

201011005A

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）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. 1.5テスラMRIを用いた高輝度頸動脈プラークと心血管イベントとの関連の評価に関する研究
内藤 博昭 ----- 7
2. 1.5テスラMRIを用いた冠動脈不安定プラークの同定、および高輝度頸動脈プラークと
心血管イベントとの関連の評価に関する研究
野口 輝夫 ----- 8
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 ----- 10
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および
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
宮本 恵宏 ----- 12
5. 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 ----- 14
6. 1.5テスラMRIを用いた拡張型心筋症と心サルコイドーシスの遅延造影画像の特徴に関する研究
植田 初江 ----- 16
7. 1.5テスラMRIを用いた高輝度頸動脈プラークと心血管イベントとの関連の評価に関する研究
山田 直明 ----- 18
8. ヒドロキサム酸型MMP-2可視化プローブの開発に関する研究
古本 祥三 ----- 20
9. MRIプラークイメージング撮像パラメータの最適化に関する研究
田村 元 ----- 24
10. 頸動脈ハイリスクプラーク(AHA type VI)と冠動脈3枝病変との関連に関する研究
大田 英揮 ----- 26
11. マルチモダリティ・イメージングにおける画像位置あわせに関する研究
越野 一博 ----- 28
12. ブタ頸動脈擦過による血管傷害モデルの作製と病理に関する考察に関する研究
河嶋 秀和 ----- 30
13. MRIによるブタ頸動脈イメージングに関する研究
圓見 純一郎 ----- 32

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 35

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 41

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

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臨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最終年度まで研究成果を挙げてきた。以下に各分野の成果を報告する。

研究分担者

内藤博昭 国立循環器病研究センター 病院長
野口輝夫 国立循環器病研究センター 医長
古本祥三 東北大学大学院医学系研究科 講師
田村 元 東北大学大学院医学系研究科 教授
大田英揮 東北大学病院 医師
飯原弘二 国立循環器病研究センター 部長
宮本恵宏 国立循環器病研究センター 部長
植田初江 国立循環器病研究センター 医長

峰松一夫 国立循環器病研究センター 副病院長
山田直明 国立循環器病研究センター 特任部長
福島和人 国立循環器病研究センター 医師
寺本 昇 国立循環器病研究センター研究所 室長
久富信之 香川大学医学部 准教授
河嶋秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長
越野一博 国立循環器病研究センター研究所 室員
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

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

最終年度は主任、分担研究者（越野、圓見、寺元）は、3テスラMRI装置（GE Healthcare社製SIGNA HD）を使用し、頸動脈プラークモデルブタを用いてMRI撮影プロトコルを作成し、3D TOF MRA、MPRAGE、T1W double-IR 2D FSE、T2W 2D FSEにて撮影を行い得られる画像の妥当性を評価した。摘出後の頸動脈の目視観察お

よびH&E染色の結果とMRI画像を比較した。

分子イメージング用のPETプローブを開発するグループ（主任、古本）は、これまでに開発した $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ の改良タイプとして、MMPに対する結合性の向上が期待できるヒドロキサム酸MMP阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47H}$ を合成し、さらに健常マウスにおいて小動物PETによりその基本的な体内動態特性を評価しMMPイメージングの実現可能性を検討した。

また、SPECTプローブとしては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、 ^{123}I 標識oxLDL ($[^{123}\text{I}]\text{oxLDL}$) を合成し、マウスに投与後の体内動態をdynamic planar imagingを用いて検討した。

MRIプラークイメージング撮像パラメータの最適化をめざすグループ（田村）は、撮像パラメータを様々に変化させたときの信号強度の変化を簡単にシミュレートでき、ウェブ上でインタラクティブに操作可能なツールの作成を目指した。

一方、臨床部門（内藤、山田、野口、植田）は、1.5テスラ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群（116人）と高輝度プラークを有さない群（101人）の2群にわけ、平均3年間の追跡を行い、心血管イベントの発生を比較した。さらに、昨年度から継続していた非造影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40例）の登録を終了した。脳外科部門（飯原、植田）では、1.5テスラMRI（MPRAGE法）による頸動脈内膜剥離術（Carotidendarterectomy: CEA）術前プラーク評価がCEA術後再狭窄を予見でき得るかについて検討した。分担研究者（太田）は、経皮的冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス手術予定の43例（男性:37例、女性:7例）に対し、頸動脈プラークMRI（TOF、T1強調像、造影T1強調像、T2強調像、MPRAGE）を施行した。(1)内腔表面欠損、(2)プラーク内出血、(3)石灰化結節のうち、少なくとも1所見を認めるものを「頸動脈複雑プラーク（AHA type VI）」と定義し、その有無を評価した。MRIにて頸動脈最大壁厚も計測した。動脈硬化の危険因子（年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙）についても評価した。冠動脈造影による3枝病変の有無と、各項目との関連を多変量解析にて検討した。

（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。

C. 研究結果

ミニブタの総頸動脈を露出し、外部からの擦過により頸動脈プラークモデルを作製した。

ヒト用3テスラMRI装置を用いて3D TOF MRA画像では、頸動脈プラークモデルブタの頸動脈擦過処置部分の血管内腔が一様に高輝度に描出されていた。摘出後の頸動脈の目視観察およびH&E染色の結果とMRI画像を比較しこの部分は血栓形成をしている部分と判明した。

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 ヒドロキサム酸MMP阻害剤¹⁸F]SAV47Hを合成した。非標識体

によるMMP活性阻害試験では、IC50は0.28 nMと非常に強力な阻害活性を示した。¹⁸F]SAV47Hは¹⁸F]SAV47に比較して肝臓からの消失が速やかで、頸部から胸部にかけての領域に非特異的集積が少ないことが明らかになり、この部位でのMMPイメージングの実現可能性を示唆する結果が得られた。

一方、¹²³I]oxLDLでは放射能の肝臓への速やかな移行と全身性の分布を認め、血管内皮への取込みが示唆された。

MRIのグループは、臨床現場で使いやすい信号強度シミュレーション用ソフトウェア、および、緩和時間測定用MRパルスシーケンスを作成した。さらに動脈硬化プラーク組織のような1ミリ以下のサイズのものでも比較的短時間で縦緩和時間を測定できるMRI撮像方法を考案した。

臨床部門の（野口、山田、内藤、野々木）は、1.5テスラMRIで描出された高輝度頸動脈プラーク群は、高輝度プラークを有さない群に比べて有意に心血管イベントが多いことを世界で初めて報告した[JACC 2011 (in press)]。また、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の登録を終了した。今後画像データの処理を行い、論文化を目指す予定である。さらに太田のグループは、頸動脈MRIで同定されたハイリスクプラーク（複雑プラーク、AHA type VI）と冠動脈3枝病変は有意に相関し（調整オッズ比, 6.6, $p=0.04$ ）、頸動脈MRIが重度の冠動脈疾患を有する患者に対する低侵襲的なマーカーとなりうることを報告した。脳外科部門では、CEAを施行した113症例のうち再狭窄症例は10例存在した。再狭窄症例を認めた症例の内訳は低信号プラークを有する症例が7/44例、高信号プラークを有する症例は3/69例であり、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かった。

D. 考察

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、プラーク内炎症を可視化できるFDG-PET、プラーク組織の緩和時間（T1、T2、T2*）などと比較することによって、臨床画像におけるプラークの信号強度と組織性状の関係を明らかにすることが出来ると期待される。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）の分子プローブの合成に成功し有効性評価を行った。さらに、分担研究施設

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。今後、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シークエ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ことを期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H: Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. *J Nucl Med*; 52: 761-768, 2011
- 2) Agudelo CA, Tachibana Y, Teramoto N, Iida H, Yamaoka T: Long-Term In Vivo Magnetic Resonance Imaging Tracking of Endothelial Progenitor Cells Transplanted in Rat Ischemic Limbs and Their Angiogenic Potential. *Tissue Eng Part A*, in press
- 3) 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 ^{15}O - O_2 . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 37: 377-385, 2010
- 4) 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*; 112: 1254-1259, 2010
- 5) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H: Measurement of Density and Affinity for Dopamine D_2 Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [^{11}C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab*; 30: 663-673, 2010
- 6) 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*; 92: 156-160, 2010
- 7) Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H: Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking system. *Ann Nucl Med*; 24: 1-11, 2010
- 8) Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, Teramoto N, Matsuura N, Iida H, Shimizu T, Okano T, Sawa Y: Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy. *Transplantation*; 90: 364-372, 2010
- 9) Wakao S, Hayashi T, Kitada M, Kohama M, Matsue D, Teramoto N, Ose T, Itokazu Y, Koshino K, Watabe H, Iida H, Takamoto T, Tabata Y, Dezawa M: Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol*; 223: 537-547, 2010
- 10) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, Iida H: Optimization of transmission scan duration for ^{15}O PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Ann Nucl Med*; 24: 413-420, 2010
- 11) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ^{123}I -iodoamphetamine. *J Nucl Med*; 51: 1624-1631, 2010
- 12) Tachibana Y, Enmi J, Mahara A, Iida H, Yamaoka T: Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media Mol Imaging*; 5: 309-317, 2010
- 13) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: 核医学的測定法の進歩. *分子脳血管病*; 9: 44-50, 2010
- 14) 崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, SohlbergAntti, 湊小太郎, 飯田秀博: 頭部

SPECTにおけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の定量精度評価 [Evaluation of the Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction Method with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation for Brain SPECT]. *Med Imag Tech*; 28: 135-143, 2010

- 15) 崎本智則, 銭谷勉, 渡部浩司, SohlbergAntti, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博: コリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いたSPECT画像再構成の定量精度評価 [Evaluation of Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction of SPECT with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation]. *電子情報通信学会技術報告*; 109: 13-18, 2010
- 16) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: PET/SPECT機器・解析技術の進歩 [Recent Development in PET/SPECT Equipments and Data Analysis]. *生体医工学*; 48: 459-463, 2010
- 17) 平野祥之, 飯田秀博: 医薬品開発に資する分子イメージングの基礎技術 分子イメージング臨床用PET装置. *遺伝子医学MOOK*; 18: 92-98, 2010

2.学会発表

- 1) Iida H: Practical and Reliable Assessment of Myocardial Blood Flow. 2010 World Molecular Imaging Congress; Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010.
- 2) Iida H: Three-dimensional realistic brain phantom containing bone and detailed grey matter structures for evaluating inter-institutional reproducibility of PET/SPECT images. 2010 World Molecular Imaging Congress; Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010.

- 3) Iida H: Use of PET and SPECT for clinical diagnosis. World Forum on CBFM; Kyoto, Japan, 2010.
- 4) Iida H: PET/SPECT with improved temporal resolution. 29th International Congress on High-Speed Imaging and Photonics (ICH SIP-29); Iwate Medical University, Morioka, Japan, 2010.

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
公開番号: 2011-43356
公開日: 平成23年3月3日

2.実用新案登録 なし

II. 分担研究報告

1. 5テスラMRIを用いた高輝度頸動脈プラークと心血管イベントとの関連の評価

研究分担者 内藤 博昭 国立循環器病研究センター 病院長

研究要旨

MRIの非造影T1強調画像で認められた高輝度頸動脈プラークの存在は虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する独立した危険因子であることがわかった。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。

A. 研究目的

虚血性心疾患患者で非造影T1強調画像による高輝度頸動脈プラークを有する患者と低輝度プラークを有する患者を前向きに登録し、両群間で心血管イベントの発生を比較することにより、MRIで認められた高輝度頸動脈プラークが虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する危険因子であることを証明すること。

B. 研究方法

1.5テスラ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群（116人）と高輝度プラークを有さない群（101人）の2群にわけ、平均3年間の追跡を行い、心血管イベントの発生を比較した。

（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。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

高輝度頸動脈プラーク群は、高輝度プラークを有さない群に比べて有意に心血管イベントが多かった。さらに、Cox regression analysis では、MRIによる高輝度プラーク群が、エコーで得られる従来からの心血管イベントの予測因子である内膜中膜複合体厚（IMT）よりも強力な危険因子であることを示した。（hazard ratio [HR]: 3.10; 95% confidence interval [CI]: 1.79–5.01, $p < 0.0001$ compared with IMT (HR: 1.79, 95% CI: 1.19–4.01, $p = 0.021$ ）

D. 考察

非造影T1強調MRIによる頸動脈プラークの性状評価は虚血性心疾患患者のリスク評価に対して臨床上有益な情報を与える。

E. 結論

非造影T1強調画像で高輝度に描出される頸動脈プラークは虚血性心疾患患者の心血管イベントを予測する強力な予後規定因子である。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, Naito H. High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. JACC 2011 (in press)
- 2) Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K. High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. Jpn J Radiol. 2011 28(4) : 273-277

2.学会発表

なし

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

2.実用新案登録

なし

3.その他

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、 および高輝度頸動脈プラークと心血管イベントとの関連の評価

研究分担者 野口 暉夫 国立循環器病研究センター 冠疾患科医長

研究要旨

研究①：1.5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の登録が終了し今後画像解析をすすめる予定である。

研究②：非造影T1強調MRI画像で認められた高輝度頸動脈プラークの存在は虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する独立した危険因子であることがわかった。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。

A. 研究目的

研究①：前年度までの研究によって、非造影T1強調MRI画像による高輝度冠動脈プラークは不安定プラークであることが判明した。最終年度は、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。

研究②：虚血性心疾患患者で非造影T1強調画像による高輝度頸動脈プラークを有する患者と低輝度プラークを有する患者を前向きに登録し、両群間で心血管イベントの発生を比較することにより、MRIで認められた高輝度頸動脈プラークが虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する危険因子であることを証明すること。

B. 研究方法

研究①：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。

研究②：1.5テスラ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群（116人）と高輝度プラークを有さない群（101人）の2群にわけ、平均3年間の追跡を行い、心血管イベントの発生を比較した。

（倫理面への配慮）

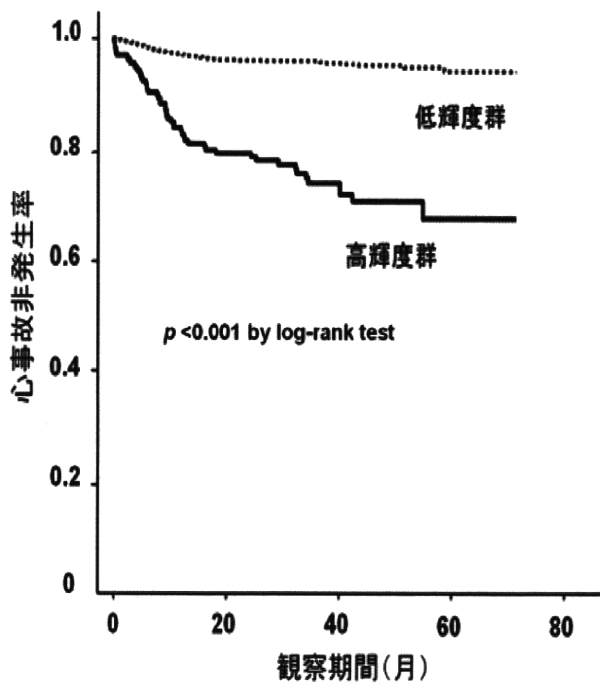
臨床試験実施に係る生データおよび同意書などを取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮した。提出する調査票は患者識別コードなどを用いて行う。試験の結果を公表する際は、患者を特定できる情報を含めないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた患者のデータを使用しない

C. 研究結果

研究①：1.5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40人すべてのエントリーが終了し、研究成果を発表できる環境を整えた。

研究②：高輝度頸動脈プラーク群は、高輝度プラークを有さない群（低輝度群）に比べて有意に心血管イベントが多かった。（添付図1）さらに、Cox regression analysis では、MRIによる高輝度プラーク群が、エコーで得られる従来からの心血管イベントの予測因子である内膜中膜複合体厚（IMT）よりも強力な危険因子であることを示した。

添付図1



D. 考察

臨床汎用機である1.5テスラMRIは“冠動脈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”に寄与できる可能性示唆した。さらに、非造影T1強調MRIによる頸動脈プラークの性状評価は虚血性心疾患患者のリスク評価に対して臨床上有益な情報を与える。

E. 結論

研究①：1.5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可能である。

研究②：非造影T1強調画像で高輝度に描出される頸動脈プラークは虚血性心疾患患者の心血管イベントを予測する強力な予後規定因子である。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, Naito H. High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. JACC 2011 (in press)

2.学会発表

- 1) 2010年 American Heart Association Scientific Meeting (米国 シカゴ)

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
- 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、長束一行、高崎盛生)

研究要旨

内頸動脈狭窄症においてMRI (MPRAGE) を用いたプラーク評価を施行しているが、頸動脈内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)後再狭窄症例において、術前のプラーク評価により再狭窄の危険度を予測でき得るかを後向きに検討した。今回は他因子との多変量解析を追加検討し、結果的にCEA術後再狭窄の頻度は術前低信号病変において有意に高い結果であった。

A. 研究目的

内頸動脈狭窄症に対するCEA術後の再狭窄の割合は1.2-17%とも言われており、今まで危険因子としては喫煙、性別、年齢、糖尿病が報告されている。また病理学的な検討を行った報告では、lipid richなプラークや、プラーク内にマクロファージを多く持ついわゆる炎症性プラークはCEA術後再狭窄におけるrisk factorとはならないとしている。そこでMRI (MPRAGE) によるCEA術前プラーク評価がCEA術後再狭窄を予測でき得るかについて検討した。

B. 研究方法

当院脳血管外科にて、CEAを施行した症例を対象とした。CEA術後再狭窄の有無については、術後6ヶ月から2年の間にCT血管撮影 (CTA) で50%以上の狭窄を来した症例を再狭窄症例と定義した。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)と低信号に分類し各症例で評価を行った。また今までに報告されている他因子(喫煙、性別、年齢、糖尿病)及び高血圧、高脂血症の有無、術側についても併せて調査を行い、多変量解析により検討した。

(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かなる影響も及ばない。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

2007年からのCEAを施行した113症例での検

討した結果、再狭窄症例は10例存在した。再狭窄症例を認めた症例の内訳は低信号プラークを有する症例が7/44例、高信号プラークを有する症例は3/69例であり、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かった。他項目(高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、年齢、性別、術側)ではCEA術後再狭窄との関連性は認めなかった。

D. 考察

MPRAGEでのプラーク信号度と組織の関係は以前に報告されており、高信号プラークは出血を伴うlipid rich necrotic coreを多く含み、低信号プラークは細胞外器質やあるいは石灰化病変を多く含むとされている。またCEA後の再狭窄症例の発生率が、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、今回の術前MPRAGEでの低信号プラーク症例がCEA術後再狭窄の発生率が高かった結果も矛盾しないと考えられる。また、頸動脈狭窄症に対する外科的治療としては、CEA以外に頸動脈ステント留置術(CAS)が挙げられるが、CASでは塞栓性合併症が懸念されることがある。しかし、低信号プラーク病変は一般的に塞栓性合併症を来しにくいと考えられCASの適応も十分考慮される。今回の結果と併せると低信号プラーク病変を持つ症例に対する外科的治療として、再狭窄の危険があるCEAよりCASを検討することも重要であると考えられた。

