

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461088

研究課題名(和文) 光学ナノパーティクルによる単球標識とOCTを利用した不安定プラーク診断法の開発

研究課題名(英文) Specific diagnosis of macrophage infiltration within atherosclerotic plaque with optical coherence tomography

研究代表者

上村 史朗 (Uemura, Shiro)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：60224672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈疾患患者では、不安定プラークの破綻による二次心血管イベントの発症率は非常に高く、不安定プラークの正確な同定と効率的な安定化治療法の開発が望まれている。我々は光干渉断層法(OCT)を用いて、脂質コアを覆う線維性被膜の薄層化(TCFA)、マクロファージの浸潤、プラーク内微細血管が不安定プラークの重要な所見であることを明らかにした。さらに、これらの特徴が、プラークの不安定性を介してPCI後の微小心筋梗塞の発症、冠動脈ステント留置後の新生内膜内に発生する新規動脈硬化病変の発症、冠動脈ステント留置遠隔期における心血管イベントの発症に深く関与していることなどを発表した。

研究成果の概要(英文)：The secondary cardiovascular events occurring in patients with coronary artery disease still remains an important clinical issue. Using optical coherence tomography, we have elucidated that vulnerable atherosclerotic plaque is characterized by thin cap fibroatheroma, macrophage infiltration and intraplaque neovascularization. Furthermore, it has been shown that these OCT findings are closely correlated with clinical outcomes, including the development of peri-procedural myocardial infarction, neoatherosclerosis within coronary stent, and long-term outcome in patients undergoing coronary stent implantation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冠動脈疾患 マクロファージ浸潤 光干渉断層法 イメージング 不安定プラーク

1. 研究開始当初の背景

冠動脈インターベンション治療 (PCI) と薬物治療の進歩により、ACS の予後は著明に改善された。しかし、残存あるいは新規に出現する不安定プラークの破綻による二次心血管イベントの発症率は未だ非常に高く、不安定プラークの正確な同定と不安定プラークをターゲットとした効率的な安定化治療法の開発が望まれている。最近の病理組織学的検討では、陽性リモデリングを伴う多量の脂質沈着、脂質コアを覆う線維性被膜の薄層化 (Thin Cap Fibroatheroma: TCFA)、マクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤とマクロファージから分泌される細胞外基質分解酵素 (MMP) の発現、プラーク内微細血管 (vasa vasorum) 密度の増大などが不安定プラークの重要な所見として確認されている (Finn AV et al, ATVB.30:1282,2010)。特に病変へのマクロファージの集簇は、観察時点におけるプラーク局所での炎症反応の活動性と相関し、さらにその後のプラーク病変の進展あるいは破綻に關与する指標として極めて重要性が高い。しかし、臨床例においてマクロファージが浸潤する不安定化動脈プラークを事前に同定して有効な治療に結びつけることは実現していない。

Frequency Domain OCT (FD-OCT) は、中心波長 1,300nm の近赤外線帯の波長可変レーザー光の反射波の干渉解析から、最大 10 μ m に達する空間解像度で組織性状を画像化できるイメージング装置である。カテーテル型 FD-OCT の臨床使用により、従来では評価が不可能であった冠動脈プラーク内の微細構造を病理像に匹敵する精度で評価することが可能となりつつある。申請者らは、2006 年に本邦での先駆けとして冠動脈疾患の診断に OCT を導入し、現在までに 700 症例を超える冠動脈プラークの観察と解析を行ってきた。特に、長期の観察

期間中に血管内腔の狭窄が進展する冠動脈プラークの OCT での形態学的特徴を解析し、TCFA と vasa vasorum が急速な内腔狭窄進展に対する予測要因であることを証明している (Uemura S, et al. Eur Heart J. 33:78-85, 2012.)。一方、最近になって MRI あるいは OCT を用いて冠動脈局所に浸潤するマクロファージを描出する試みが行われつつある。しかし、現時点では、OCT で認められる動脈壁組織中の高輝度粒状陰影がマクロファージに一致するとの報告があるものの、非特異的な所見に留まっている。

2. 研究の目的

急性冠症候群 (ACS) の発症には冠動脈硬化病変の局所に浸潤する単球 (マクロファージ) が原因となって惹起されるプラークの不安定化が重要な役割を担っているが、不安定化したプラークを ACS の発症前に発見して有効な治療に結びつけることは実現していない。本研究では種々の光学的特徴を有する光学ナノパーティクル (ONP) を用いて動脈硬化プラークに浸潤するマクロファージを特異的に標識し、光干渉断層法 (OCT) の波長可変レーザー光を用いて反射波の干渉特性を解析することによってマクロファージが浸潤するプラークの不安定性を定量的に評価できる診断法を確立することを第一の目的とする。さらに申請者らが重要性を確認している動脈硬化の進展に深く關与する分子、胎盤増殖因子 (PlGF) の受容体がマクロファージ膜表面に存在することから、PlGF 受容体阻害による不安定動脈硬化プラークの安定化の経過をマクロファージ動態のモニター下に行う治療法を開発することを第二の目的とした。

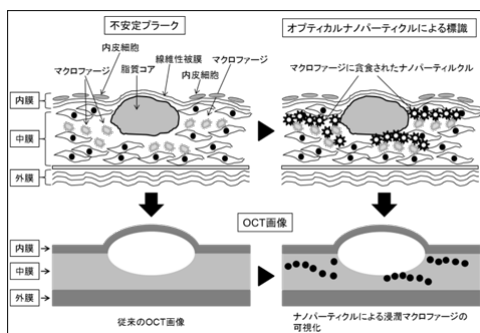
3. 研究の方法

動脈硬化プラークにおける不安定性 (Vulnerability) を客観的かつ定量的に評価する基礎的な知見を得る目的で、冠動脈

疾患患者を対象として、粥状硬化プラークの形態的特徴を OCT で観察し、経過観察における臨床転機との関連性を検討する。

種々の光学的特徴を有する光学ナノパーティクル (ONP) を用いて動脈硬化プラークに浸潤するマクロファージを特異的に標識し、光干渉断層法 (OCT) の波長可変レーザー光を用いて反射波の干渉特性を解析することによってマクロファージが浸潤するプラークの不安定性を定量的に評価できる診断法を確立する (図 1)。

(図 1)



4. 研究成果

我々は本研究において、動脈硬化病巣を光干渉断層法 (OCT) を用いて詳細に観察、検討することによって陽性リモデリングを伴う多量の脂質沈着、脂質コアを覆う線維性被膜の薄層化 (Thin Cap Fibroatheroma: TCFA)、マクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤、プラーク内に新たに出現する微細血管 (vasa vasorum) の密度増大などが不安定プラークの重要な所見であることを、基礎的・臨床的アプローチによって明らかにした。

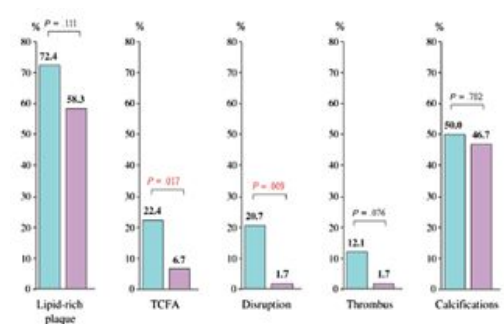
特に動脈硬化病変へのマクロファージの集簇は、OCT での観察時点におけるプラーク局所での炎症反応の活動性と相関し、さらにその後のプラーク病変の進展あるいは破綻に關与する指標として極めて重要性が高いことを確認した。

急性心筋梗塞患者における冠動脈全体の不安定性の評価法

急性心筋梗塞の発症の機序には、不安定

プラークの破綻に引き続く閉塞性血栓形成、非破綻部位での血栓形成 (erosion) および石灰化病変の血管腔内への突出が原因となる。本研究ではプラークの破綻を原因として発症した心筋梗塞患者の非責任病変における不安定性の評価について OCT を用いて施行した。その結果、プラークの破綻を原因として発症した心筋梗塞患者では他の様式によって発症した患者に比して、冠動脈全体における脂質沈着の程度、線維性被膜の菲薄化、マクロファージの浸潤に統計学的な差があることを証明し (図 2)、プラークの破綻が原因となる心筋梗塞患者では、冠動脈全体におけるプラークの不安定性が亢進していることから、より積極的な危険因子に対する介入が必要となること、およびプラークの不安定性を OCT の特徴によって評価できることを示した。

(図 2)

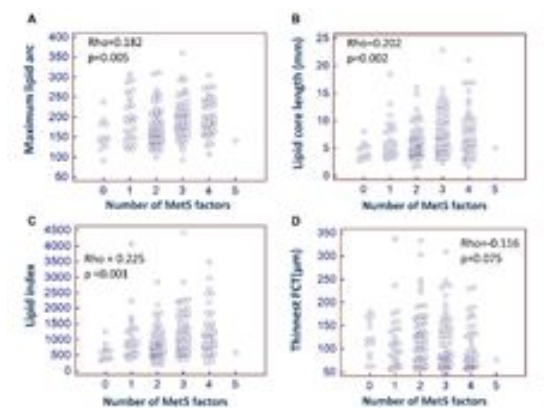


メタボリック症候群が冠動脈粥状硬化プラークの不安定性に及ぼす影響

糖尿病は重要な冠動脈危険因子であるが、糖尿病患者における冠動脈プラークの不安定性の評価は確立していなかった。

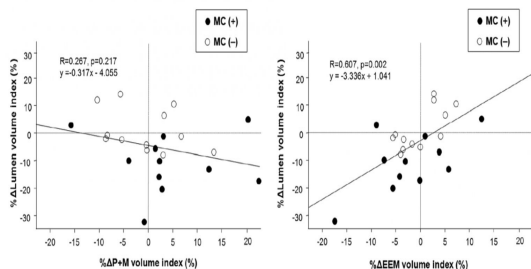
今回の研究においては、メタボリック症候群を構成する 5 つの要因 (BMI、中性脂肪の高値、HDL コレステロールの低値、高血圧、空腹時血糖 > 100mg/dl) の保有数と冠動脈プラークの不安定性との関連性を検討した。その結果、代謝異常の要因数と冠動脈プラーク局所における脂質沈着の程度には相関関係が認められた一方、先生被膜の厚さ、マクロファージ浸潤の程度の間

は関連性が認められなかった(図3)。
(図3)



プラークの不安定性におけるプラーク内新生血管 (Vaso Vasorum) の重要性

今回の研究過程において冠動脈プラークの不安定性を示す指標として、Vaso Vasorum の重要性を示した。プラーク内の血管新生には血管外膜由来の angiogenesis と血管前駆細胞の集簇と分化による vasculogenesis が関与している。今回の研究では、OCT あるいは血管内超音波 (IVUS) で観察可能な Vaso Vasorum が存在するプラークでは、血管外膜側への陽性リモデリング反応を抑制することによって、血管内腔の狭小化、および臨床兆候の発現に寄与することを示した(図4)。
(図4)



その他

本研究に関連して、冠動脈プラークにおけるマクロファージの浸潤あるいは Vaso Vasorum が、

1) 冠動脈分岐部における動脈硬化プラークの分布様式に及ぼす影響、(2) プラークの不安定性を介して PCI 後の微小心筋梗塞の発症、(3) 冠動脈ステント留置後の新

生内膜内に発生する新規動脈硬化病変 (neoatherosclerosis) の発症、(4) 冠動脈ステント留置遠隔期における心血管イベントの発症に深く関与していることなどを明らかにして論文として発表した。

総括

現在、虚血性心疾患の治療として冠動脈インターベンション治療と冠危険因子に重点を置いた薬物治療が行われているが、このような治療を行っても二次イベント発症率は著明に高い。このため、二次イベントに結びつく不安定プラークを事前に同定し、特異的な治療を行っていく必要性がある。

本研究では、最新の光工学的手法を用いて不安定な動脈硬化プラークの同定する試みを行い、冠動脈プラークの不安定性を評価する客観的な指標の確立に新たな知見を加えることができた。

本研究の成果によって、個々の患者の背景・OCT で臨床的に得られる冠動脈硬化巣の不安定性を勘案した重症心疾患に対するテーラーメイド治療法の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 19 件)

Kume T, Uemura S. Clinical impact of thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* (査読あり) 2016;27(3):165-6.
doi: 10.1097/MCA.0000000000000344.

Kume T, Uemura S et al. Detection of plaque neovascularization by optical coherence tomography: Ex vivo feasibility study and in vivo observation in patients with angina pectoris. *J Invasive Cardiol.* (査読あり) 2016;28(1):17-22.

Gao Soeda T, Uemura S, et al. Incidence and morphological predictors

of intrastent coronary thrombus after drug-eluting stent implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* (査読あり) 2016;117(3):369-75.

doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.055.

Minami Y, Uemura S, Soeda T, et al. Quantitative analysis of the side-branch orifice after bifurcation stenting using en-face processing of OCT images: a comparison between Xience V and Resolute Integrity stents. *Coron Artery Dis.* (査読あり) 2016;27(1):19-28.

doi: 10.1097/MCA.0000000000000319.

Kume T, Uemura S. Late failure of first-generation drug-eluting stents in hemodialysis patients. *Circ J.* (査読あり) 2015;79(10):2103-5.

doi: 10.1253/circj.CJ-15-0913.

Fukuhara K, Uemura S et al. In-stent neointimal characteristics and late neointimal response after drug-eluting stent implantation: A preliminary observation. *J Cardiol.* (査読あり) 2016;67(5):437-41.

doi: 10.1016/j.jjcc.2015.07.002.

Soeda T, Uemura S, et al. Incidence and clinical significance of poststent optical coherence tomography findings: One-year follow-up study from a multicenter registry. *Circulation.* (査読あり) 2015;132(11):1020-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014704.

Gao L, Soeda T, Uemura S, et al. Comparison of neoatherosclerosis and neovascularization between patients with and without diabetes: An optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv.* (査読あり) 2015;8(8):1044-52.

doi:10.1016/j.jcin.2015.02.020.

