

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(c)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590913

研究課題名（和文） 不安定プラークの評価と病理組織所見との対比とプラーク安定化の機序解明

研究課題名（英文） Comparison between intravascular imaging and pathological findings of vulnerable plaque and assessment of the mechanism of plaque stabilization.

研究代表者

平山 篤志 (HIRAYAMA ATSUSHI)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：50459880

研究成果の概要（和文）：

動脈硬化モデルである WHHL-MI 兎の不安定プラークを IVUS の組織性状所見と病理所見を用いて比較し、ほぼ同一の所見であることを明らかにした。ピタバスタチンを用いてプラーク性状の変化を継時的に IVUS で観察し、対照群（スタチン非投与群）と比較した。IVUS においてプラーク量、プラーク内の性状分布に有意な変化は認められなかったが、内膜面で安定化を示す繊維成分の有意な増加と脂質成分の有意な現象を認め、病理所見と対比したとき、安定化は内膜面での組成変化が主体であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）： We compared the pathological findings to the imaging assessed by tissue characterization by intravascular ultrasound (IVUS) of the vulnerable plaque of WHHL-MI rabbit and concluded that tissue characterization by IVUS was compatible to the pathological findings. The vulnerable plaques of WHHL-MI rabbits treated by pitavastatin were compared to those without treatment by serial IVUS assessment. There were no significant changes in plaque volume and components during the treatment between groups; however, the fibrous contents significantly increased and lipid contents significantly decreased in the inner part (near the vessel lumen) of the plaques during the study period and between the groups. This findings suggested that the plaque stabilization shown by the pathology is represented by the changes in the inner components of the plaque assessed by the tissue characterization by IVUS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 22 年度	800,000	240,000	1,040,000
平成 23 年度	400,000	120,000	520,000
平成 年度			
平成 年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

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：血管内イメージングのデバイス、不安定プラーク

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において今後急激に増加することが予測される急性冠症候群の発症予防は、健康で活力ある国民生活を保障するために必須である。急性冠症候群の原因となる冠動脈内に潜む不安定プラークを近年血管内超音波法（IVUS）、血管内視鏡、Optical Coherence Tomography(OCT)などの血管内イメージングの手法により検出することが可能となり、これらの方法を組み合わせることにより急性冠症候群発症の危険度を評価できる可能性が示されている。しかしながら血管内イメージングデバイスを用いたプラークの安定化や不安定化は、プラークの病理所見との対比から検討されてはいない。

## 2. 研究の目的

臨床的に用いることの可能な IVUS、血管内視鏡、OCT による不安定プラーク検出率を明らかにでき、さらにプラークが安定化する経過をこれらのモダリティーで観察する過程で最も感度の良いモダリティーを明らかにしえる。このことは、血管イメージングの手法における臨床的なプラーク安定化の定義とその根拠を与えることになる。これらの方法は、臨床的にフィードバックすることが可能であることから、今後の臨床的なさまざまな薬剤のプラーク安定化効果を評価可能とする。

## 3. 研究の方法

我々は日本白色家兎の大腿動脈より

血管内イメージングデバイス（血管内超音波、血管内視鏡、OCT）を挿入し、麻酔下に総頸動脈を観察する。

コレステロール食負荷モデル、遺伝性高脂血症(WHHL-MI)ウサギを用いて、脂質コア容量や被膜形成程度の異なる安定プラークや不安定プラークモデルを作出し、これら三種類のイメージングデバイスを用いて病変部位の画像を記録し、その血管病変の病理組織像との比較検討を行う。そして、脂質コア容量、被膜の厚さ、マクロファージ・平滑筋細胞の浸潤の程度、繊維性成分の容量により病変をスコア化し、デバイスによる画像所見との対比を行う。

さらに薬剤投与による血管病変修飾を行う。動脈硬化モデルウサギに対し、抗動脈硬化作用のあるスタチンを投与する。薬剤投与前、4ヶ月で動脈硬化病変がどのように変化するか経時的に血管内イメージングデバイスを用いて経時的に観察する。そして摘出した血管組織の病理所見と比較検討する。

## 4. 研究成果

0.5%コレステロール食を与えた日本白色家兎の胸部大動脈、総頸動脈のプラークを血管内デバイス（血管内視鏡：CAS、血管内超音波：IVUS、光干渉波法：OCT）で観察した。CASでは表面は白色で、IVUSではエコー輝度の高い均一なプラークであった。IVUS画像を Bostonscientific 社の iMap 機能を用いて組織性状を解析すると均一な線維性成分で構成されて

いた。OCT では血管表面から減衰の少ない均一な性状であった。同部位の病理所見は、一部炎症細胞の存在を認めるものの、大部分が線維に富んだ均一な組織であった。このことからコレステロール負荷食家兎で作成されるプラークはヒトでの安定プラークと一致する性状と判断された。次に動脈硬化モデルでかつ心筋梗塞を自然発症する WHHLM I 兎で胸部大動脈、総頸動脈のプラークを同様に血管イメージングデバイスで観察した。CAS 上表面は白色であり、IVUS では内膜下にやや中等～低輝度のプラークが認められた。iMap 機能を用いて組織し性状を解析すると、繊維成分に加えて一部に脂質や壊死組織（泡沫化したマクロファージの集積部分と考えられる組織）と解析された。OCT では血管内膜表面は高輝度で、内部は減衰が大きいプラーク性状であった。病理所見では、脂質と一部に貪食細胞を含むプラークであった。iMap での脂質・壊死組織と病理所見の脂質コアは分布および清涼的にも一致していた。さらに、OCT での高輝度は貪食細胞の集簇を示したことから、血管内視鏡での表面性状はことなるものの、ヒトでの不安定プラークと同様の所見であった。

不安定プラークモデルである WHHL-MI 兎に

対し HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与した。一般的にスタチン製剤といい、血液中のコレステロールを細胞内に取り込むことで LDL を低下させる薬剤である (Morikawa, S., et al. J Atheroscler Thromb, 2000. 7(3): p.

138-44)。実際に薬剤を投与した場合、WHHL-MI 投与群では、非投与群に比べ一部で内膜プラークの面積が減少した。また前述の iMap を用いると、非投与群では経年的に壊死組織や脂質比率が増加し、プラークが不安定化していた。対して投与群では不安定プラークの表面で経年的に線維組織が増えており、これはプラークの安定化を示唆する所見と考えられた。

本研究でヒトにおけるプラークの安定化・不安定化のモデルを実験動物で作成し、解剖し病理所見のみで知り得なかった情報を血管内イメージングを用いた画像解析で経時的に検証できることを明らかにした。

#### 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)

[雑誌論文] (計 件)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
( )

研究者番号：

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：