

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15891

研究課題名(和文) 未固定遺体を用いた動脈硬化症の病態および進展機序の解明

研究課題名(英文) Study of the pathogenesis and development of atherosclerosis in fresh frozen cadavers

研究代表者

川端 豊 (KAWABATA, Yutaka)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：60645183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、冠動脈プラークの進展において外膜vasa vasorum(VV)やプラーク内微小管腔構造(MS)の役割が注目されている。本研究は未固定遺体を用い、冠動脈プラーク性状とMSおよび心臓周囲脂肪(EAT)内炎症物質を評価することにより、冠動脈硬化症の病態および進展機序を解明することを目的とした。MSを有する部位は有さない部位と比較して炎症性物質の発現が多く、外膜VVの密度も高いことが示された一方で、プラーク占有率に関しては両群で有意差がなかった。以上より、冠動脈硬化進展の初期段階から局所のEATは増大し、それに続いてEAT内炎症性物質がMSを介してプラーク進展に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、冠動脈硬化進展の初期段階から局所の心臓周囲脂肪は増大し、それに続いて心臓周囲脂肪内炎症が微小管腔構造(MS)を介してプラーク進展に関与する可能性が示唆された。冠動脈インターベンションの臨床現場において、光干渉断層撮影法にてMSが散見される部位は、有意病変でなくとも将来的に動脈硬化進展の可能性が高いため慎重なfollow upが必要と考えられる。この結果は虚血性心疾患患者における二次予防の観点で有意な情報をもたらすと思われる。

研究成果の概要(英文)：Previous reports demonstrated that coronary intraplaque microluminal structure (MS) and vasa vasorum (VV) was associated with plaque vulnerability. The aim of this study was to evaluate coronary plaque formation, MS, and inflammatory molecules in epicardial adipose tissue (EAT) in fresh cadavers to clarify the pathogenesis and progression process of coronary atherosclerosis. Expressions of inflammatory molecules in the EAT and VV area density were significantly higher in the MS (+) group than those in the MS (-) group. However, the plaque burden ratio between groups was not significantly different. Our findings suggest that intraplaque MS neovascularization with inward inflammatory progression occurs before the initiation of coronary plaque formation.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：冠動脈硬化症

1. 研究開始当初の背景

血管外膜には血管の栄養血管である vasa vasorum や炎症細胞、線維芽細胞、それらを包含する血管周囲脂肪が存在し、動脈硬化の成因や虚血性心疾患患者の病態における血管外膜の役割について世界的に大きく注目が集まっている。1980年代に、Bargerらはシリコンポリマー注入撮影法を用いて、ヒト冠動脈硬化性プラークと外膜 vasa vasorum ネットワークとの密接な関連性を明らかにした (Barger AC et.al N Engl J Med. 1984; 310: 175-177)。その後、O'Brienらは1994年、ヒト冠動脈のアテレクトミー標本に存在するプラーク内微小血管、特に内皮細胞の増殖能との関連性について免疫組織化学的に研究が進み、プラーク内新生血管 (intraplaque neovessel) は、ヒト冠動脈の動脈硬化性プラークの進展に必須のプロセスであると結論付けられた (O'Brien ER et.al Am J Pathol. 1994; 145: 883-894)。その後、国内では光干渉断層撮影法 (OCT) を用いてヒト冠動脈硬化症の vasa vasorum の役割を研究し、動脈硬化の初期病態に外膜側由来の vasa vasorum が関与し、進展したプラークにおいて内膜面を走行する intraplaque neovessel が寄与することが報告された (Taruya A et.al J Am Coll Cardiol. 2015 Jun 16; 65(23): 2469-2477)。また冠攣縮性狭心症患者において、vasa vasorum が増生していることが報告され、冠攣縮においても vasa vasorum が新しい治療標的となる可能性が示されている (Nishimiya K et. al J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 9; 67(5): 598-600)。しかしながら、このような血管外膜の構造が冠動脈硬化症の進展への関与が報告される一方で、これらの構造がプラーク破綻を阻止する防御的な側面も有する可能性も指摘されている。研究代表者の教室では以前、心臓手術患者での心臓周囲脂肪内の炎症性物質を解析し、冠動脈疾患を有する患者でその炎症性物質の増加がみられることを報告した (Hirata Y et. al J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 12; 58(3): 248-255)。そこで研究代表者はより局所での動脈硬化の病態解明に着目し、未固定遺体での冠動脈研究に着手した。

2. 研究の目的

未固定遺体を用いた冠動脈プラーク性状と心臓周囲脂肪の解析により、冠動脈硬化症の病態および進展機序を解明する。具体的には、OCTを用いた冠動脈プラークの組織性状と同部位に隣接する心臓周囲脂肪 (EAT: epicardial adipose tissue) における局所炎症反応との関連及び、同部位における冠動脈組織標本との病理学的比較を行う。

3. 研究の方法

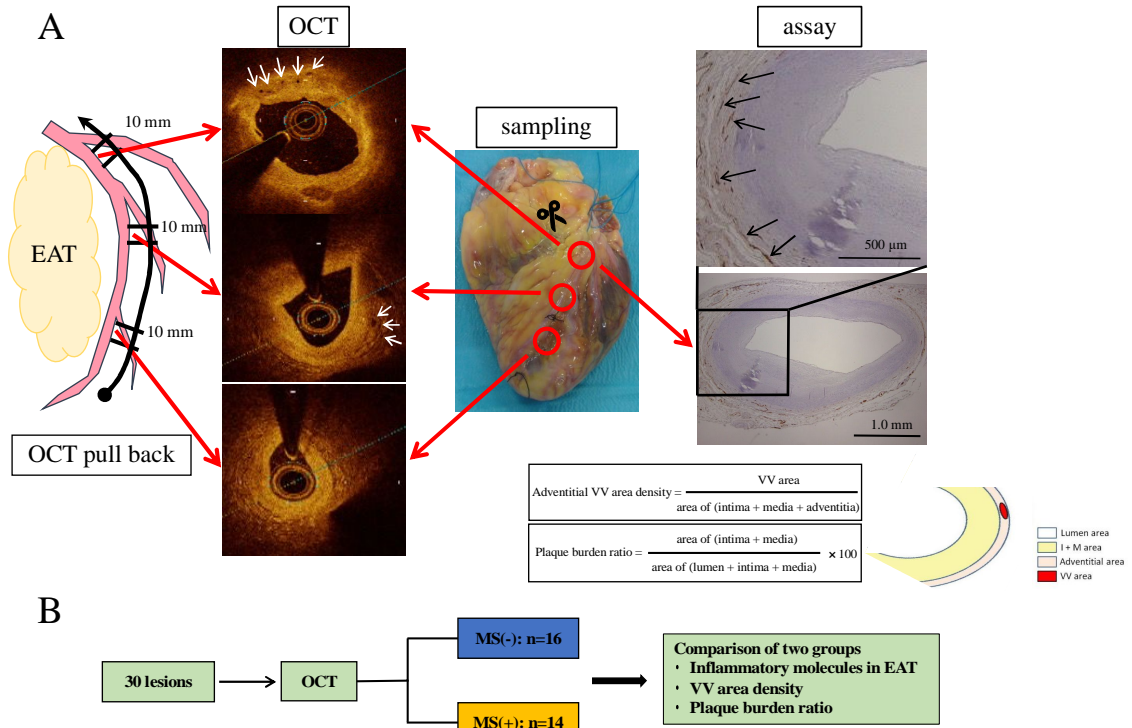
ホルマリン固定されていない未固定遺体 10 体を使用した。未固定遺体から取り出した心臓において、左前下行冠動脈 (LAD: left anterior descending coronary artery) を OCT で観察し、そこに認められる微小管腔構造 MS を確認した。MSの有無に応じて 30 の病変を抽出し、MSの数に応じて、MS (+) 群 (2 MS; n=14) と MS (-) 群 (1 MS; n=16) に分けた。それぞれの部位において隣接する EAT 内の局所的な炎症物質の発現を測定し、同部位における病理学的所見についても評価した。(図 1)

4. 研究成果

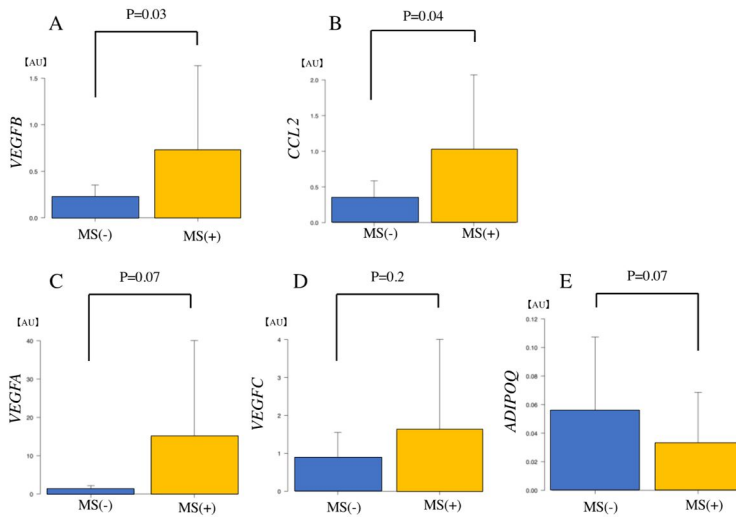
EAT 内の炎症性物質に関しては、VEGFB と CCL2 の発現は、MS (+) 群が MS (-) 群よりも有意に高かった (それぞれ 0.7 ± 0.9 対 0.2 ± 0.2 AU、 1.0 ± 1.1 対 0.3 ± 0.2 AU、 $P < 0.05$) (図 2)。また、外膜 vasa vasorum の面積密度に関しても、MS (+) 群が MS (-) 群よりも高い傾向を認めた (図 3)。その一方で、プラーク占拠率に関しては、両群間で有意な差はなかった (49.5 ± 6.4 vs. $43.5 \pm 12.5\%$) (図 3)。

以上より、冠動脈硬化進展の初期段階から局所の EAT は増大し、それに続いて EAT 内炎症が MS を介してプラーク進展に関与する可能性が示唆された。冠動脈インターベンションの臨床現場において、OCT にて MS が散見される部位は有意病変でなくとも慎重な follow up が必要となる。

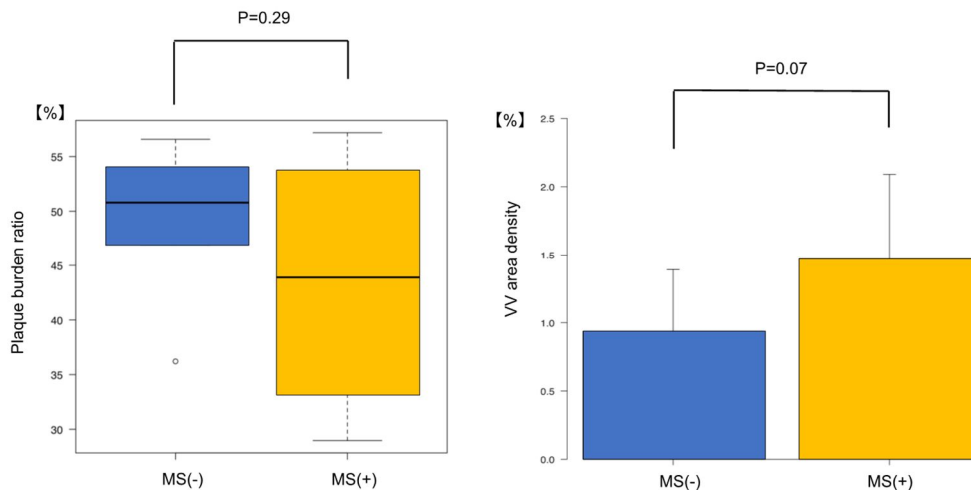
・ 図 1 . 研究の方法



・ 図 2 . 微小管腔構造と心臓周囲脂肪内局所炎症



・ 図 3 . 微小管腔構造と病理学的所見



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名	川端豊, 若槻哲三, 山口浩司, 伊藤浩敬, 福田大受, 松浦朋美, 伊勢孝之, 楠瀬賢也, 飛梅威, 八木秀介, 山田博胤, 添木武, 佐田正隆
2. 発表標題	The relationship among local epicardial adipose tissue, coronary intraplaque microluminal structure, and coronary plaque formation -A fresh cadaveric study-
3. 学会等名	アメリカ心臓病学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	川端 豊, 若槻哲三, 山口浩司, 伊藤浩敬, 上野理絵, 伊勢孝之, 轟 貴史, 飛梅 威, 佐田政隆
2. 発表標題	光干渉断層法で観察される冠動脈壁微小管腔構造と局所冠動脈周囲脂肪内炎症との関連 - 未固定遺体における検討 -
3. 学会等名	日本心血管インターベンション治療学会2019
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	川端豊
2. 発表標題	光干渉断層法で観察される冠動脈壁微小管腔構造と局所冠動脈周囲脂肪内炎症との関連 - 未固定遺体における検討 -
3. 学会等名	第25回日本心血管インターベンション治療学会中国四国地方会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	川端豊
2. 発表標題	未固定遺体において光干渉断層法で観察される冠動脈壁微小管腔構造と局所周圍脂肪炎症との関連
3. 学会等名	第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 川端豊
2. 発表標題 Coronary intraplaque microluminal structure are associated with the quality and quantity of epicardial adipose tissue -A fresh cadaveric study-
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

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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