HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	冠動脈硬化は心臓周囲脂肪ミトコンドリア機能障害と関連する［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中島, 孝之
Description	配架番号：2396
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13017号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70540
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Nakajima_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　中島 孝之

学 位 論 文 題 名

冠動脈硬化は心臓周囲脂肪ミトコンドリア機能障害と関連する

（Coronary atherosclerosis is associated with mitochondrial dysfunction in epicardial adipose tissue）

【背景】

本来の脂肪の役割は，アディポサイトカインなどの内分泌機能，エネルギーの貯蓄などの代謝機能，そして臓器の保温，クッションなどの機械的保護作用といわれている．一方，加齢や生活習慣病による脂肪の過剰な蓄積は，『脂肪毒性』として他臓器を傷害しやすくなり，例えば腹部内臓脂肪や筋内脂肪などの異所性脂肪の蓄積はインスリン抵抗性や動脈硬化に関与することが報告されている。

心臓周囲脂肪（epicardial adipose tissue; EAT）は，心外膜内で心臓全体の 80%程度を覆っている異所性脂肪の一つであり，心重量の 20%程度を占めるといわれている．EAT の大部分は冠動脈周囲に分布しており，なおかつ EAT と冠動脈の間に線維性被膜のような物質の移動を妨げる境界が存在しないため，冠動脈疾患における EAT の役割について注目が集まっている．

最近、冠動脈疾患患者では EAT の量が増加していることがいくつかの研究で報告されるようになった．しかしながら，冠動脈疾患患者で EAT 量は増加しているものの，EAT 量と冠動脈硬化の重症度は関連しないという報告もあり，EAT 量の増加のみで冠動脈疾患の進展に寄与しているとは考えにくい．一方，EAT を含む内臓脂肪は様々な生理活性物質を分泌するホルモン産生臓器でもある．このため，EAT の量的異常のみならず質的異常が冠動脈硬化の進展に悪影響を及ぼしている可能性がある．

一般にミトコンドリアはエネルギーの主要な産生源であり，ミトコンドリア機能異常は老化のみならず糖尿病・神経変性疾患・心血管病など様々な疾患の発症・進展に関与することが知られている．EAT を含む内臓脂肪は皮下脂肪と比較して代謝活性が高いと考えられており，脂肪組織としての機能維持にとってミトコンドリアが重要な役割を果たしている可能性がある．しかし，脂肪組織は心筋や骨格筋などと比較して単位体積あたりのミトコンドリア量が少なく従来の手法ではミトコンドリア機能を解析することが困難であり，EAT ミトコンドリア機能に関する報告はこれまで皆無であった．しかしながら，近年の高感度呼吸能測定器の登場や細胞処理方法の改善などの測定技術の進歩に伴い，少量の EAT サンプルでも正確にミトコンドリア機能を測定することが可能となった．

本研究では『EAT におけるミトコンドリア障害がホルモン産生臓器としての脂肪組織の機能を障害し，隣接する冠動脈硬化の進行に寄与する』という仮説を検証することを主な目的とする．

【方法】

待機的に開胸心臓手術を受ける患者のうち，冠動脈バイパス術を受ける冠動脈疾患（CAD）患者 14 名，および対照群として開胸心臓手術を受ける非リウマチ性弁膜症や心房中隔欠損症などの非動脈硬化性心疾患（non-CAD）患者 11 名が参加し，心臓手術で採取される EAT を活用して

各種測定・評価を行った.

EAT ミトコンドリア機能解析については､高感度ミトコンドリア呼吸能測定装置 Oxygraph-2k を用い、ジギトニンによる細胞膜透過処理（permeabilization）を行った後、各種呼吸基質存在下でのミトコンドリア呼吸能を測定した。また、Oxygraph-2k に付属の蛍光吸光度計を用いて、ミトコンドリア由来の活性酸素種（reactive oxygen species; ROS）の産生量を同時測定し，EAT の凍結サンプルより、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンのタンパク量を測定した．さらに術前に施行した CT 画像より EAT 体積および腹部内臓脂肪面積を測定し, 冠動脈造影所見より冠動脈硬化の重症度指標である Gensini スコアを算出した.

【結果】

年齢，性別，BMI，腹部の内臓脂肪面積のいずれも両群間で有意差を認めなかった．一方、EAT 体積は CAD 群で有意に増加していた。EAT ミトコンドリア機能については，電子伝達系複合体 I および I+II に関連した酸化的リン酸化能が CAD 群で有意に低下していた．しかし，EAT ミトコンドリア由来の ROS 産生量は両群間で差がなかった．また、CAD 群では予想通り Gensini スコアが高値であり、Gensini スコアは EAT ミトコンドリア呼吸能と負の相関を認めた．一方，EAT 体積は Gensini スコアと相関関係を認めなかった.

さらに、CAD 群において EAT 由来のアディポネクチン量が有意に低下しており、EAT 由来のアディポネクチン量は EAT ミトコンドリア酸化的リン酸化能と正の相関を認めた。

【考察】

一般に EAT は冠動脈周囲に多く存在しており，なおかつ冠動脈と EAT の間に線維性被膜のような構造は介在しない．このため，EAT の量的または質的異常が直接冠動脈に影響を及ぼし，冠動脈の進展に関与する可能性は十分考えられる. CAD 患者では腹部内臓脂肪の蓄積とは独立して EAT が蓄積していることが報告されており、本研究でも同様の所見を認めた。一方、代謝に関わる EAT の機能異常に関する報告はこれまで皆無であり、我々は CAD 患者では EAT ミトコンドリア機能が障害されており, EAT ミトコンドリア機能が冠動脈硬化の重症度と負の相関を有することを初めて証明した。本研究では EAT 体積と冠動脈硬化重症度との間に相関を認めず、EAT の質的異常が冠動脈硬化のより強いリスク因子となりうることが予想された．また，血管周囲に沈着した脂肪組織が生理活性物質の傍分泌作用などを介して，近接する血管の動脈硬化の発症に関与するとの報告もあり, これらは EAT の代謝活性の変化が冠動脈疾患の発症に関与しているという我々の仮説を支持するものである.

さらに CAD 患者では，EAT におけるアディポネクチン産生量が低下しており、アディポネクチン産生量とミトコンドリア呼吸能が正の相関を認めた。培養脂肪細胞では，ミトコンドリア機能障害によりアディポネクチン分泌能が低下することが報告されており，EAT ミトコンドリア機能は EAT 由来のアディポネクチン分泌を制御している可能性が示唆された.

【結論】

CAD 患者では，EAT ミトコンドリア機能が障害されていた．さらに EAT ミトコンドリア機能障害は、EAT におけるアディポネクチン分泌能低下を引き起こし，冠動脈硬化の進展に寄与する可能性が示唆された。