

令和元年6月14日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10712

研究課題名(和文)脾臓を標的とした脳虚血性疾患の創薬

研究課題名(英文) Inflammation Coupling between Unstable Carotid Plaque and Spleen Coupling A 18F-FDG PET study

研究代表者

柏崎 大奈 (KASHIWAZAKI, Daina)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教

研究者番号：50374484

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)：本研究は全身の慢性炎症の炎症関連細胞にはresourverが存在する考えた。脾臓を摘出した患者は脳梗塞が軽症である傾向があることから、脾臓がresourverとなっていると仮説して研究をおこなった。FDG-PETを用いて研究をおこない不安定プラーク群では、頸動脈プラーク、大動脈、脾臓におけるSUVmaxが健常者と比較して有意に上昇していることを示した。本研究の結果から、内頸動脈狭窄症の不安定プラークは、全身炎症の1つの表現型であり、脾臓は全身の慢性炎症のresourverとして働いていることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた知見は、同時に多動脈において動脈硬化が進行するpolyvascular diseaseを説明するうえで重要な機序である。また、動脈硬化が進行しそれぞれの臓器で発症するまでの過程を示した点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：[Background and Purpose]This study was aimed to assess the hypothesis that unstable plaque formation in the carotid artery is one of phenotypes of chronic, systemic inflammation.[Methods]This study included eight symptomatic patients with internal carotid stenosis (ICS) and seven healthy controls. All subjects underwent 18F-fluorodeoxyglucos positron emission tomography (18F-FDG PET) of whole body. On 18F-FDG PET, the maximum standardized uptake (SUVmax) value was measured in the carotid plaque, spleen, liver, and bone marrow. [Results]All 8 patients in ICS group had unstable plaque on MRI. The SUVmax of spleen was significantly higher in ICS group than in the controls (3.20 ± 0.25 and 2.51 ± 0.40 , respectively; $P=0.003$). The SUVmax ratio (spleen/liver) was also significantly higher in ICS group than in the controls (1.12 ± 0.06 and 0.85 ± 0.12 , respectively; $P=0.001$). [Conclusion]These data strongly suggest the inflammation coupling between the spleen and unstable carotid plaque.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：Inflammation carotid stenosis plaque spleen

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

内頸動脈狭窄症の治療は、内科的治療、内頸動脈内膜剥離術、頸部ステント留置術と多岐にわたり、脳卒中診療にあたる診療科の医師は日常的に遭遇する疾患の1つである。

かつての多くの大規模 study では、狭窄度による脳梗塞発症の risk 評価が行われてきた。しかし、昨今の MRI などの診療機器の進歩に伴い脳卒中発症の危険性は狭窄度にとどまらずプラークの性状が重要であり、脳卒中の危険性が高いプラークを、特に不安定プラークと呼称することが浸透している。当科での治療経験から内頸動脈狭窄症の90%以上は不安定プラークが原因の動脈原生塞栓症であることを報告してきた。

内頸動脈狭窄症の不安定プラークは内頸動脈内膜剥離術の肉眼所見では潰瘍形成やプラーク内出血、液状プラークなど様々であるが、その本態は活動性マクロファージの集簇を中心とした慢性炎症である。そこで、当教室では内頸動脈狭窄症の病態解明にプラーク性状や不安定プラークの炎症について焦点をあてて研究をおこなってきた。

また、最近では冠動脈、脳血管、末梢動脈にわたるような「poly vascular disease」と呼ばれる多動脈に及ぶ動脈硬化性病変が注目されるようになった。すなわち、内頸動脈狭窄症の不安定プラークは局所の炎症のみならず全身炎症と関係が強いことが判ってきた。

内頸動脈狭窄症の不安定プラークの病態はマクロファージを中心とした慢性炎症が主体である。しかし、慢性炎症は長期間継続することも知られているもののその機序は不明である。

2. 研究の目的

本研究は全身の慢性炎症の炎症関連細胞には resourver が存在すると考えた。

脾臓を摘出した患者は脳梗塞が軽症である傾向があることから、脾臓が resourver となっていると仮説して研究をおこなった

3. 研究の方法

当科で内頸動脈狭窄症の不安定プラークに対して内頸動脈内膜剥離術を行った8症例を対象に実施した。また、比較対象として癌検診のために 18F-FDG PET を実施した healthy control を7例設定して比較をおこなった。

内頸動脈狭窄症の不安定プラークの症例に対して全身 FDG-PET を撮像して、炎症状態を観察し、健常者と比較検討をおこなった。比較は、SUVmax を用いて測定して、脾臓、肝臓、内頸動脈プラーク、大動脈壁、骨髄の SUVmax をそれぞれ測定した。

