

## 急性心筋梗塞後の分子イメージング

著者	瀧 淳一
著者別表示	Taki Junichi
雑誌名	金沢大学十全医学会雑誌
巻	128
号	1
ページ	14-15
発行年	2019-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00054899">http://doi.org/10.24517/00054899</a>



## 【研究紹介】

## 急性心筋梗塞後の分子イメージング Molecular imaging after acute myocardial infarction

金沢大学医薬保健研究域 核医学  
瀧 淳 一

## はじめに

近年分子イメージングという言葉が使われるようになり、一般に定着しつつある。核医学分野で、世界の中心をなす学会、Society of Nuclear Medicineの名称も2012年ついにSociety of Nuclear Medicine and Molecular Imagingに変更された。私もその場で名称変更の採決に参加していたが約7割が賛成していたと記憶している。これは分子レベルでの病態のプロセスを放射性物質で標識した各種分子プローブを用いてイメージングする分野が急速に発展したことに対応したものである。心疾患の画像診断に関しては多くが形態的、機能的変化に基づいてなされてきたが、分子イメージングはそれに先だっておくる特定の病態生理の変化、あるいはその原因となる病的プロセスをターゲットにして異常を早期に検出することを目的としている。また疾患の成立メカニズムの研究に基づいた治療法の進化や特殊化に伴い、分子標的薬剤や遺伝子治療等が治療のターゲットにしている変化を特異的に検出画像化できるメリットがある。すなわち従来のように予後や、機能の変化をみるのみでは感度が低く、治療のターゲットとなる生物学的なエンドポイントを設定し、意図した病態生理的な効果が得られているか否かを評価することが必要であり、分子イメージングが有用となってくる。また予後の評価に対しても特定の病理学的プロセスを検出することにより、リスクの高い特定の患者群を検出できる可能性が期待される。

急性心筋梗塞に関連する分子イメージング研究者の関心は、主にその原因である冠動脈の動脈硬化病変の評価、すなわちvulnerable plaqueの検出に向けられてきた。これにより予防的治療が可能になるとの考えである。しかしSPECT(single photon emission computed tomography)は無論のことPET(positron emission tomography)でも冠動脈の小さな病変を画像化することは困難を伴うことが予想された。そこで我々はSPECTやPETで描出可能な心筋梗塞発症後の心筋病態をターゲットにすることを考えた。急性心筋梗塞においては閉塞冠動脈の再灌流療法により死亡率は劇的に改善してきた。しかしながら急性期を乗り切った後、少なからぬ症例が左室リモデリングにより心不全へと移行し長期予後の低下に直面している問題があった。梗塞直後には心筋細胞が壊死に陥り、それに伴って炎症性細胞の浸潤により壊死組織の除去が進む。壊死組織は繊維化した組織に置きかわり梗塞巣が安定化する。この過程での組織修復がスムーズに行われないうちに左心室が拡大してゆく現象すなわち左室リモデリングが起ってくる。この一連の

病態生理変化を画像化することで左室リモデリングの予測、治療ターゲットの病態の画像化、治療効果のモニタリングが可能になるのではと考えた。梗塞モデルとしては齧歯類で標準であった冠動脈結紮モデルは用いずに、人での再灌流療法が標準となっている現状を考えると、虚血再灌流ラットモデルを作成使用することとした。対象とする病態変化として1)心筋細胞の生存性の評価としてのアポトーシスの画像化、2)心筋組織間質に発現する細胞性基質糖蛋白(matricellular protein)の一つであるテネイシンC発現の画像化、3)梗塞後の組織の炎症性変化の評価としてマクロファージをターゲットとした画像化の3つの柱を設定し検討したのでその概要を紹介したい。

<sup>99m</sup>Tc-annexin Vによるアポトーシスイメージング:

急性心筋梗塞急性期における心筋細胞をターゲットとした病態変化から研究を開始した。基礎研究において再灌流モデルでは壊死のみでなく心筋のアポトーシスの関与も少なからずあることが報告されていた<sup>1)</sup>。アポトーシスの初期においては細胞膜の内側に局在するphosphatidylserine(PS)が細胞膜表面に露出してくる。このPSに特異的に結合するannexin Vを<sup>99m</sup>Tcで標識し投与することでアポトーシスの画像化が可能となる。病理組織学的検討では主に梗塞1日後のTUNEL染色等によるアポトーシスの検討が散見されていたが、ラット虚血再灌流後モデルで<sup>99m</sup>Tc-annexin Vを投与しオートラジオグラフィにて画像化したところ結果は予想外で、再灌流30分で集積が最も強く、その後漸減し3日以降は僅かに集積を認めるのみであった(J Nucl Medの表紙に画像が採用された)<sup>2)</sup>。虚血により速やかにアポトーシスが惹起されるがその遂行に必要なエネルギーが梗塞心筋では枯渇し二次的な心筋壊死に陥るものと考えられた。虚血の時間が長いほどアポトーシスは強く、<sup>99m</sup>Tc-annexin Vの集積は増加した<sup>3)</sup>。アポトーシス遂行の重要な酵素群であるcaspaseの阻害剤を投与することで<sup>99m</sup>Tc-annexin Vの集積は強く抑制された。強い虚血を起こす前の短時間虚血の心筋保護作用としてのpreconditioningが有名であるが、これにより集積はほぼ完全に抑制された。虚血再灌流直後の機械的処置による心筋保護作用として最近注目されてきたpostconditioningによっても集積は著明に抑制された<sup>4)</sup>。これらの結果より<sup>99m</sup>Tc-annexin Vによるイメージングにて虚血再灌流後の心筋アポトーシスの強度や治療効果のモニタリングが可能と考えられた。またアポトーシスの遷延が左室リモデリングに関連するとの仮説を立て、虚血再灌流2週後に<sup>99m</sup>Tc-

annexin Vの集積度と左室拡大度を検討した。結果は集積度と左室拡大度は正相関を示し、梗塞後に持続的に心筋細胞が脱落することが左室リモデリングの因子の一つであることが確認された<sup>5)</sup>。急性梗塞後のアポトーシスイメージングによりその後の左室リモデリングの予測や治療適応、効果判定が可能となることが期待される。

#### 虚血心筋におけるTenascin Cの発現をターゲットとしたイメージング

Tenascin C (TenC)は繊維や基底膜といった心筋組織を支える構造物を形成せず、細胞と細胞外の物質との相互作用を多彩な生物活性により仲介する細胞性基質糖蛋白の一つである。成熟した生体組織にはほとんど発現しておらず心臓においては活発な組織リモデリングが進行している時期に特異的に発現する。イメージングはTenCに対する抗体をアイソトープで標識して行う。虚血再灌流モデルを用いた実験では<sup>125</sup>Iや<sup>123</sup>I標識抗体 (<sup>125</sup>I or <sup>123</sup>I-TenC-Ab)を用いオートラジオグラフィや生体イメージングが可能となる。20分虚血再灌流モデルでは再灌流1日より集積し、3日で集積比はピークを示し、7日では僅かな集積へ低下していた。虚血時間を30分に延長し再灌流すると、再灌流1、3日とも強い集積を示し、7-14日後でも有意の集積が持続し、4週後に集積はかなり低下した。すなわち虚血が強くなるとTenCの発現が増加し、かつ持続することが示された<sup>6)</sup>。心筋梗塞直後にpostconditioningを行うと<sup>125</sup>I-TenC-Ab集積は全経過にわたり抑制され、かつ8週後の左室リモデリングが抑制された<sup>7)</sup>。人でのTenC発現のイメージングを見据え、梗塞後の心室リモデリングとTenC発現の空間的、経時的な関係、治療的インターベンションによる発現の変化等に関する検討をさらに進めており、治療効果判定や予後予測に有用な画像診断法としての役割が期待される。

#### 梗塞後の炎症性変化特にマクロファージ浸潤のイメージング

心筋梗塞後の左室リモデリングは遷延する炎症性変化の関与が疑われている。炎症細胞にはFDG (fluorodeoxyglucose)の集積がみられるが、正常心筋への集積が顕著であるため画像化の制限要因となる。アミノ酸である<sup>14</sup>C-methionineの集積を検討したところ、浸潤マクロファージへの選択的集積があることが判明した<sup>8)</sup>。好中球浸潤が最も多い虚血再灌流1日後では全く集積せず、3日後で集積はピークに達し、その後漸減してゆくが、その集積はマクロファージのマーカーであるCD68免疫組織染色部に一致していた<sup>8)</sup>。虚血再灌流直後にpostconditioningを行うと<sup>14</sup>C-methionine集積は3日後のピークの集積は変化しなかったが、その後の集積が有意に低下しマクロファージ浸潤が早く終息に向かうことが示され、8週後の左室リモデリングも抑制された<sup>9)</sup>。これはマクロファージ等によりデブリスや壊死心筋の除去が行われる後は、速やかに炎症性変化が終息し組織再構築に向かうことで左室リモデリングが抑制されたものと考えられた。好中球の浸潤のピークとなる虚血再灌流1日後から痛風の治療薬であるコルヒチンを投与すると、3日から1週後の<sup>14</sup>C-methionine集積が抑制され、かつ8週後の左室リモデリングが抑制された<sup>10)</sup>。臨床応用の可能性として、<sup>11</sup>C-methionine PETにより梗塞発症後に集積

が強い患者を選別し、コルヒチン等の抗炎症薬投与によりその後の組織修復を促進し、左室リモデリングが抑制できる可能性が示された。

#### おわりに

心筋梗塞後の組織に起こる病態変化を分子イメージングの対象として可視化する研究の一端を紹介した。心筋細胞死としてのアポトーシスの描出、心筋組織間質に発現する細胞性基質糖蛋白の一つであるTenascin Cの発現イメージング、梗塞後の心筋壊死組織除去修復に不可欠なマクロファージ浸潤のイメージングを検討しその意義を評価できた。これらは標識アイソトープをSPECTやPET用のものに置き換えるだけでin-vivo imagingが可能となる。その最大の利点は目的とする病態マーカーの空間的・時間的分布、変化を簡便に定量化できることにあり、治療戦略の判断基準として用いることができ、いわゆるコンパニオン画像診断となりうることである。血管新生も組織修復において重要な因子であり新生血管内皮に発現する $\alpha V\beta 3$ インテグリンをターゲットしたRI標識RGDにてイメージングでき、検討中である。最終目標としての梗塞後の左室リモデリングを抑制するためのコンパニオン画像診断の確立に向けての研究を今後も継続してゆきたいと思っております。

- 1) Gottlieb RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1994; 94: 1621-1628.
- 2) Taki J, et al. Detection of cardiomyocyte death in a rat model of ischemia and reperfusion using <sup>99m</sup>Tc-labeled annexin V. *J Nucl Med.* 2004; 45: 1536-1541.
- 3) Taki J, et al. <sup>99m</sup>Tc-Annexin-V uptake in a rat model of variable ischemic severity and reperfusion time. *Circ J* 2007; 71: 1141-1146.
- 4) Taki J, et al. Effect of Postconditioning on Myocardial <sup>99m</sup>Tc-Annexin-V Uptake: Comparison with Ischemic Preconditioning and Caspase Inhibitor Treatment. *J Nucl Med* 2007; 48(8): 1301-1307.
- 5) Wakabayashi H, et al. Correlation between Apoptosis and Left Ventricular Remodeling in Subacute Phase of Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Eur J Nucl Med and Molecular Imaging Research* 2015; 5: 72
- 6) Taki J, et al. Dynamic expression of tenascin-c after myocardial ischemia and reperfusion: Assessment by <sup>125</sup>I-anti-tenascin-c antibody imaging. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1116-22.
- 7) Taki J, et al. Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion *Eur J Nucl Med and Molecular Imaging Research* 2015; 5: 21.
- 8) Taki J, et al. <sup>14</sup>C-Methionine Uptake as a Potential Marker of Inflammatory Process after Myocardial Ischemia and Reperfusion. *J Nucl Med* 2013; 54: 431-436.
- 9) Taki J, et al. Colchicine Attenuates Myocardial Inflammatory Response and Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction Demonstrated by C-14- methionine Imaging and Gated SPECT. *Cir J* 2019; 83: Suppl pp1393.
- 10) Taki J, et al. Colchicine attenuates myocardia inflammatory response after acute myocardial infarction demonstrated by C-14-methionine imaging. *J Nucl Med* 2018; 59: Sup1, p10