

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16005

研究課題名(和文) 移植心冠動脈病変に関する光干渉断層計を用いた経時的評価

研究課題名(英文) Serial evaluation of coronary allograft vasculopathy using optical coherence tomography

研究代表者

白記 達也 (Shiraki, Tatsuya)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60784056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心臓移植術を受けた症例を対象とし光干渉断層計を用い移植後早期より経時的に冠動脈の観察を行い、De novoプラークの発症とドナー由来プラークの進展を評価し、また炎症性サイトカインとの関連についても検証した。移植後12ヶ月以内では、De novoプラークはドナー由来プラークと比較し増大率は大きく、その形態は繊維性プラークが主体であり、マクロファージの集簇は乏しかった。さらに血清インターロイキン31とDe novoプラーク発症に関連を認めた。一方で、その他の炎症性サイトカインであるインターロイキン1やインターロイキン6、インターロイキン17、TNF- α などとは関連を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

移植心冠動脈病変は心臓移植後の慢性期において主要な死亡原因の1つである。移植心冠動脈病変の発症/進展/退縮の機序を明らかにするためには、ドナー由来プラークと移植後に新たに発生したDe novoプラークに分別し考える必要がある。本研究では移植後早期(8週時点)に光干渉断層計での観察を行うことによりこれらを分別し経時的に観察することで、移植後早期における血清インターロイキン31濃度の上昇がDe novoプラーク発症と関連することを見出した。今後インターロイキン31を標的とした移植心冠動脈病変の治療法開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to evaluate the development of de novo plaque and the progression of donor-transmitted plaque after heart transplantation using serial optical coherence tomography (OCT). The association between inflammatory cytokines and plaque progression was also examined. Plaque burden of de novo plaque was significantly higher than that of donor-transmitted plaque within 12 month after heart transplantation. The most common morphology of de novo plaque was fibrous plaque, and macrophage accumulation was rarely observed. Serum IL-31 at 8-week was significantly associated with the development of de novo plaque although other inflammatory cytokines like IL-1, IL-6, IL-17, and tissue necrotic factor alpha were not.

研究分野：循環器内科

キーワード：移植心冠動脈病変 光干渉断層計 心臓移植 炎症性サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓移植術は従来の治療方法では救命が難しい心不全患者に対する治療法として広く行われている。心臓移植後慢性期における主要な死亡原因の 1 つに移植心冠動脈病変がある (J Heart Lung Transplant 2006;25:261-70.)。移植心冠動脈病変は免疫学的な反応により瀰漫性に内膜肥厚をきたし内腔が狭小化する病態とされているが、詳細な機序は不明である。

心臓移植後 1 年時点で確認しえた、冠動脈プラークの存在は生命予後と関連することが報告されているが (J Am Coll Cardiol 2005;45:1532-7) 移植心における冠動脈プラークはドナー由来プラークと移植後に新たに発生した De novo プラークに分別し考える必要がある。血管内超音波カテーテル (intravascular ultrasound, IVUS) を用いた検討によると De novo プラークはドナー由来プラークと比較しより瀰漫性かつ全周性のプラークであり (Circulation 1998;98:2672-8) 病態が異なることが示唆されている。

近年、IVUS より解像度が優れた光干渉断層計 (optical coherence tomography, OCT) が使用可能となり、より詳細な形態評価が可能となり、移植心冠動脈病変に関しても OCT を用いた報告がなされている。我々の施設も移植心冠動脈病変の進展とプラーク内 Microchannel に相関を認めたことを報告している (Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:51-8)。しかしながら、移植後早期にドナー由来プラークと De novo プラークを分別し OCT を用いて経時的に評価した報告はこれまでにない。

2. 研究の目的

移植心冠動脈病変のプラークをドナー由来プラークと De novo プラークに分別し、血管内イメージングカテーテル (OCT と IVUS) を用い、これらの発症/進展/退縮の機序を明らかにするとともに、病態の活動性を示す新規マーカーを同定することを目的とした。

3. 研究の方法

2011 年から 2016 年に自施設で心臓移植術を受けた 40 症例を対象とし、移植後 8 週、1 年、2 年、3 年時点に行った IVUS と OCT の解析を行った。移植後 8 週時点で認めたプラークをドナー由来プラーク (心臓移植術が行われる前にすでにドナーの冠動脈に存在していたと考えられるプラーク) とし、移植後 8 週時点では認めないが、1 年時点で確認しえたプラークを De novo プラークと定義した。8 週、1 年時点で採取し冷凍保管された血清サンプルが入手できた 23 症例については、Bio-Plex® Pro human Th17 cytokine assays (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, CA, USA) を用い測定を行った。

4. 研究成果

移植後 8 週、1 年時点で OCT および IVUS で冠動脈を観察しえた 40 症例のうち、移植後 8 週時点では正常血管であった箇所に、1 年時点で 8 患者に計 13 個の De novo プラークを認めた。De novo プラークは 38.8% 増大していた (図 1)。またその発症には移植前の心不全原疾患が虚血性心筋症であることと移植術中の寒冷虚血時間が関与していることを見出した。一方、ドナー由来プラークは 17 症例に計 31 個を認めた。ドナー由来プラークは 8 週から 1 年にかけて 8.7% 増大しており (図 1) OCT で分別しえたプラーク形態がその進展と関わっていた。(繊維性プラークと脂質プラークでは石灰化プラークと比較し増大していた。)

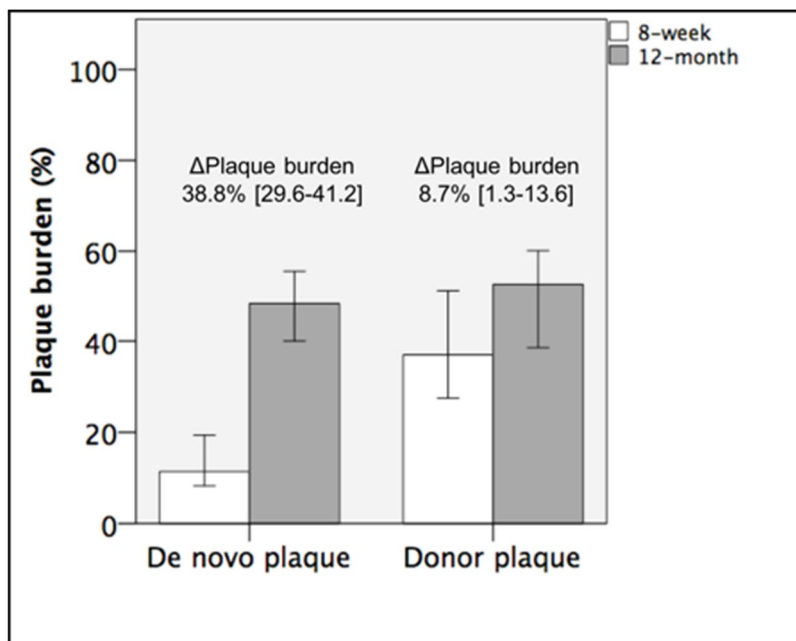


図 1. 移植後 8 週、1 年時点のプラーク率

OCT で分別した De novo プラークの形態は繊維性プラークが 77%、脂質プラークが 23%であった (図 2A)。また、マクロファージ集簇を示唆する OCT 所見は、ドナー由来プラークでは 52%認めたのに対し、De novo プラークでは 8%と少なかった。プラーク内の Microchannel の割合は同等であった (図 2B)。

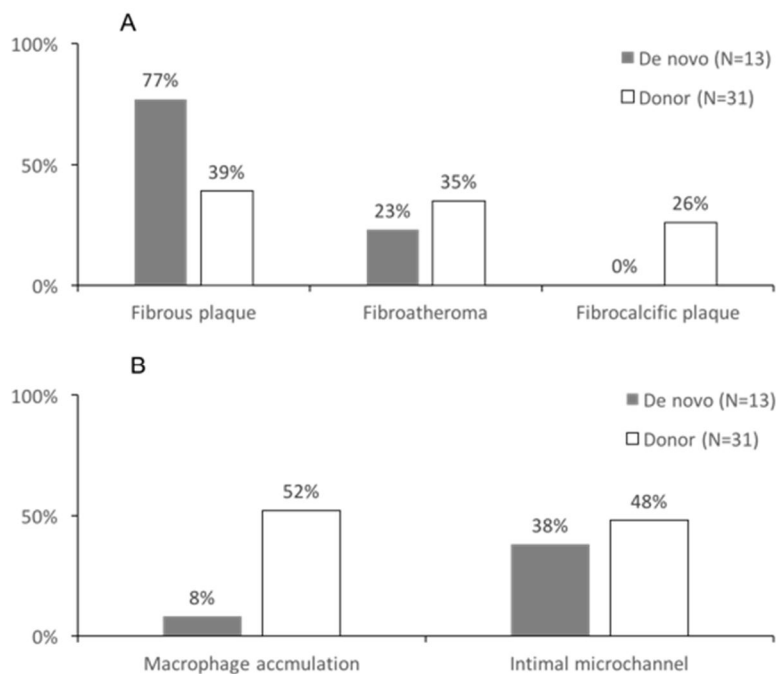


図 2. De novo プラークとドナー由来プラークの OCT 所見 (A) プラーク形態、(B) Macrophage accumulation と Intimal microchannel

心臓移植後 8 週、1 年時点で採取し冷凍保管された血清サンプルが入手できた 23 症例に Bio-Plex® Pro human Th17 cytokine assays を用い解析を行ったところ、De novo プラークの発症と移植後 8 週時点の血清インターロイキン 31 が有意に関連していることを見出した ($P=0.009$ 、図 3)。一方、炎症性サイトカインとして知られる、IL-1 や IL-6、IL-17、TNF には De novo プラーク発症との関連は認めなかった。

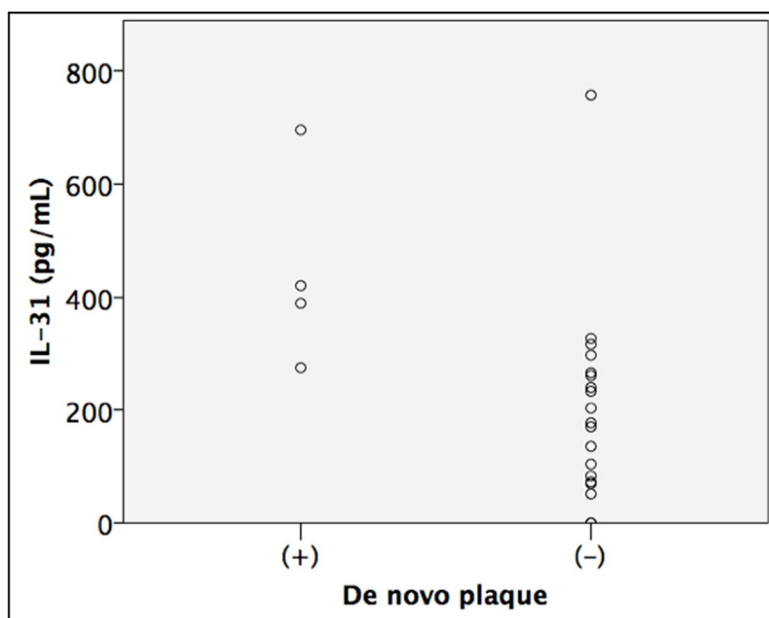


図 3. De novo プラーク発症と血清 IL-31 濃度

現在まだ少数例での解析ではあるが移植後8週、1年、3年時点の中間解析においてドナー由来プラーク(N=11)とDe novoプラーク(N=6)はいずれも1年以降で退縮傾向であることを見出した(図4)。退縮の機序については今後、さらに研究を進めていく予定である。

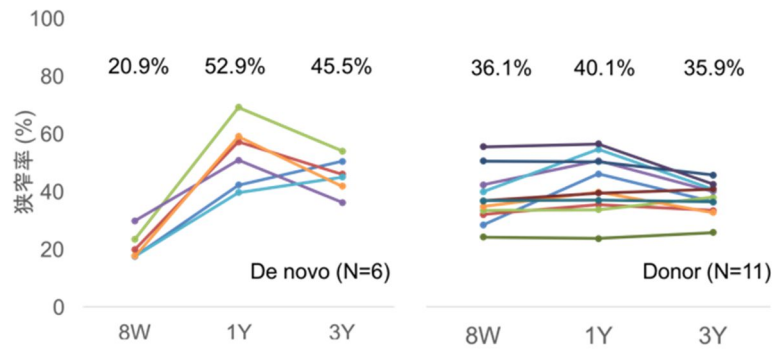


図4. 移植後8週、1年、3年時点における狭窄率の推移

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1 . 発表者名 Tatsuya Shiraki, Tomohito Ohtani, Isamu Mizote, Hidetaka Kioka, Yasumasa Tsukamoto, Daisuke Nakamura, Kensuke Yokoi, Seiko Ide, Kei Nakamoto, Yasuharu Takeda, Shungo Hikoso, Yoshiki Sawa, Yasushi Sakata
2 . 発表標題 Lesion Progression in Cardiac Transplant Recipients: Serial Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Findings at 8-week and 12-month after Cardiac Transplantation
3 . 学会等名 第84回日本日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Tatsuya Shiraki, Tomohito Ohtani, Isamu Mizote, Hidetaka Kioka, Yasumasa Tsukamoto, Daisuke Nakamura, Kensuke Yokoi, Seiko Ide, Kei Nakamoto, Yasuharu Takeda, Shungo Hikoso, Yoshiki Sawa, Yasushi Sakata
2 . 発表標題 Serial Evaluation of Cardiac Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation by Dual-modality Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography
3 . 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 白記達也、塚本泰正、大谷朋仁、溝手勇、市堀泰裕、水野裕八、彦惣俊吾、澤芳樹、坂田泰史
2 . 発表標題 Optimal coherence tomography assessment of coronary plaque morphology associated with lesion progression in cardiac transplant recipients
3 . 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yasumasa Tsukamoto, Tomohito Ohtani, Tatsuya Shiraki, Yasuhiro Ichibori, Shunsuke Saito, Shungo Hikoso, Koichi Toda, Osamu Yamaguchi, Yoshiki Sawa, Yasushi Sakata
2 . 発表標題 Baseline and 1-year Follow-up Serial Optical Coherence Tomography Evaluation of Coronary Plaques in Heart Transplant Recipients
3 . 学会等名 ISHLT 38th ANNUAL MEETING & SCIENTIFIC SESSIONS (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasumasa Tsukamoto, Tatsuya Shiraki, Tomohito Ohtani, Daisuke Yoshioka, Koichi Toda, Shungo Hikoso, Yoshiki Sawa, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Serial Optical Coherence Tomography of Coronary Plaques in Cardiac Transplant Recipients
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本 泰正、白記 達也、大谷 朋仁、市堀 泰裕、久保田 香、吉岡 大輔、戸田 宏一、彦惣 俊吾、澤 芳樹、坂田 泰史
2. 発表標題 経時的な光干渉断層法(OCT)による心臓移植1年後の移植心冠動脈病変プラーク進展の評価
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白記達也 粟田政樹 塚本泰正 市堀泰裕 北尾隆 津田真希 溝手勇 大谷朋仁 水野裕八 山口修 澤芳樹 坂田泰史
2. 発表標題 心臓移植後のドナー由来冠動脈プラークの光干渉断層計による経時的評価
3. 学会等名 第123回日本循環器学会近畿地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白記達也 塚本泰正 溝手勇 大谷朋仁 水野裕八 彦惣俊吾 山口修 澤芳樹 坂田泰史
2. 発表標題 Serial optical coherence tomography of coronary plaques in cardiac transplant recipients
3. 学会等名 第82回日本循環器学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasumasa Tsukamoto, Tomohito Ohtani, Tatsuya Shiraki, Yasuhiro Ichibori, Shunsuke Saito, Masaki Awata, Koichi Toda, Osamu Yamaguchi, Yoshiki Sawa, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Serial Evaluation of Plaque Characteristics in Coronary Artery Lesions Using Optical Coherence Tomography after Heart Transplantation
3. 学会等名 ISHLT 37th ANNUAL MEETING & SCIENTIFIC SESSIONS (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本 泰正、大谷 朋仁、白記 達也、市堀 泰裕、久保田 香、齋藤 俊輔、粟田 政樹、戸田 宏一、山口 修、澤 芳樹、坂田 泰史
2. 発表標題 光干渉断層計を用いた移植心冠動脈病変の経時的評価
3. 学会等名 第53回日本移植学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本 泰正、白記 達也、大谷 朋仁、市堀 泰裕、齋藤 俊輔、粟田 政樹、久保田 香、戸田 宏一、山口 修、澤 芳樹、坂田 泰史
2. 発表標題 心臓移植後のレシピエントにおける冠動脈の経時的変化 - 光干渉断層計(OCT)を用いた術後3年間の評価 -
3. 学会等名 第36回日本心臓移植研究会学術集会
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----