

# 中本守人論文内容の要旨

主 論 文

## **Serum S-glutathionylated proteins as a potential biomarker of carotid artery stenosis**

頸動脈狭窄症の危険因子としての血清 S-グルタチオン化蛋白レベルの検討

中本守人、広瀬誠、川勝美穂、中山敏幸、浦田芳重、鎌田健作、上之郷眞木雄  
李桃生、永田泉

Clinical Biochemistry(2012) in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：永田 泉 教授)

### [緒 言]

心筋梗塞や脳梗塞などの虚血性血管障害は生活習慣の欧米化に伴い、本邦でも増加傾向であり問題となっている。頸動脈狭窄症の本態は頸部頸動脈のアテローム性動脈硬化であり、進行し高度の狭窄となると高頻度に虚血性脳卒中を引き起こす原因となる。頸動脈狭窄症の早期検出とその進展予防が重要であることは自明であるにも関わらず、病態の進展と結びついた分子マーカーはまだ明らかとされていない。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/グルタレドキシン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-グルタチオン化が頸動脈狭窄症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。

### [対象と方法]

54人の頸動脈狭窄症患者(68±8歳)と、対照として同年齢の頸動脈狭窄を有しない20人(65±12歳)で検討した。-80℃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。

## [結 果]

免疫ブロット解析では、頸動脈狭窄症患者は有意に対象群よりS-グルタチオン化タンパク濃度が上昇していた。しかし狭窄の程度(NASCET分類; 50%未満:軽度 50-70%:中等度 70%超:高度)間での有意差はなく、病理組織学的な差異(安定プラークと不安定プラーク)や、症候性プラーク・無症候性プラークなどの項目間でも有意差は認められなかった。ロジスティック回帰分析では血清S-グルタチオン化タンパク濃度の上昇と頸動脈狭窄との間に有意に相関が認められた(P値0.001)。このことから血清S-グルタチオン化タンパクは頸動脈狭窄の進展に深く関わっている可能性があることが示唆された。

## [考 察]

頸動脈狭窄症の診断には血管造影、頸動脈エコー、頸部MRA、頸動脈造影CTなどの検査が用いられる。しかし、頸動脈狭窄の存在を示唆するバイオマーカーは未だ存在しない。血清S-グルタチオン化蛋白は糖尿病、炎症、癌などとの関連が報告されているほか動脈硬化とも深く関わっていることが示唆されている。そこで我々は頸動脈狭窄症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に着目した。今回の研究では、血清S-グルタチオン化タンパク濃度は頸動脈狭窄症の初期段階である軽度狭窄症例でも上昇していた。このことは、頸動脈狭窄症を有する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頸動脈狭窄症の進展の基盤に存在すると思われる。今回の分析では症例数も少なく、他の危険因子との関連を検討するにも十分ではないものの、血清S-グルタチオン化タンパクの測定は頸動脈狭窄症のバイオマーカーとして有効である可能性が示された。さらに頸動脈狭窄症の病態と酸化ストレスとの関係を解明する一助となると思われる。