

機関番号：14301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20791009
 研究課題名(和文) ミニブタ頸動脈狭窄モデルを持ちいた高磁場 MRI プラーク診断及び流体力学的解析
 研究課題名(英文) Plaque visualization and hemodynamic analysis with magnetic resonance imaging in swine carotid atherosclerosis model
 研究代表者
 石井 暁 (ISHII, AKIRA)
 京都大学 医学研究科 助教
 研究者番号：30467469

研究成果の概要(和文)：

本研究は、ブタ頸動脈に実験的動脈硬化性病変を誘導して、高磁場MRIによる経時変化及び脳塞栓症の関係を明らかにすることである。頸動脈に外科的に部分結紮を作成することで、狭窄部近位に動脈硬化性プラークが誘導された。MRIのPhase contrast 法により得られたミニブタ頸動脈の血流測定値を用いて、頸動脈内の壁面せん断応力shear stressを計算した。狭窄部遠位は著明な血流上昇により壁面せん断応力は高値に維持されているが、近位部は血流方向が収縮期と拡張期で反転するため、壁面せん断応力は低値となっていた。外科的狭窄により近位部の壁面せん断応力が低値に維持され、動脈硬化性病変が誘導されることが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：

The purpose of the present study is to elucidate the role of hemodynamics in atherosclerosis by experimental induction of atherosclerotic plaque in the swine carotid artery. Complex atherosclerotic plaque was successfully induced in the lesion distal to surgical partial ligation. Systolic and diastolic flow velocity were obtained with phase contrast sequence in 3.0 Tesla MRI. Wall shear stress was calculated with the obtained dataset. Shear stress was maintained high in the lesion distal to surgical partial ligation due to unidirectional jet flow. By contrast, in the lesion proximal to ligation, shear stress was found to oscillate during cardiac cycle. Low wall shear stress may contribute to plaque formation in this animal model.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|---------|--------|---------|
| 2008年度 | 1600000 | 480000 | 2080000 |
| 2009年度 | 800000 | 240000 | 1040000 |
| 2010年度 | 800000 | 240000 | 1040000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3200000 | 960000 | 4160000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：MRI 不安定プラーク 頸動脈狭窄症

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は我が国の死亡率第3位を占め、その約25%は頸動脈狭窄症が原因とされる。頸動脈狭窄症における脳梗塞発症予防として、1)

抗血小板薬 2) 頸動脈内膜剥離術 (CEA) 3) 頸動脈ステント留置術 (CAS) などが挙げられる。アメリカ心臓協会のガイドラインでは、症候性の狭窄率50%以上の病変に対しては、

2)あるいは3)の外科治療が勧められている。この狭窄率による治療方針決定には、幾つかの **Randomized clinical study** に基づいたものではあるが、一方で、狭窄率だけでは脳梗塞の危険率を必ずしも予測できないとする報告も数多く見られる。いわゆる「不安定プラーク」とは、「プラークの破綻・破裂を来しやすく局所の血栓塞栓症を来す可能性の高い易破綻性プラーク」と定義される。組織学的には 1) 脂質コア 2) 菲薄化した線維性皮膜 3) 粥腫内出血などが特徴とされる。また細胞レベルでは、1) 新生血管 2) 炎症性細胞の集積 3) 炎症性サイトカインの局所的亢進などが特徴的である。これらの形態学的・生物学的特徴の早期診断が可能となれば、脳梗塞危険性の予測、及び予防的治療の適応決定に極めて有益であろう。

研究代表者は、ヒト頸動脈狭窄症でみられる不安定プラークに類似する病変が高率に誘導される動物モデルをミニブタを使用して開発することに成功した。この動物モデルは、従来一般的に用いられてきた内膜傷害モデルと異なり、内膜に機械的な傷害を加えることなく、外科的結紮により流体力学的環境を **dynamic** に変化させることでプラークを誘導するという点において **unique** である。誘導される病変は、内膜傷害モデルと異なり、上述の易破綻性プラークの特徴の多くを有している。

しかしながら、本モデルにおいて、いかなる機序により動脈硬化性病変が誘導されるのかは不明である。

2. 研究の目的

本モデルにおいて、どのような生物学的機序により動脈硬化性病変が誘導されるのかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

生後6ヶ月のミニブタに高脂肪食

(20%Lard/4%Cholesterol)を与え、高脂血症とする。高脂血症となったことを確認の上、両側総頸動脈に外科的に80%狭窄を作成する(図1左)。その後、MRIにより動脈硬化プラークの描出、および流体力学的環境の変化を記録する。12ヶ月後にミニブタより、頸動脈を摘出して、誘導された動脈硬化病変を組織学的に分析する。(1)

ECG-gated T2-weighted turbo SE (2)

ECG-gated intermediate-weighted turbo SE (3)

T1-weighted two dimensional turbo SE

(double-inversion recovery "Black-Blood"

technique) (4) ECG-gated partial T2-weighted

turbo SE (5) T1-weighted 3-dimensional turbo

field echo

これらの multi-sequence に加えて、

Ultrasmall superparamagnetic particle

(USPIO)静注による Macrophage 描出、及びカドリニウム造影によるプラーク内新生血管描出を行い、正確なプラーク診断を行い、AHA 分類を用いて病変の不安定性をスコア化する。

また、流体力学的環境の評価は、Phase contrast sequence (位相コントラスト法)により流速測定を行う。得られた流速に基づいて、MATLAB™ (MathWorks 社)を用いて、壁せん断応力(wall shear stress)の計算を行う。壁せん断応力の絶対値に加え、Oscillatory index を計算する。

一方、ブタ脳の虚血性病変の有無は、Head coilを用いて、主に FLAIR image, Diffusion-weighted image で評価を行う。

これらのパラメータを3ヶ月毎に経過追跡しスコア化しておき、1年後に動物を sacrifice して、最終的な組織学的なプラーク不安定性と相関を調査する。

4. 研究成果

作成した動物モデル全例(n=6)で狭窄部近位に頸動脈プラークが誘導された(図1右、図2)。狭窄部遠位にはプラークの誘導は認めなかった(図1右、図3)。

MRIによるin vivoでの頸動脈プラークの描出では、fibrous capが菲薄化した不安定な病変が描出された(図4)。同病変は組織学的検査でも、性状はほぼ一致した(図2)。MRIによる同病変の流体力学的分析であるが、外科的狭窄の前後で強い乱流が認められた(図5)。しかし、狭窄遠位では心収縮期拡張期を通して、血流方向が順行性であるのに対し、狭窄近位部では、拡張期に強い逆流を生じて、収縮期と拡張期で血流方向が逆転していた。この血流の逆転により、Oscillatory shear index (OSI) 高値、壁面せん断応力低値となっていた(図6)。狭窄部近位のみで動脈硬化プラークが誘導されるのは、壁面せん断応力の低値が原因であることが示唆された。

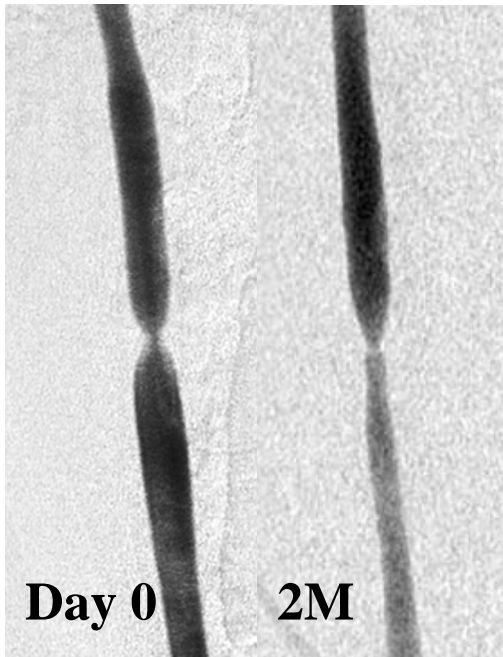


図1 80%外科的狭窄作成時と2ヶ月後の血管撮影。狭窄部遠位は血管径に変化を認めないが、近位部に狭窄を認める。

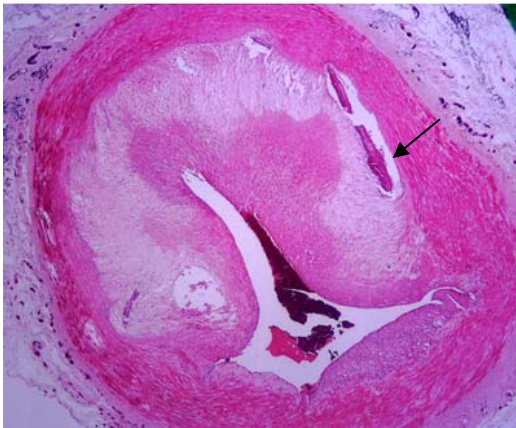


図2 狭窄部遠位に誘導された動脈硬化性プラーク。プラーク底部には石灰化(矢印)も認められる。

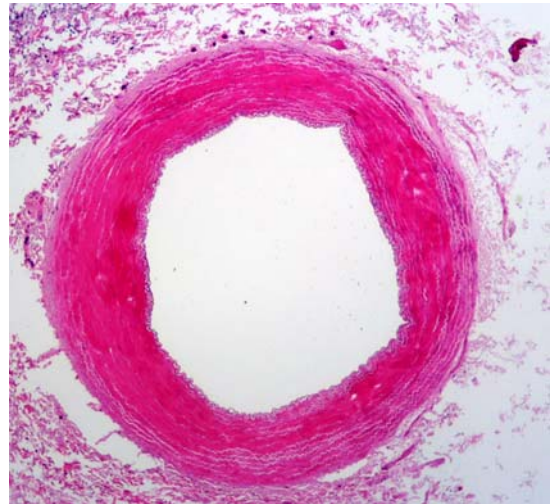


図3 外科的狭窄遠位部。動脈硬化性変化を認めない。

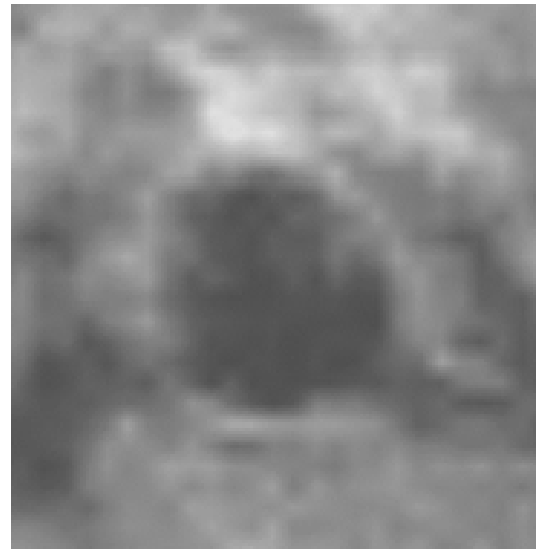


図4 3T-MRIにより描出されたブタ頸動脈プラーク。

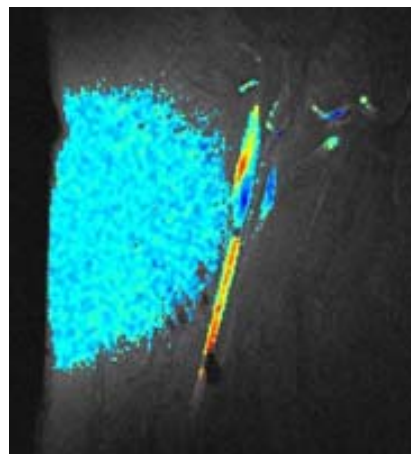


図5 3T-MRIにより描出されたブタ頸動脈のFlow velocity map。

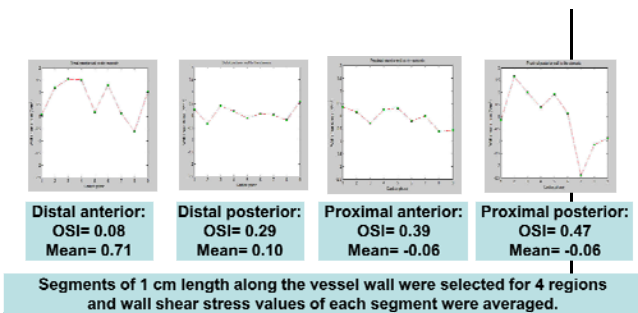


図 6

3T-MRI から得られた Flow velocity データから計算された壁面せん断応力。外科的狭窄近位部の後壁 (proximal posterior) で oscillatory share index (OSI) が高値となっている。

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)

[学会発表] (計 4 件)

1. 「プラークイメージング」宗光俊博
日本脳神経血管内治療学会総会 (2009. 11. 19、富山)
2. 「近赤外線を用いたプラークイメージングの可能性」宗光俊博
日本脳神経外科学会総会 (2009. 10. 15、東京)
3. 「プラークイメージングの可能性」宗光俊博
日本頸部脳血管治療学会 (2009. 5. 29、東京)
4. 「プラークイメージングの可能性検討」宗光俊博
日本脳神経外科学会総会 (2010. 10. 27、福岡)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 暁 (ISHII, AKIRA)

京都大学医学研究科 助教

研究者番号 : 30467469