



Title	Fas ligand mRNA levels of circulating leukocytes reflect endothelial dysfunction in hyperlipidemic but not in non-hyperlipidemic patients
Author(s)	小谷, 紀子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46311
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

氏名	小谷 紀子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20093 号
学位授与年月日	平成18年3月24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	Fas ligand mRNA levels of circulating leukocytes reflect endothelial dysfunction in hyperlipidemic but not in non-hyperlipidemic patients (高脂血症患者では血中白血球の Fas リガンド発現量が内皮機能障害を反映する)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 堀 正二 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔目的〕血管のプラークの不安定化は心筋梗塞の発症と関連するが、最近、プラークの不安定化に内皮機能の低下やアポトーシスが関与する可能性が報告されている。また、心筋梗塞患者では、血中の白血球でアポトーシス誘導因子 Fas リガンド (FasL) の発現レベルが高く、酸化低比重リポタンパク (OxLDL) が、FasL の発現を増加することが報告されている。しかし、FasL がプラークの不安定化の機構や内皮機能障害のメカニズムにどのような役割を果たすかは不明である。本研究は、高脂血症患者 (HL) と非高脂血症患者 (non-HL) において、血中白血球の FasL 発現量と内皮機能との関係を比較することによって、血中白血球の FasL 発現量測定の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

1. 対象と方法

(1)対象：文書による同意を得た未治療 HL38 例と non-HL39 例を対象とした。(2)臨床研究プロトコール：内皮機能は血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilatation : %FMD) で評価した。ベースラインの%FMD を測定後、HL にシンバスタチン (10 mg/日) を 12 週間投与し、0、2、4、12 週後に採血を行った。高感度 CRP (hs-CRP)、OxLDL は専用の測定キットを使用し、白血球の FasL mRNA 発現量は TaqMan-PCR 法で測定した。(3)細胞培養：末梢血単核球 (PBMC) は、RPMI1640 培地で培養した。細胞死の測定は、MTT アッセイ法を用いた。

2. 成績

白血球の FasL 発現量と内皮機能との関係を検討したところ、HL では FasL 発現量と%FMD との間に負の相関関係を認めたが、non-HL では相関を認めなかった。また、FasL mRNA の発現量により higher group (FasL mRNA ≥ 2.0) と lower group (FasL mRNA < 2.0) の 2 群に分けると、HL では両群間の臨床的背景に有意差を認めなかつたが、higher group の方が lower group に比べ%FMD が低値を示した。しかし、non-HL ではこのような関係を認めなかつた。次に、HL におけるスタチン治療効果と FasL 値との関係を検討すると、シンバスタチン (10 mg/day)

投与による血清脂質の低下度には差を認めなかつたが、%FMD の改善度が higher group の方が lower group に比し大きく、高感度 CRP の低下度も大きかつた。また、スタチンによる FasL mRNA 発現量が投与前に比べ 10%以上低下した患者 (responder 群) では、低下しなかつた患者 (non-responder 群) よりも %FMD の改善効果が大きかつた。この結果は、HL では、白血球の FasL mRNA 発現量と内皮機能が密接に関係することを強く示唆する。ところで、内皮細胞は、Fas/FasL 系を介したアポトーシスに抵抗性を示すが、酸化 LDL は感受性を高める。重要なことに、HL では対照群に比し血中酸化 LDL の上昇を認めたが、non-HL では上昇を認めなかつた。また、スタチン治療は血中酸化 LDL 濃度を低下させた。次に、培養細胞を用いて、スタチンと FasL の関係を検討したところ、末梢血単核球 (PBMC) において、酸化 LDL 刺激は FasL mRNA 発現量を上昇させたが、シンバスタチンは酸化 LDL による FasL mRNA の発現上昇を抑制した。また、HL から採取した PBMC の培養上清を Fas 感受性細胞である Jurkat T 細胞に添加すると、細胞死が誘導されたが、この細胞死は FasL に対する中和抗体で有意に抑制されたことから、HL の白血球に発現する FasL にはアポトーシス誘導作用があることが確認された。

〔総括〕

本研究は、HL において、白血球の FasL mRNA 発現量と内皮機能障害の程度が相関すること、また、スタチンによる治療効果の判定に有用であることを初めて明らかにしたものである。すなわち、白血球の FasL mRNA 発現量の測定が HL におけるハイリスク群を同定する上で有用である可能性を示した。これらは、不安定プラークを有する患者を治療する上で有用な知見を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

現在までの研究から、プラークの不安定化や内皮機能障害にアポトーシスが関与すること、また、急性冠症候群では血中白血球のアポトーシス誘導因子である Fas リガンド (FasL) の発現レベルが高く、酸化 LDL が FasL の発現を増加させることが報告されてきた。しかし、FasL 発現がプラークの不安定化や内皮機能障害のメカニズムにどのような役割を果たすかは不明であった。本研究は、高脂血症患者 (HL) と非高脂血症患者 (NHL) の血中白血球の FasL 発現量と内皮機能との関係を比較し、白血球の FasL 発現量測定の臨床的意義を検討したものである。HL では白血球の FasL 発現量が内皮機能と相關すること、HL の FasL 発現量が高値の患者では内皮機能障害や炎症の程度が強く、これらの患者に対してスタチン投与の効果が高いことを示した。さらに培養細胞において、酸化 LDL が白血球 FasL 発現を上昇させること、スタチンはその上昇した FasL 発現を抑制させることを明らかにした。本研究は、白血球の FasL 発現量測定は、HL での内皮機能障害や炎症を伴うハイリスク群を同定と、スタチン治療を介入する上で有用なバイオマーカーになる可能性を示し、この論文の内容は学位に値すると考える。