

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461111

研究課題名(和文)心膜脂肪組織における細胞性免疫異常と冠動脈粥状硬化

研究課題名(英文) Immunological disorder for coronary atherosclerosis in epicardial tissue

研究代表者

山本 秀也 (Yamamoto, Hideya)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・准教授

研究者番号：70335678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト心膜脂肪組織の免疫組織化学染色法を行い、心膜組織の血管新生および炎症浸潤が冠動脈CTで検出される非石灰化プラークと関連があることを報告した。冠動脈粥状硬化の進展に心外膜の脂肪細胞から産生される炎症性サイトカインとの関連が示唆された。

免疫グロブリンG4(IgG4)関連血管周囲炎は全身性炎症疾患であり、血管周囲組織もその活動の場とする。通常IgG4関連疾患はTリンパ球(Helper細胞2型および調節性T細胞)機能異常が病態の原因と考えられ、C反応性蛋白(CRP)の上昇は認めないが、血管周囲炎合併者においてその上昇が認められた。血管周囲炎には粥状動脈硬化に伴う炎症との関連性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that neovascularization and inflammatory cell infiltration are associated with non-calcified plaque detected by coronary CT angiography in coronary adiposity tissue, which are resected in patients undergoing open heart surgery. Our results suggested the hypothesis that coronary atherosclerosis is reflected from coronary advential inflammation and neovascularization.

Periaortitis which is a complication of IgG4 related disease (IgG4-RD) has elevated serum c-reactive (CRP) protein levels. It is well known that disorder of T-cell type 2 or regulatory T cell may cause the pathogenesis of IgG4-RD. Our findings suggested that IgG4-periaortitis may be associated with atherosclerotic plaque, and elevated CRP may be reflected by vascular inflammation.

研究分野：循環器病学

キーワード：冠動脈粥状硬化 免疫グロブリン(IgG4) 炎症 内臓脂肪

### 1. 研究開始当初の背景

脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは冠動脈粥状硬化の進展および冠動脈疾患患者における死亡率と関係を有することが報告されている。従来、血管内腔より血管内皮のバリアを損傷することにより動脈硬化の過程が進行するものと考えられていた。しかし近年、血管外膜側に存在する心膜脂肪組織から産生されるケミカルメディエーターの直接的冠動脈壁への作用や心外膜側から冠動脈壁内への新生血管が、その機序として注目されてきた。

一方、心膜組織は元来、線維性成分に富む漿膜性組織であり、膠原病や自己免疫性疾患において炎症反応の場となることが知られている。また、近年、細胞性免疫異常が原因とされる IgG4 関連疾患が注目されている。本疾患は近年、単一または複数臓器に特徴的な瀰漫性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める特徴を有す。本疾患は免疫グロブリン G の分画の一つである血清 IgG4 が異常高値を示す他、著明なリンパ球浸潤、形質細胞浸潤と線維化、IgG4 陽性形質細胞浸潤などの病理組織像を有する特徴を持つ (IgG4 関連疾患包括診断基準 2011)。さらに、本疾患には血管病変の合併も報告され、その臨床像は充分明らかにされていないものの、腹部血管外膜に線維性増殖組織を有することが報告されている。

### 2. 研究の目的

1、ヒト心膜脂肪組織にはアディポカインおよび炎症性サイトカインが発現のみならず、冠動脈疾患患者のヒト心膜脂肪組織には細胞性免疫異常機構を示すリンパ球異常などの所見が認められる。

2、IgG4 関連血管周囲炎に対する血液中の炎症マーカーについて明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

研究 1: 心膜脂肪組織採取および病理組織学的検討

本研究では、開心術を受けた患者における心膜組織を採取し、病理組織学的な面から心膜脂肪組織から冠動脈粥状硬化に与える影響について、病理組織学的アプローチにより明らかにするものである。

採取した脂肪組織は解凍後にホルマリン固定を行い、パラフィンに包埋する。厚さ 5µm にスライスした切片をスライドガラス上に固着し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、さらに CD68 (マクロファージ染色) CCD31 (新生血管内皮細胞染色) 免疫染色を行った。

研究 2: IgG4 関連血管周囲炎の臨床像の解明と血液中炎症反応の検討

当施設における血清 IgG4 測定献体から IgG4 関連疾患の有無について後ろ向きに検

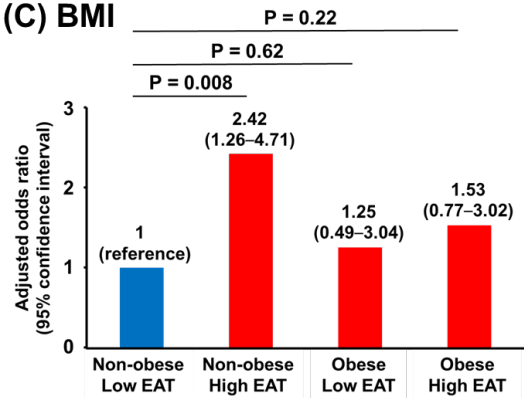
索した。さらに IgG4 関連血管周囲炎に特徴的な血管外膜周囲の線維性増生の有無について造影 CT 検査所見より検討を行った。

