

論文内容要旨

氏名	よこかわ てつろう 横川 哲朗
学位論文題名	Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy
<p>背景：拡張型心筋症は、心筋細胞の変性や間質線維化により、心室の拡大および収縮不全を来す疾患である。遺伝的素因、ウイルス感染、自己免疫異常の関与が指摘されているが、病因は依然不明である。また、拡張型心筋症は予後不良の疾患であり、1年間での死亡率が10%～30%と報告され、心移植の適応となる症例もある。テネイシンCは細胞外マトリックス蛋白の1種であり、組織障害や腫瘍の形成などの組織のリモデリングに伴い出現する。心疾患においては、心筋梗塞や心筋炎などの病的状態で心臓の組織に出現することが知られている。しかし、拡張型心筋症における心筋内テネイシンC発現の意義については明らかになってはいない。そのため、本研究では拡張型心筋症における心筋内テネイシンC発現について検討した。方法：国立循環器病研究センターにおいて、2005年から2008年までに右室心筋生検を施行され拡張型心筋症と診断された123例を対象とし、後ろ向きに検討した。保存されている心筋生検標本に対してテネイシンC(4F10)による免疫染色を行い、解析ソフトを用いて半定量的に心筋組織内のテネイシンC発現量を解析し、臨床像や予後との関連を検討した。結果：総死亡を対象としてROC解析を行い、心筋内テネイシンC発現量に基づいて対象を2群に分けた(発現量が2.3%以上：テネイシンC高値群、n=22。発現量が2.3%未満：テネイシンC低値群、n=101)。テネイシンC高値群ではテネイシンC低値群と比較して、心不全の罹患歴が長く、糖尿病が多く、肺動脈楔入圧や平均肺動脈圧がより高値で、心筋線維化の割合が多かった。66±35か月の観察期間において、テネイシンC高値群はテネイシンC低値群に比較して有意に死亡例が多かった(P<0.001)。また、テネイシンCは多変量解析において、独立して総死亡と関連していた(ハザード比 1.347、P=0.032)。さらに左室リモデリングについて、診断後約9か月後の心エコー検査における左室内径、左室駆出率を調査し検討したところ、左室内径と左室駆出率の改善率はテネイシンC高値群で有意に少なかった。考察：拡張型心筋症は予後不良の疾患であり、予後予測因子を解明することは重要である。また、拡張型心筋症の左室リモデリングの詳細な機序については不明な点も多い。テネイシンCは組織のリモデリングと関連していると報告されている細胞外マトリックス蛋白であるが、これまで心筋内テネイシンC発現の拡張型心筋症における意義は不明であった。本研究により、拡張型心筋症において心筋内テネイシンC発現高値は、左室リモデリングの改善が不良であることや、予後不良と独立して関連していることが初めて明らかとなった。心筋生検により心筋内テネイシンC発現を調べることで、拡張型心筋症の左室リモデリングや予後を予測できる可能性が示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 28 年 11 月 28 日

大学院医学研究科長 様

横川氏の学位論文について、下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 横川 哲郎

学位論文題名 Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy.

本論文は、拡張型心筋症の心筋生検標本中の免疫染色によるテネイシン C 発現量により、左室リモデリングや予後を推測することができるというものです。テネイシン C 高値群と低値群の生存曲線に非常に大きな差があることが新規の知見であり驚嘆に値します。また、パラフィン切片を用いた検討であり、retrospective な検討からの予後評価も可能であり、新たな予後因子として非常に期待されます。

今後、テネイシン C 産生の意味や役割が系統的に解明されれば、心臓移植や薬物療法の適応決定に寄与することが期待できる非常に重要な論文であり、博士論文としてふさわしいと考えます。さらに下記の点について検討、考察を加えて、さらに研究を発展させて頂きたいと思います。

1. 心筋におけるテネイシン C 産生の意味と役割について明確にしてください。
2. 著者は、右室心筋生検でのテネイシン C 発現から左心室機能低下との相関を見ており、右室の組織学的変化が左室変化を十分に反映しうると報告されているとしていますが、その妥当性をより明確にしてください。
3. 著者はテネイシン C の発現が左室リモデリングの改善を阻害して予後を悪化しているとしていますが、テネイシン C 高値群と低値群を比較すると、高値群で平均肺動脈圧が有意に高く、その要因は左室心機能低下と考えられます。両群で平均肺動脈に差がなく予後が異なるのであれば、テネイシ

ン C が予後を悪化させるという考察に一致しますが、もともと心機能低下が強い症例にテネイシン C が発現しているという考えは成立しないでしょうか。検討してください。

4. 右室心筋生検であることと、肺高血圧すなわち右室圧が高い症例にテネイシン C が高発現であることの関連も気になります。過去の論文などでテネイシン C が発現する機序について、さらに考察を深めてください。

論文審査委員

主査	病理病態診断学	橋本優子
副査	心臓血管外科	横山 斉
副査	小児科学	桃井伸緒