

令和元年6月28日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21697

研究課題名(和文)好中球のRhoキナーゼ活性で冠動脈病変の進行と病態を予測する事ができるか？

研究課題名(英文) Does Rho kinase activity predict a progression of coronary artery disease?

研究代表者

渡邊 琢也 (Watanabe, Takuya)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：20627509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：様々な冠動脈病変の進行を予測し、早期に治療介入をすることは循環器病学の重要課題の一つである。本研究の研究項目は、冠動脈病変の進行予測のバイオマーカーとして着目した好中球Rhoキナーゼ活性と冠動脈病変の進行の関連性については検討することであった。しかし、Rhoキナーゼ活性の測定系が不安定であり、正確な測定を行うことが難しいと判断し、冠動脈病変の進行を予測するためのバイオマーカーとしてRhoキナーゼ活性を利用することは断念した。しかし、本研究助成のもとで心臓移植後の冠動脈病変の進行に関連する因子の検討を進め、本邦独自の進行予測法の基盤となる研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドナー心由来の持ち込み病変の存在が、心移植後1年目から3年目までのCAVの進行を予測すること(Transplantation 2017; 101:1310-1319)、エベロリムスのCAV進行に対する抑制効果は、血管内膜の増殖の抑制だけでなく、血管外膜の縮小変化の抑制によってもたらされること、また、エベロリムスによるCAV進行の抑制効果は、心移植後急性期だけでなく、維持期においても認められることを報告した(International Journal of Cardiology 2016; 203:307-314)。これらの成果は、本邦での心移植後患者の治療戦略に影響を与える成果である。

研究成果の概要(英文)：Predicting the progression of various coronary artery diseases and early intervention are one of the important issues in cardiovascular medicine. Our aim of this study was to examine the relationship between neutrophil Rho kinase activity, which is focused as a biomarker for predicting the progression of coronary artery diseases, and the progression of coronary artery diseases. However, it was judged that the measurement system of Rho kinase activity was unstable and it was difficult to make an accurate measurement, and it was abandoned to use Rho kinase activity as a biomarker for predicting the progression of coronary artery disease. On the other hand, under the current research grant, we investigated factors related to the progression of coronary artery disease after heart transplantation.

研究分野：心臓移植

キーワード：冠動脈硬化症

1. 研究開始当初の背景

心移植後患者の管理を行う上で、長期的な予後と関連する重要な合併症の一つが冠動脈病変の進行(移植冠動脈病変: CAV)であるが、その病因は、ドナー因子、レシピエント因子そしてドナー心に対するレシピエントの免疫反応と多岐に渡り、依然として進行を予測する事は困難である。CAVの進行を予測するための検討は国際的にこれまでも行われてきたが、依然として確立したものはない。さらに、本邦の心臓移植例では、ドナーの年齢が高く、脳死の原因が脳血管障害である例(40%)が多く、5分以上の心肺停止の既往のある例が多い(45%)など、ドナーに由来する関連する因子が多い。逆に、レシピエントは若年で原疾患に虚血性心筋症が少なく(8%)、移植後急性期の拒絶反応もまた非常に少ないことからレシピエントに由来する関連する因子は少ない。また、本邦の心臓移植後患者の長期予後は、国際的な結果と比較して良好である(Circ J 2017;3:298-303)。したがって、欧米のエビデンスをそのまま持ち込むことはできず、本邦独自のエビデンス構築が必要である。

本研究課題で、冠動脈病変の進行予測のバイオマーカーとして着目した好中球のRhoキナーゼは、低分子量GTP結合タンパク質Rhoの標的タンパク質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸酵素であり、動物実験による研究で、血管平滑筋細胞の増殖、遊走や血管の収縮や、遺伝子発現など動脈硬化の進展に関わる細胞の生理機能に深く関与することが知られている。

これまでの研究成果では、好中球のRhoキナーゼの活性が冠動脈硬化の進行の予測に用いることができるかは明確ではない。更に、通常の冠動脈硬化病変と比較して、病変の進行に関わる病因が多岐に渡るCAVの進行にも関連するかどうか、及びその進行の予測に用いることができるかどうかは不明である。

2. 研究の目的

本研究は、通常の冠動脈硬化病変の重症度や心移植後の冠動脈病変の進行に対する好中球のRhoキナーゼ活性の関連性を明らかにすることであった。

3. 研究の方法

末梢血好中球のRhoキナーゼ活性を計測し、冠動脈造影上の冠動脈硬化病変の重症度の客観的な指標として狭窄の程度と病変部から算出される重症度スコアとの関連性を検証する。

