The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Pathophysiological evaluations of initial plaque development after heart transplantation via serial multimodality imaging and cytokine assessments
Author(s)	白記, 達也
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91795
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	白記　達也
論文題名 Title	Pathophysiological evaluations of initial plaque development after heart transplantation via serial multimodality imaging and cytokine assessments （心臓移植後初期のプラーク形成における経時的マルチモダリティイメージングとサイトカイン評価による病態生理学的検討）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

本研究の目的は、心臓移植後早期において血管内イメージングカテーテルを用いて、移植後冠動脈血管症を構成するDe novoプラークとドナー由来プラークのそれぞれの性状を明らかにし、その経時的変化を評価すること。またT細胞が産生するサイトカインと移植後冠動脈血管症の進展との関連を検証すること。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

2011年から2016年に大阪大学医学部附属病院で心臓移植術を受けた連続55症例のうち、冠動脈3枝に対し移植後8週時点と1年時点に経時的に血管内イメージングカテーテル（OCT, optical coherence tomography; IVUS, intravascular ultrasound）を用い観察しえた40症例を対象とした。De novoプラークは8週時点で最大内膜肥厚が0.5mm未満かつ、1年時点で最大内膜肥厚が0.5mm以上とした。ドナー由来プラークは8週時点で最大内膜肥厚が0.5mm以上とした。プラーク断面積率の変化［1年時点のプラーク断面積率と8週時点のプラーク断面積率の差分］を評価した。プラーク性状は線維性プラーク・脂質プラーク・石灰化プラークに分別した。患者背景は、年齢が38歳（中央値）、男性が63%(25/40)であった。心臓移植術前の併存疾患は高血圧症が3%(1/40)、脂質異常症が10%(4/40)、糖尿病が10%(4/40)であり、心不全原疾患は拡張型心筋症が55%(22/40)、次いで虚血性心筋症が18%(7/40)であった。De novoプラークは8患者13プラークを認め、ドナー由来プラークは17患者31プラークを認めた。プラーク断面積率の変化はDe novoプラークで38.8%[四分位 29.6-41.2]であり、ドナー由来プラークで8.7%[1.33-13.6]であった（$p < 0.001$）。De novoプラークの性状は線維性・脂質・石灰化プラークがそれぞれ92%、8%、0%であり、ドナー由来プラークは線維性・脂質・石灰化プラークがそれぞれ39%、35%、26%であった。ドナー由来プラークのプラーク断面積率の変化は、線維性プラークが10.6%[7.0-18.0%]・脂質プラークが10.3%[8.7-23.8%]であり、石灰化プラーク1.5% [-0.1%-3.7%]と比較し有意に増大していた（$p < 0.001$）。保管した血清サンプルを用い、T細胞関連サイトカインを網羅的に測定したところ、移植後8週時点でのインターロイキン31濃度がDe novoプラークの発症と関連していた（P=0.009）。一方、インターフェロンγやインターロイキン1β、インターロイキン17は検出感度以下であった。プラーク断面積率の変化と移植後8週時点のインターロイキン31の関連を評価したところ、線維性プラークにおいて強い正の相関（r=0.73, p=0.007）を認めた。

〔総　括(Conclusion)〕

De novoプラークを20%の症例で認め、性状は線維性が主体であった。De novoプラークはドナー由来プラークと比較し顕著に進展していた。ドナー由来プラークの性状は線維性・脂質・石灰化プラークを同等に認め、線維性プラークは脂質プラークと同等に進展していた。以上より、心臓移植後早期において、De novoプラーク・ドナー由来プラークはともに線維性プラークの増大が顕著であることを明らかにした。また、移植後8週時点での血清インターロイキン31濃度と線維性プラークの増大に関連を見いだした。血清インターロイキン31は心臓移植後1年以内の線維性増殖に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）			白記　達也	
		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	坂田 泰史	署名
	副　査	大阪大学教授	宮川 繁	署名
	副　査	大阪大学教授	武田 理宏	署名

論文審査の結果の要旨

移植後冠動脈血管症の進展に拒絶反応に伴う免疫学的な機序の関与が示唆されるがその発症機序は未だ解明されておらず治療法は確立していない。本研究では移植後初期において移植後冠動脈血管症を構成するプラークを移植後新たに発生したDe novoプラークとドナー由来プラークに分別しそれぞれのプラーク性状と経時的変化について冠動脈イメージングカテーテルを用いて評価した。さらに、移植後冠動脈血管症の進展とT細胞が産生するサイトカインの関連を検証した。その結果、De novoプラークとドナー由来プラークはいずれも線維性プラークの増大が顕著であり、また心移植後8週時点の血清インターロイキン31値と線維性プラークの増大に関連を見出した。本研究は、移植後冠動脈血管症におけるプラーク性状と経時的変化を明らかにするとともに、移植後冠動脈血管症の進展機序として新たにインターロイキン31シグナルの関与を仮説提唱したものであり、学位授与に値すると考えられる。