

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09502

研究課題名(和文) 内臓脂肪解析と次世代血管分子イメージングを基盤とした新規予防戦略の構築

研究課題名(英文) Establishment of new preventive strategies based on visceral adipose analysis and next-generation vascular molecular imaging

研究代表者

北川 知郎 (Kitagawa, Toshiro)

広島大学・病院(医)・助教

研究者番号：70633709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：心臓手術中に採取した心臓周囲の脂肪組織(心外膜下脂肪：EAT)において、炎症や炎症を引き起こす生理活性物質(サイトカイン)の発現が亢進していることを見出し、それらが心臓CTにおいて検出された冠動脈硬化症の進展と関連していることを報告した。これらの知見は、冠動脈硬化症の診断や治療にEATの評価が有用であることを示唆している。

一方、新たなPET用試薬であるフッ化ナトリウム(NaF)が、不安定な冠動脈硬化症や将来的にリスクの高い冠動脈硬化症例の診断に有用であることを報告し、NaF PETが次世代の画像診断法として役立つ可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、心臓周囲の脂肪組織(心外膜下脂肪：EAT)における炎症などの現象と冠動脈硬化症との関連について新たな知見を明らかとした。EATの心臓病に関わるメカニズム解明を進め、臨床的なEAT評価法の確立にも貢献することが期待される。

また、新たな試薬を用いたPET検査が冠動脈硬化症の評価、リスク判定に有用であることを明らかとし、次世代の血管病画像診断の確立に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We reported that epicardial adipose tissue (EAT) obtained at cardiac surgeries had active pathological inflammation and increased expression of physiological active substance (cytokine), and that those characteristics were correlated with progression of coronary atherosclerosis. These suggest the importance of EAT assessment in diagnosis and treatment of coronary atherosclerosis.

On the one hand, we reported that a new PET tracer, ¹⁸F-sodium fluoride(NaF), contributed to detection of unstable coronary atherosclerosis and high-risk patients resulting in future coronary events. These suggest the usefulness of NaF PET as a next-generation imaging modality.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心外膜下脂肪 冠動脈硬化症 分子イメージング PET

1. 研究開始当初の背景

【内臓脂肪の病的意義】

腹部内臓脂肪(visceral adipose tissue: VAT)及び心臓に密着する内臓脂肪である心外膜下脂肪(epicardial adipose tissue: EAT)の蓄積と動脈硬化症との関連性が叫ばれている。我々を含めたグループから、VAT面積及びEAT容量の増加がCT画像上の冠動脈硬化症と関連していることが報告されている。一方、脂肪組織の肥大に伴う生理的現象としてマクロファージ浸潤などの炎症が惹起されること(*J Clin Invest* 2003)、微小血管新生が脂肪組織の進展・リモデリングに重要な役割を果たすこと(*J Clin Invest* 2011)などが報告されており、脂肪組織が病理組織学的変性を通して病的性状を発揮することが示唆されている。特にEATは、冠動脈を直接覆うことから、炎症やケミカルメディエーター放出を通して血管外膜側から冠動脈へ直接的に影響を及ぼし、冠動脈疾患の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている(*Am Heart J* 2007)。Hirataらは、EATにおける組織学的なマクロファージ浸潤及び炎症性サイトカイン発現と冠動脈硬化症との関連性を報告し(*J Am Coll Cardiol* 2011)、我々もEATの組織学的なマクロファージ浸潤及び微小血管新生の発現レベルが、CT画像上の冠動脈の中等度石灰化及び非石灰化プラークの形成と有意に関連していること(*Atherosclerosis* 2015)、さらにEATの炎症と微小血管新生同士が強い相関関係を呈していることを見出し(*Data Brief* 2015)、これらの病理組織学的変性が相乗的に冠動脈硬化進展に寄与している可能性を指摘した。しかし、EATの分子生物学特徴と冠動脈疾患臨床像を詳細に比較検討した研究報告は乏しく、EATの悪玉内臓脂肪としてのコンセンサスの確立、実臨床での評価法、解釈法の確立には至っていない。

