

令和 2 年 6 月 28 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10400

研究課題名(和文) 動脈硬化初期病変の造影MR画像と病理像の対比：WHHLウサギを用いた研究

研究課題名(英文) Comparison of contrast enhanced arteriosclerotic lesions with contrast-enhanced MR images and pathological images using WHHL rabbits

研究代表者

村上 陽子 (Murakami, Yoko)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：90796145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：3TMRIを用いウサギの大動脈壁の撮像方法とプラークの検出能を検討した。腹部大動脈の走行する領域にsurface coilを置きその上におもりを置くことで信号比の上昇と動きのアーチファクトの抑制ができた。今までの研究で通常投与量の100倍のUSPIO(0.8mmol/kg)投与量でプラークの泡沫細胞に鉄沈着が最も確認できるとされているがより少ない量での検出能と組織との相関を検討した。組織学的に大動脈の壁に50倍量以上のUSPIOで鉄沈着が証明されたが、動脈壁外脂肪組織が比較的残存している標本では脂肪組織内の鉄の方が目立つものもあり大動脈壁の信号変化はプラークを反映するものではないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化をMRIにて視覚的にとらえる方法として鉄剤投与による大動脈壁のプラーク検出を動脈硬化モデルウサギを用いて検討した。より少量の鉄剤投与によるプラーク検出と検出するための画像の種類を検討したが、実際に撮像したウサギの組織学的検討では動脈壁だけでなく、動脈周囲の脂肪組織にも鉄剤が沈着みられ、MRIにて撮像した動脈壁の信号変化はプラーク検出を必ずしも反映しないと考えられた。

研究成果の概要(英文)：3TMRI was used to examine the imaging method and the detection method of plaque of the aortic wall of rabbits.

Imaging method, by placing the surface coil in the area traveling of the abdominal aorta and placing the weight on it, it was possible to suppress the artifact of the increase and movement of the signal ratio. In previous studies it has been said that iron deposition can be confirmed most in foam cells of plaque at 100 times the uspio (0.8mmol/kg) dose of the normal dose, but the correlation between detection ability and tissue in a smaller amount was examined. Although iron deposition was proven in USPIO of more than 50 times the wall of the aorta histologically, there is also one that the iron in the adipose tissue outside the arterial wall is relatively outstanding in the specimen remaining signal change of the aortic wall was considered to not reflect plaque.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化 MRI 画像診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の初期病変形成を画像診断医より非侵襲的に行うための一つのモダリティとして MRI がある。我々は、動脈硬化病変の画像化、及び血管の画像化を MRI を用いて行ってきた中で、MRI の造影剤である鉄製剤の有用性を認識していた。鉄製剤の造影剤のひとつである Ultra-small Superparamagnetic Iron Oxide (USPIO) は欧米では臨床応用されているが本邦では非承認である。この鉄製剤により動脈硬化による病変であるウサギの大動脈プラークに鉄製剤が取り込まれ、MRI での信号が低下することで、プラークの検出が出来ることが知られていたが、投与量は通常投与量の 100 倍 (0.08mmolFe/Kg) 投与量であった。

また、これまで当研究室でウサギ (WHHL) の大動脈のプラークの評価に用いられていたシークエンスは胸部下行大動脈に対し、3T MRI で body coil を使用し、T1/T2 blade を用いて動きのアーチファクトを極力抑制し、matrix も 0.5mm×0.5mm×3.5mm で行っていた。これは従来の論文で発表されているシークエンスの中では最も高い空間分解能であるが、ウサギの大動脈の径は 5mm ~ 1cm、血管の厚さは 0.5mm ~ 1mm 弱、自然にできるプラーク自体も厚さ 200µm 程度であり、動脈壁にできたプラークを評価するために、よりアーチファクトを抑制した高い空間分解能で撮影する必要があると考えていた。

2. 研究の目的

本研究では、まず、アーチファクトの軽減と高い空間分解能で撮影するための方法を検討する。その上で、USPIO の投与量の最適化と撮影時期の最適化を検討し明らかにすることが目的である。

また USPIO 投与で得られた画像情報の解析法を明らかにする。投与量については研究目的の達成できるできるだけ少ない量 (0.08mmolFe/Kg より少ない量) を明らかにする。また撮影時期についても投与直後から 5 日目までの MR 画像により明らかにする。

3. 研究の方法

従来血管プラーク評価に用いていたウサギの胸部大動脈 MRI 画像は心拍動や呼吸のアーチファクトが強い。腹腔動脈分岐部 ~ 右腎動脈分岐部レベルの腹部大動脈の画質が比較的安定した為此の範囲の撮像に変更した。

撮像方法：3 TMRI にて撮像。

body coil、T1/T2 blade を用い matrix は 0.5mm×0.5mm×3.5mm

neck coil と surface coil を用い、black blood 法で、T2-FS、T1 blade で matrix 0.25mm × 0.25mm × 4mm

腹部大動脈を垂直に撮像するシークエンスは white blood 法を加え、T2-FS、T1 blade で matrix 0.23mm×0.23mm×4.0mm

USPIO の投与量：

19、28、31 月齢の WHHL ウサギに各々 10 倍量の USPIO (80 µmol /kg) を投与、19 月齢のウサギに 50 倍量の USPIO 投与し各々投与前後の MRI の撮影をした。

18-21 月齢のウサギ (WHHL) を用いて、10 倍量 (80 µmol /kg)、30 倍量 (240 µmol /kg)、50 倍量 (400 µmol /kg)、100 倍量 (800 µmol /kg) の USPIO 投与前後で MRI を撮影、各条件に対して 5 羽ずつウサギを使用。この月齢のウサギでは血管壁に石灰化も伴っているためその影響も考え、USPIO (-) のウサギ (WHHL) 2 羽も同様に撮影した。

組織学的評価

胸部下行大動脈 ~ 腹部大動脈を灌流固定後取り出し、標本を作製し HE 染色、鉄染色、EVL 染色、RAM11 染色 (マクロファージのマーカー) で検討。

4. 研究成果

撮影方法

neck coil と surface coil を使用し、腹部大動脈の走行する領域に surface coil (コイル上縁は季肋部下) を置き、その上におもりを置くことで、信号比の上昇と動きのアーチファクトの抑制を行う事ができた。血管を高信号に描出する white blood 法をリファレンスとし、T2-FS、T1 blade (0.23mm×0.23mm×4.0mm) で腹部大動脈の走行に対して垂直断面を撮影することで評価可能となった。

USPIO 投与量と、組織学的評価

プラークにはマクロファージも、鉄の沈着も認めない。プラーク以外の動脈壁にマクロファージは認める。マクロファージの鉄取り込みは 100 倍量では比較的明瞭だが、それ以外の濃度ではほとんど確認できない。鉄の取り込みが見られるのはマクロファージの一部のみ。動脈外の脂肪組織が比較的残存している標本では脂肪組織内の鉄沈着の方が動脈壁内より目立っているもの

がある。ということが分かった。上記から以下のように結論した。

- 1) 組織学的に動脈のプラークにマクロファージや鉄の沈着を認めないため、大動脈壁の T2 blade での信号変化はプラークを反映するものではない。
- 2) 大動脈壁の T2 blade での信号変化は値のバラつきがかなり大きい。組織学的に大動脈の壁に 50 倍量以上の USPIO で鉄沈着が証明されたとは言え、良好な鉄沈着を認める動脈断面でも数%未満の面積を占めるにすぎない。動脈壁外の脂肪組織が比較的残存している標本ではむしろ脂肪組織内の鉄の方が目立っているものもある。そのため、T2 blade の信号変化が動脈壁の鉄沈着を反映しているかも疑わしい。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	新田 哲久 (Nitta Norihisa) (40324587)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	
研究分担者	渡邊 尚武 (Watanabe Shobu) (60570364)	滋賀医科大学・医学部・客員助教 (14202)	