



Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus

Abstract—In a patient with symptomatic ocular myoclonus, the authors observed the regional cerebral metabolic rate of glucose use (rCMRGlucose) before and after successful treatment with clonazepam. Even after the symptoms resolved, the rCMRGlucose in the hypertrophic olive increased persistently, whereas that in the inferior cerebellar vermis contralateral to the hypertrophic olive decreased. The inferior cerebellar vermis, belonging to the vestibulocerebellar system, may be associated with the generation of symptomatic ocular myoclonus.

NEUROLOGY 2006;67:131–133

Y. Yakushiji, MD; R. Otsubo, MD; T. Hayashi, MD; K. Fukuchi, MD; N. Yamada, MD; Y. Hasegawa, MD; and K. Minematsu, MD

Symptomatic ocular myoclonus is a disorder in which there are spontaneous, rhythmic, pendular oscillations of the eyes. It can occur alone or may be accompanied by myoclonic movements in other muscles derived from the embryonal branchial arches, particularly the palate,¹ known as branchial myoclonus. The region that generates abnormal myoclonic activity has not been localized. A previous study using PET disclosed an increase of regional cerebral glucose use (rCMRGlucose) throughout the medulla in patients with symptomatic palatal or oculopalatal myoclonus,² leading to the hypothesis that hyperactivity of the inferior olive may produce symptomatic branchial myoclonus. However, the mechanism that leads to such symptoms remains a matter of discussion. To further clarify this issue, using PET with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET), we investigated the topographic distribution of rCMRGlucose changes before and after successful treatment of symptomatic ocular myoclonus.

Case report. An 80-year-old hypertensive woman, who had had a pontine tegmental hemorrhage 5 months previously, was referred to our hospital because of ocular oscillations. On admission, oculomotor examination showed a right-sided one-and-a-half syndrome and involuntary rhythmic continuous vertical ocular movements in both eyes that were unaffected by caloric testing. Palatal myoclonus and other abnormal involuntary movements were absent.

Brain T2-weighted MRI, performed on admission, revealed an old, small hemorrhage on the right side of the pontine tegmentum and the hypertrophic olive on the right side of the medulla (figure 1, A and B). Electronystagmography (ENG), performed on the day just before treatment (day 0), showed a rhythmic, pendular, vertical ocular myoclonus at 2 to 3 cycles/second (figure 2A). The amplitude of the ocular myoclonus was larger on the left than on the right. On the same day, we performed a FDG-PET scan after the IV injection of 5 mCi of FDG, and we found increased uptake of FDG on the right side of the ventral medulla (figure 2B). Using SPM99 software, we compared the FDG accumulation image to the T2-weighted magnetic resonance image and confirmed that the region with the increased FDG uptake corresponded to the hypertrophic olive region (figure 2C).

To treat the patient's symptomatic ocular myoclonus, clonazepam was started at a dose of 0.5 mg/day. As the clonazepam dosage was increased, the symptomatic ocular myoclonus gradually decreased and almost disappeared on day 7 when the clonazepam dosage was 2 mg/day and no severe side effects were noted (figure 2D). After obtaining informed consent from the patient, on day 7 we performed a follow-up FDG-PET and found that the increased rCMRGlucose in the hypertrophic olive region remained unchanged (figure 2, E and F). To investigate any change in the distribution of FDG uptake, we compared FDG accumulation images taken before and after treatment and proportionally scaled the whole brain activity of FDG uptake to 100. Next, we subtracted the scaled images (day 0 minus day 7) and smoothed the resulting image using a gaussian filter with a resolution of 8 mm to generate a difference image based on a unit of percent global value. The difference image revealed that the highest decrease in the normalized rCMRGlucose was located in the inferior cerebellar vermis (–25%) contralateral to the hypertrophic olive (figure 3), whereas no significant decrease (less than –5%) was found in the hypertrophic olive that showed increased activity on the first FDG-PET scan. No other regions showed a larger than 5% difference in FDG uptake.

Discussion. Symptomatic ocular myoclonus occasionally follows brainstem lesions and is a major ac-

From the Cerebrovascular Division, Department of Medicine (Y.Y., R.O., Y.H., K.M.), Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center, Research Institute (T.H.), and Department of Radiology and Nuclear Medicine (T.H., K.F., N.Y.), National Cardiovascular Center, Osaka, Japan. Dr. Yakushiji is currently with the Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Saga, Japan.

Supported in part by the Research Grant for Cardiovascular Diseases (15C-1 and 18C-5) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received December 27, 2005. Accepted in final form March 29, 2006.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Yusuke Yakushiji, Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan; e-mail: yakushiz@tg7.so-net.ne.jp

Commentary, see page 3

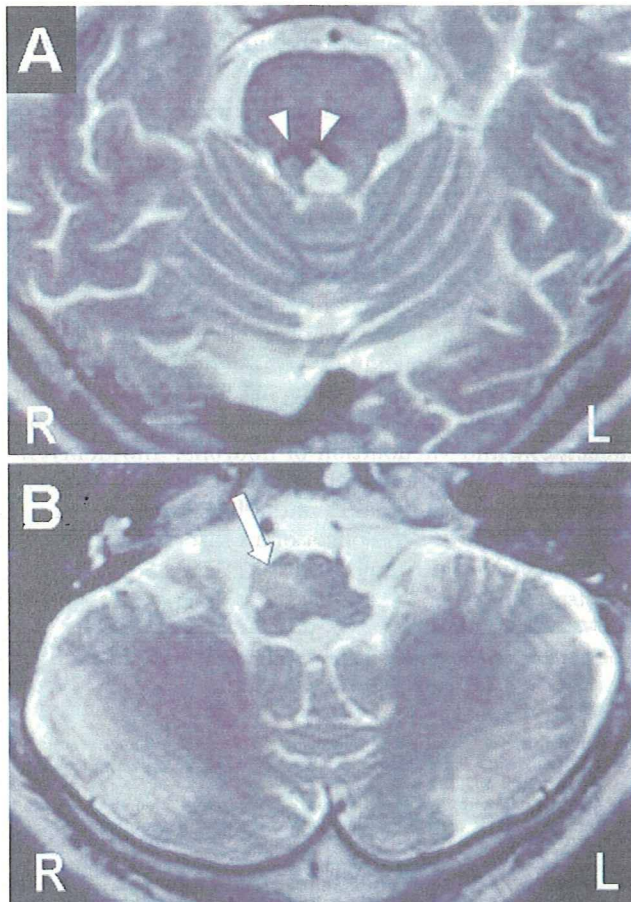


Figure 1. Brain T2-weighted MRI on admission. (A) Old small hemorrhage in the right pontine tegmentum (arrowhead). (B) The hypertrophic olive on the right side of the medulla (arrow).

quired myoclonic syndrome in adulthood.¹ The pathophysiologic mechanism of symptomatic ocular myoclonus remains largely unknown. Several potential candidates have been identified as generators of symptomatic ocular myoclonus, including the inferior olives,³ the nucleus ambiguus, and the dorsolateral reticular formation.⁴ Among them, the inferior olive, a member of the triangle of Guillain and Mollaret,⁵ is the most widely accepted. This hypothesis seems supported by the finding of increased rCMRGlucose levels throughout the medulla in patients with symptomatic palatal or oculopalatal myoclonus.²

In agreement with this observation,² we found an increased rCMRGlucose level in the hypertrophic olive before treatment of symptomatic ocular myoclonus. However, the increased rCMRGlucose level in the hypertrophic olive did not change even after symptomatic ocular myoclonus was alleviated by clonazepam, a reinforcer of GABAergic inhibition. Therefore, this result does not support the hypothesis that the hypertrophic olive acts as a generator of symptomatic ocular myoclonus.

The finding of an rCMRGlucose decrease in the inferior cerebellar vermis after the disappearance of symptomatic ocular myoclonus led us to conclude that the activity of the inferior cerebellar vermis is involved in the generation of symptomatic ocular myoclonus. The inferior cerebellar vermis, including the nodulus, which is a part of the vestibulocerebellar system, is associated with the vestibulo-ocular reflex (VOR), the optokinetic reflex, and the neck reflex.⁶ The vestibulocerebellar system has inputs that include primary or secondary vestibular fibers and mossy fibers originating in the pontine tegmental reticular nucleus. The dorsolateral reticular formation adjacent to the nucleus ambiguus has been

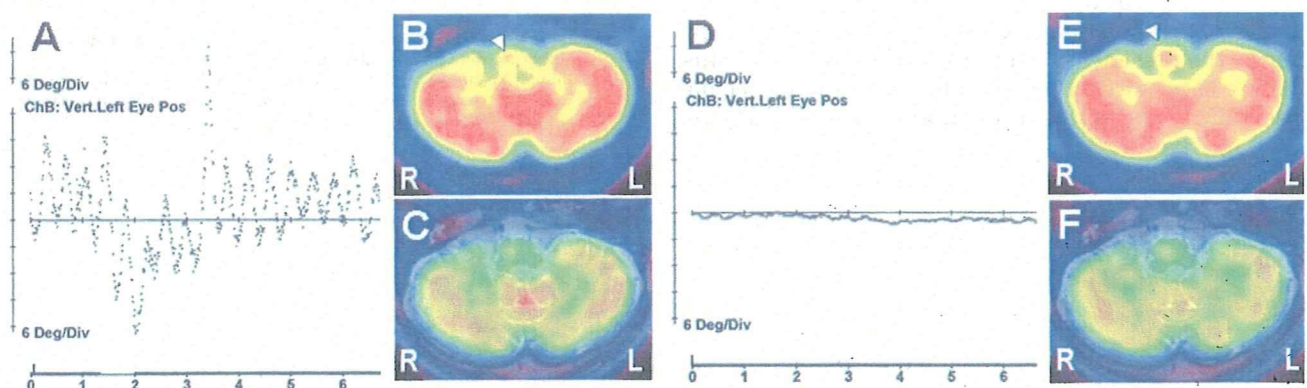
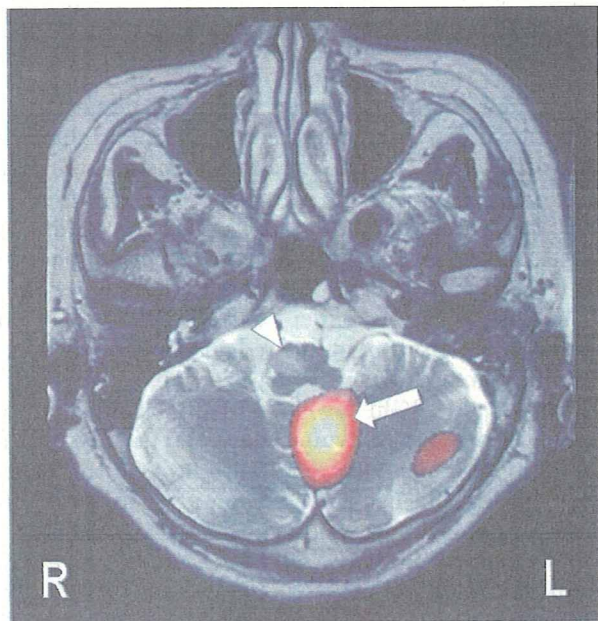


Figure 2. Electronystagmography (ENG) and PET with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) performed before (day 0) and after (day 7) treatment of symptomatic ocular myoclonus. (A) ENG performed on day 0 shows a rhythmic, pendular, vertical ocular myoclonus at 2 to 3 cycles/second. (B) FDG-PET performed on day 0 shows increased regional cerebral metabolic rate of glucose use (rCMRGlucose) on the right side of the ventral medulla. (C) FDG-PET accumulation image of B is overlaid on the coregistered T2-weighted magnetic resonance (MR) image. (D) ENG performed on day 7 shows improvement of ocular myoclonus. (E) Follow-up FDG-PET performed on day 7 shows that increased rCMRGlucose on the right side of the ventral medulla remained. (F) FDG-PET image of E is overlaid on the coregistered T2-weighted MR image. Note that each FDG image on day 0 and day 7 is not presented in the same color range but is represented using an arbitrary color range.



(% decrease in Day 7, scaled by the global CMRGlu)

Figure 3. A percent decrease of regional cerebral metabolic rate of glucose use (rCMRGlu) (scaled by the global CMRGlu) after day 7 compared with day 0, overlaid on the T2-weighted image. The area with the most decreased rCMRGlu (-25%) level is located in the inferior cerebellar vermis (arrow) contralateral to the hypertrophic olive (arrowhead), whereas no significant decrease (less than -5%) in rCMRGlu is found in the hypertrophic olive.

proposed as a candidate generator of palatal myoclonus.⁵

However, the hypermetabolism of the inferior cerebellar vermis may not be the result of neuronal activity generating symptomatic ocular myoclonus, but may be due to a secondary activity that is adapting to the presence of symptomatic ocular myoclonus. It has been postulated that the generation of ocular oscillation in symptomatic ocular myoclonus involves

VOR adaptation mediated by the flocculus,⁷ which belongs to the vestibulocerebellar system. A recent study using a mathematical model hypothesized that while the jerky eye movement originates from the synchronized cell activity in the inferior olive, and the learning responses of the flocculus convert it into a smoother quasipendular motion that resembles symptomatic ocular myoclonus.⁸

The cause of the increased rCMRGlu level in the hypertrophic olive of the current case needs to be determined. We would suggest that the increased rCMRGlu in the hypertrophic olive may reflect a pathologic rather than a functional change. The pathologic changes in the hypertrophic olive consist of gliosis, including gemistocytic astrocytes, the enlargement and vacuolation of neurons, and demyelination.⁹ In fact, the number of astrocytes located in the hypertrophic olive was found to increase during a 2-year period after the onset of an interruption in the triangle of Guillain and Mollaret.¹⁰

Acknowledgment

The authors thank Dr. Yasuo Kuroda for helpful suggestions.

References

1. Tahmouh AJ, Brooks JE, Keltner JL. Palatal myoclonus associated with abnormal ocular and extremity movements: a polygraphic study. *Arch Neurol* 1972;27:431-440.
2. Dubinsky RM, Hallett M, Di Chiro G. Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology* 1991;41:557-562.
3. Matsuo F, Ajax ET. Palatal myoclonus and denervation supersensitivity in the central nervous system. *Ann Neurol* 1979;5:72-78.
4. Kane SA, Thach WT Jr. Palatal myoclonus and function of the inferior olive: are they related? In: Strata P, ed. *The olivocerebellar system in motor control*. Experimental brain research series. Vol 17. Berlin: Springer-Verlag, 1989:427-460.
5. Guillain G, Mollaret P. Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. Le problème anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1931;2:545-566.
6. Ito M. *The cerebellum and neural control*. New York: Raven, 1984.
7. Nakada T, Kwee LL. Oculopalatal myoclonus. *Brain* 1936;109:431-441.
8. Leigh RJ, Hong S, Zee DS, Optican LM. Oculopalatal tremor: clinical and computational study of a disorder of the inferior olive. *Soc Neurosci Abstr* 933.8 2005.
9. Goto N, Kaneko M. Olivary enlargement: chronological and morphometric analyses. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981;54:275-282.
10. Nishie M, Yoshida Y, Hirata Y, Matsunaga M. Generation of symptomatic palatal tremor is not correlated with inferior olivary hypertrophy. *Brain* 2002;125:1348-1357.

Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus
Y. Yakushiji, R. Otsubo, T. Hayashi, K. Fukuchi, N. Yamada, Y. Hasegawa and K.
Minematsu

Neurology 2006;67:131-133
DOI: 10.1212/01.wnl.0000223837.52895.2e

This information is current as of December 15, 2006

Updated Information & Services	including high-resolution figures, can be found at: http://www.neurology.org/cgi/content/full/67/1/131
Related Articles	A related article has been published: http://www.neurology.org/cgi/content/full/67/1/3
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/misc/Permissions.shtml
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.neurology.org/misc/reprints.shtml



PETによる 脳・心臓循環代謝イメージング

越野 一博¹⁾、渡部 浩司²⁾、飯田 秀博³⁾

1) こしの かずひろ/国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部

2) わたなべ ひろし/国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部 室長

3) いいた ひでひろ/国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部 部長

- ◇ PETの特徴、種類、空間解像度における進歩、およびPETで使用される代表的な放射性薬剤(トレーサー)とその検査対象を紹介した。
- ◇ ¹⁵O-標識ガスによる脳循環代謝イメージングについて、従来法と、検査時間の短縮を実現した迅速法との比較をし、迅速法よりさらに検査時間を短縮した超迅速法を紹介した。
- ◇ ¹⁵O-標識水による心臓循環代謝イメージングは、パラメトリックイメージングによる心筋血流量やviabilityの定量化が可能である。そのほか、さまざまなトレーサーによる心筋血流量、脂肪酸代謝、ブドウ糖代謝、アデノシンA2A受容体イメージングがある。

KeyWords

PET
放射性薬剤
脳循環代謝イメージング
心臓循環代謝イメージング
虚血
定量化

【連絡先】 越野 一博
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部

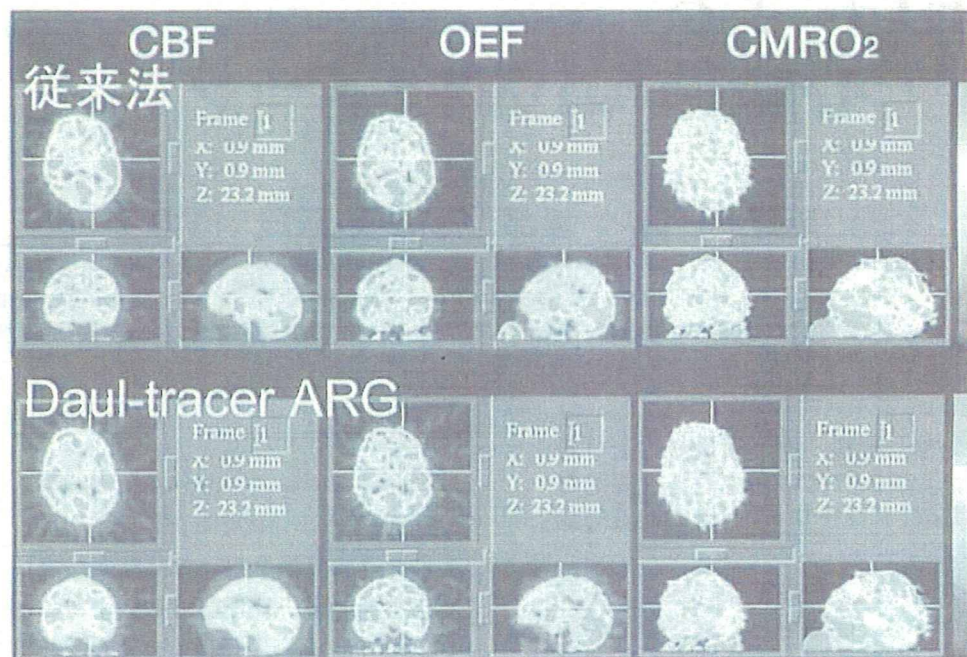
はじめに

PET (positron emission tomography) は、SPECTと並ぶ核医学的診断手法のひとつで、ポジトロン放出核種を用いて断層撮像を行い、病態の変化を高感度、低侵襲で観察することが可能である。PETにおいて使用される主な核種は、生体構成元素の炭素、窒素、酸素やフッ素の放射性同位体(¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F)である。通常は粒子加速器(サイクロトロン)を用いて放射性薬剤の合成を行う。表1に示したように、PETでは多種多様なトレーサーを使用して、脂肪酸、ブドウ糖、アミノ

表1 PETにおいて使用される代表的なトレーサー

検査対象	トレーサー
ドーパミンD ₂ 受容体	¹¹ C-R-(+)-SCH-23390
ドーパミンD ₂ 受容体	¹¹ C-raclopride
ドーパミン・トランスポーター	¹¹ C-β-CFT
ドーパミン代謝	¹⁸ F-フルオロドーパ
ベンゾジアゼピン受容体	¹¹ C-flumazenil, ¹¹ C-R-PK-11195
アデノシンA2A受容体	¹¹ C-TMSX
脳血流量	¹⁵ O-H ₂ O, ¹⁵ O-CO ₂
脂肪酸代謝	¹⁸ O ₂
脳血流量	¹⁵ O-CO
脳ブドウ糖代謝	¹⁸ F-FDG
心筋血流量	¹³ N-NH ₃ , ¹⁵ O-H ₂ O, ⁸² Rb-PTSM, ⁸² Rb
心プール	¹⁵ O-CO
心筋酸素代謝	¹¹ C-酢酸, ¹⁵ O ₂
心筋脂肪酸代謝	¹¹ C-パルチミン酸, ¹¹ C-octanoate, ¹⁸ F-FTHA
心筋ブドウ糖代謝	¹⁸ F-FDG
脳筋ブドウ糖代謝	¹⁸ F-FDG
脳筋アミノ酸代謝	¹¹ C-メチオニン
脂肪酸代謝	¹⁸ F-FMISO

図1 従来法とDARG (Dual-tracer ARG) 法により得られたノーマルボランティアにおけるCBF、OEF、CMRO₂画像の比較



DARG法は定量化の精度を保ちつつ、検査時間の短縮を可能とした。
 CBF: 脳血流量、OEF: 酸素摂取率、CMRO₂: 脳酸素消費量

酸、水、酸素などの体内における分布や動態、神経伝達・受容体機能の画像化・定量が可能である。

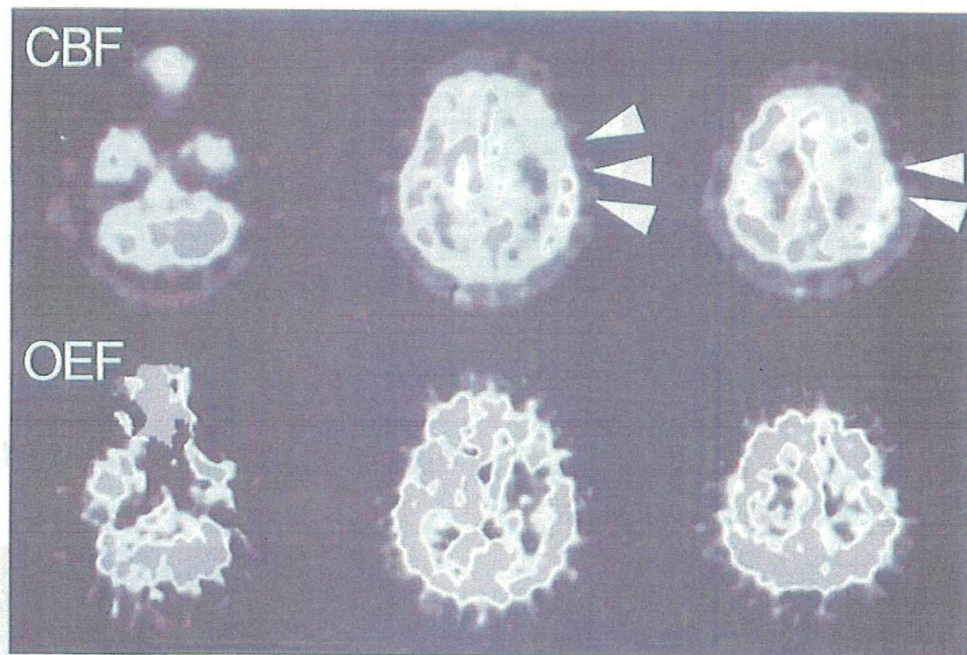
1975年に Ter-Pogossian らによって現在のPETの原型となる装置 (PETT) が発表された。PETTの空間分解能は11mm (FWHM) であった。現在の一般的なPETでは4~6mm、シンチレータ内での相互作用の位置を検出・利用するDOI (depth of interaction) PETでは3mm、小動物用のmicro PETでは1~2mm程度の空間分解能が実現している。近年では、X線CT装置とPETを組み合わせたPET/CT装置が開発され、普及が進んでいる。PETで得られる生理学的情報と、CTからの形態情報の融合による診断能の向上、トランスミッション撮像をCT撮像に置き換えることで検査時間を短縮し、被検者の負担を減らすなど、特に腫瘍の分野で目覚ましい成果を上げている。PETとMRIを組み合わせたPET/MR装置の開発も進められ、臨床においてPETが果たす役割は今後さらに重要になると思われる。

本稿では、著者らが主に携わっているPETによる組織・細胞レベルでの脳や心臓の循環代謝イメージングについて紹介する。

脳PETイメージング

脳循環代謝測定と神経伝達・受容体機能評価の2種類に大別される。本稿では、3種類の¹⁵O-標識ガス (¹⁵O-CO、¹⁵O-O₂、¹⁵O-CO₂)を用いた脳循環代謝測定を紹介する。この検査では、脳虚血や脳梗塞の発症部位、重症度の判定や予後の観察による治療効果の評価が可能である。¹⁵O-COの撮像においては、赤血球と結合した¹⁵O-COが血管内にとどまったまま脳内に分布し、赤血球容量として画像化され、脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) が求められる。¹⁵O-CO₂の撮像において、¹⁵O-CO₂は肺胞内で¹⁵O-H₂Oに変換後、動脈血として局所脳血流に比例して脳内に分布・画像化され、脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) が求められる。¹⁵O-O₂の撮像においては、動脈血中酸素が脳組織に移行する比率である酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) と、脳組織に取り込まれた後の消費量である脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate for oxygen: CMRO₂) が得られる。通常、これらガスを順次被検者に投与し、機能画像を作成する。検査時間はおよそ1~2時間を要するが¹⁾、著者ら

図2 超迅速法による発症早期の脳梗塞PETイメージング



左中大脳動脈領域梗塞・発症二日後。
CBF：脳血流量、OEF：酸素摂取率

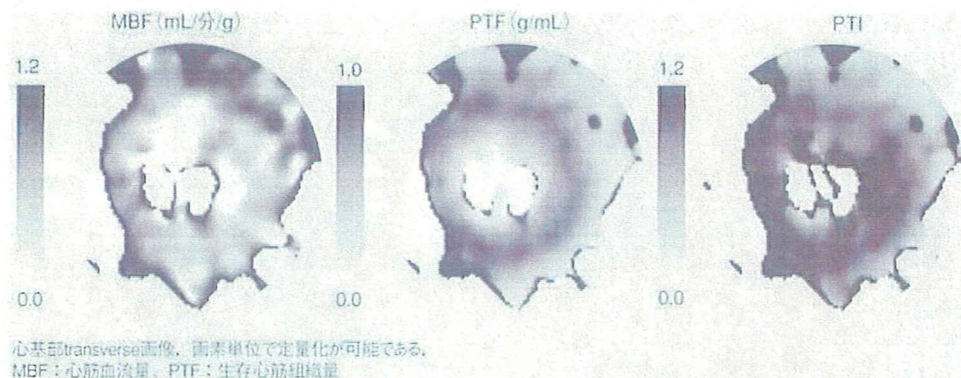
のグループが開発したDARG (Dual-tracer ARG) 法¹⁴は、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ と $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ の連続的投与と新しい解析モデルの構築により、検査時間を30分以下に短縮した。図1のように、従来法¹⁵と同等の機能画像が得られており¹⁶、国立循環器病センターでの診断に用いられている。さらにトランスミッション撮像時間の短縮と $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 撮像の省略により、10分以下での検査を可能にした超迅速法 (DBFM法)も提案されている (図2)。

心臓PETイメージング

心筋血流量、脂肪酸・ブドウ糖代謝の測定によって、心筋viabilityの評価や虚血部位の同定が行える。心筋血流量を測定する検査のひとつに、 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET検査がある。 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ は拡散性を有し、代謝を受けないため、解析モデルがシンプルであるという特徴を持つ。この検査は吸収補正のためのトランスミッション撮像、心ブール画像化のための $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ エミッション撮像、血流測定のための $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ エミッション撮像から構成されている。心筋血流量のほかに、viableな心筋組織量 (perfusible tissue fraction: PTF) やnon-viableな心筋を

含めた組織量 (anatomical tissue fraction: ATF) を定量可能である。 ^{15}O の半減期が約2分と短いため、短い時間間隔で安静時・負荷時の検査を行い、冠動脈予備能の評価も行える。比PTF/ATFで定義されるPTI (perfusable tissue index) は、着目する領域に含まれるviableな組織の割合を示しており、陳旧性心筋梗塞例を含む慢性冠動脈疾患例に対する検討で、予後の心室壁運動改善を予測する有力な指標であると報告されている¹⁷。 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET検査では、ROI (region of interest) により部位ごとの心筋血流量などの定量化が行われてきたが、図3のように画素単位での定量化手法¹⁸が開発され、より詳細な心筋機能の評価が可能となった。心筋機能のPETイメージングには、ほかにも、虚血部位での脂肪酸代謝が低下する性質を利用した脂肪酸代謝イメージング、心筋viabilityの評価のための糖負荷時 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ PET、虚血部位の同定のための空腹時 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ PETなどがあり、これらの検査と $^{15}\text{N}-\text{NH}_3$ や $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ による心筋血流量PET検査を併用することで、より高精度な心筋viability判定や虚血部位の同定が可能になると考えられる (図4)。

図3 ノーマルブタを対象とした心筋パラメトリックイメージング



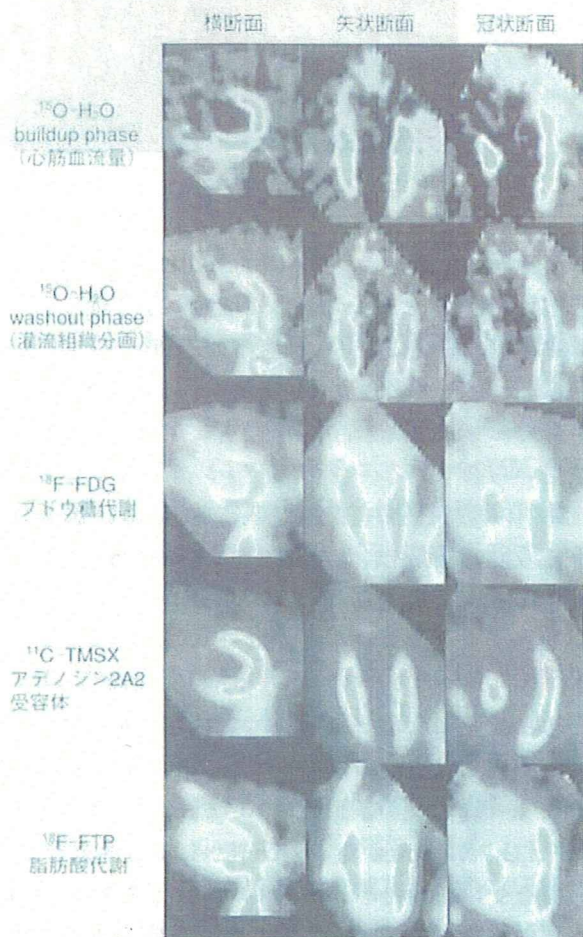
おわりに

本稿では、脳および心臓のPET循環代謝イメージングについて紹介した。撮像装置、トレーサー標識技術や解析技術の開発による組織・細胞レベルの生理機能のさらに高精度なイメージング・定量化の実現に加えて、遺伝子発現やペプチド、タンパクの体内動態や受容体分布といった分子機能を評価できる分子イメージング手法として、PETは医薬品の安全性・薬効評価や再生医療への応用も期待されている。

文献

- 1) Mintun MA, et al.: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 25 (2) : 177-187. 1984.
- 2) Kudomi N, et al.: Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of (15) O-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.
- 3) Kudomi N, et al.: Rapid CBF/CMRO₂ measurement in a single pet-scan with dual tracer administration. *J Cereb Blood Flow-Metab.* 25 : S672. 2005.
- 4) Yamamoto Y, et al.: A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 86 (1) : 167-178. 1992.
- 5) de Silva, et al.: Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation.* 86 (6) : 1738-1742. 1992.
- 6) Watabe H, et al.: Parametric imaging of myocardial blood flow with ¹⁵O-water and PET using the basis function method. *J Nucl Med.* 46 (7) : 1219-1224. 2005.

