

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月10日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591378

研究課題名（和文）頸動脈不安定プラークに対する光工学的診断方法の開発

研究課題名（英文）The development of a new diagnostic imaging method by optical engineering for vulnerable carotid artery plaques

## 研究代表者

中井 完治 (NAKAI KANJI)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20420838

## 研究成果の概要（和文）：

頸動脈プラークの性状を、研究代表者らが独自に開発したウサギ動脈硬化モデルをもとに、光工学的手法を用いて分析検討した。光工学的手法として用いた方法は、自家蛍光計測による分析と拡散反射光計測による分析で、いずれの方法でも、対照群と疾患群とである特定波長のスペクトル強度に差がみられ、その結果を用いて画像化することができた。測定分析装置は小型で、細径の光ファイバーで測定可能であり、臨床応用への可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

The purpose of this research was to investigate the usefulness of optical methods (Time-Resolved Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy [TR-LIFS] and reflection spectroscopy [RS] as diagnostic tools for assessment of vulnerable atherosclerotic lesions, using rabbit models of vulnerable plaque. These methods using optical analysis might be useful for diagnosis of vulnerable plaques.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	0	1,200,000
2011年度	1,200,000	0	1,200,000
2012年度	600,000	31,695	631,695
年度			
年度			
総計	3,000,000	31,695	3,031,695

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：血管形成術・骨形成術・血管塞栓術

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 頸動脈狭窄症の臨床的意義

脳梗塞の原因となる頸動脈狭窄症は、狭窄度だけでなくプラークの性状も重要である。不安定プラークは、破綻により内部から流出した粥腫や、破綻により形成された血栓が塞栓源になる。

頸動脈狭窄部を改善させる治療（血行再建術）は主として直達手術である頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy, CEA)と、血管

内から行う治療がある。後者は狭窄部にステントを留置する頸動脈ステント留置術(Carotid artery stenting, CAS)が主流である。病変部プラーク性状の詳細な診断は確立されておらず、脆弱なプラークであればバルーンやステントで血管壁に押しつける際塞栓症を誘発する可能性が高い。血管内手術をより安全かつ効果的に行うためにはプラーク病変の正確な診断が重要である。

## (2) 国内外の関連する研究動向

不安定プラーク診断として、MRI(Black Blood 法)、超音波エコー、血管内超音波を用いた virtual histology、FDG-PET (保険適応外) が実地臨床で用いられているが、診断精度、簡便性、コストの点からいずれも一長一短がある。

## (3) 着想に至った経緯

光のスペクトルは、物質固有のパターンと物質量に比例したピーク強度を示すことから、物質の定性あるいは定量に利用可能であり、形態と機能を簡便かつ微細に診断できる。今回使用する光計測技術は、コラーゲンの分子種別やエラスチンとの割合の診断が可能な「時間分解自家蛍光スペクトル分析」と、脂質およびの水における定性的な性状の診断が可能な「拡散反射光計測」である。光計測技術は、MRI や超音波等の従来の画像診断モダリティとは異なるものであり、いずれも小型で可搬式のシステムとして利用でき、細径光ファイバーを経血管的に病変に直接アクセスできる。

## 2. 研究の目的

胸腹部大動脈摘出標本を用いて計測した結果をもとに、組織学的検討も加えて構成脂質成分と計測スペクトルとの相関を調べ、基礎的データを蓄積する。その後、血管内アプローチが可能な光ファイバーを用いて病変部を観察できるシステムを作成し、同様の測定を行い、in vitro と in vivo での計測特性を分析し、臨床的応用の可能性を探る。

## 3. 研究の方法

動物モデルから摘出した胸腹部大動脈を用いて以下の方法で in vitro で測定し、組織標本にて検証する。

### (1) 基礎的分析

#### ① 自家蛍光分析

Q-スイッチ Nd:YAG レーザーの第三高調波をコア径 400  $\mu\text{m}$  の光ファイバーで伝送し励起光とし、血管内腔面に照射した際に薬剤などを使用することなく発生した自家蛍光を分光システムで計測し、各波長における蛍光強度や蛍光寿命など、各種蛍光パラメータを算出する。

#### ② 拡散反射光計測

光源にハロゲンランプを用いて、送受光一体型のプローブ先端を血管内腔面に接触させて組織を伝播した光を分光器にて計測する。

### (2) 画像化への試み

#### ① 自家蛍光分析

展開した動脈の内腔面に 405 nm の励起光を

照射し、450 - 800 nm までの範囲において 512×512 の画素数でマルチスペクトル蛍光イメージングを取得した。動脈の内腔・中膜は励起光によって蛍光を発するが、動脈硬化部位における蛍光スペクトルを正常部位のそれと比較して、正常部位との鑑別が可能か否かを検討した。その上で鑑別に有用と判断された波長における蛍光強度をもとに強度比を画素毎に算出し、画像化を行った。

#### ② 拡散反射光分析

基礎的分析と同じシステムを使用し、検体を 1mm 大のマトリックス毎に計測し、脂質の吸収を示す 1200 nm 付近の変曲点を中心に微係数を算出し、脂質含量を数値化し画像化した。

## 4. 研究成果

### (1) 基礎的分析

#### ① 時間分解自家蛍光スペクトル分析

Q-スイッチ Nd:YAG レーザーの第三高調波を励起光とし、血管内腔面に照射し発生した自家蛍光を分光システム (波長 300~750nm) で計測、蛍光強度、減衰時間を測定した。蛍光スペクトルのピーク波長付近である 450nm にて、Cho 群の方が蛍光強度が低かった。減衰時間は Cho 群の方がやや長かった。対照群と Cho 群との間に差がみられ、新たな診断方法としての可能性が示唆された。

#### ② 拡散反射光分析

光源にハロゲンランプを用いて、送受光一体型のプローブ先端を血管内腔面に接触させて組織を伝播した光を分光器 (波長域 900-1700nm) にて計測した。拡散反射光強度は、Cho 群 (赤) で高い傾向にあったが、拡散反射光のスペクトルは両群間で類似していた (図 1 上のグラフ)。対照群と Cho 群との間に差がみられ、新たな診断方法としての可能性が示唆された。しかし、拡散反射光のスペクトルは、剖検で摘出されたヒト大動脈の測定結果 (図 1 下のグラフ。文献より) であるが、水の吸収部分及び脂質の吸収ピークである 1200 nm 付近では明らかな変化はみられなかった。

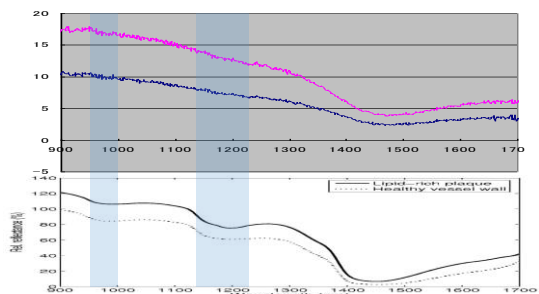


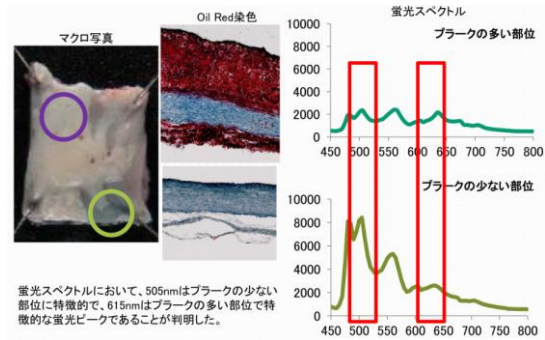
図 1. 拡散反射光分析結果

(2) 画像化への試み

① 自家蛍光分析

② マルチスペクトル蛍光イメージング

405 nm の励起光を照射し、450 - 800 nm までの範囲においてマルチスペクトル蛍光イメージングを取得した。蛍光スペクトルにおいて、505nm は正常部位、615nm は動脈硬化部位に特徴的な蛍光ピークであることがわかり、両者の比を算出し、再画像化した。



蛍光スペクトルにおいて、505nmはプラークの少ない部位に特徴的で、615nmはプラークの多い部位で特徴的な蛍光ピークであることが判明した。

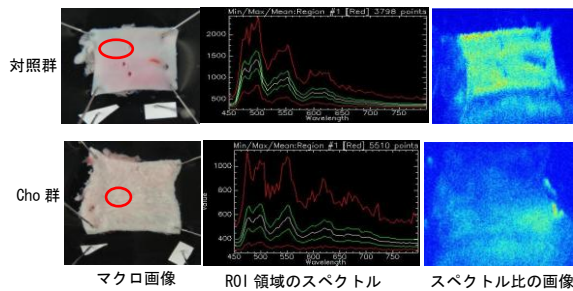


図 2. マルチスペクトル蛍光イメージング

② 拡散反射光計測

脂質の吸収を示す 1200 nm 付近の変曲点を中心に微係数を算出し、脂質含量を数値化し画像化した。以上いずれの方法においても、プラーク部位と正常部位とを明瞭にイメージングすることができた。臨床応用への可能性が示唆された。

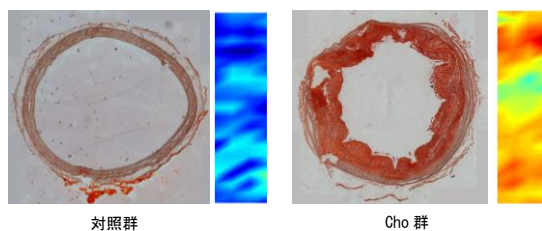


図 3. 拡散反射光による画像化(組織と画像)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

① 中井完治、守本祐司、川内聡子、石原美弥、菊地眞、小須田茂、加地辰美 : 光工学的分析手法を用いた不安定プラークの新たな画像化の試み. 第 71 回日本医学放射線学会総会(横浜), 2012. 4. 14

② 中井完治、守本祐司、川内聡子、石原美弥、菊地眞、小須田茂、加地辰美 : ウサギモデルにおける光工学的分析手法を用いた動脈硬化プラークの画像化. 第 37 回日本脳卒中学会総会(福岡), 2012. 4. 28

③ 梅津新矢、谷口裕亮、中井完治、川内聡子、四ノ宮成祥、守本祐司 : 化学的情報に基づく動脈硬化病変の診断. 第 57 回防衛衛生学会(東京), 2012. 2. 2

④ NAKAI KANJI、ISHIHARA MIYA、KAWAUCHI SATOKO、SHIOMI MASASHI、KIKUCHI MAKOTO、KAJI TATSUMI : The usefulness of optical analyses for detecting vulnerable plaques using rabbit models. SPIE-BiOS(米国サンフランシスコ), 2011. 1. 23

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中井 完治 (NAKAI KANJI)  
福岡大学・医学部・講師  
研究者番号 : 20420838

(2) 研究分担者

石原 美弥 (ISHIHARA MIYA)  
防衛医科大学校・医学教育部・教授  
研究者番号 : 30505342

川内 聡子 (KAWAUCHI SATOKO)  
防衛医科大学校・医学教育部・助教  
研究者番号：20506505

菊地 眞 (KIKUCHI MAKOTO)  
防衛医科大学校・医学教育部・教授  
研究者番号：20075675

加地 辰美 (KAJI TATSUMI)  
防衛医科大学校・病院・教授  
研究者番号：50148110

(3) 連携研究者  
なし