

氏名	杉田 洋介
学位の種類	博士 (スポーツ医学)
学位記番号	博乙第 3045 号
学位授与年月	令和 4 年 6 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	心外膜脂肪組織に着目した心機能および 運動耐容能低下予防に関する研究

主査	筑波大学教授	博士 (医学)	高橋 英幸
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	久野 譜也
副査	筑波大学准教授	博士 (スポーツ医学)	渡部 厚一
副査	早稲田大学教授	博士 (体育科学)	前田 清司

## 論文の内容の要旨

杉田洋介氏の博士學位論文は、心臓に蓄積する内臓脂肪である心外膜脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) と心機能、および運動耐容能との関連を横断的、縦断的に検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### 【目的】

著者は、本論文の研究背景として、心機能や運動耐容能の低下が心血管疾患発症や生命予後の悪化と密接に関連する指標であることを踏まえ、その関連因子の一つとして EAT に着目している。EAT は心臓に蓄積する内臓脂肪であり、他の脂肪組織と比較して炎症性サイトカインなどの生理活性が高く、肥満者や 2 型糖尿病といった心血管疾患の発症リスクが高い有症患者、および左室駆出率が保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) 患者において蓄積することが報告されている。EAT と心機能、および運動耐容能の関連については一部の横断研究によって有意な関連が報告されているが、心機能の重症度との関連、幅広い年代や性差における関連、他脂肪組織との比較、運動中の血行力学的指標を含めた関連、定期的な運動による心機能や運動耐容能の変化に EAT の変化が関与するかは明らかにされていない。そこで著者は、心臓超音波検査と心臓磁気共鳴画像検査を用いて定量的に測定された EAT と心機能、最大下運動中の血行力学的反応、および運動耐容能との関連を横断的、縦断的に検討することにより、定期的な運動の心保護効果を EAT の観点から明らかにすることを目的としている。

### 【方法】

著者は、上記の目的を達成するために 3 つの研究課題を設定し、それぞれの方法について次のように述べている。まず、研究課題 I では心臓超音波検査で測定した EAT の厚さ (EAT thickness) と心機能指標、および運動耐容能の関連を無症候性心不全期の 2 型糖尿病患者 176 名、および健常対照者 62 名で横断的に検討した。次に、研究課題 II では、心臓磁気共鳴画像検査で測定した EAT 容積 (EAT volume)

と最大下運動時の血行力学的反応指標、および運動耐容能の関連を幅広い年代 (21 - 85 歳) の日本人男女 120 名で検討した。加えて、腹部内臓脂肪や皮下脂肪も含めた各脂肪間で関連の強さを比較した。最後に、研究課題Ⅲでは、習慣的な運動トレーニングが EAT thickness に及ぼす影響を HFpEF 患者 99 名で検討した。加えて、運動トレーニングによる EAT の変化率と心機能、最大下運動時の血行力学的反応指標、および運動耐容能の変化率の関連を検討した。

#### 【結果】

著者は、各研究課題の結果について次のように述べている。研究課題 I : 年齢、性別、body mass index を一致させた場合でも、EAT は心不全群でより厚く、運動耐容能指標としての最高酸素摂取量 (peak oxygen uptake: peak  $\dot{V}O_2$ ) はより低値を示したことを明らかにしている。また、心機能異常を保有する群は、非保有群と比較して EAT が厚く、peak  $\dot{V}O_2$  が低値を示したことを明らかにするとともに、心機能異常の構成要素の保有数 (0-4) が増えるほど EAT が厚く、peak  $\dot{V}O_2$  が低値を示したことも見出している。さらに、多変量を調整した場合でも、EAT と peak  $\dot{V}O_2$  は有意な関連を示したことを明らかにしている。著者は、EAT thickness と peak  $\dot{V}O_2$  の有意な関連の根底には、心機能や運動中の心拍応答低下が関係していると考察している。研究課題 II : EAT volume は中高齢 ( $\geq 40$  歳) 女性群、中高齢男性群、若年 (<40 歳) 女性群、若年男性群の順に高値を示したことを明らかにしている。また、EAT volume と運動時の血行力学的反応指標としての最大下運動時の心拍出量 (peak cardiac output index: peak CI)、1 回拍出量、心拍数 (peak heart rate: peak HR)、心拍数回復 (heart rate recovery: HRR) および peak  $\dot{V}O_2$  の有意な相関関係を明らかにするとともに、EAT volume と血行力学的反応指標および peak  $\dot{V}O_2$  の相関係数は、内臓脂肪や皮下脂肪よりも高いことを見出している。著者は、EAT と peak HR、および HRR の相関係数が高い結果から、EAT が心臓自律神経機能低下を介して運動中の peak CI や peak  $\dot{V}O_2$  の低下と関連していると考察している。研究課題Ⅲ : HFpEF 患者における 5 か月間の運動トレーニング介入によって、EAT thickness は有意に減少したことを明らかにしている。さらに、ベースラインからの EAT の変化率と心機能指標、最大下運動時の血行力学的反応指標、および peak  $\dot{V}O_2$  の変化率の間に有意な相関関係があることを明らかにするとともに、多変量を調整した場合でも、EAT の変化率と peak CI、および peak  $\dot{V}O_2$  の変化率は有意な関連を示したことを見出している。著者は、研究課題Ⅲの一連の結果を通じて、効果的な内服治療が存在しない HFpEF 患者において、運動トレーニング介入が心機能や運動耐容能の改善に効果的であることを明らかにしたうえで、EAT の減少が心機能や運動耐容能の良好な変化に関係していることを新たに見出している。

