



Plasma cystine/methionine ratio is associated with left ventricular diastolic function in patients with heart disease

朝倉, 絢子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8758号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489983>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Plasma cystine/methionine ratio is associated with
left ventricular diastolic function in patients
with heart disease

血漿シスチン/メチオニン比は心疾患患者の左室拡張機能と関連
する

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学分野

(指導教員：平田健一教授)

朝倉 絢子

背景)

心不全は、高い死亡率と予後の悪さから世界的に大きな問題となっている。中でも、駆出率が保持された心不全(Heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF)は、心不全患者の約半数を占めるが、有効な治療法や特異的なバイオマーカーはほとんどない。

近年、血中ホモシステイン (Homocysteine : Hcy) の上昇が、冠動脈疾患やうつ血性心不全を含む心血管疾患の危険因子としてよく知られるようになった。Hcy はメチオニン(Methionine : Met) から生成される分子である。生成された Hcy は①メチオニン合成酵素(Methionine synthase : MS)によって触媒され、Met に再利用される“**Remethylation**”と呼ばれる経路と、②シスタチオニン-β-シンターゼ(Cystathionine-β-synthase : CBS)によって触媒され、システイン (Cysteine : Cys) およびその酸化体であるシスチン (Cystine : CySS) を生成する“**Transsulfuration**”と呼ばれる経路の二つの過程を経る。上記の Hcy 代謝が心血管疾患のような病態下で変化することが示唆されている一方で、Hcy 代謝と心不全、特に HFpEF との関連については十分に解明されておらず、Cys と Met に代表される Hcy 関連代謝物および Hcy が左室拡張機能とどのように関連しているかは不明である。

目的)

心疾患患者の血中 Hcy 関連代謝物 (CySS、Met)および Hcy 濃度と左室拡張機能との関連を明らかにする。また、“Remethylation”と“Transsulfuration”のバランスをそれぞれの代謝生成物である CySS/Met 比として表現し、左室拡張機能との関連を明らかにする。

方法)

2017 年 2 月から 2020 年 12 月の間に神戸大学附属病院で心臓カテーテル検査・治療をうけ、経胸壁心エコー検査で左室拡張機能の評価をうけた心疾患患者から、左室駆出率 (Left ventricle ejection fraction : LVEF)が 50%未満の患者と血液透析患者を除外した。最終的に左室駆出率が保持された心疾患患者 (LVEF $\geq$ 50%) 62 例が登録された。血漿 Hcy および Hcy 関連代謝物 (CySS、Met) を液体クロマトグラフ質量分析計 (Liquid Chromatograph–Mass Spectrometry : LC-MS) を用いて測定した。なお、血中では Cys は急速に自己酸化され、CySS を形成するため、血中 CySS 濃度を採用した。また、血中過酸化脂質 (Lipid peroxide : LPO) 濃度はチオバルビツール酸法を用いて測定した。血中代謝物濃度と左室拡張機能および酸化ストレスとの関連性を分析するために、Spearman の相関検定と多重線形回帰モデルを使用した。

結果)

Hcy と CySS は拡張早期ピーク血流速度 (E) と拡張早期僧帽弁輪最大移動速度 (e') の比 (E/e') から定義される左室拡張機能と正の相関を示したが、Met は負の相関を示した (Hcy : Spearman's $r=0.26$, $p=0.04$; CySS : Spearman's $r=0.31$, $p=0.02$; Met : Spearman's $r=-0.33$, $p=0.01$)。以上の結果から、左室拡張機能障害患者では“Remethylation”が減少し、“Transsulfuration”が増加していることが示唆された。

CySS/Met 比は、Hcy、CySS、Met 濃度単独よりも E/e' と強い正の相関を示した (Spearman's $r=0.43$, $p<0.001$)。また、CySS/Met 比はその他の左室拡張機能の指標である左房容積指数 (left atrial volume index : LAVI)、三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation velocity : TRV) および酸化ストレスマーカーである LPO とともに正の相関があった (LAVI: Spearman's $r=0.27$, $p=0.04$; TRV: Spearman's $r=0.34$, $p=0.02$; LPO: Spearman's $r=0.4$, $p=0.001$)。被験者を E/e' によって 2 群に分類すると、高 E/e' 群は低 E/e' 群よりも CySS/Met 比が有意に高かった ($p=0.002$)。重回帰モデルにより、年齢、性別、肥満度、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、ヘモグロビン、LPO で調整後、CySS/Met 比は E/e' と独立した因果関係を示した {standardized β (95% CI); 0.14 (0.04-0.23); $p=0.005$ }。同様のモデルで、血中 Hcy、CySS、Met 濃度は、E/e' との有意な因果関係を示さなかった。

