

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：血中自己抗体検出と新規炎症マーカーを用いた急性冠症候群予知因子および治療標的の探索
2. 研究開発代表者：西 英一郎（国立大学法人京都大学大学院医学研究科内科系専攻 特定准教授）
3. 研究開発の成果

本研究の目的は、急性冠症候群発症（ACS）の予知を可能にするバイオマーカーを開発すること、そして ACS による死亡の約半数を占める、突然死をふくむ院外死を抑制することにある。予知マーカー探索にあたり、我々は血中自己抗体検出に注目した。その理由は、1) 抗体産生には2週間以上かかることから、ACS 発症後早期に上昇している自己抗体は発症前から出現していること、2) 生活習慣病の共通基盤である慢性炎症に自己抗体が関与している可能性が高いこと、である。一方我々はメタロプロテアーゼ、ナルディライジン（NRDc）を、HB-EGF 結合タンパク質として同定し、1) NRDc が HB-EGF や TNF- α の細胞外ドメインシエディングを活性化すること、2) NRDc 欠損マウスが炎症抵抗性を呈すこと、3) ACS 症例において血清 NRDc が上昇すること、を明らかにした。これらの結果は、NRDc 濃度が慢性炎症を基盤として発症する ACS の病態をよく反映している可能性を示唆した。

本研究では、ACS 患者血清の 1) 自己抗体発現パターンの解析、2) 血清 NRDc の解析を行うとともに、3) 慢性炎症性疾患モデル動物における NRDc の意義の検討、も行った。以下に成果の概略を述べる。

1) ACS 患者血清中の自己抗体発現パターンの解析：

プロテインアレイによる一次スクリーニング（健常者、ACS それぞれ 6 症例）を施行し、ACS 症例血清で有意に上昇している自己抗体を同定した。それらの自己抗体が認識する抗原タンパク質、あるいは推測される抗体認識エピトープを含むペプチドを用い、AlphaLISA による自己抗体価測定（二次スクリーニング：健常者 94 例、ACS 61 症例）を施行し、マーカー候補となる自己抗体を絞り込んだ。さらに、不整脈や閉塞性動脈硬化症など ACS 以外の心血管疾患 200 症例と ACS 300 症例の血清を用いて三次スクリーニングを行い、非 ACS 群と比較して ACS 群で有意に力価が上昇している自己抗体を同定した。これらの自己抗体について、日本最大規模の住民コホート「ながはま 0 次コホート」の保存血漿中の抗体価を測定した。

2) 血清 NRDc 濃度の解析：

ACS の疑いにて京都大学医学部附属病院循環器内科に入院し、緊急冠動脈造影にて ACS と確定診断された連続症例（43 例、うち心筋梗塞 35 例、不安定狭心症 8 例）にて、入院時および入院後 6 時間おきの血清を採取し、NRDc 濃度を測定した。その結果、血清 NRDc は入院時にすでにピークに達しており、従来の心筋壊死マーカー（CK-MB、トロポニン T）よりも早期に上昇していることが明らかになった。さらに NRDc の特長として、心筋壊死マーカーが陰性の不安定狭心症症例でも上昇していることが挙げられた。以上の結果は、血清 NRDc が心筋虚血マーカーとして、①ACS の超早期診断、②不安定狭心症の診断、に有用である可能性を強く示唆した。

3) 慢性炎症性疾患モデル動物における NRDc の意義の検討：

マウス ACS モデルを用いて冠動脈結紮後の血清 NRDc の動態を解析したところ、冠動脈結紮 1.5 時間後の段階で、対照群と比較して血清 NRDc が有意に上昇した。さらに冠動脈結紮後に心臓を摘出して検討したところ、梗塞領域にて NRDc 発現量が明らかに低下していた。以上から、冠動脈結紮後早期の血清 NRDc 上昇は、心筋 NRDc 由来である可能性が示唆された。一方 NRDc 欠損マウス用いて、他の炎症性疾患モデル（関節リウマチ、NASH、炎症性腸疾患モデル）による検討を行ったところ、いずれのモデルにおいても NRDc 欠損による炎症レベルの減少を認めた。