

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 野口 輝夫 国立循環器病センター 心臓血管内科医長

### 研究要旨

心臓MRIの非造影T1強調法で認められた高輝度冠動脈プラークの組織性状を、冠動脈多列CT (MDCT) と血管内超音波検査 (IVUS) を用いて評価し、非造影T1強調法による高輝度プラークは不安定プラークを構成する重要な要素 (Positive remodeling, Attenuation plaque, 低いCT値) を反映していることがわかった。この成果は、不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築を目指す本研究の進展に大きく寄与するものである。このMRIでの成果を基にして、1.5テスラ汎用心臓MRIを使った冠動脈不安定プラークの早期診断を目指した前向き研究を倫理委員会に申請した。

### A. 研究目的

非造影T1強調MRI画像で冠動脈の高輝度プラークの存在を報告した論文は数編あるが、高輝度プラークの組織性状評価は不明のままであった。本研究の目的は、心臓MRIで認められた高輝度冠動脈プラークを冠動脈MDCTおよびIVUSを用いて観察し、高輝度プラークの組織性状評価を行うことである。本研究によって1.5テスラ汎用心臓MRIによって、冠動脈不安定プラークを可視化するイメージング技術の整備を行うことである。

### B. 研究方法

冠動脈MRI (非造影T1強調画像) で高輝度プラークを認めた狭心症患者37人 (37病変) に対して冠動脈MDCTおよび冠動脈形成術時にIVUSを行い、MRIで認められた高輝度プラークの組織性状をMDCTおよびIVUS画像で評価した。

### C. 研究結果

MRIで認められた高輝度プラーク (添付図1-C,D 参照) は、MDCTおよびIVUSによる評価で次のような特徴を持つことを世界で初めて報告した。すなわち高輝度プラークの部分

は、Positive remodeling化した冠動脈 (拡大した血管で不安定プラークの構成要素のひとつ: 添付図1-A,F 参照) で、Attenuation plaque (大きな減衰エコーを伴う不安定プラーク: 添付図1-F参照) を持ち、CT値の低いプラーク (低いCT値はコレステロール含有の多い不安定プラーク考えられている: 添付図1-A,B 参照) であった。このPositive remodeling, Attenuation plaque, CT値の低いプラークは、不安定プラークを構成する重要な要素と多数の研究で確認されていることから、本研究の非造影T1強調画像によって高輝度に描出された冠動脈プラークは、不安定プラークの存在を反映していることを世界に先駆けて報告した。

### D. 考察

本研究によって、非造影T1強調画像による高輝度プラークが不安定プラークの重要な構成要素を反映していることが判明した。このMRIによる成果は、本研究グループの目的である“不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築”に寄与し、今後MRIを用いた不安定プラークの超早期診断に関する前向き試験を推進するうえで重要な評価項目であ

ることを明らかにした(JACC-Imaging 2009 in press)。

#### E. 結論

本研究によって、1.5テスラ汎用MRI装置で冠動脈不安定プラークを非侵襲に診断することができる。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

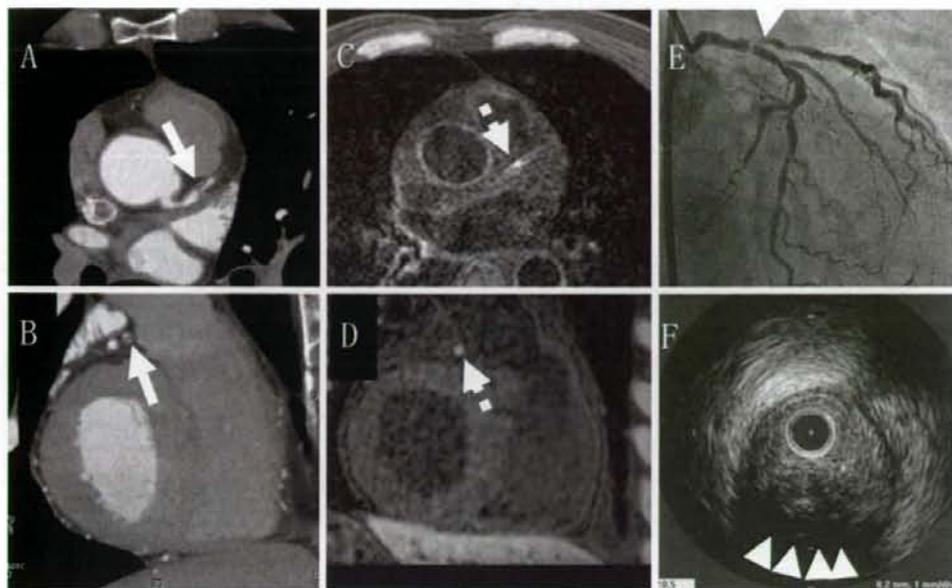
Tomohiro Kawasaki, Shoichi Koga, Nobuhiko Koga, Teruo Noguchi, Hidenori Tanaka, Hisashi Koga, Takeshi Serikawa, Yoshiya Orita, Takaya Fukuyama. Characterization of Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging: Comparison with Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound. *JACC-Imaging* 2009 In press.

2.学会発表  
2008年 American Heart Association Scientific Meeting (New Orleans, USA)

#### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

添付図 1



## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 内藤 博昭 国立循環器病センター 放射線診療部部長

### 研究要旨

頸動脈不安定プラークの画像診断的特徴を明らかにするために、頸動脈エコー、および頸動脈MRI、拡散強調画像（DWI）を用いて症候性頸動脈狭窄患者のプラークの組織性状診断を行い、頸動脈における不安定プラークの画像診断上の特徴を明らかにした。本年度は、頸動脈硬化疾患患者に対するMRI、超音波技術を駆使したプラークの詳細な画像診断と病理学的対比システムの構築を行った。さらに、動脈硬化疾患患者のコホートを作成するため動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者、およびメタリック症候群、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの危険因子を有する患者）を登録するデータベースの作成を開始した。

### A. 研究目的

1) 頸動脈狭窄患者に対する内膜剥離術の至適時期を決定するために、1.5テスラMRI検査と頸動脈エコー、DWIによる術前新規虚血巣の増加所見を多角的に評価し、不安定プラークの画像診断的特徴を明らかにすること。

2) 動脈硬化疾患患者のコホートを作成するために、冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者を登録するデータベースの作成を開始した。

### B. 研究方法

1) 症候性頸動脈狭窄患者を対象に、1.5テスラMRI（T1強調画像、MPRAGE法）と頸動脈エコーによるプラーク評価、およびDWIによる術前新規虚血巣の増加の評価を行い、MPRAGE法で認められた高輝度頸動脈プラークとエコーによって得られた頸動脈プラークの可動性の指標を用いることによって頸動脈プラークの不安定化を評価する画像上の特徴を総合的に評価した。

2) 頸動脈狭窄患者の登録データベースの作成を開始し、登録時と半年から1年の治療経過の後、頸動脈のMRI画像を撮影し、頸動脈不安定プラークの構成成分を評価する。

### C. 研究結果

1) T1強調画像（MPRAGE）で認められた頸動脈高輝度プラークと、エコーで認められた可動性プラークの指標、およびDWI画像を多角的に用いることで、頸動脈プラークの不安定化をより正確に判定することが可能となった。

2) 本年度は国立循環器病センターの倫理委員会にて研究の承認をうけ、登録データベースの作成を開始した。

### D. 考察

1) MRIと超音波検査を多角的に用いることで、頸動脈剥離術の適応となる頸動脈プラークの不安定化を予測することが重要であることがわかった。

2) 非侵襲的な動脈硬化の評価法として、MRIによる成果で“不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築”をすることができれば、動脈硬化性疾患群の早期診断と治療法の決定に大きく寄与しうることが期待される。

## E. 結論

1) 症候性頸動脈狭窄症の内科治療に対する抵抗性を予測し、頸動脈剥離術の至適時期を決定することが重要である。

2) 1.5テスラ汎用MRI装置で頸動脈不安定プラークを非侵襲に診断するコホートを作成し評価することができる。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

なし

## G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と 新しい予防戦略の構築

分担研究者 石田良雄 国立循環器病センター病院 放射線診療部 核医学(RI)検査部主任医長

### 研究要旨

冠動脈硬化の早期病変（冠血管内皮障害）の診断とそれに対する治療効果の判定を目的として、 $^{13}\text{N}$ -ammonia dynamic PET imagingによる心筋血流計測法（Kuhleらが考案した2コンパートメントモデル解析法）を導入し、寒冷負荷時ならびにジビリタール負荷時における心筋血流量の変化に基づいた冠血管内皮機能評価の有用性を検討した。本年度は、①検査プロトコルの確立、ならびに②高脂血症患者（家族性と非家族性）のジビリタール負荷に対する心筋血流の反応性の検討による同法の有用性の評価を行った。

### A. 研究目的

本年度は、冠動脈硬化の早期病変である冠血管内皮障害を検出するために、①安静時、②寒冷負荷時、③ジビリタール負荷時の心筋血流量(MBF)計測を、 $^{13}\text{N}$ -ammonia PETを利用して実施し、そのプロトコルを確立するとともに、高脂血症患者を対象に、ジビリタール負荷時血流増加反応（心筋血流予備能）による評価の有用性を検討した。

### B. 研究方法

[1]  $^{13}\text{N}$ -ammonia PETによる局所心筋血流量(MBF)の計測

吸収補正用のトランスジションスキャンの後に、10-15 mCiの $^{13}\text{N}$ -ammoniaを30秒かけて静注し、静注直前より10秒x12フレーム、30秒x2フレーム、60秒x3フレーム、900秒x1フレームでdynamic PET収集を実施した。安静コントロールでの計測に続いて、約50分（5半減期）の間隔をおいて寒冷負荷、ジビリタール負荷を順に実施した。Kuhle WGらの2コンパートメントモデル解析（Circulation 1992; 86:1004-1017）を採用するUCLAグループの方法を採用して、短軸断面層面で局所心筋のMBF (ml/min/100g) を計測するプログラムを作製し、応用した。非冠動脈疾患では、局所の平均値からMBFを求め、安静時から負荷時へのMBF増加度を求めた。

[2]高脂血症患者のジビリタール負荷によるMBF増加反応の検討

健常者(NL)15例、家族性高脂血症21例(FH群)、非家族性高脂血症18例(NFH群)を対象に、ジビリタール負荷時のMBF増加反応（心筋血流予備能、MFR）を検討した。また、FH群の8例とNFH群の

6例では、スタチン（アトロバスタチン）によるコレステロール低下治療のMFRへの効果について検討した。

### C. 研究結果

[1]検査プロトコルの確立

諸家の報告に基づき、図1のプロトコルを確立した。

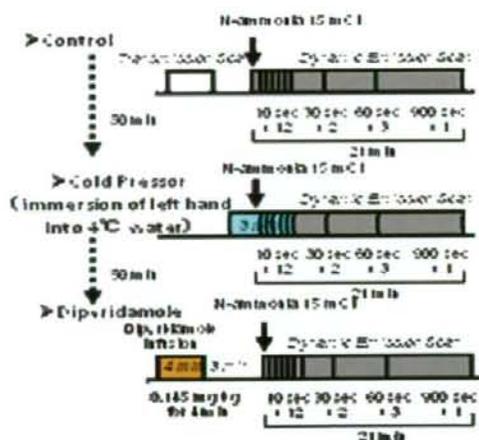


図1 冠血管内皮障害の診断のための $^{13}\text{N}$ -ammonia PETプロトコル

寒冷負荷は4度の冷水に3分間浸すプロトコルで、トースの静注と撮像は2分目から開始する方法を採った。ジビリタール負荷は従来の方法を使った。

[2]高脂血症患者での検討

NL群、FH群、NFH群の三群間での安静時MBF

には差がなかった。しかし、ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷時のMBF増加(MFR)は、図2のように、FHおよびNFH群はNL群に比べて有意な低下を示した。これらの症例では、ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷での可逆性欠損の出現はなく、冠動脈狭窄を示唆する所見はなかった。アトバ<sup>®</sup>スタチン治療開始から6ヵ月後の変化を観察した結果では、図3のように総コレステロール値は両群で同等に低下した。これに伴うMFRの変化は、図4のように、NFH群では有意な改善が認められたのに対して、FH群では改善が認められなかった。NFH群とFH群の間で冠血管拡張の病態に差があると推定された。

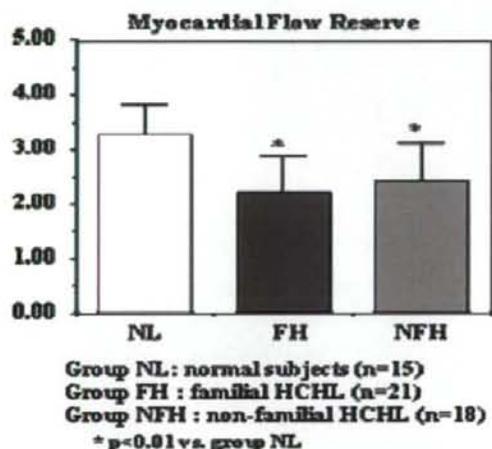


図2 高脂血症患者における心筋血流予備能の低下

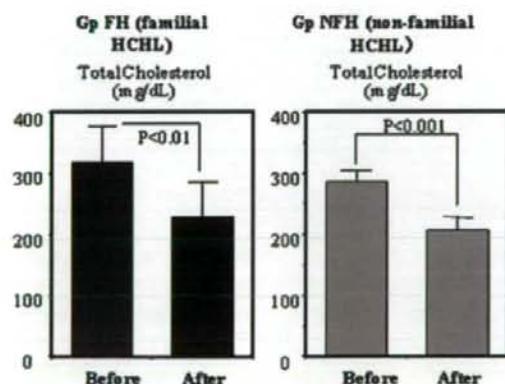


図3 アトバ<sup>®</sup>スタチン投与6ヵ月後の総コレステロール値の変化

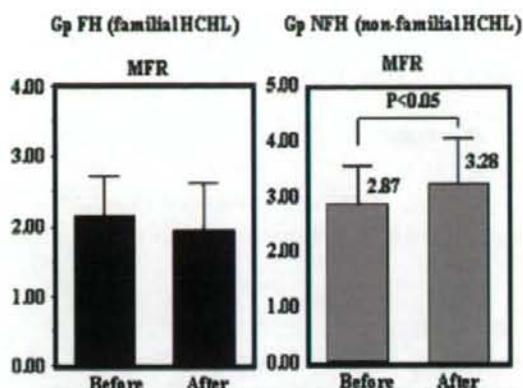


図4 アトバ<sup>®</sup>スタチン投与6ヵ月後のMFRの変化

#### D. 考察

冠動脈硬化の早期病変としての冠血管内皮障害を検出する方法として、血管内皮依存性血管拡張薬であるアセチルコリンを冠動脈内注入して冠血管径の変化を冠動脈造影で観察する方法が、臨床応用されてきた。非侵襲的方法としては、超音波法を利用した方法が提唱されているが、今回の研究では<sup>13</sup>N-ammonia dynamic PET imagingで計測される心筋血流量を指標とする評価法を採用した。ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>は平滑筋依存性の血管拡張薬であるが、血流増加に伴うずれ応力の増加によって二次的に内皮依存性血管拡張反応を誘発することが知られている。本年度は、ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷による血流増加反応(心筋血流予備能, MFR)に基づく評価の有用性について検討した。その結果、有意な冠動脈狭窄がないと考えられた(ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷による可逆性欠損の出現がなかった)高脂血症患者の成績を検討すると、FH群でもNFH群でも有意なMFRの低下が認められた。しかし、スタチンによるコレステロール低下治療を行い、MFRの改善効果を検討したところ、FH群には改善が認められなかったが、NFH群では明らかな改善が認められた。スタチンの血管内皮機能の改善を示唆するものと考えられた。ジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷は、基本的には平滑筋依存性の血管拡張物質であるところから、血管内皮機能を直接的には反映しない。今回の結果は、同法のある一定の価値を示したが、やはり直接的な評価法が必要と考えられる。我々は、次年度においては、「寒冷負荷法」による評価法を採用し、その有用性を明らかにしたいと考えている。

#### E. 結論

<sup>13</sup>N-ammonia PETを用いたジビリタ<sup>®</sup>モル<sup>®</sup>負荷時の心筋血流増加反応(MFR)は、内皮依存性冠血管

拡張反応を含むところから、冠動脈硬化の早期病変である冠血管内皮障害の診断ならびにステatinの治療効果判定に応用が可能と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

(1)石田良雄、木曾啓祐：心疾患の分子イメージング  
遺伝子医学MOOK9「分子イメージング技術」メディカル  
ドゥ 2008年

##### 2.学会発表

(1)Yoshio Ishida: Molecular Imaging of  
Cardiovascular Disease. Symposium “Recent Progress  
on Molecular Imaging”第72回日本循環器学会  
2008年

#### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得  
なし

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 山田 直明 国立循環器病センター 放射線診療部医長

### 研究要旨

以下の2つの研究のうち、MRIによる画像診断を本年度は行った。

- ① 症候性頸動脈狭窄患者に対する内膜剥離術（CEA）適応の至適時期を決定するために、症候性頸動脈狭窄患者のプラークの性状診断をMRI（MPRAGE法）、拡散強調画像（DWI）、頸動脈エコーで行い、これらの画像所見と病理標本との比較検討を行った。この検討による不安定頸動脈プラークの画像的特徴を明らかにした。
- ② 冠動脈プラークの組織性状診断に有用と考えられている Virtual histology 血管内超音波法（VHIVUS）が頸動脈プラークにも応用可能かを評価するために、頸動脈剥離術で得られた組織を使用して *ex vivo* でVHIVUSの画像所見とMPRAGEによるプラークの組織性状評価を行った。

### A. 研究目的

1) 症候性頸動脈狭窄患者に対する内膜剥離術の至適時期を決定するために、1.5テスラMRI検査と頸動脈エコーによる不安定プラークの画像診断的特徴を明らかにすること。分担研究者（山田）はMRI検査および画像の評価を行った。

2) 冠動脈不安定プラークを診断する新しい検査技術と考えられているVHIVUSが、頸動脈の不安定プラークも高い精度で画像化しているかを検討すること。

### B. 研究方法

1) 2004年以降にCEAを施行した症候性頸動脈狭窄患者82例を、内科治療抵抗性で早期のCEAが必要であった群（E群、35例）と、症状が安定し待機的にCEAを施行した群（D群、47例）に分けた。各群における術前の1.5テスラMRI（T1強調画像、MPRAGE法）で認められた高輝度プラーク、頸動脈エコーによって得られたプラークの可動性の指標（mobile plaque）、およびDWIにおける術前新規虚血巣の増加所見を比較・検討した。

2) VHIVUSで表示されたnecrotic core（不安定プラークの指標）の範囲と、T1強調画像（MPRAGE法）で表示された範囲を比較検討した。

### C. 研究結果

1) 術前のプラークの評価では、T1強調画像（MPRAGE法）による高輝度プラークは、74%に認められた（E群81%、D群69%； $p=0.03$ ）。mobile plaque は29%（E群55%、D群9.8%； $p<0.0001$ ）認め、mobile plaqueが存在する場合は進行性の脳卒中（progressive stroke）となる比率が有意に多かった（ $p=0.02$ ）。MPRAGEによる高輝度プラークは、DWI上病巣の増加と相関を認めなかった。

2) VHIVUSで表示されたnecrotic coreの領域は、T1強調画像（MPRAGE法）で表示された領域より有意に狭かった。また、病理組織で判定されたnecrotic coreの領域と比べても狭かった。

### D. 考察

1) MPRAGEによる高輝度頸動脈プラーク、

およびエコーによる可動性プラーク (mobile plaque) を多角的に評価することが不安定頸動脈プラーク診断に必要であることがわかった。本研究は、第7回日本頸部脳血管治療学会で発表し、論文を投稿中である。

2) 現行のVHIVUSでは頸動脈不安定プラークの特徴的变化である“プラーク内血腫”を正しく表示するアルゴリズムが無いため、プラーク内血腫の存在を過少評価してしまうことがわかった。

## E. 結論

1) 本研究によって、T1強調画像 (MPRAGE法) と頸動脈エコーを多角的に用いることで頸動脈剥離術の至適時期を決定できる可能性がある。

2) 現行のVHIVUSでは、頸動脈プラーク内の血栓 (血腫) を評価するアルゴリズムが欠けているため、頸動脈不安定プラークの領域を過少評価してしまう。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tomohito Hishikawa, Koji Iihara, Hatsue Ishibashi-Ueda, Kazuyuki Nagatsuka, Naoaki Yamada, Susumu Miyamoto. Virtual Histology - intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex-vivo study. *Neurosurgery* 2009 in press

### 2. 学会発表

多角的プラーク評価に基づく早期再発率から見た頸動脈内膜剥離術の至適時期に関する検討

飯原弘二、菱川明人、長東一行、山田直明、植田初江、佐藤公俊、豊田一則、江頭裕介、福田健治、宮本 享。第7回日本頸部脳血管治療学会 (2008年)

## G. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 頸動脈プラーク病変におけるFDG集積亢進の臨床的意義

分担研究者 福島 和人 国立循環器病センター 放射線診療部

### 研究要旨

頸動脈におけるFDG集積亢進は、症候性病変によくみられる現象であり、プラークの不安定性を反映するとの報告が散見されるが、がん診断やがん検診などでFDG-PETが施行された無症候の症例にも同様の現象が観察される。本研究では頸動脈におけるFDG集積亢進の臨床的意義について検討するために総頸動脈あるいは内頸動脈近位部に狭窄性あるいは閉塞性病変を認めた17症例（27病変）にFDG-PETを施行し、症候の有無とFDG集積度を比較したところ、症候性病変だけでなく、無症候性病変にもFDG集積亢進がみられた。頸動脈プラーク病変におけるFDG集積亢進は、マクロファージなどの炎症細胞浸潤を反映するものであり、症候性病変だけでなく、無症候性病変にもみられる現象であると考えられた。

### A. 研究目的

<sup>18</sup>F標識Fluorodeoxyglucose (FDG)は主に glucose transporter 1(GLUT1)を介してマクロファージなどの炎症細胞に取り込まれることが知られており、炎症細胞浸潤を伴う不安定動脈硬化プラーク病変にFDGが集積することが基礎実験・臨床研究ともに数多く報告されている。しかしながら、がん診断やがん検診などでFDG-PETが施行された症例において、無症候であるにもかかわらず頸動脈にFDG集積亢進がみられることがしばしば経験される。このことから、頸動脈におけるFDG集積亢進は必ずしも動脈硬化性プラークの不安定性を反映するものではないと推測される。

本研究の目的は頸動脈におけるFDG集積亢進の臨床的意義について検討することである。

### B. 研究方法

#### 対象

頸動脈エコーにおいて総頸動脈あるいは内頸動脈近位部に狭窄性あるいは閉塞性病変を認めた17症例（27病変）。

下記の基準を満たす病変を症候性病変と定義した。

1. プラーク病変の存在する動脈に関連した一過性脳虚血発作を繰り返す病変
2. プラーク病変の存在する動脈の支配

領域にMRI-DWIで高信号を呈する急性梗塞を認めた病変

27病変中、8病変が症候性に分類された。

### FDG-PET検査

5時間以上の空腹条件下にFDGを投与すると同時に頸動脈を中心に1分間のDynamic収集を行い、静注1時間後より小脳下縁から心臓までを撮像した。頸動脈プラーク病変へのFDG集積の評価は、Dynamic収集で得られた頸動脈の走行を参考にStandardized uptake valueの最大値 (SUVmax)を計測し、2.0以上をFDG集積陽性とした。

### C. 研究結果

症候性8病変のうち、6病変（75%）でFDG集積が亢進していた。無症候性19病変でも8病変（42%）にFDG集積が亢進していた。以上より無症候性病変よりも症候性病変でFDG集積が亢進している傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

代表症例を提示する。図1は無症候性右内頸動脈狭窄病変を有する60歳代、男性で、右内頸動脈狭窄性病変には明らかなFDG集積は認められなかった。図2は症候性左内頸動脈狭窄病変を有する80歳代、男性で、左内頸動脈狭窄性病変に比較的強いFDG集積亢進が認めら

れた。



#### D. 考察

症候性病変において高頻度 (75%)にFDG集積亢進が亢進しており、これまでの報告に合致する結果であったが、無症候性病変においても半数近く (42%)にFDG集積亢進が認められた。近頃、高脂肪食を与えられたApoEノックアウトマウスにおいて、比較的早期の動脈硬化性病変にFDGが集積することが報告された (Zhao Y, SNM2008)。また、マクロファージなどの炎症細胞浸潤は不安定プラーク病変だけでなく、動脈硬化初期病変にも認められる。以上より、頸動脈プラーク病変におけるFDG集積亢進はマクロファージなどの炎症細胞浸潤を反映するものであり、症候性病変だけにみられる現象ではないと考えられた。

#### E. 結論

頸動脈プラーク病変におけるFDG集積亢進は、マクロファージなどの炎症細胞浸潤を反映するものであり、症候性病変だけでなく、無症候性病変にもみられる現象と考えられた。今後、無症候性病変におけるFDG集積度からプラーク病変の不安定化を予測できるか検討する予定である。

#### F. 研究発表

1.論文発表  
なし

2.学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得  
なし

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 宮本 恵宏 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科医長

### 研究要旨

本研究の目的は高磁場MRIとPET/SPECTの新規技術を基に、不安定プラーク進展の各過程において特徴的な分子病理的・構造的変化をイメージングすることである。MRI信号においても特徴的な信号変化を明らかにし、プラークの炎症に基づく不安定性や、抗動脈硬化治療薬による不安定化抑制効果を観察する普遍的イメージング診断法を確立する。これにより不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築を目指す。そこでそのイメージング評価の対象となる臨床コホートを作成する。本年度は動脈硬化疾患患者のコホートを作成するため動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者、およびメタボリック症候群、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの危険因子を有する患者）を登録するデータベースの作成を開始した。

### A. 研究目的

本研究の目的は不安定プラークの進展の各過程において分子病理的・構造的変化をイメージング評価する基盤技術の整備と、動脈硬化疾患患者コホートの作成である。本年度は動脈硬化疾患患者のコホートを作成するため動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者、およびメタボリック症候群、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの危険因子を有する患者）を登録するデータベースの作成を開始した。

### B. 研究方法

動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者、およびメタボリック症候群、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの危険因子を有する患者）のコホートを作成するため、頸動脈狭窄患者の登録データベースの作成を開始した。登録した患者は登録時と半年から1年の治療経過の後、頸動脈のMRI画像を撮影し、冠動脈不安定プラークの構成成分を評価する。

### C. 研究結果

本年度は循環器病センターの倫理委員会にて研究の承認をうけ、登録データベースの作成を開始した。

### D. 考察

これまで非侵襲的な動脈硬化の評価法としては頸動脈エコー検査があったが、このMRIによる成果により、“不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築”をすることができれば、動脈硬化性疾患群の早期診断と治療法の決定に大きく寄与しうることが期待される。

### E. 結論

本研究によって、1.5テスラ汎用MRI装置で頸動脈および冠動脈不安定プラークを非侵襲に診断するコホートを作成し評価することができる。

### F. 研究発表

- 1.論文発表  
なし
- 2.学会発表  
なし

### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 飯原 弘二 国立循環器病センター 脳血管外科医長

### 研究要旨

内科治療に抵抗する症候性頸動脈狭窄患者を対象に、虚血性脳血管イベントの再発を1.5テスラMRI検査、拡散強調画像（DWI）および頸動脈エコーを用いて多角的にプラークを評価することで頸動脈内膜剥離術（CEA）の至適時期を検討した。

#### A. 研究目的

内科治療抵抗性の症候性頸動脈狭窄患者に対する内膜剥離術の至適時期を決定するために、1.5テスラMRI検査、拡散強調画像（DWI）、頸動脈エコーを用いて多角的なプラーク評価を行い、頸動脈内膜剥離術（CEA）の至適時期を検討すること。

#### B. 研究方法

2004年以降にCEAを施行した症候性頸動脈狭窄患者82例を、内科治療抵抗性で早期のCEAが必要であった群（E群、35例）と、症状が安定し待機的にCEAを施行した群（D群、47例）に分けた。各群における術前の1.5テスラMRI（T1強調画像、MPRAGE法）で認められた高輝度プラーク、頸動脈エコーによって得られたプラークの可動性の指標（mobile plaque）、およびDWIにおける術前新規虚血巣の増加所見を比較・検討した。

#### C. 研究結果

術前のプラークの評価では、mobile plaqueを29%（E群55%、D群9.8%； $p<0.0001$ ）認め、T1強調画像（MPRAGE法）による高輝度プラークは、74%に認められた（E群81%、D群69%； $p=0.03$ ）。さらに、mobile plaqueは高齢者に多く（ $p=0.04$ ）、mobile plaqueが存在する場合は進行性の脳卒中（progressive stroke）となる比率が有意に多かった（ $p=0.02$ ）。MPRAGEによる高輝度プラークは、DWI上病巣の増加と相関を認めなかった。

#### D. 考察

内科治療抵抗性の症候性頸動脈狭窄患者のプラーク評価のためには、T1強調画像（MPRAGE

法）による高輝度プラークの存在、頸動脈エコーによる可動性プラーク（mobile plaque）、DWIにおける新規虚血巣の増加所見など、多角的に評価することが重要であることが明らかになった。本研究は、第7回日本頸部脳血管治療学会で発表し、論文を投稿中である。

#### E. 結論

多角的なプラーク評価に基づく症候性頸動脈狭窄症の内科治療に対する抵抗性を予測し、頸動脈剥離術の至適時期を決定することが重要である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

多角的なプラーク評価に基づく早期再発率から見た頸動脈内膜剥離術の至適時期に関する検討

飯原弘二、菱川明人、長束一行、山田直明、植田初江、佐藤公俊、豊田一則、江頭裕介、福田健治、宮本 享。第7回日本頸部脳血管治療学会（2008年）

#### G. 知的所有権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築

分担研究者 植田 初江 国立循環器病センター 循環器病理学医長

### 研究要旨

以下の2つの研究を本年度は行った。

- 1) 症候性頸動脈狭窄患者に対する内膜剥離術適応の至適時期を決定するために、症候性頸動脈狭窄患者のプラークの性状診断をMRI、頸動脈エコーで行い、これらの画像所見と病理標本との比較検討を行った。この検討による不安定頸動脈プラークの画像的特徴を明らかにした。
- 2) 冠動脈プラークの組織性状診断に有用と考えられている Virtual histology 血管内超音波法 (VHIVUS) が頸動脈プラークにも応用可能かを評価するために、頸動脈剥離術で得られた組織を使用して *ex vivo* で VHIVUS の画像所見とプラークの病理組織との比較検討を行った。その結果、冠動脈プラークの病理組織を基にした VHIVUS のアルゴリズムでは、頸動脈プラークに特徴的なプラーク内血腫を過少評価することがわかった。このため、現行の VHIVUS を頸動脈に応用すると、頸動脈不安定プラークの存在を過少評価することが判明した。

### A. 研究目的

1) 症候性頸動脈狭窄患者の内膜剥離術の至適手術時期を決定するために、頸動脈不安定プラークの特徴的なMRIおよびエコー画像と病理学的変化を対比すること。

2) VHIVUSは、冠動脈の不安定プラークを診断する新しい検査技術と考えられている。一方、頸動脈不安定プラークに特徴的なプラーク内血腫の頻度は冠動脈プラークでは低い。そのため、冠動脈プラークの病理組織を基に作成された現行のVHIVUSのアルゴリズムでは頸動脈不安定プラークを正しく評価できない可能性がある。本研究は、VHIVUSが高い精度で頸動脈不安定プラークを画像化しているかを病理組織と対比することで検証することである。

### B. 研究方法

1) 症候性頸動脈狭窄患者に対してMRIと頸動脈エコーを行い、画像診断的特徴と病理学的変化を比較検討した。

2) 頸動脈剥離術で得られた頸動脈プラークに *ex vivo* で VHIVUS を施行し、VHIVUS で得られた画像診断と病理学的特徴を比較検討し

た。

### C. 研究結果

1) MRIで認められた高輝度頸動脈プラークおよびエコーによる可動性頸動脈プラーク (mobile plaque) は、病理学的には脂質成分に富む粥腫内血腫を合併したプラーク (不安定プラーク) であった。特に mobile plaque 例ではプラークが破綻し血栓を形成していた。

2) 病理学的にプラーク内血腫を含む necrotic core と診断された領域は、VHIVUS では明らかに過少評価されていた。このことは、冠動脈プラークの病理学的検索から作成された現在のVHIVUSのアルゴリズムでは頸動脈不安定プラークの特徴的な変化であるプラーク内血腫の存在および広がり過少評価することがわかった。

### D. 考察

1) T1強調画像 (MPRAGE法) による高輝度頸動脈プラーク、およびエコーによる可動性プラーク (mobile plaque) の存在は頸動脈プラークの不安定化を予測する有用な指標であることが本研究で明らかとなった。本研究は、第7回日本頸部脳血管治療学会で発表し、

論文を投稿中である。

2) VHIVUSによる頸動脈プラークの画像診断は、頸動脈不安定プラークの特徴的変化であるプラーク内血腫の存在を過少評価することから、VHIVUSを頸動脈プラークに応用するには、血栓（血腫）成分を表示する新たなアルゴリズムの検討が必要である（*Neurosurgery* 2009 in press）。

## E. 結論

1) 本研究によって、T1強調画像（MPRAGE法）と超音波検査を多角的に用いることで頸動脈剥離術の至適時期を決定できる可能性がある。

2) VHIVUSには、血栓（血腫）評価のアルゴリズムが欠けているため、頸動脈不安定プラークの領域を過少評価してしまう。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tomohito Hishikawa, Koji Iihara, Hatsue Ishibashi-Ueda, Kazuyuki Nagatsuka, Naoaki Yamada, Susumu Miyamoto. Virtual Histology - intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex-vivo study. *Neurosurgery* 2009 in press

Yamaoka M, Noda T, Nagasawa H, Naganuma M, Otsubo R, Okamura H, Ishibashi-Ueda H, Kamakura S. Asystole caused by vegetation and abscess of right ventricle attached to a tip of pacemaker lead. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Aug;31(8):1083-4

### 2. 学会発表

多角的プラーク評価に基づく早期再発率から見た頸動脈内膜剥離術の至適時期に関する検討

飯原弘二、菱川明人、長束一行、山田直明、植田初江、佐藤公俊、豊田一則、江頭裕介、福田健治、宮本 享。第7回日本頸部脳血管治療学会（2008年）

## G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## ブランク不安定化に関与する病態因子の可視化プローブの開発

分担研究者 古本祥三 東北大学 加齢医学研究所 機能画像医学研究分野

### 研究要旨

本研究では、ブランク不安定化に寄与する病態因子の可視化を目的としたPET用プローブの設計及び合成を行った。

まず、近年、ブランクの脆弱化に直接的に関与していることが強く疑われている細胞外基質分解酵素のMMPについて、その酵素活性中心に結合してプロテアーゼ活性を阻害する低分子阻害剤をベースにしたプローブ $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ の評価と改良合成を行った。同プローブについてMMP発現性腫瘍細胞HT1080で作製した担癌マウスを利用してMMP発現腫瘍組織への放射能集積を検討したところ、MMP非発現臓器・組織の筋肉、肺、心臓と比較して高い値となり、MMP可視化プローブとして利用できる可能性が示唆された。ただし、脱フッ素代謝も受けやすいことが判明したため、脱フッ素耐性を示す新規MMP可視化プローブ $[^{18}\text{F}]\text{SAV49M}$ の設計を行い実際に合成した。マウスでの予備実験により、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV49M}$ は生体内で脱フッ素代謝耐性であることが確認できた。

一方、ブランク不安定化機序の上流において原因的因子として働いている可能性が示唆されている低酸素状態を可視化するプローブとして $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ 及びその誘導体開発を進めた。一般に報告されている $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ はラセミ体であるが、本研究では低酸素特異的可視化プローブ開発という観点から(R)/(S)- $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ をそれぞれ作り分け、より優れた性質のものを選択することにした。そして実際に(R)/(S)- $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ 用の標識前駆体化合物の合成及びそれぞれの標識合成に成功した。また、FMISOよりも水溶性が高く、血液中からの消失が早いと期待される新規低酸素可視化プローブについても分子設計し、実際に非標識体、標識前駆体、標識体の合成に成功した(特許出願予定)。

以上の成果により、次年度以降、ブランクモデル動物におけるMMP及び低酸素の可視化実験を実施出来る見通しが立った。

### A. 研究目的

不安定ブランクの非侵襲的検出技術は、適切な治療方針の選択や予後予測の手段として重要な役割を果たすと期待されている。その検出法としては、ブランクの形態的高精細画像化と病変分子機序の機能的可視化が考えられる。本研究では、後者のブランク病変の機能的可視化を目的としたPET用標識化合物の開発を進めた。

具体的には、ブランクの脆弱化に直接的に深く関与し、ブランク破綻の原因になっていることが示唆されているマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の発現を可視化するために、MMP活性中心に結合する低分子化合物(阻害剤)を基盤としたPET用標識化合物(プローブ)の合成と生物学的基礎評価を目的とした。また、ブランク不安定化の分子機序に関

わる上流因子として、ブランクの肥厚化に伴う病変内部の酸素濃度低下が酸化ストレスの要因となっていることが示唆されていることから、ブランク病変部の低酸素状態の可視化を目的としたPET用標識化合物の合成を行った。

### B. 研究方法

#### B-1 MMP可視化プローブの開発

すでに合成に成功していた $^{18}\text{F}$ -標識MMP阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ について、in vivoでのMMP可視化評価実験を行った。本実験はコンセプトの検証を目的としたものであることから、MMP発現生体モデルとしては、実験系が確立しているMMP高発現ヒト腫瘍細胞HT1080を皮下移植して作製した担癌マウスを用いた。

実験では、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ を尾静脈内投与し、

120分後に安楽死させ、各臓器組織および腫瘍塊を摘出して、放射能取り込み率(%Injected Dose/g of tissue; %ID/g)を調べた。また、同MMP発現モデル動物について、実際にPET撮像を実施し、放射能の全身分布の経時変化を調べた(添付図1)。また、結果的に $^{18}\text{F}$ SAV47Mは、マウス生体内で脱フッ素代謝が経時的に進行することが明らかになったため、その点の改善を目的として、生体内で脱フッ素代謝に対して安定であることが報告されている2-フロロピリジン骨格を部分構造として有する新規MMP阻害剤の開発を行った(添付図2)。

方法としては、SAV47Mと同様に、D体バリンメチルエステルを出発原料として4-ヨードベンゼンスルホンアミド誘導体を合成し、そのベンゼン骨格の4位に鈴木-宮浦カップリング反応により2-フロロピリジン構造を導入した(本化合物は以下SAV49Mと略す)。SAV49Mのメチルエステルを除去したカルボン酸誘導体(以下、SAV49と略す)について、in vitroでのMMP-2阻害活性試験にて評価した。SAV49Mは、SAV47Mと同様に生体内でエステラーゼにより加水分解され活性型カルボン酸体SAV49になるプロドラッグとして設計した。

$^{18}\text{F}$ 標識体の $^{18}\text{F}$ SAV49Mの合成に必要な前駆体化合物については、 $^{18}\text{F}$ 導入部位のピリジン環2位に脱離基としてニトロ基を有する化合物を前述と同様に鈴木-宮浦カップリング反応により合成した。このニトロ化合物を用いて、一般的な $^{18}\text{F}$ KF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix222のフッ素18陰イオンによる求核置換反応により、 $^{18}\text{F}$ SAV49Mの標識合成を試みた。標識体の精製は逆相セミア分取HPLCにより行った(添付図4)。

SAV49のMMP阻害活性については、BIOMOL社のMMP活性測定キットを利用した。まずSAV49の $10^{-3}$ ~ $10^{-9}$  MのDMSO溶液を調製し、バッファー(50 mM HEPES、10 mM CaCl<sub>2</sub>、0.05%Brij-35、1 mM DTNB)でさらに10倍に希釈した。96穴プレートに、90  $\mu\text{l}$  (ブランク)、70  $\mu\text{l}$  (コントロール)、60  $\mu\text{l}$  (測定群)のバッファーを注入した。各ウェルに4.06 U/ $\mu\text{l}$ に希釈した活性型MMP-2を20  $\mu\text{l}$ ずつ分注し、さらに先に希釈したMMP阻害剤溶液を10  $\mu\text{l}$ ずつ加え、37°Cで45分インキュベーションした(MMP-2はブランクに、阻害剤溶液はブランクとコントロールには加えない)。

インキュベーション後、各ウェルにMMP活性により分解されると吸光度が増強される酵素基質を10  $\mu\text{l}$ ずつ加え、速やかに吸光度(412 nm)を一分間隔で30分間測定した。各濃度での吸光度の変化量の平均を取り、コントロールの値との差から阻害率を計算した。そして、濃度-阻害率曲線からIC<sub>50</sub>値を算出した。

## B-2 低酸素可視化プローブの開発

低酸素可視化プローブとしては、第1候補としてすでに文献報告のされている $^{18}\text{F}$ FMISOを利用することを考えた。 $^{18}\text{F}$ FMISOは、低酸素条件下に置かれた細胞内で活性が亢進する還元代謝酵素によってプローブ骨格中のニトロ基が還元されて高極性官能基に変換され、細胞内に代謝補足されると考えられている。FMISOは、その化学構造中の水酸基結合部位に不斉中心を有するが、これまで文献的に報告されている例では、ラセミ体(R体+S体の等価混合物)の $^{18}\text{F}$ FMISOが使用されてきた(添付図5)。

低酸素特異性の高い可視化プローブの開発においては、従来のラセミ体ではなく、R体およびS体を立体構造選択的にそれぞれ合成し、生物学的評価によってより好ましい性質を示す光学異性体を選別する必要がある。このような観点から、本研究ではR体およびS体の $^{18}\text{F}$ FMISO標識合成に必要なそれぞれの前駆体化合物を合成し、実際に $^{18}\text{F}$ 標識実験を行った。

また、 $^{18}\text{F}$ FMISOの一般的な特性として、血中放射能の消失速度が比較的緩やかであることが指摘されている。これはFMISOの脂溶性に起因していると考えられている。そこで計算化学的に脂溶性(ClogP値)が低くなるようなFMISO構造類似体の $^{18}\text{F}$ -標識化合物の分子設計を行い、その標識前駆体およびそれを用いた標識合成を行った。

## C. 研究結果

### C-1 MMP可視化プローブの開発

体内分布法による $^{18}\text{F}$ SAV47M投与時の腫瘍集積性は、2.2%ID/gとなり、一般的に画像化指標として用いられる腫瘍/筋肉比は約2.6となった。しかし、代謝排泄系の臓器(肝臓、小腸)に非常に高い集積性を示すとともに、大腿部骨に対して非常に高い放射能集積性(27%ID/g)を示した。これは、生体内で脱フッ素代謝が進行し、生じたフッ素陰イオンが骨

に集積したものと考えられる。実際にPET撮像においても、全身の骨に対して均一に高い放射能の集積性が確認された(添付図1)。そこでこのような代謝の受けやすい性質の改善を目的として、生体内では脱フッ素反応が起きにくいとして知られる2-フロロピリジン骨格を取り入れた新規MMP阻害剤SAV49の合成を進めた。

非標識体のSAV49標品については、比較的容易に合成することができた(添付図2)。しかし、その標識前駆体となる2-ニトロピリジン誘導体については、一般的な鈴木-宮浦カップリング反応条件では、二量体が副生成物として生じてしまい、収率よく、また純度よく目的とするニトロピリジン誘導体を合成できなかった。そこで、使用するパラジウム触媒およびアルカリ性塩基の種類と量、反応時間を様々な組み合わせで調整して反応条件の最適化を試みたところ、(1)PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, 24h, (2)Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 24hを条件とする2段階反応により目的とするニトロピリジン誘導体の合成に成功した(添付図3)。

この2-ニトロピリジン誘導体を用いて、活性化した<sup>18</sup>F]KF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix222により、DMSO中で反応を試みたところ、反応温度110℃ではフッ素化反応の進行はわずかであったが、150℃、10分の条件で反応を行うことで、標識効率60%以上で<sup>18</sup>F]SAV49Mの標識合成に成功した。逆相HPLCによる分離精製の結果も良好で(添付図4)、放射化学的純度は>99%となった。

このように標識合成可能であることが確認できた<sup>18</sup>F]SAV49Mについて、その活性体であるSAV49のMMP阻害活性をin vitroで調べたところ、IC<sub>50</sub>値は0.6μMとなり、先に開発されたSAV47よりも値としては高いものになった。しかし、<sup>18</sup>F]SAV49Mをマウスに投与して骨への放射能集積性を調べたところ、高集積は確認されず、生体内において脱フッ素代謝に対して安定であることが確認された。

## C-2 低酸素可視化プローブの開発

従来報告されている合成法では、<sup>18</sup>F]FMISO用標識前駆体はR体およびS体が均等に混ざったラセミ体でしか得ることができなかった。原理的には、このラセミ体をキラルカラムにより分割することで、R体およびS体の標識前駆体をそれぞれ単離することも可能であるが、クロマトグラフィーで取り

扱える量が非常に少量となるため、現実的な手段として用いることはできない。そこで本研究ではキラルビルディングブロックを用いて、R体およびS体の標識前駆体をそれぞれ立体選択的に合成することにした。具体的な合成反応式等の詳細については現在知財化の準備を進めていることから省略する。結果として、R体及びS体の標識前駆体を、簡便な合成方法により収率良く合成することに成功した。そしてそれらの前駆体を用いて、<sup>18</sup>F]KF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix222によりフッ素化を行い、酸による脱保護反応を経て目的とする<sup>18</sup>F]FMISOの合成を達成した。放射化学的収率は50-60%と良好であり、十分生物学的評価実験に使用できる量が合成できた。

一方、FMISOよりも水溶性の高い低酸素可視化プローブの非標識体についても合成に成功した。そしてその標識前駆体の合成を行うとともに、それを用いて実際に標識合成も行って、目的とする新規低酸素可視化プローブ標識体の合成に成功した。本化合物の構造、合成についても現在知財化準備中であり、詳細は省略する。

## D. 考察

本研究では、ブランク不安定化に寄与する病態因子の可視化を目的としたPET用プローブの設計及び合成を行った。

まず、近年、ブランクの脆弱化に直接的に関与していることが強く疑われている細胞外基質分解酵素のMMPについて、その酵素活性中心に結合してプロテアーゼ活性を阻害する低分子阻害剤をベースにしたプローブの評価と合成を行った。<sup>18</sup>F]SAV47Mについて、MMP発現性組織(腫瘍)への集積性をin vivoで評価したところ、筋肉、肺、心臓などの正常状態でMMPの発現がない組織に比べて腫瘍に対して高い集積性を示したことから、MMP可視化プローブとして利用できる可能性が示唆された。ただし、<sup>18</sup>F]SAV47Mはげっ歯類の生体内で脱フッ素代謝されやすいことも判明した。実際に動物PETによるイメージング評価実験においても脱離したフッ素による骨の高い放射能集積が観察された。

このように可視化プローブが生体内で容易に代謝分解した場合、そのプローブとしての利用効率が低下、すなわち可視化標的に対するプローブ集積率低下が懸念される。しかし、プローブの代謝特性(脱フッ素代謝)は種差に

よる違いが大きく、実際にげっ歯類では脱フッ素代謝が起こりやすいものでもほ乳類ではその進行が緩やかなものも存在する。従って、今後生体画像化を計画しているブタのブラークモデルでは可視化に対する脱フッ素代謝の影響は小さい可能性が十分あるため、今後 $^{18}\text{F}$ SAV47Mを用いた実験を計画通り実施する。

ただし、MMPイメージング研究実施の確実性を高めるためには、脱フッ素代謝安定性に優れたプローブの開発も必要となる。このような観点から、一般的に脱フッ素代謝に対して耐性を示すことが知られている2-フロロピリジン構造を取り入れた新規MMP阻害剤SAV49及びその標識体 $^{18}\text{F}$ SAV49M(メチルエステルプロドラッグ)を設計し、合成した。SAV49のMMP-2酵素活性に対する $\text{IC}_{50}$ 値は約 $0.6\mu\text{M}$ とSAV47よりも若干高い値ではあったが、濃度依存的な阻害活性を示し、可逆的阻害剤として機能していることが確認された。また、げっ歯類に投与した場合においても骨への放射能集積は観察されず、生体内脱フッ素代謝に対して耐性を示すことが確認された。従って代謝耐性に関する観点から本標識化合物は、プローブとして利用価値が十分に認められるため、今後、ブタブラークモデルにおいてSAV47と比較するかたちでMMP可視化プローブとして評価する。

一方、ブラーク不安定化機序の上流において原因的因子として働いている可能性が示唆されている組織内低酸素状態を可視化するプローブとして、 $^{18}\text{F}$ FMISOの立体構造選択的合成法の検討を行った。そして、 $^{18}\text{F}$ FMISOのR体とS体(添付図5)を作り分けることが可能な新規 $^{18}\text{F}$ FMISO用前駆体の合成に成功した。

一般的に不斉中心を有する化合物については、立体構造的制約の多い酵素反応の基質となる場合、そのR体とS体とでは酵素認識特異性が異なってくるのが考えられている。すなわち、同じ $^{18}\text{F}$ FMISOであっても、R体もしくはS体のどちらかがより好ましい低酸素還元代謝特異性を有していることが考えられる。また、生体内における動態特性(臓器分布性、排泄性、血中クリアランスなど)も異なってくる可能性がある。そうした場合、可視化対象領域のS/N比も光学異性体間で異なってくるのが推察される。特に血管壁に存在す

るブラークを可視化対象とする場合、血液からの放射能消失の善し悪しが画像コントラストに大きく影響してくることが考えられる。よってR体及びS体の $^{18}\text{F}$ FMISOについて、より優れた血液放射能クリアランスを示す光学異性体を可視化プローブとして用いることが望ましい。このような観点から、今後、今回合成に成功したR体及びS体の $^{18}\text{F}$ FMISOを利用して、それぞれの低酸素可視化に関する有用性を比較検討する。また、FMISOよりも水溶性が高く、血液中からの消失が早いと期待される新規低酸素可視化プローブについても、同様の観点でFMISOと比較するかたちで低酸素可視化に対する有用性評価を進める。

## E. 結論

本研究において、MMP可視化プローブ $^{18}\text{F}$ SAV47Mの生体MMP可視化予備実験を実施するとともに、その改良型プローブ $^{18}\text{F}$ SAV49Mを開発した。また、(R)/(S)- $^{18}\text{F}$ FMISOの標識前駆体合成及び標識合成を行い、またFMISOより水溶性に優れた低酸素可視化プローブ候補の設計・合成を行った。以上の成果により、次年度以降、ブラークモデル動物におけるMMP及び低酸素の可視化実験が実施出来る見通しが立った。

## F. 研究発表

1.論文発表  
なし(本研究に関連したものはH21年度投稿予定)

2.学会発表  
なし(本研究に関連したものはH21年度発表予定)

## G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得  
特許出願予定  
名称:「生体内低酸素可視化化合物」  
発明者:古本祥三、石川洋一、岩田錬

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし