

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02769

研究課題名(和文) PET, CT, MRIによる包括的映像法を用いた不安定プラークの病態評価

研究課題名(英文) Assessment of unstable plaque by PET, CT, and MRI combination

研究代表者

玉木 長良 (Tamaki, Nagara)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：30171888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：PETは動脈硬化(プラーク)の不安定性の評価に利用される。他方CTによる形態情報や、MRIによる形態・機能情報も役立つ。本研究ではモデル動物を用いて、PET薬剤の集積程度と免疫病理組織学的所見と対比した。また臨床では、PETに加えてCTやMRIとの融合画像法を導入し、多方面から病態評価を行った。以上の基礎的・臨床的検討より、プラークの病態評価のための最適な画像診断法の確立に寄与できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴い動脈硬化(プラーク)の形成が進むと共にプラークが破綻することで、心筋梗塞や脳梗塞が生じる。本検討ではマクロファージ活性を示すPET薬剤の集積について基礎的および臨床的に検討を進める。特に臨床ではCTによる血管内の微細な形態情報や、MRIで得られる形態・機能情報も、プラークの病態を示す情報として重要であり、PETの所見との統合的解析が求められる。本研究は基礎的、臨床的検討の双方から、画像診断によるプラークの最適な病態評価法の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：Precise assessment of plaque characterization has recently been performed using various imaging modalities in order to identify unstable plaque. PET has been used for identifying active inflammation. CT provides precise assessment of macrocalcification with high spatial resolution images. Furthermore, MRI may identify lipid core and shear stress in the vessel walls.

We have performed immunohistochemical assessment for PET tracer uptake in experimental animal models. These experimental studies permit most suitable conditions for identifying unstable plaques using PET. The clinical studies have done to assess plaque characterization and identify unstable plaques with combined imaging of PET, CT, and MRI.

These experimental and clinical studied may permit most suitable non-invasive imaging for identifying unstable plaques and their tissue characterization in vivo.

研究分野：放射線医学

キーワード：画像診断 PET 動脈硬化 活動性病変

様式 C-19、F 19-1、Z 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い動脈硬化(プラーク)の形成が進む。その進行と共にプラークが破綻することで、心筋梗塞や脳梗塞が生じる。プラークが破たんしやすい状態となるプラークの不安定化のメカニズムはまだ不明な点が多い。これまで動脈硬化の診断、評価には画像診断が多用されてきている。その多くは CT を用いた形態的な評価であった。最近 PET が悪性腫瘍の評価に広く普及するようになり、プラークの診断、評価に応用され始めている。PET の中でもマクロファージ活性を示す [^{18}F]FDG (FDG) やカルシウム動員を示す [^{18}F]NaF (NaF) の集積について、分子情報の映像化が進められている。さらには MRI を用いた形態的、機能的な画像診断も次第に普及しつつある。実際の臨床では、FDG-PET によりプラークの活動性の描出が試みられている。他方 CT による血管内の微細な形態情報を活かした動脈硬化の評価や、MRI で得られる脂質コアなどの性状評価に加えて、血管壁のシアストレスなどの機能情報も、プラークの病態を示す情報として重要視されている。

そこで本研究では、基礎的、臨床的検討の双方から包括的な画像診断による不安定プラークの病態評価を試みる研究を思い立った。

2. 研究の目的

本研究はプラークの病態評価に優れる PET, CT, MRI の 3 つの異なる画像情報を融合する手法を導入し、包括的な画像診断法の確立を目指す。病変の活動性を非侵襲的に的確に捉えることは、本疾患の治療戦略や経過観察の観点から重要である。この観点で PET を用いて、マクロファージ活性や Ca 動員のマーカーを導入し、動脈硬化モデル動物から臨床例に至るまで、分子情報を映像化する。他方 CT の微細形態映像法、MRI の組織性状や血流動態映像法が急速に進歩している。これら 3 種の画像を最適な融合技術を駆使して、不安定プラークの性状や病態を包括的に解析するのがこの研究の特徴である。本研究では福島医大の研究者を共同研究者に加え、PET/MRI による同時収集法を用いた検討も行い、今回の融合画像法と対比することで、本法の特徴と課題を整理する。

3. 研究の方法

本研究では炎症細胞浸潤、Ca 動員を反映する FDG と NaF を用いた PET による分子機能解析、石灰化やプラーク内出血などの CT による微細な形態解析、さらには水拡散、脂質コア、シアストレスなど MRI を駆使した機能解析を統合的に行うことで、血管疾患の活動性や病変の進展を映像化し、治療戦略に繋げることを目指す。まず動脈硬化モデルマウスおよび家兎を用いて、免疫病理組織学的検討に加え、オートラジオグラフィや

小動物用 PET を用いて PET や CT でプラークの病態をどのように映像できるか検討する。他方臨床例では融合画像法を活用して頸動脈プラーク病変に応用し、一部病理組織所見と対比して検討を進める。後半には心筋や大血管の種々の活動性病変の評価についても同様検討を進め、不安定プラークの病態をどの程度把握できるか、さらには治療との関連についても検討を進める。

特にプラークのどのような病態が不安定で予後不良か、病態に合わせた最適治療法は何か、治療によりどの程度病態が変化し、プラークの安定化に向かうかなど、治療戦略上の本質的な課題について、非侵襲的画像診断法の役割を動物実験と臨床検討の両側面から解析検討する。それぞれに得られたプラークの病態を反映する最新の情報を統合的に解析する方法を導入すること、さらには冠動脈プラークでは心臓と呼吸の動きを補正する方法も導入して、どの程度動きのある小病変の病態解析ができるか、についても検討課題とする。この課題を克服できる PET/MRI 装置を用いた同時撮影法の成果とも対比し、画像融合法の有効性と課題を整理し、最適な包括的映像法を模索する。

この研究で一定の成果が得られれば、プラークの不安定性や予後を推定でき、血行再建術などの積極的治療の選択につなげることができる。また治療効果判定にも応用でき、プラークの病態から治療戦略に結び付けることが期待できる。他方臨床での課題を動物実験にフィードバックすること、逆に基礎実験の成果を受けて臨床研究に還元することもできる。最終的に治療戦略に直結する重要な病態情報を的確に映像化する最適な画像解析法を確立する。

4. 研究成果

(1) 基礎的検討結果

FDG は細胞内のマクロファージの活性化を反映し、病変の活動性の指標として広く用いられている。他方 NaF が骨形成を描出可能な PET 薬剤であることから、NaF を用いた微小石灰化部位の診断が期待されている。CT と比べ動脈硬化病変部位における集積部位が異なり、微小石灰化を描出できる可能性が示されているが、その詳細な集積機序は分かっていない。石灰化を起こした血管ではこれまで骨に特異的と考えられてきた因子が数多く発現していることが明らかとなり、実際病変部位には骨芽細胞様細胞や破骨細胞様細胞が存在することも報告されている。また、血管平滑筋細胞が石灰化において重要な役割を果たしていることも示唆されている。

