

## Antiatherosclerotic Phenotype of Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Saphenous Vein in Coronary Artery Bypass Grafting

J Am Heart Assoc, 2021 Apr 6; 10(7): e018905.

doi: 10.1161/JAHA.120.018905.

Mikami T, Furuhashi M, Sakai A, Numaguchi R, Harada R, Naraoka S, Kamada T, Higashiura Y, Tanaka M, Ohori S, Sakurada T, Nakamura M, Iba Y, Fukada J, Miura T, Kawaharada N

**要旨** 冠動脈バイパス術 (CABG) で大伏在静脈 (SV) グraftの血管周囲脂肪組織 (PVAT) を温存したまま使用する No-touch 法が良好な成績を収め注目されている。本研究では術中に各種 PVAT を採取して組織性状と遺伝子発現を比較検討した。SV-PVAT は冠動脈や大動脈の PVAT に比して M1 マクロファージの浸潤や炎症性サイトカイン発現が低く、No-touch 法の成績向上に寄与している可能性が示唆された。

### 【はじめに】

代謝異常を起点として引き起こされる慢性炎症は metaflammation と呼ばれ、血管周囲脂肪組織でも惹起され、動脈硬化の原因の一つとして考えられている。我々は以前、冠動脈バイパス術 (CABG) におけるグラフトとして使用される内胸動脈 (ITA) の血管周囲脂肪組織では metaflammation が惹起されづらいつことを示し、良好なグラフト開存率に寄与している可能性を報告した<sup>1)</sup>。一方、大伏在静脈 (SV) は汎用性の高いグラフトであるが、遠隔期成績が不良であることが問題であった。近年、SV の血管周囲脂肪組織を残したまま使用する No-touch 法の良好な遠隔期成績が報告<sup>2)</sup>されたが、その機序は十分に解明されていない。今回、SV の血管周囲脂肪組織に着目して他の部位と比較検討を行った。

### 【方法】

2019年3月～2020年3月までの間で、札幌医科大学心臓血管外科とその関連施設 (大野記念病院、札幌中央病院、市立札幌病院、手稲溪仁会病院、小樽市立病院) において待機的に CABG を施行した症例を対象とし、術中に血管周囲脂肪組織を大伏在静脈 (SV-PVAT)、内胸動脈 (ITA-PVAT)、冠動脈 (CA-PVAT)、上行大動脈 (Ao-PVAT) の周囲から採取した。採取後速やかに組織学的検討用 (ホルマリン保存) と遺伝子発現検討用 (凍結保存) に分割した。Hematoxylin-Eosin 染色で各血管周囲脂肪細胞サイズを計測し、Masson-Trichrome 染色で脂肪組織の線維化の程度を検討した。また、免疫染色によって炎症性の M1 および抗炎症性の M2 マクロファージの浸潤の程度を検討した。さらに、real-time PCR で各血管周囲脂肪組織の遺伝子発現量を検討した。

### 【結果】

登録期間中 SV グraftを用いて CABG を施行した症例は 48 例 (男/女: 32/16) であった。平均年齢は 72 ± 8 歳で、平均の BMI は 23.8 ± 3.7 であった。

ほとんどの症例 (91.7%) は 2 枝病変以上の冠動脈病変であった。

SV-PVAT の脂肪細胞サイズは ITA-PVAT, CA-PVAT, Ao-PVAT に比べて有意に大きかった。SV-PVAT と ITA-PVAT は CA-PVAT と Ao-PVAT に比べて有意に線維化が少なく、線維化関連遺伝子 (TGFβ, TIMP1, PDGFβ, Mincle) の発現も有意に低値であった。血管周囲脂肪組織へのマクロファージの浸潤の程度を検討では、SV-PVAT, ITA-PVAT に比して CA-PVAT, Ao-PVAT おいて炎症性 M1 マクロファージ (CD11c 染色) の浸潤が有意に多く、特に CA-PVAT では炎症性の M1 マクロファージと抗炎症性 M2 マクロファージ (CD206 染色) の比率 (M1/M2 比) がその他血管周囲脂肪に比べて有意に高値であった (図 1)。

遺伝子発現解析では、抗炎症性・抗動脈硬化性のアディポカインとして知られるアディポネクチンの SV-PVAT における発現がその他血管周囲脂肪組織と比較して有意に高値であった。また、炎症性サイトカインである MCP-1, IL-1β, IL-6, TNF-α の発現は CA-PVAT, Ao-PVAT と比較して SV-PVAT と ITA-PVAT で有意に低値であった (図 2)。さらに、動脈硬化を促進する因子として知られるインフラマソームの関連遺伝子 (NLRP3, ASC) や小胞体ストレスの関連遺伝子 (GRP78, CHOP) の発現は CA-PVAT, Ao-PVAT と比較して SV-PVAT と ITA-PVAT で有意に低値であった。また、各脂肪組織の脂肪分化・発生パターン関連遺伝子 (EN1, EMX2, HOXA5) 発現は、それぞれの血管周囲脂肪組織で発現様式が全く異なっていた (図 3)。

### 【考察】

以前我々は ITA-PVAT が metaflammation を起こしにくい性質であることが示し、このことが動脈硬化の惹起を抑制してグラフトの良好な長期成績に寄与している可能性を報告した (1)。本研究の結果から SV-PVAT は ITA-PVAT に近い性質を有し、慢性炎

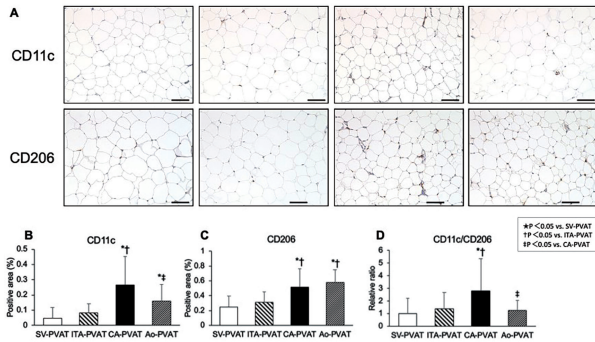


図1 血管周囲脂肪組織におけるマクロファージ浸潤

A. 炎症性 M1 マクロファージ (CD11c) および抗炎症性 M2 マクロファージ (CD206) の免疫染色。 B. CD11c のエリア半定量。 C. CD206 のエリア半定量。 D. CD11c/CD206 比率

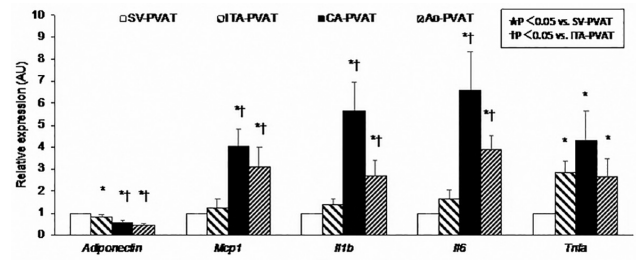


図2 血管周囲脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現

抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンと炎症性サイトカインである MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  の遺伝子発現

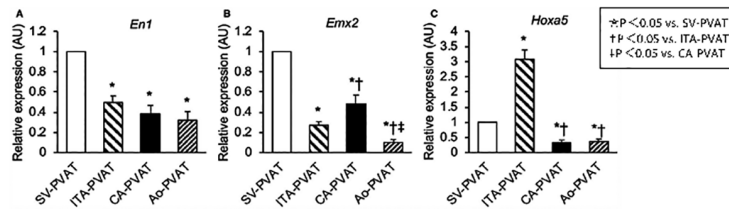


図3 血管周囲脂肪組織における脂肪分化・発生パターン関連遺伝子の発現

A. En1 (engrailed homeobox 1). B. Emx2 (empty spiracles homeobox 2). C. Hoxa5 (homeobox A5)

症や線維化が少なく、抗炎症の性質を有する脂肪組織であることが示された。

SV は世界で広く使用されているグラフトである一方で、その遠隔期の成績は不良とされている。従来の採取方法は血管周囲組織を除去して採取し、採取後は攣縮予防のためにシリンジによる高圧をかけた拡張を行うという方法であった。この採取方法では血管の内膜、外膜がともに損傷され、さらに術後に動脈循環に晒されることで血管の硬化が進行する可能性が報告されている。近年、SV の血管周囲脂肪組織ごと採取する No-touch 法が提唱され、内胸動脈に匹敵する良好な遠隔期成績が報告された (2)。No-touch 法による SV グラフトが良好な遠隔期成績を示す機序としては、血管周囲脂肪組織ごと採取するため外膜が温存され、Vasa Vasorum が損傷せずに血管壁への血流が保たれるという点や採取後にシリンジによる高圧な血管拡張を行わなくても良いことから内膜の損傷が少ない点、温存した血管周囲脂肪組織による内膜リモデリング抑制効果などが報告されている。本研究では、SV-PVAT において炎症性サイトカインの発現が少なく、抗動脈硬化性のアディポネクチンの発現が多いなど、metaflammation を引き起こしにくい性質が示された。No-touch 法で採取した場合、この性質が保持されグラフトの遠隔期成績の向上に寄与している可能性が示唆された。

各血管周囲脂肪組織の脂肪分化・発生パターン関連遺伝子の検討では、発現パターンは完全に異なっており、各脂肪細胞は異なる前駆脂肪細胞から分化した性質の異なる脂肪細胞であることを示しており、それぞれが全く異なる性質を有する固有の脂肪細胞であることが示唆された。

本研究ではコントロールとして冠動脈疾患を有さな

い患者の CA-PVAT を採取できなかった。よって、CA-PVAT の炎症性が高い結果が冠動脈病変の原因なのかもしれない。今後は結果なのかについては不明である。今後、動脈硬化の進展における血管周囲脂肪組織の役割についてはさらなる研究が必要と考えられた。

### 【結語】

SV-PVAT は慢性炎症や線維化の少ない固有の性質を有する。このことが脂肪組織を残して採取する No-touch 法の SV グラフト開存率向上に寄与する可能性が示唆された。

### 参考文献

- Numaguchi R, Furuhashi M, Matsumoto M, et al. Differential phenotypes in perivascular adipose tissue surrounding the internal thoracic artery and diseased coronary artery. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011147. doi: 10.1161/JAHA.118.011147.
- Souza D. A new no-touch preparation technique: technical notes. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 30: 41-44.

### 三上 拓真

#### 略歴

2015 年 札幌医科大学 医学部 医学科 卒業  
2021 年 札幌医科大学 大学院 医学研究科 博士課程終了  
2022 年 国立病院機構 帯広病院 心臓血管外科 兼 札幌医科大学 心臓血管外科学講座 訪問研究員

#### 受賞歴

2021 年 第 74 回日本胸部外科学会  
Case Presentation Awards, 最優秀演題賞受賞  
2021 年度 日本外科学会 若手研究のための臨床研究助成 (JSS Young Researcher Award) 受賞  
2021 年度 札幌医科大学 胸部外科 同門会賞 受賞