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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中島　孝之

審査担当者
主査　教授　岩永　敏彦
副査　教授　大場　雄介
副査　教授　南須原　康行
副査　教授　廣瀬　哲郎

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）

申請者は，異所性脂肪の一つである心臓周囲脂肪（EAT）に着目し，その脂肪組織のミトコンドリア機能と冠動脈疾患とに関連があるかについて検討を行った．冠動脈疾患（CAD）を有する患者 14 名および CAD を有しない患者 11 名を登録し，患者データの抽出および待機的心臓血管外科手術中に心臓周囲脂肪を採取し解析を行った結果，①年齢，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が，CT で評価した EAT 体積は CAD 群で有意に増加していたこと，②EAT の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こと，③EAT 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こと，④冠動脈硬化重症度スコアである Gensini スコアが EAT ミトコンドリア呼吸能と負の相関を認めたこと，⑤一方で EAT 体積は Gensini スコアと相関がなかったこと，⑥CAD 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いたこと，⑦EAT 由来のアディポネクチン量は EAT ミトコンドリアの酸化的リン酸化能と正の相関を認めたことを明らかにした．

これらの結果から申請者は以下の通りの考察を行った．1) 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合理性があると考えた．2) ①の結果は CAD における EAT 量の特徴として先行研究に矛盾のない結果であった．しかしながら，②③④⑤の結果からは，EAT の量的異常よりも質的異常がより冠動脈硬化重症度と関連していることが示されており，質的異常は量的異常よりも冠動脈硬化のより強いリスク因子となりうることが示唆された．3) ⑥⑦の結果に加え，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先行報告もあり，EAT の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．以上より，EAT ミトコンドリアの機能障害は，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ものと考えられた．

以上の研究結果について，主査である岩永教授からは①EAT に存在する脂肪細胞以外の細胞由来のミトコンドリアが測定におよぼす影響について，副査である大場教授からは②CAD 患者における EAT の組織学的評価，③全身の脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンの総量に対して EAT から分泌されるアディポネクチンが寄与する割合，④アディポネクチンの傍分泌作用と内分泌作用の差，また⑤それぞれの作用様式が冠動脈へ作用する割合について，副査である廣瀬教授からは⑥ミトコンドリア呼吸能を標準化する方法，⑦ミトコンドリアの量的変化と機能的変化の評価方法，⑧動物モデルを用いた介入検討の必要性について，副査である南須原教授からは⑨冠動脈硬化を認める局所血管と隣接する EAT 量の関係，⑩今後 EAT を標的とした治療戦略を考えた際に候補となり得る薬物について、などの質問を受けた．申請者は，①の質問に対して、単位細胞あたりでの呼吸能の比較がされていないため、単位組織あたりのミトコンドリア呼吸能の由来にどの細胞がどの程度の割合で寄与しているかについては明らかではなく、研究の限界であると答えた。しかしながら、CAD では EAT 内に浸潤する炎症細胞などが増えているという先行研究を基づいて、それでもなおCADのEATでは単位組織あたりのミトコンドリア機能が低下しており、脂肪細胞のミトコンドリア機能が低下している可能性を考えていると答えた。⑩の質問に対しては、近年報告されるようになった SGLT2 阻害薬の EAT 量減少効果や、細胞の代謝を糖代謝から脂肪酸代謝へシフトさせ得るという知見に基づいて、EAT のミトコンドリア機能を改善させ得る薬剤として注目していると答えた。その他のそれぞれの質問に対しても、自己の実験データや文献的考察に基づいて，概ね適切に返答した．

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した．