

201026002A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の
発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成23年(2011)年3月

目次

I. 総括研究報告書

- アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する
多施設大規模臨床研究..... 1
石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所）

II. 分担研究報告書

1. PET ダイナミック画像データの保存形式による問題点 15
渡辺 恭良（理化学研究所・分子イメージング科学研究センター）
2. PET ダイナミックスキャンによるアミロイド測定における定量性の問題 19
千田 道雄（先端医療センター）
3. 認知症を伴うレヴィ小体病におけるアミロイド沈着の評価..... 22
須原 哲也（放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター）
4. [C-11]BF-227 PET を用いた認知症の臨床評価 27
田代 学（東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）
5. 多施設臨床研究における[C-11]BF-227 の判定指針の策定 33
加藤 隆司（国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部）
6. 初期アルツハイマー型認知症における脳内アミロイド蓄積とミクログリア
活性について..... 36
尾内 康臣（浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター）
7. 撮影条件の異なる [C-11]PiB-PET 画像-J-ADNI と大阪市大プロトコールの比較-... 39
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科・核医学）
8. [C-11] PiB-PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量評価法
ー早期加算画像を ROI 設定、SPM 基準画像とする手法の検討ー 42
百瀬 敏光（東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座）

9. アルツハイマー病診断のための[C-11]PIB-PETによるアミロイドイメージングの臨床研究.....	45
織内 昇 (群馬大学大学院医学系研究科・病態腫瘍制御学講座)	
10. 脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究.....	47
松成 一郎 (先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部)	
11. ADNI 研究における統計学的諸問題	51
佐藤 元 (東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	55
IV. 研究成果の刊行物・別刷.....	59

I . 総括研究報告書

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の 実用化に関する多施設大規模臨床研究

主任研究者 石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長

(分担研究者)

岩坪 威 東京大学大学院・医学系研究科・神経病理学分野・神経病理学 教授
渡辺恭良 理化学研究所・分子イメージング科学研究センター センター長
千田道雄 先端医療センター・映像医療研究開発部門 部門長
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター グループリーダー
田代 学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 准教授
加藤隆司 国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部 室長
尾内康臣 浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター 教授
塩見 進 大阪市立大学大学院医学研究科・核医学 教授
百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座 准教授
織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科・病態腫瘍制御学講座 准教授
松成一朗 先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部 部長
佐藤 元 東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学 講師

研究要旨

本研究では、認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)の克服に向けて、病態の進展を最も早期から客観的に示す指標(サロゲートマーカー)として期待されているアミロイドイメージングの検査方法を標準化し、ADの発症・進展予測法を確立、実用化する。これにより、AD根本治療薬の治験における評価スタンダードを提供するとともに、治療対象者を早期に抽出し、認知症による要介護者減少のための認知症検診の実用化への道を拓く。本邦でアミロイドイメージングの臨床研究を実施している全てのPET施設を組織することを目標に、J-ADNI参加施設を核とし、J-ADNI外の施設も研究協力者として取り込み、共通の標準化検査法を普及させる。厚労科学・ナノメディシン研究課題による新規製剤開発プロジェクトと連携し、その症例蓄積と臨床評価を促進するとともに、厚労省長寿科学・経産省NEDOによるJ-ADNI臨床研究プロジェクトと強力で連携し、そのアミロイドイメージング評価を担い、技術的な支援を行う。これまでに本研究により薬剤合成、撮像の標準化とプロトコル作成が完了しており、現時点でアミロイドイメージングを実施している全施設がこれに準拠した検査を実施し、症例の蓄積を行っている。平成20年度は[C-11]PiB PET実施9施設と[C-11]BF-227 PET実施2施設で研究体制を組織し、薬剤合成、撮像法のプロトコル策定、施設認定を実施し検査法の標準化を行った。平成21-22年度は実施施設基盤を更に整え、症例を蓄積し、技術的問題の解決、基礎的な検討を行うと共に、種々の解析方法の開発を行った。本邦症例の健常者(HC)、軽度認知障害(MCI)、AD各群における陽性率、はHC 21%、MCI 71%、AD 89%であり、APOE ε4保有者における陽性率の高さが明らかとなった。国外のUS-ADNIやAIBL研究と互換性のあるデータが得られ、アミロイド陽性率やAPOE ε4の影響について人種間差は少ないことが分かった。今後、更に技術的検討、解析法の開発を重ねると共に、長期追跡例、剖検例を含めた症例の蓄積を行い、アミロイドイメージングの臨床的意義を明らかにし、アルツハイマー病の発症予測法の確立を目指したい。

A.研究目的

認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)に対する根本治療薬開発が進む中、病態の進展を反映する客観的指標(surrogate marker)の確立が急務である。本研究は、ADのsurrogate markerとして、特に発症予測や超早期診断に優れていると期待されるアミロイドイメージングの診断法を基準化し、多施設における治験に備えるとともに、臨床適用の科学的根拠を提供することが目的である。PETによるアミロイドイメージングは約7年前に実用化されたが、ピッツバーグ大学によって提案された検査薬剤Pittsburgh Compound-B:PIB(KlunkらAnn Neurol 2004)が事実上の標準薬として世界各地で臨床研究が進められている。また、本邦では東北大グループで独自の検査薬BF-227の臨床評価が開始されている(KudoらJ Nucl Med 2007)。この技術により、ADのみならず健常者や軽度認知障害者においてもアミロイド蓄積を認める症例の存在が報告されているが(Mintunら Neurology 2006)、その診断的意義、すなわち発症予測の精度や、発症時期の推定法などはまだ確立されていない。

アミロイドイメージングによるADの発症予測法や根本治療薬の効果判定法を確立するためには、1)検査薬の製造と撮影法について技術的標準化を行うこと、2)十分な症例数を確保し、3)長期的な経過観察を実施すること、が必須となる。この目的のため、本研究ではADの総合診断体系化のための大規模臨床研究J-ADNI(厚労省長寿科学研究、経産省NEDO橋渡し研究)と連携し、J-ADNIに参加する全てのアミロイドイメージング施行施設を糾合し、更にJ-ADNI外で実施されたアミロイドイメージングの症例も可能な限り収集し、本邦における最大限の症例数を確保する。US-ADNI、EU-ADNI、Australia-ADNIと互換性のあるデータを蓄積し、世界レベルでの検討や地域性の検証をも可能とする。研究期間の3年間で、製剤及び撮影に関する基本的技術の標準化とそれに基づくデータの収集を行う。MCIに対する発症予測の実用化は研究期間内に目処が立つと予想される。健常者における発症予測は、

更に長期の観察が必要になるため、本研究期間終了後の長期観察と病理学的評価が可能な体制づくりを進める。

B.研究方法

本研究においては、アミロイドイメージングにより、アルツハイマー病発症進展の自然経過を示す基礎データを収集し、これに基づいてその臨床的有効性、特にアルツハイマー病の発症予測と病態進行予測における実用性を明らかにする。

