

5. Shiraishi, K., Kawano, K., Maitani, Y., and Yokoyama, M., Polyion complex micelle MRI contrast agents from poly(ethylene glycol)-b-poly(L-lysine) block copolymers having Gd-DOTA; preparations and their control of T1-relaxivities and blood circulation characteristics, *J. Controlled Release*, 148:160-7, 2010.
 6. Yokosawa, M., Yokoyama, M., Tominaga, T., et al., Convection-enhanced delivery of a synthetic retinoid Am80, loaded into polymeric micelles, prolongs the survival of rats bearing intracranial glioblastoma xenografts, *Tohoku J. Exp. Med.*, 221: 257-64 2010.
 7. Harada, Y., Yamamoto, T., Maitani, M., Yokoyama, M., et al., Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles. *Int. J. Pharm.*, 404: 271-280, 2011.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 横山昌幸、薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用、佐治英郎編集：遺伝子医学MOOK18、創薬研究への分子イメージング応用、127-132、メデイカルドゥ、2010.
 11. Yokoyama, M., Clinical applications of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors, *J. Experimental and Clinical Medicine*, in press
- 2.学会発表
1. 白石貢一、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセルMRI造影剤とABC現象の検証、第5回日本分子イメージング学会学術集会、滋賀、2010.5.22.
 2. 遠藤伶子、白石貢一、川畑健一、田畑泰彦、横山昌幸、古幡博、臨床診断用超音波による各種相変化型ナノ液滴の気相化と圧壊の検討、日本超音波医学会第83回学術集会、2010.5.31.
 3. 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセルキャリア内核の影響によるABC現象の発現と回避、第26回日本DDS学会学術集会、大阪、2010.6.18.
 4. 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセルMRI造影剤の頻回投与によるABC現象への影響と診断への有用性、第26回日本DDS学会学術集会、大阪、2010.6.18.
 5. Yokoyama, M., Shiraishi, K., Ma, H., Minowa, T., Kawano, K., Hattori, K., and Maitani, Y., Does ABC phenomenon occur for polymeric micelle MRI contrast agents?, 37th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Portland, USA, 2010.7.14.
 6. Shiraishi, K., Kawano, K., Maitani, Y., Hori, K., and Yokoyama, M., Combretastatin derivative (Cderiv) as a vascular disrupting agent enhances tumor accumulation of polymeric micelle carrier system, The 37th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Portland USA, 2010.7.13.
 7. 横山昌幸、急性脳梗塞診断と治療へのナノサイズキャリアーへの応用、ナノメディスンフォーラム、東京、2010.9.4.
 8. Shiraishi, K., Kawano, K., Maitani, Y., Hori, K., and Yokoyama, M., Effective tumor targeting of polymeric micelle MRI contrast agent by a tumor vascular disrupting agent, 2010 World Molecular Imaging Congress, 京都, 2010.9.11.
 9. 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセル、リポソームの親水・疎水性界面のABC現象への影響、第59回高分子討論会、北海道、2010.9.15.
 10. Yokoyama, M., Synthetic polymers for drug targeting carriers、台湾工業技術研究院セミナー、新竹市(台湾)、2010.10.14.
 11. Yokoyama M., Combined diagnosis and chemotherapy of solid tumors using polymeric micelle carriers, PACIFICHEM2010, Advances in Nanomedicine 2010 Symposium, Honolulu(Hawaii, USA), 2010.12.16.
 12. Shiraishi, K., Ma, H., Kawano, K., Maitani, Y., and Yokoyama, M., ABC phenomenon of nanocarrier-based MRI contrast agents and their importance for tumor targeting by the EPR effect, 2010 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies Honolulu(Hawaii, USA), 2010.12.18.
 13. 横山昌幸、薬物標的治療に求められる合成高分子、平成22年度東海シンポジウム「健康。安全な社会のための高分子」、名古屋、2011.1.27.
 14. 横山昌幸、白石貢一、高分子ミセルキャリアーの免疫原性制御のためのインターフェース設計、「ソフトインターフェースの分子科学」第5回公開シンポジウム、東京、2011.2.3.
- 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

血行再建治療の最適化に関する研究

研究分担者 飯原弘二 国立循環器病研究センター 脳神経外科部長

研究要旨

成人もやもや病を対象に、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を軸に、¹²³I-IMZ(iomazenil) SPECT、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合併症である過灌流現象および不完全梗塞に伴う選択的神経細胞死を評価した。過灌流現象を起している部位では、MR-FLAIR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、¹²³I-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。

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、より軽症の血行力学的脳虚血における脳梗塞再発率はJET-2 studyによって解明されつつある。しかし、これらの研究の基となる脳血流SPECTの定量評価については、これまで測定法や定量法に施設間差があった。現在、国立循環器病研究センターが開発した定量的SPECT画像再構成・解析パッケージ（QSPECT）を用いて、脳血流SPECT定量評価法の標準化を行い、より正確な評価のもとに、脳血行再建術の適応を評価した上で治療方針を決定することが可能となりつつある。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、脳血行再建治療において様々な合併症がある。その中でも、血行再建術後過灌流現象、および不完全梗塞に伴う選択的神経細胞死は病態が解明されておらず、現在のところ未だ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。

本研究では、成人もやもや病を対象として、QSPECTを中心として、その他¹²³I-IMZ(iomazenil) SPECT、¹⁵O-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る血行再建術後過灌流、血行再建術後選択的神経細胞死の病態の解明が可能なかの評価を行い、今後の超高解像度SPECT技術の開発につなげ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。

また、脳血行再建治療後に不完全梗塞をきたした症例において、同部位（画像上脳梗塞をきたした部位の周囲、もしくは画像上脳梗塞はきたしていないが、臨床所見で脳虚血が疑われた場合の虚血推定部位：QSPECTでは）に関心領域を設定し、¹²³I-IMZ(iomazenil) SPECTを用いて選択的神経細胞死の有無およびその経時的変化を追跡した。

（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。個人情報保護には万全を期している。

C. 研究結果

平成23年3月31日現在、術後過灌流を示した症例は19例、術後不完全梗塞が疑われた症例は3例あり、現在経過観察中である。

QSPECTおよびPET画像をMRI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。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。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。

また、術後不完全梗塞を呈した症例において、¹²³I-IMZ(iomazenil) 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。

D. 考察

脳血行再建術後過灌流は、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る可能性が示唆された。また、脳血行再建術後の選択的神経細胞死においては、脳皮質神経細胞が虚血にさらされることで短期間に進行するのではなく、数か月の期間で緩徐に進行する可能性が示唆された。我々は脳動脈瘤治療に伴う脳血行再建術中に虚血に曝された部位において、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が、その所見と一致するものであった。

これらの結果は、QSPECTおよび²³I-IMZ(iomazenil) SPECT、¹⁵O-Gas PETによる正確な脳循環代謝の評価と、MRIでの形態画像を組み合わせることでの目的とする定量部位の正確な同定により可能であった。今後、これらの方法を用いることで、脳保護薬のDDS評価が可能となるような画像診断技術につながることを示唆された。

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、術後の過灌流および選択的神経細胞死についての詳細な評価が可能であり、ひいては超高解像度SPECT技術の開発につながる。

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. 2010 Jun;112(6):1254-9.

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画像再構成理論のSPECTへの拡張

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。平成22年度はこの目的を達成するために必要な3つの小テーマについて研究を行ったが、本報告書では主にその中で最も重要な『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』について述べる。平成21年度の研究ではトランケーション投影データからの画像再構成理論を構築したが、この理論ではSPECT装置において定量性低下の原因となる体内における γ 線吸収が考慮されていなかった。そこで、平成22年度は平成21年度に構築した理論を γ 線吸収が存在する場合に拡張して、 γ 線吸収を含むトランケーション投影データから高精度の画像を生成することを実現した。

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。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。

平成22年度の研究では、上記研究目的を達成するために必要な以下の3つの小テーマを設定して研究を実施した。

(1) 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

平成21年度に構築したトランケーション投影データからの数学的に厳密な画像再構成理論を、投影データが γ 線吸収を含むSPECT装置の画像再構成に拡張した。

(2) 高速な統計的画像再構成法DRAMAの改良
SPECTの画像再構成ではMLEM法やOSEM法などの逐次近似画像再構成法が主に用いられるが、筆者らが開発してきたDRAMAと呼ばれる高速な逐次近似画像再構成法の収束性を改良して雑音特性を向上させた。

(3) MRI事前情報を用いた脳SPECT画像

の再構成法の開発

通常、脳イメージングではMRIの形態画像とSPECT/PETの機能画像を同時に撮影するが、MRI情報をSPECT/PETの画像再構成に先見的知識として利用して画質を改善する新しい画像再構成法を開発した。

上記の3つの小テーマのうち、本報告書では本プロジェクトのキーになっている『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』の研究成果について詳細に述べる。平成21年度の研究では、X線CTのように投影データが物体の純粋な線積分で表される場合について、トランケーション投影データからの画像再構成問題を考察した。その結果、この問題の基礎となる1) トランケーション投影データからの画像再構成の解の一意性と安定性、2) 微分逆投影(DBP: Differentiated Backprojection)と呼ばれる数学的手法に基づく具体的な画像再構成法などを構築することができた。しかし、SPECT装置においては、体内から発生した γ 線が検出器に届く過程で吸収が存在して、投影データは純粋な物体の線積分値にはならない。定量性が高い画像を得るためには、画像再構成の過程で γ 線吸収の影響を補正する必要がある。トランケーションと γ 線吸収を同時に含む投影データからの画像再構成は、世界的に研究が開始されたばかりで、実用的に問題なく使用できる理論や手法が存在しないのが現状である。そこで、本年度の研究では、平成21年度に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をSPECT装置の γ 線吸収が存在する場合に拡張した。その結果、ト

ランケーションと γ 線吸収を同時に含む投影データからでも、定量性が高い画像を得ることが可能であることが示された。

B. 研究方法

C. 研究結果

1. トランケーション投影データからの画像再構成理論（平成21年度の研究成果のまとめ）

まず、平成22年度の研究の元になっている平成21年度に構築した（ γ 線吸収を含まない）トランケーション投影データからの画像再構成理論の概要について述べる。

(1) インテリアCT

CTにおいてデータ収集を効率化するには、(無駄な投影データの測定を止めて) 検査の目的とする関心領域 (ROI : Region of Interest) を通過する直線上の投影データのみを測定することが有効である。この発想に基づき、平成21年度の研究では以下に述べるインテリア (Interior) CTと呼ばれる新しいCT装置の構成方式を提案した。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ROI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、ROIを含む断面を完全に覆う『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。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の情報を含んでいないため、不必要なことが予想される。そこで、図1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装置の構成方式がインテリアCTである。

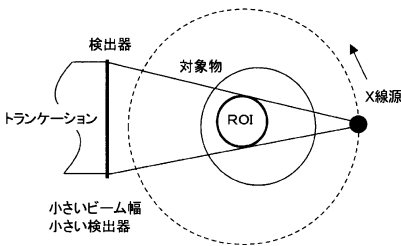


図1 インテリアCTにおけるデータ収集

(2) インテリアCTにおける画像再構成の一意性と安定性

インテリアCT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、Interior問題と呼ばれる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。正確に定義を述べると、Interior問題とは以下に述べる設定の問題である。図2 (b) に示すように対象物 $f(x,y)$ と画像化対象である凸形状のROI S を考える。そして、直線がROI S を通過する投影データ $p(r,\phi)$ (r は動径、 ϕ は角度) のみが測定可能であるとする。ただし、簡単のため平行ビームによる投影データ収集を想定している。この場合、直線がROI S を通過しない $p(r,\phi)$ は測定されないため、各角度 ϕ の投影データは左右がトランケーションされることになる。このようなトランケーションされた投影データから $f(x,y)$ をROI S で厳密に再構成する問題がInterior問題である。残念ながらInterior問題の解は測定した投影データ $p(r,\phi)$ の情報のみでは一意に定まらないことが知られており、解の一意性と安定性を保証して数学的に厳密な再構成を行うには対象物 $f(x,y)$ に関する先見の知識 ($f(x,y)$ の値がROI S の内部の指定された領域 B で事前に既知であること) が必要となる。平成21年度の研究で示した解の一意性と安定性の結論は、以下のように要約される。

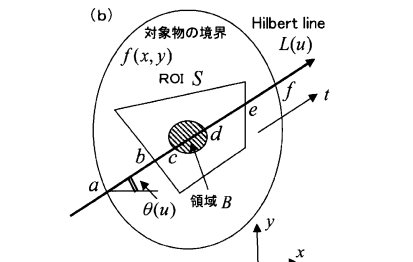
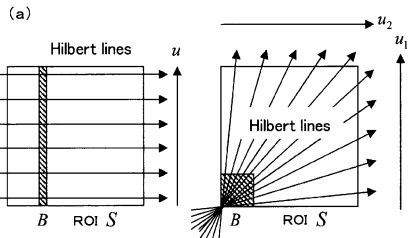


図2 (a) Hilbert Line $L(u)$ の選び方の例、(b) Hilbert Line $L(u)$ 上の座標の定義

【結果】ROI Sは対象物の内部に完全に含まれ、先見的知識として S の内部にある任意の領域 B において画像 $f(x, y)$ 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 $p(r, \phi)$ の情報と先見的知識から、 $f(x, y)$ はROI Sで一意に定まり逆変換は安定である。

(3) インテリアCTの画像再構成

次に、平成21年度に開発したインテリアCTの画像再構成法であるDBP-POCS法について述べる。DBP-POCS法は、Interior問題の解の一意性を証明する数学的枠組みである微分逆投影(DBP: Differentiated Backprojection)の理論に基づく画像再構成法である。上述のように、Interior問題において厳密な画像再構成を可能にするキーは $f(x, y)$ がサポートの外側で零であるサポート拘束と $f(x, y)$ が領域 B で既知である先見的知識であり、これらの拘束条件を画像再構成の過程に組み込むことが重要である。DBP-POCS法では、ROI SをHilbert Lineと呼ばれる直線の集合 $L(u); u \in U$ (u は直線を表すパラメータ)に分解しておき、DBPを用いて画像再構成をHilbert Line毎のHilbert変換の逆問題に変換して再構成を行う。ただし、Hilbert Lineの集合 $L(u); u \in U$ は、1) ROI Sの各点 (x, y) が少なくとも1つのHilbert Line $L(u)$ に属すること、2) 全てのHilbert Lineは $f(x, y)$ が既知である先見的知識を表す領域 B と交わること、の2つの条件を満足するように選ぶ。具体的なROI Sと先見的知識 B の設定に対する典型的なHilbert Lineの取り方を図2(a)に示す。そして、各Hilbert Line $L(u)$ 毎に以下の手順で画像再構成を行う。

(a) DBP: まず、Hilbert Line $L(u)$ とROI Sが交わる全ての点 (x, y) について、次式のDBPを計算してHilbert画像 $g_u(x, y)$ を求める。

$$g_u(x, y) = \frac{-1}{2\pi} \iint d\phi \frac{\partial}{\partial r} p(r, \phi) \Big|_{r=x \cos \phi + y \sin \phi} \times \text{sgn}(\cos(\phi - \theta(u))); (x, y) \in L(u) \cap S \quad (1)$$

ただし、 $\theta(u)$ は $L(u)$ と x 軸がなす角度を表す。なお、Interior問題ではROI Sを通過する投影データ $p(r, \phi)$ のみが利用できるため、 $L(u) \cap S$ の外側では投影データの角度欠損が生じてDBPを計算することができない。

(b) Hilbert逆変換: 図2(b)に示すようにHilbert Line $L(u)$ 上に1次元座標 t を定義して(原点は任意)、原画像 $f(x, y)$ を $f(t)$ により表しHilbert画像 $g_u(x, y)$ を $g(t)$ により表す。すると、 $f(t)$ と $g(t)$ の関係は次式の1次元Hilbert変換で表さ

れることがDBPの理論により知られている。

$$g(t) = \frac{1}{\pi} p.v. \int_{t-s}^t ds \frac{1}{t-s} f(s) \quad t \in (b, e) \quad (2)$$

ただし、 $p.v.$ は積分のCauchyの主値を表し、点 a, b, c, d, e, f は図2(b)のように定義する。式(2)の積分変換の特徴は $f(t)$ のサポートが (a, f) であるのに対し $g(t)$ はトランケーションされ一部区間 (b, e) でしか観測されない点にあり、トランケーションHilbert変換と呼ばれている。Hilbert Line $L(u)$ 上の画像再構成は式(2)の逆問題に帰着し、式(2)を $f(t)$ について解くことで再構成を行うことができる。

式(2)のHilbert変換の逆変換にはPOCS法と呼ばれる反復法を用いる。POCS法の処理の流れを図3に示すが、Hilbert変換の順変換 H と逆変換 H^{-1} を繰り返して、画像 $f(t)$ の空間では1) 区間 (a, f) の外側で $f(t)=0$ となること、2) 領域 B に対応する区間 (c, d) で $f(t)$ は先見的知識で与えられたものと一致すること、3) $f(t)$ のDC成分はHilbert Line上の投影データであるから既知であること、の拘束条件を課し、Hilbert変換 $g(t)$ の空間では区間 (b, e) で $g(t)$ は投影データからDBPで求めたものと一致すること、の拘束条件を課す。POCS法の反復を繰り返すと $f(t)$ は全ての拘束条件を同時に満足する解に収束し、このような $f(t)$ は上述の解の一意性からROI Sで一意に定まるため正しく再構成できる。

2. SPECTへの拡張(平成22年度の研究成果)

平成21年度のトランケーション投影データからの画像再構成理論の研究では、投影データがX線CTのように物体の純粋な線積分値で表される状況を想定していた。しかし、SPECT装置においては、放射性同位元素(RI)から放出された γ 線は検出器に届くまでに体内で吸収され、投影データは純粋な線積分値にはならない。この γ 線吸収の影響を補正して画像再構成を行う問題は『吸収補正(または減弱補正)』と呼ばれ、トランケーションがない場合については良く研究されて有効な画像再構成法が知られている。しかし、トランケーションがある場合については世界的に研究が開始されたばかりで、具体的な画像再構成法が知られていないのが現状である。吸収補正は、脳イメージングのように体内の吸収係数が一定値と見なせる均一吸収体の場合と、心臓のように体内の吸収係数が一定値と見なせない不均一吸収体の場合がある。もちろん、後者の方が前者よりも難しい問題であるが、本研究で対象とするのは脳イメージングである。そこで、平成22年度の研

究では、トランケーション投影データからの代表的画像再構成法であるDBP-POCS法を投影データが γ 線吸収とトランケーションの両方を含む場合に拡張した。以降では、その成果の概要について述べる。

(1) SPECTの投影データ

SPECTの画像化対象である体内のRI分布を $f(x, y)$ 、体内における吸収係数を一定値 μ を表す。吸収体の外形が既知であれば、検出器で測定された投影データに前処理として補正因子を乗算することで、SPECTの投影データは次式で表されることが知られている。

$$p(r, \phi) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-\mu s} ds \quad (3)$$

$$(x = r \cos \phi - s \sin \phi, y = r \sin \phi + s \cos \phi)$$

ただし、式(3)において積分 ϕ の指数の項が、 γ 線が発生した点から検出器に届くまでの吸収の影響を表す。画像再構成の分野では、式(3)は指数ラドン変換と呼ばれる。したがって、本研究で提案する画像生成のプロトコルは、図2(a)に示すように物体内部に小さなROI Sを設定して、 S を通過する直線についてのみ式(3)で表される(γ 線吸収を含む)投影データの測定を行い、得られたトランケーション投影データから(後述する手法で)画像再構成を行うものとなる。投影データを測定する角度範囲については、これまでの γ 線吸収を補正する画像再構成法では360度角度範囲の投影データが必要となるが、後述する本研究で開発した画像再構成法では180度角度範囲の投影データで十分である。この投影データの測定角度範囲が半分が削減できるのも、本研究で提案する手法の1つの長所になっている。

(2) SPECTにおける解の一意性・安定性

式(3)で表されるSPECTの投影データは数学的に(γ 線吸収を含まない)CTの投影データとは異なるため、平成21年度に示した結論と全く同じ解の一意性・安定性が成立するかどうかは再考する必要がある。そこで、平成21年度に行った解の一意性・安定性の証明をSPECTに拡張することを検討した。その結果は以下のようまとめられる。

[結果] ROI Sは対象物の内部に完全に含まれ、先見的知識として S の内部にある任意の領域 B において画像 $f(x, y)$ 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、SPECT投影データ $p(r, \phi)$ の情報と先見的知識から、 $f(x, y)$ はROI Sで一意に定まる。逆変換の安定性は吸収係数 μ の値に大きく依存し、 μ の値が大きいほど逆変換の不安定性は増大する。なお、現実のSPECTで用いるエネルギーの光子に対する μ の値では、実用的に安定性が保証される範囲である。

(3) 画像再構成法DEBP-CQ法

次に、SPECTの(γ 線吸収を含む)トランケーション投影データから画像再構成を行う手法について述べる。残念ながら、 γ 線吸収の有無で投影データの数理的性質が異なるため、平成21年度の研究で開発したDBP-POCS法をそのまま用いることはできない。そこで、DBP-POCS法を γ 線吸収を含む場合に拡張したDEBP-CQ(Differential Exponential Backprojection-CQ)法を開発した。以下では、DEBP-CQ法について述べる。

DEBP-CQ法は、通常のDBP-POCS法と同じように、以下の考え方で構成される画像再構成法である。なお、説明に用いる記号は上述のDBP-POCS法の説明と全く同じものを用いる。まず、図2(a)に示すように、ROI SをHilbert-Cosh Lineと呼ばれる直線の集合 $L(u); u \in U$ (u は直線を表すパラメータ)に分解しておく。ただし、Hilbert-Cosh Lineの集合 $L(u); u \in U$ は、1) ROI Sの各点 (x, y) が少なくとも1つのHilbert-Cosh Line $L(u)$ に属すること、2) 全てのHilbert-Cosh Lineは $f(x, y)$ が既知である先見的知識を表す領域 B と交わること、の2つの条件を満足するように選ぶ。そして、各Hilbert-Cosh Line $L(u)$ 毎に以下の手順で画像再構成を行う。

(a) DEBP: 式(1)で表されるDBPを、投影データが γ 線吸収を含む場合に拡張した演算で、次式のように表される。

$$g_u(x, y) = \frac{-1}{2\pi} \int_0^{2\pi} d\phi e^{i\mu s} \frac{\partial}{\partial r} p(r, \phi) \Big|_{r=x \cos \phi + y \sin \phi} \times \text{sgn}(\cos(\phi - \theta(u))); (x, y) \in L(u) \cap S$$

ただし、 $\theta(u)$ は $L(u)$ と x 軸がなす角度を表す。式(1)と式(4)の主な違いは、 γ 線吸収を考慮した式(4)では吸収の影響を補正する効果がある指数関数を重み付けして逆投影を行う点である。式(4)で表される画像は γ 線吸収がない場合のHilbert画像に相当するもので、以降ではHilbert-Cosh画像と呼ぶ。

(b) Hilbert-Cosh逆変換: このステップも、通常のDBP-POCS法におけるHilbert逆変換と基本となる考え方や構造は似ているが、 γ 線吸収の影響を考慮すると計算過程に幾つかの大きな変更を加える必要がある。まず、 γ 線吸収がない場合と同様に、図2(b)に示すようにHilbert-Cosh Line $L(u)$ 上に1次元座標 t を定義する(原点は任意)。そして、原画像 $f(x, y)$ を $f(t)$ により表しHilbert-Cosh画像 $g_u(x, y)$ を $g(t)$ により表す。このとき、 $f(t)$ と $g(t)$ の関係は次式の畳み込み積分で表されることが証明される。

$$g(t) = \frac{1}{\pi} \text{p.v.} \int_a^c \frac{\cosh[\mu(t-s)]}{t-s} f(s) \quad t \in (b, e) \quad (5)$$

ただし、p. v. は積分のCauchyの主値を表し、点 a, b, c, d, e, f は図2 (b) のように定義する。式(5)の積分変換は、式(2)の積分変換と同様に、 $f(t)$ のサポートが (a, f) であるのに対し $g(t)$ はトランケーションされ一部区間 (b, e) でしか観測されない状況になる。また、式(2)の積分変換の畳み込み関数は純粋なHilbert変換のKernel (Cauchy Kernel) であるのに対して、式(5)の畳み込み関数はCauchy KernelとcoshのKernelの積になっている。このcoshのKernelの存在が γ 線吸収の影響と考えることができる。以上から、Hilbert-Cosh Line $L(u)$ 上の画像再構成は式(5)の逆問題に帰着し、式(5)を $f(t)$ について解くことで再構成を行うことができる。

次に、式(5)のトランケーションされた積分変換の反復解法について述べる。残念ながら、 γ 線吸収がない場合のPOCS法は積分変換の畳み込み関数が直交変換のKernelであることに注目した手法であるため、式(5)の積分変換にそのまま適用することはできない。そこで、式(5)の積分変換に適用可能な手法として、凸実行可能性問題 (Convex Feasibility Problem) と呼ばれる数計計画問題の解法であるCQアルゴリズムに基づく反復法を開発した。未知ベクトルを \bar{x} 、線形演算子を A 、 \bar{x} の空間で定義される凸集合を C 、 $A\bar{x}$ の空間で定義される凸集合を Q とするとき、CQアルゴリズムは次の2つの条件を満たす \bar{x} を求める反復法である。

$$\bar{x} \in C, A\bar{x} \in Q \quad (6)$$

式(5)を解く問題が式(6)を満たす \bar{x} を求める問題に帰着することは、以下のようにして示される。まず、式(5)において $f(t)$ と $g(t)$ の定義範囲を $(-\infty, \infty)$ に拡大して考えて次のように書き直す。

$$g(t) = \frac{1}{\pi} \text{p.v.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\cosh[\mu(t-s)]}{t-s} f(s) \equiv Af(t) \quad t \in (-\infty, \infty) \quad (7)$$

次に、 $f(t)$ と $g(t)$ に関する制約条件を表す凸集合を以下のように定義する。
(集合 C)

$$C = \bigcap_{m=1}^4 C_m$$

$$C_1 = \{f(t) \mid f(t) = 0 \text{ for } t \notin (a, f)\}$$

$$C_2 = \{f(t) \mid f(t) = (\text{領域} B \text{ の先見的知識}) \text{ for } t \in B\}$$

$$C_3 = \{f(t) \mid \int_{-\infty}^{\infty} dt e^{-\mu t} f(t) = (\text{Hilbert - Cosh Line 上の投影データ})\}$$

$$C_4 = \{f(t) \mid f(t) \geq 0\}$$

(8)

(集合 Q)

$$Q = \{Af(t) \mid Af(t) = (\text{測定データからDEBPで求めた } g(t) \text{ の値}) \text{ for } t \in (b, e)\} \quad (9)$$

このように線形演算子 A 、凸集合 C, Q を定義すると式(5)を領域 B において $f(t)$ が既知という制約条件の元で解く問題は、CQアルゴリズムで解ける凸実行可能性問題の形に定式化できる。CQアルゴリズムの反復式は、次のように表される。

$f^{(0)}$: 任意

$k = 0, 1, 2, \dots$

(10)

$$f^{(k+1)} = P_C [f^{(k)} + \alpha A^T (P_Q - I) Af^{(k)}]$$

ただし、 P_C, P_Q は各々集合 C, Q への射影演算子、 A^T は A の共役演算子である。式(10)の反復法は、 A と A^T で $f(t)$ の空間と $g(t)$ の空間を往復しながら、各空間で $f(t)$ と $g(t)$ に関する制約条件を課すものになっており、POCS法を拡張したものとみなすことができる。CQアルゴリズムの処理の流れを、図4に示す。図3と図4を比較すると、 γ 線吸収が存在する場合にアルゴリズムをどのように修正する必要があるかが分かる。

3. シミュレーション実験による評価 (平成22年度の研究成果)

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。まず、被写体を完全に覆う標本点数が角度 ϕ 方向に64点、動径 r 方向に128点の投影データ $p(r, \phi)$ を計算して、そのうちROI Sの位置と形状に応じて測定される一部のデータのみを用いて画像再構成を行った。ただし、吸収体はファントムの外形と同じ形の均一吸収体として、吸収係数の値はI-123によ

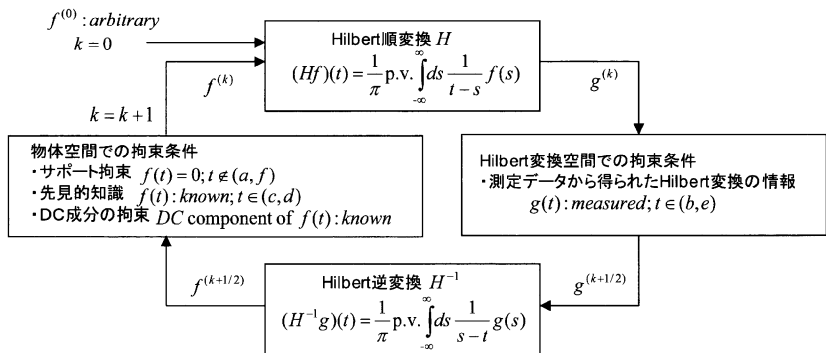


図3 POCS法によるトランケーションHilbert変換の逆変換

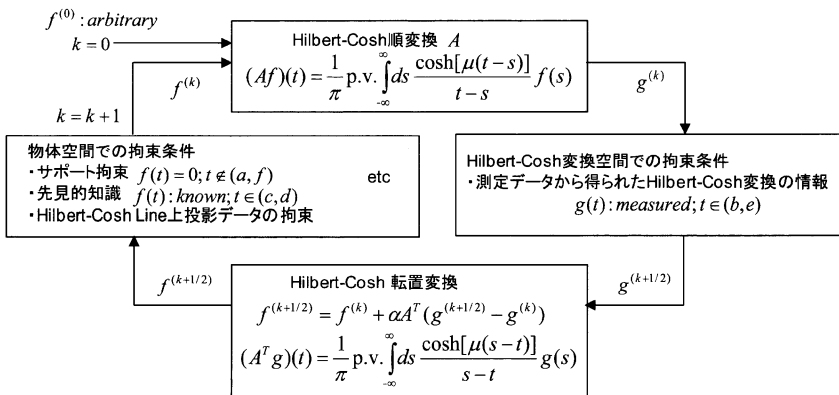


図4 CQアルゴリズムによるトランケーションHilbert-Cosh変換の逆変換

る脳血流イメージングを想定して $\mu = 0.147(\text{cm}^{-1})$ と設定した。また、前述のように γ 線吸収を補正する通常のSPECT画像再構成法が360度角度範囲の投影データを必要とするのに対して、DEBP-CQ法は180度角度範囲の投影データのみを必要とする。したがって、本実験では投影データ測定の角度範囲は180度とした。なお、画像再構成の計算に必要な微分は、中心差分により実装した。

(1) ROISが被写体の上下両側境界を含む場合
まず、図5に示すように、ROISが被写体の上下両側境界を含む場合について、画像再構成を行った。この場合、被写体の外側の領域で $f(x, y) = 0$ であることが問題の解を一意に定める制約条件として利用できるため、被写体内部領域 B の先見的知識は不要となる。図5に、DEBP-CQ法において、CQアルゴリズムの反復回数が1, 2, 3, 5回の場合の再構成画像を示す。CQ法の収束は非常に速く、2~3回の反復で十分な画質の再構成画像が得られていることが分かる。 γ 線吸収を補正しない場合、一般に画像に直流シフトや低周波アーティファクトが生じることが知られているが、提案手法では γ 線吸収の影響はほぼ完全に補正され十分な画質の画像が得られている。

(2) ROISが被写体内部に完全に含まれる場合
次に、図6に示すように、ROISが被写体の内部に完全に含まれるインテリアCTの設定について、画像再構成を行った。解の一意性を保証させるために $f(x, y)$ の先見的知識を与える領域 B は、図6に示す水平方向の長方形の領域に設定した。図6に、DEBP-CQアルゴリズムにおいて、CQアルゴリズムの反復回数が1, 3回の場合の再構成画像を示す。ただし、図6には、領域 B の先見的知識を用いる場合と用いない場合の再構成画像の比較も合わせて示してある。CQアルゴリズムの収束は非常に速く2~3回の反復で十分な画質の再構成画像が得られていること、領域 B の先見的知識の有無は画質に小さな影響しか与えないことが分かる。

(3) 統計雑音を含む投影データからの再構成
図7に、図5と図6の設定に対するポアソン雑音を含む投影データからの再構成画像を示す。 γ 線吸収を考慮した他の再構成法との比較実験も行ったが、DEBP-CQ法の雑音特性は従来のトランケーションがない場合の再構成法とほぼ同等であることが確認できた。詳細な雑音特性の定量評価は、今後の課題である。

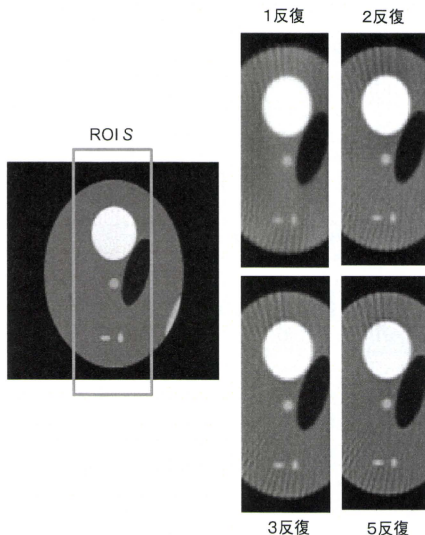


図5 ROISが被写体の上下両側境界を含む場合のシミュレーション実験の設定と再構成画像

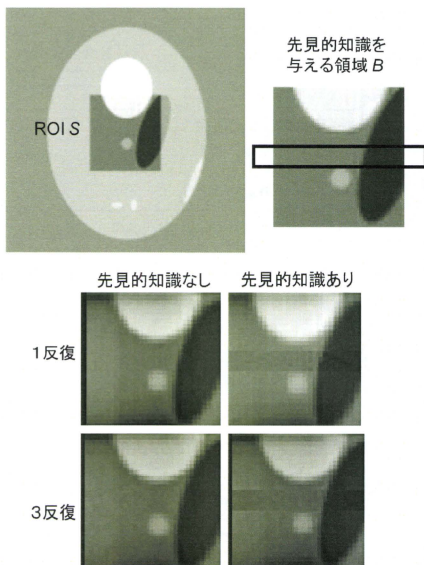


図6 ROISが被写体内部に完全に含まれる場合のシミュレーション実験の設定と再構成画像

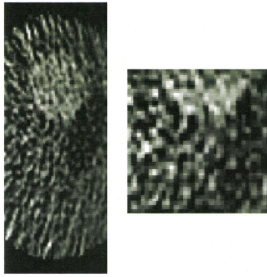


図7 図5と図6の設定に対する統計雑音を含む投影データからの再構成画像

D. 考察

E. 結論

SPECT装置では、これまでトランケーション投影データでは数学的に厳密な画像再構成は不可能と考えられていたため、装置を構成する際には目的の診断に必要なROIが脳局所領域や心臓などの小さな場合でも、被写体全体を覆う投影データを収集する無駄な構成が取られていた。トランケーションと γ 線吸収の両方を含む投影データでもROIの厳密な再構成が数学的に可能であることを理論的考察とシミュレーション実験により示したのが、平成22年度の研究の最も重要な成果と考えられる。更に、投影データを測定する角度範囲も180度で十分であることが同時に示された。以上の成果に基づいて、今後は以下の点について継続して研究を進めて行く予定である。

(1) SPECTのROIイメージングのための効率的な装置構成方式とデータ収集法の開発

平成22年度の研究によりどのような投影データを測定すれば高精度の画像が得られるかが明確になったので、脳局所領域イメージングや心臓イメージングなどの各々の状況において、効率的な検出器構成・検出器配置・検出器の軌道・コリメータ構成などを開発することが重要である。装置の開発を行っているグループと連携して検討を進めたい。

(2) トランケーション投影データからの逐次近似画像再構成法の開発

平成22年度の研究では、画像再構成問題の解の一意性や安定性を示すことが先決と考え、解析的手法である逆投影に基づく画像再構成法を検討した。しかし、実際のSPECT装置で採用されている画像再構成法は主にMLEM法やOSEM法などの逐次近似法と呼ばれる手法である。したがって、逐次近似法によるトランケーション投影

データからの画像再構成法を開発する必要がある。平成21年度の研究において投影データが γ 線吸収を含まない場合について既に開発を行ったが、 γ 線吸収を含む場合については平成22年度末に検討を開始したばかりである。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Q.Huang, T.Zeniya, H.Kudo, H.lida, and G.T. Gullberg: High resolution brain imaging with combined parallel and pinhole collimation, Conference Record of 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Paper No. M18-99 (2010)

[2] 小林哲哉, 工藤博幸: コンピュータオペザバを用いたAnatomical-MAP画像再構成法の病変検出能評価, 日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, Vol.28, No.4, pp.214-222 (2010)

[3] 工藤博幸: SPECT画像を用いた認知症の計算機支援診断, 映像情報メディア学会誌, Vol.65, No.4, pp.444-447 (2011)

2. 学会発表

[1] 工藤博幸: 標準脳から個体脳へ脳SPECT/PET画像解析の新手法FUSEE, 平成22年度第1回次世代PET研究会 (2010)

[2] 伊藤将行, 小林哲哉, 工藤博幸: 統計的PET画像再構成法DRAMAの新しい緩和パラメータ制御法, 日本医用画像工学会第29回大会 (2010)

[3] 松浦正和, 小林哲哉, 工藤博幸: Row-action型画像再構成における雑音伝播解析に基づく緩和パラメータ制御法, 日本医用画像工学会第29回大会 (2010)

[4] 小林哲哉, 工藤博幸: 結合エントロピーを利用したAnatomical-MAP画像再構成に対する新しい最適化手法, 日本医用画像工学会第29回大会 (2010)

[5] 小林哲哉, 工藤博幸: コンピュータオペザバを用いたAnatomical-MAP画像再構成法の病変検出能評価, 日本医用画像工学会第29回大会 (2010)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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グループリーダー

研究要旨

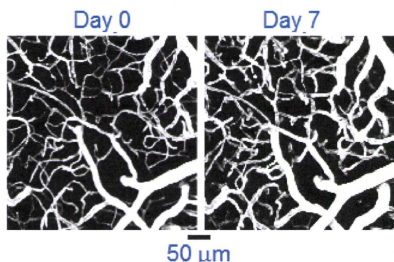
PETによる脳へのDDS評価の基礎となる脳微小循環の低酸素環境に対する脳血管機能と形態の適応を検討した結果、動脈や静脈の拡張がみられ、1か月間で毛細血管は15-20%拡張し、体性感覚野の血管反応性が消失した。

A. 研究目的

PETによる脳へのDDS評価の基礎となる脳微小循環の低酸素環境に対する脳血管機能と形態の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

頭蓋骨に穴を開け硬膜を維持した開窓法を施した雄性C57BL/6Jマウス(N = 4, 4-7週齢)を、酸素分圧8%下で飼育し、蛍光色素Sulforhodamine 101を腹腔投与後に、二光子顕微鏡法(励起波長:900 nm、蛍光波長610 nm)を用いて一次体性感覚野の微小血管構造を低酸素環境下飼育1か月まで経時的に観察した。計測は0.445 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ サイズで1024 x 1024を深さ方向に5 μm 間隔で800 μm までの容積画像として連続した4~6区画で取得した。個体毎に脳血管の分岐形状パターンを基準に動脈から静脈に至るまでの一本のネットワークをトポグラフィ的に追跡して分岐ごとのセグメント分けした。セグメント毎に血管長と血管径を1か月まで毎日毎に計測し、低酸素環境飼育前日を基準にしたセグメント毎の変化分を求めた。また、低酸素環境下における刺激に対する脳血管反応性の経時変化は、覚醒下で空気振動ヒゲ刺激に対するバレル領域応答をレーザードブラー血流計で測定した。血管構造計測日と異なる日に測定し、1か月までの経時変化を求めた。

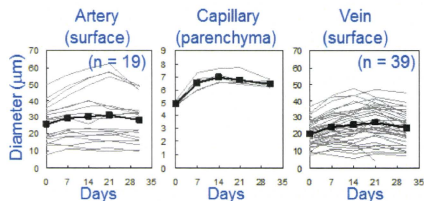


（倫理面の配慮）

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

8%低酸素下での微小血管構造の典型的な経時変化を測定した結果、動脈系および静脈系のいずれも1週目ころから血管径は拡張をはじめた(図1)。1か月では毛細血管は元の血管径に対して15~20%の拡張を示した(図2)。別個体で測定したヘマトクリット値は徐々に増加し、1か月後では約2倍に増加した。一方、脳組織の神経活動を評価するため、1か月間の観察期間中の脳血管反応性は、ヒゲ刺激に対する大脳皮質バレル領域の脳血管反応性は徐々に低下し、1か月後にはほぼ脳血管反応性が消失した。



D. 考察

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

動脈系および静脈系共に1か月目まで徐々に拡張した。毛細血管では血管径形態が15-20%拡張し、同時に反応性という脳血管機能も徐々に消失した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, Kanno I. Reproducibility and Variance of a Stimulation-Induced Hemodynamic Response in Barrel Cortex of Awake Behaving Mice. *Brain Res.* 2010
2. Saito S, Aoki I, Sawada K, Sun XZ, ChuangKH, Kershaw J, Kanno I, Suhara T. Quantitative and Noninvasive Assessment of Prenatal X-Ray-Induced CNS Abnormalities Using Magnetic Resonance Imaging. *Radiat Res.* 2010.
3. Zhelev Z, Bakalova R, Aoki I, Gadjeva V, Kanno I. Imaging of cancer by redox-mediated mechanism: a radical diagnostic approach. *Mol Biosyst.* 2010 Dec 8;6(12):2386-8.
4. Takuwa H, Matsuura T, Bakalova R, Obata T, Kanno I. Contribution of nitric oxide to cerebral blood flow regulation under hypoxia in rats. *J Physiol Sci.* 2010 60:399-406.
5. Kawaguchi H, Obata T, Ota M, Akine Y, Ito H, Ikehira H, Kanno I, Suhara T. Regional heterogeneity and age-related change in sub-regions of internal capsule evaluated by diffusion tensor imaging. *Brain Res.* 2010 1354:30-9.
6. Kokuryo D, Kimura Y, Obata T, Yamaya T, Kawamura K, Zhang MR, Kanno I, Aoki I. A small animal holding fixture system with positional reproducibility for longitudinal multimodal imaging. *Phys Med Biol.* 2010 55:4119-30.
7. Masamoto K, Obata T, Kanno I. Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 662: 57-61.
8. Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med.* 2010:249-60.
9. 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 $[(^{11}\text{C})\text{MNPA}]$. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010: 187-95.

2. 学会発表

1. Daigo Kuroiwa, Hiroshi Kawaguchi, Jeffrey Kershaw, Atsumichi Tachibana, Autio Joonas, Masaya Hirano, Ichio Aoki, Iwao Kanno, Takayuki Obata: Time-course of deltaR2 during visual stimulation and hypercapnia diffusion-weighted fMRI experiments, 18th Scientific Meeting & Exhibition, Stockholm, 2010.05

2. Zhivko Zhelev, Rumiana Bakalova-Zheleva, Ichio Aoki, Gadjeva Veselina*, Iwao Kanno: Diagnostic Potential of Nitroxide Radicals in Cancer Using Magnetic Resonance Imaging Tomography, 第5回日本分子イメージング学会, 大津市, 2010.05
3. Shigeyoshi Saito, Kazuhiko Sawada*, Sun Xue Zhi, Kai-Hsiang Chuang*, Tetsuya Suhara, Iwao Kanno, Ichio Aoki, et.al: Multi-parametric quantitative assessment of radiation induced encephalodysplasia CNS model using magnetic resonance imaging, 第18回 ISMRM 学会, ストックホルム, 2010.05
4. 國領 大介、中嶋 誠司*、菅野 巖、河野 健司*、青木 伊知男: 深部腫瘍におけるマルチモーダル温度応答性リポソームの崩壊の可視化、第26回日本DDS学会、大阪市、2010.06
5. 國領 大介、菅野 巖、河野 健司*、青木 伊知男、その他: 深部腫瘍におけるマルチモーダル温度応答性リポソームの崩壊の検出と治療効果、第38回日本磁気共鳴医学会大会、つくば市、2010.09
6. 小高 謙一、中原 鉄平、青木 伊知男、森谷 純治、田所 裕之、館野 馨、菊池 達矢、南野 徹*、福村 利光、小室 一成*、菅野 巖: 内因性同期法を用いたシネ MRI による心筋梗塞ラットの心機能評価とマガン標識細胞の可視化、第38回日本磁気共鳴医学会大会、つくば市、2010.09
7. 田桑 弘之、正本 和人、関 千江、丸山 将浩、小島 隆行、樋口 真人、菅野 巖: アルツハイマー病モデルマウスにおける脳賦活時の血管反応性の長期計測およびβアミロイド蓄積の観察、第22回日本脳循環代謝学会、大阪府豊中市、2010.11
8. 小高 謙一、青木 伊知男、Kershaw Jeffrey、菊池 達矢、福村 利光、菅野 巖、田所 裕之、森谷 純治、館野 馨、南野 徹*、小室 一成: 移植細胞の動態評価法の開発: 急性心筋梗塞ラットにおけるマガン標識 MRI とインジウム 111 標識 SPECT の比較、第50回日本核医学会学術総会、さいたま市、2010.11
9. 木村 裕一、橋爪 宣弥、関 千江、脇坂 秀克、西本 尚弘*、北村 圭司、菅野 巖: 小動物用血液血漿分離・放射能濃度測定システム、第50回日本核医学会学術総会、さいたま市、2010.11
10. Junji Moriya, Ichio Aoki, Kenichi Odaka, Kaoru Tateno, Hiroyuki Tadokoro, Jeffrey Kershaw, Tatsuya Kikuchi, Toshimitsu Fukumura, Tohru Minamino*, Iwao Kanno, Issei Komuro*: In-vivo tracking of mononuclear cells for therapeutic neovascularization in myocardial infarction: comparison between manganese-enhanced magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography, 第83回 American Heart Association, シカゴ, 2010.11

11. 関 千江、永井 裕司、南本 敬史、大西 新、佐々木 健至、林 和孝、中尾 隆士、伊藤 浩、菅野 巖、須原 哲也: 新規ドーパミントランスポーターリガンド[18F]FEPE2I のアカゲサル脳内での結合能の定量、第50回日本核医学会学術総会、さいたま市、2010.11

12. 菅野 巖: APP23 マウスにおける賦活血流の障害は体性感覚野小動脈へのβアミロイドの集積、第36回日本微小循環学会総会、名古屋、2011.02

(ポスター発表)

1. Shigeyoshi Saito, Sumitaka Hasegawa, Takako Furukawa, Tetsuya Suhara, Iwao Kanno, Ichio Aoki: Evaluation of radiotherapy using Manganese-enhanced MRI (MEMRI), 第18回 ISMRM学会, ストックホルム, 2010.05

2. 黒岩 大悟、川口 拓之、Kershaw Jeffrey、橋 篤導、ヨナス オーティオ、平野 勝也、青木 伊知男、菅野 巖、小島 隆行: 拡散fMRIにおける視覚刺激とCO₂負荷時のR2変化の比較、第5回日本分子イメージング学会総会・学術集会、大津、2010.05

3. Zhivko Zhelev, Rumiana Bakalova-Zheleva, Ichio Aoki, Gadjeva Veselina, Iwao Kanno: Diagnostic Potential of Nitroxide Radicals in Cancer Using Magnetic Resonance Imaging Tomography, 第5回分子イメージング学会, 大津市, 2010.05

4. Rumiana Bakalova-Zheleva, Itsuko Ishii, Zhivko Zhelev, Ichio Aoki, Iwao Kanno, et.al: Magnetic Resonance Imaging of Very Small Disruptions of Blood Vessel Permeability in Hypercholesterolemia Mice Using Nitroxide Probes, 第5回分子イメージング学会, 大津市, 2010.05

5. 國領 大介、中嶋 誠司、菅野 巖、河野 健司、青木 伊知男: マルチモーダル温度応答性リゾソームの深部腫瘍治療への適用、第5回分子イメージング学会、大津市、2010.05

6. 齋藤 茂芳、澤田 和彦、孫 学智、須原 哲也、菅野 巖、青木 伊知男: 胎児期放射線誘発脳障害ラットにおけるマンガン増感MRIを用いた定量評価、第5回分子イメージング学会・学術集会、大津市、2010.05

7. Chie Seki, Makoto Higuchi, Masaki Tokunaga, Satoko Hattori, Miho Shidahara, Ryuji Nakao, Takashi Okauchi, Jun Maeda, Yuichi Kimura, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara: Quantitative evaluation of ¹¹C-PIB binding in amyloid precursor protein transgenic mouse brains. The 8th International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2010), Glasgow, 2010.07

8. Jeffrey Kershaw, Christoph Leuze, Autio Joonas, Sayaka Shibata, Takayuki Obata, Iwao Kanno, Ichio Aoki: Observation of modified diffusion anisotropy in

vivo rat cerebellum using oscillating-gradient diffusion-tensor MRI, WorldWide Magnetic Resonance Conference (EUROMAR 2010 and 17th ISMAR), Florence, 2010.07

9. Hiroyuki Takuwa, Kazuto Masamoto, Autio Joonas, Takayuki Obata, Iwao Kanno: Longitudinal optical measurement of cerebral hemodynamics in awake mice., 2010 World Molecular Imaging Congress, kyoto, 2010.09

10. Hiroyuki Takuwa, Autio Joonas, Kazuto Masamoto, Takayuki Obata, Iwao Kanno: Effect of behavioral activity on hemodynamic responses induced by whisker stimulation in awake mice., NEURO 2010, 神戸, 2010.09

11. Jeffrey Kershaw, Christoph Leuze, Autio Joonas, Sayaka Shibata, Takayuki Obata, Iwao Kanno, Ichio Aoki: Apparent diffusion anisotropy in rat cerebellum is altered at short effective diffusion-times using oscillating-gradient diffusion-tensor MRI, World Molecular Imaging Congress 2010, 京都市, 2010.09

12. Zhivko Zhelev, Rumiana Bakalova-Zheleva, Ichio Aoki, Sayaka Shibata, Gadjeva Veselina, Iwao Kanno: Magnetic Resonance Imaging of Cancer Based on Tissue Red/ox Activity, World Molecular Imaging Congress 2010, 京都市, 2010.09

13. Daisuke Kokuryo, Iwao Kanno, Kenji Kono, Ichio Aoki, et.al: Visualization of Drug Accumulation and Release after Heating in Deep-Seated Tumor using Multimodal Thermo-sensitive Polymer-modified Liposome, World Molecular Imaging Congress 2010, 京都市, 2010.09

14. Hiroyuki Takuwa, Kazuto Masamoto, Takayuki Obata, Iwao Kanno: Morphological adaptation of microvascular architecture and astrogliosis induced by chronic hypoxia in mouse cortex., 第29回内藤コンファレンス, 神奈川県, 2010.10

[講義・講演]

1. Iwao Kanno: PET Molecular Imaging Program and Strategy at NIRS in Japan, the 1st International Symposium on Converging Research for Frontier Medical Instruments, Seoul, 2010.05

2. 菅野 巖: PETによる生体機能イメージング、分子イメージングセンター開所式、大阪市、2010.05

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. Yuichi Kimura, Keishi Kitamura, Takahiro Nishimoto, Chie Seki, Iwao Kanno: Measuring Apparatus, and Liquid Collecting and Measuring System Having the Same, 2010

2. Yuichi Kimura, Keishi Kitamura, Takahiro Nishimoto, Chie Seki, Iwao Kanno: Measuring Apparatus, and Liquid Collecting and Measuring System Having the Same, 2010

I-123標識SPECT製剤の開発に関する研究

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

インビボ画像診断技術を用いて脳保護治療薬の動態や治療効果を評価する目的においては、適切な放射性同位体で標識したイメージングプローブの安定供給が重要である。本研究では、血管の脆弱化に関与する酸化LDL (oxLDL) にSPECT核種¹²³I-I-123を導入した¹²³I-oxLDLの合成と基礎評価を行った。酸化剤の作用時間や反応温度を調節することで、90%以上の放射化学的純度を達成し、さらに、動物に投与後のSPECT/CT撮像と臓器摘出法による検討から、体内分布に関する知見を得た。

A. 研究目的

酸化LDL (oxLDL) は、マクロファージに取り込まれて細胞を泡沫化させると同時に、血管内皮細胞に対しても直接的な傷害作用を有することから、血栓形成や動脈硬化促進の原因物質として注目されている。本研究では、血管病変のイメージングを目的としてoxLDLをプローブのモデルに選択し、SPECT核種であるI-123にて標識したoxLDL (¹²³I-oxLDL) の開発を試みた。すなわち、効率的なI-123標識法の検討および¹²³I-oxLDLの体内動態に関する基礎評価を目的とした。

B. 研究方法

¹²³I-oxLDLの標識

oxLDL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標識した。すなわち、Glycine-NaOH緩衝液中でoxLDLとNa¹²³Iを混合した後、サイズ排除HPLCにより未反応の¹²³Iを除去し、¹²³I-oxLDLを得た。反応時間と反応温度を変化させ、高収率となる条件を検討した。

SPECT撮像実験

雄性C57BL/6マウス（10週齢）に¹²³I-oxLDLを静脈内投与し、nanoSPECT装置（BIOSCAN）を用いてplanar像による10分間のdynamic撮像を行った。主要臓器に関心領域を設定し、時間放射能曲線を作成した。また、投与10分後に安楽死させ、3時間のstatic SPECT撮像を行った。

体内分布実験

planar像を撮像後、ペントバルビタール麻酔によりマウスを安楽死させた。脱血の後に臓器を摘出し、各臓器の放射能と重量を測定し、放射能分布を% injected dose/gにて算出した。

（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

¹²³I-oxLDLの標識

0.05 nmolのoxLDLを、過剰量（2.6 mmol）のICI存在下にNa¹²³Iと混合し、4°Cで10分間反応させた。反応混合液からサイズ排除HPLC（YMC-Pack Diol-200カラム）にて¹²³I-oxLDLを精製した後、フィルター濾過により濃縮した。放射化学的収率は30%、放射化学的純度は90%であった。

シンチグラム撮像実験

¹²³I-oxLDLを尾静脈より投与した結果、投与直後のdynamic像において、血液の体循環に由来する心臓への放射能分布を5秒間隔で認めた。その後、放射能は速やかに肝臓へ移行し、投与100秒後以降ではほぼ肝臓のみが描出された。肝臓への集積は、MR画像と重ね合わせたSPECT画像でも明らかとなった（図1）。

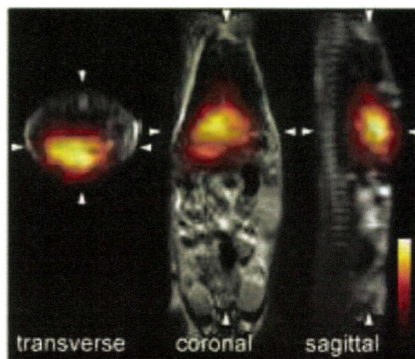


図1 ¹²³I-oxLDLの静脈内投与10分後に安楽死させたマウスのSPECT画像（MR画像との重ね合わせ）

体内分布実験

planar像およびSPECT像の無矛盾性を確認する目的で、臓器摘出法により放射能分布を測定した。その結果、肝臓への放射能集積は40% injected doseと非常に高く、また単位組織重量あたりに換算しても33% injected dose/gと高値を示した。残りの放射能の多くは主要臓器を除いたcarcassに存在していた(41% injected dose)。

D. 考察

^{123}I -oxLDLを短時間で合成したものの、収量が安定しなかったことから、ICI濃度や反応温度について改善する必要があると考えられた。また、 ^{123}I -oxLDLの体内挙動に関する知見が新たに得られ、静脈内投与された ^{123}I -oxLDLに由来する放射能は主に肝臓に存在し、さらに全身の血管や筋肉に広く分布していることが示唆された。

E. 結論

酸化剤としてICIを用いることにより、 ^{123}I -とoxLDLから ^{123}I -oxLDLを短時間で合成することに成功した。また、高分解能SPECT装置を用い、小動物におけるI-123標識プローブの体内分布を測定した。これらの知見は、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、DDS評価体系の構築を目指す平成22年度の目標が達成できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

三宅義徳, 中野厚史, 銭谷勉ら「マウスにおける ^{123}I oxLDLの体内動態」第50回日本核医学会学術総会(2010年, 埼玉)

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
古幡 博	超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断	石田隆行 桂川茂彦 藤田広志	医用画像ハンドブック	株式会社 オーム社	日本	2010	1158-1177
横山昌幸	薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用	佐治英郎	遺伝子医学MOOK18、創薬研究への分子イメージング応用	メディカルドゥ	日本	2010	127-132

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
Harada, Y., Yamamoto, T., Maitani, M., <u>Yokoyama, M.</u> , et al.	Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles.	<i>Int. J. Pharm.</i>	404	271-280	2011
Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, <u>Zeniya T.</u> , Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, <u>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
Hori, K., Nishihara, M., and <u>Yokoyama, M.</u>	Vital microscopic analysis of polymeric micelle extravasation from tumor vessels: macromolecular delivery according to tumor vascular growth stage	<i>J. Pharm. Sci.</i>	99	549-562	2010
Ma, H., Shiraishi, K., <u>Yokoyama, M.</u> , Maitani, Y., et al.	Accelerated Blood Clearance Was Not Induced for a Gadolinium-Containing PEG-poly(L-lysine)-Based Polymeric Micelle in Mice	<i>Pharmaceutical Research</i>	27	296-302	2010
Akiba, I., Sakurai, K., Shiraishi, K., <u>Yokoyama, M.</u> et al.	Encapsulation of a Hydrophobic Drug into a Polymer-Micelle Core Explored with Synchrotron SAXS.	<i>Langmuir</i>	26	544-551	2010

Yokosawa,M., Yamashita,Y., <u>Yokoyama M.</u> , Tominaga, T., et al.	Convection-enhanced delivery of a synthetic retinoid Am80, loaded into polymeric micelles, prolongs the survival of rats bearing intracranial glioblastoma xenografts.	<i>Tohoku J. Exp. Med.</i>	221 1	257-64	2010
<u>Yokoyama.M.</u>	Polymeric micelles as a novel drug carrier system and their required considerations for clinical trials	<i>Expert Opinion on Drug Delivery</i>	7	145-158	2010
<u>横山昌幸</u>	高分子ミセルの薬剤学分野への応用	<i>薬剤学</i>	70	27-31	2010
Huang Q, <u>Zeniya T.</u> , <u>Kudo H.</u> , <u>Iida H.</u> , Gullberg G	High Resolution Brain Imaging with Combined Parallel-hole and Pinhole Collimation.	<i>2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record:</i>		M18-99	2010
Hirano Y, Koshino K, <u>Iida H</u>	A Monte Carlo estimation of effects of activity outside field of view in O-15 cardiac 3D-PET.	<i>2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record</i>		M13-87	2010
Hirano Y, <u>Zeniya T.</u> , <u>Iida H</u>	Development of a high resolution and quantitative SPECT for the human brain.	<i>2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record</i>		M19-100	2010
Temma T, <u>Iida H.</u> , Hayashi T, Teramoto N, 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 Injectable $^{15}\text{O-O}_2$.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	37	377-385	2010
<u>Iihara K.</u> , Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, <u>Iida H.</u> , Miyamoto S	Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm.	<i>J Neurosurg</i>	112	1254-1259	2010
Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, <u>Iida H</u>	Measurement of Density and Affinity for Dopamine D_2 Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [^{11}C]raclopride.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	30	663-673	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
<u>Iida H</u> , Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, <u>Zeniya T</u> , 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.	<i>J Nucl Med</i>	51	1624-1631	2010
崎本智則, <u>銭谷勉</u> , 渡部浩司, <u>SohlbergAntti</u> , 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, <u>飯田秀博</u>	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	109	13-18	2010
<u>飯田秀博</u> , <u>銭谷勉</u> , 越野一博, 平野祥之	PET/SPECT機器・解析技術の進歩	生体医工学	48	459-463	2010
平野祥之, <u>飯田秀博</u>	分子イメージング臨床用PET装置	遺伝子医学MOOK	18	92-98	2010
小林哲哉, <u>工藤博幸</u>	コンピュータオペーバを用いたAnatomical-MAP画像再構成法の病変検出能評価	日本医用画像工学会誌 <i>Medical Imaging Technology</i>	28	214-222	2010
<u>工藤博幸</u>	SPECT画像を用いた認知症の計算機支援診断	映像情報メディア学会誌	65	444-447	2011
伊藤将行, 小林哲哉, <u>工藤博幸</u>	統計的PET画像再構成法DRAMAの新しい緩和パラメータ制御法	日本医用画像工学会第29回大会論文集		CD-ROM Paper No. OP2-2	2010
松浦正和, 小林哲哉, <u>工藤博幸</u>	Row-action型画像再構成における雑音伝播解析に基づく緩和パラメータ制御法	日本医用画像工学会第29回大会論文集		CD-ROM Paper No. OP2-3	2010