

2009/2023A

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

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に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成22 (2010) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

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に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成22（2010）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
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に関する研究 飯田秀博	1
II. 分担研究報告	
1. マルチスライスCT、MRIを用いた頸動脈・冠動脈プラーク評価の意義に関する研究 内藤博昭	9
2. 1.5テスラMRIを用いた冠動脈不安定プラークの同定に関する研究 野口輝夫	10
3. 頸動脈狭窄症におけるMRIを用いたプラーク評価の意義に関する研究 飯原弘二	12
4. 高磁場MRIとPET/SPECTの新規技術を応用する動脈硬化疾患患者コホートの 作成に関する研究 宮本恵宏	14
5. MPRAGEを用いたMRIによる頸動脈プラークの評価に関する研究 (頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)摘出標本を用いた病理学的的検討) 植田初江	15
6. 頸動脈狭窄症におけるMRIを用いたプラーク評価の意義に関する研究 山田直明	16
7. 疾患モデル動物によるMMP-2可視化プローブの評価に関する研究 古本祥三	17
8. MRIプラークイメージング最適化に関する研究 田村元	22
9. 局所脳組織血流・酸素消費量および酸素摂取率の定量化画像検査の迅速化と 低侵襲化に関する研究 久富信之	24
10. 内頸動脈不安定プラークモデルの作製とイメージングに関する研究 寺本昇・越野一博	26
11. 小動物を対象としたマルチモダリティ画像位置合わせに関する研究 越野一博	28
12. 1.5テスラMRIとFDG-PETを用いた冠動脈不安定プラークの評価に関する研究 野々木宏	30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	37

I . 総括研究報告

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

研究代表者 飯田 秀博 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部長

研究要旨

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を総合評価する臨床診断法の開発は、脳梗塞や心筋梗塞の発症予測だけでなく新規治療薬の客観的評価に不可欠である。現在までに、FDG-PETを用いて不安定プラークの構成要素であるプラーク内炎症を評価する報告があるが、プラークの成長と破綻に関与する分子プロセスの系統的なイメージング（分子イメージング法）の評価はまだなされていない。一方、汎用1.5テスラMRI装置を使った不安定プラークのイメージングは試みられているが、成長過程における分子プロセスを踏まえた評価には未だ至っておらず、PETを中心とした分子イメージングとMRIを併用することで低侵襲的に临床上重要な不安定プラークの特徴を評価する画像診断技術の開発が強く望まれている。当該研究グループは、基礎部門と臨床部門の2つに分かれて構成されており、各分野の特色を生かして研究成果を挙げてきた。以下に各分野の成果を報告する。

分担研究者

内藤博昭	国立循環器病研究センター 副病院長	古本祥三	東北大学大学院医学系研究科 准教授
石田良雄	国立循環器病研究センター 主任医長	田村 元	東北大学大学院医学系研究科 教授
野口輝夫	国立循環器病研究センター 医長	渡部浩司	国立循環器病研究センター研究所 室長
飯原弘二	国立循環器病研究センター 部長	寺本 昇	国立循環器病研究センター研究所 室長
宮本恵宏	国立循環器病研究センター 医長	佐藤博司	国立循環器病研究センター研究所 客員研究員
植田初江	国立循環器病研究センター 医長	久富信之	香川大学医学部 准教授
山田直明	国立循環器病研究センター 医長	越野一博	国立循環器病研究センター研究所 室員
福島和人	国立循環器病研究センター 医師	平野祥之	国立循環器病研究センター研究所 流動研究員

A. 研究目的

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を総合評価する臨床診断法の開発は、脳梗塞や心筋梗塞の発症予測だけでなく新規治療薬の薬効評価に不可欠である。しかし、現在までプラークの成長と破綻に関与する分子プロセスの系統的なイメージング（分子イメージング法）の評価はまだなされていない。また、汎用MRI装置を使った不安定プラークのイメージングは試みられているが、プラークの成長過程における分子プロセスを踏まえた評価には未だ至っていない。よって、不安定プラークの分子機能的特徴を可視化するための分子イメージングと高精細画像診断が可能なMRI装置を総合的に使用する非侵襲的画像診断技術の開発が強く望まれている。

本研究の目的は、主任研究者が開発したPET/SPECT画像との高精度重ね合わせ技術や、高解像度・高感度MRI撮像を可能にするハードウェアと撮像シーケンスプログラムなどの新規技術、さらには分担研究者が有する分子プローブ合成技術を基にして、不安定プラークの形成過程における構造的かつ

分子機能的プロセスの変化を明らかにする。さらに、これらを応用した病態診断と抗動脈硬化治療薬の評価法を確立することである。

B. 研究方法

平成21年度は、初年度に引き続き主任、分担研究者（渡部、佐藤、寺本）は、プラークの進展過程における構造的・質的变化を可視化する高磁場MRI撮像技術の開発を目的に、磁場強度3テスラMRI装置（GE Healthcare社製 SIGNA HD）を使用し、これまでに開発してきた食道部Phased Arrayコイルを頸動脈、中大脳動脈領域のプラーク検出に応用した。シーケンスは微小プラークをターゲットとするため高分解能化を目指し、かつ臨床的な撮像時間を越えない条件で最適化を行った。また、分子イメージング用のPETプローブを開発するグループ（古本、寺本ら）は、線維性皮膜の物理的不安定性の指標であるMMPのフッ素18標識MMP-2阻害剤（ $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ ）の可視化評価実験を、心筋梗塞モデル動物を用いて行った。また、動脈硬化プラーク形成

の初期段階に重要な役割を果たす酸化LDL (oxLDL) の体内動態を評価するために、¹²³I標識 oxLDL([¹²³I]oxLDL) の全身初期動態を dynamic planer imaging を用いて検討した。PET検査の迅速化・低侵襲化をめざすグループ(久富ら)はPETによる迅速定量脳酸素代謝量検査の開発で問題となる残留放射能を数理理論で克服する検討を行った。

一方、臨床部門(野々木、内藤、山田、野口、福島)は、1.5テスラ汎用MRI装置を用いた非造影T1強調画像撮像法でヒト冠動脈を撮像し、同撮像法で高輝度プラークとして描出されたプラークの質的診断を多列コンピューター断層撮影(CT)と冠動脈内超音波を用いて行った。この成果を基にして非造影T1強調画像法を用いた冠動脈不安定プラークの同定法、特に薬効評価指標としての同撮像技術の臨床的意義を確認する探索的前向き研究(目標症例50例)の登録を平成21年6月より開始した。また、脳外科および病理部門の共同研究(飯原、植田)で、頸動脈狭窄症における1.5テスラのMRI装置を用いたプラーク評価の意義を検討した。さらに、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。

(倫理面への配慮)

本研究は、動物実験等の実施に関する基本指針、疫学研究倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、および臨床研究に関する指針に従って実施された。すべての動物実験については国立循環器病研究センター研究所動物実験倫理委員会の承認を得て行った。動物実験は Guidelines for Animal Research on Human Care and Use of Laboratory Animals (Rockville, National Institute of Health/Office for Protection from Research Risks, 1996)に基づき行った。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究計画書を作成し、国立循環器病研究センターでの倫理委員会の承認を得る。患者での検討に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認した上で文書によるインフォームドコンセントが得られた例について実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。PETの場合の放射線被曝量は公衆の年間許容線量である1mSVを超えない範囲で投与量、撮像方法を用いた。

C. 研究結果

基礎部門は、1.5テスラ MRIで評価が困難な頭蓋

内血管病変に対して3テスラMRI用シーケンスを動脈壁撮像用に最適化することで、血管壁の分解能が従来は0.8~1.0 mmであったのを0.2 mmにまで向上させ、頸動脈分岐部や脳内動脈の血管壁の高精細画像を得ることに成功した。この技術により頭蓋内主幹脳動脈に狭窄性病変はないが、穿通血管領域の進行性脳梗塞(いわゆるbranch atheromatous disease: BAD)症例における動脈硬化プラークの描出と頭蓋内脳動脈解離症例における解離腔の描出が可能となった。また、PETプローブを開発するグループは、MMPのフッ素18標識MMP-2阻害剤([¹⁸F]SAV47)の安定供給(標識合成)体制を整備し、心筋梗塞モデル動物において梗塞領域の放射能集積性は正常心筋に比べて高い傾向を示した。さらに、低酸素マーカー [¹⁸F]FMISO の標識合成を可能とした。また、動脈硬化プラーク形成の初期段階に重要な役割を果たす酸化LDL (oxLDL) の体内動態の評価では、[¹²³I]oxLDL は投与後初回循環の間に血管内皮に取り込まれる結果が得られた。また、PET検査の迅速化・低侵襲化をめざすグループはPETによる迅速定量脳酸素代謝量検査の開発で問題となる残留放射能を数理理論で克服し、動物実験と健常者の検査で妥当性を確認し臨床検査に適用されるまでにした。また、PET検査の定量機能画像を得るためには動脈入力関数が必要であるが、本年度は画像から入力関数を評価する方法を開発し、より低侵襲的なPET検査の道をひらいた。

臨床部門(心臓内科、脳内科、放射線科、代謝内科、病理部門)の担当研究者らは、平成21年度に1.5テスラ汎用MRI装置を用いた非造影T1強調画像撮像法でヒト冠動脈を撮像し、同撮像法で高輝度プラークとして描出されたプラークの質的診断を多列コンピューター断層撮影と冠動脈内超音波を用いて行い、MRIで高輝度に描出される冠動脈プラークは不安定プラークに特徴的な画像所見を有していることを世界で初めて報告した(*JACC Cardiovasc Imaging*. 6;720-8. 2009)。さらに、この高輝度冠動脈プラークが急性冠症候群を引き起こす不安定プラークであることを報告した(*Circulation* 120(23):2400-1. 2009)。現在、この成果を基にして非造影T1強調画像法を用いた冠動脈不安定プラークの同定法、特に薬効評価指標としての同撮像技術の臨床的意義を確認する探索的前向き研究(目標症例50例)の登録を平成21年6月より開始し、半年で目標症例の半数を登録した。また、臨床部門と病理部門との共同研究として、頸動脈のプラーク内に存在する炎症細胞(マクロファージ)の定量化が

可能な¹⁸F-FDG PETイメージングとMRI検査および病理学的検索を対比させ、プラークの不安定化過程における炎症の時期・程度を評価し、不安定頸動脈プラークの画像上の特徴を明らかにする前向き臨床研究が倫理委員会で承認され登録を開始した。また、脳外科および病理部門の共同研究で、頸動脈狭窄症における1.5テスラのMRI装置を用いたプラーク評価の意義として1) 頸動脈血栓内膜剥離術 (Carotid Endarterectomy: CEA) とステント留置術 (Carotid Stenting: CAS) との治療選択、2) 症候性病変における治療時期の決定、3) 無症候性病変における治療適応の決定、4) CEA後の再狭窄病変の発生の予測の検討を行った。さらに冠動脈プラークの組織性状を超音波で評価するVHIVUS法を頸動脈に応用した場合、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ことを明らかにした。

(*Neurosurgery*. 65(1):146-52. 2009)

D. 考察

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ために、主任研究施設において開発された高磁場MRIとPETの新規技術を基に、3テスラMRI装置による血管壁の高精細画像を目的とした撮像シーケンスの最適化を行った。その結果、従来描出不可能であった頭蓋内脳動脈の血栓、動脈解離を明瞭に描出することに成功した。また分担研究施設において、不安定プラークのバイオマーカーとしてマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)や低酸素のイメージング剤(FMISO)、酸化LDLなどの分子プローブの標識合成に成功し有効性評価を行った。さらに、分担研究施設の臨床部門において汎用1.5テスラMRI装置を用いたヒト冠動脈と頸動脈の不安定プラークの描出に成功し、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のための前向き観察研究の登録を開始した。さらに、頸動脈狭窄患者および冠動脈疾患患者を登録する動脈硬化性疾患コホートの作成を開始した。今後、基礎部門は分子イメージング、および高磁場MRIを用いて不安定プラークの進展過程における分子動態、および構造的変化を明らかにする。具体的には、開発した上記新規分子プローブに加え、特に最終年度は炎症部位に集積し、炎症の発現時期の違いを評価できる末梢性ベンゾジアゼピン受容体の薬剤:¹⁸F-PBR102, ¹⁸F-PBR117,

¹¹C-PBR172を用いたプラーク内炎症過程の可視化を目指す。

また、臨床部門は動脈硬化性疾患コホートを作成しながら、臨床利用されている汎用1.5テスラMRI装置とFDG-PETを用いた高感度かつ定量的な頸動脈不安定プラークの描出および、汎用1.5テスラMRI装置と冠動脈多列CTを用いた冠動脈不安定プラーク描出技術の向上をめざす予定である。

E. 結論

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を評価できる分子プローブの開発および高磁場MRIシーケンスの最適化を行った。また、汎用MRI装置を用いて冠動脈、頸動脈の不安定プラークの画像上の特徴を明らかにした。本研究の今後の成果は、虚血性心疾患や脳卒中患者の二次予防のみならず、メタボリック症候群の患者を含めた虚血性心疾患や脳卒中発症の一次予防に役立つ画期的な診断法につながる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y. Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectable ¹⁵O-O₂. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. ;37:377-85, 2010
- 2) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Measurement of Density and Affinity for Dopamine D₂ Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [¹¹C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab.*;30:663-73, 2010
- 3) Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H. Development of motion correction technique for cardiac ¹⁵O-water PET study using an optical motion tracking system. *Ann Nucl Med*;24:1-11, 2010
- 4) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Use of clinical MRI scanner for pre-clinical research on rats. *Radiological Physics and Technology*;2:13-21, 2009
- 5) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H. A physiological model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow*

- Metab.*;29:355-64, 2009
- 6) Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Iida H. Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. *Ann Nucl Med*;23:363-71, 2009
 - 7) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [¹¹C]raclopride. *Neuroimage*;47:1639-48, 2009
 - 8) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H. Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*;23:533-9, 2009
 - 9) Kudomi N, Koivuviita N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, Iida H, Tertti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P. Parametric renal blood flow imaging using [¹⁵O]H₂O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;36:683-91, 2009
 - 10) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, Iida H, Miyamoto S. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg.* :In Press, 2009
 - 11) Yamanami M, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. 3-Tesla magnetic resonance angiographic assessment of a tissue-engineered small-caliber vascular graft implanted in a rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*;92B:156-160, 2009
 - 12) Zeniya T, Hirano Y, Sakimoto T, Ishida K, Watabe H, Teramoto N, Kudo H, Minato K, Hatazawa J, Iida H. Conceptual design of high resolution and quantitative SPECT system for imaging a selected small ROI of human brain. *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*:3484-3486, 2009
 - 13) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg G. Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge -An application for high resolution pinhole brain imaging. *Proceedings of 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*:358-361, 2009
 - 14) de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, Iida H, Lammertsma AA. A method to measure PET scatter fractions for daily quality control. *Med Phys*;36:4609-15, 2009
 - 15) Kudomi N, Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [¹⁸F]FDG PET images using tissue-derived input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009
 - 16) Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med*;22:549-56, 2008
 - 17) Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ²⁰¹Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;35:896-905, 2008
 - 18) Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol*;53:N277-85, 2008
 - 19) Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H. Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*;49:172-9, 2008
 - 20) Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO₂ in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*;193:303-8, 2008
 - 21) Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kudomi N, Ito H, Iida H. Optimal scan time of oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann Nucl Med*;22:667-75, 2008
 - 22) Kudomi N, Slimani L, Jarvisalo M, Kiss J, Lautamaki R, Naum G, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H₂¹⁵O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;35:1899-911, 2008
 - 23) Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H. Clinical usability of a compact high resolution detector for high resolution and quantitative SPECT imaging in a selected small ROI. *IEEE 2008 Nuclear Science Symposium Conference Record*:4257-4259, 2008
 - 24) Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H. Combination of a high resolution detector with small FOV and a low resolution detector with large FOV for high resolution and quantitative SPECT. *IEEE 2008 Nuclear Science Symposium Conference Record*:5229-5231, 2008

2. 学会発表

海外

- 1) Iida H, Teramoto N, Zeniya T, Watabe H, Koshino K, Ose T. Quantitative regional myocardial blood flow and coronary flow reserve in conscious rats assessed using split-dose 201Tl and a dedicated dynamic Micro- SPECT system ICNC 9. Barcelona, Spain, 2009
- 2) Iida H, Teramoto N, Koshino K, Ose T, Yokoyama T, Zeniya T, Miyagawa S, Sawa Y. A new experimental pig model of myocardial infarction, with high survival rate, showed cardiac remodeling, reduced myocardial vasodilatation and preserved [F-18]-FDG uptake in non-infarcted myocardium ICNC 9. Barcelona, Spain, 2009
- 3) Iida H, Zeniya T, Imabayashi E, Maruno H, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M. Three-dimensional realistic brain phantoms containing detailed grey matter and bone structures for nuclear medicine imaging SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada, 2009
- 4) Iida H, Zeniya T, Maruno H, Imabayashi E, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M, Watabe H, Akamatsu T. Physical Performance Evaluation of Quantitative SPECT Reconstruction Package - QSPECT SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada, 2009

国内

- 1) 飯田秀博. 脳神経核医学画像における部分容積効果の影響と補正のあり方について 第10回日本脳神経核医学研究会 シンポジウム. 旭川市, 2009
- 2) 飯田秀博. 新たな画像診断システム: 脳梗塞治療特区から 第12回日本栓子検出と治療学会大会 シンポジウム5. 大阪国際会議場, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 名称: 覚醒下画像診断のための小動物用保定装置
出願番号: 2007-184143
出願日: 平成19年4月24日
- 2) 名称: 実験動物固定装置
公開番号: 2009-2123373
公開日: 平成21年9月24日
- 3) 名称: 脳画像化装置用頭部模型及びその製造技術
出願番号: 2009-96188
出願日: 平成21年4月10日
- 4) 名称: 標識化合物供給システム
出願番号: 2009-190261
出願日: 平成21年8月19日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

マルチスライスCT、MRIを用いた頸動脈・冠動脈プラーク評価の意義に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 放射線診療部部長 内藤 博昭

研究要旨

本年度は、冠動脈マルチスライスCT検査およびMRI(MPRAGE)を用いた冠動脈・頸動脈プラーク評価を行うことによって、プラークの組織性状および不安定化の機序について検討を行うことを目的とした。頸動脈剥離術によって得られた摘出標本の病理組織とMPRAGEの比較では高信号例ではnecrotic coreのプラークに占める割合が高く、glycophorin-A染色の強度と相関していた。また冠危険因子と冠動脈CT検査による内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量）の検討を開始した。

A. 研究目的

冠動脈マルチスライスCT検査、MRIを用いたプラーク評価を行うことによって、プラーク増大および不安定化の機序および動脈硬化危険因子との関連について検討を行うこと。

B. 研究方法

①頸動脈内膜剥離術（CEA）を施行した症例を対象として、1) 頸動脈MRI (MPRAGE法)による、プラークの評価を施行し、CEA摘出標本におけるnecrotic coreの割合とglycophorinA染色との関係を検討した。

②虚血性心疾患の合併を疑われた患者に対して64列冠動脈CT検査を施行し、冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標（プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量）と動脈硬化危険因子との関連を検討する研究を開始した。

C. 研究結果

症候性内頸動脈狭窄症100例を対象に検討した結果、1) 術前MPRAGEで高信号、を認める症例では、進行性脳卒中となる頻度が高かった。2) CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号の症例は、necrotic coreの割合が高く、glycophorin-A染色の強度と相関していた。冠動脈CTに関する研究では対照となるコホートを作成し、冠動脈壁性状評価のための画像診断体制を整えた。

D. 考察

MRIを用いた非侵襲的プラーク組織性状評価は、CEA術前検査として有用な情報を提供できる段階まで発展してきた。

E. 結論

MRIを用いたプラーク評価は、CEAの介入およ

び治療時期に決定に有用であった。またCEA後の再狭窄の有無を判定する一つの指標として、術前のMPRAGEが有用である可能性が示された。冠動脈マルチスライスCT検査を用いた冠動脈壁性状評価の体制を構築した。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Naito H, Hori Y, Watabe T, Nakazawa T, Kohno A, Kanzaki S, Fukuda T, Higashi M, Yamada N, Yoneyama S (2009) Growth characteristics of the aortic aneurysms: Three-dimensionalCT assessment. Eur Radiol 19 Supl 1:
- 2) Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Ito T, Naito H (2009) Dual-energy direct bone removed CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. Eur Radiol 19:1019-1024
- 3) Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono KA, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H (2009) Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. Eur Radiol 19:2060-2065

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

1.5テスラMRIを用いた冠動脈不安定プラークの同定に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 心臓血管内科医長 野口 輝夫

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は、positive remodeling, attenuation plaque, 低いCT値を反映しており、高輝度プラークを有する冠動脈の枝で急性冠症候群が発症することを世界で初めて報告した。さらに1.5テスラ汎用心臓MRIを使い、プラーク安定化作用を持つスタチンの介入で高輝度冠動脈プラークの経時的変化を前向きに観察する臨床研究を開始した。

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を描出した報告はあるが、高輝度プラークが不安定プラークを反映しているかは不明であった。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持つ虚血性心疾患患者にプラーク安定化作用を持つスタチンを投与し、冠動脈MDCTおよび1.5テスラ汎用心臓MRIによって経時的に観察することで、冠動脈プラークの輝度、およびプラーク容積の変化を評価することである。

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虚血性心疾患患者40人に対して冠動脈MDCTおよび1.5テスラ汎用心臓MRI検査を行い、高輝度プラーク群、低輝度プラーク群の2群に分ける。各群にスタチンを投与してLDLコレステロールを100mg/dl未満に低下させて、1年後に再度冠動脈MDCT、心臓MRI検査を行ってプラークの輝度とCT値およびプラークの容積を測定する。

（倫理面への配慮）

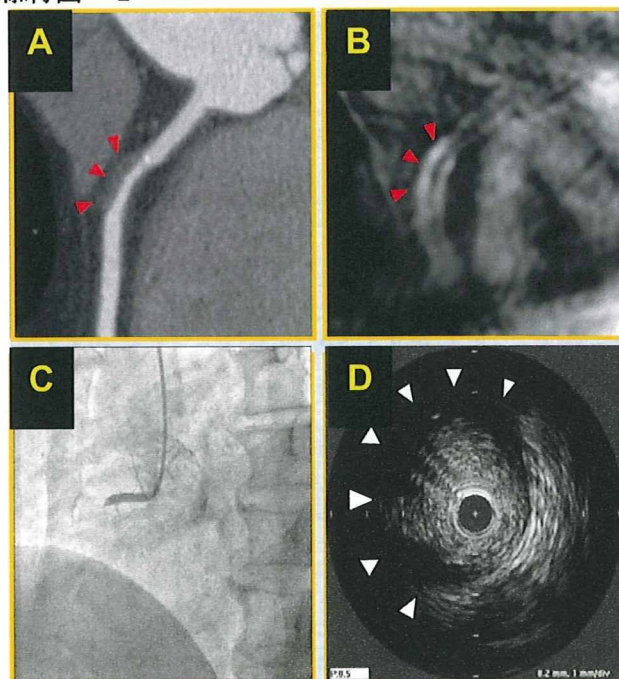
臨床試験実施に係る生データおよび同意書などを取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮した。提出する調査票は患者識別コードなどを用いて行う。試験の結果を公表する際は、患者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた患者のデータを使用しない。

C. 研究結果

MRIで認められた高輝度プラーク（添付図1B）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1A）で、attenuation Plaque（大きな減衰エコーを伴う不安定プラーク：添付図1D）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1A）であり、1年後に完全閉塞を起こして急性冠症候群を発症した（添付図1C）。この報告は非造影T1強調画像によ

て高輝度に描出された冠動脈プラークは、不安定プラークを反映していることを世界に先駆けて報告した。また、1.5テスラMRIを用いた高輝度冠動脈プラークの経時的変化を前向きに観察する臨床研究は半年で40人中20人をエントリーし、最終年度には研究成果を発表できる環境を整えた。

添付図 1



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は不安定プラークであることが判明した。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、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。

E. 結論

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

- 1) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Koga S, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N. Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging Leading to Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2009 8; 120(23):2400-1
- 2) Kawasaki T, Koga S, Koga N, Noguchi T, Tanaka H, Koga H, Serikawa T, Orita Y, Ikeda S, Mito T, Goto Y, Shintani Y, Tanaka A, Fukuyama T. Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T1-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging. 2(6):720-8. 2009

2.学会発表

- 3) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Koga S, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N. Hyperintense Plaque Visualized on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging is Associated with High-Risk Coronary Plaque. American Heart Association Scientific Sessions. 2009, Orlando, USA.
- 4) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N. Hyperintense Coronary Plaque on Non-Contrast T1-Weighted Cardiac Magnetic Resonance is Associated with Carotid Artery Inflammation. 74th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society

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

頸動脈狭窄症におけるMRIを用いたプラーク評価の意義に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 脳血管外科部長 飯原弘二
(研究協力者：国立循環器病研究センター 植田初江、山田直明、福島和人、長東一行、高崎盛生)

研究要旨

内頸動脈狭窄症における多角的プラーク評価の血行再建術における役割、および近年頻用されるMRI(MPRAGE)を用いたプラーク評価と、頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本との対比を行うことによって、プラーク増大および不安定化の機序について検討を行うことを目的とした。またCEA後の再狭窄を、術前のプラーク評価で予測することが可能であるか後向きに検討した。術前MPRAGEで高信号、あるいは頸動脈エコーにて可動性プラークを認める症例では、1) 進行性脳卒中となる頻度が高かった。2) CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。3) またCEA後の再狭窄の頻度は、術前低信号病変の症例において、有意に高い結果であった。

頸動脈狭窄症に対する多角的なプラーク評価は、CEAの介入および治療時期に決定に有用であった。またCEA後の再狭窄の有無を判定する一つの指標として、術前のMPRAGEが有用である可能性が示された。

A. 研究目的

内頸動脈狭窄症における多角的プラーク評価の血行再建術における役割、および近年頻用されるMRIを用いたプラーク評価と、頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本との対比を行うことによって、プラーク増大および不安定化の機序について検討を行うことを目的とした。またCEA後の再狭窄を、術前のプラーク評価で予測することが可能であるか後向きに検討した。

B. 研究方法

当院脳血管外科にて、頸動脈内膜剥離術を施行した症例を対象として、1) 頸動脈超音波によるプラーク可動性の有無およびMRI (MPRAGE法)による、プラークの多角的評価を施行し、術前の虚血発作の再発の頻度と血行再建術(CEA)の安全性、効果を検討した。MRI (MPRAGE法)では、胸鎖乳突筋の信号強度との対比から、プラークを高信号(信号比>2倍)と低信号に分類し、また頸動脈エコーでは、経験ある脳血管内科医によりプラーク可動性の有無を判定した。2) CEA摘出標本におけるプラークに占めるnecrotic coreの割合とglycophorinA染色との関係を検討した。3) CEA術後の再狭窄の有無は、術後6ヶ月から2年までの間に、CT血管撮影(CTA)または頸動脈エコーにて50%以上の再狭窄をきたした症例の頻度を、MPRAGEのプラーク信号強度により検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は後向き研究であり、対象症例の本研究への参加の有無により治療選択および治療介入時期に及ぼす影響も及ばない。当院の高度先駆医療評価委員会および倫理委員会により承認されている。

C. 研究結果

1) 2004年からの症候性内頸動脈狭窄症100例を対象に検討した結果では、症候の不安定な症例(進行性脳卒中、crescendo TIA)や、頸動脈超音波での可動性の有無や術前拡散強調画像での新規脳虚血巣の増加を認める症例には急性期にCEAを施行する方針をもった。術前MPRAGEで高信号、あるいは頸動脈エコーにて可動性プラークを認める症例では、進行性脳卒中となる頻度が高かった。2) CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号の症例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。3) またCEA後の再狭窄の頻度は、術前低信号病変の症例において、有意に高い結果であった。

D. 考察

症候性内頸動脈狭窄症に対するCEAの脳卒中予防における有効性は、最終発作から2週間以内に施行する例でもっとも高いとされるが、限られた医療資源の観点からは症候性例すべてに対して、急性期にCEAを施行することは現実的ではなく、今回の結果はより効果的なトリアージに、多角的なプラーク評

価が有用であることを示した。またプラークの増大機序について、今回の検討により、プラーク内出血の程度とプラーク内のnecrotic coreのサイズとの間に相関があることが証明され、度重なるプラーク内出血がプラークの増大に関与する可能性が示唆された。またCEA後の再狭窄が、摘出標本でプラーク内の炎症所見が少ない症例において、有意に高いとの報告もあり、今回の検討では術前のMPRAGEでの低信号病変に有意に再狭窄の発生が多いとの結果は、術前の予測に有用である可能性を示した。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

頸動脈狭窄症に対する多角的なプラーク評価は、CEAの介入および治療時期に決定に有用であった。またCEA後の再狭窄の有無を判定する一つの指標として、術前のMPRAGEが有用である可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hishikawa T, Iihara K, Yamada N, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto S. Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis. *J Neurosurg.* 2010
- 2) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, Iida H, Miyamoto S. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg.* 2009

2. 学会発表

- 1) Iihara K. Early carotid endarterectomy- optimal triage, safety and effectiveness. The 7th Annual Meeting of Pusan Kyongnam Stroke Symposium. Pusan, Korea 9.5, 2009
- 2) 高崎盛生、大西宏之、福田健治、岡崎貴仁、佐藤徹、森 久恵、増岡 淳、中畠教夫、宮本 享、飯原弘二頸動脈内膜剥離術後再狭窄についての検討. 社団法人日本脳神経外科学会 第68回学術総会 東京. 10.14-16. 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

高磁場MRIとPET/SPECTの新規技術を応用する動脈硬化疾患患者コホートの作成に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 動脈硬化代謝内科医長 宮本 恵宏

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技術の開発と臨床応用である。本年度は、臨床応用対象となる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継続した。

A. 研究目的

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昨年度に引き続き行った。

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と、登録半年から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

頸動脈狭窄患者のデータベース作成を継続し、連続100症例まで登録した。

D. 考察

MRIによる非侵襲的な動脈硬化の評価法により“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”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す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

- 1) Sadanori Okada, Aki Hiuge, Hisashi Makino, Ayako Nagumo, Hiroshi Takaki, Harumi Konishi, Yoichi Goto, Yasunao Yoshimasa, Yoshihiro Miyamoto. Effect of Exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes; *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010 (inpress)

**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

MPRAGEを用いたMRIによる頸動脈プラークの評価に関する研究
(頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)摘出標本を用いた病理学的検討)

研究分担者 国立循環器病研究センター 循環器病理学医長 植田 初江

研究要旨

頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本とMRI(MPRAGE)の対比を行った。病理学的検討では、MPRAGE高信号例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。

A. 研究目的

内頸動脈狭窄症において頸動脈MRI (MPRAGE)を用いたプラーク評価と、頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本との対比を行う。

B. 研究方法

頸動脈内膜剥離術を施行した症例を対象として、MRI (MPRAGE法)では、胸鎖乳突筋の信号強度との対比から、プラークを高信号（信号比>2倍）と低信号に分類し、CEA摘出標本におけるプラークに占めるnecrotic coreの割合とglycophorinA染色との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は後向き研究であり、対象症例の本研究への参加の有無により治療選択および治療介入時期に及ぼす影響も及ばない。当院の高度先駆医療評価委員会および倫理委員会により承認されている。

C. 研究結果

CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号の症例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。

D. 考察

頸動脈プラーク内出血の程度とnecrotic coreのサイズとの間に相関があることが証明され、プラーク内出血の繰り返しがプラーク容積の増大に関与する可能性が示唆された。

E. 結論

頸動脈プラークの画像診断は、CEAの介入および治療時期に決定に有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, Miyamoto S. Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex vivo study. *Neurosurgery*. 1;65(1):146-52; discussion 152. 2009

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

頸動脈狭窄症におけるMRIを用いたプラーク評価の意義に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 放射線診療部医長 山田 直明

研究要旨

本年度は、内頸動脈狭窄症に対して頻用されるMRI(MPRAGE)を用いたプラーク評価と、頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本との対比を行うことにより、プラーク増大および不安定化の機序について検討を行うことを目的とした。またCEA後の再狭窄を、術前のプラーク評価で予測することが可能であるか後向きに検討した。術前MPRAGEで高信号、あるいは頸動脈エコーにて可動性プラークを認める症例では、進行性脳卒中となる頻度が高かった。2) CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。3) またCEA後の再狭窄の頻度は、術前低信号病変の症例において有意に高い結果であった。

頸動脈狭窄症に対する多角的なプラーク評価は、CEAの介入および治療時期に決定に有用であった。またCEA後の再狭窄の有無を判定する一つの指標として、術前のMPRAGEが有用である可能性が示された。

A. 研究目的

MRIを用いたプラーク評価と、頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)で得られた病理組織標本との対比を行うことにより、プラーク増大および不安定化の機序について検討を行うことを目的とした。またCEA後の再狭窄を、術前のプラーク評価で予測することが可能であるか後向きに検討した。

B. 研究方法

頸動脈内膜剥離術を施行した症例を対象として、1) 頸動脈超音波によるプラーク可動性の有無およびMRI (MPRAGE法)による、プラークの多角的評価を施行し、術前の虚血発作の再発の頻度と血行再建術(CEA)の安全性、効果を検討した。MRI (MPRAGE法)では、胸鎖乳突筋の信号強度との対比から、プラークを高信号(信号比>2倍)と低信号に分類し、また頸動脈エコーでは、経験ある脳血管内科医によりプラーク可動性の有無を判定した。2) CEA摘出標本におけるプラークに占めるnecrotic coreの割合とglycophorinA染色との関係を検討した。3) CEA術後の再狭窄の有無は、術後6ヶ月から2年までの間に、CT血管撮影(CTA)または頸動脈エコーにて50%以上の再狭窄をきたした症例の頻度を、MPRAGEのプラーク信号強度により検討した。

C. 研究結果

症候性内頸動脈狭窄症100例を対象に検討した結果、術前MPRAGEで高信号、あるいは頸動脈エコーにて可動性プラークを認める症例では、進行性脳卒中となる頻度が高かった。2) CEA摘出標本の病理学的検討では、MPRAGE高信号の症例は、necrotic coreのプラークに占める割合が高く、陳旧性のプラーク

内出血を示すマーカーであるglycophorin-A染色の強度と相関していた。3) またCEA後の再狭窄の頻度は、術前低信号病変の症例において、有意に高い結果であった。

D. 考察

プラーク内出血の程度とプラーク内のnecrotic coreのサイズとの間に相関があることが証明され、度重なるプラーク内出血がプラークの増大に関与する可能性が示唆された。また術前のMPRAGEでの低信号病変に有意に再狭窄の発生が多いとの結果は、術前の予測に有用である可能性を示した。

E. 結論

頸動脈狭窄症に対する多角的なプラーク評価は、CEAの介入および治療時期に決定に有用であった。またCEA後の再狭窄の有無を判定する一つの指標として、術前のMPRAGEが有用である可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, Miyamoto S. Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex vivo study. *Neurosurgery*. 1;65(1):146-52; discussion 152. 2009

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

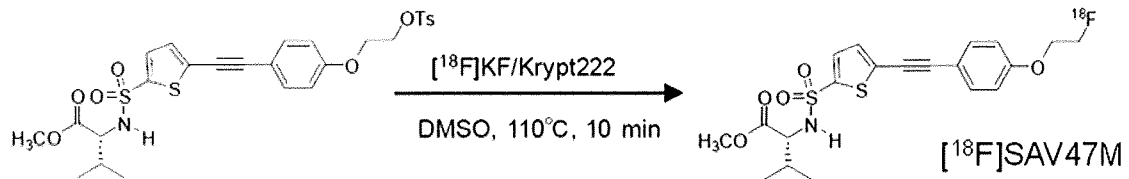
疾患モデル動物によるMMP-2可視化プローブの評価に関する研究

研究分担者 古本 祥三 東北大学大学院医学系研究科 准教授
研究分担者 福島 和人 国立循環器病研究センター 医師
研究分担者 越野 一博 国立循環器病研究センター研究所 室員

研究要旨

不安定プラークの脆弱化や心梗塞後の心筋リモデリングに深く関与することが知られているMMP-2を生体可視化することができれば、それらが関与する疾患の適切な治療方針の選択や予後予測の手段として役立つと期待される。本研究では、心筋梗塞モデル動物を利用して、病変に発現するMMP-2の評価手段として、フッ素18標識MMP-2阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ を用いるPET画像化の有用性を評価した。左冠状動脈主幹部を結紮して作製した心筋梗塞モデルラットに $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ を投与し、PET撮像を行った。梗塞部位と対側の対照領域に関心領域を設定してPET画像解析を行ったところ、投与40分以降の集積率の平均値として、梗塞部位では約1.4倍の高い値を示した。病理学的に梗塞部位にMMP-2の発現も確認され、PETによるMMP-2画像化手段として $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ の有用性が示唆された。

図1 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ の標識合成反応式



A. 研究目的

細胞外基質分解酵素の一種であるマトリックスメタロプロテアーゼ-2(MMP-2)は、基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲンを強く分解する性質を有し、不安定プラークの脆弱化や心梗塞後の心筋リモデリングに深く関与することが知られている。このような病態を生体可視化することができれば、それらが関与する疾患の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。当事業では、これまでにそのMMP-2の発現・活性化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)の開発研究を展開してきた。そこで本研究では、安定的に標識合成に成功しているフッ素18標識MMP-2画像化プローブ $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ について、病理組織中に発現するMMP-2の生体可視化に関する有用性の評価を行うこととした。

B. 研究方法

18F標識体の $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ の標識合成については、標識部位に脱離基としてトシル基を有する前駆体化合物を使用し、住友重機械工業製18F標識装置を用い

て一般的な $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K2CO}_3 / \text{Kryptofix 222}$ のフッ素18陰イオンによる求核置換反応により行った。溶媒としてはアセトニトリルを用い、 110°C 、10分の条件でフッ素標識化反応を行い、反応終了後、系内から溶媒を溜去した。標識生成物は、残渣を逆相分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分離精製した。 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ は、HPLCによる単離精製後、エバポレーターで移動相を溜去し、ポリソルベート80により生理食塩液中に可溶化し、動物実験で使用した。 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ は、一個体当たり30.6~36.0 MBq投与した。

実験で使用したラット心梗塞モデルは、文献(Cardiovascular Research 46 (2000), 307-315; JT Peterson et al)の方法に従い、以下の通り作製した。

6週齢の雄性SDラット(190~200g、4匹)を使用した。ラットをケタミンとセラクタールの混液(2:1、1ml/kg)によって麻酔し、気管カニューレを挿管・留置した。人口呼吸器を装着し、換気量2~3ml/回、換気回数60~70回/分で呼吸を維持させた。第4肋骨と第5肋骨の間で開胸し、心臓を露出させ、左心耳直下の左冠状動脈主幹部を7-0ナイロン糸にて結紮し、梗

塞を形成した。梗塞形成から一週間後、小動物PETカメラ(microPET Focus120、シーメンス社)にてPET撮像を実施した。PET撮像時は、前処置：イソフルランにより導入麻酔を行い、尾静脈ルート（標識薬剤用）を確保し、続いて尾動脈ルート（血圧・心拍測定用）を確保した。専用固定具に体を固定し、その後、microPETに固定具を取り付けた。PET撮像中は維持麻酔をイソフルランにて行った。直腸温を測定し、体温が低下してきた場合はライトにて体を温めた。

PET撮像では、画像再構成アルゴリズムとして filtered back projection (FBP) 法を適用し、散乱補正は行わず、全身撮像時を除いて吸収補正を行い、心臓を視野中心にした24フレーム×5分のフレーム構成条件でデータの収集を実施した。

時間放射能曲線(TAC)の作成に関しては、1フレーム目(投与後0 - 5分)の画像において、左心室の心筋欠損領域を虚血領域と判断して関心領域(ROI)を設定し、またその対側にも対照領域としてROIを設定した。データについては、ある時刻 t におけるTACの値を $Vt(\text{Bq/cc})$ 、実投与量を $ID(\text{MBq})$ 、ラットの体重を $w(\text{g})$ として、時刻 t における規格化されたTACの値SUVを $SUV = Vt / ID / w$ と定義して定量解析を行った。

PET撮像終了後は、直ちに麻酔下でラットを安楽死させて速やかに採血するとともに、心臓を摘出して凍結保存した。放射能減衰後、病理学的検査として、梗塞領域の膠原線維化をマッソントリクローム染色、正常筋組織をヘマトキシリンエオジン(HE)染色、MMP-2の発現を免疫染色により確認した。

C. 研究結果

小動物PET実験で使用した際の $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ の収量、放射化学的純度、比放射能は、それぞれ81.2 mCi、>95%、4.0 Ci/ molとなり、十分な放射能、品質で標識薬剤を合成することができた。

心筋梗塞モデルについては、手術を施した4個体全てが1週間生存し、PET撮像試験に用いることができた。このモデル動物に $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ を尾静脈内投与し撮像した結果、図2に示したように肝臓には高い放射能の集積を認めたものの、胸部の放射能集積性は低くなることが明らかになった。また、投与120分後では骨への高い放射能の集積が観察された。

心臓における放射能分布については、投与直後、結紮を施した部位を除く心筋全体に高い放射能の分布がみられた。しかし投与60分以降では、それらの心筋の領域には放射能の分布はほとんど観察されず、心室内の血液プールと結紮を施した部位に若干の放射能分布が観察された。

その虚血領域を梗塞部位としてROIを設定し、そ

の対側の血流が十分に観察される部位を対照領域として同じくROIを設定して、各ROIにおける放射能の時間推移を観察した。その結果、投与直後は対側領域で明らかに高い放射能集積がみられたものの、その後速やかに放射能集積は減少することが明らかになった。一方、梗塞部位における放射能の集積は対側と比較して相対的に緩やかな減少を示した。投与から40分以降では、両領域ともに放射能は定常状態となり、対側に対する梗塞領域のSUV比(SUVR)は1.42となって相対的に梗塞部位に高い放射能集積が認められた。病理染色では、マッソントリクローム染色で梗塞部位が明瞭に染色されたことから、結紮によって形成した梗塞部位は病態が進行し膠原線維化していることが確認された。また、MMP-2に対する免疫染色により、梗塞部位の膠原線維やそこに浸潤しているマクロファージが染色され、当梗塞モデルの評価系としての妥当性が確認された。

D. 考察

本実験でのPET撮像により、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ は、肝臓に強い放射能集積を示すことが確認されたが、胸部への集積は少なく、これは従来の体内分布法で観察された放射能分布の結果と一致するものであり、その結果想定されていた胸部PET画像化薬剤として利用可能であることが実証できた。そして、対側部位よりも梗塞部位に相対的に強くMMP-2を発現している心筋梗塞モデルラットにおけるPETでは、対側部位よりも梗塞部位で相対的に高い放射能集積性を示すことが明らかとなった。この結果から、定性的ではあるが、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ はMMP-2画像化プローブとして有用性が高いと考えられる。今後、MMP-2の発現量と放射能集積量の相関性を検証し、MMP-2画像化プローブとしての実用性を詳細に検証していく必要がある。

TACの解析結果から、撮像後半(40分以降)では、平均的にみれば一定の放射能集積値を示したが、値の変動幅は大きくなった。これは、心臓の拍動や体の動き、または梗塞部位の近傍に存在した骨への高い放射能集積が影響した可能性が考えられる。また、梗塞部位への相対的な放射能集積の高さは確認できたが、絶対量としてはそれほど高くなかったため、梗塞部位を明瞭に画像化することはできなかった。しかし、よりMMP-2に対する結合性が強く、また、生体内脱フッ素代謝安定性に優れた薬剤へ改良することにより明瞭な画像化を達成することは十分に可能であると考えられる。

E. 結論

今回、フッ素18標識MMP-2阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47M}$ を用いて、PETにより心筋梗塞病変部位における