

動脈硬化性疾患における赤血球内炎症性ケモカインの動態 —健常者との比較—

弘前大学大学院医学研究科 臨床検査医学講座 齋藤紀先

弘前大学医学部附属病院検査部 赤崎友美



【背景】

ケモカイン (chemokine) は、細胞遊走作用もつサイトカン (cytokine) の一群である。炎症反応時に、ケモカイン受容体と結合し細胞内シグナル伝達し細胞遊走作用を発揮する。赤血球上にもケモカイン受容体は発現しており、その一つは Duffy 抗原ケモカイン受容体 (Duffy antigen receptor for chemokines: DARC) である。DARC は非シグナル伝達型受容体であるにも関わらず、特定の炎症性ケモカイン (Monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1、Regulated on activation normal T expressed and secreted: RANTES など) と結合する。これら炎症性ケモカインは DARC を介して赤血球に内在化するが、炎症反応時における赤血球内動態に関する報告はみられない。本研究は、健常者および慢性炎症を基盤とする動脈硬化病変を伴った虚血性心疾患を対象に DARC 親和性ケモカインである RANTES と MCP-1 の赤血球内および血漿中濃度を測定し、これらのケモカインが赤血球内にどの程度蓄積されているか明らかにするとともに、慢性炎症反応における赤血球の関与について検討した。

【方法】

心筋梗塞治療 9 ヶ月後もしくは狭心症精査で弘前大学医学部附属病院循環器内科に入院した患者 9 名 (動脈硬化群; 平均年齢 63 ± 12 [S.D.] 歳、男性 7 名、女性 2 名) および健常者 89 名 (健常者群; 平均年齢 28 ± 11 歳、男性 40 名、女性 49 名) を対象とした。健常者群は年齢 55 歳を境に 2 つのサブグループ分け (健常若者群と健常年配群)、年齢を調整し動脈硬化群と比較検討した。赤血球内および血漿中の RANTES と MCP-1 を ELISA 法で測定した。赤血球内ケモカイン濃度は純度の高い赤血球浮遊液を溶血することで測定した。赤血球凝集反応にて DARC の有無を確認した。さらに動脈硬化に関連する生理検査学および血液生化学的指標を測定した。

【結果】

健常者群全体における RANTES 濃度は、赤血球内; 11.0 ± 1.4 ng/mL、血漿中; $8.7 \pm$

0.9 ng/mL だった。赤血球内と血漿中 RANTES 濃度には弱いが有意な正の相関があった ($\rho=0.289$, $p<0.05$)。MCP-1 濃度は、赤血球内; 2.88 ± 0.37 ng/mL、血漿中; 0.43 ± 0.03 ng/mL であり、血漿中に比べ赤血球内が有意に高値だった ($p<0.001$)。赤血球内と血漿中 MCP-1 濃度には有意でかなり強い正の相関があった ($\rho=0.821$, $p<0.001$)。動脈硬化群は、健常年配群に比べ LDL コレステロールが有意に低値で (81 ± 10 mg/dL vs. 114 ± 10 mg/dL, $p=0.036$)、C 反応性蛋白に有意差を認めなかった (0.212 ± 0.077 mg/dL vs. 0.063 ± 0.015 mg/dL, $p=0.335$)。両群には赤血球内 RANTES 濃度に有意差を認めず (6.5 ± 2.2 ng/mL vs. 8.3 ± 1.2 ng/mL, $p=0.083$)、一方、健常年配群に比べ動脈硬化群は、血漿中 RANTES 濃度が有意に低値だった (2.5 ± 0.5 ng/mL vs. 12.8 ± 1.7 ng/mL, $p<0.01$)。両群には赤血球内および血漿中 MCP-1 濃度に有意差を認めなかった (赤血球内; 0.45 ± 0.06 ng/mL vs. 0.55 ± 0.10 ng/mL, $p=0.336$ 、血漿中; 0.22 ± 0.03 ng/mL vs. 0.15 ± 0.04 ng/mL, $p=0.236$)。各群において DARC 陰性者は存在しなかった。

【考察】

今回我々は、健常者における赤血球内ケモカイン濃度を初めて測定した。さらに同時採取した血漿中濃度と比較した。健常者の MCP-1 濃度は赤血球内が血漿中に比べ高値だった一方、RANTES 濃度に有意差を認めなかった。この乖離は、それぞれのケモカインの役割の違いが関与していることが示唆される。赤血球内および血漿中 MCP-1 濃度と動脈硬化の指標や危険因子と負の相関が認められた。さらに動脈硬化患者は健常年配者に比べ赤血球内ケモカイン濃度に有意差を認めず、血漿中 RANTES 濃度は低値だった。動脈硬化患者は、抗高脂血症薬投与で LDL コレステロールが厳重に管理され、さらに抗血小板薬投与で血小板から分泌される RANTES が低値になった可能性が考えられ、慢性炎症を基盤とする動脈硬化病変における赤血球内に内在化した DARC 親和性ケモカインの役割一端を解明するまでには至らなかった。

【学術推進プロジェクトについて】

今回我々は新規検査マーカーの模索を目的に研究を行いました。初めての研究に慣れないことが多く、さらに予測と違った結果で戸惑うことが多かったものの、新たな解釈や今後の研究のきっかけが得られました。支援して下さった学術推進プロジェクトの今後の発展のためにも、臨床検査医学に少しでも貢献できるよう、今後も研究に邁進していきたいです。日本臨床検査医学会学術推進プロジェクトに採択して頂き、ありがとうございました。