

論文内容の要旨

報告番号		氏名	松本 貴樹
An Elevated Ratio of Placental Growth Factor to Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Predicts Adverse Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease			
胎盤増殖因子の可溶性 Fms 様チロシンキナーゼ-1 に対する血中濃度比の上昇は安定冠動脈疾患患者における有害事象発症の予測因子である			

論文内容の要旨

動脈硬化の発症には血管壁内における慢性炎症が関与している。VEGF ファミリー遺伝子群に含まれる胎盤増殖因子(PIGF)は、細胞膜表面上に発現する受容体 fms 様チロシンキナーゼ-1 (Flt-1) に特異的に結合して血管新生および炎症性細胞の動脈壁への誘導を促すサイトカインである。私は、遺伝子改変動物、および臨床例を対象として冠動脈硬化症における PIGF, Flt-1 および Flt-1 の内因性阻害因子である可溶性 Flt-1 (sFlt-1) の役割に関する研究を行ってきた。その過程で、血中の PIGF 濃度と sFlt-1 濃度のバランスが動脈硬化の重症度に関連することを明らかにするために、今回、安定冠動脈疾患患者を対象に PIGF および sFlt-1 の血中濃度と長期予後との関連性を検討した。

本研究は、冠動脈造影検査を施行した安定冠動脈疾患患者 464 例(中央値 66 歳)を対象として、カテーテル検査中に静脈シース挿入後(少量ヘパリン生食でフラッシュ後)採血し、PIGF と sFlt-1 を EIA で測定した。これらの症例を長期間経過観察し(中央値 3.3 年間)、これらの血中濃度と長期予後の関連性を検討した。これらの患者を、PIGF の sFlt-1 に対する血中濃度比の中央値(4.22×10^{-2})で 2 群に分けて検討したところ、低値群に対し高値群において、全死亡および全心血管イベントのそれぞれで有意に高い発症率(リスク比: 3.32, 95%信頼区間: 1.43~7.72, $p=0.005$, 及び、リスク比: 2.23, 95%信頼区間: 1.23~4.03, $p=0.008$)が示された。多変量解析を施行したところ、中央値をカットオフ値とした場合において、PIGF の sFlt-1 に対する血中濃度比の上昇が全死亡の発症における独立した危険因子になること(リスク比: 4.10, 95%信頼区間: 1.38~12.2, $p=0.011$)が示された。また、receiver operating characteristic (ROC)解析を用いて、全心血管イベントと心血管死亡のそれぞれに対する、PIGF の sFlt-1 に対する血中濃度比の最適カットオフ値を設定したところ、血中濃度比の上昇はそれぞれのイベントにおいても独立した危険因子(リスク比: 5.98, 95%信頼区間: 3.24~11.0, $p<0.001$, 及び、リスク比: 6.37, 95%信頼区間: 1.65~24.5, $p=0.007$)となった。

すなわち本研究は、安定冠動脈疾患患者における動脈硬化病態の進展に PIGF とその内因性阻害因子 sFlt-1 が深く関与すること、さらにこれら分子の血中濃度の測定が患者予後の有用な予測因子となることを世界で初めて報告した。