

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591068

研究課題名(和文)冠動脈プラーク内マクロファージ数がプラーク破裂に及ぼす影響についての検討

研究課題名(英文)Association between intraplaque macrophage level and plaque rupture

研究代表者

田中 篤(Tanaka, Atsushi)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50458072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ST上昇型心筋梗塞と非ST上昇型心筋梗塞では急性期の治療戦略が異なるため、どのような因子が両者の差を決定するのかを検討した。

ST上昇型の急性心筋梗塞では非ST上昇型心筋梗塞に比べて、冠動脈プラーク由来の血清マトリックスメタロプロテナーゼ9(MMP-9)が有意に上昇していた一方で、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)に関しては有意な差はなかった。また光干渉断層法で検討したプラーク破裂の有無はST上昇型心筋梗塞、非ST上昇型心筋梗塞で差はなかった。冠動脈プラーク由来のMMP-9はST上昇型心筋梗塞の独立した決定因子であった。

研究成果の概要(英文)：Clinical manifestation of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) has clinical implications for patient management.

Plasma matrix metalloproteinase 9 level in coronary circulation was significantly elevated in patients with STEMI than those with NSTEMI, while plasma myeloperoxidase level was similar between groups. The prevalence of plaque rupture by optical coherence tomography was similar between groups. Coronary MMP-9 level was the independent determinant of STEMI.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：ST上昇型心筋梗塞 非ST上昇型心筋梗塞 光干渉断層法 マトリックスメタロプロテイナーゼ9 ミエロペルオキシダーゼ

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群(Acute coronary syndrome: ACS)は冠動脈プラークの破綻を契機に血栓が急激に形成され冠動脈が閉塞されることにより突然発症する予後不良な疾患群である。基礎研究からプラークの形成から破綻に至る経路には炎症機転が大きく関与しており、マトリックスメタロプロテアーゼ9 (MMP-9)やミエロペルオキシダーゼ(MPO)の値が、急性冠症候群□安定狭心症□コントロール群の順で上昇している事が報告されている。MPOの大部分は好中球由来であり、その濃度は好中球の活性化を反映し、血小板活性化にも関与すると報告されている。一方、MMP-9はおもに組織内で活性化されたマクロファージから放出される。白血球-マクロファージのダイレクトクロストークは少ないと考えられているため、生体におけるそれぞれのサイトカインの上昇は異なった病態を表現していると示唆される。

一方、病理学的検討からも、急性冠症候群の病変形態は、約6割を占める plaque rupture 型と残りの4割を占める non-rupture 型の二群に大別されることが判明しており、急性冠症候群の発症機転に何らかの差異があるものと示唆されている。Plaque rupture 型は炎症性変化に富む脂質コアを伴うプラークの線維性皮膜が、プラーク内に存在するマクロファージから分泌される MMP-9 の作用により菲薄化し、いわゆる不安定プラークである thin cap fibroatheroma (TCFA) となり、plaque rupture を引き起こすと考えられている。さらにプラーク内のマクロファージ数が多いほどプラークの脆弱性が増すと推察されている。しかし全て剖検例での検討であり、実際のヒト冠動脈プラーク内のマクロファージ数と生体内における MMP-9 濃度やプラークの形態との関係は不明である。さらに、non-rupture 型の ACS 発症機転に関しては病理学的検討を含め未だ明らかではない。

今回の研究に使用する次世代型 OCT である OFDI は急性冠症候群の責任病変形態を描出可能であるばかりでなく (Tanaka A. Circulation 2008)、lateral, axial 方向とも 10 μ m とマクロファージ(大きさ 20-30 μ m)検出に十分な空間分解能を有する。我々は、OFDI 使用して、プラーク内マクロファージが周辺組織との間に高いコントラスト差を示し、点状高輝度粒として描出かつ定量化可能であることを報告している (Tanaka A. Journal of Biomedical optic. 2010)。

2. 研究の目的

OCT を用い冠動脈プラーク内マクロファージを定量評価し、その数がプラークの不安定化および plaque rupture に及ぼす影響につい

て明らかにすること。また従来の研究手法では明らかになっていない、non-plaque rupture 型急性冠症候群発症の機序との関連についても、同時に測定するミエロペルオキシダーゼや血小板活性測定から明らかにし、急性冠症候群発症機転の差異から、責任病変形態の差異が生じている仮説を証明すること。

3. 研究の方法

経皮的冠動脈形成術を施行予定の ACS 症例を対象とし、OFDI を用いて責任病変の形態的特徴とプラーク内マクロファージ密度を評価する。冠動脈形成術を行った後に、血栓吸引カテーテルを用いて責任病変由来デブリスおよび冠動脈血を採取し MMP-9 並びに MPO 濃度を測定し、さらにフローサイトメトリー法を用いて CD11b/CD18 陽性好中球と CD68 陽性マクロファージ数、血小板表面の膜型 p-セレクチンを測定し、相互の関係を検討する。

4. 研究成果

117 例の急性心筋梗塞患者に対して、光干渉断層法 (OCT) を用い、プラーク破裂の有無を観察した。またステント留置前後に血栓吸引を行い、冠動脈血を採取し、血清の MMP-9 や MPO といった炎症性マーカーとの関連を検討した。当初の仮説と異なり、プラーク破裂の有無と炎症性マーカーの値には有意な関連は見出せなかった。しかし、ST 上昇型急性心筋梗塞と非 ST 上昇型急性心筋梗塞と比較すると、ST 上昇型急性心筋梗塞で末梢血、冠動脈血とも有意に血清 MMP-9 が上昇していた。一方で MPO は差を認めなかった。OCT でのプラーク破裂の有無は ST 上昇型急性心筋梗塞には関係がなかったが、OCT でみた大きな脂質角度や赤色血栓が ST 上昇型急性心筋梗塞に関連していた。多変量解析では冠動脈中の血清 MMP-9 濃度が ST 上昇型急性心筋梗塞の独立した決定要因であった。

本研究では、急性心筋梗塞の臨床症状の決定に、冠動脈血中の血清 MMP-9 が重要であることが明らかとなった。本研究成果は主要な国際学会等で発表し、現在論文投稿中である。

また OCT を用い、生体内におけるプラーク内新生血管や血管栄養血管と動脈硬化の関連について世界で初めて報告した (Taruya A, Tanaka A et al. J Am Coll Cardiol 2015)。現在 ACS の責任病変における新生血管と MMP-9 や各種の血管新生因子との関連を検討中である。

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 26 件)

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Prevalance of spontaneous

coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2016(5)263-270

Akira Taruya, Atsushi Tanaka, Tsuyoshi Nishiguchi et al. Vasa vasorum restricting in human atherosclerotic plaque vulnerability; A clinical optical coherence tomography study. J Am Coll Cardiol 2015;65(23):2469-2477

Akira Taruya, Atsushi Tanaka, Tsuyoshi Nishiguchi et al. Necessity of magnetic resonance imaging examinations after permanent pacemaker implantation. International Journal of Cardiology 2015(184)497-498

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Takashi Yamano et al. Intimal exfoliation following abnormal circular proliferation as a cause for acute coronary syndrome in a patient with polycythemia vera. International Journal of Cardiology 2015(199)239-240

Gerbaud E, Weisz G, Tanaka A et al. Multi-laboratory inter-institute reproducibility study of IVOCT and IVUS assessments using published consensus document definitions. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Sep 15. pii: jev229. [Epub ahead of print]

Suter MJ, Kashiwagi M, Gallagher KA, Nadkarni SK, Asanani N, Tanaka A et al. Optimizing flushing parameters in intracoronary optical coherence tomography: an in vivo swine study. Int J Cardiovasc Imaging. 2015 Aug;31(6):1097-106

Manabu Kashiwagi, Linbo Liu, KK Chu, CH Sun, Atsushi Tanaka et al. Feasibility of the Assessment of Cholesterol Crystals in Human Macrophages Using Micro Optical Coherence Tomography. Plos One 2014 vol(9) e102669

Xu M, Cheng J, Wong DW, Taruya A, Tanaka A, Liu J Automatic atherosclerotic heart disease detection in intracoronary optical coherence tomography images. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014;2014:174-7

Koki Nakanishi, Shota Fukuda, Atsushi Tanaka et al. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in non-obese subjects with coronary artery disease. Atherosclerosis 2014(237) 353-360

Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, Okumoto Y, Shiono Y, Orii M, Shimamura K, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Ino Y, Yamaguchi T, Kumiko H,

Tanaka A, Imanishi T, Akagi H, Akasaka T. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):2207-17

他 16 件

(学会発表)(計 14 件 招待講演 2 件含む)

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Local Matrix Metalloproteinase 9 Levels are associated with Clinical Manifestation in patients with Myocardial Infarction. 80th Annual Meeting of Japanese Circulation Society 2016, Sendai, Japan

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Clinical characteristics and angiographic features of optical coherence tomography verified spontaneous coronary artery dissection on patients with acute coronary syndrome 80th Annual Meeting of Japanese Circulation Society 2016, Sendai, Japan

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Association of Local Matrix Metalloproteinase 9 Levels with Clinical Manifestation in patients with Acute Myocardial Infarction. Annual meeting of European Society of Cardiology 2016. Rome, Italy

西口毅、田中篤、樽谷玲 他 急性冠症候群における特異性冠動脈解離の頻度についての検討. 日本内科学会総会 2015 京都

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Association of Local Matrix Metalloproteinase 9 Levels with Clinical Manifestation in patients with Acute Myocardial Infarction. Annual meeting of European Society of Cardiology 2015. London, England

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Clinical characteristics and angiographic features of optical coherence tomography verified spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. Annual meeting of European Society of Cardiology 2015. London, England

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka, Akira Taruya et al. Patients characteristics and prognosis of OCT verified calcified nodules in patients with acute coronary syndrome. Annual meeting of European Society of Cardiology 2015. London, England

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka,
Yuichi Ozaki et al. Local matrix metalloproteinase 9 levels are associated with clinical manifestation in patients with myocardial infarction. Annual meeting of European Society of Cardiology 2014. Barcelona, Spain

田中 篤 侵襲的冠動脈イメージング法で冠動脈病理に迫る. Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2014 名古屋 シンポジウム

Tsuyoshi Nishiguchi, Atsushi Tanaka,
Yuichi Ozaki et al. Prognosis of spontaneous coronary dissection. Annual meeting of European Society of Cardiology 2013 Amsterdam, Netherland

なし

他 4 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.wakayama-med.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 篤 (ATSUSHI TANAKA)
和歌山県立医科大学 医学部 准教授
研究者番号：50458072

(2)研究分担者

西口 毅 (TSUYOSHI NISHIGUCHI)
和歌山県立医科大学 医学部 学内助教
研究者番号：40549771

(3)連携研究者