Onuma Y, Uemura S, et al. New implication of three-dimensional optical coherence tomography in optimising bifurcation PCI. *EuroIntervention.* (査読あり) 2015;11 Suppl V:V71-4. doi: 10.4244/EIJV11SVA15.

Minami Y, Uemura S, Soeda T, et al. Impacts of lesion angle on incidence and distribution of acute vessel wall injuries and strut malapposition after drug-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* (査読あり) 2015;16(12):1390-8. doi:10.1093/ehjci/jev108.

Gao L, Soeda T, Uemura S, et al. Optical coherence tomographic evaluation of the effect of cigarette smoking on vascular healing after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* (査読あり) 2015;115(6):751-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.038.

Jia H, Uemura S, Soeda T, et al. Insights into the spatial distribution of lipid-rich plaques in relation to coronary artery bifurcations: an in-vivo optical coherence tomography study. *Coron Artery Dis.* (査読あり) 2015;26(2):133-41. doi: 10.1097/MCA.0000000000000188.

Uemura S. Comprehensive treatment of diabetic patients with second-generation drug-eluting stent. *Circ J.* (査読あり) 2014;78(9):2149-50.

PubMed PMID: 25088143.

Tian J, Uemura S, et al. Spatial heterogeneity of neoatherosclerosis and its relationship with neovascularization and adjacent plaque characteristics: optical coherence tomography study. *Am*

Heart J. (査読あり) 2014;167(6):884-92.e2.
doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.013.

Watanabe M, Uemura S, Soeda T, et al.
Side branch complication after a single-
stent crossover technique: prediction
with frequency domain optical coherence
tomography. Coron Artery Dis. (査読あり)
2014;25(4):321-9.
doi: 10.1097/MCA.0000000000000091.

Uemura S. Statins and prevention of
stent-related late adverse events. Coron
Artery Dis. (査読あり) 2014 ;25(4):277-8.
doi: 10.1097/MCA.0000000000000116.

Ueda T, Uemura S, Soeda T, et al.
Colocalization of thin-cap fibroatheroma
and spotty calcification is a powerful
predictor of procedure-related myo-
cardial injury after elective coronary
stent implantation. Coron Artery Dis.
(査読あり) 2014;25(5):384-91.
doi: 10.1097/MCA.0000000000000114.

Vergallo R, Uemura S, et al.
Pancoronary plaque vulnerability in
patients with acute coronary syndrome
and ruptured culprit plaque: a 3-vessel
optical coherence tomography study. Am
Heart J. (査読あり) 2014;167(1):59-67.
doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.011.

Yonetsu T, Uemura S, et al. Features of
coronary plaque in patients with
metabolic syndrome and diabetes
mellitus assessed by 3-vessel optical
coherence tomography. Circ Cardiovasc
Imaging. (査読あり) 2013;6(5):665-73.
doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000345.

【学会発表】(計 5 件)

第 80 回日本循環器学会学術集会 (仙台
国際センター、宮城県仙台市) 2016-03-20.
Kume T, Uemura S et al: Vasa Vasorum
Neovascularization Predicts

peri-procedural myocardial injury during
coronary stenting.

第 80 回日本循環器学会学術集会 (仙台
国際センター、宮城県仙台市) 2016-03-20
Kume T, Uemura S et al: In Vivo
Assessment of Vasa Vasorum Neo-
vascularization Using Optical Coherence
Tomography: A Comparison between
Unstable and Stable Angina Pectoris

American College of Cardiology 2016,
65th Annual Scientific Session (Chicago)
2016-04-02. Kume T, Uemura S et al: In
Vivo Assessment of Vasa Vasorum Neo-
vascularization Using Optical Coherence
Tomography: A Comparison between
Unstable and Stable Angina Pectoris

第 79 回日本循環器学会学術集会 (大阪
国際会議場、大阪府大阪市) 2015-04-26.

Uemura S: Role of invasive coronary
imaging in cardiovascular preemptive
medicine.

TCT 2015 (San Francisco) 2015-10-12.
Uemura S: Optical coherence
tomography in severe calcified plaque.

【図書】(計 1 件)

Ki-Kyung Jang, Shiro Uemura: Springer.
Cardiovascular OCT Imaging 2015 総ページ
222

【産業財産権】

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

【その他】

ホームページ等

川崎医科大学循環器内科学教室
<http://www.kawasaki-m.ac.jp/cardiology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上村 史朗 (Uemura, Shiro)

川崎医科大学 医学部 教授

研究者番号: 60224672

(2) 研究分担者

添田 恒有 (Soeda, Tsunenari)

奈良県立医科大学 医学部 助教

研究者番号: 20624779

(3) 連携研究者

なし