

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1308 号	氏名	朔 浩介
審査担当者	主 査	深 小 走	(印)
	副主査	鷹 野 誠	(印)
	副主査	甲 斐 久史	(印)
主論文題目： Pathological role of receptor for advanced glycation end products in calcified aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄症の病態の進展における終末糖化産物受容体の関与)			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は、大動脈弁狭窄症における大動脈弁石灰化発症進展に AGEs-RAGE 系が深く関与している可能性を証明したものである。平滑筋細胞において AGEs は RAGE と結合すると骨芽細胞様細胞へ形質転換をきたし大動脈弁狭窄症発症を惹起することを示唆している。今回は年齢・性別・腎機能で調整したコントロールと比較して、大動脈弁狭窄症の弁石灰化を有する患者では、血清 AGEs、RAGE が有意に上昇していた。さらに大動脈弁の免疫染色においても平滑筋細胞における α SMA と一致して RAGE の発現増強がみられ、上記の仮説を見事に組織で証明している。驚くべきことに、ベースラインの血清 sRAGE が低いほど術後の心収縮能が改善していた。因果関係は定かではないものの、術前 sRAGE は術後の心機能改善に対する予測マーカーとなりうる可能性が示唆される。今後も本研究を発展させ、Bench-to-Bedside の意識を忘れずに、患者の予後改善へ邁進して頂きたい。

論文要旨

大動脈弁狭窄症 (AS) の病態は動脈硬化症と類似しており、慢性炎症がその病態の進展に関与しているとされている。終末糖化産物 (AGEs) とその受容体 RAGE (Receptor for AGEs) は、動脈硬化症の進展に深く関与していることが報告されている。今回我々は、AS においても AGEs/RAGE が関与していると仮説を立てた。

2014 年から 2016 年における AS 症例 54 例を対象とした。手術で採取した 47 例の大動脈弁を使用し、剖検症例 16 例の組織を対象群とした。AS 症例の内 50 例の血液を用いて AGEs/RAGE を測定し、健診から得た年齢、腎機能を補正した 70 例の血液を対象群とした。

大動脈弁を用いて RAGE を染色した。組織全体の面積に対する RAGE 発現面積を算出したところ、対象群と比較して有意に AS 群で高値であった ($p=0.004$)。また、その発現率は内頸動脈肥厚 ($p=0.026$) や ABI 値 ($p=0.004$) と相関関係を認めた。蛍光免疫染色を行うと、RAGE は平滑筋細胞に発現し、その一部は骨代謝マーカーを発現していた。血液学的検討において、AGEs/RAGE はコントロール群と比較し AS 症例で有意に高値 ($p=0.013$, $p<0.001$) であり、術後の左室収縮能と相関している ($p=0.012$) ことも判明した。

RAGE は AS の病態の進展に関与しているだけでなく、AVR 術後の予後を表すバイオマーカーになり得る可能性も示唆された。