

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790767

研究課題名(和文) Pentraxin 3による冠動脈不安定プラークの存在と破綻の予測

研究課題名(英文) Prediction of coronary vulnerable plaque by plasma pentraxin 3

## 研究代表者

古賀 聖士(KOGA, Seiji)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：00398158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、Pentraxin 3 (PTX3)が冠動脈不安定プラークの存在を予測可能なバイオマーカーになり得るかを明らかにすることである。本研究によって、末梢血PTX3値は不安定プラークの代表的な形態であるthin-cap fibroatheromaを高精度で予測可能で、かつ、不安定プラークの特徴的な組織成分である壊死性コア成分と強く相関することが明らかとなった。以上から、PTX3は不安定プラークを予測可能な有用なバイオマーカーになり得ると結論づけた。今後はさらに症例数を増やし検討を重ねることで、心血管イベントのリスク層別化マーカーとしてのPTX3の役割を確立していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Acute coronary syndrome is triggered by rupture of coronary vulnerable plaque, but biomarkers predicting it are not established. Recently, pentraxin 3 (PTX3) has been shown to be a novel biomarker specific to vascular inflammation. The aim of this study was to clarify whether plasma PTX3 level could predict the existence of rupture prone vulnerable plaque.

We compared circulating PTX3 level with coronary plaque characteristics assessed by optical coherence tomography (OCT) and radio frequency signal analysis-intravascular ultrasound (RF-IVUS). We demonstrated that circulation PTX3 level was associated with the presence of thin-cap fibroatheroma, which is a primary type of vulnerable plaque, determined by OCT, and plaque components including greater necrotic tissue and smaller fibrotic tissue determined by RF-IVUS.

In conclusion, circulating PTX3 is a potent biomarker which can predict the presence of coronary vulnerable plaque.

研究分野：循環器内科学

キーワード：不安定プラーク バイオマーカー 急性冠症候群 炎症

### 1. 研究開始当初の背景

不安定狭心症や急性心筋梗塞などの急性冠症候群の主な発症機序は、冠動脈プラークの破裂とそれに引き続く血栓形成であると考えられている。このような不安定プラークの存在や破綻を予測可能なバイオマーカーは未だ確立されていない。その候補として、われわれは急性炎症性反応蛋白のひとつである pentraxin 3 (PTX3) に着目した。PTX3 は動脈硬化病変局所に多く発現していることが報告されており、かつ、血漿 PTX3 が急性冠症候群の急性期に上昇し、かつその予後を反映することも報告されている。以上から、われわれは PTX3 が不安定プラークを検出可能なバイオマーカーになり得るのではないかと考えるにいたった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、末梢血 PTX3 値が不安定プラークの存在と破裂を予測可能なバイオマーカーになりうるかを明らかにし、急性冠症候群のハイリスク症例を同定する臨床応用へつなげることである。この目的達成のために、具体的には主に以下の項目を明らかにした。

(1) 血漿 PTX3 値による不安定プラークの予測が可能かの検討:

不安定プラークの有無による PTX3 値の動態解明

不安定プラークの存在を予測しうる PTX3 値の至適カットオフ値の確立

(2) プラークの性状(不安定性)と血漿 PTX3 値の関連の解明:

線維性被膜厚、プラーク容積、血管リモデリングなどと PTX3 値の関連

プラークの破裂像や血栓像と PTX3 値の関連

(3) 不安定プラークのマーカーとしての血漿 PTX3 値の優位性の証明:他の炎症、酸化ストレスマーカーとの比較

### 3. 研究の方法

#### (研究 1) 光干渉断層像(OCT)を用いた検討:

対象は75人の冠動脈疾患患者(安定狭心症47人、急性冠症候群28人)。冠動脈責任病変に対して経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を行う際に、OCTを用いて冠動脈病変の性状評価を行った。そして、不安定プラークの代表的な特徴である thin-cap fibroatheroma (TCFA) の有無を決定し、TCFA群(n=38)と非TCFA群(n=37)に分類した。末梢血のPTX3と高感度CRP(hsCRP)を測定し、TCFAの有無や他のプラーク性状との関連を解析し、PTX3によるTCFAの予測能を検討した。

#### (研究 2) 血管内超音波(IVUS)を用いた検討:

対象は、冠動脈責任病変に対してPCIを行う前に、gray-scale IVUSおよびiMap-IVUSを用いて責任病変プラークを観察した冠動脈疾患患者69人(安定狭心症60人、不安定狭心症9人)。grayscale-IVUSを用いて、冠動脈プラーク

の vessel volume、plaque volume、%plaque volume、remodeling index を測定した。また、iMap-IVUS を用いて冠動脈プラークの組織成分を fibrotic、lipidic、necrotic、calcified の4成分に分類し、各成分の volume (FV、LV、NV、CV) を定量し、全 plaque volume に占める相対値 (%) を測定した。PCI を行う前に末梢静脈から採取した血液検体から、血漿 PTX3 値と血清 hsCRP 値を測定した。末梢血 PTX3 値の中央値 2.51 ng/mL をもとに、患者を Low-PTX3 群 (n = 35、PTX3 < 2.51 ng/mL) と High-PTX3 群 (n = 34、PTX3 ≥ 2.51 ng/mL) の2群に分類し、冠動脈プラークの組織成分を比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) 研究 1 の成果:

PTX3 値はプラークの不安定性の指標である線維性被膜厚と有意な逆相関を示したが、hsCRP 値は有意な相関を示さなかった。非TCFA群と比較して、TCFA群ではPTX3値が有意に高値を示したが、高感度CRP値に有意差はなかった。また、プラーク破綻(ruptured plaque)を認める群、血栓(thrombus)を認める群では、それらを認めない群と比較して、PTX3だけでなくhsCRPも有意に高値を示した。以上の結果を表1に示す。

表 1. OCTで同定したプラーク性状とPTX3とhsCRPの関連

	PTX3, ng/ml	p Value	hsCRP, mg/l	p Value
Fibrous cap thickness (µm)	r = -0.71	< 0.001	r = -0.24	0.050
TCFA		< 0.001		0.058
Yes (n = 38)	4.54 (3.38-6.99)		1.49 (0.79-8.48)	
No (n = 37)	2.13 (1.55-2.64)		0.96 (0.47-3.93)	
Ruptured plaque		< 0.001		0.002
Yes (n = 20)	6.15 (3.82-13.53)		5.30 (1.17-18.70)	
No (n = 55)	2.51 (1.75-3.60)		0.96 (0.45-3.29)	
Thrombus		< 0.001		0.031
Yes (n = 27)	5.15 (3.19-10.27)		1.63 (0.94-14.80)	
No (n = 48)	2.34 (1.70-3.83)		1.03 (0.46-4.25)	

Data are shown as medians (interquartile range) and r indicates Spearman's rank correlation coefficient. hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; PTX3 = pentraxin 3

また、冠動脈疾患の異なる病態、すなわち安定狭心症(SAP)と急性冠症候群(ACS)に分けて検討した。結果は、SAP、ACS いずれにおいても、PTX3値はTCFA群において高値を示したが、hsCRP値に有意差は無かった(図1)。

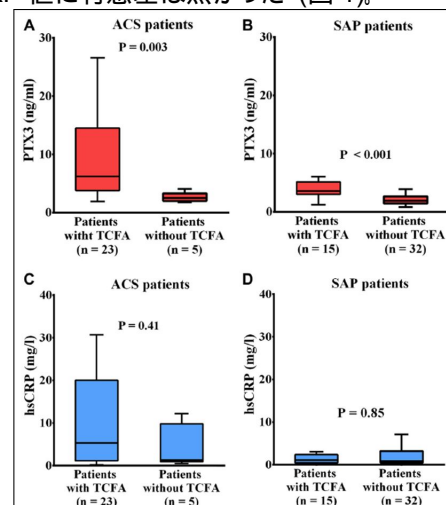


図1. TCFAの有無によるPTX3、hsCRPの比較 (A、C: ACS患者。B、D: SAP患者)