図4 心尖部前壁に梗塞を作成した慢性梗塞モデルブタに対するPETイメージング



¹⁵O H₂Oによるbuildupおよびwashout phase画像は、¹⁵O H₂O加算画像から¹⁴O CO心プール画像をサブトラクションして得られる半定量的画像である。

CARDIAC PRACTICE

別刷

(株)メディカルレビュー社

特集
循環器疾患の
画像診断
up to date

トピックス：イメージングトレンド

分子イメージング

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室長

渡部 浩司

Watabe, Hiroshi

同

部長

飯田 秀博

Iida, Hidehiro

molecular imaging

KEY WORDS

PET/SPECT/MRI/
光学イメージング

い病気の診断・治療法の開発に大きな期待が寄せられている。

はじめに

2003年にヒトゲノムの塩基配列解読が終了したことが宣言され、ライフサイエンス研究はゲノム読解の次の段階—いわゆるポスト・ゲノムが主要ターゲットとなってきた。2003年9月にNIH (National Institute of Health) が今後の研究の方向性をロードマップという形で発表し、その第一項目に分子イメージングを挙げている。それ以降、分子イメージングにかかわるさまざまなプロジェクトが世界的規模で立ち上がっており、分子イメージングがもたらすといわれる、創薬の迅速化・低コスト化や、テーラメード医療、遺伝子治療、再生医療などに代表される新し

分子イメージングとは

ライフサイエンス研究が、ポスト・ゲノムの段階に入り、その質を大きく変えざるを得ない局面に立たされている。すなわち、今までのライフサイエンス研究は還元主義的な方法論により、生体からより純化した系での分子同定や挙動を追跡してきたが、この方法論によって得られた成果と、実際に生体内で起こっている事象が、生体のもつ複雑性、補償性のために大きく解離している例が多い。これを解決するためには、分子動態を臓器の多細胞構築を有した状態で把握する必要があり、ま

主な略語

PET :
positron emission tomography

SPECT :
single photon emission computed
tomography

MRI :
magnetic resonance imaging

FDG :
fluoro deoxyglucose

CARDIAC PRACTICE
VOL.17 NO.4

特集 ■ 循環器疾患の 画像診断 up to date

- PET装置は定量性、および感度が高い。
- SPECT装置は高分解能が可能。

た、遺伝子発現や制御を発生・分化・再生の各段階で追跡する必要がある。そのための新しい方法論として提案されたのが「生体内の分子の挙動を画像化する技術」、すなわち分子イメージングである。ただし、分子イメージング自身の起源は、陽電子断層撮影(positron emission tomography: PET)や単一光子断層撮影(single photon emission computed tomography: SPECT)などに代表される核医学からきており、それ自体は非常に歴史が古い。近年、小動物用PET、SPECTの進歩、magnetic resonance imaging (MRI)、光学イメージングの急速な発展、新しいプローブの開発などが相まって、それらの複合技術的な概念として分子イメージングという分野が発展してきたといえる。

分子イメージングを行うためには、ターゲットとなる分子のプローブとなる分子を生体内に投与し、そのプローブを外部の検出器で測定することにより画像を作製する。ここで検出器は、分子イメージング装置により異なる。プローブ分子は、通常、ターゲット分子にマーカをラベルすることにより作製するが、近年、レポーター遺伝子の発現を画像化することにより、目的とする遺伝子の働きをモニターするさまざまな手法が開発されている¹⁾。

表 さまざまな分子イメージング装置

装置	空間分解能	三次元	感度(mol/L)	定量性
PET	1~2 mm	○	$10^{-11} \sim 10^{-12}$	◎
SPECT	< 1 mm	○	$10^{-12} \sim 10^{-11}$	○
MRI	μm	○	$10^{-3} \sim 10^{-5}$	△
光	2~5 mm	×	$10^{-5} \sim 10^{-17}$	×

イメージング装置

表に分子イメージングに使用される分子イメージング装置の比較を示した。この表で示すように、それぞれの装置は、長所・短所をもっており、ターゲット分子や評価手法により使い分ける必要がある。

1. PET装置

PET装置は、以下に述べるSPECT装置同様、核医学的手法を用いた分子イメージング装置である。陽電子を放出する放射性核種(^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N)をラベルした薬剤を投与し、その陽電子が消滅することにより放出される511keVの2本の γ 線を同時に体外から検出することにより、ターゲット分子の三次元分布を測定できる。PETは後に述べるSPECTやMRIに比べ高い感度をもっており、pmol/L以下の分子濃度でも検出可能である。また、定量性に優れており、トレーサの動態解析や、再現性の評価を可能にしている。一般にPETに用いられる核

種は短い半減期をもっており、繰り返し検査が行える点も他の装置にない特徴である。最近、複数のメーカーから小動物用PET装置が供給されるようになった。小動物用PET装置も、原理的には臨床で用いられているPET装置と同じものであり、小動物で得られた知見が、そのまま臨床に応用できるという利点ももっている。一方、PETは陽電子が電子対消滅するまでの飛行が存在するため、他の分子イメージング装置に比べ、空間分解能はそれほど高くない。また、陽電子放出核種を生成するために、粒子加速器を必要とするなどの欠点がある。

2. SPECT装置

SPECT装置は、PET装置同様、放射線を体外から検出することにより、体内の分子の分布を得るものであるが、PETが2本の γ 線の検出した位置から γ 線の線源の位置を特定するのに対して、SPECTの場合、鉛やタンクステンなどでできたコリメータによって γ 線の線源の位置を特定する。その特性上、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV)に代表される低エネルギーの γ 線を放出する核種を用

- MRI装置は高い空間分解能を持つ。
- 分子イメージング技術を遺伝子治療、再生医療の評価に用いる。

いる。PETと比較して、その定量性や感度に劣るが、放射性薬剤の供給が商業ベースで整備されたために、多数の病院に普及している。近年、PET同様、多くのメーカーが小動物用SPECT装置を提供している。小動物用SPECT装置では、通常、ピンホール型のコリメータを用いる。ピンホールコリメータは感度の点で非常に不利であるが、ピンホールの穴のサイズを小さくしたり、拡大率を高めることにより、空間分解能を非常に高くすることが可能である。また、複数のコリメータを用いたり、検出器の軌道を工夫することにより定量性を向上させる試みも行われている²⁾。

3. MRI装置

MRI装置は、強力な静磁場下における核磁気共鳴現象を利用し、この共鳴によって放出されたエネルギーをRFコイルで検出し、画像化する。PET、SPECTのような核医学イメージングに比べ非常に高い空間分解能をもっており、また、放射線被曝がないという長所がある。その一方、mmol/Lレベルの感度であり、他の分子イメージング装置に比べ劣る。近年、MRIを用いた分子イメージングのための造影物質が多く研究され、ガドリニウムあるいは酸化鉄ナノ粒子や、超偏極希ガス³⁾などが分子イメージングプローブとして有力視されている。

4. 光学イメージング装置

撮像原理、撮像周波数、撮像装置などが異なる多くの光学イメージング装置が開発されている。特に、最近、近赤外線蛍光色素、赤色シフト蛍光蛋白質の開発、高感度CCDカメラの開発などの技術的な進歩により、分子イメージング装置として大いに期待される存在となった。しかし、光の性質上、対象物の深部までプローブの画像化をすることは難しく、応用は小動物に限られる。

5. マルチモダリティイメージング

以上、述べた装置以外にも、X線CTや超音波イメージングなども分子イメージング装置として利用可能である。さらに、最近、PETとX線CT装置を組み合わせたPET-CT装置⁴⁾が広く臨床に應用されてきているが、異なるイメージング装置をうまく組み合わせることにより、より多くの情報を得ることができる。

循環器領域への応用

PETと¹⁵O水を用いた心筋灌流組織率定量法⁵⁾は、定量性が高く、繰り返し検査が可能であるため、遺伝子治療、再生医療の客観的評価法として期待されている。さらに、分子イメージングは、組織の局所の機能の評価からター

ゲット分子そのものをモニターする方向に進んでおり、近年、多くの遺伝子イメージングが試みられている⁶⁾。たとえば、InubushiらはPETと¹⁸F-FHBGを用いてラット心筋におけるレポーター遺伝子の発現を画像化した⁷⁾。また、¹⁸F-fluoro deoxyglucose (FDG)を用いたブランクの機序の解明⁸⁾にも大きな期待が寄せられている。

おわりに

分子イメージングが近年これだけ注目される一因として、その学際領域の広さが挙げられる。分子生物学、化学、薬学、医学、物理学、情報学などの多くの分野の協力のもとに成り立っている領域である。その一方で、わが国内において、日本分子イメージング学会 (<http://www.molecularimaging.jp>) は2006年5月に設立されたばかりのまだ発展途上の領域である。各分野の協力体制をどのように構築していくかが今後の課題といえる。

分子イメージングで期待されている成果として、創薬コストの削減が挙げられる。現状、1つの薬剤を開発するために、10年以上の年月と数百億円を経費がかかるといわれている。分子イメージングにより、生体内の薬物動態、ターゲット組織への到達量、薬物用量依存性など新しい薬剤の効果的な

特集 ■ 循環器疾患の 画像診断 up to date

■ 分子イメージングにより、創薬コストの削減が期待される。

評価方法が確立すれば、創薬の開発コストの大幅な削減につながる。スウェーデンが提唱した「マイクロドージング」(PETを用いて、医薬品候補化合物をトレーサーとして薬理作用を示す量よりはるかに低用量を用いることにより、毒性試験を緩和する)という概念も世界的に受け入れつつあり、今後も分子イメージングは大きな発展が期待される。

● 文 献

- 1) Wu JC, Tseng JR, Gambhir SS : Molecular imaging of cardiovascular gene products. *J Nucl Cardiol* 11 : 491-505, 2004
- 2) 銭谷 勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 他 : 完全データを利用したピンホールSPECT. *Med Imag Tech* 23 : 9-16, 2005
- 3) Sato H, Enmi J, Hayashi T, et al : Development of a hyperpolarized ^{129}Xe system on 3T for the rat lungs. *Magn Reson Med Sci* 3 : 1-9, 2004
- 4) Townsend DW, Cherry SR : Combining anatomy and function : the path to true image fusion. *Eur Radiol* 11 : 1968-1974, 2001
- 5) Watabe H, Jino H, Kawachi N, et al : Parametric imaging of myocardial blood flow with ^{15}O -water and PET using the basis function method. *J Nucl Med* 46 : 1219-1224, 2005
- 6) Dobrucki LW, Sinusas AJ : Molecular imaging. A new approach to nuclear cardiology. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 49 : 106-115, 2005
- 7) Inubushi M, Wu JC, Gambhir SS, et al : Positron-emission tomography reporter gene expression imaging in rat myocardium. *Circulation* 107 : 326-332, 2003
- 8) Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al : ^{18}F -FDG accumulation in atherosclerotic plaques ; immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 45 : 1245-1250, 2004

4. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望

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/猪俣 亨/円見純一郎
 佐藤 博司/山本 明秀/朴 日淑/Antti Sohlberg/黒川 麻紀
 樋掛 正明/合瀬 恭幸/山内 美穂 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

PETやSPECTなどの核医学的診断では、トレーサー標識技術(リガンド、ナノ粒子、ペプチド、タンパクの放射性同位元素による標識)と解析技術の融合により、病態生理学や病態生化学的な変化を低侵襲、高感度かつ高精度で観察することが可能である。がんの検出や変性疾患における薬剤の評価、さらに循環器疾患の本態理解、早期診断と治療戦略の構築に貢献し、再生医療をはじめとする先駆的な医療の評価系としての利用が期待されている。

本稿では、核医学(PET/SPECT)分子イメージングの有するポテンシャルと課題を概説し、循環器疾患における核医学分子イメージングの貢献、そして当施設が現在行っている活動について紹介する。

核医学分子イメージングの期待

非侵襲的な生体内のトレーサー追跡技術の中でも、放射性同位元素を用いる核医学的手法は高い感度を有し、かつトレーサーの集積に対して正確に比例した信号強度を提示するため、定量的な評価が可能である。特に、PETの感度は高く、微量な受容体の機能イメージング評価が可能である。また、生体の主要構成元素である炭素(^{12}C)、窒素(^{14}N)、酸素(^{16}O)に加えて、フッ素(^{18}F)を使って、多種の分子プローブを標識することができる。組織血流量、酸素代謝量や種々の基質代謝量、さらに神経受容体結合の評価だけでなく、極微量の疾患関連物質、ペプチド、タンパクの体内動態を高感度でイメージング可能である。また、治療候補化合物自身の体内動態の評価、毒性の予測への応用も期待されている。一方、SPECTにおいても、最近になってPETに匹敵する定量評価が可能となり、さらにテクネシウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、ヨウ素(^{123}I)などを使った多くの標識化合物の開発がなされ、多くの機能を観察することができるようになった。化合物の体内分布の評価に、しばしば ^{125}I で標識したオートラジオグラフィが利用されるが、核種を ^{123}I に置き換えることで*in vivo*評価が可能になる。

いずれにせよ、核医学的手法では、トレーサーの設計に依存して、組織や細胞

レベルの生理機能から、遺伝子発現やペプチド、タンパクの動態および受容体分布などの分子機能までを「同一の手段」で可視化・評価できる点がユニークであり、循環器疾患をはじめとする種々の疾患の病態を理解するための基本的な情報を得ることができる。また、製剤学的観点で考えた場合、疾患関連物質(タンパク、ペプチド、さらに治療薬そのもの)の体内動態の評価は、創薬への基盤情報であり、医薬品の安全性や標的組織、薬効解析の常套手段となる。

一方、創薬の視点でとらえた場合、創薬標的となるタンパク、ペプチド、あるいはそのリガンドの時空間的な発現様式の把握に直結するため、ドラッグデザインに必須の情報を提供することとなる。核医学分子イメージング技術は、疾患の本質にかかわる情報を個体レベルでリアルタイムかつ定量的、高感度に可視的解析することを可能にし、未知の標的や機能の発見、分解の制御などの独創的かつ重要な基盤技術になりうると思われる。

分子プローブの標識技術

核医学分子イメージングにおいて、プローブの標識は最も重要なプロセスである。循環器疾患の領域では、各臓器の組織血流や基質代謝のイメージングに加えて、全身のホメオスタシスを担っているペプチド、タンパクの動態や受容体分

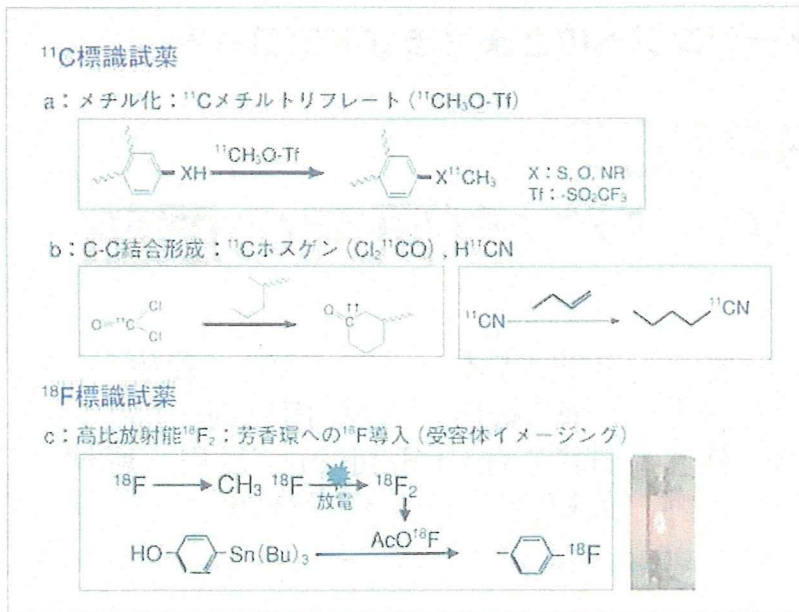


図1 PETにおける放射性同位元素の標識法の概念図

メチルトリプレートを使った ^{11}C 標識メチル基を導入する方法は、三宅らの発明によるものであり、現在広く利用されている。C-C結合の標識がマイクロドージングに期待されている。また、ペプチド、タンパクなどの大分子の標識には、高比放射能の $^{18}\text{F}_2$ の生成が効果的であると期待される。cの右図は、 ^{18}F を CH_3^{18}F から $^{18}\text{F}_2$ に移行させるための放電管である。

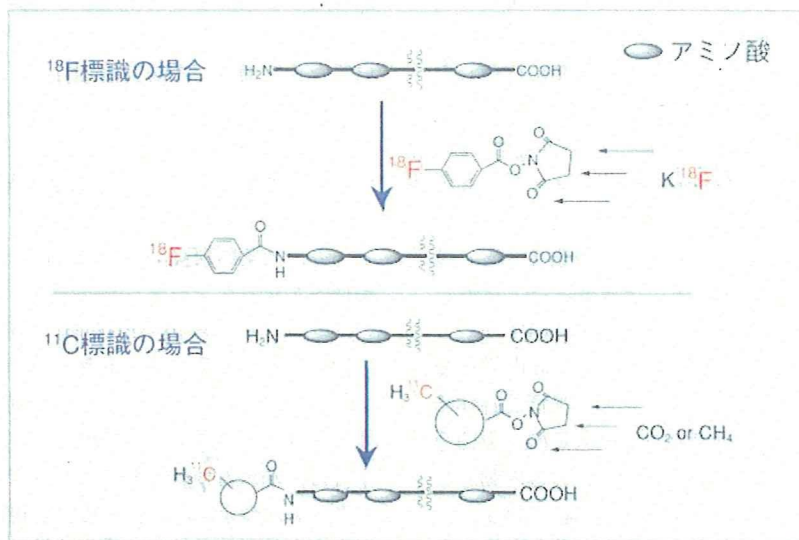


図2 ^{18}F および ^{11}C を用いたペプチド、タンパクの標識法の例

低分子化合物を標識した上で、大分子に導入するため、多段階の工程が必要である。このため、 ^{11}C を用いた標識は非現実的であると言える。

布のイメージングが期待されている。PETの場合には、利用する核種の寿命が短いため、迅速な操作が必至であり、前駆体の分子数をできるかぎりなくし、少ない合成ステップで標識するためのメカトロニクスの整備が必要である。一方、SPECTでは、 ^{125}I を使って幅広い標識が可能である。比較的長い半減期(13.4時間)と反応溶媒の広い選択幅のおかげで、幅広い標識が可能であり、比較的容易

に、高い比放射能の化合物が生成できるのが利点である。特に、 ^{125}I で標識した化合物のオートラジオグラフィ技術を用いることが可能である。

^{11}C は、PETでは最も有力な標識核種である。従来は、低分子化合物の置換基の標識が主流であり、 ^{11}C 標識ヨウ化メチルに基づく反応が常套法であった。しかし、ヨウ化メチルの場合には利用する溶媒に制限があり、安定して標識する

には限界があった。われわれは、この解決にメチルトリプレートを用いる方法が有効であることを見出し、本法に基づく ^{11}C 標識化合物合成方法を開発した(図1 a)。さらに、ベンゼン環骨格部分の標識や、C-C結合を制御した標識法などの開発が今後の課題である。当研究グループでも、 ^{11}C 標識ホスゲンや ^{11}C 標識シアノなどに基づく標識システムと、これを簡易に実現するメカトロニクスの整備が今後の課題であると位置づけ、現在開発を行っている(図1 b)。また、 ^{18}F については、応用領域の広さが訴えられてきたが、有効利用された事例は少なく、高比放射能濃度の $^{18}\text{F}_2$ 分子の合成、すなわち高比放射能 AcO^{18}F の生成システムの開発が課題である。これが完成すれば、芳香環を持った多くの低分子化合物、特にペプチドやタンパクの標識が簡便かつ容易になり、これらの分子プローブを用いた従来にない新たな受容体イメージングへの応用が期待できる(図1 c)。従来は、 $^{18}\text{F}_2$ 分子の活性度が高いために、多量の担体($^{18}\text{F}_2$ 分子)を必要とし、高い比放射能を達成することができなかった。当研究グループでは、フィンランドのグループが最初に示した方法(放電によって $^{18}\text{F}_2$ 分子を生成する手法)のシステム化を試みており、これが完成した暁には多くの化合物の ^{18}F 標識化、特に、チロシン基に直接標識することで、ペプチド、タンパクのような大分子の標識が可能になると期待される。

ペプチド、タンパクにおいては、 ^{18}F に基づき低分子化合物を標識し、これを導入する方法が試みられている(図2)。ほかの一般的なPET標識化合物と同様に、 1mCi/nmol の比放射能が得られると期待されるが、多段階の工程を必要とするため、効率化された標識システムの開発が必要であり、また、比較的大きな分子を導入することによる親和性の変化などに注意が必要となる。同様に、 ^{11}C で標識するためにも、多段階の工程が前提となる。 ^{11}C の場合は、短い半減期を考慮すると、現実的な方法にはなり得ないと考えられる。

すでにペプチド、タンパクを ^{125}I で標識し、オートラジオグラフィ解析がなされているように、 ^{125}I によるチロシン基の直接標識が可能である。 ^{125}I は、反応

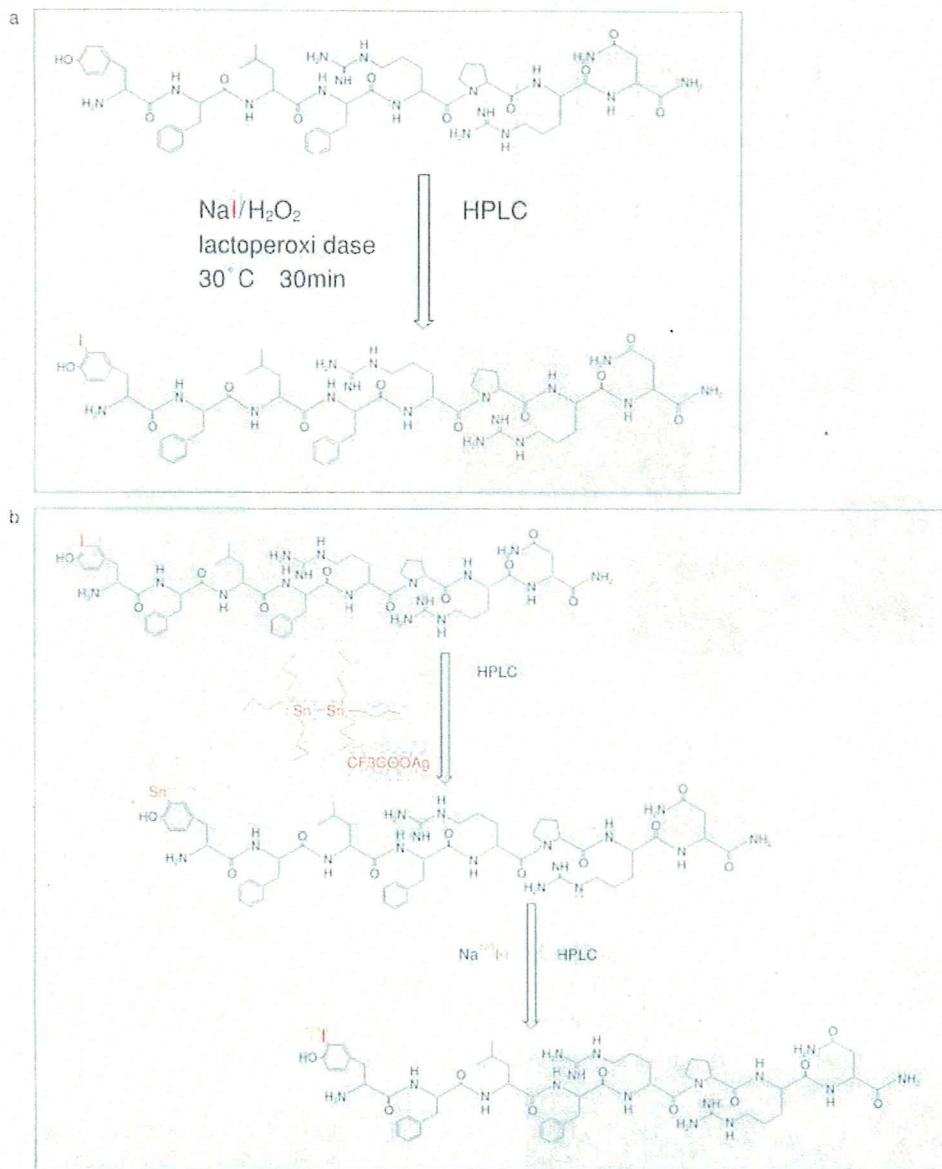


図3 ¹²⁵Iを用いたペプチドの標識法の例
 a: 直接チロシン基の芳香環に導入することが可能である。
 b: あらかじめ導入する基に置換基を標識しておくことで、選択的な標識が可能である。

溶媒の選択幅が広く、応用が多い(図3 a)。また、あらかじめスズ体などの置換基を導入しておくことで(図3 b)、かぎりなく少ない工程で、効率良く¹²⁵Iを導入できる点が大きな特長である。100mCi/nmolの高比放射能が得られる点も特長である。

機能イメージングのための撮像・解析技術

核医学技術を使った生理・生化学的機能イメージングでは、放射性標識薬剤の体内分布を提示し、機能因子を可視化する。しかし、得られる画像は機能そのものではなく、複数の因子の影響を受ける。したがって、興味ある機能そのものを推定するためには、それぞれの薬剤の

体内動態を、個々のトレーサーごと、かつ臓器ごとに数理モデル化して解析する必要がある。当研究グループでは、心筋、骨格筋、腫瘍組織、肺などの臓器の組織血流量、酸素代謝量の測定法を開発し(図4)、また、生理的・薬理的な揺動に対する変化(ダイナミクス)を診断することを目的に、一回の検査で複数の機能画像を迅速に診断する新しい解析法の開発を行ってきた。従来は、1時間半を要した、脳血流量(CBF)、酸素摂取率(OEF)、酸素代謝量(CMRO₂)、血液量(CBV)の臨床診断検査を10分以下で実施することに成功しており(図5)、種々の薬理的・生理的負荷を与えた際の変化など、生体の生理的および分子機能の過渡的な変化のイメージング評価が可能になった。また、¹⁵O標識酸素分子の

体内動態をより詳細に検討した結果、酸素の運搬には、血液中の酸素飽和度にかかる要素と、血漿中から脳組織に運搬するプロセスの2つが律速である(図6 a)。つまり、酸素分子がヘモグロビンから脳細胞に輸送される際には、血液組織に依存した酸素の解離にかかる因子と、酸素分子が血管壁を透過した神経細胞に輸送される因子がともにかかわっている。当施設の木らは、これに基づき実質的な酸素運搬の定数の画像化に成功した(図6 b)。図6 bに示すように、酸素の運搬は単なる受動的な拡散でなく、キャリアの存在を示唆する結果が得られており、脳虚血の本質的な病理理解と新規治療法の開発に深く関係することが示唆されている。このようなイメージング技術は、生体の分子レベルのフィードバック機構の

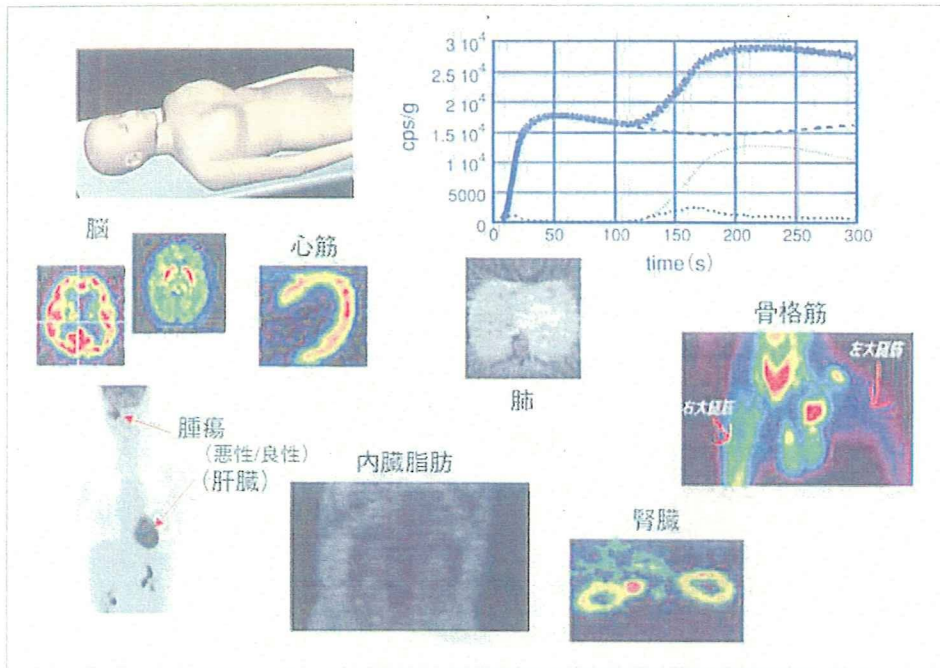


図4 当研究グループが開発してきた全身の各臓器の循環代謝測定法
PET, SPECTにおいては全身各組織の循環代謝量が定量評価できる。ただし臓器ごとに解析法を確立しておく必要がある。

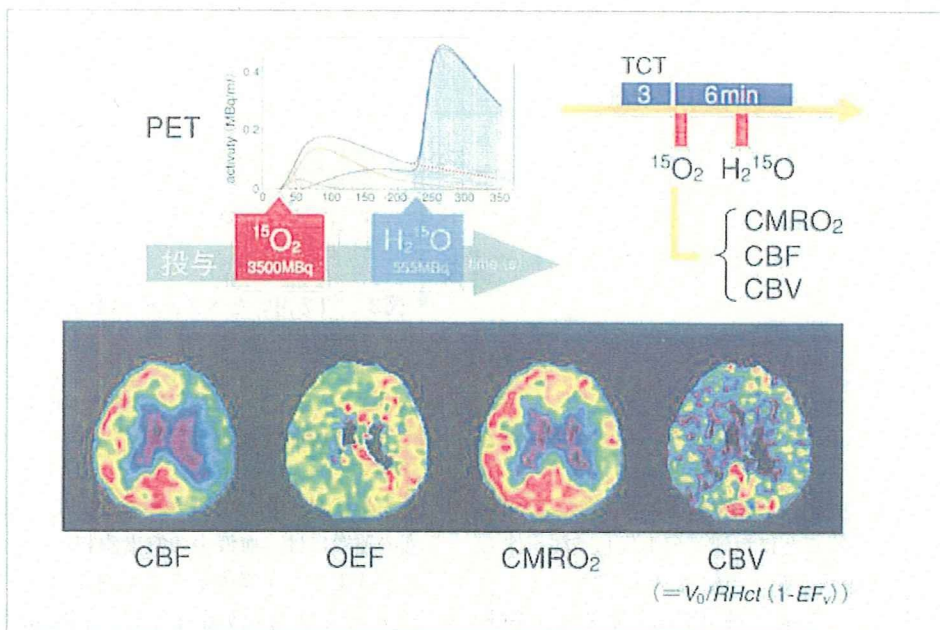


図5 当研究グループが開発に成功した超迅速な脳循環代謝量診断システムの応用例

10分程度の拘束時間で、脳血流量、酸素摂取率 (OEF)、酸素代謝量、血液量の画像診断が可能になった。従来はおよそ1時間を要していたために応用用途が限られていたが、本診断法によって種々の治療法の評価などに利用できるようになった。

評価だけでなく、腫瘍などの治療効果の判定指標としての組織血流量の変化や、再生医療に基づく各組織の生理機能 (生理的負荷に対する血管反応性・血流自動調整能、基質代謝の制御機構、内因性神経伝達物質のリリース調整機能など)、また、生活習慣病に関与する種々の生理的順応性 (インスリン反応性、血管反応性など) の評価に応用できる。そのため、これらの指標に基づく新しい治療薬の評価基準の樹立が期待される。

核医学イメージング技術の特長の1つとして、ヒトから実験小動物まで同じ手

技で機能評価ができる点が挙げられる。現在、小動物専用のPET装置を使った前臨床研究、新規治療薬の探索や薬効評価、毒性評価や体内動態評価などの体系の構築が進められており、その中で、高解像度を有するマイクロSPECT装置も重要な位置づけを占めている。ピンホールコリメータを利用したマイクロSPECT装置 (図7) においては、その最大の利点は、PETでは得られないような高解像度が比較的容易に実現できることである。従来は、解像度が視野内で不均一であったため、定量解析が困難であった

問題は、近年のわれわれの研究によって完全に解決した (図8)。図7に示すとおり、撮像軌道をラドン変換の完全性を満たすように設計し、立体的な画像再構成理論を導入することで、PETと匹敵するか、それ以上の一様性が確保できた (本来の特長である高拡大率を利用することで、マウスなどの小動物の高解像度イメージングだけでなく、機能画像の定量評価も実現できるようになった) (図9)。図9bは、マウスの骨スキャン画像で、ラドン変換の完全性を満たす撮像軌道によって一様性が改善することを示

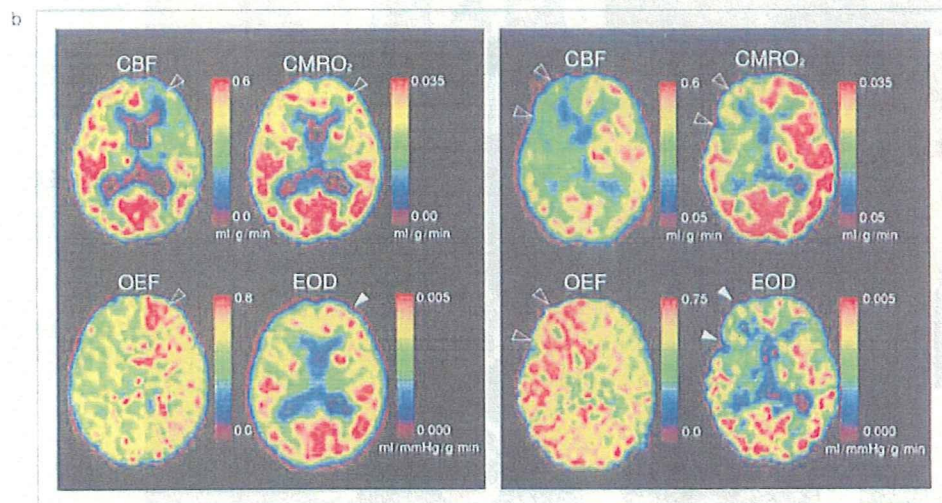
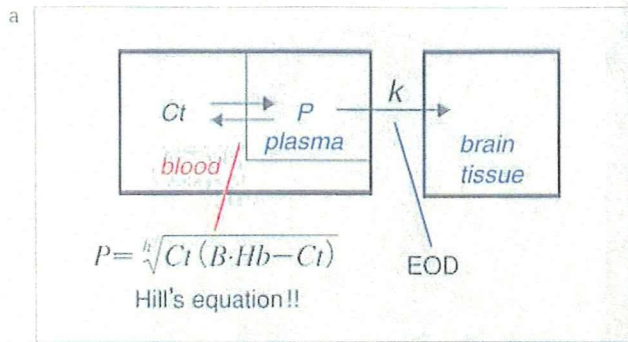


図6 ^{15}O 標準酸素分子の脳内動態
 a: 酸素分子の血液から脳組織への移送における律速段階。有効酸素拡散能 (effective oxygen diffusibility: EOD) は、林らによって提唱された新しい概念であり、酸素の実施素敵な移送を示す指標である。能動的な移送を担うキャリアが関与する場合には、EODに反映される。
 b: 典型的な慢性期脳虚血患者における CBF、CMRO₂、OEF および EOD を示す。両者とも CBF 低下を認めるが、左症例では EOD が上昇し、一方、右症例では低下している。

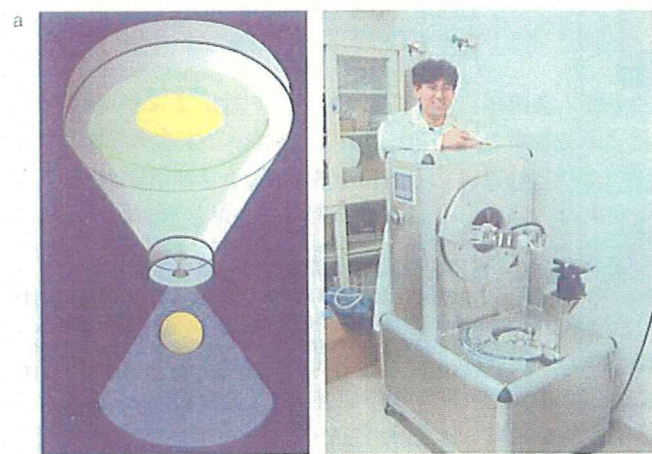


図7 ピンホールコリメータを応用したマイクロ SPECT
 被写体をピンホールコリメータに近づけるほど拡大率が増大し感度も上昇する (a)。b は、当研究グループで開発中のピンホールコリメータを利用したマイクロ SPECT 専用装置である。

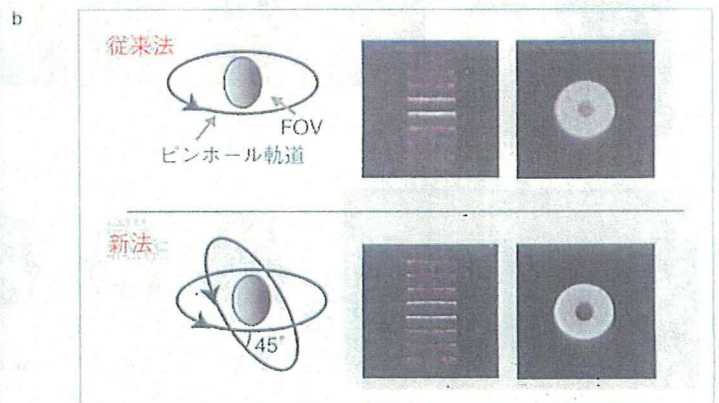


図8 ピンホールコリメータを応用したマイクロ SPECT により撮像された複数のディスクファントムの画像比較
 従来法による画像では、高解像度は視野の中心のみで向上し、周辺では劣化しており、不均一な解像度が重要な問題であった。ラドン変換の完全性を満たす撮像軌道に対して、立体的な画像再構成を適用することで、均一な解像度が実現できることが当研究グループによって確認された。これによって、PET に匹敵する、あるいは PET 以上の精度で機能画像の定量評価が可能になった。

し、図9 cにはマウス大腿骨の骨スキャンと骨髄のイメージングを示す。図9 dは、脳梗塞マウスにおける ^{125}I -IMPを用いた脳血流量画像を示す。 ^{125}I 標識技術と組み合わせることで、マイクロPETを補う技術になりうる事が認められる。
 また、現実の臨床イメージングにおいては、被検者の体動は重要な誤差要因で

ある。検査中の動きを拘束すると、診断精度に影響するだけでなく、被検者に大きな負担を与えることとなる。そこで、当研究グループでは、PET検査中の被検者の動きを外部CCDカメラでモニタすることで得た情報を利用して、画像再構成を行うシステムの研究・開発に成功した。図10は、他常者が検査中に鍵盤

楽器を演奏している際の体動をモニタし、補正を行った際の効果を示すものである。固定を行った場合と比べて、スライス位置および解像度が一致し、補正の妥当性を示している。また、このような補正をPETだけでなく、MRI、SPECT、CTなどほかのモダリティ検査に応用し、すべてのデータを同じ座標軸に変換する

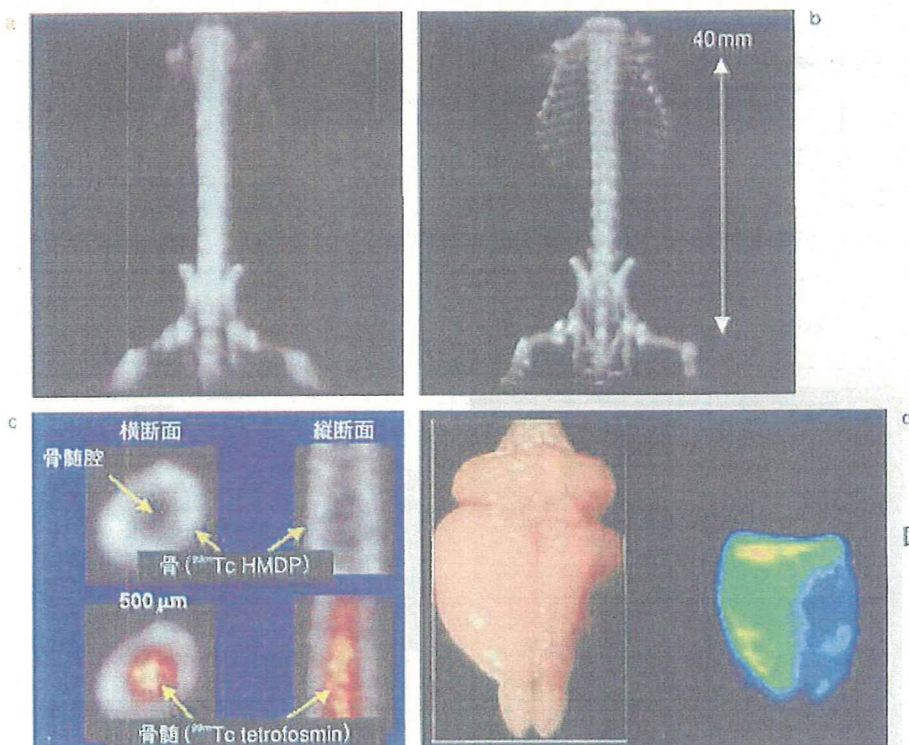


図9 当研究グループで得たピンホール SPECT 画像の例

- a: 従来の撮像軌道によるマウスの骨スキャン画像。
- b: 新しい撮像軌道により得たマウスの骨スキャン画像。
- c: マウス大腿部の骨スキャンと骨髄スキャン画像。
- d: ^{125}I -IMP を用いたマウスの脳血流量画像。症例は、左半球脳梗塞の例である。

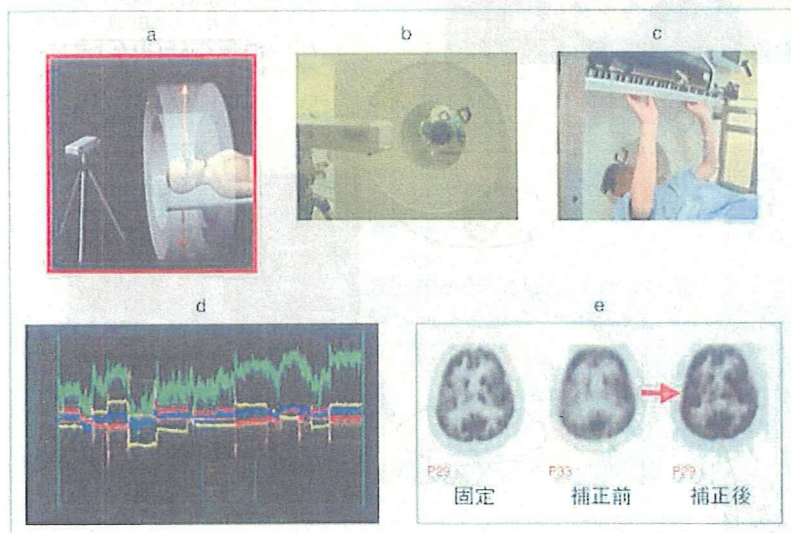


図10 当研究グループが開発した体動補正システム

2つの CCD カメラでメガネに取り付けたマーカーの立体位置をモニタし、動き情報を使ってリストモードデータ上で補正を行うことが可能である。(a)。b および c は実際の検査の様子、d はマーカーの立体座標測定の実際、e は補正の効果を示す。

ことで、画像の自動重ね合わせが可能になる。今後、このようなシステムの実用化に向けた開発が期待される。

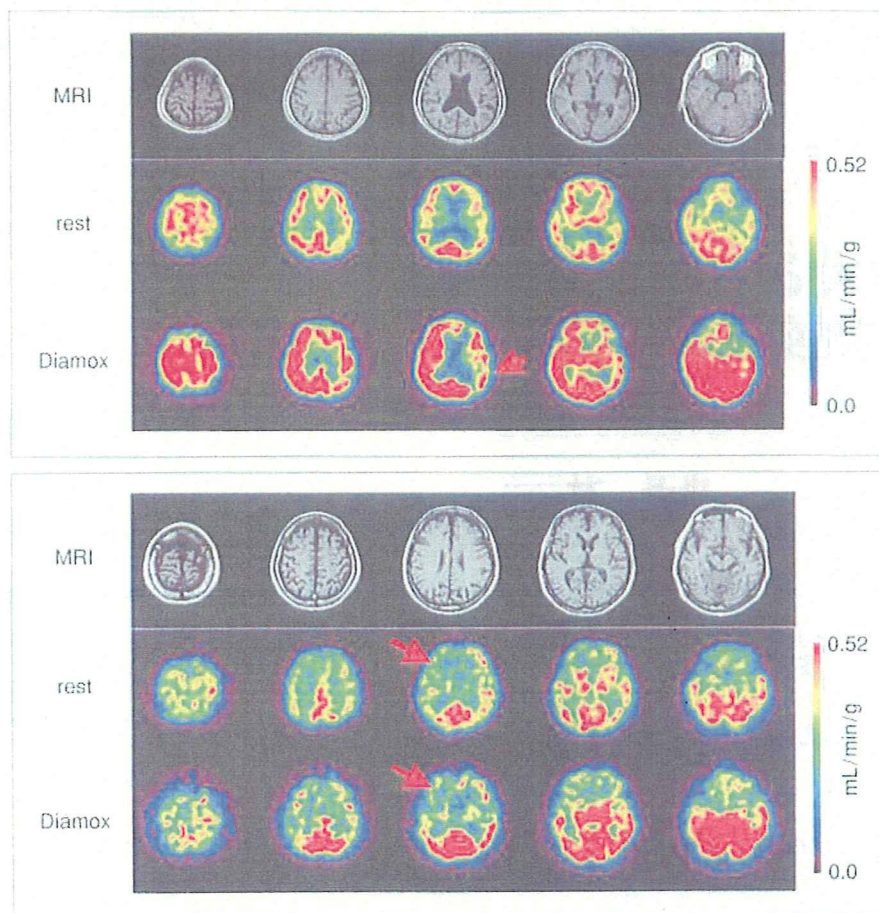
必要なのは評価法の基準化

当研究グループでは、撮像技術と画像解析法の両方の側面からの工学的アプローチにより、最適化かつ統一化することを試みている。PET・SPECTを用いた核医学分子イメージングの技術では、定量的な機能評価が可能であるとは言うものの、施設および機器を超えた再現性

は必ずしも確保されているわけではない。例えば、脳組織血流量の正常値でさえ、施設を超えた再現性は保証されていない。これは、撮像法の改良については機器メーカーが個々に行い、また解析手法については研究機関ごとに開発されてきたため、これらにはマイナーな調整手順が多数含まれており、これまで統合的な標準化が行われてこなかったこと、そもそもあまり注力されてこなかった経緯によるものと考えられる。今後、治療法の評価項目としてイメージング手法を利用していくためには、撮像法と解析手法の両方を整備しつつ標準化してい

く必要がある。また、理論とアルゴリズムの整備だけでなく、すでに臨床機関で利用されている機器の一貫性と機種に依存した差異を実証する活動も必要である。

すでに、当研究グループは汎用型の臨床 SPECT 装置を用いて、1回の検査のみで安静時と血管拡張薬投与後の局所脳血流量画像を診断する方法(図11)の開発に成功した。この診断方法では、各装置が提示する元データをもとに、画像再構成、体内動態解析を自動的に行うことで、装置に依存しない定量評価を可能にした。そこで、汎用の Windows 上で動



a: 症例1

b: 症例2

図11 ^{123}I -IMPと臨床SPECT装置を使って得た安静時と血管拡張剤投与後の脳血流量画像の例

症例1(a)は、安静時での異常を認めず、血管拡張剤投与後に反応低下領域を認める。軽度狭窄を示唆する。症例2(b)は、安静時で低下しており、この領域での反応性がない。重度の狭窄であることを示唆している。この診断情報によって、脳血管バイパス術の適用の是非が判断できると考えられている。

作するパッケージ(QSPECT)を開発し、すでに国内多施設での検討によって、施設を超えて安静時および血管拡張剤投与後の脳組織血流量値の再現性を確認した。すでに確認した施設内の再現性、および従来のPETを用いた方法との一致により、今後脳虚血のグレーディングを示す診断法、さらに血管の自動調節能にかかる治療薬の評価法として利用できる可能性が示唆されている。SPECT装置はすでに国内外で広く利用されており、新規治療法の臨床評価法としてはPET以上に利用価値の高い注目すべき方法であると考えられる。

創薬・再生医療につながる生体分子イメージング

実験小動物から臨床まで統一的な手法によって、血流などの生理的機能から種々の受容体、遺伝子発現、ペプチド、タンパクなどの疾患関連物質の体内動態までを観察できる生体分子イメージング

の創薬、再生医療への貢献は、今後さらに高まることが期待されている。創薬においては、治療化合物の探索から体内吸収・体内動態の評価、臨床試験早期に必要な毒性と薬効評価、投与量の最適化などの分野における利用が開始されている。再生医療分野においても、多くの局面で本質的な情報を提示し、有効な治療法の確立に向けてますます重要な役割を果たすことは明らかである。例えば、心筋梗塞部位での血管新生治療、細胞移植治療では、細胞の定着や血管の発達などの形態的な再生だけでなく、生体の一部の組織としての機能評価を行うことが必要である。定着した細胞および組織の血流がどの程度回復し、種々の生理的な負荷などによって本来持つべき反応力(血流の自動調節能と血管反応性、代謝の制御、神経連絡過程など)をどの程度有し、必要な生体フィードバックをどの程度まで確保できたかを可視化できることが望ましい。これらの分野の基盤技術を整備するためには、そもそも疾患の本質を理解すること、そのための基礎、

前臨床、および臨床研究を並行して実施すること、また、本質的な治療実施のための各種基盤技術を有していることが不可欠である。

最先端の基礎技術が必要な分子イメージング分野

分子イメージングの分野はきわめて学際性が高く、かつ多岐にわたる分野においてそれぞれ最先端の基盤技術を必要とする。数少ない基礎研究成果のもとに臨床研究が展開されるのではなく、純然たる医学および医療にかかる多様な必要性のもとに、研究テーマが設定され実施されるべき分野であることは間違いない。医薬品開発や再生医療が直面している多種多様なニーズに対して、多種多様な基礎・基盤研究者が実学技術者らと協力する体制の構築、また多分野にわたる一線の公的研究機関と製薬、機器をはじめとする民間企業の団体が連携して研究を実施できる拠点育成が望ましい。