

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：24405

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22923

研究課題名(和文) 偏光感受性OCTを用いたコラーゲンリモデリングと冠動脈プラーク不安定化機序の解明

研究課題名(英文) Intracoronary OCT-polarimetry for assessing collagen remodeling and its role in coronary plaque progression and destabilization

研究代表者

大塚 憲一郎(Otsuka, Kenichiro)

大阪公立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60726074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：PS-OCTコンソールを導入し、大阪公立大学医学部附属病院に設置した。倫理委員会の承認後、冠動脈インターベンションを行う患者を対象とし、慢性冠症候群患者(n=6)と急性冠症候群(n=5)患者を登録した。プラーク破綻やびらんによる血栓、血管内皮の治癒過程をと考えられる層状プラークについて、複屈折の差異を観察した。急性冠症候群患者の責任病変の複屈折は、慢性冠症候群患者の複屈折と比較して低いことから、細胞外マトリックス性状の差異が示唆された。今後さらに、症例数を増やし、追跡症例の画像解析を行なう予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、臨床的血管内イメージングと分子生物学的手法を組み合わせ、コラーゲンリモデリングを標的としたプラーク不安定化の病態マーカーと新規治療法を開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Intracoronary polarization-sensitive (PS) optical coherence tomography (OCT) console was introduced at Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine. After approval by the Ethics Committee, patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention were enrolled in the first-in-human study of intracoronary PS-OCT in Japan. We enrolled patients with chronic coronary syndrome (n=6) and acute coronary syndrome (n=5). Differences in birefringence were observed for thrombi due to plaque rupture or erosion, and for stratified plaques considered to be a healing process of the vascular endothelium. The birefringence of the responsible lesion in patients with acute coronary syndrome was lower than that in patients with chronic coronary syndrome, suggesting differences in extracellular matrix properties. We plan to increase the number of patients and perform imaging analysis of follow-up cases in the future.

研究分野：循環器内科

キーワード：動脈硬化 コラーゲン 細胞外マトリックス 心筋梗塞

1. 研究開始当初の背景

近年、血行再建術を主体とした治療戦略が、内科的薬物療法と比較して安定冠動脈疾患患者の予後改善効果が乏しいことが示された (N Engl J Med. 2020;382:1395.)。また、スタチンや一部の糖尿病治療薬は心血管イベントを抑制するが、残余リスクが問題視されている。よって、従来とは異なる新たな冠動脈疾患の管理・治療方法が求められている。血管壁の慢性炎症が、プラーク内の細胞外マトリックスのリモデリングを誘導し、プラークの進展と不安定化に関与する。近年、一部の抗炎症治療が心血管イベントを抑制することを示したが、炎症制御を目的とした動脈硬化の予防・治療方法の開発は十分ではない。

冠動脈疾患において、コラーゲンに代表される細胞外マトリックスのリモデリングは、病変の進展や疾患の発症に中心的な役割を果たしている。偏光感受性 (polarization-sensitive; PS) 光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT) は、OCT による構造的観察に加え、組織の偏光特性を測定することでプラーク性状を観察できるイメージング技術である。これまで、生体冠動脈内で冠動脈プラークを覆うコラーゲンなどの細胞外マトリックスの性状を観察する技術は存在しなかったため、その臨床的意義は未解明であった。

2. 研究の目的

本研究では、カテーテル型 PS-OCT を用いて、冠動脈プラークのコラーゲンの偏光特性を解析することにより明らかにし、プラーク不安定化におけるコラーゲンリモデリングの意義を解明することを目的としている。

3. 研究の方法

1) カテーテル型 PS-OCT の開発と導入

カテーテル型 PS-OCT を用いて、冠動脈プラークの経時的な性状変化を観察するため、ハーバード大学において開発した PS-OCT コンソールを大阪公立大学医学部附属病院へ設置する。イメージングカテーテルは、コンソールに optical frequency domain imaging (OFDI) を接続する。

2) 冠動脈疾患患者における PS-OCT 画像の取得

従来型カテーテル型 OCT を用いて冠動脈インターベンションを行う患者を対象に、PS-OCT による冠動脈病変の観察を行う。レジストリー研究として、急性冠症候群と慢性冠症候群患者の冠動脈病変を観察し、病変における、プラークの構造的特徴と偏光特性を解析する。

3) 破綻性プラークの複屈折の閾値の解析

動脈硬化に伴う急性冠症候群の第一の原因であるプラーク破綻を発症した病変の複屈折と線維性皮膜を解析する。プラーク破綻の複屈折閾値を明らかにする。

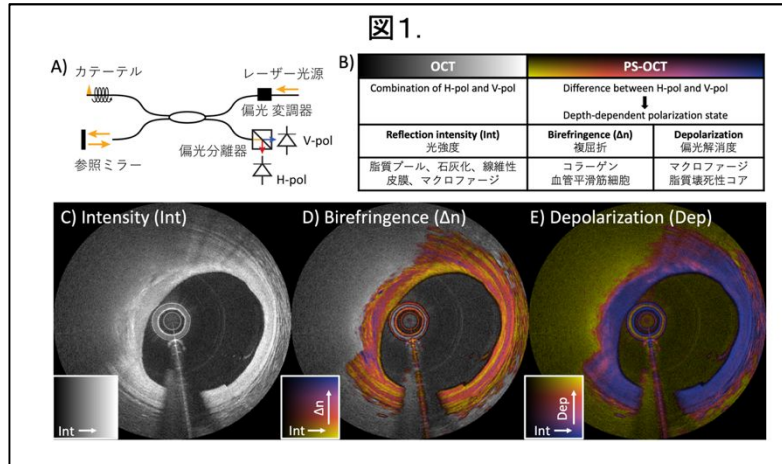
4) 冠動脈病変における複屈折の経時的変化の解析

多枝病変などにより、追跡冠動脈造影や冠動脈インターベンションを受ける患者を対象に、追跡 PS-OCT を行い、プラーク性状の変化、内腔面積の変化を解析する。

4. 研究成果

1) カテーテル型 PS-OCT の開発と導入

PS-OCT に接続できるイメージングカテーテルは、すでに日本国内で冠動脈インターベンションに使用されている承認医療機器である(図1のA)。研究者らは、ハーバード大学において開発した PS-OCT コンソールを導入し、大阪公立大学医学部附属病院に設置した。倫理委員会の承認後、冠動脈インターベンションを行う患者を対象とし、慢性冠症候群患者(n=6)と急性冠症候群(n=5)患者を登録した。責任/標的冠動脈の病変部を PS-OCT により観察し、プラーク構造とプラーク由来の偏光特性を取得した。研究者らの開発した MATLAB ソフトを用いて、プラーク構造と偏光特性をリアルタイムで解析し、偏光特性画像を取得した。

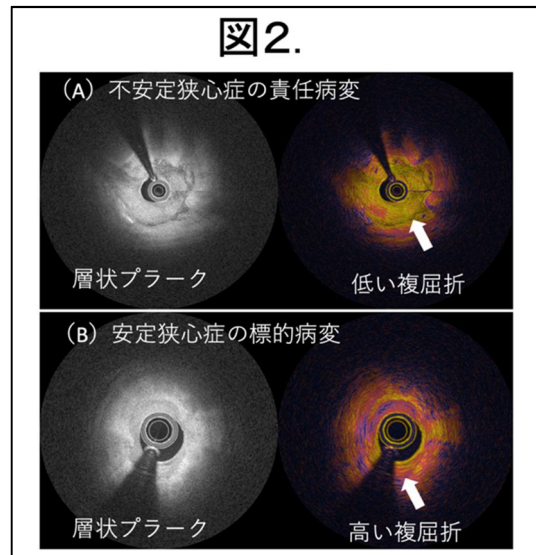


2) 冠動脈疾患患者における PS-OCT 画像の取得

従来型カテーテル型 OCT を用いて冠動脈インターベンションを行う患者を対象に、PS-OCT による冠動脈病変の観察を行った。

3) 破綻性プラークの複屈折の閾値の解析

ACS を発症する複屈折の閾値を求めるため、線維性皮膜を手動で Segmentation し、得られた複屈折 (n) を用いて ROC 解析を行った。複屈折 (n) の閾値は、 0.4×10^{-3} で、曲線下面積は、0.82 と良好な結果を得た。多変量ロジスティック解析では、複屈折は、線維性皮膜厚や内腔面積、脂質プラークインデックスとは独立した ACS の予測因子であった (p 値 < 0.001)。今後、さらに症例を集積し、プラーク破綻、びらん、石灰化結節などによる ACS 責任病変の性状を明らかにする予定である。



4) 冠動脈病変における複屈折の経時的変化の解析

多枝病変などにより、追跡冠動脈造影や冠動脈インターベンションを受ける患者を対象に、追跡 PS-OCT を行い、プラーク性状の変化、内腔面積の変化の解析を予定している。プラーク破綻やびらんによる血栓、血管内皮の治癒過程をと考えられる層状プラークについて、複屈折の差異を観察した。急性冠症候群患者の責任病変の複屈折(図2のA)は、慢性冠症候群患者の複屈折と比較して低い(図2のB)ことから、細胞外マトリックス性状の差異が示唆された。今後さらに、症例数を増やし、追跡症例の画像解析を行なう予定である。また、冠動脈血やプラーク組織の解析を行うことにより、画像所見との比較を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 van Zandvoort Laurens J. C., Otsuka Kenichiro, Villiger Martin, Neleman Tara, Dijkstra Jouke, Zijlstra Felix, van Mieghem Nicolas M., Bouma Brett E., Daemen Joost	4. 巻 85
2. 論文標題 Polarimetric Signatures of Coronary Thrombus in Patients With Acute Coronary Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1806 ~ 1813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0862	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Villiger M, Otsuka K, Boumar BE
2. 発表標題 Intravascular OCT polarimetry: Progress, prospects, and challenges
3. 学会等名 SPIE Photonics West BIOS 2021
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenichiro Otsuka, Villiger Martin, Seemantini Nadkarni, Noriaki Kasayuki, Minoru Yoshiyama, Everyn Regar, Gijs van Soest, Joost Daemen, Brett Bouma
2. 発表標題 Intracoronary OCT-polarimetry for characterizing coronary atherosclerotic plaques in patients
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会；CVIT2020 YIA最優秀賞受賞
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Otsuka K, Villiger M, Yoshiyama M, Nadkarni SK, Daemen J, Bouma BE
2. 発表標題 OCT-polarimetry for Characterizing Coronary Plaque Vulnerability in Patients
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Machine Learning in OCT Imaging
<https://octresearch.org/training/workshops/cbort-2021-symposium/>

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			
米国	Harvard Medical School	Massachusetts General Hospital	Brigham and Women's Hospital	
オランダ	Erasmus University Medical Center	Leiden University		