

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11705

研究課題名(和文) 中性脂肪蓄積心血管症に対する特異的栄養療法の動脈硬化抑制効果に関する検討

研究課題名(英文) Impact of nutrition therapy with medium-chain triglyceride for vascular failure of TGCV

研究代表者

中野 雄介 (Nakano, Yusuke)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50634838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：中鎖脂肪酸がTGCVにおけるTG型冠動脈硬化の進展やステント再狭窄を抑制し得るのかを、血管内画像を用いて調べることを当初の課題とした。

まず、中鎖脂肪酸による治療介入をしていないTGCVでは、高率にステント再狭窄を生じることを確認した。その後、特異性TGCVでは、TG型とコレステロール型の動脈硬化が混在しており、栄養療法の対象となるTG型冠動脈硬化を血管内画像で特定するには限界があることが分かった。そのため、冠動脈CTにより効果を評価する方針に切り変えたため、当初の予定との変更を余儀なくされた。TGCVにおいて中鎖脂肪酸がイベント抑制に重要な役割を果たしている可能性は高いとの推測に変わりはない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中鎖脂肪酸による治療介入をしていないTGCVの自然経過では、高率にステント再狭窄を生じることが示された。これを抑制することは重要であり、中鎖脂肪酸の効果を冠動脈CTにより評価する方針に切り換え、別の研究で検証中である。将来的には、TGCVにおいて中鎖脂肪酸がイベント抑制に重要な役割を果たすのかが明らかになり得るものと思われる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate using intracoronary imaging whether medium-chain fatty acids can inhibit the progression of TG deposit coronary atherosclerosis and stent restenosis in patients diagnosed with TGCV. First, we confirmed that a high rate of stent restenosis occurs in TGCV cases not treated with medium-chain fatty acids. Subsequently, we found that TG deposit and cholesterol deposit atherosclerosis were mixed in TGCV and that there were limitations in identifying TG deposit coronary atherosclerosis on intracoronary imaging. This forced a change in our original plan to use coronary computed tomography to evaluate the effect. The speculation that medium-chain fatty acids are likely to play an important role in the suppression of cardiovascular events in TGCV remains unchanged.

研究分野：臨床心不全の至適薬物治療

キーワード：TGCV 中鎖脂肪酸 動脈硬化 抑制 IVUS OCT 血管内画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患において、コレステロールが冠動脈硬化の原因として考えられ、治療法が開発されてきた。しかし、従来の治療を十分に行うも、冠動脈硬化・狭窄が進行する例が存在する。そんな中、糖尿病を有する症例の中から、心筋細胞や血管平滑筋細胞に中性脂肪が蓄積することで冠動脈硬化を呈する新規疾患概念が見出された。中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) といわれ、治療抵抗性を示す上記のような症例の一部ではないかと考えられる。原因は、心筋細胞のエネルギー源である長鎖脂肪酸の細胞内代謝異常で、血管平滑筋細胞の存在する内膜・中膜・外膜に脂肪酸からなる中性脂肪が蓄積し、結果として心筋のエネルギー不全や冠動脈硬化を呈する。中鎖脂肪酸を含有する特異的栄養療法や医薬品が開発されており、近年、申請者らは、中鎖脂肪酸を含有する医薬品を用いた第 a 相の医師主導治験を実施しており、長鎖脂肪酸の代謝産物である中鎖脂肪酸が TGCV のエネルギー不全を改善することを報告している。しかし、動脈硬化に対する効果は分かっていない。

2. 研究の目的

TGCV において、治療法である中鎖脂肪酸を含有する特異的栄養療法が、中性脂肪蓄積型の冠動脈硬化の進展や冠動脈ステントの狭窄進行を抑制できるのかどうかを、血管内超音波および光干渉断層像を用いて明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

本研究遂行のため既存の各診療部署を、TGCV の診断と冠動脈検査を評価する診断チーム、血管内超音波および光干渉断層像の解析を行う血管内画像解析チーム、データの管理と統計解析を行うデータ解析チームに分けて、下記の検討を行った。

- 実臨床におけるデータは限られていることから、まずは緊急で CAG を行った患者連続 400 例、PCI 治療を行った糖尿病患者連続 526 例、透析患者連続 654 例における当院または関連病院での TGCV の潜在率を検討した。

- さらに、その中から TGCV に対して PCI を施行した症例を抽出し、PCI 治療成績 (ステント内晩期内腔損失、再狭窄率、再血行再建率)・PCI 後の予後 (全死亡、心血管イベント) を評価した。

- PCI 施行 TGCV 症例に対して血管内イメージング (IB-IVUS : TERUMO 社製 ; OCT : Abbott 社製) を施行し、プラーク組織の性状を観察した。

- 上記の血管内画像評価において、特発性 TGCV 症例では従来のコレステロール蓄積型と中性脂肪蓄積型の動脈硬化が混在しており血管内画像による判別が不能であった。

そこで、冠動脈 CT による冠動脈周囲の CT 値毎の構造解析を用いて、家族性高コレステロール血症患者と TGCV 患者における血管周囲の TG 蓄積の差異を検討した。

- PCI 後の TGCV 症例に対して、中鎖脂肪酸投与の有無により PCI 成績および冠動脈 CT による冠動脈周囲の CT 値の分布の変化を検証する予定であった。

4. 研究成果

① 緊急で CAG を行った患者連続 400 例中において、14 例 (3.5%) が TGCV 診断基準 (第 4 版) を満たしていた。薬剤溶出性冠動脈ステントを用いて PCI 治療を行った糖尿病患者連続 526 例のうち TGCV の診断基準 (第 4 版) を照会できた 81 例を対象に見てみると、7 例が診断基準を満たした。糖尿病症例に限れば、PCI 施行例のおよそ 8.6% が TGCV 症例であったといえる。同様に透析患者においても検討を行ったところ、連続 654 例の透析患者のうち、虚血性心疾患が疑われた 118 例の透析患者の 20% に TGCV が確認された。これらの結果は、糖尿病や血液透析症例を中心に、相当数の TGCV 症例が潜在することを示唆している。

上述の糖尿病患者群における PCI 後の治療成績を検討した。平均年齢 66 歳の糖尿病患者 81 例において、後方視的に TGCV 診断基準 (第 4 版) を照会し 2 群 (TGCV 群 vs Control 群) に分け、ステント内晩期内腔損失、再狭窄率、再血行再建率を評価した。ステント内晩期内腔損失は TGCV 群 0.91mm vs Control 群 0.15mm と有意に TGCV 群で高いものであった。さらにその結果を反映してか、再狭窄率および再血行再建率はそれぞれ 47% vs 9%、33% vs 6% と TGCV 群で有意に高いものであった。

さらに、上述の透析患者コホートにおいて、TGCV 群、TGCV 疑い群、非 TGCV 群の 3 群 (第 4 版) に分け、予後 (複合心血管イベント : 死亡、心筋梗塞、脳卒中、標的血管再血行再建、心不全入院) を調査した。結果は、1 年予後は TGCV 群で有意に悪く、約 60% の患者でイベントが確認された。また、PCI 後の転帰についても検討した。同じコホートから PCI 施行例のみを抽出し、TGCV 群および Control 群の PCI 後の 1 年転帰を比較すると、TGCV 群で PCI 後の 1 年転帰が有意に悪いことが示された。内訳として予期せぬ再血行再建の占める割合が高く、その多くで透析中の過度の血圧低下や透析困難から再血行再建に至っていた。したがって、これまで糖尿病や透析例に対しても一定の成績を示す新世代の冠動脈ステントが TGCV 群においては機能していないことが

示唆される。

15例のTGCV患者に冠動脈造影、血管内イメージング（IB-IVUS、OCT）を施行し、プラーク組織の性状を観察した。症例によってバラつきはあるが、血管壁には偏心性や同心性のプラークや石灰化、中膜の非対称性肥厚、プラークの栄養血管の発達、血管壁の高輝度物質などが観察された。しかし、これらはいずれもコレステロール蓄積型の動脈硬化においても観察され得るものであり、症例数の点からもTGCVにおいて特異性を示すことは出来なかった。

家族性高コレステロール血症患者とTGCV患者における血管周囲のTG蓄積の差異を、冠動脈CTによる冠動脈周囲のCT値を用いて検討した。いずれにおいても、血管内皮のCT値がコレステロールに一致していたが、TGCV症例では中膜等のCT値がTGに一致するものがあった。

TGCV症例に対して、中鎖脂肪酸投与の有無により冠動脈CTによる冠動脈周囲のCT値の分布の変化を検証する予定であったが、COVID-19によるパンデミックの影響で2021年度末の時点では検証が大幅に遅延した。2022年度に、継続した別の研究での検証を開始している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名 Nakano Yusuke, Suzuki Mayu, Hirano Ken-ichi, Ando Hirohiko, Takashima Hiroaki, Takahashi Hiroshi, Amano Tetsuya | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Association of Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy With Drug-Eluting Stent Restenosis Among Patients With Diabetes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 JAMA Network Open | 6. 最初と最後の頁 e2012583 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2020.12583 | 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 Onishi Tomohiro, Nakano Yusuke, Hirano Ken-ichi, Nagasawa Yasuyuki, Niwa Toru, Tajima Atomu, Ishii Hideki, Takahashi Hiroshi, Sakurai Shinichiro, Ando Hirohiko, Takashima Hiroaki, Amano Tetsuya | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Prevalence and clinical outcomes of triglyceride deposit cardiomyovasculopathy among haemodialysis patients | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Heart | 6. 最初と最後の頁 127 ~ 134 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/heartjnl-2020-317672 | 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10件（うち招待講演 1件／うち国際学会 6件）

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Wataru Suzuki, Yusuke Nakano, Hirohiko Ando, Tomohiro Onishi, Hirofumi Ohashi, Hiroaki Takashima, Ken-ichi Hirano, Tetsuya Amano |
| 2. 発表標題 One Year Prognosis after Coronary Intervention in Hemodialysis Patients Accompanied with Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy, a Novel Type Atherosclerosis with Triglyceride Deposition |
| 3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Tomohiro Onishi, Yusuke Nakano, Ken-ichi Hirano, Yasuyuki Nagasawa, Atomu Tajima, Hideki Ishii, Hiroshi Takahashi, Hirohiko Ando, Shinichiro Sakurai, Hiroaki Takashima, Tetsuya Amano. |
| 2. 発表標題 Clinical Outcomes and Prognostic Impact of Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy Among Hemodialysis Patients Suspected of Coronary Artery Disease. |
| 3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 . 発表者名 Tomohiro Onishi, Yusuke Nakano, Mayu Suzuki, Toru Niwa, Kentaro Mukai, Hirohiko Ando, Hirofumi Ohashi, Katsuhisa Waseda, Hiroaki Takashima, Tetsuya Amano. |
| 2 . 発表標題 Clinical impact of triglyceride deposit cardiomyovascuopathy coronary atherosclerosis with triglyceride deposition on vascular failure after drug eluting stent implantation. |
| 3 . 学会等名 ESC Congress 2020 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 . 発表者名 Yusuke Nakano, Mayu Suzuki, Katsuhisa Waseda, Hirohiko Ando, Toru Niwa, Shinichiro Sakurai, Masahiro Shimoda, Hirofumi Ohashi, Hiroaki Takashima, Tetsuya Amano |
| 2 . 発表標題 A novel risk factor of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation; Involvement of triglyceride deposit cardiomyovascuopathy, coronary atherosclerosis with triglyceride deposition |
| 3 . 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 . 発表者名 Toru Niwa, Yusuke Nakano, Tomohiro Onishi, Hiroaki Takashima, Masahiro Shimoda, Hirofumi Ohashi, Hirohiko Ando, Katsuhisa Waseda, Tetsuya Amano |
| 2 . 発表標題 Triglyceride deposite cardiomyovascuopathy latency in population with coronary artery disease |
| 3 . 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 . 発表者名 Atomu Tajima, Yusuke Nakano, Hirofumi Ohashi, Masahiro Shimoda, Hirokazu Wakabayashi, Hirohiko Ando, Katsuhisa Waseda, Hiroaki Takashima, Ken-ichi Hirano, Tetsuya Amano |
| 2 . 発表標題 New Found Risk Factor for Limited Effect of Second Generation Drug Eluting Stent in Diabetic Patients: Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy, a Novel Type Atherosclerosis with Triglyceride Deposition |
| 3 . 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 中野雄介、天野哲也 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 メディアアルファ | 5. 総ページ数 72 |
| 3. 書名 Coronary Intervention | |

〔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 | 天野 哲也 (Amano Tetsuya) (80314003) | 愛知医科大学・医学部・教授 (33920) | |
| 研究 分担者 | 平野 賢一 (Hirano Ken-ichi) (30332737) | 大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤) (14401) | |

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 |
|---------|---------|