

氏名	清水 琢也
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235号
学位授与年月日	平成30年3月23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	Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. (心筋産生の Plasminogen Activator Inhibitor-1 は急性心筋梗塞後の冠内皮機能障害および心室機能障害と相関する)
論文審査委員	委員長 教授 松田 兼一 委員 准教授 柏木 賢治 委員 講師 金重 勝博

学位論文内容の要旨

（研究の目的） Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) は tissue plasminogen activator (tPA) と線溶系を調節している。基礎研究において PAI-1 は梗塞心筋や傷害血管で発現が亢進し、冠動脈血栓の再発による内皮機能障害や心室リモデリングを引き起こすことが報告されている。しかし、臨床において心筋由来の PAI-1 の病因的役割は不明である。本研究は、急性心筋梗塞患者において梗塞心筋内の PAI-1 が冠血管内皮機能障害および左室機能障害と関連があるかどうかを研究した。

（方法） 対象は 28 人の左前下行枝 (LAD) 近位部に責任病変を有する初回の急性心筋梗塞患者で、緊急経皮的冠動脈インターベンションが施行された患者とした。心筋梗塞発症後 2 週および 6 ヶ月時に血液サンプリング、左心室造影、冠動脈血流量測定を施行した。

血液サンプリングは、大動脈基部 (AO)、前室間静脈 (AIV)、末梢静脈 (PV) より採取し、PAI-1 活性と tPA 抗原の血漿中濃度を ELISA 法で測定した。梗塞領域からの放出は、心筋通過較差 (trans-myocardial gradient) である梗塞心筋前後の AIV と AO の差 (AIV-AO) を計算し評価した。

左心室造影に関しては、左室全体の駆出率 (Global EF) および梗塞領域である LAD 領域の局所壁運動 (LV regional motion) を測定した。

冠動脈血流量測定は、ドップラーワイヤーを LAD 病変部末梢に留置し測定した。また薬剤投与前と比較し、アセチルコリン (ACh) (血管内皮依存性) およびニトロプルシッド (SNP) (血管内皮非依存性) に対する LAD の冠血流量の変化率 (冠動脈血流反応度) を測定することで、冠血管内皮機能の評価した。

(結果) 対象患者は、平均61.5歳、男性92.9%、Current smoker 50.0%、高血圧60.7%、糖尿病35.7%、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 141 ± 31 mg/dl、Peak CK 3687 (874-6205) IU/Lであった。

心筋梗塞発症後2週から6ヶ月時の血液サンプリング、左心室造影、冠動脈血流反応度の変化として、まずPAI-1のAIVおよびAIV-AOは有意に減少し、tPAのAIV-AOは有意に減少した。左心室造影に関しては、Global EFおよびLV regional motionは有意に改善した。冠動脈血流反応度に関しては、内皮依存性のAChへの反応度は有意に改善したが、内皮非依存性のSNPへの反応度は有意な変化は認めなかった。

PAI-1およびtPAと冠血管内皮機能および左心室機能との関連性についての単回帰分析において、PAI-1のAIV-AO(6ヶ月時)がAChへの冠動脈血流反応度(6ヶ月時)と有意な負の相関($r = -0.43$, $p = 0.02$)を認めた。また、PAI-1のAIV-AO(6ヶ月時)がLV regional motionの改善率(2週時から6ヶ月時)と負の相関($r = -0.38$, $p = 0.04$)を認めた。なお、PAI-1のAIV-AOはGlobal LVEFの改善率と有意な相関を認めず、PAI-1のPVは冠血管内皮機能および左心室機能と有意な相関を認めなかった。tPAに関しては、冠血管内皮機能および左心室機能と有意な相関を認めなかった。

上述の冠血管内皮機能障害および左室機能障害と相関を認めたPAI-1のAIV-AO(6ヶ月時)と関連性を有する臨床項目を単回帰分析で検討し、喫煙が高値、angiotensin II type I receptor blocker (ARB)内服が低値、とそれぞれ有意な相関を認めた。

(考察) 本研究より、高いPAI-1のtrans-myocardial gradient(梗塞領域からの放出を反映)が、梗塞責任冠動脈の内皮機能障害および梗塞領域の左室機能障害の進行と相関することが示唆された。しかしPAI-1のPVは冠血管内皮機能および左心室機能との有意な相関を認めなかった。このため、梗塞領域で産生されるPAI-1は心筋梗塞後の梗塞領域の冠血管内皮機能障害および左心室機能障害に病因的役割を担っている可能性が考えられた。PAI-1のtrans-myocardial gradient(6ヶ月時)は梗塞責任冠動脈の内皮機能障害および梗塞領域の左室機能障害の進行と相関したが、2週時では認めなかった。この理由として、心筋梗塞に伴う炎症や気絶心筋などの多くの交絡因子が影響した可能性が推測された。また、tPAと冠血管内皮機能および左心室機能との相関が認められなかった。その理由として今回測定したtPA抗原の大部分は活性を持たないtPA-PAI-1複合体を反映しており、tPA抗原がtPAの活性度を反映しなかった可能性があり、そのことが冠血管内皮機能および左心室機能との相関を失う結果につながった可能性が考えられた。

