

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09493

研究課題名(和文) 運動療法による冠動脈・頸動脈プラーク退縮と安定化、メカニズムの検討

研究課題名(英文) Mechanical evaluation of regression and stabilization in coronary and carotid arteries by exercise therapy

研究代表者

石井 秀樹 (ISHII, Hideki)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90456674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、虚血性心疾患患者において、1.冠動脈プラークの組成と心肺機能などに関連性が深いとされるマイオカイン・脂質パラメーターなどのバイオマーカーとの関連についての検討2. 運動療法・心肺機能と、予後との関連を調査、を行った。
結果、骨格筋から分泌される様々なマイオカインと冠動脈プラークの「質」との関連を血管内超音波で検討し、冠動脈左主幹部において、irisin濃度が低いと、高い群と比較した場合に不安定病変になっている可能性を発見した。また、経皮的冠動脈形成術を施行した急性心筋梗塞患者において、心肺運動負荷試験における心肺機能が低下している群では、慢性期の心血管イベントが有意に高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は以前より心肺機能が低下している患者では冠動脈が不安定化していることを発表(Yoshikawa D, et al. Int J Cardiol 2013;162:123-128.)しているが、心肺機能の低下していることが予後にも大きく影響していることが明らかとなった。

それらの機序として運動耐容能が高いものでは、生理活性因子(特に本研究で注目したのは骨格筋から分泌されるmyokineであるirisin)と、冠動脈プラーク組成について関連がある可能性を示唆するものであり、運動療法の有用性の機序の一つを説明するものであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Exercise capacity can predict prognosis in patients with cardiovascular diseases. We hypothesized that there was the association between circulating irisin, which is known as a hormone secreted by skeletal muscles, and tissue characteristics of coronary artery plaques with the use of integrated backscatter (IB) intravascular ultrasound (IVUS).
In the study, we used integrated backscatter (IB) intravascular ultrasound (IVUS) to evaluate coronary plaque composition. As the results, Circulating irisin levels are significantly associated with tissue characteristics of non-culprit left main coronary artery plaques. We also showed that reduced exercise capacity following primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction is associated with diastolic dysfunction and may lead to poorer clinical outcomes.

研究分野：循環器内科

キーワード：心肺機能 虚血性心疾患

1. 研究開始当初の背景

わが国では、世界でも最も少子高齢化が進んでいるとされる。いわゆる 2025 年問題(団塊の世代が 75 歳以上の後期高齢者となる)が間近に迫り、急性心筋梗塞をはじめとする虚血性心疾患患者はさらに増加することが想定されている。

一方、急性心筋梗塞は、発症数は増加しているものの、冠動脈インターベンション(PCI)により、著しい予後の改善が認められるようになった。しかしながら、心筋梗塞後の死亡率減少はこのところ頭打ちの状態である。そして、安定狭心症に対しての PCI もあくまでも局所治療であり、予後の改善を示す報告は極めて限られている。そのような状況の中で、心臓リハビリテーションや運動療法が心肺機能改善に有意義なのかどうかを示すうえで不可欠であり、更に二次的な心血管病の発症機序解明をする必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、虚血性心疾患患者において、

- i) 運動療法・心肺機能と、予後との関連を調査
 - ii) 冠動脈プラーク・頸動脈の組成と心肺機能など関連性が深い可能性があるマイオカインなどのバイオマーカーとの関連についての検討
 - iii) 運動療法により冠動脈プラークの安定化と疾患の二次予防効果についての検討
 - iv) 運動療法による生理活性因子の変化と、冠動脈プラーク組成変化との関連及び予後・疾患発生率との関連の検討
- をすることである。

3. 研究の方法

冠動脈内血管内超音波を用いて、マイオカイン(irisin など)などのバイオマーカーとの関連を見る。また、運動療法を行うことにより irisin などの生理活性因子が慢性期にどの程度変化するかということと、その変化率が冠動脈プラーク組成変化に影響を与えるかについて検討する。また、運動療法の有用性を検証するため、運動療法、心肺機能に注目して、虚血性心疾患患者の予後調査を行う。

4. 研究成果

以前我々は心肺機能が低下している患者では冠動脈が不安定化していることを発表(Yoshikawa D, et al. Int J Cardiol 2013;162:123-128.)しているが、その予後にも大きく影響していることが明らかとなった。

それらの機序として運動耐容能が高いものでは 生理活性因子(特に本研究で注目したのは骨格筋から分泌される myokine である irisin)と、冠動脈プラーク組成変化が関連するのではないかと考えた。

