

ター, 2006 09-11 Nov

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, 齋藤数弘, 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

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

Koshino 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

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

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Poly(ADP-ribose) Polymerase（PARP）の阻害薬である6-(4-[¹¹C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one（[¹¹C]MDDI）の合成、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、消化管腫瘍の早期発見と悪性度鑑別を可能にする。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。

B. 研究方法

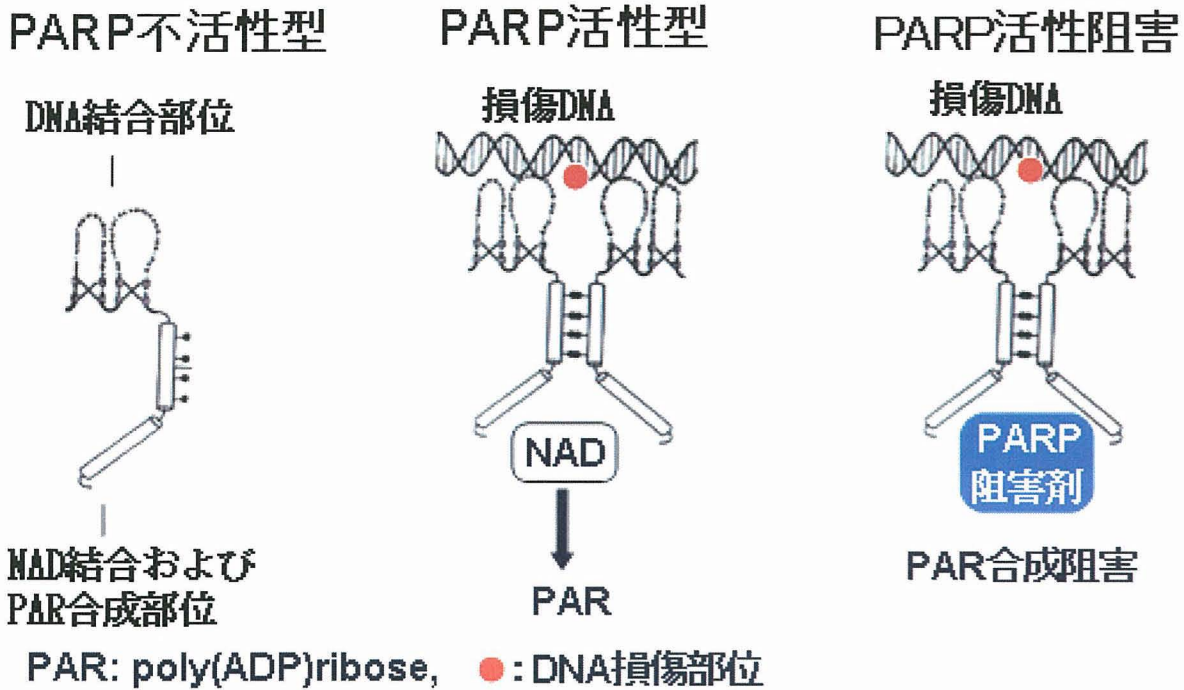
[¹¹C]MDDIの合成

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に損傷が起こると活性型となり、NADを基質としてPoly(ADP)ribose（PAR）を合成する（図III-1）。虚血性脳障害において酸化ストレスによりPARPが過剰に活性化された場合、ATP産生の補酵素であるNADの過剰消費がATP産生を著しく阻害し細胞死を誘発すること、またPARP阻害薬は細胞死の領域を著しく減少することが認められている。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。これらの知見はポジロン標識PARP阻害薬を用いたPETが虚血性脳障害の病態把握や癌治療効果予測に有用な情報を与える可能性を示唆しており、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-[¹¹C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one（[¹¹C]MDDI 図III-2）の合成方法を検討する。標識前駆体は収率や合成の応用性を考慮し、Tikheらの方法により、6-(4hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one（HODDI 図III-3）を使用し、ホットヨウ化メチルにより[¹¹C]MDDIを合成する（図III-4）。合成された[¹¹C]MDDIに対し収率、比放射能を、HPLC装置：

JASCO PU 980、検出器：JASCO UV-970、RI 半導体検出器、カラム：YMC-Pack ODS AQ-323を用い、溶離液：10m M H3PO4-CH3CN 55:45、流量：4.0 mL/minの条件で測定する。

[¹¹C]MDDIによるイメージング

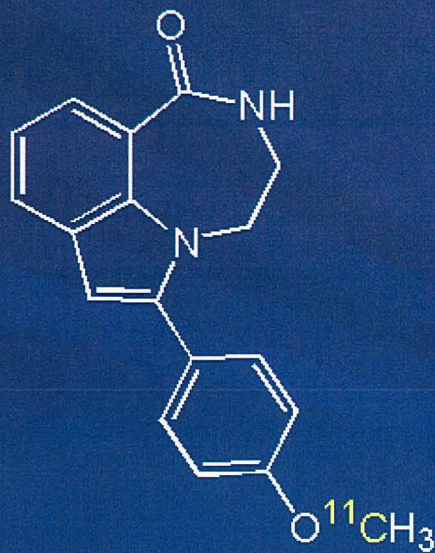
合成されたPARPを健常ラットに投与し、マイクロPET装置でイメージングを行う（図III-5）。



図III-1 Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)のDNA損傷の修復に関する模式図

通常は不活性型の核内酵素として存在しているが、DNAに損傷が起こると活性型となり、NADを基質としてPoly(ADP)ribose (PAR)を合成する。ポジトロン標識PARP阻害薬を用いたPETによるPARP活性イメージングにより、虚血性脳障害の病態把握や癌治療効果予測に有用な情報を与える可能性がある。

[¹¹C]MDDIの構造と特性



PARP拮抗作用

K_i: 8.2 nM

脂溶性

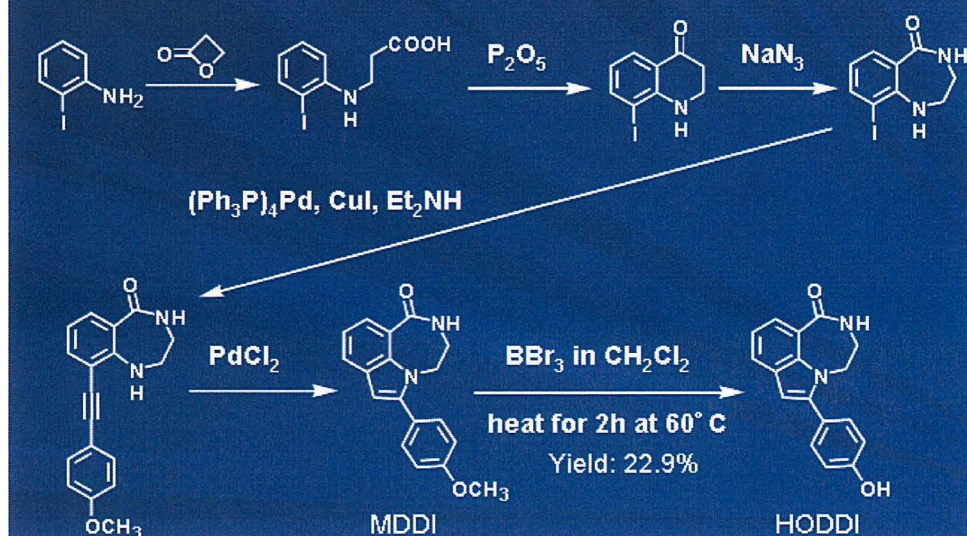
Log P: 2.31

[¹¹C]MDDI

図III-2 PARP阻害剤 6-(4-[¹¹C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one [¹¹C]MDDIの構造と特徴

虚血性脳障害において酸化的ストレスによりPARPが過剰に活性化された場合、ATP産生の補酵素であるNADの過剰消費がATP産生を著しく阻害し細胞死を誘発すること、またPARP阻害薬は細胞死の領域を著しく減少することが認められている。

