

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成19(2007)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

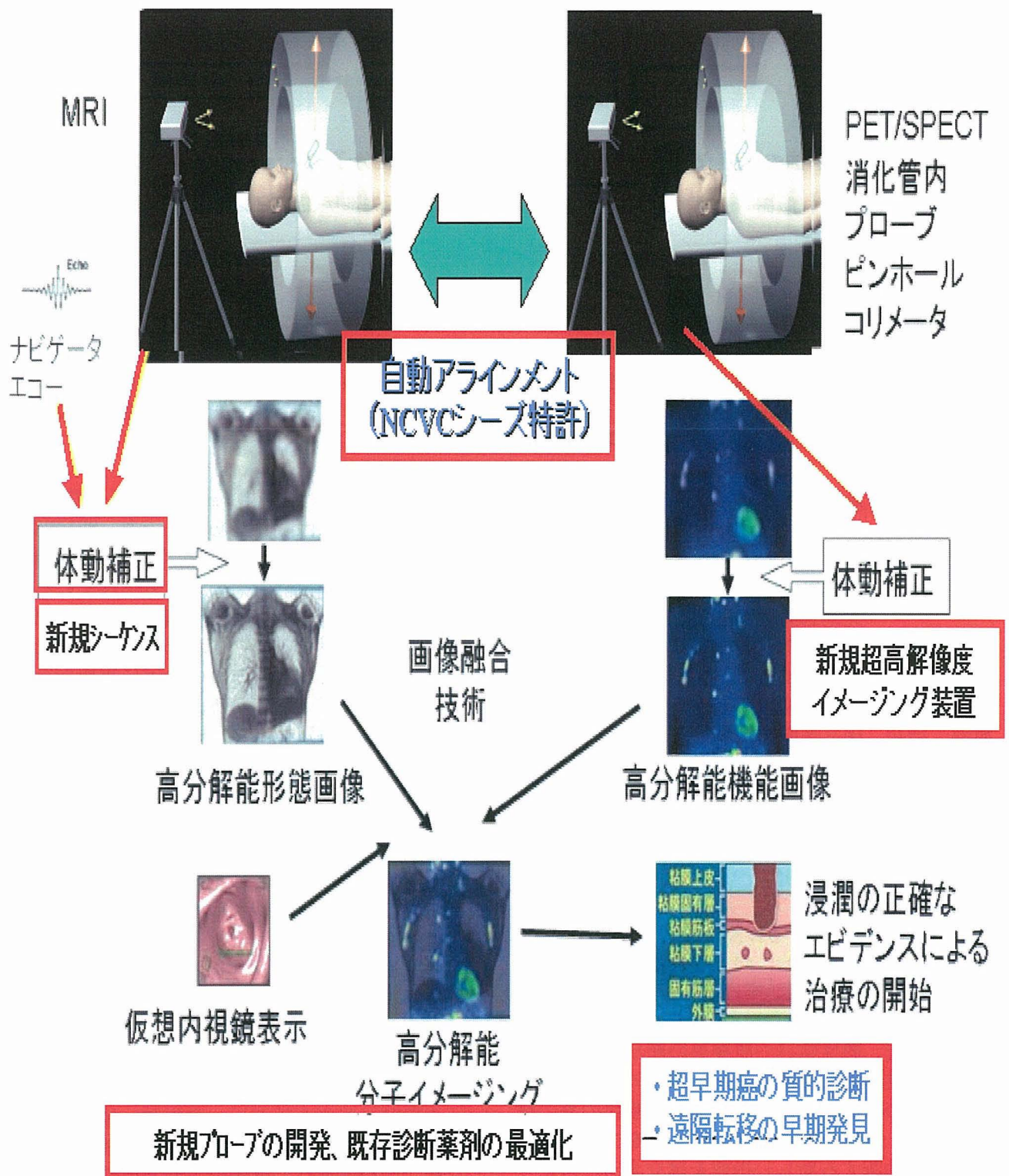
体動補正による高解像度MR画像と、新規に開発する分子プローブによる高感度PET/SPECT画像を自動的に重ね合わせ、かつ有機的に解析する診断システムを構築する。これに基づき悪性腫瘍の原発巣の極早期発見と、微小転移の診断の可能性について評価する。実験小動物モデルにおいて、薬剤の体内動態を融合解析する方法を構築し、さらに臨床装置へ応用することで、新規治療法の開発に有効な分子イメージングシステムの構築と評価を実施する。

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I-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I-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

Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)はDNA損傷の修復に深くかかわっている核内酵素で、通常は不活性型で存在しているが、DNAに損傷が起ると活性型となり、NADを基質としてPoly(ADP)ribose (PAR)を合成する。抗がん剤抵抗性の腫瘍細胞においては、PARP活性が上昇していること、またPARP拮抗薬がPARP活性を抑制することにより抗がん薬の治療効果を高めることが報告されている。そこで、PETによるPARP活性イメージング薬剤の開発を目的として、PARP阻害薬である6-(4-[¹⁴C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one ([¹⁴C]MDDI)のPET薬剤としての合成方法を検討する。これまでの¹⁴CのPET用標識薬剤の合成は¹⁴CH₃Iを用いてNH₂, OH, SHへの導入に限られていたため、CH₃基をもたない構造への¹⁴Cの標識は困難であり多様な治療候補化合物への標識には限界があった。そこで、芳香管骨格やC-C結合の直接標識を行うために、反応の前駆体である¹⁴C-標識ホスゲン(¹⁴COCl₂)の生成システムの開発を行う。これまでの塩素ガスを使う方法から、亜鉛を使う方法により収率をあげ、応用範囲の広い¹⁴COを中間生成させる。また、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cycloRGDFMeV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。合成された薬剤は担癌動物を用い、下術の超高解像度マイクロSPECT、PET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。

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、体動を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躯幹部用撮像技術アルゴリズムのフィージ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。食道部に最適化した受信専用マルチコイルを開発し、ボランティアにおいて評価する。さらに食道部における撮像パラメータを磁場強度3Tにおいて最適化し、食道部におけるコントラストを評価する。また食道部特有の体動を補償するための撮像シーケンスを開発し、ボランティアにおいて評価する。

