

氏 名	た なべ かん 田 辺 寛
学位論文題目	Increased levels of the oxidative stress marker, nitrotyrosine in patients with provocation test-induced coronary vasospasm (アセチルコリン負荷試験により冠攣縮が誘発した患者において、酸化ストレスマーカーであるニトロチロシンが上昇する)

学位論文内容の要旨

研究目的

冠攣縮性狭心症は、冠動脈の攣縮すなわち冠攣縮によって一時的に冠血流が途絶状態に陥り、一過性心筋虚血を生じる症候群で、しばしば心筋梗塞や突然死の原因となる。この冠攣縮の病因は様々であるが、酸化ストレスの過剰産生による血管内皮機能障害がその一因であると考えられている。しかし、血液中の酸化ストレスのバイオマーカーが、冠攣縮後に変化するかどうかはこれまで明らかにされていない。申請者らは、冠攣縮によって生じる一過性心筋虚血を鋭敏に検出できる酸化ストレスのバイオマーカーとして 4-ヒドロキシノネナール (HNE) とニトロチロシン (NT) に注目し、アセチルコリン負荷試験によって誘発された冠攣縮後の HNE と NT 濃度の変化を経時的に検討した。

実験方法

安静時胸痛を主訴とし、冠攣縮性狭心症が疑われた患者に対して、少なくとも検査 24 時間前に血管拡張薬を中止したうえで、冠動脈造影を施行した。冠動脈造影で冠動脈に器質的有意狭窄を認めなかった 30 人を研究対象とした。冠動脈内にアセチルコリンを注入し、冠攣縮誘発の有無を冠動脈造影で評価した。誘発試験後、ニトログリセリンで寛快する一過性の冠動脈閉塞もしくは 90% を越える冠動脈狭窄を認めた患者を冠攣縮陽性と定義した。誘発試験の結果、対象患者を冠攣縮陽性群 ($n=14$)、冠攣縮陰性群 ($n=16$) に分けた。誘発試験前、誘発試験 15 分後、3 時間後、12 時間後に採血を行い、血清分離後、測定まで -80°C で保存した。各サンプルの HNE と NH 濃度は、時間分解蛍光イムノアッセイ法によって測定した。

実験成績

患者背景において、年齢、性別、冠危険因子 (高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙) 保有率に両群間で差を認めなかった。入院前に硝酸薬もしくはカルシウム拮抗薬を内服していた患者数は、冠攣縮陽性群で有意に多かった ($P=0.007$)。誘発試験前後の血圧、心拍数にも両群間で差はなかった。

誘発試験前の血清 HNE 濃度に両群間で差を認めなかったが、血清 NT 濃度は冠攣縮陰性群が陽性群よりも高値であった ($P=0.008$)。誘発試験後、血清 HNE 濃度は両群とも有意な変化を示さなかったが、血清 NT 濃度は冠攣縮陽性群において、誘発試験前 ($8.1 \pm 3.2 \mu\text{g/mL}$) と比較し 3 時間後 ($11.3 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$, $P=0.015$)、12 時間後 ($12.1 \pm 5.7 \mu\text{g/mL}$, $P=0.03$) に増加した。一方、冠攣縮陰性群において血清 NT 濃度は、誘発試験前と比較して誘発試験後に減少した。

誘発試験前の血清 NT 濃度に及ぼす入院前の薬剤の影響を検討したところ、硝酸薬もしくはカルシウム拮抗薬を内服していた患者における誘発試験前の血清 NT 濃度 ($8.1 \pm 3.2 \mu\text{g/mL}$) は、内服していない患者 ($11.3 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$) と比べて低値であった ($P=0.02$)。

総括および結論

アセチルコリン負荷試験によって誘発された冠攣縮後、血清 NT 濃度は有意に増加した。このことから、血清 NT 濃度は一過性心筋虚血のバイオマーカーとなり得る可能性がある。また、血清 NT 濃度は硝酸薬もしくはカルシウム拮抗薬服用患者で減少していることが明らかとなった。NT を発生させる peroxynitrite は冠攣縮を引き起こす一因であり、冠攣縮後も血清 NT 濃度の増加が持続することから、冠攣縮性狭心症の増悪に関与する可能性もある。