

氏名	おがわ みかこ 小川美香子
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第735号
学位授与の日付	平成19年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	アテローム性動脈血栓の形成に關与する不安定プラークの核医学的検出法の開発に關する研究
論文調査委員	(主査) 教授 佐治英郎 教授 半田哲郎 教授 橋田 充

論文内容の要旨

動脈硬化は血管内膜の肥厚を特徴とする病態である。この内膜が隆起した部分はプラークと呼ばれ、安定で破綻しにくいものから不安定で破綻しやすいものまで、安定度が異なるものが存在する。不安定なプラークは突然破綻し、血栓を形成して、その結果血管内腔の狭窄・閉塞へとつながり、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす。したがって、これらの疾患の予防・治療のために、不安定プラークを選択的に検出できる診断法の開発が臨床分野で強く望まれている。これまで動脈硬化の診断には、血管の狭窄度を測定する血管造影が主に用いられてきたが、血管内腔体積はプラークの安定性に關連しないため、本手法ではプラークの安定性を判断できない。したがって、病変部位の機能変化に關する情報が得られる質的診断法の開発が期待されている。そこで本研究では、PET (positron emission tomography) をはじめとする核医学的な手法が質的診断に優れた臨床診断法であることに着目して、不安定プラークの検出に有効な核医学診断法を開発することを計画した。

PET イメージングには病変部位に特異的に集積する放射性薬剤の使用が不可欠である。そこでまず、不安定プラークの周囲には多くの二次血管が侵出しており、この血管には $\alpha v\beta 3$ インテグリンが発現していることが報告されていることに着目し、 $\alpha v\beta 3$ インテグリンに高い親和性を有する環状 RDG ペプチドの ^{18}F 標識体の開発を試みた。その結果、本ペプチドの有用性は認められたものの、臨床応用に十分な比放射能を得るには至らなかった。そこで、次に、不安定プラークではマクロファージの浸潤を伴った炎症反応が惹起され、それがプラークの破綻を引き起こすことが報告されていること、また、マクロファージではグルコース代謝が活発であることに着目して、グルコース代謝のPET イメージング剤として用いられている2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオログルコース ([^{18}F]FDG) の不安定プラークイメージング剤としての可能性を検討することとした。すなわち、合成した [^{18}F]FDG を動脈硬化モデル動物である WHHL ウサギに投与し、4時間後に屠殺して大動脈に集積した放射能を測定するとともに、病理標本作製して血管内膜面積およびマクロファージ数を計測し、それらの相関を調べた。その結果、[^{18}F]FDG は、対照群である NZW ウサギの血管に比較して WHHL ウサギの血管へ有意に高く集積し、また、その集積量はマクロファージ数と高い相関を示した。一方、内膜の肥厚度と [^{18}F]FDG の集積量の間には相関は認められなかった。このことから、[^{18}F]FDG の集積には安定プラークでも認められる内膜の肥厚度ではなく、不安定プラークで特異的に増加しているマクロファージが関与していることが示された。さらに、[^{18}F]FDG 投与後経時的にPET イメージングを行ったところ、WHHL ウサギでは投与3~4時間後に高い血管/血液放射能比を得ることができ、動脈硬化病変を示す大動脈の血管を血液と区別して描出できた。これらの結果から、[^{18}F]FDG を用いることにより、プラーク不安定性の指標となるマクロファージの浸潤度を対象として、不安定プラークを描出できることが示された。

不安定プラークの薬物治療効果の評価は、治療方針決定や新しい治療薬開発に有効である。現在、血中脂質濃度がその評価指標として用いられているが、その減少は必ずしもプラークの安定化を示すわけではないことが動物実験により報告されていることから、不安定さを直接的に評価する方法の開発が求められている。そこで、不安定プラークの薬物治療評価への [^{18}F]FDG—PET 法の応用性を検討することとし、動脈硬化治療薬であるプロブコールを含む餌を WHHL ウサギに与え、1, 3, 6ヶ月後に [^{18}F]FDG を用いるPET撮像を行い、動脈硬化を起こしている血管への放射能の集積量を通常餌と与

えたコントロール群と比較検討した。その結果、コントロール群では [¹⁸F]FDG 集積量は時間の経過とともに徐々に増加し、6ヶ月後まで血管が描出されていたが、プロブコール投与群では血管への放射能集積は3ヶ月後から減少し、6ヶ月後には血管は描出されなかった。また、6ヶ月後のイメージング実験後、大動脈を摘出し浸潤マクロファージ数を計測した結果、コントロール群に比べ、プロブコール投与群では、マクロファージ数が放射能集積量低下に一致して有意に低下していた。これにより、[¹⁸F]FDG—PET 法は不安定プラークにおけるマクロファージ浸潤量の動的変化の追跡が可能であること、またそれにより薬剤の治療効果を評価できることが示された。

不安定プラークの PET によるイメージングにおいて、標的部位に比べ周囲の組織・臓器への放射能の集積が低い部位では標的部位の描出が可能である。しかし、冠動脈を対象とした場合には、[¹⁸F]FDG がイメージングのバックグラウンドとなる心筋に高く集積し、またプラークが微小であることから、冠動脈の不安定プラークのイメージングは困難である。そこで、飛程が長く物質透過性の高い放射線を体外から検出する PET イメージングのような方法ではなく、¹⁸F から放出される飛程の短い β^+ 線のみを近接して測定する方法が有効であると考え、冠動脈内に直接検出器を挿入し、病変部位に集積した [¹⁸F]FDG の放射線を測定することができるカテーテル型超小型放射線検出装置の開発を試みた。すなわち、放射線検出部として外径1.0 mm のプラスチックシンチレータを用い、これに複数の光ファイバーを接着して、さらにその光ファイバーを二系統にわけることにより、同時計数回路を用いてノイズ信号を排除する装置を作製した。本装置を用いて微小線源の放射能測定を行ったところ、所期の通り、微量な放射能を検出できることを認めた。さらに血管の太さがヒトの冠動脈に相当するイヌの大腿動脈の表面に放射線源を配置し、本検出器をその大腿動脈内に刺入して放射能を測定したところ、この線源を検出することができた。以上の結果から、今回開発したカテーテル型プラスチック検出器は冠動脈プラークなどの微小プラークの検出に有効であることが示された。

以上、本研究は、[¹⁸F]FDG を用いた不安定プラークの核医学的検出法の開発と、プラークの薬剤治療効果評価への本法の応用性に関する基礎的成果をおさめたものであり、今後の動脈硬化の臨床診断、薬物治療評価、新規治療薬の開発などに有益な情報を与えるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

動脈硬化において、血管内膜が肥厚、隆起した部分はプラークと呼ばれ、それには安定で破綻しにくいものから不安定で破綻しやすいものまで存在する。不安定なプラークは突然破綻し、血栓を形成して、血管内腔の狭窄・閉塞へと進展することにより、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こすことから、不安定プラークを選択的に検出できる診断法の開発が臨床分野で強く望まれている。しかし、これまで動脈硬化の診断に主に用いられてきた血管造影では、血管の狭窄度を測定することはできるが、プラークの安定性を評価することはできないため、本論文は、PET (positron emission tomography) などの核医学的手法が疾患の質的診断を可能とすることに着目して、不安定プラークの検出に有効な核医学診断法を開発することを計画したものである。

著者は、まず、不安定プラークの周囲に多く侵出する二次血管に発現する $\alpha\beta3$ インテグリンに着目し、これに高い親和性を有する環状 RDG ペプチドの ¹⁸F 標識体の開発を試みたが、臨床応用に十分な比放射能を得るには至らず、臨床応用可能なものは得られなかった。そこで、次に、不安定プラークではマクロファージの浸潤を伴った炎症反応が惹起され、それがプラークの破綻を引き起こすことが報告されていること、また、マクロファージではグルコース代謝が活発であることに着目して、グルコース代謝の PET イメージング剤として用いられている 2—デオキシ—2—[¹⁸F]フルオログルコース ([¹⁸F]FDG) の不安定プラークイメージング剤としての可能性を、動脈硬化モデル動物である WHHL ウサギを用いて検討した。その結果、[¹⁸F]FDG は対照群である NZW ウサギの血管に比較して WHHL ウサギの血管へ有意に高く集積し、また、その集積量はマクロファージ数と高い相関を示した。さらに、[¹⁸F]FDG 投与後経時的に PET イメージングを行ったところ、WHHL ウサギでは投与3～4時間後に高い血管/血液放射能比を得ることができ、動脈硬化病変を示す大動脈の血管を血液と区別して描出することを認めた。これらの結果から、[¹⁸F]FDG を用いることにより、プラーク不安定性の指標となるマクロファージの浸潤度を対象として、不安定プラークを描出できることを示した。

また、この [¹⁸F]FDG—PET 法を不安定プラークの薬物治療評価へと応用することを考え、動脈硬化治療薬であるプロ

ブコールを対象として、WHHL ウサギでの大動脈血管への放射能の集積量を検討した。その結果、コントロール群では [^{18}F]FDG 集積量は時間の経過とともに徐々に増加し、6ヶ月後まで血管が描出されていたが、プロブコール投与群では血管への放射能集積は3ヶ月後から減少し、6ヶ月後には血管は描出されなかったこと、またその集積はマクロファージ数と相関していることを認めた。これにより、[^{18}F]FDG—PET 法は不安定プラークにおけるマクロファージ浸潤量の動的変化の追跡が可能であること、またそれにより薬剤の治療効果を評価できることを示した。

さらに、標的が微小で、かつ周辺組織への集積が高いために、PET ではイメージングが難しい冠動脈の不安定プラークの検出のために、 ^{18}F から放出される飛程の短い β^+ 線のみを近接して測定できる、冠動脈内へ挿入するカテーテル型超小型放射線検出装置の開発を試みた。その結果、放射線検出器として外径1.0 mm のプラスチックシンチレータを用い、それに接着させた複数の光ファイバーを二系統にわけて同時計数回路を用いて情報処理することにより、微小な線源を高感度で検出できる装置の開発に成功した。

以上、本研究は、[^{18}F]FDG を用いた不安定プラークの核医学的検出法の開発と、プラークの薬剤治療効果評価への本法の応用性に関する基礎的成果をおさめたものであり、今後の動脈硬化の臨床診断、薬物治療評価、新規治療薬の開発などに有益な情報を与えるものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成18年12月14日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。