

主論文の要旨

Clinical Impact of Circulating Irisin on Classified Coronary Plaque Characteristics

〔 血中 irisin 濃度の冠動脈プラーク組織性状に対する影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

平山 賢志

【緒言】

マイオカインとは、運動時に骨格筋が産生するホルモンであり、myostatin や brain-derived neurotrophic factor (BDNF)などが知られている。これまでの研究で、代謝異常や心血管疾患を有する症例では、マイオカインの値が低いことが示唆されている。近年では、新たに発見されたマイオカインである irisin が注目されている。

irisin の主な作用は「白色脂肪の褐色化」であり、体重や体脂肪の減少、インスリン感受性や耐糖能の改善効果を示す。また、動物実験においては、irisin が血管内皮機能を改善させ、動脈硬化を抑制したとの報告もある。しかしながら、マイオカイン、特に irisin と、冠動脈プラークの関連については明らかにされていない。我々は、irisin の血中濃度が高い者では、冠動脈プラークが安定化しているのではないかと、この仮説を立てた。

本研究の目的は、冠動脈左主幹部プラークの組織性状を、後方散乱を利用した血管内超音波 (IB-IVUS) を用いて観察し、血中の irisin 濃度との関連を解析することである。

【対象及び方法】

本研究は、2015年2月から同年12月の間に、当院において経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を施行した167症例のうち、左前下行枝または回旋枝に責任病変を有し、左主幹部を観察し得た55例を対象とした観察研究である。左主幹部または右冠動脈に責任病変を有する症例、左主幹部に高度狭窄を有する症例は除外した。本研究のプロトコールは、ヘルシンキ宣言に遵守しており、当院の生命倫理審査委員会による承認を得た (承認番号1139-3)。また、すべての参加症例から、文書による同意を得た。

PCI前の血液検体を採取し、遠心分離したのちに-80度で冷凍保存した。血液検体を解凍し、ELISA法を用いてマイオカイン濃度を測定した。

血管内超音波 (IVUS) で責任病変を観察した際に、左主幹部全体の観察も同時に行った。IBシグナルは、組織性状ごとに色分けされ、青が脂質成分、緑および黄色が線維成分、赤が高信号領域 (主に石灰化成分) を示す。1mmごとの冠動脈断面における各成分の面積を算出し、これらを合計することで、各成分の体積を算出した。さらに、プラーク体積に対する脂質成分および線維成分の体積割合 (%LV および %FV) を算出した。脂質に富んだプラーク (lipid-rich plaque) は、%LV > 60%と定義した。

【結果】

患者背景を表1の左側に示す。平均年齢は70.2歳、平均BMIは24.0 kg/m²であった。表2に各マイオカインの血中濃度と、動脈硬化危険因子との相関を示す。irisin の血中濃度は、左主幹部プラークの%LVと負の相関 (r = -0.31 [95%信頼区間 (95%CI) : -2.52, -0.21], p = 0.02) を、%FVと正の相関 (r = 0.32 [95% CI: 0.22, 2.20], p = 0.02) をそれぞれ示した。一方、myostatin および BDNF の血中濃度は、%LV および %FV との相関を認めなかった。典型例のIVUS画像を図に示す。ROC曲線を用いて、左主幹部のlipid-rich plaqueを検出し得る、irisinのカットオフ値を求めると、6.02 µg/mLであ

った (area under the curve = 0.713, $p < 0.01$ [95% CI: 0.58, 0.85])。このカットオフ値を用いて、55 例を 2 群、すなわち irisin 低値群 (血中 irisin 濃度 $< 6.02 \mu\text{g/ml}$ 、25 例) および irisin 高値群 (血中 irisin 濃度 $\geq 6.02 \mu\text{g/ml}$ 、30 例) に分類した。血中 irisin 濃度以外に、両群間の患者背景に有意差は認めなかった (表 1)。

IVUS データを表 3 に示す。irisin 低値群では%LV が有意に高く ($64.9 \pm 12.4\%$ 対 $55.5 \pm 13.9\%$, $p = 0.01$)、irisin 高値群では%FV が有意に高値 ($31.5 \pm 10.4\%$ 対 $39.8 \pm 12.1\%$, $p = 0.01$) であることを認めた。