### 4. 研究成果

#### 内臓脂肪蓄積症候群と冠動脈疾患

心臓 CT 検査時の冠動脈評価に加え、腹部内臓脂肪面積 (VAT) および心膜脂肪 (EAT) 量を同時に測定し、両者はいずれも冠動脈粥状硬化病変の有無と強い関係があることを報告してきました (2010 年大橋 2011 年岡)。さらに、EAT は腹部内臓非蓄積者において冠動脈プラーク形成と強い関係が明らかされた (対馬 Circ J 2015)。

#### (C) BMI

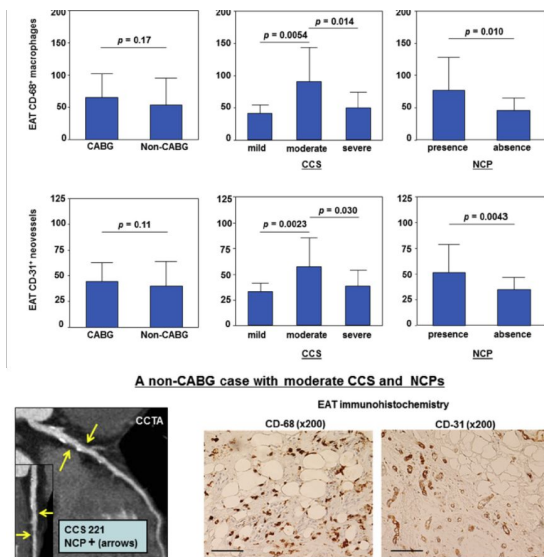


さらに、平均約 4 年の追跡から EAT 量高値は心血管イベント増加と関連性を認め、さらに、既知の予測因子とされるカルシウムスコア階層化とはよる予知能に付加的価値を有することを明らかにした (國田 atherosclerosis 2014)。また、本研究の副次解析から、BMI 低値群 ( $22\text{kg/m}^2$ ) では死亡率、心血管イベント発生率が高く、さらに EAT 量高値を示す BMI 低値群において心血管イベント発生が高率であることを明らかにした。

#### 心膜脂肪沈着と心血管系合併症との関係の解明—心膜脂肪組織の病理学的検討

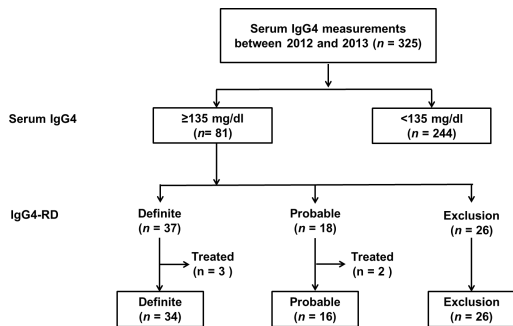
##### —UMIN000010654)

我々は 45 例の心臓手術予定患者 (冠動脈バイパス術 21 例、非バイパス術 24 例) に対し冠動脈 CT を行った。冠動脈カルシウムスコア低値群 ( $\leq 100$ ) 中等値群 (101-400) 高値群 ( $>400$ ) の 3 群に分けた。免疫組織化学により心膜脂肪組織中マクロファージ浸潤および血管新生像は中等値群において有意に高値であった ( $p < 0.0025$  および  $p < 0.0036$ )。非石灰化プラークを有する患者において高度のマクロファージ浸潤および血管新生像を認めた ( $p < 0.010$  および  $p < 0.0043$ )。



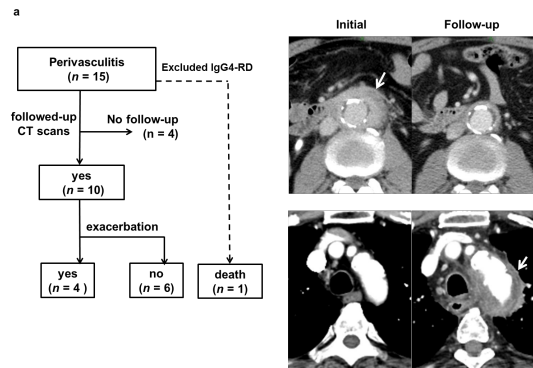
### IgG4 関連血管周囲炎の臨床像の解明と血液中炎症反応の検討

我々は当施設における血清 IgG 4 測定者から 81 例の血清 IgG4 高値(≥135 mg/dl)を抽出し、臨床像を検討した。IgG 4 関連疾患の診断基準に順じて診断を行ったところ確診 37 例、疑診 18 例、26 例が診断から除外された。動脈周囲炎を CT 像から血管周囲の造影される肥厚所見と定義したところ、動脈周囲炎合併は 15 例に認めた(確診 10 例、疑診 4 例、除外 1 例)。



動脈周囲炎を認めた群において診断時年齢が高く(74.2 ± 8.8 vs 63.5 ± 9.9, P = 0.006)、IgG 4 高値(754 vs 292 mg/dl, P = 0.007)、CRP も高値(CRP, 0.52 mg/dl vs 0.10 mg/dl, P = 0.001)を認めた。CRP ≥ 0.25 mg/dl における IgG4 関連動脈周囲炎検出に対する感度 100%、特異度 71% (曲線下面積 0.863)と良好であった。

さらに 10 例の経過追跡が可能でうち 4 例で動脈瘤の増大を認め、ステロイド治療経過の警鐘を与えるものであった。



### 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 16 件)

1: Kitagawa T, Yamamoto H, (他 8 名).