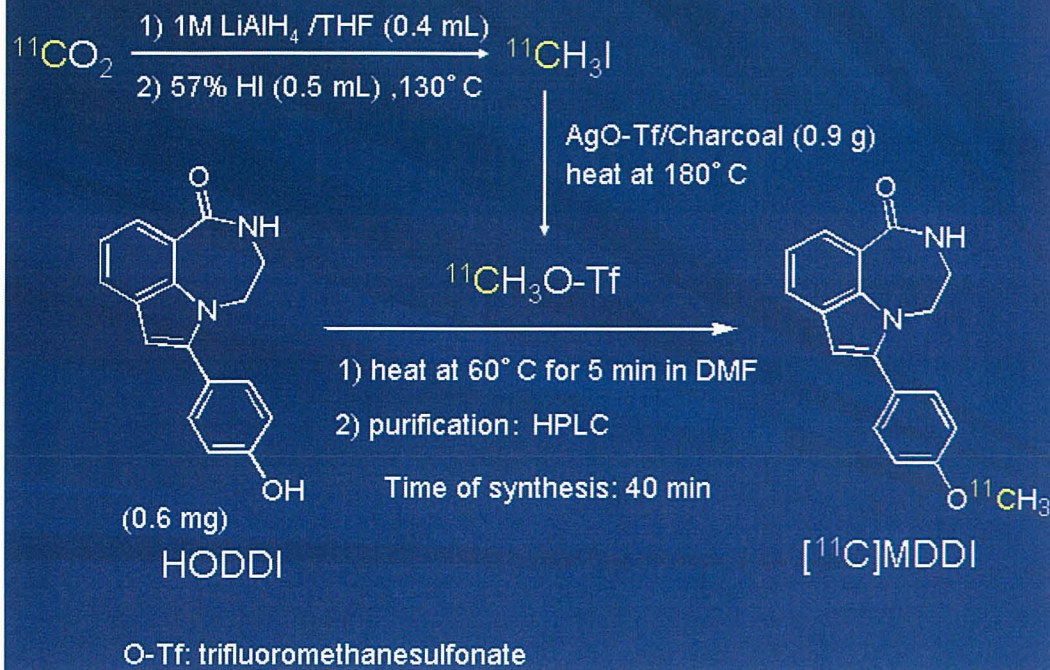
6-(4hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one (HODDI)合成経路



図III-3 6-(4hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one (HODDI)合成経路

[¹¹C]MDDIの合成の前駆体としてHODDIを合成する。

[¹¹C]MDDIの合成



図III-4 6-(4-[¹¹C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one ([¹¹C]MDDI)の合成方法

成経路は、収率や合成の応用性を考慮し、6-(4hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one (HODDI 図III-3)を経て、ホットヨウ化メチルにより [¹¹C]MDDIを合成する方法を採択する

正常ラットにおける[¹¹C]MDDI-PETイメージ

●動物および[¹¹C]MDDI投与方法

動物: 雄SDラット 9週齢 (328 g)

麻酔: 導入 ケタミン <50 mg/kg + キシラジン <2 mg/kg

維持 プロポホル 20~25 mg/kg/h

[¹¹C]MDDI投与量: 79 MBq (左大腿静脈より投与)

●測定方法:

PET装置: Siemens社製 MICRO-PET FORGUS 120

麻酔導入

投与



図III-5 正常ラットにおける[¹¹C]MDDI-PETイメージング

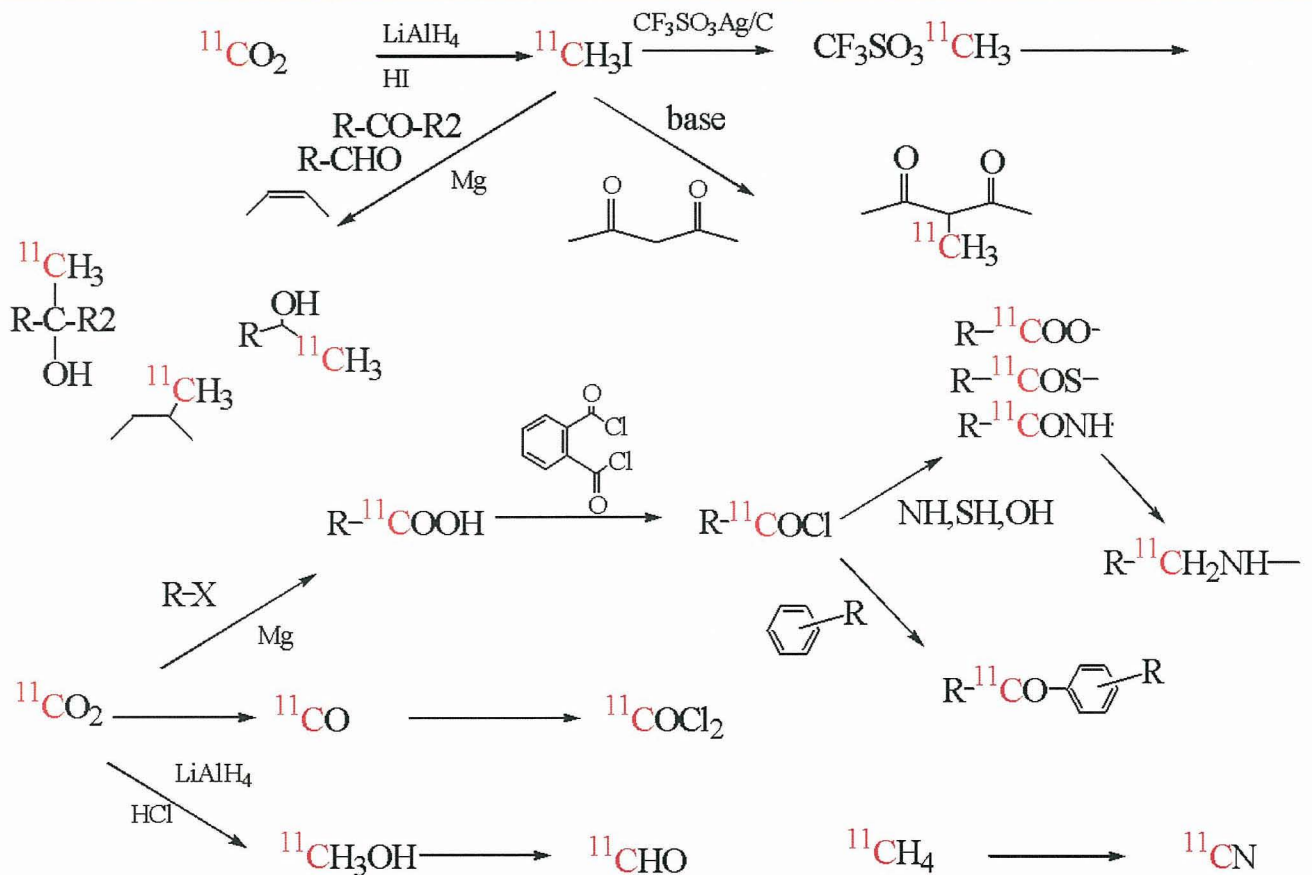
健康ラットにおける臓器毎の集積、脳内の薬物動態を可視化する。マイクロPETを使用し、麻酔下、静注により投与を行う。

ホスゲン合成法の開発

^{11}C のPET用標識薬剤の合成は $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ 及びTriflateを用い、 NH_2 、 OH 、 SH への導入が主流であるため、この基をもたない構造への ^{11}C の標識は困難である。早期がんの特異的に集積する薬剤を開発するためには、多種・多様な構造をもつ化合物への標識が求められている。その合成中間体の一つとしてホ

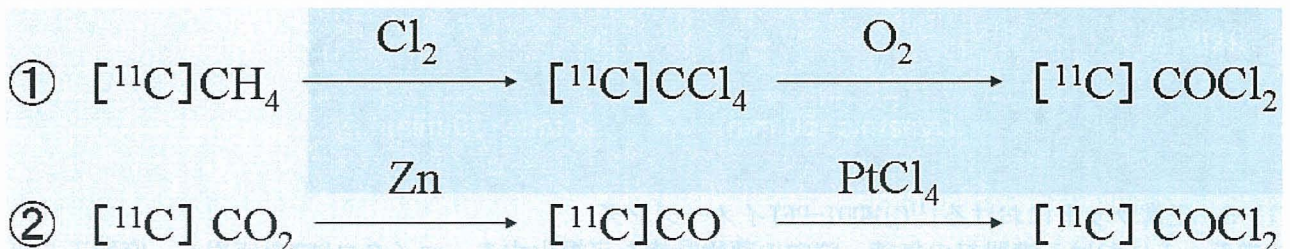
スゲンに注目し(図III-6)、その合成方法について検討する。合成経路としては図III-7の①と②の二つが考えられが、 CO は標識薬剤としての応用性が高いことから②を採用して開発を進める。合成されたホスゲンは、Anilineと反応させ、N,N-Diphenylureaを合成し、これの収率からホスゲンの収量を推定する(図III-8)。

C-Cボンド結合の標識



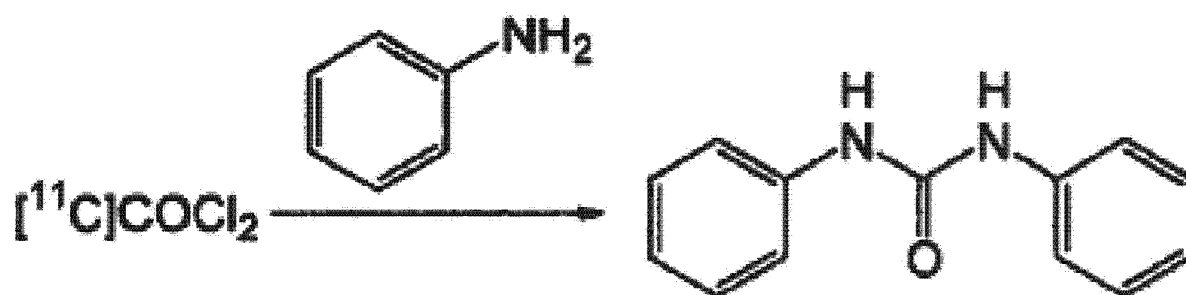
図III-6 C-Cボンド結合に対する ^{11}C 標識の可能性

早期がんの特異的に集積する薬剤を開発するためには、多種・多様な構造をもつ化合物への標識が求められている。その合成中間体の一つとしてホスゲンに注目する。



図III-7 ホスゲン合成経路

① と②の二つが考えられ、COは標識薬剤としての応用性が高いことから②を採用して開発を進める。



図III-8 ホスゲン収率の測定方法

COCl_2 は毒性が高いため、Anilineと反応させ、N,N-Diphenylureaを合成し、これの収率からホスゲンの収量を推定する。

C. 研究結果

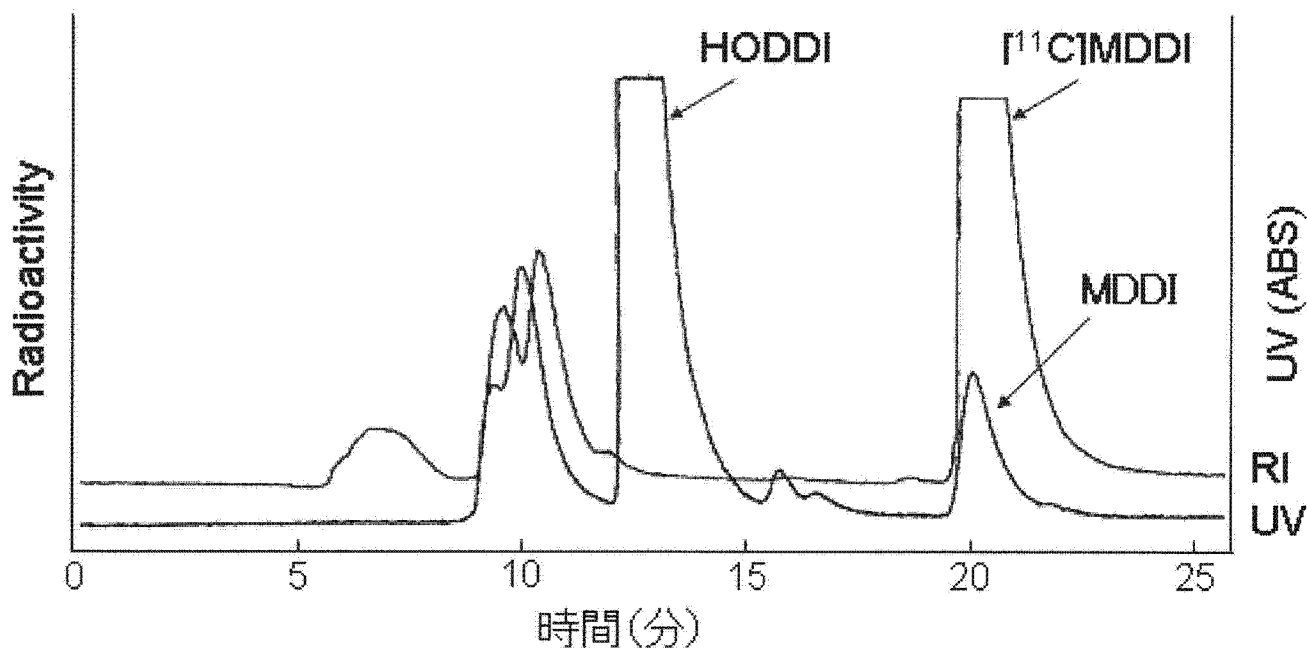
[¹⁴C]MDDI の合成方法の開発

[¹⁴C]MDDIの合成に成功した(図III-9)。MDDIをBBr₃を用いて脱メチル化し、全6工程であり、総収率4.12%であった。[¹⁴C]MDDIはDMF中HDDIと[¹⁴C]CH₃O-Tfを60°Cで反応させることにより放射化学的収率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。放射化学

的収率は38.3 ± 1.7%であった(図III-10)。

[¹⁴C]MDDI によるイメージング

[¹⁴C]MDDIによる健常ラットのイメージングに成功した。全身による画像(図III-11)においては肝臓以外の集積は認められなかった。脳内においても(図III-12)特異的な集積は認められず、ウォッシュアウトの観測に成功した。



図III-9 HPLCにおける[¹¹C]MDDI分離クロマトグラム

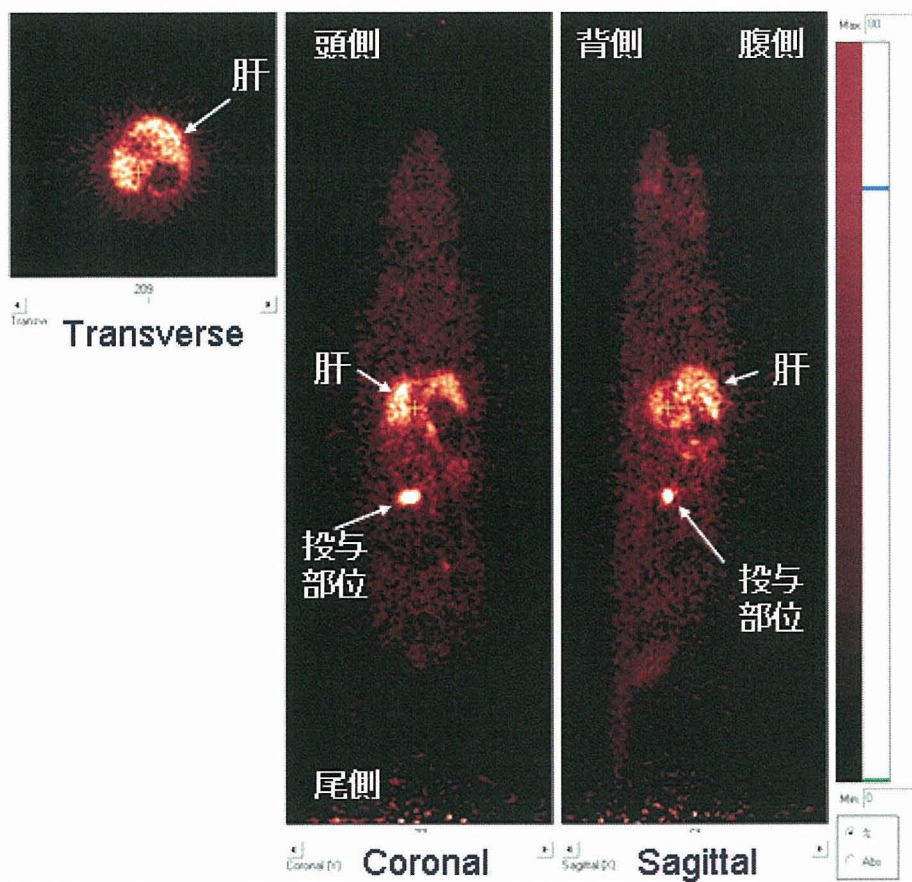
HPLC装置: JASCO PU 980 検出器: JASCO UV-970 RI 半導体検出器カラム: YMC-Pack ODS AQ-323を使用し、溶離液: 10m M H₃PO₄-CH₃CN 55:45 流量: 4.0 mL/minの条件で測定した。

結果

放射化学的収率 (時間補正)	$38.3 \pm 1.7 \%$
放射化学的純度	92 %以上
比放射能(EOS)	$55 \pm 2 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$
合成時間*:	40分間

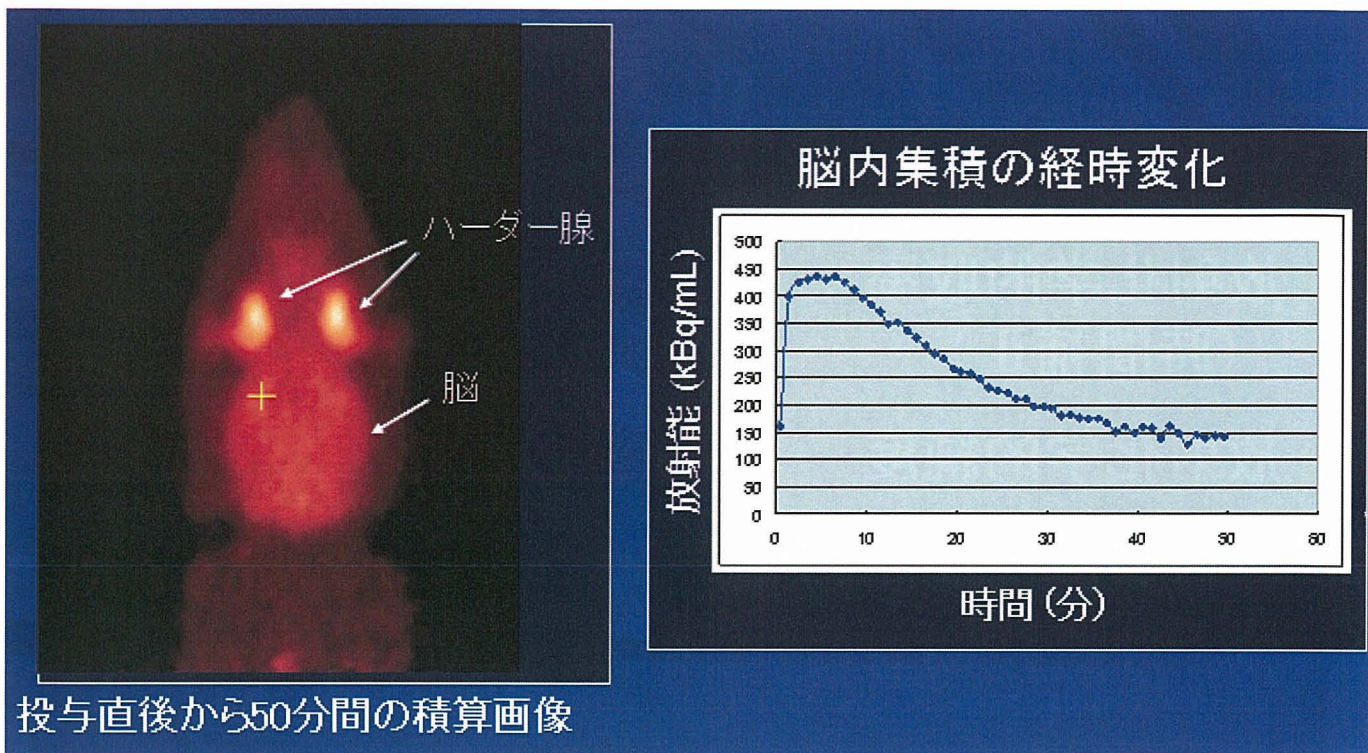
図III-10 $[^{14}\text{C}]$ MDDIの合成結果

$[^{14}\text{C}]$ MDDIの合成に成功し $38.3 \pm 1.7\%$ の高収率を得ることができた。



図III-11 正常ラットにおける全身 $[^{11}\text{C}]$ MDDI PETイメージ

$[^{11}\text{C}]$ MDDIによるイメージングに成功した。肝臓に高い集積を認めた。



図III-12 正常ラット脳における $[^{11}\text{C}]\text{MDDI}$ PETイメージ
 脳における集積とその時系列のウォッシュアウトを観測した。脳内に特異的集積は認めなかった。

ホスゲン合成法の開発

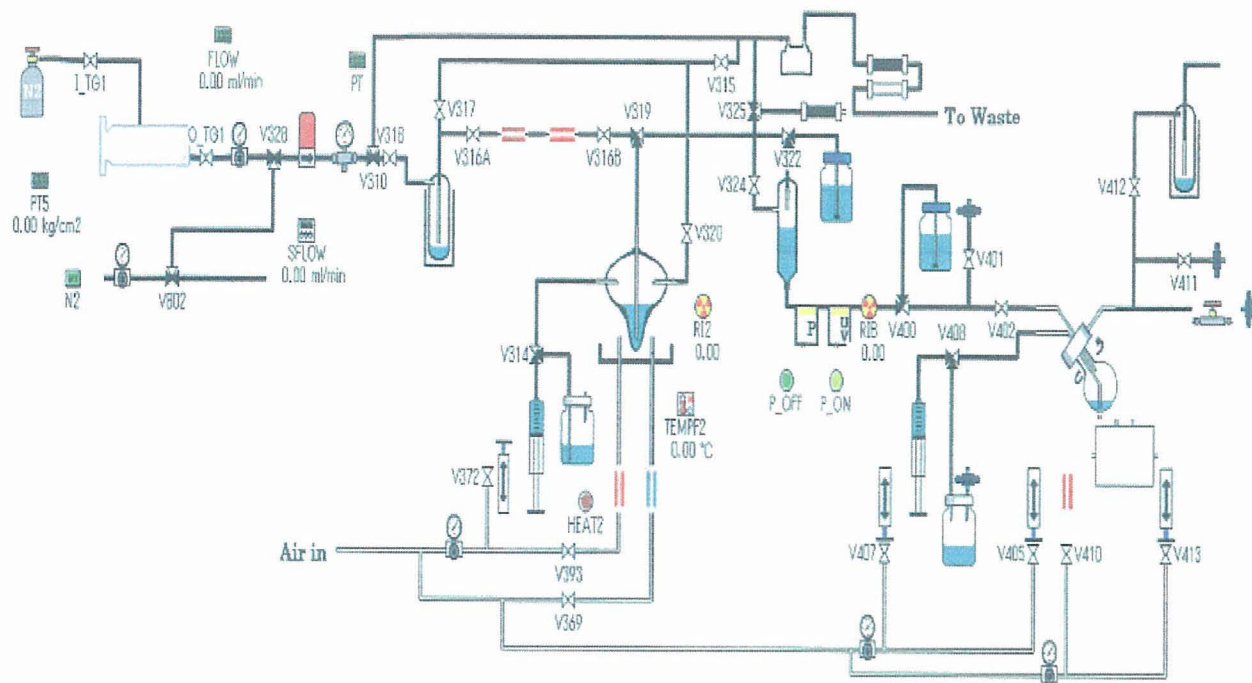
ホスゲンの合成装置の開発に成功し(図III-13)、各条件による収率を測定した。PtCl₄をハロゲン化剤(図III-14)として温度におけるCOCl₂の合成収率は、

260°C	0.5GBq
290°C	1.3GBq
320°C	2.0GBq
340°C	2.0GBq

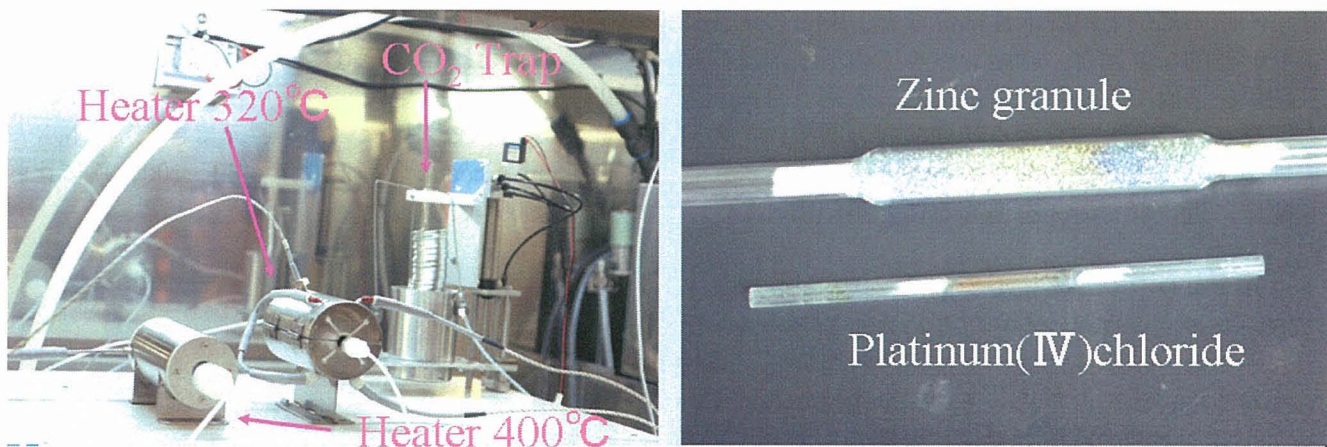
であった。

上記の結果より320~340°Cが最適と考え最終的に1.80GBq-2.37GBq (25.5-32.1%)

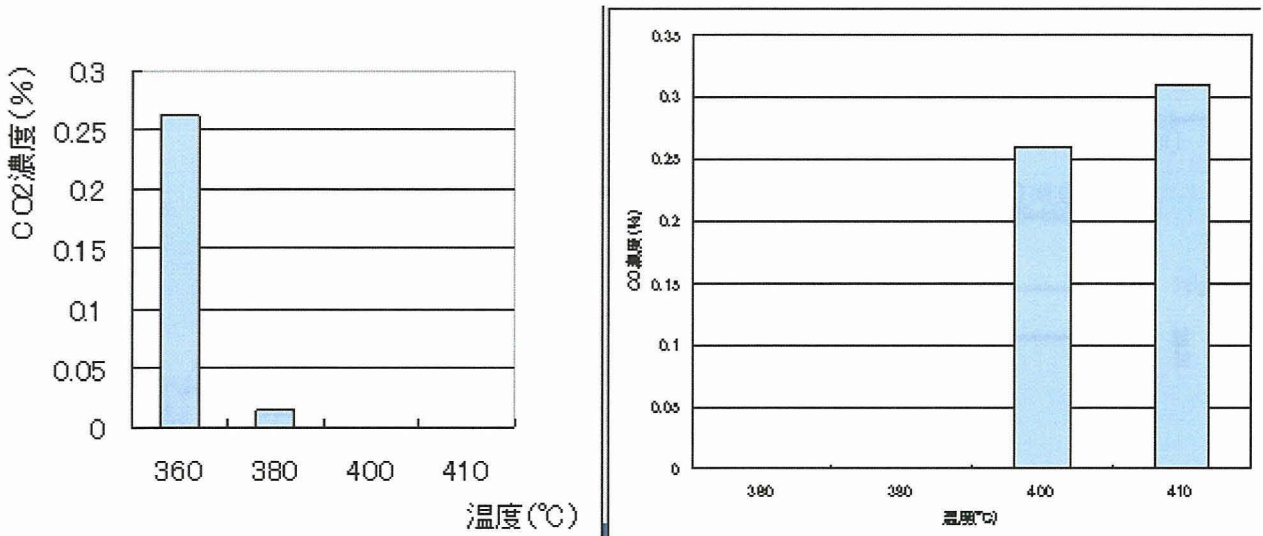
(n=3)を得た。亜鉛粉を還元剤として温度における還元効率を測定した。400°C以上で効率的に還元できることを確認した(図III-15)。



図III-13 ホスゲン合成ライン模擬図



図III-14 ホスゲン合成装置 (左) と触媒管 (右)



図III-15 二酸化炭素の還元条件の検討

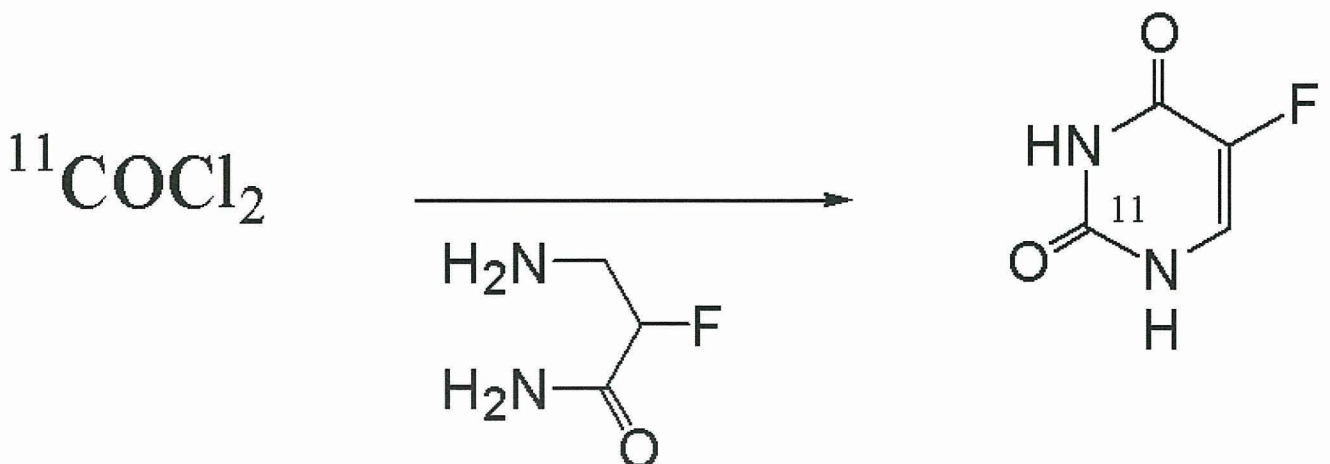
亜鉛粉を還元剤として温度における還元効率を測定した。400°C以上で効率的に還元できることを確認した。

D. 考察

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ため、ガンのイメージングや抗がん剤の薬効評価に応用できる可能性がある。腫瘍細胞の部位とPARP活性部位など、MRとの比較により形態的な要因と、細胞レベルでの活性部位の相互関係を検討できる可能性がある。今回、合成装置を開発し、ラットにおける初期検討の結果、その可能性がより現実的なものであることが示唆され、より臨床に近い形で研究を進めることが望まれる。

フルオロウラシル系抗ガン剤は、代謝拮抗剤として5-フルオロウラシルをはじめカルモフル、テガフルなどが臨床において使用されている。毒性も少なく古い薬剤のため、その安全性は知られている。一方、薬剤の臨床効果には疑問がもたれている。

ホスゲンのC-C bond結合は、5-フルオロウラシル (5-FU) の骨格内に¹¹Cを標識することができる可能性があり (図 III-16)、それを利用して、体内分布、代謝経路などの薬物動態を測定することが可能になれば、がんの早期診断に有効となる可能性がある。今回の検討により¹¹C-標識薬剤の重要中間体のホスゲンの合成方法を確立しつつあることはこういった研究の基盤を補強するものである。二酸化炭素の亜鉛粉による還元は400°C以上で効率よくCOへ還元できたが、N,N-Diphenylureaの収率が文献 (60~100%) に比較して低収率であった。



図III-16 5-フルオロウラシル (5-FU)への応用例

今回開発したホスゲンを応用した例として5-フルオロウラシルが考えられた。

E. 結論

PARP阻害薬である [¹¹C]MDDIの合成に成功し、PETによるPARP活性イメージング研究の基盤が整った。
[¹¹C]MDDIの合成は総収率4.12%、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。[¹¹C]MDDIによる、正常ラットのPETイメージングに成功し、脳組織への迅速な取り込みと洗い出しが認められた。また、全身イメージでは肝臓を除いて高い集積は認められなかった。これらの結果より、PARP-PETイメージングによるがんの早期診断の可能性が示唆された。今後、ラット体内分布を詳細に検討するとともに、虚血および腫瘍ラットモデルを用い、PARPイメージング薬剤としての可能性を検討する予定である。またホスゲンの合成装置の開発に成功し、C-C bondを含む薬剤開発基盤が整った。

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 敬玫, 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

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 [¹¹C]Raclopride. *NeuroReceptorMapping*,

銭谷 勉, 渡部 浩司, 青井 利行, キム キョミン, 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

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

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

動態解析と画像処理法に関する研究

分担研究者 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
放射性同位元素診断研究室 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、がんの検出で臨床応用がなされているが、解剖学的情報が乏しく、その局在化診断を行うのは困難であった。CTの解剖情報と組み合わせる技術が開発され、臨床応用されているが放射線被爆が大きく、また軟部組織の分解能が低いことが問題となる可能性が否定できない。それに対しMRIは放射線被爆を伴わず、軟部コントラストが高いことから、PET情報との重ね合わせ技術に対するは期待が大きい。PET-MRI一体型装置の開発が進められているが大規模なコストがかかり、実用化までいたっていない。本研究ではMRI検査とPET検査を別々に行い、その情報を精度よく、自動的に重ね合わせる方法論の開発を行うことにより、費用効果比をあげ、既存のシステムにおいても処理可能なシステムを構築することを目的とする。非検体に赤外線反射センサーを固定し、PET, MRIの両ガントリーに対する座標軸変換をキャリブレーションデータにより行う。ファントムと動物における食道部の位置座標の誤差評価を行うことにより、PET機能画像の局在化情報構築を行い、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

MRI撮像装置における解剖学的情報と共に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。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 ^{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。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。本研究ではMRI検査とPET検査を別々に行い、その情報を精度よく、自動的に重ね合わせる方法論の開発を行う。非検体のガントリー座標系に対する位置情報を複数の赤外線による検知で計算し、MRIとPETの画像情報を重ねる。ファントムと動物における食道部の位置座標の誤差評価を行う。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。

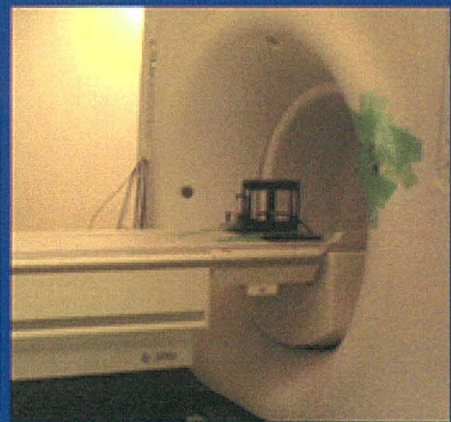
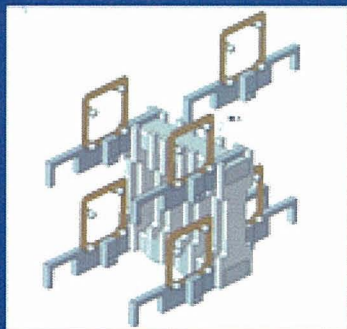
B. 研究方法

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）とシーメンス社製PET装置ECATを使用する。PET画像とMRI画像の重ね合わせは、赤外線を非検体（ファントムとラット）に照射し、非検体に固定した赤外線反射器（4点式）からの反射をステレオCCD赤外線カメラ（NDI社製Polaris）にて立体的なガントリーに対する位置情報として計算する手

法で行う。キャリブレーションは専用治具（図IV-1）を用いて行い、PET画像、MRIとの照合を行い（図IV-2）、座標変換マトリクスを算出する。キャリブレーションによる座標変換マトリクスを用いて、点線源の画像をPET, MRで撮像し、重ね合わせの精度評価を行う。位置合わせ精度を評価するために、2種類のPET装置（PET #1、PET #2）と1種類のMRI装置を使用する。PET #1では、PETの点線源は ^{18}F 溶液を用い、11箇所的位置、PET #2においては、 ^{68}Ge の点線源、10箇所的位置での撮像および位置測定を行う。これらの点をそれぞれ、MRIにおいて撮像・位置測定した点線源（GdDTPA溶液）の座標（座標数13）に位置合わせして、直交三軸に関する誤差および距離について平均値と標準偏差を求める。胸部を模擬したアクリル製の基礎検証ファントム（胸部ファントム 肺、心臓を分離可能）を作成し、PET画像（トランスミッション撮像画像）と、MRI画像（お茶、 T_1 強調画像）を重ね合わせを行う。重ね合わせ精度の基礎検証を行う。ファントムによる基礎検討の後、ラット頸部にC6グリオーマ細胞を移植したモデルラットにより、 ^{14}C MDDI によるイメージングを行い、がんの集積、

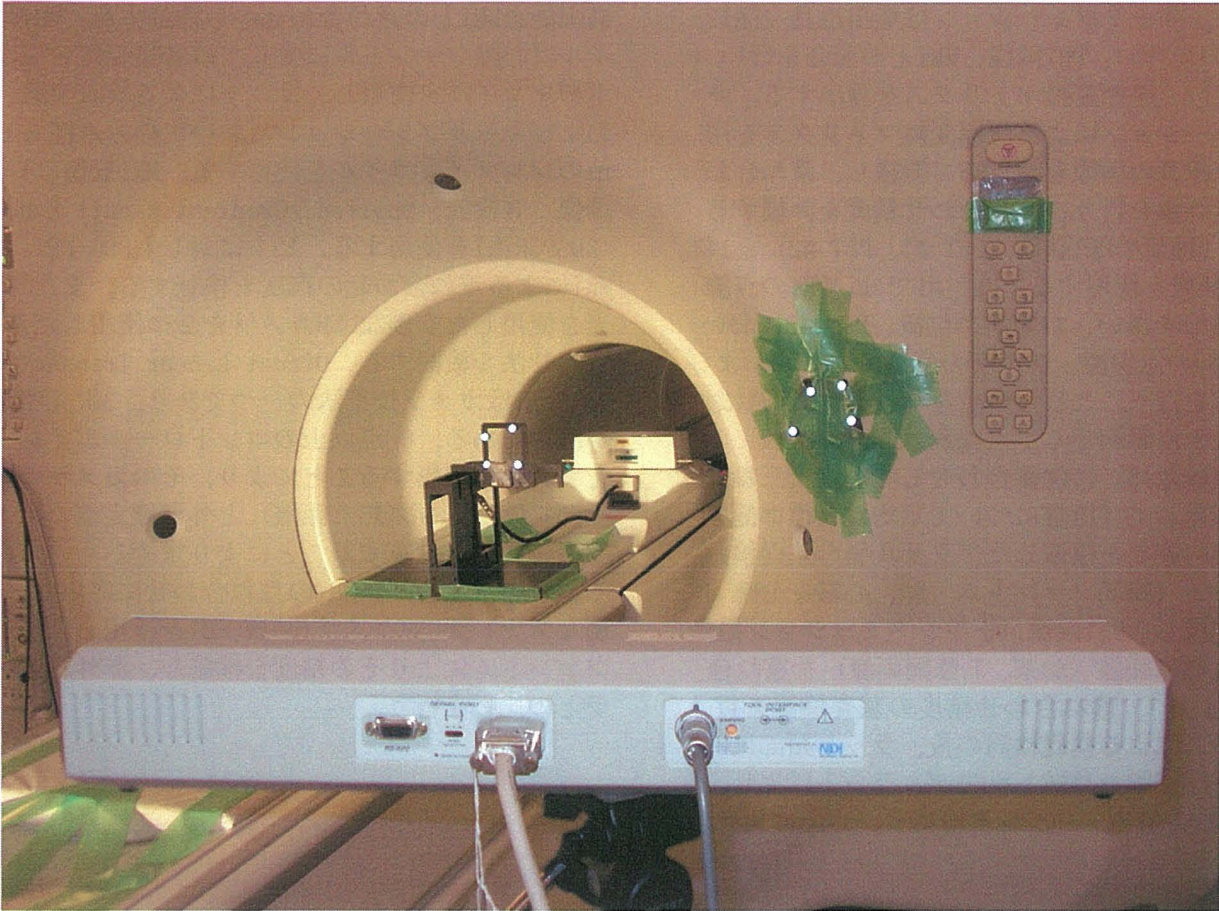
描出能をMRIとの重ね合わせから検証する。MRIコイルは心臓ファントムに対してはQD送受信可能なボディコイルを使用し、ラットによる検証実験、およびキャリブレーションにおいてのみ直径6 cmのソレノイドコイルを使用する。MRI撮像は T_1 強調画像 3次元 Spoiled Gradient Recall Echo法（3DSPGR法）を使用する。ヒトに対してもFDG-PET、MRIによる重ね合わせの精度を検証する。また可視光を使用した安価なUSBカメラを2つ使用した重ね合わせ法を検討する。Direct Linear Transaction（DLT）法はカメラ校正法の一つであり、3次元座標が既知である、6点以上のコントロールポイントをカメラで撮影することにより、そのカメラの内部標定値（レンズ焦点距離）と外部標定値（カメラの姿勢）を計算することにより求めるものである。この手法をPET-MRIの重ね合わせに応用し、安価なステレオUSBカメラ（図IV-3）を使用し、胸部ファントムによりその精度を検証し、赤外線カメラとの比較を行う。

PET・MRI重ね合わせキャリブレーション治具



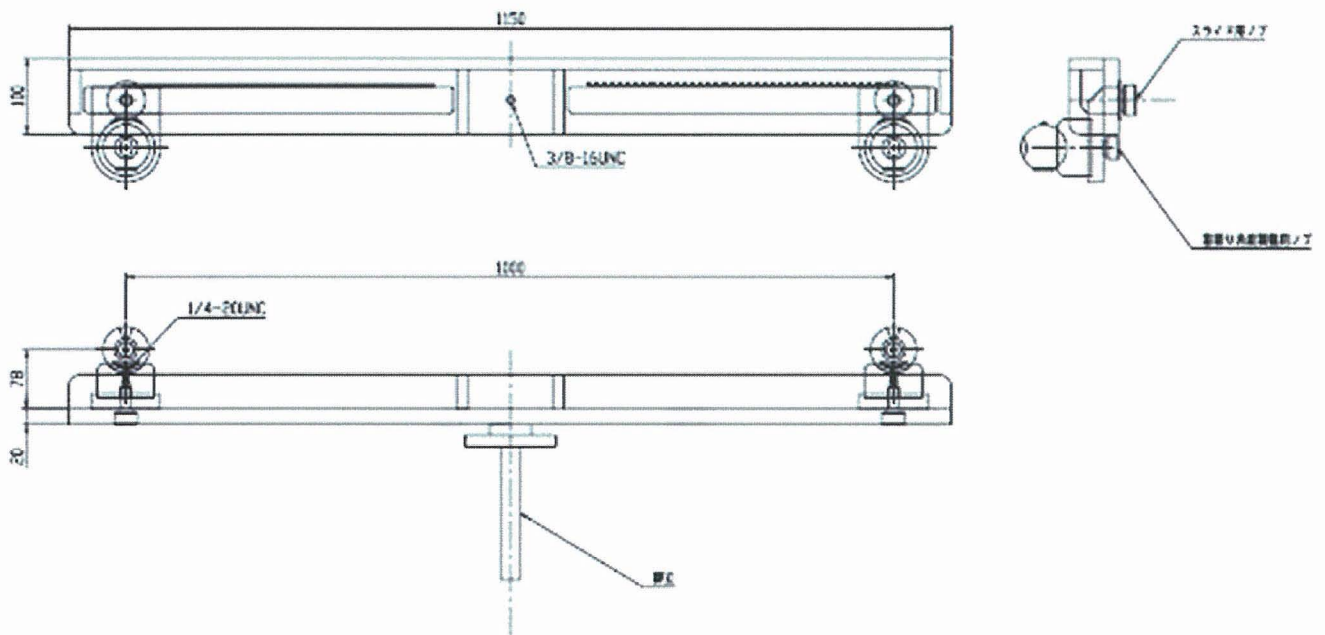
図IV-1 赤外線反射材を使用した座標軸のキャリブレーション治具

MRIとPETの両装置内でキャリブレーションが行えるように材料、サイズを考慮する。位置のオフセットを変えることにより8箇所的位置情報により精度よくキャリブレーションが行えるようにする。



図IV-2 ステレオ赤外線カメラによるガントリー座標系のキャリブレーション

キャリブレーション治具にはMR造影剤とPET用点線源があり、それぞれの画像の位置情報と照合を行い、座標変換マトリクスを算出する。



図IV-3 ステレオUSBカメラによるPET-MRIの重ね合わせ

2つの安価なUSBカメラを任意の距離で配置できる構成とした。またPET-MRIの両装置で使用できるように非磁性材料を使用した。

(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

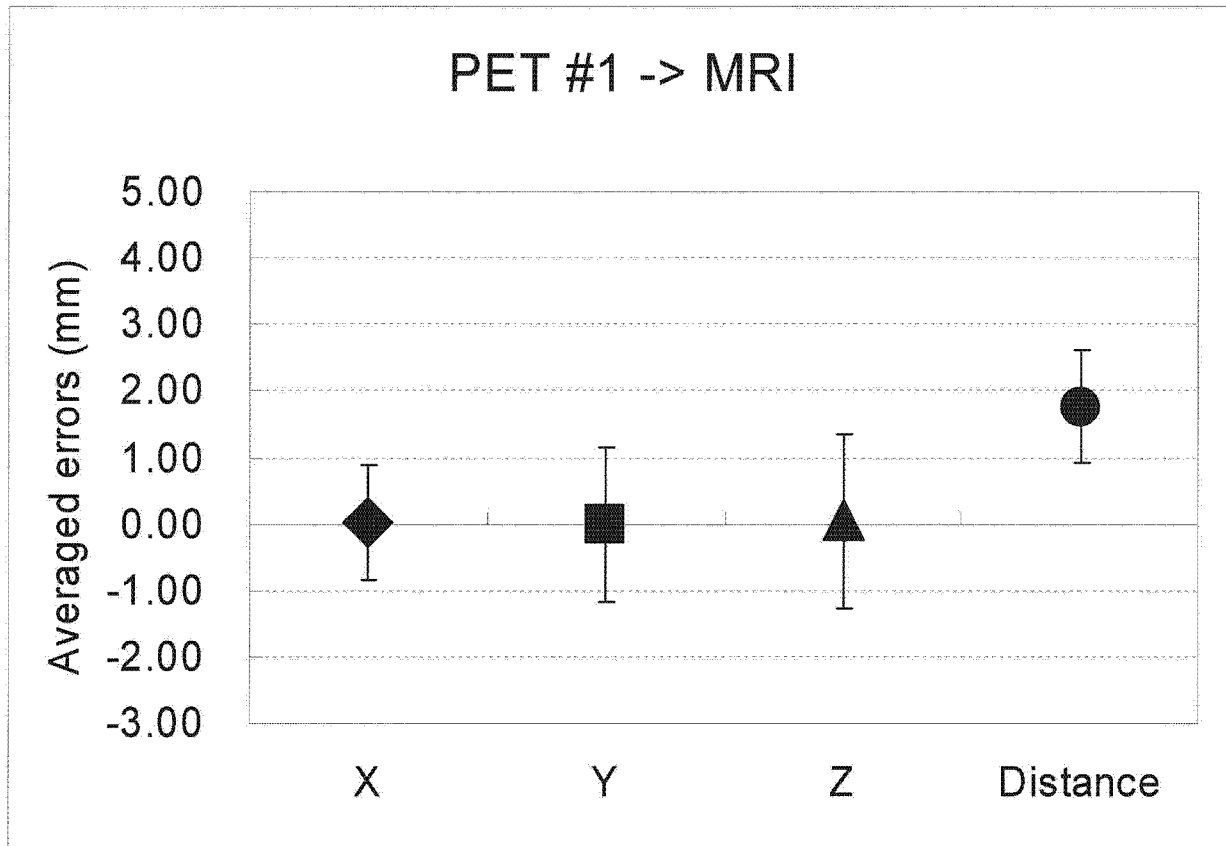
患者に対するインフォームドコンセントは書面により行う。

C. 研究結果

点線源による重ね合わせの精度検証において特定方向への誤差のバイアスは認められなかった(図IV-4、図IV-5)。距離に関しては、PET #1からMRIへの位置合わせで $1.75 \pm 0.85\text{mm}$ 、PET #2からMRIへ位置合わせでは、 $2.97 \pm 0.77\text{mm}$ であった。これらの結果は、PET装置の空間解像度以上の精度であり、本システムは十分な位置合わせ精度を持つことが示された。MRI装置はPETに比べボアが長く、赤外線による位置検出が懸念されたが、位置決め用のランドマークを設定するクレードル位置において赤外線を検出可能で

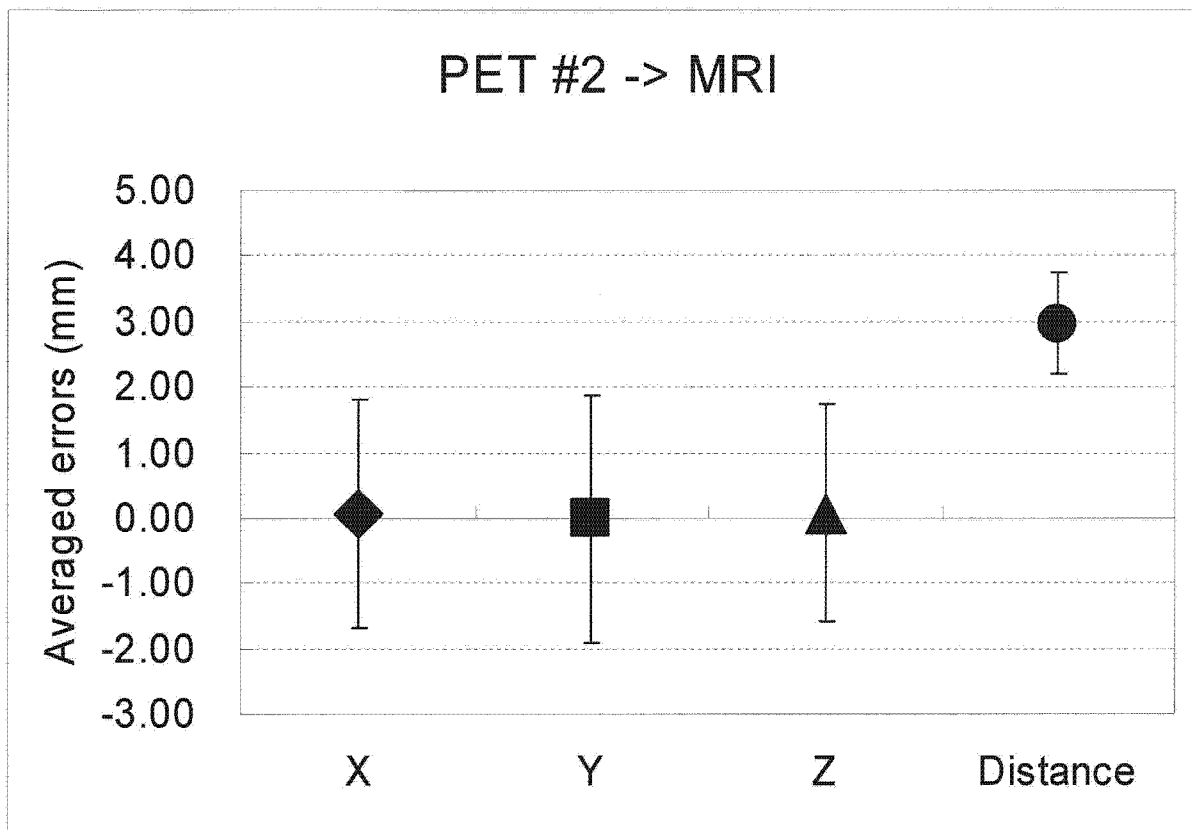
あった。胸部ファントムにおける検証では、位置合わせ前後で位置精度が向上し、心臓および肝臓領域が正しくMRI画像上に位置合わせされ（図IV-6）、胸部ファントムにおいて本手法の有効性を示すことができた。ラット頸部C6グリオーマモデルによる、 ^{14}C MDDI イメージングにおいても精度のよい重ね合わせが行えることを確認し（図IV-7）、さらに ^{14}C MDDIががんが集積していることを確認した。ヒトによる検証においても、FDGによる炎症部の集積がMRIの解剖画像と重なることを確認した（図IV-8）。安価なUSBカメラによる光学情報とDLTアルゴリズム

を用いた方法による重ね合わせ法においては、胸部ファントムにおいて、良好な重ね合わせ重ね合わせの効果を確認した（図IV-9）。赤外線カメラとの比較において、胸部ファントムのPET-MRIの画像の相関は及ばなかった（図IV-10）。しかし安価なUSBカメラにおいても重ね合わせの効果はあり（重ね合わせ前の相関係数：0.024、赤外線カメラ：0.970、USB：カメラ0.626）、アルゴリズムや治具、カメラなどの改善により向上が望まれる。



図IV-4 点線源によるPET#1からMRIへの重ね合わせの精度

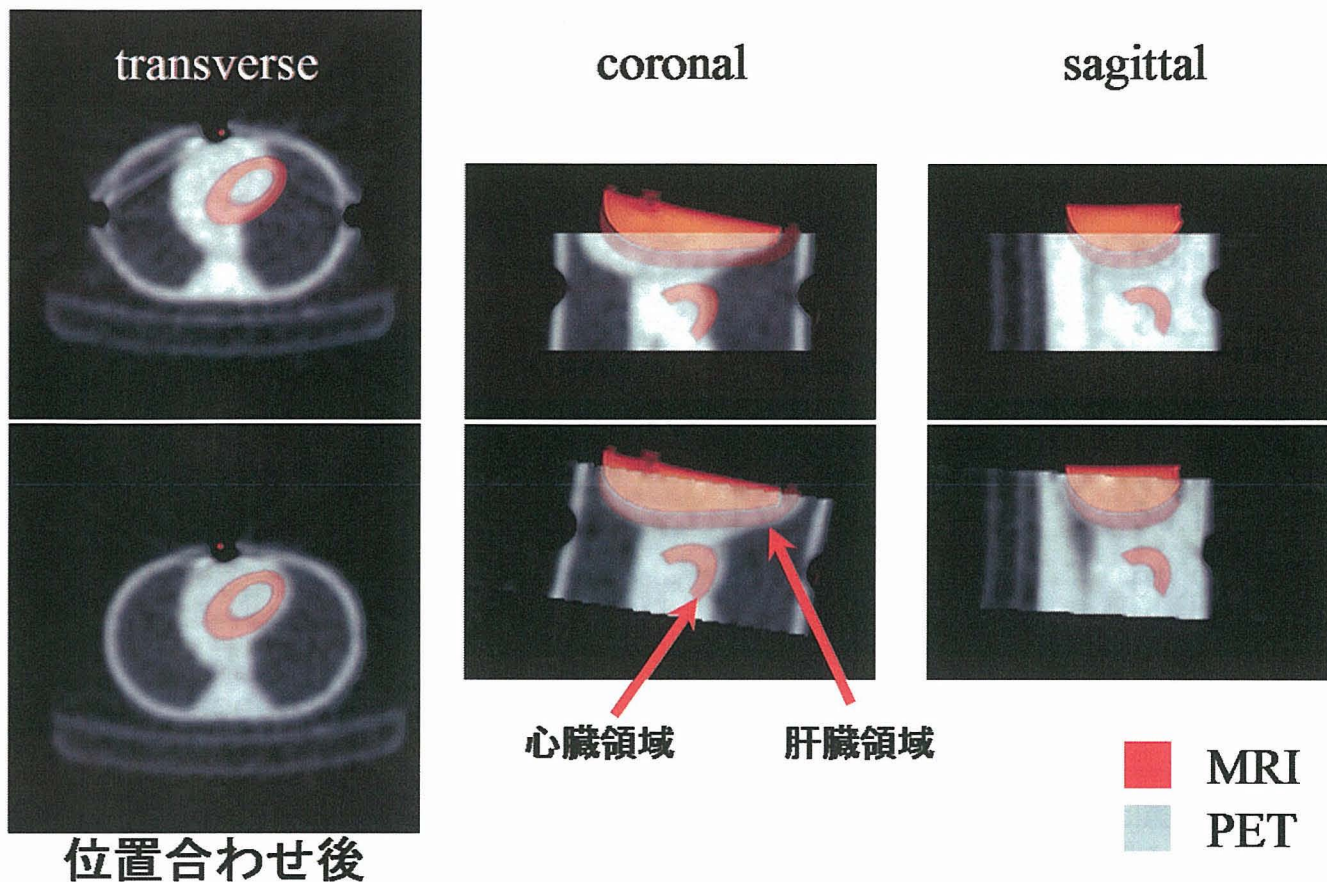
点線源による重ね合わせの精度検証において特定方向への誤差のバイアスは認められなかった。距離の平均値、標準偏差は $1.75 \pm 0.85\text{mm}$ であった。



図IV-5 点線源によるPET#2からMRIへの重ね合わせの精度

点線源による重ね合わせの精度検証において特定方向への誤差のバイアスは認められなかった。距離の平均値、標準偏差は 2.97 ± 0.77 mmであった。

位置合わせ前



図IV-6 胸部ファントムによるPET-MRIの重ね合わせ評価

重ね合わせ前（上）の画像では、心臓、肝臓の位置ずれがみられるが、赤外線ステレオカメラによる位置あわせを行うと（下）、正しい位置が表示された。