



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 [全文の要約]
Author(s)	中島, 孝之
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2396 他
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/2115/70541
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Nakajima_summary.pdf



学位論文（要約）

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)

2018 年 3 月

北海道大学

中島 孝之

1. 緒言

我が国では生活水準の向上とともに生活習慣の欧米化が進み、肥満、脂質異常、耐糖能異常などの代謝性疾患有病率が増加傾向となっている。急速な人口の高齢化も伴い、2000 年台に入り本邦の疫学研究では虚血性心疾患の発症はついに増加傾向と報告されるようになった。代謝性疾患に対する治療は急速な進歩を遂げてはいるものの有病率は増加傾向であり、今後虚血性心疾患死亡率が上昇に転じる可能性が懸念されている。冠動脈硬化の危険因子のコントロールのみならず、冠動脈硬化の発症・進展メカニズムの解明とともに新たな治療戦略の構築が喫緊な課題となっている。

代謝性疾患と深い関係を持つ臓器として脂肪がある。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肉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、EAT の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 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、近年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。

2. 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 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蛋白量を測定した。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。各計測値は、平均値±標準偏差で表した。冠動脈群と非冠動脈群の平均値の差の検定には対応のない Student t 検定を行った。カテゴリー変数は割合で

表記し、カイ二乗検定により比較した。2つの連続変数間の相関は、ピアソンの積率相関係数の有意性検定により評価した。P < 0.05をもって統計学的に有意とした。

3. 結果

Non-CAD 群と CAD 群の間で、性別、年齢、BMI、腹部内臓脂肪面積において有意な差は認めなかった。心機能に関しては、心臓手術前に心エコー図法により評価した左室駆出率に両群間で有意差を認めなかった。併存疾患に関しては、CAD 群では non-CAD 群と比較して糖尿病、脂質異常症の有病率が有意に高かった。

EAT ミトコンドリア呼吸能を測定・解析した結果、電子伝達系複合体 I および I+II に関連したリークステート (ADP 非存在下の呼吸ステート)、酸化的リン酸化ステート (ADP 存在下での呼吸ステート)、電子伝達系最大能において CAD 群では non-CAD 群に比較して有意に低下していた。また、EAT ミトコンドリア呼吸能の低下が Gensini スコアで表される冠動脈硬化重症度と関連するかを検討した結果、すべてのステートの呼吸能が Gensini スコアと負の相関を認めた。特に OXPHOS において Gensini スコアと強い相関を示した。

呼吸能と同時に測定した EAT ミトコンドリアの各ステート (LEAK および OXPHOS) での EAT ミトコンドリア由来の ROS 産生量には、両群間で差を認めなかった。また ROS 産生量は Gensini スコアと有意な相関を認めなかった。

CT 画像から測定した EAT 体積は non-CAD 群と比較して CAD 群で有意に増加していた。しかし、EAT 体積と Gensini スコアとの間に有意な相関は認めなかった。

EAT におけるアディポネクチンタンパク量は、CAD 群と比較して non-CAD 群で有意に増加しており、さらには EAT ミトコンドリア呼吸能と正の相関を認めた。一方、EAT におけるアディポネクチンタンパク量は EAT 体積とは有意な相関を示さなかった。

4. 考察

一般に、EAT は冠動脈の周囲に多く分布しており、冠動脈と心臓周囲脂肪の間に線維性被膜のような構造は介在しない。このため、脂肪の量的または質的異常が冠動脈硬化の進展に影響を及ぼす可能性は十分考えられる。本研究では、過去の研究と同様に、BMI や腹部内臓脂肪量では有意差がないにも関わらず、CAD 患者で EAT 量が有意に増加していた。つまり、全身の内臓脂肪の冠動脈硬化への関与の様式や程度は必ずしも一様ではなく、解剖学的に冠動脈に隣接する EAT が冠動脈硬化の進展に最も影響を与えやすい可能性がある。

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。一方、本研究では EAT 体積と冠動脈硬化重症度との間には有意な相関を認めず、EAT の量的異常よりも質的異常が冠動脈硬化のより強いリスク因子となり得ると考えられた。

先行研究において、2 型糖尿病患者では腹部内臓脂肪ミトコンドリアの電子伝達系に関連する遺伝子発現が低下し、インスリン抵抗性に関与することが報告されている。本研究では CAD 群における脂質異常症、糖尿病の有病率が高く、生活習慣病が EAT ミトコンドリア機能障害の原因として関与している可能性がある。

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、これは過去の報告とも矛盾のない結果であった。今回重要な点として、EAT におけるアディポネクチン発現量がエネルギー産生の主体であるミトコンドリア呼吸能と正の相関を示したことが挙げられる。一方で、EAT 体積とは相関を認めなかった。脂肪細胞を用いた実験では、ミトコンドリア機能障害がアディポネクチン分泌能を低下させることが過去に報告されている。したがって、EAT ミトコンドリア活性は EAT におけるアディポネクチン分泌量を制御している可能性がある。アディポネクチンは血

管に対して抗動脈硬化作用，抗炎症作用を有する生理活性物質であり，EAT 由来のアディポネクチン分泌能低下が冠動脈硬化の進展に少なくとも一部は関与していると推測される．

5. 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．