

学位論文題名

Maladaptive Arterial Remodeling With Systemic Hypertension Associated With Increased Concentrations in Blood of Plasminogen Activator Inhibitor type-1 (PAI-1)

(高血圧による末梢血管の不適應性代償性壁構造変化には血中プラスミノゲンアクチベーターインヒビター・タイプ1の上昇を伴う)

学位論文内容の要旨

上腕動脈内皮依存性血管拡張反応(上腕動脈 Flow Mediated Dilation :上腕動脈 FMD)は血管内皮機能を反映し、高血圧患者では低下することが知られている。生理的な線溶系の阻害因子である Plasminogen Activator Inhibitor type-1 (PAI-1)は血栓の形成のみでなく血管平滑筋の遊走にも影響を与えることが知られており、動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たすと予想される。この可能性を評価するため、高血圧患者における上腕動脈 FMD と上腕動脈内膜中膜複合体厚 (IMT)、PAI-1 について検討した。

方 法

対象は、未治療の臓器合併症を有さない本態性高血圧患者(収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上)18 例と年齢、性別を一致させた正常血圧者 15 例である。

上腕動脈 FMD と IMT の計測は新たに開発した 15MHz 高解像度探触子を用いて計測された。FMD は安静状態での血管を観察後、前腕を 200mmHg で 5 分間駆血した。解除後 1 分毎の画像を取得し、安静時血管径と拡張時の最大血管径より FMD を算出した。血中の PAI-1 抗原および活性の測定は朝空腹時に採取され速やかに遠心分離後冷凍保存された検体により行われた。

結 果

患者背景では高血圧群が肥満傾向とインスリン抵抗性を示したが、両群で、脂質や血糖値には差は認めなかった。さらに両群の頸動脈 IMT に有意差はなく両群共に正常範囲内であった。しかし高血圧群の上腕動脈 IMT は有意に肥厚しており(高血圧群  $0.36 \pm 0.07$  vs 正常群  $0.27 \pm 0.03$  mm,  $p < 0.01$ )、頸動脈 IMT と上腕動脈 IMT の間には相関は認めなかった。上腕動脈 FMD は従来の報告通り高血圧群で有意に低下していた(高血圧群  $3.6 \pm 1.5$  vs 正常群  $7.8 \pm 3.6$  %,  $p < 0.01$ )。血中の PAI-1 抗原値は高血圧群で有意に上昇し(高血圧群  $40.5 \pm 11.8$  vs 正常群  $26.3 \pm 11.6$  ng/ml,  $p < 0.05$ )、PAI-1 活性値も増加傾向を示した(高血圧群  $13.6 \pm 11.9$  vs 正常群  $4.3 \pm 0.9$  AU/ml,  $p = 0.06$ )。しかし PAI-1 抗原および活性値は血圧値

とは相関を示さなかった。

高血圧群で血管壁の変化との関係を検討すると、FMDと上腕動脈 IMT は有意に正の相関を示した ( $r = 0.63, p < 0.05$ )。さらに FMD は血圧と血管径より算出された壁ストレス (wall stress) とは有意な負の相関を示し ( $r = -0.57, p < 0.05$ )、血管壁の肥厚が wall stress を減少させ、内皮機能を保持するための代償性の変化であると考えられた。また血中 PAI-1 活性値は上腕動脈 IMT と有意な負の ( $r = -0.61, p < 0.05$ )、wall stress とは有意な正の相関を示し ( $r = 0.65, p < 0.05$ )、増加した PAI-1 が血管平滑筋の遊走を阻害し、高血圧によって誘導される IMT の肥厚を減弱させていると考えられた。

## 考 察

頸動脈 IMT の肥厚は一般的には高血圧による動脈硬化性の変化と考えられているが、上腕動脈 IMT の変化の意味は明らかではない。今回の我々の研究は合併症のない本態性高血圧患者においては上腕動脈壁の肥厚が血圧上昇による代償性の変化であることを示唆している。さらにその結果 wall stress が低下し、FMD で示される内皮機能が改善していることよりこの変化は生体にとって好ましい変化であると考えられる。頸動脈 IMT と上腕動脈 IMT の間に相関はなく、血管の構造変化の機所が血管の種類によって異なることを示唆している。上腕動脈のような末梢血管では PAI-1 の影響を受ける可能性が考えられた。PAI-1 は血管平滑筋の遊走を阻害すると考えられている。我々の研究は生体において上昇した PAI-1 が血管平滑筋の遊走を阻害し上腕動脈 IMT の肥厚を減弱させることを示唆していると考えられた。さらに肥厚が欠如した IMT の状態では wall stress が高くさらに内皮機能障害が進行することから、上昇した PAI-1 はさらなる内皮機能障害を助長するのではないかと考えられた。

## 結 語

今回の研究では高血圧患者での上腕動脈壁の肥厚の欠如は wall stress の増加により血管内皮機能の低下を招いていた。高血圧による内皮機能障害にて増加した PAI-1 は血管平滑筋の遊走を阻害することにより、内皮機能を保持しようとする代償性の壁構造変化を阻害する可能性があると考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 安 田 慶 秀

副 査 教 授 川 口 秀 明

## 学 位 論 文 題 名

### Maladaptive Arterial Remodeling With Systemic Hypertension Associated With Increased Concentrations in Blood of Plasminogen Activator Inhibitor type-1 (PAI-1)

(高血圧による末梢血管の不適應性代償性壁構造変化には血中プラスミノゲンアクチベーターインヒビター・タイプ1の上昇を伴う)

上腕動脈内皮依存性血管拡張反応(上腕動脈 FMD)は血管内皮機能を反映し、高血圧患者では低下する。生理的な線溶系の阻害因子である Plasminogen Activator Inhibitor type-1(PAI-1)は血栓形成のみでなく血管平滑筋の遊走にも影響を与えることが報告されており、動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たすと予想される。この可能性を評価するため、高血圧患者における上腕動脈 FMD と上腕動脈内膜中膜複合体厚(IMT)、PAI-1 について検討した。対象は未治療で臓器合併症を有さない本態性高血圧患者(収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上)18 例と年齢、性別を一致させた正常血圧者 15 例である。上腕動脈 FMD と IMT の計測は 15MHz 高解像度探触子を用いた。安静状態での血管を観察後、前腕を 200mmHg で 5 分間駆血した。解除後 1 分毎の画像を取得し、安静時血管径と拡張時の最大血管径より FMD を算出した。血中の PAI-1 抗原および活性の測定は朝空腹時に採取され速やかに遠心分離後冷凍保存された検体により行われた。患者背景では高血圧群が肥満傾向とインスリン抵抗性を示したが、両群で脂質や血糖値には差は認めなかった。さらに両群の頸動脈 IMT に有意差はなく共に正常範囲内であった。しかし高血圧群の上腕動脈 IMT は有意に肥厚し(高血圧群  $0.36 \pm 0.07$  vs 正常群  $0.27 \pm 0.03$  mm,  $p < 0.01$ )、頸動脈 IMT と上腕動脈 IMT の間には相関は認めなかった。上腕動脈 FMD は高血圧群で有意に低下していた(高血圧群  $3.6 \pm 1.5$  vs 正常群  $7.8 \pm 3.6$  %,  $p < 0.01$ )。血中の PAI-1 抗原値は高血圧群で有意に上昇し(高血圧群  $40.5 \pm 11.8$  vs 正常群  $26.3 \pm 11.6$  ng/ml,  $p < 0.05$ )、PAI-1 活性値も増加傾向を示した(高血圧群  $13.6 \pm 11.9$  vs 正常群  $4.3 \pm 0.9$  AU/ml,  $p = 0.06$ )。しかし PAI-1 抗原および活性値は血圧値とは相関を示さなかった。高血圧群で血管壁厚

との関係を検討すると、FMDと上腕動脈IMTは有意に正の相関を示した( $r = 0.63, p < 0.05$ )。さらにFMDは血圧と血管径より算出された壁ストレス(wall stress)とは有意な負の相関を示し( $r = -0.57, p < 0.05$ )、血管壁の肥厚がwall stressを減少させ内皮機能を保持するための代償性の変化であると考えられた。また血中PAI-1活性値は上腕動脈IMTと有意な負の( $r = -0.61, p < 0.05$ )、wall stressとは有意な正の相関を示し( $r = 0.65, p < 0.05$ )、増加したPAI-1が血管平滑筋の遊走を阻害し、高血圧によって誘導されるIMTの肥厚を減弱させていると考えられた。頸動脈IMTの肥厚は一般的には高血圧による動脈硬化性の変化と考えられているが、上腕動脈IMTの変化の意味は明らかではない。今回の研究では合併症のない本態性高血圧患者においては上腕動脈壁の肥厚は、wall stressが低下しFMDで示される内皮機能が改善していることより、血圧上昇に対する代償性の変化であることを示唆していた。頸動脈IMTと上腕動脈IMTの間に相関はなく、血管の構造変化の機序が血管の種類によって異なることを示唆し、上腕動脈のような血管では上昇したPAI-1が血管平滑筋の遊走を阻害し上腕動脈IMTの肥厚を減弱させることを示唆していると考えられた。すなわち高血圧患者での上腕動脈壁の肥厚の欠如はwall stressの増加により血管内皮機能の低下を招き、高血圧による内皮機能障害にて増加したPAI-1は血管平滑筋の遊走を阻害することにより、内皮機能を保持しようとする代償性の壁構造変化を阻害する可能性があると考えられた。

学位発表に際し主査からの経過説明と紹介の後、申請者はスライドを用い約15分に渡って学位論文内容の発表を行った。その後副査の安田教授から、上腕動脈と頸動脈の性質の違い、上腕動脈より閉塞し易い大腿動脈でのFMDや血管壁構造変化、治療による上腕動脈FMDや液性因子の変化などについて質問がなされた。次いで副査の川口教授から、今回のデータを今後臨床でどのように役立てていくのか、他の体液性因子とPAI-1との関係、PAI-1の測定に測定部位や分泌の局所性が影響を与えないのか、血中PAI-1と局所病変との関係などについて質問がなされた。最後に主査の筒井教授から、上腕動脈の壁厚の変化が高血圧から心血管イベント発生などの予後に本当に影響するのかを今後検討するようにとのコメントがなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づきあるいは文献的知識引用し、誠実にかつ概ね適切に回答し得た。

本論文は、動脈圧の上昇による末梢血管構造変化と線溶系因子の関係を高血圧患者で世界ではじめて明らかにした先駆性と独創性が高く評価された。今後の高血圧における心血管病ハイリスク患者の新しい予測因子としての発展が強く期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。