

論文内容要旨

論文題目

Soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) is a Prognostic Factor for Heart Failure

(可溶性 RAGE は心不全の予後予測因子である)

責任分野：循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏名：小山 容

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】心不全において酸化ストレスが亢進していることが知られている。終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGE) は、糖と蛋白の非酵素的反応により生成され、その生成過程に酸化ストレスが関与している。我々は以前、AGE の一つであるペントシジンが、心不全の独立した予後予測因子であることを報告した。AGE には受容体 (receptor for AGE, RAGE) が存在し、心臓や血管など多くの組織で発現している。RAGE の活性化は、転写因子 nuclear factor- κ B の活性化を介して炎症性サイトカインの産生を惹起する。RAGE には C 末端が切断された可溶性のアイソフォームである可溶性 RAGE が存在する。今回、我々は心不全患者において血清可溶性 RAGE 値を測定し、血清可溶性 RAGE 値が心不全の予後予測因子となるか検討を行った。

【方法】心不全患者 160 名において血清可溶性 RAGE 値を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した。心臓死又は心不全増悪による再入院をエンドポイントにして前向きに追跡調査を行った(追跡期間中の中央値 872 日)。

【結果】血清可溶性 RAGE 値は、New York Heart Association (NYHA) の心機能分類の重症度に従って増加した [class I: 659 (480-1022); class II: 1108 (668-1626); class III: 1372 (842-2422); class IV: 1363 (1015-2634) pg/ml, $P < 0.0001$]。追跡期間中に心臓死が 11 人、心不全増悪による再入院は 37 人で発生した。イベントを認めた群では、イベントがなかった群に比較して血清可溶性 RAGE 値が有意に上昇していた [1622 (818-2463) vs. 937 (647-1353) pg/ml, $P = 0.001$]。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線より可溶性 RAGE のカットオフ値を 1220 pg/ml とした。Kaplan-Meier 法にて、可溶性 RAGE 高値群は低値群に比較して、イベント発生率が有意に高かった ($P = 0.0004$)。また、Cox 比例ハザード解析では、可溶性 RAGE とペントシジンが心血管イベント発生の独立した予測因子となった (可溶性 RAGE: ハザード比 1.90, 95%信頼区間 1.16-3.09, $P = 0.010$; ペントシジン: ハザード比 1.59, 95%信頼区間 1.11-2.29, $P = 0.012$)。

【結論】血清可溶性 RAGE 値は、心不全の独立した予後予測因子であり、心不全患者のリスク層別化に有用である。

平成 20 年 1 月 23 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 小山 容

論文題目： Soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) is a Prognostic Factor for Heart Failure (可溶性 RAGE は心不全の予後予測因子である)

審査委員： 主審査委員 貞弘 光章 印
副審査委員 後藤 薫 印
副審査委員 川前 金幸 印

審査終了日： 平成 20 年 1 月 21 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

心不全において酸化ストレスが亢進していることが知られており、その酸化ストレスの生成過程に糖と蛋白の非酵素的反応により生成される終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGE)の存在が着目されている。AGE には受容体 (receptor for AGE, RAGE) が存在し、さらに、RAGE には C 末端が切断された可溶性のアイソフォームである可溶性 RAGE がある。研究者は心不全患者 160 名の血清可溶性 RAGE 値を測定し、中央値 872 日の追跡期間の中で、心不全再発予測因子となるか検討を行った。その結果、追跡期間中に心臓死が 11 人、心不全増悪による再入院は 37 人で発生したが、これらイベント群では、無イベント群に比較して血清可溶性 RAGE 値が有意に上昇していた [1622 (818-2463) vs. 937 (647-1353) pg/ml, $P = 0.001$]。また、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線より可溶性 RAGE のカットオフ値を 1220 pg/ml としたところ、可溶性 RAGE 高値群は低値群に比較して、Kaplan-Meier 法によるイベント発生率が有意に高く ($P = 0.0004$)、また、Cox 比例ハザード解析では可溶性 RAGE が心血管イベント発生の独立した予測因子となり(可溶性 RAGE: ハザード比 1.90, 95%信頼区間 1.16-3.09, $P = 0.010$)、血清可溶性 RAGE 値は、心不全の独立した予後予測因子であり、心不全患者のリスク層別化に有用であると結論された。

本研究は新たな心不全予測因子として酸化ストレスに関与する AGE-RAGE 系に着目し、厳格な症例追跡調査による結果からその有用性を明らかにしたとともに、今後の薬物治療法の可能性を示唆した。以上より審査委員会は、本研究が医学博士 (博士課程) に値するものと判断した。