

氏名（本籍）	田中俊樹	（愛知県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	乙第1493号	
学位授与日付	平成29年12月20日	
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当	
学位論文題目	Mobilized Muse cells after acute myocardial infarction predict cardiac function and remodeling in the chronic phase	
審査委員	（主査）教授	國貞 隆弘
	（副査）教授	竹内 保 教授 柴田 敏之

論文内容の要旨

（目的、緒言）

急性心筋梗塞は、広範囲における心筋細胞の喪失をきたし、心収縮力の低下や左室リモデリングによる心拡大へと続く重大な疾病である。その発症抑制や予後改善の為、さまざまな治療が成されているが、いずれも十分とは言い難く、新たな治療方法の確立が必要となっている。

現在の最先端治療として再生医療が挙げられる。そのような中、ES細胞、iPS細胞に次ぐ、第3の多能性幹細胞 Muse 細胞 (Multi-lineage stress enduring cell) に期待が集まっている。この Muse 細胞は SSEA3 陽性かつ CD105 陽性で特定され、腫瘍化しない特性の他、内因性の自己修復細胞として組織障害が生じた場合に自己を修復する自己防衛システムの役割を果たしている可能性がある。

Muse 細胞に関する臨床的な研究は国内・国外において未だ報告されておらず、今回、我々は世界に先駆け、Muse 細胞が急性心筋梗塞の発症により増加することを明らかにし、内因性自己修復作用として心機能を改善、左室リモデリングを抑制することを予想した。

【対象と方法】

当院へ救急搬送された急性心筋梗塞患者 79 症例 (AMI 群) を含め、心臓カテーテル検査にて 75% 以上の狭窄病変を有する冠動脈硬化性心疾患患者 44 症例 (CAD 群)、狭心症を疑い心臓カテーテル検査を行ったが、75% 以上の有意狭窄を認めなかった正常者 64 症例 (Control 群) を対象とし、末梢血にて FACS を用いて Muse 細胞数の測定を行った。AMI 群に関しては、発症当日、発症翌日、7 日後、14 日後、21 日後に測定を行った。経過中の最大 Muse 細胞数を MAX Muse、最小 Muse 細胞数を MIN Muse とし、その差を Δ Muse (MAX Muse - MIN Muse) とした。

同時に、Muse 細胞を動員することが知られている Sphingosine-1-phosphate (S1P) 濃度の測定も行った。

また、発症急性期（7 日以内）と慢性期（6 カ月後）に心臓超音波検査を行い、左室駆出率 (LVEF) と左室拡張末期径 (LVDD) の測定を行った。79 名の急性心筋梗塞患者の内、慢性期まで経過観察できた症例は 55 症例であった。

【結果】

① AMI 発症当日の末梢血液中の Muse 細胞数 (149 ± 98 cells/ 100μ L) は Control 群 (164 ± 125 cells/ 100μ L) と比較し有意な差は認めなかったが、AMI 発症 1 日目 (229 ± 147 cells/ 100μ L) より有意に増加し、7 日目 (217 ± 109 cells/ 100μ L) でピークとなった。その後、21 日目には Control 群と同様の値に復した。

② Control 群 (164 ± 125 cells/ 100μ L)、CAD 群 (167 ± 89 cells/ 100μ L) と比較し、AMI 群において MAX

Muse 細胞数は有意に増加(276 ± 137 cells/ $100 \mu\text{L}$)していた。

③S1P 濃度は Muse 細胞数と正の相関関係を示した。

④AMI 発症後の最大 creatinine kinase(CK) 値を 1000IU/L を境にして比べた場合、末梢血液中の MAX Muse 及び ΔMuse は共に CK 値が高値である程増加することを示した(MAX Muse; peak CK <1000 vs peak CK ≥ 1000 ; 233 ± 91 vs 291 ± 147 cells/ $100 \mu\text{L}$, ΔMuse ; 116 ± 72 vs 180 ± 132 cells/ $100 \mu\text{L}$)。

⑤AMI 発症時と 6 か月経過後の心臓超音波検査所見を比較すると、駆出率が回復する群 ($\Delta\text{EF} \geq 0$) は悪化する群 ($\Delta\text{EF} < 0$) と比較し、 ΔMuse が有意に高値であった (196 ± 153 vs 118 ± 59 cells/ $100 \mu\text{L}$)。また、左室拡張末期径が縮小する群 ($\Delta\text{LVDd} \leq 0$) は拡大する群 ($\Delta\text{LVDd} > 0$) と比べ、 ΔMuse が有意に高値であった (210 ± 157 vs 117 ± 65 cells/ $100 \mu\text{L}$)。

【考察】

①AMI 発症により心筋に重篤な虚血性のダメージが出現した後より Muse 細胞は増加傾向を示し 7 日目にピークを迎えることがわかった。

②Muse 細胞は AMI 群にて増加し、CAD 群では Control 群と有意な差がないことを示した。このことは、Muse 細胞は AMI による虚血ダメージをシグナルとして増加するものであり、冠動脈に 75%以上の有意な狭窄病変があるのみではそのシグナルが出ないことを示唆している。

③AMI 発症後の peak CK 値はその梗塞範囲の広さを反映すると報告されているが、大きな梗塞である程、Muse 細胞数は増加することがわかった。大きな梗塞であるほど、左室収縮能の低下が著明であり、リモデリングも進む可能性が高く、Muse 細胞の自己修復能力が心機能を改善しリモデリングを抑制するように働くことが示唆される。

④S1P 濃度と Muse 細胞数が正の相関関係を示していたことから、Muse 細胞は S1P のシグナルで増加する可能性がある。

⑤慢性期の評価では、左室収縮能が改善する症例や左室リモデリングが抑制される群では AMI 発症急性期において動員される Muse 細胞数が有意に多かった。反対に左室収縮能の悪化や左室リモデリングを認める症例では Muse 細胞の動員が少なかった。このような症例では、内因性の Muse 細胞が十分動員できていない可能性があり、Muse 細胞の投与による AMI 治療の可能性が示された。

【結論】

急性心筋梗塞発症後、末梢循環血液中に内因性の Muse 細胞が動員されることが明らかとなった。動員された Muse 細胞数は、急性心筋梗塞患者における心機能の予後予測因子となることが示された。

論文審査の結果の要旨

申請者 田中俊樹 は、内因性 Muse 細胞が急性心筋梗塞により末梢血液中に動員され、その数が患者の心機能の予後予測因子になることを明らかにした。また、Muse 細胞により左室収縮能が改善され、左室リモデリングが抑制される可能性が示された。本知見は急性心筋梗塞における Muses 細胞動員の動態解明と、Muse 細胞による心筋再生医療の可能性を明示した点で循環器学に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Toshiki Tanaka, Kazuhiko Nishigaki, Shingo Minatoguchi, Takahide Nawa, Yoshihisa Yamada, Hiromitsu Kanamori, Atsushi Mikami, Hiroaki Ushikoshi, Masanori Kawasaki, Mari Dezawa, Shinya Minatoguchi: Mobilized Muse cells after acute myocardial infarction predict cardiac function and remodeling in the chronic phase.

Circ J doi: 10.1253/circj.CJ-17-0552