

## 学位論文 要約

### 「心血管疾患における血清 $\alpha$ -マクログロブリンの病態生理学的意義の検討」

【背景と目的】申請者が所属する内分泌代謝内科では多くの糖尿病患者の診療を行っている。糖尿病患者においては、細小血管障害や心血管疾患をはじめとした大血管障害などの合併症が患者の予後に大きく影響している。多くの糖尿病患者にとって合併症予防は最重要課題であると考えられ、有用なバイオマーカーの探索や病態の解明が期待されている。 $\alpha$ 2-macroglobulin ( $\alpha$ 2M) は血中の高濃度存在量蛋白であり、非特異的なプロテアーゼインヒターである。糖尿病の病態を反映するバイオマーカーとされ、近年、心肥大や動脈硬化症発症への関与も示されている。しかしながら測定法も一定でなく、結果も報告による隔たりが大きい。 $\alpha$ 2M の測定法を確立し、心血管疾患における血中 $\alpha$ 2M の病態生理学的意義を解明することを目的とした。

【方法】血清 $\alpha$ 2M に対する抗体を用いた ELISA 測定系を確立し、糖尿病患者と健常者において血清中濃度を測定し、合併症や病態との比較解析を行った。血液検査所見や尿検査所見、持続血糖測定 (CGM) を解析データとして使用した。

心血管疾患における $\alpha$ 2M の意義を検討するため、動脈硬化所見や心肥大、虚血性心疾患の評価を行い、 $\alpha$ 2M 値との関連について検討した。糖尿病患者における動脈硬化や心疾患の評価のため、心電図、Ankle Brachial Pressure Index (ABI) / 脈波伝播速度 (Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: baPWV) 検査、頸動脈超音波検査と心臓超音波検査を解析データとして用いた。また糖尿病患者における虚血性心疾患の評価のため、マスターダブル負荷試験をスクリーニングとして行い、精査として心臓カテーテル検査や冠動脈 CT を施行し解析を行った。

【結果】ELISA 法では、 $\alpha$ 2M の標準品にて標準曲線を作成した。血清を連続希釈したものを標準曲線にあてはめると、非常に良好な相関が得られ、測定間誤差や測定内誤差も小さかった。ELISA で測定した血清 $\alpha$ 2M 値は糖尿病群ではいずれも健常者群より高値を示した。年齢や HbA1c、持続血糖測定による平均血糖値や血糖変動 (SD、CV) とは相関しなかった。糖尿病患者における動脈硬化や心肥大所見との関連について検討した結果では、血清 $\alpha$ 2M 値は相関解析で baPWV、max IMT、心臓超音波検査における IVSth、LVPWth と正の相関を認めた。虚血性心疾患と $\alpha$ 2M 値の検討結果では、Master Double 負荷試験陽性と冠動脈カテーテル検査/冠動脈 CT での有意狭窄を示した群で $\alpha$ 2M 値は有意に高値であった。

【考察】今回の測定系による検討では、糖尿病群では $\alpha$ 2M が高値であったが、それは動脈硬化の程度や心肥大の程度と相関し、虚血性心疾患の所見がある群で高値であった。 $\alpha$ 2M は血糖や HbA1c そのものではなく、合併症の程度との関係が考えられた。ELISA 測定法による血清 $\alpha$ 2M 濃度は動脈硬化性疾患や心肥大、虚血性心疾患といった心血管疾患のバイオマーカーとなりうることを示唆された。