

201011005B

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20年度～22年度 総合研究報告書

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）年 4月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 7

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 13

I. 総合研究報告

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。現在までに、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。

研究分担者

内藤博昭	国立循環器病研究センター	病院長	峰松一夫	国立循環器病研究センター	副病院長
野口輝夫	国立循環器病研究センター	医長	山田直明	国立循環器病研究センター	特任部長
古本祥三	東北大学大学院医学系研究科	准教授	福島和人	国立循環器病研究センター	医師
田村 元	東北大学大学院医学系研究科	教授	寺本 昇	国立循環器病研究センター研究所	室長
大田英揮	東北大学病院	医師	久富信之	香川大学医学部	准教授
飯原弘二	国立循環器病研究センター	部長	河嶋秀和	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	部長	越野一博	国立循環器病研究センター研究所	室員
植田初江	国立循環器病研究センター	医長	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

3年計画で基礎部門の主任、分担研究者（越野、圓見、寺元、渡部、佐藤）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。さらに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。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、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（ $[^{123}\text{I}]\text{oxLDL}$ ）の全身初期動態をdynamic planar 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40例）の登録を平成21年6月より開始し最終年度に登録を完了した。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装置用いたプラーク評価の意義を検討した。さらに、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。動脈硬化性疾患群のコホート作成グループ（宮本ら）は、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

1) 高磁場MRI装置による頭蓋内血管病変の描出

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。

2) 分子イメージング用のPETプローブの開発

線維性皮膜の物理的不安定性の指標である線維性コラーゲン分解作用を持つMMPのフッ素18標識MMP-2阻害剤（ $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ ）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、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、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47H}$ は $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ 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。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) をマウスに投与後全身初期動態をdynamic planar imagingを用いて検討した。その結果、[¹²³I]oxLDL は投与後肝臓に蓄積する一方で、血管内皮にも取り込まれる可能性が示された。

3) PET検査の迅速化・低侵襲化の検討

PETによる迅速定量脳酸素代謝量検査の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。

4) MRIプラークイメージング撮像パラメータの最適化

スピネコーT1、T2 強調画像、MRA、MPRAGE などのシーケンスについて、緩和時間などのプラークコンポーネントの性質と、撮像パラメータを与えて、MRI 信号強度を計算する関数を作った。それらの条件を与えたときに、信号強度と縦緩和時間の関係がどうなるかをグラフで表し、また、画像としてはどのようなコントラストになるかを、単純なモデル画像で表現した。マウスを用いてパラメータを簡単に变化させることができるようにし、それに応じて信号強度が変化の様子を画像で表現するようにプログラムし、ウェブ上に公開した。

5) 1.5テスラ汎用MRI装置を用いた冠動脈・頸動脈プラークの組織性状診断

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)。また、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の存在は虚血性心疾患患者における独立した危険因子であることも世界で初めて報告した (*JACC* 2011 *in press*)。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。

6) 1.5テスラ心臓MRIを用いたプラーク安定化作用を持つスタチンの介入による高輝度冠動脈プラークの経時的変化の検討

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、平成23年4月までにすべての登録を終了した(UMIN登録済み)。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。

7) 非造影T1強調画像(MPRAG法)による頸動脈プラークの組織性状の評価

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装置用いたプラーク評価の意義として1) 頸動脈血栓内膜剝離術(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ことを明らかにした。

(*Neurosurgery*. 65(1):146-52. 2009) さらに、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。

8) 高磁場MRIとPET/SPECTの新規技術を応用する9) 動脈硬化疾患患者コホートの作成

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。

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、この方法を用いて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行った。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。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. 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 $^{15}\text{O-O}_2$. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 37: 377-385, 2010
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

- 11) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H: Use of a clinical MRI scanner for preclinical research on rats. *Radiol Phys Technol*; 2: 13-21, 2009
 - 12) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.*; 29: 355-364, 2009
 - 13) Kudomi N, Koivuvuitta 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: 683-691, 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: 4609-4615, 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*; 36: 2014-2026, 2009
 - 16) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med*; 22: 549-556, 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: N277-285, 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: 172-179, 2008
- 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 (ICHSIP-29); Iwate Medical University, Morioka, Japan, 2010.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Iida H: Three-dimensional realistic brain phantom containing bone and grey matter structures for evaluating PET/SPECT imaging techniques. Brain09; Chicago, 2009.
 - 10) Iida H: Ultra-fast CMRO₂/CBF with ¹⁵O-PET - As an application of multiple tracer approach. Tianjin International Radiology Conference on Medical Imaging Progress; Tianjin, China, 2009.
 - 11) 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.
 - 12) 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.

- 13) 飯田秀博: 脳血流量 SPECT 検査の標準化. 第 49 回日本核医学会学術総会; 旭川市, 2009.
- 14) Iida H, Zeniya T, Teramoto N, Ose M, Inomata T, Takeuchi A, Watabe H, Fukushima K: Quantitative Regional Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve in Conscious Rats Assessed Using Split-dose 201Tl and a Dedicated Dynamic Micro- SPECT camera. SNM Annual Meeting; New Orleans, USA, 2008.
- 15) Iida H: Use of quantitative SPECT for multicenter clinical studies - Potential applicability and limitations. XI Turku PET Symposium; Turku, Finland, 2008.
- 16) Iida H: Dual Tracer Approaches: Possible Applications in Hybrid MR-PET Imaging. MR-PET Workshop 2008; Dresden, Germany, 2008.
- 17) Iida H: Compartment model and Quantitative Regional Blood Flow. PET Pharmacokinetics Course 2008; Pittsburgh, USA, 2008.
- 18) 飯田 秀博: 心筋の PET. 第67回日本医学放射線学会総会; パシフィコ横浜, 2008.
- 19) 飯田 秀博: 分子イメージングの現状と展望. 第47回日本生体医工学会大会; 神戸国際会議場, 2008.
- 20) 飯田 秀博: PET検査の定量化について. 第7回北海道PET研究会; 北海道大学学術交流会館, 2008.
- 21) 飯田秀博: SPECT画像再構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究. 第48回日本核医学会学術総会; 千葉, 2008.

G. 知的所有権の取得状況

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: 2009-212373
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. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Noguchi T</u> , <u>Yamada N</u> , Higashi M, Goto Y, <u>Naito H</u>	High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease.	<i>JACC</i>		In press	2011
<u>Teramoto N</u> , <u>Koshino K</u> , Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, <u>Hirano Y</u> , Fukuda H, <u>Enmi J</u> , Sawa Y, Knuuti J, <u>Iida H</u>	Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET.	<i>J Nucl Med</i>	52	761-768	2011
<u>Ota H</u> , Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, Demarco JK.	Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study.	<i>Stroke</i>	41	1630-5	2010
Demarco JK, <u>Ota H</u> , Underhill HR, Zhu DC, Reeves MJ, Potchen MJ, Majid A, Collar A, Talsma JA, Potru S, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Yarnykh VL, Yuan C	MR Carotid Plaque Imaging and Contrast-Enhanced MR Angiography Identifies Lesions Associated with Recent Ipsilateral Thromboembolic Symptoms: An In Vivo Study at 3T	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	31	1395-1402	2010
Zhu DC, Vu AT, <u>Ota H</u> , Demarco JK	An optimized 3D spoiled gradient recalled echo pulse sequence for hemorrhage assessment using inversion recovery and multiple echoes (3D SHINE) for carotid plaque imaging	<i>Magn Reson Med</i>	64	1341-1351	2010
Chen H, Cai J, Zhao X, Underhill H, <u>Ota H</u> , Oikawa M, Dong L, Yuan C, Kerwin WS	Localized measurement of atherosclerotic plaque inflammatory burden with dynamic contrast-enhanced MRI	<i>Magn Reson Med</i>	64	567-73	2010
Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, Yu W, DeMarco JK, Polissar NL, <u>Ota H</u> , Zhao X, Dong L, Oikawa M, Yuan C	A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score.	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	31	1068-75	2010
<u>大田英揮</u>	MRIを用いたプラークイメージング	<i>臨床放射線</i>	55	1195-1201	2010

<u>田村元</u> , 永坂竜男	臨床MRI撮像条件最適化 援助ツールの開発	東北大学医学部 保健学科紀要	19	117-123	2010
Hishikawa T, <u>Iihara K</u> , <u>Yamada N</u> , <u>Ishibashi-Ueda H</u> , 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.	<i>J Neurosurg</i>	113	890-896	2010
Arakawa K, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Hao H, Ikeda Y, Kawamura A	Plaque tissue components obtained from de novo lesions may predict restenosis after directional coronary atherectomy.	<i>Ann Vasc Dis</i>	3	52-59	2010
Temma T, <u>Iida H</u> , Hayashi T, <u>Teramoto N</u> , Ohta Y, <u>Kudomi N</u> , Watabe H, Saji H, Magata Y	Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectable $^{15}\text{O-O}_2$.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	37	377-385	2010
Yamanami M, Yamamoto A, <u>Iida H</u> , 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.	<i>J Biomed Mater Res B Appl Biomater</i>	92	156-160	2010
<u>Koshino K</u> , Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, <u>Iida H</u>	Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking system.	<i>Ann Nucl Med</i>	24	1-11	2010
Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, <u>Teramoto N</u> , Matsuura N, <u>Iida H</u> , Shimizu T, Okano T, Sawa Y	Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy.	<i>Transplantation</i>	90	364-372	2010
<u>Kudomi N</u> , Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, <u>Iida H</u>	Optimization of transmission scan duration for ^{15}O PET study with sequential dual tracer administration using N-index.	<i>Ann Nucl Med</i>	24	413-420	2010
<u>Iida H</u> , Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, <u>Koshino K</u> , Zeniya T, Eberl S	Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assess- ment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ^{123}I - iodoamphetamine.	<i>J Nucl Med</i>	51	1624-1631	2010

Tachibana Y, <u>Enmi J</u> , Mahara A, <u>Iida H</u> , Yamaoka T	Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking.	<i>Contrast Media Mol Imaging</i>	5	309-317	2010
崎本智則, 錢谷勉, 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	<i>Med Imag Tech</i>	28	135-143	2010
Yamamoto A, Sato H, <u>Enmi J</u> , Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, <u>Iida H</u>	Use of a clinical MRI scanner for preclinical research on rats.	<i>Radiol Phys Technol</i>	2	13-21	2009
<u>Kudomi N</u> , Hayashi T, Watabe H, <u>Teramoto N</u> , Piao R, Ose T, <u>Koshino K</u> , Ohta Y, <u>Iida H</u>	A physiologic model for recirculation water correction in CMRO ₂ assessment with ¹⁵ O ₂ inhalation PET.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	29	355-364	2009
<u>Kudomi N</u> , Koivuviita N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, <u>Iida H</u> , Tertti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P	Parametric renal blood flow imaging using [¹⁵ O]H ₂ O and PET.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	36	683-691	2009
de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, <u>Iida H</u> , Lammertsma AA	A method to measure PET scatter fractions for daily quality control.	<i>Med Phys</i>	36	4609-4615	2009
<u>Kudomi N</u> , Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, <u>Iida H</u> , Nuutila P, Iozzo P	Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [¹⁸ F]FDG PET images using tissue-derived input functions.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	36	2014-2026	2009
Tanaka A, Kawasaki T, <u>Noguchi T</u> , 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.	<i>Circulation</i>	120	2400-2401	2009
Kawasaki T, Koga S, Koga N, <u>Noguchi T</u> , 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.	<i>JACC Cardiovasc Imaging</i>	2	720-728	2009
Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono KA, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, <u>Yamada N</u> , Itoh T, Sugimura K, <u>Naito H</u>	Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography.	<i>Eur Radiol</i>	19	2060-2065	2009

Sohlberg A, Watabe H, <u>Iida H</u>	Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction.	<i>Ann Nucl Med</i>	22	549-556	2008
<u>Iida H</u> , 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 ²⁰¹ Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	35	896-905	2008
Sohlberg A, Watabe H, <u>Iida H</u>	Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT.	<i>Phys Med Biol</i>	53	N277-285	2008
Sato H, <u>Enmi J</u> , <u>Teramoto N</u> , Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, <u>Naito H</u> , <u>Iida H</u>	Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging.	<i>Acta Radiol</i>	49	172-179	2008

III. 研究成果の刊行物・別刷

INDEX

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	雑誌名	ページ
<u>Noguchi T</u> , <u>Yamada N</u> , Higashi M, Goto Y, <u>Naito H</u>	High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease.	<i>JACC</i>	1
<u>Teramoto N</u> , <u>Koshino K</u> , Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, <u>Enmi J</u> , Sawa Y, Knuuti J, <u>Iida H</u>	Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET.	<i>J Nucl Med</i>	21
<u>Ota H</u> , Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, Demarco JK.	Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study.	<i>Stroke</i>	29
Demarco JK, <u>Ota H</u> , Underhill HR, Zhu DC, Reeves MJ, Potchen MJ, Majid A, Collar A, Talsma JA, Potru S, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Yarnykh VL, Yuan C	MR Carotid Plaque Imaging and Contrast-Enhanced MR Angiography Identifies Lesions Associated with Recent Ipsilateral Thromboembolic Symptoms: An In Vivo Study at 3T	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	35
Zhu DC, Vu AT, <u>Ota H</u> , Demarco JK	An optimized 3D spoiled gradient recalled echo pulse sequence for hemorrhage assessment using inversion recovery and multiple echoes (3D SHINE) for carotid plaque imaging	<i>Magn Reson Med</i>	43
Chen H, Cai J, Zhao X, Underhill H, <u>Ota H</u> , Oikawa M, Dong L, Yuan C, Kerwin WS	Localized measurement of atherosclerotic plaque inflammatory burden with dynamic contrast-enhanced MRI	<i>Magn Reson Med</i>	54
Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, Yu W, DeMarco JK, Polissar NL, <u>Ota H</u> , Zhao X, Dong L, Oikawa M, Yuan C	A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score.	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	61
<u>大田英揮</u>	MRIを用いたプラークイメージング	<i>臨床放射線</i>	69
<u>田村元</u> , 永坂竜男	臨床MRI撮像条件最適化援助ツールの開発	<i>東北大学医学部保健学科紀要</i>	77
Hishikawa T, <u>Iihara K</u> , <u>Yamada N</u> , <u>Ishibashi-Ueda H</u> , 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.	<i>J Neurosurg</i>	84
Arakawa K, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Hao H, Ikeda Y, Kawamura A	Plaque tissue components obtained from de novo lesions may predict restenosis after directional coronary atherectomy.	<i>Ann Vasc Dis</i>	91
Temma T, <u>Iida H</u> , Hayashi T, <u>Teramoto N</u> , Ohta Y, <u>Kudomi N</u> , 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 .	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	99

Yamanami M, Yamamoto A, <u>Iida H</u> , 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.	<i>J Biomed Mater Res B Appl Biomater</i>	108
<u>Koshino K</u> , Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, <u>Iida H</u>	Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking system.	<i>Ann Nucl Med</i>	113
Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, <u>Teramoto N</u> , Matsuura N, <u>Iida H</u> , Shimizu T, Okano T, Sawa Y	Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy.	<i>Transplantation</i>	124
<u>Kudomi N</u> , Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, <u>Iida H</u>	Optimization of transmission scan duration for ^{15}O PET study with sequential dual tracer administration using N-index.	<i>Ann Nucl Med</i>	133
<u>Iida H</u> , Nakagawara J, Hayashida K, <u>Fukushima K</u> , Watabe H, <u>Koshino K</u> , 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.	<i>J Nucl Med</i>	141
Tachibana Y, <u>Enmi J</u> , Mahara A, <u>Iida H</u> , Yamaoka T	Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking.	<i>Contrast Media Mol Imaging</i>	149
崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, Sohlberg Antti, 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	<i>Med Imag Tech</i>	158
Yamamoto A, Sato H, <u>Enmi J</u> , Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, <u>Iida H</u>	Use of a clinical MRI scanner for preclinical research on rats.	<i>Radiol Phys Technol</i>	168
<u>Kudomi N</u> , Hayashi T, Watabe H, <u>Teramoto N</u> , Piao R, Ose T, <u>Koshino K</u> , Ohta Y, <u>Iida H</u>	A physiologic model for recirculation water correction in CMRO ₂ assessment with ^{15}O inhalation PET.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	177
<u>Kudomi N</u> , Koivuviita N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, <u>Iida H</u> , Tertti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P	Parametric renal blood flow imaging using [^{15}O]H ₂ O and PET.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	187
de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, <u>Iida H</u> , Lammertsma AA	A method to measure PET scatter fractions for daily quality control.	<i>Med Phys</i>	196
<u>Kudomi N</u> , Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, <u>Iida H</u> , Nuutila P, Iozzo P	Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [^{18}F]FDG PET images using tissue-derived input functions.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	203
Tanaka A, Kawasaki T, <u>Noguchi T</u> , 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.	<i>Circulation</i>	216

Kawasaki T, Koga S, Koga N, <u>Noguchi T</u> , 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.	<i>JACC Cardiovasc Imaging</i>	218
Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono KA, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, <u>Yamada N</u> , Itoh T, Sugimura K, <u>Naito H</u>	Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography.	<i>Eur Radiol</i>	227
Sohlberg A, Watabe H, <u>Iida H</u>	Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction.	<i>Ann Nucl Med</i>	233
<u>Iida H</u> , 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 ²⁰¹ Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	241
Sohlberg A, Watabe H, <u>Iida H</u>	Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT.	<i>Phys Med Biol</i>	251
Sato H, <u>Enmi J</u> , <u>Teramoto N</u> , Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, <u>Naito H</u> , <u>Iida H</u>	Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging.	<i>Acta Radiol</i>	260

High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease

Teruo Noguchi, MD, FACC, Naoaki Yamada, MD,* Masahiro Higashi, MD,* Yoichi Goto, MD, Hiroaki Naito, MD*

Division of Cardiology, Department of Medicine and Department of Radiology*, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

Brief title: Carotid plaques on MR predict coronary events

Address for reprints: Teruo Noguchi, MD, FACC
Cardiology unit, Department of medicine,
National Cerebral & Cardiovascular Center,
Suita, Japan
5-7-1 Fujishirodai, Suita, 565-8565 Japan
TEL: +81-6-6833-5012
FAX: +81-6-6872-7486
E-mail: tnoguchi@hsp.ncvc.go.jp

There are no conflicts of interests in this study.

Total word count: 4243