

2010. 1

特集号



(題字：相良祐輔学長)

国立大学法人 高知大学学報

高知大学学位授与記録第三十八号

総務課広報室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

 *
 *
 *
 *
 *
 *

高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲医博第100号	阿部 秀宏	Effects of Sulfur Amino Acids on Tyrosyl or Serine/Threonine Phosphorylation and Translocation of Cytosolic Compounds to Cell Membrane in Stimulus-treated Human Neutrophils (ヒト好中球における刺激剤で誘導されたチロシンまたはセリン/スレオニン残基のリン酸化と細胞質因子の細胞膜への移行に対する含硫アミノ酸の効果)	1

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙総医博第9号	山崎 直仁	Severe Tricuspid Regurgitation in the Aged: Atrial Remodeling Associated With Long-Standing Atrial Fibrillation (高齢者における重症三尖弁閉鎖不全症：長期持続する心房細動による心房リモデリングとの関連)	7
乙総医博第10号	大川 真理	Functional Assessment by Myocardial Performance Index (Tei Index) Correlates With Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy (肥大型心筋症患者においてTei Indexによる心機能評価は、血漿脳性利尿ペプチド濃度と相関する)	12

氏名(本籍)	阿部 秀宏(岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第100号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成21年11月30日
学位論文題目	Effects of Sulfur Amino Acids on Tyrosyl or Serine/Threonine Phosphorylation and Translocation of Cytosolic Compounds to Cell Membrane in Stimulus-treated Human Neutrophils (ヒト好中球における刺激剤で誘導されたチロシンまたはセリン/スレオニン残基のリン酸化と細胞質因子の細胞膜への移行に対する含硫アミノ酸の効果)
発表誌名	Acta Medica Okayama, 63(6), 2009年12月掲載予定

審査委員	主査	教授	横谷	邦彦
	副査	教授	西原	利治
	副査	教授	宮村	充彦

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 阿部 秀宏

論文題目

Effects of Sulfur Amino Acids on Tyrosyl or Serine/Threonine Phosphorylation and Translocation of Cytosolic Compounds to Cell Membrane in Stimulus-treated Human Neutrophils

(ヒト好中球における刺激剤で誘導されたチロシンまたはセリン/スレオニン残基のリン酸化と細胞質因子の細胞膜への移行に対する含硫アミノ酸の効果)

(論文要旨)

【目的】

我々はシスタチオニン尿症患者の尿中に発見された新含硫アミノ酸のシスタチオニン-ケチミンが刺激剤で誘導された人好中球の活性酸素産生を上昇させること、また和田らはシスタチオニンが活性酸素ラジカルを除去する強い作用があることについて報告してきた。

最近、我々はD,L-ホモシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトンがfMLPで誘導された好中球の活性酸素産生を上昇させると同時にp47^{phox}、p67^{phox}の細胞膜への移行を増加させることを報告した。しかし種々の含硫アミノ酸の人好中球の活性酸素産生に対する詳しい作用機構については研究していなかった。

そこで申請者は本研究において種々の刺激剤で誘導した人好中球の活性酸素産生、蛋白質のリン酸化及び細胞質因子の膜への移行に対する含硫アミノ酸の作用機構について詳しく研究した。

【方法】

① 好中球の分離

ヒト好中球は健常人の末梢血をFicoll-Hypaque液を用いて密度勾配法により遠心分離しその好中球をKrebs-Ringerリン酸溶液で2度洗浄後、Krebs-Ringerリン酸溶液に 1×10^6 /mlの濃度に懸濁し、種々の実験に用いた。

② p47^{phox}, p67^{phox}, and racの好中球膜への移行

分離した好中球と含硫アミノ酸0,50,100,200,400 μ Mを4 mM グルコース、1.2 mM MgCl₂、2 mM NaN₃を含むリン酸 Buffer (1ml)に加えて37°Cで6分間 preincubate した後、刺激剤(12.5 nM fMLP、1 nM PMA、10 μ M AA)を加えて37°Cで3分間インキュベートした。

その好中球を4°C、1500 \times gで5分間遠心し、Buffer A (100 mM KCl、3.5 mM NaCl、3.5 mM MgCl₂、10 mM Pipes)に懸濁し、0°Cで20分間放置した。

好中球はまず超音波で粉砕し、細胞膜を分離するために4°Cで20分間、200000 \times gで遠心した。そのペレットは109 mM Tris-HCl 50 μ lに懸濁し膜断片を得るために1時間超音波処理した。