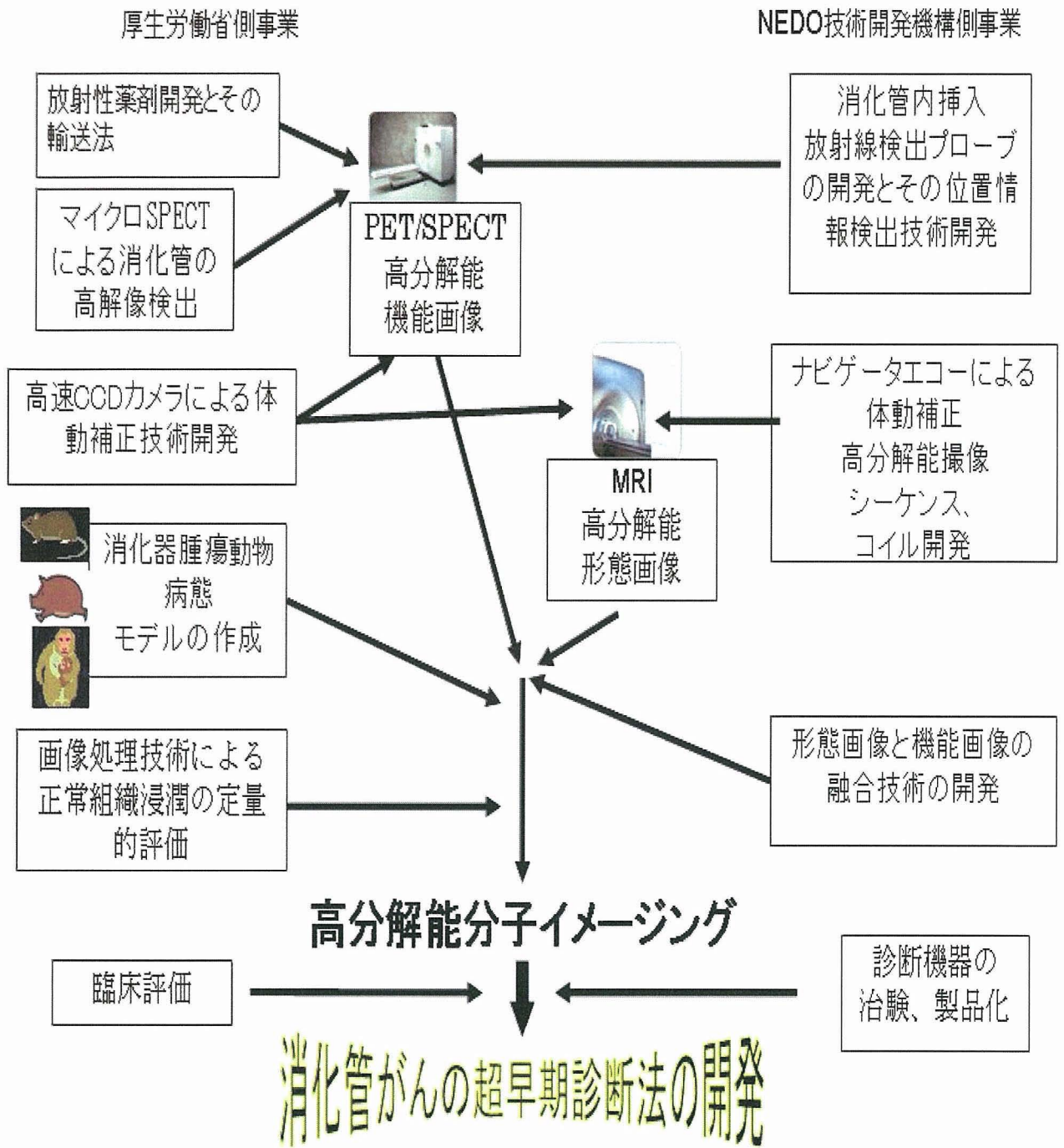
高解像度(1mm以下の解像度)で上部消化器系のRIイメージングを行う検出器システム

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、PET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、開発された薬剤を用いて薬物集積を評価し、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癌の抽出能を評価する。

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、マイクロSPECT、PET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の評価を動物モデルにおいて行う。

最終的にこれら要素技術を集約し、新しい診断システムとして確立する(図I-2)。



図I-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

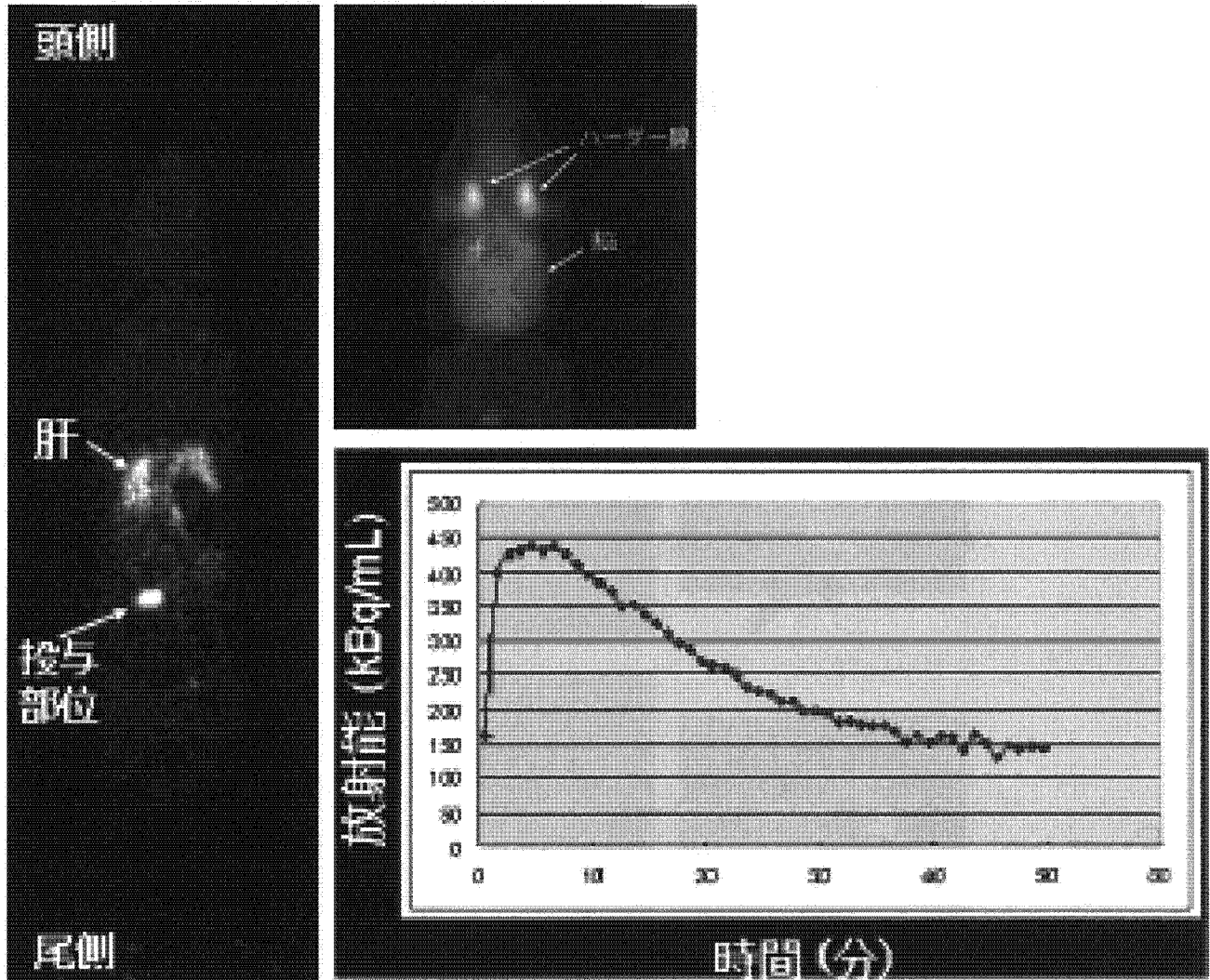
により、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。

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

[¹¹C]MDDI の合成に成功し、放射化学的収率 38.3 ± 1.7 %、放射化学的純度 92%以上、比放射能 55 ± 2GBq/μmol (EOS) を達成した。また小動物用高分解能 PET 装置により、ラット撮像の技術的最適化を行い、動態解析を含む高解像度画像解析が行えるようになった。これにより PARP 活性を、阻害薬である [¹¹C]MDDI を通して、小動物において定量的に評価できる実験基盤が整った。開発された [¹¹C]MDDI を健常ラットに投与し、体内集積評価を行った結果、顕著な集積が肝臓以外にみられな

いためこと、さらに脳内の Blood Brain Barrier を通過することを確認し (図 I-3)、早期がん検出のための薬剤候補として期待できることを確認した。さらに脳における動態解析を行った結果、迅速な洗い出しを認め、脳梗塞の治療薬の効果評価、脳梗塞における組織損傷の分子メカニズムの解明に貢献することが期待できる。



