

厚生労働科学研究研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

MRIと核医学手法の正確な重ね合わせに基づく癌の
新しい分子イメージング診断法に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成18(2006)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

MRIと核医学手法の正確な重ね合わせに基づく
癌の新しい分子イメージング診断法に関する研究 ----- 1
飯田 秀博

II. 分担研究報告

1. 画像解析、分子イメージングの評価に関する研究 ----- 11
佐藤 博司

2. 薬剤分布イメージの解析に関する研究 ----- 17
林 拓也

3. 動態解析と画像処理に関する研究 ----- 22
渡部 浩司

4. 新規画像撮像法の臨床評価に関する研究 ----- 27
若杉 茂俊

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 30

厚生労働科学研究研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

総括研究報告書

MRIと核医学手法の正確な重ね合わせに基づく癌の新しい分子イメージング診断法に関する研究

主任研究者 飯田 秀博 国立循環器病センター研究所先進医工学センター放射線医学部部長

研究要旨

体動補正による高解像度MR画像と、新規に開発する分子プローブによる高感度PET/SPECT画像を自動的に重ね合わせ、かつ有機的に解析する診断システムを構築する。これに基づき悪性腫瘍の原発巣の極早期発見と、微小転移の診断の可能性について評価する。実験小動物モデルにおいて、薬剤の体内動態を融合解析する方法を構築し、さらに臨床装置へ応用することで、新規治療法の開発に有効な分子イメージングシステムの構築と評価を実施する。

分担研究者 氏名 所属研究機関名 職名

佐藤 博司	国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 先進診断機器開発室 室長
林 拓也	国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 放射線医学部 心血管撮影研究室 室長
渡部 浩司	国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 放射線医学部 放射性同位元素診断研究室 室長
若杉 茂俊	大阪府立成人病センター 核医学診療科 医長

し空間解像度は未だに5mmのオーダーであり、初期の癌の検出には限界がある。一方、MRI装置は高い分解能を有し1mm程度の形態学的診断が可能であるとともに軟部組織の描出能にも優れている。両者の技術を融合し、消化管腫瘍（例：食道癌、胃癌、大腸癌）に対する統合された診断情報を術前に提供することで、治療方針の決定に重要な役割を果たすことは明らかである。具体的には消化管内挿入放射線（RI）検出プローブ、および体外に設置されたマイクロ検出器にて、消化管腫瘍の早期発見と悪性度鑑別を可能にする。MRIにおいては、体動補償型の撮像装置/撮像方法を導入することで、従来はCTに劣るとされてきた消化器領域の癌に対する検出感度と特異度を飛躍的に向上させる。機能及び形態イメージを取得された位置情報をもとに画像融合することによって臨床的意義の高いイメージを提供するシステムが構築できる。治療方針の決定に貢献し、内視鏡的粘膜切除術の可能な症例を的確に診断することで、外科的根治術の手術侵襲と術後のQOLの改善に貢献する。癌の転移・再発を予測する骨髄微小転移におけるRI診断薬剤の集積の詳細な検討は、骨転移・遠隔臓器転移・再発機序の解析、予後の予測を可能とし、化学療法、内分泌療法、標的臓器特異的療法、放射線療法等癌治療の合理化に多大なインパクトを生じると期待される。癌患者の予後ケアにおいて化学療法や放射線療法の併用などのクライテリアを提供するなど、最適な治療を実施できる。従来は体動の影響を強く受けた消化器領域のMRI撮像に置いて、これを保障する新しい撮像技術を世界に先駆けて導入することで、癌の早期発見に向けた画期的な診断システムを創生できる。（図1）

A. 研究目的

MRI撮像装置における体動補正を実現することで解像度と感度を飛躍的に向上させると共にPETやSPECTにおけるRI診断薬剤の消化器粘膜巣の空間的広がり詳細にイメージングするシステムを導入することで、悪性腫瘍の原発巣の超早期発見を実現する。具体的な目標は3mm以下の癌であり、まだ転移の可能性の低い消化器系粘膜巣の癌の検出である。血管新生のイメージングを介して癌の悪性度を診断する新しい指標を確立する。また一方、癌の転移・再発の制御に重要な指針となる骨髄微小転移を、高い精度でMRI形態画像とPET/SPECT画像を融合処理して精細かつ高感度に検出し、骨転移、遠隔臓器転移を予測し転移・再発を予防するadjuvant therapyの適応決定・効果判定の新しい手法を確立することを目的とする。SPECT装置/PET装置はRI診断剤を用いることで機能的診断を可能とし、たとえば¹⁸F-FDGを用いると5mm程度の活動性の高い腫瘍を検出可能である。しか

