The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased Plasma Levels of the Soluble Form of Fas Ligand in Patients With Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris
Author(s)	清水, 眞澄
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44394
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　清水　眞澄（しみず　ますみ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17226　号

学位授与年月日　平成14年5月29日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　Increased Plasma Levels of the Soluble Form of Fas Ligand in Patients With Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris.
（急性心筋梗塞患者と不安定狭心症患者における血中可溶型Fasリガンドの上昇とその意義）

論文審査委員　（主査）
教　授　荻原　俊男

（副査）
教　授　金田　安史　　教　授　松澤　佑次

論文内容の要旨

【背景と目的】

心血管イベントの発症には血管内腔の狭窄の程度よりもプラークの不安定化が重要である。プラークの不安定化の機序は不明であるが、炎症が重要な役割を果たすことが指摘されている。すなわち、病理学的検討から、急性心筋梗塞（AMI）を発症した患者の責任血管のプラークにおいては炎症細胞が多数浸潤していることが示されている。ところで、Fasリガンド（FasL）はTNF-αファミリーに属するII型膜蛋白であり、Fasを発現する細胞に細胞死を誘導する。Fasはほとんど全ての細胞に発現するが、FasLの発現は免疫系や炎症系の細胞が主である。虚血によりFasの発現が増強することや炎症細胞にFasLが発現するという事実は、FasLがAMI発症のメカニズムに関与する可能性を示す。重要なことに、FasLはある種のメタロプロテアーゼによって細胞膜から切り出され可溶型（sFasL）になるが、心筋炎や心不全の患者において血中sFasL濃度が上昇することが報告されている。本研究は、AMIの発症機序にFasL系が関与する可能性を明らかにする目的で、AMI患者における血中sFasL濃度を測定した。

【方法】

対象：インフォームドコンセントを得た30名の心不全を伴わないAMI患者（発症から12時間以内）、10名の不安定狭心症（unstable AP）患者、10名の安定狭心症（stable AP）患者、30名のコントロールを対象とした。細胞培養：患者末梢血より採取した単核球（PBC）をRPMI1640を用いて正常酸素下（20% O_2）と低酸素下（1% O_2）で培養し、培養上清を採取した。sFasL濃度の測定：EIA法を用いた。FasL mRNA発現の測定：RT-PCR法を用いた。

【結果】

1．AMI患者およびunstable AP患者においては入院時の血中sFasL値の著明な上昇を認めた。しかし、stable AP患者では有意な上昇を認めなかった。

2．次に、入院時の血中sFasL値と梗塞サイズの指標である血中CK-MBのピーク値や血行動態のパラメーターとの関係を検討したが、それぞれ両者間に有意な相関を認めなかった。

3．しかし、血中sFasL値の継時的変化を検討した結果、上昇した血中sFasL値が入院後3時間以内に正常値近くまで減少すること、PTCA後再上昇すること、さらにその後急速に正常域に復すること、すなわち、血中sFasL

値が AMI 患者において非常にダイナミックに変化することが明らかになった。また、臨床的に再梗塞や心室細動などの重篤な合併症を有した２名においては 24 時間後においても上昇が持続したことから、血中 sFasL 値の上昇の程度が臨床的な重症度の指標になることが推察された。

4．重要なことに、stable AP 患者に対して待機的 PTCA を実施した場合は AMI 患者と異なり血中 sFasL 値の上昇を認めなかった。さらに、５名の AMI 患者において末梢血と CS における sFasL 値を比較すると、CS における sFasL 値が末梢血より著名な高値を示した。これらの結果より、CS における sFasL 値の上昇の程度が責任血管におけるプラークの不安定性の指標となることが推察された。

5．次に、AMI 患者における血中 sFasL 値上昇のメカニズムを明らかにする目的で、PBC を３人の AMI 患者より採取し検討した結果、FasL mRNA 発現の亢進が AMI 患者の入院時において認められた。しかし、この発現の亢進は入院 10 日後には消失した。また、PBC を低酸素（１％）下で培養すると、培養上清中の sFasL 濃度の上昇を認めた。これらの結果より、血中 sFasL の供給源として単核球などの炎症細胞が一部関与していることが推察された。

【総括】

本研究は、AMI や unstable AP などのいわゆる acute coronary syndrome の病態において細胞死誘導機構である FasL 系が関与する可能性を初めて示した。すなわち、acute coronary syndrome の患者において血中 sFasL 値が上昇し、臨床的な重症度を反映すること、また、プラークの不安定化の指標になる可能性があること、さらに、sFasL の供給源としてプラークに浸潤した炎症細胞が関与する可能性があることを示した。したがって本研究は、プラークの不安定化の機序を解明する上で重要な知見を提供すると考える。

論文審査の結果の要旨

心血管イベントの発症にはプラークの不安定化が重要である。急性心筋梗塞（AMI）を発症した患者の責任血管のプラークにおいては炎症細胞が多数浸潤していることが示されている。虚血にて Fas の発現が増強することや炎症細胞に Fas リガンド（FasL）が発現するという事実は、FasL が AMI 発症のメカニズムに関与する可能性がある。このような背景の中、AMI の病態にアポトーシス誘導因子である FasL 系が関与する可能性を明らかにする目的で、AMI 患者における血中可溶性 FasL（sFasL）濃度を測定した。AMI 患者及び不安定狭心症（unstable AP）患者において sFasL 濃度の著明な上昇を認め、AMI 患者の経時的変化では上昇した血中 sFasL 値が入院後３時間以内に正常値近くまで減少すること、PTCA 後再上昇すること、さらにその後急速に正常域に復すること、すなわち、血中 sFasL 値が AMI 患者において非常にダイナミックに変化することが明らかになった。またプラークの性状と血中可溶性 Fas リガンド濃度との関係を明らかにする目的で、Left anterior descending coronary artery（LAD）を責任血管とする５名の AMI の冠静脈洞（CS）から採血し、血中可溶性 Fas リガンド濃度を、同時に採血した末梢血における値と比較した。CS においては、末梢血に比し有意に高値であったことから、責任血管においては高濃度の sFasL が局所因子として作用することが推察された。次に AMI 患者より採取した単核球において FasL mRNA 発現の亢進が入院時において認められたことから、sFasL の供給源として単核球などの炎症細胞が一部関与していることが推察された。すなわち、これらの結果は AMI や unstable AP などのいわゆる acute coronary syndrome の病態において細胞死誘導機構である FasL 系が関与する可能性及び、血中可溶性 Fas リガンド濃度の変化が有用な臨床的指標になる可能性があることを初めて示したものである。したがって、本研究は、学位の授与に値すると認めるものである。