

④駆動システム：超音波振動子を駆動するためのシステム全体を図1に示した。

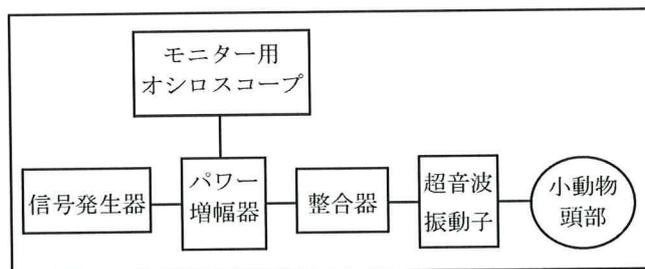


図1 超音波駆動系のブロック図

発振器は、以上の超音波条件を満足し得る特性を有することが求められる。ただし、音響強度出力は出血の様なBBB破綻を招来する範囲となるので、振動子自体の電気音響変換効率を考慮した形で、実際に超音波パワーメータを用いて測定した値を以て特性を確認するものとする。

なおまた、振動子を駆動する電力増幅器としては、±150Vpp程度追加可能な能力を有し、かつ連続波としての出力もできるような10W以上の出力電力が必要となる。

さらにモニター用のオシロスコープは振動子の Ringing現象、パルス立ち上がりの時間計測にも供し得るように50MHz対応で、デジタル表示のできる2ch装置とする。

(2)新MRI装置による虚血脳表示の検討

9.4T MRI (クライオコイル付き) が東京慈恵会医科大学実験動物研究施設内に設置されたため、今後の研究手段として、ラット虚血脳に対するFLAIR, T2, T2*, DWI等の画像能力を調べておくこととした。特にBBBの損傷出力を招来すると、薬物透過特性(出血を伴わないDDS)を検討する必要があるため、造影剤(プロハンス(注：イオン性のものが無いため、中性の造影剤))も注入し、血管壁の状態の評価も試行することとした。

なお、虚血脳モデルはラットの外頸動脈より逆行性にナイロン栓子を中大脳動脈(MCA)の根幹部まで挿入してMCA血流を遮断するMCAOモデル(0:Occlusion)を作成して用いた。同モデルには、再灌流などを行わないpermanent塞栓状態のものを使用した。

C. 研究結果

(1)経頭蓋超音波駆動システム

下記、市販の器具を組み合わせ、システムとして完成した(写真1)。

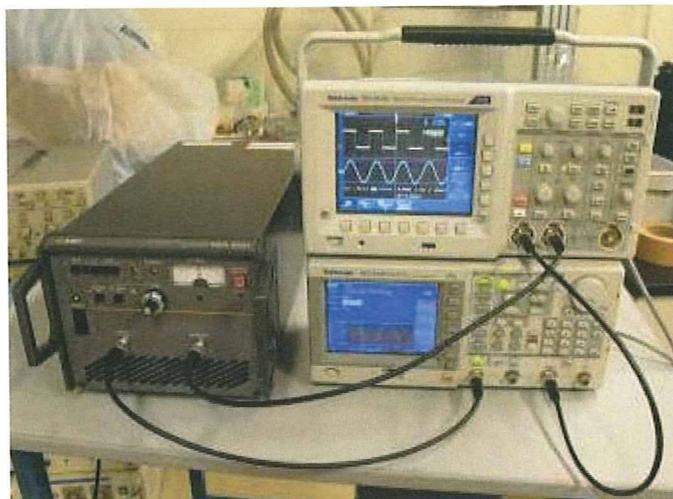


写真1 振動子駆動システムの全景

(2)大出力用小動物用振動子出力特性

小動物頭部適用可能な口径5mmのPZT (piezo zirconium Titan) 振動子を製作した(写真2)。この振動子の周波数特性を図2に、またその出力特性を図3に示した。

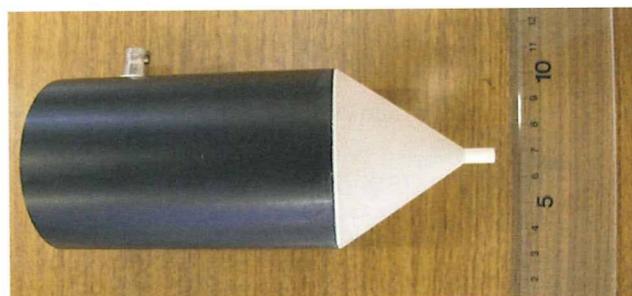


写真2 振動子

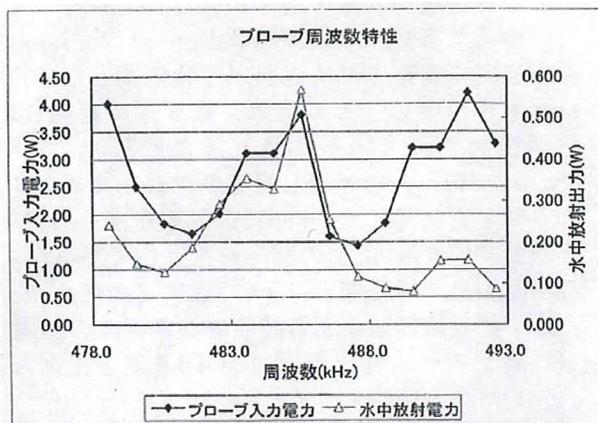


図2 振動子の周波数特性

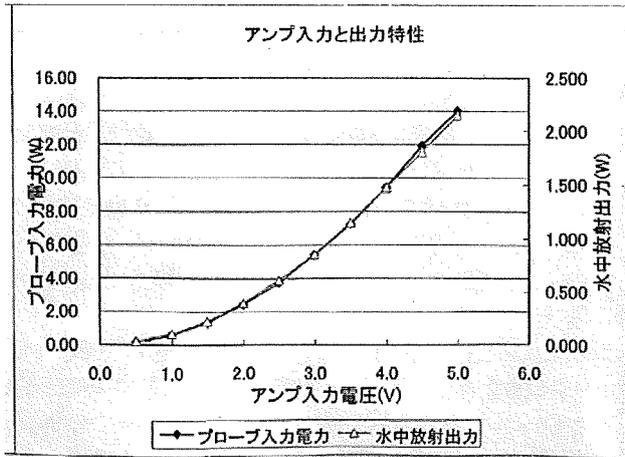


図3 振動子の入出力特性
(音響出力は実測値)

図2から明らかなように、その周波数帯域は非常に細く、Q値は1000以上になった。図3の音響出力は実測値であるので、強度に換算すると、振動子の断面積で、最大10W/cm²以上の強度を得られることが明らかとなった。

(3) ラット急性脳梗塞モデルのMRI画像

Wistar Rat (WR) を用いた急性脳梗塞 (AIS) モデルとしてMCAOを作成し、これをデジタルMRI装置 (9.4T) で撮影した結果を写真3~8に示した。

① ラットMCAOモデルのMRI像

MRIによるT2, DWI, MRAの3種類の像を写真3, 4, 5に示した。



写真3 ラットMCAOモデルのT2像

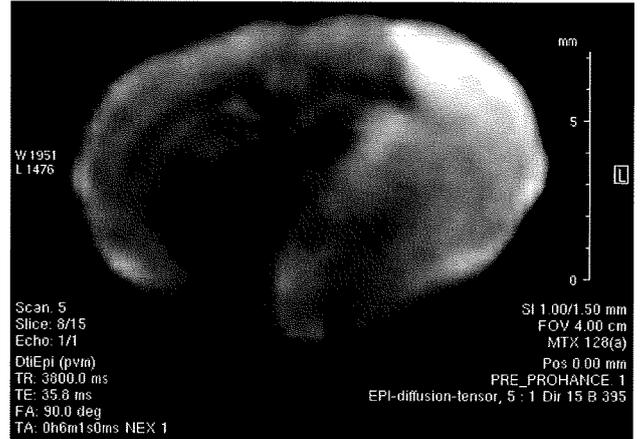


写真4 ラットMCAOモデルのDWI像



写真5 ラットMCAOモデルのMRA像

② ラットMCAOモデルの造影剤によるMRI像

上述のラットMCAOモデルと同じ方式で作成した後に、塞栓子のナイロン糸を抜去し、再灌流状態とした。MRI造影剤プロハンスを尾静注した時のMRI像 (T2, DWI, MRA) を写真6, 7, 8に示した。

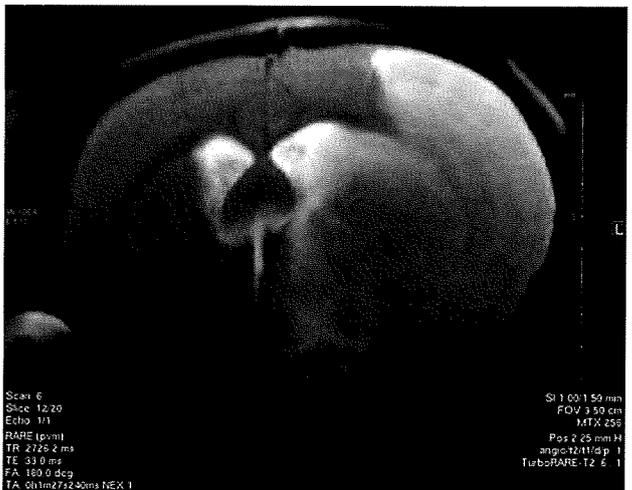


写真6 ラットMCAOモデル再開通時の造影T2像

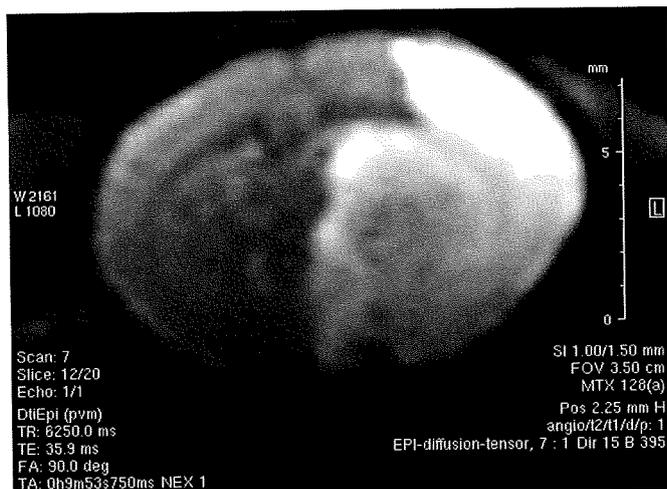


写真7 ラットMCAOモデル再開通時の造影DWI像

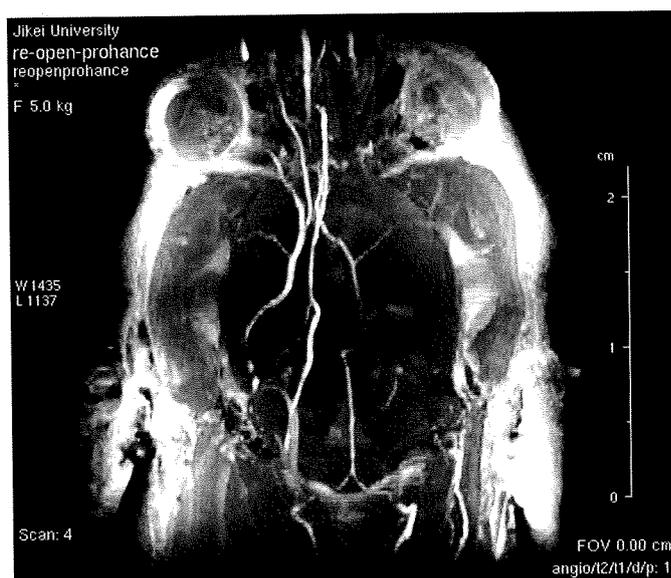


写真8 ラットMCAOモデル再開通時の造影MRA像

D. 考察

本年度は次の3点について、経頭蓋超音波照射による薬物投与の基礎を固めることができた。

- (1) 超音波振動子駆動システムの完成
- (2) 高出力超音波振動子 (500kHz, 10W/cm², 口径5mm) の製作
- (3) ラット急性脳梗塞モデルのMRI (9.4T) 像の撮影

