

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
片嶋 隆	主査 教授 勝間田 敬弘 副査 教授 花房 俊昭 副査 教授 浮村 聡 副査 教授 森田 大
主論文題名 Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients (急性心筋梗塞患者における S100A8/A9 複合体の発現亢進)	
学位論文内容の要旨	
《研究目的》 S100A8/A9 複合体は S100A8 (10.8 kD) と S100A9 (13.2 kD) の 2 つのサブユニットからなる S100 ファミリー蛋白で、ヒトにおいて活性化した好中球やマクロファージに発現し炎症の病態に関与している。本複合体は諸種炎症性疾患や急性冠症候群において血清濃度が上昇する。我々は、既に不安定狭心症 (UAP) 患者の冠動脈粥状硬化巣において本複合体の発現が亢進していることを報告したが、急性心筋梗塞 (AMI) 患者における本複合体の動態は明らかでない。 そこで、AMI および UAP 患者において本複合体の血清濃度を経日的に測定し、両者を比較検討した。また AMI 患者の剖検心における本複合体の発現を組織学的に検討した。	

《対象と方法》

対象は AMI 患者 55 例および UAP 患者 16 例で、すべての患者において発症 12 時間以内に冠動脈形成術により再灌流が成功した。尚、対照群として健常者 30 例を用いた。1) S100A8/A9 複合体の末梢血血清濃度を発症日(第 1 病日)から第 8 病日まで毎日、ELISA 法により測定した。同時に 2) 白血球数(WBC)、好中球数、クレアチンキナーゼ MB 分画(CK-MB)および C 反応性蛋白(CRP)も測定した。3) AMI 患者 7 例の剖検心筋標本を抗 S100A8/A9 抗体を用いて免疫組織染色を行い、陽性領域を定量的に評価した。また、抗 S100A8/A9 抗体、抗 CD66b 抗体(好中球のマーカー)または抗 CD68 抗体(マクロファージのマーカー)を用いて免疫二重染色を行い、複合体の局在と定量的評価を行った。

《結果》

1) UAP 患者における第 1 病日の血清 S100A8/A9 複合体濃度は健常群と比較して高値であり[787 ± 147 (平均値 \pm 標準誤差) ng / ml vs. 230 ± 21 ng/ml, $p = 0.028$]、経日的変動を認めなかった。AMI 患者における第 1 病日の血清複合体濃度(1118 ± 115 ng / ml)は健常群および UAP 群と比較して高値であった。また、血清複合体濃度は第 3~5 病日に最高値を示し、UAP 群と比較して高値であった(1690 ± 144 ng / ml vs. 844 ± 100 ng / ml, $p < 0.0001$)。

2) AMI 患者群において、血清複合体濃度の最高値と、WBC($r = 0.453$, $p = 0.001$)、好中球数($r = 0.444$, $p = 0.002$)、CK-MB($r = 0.307$, $p = 0.036$)及び CRP の最高値($r = 0.370$, $p = 0.011$)との間に正相関を認めた。

3) AMI 患者の剖検心では梗塞巣に高度の炎症細胞浸潤が認められた。急性期症例(発症後 6 時間~2 日)では、好中球数が亜急性期症例(発症後 7 日~9 日)に比較して多かった($p < 0.05$)。一方、亜急性期症例ではマクロファージが急性期症例に比較して多かった($p < 0.05$)。抗 S100A8/A9 抗体と、抗 CD66b 抗体または抗 CD68 抗体を用いた免疫二重染色では、亜急性期症例で総マクロファージに占める抗 S100A8/A9

抗体陽性マクロファージの割合が急性期症例より高値で(81.0 ± 3.5 % vs. 33.0 ± 4.7 %, p < 0.05)、総好中球に占める抗 S100A8/A9 抗体陽性の好中球の割合は急性期と亜急性期症例間に差を認めなかった。

《考 察》

血清 S100A8/A9 濃度の経時的推移に関して、UAP 群では経日的に変動を認めなかったが、AMI 群では発症 3～5 日後に約 1.5 倍の上昇を来し最高値となり、6～8 日後も UAP 群より高値を持続した。また、AMI 患者の剖検心筋において好中球およびマクロファージの浸潤が認められ、これらの大部分が本複合体陽性であった。このことより血清における本複合体が UAP では冠動脈粥状硬化巣に由来するのに対して、AMI では冠動脈粥状硬化巣のみならず梗塞心筋巣からも産生されることが推測される。血清 S100A8/A9 複合体濃度の最高値が WBC、好中球、CK-MB および CRP の最高値と正相関を示したことから、本複合体の血清濃度は AMI において梗塞巣の大きさや炎症の程度を反映し、さらに重症度や予後を推測するバイオマーカーになる可能性がある。AMI の急性期症例では主に好中球に、亜急性期症例では主にマクロファージに本複合体の発現亢進が認められ、梗塞心筋巣における本複合体陽性の炎症細胞浸潤の主体が好中球からマクロファージへと経日的に推移することは、肉芽形成による心筋組織の修復過程を表わしている可能性がある。

《結 論》

AMI 患者における S100A8/A9 複合体の血清濃度上昇は、梗塞心筋巣に浸潤した好中球およびマクロファージに由来すると考えられる。本複合体は、AMI に合併して生じる心筋局所の炎症を反映するバイオマーカーになる可能性がある。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	片 嶋 隆
論文審査担当者		主 査 教 授 勝 間 田 敬 弘	
		副 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 浮 村 聡	
		副 査 教 授 森 田 大	
主論文題名			
Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients (急性心筋梗塞患者における S100A8/A9 複合体の発現亢進)			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は、急性心筋梗塞 (AMI) および不安定狭心症 (UAP) 患者において S100A8/A9 複合体の血清濃度を経日的に測定し、両者を比較検討している。また、AMI 患者の剖検心において本複合体の発現を組織学的に検討している。血清 S100A8/A9 濃度に関して、UAP 群では経日的に変動を認めなかったが、AMI 群では発症 3~5 日後に約 1.5 倍の上昇を来し最高値となり、6~8 日後も UAP 群に比較して高値を持続することを示した。また、AMI 患者の剖検心筋には好中球およびマクロファージが浸潤し、その大部分が本複合体陽性であることを示した。従って、血清中の本複合体が UAP では冠動脈粥状硬化巣に由来するのに対して、AMI では冠動脈粥状硬化巣および梗塞心筋巣にも由来することを明らかにした。さらに、血清複合体濃度の最高値が末梢血 WBC、好中球、CK-MB および CRP の最高値と正相関を示したことから、本複合体の血清中の濃度が AMI において梗塞巣の大きさや炎症の程度を反映すると考えている。</p>			

これまで、AMIにおけるS100A8/A9複合体の動態は明らかにされていなかったが、本研究は梗塞心筋巣における本複合体の局在および血清中の本複合体の由来を明らかにしたものである。また、血清中の本複合体濃度がAMIにおける梗塞巣の大きさや炎症の程度を反映することを明らかにしている。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Circulation Journal : 2010 , in press