



2017年11月21日

東北大学大学院医学系研究科

## 冠攣縮性狭心症患者の長期予後を予測する バイオマーカーを世界で初めて開発

- 難治性冠攣縮性狭心症患者の判別へ期待 -

### 【研究のポイント】

- 冠攣縮性狭心症<sup>注1</sup>は、心臓に酸素や栄養を運ぶ動脈（冠動脈）が痙攣して狭くなり、狭心症の症状がでる疾患である。
- 血管拡張薬の内服が主な治療法であるが、約1割の難治性患者では経過観察中に狭心症の再燃や心筋梗塞・突然死の発症の危険性がある。
- 本研究では、冠攣縮性狭心症患者の予後を判別するための世界初のバイオマーカー<sup>注2</sup>（末梢血白血球のRhoキナーゼ<sup>注3</sup>活性）を開発した。

### 【研究概要】

冠攣縮性狭心症は、冠動脈を構成する筋細胞（血管平滑筋）が一過性に過剰に収縮することで、心筋が虚血状態になり胸痛等の症状が現れる病気です。血管平滑筋の収縮には、Rhoキナーゼという「スイッチタンパク質」の活性化が重要な役割を担っています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、高橋 潤（たかはし じゅん）講師、二瓶 太郎（にへい たろう）医師らの研究グループは、「スイッチタンパク質」Rhoキナーゼの活性が冠攣縮性狭心症患者の長期的な予後を予測するバイオマーカーであることを世界で初めて明らかにしました（図1）。本研究は、現在長期予後を判断する指標が確立されていない冠攣縮性狭心症患者の新規バイオマーカーを同定した重要な報告であり、難治性冠攣縮性狭心症患者の判別や治療への応用などへとつながることが期待されます。

本研究成果は、2017年11月20日に、ヨーロッパ心臓病学会（European Society of Cardiology, ESC）の学会誌であるEuropean Heart Journal誌にオンライン掲載されました。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

冠攣縮性狭心症は、心臓の冠動脈の血管平滑筋が一過性に過剰に収縮することで生じる虚血性心疾患です。冠攣縮性狭心症では、明らかな血管の狭窄が平常時には観察されないため、診断に特別な検査を必要とする場合があります。冠攣縮性狭心症は狭心症のみならず、急性冠症候群<sup>注4</sup>や重症不整脈、心臓性突然死など多岐にわたる心疾患の発症に深く関与します（図 2A-C）。

下川教授の研究グループは、これまでの基礎的・臨床的研究から、血管平滑筋の収縮を促進するスイッチタンパク質である Rho キナーゼの活性化が冠攣縮の発生機序において極めて重要な役割を果たしていることを報告しました（図 3）。また、末梢血白血球の Rho キナーゼ活性が冠攣縮性狭心症患者の診断や疾患の評価に有用なバイオマーカーとなることも明らかにしました（図 4）。一方で、冠攣縮性狭心症患者の治療後の経過（予後）に関する研究が主に 1980 年代から日本や欧米で行われており、様々な予後因子が挙げられてきました。日本では、冠攣縮研究会（代表世話人：東北大下川宏明教授）が実施した多施設共同研究から、院外心停止の既往、喫煙、安静時狭心症などの複数の予後因子が同定されています。しかし、冠攣縮性狭心症患者の長期的な予後を予測するバイオマーカーは未だ確立されていませんでした。

下川教授の研究グループでは、東北大学病院循環器内科において、薬剤（アセチルコリン）を用いた冠攣縮誘発試験に基づいて冠攣縮性狭心症を確定診断した後、患者の末梢血白血球中の Rho キナーゼ活性を測定し、長期予後との関連を検討しました。2011年12月から2014年5月までの間に174名が冠攣縮性狭心症と診断、末梢血白血球の Rho キナーゼ活性が測定され、その後の経過が観察されました。診察時の検査では、冠攣縮性狭心症患者の Rho キナーゼ活性は、冠攣縮性狭心症でない患者と比較して有意に高いことが明らかになりました（図4）。また、Rho キナーゼ活性が高い値を示した冠攣縮性狭心症患者群では、低い値を示した冠攣縮性狭心症患者群や冠攣縮性狭心症でない患者群と比較して、冠攣縮発作による不安定狭心症や心臓死がより多く発生していました（図5）。さらに、冠攣縮性狭心症の指標となるリスクスコア（JCSA リスクスコア<sup>注5</sup>）に、末梢血白血球 Rho キナーゼ活性の測定結果を組み合わせることで、冠攣縮性狭心症患者の予後をさらに明確に判別できることを見出しました（図6）。

本研究成果は、末梢血白血球 Rho キナーゼ活性が、冠攣縮性狭心症患者の長期予後のバイオマーカーになることを世界で初めて明らかにした重要な報告です。新たな長期予後指標の発見によって、診断時点で長期予後不良患者を選別することが可能となり、ハイリスク患者や難治性患者における治療戦略の改善につながることを期待されます。

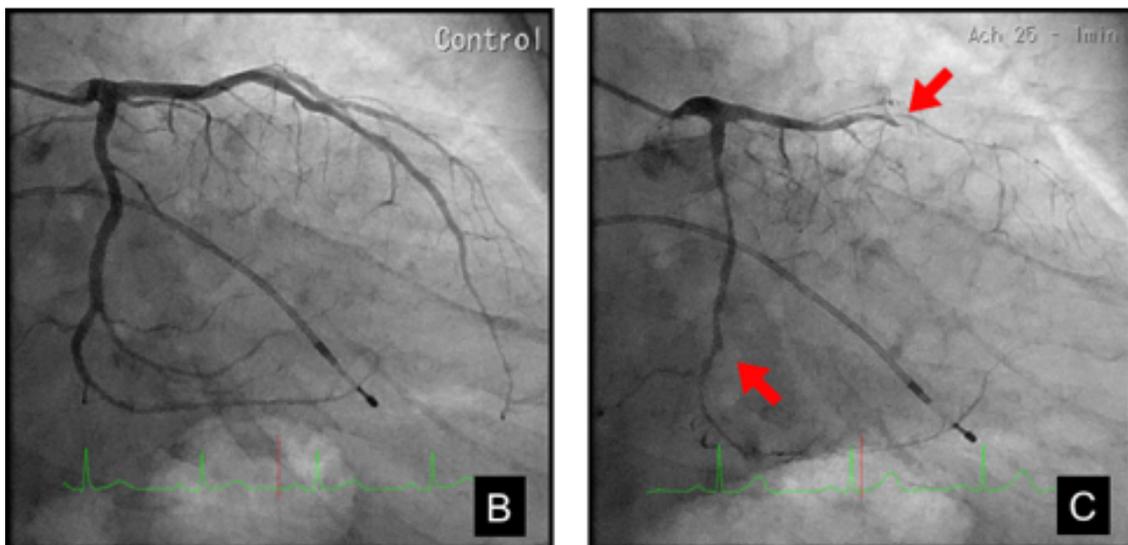
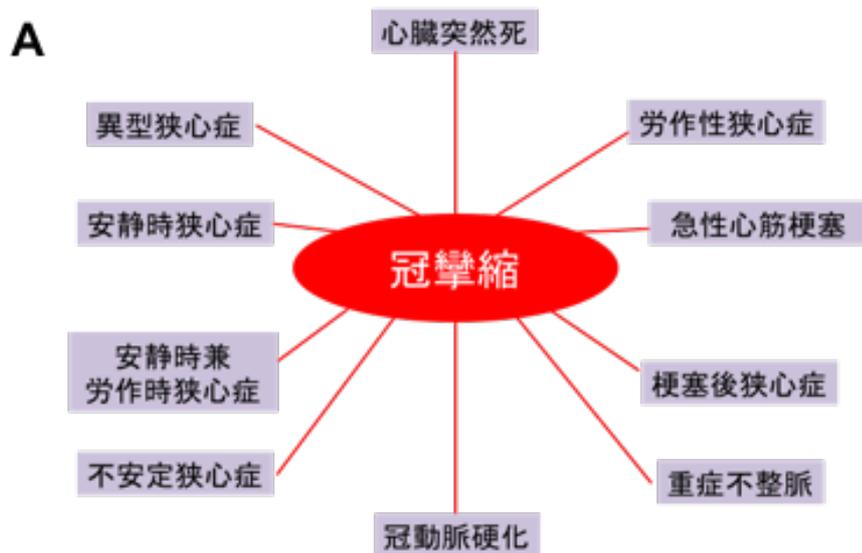
## 【用語説明】

- 注1. 冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA) : 冠攣縮により狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝の胸痛発作を特徴とする。しばしば心電図上で虚血性変化を伴う。薬剤による冠攣縮誘発試験および自然発作によって診断がなされる。治療の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、長時間作用型硝酸薬などその他の冠拡張薬も推奨されており、治療抵抗例に対する併用効果が期待される。
- 注2. バイオマーカー: 薬理学において、病気の進行や治療の効果を測るための、化学的、物理学的、または生物学的指標のこと。
- 注3. Rho キナーゼ: 細胞の収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導などの細胞の生理機能に深く関与しているタンパク質。血管平滑筋においては収縮を促進するスイッチの役割を担う。
- 注4. 急性冠症候群: 冠動脈内にできた粥腫 (脂肪などが袋状にたまったもの) の破綻や、血栓形成が原因で急に心臓の筋肉へ血液が十分に行き渡らなくなる症候群で、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死を包括する。
- 注5. JCSA (Japanese Coronary Spasm Association) リスクスコア: わが国の冠攣縮研究会で行われた多施設共同研究で開発されたスコアで、冠攣縮性狭心症の予後と関連する「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時狭心症」、「器質的有意狭窄」、「多枝冠攣縮」、「発作時心電図 ST 上昇」、「 $\beta$  遮断薬の使用」の7項目にそれぞれ重み付けを行い点数化し、合計したもの。合計点が大きくなるほど、将来心筋梗塞、不安定狭心症などが発生する可能性が高くなることが報告されている。



図 1. Rho キナーゼ活性測定の意義

バイオマーカー (Rho キナーゼ活性) と JCSA リスクスコアを組み合わせると長期予後不良患者を判別することが可能となります。



**図 2. 虚血性心疾患の病態生理と冠攣縮**

A: 冠攣縮は、安静時狭心症だけでなく、急性心筋梗塞や心臓性突然死など、種々の虚血性心疾患の病態生理に関与しています。

B: 薬剤（アセチルコリン）の冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験。誘発前の左冠動脈造影。有意な狭窄病変は認められません。

C: アセチルコリン注入後、左前下行枝中間部および後側壁枝冠動脈に冠攣縮による完全閉塞が誘発されました（赤矢印）。

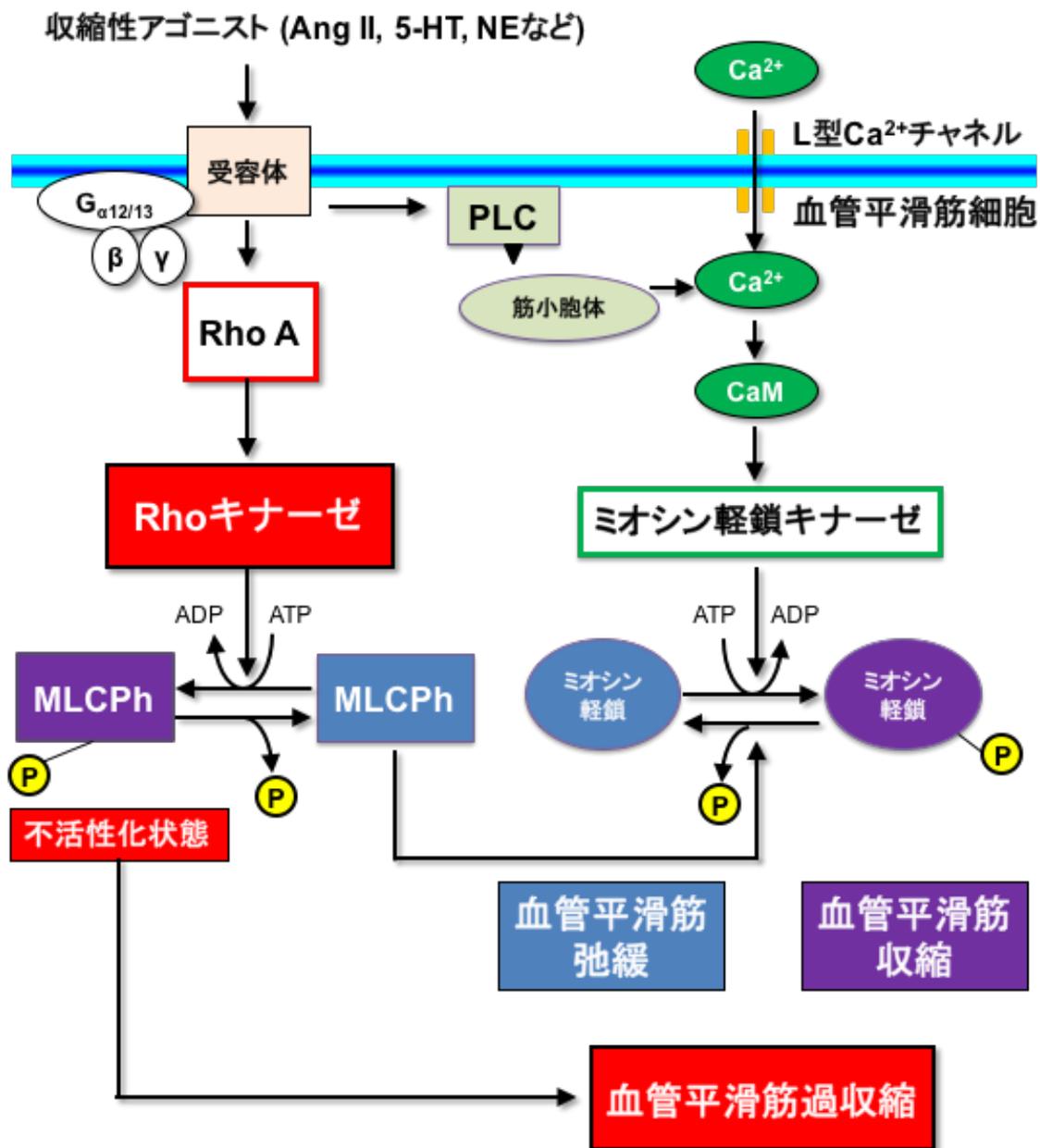


図 3. 血管平滑筋細胞における Rho キナーゼ経路

Rho キナーゼは細胞内カルシウム濃度非依存性に血管平滑筋の収縮弛緩を調節しています。活性化した Rho キナーゼは血管平滑筋の弛緩を制御するミオシン軽鎖脱リン酸化酵素 (myosin light-chain phosphatase; MLCPh) のミオシン結合サブユニットをリン酸化し、MLCPh の活性を阻害します。その結果、ミオシン軽鎖が過剰にリン酸化され、血管平滑筋の過収縮 (攣縮) が引き起こされます。

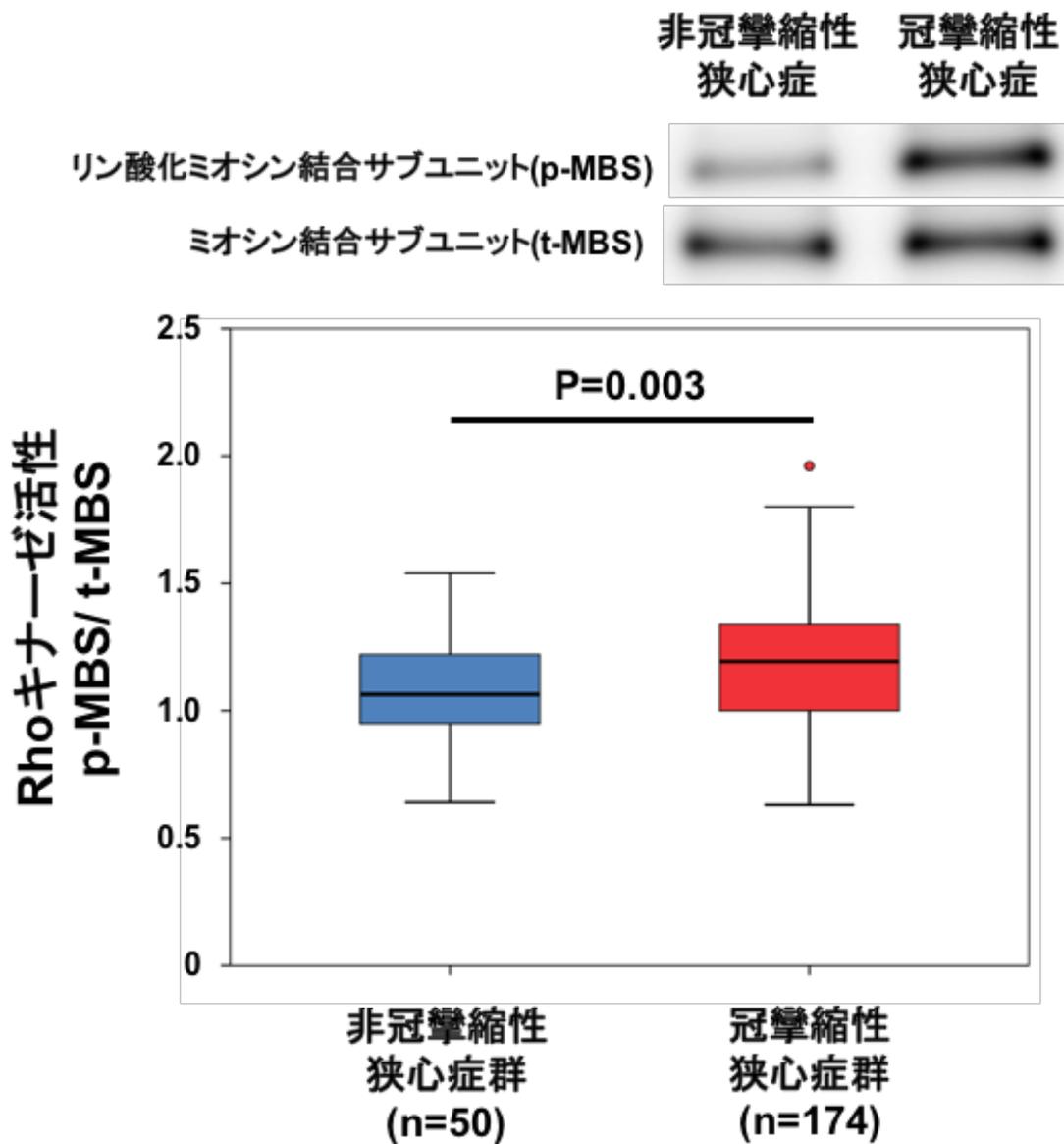
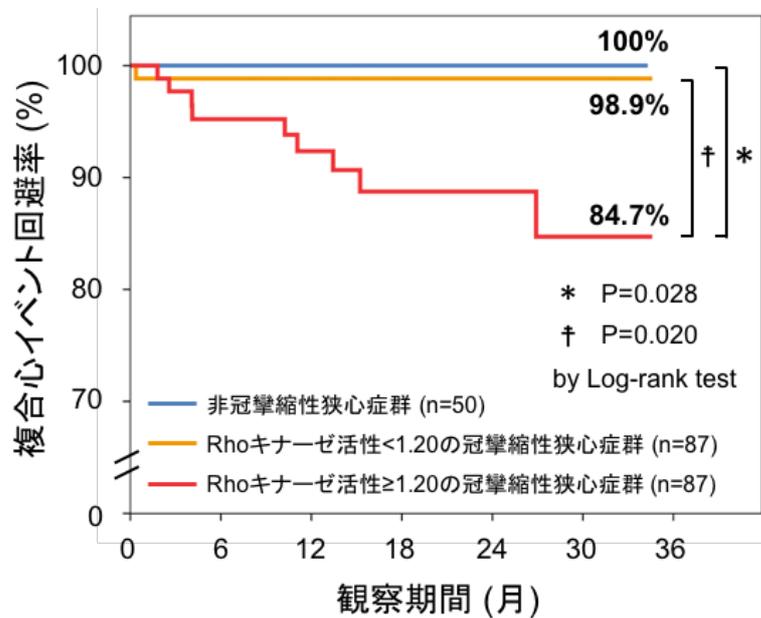


図 4. 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球 Rho キナーゼ活性  
 対象患者を冠攣縮性狭心症の有無別に分類して末梢血白血球 Rho キナーゼ活性値  
 を比較しました。非冠攣縮性狭心症群と比較して、冠攣縮性狭心症群では有意に  
 高い Rho キナーゼ活性値が認められました。



非冠攣縮性狭心症群	50	46	34	17	6	5
Rhoキナーゼ活性<1.20の冠攣縮性狭心症群	87	69	53	35	19	7
Rhoキナーゼ活性≥1.20の冠攣縮性狭心症群	87	74	60	39	28	15

図 5. 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球 Rho キナーゼ活性と予後  
対象患者を冠攣縮性狭心症の有無、Rho キナーゼ活性値の高低で 3 群に分類して予後を比較しました。Rho キナーゼ活性値が高い冠攣縮性狭心症群では有意に複合心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症による入院）の発生が多く認められました。

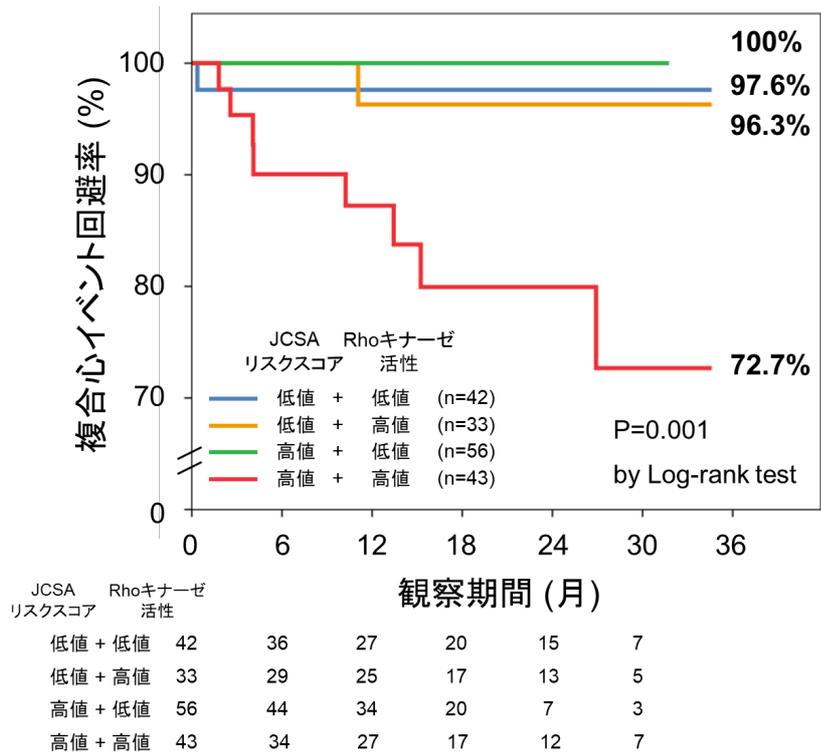


図 6. JCSA リスクスコアと末梢血白血球 Rho キナーゼ活性を用いた予後の層別化冠攣縮性狭心症群を JCSA リスクスコアと Rho キナーゼ活性の高低で 4 群に分類して予後を比較しました。両者が共に高値の群では複合心血管イベントが有意に多く認められました。

【論文題目】

(英語)

**Title:** Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasospastic angina

**Authors:** Taro Nihei, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Yuji Odaka, Ryuji Tsuburaya, Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Kenta Ito, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル: 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球Rhoキナーゼ活性の予後予測能

著者名: 二瓶 太郎、高橋 潤、羽尾 清貴、菊地 翼、小鷹 悠二、円谷 隆治、西宮 健介、松本 泰治、伊藤 健太、宮田 敏、坂田 泰彦、下川 宏明

雑誌名: *European Heart Journal*. 2017 (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp