

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16987

研究課題名（和文）多面的アプローチによる石灰化結節における冠動脈イベント発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of Mechanism of Calcified Nodule by Multifaceted Approach

研究代表者

寺田 幸誠（Terada, Kosei）

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：50782835

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）：急性心筋梗塞症例に対して、冠動脈血行再建術治療時に光干渉断層法（OCT）および近赤外線スペクトロスコピー法（NIRS）を用いて冠動脈責任病変の組織形態を評価し、生体内での石灰化結節病変の診断アルゴリズムを開発しました。このアルゴリズムを通じて、石灰化結節の冠動脈形態性状と組織性状を同定しました。さらに、心臓MRI検査により脂質含有量が微小循環障害に強く影響することを確認し、石灰化結節を起因とする急性心筋梗塞症例の予後を追跡しました。予後はプラーク破裂例と同様に不良でした。また、非責任病変における石灰化および非石灰化病変の組織性状の差異を検証し、石灰化結節の発生因子を考察しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今、日本人口における高齢化、慢性腎不全症例比率の増加により冠動脈疾患における石灰化病変の関与が強く取り上げられている。しかし、石灰化病変における治療は非常に複雑で、治療方針の決定、予後予測など依然不明な点が多い。そのような社会的背景の中で、今回の研究成果は今後の石灰化病変を成因とする急性心筋梗塞に対する特異的な治療方針の開発、予後予測と短期的な循環器学領域における貢献は大きい。

研究成果の概要（英文）：In cases of acute myocardial infarction, we evaluated the histomorphology of coronary culprit lesions using optical coherence tomography (OCT) and near-infrared spectroscopy (NIRS) during coronary revascularization and developed an in vivo diagnostic algorithm for calcified nodule lesions. Through this algorithm, we identified the coronary artery morphology and histological characteristics of calcified nodules. Furthermore, cardiac MRI scans demonstrated that lipid content significantly influences the occurrence of microcirculatory disturbances. We also tracked the prognosis of acute myocardial infarction cases caused by calcified nodules, finding that their prognosis was as poor as that of cases with plaque rupture. Additionally, we examined the differences in histological characteristics between calcified and non-calcified lesions in non-culprit lesions, investigating the factors influencing the development of calcified nodules.

研究分野：循環器疾患

キーワード：石灰化結節 急性冠症候群 近赤外線スペクトロスコピー 血管内超音波装置 光干渉断層法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈イベントは末期腎不全患者の死因の半数を占めるため、その特異な発症機序の解明は最重要課題である。本研究の目的は、冠動脈壁ずり応力の解析が可能な数値流体解析モデルを開発し、石灰化病変の形態、壁ずり応力、内皮障害、血小板活性の関係を多面的アプローチにより明らかにし、末期腎不全患者における冠動脈イベント発症機序を解明することである。そのため、三次元光干渉断層法を利用した数値流体解析モデルを開発し、拍動流解析実験装置にて検証を行う。末期腎不全患者の冠動脈に、三次元光干渉断層法および数値流体解析モデルを適用し、病変形態、壁ずり応力、血栓付着部位、血液マーカーによる内皮障害や血小板活性の評価を行い、冠動脈イベント発症機序を明らかにする。本研究の成果より、末期腎不全患者の冠動脈イベントの発症機序を解明され、数値流体解析モデルによる冠動脈イベント発症予測が可能になれば、直接的な末期腎不全患者の予後改善が期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、冠動脈に応用可能な CFD モデルを開発する。開発した CFD モデルの妥当性を拍動流解析実験装置で検証を行う。末期腎不全患者に 3D-OCT を施行し詳細な石灰化結節の形態・血栓付着部位・内皮障害部位の評価、CFD 解析による WSS 評価、血液マーカーを利用した内皮障害・血小板活性の程度を比較検討し、石灰化結節の特有の形態が、WSS、内皮障害・血小板活性に及ぼす影響を明らかにすることである。

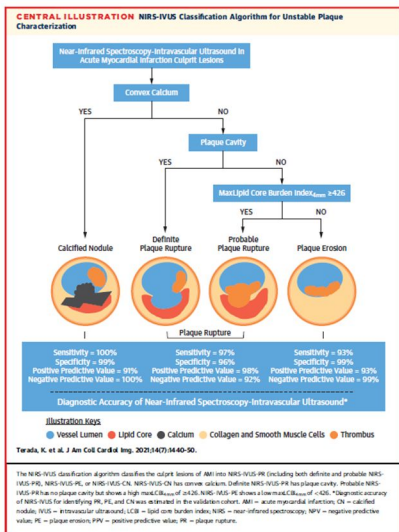
3. 研究の方法

しかしながら、2019 年以降、COVID-19 パンデミックの影響あり、数値流体解析モデルの開発において協力する予定であった基礎研究機関との協力体制の維持は困難と判断し、異なる 2 つの冠動脈イメージングである、光干渉断層法 (OCT)、ならびに近赤外線スペクトロスコピー法 (NIRS) を用いて、石灰化結節病変における形態学的特徴と組織学的特徴の両者を評価することで、急性心筋梗塞の成因識別に役立つアルゴリズムの作成、成因に応じた特異的なカテーテル治療、予後予測を行う方針とした。

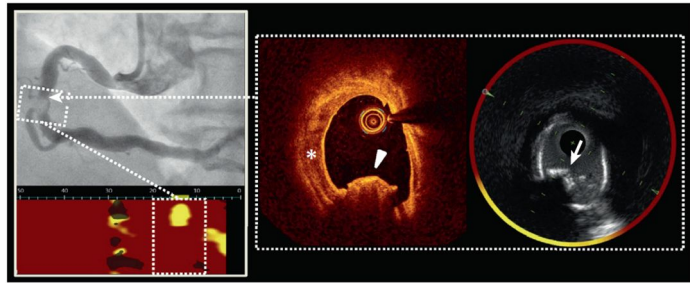
4. 研究成果

2019年度は、生体内での石灰化結節病変の診断アルゴリズム開発を行った。具体的な方法は、急性心筋梗塞症例に対して、冠動脈血行再建術治療時に光干渉断層法 (OCT)、ならびに近赤外線スペクトロスコピー法 (NIRS) を用いた冠動脈責任病変における組織形態の評価を行った。上記の異なる特性をもつ血管内イメージングデバイスを用いることでより正確な診断アルゴリズムを開発した。急性心筋梗塞の成因の一つである石灰化結節を正確に生体内で同定するアルゴリズムの作成に成功した。上記アルゴリズムを通して、急性心筋梗塞の成因として重要である石灰化結節の冠動脈形態性状ならびに組織性状を同定した。(Terada K, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:1440-50.)

A)



B)

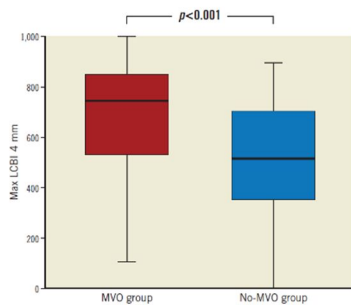


A) 急性冠症候群成因診断アルゴリズム

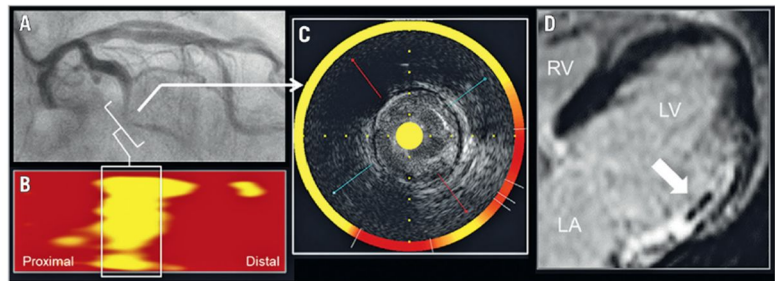
B) 石灰化結節代表症例

2020年度は、微小循環障害の影響を評価する目的で、急性心筋梗塞に対して心臓MRI検査を施行し、脂質含有量が微小循環障害の発生に強く影響することを同定した。(Terada K, et al. EuroIntervention. 2021;17:e999-1006.)

C)



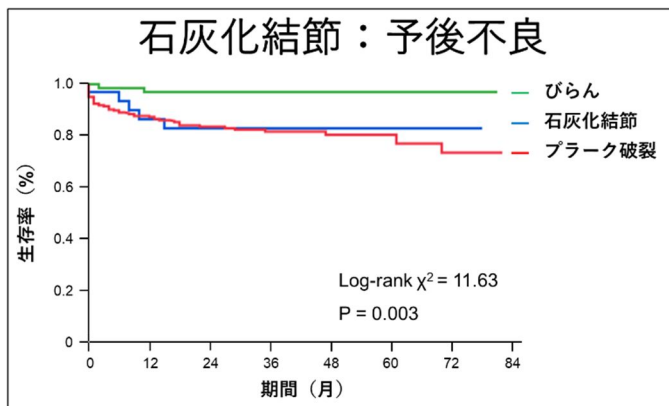
D)



C) 微小循環障害を生じる群は責任病変における脂質含有量が有意に大きい

D) 微小循環障害代表症例

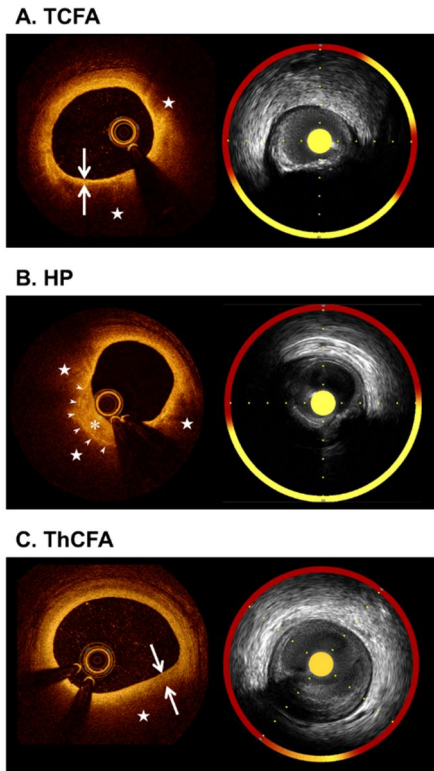
2021-2022年度は、上記アルゴリズムを通して、石灰化結節を起因とする急性心筋梗塞症例の予後を追跡した。上記の結果、脂質含有量に富んだ石灰化結節症例の予後は不良であることを報告した。(Terada K, et al. Sci Rep. 2023;13:11544.)



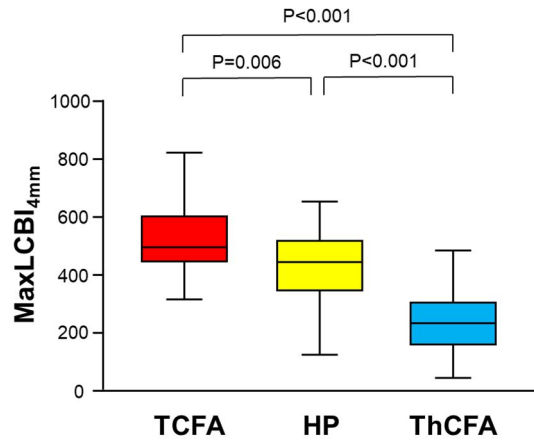
急性心筋梗塞の主な成因である3つを比較すると、予後不良と考えられているプラーク破裂群と同程度に石灰化結節群における生存率は不良であった。

2023年度は、急性心筋梗塞症例の非責任病変を対象に石灰化病変と非石灰化病変における組織性状の差異を検証し、石灰化病変、特に石灰化結節の発生に及ぼす因子を考察した。上記内容を現在、学術誌に投稿している。

E)



F)



E)非責任病変に観察された主な脂質性プラーク

E-A) Thin-Cap Fibroatheroma: TCFA

E-B) Healed Plaque: HP

E-C) Thick-Cap Fibroatheroma: ThCFA

F)HP群もTCFA同様に脆弱性プラークである

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 1. Terada K, Kubo T, Kameyama T, Matsuo Y, Ino Y, Emori H, Higashioka D, Katayama Y, Khalifa AKM, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y, Tanaka A, Hozumi T, Madder RD, Akasaka T.	4. 巻 14
2. 論文標題 NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 1440-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2020.08.030.	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 該当する
1. 著者名 Terada K, Kubo T, Madder RD, Ino Y, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y, Nishi T, Emori H, Higashioka D, Khalifa AKM, Wada T, Akasaka T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Near-Infrared Spectroscopy to Predict Microvascular Obstruction after Primary Percutaneous Coronary Intervention.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 e999-1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-20-01421	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 該当する
1. 著者名 Kosei Terada	4. 巻 20
2. 論文標題 NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 30827-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2020.08.030.	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 該当する
1. 著者名 1. Terada K, Wakana N, Kubo T, Ino Y, Khalifa AKM, Fujita S, Takahata M, Shiono Y, Madder RD, Kameyama T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical outcomes of acute myocardial infarction arising from non-lipid-rich plaque determined by NIRS-IVUS.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-38578-9	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 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 寺田幸誠
2. 発表標題 Clinical Outcomes of Acute Myocardial Infarction Arising from Non-lipid-rich Plaque Diagnosed by NIRS-IVUS
3. 学会等名 第39回日本心血管インターベンション治療学会 近畿地方会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺田幸誠
2. 発表標題 Near-infrared Spectroscopy to Predict Microvascular Obstruction after Primary Percutaneous Coronary Intervention.
3. 学会等名 第32回日本心血管画像動態学会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺田幸誠
2. 発表標題 急性心筋梗塞の成因に迫るNIRS-IVUSの役割
3. 学会等名 第30回日本心血管インターベンション治療学会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺田幸誠
2. 発表標題 NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction
3. 学会等名 Cardiovascular International Imaging Forum Korea 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Lipid-rich Plaque Detected by Near-infrared Spectroscopy as a Predictor of Microvascular Obstruction after Primary PCI
3. 学会等名 日本循環器学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Quantitative Assessment of Lipid Composition by NIRS-IVUS Is Helpful For Differentiating Among Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in the Culprit Lesion of ACS.
3. 学会等名 ACC2019 New Orleans, UA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Quantitative Assessment of Lipid Composition by NIRS-IVUS Is Helpful for Differentiating among Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in the Culprit Lesion of ACS.
3. 学会等名 AHA2019 Philadelphia, UA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Diagnosis of Coronary Plaque Rupture, Plaque Erosion and Calcified Nodule by Using Near-Infrared Spectroscopy Intravascular Ultrasound
3. 学会等名 ESC2019 Paris, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Quantitative Assessment of Lipid Composition by NIRS-IVUS is Helpful for Differentiating among Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in the Culprit Lesion of ACS.
3. 学会等名 TCT2019 San Fransisco, UA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosei Terada
2. 発表標題 Quantitative Assessment of Lipid Composition by NIRS-IVUS is Helpful for Differentiating among Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in ACS
3. 学会等名 TCTAP2019 Coex, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Terada K, Wakana N, Kameyama T, Ino Y, Takahata M, Shiono Y, Kitabata H, Tanaka A.
2. 発表標題 Clinical Outcomes of AMI Arising from Non-lipid-rich Plaque Determined by NIRS-IVUS.
3. 学会等名 Transcatheter Cardio Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Terada K, Ino Y, Takahata M, Shiono Y, Kitabata H, Tanaka A.
2. 発表標題 NIRS-IVUS Assessment of OCT-derived Healed Coronary Plaques.
3. 学会等名 Transcatheter Cardio Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Terada K, Ino Y, Takahata M, Shiono Y, Kitabata H, Tanaka A.
2. 発表標題 NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction.
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Terada K, Ino Y, Takahata M, Shiono Y, Kitabata H, Tanaka A.
2. 発表標題 Near-Infrared Spectroscopy to Predict Microvascular Obstruction after Primary PCI.
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2023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