(18)F-sodium fluoride positron emission tomography for molecular imaging of coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis. *Atherosclerosis*. 2017 Apr 29. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.024. (査読有)

2: Watanabe N, Yamamoto H, (他 12 名). Use of the augmentation index from applanation tonometry of the radial artery for assessing the extent of coronary artery calcium as assessed by coronary computed tomography. *Clin Exp Hypertens*. 2017 May 17:1-6. doi:10.1080/10641963.2016.1267195. (査読有)

3: Yamamoto H, (他 9 名). Clinical features and predictive value of serum inflammatory markers of perivascular involvement in immunoglobulin G4-related disease. *Heart Vessels*. 2017 May 4. doi:10.1007/s00380-017-0987-2. (査読有)

4: Inoue N, Yamamoto H, (他 5 名). Second derivative of the finger photoplethysmogram and cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese women. *Hypertens Res*. 2017;40(2):207-211. doi:10.1038/hr.2016.123. (査読有)

5: Urabe Y, Yamamoto H, (他 6 名). Identifying small coronary calcification in non-contrast 0.5-mm slice reconstruction to diagnose coronary artery disease in patients with a conventional zero coronary artery calcium score. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(12):1324-1333. (査読有)

6: Yamamoto H, Kihara Y. Lower Radiation Exposure Needs Lower Heart Rate. *Circ J*. 2016;80(5):1106-7. doi:10.1253/circj.CJ-16-0281. (査読有)

7: Kitagawa T, Yamamoto H, (他 7 名). Data set for volumetric and pathological findings of epicardial adipose tissue. *Data Brief*. 2015;5:337-41. doi:10.1016/j.dib.2015.09.016. (査読有)

8: Higashi A, Yamamoto H (他 11 名). The potential role of inflammation associated with Interaction between osteopontin and CD44 in a

case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by breast cancer. Intern Med. 2015;54:2877-80. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4749. (査読有)

9: Kitagawa T, Yamamoto H, (他 7 名). The relationship between inflammation and neoangiogenesis of epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis. Atherosclerosis. 2015;243:293-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.013. (査読有)

10: Tsuboi A, Yamamoto H, (他 3 名). Association between the postprandial glucose levels and arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index in non-diabetic subjects. Intern Med. 2015;54(16):1961-9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3596. (査読有)

11: Yamamoto K, Yamamoto H, (他 10 名). Risk Factors for Progression of Degenerative Aortic Valve Disease in the Japanese- The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Prospective Analysis. Circ J. 2015;79(9):2050-7. doi:10.1253/circj.CJ-15-0499. (査読有)

12: Tatsugami F, Yamamoto H, (他 7 名). Radiation dose reduction for coronary artery calcium scoring at 320-detector CT with adaptive iterative dose reduction 3D. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31(5):1045-52. doi: 10.1007/s10554-015-0637-7. (査読有)

13: Tsushima H, Yamamoto H, (他 5 名). Association of epicardial and abdominal visceral adipose tissue with coronary atherosclerosis in patients with a coronary artery calcium score of zero. Circ J.2015;79(5):1084-91. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1169. (査読有)

14: Fujimoto S, Yamamoto H, (他 12 名). Development of new risk score for pre-test probability of obstructive coronary artery disease based on coronary CT angiography. Heart Vessels. 2015;30(5):563-71. doi: 10.1007/s00380-014-0515-6. 24770610. (査読有)

15: Yamamoto H, Kitagawa T, Kihara Y. Clinical implications of the coronary artery calcium score in Japanese patients. J Atheroscler Thromb. 2014;21(11):1101-8. (査読有)

16: Kitagawa T, Yamamoto H, (他 6 名). Age- and sex-related differences in coronary plaque high-risk features in patients with acute coronary syndrome assessed by computed tomography angiography. Int J Cardiol. 2014;174(3):744-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.089. (査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Yamamoto H, et al: Serum inflammatory markers and immunoglobulin G4-related periaortitis as detected by computed tomography, The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Future research

session, Kanazawa, March 18, 2017.

2. Yamamoto H, et al: Frequency and clinical manifestations of cardiovascular complication in IgG4-related disease. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, March 20, 2016

3. Yamamoto H, et al: Accumulation of epicardial adipose tissue increases coronary morbidity in non-obese patients with suspected coronary artery disease. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, April 24, 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者 山本 秀也 (Yamamoto Hideya)

広島大学大学院医歯薬保健学研究院・准教授  
研究者番号：70335678,

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし