


学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 599 号	氏 名	安 部 一 太 郎
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	小 野 克 重	
	副査氏名	岸 田 哲 子	
	副査氏名	穴 井 博 文	
<p>論文題目 Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation (心房細動患者における心外膜脂肪組織の線維化・心外膜脂肪組織中の炎症性サイトカイン/ケモカイン含有量と心房線維化の関連について)</p> <p>論文掲載雑誌名 Heart Rhythm</p> <p>要旨 CTやMRIで計測された心外膜脂肪組織(EAT)の量が、心房細動(AF)の発症や重症度に関連することが報告されている。また、心房線維化を反映する機序で心房線維化と AF 発症に関与するのかについては明らかでない。本研究の目的は、組織学および生化学的手法を用いて、EAT に含まれる炎症性サイトカインが AF 基質としての心房線維化を形成する機序を明らかにすることにある。 研究対象及び方法:対象は、2015年1月から2017年9月の間に、大分大学心臓血管外科で開心術を受けた際に、左心耳切除術を施行された AF を有する連続 59 症例(女性 31 名, 73.5±7.8 歳)である。切除された左心耳組織は、一部を生化学検査に用い、一部は組織学検査に用いた。また症例ごとの既往、臨床検査データを収集し、解析を行った。結果:組織学的検討から、EAT は観察した組織切片において普遍的に存在し、EAT に接合する心房筋組織に著明な線維化を認めた。また、EAT 領域に着目すると、EAT 自体に線維化が強く生じているものと、そうでないものが存在することが判明した。EAT 線維化の程度と心房筋線維化の程度には相関関係が認められた。さらに、線維化の強い EAT では、CD68 や CD11c 陽性マクロファージ浸潤が多く認められ、走査・透過型電子顕微鏡では、マクロファージに加え筋線維芽細胞の浸潤が観察された。次に、生化学的検討を行った。左心耳組織を、EAT と心房筋に分け、Bio-Plex を用いて EAT 中の炎症性サイトカインタンパク濃度を、また ELISA 法を用いて MMP2, 9 タンパク濃度を測定し、心房筋中の Total collagen タンパク濃度との相関を検討した。その結果、EAT 中の MCP-1 など多くの炎症性サイトカインや MMP2, 9 と、線維化指標としての心房筋中の Total collagen に正の相関関係を認めた。興味深いことに、血清中の同様の炎症性サイトカインは、心房筋中の Total collagen と相関を示さなかった。これは、全身性の炎症よりも、EAT と心房筋間の“局所”の炎症が心房線維化に強く影響を及ぼしていることを示唆する。また、多変量解析では、EAT 中の MCP-1 タンパク濃度が、心房筋線維化の独立した予測因子であった。さらに我々は、EAT における炎症と線維化を促進する可能性のある因子として、アンジオポエチン様因子 2 (Angptl2)に着目した。ELISA 法を用いて測定した EAT 中の Angptl2 タンパク濃度は、EAT 中の様々な炎症性サイトカインや MMP2, 9、心房筋中の Total collagen と正の相関関係を示した。EAT 中の Angptl2 タンパク濃度が最も高い 5 例と最も低い 5 例のタンパク抽出液を用いて Western blot 法によりタンパク発現の比較を行った。その結果、EAT 中の Angptl2 タンパク濃度が高い群では、Hif-1α、リン酸化 IκBα、リン酸化 p38 MAPK タンパク発現が有意に高かった。免疫組織染色では、線維化の強い EAT において Hif-1α がより強く染色され、EAT の炎症と線維化に低酸素が関与している可能性が示唆された。また、線維化の強い EAT ではマクロファージや筋線維芽細胞がより多く浸潤しており、そこから分泌される炎症性サイトカインや MMP が、隣接する心房筋に炎症と線維化を惹起し、AF 基質を形成している可能性が示唆するものである。さらに、Angptl2 や Hif-1α が多く発現しており、EAT において炎症が線維化を惹起する過程に関与している可能性を示唆している。</p> <p>本研究は、ヒト左心耳組織を用いた検討で EAT に含まれる炎症性サイトカイン、MMP、Angptl2 の発現上昇といった EAT 自体の「質的变化」が心房線維化と密接に関与することが明らかにしたものである。更にこの制御は AF 阻止の新たな治療戦略になり得ることも示した意義ある研究であり、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			