

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17431

研究課題名（和文）非侵襲的冠動脈プラークイメージングによるSLEの急性冠症候群ハイリスク群の同定

研究課題名（英文）Prediction of cardiovascular risk in patient with SLE using non-invasive coronary plaque imaging

研究代表者

細沼 雅弘（Hosonuma, Masahiro）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20836457

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：SLEにおける冠動脈プラーク形成リスクの解明のため、冠動脈CTによるハイリスクプラーク評価を行った。若年で発症早期のSLE症例においてはハイプラークを認めず、リスク因子同定・病態解明には長期的なフォローが必要であった。一方で、SLEとともに虚血性心疾患の発症頻度が高い自己免疫疾患とされる関節リウマチ(RA)においては、冠動脈周囲脂肪の炎症スコア(FAI; fat attenuation Index)がプラーク病変を有する症例で高値であった。さらにFAIは冠動脈石灰化スコアと軽度の正相関を認めた。RA症例において冠動脈周囲脂肪の炎症が高度な症例ほどプラーク形成が進行していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により自己免疫疾患の動脈硬化進行機序の1つとして冠動脈周囲脂肪の炎症の存在が示唆された。本研究の検討内容の継続的な実施により全身性エリテマトーデス、関節リウマチを含む自己免疫疾患の動脈硬化進行の機序解明及び新規治療開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the risk of coronary plaque formation in SLE, high-risk plaques were assessed by coronary CT. No high-risk plaques were found in young, early-onset SLE patients, and long-term follow-up was necessary to identify risk factors and clarify the pathophysiology. On the other hand, in rheumatoid arthritis (RA), an autoimmune disease with a high incidence of ischaemic heart disease as well as SLE, the fat attenuation index (FAI) was higher in patients with plaque lesions. Furthermore, the FAI showed a mild positive correlation with the coronary calcification score, indicating that plaque formation is more advanced in RA patients with more severe inflammation of the pericoronary fat.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：動脈硬化 血管周囲脂肪 全身性エリテマトーデス 関節リウマチ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

40-49歳の全身性エリテマトーデス（SLE）女性の心筋梗塞発症リスクは約9倍高く、冠動脈疾患はSLEの主要な生命予後規定因子である。同時に、SLEは一般的な冠危険因子とは独立した急性冠症候群（ACS）発症の危険因子と考えられている。動脈硬化の進展やプラークの破綻には炎症が関与するが、SLE患者のACS発症には疾患自体の炎症が関与している可能性がある。これまでSLE患者における冠動脈硬化の検討のほとんどは、心臓CTの石灰化スコアを用いて行われてきた。しかし、ACSは主に脂質コアを有する脂質性(非石灰化)プラーク、いわゆるハイリスクプラークから発症することが分かっており、冠動脈石灰化による評価だけではSLEにおける動脈硬化の進展やACS発症のメカニズムを解明することはできない。近年、非侵襲的画像診断の進歩により、高い精度で脂質性プラークを検出可能となった。冠動脈CTにおけるCT値の低いプラーク（LAP: low attenuation plaque）や非造影T1強調画像MRIにおける高信号プラーク（HIP: high intensity plaque）は脂質性プラークと関連し、心イベント発症予測に有効であると報告されている。また、冠動脈周囲脂肪（PCAT: Pericoronary adipose tissue）は冠動脈の炎症を反映し、冠動脈CTにおけるPCATのCT値は心イベントを予測するマーカーとして注目されている。これまでSLE患者において脂質性プラークやPCATに着目して検討はされておらず、疾患活動性との関連も不明である。このため、非侵襲的冠動脈イメージングを用いて、SLEにおける冠動脈ハイリスクプラークの形成・進展に寄与する病態を解明し、ACSハイリスク群を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

SLE患者に対し、非侵襲的にハイリスクプラークを検出可能な冠動脈CTと高速冠動脈プラークMRIを用いた最新の3Dプラーク定量を行い、SLEにおける虚血性心疾患のハイリスク群を明らかにし、さらに動脈硬化に関与するSLEの病態を解明することを旨とする。これらの成果により、リスク群への古典的動脈硬化危険因子の治療強化とサーベイランス向上が期待される。またプラーク形成の時期を明らかにし、治療介入時期へのリコメンデーションが可能となる。

3. 研究の方法

(1)横断研究

外来通院中のSLE患者に対して冠動脈CTおよび非造影T1強調画像MRIでのハイリスクプラークの有病割合を明らかにする。さらに冠動脈CTにおける冠動脈周囲脂肪の炎症(PCAT解析)と疾患活動性の関連を検討する。

(2)前向き研究

(1)においてハイリスクプラークを認めた場合、初発SLEを対象に、初発時から3年後までのCATCH MRIでのHIPの体積の変化と疾患活動性の関連を検討する。CATCH MRIでのHIP変化量と臨床的活動性(SLEDAI-2k)、血清学的活動性(血清補体価、抗ds-DNA抗体価)、血清IFN- α 活性との関連を明らかにする。交絡因子4項目(年齢、性別、フラミンガムリスクスコア)に対し重回帰解析を行う。

4. 研究成果

(1)SLE症例におけるハイリスクプラークの有病割合

2010年から2020年に冠動脈CTを撮影されたSLE患者のハイリスクプラークを3Dプラーク定量で評価した。結果、国外の既報と比較し冠動脈CTにおけるプラーク及び冠動脈石灰化のprevalenceは低く、low attenuation plaqueを認めなかった。そのため、一般にLAPよりさらにprevalenceが低いMRIにおけるhigh intensity plaqueの研究期間内での追跡ではプラーク同定に至らないと判断し、冠動脈CTでの冠動脈周囲脂肪の炎症(PCAT解析)がハイリスク群の同定につながると考えた。

(2)SLE症例における冠動脈周囲脂肪の炎症と疾患活動性の関連

2010年から2020年に冠動脈CTを撮影されたSLE患者のPCAT解析を行い冠動脈周囲脂肪の炎症スコア(FAI; fat attenuation Index)を検討した。FAIスコアは臨床的疾患活動性、血清学的活動性、罹病期間と関連を認めなかった。

SLE症例においてのプラーク有病割合が低かった要因として、解析対象症例が若年で発症早期であることが考えられた。SLEにおけるプラーク形成機構の解明にはさらなる長期的なフォローが必要と考え、現在追跡をおこなっている。

(3)関節リウマチ症例における冠動脈周囲脂肪の炎症とプラーク形成

SLE とともに虚血性心疾患の発症頻度が高い自己免疫疾患とされる関節リウマチ(RA)に着目した。2016年から2022年に冠動脈CTを撮影されたRA患者のPCAT解析を行い冠動脈周囲脂肪の炎症スコア(FAI; fat attenuation Index)を検討した(図1)。RA症例27例のうち、8例が75%以上の有意狭窄プラークを、8例が75%未満の軽度狭窄プラークを認め、11例がプラークを認めなかった。FAIと罹病期間、リウマチ因子/抗CCP抗体抗体価、CRPに関連を認めなかった。一方で、FAIとプラークとの関連では、有意狭窄プラークを有する症例でFAI値が高値であった(図2)。多変量解析として、年齢、性別を交絡因子として調整し重回帰解析においてもプラーク病変を有する症例ではFAIは高値であった。さらにFAIは冠動脈石灰化スコアと軽度の正相関を認めた(図3)。RA症例において冠動脈周囲脂肪の炎症が高度な症例ほどプラーク形成が進行していることを明らかにした。

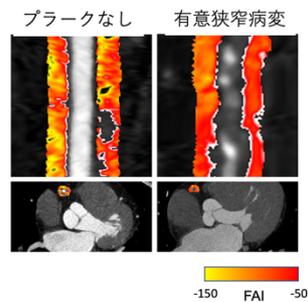


図1 RA症例におけるPCAT解析 (representative data)

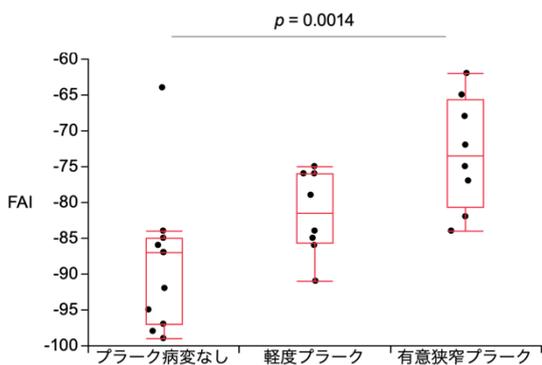


図2 RA症例におけるFAIとプラーク病変の関連

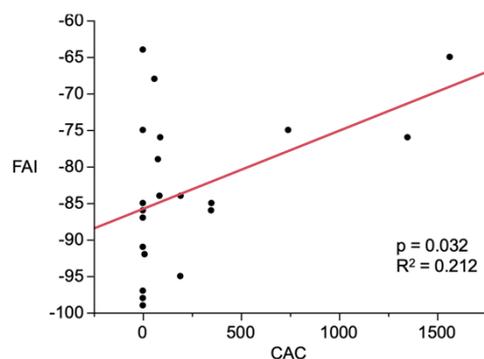


図3 RA症例におけるFAIと冠動脈石灰化スコアの関連

以上よりRA症例のプラーク形成に冠動脈周囲脂肪の炎症が関与することが示唆された。今後、SLE症例の追跡とともにPVATに着目したRAのプラーク形成メカニズムに関して検討を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyazaki Takuro, Taketomi Yoshitaka, Higashi Takayoshi, Ohtaki Hirokazu, Takaki Takashi, Ohnishi Koji, Hosonuma Masahiro, Kono Nozomu, Akasu Risako, Haraguchi Shogo, Kim-Kaneyama Joo-Ri, Otsu Kinya, Arai Hiroyuki, Murakami Makoto, Miyazaki Akira	4. 巻 43
2. 論文標題 Hypercholesterolemic Dysregulation of Calpain in Lymphatic Endothelial Cells Interferes With Regulatory T-Cell Stability and Trafficking	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 e66-e82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.122.317781	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Yurie, Hosonuma Masahiro, Sugawara Daiki, Azetsu Yuki, Karakawa Akiko, Chatani Masahiro, Funatsu Takahiro, Takami Masamichi, Sakai Nobuhiro	4. 巻 156
2. 論文標題 Cholesterol and fat in diet disrupt bone and tooth homeostasis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113940 ~ 113940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113940	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Honma O., Watanabe C., Fukuchimoto H., Kashiwazaki J., Tateba M., Wagatsuma S., Ogata K., Maki K., Sonou H., Shiga K., Otsuka E., Hiruta M., Hirasawa Y., Hosonuma M., et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Verification of the Usefulness of an Assessment and Risk Control Sheet that Promotes Management of Cancer Drug Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 744916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.744916	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Hideaki, Matsumoto Hidenari, Takahashi Haruya, Hosonuma Masahiro, Sato Shunya, Ogura Kunihiro, Oishi Yosuke, Masaki Ryota, Sakai Koshiro, Sekimoto Teruo, Kondo Seita, Tsujita Hiroaki, Tsukamoto Shigeto, Sumida Arihiro, Okada Natsumi, Inoue Kazuo, Shinke Toshiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Linear concentration-response relationship of serum caffeine with adenosine-induced fractional flow reserve overestimation: a comparison with papaverine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 e925 ~ e931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-21-00453	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 HAMADA K, YOSHIMURA K, HIRASAWA Y, HOSONUMA M, MURAYAMA M, NARIKAWA Y, ARIIZUMI H, OHKUMA R, SHIDA M, KUBOTA Y, MATSUKUMA S, ISHIGURO T, SAMBE T, HORIIKE A, KURAMASU A, WADA S, TSURUTANI J, INOUE E, UCHIDA N, KIUCHI Y, KOBAYASHI S, HOFFMAN M., TSUNODA T	4. 巻 41
2. 論文標題 Antibiotic Usage Reduced Overall Survival by over 70% in Non-small Cell Lung Cancer Patients on Anti-PD-1 Immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4985 ~ 4993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosonuma Masahiro, Yajima Nobuyuki, Takahashi Ryo, Yanai Ryo, Matsuyama Taka-aki, Toyosaki Eiji, Saito Jumpei, Kusano Kengo, Morita Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Fragmented QRS complex in patients with systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis and its relationship with disease activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 022 ~ 022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227022	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 Hosonuma Masahiro, Sakai Nobuhiro, Furuya Hidekazu, Kurotaki Yutaro, Sato Yurie, Handa Kazuaki, Dodo Yusuke, Ishikawa Koji, Tsubokura Yumi, Negishi-Koga Takako, Tsuji Mayumi, Kasama Tsuyoshi, Kiuchi Yuji, Takami Masamichi, Isozaki Takeo	4. 巻 60
2. 論文標題 Inhibition of hepatocyte growth factor/c-Met signalling abrogates joint destruction by suppressing monocyte migration in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 408 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Dodo Yusuke, Chatani Masahiro, Azetsu Yuki, Hosonuma Masahiro, Karakawa Akiko, Sakai Nobuhiro, Negishi-Koga Takako, Tsuji Mayumi, Inagaki Katsunori, Kiuchi Yuji, Takami Masamichi	4. 巻 133
2. 論文標題 Myelination during fracture healing in vivo in myelin protein zero (p0) transgenic medaka line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115225 ~ 115225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 細沼 雅弘, 多田 堯央, 船山 英治, 谷澤 宏樹, 磯崎 健男, 矢野 文子, 松本 英成, 森 雄作
2. 発表標題 関節リウマチにおける冠動脈周囲脂肪によるプラーク形成機構の解明
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会ウィンタースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細沼 雅弘
2. 発表標題 最新の三次元画像解析から読み解く破骨細胞の真の姿
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細沼 雅弘, 船山 英治, 村山 正和, 笹 清人, 成川 陽一郎, 豊田 仁志, 馬場 勇太, 田島 康平, 甘利 泰伸, 丸山 祐樹, 佐々木 彩, 鶴井 敏光, 磯部 順哉, 志田 みどり, 佐々木 晶子, 角田 卓也, 木内 祐二, 倉増 敦朗, 吉村 清
2. 発表標題 腸内細菌代謝産物イソ酪酸はT細胞の活性化およびM1マクロファージの誘導を介して抗PD-1抗体療法の抗腫瘍効果を増強する
3. 学会等名 第26回 日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細沼 雅弘, 坂井 信裕, 松島 英輝, 菊田 順一, 高木 孝士, 武部 明, 石井 優, 高見 正道
2. 発表標題 光-電子相関顕微鏡法 (CLEM) と Focused Ion Beam Scanning Electron Microscope (FIB-SEM) を用いた破骨細胞の三次元構造解析
3. 学会等名 第9回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Hosonuma, Takeo Isozaki, Hidekazu Furuya, Yoshitaka Yamazaki, Yuzo Ikari, Shinichiro Nishimi, Airi Maeoka, Sho Ishii, Takahiro Tokunaga, Kuninobu Wakabayashi, Noriko Konishi, Sayaka Fukuse, Koji Ishikawa, Nobuhiro Sakai, Katsunori Inagaki, Tsuyoshi Kasama
2. 発表標題 Interleukin-4 activates eosinophils and CCR3-positive T helper cells migration to fascia and promotes fibrosis in eosinophilic fasciitis
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細沼 雅弘, 平澤 優弥, 成川 陽一郎, 村山 正和, 志田 みどり, 有泉 裕嗣, 石黒 智之, 大熊 遼太郎, 久保田 祐太郎, 堀池 篤, 和田 聡, 鶴谷 純司, 小林 真一, 倉増 敦朗, 角田 卓也, 吉村 清
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬の受容体占拠率と有効性・有害事象との関連
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Hosonuma, Nobuhiro Sakai, Hidekazu Furuya, Yumi Tsubokura, Shinichiro Nishimi, Yuzo Ikari, Sho Ishii, Airi Maeoka, Takahiro Tokunaga, Kuninobu Wakabayashi, Tsuyoshi Kasama, Masamichi Takami, Takeo Isozaki
2. 発表標題 Inhibition of hepatocyte growth factor/c-Met signaling abrogates joint destruction by suppressing migration of monocytes to synovium in rheumatoid arthritis
3. 学会等名 European League against Rheumatic Diseases (EULAR) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------