

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09519

研究課題名（和文）EPAによる残余リスク介入のための分子機構解明とそれを応用した患者層別化法の開発

研究課題名（英文）Intervention of Mechanisms for Residual Risk of EPA and Development of Patient Stratification Methods

研究代表者

山野 貴司（Yamano, Takashi）

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：40624151

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）：ACS患者の無作為前向き研究を行った。スタチンは早期のプラークの安定化に寄与することが分かった一方、局所MMP-9についてはスタチン早期群と後期群の変化率に有意差がなく、スタチンの残余リスクを示唆する所見と考えられた。さらにST上昇型心筋梗塞患者は入院時の血糖値とMMP-9値には正の相関があることと、心臓MRI検査において認められた予後不良因子である心筋内出血がある患者は非出血群と比較し入院時の血糖値が高いことを報告している。さらに、魚食など食習慣の異なるタイ国と心筋梗塞と気候を比較した研究を実施し他の気候条件も心筋梗塞の発症機序に関与している可能性を明らかにし、それを発表している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EPAの動脈硬化への機序は不明であったため、網羅的な研究から炎症マーカーの内、局所MMP-9値を追求し、それがACSへの関与を証明した。また、入院時の血糖値が、MMP-9値の相関及び予後不良因子になることから、患者の層別化を可能にした。さらに、平均気温が一定であるタイ国でも心筋梗塞患者の月ごとの変動が多いことを証明し、気温だけではなく、他の気候条件が心筋梗塞の層別化に有用であることを報告している。

研究成果の概要（英文）：A randomised prospective study of ACS patients was conducted. While statins were found to contribute to early plaque stabilisation, there was no significant difference in the rate of change between the early and late statin groups for regional MMP-9, a finding that may suggest a residual risk of statins. In addition, we found a positive correlation between blood glucose and MMP-9 levels on admission in patients with ST-elevation myocardial infarction, and that patients with intramyocardial hemorrhage, a poor prognostic factor observed on cardiac MRI, have higher blood glucose levels on admission compared to the non-hemorrhage group, as published in the paper. We also reported that other climatic conditions may also play a role in the development of myocardial infarction, based on a study comparing myocardial infarction and climate in Thailand, where different diets, including a fish diet, were used.

研究分野：冠動脈疾患

キーワード：心筋梗塞 MMP-9 血糖値 気温

### 1. 研究開始当初の背景

スタチン投与はプラーク安定化および退縮効果をもたらすため標準療法としてガイドラインで推奨されている。しかし十分なスタチン療法を行っても心血管イベントが発症する、いわゆる残余リスクが大きな問題となっている。残余リスクに関しては、腎機能障害、貧血などさまざまなリスク因子が挙げられるが、その機序は不明である。

エイコサペンタエン酸(EPA)は、残余リスク介入において最も期待される薬剤である。スタチンにEPAを追加することにより心血管イベントが抑制されることが本邦から報告されているため、EPAは残余リスク介入において最も期待されている薬剤の一つであるが、心血管イベント抑制効果の機序は不明であった。

EPAの多面的な抗動脈硬化作用のうち、マクロファージ(M<sub>1</sub>)及びMMP-9抑制がプラーク安定化のkeyと推察されるが、生体内のM<sub>1</sub>およびプラーク局所の炎症性活動性評価方法が無く詳細は不明である。本研究は、炎症マーカーを探索し、スタチンの残余リスクに関してプラーク安定化効果のkeyを明らかにし、予測できるかを検討することである。

### 2. 研究の目的

まず、先行研究から、急性冠症候群(ACS)のうち重症であるST上昇型心筋梗塞(STEMI)と比較的軽症である非ST上昇型心筋梗塞(NSTEMI)を比較し、OCTと血液検査結果を用いて局所的な炎症活動が臨床像に及ぼす影響について調査していた<sup>1)</sup>。STEMIとNSTEMI、安定狭心症を比較するうち、赤色血栓、プラーク破裂、脂質角度、M<sub>1</sub>、MMP-9など様々な重症度を表す指標があったが、ステント留置後のMMP-9値とOCTでの赤色血栓の存在は、多変量解析においてSTEMIの独立した決定因子であることを報告している。以上から、プラークの不安定化を示す炎症反応の内、MMP-9が深くかかわっていることが確認された。MMP-9がプラークのさらなる安定化のためのkeyとなるのではと考え、その探求を目的とした。

### 3. 研究の方法

我々は、上記目的にそって急性冠症候群とその重症度に関して、炎症との関係を様々な角度から明らかにすることを考えた。

(1)スタチンの冠動脈プラークの安定化に対する詳細な検討を行うために、無作為前向き研究を行った<sup>2)</sup>。ACS患者で未治療の脂質異常症の患者を登録し、ACS発症翌日からピタバスタチン4mg/日を投与した早期群と3集荷と発症3週間後からスタチン開始した後期群の2群にランダムに1対1で割り付けを行った。入院時と、3週間後、36週間後のフォローアップ時に：光干渉断層撮影(OCT:Optical Coherence Tomography)を実施し、冠動脈プラークの線維性被膜の厚さ(FCT)を評価した。

(2)STEMI患者において、入院時の高血糖と心筋内出血(IMH)は予後不良と関連していることが知られている。しかしながら、MMP-9と高血糖の関連が不明であり、STEMI患者における入院時の高血糖とIMHの関係を調査することを目的とし、STEMI患者でMRIによりIMHの有無でIMH群と非IMH群に分け、その2群の血糖値等の血液検査の比較を行った<sup>3)</sup>。

### 4. 研究成果

(1)の研究の成果として、図1のようにベースラインから3週間のフォローアップの間に、プラークのFCTは、早期群で増加し後期群で逆に減少し。しかしながら、両軍ともにスタチンを投与した36週間のフォローアップでFCTは、両群共に増加した。この研究の中で、図2に示すように、3週間後では早期群と後期群ではスタチンの投与の有無があることから、LDLコレステロールベースラインからの変化率については有意差がついて

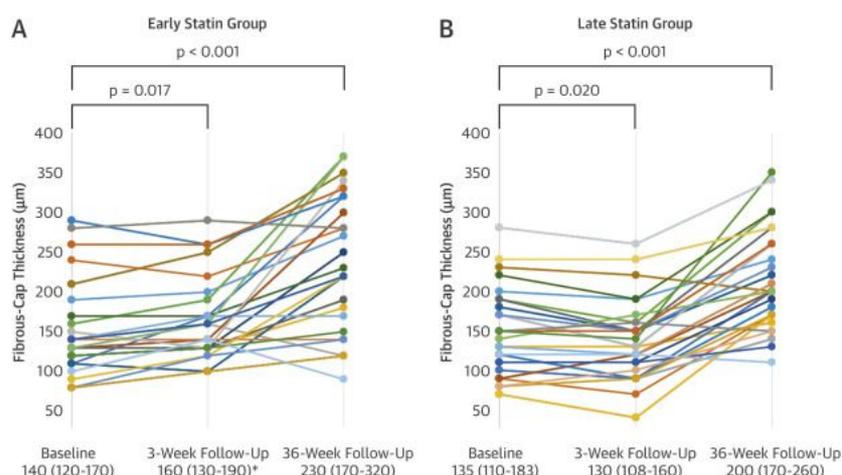


図1. スタチン治療による冠動脈プラークのFCTの変化

いた。しかし、MMP-9についてはスタチンの有無があるにもかかわらず、早期群と後期群の変化率に有意差がつかない結果となった。炎症を鋭敏に評価されるhs(high sensitive)-CRPでも差がついていないように、この結果からスタチンの残余リスクを示唆する所見であると考えら

れた。

さらに、我々研究班は OCT ガイドによる冠動脈ステント留置術を受けた連続した ACS 患者 306 例から、OCT による原因病変の形態に基づき、患者をプラーク破裂 (PR) 群、冠動脈解離 (SCAD) 群、石灰化結節 (CN) 群、病因不明 (UE) 群の 4 群に分類し、その後の心臓死、心筋梗塞、不安定狭心症を含む主要有害心イベント (MACE) の発生率を調査した<sup>4)</sup>。OCT ガイド下での冠動脈ステント留置術の臨床成績は原因病変によらず良好であり、ステント留置においても OCT の有用性が証明される結果であった。

