

氏名（生年月日）	た なべ かん 田 辺 寛 （昭和 52 年 4 月 2 日）
本 籍	神 奈 川 県
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	甲 第 4 4 5 号
学位授与の日付	平成 2 6 年 3 月 2 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
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)
論 文 審 査 委 員	主 査 土 田 英 昭 副 査 森 本 茂 人 倉 田 康 孝

論文審査結果の要旨

現在、心筋梗塞の診断には心電図や心エコー図、血清 CK-MB 濃度や血中トロポニン T 濃度などが使われている。しかし、短時間の心筋虚血を心電図や心エコー図で捉えるのは難しく、心筋に傷害が起こらない限り、CK-MB 濃度やトロポニン T 濃度も上昇しない。胸痛が起きたときに、それが心筋虚血によるものかどうかを後から血清学的に判断できるツールがあれば、診断学上、極めて価値が高いことは疑う余地がない。このような背景のもとに、本研究は施行されている。

申請者らは、4-ヒドロキシノネナール（HNE）とニトロチロシン（NT）という酸化ストレスのバイオマーカーに注目し、これらの血清濃度が一過性心筋虚血の代表である冠攣縮の前後でどのような変化を示すかを検討した。対象患者は冠攣縮性狭心症が疑われて冠動脈造影が施行され、冠動脈に器質的な病変の無かった 30 名である。冠拡張薬であるカルシウム拮抗薬や硝酸薬は、検査 24 時間以上前に止められている。アセチルコリンの冠動脈内注入により冠攣縮を誘発したところ、14 名では冠動脈の攣縮（90%超の狭窄）が起こり（冠攣縮陽性群）、16 名では冠動脈攣縮が起こらなかった（冠攣縮陰性群）。冠攣縮陽性群では、攣縮出現 1 分以内に冠動脈内へニトログリセリンを注入し、攣縮を解除した。血液サンプルは冠攣縮誘発前、誘発 15 分後、3 時間後、12 時間後に採取され、血清分離後、時間分解蛍光免疫アッセイ法によって HNE と NT 濃度が測定された。その結果、血清 HNE 濃度は全経過を通じて有意な変化を示さなかった。一方、血清 NT 濃度には両群間で有意差が認められた。冠攣縮誘発前の血清 NT 濃度は、冠攣縮陽性群と比較し、陰性群

で有意に高値であった。その理由を申請者は、活性酸素を減少させる効果がある冠拡張薬の作用ではないかと推察した。なぜなら、冠攣縮陽性群のほうが検査前に冠拡張薬を服用していた患者が多く、検査前に冠拡張薬を服用していた患者と服用していなかった患者とで比較したところ、冠拡張薬服用患者で血清 NT 濃度が有意に低かったからである。また、冠攣縮陽性群では誘発 3 時間後から血清 NT 濃度が上昇したのに対し、陰性群では誘発 15 分後から逆に低下した。この原因として申請者は、冠攣縮陽性群では虚血によって産生された peroxynitrite が血清 NT 濃度を上昇させたのに対し、冠攣縮陰性群ではアセチルコリンによって冠動脈が拡張したためではないか、と推察した。

審査委員からは、短時間の虚血により血清 NT 濃度が上昇する理由に対する質問が出され、上昇した peroxynitrite によって eNOS の uncoupling が起きた可能性、冠攣縮陽性群では遺伝子多型により eNOS の uncoupling が起こりやすい状態にあった可能性等も考えられると回答した。その他、虚血誘発前の血清 NT 濃度の差異、攣縮解除のために投与したニトログリセリンの影響、採血部位の影響等に対する質問が出されたが、いずれも適切に回答した。

本研究は、心筋には傷害の起こらない短時間の心筋虚血を、虚血後数時間を経て血清学的に診断できる可能性を示した重要な知見であると審査委員会では評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。

(主論文公表誌)

Journal of Cardiology (公表予定)