

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19389

研究課題名(和文) IgG4関連心疾患における冠動脈硬化性病変の進展メカニズムの解明

研究課題名(英文) The mechanism for the progression of coronary atherosclerotic lesion in IgG4-related cardiac disease

研究代表者

坂本 愛子 (SAKAMOTO, Aiko)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号：00721854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4の冠動脈病変への関与を解明するため、心血管イベント、脂質代謝パラメータ、投薬状況と血清IgG4値の関連を検討した。経皮的冠動脈形成術前の血清IgG4値が高値の症例では、その後の経過で、再血行再建を含めた心血管イベントを高率に認めた。弁膜症や心筋症と血清IgG4値の間には明らかな関連を認めず、投薬状況と血清IgG4値の間にも関連は見られなかった。さらに、血清IgG4値は脂質代謝パラメータと関連を認めたが、冠動脈ハイリスクプラークと血清IgG4値の関連は、脂質代謝パラメータと独立していた。冠動脈硬化へのIgG4の関与の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The relationship between coronary artery disease and serum IgG4 levels was analyzed. Elevated serum IgG4 level was found to be an independent predictor of cardiovascular events after coronary artery intervention. On the other hand, there was no significant association of serum IgG4 levels with valvular disease, cardiomyopathy, or congenital heart disease. Serum levels of IgG4 did not significantly differ between patients who took statin and those who did not, or between those who took pioglitazone and those who did not. Serum IgG4 levels were significantly associated with various serum lipid parameters, including LDL-C/HDL-C and TG/HDL-C. In addition, serum IgG4 levels were significantly associated with high-risk coronary plaques independent of LDL-C/HDL-C and TG/HDL-C. IgG4-related immuno-inflammation may contribute to plaque vulnerability, resulting in the progression of coronary artery atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：循環器・高血圧 臨床心臓学 動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の生成・進展は、虚血性心疾患の発症に対して中心的な役割を担っている。冠動脈プラークの不安定化にも、炎症学的機序の活性化が深く関与しており、インターロイキン(IL)-6 や腫瘍壊死因子(TNF) といった各種炎症性サイトカインの関与が広く知られている。

IgG4 は、ヒトの IgG の 4 つのサブクラスのうちの一つで、IgG 全体に占める割合は 4 つのサブクラスの中で最も少ない。さらに、IgG4 は古典的補体経路を効率的に活性化できないため、従来、免疫炎症機転の活性化に限られた役割しか担っていないと考えられていた(Stone JH. N Engl J Med, 2012)。しかしながら近年、IgG4 関連の免疫炎症学的機序の活性化が、自己免疫性膵炎や Mikulicz 病などの自己免疫疾患のほか、様々な臓器の多彩な病態に関与する可能性が指摘され、本邦から IgG4 関連疾患の疾患概念が提唱された。心血管病変においても、炎症性大動脈瘤(Kasashima S. J Vasc Surg, 2009)や冠動脈周囲炎(Kusumoto S. J Cardiol Cases, 2012)、冠動脈瘤(Debonnaire P. J Am Coll Cardiol, 2012)などの一部の症例で、IgG4 の関与が報告されている。

これまでの検討から申請者は、冠動脈狭窄症例では血清 IgG4 値が有意に高値であり、この関連は、古典的冠危険因子や代表的な炎症性マーカーである血清 hsCRP 値と独立していることを明らかにした(Sakamoto A. Clin Chim Acta, 2012)。さらに冠動脈 CT 施行症例を対象とした検討で、血清 IgG4 値の高値が、急性冠症候群のハイリスクプラークとして知られる冠動脈低輝度プラークに対して、古典的冠危険因子や血清 hsCRP 値と独立した危険因子であることを示した(Sakamoto A. J Cardiol, 2016)。

従来の IgG4 関連心血管病変の報告が、血管の拡張性病変が主体であり、なおかつ、その多くが症例報告レベルにとどまる中で、申請者の研究結果は、明らかな IgG4 関連疾患の合併のない母集団において、IgG4 が冠動脈の狭窄性病変にも関与する可能性を提起した。しかしながらその一方で、横断観察研究の特性上、これまでの検討結果からは、IgG4 と冠動脈硬化との関連について、原因と結果の結論付けができない。

## 2. 研究の目的

IgG4 が、冠動脈硬化の形成や進展に対して独自のメカニズムで関与する可能性を探索し、IgG4 を利用した、冠動脈疾患の新たな予防戦略や治療応用へと展開していくための基盤の確立を目指す。

具体的には、冠動脈形成術後の再狭窄や主要な心血管イベント、虚血性心疾患以外の心臓疾患、脂質代謝パラメータ、スタチンなどの各種投薬と、IgG4 との関連に焦点をあてながら、検討を行う。

## 3. 研究の方法

(1) 冠動脈造影および冠動脈 CT 施行症例のうち、同意を取得できた症例を対象に、横断観察研究、コホート研究を行う。

(2) 対象症例の血液サンプルを採取する。血液サンプルは、冠動脈造影症例は、冠動脈造影施行時にシースから採取する。また、冠動脈 CT 施行症例は、通常の診療目的で採血された血液の残血清を回収する。

