0.01$ ) より有意に高値であった。血中可溶性 LR11 は高感度 CRP ( $r = 0.480$ ,  $p < 0.01$ )、lipoprotein (a) ( $r = 0.486$ ,  $p < 0.01$ ) と有意な正相関を認めた。血中可溶性 LR11 は川崎病遠隔期において血管障害を反映し新規のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

以上により、学位論文の価値を認める。