

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08429

研究課題名(和文)冠動脈石灰化結節の進行を予測する冠動脈プラークおよびリン代謝バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of coronary atherosclerotic plaque and phosphorus metabolism biomarker for predicting the advancement of calcified nodule

研究代表者

渡邊 真言 (Watanabe, Makoto)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50631339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈石灰化結節(CN)は、急性冠症候群の成因の一つとして考えられている。石灰化生成には血管平滑筋細胞におけるリンの取り込みが重要であると知られているが、どのような因子がCNの進行に関与しているかは明らかではない。本研究では光干渉断層法と冠動脈CTが実施された患者を対象にCNの進行に繋がる冠動脈プラークの性状とCN進行とリン代謝バイオマーカーとの関連を調査することを目的とした。CN病変における冠動脈プラーク性状の特徴を評価するため冠動脈CTを用いて解析した結果、CNは石灰化が進行した病変で多く認められることが判明した。リン代謝バイオマーカーとCN生成に関しては今後解析をすすめていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈石灰化結節(CN)は急性冠症候群の成因の一つとして考えられているだけでなく、PCI後の予後不良因子としても注目されている。我が国における近年の高齢化に伴い、PCIの対象となる冠動脈病変自体も高度石灰化から起因するためCNをPCI責任病変に有する患者も多い。現在、CNに対する有効なPCIを用いた血行再建方法は無い。冠動脈病変の進行を予防する方法として積極的な脂質低下療法が推奨されているが、CNないし石灰化の進行を予防する方法は確立されていない。本研究は冠動脈石灰化の進行やCN出現の機序をリン代謝バイオマーカーの視点から探索し治療アプローチを見出すための重要なステップである。

研究成果の概要(英文)：Calcified nodule (CN) is one of the pathogenic mechanisms for the development of acute coronary syndrome. Although increased phosphorus uptake in vascular smooth muscle cells is known to be important for the formation of coronary artery calcification, it is unclear what factors are involved in the progression of CN. The aim of this study is to elucidate the coronary plaque characteristics which lead to the progression of CN and to investigate the association between the progression of CN and the phosphorus metabolism biomarkers targeting the patients who underwent both optical coherence tomography study and coronary computed tomography assessment. We used coronary computed tomography to evaluate the coronary plaque characteristics in lesions with CN. As a result, CNs were more frequently observed in lesions with advanced coronary artery calcification. In the future, we plan to investigate the association between phosphorus metabolism biomarkers and CN production.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：冠動脈石灰化結節 冠動脈プラーク性状 リン代謝バイオマーカー 光干渉断層法 冠動脈CT

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈石灰化は、心血管イベントの発症や生命予後に強く関与している。生体内の冠動脈石灰化を評価する際に最も有用な方法が光干渉断層法 (OCT) である。OCT は血管内超音波 (IVUS) の約 10 倍に達する解像度があり、しかも IVUS で用いる超音波と異なり、OCT で用いる近赤外線は石灰化を透過するため、石灰化の大きさ、厚さ、形態を明確に評価できる。OCT ではさまざまな形態の石灰化を観察することができるが、なかでも血管内腔へ突出する石灰化は石灰化結節 (Calcified nodule; CN) と呼ばれ、病理学的には結節状の石灰化が血管内腔へ突出し、断裂した線維性被膜や血栓・フィブリンを伴うものとして定義されている。生体内の CN は OCT でのみで検出可能であり、ACS の成因の約 70% がプラーク破裂と考えられているが、OCT を用いた研究では ACS の約 8% が CN を成因としていることが報告されている。CN の発生機序については、以下のような機序が推察されている。動脈硬化の進展過程で形成される広範な石灰化病変 (板状石灰化) に心拍動による機械的ストレスが加わり石灰化が破壊され、結節状石灰化が形成される。ここにさらに機械的ストレスが加わると、結節状の石灰化が内腔に飛び出し血栓症が引き起こされると考えられている。

これまでの知見や我々の研究から CN は次のような特徴を持つ。1) CN はプラーク破裂以外の新たな ACS 発症機序に関与している。2) 冠動脈石灰化病変を有する患者の 30~40% に CN が観察され、透析患者と高度石灰化病変に CN は多く観察される。3) CN を有する患者の予後は不良である。4) 徐々に増大し心筋虚血や ACS を発症する CN が存在する。しかしながら、どのような因子が CN の発生および進行に関与しているのかは明らかにされていない。現在、血管石灰化の発生および進行には血管平滑筋細胞におけるリンの取り込み増加が重要である。リンの恒常性を維持するために必要なのが線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) であり、FGF23 は骨細胞から産生され腎遠位尿細管で FGF 受容体・Klotho 蛋白複合体と結合しリン利尿を亢進させリンの恒常性維持に作用する。また、国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) の佐藤らは、耳下腺から分泌される新規蛋白質 Proline-Rich-Proteins (PRPs) が FGF23 を介して生体内のリン濃度上昇を減衰させる制御機構を持っていることを発見した。

### 2. 研究の目的

本研究では、CN の進行に関与している冠動脈プラークの性状を同定し、さらに FGF23 や PRPs などのリン代謝バイオマーカーと CN 進行との関連を明らかにすることにより、CN 進展機序を解明することを目的としている。

### 3. 研究の方法

対象患者は冠動脈造影 CT と OCT が実施された虚血性心疾患患者である。

#### 1) CN とリン代謝バイオマーカーとの関連について

対象患者に対してリン代謝に関連する血液中の FGF23、可溶性 Klotho 蛋白、Ca、P 濃度、尿中の Ca、P、Cr 濃度、そして唾液中の PRPs を測定し、石灰化結節とリン代謝バイオマーカーとの関連を調べる。

#### 2) CN と冠動脈プラーク性状との関連について

OCT で CN の有無を確認し、CN と OCT における冠動脈プラーク性状 (脂質性、線維性、石灰化、マクロファージの集簇、血栓) との関連を評価する。また、CN 病変と非 CN 病変で冠動脈 CT の特徴 (石灰化スコア、石灰化体積、CT 値、非石灰化プラークの性状など) を比較し、冠動脈 CT を用いた CN 病変の検出方法を構築する。

#### 3) CN ないし石灰化進行とリン代謝バイオマーカーとの関連について

登録から 2 年後に実施した CT で石灰化スコアを解析しベースラインの石灰化スコアと比較することにより石灰化進行の有無を評価する。そして、全体集団で石灰化進行とリン代謝バイオマーカーとの関連を調査する。CN 病変においては石灰化スコアの変化から CN 進行の有無を評価し CN 進行とリン代謝バイオマーカーとの関連を調査する。

### 4. 研究成果

初年度は本研究を実行できるように研究計画書を作成し、研究実施体制を構築した。しかしながら、新型コロナウイルス感染拡大の影響で本研究における唾液採取という側面から登録開始が大幅に遅れてしまった。登録が可能になったのは令和 3 年 1 月からであり最終的に冠動脈 CT が実施された症例が 145 例であった。そのうち OCT が実施された症例が 29 例 (47 病変) であり、CN を認められたのが 8 例 (28%) であった。CN 群と非 CN 群で血性 P 濃度、Ca 濃度、intact PTH を比較したが両群で有意な差は認めなかった (3.6 mg/dL vs. 3.4 mg/dL,  $p=0.3038$ ; 9.1 mg/dL vs. 9.0 mg/dL,  $p=0.4404$ ; 51.4 pg/mL vs. 61.8 pg/mL,  $p=0.3169$ )。FGF23、可溶性 Klotho 蛋白および PRPs については CN の有無および石灰化スコアとの関連について調査していく予定である。

CN と冠動脈プラーク性状との解析については研究期間内に目標症例数を登録することが困難と

考えられたため、過去に奈良県立医科大学で冠動脈 CT と OCT 両方が実施された患者 138 例 (141 病変) を対象とし検討を行い 11 例 (12 病変) に CN を認めた。OCT の解析では脂質プラークや TCFA などの非石灰化プラークは非 CN 病変で有意に多いことが判明した。CT による解析では CN 病変で有意に石灰化の量が多いことが判明し、標的血管の石灰化スコア 162 (AUC 0.76, 感度 83.3%, 特異度 54.2%)、石灰化ボリューム 20.1 mm<sup>3</sup> (AUC 0.83, 感度 100%, 特異度 57.3%)、および標的血管の最大石灰化面積 4.51 mm<sup>2</sup> (AUC 0.87, 感度 91.7%, 特異度 78.3%) により CN 病変を鋭敏に検出できることを論文として報告した (Sugiura J, Watanabe M, et al. Sci Rep. 2022;12:22296. )

新型コロナウイルス感染拡大の影響で最終的に予定していた症例数を登録することはできなかった。冠動脈 CT と OCT が両方実施できた症例 29 例に対して CN 病変とリン代謝バイオマーカーとの関連を調査していく予定であるが、症例数が少ないことから関連を見出すことは困難であると考えている。

我々は昨年、冠動脈 CT により CN 病変を鋭敏に検出できる方法を報告した。この結果をもとに全登録症例 145 例を対象として間接的ではあるが CN 病変とリン代謝バイオマーカーとの関連を解明できるのではないかと考えている。

今後は全登録症例に対して FGF23, 可溶性 Klotho 蛋白、唾液中 PRPs の測定を行い、2 年後の追跡冠動脈 CT も行うことにより冠動脈石灰化の重症度、冠動脈石灰化の進行、および CN 病変とリン代謝バイオマーカーとの関連を調査、解析していく予定である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kita Y, Watanabe M, Kamon D, Ueda T, Soeda T, Okayama S, Ishigami K, Kawata H, Horii M, Inoue F, Doi N, Okura H, Uemura S, Saito Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Fatty Acid Therapy in Addition to Strong Statin on Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e015593
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.015593	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 該当する

1. 著者名 Kyodo A, Watanabe M, Okamura A, Iwai S, Sakagami A, Nogi K, Kamon D, Hashimoto Y, Ueda T, Soeda T, Okura H, Saito Y.	4. 巻 85
2. 論文標題 Post-Stent Optical Coherence Tomography Findings at Index Percutaneous Coronary Intervention - Characteristics Related to Subsequent Stent Thrombosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 857-866
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0759	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 渡邊真言
2. 発表標題 Prognostic Impact of Calcified Plaque Morphology after Drug Eluting Stent Implantation: Insight from Optical Coherence Tomography
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村昭彦、渡邊真言
2. 発表標題 Progression and Occurrence of Calcified Nodules in Hemodialysis-Dependent Patients as Assessed by Optical Coherence Tomography
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓也、渡邊真言
2. 発表標題 Prognostic Impact of Calcified Nodule in Patients with Heavily Calcified Lesion Requiring Rotational Atherectomy: An Optical Coherence Tomography Study
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田友哉、渡邊真言
2. 発表標題 The examination on usefulness of minimum expansion index by OCT
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会； CVIT 2020 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩井紗希、渡邊真言
2. 発表標題 Prognostic impact of calcified plaque morphology in calcified lesions after drug eluting stent implantation: an optical coherence tomography study
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会； CVIT 2020 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 経堂篤史、渡邊真言
2. 発表標題 The clinical impact of the angle of OCT detected irregular protrusion after primary PCI at the STEMI culprit lesions
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会； CVIT 2020 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 経堂篤史、渡邊真言
2. 発表標題 Maximum Irregular Protrusion Angle” A Novel Quantitive Parameter of OCT Analysis after Primary PCI at the STEMI Culprit Lesions
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊真言
2. 発表標題 Prognostic Impact of Calcified Plaque Morphology in Patients with Coronary Artery Calcification: An Optical Coherence Tomography Study
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>奈良県立医科大学循環器内科ホームページ  <a href="https://www.naramed-u.ac.jp/~1int/">https://www.naramed-u.ac.jp/~1int/</a>          奈良県立医科大学循環器内科ホームページ  <a href="https://www.naramed-u.ac.jp/~1int/">https://www.naramed-u.ac.jp/~1int/</a></p>
---

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	齋藤 能彦  (Saito Yoshihiko)  (30250260)	奈良県立医科大学・医学部・研究員    (24601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	佐藤 匠徳  (Sato Narutoku)  (60548759)	株式会社国際電気通信基礎技術研究所・佐藤匠徳特別研究所・所長    (94301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関