

機関番号：37116
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20590850
 研究課題名 (和文) 動脈硬化進展退縮における CX3CL1/CX3CR1 の役割
 研究課題名 (英文) A role of CX3CL1/CX3CR1 in atherosclerosis

研究代表者
 田中 正哉 (TANAKA SEIYA)
 産業医科大学・医学部・非常勤医師
 研究者番号：80352300

研究成果の概要 (和文)：不安定狭心症や心筋梗塞の引き金となる動脈硬化部位の破裂の原因には不明な点が多い。今回の研究で、PCI(冠動脈ステント植え込み術)によって動脈硬化部位に障害を与えた直後に、炎症反応に関わる蛋白質の中でCX3CL1のみが上昇し12時間上昇し続けることが分かった。また動脈硬化部位に脂質を多く含んでいる程、CX3CL1は上昇していた。このことは、末梢血中CX3CL1の測定が、不安定狭心症や心筋梗塞を速やかに診断するマーカーとしての意義を示唆している。

研究成果の概要 (英文)：The cause of rupture of atherosclerotic site in vasculature, which trigger unstable angina and myocardial infarction, is not elucidated yet. In this research we found that CX3CL1, one of protein which induce inflammation, was elevated immediately after injuring atherosclerotic site and maintained the level at least 12-hour. And it was more elevated with more lipid-rich atherosclerotic site. It is suggested that plasma CX3CL1 might be a diagnostic marker of unstable angina and myocardial infarction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：動脈硬化学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：冠動脈疾患、PCI、ケモカイン、再狭窄、プラーク破裂

1. 研究開始当初の背景

近年の研究から CX3CL1 及びその特異的な受容体である CX3CR1 は、ヒト動脈硬化病変

の内皮細胞やマクロファージに過剰に発現していることが明らかとなり、CX3CR1 は、そのヌクレオチド多形性において、その低

発現と冠動脈疾患の低罹患率が関連していることが判っている。我々は、これまでの研究成果において、FACS 解析による CD14 陽性のヒト単球での CX3CR1 の発現、および RT-PCR による CD14 陽性のヒト単球での CX3CR1 mRNA の発現が、冠動脈疾患を有する患者において有意に上昇していることを確認している。以上から CX3CL1 /CX3CR1 の発現は、動脈硬化の発現調節に深く関わっていることは明らかであり、その発現は可逆性であり血管炎症の出現消退を反映しているものと考えられる。

一方、最近の研究で動脈硬化病変において fibrous plaque と lipid core を有する病変に CX3CL1 が高く発現していることが報告された。PCI 後の再狭窄病変の構成成分には、まだ不明な部分が多く、特にプラークの安定化との関連性は重要である。近年、冠動脈イメージングデバイスの進化に伴い、冠動脈プラークの組織性状診断が可能になってきた。そのデバイスの一つである IB-IVUS (integrated backscatter-intravascular ultrasound) は、radiofrequency backscatter signal のエネルギー (IB 値) を求めることにより、プラーク構成成分の評価を可能とした市販ベースのシステムである。

2. 研究の目的

我々は、動脈硬化の発生において白血球系細胞の遊走や内皮下への取り込みが重要な役割を示し、炎症細胞の活性化がその進展において欠かさざるを得ないものであることから、CX3CL1/CX3CR1 の発現は、動脈硬化の予防または進展退縮に深く関わっていると考えている。そこで、我々は血管障害モデルや PCI 施行後症例において、CX3CL1/CX3CR1 が一過性に発現増強すると仮定し、以下の実

験を行った。

- (1) PCI 施行症例において、PTCA 前後における CX3CL1/CX3CR1 の発現を経時的に観察しその発現修飾が恒常的なものか、一時的なものか、冠危険因子との関連はないかを検討する。また薬剤溶出性ステント植え込み後症例と非薬剤溶出性ステント植え込み症例とで、術後の CX3CL1/CX3CR1 の発現に差異を検討する。
- (2) 術前後において、IB-IVUS を用いステント植え込み部位の組織性状を観察し、比較検討する。
- (3) (1)、(2)において炎症性サイトカイン interleukin(IL)-8、interleukin(IL)-6 及び adiponectin、CRP を測定し、炎症性変化との関連を評価する。

3. 研究の方法

- (1) 対象患者は、安定型狭心症及び誘発心筋虚血が明らかで、待機的 PCI を受ける連続 50 症例 (男性 33 名、女性 17 名、平均年齢 69.1 ± 9.3)。全身性炎症性疾患、アスピリン以外の抗炎症薬の使用中の症例や一ヶ月以内に外科手術や大きな外傷を受けたもの、また心筋梗塞発症後一ヶ月以内の症例は除外した。
- (2) PCI 施行前には、すべての症例に少なくとも 2 種類の抗血小板剤 (aspirin 100mg + clopidogrel 75mg or ticlopidine 200mg) を服薬させ、術直前に末梢静脈から heparin 5000 IU を投与した。術開始後 1 時間毎に 1000 から 2000 IU を追加した。PCI は、IVUS ガイド下に残存狭窄 50%以下で大きな枝の閉塞を認めずに TIMI grade 3 が得られた状態を成功とする。
- (3) 最初に PCI 術後の各種サイトカインの血中動態を知るために、10 症例において PCI 術前、30 分後、3 時間後、6 時間後、12 時間後の末梢静脈血を EDTA 2Na 入り採血管にて採

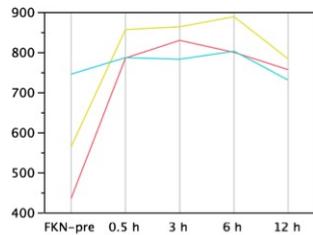
血を行った。その後、残りの 40 症例においては術前と術後 12 時間において同様に採血した。

(4) 血漿中の CX3CL1(FKN), IL-6, IL-8, adiponectin の濃度は ELISA 法にて測定した。

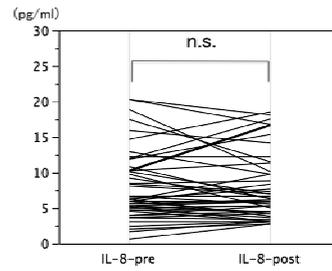
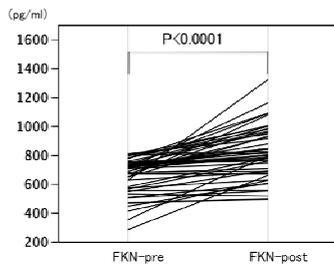
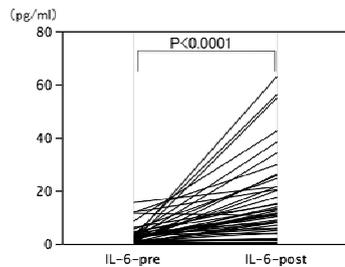
(5) PCI 施行前に IB-IVUS を施行し、PCI 施行部位の冠動脈プラークの組織性状を同定し、その各々の容量解析を行った。

4. 研究成果

(1) 末梢血中 CX3CL1 (FKN)は、PCI 後 30 分で上昇し 12 時間後まで持続していた。



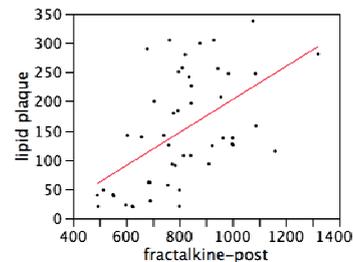
(2) 末梢血中 CX3CL1 (FKN)と IL-6 は、PCI 後 12 時間で上昇したが、IL-8 は変化しなかった。



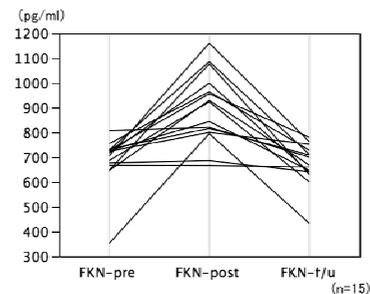
(3) PCI 部位のプラークの脂質量は、冠動脈の危険因子（糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、肥満、血液透析導入）との相関はなかった。

	R ²	P value
Diabetes	0.03	0.56
Hypertension	0.00	0.89
Hyperlipidaemia	0.00	0.88
BMI	0.00	0.68
Current smoker	0.00	0.92
LDL cholesterol	0.05	0.13
Hemodialysis	0.03	0.12

(4) PCI 部位のプラークの脂質量は、PCI 後の末梢血中 CX3CL1 (FKN)と相関した。



(5) PCI 後慢性期には、末梢血中 CX3CL1 (FKN)は PCI 前値に復していた。



(6) 以上の結果から CX3CL1 (FKN) は、動脈硬化プラークの破綻によってその発現が増幅され、その発現はプラークの脆弱性に比例することが示唆された。臨床的にプラーク破裂の指標として、不安定狭心症や狭心症などの急性冠症候群の診断マーカーとしての有用性が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

①ヨーロッパ心臓病学会

2010年9月1日 ストックホルム

Early elevation of Fractalkine(CX3CL1) after percutaneous coronary implantation

Seiya Tanaka, Yoshitaka Muraoka, Yuki Tsuda, Shinryo Sonoda, Masahiro Okazaki, Yutaka Otsuji

②日本循環器学会総会・学術総会

2010年3月7日 国立京都国際会館

Early elevation of Fractalkine(CX3CL1) after percutaneous coronary implantation

Seiya Tanaka, Yoshitaka Muraoka, Yuki Tsuda, Shinryo Sonoda, Masahiro Okazaki, Yutaka Otsuji

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 正哉 (TANAKA SEIYA)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：80352300

(2) 研究分担者

園田 信成 (SONODA SHINJOU)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：90299610