

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09557

研究課題名（和文）生体内画像診断法によるプラーク内コレステロール結晶の検出と病態における役割の解明

研究課題名（英文）Detection of cholesterol crystals in plaques and elucidation of pathological role using in vivo imaging tool

研究代表者

片山 陽介（Katayama, Yosuke）

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：10714214

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：生体内コレステロール結晶の診断における光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)の利用は妥当と考えられた線維性被膜に穿通したコレステロール結晶はプラーク破裂とそれに続く急性心筋梗塞と強く関連している。OCTによって診断された線維性被膜に穿通したコレステロール結晶と薄い線維性被膜を組み合わせることで破裂を引き起こすプラークが特定できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義はコレステロール結晶が プラーク進展・不安定化の新たなマーカーとして、新たな治療ターゲットとして、プラークの退縮・安定化のサロゲートマーカーとして利用できる可能性がある点である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that optical coherence tomography(OCT) has a high specificity and modest sensitivity for the detection of cholesterol crystals when compared with those achieved using histology. Cholesterol crystallization invading a fibrous cap is frequently associated with plaque ruptures and subsequent acute myocardial infarctions. The combination of cholesterol crystals invading fibrous cap and thin-cap fibroatheromas detected by OCT may better identify rupture-prone plaques.

研究分野：循環器内科学

キーワード：急性心筋梗塞 コレステロール結晶 光干渉断層法 プラーク破裂

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心疾患は、日本を含む世界各国の主要な死因の一つである。その代表的疾患である急性心筋梗塞は、主に plaque rupture を契機に発症するため、plaque rupture の発生メカニズムに関し研究が続けられてきた。病理学的研究では、菲薄化した線維性被膜を有するプラーク(thin-cap fibroatheroma; TCFA)から plaque rupture が発生すると報告された。しかし、最近の冠動脈内イメージング研究から、このパラダイムに疑問が投げかけられている。電子顕微鏡を用いた研究結果から、コレステロール結晶(cholesterol crystal: CC)が、直接プラークを貫き plaque rupture を起こしている可能性が示された。しかし剖検例での検討では、大多数の CC は病理標本作製時の有機溶媒固定により溶出し、その存在は何も無いスペース、いわゆる“cleft”となる。また標本作成時の冷却や pH の変化により、新たに CC が析出することも知られており、生体内における CC と plaque rupture との関係は不明である。

2. 研究の目的

高解像度生体内画像診断法である光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)の登場により、生体内での CC 評価の可能性が示された。しかし病理との比較データは存在せず、生体内における OCT による CC 検出精度に関しては不明である。

そこで、我々は、OCT の CC に対する診断能力を病理診断と比較検討し、OCT を用いて生体内における plaque rupture と CC の関係について検討を行った。

3. 研究の方法

本研究は剖検心を用いた病理学的研究と臨床研究の2つの研究から構成される。

・病理学的研究：OCT による CC 検出精度の検討

非心臓死検体の剖検心 11 例から 10-20mm 長程度の冠動脈病変(n=45)を切り出し、それぞれに OCT を施行して冠動脈の観察を行った。その後ホルマリン固定および脱灰を行い、パラフィン包埋し 5 μ m 長の切片に切り出し Masson trichrome 染色を行った。OCT で診断した CC と作成した病理標本における“cleft”を比較し、OCT における CC の診断精度を検討した。OCT での CC はプラーク内に存在する高輝度の薄い線状構造物と定義した。

・臨床研究：生体内 CC と plaque rupture の関係の解明

2016 年 1 月から 2017 年 12 月にかけて和歌山県立医科大学附属病院に入院し加療を行った急性心筋梗塞患者 152 症例と安定狭心症患者 41 症例を解析対象とした。OCT コンセンサス文書の病変性状分類に則り、急性心筋梗塞患者を、plaque rupture を原因とする Plaque rupture 群(n=112)、プラークびらんを原因とする OCT-erosion 群(n=40)の2群に分類した。また CC の局在に関して、線維性被膜に穿通している群(Superficial type)としていない群(Deep type)の2群に分類した。

また、OCT による CC 評価における検者間および検者内の診断一致度も評価した。

4. 研究成果

・病理学的研究

病理組織断面 45 切片のうち 19 切片(42%)で CC が確認された。病理診断をゴールドスタンダードとした際の、OCT による CC 診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、診断精度はそれぞれ 68%、92%、87%、80%、82%であった。

・臨床研究

冠動脈の責任病変における CC は plaque rupture 群で高頻度に確認された(Plaque rupture 群: 81% vs. OCT-erosion 群: 48% vs. 安定狭心症群: 39%、 $p < 0.001$)。Superficial type の CC は plaque rupture 群で高頻度に確認された(Plaque rupture 群: 70% vs. OCT-erosion 群: 23% vs. 安定狭心症群: 7%、 $p < 0.001$)。CC の平均数は plaque rupture 群で最も多く確認された(Plaque rupture 群: 10 ± 10 vs. OCT-erosion 群: 4 ± 6 vs. 安定狭心症群: 2 ± 4 、 $p < 0.001$)。3 群間で CC の長さには明らかな違いはなかった(Plaque rupture 群: 192 ± 48 μ m vs. OCT-erosion 群: 207 ± 50 μ m vs. 安定狭心症群: 192 ± 41 μ m、 $p = 0.377$)。多変量解析の結果、TCFA と superficial type の CC がプラーク破裂の独立した予測因子であった。

OCT による CC 評価の再現性(係数)は検者間において 0.760、検者内において 0.837 であった。

考察

本研究は、世界で初めて、病理学的診断と比較して OCT による CC の診断精度を明らかにした。OCT は CC に対し、92%と高い特異度を有するが、68%と感度は中等度であることが明らかとなった。また、OCT による CC 評価の検者間および検者内の一致率は良好であった。以上より、生体内 CC の診断における OCT の利用は妥当と考えられた。

本研究は、生体内 CC が plaque rupture 発症に関与をしていることを世界で初めて示した。CC が plaque rupture を引き起こす機序として以下の3つが考えられる。まず、CC 形成時に、CC が直接線維性被膜を破碎し plaque rupture を起こす機械的な機序が考えられる。Ex vivo 研究ではコレステロールが結晶化する際に、45%までも体積が増加し線維性被膜を引き裂くことが

報告されている。次に構造力学的ストレスの集中である。これまでの ex vivo 研究から、CC が内腔に近い部位に存在する場合、その近辺の血管壁の壁応力が著明に上昇するため、plaque rupture が生じている可能性が示唆されている。最後に無機結晶の炎症惹起性である。近年、CC は NLRP3 インフラマソームを介して IL-1 や IL-6 などの炎症性サイトカインの産生を亢進させることが明らかとなった。炎症反応はプラークを不安定化させるため、CC が惹起する炎症が、プラークを不安定化させ plaque rupture 発生に寄与している可能性が考えられる。

線維性被膜に穿通した CC は plaque rupture とそれに続く急性心筋梗塞と強く関連している。OCT によって診断された線維性被膜に穿通した CC と TCFA を組み合わせることで破裂を引き起こしうるプラークが特定できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Katayama Yosuke, Tanaka Atsushi, Taruya Akira, Kashiwagi Manabu, Nishiguchi Tsuyoshi, Ozaki Yuichi, Matsuo Yoshiki, Kitabata Hironori, Kubo Takashi, Shimada Emi, Kondo Toshikazu, Akasaka Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Feasibility and Clinical Significance of In Vivo Cholesterol Crystal Detection Using Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 220 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.312934	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Y, Kubo T, Ino Y, Kameyama T, Matsuo Y, Kitabata H, Terada K, Emori H, Aoki H, Taruya A, Shimamura K, Ota S, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T.	4. 巻 33
2. 論文標題 The relationship between timing of prasugrel pretreatment and in-stent thrombus immediately after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels.	6. 最初と最後の頁 1159-1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1167-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Yosuke, Kubo Takashi, Akasaka Takashi, Ino Yasushi, Kimura Kazuo, Okura Hiroyuki, Shinke Toshiro, Igarashi Keiichi, Kadota Kazushige, Kozuma Ken, Tanabe Kengo, Nakagawa Yoshihisa, Muramatsu Toshiya, Morino Yoshihiro, Kimura Takeshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Two-year vascular responses to drug-eluting stents with biodegradable polymer versus durable polymer: An optical coherence tomography sub-study of the NEXT	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 530 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Yosuke Katayama
2. 発表標題 Association between Cholesterol Crystals Piercing Fibrous Cap and Plaque Rupture in Patients with Acute Coronary Syndrome
3. 学会等名 ESC2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yosuke Katayama
2. 発表標題 Cholesterol crystal penetrating fibrous cap as a new independent predictor for plaque rupture.
3. 学会等名 ACC2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Katayama
2. 発表標題 Cholesterol crystals in superficial plaque layer detected by optical coherence tomography as a new morphological feature for plaque rupture
3. 学会等名 ESC2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Katayama
2. 発表標題 Association between Cholesterol Crystals Piercing Fibrous Cap and Plaque Rupture in Patients with Acute Coronary Syndrome
3. 学会等名 ESC2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	田中 篤 (Tanaka Atsushi) (50458072)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	