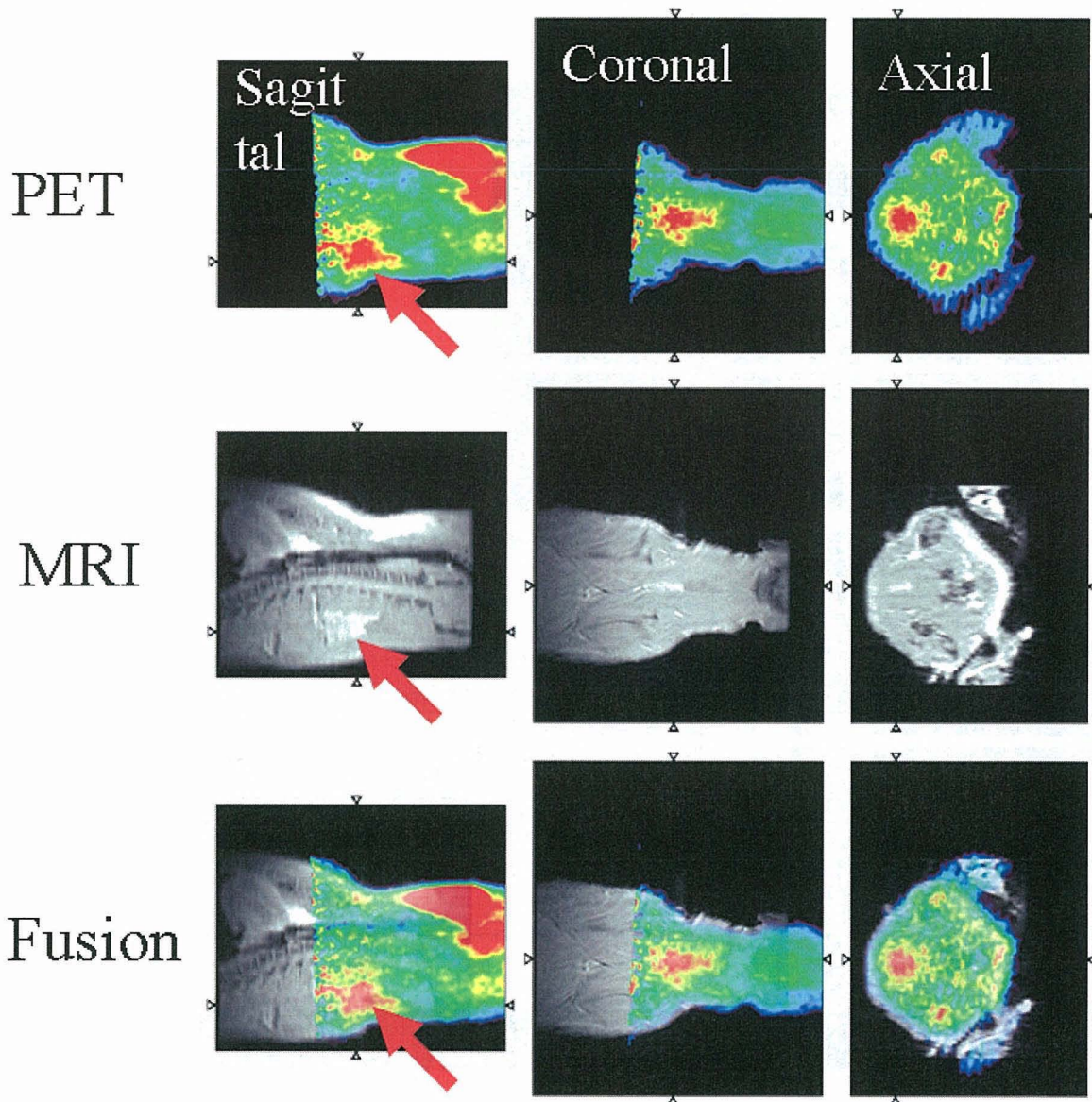
図I-3 [¹¹C]MDDIの健常ラットにおける集積(左)と脳内集積および動態曲線

脳への迅速な取り込みとウォッシュアウトを認め、脳梗塞評価への応用が示唆された。また肝臓以外での顕著な集積がなく、癌の治療効果評価への有効性が期待された。

さらに ^{11}C MDDIをC6グリーマ細胞株を頸部に増殖させたラットの撮像に成功した(図I-4)。さらにMRIの持つ高分解能解剖画像との重ね合わせに成功した。食道部の重ね合わせは頸部の傾斜による自由度が加わるため、専用の固定具を開発し、PET、MRI両方の機械に使用できるようにした

。治具に赤外線マーカを装着し、ステレオ赤外線カメラにより両マシンの座標系の修正することにより、高度の重ね合わせが行える。これにより、MRIの持つ様々なコントラスト情報とPETの持つ分子生物学的な情報を有機的に解析できる基盤が整った。

頸部腫瘍

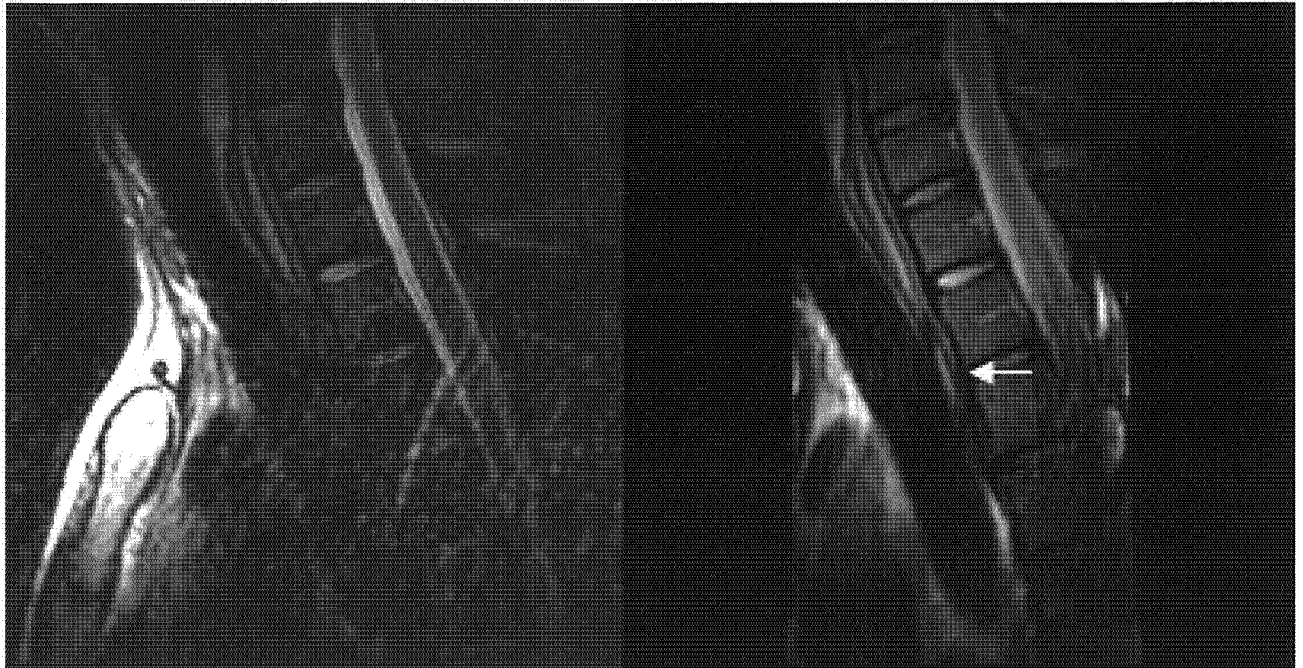


図I-4 ^{11}C MDDIによる分子イメージング

頸部C6グリオーマ細胞の集積をPETにおいて確認し、高分解能MRIとの重ね合わせに成功した。これにより、MRIの持つ様々なコントラスト情報とPETの持つ分子生物学的な情報を有機的に解析できる基盤が整った。

