

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 ^{123}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考えられる。

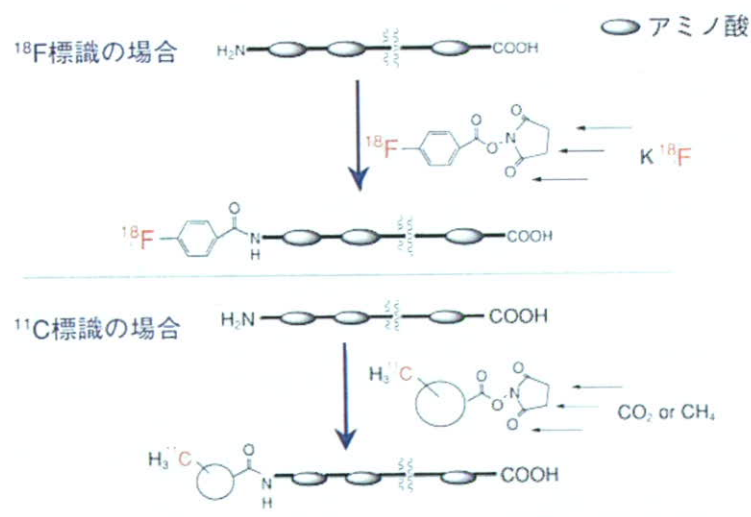
分子プローブの標識技術

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、各臓器の組織血流量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

^{11}C 標識試薬a: メチル化: ^{11}C メチルトリフレート ($^{11}\text{CH}_3\text{O-Tf}$)b: C-C結合形成: ^{11}C ホスゲン ($\text{Cl}_2^{11}\text{CO}$), H^{11}CN  **^{18}F 標識試薬**c: 高比放射能 $^{18}\text{F}_2$: 芳香環への ^{18}F 導入 (受容体イメージング)

図1 PETにおける放射性同位元素の標識法の概念図

メチルトリフレートを使った ^{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に応用す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フ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 標識シアン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 ($^{19}\text{F}_2$ 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、これが完成した時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、1 mCi/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

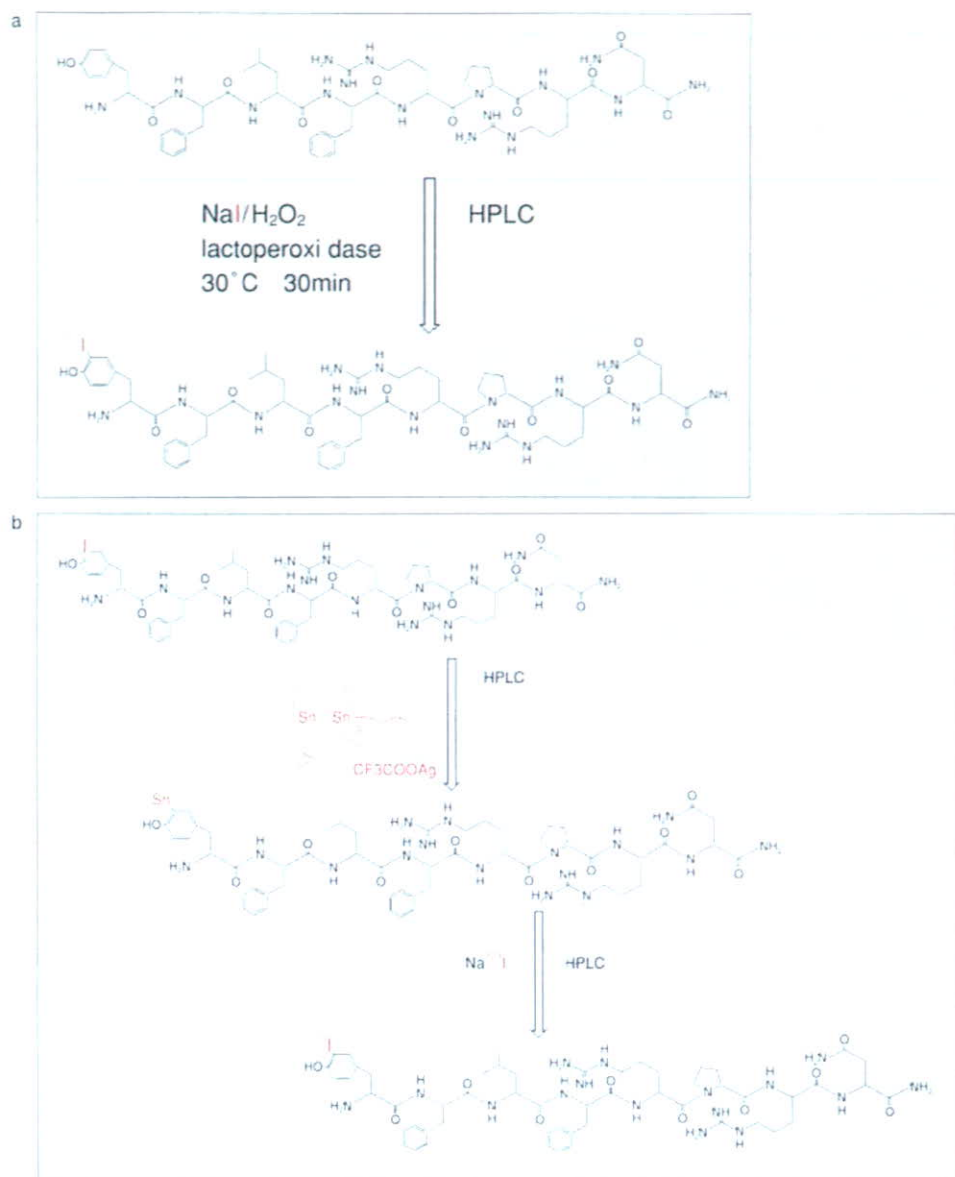


図3 ¹²³Iを用いたペプチドの標識法の例
a: 直接チロシン基の芳香環に導入することが可能である。
b: あらかじめ導入する基に置換基を標識しておくことで、選択的な標識が可能である。

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¹²³I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、¹⁸O標識酸素分子の

脳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。当施設の林らは、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、キャリアの介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

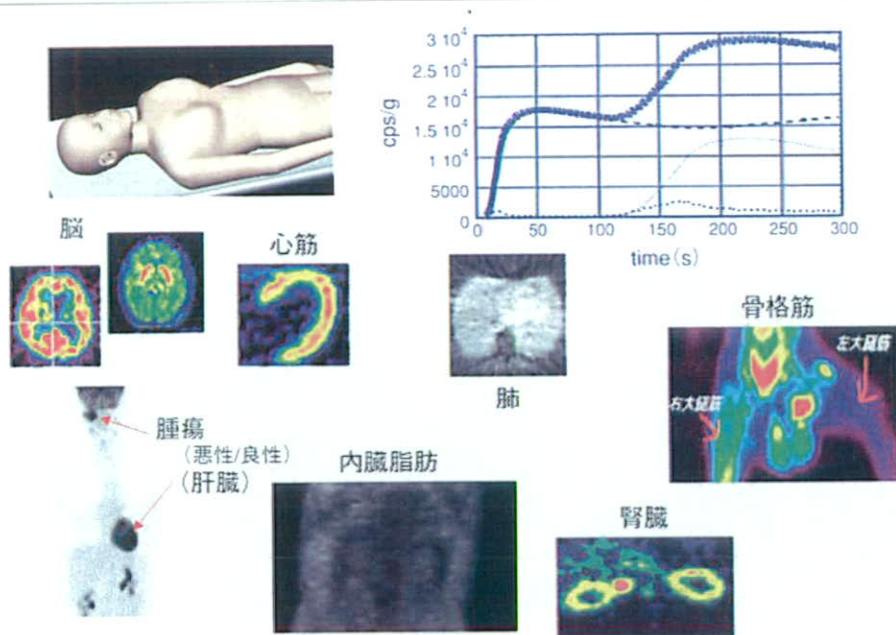


図4 当研究グループが開発してきた全身の各臓器の循環代謝測定法
PET, SPECTにおいては全身各組織の循環代謝量が定量評価できる。ただし臓器ごとに解析法を確立しておく必要がある。

