

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09065

研究課題名(和文)アテローム硬化症に伴う血管壁プラークの物性と生体変化の融合評価法の開発

研究課題名(英文)Development of fused evaluation method based on physical and biological approach in atherosclerotic plaque

研究代表者

金澤 裕樹 (KANAZAWA, Yuki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・助教

研究者番号：80714013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、アテローム硬化症に伴う血管壁プラークの発生機序と組織学的性状を解明するために、核磁気共鳴画像(MRI)診断装置を使用して、生体内の血管壁プラーク内の組成の定量化および可視化する手法を開発することである。脂質成分・石灰化の描出と定量化、血管壁プラーク組成の緩和時間計測とそのパルスシーケンスの選択および最適化、代謝物質に対する化学飽和効果の数理モデルを用いた定量解析を行い、これらを総括して臨床症例に応用した。アテローム硬化症に伴う血管壁プラークの性状評価は、物性と代謝物両方を観測することで、血管壁プラーク組成の詳細な情報と剥離リスクを検出できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アテローム硬化症に伴う血管壁プラークは、形成の段階によって様々な組成(脂質、出血、繊維化、石灰化)を有し、脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性疾患の原因となり得る剥離リスクのあるプラークを検出することは極めて重要である。一般的なMRIを使用して、ヒト生体内プラークの物性と代謝物変化の情報を取得することに成功した。この手法は、非侵襲的かつ簡便に高精度の不安定プラーク診断が可能となり、治療方針を決定する上で重要なバイオマーカーとなる可能性を示すことができた。そして、血管塞栓を未然に防ぐことによって、脳梗塞・心筋梗塞による死亡率を下げるのが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the mechanism and histological characteristics of atherosclerotic plaque using a magnetic resonance imaging (MRI). We developed two assessment method; visualization and quantification of lipid rich necrotic core using relaxation time measurement; quantitative analysis of chemical exchange saturation transfer effect on metabolites using mathematical model. Then, we applied them to clinical cases. For characteristics of atherosclerotic plaque, the physical and biological assessments make it possible to obtain more detailed information and predict risk of plaque rupture.

研究分野：磁気共鳴医学，放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像(MRI) アテローム性動脈硬化 脂質異常 緩和時間 化学交換 物性 分子イメージング

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

MR プラークイメージングは、MRI によりプラークの性状評価を目的とした検査である。プラークの組成は、脂質、出血、繊維化、石灰化など様々な成分から構成される。動脈硬化（アテローム硬化症）に伴う血管壁プラークの形成で臨床的に特に問題となるのは、剥離して血管塞栓の原因となりやすい不安定プラークである（引用文献）。その不安定プラークの検出は、様々なコントラストの画像から総合的に判定される（引用文献）。典型的なプロトコルとして、MR 血管（MRA）画像、脂肪抑制技術および血管信号を抑制する技術（black blood: BB）を用いた撮像シーケンスで撮像するプロトン密度（proton density: PD）強調画像、T1 強調画像（T1w）、T2 強調画像（T2w）である。しかし、これらは、オーバーラップや、過大・過小評価が生じることが問題となる（引用文献）。一方で、病理標本や検体で緩和時間を測定することで定量評価をした報告（引用文献）や、摘出したプラーク標本の MT 効果を測定した報告（引用文献）もあり有用性は示唆されているが、生体で広く用いられる手法には至っていない。

2. 研究の目的

本研究は、アテローム硬化症に伴う血管壁プラークの発生機序と組織学的性状を解明するために、核磁気共鳴画像（MRI）診断装置を使用して、生体内の血管壁プラーク内の組成の定量化および可視化を目的とする。そして、この目的の達成のために、脂質成分・石灰化の描出と定量化、血管壁プラーク組成の緩和時間計測とそのパルスシーケンスの選択および最適化、代謝物に対する CEST イメージングの数理手法を用いた定量解析を行い、これらを総括して臨床症例に適用する。

3. 研究の方法

脂質成分・石灰化の描出と定量化の研究に関しては、脂質成分とタンパク質としてマヨネーズ、さらに石灰化成分としてヒドロキシアパタイトを用いて、これらを異なる濃度で配合したサンプルを作成し、最初のエコーに極めて短いエコー時間で収集可能な ultra-short echo time (UTE) イメージングを用いて、さらに複数エコーを取得した画像から脂質成分・石灰化の成分分析を行う新たなコンピュータプログラムを開発して定量値を比較した。

血管壁プラーク組成の緩和時間計測とそのパルスシーケンスの選択および最適化の研究に関しては、上記で使

用したファントムを用いて、UTE イメージングおよび通常の多重グラディエントエコー法によって画像を取得し緩和時間を算出し比較した。

MT 効果・CEST イメージングデータの数理手法を用いた定量解析に関しては、CEST 効果を定量的に評価するファントムを作成した。タンパク質の溶媒として卵白由来のアルブミンを使用した。ファントムは、格子領域と、サンプル領域の 2 つのセクションを構成して検討を行った。こ

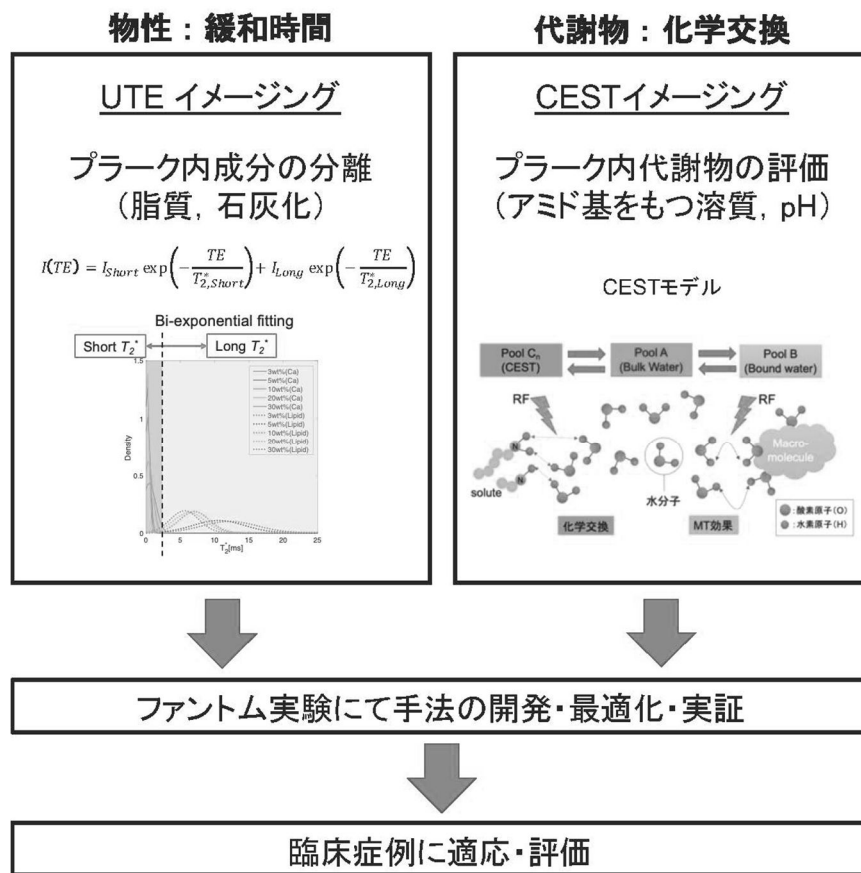


図. 本研究の概要

物性を計測する手法として UTE イメージング、代謝物を計測する手法として CEST イメージングを使用する。ファントム実験によって開発・最適化を行った後に、臨床症例に適応し病理標本などと比較し評価する。

のとき、 B_1 の強さは 0.5, 1.0, 1.5 μ T に設定した。さらに、ブランクイメージに対して最適な B_1 値や Z スペクトルを評価するために、Z-スペクトルの半値幅 (FWHM) で規格化し、各周波数の定量性を検討した。

臨床応用に関して、頸動脈血栓内膜剥離術 (CEA) または頸動脈ステント留置術 (CAS) の術前 MRI を撮像した 13 症例 (平均年齢 71 歳; 全て男性) で検討を行った。撮像プロトコルは、コントロール画像として心電図同期を併用した Black Blood (BB) T1w および T2w, TOF-MRA, 三次元 T1w および T2w を撮像した。その後、本課題で検討した UTE イメージング, CEST イメージングのデータを取得し、コントロール画像と比較を行った。さらに、CEA 症例においては、石灰化成分、脂質成分、血管増生・出血・リンパ球・泡沫細胞の有無についての病理所見と比較した。

4. 研究成果

脂質成分・石灰化の描出と定量化の研究に関して、ファントム実験によって石灰化成分が多いほど MR 信号が低下し、脂質成分よりも信号低下の要因が大きいことが判明した。また、血管壁ブランク組成の緩和時間計測とそのパルスシーケンスの選択および最適化の研究に関しては、ファントム実験によって、UTE イメージングを用いたパルスシーケンスの方が石灰化検出に優れていることが判明した。よって、UTE を用いた緩和時間計測を行い双指数関数モデルによる曲線近似解析を施行することで、脂質成分・石灰化を分離することができた。さらに、UTE イメージング解析を施行した代表的な臨床症例では、通常のコントロール画像では脂質に富む信号パターンを示したが石灰化の所見は得られなかったが、UTE イメージングを用いた緩和時間分析では、脂質と石灰化成分を検出することができた。これは、病理所見と一致した。

