

## 論文審査の結果の要旨

氏名：大塚直人

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Effect of obesity and epicardial fat/fatty infiltration on electrical and structural remodeling associated with atrial fibrillation in a novel canine model of obesity and atrial fibrillation: A comparative study

(心房細動の電氣的、構造的リモデリングにおける肥満と心外膜脂肪の影響—肥満心房細動イヌモデルによる検討—)

審査委員：(主査) 教授 松本直也

(副査) 教授 高山忠輝 教授 奥田貴久

教授 田中正史

糖尿病、高血圧症、肥満症を含むメタボリック症候群は全身炎症の惹起を介して心房細動の発生、進行に関与する。肥満症と心外膜脂肪が心房筋に対する電氣的、構造的リモデリングに与える影響は十分に解明されておらず、本研究では初めて肥満症心房細動ビーグル犬モデルを作成し、その影響を電機生理学的、組織学的、分子生物学的に解明することを目的とした。

方法と結果：ビーグル犬 20 頭に対し、1) 肥満合併高頻度心房刺激群、2) 通常食と高頻度心房刺激群、3) 高脂肪食による肥満群、4) 通常食の対照群をそれぞれ 5 頭ずつ作成した。平均体重と平均左房圧は 1) 群 17.6kg・13.5mmHg、2) 群 10.7kg・11.9mmHg、3) 群 18.2kg・23.4mmHg、4) 群 11.7kg・11.4mmHg であり、肥満イヌモデルの作成に成功し、左房圧は 3) 群において最も高かった。

心房筋の障害を反映する左房・肺静脈の有効不応期 (ERP) は高頻度心房刺激を伴う 1) と 2) 群において短く、1) 群で最も短縮していた。高頻度連続刺激による心房細動の持続時間は 4)、3)、2)、1) 群の順に段階的に延長した。組織学的検討では心外膜脂肪が 4)、2)、3)、1) の順に段階的に増加し心房筋への脂肪浸潤も同様の傾向を認め、線維化の程度も 1)、2) 群で大きかった。また心外膜脂肪の厚さと心房筋への脂肪浸潤の程度は、左房線維化の程度と中等度の相関があった (心外膜脂肪:  $r=0.39$ 、脂肪浸潤  $r=0.40$ )。分子生物学的検証では線維化関連マーカー (I 型・III 型コラーゲン、TGF- $\beta$  1 の mRNA の発現は 3)、4) 群よりも 1)、2) 群で増加しており、1) 群では 4) 群に比べ有意であった ( $P<0.05$ )。

考察：心房筋への脂肪浸潤は肥満だけでは無く心房細動の存在によっても生じ、肥満に心房細動が合併すると心外膜脂肪の肥厚や脂肪浸潤が促進される事を初めてイヌモデルで明らかにした。これまでヒツジやヤギを用いたモデルはあったがビーグル犬を用いた最適モデルを創出した。心外膜脂肪と脂肪浸潤が左房の線維化を促進する律速因子である可能性を本モデルを用いて明らかにしたことが特筆される。また 3) 群においても軽度の心房細動器質である線維化を有しており左房圧の上昇や前述の律速因子との関連が示唆された。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

令和 5 年 2 月 22 日