わが国で現在アミロイドイメージング研究を施行している全施設を網羅し、平成19年度より5年計画で開始されたアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI; 厚労省長寿科学研究と経産省NEDO橋渡し研究の連携研究)と密接に連携をとることにより、本邦の臨床研究として施行しうる最大のサンプル数を確保する。また、本研究組織には、厚労科学ナノメディシン研究課題で新たなアミロイドイメージング製剤(BF-227)の開発臨床評価を行っている3施設(東北大、東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療センター)を含み、本研究との連携により新規開発製剤の臨床評価の精度確保と促進化をも図る。更に、登録した被験者を長期的に追跡観察する体制を確立し、アミロイドイメージングのアルツハイマー病発症進展予測能についての検証を行う。

本研究では、以下の施設で検査を施行する。

[C-11]PiB-PET検査実施施設(13施設) :

東京都健康長寿医療センター(石井賢二)
放射線医学総合研究所(須原哲也)
大阪市立大学・理化学研究所(塩見進、渡邊恭良)
先端医療センター(千田道雄)
浜松医科大学(尾内康臣)
先端医学薬学研究センター(松成一朗)
東京大学(百瀬敏光)
群馬大学(織内昇)

埼玉医科大学（今林悦子：研究協力者）
湘南あつぎクリニック（畑下鎮男：研究協力者）
藤元早鈴病院（藤田晴吾：研究協力者）
名古屋市リハビリテーションセンター（田島稔久：
研究協力者）
香川医科大学（西山佳宏：研究協力者）

[C-11]BF227-PET検査実施施設（2施設）：

東北大学（田代学）
長寿医療センター（加藤隆司）

上記の他、総合南東北病院（郡山市、BF227）、西陣病院（京都市、PiB）、木沢記念病院（美濃加茂市、PiB）、近畿大学（大阪狭山市、PiB）、横浜市立大学（横浜市、PiB）がアミロイドイメージングによる臨床検査を実施あるいは準備中であり、プロトコル共有と技術的連携を図る。

アミロイドイメージング検査に用いる薬剤は各施設における院内製造によるため、その品質基準化と管理が重要である。この課題は都健康長寿研の石渡喜一が担当する。PET撮影方法の標準化、解析方法の開発と施設間差の補正法の確立は、先端医療センターの千田道雄および各分担研究者が担当する。J-ADNI臨床研究全体との連携には東京大学の岩坪威（J-ADNI主任研究者）があたる。また、統計学的な解析を東京大学の佐藤元が行う。また、アミロイドイメージングに関する倫理的問題についても主任研究者の石井を中心に検討し指針を提案する。

本研究において組み入れ・解析される被験者数は、J-ADNI臨床研究において登録される被験者（健常者150例、軽度認知障害300例、アルツハイマー病150例）のうち25%程度、すなわち150例を見込む。健常者と軽度認知障害は3年間（計4回）、アルツハイマー病は2年間（計3回）にわたり、毎年アミロイドイメージングを施行するが、J-ADNI研究終了後も本研究プロトコルにより可能な限り追跡を行う。また、アミロイドイメージングと合わせ、血液・尿・髄液検査、神経心理検査、脳MRI画像などの詳細な

経時的データが得られるので、これらとの比較検証を行う。

また、J-ADNIプロトコル外で本研究の主任・分担研究者施設及び研究協力者施設において収集されたアミロイドイメージングのデータがわが国ではおよそ1000例以上存在すると推定される。これらのデータを吟味し、これらの中からJ-ADNIデータと比較検討が可能であり、かつ追跡が可能な症例を集積し、二次データとしてメタ解析を実施する（100例以上を目標）。

平成20年度には、各施設において、標準化プロトコルによる薬剤合成を立ち上げた。また、PETカメラにおけるファントム実験を行い、各施設の撮影装置の性能とプロトコル遂行能力を確認し、薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たす施設を認定し、計画通り登録被験者の撮影を開始した。

平成21-22年度は被験者の追加登録及び追跡撮影を行う。特に平成21年度にはアミロイドイメージング画像の解析法、評価法を確立し、施設間差の補正法について目処を付ける。平成22年度には軽度認知障害者におけるアルツハイマー病の発症予測能についての検証を行う。更に、被験者の5年間以上の長期的な追跡体制を整えるとともに、剖検例が得られた場合に備え、画像と病理の対比プロトコルを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、アミロイドイメージング検査及び付随する検査項目について、主任研究者および分担研究者施設倫理委員会ならびにJ-ADNI臨床研究中央施設（東京大学）において承認済みである。

本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者のみに行われる。対象者がアルツハイマー病であるために直接本人から有効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意志や利益を代弁できる配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。

画像を含めた被験者の情報は各施設において

個人情報等を匿名化・非連結化した上でJ-ADNIデータベースに登録し、解析に用いる。

アミロイドイメージングの安全性については、本研究に参加する東京都健康長寿医療センター、放射線医学総合研究所、大阪市立大、東北大学、国立長寿医療研究センターにおいて既に計600例を超える経験があり、また全世界数十施設の実施例と合わせ、副作用などは報告されておらず安全性に問題はないと考えられる。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ安全性に問題ないと考えられる。

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の発症診断になる可能性があるため、その実施に関する倫理的問題にも慎重に取り組む必要がある。J-ADNI 研究における結果の本人開示について、平成 20 年度に指針を作成した。研究班としてアミロイドイメージング実施の関わるガイドラインを作成し提案を行う。

C. 研究結果

1. 検査法の標準化と普及

平成 20 年度本研究において東京都健康長寿医療センター研究所の石渡が[C-11]PiB と[C-11]BF-227 の品質管理基準を定め、アミロイド合成マニュアルを策定した。また、[C-11]PiB については投与直後より 70 分間、[C-11]BF-227 については投与直後より 60 分間の 3D ダイナミック収集を実施することとし、実施施設の保有する撮影装置の仕様を検討した上で、撮影フレーム配置を定め、PET 撮影技術マニュアルに盛り込んだ。更に、先端医療センターの千田らは本研究に参加する各施設の撮影装置のダイナミックレンジを確認するファントム実験を実施した。これらにもとづいて J-ADNI 参加 PET 施設において施設認定を実施した。現在症例の登録と撮像が順調に進められているが、2011 年 2 月末までで、J-ADNI 参加全アミロイド PET 施設において施設認定が完了し、160 例を超える症例のベースライン検査が実施された。これらのデータは千田らによ

て品質管理と保証が行われており、質の高い多施設研究データが確保されている。

J-ADNI 参加施設以外では現在、総合南東北病院 (BF227)、西陣病院 (PiB)、木沢記念病院 (PiB)、藤元早鈴病院 (PiB)、近畿大学 (PiB) でアミロイドイメージングを実施あるいは実施準備中であり、本研究の薬剤合成・撮像プロトコルの共有化を推進している。西陣病院では J-ADNI 施設認定を完了。近畿大学も J-ADNI 施設認定を取得予定で準備中である。

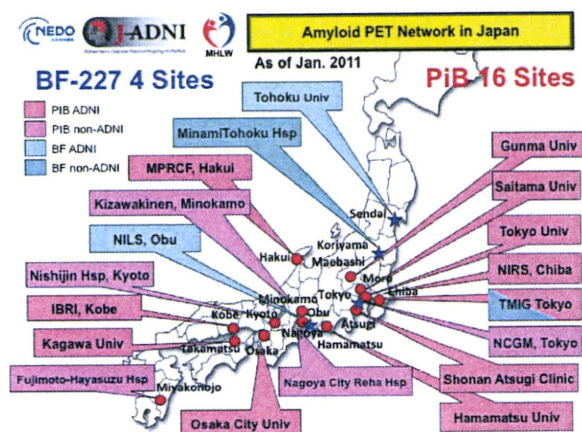


図1 わが国におけるアミロイド PET 実施施設. 2011 年 2 月現在 PiB 実施 16 施設、BF-227 実施 4 施設があり、標準プロトコルを共有している。

Amyloid Imaging Sites and Scanners in J-ADNI

	Amyloid PET Sites	Manufacturer	Scanner
PiB	NIRS, Chiba	Simadzu	Eminence SOPHIA-GX
PiB	TMIG, Tokyo	Simadzu	SET-2400W
PiB	Osaka City Univ	Simadzu	Eminence-BL
PiB	IBRI, Kobe	Simadzu	Eminence-GX
PiB	Hamamatsu Univ	Siemens	Biograph16
PiB	MPRCF, Hakui	GE	ADVANCE
PiB	Saitama Med Univ	Siemens	Biograph6
PiB	Gunma Univ	GE	Discovery ST Elite 16
PiB	Tokyo Univ	Simadzu	SET-2400W
PiB	Shonan Atsugi Clinic	Siemens	ECAT ACCEL
PiB	Kagawa Univ	Siemens	ECAT EXACT HR+
BF	Tohoku Univ	Simadzu	SET-2400W
BF	Nils, Obu	Siemens	ECAT EXACT HR47

図2 J-ADNI 参加アミロイド PET 施設で使用されている撮影装置

2. US-ADNI、AIBL とのデータ互換性の検討
J-ADNI で実施した[C-11]PiB 検査について、

後期画像（50-70分）の皮質平均 PiB 集積量（mean cortical SUVR）を撮影装置別に比較したとき、カットオフ値を 1.5 前後に設定すれば、この簡便な解析方法で集積の有無を判定することに大きなブレはなく、集団効果を推定する上では十分な精度が確保できていることが昨年度の検討で明らかになった。そこで、公開されている US-ADNI 研究およびオーストラリアの AIBL 研究のデータと、J-ADNI のデータを直接同一の解析方法で計測することにより、国際間の互換性があるかどうかを検証した。

対象は US-ADNI 83 例（NL 19 例、MCI 64 例、AD 19 例）、AIBL 187 例（NL 119 例、MCI 41 例、AD 27 例）、J-ADNI 99 例（NL 46 例、MCI 32 例、AD 21 例）である。内訳は表 1 に示す。

表 1 J-ADNI、US-ADNI、AIBL 被験者内訳

		J-ADNI	US-ADNI	AIBL
NL	# of sub	46	19	119
	age	66 ± 5	78 ± 5	73 ± 7
	ε4+ %	36%	26%	40%
MCI	# of sub	32	64	41
	age	70 ± 12	76 ± 8	76 ± 7
	ε4+ %	44%	55%	61%
AD	# of sub	21	19	27
	age	74 ± 6	73 ± 9	73 ± 9
	ε4+ %	52%	58%	74%
Total subj		99	83	187

J-ADNI 各群におけるPiB局所集積量と新皮質平均値

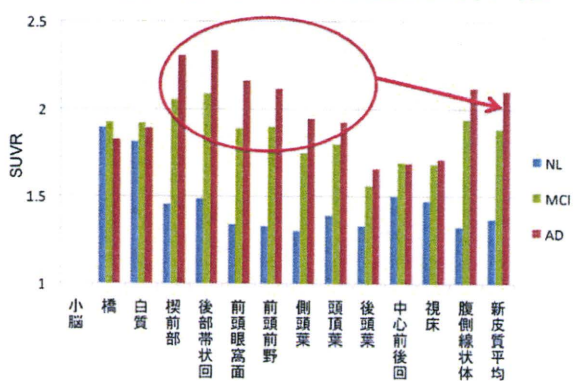


図 3 皮質平均値の測定方法 PiB 投与 50-70 分の加算画像において、脳各部位に関心領域を設定し、小脳皮質への取り込みを基準とし、取り込みの高い 6 皮質領域の平均を新皮質平均値とし、その個人の代表値とした。

J-ADNI 99 例について、昨年策定した視覚読影指針に基づいて実施した中央読影による判定（陽性、疑い、陰性）と、小脳皮質への取り込みを基準とした大脳新皮質平均値（mean cortical SUVR: mcSUVR）で評価した。その結果、mcSUVR のカットオフ値を 1.5 に設定することで、アミロイド集積の陰陽性の判定は視覚読影の結果とほぼ一致することが分かった。

¹¹C-PiB mcSUVR by Group and Visual Diagnosis J-ADNI data

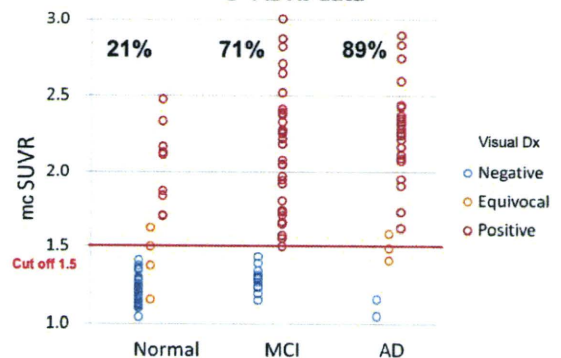


図 4 J-ADNI 99 例の区分ごとのアミロイド PET 陽性率。

J-ADNI PiB 各群の集積量と視覚判定、陽性率、APOE4

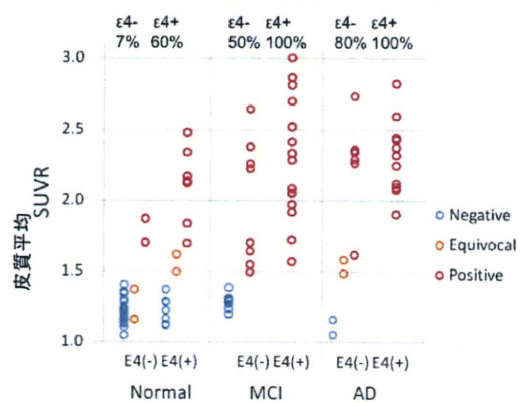


図 5 APOE ε4 保有の有無で分けた各臨床区分のアミロイド陽性率。ε4 保有がアミロイド集積に強い影響を持つことが分かる。

また、図 5 に示すように、APOE ε4 保有者は、アミロイド集積傾向が強いことが明瞭に示された。

そこで、同様の解析を US-ADNI および AIBL のデータに適用した。その結果、図 6 に示すように、カットオフ値 1.5 を適用することで、妥当なアミロイド陰陽性の判定が可能であると考えられた。各研究の各臨床区分における陽性率は表 2 に示すとおりである。

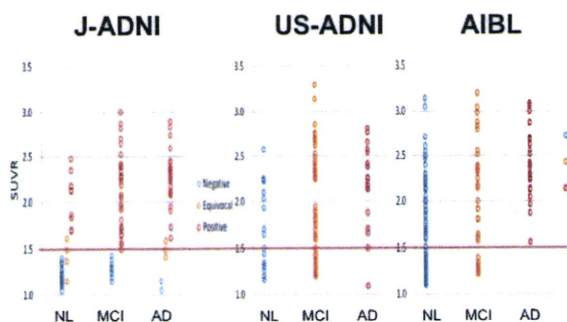


図 6 J-ADNI、US-ADNI、AIBL の各臨床区分における PiB 新皮質平均値 (mcSUVR)。共通のカットオフ値を 1.5 と設定することで、妥当な陰陽性の判定が可能であると考えられる。

表 2 J-ADNI、US-ADNI、AIBL における各臨床区分のアミロイド陽性率

	J-ADNI	US-ADNI	AIBL
NL	24%	63%	36%
MCI	69%	69%	66%
AD	90%	95%	100%

更に、カットオフ値を上回る陽性者についてのみ、mcSUVR の測定値と $\epsilon 4$ の保有数を比較することで、APOE $\epsilon 4$ のアミロイド集積に対する gene dose effect を検討した。図 7 に示すように、US-ADNI、AIBL、J-ADNI 何れの研究データにおいても、mcSUVR で評価したアミロイド集積量は $\epsilon 4$ の保有数に応じて増加する傾向を示しており、白人と黄色人種の間でその傾向は同様であることが明らかとなった。

Gene Dose Effect of $\epsilon 4$ allele for PiB accumulation
PiB(+) subjects only

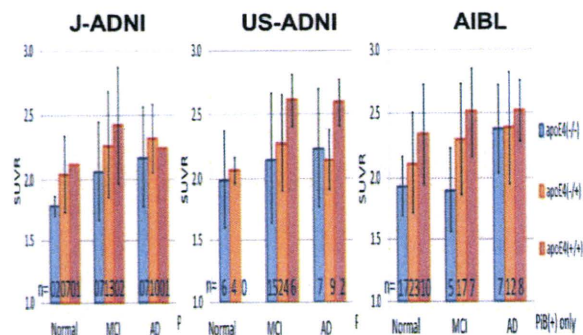


図 7 APOE $\epsilon 4$ のアミロイド集積に及ぼす影響。 $\epsilon 4$ 保有数はアミロイド集積量に gene dose effect を有すると考えられる。

表 3 健常者における各年代ごとのアミロイド陽性率と APOE $\epsilon 4$ 保有数の関係

PiB (+) rate in Normals by age and $\epsilon 4$ allele
J-ADNI + US-ADNI + AIBL (n = 182)

	60s	70s	80s
$\epsilon 4 (-/-)$	5% 2/41	28% 14/50	49% 11/23
$\epsilon 4 (+/-)$	37% 11/30	65% 13/20	91% 10/11
$\epsilon 4 (+/+)$	67% 4/6	100% 1/1	-

また、3 臨床研究の健常者を合わせ(計 182 例)、各年代ごと、APOE $\epsilon 4$ 保有数ごとに陽性率をまとめると、表 3 のようになる。この表から、APOE $\epsilon 4$ とともに、加齢がアミロイド集積に強い影響を及ぼしていることが分かる。APOE $\epsilon 4$ の 1 gene dose は年齢としておおよそ 10 年以上に相当すると考えられる。

3. 計測技術上の問題

昨年度、我々は視野外からの散乱成分が画質に影響することを示したが、先端医療センターの千田らは、[C-11]PiB のダイナミックデータに基づく動態解析結果の定量性に、視野外からのノイズがどの程度影響するかをファントム実験とシミ

ュレーションによって推定した。ファントム実験では視野外に放射能が存在すると、均一のプールファントムの計測値が頭側と足側で 10% 近く変動することが分かった。この結果は撮影装置によって異なると考えられ、今後、装置後との評価が必要となる。また、ファントム実験から予測される実測条件での、視野外容赦脳の影響による測定値の変動を加えたデータを動態解析した結果、分布容積比 (DVR) 値の過小評価が認められたが、動態解析法によりその変動幅は異なり、Logan graphical analysis 法が最も小さく、次いで simplified reference tissue model、そして multilinear referene tissue model が最も大きな影響を受けることがわかった。

理化学研究所の渡辺らは、ダイナミックデータの保存形式により、定量性が損なわれる可能性があることを示した。標準的な DICOM 形式では薬剤投与直後に最大のカウントがあり、後期画像まで同一のスケールファクターが適用されると、後期のデータの精度が失われることが指摘された。標準 DICOM 形式はダイナミック PET データを必ずしも想定しているわけではないので、撮影装置メーカーも含め、適切なデータ保存方法について検討を進める必要があると考えられた。

大阪市立大学の塩見らは、J-ADNI プロトコルによって収集されたデータと、施設独自のプロトコルによって収集されたデータの互換性を検討した。その結果、後期画像の SUVR、ダイナミックデータによる DVR の何れも、カットオフ値による陰陽性の判定に関しては、同一撮影装置では大きな影響はないことが分かった。しかし、J-ADNI プロトコルの投与量は、大阪市立大学の撮影装置 (島津社製、Emindnce B/L) においてはやや過大で、計測値の定量性について問題が生じる可能性が示唆された。多施設研究においては、投与量は一律ではなく、撮影装置ごとに最適な投与量を考慮する必要があると考えられた。

4. アミロイドイメージング評価法の開発

J-ADNI では実施した PET 検査について中央読

影を実施することになっている。特にアミロイドイメージングは結果の開示を行う場合は中央読影の結果に基づいて行うことが定められており、普遍性、再現性のある読影方法を定める必要がある。

この目的で東京都健康長寿医療センター研究所の石井は PiB の後期画像を視覚的に判定するための読影指針を作成した。先端医療センターの千田らが、これに基づいて J-ADNI PiB 画像の中央読影を実施しているが、読影者間の一致率も極めて高く、実用的な判定指針として有用と考えられる。

一方、[C-11]BF227 は [C-11]PiB と比べ集積感度が低く、1 例診断を行うことは必ずしも容易ではない。国立長寿医療センターの加藤らは、[C-11]BF227 画像の判定を行うための SUVR 画像を作成するため、客観的かつ再現性のある参照領域の設定法と、適切な画像の作成、提示方法について検討した。その結果、[C-11]BF227 投与後 20-40 分の加算画像を作成し、画素値の分布 (ヒストグラム) にもとづいて、白質、皮質、脳脊髄液 (脳外) の画素を分離することが可能で、これにより適切な関心領域を大脳皮質と小脳皮質に設定することが可能であることを示した。BF227 の画像は PiB に比べると集積感度が低いため、1 例ごとの視覚読影は難しいが、加藤らの提案方法による測定値を用いることで、陰陽性の判定を行うことが可能となった。J-ADNI データについてはこの方法を適用して、陰陽性の判定を行うこととした。

[C-11]PiB においても、小脳皮質に適切な関心領域を設定することは難しく、施設ごとにその方法が異なる。

群馬大学の織内らは、再構成法の違いや、小脳皮質のどの位置に参照領域を設定するかによって、SUVR の値が異なることを示した。東京大学の百瀬らは、MRI を用いない関心領域設定法として、ダイナミック収集された早期加算画像を用いる方法を提案し、信頼性のある指標が得られるこ

とを示した。

アミロイドイメージングの検査法としての標準化を達成するためには、薬剤合成や撮像法だけでなく、計測評価法、特に参照領域の計測法が標準化されなければならない、この点は今後の重要な課題である。

5. アミロイドイメージングの意義

東北大学の田代らは、BF-227 を用いて、健常者、軽度認知障害、アルツハイマー病の各群のデータを比較した結果、集団の比較に十分使用できることを示した。また、軽度認知障害からアルツハイマー病へのコンバータの予測にも使える可能性が示唆された。更に、プリオン病におけるアミロイドやMSAの α シヌクレイン細胞内封入体のイメージングにも利用可能であることを示した。

浜松医科大学の尾内らは、[C-11]PiB とミクログリア活性を反映する[C-11] (R) PK11195、ブドウ糖代謝を反映する[F-18]FDG を用いて、アルツハイマー病における病態進展のメカニズムを検討した。その結果、ミクログリア活性とアミロイド β 蓄積が側頭頭頂葉領域で上昇し、後部帯状回ではミクログリア活性とアミロイド β 蓄積が負の相関を示した。このことは、アミロイド β 蓄積よりもミクログリア活性が早期に上昇する可能性を示唆している。

先端医学薬学研究センターの松成らは、脳アミロイド沈着とMRIで検出される微小出血との関連について検討した。アルツハイマー病症例では一部に微小出血が観察されたが、PiB集積の分布との関連は必ずしも明らかではなかった。一方、微小出血のある症例ではFDGの分布に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

5. 剖検例との対比

東京都健康長寿医療センター研究所では、PiB-PET実施後に死亡し病理解剖を受けた症例が4例得られており、病理と画像との対比を進めている。また、放射線医学総合研究所でPiB-PETを実施された症例1例の剖検評価を実施した。今後も症例の蓄積を図るとともに、画像-病理対比法の標準化を行

う必要がある。これにより、アミロイドイメージングで画像としてとらえられるアミロイド集積量の閾値を明らかにすること、どのようなアミロイドコンフォメーションがアミロイドイメージングの信号に寄与しているのかを明らかにすること、などが可能である。このことは、アミロイドイメージングの臨床的意義を確立する上できわめて重要である。

6. 総合的データ解析法の検討

J-ADNIではMRI、FDG-PET、アミロイドPETの画像データに加え、心理・知能検査、血液・髄液バイオマーカー、遺伝子情報などの多岐にわたる臨床情報を経時的に集積しており、これらをどのように解析してゆくかのスキーム構築が必要である。

東京大学の佐藤は、US-ADNI、AIBL、J-ADNIのPiB-PETと付随臨床データの結合解析を試みた。被験者の年齢、性、心理検査得点、SUVR値について各国のスタディーで有意差があり、どのように結合解析を進めるか慎重に検討する必要があると考えられた。

7. 健常陽性者の問題

班会議では、アミロイドイメージングの臨床的意義について議論をし、コンセンサスの形成に努めた。これまでに、

1. アミロイドイメージング陰性であっても完全にADの診断を否定することは出来ない可能性がある。
2. アミロイド陽性健常者が将来ADに進展するかどうかは現時点では予測できない。

の2点についてコンセンサスが得られている。

これらは、アミロイドイメージングを実用的な診断法として提供するかどうかを考える上で非常に重要であり、本研究班の活動を通して、国内外で集積されたエビデンスを確認しながら、国内アミロイドイメージング実施施設の理解の共有を図ることができると考える。

D. 考察

本研究も検査法の標準化と普及の目的はほぼ達成し、データの蓄積と本格的な解析に入った。今後蓄積されるデータの解析により、アミロイドイメージングの臨床的意義、AD 早期診断における意義を明確にしてゆくことが出来ると考えられる。ここでは、今後の課題について整理しておく。

本研究プロトコルにより、現在の PET 撮影装置が必ずしも頭部撮影に適したものではないことが明らかになった。アミロイドイメージングの撮影条件を擬した性能評価法を開発したり、頭部撮影に適した装置の基本仕様を考案することは今後必要であり、撮影装置メーカーの協力によりこれらを推進すれば、認知症制圧に大きく貢献することが出来ると考えられる。

アミロイドイメージングの意義そのものについて、アミロイド蓄積と AD 発症との関係が更に整理されてゆくと考えられる。本報告書執筆時（2010 年 3 月）には抗アミロイドモノクローナル抗体 *bapineuzumab* の有効性を PiB-PET で検証した結果が *Lancet Neurology* 誌（Rinne 2010）にオンライン掲載された。アミロイドイメージングを軸に、治療予防のターゲットが更に早期あるいは発症前にシフトする動きは当然ながら加速すると考えられる。それに伴い、この診断技術の倫理的問題についても十分な注意を払いつつ、技術の確立を進める必要がある。ワシントン大学の Morris らは、*preclinical Alzheimer's disease* という概念で、健常 PiB 陽性者も包括する考え方を提唱しており、これを安易に解釈して健診にアミロイドイメージングを使おうという動きが広まらないよう注意しなければならない。アカデミックコンセンサス形成の場として本研究班の意義は大きい。

また、アミロイドイメージング陰性であれば AD はほぼ否定されると従来考えられていたが、アミロイドイメージングにも検出の閾値があり、このような症例はきわめて例外的だが存在する可能性があると考えられるようになってきた。

アミロイドイメージングの臨床的意義を更に明確

にするためには、長期の追跡と、病理所見との対比が不可欠となる。来年度は本研究の最終年であるが、長期フォローに向けた体制づくりが必要となる。剖検例も今後得られることが予想されるので、PET-病理対比のための標準的な解析手順も策定しておきたい。

