

平成30年6月18日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09125

研究課題名(和文) 高解像度OCTを開発し、生体内血管栄養血管が動脈硬化形成に果たす役割を解明する

研究課題名(英文) Development of high definition OCT for elucidating roles of vasa vasorum in vivo in atherosclerosis

研究代表者

樽谷 玲 (Taruya, Akira)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：60612942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈の動脈硬化進展にvasa vasorumが重要な役割を果たしているとは推測されていた。しかし、これまで生体内vasa vasorumを画像化する方法がなく、客観的な定量評価も不可能であった。本研究では、生体内vasa vasorumを観察可能なカテーテル型の高解像度OCTを開発し、ヒト冠動脈の動脈硬化病変におけるvasa vasorumの3次元構造様式を解明、さらに特定のvasa vasorumの三次元構造(珊瑚状パターン)が動脈硬化病変の不安定化に関連があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It was suggested that vasa vasorum could play an important role in vulnerability of coronary atherosclerotic plaque. However, there has been no data about the relationship between vasa vasorum in vivo and plaque characteristics due to the lack of adequate in vivo imaging modalities. In this study, we developed a high-definition catheter-type OCT that can observe human vasa vasorum in vivo, elucidated the three-dimensional structural forms of vasa vasorum in arteriosclerotic lesions of human coronary arteries, and further revealed that vasa vasorum with particular three-dimensional form are associate with vulnerability of atherosclerotic plaque.

研究分野：動脈硬化

キーワード：vasa vasorum 光干渉断層法 動脈硬化 冠動脈疾患

## 1. 研究開始当初の背景

従来から動脈硬化病変は、血管内皮が傷害されることで、様々な物質が次々と血管壁に沈着することで形成されると言われている (Ross R, et al. NEJM 1986)。しかしながら近年、血管内腔壁のみを介した動脈硬化病変の進展には限界があることが指摘されている。

冠動脈を含めた動脈の血管内膜は、血管内腔から直接、酸素や栄養が供給されている。しかし、動脈硬化進展に伴い血管内膜が厚くなると、血管内膜からの酸素・栄養の供給が不十分となり、代わりに vasa vasorum が増殖し血管内膜の酸素・栄養供給の主な供給源となる。その後の動脈硬化進展に vasa vasorum が重要な役割を果たしていると推測されていた。動物実験や病理学的な検討は以前よりされていたが、生体内での vasa vasorum を画像化する方法がなく、客観的な定量評価も不可能であった。

我々は、以前光干渉断層法(OCT)を用いた臨床研究で冠動脈の動脈硬化病変内で vasa vasorum が存在することが動脈硬化病変の不安定化に影響していることを見いだした (Tanaka A, et al. Am J Cardiol 2009)。しかしながら、商用 OCT では光信号の深達度が低いいため、血管内膜内の vasa vasorum しか検討を行えず、外膜層を含めた血管全体の

vasa vasorum についての研究は進んでいない。また、商用 OCT の血管長軸方向の解像度は 200  $\mu\text{m}$  以上であるため、平均 30  $\mu\text{m}$  大の vasa vasorum を生体内で 3 次元的に検討するのは困難である。

## 2. 研究の目的

我々は、カテーテル型の高解像度 OCT を開発し、ヒト冠動脈の動脈硬化病変における vasa vasorum の 3 次元構造様式を解明する。その結果を受けて、動脈硬化の病変性状と vasa vasorum の構造変化との関係を明らかにする。

さらにその結果の臨床応用を目指して、vasa vasorum 自動画像化システムを開発する。

## 3. 研究の方法

### 高解像度 OCT の開発

ヒト冠動脈とサイズが類似している実験用ミニブタに全身麻酔を施し、心臓カテーテル法を用いて生体内 HD-OCT データを取得し、至適条件を決定した。

### OCT 用 vasa vasorum 自動画像化システムの開発

高解像度 OCT のデータを取得後、ブタ冠動脈を摘出し、病理標本作製する。病理標本での vasa vasorum を同定し、OCT 用 vasa vasorum 自動画像化システムの最適化を行う。その際、生体材料にコンピュータープログラム開発の権威であるシンガポール Institute for Infocomm Research (I2R) の Liu 博士に指導を仰ぐ。また、病理標本における vasa vasorum についての検討は Harvard Medical School 病

