

## 心外膜・リンパ循環を基盤とする心血管病の病態解明と新たな低侵襲治療法の開発

松本泰治<sup>1,2)</sup>, 渡辺 翼<sup>1)</sup>, 天水宏和<sup>1)</sup>, 諸沢 薦<sup>1)</sup>, 大山宗馬<sup>1)</sup>, 進藤智彦<sup>1)</sup>,  
西宮健介<sup>1)</sup>, 浅香智美<sup>3)</sup>, 林もゆる<sup>3)</sup>, 河合佳子<sup>3)</sup>, 下川宏明<sup>1,4)</sup>

- 1) 東北大学 循環器内科
- 2) 国際医療福祉大学 塩谷病院 循環器内科
- 3) 東北医科薬科大学 医学部 生理学
- 4) 国際医療福祉大学

### 【研究の背景】

我々は、冠動脈過収縮反応の病態形成において Vasa vasorum (VV)、リンパ管、脂肪組織を含む冠動脈外膜組織を中心とした炎症が深く関与していることを、ブタモデルを用いて報告した。また実臨床の冠攣縮性狭心症においても、冠動脈外膜における VV の増生、外膜における炎症が関与していることも報告した。十分な内服治療下でも症状が残存する難治性の冠攣縮性狭心症が存在する一方で、冠動脈外膜への安全かつ有効である直接的な介入方法はなく、新たな低侵襲治療の開発が必要とされている。我々は近年、低出力パルス波超音波 (LIPUS) を用いた研究を進めており、動物モデルにおいて急性・慢性虚血心における心機能の改善、アルツハイマー型認知症における認知機能低下の抑制、などの有効性を示してきた。しかし冠攣縮に対する有効性は不明である。

### 【目 的】

薬剤溶出性ステント留置後の冠動脈過収縮 (冠攣縮) 反応に対する LIPUS の有効性および分子機構を検討する。

### 【方 法】

家畜ブタの冠動脈左前下行枝に薬剤溶出性ステントを留置し、冠過収縮モデルを作製し、LIPUS 群 (N=8) と sham 群 (N=8) に分けた。LIPUS 群にはステント近位部、ステント直上、ステント遠位部にそれぞれ 20 分ずつ、2 週間で計 6 回の LIPUS 照射 (32 サイクル、193 mW/cm<sup>2</sup>) を施した。sham 群には LIPUS 照射をせず、同様の手技を施した。ステント留置の 4 週間後に、セロトニンを用いて冠動脈過収縮反応を評価し、続けて心尖部にインドシアニンググリーン (ICG) を筋注し、心臓リンパ管の機能評価を行った。安楽死の後、免疫組織学的染色にて冠動脈外膜組織を検討した。

### 【結 果】

LIPUS 群では、sham 群に比して、セロトニンに対する冠動脈過収縮反応が有意に抑制された (P<0.05)。また ICG による蛍光造影でのリンパ管の機能評価において、LIPUS 群でのリンパ輸送速度の上昇、すなわちリンパ機能の亢進を認めた (P<0.05)。組織学的評価では LIPUS 群における eNOS の発現増加 (P<0.01)、リンパ管 (LYVE-1 による免疫染色) の増生 (P<0.01)、リンパ管新生因子 (VEGF-C および VEGFR-3) の増加 (P<0.05)、冠攣縮の中心機構である Rho-kinase 活性 (pMYPT1) の抑制 (p<0.01) を認めた。また炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ ) の低下 (P<0.01) も認めた。一方 VV や血管新生因子は両群間で有意差を認めなかった。LIPUS 照射群、sham 群共に明らかな合併症・副作用の発現は認めなかった。

## 【結 論】

LIPUS は冠攣縮性狭心症の新たな非侵襲的治療法となりうる。

## 【考 察】

LIPUS は冠動脈過収縮反応を抑制し、eNOS やリンパ管新生因子を介したリンパ管新生の亢進・リンパ管機能の亢進により抗炎症効果を有すると考えられた。脈管のうち、血管には効果を及ぼさずリンパ管のみに効果を示した理由として、脈管壁の厚さの違いによるシェアストレスのかかり方が異なり、LIPUS の効果の発現に違いが生じたと考えられた。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本基礎研究を元に、臨床での低侵襲治療への展開が期待される。

## 【略 語】

eNOS = endothelial nitric oxide synthase

HPF= high-power field

LIPUS = low-intensity pulsed ultrasound

pMYPT = phosphorylated myosin phosphatase

VEGF = vascular endothelial growth factor

VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor

## 【参考文献】

Cardiac lymphatic dysfunction causes drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs in vivo.

Amamizu H, Matsumoto Y, Shimokawa H et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.

Originally published 28 Feb 2019 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312396> Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39:741-753