



TITLE:

Calcium-Binding Protein S100A4 Is
Upregulated in Carotid Atherosclerotic
Plaques and Contributes to Expansive
Remodeling(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nagata, Manabu

CITATION:

Nagata, Manabu. Calcium-Binding Protein S100A4 Is Upregulated in Carotid Atherosclerotic Plaques and Contributes to Expansive Remodeling. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13515>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏 名	永田 学
論文題目	Calcium-Binding Protein S100A4 Is Upregulated in Carotid Atherosclerotic Plaques and Contributes to Expansive Remodeling (頸動脈プラークにおいて S100A4 発現が亢進し、陽性リモデリングと関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p>頸動脈狭窄症はアテローム血栓性脳梗塞の主な原因の一つである。血管外径が拡張した陽性リモデリングを伴う頸動脈プラークが脳虚血イベントと関連することが報告されているが、その分子メカニズムや病理学的意義には不明な点が多い。血管リモデリングにおいて、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)の発現亢進との関連性が指摘されている。動脈硬化巣における MMPs は主にマクロファージまたはマクロファージ由来の泡沫細胞より産生されると考えられていたが、近年血管平滑筋細胞由来の泡沫細胞の重要性も指摘されている。S100A4 (S100 calcium-binding protein A4) は脱分化型血管平滑筋細胞や様々な腫瘍細胞で発現の亢進がみられ、細胞内外で機能を持つタンパク質である。腫瘍組織において S100A4 は MMPs の発現を亢進し、転移能や増殖能に関与するとされるが、動脈硬化巣での S100A4 の役割は不明である。本研究では、頸動脈プラーク内で S100A4 の発現が亢進し、MMPs の発現亢進を介して陽性リモデリングに寄与しているのではないかという仮説を立て検証した。</p> <p>2012 年 6 月から 2016 年 6 月に京都大学附属病院で頸動脈内膜剥離術を施行し、PCR 用の頸動脈プラーク検体を採取できた連続 27 例を対象とした。術前の頸動脈 MRI を用いて陽性リモデリングの程度を定量評価した。定量的 PCR を用いて摘出標本における S100A4, MMP-2, MMP-9, MMP-13 の発現を評価した。ヒト頸動脈の陽性リモデリングは、S100A4, MMP-2, MMP-9 の発現量と正の相関を示した。また、S100A4 発現量は、MMP-2, MMP-9, MMP-13 の発現量と正の相関を示した。ヒト頸動脈プラークの免疫染色による評価では、S100A4 は血管平滑筋細胞とプラーク肩部および辺縁部に存在する血管平滑筋細胞由来の泡沫細胞で発現を認めた。</p> <p>次に、ApoE ノックアウトマウスの頸動脈部分結紮モデルを用いて頸動脈プラークの形成過程における S100A4 発現の程度を調べた。頸動脈部分結紮の 1 週間後より中膜増大が生じ、6 週間後には陽性リモデリングを伴うプラーク形成を認めた。定量的 PCR では、経時的に S100A4 発現の亢進を認めた。また、MMP-2, MMP-13 は 1 週間後より発現が亢進していた。</p> <p>さらに in vitro にて S100A4 の血管平滑筋細胞における働きを検証した。リコンビナント S100A4 タンパク質は血管平滑筋細胞において MMP-2, MMP-9, MMP-13 の発現を亢進させた。また、血管平滑筋細胞の増殖能および遊走能を亢進させた。</p> <p>本研究により、ヒト頸動脈プラークで S100A4 の発現が亢進し、その発現の程度が頸動脈陽性リモデリングと相関することが示された。さらに免疫組織学的解析により頸動脈プラークにおいて S100A4 陽性細胞が主に血管平滑筋細胞由来であり、MMPs を発現していることが示された。S100A4 の動脈硬化巣における役割について、さらなる検討が必要であるが、MMPs の発現亢進や血管平滑筋細胞の増殖能及び遊走能を亢進させることで陽性リモデリングを伴う不安定プラーク形成に影響を与えている可能性が示唆された。本研究は、脳虚血イベントと関連する頸動脈プラークの治療の進展に寄与すると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

頸動脈狭窄症で血管外径が拡張した陽性リモデリングと脳虚血イベントの関連性が報告されている。脱分化型血管平滑筋細胞で S100A4 発現が亢進するが、動脈硬化巣での役割は不明である。本研究で頸動脈プラークにおける S100A4 の発現と陽性リモデリングの関連性を検討した。

2012 年 6 月から 2016 年 6 月に京都大学附属病院で頸動脈内膜剥離術を施行し、PCR 用の検体を採取した 27 例を対象とした。術前の頸動脈 MRI で定量評価した陽性リモデリングの程度は S100A4, MMP-2, -9, -13 の発現量と相関した。S100A4 発現量は MMP-2, -9, -13 の発現量と相関した。S100A4 は血管平滑筋細胞と血管平滑筋細胞由来の泡沫細胞で発現を認めた。ApoE ノックアウトマウスの頸動脈部分結紮モデルで陽性リモデリングを伴うプラークが形成され、経時的に S100A4 の発現が亢進した。リコンビナント S100A4 タンパク質は血管平滑筋細胞の増殖能、遊走能及び MMP-2, -9, -13 の発現を亢進した。

本研究で、頸動脈プラークで S100A4 発現が亢進し陽性リモデリングと相関すること、S100A4 陽性細胞が主に血管平滑筋細胞由来で MMPs を発現することが示された。S100A4 は MMPs の発現や血管平滑筋細胞の増殖能及び遊走能の亢進により陽性リモデリングを伴うプラーク形成に影響を与える可能性が示唆された。

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、令和 4 年 7 月 20 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降