

令和元年6月10日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19420

研究課題名(和文)急性心筋梗塞後の微小循環障害における単球サブセットの関与と治療法の確立

研究課題名(英文)Unravelling of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction

研究代表者

尾崎 雄一(Ozaki, Yuichi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00507999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群において特定の単球サブセット上に発現するPSGL-1およびTLR-4が有意に上昇しており、特に急性心筋梗塞患者において有意に高いことが確認された。また、OCT画像との比較・検討ではプラーク破裂および血栓像を認めた患者において特定の単球サブセット上に発現するPSGL-1およびTLR-4が有意に上昇している事が分かった。これらの結果から急性冠症候群発症後に特定の単球サブセットの動員とその細胞表面に発現するPSGL-1の上昇が冠動脈プラーク破裂後の血栓形成に関与していることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で急性冠症候群の発症において冠動脈プラーク破裂後の血栓形成と単球およびその細胞表面上に発現する特定の抗原との関係性を解明できた事で、今後の急性心筋梗塞を含めた急性冠症候群の治療戦略の発展に大きく影響すると考えられる。また、この双方の関係性は急性冠症候群治療において急性期だけでなく慢性期の予後改善効果にも大きく貢献できる結果である。

研究成果の概要(英文)：In patients with acute coronary syndrome (ACS), the expression of PSGL-1 and TLR-4 on circulating peripheral CD14++CD16+ monocytes was significantly elevated, especially in patients with acute myocardial infarction. Moreover, the expression levels of PSGL-1 and TLR-4 on CD14++CD16+ monocytes were significantly higher in patients with plaque rupture or intra-coronary thrombus assessed by frequency-domain optical coherence tomography. Up-regulation of PSGL-1 on CD14++CD16+ monocytes may be a crucial role in plaque rupture and thrombus formation in the setting of ACS.

研究分野：Cardiology

キーワード：acute coronary syndrome 光干渉断層法 monocyte

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞に対する早期の経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous Coronary Intervention: PCI) は確立された再灌流療法であり、急性期の死亡率を 5-10% と PCI 以前と比較し劇的に減少させた。しかしながら、再灌流治療に成功してもしばしば認められる、微小循環障害の存在は予後不良因子の 1 つであると報告されている。従って、どのような因子が微小循環障害の発症に関与しているかを解明すること、また微小循環障害に対する治療法を確立することは臨床的に重要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、AMI 後の微小循環障害における末梢血単球の病態的意義と、両者に及ぼすレニン・アルドステロン系の影響を明らかにし、治療法を確立すること。

## 3. 研究の方法

### 【臨床研究】

- ・対象: 本研究において書面にて同意を得ることができた、急性心筋梗塞患者 50 症例。
- ・検討項目: 末梢血単球サブセットの量的および質的变化と 心臓 MRI を用いて微小循環障害との関係、冠危険因子等の臨床パラメーター・バイオマーカー、OCT による責任血管病変の性状との関連性を比較・検討する。

急性心筋梗塞患者で書面にて本研究に対し同意を得ることができた 50 名を対象とする。

- ・発症 12 時間以内に再灌流療法に成功した急性心筋梗塞患者。
- ・慢性腎不全 (血清クレアチニン > 1.5mg/dl)、血清カリウム > 5.0mEq、心原性ショック、心房細動などの心拍数が安定しない不整脈を有する・永久ペースメーカー・閉所恐怖症等、心臓 MRI 施行困難な症例は除外する。
- ・単球のサブセットに影響を及ぼす膠原病疾患、感染症、悪性腫瘍を有する症例も除外する。
- ・対照 (コントロール) は安定狭心症患者 50 名とする。

末梢血単球の量的および質的变化 (研究代表者、研究協力者)

- (1) 単球サブセットの測定: 単球サブセットは二重染色により、CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup>単球、CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>単球に分類し、測定法は我々の既報の論文に準じる。
- (2) バイオマーカーの測定: 末梢血液を採取し、各種バイオマーカー (matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue necrotizing factor- (TNF- ), 可溶性 CD40 リガンド、heart shock protein (HSP) 60、高感度 CRP 等) を ELISA 法により測定する。

OCT による冠動脈プラーク性状の評価 (研究代表者、研究協力者)

- (1) OCT 画像の取得および記録法は、我々の施設の既報論文に準じる。

(2)上記 OCT 画像で得られた冠動脈プラークの性状解析を行う。

#### 【基礎研究】

・実験動物モデルを用いて、微小循環障害と単球サブセットに及ぼす各種薬剤の影響を検討する。

・遺伝子欠損マウス (CC ケモカインレセプター-2 (CCR2), CX3CR1) および野生型マウスに心筋梗塞モデルを作成し、微小循環障害の程度とその分子学的機序、単球サブセットに及ぼす各種薬剤の影響を比較・検討する。

#### 4 . 研究成果

急性冠症候群において特定の単球サブセット上に発現する PSGL-1 および TLR-4 が有意に上昇しており、特に急性心筋梗塞患者において有意に高いことが確認された。また、OCT 画像との比較・検討ではプラーク破裂および血栓像を認めた患者において特定の単球サブセット上に発現する PSGL-1 および TLR-4 が有意に上昇している事が分かった。これらの結果から急性冠症候群発症後に特定の単球サブセットの動員とその細胞表面に発現する PSGL-1 の上昇が冠動脈プラーク破裂後の血栓形成に参与していることが示唆される。

In patients with acute coronary syndrome (ACS), the expression of PSGL-1 and TLR-4 on circulating peripheral CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes was significantly elevated, especially in patients with acute myocardial infarction. Moreover, the expression levels of PSGL-1 and TLR-4 on CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes were significantly higher in patients with plaque rupture or intra-coronary thrombus assessed by frequency-domain optical coherence tomography.

Up-regulation of PSGL-1 on CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes may be a crucial role in plaque rupture and thrombus formation in the setting of ACS.

#### 5 . 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. 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 multi-detector computed tomography. *Circ J.* 2017; 81(6): 837-845.
2. Ozaki Y, Akasaka T. Exploring the use of intracoronary imaging devices such as optical coherence tomography (OCT) and intravascular ultrasound (IVUS), as a means of focusing on the prediction and prevention of coronary artery disease. *Impact, Volume 2019, Number 2, March 2019, pp. 55-57(3).*

##### 〔学会発表〕(計 2 件)

1. Ozaki Y, Imanishi T, Hosokawa S, Teraguchi I, Nishiguchi T, Tanimoto T, Kubo

- T, Tanaka A, Akasaka T. Association of Toll-like receptor 4 on human monocyte subsets and vulnerable characteristics of coronary plaque as assessed by 64-slice multi-detector computed tomography. European Society of Cardiology Congress
2. Ozaki Y, Imanishi T, Tanimoto T, Teraguchi I, Nishiguchi T, Kubo T, Tanaka A, Akasaka T. Effect of direct renin inhibitor on left ventricular remodeling in patients with primary acute myocardial infarction. European Society of Cardiology Congress

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：西口 毅、樽谷 玲

ローマ字氏名：Nishiguchi Tsuyoshi, Taruya Akira

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。