

学位授与番号：甲 948 号

氏 名：伊藤敬一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 10 月 9 日

学位論文名：

ヒト心房における組織トロンビンの免疫組織学的検討

主論文名：

An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria.（ヒト心房における組織トロンビンの免疫組織学的検討）

学位審査委員長：井口保之教授

学位審査委員：南沢亨教授、桑野和善教授

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	伊藤 敬一	指導教授名 吉村 道博
主論文題名		
An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria		
(ヒト心房における組織トロンビンの免疫組織学的検討)		
ジャーナル名 : PloS One 2013年8巻 e65817		
論文要旨		
背景:		
<p>凝固系カスケードの最終産物であるトロンビンは protease activated receptor-1 (PAR-1) を介して、線維化など様々な生理的作用を示すことが知られている。トロンビンは様々な組織にその存在が確認されている。しかし、心臓において心房と心室におけるトロンビンの分布の差異に関しては報告がない。心房におけるトロンビン増強は心房細動の病態に関与している事が知られている。そこで今回我々は左心房および左心室におけるトロンビンをはじめとする凝固関連蛋白、およびそれらの蛋白と組織線維化との関係、および心房細動患者におけるトロンビンの心臓での発現について免疫組織学的検討をした。</p>		
方法と結果:		
<p>我々は7名のヒトの剖検心を用いて、心臓におけるトロンビン、プロトロンビンおよび PAR-1、PAR-2、PAR-3、PAR-4 および alpha-smooth muscle actin (αSMA) の発現を免疫組織化学法により検討した。トロンビン・プロトロンビン・PAR-4 は左房および左室ともに発現しており、内皮・内皮化組織、心筋のいずれにも認められたが、PAR-2、PAR-3 は殆ど発現を認めなかった。左房内皮ではトロンビンが左室内皮に比べ強く発現しており、内皮は厚く線維化が強く認められた。また、心房細動患者の内皮化組織ではトロンビン・PAR-1 の発現が強く、この部分に一致して αSMA の発現増強と著名な線維化を認めた。</p>		
結論:		
<p>左房では左室に比べ、トロンビン、プロトロンビンおよび PAR-1 の発現が強く認められた。</p>		

論文審査の結果の要旨

伊藤敬一氏は、平成 18 年 3 月 本学卒業後 慈恵医大附属病院での初期研修を修了、平成 20 年より本学大学院医学研究科医学系器官病態・治療学 循環器内科学専攻博士課程へ入学した。平成 24 年には大学院単位取得後、本学助教として臨床、研究、教育に研鑽を積んでいる。伊藤氏の学位申請論文は主論文 1 編 副論文 2 編からなり、原題は「An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria」である。研究は内科学講座 循環器内科 吉村道博教授の指導により実施、成果は 2013 年 PloS One 誌 (Impact Factor, 3.730) に発表された。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

凝固系カスケードの最終産物であるトロンビンは protease activated receptor-1 (PAR-1) を介して、血管内では血栓形成、炎症促進、線溶促進に関与し、組織内においては線維化促進など多彩な生理的作用を有する。トロンビンは様々な組織に存在するが、心臓における組織トロンビンの解剖学的分布、免疫組織学的特徴は不明である。伊藤氏らは左心房および左心室における組織トロンビンをはじめとする凝固関連蛋白、およびそれらの蛋白と組織線維化との関係、および心房細動例における組織トロンビンの心臓での発現について検討を進めた。

対象はヒト剖検心、心臓における組織トロンビン、組織プロトロンビンおよび PAR-1、PAR-2、PAR-3、PAR-4 および alpha-smooth muscle actin (α SMA) の発現について免疫組織化学的手法を用いて評価した。免疫組織染色スケールは過去の報告に従い 5 段階にスコア化した。対照群 5 例では組織トロンビン・組織プロトロンビン・PAR-1 は左心房および左心室ともに強く発現していたが、PAR-2、PAR-3 の発現は乏しかった。組織トロンビンの心臓内発現分布は、左心室内皮に比べ左心房内皮でより強く発現していた。心房細動 2 例に対して同様に組織トロンビン、凝固関連蛋白の発現について評価した。心筋内皮組織では組織トロンビン・PAR-1 の発現が強く、この発現部位に一致して筋線維芽細胞のマーカーである α SMA の発現増強と著明な線維化を認めた。心房細動例の左心房と左心室を比較すると、組織トロンビン、組織プロトロンビンおよび PAR-1 の発現は左心房でより強く認めた。

平成 25 年 9 月 24 日、審査委員長 井口保之および南沢享、桑野和善両審査委員の出席のもとに公開学位審査会を実施し、伊藤氏の研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。1. 左心房と肺静脈の接合部に特異的な線維化はないか。2. 高齢者、心房細動がない対照群では心筋組織は肥大していないか。3. 心房細動例では特異的な線維化マーカーの集積はあるか。4. 心房細動例で線維化を起しやすき理由、機序は。5. 対象群で心房内皮に線維化がみられるがその理由、機序は。6. 組織トロンビンの発現により刺激伝導系に異常は出現するのか。7. 圧負荷など心筋への物理的なダメージにより PAR-1 の発現は変化するのか。8. 心筋の線維化メカニズム、病

態についての知見。 9. 心房が心室よりも繊維化しやすい理由、機序は。 10. 線維化におけるマクロファージの役割。 11. 心房細動例の症例数がすくないのでは。 12. 組織トロンビンの発現は組織内もしくは組織外に起因するか。 13. 血管内での凝固カスケードの推移と組織内での推移の差について等。 これらの質問に対して、伊藤氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ有用な議論がなされた。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、伊藤氏の研究は、組織トロンビンの発現と心筋線維化に関する新たな知見を示し得たと判断した。本研究ならびに論文は、さらなる研究の積み重ねにより創薬および未病に向けた新たな展開が期待され、ここに学位論文として価値があるものと認定した次第である。