【冠動脈硬化症の非侵襲的画像診断】

多列CTは冠動脈壁病変(プラーク)の非侵襲的検出と性状評価を可能とし、我々を含む国内外のグループから、プラーク破綻に繋がる冠動脈CT血管造影(CCTA)画像上の危険因子(豊富な脂質成分を示す低CT値、血管断面積増大を示す高リモデリング指数)について報告されている。同時に、CT画像上の内臓脂肪の指標(VAT面積、EAT容量、脂肪CT値)は、現時点で臨床的に定量可能な内臓脂肪パラメータと考えられる。一方、次世代イメージングとされる分子イメージングに関しては、循環器領域での取り組みは臨床、研究ともに立ち遅れている。フルオロデオキシグルコース(FDG)-PETによる血管壁の炎症評価は冠動脈に対しても試みがあるが、(*JACC Cardiovasc Imaging* 2010)、心筋への生理的集積による冠動脈評価性の低下が問題であり、臨床での実効性には限界がある。従って、冠動脈病変への特異性がより高いバイオトレーサーの導入が冠動脈分子イメージング発展の鍵となる。研究代表者は平成21-24年に米国スタンフォード大学の研究プログラム(Molecular Imaging Program at Stanford, MIPS)に参画し、炎症細胞や微小新生血管の内皮細胞表面に発現するインテグリン $\alpha_v\beta_3$ を標的化するアミノ酸配列Arg-Gly-Asp(RGD)及びその二量体を基にしたPETトレーサー(^{18}F -FPPRGD₂)による血管病イメージングに関する基礎データを報告した。また、炎症刺激により活性化した血管壁石灰化病変を特異的に検出するトレーサーとして、 ^{18}F -フッ化ナトリウム(NaF)が近年注目されている(*J Am Coll Cardiol* 2012, *Lancet* 2014)。しかし、これらのトレーサーを用いたPETの内臓脂肪解析への応用、さらに臨床での予防戦略における意義、冠動脈CTなど他のモダリティとの連携、相補的活用については報告がない。

2. 研究の目的

- 非侵襲的画像診断法を用いた内臓脂肪及び冠動脈疾患の臨床的病態評価と、術中に採取した心外膜下脂肪組織の分子生物学的解析を対比することにより、心外膜下脂肪が新たに治療標的とすべき悪玉内臓脂肪であるという仮説を検証し、その病原性の本質を明らかにする。
- 新規バイオトレーサーを用いた次世代血管分子イメージングを活用し、重大な社会問題となりつつある内臓脂肪蓄積症候群における新たな予防的治療戦略を模索する。

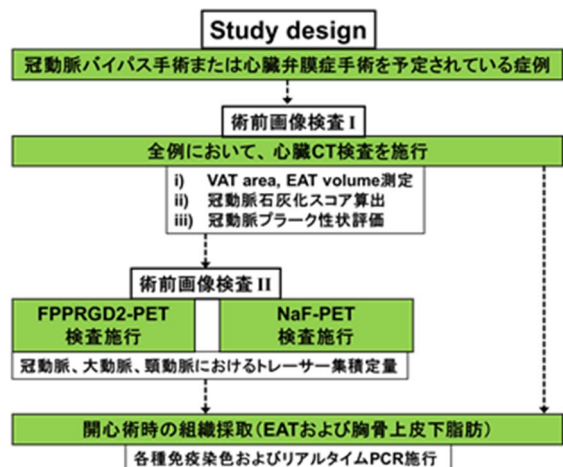
3. 研究の方法

1. 症例登録

対象症例は、冠動脈バイパス術または心臓弁膜症手術予定であり、年齢30歳以上、術前に心臓CT検査を施行されており、重篤な心不全、ショック状態を呈していない、意思疎通が可能である症例とする。最終登録数は100症例を予定している。

2. 画像検査 I: 心臓 CT

i) 内臓脂肪解析: Aze社製 Virtual Place 内臓脂肪計測用解析ソフトを用いて行う。1) VAT 定量については、臍部レベルの面積(cm^3)を求める。2) EAT 定量については、左心耳の1cm上から心尖部まで1cm間隔の各断面にてEAT面積を求め、全スライスの合計より心膜脂肪量(ml)を算出する。さらに性状評価として、前室間溝(左前下



行枝近位部) 前房室間溝(右冠動脈近位部) 後房室間溝(左回旋枝中位部) 大動脈前面の EAT の CT 値を計測する。

ii) 冠動脈硬化症評価: 全体的な冠動脈硬化定量として、Agatston 法による石灰化スコアを算出する。次いで、心臓血管 CT 学会(SCCT)分類に基づく 18 segments における狭窄率、プラーク(石灰化、非石灰化、混合プラーク)の有無と性状を評価する。冠動脈プラーク性状に関しては、1) 最小 CT 値(CTD)、2) Remodeling index (RI: 病変部血管断面積/正常部血管断面積)、3) 近接する点状石灰化病変、4) プラーク内輪状造影(napkin-ring sign)の各項目について評価する。

3. 画像診断 II: PET

i) 同意が得られた症例において、新規バイオトレーサーを用いた PET 検査を追加して行う。使用する ^{18}F -FPPRGD2 及び ^{18}F -NaF は撮像当日に平和クリニックに設置されたサイクロトロンにて精製し、トレーサーを静注して 60 分安静後に吸収補正用 CT 画像と 3D PET 画像の撮像を行う。投与量は日本心臓核医学会推奨の ^{18}F -FDG 投与量 $185\text{--}444\text{MBq}[3\text{--}7\text{MBq/kg}]/\text{patient}$ の範囲内とする。

ii) PET/CT fusion 画像を用い、以下の各部 region of interest(ROI)における最大 PET 信号強度 (maximum standardized uptake value: SUV_{max}) を測定する。冠動脈主幹部及び 3 枝近位部冠動脈 CT にて石灰化、非石灰化、混合プラークが検出されている segment 上行大動脈 両側頸動脈。上大静脈内の灌流血液信号($\text{SUV}_{\text{blood pool}}$)で標準化した指標($\text{SUV}_{\text{max}}/\text{SUV}_{\text{blood pool}}$)を maximum tissue/background ratio (TBR_{max})として定量パラメータとする

4. EAT 採取、病理組織、分子生物学的検討

i) 開心術時、左前下行枝近傍と右冠動脈近傍から EAT を採取する。対照組織として、胸骨正中切開時に胸骨上皮脂肪組織の一部も採取する。

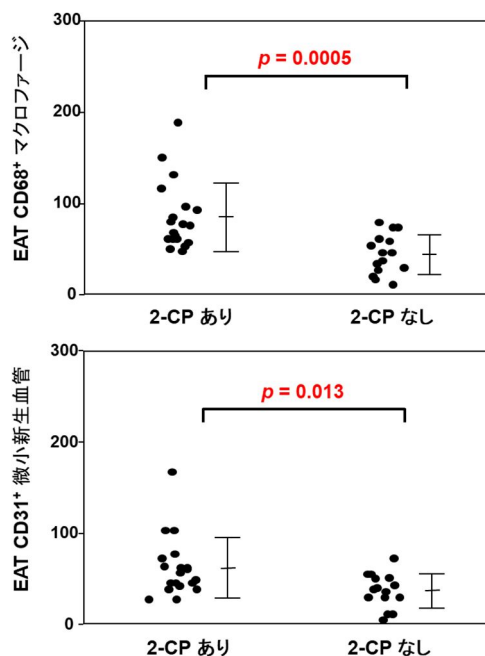
ii) ホルマリン固定、パラフィン包埋後の脂肪組織において、CD68(マクロファージ)、CD11c(炎症促進マクロファージ)、CD206(抗炎症マクロファージ)、CD31(新生血管内皮細胞)、VEGF-R(血管内皮細胞成長因子)の各種抗体に加え、本研究では特に、抗 $\alpha_v\beta_3$ 抗体(インテグリン $\alpha_v\beta_3$) および抗オステオカルシン抗体(石灰化促進因子)による免疫染色に着眼して評価する。染色性の定量は、顕微鏡下での細胞数カウントもしくは解析ソフトを用いた染色領域比率の計測とする。染色性が不良な場合、ELISA 法の追加施行を考慮する。

iii) 凍結保存した脂肪組織検体を用い、炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1)及び耐糖能マーカー(RAGE, Semaphorin)の発現量をリアルタイム PCR 法により測定する。十分な発現が検出できないサイトカインについては、cDNA 採取量や濃度を調整して再試行する。

