

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	竹内 利治
<p>学位論文題目</p> <p>Potential effects of ischemic postconditioning and changes in heat shock protein 72 in patients with acute myocardial infarction without prodromal angina. (梗塞前狭心症を伴わない急性心筋梗塞における熱ショック蛋白質72を介した 虚血ポストコンディショニング効果に関する研究)</p> <p>共著者名：木谷祐也、蓑島暁帆、太田久宣、中川直樹、住友和弘、石井良直、長谷部直幸</p> <p>International Heart Journal 令和6年 掲載予定</p> <p>研究目的</p> <p>心筋梗塞の急性期治療において経皮的冠動脈インターベンション（PCI）による再灌流療法は、梗塞サイズの拡大や左室リモデリングを抑制し予後を改善する。しかしその際に生じる再灌流障害が問題となり、PCIによる再灌流療法のメリットを減弱させてしまう。虚血プレコンディショニングは先行する短時間の虚血により虚血耐性を獲得する内因性の心保護機構であるが、臨床的にも梗塞前狭心症（PA）が心筋傷害を軽減し心機能保持に好影響をもたらすことが知られている。しかし、梗塞前狭心症を有する患者は約半数であり、さらに高血圧性肥大心などの病的心ではその効果が減弱し、この恩恵を享受できる患者は限定されてしまう。一方、動物実験において再灌流療法の際に短時間の虚血と再灌流を繰り返す虚血ポストコンディショニング（iPoC）は強力な心保護効果が確認されている（引用文献1）が、臨床における有効性については議論がある。また虚血プレコンディショニングでは熱ショックタンパク質（HSP）72は虚血-再灌流によって誘導されるアポトーシス、壊死、酸化傷害などを防ぐ役割を担っている（引用文献2）が、iPoCでも同様か否かは明らかでない。</p> <p>本研究は、PAの有無によるiPoCの有効性の相違、およびiPoCの心保護効果におけるHSP72の関与について検討することを目的とした。</p>			

材 料 ・ 方 法

1. 患者対象

2012年6月から2018年7月までに当院に入院した急性冠症候群患者323例を登録した。緊急冠動脈造影（CAG）を受けたST上昇型急性心筋梗塞（AMI）患者185例を抽出し、自然再灌流、発症から12時間以上経過、心原性ショック、心筋梗塞の既往、悪性腫瘍、炎症性疾患、血液透析の症例を除外した。最終的に102例が対象となり、さらに心筋梗塞発症前48時間以内のPAの有無により2つのサブグループに分類した。

全ての患者またはその親族からPCI治療とデータ収集に関するインフォームド・コンセントを得た。本研究はヘルシンキ宣言に従い、旭川医科大学倫理委員会によって承認され（承認番号：23015）、オプトアウト形式による情報開示を行った。

2. iPoCの方法

iPoCは、標的病変にガイドワイヤーを通した直後にバルーンカテーテルを60秒間拡張し、30秒間収縮させることを4サイクル行い、最終的に適切なサイズのスtentを留置した。

3. 画像解析（心エコー、核医学イメージング）

心エコー検査は入院1～2週間後に実施し、左室駆出率はmodified Simpson法を用いて算出した。¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィは再灌流療法後1週間以内に、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィはAMI発症から6～8ヵ月後に施行され、各SPECT画像は17セグメントに分割して評価を行った。心筋ダメージを反映するTLの集積異常については、各セグメントを0～4（0：正常、1：軽度集積低下、2：中等度集積低下、3：重度集積低下、4：集積欠損）で半定量的にスコア化し、その総和をsummed defect scoreとした。BMIPPの集積低下領域はarea at riskを反映するが、集積低下セグメント数をextent scoreと定義した。これらを用いて心筋救済率は次の計算式で算出した。

$$\text{心筋救済率(\%)} = [1 - (\text{summed defect score} / \text{extent score} \times 4)] \times 100$$

4. HSP72の測定と解析

HSP72はPCI前、PCI直後、PCI後1、2、4、12、24、48時間にそれぞれ採取し、最高値をピークHSP72とした。ピークHSP72をPCI前のHSP72で除した値をHSP72増加率と定義した。好中球における細胞内HSP72はフローサイトメトリーを用いて測定した。

成 績

1. 患者背景

全患者の平均年齢は67 ± 11歳、男性82例（80%）であった。iPoCの実施・非実施によって2群に分類し両群で比較したが、年齢、性別、併存症、入院前または退院時の薬物治療などは両群間で差を認めなかった。PAを有する患者はiPoC(-)群で31例（56%）、iPoC(+)群で23例（49%）であり両群で同等であった。iPoCとPAの有無により4つのサブグループに分類し同様の比較検討を行ったが、4群間で差は認められなかった。

2. ピークCK値とCK-MB値

iPoC実施の有無によってピークCK値とCK-MB値に有意差はなかった。4群間の比較では、iPoC(-)PA(+)群のピークCK値とCK-MB値はiPoC(-)PA(-)群よりも有意に低値であったが、他のサブグループとは有意差はなかった。

3. 冠動脈造影とPCI

梗塞責任冠動脈、初回造影時のTIMIグレード、側副血行路は4群間で差はなく、PCIはすべての患者で成功したが、一部の患者ではslow flowもしくはno reflowが生じ、PA(-)群で多い傾向がみられた。

4. SPECT所見の心筋救済率

PAの有無にかかわらずiPoC(+)群はiPoC(-)PA(-)群より有意に心筋救済率が高かった。心筋救済率の予測因子を検出するために年齢、高血糖、再灌流時間、PA、iPoCを説明変数として重回帰分析を行ったところ、PAとiPoCが独立した予測因子となった。