最大8チャンネルの並列受信専用頸部コイルを開発し、食道部に適した体動補正を含む撮像シーケンスを開発することにより、食道部粘膜層の高分解能MRI撮像に成功した(図I-5)。従来の撮像法においては体動によるアーチファクトが顕著

であり(図I-5左)、また十分なコントラストを提供するだけの信号雑音比が不足していたが、提案法においては劇的な改善が見られた(図I-5右)。

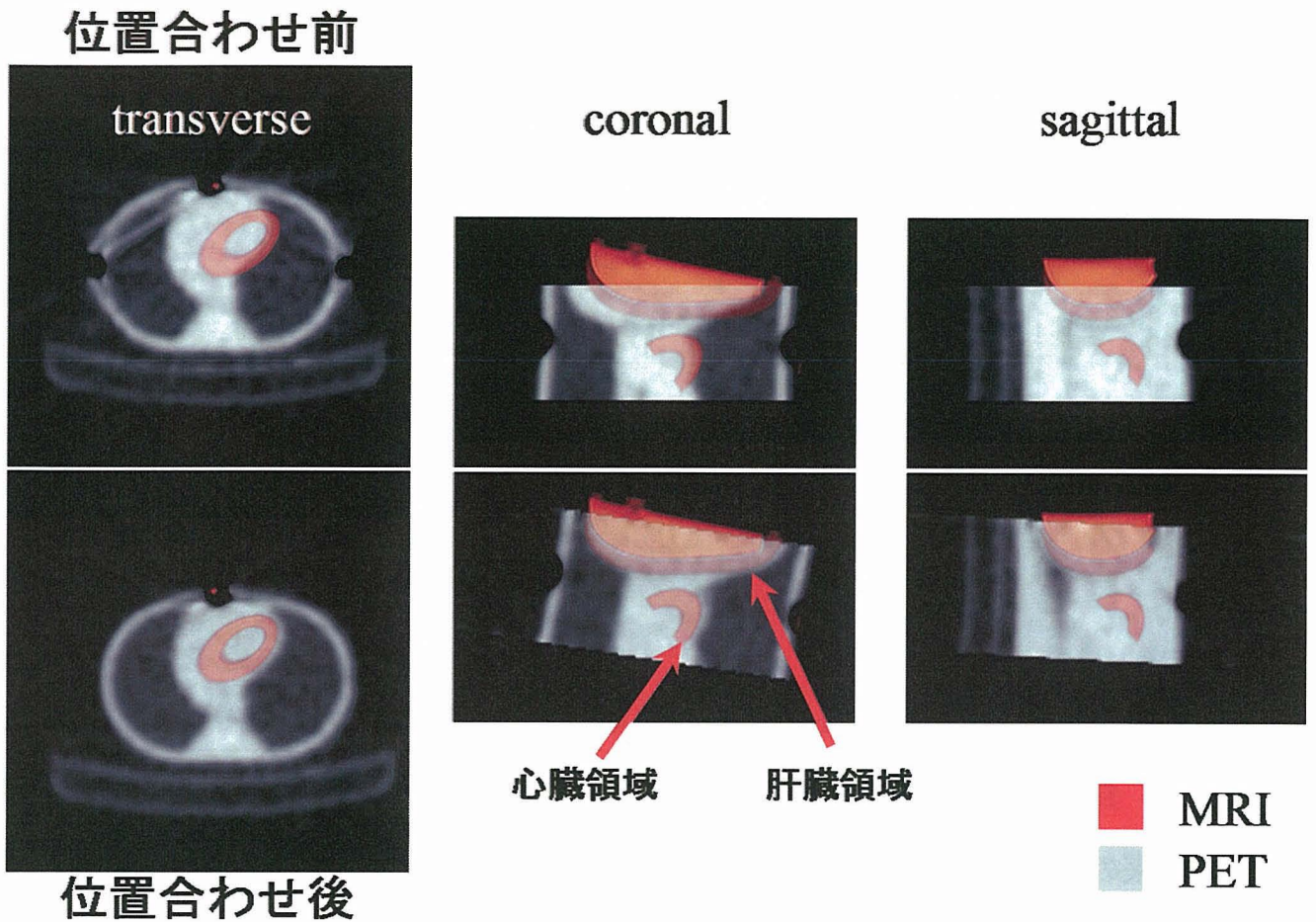


図I-5 食道部高分解能MRI

従来の1チャンネル受信方式(左)から、最大8チャンネルの並列化に成功し、食道部に適した体動補正を含む撮像シーケンスを開発することにより、食道部粘膜層の高分解能MRI撮像に成功した(右)。

赤外線反射素材をマーカーとして非検体に装着し、ステレオカメラで立体的位置を特定し、PETとMRIの持つ座標系を変換することにより、画像を融合する技術を開発し、検証を行った(図I-6)。心臓部を模擬した

ファントムによる検証により、PET画像(図I-6の灰色部分)とMRI(図I-6の赤色部分)の位置ずれが数ミリ以内であることを確認した。



図I-6 胸部ファントムにおけるPETとMRI画像の重ね合わせ

当該研究にて開発した光学トラッキング手法により座標軸の調整を行った。光学的な情報により、PET-MRIの重ね合わせを行う研究環境が整った。

D. 考察

今回の検討において¹⁴C]MDDIによるPET検査の有望性を示したが、がんの早期診断法として確立するためには、まず体内集積や薬物動態を複数の健常ラットで統計的に解析する必要がある。さらに担がんラットモデルにおける統計的検討、中動物における安全性検証、他のモダリティとの情報比較を行う必要がある。高分解能MRIにおける今回提案したT₂強調撮像法は、粘膜層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。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。今回は小動物ラットに特化した固定治具を開発し、動きやすい頸部においても高い精度で重ね合わせができることを示したが、ヒトにおいてはスケールが一桁違うため、そのまま拡張することはできない。小動物におけるノウハウを蓄積し、中動物における評価につなげたい。今後の計画として、新規プローブの標識と体内動態の追跡として、

- ・イリノテカンの消化管への集積
- ・アドリアマイシンの心筋への集積
- ・シスプラチンの腎（尿細管）への集積
- ・イレッサの肺（あるいはそれ以外）への集積

が考えられる。また、疾患関連タンパク、ペプチドの受容体同定、遠隔転移の前兆としての骨髄機能イメージング、腫瘍（癌）の血流量、酸素代謝量定量評価法の開発が望まれる。

E. 結論：

¹⁴C]MDDIによるPET検査を評価できる実験基盤を整備し、パイロットスタディとして健常ラットにおける体内集積、脳における薬物動態を観察した。さらにC6グリオーマのラット頸部集積を確認し、¹⁴C]MDDIが早期がん検出のための候補薬剤として有望であることを示した。高分解能MRI T₂強調撮像法により食道部粘膜層と筋層の分離が可能であることを示した。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精度を心臓模擬ファントムにおいて検証した。

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

Aoi T, Zeniya T, Watabe H, Deloar HM, Matsuda T, Iida H. System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of small animals. *Ann Nucl Med* 20(3):245-251, 2006

Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H. Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun* 27(10):823-827, 2006

Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis—compartmental model. *Ann Nucl Med* 20 (9):583-589, 2006

Watabe H, Matsumoto K, Senda M, Iida H. Performance of list mode data acquisition with ECAT EXACT HR and ECAT EXACT HR+ positron emission scanners. *Ann Nucl Med* 20 (3):189-194, 2006

Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H. Use of a compact pixelated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 20 (6):409-416, 2006

越野 一博, 渡部 浩司, 飯田 秀博. PETによる脳・心臓循環代謝イメージング. *クリニカルプラクティス* 25 (12):1135-1138, 2006

渡部 浩司, 飯田 秀博. 分子イメージング. *Cardiac Practice* 17 (4): 35-38, 2006

飯田 秀博, 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 久富 信之, 林 拓也, 猪股 亨, 銭谷 勉, 金 敬?, 佐藤 博司, 朴日淑. 病態生理からみた心筋viability. *臨床放射線* 51 (9):1035-1041, 2006

飯田 秀博, 渡部 浩司, 林 拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内美穂. PET/SPECT分子イメージング研究の展望. *INNERVISION* 21 (12):18-24, 2006

飯田秀博, 渡部浩司, 三宅義徳, 大田洋一郎, 寺本昇. 創薬・再生医療につながる生体分子イメージング. *新医療*33(3):113-116, 2006

Kimura U, Naganawa M, Shidahara M, Ikoma Y, Watabe H. PET kinetic analysis—Pitfalls and a solution for the Logan plot. *Ann Nucl Med* 21

(1):1-8, 2007

2. 学会発表

Iida H. Validity and Value of Multi-Center Clinical Evaluation using Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT) for I-123 radiopharmaceuticals. *6th Neuroreceptor Mapping Conference*, Copenhagen, Denmark, 2006 7.6-8

Iida H. Innovation of oxygen-15 PET for molecular imaging. *Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition*, Japan, Osaka., 2006 29 Jun

Kubo A, Zeniya T, Watabe H, Inomata T, Sohlberg A, Iida H, Minato K. Performance evaluation of a new image acquisition strategy in pinhole SPECT using Monte Carlo simulation. *The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine*, San Diego, America., 2006 3-7 Jun

Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Body-contour Acquisition Versus Circular Orbit Acquisition with Resolution Recovery in Cardiac SPECT. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, San Diego, 2006 29 Oct - 04 Nov

Watabe H, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A, Ose Y, Hayashi T, Iida H. A Novel Reference Tissue Approach for Multiple Injections of [C-11]Raclopride. *Neuro Receptor Mapping*,

Zeniya T, Inomata T, Watabe H, Teramoto N, Ose T, Sohlberg A, Nakazawa M, Yamamichi Y, Iida H. Development of dynamic pinhole SPECT system for absolute quantitation of regional myocardial blood flow in conscious small animals: first study on rats. *9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology*, Seoul, Korea., 2006 22-27 Oct

Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo H, Iida H. Effect of truncation in quantitative cardiac imaging with small field-of-view pinhole SPECT. *2006 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, San Diego., 2006 29 Oct - 04 Nov

越野 一博, 渡部 浩司, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯

田 秀博. 光学式トラッキング装置を用いたMRI-PET画像重ね合わせシステムの開発. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11 Nov

越野一博. 光学式モーショントラッキング装置を用いた動き補正. *PETデータ解析ゼミ*, 放医研, 2006 3.23

岩館雄治, 後藤隆男, Edgar C, 佐藤博司, 渡部浩司, 寺本昇, 本村廣, 叶井徹, 齋藤教弘, 飯田秀博, 塚元鉄二. 消化管挿入型放射線検出器とMRIの融合による食道癌検出システム Esophageal Cancer Detection System with Endoscopic Radiation Probe and MRI. *日本分子イメージング学会設立総会*, 京都大学百周年時計台記念館, 2006 23-24 May

橘 洋一, 圓見 純一郎, 飯田 秀博, 山岡 哲二. MRIを用いた細胞の可視化. *第28回バイオマテリアル学会*, Tokyo, Japan., 2006 27-28 Nov

佐藤 耕平, 三宅 義徳, 渡部 浩司, 猪股 亨, 久富 信之, 寺本 昇, 大田 洋一郎, 林 拓也, 飯田 秀博. 150標識化合物PET迅速検査システムの為の合成供給装置の開発. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島, 2006 11月10日

松原 佳亮, 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 石田 良雄, 渡部 浩司, 飯田 秀博. [18F]F-を出発物質とする高比放射能[18F]F2自動合成装置の開発. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島市, 日本, 2006 8-10 Nov

銭谷 勉, 渡部 浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林 拓也, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 工藤 博幸, 飯田 秀博. ピンホールSPECTイメージング. *PETデータ解析ゼミ*, 放射線医学総合研究所, 千葉, 2006 23 Mar

銭谷 勉, 渡部 浩司, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 林 拓也, Sohlberg Antti, 工藤 博幸, 飯田 秀博. 完全データ収集による小動物SPECT画質改善. *平成17年度研究所セミナー*, 国立循環器病センター研究所新館講堂, 2006 17 Jan

銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, Sohlberg Antti, 飯田 秀博. 小視野ピンホールSPECTを用いた心筋画像定量におけるトランケーションの影響. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島, 2006 9-11 Nov

- 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 石田 良雄, 飯田 秀博. Poly(ADP-ribose)polymeraseイメージング薬剤の開発 - [11C] MDDIの合成-. 第6回放射線医薬品・画像診断研究会, Kyoto, Japan., 2006 30 Sep
- 大田 洋一郎, 三宅義徳, 寺本 昇, 黒川 麻希, 渡部 浩司, 石田 良雄, 飯田 秀博. 6-(4-[11C]Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-(1,4)diazepino(6,7,1-hi)indol-1-oneの合成. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 猪股 亨, ソルベルグ アンティ, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉, 渡部 浩司, 寺本 昇, 岳野猛, 飯田 秀博. 小動物用ピンホールSPECTシステムの開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 渡部 浩司. 新しい定量SPECT解析パッケージ. SPECTの定量化と標準化に関する講演会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9 Nov
- 渡部 浩司. 小動物イメージングの最近の動向. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 渡部 浩司. 分子イメージングに基づく前臨床～臨床評価系の構築. NCVC分子イメージング講演会, 新大阪ワシントンホテルプラザ., 2006 11 Apr
- 渡部 浩司, 銭谷 勉, 宍戸 博紀, 飯田 秀博. モンテカルロシミュレーションコードGATEを用いたピンホールSPECTカメラの最適化. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11Nov
- 渡部 浩司, 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 山本 明秀, 合瀬 恭幸, 林 拓也, 飯田 秀博. マルチインジェクション[C-11]Racloprideによる短時間結合能定量法の開発. 第46回 日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov
- 飯田秀博. 慢性期脳血管障害のPET・SPECTイメージング評価の意義. 第26回日本脳神経外科コンgres総会, 東京, 2006 13, May
- 樋掛 正明, 大田 洋一郎, 黒川 麻希, 三宅 義徳, 飯田 秀博. ホスゲン合成法の開発の試み. 第46回 日本核医学会学術総会, Kagoshima, Japan, 2006 9-11NOV
- Goto T, Iwadate Y, Carlos E, Sato H, Watabe H, Motomura H, Maekawa A, Kanoi T, Saito K, Iida H, Tsukamoto T. Development of Endoscopic Radiation Probe for fusion imaging with MRI. 14th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, America., 2006 6-12 May
- Iida H, Hayashida K, Nakazawa M, T K. Multi center Evaluation of Quantitative SPECT Reconstruction Package - QSPECT&DTARG. The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, America., 2006 3-7 Jun
- IKoshino K, Watabe H, Yamamoto A, Sato H, Iida H. Development of registration system between PET and MRI images using optical motion tracking system. The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, USA., 2006 3-7 June
- Sato H, Watabe H, Teramoto N, Koshino K, Yamamoto A, Enmi J, Goto T, Iwadate Y, Tsukamoto T, H I. Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer. 14th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, America., 2006 6-12 May
- 佐藤博司, 渡部浩司, 越野一博, 山本明秀, 寺本昇, 圓見純一郎, 岩館雄治, 後藤隆男, 塚元鉄二, 飯田秀博. ステレオ赤外線カメラによるPET機能画像のMRI解剖画像への重ね合わせ法の検討 Initial Study of registration method for PET functional images on MRI anatomical image using a stereo infrared camera. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May
- 猪股亨, Sohlberg A, 銭谷勉, 渡部浩司, 寺本昇, 岳野猛, 飯田秀博. コンパクトガンマカメラを用いた小動物用ピンホールSPECTシステムの開発 Development of pinhole SPECT system using compact gamma cameras for small animal imaging. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May
- 猪股亨, 飯田秀博, 久富信之, 藤原守, 三浦岩, ハンヌ シ. PET用小型サイクロトロンから発生する放射線の低減化 Reduction of radiation generating from a small cyclotron for PET. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May

飯田秀博. PET・SPECT核医学分子イメージングにおける機器・解析技術の役割. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May

Iida Hidehiro. 創薬のための小動物分子イメージング 動態機能の撮像と解析にかかる最近の進歩. 分子イメージング研究シンポジウム2007, 神戸国際会議場, 2007 18-19 Jan 2007

Tachibana Yoichi, Ennmi Jyunichiro, Iida Hidehiro, Yamaoka Tetsuji. Synthesis and Applications of New Contrast Agents for In Vivo Cell Tracking. Society For Biomaterials, Chicago, USA, 2007 18-21 Apr

越野 一博. PET-MRI位置合わせシステムの現状と課題. 放射線医学部セミナー, 先進医工学センター3Fセミナー室, 2007 2月14日

橋 洋一, 圓見 純一郎, 飯田 秀博, 山岡 哲二. 細胞ラベルを目的とした新規MRI用高分子造影剤の開発. 第6回 日本再生医療学会, Kanagawa, Japan., 2007 13-14 Mar

山内 美穂, 林 拓也, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯田 秀博. メロディの認知に関わる脳内機構-fMRIによる検討. 第9回日本ヒト脳機能マッピング学会, 秋田, 2007 16-17 Mar

渡部 浩司. 繰り返し投与方法によるPET/SPECT解析. PETデータ解析ゼミ in 2007, 独立行政法人理化学研究所 フロンティア研究システム 2F大会議室, 2007 2 Feb

渡部 浩司. 分子イメージング機器の最近の動向. バイオ応用技術研究ユニットワークショップ2007, 日本原子力研究開発機構高崎, 2007 1月30日

渡部 浩司. PET検査の定量性の向上および解析法の簡便化に向けた検査法の確立. PETの新しい診断分野の開拓に関する基礎的・臨床的研究, 北海道大学医学部, 2007 1-26

渡部 浩司, 寺本 昇. 小動物～大動物を対象とした先駆的画像診断機器 (PET・SPECT・MRI) による組織再生過程の低浸襲追跡システムの確立. 平成18年度循環器病研究委託費 (18指-2) 「医工学的再生治療技術に関する分野横断的研究」第2回班会議, 先進医工学センター 3F 301 カンファレンスルーム, 2007 6 Mar

飯田 秀博, 渡部 浩司, 中澤 真弓. SPECT画像診断の定量化と標準化. 第9回日本ヒト脳機能マッピング学会, 秋田, 2007 16-17 Mar

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

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、ヒト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、消化器粘膜巢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巢の癌の検出である。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的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、食道部高解像MRIを行う。変動磁場均一度を上げるため受信専用とし、最大8チャンネルの平行同時使用可能なRFコイルを開発する。開発されたコイルをボランティアにおいて、食道部のコントラストを指標として評価する。撮像はT2強調像としてFast Spin Echo法（FSE法）を使用し、撮像パラメータを最適化すると共に、食道部固有の体動の影響を考慮したシーケンス開発を行い、ボランティアにおいて画質を評価する。

（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

フェーズドアレイコイルの開発

最大8チャンネルの受信専用コイルの開発に成功

した(図II-1)。左右で各々2チャンネル、胃下部においては上下各々2チャンネルの最大計8チャンネルの構成で、任意の組み合わせが可能である。頸部へのポジショニングはボールジョイントを使用し、任意の位置への配置が可能となった。

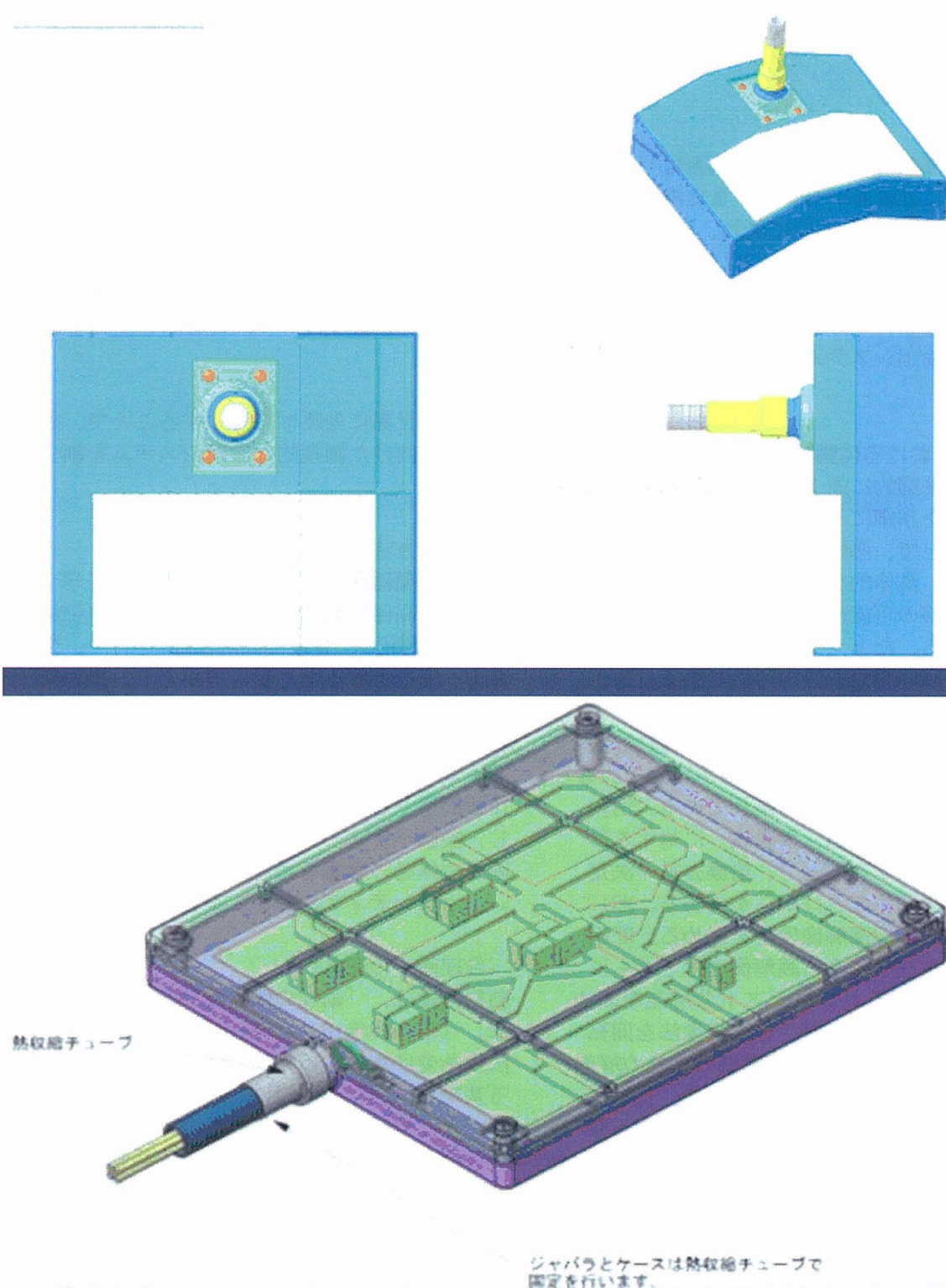


図 II-1 コイルデザイン概観図(上)、内部エレメント配置図(下)

ボールジョイントを採用することにより、頸部の複雑な形状に合わせてコイルを配置することが可能となり、8の字形のエレメントを加えることにより、深部までの信号を感度よく収集できる構造とした。

フェーズドアレイコイルの評価

開発されたコイルはファントムによる評価の結果、S/N（信号雑音比）が従来の5倍あり、空間分解能[画素]～0.6mmを達成することが可能であった。

またボランティア（8名）に対して撮像を行い、負担をかけることなく、コイルを被検部に接近させることができた。



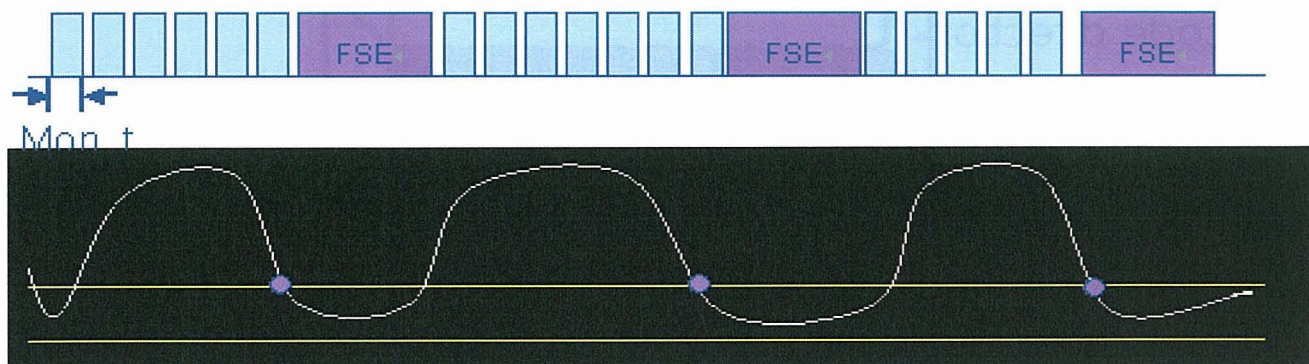
図II-2 頸部コイル（左）によるボランティアスキャン（右）

ボールジョイントの自由度が高く、ボランティアに負担をかけることなくコイルを被検部に接近させることができた。

ナビゲータエコー法による体動補正技術の開発

MR信号収集に先立ち、位相エンコード勾配を含ませエコーを毎回収集し、その情報を元に体動の影響を推測し、スキャンの同期を行うシーケンス（ナビゲータエコー法）の開発に成功した（図II-3）。本手法により呼吸など一定リズムをとる動きに対してス

キャンの同期をかけることが可能となった。ナビゲータエコー法をボランティアにより評価し、アーチファクトの抑制による画質の向上を確認した（図I I-4）。



図II-3 ナビゲータエコー法の概念図

Fast Spin Echo (FSE) 法（紫色部分）によるデータ収集は、ナビゲータエコー（水色の部分）による一定周期の体動に合わせて開始される。



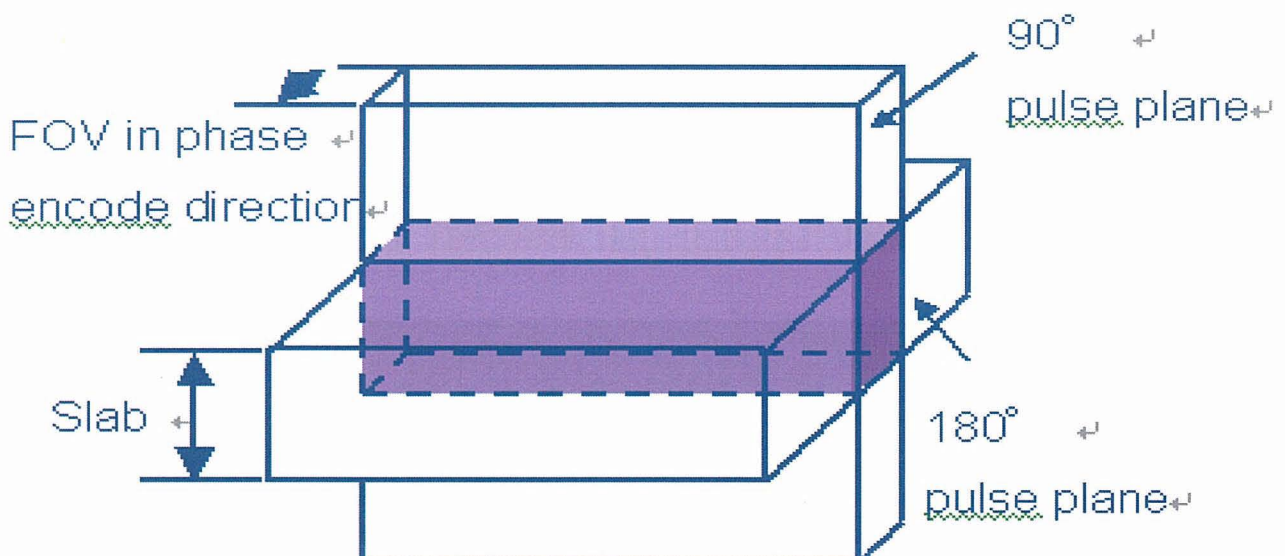
図II-4 ナビゲータエコー法の評価

ボランティアによる撮像により、ナビゲータエコー法が呼吸による体動を補正し、アーチファクトを減らし、画質を向上させることを確認した。

バンドスキャン法の開発

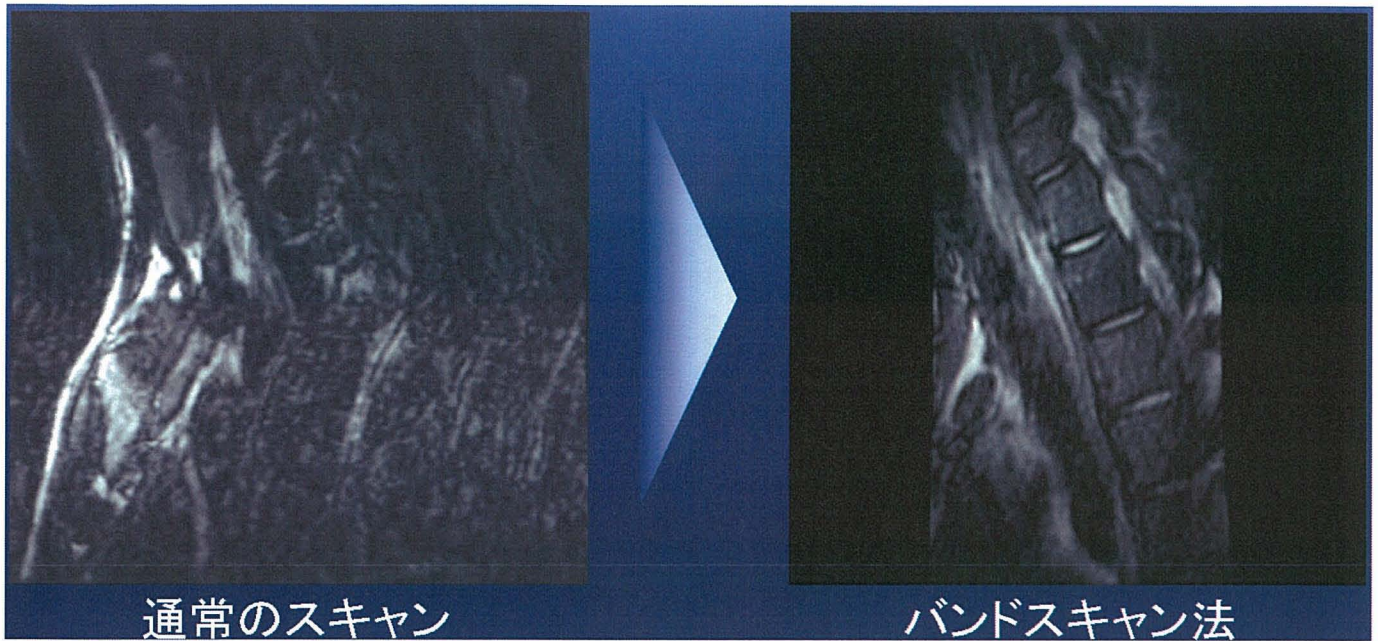
スピネコー法によるMR信号収集は通常90度の励起パルスと180度の結像パルスを同じ断面で印加することにより行われる。食道部のような身体の中心部分に関心領域がある場合、大きな領域を画像化する必要があり、また動きの大きい体表面の影響が位相エンコード方向に現れるという問題点があった。

そこで、90度パルスに続く180度パルスのスライス選択を直交させることにより、エコー結像部を矩形にしバンドスキャン法を開発した(図II-5)。本手法をボランティア食道部で評価した結果、関心領域以外からのアーチファクトの混入を防ぐことに成功した(図II-6)。



図II-5 バンドスキャン法の概念図

90度パルスに続く180度パルスのスライス選択を直交させることにより、エコー結像部を矩形にし(紫色部分)、関心領域以外からのアーチファクトの混入を防ぐパルスシーケンスの開発を行った。



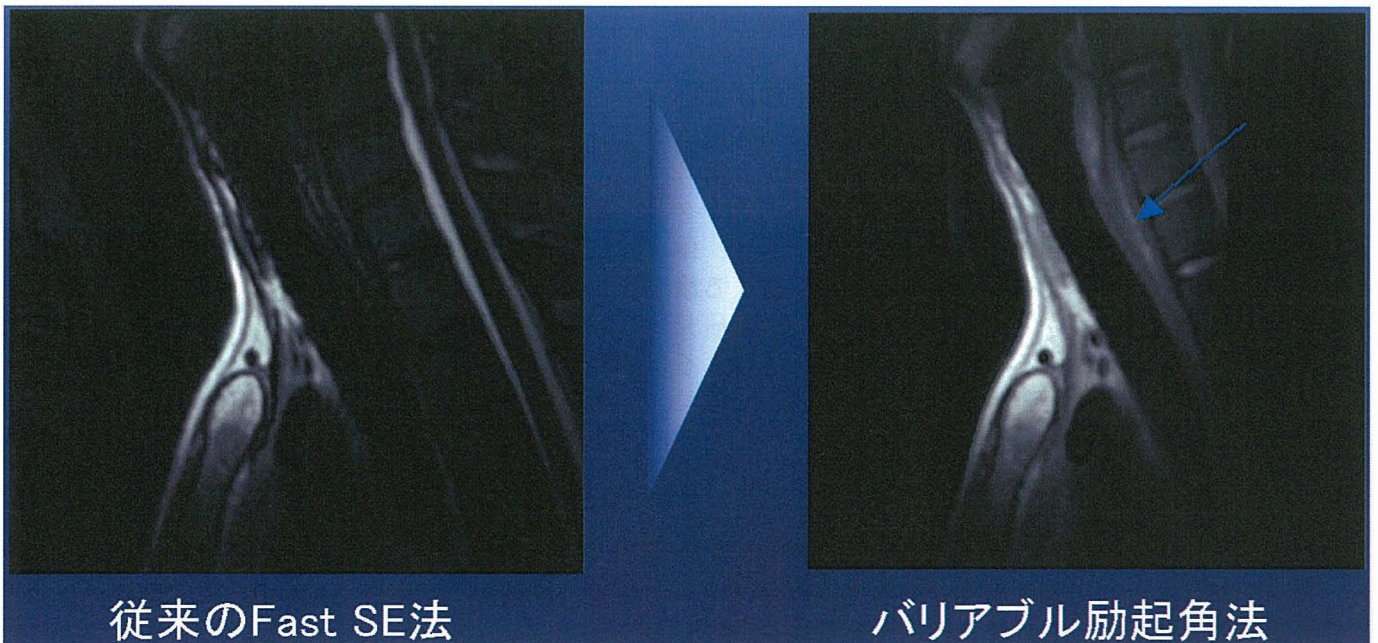
図II-6 バンドスキャン法のボランティア画像

従来法においては呼吸による体表のアーチファクトが深部にまで影響を与えてしまっていた（左）が、バンドスキャン法により、関心領域以外からのアーチファクトの混入を防ぐことに成功した。

バリエブル励起角法の開発

従来のFSE法による撮像では励起のためのフリップアングルは90度に固定されていた。この手法は十分な信号回復を見込んでいるため、撮像時間を短縮するためには、それに見合った励起角の最適化が必要であり、位相エンコード毎に適切な角度を計算し

てスキャンを行うバリエブルフリップアングル法の開発を行った。ボランティア評価により、信号強度、コントラストを維持したまま、撮像時間を8分20秒から5分40秒へ短縮することに成功した（図I I-7）。



図II-7 バリエブル励起角法によるボランティア画像

ボランティアによる評価において信号強度・コントラストを維持したまま撮像時間8分20秒から5分40秒へ短縮することに成功した。

総合評価

開発されたフェーズドアレイコイル、撮像シーケンス群を組み合わせることでボランティア評価を行った。

食道部の粘膜層の良好なコントラストを得ることに成功した。



図II-8 フェーズドアレイコイルによるボランティア画像

開発されたコイル、撮像シーケンスを組み合わせることにより、良好な粘膜層の描出に成功した。

D. 考察

PETの持つ機能画像との重ね合わせには、解剖的な情報を持つT1強調像が望まれるが、食道部においては粘膜層の分離において不利である。T2強調像は粘膜層におけるコントラストで優位であるが、信号雑音比が低く、また動きなどの体動のアーチファクトを受けやすい。今回、信号雑音比を向上させ、体動を補償する技術を開発し、ボランティアによる検証を行った。今後はさらに臨床に近い形で実証研究を進めるべきと思われる。将来のがんモデルによる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、頸部に最適化した受信専用マルチコイルと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。これにより信号雑音比が5倍向上し、体動によるアーチファクトを抑制することに成功した。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、高分解能の消化器MRI画像が得られた。

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

飯田 秀博, 寺本 昇, 越野 一博, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 久富 信之, 林 拓也, 猪股 亨, 銭谷 勉, 金 敬?, 佐藤 博司, 朴日淑. 病態生理からみた心筋viability. 臨床放射線 51 (9):1035-1041, 2006

飯田 秀博, 渡部 浩司, 林 拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内美穂. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望. INNERVISION 21 (12):18-24, 2006

2. 学会発表

越野 一博, 渡部 浩司, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯田 秀博. 光学式トラッキング装置を用いたMRI-PET画像重ね合わせシステムの開発. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島県民交流セン