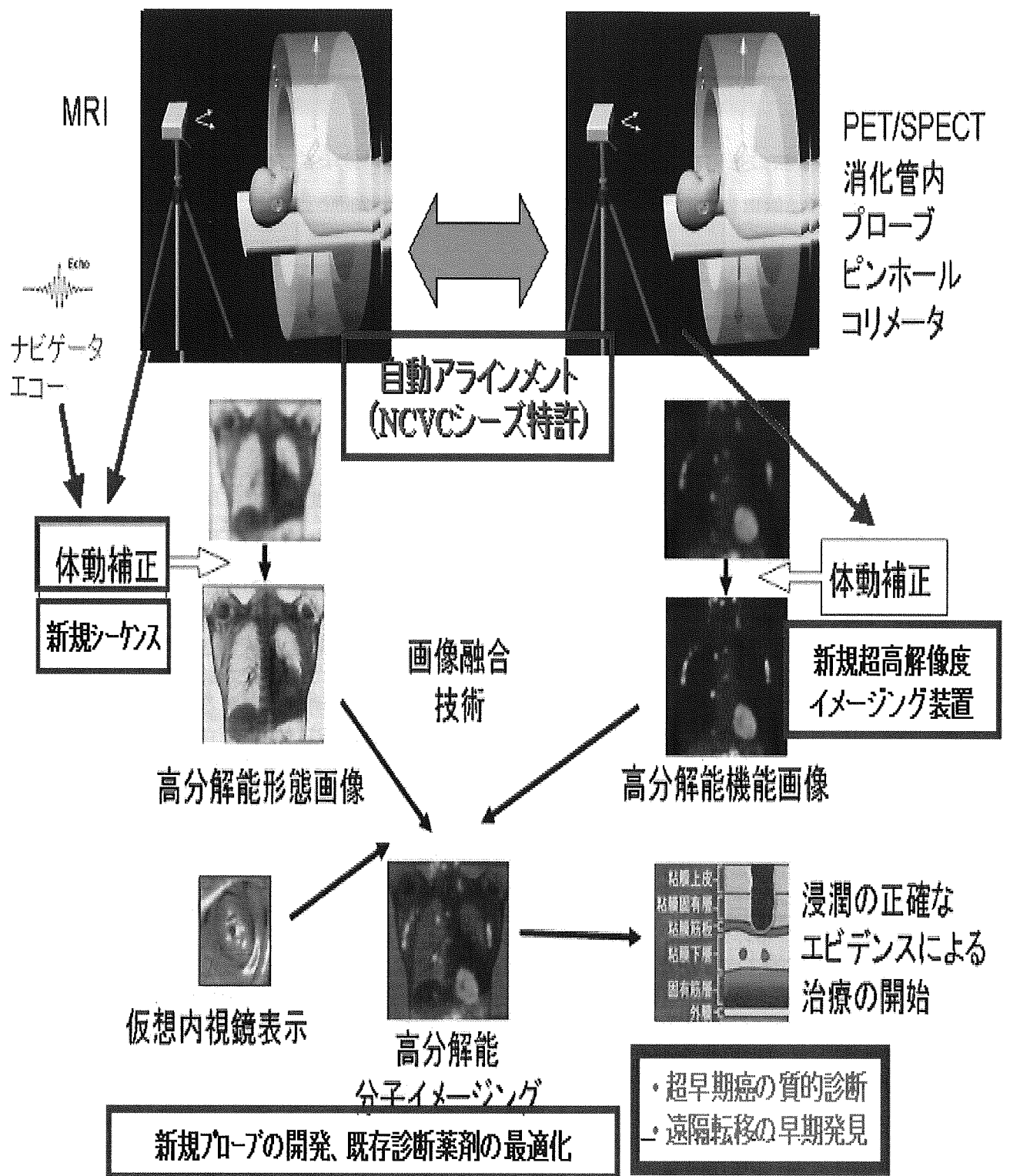


図1 研究の概念図

B. 研究方法

新規放射性診断薬剤の開発と最適化

¹⁸F-標識フッ素ガスを従来よりも千倍以上高い比放射能で標識する方法を利用した自動合成システムを構築する。さらに、当該研究グループで開発したベンゼン環に効率的に¹⁸Fを導入するシステムを構築する。本年度まず、高比放射能濃度¹⁸F標識F₂ガスおよびAcO¹⁸Fの自動合成装置を整備し、高比放射能濃度で¹⁸F標識ペプチドの標識を行う。標識ペプチドとしてはVGFおよびcyclo RGDfMeVを選択し、担癌小動物において血管新生(αvβ3発現など)のイメージングを試みる。さらにMRI装置との融合画像処理を行う。一方、腫瘍化粘膜組織への取り込みの可能性のある^{99m}Tcや¹²³I標識診断薬剤の実際の集積を系統的に評価し、癌進行の程度との比較調査を行う。また、^{99m}Tc標識tetrofosmineが骨髄細胞膜のイオンポテンシャルを反映する機序を利用して、重要な臓器への遠隔転移の前に骨髄転移の兆候がどの程度の感度と特異度で撮像できるのかを評価する。当該年度には、担癌動物を用い、下術の超高解像度マイクロSPECT装置による立体イメージング、内視鏡型プローブによる内膜層浸潤の平面イメージング、と高解像度MRI画像とのフュージョン解析に基づき評価する。最終的には大阪府立成人病センターにて臨床評価を実施する。

体動補償するMRI撮像システムの導入

MRI検査中の、呼吸や心拍などによって生じる動きと検査中の一般的な動きをモニタし、これを自動補正するシステムの導入と精度評価を行う。また、体動モニターする装置をPET, SPECTにも導入して、複合画像融合処理における自動的な位置合わせを実現する。また、MRI撮像においては、撮像中の信号強度を自動的に解析することで、MR信号自体を活用することによりリアルタイムに体動を自動補正する独自の体幹幹部用撮像技術アルゴリズムのフィービリティスタディを行いMRI装置上に実装することでこの精度と安定性について評価する。数百ミクロンの精度で両者の画像を一体化するアルゴリズムを導入する重ね合わせ技術の本質的な癌治療に与える効果について評価する。当該年度においては、これらの撮像を可能にするための基本的な撮像環境(傾斜磁場コイルの再編成、撮像プログラムの再構築、コイルの多チャンネル化、およびこれらの動作環境の確認)を整備し、ナビゲータエコー法の妥当性と信頼性を確認する。

消化管内挿入(内視鏡型)RI検出プローブの妥当性評価

消化管内挿入放射線(RI)検出プローブで検出可能なRI薬剤(¹⁸F-FDG、⁶⁷Ga-クエン酸、²⁰¹Tl、¹²³I-BMIPP、^{99m}Tc-tetrofosmin、^{99m}Tc-MIBI等)の検討と絞込みを行う。また、それぞれのRI診断薬剤の適合疾患の検討と絞込み及び適合疾患における有用性の基礎的検討を行う。当該年度においては、実験小動物に上記診断薬剤のうち^{99m}Tc標識tetrofosmineおよび^{99m}Tc標識HMDPを静脈投与してオートラジオグラフィ画像との比較を実施し本システムの妥当性を評価する。3年目の年度においては、さらに当該研究にて開発した放射性薬剤を利用して評価する。

高解像度(1mm以下の解像度)で上部消化器系のRIイメージングを行う検出器システム

上部消化器領域において、従来の臨床RI診断装置よりも一桁小さい空間解像度で撮像することを可能とするマイクロSPECTの手法を応用する。特に申請者らの独自技術により、視野全体にわたって均一な空間解像度で定量的にイメージングする画像再構成プログラムをシステム化して、イメージングの性能評価を行う。担癌動物を用いて、このシステムの妥当性を評価する。体外から上部消化器部粘膜層の高解像度・高均一イメージングを行う。当該年度においては、実験小動物に上記診断薬剤のうち^{99m}Tc標識tetrofosmineおよび^{99m}Tc標識HMDPを静脈投与してオートラジオグラフィ画像との比較を実施し本システムの妥当性を評価する。一方MRI画像においては呼吸などに基づく体動を補正し、特異的に集積する放射性(RI)診断薬剤の局所的分布と詳細なMRI画像との融合診断を行うことで、悪性腫瘍の消化管粘膜層を含む部位における血管新生などのイメージングを試みる。ファントムを用いた物理的評価実験に引き続き、動物モデルを用いた消化器官表面および内膜表面の癌の浸潤を画像化する。

RI情報とMRI情報の融合位置あわせ技術

非線形的な動きを含む、異なる撮像装置から得られた画像を融合重ね合わせする解析システムを構築する。特に、内視鏡RIプローブが提供するイメージング情報やマイクロSPECTシステムの画像をMRI画像に有機的に重ね合わせるためのアルゴリズムとプログラムを構築し、評価を行う。当該年度においては、このための基本的なソフトウェア整備と基本的な正当性の検証を実施する。

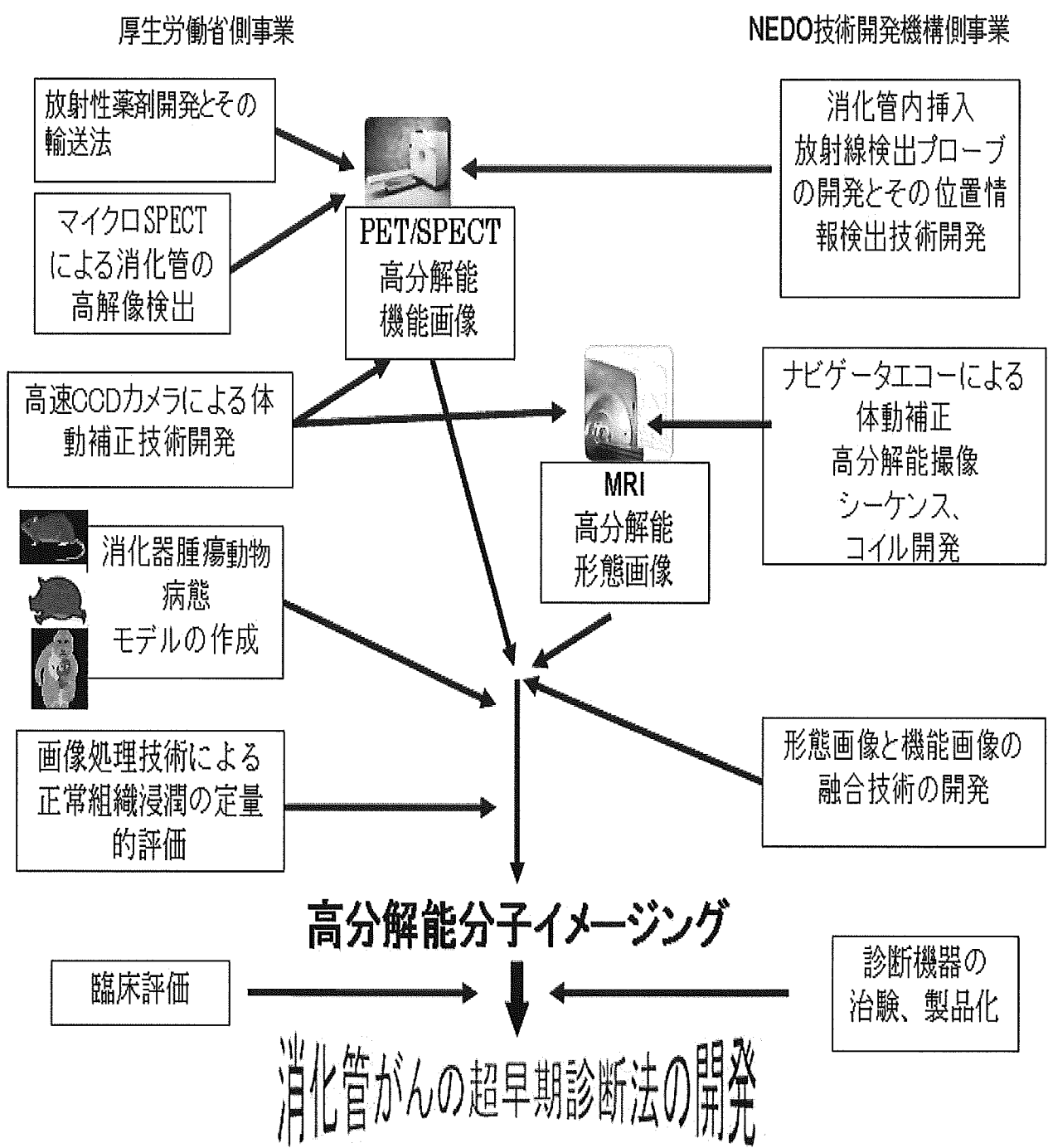


図2 研究のフロー

(倫理面への配慮)

動物実験は、動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行う。国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努める。また、実験計画を綿密に練ること

により、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。

ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよび大阪府立成人病センター、それぞれの倫理委員会の承認を受け、健常ボランティアおよび患者に対するインフォームドコンセントは書面により行う。

C. 研究結果

ピンホール型 SPECT を用いたイメージング撮像システムを構築し、視野全体にわたってほぼ均一な空間解像度でイメージングを行う独自の画像再構成手法を応用することにより、約 $100\ \mu\text{m}$ の高空間解像度で小動物のイメージングが確認できた。マウスにおいては大腿骨、背骨などの部位で骨 ($^{99\text{m}}\text{Tc HMDP}$) と骨髄 ($^{99\text{m}}\text{Tc tetrofosmine}$) の超高解像度イメージングを行うことができた (図 3-1)。また、担癌マウスにおける骨髄のミトコンドリアポテンシャルの変化を観察する目的で、

種々放射性分子プローブを投与した後の骨内部の集積を autoradiography 処理する実験環境が整った。一方、乳ガン患者 64 例を対象に、遠隔転移を認めていない時期において $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmine 検査を施行し、大腿骨骨髄集積と 30 ヶ月の follow-up における遠隔転移との関係調査を実施した。骨転移・臓器転移を予測する新しい指標となりえることを確認した。

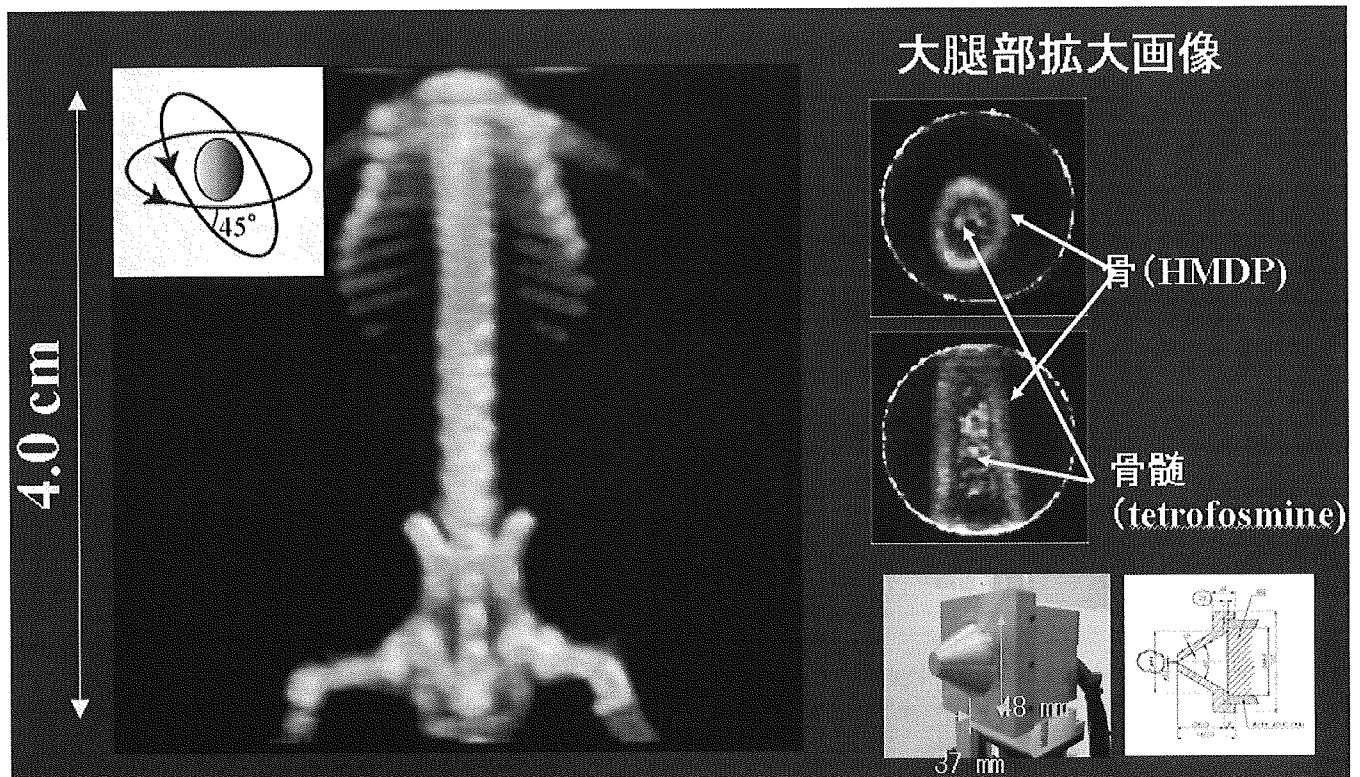


図 3-1

マウスの超高解像度イメージングの例。

$100\ \mu\text{m}$ 以下の解像度で骨および骨髄の分子イメージングが可能であることが確認できた。

MRI 撮像においては、これまで困難とされていた食道の描出能を向上させる目的で、T2 強調画像法における撮像プログラムの最適化を行った。X 線 C T では困難な筋層と粘膜層の分離が、本撮像

法によって可能であることを確認した（図 3 - 2 ）。

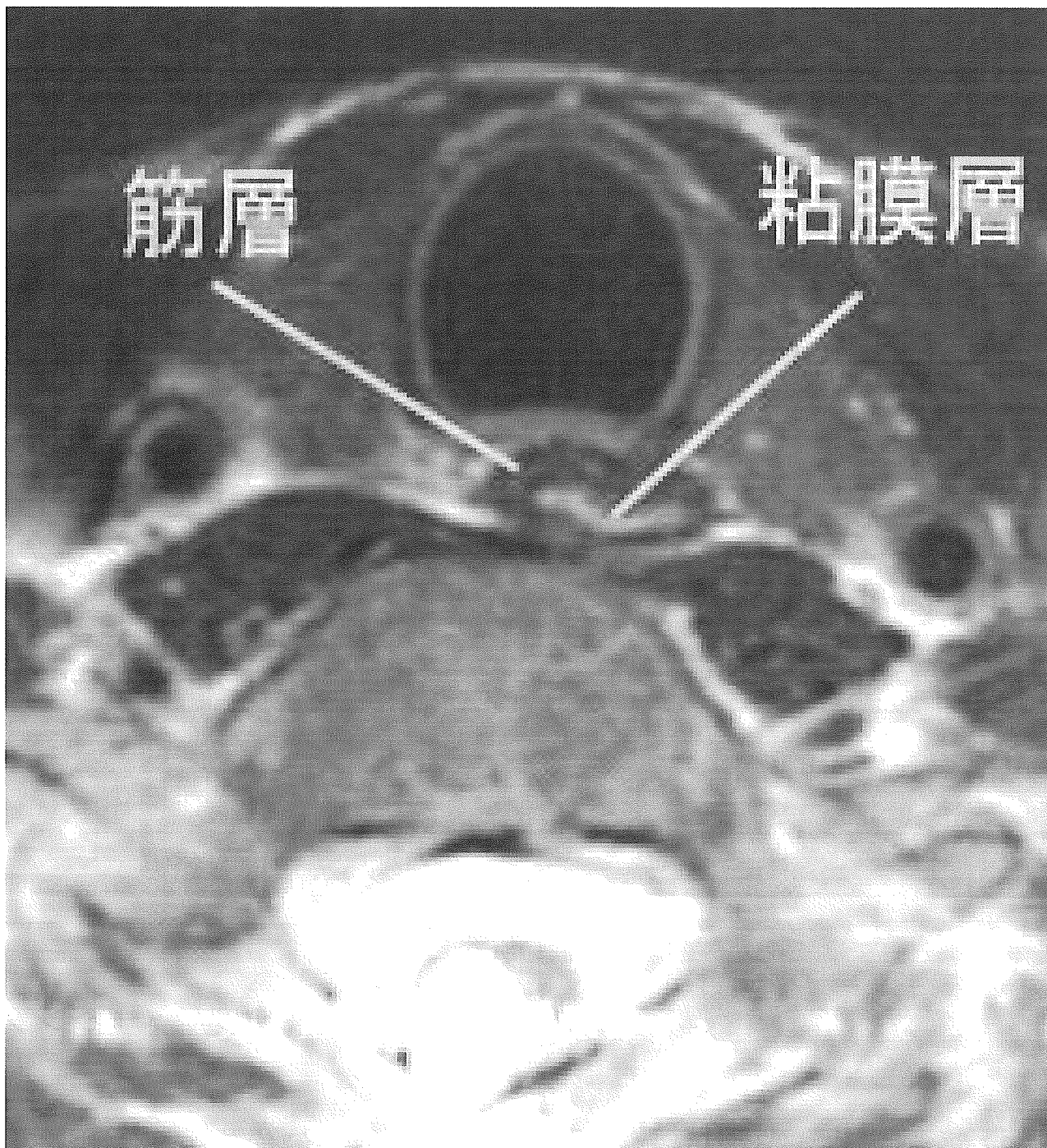


図 3 - 2 既存の高磁場臨床用MRI装置において撮像シーケンスの開発をおこなうことで実現できた消化管領域の高解像度イメージング。X線C Tでは不可能であった粘膜層と筋層の分離が確認できた。

当該研究で開発した内視鏡型シンチレータの感度は高く、PET 装置では画像化できなかつた放射強度の点線源を検出することができた (図 3-3

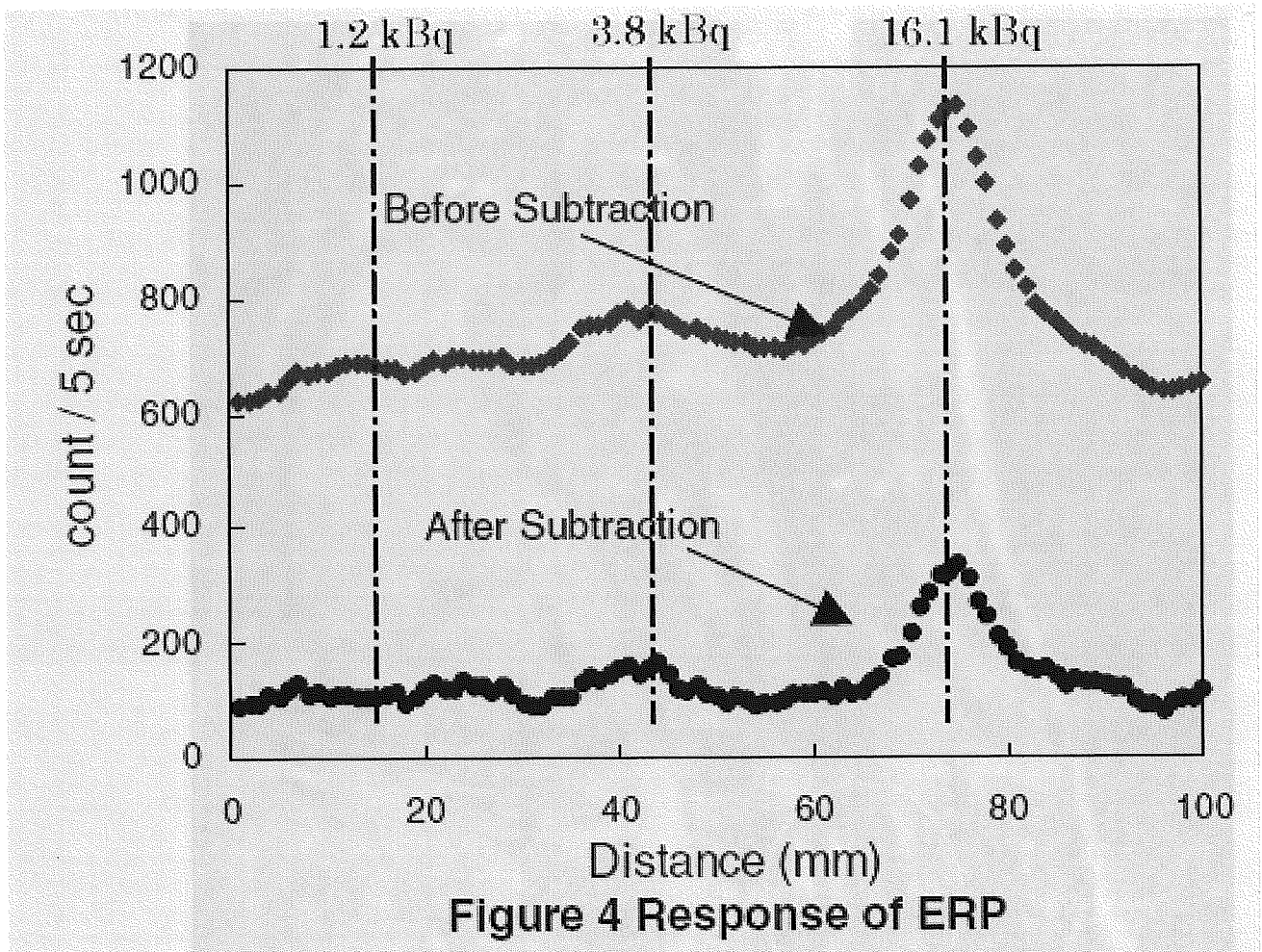


図 3-3 内視鏡型シンチレータの評価。内視鏡型シンチレータの感度は高く、点線源のプロファイルの観察が可能であった。

赤外線ステレオカメラにより、内視鏡型シンチレータの位置を高精度でMRI形態画像に重ねあわせる

技術の再現性は良好であった。
(図3-4)



図3-4 食道領域に ^{18}F 線源を挿管した家畜ブタのPETおよびMRI融合画像。独自の光学トラッキング方式に基づく位置合わせにより高精度で画像の重ね合わせ処理が可能になった。放射性同位元素プローブを投与したPET・SPECT画像とMRI画像を同一個体で撮像するための実験環境が整備された。

D. 考察

ピンホール型SPECTを用いたイメージング撮像システムを独自に構築することにより、約100 μ mの高空間解像度で小動物のイメージングが可能となり、新規薬剤の小動物による定量的評価が今後可能となると考えられる。高分解能MRI T2強調撮像法は、粘膜炎と筋層の分離が確認でき、その臨床的意義を動物モデルにおいて検証できる準備が整った。さらに体動補正技術の新規開発、PET画像との重ね合わせ技術との組み合わせにより、機能の局在診断へと発展させることが期待される。内視鏡型シンチレータの開発に成功し、PET装置では検出不能な放射強度においての感度を検証したが、本手法は侵襲度が高く、臨床プロトコルに組み込む段階で問題となる可能性が否定できず、他の手法と比較して実用性を再検討すべきである。赤外線ステレオカメラによるPET機能とMRI解剖画像の重ね合わせは、高価な一体型PET-MRIシステムの新規開発に比べて、既存のシステムに安価で追加可能な手法であり、その有用性は期待が大きい。剛体ではない生体に対し、可動範囲や自由度を考慮した最適化が必要と思われる。

E. 結論：

ピンホール型 SPECT を用いたイメージング撮像システムを構築し、約 100 μ m の高空間解像度で小動物のイメージングが可能となり、マウス大腿骨、背骨において骨 (^{99m}Tc HMDP) と骨髄 (^{99m}Tc tetrofosmine) の画像化において検証した。乳ガン患者 64 例を対象に、遠隔転移を認めていない時期において ^{99m}Tc -tetrofosmine 検査が骨転移・臓器転移を予測する新しい指標となりえることを確認した。高分解能 MRI T2 強調撮像法により食道部粘膜炎と筋層の分離が可能であることを示した。内視鏡型シンチレータの開発に成功し、PET 装置では検出不能な放射強度においての感度を検証した。赤外線ステレオカメラによる PET 機能と MRI 解剖画像の重ね合わせに成功した。

また、他のナショナルセンターPET部門との連絡会議も発足し、当該事業で開発される標識システムや画像解析プログラムなどを共有し、分子イメージング技術を疾患横断的に共同利用し、大規模臨床研究の環境を構築していく申し合わせが得られた。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

・ 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博. 完全データを利用したピンホールSPECT. Med Imag Tech

23:9-16, 2005

・ 猪股亨, 飯田秀博, 久富信之, 藤原守, 三浦岩. PET用150製造のための小型サイクロロン開発計画. 原子核研究 49:89-94, 2005

投稿準備中

- ・ Enmi J, Sato H, Iida H. Comparison of deconvolution methods in CBF estimate using dynamic susceptibility contrast MRI. Mag Res in Med
- ・ Yamamoto A, Sato H, Iida H. High-resolution MR Imaging system for small animals using 3-Tesla a clinical device. Mag Res in Med.
- ・ Miyake Y, Iida H, et al. System for high-specific activity ^{18}F -Fluorine synthesis for protein/peptide imaging. J Nucl Med
- ・ Koshino K, Watabe H, Iida H, et al. Motion correction and image registration between PET and MRI in thorax. J Nucl Med.
- ・ Inomata T, Zeniya T, Iida H, et al. Design and system evaluation of ultra-high resolution micro SPECT. J Nucl Med.
- ・ Zeniya T, Iida H, et al. Ultra-high resolution imaging of mitochondria membrane potential in bone marrow of mice using a micro SPECT system. Euro J Nucl Med and Mol Imag.
- ・ Sohlberg A, Zeniya T, Iida H et al. Resolution recovery in pinhole SPECT imaging using a maximum a Priori Bayesian Reconstruction. Phys Med Biol.

予定 (2006年度)

- ・ H. Sato, H. Watabe, H. Iida, et al. Image registration for PET and MRI using optical tracking system. Mag Res in Med, 予定, 2006
- ・ Koshino K, et al. System description of accurate image registration system between nuclear medicine and MRI
- ・ General peptide labeling system using high specific activity ^{18}F -fluorine. Nature in Method 予定.
- ・ Miyake Y, Ohta Y, Iida H, et al. VGF labeled with a high-specific activity ^{18}F -fluorine.

- Wakasugi S, Iida H, et al. Accumulation of ^{99m}Tc -tetrofosmine in bone marrow in mice as early detection of metastasis.

2. 学会発表

PET解析モデルの応用と実際, 渡部浩司. PET化学ワークショップ2005, 愛知, 2005 .2.

PET分子イメージングによる創薬支援システムの構築にむけて, 飯田秀博. 第44回日本生体医工学会 (日本エム・イー学会) オーガナイズドセッション, 東京, 2005. 4.

QSPECTの基礎と臨床利用について, 銭谷勉, キムキョンミン, 渡部浩司, 飯田秀博. 日本核医学技術学会 近畿地方会 第252回定例会, 島津製作所関西支社ホール. 2005 5 .14.

Development of mobile pinhole SPECT system using compact gamma camera for small animal imaging. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Iida H. Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2005. 6. 18-22.

ラージボア装置における小動物撮像システム開発によるラット脳血管MCA分枝血流描出の試み, 山本明秀, 佐藤博司, 圓見純一郎, 合瀬恭幸, 寺本昇, 林拓也, 藤原英明, 木村敦臣, 飯田秀博. 第33回日本磁気共鳴医学会, 東京. 2005. 9.

Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer, H. Sato, H. Watabe, N. Teramoto, K. Koshino, A. Yamamoto, J. Enmi, T. Goto, Y. Iwadate, T. Tsukamoto, H. Iida, ISMRM2006, 14th

Performance evaluation of a new image acquisition strategy in pinhole SPECT: a simulation study. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kubo A, Iida H. IEEE MIC 2005, Puerto Rico, 2005. 10. 26-29.

急ピンホールSPECTにおける2軌道完全データ収集法のシュミレーションによる評価, 銭谷勉, 渡部浩司, 青井利行, 久保敦子, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

高解像度ピンホールSPECTによるマウス大腿骨髄イメージング, 銭谷勉, 若杉茂俊, 加奈川優, 久保敦

子, 渡部浩司, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. 銭谷勉, 渡部浩司, 青井利行, Kim Kyeong Mim, 寺本昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 工藤博幸, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

18F-を出発原料とする高比放射能18F2 自動合成装置の開発-[18F]フッ化メチル収率の向上, 大田洋一郎, 飯田秀博, 三宅義徳, 石田良雄. 第45回日本核医学会総会, 東京, 2005. 11.

定量的なSPECT画像再構成プログラムの開発 (QSPECT) 赤松哲也 (アルファシステムズ), 飯田秀博. 第45回日本核医学会総会, 東京, 2005. 11.

定量的なSPECT画像再構成パッケージQSPECTを用いた基礎的検討, 飯田秀博. 第45回日本核医学会総会, 東京, 2005. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) :

1. 特許取得

名称: 断層撮影装置のキャリブレーション (体動補正と画像重ね合わせの方法)

(出願番号: 特願2005-281567)

発明者: 飯田秀博、渡部浩司、太田稔宏

出願日: 平成 17 年 9 月 28 日

出願人: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

実施の有無: 無

発明の内容の概略: 体の固定したマーカーの動きをモニターすることで、既存の画像診断装置 (PET) で得られたデータにおける体動の影響を正確に補正する手法に関するものである。異なる画像撮像装置の絶対座標とのキャリブレーションを行うためのキャリブレーション治具も本発明の一部である。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

画像解析、分子イメージングの評価法に関する研究

分担研究者 佐藤 博司 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 先進診断機器開発室 室長

研究要旨

これまで食道部のスクリーニング検査はバリウム造影レントゲン検査が主流であり、形態異常が伴わない早期がんの検出には限界があった。また内視鏡検査は侵襲度が高くスクリーニングには適用しがたい面がある。MRIはコントラスト分解能に優れ、軟部組織の診断に有利であるが、食道部への臨床応用は限られたものであった。本研究ではMRIにおける食道部MR画像の高解像度化を進めることにより粘膜層と筋層の層構造を分離し、食道がん0期における早期診断の可能性の検討を行う。またPET機能画像の局在化情報構築のための解剖的画像取得の方法論の検討を行う。中動物による実験において、食道部の抽出能を調べ、微小がんの早期検出システムの構築へ貢献する。

A. 研究目的

MRI撮像装置における体動補正を実現することで解像度と感度を飛躍的に向上させることにより、消化器粘膜巣の空間的広がりを詳細にイメージングするシステムを導入することで、悪性腫瘍の原発巣の超早期発見に貢献する。具体的な目標は3mm以下の癌であり、まだ転移の可能性の低い消化器系粘膜巣の癌の検出である。たとえば ^{18}F -FDGを用いると5mm程度の活動性の高い腫瘍を検出可能である。しかし空間解像度は未だに5mmのオーダーであり、初期の癌の検出には限界がある。一方、MRI装置は高い分解能を有し1mm程度の形態学的診断が可能であるとともに軟部組織の描出能にも優れている。消化管腫瘍（例：食道癌、胃癌、大腸癌）に対する診断情報を術前に提供することで、治療方針の決定に重要な役割を果たすことは明らかである。MRIにおける食道部MR画像の高解像度化を進める。RF系の多チャンネル化技術による高解像度化とともに臨床上の有意性となるコントラスト分解能を高め、粘膜層と筋層の層構造を分離できる撮像法を開発する。PET機能画像の局在化情報構築のための解剖的画像取得の方法論の検討を行うことで、従来はCTに劣るとされてきた消化器領域の癌に対する検出感度と特異度を飛躍的に向上させる。治療方針の決定に貢献し、内視鏡的粘膜切除術の可能な症例を的確に診断することで、外科的根治術の手術侵襲と術後のQOLの改善に貢献する。癌患者の予後ケアにおいて化学療法や放射線療法の併用などのクライテリアを提供するなど、最適な治療を実施できる。従来は体動の影響を強く受けた消化器領域のMRI撮像に置いて、これを保

障する新しい撮像技術を世界に先駆けて導入することで、癌の早期発見に向けた画期的な診断システムを創生できる。

B. 研究方法

国立循環器病センター研究所先進医工学センター所有の高磁場MRI装置 GE社製SIGNA（磁場強度3T）を使用し、QD送受信可能なバードケージコイル（内径260mm）内にミニブタ（月齢3ヶ月、18kg）を麻酔下（前麻酔ケタミン 20mg/kg I.v.、維持プロポフォル 5mg/kg/hr I.v. + ベクロニューム 0.05mg/kg/hr I.v.）で挿管による自発呼吸確保の後に固定する。（図4-1）撮像はT1強調像として3次元Spoiled Gradient Recall Echo法（3DSPGR法）、T2強調像としてFast Spin Echo法（FSE法）、Spin Echo法（SE法）、拡散強調像としてEcho Planer法（EPI法）を使用し、撮像パラメータを最適化する。自発呼吸による撮像にたいする影響を観察し、撮像時間を延長させないため呼吸ゲート、心拍ゲートは用いない。さらに得られた結果をヒトボランティアで検証するために、GE社製SIGNA（磁場強度1.5T）を用いて食道部の撮像を行う。

（倫理面への配慮）

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行う。国立循環器病センター実験動物管理施設

の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努める。また、実験計画を綿密に練ることにより、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。

ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよび大阪府立成人病センター、それぞれの倫理委員会の承認を受け、健常ボランティアおよび患者に対するインフォームドコンセントは書面により行う。

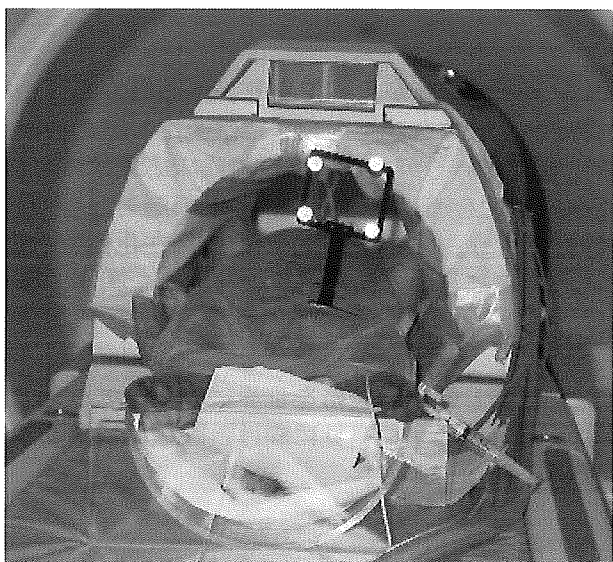


図4-1 ミニブタ食道部高分解能MRI撮像

C. 研究結果

T1強調像では食道の位置がわかりやすく、層構造が確認できるスライスもあった。特に食道内部（粘膜層）で高信号が得られた。撮像パラメータは FOV=18x14, matrix=256x192, 10.0thk/3.0sp TR/TE=800/18, BW=15.6kHz, 2NEX, 21Slice Option: FCs/VB/SPF; 撮像時間3:54であった。(図4-2)

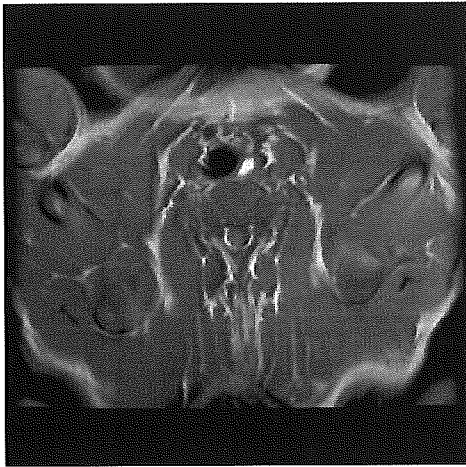


図4-2 ミニブタT1強調画像

さらにInversion Recovery Preparation Pulseを併用することで組織間のコントラストを増強させられることを確認した。(図4-3)

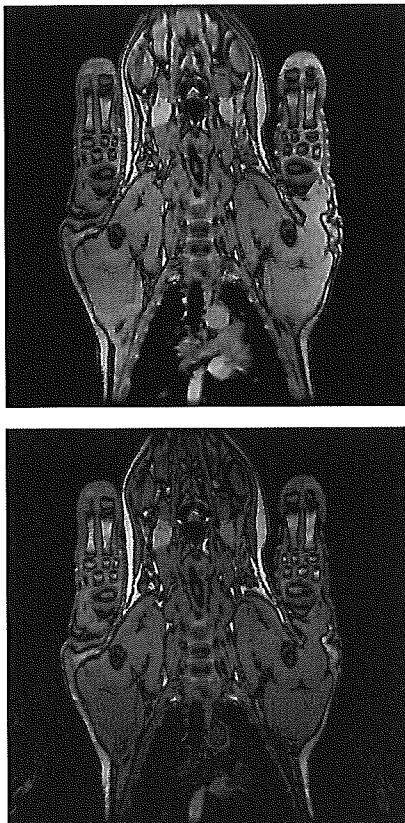


図4-3 IRパルス無し(上)と有り(下)の比較

T2強調像においてはスライス厚による描出能の比較を行った。撮像パラメータは、FOV=18x14, matrix=256x192, 10.0, 3.0mm thk/3.0sp TR/TE=2000/85, BW=15.6kHz, 2NEX, 11Slice(上下にわけて2回撮像) Option: FCs/VB, SPF(for lower); 撮像時間9:44であった。(図4-4)



図4-4 T2強調画像におけるスライス厚 10mm(上)と3mmの比較

さらに分解能を上げるために3次元撮像法の手法をFSE法に応用し、矢状断にて1.5mm厚のスライスで撮像を行い、高分解能画像の取得に成功した。撮像パラメータは FOV=18x18, matrix=256x192, 1.5thk/0.0sp TR/TE=4000/124, BW=15.6kHz, 1NEX, ETL=16, 4slabx12slice 撮像時間19:14であった。(図4-5) 高磁場装置で問題となるSpecific Absorption Rate(SAR)が問題となるため、励起パルスの印加時間を3.2msから6.4msへの改変を行った。

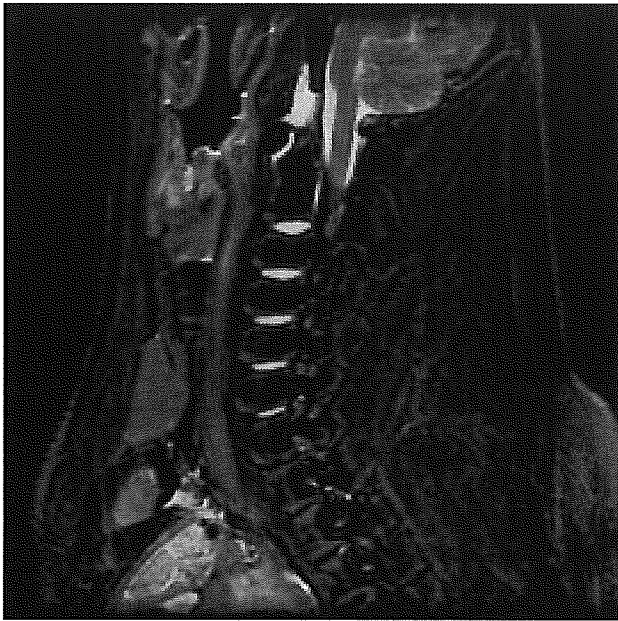


図4-5 3DFSE 矢状断 T2強調像

拡散強調画像においては、歪みは大きかったが、組織構造も確認できた。b値を0、700、1000 (s/m^2) と変化させた。撮像パラメータは FOV=30x30cm², matrix=128x128, 5.0thk/0.0sp TR/TE=6000/76.3(b=0,700)or81.3(b=1000), BW=250kHz, 2NEX, diffusion dir=S/I; Option: StF/SPF; 撮像時間0:24 であった。(図4-6)

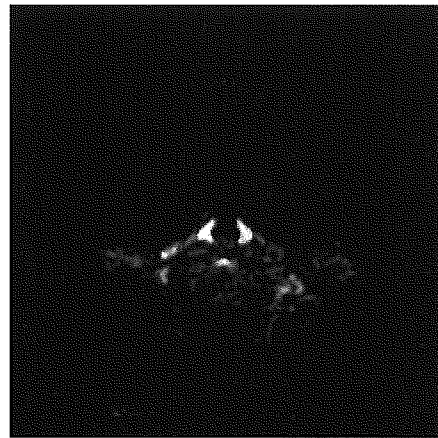
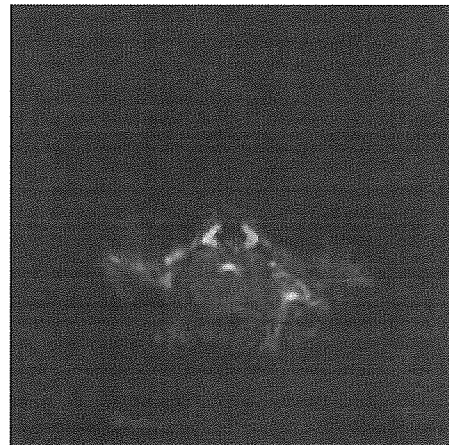
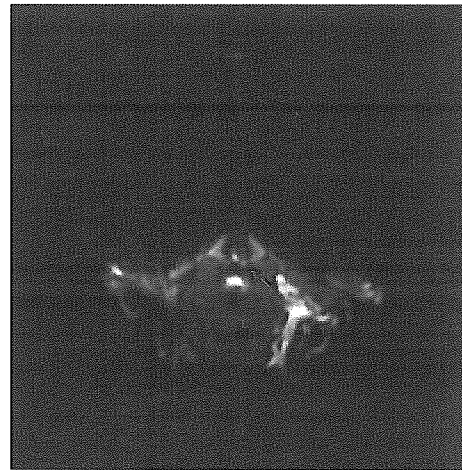


図4-6 拡散強調画像 b値0(上段)、700(2段目)、1000(3段目)、T2像(下段)

動物において得られた結果をふまえ、ヒトボランティアにおいて軟部コントラストがよいT2強調画像を取得した。可算回数を12回とすることでスライス厚3mmにおいて良好な粘膜層の描出が確認できた。(図4-7) 撮像条件はmatrix=256x192, FOV12-15cm, TR/TE=3800/86.2, BW=31.2kHz, ETL=20 Option: FCs, St:SI/TRF/Z512, blur cancelであった。

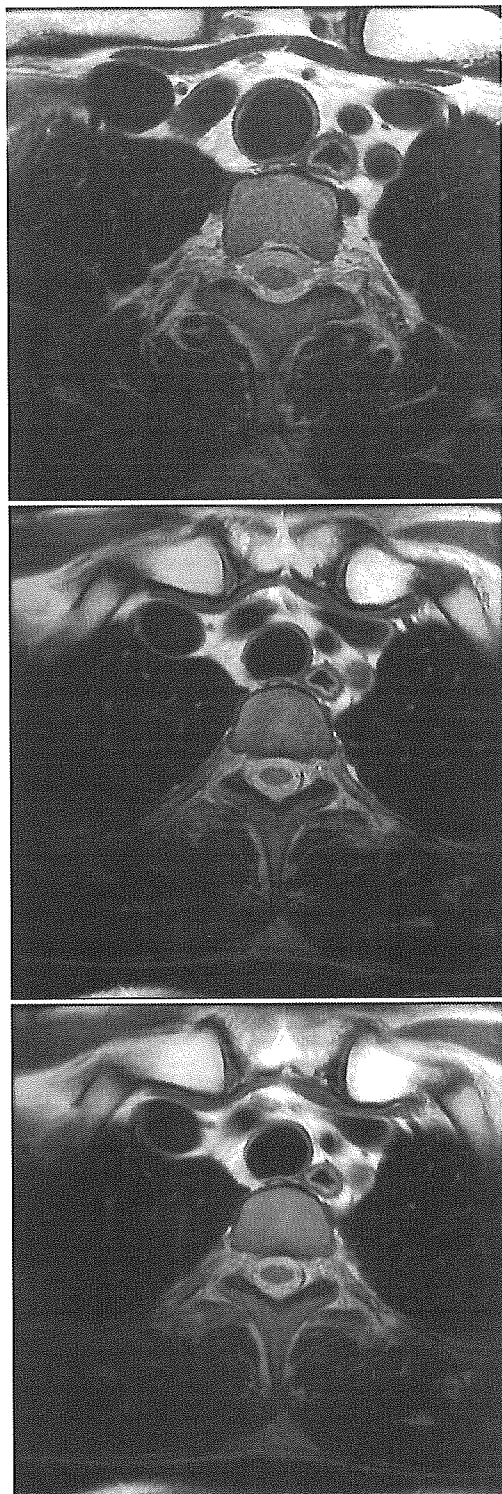


図4-7 ボランティアによるヒト食道粘膜層の描出 上段 スライス厚3mm可算12回、中段スライス厚5mm可算8回、下段スライス厚10mm可算8回

粘膜層の描出にはT2強調画像がコントラストが高く、FSE法によってデータ取得効率を上げ、可算回数を増やすことによって高分解能化に成功した。またSARを励起パルスの印加時間を短くすることによって下げ、3次元のデータ収集を可能とし、3DFSE法によってさらなる高分解能画像の取得に成功した。

D. 考察

PETの機能画像との重ね合わせには解剖的な情報を多く含むT1強調画像を用い、層構造の分離にはT2強調画像を使用することが良いことが示唆され、今後の実証研究を進めるべきと思われる。拡散強調画像においてはEPI法の1ショット画像が撮像可能であることを検証し、将来のがんモデルによる拡散異常の検出能の評価の準備が整ったと考えられる。

E. 結論

既存の高磁場臨床用MRI装置において撮像シーケンスの開発をおこない、消化管領域の高解像度イメージングが可能になった。X線CTでは不可能であった粘膜層と筋層の分離が確認できた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表：

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer, H. Sato, H. Watabe, N. Teramoto, K. Koshino, A. Yamamoto, J. Enmi, T. Goto, Y. Iwadate, T. Tsukamoto, H. Iida, ISMRM2006, 14th

山本明秀、佐藤博司、寺本昇、林拓也、木村敦臣、藤原英明、飯田秀博 ラージボア装置における小動物撮像システム開発によるラット脳血管MCA分枝血流描出の試み 日本磁気共鳴医学会、33th ;25:108A 2005年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

分担研究報告書

薬剤分布イメージの解析法に関する研究

分担研究者 林拓也 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター
放射線医学部 心血管撮影研究室 室長

研究要旨

PET検査は微量な生体内放射性同位性元素を定量的にかつ動的にトレースできる手法で、F-18フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いたがんのスクリーニングで臨床応用がなされているが、感度、特異度ともに十分ではないとの報告もあり、SPECTも含めた新たな薬剤の開発やその検出感度の向上が期待されている。本研究ではマイクロSPECTによるテトロホスミンによるマウス骨髄の高分解能画像化、放電による方法で高比放射能の $^{18}\text{F}_2$ の合成方法の開発、三宅法によるメチル化オートメーションによる ^{11}C メチルトリフレート試薬の合成方法の開発、内視鏡型シンチレータによる高感度検出法の検討を行い、微小がんの早期検出システムの構築へ貢献する。

A. 研究目的

PETやSPECTにおけるRI診断薬剤の消化器粘膜巣の空間的広がりを詳細にイメージングするシステムを導入することで、悪性腫瘍の原発巣の超早期発見を実現する。具体的な目標は3mm以下の癌であり、まだ転移の可能性の低い消化器系粘膜巣の癌の検出である。血管新生のイメージングを介して癌の悪性度を診断する新しい指標を確立する。また一方、癌の転移・再発の制御に重要な指針となる骨髄微小転移を高感度に検出し、骨転移、遠隔臓器転移を予測し転移・再発を予防するadjuvant therapyの適応決定・効果判定の新しい手法を確立することを目的とする。SPECT装置/PET装置はRI診断剤を用いることで機能的診断を可能とし、たとえば ^{18}F -FDGを用いると5mm程度の活動性の高い腫瘍を検出可能である。しかし空間解像度は未だに5mmのオーダーであり、初期の癌の検出には限界がある。具体的には消化管内挿入放射線（RI）検出プローブ、および体外に設置されたマイクロ検出器にて、消化管腫瘍の早期発見と悪性度鑑別を可能にする。マイクロSPECTによるテトロホスミンによるマウス骨髄の高分解能画像化、放電による方法で高比放射能の $^{18}\text{F}_2$ の合成方法の開発、三宅法によるメチル化オートメーションによる ^{11}C メチルトリフレート試薬の合成方法の開発、内視鏡型シンチレータによる高感度検出法の検討を行う。治療方針の決定に貢献し、内視鏡的粘膜切除術の可能な症例を的確に診断することで、外科的根治術の手術侵襲と術後のQOLの改善に貢献する。癌の転移・再発を予測する骨髄微小転移における

RI診断薬剤の集積の詳細な検討は、骨転移・遠隔臓器転移・再発機序の解析、予後の予測を可能とし、化学療法、内分泌療法、標的臓器特異的療法、放射線療法等癌治療の合理化に多大なインパクトを生じると期待される。癌患者の予後ケアにおいて化学療法や放射線療法の併用などのクライテリアを提供するなど、最適な治療を実施できる。

B. 研究方法

完全データ収集によるマイクロSPECT装置を開発し、全撮像視野において高分解能のマウス骨髄3Dデータ収集をテトロホスミンにて行い、HMDFの骨画像との重ね合わせを行う。放電による方法でダイレクトに $^{18}\text{F}_2$ を合成する装置を開発する。三宅法によるメチル化オートメーションによる ^{11}C メチルトリフレート試薬の合成方法の開発を行う。外周部における β 線 γ 線の同時検出部とベータ線遮蔽回路をはさみ内周部の γ 線検出部を併せ持ち、同期して両データを引き算することにより β 線の検出を高める内視鏡型シンチレータを開発しその感度評価を ^{18}F 溶液の点線源を用い、FDG静注のバックグラウンド存在下において行う。感度評価は点線源を ^{18}F 溶液を満たしたバルーン（図5-1）を2-3個使用し、ファントムもしくはミニブタ食道部に固定しカテーテルにより線源を充填可能にする。2-3バルーン内にはそれぞれ強度の異なる線源を注入する。ミニブタは（月齢3ヶ月、18kg）を使用し、麻酔下（前麻酔ケタミン 20mg/kg I.m.、維持プロポフォール 5mg/kg/hr I.v. + ベクロニウム 0.05mg/kg/hr I.

v.) で挿管による呼吸確保を行う。(図5-3) 内視鏡の挿引はモータによる自動化を行い、ピッチ：2mm、各点での計測時間：10sec、ストローク：11cmとする。

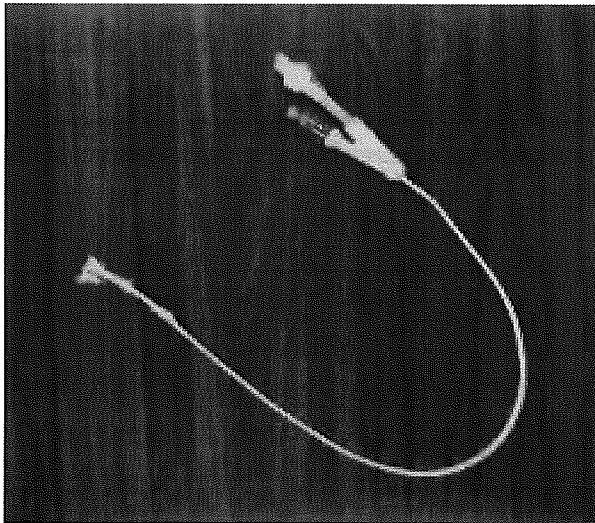


図5-1 カテーテルに装着したバルーン点線源

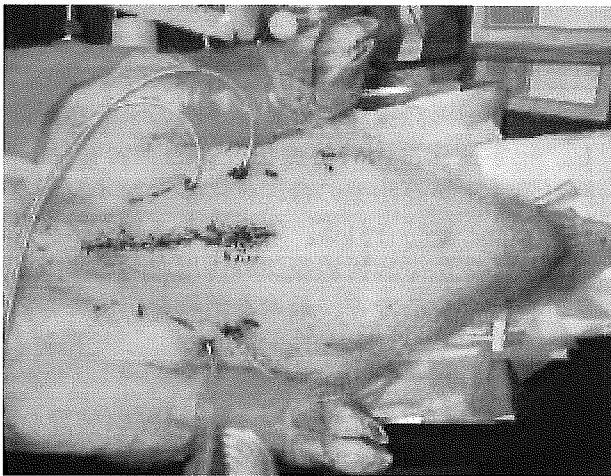


図5-2 ミニブタ食道部に点線源を注入

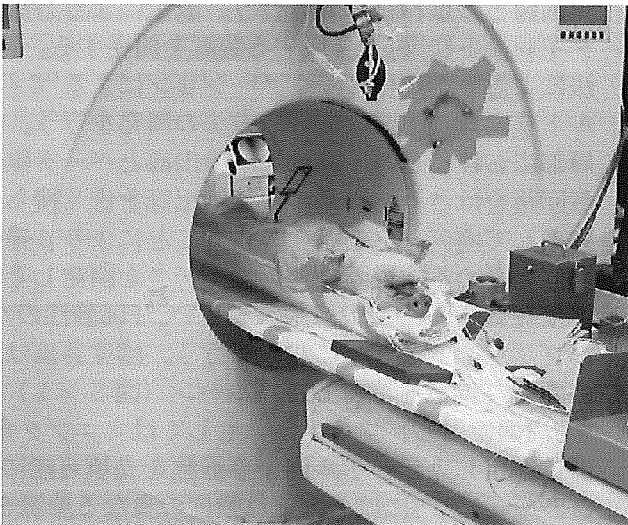


図5-3 ミニブタの呼吸器と内視鏡スキャン

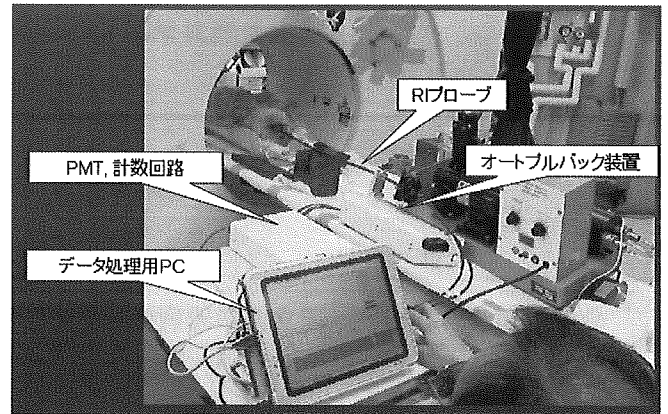


図5-4 内視鏡シンチレータの自動挿引