

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590791

研究課題名（和文） 次世代光干渉断層法によるスペクトロスコーピー開発と不安定プラーク治療効果判定

研究課題名（英文） Development of spectroscopy using next generation frequency-domain optical coherence tomography and assessment of the treatment of vulnerable plaque by this newly developed technique.

研究代表者 赤坂 隆史 (TAKASHI AKASAKA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：70322584

研究成果の概要（和文）：次世代光干渉断層法（frequency-domain OCT:FD-OCT）を用いたステントストラッドの自動認識は既に論文投稿し、最新の FD-OCT システムに搭載して 3 次元画像表示に臨床応用しており、スペクトロスコーピーによるプラーク画像表示の開発は現在も継続している。FD-OCT のグレースケール画像による不安定プラークの特徴に関しては多数の論文を報告し、今後これらの画像に対してスペクトル解析をする予定である。

研究成果の概要（英文）：Automatic detection of stent struts with thick neointimal growth in intravascular optical coherence tomography image sequences has been developed and described in a literature, and it is now applicable for three-dimensional reconstruction of coronary artery images in newly developed frequency-domain OCT system, although spectroscopic analysis system of coronary plaques are still under-developing at the moment. Identification of vulnerable plaques by characteristics of gray-scale OCT images have been reported in many literatures, and further investigation using spectroscopic analysis would be performed in the near future after completely developing the spectroscopy analysis in newly developed frequency-domain OCT system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学

1. 研究開始当初の背景

(1) 急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症）の発症予測は困難で、その予後は不良である。急性冠症候群の発症を予測できれば、その予防や事前の対処が可能となり、冠動脈疾患の予後改善が大きく期待できる。

(2) 光干渉断層法（OCT）は近赤外線を用い

た高解像度（約 10μ ）の血管内画像診断法で、従来型の time-domain OCT (TD-OCT) が 2007 年 9 月に認可され、日常臨床において冠動脈内血栓の同定・鑑別 (Am J Cardiol 97:1713-1717, 2006) や薄い線維性被膜の診断 (Am Heart J 152:755 e1-4, 2006) が可能で、急性冠症候群の責任病変診断に有用であること (J Am

Coll Cardiol 50:933-939, 2007) を報告してきた。

(3) 次世代型の frequency-domain OCT (FD-OCT) において光のスペクトラム解析 (スペクトロスコーピー) を行い、各種組織のカラー画像表示を可能にすれば、冠動脈プラークの組織診断や組織の定量評価が容易となり、不安定プラーク診断が日常臨床において可能となり、急性冠症候群の発症予測・予防が期待される。

2. 研究の目的

(1) 生体組織内での光のシグナルの吸光度や減衰率、組織からの反射強度などを分析し、光のスペクトラムを解析すること (スペクトロスコーピー) により、従来のグレースケール画像表示から各種組織のカラー画像表示を試み、次世代 OCT である FD-OCT システムへの搭載に取り組む。

(2) 次世代型 FD-OCT を用いて、不安定プラークのグレースケール画像を集積し、不安定プラーク診断における FD-OCT の有用性を検討し、薬物治療によるプラークの安定化の評価を検討する。

(3) 次世代型 FD-OCT を用いた不安定プラーク画像のグレースケール画像とスペクトロスコーピー解析によるカラー画像とを比較し、スペクトロスコーピー解析による不安定プラークの診断率の向上を検討する。

3. 研究の方法

(1) 剖検例の冠動脈 (左右 20 冠動脈) を用いて次世代型 frequency-domain OCT (FD-OCT) 画像と組織像とを比較することにより OCT スペクトロスコーピーを開発・完成する。

(2) 動脈硬化モデル家兔を用いた実験動物により次世代型 FD-OCT スペクトロスコーピーの有用性を検証する。

(3) 急性冠症候群例に次世代 FD-OCT を用いてグレースケール画像を記録し不安定プラークの特徴を検討し、薬物の効果を判定する。

(4) 次世代型 FD-OCT を用いて記録した急性冠症候群例の不安定プラーク画像をスペクトロスコーピーを用いて後ろ向きに検討する。

(5) 急性冠症候群の非責任血管における不安定プラークの診断を OCT スペクトロスコーピーを用いて前向きに検討する。

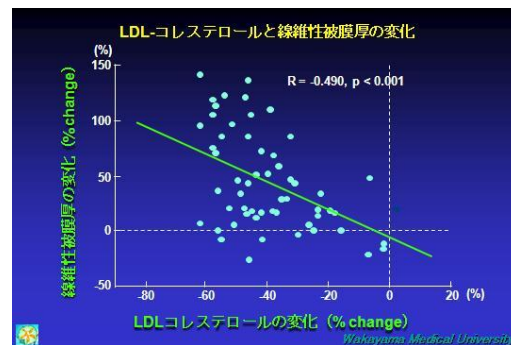
4. 研究成果

(1) 10 例の非心臓死剖検例の冠動脈を用いて従来の time-domain OCT (TD-OCT) および次世代 frequency-domain OCT (FD-OCT)、血管内超音波 (IVUS) 画像を記録し、組織標本と比較検討し、スペクトロスコーピー解析を施行し、組織の識別を試みた。感度 80-90%、特異度 85%程度で、石灰化と脂質の識別は可能であり、カラー表示化を目指している。

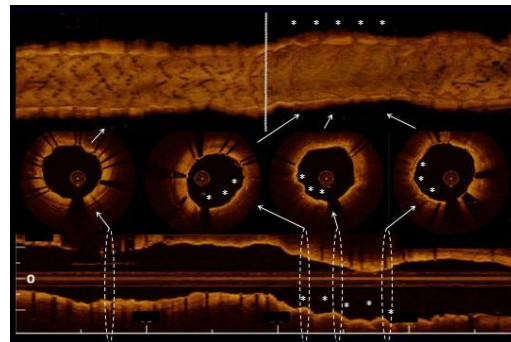
(2) FD-OCT を用いたスペクトロスコーピーが期間内に完成せず、動脈硬化モデル家兔による前向き組織診断は完了していない。

(3) 次世代型 FD-OCT を用いた不安定プラークのグレースケール画像は順調に集積でき、不安定プラーク診断における FD-OCT の有用性に関しては数多くの発表・論文投稿を行ってきた。また、薬物治療によるプラークの安定化の評価として、スタチンの異なる投与量での有効性やエイコサペンタイック酸 (EPA) の効果を検討し、結果を国内外の学会で報告し、現在論文投稿予定である。

スタチン投与により薄い線維性被膜をもつ不安定プラーク (TCFA) の被膜は厚くなり、その程度は LDL-コレステロールの変化率や酸化 LDL・hs-CRP・MMP-9 などの変化率とも相関を示すことが分かった。(Akasaka T, et al. European Society of Cardiology 2012, 2012. 8, Munich, German)



また、ステントストラッドシグナルの自動認識に成功し、現在の FD-OCT システムに搭載し、冠動脈内留置ステントの 3 次元構築を可能にした。(Xu C, Schmitt JM, Akasaka T, et al. Phys Med Biol 56(20) : 6665-6675, 2011)



また、不安定プラークと安定プラークでは石灰化の大きさや深さが異なり、急性冠症候群では小さな石灰化が数多く、より表在性に認められることも判明した。(Mizukoshi M, et al. Am J Cardiol. 2013 Mar 26. pii: S0002-9149(13)00703-0. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.048.)

(4) 次世代型 FD-OCT で記録した急性冠症候群の不安定プラーク画像に対してスペクトロスコーピーを用いた後ろ向きに検討。および (5) 急性冠症候群非責任血管における不安定プラーク診断に対する OCT スペクトロスコーピーを用いた前向き研究は現在進行中である。

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)

〔雑誌論文〕(計 71 件; 査読付 47 件を含む)

- ① Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, Kitabata H, Ino Y, Tanimoto T, Komukai K, Tanaka A, Imanishi T, Akasaka T. Coronary Superficial and Spotty Calcium Deposits in Culprit Coronary Lesions of Acute Coronary Syndrome as Determined by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol*. 2013 Mar 26. pii: S0002-9149(13)00703-0. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.048.
 - ② Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards and standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation. *J Am Coll Cardiol* 59(12) : 1058-1072, 2012
 - ③ Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse role of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012:693083. doi:10.1155/2012/693083.
 - ④ Xu C, Schmitt JM, Akasaka T, Kubo T, Huang K : Automatic detection of stent struts with thick neointimal growth in intravascular optical coherence tomography image sequences. *Phys Med Biol* 56(20) : 6665-6675, 2011
 - ⑤ Ozaki Y, Tanaka A, Tanimoto T, Kitabata H, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Ishibashi K, Komukai K, Ino Y, Hirata K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T : Thin-cap fibroatheroma as high risk plaque for microvascular obstruction in patients with acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imag* 4(6) : 620-627, 2011
 - ⑥ Tanaka A, Shimada K, Tearney G. J, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma B.E, Akasaka T : Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*, 58(15) : 1608-1613, 2011
 - ⑦ Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T : Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv* 75(2) : 202-206, 2010
 - ⑧ Mizukoshi M, Imanishi T, Tanaka A, Kubo T, Liu Y, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Komukai K, Ishibashi K, Akasaka T : Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 106(3) : 323-328, 2010
 - ⑨ Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Kimura K, Mizukoshi M, Akasaka T : The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol Interv* 3(7) : 766-772, 2010
 - ⑩ Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M, Tanaka A, Kitabata H, Tanimoto T, Imanishi T : Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. *J Cardiol* 56(1) : 8-14, 2010 etc.
- 〔学会発表〕(計 156 件; 招待講演 75 件含む)
- ① Akasaka T, Komukai K, Ishibashi K, Tanimoto T, Matsuo Y, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Imanishi T : Effect of intensive vs. moderate lipid-lowering therapy with atorvastatin on the stabilization of atherosclerosis in acute coronary syndromes - serial optical coherence tomography analysis. European Society of Cardiology 2012, 2012.8, Munich, German
 - ② Akasaka T : OCT Plaque characterization predicts clinical events. 10th Vulnerable Patient Meeting, 2012.6, Attica, Greece
 - ③ Akasaka T : How to measure fibrous cap thickness and what does that teach us? Optics in Cardiology, 2011.12, Rotterdam, The Netherlands
 - ④ Akasaka T : Present status and future

perspective of optical coherence tomography. 16th World Congress on Heart Disease, 2011.7, Vancouver, Canada

- ⑤ Akasaka T : Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by OCT. The 4th Imaging & Physiology Summit 2010, 2010.10, Seoul, Korea
 - ⑥ Akasaka T : Vulnerable plaque: emerging directions for diagnosis and treatment. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2010, 2010.8 Washington DC, USA
 - ⑦ Akasaka T: Can optical coherence tomography predict plaque vulnerability? Euro PCR, 2010.5, Paris, France
 - ⑧ Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Komukai K, Tanimoto T, Ishibashi K, Masuno T, Takarada S, Shimokado A, Kuroi A, Hirata K, Kimura K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T : The Relationship between the plaque morphology of culprit lesions and clinical presentations of ACS patients: an optical coherence tomography study. American College of Cardiology 59th Annual Scientific Session, 2010.3, Atlanta, USA
 - ⑨ Mizukoshi M, Kubo T, Tanaka A, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Kuroi A, Ikejima H, Komukai K, Ino Y, Tsujioka H, Okochi K, Kashiwagi M, Ozaki Y, Shimokado A, Hirata K, Imanishi T, Akasaka T : Clinical presentation and plaque morphology in unstable angina pectoris: an optical coherence tomography study. American College of Cardiology 59th Annual Scientific Session, 2010.3, Atlanta, USA
 - ⑩ Akasaka T : Detection and responses to treatment of unstable plaques assessed by OCT. APSC-JCS Joint Symposium, The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3, Kyoto
- etc.

[図書] (計 15 件)

- ① Kubo T, Akasaka T : II. Diagnostic Approach to Coronary Atherosclerosis: Invasive Approach. Chapter 21. What is the optimal imaging tool for coronary atherosclerosis? In: Chourmouzos Arampatzis, Eugene P. McFadden, Lampros K. Michalis, Renu Virmani and Patrick W. Serruys editors. Coronary

Atherosclerosis, first edition: Current Management and Treatment. Informa Healthcare. London, 2013

- ② 石橋耕平, 北端宏規, 赤阪隆史 : 7. OCTによるプラーク診断. III. 診断と治療—最新の進歩 A. 虚血性心疾患. 「Annual Review 循環器 2011」 山口 徹, 高本眞一, 小室一成, 佐地 勉編, 中外医学社, 東京, pp.170-179(総 366 ページ), 2011
- ③ Kubo T, Akasaka T: Identification of vulnerable plaques with optical coherence tomography. In: Ksenija Pešek. Atherosclerotic Cardiovascular Disease. InTech - Open Access Publisher Rijeka, Croatia, pp.71-88 (124page), 2011
- ④ Guagliumi G, Akasaka T, Sirbu V, Kubo T : In: Optical coherence tomography. Textbook of Interventional Cardiology, sixth edition, edited by Topol Eric J, Teirstein Paul S, ERSEVIER, Missouri, USA, pp.842-857(928page), 2011
- ⑤ 谷本貴志, 水越正人, 赤阪隆史 : 冠動脈イメージングがとらえる冠動脈病変. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 69 / 循環器 12 狭心症 : pp44-52 (総 268 ページ) , 2010

etc.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.wakayama-med.ac.jp> に研究成果記載

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤阪 隆史 (TAKASHI AKASAKA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 70322584

(2) 研究分担者

谷本 貴志 (TAKASHI TANIMOTO)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 90438284

村垣 泰光 (YASUMITSU MURAGAKI)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 40190904

(3) 連携研究者

なし