多変量解析の結果、TCFA の存在を予測する最も強い因子は PTX3 値であった (OR 3.26, 95%CI 1.75-6.05,  $p < 0.001$ )。ROC 曲線解析の結果、PTX3 による TCFA 予測の AUC 値は 0.89 であり(図 2)、カットオフ値を  $>3.24$  ng/mL とした場合の感度、特異度は 84%、86% であった。

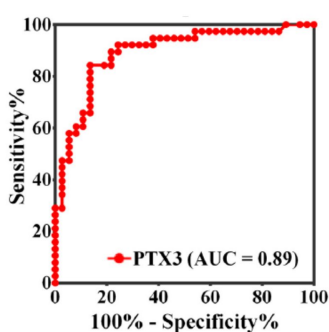


図 2. TCFA を予測する PTX3 の ROC 曲線

以上から、末梢血 PTX3 値は、TCFA を予測可能な有用なバイオマーカーになり得ることが明らかとなった。

## (2) 研究 2 の成果:

Low-PTX3 群と比較して、High-PTX3 群は高齢 ( $72 \pm 9$  vs.  $66 \pm 9$  歳,  $p = 0.005$ ) で、body mass index が低値であった ( $22.8 \pm 3.0$  vs.  $24.8 \pm 4.2$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0.025$ )。HsCRP 値には有意差を認めなかった。

冠動脈造影所見に関しては、2 群間で病変部位、ACC/AHA 分類、病変狭窄度などに有意差を認めなかった。

Gray-scale IVUS および iMap-IVUS データに関しては、Low-PTX3 群と比較して、High-PTX3 群の責任病変プラークは %plaque volume ( $68.0 \pm 7.9$  vs.  $62.8 \pm 6.5$  %,  $p = 0.004$ ) と %NV ( $36.8 \pm 11.6$  vs.  $29.2 \pm 12.7$  %,  $p = 0.011$ ) が有意に大きく、%FV は有意に小さかった ( $49.1 \pm 12.3$  vs.  $57.4 \pm 15.0$  %,  $p = 0.014$ )。両群間で %LV と %CV には有意差を認めなかった(図 3)。

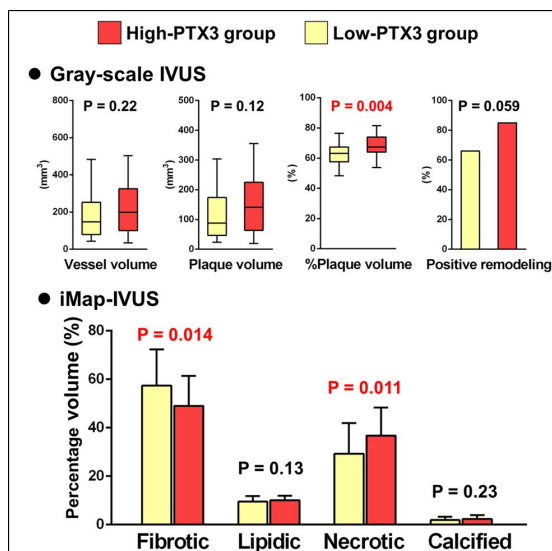


図 3. IVUS パラメーターの比較

血漿 PTX3 値は plaque volume ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.04$ )、%plaque volume ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.001$ )、%NV ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ) と有意な正相関を示し、%FV ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.001$ ) と有意な逆相関を示した。同様の相関関係は、高感度 CRP には認められなかった(表 2)。

表 2. IVUS parameters と PTX3, hsCRP の相関

	PTX3 (pg/mL)		hsCRP (mg/L)	
	r	p	r	p
Gray-scale IVUS				
Vessel volume ( $\text{mm}^3$ )	0.21	0.077	0.21	0.08
Plaque volume ( $\text{mm}^3$ )	0.25	0.04	0.20	0.10
%Plaque volume	0.41	$< 0.001$	0.01	0.91
iMap-IVUS				
%Fibrotic volume	-0.41	$< 0.001$	-0.15	0.23
%Lipidic volume	0.21	0.084	0.15	0.22
%Necrotic volume	0.43	$< 0.001$	0.12	0.32
%Calcified volume	0.15	0.22	0.13	0.29

重回帰分析の結果、%NV と関連する独立因子は PTX3 値であり ( $\beta = 0.39$ ,  $p = 0.013$ )、%FV と関連する独立因子は LDL コレステロール ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.034$ ) と PTX3 値 ( $\beta = -0.42$ ,  $p = 0.006$ ) であった。

以上から、末梢血中の血漿 PTX3 値は冠動脈プラーク内の組織成分を反映していることが示唆された。

## (3) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト:

本研究によって、末梢血 PTX3 値が高値を示す患者の冠動脈プラークは、プラーク内に Necrotic 成分を多量に含み、それを覆う線維性被膜が菲薄化していることが明らかとなった。これらのプラーク性状は、病理学的に報告されている不安定プラークの特徴と一致している。すなわち、末梢血 PTX3 は、急性冠症候群を発症前、すなわち破裂する前の不安定プラークの存在を反映するバイオマーカーになり得ることが示された。

国内外でこのような報告は今までになく、臨床研究の分野に限らず、日常臨床に与えるインパクトも大きいと思われる。

## (4) 今後の展望:

末梢血 PTX3 値が高値を示す患者さんの冠動脈プラークは不安定性が高い、すなわち破綻しやすい状態にあるため、急性冠症候群発症のハイリスク症例と考えられる。よって、このような患者さんには薬物療法や生活習慣改善などによる嚴重な動脈硬化危険因子の管理が重要と考えられる。つまり、PTX3 には心血管イベントのリスク層別化マーカーとしての役割が期待される。

今後、さらに症例数を増やし、かつ前向きに患者を追跡調査していき、最終的には多施設共同研究の形で研究を積み重ねることで、末梢血 PTX3 が冠動脈疾患のリスク管理に大きく寄与し、臨床的に有用な指標となることが証明されることが期待される。

## 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 2 件)

- (1) Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, Nakata T, Yoshida T, Masuda N, Kohno S, Maemura K. Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int Heart J.* 2014;55(2):160-4. (査読あり)
- (2) Koga S, Ikeda S, Yoshida T, Nakata T, Takeno M, Masuda N, Koide Y, Kawano H, Maemura K. Elevated levels of systemic pentraxin 3 are associated with thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesions: assessment by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(9):945-54. (査読あり)

### 〔学会発表〕(計 5 件)

- (1) Koga S. Circulating Pentraxin 3 Levels were Associated with Coronary Plaque Compositions Assessed by iMap-intravascular Ultrasound. The 18th International Vascular Biology Meeting. 2014年4月14日. みやこメッセ京都(京都府).
- (2) Koga S. Circulating Pentraxin 3 Levels were Associated with Coronary Plaque Compositions Assessed by iMap-intravascular Ultrasound. ACC 2014 63rd Annual Scientific Session. 2014年3月30日. Washington, DC (USA).
- (3) Koga S. Impact of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratio on Coronary Plaque Composition as Assessed by iMap-intravascular Ultrasound. AHA Scientific Sessions 2013. 2013年11月19日. Dallas (USA).
- (4) Koga S. Circulating high-mobility group box 1 levels are associated with presence of thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesion determined by optical coherence tomography. ESC congress 2013. 2013年9月3日. Amsterdam (the Netherlands).
- (5) Koga S. Relationship Between Plasma pentraxin 3 and Composition of Coronary Atherosclerotic Plaques Assessed by iMap-intravascular Ultrasound. AHA Scientific Sessions 2012. 2012年11月7日. Los Angeles (USA).

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

古賀 聖士(KOGA, Seiji)  
長崎大学・病院(医学系)・助教  
研究者番号:00398158

### (2)研究協力者

前村 浩二(MAEMURA, Koji)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
教授  
研究者番号:90282649

池田 聡司(IKEDA, Satoshi)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
講師  
研究者番号:10336159