

排除や神経線維（軸索）の電氣的絶縁などに関与している。脳の活動は、血液より栄養素であるグルコースと酸素とを摂取し、それらによる好氣的解糖系により産生されるエネルギーを主な源として営まれている。したがって、脳の核医学イメージング対象としては、血液循環、エネルギー代謝、神経伝達機能等があげられる。

2・2・1 血液循環

2・2・1・1 局所脳血流量測定剤

脳局所に存在する血液の容量を局所脳血流量 regional Cerebral Blood Volume (rCBV) という。脳全体の血液量としては、脳重量の 3～5% である。局所脳血流量の測定は血管内にのみ分布する非拡散性化合物を用いて行う。このために、各臓器や組織に分布することなく長時間血液中に存在する血球、血漿蛋白質の放射性標識体が用いられる。PET 薬剤で血球標識を行うには、一酸化炭素ガス ($C^{15}O$) を吸入させ、これにより標識された赤血球を用いる。ただし、動物用 PET 装置を用いて動物研究を行う場合、 ^{15}O 標識ガス用の配管が動物用 PET 室まで来ていない、あるいは小動物に吸入させるための設備的又は技術的困難が伴う場合がある。このような際には放射性ガスを小動物に吸入させるのは困難であるので、後述する筆者らの開発した静脈内投与可能な ^{15}O ガス投与方法¹⁾ によることになる。血漿蛋白質の PET 薬剤としては、アルブミン (HSA) を ^{11}C -ヨウ化メチルあるいは ^{18}F -フルオロアルキル基等により化学標識して作成する²⁾。また、金属ポジトロン核種である ^{62}Cu を用いる方法として、HSA にキレート試薬を結合させ、これに ^{62}Cu をキレートさせて作成する方法もある³⁾。このようなキレート剤を介して放射性の金属イオンを蛋白質などの化合物と結合させる場合のキレート剤を二官能性キレート試薬と呼び、金属放射性核種を用いる場合には汎用される。赤血球標識による場合と、蛋白標識による場合とではいずれも血管外から漏出しないという点では同じであるが、サイズの違いから特に血管を閉塞させたモデル

での検討を行う場合には、蛋白標識体は通過し得ても赤血球標識体は通過しないということが起こり得るので、両者の結果が同一にならないことは想像に難くない。

2・2・1・2 局所脳血流量測定剤

脳局所における血液の流速を局所脳血流量 regional Cerebral Blood Flow (rCBF) という。筆者らが測定したラットにおける全脳平均血流量は 61 mL/100 g 脳/min であり⁴⁾、ヒトの CBF と大差はない。局所脳血流量測定を可能とする放射性医薬品には、①脳血液関門 (BBB) を自由に通過して速やかに脳組織内に拡散するが、脳組織内では不活性で、血流に応じて脳組織から血液中に洗い出されるもの (拡散型)、②血液-BBB を自由に通過して、効率良く脳組織内に取り込まれ長時間とどまるもの (蓄積型) の二種があるが、PET 薬剤として用いられているのは前者のもののみである。

① 拡散型脳血流量測定剤

生体膜を自由に透過する拡散型でかつ生体内で不活性である放射性化合物は、血流により脳に運ばれると、BBB を自由に通過して速やかに脳組織内に拡散するが、脳組織内では不活性であるため脳内での相互作用が無く、再び BBB を自由に通過して、血流に依存して脳組織から血液中に洗い出される。そこで、このような拡散型の放射性化合物を用いれば、血液から脳組織への移行と脳組織から血液への流出の二つの過程、又は脳組織から血液への流出の過程のみを解析することにより血流量を求めることができる。PET 薬剤としては前者のタイプのものが用いられており、 ^{15}O -水 ($H_2^{15}O$) を静注するか、 $C^{15}O_2$ を持続吸入させる。 $C^{15}O_2$ の吸入は、吸入後、肺泡毛細管において炭酸脱水素酵素により速やかに $H_2^{15}O$ となるので、 $H_2^{15}O$ の静注と同じ結果となる。

② 蓄積型脳血流量測定剤

前述の通り、このタイプの脳血流測定用 PET 薬剤は現在のところ報告されていない。このタイプの測定剤の測定原理としては、血液により

脳に運ばれ、BBBを自由に通過して、脳組織内に取り込まれ、測定終了時まではその部位から流失しなければ、その部位に集積した放射能は血流量に比例することにある。このような薬剤には①BBB透過性が高く、脳への摂取率が高いこと（摂取率100%が理想）、②測定時間終了時まで、取り込まれた放射能はその部位から流失せず、組織に固定されていること、③血中放射性代謝物は脳組織内へ移行しないこと、等が必要である。この蓄積型局所脳血流量測定剤としてはSPECT用製剤である塩酸*N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I -IMP) や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ キレート化合物であるエキサメタジムテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO) 及び [*N,N'*-エチレンジ-*L*-システイネート] オキソテクネチウムジエチルエステル ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) がある。しかしながら拡散型脳血流測定剤の方法によって脳血流を測定できない環境にある場合、脳血流というパラメータ自体は特にモデル動物でのPET研究には重要な意味を持つので、今後このタイプのPET薬剤の開発も期待される。

2・2・2 エネルギー代謝機能測定剤

脳は、血液によって供給される酸素とグルコースとを用いた好氣的解糖系によって高エネルギーリン酸化合物であるATPを産生し、これをエネルギー源として用いることで活動している。しかも、脳は細胞内でのグルコースの供給源であるグリコーゲンをほとんど貯蔵していないことから、消費されるグルコースはほとんど全てその時々血液によって運ばれるものを用いている。そのため、酸素及びグルコースの代謝率の測定は脳の各部位での細胞活動の指標として重要である。一般に、生理的条件下では脳血流と脳エネルギー代謝とは平行しているが、病態では両者はしばしば解離するため、病態モデル動物を用いたPET研究では両者を測定し比較することが望ましいといえる。

① 酸素代謝量測定剤（酸素消費量測定剤）

脳では体全体で消費する酸素の約1/5を消費しており、脳血流により運ばれた酸素が脳組織

に取り込まれて消費される量、局所脳酸素消費率 regional Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (rCMRO₂) のラット脳全体の平均値は約192 $\mu\text{mol}/100\text{ g 脳}/\text{min}$ であり¹⁾、人での平均値と大きく変わらない。脳酸素消費率の測定は、酸素自身の標識体である酸素ガス $^{15}\text{O}_2$ を用いる以外には今のところ方法がない。 $^{15}\text{O}_2$ は、吸入後肺毛細血管内で赤血球中のヘモグロビンと結合して脳まで運ばれ、その一部が脳組織内に取り込まれ、細胞内で電子伝達系から水素を受け取り H_2^{15}O となり、血液に放出される。そこで、一定濃度の $^{15}\text{O}_2$ を持続吸入させ、動脈血液中と脳内の放射能濃度を測定することにより、血中酸素が脳組織に移行する比率、脳酸素摂取率 oxygen extraction fraction (OEF) を求め、これと動脈中酸素濃度及び脳血流量の積によりCMRO₂が求められる。ただ、動物用PET室までガス配管が設置されていなかったり、技術的に吸入させることが困難な場合は、筆者らの開発した、あらかじめ血液に $^{15}\text{O}_2$ を結合させ、この血液を静脈内投与する方法（インジェクタブル $^{15}\text{O}_2$ 法）を用いることで同様の結果を得ることができる¹⁾。

② 局所グルコース代謝率測定剤

脳では体全体で消費するグルコースの約1/5を消費しており、脳全体の平均グルコース代謝率（ブドウ糖代謝率） regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose (rCMRglc) は約51 $\mu\text{mol}/100\text{ g 脳}/\text{min}$ である⁴⁾。なお、グルコースは炭素原子を六つ含むため、完全に燃焼されるためにはグルコース消費量と酸素消費量の比は6となるが、実際には全てがエネルギー産生に用いられるわけではないので4前後の値となる。

グルコース代謝率を求めるために用いられるPET薬剤がグルコースの2位の水酸基を ^{18}F に置換したフルオロデオキシグルコース ^{18}F -FDGである。FDGはグルコースC-2位の水酸基がフッ素に置換されているものの、グルコースと同様にグルコース輸送体GLUTにより血液から細胞内に輸送された後、解糖系の第1番目の

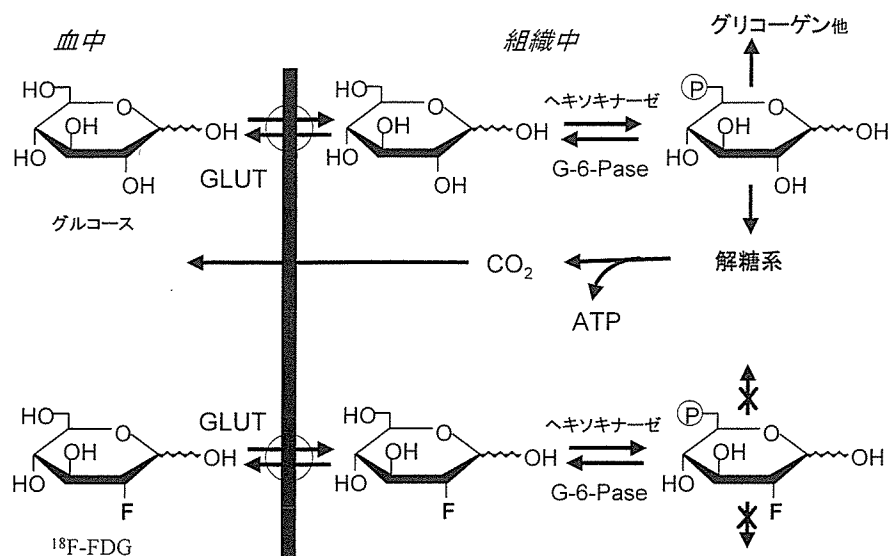


図3 メタボリックトラッピング

反応であるヘキソキナーゼによる C-6 位リン酸化を受ける。しかし、生成する FDG-6-P はそれ以上解糖系酵素の代謝を受けず、また GLUT に認識されず、かつ水溶性が高いために BBB を透過できない。また、ヘキソキナーゼによる C-6 位リン酸化の逆反応である脱リン酸化をおこす酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ G6P-ase の活性が脳では非常に低い。したがって、FDG は脳細胞内のヘキソキナーゼの活性に応じて FDG-6-P として細胞内に蓄積する。更に、ヘキソキナーゼは解糖系の第 1 番目の律速段階に位置する酵素であり、その活性は細胞のグルコース代謝速度を律することから、FDG の蓄積量から rCMRglc を測定することができる。FDG の場合のように、特定の酵素により代謝を受け、それ以降代謝されずに組織内に滞留する集積機序をメタボリックトラッピング(代謝トラッピング)という(図3)。

2.2.3 神経伝達機能

脳には多数の神経細胞があり、これらが複雑なネットワーク(回路網)を作ることによって高次の脳機能を支えている。各々の神経細胞は完全につながっているのではなく、お互いの接合部には 50 ~ 500 Å の間隙がある。この神経細胞と神経細胞との接合部をシナプスと呼んでおり、脳神経系の情報伝達は、刺激に応じて前

シナプスの神経細胞の神経終末よりシナプス間隙に放出された神経伝達物質が、シナプス後膜(効果器細胞)に存在する特異的結合部位、すなわちレセプターに結合することにより行われる(図4)。したがって、神経伝達機能を調べるためには、神経伝達物質の動態(生合成、シナプス小胞への貯蔵、シナプス間隙への放出、代謝、再取り込み)、シナプス前膜機能(シナプス前膜に存在する神経伝達物質の再取り込み部位トランスポーターを標的とすることが多い)、レセプターの分布と活性、二次伝達物質の動態などを評価することが必要である。このような神経伝達機能を測定するための放射性薬剤については、現在開発研究が盛んに行われている。特に動物 PET 研究においては、神経伝達機能の PET イメージングにより脳機能や脳神経疾患の理解につながることが期待されている。

これらの神経伝達の過程に関与する化合物にはかなり厳密な化学構造が要求されることから、これらの機能の測定に用いられる放射性薬剤にも多くの条件が必要である。例えば、レセプターやトランスポーターの分布や親和性の測定に用いられる放射性化合物には、①対象レセプターやトランスポーターへの結合における親和性、特異性、選択性が高いこと、②結合対象である

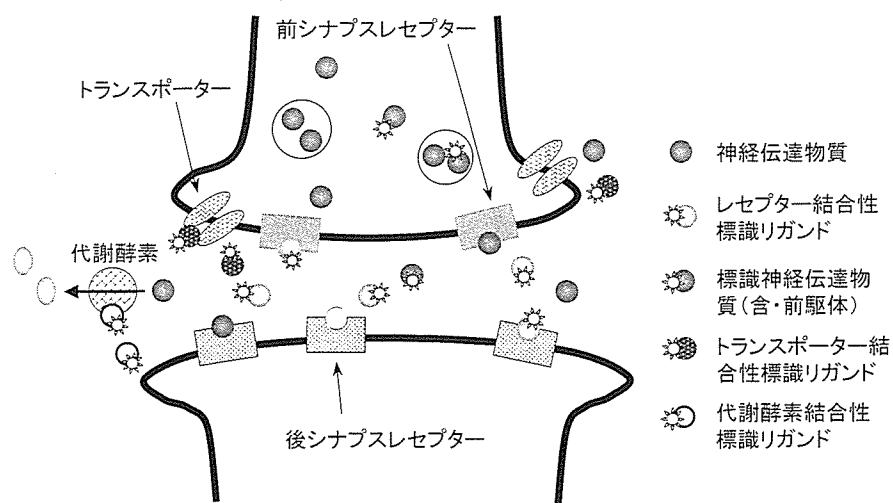


図4 神経機能イメージング

表2 現在用いられている中枢神経イメージング用の主な PET 薬剤

PET薬剤	測定対象
N- ¹¹ C-メチルスピペロン	ドーパミンD ₂ レセプター、セロトニンレセプター
¹¹ C-ラクロプライド	ドーパミンD ₂ レセプター
¹¹ C-SCH23390	ドーパミンD ₁ レセプター
¹¹ C-β CFT	ドーパミントランスポーター
¹¹ C-フルマゼニル	ベンゾジアゼピンレセプター
N- ¹¹ C-メチルピペジルリルベンジレート	ムスカリンレセプター
¹¹ C-WAY100635	セロトニンレセプター5HT _{1A}
¹¹ C-MDL100907	セロトニンレセプター5HT _{2A}
¹¹ C-McN5652	セロトニントランスポーター
¹¹ C-Deprenyl	モノアミン酸化酵素B
6- ¹⁸ F-フルオロドーパ	ドーパミン代謝

レセプターやトランスポーターの濃度は極低濃度であるので (fmol ~ pmol/g 脳程度), 投与される薬物量は化学量的に少なく, 比放射能が高いこと, ③脳内で代謝されないこと, ④血液脳関門透過性が高いこと, ⑤対象レセプターやトランスポーターとの結合が律速となること, ⑥定量的な解析に適した動態を示すこと, などの条件を満たすことが必要である。特に生体内のレセプターやトランスポーターには本来結合する神経伝達物質がまったく異なるにもかかわらず, 蛋白質としての構造類似性が高いためにできるだけ高い選択性を有する化合物開発が必要となる。主なものを表2にまとめた。

2.2.4 その他

アルツハイマー病の主要な神経病理学的変化

の一つである老人斑は, 発症課程の最も早期から検出されることが知られている。老人斑の主要構成成分はアミノ酸 40 個又は 42 個からなるアミロイド β (Aβ) ペプチドであり Aβ プラークとも呼ばれる。Aβ ペプチドは凝集性が高く, 容易に線維形成し不溶化し, アルツハイマー病との関連性が報告されている。このため, アルツハイマー病の早期診断を目的として, インビボにおいて Aβ プラークをイメージングする薬剤の開発が急速に進んでいる。すなわち, 病理組織標本作製時に用いられる老人斑を染色する色素である Chrysamine-G, Thioflavin-T などを基本骨格にした放射性標識誘導体が数多く開発されている。1999 年, UCLA の Barrio らにより蛍光色素である DDNP の誘導体, ¹⁸F-

FDDNP が開発された⁵⁾。本標識薬剤はインビトロにおいて、老人斑及びこれと並ぶアルツハイマー病に代表的な病理所見である神経原線維変化双方に結合することが確認され、アルツハイマー病患者での検討では糖代謝低下部位に一致して、¹⁸F-FDDNP 集積の上昇が認められた。更に、同部位での A β プラークの形成が剖検によっても確認されている。ただ、本薬剤については、非特異的結合が高いなど、その集積の意義についての詳細な検討が必要である。また、Thioflavin-T 誘導体の PET 薬剤としては、2001 年ピッツバーグ大学の Klunk らにより開発された¹¹C-6-Me-BTA-1 や¹¹C-6-OH-BTA-1 などがあり、インビボ、インビトロにおける検討がなされている⁶⁾。2002 年には Mathis らにより¹¹C-6-OH-BTA-1 (PIB) によるヒトでの検討結果が発表され、アルツハイマー病患者では正常人に比べて高い取り込みが認められたとの報告がなされた。これらの薬剤を用いた基礎検討には遺伝子改変モデル動物を用いることが有効であり、小動物を用いる PET 研究による成果が期待される。

2・3 心筋機能イメージング薬剤

小動物モデル実験系では多くの心筋障害モデルが報告されており、その動物用 PET を用いる研究領域は広いが、動物用 PET によるこれまでの多くの研究は心筋血流と心筋エネルギー代謝を中心としたものである。

2・3・1 心筋エネルギー代謝

脳における糖代謝評価同様に、FDG は心筋内にメタボリックトラッピングされる。脳の場合と大きく異なるのは絶食時の心筋は一般に脂肪酸を代謝基質として ATP 産生を行うが、虚血にさらされるとグルコース代謝が亢進することである。また、血糖値・インスリン値が高い時は心筋は盛んにグルコースを取り込むが、一方、壊死心筋では代謝は行われていない。このことを利用して虚血性心疾患における viability 判定やその他の心疾患の診断にきわめて有用な

情報を与えられる。小動物では絶食を上手くコントロールすることが難しく、一定の血液データ条件下での検討を行う際には注意を要する。

上記のように空腹時には心筋は脂肪酸をエネルギー基質に利用するので、これを観察する目的でいくつかの脂肪酸誘導体が開発された。その一つが長鎖脂肪酸である¹¹C-パルミチン酸であり、本剤は心筋に取り込まれると β 酸化により代謝され¹¹C-アセチル CoA となり TCA 回路を経て¹¹C-CO₂ となって心筋より洗い出される。これを利用して放射能の心筋からの洗い出しを測定し、心筋の脂肪酸代謝を評価することができる。ただし、¹¹C-CO₂ となるまでに複雑なプロセスが介在するため評価が難しいことが多く、最近ではあまり用いられていない。なお、SPECT で利用される¹²³I-BMIPP と同様にメタボリックトラッピングされる¹¹C-BMHDA という分枝脂肪酸もあるが、パルミチン酸同様、その標識合成の反応基質の調製が煩雑であり、最近では用いられていない。

脂肪酸同様のカルボン酸系化合物である¹¹C-酢酸は心筋酸素代謝の評価に用いられる。本化合物は心筋に急速に取り込まれ、¹¹C-アセチル CoA となり、TCA 回路で代謝されて¹¹C-CO₂ となり心筋から洗い出される。この¹¹C-CO₂ に変換される速度が電子伝達系における酸素代謝と比例することから、放射能の心筋からの洗い出しを測定することにより心筋での酸素代謝を評価することが可能である (図 5)。なお、臨床 PET においては¹⁵O-酸素ガスを用いて心筋酸素代謝を求めることも行われつつあるが、小動物においては心筋厚みが 2 mm 弱という状態で¹⁵O の β 線の平均飛程が 1.2 mm あり、その大きさも相まってなかなか使い難い状況である。

2・3・2 心筋血流

半減期約 10 分の ¹³N で標識された ¹³N-アンモニアは心筋血流の評価に用いられる代表的な PET 製剤である。本化合物は血流にのって心筋に運ばれると速やかに取り込まれ、Glutamine Synthetase により代謝され心筋内に固

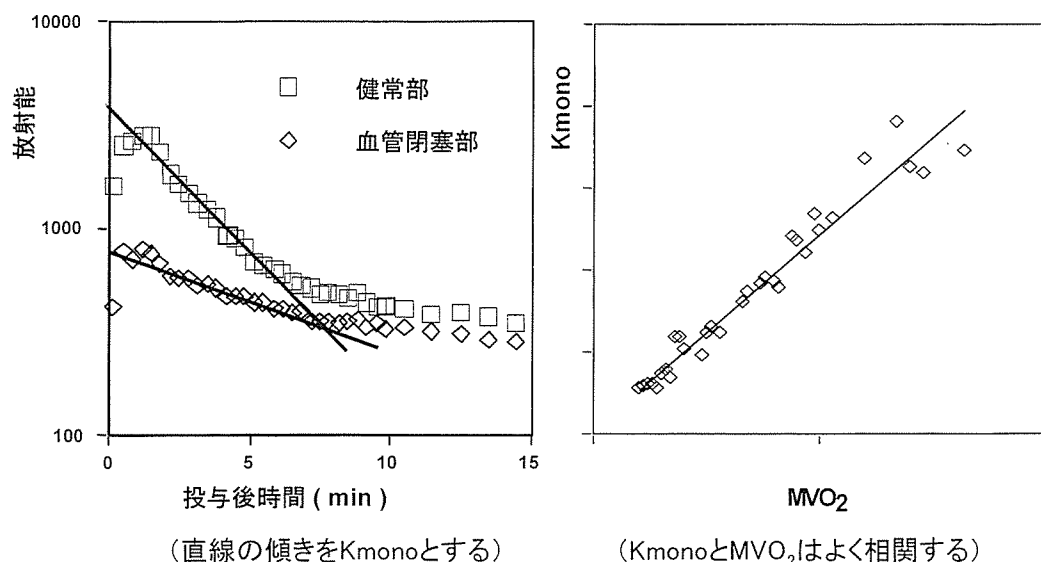


図5 ^{11}C -酢酸を用いる心筋酸素代謝評価

定される。その分布は心筋血流分布を反映しておりこれを画像化することで心筋血流の情報が得られる。 ^{13}N -アンモニアを用いたPETによる血流評価ではコンパートメントモデル解析の手法を用いて心筋血流の絶対値を求めることができる点で優れている。

また、脳血流評価に用いられる ^{15}O - H_2O でも心筋血流の評価に用いることもできる。 ^{13}N -アンモニアと異なり拡散により心筋内に取り込まれるため、より純粋な血流評価を行うことができるが、一方、心筋内と左室壁を描出するためには同じく ^{15}O で標識された ^{15}O -COによる血液プール画像との間で画像処理を行わなければならないという問題があり ^{13}N -アンモニアに比べて信頼性が高いという考え方もあるものの、小動物PET研究では利用しにくい。

2.3.3 神経機能

心筋は交感神経系であるノルアドレナリン系と副交感神経系であるアセチルコリン系の支配を受けている。近年、脳の神経系と同様に心筋でも受容体、再取込部位、神経伝達物質代謝等を画像化しうるPET薬剤が報告されつつある。ノルアドレナリン系ではポストシナプス側に存在する α レセプターのイメージング剤である ^{11}C -GB67⁷⁾、同じく β レセプターのイメージン

グ剤である ^{11}C -CGP12177⁸⁾や、より合成の簡便な ^{11}C -CGP12388⁹⁾、SPECTで用いられる ^{123}I -MIBGと同様にプレシナプス側に存在する再取込部位、Uptake 1により取り込まれる ^{11}C -HEDなどがある。アセチルコリン系ではポストシナプス側に存在するM2レセプターのイメージング剤である ^{11}C -MQNB、神経終末内でアセチルコリンがベジクルへ取り込まれ貯蔵されるが、このベジクルへの取り込み部位のイメージング剤としてベサミコール誘導体である ^{11}C -FEOBVなどがある。

2.3.4 その他

ジェネレータ核種として ^{82}Rb や ^{62}Cu を用いる検討が行われている。特に ^{82}Rb は半減期が約1.3分と短く、NaやKと同じくアルカリ金属であり、その心筋血流イメージング剤としての有用性が期待されている。

2.4 腫瘍イメージング薬剤

現在の臨床FDG-PETの爆発的な広がり、もちろん優れた腫瘍イメージング能を有することが第一義であるが、 ^{18}F 自身の使いやすさ半減期にもあると思われる。FDGのデリバリーを開始したメーカーサイドから見るとFDG製造ラボへの投資費用に見合う将来が望まれるわ

けで、FDG に続く腫瘍を対象とした新しい ^{18}F 標識製剤開発が今後の放射性医薬品開発の一つの流れであろうと推察される。

2.4.1 核酸誘導体

腫瘍イメージング剤の一つであるチミジン誘導体の ^{18}F -FLT は現在盛んに研究が行われており、今後の動向が期待される¹⁰⁾。チミジン誘導体の ^{18}F -FLT はチミジンの水酸基の一つが ^{18}F で置き換わった構造をしている。最近の報告では、細胞周期の指標である MIB-1 や Ki67 の発現量と ^{18}F -FLT の集積量に高い相関が認められている。がん診断における FDG の欠点として、マクロファージへの取り込み等、炎症部位への高い取り込みが指摘されている。 ^{18}F -FLT はその腫瘍描出能としては FDG には劣るものの、FDG とは異なる臨床情報を得られる可能性があり、特に腫瘍の質的情報を得ることで治療方法の選択等に役立つことが期待される。この ^{18}F -FLT に似た構造のものに、FIAU 等があるが、こちらは生体内に存在するチミジンキナーゼに対して活性を有しないが、HIV 由来のチミジンキナーゼには活性を有し、リン酸化される。そのため、この性質を利用して遺伝子治療の際のレポーター遺伝子の発現確認に用いられている。

2.4.2 アミノ酸誘導体

腫瘍はその高い分裂能から蛋白合成も盛んであり、いくつかのアミノ酸誘導体もイメージングに用いられている。その一つである ^{18}F -fluoro- α -methyltyrosine (FAMT) は ^{18}F で標識したチロシンのアナログである¹¹⁾。膜貫通型の蛋白である L 型アミノ酸トランスポーターで輸送され、細胞内で代謝されずに滞留する。脳腫瘍では悪性脳腫瘍（低分化腫瘍）はより高い集積を示すなど良性疾患、高分化腫瘍との鑑別に役立つと言われている。臨床レベルでの有用性に関する検討が基礎研究に比較して先行している状況であり、今後動物用 PET 装置を用いる研究により詳細な基礎検討が行われることが望まれる。

^{11}C -メチオニンは古くから腫瘍イメージングに用いられているアミノ酸 PET 薬剤の一つである。メチオニンは蛋白とポリアミン合成及びトランスメチレーション反応に必要な必須アミノ酸であり、アミノ酸膜輸送、蛋白合成、メチル化反応などの亢進によりがんへの取り込みが亢進することが知られている。また、メチオニンは FDG に比べ炎症部位に対する集積が少ない傾向があり、化学療法や放射線治療によってより早く集積が減少し治療評価に優れる可能性があることから、腫瘍の新規治療効果判定モデルとして用いられることが多い。

2.4.3 その他

^{11}C -Choline は細胞膜リン脂質の生合成に関与して腫瘍へ集積すると言われており、その集積の程度は腫瘍細胞の増殖能を反映していると言われている¹²⁾。 ^{11}C -Choline の長所としては、血液中からの消失速度が速いために静注 5 分後から撮像を開始できることにある。また ^{11}C -Choline は脳への生理的集積がきわめて低く、空腹状態では尿への排泄が少ないために、FDG では生理的集積が問題となる脳腫瘍や骨盤部腫瘍の診断に特に有用性が高い。一方、 ^{11}C -Choline は肝臓、脾臓、膵臓、十二指腸への集積が高いために上腹部の腫瘍イメージングには向かないという欠点も指摘されている。

金属ポジトロン核種である ^{62}Cu を用い、 ^{62}Cu -ATSM というキレート剤とすることで、低酸素細胞に特異的に集積させることが可能となった。低酸素腫瘍は、放射線抵抗性ととともに、ある種の抗がん剤に対して感受性を持つことが知られ、その部位の存在を明らかにすることは治療方針を決定する上で有用性が高い。また同位体である半減期 13 時間の β^- 線並びにポジトロンを放出する核種 ^{64}Cu が知られている。Fujibayashi らは本核種の β^- 線が治療効果を有することを報告し¹³⁾、本核種がサイクロトロンにより製造されることから治療と体内動態を PET により同時に追跡できる核種として期待される。

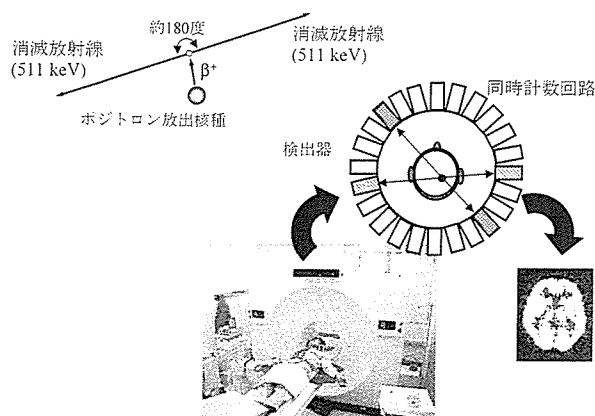


図6 PET 測定 の原理

3. PET 薬剤を用いる動物用イメージング装置

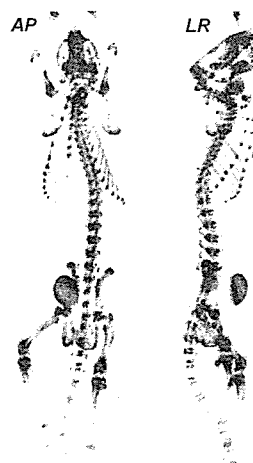
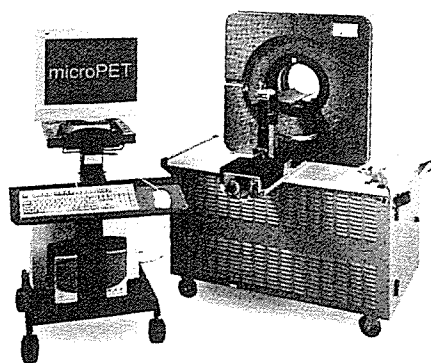
ポジトロン核種で標識された PET 薬剤を用いた動物研究でのイメージング装置は、microPET に代表される小動物用 PET 装置をはじめとして、現在では多くの PET 装置が開発され、各社より販売されている。これとは別にユニークなものとして、浜松ホトニクス社が開発したポジトロン核種を用いるプラナーイメージング装置というものもある。また、インビボでの動物研究ではないが、生きた組織スライスを用いて PET 薬剤の組織への取り込みを観察する手法及び装置も開発された。これらについて概観する。

3.1 動物用 PET 装置

壊変に伴いポジトロン核種から放出された陽電子は電子と結合して消滅する。このときに、電子 2 個分の質量に相当するそれぞれ 511 keV のエネルギーを持つ 2 本の消滅放射線を 180° 方向に放出する。そこで、放射線検出器であるシンチレータをリング状に多数配列し、この二つの消滅放射線を同時にとらえることができれば、その二つの検出器を結ぶ直線上にポジトロン核種が存在したことがわかる。これを同時計数と呼ぶが、複数回この作業を繰り返せば各直線の交点が求まり、特定の部位に集積した放射能分布の位置を正確に同定できる (図 6)。ポ

ジトロン核種は β^+ 線を放出するが、 β^+ 線自体のエネルギーは核種によって異なっており、小さい順に $F < C < N < O$ となる。また、最大飛程としては ^{18}F が 2.6 mm であり、 ^{15}O では 8.4 mm となる。実質的には ^{15}O を除いて 1 mm 以下の飛程ではあるが、ラットやマウスの脳局所、例えばドーパミンレセプターの多く存在する線状体でその大きさは米粒大であり、上記のポジトロン核種を用いる以上、得られる画像の分解能としては限界がある。

臨床用 PET 装置のシンチレータには、検出感度が高く加工しやすい BGO ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) が一般的に利用されているが、小動物用 PET 装置にはより高性能なシンチレータである GSO ($\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$) や LSO ($\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$) が用いられている。特に LSO は発光量が多く、減衰時間も短いことから優れたシンチレータであるが、稀少物質が用いられることから非常に高価であることが難点である。LSO を用いた小動物用 PET 装置としては今や小動物用 PET 装置の代名詞ともなった microPET がある (図 7)。これは 1997 年、UCLA の Cherry SR らにより報告されたもので¹⁴⁾、その後、コンコルド社が発売を担当し、現在では第 3 世代となる Focus 120, 220 という製品と共にシーメンス社が発売している。空間分解能は視野中心で 1.3 mm を達成している。しかしながらシンチレータ自体も一定の厚みがあり、リング状に配置されていることから、視野中心から外れれば空間分解能の劣化は避けられず、どの装置も 2.5 mm 前後の分解能となっている。また、最近では半導体検出器を用いる試みが行われている。カナダのアドバンスト MI 社の LabPET は検出器にアバランシェフォトダイオードを用いており、カタログ的には現在の最高値であると思われる空間分解能 1.1 mm を達成している。上記のように対象となる局所の大きさが数 mm 程度となるため、これら装置の空間分解能ではいずれにせよ部分容積効果の影響は避けられないと考えるべきであり、定量値を得るのであれば、何



^{18}F -Fを投与後のラット(420g)骨画像
Focus220による(5 ベッドポジション)

図7 microPET とそれにより得られた画像

らかの補正が必要となろう。なお、複数社の小動物用 PET 装置の性能比較表を筆者の HP*に掲載しているので参考にされたい。

3・2 マルチモダリティ機

臨床用 PET 装置の分野では解剖学的情報や吸収補正を目的として CT 装置を組み合わせた PET/CT 装置が Townsend らにより報告されて以来¹⁵⁾, PET 専用機は徐々に機種が減少し, 上記のようなマルチモダリティ機が主流となつつある。また, PET や SPECT の製品開発当初に試みられていた PET/SPECT といったマルチモダリティ機も FDG のデリバリー時代を迎えて再び脚光を浴びつつある。動物用 PET 装置の世界でも同様のことが始まりつつあり, 既に上記のようなマルチモダリティ機も発売されている。小動物の場合, 骨も薄いし, 体自体も小さいことから放射線の吸収に関しては大きな問題とならないと言われており, 事実, 小動物用 PET 機では吸収補正用の機構やプロトコールのないものもある。したがって, CT 装置とのハイブリッドは解剖学的情報を得ることに

役立つと共に, CT 装置としての研究を行うことができるため省スペースにもなるという考え方も成り立つ。

3・3 プラナーポジトロンイメージングシステム (PPIS)

浜松ホトニクスにより, PPIS 装置が開発され¹⁶⁾ 発売されている。これは上記の PET 装置と異なり, ポジトロン核種を用い, 消滅放射線を検出してプラナー画像を得るものである (図 8)。ただし, シングルフォトン核種によるプラナー画像とは異なり, 対向した一对の検出器を有しこの間で同時計数を行い, 検出器間の中心で画像を作成する仕組みとなっているため, 1.6 ~ 2.2 mm と視野全体にわたり高い空間分解能を有している。平面画像であるので PET に比べるといくつかの制限はあるものの, 使用対象を選択することでコストパフォーマンスに優れた装置と考えられる。実際, 植物における各種条件下での水流変化を検討するなど, ユニークな研究が行われている。

3・4 ダイナミックポジトロンオートラジオグラフィ法

上記の PET 装置や PPIS では生きた動物を用いてインビボ画像を得ることが可能であるが,

* 各社小動物用 PET 装置性能比較表 浜松医科大学
光量子医学研究センター

<http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/photon4/index-j.html>

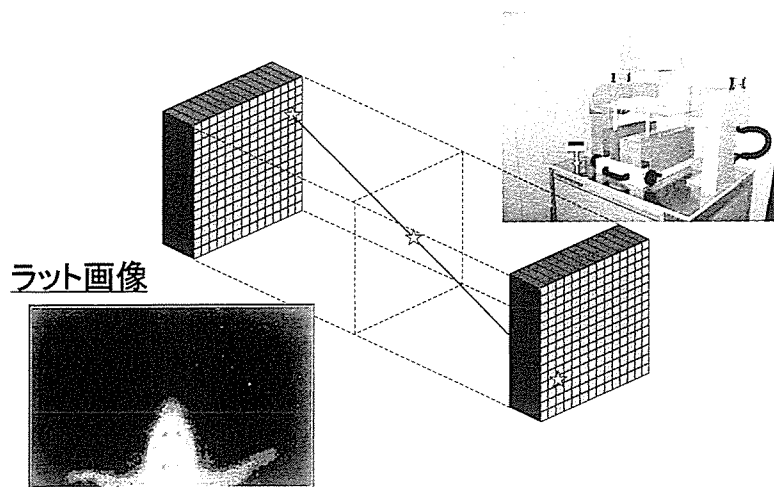


図8 プラナーイメージングシステム

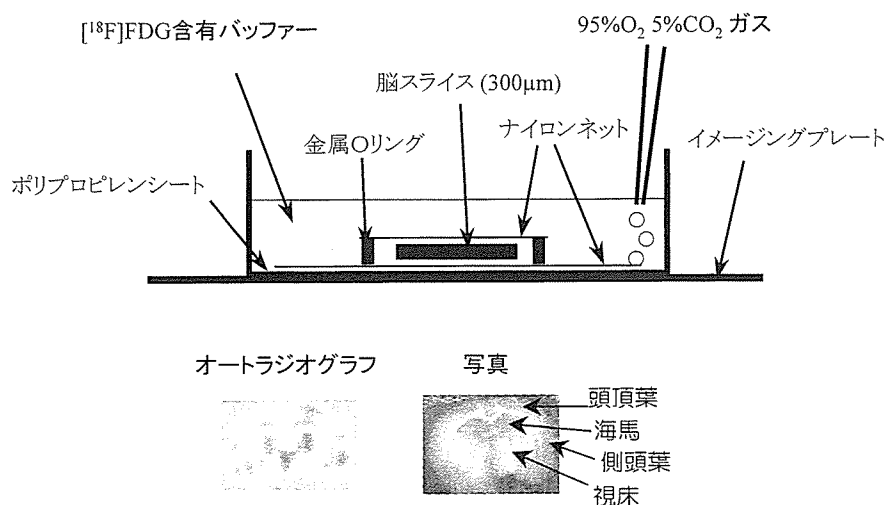


図9 ダイナミックポジトロンオートラジオグラフィ法

組織スライスを用い各種 PET 薬剤の動態を観察しようという試みがなされている。図9に示すように 300 μm の厚みに切られた脳スライスを用い、適当なバッファー中に沈め、下部にイメージングプレート等を置く。ここでバッファー中に PET 薬剤を添加し、一定時間ごとにイメージングプレートを入れ替えることでスライス画像の時間変化を得ようとするものである。本法は 1995 年に Uppsala 大学において Matsu-mura らにより報告された¹⁷⁾。その後、Sasaki らはイメージングプレートの代わりにシート状固体シンチレータを用い、これから放出される光を超高感度フォトンカウンティングシステムで測定することによりダイナミックデータ収集

を可能としたリアルタイムバイオラジオグラフィ法を開発した¹⁸⁾。いずれにせよ、このような組織スライスを用いる方法はバッファー中の環境を容易に変えることができることから、適用可能な PET 薬剤に限りはあるものの、目的により細胞レベルとインビボでの検討の間をつなぐものとして期待される。

3・5 動物用 PET 装置を用いた機能定量解析
インビボイメージング法では投与量、対象となる組織内関心領域の放射能濃度時間変化と血液採取をすれば血中放射能濃度時間変化を知ることができるのみであるが、これらから測定対象反応の速度定数、すなわち、糖代謝イメージ

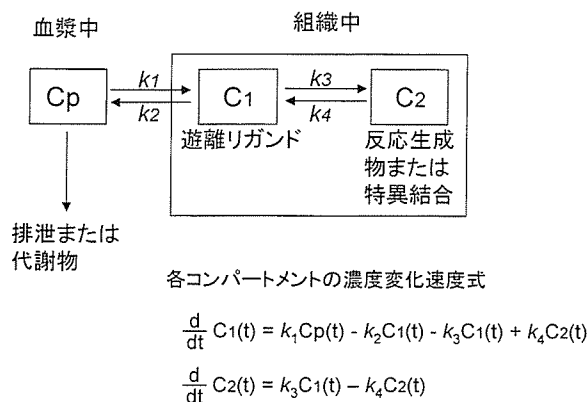


図 10 2 ティッシュコンパートメントモデル

ングであれば膜輸送速度，リン酸化反応速度あるいは糖代謝速度であり，レセプターイメージングであればレセプターへの解離定数やレセプター密度，あるいはその指標となるバインディングポテンシャル等を何らかの方法で求める必要がある。なお，血液中放射能のうち，実際の反応速度解析に用いられるのは一般的には未変化体の時間放射能曲線であり，末梢臓器で代謝された代謝物を差し引いて除かねばならない。代謝物の割合は HPLC や TLC 等で分析可能であるが，対象が小動物の場合，採血量も小さくなるので効率の良い評価系が必要である。それらを基に，図 10 に示すようなコンパートメントモデルを構築することができる。これらの微分方程式の解析解を得ることで必要とする反応速度定数を求めることができる。

上記の解析解を得る方法だとデータにノイズを含んだ場合，解が安定しないという欠点がある。これを克服し，計算を簡略化する方法として多くの方法論が提出されている。対象が小動物である場合，先にも述べたように関心領域の大きさと装置の空間分解能のバランスから部分容積効果を大きく含む場合もあり注意が必要となる。このため，解析法として，相対的な時間変化のみを考慮すれば良い方法を用いるか，何らかの方法により部分容積効果を補正する方法を適用する必要がある。

4. おわりに

以上示してきたように，近年多くの PET 薬剤が報告され生体内の様々な機能をインビボでイメージング可能となってきた。また動物用 PET 装置，特に小動物用 PET 装置の空間分解能も改善され，最近の学会では新規薬剤の開発と同時に小動物でのイメージングを行わないと論文にならないのではないかと勘ぐってしまうほどである。実際にはまだまだインビボでは計測不可能な生体機能が数多くある。今後更に遺伝子操作技術の開発と相まって多くの動物モデルも提唱されるに伴い，動物用 PET 装置を用いる研究分野は合目的的な PET 薬剤開発や様々な生理機能解析，病態理解，新規治療法の開発等，臨床 PET の普及とはまた分野を異にするとっても過言ではない研究領域を構築可能なのではないかと思われる。

文 献

- 1) Magata, Y., Temma, T., Iida, H., Ogawa, M., Mukai, T., Iida, Y., Morimoto, T., Konishi, J. and Saji, H., Development of injectable O-15 oxygen and estimation of rat OEF, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**, 671-676 (2003)
- 2) Chang, Y.S., Jeong, J.M., Lee, Y.S., Kim, H.W., Rai, G.B., Lee, S.J., Lee, D.S., Chung, J.K. and Lee, M.C., Preparation of ^{18}F -human serum albumin: a simple and efficient protein labeling method with ^{18}F using a hydrazone-formation method, *Bioconjug. Chem.*, **16**, 1329-1333 (2005)
- 3) Okazawa, H., Fujibayashi, Y., Yonekura, Y., Tamaki, N., Nishizawa, S., Magata, Y., Ishizu, K., Tsuchida, T., Sadato, N., Konishi, J. et al., Clinical application of $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ positron generator: perfusion and plasma pool images in normal subjects, *Ann. Nucl. Med.*, **9**, 81-87 (1995)
- 4) Magata, Y., Saji, H., Choi, S.R., Tajima, K., Takagaki, T., Sasayama, S., Yonekura, Y., Kitano, H., Watanabe, M., Okada, H. et al., Noninvasive measurement of cerebral blood flow and glucose metabolic rate in the rat with high-resolution

- animal positron emission tomography (PET) : a novel in vivo approach for assessing drug action in the brains of small animals, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 753-756 (1995)
- 5) Agdeppa, E.D., Kepe, V., Liu, J., Flores-Torres, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Cole, G.M., Small, G. W., Huang, S.C. and Barrio, J.R., Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **15**, RC189 (2001)
 - 6) Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.F., Debnath, M.L. and Klunk, W.E., Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents, *J. Med. Chem.*, **46**, 2740-2754 (2003)
 - 7) Law, M.P., Osman, S., Pike, V.W., Davenport, R.J., Cunningham, V. J., Rimoldi, O., Rhodes, C. G., Giardina, D. and Camici, P.G., Evaluation of ^{11}C GB67, a novel radioligand for imaging myocardial alpha 1-adrenoceptors with positron emission tomography, *Eur. J. Nucl. Med.*, **27**, 7-17 (2000)
 - 8) Van Waarde, A., Meeder, J.G., Blanksma, P.K., Brodde, O.E., Visser, G.M., Elsinga, P.H., Paans, A. M., Vaalburg, W. and Lie, K.I., Uptake of radioligands by rat heart and lung in vivo: CGP 12177 does and CGP26505 does not reflect binding to beta-adrenoceptors, *Eur. J. Pharmacol.*, **3**; **222**, 107-112 (1992)
 - 9) Elsinga, P.H., Doze, P., van Waarde, A., Pieterman, R.M., Blanksma, P.K., Willemsen, A.T. and Vaalburg, W., Imaging of beta-adrenoceptors in the human thorax using (S)- ^{11}C CGP12388 and positron emission tomography, *Eur. J. Pharmacol.*, **21**; **433**, 173-176 (2001)
 - 10) Grierson, J.R. and Shields, A.F., Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'- ^{18}F fluorothymidine: ^{18}F FLT for imaging of cellular proliferation in vivo, *Nucl. Med. Biol.*, **27**, 143-156 (2000)
 - 11) Tomiyoshi, K., Amed, K., Muhammad, S., Higuchi, T., Inoue, T., Endo, K. and Yang, D., Synthesis of isomers of ^{18}F -labelled amino acid radiopharmaceutical: position 2- and 3-L- ^{18}F -alpha-methyltyrosine using a separation and purification system, *Nucl. Med. Commun.*, **18**, 169-175 (1997)
 - 12) Hara, T. and Yuasa, M., Automated synthesis of ^{11}C choline, a positron-emitting tracer for tumor imaging, *Appl. Radiat. Isot.*, **50**, 531-533 (1999)
 - 13) Obata, A., Kasamatsu, S., Lewis, J.S., Furukawa, T., Takamatsu, S., Toyohara, J., Asai, T., Welch, M.J., Adams, S.G., Saji, H., Yonekura, Y. and Fujiyoshi, Y., Basic characterization of ^{64}Cu -ATSM as a radiotherapy agent, *Nucl. Med. Biol.*, **32**, 21-28 (2005)
 - 14) Cherry, S.R., Shao, Y., Silverman, R.W., Chatziioannou, A., Meadors, K., Siegel, S., Boutef-nouchet, A., Farquhar, T., Young, J., Jones, W.F., Newport, D., Moyers, C., Andreaco, M., Paulus, M., Binkley, D., Nutt, R. and Phelps, M.E., MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **44**, 1161-1166 (1997)
 - 15) Beyer, T., Townsend, D.W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L. and Nutt, R., A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J. Nucl. Med.*, **41**, 1369-1379 (2000)
 - 16) Uchida, H., Okamoto, T., Ohmura, Y., Shimizu, K., Satoh, N., Koike, T. and Yamashita, T., A compact planar positron imaging system, *Nucl. Instr. Meth. Physics. Res. A*, **516**, 564-574 (2004)
 - 17) Matsumura, K., Bergstrom, M., Onoe, H., Takechi, H., Westerberg, G., Antoni, G., Bjurling, P., Jacobson, G.B., Langstrom, B. and Watanabe, Y., In vitro positron emission tomography (PET) : use of positron emission tracers in functional imaging in living brain slices, *Neurosci. Res.*, **22**, 219-229 (1995)
 - 18) 佐々木 徹, リアルタイムバイオラジオグラフィによる生組織切片の代謝・機能解析, *Isotope News*, **603**, 13-16 (2004)