

## 冠動脈プラークの発展と退縮のメカニズムに関する研究

平山篤志<sup>1)</sup>Mechanisms of plaque progression and regression  
in coronary artery atherosclerosisAtsushi HIRAYAMA<sup>1)</sup>

## 要旨

我々の講座では、冠動脈プラークの発展と退縮のメカニズムに関して、長年にわたって臨床研究と動物実験を行っている。研究者を招へいすることにより、より早く研究を進める事が期待される。臨床研究では、カテーテル治療を受ける冠動脈疾患の患者から採血し、血管内イメージング検査で得られたプラークの特性とマルチバイオマーカーの相関を分析し、不安定プラークの予知とプラークの進展、改善を関連するバイオマーカーを探す。動物実験では、LDLR<sup>-/-</sup>マウスを用いて、高コレステロール/高脂肪食の食負荷により、急性冠症候群の患者と似ている冠動脈不安定プラークを持つ大動物モデルを確立し、長期間にわたって観察することにより、不安定プラークの形成から破綻までの経過を把握し、破綻に関連する要因を検討する。

## 1. 招へい概要

我々の講座では、多種類の血管内イメージング法を用いて冠動脈プラークの発展と退縮のメカニズムに関して、長年にわたって臨床研究と動物実験を行っている。動物実験や画像解析、またサンプルの調整には多くの人員と時間が必要であり、招へい研究者により、実験や解析をより迅速に行って、より早く研究を進める事が出来る。

## 招へい研究者 林清飛

(中国福建省武夷山市立病院 循環器内科)

## 招へい者 (受入れ研究者)

平山篤志 (日本大学医学部内科学循環器内科分野)

## 招へい期間

平成24年6月1日～平成25年5月31日

## 研究日程・体制

日本大学医学部内科学循環器内科、および先端心血管画像解析学分野 (寄付講座) にて研究を行う。臨床研究では循環器内科平山篤志 (教授)、廣高史 (准教授)、高山忠輝 (准教授)、先端心血管画像解

析学分野李予昕 (助教) の指導の下で行う。基礎研究の動物実験は平山篤志と李予昕の指導の下で行う。定期的に、研究ミーティングを行い、研究の進捗を把握する (写真1, 研究ミーティングの様子)。

月、火、木曜日に臨床研究の血液サンプルを処理する。水、金、土曜日に血管内イメージングを解析する。また動物実験日は実験に参加して、組織の処



写真1

1) 日本大学医学部内科学循環器内科分野  
平山篤志: hirayama.atsushi@nihon-u.ac.jp

理, 病理染色などの技術を習得する。

## 2. 研究目的と方法

冠動脈粥腫（プラーク）の破綻が急性冠症候群の発症の原因となることが明らかになっているが、破綻しやすい不安定プラークの形成過程、また破綻の契機になる原因はまだ明らかになっていない。我々はLDLコレステロール受容体ノックアウト（LDLR<sup>-/-</sup>）マウスをすでに開発し、急性冠症候群の患者と似ている冠動脈不安定プラークを持つ大動物モデルを確立することにより、不安定プラークの形成から破綻までの経過を把握し、破綻に関連する要因を解明し、スタチンを初めとするさまざまな薬剤によるプラークの安定化と急性心筋梗塞にいたる破綻を防ぐ治療法を開発する。

臨床研究では、血管内超音波、血管内視鏡、OCT等冠動脈血管内イメージングの進歩は著しく、冠動脈プラークの器質の変化をより正確に検出することができるようになってきているが、血管内イメージングは侵襲的な検査であり、かつ高額の費用であるため、カテーテル治療をうける患者以外に施行することはできない。代謝異常、機能異常を反映しているバイオマーカーが冠動脈粥腫の性状を反映できるかはまだ分かっていない。我々は血管内イメージングで得られた冠動脈プラークの器質の変化とバイオマーカーから得られた代謝、機能の異常の変化の関連性を検討し、プラークの特性とバイオマーカーの相関性を証明し、バイオマーカーを複数用いることにより、プラークの特性と不安定プラークを予知する。

## 3. 研究実施内容

動物実験では、LDLR<sup>-/-</sup>マウスを用いて、高コレステロール/高脂肪食の食負荷により、急性冠症候群の患者と似ている冠動脈不安定プラークを持つ大動物モデルを確立する。同一個体を長期間にわたって観察することにより、不安定プラークの形成から破綻までの経過を把握し、破綻に関連する要因を検討する。また、スタチン等の薬剤によるプラークの安定化と急性心筋梗塞にいたる破綻を防ぐ治療法を開発する。

臨床研究では、冠動脈造影とカテーテル治療を受ける冠動脈疾患の患者から採血し、様々なマルチバ

イオマーカーを測定する（写真2、血液サンプルを処理する様子）。また、血管内超音波、血管内視鏡、OCTなどの血管内イメージング検査を用いて、冠動脈プラークの特性を定性かつ定量的に解析する。経時的に3年後まで調査し、期間内に冠動脈造影が必要となった場合、上記の採血と血管内イメージング検査を施行する。プラークの特性、進展、改善とマルチバイオマーカーの相関を分析し、不安定プラークの予知とプラークの進展、改善に関連するバイオマーカーを探す。



写真2

## 4. 研究成果

動物実験では、3ヶ月齢のLDLR<sup>-/-</sup>マウスに高コレステロールと高脂肪食を4ヶ月間食べさせた後、冠動脈に著明な血管径拡大（positive remodeling）と大量のプラークを認めた。プラークの中には炎症細胞が侵入し、破綻しやすい薄い線維性被膜、多量の脂質コア、大量の石灰化、プラーク内出血などの不安定プラークの特徴を認めた。この結果からは、LDLR<sup>-/-</sup>マウスに高脂肪、高コレステロール食を負荷する事で、急性冠症候群を引き起こす不安定プラークを作ることに成功した。また、ピタバスタチン投与により、プラークのボリュームは50%まで減少し、炎症細胞の侵入、プラーク内出血も抑えることができた。スタチンは不安定プラークの形成を抑える作用があることがわかった。

臨床研究では、冠動脈責任病変の病変長は血中の総コレステロールと高血圧と相関している。血中IgE、HbA1Cレベルはプラークの量と相関していた。血中HDLレベルは病変の狭窄度とプラークの量と

逆相関し、さらに、血中ミオグロビンとトリグリセリドレベルはプラークの偏心性分布と相関していた。

## 5. 研究発表

- (1) Yuxin Li, Akira Onishi, Mitsumasa Sudo, Seiji Fukushima, Qingfei Lin, Shunichi Suzuki, Dai-ichiro Fuchimoto, Shoichiro Sembon, Masaki Iwamoto, Michiko Hashimoto, Hironori Haruta, Tadateru Takayama, Satoshi Kunimoto, Takafumi Hiro, Taro Matsumoto, Masako Mitsumata, Masahiko Sugitani, Satoshi Saito, Atsushi Hirayama. Pleiotropic effects of statin in stabilization of unstable coronary plaque – direct evidence from low density lipoprotein receptor knockout pig. Scientific Sessions 2013 of American Heart Association. November 16-20, 2013 Dallas, USA
- (2) Yuxin Li, Takafumi Hiro, Qingfei Lin, Tadateru Takayama, Yoshiharu Higuchi, Taro Kawano, Mitsumasa Sudo, Toshihiko Nishida, Satoshi Saito, Atsushi Hirayama. Identification of multiple biomarkers that predict the extent of plaque burden in coronary culprit lesions. Symposium Presentation. The 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 21-23, 2014 Tokyo, Japan
- (3) Yuxin Li, Takafumi Hiro, Qingfei Lin, Tadateru Takayama, Yoshiharu Higuchi, Mitsumasa Sudo, Taro Kawano, Toshihiko Nishida, Satoshi Saito, Atsushi Hirayama. Identification of multiple biomarkers that predict the extent of plaque burden in coronary culprit lesions. 論文作成中