心筋虚血および再灌流は梗塞血管の内皮機能障害を引き起こすが、内皮機能は梗塞後数ヶ月で改善することが報告されている。また、梗塞後数ヶ月時に責任血管内に血栓が観察され、微小血栓および血栓由来の血管作動物質が心筋梗塞後の内皮機能障害の原因を担うことも報告されている。そのため、冠循環のPAI-1の上昇は責任血管内の血栓形成を促進し、結果として心筋虚血および再灌流後の内皮機能障害の回復を遅らせている可能性が考えられた。さらに、PAI-1は心筋梗塞後の傷害血管の再内皮化を遅らせることが報告されており、この機序によるPAI-1の内皮機能障害の可能性も考えられた。

梗塞心筋でPAI-1発現は亢進し、PAI-1の過剰発現は左室機能障害を引き起こすことが報告されている。そのため、本研究でPAI-1のtrans-myocardial gradientが梗塞心筋の左室機能障害の進行と相関を認めたのはこの機序による可能性が考えられた。

研究の限界として、観察研究であること、今回検討していないサイトカインなどの他の機序が内皮機能障害および左室機能障害に関与した可能性、trans-myocardial gradientが梗塞領域からの放出のみを反映していないこと（再吸収の要素も含まれる）、が挙げられる。

（結論） 急性心筋梗塞発症後の生存患者において、梗塞心筋で産生され冠循環に放出される PAI-1 は梗塞責任冠動脈の内皮機能障害および梗塞領域の左室機能障害の進行と相関する。

論文審査結果の要旨

1. 学位論文研究テーマの学術的意義

Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) は tissue plasminogen activator (tPA) と線溶系を調節している。基礎研究において PAI-1 は梗塞心筋や傷害血管で発現が亢進し、冠動脈血栓の再発による内皮機能障害や心室リモデリングを引き起こすことが報告されている。本研究は、急性心筋梗塞患者において梗塞心筋内の PAI-1 が冠血管内皮機能障害および左室機能障害とどのような関連があるかに注目して検討したものである。研究の結果、急性心筋梗塞発症後の生存患者において、梗塞心筋で産生され冠循環に放出される PAI-1 は梗塞責任冠動脈の内皮機能障害および梗塞領域の左室機能障害の進行と相関する可能性が示唆された。さらに臨床項目を単回帰分析で検討し、喫煙患者では PAI-1 の放出を促し、angiotensin II type I receptor blocker (ARB) 内服患者では放出が有意に減少する可能性を示唆することが出来た。この本研究成果は急性心筋梗塞患者の冠血管内皮機能障害および左室機能障害の軽減に繋がる学術的意義の高いものと考えられる。

2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等

ARB が急性心筋梗塞患者の冠血管内皮機能障害および左室機能障害の軽減に繋がることは知られている。今回の研究で、心筋産生の PAI-1 放出量と冠血管内皮機能障害および左室機能障害と相関関係が認められたこと、ARB 内服中の症例で PAI-1 放出量が抑制されたことより、ARB の作用機序が、PAI-1 の放出抑制を介して働いている可能性が示唆された。急性心筋梗塞患者の冠血管内皮機能障害および左室機能障害が tissue plasminogen activator (tPA) と線溶系を調節している PAI-1 に着目した点は新しい視点と考えることが出来る。しかし、PAI-1 放出量と ARB の容量依存性に関する検討が不十分で今後の課題と考える。

3. 実験及びデータの信頼性

本研究は所属講座で永年培われて来た研究手法を用いた研究で、研究は適正に施行されており、研究及びデータの信頼性は高いと判断された。

4. 学位論文の改善点等

本論文自体は完成度の高い学位論文であり、改善すべき点については特に認められなかった。

5. 総括

本研究は、急性心筋梗塞患者の冠血管内皮機能障害および左室機能障害の軽減に関する論文で、ARB

の有用性が PAI-1 放出抑制を介したメカニズムである可能性が明らかとなり、冠血管内皮機能障害および左室機能障害の軽減を目的とした治療の開発に繋がる価値のある研究と考える。従って、審査委員全員一致して医学博士の学位論文にふさわしい内容であると認めた。