



2021年9月14日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

冠動脈攣縮に対する世界初の超音波治療の開発 -リンパ管新生を介した抗炎症作用の関与-

【研究のポイント】

- 冠攣縮（かんれんしゆく）性狭心症^{注1}における冠動脈外膜の炎症に対する治療法はこれまで開発されていなかった。
- 冠攣縮の動物（ブタ）モデルを用いて、低出力パルス波超音波（LIPUS）^{注2}治療の効果や作用機序を検討したところ、LIPUS治療がリンパ管新生を介した抗炎症効果をもたらし、冠攣縮反応を抑制することを明らかにした。
- 本研究結果により、冠攣縮性狭心症における血管炎症抑制に対して LIPUS 治療が有効である可能性が示唆された。

【研究概要】

冠攣縮性狭心症は、繰り返す胸痛発作や突然死の原因となることが知られています。東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）客員教授らの研究グループは、冠攣縮のブタモデルを用いた検討により、低出力パルス波超音波（low-intensity pulsed ultrasound、LIPUS）が、冠動脈外膜のリンパ管新生を促進し、抗炎症効果を発揮することで治療効果をもたらすことを初めて明らかにしました。本研究により LIPUS 治療のさらなる臨床応用が期待されます。

本研究成果は、2021年9月13日午後2時（現地時間、日本時間9月14日午前4時）に PLOS ONE 誌（電子版）にオンライン掲載されました。

【研究内容】

冠攣縮性狭心症は繰り返す胸痛発作や突然死の原因となることが知られています。下川客員教授らの研究グループは、冠攣縮性狭心症の動物モデル(冠動脈過収縮反応ブタ)を用いて、冠攣縮性狭心症の病態解明を行ってきました。この動物モデルでは、冠攣縮部位の冠動脈外膜に炎症細胞や炎症性サイトカインの集積が観察され、また炎症との関連が示されている血管周囲を取り巻く栄養血管の増生、脂肪細胞の肥大化などの変化が生じていることを確認しています。これまでの研究で、心臓リンパ管を縛ってリンパ液の流れを滞らせると、この炎症性変化が悪化、引いては収縮反応を増強させることを明らかにしてきました。しかし、この冠動脈外膜の炎症に対する直接的な治療介入は、現行の治療では極めて困難でした。

これまで、下川客員教授らの研究グループは、LIPUS 治療が血管を弛緩させる効果のある一酸化窒素を合成する酵素の一つである内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の発現を上昇させたり、血管の新生を誘導したりすることを明らかにしてきました。今回、東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明(しもかわ ひろあき)客員教授、安田 聡(やすだ さとし)教授、松本 泰治(まつもと やすはる)前講師、進藤 智彦(しんどう ともひこ)講師、西宮 健介(にしみや けんすけ)助教、渡辺 翼(わたなべ たすく)医師らの研究グループは、LIPUS 治療がリンパ管新生を介した抗炎症効果をもたらし、冠攣縮反応を抑制することを明らかにしました。

本研究では、LIPUS 治療が冠動脈に対する抗炎症効果をもたらすのではないかとの着想の元、冠動脈に局所的な炎症を作成することによる冠動脈過収縮反応ブタモデル(冠動脈に薬剤溶出性ステントを留置することでステント両端部位に炎症を惹起させる)を用いて治療効果を検討しました。その結果、ステント留置後に LIPUS 治療を受けた群では、未治療群に比し、冠動脈過収縮反応が有意に弱くなっていることを認めました(図 1)。さらに、病理学的検討において、LIPUS 治療群における炎症性サイトカインの減少、冠動脈過収縮反応の重要分子である Rho-kinase 活性の低下が観察されました。さらに LIPUS 治療の作用機序を検討したところ、心臓リンパ管の機能が亢進していることを生体内で確認し、組織学的検討においても、eNOS 発現の増強、リンパ管新生因子の増加、リンパ管密度の増加が観察されました。以上の結果から、LIPUS 治療による eNOS の増加によりリンパ管新生因子が誘導され、リンパ管が新生することでリンパ管機能が亢進し、結果的に炎症細胞や炎症性サイトカインが排除されたことで、LIPUS 治療は抗炎症・抗冠攣縮効果を示したことが推察されました(図 2)。

結論:今回の一連の実験結果から、炎症組織において、LIPUS 治療は、eNOS の活性化を介してリンパ管新生を促進し、リンパ管の機能を増強することで抗炎症効果をもたらすことが初めて示されました。LIPUS 治療によるリンパ管新生の促進作用は、冠攣縮性狭心症だけでなく、動脈硬化や血管炎、動脈瘤などの炎症が関与する心血管疾患に対しても有効である可能性があります。LIPUS 治療は、今までにない低侵襲性の治療法として今後の適応拡大が期待されます。

支援:本研究は、日本心臓血圧研究振興会榊原記念研究助成、三井住友海上福祉財団からの研究助成を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. **冠攣縮性狭心症**: 心臓の筋肉に血液を送る血管(冠動脈)を取り囲む筋肉に癒れん(れん縮・スパズム)し、血管が一時的に狭くなるために、心臓の筋肉に血液が送られなくなり生じる病気。
- 注2. **低出力パルス波超音波**: 人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った音波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。

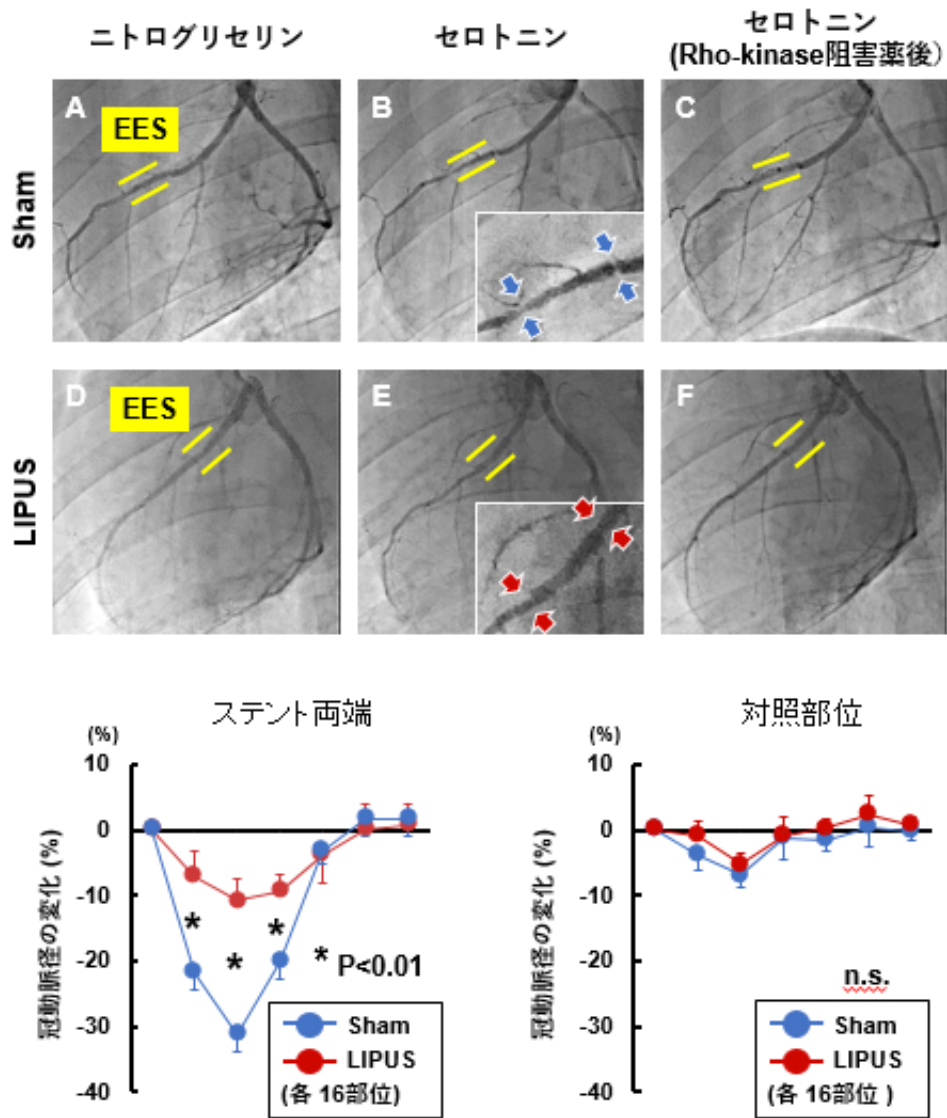


図 1. 冠動脈造影写真

未治療群(A-C)では、冠攣縮を誘導する刺激(セロトニン)に対して、ステント留置部(黄色線)の両端において冠動脈過収縮反応が生じていた(青矢印)。一方、LIPUS 治療群(D-F)では過収縮反応が抑制された(赤矢印)。また、このセロトニン誘発性冠攣縮は、Rho-kinase 阻害薬でも抑制された(C)。

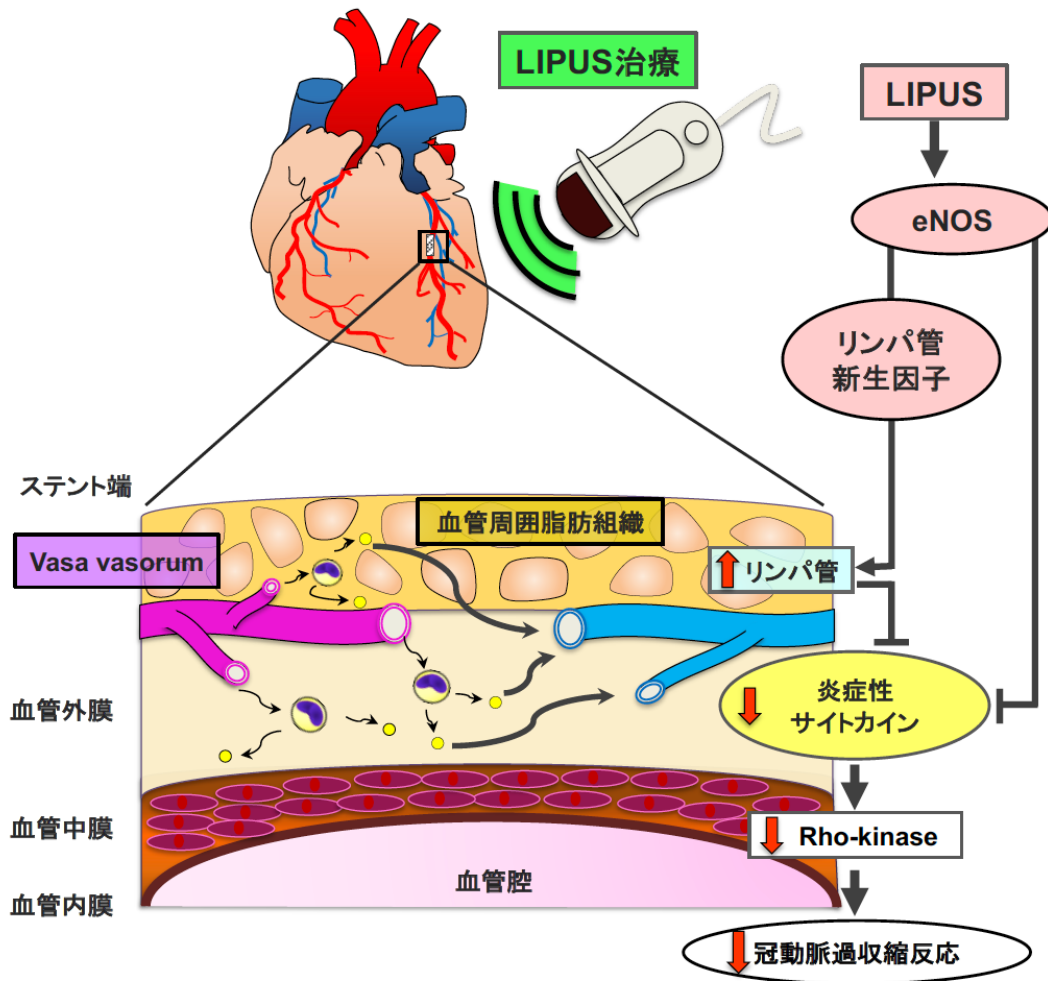


図 2. 冠動脈過収縮反応に対する LIPUS の作用機序

LIPUS 治療は、血管内皮細胞に作用し eNOS 発現を促進し、それに続きリンパ管新生因子が誘導され、リンパ管が増生する。その結果、炎症細胞や炎症性サイトカインの排除が亢進し、最終的に冠動脈過収縮反応が抑制されることが示された。

【論文題目】

Title: Low-intensity pulsed ultrasound therapy suppresses coronary adventitial inflammatory changes and hyperconstricting responses after coronary stent implantation in pigs in vivo.

Authors: Tasuku Watanabe, Yasuharu Matsumoto, Kensuke Nishimiya, Tomohiko Shindo, Hirokazu Amamizu, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Koichi Sato, Susumu Morosawa, Kazuma Ohyama, Tomomi Watanabe-Asaka, Moyuru Hayashi, Yoshiko Kawai, Jun Takahashi, Satoshi Yasuda, Hiroaki Shimokawa.

タイトル: 低出力パルス波超音波治療(LIPUS)はブタ生体内において冠動脈ステント留置後の冠動脈外膜における炎症性変化と過収縮反応を抑制する

著者名: 渡辺 翼、松本泰治、西宮健介、進藤智彦、天水宏和、杉澤 潤、土屋 聡、佐藤公一、諸沢 薦、大山宗馬、浅香智美、林もゆる、河合佳子、安田 聡、下川宏明

掲載誌名: PLOS ONE

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257175>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

客員教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

(現職:国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号:022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号:022-717-8032

FAX 番号:022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp