

成果報告書<概要>

施設・所属: マサチューセッツ総合病院 (ハーバード大学) 氏名: 西宮 健介

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

【研究テーマ】 Polarization-sensitive μ OCT を用いたヒト冠動脈内の尿酸塩結晶の画像化手法の開発

【背景】 人体内に沈着する結晶として、コレステロール、尿酸塩、カルシウム結晶がある。近年、尿酸塩結晶がインフラマソームを介する IL-1 β の活性化を惹起することが明らかとなり、新しい心血管病の治療標的として注目されている。コレステロール結晶と尿酸塩結晶は、偏光による複屈折性をもつ成分として知られるが、前者が大型で板状であるのに対して、後者は厚み 5 μ m 未満の針状を形成する。現時点で、微小な尿酸塩結晶を適切に画像化する方法はなく、冠動脈内にも尿酸塩結晶化が生じているかは明らかではない。我々は、空間分解能 10 μ m の冠動脈用 OCT を開発し臨床応用化に成功した後、空間分解能 1 μ m の μ OCT を発表した。さらに 2016 年、微小な結晶の偏光を感知する Polarization-sensitive μ OCT (PS- μ OCT)を開発した。

【目的】 PS- μ OCT を用いてヒト冠動脈内に尿酸塩結晶が沈着しているか否かを調べること

【方法】 検体に、心血管病に痛風・高尿酸血症を併有する例(痛風群 8 例)、併有しない例(非痛風群 8 例)のヒト剖検心臓を用いた。主要冠動脈を剖出後、PS- μ OCT を用いて冠動脈プラークの断層像を得た。凍結組織切片における針状結晶を偏光顕微鏡で観察し、PS- μ OCT 画像と比較した。尿酸の特異的酵素であるウリカーゼを凍結切片上に付し、前後で結晶成分が消失し得るかを検討した。その際、ウリカーゼがコレステロール結晶にも作用するかを In vitro にて観察した。最後に、PS- μ OCT を用いて痛風群と非痛風群における針状結晶の数を比較した。

【結果】 PS- μ OCT において、ヒト冠動脈進展性プラーク内には、板状のコレステロール結晶を認めた他に、尿酸塩結晶を示唆する針状の構造を複数認めた。これらは、偏光顕微鏡で観察される針状結晶の所見と合致していた。針状結晶はウリカーゼ付加によって消退することから、尿酸塩結晶であることを化学的に証明した。一方、ウリカーゼはコレステロール結晶には全く作用しなかった。PS- μ OCT における針状結晶の数と、偏光顕微鏡で観察される尿酸塩結晶の数との間に強い相関を認めた ($R^2=0.84$)。PS- μ OCT 上の針状結晶の数は、痛風群において、非痛風群と比較して有意に増大していた ($P<0.05$)。さらに、痛風群においては板状のコレステロール結晶数も増大していた。

【結論】 PS- μ OCT はヒト冠動脈プラーク内における尿酸塩結晶を画像化できることを明らかにした。結果より、痛風(高尿酸血症)は尿酸塩結晶の沈着のみならず、コレステロール結晶の増大にも関与している可能性が示唆された。また、血清尿酸値低下療法が、結晶化阻害と炎症抑制を介したプラーク退縮作用を有する可能性が示唆された。

【今後の展望】

我々は μ OCT の冠動脈カテーテル化に成功した。PS- μ OCT についても臨床応用を目指したカテーテル開発に取り組んでいる。今後は、薬物療法が冠動脈の尿酸塩結晶化、炎症形成、プラーク進展に与える影響を検討する。昨年、CANTOS 試験によって IL-1 β の活性化を標的とした分子標的薬が心血管病の抑制効果をもつことが明らかとなった。新薬のもつ冠動脈プラーク退縮作用について、尿酸塩結晶化が関与するかについて検討を進めていく。