

細胞治療患者の脳循環動態に関する研究

研究分担者 田口 明彦 国立循環器病研究センター研究所 再生医療部 室長

研究要旨

国立循環器病研究センターおよび先端医療センターでは、自己骨髄幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET等を用いた脳循環代謝解析を細胞治療1か月後および6か月後に国立循環器病研究センターで実施している。重症心原性脳塞栓症患者を対象にした低用量治療群6例においては、不穏やPET機器更新工事等のため、残念ながら3症例でどちらかの時期における評価できなかったが、3症例においては細胞治療1か月後および6か月後の継時的な循環動態の解析が終了している。

A. 研究目的

わが国は高齢化社会を迎えており、それに伴う身体障害者の急激な増加は深刻な社会問題となっている。平成20年度の厚生労働白書によると、要介護3以上のほぼ全介助が必要な患者数は全国に169万人であり、そのうちの約1/3に相当する55万人は脳血管障害が原因疾患とされている。しかし、脳梗塞に対する確立された治療法は、現状では発症3時間以内における血栓溶解療法のみであり、治療可能期間(Therapeutic Time Window)の長い新規治療法の開発が切望されている。このような状況に対処するため、我々は自己造血・血管系幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET等を用いた脳循環代謝解析を国立循環器病研究センターで実施している。

B. 研究方法

分担研究者らは、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を受けた後、国立循環器病研究センターおよび先端医療センターにおいて自己骨髄細胞を用いた脳梗塞治療に関する臨床試験(Phase1/2a相)を平成21年より開始している。細胞治療1か月後および6か月後に、細胞治療患者における脳循環代謝の解析をPETを用いて行った。

(倫理面への配慮)

分担研究者が現在推進している脳梗塞患者に対する細胞治療プロトコールはヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針や臨床研究に関する倫理指針等、全ての厚生労働省の指針に準拠しており、国立循環器病研究センターおよび先端医療センター倫理委員会およびヒト幹指針に基

づく厚生科学審議会の承認を経て実施している(臨床研究登録 UMIN000001133)。エントリー患者は、①研究への協力の任意性と撤回の自由、②臨床試験の必要性、③研究目的、④研究内容、⑤参加する期間、⑥臨床試験実施計画書の開示、⑦予想される合併症および健康被害、⑧健康被害が発生した場合の対処、⑨この試験に参加しない場合の他の治療法、⑩研究協力者にもたらされる利益及び不利益、⑪試験の費用負担、⑫知的所有権、⑬余った細胞の取り扱い、⑭試験参加の中止について、⑮参加に伴い守っていただきたい事項、などに関する十分な説明に基づいた本人(あるいは代諾者)の意思で決定してもらっており、被験者はいつでもこの臨床研究への参加を拒否でき、拒否によっても一切不利益を生じない。また、個人識別情報は厳重に管理し、プライバシーの保護に努めている。遺伝情報については解析を行っていない。本試験に参与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従っている。

C. 研究結果

低用量群(骨髄細胞採取25ml)6症例および高用量群(骨髄細胞採取50ml)の4症例においては、細胞採取および投与に伴う有害事象は観察されていない。

PET検査が細胞治療1か月後および6か月後可能であった症例は第一症例(67歳男性、右中大脳動脈M1閉塞)、第二症例(57歳男性、右内頸動脈閉塞)および第6症例(72歳男性、左中大脳動脈

M1閉塞)の3症例であった。脳梗塞領域、同側の脳梗塞周辺領域および対側半球における細胞治療1カ月後および6カ月後の脳循環動態の検討では、2症例で脳梗塞領域の血流の増加を認めた。さらに脳梗塞周囲および対側半球ではすべての症例で血流の増加を認めている。また、酸素代謝量の解析においては、1症例では脳梗塞領域においてその変化は観察されなかったが、2症例においては増加を示した。また、同側の脳梗塞周辺領域および対側半球においてはすべての症例で増加を示した。

D. 考察

今回エントリーした患者群は、脳梗塞領域が非常に広範囲にわたる超重症の脳梗塞患者でかつ半数の患者が全失語であったため、体動や不穩のためPET検査が十分に行えなかった。今後も本研究においてより患者の負荷が少なく、かつ撮像時間が短くなる手法の開発が重要であると考えられた。

E. 結論

脳血管障害に対する新規治療法の開発には客観的画像評価指標が必要不可欠であり、今後も継続的な画像技術開発が必要不可欠であると考えている。

F. 研究発表

1.論文発表

1. Kikuchi-Taura A, Taguchi A, Kanda T, Inoue T, Kasahara Y, Hirose H, Sato I, Matsuyama T, Nakagomi T, Yamahara K, Stern D, Ogawa H, Soma T. Human umbilical cord provides a significant source of unexpanded mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* in press
2. Hirose H, Kato H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A. Mouse ES cells maintained in different pluripotency-promoting conditions differ in their neural differentiation propensity. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal* in press
3. Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Taguchi A. Neurogenesis in the Cerebral Cortex after Stroke. *Stem Cells and Cancer Stem Cells* in press
4. Kasahara Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Matsuyama T, Taguchi A. The therapeutic potential of neural stem cells in cerebral ischemia. *Current Signal Transduction Therapy* in press
5. Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T

cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. *Cell Death Differ* in press

6. Ohshima M, Tsuji M, Taguchi A, Kasahara T, Ikeda T. Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Experimental Neurology* in press
7. Uemura M, Kasahara Y, Nagatsuka K, Taguchi A. Cell-based therapy to promote angiogenesis in the brain following ischemic damage. *Current Vascular Pharmacology* in press
8. Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Stern D; Taguchi A. Cilostazol Reduces the Risk of Hemorrhagic Infarction after Administration of Tissue Plasminogen Activator in a Murine Stroke Model. *Stroke* in press
9. Clausen M, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Taguchi A, Luiten P, Matsuyama T. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell markers. *Neuroreport* 2011;22:789-794.
10. Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Ikeda T. Progesterone and allopregnanolone exacerbate hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Experimental Neurology* in press.
11. Nakagomi T, Molnar Z, Nakano-Doi A, Taguchi A, Soaino O, Kubo S, Clausen M, Yoshikawa H, Nakagomi N, Matsuyama T. Ischemia-induced Neural Stem/Progenitor Cells in the Mater Following Contralateral Infarction. *Stem Cells and Development* 2011;20(12):2037-51
12. Zeniya T, Watabe H, Hayashi T, Ose T, Kazunori M, Taguchi A, Yamamoto A, Teramoto N, Kanagawa M, Yamamichi Y, Iida H. Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT and 1231-iodoamphetamine. *Nuclear Medicine and Biology* 2011;38(8):1157-64.
13. Taguchi A, Zhu P, Cao F, Kikuchi-Taura A, Kasahara Y, Stern DM, Soma T, Matsuyama T, Hata R. Reduced ischemic brain injury by partial rejuvenation of bone marrow cells in aged rats. *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 2011;31:855-867.
14. Taguchi A. Cell based therapy for patients with vascular dementia. *Psychogeriatrics.* 2010 ; 11 : 113-115.
15. Tsuda H, Yamahara K, Ishikane S, Otani K, Nakamura A, Sawai K, Ichimaru N, Sada M, Taguchi A, Hosoda H, Tsuji M, Kawachi H, Horio M, Isaka Y, Kangawa K, Takahara S, Ikeda T. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair

in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:1004-1013.

16. Kasahara Y, Tsuji M, Taguchi A. Umbilical cord blood and cell-based therapy for neurological disease. *Advances in Medicine and Biology.* 2011;26
17. Katayama M, Naritomi H, Oomura M, Nukata M, Yamamoto S, Araki K, Kato H, Kinoshita M, Ito T, Shimode A, Takenobu Y, Watanabe M, Fukunaga R, Taguchi A. Hazama A, Inglin M, Krieger. D W. Case Reports of Unexpected Suicides in Patients within Six Months after Stroke. *Kobe. J. Sci.* 2011;56:184-194.