脾臓での SUVmax の上昇は、過去の文献を参考にして、肝臓をコントロールとして用いて、脾臓/肝臓の場合に上昇していると判断した。

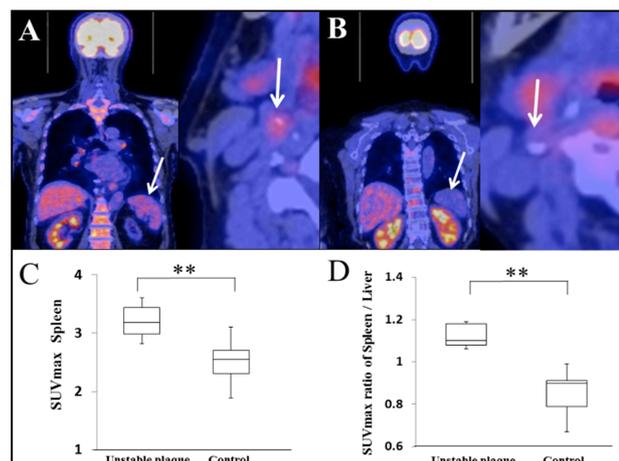
また、不安定プラーク群では内頸動脈内膜剥離術を実施した症例ではプラークの検体を活動性マクロファージのマーカーである CD11c で免疫染色をおこないプラーク内の炎症の程度を確認した。

4. 研究成果

本研究の結果、不安定プラーク群では、頸動脈プラーク、大動脈、脾臓における SUVmax が健常者と比較して有意に上昇していた(下図)。

本研究の結果から、内頸動脈狭窄症の不安定プラークは、全身炎症の1つの表現型であり、脾臓は全身の慢性炎症の resourver として働いていることを示した。

本研究で得られた知見は、同時に多動脈において動脈硬化が進行する polyvascular disease を説明するうえで重要な機序である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計6件）

- ① Kashiwazaki D, Shiraishi K, Yamamoto S, Kamo T, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Efficacy of carotid endarterectomy for mild (<50%) symptomatic carotid stenosis with unstable plaque. *World Neurosurg.* 2019 Jan;121:e60-e69. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.013. 査読有
- ② Kashiwazaki D, Yamamoto S, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Inflammation coupling between unstable carotid plaque and spleen- a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3212-3217. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.020. 査読有
- ③ Kashiwazaki D, Koh M, Uchino H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Hypoxia accelerates intraplaque neovascularization derived from endothelial progenitor cells in carotid stenosis. *J Neurosurg.* 2018 Oct 1:1-8. doi: 10.3171/2018.4.JNS172876. 査読有
- ④ 柏崎大奈、内頸動脈狭窄症の不安定プラークにおける血管内皮前駆細胞と新生血管、脳神経外科速報、2018 May; 28(3): 258-263、査読有
- ⑤ Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, Noguchi K, Kuroda S. Carotid plaque with expansive arterial remodeling is a risk factor for ischemic complication following carotid artery stenting. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017 Jul;159(7):1299-1304. doi: 10.1007/s00701-017-3188-y. 査読有
- ⑥ Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Hayashi T, Noguchi K, Tanaka K, Kuroda S. Involvement of circulating endothelial progenitor cells in carotid plaque growth and vulnerability. *J Neurosurg.* 2016 Dec;125(6):1549-1556. doi:10.3171/2015.10.JNS151500 査読有

〔学会発表〕（計8件）

- ① 柏崎大奈、山本修輔、齋藤久泰、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏。頸動脈狭窄症プラークにおけるM1マクロファージ高極性の発症における役割。第48回日本脳卒中の外科学会学術集会（STROKE 2019）。2019
- ② 柏崎大奈、浜田さおり、丸山邦隆、山本修輔、齋藤久泰、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏。不安定プラークはCEA/CAS前後のpolyvascular diseaseのリスク要因である。第44回日本脳卒中学会学術集会（STROKE 2019）。2019
- ③ 柏崎大奈、浜田さおり、山本修輔、白石啓太郎、齋藤久泰、秋岡直樹、桑山直也、野口 京、黒田 敏。内頸動脈狭窄症不安定プラークの局所ならびに全身炎症の画像所見と病理像。第42回日本脳神経CI学会総会。2019
- ④ 柏崎大奈、山本修輔、齋藤久泰、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏。内頸動脈狭窄症不安定プラークにおけるマクロファージを中心とした臨床像。一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術総会。2018
- ⑤ 柏崎大奈、浜田さおり、山本修輔、白石啓太郎、齋藤久泰、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏。不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症は慢性的な全身炎症と関連する。第37回The Mt. Fuji Workshop on CVD。2018
- ⑥ 柏崎大奈、山本修輔、内野晴登、秋岡直樹、黒田 敏。頸動脈プラークの不安定化は「全身の炎症」とよく相関している-18F-FDG PETによる研究。一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術集会。2017
- ⑦ 柏崎大奈、山本修輔、内野晴登、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏。頸動脈プラークの不安定化は「全身の炎症」とよく相関している F-FDG PETによる研究。第60回日本脳循環代謝学会学術総会。2017
- ⑧ 柏崎大奈、秋岡直樹、内野晴登、桑山直也、黒田 敏。内頸動脈狭窄症のpositive remodelingは、頸動脈ステント留置術の虚血性合併症の危険因子である。第33回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会。2017

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：黒田 敏

ローマ字氏名：(KURODA, Satoshi)

所属研究機関名：富山大学

部局名：大学院医学薬学研究部（医学）

職名：教授

研究者番号（8桁）：10301904

研究分担者氏名：桑山 直也
ローマ字氏名：(KUWAYAMA, Naoya)
所属研究機関名：富山大学
部局名：大学院医学薬学研究部（医学）
職名：准教授
研究者番号（8桁）：30178157

研究分担者氏名：秋岡 直樹
ローマ字氏名：(AKIOKA, Naoki)
所属研究機関名：富山大学
部局名：附属病院
職名：講師
研究者番号（8桁）：70422631

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。