

## 心房細動における血栓形成の機序に関する研究

著者	熊谷 浩司
号	2160
発行年	2005
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22742">http://hdl.handle.net/10097/22742</a>

氏 名 (本籍)	くま 熊	がい 谷	こう 浩	し 司
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	医 博 第 2 1 6 0 号			
学位授与年月日	平 成 1 7 年 3 月 2 5 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻			
学位論文題目	心房細動における血栓形成の機序に関する研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 白 土 邦 男 教授 柴 原 茂 樹

教授 上 月 正 博

# 論文内容要旨

## 背 景

心房細動の重篤な合併症として、脳塞栓症が知られている。脳塞栓の原因となる心房内血栓は、心房細動に伴う血流停滞により生じると考えられている。心房細動における脳塞栓症の頻度は心房細動単独の場合より僧帽弁疾患など基礎心疾患の合併により増加する。特に左心房径の拡大が脳塞栓症の発生頻度に相関すると報告されている。この左心房の拡大は、心房筋の structural remodeling と呼ばれ心筋細胞の肥大、間質の繊維化を伴う。さらに最近、心内膜内皮細胞の形態学的変化も指摘された。内皮細胞は、様々な血栓形成調節因子を産生するが、心房壁の structural remodeling の過程で心内膜内皮細胞に何らかの易血栓性変化が生じている可能性がある。しかし、これまでに心内膜内皮細胞の変化と血栓形成との関連についての報告はない。内皮細胞の欠落部分への血小板粘着が、血栓形成の最初の段階であり、血漿中や内皮下に存在する血小板粘着分子である von Willebrand factor (vWF) を介している。本研究では、主に内皮細胞で産生される血小板粘着因子 vWF の役割に着目した。その心内膜内皮における発現、およびその血栓形成との関係をヒト心耳組織を用いて検討した。vWF は内皮細胞で合成や貯蔵され、傷害血管部位での止血機構に必須である。最近、血漿中の vWF 濃度は、肺高血圧、心不全、慢性心房細動で上昇しているという報告があった。それゆえ、本研究では、心内膜内皮細胞での vWF の発現の変化が、心房細動における血栓形成の機序に関与しているのではないかと考えるに至った。

## 目 的

心耳組織における心内膜内皮細胞の vWF の発現を免疫組織学化学染色および *in situ* hybridization にて、基礎心疾患を有しない剖検例と、基礎心疾患を有する症例について検討し、さらに心房壁の structural remodeling の程度と心内膜内皮細胞における vWF の発現との関係を検討した。加えて、脳塞栓の原因となる心腔内の血栓形成に関与する血小板の粘着、凝集を組織学的に検討した。さらに、内皮下に存在する vWF の役割を、血漿中の fibrinogen, fibrin など他の血小板粘着因子と比較し検討した。脳塞栓症の症例から摘出された心耳組織にて肉眼的血栓形成における血小板およびフィブリンの関与および、その相互関係を組織学的に検討した。

## 方 法

心房心耳の標本は、心臓手術時や剖検時に採取した。標本は、固定後凍結切片にし、vWF, CD31, CD34, eNOS, GPIb/IX, GPIIb/IIIa, fibrinogen/fibrin, fibrin に対する免疫組織

染色, vWF の mRNA に対する *in situ* hybridization, vWF の免疫電子顕微鏡を immunogold labeling 法にて施行し, 組織学的解析, 半定量的評価について検討した。

## 結 果

基礎心疾患を有さない症例では, CD31, CD34, eNOS 染色にて心内膜内皮細胞の存在を認めるも, 両心耳の心内膜には部分的で, 弱い vWF 染色しか認めなかった。基礎心疾患をもつ症例, 特に僧帽弁膜症の左心耳および心不全例の両側心耳にて, 心耳心内膜の vWF 染色は亢進していた。次に, 心房細動症例において, 心内膜 vWF の発現の程度は, 心房心耳組織の間でも広く異なっていた。個々の心耳心内膜における vWF の免疫染色と *in situ* hybridization シグナルとの間には明らかな相関を認めた。心内膜における vWF の発現と僧帽弁疾患の左房径の拡大や心内膜直下の心筋細胞径に相関を認めた。心内膜における血小板粘着, 凝集は, 血栓形成時に常に認め, 心内膜に強い vWF 染色を伴っていた。しかし, 必ずしも fibrinogen 染色や fibrin 染色を伴っていなかった。心内膜 vWF 染色の増加は, GPIIb/IX や GPIIb/IIIa 染色として認める血小板粘着, 血栓形成の程度と有意に相関を認めた。また, ワーファリン投与例において心房内血栓形成は, 血小板凝集/fibrin 複合体を形成し心内膜上で段階的に生じていた。

## 結 論

心内膜内皮細胞における vWF の発現は, 基礎心疾患の有無により, また, 心房細動症例の心耳組織間でも著しく異なり, 心房負荷の結果生じる心房壁の structural remodeling の程度と関連していた。心内膜内皮細胞における vWF 発現の亢進は, fibrinogen や fibrin と比較して心内膜への血小板の粘着, 凝集を介し血栓形成初期の段階に関与していた。これらの結果より, 心房細動に伴う心房内血栓形成は rheologic factor のみでなく, 心房壁の structural remodeling と関連して生じる心内膜の vWF 発現の増加が, 心耳内での局所的な血栓形成に関係していることが示唆された。

## 審査結果の要旨

本論文は心房細動患者における心耳内血栓形成の原因および機序についてヒト心耳組織を用いて検討した。心房細動は致死的な不整脈ではないが、心耳内血栓形成を生じて脳梗塞を合併することが知られている。心房細動の頻度は加齢とともに増加するため、この合併症を予防することは近年社会的関心事でもある。これまで心原性脳梗塞についての疫学的研究は多数あるが、その原因となる心耳内血栓形成の機序について組織レベルで検討した報告はない。本論文は心房内で血栓形成の開始される“場”として、心耳心内膜側の変化に初めて着目した。心臓手術時あるいは剖検時にヒト心耳組織を採取し、免疫組織化学染色および *in situ hybridization* などの手法にて以下の点を明らかにした。1) 血管内皮細胞に恒常的に存在している血小板粘着因子 von Willebrand factor (vWF) の発現が心耳心内膜では多様であることを発見した。この vWF の発現は心房細動の有無とは直接関係なく、心房壁の構造的リモデリングの程度と相関していた。これは vWF の発現亢進には心房細動だけでなく、弁膜症や高血圧症など他の心房負荷を生じる病態も関与していることを示唆する。2) 心耳心内膜表面には顕微鏡にて血小板付着をしばしば認め、その局在は vWF 染色と一致し、その程度は心内膜全体における vWF 発現の程度と相関していた。もうひとつの代表的な血小板粘着因子 fibrinogen は必ずしも血小板付着部位に一致して認められず、心内膜への血小板付着には vWF の役割が重要であると結論した。3) 肉眼的血栓の観察から血栓の増大は心内膜表面から内腔に向かって進展すること、そして、血栓形成には血小板凝集と fibrin 沈着の両者が密接に関与し合っていることを免疫二重染色にて明らかにした。

以上、本論文は心耳内血栓形成の原因および機序をヒト心耳組織を用いて検討した世界で初めての報告である。得られた知見は心房細動患者における脳梗塞の発症を予防する上で重要な示唆を与えるものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。