

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 28 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461119

研究課題名(和文) 不安定動脈硬化巣を検出する核磁気共鳴法を用いた新たな冠動脈・分子画像診断法の開発

研究課題名(英文) The development of molecular imaging on magnetic resonance for coronary atherosclerosis

研究代表者

浅海 泰栄 (Asami, Yasuhide)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：20629315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非造影核磁気共鳴画像法を用いた冠動脈硬化評価法が 経皮的冠動脈インターベンション術時(PCI)の心筋障害発生予測のみならず、薬物療法による動脈硬化安定化作用を可視化したことを初めて報告した。(JACC cardiovascular imaging 2015; 8: 741-743, JACC 2015; 66: 245-256) また急性心筋梗塞における冠動脈塞栓症予後及び 冠動脈バイパス術後のPCIの予後を及び予後予測因子の報告を行なった。また大型動物を用いた自然発症冠動脈硬化モデルを作成し、今後動脈硬化巣の表現系解析及び発生機序を明らかにすべく検討中である。

研究成果の概要(英文)：I have shown the clinical significance of non-contrast T1 weighted magnetic resonance imaging for coronary atherosclerosis (e.g. percutaneous coronary intervention, and medical treatments to visualize their status, the pathophysiology of coronary embolism and cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction, and prognostic impact of percutaneous coronary intervention in patients with prior coronary artery bypass grafting during this period. In addition, we developed the large size animal model of coronary atherosclerosis. From this model, we will examine the role of vascular remodeling and its background in coronary atherosclerosis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：核磁気共鳴画像法 冠動脈硬化 病理学

1. 研究開始当初の背景

これまで我々のグループでは国内に先駆けて、非造影 MRI 撮像による冠動脈の動脈硬化巣に対する評価法を確立してきた。ただ冠動脈硬化において、現状では同撮像法の病態的意義は十分に理解されていない。また不安定動脈硬化巣関連蛋白を標的とした新たな動脈硬化進展機序を理解した分子イメージング法が求められている。

2. 研究の目的

非侵襲的画像診断法を確立するため核磁気共鳴画像法を用いた質的評価法の確立を目指すとともに、動脈硬化巣特異的発現蛋白に着目した冠動脈硬化巣発生の機序解明を行う。

3. 研究の方法

研究 1: MRI 非造影 T1 強調画像法にて検出される高輝度動脈硬化巣の臨床的意義を明らかにするために、剖検心を用いた組織学的検討とともに、動脈硬化モデル動物を用いた検討を併せて行う。

研究 2: 動脈硬化モデル動物を用いる事により、不安定動脈硬化巣に発現する蛋白質を標的とした特異的接着ペプチドを用いた核医学プローブ・造影剤の開発を目標とする。

4. 研究成果

MRI を用いた冠動脈プラーク評価が経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 周術期の周術期心筋障害の発生を予測可能であることを報告した (2015 年 JACC Cardiovascular Imaging 誌)。またその病理像として Complex atheroma であることを報告した (2015 年 Circulation Journal 誌)。またスタチンによる冠動脈安定化作用を世界で初めて可視化した (2015 年 Journal of American College of Cardiology 誌)。また MRI を用いた立体冠動脈硬化巣評価法を考案し臨床意義を含め第 81 回日本循環器学会総会で報告した。

また冠動脈バイパス術後に PCI を行なった症例の侵襲的冠動脈造影を用いた予後予測法の報告を行なった。(2016 年 Circulation: Cardiovascular intervention 誌) 現在冠動脈 MRI 所見と病理像を照らし合わせたライブラリーを作成して今後解析を行う予定である。また動脈硬化進展を可視化する新規標識体の作成を行いマウス動物モデルに投与行ったものの十分な結果は得られなかった。

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 18 件)

1. Honda Y, Nagai T, Sugano Y, Honda S, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF investigators. Impact of Elevated End-Diastolic Pulmonary Regurgitation Gradient on Worse Clinical Outcomes in

Hospitalized Patients With Heart Failure. American Journal of Cardiology. 2017;119:604-610.

2. Miyagi T, Asaumi Y, Nishimura K, Nakashima T, Sakamoto H, Nakao K, Kanaya T, Nagai T, Shimabukuro Y, Miyamoto Y, Fujita T, Kusano K, Anzai T, Kobayashi J, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Validation of the Coronary Artery Bypass Graft SYNTAX Score (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus) as a Prognostic Marker for Patients With Previous Coronary Artery Bypass Graft Surgery After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2016;9:e003459.