膜断片は10%ゲルのSDS-PAGEで泳動し、泳動された蛋白質をImmobilon-P膜上に移動し、p47^{phox}、p67^{phox}とrac1のモノクローナル抗体と2次抗体と反応し、Western Blotting Detection Systemで検出した。

③ 好中球タンパク質のチロシンとセリン/スレオニン残基のリン酸化の検出

好中球 ($1 \times 10^6/\text{ml}$) を 1 mM CaCl_2 、10 mM グルコースを含む KRP (1 ml) で 37°C で 3 分間、含硫アミノ酸とインキュベートした。その後、刺激剤を加えて 37°C で 3 分間インキュベートし、その反応液に 45% 三塩化酢酸 0.5 ml を加えて反応を止め、4°C、20 分間、10000×g で遠心分離した。

沈殿物はジエチルエーテルで 2 回洗浄し、2% SDS、0.7M β -メルカトエタノール及び 10% グリセロールを含む 62.5 mM Tris-HCl (50 μl) に溶解した。検体は 12% ゲルの SDS-PAGE で電気泳動を行ない、泳動されたタンパク質を Immobilon-P 膜上に移動した。リン酸化された蛋白質はチロシン又はセリン/スレオニンリン酸化特異的モノクローナル抗体と反応し、2 次抗体と反応した後に Western Blotting Detection System で検出した。

④ ヒドロキシラジカルによる赤血球膜ゴーストの脂質過酸化の測定

健常人からの静脈血をクエン酸溶液中に集め、遠心分離を行い赤血球を分離して生理食塩水で 3 回洗浄した。ホワイトゴーストは洗浄を繰り返して 4°C、5 mM リン酸バッファーを用いて洗浄を繰り返して得た。赤血球膜ゴーストは最終的に 1mg/ml の濃度になるように生理食塩水で希釈した。

赤血球膜ゴーストには 3 mM 過酸化水素、5 mM 硫酸化鉄と含硫アミノ酸を加え、37°C、30 分間インキュベートした。水酸化ラジカルで誘導される赤血球膜ゴーストの脂質過酸化はチオバルビツール酸と反応する物質を測定することで決定した。

【結果と考察】

本研究は含硫アミノ酸による刺激剤で誘導された人好中球の活性酸素産生の抑制及び促進のメカニズムを詳しく研究するために刺激剤として fMLP、AA 及び PMA を用いて人好中球蛋白質のリン酸化及び細胞質因子の細胞膜への移行に対する含硫アミノ酸の効果について研究した。

L-シスタチオニンは fMLP と AA で誘導された蛋白質のチロシン残基のリン酸化と PMA で誘導されたセリン/スレオニン残基のリン酸化を濃度依存的に抑制した。一方、D,L-ホモシステインは fMLP と AA で誘導されたチロシン残基のリン酸化を濃度依存的に促進した。

L-システインと NAc-L-システインは PMA で誘導されたセリン/スレオニン残基のリン酸化を濃度依存的に抑制した。これらの結果は好中球の蛋白質のリン酸化にはチロシンキナーゼとプロテインキナーゼ C が関与していることが示唆された。

次に好中球の細胞質因子の膜への移行に対する含硫アミノ酸の効果について検討した。

L-シスタチオニンは fMLP、AA と PMA で誘導された p47^{phox}、p67^{phox} と rac の細胞膜への移行を抑制した。NAc-L-システインは fMLP と PMA で誘導された細胞質因子の膜への移行を抑制した。一方、D,L-ホモシステインは fMLP と AA で誘導された細胞質因子の膜への移行を促進させた。L-システインは AA で誘導された細胞質因子の膜への移行を促進させた。




これらの結果は好中球の蛋白質リン酸化及び以前の論文で報告した活性酸素産生に対する含硫アミノ酸の効果とよく一致していた。

脂質の過酸化に対する含硫アミノ酸の効果についても検討したが脂質の過酸化物化については一部の含硫アミノ酸に弱いながらも抑制作用が認められた。

本研究で含硫アミノ酸はチロシンキナーゼとプロテインキナーゼ C による蛋白質のリン酸化を介して細胞質因子の膜への移行に関与し、好中球の活性酸素産生の抑制又は促進に作用していることが明らかになった。

今後、好中球の活性酸素産生に対する含硫アミノ酸の作用と薬理作用との関係を研究することにより臨床応用に対する発展が期待される。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	阿 部 秀 宏
審 査 委 員	主 査 氏 名	横 谷 邦 彦 
	副 査 氏 名	西 原 利 治 
	副 査 氏 名	宮 村 充 彦 

題 目 Effects of Sulfur Amino Acids on Tyrosyl or Serine/Threonine
 Phosphorylation and Translocation of Cytosolic Compounds to Cell
 Membrane in Stimulus-treated Human Neutrophils
 (ヒト好中球における刺激剤で誘導されたチロシンまたはセリン/スレオ
 ニン残基のリン酸化と細胞質因子の細胞膜への移行に対する含硫アミノ
 酸の効果)

著 者 Hidehiro Abe, Gang Liu, Haidong Chi, Wenfei He, Noriko Kitaoka,
 Koichi Yamashita, Hiroyuki Kodama

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、 年 月
 Acta Medica Okayama, 63(6), 2009年12月掲載予定

要 旨

好中球が異物などで刺激されると、膜蛋白質であるシトクローム *b*-558 と細胞質蛋白質 (p47phox, p67phox, rac) の膜移行により生成された複合体 (NADPH オキシダーゼ) が活性化され、活性酸素が生成される。すでに申請者のグループは、①含硫アミノ酸である D, L - ホモシステインが菌体成分である fMLP により誘導された人好中球の活性酸素産生を増加させ、逆に、N-アセチル-L システイン、L-シスタチオニンが fMLP 刺激による活性酸素産生を抑制すること、②fMLP による細胞質蛋白質 (p47phox, p67phox) の細胞膜への移行が、それら含硫アミノ酸の活性酸素産生に及ぼす作用と並行して、それぞれ増加または抑制されることを報告している (Kitaoka et al., Clinica Chimica Acta, 2005)。そこで今回、種々の含硫アミノ酸の人好中球からの活性酸素産生に与える影響を、細胞質蛋白質の膜移行とリン酸化を指標に解析した。

【方法】

- ①実験には、健常人の末梢血から密度遠心勾配法により単離した好中球を用いた。
- ②好中球の細胞質蛋白質 p47phox, p67phox, rac の細胞膜への移行には、種々の含硫アミノ酸 (0, 50, 100, 200, 400 μ M) による 6 分間の定温放置後に各種刺激薬 (12.5 nM fMLP, 1 nM PMA, 10 μ M アラキドン酸) を 3 分間加えて得た好中球の膜断片を用いた。膜断片の電気泳動による分離と、それぞれの蛋白質の一次モノクローナル抗体とペルオキシダーゼ標識した二次抗体を用いて、膜移行を解析した。
- ③好中球タンパク質のチロシンとセリン/スレオニン残基のリン酸化の検出には、好中球を種々の含硫アミノ酸と 3 分間の定温放置後に各種刺激薬にて 3 分間刺激し、反応を止めた後遠心分離した沈殿物を用いた。沈殿物を電気泳動し、チロシン又はセリン/スレオニン残基のリン酸化特異的モノクローナル抗体を用いてリン酸化された蛋白質を検出した。
- ④ヒドロキシラジカルによる赤血球膜ゴーストの脂質過酸化の測定には、健常人の静脈血から作成した赤血球膜ホワイトゴーストを用いた。膜ゴーストに 3 mM 過酸化水素、5 mM 硫酸化鉄と種々の含硫アミノ酸を加え、水酸化ラジカルで誘導される膜ゴーストの脂質過酸化をチオバルビツール酸を用いて測定した。

【結果と考察】

- ①fMLP で誘導された好中球の細胞質蛋白質 (p47phox, p67phox および rac) の膜移行と細胞質蛋白質のチロシン残基のリン酸化は、D, L - ホモシステイン、L - ホモシステイン-チオラクトンにより共に増強されたが、一方、L - シスタチオニンにより共に抑制された (N-アセチル-L - システインは膜移行を抑制した)。
- ②PMA で誘導された好中球の p47phox, p67phox および rac の膜移行と細胞質蛋白質のセリン/スレオニン残基のリン酸化は、L - シスタチオニン、L - システイン、N-アセチル-L - システインにより共に抑制された。
- ③アラキドン酸で誘導された好中球の p47phox, p67phox および rac の膜移行と細胞質蛋白質のチロシン残基のリン酸化は、D, L - ホモシステイン、L - システイン、N-アセチル-L - ステインにより共に増強したが、L - シスタチオニンでは共に抑制された。
- ④脂質の過酸化に対する含硫アミノ酸の効果についても検討したが、脂質の過酸化物化については、一部の含硫アミノ酸 (L - システイン、D, L - ホモシステイン、L - シスタチオニン) に弱い抑制作用が認められた。

