

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09479

研究課題名(和文) プラーク内新生血管の三次元構造構築過程の解明：VEGFファミリーの役割

研究課題名(英文) three-dimensional structure building of neovascularization in coronary plaque: role of VEGF family

研究代表者

西口 毅 (Nishiguchi, Tsuyoshi)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：40549771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は急性冠症候群の発症メカニズムを冠動脈プラークの不安定化から研究している。冠動脈プラークを光干渉断層法(Optical coherence tomography: OCT)を用い観察し、また冠動脈血中の各種サイトカインや炎症マーカーとの関連を検討した。急性心筋梗塞では冠動脈血中のMMP-9が上昇していることを報告した。また急性心筋梗塞患者で冠動脈中のVEGFレセプター1濃度が高値であるほど、プラーク内の新生血管の体積が大きいこと、また冠動脈プラーク内のコレステロール結晶とプラーク破裂との関連、急性心筋梗塞の発症のメカニズムについて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞は突然死や心不全の原因であり、本邦だけでなく世界的にも、克服すべき大きな課題である。我々は光干渉断層法を用いて、ヒト生体内で冠動脈プラークを評価することに大きな強みを持っている。今回我々は、光干渉断層法を応用し、これまで評価困難であった、ヒト生体内のプラーク内新生血管やプラーク内のコレステロール結晶について報告した。冠動脈内新生血管やコレステロール結晶は、新たな研究や治療のターゲットになる可能性があり、本研究はその基礎となるものである。

研究成果の概要(英文)：The research focus of our group is to elucidate the pathogenesis of coronary plaques and acute coronary syndromes. We examined coronary plaques in patients with coronary artery disease with optical coherence tomography in vivo. We found that serum MMP-9 level in coronary circulation were elevated in acute myocardial infarction. We also reported that higher levels of VEGF receptor 1 in coronary circulation are associated with greater neovascular volume in the plaque in patient with acute myocardial infarction. Furthermore, we reported that cholesterol crystals in the coronary plaque was associated with coronary plaque rupture and the onset of myocardial infarction.

研究分野：急性冠症候群

キーワード：急性冠症候群 光干渉断層法 OCT プラークの不安定化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群は不安定プラークの破綻を契機に閉塞性血栓が形成され発症する予後不良な疾患である。急性冠症候群は突然発症するため、その前駆病変である不安定プラークに焦点が当てられ研究が行われている。病理学的検討によれば、プラークが形成されると酸素・栄養需要が増大し、プラーク内 vasa vasorum が新生する。この新生 vasa vasorum は脆弱な構造のため破綻しやすく、プラーク内出血の原因となる。その後出血部位では necrotic core が形成され、プラークは加速度的に不安定化すると考えられている。

我々のグループは、これまでも光干渉断層法(Optical coherence tomography: OCT)を用い、ヒト生体内で冠動脈プラークの評価を行い、冠動脈不安定プラーク内には vasa vasorum が多く新生していることを報告している。さらに vasa vasorum を 3 次元的に評価する手法を開発し、不安定プラーク内で、珊瑚状に分枝する脆弱な三次元構造の vasa vasorum が有意に多いことを世界に先駆けて報告した。また先行研究から、プラーク内の可溶性 Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1) が、ステント植え込み直後に冠動脈血中に流出することが明らかとなった。珊瑚状 vasa vasorum を有する病変では、このプラーク由来の可溶性 VEGFR-1 濃度が、末梢血濃度より有意に高値であった。これらの結果からプラーク内の VEGF ファミリーの動態は末梢血中と異なる事が示唆される。またプラーク内 VEGFR-1 が珊瑚状 vasa vasorum の存在と関係していると推察されるが、詳細は不明である。

2. 研究の目的

冠動脈プラーク内における脆弱な 3 次元構造を有する vasa vasorum の新生はプラーク不安定化の起点と考えられている。その分子機構は Vascular endothelial growth factor (VEGF) が血管新生を惹起し、vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1) が 3 次元構造を決定していると推察されている。我々は optical coherence tomography (OCT) を用いた vasa vasorum の自動解析システムや、3 次元画像構築システムの開発に成功している。本研究の目的は、上記 vasa vasorum 解析システムを駆使し、冠動脈プラーク内の脆弱な vasa vasorum 形成における VEGF、VEGFR-1 の役割を解明し、急性冠症候群の発症メカニズムを検討すること。

3. 研究の方法

目的: 冠動脈プラーク由来の VEGF、VEGFR-1 濃度が、それぞれ vasa vasorum の新生、珊瑚状構造への変化に対応するか検討する。

方法: OCT を用いて、責任病変のプラーク形態 (プラーク破裂: plaque rupture、びらん: OCT-erosion、石灰化結節: Calcified nodule、解離や血種: Dissection and hematoma、その他: Others) に分類する。また冠動脈プラーク内のコレステロール結晶についても評価する。またステント留置前のプラーク内 vasa vasorum の Volume や形態を 3 次元的に評価する。ステント留置直後に、血栓吸引カテーテルを用いてプラーク由来冠動脈血を採取する。これらの OCT 所見と血中 VEGF、VEGFR1 等との関連を検討する。

4. 研究成果

“冠動脈プラーク内 Vasa Vasorum と VEGF、VEGFR1 との関連について”

74 例の、経皮的冠動脈形成術を実施する ST 上昇型急性心筋梗塞患者に対して、ステント留置前に冠動脈血を採取し、VEGF と VEGF-R1 を測定した。OCT でプラーク形態やプラーク内新生血管を評価した。OCT で観察した冠動脈プラーク内の新生血管の Volume により、poor、moderate、rich の 3 群にわけた。VEGF 濃度は 3 群間で差はなかった (poor 60.2 ± 71.1 pg/mL vs. moderate 34.4 ± 40.7 pg/mL vs. rich 19.1 ± 23.8 pg/mL, $p=0.075$)。が、VEGFR1 濃度に有意差が見られた (poor 1852.3 ± 3142.8 pg/ml vs. moderate 3786.8 ± 4029.6 pg/ml vs. rich 6938.8 ± 4165.8 pg/ml, $p<0.005$)。

VEGFR1 濃度と ST 上昇型急性心筋梗塞の責任病変における新生血管 Volume に相関がみられた。

“冠動脈プラーク内コレステロール結晶の意義について”

解像度の高い OCT は、冠動脈内にあるコレステロール結晶の鑑別に有用である可能性がある。コレステロール結晶は動脈硬化プラーク内に多数見られており、動脈硬化や急性冠症候群の発症との関連が示唆されている。剖検心を用いて病理学的診断と比較した OCT によるコレステロール結晶の診断精度を検討した。OCT はコレステロール結晶に対し、92%と高い特異度を有するが、68%と感度は中等度であった。ついで虚血性心疾患患者の OCT で鑑別した責任病変形態とコレステロール結晶について検討した。冠動脈の責任病変におけるコレステロー

ル結晶は plaque rupture 群で高頻度に確認された (Plaque rupture 群: 81% vs. OCT-erosion 群: 48% vs. 安定狭心症群: 39%、 $p < 0.001$)。Superficial type の CC は plaque rupture 群で高頻度に確認された (Plaque rupture 群: 70% vs. OCT-erosion 群: 23% vs. 安定狭心症群: 7%、 $p < 0.001$)。これらの結果から コレステロール結晶の存在はプラーク破裂を引き起こす一因と考えられた。

これらの成果は、以下に示すように、すでに学会報告、および学術論文として発表している。また本研究で得られた知見をもとに今後も虚血性心疾患および急性冠症候群の発症メカニズムについて発展的に検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukuda Daiju, Nishimoto Sachiko, Aini Kunduziayi, Tanaka Atsushi, Nishiguchi Tsuyoshi et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Toll Like Receptor 9 Plays a Pivotal Role in Angiotensin II-Induced Atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	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) DOI: 10.1161/JAHA.118.010860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimokado Aiko, Matsuo Yoshiki, Kubo Takashi, Nishiguchi Tsuyoshi, Taruya Akira, Teraguchi Ikuko, Shiono Yasutsugu, Orii Makoto, Tanimoto Takashi, Yamano Takashi, Ino Yasushi, Hozumi Takeshi, Tanaka Atsushi, Muragaki Yasuteru, Akasaka Takashi	4. 巻 275
2. 論文標題 In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 35-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.025	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 Nishiguchi Tsuyoshi, Kubo Takashi, Tanimoto Takashi, Ino Yasushi, Matsuo Yoshiki, Yamano Takashi, Terada Kosei, Emori Hiroki, Katayama Yosuke, Taruya Akira, Ozaki Yuichi, Shiono Yasutsugu, Shimamura Kunihiro, Kameyama Takeyoshi, Kitabata Hironori, Yamaguchi Tomoyuki, Tanaka Atsushi, Hozumi Takeshi, Akasaka Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 829 ~ 838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.011	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 Shimokado Aiko, Kubo Takashi, Nishiguchi Tsuyoshi, Katayama Yosuke, Taruya Akira, Ohta Shingo, Kashiwagi Manabu, Shimamura Kunihiro, Kuroi Akio, Kameyama Takeyoshi, Shiono Yasutsugu, Yamano Takashi, Matsuo Yoshiki, Kitabata Hironori, Ino Yasushi, Hozumi Takeshi, Tanaka Atsushi, Akasaka Takashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Automated lipid-rich plaque detection with short wavelength infra-red OCT system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/ehjci/jex304	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 Nishiguchi Tsuyoshi, Tanaka Atsushi, Taruya Akira, Ozaki Yuichi, Nakai Mai, Teraguchi Ikuko, Ota Shingo, Kuroi Akio, Kameyama Takeyoshi, Yamano Takashi, Yamaguchi Tomoyuki, Matsuo Yoshiki, Ino Yasushi, Kubo Takashi, Hozumi Takeshi, Akasaka Takashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Prognosis of spontaneous coronary artery dissection treated by percutaneous coronary intervention with optical coherence tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jourl of Cardiology	6. 最初と最後の頁 524 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T Nishiguchi, A Tanaka, A Taruya, et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Local Matrix Metalloproteinase 9 Level Determines Early Clinical Presentation of ST-elevation Myocardial Infarction	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2460-2467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Yosuke, Tanaka Atsushi, Taruya Akira, Kashiwagi Manabu, Nishiguchi Tsuyoshi, Ozaki Yuichi, Matsuo Yoshiki, Kitabata Hironori, Kubo Takashi, Shimada Emi, Kondo Toshikazu, Akasaka Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Feasibility and Clinical Significance of In Vivo Cholesterol Crystal Detection Using Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 220 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312934	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 Taruya Akira, Tanaka Atsushi, Nishiguchi Tsuyoshi, Ozaki Yuichi, Kashiwagi Manabu, Yamano Takashi, Matsuo Yoshiki, Ino Yasushi, Kitabata Hironori, Takemoto Kazushi, Kubo Takashi, Hozumi Takeshi, Akasaka Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Lesion characteristics and prognosis of acute coronary syndrome without angiographically significant coronary artery stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 inpress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/ehjci/jez079	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 Ozaki Yuichi, Tanaka Atsushi, Nishiguchi Tsuyoshi, Komukai Kenichi, Taruya Akira, Satogami Keisuke, Kashiwagi Manabu, Kuroi Akio, Matsuo Yoshiki, Ino Yasushi, Kitabata Hironori, Kubo Takashi, Hozumi Takeshi, Akasaka Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 High-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target for residual risk in patients with acute coronary syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0200383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0200383	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 Matsuo Yoshiki, Higashioka Daisuke, Ino Yasushi, Shiono Yasutsugu, Kitabata Hironori, Terada Kosei, Emori Hiroki, Katayama Yosuke, Taruya Akira, Nishiguchi Tsuyoshi, Shimamura Kunihiro, Kameyama Takeyoshi, Kuroi Akio, Yamano Takashi, Tanimoto Takashi, Tanaka Atsushi, Hozumi Takeshi, Kubo Takashi, Akasaka Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of Hemodynamic Severity With Plaque Vulnerability and Complexity of Coronary Artery Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2018.11.023	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 Kashiwagi Manabu, Tanimoto Takashi, Kitabata Hironori, Arita Yu, Yamamoto Yasunori, Mori Kazuya, Terada Kosei, Nishiguchi Tsuyoshi, Taruya Akira, Kubo Takashi, Tanaka Atsushi, Akasaka Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Usefulness of rescue ultrasound guidance for transradial cardiac catheterization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 311 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.carrev.2018.07.004	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 Kashiwagi Manabu, Kitabata Hironori, Tanaka Atsushi, Arita Yu, Taruya Akira, Shimamoto Yukiko, Yamamoto Yasunori, Mori Kazuya, Nishiguchi Tsuyoshi, Terada Kosei, Ota Shingo, Tanimoto Takashi, Kubo Takashi, Akasaka Takashi	4. 巻 60
2. 論文標題 Combination of Lesion Stenosis and Myocardial Supply Area Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography for Prediction of Myocardial Ischemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1238 ~ 1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1536/ihj.19-141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kashiwagi Manabu, Imanishi Toshio, Ozaki Yuichi, Taruya Akira, Nishiguchi Tsuyoshi, Katayama Yosuke, Tanimoto Takashi, Kuroi Akio, Kubo Takashi, Tanaka Atsushi, Akasaka Takashi	4. 巻 83
2. 論文標題 Prognostic Value of Human Peripheral Monocyte Subsets for Future Coronary Events in Patients Without Significant Coronary Artery Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2250 ~ 2256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1253/circj.CJ-19-0520	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Akira Taruya , Atsushi Tanaka , Tsuyoshi Nishiguchi , Kazuya Mori , Shingo Ota , Takashi Tanimoto , and Takashi Akasaka
2. 発表標題 Systemic Soluble VEGF-R1 as a Marker for Intraplaque Neovascularization in Patients With STEMI
3. 学会等名 アメリカ心臓病学会 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al.
2. 発表標題 Obesity, and low high-density lipoprotein are residual cardiovascular risks despite optimal low-density lipoprotein reduction with statins: a substudy of the ESCORT trial
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, et al.
2. 発表標題 Lesion characteristics and prognosis of heart attack without obstructive coronary artery disease
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al.
2 . 発表標題 Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome: the ESCORT study
3 . 学会等名 European Society of Cardiology 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 T Nishiguchi, A Tanaka, A Taruya, et al.
2 . 発表標題 Association of Local Matrix Metalloproteinase 9 Levels with Clinical Manifestation in Patients with Acute Myocardial Infarction
3 . 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2016 (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 T Nishiguchi, T Kubo, Y Ino, et al.
2 . 発表標題 Effect of Early Statin Therapy on Fibrous-cap Thickness in Patients with Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study
3 . 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2016 (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 T Nishiguchi, T Kubo, Y Ino, et al.
2 . 発表標題 Effect of Early Statin Therapy on Fibrous-cap Thickness in Patients with Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study
3 . 学会等名 Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2016
4 . 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西口 毅 (編集 赤阪隆史、久保隆史)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 196
3. 書名 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	

〔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	田中 篤 (TANAKA ATSUSHI) (50458072)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	
研究 分担者	樽谷 玲 (TARUYA AKIRA) (60612942)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	