理学の Tearney 教授に指導を仰ぐ。

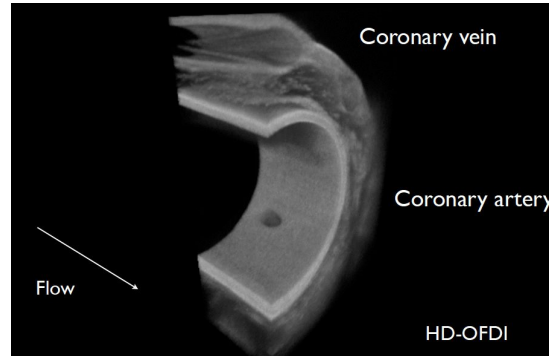
### ヒト冠動脈 vasa vasorum の 3 次元構造様式を解明及び病変性状との関連の究明

OCT 用 vasa vasorum 自動画像化システムを用いて、ヒト冠動脈病変における vasa vasorum の体積・三次元構造を明らかにし、病変性状・形態との関係について明らかにする。

## 4. 研究成果

### 高解像度 OCT の開発

ミニブタを用いた研究を行い、下図のような画像を生体内で撮像できる高解像度 OCT を開発した。



### OCT 用 vasa vasorum 自動画像化システムの開発

ブタ冠動脈を用いた実験より OCT 画像と病理画像の比較実験を行い、vasa vasorum の同定において、それらが良好な一致性を認めることを報告した (Taruya A, et al. Circ J 2015)。その結果を基に、OCT 用 vasa vasorum 自動画像化システムを開発し得た (国際特許取得、TD2016009)。

### ヒト冠動脈 vasa vasorum の 3 次元構造様式を解明及び病変性状との関連の究明

冠動脈の vasa vasorum には、血管外膜にあるものを adventitial vasa vasorum、血管内膜内にあるものを intra-plaque neovessel の 2 種類があることを解明した。三次元解析において 3 種類の 3 次元構造があることを見いだした。外膜に存在する vasa vasorum を外縦走タイプ、内膜に存在する物を内縦走タイプ、さらに三次元画像において、粥腫 (プラーク) 内へ分枝しながら侵入する intra-plaque neovessel を珊瑚状パターンである。

生体内ヒト冠動脈で adventitial vasa vasorum 体積とプラーク体積に正の相関が存在することが明らかとなった。VV が栄養血管であることを考慮すれば、この関係はプラーク増生時に必要な酸素や栄養需要に応えた結果と考えられた。さらに intra-plaque neovessel の体積は、不安定プラークで多く、その体積と正の相関を示した。プラーク性状の変化に伴い、intra-plaque neovessel が増生する事が示唆された。また adventitial vasa vasorum の三次元構造のうち、内縦走タイプおよび珊瑚状パターンは、プラークの不安定化に関係している事が示された。プラーク内

新生血管は、元来の adventitial vasa vasorum と比較し脆弱な構造を有していることから、その破綻が冠動脈プラークの不安定化に関与し、プラーク破綻の起点となることが示唆された。またこれら intra-plaque neovessel が不安定プラークの内容物の供給源となっていると推察された (Taruya A, et al. J Am Coll Cardiol 2015 )

#### 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 21 件 )

1. Shimokado A, Kubo T, Nishiguchi T, Katayama Y, Taruya A, Ohta S, Kashiwagi M, Shimamura K, Kuroi A, Kameyama T, Shiono Y, Yamano T, Matsuo Y, Kitabata H, Ino Y, Hozumi T, Tanaka A, Akasaka T. Automated lipid-rich plaque detection with short wavelength infra-red OCT system. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 in press.
2. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, Ino Y, Matsuo Y, Yamano T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Taruya A, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Kitabata H, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. JACC: Cardiovascular Imaging. 2017 in press.
3. Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, Ozaki Y, Nakai M, Teraguchi I, Ota S, Kuroi A, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T. J Cardiol. 2017;70:524-529..
4. Ozaki Y, Imanishi T, Hosokawa S, Nishiguchi T, Taruya A, Tanimoto T, Kuroi A, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Association of Toll-Like Receptor 4 on Human Monocyte Subsets and Vulnerability Characteristics of Coronary Plaque as Assessed by 64-Slice Multidetector Computed Tomography. Circ J. 2017;81:837-845.
5. Miyata E, Tanaka A, Emori H, Taruya A, Miyai S, Sakagoshi N. Incidence and risk factors for aspiration pneumonia after cardiovascular surgery in elderly patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65:96-101.
6. Shimamoto Y, Kubo T, Tanabe K, Emori H, Katayama Y, Nishiguchi T, Taruya A, Kameyama T, Orii M, Yamano T, Kuroi A, Yamaguchi T, Takemoto K, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Terada M, Akasaka T. Effects of intravenous bolus injection of nicorandil on renal artery flow velocity assessed by color Doppler ultrasound. J Cardiol. 2017;69:364-368.
7. Kubo T, Ino Y, Matsuo Y, Shiono Y, Kameyama T, Yamano T, Katayama Y, Taruya A, Nishiguchi T, Satogami K, Kashiyama K, Orii M, Kuroi A, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Reduction of in-stent thrombus immediately after percutaneous coronary intervention by pretreatment with prasugrel compared with clopidogrel: An optical coherence tomography study. J Cardiol. 2017;69:436-441
8. Xu M, Cheng J, Wong DWK, Taruya A, Tanaka A, Liu J, Foin N, Wong P. Automatic image classification in intravascular optical coherence tomography images. 2016 IEEE Region 10 Conference (TENCON). 2016;2016:1544-1547.
9. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, Kashiyama K, Taruya A, Nishiguchi T, Kuroi A, Orii M, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Nishimura Y, Okamura Y, Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. Int J Cardiol. 2016;222:16-21.
10. Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, Emori H, Ozaki Y, Orii M, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Kubo T, Hozumi T, Hayashi Y, Akasaka T. Local Matrix Metalloproteinase 9 Level Determines Early Clinical Presentation of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:2460-2467.
11. Ino Y, Kubo T, Matsuo Y, Yamaguchi T, Shiono Y, Shimamura K, Katayama Y, Nakamura T, Aoki H, Taruya A, Nishiguchi T, Satogami K, Yamano T, Kameyama T, Orii M, Ota S, Kuroi A, Kitabata H, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Optical Coherence Tomography Predictors for Edge Restenosis After Everolimus-Eluting Stent Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9:e004231.
12. Matsuo Y, Kubo T, Aoki H, Satogami K, Ino Y, Kitabata H, Taruya A, Nishiguchi T, Teraguchi I, Shimamura K, Shiono Y, Orii M, Yamano T, Tanimoto T,

- Yamaguchi T, Hirata K, Tanaka A, Akasaka T. Optimal threshold of postintervention minimum stent area to predict in-stent restenosis in small coronary arteries: An optical coherence tomography analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:9-14.
13. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5:263-70.
  14. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Matsuo Y, Ozaki Y, Kashiwagi M, Shiono Y, Orii M, Yamano T, Ino Y, Hirata K, Kubo T, Akasaka T. Vasa Vasorum Restructuring in Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2469-77
  15. Taruya A, Tanaka A, Akasaka T. Reply: Vasa Vasorum: Still an Invisible Factor? *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2158.
  16. Yamaguchi T, Kubo T, Ino Y, Matsuo Y, Shiono Y, Yamano T, Taruya A, Nishiguchi T, Shimokado A, Orii M, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Optical coherence tomography assessment of efficacy of thrombus aspiration in patients undergoing a primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2015;26:567-72.
  17. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Kubo T, Akagi H, Akasaka T. Necessity of magnetic resonance imaging examinations after permanent pacemaker implantation. *Int J Cardiol.* 2015;184:497-8
  18. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Oyama K, Tanaka A, Taruya A, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Ito K, Akasaka T, Shimokawa H. Accuracy of optical frequency domain imaging for evaluation of coronary adventitial vasa vasorum formation after stent implantation in pigs and humans - a validation study - . *Circ J.* 2015;79:1323-31.
  19. Kubo T, Shimamura K, Ino Y, Yamaguchi T, Matsuo Y, Shiono Y, Taruya A, Nishiguchi T, Shimokado A, Teraguchi I, Orii M, Yamano T, Tanimoto T, Kitabata H, Hirata K, Tanaka A, Akasaka T. Superficial Calcium Fracture After PCI as Assessed by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:1228-9.
  20. Kubo T, Yamano T, Liu Y, Ino Y, Shiono Y, Orii M, Taruya A, Nishiguchi T, Shimokado A, Teraguchi I, Tanimoto T, Kitabata H, Yamaguchi T, Hirata K, Tanaka A, Akasaka T. Feasibility of optical coronary tomography in quantitative measurement of coronary arteries with lipid-rich plaque. *Cir J.* 2015;79(3) 600-6
  21. Xu M, Cheng J, Wong DWK, Liu J, Taruya A, Tanaka A. Graph based lumen segmentation in optical coherence tomography images. 2015 10th International Conference on Information, Communications and Signal Processing (ICICS). 2015;2015:1-5.
- [学会発表](計7件)
1. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Orii M, Shiono Y, Yamano T, Ino Y, Matsuo Y, Hirata K, Kubo T, Akasaka T : Structural remodeling of vasa vasorum is associated with plaque characteristics in each plaque stage. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2015.4, Osaka, Japan
  2. 樽谷 玲, 田中 篤, 西口 毅, 折居 誠, 塩野泰紹, 亀山剛義、黒井彰央, 山野貴司, 山口智由, 松尾好記, 猪野 靖, 久保隆史, 穂積健之, 赤阪隆史 : Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability: a clinical optical coherence tomography study. 第63回日本心臓病学会学術集会 YIA 2015.9, 神奈川県横浜市
  3. 樽谷 玲 . 冠動脈疾患の進行と不安定化 : 光干渉断層法 (OCT) から見た最新知見 . 日本慢性疾患重症化予防学会第二回年次学術集会 . 2016.2 , 兵庫県西宮市.
  4. 樽谷 玲 . Vasa Vasorum in Human Coronary Atherosclerosis . 日本循環器学会 第80回日本循環器学会学術会議 . 2016.3 , 宮城県仙台市.
  5. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Emori H, Ozaki Y, Orii M, Kameyama T, Kuroi A, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Takemoto K, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T : Hidden High-risk Lesions in Patients with Chest Pain Syndrome. European Society of Cardiology, 2016.7, Rome, Italy
  6. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Ota S, Ozaki Y, Kuroi A, Kameyama T, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Kitabata H, Takemoto

K, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T. Hidden High-risk Lesions in Patients with Non-obstructive Coronary Stenosis. 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017.3, 金沢市

7. Taruya A, Tanaka A, Kashiwagi M, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T. Hidden Lesion is Associated with Poor Prognosis in Patients with Acute Chest Pain without Significant Coronary Stenosis. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2017.11, Anaheim, USA

〔図書〕(計6件)

1. 樽谷玲, 久保隆史, 赤阪隆史: 4. OCT で動脈硬化の細胞性変化がどこまで見えるのか. 特集 動脈硬化と血管内イメージングの新たな活用. 動脈硬化予防 14(2): 30-35, 2015
2. 樽谷玲, 久保隆史, 赤阪隆史: 2. 不安定プラークに迫る。III 冠動脈疾患に迫る。「Integrated Cardiac Imaging 画像で病態に迫る、治療効果を判定する」 Medical View, 110-115, 2016
3. 樽谷玲: 狭心症 14.冠攣縮誘発試験にて冠攣縮狭心症と診断された1例. 編集 赤阪隆史、久保隆史、「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断最適なモダリティを選び、活かす」文光堂、42-43, 2017
4. 樽谷玲: 狭心症 15.SPY システムを用いて CABG 術中にグラフト評価を行った1例. 編集 赤阪隆史、久保隆史、「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断最適なモダリティを選び、活かす」文光堂、44-45, 2017
5. 樽谷玲: 急性心筋梗塞 13.DES 留置6年後に発表した stent malapposition が原因と考えられる very late stent 血栓症の1例. 編集 赤阪隆史、久保隆史、「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断最適なモダリティを選び、活かす」文光堂、98-99, 2017
6. 樽谷玲: 急性心筋梗塞 14.DES 留置後8年後に発症した新生内膜の動脈硬化病変が原因と考えられる very late stent 血栓症の1例. 編集 赤阪隆史、久保隆史、「45 症例で極める冠動脈疾患の画像診断最適なモダリティを選び、活かす」文光堂、100-101, 2017

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計1件)

名称: Automated Detection of Intraplaque Vasa Vasorum in Intravascular Optical Coherence Tomography Images  
発明者: Lee Jimmy  
権利者: Taruya Akira, Tanaka Atsushi, Cheng

Jun, Nicolas Foin, Philip Wong, Wong Wing Kee Damon, Xu Guozhen, Xu Mengdi

種類: 国際特許

番号: TD2016009

取得年月日: 平成 28 年 8 月 1 日

国内外の別: 国外

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

樽谷 玲 (TARUYA, Akira)

和歌山県立医科大学・医学部・循環器内科学内助教

研究者番号: 60612942

(2)研究分担者

田中 篤 (TANAKA, Atsushi)

和歌山県立医科大学・医学部・循環器内准教授

研究者番号: 50458072

西口 毅 (NISHIGUCHI, Tsuyoshi)

和歌山県立医科大学・医学部・循環器内  
博士研究員

研究者番号: 40549771

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

Guillermo Tearney (TEARNEY, Guillermo:  
Harvard Medical School, Pathology, Professor)

Jimmy Liu (LIU, Jimmy: Institute for  
Infocomm Research, Ocular Imaging  
Department, Professor)

Damon Wing Kee Wong (WONG, Damon Wing  
Kee: Institute for Infocomm Research, Ocular  
Imaging Department, Associate Professor)