4. 研究成果

通常の冠動脈硬化症を疑われ、冠動脈造影検査を施行する患者を対象として、末梢血好中球のRhoキナーゼ活性を計測し、冠動脈造影上の冠動脈硬化病変の重症度との関連性を検証した。対象患者75例の血液サンプルを採取してRhoキナーゼ活性を計測した。しかし、本研究室で実施した測定系が不安定であり、同じサンプルであっても

測定結果が異なる状況であった。正確な測定を行うことが難しいと判断し、冠動脈病変の進行を予測するためのバイオマーカーとして Rho キナーゼ活性を利用することは断念した。

また、本研究課題の研究費の下で、CAV の進行に関与する因子に関する本邦独自のエビデンスの構築を目指してこれまでの心移植後患者の CAV の評価を行った。これまでに検査された冠動脈の冠動脈血管内超音波検査の結果について、三次元血管内超音波解析を実施した。その解析によって、ドナー心由来の持ち込み病変の存在が、心移植後 1 年目から 3 年目までの CAV の進行を予測することを報告した(Transplantation 2017; 101:1310-1319)。この成果は、心移植後 5 週目の血管内超音波検査の結果から心移植後 3 年目までの CAV の進行を予測することができることを示しており、早期の治療介入を行うための指標となり得る。本邦での心移植後患者の治療戦略に影響を与える成果である。更に、心移植後患者に用いられる新規の免疫抑制薬であるエベロリムスの CAV の進行抑制効果についても検討した。エベロリムスの CAV 進行に対する抑制効果は、血管内膜の増殖の抑制だけでなく、血管外膜の縮小変化の抑制によってもたらされること、また、エベロリムスによる CAV 進行の抑制効果は、心移植後急性期(1 年以内)だけでなく、急性期以降の維持期においても認められることを報告した(International Journal of Cardiology 2016; 203:307-314)。この成果は、エベロリムスの CAV の変化に対する影響について新たな知見を加えるものであり、治療戦略に影響を与えるものである。加えて、心移植後レシピエントの上腕動脈の血流依存性血管拡張反応により評価する末梢血管の内皮機能の低下が、CAV の重症度と関連することを報告した(日本血管生物医学会 2016 Young Investigator Award 優秀賞)。そして、新しい免疫抑制薬であるバシリキシマブを用いた導入療法が、ハイリスクな心臓移植後患者の長期予後を改善する可能性があることを報告した(Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2018 Travel Grant 獲得)。

本研究課題の研究費の下で蓄積した CAV の進行に関連する因子の基礎的な検討及び免疫抑制薬に関する知見から、CAV の進行を低侵襲的に予測するための新しい研究テーマを見出した。心移植後患者で定期的実施する心筋生検の病理に着目し、心筋生検による微小血管の変化及び移植心筋組織内の冠動脈血管壁へのレシピエント細胞の迷入の程度と CAV の進行の程度との関連性を評価するための研究計画を立案した(「心臓移植後の冠動脈病変の進行を低侵襲的に予測する方法の検討」平成 31 年度日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 C 採択)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Donor-Transmitted Atherosclerosis Associated With Worsening Cardiac Allograft Vasculopathy After Heart Transplantation: Serial Volumetric Intravascular

Ultrasound Analysis.

Watanabe T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Murata Y, Sato T, Sunami H, Nakajima S, Kataoka Y, Nishimura K, Hisamatsu E, Kuroda K, Okada N, Hori Y, Wada K, Hata H, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto Y, Fukushima N, Kobayashi J, Nakatani T
Transplantation 2017 101(6) 1310-1319

Suppressive effects of conversion from mycophenolate mofetil to everolimus for the development of cardiac allograft vasculopathy in maintenance of heart transplant recipients.

Watanabe T, Seguchi O, Nishimura K, Fujita T, Murata Y, Yanase M, Sato T, Sunami H, Nakajima S, Hisamatsu E, Sato T, Kuroda K, Hieda M, Wada K, Hata H, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto Y, Fukushima N, Kobayashi J, Nakatani T
International journal of cardiology 2016 203 307-314

〔学会発表〕(計 4 件)

2015 年 日本血管生物医学会学術集会 Young Investigator Award 優秀賞：心臓移植後患者の上腕動脈の血流依存性血管拡張反応の障害は移植心冠動脈病変の重症度と関連する。

2016 年 第7回臨床研究塾 研究奨励賞：慢性期心臓移植後患者においてミコフェノール酸モフェチルをエベロリムスへ変更することの移植心冠動脈病変の進行に対する抑制効果について。

2017 年 第8回臨床医学研究塾 研究奨励賞：ドナー由来の動脈硬化病変は移植心冠動脈病変の進行と関連する。

2018 年 The Transplantation society, Transplantation Science Symposium Travel Grant : Influence of induction therapy using basiliximab in heart transplant recipients

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。