(3) 冠動脈 CT の各種画像解析には、Ziostation (Ziosoft Inc.)を使用する。冠動脈狭窄、冠動脈プラーク、石灰化などについて解析する。

(4) 冠動脈プラークについては、spotty calcification、低輝度プラーク、陽性リモデリングといった、冠動脈 CT 画像から評価可能なプラーク脆弱性を示す形態学的特徴(Motoyama S. J Am Coll Cardiol, 2007)についても併せて評価する。

(5) 心血管イベントについては、総死亡、心血管死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、さらに脳卒中などの発生の有無について診療録から調査する。

(6) 肥大型心筋症やサルコイドーシスなどの各種心筋症や、大動脈弁狭窄をはじめとした弁膜症、さらに先天性心疾患について、診療録の臨床情報と画像所見から評価する。

(7) 年齢、性別、身長、体重、家族歴、既往歴、喫煙歴、さらに、高血圧・高脂血症・糖尿病など古典的冠危険因子を診療録から調査する。また、血液検査結果から、腎機能や hsCRP、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪の値を評価する。

## 4. 研究成果

(1) IgG4 と冠動脈形成術後再狭窄、心血管イベントの関連の検討

冠動脈造影検査を施行した症例において、冠動脈狭窄症例では血清 IgG4 値が有意に高値をとっていた。

続いて、冠動脈造影検査の結果、経皮的冠動脈形成術が施行された症例を対象として、治療前の血清 IgG4 値と治療後の心血管イベント発生の関連を検討した。心血管イベントを、心臓死、急性冠症候群、脳卒中、治療した冠動脈の枝の再血行再建と定義した。その結果、治療前の血清 IgG4 値が高値の症例では、低値の症例と比較して、心血管イベント発生を高率に認めた。さらにこの関連は、年齢や性別、喫煙などが含まれる古典的冠危険因子、および血清 hsCRP 値を共変量とした場合も、心血管イベントに対して独立した関連を認めることが示された。また、冠動脈造影検査の結果、経皮的冠動脈形成術が行われた冠動脈狭窄症例のみを対象に、冠動脈 CT 検査も施行されている症例を抽出して、冠動脈プラークの特徴について解析したところ、この場合、冠動脈病変治療前の血清 IgG4 値と、冠動脈低輝度プラークや陽性リモデリングの間に有意な関連は認められなかった。

以上の結果をとおして、ベースラインでの血清 IgG4 値の高値は、同じ時点での冠動脈狭窄の存在と関連を認めるのみならず、冠動脈治療後の心血管イベント発生に対する危険因子であることが明らかになり、IgG4 関連免疫炎症学的機序が冠動脈硬化の進展に影響を与える可能性が示された。

#### (2) IgG4 と心筋症、弁膜症、先天性心疾患との関連の検討

冠動脈 CT 施行症例を対象に、サルコイドーシスなどの心筋症、大動脈弁狭窄症などの弁膜症、先天性心疾患と血清 IgG4 値の関連を検討した。

心筋症症例では、非心筋症症例と比較して、血清 IgG4 値が低値の傾向が見られた。しかしながら、年齢、性別、冠動脈狭窄の有無を共変量とした多変量解析では、血清 IgG4 値と心筋症との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

血清 IgG4 値と大動脈弁石灰化との間には、明らかな関連を認めなかった。弁膜症症例と非弁膜症症例の間にも、血清 IgG4 値に統計学的有意差は見られなかった。同様に、血清 IgG4 値と先天性心疾患の間にも統計学的に有意な関連は見られなかった。

今回の検討結果をとおして、心筋症や弁膜症、先天性心疾患などの冠動脈硬化性疾患以外の心臓疾患と、血清 IgG4 値の間には明らかな関連を認めないことが示唆された。

#### (3) IgG4 と脂質代謝パラメータとの関連についての検討

血清 IgG4 値と LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、中性脂肪/HDL コレステロール比の関連を検討した。さらに、血清 IgG4 値と冠動脈のハイリスクプラークの関連が、これらの脂質代謝パラメータと独立しているかどうかについて、検証を行った。

血清 IgG4 値は、血清 HDL コレステロール値、中性脂肪値との間に有意な関連を認めた。症例数を増やして検討を進めていくと、血清 IgG4 値は、血清 LDL コレステロール値との間にも統計学的に有意な弱い相関が見られた。さらに血清 IgG4 値は、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、中性脂肪/HDL コレステロール比との間にも有意な相関が認められた。血清 IgG4 値と脂質代謝パラメータと経時的推移の関連を検討したところ、ベースラインでの血清 IgG4 値は、中性脂肪値の変化率との間に有意な負の相関を認めた。