そこで、培養骨芽細胞・破骨細胞を用いた NaF のとりこみに関する実験および FDG との比較検討をおこなった。

まず、マウスから採取した骨芽細胞と破骨細胞への NaF と FDG の集積量を検討した。

その結果、NaF は骨芽細胞

に高い集積を示し、破骨細胞

にはほとんど集積しなかつた。

FDG においても破骨細胞より

骨芽細胞へ多く

取り込まれる傾向にあった。

破骨細胞はマクロファ

ージが分化した細胞である

が、予想に反し FDG の取り込みは破骨細胞の方が大きくなった。骨芽細胞と破骨細胞

は骨形成もしくは骨吸収促進状態の際に ATP を消費する。今回の実験系では骨芽細胞

は活性化状態で、破骨細胞は活性状態ではなかったと考えられる。

次に NaF の骨芽細胞への集積量が増加した理由を

検証した。骨芽細胞は分化が進むにつれてヒドロ

キシアパタイトを形成すると考えられている。そ

こで、実験で使用した骨芽細胞からどのような時

間経過でヒドロキシアパタイトが産生されるのか

を検討した。本実験では、3 週間と 4 週間培養した

骨芽細胞を用意し、その Ca 量を定量することでヒ

ドロキシアパタイトの量を評価した。また、その

際の骨芽細胞への NaF の集積量も測定し、Ca 量

と NaF の集積量の相関を検討した。その結果、長

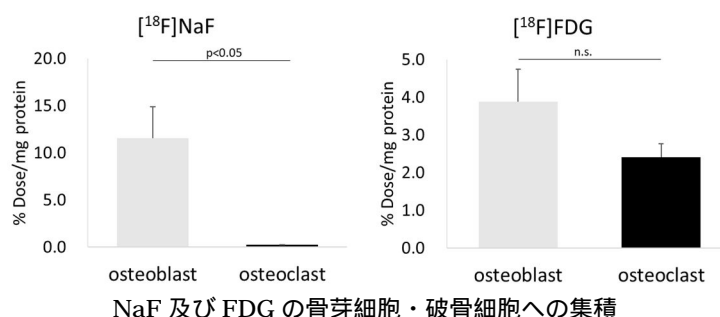
期間培養した骨芽細胞において、細胞当たりの Ca

量が有意に大きかった。また、タンパク量あたりの

NaF の集積量も Ca 量に相関がみられた。これ

らの Ca 量あたりの NaF の集積量を算出したと

ころ、両者に大きな差は見られなかった。



NaF 及び FDG の骨芽細胞・破骨細胞への集積

次に NaF の骨芽細胞への集積量が増加した理由を

検証した。骨芽細胞は分化が進むにつれてヒドロ

キシアパタイトを形成すると考えられている。そ

こで、実験で使用した骨芽細胞からどのような時

間経過でヒドロキシアパタイトが産生されるのか

を検討した。本実験では、3 週間と 4 週間培養した

骨芽細胞を用意し、その Ca 量を定量することでヒ

ドロキシアパタイトの量を評価した。また、その

際の骨芽細胞への NaF の集積量も測定し、Ca 量

と NaF の集積量の相関を検討した。その結果、長

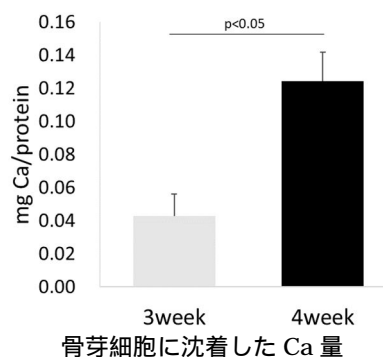
期間培養した骨芽細胞において、細胞当たりの Ca

量が有意に大きかった。また、タンパク量あたりの

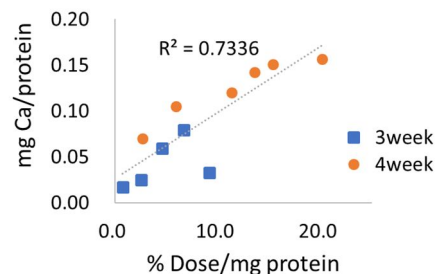
NaF の集積量も Ca 量に相関がみられた。これ

らの Ca 量あたりの NaF の集積量を算出したと

ころ、両者に大きな差は見られなかった。



骨芽細胞に沈着した Ca 量



(2) 臨床的検討結果

臨床での検討では PET/CT の画像と別に撮影された MRI の画像を、今回の研究費で購入した画像処理装置を用いて、画像融合する試みを進めた。三次元的にとらえやすく、かつ動きのない脳の画像の融合はソフト上、ある程度高精度に融合できることが確認できた。この経験に基づいて、全身画像でも別に撮像した多種類の画像を融合する検討を開始している。

また最新の MRI では冠動脈起始部の血流量を定量的に解析できるようになり、PET で測定された心筋血流量と高い相関が得られた。MRI を用いれば心血管の病態を三次元的にとらえやすく、かつ動きのない脳の画像の融合はソフト上、ある程度高精度に融合できること

が確認できた。この経験に基づいて、全身画像でも別に撮像した多種類の画像を融合する検討を進めている。他方冠動脈プラークの描出を試みる際に問題となる、心筋への FDG の生理的集積を抑制する方法についても、詳細に検討を進めている。特に臨床例での検討では最終の食事の内容確認、および長時間絶食時間の必要性を確認できた。また血液中の血糖値やインスリン値を抑えるだけでなく、遊離脂肪酸値を十分高めることの必要性も確認できた。

不安定プラークと共に、臨床上重要となる心血管の活動性病変の一つとして、心臓サルコイドーシスがある。この疾患における PET や MRI 等との機能的・形態的画像診断法の融合手法の有効性を示した。特に病変の活動性を見る上で、FDG 集積の意義があり、病変の線維化を示す造影 MRI や CT が有効であることを、ステロイド治療前後で示すことができた。さらには MRI で血管内血流量を正確に定量化できることを、ファントム実験にて評価することもできた。MRI を用いれば心血管の病態を三次元的にとらえやすく、かつ動きのない脳の画像の融合はソフト上で、かなり高精度に融合できることが確認できた。

最近では、PET-MRI 装置も利用可能となり、PET と MRI の画像情報を同じ断面で同時収集することが可能となっている。不安定プラークをはじめ、心血管の活動性病変の統合的な画像評価がますます盛んになることが期待される。

<引用文献>

1. Manabe O, Kroenke M, Aikawa T, Murayama A, Naya M, Masuda A, Oyama-Manabe N, Hirata K, Watanabe S, Shiga T, Katoh C, Tamaki N. Volume-based glucose metabolic analysis of FDG PET/CT: The optimum threshold and conditions to suppress physiological myocardial uptake. *J Nucl Cardiol*.26(3): 909-918, 2019
2. Shimizu Y, Hanzawa H, Zhao Y, Fukura S, Nishijima KI, Sakamoto T, Zhao S, Tamaki N, Ogawa M, Kuge Y. Immunoglobulin G (IgG)-Based Imaging Probe Accumulates in M1 Macrophage-Infiltrated Atherosclerotic Plaques Independent of IgG Target Molecule Expression. *Mol Imaging Biol*. 2017 Aug;19(4):531-539.
3. Kikuchi Y, Naya M, Oyama-Manabe N, Manabe O, Sugimori H, Kudo K, Kato F, Aikawa T, Tsutsui H, Tamaki N, Shirato H. Assessment of coronary flow velocity reserve in the left main trunk using phase-contrast MR imaging at 3T: Comparison with ¹⁵O-water positron emission tomography. *Mag Reson Med Sci* 18(2): 134-141, 2019
4. Manabe O, Oyama-Manabe N, Tamaki N. Positron emission tomography/MRI for cardiac diseases assessment. *Br J Radiol*. Sep 1;93(1113):20190836, 2020 doi: 10.1259/bjr.20190836. Epub 2020 Feb 14.PMID: 32023123
5. Suzuki M, Katayama T, Suzuki C, Nakajima K, Magata Y, Ogawa M. Uptake of nitroin acetylcholine receptor imaging agent is reduced in the pro-inflammatory macrophage. *Nucl Med in Biology* 102-103: 45-55, 2021
6. Oyama-Manabe N, Manabe O, Aikawa T, Tsuneta S. The Role of Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Korean Circ J*. 51(7):561-578, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Manabe O, Kroenke M, Aikawa T, Murayama A, Naya M, Masuda A, Oyama-Manabe N, Hirata K, Watanabe S, Shiga T, Katoh C, Tamaki N.	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 Volume-based glucose metabolic analysis of FDG PET/CT: The optimum threshold and conditions to suppress physiological myocardial uptake.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 909-918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-017-1122-6	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 該当する
1. 著者名 Kikuchi Y, Naya M, Oyama-Manabe N, Manabe O, Sugimori H, Kudo K, Kato F, Aikawa T, Tsutsui H, Tamaki N, Shirato H.	4. 巻 18(2)
2. 論文標題 Assessment of coronary flow velocity reserve in the left main trunk using phase-contrast MR imaging at 3T: Comparison with 150-water positron emission tomography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mag Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 134-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2018-0003	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 Manabe O, Oyama-Manabe N, Tamaki N	4. 巻 Sep 1;93(1113):20190836
2. 論文標題 Positron emission tomography/MRI for cardiac diseases assessment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Radiol	6. 最初と最後の頁 20190836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20190836	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 Naya M, Aikawa T, Manabe O, Obara M, Koyanagawa K, Katoh C, Tamaki N.	4. 巻 36(7)
2. 論文標題 Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 917-923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01767-x	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 Suzuki M, Katayama T, Suzuki C, Nakajima K, Magata Y, Ogawa M.	4. 巻 102-103
2. 論文標題 Uptake of nitroin acetylcholine receptor imaging agent is reduced in the pro-inflammatory macrophage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucl Med in Biology	6. 最初と最後の頁 45-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2021.09.003.	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 Hayashi N, Takeuchi Y, Miura H, Arima Y, Toda M, Okamoto T, Asai S, Sakai K, Hirota T, Yamada K.	4. 巻 43(4)
2. 論文標題 Is the cessation of blood flow faster than the polymerization of an n-butyl cyanoacrylate-lipiodol mixture? An In vitro phantom study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovasc Intervent Radiol	6. 最初と最後の頁 630-635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00270-020-02599-y	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 Manabe O, Oyama-Manabe N, Aikawa T, Tsuneta S, Tamaki N.	4. 巻 Dec 11;10(24):5808.
2. 論文標題 Advances in diagnostic imaging for cardiac sarcoidosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 5808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10245808.	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 Oyama-Manabe N, Manabe O, Aikawa T, Tsuneta S.	4. 巻 51(7)
2. 論文標題 The Role of Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Korean Circ J	6. 最初と最後の頁 561-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4070/kcj.2021.0104.	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7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 玉木長良
2. 発表標題 病態に即した個別化医療 -PET検査の意義
3. 学会等名 第51回日本医学教育学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木長良
2. 発表標題 The case for nuclear study (in the Era of Multimodality Imaging) in Topics: Coronary 4 Optimal Diagnostic Flow for Patients with Suspected Chronic CAD.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川美香子、他
2. 発表標題 WHHLM1ウサギを用いた動脈硬化不安定プラークイメージング剤の比較検討
3. 学会等名 第5回日本ウサギバイオサイエンス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉木長良
2. 発表標題 PET検査を臨床にどう活かすか
3. 学会等名 第85回日本循環器学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉木長良
2. 発表標題 心臓核医学のこれから進むべき道
3. 学会等名 第31回日本心臓核医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagara Tamaki
2. 発表標題 Perspectives of nuclear cardiology in the era of multimodality imaging:
3. 学会等名 IAEA Worshop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagara Tamaki
2. 発表標題 Perspectives of nuclear cardiology in 2020s.
3. 学会等名 Annual Conference of Association of Nuclear Medicine Physicians of India.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020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	小川 美香子 (Ogawa Mikako) (20344351)	北海道大学・薬学研究院・教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	酒井 晃二 (Sakai Koji) (20379027)	京都市立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	納谷 昌直 (Naya Masanao) (20455637)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	
研究分担者	真鍋 治 (Manabe Osamu) (40443957)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・特任助教 (12602)	
研究分担者	久下 裕司 (Kuge Yuji) (70321958)	北海道大学・アイソトープ総合センター・教授 (10101)	
研究分担者	板谷 慶一 (Itatani Keiichi) (70458777)	大阪市立大学・医学研究科・講師 (24405)	
研究分担者	真鍋 徳子 (Manabe Noriko) (70463742)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	益田 淳朗 (Masuda Atsurou) (50769594)	東北大学・大学病院・医員 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------