

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	慶應義塾大学医学部 放射線科学教室（診断）
氏 名	中原 健裕
研 究 テーマ	炎症から石灰化に至る dynamic 解析によるプラーク破綻の予測・新規治療標的の検索

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】

動脈硬化では、急性冠症候群を起こす不安定プラークに至る過程において、炎症細胞の浸潤・プラークの進展・microcalcification 等様々な細胞や因子が重要な役割を担っている。動脈硬化はさらに進展すると CT で捉えられる（マクロな）石灰化も認めるようになるが、この石灰化はプラークの安定性に寄与していると考えられる [1-3]。同一個体・同一プラークにおいて、炎症細胞の浸潤から microcalcification、石灰化病変に至るまでの動脈硬化プラーク進展過程を把握することで、プラークの dynamic な変化を観察できると考えられ、プラーク破綻の予測や機序解明に役立つと考えられる。これらを把握するのにそれぞれ FDG（炎症細胞を反映）、NaF（microcalcification を反映）、CT（石灰化を反映）を用い、ApoE K.O.マウス動脈硬化モデルに対して検討を行った。

【方法】

10 週齢の ApoE K.O.マウスに対して、大動脈弓部から頸動脈に限局して放射線照射(14Gry)を行なった。その後高脂肪食を与えて、18/22/26 週齢に FDG PET-CT 及び NaF PET-CT を施行した。¹⁸F の物理学的半減期が約 110 分であることを考え、各々のトレーサーがお互いの取り込みに影響を与えないように、2 日に分けて検査を行った。最終週は micro PET/CT による撮影・採血を行った後に sacrifice した。採血では、血清・血漿を分離し、-20℃で保管した。sacrifice 後は、autoradiographyとγ-countingを行い、精度高くトレーサーの分布および各々の臓器に対する取り込みを計測した。その後 4%PFA で一晩固定したのち、PBS に入れ替えた。その後、RI 管理区域内で包埋し、切片を作成。病理組織学的評価を行った。

【結果】

まずオスのマウス 15 匹を 3 群（照射有+高脂肪食：n=7、照射なし+高脂肪食：n=5、照射なし+通常食：n=3）に分け、22 週齢まで検討を行ったところ、通常食群に比較して、高脂肪食を与えた群では microPET 上有意に高い取り込みを示した。しかし、高脂肪食を与えた群間において、照射の有無による microPET 上の取り込みの違いに統計学的有意差は認めなかった（図 2）。今後はもう少し長期間の観察を行っていく所存である。

【参考文献】[1] Nakahara T, et. al. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017. [2] Nakahara T, et.al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. [3] Nakahara T, et.al. *J Am Coll Cardiol*. 2016. [4] Nakahara T, et.al. *J Am Coll Cardiol*. 2019. [5] Nakahara T, et.al. *J Nucl Cardiol*. 2020. [6] Stewart FA. et.al. *Am J Pathol*. 2006. [7] Tribble DL.et.al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999. [8] Hoving S.et.al.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	慶應義塾大学医学部 放射線科学教室（診断）
氏	名	中原 健裕

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p><u>Nakahara T</u>, Narula J, Fox JJ, Jinzaki M, Strauss HW. Temporal relationship between 18F-sodium fluoride uptake in the abdominal aorta and evolution of CT-verified vascular calcification. <i>J Nucl Cardiol</i>. In press. doi: 10.1007/s12350-019-01934-2、査読有</p>
2	<p>Jinzaki M, Yamada Y, Nagura T, <u>Nakahara T</u>, Yokoyama Y, Narita K, Ogihara N, Yamada M. Development of Upright Computed Tomography With Area Detector for Whole-Body Scans: Phantom Study, Efficacy on Workflow, Effect of Gravity on Human Body, and Potential Clinical Impact. <i>Invest Radiol</i>. 55(2)、73-83、2020、査読有</p>
3	<p><u>中原健裕</u>、奥田茂男、陣崎雅弘 血管周囲の脂肪 画像診断 40、112-114、2020、査読なし</p>
4	<p>Strauss HW, <u>Nakahara T</u>, Narula N, Narula J. Vascular Calcification: The Evolving Relationship of Vascular Calcification to Major Acute Coronary Events. <i>J Nucl Med</i>. 60、1207-1212、2019、査読有</p>
5	<p><u>中原健裕</u>、奥田茂男、陣崎雅弘 非侵襲的画像診断の近年の進歩と位置づけ 循環器ジャーナル 67、322-330、2019、査読なし</p>
6	<p><u>Nakahara T</u>, Narula J, Tijssen JGP, Agarwal S, Chowdhury MM, Coughlin PA, MD,e Dweck MR, James Rudd J, Jinzaki M, Mulhall J, Strauss HW. 18F-Fluoride Positron Emission Tomographic Imaging of Penile Arteries in Men With Erectile Dysfunction. <i>J Am Coll Cardiol</i> 73、1386-1394、2019、査読有</p>

7	<p>Toyama T, Kasama S, Sato M, Sano H, Ueda T, Sasaki T, Nakahara T, Higuchi T, Tsushima Y, Kurabayashi M.</p> <p>Most Important Prognostic Values to Predict Major Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular, and Renal Events in Patients with Chronic Kidney Disease Including Hemodialysis for 2 Years.</p> <p>Cardiology. 142, 14-23, 2019、査読有</p>
8	<p>中原健裕、奥田茂男、陣崎雅弘</p> <p>X線CT</p> <p>内科学書 改訂第9版 Vol 3, p65-69、中山書店、2019、査読なし</p>
9	<p>中原健裕、奥田茂男、陣崎雅弘</p> <p>心筋の線維化</p> <p>画像診断 39、924-926、2019、査読なし</p>
10	<p>班長：山岸正和、玉木長良、班員：赤阪隆史、池田隆徳、上嶋健治、上村史朗、尾辻豊、木原康樹、木村一雄、木村剛、草間芳樹、汲田伸一郎、佐久間肇、陣崎雅弘、代田浩之、竹石恭知、多田浩、近森大志郎、辻田賢一、寺岡邦彦、中嶋憲一、中田智明、中谷敏、野上昭彦、野出孝一、野原淳、野原淳、平山篤志、船橋伸禎、三浦大、望月輝一、横井宏佳、吉岡邦浩、渡辺昌文、協力員：浅沼俊彦、石川友一、大原貴裕、海北幸一、笠井督雄、加藤恵理、神山浩、川尻剛照、木曾啓祐、北川覚也、城戸輝仁、木下利雄、桐山智成、久米輝善、倉田聖、栗栖智、小菅雅美、小谷英太郎、佐藤明、塩野泰紹、塩見紘樹、瀧淳一、竹内正明、田中敦史、田中信大、田中良一、中橋卓也、中原健裕、野村章洋、橋本暁佳、林研至、東将浩、廣高史、深町大介、松尾仁司、松本直也、宮内克己、宮川正男、山田祥岳、吉永恵一郎、和田英樹、渡邊哲、外部評価委員：尾崎行男、香坂俊、清水渉、安田聡、吉野秀朗</p> <p>日本循環器学会 / 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン(2018年度改訂版)」 日本循環器学会 2019年3月29日発行、査読なし</p>
11	<p>中原健裕、奥田茂男、陣崎雅弘</p> <p>CTによる fractional flow reserve (FFR-CT)</p> <p>画像診断 39、114-116、2019 査読なし</p>
12	<p>Nakahara T, Narula J, Strauss HW.</p> <p>NaF uptake in unstable plaque: what does fluoride uptake mean?</p> <p>Eur J Nucl Med Mol Imaging. 45, 2250-2252, 2018、査読有</p>
13	<p>Nakahara T, Tanimoto T, Petrov AD, Ishikawa K, Strauss HW, Narula J.</p> <p>Rat Model of Cardiotoxic Drug-Induced Cardiomyopathy.</p> <p>Methods Mol Biol. 1816, 221-232, 2018、査読有</p>
14	<p>Kawai H, *Chaudhry F, Shekhar A, Petrov A, Nakahara T, Tanimoto T, Kim D, Chen J, Lebeche D, Blankenberg FG, Pak KY, Kolodgie FD, Virmani R, Sengupta PP, Narula N, Hajjar RJ, Strauss HW, Narula J.</p> <p>Molecular Imaging of Apoptosis in Ischemia-Reperfusion Injury with Radiolabeled Duramycin Targeting Surface Exposed Phosphatidylethanolamine: Effective Target Uptake and Reduced Non-Target Organ Radiation Burden.</p> <p>JACC: Cardiovascular Imaging 11, 1823-1833, 2018、査読有</p>