左前下行枝あるいは左回旋枝に対して PCI 施行した患者 55 名の左主幹部を血管内超音波(IVUS)で観察、また血中 irisin を測定した。特に本研究では IVUS でも冠動脈の組織形状を描出できる integrated backscatter IVUS (IB-IVUS)を使用した。

結果、irisin レベルは IB-IVUS で観察される脂質成分の割合(%LV)と陰性($r = -0.31$ (95% CI, -2.52 to -0.21), $P = 0.02$)、線維成分の割合(%FV)とは陽性の関連 [$r = 0.32$ (95% CI, $0.22-2.20$), $P = 0.02$]があった。脂質成分が豊富であることを示す irisin レベルは $6.02 \mu\text{g/mL}$ [area under the curve: 0.713 , $P < 0.01$ (95% CI, $0.58-0.85$)]であった。重回帰分析で、%LV、%FV についての説明変数としても、irisin は有意であった(Hirayama K, et al. J Appl Lab Med. 2018;3:79-88.)。

当初の研究目的は、運動療法により irisin などの生理活性因子がどの程度変化するかということと、その変化率が冠動脈プラーク組成変化と関連あるかどうかについても検討することであったが、フォローアップ期間が COVID-19 流行と重なる時期があったため十分な検討ができなかった。

本研究に関連し、心肺機能が低下している患者では心血管イベントが高いのではないかと仮説を立てた。そして、経皮的冠動脈形成術を施行した急性心筋梗塞患者において、CPX にて評価した心肺機能が低下している群において、慢性期の心血管イベントが有意に高いという結果を

得た(Tashiro H, et al. Heart Vessels. 2020 Aug;35(8):1044-1050.)。また、心肺機能ばかりでなく心疾患患者では栄養状態が様々なイベント発生に関与していると考えられ、抗凝固薬が必要であり PCI を行った患者のリスク層別化を栄養状態や炎症指標が予測することができるという報告(Yoshida R, et al. J Atheroscler Thromb. 2019;26:728-737.)や、本学で PCI と共に重点を置いている重症大動脈弁狭窄症(AS)に対する TAVI(経カテーテル的大動脈弁置換術)を行った患者に対する検討として、TAVI 施行により AS を解除することで栄養状態が改善することなどを報告(Tobe A, et al. J Cardiol. 2021;78:250-254.)した。

今後は PCI など循環器疾患へのインターベンションにより、筋肉量が増大するか、それに伴ってマイオカインが増加するか、栄養状態との関連が見られるのか、更にそれらの因子が予後に関連するかなどについて研究を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tashiro Hiroshi, Tanaka Akihito, Ishii Hideki, Motomura Nariko, Arai Kenji, Adachi Takeshi, Okajima Takashi, Iwakawa Naoki, Kojima Hiroki, Mitsuda Takayuki, Hirayama Kenshi, Hitora Yusuke, Hayashi Motoharu, Furusawa Kenji, Yoshida Ruka, Imai Hajime, Ogawa Yasuhiro, Kawaguchi Katsuhiko, Murohara Toyoaki	4. 巻 35
2. 論文標題 Reduced exercise capacity and clinical outcomes following acute myocardial infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1044~1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01576-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tashiro H, Tanaka A, Ishii H, Motomura N, Arai K, Adachi T, Okajima T, Iwakawa N, Kojima H, Mitsuda T, Hirayama K, Hitora Y, Hayashi M, Furusawa K, Yoshida R, Imai H, Ogawa Y, Kawaguchi K, Murohara T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Reduced exercise capacity and clinical outcomes following acute	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01576-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirayama Kenshi, Ishii Hideki, Kikuchi Ryosuke, Suzuki Susumu, Aoki Toshijiro, Harada Kazuhiro, Sumi Takuya, Negishi Yosuke, Shibata Yohei, Tatami Yosuke, Tanaka Akihito, Murohara Toyoaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical Impact of Circulating Irisin on Classified Coronary Plaque Characteristics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Applied Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 79~88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1373/jalm.2017.025296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tobe Akihiro, Tanaka Akihito, Tokuda Yoshiyuki, Akita Sho, Miki Yusuke, Furusawa Kenji, Ishii Hideki, Usui Akihiko, Murohara Toyoaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Improvement in the nutritional status after transcatheter aortic valve implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 250~254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcc.2021.04.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 進 (Susumu Suzuki) (10725831)	名古屋大学・医学部・招へい教員 (13901)	
研究分担者	菊地 良介 (Ryosuke KIKUCHI) (30721435)	名古屋大学・医学部附属病院・副臨床検査技師長 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------