

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08524

研究課題名（和文）新しい脆弱プラーク評価法の確立に向けた血管内放射線検出カテーテルの開発

研究課題名（英文）Development of Intracoronary Radiation Detector for Detecting Vulnerable Plaque

研究代表者

藤本 進一郎 (Fujimoto, Shinichiro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：70385871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：血管内放射線検出カテーテルを用いて、<sup>18</sup>F-FDG による動脈硬化ウサギモデルにおける動脈硬化病変の炎症を表すマクロファージ集積を評価することが可能であった。プラークの脆弱化における炎症過程に関与しているマーカーをトレーサーとしたSPECT、PETによる分子イメージングは心筋自体への取り込みの問題や感度不足の問題からヒト冠動脈への応用は困難とされていたがこれらの問題点を克服できる可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在突然死の約6割は急性冠症候群を主要原因とする心疾患によるものであり、その数は年間およそ65,000人にも及び、特に働き盛りの世代においてはその社会的影響は大きい。この課題に対し前駆病変である脆弱プラークを画像診断することができれば高い精度での予防が可能であるが、プラークの脆弱化の主因である炎症に対する分子プロセスを診断する確立した方法はなかった。本研究でプラークの脆弱化に対する炎症過程の可視化を実現する方法を発達したことで、急性冠症候群発症のハイリスク群を同定し、高精度なりスク層別化の実現が期待される。

研究成果の概要（英文）：Using a catheter-based intravascular radiation detector, it was possible to evaluate macrophage accumulation, which represents inflammation in atherosclerotic lesions in the atherosclerotic rabbit model by <sup>18</sup>F-FDG. Molecular imaging by SPECT and PET using markers involved in the inflammatory process of plaque vulnerability as tracers has been considered difficult to apply to human coronary arteries due to problems of uptake in the myocardium itself and insufficient sensitivity. However, it has the potential to overcome these problems and would be expected to be applied clinically in the future.

研究分野：循環器画像診断学

キーワード：血管内放射線検出カテーテル 不安定プラーク 心臓核医学 分子イメージング フルオロデオキシグルコース

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群はしばしば前駆症状なく突然発症しその後の生活に大きな影響を与えうる疾患であり、この前駆病変である脆弱プラーク(vulnerable plaque)を同定することは重要な課題の一つであるが現在確立した方法はない。申請者は冠動脈 CT を用いた予測評価の研究をしているが十分な高精度をもった結果は得られていない。プラークの脆弱化や破綻には炎症性刺激によるマクロファージの活性化が深く関与しているため、より高精度に脆弱プラークを同定するためには、プラークの炎症反応における分子プロセスを画像化することが重要である。核医学的手法はプラークの性状を画像化する分子イメージングの性格を有するため申請者らは以前プラークの炎症過程に関与している MMP、MCP-1、マクロファージのアポトーシス発現を SPECT や PET/CT を用いて動物実験で画像化しその有用性を報告してきたが、現在臨床で使用可能な SPECT、PET では、冠動脈プラークの評価に対する臨床応用への道は難しい状況にある。そこで従来からの発想の転換をおこないカテーテル化した血管内放射線検出器を開発し血管内分子イメージングとして脆弱プラークを検出したいと考えた。

そこで申請者らは日立とグットマンの協力のもと血管内放射線検出カテーテルの開発を行った。この装置は、先端にプローブを有する径 1mm のカテーテル部位、機器のコントローラー、および放射活性を画像化するコンピューターより構成される。プローブ部位は超小型シンチレータとそこから信号を送る光ファイバーの束からなる。理論的には先端のシンチレータからの信号を、光ファイバーを介し体外に伝達し、放射活性を画像化する装置である。このように設計することでヒト冠動脈での使用可能なサイズに加え、血管内から動いている心臓内においても十分な感度でプラークに集積した放射活性を同定できるよう工夫した。またこれは 線、線いづれも検出可能にしたことで、プラークの脆弱化の検出に適していると考えられている核種の多くは心筋にも集積することが多いが透過力の小さい 線を冠動脈内から検出することでこの問題も解決できる可能性がある。さらに我々は、先端のシンチレータの一部を電子遮断体とすることでカテーテルの円周方向の情報も取得可能とした。

### 2. 研究の目的

本研究では急性冠症候群に対する予測精度の高いリスク層別化のため、プラークの脆弱化の主因である炎症に対する分子プロセスを血管カテーテル型プローブ法で評価することを目的とする。ファントム実験によりこの新しい血管内放射線検出カテーテルにおけるトレーサー濃度と取り込みの相関や感度を評価した後、動脈硬化モデルの実験動物を用いて動脈硬化病変に集積したトレーサーの取り込みを実際に検出できるかを実証することで、新しい画像診断法をプラークの脆弱化に対する分子イメージングといった特徴を有する臨床使用にむけた基盤知見とする。

### 3. 研究の方法

(1)ファントム実験における血管内放射線検出カテーテルのトレーサー取り込み量の評価を行った。アクリル板に直径 2mm、深さ 1.3mm の穴を 10mm 間隔で 5 つ作成し 18F-FDG を希釈したも

のを 4ul 注入した。希釈方法は 3.8MBq(4ul)のトレーサーに 20ul の水を入れ希釈。24ul 中、4ul を測定用にチューブに入れた。また 4ul は水 28ul を加え、8 倍希釈。その後 15ul と水 15ul を加えることで 2 倍希釈をした。を 1 としたとき 1/8 1/16 1/32 1/64 の 5 種類の濃度を作成した。血管内放射線検出カテーテルを 5 つの穴に沿うように乗せ位置を微調整した後、カウントが一番高くなる位置を開始位置として 60 秒間測定を行った。その後は 1cm ずつ手でカテーテルを右側に移動し、測定を繰り返した。また再現性を観察するために 15 分後再度同様の実験を行った。

(2)生後 12 週のニュージーランド白色家兎の大動脈にバルーン障害を加えた後、1%コレステロール食を 2 か月与え動脈硬化モデルを作成した。その後 30MBq の 18F-FDG を投与し、2 時間後に sacrifice をして大動脈を摘出し、ex vivo 下で 1 か所 1 分測定し 1cm ずつ手で pull back を行い放射線の取り込みを評価した。最後に 1cm ごとに切断し counting をした。合計 9 羽に実験を行いカテーテルは我々が独自で開発した血管のプラーク形成方向も同定できる左右それぞれにシールド付きのものを用いて計測した。

#### 4 . 研究成果

(1)1 回目、2 回目( 15 分後 )とも放射能とカテーテルによるカウントとの関係は  $R^2 = 0.9382$ 、 $R^2 = 0.9432$  と非常に良好な相関を認めた。しかし、現在臨床で 18F-FDG をヒトに投与している量から計算上の冠動脈プラークに到達する放射能は 27kBq であるが、今回のファントム実験におけるカテーテルでのカウントは 10cps 前後と非常に低い結果であった。その後直接カテーテルに 342kBq/4ul の 18F-FDG を垂らすことで、測定時間とカウント数の推移についても評価を行った。カウントは 40 秒後くらいから徐々に増加し始め、約 1 分でカウント数は最大かつ平衡状態に達した。これによりカテーテルの計測には 1 分近い時間が必要であると考えられた。

(2)9 羽で counting による %ID/cm とカテーテルによるカウントの相関を評価したところ右シールド、左シールド :  $r=0.46$ 、 $r=0.52$  であり、左右のカテーテルのカウントを合計した値とは  $r=0.57$  と最もよい相関を認めた。また CD68 染色における染色面積とカテーテルのカウントにおける相関はシールドの方向と病理の左右側を合わせて左右それぞれの方向性も考慮し評価したところ、右側 :  $r=0.53$ 、左側 :  $r=0.49$  と有意な相関を認め、シールド付きカテーテルを用いることで動脈硬化病変の位置関係同定に対しても有用であると考えられた。

今回の実験を終え、CD68 染色の染色条件に関しては再検討が必要であると考え、MAS コートでの条件の最適化を再度試みる予定である。

今回血管内放射線検出カテーテルを用いて、18F-FDG による動脈硬化ウサギモデルにおける動脈硬化病変の炎症を表すマクロファージ集積を評価することに成功した。今までプラークの脆弱化における炎症過程に関与しているマーカーをトレーサーとした SPECT、PET による分子イメージングの臨床応用が期待されているが、心筋自体への取り込みの問題や感度不足の問題からヒト冠動脈への応用は困難となっている。血管内放射線検出カテーテルに関しては動物実験においても今まで報告はなく、動物実験での有用性に関しては世界初の研究となる。さらにシールド付きカテーテルによって血管内の動脈硬化病変の位置関係も同定することができた。また心筋自体への取り込みの問題や感度の問題も克服可能できかつヒト冠動脈での使用可能なサイ

ズに設計されているため臨床使用への可能性が期待できる。

一方で、当初は動脈硬化ウサギモデルを用いた in vivo の実験として 18F-FDG 投与 2 時間後にヘパリン投与下でカテーテルを大動脈に挿入し、1 か所 1 分測定し 1cm ずつ手で pull back を行い放射線の取り込みの評価を行ったが、血管挿入・通過時にカテーテルが容易に損傷し使用不可となったため ex vivo での放射線取り込みのみに実験計画を変更した。また実際にヒト冠動脈病変を想定した場合に十分なカウントを得るには感度不足と考えられ、現行の血管内放射線検出カテーテルにおける強度や感度に関してはさらなる改善が必要である。

また同様の動脈硬化モデルウサギを用いて 30MBq の 18F-NaF を投与し 18F-FDG と同様のプロトコルでカテーテルでの検出能を評価したが、18F-FDG に比較して 18F-NaF ではカテーテルでのカウント量は低い結果であり 18F-FDG での実験とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	中原 健裕  (Takehiro Nakahara)  (00599540)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教    (32612)	

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