これらの結果は、既報の好中球の活性酸素産生に対する含硫アミノ酸の効果とよく一致していた。従って、含硫アミノ酸は、好中球の細胞質蛋白質のリン

酸化と p47phox、p67phox および rac の膜移行とに影響を与えて、活性酸素産生を調節する可能性が示唆された。審査員一同は、本論文が高知大学（医学）の学位授与に値するものと判断する。

氏名(本籍)	山崎 直仁 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第9号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成21年11月24日
学位論文題目	Severe Tricuspid Regurgitation in the Aged: Atrial Remodeling Associated With Long-Standing Atrial Fibrillation (高齢者における重症三尖弁閉鎖不全症：長期持続する心房細動による心房リモデリングとの関連)
発表誌名	Journal of Cardiology, Vol.48 (6) : 315-323, 2006年12月

審査委員	主査	教授	佐藤	隆幸
	副査	教授	杉浦	哲朗
	副査	教授	高田	淳

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 山崎 直仁

論文題目

Severe Tricuspid Regurgitation in the Aged: Atrial Remodeling Associated With Long-Standing Atrial Fibrillation

(高齢者における重症三尖弁閉鎖不全症：長期持続する心房細動による心房リモデリングとの関連)

(論文要旨)

目的: 高齢者において明らかな基礎疾患を有しない特発性の重症三尖弁閉鎖不全症が存在することが報告されている。しかし、三尖弁閉鎖不全 (TR) を生じる機序は明らかではなく、また本症での心房の異常について検討した報告は少ない。本研究では、特発性重症三尖弁閉鎖不全症患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。




方法: 高知大学医学部附属病院と幡多けんみん病院で 2000 年から 2005 年までの間に心エコー図検査を施行した連続 16235 例のうち、重症の機能的 TR を有する患者は 11 例存在した。三尖弁自体の異常により TR を生じるエプシュタイン奇形、リウマチ性、感染性心内膜炎、外傷性腱索断裂などの器質的疾患は除外した。また二次性に TR を生じる肺高血圧症、左心系の疾患も除外した。これらの 11 例の患者において、心エコー図、心電図、採血データなどの臨床データの検討を行った。

結果: 患者の平均年齢は 78 歳で、男性が 7 名、女性が 4 名であった。11 例全例が長期 (平均 23 年) 持続する心房細動を有していた。患者は、浮腫、肝臓腫大などの右心不全症状を有し、利尿剤の投与を必要とした。胸部 X 線写真では、平均 CTR 67% と心陰影の拡大を認めた。心エコー図では巨大右房を認め、右房の面積は $45.7 \pm 9.0 \text{ cm}^2$ と正常人の 14.2 cm^2 と比較し著明に拡大していた。三尖弁には逸脱、腱索断裂などの器質的異常は認められなかったが、三尖弁輪径が $44.9 \pm 4.11 \text{ mm}$ と正常人の

27.7 mm より有意に大であった。弁輪拡大のため収縮期に三尖弁の接合不全が生じ、その間隙から重症の TR を認めた。心電図では 11 例全例が心房細動を有し、うち 7 名が平均心拍数 60 以下の徐脈を認めた。6 人の患者では、心房細動波 (f 波) の減高、消失のための基線が平定化していた。また部分的心房停止による徐脈が認められ、4 名の患者では恒久的ペースメーカー植え込み術が施行された。血清 ANP (心房性利尿ペプチド) は 6 名で測定されたが、平均値は 39 pg/ml (正常値 <43 以下) であり、心不全の存在の割に低値であった。2 名において TR が重症化していく過程を 10 年以上の長期間にわたりフォローできたが、心房細動に伴う三尖弁輪径の計時的な拡大に伴い、初期には軽度であった TR が重症化した。

結論: 長期間持続する心房細動のために重症の TR を生じ、右心不全症状を呈する高齢者の一群が存在する。これらの患者は 1) 弁輪拡大のため重症の TR を有する、2) 著明な右心房の拡大が認められる、3) 右心不全を繰り返し生じる、4) 心電図において f 波が減高し消失している、5) 部分的心房停止による徐脈が認められ、一部の患者では恒久的ペースメーカー植え込みを必要とする、6) ANP の分泌低下が認められるといった共通の臨床的特徴を有しており、1 つの症候群と考えられた。本症候群では、長期間持続する心房細動のための心房のリモデリングが中心的な役割を果たしていると考えられる。すなわち、最初に心房細動のために心房が拡大する。次いで心房拡大に伴い三尖弁輪径が拡大し、三尖弁のサイズが合わなくなり弁尖の接合不全が生じ、機能的 TR が起こる。こうして生じた TR は、さらに心房を拡大させ、最終的に “TR begets TR” という悪循環が形成される。本症候群では、ANP の分泌低下と部分心房停止という心房の機能異常を認め、これは心房のリモデリングに伴う心房筋の繊維化が原因と考えられる。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	山 崎 直 仁
審 査 委 員	主 査 氏 名	佐 藤 隆 幸 
	副 査 氏 名	杉 浦 哲 朗 
	副 査 氏 名	高 田 淳 

題 目 Severe Tricuspid Regurgitation in the Aged: Atrial Remodeling Associated With Long-Standing Atrial Fibrillation
 (高齢者における重症三尖弁閉鎖不全症：長期持続する心房細動による心房リモデリングとの関連)

著 者 Naohito Yamasaki, Fumiaki Kondo, Toru Kubo, Makoto Okawa,
 Yoshihisa Matsumura, Hiroaki Kitaoka, Toshikazu Yabe,
 Takashi Furuno, Yoshinori Doi

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、年 月
 Journal of Cardiology, Vol.48 (6) : 315-323, 2006年12月

要 旨

高齢者においては、弁および周辺組織の変性・傷害が軽微にもかかわらず弁輪径の著明な拡大によって重症三尖弁閉鎖不全（以下、TR）を生じ、右心不全を呈する症例が知られているが、その原因・病態については不明であった。

申請者らは、加齢とともに増加する心房細動によって右心房の拡張と三尖弁輪径の拡大がひきおこされ、TRを合併するのではないかと、この仮説を立て、後ろ向き調査を行った。

高知大学医学部附属病院および関連病院で2000年から2005年の間に心エコー図検査を受けた16,235人のうち、特発性重症TRを呈する症例が11例認められた。これらの症例を対象に、臨床的特徴を抽出した。

平均年齢は、78歳で、男性7名であった。11例全例において、長期間持続する心房細動が認められた（平均罹病期間23年）。6例においては、細動波の消失が認められ、心房停止の合併が疑われた。心エコー図は、巨大右房の所見を示し、右房面積は、正常値の3倍強であった。三尖弁輪径は、平均45mmで、正

常値の1.5倍以上に拡大し、弁接合不全による逆流ジェットが右房全体に広がっていた。心不全診断のマーカーとなる脳性ナトリウム利尿ペプチドの血漿レベルは高値であったが、心房性ナトリウム利尿ペプチド（以下、ANP）の血漿レベルは正常域であった。

申請者らは、このような結果にもとづき、長期間持続する心房細動により、心房筋の消失と線維化が生じ、これらにともない、ANPが反転減少するとともに右心房の拡張と弁輪径の拡大が生じ、結果として、TRを合併する、と考察した。また、結果として生じたTRがさらに、右心房拡張を悪化させるため、TRが進行し、最終的に右心不全にいたると総括した。

申請者の論文は、高齢者で見られる特発性TRの病態解明につながる重要な知見を提供するものである。また、TR初期に上昇したANPが末期には反転減少することを見出した点は特に興味深い。

以上のことから、審査員一同は、本論文を、高知大学博士（医学）の学位を授与するに値するものと判断した。

氏名(本籍)	大川 真理 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第10号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成21年11月24日
学位論文題目	Functional Assessment by Myocardial Performance Index (Tei Index) Correlates With Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy (肥大型心筋症患者においてTei Indexによる心機能評価は、血漿脳性利尿ペプチド濃度と相関する)
発表誌名	Circulation Journal, Vol.69 (8): 951-957, 2005年8月

審査委員	主査	教授	杉浦	哲朗
	副査	教授	笹栗	志朗
	副査	教授	瀬尾	宏美

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名

大川 真理

論文題目

Functional Assessment by Myocardial Performance Index (Tei Index) Correlates With Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. (肥大型心筋症患者において Tei Index を用いた心機能評価は、血漿ヒト脳性利尿ペプチド濃度と相関する)

