

**Supplementary Information** is linked to the online version of the paper at [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature).

**Acknowledgement** We thank A. Yamamoto, T. Takeno, Y. Ose and R. Piao for their technical assistance, and Dr. A. Dagher for his helpful comments. This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (H17-kokoro-025) and by ---.

**Author Contribution** T. Hayashi took a notion, conducted the experiments, and wrote the manuscript. H.S. and H.I. conducted MRI scans in macaque. S.U., T. Hanakawa, and H.F. conducted MRI scans in human. N.T. conducted the experiment of Mn tractography. H.W. analyzed data.

**Author Information** Reprints and permissions information is available at [npg.nature.com/reprintsandpermissions](http://npg.nature.com/reprintsandpermissions).

Authors declare no competing financial interests. Correspondence and requests for materials should be addressed to T. Hayashi ([thayashi@ri.ncvc.go.jp](mailto:thayashi@ri.ncvc.go.jp)).

## Figure Legends

**Figure 1.** Fractional Anisotropy (FA, left) and T1-weighted (right) Images in a Single Subject of Macaque (a, case3, mon1001) and Human (b, case1, NS).

The FA image calculated from DWI data depicts the degree of diffusion anisotropy<sup>23</sup>. There was only a 4.8% of species difference in the ratio of linear-metric brain size to DWI resolution (mean±s.d. = 58.1±1.5, n=5, human; 55.8±0.8, n=4, macaque), while the human brain was 2.35 times larger than the macaque (Linearized brain size: 116.2±3.0 mm, human; 49.7±0.6 mm, macaque).

**Figure 2.** DWI- and Mn-based Connectivity of Broadman's area 9 (BA9) in Macaque (a, b), and DWI-based Connectivity of BA9 in Human (c).

a). From the top to the bottom row, sagittal section at X= 4.0 mm, and axial sections at Z = 5.5, 1.0, and -6.5 mm. T1-weighted image (T1), the DWI (DWI) and Mn-based (Mn) connectivity overlaid on T1-weighted image are shown at each section. Note co-localization of connectivity of two methods at the anterior callosum (green arrowhead), caudate head (light blue arrowhead), medial thalamus (yellow arrowhead), pallidum (red arrowhead) and substantia nigra (gray arrowhead). White arrowhead: the injected site of Mn or seeding voxels in DWI; the right upper box: the rendered brain indicating the injected site (yellow).

b). Maximal intensity projection (MIP) of striatal connectivity to BA in striatum revealed by DWI and Mn. The MIP display to the lateral plane is presented as if a transparent striatum was viewed from the right. The right bottom shows the brain and striatum as transparent and indicates a region of striatum (square) and the injection site (arrow). A: anterior; P: posterior.

c). Population-based Human BA9 connectivity of the striatum in MIP display. The right box: the transparent human brain and striatum, indicating the population-based BA9 (arrow).

**Figure 3.** DWI- and Population-based Classification of the Ventral Striatum (VS) in human (a) and macaque (b), and calbindin-histochemical section of VS in human (c) and in macaque (d) (modified from Fig 4 and 5 in reference<sup>27</sup>).

The yellow-red in (a, b) indicates the number of hemispheres (from 3 to 10 in human, 2 to 8 in macaque) which have a higher connectivity to ventro-mesial frontal (MF) than to lateral-outer frontal cortex (LF) at the corresponding voxel (the MF and LF for each species are illustrated in the bottom). The shell portion of VS lacks calbindin D28k-staining in both species (arrowhead in c, d). Cau: Caudate, Put: Putamen.

**Figure 4.** Population-based Probabilistic Connectivity between Cortex and Striatum.

(a) The MIP display of the population-based probabilistic connectivity in human (left) and in macaque (right). Cortical targets are shown in the corresponding color overlaid on the rendered brain in the bottom. (b) The cortical probability of

connection in the striatum, and (c) in the associative territory of striatum. SM1: primary sensorimotor; PMC: premotor; MFC: middle frontal; AFC: anterior frontal; VMC: ventro-mesial; OCC: occipital; PAR: parietal; TEM: temporal and INS: insular sectors. \* $P < 0.01$ , in post-hoc comparison between species. Bars indicate mean  $\pm$  s.e.m.

Figure 1.

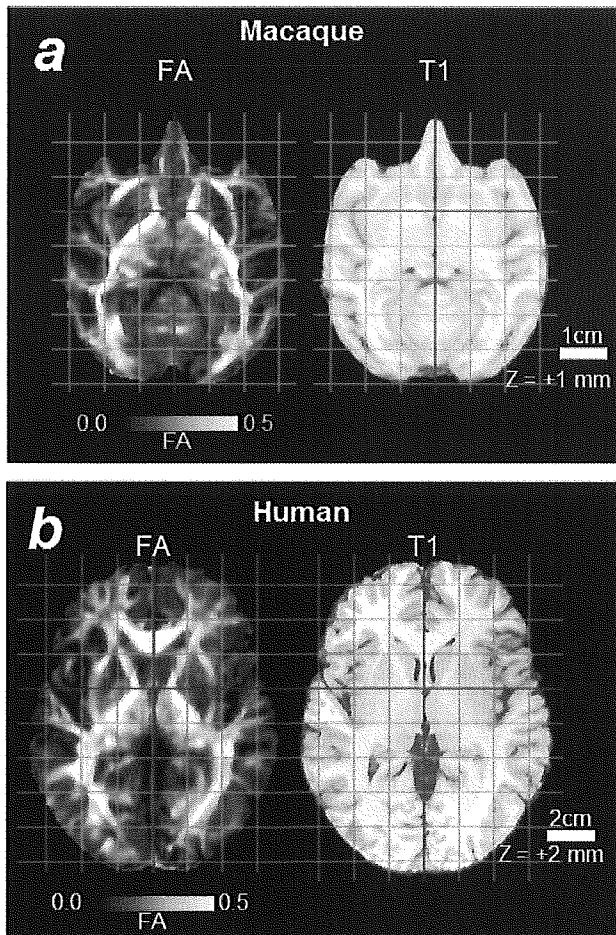
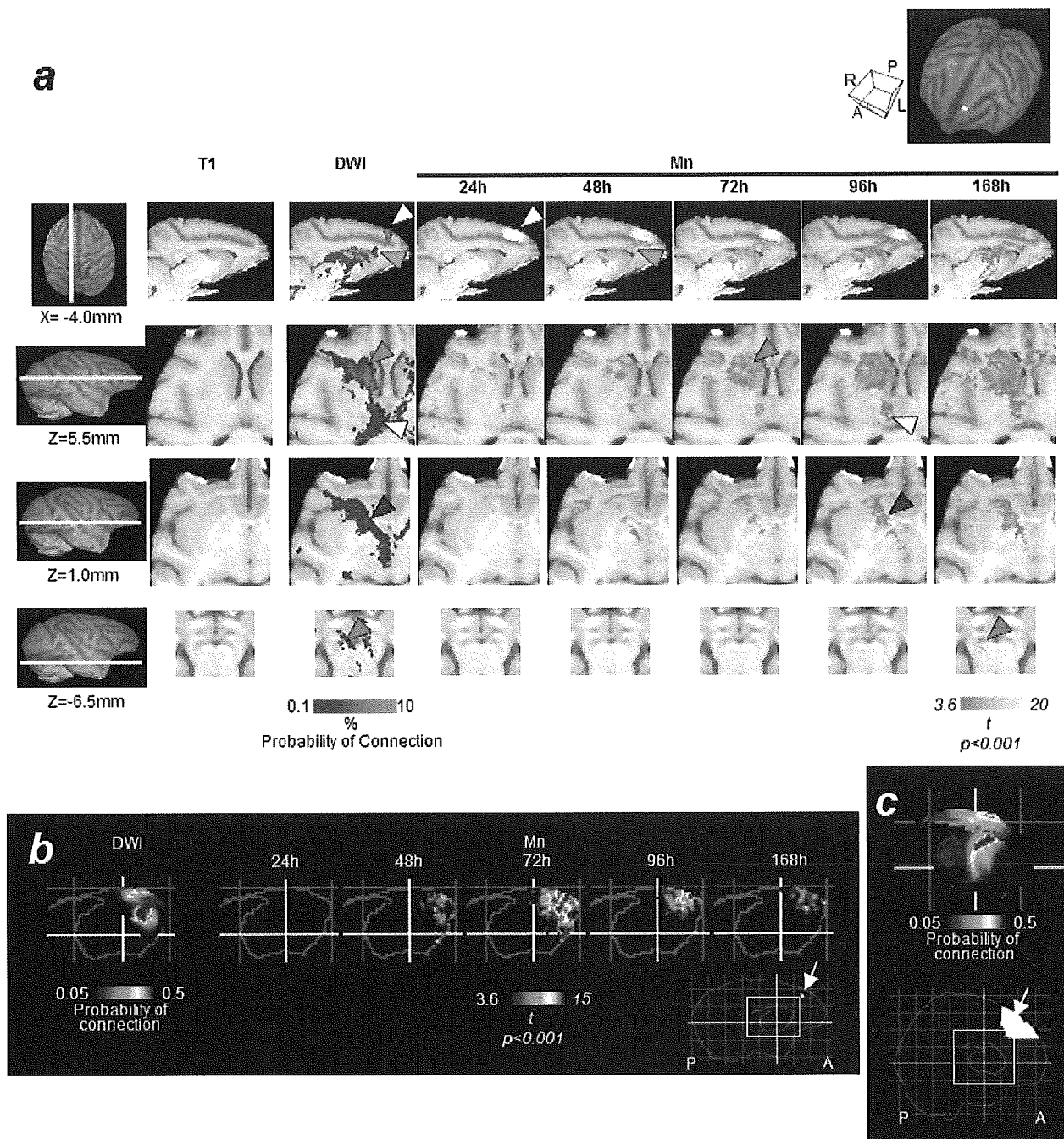
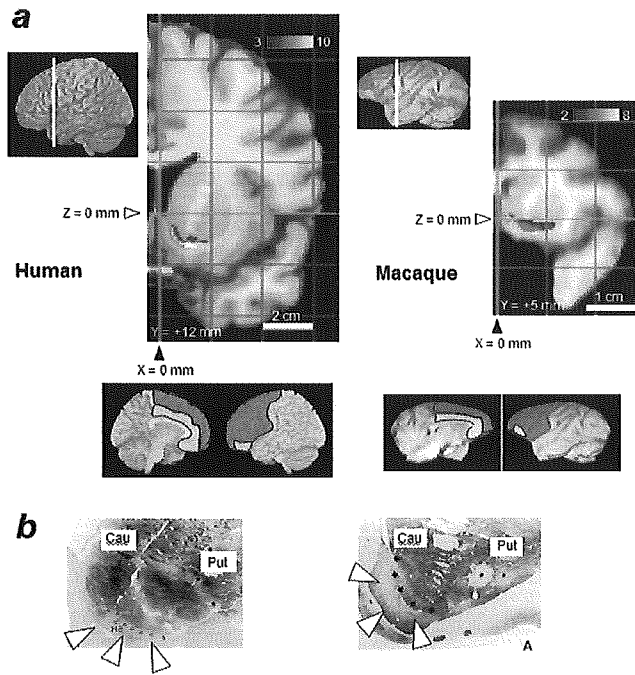


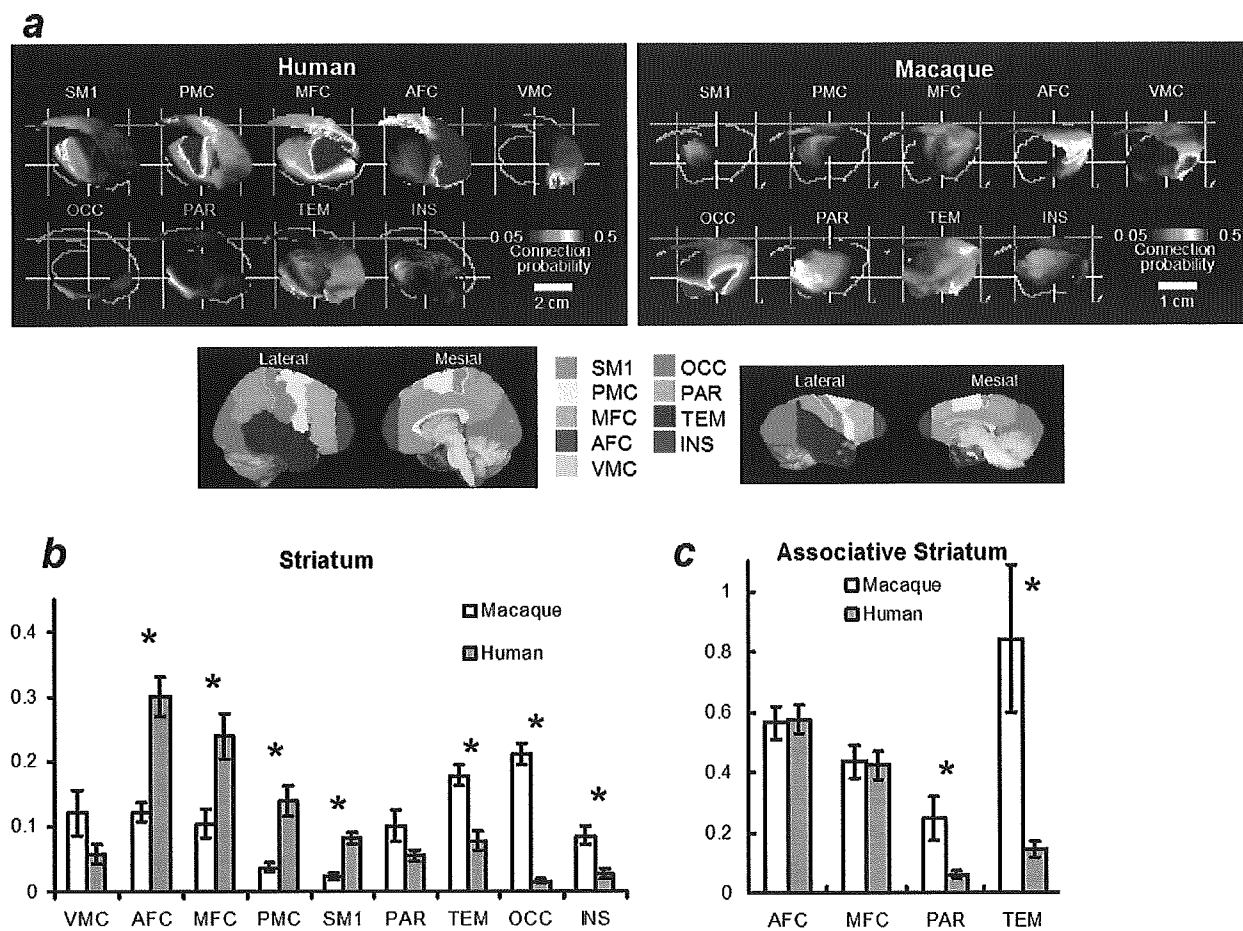
Figure 2.



**Figure 3.**



**Figure 4.**



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書  
定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究  
PET画像撮像・解析法の構築

分担研究者 渡部浩司  
国立循環器病センター研究所

研究要旨：本研究の目的は、非侵襲的画像撮像・解析法により線条体内の構造分離と機能局在を解明し線条体疾患の病態や治療有効性を定量的に評価する方法を確立することで難治性精神・神経疾患の医療に貢献することである。うち本分担研究では最新のPET画像解析技術を開発することで高い効率・精度の線条体機能を評価する方法を開発、応用することである。

目的：

PETの時間解像度・空間解像度はMRI等に比べると劣っている。空間解像度は以前に比べ格段に上昇したもののポジトロン線の飛距離からは1mmを超える空間解像度の上昇は見込めないとされている。また投与薬剤の動態は水による血流評価でも1.5~2分程度、ブドウ糖代謝は約40-60分、脳受容体評価においては1時間以上の時間を要するものが多い。これは装置側の制約ではなく薬剤の血液・組織内の動態速度によってほぼ決まるものである。通常のコンプार्टメントモデルに基づいた方法で機能定量する場合、理想的にはこの動態速度に見合った撮像時間でSN比の高いデータを得ることが重要である。こうした定量法はすでにほぼ確立した方法であるがこのままでは一回の撮像時間の短縮化は不可能で一回の撮像でも十分な生理機能を定量化できない。時間短縮化・非侵襲化・効率化は臨床現場の検査として益々重要視されてきており、検査時間の長さや検査の煩雑さは受容体画像が線条体疾患の臨床診断で使われない一つの理由となっている。

我々はこの問題を克服すべく1回の撮像によって脳内の特に線条体機能をより反映しやすい方法を開発しそれによる病態の解明や臨床応用を図る。

方法：

使用薬剤はドーパミンD2受容体リガンドである11C-ラクロプライドを使用。一回の撮像内において比放射能を変えた11C-ラクロプライドを一定の時間間隔で2回投与する。2回目の薬剤投与後の脳内放射能は1回目の薬剤の残存放射能を考慮したうえで参照組織法によって脳内線条体のラクロプライド結合能(BP)を算出する。実際に本法による麻酔下のラットの実験を行った。PETには動物専用高解像度PET装置(microPET focus 120)を使用した。37MBqの11C-ラクロプライドを比放射能を変えて2回に分けて投与しその間連続してPETによる撮像を行った。線条体および小脳から放射能時間曲線を得ることで(図

1) 比放射能の差に対応した結合能の差が確認できた。

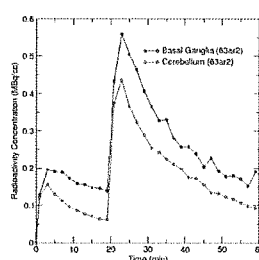


図1. 2回連続11C-ラクロプライド投与後の線条体、小脳での時間放射能曲線(左)と投与20分後のラットの11C-ラクロプライド集積画像(右)。

考察：

比放射能を自在に変化させて投与することで比放射能に応じた結合能の変化がとらえられることが確認できた。現段階ではあくまで従来から存在する参照組織法に則った解析であるが、今後、比放射能の変化を考慮した新しい解析モデルの構築によって受容体の最大結合能(Bmax)および親和性(Kd)をin vivoで測定できる可能性が示唆される。また脳生理状態が異なる条件で(例えば脳賦活試験など)で投与を行うことで短時間に脳賦活検査をおこなうことも期待される。精神・神経疾患における脳賦活時の受容体機能定量的評価が短時間で行えると期待される。

論文発表

Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H. Rapid quantitative measurement of CMRO2 and CBF by dual administration of 15O-labeled oxygen and water during a single PET scan-a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. J Cereb Blood Flow Metab 25 : 1209-1224, 2005

学会発表

Watabe H, et al. A novel reference tissue approach f



or multiple injections of [C-11]Raclopride. International Conference Neuroreceptor Mapping Copenhagen,

July 2006

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書  
定量的神経画像による線条体疾患の病態解明と治療法開発に関する研究  
PET画像撮像・解析法の構築

分担研究者 佐藤博司  
国立循環器病センター研究所

研究要旨：線条体は、我々が社会生活をする上で重要な意欲・認知に基づく行動を制御し、多くの神経難病、精神疾患の発症機構に関与する。しかし線条体の構造・機能の詳細はサル脳での侵襲的手法でしか調べられていない。本分担研究は、非侵襲的画像撮像・解析法によりサルおよびヒトの線条体内の構造分離と機能局在を解明し、線条体疾患の病態や治療有効性を定量的に評価する方法を確立し難治性精神・神経疾患の医療に貢献することを目標とする。

### 目的

神経追跡は脳内の神経連絡路を解明する方法としてラットやサルなどの動物において研究されてきた方法である。侵襲をとまうためヒトでは全く行えない方法であった。唯一ヒトで行えるのは剖検脳を用いてDiIなどの色素を注入する方法や剖検脳によって生前の脳損傷による変性部位を同定することで可能であったこれらの方法では数cm程度の追跡しかできなかつたり、感度の点で不十分であったり、なにより生前での評価ができない点は、医療現場には応用できない。

近年注目されている拡散強調画像法による神経追跡法は脳組織内の水分子の異方性を計測しその異方性の方向を追跡することで神経線維連絡を評価する方法である。本分担研究では、従来の画像法では不可能であった灰白質内の追跡を可能にする撮像シーケンスと解析法の開発、最適化を行い、線維連絡追跡の妥当性も評価する。

### 方法

ヒト脳用シーケンス、サル脳用シーケンス、ラット用シーケンスを開発する。

動物の撮影においてはとくに対象物のサイズが小さいことから解像度も相対的に上げる必要があり、そのため非常に磁場不均一性に対して弱く画像の歪みやSNの劣化が生じやすい。そのため画像歪みやSN劣化のない方法を構築する。MRI拡散強調画像の動物実験環境を整えることで動物・ヒトに渡った同じMRI検査法が行える状況が整い、画像法の妥当性検証からヒトの病態脳での評価まで平行して進められる状況が整った。

神経線維の特異性の検討のため、重金属であるマンガンを使用した神経追跡法との比較も行った。マンガンは神経細胞に取り込まれ2価イオン ( $Mn^{2+}$ ) の状態で軸索輸送系によってantero-gradeに遠位に運ばれることが知られている。放射線標識をしたMn

もしくはMnによるMRI信号変化をMRIで観察することでMn注入部位から神経線維連絡路を追跡することが可能である。対象動物にはラットを使用し、嗅球神経から前脳基底部への線維連絡性を評価した。

### 結果：

サル脳用シーケンスにおいてはk-spaceを分割してデータ収集する方法（multi-shot法）によって短いTEで収集を行い画像の歪みを軽減した。空間的解像度は0.9mmと他施設では未だ行えていない高解像度を実現した（図1）。

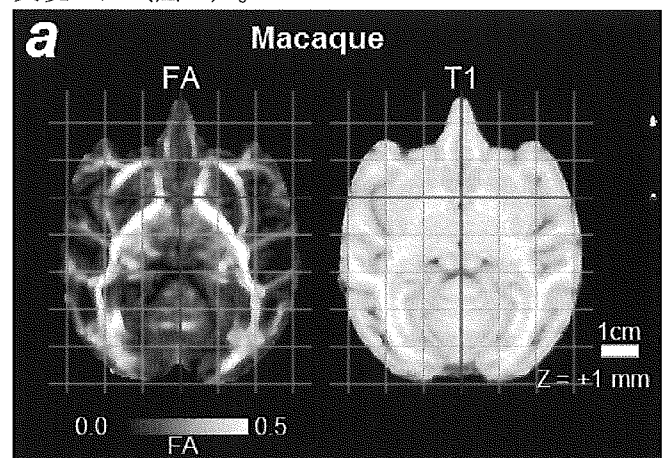


図1. カニクイザルにおける拡散異方性画像（左）とT1強調画像。画像の歪み・SNともに十分な画像が得られている。

ヒト撮像シーケンスはプログラミング修正によって高空間解像度（画素サイズ2mm）高方向解像度（81方向）によって収集を行えるようになった。（図2）。

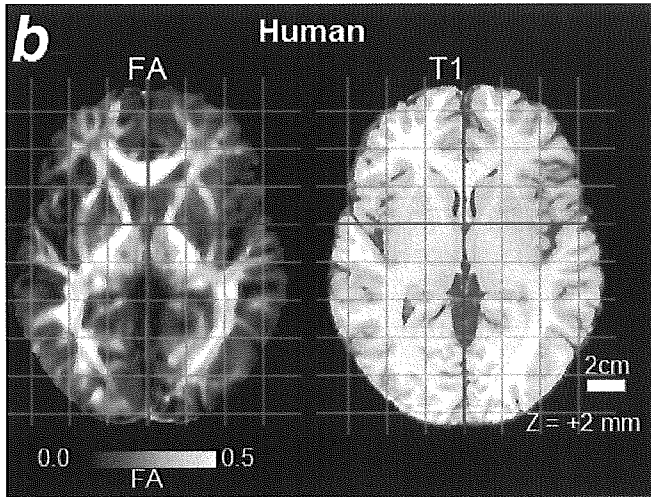


図2. ヒトにおける拡散異方性画像（左）およびT1強調画像。歪みのないSNの高い画像が可能になった。

また拡散強調傾斜磁場の前後に対向する180度パルスを導入することで傾斜磁場に基づくうず電流による画像の歪みを軽減した。パラレルコイル等の新規ハードウェアの導入によって更に歪みの少ない画像を撮像することが可能になった。

ラット用にはスピンエコー法による拡散強調画像撮像法を独自に開発し画像の歪みのない、SN比の高い画像を収集することが可能になった。実際にこの方法によって得た嗅球からの神経線維連絡はMnによる神経線維連絡路と良く一致した（図3）。

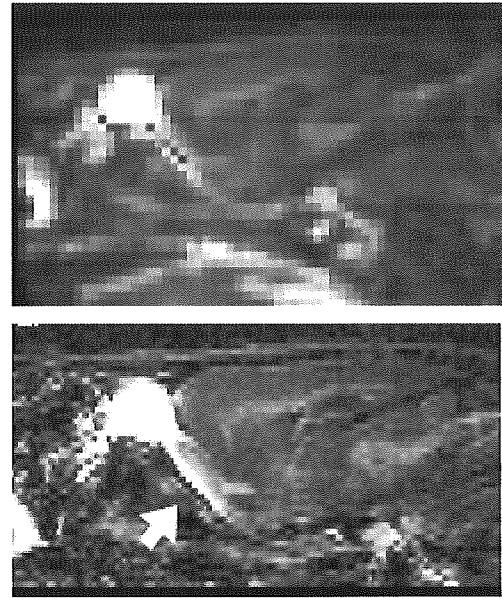


図3. ラット嗅球からの神経線維連絡。上段：拡散強調画像から得た線維連絡性（暖色系の部分）およびマンガン(Mn)神経線維追跡法による線維連絡性。

考察：

ヒト・動物ともに基本となる撮像シーケンスの開発環境が整った。細かいパラメータの最適化は必要であるが、患者でのデータ収集の状況は整ったため少数例でのデータ収集によりその応用性を検討する必要があると考えられる。

学会発表

圓見純一郎、佐藤博司、山本明秀、飯田秀博 拡散テンソル画像によるfiber tractographyの精度評価法の検討 ラットを用いたマンガン増強MRI法との比較 日本分子イメージング学会 京都 2006年

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市原隆, 飯田秀博.	3D PETの理論と実践. In: 3D PETの理論と実践	Bernard B endriem, David W. Townsend.	3D PETの理論と実践.	東京メディカルシステムズ		2005	1-172

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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15O製造のための小型サイクロトロン開発計画.	原子核研究	49	89-94	2005
林拓也, 大西隆, 石田康, 宇川義一, 飯田秀博.	経頭蓋磁気刺激効果のPETによる研究.	神経内科	62	5-10	2005
Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N.	Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model.	J Clin Invest	115	102-109	2005
Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H.	Rapid quantitative measurement of CMRO2 and CBF by dual administration of 15O-labeled oxygen and water during a single PET scan-a validation study and error analysis in anesthetized monkeys.	J Cereb Blood Flow Metab	25	1209-1224	2005
Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, Miyake Y, Hayashi T, Iida H, Murata T, Magata Y.	Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [ <sup>18</sup> F]FDG.	Neurosci Res	52	357-361	2005

Watabe H, Jino H, Kawachi N, Teramoto N, Hayashi T, Ohta Y, Iida H	. Parametric imaging of myocardial blood flow with 15O-water and PET using the basis function method.	J Nucl Med	46	1219-1224	2005
Suzuki A, Tashiro M, Kimura, Y, Mochizuki H, Ishii K, Watabe H, Yanai K, Ishiwata K, Ishi K.	Use of reference tissue models for quantification of histamine H1 receptors in human brain by using positron emission tomography and [11C]doxepin./	Ann Nucl Med	19(6)	425-433	2005
Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kato T, Kawatsu S, Kato R, Yoshimura K, Iida H, Ito K.	Development of a practical image-based scatter correction method for brain perfusion SPECT: comparison with the TEW method.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	32(10)	1193-1198	2005
Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H.	The association between the Val58Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia.	Brain			2005
Fujita M, Ichise M, Zoghbi S S, Liow J. S, Ghose S, Vines D C, Sargare J, Lu J Q, Crompton V L, Iida H, Kim KM, Cohen R M, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis R B.	Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease.	Ann Neurol (in press)			
Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Yamada M, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H.	The association between the Val158Met polymorphism of the Catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia.	Brain (in press).			
Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H.	The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology.	Neurosci Lett (in press)			

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H.	Effect of Benzodiazepine Hypnotic Triazolam on the Relationship of Blood Pressure and Paco <sub>2</sub> to Cerebral Blood Flow during Human Non Rapid Eye Movement Sleep.	J Neurophysiol				2005 Oct 26 [Epub ahead of print]
Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T.	The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT.	Neuroimage.				2005 Aug 26; [Epub ahead of print]
Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T.	Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder.	Neuroreport.	16 (9)	927-931		2005
Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H.	Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls	Neurosci Lett.	382 (3)	269-274		2005 Jul 15
Moriguchi Y, Ohnishi T, Kawachi T, Mori T, Hirakata M, Yamada M, Matsuda H, Komaki G.	Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces.	Neuroreport.	16 (2)	133-136		2005 Feb 8
Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H.	Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study..	J Appl Physiol	98 (5)	1846-1854		2005 May