



Title	心臓血管手術後の心房細動（POAF）における心外膜脂肪組織の質的変化が及ぼす影響の検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	夏井, 宏征
Description	配架番号 : 2844
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15910号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NATSUI_Hiroyuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 夏 井 宏 征

学 位 論 文 題 名

心臓血管手術後の心房細動（POAF）における心外膜脂肪組織の質的変化が及ぼす影響の検討

(Influence of qualitative alteration of epicardial adipose tissue on postoperative atrial fibrillation in patients after cardiovascular surgery)

【背景と目的】心房細動 (atrial fibrillation, AF) は最もありふれた不整脈の一つであり、人口の高齢化に伴いその有病率は世界的に増加傾向である。しかしながら心房細動の発症機序は依然として不明であり、その発症を抑制するためにも、心房細動の発症機序を解明することは世界的な急務であると言える。近年、心房細動の発症に心外膜脂肪組織 (epicardial adipose tissue, EAT) が関与している事が明らかになってきた。EAT は心筋や冠動脈と直接接し、様々な生理活性物質の分泌を介して周囲組織に影響を与える内分泌組織と考えられている。肥満や糖尿病などの代謝性疾患では EAT 体積が増加することが知られており、EAT の蓄積は心房の電気的および構造的リモデリングを引き起こすことで心房の不整脈基質形成の要因になるほか、不整脈発症の契機となる交感神経活性を亢進させることが報告されており、注目されている研究領域の一つである。一方で、術後心房細動 (postoperative AF, POAF) は外科手術後に初めて発症する AF として知られており、術後入院期間の延長や脳梗塞発症リスクを増加させる事が報告されている。EAT と POAF との関係性については、EAT の蓄積により POAF 発症率が増加したという報告がある一方で否定的な報告も散見され、一定の見解は得られていない。また、EAT 中の炎症に関わる遺伝子の発現増加が POAF 発症と関係していたという報告もあり、EAT の量的変化に限らず、遺伝子、蛋白発現、組織変化などの EAT の質的変化が POAF の発生に関与する事が示唆されているが、その機序は未だ十分に解明されていない。本研究では EAT の量的変化に加えて、その組織学的特徴、分泌タンパク質、遺伝子発現、ミトコンドリア呼吸能などの質的変化に着目し、POAF と EAT の関係性について包括的に調べることを目的とした。

【材料と方法】待機的に初回心臓血管手術を受ける非心房細動患者を対象とした。POAF を発症した群 (POAF 群) と洞調律群 (SR 群) に分け、患者背景、経胸壁心エコー、12 誘導心電図、EAT 体積、脂肪細胞面積、ミトコンドリア呼吸能、分泌タンパク質群 (secretome) 中のタンパク濃度および EAT の mRNA 発現を両群間で比較した。ミトコンドリア呼吸能 (Mito-OXPHOS) は O2k 高分解能呼吸測定装置を用いて測定した。分泌タンパクについては抗体をマイクロビーズに固定したサスペンションアレイを用いたマルチプレックス解析により定量測定した。mRNA はアディポカイン、炎症性および抗炎症性サイトカイン、ミトコンドリア生合成、熱産生に関わる遺伝子と脂肪細胞のフェノタイプ毎に特異的な遺伝子についてダイレクトデジタルカウントによる遺伝子発現解析を行なった。

次に、多変量ロジスティック回帰分析を行い、POAF 発症の予測因子として EAT の TNF- α 遺伝子発現と平均脂肪細胞面積が関連することを同定した。更に、この 2 因子の分布において TNF- α 遺伝子発現が 100 count 以上かつ平均脂肪細胞面積が 3000 μm^2 となる患者が存在しないことから、これらの値をカットオフ値として全体を新たに 3 群 (グループ 1: TNF- α 100 count 未満かつ平均脂肪細胞面積 3000 μm^2 未満; グループ 2: TNF- α 100 count 以上かつ平均脂肪細胞面積 3000 μm^2 未満; グループ 3: TNF- α 100 count 未満かつ平均脂肪細胞面積 3000 μm^2 以上) に分類し、3 群間での比較、検討を行なった。

【結果】対象患者は53例で、POAFは18例(34%)に発症した。年齢、性別、BMI (body mass index)、および高血圧、糖尿病などの既往症について両群間に有意差は認めなかった。POAF群では左房径が有意に大きく、またP波持続時間、P波面積などの心房リモデリングを表す心電図指標についてもSR群と比較して有意に高値であった。EATミトコンドリア呼吸能、脂肪細胞面積、EAT secretome中のタンパク濃度およびmRNA発現に関しては、両群間に有意差は認められなかった。次に、TNF- α 遺伝子発現と平均脂肪細胞面積の分布を参考に3つのサブグループに分類した(グループ1 28例、グループ2 12症例、グループ3 7症例)。新規サブグループ間の比較では、グループ2においてPOAF発症率が最も高く、グループ3で最も低かった(グループ1 29%、グループ2 58%、グループ3 0%)。EATミトコンドリア呼吸能やレジスチンを除くEAT secretome中のタンパク質濃度に関しては、3群間において有意な差は認められなかった。一方で、mRNAの発現に関しては、グループ2ではグループ1と比較して炎症に関わる多数の遺伝子(CCL2, GDF-15, IL-1 β , IL-6, TNF- α , TNFRSF9)発現が亢進し、抗炎症性サイトカインであるIL-10の発現も亢進していた。一方、グループ3ではグループ1と比較して炎症性サイトカインの数個(CCL2, GDF-15, IL-6)の発現が亢進し、同時にIL-10の発現亢進も認められた。

【考察】本研究において、POAF群とSR群で比較した場合には患者背景、心電図および心エコー図検査の一部を除く多くの臨床データ、EATミトコンドリア呼吸能、分泌タンパク質、mRNA遺伝子発現、mtDNAコピー数について両群間に有意差は認められなかった。またEAT体積とPOAFの発症については、本研究でも有意な相関関係は認められなかった。これらの違いは報告によって対象疾患や患者背景が多様であり、EAT体積の測定方法やPOAFの定義が異なる事が原因として考えられた。逆に言えば、これらの研究結果はEAT体積のみではPOAF発症との関係性を説明できず、むしろEATの質的な側面が重要である可能性を示唆している。次に、EATの質的側面として組織の炎症と組織を構成する脂肪細胞面積によって分けた3群においては、POAF発症率と炎症関連遺伝子および抗炎症性遺伝子の発現に差が認められた。3群のうち最も多くの炎症関連遺伝子の発現亢進が見られたグループ2は、POAF発症率が最も高かった。一方で、グループ3は、グループ1と比較して炎症性遺伝子の発現が亢進しているにも関わらず、最もPOAF発症率が低かった。グループ3においてIL-10の遺伝子発現が亢進していた事を考慮すると、脂肪細胞やリンパ球などのEATに含まれる細胞群における炎症に関する反応に対して、IL-10による炎症抑制的な作用が、結果的にEAT全体の炎症の程度に寄与した可能性が示唆された。また、脂肪細胞面積が小さかった理由として、EATの慢性炎症による脂肪細胞の分化成熟および脂肪滴形成が障害されている可能性が考えられた。本研究や既報の結果を踏まえると、EATにおける炎症の程度がPOAFに関与していると推察されるが、発症機序の解明にはさらなる研究が必要である。本研究ではEATミトコンドリア呼吸能と平均脂肪細胞面積が逆相関し、アディポネクチン分泌と正相関することも明らかにした。脂肪細胞のミトコンドリア機能は脂肪酸代謝およびタンパク質の分泌などの細胞機能と深く関わっている事が知られている。本研究においては、ミトコンドリア呼吸能の低下とPOAFの直接的な関連は示す事が出来なかったが、非肥満患者においてEATのTNF- α 遺伝子発現量の増加や脂肪細胞の大きさがPOAFを予測できる因子となる事を示した点において、新規性がある。今後、EATの質的变化が起こる機序を解明することにより、新たな治療介入が開発され、POAFの予防につながる事が期待される。

【結論】AFを発症していない心臓大血管手術を受ける患者において、EAT体積およびEATミトコンドリア呼吸能はPOAFの発症と直接的な関係は見られなかった。さらに、EAT体積の増加はEATにおける炎症性遺伝子の発現亢進、ミトコンドリア呼吸能低下およびEATを構成する脂肪細胞の小型化などの質的側面の悪化とは相関しなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、EATにおけるTNF- α 遺伝子の発現量がPOAFの予測因子であった。EATにおけるTNF- α 遺伝子発現量の変化と同様に、IL-10などの抗炎症性遺伝子の発現量の変化や脂肪細胞の大きさなど、EATの質的变化は術後心房細動の発症に関与している可能性が示唆された。