3. Nishikawa T, Fujino M, Nakajima I, Asaumi Y, Kataoka Y, Anzai T, Kusano K, Noguchi T, Goto Y, Nishimura K, Miyamoto Y, Kiso K, Yasuda S. Prognostic impact of chronic total coronary occlusion on long-term outcomes in implantable cardioverter-defibrillator recipients with ischaemic heart disease. Europace. 2016 (In Press)

4. Honda Y, Nagai T, Ikeda Y, Sakakibara M, Asakawa N, Nagano N, Nakai M, Nishimura K, Sugano Y, Ohta-Ogo K, Asaumi Y, Aiba T, Kanzaki H, Kusano K, Noguchi T, Yasuda S, Tsutsui H, Ishibashi-Ueda H, Anzai T. Myocardial Immunocompetent Cells and Macrophage Phenotypes as Histopathological Surrogates for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japanese. Journal of American Heart Association. 2016;5:e004019.

5. Honda Y, Nagai T, Iwakami N, Sugano Y, Honda S, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF investigators. Usefulness of Geriatric Nutritional Risk Index for Assessing Nutritional Status and Its Prognostic Impact in Patients Aged ≥ 65 Years With Acute Heart Failure. American Journal of Cardiology. 2016; 118:550-5.

6. Honda S, Nagai T, Sugano Y, Okada A, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF investigators. Prevalence, determinants, and prognostic significance of delirium in patients with acute heart failure. International Journal of Cardiology. 2016;222:521-7.

7. Kawakami S, Tahara Y, Noguchi T, Yagi N, Kataoka Y, Asaumi Y, Nakanishi M, Goto Y, Yokoyama H, Nonogi H, Ogawa H, Yasuda S. Time to Reperfusion in ST-Segment Elevation Myocardial

Infarction Patients With vs. Without Pre-Hospital Mobile Telemedicine 12-Lead Electrocardiogram Transmission. *Circulation Journal*. 2016;80:1624-33.

8. Maruyama S, Nakamura K, Papanicolaou KN, Sano S, Shimizu I, Asaumi Y, van den Hoff MJ, Ouchi N, Recchia FA, Walsh K. Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture. *EMBO Mol Med*. 2016;8:949-66.

9. Nagai T, Nishimura K, Honma T, Higashiyama A, Sugano Y, Nakai M, Honda S, Iwakami N, Okada A, Kawakami S, Kanaya T, Asaumi Y, Aiba T, Nishida Y, Kubota Y, Sugiyama D, Okamura T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF investigators. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:803-13.

10. Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, Nakanishi M, Arakawa T, Asaumi Y, Kumasaka L, Kanaya T, Nagai T, Fujino M, Honda S, Fujiwara R, Anzai T, Kusano K, Goto Y, Yasuda S, Saito S, Ogawa H. Early development of acute kidney injury is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2017;69:79-83.

11. Tsujii N, Tsuda E, Asaumi Y, Yamada O. Usefulness of Percutaneous Transluminal Coronary Balloon Angioplasty for the Left Coronary Artery Stenosis 10 Years More Than After Arterial Switch Operation. *Pediatric Cardiology*. 2016;37:751-5.

12. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015;132:241-50.

13. Noguchi T, Tanaka A, Kawasaki T, Goto Y, Morita Y, Asaumi Y, Nakao K, Fujiwara R, Nishimura K, Miyamoto Y, Ishihara M, Ogawa H, Koga N, Narula J, Yasuda S. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-Intensity Plaques Detected by Noncontrast T1-Weighted Imaging: The AQUAMARINE Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:245-56.

14. 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. High-Intensity Plaques on Noncontrast T1-Weighted Imaging as a Predictor of Periprocedural Myocardial Injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:741-3.

15. Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, Nakao K, Kanaya T, Kumasaka L, Asaumi Y, Arakawa T, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Yasuda S, Ogawa H. Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction. *American Journal Cardiology*. 2014;114:1789-93.

16. 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. 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. *Circulation Journal*. 2015;79:218-20.

17. Honda S, Asaumi Y, Yamane T, Nagai T, Miyagi T, Noguchi T, Anzai T, Goto Y, Ishihara M, Nishimura K, Ogawa H, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *Journal of American Heart Association*. 2014;3:e000984.