2.学会発表

1. The international Conference on HEART&BR AIN. “Cell based therapy for patients with cardiogenic cerebral embolism.” Taguchi A. Kasahara Y, Matsuyama T, Nagatsuka K. Paris, France, 2012.3.1-3
2. The international Conference on HEART&BR AIN. “Antiplatelet agents did not increase the risk of tissue-type plasminogen activator induced cerebral hemorrhage in a murine stroke model.” Kasahara Y, Taguchi A. Matsuyama T. Paris, France, 2012.3.1-3
3. The international Conference on HEART&BR AIN. “Cerebral blood flow in neonatal mice and rats with hypoxic-ischemic brain injury.” Tsuji M, Oshima Y, Kasahara Y, Taguchi A. Paris, France, 2012.3.1-3
4. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Clinical trial of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke patients.” Taguchi A. Kajimoto K, Moriwaki H, Saito K, Kasahara Y, Miyashita K, Naritomi H, Nagatsuka K. Barcelona, Spain, 2011.5.24-28
5. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Effect of Soluble Cilostazol on Cerebral Blood Flow after Acute Ischemic Stroke in Mice.” Lu S, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Okamoto N, Mimura O, Ito Y, Tagouchi A. Tachibana H, Matsuyama T. Barcelona, Spain, 2011.5.24-28
6. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Edaravone is effective to ameliorate the sensory neurologic deficit developed in chronic phase of cerebral infarction in mice.” Matsuyam

a T, Doe N, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Lu S, Mimura O, Tachibana H, Taguchi A. Barcelona, Spain, 2011.5.24-28

7. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Expression of neural stem cells induced by transient cortical ischemia in mice.” Momota Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Y, Taguchi A. Takata M, Tsukamoto Y, Miyamae M, Kotani J, Matsuyama T. Barcelona, Spain 2011.5.24-28
8. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Glucocorticoid-induced TNF receptor-stimulated T cells serve as a negative regulator for CNS repair after cerebral infarction.” Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Okamura H, Mimura O, Soma T, Taguchi A. Matsuyama T. Barcelona, Spain, 2011.5.24-28
9. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011. “Prevention of alteplase-induced hemorrhagic infarction by Cilostazol in experimental ischemia-reperfusion mice.” Kasahara Y, Matsuyama T, Nagatsuka K, Taguchi A. Barcelona, Spain, 2011.5.24-28
10. 第36回日本脳卒中学会総会.若齢ラット造血系幹細胞移植による老齢ラット微小循環障害の治療効果. 田口 明彦, 笠原由紀子, 松山知弘, 朱 鵬翔, 曹 芳, 秦 龍二 京都. 2011.7.30-8.1
11. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. “Bone marrow mononuclear cells improve sensory disturbance with promoting endogenous neurogenesis at the ipsilateral thalamus damaged after cortical infarction.” Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi T, Takata M, Lu S, Kanaoka S, Tachibana H, Taguchi A. Matsuyama T.横浜. 2011.9.14-17

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

脳梗塞後うつ病に関する客観的指標の開発

研究分担者 安野 史彦 国立循環器病研究センター 精神科医長

研究要旨

亜急性期脳梗塞患者の不安・抑うつ状態について、定量的評価を行い、同時に、生物学的因子として、脳MRI画像による皮質下微小構造の変化について発症直後と半年後において検討を行った。その結果を健常被験者と比較した。結果は、1) 脳梗塞患者の不安・抑うつ状態の背景に、脳梗塞に伴う内包領域での神経線維連絡の器質的障害が関連すること。2) 脳梗塞に伴う神経線維の微小構造の障害は回復可能な過程であり、その回復によってうつ症状の改善がもたらされることが示された。

A. 研究目的

本研究では、脳梗塞発症患者を対象として、脳障害によって引き起こされる神経組織・神経回路網のダイナミックな変化と、うつ病発症との関連を経時的に解析することにより、脳損傷後のうつ病発症に中心的な役割を果たす脳神経障害について、脳MRIおよびPETを用いた脳神経画像を用いて検討を行った。

B. 研究方法

脳血管障害亜急性期であると診断されている患者30名において、発症後10-20日後、発症後半年後において経時的に以下の検討を行った。

A. MRIによる画像評価 [① 拡散テンソル画像法 (DTI) によるトラクトグラフィ(神経線維画像):皮質辺縁系に投射・連絡する神経線維連絡の障害の可視化、②DTIにおける拡散異方性値(FA値)・拡散係数(ADC値)による皮質下微小構造の質的変化の定量、③脳体積評価: 意欲・情動に関連した皮質・白質領域の容積定量]

B. 精神・神経機能評価 [①うつ病態、②脳神経機能、③認知機能]。

年齢、性別を一致させた健常対照被験者40名においても、同様の評価を行った。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては説明同意書を通じて研究の詳細を説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

脳梗塞患者において、両側内包領域を中心に、FA値の低下で示される神経連絡線維の微小構造の有意な変化がみられた。(図1)。半年間の観察期間の間に、FA値は健常者の平均値と同程度まで回復し、神経線維の障害が回復可能なものであることが示された(図2)。

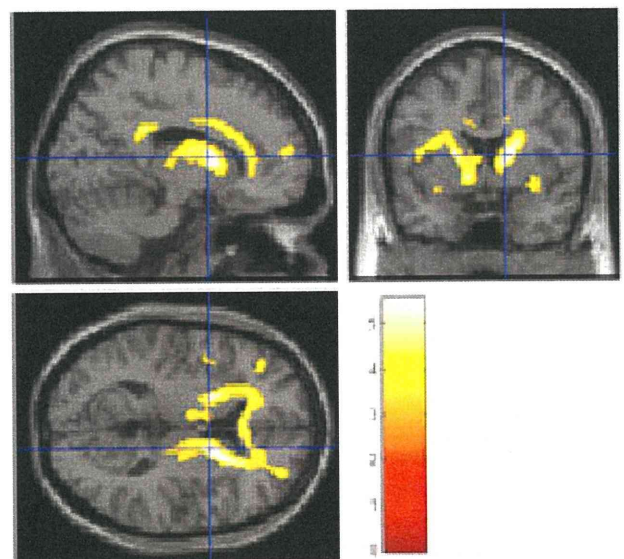


図1 : FA値が患者<健常者

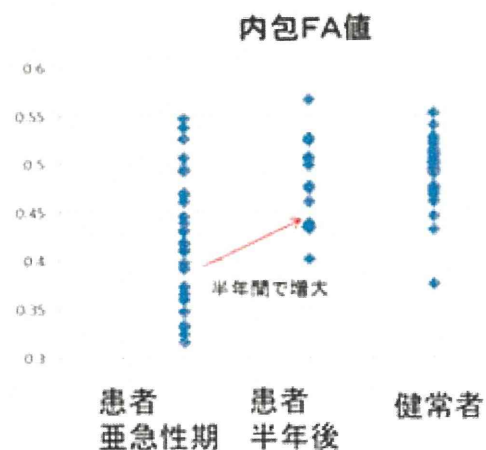


図2 : 患者(発症直後と半年後)と健常対照被験者の内包FA値

さらに、内包FA値の半年間での増大率が、同期間でのうつ症状の軽減と、有意な相関を示した。(図3)

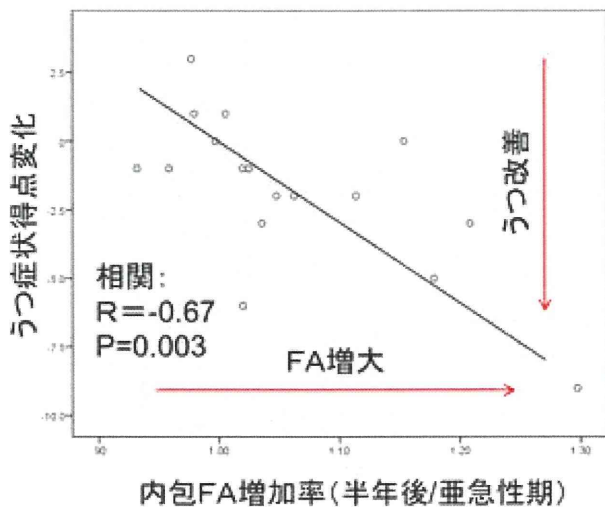


図3：半年間の回復過程での内包FA増加率とうつ症状変化とFA値の相関

D. 考察

我々の結果は1) 脳梗塞患者の不安・抑うつ状態の背景に、脳梗塞に伴う内包領域での神経線維連絡の器質的変化が関連すること。2) 脳梗塞に伴う神経線維の微小構造の病的な変化は回復可能な過程であり、その回復によってうつ症状の改善がもたらされることを意味すると考えられた。内包を中心とする白質神経線維の保護と回復の促進が、亜急性期以降の脳梗塞のうつ症状の軽減および回復に重要である可能性がしめされた。

上記の障害には様々な関与が想定しえるが、特に我々の注目しているのは、脳梗塞発症に応じた脳内免疫炎症反応の存在と、その神経細胞障害との関連である。脳血管障害患者において、ストレスに応じた免疫炎症反応が存在し、この反応を介した神経細胞の障害がうつ状態の発現に関与することも想定されている。我々はPETを用いた神経炎症イメージングを用いて、このことを検証することを現在、準備中である。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yasuno F., et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converter measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. Psychiatry Research, Neuroimaging. (in press)

2.学会発表

- 1) 安野史彦. PET分子イメージングにより明らかになったアルツハイマー型認知症および軽度認知障害被験者における末梢性ベンゾジアゼピン受容体結合の増大について. 平成23年度日本認知症学会総会、東京.

