

令和元年6月26日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09114

研究課題名(和文) 高磁場核磁気共鳴法とポジトロン断層法を用いた冠動脈プラークの定量的画像診断の構築

研究課題名(英文) Non-invasive coronary plaque imaging using quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography

研究代表者

野口 暉夫 (Noguchi, Teruo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：70505099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ハイリスクプラーク描出に最適な非造影T1強調法の撮像パラメーターの標準化を目的として、冠動脈高信号プラーク(HIP)描出標準撮像プロトコルを作成した。さらに、冠動脈HIPを有する虚血性心疾患患者を対象に、中性脂肪を低下させるEPA/DHA製剤である(オメガ-3脂肪酸エチル)を服用させることによってHIPの信号強度が変化するかを観察する前向き薬剤介入研究を終了し2019年に成果発表予定である。また、冠動脈HIPの病理学的特徴を明らかにするためにヒト剖検心を用いたMRIと組織標本との対比を行い、冠動脈HIPは粥腫内出血であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1)冠動脈高信号プラーク(HIP)描出に最適な非造影T1強調法の標準撮像プロトコルを作成した。2)冠動脈HIPを有する虚血性心疾患患者を対象に、中性脂肪を低下させるEPA/DHA製剤を服用させることによってHIPの信号強度が変化するかを観察する前向き薬剤介入研究を終了した(2019年に成果発表)。3)ヒト剖検心を用いたMRIと組織標本の対比を行い、冠動脈HIPは粥腫内出血であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：Coronary high-signal-intensity plaques (HIPs) detected by T1-weighted magnetic resonance imaging are associated with future cardiovascular events. We demonstrated that a standardized cardiac magnetic resonance imaging protocol for detecting coronary high-risk plaque using non-contrast T1-weighted imaging. In addition, we identified pathological findings reflecting HIPs in coronary arteries obtained from autopsy cases. As a result, coronary HIPs may reflect intraplaque hemorrhage and may be a novel marker for plaque instability and thrombogenic potential. Moreover, we performed to assess the anti-atherogenic effect of EPA/DHA in an exploratory manner to examine the change in signal-intensity of coronary HIPs after 12 months of EPA/DHA therapy (the AQUAMARINE EPA/DHA study)

研究分野：非侵襲的画像診断

キーワード：プラーク 冠動脈 MRI 画像診断

## 1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群は、動脈硬化プラークの破綻にともなう血栓形成によって急激に血管内腔が閉塞することによって発症する。このため、プラークの破綻に至るまでの構造的かつ分子機能的な特徴を総合評価する不安定プラークの診断技術の開発は、疾患の発症予測だけでなく新規動脈硬化治療薬の客観的評価にも不可欠である。申請者グループは、ヒト内頸動脈において、非造影 T1 強調画像法にて高信号を呈する動脈硬化巣(**high-intensity plaque; HIP**)は、血栓・脂質成分の豊富な不安定の高いプラークであることを明らかにした。また、**1.5 テスラ MRI** 装置を用いて冠動脈の不安定プラークに特徴的な **MRI** 信号の存在も世界で初めて報告した。さらに、**1.5 テスラ MRI** を用いた冠動脈不安定プラーク診断の妥当性を検証する前向き薬物介入試験も行い、非造影 **MRI T1** 強調画像による高輝度冠動脈硬化巣(冠動脈 **HIP**)が、急性冠症候群と関連する危険な動脈硬化巣であることを世界で初めて示した。一方、研究分担者の浅海は、**3 テスラ MRI** で描出された冠動脈 **HIP** が経皮的冠動脈形成術に関連した心筋障害と密接に関連している事を明らかにした。また、ブタ動脈硬化モデル(**LDL-受容体欠損ブタ**)を用いて不安定プラークの成長過程に特徴的な **MR** 信号の評価も行った。近年、プラーク内の活動性石灰化病変を描出するフッ化ナトリウムポジトロン断層法(**NaF-PET**)が、心筋梗塞患者のプラークに取り込まれることが報告され (**Nikhil VJ, et al. Lancet 2014**)、プラーク内の微小石灰化の形成過程とプラーク内炎症や引き続き起こる線維皮膜の菲薄化が密接にかかわっていることが注目されている。しかし、**NaF-PET** で描出されるプラークが将来、急性冠症候群を発症する不安定プラークであるかは不明である。そこで、**MRI** で冠動脈 **HIP** 陽性患者に **NaF-PET** を施行し、**MRI** で **HIP** 陽性かつ、**NaF** の取り込まれるプラークを同定できれば、分子病理的な不安定プラークの特徴を広くカバーすると考えられ、不安定プラーク同定の鋭敏な指標になると考えられる。このように **PET** と **MRI** を用いた不安定プラークの構造的かつ機能的な分子イメージングの開発(不安定プラークのイメージング)は極めて重要な医学的意義がある。本研究では、不安定プラークのイメージングに関する包括的な臨床研究と基礎的研究を平行して行う。具体的には、研究期間の**3**年間で、以下の点について明らかにする。

## 2. 研究の目的

急性冠症候群(急性心筋梗塞・不安定狭心症・心臓突然死)の原因となる危険な動脈硬化巣(不安定プラーク)を同定する画像診断技術が開発されれば、急性冠症候群予防を目的とした先制医療が可能となる。本研究は、申請者グループが世界に先駆けて開発してきた核磁気共鳴画像法(**MRI**)とポジトロン断層法(**PET**)による冠動脈不安定プラーク描出技術を基にして、不安定プラークに特徴的な分子病理的变化を定量化する新しい画像技術を構築することである。具体的には、**MRI** で描出された不安定プラークの構成成分を病理学的に明らかにする。さらに、フッ化ナトリウム - **PET (NaF-PET)** を用いてプラーク不安定化因子である活動性石灰化の定量評価を行う。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を構築し疾患の再発予防を目指す。

## 3. 研究の方法

臨床研究部門は、虚血性心疾患患者を対象に**3**テスラ MRI で冠動脈を撮像し、抗動脈硬化作用のある薬剤を用いた前向き介入試験を行い冠動脈 **HIP** の信号強度の変化を評価する。さらに、虚血性心疾患患者の冠動脈を MRI および **NaF-PET** で撮像し、冠動脈 **HIP** とプラーク内活動性石灰化との関連性を評価する。基礎部門は、ヒト剖検心と **LDL-受容体欠損ブタ** を用いて冠動脈 **HIP** の高輝度の原因となるプラーク構成成分を同定する。さらに同ブタモデルを用いて **NaF-PET** による不安定プラーク内の石灰化の定量化を行う。

## 4. 研究成果

1) ハイリスク冠動脈プラーク描出に最適な非造影 T1 強調法の撮像パラメーターの標準化を目的として、冠動脈高信号プラーク(**HIP**)描出標準撮像プロトコルを作成した(図1)。

2) 冠動脈 **HIP** 有する虚血性心疾患患者を対象に、中性脂肪を低下させる **EPA/DHA** 製剤である(オメガ-3 脂肪酸エチル)を服用させることによって **HIP** の信号強度が変化するかを観察する前向き薬剤介入研究(the **AQUAMARINE EPA/DHA study**, *Trials*. 2018 Jan 8;19(1):12. doi: 10.1186/s13063-017-2353-1)を行い、88 人を登録して終了し、2019 年に成果発表予定である(図2)。主要評価項目は冠動脈 **HIP** の信号強度(plaque to myocardial intensity ratio: **PMR**)の変化である。副次評価項目は冠動脈 **CT** によるプラーク容積、プラークの **CT** 値である。

3) 冠動脈 **HIP** の病理学的特徴を明らかにするために、ヒト剖検心を用いた **MRI** と組織標本との対比を行い、冠動脈 **HIP** は粥腫内出血であることが判明した(*Cardiovasc Pathol*. 2019 May - Jun;40:24-31)。

冠動脈プラークイメージング：非造影 T1 強調画像の標準プロトコル（推奨プロトコル）

\*使用 MRI 装置

- Siemens AG Healthcare Sector 製:1.5T、3T.
- Philips Medical Systems 製 1.5T、3T

\*撮影時心拍数

- 撮影前心拍数が 75bpm を超える場合は検査対象外とする。
- 心拍数が 75bpm を超える場合、metoprolol 20mg または 40mg を検査約 1 時間前に内服させ、撮像前心拍数が 75bpm 以下となる場合は検査対象とする。

\*冠動脈静止時間の決定

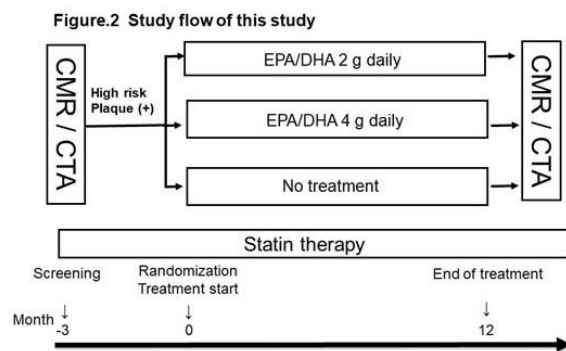
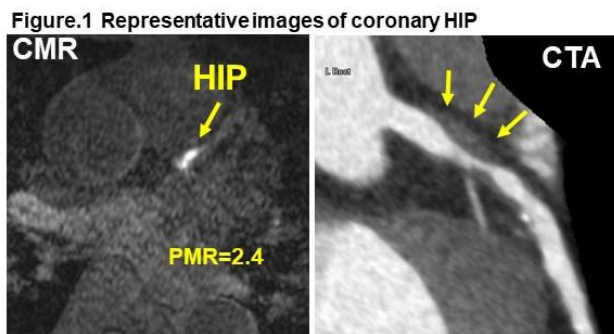
右冠動脈セグメント 1 から 2 が短軸でみえる断面の Cine を撮影し、冠動脈静止時間を決定。それに合わせて Data acquisition duration (Data window duration)や Trigger delay time (Data window start)を決定する。

\*呼吸同期

呼吸同期の為のナビゲーターエコーを右横隔膜の最高位点に設定し、最大呼気時にデータを収集する。

\*非造影 T1 強調画像撮影条件

撮像断面を「横断像」とし、whole heart を含むように範囲を設定、Inversion recovery based gradient echo : IR based GRE で撮像する。



5 . 主な発表論文等

1. Kanaya T, Noguchi T, Otsuka F, Asaumi Y, Kataoka Y, Morita Y, Miura H, Nakao K, Fujino M, Kawasaki T, Nishimura K, Inoue T, Narula J, Yasuda S. Optical coherence tomography-verified morphological correlates of high-intensity coronary plaques on non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;20(1):75-83.

2. Kuroiwa Y, Uchida A, Yamashita A, Miyati T, Maekawa K, Gi T, Noguchi T, Yasuda S, Imamura T, Asada Y. Coronary high-signal-intensity plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging reflect intraplaque hemorrhage. *Cardiovasc Pathol*. 2019 Jan 14;40:24-31

3. **Noguchi T, Nakao K, Asaumi Y, Morita Y, Otsuka F, Kataoka Y, Hosoda H, Miura H, Fukuda T, Yasuda S.** Noninvasive Coronary Plaque Imaging. **J Atheroscler Thromb.** 2018 Apr 1;25(4):281-293.

4. **Nakao K, Noguchi T, Asaumi Y, Morita Y, Kanaya T, Fujino M, Hosoda H, Yoneda S, Kawakami S, Nagai T, Nishihira K, Nakashima T, Kumasaka R, Arakawa T, Otsuka F, Nakanishi M, Kataoka Y, Tahara Y, Goto Y, Yamamoto H, Hamasaki T, Yasuda S, Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, Shibata T, Nakashima T, Kawakami S, Nakao K, Fujino M, Nagai T, Kanaya T, Tahara Y, Asaumi Y, Tsuda E, Nakai M, Nishimura K, Anzai T, Kusano K, Shimokawa H, Goto Y, Yasuda S.** Effect of eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid on coronary high-intensity plaques detected with non-contrast T1-weighted imaging (the AQUAMARINE EPA/DHA study): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials.** 2018 Jan 8;19(1):12. doi: 10.1186/s13063-017-2353-1

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：安田 聡

ローマ字氏名：**Yasuda Satoshi**

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：部門長

研究者番号(8桁)：**00431578**

研究分担者氏名：浅海 泰栄

ローマ字氏名：Asaumi Yasuhide

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：病院

職名：医長  
研究者番号（8桁）：20629315

研究分担者氏名：中尾 一泰  
ローマ字氏名：Nakao kazuhirō  
所属研究機関名：国立循環器病研究センター  
部局名：病院  
職名：医師  
研究者番号（8桁）：40730619

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。