E. 結論

CEA術後再狭窄の有無を判定する指標として術前のMPRAGEが有用である可能性が示唆された。

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.113(4):390-6, 2010

2.学会発表

1. 高崎盛生、賀来泰之、福田健治、伊藤要、松重俊憲、森久恵、佐藤徹、増岡淳、中島教夫、飯原弘二; 頸動脈内膜剥離術後再狭窄例における頸動脈MRI所見についての検討. 社団法人日本脳神経外科学会 第69回学術総会 福岡. 10.27-29. 2010

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
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
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、 および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

研究分担者 国立循環器病研究センター 予防健診部 部長 宮本 恵宏

研究要旨

本研究の目的はMRIとPET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。最終年度は、動脈硬化巣の炎症を反映するFDG-PETを用いて、1.5テスラ汎用MRI装置で認められた冠動脈高輝度プラークと頸動脈壁の炎症を表すFDG-PETとの相関関係を評価した。さらに昨年度から継続している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行った。

A. 研究目的

研究①：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行う。

研究②：心臓MRIで認められた冠動脈高輝度プラークの存在が動脈硬化の重症度の指標のひとつである動脈壁の炎症を反映するFDG-PETとの関連を明らかにすること。

B. 研究方法

研究①：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。

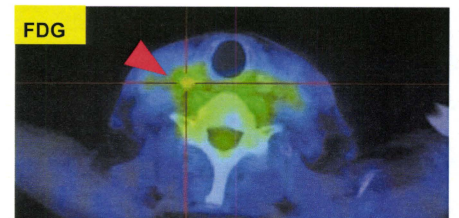
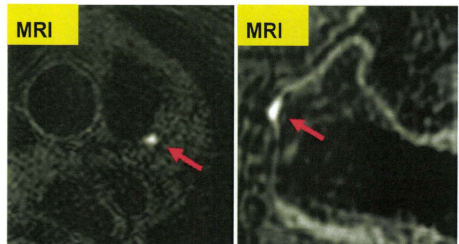
研究②：癌検診目的でFDG-PETを、冠動脈狭窄スクリーニング目的で心臓MRIを受けた患者196例を、冠動脈に高輝度プラークを有する群（高輝度群：118例）と高輝度プラークを有さない群（低輝度群：78例）の2群に分け、頸動脈FDG-PETで認められたstandardized uptake value (SUV)を測定した。

C. 研究結果

研究①：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。

研究②：低輝度プラーク群に比べて、高輝度プラーク群ではFDGのSUVが有意に高値であり（添付図1）、頸動脈のSUVが高値である程、冠動脈に高輝度プラークを有する率が高かった。

添付図1



D. 考察

研究①：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。

研究②：MRIによる高輝度冠動脈プラークが、頸動脈壁の炎症を反映していることが判明した。この成果は、新規の抗動脈硬化治療薬によるプラーク不安定化抑制効果を観察するイメージング診断法を確立することに寄与すると考える。

E. 結論

研究①：1.5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。

研究②：MRIで認められる冠動脈高輝度プラークは血管壁の炎症を一部反映していることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

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

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

研究協力者 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部門長 野々木 宏

研究要旨

本研究は冠動脈プラーク不安定化の可視化を目的としてMRIおよびFDG-PETを用いたイメージング技術を整備し、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とを目的としている。最終年度は、血管壁の炎症を反映するFDG-PETを用いて、1.5テスラ汎用MRI装置で認められた冠動脈高輝度プラークと頸動脈血管壁の炎症との相関関係を評価した。

A. 研究目的

昨年度までに我々のグループは、心臓MRI検査によって冠動脈プラークの一部が高輝度に描出され、この高輝度プラークが不安定プラークの特徴を備えている可能性を示してきた。最終年度は、この冠動脈高輝度プラークの存在と頸動脈へのFDGの取り込みの関連性を評価することで、心臓MRIで認められた高輝度プラークが、不安定プラークの重要な因子である局所の炎症と関連するかを明らかにすることである。

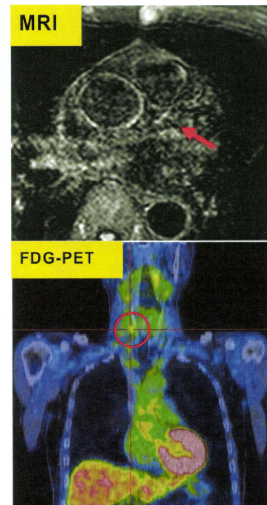
B. 研究方法

癌検診目的でFDG-PETを受け、かつ心臓MRIにて冠動脈狭窄スクリーニング検査を受けた患者196例を、冠動脈に高輝度プラークを有する群（高輝度群：118例）と高輝度プラークを有さない群（低輝度群：78例）の2群に分け、頸動脈FDG-PETで認められたstandardized uptake value (SUV)を測定した。

C. 研究結果

低輝度プラーク群に比べて、高輝度プラーク群ではSUVが有意に高値であり（添付図1）、頸動脈のSUVが高値である程、冠動脈に高輝度プラークを有する率が高かった。

添付図 1



D. 考察

本研究によって、MRI画像による高輝度冠動脈プラークが、頸動脈壁の炎症を反映していることが判明した。この成果は、新規の抗動脈硬化治療薬によるプラーク不安定化抑制効果を観察するイメージング診断法を確立することに大きく寄与し、今後MRIを用いた不安定プラークの超早期診断法を開発するうえで動脈壁の炎症を評価することが必要となった。

E. 結論

本研究によって、冠動脈高輝度プラークは血管壁の炎症を一部反映していることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Abe M, Kimura T, Morimoto T, Taniguchi T, Yamanaka F, Nakao K, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S, Nakao K, Horiuchi K, Ito A, Hoshizaki H, Kawaguchi R, Setoguchi M, Inada T, Kishi K, Sakamoto H, Morioka N, Imai M, Shiomi H, Nonogi H, Mitsudo K; for the j-Cypher Registry Investigators: Sirolimus-Eluting Stent Versus Balloon Angioplasty for Sirolimus-Eluting Stent Restenosis: Insights From the j-Cypher Registry. *Circulation*. 122:42-51, 2010
- 2) Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Plasma MicroRNA499 as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry* vol.56 no.7;1183-1185. 2010

- 3) Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Assessment of Plasma miRNAs in Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*. vol.75 No.2:336-340. 2011
- 4) Kitamura T, Iwami T, Nichol G, Nishiuchi T, Hayashi Y, Nishiyama C, Sakai T, Kajino K, Hiraide A, Ikeuchi H, Nonogi H, Kawamura T: Reduction in incidence and fatality of out-of-hospital cardiac arrest in females of the reproductive age. *European Heart Journal*. vol.31:1365-1372. 2010

2. 学会発表

- 1) 2010年 American College of Cardiology Scientific Meeting (米国、アトランタ)

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

1.5テスラMRIを用いた拡張型心筋症と心サルコイドーシスの遅延造影画像の特徴

研究分担者 植田初江 国立循環器病研究センター 臨床病理科医長

研究要旨

病理学的に拡張型心筋症と心サルコイドーシスと確定診断された症例の遅延造影MRI画像上の特徴を明らかにすることで、臨床的に拡張型心筋症と診断され、治療が遅れてしまう心サルコイドーシス症例の診断精度の向上を目指した。この成果は、1.5テスラ臨床汎用MRIを用いて拡張型心筋症と心サルコイドーシスを低侵襲かつ早期に鑑別診断するシステムの構築を目指すもので本研究の進展に大きく貢献できるものである。

A. 研究目的

心サルコイドーシスの一部は、従来のエコーやSPCT画像診断法では拡張型心筋症と鑑別が困難であり、診断の遅れによって適切な治療時期を逸することもしばしばであった。さらに、2006年の厚生労働省の心サルコイドーシスの診断基準にはMRIの画像所見は副徴候に入れられているが、明確な特徴は記載がない。本研究は拡張型心筋症を対照として比較することで、心サルコイドーシスの遅延造影MRI画像の特徴を明らかにすることで、MRIを用いた心サルコイドーシスの診断精度の向上を目指すことである。

B. 研究方法

1.5テスラMRIを用いて、病理組織学的に確定診断のついた拡張型心筋症（DCM）12例と心サルコイドーシス（CS）20例の遅延造影MRIを撮像し画像上の特徴を比較した。

（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。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

DCM症例のMRI遅延造影の分布は左室中隔の中層に線状に分布するのが特徴であったが、CSの遅延造影は、左室側壁心膜側および左室中隔右室側に斑状に分布した（添付図1の矢印）。DCMとCSで遅延造影MRIの画像がoverlapする例は1例もなかった。また、遅延造影の信号強度も正常心筋に比べてDCMでは1から3倍までの分布であるが、CSでは1から10まで広く分布し、平均値も $(5 \pm 1.6 \text{ vs. } 1.6 \pm 0.3, p < 0.0001)$ とCSが有意に高輝度であった。

D. 考察

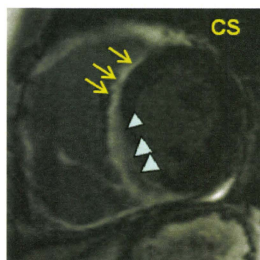
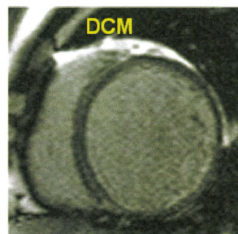
CSの確立診断には病理組織診断が必須であるが、遅延造影MRIを用いることで典型例においてはDCMとCSは鑑別可能であり、心臓MRIはCSの診断に関して有益な情報を与えると考える。

E. 結論

遅延造影心臓MRIを用いることでDCMとCSは臨床的に鑑別可能である。

添付図1

DCM：拡張型心筋症、CS：心サルコイドーシス



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arakawa K, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Ikeda Y, Kawamura A: Plaque tissue components obtained from de novo lesions may predict restenosis after directional coronary atherectomy. *Ann Vasc Dis*, 3:52-59,2010.
- 2) Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, Oda N, Takahashi A, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Asakura M, Kanzaki H, Hashimura K, Kitakaze M: Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 30:536-43,2010.
- 3) Kato TS, Oda N, Hashimoto S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Komamura K: Assist device malfunction due to kinking of cannula between heart and chest wall. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 18:598,2010.
- 4) Oda N, Kato TS, Komamura K, Hanatani A, Mano A, Hashimura K, Asakura M, Niwaya K, Funatsu T, Kobayashi J, Wada K, Hashimoto S, Ishibashi-Ueda H, Nakano Y, Kihara Y, Kitakaze M: Clinical course and outcome of heart transplant recipients: single center experience at the National Cardiovascular Center in Japan. *Int Heart J*, 51:264-71,2010.
- 5) Kato TS, Komamura K, Sata Y, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama TA, Izawa H, Yokota M, Shishido T, Nakatani T, Kitamura S, Asakura M, Hashimura K, Kitakaze M: Cumulative episodes of rejection altered myocardial sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase and ryanodine receptor-2 mRNA expression in heart transplant recipients. *Int Heart J*, 51: 259-63,2010.
- 6) Oda N, Kato TS, Hanatani A, Niwaya K, Nakatani T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S, Hashimura K, Kitakaze M, Komamura K: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a heart transplant recipient treated by substitution of cyclosporine A with tacrolimus. *Intern Med*, 49:1013-6,2010.

2.学会発表

- 1) 2010年 American Heart Association Scientific Meeting (米国 シカゴ)

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
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし