

図5 アンサンブル平均したTAC

アランスを反映しており、100秒以降の定常状態の値は心筋への $[^{123}\text{I}]\text{oxLDL}$ の取込のうちのRV領域に対応するものと考えられる（心臓全体ではこの2.5倍程度）。

それに対し、青線で示した肝臓のTACは、位相を合わせた2秒直前にピークをもつが、これは尾静脈より投与した薬剤が大静脈中を流れているために一過的に上昇しているものである。Exponential Fittingにより、実際の肝臓の取込の時間経過は青点で示すようなものになると考えられる。緑線は、腹部にとったROIでの結果で、ちょうどRV TACのピークの中央にピークが観察され全身循環中に対応している。

D. 考察

ROI定義について

今回提案した、RIイメージからROIを決定する手法であるが、今回の結果がうまく解析できた理由の一つに、マウスを保定する際に四肢をのばした状態で保定し、胸部の臓器の重なりを最小にしたためと考えられる。通常のマウスを筒状にいれ体長を短くした際には、心臓と肝臓の一部が重なってしまうことがあり、その場合においてはPlanar像での解析は困難である。（今回では肝臓と脾臓がそれにあたる。）さらに、心重量が同一であっても、心臓の位置や向きにより、Planar像上に投影される面積は必ずしも同一になるとは限らないが、上述の全身を伸ばした状態での保定により心臓が比較的平面的に配置されたことや、投与量補正を行った画像上において同一面積になるようにROIの閾値を決定したことにより解析に適したROI定義を行うことが可能であったと考えられる。

実験結果で述べたとおり、表1に示した臓器重量の結果より統計的に扱う上では各臓器サイズは体重に対応していること判る。ただし、今回のマウスはWild Typeであるため、病的なマウ

スにおいて臓器サイズ異常など、そのばらつきが大ききなケースでは同様に行えない可能性もある。

今回はPlanar像でのため等高線の閾値での決定としたが、同様の解析はPETやSPECT等の3次元モダリティにおいては、等値面を定義することで可能と考えられる。マウスやラットでは主要臓器の週齢ごとのデータ報告がすでにされている。そのため、各モダリティ内で各臓器体積の推定サイズを得ることができるため、単に恣意的にROIやVOIを決定するのではなく、各週齢における基準となる臓器サイズのデータベース化し、それにより正確な臓器領域を容易に決定できるように発展させられると考えられる。

初期動態評価について

手動的な投与での位相を合わせるために、前述のようにRVのTACのピークを用いたが、実際にはマウスの心拍は8-10beat/secであるので本来さらに速いスキャンでのデータ取得が望ましい。B-Spline補間したデータも、1秒間隔のデータより無理やりに間の変動を考えずに中間データの補間をしているため、どの程度まで正確に反映できているかは不明であるが、10匹のマウスの平均において約5秒後の全身循環の後の集積が観察可能であった。

今回の補間法は、あくまでも1秒間隔で見ている複数匹の現象を平均化して見るためのものであって、0.1秒間隔の現象が見える訳ではないことを注意しておく必要がある。こうした位相合わせを行わず、1秒間隔のデータのままピークでの位相合わせを行った場合には最大2秒のズレが発生し、今回観察できたような5秒後の全身循環時に見られるピークは、平均操作により埋もれてしまい観察できなくなる。また、投与放射線量が大きかった4匹のみを同様の手法で解析すると、12-13秒に存在する2循環目のピークをアンサンブル平均後に観察することが可能であった。

%IDに関して

ここまでの図に示したTACはPixelあたりのカウント値で評価した時系列的な変化である。つまり臓器のROI内での平均的な濃度に対応する。これにROIの面積をかければRVや肝臓の%IDに対応する値が算出されることになる。また全身ROIでのカウント値xROI面積を100%とし、各臓器との比を%ID (image)とした。図6の赤線は、図5のTACにRV ROI面積を積算したものである。また、青線も同様に肝臓のROI面積を積算し、ともに全身ROIでの値に対する%表示(%ID (image))で示してある。RVと肝臓での値を足し

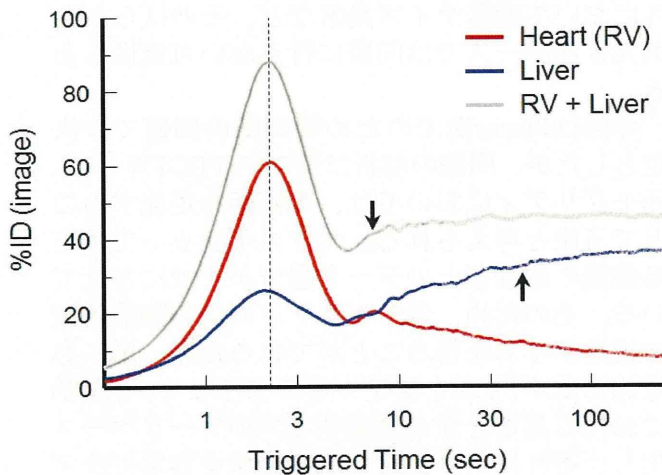


図 6 Planar imageから算出した、各臓器ROIの全身ROIに対する比の時間変化

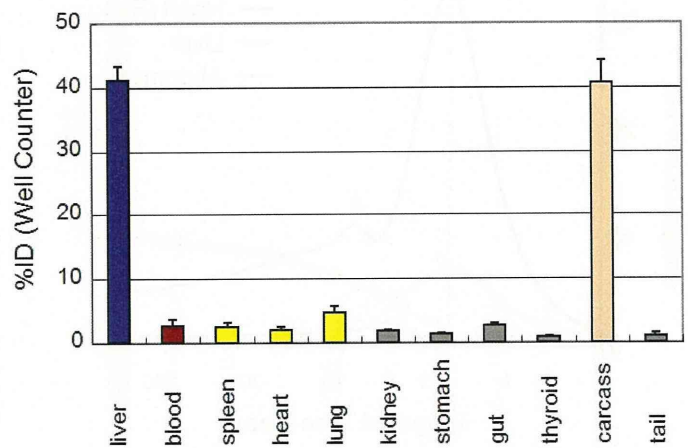


図 7 AutoWellによる臓器分布

たものを灰線で示す。ここでそれぞれ心臓全体、肝臓全体でのROIでないことを注意する必要があるが、肝臓はROIサイズを広げても周辺部分でそれほど大きな変化はなかった。これは集積時のPlanar像からの定義が適切であることを示している。RVは心臓全体でないため、心臓全体とは異なる。ここには示していないが心臓全体でROIを取った場合については、初期のピークは3.5秒あたりで、RVのピークよりは低いピークとなる。また、約60秒以降の値がRVのみの約2.2倍（LVの心筋への取込分が増加）となるが、時系列的な変化の傾向としてはRVと心臓全体で見た場合にそれほど大きな差はない。

灰線の下向き矢印は100秒以降の定常状態平均値に対して90%（90% of plateau）を示す。青線についても肝臓の定常値に対しての90%の時刻を示す。これは、初回の全身循環後に対応する約8秒の時点でほぼ半分の量が心臓と肝臓以外に取り込まれたことを示唆する。

このことを検証するために、摘出臓器をWell Counterにより計測し、算出した臓器分布(%ID (Well Counter))と比較評価を行った。その結果を図7に示す。投与した ^{123}I oxLDLの約40%が肝臓で、それとほぼ等量がここで摘出した臓器以外に広く薄く分布していることがわかった。また、図6と合わせて考えると、この現象はほぼ初回循環時に、おそらくは全身の血管内皮にあるoxLDLレセプタにより取り込まれているものと考えられる。

こうした、マルチモダリティにおける%IDの解析は小動物において、全身のデータが同一計測法で測定可能な為に行える解析手法であり、現在開発されている小動物用のシステムは一般に小動物の一部臓器を拡大して計測できるようになっている。我々はこうしたシステムにおいても、局所拡大のみならず全身での解析も同時に行えるようなシステムの開発を望みたい。

E. 結論

機器のカタログスペックとしての空間分解能としては確かに向上してきているが、実際の小動物のスケールを考えた場合にはまだ不十分である。とりわけ、時間軸での解析を考えた場合には、比放射能との関係もあり、SPECT核種ではあまり高速なサンプリングは困難である。今回提案したような新しいROI定義と位相一致法により、これまで見難かった時間軸での情報が複数匹の動物から抽出できるようになる可能性を提案した。その実際の例として、血中からのクリアランスの速い酸化LDLのマウスの動態を解析し、最初の全身循環時に全身に取り込まれていることが明らかになった。この現象は、全身の血管内皮のレセプタにより発生しているものと考えられる。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

^{123}I 標識された活性エステルを用いる ^{123}I oxLDLの合成

研究協力者 三宅 義徳 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 派遣研究員

研究要旨

酸化され易いペプチドやタンパクのヨウ素標識においては、酸化剤がタンパクと直接接触しない間接標識を行う必要がある。本研究は間接標識法による ^{123}I 標識を確立することを目的に ^{123}I 標識活性体としてsuccinimidyl 3-(3- ^{123}I iodo-phenyl)-propionate (^{123}I SIPP) を設計し、その前駆体succinimidyl 3-(3-tributylstannanyl-phenyl)-propionate (3)のおよび ^{123}I SIPPの合成法を確立し、それを用いたタンパク標識例として ^{123}I 標識酸化LDL (oxLDL)の合成に成功した。

A. 研究目的

昨年度において、生理活性ペプチドおよびタンパクのチロシン残基に直接 ^{123}I を導入する方法（直接標識法）による合成システムを構築し、高い比放射能を有する ^{123}I 標識ペプチドおよびタンパクの供給を実用化した。しかし、直接標識法は、簡便な方法で汎用されているが、標識時に酸化剤を使用するためペプチドやタンパクの変性が起こる可能性があり、酸化剤に弱いペプチドやタンパクには使用できない。また、 ^{123}I の芳香環の標識位置を任意に選択することができず、in vivoにおいて ^{123}I の遊離が起こることが欠点である。この欠点を改善する方法として間接方式法が開発されている。本法は、まず、ペプチドやタンパクと結合する活性エステル体のベンゼン環へ ^{123}I を導入した後、それをペプチドやタンパクと結合させる2段階

反応である。本年度は、直接法の欠点を解消が期待できる間接標識法による ^{123}I 標識を確立した。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

ベンゼン環に置換したヨウ素、特に3位置換ヨウ素はin vivoにおいて安定であることが知られている。これらの知見を基に、 ^{123}I 標識活性体としてsuccinimidyl 3-(3- ^{123}I iodo-phenyl)-propionate (^{123}I SIPP) を設計し、その前駆体succinimidyl 3-(3-tributylstannanyl-phenyl)-propionate (3)および ^{123}I SIPPの合成を検討した。さらにそれを用いたタンパク標識例として ^{123}I 標識酸化LDL (oxLDL)の合成を検討した（図1）。

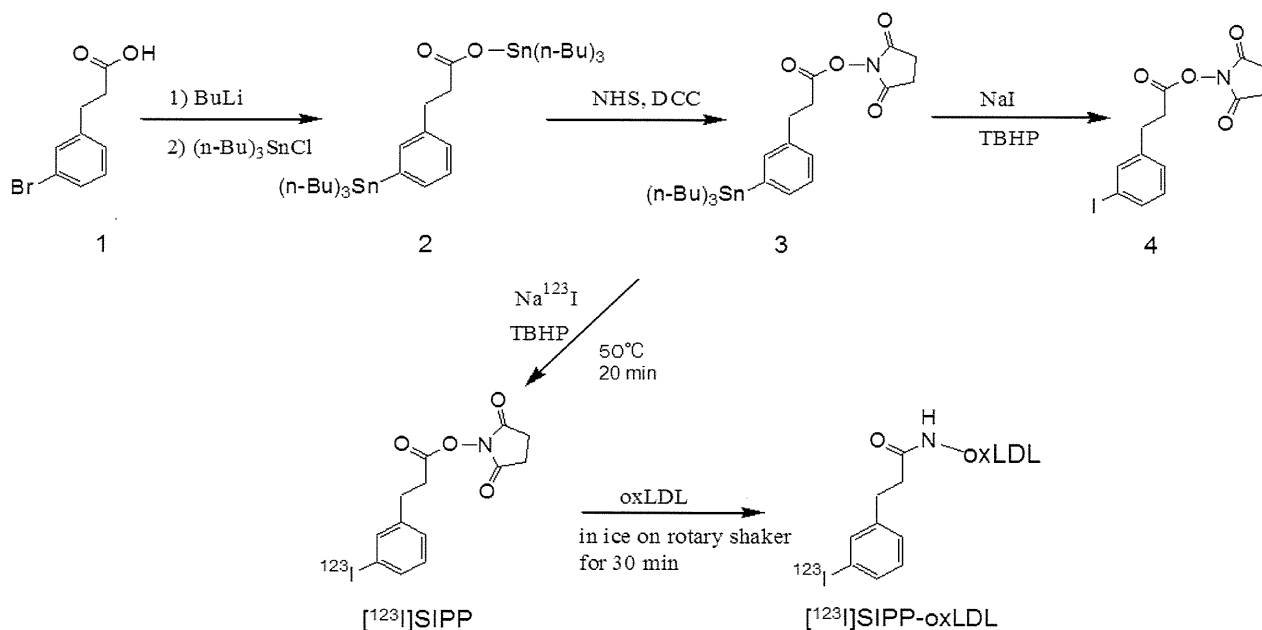


図1 活性エステル体および ^{123}I 標識の合成経路

1. succinimidyl

3-(3-tributylstannanyl-phenyl)-propionate (3) および¹²³I標識活性エステル体succinimidyl 3-(3-[¹²³I]iodo-phenyl)-propionate ([¹²³ISIPP) の合成

Zalutskyら¹⁾の方法を参考に3-ブロモプロピオン酸(1)を出発物質としてブチルリチウムと反応させた後、得られたジブチル体(2)をさらに塩化トリブチルスズと反応させ、標識前駆体である活性エステル体succinimidyl 3-(3-tributylstannanyl-phenyl)-propionate (3)を合成した(総収率22%)。活性エステル体3の¹²³I標識に先立ち、非放射性のヨウ化ナトリウムを用いてヨウ素化反応により目的物(4)が得られることをnmr解析により確認した。本ヨウ素化反応は、ヨウ素カチオンによる親電子置換反応であり、非活性の¹²³Iアニオンを活性種である¹²³Iカチオンに変換することが必要で酸化剤が使用される。酸化剤として、t-butylhydroperoxideを用い、酢酸溶液中50℃で20分間加熱した後、順相HPLCにて精製することにより¹²³I標識活性エステル体[¹²³ISIPP(放射化学的収率45%、放射化学的純度93%)を得た(図2)。

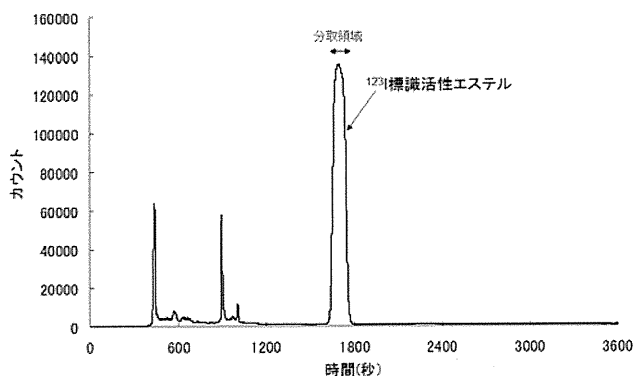


図2 HPLCクロマトグラム

2. [¹²³I]SIPPによるoxLDLの¹²³I標識

[¹²³I]SIPPはoxLDLに¹²³Iを導入する役割を担う。それゆえ、[¹²³I]SIPPとoxLDLとの反応は高い反応効率が求められる。[¹²³I]SIPPはoxLDLに存在するリジン残基またはN末端のアミノ基と脱水縮合することによりアミドを形成する。したがって、本反応はoxLDLのアミノ基がNH₂の形を保つ必要があり、反応液の水素イオン濃度に影響を受けることが予想される。高い反応効率を得るためには、反応溶媒のpHを検討することが重要である。HPLCにて精製した[¹²³I]SIPP/DMF溶液にpH7.4、9、10および11に調製した緩衝液に混和したoxLDLを加え、室温にて30分間震盪し、薄層クロマトグラフィにて分析を行い、pH10の場合に反応率が77%と最大なることを明らかにした(図3)。pH10の緩衝液を使用して得られた反応液をSephadexカラムクロマトグラフィにて精製し、[¹²³I]標識SIPP-oxLDL([¹²³I]SIPP-oxLDL:放射化学的収率46%、放射化学的純度93%)を得た。

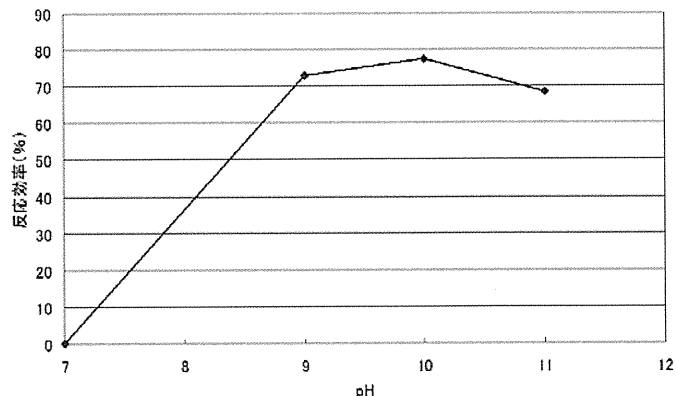


図3. pHが反応効率に及ぼす影響

3. [¹²³I]SIPP-oxLDLのLOX-1に対する特異性

oxLDLはLOX-1受容体に結合して生理的作用を示すことが知られており、得られた[¹²³I]SIPP-oxLDLがoxLDLと同様にLOX-1結合能を有することを確認するため、ウシ由来LOX-1を発現させたBovine LOX-1 CHO細胞と3、10および30 mg/mlの異なる濃度の[¹²³I]SIPP-oxLDLとを1時間培養し、[¹²³I]SIPP-oxLDLのLOX-1発現を検討した。[¹²³I]SIPP-oxLDLはLOX-1に対して特異的な結合を認めた(図4)。

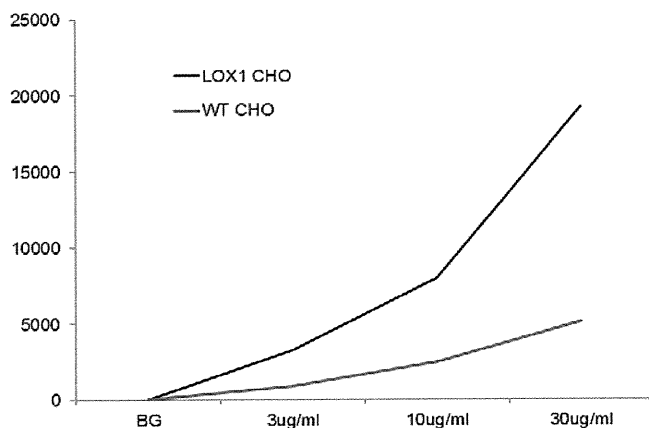


図4. [¹²³I]SIPP-oxLDLのLOX-1に対する特異性

E. 結論

[¹²³I]SIPPの合成法を確立したことにより、酸化剤に非常に弱い生理活性ペプチドおよびタンパクにおいてもそれらの¹²³I標識が可能となり、SPECTによる新規ペプチドやタンパクの生理機能探索に有用なプループを提供できることが示唆された。

文献

- Zalutsky M, Narula AS: Appl. Radiat. Isot. 38, 1051-1055, 1987

F. 研究発表、G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

息止めCT撮像によって得られる減弱係数分布画像を減弱・散乱補正に用いての 定量的SPECT画像再構成に関する研究

研究協力者 越野 一博 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 研究員

研究要旨

SPECTイメージングにおける生理機能の客観的評価には、定量的SPECT画像から推定した入力関数と時間組織放射能集積濃度曲線を用いる動態解析法がある。定量的SPECT画像を得るためには、画像再構成における減弱・散乱補正が必要である。普及しつつある一体型CT/SPECT装置においては、減弱係数分布画像を息止めCT画像から得ることができる。しかし、この減弱係数分布画像を減弱・散乱補正に用いた場合に、SPECT画像とCT画像の空間分解能・時間分解能の違いに起因する偽欠損の問題が報告されている。本研究では、息止め撮像時の呼吸時相に着目し、正確な減弱・散乱補正に最適な呼吸時相を検討した。SPECT撮像と同じ空間分解能・時間分解能を持つ^{99m}Tc-TCT減弱係数分布画像を用いた場合は、CT減弱係数分布画像を用いた場合のような偽欠損の問題は生じない。そこで^{99m}Tc-TCT減弱係数分布画像を用いて再構成したSPECT画像（TCT_{AC}画像）を基準とした。終末吸期、終末呼期、これらの中期での呼吸時相においてCT撮像を行い、得られた減弱係数分布画像を用いてSPECT画像を再構成した。TCT_{AC}画像と、終末吸期および中期の呼吸時相で撮像したCT画像から得られた減弱係数分布画像を減弱・散乱補正に用いたSPECT画像では統計的に有意な差は認められなかった。したがって、終末吸期あるいは中期の呼吸時相で行う息止めCT撮像からの減弱係数分布画像を用いることで、定量的SPECT画像が得られることが示唆された。

A. 研究目的

SPECT (single photon emission computed tomography) は、放射性同位体標識薬剤を被検者に投与し、体内分布やその時間変化を測定することで、生理機能情報を非侵襲的に得ることができる。生理機能情報の定量化においては、1) 関心組織での放射性同位体標識薬剤の動態のモデル化、2) 関心組織の時間放射能濃度曲線、3) 入力関数が必要である。2) と3) はそれぞれ関心組織、血中の放射能濃度を測定することにより推定できる。入力関数の推定方法には、心臓左心室内腔血液プールの時間放射能濃度曲線から推定する方法がある。放射性同位体標識薬剤から放出される γ 線は、体内組織での減弱や散乱を受けるので、これが入力関数の推定精度や再構成画像の定量精度を低下させる原因の1つとなっている。

胸部SPECT撮像は、心疾患や予後の画像診断に用いられてきたが、定性的画像によるものが一般的であった。その原因としては、 γ 線の減弱・散乱補正には減弱係数分布画像を得るトランスミッション (TCT) 撮像機構が必要であるが、この機構を備えた臨床SPECT装置が少ないことや、検査時間の長時間化を招くためTCT撮像が省略さ

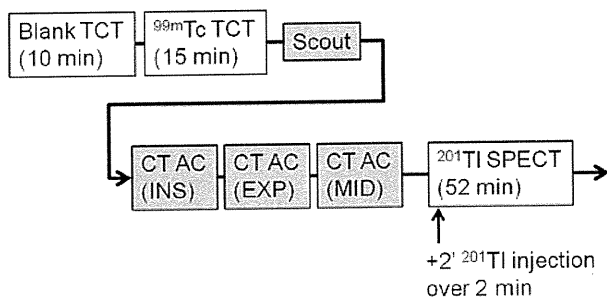
れることが挙げられる。近年、一体型CT/SPECT装置の普及によって、短時間CT撮像による減弱係数分布画像の取得が可能になり、頭部SPECT検査において使用されている。しかしながら、胸部領域においては、息止めCT撮像を行うと、SPECT画像とCT画像における心臓領域の位置ずれによって、偽欠損が心筋像に生じる問題が報告されている。これはCT画像が高空間分解能かつ短時間で撮像されているのに対して、SPECT画像が低空間分解能かつ時間的に平滑化された画像であることに起因する。また、自由呼吸下での撮像方法も報告されているが、一部のCT/SPECT装置でしか利用できずに汎用性が低いことや、被曝量が比較的多い。したがって、息止め撮像による正確な減弱・散乱補正の実現が有用であると思われる。

本研究の目的は、息止めCT撮像によって得られる減弱係数分布画像を減弱・散乱補正に用いての定量的SPECT画像再構成の実現である。そのために、SPECT撮像と同じ空間分解能・時間分解能を持つ^{99m}Tc-TCT撮像で得られた結果を基準に、息止めCT撮像に最適な呼吸時相を検討した。

B. 研究方法

対象は虚血性心疾患の兆候または症状のない健常ボランティア11例である。性別は男性7例、女性4例、年齢は18から25歳 (21.4 ± 2.3歳)、体重は55.4 ± 5.2 kgである。

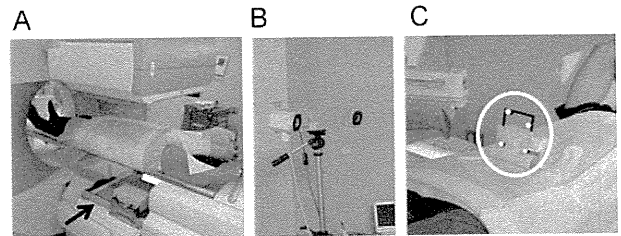
CT/SPECT撮像は、安静状態の被検者に対して行った。使用した装置はSymbia T6 (シーメンス社製)である。検査プロトコルは^{99m}Tcを用いたブランク撮像およびTCT撮像、CT撮像視野決定用のスカウト撮像、3つの呼吸時相での息止めCT撮像、²⁰¹Tlダイナミック撮像である(第1図)。10分間のブランク撮像と15分間のTCT撮像は、それらを用いて減弱・散乱補正した再構成画像を基準として、CT画像を用いた減弱・散乱補正した画像の妥当性を評価する為に行った。CT撮像時の視野決定用スカウト撮像後に、終末吸期、終末呼期およびその中期での息止めCT撮像を行った。息止めのタイミングを定量的に決める為には、赤外線反射ターゲットを被検者の腹部に設置した。呼吸による腹部表面の動きを光学式三次元位置測定装置によって測定した(第2図BおよびC)。光学式三次元位置測定装置の精度は二乗平均平方根誤差で0.35 mmである。被検者自身が息止めのタイミングを制御する為には、腹部の動きはモニターに楕円形のインジケータとしてリアルタイム表示した(第3図)。被検者にはCT撮像前に何度か深呼吸を繰り返してもらい、その振幅の中間位置を呼吸時相中期と定義した。111MBqの²⁰¹Tlを2分かけて静脈投与後にダイナミックSPECT撮像を開始した。収集フレーム設定は6フレーム×2分、8フレーム×5分である。断層画像は、画素数64×64、拡大率1.45にて再構成した。エネルギーウィンドウは77 keVを中心に34%の幅で設定した。



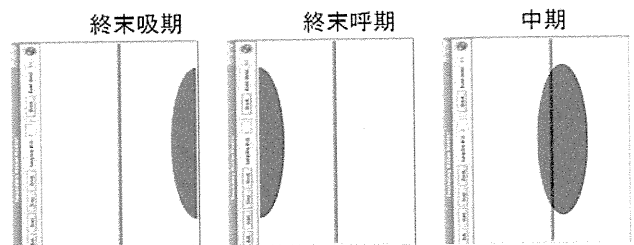
第1図：検査プロトコル。INS, EXP, MIDはそれぞれ終末吸期、終末呼期、中期を表す。

画素の値が物理量Bq/mLを持つ定量画像を作成する為には、SPECT投影データを、以下の手順で処理した。1) TCT投影データをブランク投影データにより規格化し、TCT減弱係数分布画像を作成。2) CT投影データを画像再構成し、²⁰¹Tlのエネルギーに関する減弱係数分布画像になる

ようにCT画像の画素値を線形変換し、CT減弱係数分布画像を作成。3) SPECT画像をフィルタ補正逆投影法により一時的に再構成。SPECT画像に対して心筋の前壁から側壁が合うように、TCTおよびCT減弱係数分布画像をそれぞれ独立に平行移動。4) 平行移動したそれぞれのTCTおよびCT減弱係数分布画像を用いて、減弱・散乱補正付きの逐次的画像再構成法(反復回数3, サブセット5)によりSPECT画像を生成し、ガウシアン・フィルタ(半値幅 7.0 mm)による平滑化処理。



第2図：検査に用いた追加機器。(A) ^{99m}Tc トランスマッション装置(黒色の矢印の先)。(B) および(C) 呼吸時相モニターシステム。(B) 光学式三次元位置測定装置。(C) 赤外線反射ターゲット



第3図：呼吸時相提示システムの画面

撮像開始後14.5分から34.5分間のダイナミックSPECT画像から加算画像を計算した。さらに短軸断層画像にする為には、幾何学変換を施した。この変換のパラメータは、TCT減弱係数分布画像を用いた再構成画像の加算画像(TCT_{AC}画像)にて決定し、同一被検者のCT減弱係数分布画像を用いた再構成画像の加算画像(CT_{AC}画像)にも適用した。各画像の画素値(放射能集積濃度)は体重により規格化した。基準とするTCT_{AC}画像と、3つの異なる呼吸時相にて撮像したCT_{AC}画像(終末吸期、終末呼期、中期に関する画像をそれぞれINS, EXP, MID画像とする)の差を、ポラーマップを用いて評価した。ポラーマップにおける左心室の短軸面内範囲および長軸方向範囲はTCT_{AC}画像にて決定し、それをCT_{AC}画像にも適用した。評価の指標には体重規格化放射能集積濃度と、TCT_{AC}画像の値を

基準とした相対誤差を用いた。ポラーマップは核医学画像診断において標準とされるAHA 17セグメントモデルを用いて、心筋領域を分割し、それぞれの領域における体重規格化放射能集積濃度と相対誤差を計算した。4つの画像群間の違いをTukey多重比較法により統計検定した。また、各画像群において、局所心筋放射能集積濃度の一様性をTukey多重比較法により統計検定した。P < 0.05の場合に、統計的に有意な違いがあると判断した。

(倫理面への配慮)

検査プロトコルは国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得た。検査前に被検者に対して、検査目的と検査内容に関する説明を行い書面による同意を得た。

C. 研究結果

呼吸時相を示すマーカの振幅は 8.50 ± 5.58 (2.51~17.50) mmだった。3つの異なる呼吸時相において息止め撮像を行ったCT画像の代表例を第4図に示した。終末吸期における冠状断面および矢状断面を見ると、心臓下壁と肝臓表面が明瞭に分かれているのがわかる。一方、終末呼期の画像では、心臓下壁と肝臓表面を区別するのが困難である。中期における心臓と肝臓の位置関係は、終末呼期でのそれよりも終末吸期の位置関係に類似しているように見える。第5図は、TCT減弱係数分布画像および3つの異なる呼吸時相において息止め撮像して得られたCT減弱係数分布画像を用いて再構成したSPECT画像である(第4図と同じ被検者)。

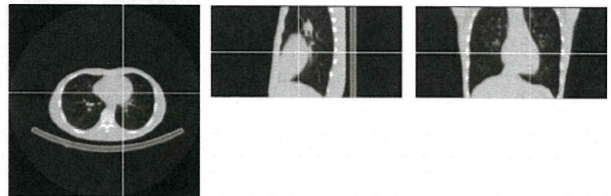
第6図はTCT_{AC}画像とCT_{AC}画像の局所放射能集積濃度およびTCT_{AC}画像を基準とした局所相対誤差である。左列が11例の平均放射能集積濃度のポラーマップであり、TCT_{AC}画像ポラーマップの最大値で規格化している。4種類の減弱係数分布画像を用いて得られたSPECT画像群に対する統計検定により、EXP画像群と、残りのTCT_{AC}、INS、MID画像群との間に有意な差が認められた。EXPを除く3つの画像群間、TCT_{AC}-INS、TCT_{AC}-MIDおよびINS-MIDでは有意な差は認められなかった。局所心筋放射能集積濃度に関しては、すべての画像群において、下壁領域の値が高い傾向はあったが、統計的に有意な差は認められなかった。TCT_{AC}画像を基準とした相対誤差(第6図右列)に関しては、EXP画像群が17セグメント全てで、正のバイアス、 $5.7 \pm 2.7\%$ (1.9~10.0%)を示した。MIDおよびINS画像群に関してはそれぞれ、前壁から前側壁にかけて正のバイアス、 $5.0 \pm 2.2\%$ (1.3~8.1%) お

よび $5.6 \pm 1.9\%$ (2.6~8.5%) が、下壁から下中隔にかけては負のバイアス、 $-5.3 \pm 2.6\%$ (-9.1~-1.7%) および $-4.6 \pm 2.5\%$ (-8.8~-1.5%) が認められた。

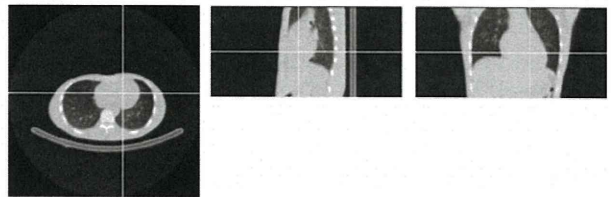
中期



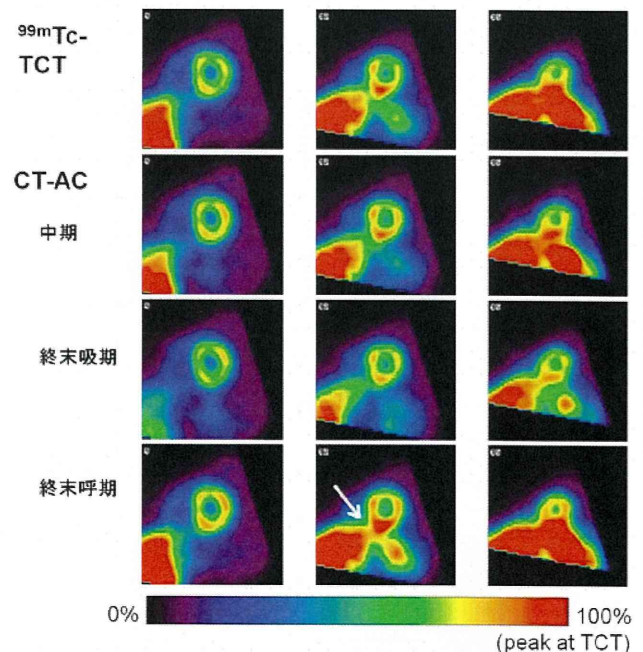
終末吸期



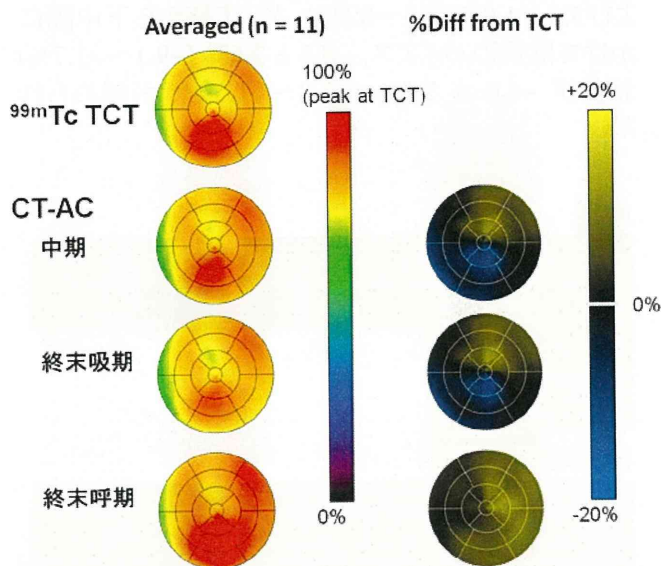
終末呼期



第4図：3つの異なる呼吸時相において息止め撮像を行ったCT画像の例



第5図：TCT減弱係数分布画像および3つの異なる呼吸時相において息止め撮像して得られたCT減弱係数分布画像を用いて再構成したSPECT画像(第4図と同じ被検者)



第6図：TCT_{AC}画像とCT_{AC}画像の局所放射能集積濃度とTCT_{AC}画像を基準とした局所相対誤差

D. 考察

本研究では、CT減弱係数分布画像を用いる心臓SPECT撮像に対して、息止めCT撮像時の最適な呼吸時相を検討した。終末吸期および中期での撮像から得られた減弱係数分布画像を用いたSPECT画像は、基準とするTCT減弱係数分布画像を用いたSPECT画像とよく一致した。第5図および第6図に示したように、終末吸期および中期での撮像から得られた減弱係数分布画像を用いたSPECT画像は類似した放射能集積濃度分布を示した。これは2つの呼吸時相の減弱係数分布画像が似ていることが原因であると考えられる。類似性は、心臓下壁と肝臓表面が分かれて描出されていることに見いだすことができる。4種類の減弱係数分布画像によるSPECT画像のポラーマップ解析では、いずれの画像群においても局所放射能集積濃度の不均一性は認められなかった。

終末呼期での撮像から得られた減弱係数分布画像を用いたSPECT画像群であるEXP画像群は、TCT_{AC}画像群および他の呼吸時相に由来するINSおよびMID画像群と有意に異なっていた。さらに、第6図に示されるように、TCT_{AC}画像群に対して、正のバイアスが存在した。EXP画像群のバイアスの大きさは、INSおよびMID画像群のそれよりも大きかった。

局所放射能集積濃度の不均一性は認められなかったが、第5図および第6図に示されるように、心尖部付近の前壁での局所放射能集積濃度の低下と、下壁周辺での上昇がすべての画像群に対して観察された。心尖部付近の前壁での局所放射能集積濃度の低下の原因としては以下の理由が考えられる。1) 減弱係数分布画像とSPECT画像との位置あわせの誤差。先行研究では、腹背

両面方向に沿った3.5 mmの位置ずれが減弱係数分布画像とSPECT画像間に存在すると、偽欠損が前中隔領域に生じるという報告がされている。2) 部分容積効果による前壁からの局所放射能集積濃度のスピルオーバー。前壁領域は、²⁰¹Tlの集積が非常に低い空間に囲まれている。特に心尖部付近の前壁は、3次元的部分容積効果の影響を受けやすく、これが顕著なスピルオーバーを発生させたと考えられる。反対に、下壁周辺での局所放射能集積濃度の上昇については、以下の理由が考えられる。1) 前壁の場合と同様に、減弱係数分布画像とSPECT画像との位置あわせの誤差。2) 肝臓に起因する下壁領域の減弱効果の過大推定。3) 他臓器からのスピルオーバー。放射能集積濃度の比は、肝臓対心筋では 1.1 ± 0.3 (0.7~1.7)、左腎臓対心筋では 1.5 ± 0.3 (1.1~2.0)と、特に左腎臓からのスピルオーバーの高い影響が考えられる。TCT減弱係数分布画像にくらべて高い空間分解能を持つCT減弱係数分布画像の形態的情報を使うことにより、他臓器からのスピルオーバーを補正し、より正確な定量SPECT画像を得ることが可能であると考えられる。

本研究では、息止めCT撮像時の呼吸時相を定量的に制御する為に、光学式三次元位置測定装置を用いた。測定された呼吸振幅は 8.50 ± 5.58 (2.51~17.50) mmであり、光学式三次元位置測定装置の精度が0.35 mmであるから、CT/SPECT装置のベッドに横たわったままの被検者に対して、3種類の呼吸時相を識別するのは十分な精度であると考えられる。しかしながら、被検者間や、一度ベッドから降りた同一被検者に対しての呼吸振幅の測定値の再現性を保証するのは困難である。なぜなら、振幅の測定は、腹部表面において赤外線反射ターゲットの位置が呼吸に伴って変化することを利用しており、腹部表面の動きの大きさや方向は被検者、赤外線反射ターゲットの設置位置、腹部や内臓の非線形的な動きに依存するためである。

減弱・散乱補正付きの定量SPECT画像再構成に先立って、減弱係数分布画像と一時的に再構成したSPECT画像との位置あわせでは、自由度を平行移動に限定した。もし回転を含む剛体モデルや非線形レジストレーション法を用いる場合、終末呼期での撮像から得られた減弱係数分布画像を用いたSPECT画像群と、他の画像群との間に有意な差は生じないかもしれない。しかしながら、終末吸期や中期CT減弱係数分布画像は心臓下壁と肝臓表面が分離されており、それらの減弱係数分布画像とSPECT画像の位置あわせが終末呼期時撮像CT減弱係数分布画像を用いる場合に比べて容易であるという利点を備えている。

E. 結論

終末終期および中期における息止め撮像によって得られたCT減弱係数分布画像を用いることで、定量的SPECT画像が得られることを示した。この知見は、入力関数の正確な推定の他に、心筋血流量や心筋血流予備能などの臨床検査にも応用できると考えられる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kazuhiro Koshino, Hiroshi Watabe, Junichiro Enmi, Yoshiyuki Hirano, Tsutomu Zeniya, Shinji Hasegawa, Takuya Hayashi, Shigeru Miyagawa, Yoshiki Sawa, Jun Hatazawa, and Hidehiro Iida. Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting ¹⁵O-water PET studies. *Journal of Nuclear Cardiology*. DOI: 10.1007/s12350-012-9522-0 (現在, オンライン版のみの為, 巻号・頁・発行年は未定)

2.学会発表

- 1) Kazuhiro Koshino, Noboru Teramoto, Hajime Fukuda, Yoshiko Hashikawa, Shin Ishikane, Masaaki Hikake, Tomoaki Ikeda, Hidehiro Iida. Evaluation of an experimental model of myocardial infarction on miniature pigs using ¹⁵O-labeled compounds and cardiac PET. 10th International Conference of Non-Invasive Cardiovascular Imaging, Amsterdam, Netherlands, May 15-18, 2011

- 2) Koshino K, Fukuda H, Hashikawa Y, Teramoto N, Hikake M, Ishikane S, Ikeda T, Kawashima H, Iida H. Evaluation of two experimental models of miniature pigs with old myocardial infarction using cardiac PET. XII Turku PET Symposium, 28-31 May 2011 Turku, Finland
- 3) 越野一博. PETトレーサーの特徴から見た心筋血流量の評価法. PETサマーセミナー 2011 in つきじ, 臨床シンポジウム, 2011年8月27-28日, 東京都, 日本
- 4) 越野一博, 福田肇, 橋川美子, 平野祥之, 樋掛正明, 堀祐樹, 石兼真, 河嶋秀和, 銭谷勉, 池田智明, 飯田秀博. ¹⁵O標識水PETを用いた心筋血流量定量における右心室からのspilloverの影響. 第51回日本核医学会学術総会, 2011年10月27-29日, 茨城県, 日本

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

脳ファントムを用いた定量SPECT再構成画像の施設間再現性評価に関する研究

研究協力者 堀 祐樹 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 流動研究員

研究要旨

近年本研究部では、正確な吸収、散乱補正を行うことで定量画像を提供する、定量SPECT画像再構成ソフトウェア(QSPECT)を開発した。本研究では、脳ファントムを用いて多施設の空間解像度を推定し、施設間の空間解像度の違いを排除した上でのQSPECT再構成画像の施設間再現性を評価した。施設間の空間解像度を統一することにより各施設の二乗平均平方根誤差(RMSE)は低くなり、施設間再現性は改善された。空間解像度を統一させたQSPECT再構成画像は全施設において、各施設のベンダー提供ソフトウェアによる再構成画像よりもRMSEが低くなり、施設間再現性の高い画像を提供できることが示され、多施設研究への応用が期待される。

A. 研究目的

SPECTは、吸収散乱補正を正確に行うことでCBF(脳血流量)やCVR(脳血管反応性)といった定量脳機能画像を提供し、臨床で広く用いられている。しかしながらベンダーソフトウェアによる標準的な補正法が確立されていないことや、装置の違いによるスキャナーの違いにより施設間で空間解像度も異なり、施設間で一貫した定量画像を提供することには制限がある。近年開発された定量SPECT画像再構成ソフトウェア(QSPECT)は、正確な吸収、散乱補正を行うことで施設間再現性の高い定量画像を提供し、多施設研究への応用が期待されているが、その施設間再現性について定量的に評価した報告は臨床脳画像を対象とした1例のみである。本研究の目的は、設計図が既知である脳ファントムを用いて空間解像度を推定し、各施設で空間解像度を一致させたうえでのQSPECT再構成画像の施設間再現性を評価することである。

B. 研究方法

1) 脳ファントムを用いた空間解像度推定法を図1に示す。実測された脳ファントムSPECT画像と、設計図から得られたデジタル画像をフーリエ空間に変換し、2画像間の点広がり関数のFWHMを算出することで各施設のSPECT画像の空間解像度を推定した。その妥当性評価として、マルチラインソースより得られた空間解像度との比較を行った。

2) カメラの異なる6施設(表1)において、臨床検査と同条件下で脳ファントムの撮像を行った。

得られたプロジェクションデータをQSPECTとベンダーソフトウェアの2種類で再構成した。各施設のそれぞれの再構成画像の空間解像度を提案手法により算出し、以下の式より算出した半値幅FWHM^{filter}(i)のガウスフィルタをi番目の施設にかけることにより空間解像度を統一した。

$$FWHM^{filter}(i) = \sqrt{\left\{ \max_n (FWHM^{estimated}) \right\}^2 - (FWHM^{estimated}(i))^2}$$

ここで $\max_n(FWHM^{estimated})$ はn施設のうち最も低い推定された空間解像度、 $FWHM^{estimated}(i)$ はi番目の施設の推定された空間解像度である。各施設のそれぞれのソフトウェアでの再構成画像のRMSEを算出することで、空間解像度を統一させたうえで施設間再現性を評価した。

$$RMSE(i) = \frac{1}{n} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{\|\mathbf{O}(i) - \mathbf{O}(j)\|_2}{\|\mathbf{O}(i)\|_2}$$

ここで $\mathbf{O}(i)$ は、施設番号iの3次元画像の全ボクセルについてのベクトルである。

(倫理面への配慮)

ファントム実験のため特になし

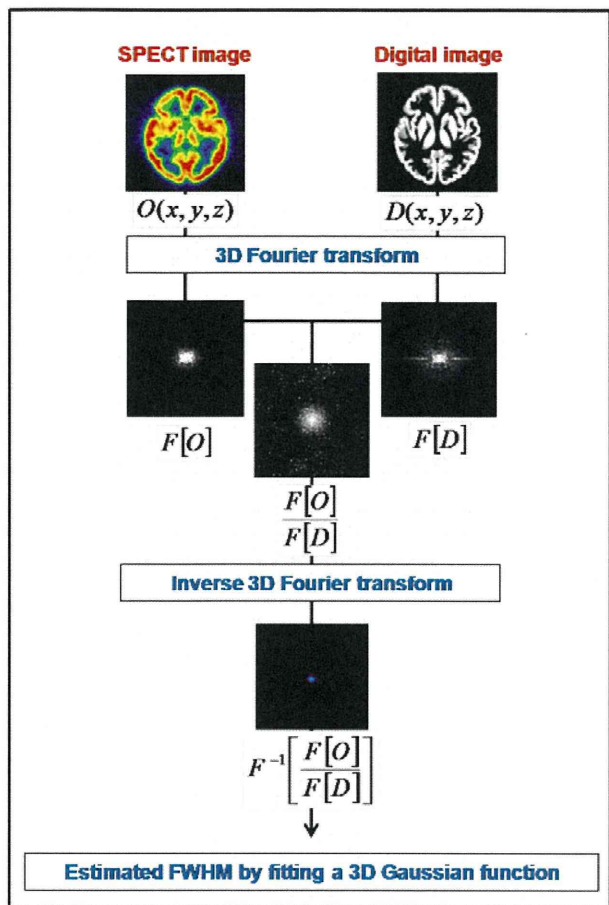


図1 脳ファントムを用いた空間解像度推定法。

表1 各施設のカメラ、コリメータの種類と撮像条件。
para: parallel hole, fan: fan beam

Institution #	Manufacture and camera	Collimator	Radius of rotation [mm]	Pixel size [mm]
1	Toshiba ECAM	LMEHR fan	140	3.44
2	Toshiba GCA7200	LESHR fan	130	3.44
3	Philips SKYLIGHT	VXHR para	200	4.27
4	Shimadzu IRIX	LEGAP para	150	7.01
5	GE Infinia	ELEGP para	150	5.52
6	Toshiba GCA9300	LESHR fan	132	3.44

C. 研究結果

図2に、 ^{99m}Tc と ^{123}I での脳ファントムにより算出した空間解像度とラインソースにより得られた空間解像度を示した。 ^{99m}Tc 、 ^{123}I ともに、脳ファントムとラインソースにより算出した空間解像度は0.2mmの精度で一致した。また空間解像度を統一させる前後の代表的なQSPECT再構成画像を図3に、QSPECTとベンダーソフトウェア再構成画像のRMSEの結果を図4に示した。空間

解像度を統一することによりQSPECT、ベンダーソフトウェアともにRMSEは低下した。また空間解像度を統一したQSPECT再構成画像のRMSEは 0.15 ± 0.01 (平均 \pm 標準偏差)であり、ベンダー再構成画像に比べて全施設間で最も低かった。

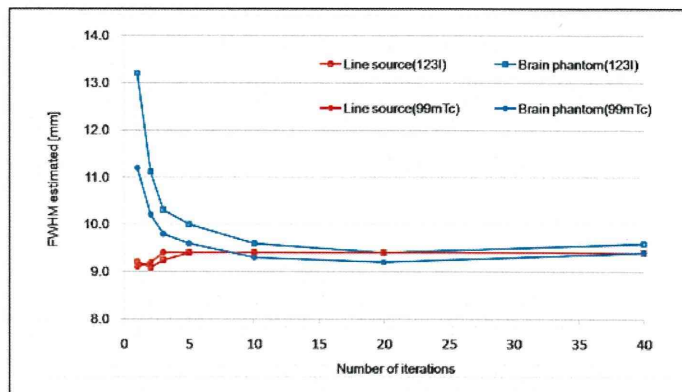


図2 脳ファントムとラインソースにより算出したイタレーション数に対する空間解像度。

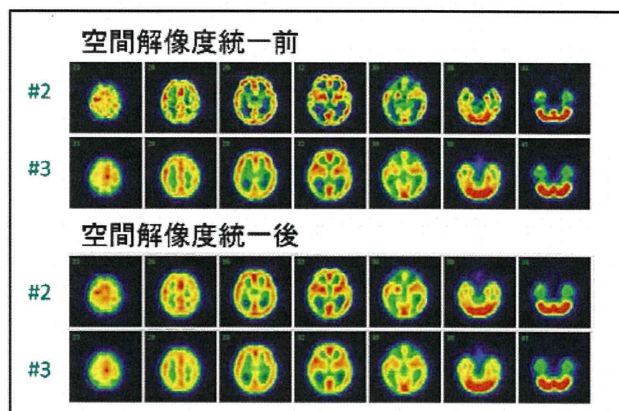


図3 空間解像度を統一する前後のQSPECT再構成画像の代表画像。

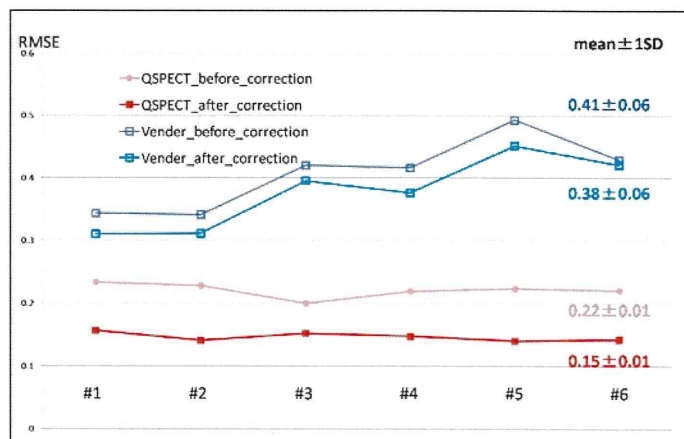


図4 各施設のQSPECT、ベンダー再構成画像のRMSE。

D. 考察

脳ファントムより算出した空間解像度は、 ^{99m}Tc 、 ^{123}I ともに0.2mm以内の精度で一致し、施設間の空間解像度を一致させるための推定法としては十分な精度であった。またこの手法により施設間の空間解像度を一致させることでQSPECT、ベンダー再構成画像ともにRMSEが低下し、施設間再現性が改善された。またQSPECT再構成画像を、施設間で空間解像度を統一することでより施設間再現性の高い画像を提供できることが示唆された。

E. 結論

本提案手法により空間解像度を推定し、施設間の空間解像度を統一させたQSPECT再構成画像は、多施設研究への利用が期待される。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

堀祐樹 他. 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 2011年 つくば市

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

脳血流SPECT画像の施設間差に関する研究

研究協力者 山内美穂 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 研究補助員

研究要旨

本研究は、別機種で撮像された脳血流SPECT画像が、QSPECT再構成画像において機種による分布の差異がどの程度観察されるかを検討した。3施設でQSPECT/DTARG法を用いて、健常成人を対象にSPECT ^{123}I -IMP-ARG法による定量的脳血流測定を実施した。得られた画像にNEURO FLEXERを用いて関心領域を設定し、各関心領域の施設間差の検定を行った。またSPMを用いて脳血流画像の有意差の検定を行った。

A. 研究目的

わが国では多くの病院施設にSPECT装置が広く導入され、脳血流状態の評価が多くの臨床現場で用いられている。しかし脳血流SPECT画像の信頼性や定量性、さらに別施設や別機種条件での再現性についてはまだ十分に確立しているとは言えず、課題となっている。そこでSPECT画像再構成・画像解析プログラムパッケージQSPECTを用いて、別施設・別機種で撮像された脳血流SPECT画像の再構成を行い、統計学的に検討することによって、SPECT検査の精度について検証する。

B. 研究方法

研究に参加したA施設、B施設およびC施設において、健常成人を対象に脳血流SPECT画像が撮像された。各施設より画像データを収集し、当施設にてQSPECTによる画像再構成と統計解析を行った。

撮像機種および対象：

A施設：東芝9300A（低中エネルギー高分解能ファンビームコリメータ使用）で撮像した。対象は12名（男性5名、女性7名）、平均年齢 56.6 ± 3.7 歳だった。

B施設：シーメンスSymbiaT6（低中エネルギー汎用平行孔コリメータ使用）で撮像した。対象は9名（男性4名、女性5名）、平均年齢 63.9 ± 2.7 歳だった。

C施設：東芝9300A（低エネルギー高分解能平行孔コリメータ使用）で撮像した。対象は10名（男性2名、女性8名）、平均年齢 61.8 ± 6.0 歳だった。

撮像方法：

各施設において、QSPECTを用いてのDual Table ARG(DTARG)法により、安静時とacetazolamide負荷時のCBF定量撮像が施行された。 ^{123}I -iodoamphetamine(IMP)を静注し安静時画像を撮像、撮像中にAcetazolamideを静注した。続

いて ^{123}I -IMPを静注し、負荷時画像を撮像した。撮像された画像はQSPECTによって再構成を行った。

画像解析：NEURO FLEXER（日本メジフィジックス社）でAuto template ROI法による関心領域を設定した。なおAcetazolamide負荷時画像は同一被験者の安静時画像を参照して関心領域を設定した。得られた脳血流量(CBF)定量について、施設間の有意差検定($p < 0.05$)をKruskal-Wallis testにより行った。

またSPM (Statistical parametric mapping: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いて、線形および非線形変換を行い、各個人の脳画像を ^{123}I -IMPテンプレートを使用して標準脳へ変換した。その後、xyz方向にそれぞれ12mmの正規化分布野への平滑化を行った。施設ごとに定量および定性画像の平均画像、標準偏差画像、変動係数画像を作成し、視覚的比較を行った。さらにSnPM(Statistical non-parametric mapping: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/snpm/>)を用いて施設間の主効果の検定を行った。

（倫理面への配慮）

研究計画は各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

各被験者個人に設定した関心領域の脳血流量について、安静時とAcetazolamide負荷時それぞれの条件において施設間の有意差検定を行ったところ、いずれの条件でも各関心領域について有意差は示されなかった(図1)。

各施設の安静時とAcetazolamide負荷時の平均画像において、視覚的には各施設の分布の差は小さかった(図2)。変動係数画像ではAcetazolamide負荷時よりも安静時の方が比較的均一であったが、A施設では後頭部領域の方が均一さを示しており、施設による特徴が示され

ていた (図3)。

3施設の画像に対する統計解析の結果、安静時条件、Acetazolamide負荷時条件でそれぞれ主効果が有意($P=0.05(\text{FWE})$)に示された (安静時条件 : $x=44,y=18,z=8$; $x=44,y=-13,z=10$ 、Acetazolamide負荷時条件 : $x=55,y=-20,z=29$; $x=-51,y=-10,z=37$)。

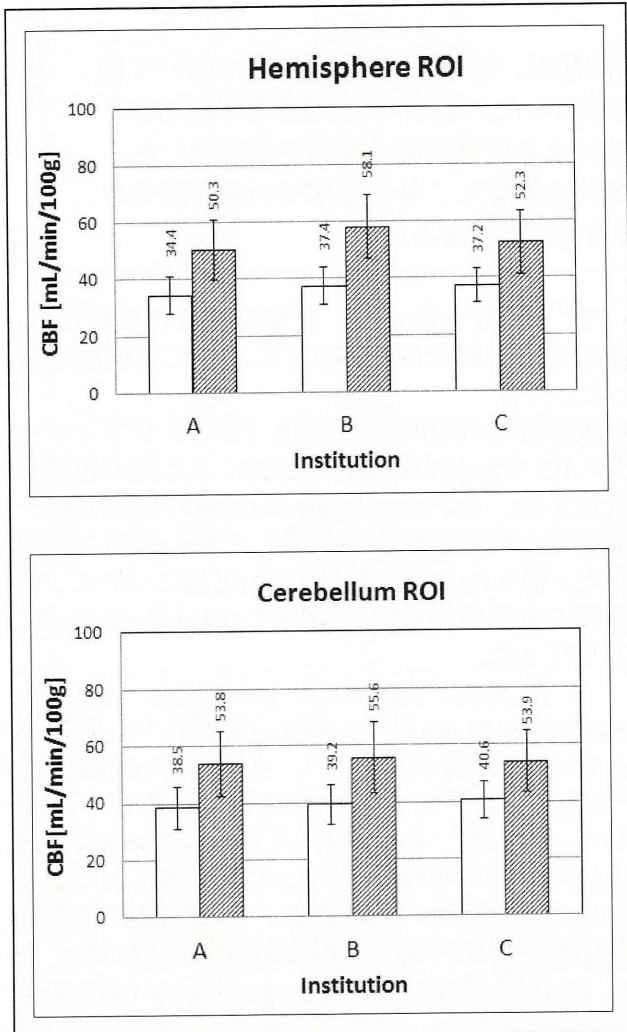


図1

D. 考察

異なる3施設の別機種で撮像された脳血流SPECT画像において、QSPECT再構成画像において機種による分布の差異がどの程度観察されるかを検討した。

各施設の脳血流量に関心領域での有意差は示されなかった (図1)。一方、画像での統計解析の結果から主効果の有意差が示されたが、有意差の示された領域は小さい範囲であった。関心領域における統計解析では有意差が示されなかったことから、QSPECTによる再構成によってかなり安定した再構成画像が得られたと考えられた。

定量画像においては施設によって分布に特徴がやや見られるものの、従来の再構成法で確認

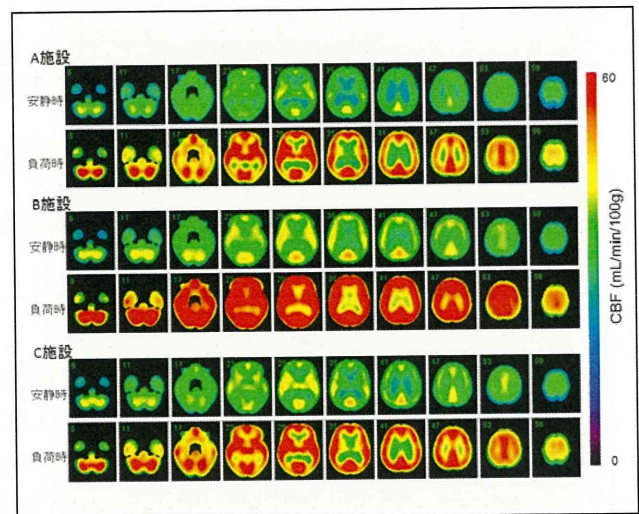


図2

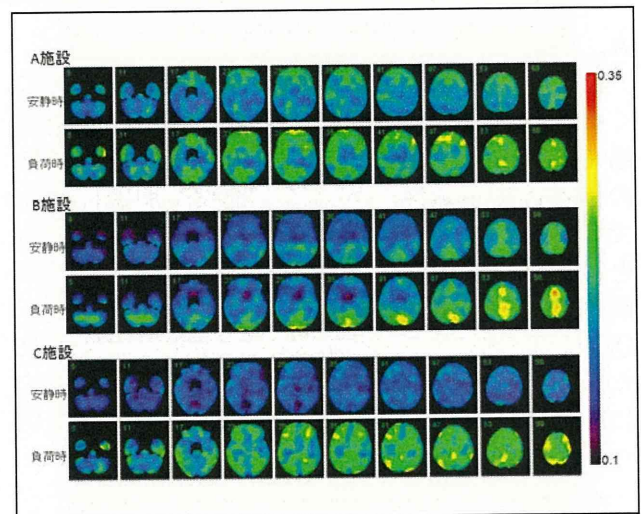


図3

されるような施設や機種による差はQSPECTによる再構成画像ではほとんど示されなかった。この結果からも施設や機種への依存が小さく、安定した再構成画像が得られたと考えられた。変動係数画像から各施設の分布の特徴が観察されるが、これはコリメータの違いにより、エネルギーの感度に違いがあるためであろうと推測される。B施設とA施設およびC施設との分布傾向の差については、撮像機種の違いが主な要因として考えられ、ヘッドレストの形状の違いも影響しているのではないかと考えられた。

E. 結論

脳血流SPECT画像においては近年、SPECTの吸収補正や散乱線補正の実用化により画像の定量化が可能になった。しかし脳血流SPECT画像の信頼性や定量性、実施施設の別や機種条件による違いによる再現性については課題であった。本報告でのQSPECTを用いた画像再構成では施設および機種による差が小さく、定量性が保たれている結果が示された。

今後より多くの施設および機種間での検討を行うことにより、QSPECT再構成法による施設間差が少ないことが示されれば、多施設間での脳血流SPECT画像の共有化に貢献できると期待される。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表

山内美穂、今林悦子、松田博史、中川原譲二、高橋正昭、下瀬川恵久、畑澤順、鈴木倫保、岩永秀幸、福田健治、飯原弘二、飯田秀博：標準化された血行力学脳虚血診断法（QSPECT-DTARG）で得た健常者データの3施設間の比較第1回核医学画像解析研究会平成23年11月14日 千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nezu T, Yokota C, Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, Toyoda K, Matsumoto M, <u>Iida H</u> , Minematsu K	Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ^{15}O -labeled gas and H_2O positron emission tomography studies.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	32(5)	844-850	2012
Koshino K, Watabe H, Enmi J, <u>Hirano Y</u> , <u>Zeniya T</u> , Hasegawa S, Hayashi T, Miyagawa S, Sawa Y, Hatazawa J, <u>Iida H</u>	Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting ^{15}O -water PET studies.	<i>J Nucl Cardiol</i>	—	Epub ahead of print	2012
Ose T, Watabe H, Hayashi T, Kudomi N, Hikake M, Fukuda H, Teramoto N, Watanabe Y, Onoe H, <u>Iida H</u>	Quantification of regional cerebral blood flow in rats using an arteriovenous shunt and micro-PET.	<i>Nucl Med Biol</i>	—	Epub ahead of print	2012
Agudelo CA, Tachibana Y, Hurtado AF, Ose T, <u>Iida H</u> , Yamaoka T	The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model.	<i>Biomaterials</i>	33(8)	2439-2448	2012
<u>Hirano Y</u> , <u>Zeniya T</u> , <u>Iida H</u>	Monte Carlo simulation of scintillation photons for the design of a high-resolution SPECT detector dedicated to human brain.	<i>Ann Nucl Med</i>	26(3)	214-221	2012
Wakai A, Tsuchida T, <u>Iida H</u> , Suzuki K	Determination of two-photon-excitation cross section for molecular isotope separation.	<i>J Mol Spectrosc</i>	274	14-21	2012
Zuojun Wand, Takahiro Fukuda, Takashi Azuma, <u>Hiroshi Furuhashi</u>	Safety of Low-Frequency Transcranial Ultrasound in Permanent Middle Artery Occlusion in Spontaneously Hypertensive Rats	<i>Cerebrovascular Diseases</i>	33	23-29	2012
Shiraishi, K., Harada, Y., Kawano, K., Maitani, Y., Hori, K., Yanagihara, K., Takigahira, M., and <u>Yokoyama, M.</u>	Tumor environment changed by combretastatin derivative (Cderiv) pretreatment that leads to effective tumor targeting, MRI studies and antitumor activity of polymeric micelle carrier systems, Pharmaceutical Research	<i>Pharm. Res</i>	29	178-186	2012
E.A.Rashed, <u>H.Kudo</u>	Statistical image reconstruction from limited projection data with intensity priors	<i>Physics in Medicine and Biology</i>	57(7)	2039-2061	2012

Masamoto K, <u>Kanno I</u> .	Anesthesia and the quantitative evaluation of neurovascular coupling. (Review)	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	—	in press	2012
Yoshihara K, Takuwa H, <u>Kanno I</u> , Okawa S, Yamada Y and Masamoto K,	3D Analysis of Intracortical Microvasculature during Chronic Hypoxia in Mouse Brains.	<i>Adv Exp Med Biol</i>	—	in press	2012
Paulson OB, <u>Kanno I</u> , Reivich M, Sokoloff L.	History of International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism. (Review)	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	32	Epub ahead of print	2012
Miyazaki K, Masamoto K, Morimoto N, Kurata T, Mimoto T, Obata T, <u>Kanno I</u> , Abe K.	Early and progressive impairment of spinal blood flow-glucose metabolism coupling in motor neuron degeneration of ALS model mice.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	32(3)	456-67.	2012
Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, <u>Zeniya T</u> , <u>Hirano Y</u> , 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(5)	761-768	2011
Agudelo CA, Tachibana Y, Teramoto N, <u>Iida H</u> , Yamaoka T	Long-term in vivo magnetic resonance imaging tracking of endothelial progenitor cells transplanted in rat ischemic limbs and their angiogenic potential.	<i>Tissue Eng Part A</i>	17(15-16)	2079-2089	2011
<u>Zeniya T</u> , Watabe H, Hayashi T, Ose T, Myojin K, Taguchi A, Yamamoto A, Teramoto N, Kanagawa M, Yamamichi Y, <u>Iida H</u>	Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT system and ¹²³ I-iodoamphetamine.	<i>Nucl Med Biol</i>	38(8)	1157-1164	2011
Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, Hayashi T, Endres CJ, Minato K, <u>Iida H</u>	Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: a simulation study for [¹⁸ F]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway.	<i>Synapse</i>	65(8)	751-762	2011
<u>Zeniya T</u> , <u>Hirano Y</u> , Tominaga T, Hori Y, Watabe H, Sakimoto T, Sohlberg A, Minato K, Hatazawa J, <u>Iida H</u>	Conceptual design of high spatial-resolution SPECT system for human brain	<i>2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record</i>		3426-3428	2011
Harada, Y., Yamamoto, T., Sakai, M., Saiki, T., Kawano, K., Maitani, Y., <u>Yokoyama, M.</u>	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

Shiraishi, K., Endoh, R., Furuhashi, H., Nishihara, M., Suzuki, R., Maruyama, K., Oda, Y., Jo, J., Tabata, Y., Yamamoto, J., <u>Yokoyama, M.</u>	A facile preparation method of a PFC-containing nano-sized emulsion for theranostics of solid tumors. International	<i>Int J Pharm</i>	421	379-387	2011
<u>Yokoyama, M.</u>	Clinical applications of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors.	<i>J Exp Clin Med</i>	3	151-158	2011
Egashira Y, Takahashi JC, Ohnishi H, Kawasaki Y, Higashigawa M, <u>Iihara K</u> , Miyamoto S.	Surgical treatment and perioperative management of moyamoya disease associated with glycogen storage disease Type 1a.	<i>J Neurosurg Pediatr</i>	7(1)	11-14	2011
Funaki T, <u>Iihara K</u> , Miyamoto S, Nagatsuka K, Hishikawa T, Ishibashi-Ueda H.	Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging.	<i>J Vasc Surg</i>	53(4)	977-983	2011
Huang Q, <u>Zeniya T</u> , <u>Hirano Y</u> , <u>Kudo H</u> , <u>Iida H</u> , Gullberg GT.	Evaluation of a brain imaging system with combined parallel hole and pinhole collimation	<i>Proceedings of 11th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine</i>	—	246-249	2011
E.A.Rashed, <u>H.Kudo</u>	Row-action image reconstruction algorithm using lp-norm distance to a reference image	<i>Conference Record of 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference</i>	—	3966-3970	2011
E.A.Rashed, Z.Wang, <u>H.Kudo</u>	Adaptive thresholding for robust iterative image reconstruction from limited views projection data	<i>Conference Record of 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference</i>	—	4249-4252	2011
E.A.Rashed, H.Toda, T.Sera, A.Tsuchiyama, T.Nakano, K.Uesugi, <u>H.Kudo</u>	Towards a high-resolution local tomography using statistical iterative reconstruction	<i>Conference Record of 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference</i>	—	4253-4256	2011
E.A.Rashed, <u>H.Kudo</u>	Iterative thresholding framework for row-action reconstruction from sparse projection data	<i>Conference Record of 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference</i>	—	4257-4259	2011

Autio J, Kawaguchi H, Saito S, Aoki I, Obata T, Masamoto K, <u>Kanno I.</u>	Spatial frequency-based analysis of mean red blood cell speed in single microvessels: investigation of microvascular perfusion in rat cerebral cortex.	<i>PLoS One</i>	6(8)	e24056	2011
Autio JA, Kershaw J, Shibata S, Obata T, <u>Kanno I.</u> , Aoki I.	High b-value diffusion-weighted fMRI in a rat forepaw electrostimulation model at 7 T.	<i>Neuroimage</i>	57	140-148	2011
Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, <u>Kanno I.</u>	Reproducibility and variance of a stimulation-induced hemodynamic response in barrel cortex of awake behaving mice.	<i>Brain Res</i>	1369	103-111	2011
<u>工藤博幸</u> , イサムラシド	圧縮センシングを用いた少数方向投影データからのCT画像再構成	映像情報メディアカル	43(13)	1093-1099	2011
<u>工藤博幸</u>	脳イメージングにおける機能画像と形態画像融合の在り方—MRI情報を利用したSPECT/PET画像再構成法—	日本医用画像工学会JAMIT e-ニューズレター	64	22-24	2011
高橋和晃, <u>工藤博幸</u>	ブロック反復型画像再構成における緩和パラメータを用いないリミットサイクル回避法—リストモード再構成への拡張	日本医用画像工学会第30回大会 論文集	—	CD-ROM Paper No. OP10-4	2011
大森広崇, 野村勇人, <u>工藤博幸</u>	脳血流PET/SPECTイメージングにおける画像再構成と病変検出の統合	日本医用画像工学会第30回大会 論文集	—	CD-ROM Paper No. OP10-5	2011