

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	妹尾 淳弘
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当		
論文題目 Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography (心外膜下脂肪組織の病理学的な特徴と心臓 CT による冠動脈プラーク性状の関連性について)			
論文審査担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	正木 崇生	
審査委員	講師	高橋 信也	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>肥満患者の脂肪組織においてはマクロファージ浸潤などの炎症が惹起されており, 脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが冠動脈粥状硬化の進展と深い関わりを有することが報告されている. 心臓に密着する内蔵脂肪である心外膜下脂肪組織(epicardial adipose tissue: EAT)は, 炎症やケミカルメディエーター放出を通して血管外膜側から冠動脈, 心筋へ影響を及ぼし, 生活習慣病, メタボリック症候群の主因として冠動脈, 心筋疾患の病態形成に重要な役割を果たしている可能性があり, 新たな悪玉内蔵脂肪としてその病的役割を明らかにする必要がある. 過去の報告では, EAT における組織学的なマクロファージ浸潤および炎症性サイトカイン発現と冠動脈硬化症との関連性が指摘されている. また, 申請者らの先行研究では CT 画像上の EAT 容積と冠動脈硬化症との関連性が示されている. しかし, EAT の病理組織学的評価と臨床画像評価を詳細に対比した研究報告はなく, EAT の実臨床での解釈や評価方法は確立されていない. 本研究では免疫染色による EAT の病理組織学的性状と心臓 CT の画像所見の対比に取り組み, これまでに EAT におけるマクロファージ浸潤および幼若な微小血管新生と, CT 上の中等度レベルの冠動脈石灰化ならびに非石灰化プラークの形成との間に有意な相関関係が認められることを報告している. 一方, 心臓 CT によるプラーク性状に関する項目としては豊富な脂質成分を反映する低 CT 値と血管径の外方向への増大を意味する陽性リモデリングが高リスクプラークであることを示唆する二大特徴(2-characteristic plaque: 2-CP)とされている.</p> <p>以上に基づき, 本研究では, EAT のマクロファージ浸潤および血管新生と, 心臓 CT 上の低 CT 値と陽性リモデリングを有する冠動脈プラークとの関連性について検討を行った. 対象は, 心臓 CT にて冠動脈プラークが検出され, 重症の冠動脈硬化症もしくは弁膜症に対する心臓手術が予定された 34 症例である. それぞれの患者において, 腹部内臓脂肪(VAT), EAT 容積, プラークの最小 CT 値(CTD)と病変部血管面積を対照部血管面積で除したリモデリングインデックス(RI)を測定した. 高リスクプラークとして, CTD &lt;39 Hounsfield units(HU)と RI &gt;1.05 の双方を有するプラークを 2-CP と定義した. 病理組織学的な評価として, 術中に得られた EAT の免疫染色により, CD68 陽性マクロファージと CD31 陽性微小血管を, 顕微鏡の高倍率(400 倍)視野下でランダムにそれぞれ 3 回ずつ測定し, その合計値を各症例で算出した.</p> <p>本研究の結果は以下の 4 点に要約される. (1)EAT のマクロファージや血管新生の顕微鏡下の総カウント数は EAT 容積と相関関係を認めなかった. (2)EAT のマクロファージ総カウント数は, 非石灰化成分を有するプラークの多発と関連していた. (3) EAT のマクロファージ総カウント数は, RI が大きい冠動脈プラークを有する患者でより増加する傾向を認めた. (4) EAT のマクロファージと血管新生の総カウント数は, 2-CP と以下のような関連を認めた. ①2-CP を有する群では, 有さない群と比較して, マクロファージ浸潤(85 ± 38 versus 45 ± 22, <math>p = 0.0005</math>)と血管新生(62 ± 33 versus 37 ± 19, <math>p = 0.013</math>)が有意に多かった. ②年齢, 性別, 冠危険因子, スタチンの有無, 外科手術の種類, VAT 面積, EAT 容積, 石灰化スコアによって調整した多変量解析では, 2-CP はマクロファージ浸潤(<math>\beta = 0.65</math>, <math>p = 0.014</math>)ならびに血管新生の増加(<math>\beta = 0.74</math>, <math>p = 0.0053</math>)と独立した関連性を認めた.</p>			

本研究で示された EAT の炎症に関与する特性は過去にも報告されている。Baker らは、EAT の病理組織学的な変化はマクロファージ浸潤に特徴づけられるとし、Hirata らは、EAT の炎症促進性マクロファージ M1 と抗炎症性マクロファージ M2 の比率 M1/M2 が冠動脈硬化症の有無により有意に異なることを報告している。また、脂肪組織における血管新生は、脂肪組織の進展における促進因子の役割を果たしていると考えられている。これらの報告から、EAT のマクロファージ浸潤と血管新生は、冠動脈硬化症の重要な促進因子である可能性を有していると考えられる。

以上のように、本研究は、EAT における病理組織学的な変化が冠動脈硬化症の進展に関与していることを CT 画像による臨床的側面から示唆した点において意義があると考えられる。

本研究の課題として、1) 対象患者数を増やして再検討する必要があると考える。2) CD31 陽性細胞が新たに増生された血管のみならず既存の血管も含有していることは、今後改善が必要な点である。3) マクロファージ M1/M2 比に関しても検討の余地があり、炎症性マーカーの測定も検討すべき課題である。4) CT 画像の評価では高度な石灰化病変が非石灰化プラークの CTD 測定に影響を与えた可能性がある点も留意しておく必要がある。また、本研究では、EAT の病理組織学的な特性と冠動脈プラーク性状との間に関連性を認めることを示唆したが、EAT が冠動脈硬化症に影響を与えることは証明し得なかった。今後、この仮説を検証していく必要があると考える。

以上の結果から、本論文は、EAT と冠動脈粥状硬化症との関連性を示唆する根拠を追加し、EAT 蓄積と粥状硬化症の因果関係の解明に関する新たな知見を加えたと言える。

よって審査委員会委員全員は、本論文が妹尾淳弘に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	妹尾 淳弘
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography (心外膜下脂肪組織の病理学的な特徴と心臓 CT による冠動脈プラーク性状の関連性について)			
最終試験担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	正木 崇生	
審査委員	講師	高橋 信也	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年5月7日の第74回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年5月2日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心外膜下脂肪組織と腹部内臓脂肪組織との病的意義の相違点</li> <li>2. 心外膜下脂肪組織と炎症性サイトカインとその作用機序および治療介入への展望</li> <li>3. 心外膜下脂肪組織における血管新生のメカニズム</li> <li>4. コンピュータ断層法（CT）を用いた脂肪組織の測定法の詳細について</li> <li>5. 冠動脈粥状硬化症発症のメカニズムについて — 特に心外膜下脂肪組織の病的意義</li> <li>6. 肥満と心外膜下脂肪蓄積との関係と冠動脈粥状硬化症に及ぼす影響</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			