(1)のシステムは、種々のUS条件を実現させ得る能力があるので、動物実験などで最適DDS条件を探索することが可能となる。特に(2)の振動子が少なくとも10W/cm²の音響強度を連続波で発射できることは、次の意味で重要である。すなわち、経頭蓋超音波脳血栓溶解法の臨床試験 (TRUMBI trial) での失敗時の条件が、バースト波 (28W/cm², Isppaを最大) を2.0ms間、duty cycle 20%で発射し続けたというものであ

ったからである。このIsppaから換算される平均出力は5.6W/cm²である。本年度整備したUS照射システムは、約倍の音響強度を脳組織に曝露することができるのである。十分にBBB破綻による出血状態を招来させる能力を有することになる。ただし、TRUMBI trialのUS周波数は300kHzであったが、今回の振動子は500kHzであるので、次年度には300kHzを含む多種類の、同様のスペックをもつ振動子類を用意すべきと考えている。

(3)のMRI画像は、今回新規導入された我国唯一の9.4T横型MRIシステムを活用した結果である。分解能は60μmであった。この分解能はヒト脳での通常の診断用MRIの場合と、その比率においてほぼ等しいものとなっている。つまり、ヒトの脳の径を20cm、MRI分解能を1mmとすれば、その比は1/200であるが、これをラット脳の径20mmに当てはめれば、100μmとなる。9.4Tの小動物用MRIでは60μmであるので、各種画像解析もヒトと同様の解析が行える状態になったと判断される。

E. 結論

本年度は経頭蓋超音波薬物投与のための基礎実験用のシステムを組み立て、その実際の超音波出力性能を動物用の超音波振動子を用いて確認した。すなわち、動物実験によるBBB透過性実験に供する基本設備を整えることができた。また、同システムを用いたBBB透過実験の評価法として、新規設置された9.4TのMRIによる画像診断可能性を検討した。すなわち、虚血脳における薬物のBBB透過の評価には、新MRI画像を含めた評価の可能性を確認した。

以上、次年度に向け、経頭蓋超音波DDSの研究を推進するための基盤を整えることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

MRI画像評価に関する研究

研究分担者 横山 昌幸 東京慈恵会医科大学・准教授

研究要旨

高分子ミセル型MRI造影剤の複数回静脈内投与におけるABC現象（Accelerated Blood Clearance）についてマウスを使って検証した。2回目の投与時に血液からのクリアランスが大きく亢進するABC現象は、高分子ミセル型MRI造影剤では観察されなかった。この結果は、医療においてこのMRI造影剤で複数回画像診断してもその造影性能は変わることなく使用できることを示した。また、微小固形がんモデルを用いてMRI画像評価を行ったところ、この造影剤は2mm程度の微小な組織を十分な解像度を保って造影できることが明らかになった。

A. 研究目的

本研究の目的は、高分子ミセル型造影剤を用いて、脳梗塞部位のMRIによる新規分子イメージング画像診断システムを構築することである。

急性脳梗塞に対するt-PA治療の最も懸念すべき副作用である脳出血は、高分子タンパクであるt-PAが血管から脳組織間質に移行し、そこでマトリックスメタロプロテアーゼの活性化を通して、細胞外マトリクスを分解することによって引き起こされる。つまり、脳組織の虚血状態に応答して、脳梗塞部位では血管の高分子物質に対する透過性が大きく亢進するのである。本分担研究者は、脳梗塞部位と同様に血管透過性が亢進している固形がんモデルにおいて、高分子ミセルMRI造影剤が選択的に集積（ターゲティング）し、MRI画像での顕著なコントラストの増大を得ている。高分子ミセルとは、図1に示すように、ブロックコポリマーという形態の合成高分子が数百分子会合して形成するナノサイズのキャリアシステムである。

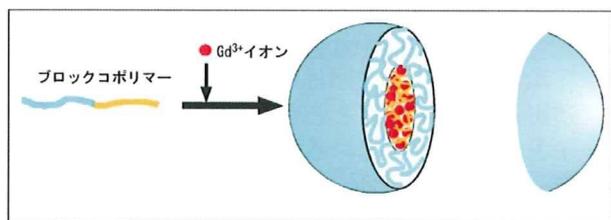


図1 高分子ミセルMRI造影剤システム

この高分子ミセル型MRI造影剤を脳梗塞モデルに適用する前に、脳梗塞画像診断の造影剤として必要な性能を評価するのが本年度の研究目的である。その具体的項目は、

- (1) 高分子ミセルキャリアーのABC現象解析
- (2) 微小領域解像度の定量

である。

- (1) 高分子ミセルキャリアーのABC現象解析

ABC現象とは、Accelerated Blood Clearance現象の

ことであり、PEGを外側に有するPEG-修飾リポソームを複数回投与すると、2回目投与の際に図2に示すように血液中の濃度が急激に低下する免疫現象である。PEG-修飾リポソームと同じように外側にPEGを有する高分子ミセルがもしABC現象を起こすとすると、臨床使用において大きな障害が生じる。（2回目の画像診断が不可能となり、病態の変化が観察できなくなる）

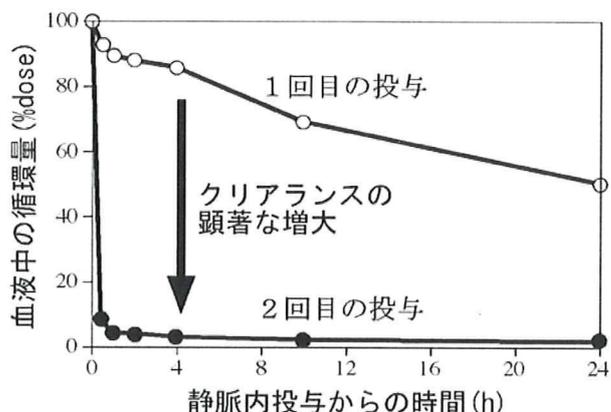


図2 ABC現象の例

今回の検討では、PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして高分子ミセルMRI造影剤のABC現象を観察した。

(2) 微小領域解像度の定量

これまで高分子ミセル型MRI造影剤では、血管透過性の亢進が最も顕著と考えられている100mm³程度（直径にして5mm程度）の固形がんを用いて、そのターゲティング性能、造影性能の評価がなされてきた。この造影剤の脳梗塞部位への適用を考える場合に、直径5mm程度よりも小さな血管透過部位が造影できるかどうかを知ることは大変重要と考えられる。

以上のような背景の下に、直径が2-3mm程度の微

小固形がんモデルを用い、高分子ミセル型MRI造影剤の性能評価を行った。

B. 研究方法

(1) 高分子ミセルキャリアーのABC現象解析

用いた造影剤は図3に示す、ポリエチレングリコール (PEG) とポリリシンからなるブロックコポリマーにDOTAのキレート基を介して、 Gd^{3+} (ガドリニウム) イオンを結合したのから高分子ミセルを形成させる。(このブロックコポリマーは Gd^{3+} イオンの代わりに ^{111}In などの放射性金属イオンを結合させることで、SPECT用の造影剤ともなり得る。)

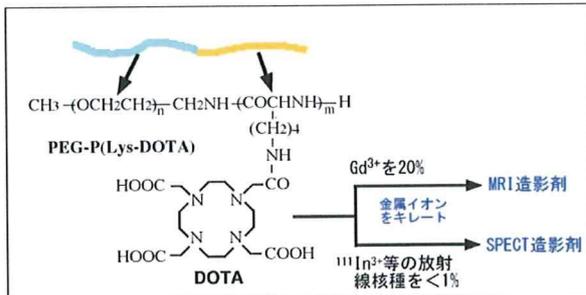


図3 高分子ミセル造影剤用ブロックコポリマーの化学構造

用いたブロックコポリマーの組成は、 $n=118$, $m=62$ であり、Lysユニットの10個に Gd イオンが結合している。

ABC現象の測定は、ABC現象を引き起こすことがわかっている、PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして用い、図4に示すように1週間の投与間隔を置いて、2回投与し、2回目投与後6時間後の血中・肝臓・脾臓濃度を測定した。血中濃度が下がり、肝臓・脾臓濃度が上がればABC現象が起きたことになる。濃度の測定は投与サンプルに含まれる Gd イオンをICPで定量することによった。

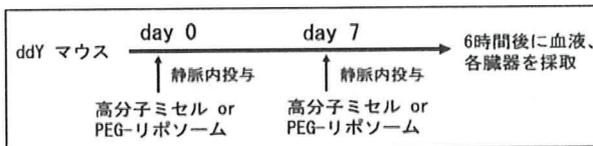


図4 ABC現象測定実験スキーム

(2) 微小領域解像度の定量

がん種はマウス由来大腸がん(Colon26)細胞をマウス皮下に移植し、腫瘍サイズが直径2-3mm程度の大きさで実験を行った。高分子ミセルMRI造影剤を0.05mmolGd/kgの投与量でマウス尾静脈より投与し、固形がんのMRIを測定し、画像強度の時間変化を追った。MRI撮像条件：磁場9.4T、 T_1 -強調グラジエントエコー法、 $TR/TE = 8.0/4.5$, flip angle = 30° , FOV = 45×45 mm, 192×192 マトリックスサイズ、2mmスライスx3のMaximum Intensity Projection(MIP)画像。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については、本研究では動物実験に関するものに限られる。具体的には、マウスを用いた動物実験である。この実験は、実験実施場所である星薬科大学の動物実験倫理規定に基づき実施された。すなわち、実験動物の苦痛を伴う可能性のある作業(犠牲死など)は麻酔下で行い、倫理基準を厳守された。以上より、動物実験に対する倫理は十分に遵守された。

C. 研究結果

(1) 高分子ミセルキャリアーのABC現象解析

PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして用いた結果を図5に示す。PEG修飾リポソームを2回目に投与し、封入された Gd イオンによって体内分布を測定したものである。1回目にPEGリポソーム(Gd 不含)や Gd 含有PEG-修飾リポソームを投与したマウスでは、2回目に投与した Gd 含有PEG-修飾リポソームが血液に見いだせないことから、ABC現象が起きていることが確認された。一方、1回目に高分子ミセルを投与した場合には、血液に Gd 含有PEG-修飾リポソームが20%dose/g以上存在することから、少なくともこの条件ではこの高分子ミセルはABC現象を誘起しないことがわかった。

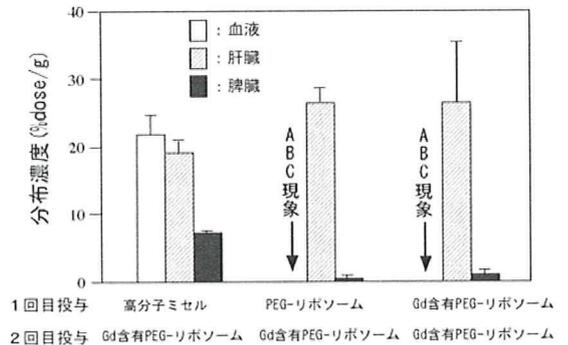


図5 ABC現象の測定

次に、1回目と2回目の両投与で高分子ミセルMRI造影剤を投与するとともに、ABC現象では重要な因子として知られている投与量を様々に変えた実験を行った。結果を図6に示す。

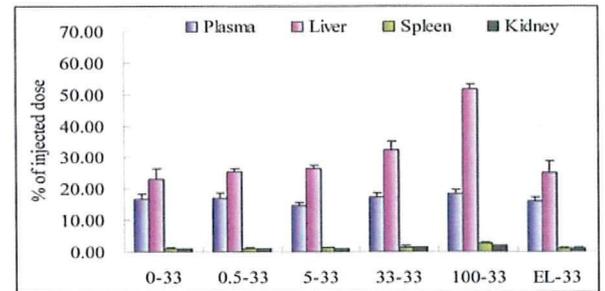
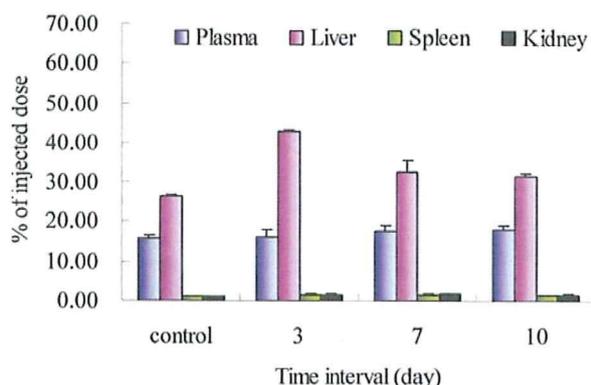


図6 1・2回目投与ともに高分子ミセルで行ったABC現象解析(間隔は7日、投与後6時間の分布)

図6の中で、左側の数字が1回目の投与量 (mmol Gd/kg) 右側の数字が2回目の投与量 (mmol Gd/kg) である。また、ELはGdの封入されていないPEG-修飾リポソームである。このように広い投与量範囲でも血中濃度は変化することなく、高分子ミセルMRI造影剤はABC現象を起こさないことがわかった。唯一の顕著な体内分布の変化は、100-33の1回目の投与量が最も多かった時の肝臓の場合であった。この場合は、1回目の投与した造影剤が1週間後にも肝臓で残存していて、他に比べて高い値が得られたと考えられる。また、1回目にPEG修飾リポソームを投与した場合は、ABC現象が誘起されている(2回目の投与をGdイオン封入のPEG修飾リポソームで行えば、血液濃度の減少というABC現象が観測される。)状態であるにもかかわらず、高分子ミセルMRI造影剤の体内分布の変化は全く観察されなかった。

次に、ABC現象でのもう一つの重要な因子として知られている投与間隔の検討を行った。図7には、1・2回目の投与ともに高分子ミセルMRI造影剤33 mmol Gd/kg投与後6時間の分布を示す。

図7 投与間隔を変えたABC現象解析



投与間隔3日の肝臓の場合を除いて、すべての場合でコントロール(1回目の投与を生理食塩水で行う)と同じ分布であった。投与間隔3日の肝臓の場合は1回目の投与で肝臓に残存している量の影響と考えられる。よって、投与間隔(ABC現象をおこす範囲と考えられる3-10日)にかかわらず、高分子ミセルMRI造影剤はABC現象を起こさないことがわかった。

(2) 微小領域解像度の定量

マウス大腸がん(Colon26)を移植し、腫瘍サイズが50mm³以下(重さ60から100mg)で行った結果を図8に示す。静脈投与後24時間後のMRI像である。癌の周辺部位の矢印の部分に、造影剤の分布に基づく強い画像コントラスト増加が明確に確認された。これは固形がんにおけるEPR効果(Enhanced Permeability and Retention effect)によって、高分子ミセルMRI造影剤が血管から選択的に漏出して集積したものであ

る。特に、固形がん全体のコントラストを上昇させるのではなく、癌周辺部位の血管透過性が高まった部位に局在して非常に高い輝度が現れたことは、画像診断には有利なことである。(輝度の低いシグナルが広い領域に拡散するよりも、領域の一部分でも輝度の高いシグナルの方が画像診断には有用)

また、この高分子ミセル造影剤を用いることで、直径3mmの固形がんの微細構造がMRI画像で十分に解析できることが証明されたことは意義深い。

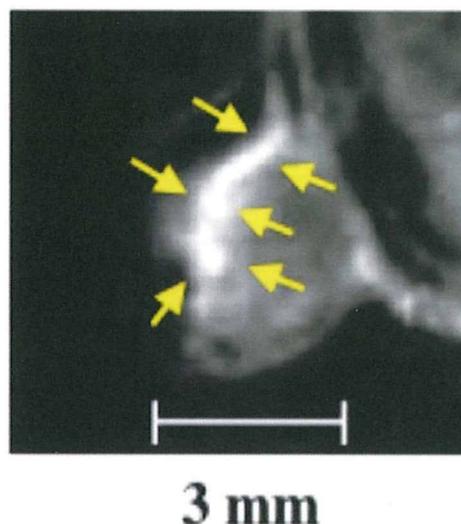


図8 高分子ミセルMRI造影剤による微小癌の描出

D. 考察

(1) 高分子ミセルキャリアーのABC現象解析

ABC現象のポジティブコントロールであるPEG-修飾リポソームと同じくキャリアーの外側にポリエチレングリコール(PEG)鎖を有しながら、高分子ミセル型MRI造影剤では、ABC現象は観察されなかった。ABC現象は免疫現象の1つと考えられ、今回の結果はその機構から2つの事実を示した。すなわち、第1回目の投与で高分子ミセル型MRI造影剤は、ABC現象の免疫状態を誘起しなかったこと、およびABC現象が引き起こされた(ポジティブコントロールであるPEG-修飾リポソームを1回目に投与されて)状態での2回目の投与で高分子ミセル型MRI造影剤は免疫システムに捕捉されて血液からのクリアランスが亢進することがなかったことである。

以上の事実はABC現象の機構について新しい知見を提供する。これまではABC現象の機構としてPEG特異的なIgMが主要な役割を果たすという説が有力であった。しかし、今回の結果はその機構を否定する。同じくPEG鎖を有しながら、どうしてリポソームではABC現象が起こり、高分子ミセル造影剤では起こらないのであろうか?両者のキャリアーシステ

ム間での構造的違いはPEG鎖が結合している界面にある。図9(a)に示すようにリポソームでは、PEG鎖はリン脂質二分子膜を形成する疎水性炭化水素鎖に結合している、一方高分子ミセル造影剤では図9(c)に示すように親水性のポリリシン誘導体に結合している。また一方で、高分子ミセルでも疎水性の薬物キャリアとして用いられるもので、PEGが疎水性内核の図9(b)の場合にはABC現象が起きる場合と起きない場合がある。現状においてはABC現象の確固たる機構を提出するには到らないが次の事柄が考察される。

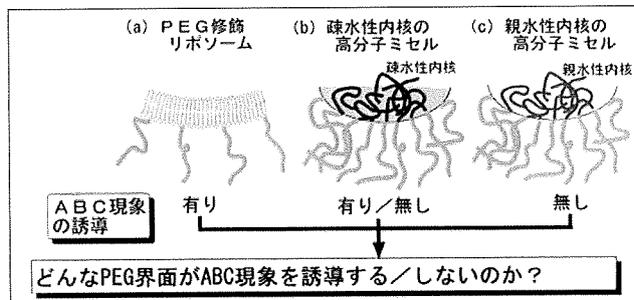


図9 3種のPEG鎖を有するPEG界面の比較

- ABC現象を引き起こすためには、PEG鎖が疎水性部分に結合している必要がある。この疎水性部分は、獲得免疫を誘導するために不可欠の炎症様の自然免疫を起こすために重要なかもしれない。
- ABC現象が誘導されたマウスでも高分子ミセル造影剤の血液からのクリアランス亢進がみられないのは、ABC現象で産生されるとされるPEG—特異的IgM抗体がPEGの繰り返しユニット((CH₂CH₂O)_n)ではなく、PEG鎖と疎水性部分の界面を認識して結合するための可能性がある。

以上述べたように、ABC現象の機構については不明な点が多いが、高分子ミセルMRI造影剤がABC現象を引き起こさない事実は、この造影剤が脳梗塞の画像診断に応用される上での問題はないことが確認されたことを意味する。

(2) 微小領域解像度の定量

高分子ミセル造影剤を用いることで、直径3mmの固形がんの微細構造がMRI画像で解析できることがわかった。この結果から、脳梗塞虚血部位の血管がこのがんモデルと同様な血管透過性を有していれば、この高分子ミセル造影剤による脳梗塞画像診断が可能となる。現状では、脳虚血部位の血管透過性が定量的に評価されることがほとんどないが、数少ない報告をもとに計算してみる。文献(Stroke, 33,2711(2002))のデータと、本申請者が研究してきた高分子ミセルシステムを定量的に比べてみた。結果を表1に示す。比較は、静脈投与完了直後の血液中濃度に対してどのくらいの割合の濃度がターゲット組織で達成されるかである。表に示した高分子ミセ

ル抗がん剤は、非常に高いターゲティング性能を示し、その抗がん活性も大変高いものであった。そのターゲティングはターゲットであるがん組織では、投与6時間後に7%、24時間後に14%であった。これに対し、脳梗塞モデルの6時間後では4%であった。この値は、正常組織に対して約10倍の選択的ターゲティングが達成された抗がん剤システムに同等のレベルといえる。この試算から、脳梗塞部位でも相当量の造影剤デリバリーが推定され、それによる鮮明な診断画像・高い脳保護薬効果が期待される。

表1 ターゲット組織へのデリバリーの比較

ターゲット組織	キャリア	分布濃度 ¹⁾	出典
脳梗塞部位	アルブミン	4%(6h)	Stroke, 33,2711(2002)
固形がん部位	高分子ミセル (抗がん剤内包)	7%(6h) 14%(24h)	J. Drug Targeting, 7, 171-186 (1999)

1) 投与直後の血中濃度に対して(括弧内は投与から経過時間)

E. 結論

高分子ミセル型MRI造影剤はABC現象(Accelerated Blood Clearance)を起こすことなく、また直径3mm程度の微小血管透過性亢進部位を解像度高く造影することが明らかになった。以上の結果は、この高分子ミセル型MRI造影剤は脳梗塞部位のMRI造影のために十分な性能を有していると判断された。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Inoue, T., Yamashita, Y., Yokoyama, M., Tominaga, T., et al., Therapeutic efficacy of a polymeric micellar doxorubicin infused by convection-enhanced delivery against intracranial 9L brain tumor models, Neuro-Oncology, 11:151-157, 2009.
- 2) Shiraishi, K., Maitani, Y., Yokoyama, M., et al., Preparation and in vivo imaging of PEG- poly(L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agents, J. Controlled Release, 136:14-20, 2009.
- 3) Okuda, T., Kawakami, S., Yokoyama, M., Hashida, M., et al., Enhanced in vivo antitumor efficacy of fenretinide encapsulated in polymeric micelles, Int. J. Pharm., 373:100-106, 2009.
- 4) Murakami, Y., Yokoyama, M., et al., In Vivo and In Vitro Evaluation of Gelation and Hemostatic Properties of a Novel Tissue-Adhesive Hydrogel Containing a Crosslinkable Polymeric Micelle, J. Biomed. Mater. Res.: Part B, 91:102-108, 2009.

- 5) Kawaguchi, T., Yokoyama, M., et al., Histological study on side effects and tumor targeting of a block copolymer micelle on rats, *J. Controlled Release*, 136:240-246,2009.
- 6) Satoh, T., Shudo, K., Yokoyama, M., et al., Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release control, *J. Controlled Release*, 136:187-195,2009.
- 7) Nishihara, M., Imai, K., and Yokoyama, M., Preparation of Perfluorocarbon/Fluoroalkyl Polymer Nanodroplets for Cancer-targeted Ultrasound Contrast Agents, *Chemistry Letters*, 38:556-557, 2009.
- 8) 横山昌幸、DDSと分子イメージング：MRI造影剤を例にして、*JSMI Report*, 2:9-11, 2009.
- 9) 横山昌幸、DDSと分子イメージング、*血管医学*, 10:97-104, 2009.
- 10) 横山昌幸、自己組織化高分子のターゲティングへの応用、*高分子*, 58: 469-472, 2009.
- 11) Minowa, T., Shiraishi, K., Yokoyama, M., Maitani, Y., et al., Increase in tumour permeability following TGF- β type I receptor inhibitor treatment observed by dynamic contrast-enhanced MRI, *Br. J. Cancer*, 101: 1884-1890, 2009.
- 12) Yokoyama, M., Polymeric micelles as a novel drug carrier system and their required considerations for clinical trials. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7:145-58,2010.
- 13) 横山昌幸、高分子ミセルの薬剤学分野への応用、*薬剤学*, 70:27-31, 2010.
- 14) Hori, K., Nishihara, M., and Yokoyama, M., Vital microscopic analysis of polymeric micelle extravasation from tumor vessels: macromolecular delivery according to tumor vascular growth stage, *J. Pharm. Sci.* 99: 549-562, 2010.
- 15) Ma, H., Shiraishi, K., Yokoyama, M., Maitani, Y., et al., Accelerated Blood Clearance Was Not Induced for a Gadolinium-Containing PEG-poly(L-lysine)-Based Polymeric Micelle in Mice, *Pharmaceutical Research*, 27: 296-302, 2010.
- 16) Hori, K., Nishihara, M., and Yokoyama, M., The Combretastatin Derivative Cderiv, a Vascular Disrupting Agent, Enables Polymeric Nanomicelles to Accumulate in Microtumors, *J. Pharm. Sci.* in press.
- 2.学会発表
- 1) 白石貢一、馬会利、箕輪卓也、川野久美、横山昌幸、服部喜之、米谷芳枝、Accelerated blood clearance phenomenon was not induced by repeated injections Gadolinium-containing polymeric micelle. 第25回日本DDS学会、p307,東京, 2009.7.3.
- 2) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、堀勝義、横山昌幸、腫瘍血流遮断薬による変性領域形成と高分子ミセル集積挙動のMRIによる観察. 第25回日本DDS学会、p315,東京, 2009.7.3.
- 3) 横山昌幸、薬物及び造影剤キャリアーとして的高分子ミセル、第58回高分子討論会、1A-12IL、熊本、2009.9.16.
- 4) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、馬会利、米谷芳枝、横山昌幸、ポリエチレングリコール-ポリリシンからなる高分子ミセルのMRI造影剤への展開、2J1-11、2009.9.17.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

脳血行再建治療の最適化に関する研究

研究分担者 国立循環器病研究センター 脳神経外科部長 飯原弘二

研究要旨

成人もやもや病の11症例を対象に、脳血行再建治療の前後で再構成・解析パッケージ（QSPECT）をもとにした脳血流量と¹⁵O-Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を施行し、MRI形態画像と重ね合わせ、成人もやもや病に対する血行再建術後の特徴的な合併症である過灌流現象を評価した。過灌流の部位は、MR-FLAIR画像画像で吻合部近傍の皮質に高信号（血管原性浮腫）を呈し、またPET定量画像では脳血流量の増加と酸素摂取率の低下を認めた。逆にMRI-FLAIR画像の高信号領域の局在は過灌流の部位に、多くの例でほぼ一致していた。脳血流SPECTやPETの脳循環代謝の定量画像とMRI形態画像を重ね合わせることで、術後の過灌流について、脳血行再建術の最適化につながる詳細な評価が可能であった。

A. 研究目的

Japan EC-IC bypass Trail (JET) studyによって中等度以上の血行力学的脳虚血における脳血行再建治療の有効性が証明された。現在、脳血行再建治療は技術的にはすでに確立されたものであると考えられるが、脳血行再建治療後の過灌流はまだ完全に克服できていない問題である。この問題を克服することが脳血行再建治療の最適化につながると考えられる。

臨床においては血行力学的脳虚血における脳血行再建治療の術前に、術後の過灌流を予想することは重要である。一般には、安静時脳血流量の低下が高度で、血管反応性が低い場合に起こる可能性が高い。しかし、脳血流量の低下は必ずしも血行力学的な脳灌流圧低下により起こるわけではなく、脳酸素代謝低下によっても起こる。現在、脳血流SPECTの定量評価が汎用されているが、いまなおPETを用いた脳循環代謝の評価は重要と考えられる。また、最近ではMRIによる過灌流の診断が報告されてきている。これらの画像を重ね合わせ、過灌流状態を詳細に評価することを目的とする。

B. 研究方法

成人もやもや病の症例を対象に、脳血行再建治療の前後で再構成・解析パッケージ（QSPECT）をもとにした脳血流量と¹⁵O-Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を施行した。同時期にMRI画像も撮像した。脳血流SPECTとPETを用いた脳循環代謝の定量画像と、MRIによる形態画像を重ね合わせ、脳血行再建治療前後の脳循環代謝を評価した。

また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。

（倫理面への配慮）

本研究への参加は任意であり、研究の参加の可否により治療法は変わらず、患者は不利益を被らない。個人情報の保護には万全を期している。

C. 研究結果

平成22年3月26日現在11例の症例があり、現在経過観察中である。PETはSPECTに比べ空間分解能が高く、この定量像をMRIの形態画像に重ね合わせることで関心領域の脳循環代謝の評価が可能であった。大脳皮質のみならず大脳基底核の循環代謝についての評価も可能であった。不随意運動で発症したもやもや病に対して脳血行再建治療をおこなった2例では、治療前の病側視床の脳血流量と酸素代謝量はともに亢進しており、治療後にそれらは正常化していた。治療後の脳血流SPECTで過灌流を呈した部位は、MRI-FLAIR画像で高信号を呈し、拡散強調画像では低信号となり、ADC mapでは高信号を呈する血管原性浮腫の所見を認めた。同部位にPETの定量画像を重ね合わせると、脳酸素摂取率が低下している例が多かった。

D. 考察

過灌流の部位は、MR-FLAIR画像画像で吻合部近傍の皮質に高信号（血管原性浮腫）を呈し、またPET定量画像では脳血流量の増加と酸素摂取率の低下を認めた。逆にMRI-FLAIR画像の高信号領域の局在は過灌流の部位に、多くの例でほぼ一致していた。今後の解析課題であるが、MRI画像の

組み合わせにより過灌流を推測できる可能性は十分にある。一方、過灌流を呈した部位の経時的な変化（選択的神経細胞脱落など）さらなる追跡が必要である。最近我々はバイパス術後の過灌流を呈した部位において、その後の緩徐な経過で神経細胞が脱落する例を報告した。

E. 結論

脳血流SPECTやPETの脳循環代謝の生理機能の定量画像とMRIによる形態画像を重ね合わせることで、術後の過灌流についての詳細な評価が可能で、ひいては脳血行再建治療の最適化につながる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Iihara K et al. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion incortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm.J Neurosurg. 2009

2.学会発表

- 2) K Iihara, S Miyamoto. Ischemic Complications Associated With High Flow Bypass For Complex Cerebral Aneurysms. ASCS/CNS International Stroke Conference. San Diego, U.S.A. 2.16-17, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

トランケーション投影データからのCT/SPECT画像再構成理論の構築に関する研究

研究分担者 工藤 博幸 筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授

研究要旨

本研究プロジェクトで開発する小視野を拡大して超高分解能で撮影する新しい方式のSPECT装置では、トランケーション投影データからの画像再構成法が必要となる。そこで、トランケーション投影データからのCT/SPECTの画像再構成理論を構築し、測定データと被写体に関する事前情報の組み合わせがどのような条件を満足すれば解の一意性が成立し高精度の画像再構成が可能になるかを解明し、実際に装置で使用する画像再構成法を開発した。

A. 研究目的

本研究プロジェクトでは、脳保護薬のDDS評価を可能にする小視野を拡大して超高分解能で撮影する新しい方式のSPECT装置を開発する。図1に示すように、この方式では、ガンマカメラにピンホールコリメータを装着して小視野を細かくサンプリングしたトランケーション投影データを測定して、これに画像再構成を行い高分解能のSPECT画像を得る。本方式のキーはトランケーション投影データからの画像再構成法の開発であり、本研究では筆者らがCT装置に対して提唱している『関心領域X線照射方式』と呼ばれる新しい撮影方式に基づき、トランケーション投影データから高精度の画像再構成を行う画像再構成理論を構築することを目的とする。なお、SPECT装置における画像再構成はCT装置やPET装置における画像再構成と等価な問題であるため、構築したトランケーション投影データからの画像再構成理論はCT装置やPET装置にも適用できる一般性がある。そこで、説明の容易さから、以降ではCTの画像再構成を対象として説明を行う。SPECT装置の場合は、単にCTをSPECTと読み替えれば良い。

CT検査を行う場合には、体内の特定の臓器のみが対象となる場合が多い。例えば、心臓病や乳がんの診断などは典型的な例である。このような検査の関心領域（ROI）が特定の臓器のみであっても、従来のCT装置では、ROIを含む横断面全てを完全にカバーするX線を照射して投影データを取得する構成になっている。これは、測定した投影データからCT画像を生成する画像再構成の際に、ROIを全く通過しない投影データも必要になるためである。そこで、ROIのみにX線を照射して測定した投影データからのCT画像再構成を検討し、その結果に基づきROIのみにX線を照射する撮影方式である『関心領域X線照射方式』を提唱する。更に、関心領域X線照射方

式で必要となる画像再構成のデータ処理法を開発し、計算機シミュレーションや実データを用いた評価を行う。この方式によれば、ROIのCT画像のSN比をほとんど低下させずに被曝量を（ROIの面積）/（断面の全面積）に低減することが期待される（心臓撮影の場合約1/10）。本研究が完成して、従来のCT装置とほぼ同画質の画像を少ないX線照射で生成する装置構成方式とデータ処理法が確立されれば、将来のCT装置は全てこの方式を採用すると考える。

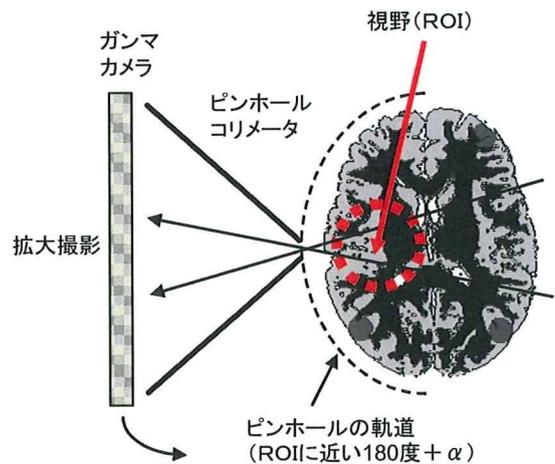


図1 提案する小視野拡大大型超高分解能SPECTの撮影方式

B. 研究方法・研究結果

1. 関心領域X線照射方式の提案

CTイメージングの多くの状況において、対象物内の小さな関心領域（ROI: Region of Interest）だけの画像が欲しい場合が生じる。例えば、心臓病や乳がんの診断では、心臓や乳房を含む小さなROIの画像だけがあれば十分である。現在のCT装置の構成方式やデータ収集法は、このようなROIだけの画像で十分な場合でも、図2（a）に示すようにROIを含む断面を完全に覆うX線

ビームを照射して『(ROIのみではなく)対象物断面を通過する全ての直線上の』投影データを測定するものになっている。これは、CT装置の画像再構成に用いられるフィルタ補正逆投影(FBP)法の計算手順において、ROIの画像を生成するのにROIを通過しない直線上の投影データも必要になるためである。しかし、直感的にはROIを通過しない直線上の投影データはROIの情報を全く含んでいないため、不必要なことが予想される。そこで、本研究では、図2(b)に示すようにROIだけにX線を照射して、『ROIを通過する(全ての)直線上の』投影データのみを測定する新しいCT装置の構成方式を提案する。

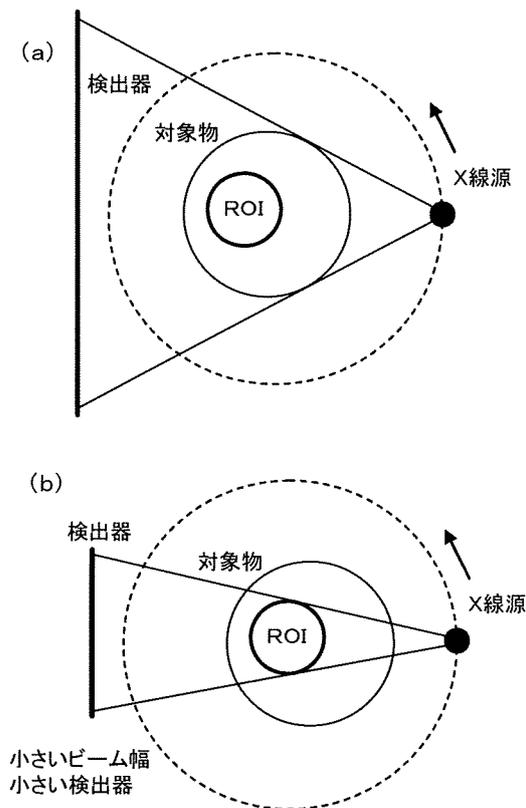


図2 (a) 通常のCT, (b) 関心領域X線照射方式

不必要な投影データを無駄に測定する従来のCTと比較して、関心領域X線照射方式には様々な長所がある。以降では、関心領域X線照射方式の長所を整理して述べる。

(1) 被曝量の低減

マルチスライスCTや4次元CTなどの最先端のCT装置では被曝量が大幅に増加し、被曝量を低減し検査の安全性を保證することが重要な課題となっている。例えば、米国では『1980年から2006年の間にCT検査の被曝量は6倍に増加』・『数十年後にはがん患者全体の2パーセントはCT検査による被曝が原因になると予測』などの報告が

ある。特に、心臓用CTでは動画像を撮影するため被曝量は膨大なものとなっている。これに対して、関心領域X線照射方式では心臓や乳房などの目的とする検査のROIだけにX線を照射するためROI外部の被曝量が非常に少なくなり、直感的に被曝量を(ROIの面積)/(断面全体の面積)に大幅に低減することが期待される(心臓撮影の場合約1/10)。また、画像のSN比についても、ROIを通過する直線上の投影データは全て測定するためほとんど低下しない。

(2) 検出器サイズやX線ビーム幅の削減

CTイメージングの多くの状況において、図2(b)に示すように検出器サイズやX線ビーム幅よりも大きい対象物の一部視野(ROI)のみを撮影したい要望がある。この場合、検出器サイズやX線ビーム幅は装置構成・コスト・X線幾何光学系などの要因で決まってしまうため、通常のCTのように『対象物断面を通過する全ての直線上の』投影データを測定することは困難である。これに対して、関心領域X線照射方式ではROIだけにX線を照射すれば良いので、結果として検出器サイズやX線ビーム幅の削減につながる。

(3) 小視野の高分解能拡大イメージング

近年、マイクロCTやナノCTなどの小さい一部視野(ROI)を高い空間分解能で拡大して撮影するCT装置が注目されている。しかし、これらのCT装置においても、対象物断面を通過する全ての直線上の投影データを測定しなくてはならない制約があるため、ROIだけを細かくサンプリングして分解能を向上させることは困難である。これに対して、関心領域X線照射方式ではROIだけにX線を照射すれば良いので、小さいROIを細かくサンプリングして高い分解能で拡大して撮影することが可能になる。

(4) 動きアーティファクトの低減

通常のファンビームCTにおいて、データ収集中に対象物が動くとき再構成画像には動きアーティファクトが生じる。動きアーティファクトの大きさはX線源のスキャン範囲に依存し、一般にスキャン範囲が小さいほど動きアーティファクトは小さくなる。通常のFBP法で画像再構成を行う場合、正しい画像を得るのに必要な最小のスキャン範囲は(ROIだけを再構成する場合でも)ショートスキャンである。これに対して、関心領域X線照射方式では必要な投影データが少なくなるため超ショートスキャンと呼ばれるより狭い範囲にスキャンを削減することができ、動きアーティファクトの低減につながる。

2. 主要な研究成果

2.1 画像再構成問題の解の一意性と安定性

関心領域X線照射方式ではROIを通過しない

直線上の投影データは測定されないため、一部が欠損した不完全投影データから画像再構成を行う手法が必要となる。そこで、関心領域X線照射方式のモデルである、Interior問題と呼ばれる画像再構成問題の数学的性質の解明と具体的な画像再構成法の開発を行った。図3(a)のように物体 $f(x,y)$ の内部に完全に含まれるROI Sを考える。そして、直線がROI Sを通過する(平行ビーム)投影データ $p(r,\theta)$ (r は動径, θ は角度)のみが測定可能であるとする。この場合、ROI Sを通過しない $p(r,\theta)$ は測定されないため、全ての方向の投影データは左右にトランケーションされることになる。このような投影データからROI Sを厳密に再構成する問題がInterior問題である。残念ながら、1986年に出版されたF.Nattererの本に、投影データに加えて物体のsupport(境界)の情報が完全に分かっている、Interior問題の解は一意的でないことが証明されている。

そこで、本研究では、図3(a)に示すようにROI Sの内部にある任意の小さい領域Bにおいて物体 $f(x,y)$ の値が既知であるという設定でInterior問題を厳密に解くことを試み、解の一意性と安定性を証明し具体的な画像再構成法を開発した。ここでは、どのような場合に解の一意性と安定性が成立するかをまとめた2つの主要結果を述べる。

[結果1] ROI Sは物体内部に完全に含まれ、事前情報としてSの内部にある任意の領域Bにおいて物体 $f(x,y)$ の値が既知であると仮定する。ただし、Bはいくら小さな領域であっても良い(一点のみではだめ)。このとき、投影データ $p(r,\theta)$ の情報と事前情報から、 $f(x,y)$ はROI Sで一意的に定まり逆変換は安定である。□

[結果2] 結果2は結果1を事前情報が大きい場合に拡張したものである。ROI Sは物体内部に完全に含まれると仮定する。投影データ $p(r,\theta)$ は、Sの内部にある領域H(複数の領域のunionでも可)を通過する全ての直線について測定されていると仮定する。また、事前情報としてSの内部にある領域Kにおいて物体 $f(x,y)$ の値が既知であると仮定する。このとき、3領域S, H, Kが以下の2つの条件を満足すれば、投影データ $p(r,\theta)$ の情報と事前情報から、 $f(x,y)$ はROI Sで一意的に定まり逆変換は安定である。

(条件1) $S=H \cup K$ (Sの内部のどの点においても、 $f(x,y)$ またはその点を通過する180度方向の $p(r,\theta)$ が測定されている。)

(条件2) $B \equiv H \cap K \neq \{\phi\}$ (Sの内部に $f(x,y)$ とその領域を通過する全ての $p(r,\theta)$ が測定されている領域Bが存在する。ただし、Bはいくら小さな領域であっても良い。)

結果1と結果2の条件を満たす具体的なイメージングの設定を、図3(a)~(c)に示す。図3(b),(c)の設定における解の一意性は結果1では証明することができず、結果2を使うと($f(x,y)$ が既知である領域Kが大きい場合に)必要な投影データを結果1から示されるより大幅に削減することができる。

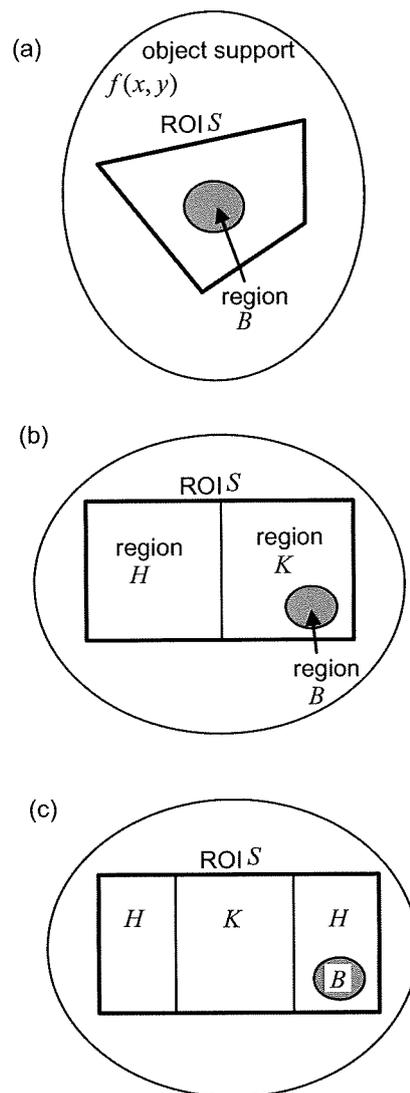


図3 画像再構成問題の解が一意的で安定に定まる測定データと事前情報の組み合わせ

2.2 計算機シミュレーションと頭部CT実データを用いた実験

図4に、結果1で解の一意性が示されるイメージングの設定を想定した計算機シミュレーションの結果を示す。CTにおける画像再構成法の評価に良く用いられるShepp-Loganファントムを用い、内部の正方形の領域がROIである状況を想定した。180度方向の投影データが測定されている領域Hと投影データと物体 $f(x,y)$ の両方が既知である領域Bを図の(左から)1列目のように選んだ。

ただし、上側の設定は物体 $f(x,y)$ の事前情報が利用でき解が一意に定まる場合、下側の設定は事前情報が利用できず解が一意に定まらない場合である。(左から) 2列目は統計雑音を含まない投影データからの再構成画像、(左から) 3列目は統計雑音を含む投影データからの再構成画像である。2. 1の理論から予想されるように、事前情報が利用できる場合は正しい再構成が行われているが、事前情報がない場合は再構成画像に大きな直流成分のずれと低周波アーティファクトが生じている。次に、CTスキャナで測定した頭部CT実投影データの再構成を行った。図5に、再構成画像を示す。上段に示す脳の内部に含まれる長方形領域がROIである状況を想定し、中段は結果1で解の一意性が示される設定に対する再構成画像、下段は結果2で解の一意性が示される設定に対する再構成画像である。ただし、中段と下段において、(左から) 2列目の画像はFBP法による正しい再構成画像から領域 B, K の事前情報を生成した場合、(左から) 3列目の画像は領域 B, K の事前情報として $f(x,y)$ は一定値と近似した場合、(左から) 4列目の画像は事前情報を使用しない場合の再構成画像を表している。小さな事前情報が画質を劇的に改善し、(2列目と3列目の画像がほぼ同じであることから) 事前情報は大まかで良いことが分かる。

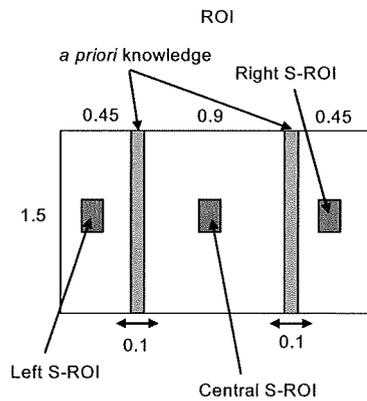


Table of SD

	Complete projection data	Truncated projection data
Left S-ROI	2.89×10^{-3}	3.32×10^{-3}
Central S-ROI	3.16×10^{-3}	3.21×10^{-3}
Right S-ROI	2.95×10^{-3}	3.30×10^{-3}

図6 完全な投影データを測定する従来のCTと関心領域X線照射方式の再構成画像における雑音の標準偏差 (SD) の比較

次に、トランケーションのない完全な投影データを測定する従来のCTと関心領域X線照射方式とでROI内部における画像のSN比に違いがあるかを確認するため、図6左側に示す設定でROI内部の3箇所の小領域Left,Central,Right (S-ROIと呼ぶ) を配置し、再構成画像における統計雑音の標準偏差 (SD) を算出した。その結果を図6の表に示す。関心領域X線照射方式の方が微妙にSDの値が大きい両者の違いは驚くほど小さく、ROIを通過しない投影データは画像のSN比を向上させるのにもほとんど役に立たないことが分かる。

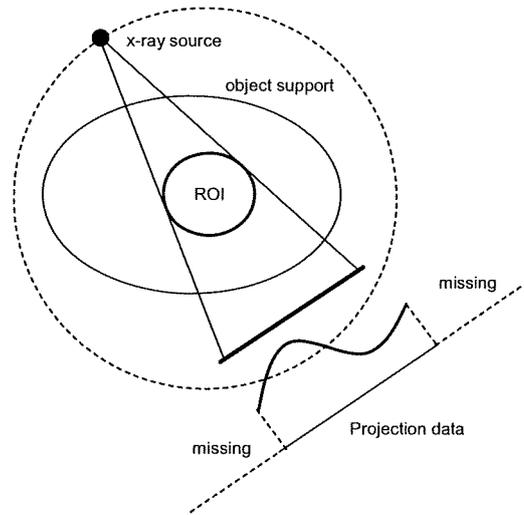


図7 投影データのトランケーションによる物体 support情報の欠損

2. 3 物体 support の推定を含めた画像再構成法

上述の理論により、トランケーションされた投影データからでも物体に関する小さな事前情報 (ROI内部の小領域 B, K において物体 $f(x,y)$ の値が既知であること) があれば厳密なROIの再構成が可能であることが示されたが、あくまで物体のsupport (境界) が事前に既知であることが前提となっている。しかし、図7に示すように左右の両側がトランケーションされた投影データには物体の境界は写っていないため、実際のCTイメージング状況ではsupportが正確に分からない場合が多い。そこで、1) トランケーションされた投影データからの画像再構成において付加情報として用いる物体supportの精度と再構成画像のアーティファクトの関係を評価すること、2) 画像再構成の過程において物体supportを自動推定しアーティファクトを低減する新しい画像再構成法を開発すること、の2つを行った。まず、実験的に付加情報として用いる物体supportの精度と再構成画像のアーティファクトを評価した結果、

画像再構成の精度や安定性は（再構成に付加情報として用いる）物体supportの正確さに大きく依存し、物体supportを正確に推定することは関心領域X線照射方式を実用化するために重要であることが分かった。

物体supportを知る方法として撮影時に患者に光学マーカーをつけて直接センシングする方法も考えられるが、装置構成や撮影プロトコルが複雑になり好ましくない。そこで、画像再構成の反復計算の過程において物体supportを自動推定しアーティファクトを低減する新しい画像再構成法を開発した。新しい手法では、画像再構成の評価関数に画像のL0ノルムを加えることで物体supportの推定を実現している。以降では、この手法について説明する。まず、画像の画素値を一列に並べた N 次元ベクトルを $\bar{x}=(x_1, x_2, \dots, x_N)$ 、投影データを一列に並べた M 次元ベクトルを $\bar{y}=(y_1, y_2, \dots, y_M)$ とする。 \bar{x} と \bar{y} を関係づける行列を $A=(a_{ij})$ で表すと画像再構成は線形方程式 $A\bar{x}=\bar{y}$ を解く問題であるが、トランケーションされた投影データからの画像再構成は行列 A が特異であり、物体support（値がゼロである \bar{x} の成分の集合）が分からないと安定に解が求まらない問題である。そこで、値がゼロである \bar{x} の成分を推定するため、提案手法では以下の評価関数 $f(\bar{x})$ の最小化問題を解くことで画像再構成を行う。

$$\text{Minimize } f(\bar{x}) = \beta \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sum_{j=1}^N x_j^\varepsilon + \text{Distance}(A\bar{x}, \bar{y})$$

$$\text{subject to } \bar{x} \geq 0 \quad (1)$$

ただし、第2項の $\text{Distance}(A\bar{x}, \bar{y})$ は対数尤度や2乗誤差など予測投影データ $A\bar{x}$ と実測投影データ \bar{y} の距離を評価する通常の画像再構成で用いられる関数である。一方、第1項は再構成画像 \bar{x} のL0ノルムと呼ばれ値がゼロである画素数が多いほど小さく評価される。よって、第1項を評価関数に加えることで値がゼロである画素数が多くなるように再構成され、これにより値がゼロである \bar{x} の成分の推定（即ち物体supportの推定）が実現できる。式(1)の最小化問題は、1) ML-EM法やART法などの通常のCT画像再構成法の一反復の計算、2) 値がゼロに近い \bar{x} の成分を物体supportの外側とみなしゼロに置き換えるしきい値処理、の2つのステップを交互に繰り返す比較的単純な反復法を用いて解くことができる。例えば、ML-EM法と組み合わせた時の具体的な計算手順をまとめると、以下ようになる。

[ステップ1] 初期画像を $\bar{x}^{(0)} = \varepsilon > 0$ のように与える。反復回数を $k=0$ とする。

[ステップ2] 次式により、ML-EM法の一反復

の計算を行い中間画像 $\bar{p}=(p_1, p_2, \dots, p_N)$ を求める。

$$p_j = \frac{x_j}{\sum_{i=1}^M a_{ij}} \sum_{i=1}^M \frac{a_{ij} y_i}{\sum_{j=1}^N a_{ij} x_j^{(k)}} \quad (2)$$

[ステップ3] 次式のしきい値処理により物体supportの外側と考えられる画素の画素値をゼロにして、 $k+1$ 回目の近似解

$\bar{x}^{(k+1)}=(x_1^{(k+1)}, x_2^{(k+1)}, \dots, x_N^{(k+1)})$ を求める。

$$x_j^{(k+1)} = \begin{cases} 0 & (p_j \leq \sqrt{1/t_j}) \\ p_j & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad t_j = \frac{\sum_{i=1}^M a_{ij}}{2\beta x_j^{(k)}} \quad (3)$$

[ステップ4] 反復回数を $k=k+1$ として[ステップ2]に戻る。

図8に、上述の手法を用いて人体胸部を模擬した物理ファントムの実投影データを再構成した結果を示す。投影データの測定は、ユタ大学に設置されているシーメンス社製の16列マルチスライスCTスキャナSOMATOMで行った。(b)はトランケーションのない投影データから再構成した画像、(c)は物体supportが未知の場合の再構成画像、(d)は上述の手法で物体supportの推定を行った場合の再構成画像を表している。物体supportが未知の場合は再構成画像に大きな直流成分のずれと低周波アーティファクトが生じているが、上述の手法ではROIの全体でほぼ正しく再構成されている。また、(b)の画像と(d)の画像のROI内部のSN比はほぼ同等であり、関心領域X線照射方式で投影データを測定しても画像のSN比は低下しないことが分かる。

2. 4 その他の検討項目

更に、上述の理論と画像再構成法の発展として、以下の項目についても成果を得た。以下に各項目の概要を述べる。

(1) Interior問題における画像再構成の安定性解析
不足した投影データからの画像再構成は、一般に逆変換が雑音や計算誤差に影響されやすい不安定なものになると考えられている。しかし、関心領域X線照射方式で測定したトランケーションのある投影データの場合には、様々な数値実験の結果から逆変換は安定であることが推測された。そこで、投影データに含まれる統計雑音や計算誤差がどの程度逆変換の過程で拡大されるかを表す雑音拡大の上限値の見積もりを理論的に求め、この問題は逆変換が安定な実用化可能な問題であることを証明した。

(2) 関心領域X線照射方式と画像再構成法の動画像を撮影するダイナミックCTへの拡張
心臓の動きなどの動画像を撮影するダイナミックCTや4次元CTでは、数十秒間に渡ってX線を

連続照射するため静止画像の撮影と比較して被曝量は膨大なものになる。そこで、関心領域X線照射方式を動画像の撮影に拡張した。提案手法では、X線をROIのみに照射してROI外部の被曝量を低減すると同時に、被写体の動きを投影データから推定して画像再構成過程で動きを補償してアーティファクトの少ない画像再構成を行う。この手法によれば、従来心臓イメージングに広く用いられている心電同期法と比較して、測定された全ての投影データを（全く捨てずに）有効に使用して動きも高精度で補償して画像再構成を行えるため、被曝量を大幅に低減してアーティファクトの少ない高画質の画像を得ることが期待される。提案手法の有効性を示すため心臓イメージングを想定した計算機シミュレーションを行い、関心領域X線照射方式と動き補償を組み合わせた手法が動画像の撮影に有効であることを示した。

(3) ピンホールSPECTへの拡張

SPECTでは、生体内に投与した薬剤から放出される γ 線をガンマカメラで測定して画像再構成を行うが、従来のSPECT装置では投影データをトランケーションがないように測定する必要があるため画像の空間分解能に限界がある。そこで、トランケーションされた投影データから厳密な画像再構成が可能な本研究の理論と画像再構成法の特徴を活かして、ピンホールコリメータを用いて物体内の小視野を細かく密にサンプリングした投影データを測定して高分解能の画像を生成する、新しい装置構成方式と画像生成のデータ処理法を提案した。本手法では、図1に示すように、ピンホールコリメータを装着したガンマカメラを用いてピンホールの軌道がROIに近い $180^\circ + \alpha$ の角度範囲を動くように投影データ収集を行う。ただし、微小角度 α はROIを通過する全ての投影データが測定されるように決定する。これによって、ROIを最も細かく密にサンプリングした投影データが収集されると考えられ、画像の空間分解能を向上できる。

(倫理面への配慮)

本研究は、理論の構築が主で動物や人間を対象とした撮影を行っていないため、特に倫理面に配慮する必要はなかった。

D. 考察

関心領域X線照射方式は非常に有効なCT装置構成方式と考えられるが、今後実用化に向けて以下の項目について研究を継続する必要がある。まず、関心領域X線照射方式のキーは『ROI内部の小領域で物体の値が既知である事前情報を利用して解の一意性と安定性を補償する』点であるが、実際様々なるCTイメージングの状況において事

前情報をどのように獲得するかを考える必要がある。例えば、1) X線吸収係数の個人差が無視できる領域（例えば体内のAir Cavityや濃度が既知の造影剤を注入して撮影した血管など）を同定して構成物質の標準のX線吸収係数値を用いて事前情報を作成、2) ROIが物体周辺部に位置する場合は物体外側の空気の部分のX線吸収係数値はゼロであることを事前情報に使う、3) 同じ患者の以前に撮影したCT画像を利用して事前情報を作成、4) 人体CT画像のアトラスを利用して事前情報を作成、4) 低線量でトランケーションがない条件で撮影した予備画像から事前情報を作成、などの方法が考えられる。次に、関心領域X線照射方式を実際のCT装置に組み込み臨床評価を含めた詳細な実験研究を行う必要がある。最後に、画像再構成の理論的側面では、より少ない事前情報で解の一意性と安定性を保証することが可能かという点が残された非常に興味ある問題である。

本手法をSPECTに応用する場合には、SPECTの主要な画質劣化要因である γ 線の吸収・散乱・コリメータ開口特性を補正する必要がある。散乱補正については推定した散乱線を投影データから減算することで、吸収とコリメータ開口特性についてはML-EM法で画像再構成を行う際にシステム行列にこれらの影響を組み込むことで、補正できると考えられる。

E. 結論

本研究では、CT装置やSPECT装置において、関心領域（ROI）のみを細かくサンプリングするように測定したトランケーション投影データから、高精度の画像再構成を行う理論を構築した。本理論により、測定データと事前情報の組み合わせがどのような条件を満足すれば解の一意性が成立し高精度の画像再構成が可能になるかが解明され、実際に装置で使用する画像再構成法を開発することができた。即ち、本研究プロジェクトで開発する小視野を拡大して超高分解能で撮影する新しい方式のSPECT装置に適用する準備は整ったと考えられ、次年度以降では装置開発を行っているグループと連携して実データによる実験や装置への組み込みを検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表（本研究に関係あるもののみ）

[1] E.A.Rashed and H.Kudo: Intensity-based Bayesian framework for image reconstruction from sparse projection data, 日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, Vol.27, No.4, pp.243-251 (2009)

[2] E.A.Rashed, H.Kudo, and F.Noo: Iterative

region-of-interest reconstruction from truncated CT projection data under blind object support, 日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, Vol.27, No.5, pp.321-331 (2009)

[3] 工藤博幸, イサムラシド: インテリアCTにおける画像再構成法の提案, 映像情報メディカル, Vol.41, No.13, pp.1341-1347 (2009)

[4] 工藤博幸: MRI情報をを用いた脳血流SPECT画像の解析と再構成, 日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, Vol.28, No.1, pp.19-25 (2010)

[5] Q.Huang, T.Zeniya, H.Kudo, H.Iida, and G.T. Gullberg: Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge -An application for high resolution pinhole brain imaging, Proceedings of 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, pp.358-361 (2009)

[6] T.Zeniya, Y.Hirano, T.Sakimoto, K.Ishida, H.Watabe, N.Teramoto, H.Kudo, K.Minato, J.Hatazawa, and H.Iida: Conceptual design of high resolution and quantitative SPECT system for

imaging a selected ROI of human brain, Conference Record of 2009 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Paper No. M10-1 (2009)

2.学会発表 (本研究に関係あるもののみ)

[1] E.A.Rashed and H.Kudo: Recent advances in interior tomography, 京都大学数理解析研究所研究集会-21世紀の数理解析: アルゴリズムとモデリング (2009)

[2] 工藤博幸, 医療用CTにおける画像再構成法の進歩, 第10回X線マイクロ・ナノトモグラフィ研究会 (2009) 招待講演

[3] 工藤博幸, 最先端CT画像再構成-医用画像生成のソフトウェア技術, 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB) 創立10周年記念シンポジウム (2009) 招待講演

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし.

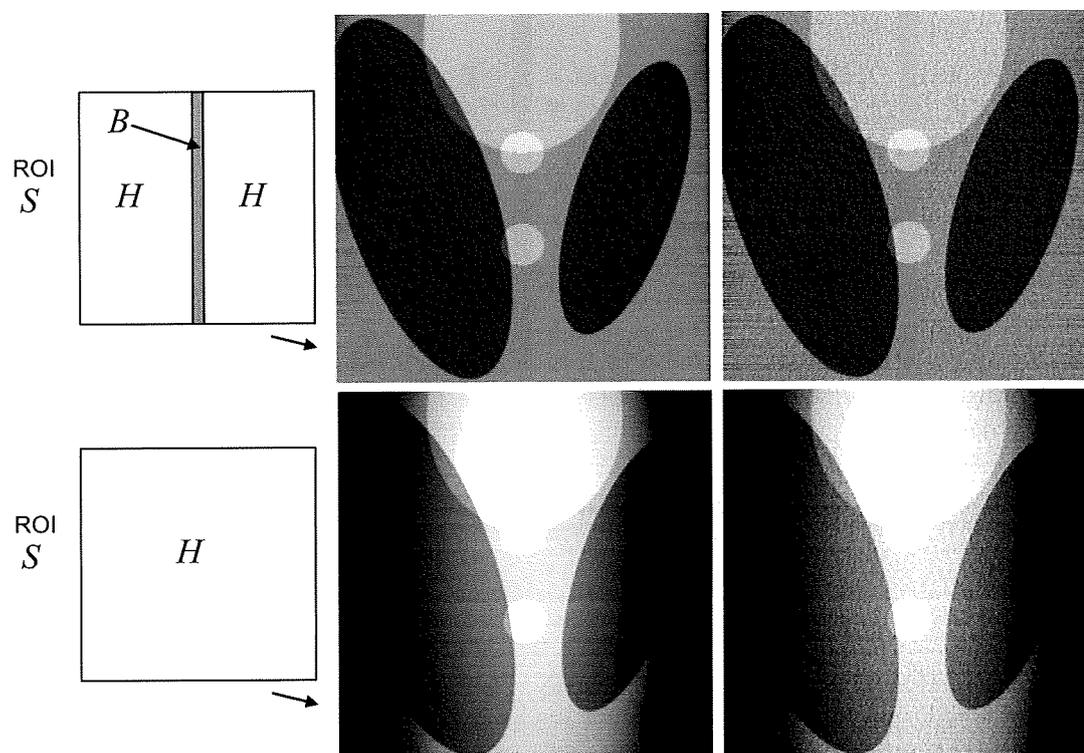


図4 計算機シミュレーションの結果 (1列目: 実験の設定, 2列目: 雑音を含まない投影データからの再構成画像, 3列目: 雑音を含む投影データからの再構成画像)

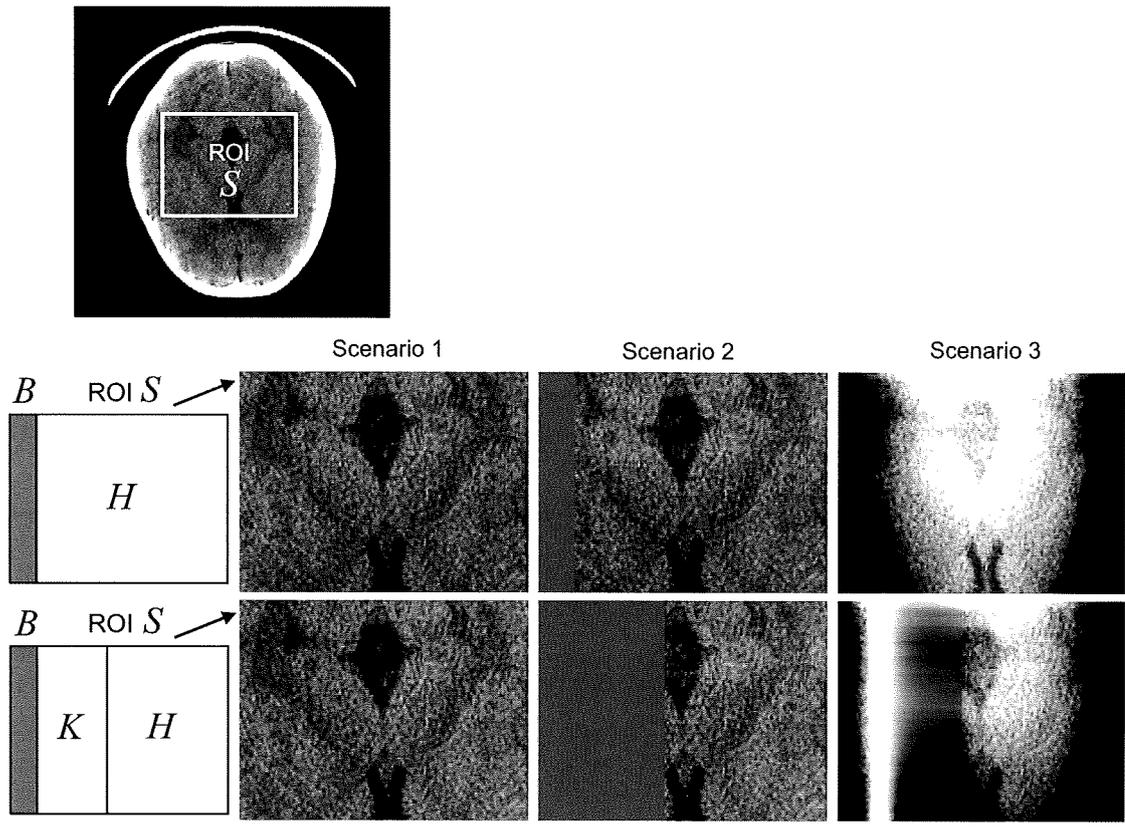


図5 CT装置の実投影データを用いた再構成結果（左から）2列目：領域 B, K の事前情報をFBP画像から作成，3列目：領域 B, K の事前情報を一定値として近似，4列目：事前情報なし）

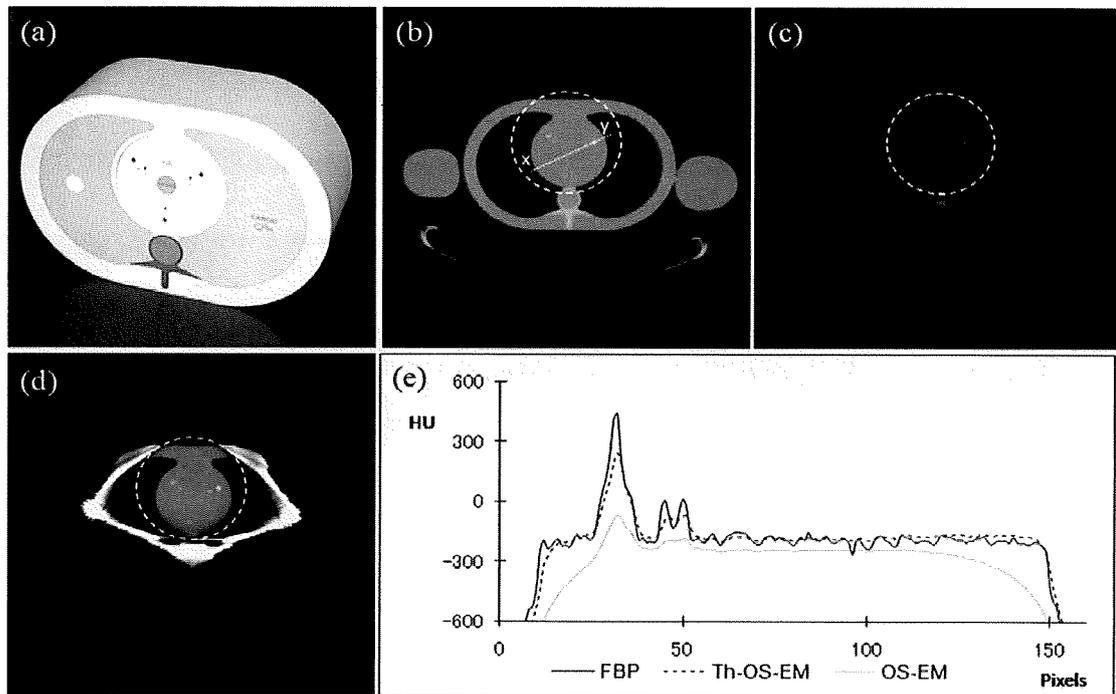


図8 (a) 人体胸部を模擬した物理ファントム，(b) トランケーションのない投影データからの再構成画像，(c) 物体supportが未知の場合の再構成画像，(d) 提案手法により物体supportの推定を行った場合の再構成画像，(e) 再構成画像のROI内部のプロファイル（実線：(b)，薄い点線：(c)，濃い点線：(d)）

PETを用いたDDS評価との比較および調査に関する研究

研究分担者 菅野巖（独）放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター センター長

研究要旨

PETによる脳へのDDS評価の基礎となる脳微小血管の構築と微小循環をラットで検討した。二光子顕微鏡を用いてラット大脳皮質表層部の微小血管構築を計測した。1本の血管を動脈から静脈へとトレースした結果、平均7回の分岐を繰り返し血管腔の最短長は約1mmであり、毛細管における赤血球の流速は約0.4mm/secであることが判明した。

A. 研究目的

PETを用いたDDS評価には血流量の評価と共に血管構築の詳細な検討も重要になる。本研究ではラット大脳皮質の微小血管構築を詳細に検討することで、DDS評価に重要な因子となる脳内血管の通過時間の評価に有用なデータになる。

B. 研究方法

二光子顕微鏡を用いて頭骨を開頭したイソフレン麻醉下ラットの大脳皮質血管の分岐と分岐点間の血管長、および、赤血球の速度を測定した。二光子顕微鏡は通常の共焦点顕微鏡に比べ、波長が長い近赤外線領域光を励起光に使用するため計測可能な深度は最大約1mmに達する。測定条件はXY方向測定視野0.9mm、（0.45mm四方の範囲をZ方向に10ミクロン間隔で脳表から0.6mmまで連続撮影した。また、赤血球流速は14frame/secの連続測定からFITC標識した赤血球の移動距離から計測した。

C. 研究結果

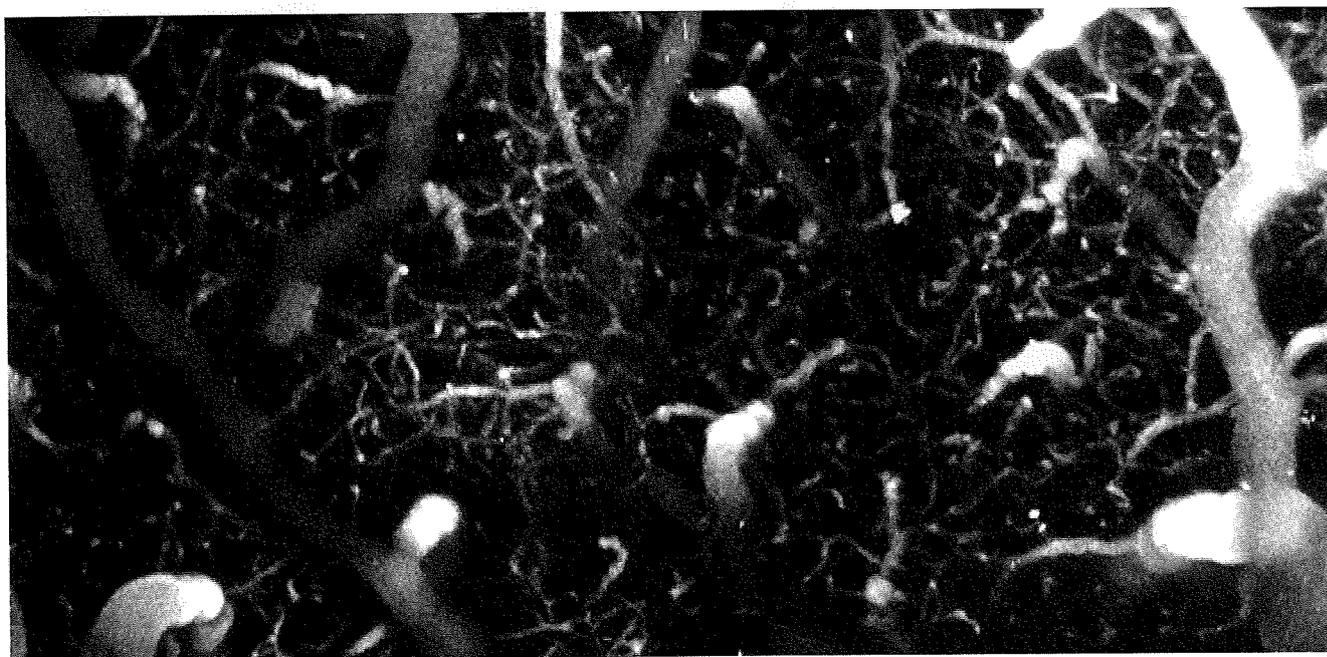
図1に計測した脳血管の全体を示す。動脈から静脈までをトレースした結果、平均7回の分岐を繰り返し、血管腔の全長は約1mmであった。深さ0-0.3mmでの赤血球速度は 0.4 ± 0.4 mm/secであった。

D. 考察

ラット脳表皮質の微小血管の分岐形態と赤血球の流速を検討した結果、血管構築はこれまでの報告と同様であるが、流速は報告に比べ低かった。麻酔条件などの検討が必要である。

E. 結論

ラットの大脳皮質実質部の微小血管最短長は動脈から静脈まで約1mmであり、赤血球の毛細管での流速は0.4mmであった。これらのデータをもとにDDSでの目的とする薬剤のBBB透過率を検討する必要がある。



F. 研究発表

1. 論文発表

1. Masamoto K, Obata T, Kanno I. Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 662:57-61
2. Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T. Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11)C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab.* (1):187-95; 2010
3. Zhelev Z, Bakalova R, Aoki I, Matsumoto K, Gadjeva V, Anzai K, Kanno I. Nitroxyl radicals for labeling of conventional therapeutics and noninvasive magnetic resonance imaging of their permeability for blood-brain barrier: relationship between structure, blood clearance, and MRI signal dynamic in the brain. *Mol Pharm.* 6(2):504-12; 2009
4. Matsuura T, Takuwa H, Bakalova R, Obata T, Kanno I. Effect of cyclooxygenase-2 on the regulation of cerebral blood flow during neuronal activation in the rat. *Neurosci Res.* 65(1):64-70; 2009
5. Kershaw J, Tomiyasu M, Kashikura K, Hirano Y, Nonaka H, Hirano M, Ikehira H, Kanno I, Obata T. A multi-compartmental SE-BOLD interpretation for stimulus-related signal changes in diffusion-weighted functional MRI. *NMR Biomed.*(7):770-8; 2009
6. Kawamura K, Yamasaki T, Yui J, Hatori A, Konno F, Kumata K, Irie T, Fukumura T, Suzuki K, Kanno I, Zhang MR. In vivo evaluation of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein modulation in the brain using [(11)C]gefitinib. *Nucl Med Biol.* 36(3):239-46; 2009
7. Matsubara S, Moroi J, Suzuki A, Sasaki M, Nagata K, Kanno I, Miura S. Analysis of cerebral perfusion and metabolism assessed with positron emission tomography before and after carotid artery stenting. *Clinical article. J Neurosurg.*;111(1):28-36; 2009
8. Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Sakata M, Ishikawa M, Ito H, Kanno I, Ishiwata K, Kimura Y. Improvement of likelihood estimation in Logan graphical analysis using maximum a posteriori for neuroreceptor PET imaging. *Ann Nucl Med.* 23(2): 163-71. 2009

2.学会発表

1. Iwao Kanno: 4th Imaging in Pre-Clinical & Clinical Drug Development Conference, 4th Imaging in Pre-Clinical & Clinical Drug Development Conference, サンフランシスコ, 2009.03
2. Rumiana Bakalova-Zheleva, Zhivko Zhelev, Daisuke Kokuryo, Ichio Aoki, Iwao Kanno: Multimodal quantum dot probe for optical and magnetic resonance imaging of colon cancer,, 第4回日本分子イメージング学会, 東京都, 2009.05
3. Miho Shidahara, Charalampos Tsoumpas*, Hiroshi Ito, Yuichi Kimura, Tetsuya Suhara, Iwao Kanno, Federico E. Turkheimer*, et.al: Functional and Structural Synergy for Resolution Recovery and Partial Volume Correction in Brain PET, Brain'09 & BrainPET'09, Chicago, 2009.06
4. 伊藤 浩、菅野 巖、その他: 脳賦活による局所脳有効酸素拡散能の変化、第21回 日本脳循環代謝学会総会、豊中市、2009.11
5. 伊藤 浩、菅野 巖、茨木 正信*: 脳賦活時の局所脳有効酸素拡散能の変化について、第66回日本核医学会 北日本地方会、仙台市、2009.11
6. 田桑 弘之、ヨナス オーティオ、正本 和人、松浦 哲也、小島 隆行、菅野 巖: ひげ刺激負荷に対する覚醒マウスの脳血流反応及び自発的運動量との相関、第21回日本脳循環代謝学会、大阪、2009.11
7. Rumiana Bakalova-Zheleva, Zhivko Zhelev, Daisuke Kokuryo, Genoveva Zlateva*, Ichio Aoki, Iwao Kanno: Multimodal quantum dot probe for optical imaging of colon cancer,, 4th European Molecular Imaging Meeting, バルセロナ, 2009.05
8. 木村 裕一、関 千江、橋爪 宣弥、北村 圭司、菅野 巖、その他: 小動物用微量容量採血・血漿分離システムの開発 — 遠心分離システムへの血液の移行性の検討 —、第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会、東京、2009.05
9. 田桑 弘之、正本 和人、ヨナス オーティオ、松浦 哲也、小島 隆行、菅野 巖: 覚醒マウスの脳活動イメージング、第4回日本分子イメージング学会・学術集会、東京、2009.05
10. Miho Shidahara, Hiroshi Ito, Tatsui Otsuka, Youko Ikoma, Chie Seki, Fumitoshi Kodaka, Ryosuke Arakawa, Harumasa Takano, Hidehiko Takahashi, Yuichi Kimura, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara: Error Analysis of Dopamine D2 Receptor Occupancy