E. 結論

本研究の目標である検査法の標準化と普及を達成し、国際的に互換性のあるデータ収集が可能となった。今後の課題として、アミロイドイメージング実施症例の長期追跡を継続し、剖検による病理評価を可能な限り得る努力をすること、また、新規普及アミロイドイメージング診断薬の集積特性評価を明らかにすることが必要である。この基盤のもとに、今後わが国における AD の早期病態研究、介入研究が加速化され、認知症の克服、要介護者の減少に結びつくと期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in the human brain: A positron emission tomography study using ¹¹C-FLB 457. *PLoS ONE* 6(3): e17723. Doi:10.1371/journal.pone.0017723
2. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K. Adenosine A2A receptors measured with [¹¹C]TMSX PET in the strata of Parkinson's disease patients. *PLoS ONE* 6(2): e17338. Doi:10.1371/journal.pone.0017338
3. Shimada H, Sturnieks D, Endo Y, Kimura Y, Suzuki T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Relationship between whole body oxygen consumption and skeletal muscle glucose

- metabolism during walking in older adults: FDG PET study. *Aging Clin. Exp. Res.* (in press)
4. Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. *NeuroImage* (in press)
 5. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Reports Ophthalmol.* (in press)
 6. 石井賢二: PETによるアミロイドイメージングの現状と展望. *INNERVISION* 26(1): 46-49, 2011.
 7. 齊藤祐子, 初田裕幸, 石井賢二, 金丸和富, 村山繁雄: 高齢者におけるアミロイド蓄積の意義. *Cognition and Dementia* 10(1):13-17, 2011.
 8. 石井賢二: アミロイドイメージングによる無症候性アミロイド陽性者の検出とその臨床的意義・問題点. *Cognition and Dementia* 10(1):18-24, 2011.
 9. Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [11C]Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol* 257(3):469-71, 2010.
 10. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Competition between 11C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun.* 31(2):159-166, 2010.
 11. Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Correlation between cerebrospinal fluid homovanillic acid concentrations and nigrostriatal dopaminergic degeneration evaluation with 11C-CFT PET in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 46-51
 12. Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. The pre-supplementary and primary motor areas generate rhythm for voluntary eye opening and closing movements. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 222: 97-104
 13. Saito T, Nakamura M, Shimizu T, Oda K, Ishiwata K, Ishii K, Isse K. Neuroradiologic evidence of pre-synaptic and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic basal ganglia calcification: a case report. *J Neuroimaging* 20 (2): 189-191, 2010
 14. Hosoda C, Nariyai T, Ishiwata K, Ishii K, Matsushima Y, Ohno K. Correlation between focal brain metabolism and higher brain function in patients with Moyamoya disease. *Int. J. Stroke* 2010; 5: 367-373
 15. Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Photophobia in essential blepharospasm – A positron emission tomographic study. *Mov Disorders* 25(4): 433-439, 2010
 16. Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K. Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 10(1):100-101, 2010
 17. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(1):3-11, 2010
 18. 岩坪威, 石井賢二: ADNIとアミロイドイメージング. *Cognition and Dementia* 9(4):306-309, 2010.
 19. 石井賢二: アルツハイマー病患者と健常者におけるアミロイドイメージング. *Cognition and Dementia* 9(4):293-300, 2010.
 20. 石井賢二: アルツハイマー病研究におけるアミロイド PET. *BRAIN and NERVE* 62 (7):757-767, 2010
 21. 石井賢二: アルツハイマー病-update 臨床検査 SPECT, PET. *Clinical Neuroscience*28(9):1015-1017, 2010
 22. 石井賢二: 日本でのアルツハイマー病研究の動き～J-ADNIにおける PET 検査の重要性と今後の展望～. *Medical Now* 67:6-9, 2010.
 23. 石井賢二: てんかん外科治療のための検査. *波* 34(3):76-77, 2010 (財団法人日本てんかん協会)
 24. 石井賢二: 認知症の新しい画像診断法. *Modern Physician* 30 (1):58-61, 2010
 25. 石井賢二: PET によるアミロイドイメージングを用いた AD 診断. *Med Imag Tech* 28(1):26-30, 2010
 26. 石井賢二: [11C]フルマゼニルによる GABAA 受容体 PET イメージング. *RADIOISOTOPES*

2.学会発表

1. Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, J-ADNI study. Influence of APOE genotype on amyloid deposition in Japanese population - Direct comparison of J-ADNI, US-ADNI and AIBL 11C-PiB PET data. Human Amyloid Imaging 2011 Maiami, Maiami Beach, 2011.1.14-15.
2. Tanaka M, Tarusawa A, Nihei M, Fukami T, Yuasa T, Wu J, Ishiwata K, Ishii K : The time-series analysis of volumetric change in brain regions by using MRI. International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA 2011), Okinawa, 2011.1.18-19.
3. Tarusawa A, Tanaka M, Nihei M, Fukami T, Yuasa T, Wu J, Ishiwata K, Ishii K : The time-series analysis of the quantity of brain glucose metabolism by using a MR/PET image in ApoE4 carrier and non-carrier, Alzheimer's disease groups. International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA 2011), Okinawa, 2011.1.18-19.
4. 石井賢二：認知症の分子イメージング。第30回日本画像医学会教育講演、東京、2011.2.18-19
5. 成相直、田中洋次、石井洋介、鈴木幸久、日浦幹夫、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：軸索損傷による高次脳機能障害の分子イメージング。第40回日本神経放射線学会、東京、2011.2.24-26
6. 成相直、田中洋次、稲次基希、日浦幹夫、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：PET分子イメージングを用いた外傷性軸索損傷による高次脳機能障害の解析。第13回日本ヒト脳機能マッピング学会。京都、2011.3.17-18.
7. Mishina M, Ishii K, Suzuki M, Kitamura S, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Hamamoto M, Kominami S, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Striatal distribution of dopamine transporters and dopamine D2 receptors at different stages of Parkinson's disease - A CFT and RAC PET study-. XIX Symposium Neuroradiologicum, Bologna, 2010.10.4-9, 2010
8. Kenji Ishii : Comparative analysis of neurodegenerative diseases by neuroimaging and postmortem brain studies. Neuro2010, Kobe, 2010.9.2-2010.9.4
9. Hatsuta H, Saito Y, Adachi T, Arai T, Sawabe M, Ishii K, Miyashita A, Kuwano R, Murayama S. Incidence and severity of deposition of amyloid beta protein in the precuneus and the posterior cingulate gyrus in an aging cohort. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
10. Ishikawa M, Ishii K, Toyohara J, Sakata M, Oda K, Wu J, Suzuki M, Iyo M, Ishiwata K, Hashimoto K. Evaluating a novel alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligand [11C]CHIBA1001 for positron emission tomography. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
11. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Adachi T, Funabe S, Sugiyama M, Ishii K, Kanemaru K, Tokumaru A. The brain bank for aging research project, Tokyo, Japan. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
12. Ishii K, Sakata M, Oda K, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, J-ADNI study. The first results of amyloid imaging in Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) Study. International Conference of Alzheimer's Disease 2010, Honolulu, 2010.7.10-15
13. Mishina M, Kimura Y, Ishii K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Aging effect on adenosine A1 receptors in human putamen - A MPDX PET study-. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, 2010.6.6-10
14. Nariai T, Hiura M, Iwae Y, Inaji M, Hosoda C, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. : PET multi-tracer study to investigate the higher brain dysfunction in diffuse axonal injury. Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping. Barcelona, 2010.6.6-9
15. Ishii K, Sakata M, Oda K, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, J-ADNI study. The status and the first preliminary results of amyloid imaging in J-ADNI study. Human

- Amyloid Imaging 2010 Toronto, Toronto, 2010.4.9
16. Ishii K. Dynamic pathology of neurodegenerative disorders with multi-modality PET - toward preclinical diagnosis and disease prevention. DASTI-JST Neurotransmitter PET Symposium 2010, Tokyo, 2010.3.13
 17. 上月ゆり子、石井一弘、塩谷彩子、石井賢二、玉岡晃。糖尿病性腎症にて透析中、橋外性髄鞘崩壊でパーキンソンニズムを呈した47歳男性例。第192回日本神経学会関東地方会、東京、2010.3.6
 18. 織田圭一、石井賢二、坂田宗之、石渡喜一：アミロイドイメージングにおける視野外放射能の影響。脳PETワークショップ、横浜市、2010.4.9
 19. 成相直、田中洋次、百瀬俊也、武川麻紀、稲次基希、青柳傑、石井賢二、松島善治、大野喜久郎：脳循環代謝計測を重視したもやもや病の治療状況。Stroke 2010, 盛岡, 2010.4.15-17
 20. 足立正、齋藤祐子、初田裕幸、徳丸阿耶、金丸和富、石井賢二、沢辺元司、中島健二、村山繁雄：嗜銀顆粒性認知症の臨床診断基準の確立。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 21. 石橋賢士、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋、石井賢二：11C-FLB 457 PETによるpramipexoleの線条体外D2受容体作用部位の検討。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 22. 広吉祐子、寺田真、初田裕幸、小宮正、金丸和富、徳丸阿耶、石井賢二、村山繁雄：外科倫理的にLewy小体病と診断した二症例。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 23. 三品雅洋、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一：被殻アデノシンA1受容体分布の加齢変化-[C-11]MPDX PETを用いた検討。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 24. 初田裕幸、足立正、船辺さやか、杉山美紀子、沢辺元司、石井賢二、宮下哲典、桑野良三、村山繁雄：楔前部と後部帯状回におけるアミロイドβ沈着。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 25. 石井賢二、金丸和富、石渡喜一、仁科裕史、齋藤祐子、徳丸阿耶、村山繁雄：髄液Aβ1-42はPIB-PETより感度よく脳アミロイドβ沈着を推定できるのか？。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 26. 仁科裕史、金丸和富、徳丸緑、石井賢二、村山繁雄：PETでのアミロイド沈着に先行して髄液中アミロイドβ42低下が認められた認知症の2例。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 27. 石井賢二：アミロイドイメージング UP TO DATE。第51回日本神経学会総会、東京、2010.5.20-22
 28. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：側頭葉てんかん患者におけるFDG-PET統計学的解析を用いた側頭葉低代謝域の検討。第4回日本てんかん学会関東甲信越地方会。東京、2010.6.12
 29. 織田圭一、石井賢二、坂田宗之、豊原潤、石渡喜一：HEADTOME-Vの脳画像定量性改善に関する報告。第2回島津PETユーザーズミーティング、岡山市、2010.8.20
 30. 石井賢二：認知症のPET Today and Tomorrow PiBを主体に。PETサマーセミナー2010 in 岡山、岡山市、2010.8.20-22
 31. 石井賢二：J-ADNIにおけるPET研究の進歩：Amyloid PETの現状と展望。第28回バイオテクノロジーシンポジウム、横浜、2010.9.29
 32. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：側頭葉てんかん患者におけるFDG-PET統計学的解析を用いた局所脳機能異常ネットワーク解析。第44回日本てんかん学会、岡山、2010.10.14
 33. 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：Neuroimagingによる大脳皮質形成障害のてんかん病態解析。第40回日本臨床神経生理学学会、神戸 2010.11.2-2010
 34. 初田裕幸、齊藤裕子、伊藤慎治、杉山美紀子、舟辺さやか、新井富生、沢辺元司、金丸和富、石井賢二、宮下哲典、桑野良三、村山繁雄：後部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着。第29回日本認知症学会学術集会、名古屋市、2010.11.5-7
 35. 齊藤裕子、足立正、初田裕幸、徳丸阿耶、金丸和富、石井賢二、村山繁雄：嗜銀顆粒性認知症の臨床診断基準の確立。第29回日本認知症学会学術集会、名古屋市、2010.11.5-7
 36. 石井賢二：認知症の分子イメージング。第50回日本核医学会学術総会、大宮市、2010.11.11-13
 37. 織田圭一、長谷川智之、坂田宗之、石井賢二、豊原潤、石渡喜一：点状線源によるPET装置の日内変動測定。第50回日本核医学会学術総会、大宮市、2010.11.11-13
 38. 織田圭一、長谷川智之、坂田宗之、石井賢二、豊

原潤、石渡喜一：点状線源による PET 装置のクロスキャリブレーション・ファクタの確認と補正. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13

39. 豊原潤、成相直、坂田宗之、川邊拓也、織田圭一、窪田和雄、諸岡都、石井賢二、石渡喜一：新規 DNA 合成診断薬剤 11C-4DST の初期臨床評価 安全性評価と代謝分析. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
40. 坂田宗之、豊原潤、成相直、川邊拓也、織田圭一、石井賢二、窪田和雄、石渡喜一：新規 DNA 合成診断薬剤 11C-4DST の初期臨床評価 脳腫瘍での動態解析. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
41. 成相直、豊原潤、坂田宗之、川邊拓也、織田圭一、窪田和雄、武川麻紀、大野喜久郎、石井賢二、石渡喜一：新規 DNA 合成診断薬剤 11C-4DST の初期臨床評価 悪性脳腫瘍への臨床応用. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
42. 石井賢二、金丸和富、滝本美咲、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、村山繁雄、石渡喜一：[11C]PIB 脳内集積と髄液バイオマーカー A β 1-42 の関係. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
43. 山田貴史、伊藤健吾、加藤隆司、福山秀直、千田道雄、尾内康臣、石井一成、石井賢二、目黒謙一、SEAD-J 研究グループ：FDG-PET 画像解析 (AD-tsum 法) を中心とした MCI から AD への移行予測の検討. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
44. 坂田宗之、織田圭一、石井賢二、豊原潤、石渡喜一：C-11 標識 PET 薬剤 3 種類の被験者被曝線量評価における動物実験とヒト全身 PET データの比較. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
45. 村井秀樹、鈴木幸久、清澤源弘、望月學、石渡喜一、石井賢二：緑内障患者群にみられた一次視覚野における脳糖代謝低下. 第 48 回日本神経眼科学会総会, 名古屋市, 2010.11.26-27
46. 石川雅智、坂田宗之、石井賢二、織田圭一、吳勁、豊原潤、木村祐一、伊豫雅臣、石渡喜一、橋本謙二：統合失調症患者における脳シグマ 1 受容体の PET による測定. 第 43 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中市, 2010.12.3-3
47. 前原健寿、成相直、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：慢性頭蓋内脳波記録と PET 統計学的解析を用

いた側頭葉てんかん術後発作残存の検討. 第 34 回日本てんかん外科学会, 広島, 2011.1.20

3. 講演

1. Kenji Ishii DASTI-JST Neurotransmitter PET symposium. "Dynamic pathology of neurodegenerative disorders with multi-modality PET - Toward preclinical diagnosis and disease prevention." (2010.3.13) International Lecture Hall, National Cancer Center, Tokyo.
2. 石井賢二 第 10 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー講演「臨床編①脳腫瘍・てんかん・認知症」(2010.5.9) 船堀
3. 石井賢二 第 2 回城東 PD セミナー講演「マルチモダリティ PET によるパーキンソン病の病態解析」(2010.7.1) 浅草ビューホテル
4. 石井賢二 第 18 回近畿老年期認知症研究会講演「病態理解と薬剤開発におけるアミロイド PET 検査の現状」(2010.7.3) 大阪市
5. 石井賢二 第 10 回北海道アルツハイマー病研究会「アミロイドイメージングの現状と展望」(2010.7.17) 札幌市
6. 石井賢二 分子イメージングサマースクール 2010 講演「アミロイドイメージングの進展」(2010.7.22) 神戸市
7. 石井賢二 第 1 回山口 Brain Imaging 講演「マルチモダリティ PET と統計画像による脳病態生理学研究」(2010.7.31) 山口市
8. 石井賢二 PET サマーセミナー in 岡山臨床シンポジウム講演「アミロイド PET による認知症診断の現状と展望」(2010.8.21) 岡山市
9. 石井賢二 第 7 回新潟県脳機能解析研究会講演「アミロイド PET による認知症診断の研究動向」(2010.8.26) 新潟市
10. 石井賢二 板橋区認知症予防講演会「認知症と認知機能の低下予防」(2010.9.6) 東京都板橋区
11. 石井賢二 中国地区 PET 懇話会講演「認知症における PET 検査の現状と展望」(2010.10.23) 岡山
12. 石井賢二 Neurology SPECT 定量研究会「パーキンソン病関連疾患における脳機能画像」(2010.10.30) 東京
13. 石井賢二 平成 22 年度日本神経学会関東・甲信越地方会生涯教育講演会「神経疾患の PET による診断」(2010.11.28) 東京砂防会館

14. 石井賢二 Functional Imaging Update 講演（鳥取大学）「PET トレーサによる認知症の画像診断」（2010.12.6）鳥取大学
15. 石井賢二 第5回大阪神経・精神シンポジウム講演「アミロイドイメージングの現状と展望」（2011.1.27）大阪
16. 石井賢二 第17回長崎認知症研究会講演「アミロイドイメージングの現状と展望」（2011.2.25）長崎市
17. 石井賢二 第19回京都内科神経懇話会「認知症におけるアミロイドイメージング」（2011.3.5）京都市
18. 石井賢二 平成22年度群馬県認知症疾患研修会「ここまできた認知症疾患の画像解析と病態メカニズム」（前橋市・群馬県庁）

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
 - 2.実用新案登録
 - 3.その他
- いずれも該当なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

PET ダイナミック画像データの保存形式による問題点

分担研究者 渡邊恭良^{1),2)}

研究協力者 和田康弘^{1),2)}

¹⁾ 理化学研究所分子イメージング科学研究センター

²⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学

研究要旨

近年医療画像の共通形式として Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)形式が広く一般的に用いられるようになり PET 画像もこの形式で保存されることが多い。しかしながら標準的な DICOM 形式では特にプローブ投与直後を含むダイナミック PET 画像データでは不具合が発生し PET 画像の定量性が損なわれることがある。これに関してファントムにより現象を確認し対策について検討した結果、標準的な DICOM 形式の使用は再考すべきであることがわかった。

A. 研究目的

プローブ投与直後を含むダイナミック PET 画像を標準的な DICOM 形式で保存した場合に、画像データの階調が極端に少なくなることがある。このような状態になると画像データの定量性は損なわれ画質低下も生じる。この現象の原因を明確にしてその対策を考えることを目的として検討を行なった。

B. 研究方法

現在多く使用されている標準的な DICOM 形式は、データ本体 (各ピクセル値) は符号付 16 ビット整数にすべてのフレームに共通の 1 つのスケール・ファクタを乗じ実数化し、さらにキャリブレーション・ファクタを乗じて放射能濃度である Bq/ml を得ている。このために、全フレーム全スライスのピクセルの最大値を $32767 (=2^{15}-1)$ 分割した値がデータ本体に格納される。

一般に動態解析等に用いられる PET 画像データは、プローブ投与時を含むようなダイナミックデータであり投与後から 3 分以内程度で脳内放射能濃度は最大になりその後は低くなっていく。投与後 3 分以内はプローブ分布の変化も大きくダイナミックの時間分割も細かい。このために後半に比べて統計ノイズも大きく、画像データに大きな値が含まれる。

これらのことを考慮し以下のような測定を行い画像の比較を行った。大阪市立大学医学部附属病院に設置されている PET/CT 装置 Biograph-16 HD (シーメンス社製)を用い、 $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ が封印された直径約 20cm の均一ファントムのスキャンを行なった。スキャンは RI を ^{15}O としてリストモードで 20 分間おこなった。

スキャン後にダイナミックサイノグラムを作成した。ダイナミックの時間フレームは 1x600sec, 1x300sec, 2x60sec, 2x30sec, 6x10sec, 6x5sec, 10x3sec であり、最初のいくつかのフレームが臨床時の後半データ、最後のいくつかのフレームが臨床時の投与直後のデータに相当する。画像再構成は Direct Inversion Fourier Transform (DIFT)法を用い、ポストフィルター無、Zoom2.0, Trim Sinogram で行なった。この設定は再構成画像の空間分解能が最も高くなる設定である。これらは Filtered Back Projection (FBP)法で、Ramp フィルター、ナイキスト周波数でのカットオフの場合に相当する。またサイノグラムピクセルと再構成画像のピクセルサイズを同じにして画像のピクセルサイズがサイノグラムのものよりも大きいことに起因する空間分解能低下が生じないように再構成画像マトリクスサイズは、336x336 とした。画像再構成はスケール・ファクタ