

2007(2010B)

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 飯田秀博

平成20(2008)年4月

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

医療機器開発推進研究事業

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17年度－19年度 総合研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成20（2008）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 32

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 35

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）

（総合）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。体動を補償する高分解能MRI撮像技術とPET/SPECT分子イメージング手法との複合情報を有機的に解析する診断システムを構築し、この技術に基づく悪性腫瘍の原発巣の極早期発見と、微小転移の診断に基づく転移巣の制御の可能性について評価を行った。

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

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。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

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

的な診断システムを創生できる(図1)。

細胞内分子挙動を高感度で捉えるPET/SPECTと軟部組織学的な分解能の高いMRIを重ね合わせることにより、3mm以下の早期癌の検出、悪性度、骨髄微小転移、治療効果の予測を行える分子イメージング診断システムの開発を行う。血管新生、遺伝子修復に関与する酵素活性等を評価しうる標識薬

剤の開発と、小動物において高解像度撮像を可能とするPET/SPECTの開発、体動補正、専用コイル技術によるMRIを、独自の赤外線ステレオカメラにより融合することにより、診断価値の高い分子イメージングシステムを構築し、担がん実験動物においてその評価を行う。



図1 研究の概念図

B. 研究方法

ステレオ赤外線カメラによる重ね合わせシステムの概略図を図2に示す。広範囲にわたる技術を集大成する必要があり、個別の要素技術開発とそのインテグレーション、評価の方法を以下に示す。

赤外線ステレオカメラによる座標計算方法

国立循環器病センター研究所先進医工学センター管理のGE社製高磁場MRI装置SIGNA（磁場強度3T）と東芝メディカルシステムズ社製PET装置PCA-2000A、ピンホールコリメータSPECT装置、動物用CT装置、GE社製超音波診断装置LOGIQ BOOK XPを使用する。PET/SPECT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、実験動物）に照射し、非検体に固定した赤外線反射器（非対称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（図3）。キャリブレーションは専用治具を用いて行い、PET/SPECT画像、MRIとの照合を行い、座標変換マトリクスを算出する（図4）。赤外線ステレオカメラにより、非検体から得られたスキャナー（PET）に対する位置は、変換行列により異なるスキャナー（MRI）の座標系へと変換される。変換行列はこれまでに開発したキャリブレーション機構によって事前に計算をしておくことができるため、非検体の走査時間は短時間（数十秒）である。

座標変換における誤差評価

座標変換アルゴリズムの評価のため、得られた座標変換マトリクスM（図I-4）に対し、角度（ $-0.3-0.3$ 度）、平行移動成分（ $-0.5-0.5$ mm）の一樣乱数を模擬的に加え、重ね合わせ行列M'を計算する。得られたMに対するM'の誤差の大きさを統計解析する。MRIにおいてはその構造上ボアの奥行き方向（z方向と定義）が長く、Polarisによる座標計算のための撮像時のエラーが多くなる恐れがある。またPET/SPECTにおいてはその空間分解能の低さが、座標計算に誤差を生む可能性がある。そこで反射体を治具の様々な場所に置き、その位置に対する誤差を評価する。赤外線反射マーカを固定治具の様々な場所に固定し、Polarisによる赤外線走査を行う。得られた走査情報を、変換行列Mにより、スキャナー基準の座標に変換し、実際の位置の差分で統計的評価を行う。赤外線反射マーカはPolarisのレンズ面から幾何光学的に認識される必要があるが、非検体への固定位置や、幾何学的構造（肥満など）などのため必ずしも全反射体が認識できるとは限らない。この影響はMRIなどのスキャナーのボア奥行き方向に長い場合に生

じやすく、評価が必要である。そこで実験的に赤外線反射マーカの一部を隠し、その状態での重ね合わせ精度を評価する。赤外線マーカ固定治具自体をスキャナー奥行き方向（z方向）に90cmずらした位置間での差分に対する誤差を計測する。

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。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-[^{11}C]Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-one ([^{11}C]MDDI)のPET薬剤としての合成方法を検討する。

これまでの ^{11}C のPET用標識薬剤の合成は $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を用いて NH_2 、 OH 、 SH への導入に限られていたため、 CH_3 基をもたない構造への ^{11}C 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 ^{11}C -標識ホスゲン（ $^{11}\text{COCl}_2$ ）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 ^{11}CO を中間生成させる。

また、 ^{18}F -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 ^{18}F を導入するシステムを構築する。高比放射能濃度 ^{18}F 標識 F_2 ガスおよび AcO^{18}F の自動合成装置を整備し、高比放射能濃度で ^{18}F 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cyclo RGDfMeVを選択し、担癌小動物において血管新生（ $\alpha\beta 3$ 発現など）のイメージングを試みる。

一方、腫瘍化粘膜組織への取り込みの可能性のある $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I 標識診断薬剤の実際の集積を系統的に評価する。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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

内臓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。

ピンホールSPECTの高分解能化

トランケーションのあるデータに対する定量性を確保するためのDefrise Theoryを応用する。通常のリコンストラクションにおいては、撮像視野内にヌルデータの存在を仮定しているため、解像度を上げるためにピンホールコリメータを非検体に近づけると、そのヌルデータの欠損によるデータのオフセットが生じ、定量性が損なわれる可能性がある。Defrise Theoryはこれを補償するためのアルゴリズムである。このDefrise Theoryを3Dピンホール撮像に応用(TC-3DOSEM)し、3次元再構成における定量性を評価する。評価は数値モデルによるシミュレーション、ラット心筋撮像によって行う。数値モデルはノイズを添加せず、一回転360度120ビューの観測で行い、OSEMは8サブセット、3回繰り返して行った。ラットによる評価は、健康ラット心筋をピンホールSPECTで撮像し、ピンホールコリメータを十分近づけてトランケーションを発生させる。

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。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。

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ジビリティスタディを行いMRI装置上へ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。

消化管内挿入（内視鏡型）RI検出プローブの評価

消化管内挿入放射線（RI）検出プローブで検出可能なRI薬剤（¹⁸F-FD）の検討と絞込みを行う。また、それぞれのRI診断薬剤の適合疾患の検討と絞込み及び適合疾患における有用性の基礎的検討を行う。当該年度においては、実験小動物に上記診断薬剤のうち^{99m}Tc標識tetrofosmineおよび^{99m}Tc標識HMDPを静脈投与してオートラジオグラフィ画像との比較を実施し本システムの妥当性を評価する。

一体型MRI-γカメラのフィジビリティスタディ

PETなどで通常使用されているシンチレータや光電子増倍管は、MRIボア内という強磁場で場所的制約の大きい場所では使用できない。そこでデバイスが小さく、磁場内での動作が可能な半導体センサーを開発する。国立循環器病センター研究所先進医工学センター管理の高磁場MRI装置 GE社製SIGNA（磁場強度3T）内で使用可能な構造とする。本MRIは研究用MRIであるが、内部構造、磁場強度とも臨床用MRIと同一の仕様であるため、ここで開発したデバイスはその後の応用範囲が広いためである。開発したデバイスは、ラット表皮に固定した密封点線源⁵⁷Coを用いて、MRIボア内外の条件において、そのスペクトラム、プロジェクション画像を撮像する。MRIは3DSPGR法にて、T1強調画像を撮像し、⁵⁷Coプロジェクション画像と重ね合わせる。

頸動脈プラークモデルの作製

軟部組織中にある微小疾患をPETで捉え、なおかつMRI上でその位置を評価するために、ブタにおいて頸動脈プラークモデル作製を検討する。頸動脈はモデル作製上のアクセスが容易であり、炎症反応に対するFDGの集積を利用することで、重ね合わせのシステムの精度を評価する。モデルは擦過による刺激による炎症反応を誘発することにより行う。モデル作製2週間後に左総頸動脈（健康側）と右総頸動脈（モデル作製側）に対し、超音波検査：Bモード+カラードップラー画像、MRI検査：SPGR法によるT1強調画像+FIESTA法によるT2強調画像+Black blood法による血管壁画像、PET検査：トランスミッション撮像 20分+¹⁸F-FDG エミション撮像 90分（FDG投与量：11.03mCi/0.4mL）を行う。得られた画像を重ね合わせ、その画像の評価と時間的安定性を評価する。

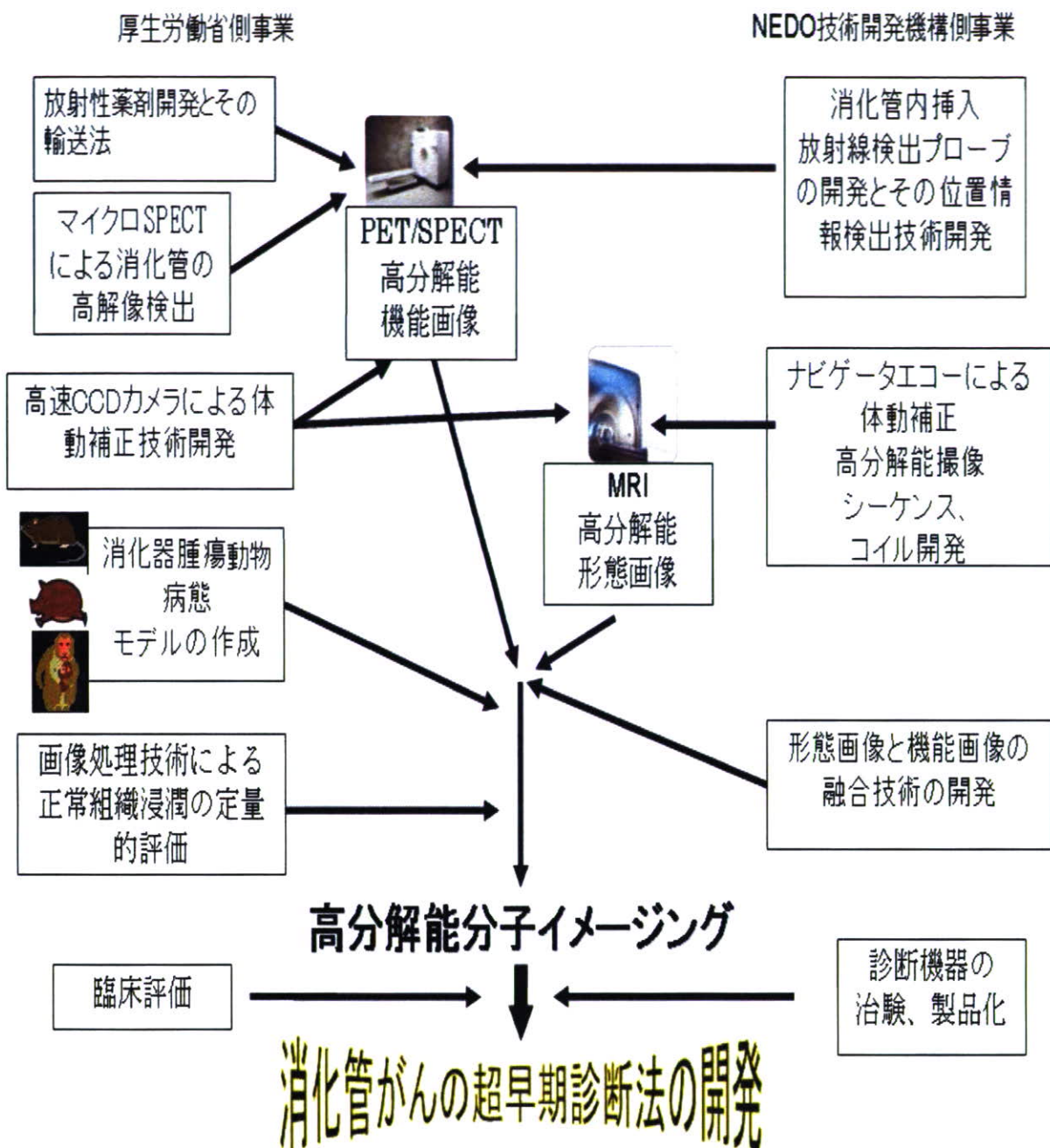


図2 研究のフロー

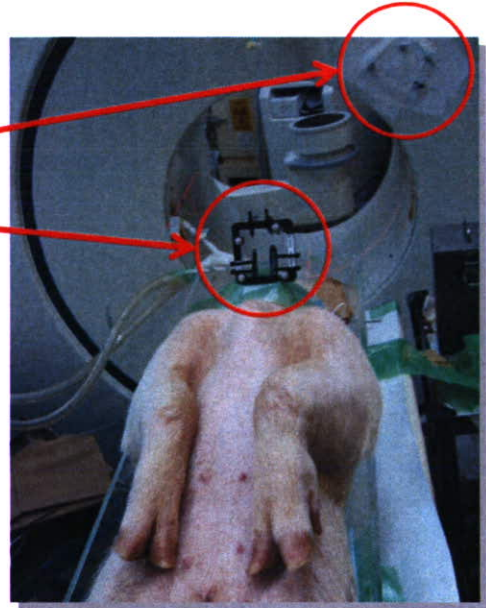
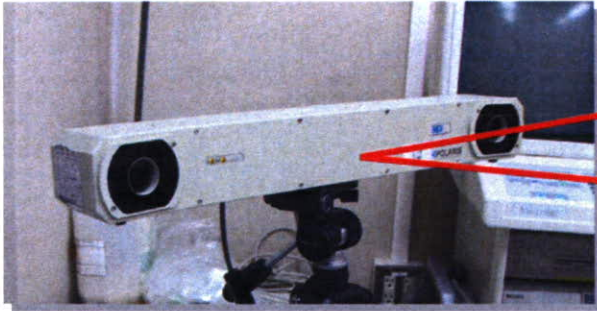
(倫理面への配慮)

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。

画像位置合わせのための測定



光学式位置測定装置 (POLARIS)

精度:

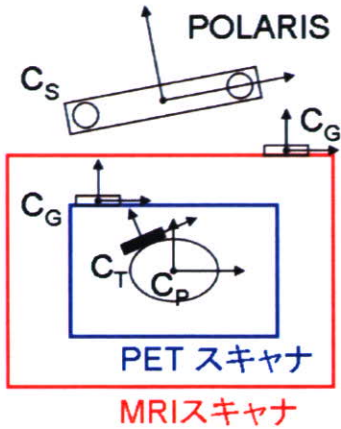
- 平行移動(0.5mm)
- 角度(0.3deg)

1. ブタ頭部およびスキャナに設置した赤外線反射ターゲットをPOLARISにより測定
2. PETおよびMRスキャナ座標系での頭部の位置を計算
3. 位置合わせ行列を計算し、PET画像とMRI画像の融合

図3 赤外線ステレオカメラによるPET/SPECT-MRIの重ね合わせ

ファントム、実験動物に対し、PET/SPECT-MRI検査を行い、赤外線ステレオカメラにより融合する。非検体には赤外線反射マーカ（非対称4点）を撮像領域の近いところに固定する。スキャナーにも同じものを固定し、光学的に両者のデータを照合、解析することにより、スキャナー座標系に対する非検体の位置を算出する。

位置合わせ行列



- C_S : センサー (POLARIS)座標系
- C_T : ターゲット座標系
- C_G : PETガントリにおけるリファレンス座標系
- $C_{G'}$: MRIガントリにおけるリファレンス座標系
- C_P : スキャナ座標系。PETおよびMRIスキャナに共通の座標系

$M_{P \rightarrow P'}$: スキャナ座標系におけるPETからMRI座標系への変換行列

$$M_{P \rightarrow P'} = T_{G' \rightarrow P} T_{G' \rightarrow S}^{-1} T'_{T \rightarrow S} T_{T \rightarrow S}^{-1} T_{G \rightarrow S} T_{G \rightarrow P}^{-1}$$

Matrix	Transform	Target attached on	
$T_{T \rightarrow S}$	from C_T to C_S	subject in PET	• $T_{T \rightarrow S}, T_{G \rightarrow S}, T'_{T \rightarrow S}$ および $T_{G' \rightarrow S}$: POLARISによりターゲットを測定して得られる
$T_{G \rightarrow S}$	from C_G to C_S	PET gantry	
$T'_{T \rightarrow S}$	from C_T to C_S	subject in MR	• $T_{G \rightarrow P} = T_{S \rightarrow P} T_{G \rightarrow S}$ • $T_{S \rightarrow P}$: POLARIS座標系からスキャナ座標系への変換行列。それぞれのスキャナにおける位置キャリブレーションにより求まる
$T_{G' \rightarrow S}$	from $C_{G'}$ to C_S	MR gantry	

図4 位置合わせ行列の算出アルゴリズム

赤外線ステレオカメラにより、非検体から得られたスキャナー (PET/SPECT) に対する位置は、変換行列により異なるスキャナー (MRI) の座標系へと変換される。変換行列はこれまでに開発したキャリブレーション機構によって事前に計算をしておくことができるため、非検体の走査時間は短時間 (数十秒) である。

C. 研究結果

赤外線ステレオカメラによる重ね合わせの誤差

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5)。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5の灰色部分)とMRI(図5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。また数値モデルによるシミュレーションの結果、角度に対する誤差は平均0.3度、最大1.4度、平行移動成分に対する誤差は平均1.5mm、最大7.9mmであった。大きさは1mm程度であった。角度、位置とも特定の方向成分の偏りは少なかった。実際の反射板(ターゲット)の位置に対する測定の差分を誤差とし、その平均値は3.5mm、最大値4.0mm、標準偏差0.2mmであった。z方向に対する依存性が認められたため、z方向に進むにつれ、誤差が増大する傾向を確認した。赤外線反射マーカーが一部認識できない場合を想定した評価の結果、赤外線マーカー固定治具自体をスキャナー奥行き方向(z方向)に90cmずらした位置間での差分に対する誤差は、z方向に対して誤差が大きくないことを確認した。頸動脈プラークモデルブタによるPET-MRIの重ね合わせ位置の画像評価を行った結果を、図6に示す。モデル作成側(右側)において¹⁸F-FDG集積が健側に比べ1.3倍あった(図6上)。重ね合わせ位置を合わせ、MRIと照合したところ、MRIにおける狭窄部位と一致した(図6下)。さらにこのPET-MRI重ね合わせ画像と超音波画像を重ねた結果、右(擦過モデル側)総頸動脈壁の¹⁸F-FDGの集積部位は、超音波画像の狭窄部位と一致し、またその部位の血流が低下していることを確認した(図7)。

新規放射性診断薬剤の開発と最適化

[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8)、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。

ピンホールSPECTの高分解能化

ピンホール型SPECTを用いたイメージング撮像システムを構築し、視野全体にわたってほぼ均一な空間解像度でイメージングを行う独自の画像再構成手法を応用することにより、約100μmの高空間解像度で小動物のイメージングが確認できた。マウスにおいては大腿骨、背骨などの部位で骨(^{99m}Tc HMDP)と骨髄(^{99m}Tc tetrafosmine)の超高解像度イメージングを行うことができた(図9)。また、担癌マウスにおける骨髄のミトコンドリアポテンシャルの変化を観察する目的で、種々放射性分子プローブを投与した後の骨内部の集積をautoradiography処理する実験環境が整った。また高解像度化を目的とした、ピンホールの非検体への接近によるトランケーションエラーによる定量値の過大評価を削減するTC-3DOSEM法を開発し、数値モデルによるトランケーションの効果のシミュレーションを行った結果、従来法におけるリコンストラクション法ではカウント値が14-23%過大評価されたが、TC-3DOSEM法によりこのエラーが2-3%に改善できた。

さらにこのTC-3DOSEM法をラット心筋梗塞モデルラットにより評価した。ラット撮像時のヌルポイントエリアは通常のリコンストラクションを先行して行い、撮像断面毎に画素値がヌルとなるエリアを決定した。従来法とTC-3DOSEM法によるラット心筋画像を図10に示す。従来法における心筋カウントに対し、TC-3DOSEM法では9.5%低下した。高解像度化を目的として、ピンホールコリメータを非検体に近づけた場合、撮像視野が小さくなりトランケートされる領域が拡大する。ラット心筋をターゲットとした場合、撮像視野29.8mmの時のトランケートエリアは22.7%、撮像視野21.2mmの時のトランケートエリアは48.5%と急速に増大し、サイノグラム上にも過大評価の影響が観察された。従来法では撮像視野を小さく、関心領域を拡大してトランケーションが大きくなるとカウント値を過大評価する割合が増大する(1.42→1.52)が、TC-3DOSEM法では増大しなかった(1.28→1.27)。計算回数を増やすと、従来法、TC-3DOSEM法とも真値に近づく傾向があり、従来法では計算回数が少ないと過大評価、TC-3DOSEM法では過小評価となった。概ね3回以上の繰り返し回数でエラーは収束した。

体動補償するMRI撮像システムの導入

MRI撮像においては、これまで困難とされていた食道の描出能を向上させる目的で、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11)。さらにT2強調画像法における撮像プログラムの最適化を行い、X線CTでは困難な筋層と粘膜層の分離が、本撮像法によって可能であることを確認した(図12)。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、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。

総合評価

ここまでの要素技術：重ね合わせ技術、¹¹C]MDDI薬剤標識合成技術、PET/SPECTの高分解能化技術、MRIにおける体動補正を含めた軟部組織コントラスト増強を総合的に評価するため、胆がんラットを使用して評価を行った。¹¹C]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13)。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ことが実証された。

消化管内挿入(内視鏡型)RI検出プローブの評価

開発した内視鏡型シンチレータの感度は高く、PET装置では画像化できなかった放射強度の点線源を検出することができた(図14)。赤外線ステレオカメラにより、内視鏡型シンチレータの位置を高精度でMRI形態画像に重ねあわせる技術の再現性は良好であった(図15)。

一体型MRI-γカメラのフィジビリティスタディ

半導体素子としてカドミウム(Cd)、テルル(Te)の単結晶CdTeに注目した。CdTeはその原子番号の大きさから放射線を効率良く吸収して電気信号に変換でき、放射線検出器としての高感度化に期待が高いためである。CdTeの単結晶素子、制御回路は(株)アクロラド社製のものを使用し、GE横河メディカルシステム(株)(NEDO事業連携)との共同開発により、システム化インテグレーションを行った(図16)。CdTe素子間隔は1.4mmであり、この素子を10x10チャンネル計100個を正方形アレイ配置した。このままでは撮像視野が限定さ

れてしまうため、このアレイ全体を3x3の自由度を持って稼働させる機構を採用し、撮像視野41mmを確保した。それぞれのチャンネル間はタングステン20mmのコリメータを配置し、独立性を確保した。制御はチャンネル独立のASIC回路により高速制御を可能とした。素子は連続走査を行うと偏極による感度低下が起るため、撮像を4分毎にリセットし、分割スキャンを行えるアプリケーションを開発した。このCdTeモジュールを使用して、MRI装置内におけるγ線検出を試みた。⁵⁷Co密封点線源を用い、そのスペクトラムを図17に示す。MRI内と外でそのスペクトラムは変化しなかった。信号の伝送は光ファイバーを使用することにより、MRI撮像におけるノイズ混入も認められなかった。本システムにおいてラット頸部のMRI撮像と表皮に固定した⁵⁷Co密封点線源をγカメラでプロジェクション撮像し、重ね合わせシステムとして機能しうることを実証した(図17中央上)。

頸動脈プラークモデルの作製

軟部組織中にある微小疾患をPETで捉え、なおかつMRI上でその位置を評価するために、ブタにおいて頸動脈プラークモデルを作製した。重ね合わせのシステムの精度を評価する上で、頸動脈はモデル作製上のアクセスが容易であり、炎症反応に対するFDGの集積を利用することで、軟部組織における特定領域の集積を評価するモデルとして有効であった。

応用研究

汎用性の高い標識応用として、¹²³I Neromedine Uによる標識による健常ラットの撮像を行った(図18)。消化器における集積が高く、摂食関連ペプチドの生理活性を小動物において高分解能で観測が可能となった。

MRIにおいては開発した食道用コイルを頸動脈プラークイメージングに応用し、これまで観測が困難であった微小プラークの画像化が行えた(図18)。

位置合わせ前

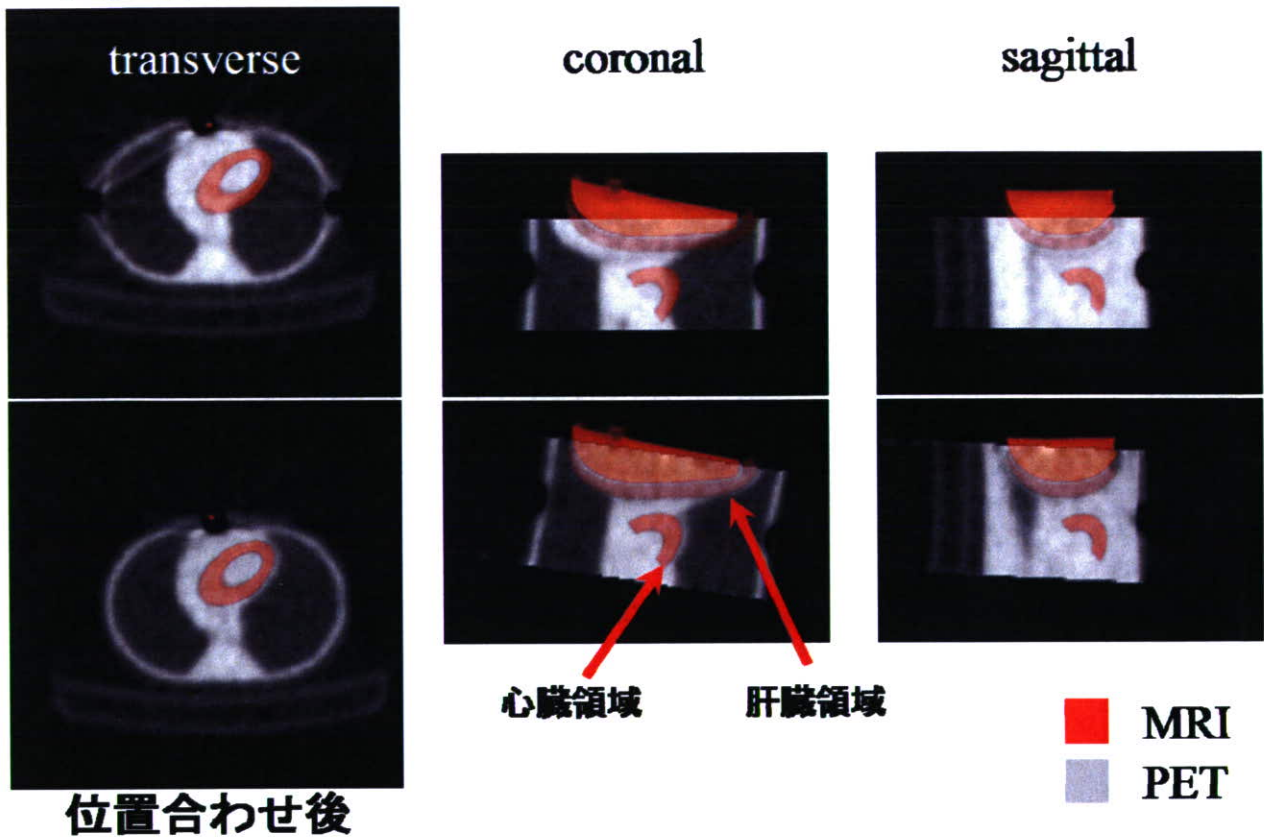
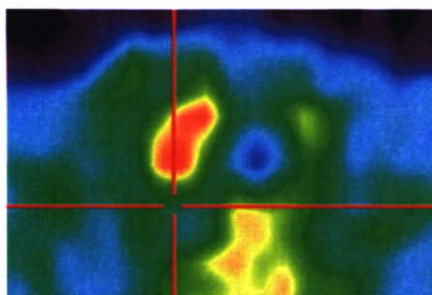


図5 胸部ファントムにおけるPETとMRI画像の重ね合わせ

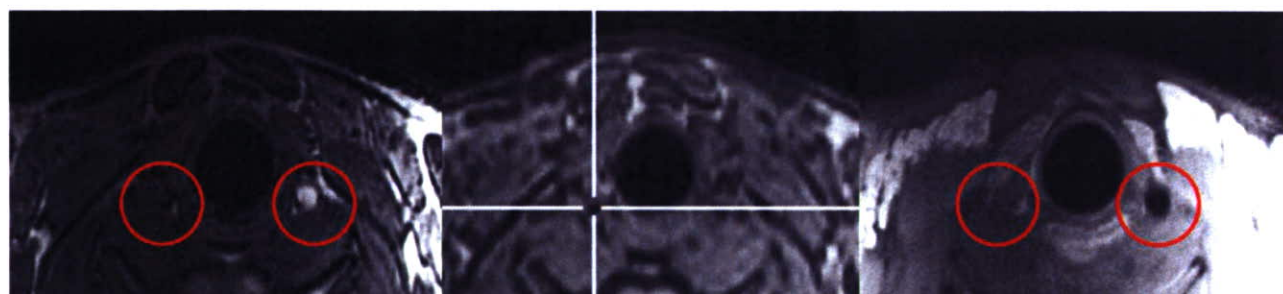
光学トラッキング手法により座標軸の変換を行った。光学的な情報により、PET-MRIの重ね合わせが行え数mmの誤差で行えた。

位置合わせ後のPETおよびMRI画像

^{18}F -FDG PET画像



インジェクション後80-90分の加算画像



FIESTA法

Body anatomy (T1-weighted)

Black blood法

MRI画像

図6 頸部モデルブタによるPET-MRIの重ね合わせ位置の画像評価

モデル作成側(右側)において ^{18}F -FDG集積が健側に比べ1.3倍あった(上)。重ね合わせ位置を合わせ、MRIと照合したところ、MRIにおける狭窄部位と一致した(下)。

PET-MRI融合画像およびエコーとの比較

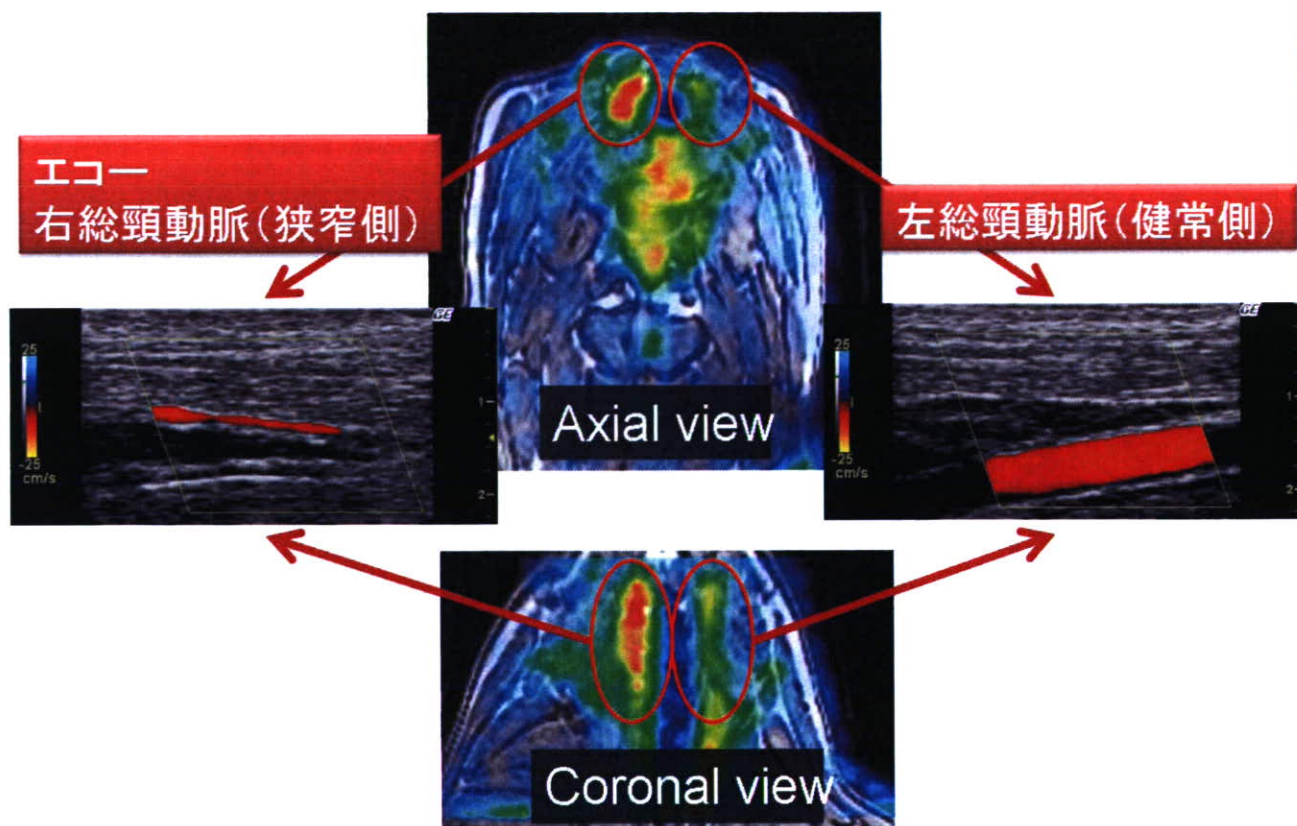


図7 頸部モデルブタによるPET-MRIと超音波画像の評価

右(擦過モデル側)総頸動脈壁の ^{18}F -FDGの集積部位は、超音波画像の狭窄部位と一致し、またその部位の血流が低下していることを確認した。

[¹¹C]MDDIの集積画像(正常および皮下腫瘍ラット)

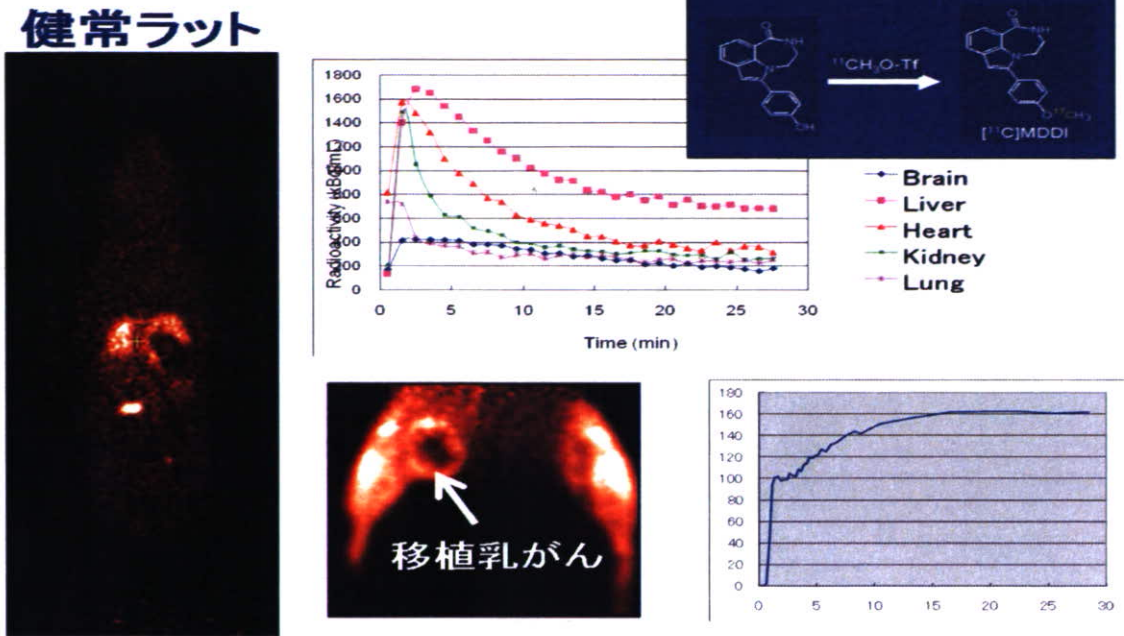


図8 健常ラット、胆がんラットにおける[¹¹C]MDDIの集積および動態曲線

健常ラットにおいて組織移行性と排出を認め、腫瘍部における集積を確認した。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。

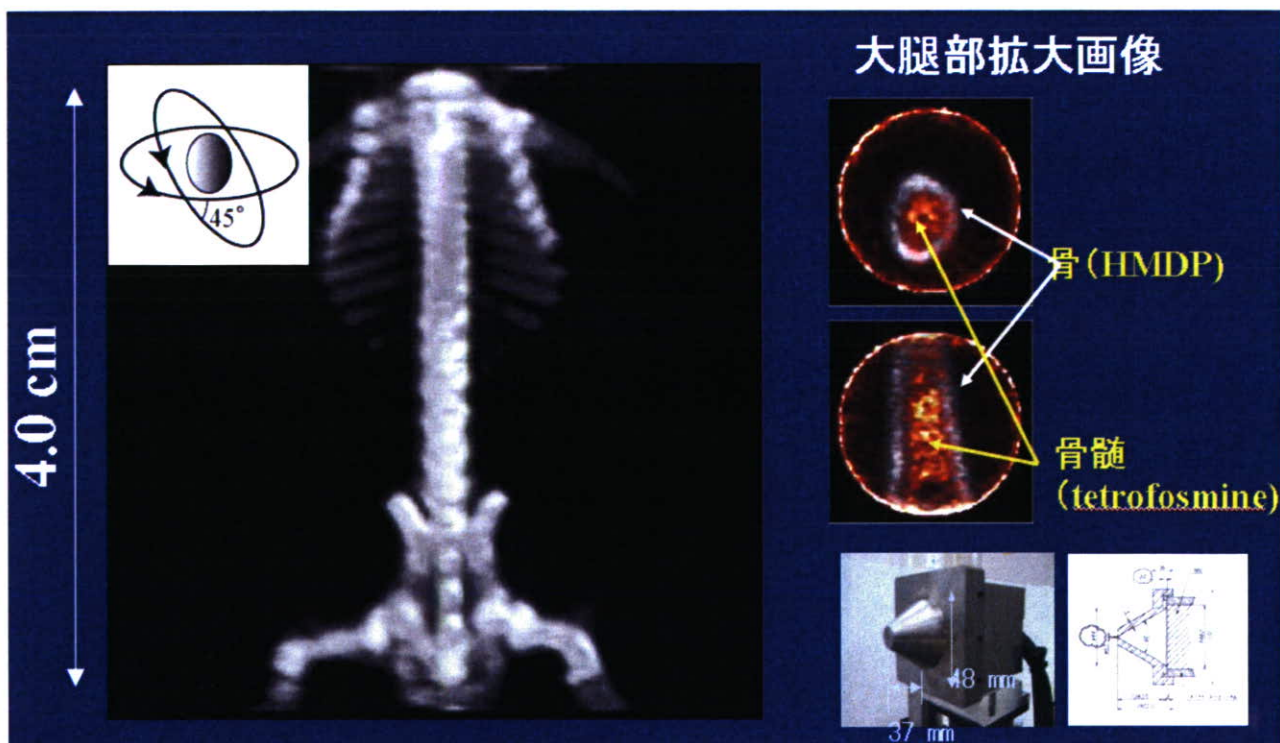


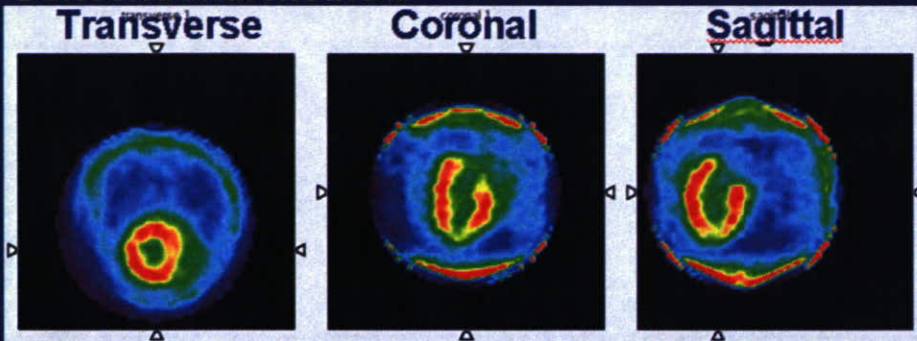
図9 マウスの超高解像度イメージング

完全軌道を取るピンホール SPECT により、 $100\ \mu\text{m}$ 以下の解像度で骨および骨髓の分子イメージングが可能であることが確認できた。

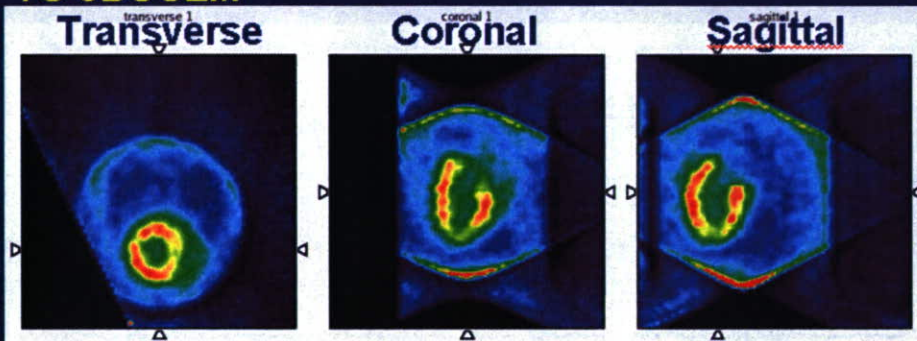
Results of rat study

Comparison of TC-3DOSEM and conventional method

Conventional method



TC-3DOSEM



1.6

Myocardial counts decreased by TC-3DOSEM: 9.5%

0

図 1 0 従来法とTC-3DOSEM法によるラット心筋画像

従来法における心筋カウントに対し、TC-3DOSEM法では9.5%低下した。

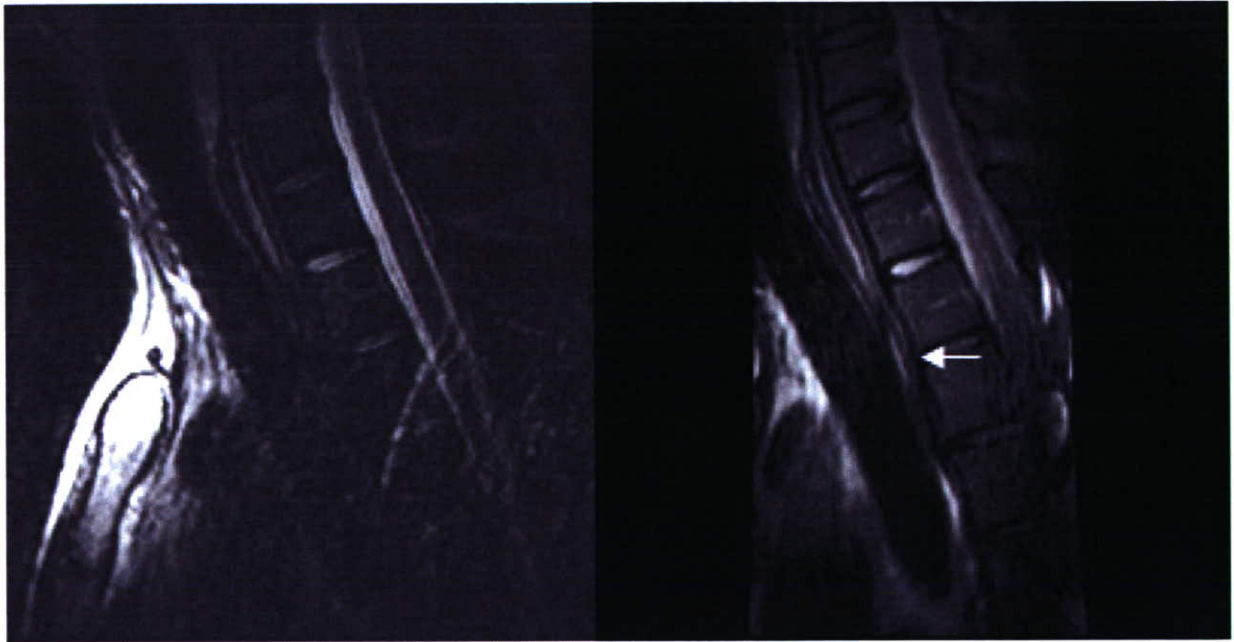


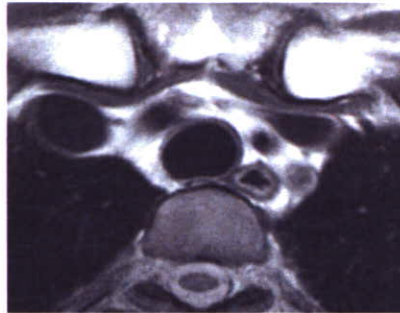
図11 ナビゲータエコー法による体動補正MRI

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)。

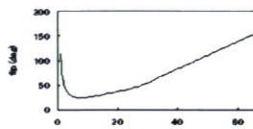
高解像度食道MRI



頸部フェーズドアレイ
コイル(8Ch)の開発
信号雑音比5倍向上

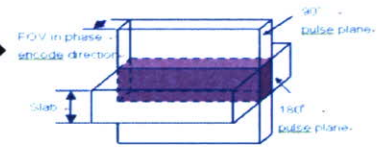


ナビゲータエコー法の開発
MR信号を元に呼吸同期
体動によるボケを低減



バリエブル励起角法の開発
組織緩和時間を考慮した
励起により信号強度比を改善
3次元化を容易にし、コントラストも改善

粘膜層と筋層の分
分解能0.3mm



バンドスキャン法の開発
関心領域外の呼吸による
虚像を低減

図12 高分解能食道MRI

フェーズドアレイコイルによる信号雑音比の向上、ナビゲータエコーによる体動補正技術、バリエブル励起角法におけるコントラストの改善、バンドスキャン法により虚像の除去技術により、高分解能食道イメージングが可能となった。