

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 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：2012～2014

課題番号：24591088

研究課題名(和文)冠動脈不安定プラークを同定するMRIとPETを用いた新しい分子イメージングの開発

研究課題名(英文)Detection of coronary vulnerable plaques using magnetic resonance imaging and positron emission tomography

研究代表者

野口 輝夫 (Noguchi, Teruo)

独立行政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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：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(文献6)。また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。

研究成果の概要(英文)：We have previously shown that the presence of coronary high-intensity plaques (HIPs) detected by non-contrast T1WI is associated with positive coronary artery remodeling, low density on computed tomography angiography (CTA), and ultrasound attenuation. In addition, HIPs can be uniquely assessed using a plaque to myocardium signal intensity ratio (PMR). We demonstrates that HIPs identified by non-contrast T1WI are significantly associated with coronary events and may thus a promising predictive factor in patients at high risk. Moreover, we shows that intensive statin therapy reduces HIP-PMR identified by non-contrast T1WI, which may represent a useful method for quantitatively monitoring changes in plaque vulnerability.

研究分野：心臓内科

キーワード：plaque magnetic resonance imaging acute coronary syndrome

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症・虚血性心疾患による突然死）や脳梗塞の一部は、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、非造影 T1 強調画像法によって白く輝く頸動脈プラークを有する患者は、拡散強調画像で同側の大脳半球に脳梗塞が多発していることを認めた。これは T1 強調画像で高輝度に描出される頸動脈プラークは、脳卒中イベントを発症させる“不安定プラーク”であることを世界に先駆けて報告した重要な研究である。さらに、研究代表者の野口は、非造影 T1 強調画像で認められた高輝度・頸動脈プラークを有する虚血性心疾患患者は、低輝度プラークを有する患者に比べて有意に心血管イベントを引き起こすことを世界で初めて報告した。また、1.5 テスラ MRI を用いて頸動脈よりさらに細い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。しかし、この不安定冠動脈プラークに特徴的な MRI 信号を持つ患者が、実際に心血管イベントを発症するかは不明であり、1.5 テスラよりさらに高磁場である 3 テスラ MRI を用いた冠動脈および頸動脈の不安定プラークの描出技術も発展途上である。また、不安定プラークの形態的・機能的特徴を PET および高磁場 MRI を使って特に時間軸における変化過程を総合的にイメージングする技術は、基礎的・臨床的研究ともになされていない。

2. 研究の目的

本研究は、申請者グループが開発してきた MRI による動脈硬化病変描出の新規技術を

基にして、不安定プラークに特徴的な分子病的・構造的変化を可視化する新しい画像診断技術を開発することである。具体的には、不安定プラークの構造変化に特徴的な MRI 信号を明らかにする。さらに、PET を用いて、プラーク不安定化の重要な因子であるプラーク内炎症と線維性被膜の脆弱性の定量評価を行う。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。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基礎的・臨床的研究を行う。

3. 研究の方法

3 テスラ MRI 装置を用いて冠動脈不安定プラークの特徴的な信号を得るための撮像法の最適化を行った。また、不安定冠動脈プラーク誘発ブタモデルを用いて不安定冠動脈プラークに特徴的に発現するペプチドの探索を行った。さらに、1.5 テスラ MRI 装置の非造影 T1 強調画像法が、不安定プラークのイメージング・マーカーになり得るかの検証を目的とした前向き研究を行った。さらに、1.5 テスラ MRI 非造影 T1 強調画像法によって高輝度に描出される冠動脈プラークを有する患者を対象に、コレステロール降下薬のスタチンを服用させ、LDL コレステロールレベルを 70mg/dl 未満まで強力に低下させ、このスタチンの作用によって非造影 T1 強調で高輝度に描出されるプラークの信号強度が変化するかを観察する探索的前向き研究を行った。

4. 研究成果

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(文献 1,2,3,5)。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(文献6)。また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(文献4)。

5. 主な発表論文等

〔英語論文〕(計6件、全件査読あり)

1. Detection of High-Risk Atherosclerotic Plaques by Magnetic Resonance Imaging. Noguchi T, Yamada N, Kawasaki T, Tanaka A, Yasuda S. *Circ J*. 2013;77(8): 1975-83. 2013
2. Detection of Intramural Hematoma and Serial Non-Contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging Findings in a Female Patient with Spontaneous Coronary Artery Dissection. Nakashima T, Noguchi T, Morita Y, Sakamoto H, Goto Y, Ishihara M, Ogawa H, Yasuda S. *Circ J*. 2013;77(11):2844-5.
3. High-intensity plaques on non-contrast T1-weighted imaging as a novel predictor of periprocedural myocardial injuries during elective percutaneous coronary intervention. Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Fujiwara R, Kanaya T, Matsuyama TA, Kawasaki T, Fujino M, Yamane T, Nagai T, Miyagi T, Ishibashi-Ueda H, Higashi M, Komori Y, Ishihara M, Ogawa H, Yasuda S. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 6: pii: S1936 878X(14)00782-7.
4. Non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla in a patient undergoing elective percutaneous coronary intervention – clinical and pathological significance of high-intensity plaque. Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Matsuyama TA, Otsuka F, Fujiwara R, Kanaya T, Nagai T, Higashi M, Kusano K, Anzai T, Ishibashi-Ueda H, Ogawa H, Yasuda S. *Circ J*. 2015;79(1):218-20
5. High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, Yasuda S, Goto Y, Ishihara M, Nishimura K,

Miyamoto K, Node K, Koga N. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:989-99.

6. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-intensity Plaques Detected by Non-contrast T1-Weighted Imaging: the AQUAMARINE Pilot Study. Noguchi T, Tanaka A, Goto Y, Morita Y, Asaumi Y, Nakao Y, Fujiwara R, Nishimura K, Miyamoto Y, Ishihara M, Ogawa H, Koga N, Narula J, Yasuda S. *J Am Coll Cardiol*. 2015 (in press)

〔学会発表〕(計3件)

1. ヨーロッパ心臓病学会(2013年 オランダ)
2. 第8回日本分子イメージング学会(招待講演、2014年5月、大阪)
3. 第78回日本循環器病学会(招待講演、2014年3月、東京)
4. 第79回日本循環器病学会(招待講演、2015年4月、大阪)

〔図書〕(計3件)

1. 心血管イメージング最前線(2013年、MEDIACL VIEW)
2. 心血管疾患の画像診断マニュアル(2013年、Circulation Up-to-Date)
3. 循環器と画像診断 Update(2014年、医歯薬出版株式会社)

〔産業財産権〕

出願状況(0件)
取得状況(0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

野口 暉夫 (NOGUCHI, Teruo)
国立循環器病研究センター・病院・部長
研究者番号: 70505099

(2)研究分担者

安田 聡 (YASUDA, Satoshi)
国立循環器病研究センター・病院・部門長
研究者番号: 00431578

飯田 秀博 (IIDA, Hidehiro)
国立循環器病研究センター・研究所・部長
研究者番号: 30322720

山田 直明 (YAMADA,Naoaki)
国立循環器病研究センター・病院・医師
研究者番号：40393219