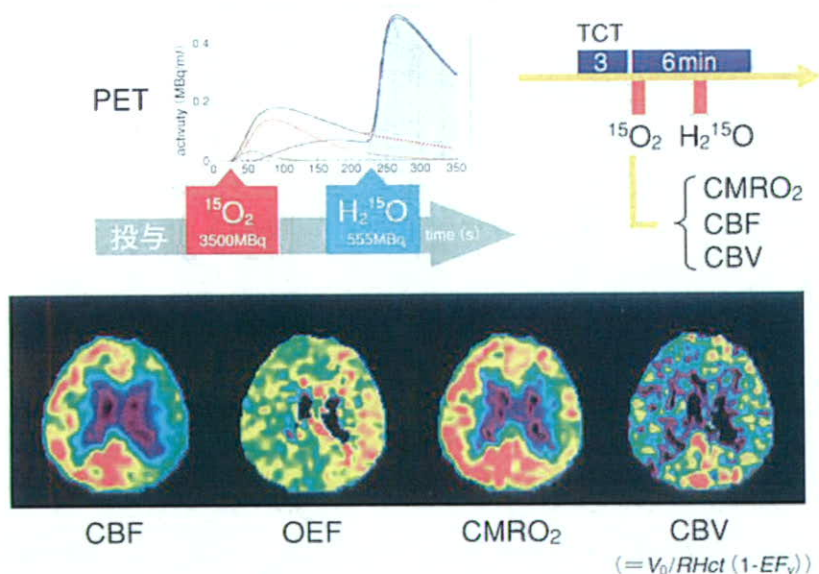


図5 当研究グループが開発に成功した超迅速な脳循環代謝量診断システムの応用例
10分程度の拘束時間で、脳血流量、酸素摂取率 (OEF)、酸素代謝量、血液量の画像診断が可能になった。従来はおよそ1時間を要していたために応用範囲が限られていたが、本診断法によって種々の治療法の評価などに利用できるようになった。

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、生活習慣病に関連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

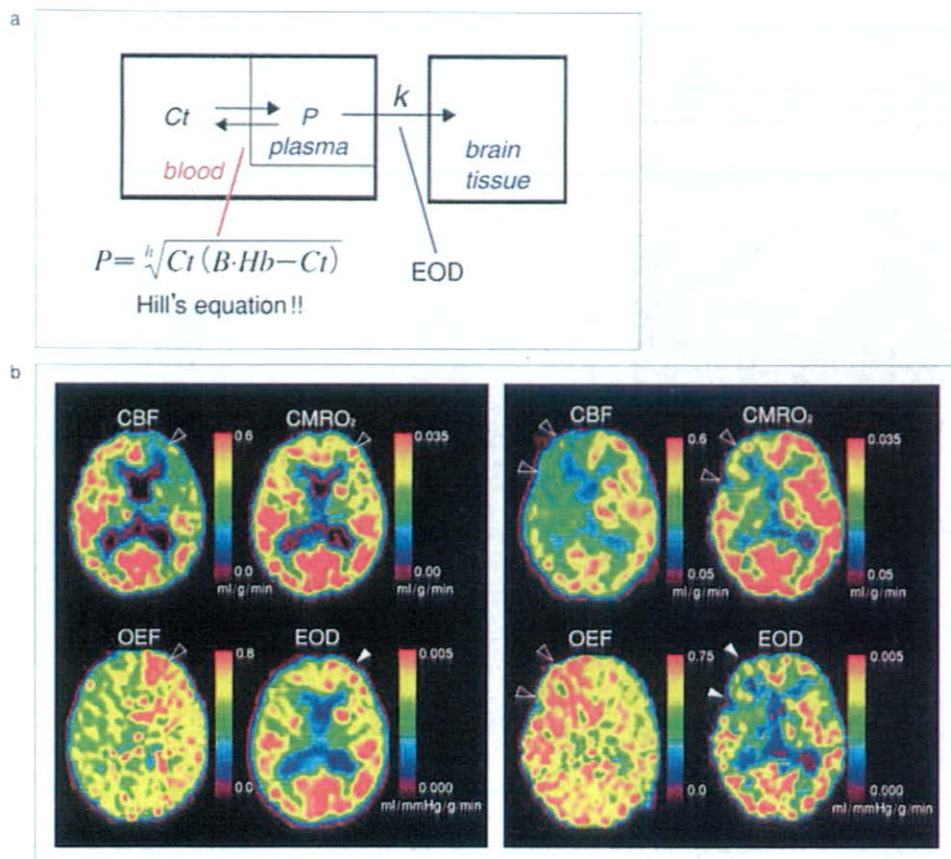


図6 ^{15}O 標準酸素分子の脳内動態

- 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。

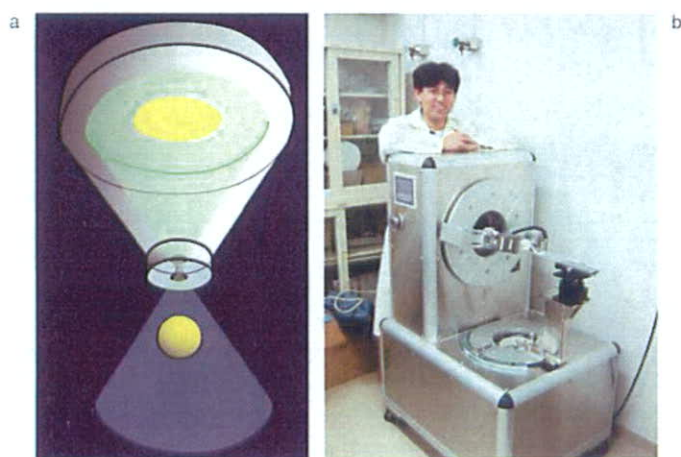


図7 ピンホールコリメータを応用したマイクロSPECT

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。

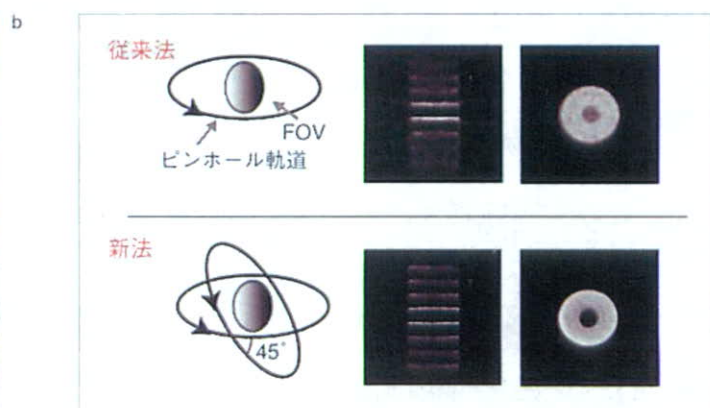


図8 ピンホールコリメータを応用したマイクロSPECTにより撮像された複数のディスクファントムの画像比較

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髓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ことを認められる。

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、健康者が検査中に鍵盤

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

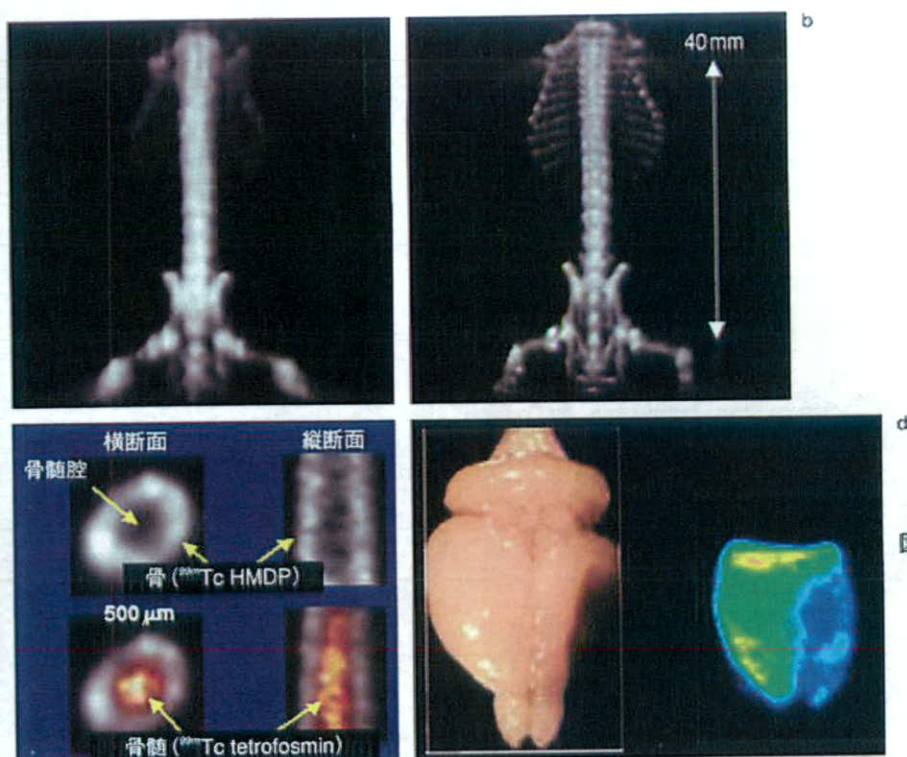


図9 当研究グループで得たピンホールSPECT画像の例

- 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。

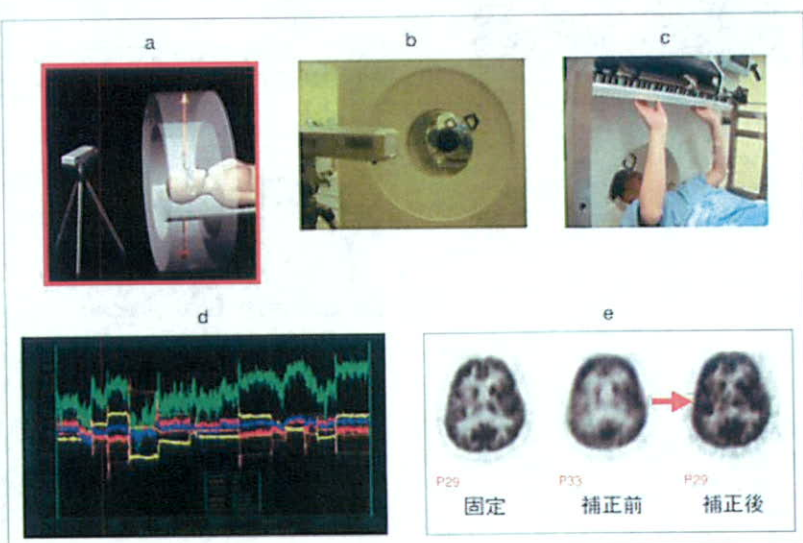


図10 当研究グループが開発した体動補正システム

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。

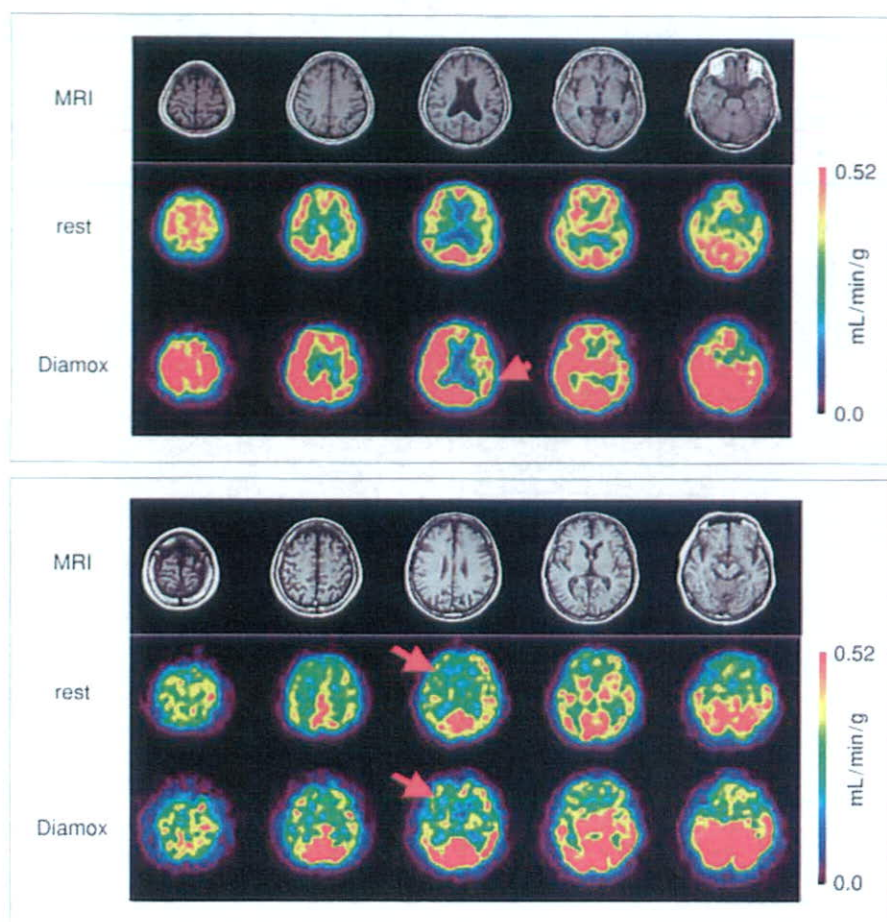
必要なのは評価法の基準化

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で、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いての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がない。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。

新たな治療体系の創造と改革

創薬・再生医療につながる 生体分子イメージング

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
2 同センター 病院 薬剤部

飯田秀博、三宅義徳、波部浩司、
大田洋一郎、寺本昇



飯田氏

要旨：創薬や再生医療の新しい評価基準として期待される分子イメージングに必要な技術基盤、将来の可能性と課題について概説した。

PETやSPECTなどの核医学的診断では、トレーサ標識技術（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。がんの検出だけでなく変性疾患や循環器疾患の早期診断と治療戦略の構築に貢献し、一方、創薬や再生医療の評価系としての利用が期待され、将来迅速化と費用削減に貢献することが期待されている。

本稿では、核医学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、当該研究機関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追跡技術の中

でも放射性同位元素を用いる核医学的方法は最も高い感度を有し、かつトレーサの集積に正確に比例した信号強度を提示する、すなわち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（ ^{19}F ）を使って標識することができ、多種多様な分子プローブが利用できる。組織血流量や酸素代謝量、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することが可能である。

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になり、さらにテクネチウム（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）、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、多様な機能を観察することが可能。化合物の体内分布の評価にしばしばPET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 γ に置き換えることでインビボ評価が可能になる。

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・タンパクの動態や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る（図1）。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、医薬品の安全性や薬理的組織、薬効解析の常套手段となる。

一方、創薬的視点で捉えた場合、創薬ターゲットとなるタンパク質・ペプチド、あるいはそのリガンドの時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になる。生体分子イメージング技術は疾患の本質に関わる情報を個体レベルでリアルタイムかつ定量的、高感度に可視解析することを可能にし、未知の機能的や機能の発見、分解の制御などの独創的かつ

●Summary

This note gives a brief overview of Molecular Imaging and its potential for drug development and degenerative therapy as a new evaluation tool.

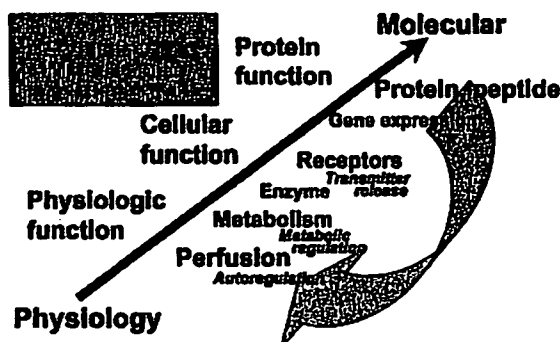


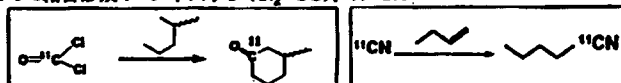
図1 分子イメージングの戦略 生理機能イメージングから、代謝、酵素反応、受容体結合能などの細胞基質機能、遺伝子発現のイメージングが可能になった。さらにタンパク・内因性ペプチドの標識により生体のホメオスタシスにかかるイメージング評価が可能になる。生理機能においても時間解像度の大幅な向上、1回の検査で複数の撮像を行い、機能の過渡的な変化の検出を行う

¹¹C標識試薬

A. メチル化: ¹¹C-メチルトリフレート (¹¹CH₃O-Tf)



B. C-C結合形成: ¹¹C-ホスゲン (Cl₂¹¹CO), H¹¹CN



¹⁸F標識試薬

C. 高比放射能¹⁸F: 芳香環への¹⁸F導入: レセプターイメージング



図2 PET化合物の標識法 PETでは¹¹Cを使って多くの化合物が標識されてきた。しかしほとんどが置換基であるメチル基の標識であり、¹¹C標識ヨウ化メチルに基づく反応であった。ヨウ化メチルに基づく反応は溶媒の活性化に利用できる化合物には大きな制約があった。国立循環器病センターの三宅はこの解決にメチルトリフレートを用いる方法(A)が有効であることを見出し、本法に基づく¹¹C標識化合物合成装置を開発した。これによって溶媒の選択の幅は飛躍的に向上し、¹¹C Risperidoneをはじめ多くの薬剤を合成するのに貢献している。化合物のC-C結合部や芳香環骨格部を¹¹C標識するために、反応性の高い¹¹C標識ホスゲンや¹¹Cシアンなどに基づく反応法の整備とこれを制御するメカトロニクス系の整備が必至である(B)。また高比放射能濃度のAcOFを生成する技術開発により、ベンゼン環に¹⁸Fを導入する方法に基づくペプチド・タンパクの標識が期待される(C)

重要な基盤技術になり得ると考えられる。 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。特にPETの場合には、利用する核種の寿命が短いために迅速な操作が必至であり、前駆体をできる限り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。

¹¹C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、¹¹C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。我々はこの解

決にメチルトリフレートを用いる方法(図2A)が有効であることを見出し、本法に基づく¹¹C標識化合物合成装置を開発した。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。当該研究グループでも、¹¹C標識ホスゲンや¹¹C標識シアン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2B)。

また¹⁸F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い。高比放射能濃度の¹⁸F分子の合成、すなわち高比放射能AcOFの生成システムの開発が課題であり、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(図2C)、これらの分子プローブを用いた従来になかった受容体イメージングへの応用が期待できる。従来は¹⁸F分子の活性度の高さに多量の担体(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。当該研究グループでは、フィンランドが最初に示した方法(放電によって高比放射能¹⁸F分子を生成する手法)のシステム化を行い、現在ペプチド・タンパクにおけるチロシン基の直接標識を試みている。すでにペプチド・タンパクを¹⁸Fで標識しオートラジオグラフィ解析されている分野などにおいては、まずインビボイメージングが可能になると考えられる。

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、個々のトレーサ毎に、かつ臓器毎に数値モデル化して解析する必要がある。当該研究グループでは、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、また、生理的・薬理的な揺動に対する変化(ダイナミクス)を診断するために、1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いる(図3)。

従来は1時間半を要した脳血流量・酸素代謝量・血液量の臨床診断検査を10分以下で実

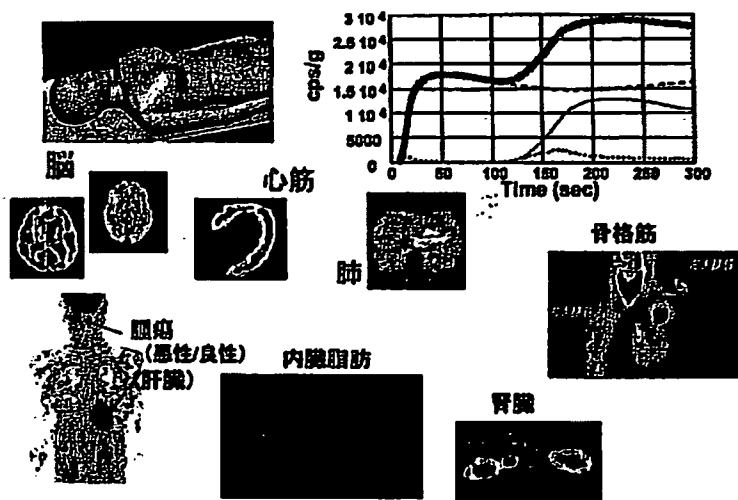


図3 PETを用いた生体分子イメージングでは、全身各組織の循環代謝量の定量評価が可能である。1回の検査中に放射性薬剤を複数投与し、機能の変化率を観察することができれば、生体のフィードバック機構の理解に貢献する。治療薬や再生医療に基づく全身各組織の調節機能の改善などの診断が可能になる

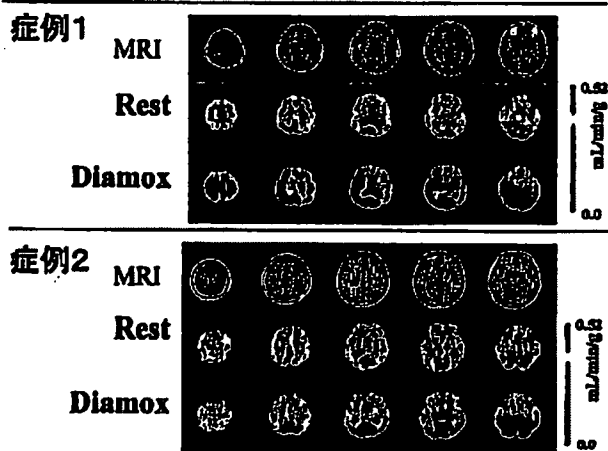


図4 施設を超えて一致した機能評価を可能にする解析法の確立が望まれている。その目的に定量的な SPECT 画像再構成パッケージ (QSPECT) が開発された。安静時および血管拡張剤投与後の脳組織血流量は施設を超えて再現性があり、大規模臨床調査研究の実施に適用できることが確認された。症例は共に内頸動脈閉塞症であるが、症例1では、血管拡張によるフィードバックによって安静時血流量には欠損を認めず、血管拡張剤投与に基づく反応性に低下を認める。症例2では、安静時の状態ですでに血流減少を認め、自動調節機能の限界を超えた低脳血流状態であることを示す。バイパス術の適用だけでなく、血管反応性の変化は生活習慣病に基づくホメオスタシス低下の兆候の理解に貢献し、新しい新規治療法の評価指標となることが期待される。SPECT はすでに多くの臨床病院に設置されており、このような評価法の標準化によって、PET と併せて応用領域拡大の期待が高まる

施することに成功しており、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。生体の分子レベルのフィードバック機構の調査だけでなく、脳癌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

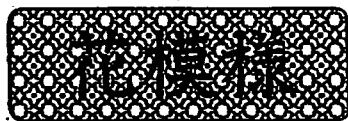
（インスリン反応性、血管反応性など）の評価が可能になった。これらの指標に基づく新しい治療法の評価基準の樹立が望まれる。必要なのは評価法の標準化

（インスリン反応性、血管反応性など）の評価が可能になった。これらの指標に基づく新しい治療法の評価基準の樹立が望まれる。必要なのは評価法の標準化

え、施設を超えた再現性は保証されていない。これは、撮像法の改良は機器メーカーが個々に行い、また解析法は研究機関毎に開発されてきたために、マイナーな調整手順が多数含まれており、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。

当該研究グループでは、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。図4には、我々が現在開発している汎用型の臨床SPECT装置を用いて1回の検査のみで安静時と血管拡張剤投与後の局所脳血流量画像を診断する方法（QSPECT法）に基づき計算した症例画像を示す。各装置が提示する源データを基に画像再構成、体内動脈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。

すでに国内多施設検討によって施設を超えた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つつあり、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、今後脳虚血のグレイ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。



サクラソウ

—プリムラ—

サクラソウ科の多年草で、草原に自生。3～5月頃、花茎の先に数個固まって花をつける。花色は白桃、紅紫など。江戸時代から栽培され、品種は数百種にも及ぶ。花言葉は「初恋」。(純)

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いての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することが望ましい。

これらの分野の基盤技術を整備するために、そもそも疾患の本質を理解すること、そのための基礎、プレ臨床、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。

最先端の基盤技術が必要な 分子イメージング分野

PET・SPECTを用いた生体分子イメージング法の現在の状況と当該研究グループの活動紹介、および創薬への貢献にかかる見解を述べた。分子イメージングの分野は極めて学際性が高く、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が必要とする。シース発展的基礎的ではなく、純然たる医学および医療にかかる必要性の下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、また広い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第一線の医療研究機関が各コマとなる拠点育成が望ましいと考える。

※

※

飯田秀博（いいた・ひでひろ）●56年京都府生まれ。84年筑波大学院博士課程理学研究科修了。秋田県立脳血管研究センター研究員、主任研究員を経て99年より国立循環器病センター研究所・放射線医学部部長。その間、英国ハマーミス病院客員研究員、フィンランドトゥルク大研究員、デンマークコペンハーゲン大王立リッス病院・客員教授。現在奈良先端科学技術大学院大連携大学院教授を併任。

PET kinetic analysis —Pitfalls and a solution for the Logan plot

Yuichi KIMURA,* Mika NAGANAWA,*** Miho SHIDAHARA,*** Yoko IKOMA*** and Hiroshi WATABE****

*Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

**Japanese Society for the Promotion of Science

***Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

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

The Logan plot is a widely used algorithm for the quantitative analysis of neuroreceptors using PET because it is easy to use and simple to implement. The Logan plot is also suitable for receptor imaging because its algorithm is fast. However, use of the Logan plot, and interpretation of the formed receptor images should be regarded with caution, because noise in PET data causes bias in the Logan plot estimates. In this paper, we describe the basic concept of the Logan plot in detail and introduce three algorithms for the Logan plot. By comparing these algorithms, we demonstrate the pitfalls of the Logan plot and discuss the solution.

Key words: PET, kinetic analysis, Logan plot, receptor imaging

I. INTRODUCTION

PET enables us to quantify various functionalities of living tissue such as receptor density and the activity of enzymes. Ordinarily, to derive the functionalities, a non-linear optimization algorithm is applied to measured PET data of a time history of radioactivity in tissues (tissue time-activity curve, tTAC; in Bq/ml) and in arterial plasma (plasma time-activity curve, pTAC; in Bq/ml) to analyze the compartmental models parametrically.¹ Applying the algorithm to every voxel but not to a tTAC averaged in a region of interest (ROI) allows the imaging of some functionalities of living tissues. However, the algorithm suffers from some problems that make it unsuitable for the kinetic analysis in a voxel-by-voxel manner, such as physiologically unacceptable parameter estimates, dependency to an initial guess² and slow calculation time.

The Logan plot³ is an algorithm used widely for receptor imaging because of its simple mathematical implementation and fast computation. The Logan plot can be

realized as a line estimation,⁴ making it stable and very fast. Thus, the Logan plot is preferred for voxel-by-voxel kinetic analysis. However, the estimates suffer seriously from noise in the tTAC.

In this paper, we describe the theoretical background of the Logan plot. We mention the pitfalls of the Logan plot, a bias in estimated receptor quantity, and discuss the solution.

II. THEORY OF THE LOGAN PLOT

The Logan plot is derived by integrating a set of differential equations describing the behavior of an administered ligand in target tissues. (1) represents the basics of Logan plot in which the two quantities have a linear relationship, and the slope of this relationship and the y-intercept are denoted as α and β : ratios of an integrated tTAC and tTAC, and an integrated pTAC and tTAC. (2) shows the slope and y-intercept for the two-compartment model, α_{2C} and β_{2C} , and α_{3C} and β_{3C} in (3) represent those for a three-compartment model. The detailed derivation is available in the appendix.

$$\underbrace{\frac{\int_0^t C(u)du}{C(t)}}_Y = \alpha \underbrace{\frac{\int_0^t C_p(u)du}{C(t)}}_X + \beta \quad (1)$$

Received December 18, 2006, revision accepted December 18, 2006.

For reprint contact: Yuichi Kimura, Ph.D., Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 1-1, Naka, Itabashi, Tokyo, 173-0022, JAPAN.

E-mail: ukimura@ieec.org

$$\begin{cases} \alpha_{2C} = (1 - B_v) \frac{K_1}{k_2} + B_v \\ \beta_{2C} = -\frac{1 - B_v}{k_2} \frac{1}{(1 - B_v) + B_v \frac{C_p(t)}{C(t)}} \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} \alpha_{3C} = (1 - B_v) \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) + B_v \\ \beta_{3C} = -\frac{1 - B_v}{k_2 k_4} \left\{ (k_3 + k_4) \frac{\tilde{C}(t)}{C(t)} + k_2 \frac{C_b(t)}{C(t)} \right\} \end{cases} \quad (3)$$

$C(t)$, $C_p(t)$, and B_v denote tTAC, pTAC, and blood volume [ml/ml], respectively. $\tilde{C}(t)$ is a true tTAC, which does not contain the activities originating from blood vessels in a voxel or ROI; this means B_v . K_1 to k_4 are kinetic parameters of the administered radioligand in tissues that were proposed originally by Mintun⁵ and extended to the general compartmental model for receptor study by Koeppe.⁶ To summarize, K_1 represents the transportation rate of a ligand from capillary to tissues [ml/min/g], and k_2 is the clearance rate back to the venous system [1/min]. k_3 and k_4 are the association and disassociation rates of the ligand to and from the specific binding sites [1/min]. More descriptions can be seen in an other article in this survey series.¹

The ratio of the following quantities reaches a constant equilibrium state: C_p and C for the two-compartment model; and the measured tTAC and the activity in tissues; and the measured tTAC and the activity originating from unbound ligand in the tissues for the three-compartment model. Under these conditions, the y-intercepts of β become constant against time, and a linear relation is established in (1).

If B_v is small enough in (2) or (3), the slope of the Logan plot corresponds to K_1/k_2 for the two-compartment model and to $(K_1/k_2)(1 + k_3/k_4)$ for the three-compartment model. These quantities are named the total distribution volume, DV_t , and they are the substituted measures for receptor densities. Note that the slope derived from the Logan plot is biased from the true DV_t because B_v is contained in the term of the slope.

III. MERITS OF THE LOGAN PLOT

The Logan plot has three merits: independence from a kinetic model, stable algorithm, and fast computational time.

First, the Logan plot is applicable in both two- and three-compartment models. This means that the configuration of the compartmental model does not affect the usability of the Logan plot, although it should be determined before the model estimation in an ordinary kinetic analysis using nonlinear estimation.

Second, the Logan plot is realized as a line estimation.⁴ Because the line estimation algorithm has closed forms, we can compute the slope and y-intercept directly using pTAC and tTAC. In contrast, in a nonlinear model estima-

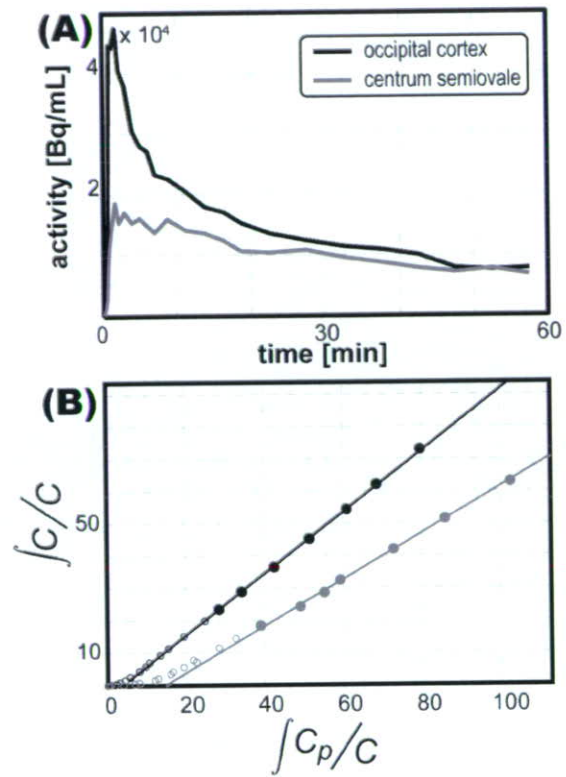


Fig. 1 Typical Logan plot of [¹¹C]TMSX, an antagonist of adenosine A_{2A} receptors. The upper panel (A) shows the tTACs, and the lower panel (B) demonstrates the corresponding Logan plots. The plot of the centrum semiovale and the occipital cortex are shown in black and gray, respectively, and the filled symbols show the data applied to the line estimation. The receptor density is greater in the occipital cortex than in the centrum semiovale, and the slopes reflect this difference. In these data, the DV_t of the centrum semiovale and occipital cortex were 0.95 and 0.72 [ml/g], respectively.

tion, the model parameters are sought iteratively, as described below.

In the nonlinear model estimation, the estimation begins from given parameters as initial values. The next best estimates are tried and found based on the local shape of a cost function to be minimized that is usually the root mean square between the measured and predicted tTAC. This step is repeated until no further improvements are found in the estimates or the cost function. Finding the precise shape of the cost function is complicated because the relationship between the model parameters and the cost function is not straightforward, and this causes multiple local optima in the cost function. An ordinary nonlinear optimization algorithm such as the Levenberg-Marquardt method⁷ and Nelder-Mead Simplex method⁸ can find only the local optimal point, which is not necessarily globally minimal and can vary depending on the given initial guess.

As mentioned above, the nonlinear model estimation is

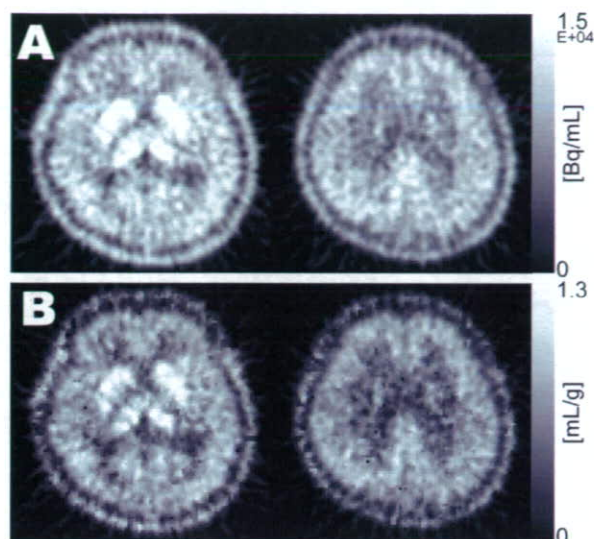


Fig. 2 Static images in (A) and images of total distribution volume in (B) computed by the Logan plot for $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$, a radioligand for the adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors.

affected by the initial values. In the case of bad noise statistics in tTAC, the results of the estimation sometimes change with the given initial values or can sometimes converge to physiologically unacceptable values such as negatives or values larger than 1.0.² Fortunately, the Logan plot assures reasonable estimates.

Third, the Logan plot has fast computation. The iterative implementation of a nonlinear model estimation demands extensive computation, and convolution operations are required to calculate the predicted tTAC, which complicates the computation. In a typical Logan plot implementation, the computation time is only 2 [$\mu\text{sec}/\text{voxel}$], but an ordinary compartment model analysis requires 1 [sec/voxel] if the standard desktop computer with Windows XPTM is used.

IV. EXAMPLE OF THE LOGAN PLOT

An example of the Logan plot is shown in Figure 1 and has been derived from $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$, an antagonist of the adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor.⁹ Figure 1-(A) shows the tTACs derived from the centrum semiovale and occipital cortex. The corresponding Logan plots are displayed in (B), which shows superimposed estimated lines and the data used in the line estimation as filled plots. The tTACs decrease in the delayed phase, a typical pattern observed with reversible ligands. In the Logan plot, a linear relation is also found 20 minutes after administration. Because of its physiological aspect, the centrum semiovale has negligible $\text{A}_{2\text{A}}$ binding sites.⁹ Therefore, the slope of the plot is smaller in the centrum semiovale ($= 0.72$) than in the occipital lobe ($= 0.95$).

Figure 2 illustrates one benefit of the Logan plot in

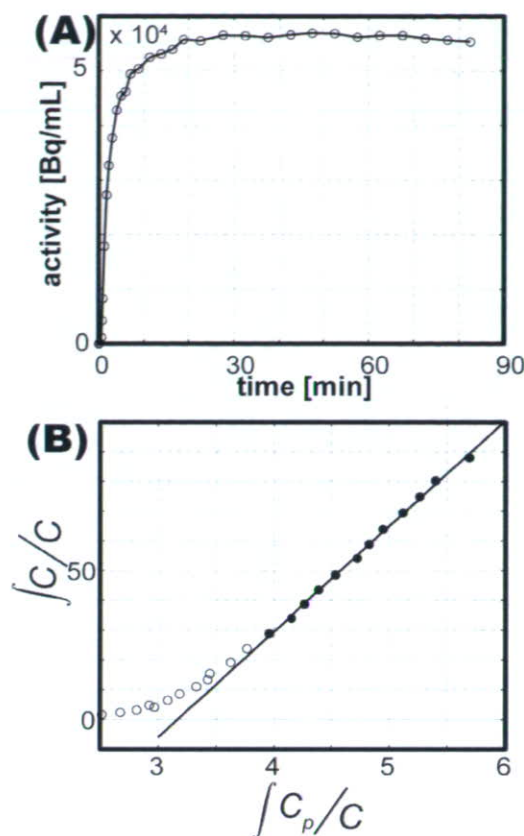


Fig. 3 The Logan plot applied to $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$, an antagonist of sigma₁ receptors. The upper panel (A) shows a typical tTAC derived from the temporal cortex of a normal subject. The lower panel (B) illustrates the corresponding Logan plot where the filled plots represent the data for the line estimation. Although the waveform seems to depart from the shape expected for reversible binding, a linear relationship is apparent in (B).

receptor imaging. Panel (A) shows the summed images, and (B) shows images of DV_i computed by the Logan plot where the left and right images present the slices including the striatum and centrum semiovale, respectively. The DV_i images have better contrast than the summed images because they represent the density of the $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors. The centrum semiovale appears darker than the cerebral cortices in (B) and this is more obvious in (B) than in (A). Also, the striatum is visualized more clearly in (B) than in (A).

Another example is shown in Figure 3, which represents the calculations for $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$,¹⁰ a radioligand for the sigma₁ receptors. Because of the high affinity of $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ to the binding sites, the tTAC does not demonstrate reversible behavior and its value does not decrease when compared with Figure 1-(A). However, the Logan plot shown in Figure 3-(B) has a fairly linear relationship 30 minutes after administration of the antagonist. As Logan remarked, the condition for the Logan plot is rather easy to establish.¹¹

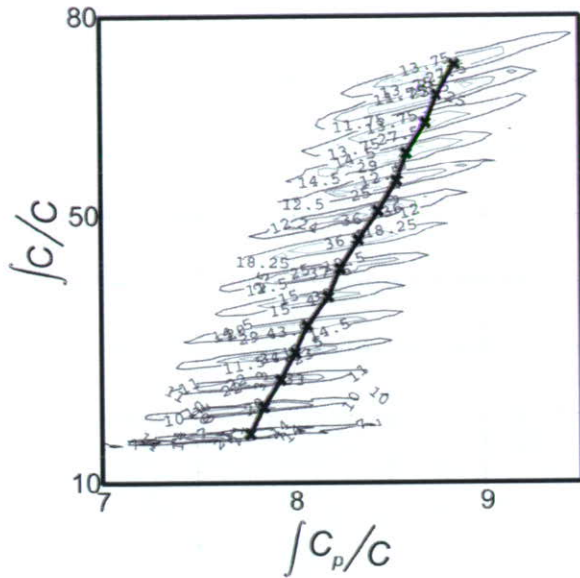


Fig. 4 Statistical distribution in the Logan plot. 5000 realizations of voxel-based tTACs were mimicked, and their statistical fluctuation of each plot in the Logan plot was displayed as two-dimensional histograms in the form of a contour plot.

The Logan plot is thought to be a powerful tool for receptor imaging in PET.

V. ALGORITHM

Because the implementation of an algorithm influences the performance of the Logan plot, we discuss three algorithms in this section. The first two algorithms are related to a line estimation based on the original idea in the Logan plot: an ordinary regression line estimation (OLE) and a line estimation using a principal component, PC.¹² The third algorithm estimates tTAC using the relationship available in the Logan plot in a manner of a likelihood estimation, Ogden's Logan plot, OP.¹³

V-A. Logan plot based on regression line estimation

An easy choice is OLE in which the sum of the squared differences is minimized between an estimated line and given data measured along a line perpendicular to the abscissa. This choice is a mistake for imaging, however, because OLE assumes that the noise of the independent variables, named X , is much smaller than that of the dependent variables, Y , and if this assumption is not established, the absolute value of the estimated slope by OLE becomes smaller than the true value.¹⁴ For the Logan plot, as reported in,¹⁵ the noise in tTAC causes a negative bias in DV_t estimates, and the magnitude of the bias depends on the noise level. Large noise causes a large underestimation of DV_t .

This situation is serious in the formation of parametric

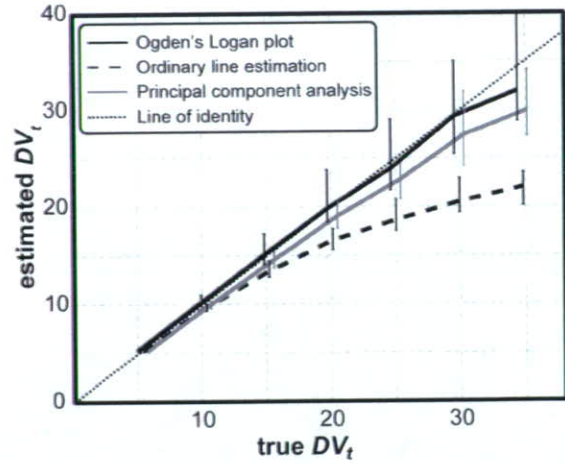


Fig. 5 Comparison of the estimation performance of the Logan plot using an ordinary regression line estimation (solid black line), PC-based line estimation (solid gray line), and the Ogden's Logan plot (dashed black line). DV_t was varied from 5 to 35, and 100 tTACs were simulated with contamination by noise found in a voxel-based tTAC for each DV_t . Then, the estimated DV_t was computed using the three algorithms. Medians and the 75% and 25% quintiles are plotted using a bar plot. A line of identity is indicated by a dotted line. For clear visualization, the abscissa is slightly shifted to prevent overlapping.

images because voxel-based tTACs are highly tainted by noise. According to (1), both X and Y contain a voxel-based tTAC of $C(t)$ in the denominators. The noise in a voxel-based tTAC is large because of the small amount of radioactivity in a voxel, and the independent variable is contaminated by the noise in tTAC. The exact fluctuation caused by noise in voxel-based tTACs is demonstrated in Figure 4 where 5,000 realizations of tTACs containing voxel-based noise were generated and the Logan plots were carried out. Their distributions are shown as two-dimensional histograms in the form of a contour plot. The deviation in the abscissa cannot be ignored, and the deviation between X and Y is correlated when X and Y are large.

V-B. Logan plot based on principal component

A better choice is to apply PC,¹² in which the minimized distances are measured perpendicular to an estimated line. (4) is the operational equation for PC:

$$\begin{cases} S_{xx} = \sum_i x_i^2, S_{yy} = \sum_i y_i^2, S_{xy} = \sum_i x_i y_i \\ x^- = \frac{1}{N} \sum_i x_i, y^- = \frac{1}{N} \sum_i y_i \\ \alpha^- = \frac{(S_{xx} - S_{yy}) + \sqrt{(S_{xx} - S_{yy})^2 + 4(S_{xy})^2}}{2S_{xy}} \\ \beta^- = y^- - \alpha^- x^- \end{cases} \quad (4)$$

where α^- and β^- represent the estimated slope and y-intercept, respectively, x_i and y_i are the i th measured set of

data, and N is the number of frames during the period in which the Logan plot is applied. Because PC considers the existence of noise in both the independent and dependent variables, better performance can be expected.

V-C. Likelihood approach for Logan plot

Another advanced approach than PC was proposed by Ogden.¹³ In OP, an anticipated tTAC, C_i^{\wedge} , is computed based on the relationship in the Logan plot in a recurring equation:

$$C_i^{\wedge}(\alpha, \beta) = \frac{\sum_{j=1}^{i-1} C_j^{\wedge} W_j + \frac{1}{8} C_{i-1}^{\wedge} W_{i-1} - \alpha \int_0^{t_i} C_p(u) du}{\beta - \frac{3}{8} W_{i-1}} \quad (5)$$

where C_i and W_i are the measured tTAC at the i th frame and its frame duration, respectively. (5) is derived from the relationship in the Logan plot. The tTAC at the i th frame appears as the second term in the numerator is introduced using a trapezoidal integral.

The slope and y-intercept of the Logan plot are reckoned through likelihood estimation by fitting the measured tTAC to the anticipated one:

$$[\alpha \hat{\beta}] = \underset{\alpha, \beta}{\operatorname{argmin}} \sum_i^N \left\{ C_i - C_i^{\wedge}(\alpha, \beta) \right\}^2. \quad (6)$$

In OP, the estimation process is performed in a time domain, and OP is free from the problems caused by the noise of independent variables in the case of OLE.

VI. PITFALLS AND SOLUTION

To demonstrate the pitfalls of the Logan plot related to the noise in tTAC, the performance of the three algorithms and a dependency of estimated DV_t on the noise are shown in Figure 5 and Figure 6, respectively, which were derived from a set of simulations that considered a voxel-based parameter estimation.

Simulated tTACs were computed using a clinically measured pTAC in a [^{11}C]SA4503 dynamic study with the defined kinetic parameters for each simulation. The noise was then added to the level observed in voxel-based tTACs. The noise was assumed to have a Gaussian distribution whose variance was proportional to the true tTAC and whose mean was zero. To derive the descriptive statistics, 100 tTACs were realized.

The total performance of DV_t estimation is illustrated in Figure 5. In this simulation, K_1 , $DV (= K_1/k_2)$, and k_3 were set to their typical values of 0.1, 0.49, and 0.45, respectively, and DV_t was varied from 5 to 35. This simulation produced a range of k_4 between 0.006 and 0.049. The median and 25% and 75% quartiles are indicated as a bar plot.

OLE introduced incorrect DV_t estimates because the medians were much lower than the true value. PC also showed a small underestimation, which tended to worsen in larger DV_t . In contrast, OP gave almost true DV_t . OLE

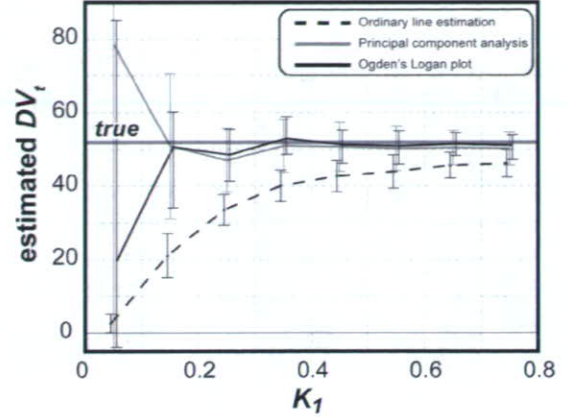


Fig. 6 Dependency of DV_t estimates on K_1 . tTACs were simulated with DV_t fixed at 53 and with K_1 varying. Noise was added to the level observed in a voxel-based tTAC. The plotted DV_t were estimated using the three algorithms. The means and standard deviations derived from 100 realizations are shown. The three algorithms of the Logan plot based on an ordinary regression line estimation, PC-based line estimation, and the Ogden's Logan plot are shown.

showed the smallest estimation deviation of the three algorithms; PC produced an intermediate estimation deviation, and OP produced the largest estimation deviation.

The noise dependency of DV_t estimates on K_1 is shown in Figure 6. K_1 was varied within a physiologically feasible range between 0.05 and 0.8 while DV_t was fixed at 53, a typical value of [^{11}C]SA4503 for normal subjects.¹⁶

Although ideally no dependencies should be observed, the estimates using OLE correlated with K_1 , with a low K_1 making the estimates lower. That is why the amplitude of tTAC tends to be governed mainly by K_1 when the tTAC decreases slowly, as in the case of [^{11}C]SA4503. The noise level becomes large when the amplitude is small. A small K_1 causes a low amplitude and large noise level in tTAC, and leads to underestimating the estimated DV_t . This dependency leads to erroneously enhanced contrast of a DV_t image; that is, the contrast of a DV_t image is enhanced because of the mathematical problems in the estimation algorithm, and the enhanced image matches the preconceived image the people want to see. The DV_t image with OLE causes misinterpretation of the spatial distribution of the neuroreceptors, and the PC and the OP are not correlated with K_1 .

One may inspect the differences between the three algorithms in Figure 7. These DV_t images were computed from the same PET data of [^{11}C]SA4503 administered to a young male subject. The slice includes the basal ganglia. Note that the displayed ranges obtained using the OLE and PC algorithms differ from that obtained using OP. DV_t in the images using OLE is smaller than those of the other algorithms; the PC image produced an intermediate value, and OP had the largest DV_t . This tendency

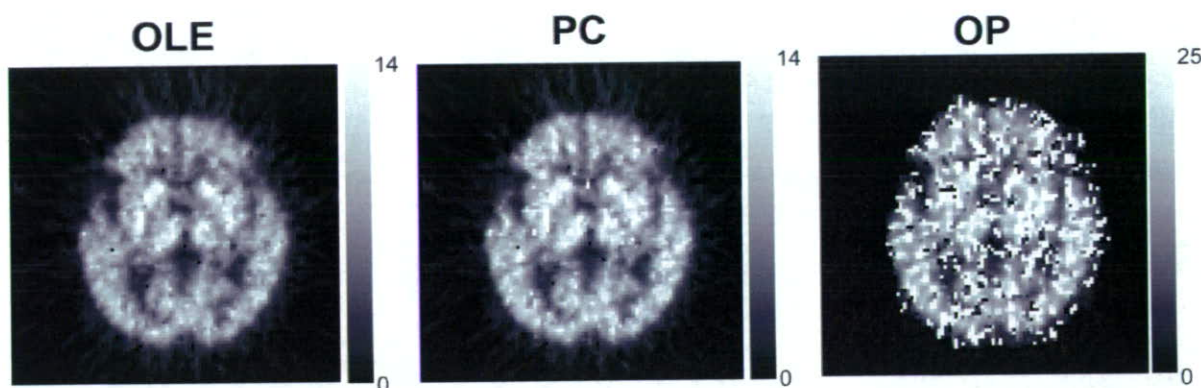


Fig. 7 DV_t images using the three algorithms: an ordinary line estimation of OLE, a PC-based line estimation of PC, and the Ogden's Logan plot of OP. The images were made from the same original PET data using [^{11}C]SA4503, a radioligand for the σ_1 receptors.

corresponds to the simulation results as shown in Figure 5. Although the contrast between brain structures was maintained in all algorithms, the image quality was poor in OP.

The computation time was noticeable. In our implementation using MATLABTM R14 (MathWorks, MA, USA), the computational times per slice were 0.11 [msec] for OLE and PC, and 9.7 [min] for OP using a Linux machine equipped with a 3.2 [GHz] Pentium-IV processor. OLE and PC are fast to run because they have closed forms to compute DV_t . In contrast, OP requires a nonlinear optimization algorithm, and it demands computation because the implementation is iterative.

As a consequence, PC is the optimal choice for receptor imaging using the Logan plot. OP is also attractive because it is free from the problem in a line estimation caused by the noise in an independent variable. Further studies are expected to make the algorithm faster and to fix the problems identified.

VII. OTHER TOPICS

Other related topics to the Logan plot are summarized.

The first issue is the omission of arterial blood sampling. The Logan plot requires pTAC to calculate DV_t , as shown in (1). For clinical considerations, omission of arterial blood sampling is welcome because arterial blood sampling requires the placement of a catheter into the brachial artery, which can be uncomfortable for the patient and increases the measurement time for the PET scan. For DV_t estimation, Logan introduced additional assumptions.¹⁷ If k_2 can be given *a priori*, and if the existence of a receptor poor region, a reference region, can be assumed, $C_p(t)$ is canceled in (1). Moreover, if the equilibrium state between $C(t)$ and $C_p(t)$ is achieved, k_2 is unnecessary. A practical issue for Logan's approach is that k_2 is difficult to specify without knowledge about the behavior of the administered radioligand. Also, k_2 is uncommon in tissues, and it is laborious to obtain the

values for every voxel or target region. Naganawa developed a new statistical information separation algorithm of EPICA to study the adenosine A_1 ¹⁸ and A_{2A} ⁹. EPICA does not require any assumptions of the kinetics of radioligands.⁽¹⁾

Second, variations of the Logan plot are available. The Ogden plot¹³ has been mentioned earlier. Ichise proposed a variation of the original Logan plot,¹⁹ which assumes the existence of a reference region in which $C_p(t)$ is not required for the computation. The algorithms related to the Logan plot are compared in Ichise's study.²⁰

Last, a starting time for the Logan plot should be considered. As mentioned in §II, the Logan plot is applicable if some equilibrium conditions are established. Accordingly, the starting time should be determined carefully. Some details of this are discussed by Ichise.²⁰

VIII. CONCLUSION

Although the Logan plot is a routine tool for PET functional imaging, additional studies are still required. The Logan plot is easy to use, but thorough understanding of the algorithm is needed to utilize fully the information in measured PET data. We believe that the Logan plot has widespread applicability for quantitative imaging with PET in various clinical and physiological fields.

⁽¹⁾The topics on the omission of arterial blood sampling will be discussed in more detail later in this survey series.

APPENDIX A

DERIVATION OF LOGAN PLOT IN MATRIX FORM

The Logan plot is applicable for both two- and three-compartment models, thus its derivation begins with a matrix fashion, and the operational equations for each

model are presented.

The measured PET data, $C(t)$, are the sum of the radioactivity concentrations in free and specific binding compartments, which are denoted as $C_f(t)$ and $C_b(t)$, respectively. Considering contribution from vessels in a voxel or ROI, $C(t)$ is written as:

$$C(t) = (1 - B_v)C_{\tilde{t}}(t) + B_v C_p(t) \quad (\text{A.1})$$

$$C_{\tilde{t}}(t) = C_f(t) + C_b(t) \quad (\text{A.2})$$

where B_v is the blood volume [ml/ml], and $C_{\tilde{t}}(t)$ is the total radioactivity concentration in a tissue. In a strict sense, $C_p(t)$ in (A.1) should denote the radioactivity in whole blood. In the following mathematical handling, $C_p(t)$ is assumed to be equal to that in whole blood. This assumption causes bias in the Logan plot when the metabolite is not small enough to ignore.

The differential equation to describe a compartmental model is:

$$\frac{dA}{dt} = KA(t) + C_p(t)Q. \quad (\text{A.3})$$

For the two-compartment model, the equation is:

$$A(t) \triangleq C_{\tilde{t}}(t), K \triangleq -k_2, Q \triangleq K_1, \quad (\text{A.4})$$

and for the three-compartment model, the equation is:

$$\begin{cases} A(t) \triangleq [C_{\tilde{t}}(t) \ C_b(t)]^T \\ K \triangleq \begin{bmatrix} -(k_2 + k_3) & k_4 \\ k_3 & -k_4 \end{bmatrix} \\ Q \triangleq [K_1 \ 0]^T. \end{cases} \quad (\text{A.5})$$

Here, T means a matrix transposition. To calculate $C_{\tilde{t}}(t)$, a new vector of U is defined:

$$U \triangleq \begin{cases} 1 & \text{for the two-compartment model} \\ \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} & \text{for the three-compartment model} \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

and then $C_{\tilde{t}}(t)$ can be represented as $U^T A(t)$.

The Logan plot starts to be derived by integrating (A.3), and K^{-1} is premultiplied on both sides, which gives:

$$\int_0^t A(u)du = -K^{-1}Q \int_0^t C_p(u)du + K^{-1}A(t). \quad (\text{A.7})$$

Here, no activities exist at the beginning of the PET scan, e.g. $A(0) = 0$. Next, the integral of $C_{\tilde{t}}(t)$ can be represented using (A.6):

$$\begin{aligned} \int_0^t C_{\tilde{t}}(u)du &= U^T \int_0^t A(u)du \\ &= -U^T K^{-1}Q \int_0^t C_p(u)du + U^T K^{-1}A(t). \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

However, $C_{\tilde{t}}(t)$ is free from the activity originating from blood vessels and is not measurable. Using (A.1), an integrated measured tTAC is written as:

$$\begin{aligned} \int_0^t C(u)du &= (1 - B_v) \int_0^t C_{\tilde{t}}(u)du + B_v \int_0^t C_p(u)du \\ &= (1 - B_v) \left\{ -U^T K^{-1}Q \int_0^t C_p(u)du + U^T K^{-1}A(t) \right\} \\ &\quad + B_v \int_0^t C_p(u)du \\ &= \left\{ (1 - B_v)(-U^T K^{-1}Q) + B_v \right\} \int_0^t C_p(u)du \\ &\quad + (1 - B_v)U^T K^{-1}A(t). \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

If both sides are divided by $C(t)$, a matrix form of the Logan plot is derived:

$$\begin{aligned} \frac{\int_0^t C(u)du}{C(t)} &= \left\{ (1 - B_v)(-U^T K^{-1}Q) + B_v \right\} \frac{\int_0^t C_p(u)du}{C(t)} \\ &\quad + (1 - B_v) \frac{U^T K^{-1}A(t)}{C(t)} \\ &\triangleq \alpha X + \beta. \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

(A.10) denotes a linear relation between the X and Y if β is constant against time, a condition where the Logan plot is established.

APPENDIX B

LOGAN PLOT FOR THE TWO-COMPARTMENT MODEL

From (A.4) and (A.10), for a two-compartment model, the slope is written as:

$$\alpha_{2C} = (1 - B_v) \frac{K_1}{k_2} + B_v. \quad (\text{B.1})$$

If $B_v \gg 0$, the slope of the Logan plot corresponds to K_1/k_2 , which is a distribution volume. The y-intercept is:

$$\begin{aligned} \beta_{2C} &= (1 - B_v) \frac{1(-\frac{1}{k_2})C_{\tilde{t}}(t)}{C(t)} = -(1 - B_v) \frac{C_{\tilde{t}}(t)}{k_2 C(t)} \\ &= -\frac{1 - B_v}{k_2} \frac{C_{\tilde{t}}(t)}{(1 - B_v)C(t) + B_v C_p(t)}. \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

By dividing the numerator and the denominator by $C_{\tilde{t}}(t)$:

$$\beta_{2C} = -\frac{1 - B_v}{k_2} \frac{1}{(1 - B_v) + B_v \frac{C_p(t)}{C_{\tilde{t}}(t)}} \quad (\text{B.3})$$

can be derived. (B.3) indicates that the Logan plot is established if $C_p(t)/C_{\tilde{t}}(t)$ becomes constant against t .

APPENDIX C

LOGAN PLOT FOR THREE-COMPARTMENT MODEL

For a three-compartment model, the slope is:

$$\begin{aligned} \alpha_{3C} &= -\frac{1 - B_v}{k_2 k_4} \begin{bmatrix} 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -k_4 & -k_4 \\ -k_3 & -(k_2 + k_3) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} K_1 \\ 0 \end{bmatrix} + B_v \\ &= (1 - B_v) \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) + B_v. \end{aligned} \quad (\text{C.1})$$

If $B_v = 0$, the slope corresponds to the total distribution volume of a three-compartment model of $(K_1/k_2)(1 + k_3/k_4)$.

The condition to establish the Logan plot for a three-compartment model is rather complicated. From (A.5) and (A.10):

$$\beta_{3C} = (1 - B_v) \frac{\frac{1}{k_2 k_4} \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ -k_3 & -(k_2 + k_3) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_f(t) \\ C_b(t) \end{bmatrix}}{C(t)}$$

$$= -\frac{1 - B_v}{k_2 k_4} \left\{ (k_3 + k_4) \frac{C_f(t)}{C(t)} + k_2 \frac{C_b(t)}{C(t)} \right\}. \quad (C.2)$$

Therefore, if $C_f(t)/C(t)$ and $C_b(t)/C(t)$ are constant against time, the y-intercept becomes constant, and the Logan plot is appropriate for the three-compartment model.

REFERENCES

1. Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis—compartmental model. *Ann Nucl Med* 2006; 20 (9): 583–588.
2. Bard Y. The initial guess. In *Nonlinear Parameter Estimation*; chapter 5–20. Academic Press, Inc., 1974: 120–123.
3. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [^{11}C -methyl]-(-)-Cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10 (10): 740–747.
4. Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Fitting data to a straight line. In *Numerical Recipes in C, Second Edition*; chapter 15.2. Cambridge University Press, 1992: 661–666.
5. Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ. A quantitative model for the *in vivo* assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1984; 15 (3): 217–227.
6. Koeppe RA, Holthoff VA, Frey KA, Kilbourn MR, Kuhl DE. Compartmental analysis of [^{11}C]Flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11 (5): 735–744.
7. Marquardt DW. An algorithm for least-square estimation of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math* 1963; 11 (2): 431–441.
8. Nelder LA, Mead R. A simplex method for function minimization. *Computer J* 1965; 7: 308–313.
9. Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, Manabe Y, Chihara K, Oda K, et al. Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using [^{11}C]TMSX and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006. DOI: 10.1007/s00259-006-0294-0.
10. Ishiwata K, Tsukada H, Kawamura K, Kimura Y, Nishiyama S, Kobayashi T, et al. Mapping of CNS sigma $_1$ receptors in the conscious monkey: Preliminary PET study with [^{11}C]SA4503. *Synapse* 2001; 40: 235–237.
11. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 661–670.
12. Varga J, Szabo Z. Modified regression model for the Logan plot. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 240–244.
13. Ogden RT. Estimation of kinetic parameters in graphical analysis of PET imaging data. *Stat Med* 2003; 22: 2557–2568.
14. Drapper NR, Smith H. Straight line regression when both variables are subject to error. In *Applied regression analysis*; chapter 3.4. third edition. John Wiley & Sons, Inc., 1998: 89–96.
15. Slifstein M, Laruelle M. Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies. *J Nucl Med* 2000; 41: 2083–2088.
16. Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Chihara K, et al. Mapping of human cerebral sigma $_1$ receptors using positron emission tomography and [^{11}C]SA4503. *NeuroImage* 2006. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.11.055.
17. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16 (5): 834–840.
18. Naganawa M, Kimura Y, Nariai T, Ishii K, Oda K, Manabe Y, et al. Omission of serial arterial blood sampling in neuroreceptor imaging with independent component analysis. *NeuroImage* 2005; 26 (3): 885–890.
19. Ichise M, Liow JS, Lu JQ, Takano A, Model K, Toyama H, et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [^{11}C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1096–1112.
20. Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE. Strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 1271–1281.

トランスレーショナルリサーチを支援する

遺伝子医学 MOOK 9

Gene & Medicine

ますます広がる 分子イメージング技術

生物医学研究から創薬,先端医療までを支える
分子イメージング技術・DDSとの技術融合

別 刷

株式会社 メディカルドゥ