

氏名（本籍）	小 田 和 正	（京都府）
学 位 の 種 類	博 士（医学）	
学位授与番号	甲第 1130 号	
学位授与日付	令和 2 年 3 月 25 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Factors enhancing serum syndecan-1 concentrations : a large-scale comprehensive medical examination	
審 査 委 員	（主査）教授	森田 浩之
	（副査）教授	矢部 大介
		教授 飯田 宏樹

## 論文内容の要旨

### 【目的，緒言】

血管内皮障害は糖尿病や高血圧症，高コレステロール血症，悪性腫瘍，虚血再灌流障害，呼吸障害，腎不全，自己免疫性血管炎，敗血症など様々な疾患・病態で生じ，臓器障害を引き起こすことが知られている。

血管内皮細胞にはその血管内腔表面を覆うように糖蛋白質や多糖類からなるグリコカリックスがある。グリコカリックスの役割は微小血管のトーンズの調節，透過性の調節，白血球の接着や遊走の調節，血管内血栓の抑制など血管構造の保護や血流制御に重要な役割を果たしている。グリコカリックスは外傷や敗血症のような急性ストレスだけでなく糖尿病のような慢性病態においても障害されることが知られている。

血管内皮グリコカリックスは障害されると血管内皮細胞表面が血管腔に露出され，血管内皮細胞の持つ抗凝固作用が障害されたり，白血球の血管内皮細胞への接着，血管外遊走が生じたりするため臓器障害を引き起こすこともまた知られている。

本研究では血管内皮細胞表面を覆うグリコカリックスの障害は血管内皮細胞の障害に先んじて生じていると考え，健康診断受診者において，グリコカリックスの障害マーカーであると考えられている血清シンデカン 1 濃度を計測することにより，初期の血管内皮障害を引き起こす因子を調査した。また，健常人での血清シンデカン 1 濃度についても検討を行った。

### 【対象と方法】

対象は 2018 年 1 月 1 日から同年 6 月 30 日の間に朝日大学病院総合健診センターにおいて健康診断を受けた 1313 名であり，慢性維持血液透析療法を受けている 1 名を除いた 1312 名について調査を行った。

本研究は，単施設横断研究である。血清シンデカン 1 濃度は ELISA 法で測定し，年齢，性別，投薬歴，Body Mass Index，収縮期血圧，血清総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT，LDH，尿素窒素（BUN），クレアチニン，CRP，空腹時血糖，HbA1c，中性脂肪（TG），HDL コレステロール，LDL コレステロール，尿酸，血中ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット（Ht），白血球数，血小板数との関係について多変量解析を行った。

### 【結果】

本研究にエントリーした健康診断受診者の平均年齢は 51 歳で，234 名（17.8%）が高血圧症治療を受けており，173 名（13.2%）が高脂血症，80 名（6.1%）が糖尿病，70 名（5.3%）が高尿酸血症に対し

て治療を受けていた。悪性新生物患者は65名(5.0%)含まれていた。78名(5.9%)は既往歴なく検査値も異常を認めなかった。多変量解析の結果、血清シンデカン1濃度は年齢( $\beta=0.903$ ,  $p=0.016$ )と負の相関を示し、AST( $\beta=1.093$ ,  $p=0.020$ )、BUN( $\beta=1.018$ ,  $p=0.013$ )、TG( $\beta=1.131$ ,  $p<0.001$ )、Ht( $\beta=1.726$ ,  $p=0.006$ )とは正の相関を示した( $\beta$ はIQRの変化に対する回帰係数)。サブ解析で、既往歴・検査値ともに異常を認めなかった健常人78名の血清シンデカン1濃度は平均19.3 ng/dL(13.7~27.3 ng/dL)であった。

#### 【考察】

基礎研究において、中性脂肪と血清シンデカン1濃度の関係を報告しているものはいくつかある。シンデカン1欠損マウスにおいて食後に中性脂肪の上昇があり、脂肪肝が認められたという報告である。これらの報告の多くは肝細胞におけるシンデカン1の役割について示している。しかしながら臨床研究において血清シンデカン1濃度と中性脂肪の関係についてはまだよく知られていない。我々の研究結果は、臨床において血清シンデカン1濃度と中性脂肪の関係について調べた初めての研究である。中性脂肪上昇により血液粘稠度が上昇してずり応力が上昇することで血管内皮障害やその後のアテローム性動脈硬化への進展に影響する可能性がある。ASTとBUN、血清シンデカン1濃度の関係は近年の研究で密接な関係があると報告されている。急性腎障害において血清シンデカン1濃度が上昇すると報告されているが、健康診断受診者を対象とした本研究でも有意な相関を認めたことから、わずかな腎障害でも影響があるのではないかと考えられた。一方で、HtやBUNの上昇は脱水でも起こりうるため、脱水の関与も考えられた。ASTの上昇は早期の肝機能の変化を示すことが知られており、さらなる研究で肝機能と血清シンデカン1濃度との関係を解明する必要がある。また、年齢があがるにつれ、血清シンデカン1濃度は減少することが示された。この結果はおそらく血管内皮細胞のグリコカリックス合成能が加齢により低下することが関係すると考えられる。

また本研究では既往歴に特記すべきことがなく、健康診断で異常値のない、投薬を受けていない健康診断受診者78人を健常人として血清シンデカン1濃度を測定した。健常人の血清シンデカン1の濃度については過去に報告がないため、この結果は今後の研究において疾病罹患患者のシンデカン1濃度を測定するうえで重要な意義を持つと考えられる。

#### 【結論】

血清シンデカン1濃度の上昇は、年齢、血清AST、BUN、中性脂肪、血中Htと強い相関があることが示された。

#### 論文審査の結果の要旨

申請者 小田 和正は、血管内皮細胞の内腔表面を覆うグリコカリックスの障害マーカーと考えられている血清シンデカン1濃度を健康診断受診者で測定し、血清中性脂肪と強い相関を示すことを見出した。このことは高中性脂肪血症が血管内皮障害に関連していることを示唆するものであり動脈硬化症や血管病の研究の進歩に少なからず貢献するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Kazumasa Oda, Hideshi Okada, Akio Suzuki, Hiroyuki Tomita, Ryo Kobayashi, Kazuyuki Sumi, Kodai Suzuki, Chihiro Takada, Takuma Ishihara, Keiko Suzuki, Soichiro Kano, Kohei Kondo, Yuki Iwashita, Hirohisa Yano, Ryogen Zailkokuji, So Sampei, Tetsuya Fukuta, Yuichiro Kitagawa, Haruka Okamoto, Takatomo Watanabe, Tomonori Kawaguchi, Takao Kojima, Fumiko Deguchi, Nagisa Miyazaki, Noriaki Yamada, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Hiroaki Ushikoshi, Shozo Yoshida, Genzou Takemura, Shinji Ogura : Factors enhancing serum syndecan-1 concentrations: a large-scale comprehensive medical examination.  
*J Clin Med.* 2019;8(9). pii: E1320. doi: 10.3390/jcm8091320.