

氏名 (本 (国) 籍)	木 村 勇 介 (神奈川県)			
主指導教員氏名	東京農工大学 教授 町 田 登			
学位の種類	博士 (獣医学)			
学位記番号	獣医博甲第489号			
学位授与年月日	平成29年3月13日			
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当			
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻			
研究指導を受けた大学	東京農工大学			
学位論文題目	猫の拘束型心筋症 (心内膜心筋型) の臨床的および病理学的研究			
審査委員	主査	東京農工大学	教授	打出 毅
	副査	帯広畜産大学	教授	古岡 秀文
	副査	岩手大学	教授	山崎 真大
	副査	東京農工大学	教授	町田 登
	副査	岐阜大学	准教授	酒井 洋樹

学位論文の内容の要旨

本論文では猫で2番目に多い心筋症とされる拘束型心筋症 (RCM), そのうち, 猫でもっとも一般的な形態とされる心内膜心筋型 RCM について検討がなされている。本研究では猫の心内膜心筋型 RCM の疫学的, 臨床的および病理学的特徴を取りまとめるとともに, 病理学的検索に加えて免疫組織化学的および分子生物学的に検討することで心内膜病変の病理発生について考察している。

第1章では, 猫の心内膜心筋型 RCM の疫学および臨床に関する情報を得るべく, 心内膜心筋型 RCM 罹患猫 41 例を対象に回顧的調査が行われた。当該期間に剖検を実施した心筋症例は 100 例で, そのうち心内膜心筋型 RCM の割合 (41%) がもっとも高かったことから, 本疾患が従来報告よりも発生頻度が高い心筋症である可能性を指摘している。また, 身体検査, 血液検査, 心電図検査, X線検査では疾患特異的な所見は得られなかったものの, Bモード心エコー検査では, 特徴的な所見として左室心内膜面の不整な高エコー輝度領域および/あるいは左室内腔を横断する高エコー輝度の索状構造物がかなり高い確率で観察されたとしている。これらの結果から発生頻度に関して, 過去の報告と本検索結果の違いが時代背景や地理的要因に加え, 心エコー検査で描出されるべき線維性病変がエコー機器の性能や検査者の技術といった要因によって見過ごされた, あるいは他の心筋症と誤診されていた可能性を指摘している。また, 今回検索した猫の多くが1ヶ月以内に死亡していたことから, 本疾患は非常に予後が悪い心疾患だと示された。

第2章では, 心内膜病変の病理学的特徴と病理発生を明らかにすべく, 第1章で検索した 41 例の心臓を用い, 病理学的検索を中心とした各種検索が実施された。肉眼的に, 心内膜病変の分布様式は左室自由壁と心室中隔とを連結する梁柱状ないしは幅広・大型・帯状～斑状の線維性病変が形成される“斑状肥厚パターン”, あるいは左室の心内膜がび漫性に線維性肥厚する“び漫性肥厚パターン”2つに大別され, 前者がその主体をなしていた。組織学的には, 肉眼的分布様式に関わらず, 心内膜病変はほぼ同様の組織構築を示してお

り、紡錘形～星芒状の間葉系細胞が自らが産生したと考えられる大量の線維性結合組織と粘液状基質を足場として過剰に増殖することで形成されていたことが明らかとなった。さらに、斑状肥厚パターンで形成される病変（線維性架橋）を精査した結果、その内部には左室仮腱索（LVFT）が必ず多数認められたことから、線維性架橋がLVFTを“足場”として形成される可能性が指摘された。また、免疫組織化学染色の結果、病変内部に存在している細胞のほぼ全てが間葉系細胞マーカーである vimentin に陽性反応を示していたことに加え、ほとんどの細胞が平滑筋分化マーカーである α -smooth muscle actin と caldesmon に陽性反応を示していた。この結果から、病変内部で認められる紡錘形～星芒状細胞は平滑筋分化を示す間葉系細胞であることが判明した。さらに、本章では本疾患の病理発生に炎症性の機転が関与しているかどうかを検証すべく、病理組織学的検索と併せて、real-time PCR を用いた分子生物学的検索が実施された。その結果、炎症性の機転の関与を示唆する所見は見いだされず、real-time PCR でも、検出対象としたウイルスゲノムはいっさい検出されなかった。このことから、少なくとも本検索の範囲内ではウイルス感染に起因する炎症性機転が本症の病理発生に関与していた可能性は低いと推察している。

第3章は2節からなり、猫のLVFTの形態学的特徴ならびに、線維性架橋の病理発生との関連性について検討が加えられた。第1節として猫のLVFTの形態学的特徴を取りまとめた結果、LVFTは心疾患の有無に関わらず左室内に必ず存在していることが明らかとなり、前乳頭筋（APM）あるいは後乳頭筋（PPM）と心室中隔を連結するものが主体をなしていた。しかしながら、線維性架橋の病理発生との関連性を調査すべくLVFTの平均本数を調べた結果、線維性架橋の内部で観察されたLVFTよりも数が圧倒的に少なかったことから線維性架橋の病理発生との関連性に疑問点が生じた。そこで、第2節として多数のLVFTから構成される“左室異常仮腱索（increased LVFTs）”と呼ばれる構造物に着目し、さらなる検討が加えられた。肉眼的に、increased LVFTsはすべてAPMおよび／あるいはPPMと心室中隔を連結しており、線維性架橋の連結パターンと呼応していた。また、組織学的検索では心内膜心筋型RCMの心臓に形成されていたincreased LVFTsの組織構築が線維性架橋のものとおおむね一致することが判明した。加えて、心内膜心筋型RCM罹患猫の心臓で観察されたincreased LVFTsはいずれも線維性架橋と連結するように、あるいは線維性架橋に巻き込まれる形で形成されており、これらは両者の中間的位置付けにある病変だとしている。これらの結果を併せて考察し、線維性架橋がincreased LVFTsを足場として形成されるものと推察している。

本論文では、猫の心内膜心筋型RCMの疫学、臨床、病理学特徴について包括的に検討がなされるとともに、その病理発生に関する新たな知見も得られた。これらの研究結果は猫の心内膜心筋型RCMの治療成績向上に寄与するものと考えられた。

審査結果の要旨

本論文のテーマである拘束型心筋症（RCM）は猫に好発する心筋疾患の1つであり、心内膜心筋型がその主体をなしている。従来の研究報告は少数例を取り扱ったものや臨床面もしくは病理学的側面に偏ったものに限られており、本研究のように猫の心内膜心筋型RCMを疫学的、臨床的および病理学的側面から包括的に追究した研究はこれまで皆無といっても過言ではない。猫の心内膜心筋型RCMに関するこの研究は3章からなり、第1章では当該疾患の疫学および臨床的側面、第2章では心臓病変の病理学的特徴と病理発生、第3章では心臓病変の病理発生との関連性が示唆される左室仮腱索の形態学的特徴について体系的に取りまとめており、それぞれの内容が十分に整理され、非常に分かりやすく表現されていた。とりわけ病理学的検索はきわめて細部にまで踏み込んでおり、肉眼的および

組織学的検索によって得た情報に免疫組織化学的および分子生物学的検討を加えることできわめて有用な知見を数多く得ている。上述のように、獣医学領域においてはこれまでに猫の心内膜心筋型 RCM を疫学的、臨床的ならびに病理学的観点から包括的に取り扱った研究がほとんどないことを鑑みると、本研究は十分な新規性を包含した学術的意義のきわめて高いものであると判断された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分な価値を有するものであると判断した。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Epidemiological and clinical features of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats: a review of 41 cases
著 者 名 : Kimura, Y., Fukushima, R., Hirakawa, A., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 78 (5) : 781-784, 2016

- 2) 題 目 : Pathological features and pathogenesis of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats
著 者 名 : Kimura, Y., Karakama, S., Hirakawa, A., Tsuchiaka, S., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Comparative Pathology
巻・号・頁・発行年 : 155 (2-3) : 190-198, 2016

- 3) 題 目 : Incidence, distribution and morphology of left ventricular false tendons in cat hearts
著 者 名 : Kimura, Y., Karakama, S., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Anatomia, Histologia, Embryologia
巻・号・頁・発行年 : 45 (6) : 490-493, 2016