

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 平田 陽一郎

本研究は、冠動脈動脈硬化病変の形成における、冠動脈周囲脂肪組織の果たす役割を明らかにする目的で、冠動脈周囲脂肪組織におけるマクロファージの浸潤と炎症性サイトカインの発現の解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. 本研究では、平成 20 年 10 月 1 日より平成 21 年 3 月 31 日までの間に、徳島大学病院および榊原記念病院において開心術を受ける患者のうち、書面にて同意が得られた患者を対象とした。対象患者を冠動脈疾患（CAD）群 38 例と非冠動脈疾患（Non-CAD）群 40 例に分けた。開心術の時点で両群間に、年齢・体重・腹囲・BMI の差は認められなかった。CAD 群には男性が有意に多く、糖尿病・脂質異常症の割合も多かった。これらは冠動脈疾患の患者背景が反映された結果と考えられた。また血液検査結果では、LDL コレステロール・HDL コレステロールがいずれも CAD 群で低く、脂質異常症の有病率および内服治療内容の差が反映されていると考えられた。
2. 開心術の際に、心臓周囲脂肪組織（EAT）と皮下脂肪組織（SCAT）を採取した。採取した脂肪の一部をホルマリン固定し、免疫染色法を用いてマクロファージの浸潤の程度を評価した。CAD 群の EAT においては、Non-CAD 群の EAT に比べて、CD68 陽性マクロファージの浸潤が増加していた。さらに、CAD 群の EAT では、炎症性の CD11c 陽性 M1 マクロファージと抗炎症性の CD206 陽性 M2 マクロファージがともに有意に増加していた。これらの変化は、両群の SCAT では認められなかった。
3. CD68 陽性マクロファージと CD11c 陽性 M1 マクロファージ・CD206 陽性 M2 マクロファージの組織内部での関係を、蛍光二重染色法を用いて評価した。その結果、M1・M2 マクロファージは、いずれも CD68 抗体と二重に染まっていた。つまり、脂肪組織において、M1・M2 マクロファージは、CD68 陽性マクロファージの一部を構成していると考えられた。
4. 脂肪組織における M1・M2 マクロファージが占める割合を、CD68 陽性マクロファージ全体との比率で評価した。すると、CAD 群の EAT においては、M1 マクロファージが相対的に増加し、M2 マクロファージが相対的に減少しているという結果であった。つまり、CAD 群の EAT においてはマクロファージの浸潤が増加するだけでなく、浸潤したマクロファージが M1（炎症側）に偏移していることが明らかとなった。
5. 脂肪組織におけるマクロファージの偏移の指標として、M1/M2 比を算出したところ、冠動脈病変の重症度を示す Gensini score との間で、有意な正の相関関係が認められた。

Gensini score と、体重・BMI・血液検査結果などの他の指標との関連も検討したが、有意な相関関係を示したのは、M1/M2 比のみであった。

6. 採取した脂肪組織の一部から mRNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いて炎症性サイトカインの遺伝子発現を評価した。その結果炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , MCP-1) と、M1/M2 比の間には有意な正の相関が認められ、抗炎症性サイトカイン (IL-10, AMAC-1) との間には負の相関が認められた。

以上、本論文は、冠動脈周囲脂肪組織におけるマクロファージの極性の偏移と、冠動脈病変形成との間に関連があることを明らかにした。これまでの先行研究の結果も踏まえると、冠動脈周囲脂肪組織における慢性炎症状態が冠動脈病変の形成に寄与することが強く示唆された。本研究は、冠動脈疾患発症機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。