

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590843

研究課題名（和文）冠動脈先端画像解析によるマルチバイオマーカーストラテジーの開発

研究課題名（英文）Investigation on Multi-biomarker Strategy by novel coronary imagings

研究代表者

清野 精彦 (SEINO YOSHIHIKO)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：10163073

研究成果の概要（和文）：

心臓カテーテル検査を受ける安定冠動脈疾患症例、冠動脈カテーテル治療症例を対象に、冠動脈内視鏡、光干渉断層法（OCT: optical coherence tomography）血管内超音波（IVUS ; intravascular ultrasound）によりプラーク病変、ステント留置術後の新生内膜再内皮化などにつき分析し、プラーク性状、線維性被膜の評価が重要であることを明らかにした。特にDES: drug eluting stentやBMS: bare metal stent留置後の先端画像変化を示し、両者で新生内膜再内皮化の大きな相違があること、新生プラーク内に新生微小血管網が形成されていることを明らかにした。不安定プラークマーカーとしてsLOX-1 (soluble lectin like oxidized LDL receptor-1) に注目し、各種心血管バイオマーカーと対比分析、sLOX-1が急性心筋梗塞の早期診断マーカーとして有用であるのみならず、むしろ発症直前病態を反映している可能性についても報告した。さらに冠動脈カテーテル治療に伴う周術的微小心筋傷害（PMI: peri-procedural minor myocardial injury）に注目し、術前の標的プラークの性状と各種心血管バイオマーカー（高感度TnT, NT-proBNP, sLOX-1, MMP-9など）の流出動態を対比分析することにより、潜在性のhigh-risk plaqueではカテーテル治療に伴いsLOX-1はより早く流出し、高感度TnTのピーク値が有意に高値であることを明らかにした。かかるhigh-risk plaqueは、OCTではlipid arch angle が大きく線維性被膜が薄いという特徴が示され、先端画像解析による新規バイオマーカーの臨床開発とバイオマーカーストラテジーの基盤が構築された。

研究成果の概要（英文）：

The present investigation for the development of multi-biomarker strategy in coronary artery disease revealed importance of the detail analyses concerning the plaque tissue and fibrous cap components by the combination of novel coronary imaging (coronary angioscope, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography) and cardiovascular biomarkers. Sequential observation in novel coronary imaging following the coronary stent implantation (BMS versus DES) demonstrated marked differences in the neointimal formation between BMS and DES, especially the development of neovascular microchannels in DES restenosis site, which should suggest the necessity of the development of further new marker reflecting neovascular formation. As the novel biomarker for the most upstream of plaque vulnerability, the present investigation demonstrated usefulness of the combination of sLOX-1, MMP-9, MPO, high-sensitivity troponin T and NT-proBNP. These assessment and OCT analysis revealed high prevalence of high-risk plaque for peri-procedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention even in patients with stable coronary artery disease, which was mostly characterized by larger angle of lipid plaque and thinner fibrous cap at the culprit lesion by OCT, namely, silent vulnerable plaque or the upstream vulnerable plaque.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：Optical coherence tomography, vulnerable plaque, biomarker, high sensitivity troponin T, NT-proBNP, sLOX-1, MMP-9

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群(急性心筋梗塞、不安狭心症、心臓突然死)は、冠動脈におけるプラーク形成、プラーク不安定化、プラーク破裂と、これに惹起される急激な閉塞性血栓形成により特徴付けられる。血栓が赤色血栓で閉塞性の場合にはST上昇型心筋梗塞を、血栓が白色血栓で非閉塞性の場合には破砕デブリスが末梢に塞栓をきたし、非ST上昇型心筋梗塞または不安定狭心症発症する。われわれは心筋壊死マーカーとして心筋トロポニンTと心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)が極めて鋭敏であり、心筋トロポニンTの上昇は冠動脈血管内視鏡により検出される血栓の存在と強く関連する事を明らかにした。さらに非ST上昇型ではNT-proBNPが心筋虚血ストレスマーカーとして鋭敏な分泌動態を示す事を報告した。しかし更に上流にあるプラーク不安定化に関する画像解析・バイオマーカーの融合研究は十分なされていない。

2. 研究の目的

本研究では、我々の施設で継続的に臨床研究を進展している冠動脈血管内視鏡、血管内超音波(IVUS)、光干渉断層法(OCT)、冠動脈MDCTなどの冠動脈先端画像解析を活用して、急性冠症候群発症過程のさらに上流にある「プラーク不安定化」「プラーク破裂」を検出・診断するためのバイオマーカーを臨床開発する。

これまで臨床開発してきた心筋壊死マーカー、心筋虚血ストレスマーカーと共に病態経過に沿って統合する事により、急性冠症候群に対するマルチ・バイオマーカー・ストラテジーを構築する。

3. 研究の方法

循環器救急症例、および薬物治療評価、カテーテル治療評価のために心臓カテーテル検査を受ける安定冠動脈疾患症例を対象に、心筋壊死マーカー：心筋細胞質マーカー(H-FABP)、心筋筋原線維マーカー(トロポニンT)、心筋ストレスマーカー(NT-proBNP)プラーク不安定化マーカー(sLOX-1, MPO, MMP-9)を測定し、冠動脈内視鏡、IVUS、OCTなど冠動脈先端画像解析所見と対比しながら、発症過程の上流にあるプラーク不安定化マーカーの重要性について探索する。更に冠動脈カテーテル治療に伴う各種バイオマーカーの流出動態と標的プラークの先端画像を対比分析することにより潜在性不安定プラークについて検討する。

4. 研究成果

心臓カテーテル検査を受ける安定冠動脈疾患症例、冠動脈カテーテル治療症例を対象に、冠動脈先端画像解析によりプラーク病変、ステント留置術後の新生内膜再内皮化などにつき分析し、プラーク性状、線維性被膜の評価が重要であることを明らかにした。特にDESやBMS留置後の先端画像変化を示し、両者で新生内膜再内皮化の大きな相違があること、新生プラーク内に新生微小血管網が形成されていることを明らかにした。不安定プラークマーカーとしてsLOX-1, MMP-9, MPOに注目し、各種心血管バイオマーカーと対比分析、sLOX-1が急性心筋梗塞の早期診断マーカーとして有用であるのみならず、むしろ発症直前病態(ongoing plaque vulnerability)

を反映している可能性について報告した。さらに冠動脈カテーテル治療に伴う周術的心筋傷害(PMI: peri-procedural minor myocardial injury) に注目し、術前の標的プラークの性状と高感度TnT, NT-proBNP, sLOX-1, MMP-9などの流出動態を対比分析することにより、潜在性のhigh-risk plaqueではカテーテル治療に伴いsLOX-1はより早く流出し、高感度TnTのピーク値が有意に高値であることを明らかにした。かかるhigh-risk plaqueは、OCTではlipid arch angleが大きく線維性被膜が薄いという特徴が示され、先端画像解析による新規バイオマーカーの臨床開発とバイオマーカーストラテジーの基盤が構築された。

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 30件)

- ① Kobayashi N, Hata N, Kume N, Seino Y, Inami T, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Kaneshige T, Mizuno K, Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 as an Early Biomarker for ST Elevation Myocardial Infarction, 査読有, 2011;E pub75(6):1433-1439 (online)
- ② Yamamoto M, Takano M, Murakami D, Inami T, Kimata N, Inami S, Okamatsu K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K, Optical coherence tomography analysis for restenosis of drug-eluting stents, International Journal of Cardiology, 査読有, 2011;146(1):100-103
- ③ Takano M, Yamamoto M, Mizuno M, Murakami D, Inami T, Kimata N, Murai K, Kobayashi N, Okamatsu K, Seino Y, Mizuno K, Late vascular responses from 2 to 4 years after implantation of sirolimus-eluting stents: Serial observations by intracoronary optical coherence tomography, Circulation Cardiovascular Interventions, 査読有, 2011;3(5):476-489
- ④ Nakagomi S, Seino Y, Endoh Y, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K, Upregulation of Monocyte Proinflammatory Cytokine Production by C-Reactive Protein is Significantly Related to Ongoing Myocardial Damage and Future Cardiac Events in Patients With Chronic Heart Failure, Journal of Cardiac Failure, 査読有, 2010;16(7):562-571
- ⑤ Takano M, Yamamoto M, Seino Y, Mizuno K, Neovascular microchannels in sirolimus-eluting stent occlusion at last phase, JACC: Cardiovascular Interventions, 査読有, 2010;13(11):1202-1203
- ⑥ Takano M, Yamamoto M, Murakami D, Takano H, Asai K, Yasutake M, Seino Y, Mizuno K, Optical Coherence tomography after new scoring balloon angioplasty for in-stent restenosis and de novo coronary lesion, International Journal of Cardiology, 査読有, 2010;141(3):e51-e53
- ⑦ Otsuka T, Kawada T, Seino Y, Ibuki C, Katsumata M, Kodani E, Relation of Smoking Status to Serum Level of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Middle-Aged Men Without Overt Cardiovascular Disease, American Journal of Cardiology, 査読有, 2010;106(10):1456-1460
- ⑧ Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, Ogata M, Fukushima M, Tanaka K, Mizuno K, N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency, Journal of Cardiology, 査読有, 2010;55(3):377-383
- ⑨ Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Ohba T, Seino Y, Mizuno K, Appearance of Lipid-Laden Intima and Neovascularization After Implantation of Bare-Metal Stents, Journal of American College of Cardiology, 査読有, 2010; 55:.26-32
- ⑩ Yamamoto M, Okamatsu K, Inami S, Takano M, Yokoyama S, Ohba T, Ibuki C, Hata N, Seino Y, Mizuno K, Relationship between neointimal coverage of Sirolimus-eluting stents and lesion characteristics S study with serial coronary angiography, American Heart Journal, 査読有, 2009;58(1):99-104
- ⑪ 清野精彦, 急性冠症候群：冠先端画像とバイオマーカー，進歩する心臓研究，査読有，2009;29:35-40
- ⑫ 清野精彦, マルチバイオマーカーを用いた急性冠症候群，分子血管病，査読有，2009;10(6):.46-50
- ⑬ Yamamoto M, Seino Y, Okamatsu K, Inami T, Murakami D, Ohba T, Aoki S, Ibuki C, Takano M, Mizuno K, Hata N, Elevation of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Levels After Plaque Disruption, Circulation, 査読有, 2009;120:S975

⑭ Inami T, Seino Y, Yamamoto M, Kimata N, Murakami D, Takano M, Ohba T, Aoki S, Ibuki C, Mizuno K, Link of Sleep Apnea Syndrome to Coronary Atherosclerotic Burden and Elevated Cardiac Biomarkers in Stable Coronary Artery Disease Patient, *Circulation*, 査読有, 2009;120: S429

⑮ Takano M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Yamamoto M, Ohba T, Seino Y, Mizuno K, Various optical coherence tomographic findings in restenotic lesions after Sirolimus-eluting stent implantation, *International Journal of Cardiology*, 査読有, 2009;134(2):263-265

⑯ Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K, Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: de novo covered struts persist? 査読有, *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 51(9):968-969

⑰ Xie Y, Takano M, Murakami D, Yamamoto M, Okamatsu K, Inami T, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K, Comparison of neointimal coverage by optical coherence tomography of a sirolimus - eluting stent versus a bare-metal stent three months after implantation, 査読有, *American Journal of Cardiology*, 2008;102(1): 27-31

⑱ Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, Arau M, Ohbayashi T, Takano T, Mizuno K, Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure, *Circulation Journal*, 査読有, 2008;72(4):569-574

〔学会発表〕(計 20件)

① Seino Y, Biomarkers Strategy, 第14回日本心不全学会(シンポジウム), 2010年10月8日, 京王プラザホテル(東京)

② 清野精彦, 微小心筋障害の進展と対策—心血管バイオマーカーで探る, 第109回日本循環器学会九州地方会(教育講演), 2010年6月12日, 長崎ブリックホール

③ 清野精彦, 心筋障害の進展: 心血管バイオマーカーで迫る, 第216回日本循環器学会関東甲信越地方会(教育講演), 2010年6月12日, 東京ステーションコンファレンス

④ Yamamoto M, Seino Y, Okamatsu K, Inami T, Murakami D, Ohba T, Aoki S, Ibuki C, Takano

M, Mizuno K, Hata N, Elevation of soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Levels After Plaque Disruption, American Heart Association Scientific Session 2009, 2009年11月17日, 米国, Orlando

⑤ Inami T, Seino Y, Yamamoto M, Kimata N, Murakami D, Takano M, Ohba T, Aoki S, Ibuki C, Mizuno K, Link of Sleep Apnea Syndrome to Coronary Atherosclerotic Burden and Elevated Cardiac Biomarkers in Stable Coronary Artery Disease Patients American Heart Association Scientific Session 2009, 2009年11月17日, 米国, Orlando

⑥ 稲見徹, 清野精彦, 山本真功, 木股仲恒, 村上大介, 大場崇芳, 青木聡, 安定冠動脈疾患における睡眠時無呼吸症候群と冠動脈病変形成および心筋バイオマーカーの関連性, 第57回日本心臓病学会, 2009年9月20日, ロイトン札幌

⑦ 清野精彦, 冠動脈疾患に対する先端画像とマルチバイオマーカー・ストラテジー, 第20回日本臨床化学学会東海・北陸支部総会(教育講演), 2009年8月8日, 名古屋国際会議場

⑧ Kimata N, Seino Y, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Tara S, et al (他8名). Minute Myocardial Injury Detected by High-Sensitivity Troponin T Measurement in Stable Coronary Artery Disease Patients significant link to NT-proBNP Elevation, 第73回日本循環器学会, 2009年3月22日, 大阪国際会議場

⑨ Inami T, Yamamoto M, Kimata N, Okada K, Tara S, Murakami D, Tajika K, Ohba T, Aoki S, Ibuki C, Yohoyama S, Hata N, Takano M, Seino Y, Even Mild Elevation of sLOX-1 may Reflect Coronary Atherosclerotic Plaque Burden in Non-AMI Coronary Artery Disease Patients, 第73回日本循環器学会, 2009年3月21日, 大阪国際会議場

〔図書〕(計 2件)

① 清野精彦, 中外医学社, Annual Review 循環器, 2011;1:112-119

② 清野精彦, 医歯薬出版株式会社, 別冊医学のあゆみ特集号 心血管マルチバイオマーカー・ストラテジー, 2009;1:122 (総頁数)

6. 研究組織

(1)研究代表者

清野 精彦 (SEINO YOSHIHIKO)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：10163073

(2)研究分担者

(3)連携研究者

以下5名、H21年度より分担研究者から連携研究者とする

雪吹 周生 (IBUKI CHIKAO)

日本医科大学・医学部。講師

研究者番号：80193639

高野 雅充 (TAKANO MASAMICHI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：40287719

大場 崇芳 (OHBA TAKAYOSHI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：00516015

村上 大介(MURAKAMI DAISUKE)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：70445782

山本 真功 (YAMAMOTO MASANORI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90449265