

[課題番号] 2006B1697

[実験課題名 / Title of Experiment]

位相差 X 線 CT を用いた動脈硬化プラークの評価と不安定プラークの同定
Evaluation of Atherosclerosis Plaque and Detection of Unstable Plaque Using
Phase-contrast X-ray Computed Tomography

[実験責任者 / Project Leader]

佐々木 直人 / Sasaki Naoto (0015675)

所属機関：神戸大学大学院 医学系研究科 内科学講座 循環器内科学分野
大学院 4 年生

[ビームライン / Beamline]

BL20XU

* 背景 *

生活の西欧化と長寿命に伴い動脈硬化に起因する血管疾患は増加傾向にあり、循環器領域においては急性心筋梗塞・狭心症といった冠動脈疾患が増加している。冠動脈疾患は急性冠症候群と慢性冠動脈疾患に二大別される。冠動脈での動脈硬化プラークには二つの異なる病態がある。一つは不安定プラークと呼ばれる病態で、血管内膜下への脂質の蓄積が主体で、蓄積した脂質コアの表面を薄い繊維性被膜が覆っているプラークである。もう一つは安定プラークと呼ばれる病態で、脂質沈着は少なく平滑筋細胞・膠原繊維成分が主体となるプラークである。急性冠症候群とは、不安定プラーク病変を基盤とし、血管局所における炎症反応の増悪に伴い繊維性皮膜が破れ、その結果急激に血管閉塞を生じ、心臓突然死・急性心筋梗塞や不安定狭心症の病態を呈する疾患群である。

現在、急性冠症候群の発症を予知するため不安定プラークの存在を評価する研究が進められている。予知という立場から非侵襲的な検査手段を考えた場合、カテーテル検査以外の手段を検討しなければならない。現在臨床で用いられている CT は、空間分解能は十分に高いものの、動脈硬化プラーク軟部組織の X 線吸収率の差が非常に小さくその性状を十分に評価することはできない。

近年、百生らによって位相差 X 線を用いた CT システムが開発されてきた(1)。位相差 X 線による観察は、軟部組織に対する感度が通常の吸収 X 線による観察の約 1000 倍であり、空間分解能・時間分解能は従来の X 線による観察と同等のものが期待される。本法を用いて動脈硬化プラークの組成評価を行い、将来的には位相差 X 線 CT を用いて非侵襲的に冠動脈の不安定プラークの存在を評価し、急性冠症候群の発症を予知することが可能となるのではないかと期待する。

2006A 期メディカルバイオ・トライアルユースにてマウスの動脈硬化病変・頸動脈リモデリング病変などの観察を位相差 X 線 CT を用いて初めて行った。すでにトライアルユース報告会にて報告したように病変内の軟部組織の違いを明瞭に描出することが可能であった。しかし 2006A 期に撮影した動脈硬化病変はマウス用普通食を投与して約 36 週間飼育した老齢な ApoE ノックアウトマウスであったため、病変はいずれも膠原繊維・平滑筋成分に富む「安定型」プラークとなっていた。今回は離乳時より高コレステロール食負荷をおこなった動物にて動脈硬化病変を作成

し、脂質コア成分の大きい「不安定型」プラークの観察を行った。

*** 実験の目的 ***

位相差 X 線 CT を用いて動脈硬化プラーク組成を画像として評価し、脂質コアの含まれる不安定型動脈硬化プラークの検出を試みる。

*** 実験の方法 ***

撮影装置はBL20B2にて結晶干渉法による位相差CT装置を用いた。動脈硬化モデルマウス(ApoEノックアウトマウス)の動脈硬化病変を含む血管(大動脈基部・腕頭動脈・腹部動脈)をホルマリン固定標本として準備し、位相像の撮影を行った。また今回は実験シフト数が限られていたため、生後4週間後より1.25%コレステロールを含む高コレステロール食負荷をおこなった動物の病変のみを観察した。CT撮影後、血管サンプルから薄切切片を作成し、連続切片に対してヘマトキシリン・エオジン染色、脂肪染色(Sudan-III染色)、マクロファージ染色(MOMA-II免疫染色)、平滑筋染色(1A4免疫染色)、膠原繊維染色(マッソン染色)を行って組織学的な組成を評価し、位相CT像との比較を行った。

*** 実験の結果 ***

位相差CT装置の空間解像度は10-20 μ mあり、組織学的評価と比較して示すようにマウスの動脈硬化病変の軟部組織組成において、脂質沈着領域(Sudan-III染色陽性領域)と平滑筋・膠原繊維領域(1A4免疫染色陽性領域・マッソン染色領域)との違いは明確に評価が可能であった。2006A期に撮影した動脈硬化プラークをFigure 1に示すが、膠原繊維(マッソン染色で青く染まっている)・平滑筋(1A4免疫染色)の含有量が多く、逆に脂質成分(Sudan-III染色)・マクロファージ成分(MOMA-II染色)は少ない。CT画像においても全体に屈折率が高く、 $4\sim 5(x10^{-8})$ 程度の屈折率を持つ物質密度で占められている。今回撮影した動脈硬化プラークをFigure 2に示す。Figure 1と異なり、膠原繊維・平滑筋含有量が少なく、脂肪成分・マクロファージ成分に富む構成となっている。対応するCT画像においても、 $1.00(x10^{-8})$ 前後の屈折率を持った物質密度の低い領域が多いことが示された。さらに脂肪コアの前面に膠原繊維・平滑筋から構成される10-20 μ mの薄い線維被膜が形成されているのが組織所見上認められるが(矢印部)、同様の構造物がCT画像においても同定され、空間解像力も不安定型プラークの特徴を捉えるに十分であることが示唆された。

*** 考察 ***

位相差 X 線を用いた動脈硬化プラークの観察により、脂質コア領域と平滑筋領域・膠原繊維領域とは明らかな鑑別が可能であった。これにより Ex vivo の環境ではあるが安定型プラークと不安定型プラークの特徴が位相差 X 線 CT を用いてとらえることが可能であった。

現在の実験は血管サンプルを ex-vivo で撮影する条件である。臨床への応用を前提に考えた場合、(1) in-vivo での撮影 (2) 結晶干渉法以外での位相差撮影 を検討していく必要がある。今後もまず小動物を用いた動脈硬化モデルを用いながら、上記の撮影条件の検討を進めていく予定である。

*** 参考文献 ***

(1) Momose A. et al. Nature Medicine 2, 473-475(1996)

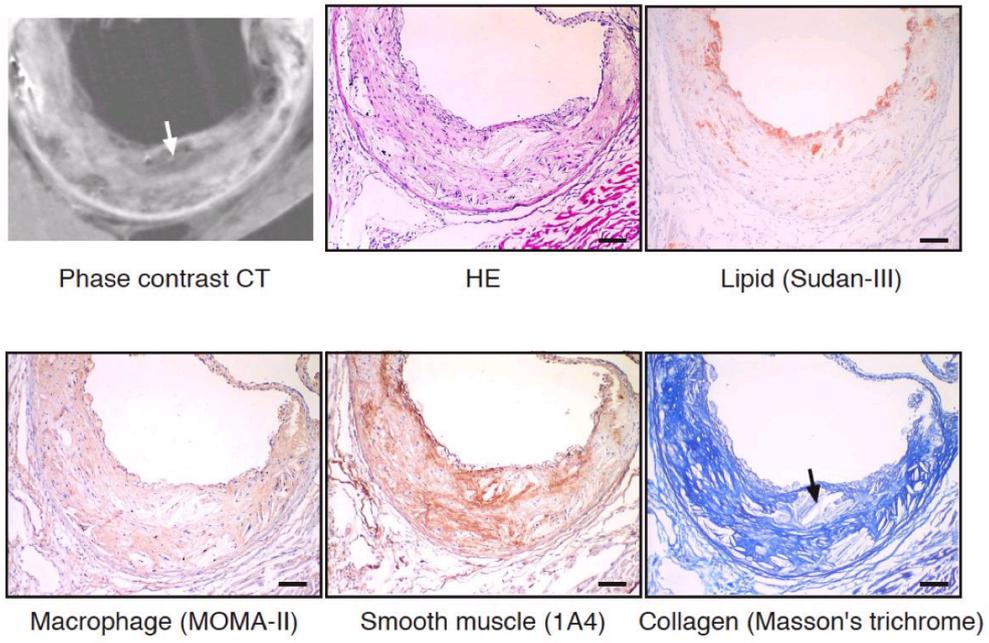


Figure.1

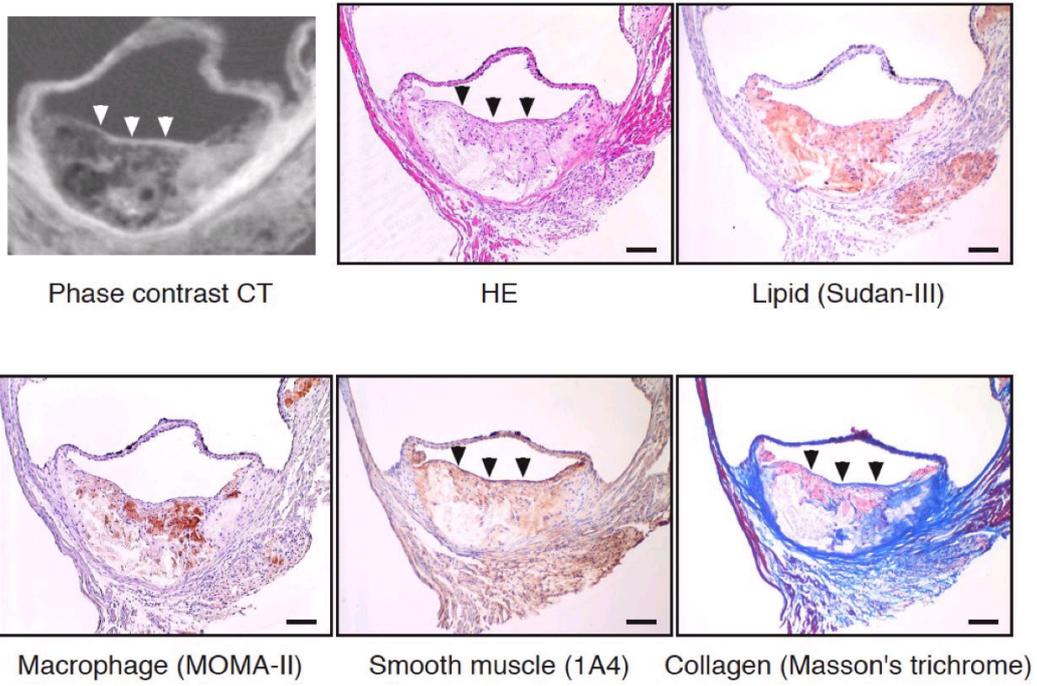


Figure.2