

201114009B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成24（2012）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成24（2012）年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

飯田 秀博

----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 18

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 24

I．総合研究報告

脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

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

研究要旨

本研究事業では、急性期脳梗塞疾患の薬物治療におけるDDS評価法として放射線同位元素を使ったSPECTイメージング技術の確立を試みる。特に、MRIを用いた手法と対比させつつ、SPECT撮像法の高感度化と超高解像度化を実現する新しい撮像技術および装置を駆使して、定量的にDDSを評価する普遍的技術を構築する。DDS評価のためのSPECT製剤の開発では、I-123を用いて酸化LDLの標識に成功し、安定性の高い高分子化合物標識技術が確立できた。また、ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤での画像化に成功し、高分子ミセルが急性期脳梗塞標的・治療にとって有効であることも明らかにした。経頭蓋超音波照射によるBBB透過性向上に関しては、出血を回避しつつBBB開放制御する照射条件を最適化することができ、神経保護薬投与の超音波併用の可能性も示唆された。高解像度SPECT装置は高解像度化かつ高感度化され、さらに高機能画像再構成法の開発もあって、ファントム実験で脳の局所を1 mm程度の超高解像度で画像化できることが確認できた。操作性や、画像処理の高速化もなされ、実用性の高いSPECTシステムが構築できた。最終的に、高解像度SPECT装置を用いて、ラットを対象に超音波照射によるBBB透過性向上の画像化に成功することができた。本研究によって、脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術を確立することができた。今後のDDS開発において、SPECT技術を利用した定量的評価が期待される。

分担研究者

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

鷲野 弘明 日本メジフィジックス(株) 理事
工藤 博幸 筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授
菅野 巖 放射線医学総合研究所 主任研究員
河嶋 秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長
平野 祥之 国立循環器病研究センター研究所 研究員

A. 研究目的

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

的な評価方法を構築する。

DDS評価を目指したSPECT製剤の開発に関しては、血管の脆弱性に関するイメージングプローブをとして、酸化LDLのI-123の標識を試みる。さらに、より安定した標識方法を検討する。

実験動物モデルと評価系に関しては、高分子ミセル型MRI造影剤をラット脳梗塞再灌流モデルに投与して、脳梗塞画像診断における高分子造影剤の機能を実証することを目的とした。また、BBBの透過性制御法として経頭蓋超音波照射に関しては、マイクロバブルを併用した場合と、出血リスクを抑制するためマイクロバブルを併用しない場合で、ラットを用いてBBB開放制御する超音波照射条件を最適化することを目的とする。また、神経保護薬投与の超音波併用の可能性も検討する。

脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

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

研究要旨

本研究事業では、急性期脳梗塞疾患の薬物治療におけるDDS評価法として放射線同位元素を使ったSPECTイメージング技術の確立を試みる。特に、MRIを用いた手法と対比させつつ、SPECT撮像法の高感度化と超高解像度化を実現する新しい撮像技術および装置を駆使して、定量的にDDSを評価する普遍的技術を構築する。DDS評価のためのSPECT製剤の開発では、I-123を用いて酸化LDLの標識に成功し、安定性の高い高分子化合物標識技術が確立できた。また、ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤での画像化に成功し、高分子ミセルが急性期脳梗塞標的・治療にとって有効であることも明らかにした。経頭蓋的超音波照射によるBBB透過性向上に関しては、出血を回避しつつBBB開放制御する照射条件を最適化することができ、神経保護薬投与の超音波併用の可能性も示唆された。高解像度SPECT装置は高解像度化かつ高感度化され、さらに高機能画像再構成法の開発もあって、ファントム実験で脳の局所を1 mm程度の超高解像度で画像化できることが確認できた。操作性や、画像処理の高速化もなされ、実用性の高いSPECTシステムが構築できた。最終的に、高解像度SPECT装置を用いて、ラットを対象に超音波照射によるBBB透過性向上の画像化に成功することができた。本研究によって、脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の確立することができた。今後のDDS開発において、SPECT技術を利用した定量的評価が期待される。

分担研究者

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

鷲野 弘明 日本メジフィジックス㈱ 理事
工藤 博幸 筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授
菅野 巖 放射線医学総合研究所 主任研究員
河嶋 秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長
平野 祥之 国立循環器病研究センター研究所 研究員

A. 研究目的

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

DDS評価を目指したSPECT製剤の開発に関しては、血管の脆弱性に関するイメージングプローブをとって、酸化LDLのI-123の標識を試みる。さらに、より安定した標識方法を検討する。

実験動物モデルと評価系に関しては、高分子ミセル型MRI造影剤をラット脳梗塞再灌流モデルに投与して、脳梗塞画像診断における高分子造影剤の機能を実証することを目的とした。また、BBBの透過性制御法として経頭蓋的超音波照射に関しては、マイクロバブルを併用した場合と、出血リスクを抑制するためマイクロバブルを併用しない場合で、ラットを用いてBBB開放制御する超音波照射条件を最適化することを目的とする。また、神経保護薬投与の超音波併用の可能性も検討する。

高解像度SPECT装置の開発では、DDS評価を可能にするような超高解像度SPECT装置を試作し、ファントム実験によって、脳の局所領域の超高解像度撮像の可能性を検討評価する。さらに、実用化に向けて、検出器の高解像度化、装置の高感度化、操作性向上を行った。画像再構成法の開発に関しては、高解像度化、高感度化、高速化、定量精度を向上させるための手法を検討した。また、高解像度SPECTを用いて、超音波照射BBB透過性向上の評価可能性についてラットを対象に検討する。

飯原は成人もやもや病を対象として、QSPECT脳血流量評価、 ^{123}I -IMZ(iomazenil) SPECT、 ^{15}O -Gas PETによる脳循環代謝評価、およびMRIでの形態画像を組み合わせることによって血行再建術後灌流、血行再建術後選択的神経細胞死の病態解明の可能性を評価する。

菅野は脳微小循環の低酸素環境に対する脳血管機能と形態適応を検討する目的で、低酸素環境下で飼育したマウス的大脑皮質の微小血管の機能と形態の経時変化を調べた。

B. 研究方法

1. I- 123 標識高分子化合物SPECT製剤の開発

酸化LDLを構成するアポリポタンパクB中の芳香族アミノ酸を、ICI法を用いてI- 123 標識し、反応条件と反応温度を変化させ、高収率となる条件を検討後、生成した ^{123}I -酸化LDLをマウスに投与し、SPECT撮像および体内分布測定を行った。さらに、安定性の高い新規標識合成法として間接標識法を検討した。まず、I- 123 標識活性エステル ^{123}I -SIPPを合成してから、 ^{123}I -SIPPを用いて酸化LDLを標識した。 ^{123}I -oxLDLの放射化学純度を分析した。また、細胞取り込みをLOX-1発現細胞とWild Typeで比較した。さらに、アテローム性動脈硬化症モデルApoEノックアウトC57/BL/6マウスに ^{123}I -oxLDLを投与し、Autoradiographyおよび蛍光染色によって体内分布を調べた。

(倫理面への配慮)

動物実験は、実験計画に対する研究実施機関の承認を受けた上で、国立循環器病研究センター動物実験実施規程に基づき、動物に苦痛を与えないよう配慮して行った。

2. ラット脳梗塞再灌流モデルを用いた高分子ミセルのMRI画像評価

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

また、薬物キャリアー用の内核が疎水性の高分子ミセルについてABC現象誘起・認識挙動、高分子ミセルMRI造影剤との直接比較、およびABC現象誘起の際の産生抗体の分析を行った。具体的には、ABC現象の測定は、ABC現象を引き起こすことがわかっている、PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして用い、図2に示すように1週間の投与間隔を置いて、2回投与し、2回目投与後6時間後の血中・肝臓・脾臓濃度を測定した。血中濃度が下がり、肝臓・脾臓濃度が上がればABC現象が起きたことになる。濃度の測定は投与サンプルに含まれるGdイオンをICPで定量することによって。

(倫理面への配慮)

本研究は動物実験に関するものに限られる。具体的には、ラットおよびマウスを用いた動物実験である。この実験は、東京慈恵会医科大学の動物実験倫理規定に基づき実施された。すなわち、実験動物の苦痛を伴う可能性のある作業(犠牲死など)は麻酔下で行い、倫理基準を厳守された。以上より、動物実験に対する倫理は十分に遵守された。

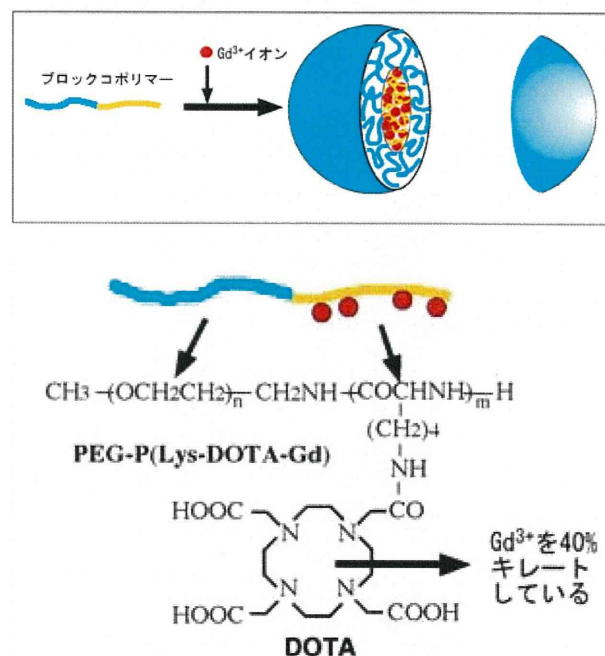


図1 高分子ミセル造影剤の構造

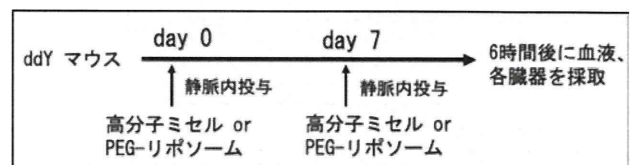


図2 ABC現象測定スキーム

3. BBB開放超音波照射条件の最適化

Wisterラット6匹とSHRラット4匹に、マイク

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

次に、マイクロバブルを用いずに、経頭蓋的な超音波を加えながら出血率増高を招来しない形での薬物透過率の可能性についてラットを対象に実験的に検証した。図3は超音波照射システムの全体図である。表1に実験条件を示した。まず in vivo実験によって、超音波強度、あるいは超音波曝露時間を変えた場合の、Evans blueのBBB透過率の変化を検証し、超音波単独での透過率閾値を確認した。次いで、急性脳梗塞患者等の治療に用いられる血栓溶解剤rt-PAの毒性の効果を考慮した場合のBBB透過率の変化を同様にEvans blueを用いて検証した。さらに、急性脳梗塞患者で臨床的に使用されている神経保護薬エダラボン (Free Radical Scavenger : FRS) を超音波と併用した場合には、その薬物透過率が抑制されるか否かを、in vivo実験で評価した。

(倫理面への配慮)

本動物実験は、東京慈恵会医科大学実験動物施設内において全て行われた。この実験は、同大学実験動物委員会の承認を得て行われた。また、実験動物委員会の倫理規定を遵守して実験は行われた。

in vivo treatment setting

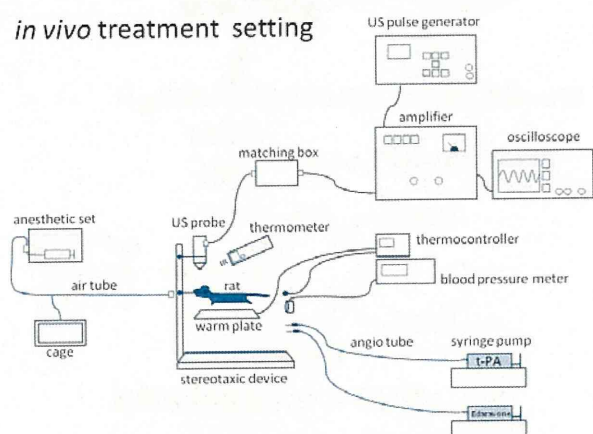


図3 超音波照射システム全体図

表1 超音波照射実験条件

2-i) 超音波単独照射によるBBB透過性

比較群	例数	週齢	平均体重とその標準偏差(g)
2W/cm ²	7	8~10	337.5±28.8
4W/cm ²	28	8~11	292.8±43.3
2W/cm ² ・rt-PA投与	10	8~11	337.5±23.4
連続波(CW)	35	8~11	301.7±44.4
パースト波(BW)	10	9~10	329.4±16.3

2-ii) rt-PA併用によるBBB透過性評価

比較群	例数	週齢	平均体重とその標準偏差(g)
rt-PA投与	30	9~12	331.0±26.7
rt-PA非投与	25	8~11	304.3±41.5

2-iii) rt-PA・エダラボン併用によるBBB透過性評価

比較群	例数	週齢	平均体重とその標準偏差(g)
rt-PA投与	30	9~12	331.0±26.7
エダラボン + rt-PA投与	29	9~10	321.4±15.2

4. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価

頭部用高解像度SPECT装置用に開発された検出器は、250 mm×150 mm×6.4 mmのNaIシンチレータ (サンゴバン製) と52 mm×52 mmで8×8アノードを持つ位置感応型光電子増倍管 (PSPMT: H8500浜松ホトニクス製) 5×3で配列されたものと光学結合されている。今回、高解像度化のために全てのアノード信号をデジタル化するフルデジタル回路を開発した。図4はデジタル回路を搭載した高解像度SPECT装置である。脳全体を撮像するときはパラレルホールコリメータを使用し、局所拡大撮像するときはピンホールコリメータを使用する (図4)。試作機の性能評価として、線線源を用いて解像度を評価、円柱ファントムを用いて画像の感度一様性を評価、3D脳ファントムを用いて、脳の局所拡大高解像度撮像の可能性を評価した。

同時に高感度化も行い、検出器2台搭載システムとした。さらに、画像再構成アルゴリズムにコリメータ応答関数を組み込んだ。これによって、画像ノイズを抑制することができ、感度の改善が期待される。

また、DDS評価での装置の実用性を考慮して、データ収集、画像処理、画像再構成のすべてソフトウェアをグラフィカルユーザーインターフェイス(GUI)化し、装置に搭載した。

さらに、検出器の高解像度化にLaBr₃の利用が可能かどうかを検証するために、モンテカルロシミュレーションを用いて空間分解能と検出効率で評価した。



図4 デジタル回路が搭載された高解像度SPECT装置。左図：装置内部、右図：全体外観、右下：局所拡大撮像用ピンホールコリメータ

5. 高機能画像再構成法の開発

本研究で開発しているSPECT装置は、1) 測定されるγ線光子のヒストグラム化を行わないリストモードデータ収集も視野に入れていること、2) 小視野を拡大撮影するためSPECTイメージングで問題になる部分容積効果の影響が大きいこと、3) 投影データ測定方向数や測定角度範囲を制限したり、トランケーションがあるデータ収集も視野に入れていること、などの特徴がある。本年度の研究では、1)～3)の装置特徴を考慮した高機能な逐次近似画像再構成法の開発を実施した。具体的には、以下の4つの画像再構成法の開発を行い、実装とシミュレーション実験による評価を行った。

- ① 非線形計画問題の双対性を用いたリストモードデータからのブロック反復型画像再構成法
- ② CT/MRI画像を先見情報に利用した部分容積効果補正を組み込んだMAP (事後確率最大) 画像再構成法
- ③ トータルバリエーション (TV) を用いた少数方向投影データからの画像再構成法
- ④ トランケーション投影データからの濃度事前情報を用いた画像再構成法

6. 高解像度SPECTによる超音波照射BBB透過性の画像評価

SDラット(male, 420g)が3%イソフルラン吸入麻酔下にて、図5のようにStereotaxic deviceに固定され、頭部除毛後、超音波プローブを頭皮に押し当てられ、右脳に照射された。エバンスブルーを投与、超音波照射開始した。超音波照射は出力 5.25 W/cm^2 で、10分間照射、5分休止、10分間照射、5分休止、10分間照射した。BBB透過性を評価するために、放射性薬剤(radioisotope: RI)は、通常はBBBを透過しない $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ を使用し、2回に分けて投与した。1回目は超音波照射開始から25分後に、2回目は55分後に投与した。 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ の投与量は、1回目319 MBq/1.0 ml、2回目335 MBq/1.0 mlで、総投与量654 MBq、それぞれ尾静脈から1分間投与した。超音波照射終了と同時に、 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ の2回目投与され、照射終了から10分後、2時間SPECT撮像が行われた。15分間のスキューンを8回繰り返した。SPECT撮像終了後、X線CT撮像が行われた。灌流固定後、頭皮を剥いで、X線CT撮像および30分間のSPECT撮像を行った。その後、脳が摘出され、2 mm厚の切片が作成され、エバンスブルーの集積が確認された。さらに包埋、染色後、薄くスライスされ、Autoradiography (10～20 μm 厚)およびHE染色 (10 μm 厚)が行わ

れた。Autoradiographyの露光時間は24時間とした。

(倫理面への配慮)

動物実験は、実験計画に対する研究実施機関の承認を受けた上で、国立循環器病研究センター動物実験実施規程に基づき、動物に苦痛を与えないよう配慮して行った。



図5 ラット頭部に超音波を照射するためのセットアップ

7. 血行再建治療の最適化

脳血流SPECTとPETを用いた脳循環代謝の定量画像と、MRIによる形態画像を重ね合わせ、脳血行再建治療前後の脳循環代謝を評価した。また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。さらに、 $^{123}\text{I-IMZ}$ (iomazenil) SPECTを用いて選択的神経細胞死の有無およびその経時的変化を追跡した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加は任意であり、研究の参加の可否により治療法は変わらず、患者は不利益を被らない。個人情報の保護には万全を期している。

8. PETを用いたDDS評価との比較および調査

頭蓋骨に穴を開け硬膜を維持した開窓法を施した雄性C57BL/6Jマウス (N = 4, 4-7週齢) を、酸素分圧8%で飼育し、蛍光色素Sulforhodamine 101を腹腔投与後に、二光子顕微鏡法 (励起波長: 900 nm、蛍光波長610 nm) を用いて一次体性感覚野の微小血管構造を低酸素環境下飼育1カ月まで経時的に観察し、血管長と血管径を計測した。また、覚醒下での空気振動ヒゲ刺激に対するバレル領域応答をレーザードプラー血流計で測定した。

(倫理面への配慮)

実験は放医研における実験動物使用規定に則った。

C. 研究結果

1. I-123標識高分子化合物SPECT製剤の開発

標識した酸化LDLの放射化学的収率は30%、放射化学的純度は90%であった。SPECTダイナミック画像から、放射能分布は、投与直後は心臓へ集積し、その後、速やかに肝臓に移行する様子が確認できた。肝臓への集積はMRI画像との重ね合わせによって明らかとなった(図6)。体内分布測定した結果、肝臓への放射能集積は40%と非常に高かった。

間接標識法では、 $[^{123}\text{I}]\text{SIPP}$ を放射化学的収率45%、放射化学的純度93%で得て、 ^{123}I -oxLDLを放射化学的収率46%、放射化学的純度93%で得た。取り込み実験において、 ^{123}I -oxLDLは、LOX-1発現細胞において対照群と比較し、何れの濃度においても3倍以上高い放射能集積を示した(図7)。大動脈の展開標本を用いたARGでは、蛍光染色との比較から、アテローム性血管病変部位への放射能集積を認めた。放射能は肝臓に30% injected dose、また、臓器を摘出後の体部に47% injected doseとそれぞれ高く分布した。単位臓器重量では、肝胆系に35% injected dose/g、心臓に22% injected dose/gと高い分布を示した。

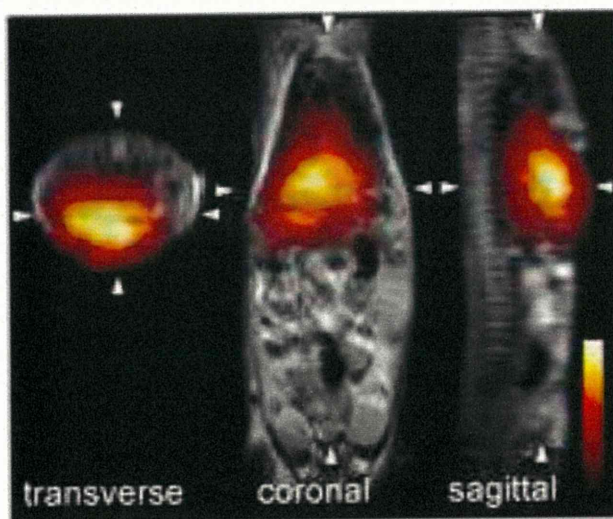


図6 ^{123}I -酸化LDLを用いたマウスSPECT画像とMRI画像との重ね合わせ。肝臓への高い集積

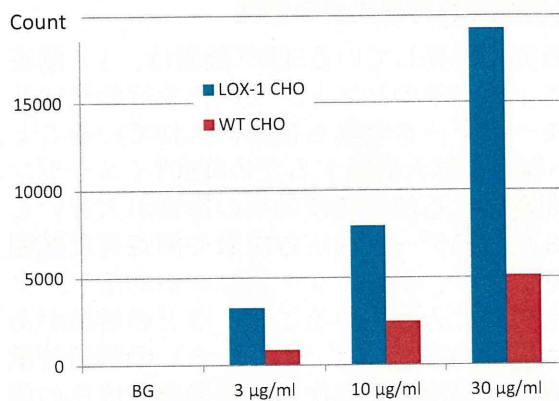


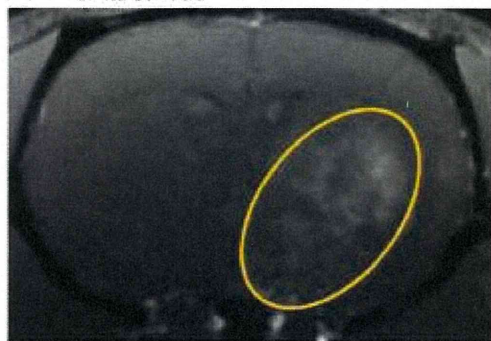
図7 ^{123}I -oxLDL-1の細胞取り込み

2. ラット脳梗塞再灌流モデルを用いた高分子ミセルのMRI画像評価

造影剤によるT1強調画像(図8(a))は、T2強調画像(図8(b))で示された浮腫部位の中の特定期部位を投与3時間後にコントラスト高く描出した。T2*強調画像(図8(c))赤線内は出血を示しているが、T1強調画像の高信号部位と一致していない。高分子ミセル造影剤が出血によって脳組織に移行したのではなく、出血していない脳血管を通過して移行したことを示す。また、低分子造影剤を投与したMRI T1強調画像では、高分子造影剤を投与した画像とは異なり高信号はみられなかった。また、投与30分後で十分にコントラストの高い画像を得ることができた。

高分子ミセルのABC現象の調査結果であるが、図9はGdでミセルを検出器した結果で、図10はPEG-リポソームを蛍光物質でラベルした結果である。これらの結果から、次のように言える。1) 高分子ミセルMRI造影剤はABC現象を誘起せず、また、ABC現象が誘起された場合にも認識されない。2) PEG-リポソームはABC現象を誘起する。また、ABC現象が誘起された場合に生体に認識されて血中濃度が下がる。この認識は、同時に投与された高分子ミセルが認識されていないときも、同様に認識されて血中濃度が減少する。次にEG-リポソームと薬物ターゲティング用PEG-PBLAミセルの組合せで同時投与実験を行った結果を示す。図11はGdで測定したPEG-リポソームの結果である。1回目にPEG-リポソームを投与した群は、血中濃度が下がり、肝臓の分布が増加してABC現象が観察された。1回目にPEG-PBLAミセルを投与した群では、ABC現象が観察されるがその程度はPEG-リポソームに比べて弱い。図12は蛍光ラベルで測定したPEG-PBLAミセルの結果である。どの場合にもPEG-PBLAミセルの血中濃度は減少していない。PEG-PBLAミセルはABC現象を引き起こすが、2回目の投与では認識されないことが明確に証明できた。

(a)T1強調画像



(b)T2強調画像



(c)T2*強調画像



図8 高分子ミセル造影剤投与3時間後のMRI画像

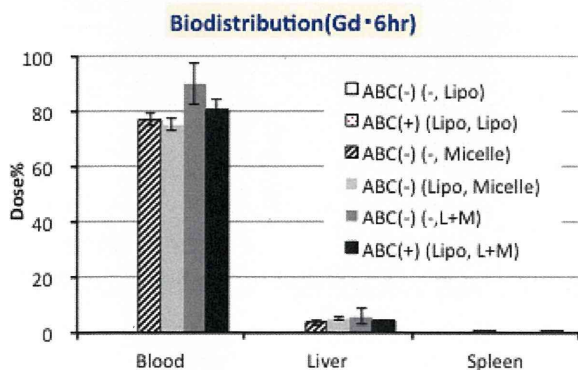


図9 Gdでミセルを検出した結果

Biodistribution(CM-Dil・6hr)

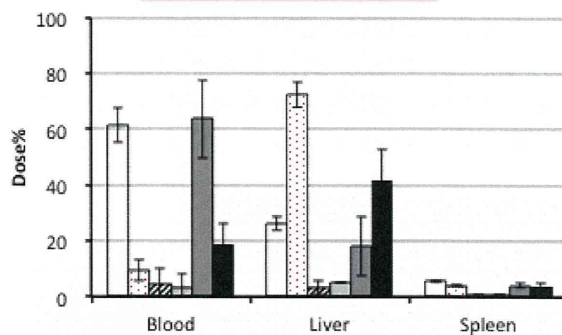


図10 蛍光ラベルで検出したPEG-リポソーム

Biodistribution(Gd・6hr)

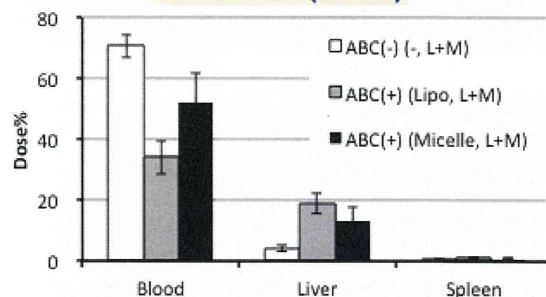


図11 Gdで検出したPEG-リポソーム

FITC-PEG-PBLA (Blood)

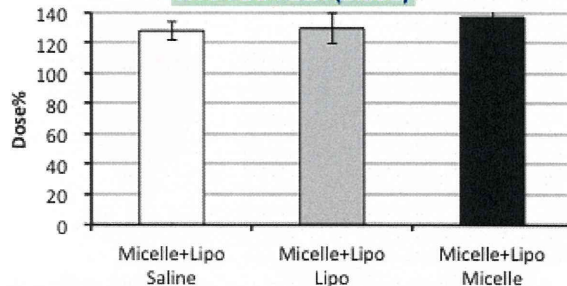


図12 蛍光ラベルしたPEG-PBLAミセルの血中濃度

3. BBB開放超音波照射条件の最適化

図13は超音波条件を変えた造影MRI画像と摘出脳のエバンスブルー検査の写真の代表例である。実験で実施したすべての超音波照射条件において、BBB破綻が確認できた。図13(上)と図13(中)の条件では出血がみられたが、図13(下)のように条件によっては出血しないことが確認できた。

マイクロバブルを併用しない場合、図14から、(条件1)超音波周波数500kHz、4W/cm²、連続波照射条件下では、数分でBBBの開放が認められたが、その後、4分から32分へ照射時間を変えてもBBB透過率に変化を認めなかった。また、(条件2)音響強度2W/cm²では、ほとんどBBB透過率の増高は32分の間認められなかった。rt-PAを投与したときには、(条件1)の条件下では、BBB開放に大きな差は認められなかった

(図 1 5) もの、(条件 2) の条件下では、32分間の照射でBBB透過率の増高を示した(図 1 6)。また、エダラボン投与下では、rt-PAによる透過率増高を抑制する傾向が見られたが、優位な差は認められなかった(図 1 7)。

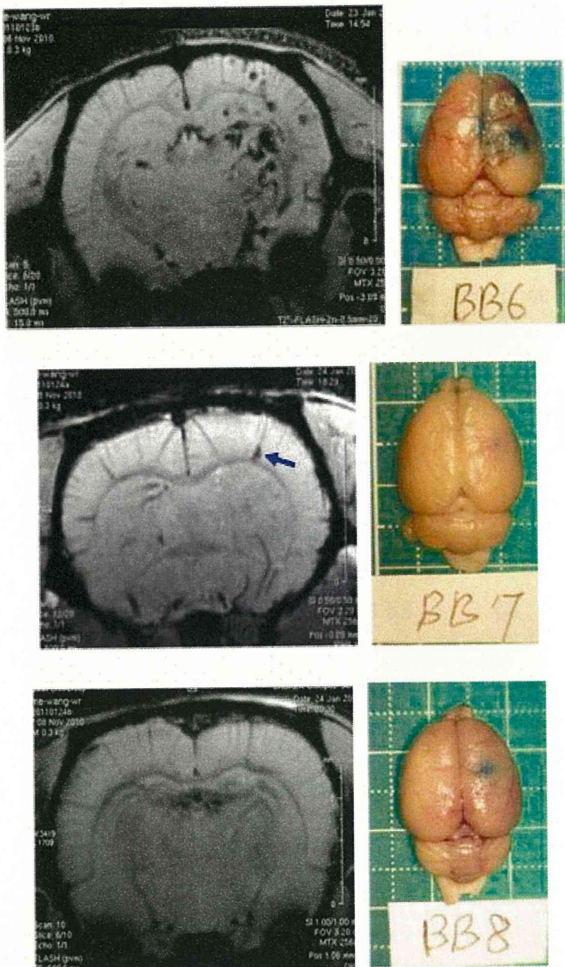


図 1 3 超音波照射条件の違いによるBBB透過性と出血のMRI画像およびエバンスブルー検査での評価。上図：BBB破綻したが慢性小出血があった、中図：BBB破綻したが小出血があった、下図：BBB破綻し、出血もなかった。

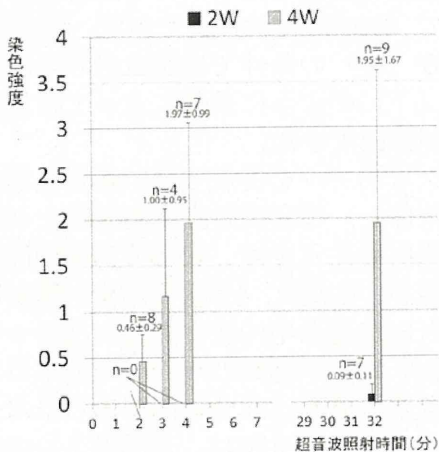


図 1 4 超音波照射によるBBB透過率の変化

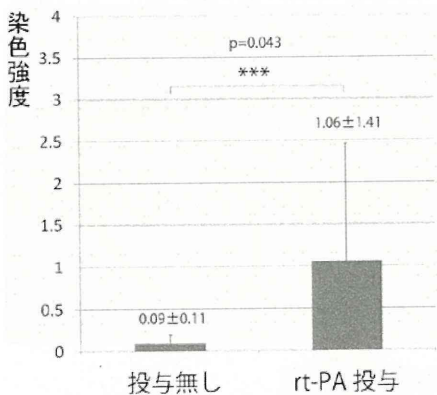


図 1 5 2W, 32分照射時におけるrt-PA投与群と非投与群の比較

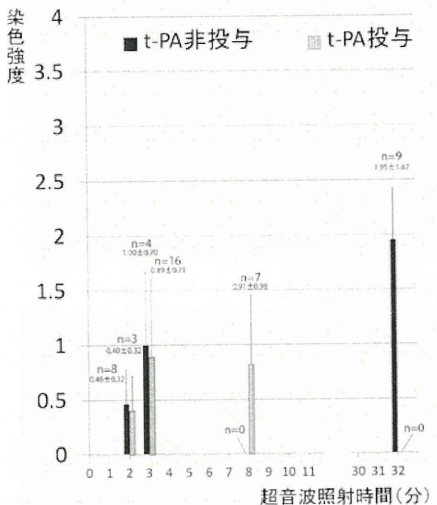


図 1 6 4W, 32分照射時におけるrt-PA投与群と非投与群の比較

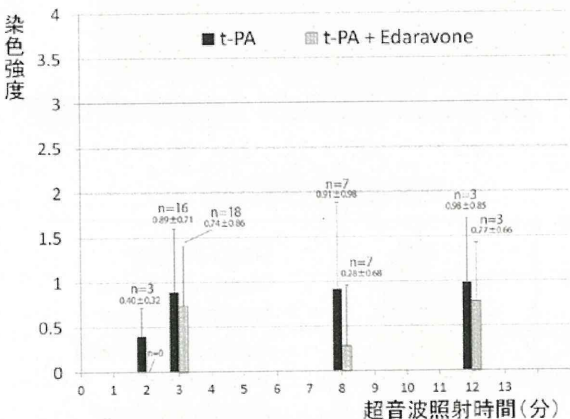


図 1 7 エダラボン併用時でのBBB透過性の結果

4. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価

線源を撮像して得られた画像プロファイルから推定された解像度は1 mm程度であった(図 1 8 左)。一様濃度の円柱ファントムを撮像した再構成画像は一様な濃度分布を示し、画像感度の高い一様性が示唆された。3D脳ファントム

撮像では、パラレルホールコリメータを用いて脳全体の画像が得られ、加えて、ピンホールコリメータによって局所領域を拡大撮像した画像が得られた。ファントムの詳細構造まで観察可能な超高解像度画像が得られた（図18右）。また、検出器を2台にしたことで感度が2倍に、画像再構成アルゴリズムへのコリメータ応答関数を組み込むことによって、統計ノイズ抑制効果が確認され、感度改善効果があることが確認された。

また、実用化装置として操作性向上のためにソフトウェアをGUI化し、装置に搭載できた。図19はソフトウェア画面一例で、データ収集のソフトウェア画面である。

図20はモンテカルロシミュレーションによって得られた $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ を用いたSPECT検出器における厚さと空間分解能の関係および検出効率である。 NaI より高い空間分解能が示唆された。

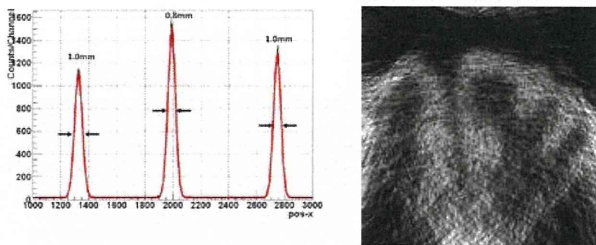
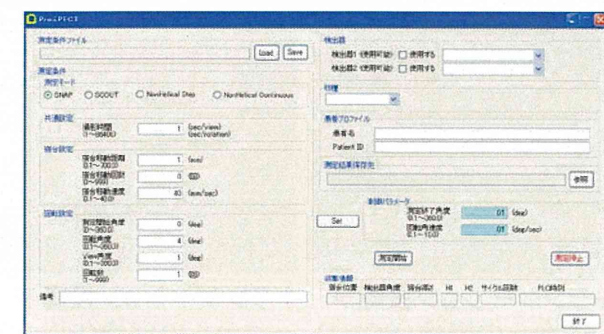


図18 局所拡大超高解像度撮像。左図：線線源の画像プロファイル（解像度1mm程度）、右図：3D脳ファントムの局所拡大画像



データ収集ソフトウェア

図19 GUI化されたソフトウェア。

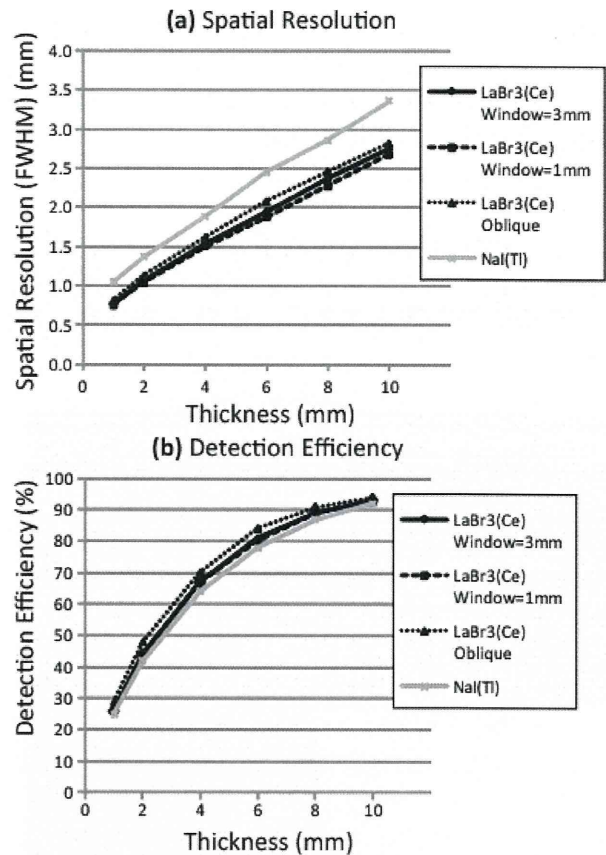


図20 $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ を用いたSPECT検出器における厚さと空間分解能の関係（上図）および検出効率（下図）

5. 高機能画像再構成法の開発

図21は非線形計画問題の双対性を用いたリストモードデータからのブロック反復型画像再構成法のシミュレーションによる評価結果である。従来のOSEM法及び（既存のブロック反復型画像再構成法の中で最高の性能を持つとされている）DRAMA（Dynamic Row-Action Maximum Likelihood）法と提案手法の一反復時での比較を行った。DRAMA法と同等の高い性能を実現していることが確認できる。

図22はCT/MRIの形態画像を先見情報としてPETの画像再構成に利用する解剖学的MAP（Anatomical MAP）画像再構成法に部分容積効果補正を組み込み、脳イメージングを想定したシミュレーション実験の結果である。従来の代表的な画像再構成法であるMLEM（Maximum Likelihood Expectation Maximization）法及び（形態画像を利用しない）MAP法と提案手法の比較を行った。提案手法では雑音を増大させずに部分容積効果を補正することに成功している。

図23は代表的な反復型画像再構成法であるART（Algebraic Reconstruction Technique）法とTV最小化を組み合わせた新規性が高い画像再構成法を構築して、（SPECT/PETに適用する前段階として）X線CTを対象とした、投影データの測定方向数が16と少数の場合

を想定したシミュレーション実験の結果を示す。従来の代表的画像再構成法であるFBP (Filtered Backprojection) 法及びART法と提案手法の再構成画像を比較すると、提案手法により高画質の再構成画像が得られていることが確認できる。

また、濃度事前情報を利用することで、データ欠損(トランケーション)があっても視野内は正確に画像再構成できることが示された(図24)。

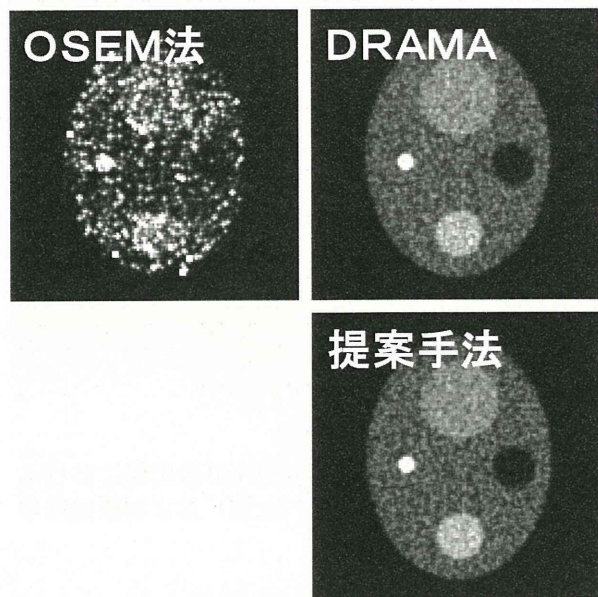


図21 非線形計画問題の双対性を用いたリストモードデータからのブロック反復型画像再構成法で得られた画像。OSEM法、DRAMA法との比較。

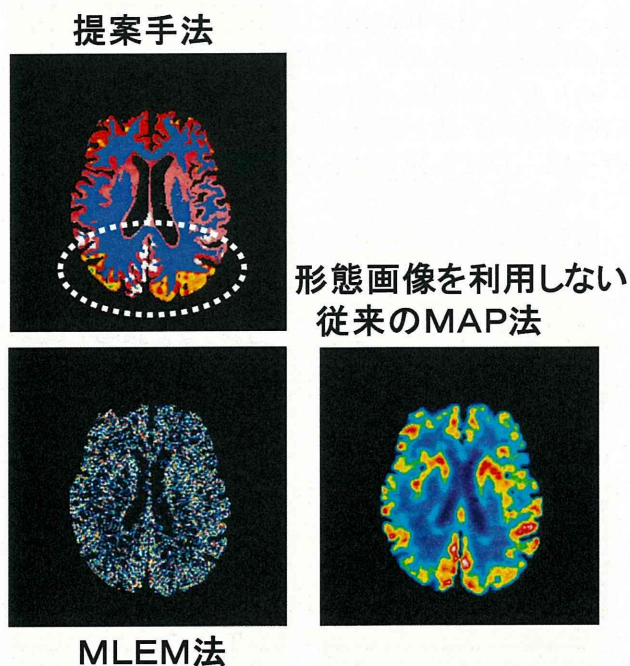


図22 CT/MRI画像を先見情報に利用した部分容積効果補正を組み込んだMAP画像再構成法で得られた画像。MLEM法、従来MAP法との比較。

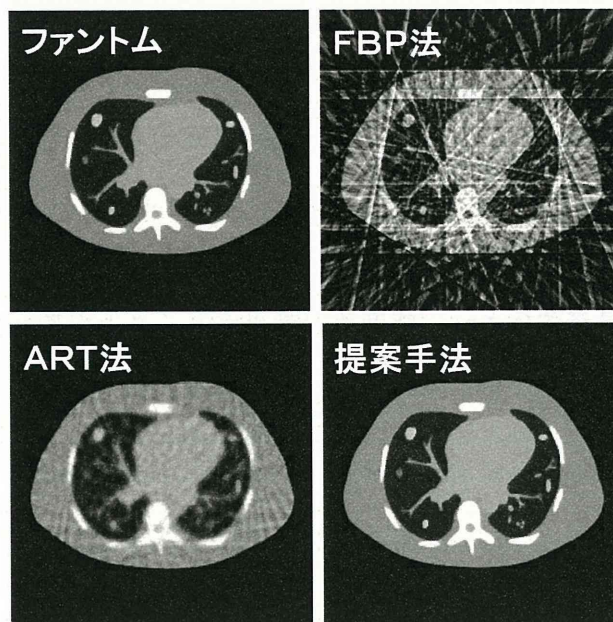


図23 トータルバリエーション(TV)を用いた不完全投影データからの画像再構成法で得られた画像。FBP法、ART法との比較。

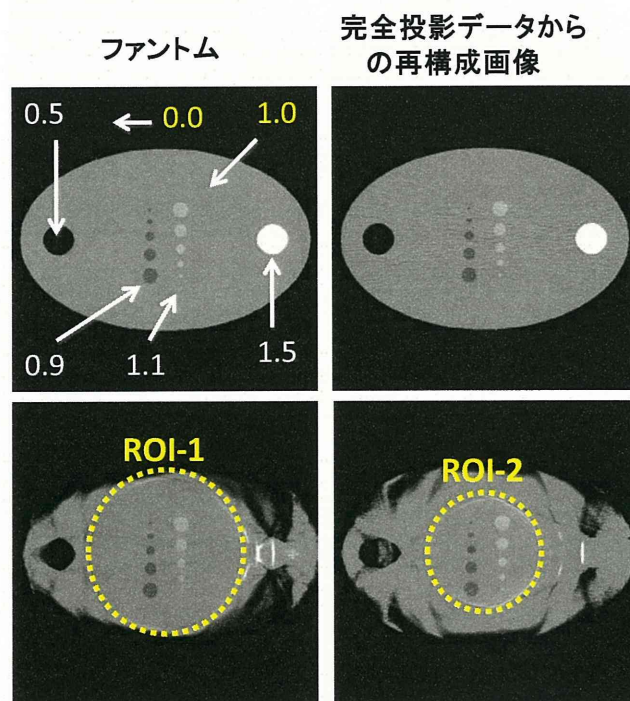


図24 濃度事前情報を用いたトランケーション投影データからの画像再構成。局所領域でも視野内は正確な画像が得られる。

6. 高解像度SPECTによる超音波照射BBB透過性の画像評価

図25は灌流固定後、頭皮を剥いで得られたex vivo SPECT画像とX線CT画像とのフュージョンである。通常はBBBを透過しない^{99m}Tc-DTPAが脳に集積しているのがはっきりと

確認できた。摘出したラット脳の2 mm厚のスライスの写真において、SPECT画像と同じ位置に、投与したエバンスブルーが集積しているのが確

認できた。これは、 ^{99m}Tc -DTPAが超音波照射によって開放されたBBBを透過したことを示唆する。

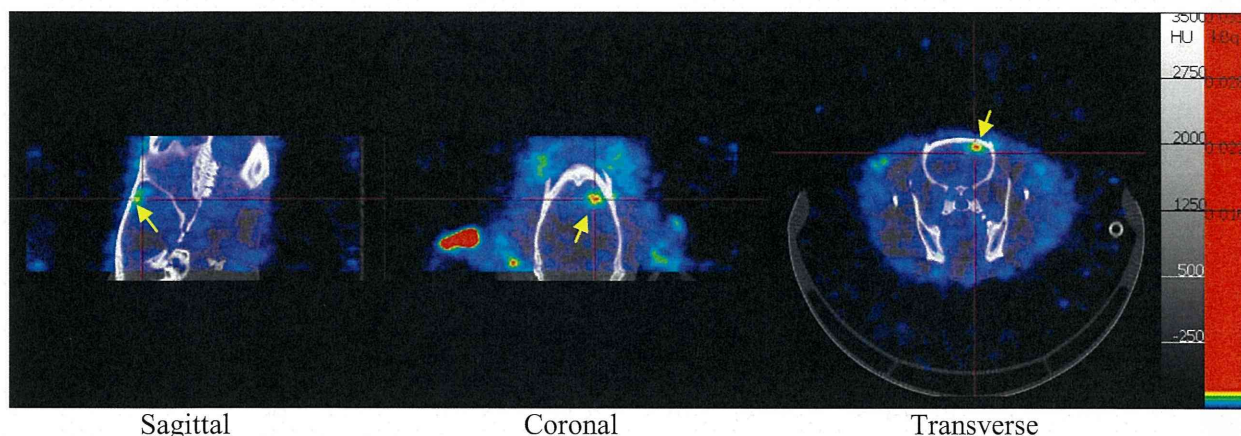


図 25 灌流固定後、頭皮を剥いで得られたラット脳ex vivo SPECT画像。 ^{99m}Tc -DTPAの脳内への集積が確認できた。

7. 血行再建治療の最適化

術後過灌流を示した症例は19例、術後不完全梗塞が疑われた症例は7例において、治療後の脳血流SPECTで過灌流を呈した部位は、MRI-FLAIR画像で高信号、拡散強調画像では低信号、ADC mapでは高信号を呈する血管原性浮腫の所見を認めた。同部位にPETの定量画像を重ね合わせると、脳酸素摂取率が低下している例が多かった。急性期にIMZ-SPECTを行った全症例においてIMZの集積低下を示し、さらに亜急性期に集積低下の進行を認め、遅発性に神経細胞死が起きている可能性が示唆された。

8. PETを用いたDDS評価との比較および調査

1か月にわたり8%低酸素環境下で飼育したマウスの大脳皮質では脳実質内毛細血管が拡張すると同時にひげ刺激に対する脳血管反応性が低下した。しかし、同部位ではCO₂に対する脳血管反応性は維持され血管の拡張能力が保持されていること、また、刺激時の神経活動も保持されていることが確認された。

D. 考察

酸化剤としてICIを用いることによって短時間で ^{123}I -酸化LDLを合成することができ、作用時間や反応温度を調整することで90%以上の放射化学的純度を達成した。また、マウスに投与後、SPECT撮像および臓器摘出法によって、体内分布に関する知見が得られた。このとき、SPECT画像における体内分布の把握にMRI画像との重ね合わせが有効であった。このように、高分子化合物の標識環境が整備された。さらに、酸化LDLを間接標識する目的で、新たに合成したトリブチルスズ前駆体と放射性ヨウ素との交換反

応させることによって、 ^{123}I SIPPを合成できた。 ^{123}I SIPPの合成法を確立したことにより、酸化剤に対して脆弱な生理活性ペプチドあるいはタンパクにおいてもI-123標識が可能となった。本研究により、酸化LDLの性質に影響を与えることなく、I-123標識することに成功した。この成果は、新規ペプチドやタンパクの生理機能探索に有用なSPECTプローブの提供に資すると同時に、脳保護薬の標識合成と評価にも適用されることから、DDS評価を目的とした当初の技術目標を達成できたといえる。

ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤による画像は、T1強調画像とT2強調画像で分布が異なっていた。これは、高分子造影剤は、浮腫部位すべてに侵入するわけではなく、水のような低分子しか侵入できない血管の透過経路の狭い部位と、T1強調画像で白くなった高分子が透過できる透過経路が広い部位があることを意味する。つまり、高分子ミセル造影剤が映し出す部位は、単に脳梗塞虚血部位ではなく、t-PA治療での出血危険部位といえ、出血の危険性をできることにつながる。それと、急性脳梗塞の場合には、造影剤投与後から診断までに長時間を要することは許されない。したがって、投与30分後に十分にコントラストの高い画像が得られたことは意義が大きい。また、低分子造影剤では、高分子ミセル造影剤のような明確な画像は全く得られなかったが、この理由として、高分子ミセル造影剤は血管浮腫に伴って、Convectionによって透過経路の広い脳虚血部位に選択的に移行したと考えられ、低分子造影剤も同様に移行するが、拡散が速いので血液に戻る速度が速く、どの時間においても虚血部位の明確な画像を与える集積はなかった。Gd系の

陽性造影剤による脳梗塞虚血部位のMRI画像は、高分子ミセル造影剤でのみで得られると考えられる。

また、造影成分であるGdイオンを内核に結合した高分子ミセルMRI造影剤については、ABC現象を誘起することもせず、ABC現象を起こしたマウスでも認識されないことが明らかとなった。よって、この造影剤による急性脳梗塞の診断にはABC現象の懸念は全くないことが判明した。次に、脳保護薬やメタロプロテアーゼ阻害剤などの封入した治療用の高分子ミセル（これらの薬物を物理的に封入するために疎水性の内核を有する）については、PEG-PBLAブロックコポリマーを用いて検討したところ、極めて興味深いことが判明した。PEG-PBLAはPEG-リポソームよりは程度が弱いながら、ABC現象を誘起する。しかし、ABC現象を起こしたマウスにおいて、2回目の投与でその血中濃度が減少することはない。この結果は、高分子ミセルを脳梗塞の診断と治療の両側面において使うことに問題がないことを示す。以上の結果を総合すると、高分子ミセルは急性脳梗塞標的診断・治療のキャリアーとしてABC現象の懸念なく使用できることが本研究で明らかとなった。

経頭蓋的超音波照射によるBBB開放制御に関して、中周波数500kHzの波形および強度の適切な選択によって、BBBの透過性を高めつつ、出血のような副作用の招かない適切なマイクロバブル併用によるBBB透過性向上の可能性が示唆された。しかしながら、マイクロバブル併用は出血傾向を伴うため、マイクロバブルを併用しない経頭蓋的超音波照射も検討した。その結果、マイクロバブルを併用しなくてもBBBの薬物透過性を増高させ得る可能性を示せただけでなく、そのBBB透過性増高は超音波照射開始から極めて短時間で起こりうることも示すことが出来た。エバンスブルーの粒子サイズは数ナノ立方メートルであり、現行のMRI造影剤とほぼ同様である。それゆえ、MRI造影剤等のサイズの薬物のBBB透過性を経頭蓋的超音波照射で制御し得る可能性が示唆された。しかしながら、照射超音波4 W/cm²はやや強力で、脳組織の損傷は少なからず認めるとともに頭皮近傍では大きな損傷を惹起しており、その条件をそのまま臨床に適用するには超音波暴露照射法についての適切な制御法を空間的制御も含め採用する必要があることも安全性の面から明らかとなっている。

高解像度SPECT装置の開発では、デジタル検出器回路を開発し、検出器が高解像度化された。ピンホールコリメータを用いた局所拡大撮像では、ファントム実験において1mm程度の超高解像度で脳の局所定量画像が得られる可能性が示

された。同時に、検出器2台搭載およびコリメータ応答関数組み込み画像再構成アルゴリズムによって高感度化も実現した。ソフトウェアもGUI化され、操作性も向上した。脳保護薬のDDS評価などに十分に応用可能な実用的な高解像度、高感度SPECTシステムを構築できた。

画像再構成法の研究では、本事業で開発したSPECT装置を実用化する上で、有効な4つの逐次近似画像再構成法を開発できた。非線形計画問題の双対性を用いたリストモードデータからのブロック反復型画像再構成法は、高速な画像再構成を可能とするために、当初、クラスタコンピュータを利用して画像再構成の高速化を考えていたが、本画像再構成法の方が安価で実用的である。次に、CT/MRI画像を先見情報に利用した部分容積効果補正を組み込んだMAP（事後確率最大）画像再構成法は高解像度画像を提供するが、検出器の高解像度化と合わせて利用することにより、さらに効果的であると考えられる。また、トータルバリエーション（TV）を用いた少数方向投影データからの画像再構成法は、高感度化に大きく貢献するため、解像度と感度のトレードオフを改善する効果的な技術である。最後に、トランケーション投影データからの濃度事前情報を用いた画像再構成法は、局所領域を高解像度して定量画像を得るには必要不可欠な技術である。以上、本高解像度SPECT装置の実用化にとって重要な高機能画像再構成法を開発することができた。

高解像度SPECTによる超音波照射BBB透過性の評価の可能性検討実験では、ラット脳の超音波照射された領域において通常はBBBを透過しない^{99m}Tc-DTPAの集積が確認できた。エバンスブルーの集積とも良く一致していた。これは超音波照射によるBBBの透過性をSPECTで評価できることを示唆する。さらには、SPECTで薬物動態解析することで、透過速度定数を定量化できると考えられる。

脳血行再建術後の選択的神経細胞死においては、脳皮質神経細胞が虚血にさらされることで数か月の期間で遅発性に進行する可能性が示唆されたが、これは我々が以前に脳動脈瘤治療に伴う脳血行再建術中に虚血に曝された部位において、その後の緩徐な経過で神経細胞が脱落する例を報告したが、その所見と一致するものであった。この結果は、QSPECTおよび¹²³I-IMZ(iomazenil) SPECT、¹⁵O-Gas PETによる正確な脳循環代謝の評価と、MRIでの形態画像を組み合わせることでの目的とする定量部位の正確な同定により可能であった。このような手法は、脳保護薬のDDS評価が可能となるような画

像診断技術に有効であるといえる。

低酸素環境に順応したマウスの大脳皮質で神経血管反応性を検討では、低酸素環境に対して脳微小血管は脳組織への酸素供給量を維持するためにその血管拡張により脳血流量を増加する補償機序が作動していることを確認した。これは血管径が拡張して組織への脳血流量を保持する機構が作動したためと考えられる。しかし、この間にひげ刺激による脳血流反応性は消失したが、この原因として脳血管の拡張による更なる拡張機能の消失と低酸素による神経機能活性の消失の可能性が考えられたが、今回の研究で両者とも保持されていることが判明した。神経血管カプリング機序のどのような機序が不全になったのか今後の検討が必要である。

E. 結論

DDS評価のためのSPECT製剤の開発では、I-123を使って酸化LDLの標識に成功し、高分子化合物の標識環境が整備され、かつ安定性の高い高分子化合物標識技術が確立できた。実験モデルと評価系も整備され、ラット脳梗塞再灌流モデルの高分子ミセルMRI造影剤での画像化に成功し、さらに高分子ミセルが急性期脳梗塞標的・治療にとって有効であることが確認できた。超音波照射によるBBB透過性向上に関しては、マイクロバブルを併用した場合と、より出血リスクの低いマイクロバブルを併用しない場合とで、BBB開放超音波照射条件を明らかとし、神経保護薬投与の超音波併用の可能性も示唆できた。また、高解像度SPECT装置は、高解像度化、高感度化、画像処理の高速化、操作性向上がなされ、実用性の高いシステムが構築できた。さらに、高解像度SPECT装置を用いて、ラットを対象に超音波照射によるBBB透過性向上の画像化に成功した。本研究によって、脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術が確立することができた。また、治療効果の評価にはSPECTによる定量指標が有効であることが臨床で示唆された。今後のDDS開発において、SPECT技術を利用した定量的評価が期待される。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nezu T, Yokota C, Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, Toyoda K, Matsumoto M, Iida H, Minematsu K. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ^{15}O -labeled gas and H_2O positron emission tomography studies. *J Cereb Blood Flow Metab.*2012 Epub ahead of print
- 2) 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 ^{15}O -water PET studies. *J Nucl Cardiol.*2012 Epub ahead of print

- 3) Ose T, Watabe H, Hayashi T, Kudomi N, Hikake M, Fukuda H, Teramoto N, Watanabe Y, Onoe H, Iida H. Quantification of regional cerebral blood flow in rats using an arteriovenous shunt and micro-PET. *Nucl Med Biol.*2012 Epub ahead of print
- 4) Agudelo CA, Tachibana Y, Hurtado AF, Ose T, Iida H, Yamaoka T. The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model. *Biomaterials.* 33(8);2439-2448,2012
- 5) 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.* 26(3);214-221,2012
- 6) Wakai A, Tsuchida T, Iida H, Suzuki K. Determination of two-photon-excitation cross section for molecular isotope separation. *J Mol Spectrosc.* 274;14-21,2012
- 7) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H. Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. *J Nucl Med.* 52(5);761-768,2011
- 8) Agudelo CA, Tachibana Y, Teramoto N, Iida H, Yamaoka T. Long-term in vivo magnetic resonance imaging tracking of endothelial progenitor cells transplanted in rat ischemic limbs and their angiogenic potential. *Tissue Eng Part A.* 17(15-16);2079-2089,2011
- 9) 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 ^{123}I -iodoamphetamine. *Nucl Med Biol.* 38(8);1157-1164,2011
- 10) Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, Hayashi T, Endres CJ, Minato K, Iida H. Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: a simulation study for [(1)(8)F]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway. *Synapse.* 65(8);751-762,2011
- 11) Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y. Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectable ^{15}O - O_2 . *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 37(2);377-385,2010
- 12) Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, Yamada N,

- Fukushima K, Iida H, Miyamoto S. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg.* 112(6); 1254-1259,2010
- 13) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Measurement of Density and Affinity for Dopamine D₂ Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [¹¹C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30(3);663-673,2010
 - 14) Yamanami M, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. 3-Tesla magnetic resonance angiographic assessment of a tissue-engineered small-caliber vascular graft implanted in a rat. *J Biomed Mater Res B.* 92(1);156-160,2010
 - 15) Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H. Development of motion correction technique for cardiac ¹⁵O-water PET study using an optical motion tracking system. *Ann Nucl Med.* 24(1);1-11,2010
 - 16) Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, Teramoto N, Matsuura N, Iida H, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy. *Transplantation.* 90(4); 364-372,2010
 - 17) Wakao S, Hayashi T, Kitada M, Kohama M, Matsue D, Teramoto N, Ose T, Itokazu Y, Koshino K, Watabe H, Iida H, Takamoto T, Tabata Y, Dezawa M. Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol.* 223(2);537-547,2010
 - 18) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, Iida H. Optimization of transmission scan duration for ¹⁵O PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Ann Nucl Med.* 24(5);413-420,2010
 - 19) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine. *J Nucl Med.* 51(10);1624-1631,2010
 - 20) Tachibana Y, Enmi J, Mahara A, Iida H, Yamaoka T. Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media Mol Imaging.* 5(6);309-317,2010
 - 21) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Use of a clinical MRI scanner for preclinical research on rats. *Radiol Phys Technol.* 2(1);13-21,2009
 - 22) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 29(2);355-364,2009
 - 23) Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Iida H. Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. *Ann Nucl Med.* 23(4);363-371,2009
 - 24) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [¹¹C]raclopride. *Neuroimage.* 47(4);1639-1648,2009
 - 25) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H. Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med.* 23(6);533-539,2009
 - 26) Kudomi N, Koivuviita N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, Iida H, Tertti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P. Parametric renal blood flow imaging using [¹⁵O]H₂O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36(4);683-691,2009
 - 27) de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, Iida H, Lammertsma AA. A method to measure PET scatter fractions for daily quality control. *Med Phys.* 36(10);4609-4615,2009
 - 28) Kudomi N, Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [¹⁸F]FDG PET images using tissue-derived input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36(12);2014-2026,2009
- ## 2.学会発表
- 1) Iida H. SPECT Quantification of myocardial blood flow. ICNC10 - Nuclear Cardiology and Cardiac CT. Amsterdam - Netherlands. 2011
 - 2) Iida H. Recent advances in quantifying myocardial blood flow : SPECT and PET. ICNC10-Nuclear Cardiology and Cardiac CT. Amsterdam - Netherlands. 2011
 - 3) Iida H. Ultra rapid assessment of brain blood flow and oxygen consumption for acute stroke research. XII Turku PET Symposium. Turku, Finland. 2011

- 4) Iida H. A semi-automatic approach for quantitative reconstruction of SPECT images from DATSCAN. ENCDAT Meeting Birmingham. Birmingham, England. 2011
- 5) Iida H. The Clinical Impact of Myocardial Blood Flow Estimation. 1st Biograph World Summit. Munich, Germany. 2011
- 6) Iida H. Quantitative assessment of biological functional parametric images using PET and SPECT. JAPANESE-FINNISH JOINT SYMPOSIUM "ICT and Technology in Medical and Health Research". Hilton Helsinki Strand / Academy of Finland, Helsinki, Finland. 2011
- 7) 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. 2011
- 8) 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 and Medical Imaging Conference. Valencia, Spain. 2011
- 9) 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. 11th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine (Potsdam, Germany), July 11-15, 2011
- 10) 飯田秀博. 迅速ガスPET診断—高医療虚血脳診断の開発. 先端医療開発特区 (スーパー特区) 公開シンポジウム「急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発」. 東京慈恵会医科大学 (東京). 2011
- 11) 飯田秀博. O-ガス迅速PET法のシステム構築と正当性評価. 第23回日本脳循環代謝学会総会. 都市センターホテル (東京). 2011
- 12) 銭谷勉, 飯田秀博. 新薬物動態解析がもたらす展開—高解像度SPECT技術の応用—. 先端医療開発特区 (スーパー特区) 公開シンポジウム「急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発」. 東京慈恵会医科大学. 2011
- 13) 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回日本核医学会総会. つくば. 2011
- 14) 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. 51回日本核医学会学術総会. エポカルつくば. 2011
- 15) 富永貴則, 平野祥之, 堀 祐樹, 銭谷 勉, 湊小太郎, 畑澤 順, 飯田秀博. 頭部用高解像度SPECT装置の開発と評価. 第51回日本核医学会学術総会 (つくば), 2011年10月27-29日
- 16) 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
- 17) Iida H. Practical and Reliable Assessment of Myocardial Blood Flow. 2010 World Molecular Imaging Congress. Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010
- 18) Iida H. Three-dimensional realistic brain phantom containing bone and detailed grey matter structures for evaluating inter-institutional reproducibility of PET/SPECT images. 2010 World Molecular Imaging Congress. Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010
- 19) Iida H. Use of PET and SPECT for clinical diagnosis. World Forum on CBFM. Kyoto, Japan. 2010
- 20) Iida H. PET/SPECT with improved temporal resolution. 29th International Congress on High-Speed Imaging and Photonics (ICHSP-29). Iwate Medical University, Morioka, Japan. 2010
- 21) Iida H., Takahashi M, Imabayashi E, Ishida K, Zeniya T, Matsuda H. Multicenter evaluation of a quantitative SPECT reconstruction program using a realistic brain phantom. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake City, USA), June 5-9, 2010
- 22) Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Hirano Y, Watabe H, Sohlberg A, Minato K, Iida H. Evaluation of a new image reconstruction for high resolution and quantification in I-123 brain SPECT. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting. Salt Lake City, USA. 2010
- 23) Zeniya T, Kawashima H, Teramoto N, Koshino K, Fukuda H, Hashikawa Y, Yamamoto A, Hirano Y, Miyake Y, Iida H. Performance evaluation of NanoSPECT/CT by imaging phantom and small animal. 2010 World Molecular Imaging Congress. Kyoto, Japan at the International Conference Center. 2010
- 24) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H., Gullberg GT. High resolution brain imaging with combined parallel hole and pinhole collimation. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
- 25) Hirano Y, Zeniya T, Iida H. Development of high resolution and quantitative SPECT for the human brain. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), October 30 – November 6, 2010
- 26) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之. SPECTにおける定量化と標準化. 第50回日本

核医学会学術総会（大宮），2010年11月11-13日

- 27) 三宅義徳, 中野厚史, 銭谷 勉, 越野一博, 山本明秀, 福田 肇, 橋川美子, 沢村達也, 飯田秀博. マウスにおける ^{123}I oxLDLの体内動態. 第50回日本核医学会学術総会（大宮），2010年11月11-13日
- 28) 銭谷 勉, 崎本智則, 石田健二, 平野祥之, Antti Sohlberg, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀博. 高解像度定量画像再構成法のI-123対応とファントム実験による定量精度評価. 第50回日本核医学会学術総会（大宮），2010年11月11-13日
- 29) 平野祥之, 銭谷 勉, 石田健二, 寺本 昇, 越野一博, 工藤博幸, 湊小太郎, 渡部浩司, 畑澤 順, 飯田秀博. 頭部用高解像度定量SPECT装置(ProSPECT)の開発. 第50回日本核医学会学術総会（大宮），2010年11月11-13日
- 30) 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 頭部用高分解能SPECT(ProSPECT)の改良を目指したモンテカルロによる検討. 第50回日本核医学会学術総会（大宮），2010年10月11-13日
- 31) 堀 祐樹, 石田健二, 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 定量脳SPECT検査における装置クオリティコントロールのための3D脳ファントム性能評価. 第50回日本核医学会学術総会（大宮），2010年10月11-13日
- 32) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之. 核医学的手法に基づく薬効評価とDDSへの応用. 第26回日本DDS学会学術集会（大阪），2010年6月17-18日
- 33) Lida H., Teramoto N, Zeniya T, Watabe H, Koshino K, Ose T. Quantitative regional myocardial blood flow and coronary flow reserve in conscious rats assessed using split-dose ^{201}Tl and a dedicated dynamic Micro- SPECT system. ICNC 9. Barcelona, Spain. 2009
- 34) Lida H., Teramoto N, Koshino K, Ose T, Yokoyama T, Zeniya T, Miyagawa S, Sawa Y. A new experimental pig model of myocardial infarction, with high survival rate, showed cardiac remodeling, reduced myocardial vasodilatation and preserved $[\text{F-18}]\text{-FDG}$ uptake in non-infarcted myocardium. ICNC 9. Barcelona, Spain. 2009
- 35) Lida H., Zeniya T, Imabayashi E, Maruno H, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M. Three-dimensional realistic brain phantoms containing detailed grey matter and bone structures for nuclear medicine imaging. SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada. 2009
- 36) Lida H., Zeniya T, Maruno H, Imabayashi E, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M, Watabe H, Akamatsu T. Physical Performance Evaluation of Quantitative SPECT Reconstruction Package - QSPECT. SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada. 2009
- 37) Lida H. Three-dimensional realistic brain phantom containing bone and grey matter structures for evaluating PET/SPECT imaging techniques. Brain09. Chicago. 2009
- 38) Lida H. Ultra-fast CMRO2/CBF with ^{15}O -PET - As an application of multiple tracer approach. Tianjin International Radiology Conference on Medical Imaging Progress. Tianjin, China. 2009
- 39) Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Watabe H, Hirano Y, Sohlberg A, Minato K, Lida H. Evaluation of collimator blurring, attenuation, and scatter corrections for brain SPECT. Society of Nuclear Medicine's 56th Annual Meeting. Toronto, Canada. 2009
- 40) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Lida H., GT G. Interior SPECT reconstruction problem with tiny a prior knowledge - An application for high resolution pinhole brain imaging. 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine. Beijing, China. 2009
- 41) 飯田秀博. 脳神経核医学画像における部分容積効果の影響と補正のあり方について. 第10回日本脳神経核医学研究会 シンポジウム. 旭川市. 2009
- 42) 飯田秀博. 新たな画像診断システム：脳梗塞治療特区から. 第12回日本栓子検出と治療学会大会 シンポジウム5. 大阪国際会議場. 2009
- 43) 飯田秀博. 脳血流量SPECT検査の標準化. 第49回日本核医学会学術総会. 旭川市. 2009
- 44) 銭谷勉, 平野祥之, 崎本智則, 石田健二, 渡部浩司, 寺本昇, 工藤博幸, 湊小太郎, 畑澤順, 飯田秀博. 頭部用局所高解像度定量SPECT装置の開発. 第49回日本核医学会学術総会. 旭川. 2009
- 45) 銭谷勉, 平野祥之, 崎本智則, 石田健二, 渡部浩司, 寺本昇, 湊小太郎, 飯田秀博. RI分子標的診断を可能にする高解像度SPECT撮像装置の開発. 第48回日本生体医工学会大会. 東京. 2009
- 46) 銭谷勉, 石田健二, 福本真司, Sohlberg Antti, 崎本智則, 飯田秀博. 定量SPECT画像再構成プログラムQSPECTのファントム実験による定量精度評価. 第49回日本核医学会学術総会. 旭川. 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) シンチレーション検出器
特許第4480865号
登録日：2010年3月26日
- 2) ^{15}O -一酸化炭素の製造法
特許第3919513号
登録日：2007年2月23日