

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

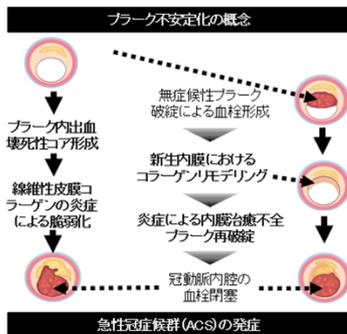
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学
氏 名	大塚 憲一郎
研 究 テーマ	肥満症における冠動脈壁炎症とコラーゲンリモデリングの分子基盤の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

動脈硬化病変の自然歴において、無菌性炎症を介した炎症が重要な役割を果たす。加齢や生活習慣病により、細胞が障害され自己 DNA 断片 (cell free DNA, cfDNA) が遊離すると、自然免疫システムが異常活性化し、慢性炎症を惹起することで動脈硬化を促進する。本研究では、患者の末梢血ならびに冠動脈病変部の血液を採取し、cfDNA の濃度を測定し、局所での自然免疫の異常活性化とインスリン抵抗性・肥満症との関係、冠動脈プラーク量、性状、冠動脈周囲脂肪炎症との関係解明を目的とした。冠動脈 CT を用いた検討から、糖尿病と不安定プラーク量との関係、冠動脈周囲脂肪組織炎症とプラーク量との相関関係が明らかとなった。血管内偏光感受性光干渉断層法 (polarization-sensitive optical coherence tomography, PS-OCT) を用いて、急性冠症候群患者のコラーゲン性状 (複屈折, birefringence) 、線維性皮膜の炎症所見を観察し、安定冠動脈疾患患者との差が明らかになった。さらに、プラーク治癒におけるコラーゲン性状が急性冠症候群患者や不安定プラークを有する病変では低いことが明らかとなった。cfDNA 濃度やインスリン抵抗性と PS-OCT で測定した線維性皮膜の炎症所見 (偏光解消度, depolarization) の間に正の相関関係を認めた。今後の検討課題として、冠動脈プラークのコラーゲン組織改変を介したプラーク進展、不安定化機序における自然免疫異常活性化の臨床的意義を解明し、肥満症を有する冠動脈疾患ハイリスク患者への早期治療介入戦略の開発を目指す。

本研究の概要



検討① 血管内偏光感受性光干渉断層法 (PS-OCT) の開発と臨床研究

- 冠動脈疾患患者を対象とし、血管内PS-OCTを行い、プラークのコラーゲン性状を観察
- 冠動脈プラークコラーゲン改変を介したプラーク不安定化機序における自然免疫異常活性化の意義

検討② 冠動脈周囲脂肪組織の炎症と冠動脈プラークコラーゲン性状の解析

- 冠動脈疾患における血管内PS-OCTによる治癒性プラークの観察と、そのコラーゲン性状の比較
- PS-OCT複屈折とインスリン抵抗性との関係、冠動脈プラーク容積、冠動脈周囲脂肪の炎症との関係の検討

検討③ プラーク組織の解析、cell free DNAと炎症マーカーとの比較検討

- 冠動脈疾患患者の末梢血ならびに冠動脈病変部のcfDNAの濃度を測定、局所での自然免疫の異常活性化と、インスリン抵抗性・肥満症との関係、冠動脈プラーク量、冠動脈周囲脂肪の炎症との関係解明
- ECM架橋分子の検出やプラーク破綻部位から遊離する核酸断片の特徵的配列を解析し、インスリン抵抗性との関係解明



冠動脈プラークのコラーゲンリモデリングと炎症を介した不安定機序の解明  
プラーク破綻性心筋梗塞を予測するイメージング/バイオマーカーの開発  
急速に狭窄が進行する冠動脈病変を有するハイリスク患者診断法の確立

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学
氏 名	大塚 憲一郎
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Ishikawa H, Sugiyama T, <u>Otsuka K</u> *, Yamaura H, Hojo K, Kono Y, Ito A, Yamazaki T, Shimada K, Kasayuki N, Fukuda D. Impact of epicardial adipose tissue on diastolic dysfunction in patients with chronic coronary syndrome and preserved left ventricular ejection fraction. Eur Heart J Imaging Methods Pract. 2(1):qyae056 (2024).
2	Shimada T, Fujisawa N, <u>Otsuka K</u> *. Intracoronary polarimetric signatures of exercise-induced vasospastic angina. Eur Heart J. (2024) doi: 10.1093/eurheartj/ehae447.
3	Haft-Javaherian M, Villiger M, <u>Otsuka K</u> , Daemen J, Libby P, Golland P, Bouma BE. Segmentation of anatomical layers and imaging artifacts in intravascular polarization sensitive optical coherence tomography using attending physician and boundary cardinality losses. Biomed Opt Express. 15(3):1719-1738 (2024).
4	<u>Otsuka K</u> *, Yamaura H, Shimada K, Sugiyama T, Hojo K, Ishikawa H, Kono Y, Kasayuki N, Fukuda D. Impact of diabetes mellitus and triglyceride glucose index on mortality and cardiovascular outcomes in patients with chronic coronary syndrome undergoing coronary computed tomography angiography. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 20:200250 (2024).
5	Shimada T, <u>Otsuka K</u> *, Fukuda D. Acute thrombus formation following stent implantation diagnosed by using intravascular polarimetry. Eur Heart J. 45(2):145 (2024).
6	<u>Otsuka K</u> *, Ishikawa H, Shimada K, Hojo K, Yamaura H, Kono Y, Kasayuki N, Fukuda D. Low-Attenuation Coronary Plaque Volume and Cardiovascular Events in Patients with Distinct Metabolic Phenotypes with or without Diabetes. Rev Cardiovasc Med. 24(12):361(2023).
7	Pham PT, Bavuu O, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Yamamoto T, <u>Otsuka K</u> , Suto K, Kusunose K, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Barber GN, Sata M, Fukuda D. Innate Immune System Regulated by Stimulator of Interferon Genes, a Cytosolic DNA Sensor, Regulates Endothelial Function. J Am Heart Assoc. 12(22):e030084 (2023).
8	Kitada R, <u>Otsuka K</u> *, Fukuda D. Role of plaque imaging for identification of vulnerable patients beyond the stage of myocardial ischemia. Front Cardiovasc Med. 10:1095806(2023).
9	Ishikawa H, <u>Otsuka K</u> *, Kono Y, Hojo K, Yamaura H, Hirata K, Kasayuki N, Izumiya Y, Fukuda D. Extent of coronary atherosclerosis is associated with deterioration of left ventricular global longitudinal strain in patients with preserved ejection fraction undergoing coronary computed tomography angiography. Int J Cardiol Heart Vasc. 44:101176 (2023).
10	<u>Otsuka K</u> *, Ishikawa H, Yamaura H, Hojo K, Kono Y, Shimada K, Kasayuki N, Fukuda D. Thoracic Aortic Plaque Burden and Prediction of Cardiovascular Events in Patients Undergoing 320-row Multidetector CT Coronary Angiography. J Atheroscler Thromb. 31(3):273-287 (2024).
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年8月	ESC Congress 2024 Moderated poster presentation Sugioka K, Otsuka K, Fujisawa N, Jones G, Yamaura H, Okamoto A, Yamaguchi T, Kagawa S, Shimada T, Yamazaki T, Kawarabayashi T, Villiger M, Bouma BE, Fukuda D. Association of polarimetric signatures with coronary plaque composition in patients with acute and chronic coronary syndrome: an intravascular polarization-sensitive optical coherence tomography study.
2	2024年3月	第88回日本循環器学会学術集会抄録集 OE43-4 Polarimetric Fujisawa N, Otsuka K, Jones G, Okamoto A, Kure Y, Yamaguchi T, Kagawa S, Shimada T, Yamazaki T, Izumiya Y, Fukuda D. Polarimetric Signatures of Layered Plaques in Patients with Coronary Artery Disease
3	2024年3月	第88回日本循環器学会学術集会抄録集 PL13-2 Otsuka K and Fukuda D. Intracoronary OCT-polarimetry for Characterizing Atherosclerotic Plaques in Patients with Coronary Artery Disease
4	2024年5月	第137回日本循環器学会近畿地方会 教育講演 大塚憲一郎、福田大受. 新しい光干渉断層法：血管内 PS-OCT の開発と臨床応用への展望
5	2024年7月	第56回日本動脈硬化化学会総会学術集会 シンポジウム 大塚憲一郎、Martin Villiger, Brett Bouma, 福田大受. 冠動脈壁コラーゲンを標的とした血管内イメージングの開発と心筋梗塞の病態解明
6	2023年10月	第64回日本脈管学会総会学術集会 シンポジウム 指定演者 大塚 憲一郎, Bouma Brett, 田中 篤, 福田 大受. 急性冠症候群の発症要因とその画像解析の最前線 冠動脈壁コラーゲンを標的とした急性冠症候群の画像診断の最前線
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	論文投稿中	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging Title: High levels of pericoronary adipose tissue inflammation are associated with coronary atherosclerosis independent of epicardial adipose tissue volume in patients with chronic coronary syndrome
2	2024年11月 発表予定	AHA Scientific Session 2024 Title: Atherosclerotic plaque healing as a marker of plaque vulnerability: Insight from intracoronary polarization-sensitive optical frequency domain imaging
3	2024年11月 発表予定	AHA Scientific Session 2024 Title: Pericoronary adipose tissue inflammation as a marker of increased coronary plaque burden in patients with chronic coronary artery disease with zero calcium score
4	2025年3月 投稿中 論文投稿中	第89回日本循環器学会総会学術集会 Title: Intracoronary Polarimetric Signatures of High-Risk Plaques with Napkin Ring Sign on Coronary CT Angiography in Patients with Coronary Artery Disease
5	2025年3月 発表予定	第89回日本循環器学会総会学術集会 シンポジウム Title: Imaging in Vascular Inflammation and Collagen Remodeling in Patients: Insight From Multimodality Imaging
6	2025年3月 投稿中 論文投稿中	第89回日本循環器学会総会学術集会 Title: Coronary CT angiographic high-risk signatures and insulin resistance markers for prediction of cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease