Osaka University Knowledge Archive

Title	Serum interleukin 15 concentration in patients with essential hypertension
Author(s)	海邉, 正治
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46228
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【1】

氏　　名	海邉正治（かいべ まさはる）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　19701　号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Serum interleukin 15 concentration in patients with essential hypertension （本態性高血圧患者における血中インターロイキン-15 濃度）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　宮坂　昌之　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

近年局所の炎症反応が動脈硬化形成の主な要因の一つとして考えられており、多核白血球、リンパ球、単球/マクロファージも動脈硬化形成において重要な役割を果たしていることが報告されている。インターロイキン-15（IL-15）は好中球、単球/マクロファージより産生されるサイトカインのひとつで、免疫組織学的に脆弱な動脈硬化巣に認められる炎症細胞に発現が証明されているが、血中 IL-15 の心血管疾患に対する影響は未だ不明である。本研究は本態性高血圧患者における心血管疾患発生と血中 IL-15 濃度との関連を明らかにすることを目的とした。

〔　方　　法　〕

当院受診中の本態性高血圧患者 399 人を対象とした。高血圧の診断基準は収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上、もしくは降圧剤服用患者とした。急性又は慢性期の感染症及び炎症性疾患患者、癌患者、ホルモン療法施行中の患者、ステロイド、アスピリン服用患者は除外した。1999 年の WHO/ISH 分類に基づき、軽度臓器障害として左室肥大、網膜動脈狭小化、20 mg/dL 以上の蛋白尿、血清クレアチニン値 1.2～2.0 mg/dl、頚動脈プラークを、また重度臓器障害として冠動脈疾患、うっ血性心不全、壊疽および潰瘍の無い閉塞性動脈硬化症、頭部 MRI、CT 上の脳血管疾患を認めるものとした。対象患者を臓器障害のない群（n＝213 名）、軽度臓器障害群（n＝128 名）、重度臓器障害群（n＝58 名）の３群に分類した。また、頭部 MRI にてラクナ梗塞の有無も検討した。血中 IL-15 濃度は ELISA を用いて測定し、さらに既報として心血管疾患と関連があると報告された炎症関連物質である血中高感度 C reactive protein（CRP）、IL-6（interleukin 6）、可溶性 intercellular adhesion molecule-1（sICAM-1）、可溶性 vascular cell adhesion molecule-1（sVCAM-1）濃度を ELISA にて測定した。

〔　成　　績　〕

血中高感度 CRP 濃度は重度臓器障害群において、軽度臓器障害群（$p<0.05$）、臓器障害のない群（$p<0.01$）に比し有意に高値、血中 IL-6 濃度は重度臓器障害群において、他の二群に比し有意に高値（$p<0.001$）であった。血中 sICAM-1 濃度は軽度及び重度臓器障害群において、臓器障害のない群に比し有意（$p<0.01$）に高値であり、血中 sVCAM-1 濃度は軽度臓器障害群において、臓器障害のない群に比し有意（$p<0.01$）に高値であった。さらに重度臓

器障害の各疾患の有無で検討したところ、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症を有する患者は、有しない患者に比べて有意に（それぞれ $p<0.05$）血中高感度 CRP 濃度が高値、閉塞性動脈硬化症を有する患者は、有しない患者に比べて有意（$p<0.01$）に血中 IL-6 濃度が高値であり、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症を有する患者は、有しない患者に比べて有意（それぞれ $p<0.05$）に血中 sICAM-1 濃度が高値であった。これらの結果は既報をほぼ支持する内容であった。

血中 IL-15 濃度は重度臓器障害群で他の二群に比し有意（$p<0.01$）に高値であったが、軽度臓器障害群と臓器障害のない群との間には有意差は認められなかった。また障害臓器別検討では、血中 IL-15 濃度は冠動脈疾患、脳血管疾患、及びラクナ梗塞を有する患者において、有意（$p<0.05$）に高値であった。さらに臓器障害の 3 群間で有意な関連の認められた心血管危険因子（性別、年齢、BMI、喫煙指数、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、総コレステロール値、HDL-コレステロール値、血糖値、HbA1C、服薬の有無）と血中 IL-15 濃度との関連を検討したが、関連は認められなかった。上記因子および血中 IL-15 濃度を用いて多変量ロジスティック回帰分析により重度臓器障害に及ぼす影響を検討したところ、血中 IL-15 濃度は性別（$p=0.0037$）、年齢（$p=0.0017$）とともに重度臓器障害との独立した因子（$p=0.0089$）として採択された。これらの結果より、血中 IL-15 濃度は高血圧性重度臓器障害に関連する独立した因子である可能性が示された。

〔 総　　括 〕

従来の報告で、IL-15 が動脈硬化形成の局所的炎症反応に重要な役割を果たしている可能性は示唆されていたが、今回の検討により、本態性高血圧患者において血中 IL-15 濃度が心血管疾患発生の独立した因子となる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は血中インターロイキン-15（IL-15）濃度と心血管疾患との関連を検討するために行った横断研究である。本態性高血圧患者 399 人を対象とし、臓器障害のない群（213 名）、心血管疾患に至らない軽度臓器障害を持つ群（128 名）、心血管疾患を含む重度臓器障害を持つ群（58 名）の三群に分け、各患者の血中 IL-15 濃度を測定した。重度臓器障害群の IL-15 濃度は他群に比し有意に高値であり、また冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症、ラクナ梗塞を有する患者の IL-15 濃度も有意に高値であった。多変量解析を用いた検討でも血中 IL-15 濃度は性別・年齢と共に重度臓器障害発症との独立した関連を認めた。本研究は本態性高血圧患者において、血中 IL-15 濃度が心血管疾患発生の独立した因子となる可能性を示唆したものであり、今後の高血圧患者における臓器合併症の発生機序を研究する上で大きな意義を有するものと思われ、学位の授与に値すると考えられる。