続いて、年齢、性別に加え、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、中性脂肪/HDL コレステロール比を共変量とした多変量解析において、血清 IgG4 値は、急性冠症候群に対するハイリスクプラークとして知られる陽性リモデリングを伴う低輝度冠動脈プラークに対して、独立した関連を認めた。

さらに、腎機能、喫煙などの古典的冠危険因子を共変量に追加した場合も、依然として、血清 IgG4 値の高値は、ハイリスクプラークに対する独立した危険因子であった。

以上の結果から、血清 IgG4 値は各種脂質代謝パラメータとの間に相関が認められるとともに、血清 IgG4 値はハイリスクプラークに対して、脂質代謝パラメータと独立した関連を有することが示された。

#### (4) IgG4 と各種投薬の有無との関連の検討

脂質代謝異常症および糖尿病に対する投薬状況と血清 IgG4 値の関連について検討を行った。

血清 IgG4 値は、スタチン内服の有無によって統計学的有意差を認めなかった。また、スタチン以外の脂質代謝異常症に対する投薬の有無と血清 IgG4 値の間にも明らかな関連を認めなかった。

糖尿病に対する投薬状況についても同様に解析したところ、血清 IgG4 値はピオグリタゾン投与の有無によって、統計学的な有意差が見られなかった。ピオグリタゾン以外の糖尿病に対する投薬の有無によっても、血清 IgG4 値は有意差を認めなかった。さらにインスリン使用との間にも、血清 IgG4 値は明らかな関連を有さなかった。

以上の結果から、血清 IgG4 値は、スタチンやピオグリタゾンなどの、脂質代謝異常症や糖尿病に対する投薬状況と明らかな関連を認めないことがわかった。

今回の検討から得られた結果をとおして、冠動脈プラーク脆弱性、さらに、冠動脈硬化性病変の形成や進展に対して、既知の動脈硬化の進展機序とは独立したメカニズムで IgG4 関連免疫炎症学的機序が関与する可能性が示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Aiko Sakamoto, Tomofumi Tanaka, Kenji Hirano, Kazuhiko Koike, Issei Komuro: Immunoglobulin G4-related coronary periarteritis and luminal stenosis in a patient with a history of autoimmune pancreatitis. *Internal Medicine*. 査読あり, 56, 2017, 2445-2450.

DOI:10.2169/internalmedicine.8259-16

坂本 愛子: 脂質代謝異常症への多角的アプローチ IgG4 関連疾患と冠動脈硬化、弁硬化. *The Lipid*. 査読なし, 27, 2016, 374-379. DOI: なし

〔学会発表〕(計 8 件)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Masae Uehara, Jiro Ando, Issei Komuro: Serum

Immunoglobulin G4 Levels are Associated with High-Risk Coronary Plaque Independent of Established Cardiovascular Risk Factors. American Heart Association Scientific Sessions 2017, 2017年11月11日~2017年11月15日, Anaheim(USA)

Aiko Sakamoto, Masae Uehara, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Issei Komuro: Computed Tomography Attenuation Values of Pericardial and Intrathoracic Adipose Tissue are Novel Markers of Vulnerable Coronary Plaque. American Heart Association Scientific Sessions 2017, 2017年11月11日~2017年11月15日, Anaheim(USA)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Masae Uehara, Jiro Ando, Issei Komuro: Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Level is an Independent Predictor of the Long-Term Incidence of Supraventricular Arrhythmias. American Heart Association Scientific Sessions 2017, 2017年11月11日~2017年11月15日, Anaheim(USA)

坂本 愛子、上原 雅恵、安東 治郎、小室 一成: 冠動脈 CT を施行した非肥満症例における心臓周囲脂肪量、胸腔内脂肪量と心血管イベント発生についての検討 第 65 回日本心臓病学会学術集会、2017年9月29日~2017年10月1日、大阪国際会議場(大阪府、大阪)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Masae Uehara, Jiro Ando, Issei Komuro: Elevated Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Level Independently Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Coronary Artery Disease. American Heart Association Scientific Sessions 2016, 2016年11月12日~2016年11月16日, New Orleans(USA)

Aiko Sakamoto, Masae Uehara, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Issei Komuro: Pericardial Fat is a Useful Predictor of Future Cardiovascular Events Independent of High-Risk Coronary Plaques. American Heart Association Scientific Sessions 2016, 2016年11月12日~2016年11月16日, New Orleans(USA)

坂本 愛子、上原 雅恵、安東 治郎、小室 一成: 冠動脈 CT 施行症例における血清 IgG4 値および脂質代謝パラメータとハイリスクプラークの関連の検討 第 64 回日本心臓病学会学術集会、2016年9月23日~2016年9月25日、東京国際フォーラム(東京都、東京)

坂本 愛子、上原 雅恵、安東 治郎、小室 一成: 冠動脈 CT 施行症例における心臓周囲脂肪 CT 値と冠動脈プラークの関連の検討 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、

2016年7月14日~2016年7月15日、京王プラザホテル(東京都、東京)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂本 愛子 (SAKAMOTO, Aiko)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号: 00721854