

氏名	にへい たろう 二瓶 太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成26年9月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	Circadian Variation of Rho-kinase Activity in Circulating Leukocytes of Patients with Vasospastic Angina (冠攣縮性狭心症患者における Rho キナーゼ活性の日内変動: 末梢血白血球 Rho キナーゼ活性に基づく検討)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 齋木 佳克 教授 堀内 久徳

論文内容要旨

【背景】冠攣縮性狭心症の発作は深夜から早朝にかけてピークを有する、明らかな日内変動がみられる。狭心症症状の日内変動は、冠攣縮性狭心症の診断において重要な問診項目とされ、日本循環器学会による「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」に明記されている。一方、その病態に関しては、自律神経活性の変化や、血管内皮機能の日内変動が影響するという報告があるが、現時点で十分に明らかにされていない。冠攣縮性狭心症の病態生理には血管平滑筋の過収縮と、血管内皮機能不全の両者が関与していると考えられており、Shimokawaらはこれまでの基礎的、臨床的研究から、血管平滑筋の収縮弛緩を制御する分子スイッチである Rho キナーゼの活性化が冠攣縮の分子機序において極めて重要な役割を担っていることを報告している。さらに近年、Kikuchiらが白血球 Rho キナーゼ活性が冠攣縮性狭心症の診断や病勢評価に有用なバイオマーカーであることを報告した。これらの知見をふまえ、本研究では冠攣縮発作の日内変動の病態に、Rho キナーゼ活性が関与しているか否かを明らかにすることを目的とした。

【方法と結果】連続31例の冠攣縮性狭心症群(男性/女性 23/8例、平均年齢 57 ± 13 [標準偏差] 歳)、並びに18例の胸痛症候群患者を対照群(男性/女性 8/10例、平均年齢 57 ± 14 歳)とし、白血球 Rho キナーゼ活性を6時、12時、21時に測定した。また、冠攣縮誘発試験時の白血球 Rho キナーゼ活性と、冠動脈血管反応性との関連、及び白血球 Rho キナーゼ活性と心臓自律神経活性との関連を検討した。冠攣縮性狭心症群における白血球 Rho キナーゼ活性は、6時の時点において対照群と比較し、有意に活性が亢進しており(冠攣縮性狭心症群 1.17 ± 0.17 vs. 対照群 0.92 ± 0.22 , $P < 0.001$)、胸痛の好発時間帯と一致して、6時をピークとする有意な日内変動を認めた(21時 1.00 ± 0.15 , 6時 1.17 ± 0.17 , 12時 1.12 ± 0.22 , $P < 0.001$)。一方で対照群では有意な日内変動は認めな

(書式12)

かった (21 時 0.96 ± 0.20 , 6 時 0.92 ± 0.22 , 12 時 1.03 ± 0.26 , $P=0.07$)。両群間における日内変動のパターンは有意に異なっていた ($P<0.05$)。また、冠攣縮誘発試験直前の Rho キナーゼ活性は、冠動脈トーン ($r=0.40$, $P<0.05$)、及びアセチルコリン $20 \mu\text{g}$ 冠注に対する冠動脈収縮反応 ($r=0.44$, $P<0.05$)と、それぞれ有意な正の相関を認めた。入院中のホルター心電図を用いた心拍変動解析では、冠攣縮性狭心症患者における深夜から早朝にかけての副交感神経活性は、6 時の時点の白血球 Rho キナーゼ活性と有意な正の相関を認めた ($r=0.48$, $P<0.05$)。

【結論】 本研究により、冠攣縮性狭心症患者における Rho キナーゼ活性に日内変動が存在することを確認した。Rho キナーゼ活性は深夜から早朝にかけての副交感神経活性と関連し、冠動脈の収縮反応性を変化させることで冠攣縮発作の日内変動に関与する可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 Circadian Variation of Rho-kinase Activity in Circulating Leukocytes of Patients with Vasospastic Angina (冠攣縮性狭心症患者における Rho キナーゼ活性の日内変動: 抹消血白血球 Rho キナーゼ活性に基づく検討)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 循環器内科学分野

氏名 二瓶 太郎

冠攣縮性狭心症の発作は深夜から早朝にかけてピークを有する、明らかな日内変動がみられるが、その病態に関しては十分に明らかにされていない。冠攣縮の病態生理には血管平滑筋の過収縮と、血管内皮機能不全の両者が関与していると考えられており、血管平滑筋の収縮弛緩を制御する分子スイッチである Rho キナーゼの活性化が、冠攣縮の分子機序において中心的な役割を果たしている。近年、白血球 Rho キナーゼ活性が冠攣縮性狭心症の診断や病勢評価に有用なバイオマーカーであることが報告されたが、冠攣縮発作の日内変動と Rho キナーゼ活性の経時的变化についてはいまだ十分な検討はされていない。

本研究では連続 31 例の冠攣縮性狭心症患者 (男性/女性 23/8 例、平均年齢 57 ± 13 [標準偏差] 歳) と、18 例の胸痛症候群患者 (男性/女性 8/10 例、平均年齢 57 ± 14 歳) に対し、白血球 Rho キナーゼ活性を 6 時、12 時、21 時に測定した。また、冠攣縮誘発試験時の白血球 Rho キナーゼ活性と、冠動脈血管反応性との関連、及び白血球 Rho キナーゼ活性と心臓自律神経活性との関連を検討した。冠攣縮性狭心症群における白血球 Rho キナーゼ活性は、6 時の時点において対照群と比較し、有意に活性が亢進しており (冠攣縮性狭心症群 1.17 ± 0.17 vs. 対照群 0.92 ± 0.22 , $P < 0.001$)、胸痛の好発時間帯と一致して、6 時をピークとする有意な日内変動が認められた (21 時 1.00 ± 0.15 , 6 時 1.17 ± 0.17 , 12 時 1.12 ± 0.22 , $P < 0.001$)。一方で対照群では有意な日内変動は認められず (21 時 0.96 ± 0.20 , 6 時 0.92 ± 0.22 , 12 時 1.03 ± 0.26 , $P = 0.07$)、両群間における日内変動のパターンは有意に異なっていた ($P < 0.05$)。また、冠攣縮誘発試験直前の Rho キナーゼ活性は、冠動脈トーン ($r = 0.40$, $P < 0.05$)、及びアセチルコリン $20 \mu\text{g}$ 冠注に対する冠動脈収縮反応 ($r = 0.44$, $P < 0.05$) と、それぞれ有意な正の相関が認められた。入院中のホルター心電図を用いた心拍変動解析では、冠攣縮性狭心症患者における深夜から早朝にかけての副交感神経活性は、6 時の時点の白血球 Rho キナーゼ活性と有意な正の相関が認められた ($r = 0.48$, $P < 0.05$)。

本研究は冠攣縮の病態において、中心的な役割を果たす Rho キナーゼが冠攣縮発作の日内変動にも関与する可能性を世界に先駆けて明らかにした。また、白血球 Rho キナーゼ活性が冠動脈トーンや、収縮反応性を反映し、狭心症発作や疾患活動性の変化をとらえ得るバイオマーカーとして有用である可能性を示した点も、実臨床で問題となっている難治性冠攣縮性狭心症患者のスクリーニングやリスク層別化につながる重要な研究成果であると考えられる。本研究は 2014 年 3 月 27 日付けで *Circulation Journal* にオンライン掲載されており、本論文は医学博士学位論文としてふさわしい水準に達している。よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。