5. HSP72レベル

iPoC(+)PA(+)群のPCI前のHSP72レベルはiPoC(+)PA(-)群より有意に高値であった。HSPのピーク値はPCI後すべてのサブグループで上昇し、4群間で有意差はなかった。しかし4群間のHSP72増加率は、iPoC(+)PA(-)群はPA(+)群より有意に高値であった。以上より、PAを有さない患者に対してiPoCを実施するとHSP72の発現が惹起されることが示唆された。またPA(-)群ではHSP72増加率と心筋救済率に有意な相関があり、特にiPoC(+)PA(-)群で強い正の相関がみられた。

考 案

本研究により、PAを有さないAMI患者ではiPoCにより心筋救済効果が得られ、その機序としてHSP72の発現が関与していることを初めて報告した。

iPoCの臨床研究で有用性に関する結果が分かれる理由としては、iPoCのプロトコルや患者選択が一貫していないことが一因として考えられている。iPoCに心保護作用を認めないとした先行研究では全患者の3分の1から半数に血栓吸引療法が行われていた。血栓吸引療法は閉塞機序が血栓主体の場合に威力を発揮するが、血栓吸引した直後に再灌流障害を引き起こすことがあり、その後のiPoCの効果を妨げる可能性がある。DANAMI-3-iPOST研究の事後解析では、血栓吸引を行わずにiPoCを行った場合、全死亡および心不全入院のリスクを低下させ、さらにTIMI 2-3の患者では梗塞サイズの縮小に有効でないことが示された（引用文献3）。本研究におけるiPoCでは血栓吸引を実施せず、TIMI 3の症例を除外したことが結果に寄与しているものと考えられた。また動物実験では、iPoCによる心筋保護のメカニズムはプレコンディショニングと類似していることが示されており、本研究でもPAとiPoCの相加効果は示されなかった。本研究の結果より、PAを伴わないAMI患者に対しては、血栓吸引をせずiPoCを行うことが有効な戦略であることが示唆された。

最近の基礎研究では、iPoCはJAK2/STAT3シグナル伝達経路を活性化させ、HSP72の発現を介して心筋虚血-再灌流障害を軽減させることが報告された。一方、ヒトにおけるiPoCの心保護作用とHSP72の関係はまだ明らかではないが、本研究によりPAを伴わないAMI患者において有意なHSP72の増加が認められ、iPoCがHSP72の発現を誘導することが示唆された。

結 論

PAを有さないAMI患者に対してiPoCは心筋救済効果が期待できる有望な戦略であり、その機序としてHSP72の発現を介した虚血-再灌流障害の抑制効果が考えられた。




引 用 文 献

1. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005; 112: 2143-2148.
2. Song YJ, Zhong CB, Wang XB. Heat shock protein 70: A promising therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 1190-1207.
3. Madsen JM, Glinge C, Jabbari R, et al. Comparison of Effect of Ischemic Postconditioning on Cardiovascular Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention With Versus Without Thrombectomy. *Am J Cardiol*. 2022; 166: 18-24.

参 考 論 文

1. Takeuchi T, Ishii Y, Kikuchi K, Hasebe N. Ischemic preconditioning effect of prodromal angina is attenuated in acute myocardial infarction patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2011;75(5):1192-1199.
2. Takeuchi T, Sato N, Kawamura Y, et al. A case of a short-coupled variant of torsades de Pointes with electrical storm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26(2 Pt 1): 632-636.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	竹内 利治
		審査委員長	紙谷 寛之 
		審査委員	佐藤 伸之 
		審査委員	沖崎 貴琢 
学 位 論 文 題 目			
Potential effects of ischemic postconditioning and changes in heat shock protein 72 in patients with acute myocardial infarction without prodromal angina.			
(梗塞前狭心症を伴わない急性心筋梗塞における熱ショック蛋白質 72 を介した虚血ポストコンディショニング効果に関する研究)			
掲載雑誌：International Heart Journal 令和6年 掲載予定			
<p>急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈インターベンションによる再灌流療法の際に短時間の虚血と再灌流を繰り返す虚血ポストコンディショニングは動物実験においては心保護効果が確認されているが、臨床においてはその効果はいまだ確立されていない。本研究では急性心筋梗塞の際に心筋傷害を減弱する梗塞前狭心症の存在の有無による虚血ポストコンディショニングの有効性の相違および虚血ポストコンディショニングの心保護効果における熱ショックタンパク質の関与について検討した。</p> <p>急性心筋梗塞後の最大クレアチンキナーゼの検討では梗塞前狭心症あり虚血ポストコンディショニング施行群においては梗塞前狭心症なし虚血ポストコンディショニング未施行分群に比べて有意に心筋傷害が抑制されていた。また、核医学検査では梗塞前狭心症の有無にかかわらず虚血ポストコンディショニング施行群で心筋救済率が高かった。また、梗塞前狭心症を有さない患者に対して虚血ポストコンディショニングを実施すると熱ショックタンパク質の発現が惹起されることが判明し、虚血ポストコンディショニングの心筋虚血再灌流傷害低減作用機序の一つであることが示唆された。本研究は実臨床に影響を与えうる画期的な論文であり、権威のある国際誌に掲載予定である。</p> <p>論文提出者に対する論文内容及び関連領域に対する諮問や論文発表会での質疑に対する応答において、適切かつ明解な回答が得られ、研究領域における高い資質を有することが確認された。</p> <p>以上より、当審査委員会は、本論文が博士（医学）の学位に値すると判定した。</p>			