15	<p><u>Nakahara T</u>, Petrov AD, Tanimoto T, Chaudhry F, Narula N, Seshan SV, Dweck MR, Mattis JA, Gray BD, Pak KY, Sahni G, Bhardwaj A, Sengupta PP, Tiersten A, Strauss HW, Narula J.</p> <p>Molecular imaging of apoptosis in cancer therapy related cardiac dysfunction before LVEF reduction.</p> <p><i>JACC: Cardiovascular Imaging</i>. 11、1203-1205、2018、査読有</p>
16	<p><u>中原健裕</u>、奥田茂男、陣崎雅弘</p> <p>CTによる fractional flow reserve (FFR-CT)</p> <p>画像診断 39、114-116、2019 査読なし</p>
17	<p><u>中原健裕</u>、山田稔、中原理紀、山田祥岳、陣崎雅弘</p> <p>冠動脈と心筋のセグメント</p> <p>画像診断 38、A130-A135、2018 査読なし</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年7月	日本循環器学会第84回学術集会 Takehiro Nakahara 心不全のマルチモダリティイメージング: opening
2	2020年7月	日本循環器学会第84回学術集会 Takehiro Nakahara 心不全のマルチモダリティイメージング: Multimodality Imaging in Ischemic Cardiomyopathy
3	2020年7月	日本循環器学会第84回学術集会 Takehiro Nakahara M.D., Ph.D a,b,c, Jagat Narula M.D. Ph.D a, Sunil Agarwal M.D. Ph.D a, Mohammed M. Chowdhury, M.D.d, Patrick A. Coughlin, M.D.d, Marc Dweck, M.D. Ph.D e, James Rudd, M.D. Ph.D f, Masahiro Jinzaki, M.D. Ph.D c, John Mulhall, M.D.g, H. William Strauss, M.D.a,b 18F-Fluoride Uptake in Penile Arteries Correlates with Erectile Dysfunction.
4	2020年7月	SNMMI 2020 annual meeting, 2020 July 11-14 Virtual Meeting Takehiro Nakahar, Yoji Matsusaka, Kazuhiro Takahashi, Tadaki Nakahara, Yasuhisa Fujibayashi, Harry William Strauss, Jagat Narula, Masahiro Jinzaki. The combination of 18F-FDG and 18F-NaF uptake predict the development of abdominal aortic aneurysm in rat model.
5	2019年11月	PCI Optimization by Physiology And Imaging 2019 中原 健裕 Molecular imaging for vulnerable plaque
6	2019年7月	第29回日本心臓核医学会総会・学術大会 中原健裕、中原理紀、陣崎 雅弘 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

7	2019年3月	The American College of Cardiology's 68th Annual Scientific Session, March 16-18, 2019, in New Orleans, LA Takehiro Nakahara M.D., Ph.D, Jagat Narula M.D. Ph.D , Jan G. P. Tijssen M.D. Ph.D, Sunil Agarwal M.D. Ph.D, Mohammed M. Chowdhury, M.D., Patrick A. Coughlin, M.D., Marc R Dweck, M.D. Ph.D, James Rudd, M.D. Ph.D, Masahiro Jinzaki, M.D. Ph.D, John Mulhall, M.D., H. William Strauss, M.D. 18F-Flouride Uptake in Penile Arteries: Does it Represent Atherosclerotic Basis of Erectile Dysfunction in Patients with Prostate Cancer.
8	2018年11月	第58回日本核医学会学術総会 Takehiro Nakahara, Artiom D. Petrov, Takashi Tanimoto, Nezam Haider, Navneet Narula, Farhan Chaudhry, Jeffrey A Mattis, Brian D. Gray, Koon Yan Pak, Gagan Sahai, Anry Terersten, Aarti Bhardwaj, Partho P. Sengupta, Marc R Dweck, H. William Strauss, and Jagat Narula 99mTc-Duramycin imaging detects doxorubicin cardiotoxicity before onset of ventricular dysfunction.
9	2018年10月	PCI Optimization by Physiology And Imaging2018 中原健裕 Molecular imaging for vulnerable plaque
10	2018年10月	PCI Optimization by Physiology And Imaging2018 中原健裕 診断、患者教育、至適内科学的治療の評価における SPECT myocardial perfusion image と Cardiac CT の重要性
11	2018年9月	第9回 MCVI Multi-modality Cardio Vascular Imaging 中原健裕 画像から見る動脈硬化の基礎的研究
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2020年11月	第60回日本核医学会学術総会 Takehiro Nakahara M.D., Ph.D, Jagat Narula M.D. Ph.D , Jan G. P. Tijssen M.D. Ph.D, Sunil Agarwal M.D. Ph.D, Mohammed M. Chowdhury, M.D., Patrick A. Coughlin, M.D., Marc R Dweck, M.D. Ph.D, James Rudd, M.D. Ph.D, Masahiro Jinzaki, M.D. Ph.D, John Mulhall, M.D., H. William Strauss, M.D. 陰莖動脈における 18F-Fluoride PET 画像は Erectile Dysfunction と関連する。

2	2020年10月	第61回日本脈管学会総会 原健裕、山田稔、横山陽一、山田祥岳、成田啓一、今西宣晶、 陣崎雅弘 立位CTを用いた大伏在静脈弁評価—バイパス術術前評価への可能性—