

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 林 由香
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 984 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Elevated Endomyocardial Biopsy Macrophage-Related Markers in Intractable Myocardial Diseases.
(心筋生検におけるマクロファージ関連マーカーの上昇と難治性心疾患の関連)

論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 特任教授 上村 顕也
副査 准教授 高村 昌昭

博士論文の要旨

背景：近年の研究にて組織において外的な要因がなくとも組織在住マクロファージや樹状細胞がストレスや障害をうけた細胞からの内因性の danger signal によって活性化されることが知られている。この内因性の danger signal は damage-associated molecular patterns (DAMPs) として知られるようになってきている。この DAMPs は Toll-like receptor といったようなパターン認識受容体と結合するなどしてこれらの組織在住マクロファージを刺激し、その組織においては組織障害が進行していることを示す炎症性サイトカインやケモカインが上昇していることが示唆されている。

心疾患はさまざまな原因があるとともに、その臨床経過、薬剤への反応性、予後は同じ原因でも様々である。心筋にも他の臓器と同様に組織在住マクロファージや樹状細胞が存在することが知られている。この DAMPs が組織在住マクロファージを活性化し炎症性細胞を誘導することから心筋における炎症性マーカーは様々な心筋疾患の進行を評価に有用の可能性がある。

目的：そこでマクロファージ関連マーカーは外的要因がなくとも細胞が受けている現在進行している組織障害を反映した内因性の danger signal と密接に関連していると仮定し、心筋生検マクロファージ関連マーカーの発現と非炎症性心筋疾患の進行性の心筋障害との関連を明らかにすることを目的とした。

方法：我々は1996年から2014年までに新潟大学医歯学総合病院および新潟県立新発田病院にて心筋生検を施行された心疾患患者 (n = 86) から得られた心筋生検検体を用いて、マクロファージ関連マーカー (CD68, CD163, CD45) をこれらの定量的 PCR 法による遺伝子発現 (n = 78) と病理組織の免疫組織染色 (n = 56) を行い評価した。

これらの患者のうち33名が炎症性心疾患 (心筋炎、サルコイドーシスなど) ではない患者であった。この33名を治療により心機能が改善した群『改善群』 (治療前後で心エコーにて10%以上EFが改善したものを改善と定義) と改善しなかった群 (非改善群) と分けた。

結果：非炎症性心疾患33名のうち26名が拡張型心筋症であった。難治性心疾患 (心アミロイドーシス、ミトコンドリア心筋症、ファブリー病、不整脈原性右室心筋症) の症例は6例みられた。またこの非炎症

性心疾患の患者 33 名のうち 22 名が改善群で 11 名が非改善群であった。急性心筋炎の症例ではすべてのマクロファージ関連マーカーが遺伝子発現、免疫組織染色いずれでも上昇していた。一方、一部の非炎症性心疾患患者の心筋生検検体においてもマクロファージ関連マーカーが高値である症例を認めた。そこで心機能改善群と非改善群でのマクロファージ関連マーカーの発現を比較してみると、免疫組織染色において CD45 陽性細胞が非改善群において有意に上昇していた。他のマーカーについても有意差はないものの非改善群で上昇傾向であった。遺伝子発現においても有意差はないもののいずれものマーカーも上昇傾向であった。拡張型心筋症の非改善群においてはすべてのマクロファージ関連マーカーレベルが改善群の拡張型心筋症例よりも高いということにはなかった。

しかし拡張型心筋症以外の難治性心疾患患者の検体においては非改善群に属した症例では改善群と比較してこれらのマクロファージ関連マーカーが高いという結果となった。

考察：本研究においては心アミロイドーシス、ミトコンドリア心筋症などといった難治性心疾患群でマクロファージ関連マーカーが遺伝子発現および免疫組織染色でも上昇しているという結果を得た。この結果よりこれらの疾患においてはアミロイド線維や異常ミトコンドリアなどが DAMPS としてマクロファージを活性化し心筋障害をひきおこしている可能性が示唆された。

結論：心筋生検検体のマクロファージ関連マーカーレベルの上昇は難治性心疾患とされているようなアミロイドーシス、ミトコンドリア心筋症、ファブリー病、不整脈原性右室心筋症との関連が示唆され、これらマーカーが難治性心疾患の予後予測の新しい指標となる可能性があると考えられる。

審査結果の要旨

非炎症性心筋疾患の進行性心筋障害とマクロファージ関連マーカーの発現の関連を明らかにすることを目的として、心疾患患者 (n = 86) から得られた心筋生検検体を用いて、マクロファージ関連マーカー (CD68, CD163, CD45) をこれらの定量的 PCR 法による遺伝子発現 (n = 78) と病理組織の免疫組織染色 (n = 56) を行い評価した。

33 名が非炎症性心疾患で、33 名のうち 26 名が拡張型心筋症であった。難治性心疾患 (心アミロイドーシス、ミトコンドリア心筋症、ファブリー病、不整脈原性右室心筋症) の症例は 6 例みられた。治療により心機能が改善した群と改善しなかった群と分けると、33 名のうち 22 名が改善群で 11 名が非改善群であった。一部の非炎症性心疾患患者の心筋生検検体においてマクロファージ関連マーカーが高値である症例を認めた。心機能改善群と非改善群でのマクロファージ関連マーカーの発現を比較すると、免疫組織染色において CD45 陽性細胞が非改善群において有意に上昇していた。他のマーカーについても有意差はないものの非改善群で上昇傾向であった。遺伝子発現においても有意差はないもののいずれものマーカーも上昇傾向であった。本研究においては心アミロイドーシス、ミトコンドリア心筋症などといった難治性心疾患群でマクロファージ関連マーカーが遺伝子発現および免疫組織染色でも上昇しているという結果を得た。この結果よりこれらの疾患においてはアミロイド線維や異常ミトコンドリアなどが DAMPS としてマクロファージを活性化し心筋障害をひきおこしている可能性が示唆された。

これらマーカーが難治性心疾患の予後予測の新しい指標となる可能性があることを示した点で、学位論文としての価値を認める。