

2010/50/1A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

脳保護薬のDDS評価を可能にする 超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）年 4月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

脳保護薬のDDS評価を可能にする
超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究 飯田秀博	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価に関する研究 銭谷勉	11
2. 治療薬の選択と評価実験の設計に関する研究 古幡博	15
3. MRI画像評価に関する研究 横山昌幸	34
4. 血行再建治療の最適化に関する研究 飯原弘二	40
5. トランケーション投影データからの画像再構成理論のSPECTへの拡張に関する研究 工藤博幸	42
6. PETを用いたDDS評価との比較および調査に関する研究 菅野巖	50
7. I-123標識SPECT製剤の開発に関する研究 河嶋秀和	54

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	57
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	63
-----------------	----

I . 総括研究報告

脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

研究代表者 飯田 秀博 独立行政法人国立循環器病研究センター 研究所 画像診断医学部長

研究要旨

本研究事業では、急性期脳梗塞疾患の薬物治療におけるDDS評価法として放射線同位元素を使ったSPECTイメージング技術の確立を試みる。特に、MRIを用いた手法と対比させつつ、SPECT撮像法の高感度化と超高解像度化を実現する新しい撮像技術および装置を駆使して、定量的にDDSを評価する普遍的技術を構築する。本年度は、DDS評価を目指したSPECT製剤の開発では、I-123を使って酸化LDLの標識に成功し、高分子化合物の標識環境が整備された。実験動物モデルと評価系の整備として、ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤での画像化に成功した。また、マイクロバブル併用による経頭蓋的超音波照射は、出血を回避しつつBBB開放制御する条件が見つかり、今後、最適化をはかる。高解像度SPECT装置の開発は、試作機が完成し、ファントムではあるが脳の局所を1mm程度の超解像度で画像化できることを確認できた。局所撮像時のトランケーション投影データからの画像再構成法もSPECTに拡張すべく、ガンマ線吸収を考慮したアルゴリズムが開発できた。以上、DDS評価可能な実用的なイメージング環境が整備されつつある。

分担研究者

銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 室長
古幡 博 東京慈恵会医科大学 教授
横山昌幸 東京慈恵会医科大学 准教授
飯原弘二 国立循環器病研究センター病院 部長
吉田洋一 (株)モレキュラーイメージングラボ 代表取締役

鷲野弘明 日本メジフィジックス(株) 理事
工藤博幸 筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授
菅野 巖 放射線医学総合研究所分子イメージングセンター長
河嶋秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長

A. 研究目的

急性脳梗塞治療特区では、超音波を併用する脳梗塞急性期の血栓溶解治療の臨床研究と同時に、発症の3時間以降に難溶性の脳保護治療薬の疾患領域へのDDSの確立が目標である。特に、脳保護治療薬を積極的に脆弱化組織に移送すべく超音波の局所血液脳関門(BBB)透過性に与える効果の評価は重要課題である。その評価には、高感度かつ高精度で定量評価可能な画像診断指標の確立が不可欠である。本研究事業では、急性期脳梗塞疾患の薬物治療におけるDDS評価法として放射性同位元素を使ったSPECTイメージング技術の確立を試みる。特にMRIを用いた手法と対比させつつ、SPECT撮像法の高感度化と超高解像度化を実現する新しい撮像技術および装置を駆使して、定量的にDDSを評価する普遍的な評価方法を構築する。

今年度は、まず、DDS評価を目指したSPECT

製剤の開発に関して、河嶋が、血管の脆弱化に関するイメージングを目的として酸化LDLをプローブのモデルに選択し、SPECT核種であるI-123で標識した¹²³I-酸化LDLの開発を試みた。

実験動物モデルと評価系に関しては、横山が高分子ミセル型MRI造影剤をラット脳梗塞モデルに投与して、脳梗塞画像診断における高分子造影剤の機能を実証することを目的とした。また、古幡は、BBBの透過性制御法として経頭蓋的超音波照射とマイクロバブルの併用法をラット正常脳で用いて検討した。

高解像度SPECT装置の開発では、銭谷はDDS評価を可能にするような超高解像度SPECT装置を試作し、ファントム実験によって、脳の局所領域の超高解像度撮像の可能性を評価した。工藤は、局所領域を拡大撮像したときトランケーション投影データの画像再構成法を、実際のSPECT撮像に応用するために、ガンマ線の吸収

の影響を考慮するように手法を拡張した。

飯原は成人もやもや病を対象として、QSPECT脳血流量評価、 ^{123}I -IMZ(iomazenil) SPECT、 ^{15}O -Gas PETによる脳循環代謝評価、およびMRIでの形態画像を組み合わせることによって血行再建術後灌流、血行再建術後選択的神経細胞死の病態の解明が可能かの評価を行った。菅野は脳微小循環の低酸素環境に対する脳血管機能と形態適応を検討する目的で、低酸素環境下で飼育したマウスの大脳皮質の微小血管の機能と形態の経時変化を検討した。

B. 研究方法

1. I-123標識SPECT製剤の開発

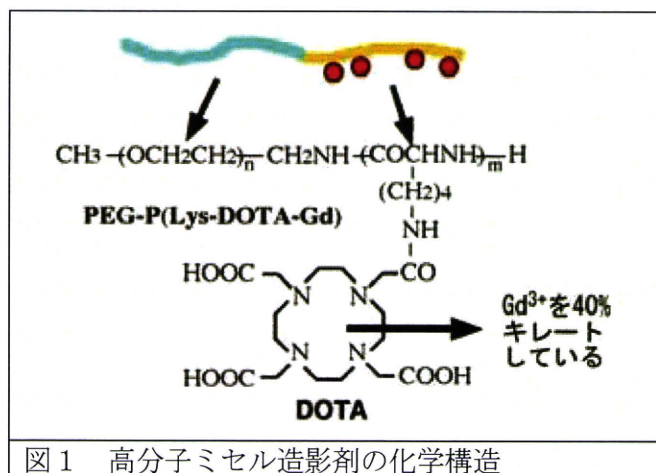
河嶋は酸化LDLを構成するアポリポタンパクB中の芳香族アミノ酸を、ICI法を用いてI-123標識し、反応条件と反応温度を変化させ、高収率となる条件を検討した。また、マウスに ^{123}I -酸化LDLを投与し、SPECT撮像および体内分測定を行った。

2. MRI画像評価

ラット脳梗塞モデルは、3時間塞栓してから、抜糸して再開通を行った。再開通後に高分子ミセルMRI造影剤を静脈内投与し、3時間後と24時間後にMRI測定した。用いた造影剤は図1のような構造をしている。また、低分子造影剤との比較実験を行った。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮は、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、ラットを用いた動物実験である。この実験は、東京慈恵会医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。



3. 評価実験の設計

Wisterラット6匹とSHRラット4匹に、マイクロバブルを投与後、経頭蓋的中周波数超音波を照射し、超音波照射条件を変化させ、微粒子のBBB透過性を、出血などの状態も合わせて評価した。処置1時間後に撮像したMRI画像によってBBBの透過性を評価した。また、処置4時間後に灌流固定を行い、摘出したラット脳にて、エバンスブルーの漏出状態を評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は全て「東京慈恵会医科大学の実験動物委員会の承認を得、同大実験動物倫理規定を遵守して行われたものである。

4. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価

高解像度SPECT試作機は、頭部撮像用開発した高解像度検出器、中視野用と小視野用が搭載可能で、脳全体を撮像するときはパラレルホールコリメータを使用し、局所拡大撮像するときにはピンホールコリメータを使用する（図2）。試作機の性能評価として、線線源を用いて解像度を評価、円柱ファントムを用いて画像の感度一様性を評価、3D脳ファントムを用いて、脳の局所拡大高解像度撮像の可能性を評価した。



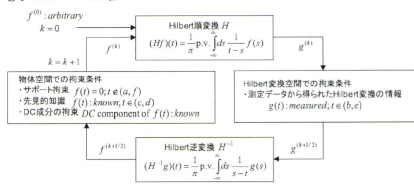
図2 頭部用高解像度SPECT装置（試作機）と局所拡大撮像用ピンホールコリメータ

5. トランケーション投影データからの画像再構成理論のSPECTへの拡張

トランケーション投影データからの画像再構成は、X線CTのように吸収の無い場合は、図3上のPOCS法によるトランケーションHilbert変換(DBP-POCS法)によって可能であるが、SPECTのようにガンマ線の吸収を考慮する必要がある場合、図3下のCQアルゴリズムによるトランケーションHilbert-Cosh変換の逆変換(DEBP-CQ法)のように修正することで再構成可能となる。

頭部を模擬したShepp-Loganファントムと呼ばれる数値ファントムを用いて、DEBP-CQ法のシミュレーション実験による評価を行った。I-123による吸収を考慮した。投影データの測定は 180° とした。

POCS 法によるトランケーション Hilbert 変換: DBP-POCS 法



CQ アルゴリズムによるトランケーション Hilbert-Cosh変換の逆変換 (吸収有り): DEBP-CQ 法

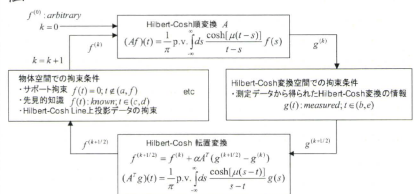


図3 トランケーション投影データからの画像再構成アルゴリズム。上: DBP-POCS法、X線CT用吸収無し、下: DEBP-CQ法、SPECT用吸収有り。

6. 血行再建治療の最適化

成人もやや病を対象に、脳血行再建治療前後で、SPECT定量画像再構成・解析ソフトウェア(QSPECT)による脳血流量、 ^{15}O -Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を行った。これらの定量画像とMRIの形態画像とを重ね合わせた。また、脳血行再建治療後に不完全梗塞にきたした症例において、 ^{123}I -IMZ SPECTを用いて選択的神経細胞死の有無を評価した。

(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。個人情報保護には万全を期している。

7. PETを用いたDDS評価との比較および調査

頭蓋骨に穴を開け硬膜を維持した開窓法を施したマウスを、酸素分圧8%以下で飼育し、蛍光色素投与後に、二光子顕微鏡法を用いて一次体性感覚野の微細血管構造を低酸素環境下飼育1か月まで経時観察、血管長と血管径を計測した。また、覚醒下での空気振動とゲ刺激に対するパレル領域応答をレーザードブラー血流計で測定した。

(倫理面への配慮)

実験は放医研における実験動物使用規定に則った。

C. 研究結果

1. I-123標識SPECT製剤の開発

標識した酸化LDLの放射化学的収率は30%、放射化学的純度は90%であった。SPECTダイナミック画像から、放射能分布は、投与直後は心臓へ集積し、その後、速やかに肝臓に移行する様子が確認できた。肝臓への集積はMRI画像との重ね合わせによって明らかとなった(図4)。体内分布測定した結果、肝臓への放射能集積は40%と非常に高かった。

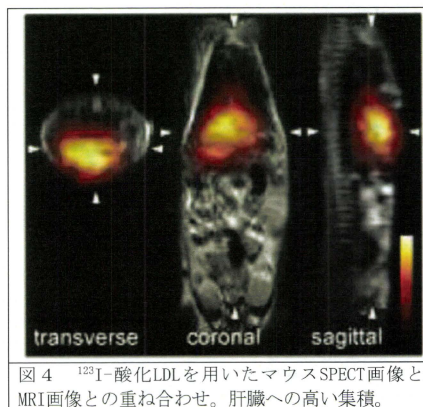


図4 ^{123}I -酸化LDLを用いたマウスSPECT画像とMRI画像との重ね合わせ。肝臓への高い集積。

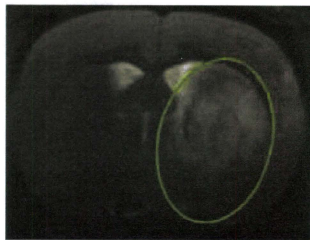
2. MRI画像評価

造影剤によるT1強調画像（図5(a)）は、T2強調画像（図5(b)）で示された浮腫部位の中の特定部位を投与3時間後にコントラスト高く描出した。T2*強調画像（図5(c)）赤線内は出血を示しているが、T1強調画像の高信号部位と一致していない。高分子ミセル造影剤が出血によって脳組織に移行したのではなく、出血していない脳血管を通過して移行したことを示す。また、低分子造影剤を投与したMRI T1強調画像では、高分子造影剤を投与した画像とは異なり高信号はみられなかった。また、投与30分後で十分にコントラストの高い画像を得ることができた。

(a)T1強調画像



(b)T2強調画像



(c)T2*強調画像



図5 高分子ミセル造影剤投与3時間後のMRI画像

3. 評価実験の設計

図6は超音波条件を変えた造影MRI画像と摘出脳のエバンスブルー検査の写真的代表例である。実験で実施したすべての超音波照射条件において、BBB破綻が確認できた。図6の上段と中段の条件では出血がみられたが、図6の下段のように条件によっては出血しないことが確認できた。

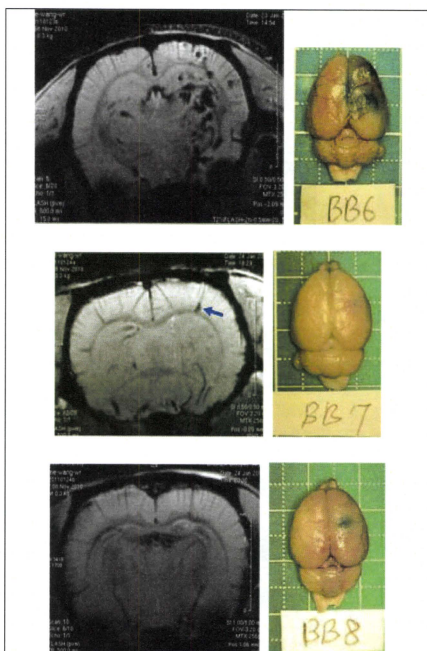


図6 超音波照射条件の違いによるBBB透過性と出血のMRI画像およびエバンスブルー検査での評価。

上段：BBB破綻したが慢性性小出血があった。
中段：BBB破綻したが小出血があった。
下段：BBB破綻し、出血もなかった。

4. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価

線線源を撮像して得られた画像プロファイルから推定された解像度は1 mm程度であった。一様濃度の円柱ファントムを撮像した再構成画像は、一様な濃度分布を示し、画像感度の高い一様性が示唆された。3D脳ファントム撮像では、パラレルホールコリメータを用いて脳全体の画像が得られ、加えて、ピンホールコリメータによって局所領域を拡大撮像した画像が得られた。ファントムの詳細構造まで観察可能な超高解像度画像が得られた（図7）。

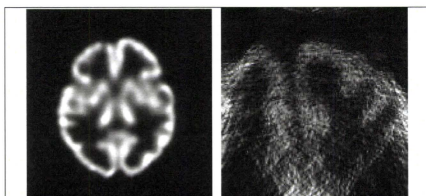


図7 試作した高解像度SPECT装置で得られた3Dファントム画像。左図：パラレルホールコリメータで得られた脳全体画像、右図：ピンホールコリメータで得られた局所領域を拡大撮像した超高解像度画像。

5. トランケーション投影データからの画像再構成理論のSPECTへの拡張

図8はSPECT用にガンマ線吸収を考慮したDEBP-CQ法で再構成した画像である。収束は非常に速く、2～3回の反復で十分な画質の再構成画像が得られた。また、ガンマ線吸収の影響はほぼ完全に補正され十分な画質が得られた。

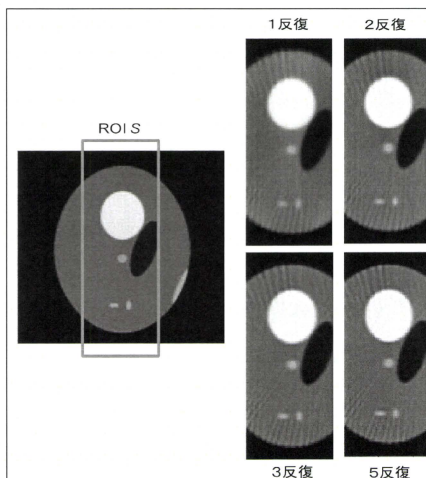


図8 シミュレーション実験の設定と開発したアルゴリズムによる再構成画像。

6. 血行再建治療の最適化

QSPECTおよびPET画像をMRI画像と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。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、拡散強調画像では低信号、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。また、術後不完全梗塞を呈した症例において、 ^{123}I -IMZ SPECTにより同部位は緩徐進行性に選択的神経細胞死をきたしていることが示唆された。

7. PETを用いたDDS評価との比較および調査

8%低酸素下では動脈系および静脈系のいずれも1週目頃から血管径を拡張しはじめた（図9）1か月では毛細血管は元の血管径に対して15～20%拡張した。ヘマトクリット値は徐々に増加し、1か月後に約2倍に増加した。ヒゲ刺激に対する大脳皮質パレル領域の脳血管反応性は徐々に低下し、1か月後には消失した。

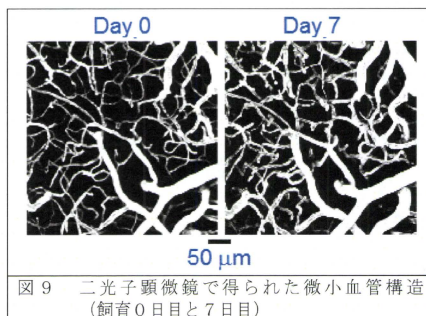


図9 二光子顕微鏡で得られた微小血管構造（飼育0日目と7日目）

D. 考察

酸化剤としてICIを用いることによって短時間で ^{123}I -酸化LDLを合成することができ、作用時間や反応温度を調整することで90%以上の放射化学的純度を達成した。また、マウスに投与後、SPECT撮像および臓器摘出法によって、体内分布に関する知見が得られた。このとき、SPECT画像における体内分布の把握にMRI画像との重ね合わせが有効であった。このように、高分子化合物の標識環境が整備された。これらの技術は、低分子性脳保護薬の標識合成と評価にも直接応用が可能であり、本年度はDDS評価体系の基盤を構築できた。

横山の研究では、T1強調画像とT2強調画像で分布が異なっていた。これは、高分子造影剤は、

浮腫部位すべてに侵入するわけではなく、水のような低分子しか侵入できない血管の透過経路の狭い部位と、T1強調画像で白くなった高分子が透過できる透過経路が広い部位があることを意味する。つまり、高分子ミセル造影剤が映し出す部位は、単に脳梗塞虚血部位ではなく、t-PA治療での出血危険部位といえ、出血の危険性をできることにつながる。それと、急性脳梗塞の場合には、造影剤投与後から診断までに長時間を要することは許されない。したがって、投与30分後に十分にコントラストの高い画像が得られたことは意義が大きい。また、低分子造影剤では、高分子ミセル造影剤のような明確な画像は全く得られなかったが、この理由として、高分子ミセル造影剤は血管浮腫に伴って、Convectionによって透過経路の広い脳虚血部位に選択的に移行したと考えられ、低分子造影剤も同様に移行するが、拡散が速いので血液に戻る速度が速く、どの時間においても虚血部位の明確な画像を与える集積はなかった。Gd系の陽性造影剤による脳梗塞虚血部位のMRI画像は、高分子ミセル造影剤のみで得られることになる。

経頭蓋的超音波照射によるBBB開放制御に関して、中周波数500kHzの波形および強度の適切な選択によって、BBBの透過性を高めつつ、出血のような副作用の招かない適切なマイクロバブル併用によるBBB透過性向上の可能性が示唆された。ただし、超音波条件はマイクロバブルの血中濃度に加え、マイクロバブル自体の固有特性などに関する検討が必要である。また、脳血管系自体の特性によっても条件は変わる可能性がある。それと、今回のマイクロバブル併用時の超音波照射条件では、有効性および安全性にも、技術的検討を試みるのに十分な強度や波形などに余裕があり、今後の展開の幅は広い。従って、次年度は、超音波照射条件、マイクロバブル濃度、マイクロバブルの種類、脳血管状態などのパラメータを変化させ、より最適なBBB開放制御条件を探索する。

試作した高解像度SPECT装置では、1mm程度の高解像度で定量的な脳の局所画像が得られる可能性が示された。また、ユーザーインターフェイスソフトウェアの開発などで実用的な画像環境ができつつある。しかし、現在、長い撮像時間を要しているため、感度の改善が必要と考えられる。

トランケーション投影データからの画像再構成に関しては、今年度、ガンマ線吸収を組み込んだアルゴリズムが開発された。これによってSPECTへの応用が可能となった。また、角度範

囲180°の投影データで画像再構成が可能であることが確認できたのは、非常に重要であり、装置の構成の可能性の幅が広がる。次年度は、今回開発したアルゴリズムを実際のSPECT装置で採用されているMLEMやOSEMといった逐次近似手法へ応用を検討する。

脳血行再建術後過灌流では、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。選択的神経細胞死に関しては、不完全梗塞を呈した部位で、 ^{123}I -IMZ(iomazenil) SPECTにより、緩徐進行性に選択的神経細胞死が進行する可能性が示唆された。SPECTやPET画像とMRI形態画像を重ね合わせることで、術後の過灌流現象および選択的神経細胞死についての評価が可能であり、今後、超高解像度SPECT技術の開発につながる可能性が示唆された。

脳微小循環の低酸素環境に対する脳血管機能に関する検討結果から、低酸素環境に対して脳微小血管は脳組織への酸素供給量を維持するためにその血管拡張により脳血流量を増加する補償機序が作動し、さらに、ヘマトクリット上昇などの補償作用が起動したが、不十分であるため血管径は拡張を維持したままで、脳血流量を保持して脳機能を維持したと考えられる。一方、ひげ刺激による脳血流反応性は消失した。これは脳血管が最大拡張下で血管の拡張性が消失したのか、酸素濃度低下による神経機能が消失したのか、今後の検討が必要である。

E. 結論

DDS評価を目指したSPECT製剤の開発では、I-123を使って酸化LDLの標識に成功し、高分子化合物の標識環境が整備された。実験動物モデルと評価系の整備として、ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤での画像化に成功した。また、マイクロバブル併用による経頭蓋的超音波照射は、出血を回避しつつBBB開放制御する条件が見つかり、今後、最適化をはかる。高解像度SPECT装置の開発は、試作機が完成し、ファントムではあるが脳の局所を1mm程度の超解像度で画像化できることを確認できた。局所撮像時のトランケーション投影データからの画像再構成法もSPECTに拡張すべく、ガンマ線吸収を考慮したアルゴリズムが開発できた。以上、DDS評価可能な実用的なイメージング環境が整備されつつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y: Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectible ^{15}O - O_2 . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 37: 377-385, 2010
- 3) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, Iida H, Miyamoto S: Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg*; 112: 1254-1259, 2010
- 4) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H: Measurement of Density and Affinity for Dopamine D_2 Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [^{11}C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab*; 30: 663-673, 2010
- 5) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, Iida H: Optimization of transmission scan duration for ^{15}O PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Ann Nucl Med*; 24: 413-420, 2010
- 6) 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 ^{123}I -iodoamphetamine. *J Nucl Med*; 51: 1624-1631, 2010
- 7) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg G: High Resolution Brain Imaging with Combined Parallel-hole and Pinhole Collimation. *2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*: M18-99, 2010
- 8) Hirano Y, Koshino K, Iida H: A Monte Carlo estimation of effects of activity outside field of view in O-15 cardiac 3D-PET. *2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*: M13-87, 2010
- 9) Hirano Y, Zeniya T, Iida H: Development of a high resolution and quantitative SPECT for the human brain. *2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*

Record: M19-100, 2010

- 10) 崎本智則, 銭谷勉, 渡部浩司, SohlbergAntti, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博: 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 SPECT 画像再構成の定量精度評価 [Evaluation of Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction of SPECT with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation]. *電子情報通信学会技術報告*, 109: 13-18, 2010
 - 11) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: PET/SPECT 機器・解析技術の進歩 [Recent Development in PET/SPECT Equipments and Data Analysis]. *生体工医学*, 48: 459-463, 2010
 - 12) 平野祥之, 飯田秀博: 医薬品開発に資する分子イメージングの基礎技術 分子イメージング臨床用 PET 装置. *遺伝子医学MOOK*; 18: 92-98, 2010
- ### 2. 学会発表
- 1) Iida H, Takahashi M, Imabayashi E, Ishida K, Zeniya T, Matsuda H. Multicenter evaluation of a quantitative SPECT reconstruction program using a realistic brain phantom. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake City, USA), June 5-9, 2010
 - 2) Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Hirano Y, Watabe H, Sohlberg A, Minato K, Iida H. Evaluation of a new image reconstruction for high resolution and quantification in I-123 SPECT. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake City, USA), June 5-9, 2010
 - 3) Zeniya T, Kawashima H, Teramoto N, Koshino K, Fukuda H, Hashikawa Y, Yamamoto A, Hirano Y, Miyake Y, Iida H. Performance evaluation of NanoSPECT/CT by imaging phantom and small animal. 2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto, Japan), September 8-11, 2010
 - 4) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. High resolution brain imaging with combined parallel hole and pinhole collimation. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
 - 5) Hirano Y, Zeniya T, Iida H. Development of high resolution and quantitative SPECT for the human brain. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
 - 6) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之. SPECT おける定量化と標準化. 第 50 回日本核医学会学術総会(大宮), 2010 年 11 月 11 –13 日
 - 7) 三宅義徳, 中野厚史, 銭谷 勉, 越野一博,

山本明秀, 福田 肇, 橋川美子, 沢村達也,
飯田秀博. マウスにおける $[^{125}\text{I}]$ oxLDL の体内
動態. 第 50 回日本核医学会学術総会(大宮),
2010 年 11 月 11-13 日

- 8) 銭谷 勉, 崎本智則, 石田健二, 平野祥之,
Antti Sohlberg, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀
博. 高解像度定量画像再構成法の I-123 対応と
ファントム実験による定量精度評価. 第 50 回
日本核医学会学術総会(大宮), 2010 年 11
月 11-13 日
- 9) 平野祥之, 銭谷 勉, 石田健二, 寺本 昇,
越野一博, 工藤博幸, 湊小太郎, 渡部浩司,
畑澤 順, 飯田秀博. 頭部用高解像度定量
SPECT 装置(ProSPECT)の開発. 第 50 回日本
核医学会学術総会(大宮), 2010 年 11 月 11-13
日
- 10) 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 頭部用高分
解能 SPECT(ProSPECT)の改良を目指したモン
テカルロによる検討. 第 50 回日本核医学会学
術総会(大宮), 2010 年 10 月 11-13 日
- 11) 堀 祐樹, 石田健二, 平野祥之, 銭谷 勉,
飯田秀博. 定量 脳 SPECT 検査における装置ク
オリティコントロールのための 3D 脳ファン
トム性能評価. 第 50 回日本核医学会学術総会
(大宮), 2010 年 10 月 11-13 日
- 12) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之.
核医学的手法に基づく薬効評価と DDS への
応用. 第 26 回日本 DDS 学会学術集会(大阪),
2010 年 6 月 17-18 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

1. シンチレーション検出器
特許番号: 第4480865号
登録日: 2010年3月26日
2. ^{15}O -一酸化炭素の製造法
特許番号: 第3919513号(日本)
EP1463065(欧州)
CA2468777(カナダ)
登録日: 2007年2月23日(日本)
2008年12月17日(欧州)
2010年12月7日(カナダ)
3. 入力関数持続モニタ
特許番号: 第4375978号
登録日: 2009年9月18日
4. 単一光子エミッションコンピュータ断層撮影のた
めの装置と方法
特許番号: 第4424911号
登録日: 平成21年12月18日
5. 磁気共鳴撮像法によるデータ収集方法及びプロ
グラム
公開番号: 2005-185296

出願日: 2003年12月2日

6. 放射性薬剤のための放射線重量測定装置と濃度モ
ニター統合装置
特許番号: 第4399588号
登録日: 2009年11月6日
 7. 粒子線加速器
特許番号: 7888891(米国)
登録日: 2011年2月15日
 8. PET撮像による画像定量化
出願番号: 2004-307455
出願日: 2004年10月21日
 9. 動脈塞栓動物モデルの作製方法
出願番号: 2004-265671
出願日: 2004年9月13日
 10. 心筋梗塞モデルの作製方法およびキット
出願番号: 2004-265677
出願日: 2004年9月13日
 11. 断層撮影装置のキャリブレーション方法及び断層撮影画
像の重ね合わせ方法(体動補正と画像重ね合わせ
の方法)
出願番号: 2005-281567
出願日: 2005年9月28日
 12. 心筋血流量の定量法, 血流量定量プログラム及び
血流量定量システム
公開番号: 2006-308527
出願日: 2005年5月2日
 13. 断層撮影装置, 断層撮影方法ならびに断層撮影プ
ログラムおよびこれを記録したコンピュータ読
み取り可能な記録媒体
公開番号: 2007-033370
出願日: 2005年7月29日
 14. 覚醒下画像診断のための小動物用保定装置
出願番号: 2007-184143
出願日: 2007年4月24日
 15. 脳画像化装置用頭部模型及びその製造技術
出願番号: 2009-96188
出願日: 2009年4月10日
 16. 標識化合物供給システム
公開番号: 2011-43356
出願日: 2009年8月19日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告

画像の高解像度化と機器の設計・性能評価に関する研究

研究分担者 銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 室長

研究要旨

本年度は、脳保護薬のDDS評価を目指した局所拡大超高解像度SPECT装置の試作機が完成した。物理ファントム実験を行い、空間解像度1 mm以下および一様感度の画像が得られた。3D脳ファントム実験では、脳の局所を高解像度かつ定量的に画像化できることが示された。また、ユーザーインターフェイスソフトウェアのコーディングがほぼ完了した。DDS評価のための極めて実用性の高い画像環境が整備されつつある。

A. 研究目的

頭部用局所拡大撮像超高解像度SPECT装置を開発し、脳保護薬のDDS評価への応用を目指している。本年度は、超高解像度SPECT装置を試作し、物理ファントムを用いて装置基本性能を評価した。また、3D脳ファントム撮像によって、局所脳高解像度撮像可能性を評価した。さらには、実用的な装置を目指し、ユーザーインターフェイスソフトウェアの開発も進めた。

B. 研究方法

1. 頭部用局所拡大撮像超高解像度SPECT装置の開発

頭部用局所拡大撮像超高解像度SPECT装置を試作した（図1）。本装置は中視野検出器と小視野検出器が搭載可能で、脳全体を撮像するときは、パラレルホールコリメータを使用し、局所を拡大撮像するときは、図2のようなタングステン製のピンホールコリメータを取り付けた。

2. 空間解像度の評価

ピンホールコリメータを取り付けた小視野検出器を用いて、線線源を3本10mm間隔で配置して撮像した。線線源は細長いガラス管をTc-99m溶液で満たしたものを利用した。線線源プロファイルに対してガウシアンフィッティングして、プロファイルの半値幅を求め、解像度の指標とした。

3. 画像感度の一様性の評価

パラレルホールコリメータを用いて、一様の濃度のTc-99m溶液185MBqで満たされた円柱ファントム（直径160mm、高さ150mm）を撮像し、OSEM画像再構成法を用いて3次元画像を得た。

4. 3D脳ファントム撮像

ヒト脳の局所拡大高解像度撮像が可能であるか評価するために、図3に示した3D脳ファントムを用いた撮像実験を行った。3D脳ファントムは図4に示されたように詳細な構造を持っており、灰白

質領域に一様濃度の溶液が満たされるように作られている。本実験では370MBqのTc-99m溶液で満たした。脳ファントムは、パラレルホールコリメータで脳全体を360°回転で撮像した。加えて、ピンホールコリメータで、局所領域を180°回転によって撮像した。

5. ユーザーインターフェイスソフトウェアの開発

DDS評価での実使用を考え、操作性の高い、より実用的な装置にするためにソフトウェアをグラフィカルユーザーインターフェイス(Graphical User Interface: GUI)化した。本年度は、ソフトウェアのコーディングを行い、一部のソフトウェアをGUI化した。

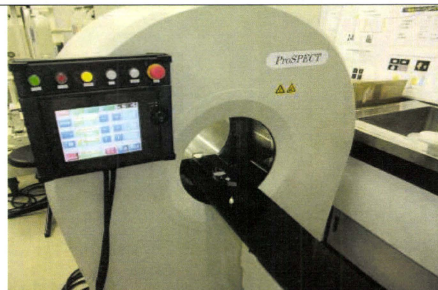


図1 頭部用高解像度SPECT試作機



図2 局所拡大超高解像度撮像のためのタングステン製ピンホールコリメータ



図3 評価に使用した3D脳ファントム。左は外観、右は断面。

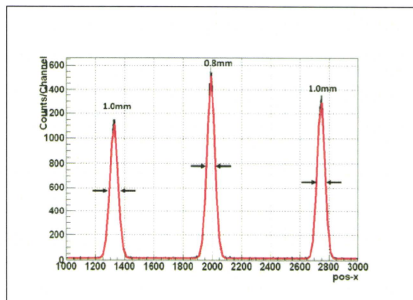


図5 線線源の画像プロフィールと半値幅(解像度)

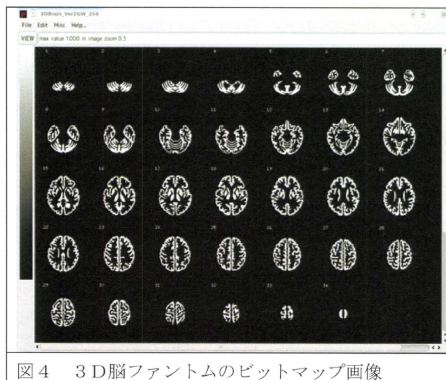


図4 3D脳ファントムのビットマップ画像

C. 研究結果

図5は線線源から得られた画像のプロファイルである。ガウシアンフィッティングして得られた線線源プロフィールの半値幅が1mm程度であった。解像度1mm程度の画像が得られることが確認できた。

図6は円柱ファントムの再構成断層画像である。ほぼすべてのスライスにおいて濃度の様な画像が得られた。

3D脳ファントム撮像では、パラレルホールコリメータを用いて脳全体の画像が得られ(図7)、加えて、ピンホールコリメータによって局所領域を拡大撮像した画像が得られた。ファントムの詳細構造まで観察可能な超高解像度画像が得られた(図8)。

また、装置の操作性を向上させるためにGUIソフトウェアを作成した。本年度はパラメータ入力ソフトウェア、データ処理ソフトウェアなどのコーディングを完了した。図9はGUI化されたデータ処理ソフトウェアの画面である。

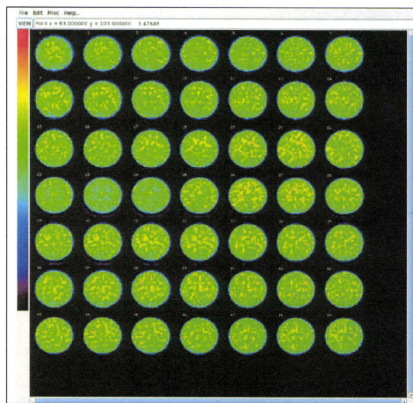


図6 円柱ファントムの断層画像

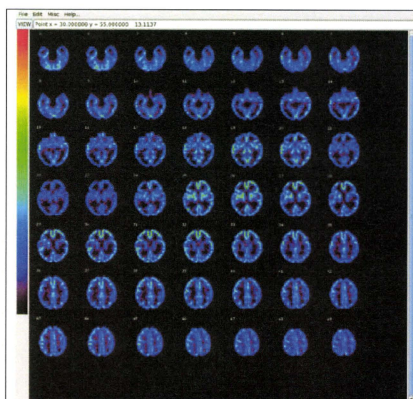


図7 パラレルホールコリメータを用いて得られた3D脳ファントムの断層画像

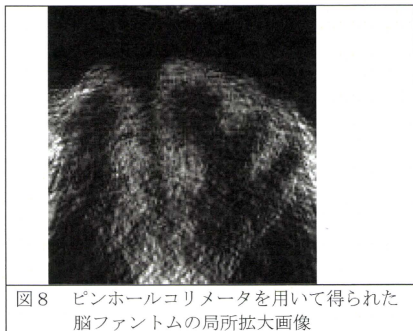


図8 ピンホールコリメータを用いて得られた脳ファントムの局所拡大画像

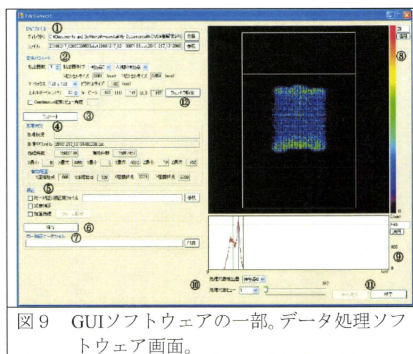


図9 GUIソフトウェアの一部。データ処理ソフトウェア画面。

D. 考察

高解像度SPECT装置が試作され、ピンホールコリメータを組み合わせることで、局所拡大撮像が可能となり、1mm程度の解像度が得られることを物理ファントム実験で確認できた。円柱ファントムや脳ファントムの再構成画像から画像感度の高い一様性が確認でき、定量性の高い画像が得られることが示唆された。また、3D脳ファントム撮像実験では脳の局所を拡大した超高解像度画像が得られ、局所領域でのDDS評価が定量的に評価できる可能性が示唆された。ただし、長い撮像時間が必要であったため、撮像システムの高感度が必要であると考えられる。最後に、今年度、部分的にユーザーインターフェイスソフトウェアを作成したが、操作性の向上が示唆され、実用性の高い装置になりつつあると考えられる。

E. 結論

高解像度SPECT装置が試作され、ファントムではあるが局所拡大撮像によって超高解像度画像を得ることができ、DDS評価のための実用性の高い画像環境が整備されつつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standard protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ^{123}I -iodoamphetamine. *J Nucl Med*, vol. 51, no. 10, pp. 1624-1631 (2010)
- 2) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之. PET/SPECT 機器・解析の進歩. 生体医学工学, vol. 48, no. 5, pp. 459-463 (2010)
- 3) 崎本智則, 銭谷 勉, 渡部浩司, Antti Sohlberg, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博. 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 SPECT 画像再構成の定量精度評価. 電子情報通信学会技術報告, vol. 109, no. 407, pp. 13-18 (2010)

2. 学会発表

- 1) Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Hirano Y, Watabe H, Sohlberg A, Minato K, Iida H. Evaluation of a new image reconstruction for high resolution and quantification in I-123 SPECT. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake City, USA), June 5-9, 2010
- 2) Zeniya T, Kawashima H, Teramoto N, Koshino K, Fukuda H, Hashikawa Y, Yamamoto A, Hirano Y, Miyake Y, Iida H. Performance evaluation of NanoSPECT/CT by imaging phantom and small animal. 2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto, Japan), September 8-11, 2010
- 3) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. High resolution brain imaging with combined parallel hole and pinhole collimation. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
- 4) Hirano Y, Zeniya T, Iida H. Development of high resolution and quantitative SPECT for the human brain. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
- 5) 銭谷 勉, 崎本智則, 石田健二, 平野祥之, Antti Sohlberg, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀博. 高解像度定量画像再構成法の I-123 対応ファントム実験による定量精度評価. 第 50 回日本核医学学会学術総会 (大宮), 2010 年 11 月 11-13 日
- 6) 銭谷 勉, 福田 肇, 橋川美子, 山本明秀, 越野一博, 平野祥之, 河嶋秀和, 寺本 昇, 三宅義徳, 飯田秀博. 小動物用 SPECT/CT 装置 NanoSPECT/CT の性能評価. 第 50 回日本核医学学会学術総会 (大宮), 2010 年 11 月 11-13 日
- 7) 平野祥之, 銭谷 勉, 石田健二, 寺本 昇, 越

野一博，工藤博幸，湊小太郎，渡部浩司，畑澤順，飯田秀博．頭部用高解像度定量 SPECT 装置 (ProSPECT) の開発. 第 50 回日本核医学会学術総会（大宮），2010 年 11 月 11-13 日

- 8) 平野祥之，銭谷 勉，飯田秀博．頭部用高分解能 SPECT(ProSPECT)の改良を目指したモンテカルロによる検討. 第 50 回日本核医学会学術総会（大宮），2010 年 10 月 11-13 日

- 9) 飯田秀博，銭谷 勉，越野一博，平野祥之．核医学的手法に基づく薬効評価と DDS への応用. 第 26 回日本 DDS 学会学術集会（大阪），2010 年 6 月 17-18 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

治療薬の選択と評価実験の設計に関する研究

研究分担者 古幡 博 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室 教授
研究協力者 王 作軍 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室

研究要旨

急性脳梗塞発症後の脳神経保護薬の投与に際し、その薬物の血液脳関門（BBB）における透過性が問題となる。BBBを透過し易い脂溶性薬物であっても、透過量や透過速度を病態に応じて適切に制御することが重要となる。この薬物のBBB透過性制御法として、経頭蓋的に照射する超音波法が考えられてきた。従来は、脳腫瘍治療など組織壊死や破壊が問題にならない強力な集束超音波法（HIFU）がそのBBB薬物透過の中心的超音波技術であった。しかし、脳梗塞の様に脳組織の救済を主題とする技術としては、HIFUの様な周囲組織障害を問題としない超音波技術をそのまま活用することは許されない。そのため、BBBの透過性のみを制御し、周囲組織には安全性が担保される超音波技術として、経頭蓋的照射超音波強度は数十W/cm²と弱めるが、血管内にマイクロバブル（MB）を注入し、そのMBを超音波で破壊することによって生ずる局所的な圧力でBBBを局所開放させる、いわばmildな強度のHIFU、すなわちMIFUが登場している。内外で *in vivo* 実験による有効性は示されつつあるものの、未だ臨床適用には安全性に関して問題を残している。その第一は、BBBの開放後の自然閉鎖が適切に行わなければ脳内出血を招き、大きな脳障害になる怖れがあるからである。既に分担研究者らは、MIFUより弱い *low intensity* のLIFUを用い、しかもMBを用いずに血栓溶解に成功している。この超音波技術とMBを併用したBBBの薬物透過性を正常ラットを用いて検討した。その検討には、粒子径の異なる薬物（MRI造影剤とエバンスブルー（EB））を用い、経頭蓋的照射に供した超音波条件を種々に変えて、MRI-T2*画像による出血評価、及びEBの漏出という病理学的評価とで、薬物透過状態を評価した。その際、MBとしては、今日臨床に供されているソナゾイドを用いた。

実験結果からは、MBとLIFUの併用でも数nmサイズの粒子のBBB透過が、超音波条件の選択によっては可能であった。また、EBの様な大粒子の透過性の高くなる超音波条件では、出血リスクも高く、適切なMB濃度（あるいは新たなMB）と超音波条件の選択が必要であることが明らかとなった。この正常ラット *in vitro* 実験による経頭蓋超音波照射（LIFU）とMBの併用法を脳梗塞モデルにも拡大し、虚血脳組織の安全性、脆弱化したBBBの安全性を確保しながらDDS行える超音波条件の探索が必要である。本年度はその基礎的技術因子を明らかにした。

A. 研究目的

急性脳梗塞治療の第一選択は、発症3時間以内（欧米では4.5時間以内）のrt-PA静注法である。その超急性及びその後の急性期の間、最も重要な治療は虚血下の脳神経細胞保護あるいは救済で、適切な神経細胞保護による治療が重要である。しかし、今日まで、Free Radical Scavenger (FRS)であるエダラボンを除き、臨床薬は一剤もない。適切な臨床薬の無い理由は様々であるが、薬物投与（DDS）の視点からは、血液脳関門（Blood Brain Barrier : BBB）の透過性も一つの問題を考えられる。BBBは脳内環境を維持する

ため、血管内皮細胞がtightし、物質透過は主に内皮細胞膜を通過するtranscellular物質と考えられる。勿論、細胞間を通過し得る低分子物質も存在することは当然である。このBBBの分子透過性を物理的手法で実現する方法が考えられている。その代表的物理手法が、超音波を用いるものである。

脳梗塞治療におけるUS-DDSの可能性については、本分担研究者は予てより注目し、中周波数（100kHz～1MHz）の超音波によるDDSを検討してきている。一方、固型がん腫瘍治療を目的としていた High Intensity Focused Ultrasound

(HIFU) 法の研究者らも、脳腫瘍から次第に脳へのDDS技術としてのHIFUの活用を検討し始めた。しかしながら腫瘍の場合はその壊死や破壊が中心目的であるので、相当強力なHIFU (約数1000kW/cm²) でも問題なかったが、脳梗塞救済を目的とする本研究には、そのHIFU条件を直接脳に適用することは不可能と考えられた。改善のUS-DDS技術として、マイクロバブル (MB) を活用することが考えられた。MBを超音波で破壊すると、その時、周囲に高温高压の空間を作ることが知られ、それが細胞膜に微小孔をあけ、例えば遺伝子導入を可能にしている。このMBの破壊は数1000W/cm²という強力なHIFUでなくとも、数10W/cm²の強度で発生し、HIFUと同等の効果を生むことが知られている。それ故、MB併用の mild HIFU、すなわちMIFUを用いたBBBの薬物透過性を狙う研究が2007年以降、急増しつつある。分担研究者は既にMBを併用する超音波遺伝子導入にラット脳で成功しているが、同時に血栓溶解加速の目的でもMBと併用するLIFU技術に成功している。LIFUはMIFUより弱い強度 (1.0W/cm²以下) の経頭蓋超音波照射技術である。分担研究者は、パブルリポソームによる血栓溶解の加速化に成功しており、そのUS条件を用いたMB-US-DDS法の開発を行っている。

本研究の目的は、MB-US-DDSの第一段階として、市販のMB、すなわちソナゾイド (Sonazoid) を用い、LIFUを活用した時のDDS効果を、ラット正常脳に経頭蓋照射することで確認することである。今後の新バブル開発、最適US条件探索の基盤を形成するものである。

B. 研究方法

B1) 対象

Wister Rat (WR) 6匹、Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) 4匹を用い、超音波条件等によって、表1の様に割付けた。体重に有意な差はないものであった。ただし、SHRは週令20wksを用い、脳動脈硬化の充進状態にあったと考えられるやや病的状態のものを用い、比較した。

B2) 実験方法

実験の目的は、上述の如く、マイクロバブル (MB) 投与下に、経頭蓋的中周波数超音波 (US) を照射し、そのUS条件を変えることによって、微粒子のBBB透過がおこるか、その状態はどの様であるか、実験的に検証することにある。

実験に用いたMBは現在肝臓用の超音波造影剤として市販されているSonazoidを活用し、全例に30μL/kgを投与し、同一MB条件とした。なお、この濃度はヒト適用時の倍量である。

このMBと経頭蓋的US照射によるBBB開放を

狙った、そのUS条件は

周波数: 497.7KHz

波 形: 連続波 (CW) とBurst波 (BW)

(ただし、BWの場合、そのduty cycleは5%と20%)

強度①: [ISATA]0.1と0.3 W/cm²

強度②: [Ispta]0.4~1.2 W/cm²

強度③: [IsppA]0.4~24W/cm²

照射時間: 2分

(表1 参照)

使用US振動子は10Φの写真1の形状のもの



使用したUS振動子とマッチングボックス
口径10mm、ボディー径30mm
共振周波数: 497.7KHz
空冷式

(1) 動物実験方法

ラットはIsofluraneで麻酔、stereotaxic装置で固定、加温マットにて直腸温が37~38℃に保持できるように監視、ラット頭頂部を脱毛剤で脱毛し、US振動子は脱毛部にエコーゼリーを添付し、同ゼリーを介して固定した。

(2) BBB透過粒子と注入

本実験で使用したBBB透過薬物と投与量を表2に示した。これらProhanceとEvans blue (EB) は上記sonazoidを尾静注した直後2分間US照射し、その後に、尾静脈から順次投与した。各投与量は表2の通り。

(3) BBB透過の評価方法

以上の処置後、1時間経過した段階で、MRI (T1W像とT2W像) で撮像した。使用したMRIは小動物用高磁場MRI9.4T (模型) (Bruker社製) (スーパー特区の整備費で東京慈恵会医科大学実験動物施設内に設置) (2010年3月末) で、これにより、MRI造影剤のBBBからの漏出を判定した。なお、画像は分解能を0.1mm、スライス幅0.5~1mmで行った。

また処置4時間後には灌流固定を行い、ラット脳を摘出し、肉眼所見と顕微鏡所見によるEBの漏出状態を評価した。

なお、本実験は未だ予備的検討段階であるため、統計学的評価は行わなかった。

(倫理面への配慮)

動物実験は全て「東京慈恵会医科大学の実験動物委員会の承認を得、同大実験動物倫理規定を遵守して行われたものである。

C. 研究結果

全実験例において、実験中の突然死など異常な状態は発生しなかった。

C1) 実験成績のまとめ

US条件1~5の結果として、典型的なMRI像と摘出脳標本の写真を図3-1~7に示した。これらをそのBBB透過状態で整理すると表3の如くになった。

以下に各条件に関するBBB透過性と出血に関するコメントを付す

US条件 1 :

3例 (Wistar rat) 全員が大出血で、2例がひどいくも膜下出血 (SAH) も発生した。

Prohance造影MRIとEvans Blue検査でBBBの破綻も確認した。この条件は非常に危険で、臨床に使えないと考えられる。

US条件 2 : 2例 (SHR) 中、1例の小出血が出た。Prohance造影MRIとEvans Blue検査で全員BBBの破綻も確認した。

US条件 3 : 4例 (2例WR、2例SHR) 中、1例 (WR) 瀰漫性小出血と1例小出血 (SHR) で、Prohance造影MRIとEvans Blue検査で全員BBBの破綻も確認した。

US条件 4 : 1例 (SHR) 小出血で (照射側頭頂部皮質内とMCA主幹周囲)、Evans Blue検査でBBBの破綻も確認した。

US条件 5 : 1例 (SHR) 出血なしで、Prohance造影MRIとEvans Blue検査でBBBの破綻は確認した。この条件は試した条件中BBB破綻の一番安全な条件だ。

C2) MB崩壊とBBB透過特性

USによるMBの崩壊は、それによって発生する局所高温・高圧作用によってBBBを局所に破壊し、そこから血中溶解物質を脳内へ浸透させることになる。本実験ではそのMB崩壊のUS条件を変え、BBB透過物質として静注したProhanceとEBに注目した。勿論BBBの破壊が大きければ、赤血球自体の透過も想定された。従ってMRI画像と病理組織学的所見から、上述のようになることを示した。これらを全体として瞰観すると図8の如くなる。図は縦軸にBBB透過に用いた粒子径である。EBはそれ程大きな分子ではないが、体内ではアル

ブミンと結合し、表に示した様な10nmに近い粒子になる。横軸は超音波のmechanical index (MI) をMB用に変形したmodified MIを用いて表した。微小気泡がある場合の、その崩壊条件は、single pulseによるMIではなく、波数の連続性に影響され、波数8以上では $mMI \approx 3MI$ となることが知られている。それ故図ではmMIを横軸にして整理した。今回の実験ではduty cycle 5%で、繰返し周波数100Hzであったので、波数は8を遥かに超えており、mMIとしての値はMI値の3倍を呈することになった。用いた全US条件でProhanceもEBも透過したが、条件5では赤血球の漏出を認めず、図7の結果になった。MBを用いない場合には、ProhanceもEBも容易にBBBを透過することはない。今回の実験で、US照射単独による実験は行っていないため、ProhanceやEBの透過性を比較検討することはできない。しかし、強力なUS条件では、脳動脈硬化亢進血管に限って図の様な結果となった。その動脈硬化亢進状態は高週令 (20~25週令) のSHR/SPの成績である。Wistar Ratではここで用いた高強度のUS条件でもBBBは破綻することなく、赤血球の漏出は生じない。この血管の脆弱化とUSによるBBBの透過性については今度の臨床応用の際に考慮すべきポイントであると考えられた。

すなわち、数nm程度の薬物透過を可能にすると共に、赤血球数 μm という1000倍程度のサイズ差のある大きな物質はBBBを透過させないようにするUS条件をMI値を基準にして見出すことが可能になると考えられる。そのBBB透過物質サイズ選択的MI値の決定の可能性のあることを示唆することが出来た。ただし、この条件はMBの性質、濃度、さらには血管性状に依存することは明らかで、今後の検討すべき課題である。

D. 考察

超音波診断装置による経頭蓋的US照射では、BBBの物質 (薬物) 透過は生じない。また我々が現在開発中の治療用脳血管栓溶解法の超音波条件500KHzCWでも、 $1W/cm^2$ 以下であれば、正常脳のBBB透過性に変化のないことも確認済みである。この様な健康脳血管に対し、本研究では上述の如く、MBを併用すれば薬物透過性の生じ得ることを示した。しかし、そのUS条件は、血管脆弱性が高いと考えられるSHRで確認しており、被照射側の脳血管系の脆弱性に左右される可能性も示唆された。

この様なMB併用BBBの透過性については既に各種の研究が行われており、表5にまとめられている。既に我々のTST用条件に類似の条件についても、正常ラットでも確認されているが、そのUS技術は、HIFU(High Intensity Focused