

機関番号:17102

研究種目:若手研究(B)

研究期間:2009~2010

課題番号:21790731

研究課題名(和文) ヒト腎動脈血行再建による全身動脈硬化制御の試み

研究課題名(英文) Revascularization of renal artery and regulation of systemic atherosclerosis.

研究代表者

向井 靖(MUKAI YASUSHI)

九州大学病院・助教

研究者番号:40444856

研究成果の概要(和文):

MRI や FDG-PET 検査といった画像診断で同定される全身動脈硬化の定量的評価において、腎動脈狭窄を有する患者では、より広範な病変を認めた。動脈硬化と関連する液性因子である MCP-1 およびインターロイキン (IL) 1- β の発現は、腎動脈狭窄を有する症例において有意に亢進しており、腎動脈狭窄に関連した全身動脈硬化の進展との関連が示唆された。腎動脈狭窄に対して血管形成術を行った症例では、半年後に MRI 所見の追跡を行ったが、この観察期間では動脈硬化病変の定量において有意な変化を認めなかった。腎動脈狭窄解除後には、ケモカインの発現の減少が認められ、動脈硬化症の制御につながりうると考えられた。

研究成果の概要(英文):

Patients with renal artery stenosis had significantly greater region of atherosclerotic change in the Aorta than did patients with no renal artery stenosis, evaluated by MRI and FDG-PET. The expression of chemokines and cytokines such as MCP-1 or IL-1 β was significantly enhanced in patients with renal artery stenosis, suggesting their roles for the development of more advanced atherosclerosis. Revascularization with angioplasty for renal artery stenosis significantly decreased the expression of the chemokine, which may have significant anti-atherosclerotic effect.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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:心腎連関、動脈硬化症、腎血行再建術

1. 研究開始当初の背景

腎動脈狭窄が心血管病発症と密接に関連する可能性が注目されている。すなわち、腎動脈狭窄の存在そのものが全身動脈硬化症の進展に関与している可能性がある。また、腎動脈血行再建(狭窄解除)による腎血流や血圧の改善はレニン・アンジオテンシン系の

制御や腎虚血の改善から、複合的な機序で全身の動脈硬化に抑制的に働く可能性があり、心腎連関の見地からも注目されている。

2. 研究の目的

最新の画像診断モダリティを用いて動脈硬化病変を定性・定量評価し、腎動脈狭窄

の存在およびこれに対する局所的血行再建が全身血管へもたらす影響とその臨床的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

腎動脈血行再建が、レニン-アンジオテンシン系の抑制や腎虚血の改善を介して、全身の動脈硬化病変に対し抑制的に働くという仮説を検証するために、MRI や核医学検査 (positron emission tomography, PET)、血管内超音波 (IVUS) にて動脈硬化病変の分布や大きさ、病変性状の評価を行った。また、血液サンプルにてサイトカインなどの生理活性物質につき蛋白発現を定量した。数あるサイトカインの中から、動脈硬化との関連が示唆されているインターロイキン 1- α および 1- β 、plasminogen activator inhibitor (PAI)-1、monocyte chemoattractant protein (MCP)-1、CD40 抗原などを測定の対象とした。腎動脈狭窄症の有無および腎動脈血行再建の前後での変化を検証するとともに、画像診断で得られたデータと比較検討し、メカニズム解明の基盤とする。

4. 研究成果

(1) MRI にて動脈硬化症を有する患者の大動脈壁を評価したところ、Time-of-flight 法、T1 強調画像、T2 強調画像において各々特徴的に動脈硬化病変が描出された。さらに、ガドリニウムによる造影と組み合わせることにより、フィブリンに富む被膜と脂質に富むプラークを識別でき、動脈硬化病変の定量的な評価が可能であった。ただし、プラークの境界が不鮮明で、解析が困難であるケースが 20%程度認められた。胸腹部大動脈を特定部位 10 スライスで評価し、プラーク面積の積分を測定した。腎動脈狭窄を有する患者においては、同じく動脈硬化症により冠動脈狭窄を有するが腎動脈狭窄を伴わない患者に比して、より大動脈壁の動脈硬化が広範高度であった (図 1, 8 例ずつ)。

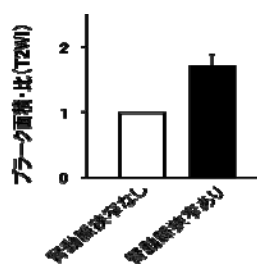


図 1 動脈硬化プラーク定量評価

(2) 動脈硬化病変を FDG-PET で評価したところ、大動脈に FDG の集積を認めることはきわめて稀であった。腎動脈狭窄を有さない症例と有する症例各 10 例で体幹部 FDG-PET を施行した。腎動脈狭窄を有さない症例での FDG 集積は認められず、腎動脈狭窄を有する 2 症例でのみ、軽度ながら大動脈に FDG の集積を認める症例があった (図 2, 3)。

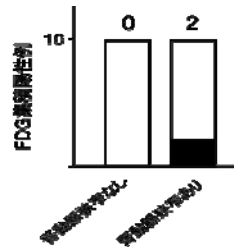


図 2 FDG 集積陽性例

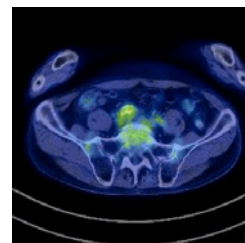


図 3 腎動脈狭窄症例で認めた FDG の集積

一方、CT や血管造影検査にて大動脈や主要分枝の狭窄や石灰化が顕著で、動脈硬化が顕著であることが明白でありながら、FDG の集積を認めない例も存在した。動脈硬化プラークや狭窄の存在と、FDG の取り込みすなわち病変部位での炎症の程度が必ずしも関連しないことが示唆された。これは、腎動脈狭窄を有する症例も有さない症例いずれでも認められた (図 4)。

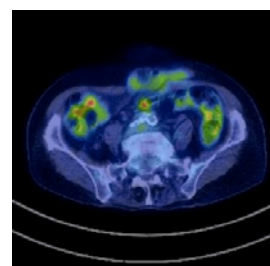


図 4 動脈硬化病変に FDG 集積を認めない例。

動脈硬化病変の進展、性状には慢性的な炎症性増殖性変化が重要であり、FDG 集積の有無がそれを反映している可能性がある。従って、心血管病発症に関連しやすい不安定な動脈硬化病変を来しやすい症例を同定するのに有用性である可能性が示唆された。

(3) 次に、生化学的検討により、腎動脈狭窄が全身動脈硬化に対し及ぼす影響を検討した。

冠動脈疾患	+		p value	
	-	+		
腎動脈狭窄症	+			
ACH test	+	-		
Tchol	168	145	142	0.19
LDL	96.4	68.5	81.5	0.09
HDL	46	39.5	36	0.37
CRP	0.36	0.23	0.12	0.94
INR	1.1	1.1	1.1	0.85
BNP	54.1	389.5	357.7	<0.01

表 1 血液生化学の背景

腎動脈狭窄を有する症例は、HDL コレステロールが低値である傾向を認めた。CRP、LDL コレステロール、総コレステロールには有意な相違はなかった。心不全のバイオマーカーである BNP は腎動脈狭窄を有する症例で有意に高値であった。血液サンプルより血球成分を遠心分離し、蛋白発現を ELISA 法により検証した。サイトカイン、ケモカイン 10 種類について検討を行った。その結果、腎動脈狭窄を有する症例は冠動脈狭窄を有するが腎動脈狭窄を有しない症例に比し、IL-1 β および MCP-1 の発現が有意に亢進していた。IL-1 β および MCP-1 はいずれも動脈硬化病変における炎症性増殖性変化との関連が示されているケミカルメディエーターであり、腎動脈狭窄を有する症例で認められる広範かつ高度な全身動脈硬化の進展に関連している可能性が示唆された (図 5, 6)。

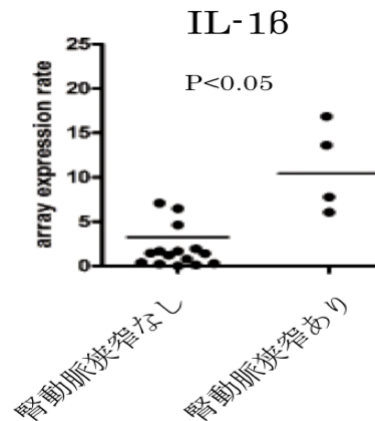


図 5 IL-1 β の発現

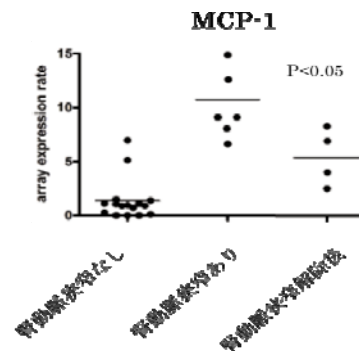


図 6 MCP-1 の発現

(4) 腎動脈狭窄を解除した症例において、半年後に MRI にて動脈硬化病変の定量を行ったところ、この期間では、有意な量的変化は明らかでなかった。しかしながら、腎動脈狭窄により血圧は有意に低下し、また上述のように動脈硬化促進的な液性因子の減少を認めていることから、動脈硬化の進展に対し抑制的に作用する可能性が考えられる。

(5) 以上、腎動脈狭窄が全身動脈硬化の進展と重要な関連を持つこと、治療による腎動脈狭窄の解除が全身動脈硬化に対し抑制的に働くことを示唆するいくつかの重要な知見が得られた。動脈硬化病変の画像診断の検出能力については未だ検証すべき点も多いが、これまでのように狭窄の有無だけでなく、動脈壁の性状についても重要な知見が得られるようになっており、一口に動脈硬化と言っても、さらに詳細な質的診断が今後可能にな

ってくる可能性があるものと考えられる。また、種々の治療法の効果判定にも重要な役割を持つことになるであろう。

5. 主な発表論文等

〔図書〕(計2件)

- (1) 向井 靖、江頭健輔：NO. 熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一(編)：高血圧ナビゲーター、メディカルレビュー社、東京、in-press
- (2) 向井 靖、江頭健輔：高感度CRP. 熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一(編)：高血圧ナビゲーター、メディカルレビュー社、東京、in-press

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

向井 靖 (MUKAI YASUSHI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：40444856