

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860543

研究課題名(和文) 虚血性心疾患に対する免疫炎症性マーカーの臨床的有用性の探索

研究課題名(英文) The clinical usefulness of immuno-inflammatory biomarkers for ischemic heart disease

研究代表者

坂本 愛子 (SAKAMOTO, Aiko)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号：00721854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：心疾患と血清IgG4値の関連を検討した。血清IgG4値は、冠動脈低輝度プラークや心臓周囲脂肪と関連を認めた。冠動脈造影で有意狭窄のない症例のうち、血清IgG4値が高値の症例では、その後の心血管イベント発生を高率に認めた。また、経皮的冠動脈形成術施行症例では、血清IgG4値の高値は、冠動脈治療後の死亡や急性冠症候群、脳卒中、標的血管再血行再建に対し、古典的冠危険因子や血清hsCRP値と独立した予測因子であった。IgG4関連免疫炎症学的機序が、冠動脈硬化の生成や進展に関与する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The association between cardiac disease and serum IgG4 levels was analyzed. Serum levels of IgG4 had a significant association with coronary low-density plaque and epicardial fat volume. Patients with elevated serum IgG4 levels who were not angiographically diagnosed with coronary artery stenosis had a significantly higher subsequent risk of cardiovascular events than those without. In addition, among patients who received percutaneous coronary interventions, elevated serum IgG4 level was a significant predictor of major adverse cardiac events, including death, acute coronary syndrome, cerebral stroke, and target vessel revascularization, independent of traditional cardiovascular risk factors and serum hsCRP levels. IgG4-related immuno-inflammation may play a role in the development and progression of coronary atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：臨床心臓学 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

免疫炎症機転の活性化は、動脈硬化に深く関与する。近年、動脈硬化の進展を反映する免疫・炎症関連のバイオマーカーについて、さまざまな検討が行われている。IgG4 関連の免疫炎症学的機序の活性化についても、自己免疫性膵炎や Mikulicz 病などの自己免疫疾患のほか、炎症性大動脈瘤や冠動脈周囲炎に関与する可能性が指摘され、我が国から IgG4 関連疾患の疾患概念が提唱された。

IgG4 関連の心血管病変では、IgG4 陽性形質細胞が血管外膜側に浸潤する。そのため、これまでの IgG4 関連性の心血管病変の研究は、血管の拡張性病変が主体であった。一方で、申請者は、IgG4 関連性の自己免疫性膵炎や大動脈周囲炎に、冠動脈周囲炎や冠動脈瘤を合併した不安定狭心症症例を経験し、IgG4 関連の免疫炎症学的機序の活性化が、冠動脈の狭窄病変にも関与するのではないかと、この仮説を立てるに至った。

これまでの研究から、申請者は、冠動脈造影を施行した症例の中で、冠動脈狭窄を認める症例では、認めない症例と比較して、血清 IgG4 値が有意に高値をとること、さらに、この関連は、高血圧や高脂血症、糖尿病といった、広く知られている冠動脈疾患の危険因子と独立していることを報告した (Sakamoto A. Clin Chim Acta, 2012)。このことは、冠動脈疾患の少なくとも一部の症例においては、IgG4 関連の免疫炎症学的機序が関与する可能性があることを示している。しかしながら、現在、IgG4 と冠動脈病変の検討は、その多くが、症例報告レベルにとどまっている。

2. 研究の目的

虚血性心疾患における IgG4 のバイオマーカーとしての可能性を探索し、IgG4 を冠動脈狭窄病変一般に広く関与しうる因子として捉え、IgG4 と冠動脈リモデリングの関連を解明することを目指す。

具体的には、冠動脈プラーク、心臓周囲脂肪や異所性心筋内脂肪浸潤、心血管イベント発生、また、冠動脈ステント留置後の経過と、血清 IgG4 値の関連について、検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 冠動脈造影および冠動脈 CT 施行症例の 2 つの母集団を対象とし、同意を取得できた症例を対象とした、横断観察研究、さらに、コホート研究を行う。

(2) 対象症例の血液サンプルを採取する。血液サンプルは、冠動脈造影施行時については、冠動脈造影施行時にシースから採取する。冠動脈 CT 施行症例については、通常の診療目的で採血された血液の検査後の残血清を回収する。

(3) 冠動脈 CT の各種画像解析には、Ziostation (Ziosoft Inc.) を使用し、冠動脈狭窄、冠動脈プラーク、心臓周囲脂肪量、異所性心筋内脂肪浸潤について解析する。

(4) 非石灰化プラークは、低輝度プラークかどうか、また、陽性リモデリングや spotty calcification を評価する。低輝度プラーク、陽性リモデリング、spotty calcification は急性冠症候群の原因となるプラークの形態学的特徴 (Motoyama S. J Am Coll Cardiol, 2007) とされ、プラーク脆弱性の指標である。

(5) 心臓周囲脂肪量の測定には、冠動脈 CT 検査の際に撮影する単純 CT 画像を用いて、半自動計測法で測定する。異所性心筋内脂肪浸潤は、心臓周囲脂肪量の測定と同じ単純 CT 画像を用いて、両心室の心筋への脂肪浸潤の有無を評価する。

(6) 心血管イベント発生については、総死亡、心血管死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、脳卒中などの主要心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Events; MACE) 発生の有無について、診療録から調査する。

(7) 年齢、性別、身長、体重に加え、家族歴、既往歴、喫煙歴、投薬、高血圧・高脂血症・糖尿病などの古典的冠危険因子を、診療録から調査する。また、血液検査結果から腎機能を評価する。これらの項目は、通常の診療範囲に含まれる。

4. 研究成果

(1) IgG4 と冠動脈プラークの関連の検討

過去の経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往のない症例を対象とした検討において、冠動脈に非石灰化プラークを認める症例では、認めない症例と比較して、血清 IgG4 値が有意に高値であった。一方で、冠動脈の石灰化の有無によって、血清 IgG4 値は統計学的な有意差を認めなかった (図 1)。

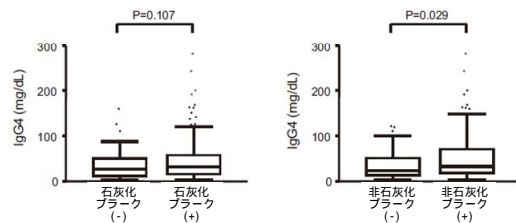


図1 IgG4 と石灰化プラーク、非石灰化プラーク (Sakamoto A. J Cardiol, 2016より引用改変)

さらに、非石灰化プラークのうち、冠動脈低輝度プラーク、陽性リモデリング、spotty calcification と、血清 IgG4 値の関連について検討したところ、いずれの所見を認める症例についても、血清 IgG4 値が有意に高値をとっていた (図 2)。

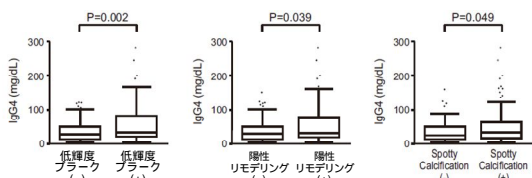


図2 IgG4 と低輝度プラーク、陽性リモデリング、spotty calcification (Sakamoto A. J Cardiol, 2016より引用改変)

年齢、性別、古典的冠危険因子を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、血清 IgG4 値の第 4 分位は、冠動脈低輝度プラークに対する、独立した危険因子であった。

以上の結果から、血清 IgG4 値は、冠動脈の非石灰化プラーク、なかでも低輝度プラークと有意な関連が見られ、IgG4 関連の免疫炎症学的機序が、冠動脈プラークの脆弱性に関与する可能性が示された。

#### (2) IgG4 と心臓周囲脂肪、異所性心筋内脂肪浸潤との関連の検討

冠動脈 CT 施行症例を対象に、心臓周囲脂肪量と血清 IgG4 値の関連を検討した。

血清 IgG4 値は心臓周囲脂肪量との間に、統計学的に有意な相関を認めた。この一方で、右室や左室への異所性脂肪浸潤の有無と血清 IgG4 値の間には、明らかな関連が見られなかった。

心臓周囲脂肪は、古典的冠危険因子や冠動脈石灰化とは独立した心血管イベントに対する予測因子 (Mahabadi AA. J Am Coll Cardiol, 2013) と報告されている。今回の検討結果をとおして、心臓周囲脂肪と、IgG4 関連免疫炎症学的機序との間に関連があることが示唆された。

#### (3) IgG4 と心血管イベント発生の関連の検討

冠動脈造影施行症例と冠動脈 CT 施行症例を対象として、それぞれの検査で冠動脈有意狭窄を認めなかった症例について、ベースラインでの血清 IgG4 値と、その後の心血管イベント(死亡、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全)の関連を調査した。

冠動脈造影施行症例を対象とした検討において、ベースラインの血清 IgG4 値が第 4 分位、すなわち高値の症例では、その後の心血管イベントの発生率が有意に高かった。さらに、年齢、性別、古典的冠危険因子を共変量とした多変量解析においても、血清 IgG4 値の高値は、その後の心血管イベント発生に対する独立した予測因子であった。

冠動脈 CT 施行症例を対象とした検討でも、ベースラインの血清 IgG4 値が高値の症例では、その後の心血管イベント発生率が高い傾向が見られたものの、今回の検討では、統計学的有意差は認めなかった。これは、冠動脈造影施行症例を対象とした検討よりも、冠動脈 CT 施行症例を対象とした検討のほうが、フォローアップ期間が短かったことも一因であるように考えた。

#### (4) IgG4 と経皮的冠動脈形成術後経過との関連の検討

冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄を認め、経皮的冠動脈形成術を施行した症例を対象とし、治療前後の血清 IgG4 値の推移や、血清 IgG4 値と治療後経過との関連について、解析を行った。

冠動脈ステント留置後、血清 IgG4 値は低下する傾向が見られた。一方で、今回の検討では、治療前後の血清 IgG4 値の変化率と、経皮的冠動脈形成術後のステント内再狭窄との間には、統計学的に有意な関連を認めなかった。

治療前のベースラインの血清 IgG4 値が高値の症例では、冠動脈治療後の、死亡や急性冠症候群、脳卒中、標的血管再血行再建の発生率が有意に高く、さらに、多変量解析の結果、この関連は、古典的冠危険因子や血清 hsCRP 値と独立していた。

これらの検討から得られた結果をとおして、冠動脈硬化性病変の生成・進展に対して、IgG4 関連免疫炎症学的機序の活性化が関与しうること、さらに、血清 IgG4 値が、冠動脈狭窄病変の治療後経過の予測に有用である可能性が示された。

#### 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 2 件)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Yasushi Imai, Masae Uehara, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. Journal of Cardiology. 査読あり, 67, 2016, 254-261. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Yasushi Imai, Masae Uehara, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography. Journal of Cardiology. 査読あり, 65, 2015, 150-156. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.04.015

[学会発表](計 14 件)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Issei Komuro: Association between Serum Levels of Immunoglobulin G4 and the Progression of Coronary Artery Stenosis in Patients with Preserved Systolic Function. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016 年 3 月 18 日 ~ 2016 年 3 月 20 日、仙台国際センター(宮城県、仙台)

Aiko Sakamoto, Masae Uehara, Jiro Ando, Issei Komuro: Association of Serum Immunoglobulin G4 Levels with Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Low-Density Coronary Plaque Assessed by Cardiac Computed Tomography. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016 年 3 月 18 日 ~ 2016 年 3 月 20 日、仙台国際センター(宮城県、仙台)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Serum

Immunoglobulin G4 Level is an Independent Predictor of Major Adverse Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention over Long-Term Follow-Up. American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015年11月7日~2015年11月11日, Orlando(USA)

Aiko Sakamoto, Masae Uehara, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Low Computed Tomography Attenuation Value of Epicardial Fat is a Useful Marker for Coronary Stenosis. American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015年11月7日~2015年11月11日, Orlando(USA)

坂本 愛子, 上原 雅恵, 安東 治郎, 小室 一成: 冠動脈 CT 施行症例における脂質代謝パラメータおよび炎症性マーカーと低輝度プラークの関連の検討 第63回日本心臓病学会学術集会, 2015年9月18日~2015年9月20日, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜)

坂本 愛子, 安東 治郎, 今井 靖, 小室 一成: 冠動脈造影施行症例における年齢別サブグループでの血清 IgG4 値と左室駆出率の関連の検討 第63回日本心臓病学会学術集会, 2015年9月18日~2015年9月20日, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Relationship between Serum Immunoglobulin G4 Levels and Future Cardiac and Cerebrovascular Events in Patients with or without Diabetes. 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日~2015年4月26日, 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府、大阪)

Aiko Sakamoto, Jiro Ando, Masae Uehara, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Association between Serum Levels of Immuno-Inflammatory Biomarkers and Low-Density Coronary Plaques in Patients with Coronary Artery Calcification. 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日~2015年4月26日, 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府、大阪)

Aiko Sakamoto, Jiro Ando, Masae Uehara, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Association between Serum Levels of Immunoglobulin G4 and the Morphology of the Coronary Artery in Patients Undergoing Cardiac Computed Tomography. 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日~2015年4月26日, 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府、大阪)

坂本 愛子, 安東 治郎, 上原 雅恵, 小室 一成: 320列冠動脈 CT 施行症例における冠動脈狭窄・大動脈弁石灰化と血清 IgG4 値の関連の検討 第112回日本内科学会総会・講演会, 2015年4月10日~2015年4月12日, みやこめっせ(京都府、京都)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Serum Immunoglobulin G4 Level Independently Predicts Future Adverse Cardiac Events over Long-Term Follow-Up. American Heart Association Scientific Sessions 2014, 2014年11月15日~2014年11月19日, Chicago(USA)

Aiko Sakamoto, Nobukazu Ishizaka, Jiro Ando, Masae Uehara, Ryoza Nagai, Issei Komuro: Serum Immunoglobulin G4 Level is a Useful Marker for the Assessment of Low-Density Coronary Plaque. American Heart Association Scientific Sessions 2014, 2014年11月15日~2014年11月19日, Chicago(USA)

坂本 愛子, 今井 靖, 安東 治郎, 永井 良三, 小室 一成: 左室造影施行群における肥満症例・非肥満症例での血清 IgG4 値と左室駆出率の関連の検討 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2014年7月10日~2014年7月11日, 京王プラザホテル(東京都、東京)

坂本 愛子, 今井 靖, 渡辺 昌文, 上原 雅恵, 安東 治郎, 小室 一成: 冠動脈 CT を施行した高脂血症症例における冠動脈低輝度プラークと血清 IgG4 値の関連の検討 第111回日本内科学会総会・講演会, 2014年4月11日~2014年4月13日, 東京国際フォーラム(東京都、東京)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂本 愛子 (SAKAMOTO, Aiko)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号: 00721854