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

Acetazolamide負荷O-15脳血流PETと頸部動脈エコーの同時評価

研究分担者 畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科 核医学講座 教授

研究要旨

Acetazolamide負荷O-15脳血流PETに頸部動脈エコー検査を併用して、脳血流量値と頸部動脈径と流速の同時評価を行った。狭窄・閉塞病変の反対側の総頸動脈の最大血流速度と対側の脳血流値およびacetazolamide負荷後の脳血流増加率が負の相関を示すことから、対側の頸部血管が患側の脳血流に影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

内頸動脈(ICA)あるいは中大脳動脈(MCA)の狭窄・閉塞病変は、血行力学的な灌流圧の低下を引き起こし、脳血流(CBF)の高度低下に至った場合には急性期脳梗塞の発症につながると考えられている。一側性のICA閉塞症例においても、両側のCBFが保たれている症例がある一方で患側ICA領域に広範な脳血流の低下を認め、脳梗塞に至る症例も経験する。現在までの我々の検討から片側性のICA高度狭窄/閉塞症において、血管床が過度に拡張し、両側性に脳血流が増加している症例が一部に存在することがわかっている。本研究の目的は脳内の血流と頸部動脈の血管の関係を明らかにすることで脳虚血の診断精度を向上させ、正確な重症度評価を行うことである。特に片側のICAの高度狭窄/閉塞症において、対側の頸部動脈が脳血流に与える影響を調べることを目的としている。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて脳血管障害の診断にてO-15脳血流PET検査を受ける患者でICA・MCA閉塞/高度狭窄症を認める患者を対象とした。O-15 PET検査直前と検査終了直後に両側の頸部エコー検査を行い、総頸動脈(CCA)・ICA・椎骨動脈(VA)の血管径および最大流速(Vmax)計測した。PET前後でエコー検査を合計2回行う理由としては検査前：安静時の評価、検査後：血管拡張剤であるacetazolamide(ACZ)の効果が持続した状態での評価を行うためであった。負荷前後のエコー検査のパラメーターの比較、O-15脳血流PETでの定量値(安静時脳血流とACZ負荷後の脳血流増加率、脳酸素摂取率)との関係を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。O-15脳血流PET検査前の説明時に本研究の概要について文書を用いて説明し、書面にて同意を得た。研究対象者のデータは匿名化した上で保存を行った。

C. 研究結果

対象患者7名(一側性ICA閉塞 4名、一側性ICA高度狭窄 1名、一側性MCA閉塞 2名)の結果は以下の通りであった。

【血管径】 (安静時/ACZ負荷後)

患側CCA: $7.2 \pm 1.2 / 7.4 \pm 1.2$ mm

対側CCA: $7.6 \pm 1.5 / 7.8 \pm 1.4$ mm

患側ICA: $4.8 \pm 0.6 / 5.0 \pm 0.8$ mm

対側ICA: $4.8 \pm 1.4 / 5.3 \pm 1.2$ mm

患側VA: $3.4 \pm 0.6 / 3.6 \pm 0.5$ mm

対側VA: $3.5 \pm 0.5 / 3.8 \pm 0.6$ mm

- 安静時のCCA径は対側で患側に比べてやや大きい傾向にあった($p=0.16$)。
- 負荷時の対側ICA血管径増加率は11.6%と他の2.1~3.2%と比べて特に大きかった。

【Vmax】 (安静時/ACZ負荷後)

患側CCA: $69 \pm 19 / 76 \pm 25$ cm/s

対側CCA: $75 \pm 15 / 105 \pm 32$ cm/s

患側ICA: $95 \pm 44 / 106 \pm 37$ cm/s

対側ICA: $74 \pm 12 / 100 \pm 21$ cm/s

患側VA: $54 \pm 32 / 83 \pm 41$ cm/s

対側VA: $50 \pm 17 / 69 \pm 19$ cm/s

- 負荷後のCCAのVmaxは対側で患側に比べて増加傾向にあった($p=0.06$)。
- 負荷後のCCA・ICAのVmaxの増加率は対側で患側に比べて増加傾向にあった($p=0.10, 0.05$)。

エコーのパラメーターとPETでの安静時CBFとACZ負荷時のCBF増加率との間では以下に有

意な負の相関関係を認めた。

- ・ 対側CCA-Vmaxと対側CBF(相関係数=-0.857, p=0.014)
- ・ 対側CCA-Vmaxと対側CBF増加率(相関係数=-0.929, p=0.003)

D. 考察

患側と対側のCCA径はほとんど差がないことから、対側CCAのVmax増加は供給される血流の増加を意味する。しかし、対側CCA径と対側MCA領域のCBF値やCBF増加率は負の相関を示すことから、対側CCAから供給される血流が患側脳への血流調節に関与していると考えられる。但し、症例数が少ないために正確な評価を行うにはさらに症例数を増やす必要がある。

また7症例中2例では患側MCA領域に脳酸素摂取率上昇を認めており、脳梗塞発症のリスクが高いと考えられた。

E. 結論

一側性のICA・MCA閉塞/高度狭窄症において対側の頸部動脈が患側の脳血流に影響している可能性が示唆された。今後、症例数を増やし、さらに解析を続けて行く必要がある。

F. 研究発表

- 1.論文発表
現時点では未発表
- 2.学会発表
現時点では未発表

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

脳PET撮像時の躯幹部遮蔽による定量精度の向上に関する研究

研究分担者 松田博史 埼玉医科大学国際医療センター核医学科

研究要旨

3次元データ収集PETは2D収集に比べ感度が数倍になるものの、視野外の躯幹部からの散乱線による偶発同時(ランダム)計数率の増加により定量性が劣ることが報告されてきた。本研究では、新たに作製した遮蔽シールドにより躯幹部からの散乱線を除去することにより、このランダム計数率を40%以上低下させることができた。さらに、3D収集による ^{15}O ガス吸入PET測定精度を20%近く向上させることが可能となった。この遮蔽は ^{11}C -メチオニン脳画像にも有効であった。

A. 研究目的

脳主幹動脈の閉塞や狭窄病変に起因し、病変末梢の脳灌流圧の低下を機序とする脳虚血を血行力学的脳虚血という。血行力学的脳虚血では重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量(Cerebral Blood Flow; CBF)や脳酸素代謝量(Cerebral Metabolic Rate for Oxygen; CMRO₂)の維持が図られる。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、自動調節能により脳血管拡張による脳血液量(Cerebral Blood Volume; CBV)の増加がおこり脳血流量は維持される(脳循環予備能)。脳灌流圧がさらに低下すると脳血流量は脳灌流圧の低下に依存して減少するが、脳酸素摂取率(Oxygen Extraction Fraction; OEF)の上昇によって脳酸素代謝量は維持される(脳代謝予備能)。血行力学的脳虚血の重症度分類では、自動調節能下限における脳循環予備能の消失までをStage I、脳循環予備能の消失から脳代謝予備能の消失までをStage IIとする。Stage IではCBVの増加がみられ、Stage IIではOEFの増加がみられる。

これらの脳循環代謝指標を得るためには、 ^{15}O ガス吸入による一連のPET検査が用いられる。 C^{15}O_2 によるCBF、 $^{15}\text{O}_2$ によるCMRO₂、さらに C^{15}O によるCBVを算出することができる。この

^{15}O ガス吸入PETは保険収載されているが、近年、その施行施設および件数が大きく低下している。この理由としては、3つの原因が挙げられる。まず、この1連の検査は、動脈採血を必要とする上に、時間もかかること、次に最近のPET装置はCTと組み合わせたものであり、CT装置が手前にあることから構造上、 ^{15}O ガス吸入PETが施行しがたいこと、また、最近のPET装置は3次元データ収集のみしか行えず、散乱線除去が困難なために定量性に問題があること(図1)、最後に ^{15}O ガス吸入PETよりも手軽に施行可能なアセタゾラミド負荷脳血流SPECT検査が普及したことである。

本研究では、 ^{15}O ガス吸入PET検査における定量精度向上のために、躯幹部からの散乱線を防ぐ

遮蔽シールドを作成し、その効果を検証した。また、 ^{11}C -methionineおよび ^{18}F -FDGによる脳PET画像での効果についても検討した。

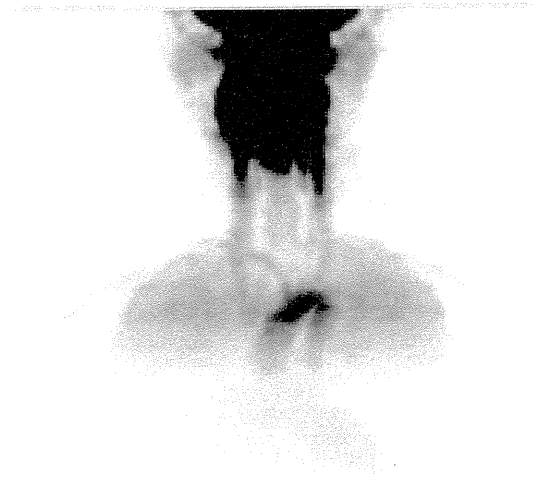


図1 3次元データ収集による ^{15}O ガス吸入PET 躯幹部からの散乱線除去が課題

B. 研究方法

躯幹部からの散乱線を遮蔽するために図2のような99.99%の10mm厚の鉛を2mm厚のステンレスで覆い遮蔽シールドを作製した。重さは80Kgである。また、同様に作製された天板シールド、重さ8.4Kgを付加した。 ^{15}O ガスPETにおける使用例を図3に示す。

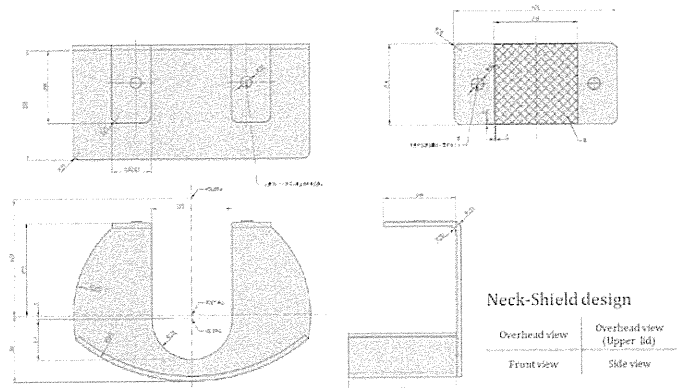


図2 遮蔽シールド+天板シールドの設計図

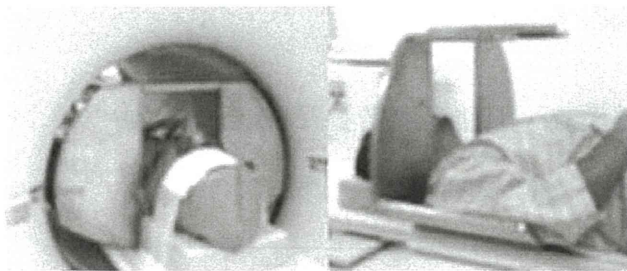


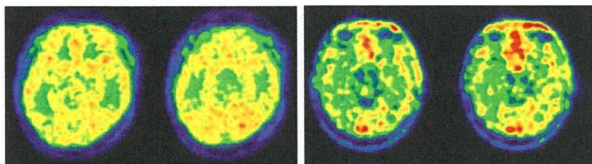
図3 遮蔽シールド+天板シールドの使用例

PET検査にはシーメンス社製PET/CT装置Biograph 6を用いた。被検者には $C^{15}O_2$ を10分間、 $^{15}O_2$ を10分間、 $C^{15}O$ を2分間の順に吸入してもらい、 $C^{15}O_2$ および $^{15}O_2$ 吸入では定常状態でそれぞれ5分間の撮像を行った。撮像中に動脈血を採血することにより脳血流量、脳酸素消費量および脳血液量の定量的測定を行った。また、躯幹部からの散乱線の影響を比較するために、異なる体内分布を示す放射性薬剤である ^{11}C メチオニンを用いてシールドの有無で4分間ずつ、FDGを用いて10分間ずつ撮像した。

(倫理面への配慮)

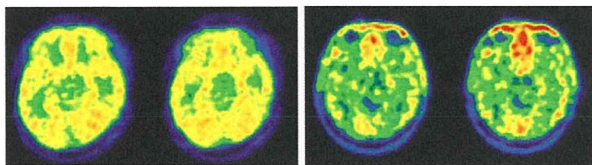
本研究における遮蔽シールドの使用に関しては、埼玉医科大学国際医療センターのIRBにて承認を得た。被検者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果



シールドなし

シールドなし

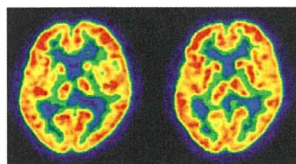


シールドあり

シールドあり

図4 $C^{15}O_2$ PET画像

図5 ^{11}C -メチオニンPET画像



シールドなし

シールドあり

図6 FDG-PET画像



図7 ^{11}C -メチオニンPET全身像

^{15}O ガス吸入PET測定および ^{11}C メチオニン検査

において、遮蔽シールドありにて画像上の改善がみられた(図4, 図5)。遮蔽シールドによりランダム計数率は $C^{15}O_2$ で40%減り、真の計数率20%増加した。一方、FDGではそれぞれ17%減、2%増加にとどまった(図6, 表1)。

表1 FDG撮像時の計数値(10min)

	ランダム計数	真の計数
シールドなし	5741420	47659864
シールドあり	4722167	48664912

D. 考察

$C^{15}O_2$ では吸入のため図1のように肺などへの集積が高く、またアミノ酸製剤である ^{11}C メチオニンは、図7のように脳への生理的集積が低く、肝臓や膵臓に高い生理的集積を示す。これら臓器からの散乱線を遮蔽シールドにより除去することができた。

一方、腫瘍診断に用いられるFDGでは脳への生理的集積が高く、躯幹部への集積は高くない。そのため躯幹部からの散乱線の影響も少なく、シールドの有無であまり変化はなかった。

E. 結論

3次元データ収集法を用いた脳PET検査において、躯幹部に高い集積をもたらす放射性薬剤の検査では遮蔽シールドは散乱線除去に適し、定量精度を向上させる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) 松田博史、今林悦子、瀬戸 陽、伊藤公輝、久慈一英、島野靖正。QSPECTによる脳血流測定—PETとの比較。脳外誌20(9);648-654,2011

2.学会発表

- 1) 瀬戸 陽、松田博史、久慈一英、今林悦子、島野靖正、藤島基宣、菊田大介、伊藤邦泰。頸動脈狭窄患者における認知機能障害と脳血管反応性、第51回日本核医学会学術集会、平成23年10月28日、つくば市
- 2) 菊田大介、山岸正和、山田 実、島野靖正、藤島基宣、瀬戸 陽、今林悦子、久慈一英、伊藤邦泰、松田博史、伊藤公輝。 ^{11}C -PIB Dynamic 収集におけるネックシールド効果の検討。第11回北関東クリニカルPETフォーラム、2011年10月15日、東京

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

バルーンテストオクルージョン前後の脳血流・脳酸素消費量PET検査の検討

研究分担者 西山 佳宏 香川大学 放射線医学講座 教授

研究要旨

久富らの考案したDARG法やDBFM法は従来のPET検査時間を著しく短縮し、慢性期のみならず急性期の脳血管障害患者への応用を可能にしている。今回、DBFM法を脳動脈瘤患者のBTO前後に行う事ができた。従来の脳血流SPECT検査ではCBFの評価のみであったが、DBFM法を用いたPET検査ではCBF以外にOEF、CMRO₂の評価が可能になった。そして、このPET検査を実施できたことで、治療前に末梢側の部位の虚血状態の把握に有効であった。

A. 研究目的

CBF（Cerebral Blood Flow: 脳血流量）、OEF（Oxygen Extraction Fraction: 脳酸素摂取率）、CMRO₂（Cerebral Metabolic Rate of Oxygen: 脳酸素消費量）は、脳血管障害において虚血の程度を評価する最も信頼できる指標である。これらの定量画像は¹⁵Oで標識されたC¹⁵O、C¹⁵O₂、¹⁵O₂を用いたポジトロン断層撮影（positron emission tomography: PET）で得られるが、検査に比較的長時間を要し急性期の患者には実施が困難であった。久富らは、従来法のsteady-state法やthree step ARG(autoradiographic)法で要する約1時間の検査時間を短縮し25分で実施可能なdual tracer autoradiographic (DARG) 法、さらに10分で実施可能なdual-tracer basis function method (DBFM) 法を報告した。私共の施設では様々な脳血管障害患者に対して久富らの開発したDBFM法の脳PET検査を臨床応用し、特に急性期の脳障害患者に短時間でPET検査が可能になっている。

本研究では巨大な脳動脈瘤患者において、内頸動脈閉塞の危険性の評価の目的でバルーンテストオクルージョン（BTO）をPET検査に応用し、CBF、OEF、CMRO₂検査の有用性を検討した。

B. 研究方法

症例は左内頸動脈の鞍上部のレベルに脳動脈瘤を示した患者で、動脈瘤の最大径16ミリであり、治療として脳動脈瘤クリッピング術が予定された。

PET検査方法

5分間のトランスミッション撮像の後、13分30秒のダイナミック撮像を行った。ダイナミック

撮像開始10秒後から1分間¹⁵O₂を吸入し、ダイナミック撮像開始11分10秒後から1分間 C¹⁵O₂を吸収した。その間動脈採血を34回行った。その後、左内頸動脈内に挿入されたバルーンカテーテルを用いBTOを20分間行い、同様のダイナミック撮像を行った。

これらPET検査により、BTO前後のCBF、OEF、CMRO₂、CBV画像を作成した。

（倫理面への配慮）

PET実施に当たっては、学内の倫理規定を遵守し、十分なInformed consentのうえで患者承諾を得る。また、プライバシーの保護を遵守し、個人が特定できる様な形での公表は行わない。対象となる個人は研究への参加を個人の意志でいつでも取りやめることが出来る。また、研究施行者あるいは主治医が、検査及び研究内容によって生じる可能性のある利益、不利益及び危険性について口頭及び文書にて説明を十分に行い、内容等に了解を得た上で、文書により事前に同意を得る。

C. 研究結果

BTO前後に副作用なくすべてのPET検査を終了できた。特にPET検査自体は約20分で完遂できた。PET検査の結果では、BTO前ではCBFやCMRO₂の左右差はあまり認められなかった。BTO後ではCBFとCMRO₂の低下、OEFの上昇が左大脳半球に認められた。

D. 考察

久富らの考案したDARG法やDBFM法は従来のPET検査時間を著しく短縮し、急性期の脳血管障害患者への応用を可能にしている。さらに

今回私共はBTO前後にPET検査を実施することができた。従来は脳血流SPECT製剤を投与することでBTO前後のCBFの比較は可能であったが、脳血流SPECT検査ではOEF、CMRO₂の測定は不可能であった。¹⁵Oで標識されたC¹⁵O₂、¹⁵O₂を用いたPET検査を行う事でOEF、CMRO₂の算出が可能である。今回、BTO前後でのPET検査が副作用なく短時間に実施できたことは、久富らの開発したPET検査の短時間化の大きなメリットである。さらに、動脈瘤の治療前に末梢側の部位の虚血状態の把握に有効であり、安全に手術が行えたり末梢側のダメージを最小限に抑える術前の評価に役立てることができた。今後はさらに症例を積み重ねて、この短時間のPET検査が有用である事の検討を行う予定である。

