慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	大動脈瘤の進展予測における核医学の有用性の検討
Sub Title	The role of molecular imaging in predicting the development of aortic aneurysm
Author	中原, 健裕(Nakahara, Takehiro) 中原, 理紀(Nakahara, Tadaki) 岩渕, 雄(Iwabuchi, Yū) 陣崎, 雅弘(Jinzaki, Masahiro)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	大動脈瘤は、突然破裂し死亡率は高いが、増大や破裂を予測する検査は今のところ確立されていない。我々は、同じく炎症を背景とする動脈硬化症において、心血管イベントの予測に核医学的評価（PET/CT）が有益であることを示してきた。本研究では、大動脈瘤動物モデルを用いて、トレーサーの取り込み、動脈径・石灰化を経時的変化を観測し、その有用性を検討した。主にマクロファージ活性を反映するFDG取り込みは比較的早期に対照群と同レベルまで低下したのに対し、微小石灰化を反映するNaFの取り込みは遷延し、対照群よりも高いレベルを維持した。FDG・NaFの初期の取り込みは、最終週の大動脈の大きさと相関した。 Abdominal aortic aneurysms (AAAs) expand over time and increase the risk of fatal rupture. We studied the role of inflammation, using 18F-FDG PET/CT and lesion necrosis, using 18F-NaF PET/CT in the evolution of experimental abdominal aortic aneurysm (AAA). We employed male rats and simulated in the lower abdominal aorta by placing of 0.5M CaCl2 soaked gauze while the control group were simulated with gauze soaked in saline. The animals were imaged on a micro PET/CT with both NaF and FDG at 1, 2, 4, 6, and 8 weeks after surgery. Abdominal cross-section area increased in each group and was significantly higher in all aneurysm groups compared with the vehicle control animals. Abdominal FDG uptake was significantly higher at 1 and 2 weeks compared with control, while abdominal NaF uptake was significantly higher at all time points.In conclusion, NaF uptake was elevated at all time points, and appears to be a more sensitive indicator of evolution of the aneurysm in this model.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2018～2020 課題番号：18K07770 研究分野：vascular medicine
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K07770seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ６ 月 １８ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０７７７０

研究課題名（和文）大動脈瘤の進展予測における核医学の有用性の検討

研究課題名（英文）The role of molecular imaging in predicting the development of aortic aneurysm.

研究代表者
中原　健裕（Nakahara, Takehiro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：００５９９５４０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：大動脈瘤は、突然破裂し死亡率は高いが、増大や破裂を予測する検査は今のところ確立されていない。我々は、同じく炎症を背景とする動脈硬化症において、心血管イベントの予測に核医学的評価（PET/CT）が有益であることを示してきた。本研究では、大動脈瘤動物モデルを用いて、トレーサーの取り込み、動脈径・石灰化を経時的変化を観測し、その有用性を検討した。主にマクロファージ活性を反映するFDG取り込みは比較的早期に対照群と同レベルまで低下したのに対し、微小石灰化を反映するNaFの取り込みは遷延し、対照群よりも高いレベルを維持した。FDG・NaFの初期の取り込みは、最終週の大動脈の大きさと相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
大動脈瘤は、突然破裂し死亡率は高いが、増大や破裂を予測する検査は今のところ確立されていない。血管径の増大から破裂の確率を推定するに留まる。同じ血管径でも、どの症例が破裂するか予測する検査が必要である。大動脈瘤の動物モデルを用いた今回の検討では、大動脈瘤の進展予測にFDG・NaFを用いた核医学的評価（PET/CT）が有益であることが示された。今後は臨床研究に発展させ、実臨床において同様にFDG・NaFを用いた核医学的評価（PET/CT）が有益かを検討していく。もし、臨床においても同様の結果が示されれば、患者ごとにより適した治療法が導きだされ、大動脈瘤の死亡率低下に寄与すると考えている。

研究成果の概要（英文）：Abdominal aortic aneurysms (AAAs) expand over time and increase the risk of fatal rupture. We studied the role of inflammation, using 18F-FDG PET/CT and lesion necrosis, using 18F-NaF PET/CT in the evolution of experimental abdominal aortic aneurysm (AAA).
We employed male rats and simulated in the lower abdominal aorta by placing of 0.5M CaCl2 soaked gauze while the control group were simulated with gauze soaked in saline. The animals were imaged on a micro PET/CT with both NaF and FDG at 1, 2, 4, 6, and 8 weeks after surgery. Abdominal cross-section area increased in each group and was significantly higher in all aneurysm groups compared with the vehicle control animals. Abdominal FDG uptake was significantly higher at 1 and 2 weeks compared with control, while abdominal NaF uptake was significantly higher at all time points. In conclusion, NaF uptake was elevated at all time points, and appears to be a more sensitive indicator of evolution of the aneurysm in this model.

研究分野：vascular medicine

キーワード：PET　Aortic aneurysm　NaF　FDG

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

大動脈瘤は、大動脈の拡大を特徴とした慢性的な炎症疾患であり、放置すれば致命的な破裂に至る（文献１）。わが国では全国規模の統計は無いものの、10 万人当たり 3 人前後（文献 2）と考えられており、米国では年間 1 万 5 千人死亡すると考えられている（文献 1)。大動脈瘤は破裂時の死亡率は高いものの、一般的には破裂まで無症状であり、日本循環器学会のガイドラインでも非侵襲的画像診断法で半年に 1 年毎に経時的変化を追いながら、検査時に切迫破裂を疑わせる所見が有用とされている程度（文献 2）であり、様々な手法が試みられているものの、破裂を予測する検査は今のところ確立されていない。実際、大動脈瘤の石灰化は大動脈径の増大を予測できないとされているが(文献 3)。

一方、大動脈瘤（特に腹部）は、動脈硬化と強く関連していると考えられている（文献 4)。動脈硬化症は主に同じく炎症を背景とすると考えられており、従来 ^{18}F-Flu-deoxy- glucose(FDG)が一般に用いられてきたが、薬剤合成技術の発達に伴い様々なトレーサーが開発され、特に近年、核医学検査（特に分子イメージング）の有用性が示唆されている。例えば、急に発症し、突然死の原因となる急性冠症候群に対して、^{18}F -NaF を用いた PET/CT 評価が有用であるという報告がなされ(文献 5/6)、分子イメージングの循環器領域への応用が注目されてきている。申請者らは、分子イメージングは他のモダリティと比較して空間分解能は劣るものの、分子を特異的に検出することにより、詳細に病態を把握することが可能と考えている（文献 7)。

申請者らは、動脈硬化と石灰化に関する研究を行ってきた（文献 8/9）が、最近では、動脈硬化において、炎症の過程で生成される micro calcification(微小石灰化:50μm 以下)が心血管イベントの予測に有益であること、さらにその微小石灰化の検出には ^{18}F -NaF を用いた分子イメージングが有用であると考えている（文献 10)。もちろん従来の ^{18}F-FDG も動脈硬化の背景となる炎症評価に有用であるが、^{18}F -NaF および ^{18}F-FDG はどちらも炎症の進展を反映するものの、炎症の進行における時点・役割が異なると考えている（文献 7/10/11)。^{18}F -FDG は主にマクロファージ、^{18}F-NaF は主に微小石灰化をそれぞれ検出するが、動脈硬化病変における炎症の程度は一定ではなく増減を繰り返すことが ^{18}F-FDG（文献 12）及び NaF（文献 13）で示唆されている FDG の集積が経時的に変化することは示されている(文献 12)が、申請者らは NaF の集積も経時的変化していることを示しており（文献 13)、これらを同時に評価することで炎症の詳細な時系列を把握できると考えている（文献 7/10/14)。

文献上、大動脈瘤に対して、これまで ^{18}F-NaF を用いた分子イメージング的検討はなされていないが、動脈硬化の進展から破綻に至るプロセスで重要な役割を担う M1/M2 マクロファージや T 細胞（文献 7）が、大動脈瘤の進展から破綻に重要な役割を担っている（文献 1）上、マルファン症候群患者の大動脈瘤に伴う大動脈置換術で得られた検体において微小石灰化が多数認められ、弾性線維の劣化と相関があることが示されており（文献 15)、同じく炎症を背景とする大動脈瘤の進展から破綻におけるプロセスにも、これらの分子イメージング（特に微小石灰化を標的とした）が有益であると予想した。

(参考文献)(1)Matthew A et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 (2) JCS Joint Working Group. Circ J 2013 (3) Hendyet al Atherosclerosis 2015 (4) Hirsch AT et al. J Am Coll Cardiol. 2006 (5) Dweck MR et al. J Am Coll Cardiol 2012 (6) Joshi NV et al. Lancet 2014 (7) Nakahara T, et.al. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 (8) Nakahara T, et.al. Atherosclerosis. 2016(9) Nakahara T, et.al.Biochem Biophys Res Commun. 2010 (10) Nakahara T, et.al.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 (11) Nakahara T, et.al J Am Coll Cardiol. 2016 (12) Menezes LJ et al. Atherosclerosis. 2010(13) Nakahara T, et.al SNMMI2017 annual meeting (14)Strauss HW, Narula J, Nakahara T. J Nucl Med. 2015 (15) Wanga S et al. J Pathol 2017

２．研究の目的

本研究の目的は、大動脈瘤の動物モデルを用いて、^{18}F -Na・^{18}F -FDG PET の取り込みを経時的に評価し、その変化と大動脈瘤増大の関連性を評価し、各時点での病理組織学的検討を行うことで、大動脈瘤における炎症・微小石灰化・石灰化の関連を明らかにし、^{18}F-Na・^{18}F-FDG PET における動脈瘤の進展予測における有用性を検討することである。

大動脈瘤患者における動脈瘤の進展および破裂を直接予測する検査法は確立されておらず、これら ^{18}F -Na・^{18}F -FDG PET の動脈瘤の進展予測における有用性はこれまで評価されておらず、また破綻の機序も明らかにはなっていない。

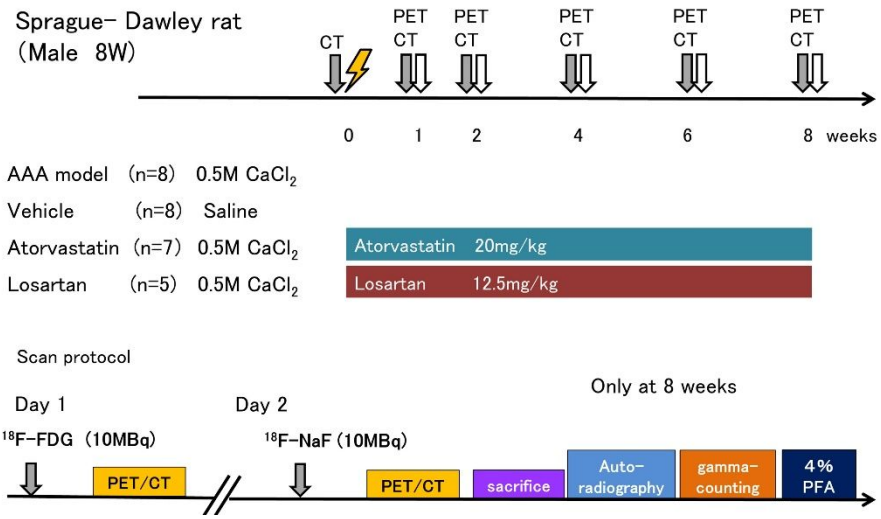
３．研究の方法

Sprague-Dawley rat に対して、0.5M$CaCl_2$を浸したガーゼを大動脈に巻くことで作成したラット大動脈瘤モデルを用いて、^{18}F-NaF 及び ^{18}F-FDG を用いた PET/CT 検査を頻回に行うことで、それぞれのトレーサーの取り込み及び血管径の変化を経時的に追跡した(図 1)。

トレーサーの取り込みはPET-CTで評価し、またCT画像から血管径を経時的に評価することで、PET-CT間の大動脈瘤増大速度を計測した(図1)。当初、4週毎に評価を行ったが、実験を進めるうちに、もっと早い段階で、^{18}F-NaF・^{18}F -FDGの取り込みが上昇することが判明した。

そこで、刺激後1, 2, 4, 6, 8週と追跡する事とした。

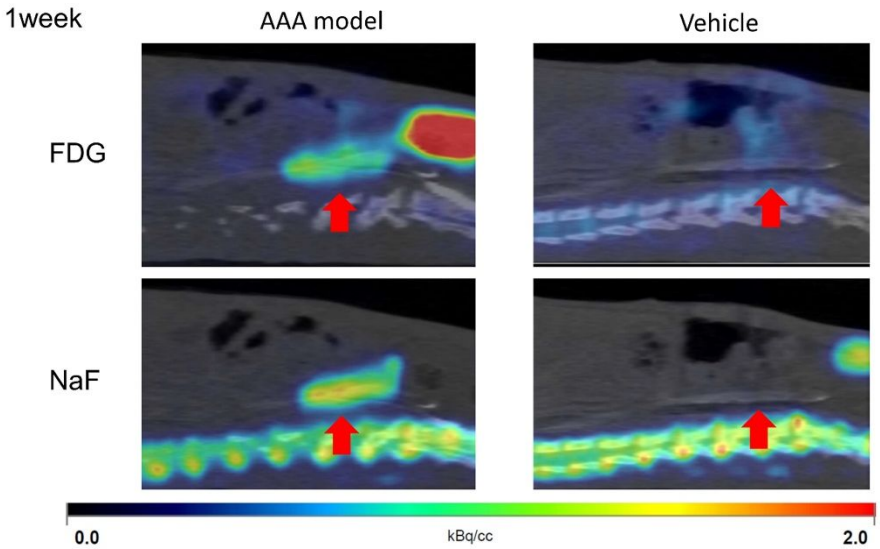
図1. 動物実験プロトコール　概観



またμPET-CT施行時においては、^{18}Fの半減期:108分も考慮し、1日目^{18}F-FDGによる評価、2日目に^{18}F -NaFを行い、それぞれの検査終了後に、核医学実験施設内の動物舎にラットを戻して、飼育の継続を行った(図1)。一方、sacrificeを行うモデル(20週目および有意に高い取り込みを観測した週齢)では、^{18}F -NaFもしくは^{18}F-FDGを投与し、PET/CT撮影終了後に、sacrificeを行いautoradiographyも施行、最後には臓器別に切り出し、gamma countingによる定量評価を行った(図1)。 その後サンプルを4%パラフォルムアルデヒドで一晩固定し、病理組織学的評価を行った。また、動脈硬化進展抑制への有効性が示唆されている、アトロバスタチンおよびロサルタンを投与して、PET/CTの結果が変化するかを検討した。

4．研究成果

図2.　^{18}F-NaF・^{18}F-FDGは動脈瘤病変部に集積した。



^{18}F -NaFもしくは^{18}F-FDGとも動脈瘤の部位に強い集積を示した(図2)。経時的変化について、^{18}F-FDGは刺激後1, 2週で高値であったが、4週以降は対照群と有意差を認めなかった。 一方^{18}F-NaFは1週から8週まで、対照群と比較して有意に高い集積を認めた。また同部位の薄切標本を作製し、病理学的検討を行ったところ、CD68陽性細胞・Von Kossa陽性細胞が多かった。

アトロバスタチンおよびロサルタンを投与した群では、大動脈瘤群と比較して^{18}F-FDG・^{18}F-NaFともに集積が有意に低下していた。第8週の大動脈の大きさは大動脈瘤群と比較して、アトロバスタチン群のみ有意に低下していた。

第8週の大動脈の大きさは1週目の^{18}F-FDGおよび^{18}F-NaFの取り込みと高い相関関係を示した。多変量解析を用いて検討したころ、1週目の^{18}F-FDGおよび^{18}F-NaFの取り込みの両者を合わせたものが最も精度高く第8週目の動脈の大きさを予測した。

今回の動物モデルの検討では、大動脈瘤の進展予測に^{18}F-FDG・^{18}F-NaFを用いた核医学的評価（PET/CT）が有益であることが示された。

今後は臨床研究に発展させ、実臨床において同様に^{18}F-FDG・^{18}F-NaFを用いた核医学的評価（PET/CT）が有益かを検討していく。もし、臨床においても同様の結果が示されれば、患者ごとにより適した治療法が導きだされ、大動脈瘤の死亡率低下に寄与すると考えている。

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　4件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Nakahara T, Narula J, Fox JJ, Jinzaki M, Strauss HW.	４．巻 －
２．論文標題 Temporal relationship between 18F-sodium fluoride uptake in the abdominal aorta and evolution of CT-verified vascular calcification.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 J Nucl Cardiol.	６．最初と最後の頁 －
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01934-2	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 該当する