単変量解析において、血中 irisin 濃度は%LV および%FV と有意な相関を示すことを認めた (%LV; $r = -0.31$ [95% CI: -2.52, -0.21], $p = 0.02$, %FV; $r = 0.32$ [95% CI: 0.22, 2.20], $p = 0.02$) (表 4)。 $p < 0.2$ であった、性別と LDL/HDL 比を用いて多変量解析を行ったところ、irisin は左主幹部プラーク組織性状の、独立した予測因子であることが示された (%LV; $\beta = -0.29$ [95% CI: -2.53, -0.07], $p = 0.04$, %FV; $\beta = 0.30$ [95% CI: 0.10, 2.23], $p = 0.03$) (表 5)。

【考察】

本研究の主要結果として、

1. 血中 irisin 濃度は、左主幹部プラークの%LV と負の相関、%FV と正の相関を示した。
2. 左主幹部冠動脈プラークの組織性状は、従来の動脈硬化リスク因子よりも、血中 irisin 濃度との関連が強いことを認めた。
3. 左主幹部冠動脈プラークの lipid-rich plaque を検出し得る、irisin のカットオフ値を示した。

我々の知る限り、本研究は、IB-IVUS によって観察された左主幹部プラークの組織性状と血中マイオカイン濃度との関連を解析した初めての研究である。本研究結果から、irisin が冠動脈プラークの安定化作用に関連している可能性が示唆される。

Lee らは、腹膜透析患者において、血中 irisin 濃度が低いほど、頸動脈の内膜中膜複合体の肥厚を認めることを報告しており、本研究同様、irisin の抗動脈硬化作用が示唆されている。しかし、本研究とは逆に、血中 irisin 濃度が高いほど、心血管疾患の発症リスクが高まるとの報告もある。Aronis らは、PCI 症例において、血中 irisin 濃度が高いほど、その後の心血管イベントの発症が多いことを報告している。Park らは、メタボリックシンドロームなど、動脈硬化危険因子が多いほど、血中 irisin 濃度が高いことを報告している。これらの報告では、irisin 抵抗性に対して代償的に血中 irisin 濃度が上昇している可能性が示唆されている。また、これらの報告では、対象の多くが肥満症例であり、本研究との患者背景の差が、結果の違いに影響している可能性も考えられる。本研究においては、年齢や BMI、腎機能などの患者背景に関して、二群間に有意差を認めておらず、irisin の抗動脈硬化作用が示唆されると考える。

運動には、死亡率を低減し生命予後を改善する効果があることが広く知られている。歩行速度が遅いと死亡や心血管イベントのリスクが高まるとの報告も多くある。これ

らの機序として、運動時に産生される irisin が、運動による心血管イベントの抑制効果に関与している可能性があると考ええる。しかしながら、血中 irisin 濃度を上昇させるのに何が有効であるかは未だ解明されていない。これまで、運動直後に血中 irisin 濃度が上昇するが、数時間後には基礎値に戻るとの報告がある。また、数週間から数か月の運動習慣では irisin の基礎値は変化しないとの報告があるが、一方、1年間の生活習慣の改善で irisin の基礎値が上昇したとの報告もある。運動と血中 irisin 濃度の関連については、さらなる検討が必要と考える。

本研究には、いくつかの制限がある。第一に、少数の日本人症例の観察研究である点が挙げられる。第二に、筋肉量や筋力に関するデータがない点である。マイオカインは筋肉で産生されるホルモンなので、筋肉量や筋力に影響される可能性があると考ええる。第三に、臨床的アウトカムについての検討がなされていない点である。対象症例の経過観察を継続し、心血管イベントの発症など臨床データを収集することが重要と考える。

【結語】

本研究は、血中 irisin 濃度と、非責任病変である左冠動脈主幹部プラークの組織性状との間に、有意な相関があることを示した研究である。irisin は、冠動脈プラーク組織性状の層別化に有用な、新たなバイオマーカーになる可能性があると考ええる。