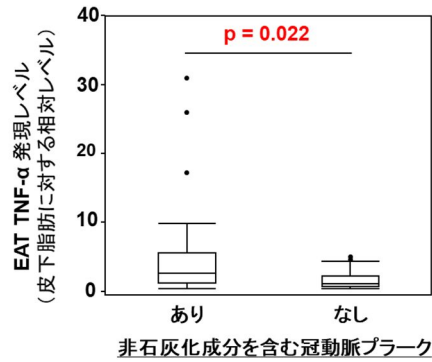
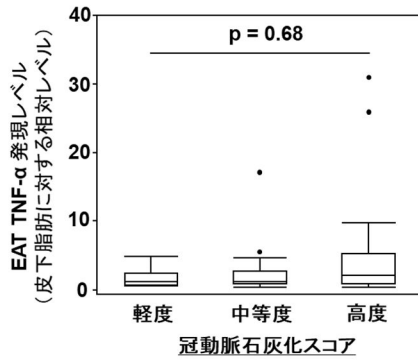
4. 研究成果

【EAT の組織学的解析に関する成果】

免疫組織化学染色における EAT の炎症基質と冠動脈硬化症の臨床像との関連性について報告した。対象は、心臓 CT にて冠動脈プラークが検出され、心臓手術が施行された 34 症例。ハイリスクプラークとして、CTD $<$ 39 Hounsfield units(HU)と RI $>$ 1.05 の双方を有するプラークを 2-CP と定義した。病理組織学的な評価として、術中に得られた EAT の免疫染色により、CD68 陽性マクロファージと CD31 陽性微小血管を、顕微鏡の高倍率(400 \times)視野下でランダムにそれぞれ 3 回ずつ測定し、その合計値を各症例で算出した。その結果、2-CP を有する群は有さない群と比較し、EAT のマクロファージ浸潤と血管新生が有意に亢進していた(右図)。多変量解析では 2-CP はマクロファージ浸潤 ($\beta = 0.65, p = 0.014$)ならびに血管新生の増加($\beta = 0.74, p = 0.0053$)を有意に増加させる因子であった。本研究結果は、EAT の病理組織学的活性と冠動脈硬化症進展の密接な関係を示す新たな知見と考えられた(Heart and Vessels, 2018)。

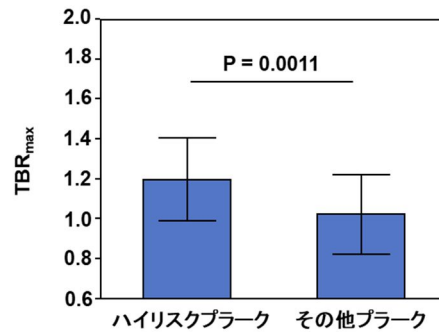
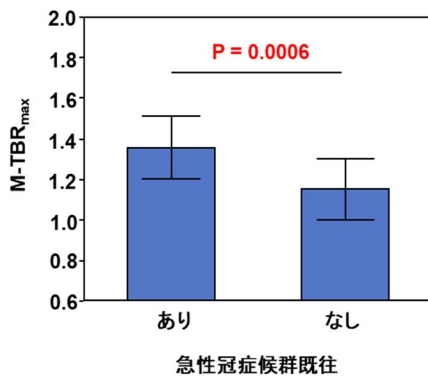


一方、リアルタイム PCR 法による EAT における炎症サイトカイン発現と冠動脈硬化症の関連性についても報告した。対象は、心臓 CT にて冠動脈プラークが検出され、心臓手術が施行された 47 例。術中採取した EAT 検体を解析したところ、炎症性サイトカイン TNF- α の mRNA 発現レベル(皮下脂肪に対する相対レベル)が亢進していることを確認した。また、冠動脈石灰化スコアによるクラス別の比較では EAT の TNF- α 発現レベルに違いがなかったが、心臓 CT にて非石灰化成分を含む冠動脈プラークが検出された症例では有意に発現が亢進しており(下図)、多変量解析でも非石灰化成分を含む冠動脈プラークが EAT の TNF- α 発現レベルを亢進させる有意な因子であった($\beta = 0.79, p = 0.003$)。本研究結果は、EAT の冠動脈硬化症への分子生物学的関与を示すさらに踏み込んだ知見と考えられ、EAT における炎症、サイトカイン発現が治療標的となる可能性を示唆した(J Atheroscler Thromb, 2018)。

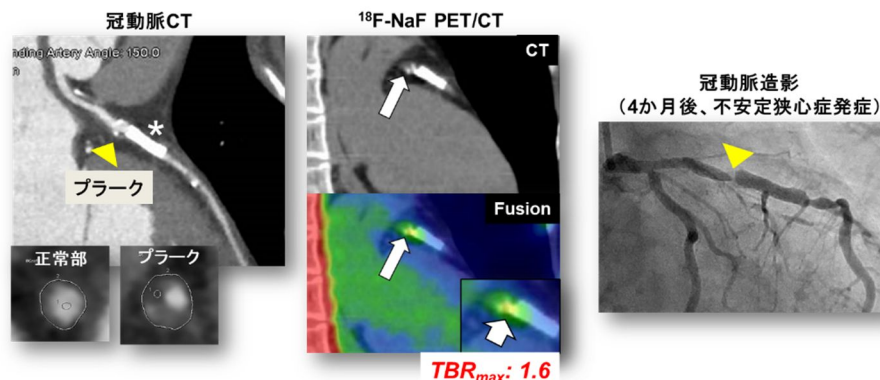


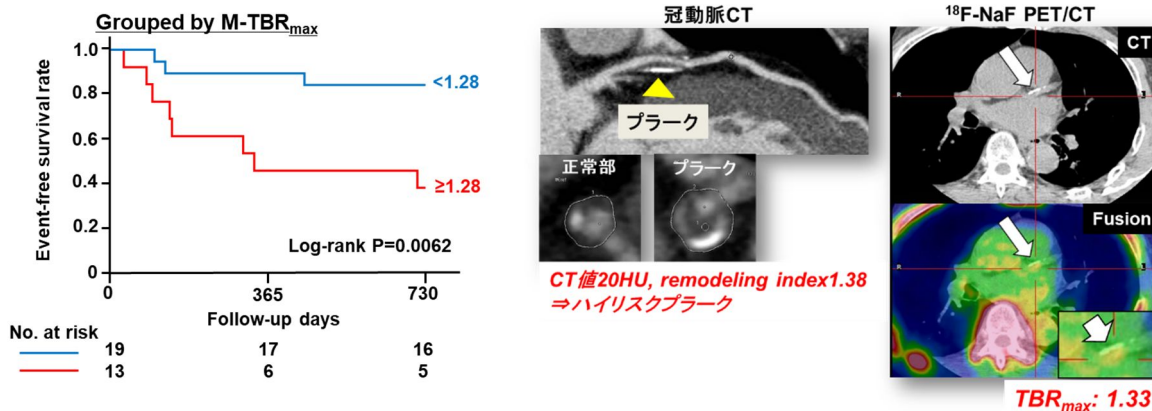
【血管分子イメージングに関する成果】

血管分子イメージングに関する検討については、 ^{18}F -フッ化ナトリウム(^{18}F -NaF)を用いた PET のデータを集積し、いくつかの論文報告を行った。まず、冠動脈 CT によりプラークが検出された 32 症例に ^{18}F -NaF PET を施行し、合計 111 病変の冠動脈粥腫における ^{18}F -NaF 集積を解析した。CT 画像ではそれぞれのプラーク病変の狭窄率と性状評価を行い、CTD < 30HU および RI > 1.1 を満たすプラークをハイリスクと定義した。PET 画像ではそれぞれのプラークにおける ^{18}F -NaF 信号(血流信号により標準化、maximum tissue-to-background ratio, TBR_{max})を測定し、患者あたりの最大 TBR_{max} (M- TBR_{max})を決定した。患者ベースの検討では急性冠症候群既往のある症例での M- TBR_{max} が有意に高値であり、病変ベースの検討ではハイリスクプラークにおける TBR_{max} が有意に高値であることを確認した(下図)。本研究結果は、ハイリスクな背景を有する症例および冠動脈病変の検出に ^{18}F -NaF PET が有用である可能性を示唆し、冠動脈 CT との連携を通じた ^{18}F -NaF PET の臨床適用を推進する結果と考えられた(Atherosclerosis, 2017; Data Brief, 2017)。

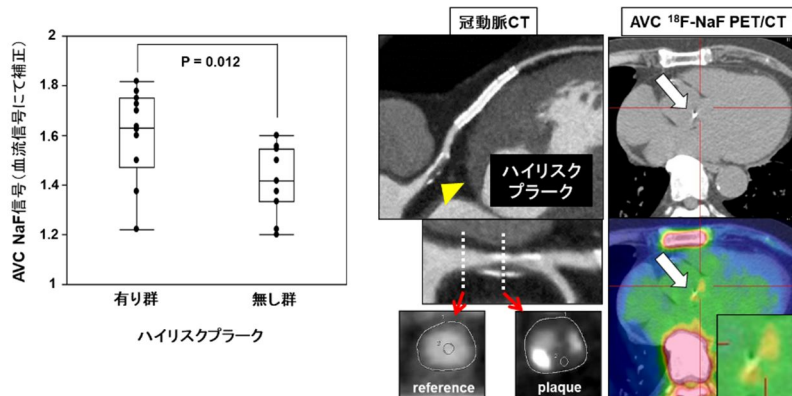


前向き研究として、 ^{18}F -NaF PET 撮像後の急性冠症候群および遠隔期の冠動脈血行再建術をエンドポイントとして 2 年間追跡し、冠動脈イベント予測に対する ^{18}F -NaF 集積の意義を検証するとともに、冠動脈疾患のリスク層別化における CT と ^{18}F -NaF PET の効果的な連携について検討した。計 112 個の冠動脈プラークが解析された 32 症例において、冠動脈イベントを予測する M- TBR_{max} の最適カットオフ値は 1.28 であり、カプランマイヤー曲線およびコックス比例ハザード解析において M- $\text{TBR}_{\text{max}} \geq 1.28$ は有意なイベント予測因子であり、その予測能は冠動脈 CT における有意狭窄、ハイリスクプラークより優れていた。一方、CT と ^{18}F -NaF PET の患者ベース(n=41)、病変ベース(n=143)の比較検討では、冠動脈 CT 上のハイリスクプラークが M- $\text{TBR}_{\text{max}} \geq 1.28$ および $\text{TBR}_{\text{max}} \geq 1.28$ を予測する有意な因子であった(下図)。本研究は、冠動脈プラークの ^{18}F -NaF 集積が冠動脈イベント予測に有用であることを初めて前向きに実証したものである。 ^{18}F -NaF PET が新たなイメージングモダリティとして、CT 画像解析との連携を通じ、冠動脈疾患の病態把握およびハイリスク症例の検出に有用であることを主張するものである(J Am Heart Assoc 2018)。

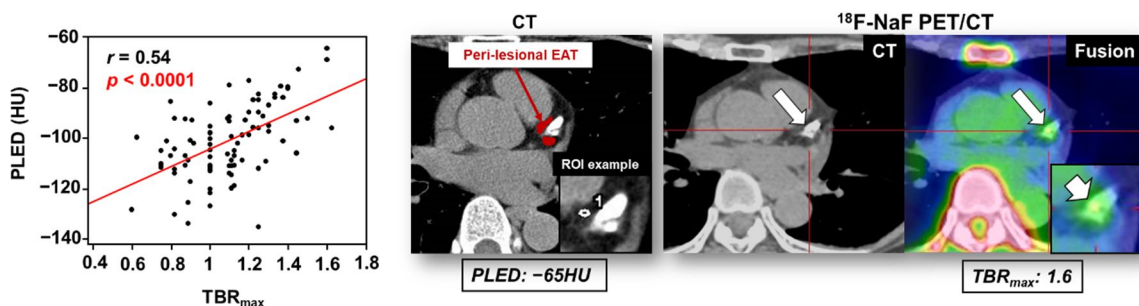




さらに、当初解析対象に含まれていなかった弁膜における ¹⁸F-NaF 集積にも有意な所見を認めため、その臨床的意義について報告した。臨床的に大動脈弁狭窄症に至る前段階の早期の大動脈弁石灰化(aortic valve calcification, AVC)を有し、¹⁸F-NaF PET を施行した 25 例について検討した。心臓 CT 画像所見との対比では、CT 上の AVC 進展指標が AVC への NaF 集積と正の相関を呈していた(AVC score に対して $r = 0.54$, $p = 0.0058$; AVC volume に対して $r = 0.50$, $p = 0.01$; AVC density に対して $r = 0.54$, $p = 0.0052$)。興味深い知見としては、冠動脈 CT によりハイリスクブランク (低 CT 値, RI 高値) を認めた症例では AVC への NaF 集積が亢進しており、多変量解析においても冠動脈ハイリスクブランクが AVC NaF 信号を亢進させる有意な因子であった (下図)。また、AVC NaF 信号は経時的な AVC score の上昇と正の相関を認めた。本研究結果は、無症候性 AVC における NaF 集積が AVC の拡がりや冠動脈硬化症の病態と関係することを示している。NaF PET が包括的な心血管リスクの層別化に有用である可能性とともに、将来的な AVC 進展を予測することで早期の治療介入にも役立つ可能性も示唆した (J Nucl Cardiol, 2019)。



最近では、EAT 画像解析との比較検討に関する報告も行った。冠動脈 CT によりブランクが検出され、¹⁸F-NaF PET を施行した 40 症例、合計 92 病変の冠動脈粥腫における ¹⁸F-NaF 集積と冠動脈粥腫周囲 EAT の CT 値(perilesional EAT density, PLED)を対比検討した。患者ベースの検討では、先行研究において冠動脈イベント予測のための最適カットオフであった $TBR_{max} \geq 1.28$ を有する症例群で PLED がより高値であり、病変ベースの検討では TBR_{max} と PLED が正の相関関係を示した (下図)。 $TBR_{max} \geq 1.28$ を予測する PLED の最適カットオフ値は -97HU であり、病変の局在や有意狭窄、ブランク性状で補正した多変量解析においても、 $PLED \geq -97HU$ が $TBR_{max} \geq 1.28$ の独立した予測因子であった。本研究結果は、冠動脈病変における石灰化の活性化や不安定化が周囲の EAT の変性に波及していることが示唆されるとともに、CT による EAT 解析と ¹⁸F-NaF PET による冠動脈解析の段階的な臨床活用が考えられた (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020)。



以上のように、¹⁸F-NaF PET による新たな心臓分子イメージングに関するエビデンスを複数発表することができた。当初予定していた ¹⁸F-FPPRGD2 についてはトレーサー作成に至っていないが、その他の試薬も含めた含めたマルチトレーサー、さらには深層学習アルゴリズムを活用した次世代の病態イメージング開発に向けた取り組みを検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yumiko Nakamoto, Toshiro Kitagawa, MD, Ko Sasaki, Fuminari Tatsugami, Kazuo Awai, Yutaka Hirokawa, Yasuki Kihara.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical implications of 18F-sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01879-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Yuto Fujii, Ko Sasaki, Fuminari Tatsugami, Kazuo Awai, Yutaka Hirokawa, Yasuki Kihara.	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between coronary arterial 18F-sodium fluoride uptake and epicardial adipose tissue analyzed using computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-019-04675-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 北川知郎	4. 巻 275
2. 論文標題 一歩踏み込んだ大動脈弁石灰化イメージング Advanced imaging of aortic valve calcification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 週刊「医学のあゆみ」	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 北川知郎	4. 巻 52
2. 論文標題 PETが切り拓く冠動脈プラーク分子イメージング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓「HEART's Selection」	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Senoo Atsuhiko, Kitagawa Toshiro, Torimaki Shinya, Yamamoto Hideya, Sentani Kazuhiro, Takahashi Shinya, Kubo Yumiko, Yasui Wataru, Sueda Taijiro, Kihara Yasuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 827 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1129-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Toshiro, Yamamoto Hideya, Nakamoto Yumiko, Sasaki Ko, Toshimitsu Shinya, Tatsugami Fuminari, Awai Kazuo, Hirokawa Yutaka, Kihara Yasuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Predictive Value of 18F Sodium Fluoride Positron Emission Tomography in Detecting High Risk Coronary Artery Disease in Combination With Computed Tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e010224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.010224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Toshiro, Yamamoto Hideya, Toshimitsu Shinya, Sasaki Ko, Senoo Atsuhiko, Kubo Yumiko, Tatsugami Fuminari, Awai Kazuo, Hirokawa Yutaka, Kihara Yasuki	4. 巻 263
2. 論文標題 18 F-sodium fluoride positron emission tomography for molecular imaging of coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 385 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Toshiro, Yamamoto Hideya, Toshimitsu Shinya, Sasaki Ko, Senoo Atsuhiko, Kubo Yumiko, Tatsugami Fuminari, Awai Kazuo, Hirokawa Yutaka, Kihara Yasuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Data on analysis of coronary atherosclerosis on computed tomography and 18 F-sodium fluoride positron emission tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Data Brief	6. 最初と最後の頁 341 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2017.06.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Toshiro, Yamamoto Hideya, Hattori Takuya, Sentani Kazuhiro, Takahashi Shinya, Senoo Atsuhiko, Kubo Yumiko, Yasui Wataru, Sueda Taijiro, Kihara Yasuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Tumor Necrosis Factor- Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue is Related to Coronary Atherosclerosis Assessed by Computed Tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 269 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.5551/jat.41178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Ko Sasaki, Yutaka Hirokawa, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Clinical Implications of 18F-Sodium Fluoride Uptake in Subclinical Aortic Valve Calcification: Its Relation to Coronary Atherosclerosis and Predictive Value
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Ko Sasaki, Yutaka Hirokawa, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Relationship between Coronary Arterial 18F-Sodium Fluoride Uptake and Epicardial Adipose Tissue Analyzed on Computed Tomography
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川知郎
2. 発表標題 新たなバイオトレーサーを用いた冠動脈分子イメージング -冠動脈CTのエビデンスを超えて-
3. 学会等名 AIMS-Cardiac Imaging 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川知郎
2. 発表標題 NaF PETを用いた冠動脈分子イメージングの意義と活用について
3. 学会等名 日本心臓血管内視鏡学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Relationship between Coronary Arterial 18F-Sodium Fluoride Uptake and Epicardial Adipose Tissue Analyzed Using Computed Tomography
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Shinya Takahashi, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Interleukin-1 Expression in Epicardial Adipose Tissue Is Related to Coronary Atherosclerosis Based on Computed Tomography Analysis
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川知郎
2. 発表標題 NaF PETを用いた冠動脈疾患のリスク評価 - 冠動脈CTとの比較と連携 -
3. 学会等名 第12回SCCT研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Hideya Yamamoto, Yumiko Nakamoto, Ko Sasaki, Shinya Toshimitsu, Yutaka Hirokawa, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Prognostic Value of 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography for the Prediction of Coronary Events: Comparison and Combination with Computed Tomography
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川知郎
2. 発表標題 NaF PETを用いた冠動脈分子イメージングの臨床的意義について
3. 学会等名 第29回心血管画像動態学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Novel Imaging Approach to Coronary Artery Disease Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography in Combination with Computed Tomography
3. 学会等名 The 83th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Hideya Yamamoto, Shinya Toshimitsu, Ko Sasaki, Atsuhiko Senoo, Yumiko Nakamoto, Yutaka Hirokawa and Yasuki Kihara
2. 発表標題 18F-Sodium Fluoride Activity is Related to Computed Tomography-based High-risk Coronary Atherosclerosis and Predicts Short-term Coronary Events
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsuhiko Senoo, Hideya Yamamoto, Yumiko Nakamoto, Toshiro Kitagawa and Yasuki Kihara
2. 発表標題 Increased Epicardial Fat Volume Enhances a Predictive Value of Long-term Coronary Morbidity in Non-obstructive Coronary Artery Disease
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiro Kitagawa, Yumiko Nakamoto, Hideya Yamamoto, Atsuhiko Senoo, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Value of 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography for Risk Assessment of Coronary Atherosclerosis: Comparison to Computed Tomography Angiography
3. 学会等名 The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Nakamoto, Toshiro Kitagawa, Hideya Yamamoto, Atsuhiko Senoo, Yasuki Kihara
2. 発表標題 Metabolic Activity of Aortic Valve Calcification is Related to Coronary Atherosclerosis -A Pilot Study Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography-
3. 学会等名 The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中本祐美子、北川知郎、妹尾淳弘、山本秀也、木原康樹
2. 発表標題 18F-NaF PETを用いた冠動脈プラークおよび大動脈弁石灰化の性状評価の臨床的意義
3. 学会等名 第65回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	木原 康樹 (Kihara Yasuki) (40214853)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	
研究 分担者	山本 秀也 (Yamamoto Hideya) (70335678)	安田女子大学・薬学部・教授 (35408)	