

# 虚血再灌流の成功を判定できる新しいバイオマーカーの確立

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子医化学  
助教 廣畑 聡

(共同研究者)

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学教授 伊藤 浩  
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子医化学教授 二宮善文

## はじめに

最近、メタボリック症候群に代表されるような生活習慣病が注目されている。狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患はこれら生活習慣病の代表である。心筋梗塞は発症後、速やかに再灌流治療を開始すれば後遺症をほとんど残さずに元の状態に回復できる。したがって、虚血状態にあった臓器が発症後どのくらいの時間経過で再灌流治療に成功したかを判定することは極めて重要であるが、再開通治療の成功を判定できるバイオマーカーは存在していない。

我々は最近細胞外マトリックス分解酵素である ADAMTS1 が急性虚血によりわずか 30 秒で発現誘導され、虚血解除に伴い 4 時間以内に血中より消失することを発見した(*J Biol Chem.* 2009; 284(24): 16325-33.)。我々が最近発見した急性虚血反応性分子 ADAMTS1 が、虚血により短時間で血中レベル上昇し、再灌流治療の成功により速やかに正常レベルに低下する特性を再灌流療法の治療効果判定にいかして、治療効果判定が簡便かつ速やかに実施できると、患者の予後予測および早期リハビリが開始可能な判断の指標として利用することが可能となる。

## 目的

今回、超急性期虚血でのみ分泌され、再開通療法に成功した臓器では誘導されなくなるユニークな動態を示すADAMTS1の血中レベル変動につき調査を行う。

急性心筋梗塞で入院治療を受けた患者より経時的に採血を行い、血中ADAMTS1レベル変動と虚血再灌流治療の効果との相関につき調査研究を行う。

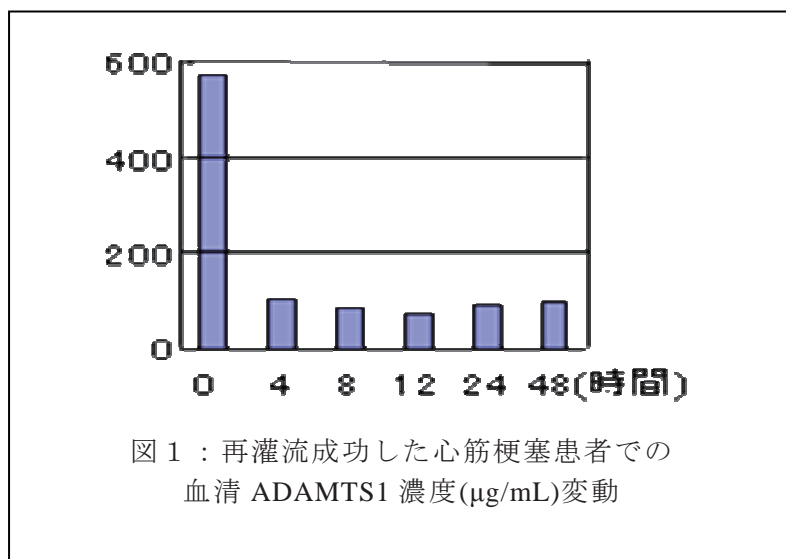
## 方法

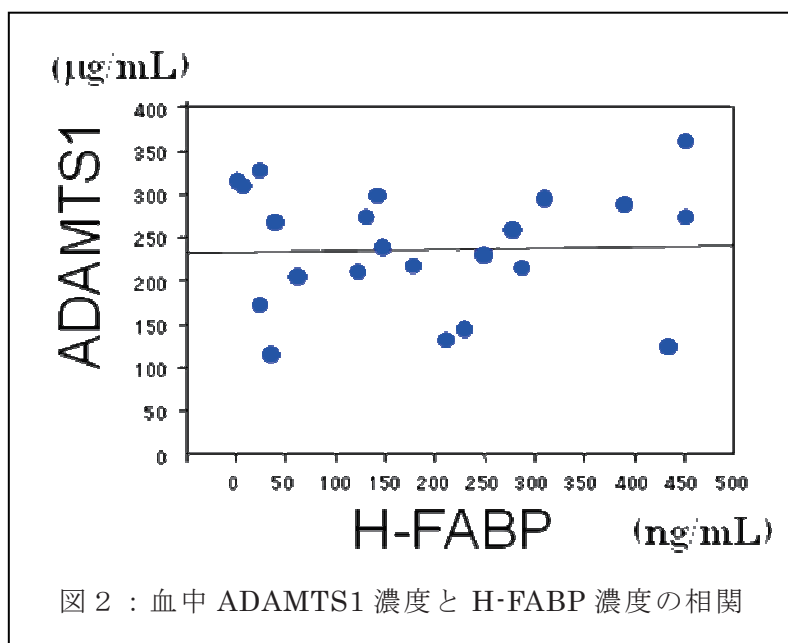
関連病院に入院した心筋梗塞患者 20 例から、インフォームドコンセントの元に入院時および再灌流療法施行後 4,8,12,24 時間後にそれぞれ血中 ADAMTS1 濃度を ELISA 法により測定する。

## 結果

入院時に多くの症例で血清 ADAMTS1 濃度が上昇していた。入院患者の PCI 後の血清 ADAMTS1 濃度の時間的推移の検討では、再灌流成功群では、PCI 施行後 4 時間で血中 ADAMTS1 濃度の低下がみられた (図 1)。

また、血清 ADAMTS1 濃度は心筋ダメージに伴い心筋細胞から血中に逸脱してくる血中 H-FABP 濃度とは相関を認めなかった (図 2)。





### 考察

トロポニンや H-FABP(心由来脂肪酸結合タンパク),クレアチニンキナーゼ(CPK)などが従来心筋梗塞のダメージを表す指標として用いられてきたが、擬陽性も多いことからより鋭敏で特異度の高い簡便な検査法が求められている。我々が着目した ADAMTS1 は虚血状態に陥った血管内皮細胞から分泌されると考えられ、その血中濃度は発症後 6 時間以内の急性心筋梗塞患者でも上昇していたことから虚血マーカーとして妥当であると考えられた。またさらに再灌流成功症例では 4 時間後に血中濃度が低下していたことから、ADAMTS1 はこれら従来の指標とは異なる動態を示すことから、いわゆる再灌流成功の指標となることが期待される。

心臓特異的でないことから、例えば脳梗塞の tPA 治療の治療効果判定(再灌流成功の有無)にも利用できると考えられる。今後は、全血を用いての簡便な診断キットの開発や、短時間で検出可能なキットの開発が求められると考えられる。

本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただいた大和証券ヘルス財団に深く感謝申し上げます。

### 要約

急性心筋梗塞患者において血清中 ADAMTS 1 濃度は上昇していた。ステント治療などの再灌流療法により、上昇していた血中 ADAMTS1 濃度は速や

かに低下し、正常レベルにまで低下した。ADAMTS1 濃度は従来 of 虚血マーカーである H-FABP 濃度とは相関しなかった。これらの結果より、ADAMTS1 濃度測定は再還流療法のマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

#### 文献

- 1) Dao-Fu Dai et al., Plasma Concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology* 51(22): 2173-2180, 2008
- 2) M Zabel et al., Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time- activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis *Circulation* 1993;87;1542-1550
- 3) Christopher P et al., Relationship of Symptom-Onset-to-Balloon Time and Door-to-Balloon Time with Mortality in Patients Undergoing Angioplasty for Acute Myocardial Infarction *JAMA*. 2000; 283(22): 2941-2947
- 4) Nakamura et al., Dynamic Induction of ADAMTS1 Gene in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *J Biochem (Tokyo)*. 2004 Oct; 136(4):439-46.