E. 結論

BTO前後にPET検査を実施することができた。従来の脳血流SPECT検査ではCBFの評価のみであったが、DBFM法を用いたPET検査ではCBF以外にOEF、CMRO₂の評価が可能になった。そして、このPET検査を実施できたことで、治療前に末梢側の部位の虚血状態の把握に有効であった。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kawai N, Kawanishi M, Shindou A, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Cerebral blood flow and metabolism measurement using positron emission tomography before and during internal carotid artery test occlusions: feasibility of rapid quantitative measurement of CBF and OEF/CMRO₂. *Interventional Neuroradiology*. (in press)

2.学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

普及型迅速ガスPET解析理論の開発と評価に関する研究

研究分担者 久富 信之 香川大学医学部 准教授

研究要旨

脳血流・酸素摂取率・酸素代謝量は¹⁵O標識化合物を使ったPET撮像により定量的に検査できる。この検査では複数の標識薬剤検査を要し、検査時間は1時間程度を要していた。前年度までに、数理理論の構築により短時間に検査可能な方法を開発し、その有効性をサル、健常者で確認した。今年度は、また健常者検査において、画質について従来法と画質を評価するインデックを導入し比較した。脳血液量の評価の可能性について検討した。また患者で検査を行い、定量精度と画質を既存の検査法と比較した。脳血液画像は健常者において従来法と同等のコントラストの画像が得られた。また、患者データにおいて得られた脳血流・酸素摂取率・酸素代謝画像の画質は本方法と既存法の間で有意差は無かった。すなわち、既存法と本方法で強い相関あった(脳血流: $r=0.97$ 脳酸素代謝量: $r=0.95$)。またこれらから、本方法の有効性が示された。

A. 研究目的

脳血流(CBF)、酸素摂取率(OEF)および酸素代謝量(CMRO₂)の定量画像は脳血管障害の病態生理把握を可能とする。これら脳機能画像は複数の¹⁵O標識化合物(標識酸素、標識水、標識一酸化炭素)を投与するPET検査により得ることが可能である。しかし、検査時間が1時間程度と長く、特に急性期症例に適用できないという問題がある。そのため検査時間の短時間化が望まれており、本研究では検査で使用する標識酸素および標識水を連続的に投与可能とし、かつ標識一酸化炭素の投与を不要とする方法を数理理論により構築し、検査時間を10分程度と短時間化する方法、DBFM法(Dual Tracer Basis Function Method)の開発と有効性の確認を目的とした。

B. 研究方法

理論: 酸素、および水に対する脳組織での動態に基づき、酸素および水を連続的に投与可能とし、かつ標識一酸化炭素の投与を不要とする方法を数理理論により構築した。脳組織での酸素および水に対する動態($C_i(t)$)は、酸素および水に対する入力関数を $A_o(t)$ および $A_w(t)$ とし、血流を f 、酸素摂取率を E と、血液成分分量を V_o および V_w としたとき次式で表現できる:

$$C_i(t) = E \cdot f \cdot A_o(t) \otimes e^{-\frac{t}{T_1}} + f \cdot A_w(t) \otimes e^{-\frac{t}{T_1}} + V_o^0 \cdot A_o(t) + V_w^0 \cdot A_w(t) \quad (1)$$

右辺第1項は酸素に対する動態、第2項は水に対する動態、第3項は血液成分をそれぞれ表現している。この式(1)は非線形であるが、 f について生理的に妥当な範囲でlook-up tableを適用し、他の変数(E , V_o , V_w)について線形最小二乗法を適用することで f を含むすべての生理パラメータを得ることができる。

サブジェクト: 本方法の有効性の確認のため健常者($n=7$ 、体重: 25.3 ± 2.4 歳、体重: 64.2 ± 6.8 kg)による検査結果、および患者($n=7$ 、年齢: 73.4 ± 8.2 歳、体重: 73.4 ± 8.2 kg)検査による検査法の有用性について実施した。健常者データでは、画像の画質劣化について N -indexを用いて検討を行った。従来標識一酸化炭素の投与により得られていた脳血液量(CBV)による虚血の評価が不可能となるため、同画像が式(1)の V_o により評価可能であるか否かの検討を行った。また患者データにより脳血流・酸素摂取率・酸素代謝画像の定量性について従来法と比較評価した。

PET検査: 各々のSubjectに対してPET検査を実施した。PET撮像はトランスミッション撮像(3~10分: 撮像時間は線源の強度に依存)後、標識一酸化炭素を投与した検査(4分)、標識水および酸素を連続投与した撮像(5分)を行った。PET装置は、健常者に対してECAT' 47、患者に対してECAT Accel(いずれもSIMENS社製)を使用した。PET検査中に撮像と同時に動脈採血を行った。

健常者データでは、偶数フレーム、奇数フレームからDARG法とDBFM法を用いてCBF, OEF, CMRO₂画像を計算しその画像に基づいてN-indexを計算した。また計算したI₀画像をCO撮像に基づくCBV画像と比較した。患者の検査においては既存法とDBFM法で関心領域ごとにCBFおよびCMRO₂値を比較して有効性を確認した。

(倫理面への配慮)

健常者および患者の検査委に際しては国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得た上で、被験者に対して詳細な説明を行い、書面による承諾を得た上で検査を実施した。

C. 研究結果

図1にN-indexによるCBF, OEF, CMRO₂画像上のノイズの程度の比較を示す。DARG法に対して本DBFM法でのノイズの上昇はみられたが、その程度は大きくなく、画像診断においてノイズ上昇による影響はないものと考えられる。

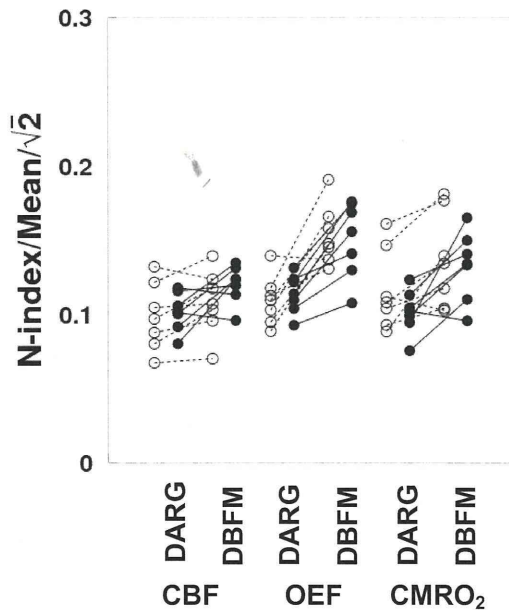


図1：N-indexによるDARG法とDBFM法の間での画質程度の比較

図2にCBV画像の比較を示す。DBFM法によって得られたCBV画像は従来法であるCO撮像による画像とコントラストが類似していることが確認された。

図3に患者検査に対する関心領域内でのCBFおよびCMRO₂値の既存法とDBFM法での比較を示す。CBFおよびCMRO₂値は既存法とDBFM法で比較して強い相関がみられた。

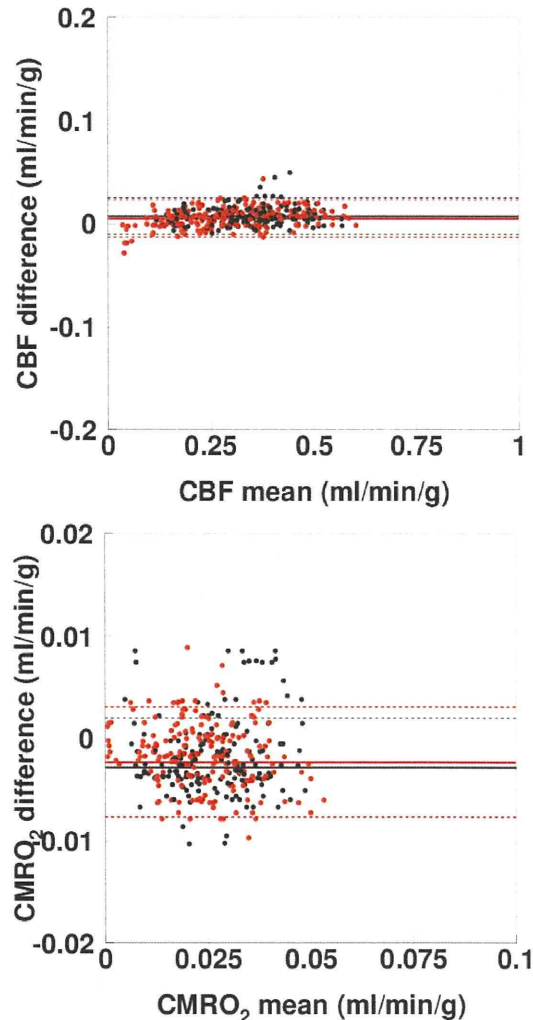


図3：患者データにおける(上)CBF, (下)CMRO₂の比較(Bland-Altman plot)。赤点は患側、黒点は反対側。

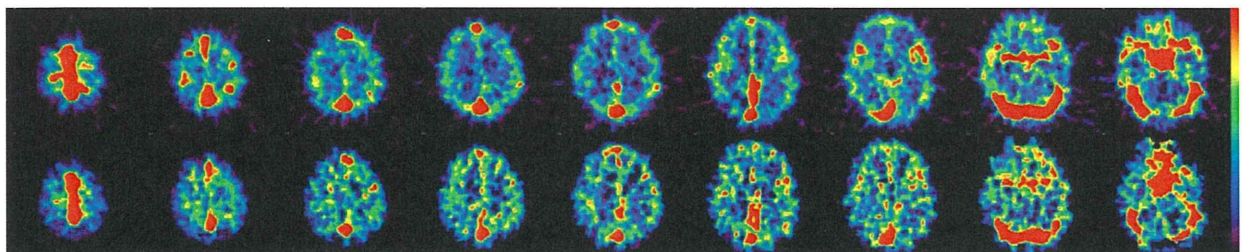


図2：CBV画像の比較。それぞれ(上)CO撮像、(下)DBFM法による画像。

D. 考察

本研究では定量CBF, OEFおよびCMRO₂画像を10分程度の短時間検査で実施する方法の開発を目的とした。本DBFM法はトランスミッション撮像が典型的に5分、連続投与法が5分程度で実施可能であり全体として10分程度の時間で検査が終了することが可能である。

従来法では、本検査法と比べて6分程度を要する一酸化炭素検査、酸素検査と水検査を別々に行っており、これらの撮像時間に加えて、先に投与した薬剤の放射能減衰を待つ時間が加わり全体として1時間程度の検査時間を要していた。従って本研究によるDBFM法は大きく検査時間を短縮させた。本方法はCO検査を省略したためCBV画像を得られないこととなるが、画像計算においてV₀画像を同時に評価するためこの画像からCBVを評価する可能性を見出した。また画質についてもCO検査からの情報量がすくなくなるため劣化する可能性があるが、本検討においてその程度は大きくないことがN-indexという指標を用いて定量的に確認された。また患者データにおいてその定量性が従来法と一致することが確認された。これらの事実から、本DBFM法は臨床検査法としてかつ脳機能研究貢献するものと期待されるといえる。

本方法で特記すべきは、検査時間の短縮により患者の負担が軽減されることである。加えてこの利点を別にしても、急性期の患者に適用性が拡張されることである。急性期においては発症後3時間以内の治療が望まれる、他方、病態把握に有効な検査法はPETによる脳酸素代謝検査であったが、検査時間に1時間程度を要し、実施不可能という問題があった。この実情に対し本検査法では10分の検査時間である為病態把握に極めて有効となりうる。

これに加えて、研究目的での実施を考えたとき、本方法は時々刻々変動する病態を正確に把握することを可能とせしめ、今後の治療開発にも貢献するものと考えられる。

E. 結論

CBFおよびCMRO₂定量画像を10分程度の短時間で撮像する方法を開発し、またその有効性を確認した。本研究により開発した方法は今後の脳虚血臨床検査および脳虚血の病態解明の研究に貢献するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Kawai N, Kawanishi M, Shindou A, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Cerebral blood flow and metabolism measurement using positron emission tomography before and during internal carotid artery test occlusions: feasibility of rapid quantitative measurement of CBF and OEF/CMRO₂. *Interventional Neuroradiology*. [in press]

[2] Kudomi N, Sipilä H, Autio A, Oikonen V, Liljenbäck H, Tarkia M, Laivola J, Johansson J, Teräs M, Roivainen A. Cross-validation of Input Functions Obtained by H₂¹⁵O PET Imaging of Rat Heart and a Blood Flow-through Detector. *Mol Imaging Biol*. 2011 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

[1] N Kudomi, H Sipilä, A Autio, V Oikonen, H Liljenbäck, M Tarkia, J Laivola, J Johansson, M Teräs, A Roivainen Cross validation of input functions obtained by H₂¹⁵O PET imaging of rat heart and a blood flow-through detector, Turku PET Symposium 2011 May (Finland Turku)

[2] N Kudomi, Y Hirano, T Hayashi, H Watabe, K Fukushima, H Iida. Ultra Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurement from single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers, Turku PET Symposium 2011 May (Finland Turku)

[3] N Kudomi, H Sipilä, A Autio, V Oikonen, H Liljenbäck, M Tarkia, J Laivola, J Johansson, M Teräs, A Roivainen Extraction of input function from H₂¹⁵O PET imaging of rat heart, EANM 2011, Oct (England Birmingham)

[4] 久富信之、渡部浩司、林拓也、笹川康宏、山本由佳、西山佳宏、飯田秀博、CBF/CMRO₂迅速検査のための非侵襲入力関数推定法の検討 第51回日本核医学会総会(つくば)

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

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

我々はPETやSPECTで撮像された脳機能画像の精度評価を行うためにリアリスティックな3D脳ファントムを開発した。画像の精度評価や多施設研究を行う上で、空間分解能を考慮することは重要と考えられる。本研究では、3D脳ファントムから空間分解能を推定する手法を提案し、さらに手法の妥当性をSPECT実験にて評価した。提案手法は、フーリエ空間にて脳ファントムの撮像画像をデジタル画像で割り算することで空間分解能を推定する。本手法の妥当性評価実験では、SPECT装置で撮像した脳ファントム画像から空間分解能を算出し、それとライン線源ファントムを撮像した画像から求めた空間分解能を比較した。両者の空間分解能は良く一致しており、提案手法の妥当性が示された。PET撮像脳機能画像の精度評価にも応用が可能であり、利用が期待される。

A. 研究目的

我々はPETやSPECTで撮像された脳機能画像の精度評価を行うため、より実際の頭部の構造に近いリアリスティックな3D脳ファントムを開発した。PETで撮像した脳機能画像の精度を評価する上で、空間分解能を考慮することは重要と考えられる。空間分解能を考慮しない場合、数値ファントムとの単純な比較ができない。また、施設間評価を行う場合、施設や装置によって空間分解能が異なるために、施設間での単純な画像比較は難しくなる。本研究では、3D脳ファントムを撮像した画像から空間分解能を推定する手法を提案する。さらに提案手法の妥当性を実験的に評価する。本年度は、PETに先だつてSPECTにおいて本手法の妥当性を評価した。

B. 研究方法

1. 脳ファントム撮像画像からの空間分解能推定方法

ファントムSPECT撮像画像 O とファントムデジタル画像 D は、点広がり関数(Point Spread Function: PSF)によって次式のように関係づけることができる。

$$O(x, y, z) = D(x, y, z) \otimes PSF(x, y, z) \quad (1)$$

ここで、 \otimes は3D畳み込みを表す。式(1)は、フーリエ空間では、次式のように掛け算で表わされる。

$$F[O] = F[D] \cdot F[PSF] \quad (2)$$

ここで、 $F[]$ は3次元フーリエ変換を表す。式(2)は、次式のように表すことができる。

$$F[PSF] = \frac{F[O]}{F[D]} \quad (3)$$

式(3)を次式のように逆3次元フーリエ変換すれば、 PSF を求めることができる。

$$PSF = F^{-1} \left[\frac{F[O]}{F[D]} \right] \quad (4)$$

ここで、 $F^{-1}[]$ は逆3次元フーリエ変換を表す。 PSF の半値幅を空間分解能とする。

図1は我々が開発した3D脳ファントムである。灰白室に相当する領域に放射性薬剤が満たされ、頭蓋骨の領域には骨等価物質が満たされるようになっている。脳ファントムから空間分解能を推定するために図2に示したような3D脳ファントムのデジタル画像が使用された。デジタル画像は、放射性薬剤が集積する灰白質に相当する画素に値1が、それ以外の白質や頭蓋骨に相当する画素は値0が割り当てられている。1スライスマトリクスサイズは440×440である。デジタル画像は線形補間によって、撮像したSPECT画像のマトリクスサイズに変換され、デジタル画像の画素値は、デジタル画像のトータルカウントがSPECT画像と同じになるようにキャリブレーションされる。次に、デジタル画像とSPECT画像は画像解析ソフトウェアDr. View(AJS製)に搭載された相互情報量に基づいた

画像間位置合わせソフトウェアを使って位置合わせされた。脳の輪郭、小脳、脳室を基準にSPECT画像とデジタル画像がうまく位置合わせできたことを視覚的に確認できる。ほとんどの場合、このソフトウェアでうまく位置合わせできるが、うまく位置合わせができなかった場合は、手動で位置合わせを行う。位置合わせ後、SPECT画像とデジタル画像は3次元フーリエ変換され、フーリエ空間においてSPECT画像をデジタル画像で割り算、その結果を逆3次元フーリエ変換する。最後に、3次元ガウスフィッティングを行い、点広がり関数の半値幅を求め、これを空間分解能とする。



図1 3D脳ファントム。左は外観、右は断面。

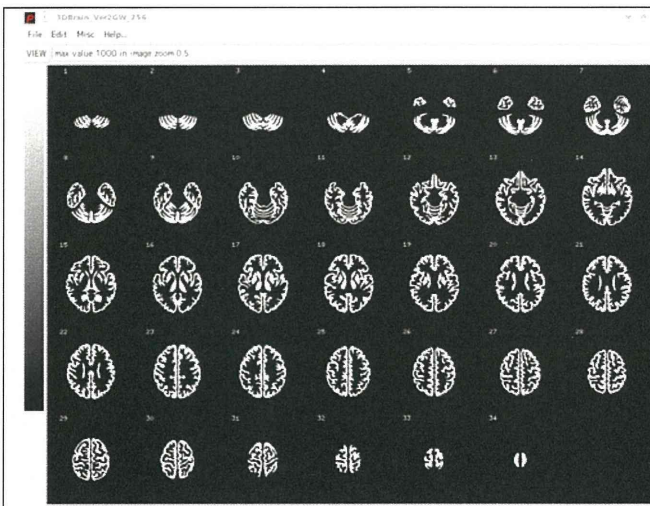


図2 3D脳ファントムのデジタル画像

2. 空間分解能推定法の妥当性評価

脳ファントムからの空間分解能推定法の妥当性評価実験を行った。脳ファントムから推定した空間分解能がライン線源から推定した空間分解能と比較した。また、脳ファントムから推定される空間分解能は画像空間内で空間分解能が一樣であることが前提であるため、複数ライン線源を用いて空間分解能の位置依存性を評価した(図3)。直径200 mm、高さ175 mmの円柱ファントム内に、体軸に沿って5本のライン線源が配置された。線源の位置はファントムの中央

に1本、中央から75 mmの位置に90° 間隔で4本配置された。ライン線源の溶液を満たすチューブの内径は0.8 mmでSPECTの空間分解能10 mm前後を考えると、空間分解能の評価においては十分に無視できる内径である。また、ライン線源の測定において脳ファントムの状態と同様に吸収や散乱の影響があるように、円柱ファントムの中、ライン線源の周りは水で満たされた。

実験は、東芝製デュアルヘッドSPECT装置GCA-7200Aに低エネルギー高解像度用コリメータLEHRを装着して実施された。放射性薬剤は脳血流検査で一般的に使用されるTc-99mとI-123を用いて評価された。脳ファントムに満たされた放射性薬剤の放射能濃度はTc-99mのとき740 MBq、I-123のとき30 MBqであった。脳ファントムは視野の中央に置かれた。投影データのマトリクスサイズはTc-99mのとき128×128、I-123のとき64×64に設定された。ガンマカメラの視野は275.2 mm×275.2 mm、回転半径は130 mm、エネルギーウィンドウはTc-99mの場合140 keV±10%、I-123の場合160keV±10%、収集時間は360 min、投影数は90、画素サイズは128マトリクスの場合1.075 mm×1.075、64マトリクスの場合2.15 mmであった。

収集した投影データは感度補正がなされ、その後QSPECTソフトウェアで画像再構成された。QSPECTはOSEMベースの画像再構成ソフトウェアで吸収補正、散乱線補正が正確になされる。I-123特有のPenetration photonの影響も補正される。OSEM法のパラメータはsubsetが5で、iterationは1, 2, 3, 5, 10, 20, 40で行われた。脳ファントムのSPECT画像の空間分解能は提案手法によって推定された。ライン線源の空間分解能はライン線源のカウントプロファイルに2Dガウスフィッティングし、その半値幅で求められた。すべてのライン線源に対して半値幅が求められた。

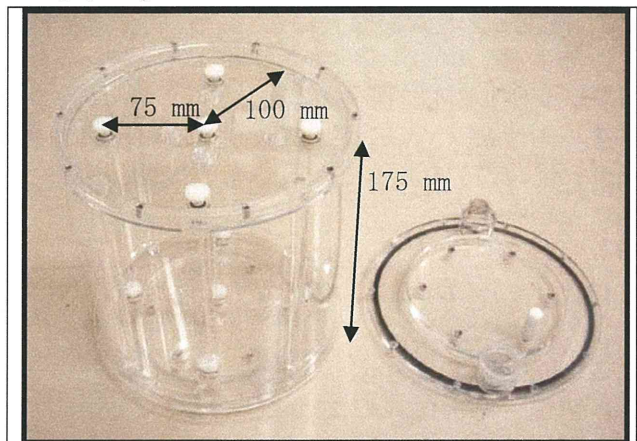


図3 脳ファントムからの空間分解能推定法の妥当性を評価するために使用されたマルチ線源ファントム。

C. 研究結果

図4はTc-99mおよびI-123を満たして得られた脳ファントムのSPECT画像である。これらの画像から提案手法によって空間分解能が推定された。脳ファントムのSPECT画像から推定された空間分解能は、Tc-99mのとき9.4 mm、I-123のとき9.6 mmに収束した。一方、マルチライン線源のSPECT画像から推定された空間分解能は、Tc-99mのとき 9.4 ± 0.1 mm、I-123のとき 9.4 ± 0.3 mmに収束し、位置の依存性は小さかった(図5)。

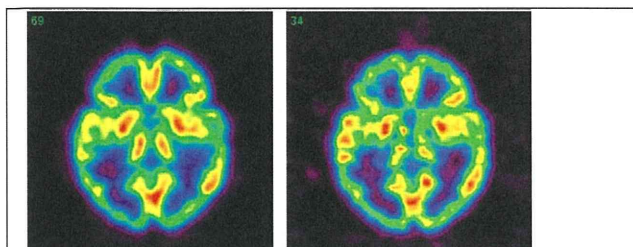


図4 脳ファントムのSPECT画像。左図：Tc-99mを満たして得られた画像、右図：I-123を満たして得られた画像。

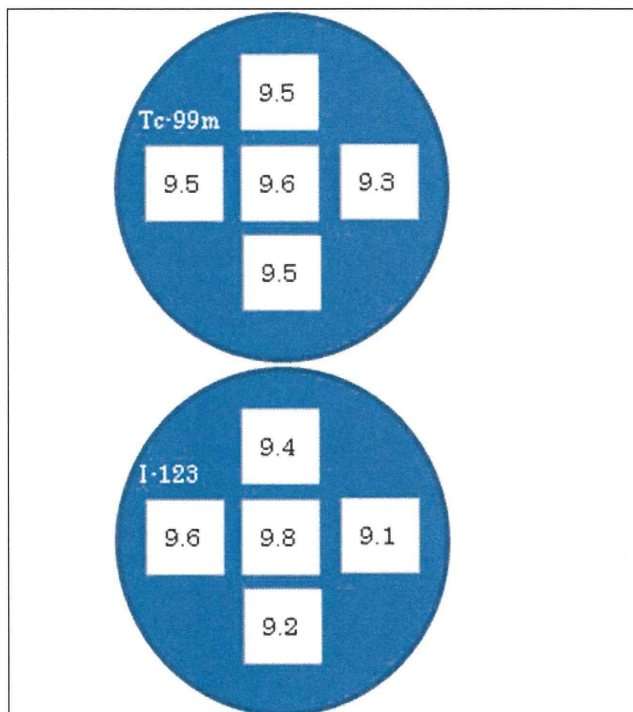


図5 マルチライン線源ファントムのSPECT画像から得られた各ラインにおける空間分解能(数値の単位はmm)。上図：Tc-99mを満たして得られた空間分解能、右図：I-123を満たして得られた空間分解能。

D. 考察

今回提案した手法によって脳ファントムから推定した空間分解能は、Tc-99mおよびI-123ともに0.2 mmの以内の精度で、ライン線源から推定

した空間分解能と一致していた。このことから脳検査で一般的に使用されるTc-99mおよびI-123のいずれにおいても、精度良く空間分解能を推定できると言え、提案手法の妥当性が示された。

また、マルチライン線源のSPECT画像から推定された空間分解能は、位置依存性が小さかった。従来の画像再構成法はSPECT装置の幾何学的特徴を反映して、空間分解能は周辺が高く、中央が低いという位置依存性がある。それに対して、今回使用したQSPECT画像再構成では、Geometric meanという手法を採用しており、この手法に画像空間内の空間分解能を平均化する効果があるため空間分解能が一様になったと考えられる。脳ファントムのSPECT画像から3次元フーリエ変換を使って空間分解能を推定するような本手法では空間分解能は空間的に一様であるという前提があるため、今回使用したQSPECT画像再構成法のような一様な空間分解能を与える手法が適当であると考えられる。

今回提案した手法は、PETでも同様に空間分解能の推定に利用できると考えられる。空間分解能を考慮することで高い精度で撮像画像の精度評価、多施設研究が可能になると考えられる。

E. 結論

PET/SPECT用の脳ファントムから空間分解能を推定する手法を提案し、SPECTにおいてはであるが手法の妥当性を確認することができた。本手法はPETでも利用できると考えられ、空間分解能を考慮した精度の高い撮像画像の精度評価に有効と考えられる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Sawa Y, Knuuti J, Iida H. Experimental pig model of old myocardial infarction with long survival leading to chronic LV dysfunction and remodeling as evaluated by PET. *J Nucl Med*, vol. 52, no. 5, pp. 761-768 (2011)
- 2) Zeniya T, Watabe H, Hayashi T, Ose T, Myojin K, Taguchi A, Yamamoto A, Teramoto N, Kanagawa M, Yamamichi Y, Iida H. Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT system and ¹²⁵I-iodoamphetamine. *Nucl Med Biol*, vol. 38, no. 8, pp. 1157-1164 (2011)
- 3) Hirano Y, Zeniya T, Iida H. Monte Carlo simulation of scintillation photons for the design of a high-resolution SPECT detector dedicated to

human brain. *Ann Nucl Med*, vol. 26, no. 3, pp. 214-221 (2012)

- 4) Koshino K, Watabe H, Enmi J, Hirano Y, Zeniya T, Hasegawa S, Hayashi T, Miyagawa S, Sawa Y, Hatazawa J, Iida H. Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting ¹⁵O-water PET studies. *J Nucl Cardiol*, online first
- 5) Zeniya T, Hirano Y, Tominaga T, Hori Y, Watabe H, Sakimoto T, Sohlberg A, Minato K, Hatazawa J, Iida H. Conceptual design of high spatial-resolution SPECT system for human brain. *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pp. 3426-3428 (2011)
- 6) Huang Q, Zeniya T, Hirano Y, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. Evaluation of a brain imaging system with combined parallel hole and pinhole collimation. *Proceedings of 11th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, pp. 246-249 (2011)

2.学会発表

- 1) Zeniya T, Kawashima H, Fukuda H, Hashikawa Y, Koshino K, Hirano Y, Hori Y, Miyake Y, Iida H. Optimization of multi-pinhole SPECT imaging for measuring quantitative cerebral blood flow in rats. Society of Nuclear Medicine's 58th Annual Meeting (San Antonio, USA), June 4-8, 2011
- 2) 銭谷 勉, 河嶋秀和, 福田 肇, 橋川美子, 越野一博, 平野祥之, 堀 祐樹, 山本明秀, 圓見純一郎, 三宅義徳, 飯田秀博. ラット脳血流定量のためのマルチピンホールSPECT撮像の最適化. 第51回日本核医学会学術総会(つくば), 2011年10月27-29日
- 3) 銭谷 勉, 平野祥之, 富永貴則, 堀 祐樹, 湊小太郎, 畑澤 順, 飯田秀博. 頭部用高解像度SPECT装置の概念設計. 第51回日本核医学会学術総会(つくば), 2011年10月27-29日
- 4) 堀 祐樹, 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 3D脳ファントムを用いたQSPECT再構成画像の施設間再現性評価. 第51回日本核医学会学術総会(つくば), 2011年10月27-29日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特になし

ペプチド・タンパクのGa-68標識法に関する研究

研究分担者 河嶋 秀和 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 室長

研究要旨

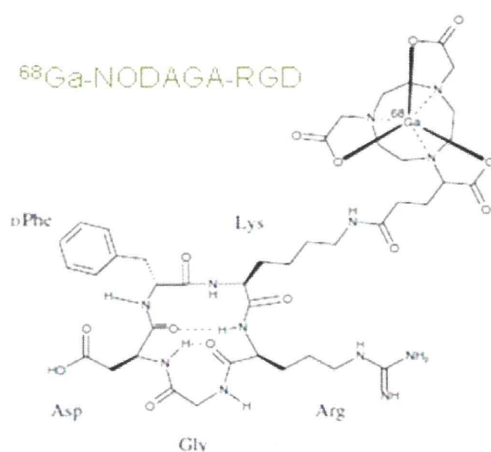
脳梗塞発症時急性期においては、脳機能の経時変化を捕捉すること、また、その後の治療効果を判定し、治療方針にフィードバックさせることが極めて重要である。PETによるインビボ画像診断はこの目的に資するが、疾患の緊急性を考慮した場合、放射性分子プローブは短時間で調製され、臨床に供給されることが望ましい。本研究ではジェネレータ核種のGa-68を対象に、その迅速標識合成の可能性を検討した。すなわち、 $\alpha\beta3$ インテグリンを標的としたリガンドとして市販されている既存のペプチド（NODAGA-RGD）につき、Ga-68標識を試みた。また、昨年度報告したモデルタンパク（配位子としてDTPAを含む）でも同様の検討を行った。

A. 研究目的

PETやSPECTに代表される核医学診断法は、脳梗塞の急性期における組織障害を定量評価できる点において有用である。疾患の性質上、診断においてはイメージングプローブを短時間で供給することが必須であり、本研究事業に掲げるO-15標識ガス製剤の迅速供給システムも、これを実現する目的で整備されている。一方、臨床への短時間供給は、生体に発現する機能性分子を標的としたプローブにも求められる。そこで、本研究では、臨床的汎用性と緊急時における対応性に優れたジェネレータ産生PET核種であるGa-68につき、ペプチド・タンパクへの導入に関する条件検討を行った。

B. 研究方法

NODAGA-RGDの標識検討



RGDは、細胞接着分子である $\alpha\beta3$ インテグリンとの親和性を有するペプチドであり、新生血管のイメージングプローブとして注目されている。本研究ではキレート形成部位として配位子NODAGAを含むRGDをGa-68標識するにあたり、系におけるpHおよび添加剤の影響を検討した。

NODAGA-RGD（ABX社）の1 $\mu\text{mol/mL}$ 溶液を作製し、1 μL を分取して反応に使用した。0.1 N塩酸を用いてObninsk社製の ^{68}Ge - ^{68}Ga ジェネレータから $^{68}\text{Ga}^{3+}$ を溶出した（pH \approx 1）。溶液1 mLを①HEPES（pH \approx 4）および②NaOH（終濃度80 μM ，pH \approx 9）にて調整し、引き続きNODAGA-RGD溶液を添加した。その後、90°Cの湯浴中で5分間反応させた。反応液はC18 Sep-Pakにて精製し、Silica gel 60 TLC（展開溶媒：MeOH/水 = 3/1）で ^{68}Ga -NODAGA-RGDの放射化学的純度を測定した。

モデルタンパクの標識検討

標識の対象とするモデルタンパクには、昨年度のTc-99m標識に関する報告と同様、分子量120 kDaのタンパク（以下、Protein-Xと称する）を使用した。 ^{68}Ge - ^{68}Ga ジェネレータから0.1 N塩酸にて $^{68}\text{Ga}^{3+}$ を溶出し、HEPESにてpH \approx 3.5に調整後、0.24 mgのDTPA-Protein Xを添加、37°Cで20分間反応させた。反応液はサイズ排除HPLCに付し（カラム：TOSOH TSKgel G3000SW_{XL}，溶離液：50 mM リン酸緩衝液（pH 6.0）+0.5 M 塩化ナトリウム+0.01% Tween 80），流速：1.0 mL/min）、 ^{68}Ga -Protein Xの放射化学的収率を測定した。

C. 研究結果

NODAGA-RGDの標識検討

ジェネレータから溶出した $^{68}\text{Ga}^{3+}$ の塩酸溶液をNaOHでアルカリ性にし、NODAGA-RGDと反応させた場合、反応は殆ど進行しなかった。この結果は、溶出液のpH調整を行わず、酸性のまま反応させた場合でも同様であった。一方、HEPES添加によりpHを4にした場合は ^{68}Ga -NODAGA-RGDの生成が示唆された。すなわち、反応液をC18 Sep-Pakに付し、注射用水で洗浄しても固相カラム上には96%以上の放射能残留を認め、その大部分がEtOHにより溶出された。溶出液をTLCで展開したところ、 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ では原点に留まる放射性スポットのRf値が上昇し、ほぼ定量的に標識反応が進行していると考えられた。 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ の溶出から ^{68}Ga -NODAGA-RGDのEtOH溶液を得るまでに要した時間は30分であった。

モデルタンパクの標識検討

NODAGA-RGDの結果を参考に、 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ の塩酸溶液にHEPESを添加し、pHを3.5に調整した。タンパクはペプチドと異なり加熱による変性に脆弱なため、37°C、20分間という緩和な条件であるが、 ^{68}Ga -Protein Xと予想されるHPLCピークを得た(収率5%)。

D. 考察

NODAGA-RGDの標識では、HEPESが系に存在することにより、飛躍的な収率の向上を確認した。これは、HEPESが溶液中で $^{68}\text{Ga}^{3+}$ と錯体を形成し得ることから、NODAGA-RGDとの間で成立する配位子交換反応が、 ^{68}Ga -NODAGA-RGDのキレート形成を促進したためと考えられた。合成時間に関してはEtOH溶出までに30分と、Ga-68の半減期(68分)の半分以下に収めることができたが、その後のEtOH留去等の操作を考慮すると、合成システムの一層の効率化が求められる。

一方、昨年度Tc-99mによる標識検討を施した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Protein Xについては収率が著しく低く、その理由として、配位子であるDTPAがTc-99m化合物と安定な錯体を形成しない可能性を考察していた。そこで、今年度の検討ではDTPAとの錯形成反応が多く報告されている $^{68}\text{Ga}^{3+}$ を用いたところ、所期の通り、反応の進行が確認できた。タンパクの金属核種標識は加熱条件に制限があるが、配位子としてDOTA等の別の構造を用いる、あるいはpH条件や同時に添加するキレート剤を検討することにより、さらなる反応の迅速化と収率の向上が期待される。

E. 結論

Ga-68標識製剤の迅速合成を目指し、ペプチドとタンパク化合物について、それぞれ一定の成果が得られた。Ga-68はジェネレータからの用時溶出が可能であることから、脳梗塞発症急性期を含め、今後の臨床医療で使用頻度が増加する可能性がある。その一方で、半減期が短いデメリットを克服し、迅速かつ高収率の反応を達成するため、配位子構造や反応条件を化合物ごとに最適化する必要性が考えられた。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし