

氏名	松岡 聡志
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工博4甲 第267号
学位授与年月日	平成31年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	先進医療科学専攻
学位論文題名	High levels of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ predict secondary cardiac events in stable patients with a history of myocardial infarction (心筋梗塞後安定期の SDF-1 $\alpha$ 値で将来の心イベントを予測できる)
論文審査委員	委員長 教授 鈴木 章司 委員 講師 松岡 伴和 委員 講師 高野 勝弘

## 学位論文内容の要旨

Background: We recently showed that stromal cell-derived factor (SDF)-1 $\alpha$ , a pro-inflammatory mediator, is produced in infarcted myocardium and is associated with left ventricular (LV) adverse remodeling and progressive dysfunction following acute myocardial infarction (AMI). The current study examined whether SDF-1 $\alpha$  levels in the peripheral vein can provide prognostic information of outcomes in stable patients with a history of MI.

Methods: Plasma levels of SDF-1 $\alpha$  in the peripheral vein were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 192 stable patients with a history of MI. All patients were followed prospectively for a period of 90 months or until occurrence of one of the following cardiac events: cardiac death, non-fatal myocardial infarction, unstable angina requiring unplanned coronary revascularization, or worsening heart failure requiring hospital admission.

Results: During the follow-up period ( $77 \pm 26$  months), 30 patients had cardiac events. Multivariate Cox analysis revealed that high levels of SDF-1 $\alpha$  ( $\geq 2162$  pg/mL; a cut-off value determined by receiver-operating characteristic analysis) were a significant predictor of cardiac events, independent of traditional risk factors (HR: 1.98; 95% CI: 1.38-2.85;  $p < 0.001$ ). The addition of high levels of SDF-1 $\alpha$  to conventional risk factors including brain natriuretic peptide improved net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) (NRI 0.90,  $p < 0.0001$ ; and IDI 0.05,  $p = 0.002$ ).

Discussion: The present study showed that high SDF-1 $\alpha$  levels are a predictor of adverse outcomes in patients with a history of MI. Moreover, high SDF-1 $\alpha$  levels had incremental

effects on prognostic value of traditional risk factors in this patient population. Thus, SDF-1a levels may aid in risk assessment in stable patients with a history of MI. We have previously shown that SDF-1a is released from the infarcted myocardium into the coronary circulation in both the early (2 weeks after MI) and chronic phases (6 months after MI) following AMI. The myocardial production and release of SDF-1a in the chronic phase of MI, rather than in the early phase, was associated with post-MI LV adverse remodeling and progressive dysfunction. These results support the present finding that SDF-1a levels can predict secondary cardiac events in patients with a history of MI. Animal experiments have demonstrated that local infusion or over-expression of SDF-1a attenuates myocardial ischemic injury following LV dysfunction. In contrast, other experimental studies have shown that SDF-1a/CXCR4 signaling worsens post-MI LV function due to increased inflammatory injury and apoptotic mechanisms. Thus, the effect of SDF-1a on post-MI LV function in animal models remains unclear. In animal models, the effects of endogenous SDF-1a on post-MI cardiac tissue may be balanced between angiogenic/ reparative and proinflammatory actions of SDF-1a/CXCR4 signaling. In humans, our previous and present studies suggested that endogenous SDF-1a in the infarcted myocardium and in the peripheral vein might exert detrimental effects on post-MI cardiac tissue. Previous clinical reports have demonstrated that, when SDF-1a levels were measured in the acute phase of ischemic events, high SDF-1a levels in the peripheral vein correlated with recurrent cardiac events in patients with AMI and non-ST elevation acute coronary syndrome. However, our previous study showed that myocardial production of SDF-1a in the early phase of AMI did not reflect post-MI LV adverse remodeling and dysfunction. These results suggest that SDF-1a in the infarcted myocardium and in the peripheral vein might reflect different tissues of origin. That is, SDF-1a levels in the peripheral vein during the early phase of cardiac ischemic events may not originate from the infarcted myocardium. SDF-1a is produced in the ischemic myocardium through induction of hypoxia-inducible factor. Also, SDF-1a may be induced by proinflammatory stimuli in various systemic tissues as systemic activation of pro-inflammatory responses occurs in the chronic phase of MI. However, the precise source of SDF-1a in the peripheral vein remains undefined. A previous report showed that SDF-1a levels in the peripheral vein increased during the acute phase of MI. In the present stable patients with a history of MI, SDF-1a levels were higher in the patients with future secondary cardiac events than in control subjects. The mechanism by which high SDF-1a levels were sustained in the peripheral vein during the chronic phase of MI is unclear. A systemic inflammatory response occurs during the acute phase of MI, but is resolved in the chronic phase. The mechanisms leading to resolution, including inhibition of proinflammatory cytokine synthesis, may be impaired in the patients who have recurrent cardiac events.

Conclusions: High levels of SDF-1 $\alpha$  predicted secondary cardiac events in stable patients with a history of MI. SDF-1 $\alpha$  levels may be a useful risk assessment tool in patients with a history of MI.

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文の学術的意義

急性心筋梗塞が炎症反応を惹起してサイトカインなどを産生させることが知られている。その後、炎症反応が遷延した場合には心筋のリモデリングに悪影響を与え、遠隔期の不整脈、心不全などの心イベントにつながり、予後に影響する。この予後予測のためのバイオマーカーの分野においては、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値が最も有用であり、広く臨床に用いられている。

松岡氏らは、proinflammatory mediators の1つである stromal cell-derived factor (SDF)-1 $\alpha$  が急性心筋梗塞後に産生され、かつ発症後6ヶ月以降の慢性期における値が左心不全の進行に関連することを先行研究において明らかにした。その結果をふまえて、SDF-1 $\alpha$ の予後予測能に着目し本研究を実施したものである。心筋梗塞後慢性期の安定した状態にある患者における末梢血中のSDF-1 $\alpha$ 値が、現在の gold standard であるBNP値を上回る予後予測能を有することを発見した点に学術的意義が認められる。

### 2. 学位論文及び研究の争点、新しい視点、問題点、等

SDF-1 $\alpha$ の産生部位や働きについては必ずしも十分には明らかになっていない。動物実験においては、この物質が心筋の虚血傷害を減弱させるとの報告がある。一方、左心機能を悪化させるとの報告もあり、心筋梗塞後の心筋リモデリングにかかわる positive あるいは negative な効果については一定の結論が出ていない。松岡氏らは一連の研究において、ヒトの心筋梗塞後においては、SDF-1 $\alpha$ が悪影響を与えることを明確にした。特に、心筋梗塞後急性期ではなく慢性期のSDF-1 $\alpha$ 値について検討を加えた点は新たな視点である。しかし、急性期と慢性期にみられるSDF-1 $\alpha$ が異なる組織由来であるか、レニン・アンギオテンシン系とどのような関係があるかなどについては、依然として不明な部分がある。

### 3. 研究手法およびデータの信頼性

本研究の臨床データは診療録から抽出され、SDF-1 $\alpha$ 測定は担当医によって測定されたものである。松岡氏はデータ収集、統計解析、患者予後調査を実施し、結果の分析、考察において中心的な役割を果たしたことが明らかとなった。検定力検定を含む統計解析法についても妥当と考えられ、本研究論文が既に2017年のJournal of Cardiologyに掲載されていることも考慮の上、本研究内容の信頼性に問題はないと判断した。

### 4. 学位論文の改善点、等

本論文に示された研究手法および内容については特段の改善点を認めない。今後の発展的研究として、SDF-1 $\alpha$ の産生機序などを明らかにするために、対象症例を増やし、心筋梗塞後の複数のポイントでSDF-1 $\alpha$ 値を測定するとともに、他疾患との関連性について検討することを期待する。こうした

研究により、SDF-1 $\alpha$ が左心機能不全の原因となりうることが明らかとなれば、予後予測のみならず新たな治療の展開につながる。本研究の成果が多大な社会貢献をもたらすと考えられる。