




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第670号	氏名	石井悠海
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	北野敬明	
	副査氏名	石井啓義	
論文題目 Detection of Fibrotic Remodeling of Epicardial Adipose Tissue in Patients with Atrial Fibrillation: Imaging Approach Based on Histological Observation (心房細動患者における心外膜脂肪の線維化リモデリングの検出：組織と画像)			
論文掲載雑誌名 Heart Rhythm O ²			
論文要旨 心外膜脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) の線維化リモデリングは、心房細動 (atrial fibrillation: AF) につながる炎症性・線維性心房心筋症にとって重要な因子である。EAT の脂肪細胞径の変化率 (中央領域の脂肪細胞径と辺縁領域の脂肪細胞径の比) が EAT の線維化リモデリングの程度を表すかどうか検討した。同様の概念に基づいて、コンピューター断層撮影 (CT) 画像を使用し、EAT の CT 値の変化率が線維化リモデリングを検出できるかどうか検討した。76 人の連続した左心耳切除術を施行された心房細動患者の左心耳検体を使用した。中心領域の EAT (Central EAT: C-EAT) と心房筋に接する辺縁領域の EAT (Marginal EAT: M-EAT) を組織学的に評価した。また、76 人の患者全員の CT 画像から EAT における心房筋近位から遠位にかけての CT 値の変化率を算出した。M-EAT と C-EAT で比較すると、M-EAT では C-EAT と比較し脂肪細胞径は小さく、EAT の線維化リモデリング (EAT 線維化) はより重度で、マクロファージと筋線維芽細胞の浸潤はより広範だった。マイクロアレイ分析では、M-EAT では C-EAT と比較し炎症・線維化に関連する mRNA の発現が亢進し、脂肪成熟に関連する mRNA の発現が抑制されていた。さらに、EAT に IL-6, TNF α , TGF β 1 を負荷し培養すると、FABP4, PPAR γ など多数の脂肪成熟に関連する mRNA の発現が抑制された。また、EAT の線維化量と EAT の脂肪細胞径の変化率 (中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比) は正の相関を認めた ($r = 0.73, p < 0.01$)。中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比は、発作性心房細動患者よりも持続性心房細動患者の方で有意に大きかった。CT 画像における検討では、EAT における心房筋近位から遠位にかけての CT 値の変化率は EAT の線維化量と正の相関があることが示された。さらに、CT 値の変化率は組織学的に検討した中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比と正の相関関係を示した ($r = 0.70, p < 0.01$)。CT 値の変化率も発作性心房細動患者よりも持続性心房細動患者の方で有意に大きかった。 本研究は心房細動患者心房筋 ETA の中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比が EAT の線維化リモデリングと密接に関係していることを示した。さらに、CT 画像より算出した EAT の CT 値の変化率を使用することで、EAT の線維化リモデリングを非侵襲的に検出できる可能性を示唆するものであり、審査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。			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 <small>(課・論)</small>	第 670 号	氏名	石井悠海
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	北野敬明	
	副査氏名	石井啓義	

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. データ解析に際しShapiro-Wilk test でQ-Q plotは確認しましたか答えなさい。
2. データ解析法として相関係数を用いて検討していますが回帰分析を使用しなかった理由を述べなさい。
3. 心外膜脂肪組織(EAT)辺縁と中心の境界を150 μ mとした根拠は何か答えなさい。
4. 該当論文のFigure 4Bのデータは分散分析+多重比較あるいは、Kruskal-Wallis+多重比較を行うデータ構成と思われるがWilcoxon-testを用いた理由を述べなさい。
5. CT値の測定方法について詳しく説明しなさい。
6. 慢性炎症性疾患等に対する非特異的選別に関して本研究での除外項目を述べなさい。
7. 研究背景としての先行研究紹介では心外膜脂肪と心房細動の関連は別組織のものを報告しているが心臓脂肪の線維化と心房細動については申請者等のグループの紹介だけであった。心臓脂肪線維化と心房細動の関連は申請者の研究グループ以外でも報告されているか答えなさい。
8. 外国での報告では心臓脂肪と心房細動についての報告があるとのことであるが申請者の研究グループの結果とどのような類似点と相違点が報告されているのか、更に先行報告を踏まえ今回の報告の位置づけを述べなさい。
10. 申請者は本研究・本論文のどの箇所を担当したのか答えなさい。
11. 本研究の発見は発作性心房細動と持続性心房細動の2つを鑑別する生物学的マーカーとなりうるのか答えなさい。
12. 従来のマーカー(心電図、心エコー図検査)と比較してEATの線維化をマーカーとすることの利点は何か答えなさい。
13. EATが線維化してから心房細動を発症するまでに平均何年かかるかを答えなさい。
14. 心房細動と関連があるとされるIL-6と脂肪細胞径に有意な相関がなかったのはどう説明するのか答えなさい。
15. EATと心房筋の線維化を生じるメディエーターは何処から放出されると考えられるか答えなさい。
16. 左房径と各種データの相関を確認したか答えなさい。
17. 持続性心房細動と発作性心房細動を分けて各データとの相関を検討したか答えなさい。
18. 本研究で用いた左心耳のデータと心房細動の原因と考えられる肺静脈周囲の心房筋が同じ状態であると示唆する根拠について言及しなさい。
19. 心房性ナトリウム利尿ペプチとの関連は検討したか答えなさい。
20. 左心房の大きさは病態による慢性ストレッチ刺激であると考えられるが、左房径と炎症症状の関連について説明しなさい。
21. 心房外脂肪組織の場所による分別に関しなぜ中心領域より外側脂肪組織を解析対象から除外したか答えなさい。
22. 糖尿病性脂肪変性と心房細動に伴う脂肪変性の差異を説明しなさい。
23. 心房筋外側の脂肪組織が中心部脂肪組織より小型化される機序を説明しなさい。
24. 該当論文中のlimitationでの記載でも触れられているが心房細動の無い他心疾患の患者を対照群にしなかった、あるいはできなかった理由を詳しく説明しなさい。
25. 右心房筋を用い洞調律心房筋と心房細動心房筋の病態比較研究への発展性について言及しなさい。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること

学 位 論 文 要 旨

氏名 石井 悠海

論 文 題 目

Detection of Fibrotic Remodeling of Epicardial Adipose Tissue in Patients with Atrial Fibrillation:
Imaging Approach Based on Histological Observation

(心房細動患者における心外膜脂肪の線維化リモデリングの検出：組織と画像)

要 旨

【背景】心外膜脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) の線維化リモデリングは、心房細動 (atrial fibrillation: AF) につながる炎症性・線維性心房心筋症にとって重要な因子である。

【目的】EAT の脂肪細胞径の変化率 (中央領域の脂肪細胞径と辺縁領域の脂肪細胞径の比) が EAT の線維化リモデリングの程度を表すかどうか検討した。同様の概念に基づいて、コンピューター断層撮影 (CT) 画像を使用し、EAT の CT 値の変化率が線維化リモデリングを検出できるかどうか検討した。

【方法】76 人の連続した左心耳切除術を施行された心房細動患者の左心耳検体を使用した。中心領域の EAT (Central EAT: C-EAT) と心房筋に接する辺縁領域の EAT (Marginal EAT: M-EAT) を組織学的に評価した。また、76 人の患者全員の CT 画像から EAT における心房筋近位から遠位にかけての CT 値の変化率を算出した。

【結果】 M-EAT と C-EAT で比較すると、M-EAT では C-EAT と比較し脂肪細胞径は小さく、EAT の線維化リモデリング (EAT 線維化) はより重度で、マクロファージと筋線維芽細胞の浸潤はより広範だった。マイクロアレイ分析では、M-EAT では C-EAT と比較し炎症・線維化に関連する mRNA の発現が亢進し、脂肪成熟に関連する mRNA の発現が抑制されていた。さらに、EAT に IL-6, TNF α , TGF- β 1 を負荷し培養すると、FABP4, PPAR γ など多数の脂肪成熟に関連する mRNA の発現が抑制された。また、EAT の線維化量と EAT の脂肪細胞径の変化率 (中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比) は正の相関を認めた ($r = 0.73$, $p < 0.01$)。中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比は、発作性心房細動患者よりも持続性心房細動患者の方で有意に大きかった。続いて CT 画像における検討では、EAT における心房筋近位から遠位にかけての CT 値の変化率は EAT の線維化量と正の相関があることを示しました。さらに、CT 値の変化率は組織学的に検討した中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比と正の相関関係を示した ($r = 0.70$, $p < 0.01$)。そして、CT 値の変化率も発作性心房細動患者よりも持続性心房細動患者の方で有意に大きかった。

【結語】 私たちの結果は、中央領域と辺縁領域の脂肪細胞径の比が EAT の線維化リモデリングと密接に関係していることを示唆した。さらに、CT 画像より算出した EAT の CT 値の変化率を使用することで、EAT の線維化リモデリングを非侵襲的に検出できる可能性が示唆された。