

Figure 2. Representative images of immunohistochemical staining on day 14. Rats treated with fluvastatin (a through c), rats treated with saline (d). Although BrdU-positive cells were observed in the peri-infarct cortex (a), peri-infarct basal ganglia, and subventricular zone, these cells did not express NeuN (a), but expressed DCX in the subventricular zone (b). Fluvastatin-treated rats showed some BrdU/CD31-positive cells (arrows, c), although most BrdU-positive cells were negative for CD31 in saline-treated rats (d). The number of BrdU-positive cells (e), NeuN-positive cells (f), BrdU/DCX-positive cells (h), DCX-positive cells (i), and BrdU/CD31-positive cells (j); the percentage of BrdU/DCX-positive cells (g) or BrdU/CD31 cells (k) in total BrdU-positive cells. PC indicates peri-infarct cortex; PBG, peri-infarct basal ganglia; IC, infarcted cortex; IBG, ischemic basal ganglia; ISVZ, subventricular zone on infarcted side; CC, contralateral cortex, CSVZ, subventricular zone on contralateral side; CBG, contralateral basal ganglia (n=5 in each group, *P<0.05, bar=100 μm).

in the latency and path length in hidden platform test among the groups (supplemental Table I, available online at <http://stroke.ahajournals.org>). A significant difference was observed on day 4 between fluvastatin-treated and saline-treated rats (supplemental Table I). Also, there was a significant difference between sham and saline-treated rats (supplemental Table I). There was no significant difference both in swimming speed and visible platform test, which excluded the possible influence of visual loss, sensory motor deficit, and motivation on the results.¹⁵ These data suggest that impaired spatial learning was improved by fluvastatin.

Histological Changes by Fluvastatin

Next, we studied whether fluvastatin had some influences on the histology. Initially, we focused on neurogenesis and angiogenesis. To examine neurogenesis, we measured BrdU-incorporated cells after injecting BrdU from day 7 to day 13. Although BrdU-positive cells were observed in the subventricular zone and peri-infarct region (Figure 2a to 2d), the total number did not differ between the groups (Figure 2e). Similarly, the density of NeuN-positive cells, as a marker of adult neurons, also did not differ between the groups (Figure 2f), whereas there were no BrdU/NeuN-positive cells in the

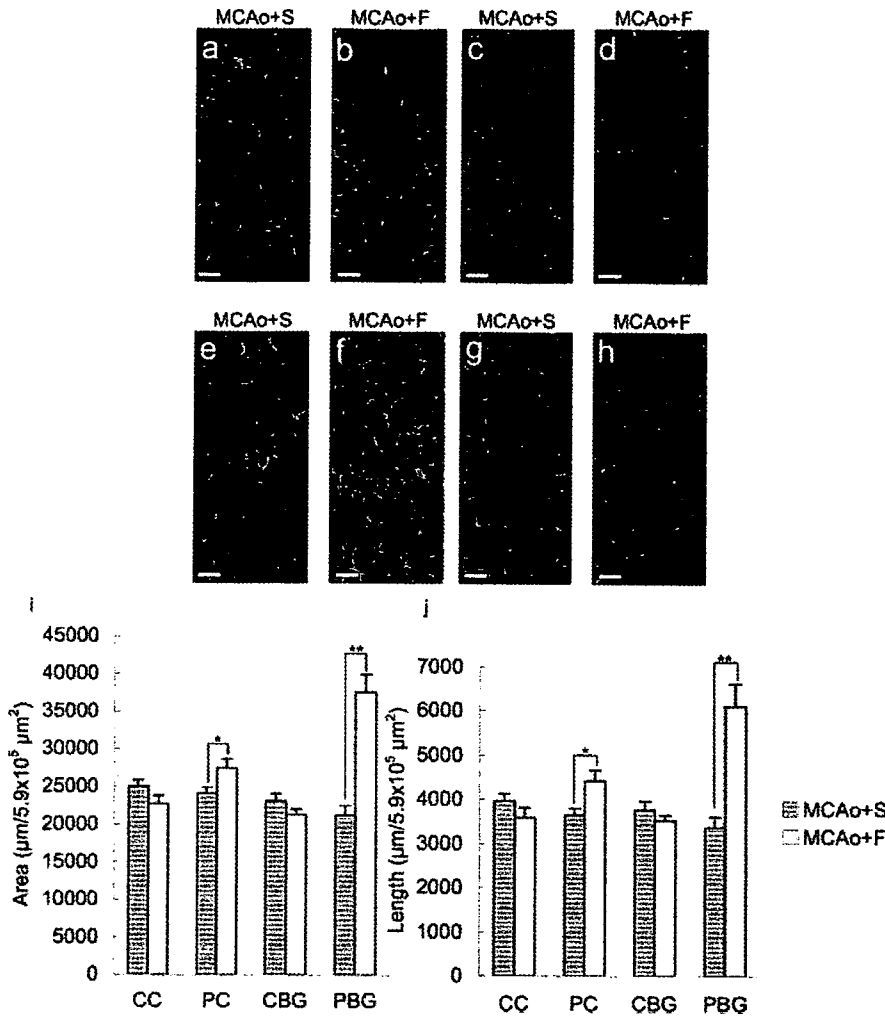


Figure 3. Microangiographic images using albumin-fluorescence isothiocyanate on day 100: (a and b) peri-infarct cortex; (c and d) contralateral cortex; (e and f) peri-infarct basal ganglia; (g and h) contralateral basal ganglia (bar=100 μm). Quantitative analysis (i and j) of microangiography. Rats treated with fluvastatin showed increased microvessels in the peri-infarct region (n=4 in each group, *P<0.05, **P<0.01).

peri-infarct cortex and subventricular zone (Figure 2a). Although some BrdU-positive cells expressing DCX, a marker for migrating neuroblasts, could be detected in subventricular zone (Figure 2b), the percentage in total BrdU-positive cells (Figure 2g) and the number (Figure 2h) did not differ between the groups. Also, the number of DCX-positive cells was same in the both groups (Figure 2i). There were no BrdU-positive cells expressing DCX in the cerebral cortex. Unexpectedly, these data suggest that neurogenesis was not enhanced by fluvastatin.

Thus, we further examined whether angiogenesis was affected by fluvastatin. In the peri-infarct cortex and basal ganglia, BrdU-positive cells that were positive for CD31 as a marker of endothelial cells could be detected (Figure 2c,2d). The number of BrdU/CD31-double-positive cells was significantly increased in fluvastatin-treated rats (Figure 2j). The percentage of BrdU/CD31-double-positive cells in total BrdU-positive cells was also increased in fluvastatin-treated rats (Figure 2k). Consistently, microangiography using FITC-conjugated albumin¹¹ also showed that microvessels were significantly increased in fluvastatin-treated rats only in the peri-infarct cortex and basal ganglia, without destruction of the blood-brain (Figure 3a to 3h). Quantitative analysis showed that the length and area of microvessels were also increased in the peri-infarct region, but not in the contralateral

cortex and contralateral basal ganglia, in rats treated with fluvastatin, at 3 months after stroke (Figure 3i,j).

Because recent reports showed that neurite outgrowth was observed in the peri-infarct region from 7 to 14 days after cerebral infarction,^{16,17} we next examined the effect of fluvastatin on neurite outgrowth. Immunohistochemical staining showed that treatment with fluvastatin significantly increased the immunoreactivity of MAP1B, a marker of neurite outgrowth, in neurites^{16,18} (Figure 4), although the number of MAP1B-positive cells was the same in both groups. These data implied that the fluvastatin might promote angiogenesis, resulting in improvement of the microcirculation, and neurite outgrowth.

One possible explanation for the enhanced angiogenesis and neurite outgrowth is a decrease in oxidative stress by fluvastatin. To assess oxidative stress, we evaluated superoxide production using dihydroethidium staining (Figure 5a to 5e). Superoxide anion was increased in the ischemic core as compared with the contralateral region at 2 weeks after MCA occlusion (Figure 5a,5c). However, rats treated with fluvastatin showed a significant reduction in superoxide anion especially in the ischemic core region, but not in the peri-infarct cortex and basal ganglia (Figure 5b,5d,5e).

Finally, we examined Aβ deposition in the thalamic nuclei, because previous reports showed that Aβ deposits in the

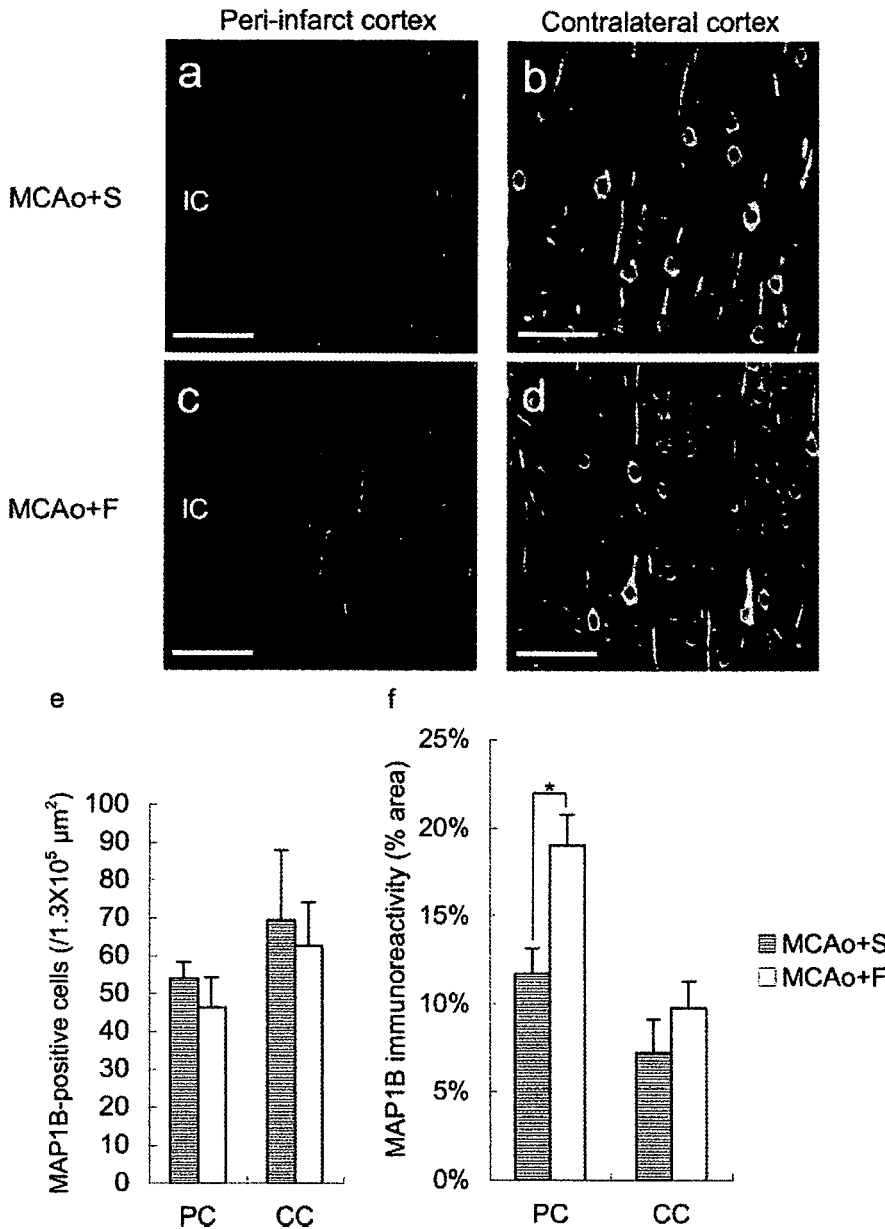


Figure 4. Typical images of immunohistochemical staining for MAP1B in peri-infarct cortex (a and c) and contralateral cortex (b and d) on day 14 (bar=100 μm). Although the number of MAP1B-positive cells was the same in both groups (e), immunoreactivity was higher in the peri-infarct region in fluvastatin-treated rats (f) (n=4 in each group, * $P < 0.05$).

thalamic nuclei persisted as long as 9 months after focal cerebral ischemia.¹² Although immunohistochemical staining showed marked deposition of A β in the ventrolateral and ventromedial thalamic nuclei at 3 months after stroke, the area of A β deposits was significantly decreased in fluvastatin-treated rats (Figure 5f to 5h). In other regions, such as cortex or basal ganglia, there was no A β deposits in both groups as reported before.¹²

Discussion

Although several laboratories have shown that long-term pretreatment with a statin reduces infarct size in rodents,¹⁹ no articles have reported the effects of delayed postischemic treatment with statins. The present study demonstrated that statin treatment beginning 7 days after ischemic stroke resulted in significant improvement of spatial learning at 8 weeks after stroke, without any change in the plasma cholesterol level and infarct size.

Fluvastatin-treated rats showed a significant increase of MAP1B in neurites in the peri-infarct region. Considering that MAP1B is especially prominent in extending neurites²⁰ and related to functional recovery after ischemic stroke,¹⁷ one of the possible effects of fluvastatin is to enhance neurite outgrowth, "neuritogenesis," in the early stage of treatment. This speculation might be supported by the recent study demonstrating that neurite outgrowth is accelerated by pravastatin via inhibiting the activity of geranylgeranylated proteins such as RhoA.²¹

As BrdU/CD31-positive cells were increased 14 days after MCAo and microvessels were also increased in the peri-infarct region 100 days after MCAo, fluvastatin enhanced angiogenesis and resulted in improvement of microcirculation in the peri-infarct region. Although the relationship between the improved microcirculation and behavior is still unclear, a recent report demonstrated that the restoration of perfusion by collateral growth and new capillaries in the

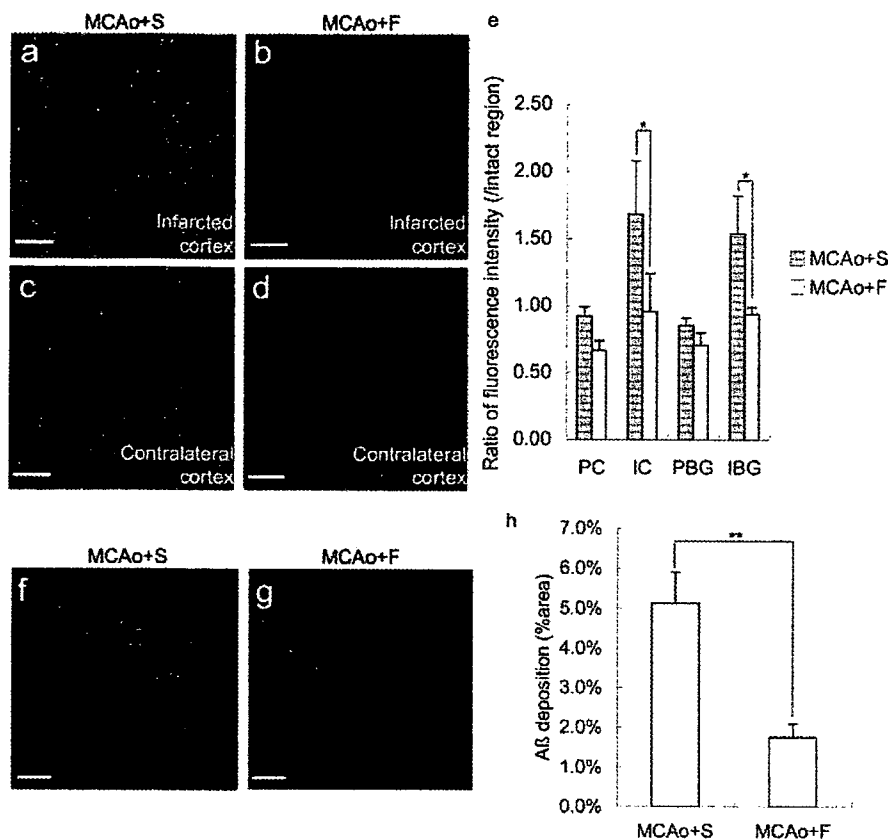


Figure 5. a through e, Superoxide anion detected by dihydroethidium staining on day 14. Red spots show the existence of superoxide anion. Fluorescence intensity was higher in the infarcted cortex (a) compared with the contralateral cortex (c). Fluvastatin-treated rats showed decreased fluorescence intensity in the infarcted cortex (b), although there was no difference in the peri-infarct cortex and basal ganglia (e) (n=4 in each group, *P<0.05, bar=100 μm). Deposition of Aβ in thalamus on day 100 after middle cerebral artery occlusion. Although deposition of Aβ was observed in the thalamic nuclei (f and g), there was no deposition in other regions such as the cortex and basal ganglia. Quantitative analysis showed decreased Aβ deposition in fluvastatin-treated rats (h) (n=6 in each group, **P<0.01, bar=200 μm).

ischemic border zone around a cortical infarct supported long-term functional recovery in rats.²² Additionally, others reported that some patients who received tissue plasminogen activator therapy with no immediate clinical improvement despite early recanalization showed delayed clinical improvement.²³ From these viewpoints, it is likely that the improvement of microcirculation is an important factor for the functional recovery.

Of importance, fluvastatin reduced deposition of Aβ in the ventrolateral–ventromedial thalamic nuclei in the chronic stage of ischemic stroke, although rats subjected to focal cerebral ischemia develop deposition of Aβ in the ventroposterior lateral and ventroposterior medial nuclei for as long as 9 months.¹² This might be similar with precious reports showing that statins reduced the production of Aβ in Alzheimer disease.²⁴ The mechanism of the reduction of Aβ by fluvastatin should be further investigated.

Thus, the rats treated with fluvastatin showed enhancement of angiogenesis and neurite outgrowth in the peri-infarct cortex and reduced deposition of Aβ in the ventrolateral–ventromedial thalamic nuclei. Because those regions are important sites for spatial learning,^{25,26} we speculate that the enhancement of functional recovery by fluvastatin might be dependent on those regions.

The other histological difference was the reduction of superoxide anion in the ischemic core in fluvastatin-treated rats. Because cerebral blood flow in the ischemic cortex remained to be reduced for 48 hours and restored to some extent 9 days after permanent MCAo,²⁷ we speculate that fluvastatin could reach the ischemic core and show the antioxidative effects. On the contrary, in the peri-infarct

region, superoxide anion was not detected even in the control group and no effect of fluvastatin might be observed. This effect of statin is similar with the previous report showing that cerivastatin prevented the production of superoxide anion in the cerebral parenchyma in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.²⁸ Also, fluvastatin is reported to possess antioxidative properties in other cells.^{29,30}

The association of neurogenesis is also the center of interest, because previous reports showed an increase in neurogenesis after atorvastatin treatment beginning at 1 day after stroke.⁵ However, we speculate that neurogenesis might not have contributed to the favorable outcome in the present study, because the volume of infarction was not decreased by fluvastatin, and the density of mature neurons (NeuN-positive cells) and proliferative immature neurons (BrdU/DCX-positive cells) was the same in both groups. From the viewpoints, the timing of treatment seems important for the enhancement of neurogenesis and the beginning of statin 7 days after MCAo might be too late to enhance neurogenesis.

The limitation of the present study is that there is no data demonstrating that fluvastatin crossed over the blood–brain barrier and acted on neurons directly. Blood–brain barrier permeability differs among statins and correlates in part with their respective lipophilicity.³¹ Considering that pretreatment with pravastatin and rosuvastatin, whose lipophilicity is 0.84 and 0.33, respectively, shows significant effects on reducing infarction volume,³¹ fluvastatin, whose lipophilicity is 1.27, might penetrate blood–brain barrier and have some direct effects on neurons. Otherwise, fluvastatin could penetrate the brain because of the disruption of blood–brain barrier after MCAo. One of other limitations in the present study is no

examination of the characteristics of BrdU positive-cells other than CD31, DCX, or NeuN. In addition, how these histological changes in fluvastatin-treated rats were mechanistically linked to improved outcome was not clarified. Further study is necessary to clarify these points.

Summary

Overall, delayed postischemic chronic fluvastatin treatment showed beneficial effects on the recovery of cognitive impairment after stroke by enhancement of neurogenesis and of angiogenesis and a decrease in A β deposition and superoxide anion production. Further studies might show potential clinical utility to treat cognitive impairment in patients with ischemic stroke.

Acknowledgments

The authors thank Dr Masatsugu Horiuchi and Dr Masaru Iwai for their helpful advice on superoxide detection by dihydroethidium staining, and Dr Hiroshi Sato for assistance with MRI.

Sources of Funding

This work was partially supported by a Grant-in-Aid from the Organization for Pharmaceutical Safety and Research, a Grant-in-Aid from The Ministry of Public Health and Welfare, a Grant-in-Aid from Japan Promotion of Science, and a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, of the Japanese Government.

Disclosures

Fluvastatin was donated from Novartis Pharma. Masataka Sata received Honoraria payment (modest) from Novartis Pharma. Ryuchi Morishita received honoraria payment (modest) and has an advisory board relationship to Novartis Pharma.

References

- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
- Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*. 2004;109:III44–49.
- Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage BW, Fisher M. HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome. *Stroke*. 2005;36:1298–1300.
- Chen J, Zhang C, Jiang H, Li Y, Zhang L, Robin A, Katakowski M, Lu M, Chopp M. Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:281–290.
- Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, Zhang C, Lu M, Katakowski M, Feldkamp CS, Chopp M. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:743–751.
- Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, Jiang Q, Liu X, Meng H, Hozeska A, Zhang C, Li L, Morris D, Zhang RL, Lu M, Chopp M. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation*. 2005;112:3486–3494.
- Belayev L, Alonso OF, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture: neurological and pathological evaluation of an improved model. *Stroke*. 1996;27:1616–1623.
- Sata M, Nishimatsu H, Osuga J, Tanaka K, Ishizaka N, Ishibashi S, Hirata Y, Nagai R. Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. *Hypertension*. 2004;43:1214–1220.
- Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, Tamura A, Kirino T, Nakafuku M. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*. 2002;110:429–441.
- Petullo D, Masonic K, Lincoln C, Wibberley L, Teliska M, Yao DL. Model development and behavioral assessment of focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci*. 1999;64:1099–1108.
- Cavaglia M, Dombrowski SM, Drabza J, Vasanji A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res*. 2001;910:81–93.
- van Groen T, Puurunen K, Maki HM, Sivenius J, Jolkonen J. Transformation of diffuse beta-amyloid precursor protein and beta-amyloid deposits to plaques in the thalamus after transient occlusion of the middle cerebral artery in rats. *Stroke*. 2005;36:1551–1556.
- Iwai M, Liu HW, Chen R, Ide A, Okamoto S, Hata R, Sakanaka M, Shiuchi T, Horiuchi M. Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Circulation*. 2004;110:843–848.
- Robinson RG. Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. *Science*. 1979;205:707–710.
- DeVries AC, Nelson RJ, Traystman RJ, Hurn PD. Cognitive and behavioral assessment in experimental stroke research: Will it prove useful? *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25:325–342.
- Badan I, Platt D, Kessler C, Popa-Wagner A. Temporal dynamics of degenerative and regenerative events associated with cerebral ischemia in aged rats. *Gerontology*. 2003;49:356–365.
- Badan I, Dinca I, Buchhold B, Suofu Y, Walker L, Gratz M, Platt D, Kessler CH, Popa-Wagner A. Accelerated accumulation of n- and c-terminal beta app fragments and delayed recovery of microtubule-associated protein 1b expression following stroke in aged rats. *Eur J Neurosci*. 2004;19:2270–2280.
- Schabitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, Schwab S, Sommer C. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke*. 2004;35:992–997.
- Endres M, Laufs U, Liao JK, Moskowitz MA. Targeting enos for stroke protection. *Trends Neurosci*. 2004;27:283–289.
- Gonzalez-Billault C, Avila J, Caceres A. Evidence for the role of map1b in axon formation. *Mol Biol Cell*. 2001;12:2087–2098.
- Pooler AM, Xi SC, Wurtman RJ. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitor pravastatin enhances neurite outgrowth in hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2006;97:716–723.
- Wei L, Erinjeri JP, Rovainen CM, Woolsey TA. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. *Stroke*. 2001;32:2179–2184.
- Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: Early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:449–452.
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:5856–5861.
- Casu MA, Wong TP, De Koninck Y, Ribeiro-da-Silva A, Cuello AC. Aging causes a preferential loss of cholinergic innervation of characterized neocortical pyramidal neurons. *Cereb Cortex*. 2002;12:329–337.
- Jeljeli M, Strazielle C, Caston J, Lalonde R. Effects of ventrolateral-ventromedial thalamic lesions on motor coordination and spatial orientation in rats. *Neurosci Res*. 2003;47:309–316.
- Rudin M, Baumann D, Ekatodramis D, Stirnimann R, McAllister KH, Sauter A. MRI analysis of the changes in apparent water diffusion coefficient, T(2) relaxation time, and cerebral blood flow and volume in the temporal evolution of cerebral infarction following permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Exp Neurol*. 2001;169:56–63.
- Kawashima S, Yamashita T, Miwa Y, Ozaki M, Namiki M, Hirase T, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M. HMG-CoA reductase inhibitor has protective effects against stroke events in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2003;34:157–163.
- Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, Jayachandran M, Asai Y, Kano H, Matsui H, Iguchi A. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects—the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis*. 2001;155:347–357.
- Morita H, Saito Y, Ohashi N, Yoshikawa M, Katoh M, Ashida T, Kurihara H, Nakamura T, Kurabayashi M, Nagai R. Fluvastatin ameliorates the hyperhomocysteinemia-induced endothelial dysfunction: The antioxidative properties of fluvastatin. *Circ J*. 2005;69:475–480.
- Endres M. Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1093–1110.

Table I. Statistics in Morris Water Maze

	Hidden Test			Visible Test		
	Latency	Length	Speed	Latency	Length	Speed
<i>P</i> values in 2-factor repeated-measure ANOVA (Sham, MCAo+S, MCAo+F)						
Treatment	<0.001	<0.001	0.053	0.004	0.021	0.342
Day	<0.001	0.011	<0.001	0.003	0.014	0.288
Treatment×Day	0.002	<0.001	0.855	0.465	0.684	0.306
<i>P</i> values in Scheffe test on day 4						
Sham vs MCAo+S	<0.001	<0.001	0.933	0.018	0.025	0.585
Sham vs MCAo+F	0.024	0.010	0.277	0.138	0.058	0.266
MCAo+S vs MCAo+F	0.012	0.023	0.129	0.643	0.941	0.820

MCAo+S indicates saline-treated rats after MCAo; MCAo+F, fluvastatin-treated rats after MCAo.

1. 癌診断における PET/SPECT 技術

— 過去・現在・未来

渡部浩司

PET および SPECT 技術は、現在、癌診断において大きな役割を担っている。PET/SPECT 技術は、物理学、化学、薬学、生物学、医学、情報学など、さまざまな基礎分野の統合した技術であり、現在の PET/SPECT の発展は、個々の基礎研究の進歩のうえに成り立っている。本稿では、PET/SPECT 技術をさまざまな視点から眺め、現在の、そして将来の癌診断における PET/SPECT の技術に関して議論する。

はじめに

2002年にFDG-PET (fluoro-2-deoxy-D- glucose-positron emission tomography) の健康保険の適用が開始され、“PET 検診”という言葉がマスコミでも取り上げられるようになり、またたく間にPETが市民権を得るようになった。しかし、PET自身は、決して新しい技術ではなく、X線CTと同様の古い歴史をもっており、ゆっくりと成熟してきた技術といえる。PET/SPECTにかかわる技術は物理学、化学、薬学、生物学、医学、情報学など多岐に渡っており、それぞれの分野の基礎的な研究の成果が統合されて、今日の

PET/SPECT 技術がある。

PET/SPECTを用いた癌診断において検出能を上げるためには、以下のような因子が重要となる。

- ・感度
- ・空間分解能
- ・腫瘍選択性

これらの因子の上昇のために、さまざまなアプローチが行われてきた。本稿では、癌診断におけるPET/SPECT技術の過去、現在、そして未来に関して述べ、基礎技術研究がどのようにPET/SPECTに應用されているかを鳥瞰したい。

【キーワード&略語】

PET, SPECT, FDG, 腫瘍マーカー

PET : positron emission tomography (陽電子断層撮影法)

SPECT : single photon emission computed tomography (単一光子断層撮影法)

FDG : fluoro-2-deoxy-D-glucose (フルオロデオキシグルコース)

FBP法 : filtered back-projection法 (フィルタ付逆投影法)

OSEM法 : ordered subset expectation maximization法 (サブセット化による期待値最大化法)

FORE法 : fourier rebinning法

CAD : computer-aided diagnosis (コンピュータ自動診断)

Overview of PET and SPECT techniques for cancer diagnosis

Hiroshi Watabe : Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute (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)

1 PET/SPECTの原理

PETおよびSPECTを用いた核医学診断の基本は、放射線を放出する放射性薬剤を被検者に投与し、その薬剤から出てくる放射線を体外にある放射線検出器で検出し、薬剤の体内分布を画像化することである。PETとSPECTは、見ている放射線が異なる。

1) PET/SPECTで用いられる放射線

PETで用いる陽電子 (positron) は正の電荷をもつ電子で、電子と結合し、電子対消滅を起こす。この際に、2本の511 keVの γ 線が反対の方向に放出される。この2本の γ 線を同時計測することにより、放射性薬剤がどの線上に存在するかを決める (図1 A)。一方、SPECTでは、鉛などの γ 線の透過率が低い金属をスリット上に並べたコリメータを通して放射線を検出することにより、 γ 線が飛んできた方向を同定する (図1 B)。

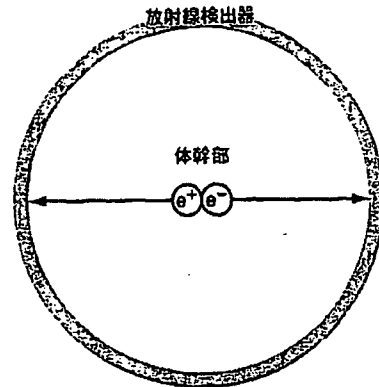
2) PET/SPECTにおける放射線検出

この図に示すように、多くのPET装置は、円環状に放射線検出器を並べており、SPECT装置では、板状の放射線検出器を体幹部周辺で回転させる機構をもつ。PETはSPECTのような物理的コリメータを必要とせず、感度の点でSPECTに比べ優位である。PET/SPECTで用いられる放射線検出器は、主にシンチレータが用いられる。シンチレータは γ 線のエネルギーを蛍光に変換し、それを増幅させて放射線計測を行う。PET/SPECTとも、X線CTと同様の方法で、投影データを逆投影することにより体内の薬剤分布を示す断層像を得る。その際、 γ 線の体内における吸収や散乱などの補正も行うことが、定量性の高い画像を得るためには重要である。

3) PET/SPECTで用いられる放射性核種

放射性核種を特定の薬剤にラベルすることにより、その薬剤特有の体内分布、体内動態を見ることができ、PETで用いる核種は主に ^{11}C (半減期20.4分)、 ^{18}F (半減期110分)、 ^{15}N (半減期9.7分)、 ^{15}O (半減期2分)の4種類であるが、通常はサイクロトロンとよばれる粒子加速器を用いて生成される。半減期が短いため、PET施設は、サイクロトロンおよび薬剤合成をするための施設が必要となる。一方、SPECT検査で用いられる核種は、 ^{67}Ga (半減期3.26日)、 ^{123}I (半減期13.2時間)、 ^{111}In (半減期2.81日)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期

A) PET



B) SPECT

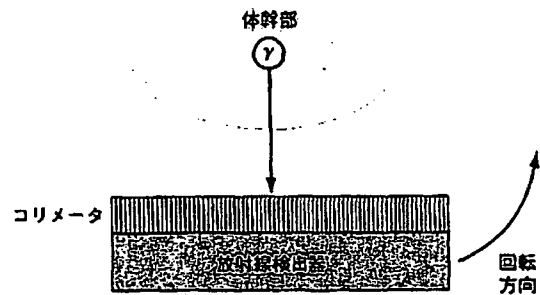


図1 A) PETおよびB) SPECTの原理

PETでは、陽電子 (e^+) が電子 (e^-) と結合して対向する2本の γ 線を放出する。それを円環上の放射線検出器で同時計測することにより、放射性薬剤がどの線上にあるかを決める。SPECTでは、コリメータにより、検出した γ 線の方向が決められる。

6.01時間)、 ^{201}Tl (半減期3.04日)などが用いられている。半減期は比較的長く、製薬会社から購入して用いる。PETで測定する γ 線は511 keVに限られるが、SPECTでは、さまざまなエネルギーの γ 線を放出する放射性核種を用いることができる。

4) 放射性腫瘍マーカー

^{18}F -FDGに代表される腫瘍マーカーとよばれる放射性薬剤は、正常組織に比べ、腫瘍に非常に高濃度に取り込まれる特性をもっており、この特性を利用してPET/SPECT画像で高カウントの部位を特定することにより、腫瘍の検索を行える。表1にPET/SPECTで用いられる腫瘍マーカーの例を示す。原理上、X線

表1 PET/SPECT で用いられる腫瘍マーカーの例

	薬剤	備考
PET	^{18}F -FDG	PET 用腫瘍マーカーで唯一国内で保険適用
	^{11}C -メチオニン	アミノ酸, 脳腫瘍
	^{18}F -FLT	核酸, 脳腫瘍
	^{11}C -コリン	膜脂質代謝, 脳腫瘍
	^{18}F -FMISO	低酸素細胞イメージング
SPECT	^{67}Ga -クエン酸	乳癌, 肺癌, 悪性リンパ腫, 炎症
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - TcO_4^-	脳腫瘍
	^{201}Tl -塩化タリウム	脳, 甲状腺, 肺, 骨, 軟部, 縦隔腫瘍
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	腫瘍親性イメージング, 副甲状腺腫瘍
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -スズコロイド	肝腫瘍, 肝臓癌, 脾腫
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA	腎腫瘍
	^{125}I -MIBG	褐色細胞腫

CT画像やMRI画像に比べ、空間分解能、時間分解能は劣るものの、X線CT画像が形態画像とよばれるのに対し、PET/SPECT画像が機能画像とよばれるように、腫瘍による組織の形態学的変化の前起こる質的变化を捉えることができる。

現在、PETで最も使われている薬剤である ^{18}F -FDGは体内で、グルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれる。細胞内では、グルコースと同様にリン酸化されるが、それ以降の代謝を受けず、細胞内に留まるため、 ^{18}F -FDGをイメージングすることにより、糖代謝の盛んな腫瘍の同定に有効である。

2 PET/SPECTの歴史

1) 装置の開発

PETやSPECTとも1960年代ごろから、その原型となる装置はできていたが、画像再構成法はまだ未完成であった。1971年にHounsfieldがX線CTの原理を発表したが、これに端を発して、1970年代前半には、現在のPET/SPECTと原理を同じくする装置が開発された。1977年には最初の全身撮像用のPETカメラが市場に投入され、現在のPETカメラ同様に全身の放射性薬剤の分布が観測できるようになった。

i) シンチレータ

SPECT用のシンチレータとして、昔から現在までNaI(Tl)結晶がもっとも一般的である。一方、PET用のシンチレータは、SPECTよりも高いエネルギーの γ 線を補足しなければならず、それに合わせた結晶の開発が続けられてきている。BGO($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$)は、NaI(Tl)よりも密度が高く、高いエネルギーの γ 線に対する感度が高いため、1980年以降のPETでは主流となった。1990年代後半に入り、LSO($\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$)を用いた商用PETカメラが出現した。LSOはBGOよりも発光量が高く、時間分解能に優れた結晶である¹⁾。図2にはBGOを用いたECAT HRカメラとLSOを用いたMicroPETカメラによる同一サルの頭部 ^{18}F -FDG画像を示す。日本の日立化成はLSO同様の高いパフォーマンスをもつGSO($\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$)結晶を開発し、GSOを搭載したPETカメラも現在、広く普及している²⁾。

ii) 撮像用カメラ

FDG-PETによる癌診断では、全身の撮像を行い、腫瘍の有無、癌の転移の有無を診断するのが通常である。しかし、全身撮像用といっても、PETカメラの体軸方向の厚さはせいぜい30cmほどであり、全身を撮像するためには、カメラあるいはベットを移動させて、複数回に分けて撮像しなければならない。そのため、感度が高く、一位置における撮像時間が短くてすむようなカメラが望まれる。

1990年代前半のPET装置は、セプタとよばれる検出器リング間のしきいがあり、画像再構成も二次元的に行われてきたが、英国ハーマスミス病院のグループが、このセプタを取り外した3D-PETカメラを開発した³⁾。この3D-PETにより、大幅な感度の上昇が図れ(図3)、現在、市販されているPETカメラは、この三次元収集が可能となっている。さらに、島津製作所のPETカメラは連続的にベットを動かし、撮像時間の短縮化を図っている⁴⁾。

iii) PET/CT装置へ

今日の世界的なFDG-PET検査の普及は、PETとX線CT装置を組合わせたPET/CT装置によるところが大きい。PET/SPECT画像は、解剖学的情報に乏しい。一方、X線CT画像は高い空間分解能で解剖学的情報を提供する。この2つの画像を重ね合わせ表示することにより、病変部の解剖学的な位置や正常組織

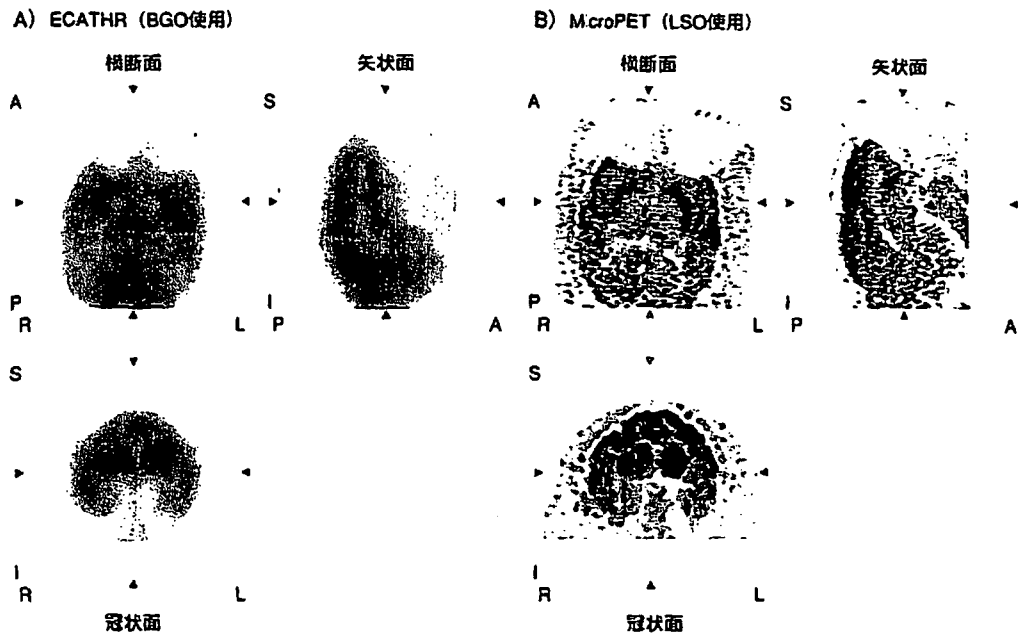


図2 A) ECAT HRとB) MicroPETによる同一サルの頭部¹⁸F-FDG画像
三断面(横断面, 矢状面, 冠状面)を提示. 図中, L, R, A, P, S, Iはそれぞれleft(左), right(右), anterior(前), posterior(後), superior(上), inferior(下)を示す

との境界を特定することが可能となる. さらに, X線CT画像は, γ 線の体内における吸収の割合を推定するのに利用できるため, PET単体装置で行っていた, 吸収補正のための外部線源を用いたトランスミッション撮像を必要としなくなり, 検査のスループットの向上が図れる.

1990年代最初にはSPECTとX線3CTを組合わせたハイブリット装置が報告されている⁵⁾. そして, 現在のPET/CT装置のプロトタイプが2000年に報告された⁶⁾. その後, 医療機器各社がPET/CT装置を発表し, 現在の普及に至っている.

2) ソフトウェアの開発

PET/SPECT画像の画像再構成法として, X線CT同様, FBP法が一般に使われてきたが, FBP法で画像再構成した画像には, ストリークアーチファクトとよばれる放射状のアーチファクトが画像上に現れるという問題がある. これを改善したのが, OSEM法⁷⁾とよばれる, 統計モデルに基づいた画像再構成法である⁷⁾. OSEM法では, 繰り返し計算を行うため, FBP法に比べて, 計算時間が多くかかるが, 近年の

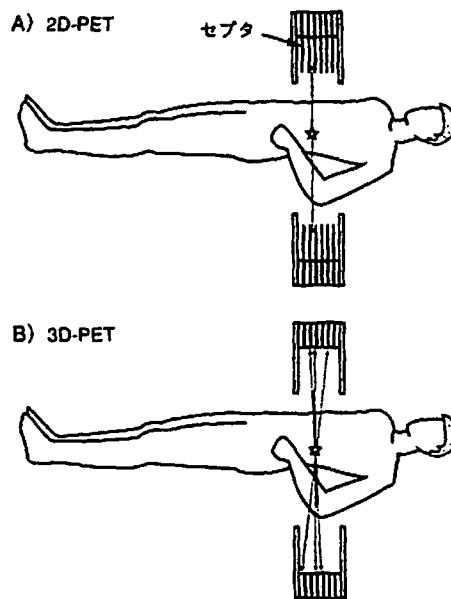


図3 A) 2D-PETとB) 3D-PETの違いを示す概念図
3D-PETでは, セプタが存在せず, 斜めに入射してくる γ 線も検出する

コンピュータの進歩により、OSEM法がルーチンで使われるようになった。PETの3D化に伴い、データ量も飛躍的に増えたが、FORE法^{9) 10)}により、三次元データの二次元化に成功し、実用に耐える処理速度となった。

3) 腫瘍マーカーの開発

¹⁸F-FDGの合成法は1978年にブルックヘブン研究所の井戸らのグループによって初めて報告された。同じくブルックヘブンで¹⁸F-FDGの腫瘍への取り込みが示唆され⁹⁾、FDG-PET検査の先駆けとなった。現在では¹⁸F-FDGの自動合成装置が商用化され、広く普及している。さらに、日本国内では、2005年に¹⁸F-FDGの商用供給がはじまり、今までPET施設で必須であったサイクロトロン・薬剤合成施設がなくともPET検査ができるようになった。¹⁸F-FDGは多くの腫瘍に対して、取り込みの上昇がみられるが、腫瘍の中には¹⁸F-FDGの取り込みがみられないものもあり、さらに、炎症部位、脳、心臓など、腫瘍以外の部位の集積もあり、読影の際には注意が必要である。

また、¹⁸F-FDGは尿排泄されるため、腎臓など膀胱に近い臓器は検出が難しい。¹¹Cメチオニンはアミノ酸トランスポートにより腫瘍に集積し、¹⁸F-FDG同様古くから利用されている。脳への取り込みが低いため、脳腫瘍への適用が多く報告されている¹⁰⁾。その他にも、¹¹Cコリン、¹⁸F-FLTなど、多くの腫瘍マーカーがポストFDGとして開発されているが¹¹⁾、画質の高さ、適用範囲の広さ、合成の簡便さなどFDGの優位性は高く、一般化までには至っていない。

3 今後のPET/SPECTにかかわる技術開発

1) 装置の開発

シンチレータの開発は、現在でも精力的に行われている。特に、LaBr₃などCeを添加したクリスタルが高いエネルギー分解能と時間分解能で注目を集めており、多くの研究者によって研究が進められている。さらに、最近では、シンチレータの代わりに半導体検出器を用いたPET/SPECTも開発されつつあり¹²⁾、大幅な装置の小型化が期待される。時間分解能が高いクリスタルを用いることによって、TOF (time-of-flight) PETとよばれる、2本の511 keVのγ線の到達時間の差から、場所を特定する技術が、注目を集めてい

る。TOFPETを用いることにより、画質の向上が期待される¹³⁾。現在のPET/SPECTによる癌診断は全身を撮ることを前提にしているが、高性能の放射線検出器を用いて、非常に高い分解能で特定の癌を捉える装置(例えば、乳癌専用機¹⁴⁾)が研究開発されてきており、いずれ市場に登場する可能性もある。現在、ドイツを中心にPETとMRI装置を組合わせた臨床用ハイブリット装置の研究開発が進んでいる。この装置により、X線CT装置が苦手としている軟組織の描出に威力を発すると期待される。

2) ソフトウェアの開発

PET/CT装置により、PET画像とX線CT画像の重ね合わせが容易になり、診断能の向上に大きく貢献している。しかし、PETの撮像時間は数分のオーダーであるのに対し、X線CTの撮像時間は数秒で終了する。このため、特に、呼吸による胸部の動きのために、画像の重ね合わせがうまくいかない場合がある。このため、ソフトウェアを用いた非線形の位置合わせの研究が続けられている¹⁵⁾。

PET/CTの出現により、PETによる診断方法は大きく変わった。今後も、PETの高空間分解能化、X線CTのさらなるマルチスライス化で、画像量は大幅に増えていくであろう。これにより、逆に心配なのは、読影医の負担が増えることによる見落としである。そこで、コンピュータによる自動診断(CAD)が徐々にではあるが、現実のものとなりつつある¹⁶⁾。

3) 腫瘍マーカーの開発

*in vitro*と臨床をつなげる技術として“分子イメージング”という分野が最近注目を集めており¹⁷⁾、生体内の分子を見るさまざまなプローブが開発されてきている。PET/SPECTでは、特定の遺伝子の発現をモ

※ 1 OSEM法

統計学的画像再構成法の1つ。最大推定期待値最大化法において、データをサブセットすることにより、計算を高効率化した方法。ノイズの少ない再構成画像が高速にできることにより、多くのPET/SPECT装置で実装されている。

※ 2 FORE法

PETの三次元データを二次元データに変換する手法の1つ。対向する検出器でないデータをフーリエ空間における“周波数と距離の関係”を用いて対向する検出器のデータに近似することにより実現している。大幅なデータ圧縮、計算速度の向上が図れる。

ニターできるレポーター遺伝子プローブの開発が世界的に行われている。このプローブにより、遺伝子治療のモニタリングが可能となり、今後の癌診断に新たな扉を開く可能性をもつ。

おわりに

以上、見てきたようにPET/SPECT技術は、さまざまな分野の複合領域であり、分野の異なる基礎研究者の地道な研究が技術の礎になって、ゆっくりと発展してきた。しかし、近年、PET癌検診の一般化に伴い、今までの地道な研究とは異なる潮流ができてきた。この流れが、基礎研究の活性化を促し、臨床へのより速やかな応用につながることを願う。

文献

- 1) Wienhard, K. et al. : IEEE Trans. Nucl. Sci., 49 : 104-110, 2002
- 2) Surti, S. & Karp, J. : J. Nucl. Med., 45 : 1040-1049, 2004
- 3) Townsend, D. et al. : IEEE Trans. Nucl. Sci., 36 : 1056-1065, 1989
- 4) Kitamura, K. et al. : Phys. Med. Biol., 47 : 2705-2712, 2002
- 5) Lang, T. et al. : J. Nucl. Med., 33 : 1881-1887, 1992
- 6) Beyer, T. et al. : J. Nucl. Med., 41 : 1369-1379, 2000
- 7) Hudson, H. & Larkin, R. : IEEE Trans. Med. Imaging : 100-108, 1994
- 8) Defrise, M. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 16 : 145-158, 1997
- 9) Som, P. et al. : J. Nucl. Med., 21 : 670-675, 1980
- 10) Kubota, K. : Ann. Nucl. Med., 15 : 471-486, 2001
- 11) Oriuchi, N. et al. : Cancer Sci., 97 : 1291-1297, 2006
- 12) Ishii, K. et al. : Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., 576 : 435-440, 2007
- 13) Surti, S. et al. : J. Nucl. Med., 48 : 471-480, 2007
- 14) Brzymialkiewicz, C. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 24 : 868-877, 2005
- 15) Dawood, M. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 25 : 476-485, 2006
- 16) Nie, Y. et al. : J. Nucl. Med., 47 : 1075-1080, 2006
- 17) Weissleder, R. : Science, 312 : 1168-1171, 2006

<著者プロフィール>

渡部浩司：1995年東北大学大学院工学科卒業，博士（工学）。'93年英国ハマースミス病院MRCサイクロトンユニット，'97～'99年米国NIHPET部門に留学。'95年より国立循環器病センター研究所勤務。トレーサー動態解析，画像処理などPET/SPECTにかかわる研究を続けてきた。2004年より国立循環器病センター研究所内に先進医工学センターが設立。分子イメージング関連の研究に従事する。

小動物イメージングの最近の動向

渡部浩司* 寺本 昇* 合瀬恭幸* 銭谷 勉*

はじめに

昨今、ガンや心臓病、神経疾患などのさまざまな疾患にかかわる創薬や治療の分野で、前臨床研究として小動物モデルを用いた *in vivo* イメージング、いわゆる“分子イメージング”が大きく注目を集めている。特に、PET (positron emission tomography) や SPECT (single photon emission computed tomography) 装置は高い感度を持ち、分子イメージングの装置として大きな役割をはたしている。本稿では、分子イメージングのツールとして脚光を浴びている PET や SPECT 装置を中心に、小動物イメージングの概説を行い、最近の小動物イメージングの動向に関して述べたい。

1. 分子イメージング

21 世紀に入り、ヒトゲノム解析が完了したのを受けて、ライフサイエンスでは、ポスト・ゲノム科学という新しい潮流が生まれた。その一つの流れとして発生したのが“分子イメージング”という概念である。生体内の分子の分布、挙動を画像化することにより、試験管内の実験と実際の生体内に起こっていることを橋渡しする役割を担う。分子イメージングにより、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い病気の診断・治療法の開発に大きく貢献するといわれている。2002 年、2 つ

の関連学会 (Society for Molecular Imaging, The Academy of Molecular Imaging) が設立し、日本においても 2006 年に日本分子イメージング学会が設立されるなど、非常に新しい分野といえるが、PET や SPECT などの核医学イメージングでは、ターゲットとなる分子を放射性薬剤でラベルすることにより、生体内の分子をイメージングしてきたわけで、それ自体は非常に歴史が古い。近年、小動物用 PET, SPECT の進歩、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あいまって、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。

通常、遺伝子改変や病態モデル動物はマウスやラットなどの小動物に対して行われおり、生きたまま、小動物内の分子をイメージングする技術は、分子イメージングにおいて、大きな骨格をなす。表 1 に、さまざまな分子イメージング装置の特徴を示すが、それぞれの長所短所があり、それぞれの特徴に合わせた利用を行うことが重要である。光学イメージングは、近年、発展がめざましく、小動物イメージングにおいても、今後主軸となる技術となるであろう。ただし、光の特性上、生体深部のイメージングはむずかしく小動物に限られた技術といえる。一方、PET や SPECT 装置のような核医学装置は、小動物イメージングでも、臨床イメージングでも、原理的にはまったく等しく、分子イメージングの最終的なゴールは、あくまでもヒトであることを考えると、分

* H. Watabe, N. Teramoto, Y. Ose, T. Zeniya 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
[索引用語: 小動物イメージング]

表1 さまざまな分子イメージング装置の特徴

装置	空間分解能	時間分解能	三次元	感度	定量性
PET	△	△	○	◎	◎
SPECT	○	△	○	○	○
MRI	◎	○	○	△	△
光	△	◎	△	◎	△

子イメージングにおける核医学装置の役割は大きい。

2. 小動物イメージング

上に述べたように、小動物用核医学装置も、臨床用核医学装置とは原理的にまったく同じであるが、小動物を撮像する故に考慮しなければならない点は、臨床装置と異なる。

1) 空間分解能

マウスで体重が数十グラム、ラットで数百グラムと、ヒトに比べて1/100～1/1,000以下の小さなものを撮像する必要がある。そのため、高い空間分解能が要求される。例えば、臨床で利用されているPETは、6mm程度の空間分解能(FWHM)を持つが、この装置で得られた画像と同等の空間分解能でラットを撮像したければ1/10以下の空間分解能、つまり0.6mm以下の空間分解能が必要となる。核医学装置は、定量性が高いとしばしばいわれるが、部分容積効果(装置の空間分解能よりも小さい対象物を撮像することにより発生する測定値の過小評価)の影響は小動物イメージングにおいて、ヒトよりも大きな問題となり、定量をする際には考慮する必要がある。

2) 感度

小動物用装置の場合、検出器と対象物との距離は臨床装置よりも、近づけることができるため、感度の観点では優位に働く。一方、上に述べたように、空間分解能を臨床装置よりも一桁以上向上させるがため、再構成画像の一画素の体積は小さくなり、感度は下がる方向に働く。ある程度の感度を担保しつつ、空間分解能を高める技術が分子イメージングでは重要である。

感度の良し悪しは、画質に効いてくる。投与放射線量を増やすことにより、画質の向上を計ることは可能であるが、投与量(放射線および体積)に注意を払う必要がある。ヒトにおいては、わずかな量でも、ラット

やマウスに換算すると多量ということになる。投与放射線量が多ければ、放射性障害の可能性もありうるし、投与体積によって、生理状態が大きく変化する(図1)。

3) 定量解析

PETやSPECTデータから、血流量、結合能などの定量的なパラメータを得るためには、コンパートメント解析やグラフ解析など、トレーサーの動態解析を行う必要がある¹⁾。ただし、PETやSPECTデータが適切に補正されていることが前提となっている。光子の減衰、散乱の影響は、対象物が小さいため、ヒトの場合に比べて小さいが、放射線の絶対量を求めるためには、臨床装置同様、クロスキャリブレーションを行う必要がある。

一般に、トレーサーの動態解析を行う場合、入力関数と呼ばれる、動脈中の放射能濃度の投与時からの時間変化が必要となる。ヒトの場合、通常、腕の動脈に穿刺し、PET/SPECT撮像中にマニュアルで頻回採血やポンプを用いた連続採血を行って入力関数を得る²⁾。ラットやマウスの血液量は、体重同様、ヒトと比して、少量のため、採血量が多くなると、貧血を起し、生理状態も大きく変化する。そのため、最低限の採血量に抑える必要がある。そのため、動脈と静脈を短絡させるAVシャント術を施し、そこから入力関数を得る方法(図2)やβマイクロプローブを用いる方法³⁾などが提案されている。心筋機能の定量では、撮像された左心室から入力関数を得る方法が用いられる⁴⁾。しかし、これらの方法で得られる入力関数はあくまでも全血の放射能濃度であり、放射性薬剤が体内で代謝される場合、代謝産物の定量も行う必要がある。微量の血液中の代謝産物の定量は非常に困難である。このため、あらかじめ、複数の同一動物で測定した平均入力関数を用いる方法や、入力関数の代わりにリファレンス領域⁵⁾を用いる方法がしばしば使われる。

得られたパラメータの解釈をする際には、ヒトとの違

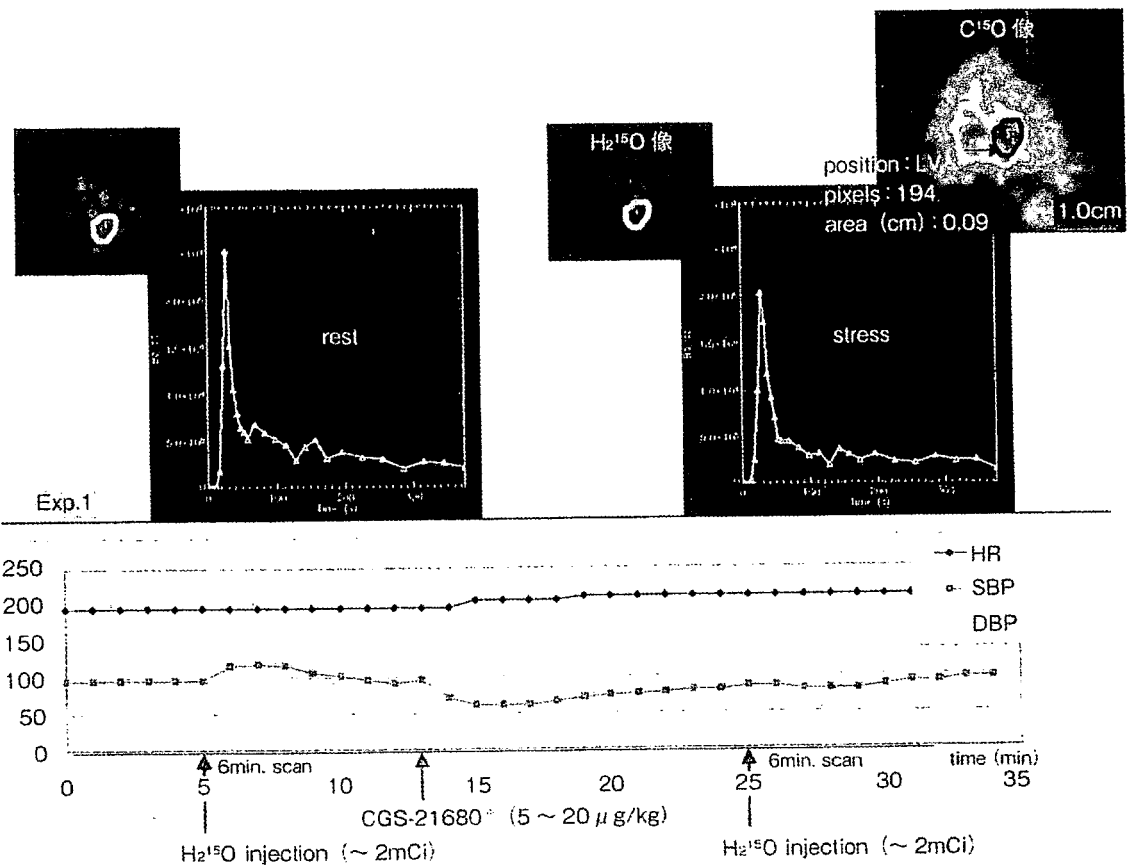


図1 microPETを用いた心筋血流量の測定
¹⁵O 水を投与することにより、血圧が大きく変化する。

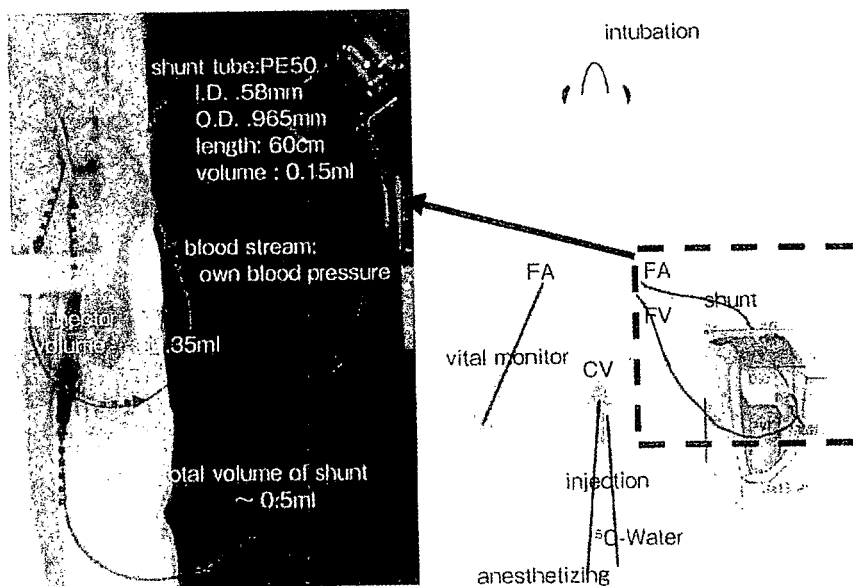


図2 AVシャントのラインから入力関数を得る

表2 PET および SPECT で用いられる主な核種

装置	核種	半減期	エネルギー (MeV)
PET	^{18}F	110 分	0.633*
	^{11}C	20.3 分	0.970*
	^{13}N	9.97 分	1.17*
	^{15}O	123 秒	1.74*
SPECT	^{201}Tl	3.04 日	0.071
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.02 時	0.140
	^{123}I	13.2 時	0.159

*: 最大エネルギーを示す。

いを考慮する必要がある。代謝速度はヒトと小動物では大きく異なる。通常、小動物の撮像は、麻酔下で行われるが、麻酔の影響も無視できない。

3. 小動物イメージングにおける PET と SPECT の比較

小動物用 PET 装置は基本的な構成は臨床用の PET 装置と同じリング上に検出器を配し、陽電子消滅で発生した 2 本のガンマ線を同時計測する機構を持っている。一方、小動物用 SPECT 装置は、臨床用 SPECT 装置同様、フラット型の検出器を対象物の周りで回転させ、体内から発生するガンマ線をコリメータを通してとらえる方式がほとんどである。しかし、高空間分解能を図るためにピンホール型のコリメータを用いている。

表 2 に PET および SPECT 撮像で用いられる主な核種を示した。これら核種を特定の薬剤にラベルすることにより、さまざまな機能画像が得られる。この表に示すように、PET で用いる核種は半減期が短いため、小動物実験において、同一個体の繰り返し撮像が行いやすい。逆に、長時間の薬剤の動態を観察したいという場合は、SPECT の方が適している。PET 用放射性薬剤はその半減期の短さから、自前で合成する必要があり、必然的に施設全体の規模が大きくなる。一方、SPECT 用放射性薬剤は製薬メーカーから購入が可能であり、SPECT 施設は PET 施設よりも導入障壁が低いという利点がある。臨床用の SPECT 用薬剤としては、 ^{131}I や ^{67}Ga など、300keV を越えるエネルギーを持つ核種も利用されているが、ピ

ンホールコリメータの場合、ガンマ線のエネルギーが高くなる程、透過線の影響で、空間分解能の悪化につながるため⁶⁾、主に使われる核種は表 2 にあげた核種である。

すでに上で述べたように、小動物のイメージングのためには、空間分解能をできるだけ高くする必要があるが、PET の原理上、陽電子の飛程があるため、空間分解能に限界がある。表 2 に示すようにエネルギーが大きいほど、この飛程が大きく、例えば、 ^{15}O の場合、水中で最大 2.5mm の飛程を持っており、空間分解能の劣化は避けられない。画像再構成時に、この陽電子の飛程をモデルに組み込んで、空間分解能の向上を図る試みも進められてはいるが⁷⁾、まだ、実用レベルには達していない。PET の空間分解能を悪化させる別の要因に、消滅ガンマ線の角度揺動があるが、臨床装置に比べ検出器間の距離が小さいため、影響は少ない。

SPECT は、原理的に、必ずなにかしらの物理的なコリメータが必要となり、コリメータの必要としない PET に比べ感度が劣るのは避けられない。その反面、コリメータの工夫次第で PET よりも高い空間分解能を得ることができる。ピンホールコリメータは対象物がコリメータに近いほど感度および空間分解能を高くできるので、小動物イメージングに適したコリメータといえる。感度が低いという問題は、複数のコリメータを利用することにより克服する試みが行われている。

以前の臨床 PET 装置はセプタと呼ばれる検出器リングと検出器リングの間に置かれた遮蔽体を持ち、斜めから入射するガンマ線を無視した二次元データの収集を行うことが可能であったが、最近の装置は、このセプタがなく、三次元収集が当然となっている。小動物用 PET 装置でも感度の点で有利な三次元収集が行われている。ただし、FORE (fourier rebining) 技術⁸⁾を使えば、三次元データを容易に二次元化できるため、コンピュータ資源が大量に必要な三次元画像再構成法を使う必要はない。一方、ピンホールコリメータを用いた SPECT 装置は原理上、三次元収集を行っているが、コーンビーム型の三次元画像再構成法が必要となる。コーンビーム型データで単一の軌道でデータを収集した場合、体軸方向の空間分解能が不均一となる問題があるが、ヘリカル軌道による収集や 2 軸収集により⁹⁾、体軸方向に均一な空間分解能を得

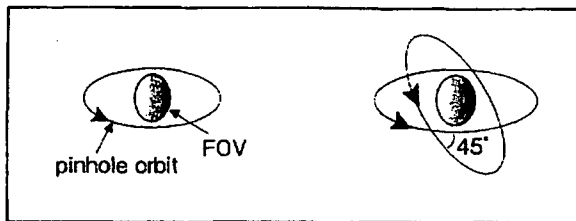


図3 ピンホール SPECT 画像再構成
2軸収集により、体軸方向に均一な空間分解能を得る⁹⁾。

ることができる(図3)。

4. 最近の小動物用 PET 装置および小動物用 SPECT 装置

臨床用の PET および SPECT 装置は日本国内では島津製作所の PET 装置が普及しているものの、世界的にみると、GE 社、Siemens 社、Philips 社の寡占状態である。しかし、小動物イメージングに目を向けると、多くの大学で研究が続けられており、さまざまなメーカーが装置を販売している(表3)。

上に述べたように、小動物イメージングでは、感度を維持しつつ、空間分解能をできるだけ小さくする必

要があり、そのための工夫が多くの装置で行われている。PET 用の検出器結晶として、以前は BGO がほとんどであったが、発光量が小さく、発光減衰時間が長いという問題があった。小動物用 PET 装置としては、これらの問題を改善する LSO、GSO など、BGO 以外の検出結晶を用いる装置がほとんどである。最近では、LaBr₃ などに Ce をドープした結晶が高いエネルギー分解能で注目を集めており、多くの研究者によって研究が進められている。さらに、エネルギー分解能が高い、半導体検出器を用いた装置が実用化段階になってきた¹⁰⁾。SPECT においても、CZT 半導体を用いた装置が実用化されており、その高エネルギー分解能から SPECT のメリットである異核種同時投与を実現できる。浜松ホトニクス製の位置検出型光電子増倍管(PS-PMT)の進歩も高空間分解能に寄与している。また、APD (avalanche photodiode)¹¹⁾は、小型化が可能で、高空間分解能が図れることで近年、注目されている。

ピンホール型の SPECT の感度を上げるための工夫として、複数のピンホールを持ったコリメータを利用する方法がいくつかの研究グループで研究されてお

表3 市販されている主な小動物用核医学装置

モダリティ	メーカー	機種名	特長
PET	Advanced Molecular Imaging	labPET	avalanche photodiode, 1.1mm spatial resolution
	Gamma Medica-Ideas	X-PET	10% sensitivity, 11.8cm axial, field of view
	GE Healthcare	Explore Vista	DOI (GSO/LYSO)
	Oxford Positron Systems	quad-HIDAC	Multiwire proportional chamber
	Philips Medical	MOSAIC	GSO detector, Continuous ring
	Siemens Medical Solutions	microPET	LSO detector
SPECT	Bioscan-Ideas	NanoSPECT/CT	multiple pinhole (overlapped), helical scan
	Gamma Medica-Ideas	X-SPECT	CZT detector
	Molecular Imaging Laboratories	U-SPECT	stationary detector, 0.35 mm spatial resolution
	NeuroPhysics Corporation	MollyQ	10042 tapered-hole collimators
PET/SPECT/CT	Gamma Medica-Ideas Siemens Medical Solutions	FLEX Triumph Inveon	

り、実際に実用化もされている。Schrammらの方法は¹²⁾、複数のピンホールコリメータの視野のオーバーラップを許容することにより、さらなる感度の向上を図っている。物理的なコリメータを必要としないコンプトンカメラ技術¹³⁾を利用した装置も実現しつつある。

PETで用いられる技術として、DOI (depth-of-interaction) 技術は、深さ方向の位置情報を得ることにより、近接撮像をしても、空間分解能の劣化を防ぐことができるため小動物イメージングとして都合がよい。GE社の小動物用PET装置が商用機として実用化されており、日本国内では、4層のDOI技術を用いたjPET-RDの研究が進められている¹⁴⁾。

PETとX線CTを組み合わせた臨床装置は、すでに臨床PET装置では、主流となっているが、小動物イメージングにおいても、PET、SPECT、X線CTを組み合わせた装置が商用化している。現在は、まだ研究段階であるが、強磁場においても放射線検出が可能な半導体検出器やAPDを用いて、MRIとPETを組み合わせた装置の開発が進められており、いずれ商品化するであろう。

おわりに

小動物イメージング装置は、投資規模が臨床装置よりも小さいため、最先端の研究成果が、そのまま商業装置として世に出るケースが多い。そのため、今後も斬新なアイデアを持つ装置が多く出現するであろう。その一方で、本稿で概説したように、小動物イメージングのための核医学装置は、すでに多く存在している。今後は、小動物イメージングの開発のフェーズから、これら既存装置を用いて、どのように応用領域を広げていくかが、装置開発者および利用者に求められている。

文 献

- 1) Watabe H et al: PET kinetic analysis-compartmental model. *Ann Nucl Med* 20: 583-589, 2006
- 2) Kudomi N et al: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 50: 70-73, 2003
- 3) Pain F et al: Arterial input function measurement without blood sampling using a beta-microprobe in rats. *J Nucl Med* 45: 1577-1582, 2004
- 4) Herrero P et al: Assessment of myocardial blood flow using ¹⁵O-water and 1-¹¹C-acetate in rats

- with small-animal PET. *J Nucl Med* 47: 477-485, 2006
- 5) Lammertsma A et al: Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4 (3 Pt 1): 153-158, 1996
- 6) Deloar H et al: Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole spect: phantom studies using monte carlo simulation. *Phys Med Biol* 48: 995-1008, 2003
- 7) Bai B et al: Evaluation of MAP image reconstruction with positron range modeling for 3D PET. *IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf* 5: 2686-2689, 2005
- 8) Defrise M et al: Exact and approximate rebinning algorithms for 3-d PET data. *IEEE Trans Med Imaging* 16: 145-158, 1997
- 9) Zeniya T et al: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1166-1172, 2004
- 10) Ishii K et al: First achievement of less than 1 mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 576: 435-440, 2007
- 11) Ziegler S et al: A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals. *Eur J Nucl Med* 28: 136-143, 2001
- 12) Schramm N et al: High-resolution SPECT using multipinhole collimation. *IEEE Trans Nucl Sci* 50: 315-320, 2003
- 13) Meier D et al: Silicon detector for a Compton camera in nuclear medical imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 49: 812-816, 2002
- 14) Tsuda T et al: Performance evaluation of a subset of a four-layer LSO detector for a small animal DOI PET scanner: jPET-RD. *IEEE Trans Nucl Sci* 53: 35-39, 2006

Summary

PET and SPECT for small animal imaging

Small animal imaging using PET and SPECT is a unique methodology for a bridge between molecular biology and clinical medicine. In this review, we briefly overview the principles of PET and SPECT for small animal imaging and discuss recent advances in nuclear medicine for small animal imaging.

Hiroshi Watabe et al

Department of Investigative Radiology

Advanced Medical Engineering Center

National Cardiovascular Center Research Institute

SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博*¹ 渡部 浩司*¹ 赤松 哲哉*¹ 中澤 真弓*¹
 松原 佳亮*¹ 竹内 朝子*¹ 岩田 倫明*¹ 林 拓也*¹
 横田 千晶*² 福島 和人*³ 福本 真司*³

The Validity and Value of a Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT)
 for evaluating Multi-center Clinical Trials

by

Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D.*¹, Hiroshi Watabe, Ph.D.*¹, Tetsuya Akamatsu, B.Sc.*¹,
 Mayumi Nakazawa, M.Sc.*¹, Keisuke Matsubara, M.Sc.*¹, Asako Takeuchi, M.Sc.*¹,
 Michiaki Iwata, M.Sc.*¹, Takuya Hayashi, M.D., Ph.D.*¹, Chiaki Yokota, M.D., Ph.D.*²,
 Kazuto Fukushima, M.D., Ph.D.*³, and Shinji Fukumoto, B.Sc.*³

from

*¹Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute,

*²Department of Cerebrovascular Medicine, National Cardiovascular Center Hospital, and

*³Department of Radiology, National Cardiovascular Center Hospital

SPECT has the potential to provide parametric functional images, in a "quantitative" manner, for several radio-tracers *in vivo*, as has been widely done with PET. Due to the ready availability of SPECT, in addition to the well-established delivery/transportation of various radio-ligands, SPECT has an advantage for large-scale clinical evaluation. It has, however, been considered that the accuracy and inter-institutional reproducibility of SPECT are not well verified, which is largely attributed to a lack of general consensus of reconstruction procedures (attenuation/scatter correction). We have recently developed a novel method to reconstruct SPECT images from existing projection data including appropriate corrections for scatter and attenuation in the object. We have demonstrated that this program is capable of providing accurate radio-distribution in the brain and thorax regions, and also rest-Diamox CBF using split-dose ¹²³I amphetamine (IMP). Various phantom experiments also supported the validity of inter-institutional reproducibility. These data suggested that QSPECT could be a useful tool for quantitative mapping in clinical research, allowing for large scale clinical evaluations even when using SPECT cameras from different manufacturers.

(Received July 7, 2007; accepted July 11, 2007)

Key words : SPECT, cerebral infarction, cerebral blood flow reserve, quantitative
 Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 742-752, 2007

はじめに

SPECT は、PET と同様に種々の生体機能をイメージ

ングすることができ、循環器系疾患の診断を中心に、臨床医学において重要な役割を担ってきた。組織血流、基質代謝、神経受容体のイメージング、さらに近年では遺

*¹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/〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 (連絡先: 飯田秀博)

Address reprint requests to: Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

*²国立循環器病センター病院脳血管内科, *³国立循環器病センター病院放射線診療部

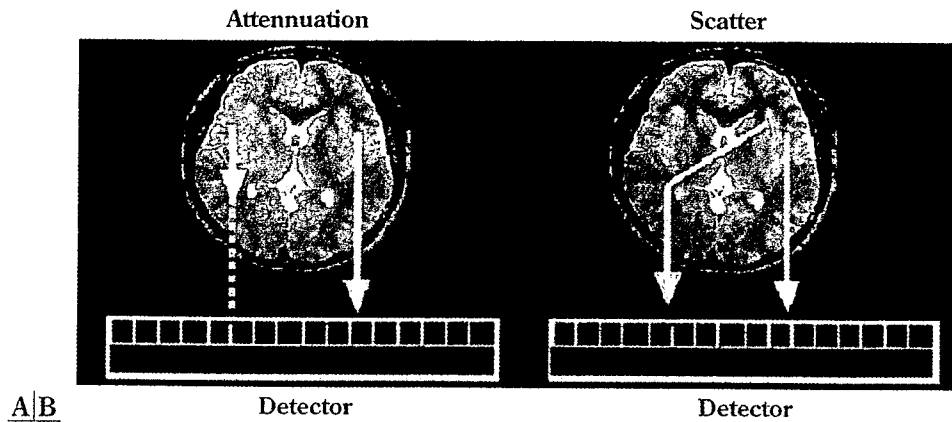


Fig. 1 Two important source of errors, namely the photon attenuation (A) and the Compton scatter (B).

伝子発現や、蛋白やペプチドの動態イメージングも可能になりつつある。臨床施設における SPECT の汎用性は高く、また多くの診断放射性薬剤の流通が確立していることから、多くの臨床研究にも応用されている。PET を使った創薬支援が議論される中、大規模な臨床評価試験での SPECT の貢献が期待される。しかし現時点では SPECT 画像の定量性は必ずしも保障されておらず、施設を超えた再現性は確保できていないとされる⁴⁾。これは、機器ごとに画像を再構成する手法や散乱線や吸収補正を行う手技が統一化されておらず、現実には操作者の技術に依存すること、加えて装置のクオリティコントロール (QC) が未成熟であり、機器メーカー間で異なることが原因であった。

定量的な SPECT 画像再構成においては多くの数学的手法が提案され、また散乱線を補正する方法についても多くの論文報告がなされてきた。最新の技術を用いると、上記 2 つの補正は十分に正確に行うことができ、PET に匹敵する精度での画像提示が可能であると考えられている。われわれは、これらの技術を結集して汎用的な SPECT 画像再構成パッケージ (QSPECT) の開発に着手し、Windows コンピュータで実行できるプログラム群を開発した。これに基づいて SPECT 診断の精度向上、検査と解析にかかるプロトコルの最適化と標準化を目指すものである。SPECT 装置を使った機能画像診断における施設間誤差を最小限にすることで、今までにない生体機能イメージングの客観的評価基準の確立が可能であると考え⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。また、このような定量計測で得られた SPECT 画像に対してコンパートメント数理モデル解析を適用することで、1 回の検査で安静時および血管拡張時の複数の局所脳血流量の画像撮像も可能になった¹³⁾。この方法に基づき、血行力学的脳虚血診断検査への応用

が可能になった。

本稿では、QSPECT 画像再構成と血行力学的脳虚血診断検査のそれぞれの理論背景、撮像と画像解析にかかる基盤技術を概説し、機能画像の定量解析の意義と妥当性について議論する。施設を超えた再現性を確保するための課題についても述べる。

定量的な SPECT 画像再構成法

一般的な臨床脳 SPECT 検査では、60~80% の光子が体内で吸収を受け、30~40% の光子が散乱によって偽りの信号を与えている (Fig. 1)。脳 SPECT 検査では、ほぼすべての装置で吸収補正がなされるようになっている。しかし頭部輪郭抽出法などの補正における詳細な手技は必ずしも統一化されておらず、例えば頭蓋の輪郭抽出の方法や精度、また吸収減弱係数は、ユーザーが任意な数値を設定するような仕様が通常である。散乱線補正については、手法そのものが機種ごとに異なり、装置によっては補正を行わない場合もある。この場合には、吸収減弱係数としては理論的な数値に固定するのではなく、ユーザーが任意な数値を設定することでアーチファクトの除去あるいは軽減を推奨している。したがって画像再構成に必要なパラメータ数値の選択は、各機関の技師などの判断に基づいて行われ、本来は画質改善や補正の精度向上を目的にするものであるが、しかし施設間誤差の要因になっていることは明らかである。結果として画像のコントラストは装置メーカーや機種によって異なり、またさらに機種ごとに異なる画像の表示法 (カラースケールなど) も、装置を超えた再現性を確保することを難しくしている。近年、欧州にてなされた多施設評価研究では、SPECT 画像の施設間誤差は予想以上に大き