MT 効果・CEST イメージングデータの数理手法を用いた定量解析に関して、ファントム実験の結果、格子領域では、WASSR 法による静磁場不均一補正を評価することができた。サンプル領域では、 B_1 強度の増大に伴う Z スペクトルおよび MTR_{asym} の変化を評価することができた。 B_0 補正を行った後、その後マルチプールモデルを使用して、APT 効果・MT 効果・NOE を分離できた。そして、 B_1 強度に依存して、APT 効果が高くなり、NOE が低くなることも実証した。また、CEST 評価ファントムをキャリブレーションに使用した B_1 強度補正するプログラムを開発し、Z-スペクトルの半値幅で規格化し、各周波数の定量性を向上することができた。さらに臨床検討において、11 症例で検討したところ、CEST イメージングから算出した MT, APT, NOE はコントロール画像の T1w および T2w の信号値と直線性は示さなかったが、T2/T1 は直線性を示した。また、CEST イメージング周波数 3.5 ppm での平均 APT と NOE の間に有意差がなかった。これらの結果は、CEST ブランクイメージングにおいて APT と NOE を区別して評価する必要があることを示していることが判明した。その一方で、アテローム性動脈硬化ブランク内の NOE 信号上昇のバイオメカニズムは現在のところ不明瞭であるため、さらに詳細に調査し解明する必要がある。

以上より、アテローム硬化症に伴う血管壁ブランクの性状評価は、物性と代謝物両方を観測することで、血管壁ブランクの詳細な情報と剥離リスクを検出できる可能性が示された。これらの研究成果は、以下に示す国際学術集会や雑誌論文で報告し、複数の論文として投稿予定である。今後は、さらに臨床例症例数を増やし、本課題で開発した手法を複合的に活用し、有用性を統計学的手法を用いて証明していく予定である。

< 引用文献 >

- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-1672.
- Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology* 2007;244:64-77.
- Wang J, Balu N, Canton G, Yuan C. Imaging biomarkers of cardiovascular disease. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(3):502-515.
- Karolyi M, Seifarth H, Liew G, Schlett CL, Maurovich-Horvat P, Stolzmann P, et al. Classification of coronary atherosclerotic plaques ex vivo with T1, T2, and ultrashort echo time CMR. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2013;6:466-474.
- Qiao Y, Hallock KJ, Hamilton JA. Magnetization transfer magnetic resonance of human atherosclerotic plaques ex vivo detects areas of high protein density. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):73.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kanazawa Yuki, Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Hayashi Hiroaki, Matsuda Tsuyoshi, Otsuka Hideki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Appropriate echo time selection for quantitative susceptibility mapping | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology | 6. 最初と最後の頁 185-193 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-019-00513-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kanazawa Yuki, Fushimi Yasutaka, Sakashita Naotaka, Okada Tomohisa, Arakawa Yoshiki, Miyazaki Mitsue | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 B1 Power Optimization for Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging: A Phantom Study Using Egg White for Amide Proton Transfer Imaging Applications in the Human Brain | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences | 6. 最初と最後の頁 86-94 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.tn.2016-0069 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Ikemitsu Natsuki, Kanazawa Yuki, Matsumoto Yuki, Sasaki Tosiaki, Hayashi Hiroaki, Miyoshi Mitsuharu, Harada Masafumi | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Development of Correction for Signal-to-Noise Ratio Using a T2* With Improved Phase Method | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Computer Assisted Tomography | 6. 最初と最後の頁 117-123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RCT.0000000000000644 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kanazawa Yuki, Yamada Tetsuya, Kido Aki, Fujimoto Koji, Takakura Kyoko, Hayashi Hiroaki, Fushimi Yasutaka, Kozawa Satoshi, Koizumi Koji, Okuni Makiko, Ueda Naomi, Togashi Kaori | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Internal evaluation of impregnation treatment of waterlogged wood; relation between concentration of internal materials and relaxation time using magnetic resonance imaging | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging | 6. 最初と最後の頁 196 ~ 201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2017.01.010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

[学会発表] 計16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 14件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Tosiaki Miyati, Takashi Abe, Mitsuharu Miyoshi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Yasuhisa Kanematsu, and Yasushi Takagi |
| 2. 発表標題 Calculation of molar relaxivity and concentration map of Gd-DTPA map using quantitative parameter map before and after injection for brain metastasis |
| 3. 学会等名 ISMRM 28th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Taniguchi Yo, Hiroaki Hayashi, Takashi Abe, Maki Ohtomo, Yuki Matsumoto, Ono Masafumi, Bito Yoshitaka and Akihiro Haga |
| 2. 発表標題 Myelin imaging derived from quantitative parameter mapping |
| 3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Chiba Daiki, Masafumi Harada, Miyati Tosiaki, Miyoshi Mitsuharu, Hiroaki Hayashi, Yuki Matsumoto, Takashi Abe and Akihiro Haga |
| 2. 発表標題 Thermal sensitive pH imaging using CEST |
| 3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Maki Ohtomo and Miyoshi Mitsuharu |
| 2. 発表標題 Chemical exchange saturation transfer imaging depending on several neurodegenerative diseases at 3T |
| 3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Maki Ohtomo, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka |
| 2. 発表標題 Simultaneously Calculation of Concentration of Contrast Media, Relaxivity, and Oxygen Extraction Fraction using Quantitative Parameter Mapping |
| 3. 学会等名 RSNA 105th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Maki Ohtomo, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka |
| 2. 発表標題 Calculation of molar relaxivity and concentration map of Gd-DTPA map using quantitative parameter map before and after injection for brain metastasis |
| 3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Daiki Chiba, Masafumi Harada, Tosiaki Miyati, Mitsuharu Miyoshi, Hiroaki Hayashi, Yuki Matsumoto, and Akihiro Haga |
| 2. 発表標題 Quantitative evaluation of local offset frequency for CEST imaging |
| 3. 学会等名 ISMRM Japanese Chapter (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Toshiaki Sasaki, Hiroaki Hayashi, Kotaro Baba, Ikuho Kosaka, Yuki Matsumoto, Mitsuharu Miyoshi and Masafumi Harada |
| 2. 発表標題 T1 dependency of magnetization transfer effect in human brain |
| 3. 学会等名 ISMRM 26th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Kotaro Baba, Tosiaki Miyati, Masafumi Harada, Hiroaki Hayashi, Ikuho Kosaka, Mitsuharu Miyoshi, Michael Carl and Yuki Matsumoto |
| 2. 発表標題 Does the amount of signal change depend on calcium concentration in lipid-rich core plaque? |
| 3. 学会等名 ISMRM 26th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Maki Ohtomo and Mitsuharu Miyoshi |
| 2. 発表標題 Chemical exchange saturation transfer imaging for neurodegenerative diseases |
| 3. 学会等名 ISMRM 26th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 千葉 大輝, 金澤 裕樹, 金城 佑奎, 長澤 良子, 三好 光晴, 林 裕晃, 原田 雅史, 芳賀 昭弘 |
| 2. 発表標題 CESTイメージングにおける局所オフセット周波数の定量評価法の開発 |
| 3. 学会等名 第46回日本放射線技術学会秋季学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Yuki Kanazawa, Toshiaki Sasaki, Natsuki Ikemitsu, Hiroaki Hayashi, Mitsuharu Miyoshi, Masafumi Harada and Hideki Otsuka |
| 2. 発表標題 Which is More Important for Quantitative Susceptibility Mapping? SNR of Phase vs Spin Dephasing |
| 3. 学会等名 The 103th RSNA Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Mitsuharu Miyoshi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Toshiaki Sasaki and Natsuki Ikemitsu |
| 2. 発表標題 Baseline of Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging for Brain |
| 3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of ISMRM (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Mitsuharu Miyoshi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Toshiaki Sasaki, Natsuki Ikemitsu and Michael Carl |
| 2. 発表標題 Dura Mater imaging with UTE T2* Mapping |
| 3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of ISMRM (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mitsuharu Miyoshi, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa and Hiroyuki Kabasawa |
| 2. 発表標題 CEST and Binding Water MT Separation in Brain Tumor by Multi Pool Model CEST Peak Extraction Method |
| 3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of ISMRM (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 馬場 幸太郎, 金澤 裕樹, 幸坂 育歩, 松元 友暉, 林 裕晃, 原田 雅史 |
| 2. 発表標題 lipid-rich-core プラークの物性に着目したマルチコンポーネント解析MRI |
| 3. 学会等名 第45回日本放射線技術学会秋季学術大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 原田雅史, 金澤裕樹, 阿部孝志, 藤間憲幸, 安藤知広, 喜馬真希, 石田正樹, 黒田輝, 鈴木一廣 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 学研メディカル秀潤社 | 5. 総ページ数 120 |
| 3. 書名 画像診断2020年2月号 Vol.40 No.2 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

徳島大学/研究者総覧, 金澤 裕樹
<http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/277588/work-ja.html>

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 | 宮地 利明 (MIYATI Tosiaki) (80324086) | 金沢大学・保健学系・教授 (13301) | |