18. Nagai T, Honda S, Sugano Y, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Asaumi Y, Ikeda Y, Kusano K, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Ishibashi-Ueda H, Anzai T. Decreased myocardial dendritic cells is associated with impaired reparative fibrosis and development of cardiac rupture after myocardial infarction in humans. *Journal of American Heart Association*. 2014;3:e000839.

{学会発表}(計 7件)

1. Hosoda H, Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Kataoka Y, Otsuka F, Yasuda S. Three-dimensional Measurements of Coronary High-intensity Plaques on T1-weighted Magnetic Resonance as a Predictor of Cardiac Events during Percutaneous Coronary Intervention. 第81回日本循環器学会総会(金沢)

2. Konagai N, Asaumi Y, Shibata T, Moriyama N, Nishimura K, Nakashima T, Kawakami S, Fujino M, Nakao K, Nagai T,

Nishihira K, Kumasaka R, Arakawa T, Kanaya T, Kataoka Y, Tahara Y, Nakanishi M, Noguchi T, Yasuda S. Risk Stratification Using Biomarker for Fatal Arrhythmic Events Following Acute Myocardial Infarction Complicated With Left Ventricular Dysfunction in the Reperfusion Era. American Heart Association Scientific meeting 2016 (New Orleans)

3. Motokawa T, Asaumi Y, Honda S, Kawakami S, Nagai T, Kanaya T, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Trend of clinical outcome and predictor for in-hospital mortality in patients with unprotected left main coronary artery lesion-related acute myocardial infarction. European Society of Cardiology 2016 (Roma)

4. Honda Y, Asaumi Y, Hashimoto S, Nagai T, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. The clinical significance of baseline coronary flow velocity and velocity-time integrals in patients with discordance in fractional flow reserve and coronary flow reserve. European Society of Cardiology 2016 (Roma)

5 Miyagi T, Asaumi Y, Noguchi T, Ogawa H, Yasuda S. Prognostic impact of first clinical presentation and target vessel for percutaneous coronary intervention in 434 patients with prior coronary artery bypass grafting. European Society of Cardiology 2016 (Roma)

6. Asaumi Y, Noguchi T, Morita Y, Fujiwara R, Kanaya T, Matsuyama TA, Kawasaki T, Fujino M, Nagai T, Yamane T, Miyagi T, Ishibashi-Ueda H, Higashi M, Ishihara M, Ogawa H, Yasuda S. A Less-Invasive and Quantitative Prediction for Periprocedural Myocardial Injuries During Elective Percutaneous Coronary Intervention by Detection of High-intensity Plaques on Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Imaging. American Heart Association Scientific Meeting 2014 (Chicago)

7. Kanaya T, Noguchi T, Asaumi Y, Fujiwara R, Fujino M, Yamane Y, Nagai N, Kawakami S, Honda S, Ishihara M, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. High Prevalence of Healed Ruptured Plaques Detected by Optical Coherence Tomography in Coronary High-Intensity Plaques on Non-Contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging. American Heart Association Scientific Meeting 2014 (Chicago)

〔図書〕(計 1件)

安田聡(監修)浅海泰栄(分担執筆者) CCU
グリーンノート 2015年4月 中外医学社
〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

1. 冠動脈バイパス術後のカテーテル治療成果の評価:冠動脈の状態を示すスコアを用いた、初めての予後検証。
http://www.ncvc.go.jp/pr/release/20160908_press.html 平成28年9月8日。

2. 再灌流療法の発達とともに心破裂減少が明らかに～急性心筋梗塞の致命的合併症抑制によるさらなる救命率向上を目指す～
<http://www.ncvc.go.jp/pr/release/006864.html>. 平成26年10月28日

6. 研究組織

(1)研究代表者

浅海泰栄(Asaumi, Yasuhide: 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長)

研究者番号: 20629315

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

野口暉夫(Noguchi, Teruo: 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長)

研究者番号: 70505099

安田聡 (Yasuda, Satoshi: 国立循環器病研究センター 副院長)

研究者番号: 00431578

植田初江 (Ueda, Hatsue: 国立循環器病研究センター 病理部 部長)

研究者番号: 40522983

(4)研究協力者

森田佳明 (Morita, Yoshiaki: 国立循環器病研究センター 放射線科 室長)

研究者番号: 80628074