#### 【結論】

全ての研究課題を総括し、著者は次のように結論づけている。過剰な脂肪の蓄積は心血管疾患発症の危険因子であるが、他の脂肪組織と比較して EAT に関する科学的エビデンスは十分に蓄積されていなかった。そこで、定期的な運動の心保護効果を EAT の観点から明らかにすることを目的に、EAT と心機能、最大下運動中の血行力学的反応、および運動耐容能との関連を横断的、縦断的に検討した。研究課題 I では、2 型糖尿病を伴った無症候期心不全患者において EAT thickness が心機能指標やその重症度、および運動耐容能指標としての peak  $\dot{V}O_2$  と有意に関連することを明らかにしている。この結果は、心不全の無症候期から EAT が心機能と運動耐容能低下に一定の有害な影響を与えており、心血管疾患の発症リスクが高い 2 型糖尿病患者において心不全重症化予防のための有用な知見となり得ると結論づけている。研究課題 II においては、EAT volume が心血管疾患のない幅広い年代の日本人男女の最大下運動時の血行力学的反応指標としての peak CI や peak  $\dot{V}O_2$  と有意に関連することを明らかにしている。この結果は、心血管疾患の一次予防のための有用な知見となり得ると結論づけている。研究課題Ⅲでは、HFpEF 患者における 5 か月間の運動トレーニング介入によって減少した EAT thickness の変化率と心機能指標、最大下運動時の血行力学的反応指標、および peak  $\dot{V}O_2$  の変化率が有意に関連することを明らかにしている。この結果は効果的な内服治療が存在しない HFpEF 患者の心不全症状の改善や重症化予防のための有用な知見となり得ると結論づけている。したがって、本研究で得られた一連の結果は、定期的な運動と EAT の制御が心保護に有効である可能性を示唆している。少子高齢化の一途を辿る本邦において、心血管疾患の発症および重症化予防策の確立は公衆衛生上の喫緊な課題とされてきたが、その実用策は国内外を問わず未だ確立されていない。このような現状を踏まえると、本研究の社会的意義は極めて大きいと考えられる。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本論文は、有疾患における定期的な運動の心保護効果を心臓に蓄積する内臓脂肪である EAT と心機能、最大下運動時の血行力学的反応、および運動耐容能の関連に着目して検討し、学術的かつ社会的意義のある知見を得た。本論文で得られた主な知見は以下の通りである。①2型糖尿病患者において EAT が蓄積している場合、無症候であっても心機能と運動耐容能が低下すること、②心血管疾患のない日本人において、EAT が蓄積している場合、最大下運動時の血行力学的反応と運動耐容能が低下していること、③HFpEF 患者において、運動トレーニングに伴う心機能と運動耐容能の改善に EAT が関係していることを明らかにした。本研究の成果は、内分泌器官としての脂肪組織と心血管機能の関係に関する新たな学術的知見を提供するとともに、心血管疾患の一次、および二次予防のための基礎的知見を提供するという点で臨床的意義を有するものである。そして、本研究の成果を、リハビリテーションや運動指導の場面等へ活用することにより、有疾患のみならず、幅広い世代の健康の維持・増進に貢献することができると期待できる。

令和4年4月15日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（スポーツ医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。