(2)の研究では、入院時の血糖値と HbA1c 値は、IMH 群で非 IMH 群より有意に高かった。さらに、単変量で有意であった年齢、糖尿病の有無、血糖値、HbA1c 値で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、血糖値のみが IMH の独立した予測因子になった。血糖値と MMP-9 値には中程度の正の相関があることもわかった。本研究から、入院時血糖値は急性冠症候群の予後を決める大きな因子であり、重症度の層別化として重要な点を担う可能性が示唆された研究になった。

さらに我々の施設は、期間中に急性心筋梗塞 (AMI) と気温の関係について OCT を用いて調査を行った<sup>5)</sup>。一般的に AMI 発症率は夏と冬のどちらも高い 2 峰性の変化があるが、気温が低いと AMI の死亡率が高くなる。つまり、冬の心筋梗塞は重症化しやすいとされているが、その詳細は不明で、当施設での AMI 発症時の気温と原因病変の形態との関係を調査した研究である。心筋壊死量が多く予後が悪いとされている PR 群と non-PR 群に分けたところ、PR 群は冬に多く、non-PR 群は夏に多いことが分かった。

この先行研究から、我々の研究班はさらに一年中 20 以上の国でも ACS が死因の多くを占めることから、一般的にも魚食などの食習慣が異なるタイ国のプラパ大学と和歌山県立医大は共同研究を実施し、気候と ACS の発症の違いについて調査した。タイ国は年間を通じて平均気温が 25 度以上であるにもかかわらず、その中でも ACS の発症数に関しては、月毎に一定ではなく、大きな変動を示した。また、日本側の調査では、ACS 発症時の気候を調査すると、気温と湿度に正の相関関係を示し、気温と気圧に関しては負の相関関係を認めたことを学会及び論文<sup>6)</sup>で報告した。

以上から本研究より、ACS には MMP-9 が関与していることを実証し、入院時血糖値が重症度に基づいた患者の層別化を行う可能性を示唆した研究結果であった。さらに、気温は ACS と関連しているが、湿度や気圧との関連も調査することができた。

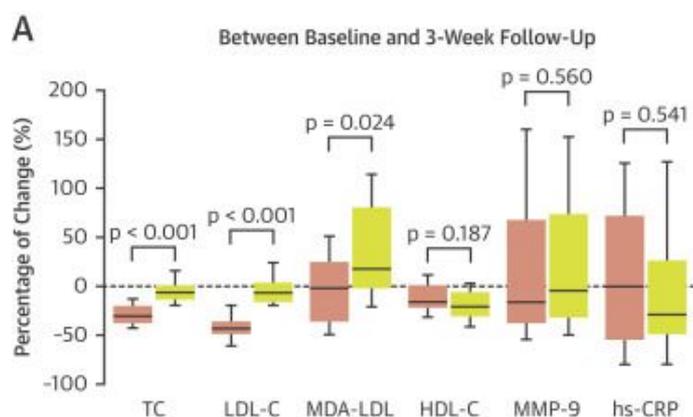


図 2. 2 群間の 3 週間後の血液検体データの変化率

#### <文献>

- 1) Nishiguchi T, Tanaka A, Yamano T et al. ;Local Matrix Metalloproteinase 9 Level Determines Early Clinical Presentation of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2460-2467.
- 2) Nishiguchi T, Yamano T, Tamaka A et al., 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 Cardiovasc Imaging.*2018; 11: 829-838.
- 3) Ota S, Nishiguchi T, Tanaka A et al., Hyperglycemia and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2022 ;80:456-461.
- 4) Nishiguchi T, Yamano T, Tamaka A et al. Prognosis of spontaneous coronary artery dissection treated by percutaneous coronary intervention with optical coherence tomography. *J Cardiol.*2017; 70: 524-529.
- 5) Katayama Y, Tamaka A. et al. Increased plaque rupture forms peak incidence of acute myocardial infarction in winter. *Int J Cardiol* 2020; 320: 18-22
- 6) 山野貴司 急性冠症候群発症発症への網羅的アプローチ *Precision Medicine* 2023; 4: 312-4

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 山野貴司	4. 巻 5
2. 論文標題 画像診断を用いた急性冠症候群の残余リスクへの評価法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 267-269
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Masashi Nakamura, Takashi Yamano, Yoshinori Asae, Masahiro Takahata, Yasutsugu Shiono, Atsushi Tanaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Coronary Vasospasm Complicated by Intercoronary Communication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	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） 10.1253/circj.CJ-22-0083.	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 Yamano T, Kotani K, Kitano N, Morimoto J, Emori H, Takahata M, Fujita S, Wada T, Ota S, Satogami K, Kashiwagi M, Shiono Y, Kuroi A, Tanimoto T, Tanaka A.	4. 巻 19(7)
2. 論文標題 Telecardiology in Rural Practice: Global Trends.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 4335-4345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19074335.	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 山野貴司	4. 巻 11
2. 論文標題 急性冠症候群患者の残余リスクとEPAの効果へのアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 701-703
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 山野貴司	4. 巻 36
2. 論文標題 急性心筋梗塞の残余リスクとEPAの効果へのアプローチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bio clinica	6. 最初と最後の頁 265-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Naka A, Shibuta S, Tachibana S, Takekoshi N, Suzuki T, Tsuchihashi T, Yamano T, Akasaka T, Suzuki H.	4. 巻 31(2)
2. 論文標題 Seasonal Variation in Epidemiology of Kawasaki Disease-Related Coronary Artery Abnormalities in Japan, 1999-2017	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 132-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190189. Epub 2020 Feb 22.	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 A, Tanaka A, Nishiguchi T, Ozaki Y, Kashiwagi M, Yamano T, Matsuo Y, Ino Y, Kitabata H, Takemoto K, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T.	4. 巻 21(2)
2. 論文標題 Lesion characteristics and prognosis of acute coronary syndrome without angiographically significant coronary artery stenosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 202-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Katayama Y, Tanaka A, Taruya A, Kashiwagi M, Nishiguchi T, Ozaki Y, Matsuo Y, Kitabata H, Kubo T, Shimada E, Kondo T, Akasaka T.	4. 巻 40(1)
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 Arterioscler Thromb Vasc Biol	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) 10.1161/ATVBAHA.119.312934.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto J, Hozumi T, Takemoto K, Wada T, Maniwa N, Kashiwagi M, Shimamura K, Shiono Y, Kuroi A, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Kitabata H, Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Nishimura Y, Akasaka T.	4. 巻 74(4)
2. 論文標題 Preoperative left atrial minimum volume as a surrogate marker of postoperative symptoms in senile patients with aortic stenosis who underwent surgical aortic valve replacement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 366-371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.04.003.	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 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.	4. 巻 11(6)
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: The ESCORT Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc 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) 10.1016/j.jcmg.2017.07.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 19(10)
2. 論文標題 Automated lipid-rich plaque detection with short wavelength infra-red OCT system.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc 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) 10.1093/ehjci/jex304.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, Nishiguchi T, Taruya A, Teraguchi I, Shiono Y, Orii M, Tanimoto T, Yamano T, Ino Y, Hozumi T, Tanaka A, Muragaki Y, Akasaka T.	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) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.025.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiguchi T, Yamano T, Tamaka A et al.	4. 巻 印刷中
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: The ESCORT Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiguchi T, Tamaka A, Yamano T et al.	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 J Cardiol	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) 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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山野貴司
2. 発表標題 The utility of information and communication technology for arrhythmia treatment to overcome geographical accessibility.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山野貴司、田中篤、赤阪隆史
2. 発表標題 Risk Factors for Intestinal Bleeding in Patients Receiving Antithrombotic Therapy in the Era of Helicobacter Pylori Eradication Therapy
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔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	西口 毅  (Nishiguchi Tsuyoshi)  (40549771)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員   (24701)	
研究 分担者	田中 篤  (Tanaka Atsushi)  (50458072)	和歌山県立医科大学・医学部・教授   (24701)	

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
---------	---------