１．著者名 Strauss HW, Nakahara T, Narula N, Narula J.	４．巻 60
２．論文標題 Vascular Calcification: The Evolving Relationship of Vascular Calcification to Major Acute Coronary Events.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 J Nucl Med	６．最初と最後の頁 1207-1212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2967/jnumed.119.230276	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 該当する

１．著者名 Nakahara Takehiro、Narula Jagat、Tijssen Jan G.P.、Agarwal Sunil、Chowdhury Mohammed M.、Coughlin Patrick A.、Dweck Marc R.、Rudd James H.F.、Jinzaki Masahiro、Mulhall John、Strauss H. William	４．巻 73
２．論文標題 18F-Fluoride Positron Emission Tomographic Imaging of Penile Arteries and Erectile Dysfunction	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	６．最初と最後の頁 1386-1394
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacc.2018.10.076	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 該当する

１．著者名 Nakahara T, Narula J, Strauss HW.	４．巻 45
２．論文標題 NaF uptake in unstable plaque: what does fluoride uptake mean?	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Eur J Nucl Med Mol Imaging.	６．最初と最後の頁 2250-2252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-018-4177-y	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 該当する

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　3件／うち国際学会　3件）

１．発表者名
1.Takehiro Nakahar, Yoji Matsusaka, Kazuhiro Takahashi, Tadaki Nakahara, Yasuhisa Fujibayashi, Harry William Strauss, Jagat Narula, Masahiro Jinzaki.

２．発表標題
The combination of 18F-FDG and 18F-NaF uptake predict the development of abdominal aortic aneurysm in rat model.

３．学会等名
SNMMI 2020 annual meeting, 2020 July 11-14　Virtual Meeting（国際学会）

４．発表年
2020年

１．発表者名
中原健裕、中原理紀、陣崎　雅弘

２．発表標題
分子イメージングによる不安定プラークの検出　：基礎から臨床へ

３．学会等名
第29回日本心臓核医学会総会・学術大会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
中原健裕

２．発表標題
Molecular imaging for vulnerable plaque

３．学会等名
PCI Optimization by Physiology And Imaging（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Nakahara T, Narula J, Tijssen JGP, Agarwal S, Chowdhury MM, Coughlin PA, Dweck MR, Rudd JHF, Jinzaki M, Mulhall J, Strauss HW.

２．発表標題
18F-Flouride Uptake in Penile Arteries Does it Represent Atherosclerotic Basis of Erectile Dysfunction in Patients with Prostate Cancer

３．学会等名
The American College of Cardiology's 68th Annual Scientific Session（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Takehiro Nakahara, Jagat Narula, Sunil Agarwal, Mohammed M. Chowdhury, Patrick A. Coughlin, Marc Dweck, James Rudd, Masahiro Jinzaki,, John Mulhall, H. William Strauss

２．発表標題
18F-fluoride uptake in Penile Arteries and Erectile Dysfunction.

３．学会等名
SNMMI 2018 Philadelphia USA June 23-26（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Takehiro Nakahara

２．発表標題
Molecular imaging for vulnerable plaque

３．学会等名
PCI Optimization by Physiology And Imaging 2018（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Takehiro Nakahara1,2,3, Artiom D. Petrov1, Takashi Tanimoto1, Nezam Haider1, Navneet Narula4, Farhan Chaudhry1, Jeffrey A Mattis5, Brian D. Gray5, Koon Yan Pak5, Gagan Sahai1, Anry Tererstenl, Aarti Bhardwaj1, Partho P. Sengupta1, Marc R Dweck1, H. William Strauss1,2, and Jagat Narula1

２．発表標題
99mTc-Duramycin imaging detects doxorubicin cardiotoxicity before onset of ventricular dysfunction.

３．学会等名
第58回日本核医学会学術総会

４．発表年
2018年

〔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	中原　理紀 (Nakahara Tadaki) (10317240)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	

６．研究組織（つづき）

	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	岩渕　雄 (Iwabuchi Yu) (90573262)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	
研究分担者	陣崎　雅弘 (Jinzaki Masashiro) (80216259)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関