

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861536

研究課題名(和文) 薬剤溶出性ステント留置後の内皮機能障害を抽出するためのバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Searching for biomarker to evaluate endothelial dysfunction after drug-eluting stent implantation

研究代表者

知花 英俊(chibana, hidetoshi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60599819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：最近の経皮的冠動脈形成術はmTOR抑制薬を塗布された薬剤溶出性ステント(DES: Drug-eluting stent)が主流となっているが、DES留置後に生じる冠動脈内皮機能障害が問題となっている。内皮機能障害症例は心血管イベントを引き起こす事が報告されており、DES留置後の内皮機能障害を早期に発見する事は重要である。本研究によりDES留置部周囲の血管収縮反応が強い程、末梢IL-1値は高値であり相関がある事を明らかにした。末梢IL-1値はDES留置後の内皮機能障害を非侵襲的に検出できるバイオマーカーになり得る可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Patients with mammalian target of rapamycin (mTOR)-inhibitor drug-eluting stent (DES) were reported to have impaired coronary endothelial function. There is no non-invasive biomarker of coronary endothelial dysfunction. Interleukin (IL)-1 is known to cause of endothelial dysfunction. We examined whether IL-1 were associated with coronary endothelial dysfunction after mTOR-inhibitor DES, and to investigate the possible mechanism. Increased serum IL-1 could detect coronary endothelial dysfunction after DES implantation. mTOR inhibition triggers IL-1 release through transcriptional activation in CSMCs of stent site, which may lead to coronary endothelial dysfunction at distal to the stent.

研究分野：心血管カテーテル治療学

キーワード：IL-1 薬剤溶出性ステント 内皮機能障害 mTOR

## 1. 研究開始当初の背景

最近の経皮的冠動脈形成術は mTOR (Mammalian target of rapamycin)抑制薬を塗布された薬剤溶出性ステント (DES: Drug-eluting stent)が主流となっているが、DES 留置後に生じるステント遠位部の冠動脈内皮機能障害が問題となっている。内皮機能障害症例は心血管イベントを引き起こす事が報告されており、DES 留置後の内皮機能障害を早期に発見することは重要である。しかし、DES 留置後の内皮機能障害を評価する方法はアセチルコリンやペーシングを用いた侵襲的な方法しかなく、非侵襲的な評価方法を確立する事が課題である。そこで我々は内皮機能障害の原因物質であり、mTOR 抑制により増加する IL-1 に着目した。

## 2. 研究の目的

DES 遠位部の血管内皮機能低下と血中 IL-1 値の関連を検討し、IL-1 が DES 留置後の内皮機能障害のバイオマーカーになり得るかを検討する事である。

## 3. 研究の方法

冠動脈疾患患者に対し DES を留置した患者 35 症例を対象とし、留置 10 か月後にアセチルコリン冠注 ( $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ mol/l) による内皮機能評価を行い、同時期の末梢血における IL-1 値を ELISA 法を用いて測定し内皮機能障害との関連を検討する。

DES 留置後の内皮機能障害と IL-1 の関連が証明できれば、更なるメカニズムの追求のため、ステント留置部の細胞である血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に mTOR 阻害薬であるシロリムスを負荷し IL-1 の産生細胞を同定する。

IL-1 の産生細胞が同定できれば細胞のタンパク、RNA を抽出し IL-1 産生能亢進のメカニズムを解析する。

## 4. 研究成果

### (1) 内皮機能評価

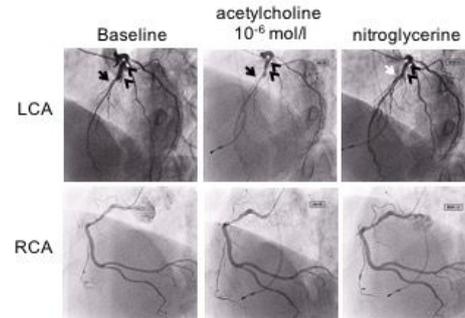


図 1

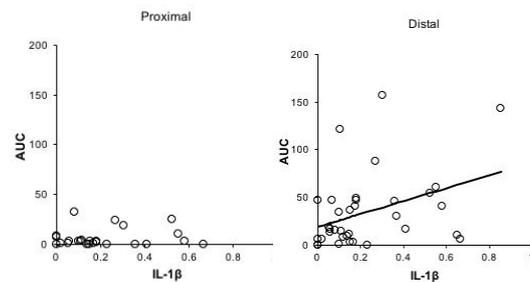


図 2

mTOR 阻害薬が塗布された DES を留置された患者 35 名に対し、留置後約 10 ヶ月目にアセチルコリンを負荷すると、ステント遠位部に血管収縮反応を認めた (図 1)。血管収縮反応が大きい患者ほど末梢血の IL-1 が高値であり、正相関を認める事を明らかにした ( $p < 0.05$ ) (図 2)。

### (2) IL-1 産生細胞の同定

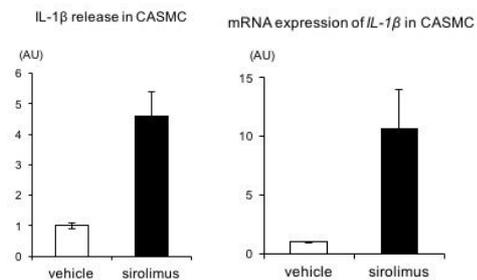


図 3

mTOR 阻害薬であるシロリムスを培養した血管内皮細胞 (HUVEC) と血管平滑筋細胞 (CASMC) に負荷したところ、図 3 のように負荷された方の血管平滑筋細胞の培養液中

から IL-1 が有意に多く検出された。また、IL-1 の mRNA 発現も血管平滑筋細胞において vehicle と比較し、有意に増加していた。しかし、血管内皮細胞の培養液中の IL-1 は感度以下であった。

IL-1 が血管内皮機能障害を来す事は既知であり、DES 留置部の血管平滑筋細胞から release された IL-1 が DES 遠位部の血管内皮機能障害を引き起こす事が示唆された。

### (3) 結語

IL-1 は DES 留置後の内皮機能障害を非侵襲的に検出するバイオマーカーの候補となる可能性がある。

また、DES 留置後の内皮機能障害を引き起こすメカニズムとして、DES に塗布された mTOR 阻害薬が DES 留置部の血管平滑筋より IL-1 を放出させ、放出された IL-1 が DES 遠位部の血管内皮機能低下を引き起こす事が示唆された。

### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 第 79 回日本循環器学会学術総会 大阪  
大阪国際会議場 2015 年 4 月 24 日-26 日  
Comparison of coronary endothelial function and angioscopic findings between 1st and 2nd generation DES implantation in acute coronary syndrome  
Hidetoshi Chibana, Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama, Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka, Takaharu Nakayoshi, Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Motoki Sasaki, Yoshihiro Fukumoto.
2. 第 62 回日本心臓病学会学術集会 仙台  
仙台国際センター 2014 年 9 月 26 日-9 月 28 日

ACS 患者における第一世代 DES と第二世代 DES の血管内皮機能及び血管内視鏡における血栓の比較

Hidetoshi Chibana, Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama, Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka, Takaharu Nakayoshi, Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Motoki Sasaki, Yoshihiro Fukumoto

3. 82 th EAS CONGRESS. Madrid Spain , May 31-June 3 2014.

Association with Interleukin-1 $\beta$  and endothelial dysfunction in patients with mTOR inhibitor-eluting stent implantation.

Hidetoshi Chibana, Hidemi Kajimoto, Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama, Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka, Takaharu Nakayoshi, Yoshiaki Mitsutake, Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Yoshihiro Fukumoto.

4. Euro PCR 2014. Paris, France. May 19-23, 2014.

Interleukin-1 $\beta$  is associated with endothelial dysfunction in patients with mTOR inhibitor-eluting stent implantation.

Hidetoshi Chibana, Hidemi Kajimoto, Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama, Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka, Takaharu Nakayoshi, Yoshiaki Mitsutake, Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Yoshihiro Fukumoto

5. The 18<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting. Kyoto, Miyakomesse, Japan, April 14-April 17, 2014.

Association with Interleukin-1 $\beta$  and endothelial dysfunction in patients with mTOR inhibitor-eluting stent implantation.

Hidetoshi Chibana, Hidemi Kajimoto, Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama,

Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka,  
Takaharu Nakayoshi, Yoshiaki Mitsutake,  
Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Yoshihiro  
Fukumoto.

6. 第 78 回日本循環器学会学術総会 東京  
東京国際フォーラム 2014 年 3 月 21 日-  
23 日

Interleukin-1β is associated with  
endothelial dysfunction in patients with  
mTOR inhibitor-eluting stent  
implantation.

Hidetoshi Chibana, Hidemi Kajimoto,  
Takafumi Ueno, Shinji Yokoyama,  
Ken-ichiro Sasaki, Masanori Ohtsuka,  
Takaharu Nakayoshi, Yoshiaki Mitsutake,  
Naoki Itaya, Masahiro Sasaki, Yoshihiro  
Fukumoto

7. 第 61 回日本心臓病学会学術集会 熊本  
ホテル日航熊本、他 2013 年 9 月 20 日-  
22 日

血清 IL-1β の上昇が薬剤溶出性ステント留置  
後の冠動脈血管内皮機能障害を反映する。

知花英俊 梶本英美 上野高史 横山晋二  
佐々木健一郎 杉雄介 外山康之 小岩屋  
宏 大塚昌紀 仲吉孝晴 光武良亮 板家  
直樹 佐々木雅浩 福本義弘

〔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〕  
特になし

6. 研究組織  
(1)研究代表者: 知花 英俊  
(Hidetoshi Chibana)  
久留米大学 心臓・血管内科 助教

研究者番号：60599819

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：