(論文要旨)

背景： 肥大型心筋症 (HCM) は、左室拡張機能障害を特徴とする心筋疾患であるが、一部に左室収縮不全に進展したり、潜在的な左室収縮機能障害を合併する症例がある。このような症例は、心不全を発症するリスクが高く、予後不良である可能性がある。そのため、HCM では拡張機能と収縮機能を併せた評価が重要である。心エコードプラ法により測定した Tei index は、等容拡張時間 (IRT) と等容収縮時間 (ICT) の和を左室駆出時間 (ET) で除したものであり、左室拡張機能と収縮機能を統合した心機能指標であるが (Tei C, et al, J Cardiol 1995)、HCM における報告は少ない。一方で、HCM 患者では、心不全のバイオマーカーとして知られる血漿ヒト脳性利尿ペプチド (BNP) 濃度が高値を示すことが報告されているが、BNP 値上昇のメカニズムはこれまで十分に検討されていなかった。

目的： HCM における Tei index 測定の意義および血漿 BNP 濃度と Tei index との関連を検討すること。

方法： 45 名の HCM 患者 (平均年齢 58 ± 15 歳) と 20 名の正常対照群に経胸壁心エコー図を施行し、ドプラ法より求めた Tei index の値を両群で比較した。また、HCM 患者で同時期に測定した血漿 BNP 濃度と Tei index との関連を検討し、BNP 値の決定因子を心エコー指標の面から考察した。

結果： 1) HCM 患者では、正常対照群と比較して IRT、ICT は延長しており、Tei index が高値であった (0.55 ± 0.12 vs. 0.36 ± 0.08 , $p < 0.0001$)。2) 血漿 BNP 値と Tei index は弱い相関を示した ($r = 0.34$, $p = 0.02$)。過去に BNP 高値を示すことが報告されている閉塞性 HCM を除外し、非閉塞性 HCM 患者 35 名で検討すると、BNP 値と Tei index はさらに良好な相関を示した ($r = 0.61$, $p < 0.0001$)。3) 非閉塞性 HCM の単変量解析で BNP 値と有意な相関を示したものは、E/A 比 (E: 僧帽弁流入血流速波形の拡張早期波、A: 心房収縮期波)、Tei index、ET、E 波速度、Wigle スコア (左室肥大の指標)、左室重量、最大壁厚、ICT、心室中隔壁厚であった (順に、 $r = 0.67$, 0.61 , -0.54 , 0.54 , 0.45 , 0.37 , 0.35 , 0.35 , 0.34)。これらを多変量解析で検討すると、E/A 比と Tei index のみが血漿 BNP 値の独立した決定因子であった (E/A 比: $r = 0.49$, $p = 0.001$, Tei index: $r = 0.36$, $p = 0.009$)。




考察： 本研究において、我々は、1) HCM 患者における Tei index が正常対照群と比較して高値であることを初めて示した。これは IRT、ICT の両者の延長によるもので、Tei index を用いて左室拡張機能、収縮機能を統合した心機能評価が可能であった。2) また、HCM における血漿 BNP 値上昇のメカニズムが、閉塞性と非閉塞性で異なり、非閉塞性 HCM 患者では、Tei index で表される心機能が BNP 値に関連していることを示した。Maron らは、HCM 患者において心不全症状と血漿 BNP 値との関連を報告してい

るが (Circulation 2004)、心機能との関連はこれまで明らかでなかった。本研究で BNP 値と ET は負の相関、ICT は正の相関を示しており、潜在的な左室収縮機能障害が BNP 高値に関連していると考えられる。Tei index と E/A 比が BNP 値の独立した決定因子となったという結果は、非閉塞性 HCM 患者での BNP 値上昇に心機能障害の進行そのものが関与することを示唆するものであり興味深い。

結論： HCM 患者は Tei index 高値を示した。非閉塞性 HCM 患者において、血漿 BNP 濃度は Tei Index を用いて評価した総合的な心機能と関連していた。

今後の展望： Tei index は心エコードプラ法を用いて簡便に計測できる指標であり、日常臨床において HCM の重症度評価に用いることができる。特に、HCM 患者の予後予測および左室収縮機能障害・末期心不全の予測は、HCM における重要課題であり、拡張機能と収縮機能を統合した心機能指標である Tei index は、その予測に有用である可能性がある。本研究では、圧較差のある HCM 症例とそうでない症例で血漿 BNP 上昇のメカニズムが異なることが明らかとなったが、さらに新しい心エコー指標を用いて HCM 患者における BNP 上昇のメカニズムおよび臨床的意義を検討する必要があると思われる。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	大 川 真 理
審 査 委 員	主 査 氏 名	杉 浦 哲 朗 
	副 査 氏 名	笹 栗 志 朗 
	副 査 氏 名	瀬 尾 宏 美 

題 目 Functional Assessment by Myocardial Performance Index (Tei Index)
 Correlates With Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in
 Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
 (肥大型心筋症患者において Tei Index による心機能評価は、血漿脳性利尿ペプチド濃度と相関する)

著 者 Makoto Okawa, Hiroaki Kitaoka, Yoshihisa Matsumura, Toru Kubo,
 Naohito Yamasaki, Takashi Furuno, Yoshinori Doi

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
 Circulation Journal, Vol. 69 (8): 951-957, 2005 年 8 月

要 旨

[背景と目的]

肥大型心筋症(HCM)は、左室壁の肥厚を認め左室拡張機能障害を特徴とするが、一部に潜在的な左室収縮機能障害を合併する症例がある。このような症例は、心不全を発症するリスクが高いため HCM では拡張機能と収縮機能を併せた評価が必要である。心エコードプラ法により得られる Tei index は、左室拡張機能と収縮機能を統合した心機能指標として認められているが HCM における報告は少ない。一方、心不全のバイオマーカーとして血漿脳性利尿ペプチド(BNP)濃度が広く臨床応用されているが、HCM における BNP 上昇の機序は十分に検討されていない。そこで申請者らは、HCM における Tei index 測定の意義および血漿 BNP 濃度と Tei index との関連を検討した。

[方法]

対象は HCM 患者 45 例(男性 26 例、女性 19 例、平均年齢 58±15 歳)と正常対照群 20 例(男性 11 例、女性 9 例、平均年齢 58±19 歳)である。Tei index は心エコードプラ法より測定し、等容

拡張時間(IRT)と等容収縮時間(ICT)の和を左室駆出時間(ET)で除したもので、Tei index と同時に測定した血漿 BNP 濃度との関連を検討した。

〔結果〕

得られた結果は以下のように要約される。

- 1) HCM 患者では、正常対照群と比較して IRT と ICT は延長し、Tei index が高値であった (0.55 ± 0.12 vs 0.36 ± 0.08 , $p < 0.001$)。
- 2) 血漿 BNP 値と Tei index は弱い相関を示し ($r = 0.34$, $p = 0.02$)、閉塞性 HCM を除外した非閉塞 HCM 患者 35 名で検討すると、BNP 値と Tei index は良好な相関を示した ($r = 0.61$, $p < 0.001$)。
- 3) 血漿 BNP 値は ET と負の相関 ($r = -0.54$, $p = 0.007$)、ICT とは正の相関 ($r = 0.35$, $p = 0.04$) を示した。
- 4) 非閉塞性 HCM の血漿 BNP 値に関与する重要な因子を検討するため、E/A 比 (E: 僧帽弁流入血流速波形の拡張早期波、A: 心房収縮期波)、Tei index、ET、E 波速度、Wigle スコア (左室肥大の指標)、左室重量、最大壁厚、ICT、心室中隔壁厚の 9 因子を用いて多変量解析で検討すると E/A 比と Tei index のみが血漿 BNP 値の独立した因子であった (E/A 比: $r = 0.49$, $p = 0.001$ 、Tei index: $r = 0.36$, $p = 0.009$)。

申請者らは、HCM 患者において Tei index が正常群に比し高値であることを初めて示した。また、HCM における血漿 BNP 値上昇のメカニズムが閉塞性と非閉塞性で異なり、非閉塞性 HCM 患者では、Tei index で表される心機能が血漿 BNP 値に関連していることを示した。さらに非閉塞性 HCM 患者において Tei index と E/A 比が血漿 BNP 値の独立した決定因子であったことは、非閉塞性 HCM 患者での BNP 値上昇に左心機能障害の進行そのものが関与することを示唆するものである。

拡張機能と収縮機能を統合した心機能指標である Tei index は心エコードプラ法を用いて簡便に計測でき、日常臨床において HCM の左室機能障害や重症度評価、さらに末期心不全の予測に有用となりうる臨床的に重要な指標と考えられる。したがって、本論文は高知大学博士(医学)に値すると評価された。