考察)

本研究では心疾患患者における Hcy 関連代謝物と左室拡張機能障害の関係を評価した。血中 Hcy 濃度の上昇が心血管病変の危険因子であることは多くの報告があるが、我々の研究では CySS/Met 比が各血中代謝物 (Hcy、CySS、Met) 濃度よりも左室拡張障害と強く関連しており、左室拡張障害のある患者は左室拡張障害のない患者よりも CySS/Met 比が高い事が明らかとなった。

酸化ストレス下では“Remethylation”を触媒する MS 活性が低下し、“Transsulfuration”を触媒する CBS 活性が亢進することで、Hcy 代謝が変化する事が報告されている。本研究でも CySS/Met 比と酸化ストレスマーカーである LPO との相関関係が示された。

酸化ストレスは心臓のリモデリングと左室拡張障害を誘発し、心不全の発症につながる事が知られており、左室拡張障害における CySS/Met 比の上昇は心疾患における酸化ストレス下での“Remethylation”と“Transsulfuration”のバランスの不均衡を反映していると考えられる。

さらに、本研究では多重線形回帰モデルにおいて LPO を加えて調整した後も、CySS/Met 比が左室拡張機能と関連していた。これより酸化ストレス以外の機序によ

る Hcy 代謝の変化も左室拡張能と関与している可能性が考えられ、CySS/Met 比が酸化ストレスマーカー自体よりも鋭敏に左室拡張障害を反映する事が示唆される。また、近年、脳卒中や冠動脈疾患、心不全などの様々な疾患において Hcy 代謝関連補酵素であるビタミン B 群の補充が予防的に働く事が報告されている。左室拡張機能障害においてもビタミン B 群の補給による“Remethylation”と“Transsulfuration”の再分配が予防や治療に寄与する可能性もあると考えた。

結語)

CySS/Met 比の高値は心疾患患者の左室拡張機能障害を反映していた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3328 号	氏 名	朝倉 絢子
論文題目 Title of Dissertation	血漿シスチン/メチオニン比は心疾患患者の左室拡張機能と関連する Plasma cystine/methionine ratio is associated with left ventricular diastolic function in patients with heart disease		
審査委員 Examiner	主 査 児玉 裕三 Chief Examiner 副 査 鈴木 聡 Vice-examiner 副 査 小川 紗 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景・目的】

駆出率が保持された心不全(Heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF)には有効な治療法や特異的なバイオマーカーはほとんどない。血中ホモシステイン(Homocysteine : Hcy)はメチオニン(Methionine : Met)から生成される分子である。生成されたHcyは①メチオニン合成酵素(Methionine synthase : MS)によって触媒され、Metに再利用される“Remethylation”と呼ばれる経路と、②シスタチオニン-β-シンターゼ(Cystathionine-β-synthase : CBS)によって触媒され、システイン(Cysteine : Cys)およびその酸化体であるシスチン(Cystine : CySS)を生成する“Transsulfuration”と呼ばれる経路の二つの過程を経る。本研究では、心疾患患者の血中Hcy関連代謝物(CySS、Met)およびHcy濃度と左室拡張機能との関連を明らかにし、“Remethylation”と“Transsulfuration”のバランス左室拡張機能との関連を明らかにすることを目的とする。

【方法】

2017年2月から2020年12月の間に神戸大学附属病院で心臓カテーテル検査・治療を受け、経胸壁心エコー検査で左室拡張機能の評価を受けた心疾患患者から、左室駆出率(Left ventricle ejection fraction : LVEF)が50%未満の患者と血液透析患者を除外した62例が登録された。血漿HcyおよびHcy関連代謝物(CySS、Met)を液体クロマトグラフ質量分析計(Liquid Chromatograph-Mass Spectrometry : LC-MS)を用いて測定した。また、血中過酸化脂質(Lipid peroxide : LPO)濃度はチオバルビツール酸法を用いて測定した。血中代謝物濃度と左室拡張機能および酸化ストレスとの関連性を分析するために、Spearmanの相関検定と多重線形回帰モデルを使用した。

【結果】

HcyとCySSは拡張早期ピーク血流速度(E)と拡張早期僧帽弁輪最大移動速度(e')の比(E/e')から定義される左室拡張機能と正の相関を示したが、Metは負の相関を示した(Hcy : Spearman' s $r=0.26$, $p=0.04$; CySS : Spearman' s $r=0.31$, $p=0.02$; Met : Spearman' s $r=-0.33$, $p=0.01$)。以上の結果から、左室拡張機能障害患者では“Remethylation”が減少し、“Transsulfuration”が増加していることが示唆された。CySS/Met比は、Hcy、CySS、Met濃度単独よりもE/e'と強い正の相関を示した(Spearman' s $r=0.43$, $p<0.001$)。また、CySS/Met比はその他の左室拡張機能の指標である左房容積指数(left atrial volume index : LAVI)、三尖弁逆流速度(tricuspid regurgitation velocity : TRV)および酸化ストレスマーカーであるLPOとも正の相関があった(LAVI : Spearman' s $r=0.27$, $p=0.04$; TRV : Spearman' s $r=0.34$, $p=0.02$; LPO : Spearman' s $r=0.4$, $p=0.001$)。被験者をE/e'によって2群に分類すると、高E/e'群は低E/e'群よりもCySS/Met比が有意に高かった($p=0.002$)。重回帰モデルにより、年齢、性別、肥満度、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、ヘモグロビン、LPOで調整後、CySS/Met比はE/e'と独立した因果関係を示した。

{standardized β (95% CI); 0.14 (0.04-0.23); $p=0.005$ }。同様のモデルで、血中 Hcy、CySS、Met 濃度は、E/e' との有意な因果関係を示さなかった。

【考察・結論】

本研究では心疾患患者における Hcy 関連代謝物と左室拡張機能障害の関係を評価した。その結果、CySS/Met 比が各血中代謝物 (Hcy、CySS、Met) 濃度よりも左室拡張障害と強く関連しており、左室拡張障害のある患者は左室拡張障害のない患者よりも CySS/Met 比が高い事が明らかとなった。酸化ストレス下では“Remethylation”を触媒する MS 活性が低下し、“Transsulfuration”を触媒する CBS 活性が亢進することで、Hcy 代謝が変化する事が報告されている。本研究でも CySS/Met 比と酸化ストレスマーカーである LPO との相関関係が示された。酸化ストレスは心臓のリモデリングと左室拡張障害を誘発し、心不全の発症につながる事が知られており、左室拡張障害における CySS/Met 比の上昇は心疾患における酸化ストレス下での“Remethylation”と“Transsulfuration”のバランスの不均衡を反映していると考えられる。さらに、本研究では多重線形回帰モデルにおいて LPO を加えて調整した後も、CySS/Met 比が左室拡張機能と関連していた。これより酸化ストレス以外の機序による Hcy 代謝の変化も左室拡張能と関与している可能性が考えられ、CySS/Met 比が酸化ストレスマーカー自体よりも鋭敏に左室拡張障害を反映する事が示唆される。また、近年、脳卒中や冠動脈疾患、心不全などの様々な疾患において Hcy 代謝関連補酵素であるビタミン B 群の補充が予防的に働く事が報告されている。左室拡張機能障害においてもビタミン B 群の補給による“Remethylation”と“Transsulfuration”の再分配が予防や治療に寄与する可能性もあると考えた。このように、CySS/Met 比の高値は心疾患患者の左室拡張機能障害を反映するバイオマーカーとなる可能性が考えられた。

本研究は、酸化ストレス下におけるホモシステイン代謝経路の変化と心疾患患者の左室拡張能との関連性を明らかにし、CySS/Met 比が左室拡張機能障害を反映する可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。