

野中和樹論文内容の要旨

主論文

Serum Levels of S-Glutathionylated Proteins as a Risk-Marker for Arteriosclerosis Obliterans.

閉塞性動脈硬化症の危険因子としての血清 S-グルタチオン化タンパク質レベルの検討

野中和樹、久米典昭、浦田芳重、瀬戸信二、河野貴明、本田純久、池田聡司、
室屋隆浩、池田喜彦、井原義人、北徹、近藤宇史

Circulation Journal (2007)

長崎大学大学院医学研究科病理系専攻
〈指導教授 近藤宇史教授〉

【緒言】

閉塞性動脈硬化 (ASO) は生活習慣病の増加に伴い発症が増加している。病理学的には動脈硬化病変部を基盤として血栓形成が起こっていることから、血管の外科的治療、増殖因子の遺伝子治療なども行われている。しかし、ASO 初期において明らかな臨床症状がない上に、病態の進展と結びついた分子マーカーが明らかでない。早期に疾病を疑い進行を防ぐためには、新しい高感度で特異性の高い予知因子或いは危険因子を見つけることが必要であると考えられる。

アテローム性動脈硬化の進展は、酸化ストレスがその進行において重要な役割を果たすと考えられている。酸化ストレスは、酸化還元状態 (レドックス) の不均衡を生じてタンパク質のシステインのチオール残基の酸化修飾を引き起こす。レドックス制御に働くチオレドキシンやグルタチオン/グルタレドキシシステムが低下することも酸化修飾の一因となる。我々は、酸化ストレスによるタンパク質の S-グルタチオン化が ASO 患者で生じているのではないかと推測して、血清タンパク質を試料として測定を試みた。更に S-グルタチオン化血清タンパク質が ASO の危険因子として評価できるかどうかを検討した。

【対象と方法】

41 人の ASO 患者、Fontaine 分類 I 度, 9 例 (73±8 歳) ; II 度, 22 例 (72±8 歳) ; III 度, 10 例 (71±5 歳) と対照として同年齢の ASO 患者でない 38 例 (66±11 歳) で検討した。-80°C で保存した血清を非還元条件下で電気泳動後、ビオチン化グルタチオン S-トランスフェラーゼを用いて、S-グルタチオン化タンパクの濃度を酵素学的に測定し、精製したグルタチオン化牛血清アルブミンに対する比較強度で表した。hs-CRP 値は電気化学発光免疫測定キットを用いて測定した。ASO の臨床的な進行度の評価として、血圧脈波検査装置を用い、Ankle-brachial index (ABI) を測定した。

【結果】

血清S-グルタチオン化タンパクの平均値は、Fontaine分類Ⅰ度で2.46(比較強度)、Ⅱ度で2.62、Ⅲ度で3.97であった。対照では1.06であり、ASOの初期に有意に上昇し($p < 0.0001$)、ASOの進展とともに増加していた。ASO患者のhs-CRP濃度も疾患が進行するに従って有意に上昇した。共変量を持つ線形重回帰モデルを用いて分析すると、S-グルタチオン化タンパクとABIとの間で有意の相関が認められた($p < 0.05$)。糖尿病、高血圧、高脂血症などの存在との関連は明らかではなかった。電気泳動では、血清中の分子量200万以上の高分子のタンパクから分子量5万までS-グルタチオン化タンパクは広く分布していたが、グルタチオン、NADPH、グルタチオン還元酵素、グルタレドキシンを添加すると消失した。これらの結果から、血清中のS-グルタチオン化タンパクの測定がASOの危険因子として意義があることが示唆された。

【考察】

ASOの診断に関しては、血管造影、ABI、PWV、hs-CRPの血中濃度などの検査が用いられてきた。しかし、より初期段階でASOへの変化を予見する上では、従来の測定法のみでは十分ではない。酸化ストレスを受けた分子についても特異性や感受性において十分なものはなかった。そこで我々は、ASOの進行の危険因子として血清中のS-グルタチオン化タンパクの濃度を測定することに着目した。今回の研究では、S-グルタチオン化タンパクの血中濃度はASOの初期段階でも上昇していた。このことは、ASO患者ではレドックス制御能が慢性に低下していることを示唆している。即ち、慢性の酸化ストレスがレドックス制御の不均衡を誘発し、タンパクのシステインチオール基が酸化修飾されても還元されにくい状態になっていることがASOの進展の基盤に存在すると思われる。今回の分析は他の危険因子との関連を検討するには十分ではないが、血清中S-グルタチオン化タンパクの測定が、ASO進行の危険因子として有効であるばかりでなく、更に新しい抗酸化治療法の指標としての可能性を示していると思われる。