

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790754

研究課題名(和文)HDL機能が冠動脈病変に及ぼす影響の解析

研究課題名(英文)Analysis of the impact of HDL function on coronary artery lesion

研究代表者

今井 逸雄 (Imai, Masao)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10625677

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)：本研究では、HDLの量と質的検討およびmiR-33aおよびmiR33-bとの相関が冠動脈病変の進展にどのようにかかわっているかを解明し、それをもとに、新規のコレステロール、脂質代謝改善による動脈硬化疾患治療法の開発を行うことを目標とするものである。  
本研究より明らかにされたものは術前後のコレステロールの変化量は大きく変化しないもののVH-IVUSでの組織組成は変化なく、血中のコレステロールの変化量miR-33aおよびmiR33-bとの相関も明らかではなかった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, to elucidate whether the correlation between HDL quantity and qualitative and also miR-33a and miR33-b is associated with the development of coronary artery lesions. Based on it, we intended to develop new treatment for arteriosclerosis therapy by using improvement of lipid metabolism.  
Registration of 10 cases were performed percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCI) by using virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) and after 8-12months we examined follow up CAG by using VH-IVUS again. By performing follow up CAG using VH-IVUS, we can reveal the difference in the composition of cholesterol observed in blood vessel lumen. The amount of change in cholesterol before and after PCI is nothing significantly not only in the VH-IVUS composition, but in the correlation between the change amount of miR-33a and miR33-b.

研究分野：Cardiovascular intervention

キーワード：PCI DES HDL VH-IVUS

## 1. 研究開始当初の背景

薬剤溶出性ステント(DES)の登場により、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の永年の課題であった再狭窄の問題が克服されたが、長期予後においては未だ冠動脈バイパス手術(CABG)と比較して劣っており、二次予防(生活習慣の改善、薬物療法)の重要性が指摘されている。薬物療法においては『動脈硬化性疾患予防ガイドライン』で推奨されるように、スタチンを用いて LDL-C 管理目標値 100mg/dL 未満を達成することが必須である。多くのスタチンのメタ解析から、LDL-C の低下値と冠動脈イベント抑制には正の相関がみられることが報告されているが、そのイベント抑制効果は最大で 30~40% である。このように、スタチンは大変優れた薬剤ではあるが、臨床現場においては常に 100% のイベント抑制を目指さなければならない。従って、スタチン治療に加え、さらに残存リスクを考慮した追加治療を開発、検討する必要がある。

これまでに、米国において冠動脈疾患患者を対象に標準用量スタチンと高用量スタチンを比較した TNT 試験のサブ解析で、LDL-C が 70mg/dL 未満に低下した患者においても HDL-C 低値は心血管イベントに有意な相関を認めた (Barter P et al. *N Engl J Med*, 2007)。また Nicholls らは、薬物介入による冠動脈プラーク変化を検討した複数試験のメタ解析で、LDL-C の平均値と 18 か月間の冠動脈プラーク体積の変化率は正の相関を示すことを報告したが、サブ解析においてはプラークの退縮には LDL-C の低下のみならず、HDL-C の上昇が重要であると報告した (Nicholls SJ et al. *JAMA*,

2007)。従って、残存リスクの低下・プラーク退縮にむけて HDL-C は重要な標的である。

HDL-C は、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病 (CKD) などの生活習慣病において、血中濃度が低下するばかりか、脂質、蛋白質成分の変化のために、抗動脈硬化作用が減弱することが報告されている。しかしながら、HDL-C のこのような質的变化が冠動脈病変の進展、退縮にどのように関与しているのかは明らかではない。

血清中には microRNA(miRNA; miR)が exosome などの小胞、あるいはコレステロール、さらに RNA 結合蛋白とともに安定して存在することが知られている。この血中の mRNA は癌の早期診断や転移のしやすさの判定に有用であることが知られている。また、申請者らは、血中 miRNA が、他の細胞、組織に働きうることを示した (Kuwabara Y, **Imai M**, et al. *Circulation Cardiovasc Genetics* 2011)。また、HDL-C の量と質に対して miR-33a および 33b が影響を与えていることも当教室において報告された (Horie T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010)。

## 2. 研究の目的

申請者らは、冠動脈のステント治療後の冠動脈造影において、Peri-stent contrast staining (PSS) という所見がステント血栓症の予知因子あることを見出し、局所病理所見の検討の重要性を示した (**Imai M** et al. *Circulation*, 2011)。また、血中 microRNA(miRNA; miR)が、局所において役割を果たす可能性についても明らかにした (Kuwabara Y, **Imai M**, et al. *Circulation*

*Cardiovasc Genetics*, 2011)。本研究はこの両者を発展させ、当教室で見出した高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)の量と質に関わる miR-33a および miR-33b が冠動脈病変の進展にどのようにかかわっているかを解明し、さらに HDL-C 機能改善による動脈硬化疾患治療法の開発を行うことを目標とする。

すなわち、今回の目標は、

1. HDL-C 機能がどのように冠動脈のプラーク量に影響を及ぼすか。

2. 血中 miRNA-33a および 33b がどのように HDL-C 機能と関係しているか。の 2 点である。

これらの研究を通じて、HDL-C の質的变化が冠動脈病変の進展にどのように関与しているのかを明らかにし、miR-33a、miR-33b が HDL-C の量・質、及びプラークの変化量に与える影響について検討することが本研究の目的である。その結果、新たな冠動脈疾患の治療標的も明らかになってくるものと考えられる。

### 3. 研究の方法

PCI を施行する連続 200 症例を対象に標準治療を行い、プラーク量の変化を測定し、ベースライン、フォロー時の HDL-C 濃度、及び機能がプラークの変化量に及ぼす影響を多変量解析を用いて検討する。また、HDL 機能と生活習慣病各因子、生活習慣病に関する患者特性との相関も検討する。

### 4. 研究成果

本研究では、この HDL の量と質的検討および miR-33a および miR-33b との相関が冠動脈病変の進展にどのようにかかわっているかを解明し、それをもとに、新規のコレステロール、脂質代謝改善による動脈硬

化疾患治療法の開発を行うことを目標とするものである。

10 例の登録が行われ経皮的冠動脈形成術(PCI)の前後での IVUS、特に VH IVUS におけるコレステロールの性状の違いおよび血清学的な変化量について検討している。IVUS は血管狭窄部位の内膜、中膜径を測定可能であり、拡張バルーンやステントの種類を決定するうえで有用な情報を得られるほか、血管拡張後の狭窄部断面形状の評価も可能であり、血管形成術において果たす役割が高い検査である。VH は IVUS のデバイスを用いてほぼ同時に容易に施行可能な検査であり、粥腫の組織組成と臨床経過との相関関係が示唆されていることから、今後の血管形成術において一層臨床応用の進む検査であると考えられる。VH IVUS では組織組成を線維性組織 (Fibrous : FI)、脂質性組織 (Fibro-Fatty : FF)、石灰化組織 (Dense Calcium : DC)、壊死性組織 (Necrotic Core : NC) に分類する。その結果、全例において術前後では statin が投与されており平均投与量はアトルバスタチン換算で 10mg であった。T-cho, LDL, HDL, TG の中央値はそれぞれ 144 変化量は xx であった。また、VH IVUS におけるコレステロールの術前の組成値は FI 48%, FF 34.5%, DC 1.8%, NC 15.7% であったが術後においても有意な変化はなかった。

本研究より明らかにされたものは術前後のコレステロールの変化量は大きく変化しないものの VH IVUS での組織組成は変化なく、血中のコレステロールの変化量との相関も明らかではなかった。

今回の研究では N 数が少なく今後より症例を増やした形での研究継続が望まれた。

### 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 12 件)

- 1: Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Clinical impact of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2015;79(4):839-46. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1148. Epub 2015 Jan 28. PubMed PMID: 25739572.
- 2: Taniguchi T, Saito N, Minakata K, Imai M, Watanabe H, Toyota T, Watanabe S, Tazaki J, Koizumi S, Hirao S, Yamazaki K, Daijo H, Sakata R, Kimura T. Intravascular ultrasound observation of an obstruction of the left main coronary artery caused by displaced leaflet calcification and hematoma after transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2015 Feb 17;131(7):e345-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014690. PubMed PMID: 25691706.
- 3: Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Nishikawa R, Yano M, Higami H, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Noninvasive Detection of Functional Myocardial Ischemia: Multifunction Cardiogram Evaluation in Diagnosis of Functional Coronary Ischemia Study (MED-FIT). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Jan 16. doi: 10.1111/anec.12251. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25594689.
- 4: Higami H, Shiomi H, Niki S, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Shioi T, Ono K, Kimura T. Long-term clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014 Sep 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25194953.
- 5: Yano M, Saito N, Watanabe S, Watanabe H, Nishikawa R, Fujino T, Bao B, Yamamoto E, Watanabe H, Nakatsuma K, Imai M, Makiyama T, Sakata Y, Kimura T, Inoue K. First clinical experience of the looped Inoue balloon technique for antegrade percutaneous balloon aortic valvuloplasty. *Heart Vessels*. 2014 Jul 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25028168.
- 6: Imai M, Kimura T, Morimoto T, Saito N, Shiomi H, Kawaguchi R, Kan H, Mukawa H, Fujita H, Ishise T, Hayashi F, Nagao K, Take S, Taniguchi H, Sakamoto H, Yamane T, Shiota K, Tamekiyo H, Okamura T, Kishi K, Miyazaki S, Yamamoto S, Yamaji K, Kawasaki T, Taguchi E, Nakajima H, Kosedo I, Tada T, Kadota K, Mitsudo K. Impact of angiographic peri-stent contrast staining (PSS) on late adverse events after sirolimus-eluting stent implantation: an observation from the multicenter j-Cypher registry PSS substudy. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014 Jul;29(3):226-36. doi: 10.1007/s12928-014-0248-6. Epub 2014 Feb 15. PubMed PMID: 24532230.
- 7: Tazaki J, Shiomi H, Morimoto T, Imai M, Yamaji K, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Shimamoto M, Nishiwaki N, Komiya T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Three-year outcome after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with triple-vessel coronary artery disease: observations from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. *EuroIntervention*. 2013 Aug 22;9(4):437-45. doi: 10.4244/EIJV9I4A72. PubMed PMID: 23965348.
- 8: Hamatani Y, Saito N, Tazaki J, Natsuaki M, Nakai K, Makiyama T, Sasaki Y, Imai M, Watanabe S, Shioi T, Kimura T, Inoue K. Percutaneous balloon valvuloplasty for bioprosthetic mitral valve stenosis. *Heart Vessels*. 2013 Sep;28(5):667-71. doi: 10.1007/s00380-012-0309-7. Epub 2012 Nov 22. Review. PubMed PMID: 23180241.
- 9: Kawaji T, Shiomi H, Togashi Y, Gunji D, Imai M, Doi T, Kimura T. Coronary air embolism and cardiogenic shock during computed tomography-guided needle biopsy of the lung. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):e195-7. PubMed PMID: 23008473.
- 10: Shiomi H, Morimoto T, Hayano M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Tazaki J, Imai M, Yamaji K, Tada T, Natsuaki M, Saijo S, Funakoshi S, Nagao K, Hanazawa K, Ehara N, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Abe M, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Yamazaki F, Shimamoto M, Nishiwaki N, Imoto Y, Komiya T, Horie M, Fujiwara H, Mitsudo K,

Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2012 Oct 1;110(7):924-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.022. Epub 2012 Jun 19. PubMed PMID: 22721575.

11: Yamane K, Kato Y, Tazaki J, Tada T, Makiyama T, Imai M, Jinnai T, Ikeda T, Shirakawa R, Kimura T, Horiuchi H. Effects of PPIs and an H2 blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy. J Atheroscler Thromb. 2012;19(6):559-69. Epub 2012 Apr 4. PubMed PMID: 22472213.

12: Tada T, Kadota K, Hosogi S, Kubo S, Ozaki M, Yoshino M, Miyake K, Eguchi H, Ohashi N, Hayakawa Y, Saito N, Otsuru S, Hasegawa D, Shigemoto Y, Habara S, Imai M, Tanaka H, Fuku Y, Oka N, Kato H, Yamamoto H, Fujii S, Goto T, Mitsudo K. Optical coherence tomography findings in lesions after sirolimus-eluting stent implantation with peri-stent contrast staining. Circ Cardiovasc Interv. 2012 Oct;5(5):649-56. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968487. Epub 2012 Sep 25. PubMed PMID: 23011265.

〔学会発表〕(計 9 件)

- 1 . ESC 2012
- 2 . ESC 2013
- 3 . CSI 2014
- 4 . 日本循環器学会 2012
- 5 . 日本循環器学会 2013
- 6 . CVIT 2013
- 7 . CVIT 2014
- 8 . ストラクチャークラブジャパン 2014
- 9 . JPIC 2015

〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織  
(1)研究代表者  
今井 逸雄 (IMAI MASAO )

研究者番号：10625677