

1.5テスラMRIを用いた高輝度頸動脈プラークと心血管イベントとの関連の評価

研究分担者 山田 直明 国立循環器病研究センター 放射線診療部 特任部長

研究要旨

MRIの非造影T1強調画像で認められた高輝度頸動脈プラークの存在は虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する独立した危険因子であることがわかった。この成果は、不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築を目指す本研究の進展に大きく寄与するものである。

A. 研究目的

虚血性心疾患患者で非造影T1強調画像による高輝度頸動脈プラークを有する患者と低輝度プラークを有する患者を前向きに登録し、両群間で心血管イベントの発生を比較することにより、MRIで認められた高輝度頸動脈プラークが虚血性心疾患患者の心血管イベントに対する危険因子であることを証明すること。

B. 研究方法

1.5テスラMRI（非造影T1強調画像）で高輝度プラークを認めた虚血性心疾患患者群（116人）と高輝度プラークを有さない群（101人）の2群にわけ、平均3年間の追跡を行い、心血管イベントの発生を比較した。

（倫理面への配慮）

臨床試験実施に係る生データおよび同意書などを取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮した。試験の目的以外に、試験で得られた患者のデータを使用しない

C. 研究結果

高輝度頸動脈プラーク群は、高輝度プラークを有さない群に比べて有意に心血管イベントが多かった。（添付図1）さらに、Cox regression analysisでは、MRIによる高輝度プラーク群が、エコーで得られる従来からの心血管イベントの予測因子である内臓中膜複合体厚（IMT）よりも強力な危険因子であることを示した。（hazard ratio [HR]: 3.10; 95% confidence interval [CI]: 1.79–5.01, $p < 0.0001$ compared with IMT (HR: 1.79, 95% CI: 1.19–4.01, $p = 0.021$)

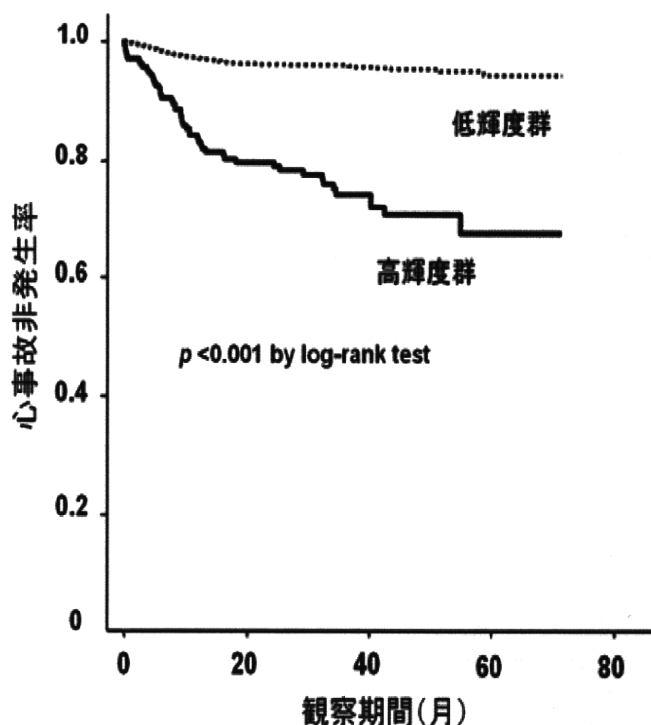
D. 考察

非造影T1強調MRIによる頸動脈プラークの性状評価は虚血性心疾患患者のリスク評価に対して臨床上有益な情報を与える。

E. 結論

非造影T1強調画像で高輝度に描出される頸動脈プラークは虚血性心疾患患者の心血管イベントを予測する強力な予後規定因子である。

添付図1:



F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, Naito H. High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. *JACC* 2011 (impress)
- 2) Takigawa M, Hashimura K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kiso K, Nanasato M, Yoshida Y, Hirayama H. Annual Electrocardiograms Consistent with Silent Progression of Cardiac Involvement in Sporadic Familial Amyloid Polyneuropathy: A Case Report. *Internal Medicine* 49 : 139-144:2010
- 3) Sato T, Kanzaki H, Ishida Y, Amaki M, Ohara T, Hasegawa T, Hashimura K, Nakatani S, Yamada N, Ikeda Y, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M. Second Left Ventricular Aneurysm Newly Developed in a Patient With Untreated Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 74(11) : 2477-2478:2010
- 4) Hishikawa T, Iihara K, Yamada N, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto S. Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis. *J Neurosurg* 113 : 890-896:2010

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

ヒドロキサム酸型MMP-2可視化プローブの開発に関する研究

研究分担者 古本 祥三 東北大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

動脈硬化プラークの不安定化に関与することが知られているMMPの画像化を目的として、MMP阻害剤をベースとしたPET用プローブの開発を行った。これまでに開発した $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ の改良タイプとして、MMPに対する結合性の向上が期待できるヒドロキサム酸MMP阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47H}$ を合成した。非標識体によるMMP活性阻害試験では、IC₅₀は0.28 nMと非常に強力な阻害活性を示した。そして $[^{18}\text{F}]\text{SAV47H}$ の標識合成法を確立し、健常マウスにおいて小動物PETによりその基本的な体内動態特性を評価したところ、 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ に比較して肝臓からの消失が速やかで、頸部から胸部にかけての領域に非特異的集積が少ないことが明らかになり、この部位でのMMPイメージングの実現可能性を示唆する結果が得られた。

A. 研究目的

動脈硬化プラークの不安定化に関与する重要な生体分子として、細胞外基質分解酵素の一種であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が知られている。MMPは、基底膜の構造支持体であるコラーゲン繊維に対する分解性があり、不安定プラークの脆弱性に深く関与している。従って、プラーク病変中のMMPの発現や活性度を生体可視化できれば、プラーク不安定化の程度を評価することによって、関連した疾患の予後や治療方針の選択に役立てることができると期待されている。このような観点から、本事業ではPETによるMMPの生体可視化を目的として、MMP阻害剤をベースとしたPET用プローブの開発に取り組んできた。前年度は、カルボン酸型 ^{18}F -標識MMP阻害剤 $[^{18}\text{F}]\text{SAV47}$ を用いた心虚血ラットにおけるMMPイメージング研究を行い、病理検査でMMP発現が確認された虚血領域に、相対的に高く放射能が集積することが確認し、MMPを生体可視化できる可能性を示した。一方で、病変に対するより明瞭な画像化や特異的集積性を向上させるためには、MMP画像化プローブの改良が必要と考えられた。そこで本研究では、その改良を目的として、MMPに対する結合性の向上が期待できるヒドロキサム酸 ^{18}F -標識MMP阻害剤の開発を目指した。

B. 研究方法

目的とするヒドロキサム酸型MMP阻害剤としては、SAV47のカルボキシ基をヒドロキサム酸基に変えたSAV47H (図1) を合成することにした。

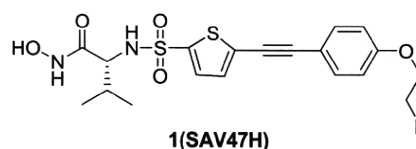


図1 ヒドロキサム酸型MMP阻害剤SAV47Hの構造。

まずは、SAV47Hの部分構造である中間体2を図2の合成式に従って合成した。

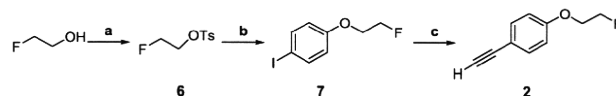


図2 (a) TsCl, NMM, CHCl₃; (b) 4-iodophenol, NaH, DMF; (c) 1. Trimethylsilylacetylene, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, TEA, DMF, 65°C; 2. 2 M NaOH, MeOH.

化合物3は、メチルエステル体3aとtert-ブチル体3bの2種類を図3の合成式に従って合成した。

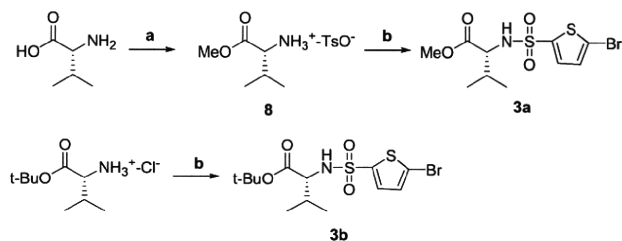


図3 (a) TsCl, TsOH·H₂O, MeOH, reflux; (b) 2-Bromo-5-thiophenyl chorilide, NMM, CHCl₃.

化合物4から1への合成は、図4の合成条件に従って合成した。

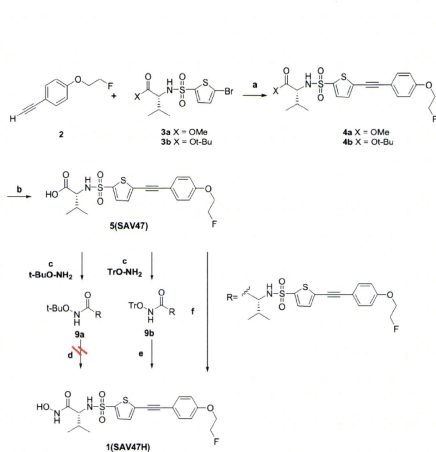


図4 (a) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, TEA, DMF, 50°C; (b) 2 M NaOH, MeOH, Reflux; (c) WSCI, HOBT, TEA, CH₂Cl₂; (d) 50% TFA/CH₂Cl₂, 1 h; (e) 2% TFA/CH₂Cl₂, 2, TIPS; (f) Hydroxylamine, BOP, HOBT, DIEA, DMF.

合成したSAV47Hについて、MMPに対する阻害能力を調べる目的で、MMP-2活性測定キットを利用し、阻害定数IC₅₀値を求めた。比較として、改良前のSAV47についてもIC₅₀値を求めた。

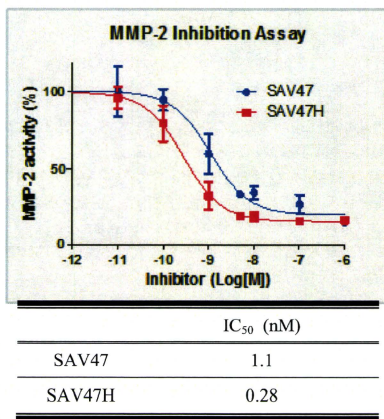


図5 SAV47HのMMP-2活性阻害試験

SAV47Hのフッ素18標識体については、図6の合成式に従って合成した。まず、^[18F]SAV47を標識合成し、HPLCで精製した後、HOBTとBOPを用いてヒドロキシルアミンとの縮合反応を行って、^[18F]SAV47Hの合成を行った。

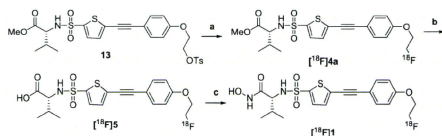


図6 a) Kryptifx 2.2.2., K₂CO₃, 18F-, DMSO, 110 °C, 10 min; b) 2 M NaOH, DMSO, 110 °C, 10 min; c) Hydroxylamine, BOP, HOBT, DMF, DIEA

標識合成した^[18F]SAV47Hについては、その体内動態性の基本的特徴を探る目的で、健常マウスによる小動物PET撮像を行った。なお、動物実験に関しては、東北大学の動物実験委員会で倫理的審査・承認を経た後、動物愛護上の配慮をとりつつ実験を行った。

C. 研究結果

目的とするSAV47Hは、多段階の合成ステップを経て合成することに成功した。まずは出発原料である2-フルオロエタノールとp-トルエンスルホニルクロリド(p-TsCl)とを反応させ、ヒドロキシル基をトシル化した。続いて、トシル体6と4-オードフェノールを核置換反応させ、化合物7を得た。続いて、化合物7とトリメチルシリルアセチレンを、菌頭反応によりカップリングさせた後、水酸化ナトリウム水溶液を用いたトリメチルシリル(TMS)基の脱保護反応を行うことで化合物2を得た。化合物3aの合成は、まずD-パリンを出発原料とし、メチルエステル体のトシル塩8を合成した。

続いて化合物8と2-ブromo-5-チオフェンスルホニルクロリドから化合物3aを得た。化合物3bについては市販のD-パリン-tert-ブチルエステル塩酸塩を出発原料として、化合物3aと同様に合成できた。化合物4a-bは化合物2, 3をPd(PPh₃)Cl₂とCuIを触媒とした菌頭反応を行い、カップリングすることで合成した。続いてエステル脱保護反応を試みた。初めにアミノ酸のラセミ化を抑制するため、化合物4bを、酸トリフルオロ酢酸(TFA)を用いて化合物5(SAV47)へ変換する方法を試みたが、副反応が起き収率が低下した(30%以下)。そこで、塩基として水酸化ナトリウムを用い、メチルエステル体化合物4aを加水分解する方法で化合物5を得た。

化合物5から化合物1へのヒドロキサム酸化は、縮合剤WSClとHOBTを用い、化合物5とO-保護ヒドロキシルアミン誘導体をそれぞれ縮合反応させヒドロキサム酸エステル9a-bを合成した。続いて脱保護することで化合物1を得る方法を試みたところ、9bを経由する方法では副反応が起きてしまい目的化合物は得られなかった。一方、9aを経由する方法では目的化合物1を得ることが出来た。また、化合物5とヒドロキシルアミン塩

酸塩との縮合反応から、ダイレクトに化合物1を得ることもできた。

SAV47HのMMP-2活性阻害実験では、典型的なシグモイド曲線をとって用量依存的に阻害活性を示すことが確認された。その曲線から阻害定数IC50と算出すると、0.28 nMと非常に低い値を示し、比較として評価したSAV47よりも強力にMMP-2活性を阻害することが明らかになった。

標識合成に関しては、まず、フッ素標識反応後に、ワンポットでメチルエステルのアルカリ加水分解を行い、HPLCで精製したところ、放射化学的収率36-80% (減衰補正後)、放射化学的純度97%以上でカルボン酸体[18F]5を得ることが出来た。続く縮合反応については、様々な縮合剤を試したところ、BOPHOBを用いた時が最も収率良く[18F]SAV47Hを合成することができた。この縮合反応条件の最適化を目的として、反応開始後からの[18F]SAV47Hの放射化学的収率の経時変化を調べたところ、[18F]SAV47Hの収率は反応時間 2 分で45 % に達し、以降緩やかに進行しながら反応時間15 分で74 %へ到達、その後ほぼ横ばいに推移した。従ってこの結果より、縮合反応の反応時間は平衡に達した15 分で十分であることがわかった。またこの際、構造が不明な2種の副生成物(byproduct1, byproduct2)の存在が確認された (図7)。

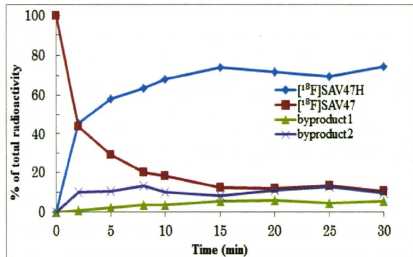


図7 標識合成時のヒドロキサム酸化反応

最終的には全工程で放射化学的収率16%(放射減衰補正後)、放射化学的純度は可溶性剤tweenを用いて生理食塩水へ溶解した製剤化後において93%で[18F]SAV47Hを得ることが出来た。

小動物PETを用いた体内動態性に関しては、投与後5-90分まで放射能の体内分布を計測し、その後、撮像5 min間隔で放射線計測値を画像データとして再構成し、Coronal断面像を得た (図8)。放射能体内分布の特徴としては素早い肝臓からの排泄、腸管への集積が見られる。25-30分のデータでは肝臓より殆どの放射能が消失し腸管へ集積した。また、比較対象として行った[18F]SAV47への投与もほぼ同等の動態を示した

が、[18F]SAV47Hよりも肝臓からの排出が遅いことが確認された。18F-標識PET用薬剤で問題となる、18F-の骨への集積は殆ど確認出来なかった。

D. 考察

MMP阻害剤の阻害能力は、酵素活性中心の亜鉛金属に配位する官能基のタイプによって大きく影響を受ける。ヒドロキサム酸基は、もっとも強く亜鉛に配位し、阻害活性を高める官能基であり、本研究ですでに開発していたMMP阻害剤SAV47をベースとして、そのヒドロキサム酸型阻害剤SAV47Hの開発を試みた。そして目的とするSAV47Hの合成に成功し、想定したとおり非常に阻害活性を示すことが明らかになった。この阻害活性の強さは、MMP活性中心への結合力の強さと関連すると考えられるため、SAV47よりも優れたMMP画像化プローブとしての期待がもてる。そこで、そのフッ素18標識体の合成を検討したところ、[18F]SAV47Hを合成できる方法を確立できた。ただ、操作手順が多く、今後、簡便性に優れた手法の構築が課題になると考えられる。[18F]SAV47Hの小動物PETによる動態評価では、[18F]SAV47に比較して肝臓からの消失が速やかで、頸部から胸部にかけての領域に非特異的集積が少ないことが明らかになり、この部位でのMMPイメージングの実現可能性が期待できる。

E. 結論

本研究において、ヒドロキサム酸型の新規MMP阻害剤SAV47Hの開発に成功した。そのフッ素18標識体の合成法については今後の課題を残したが、非常に阻害活性が強く、従来のSAV47よりも体内動態性に優れた結果も得られ、より優れた画像化性能が期待できる改良型MMP画像化プローブの開発に成功した。

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

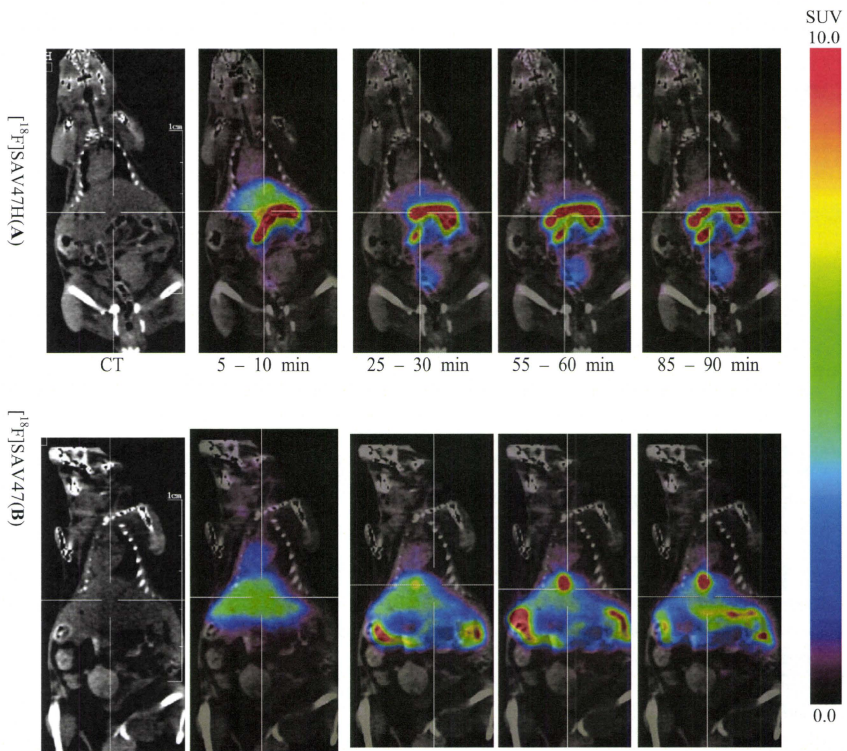


図8 ICRマウスにおける[¹⁸F]SAV47Hの小動物PET/CT像

MRIブランクイメージング撮像パラメータの最適化

研究分担者 田村 元 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

MRIブランクイメージング検査のプロトコル・撮像法の最適化や、得られる画像の正しい解釈のためには、撮像シーケンスとそれにより得られる信号について、正しく理解しておく必要がある。そのために、撮像パラメータを様々に変化させたときの信号強度の変化を簡単にシミュレートでき、ウェブ上でインタラクティブに操作可能なツールを作成した。また、信頼できるシミュレーションをするためには、緩和時間を知らなければならないが、ブランク組織のような1ミリ以下のサイズのものでも比較的短時間で縦緩和時間を測定できるMRI撮像方法を考案した。

A. 研究目的

MRIブランクイメージングにおいては、現在、T1強調、T2強調をはじめ、様々なコントラストを持ち、サブミリメートルの解像度を有する、画像診断に耐えうるイメージが、臨床機を用いて得られるようになっており、頸動脈に関しては、ブランクイメージングが日常診療に取り入れられ始めている。この様な背景のもと、臨床的イメージング診断法の標準化を目的として、その標準化の手助けとなるソフトウェアの作成を試みた。

B. 研究方法

スピンエコーT1、T2強調画像、MRA、MPRAGEなどのシーケンスについて、緩和時間などのブランクコンポーネントの性質と、撮像パラメータを与えて、MRI信号強度を計算する関数を作った。それらの条件を与えたときに、信号強度と縦緩和時間の関係がどうなるかをグラフで表し、また、画像としてはどのようなコントラストになるかを、単純なモデル画像で表現した。マウスを用いてパラメータを簡単に変化させることができるようにし、それに応じて信号強度が変化の様子を画像で表現するようにプログラムし、ウェブ上に公開した。

サブミリメートルの空間分解能で縦緩和時間(T1)を測定するため、高磁場装置(3T、フィリップス社製)を用い、繰り返し時間12ミリ秒、エコー時間5.2ミリ秒のLock-Lookerタイプで、反転パルスの間隔を一定(2 or 3秒)とし、6度と12度の2種類のフリップ角でデータを取得する3Dシーケンスを作成した。2×0.64×0.64ミリの空間分解能(スライス厚2ミリ、FOVが160ミリ、画像マトリックスが256)で、parallel imaging技術を用いることにより撮像時間を短縮した。

C. 研究結果

簡単なマウス操作により、MRIの撮像条件を変えたときに信号強度がどうなるかを、短時間に計算して結果を表示することができる、インタラクティブなウェブページを作成することができた。縦緩和時間測定用に作成した3Dシーケンスを用いて、健常ボランティアを対象に得られた画像の例を図1に示す。

D. 考察

このツールでは緩和時間などのブランク構成要素のMR特性を与えれば、様々な撮像条件において信号強度がどうなるかを見ることが可能で、撮像条件の最適化をする際の参考になると考えられる。多くの医療機関では、臨床の現場でインターネットに接続するための条件は整っていると思われる、このツールは手軽に撮像条件をチェックする上で有用であろう。

しかし、多スライス撮像のコントラストに影響する磁化移動の効果を取り入れていない事が弱点である。シミュレーションに必要な独立変数のなかで、ブランク構成要素の緩和時間が十分には知られておらず、作成した緩和時間測定用シーケンスを用いて、今後さらにブランクの特性を明らかにしていく研究が必要である。

E. 結論

ブランクMRI診断の標準化を目標に、臨床現場で使いやすい信号強度シミュレーション用ソフトウェア、および、緩和時間測定用MRパルスシーケンスを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田村元, 永坂竜男. 臨床MRI撮像条件最適化援助ツールの開発. 東北大学医学部保健学教科 19:117-123, 2010.

参考URL:

http://www.nidi.med.tohoku.ac.jp/webMathematica/MRI_Notes/

2. 学会発表

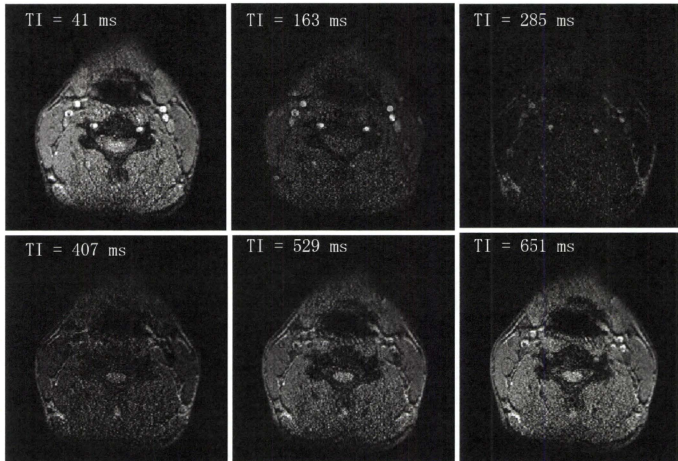
第39回日本磁気共鳴医学会大会にて発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

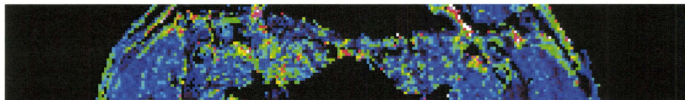
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録その他 なし

図1 縦緩和時間測定用 3DMRI シーケンスで得られた画像の例

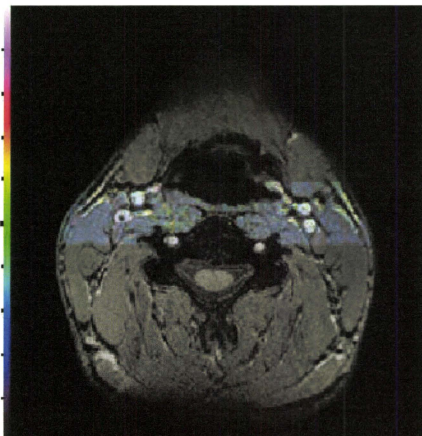
(a) 反転時間毎の画像



(b) 頸動脈付近の R1 (1/T1) マップ (0-2.5 /s, 青で表示されている筋肉が0.6 /s 程度))



上図における
位置を参照する
ための画像



頸動脈ハイリスクプラーク(AHA type VI)と冠動脈3枝病変との関連

研究分担者 大田 英揮 東北大学病院放射線診断科 医師

研究要旨

頸動脈MRIで同定されたハイリスクプラーク（複雑プラーク、AHA type VI）と冠動脈3枝病変の関連について、冠動脈病変を有する患者43例で検討した。背景となる臨床的な動脈硬化の危険因子で補正した結果、頸動脈のハイリスクプラーク冠動脈3枝病変は有意に相関していた（調整オッズ比, 6.6, $p=0.04$ ）。頸動脈MRIは、重度の冠動脈疾患を有する患者に対する低侵襲的なマーカーとなりうる。

A. 研究目的

超音波による頸部頸動脈動脈硬化病変の計測値（Carotid intima-media thickness, CIMT 等）は冠動脈疾患のリスクを予測するマーカーである。頸動脈のプラークMRI検査は、高い組織コントラストを有する検査法であるため、動脈硬化性病変の性状を低侵襲的に評価することが可能になってきた。本研究では、動脈硬化病変の重症度の評価法として、3テスラMRIにて同定される頸動脈複雑プラークと冠動脈病変との関連性を検討した。

B. 研究方法

経皮的冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス手術予定の43例（男性:37例、女性:7例）に対し、頸動脈プラークMRI（TOF、T1強調像、造影T1強調像、T2強調像、MPRAGE）を施行した。(1)内腔表面欠損、(2)プラーク内出血、(3)石灰化結節のうち、少なくとも1所見を認めるものを「頸動脈複雑プラーク(AHA type VI)」と定義し、その有無を評価した。MRIにて頸動脈最大壁厚も計測した。動脈硬化の危険因子（年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙）についても評価した。冠動脈造影による3枝病変の有無と、各項目との関連を多変量解析にて検討した。

（倫理面への配慮）

全例からインフォームド・コンセントを書面により取得した。データを公表する場合には患者とは連結不可能なように匿名化した。

C. 研究結果

頸動脈複雑プラークを18例に、冠動脈3枝病変を20例に認めた。頸動脈複雑プラークの存在と年齢が、冠動脈3枝病変の有無と独立して有意に

相関していた（複雑プラーク：調整オッズ比 =6.6, 95% CI=1.1, 42.1, $p=0.04$, 年齢(10歳毎)：調整オッズ比=1.2, 95%CI=1.0, 1.4, $p=0.02$ ）。頸動脈壁厚は、冠動脈3枝病変の有無との有意な関連を認めなかった（調整オッズ比(1mm毎)=0.6, 95% CI=0.3, 1.2, $p=0.16$ ）。

D. 考察

過去の報告によると、超音波で計測された狭窄病変(50%以上の狭窄)や、頸動脈壁厚が冠動脈病変と有意に関連があるとされている。本症例群による結果では、MRIで評価されたプラーク性状が冠動脈の重症度と有意に関連しており、頸動脈壁厚は有意な相関を示さなかった。

以上から、壁厚や狭窄度といった壁の形状よりも、動脈硬化病変のプラーク性状がより、polyvascular disease（脳血管障害、心血管障害、末梢血管障害の複数領域の障害を有する状態）の重症度を反映していると推察される。

Polyvascular diseaseを有する患者の予後は、単領域の動脈硬化疾患を有する患者よりも不良であると考えられている。頸動脈MRIは超音波検査ほど簡便な検査ではないが、operator dependentの検査ではなく、低侵襲的であることから、動脈硬化性疾患の重症度を判断するのに有用なツールとなりうる。

E. 結論

AHA type VI の頸動脈プラークと年齢（高齢）は、冠動脈の3枝病変の有無と有意に関連していた。

頸動脈プラークMRIは、重度の冠動脈疾患を有する患者に対する低侵襲的なマーカーとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, Demarco JK. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study. *Stroke*. 2010;41:1630-5.
2. Demarco JK, Ota H, Underhill HR, Zhu DC, Reeves MJ, Potchen MJ, Majid A, Collar A, Talsma JA, Potru S, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Yarnykh VL, Yuan C. MR Carotid Plaque Imaging and Contrast-Enhanced MR Angiography Identifies Lesions Associated with Recent Ipsilateral Thromboembolic Symptoms: An In Vivo Study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1395-1402.
3. Zhu DC, Vu AT, Ota H, Demarco JK. An optimized 3D spoiled gradient recalled echo pulse sequence for hemorrhage assessment using inversion recovery and multiple echoes (3D SHINE) for carotid plaque imaging. *Magn Reson Med*. 2010;64:1341-1351.
4. Chen H, Cai J, Zhao X, Underhill H, Ota H, Oikawa M, Dong L, Yuan C, Kerwin WS. Localized measurement of atherosclerotic plaque inflammatory burden with dynamic contrast -enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2010;64:567-73
5. Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, Yu W, DeMarco JK, Polissar NL, Ota H, Zhao X, Dong L, Oikawa M, Yuan C. A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1068-75.
6. 大田英揮 MRIを用いたプラークイメージング、臨床放射線 2010;55(10):1195-1201
7. 大田英揮、及川美奈子：頸部頸動脈のプラークイメージング、脳MRI 3 血管障害・腫瘍・感染症・他。秀潤社 2010; 86-96

2. 学会発表

1. Hideki Ota, Mathew J. Reeves, David C. Zhu, Arshad Majid, Alonso Collar, Chun Yuan, J. Kevin DeMarco. Sex Differences of High-Risk Carotid Atherosclerotic Plaque in Asymptomatic Patients with Varying Levels of Stenosis -in vivo 3.0T MRI study. 22nd Annual International Conference on Magnetic Resonance Angiography. Seoul, South Korea. Oct 6-Oct 9, 2010
2. Hideki Ota, Mathew J. Reeves, David C. Zhu, Arshad Majid, Alonso Collar, Chun Yuan, J. Kevin DeMarco. Sex Differences of High-Risk Carotid Atherosclerotic Plaque in Asymptomatic Patients with Varying Levels of Stenosis -in vivo 3.0T MRI study. International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2010. Stockholm, Sweden. May 1-May 7, 2010
3. 大田英揮、及川美奈子、武田守彦、安田 聡、高橋 潤、伊藤愛剛 福本義弘、高瀬 圭、下川宏明、高橋昭喜。3T MRIにおける頸動脈複雑プラーク（AHA type VI）と冠動脈病変との関連についての検討。（第71回心臓血管放射線研究会、2010/7/8、熊本）

（招待講演）

1. 大田英揮 ここまでわかる頸部頸動脈プラークMRI（第41回宮城MR技術研究会、教育講演 2010/8/28、仙台）
2. 大田英揮 MRIによる頸部頸動脈のプラークイメージング（学術講演会 プラークを斬る、特別講演2010/7/17、岐阜）
3. 大田英揮 MRIを用いた頸動脈のプラークイメージング（第167回宮城県脳卒中治療研究会 2010/7/8、仙台）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当項目なし
2. 実用新案登録
該当項目なし
3. その他
該当項目なし

マルチモダリティ・イメージングにおける画像位置あわせに関する研究

研究分担者 越野 一博 独立行政法人 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部

研究要旨

動脈硬化などの血管病変部位の高感度かつ定量的観察を目的とする放射性同位元素標識薬剤の開発が進められている。核医学的手法によって得られる薬剤の動態および集積と、詳細な解剖学的情報と病変組織の組成を提供するMRI画像の高精度位置合わせは、病変部位の観察および薬剤の評価にとって有効な手段の一つであると考えられる。本研究では、異なる撮像装置によって得られた画像の位置あわせを、外部マーカーを用いて行い、その精度と有用性を検討した。

A. 研究目的

動脈硬化などの血管病変部位の観察手段の一つとして、放射性同位元素標識薬剤を投与してイメージングを行う核医学的手法(PET, SPECT)がある。核医学的手法は、薬剤の動態と集積(生理学的情報)を低侵襲的に観察・評価可能であるが、空間解像度が低い。その為、解剖学的情報に乏しく、病変部位の位置特定が困難である。MRイメージングでは、高空間分解能の画像が得られ、軟組織の描出に優れ、T1およびT2値の定量による血管病変の進行状況に関する詳細な観察が期待されている。本研究では、病変部位の観察や薬剤の評価を複数のモダリティを用いて総合的に行うことを目的として、マルチモダリティ画像位置合わせシステムを開発し、位置合わせ精度の評価と有用性を検討した。

B. 研究方法

マルチモダリティ画像位置合わせシステムに対しては、1) 薬剤の体内動態や集積に依存しないこと、2) 異なる場所に設置された装置により撮像した画像間で利用可能であること、3) 異なる撮像視野の画像に対応すること、4) 新規モダリティにおいても利用可能であること、という条件を満たすため、動物保定具に装着するマーカーを開発した(図1)。

ブタ頸動脈擦過モデル6例に対して、経過観察の為にに行ったMRIおよび ^{18}F -FDG PETイメージングにおいて本システムを利用した。MRIおよびPET撮像は頸部を対象として、それぞれ計10回行った。MR撮像では、PET画像との位置あわせの為に図1に示したマーカー部分に造影剤Gd-DTPAを充填し、T1強調撮像を行った。その後、頸動脈観察の為に、異なる種類のシーケンスを用いて撮像を行った。PET撮像では、 ^{18}F -FDG

を充填後、耳静脈から同薬剤を投与して撮像した。MRIおよびPET画像の画素サイズはそれぞれ、 $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ および $3.2 \times 3.2 \times 3.4 \text{ mm}^3$ である。PET画像をMRI画像へ位置あわせする為に、PET画像にて測定したマーカー座標 P_i を、対応するMRI画像上のマーカー座標 M_i に変換する行列 T を最小二乗法により求めた。ここで i は、マーカーの番号を表す整数である。位置あわせの誤差を $e_i = TP_i - M_i$ として、本手法の精度を評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認を得て行った。

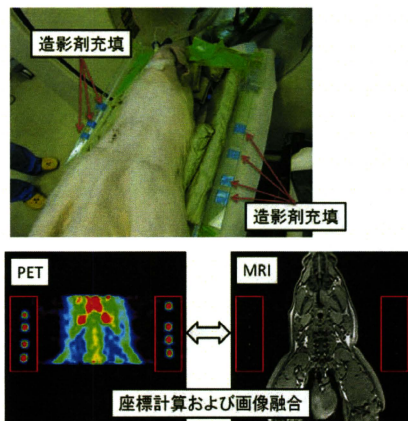


図1：マーカーによるマルチモダリティ画像位置あわせ

C. 研究結果

位置あわせ誤差は図2に示したように $X = 2.7 \pm 0.2$, $Y = 0.4 \pm 0.1$ および $Z = 1.0 \pm 0.2$ mmであり、平方二乗誤差は 3.0 ± 0.2 mmであった。ここでX, YおよびZはそれぞれ側, 腹背および頭尾方向を表す。図3に本手法を用いて位置あわせしたMRIおよびPET画像の1例を示した。画像において、左右の総頸動脈を線で囲んでいる。

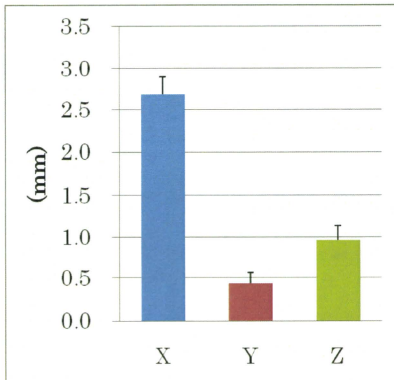


図2：位置あわせ誤差

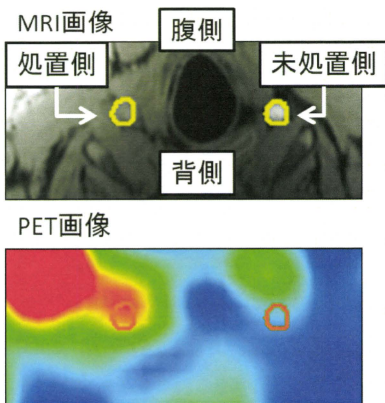


図3：位置あわせ後のMRIおよびPET頸動脈画像

D. 考察

10回の撮像から求めた画像位置あわせ誤差に関して、側(X)方向の誤差が、他の方向の誤差に比べて顕著に大きかった。造影剤を充填するマーカーのX方向の位置が、MRおよびPET装置の視野周辺部に位置しており、視野周辺部での画像の歪みと空間分解能の低下が、X方向の位置あわせ精度低下の要因になったと考えられる。撮像装置の空間分解能を考慮して、マーカー像が観察対象部位の画質を低下させない範囲で、マーカーの位置を視野中心に近づけることで、位置あわせ精度は向上すると思われる。図3に示したように、PET画像のみでは病変部位の特定が困難であった場合でも、MRI画像を基準とすることで、その位置を同定することが可能となった。

E. 結論

本研究では、マルチモダリティ・イメージングにおけるマーカーを用いた画像位置あわせ手法の検討を行った。本システムによって、PET画像のみでは困難であった血管病変部位の特定が容易に可能となることを示した。マーカーの位置を最適化することにより、位置あわせ精度のさらなる向上が可能であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S, Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose 123I-iodoamphetamine. *J Nucl Med.* 51: 1624-1631, 2010.
- Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Sawa Y, Knutti J, Iida H and Enmi J, Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. *J Nucl Med.* 52: 761-768, 2011.

2. 学会発表

- 越野 一博 他. ^{201}Tl CT/SPECT心筋血流量測定における息止め収集CT画像を用いた吸収補正の妥当性検証. 第50回日本核医学会学術総会 2010年 大宮市
- 越野 一博 他. ^{18}O 標識プローブ 心臓PET検査によるミニブタ心筋梗塞モデルの評価. 第50回日本核医学会学術総会 2010年 大宮市

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし

ブタ頸動脈擦過による血管傷害モデルの作製と病理に関する考察

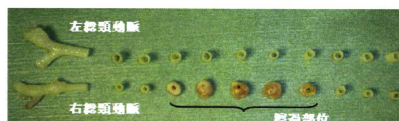
研究分担者 河嶋 秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長

研究要旨

MRIおよびFDG-PETを用いた血管病理のイメージングを実施するため、Clawn系ミニブタの頸動脈を擦過処置することにより血管傷害モデルを作製した。摘出血管の切片標本について組織染色による検証を行ったところ、血管内膜および外膜の肥厚と炎症、マクロファージの浸潤を認め、画像診断評価に資する病理像を得た。

A. 研究目的

MRIやPET、SPECT等の医療技術に基づく動脈硬化の高感度かつ定量性を有する臨床診断を実現するため、適切なモデル動物を用いた基礎検討が必須である。そこで本研究では、心臓・血管領域の研究に用いられるミニブタの頸動脈に対して新たな手技による処置を施し、血管傷害モデル動物はMRIおよびFDG-PETによる診断に供するとともに、本研究項目では摘出組織切片に各種染色を施すことで、病理学的な考察を加えた。



この血管について切片標本を作製し、各種染色像を得た。HE染色では、擦過処置による内膜および外膜の肥厚と組織損傷を認めた。特に、外膜では炎症性組織と考えられる構造が多数存在していた。

B. 研究方法

動物にはClawn系ミニブタ（雄性、6-7月齢）を用いた。プロポフォル麻酔下、右総頸動脈を露出し、手指および鉗子による外部からの擦過処置を行った。その後、高コレステロール飼料を4週間摂取させ、血管を摘出した。血管は包埋後に凍結させ、厚さ5 μmの連続切片を作製した。これらにHematoxylin-Eosin (HE) 染色、Azan染色、Sudan Black B染色、Berlin Blue染色およびマクロファージ免疫染色を施した。染色標本は封入後に顕微鏡観察し、病理像を得た。

（倫理面への配慮）

動物実験は、実験計画に対する研究実施機関の承認を受けた上で、国立循環器病研究センター動物実験実施規程に基づき、動物に苦痛を与えないよう配慮して行った。

C. 研究結果

処置4週間後において、右総頸動脈の擦過部位は目視で顕著な肥厚を認めた。



Azan染色では膠原線維の存在と筋組織の分布を示し、Sudan Black B染色では外膜を中心にHE染色で炎症が示唆された領域周囲に脂肪組織の存在が示唆された。また、肥厚した外膜の一部には、Berlin Blue染色で溶血痕を確認した。一方、抗マクロファージ抗体を用いた免疫組織化学染色により、内膜および炎症性組織の一部にマクロファージが浸潤していることが明らかとなった。

D. 考察

これまで、動脈の人為的障害モデルとしては、バルーン等による内膜の剥離術によるものが報告されている。今回の検討ではより簡便な手技を用い、画像評価が可能なモデル動物の作製を試みた。その結果、露出した頸動脈に擦過処置を施すことで、血管内膜および外膜の肥厚、炎症の惹起、マクロファージの遊走といった特徴的な変化が認められ、病理の検証に用いることが可能と考えられた。実際、これらの病理像は、別途記載する画像診断の結果と良く対応するものであった。

E. 結論

ミニブタの頸動脈に擦過処置を施すことで、血管傷害を起こさせることに成功した。擦過の程度を調節することで簡便に程度の異なる病理像の作製が可能と期待されることから、各種画像診断モダリティによる撮像評価実験を行う上で、本研究成果は極めて有益であると考えられる。

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によるブタ頸動脈イメージング

研究協力者 圓見 純一郎 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 研究員

研究要旨

ブラク組織の組成は複雑で変化に富んでいるため、ブラクの組織性状とMRI信号強度の関係は必ずしも明らかではない。本研究では、頸動脈ブラクモデルブタを用いてこの関係を調べるための準備として、人用MRI装置において、臨床検査で一般的に用いられているシーケンスを用いたブタ頸動脈の撮影プロトコルを作成し、得られる画像の妥当性を評価した。作成した撮影プロトコルにより頸動脈ブラクモデルブタの頸動脈を撮影し、摘出後の頸動脈の目視観察およびH&E染色の結果とMRI画像を比較したところ両者の所見は一致し、得られるMRI画像の妥当性が確認された。今後、この撮影プロトコルによって得られた画像を病理組織標本、更には、FDG-PET、ブラク組織の緩和時間（T1、T2、T2*）などと比較することにより、臨床画像におけるブラクの信号強度と組織性状の関係を明らかにすることが出来ると期待される。

A. 研究目的

MPRAGEによるT1強調画像はブラク内出血の検出に有用であることが臨床研究により示されている。また、T2強調画像を併用してブラク内出血のstagingを行う試みもある。ただし、ブラク組織の組成は複雑で変化に富んでいるため、ブラクの組織性状とMRI信号強度の関係は必ずしも明らかにはなっていない。モデル動物を使った実験は、人を対象にした場合に比べて病理組織検査をより容易に計画的に行うことが出来るので、上述の関係を明らかにするのに有効だと考えられる。そこで、この目的で頸動脈ブラクモデルブタを用いた実験を行なうための準備として、人用MRI装置において、臨床検査で一般的に用いられているシーケンスを用いたブタ頸動脈の撮影プロトコルを作成し、検証することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

雄性クラン系ミニブタ（6～7ヶ月齢）3頭を対象に、右総頸動脈を露出後、外膜側から血管を擦過（15～20 mmの長さ）することによる内膜剥離処置を実施した後、高カロリー食及び食塩水の給餌給水を4週間続けた。処置から1、2、4週間後に頸動脈のMRI撮影を人用3T MRI装置で行った。受信専用4chカロチドコイルを用い、3D TOF MRA（スライス厚 1 mm [補間処理後0.5 mm]）、MPRAGE（スライス厚 1 mm [補間処理後0.5 mm]）、T1W double-IR 2D FSE（スライス厚 2 mm）、T2W 2D FSE（スライス厚 2 mm）にて横断面の撮影を行った。FOV 256×256 mm²、matrix 384×384、

面内解像度 0.7 mm（補間処理後0.5 mm）とし、全てのシーケンスで脂肪抑制を併用した。先ず、処置部分を含む、体軸方向に12 cmの範囲を3D TOF MRAにより撮影して処置部分を特定した後、処置部分を中心に体軸方向に4 cmの範囲を残りの3つのシーケンスによって撮影した。4週間後の撮影終了後にブタを屠殺して処置した頸動脈を摘出し、処置部分の血管壁の病理組織染色（H&E染色）を行い、MRI画像と比較することにより、得られたMRI画像の妥当性を評価した。なお、MPRAGEは、ミシガン大学と東北大学の協力により、本研究での使用を可能にしたものである。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立循環器病研究センター研究所動物委員会および先進医工学部門所属MR装置運用委員会の承認を受けて行われた。

C. 研究結果

1項目：1週間後には、3D TOF MRAにおいて、処置部分の血管内腔が一様に高輝度に描出されていた。この部分は他の3種類の画像においても高輝度に描出されており、擦過により生じた血栓と考えられた。3D TOF MRAにおいて処置部分の前後の血管内腔は低信号であり、血栓形成による血管閉塞により血流が低下していることが示唆された。2週間後には、血栓と考えられた部分は再び高信号であったが信号強度に斑が見られ、血栓が崩れはじめていると考えられた。3D TOF MRAにおいて処置部分の前後の血管内腔は

依然として低信号のままであり、血栓により血管は閉塞したままであると考えられた。2週間後のMRI撮影直後にブタが死んだため、頸動脈を摘出して目視で処置部分を観察したところ、血管内腔に血栓が確認された。

2頭目：1週間後には、3D TOF MRAにおいて、処置部分の血管内腔の一部が高輝度に描出されていた。この部分は他の3種類の画像においても高輝度であり、1頭目と同様に血栓と考えられた。ただし、高信号に斑があり、1頭目と比べると血栓形成は軽度と考えられた。3D TOF MRAにおいて処置部分の前後の血管内腔は低信号であり、1頭目と同様に血流が低下していると考えられた。2週間後には1週間後とほぼ同様の画像が得られたが、血栓は若干減少して見えた。4週間後には、血栓はほとんど見えなくなり、3D TOF MRAにおける処置部分前後の血管内腔は2週目迄と比べると高信号になっており、血流の回復が示唆された。4週間後の撮影後に摘出した血管を目視観察したところ、血管内腔に血栓は無かった。処置部分のH&E染色標本にて、血管内腔の狭窄及び血管壁の肥厚が確認された。これらは4週目のMRI画像においても明らかであった。

3頭目：2頭目までと異なり、1週間後のMRI画像において血栓は見られなかった。3D TOF MRAにおいて血管内腔は右総頸動脈全体で高信号になっており、血流低下は無いことが示唆された。ただし、処置部分の血管内壁の形状は不整になって見えた。2週間後及び4週間後にも同様の画像が得られた。4週間後の撮影後に摘出した血管を目視観察したところ、血管内腔に血栓は無かった。処置部分のH&E染色標本にて、血管内腔の狭窄及び血管壁の肥厚が確認されたが、2頭目の染色標本で見られた程は顕著ではなかった。MRIの画像においても、2頭目より3頭目の方が軽度に見えた。

D. 考察

摘出後の処置血管の目視観察とH&E染色標本の観察により、擦過処置の影響は個体差が大きく、血栓形成や血管壁肥厚の程度は様々であることがわかった。MRI画像においても、擦過処置後の血管の形態の異常、及び様々な程度の血栓形成を観察することができ、MRI画像の所見は目視観察およびH&E染色の所見と一致した。以上のことから、今回作成した撮影プロトコールで得られる画像は血管の実際の形態を反映しており、妥当なものであると考えられる。

E. 結論

人用3T MRI装置において、ブランク臨床検査にて一般的に用いられるシーケンスを使ったブタ頸動脈の撮影が可能となった。頸動脈ブランクモデルブタを対象とし、この撮影プロトコールによって得られた画像を病理組織標本、更には、ブランク炎症を可視化できるFDG-PET、ブランク組織の緩和時間 (T1、T2、T2*) などと比較することによって、臨床画像におけるブランクの信号強度と組織性状の関係を明らかにすることが出来ると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H: Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. *J Nucl Med*. 52: 761-768, 2011.

Tachibana Y, Enmi J, Mahara A, Iida H, Yamaoka T: Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media Mol Imaging* 5: 309-317, 2010.

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, Naito H.</u>	High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease.	<i>JACC</i>		In press	2011
<u>Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H</u>	Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET.	<i>J Nucl Med</i>	52	761-768	2011
<u>Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, Demarco JK.</u>	Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study.	<i>Stroke</i>	41	1630-5	2010
Demarco JK, <u>Ota H, Underhill HR, Zhu DC, Reeves MJ, Potchen MJ, Majid A, Collar A, Talsma JA, Potru S, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Yarnykh VL, Yuan C</u>	MR Carotid Plaque Imaging and Contrast-Enhanced MR Angiography Identifies Lesions Associated with Recent Ipsilateral Thromboembolic Symptoms: An In Vivo Study at 3T	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	31	1395-1402	2010
Zhu DC, Vu AT, <u>Ota H, Demarco JK</u>	An optimized 3D spoiled gradient recalled echo pulse sequence for hemorrhage assessment using inversion recovery and multiple echoes (3D SHINE) for carotid plaque imaging	<i>Magn Reson Med</i>	64	1341-1351	2010
Chen H, Cai J, Zhao X, Underhill H, <u>Ota H, Oikawa M, Dong L, Yuan C, Kerwin WS</u>	Localized measurement of atherosclerotic plaque inflammatory burden with dynamic contrast-enhanced MRI	<i>Magn Reson Med</i>	64	567-73	2010
Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, Yu W, DeMarco JK, Polissar NL, <u>Ota H, Zhao X, Dong L, Oikawa M, Yuan C</u>	A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score.	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	31	1068-75	2010

大田英揮	MRIを用いたプラークイメージング	臨床放射線	55	1195-1201	2010
田村元, 永坂竜男	臨床MRI撮像条件最適化援助ツールの開発	東北大学医学部 保健学科紀要	19	117-123	2010
Hishikawa T, <u>Iihara K</u> , <u>Noguchi T</u> , <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Miyamoto S	Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis.	<i>J Neurosurg</i>	113	890-896	2010
Arakawa K, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Hao H, Ikeda Y, Kawamura A	Plaque tissue components obtained from de novo lesions may predict restenosis after directional coronary atherectomy.	<i>Ann Vasc Dis</i>	3	52-59	2010
Temma T, <u>Iida H</u> , Hayashi T, <u>Teramoto N</u> , Ohta Y, <u>Kudomi N</u> , Watabe H, Saji H, Magata Y	Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectible $^{15}\text{O}_2$.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	37	377-385	2010
Yamanami M, Yamamoto A, <u>Iida H</u> , Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y	3-Tesla magnetic resonance angiographic assessment of a tissue-engineered small-caliber vascular graft implanted in a rat.	<i>J Biomed Mater Res B Appl Biomater</i>	92	156-160	2010
<u>Koshino K</u> , Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, <u>Iida H</u>	Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking system.	<i>Ann Nucl Med</i>	24	1-11	2010
Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, <u>Teramoto N</u> , Matsuura N, <u>Iida H</u> , Shimizu T, Okano T, Sawa Y	Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy.	<i>Transplantation</i>	90	364-372	2010
<u>Kudomi N</u> , Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, <u>Iida H</u>	Optimization of transmission scan duration for ^{15}O PET study with sequential dual tracer administration using N-index.	<i>Ann Nucl Med</i>	24	413-420	2010

<p><u>Iida H</u>, Nakagawara J, Hayashida K, <u>Fukushima K</u>, Watabe H, <u>Koshino K</u>, Zeniya T, Eberl S</p>	<p>Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine.</p>	<p><i>J Nucl Med</i></p>	<p>51</p>	<p>1624-1631</p>	<p>2010</p>
<p>Tachibana Y, <u>Enmi J</u>, Mahara A, <u>Iida H</u>, Yamaoka T</p>	<p>Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking.</p>	<p><i>Contrast Media Mol Imaging</i></p>	<p>5</p>	<p>309-317</p>	<p>2010</p>
<p>崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, <u>SohlbergAntti</u>, 湊小太郎, <u>飯田秀博</u></p>	<p>頭部SPECTにおけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の定量精度評価</p>	<p><i>Med Imag Tech</i></p>	<p>28</p>	<p>135-143</p>	<p>2010</p>