

MPaで3.5時間後の圧力低下は0.001 MPaであった。気密性評価計算を行い1週間についての平均濃度が放射線障害防止法で定める $2 \times 10^{-1} \text{ Bq/cm}^3$ 以下であることを確認した。装置の規格としては初気圧0.13 MPaで3.5時間後の圧力低下0.003 MPa以下に設定した。

・放射線に対する安全性試験

濃度安定化装置の 4500 MBq/min の条件での遮蔽計算では $8 \mu\text{Sv/週}$ であったが、実測値（装置から1mで測定）では $19 \mu\text{Sv/週}$ の実効線量となった。実効線量は理論計算値を上回ったが放射線障害防止法で定める $100 \mu\text{Sv/週}$ 以下であった。

③使用方法を裏付ける試験

臨床による実証試験を行い、定められた手順で操作した結果、正常な表示及び動作することを確認した。

(2) PMDA信頼性書面調査

2012年8月調査開始で生データ提出、照会事項を経て1カ月で終了し適合となった。

(3) QMS適合性調査（県）

①2012年9月に県に適合性調査申請を行い、10月に本装置の製造業者の現地調査となった。結果、一部不備で改善指示を受けた。これに対し改善報告を提出し、本年11月に県知事より厚生労働大臣に適合通知が提出された。

②この(1)(2)(3)の結果、2012年11月21日に薬事承認を取得した。

(4) 照会事項（安全装置の追加・検証）対応

①照会事項で指摘を受けた安全対策強化について再検討した。

②リスクマネジメントから安全対策を抽出し、重要部品の故障対策を再設計し（警報表示等）申請書に記載した。改良工事を行い、効果を確認した。

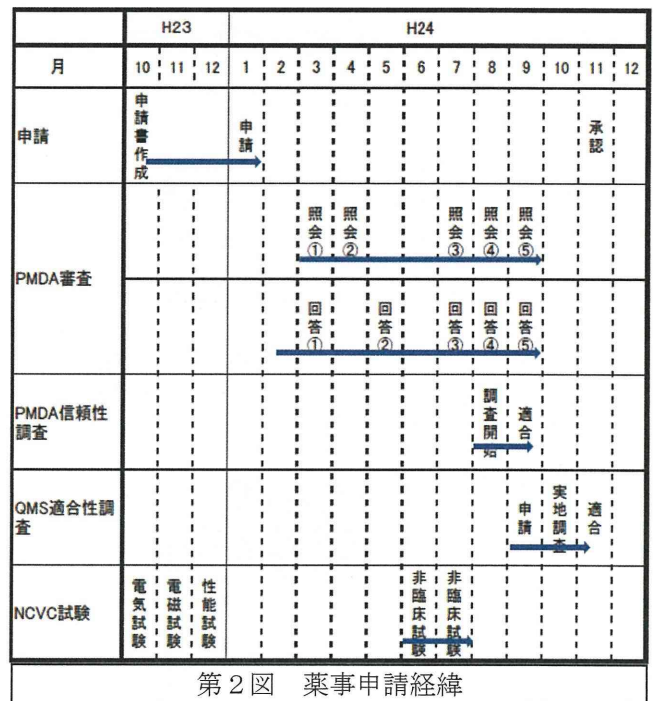
(5) 呼気回収装置の効率的運用

①呼気回収タンクは4基あるが同時使用のため、満杯後の減衰待ち廃棄で臨床検査が分断される。タンク毎に独立制御し、4タンクを順番に回収⇒満杯⇒減衰⇒解放を繰り返すことで臨床検査の分断が避けられるようになった。

(6) 検定レポートシステムの検証

ガスクロ純度試験で3種類の標識ガスで12

枚の検定レポートが出力され、判定作業に人と時間を要した。この改善を目的に検定レポートシステムを開発し、時間短縮と判断ミスを防止できることを実証した。



D. 考察

今回の薬事申請はクラスIIIの改良医療機器として申請した。審査ではこの改良点の特定とこの改良による有効性の根拠、この改良による新たなハザードに対する対策を求められた。

具体的には、改良点、有効性、安全性は次の通りであった。

- ・ガス合成装置への排気専用真空ポンプの設置
 - 有効性：排気時間
 - 安全性：残存ガス濃度
- ・ガス合成装置における合成操作の自動化
 - 有効性：合成時間の短縮確認
 - 安全性：なし
- ・濃度安定化装置における分析操作の自動化
 - 有効性：分析時間の短縮確認
 - 安全性：警報の追加
- ・分析機能の濃度安定化装置への搭載とPET室への配置
 - 有効性：集中管理
 - 安全性：気密試験の追加

また、装置の仕様では、機器の合成収率、合成収量をどのように設定し根拠データを提出するかという問題であり、ポジトロン核医学利用専門委員会が設定した放射性薬剤の臨床使用の基準を利用できないか検討した。しかし合成収量はサイクロトロン

要因が大きいため、本装置の規格には採用しなかった。

研究目的③の臨床における迅速検査方法の確立についてはNCCVにおいて継続的に検討されてきた。残された課題としては次の通りである。

- ・ $C^{15}O_2$ の代わりに ^{15}O 水を使用する検討
(本システムに関連する改良テーマ)
- ・ 呼気回収ラインのRI測定システムの検討
患者の吸収量把握による供給量の最適化
- ・ 呼気回収マスクの薬事申請
PET撮像環境の改善

E. 結論

本装置は従来の1時間から、15分以内でガス合成・検定し患者に供給できるようになり、PET撮像時間を含めた場合、15分～25分(PET撮像プロトコルで異なる)で検査可能になった。

また国内外ともに普及していなかったガスPET検

査を、迅速ガスPET検査(DARG法:本装置+PET検査まで含めた検査法)にすることによって、脳疾患患者の緊急検査にも対応でき、診断・治療に広く活用できるようになった。

薬事承認を得たことによって、国立循環器病研究センターが開発した本システムを広く普及させることが可能となった。さらに広く他の疾病の診断法に発展していくことを期待している。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許出願

- 1) フェースマスク機構及びこのフェースマスク機構を用いたPET検査方法, 出願番号: 2012-219083

2)

2. 実用新案登録

なし

¹⁵OガスPET検査を用いた脳酸素代謝量測定システムの開発と妥当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

¹⁵OガスPET検査は、脳酸素代謝量を定量測定できる方法であるが、検査時間や画像の定量精度について課題が残されている。本研究では、短時間でかつ高い定量精度で脳酸素代謝量を測定するための新システムを開発した。フェースマスクを含む新ガス供給システムにより患者の呼吸、生理状態を安定させることを示した。ファントム、健常者、患者を対象とし、従来法と比較することでその定量精度および被験者間/内再現性を評価し、臨床検査に有用であることが示された。

A. 研究目的

脳血流(CBF)、酸素代謝量(CMRO₂)および酸素摂取率(OEF)は、脳血管障害の病理状態を把握する上で重要なパラメータである。これら定量機能画像を短時間で測定する方法としてDBFM法が開発されてきた。しかしながら、その妥当性は、定量精度に優れた2D-PETによる報告のみである。現在主流の3D-PETは、感度に優れている一方、ガスPET検査においては、肺やマスク内からのランダムや散乱線により、定量精度の低下が懸念されることが原因の一つである。本研究では、マスク内放射能を極力減少させるマスクおよびガス供給システムを開発し、また散乱補正法を最適化することで、3D-PETを用いた短時間かつ高い定量精度で脳機能画像を測定するシステムを構築することを目的とする。具体的には新マスクおよび供給システムによる、呼吸数および終末呼気二酸化炭素濃度の安定性を評価した。またファントム、健常者、患者から本システムの定量精度、被験者間/内妥当性を評価した。

B. 研究方法

対象： ファントム実験は、本研究部で作成された画像精度評価に適した3D脳ファントムを用いて行われた。健常者の検査は、7名(年齢：23.1±1.3歳)、患者の検査は、55名(年齢：68.3±11.9歳)であった。

PET撮像： 撮像はBiograph mCT(Siemens, Knoxville, USA)による3D収集で行った。ファントム実験では、3D脳ファントムに改良マスクを装着し、10MBqの¹⁸Fを封入し撮像を行った(Case 1)。更に100-800MBqの¹⁵Oガスを供給しながらの撮像(Case 2)、および80MBqの¹⁸Fを封入した円柱ファントムを置いた状態での撮像(Case 3)を行い、Case 1に対するCase 2, 3の画像を比較することでマスクおよび肺内放射能の影響を調べた(図1)。

健常群および患者群の検査では、マスクを装着後、吸収補正のためのCTを撮像した。その後、COを投与した撮像を10分間を行い、O₂-CO₂連続投与による撮像を9分行った。健常者においては、被験者内再現性を評価するために、7分間の減衰を待ったのち、更にO₂-CO₂撮像を行った(図2)。なお検査では、マスク装着前後の終末呼気二酸化炭素濃度(EtCO₂)、および呼吸数(RR)を測定し、被験者の生理状態の安定性を確認した。(EtCO₂: -0.14 ± 1.1 mmHg, RR: -1.8 ± 2.3 min⁻¹, mean ± SD, N=10, Patients)

データ処理： ファントム実験による定量精度評価のために、得られた画像に8つのROIを設定し、Case 1に対するCase 2, 3の誤差を各ガス供給量で算出した。また3D脳ファントムの設計図であるデジタル画像と最も誤差の大きいとされるCase 3における画像の比の画像も算出した。

健常者、患者データは、短時間測定可能なDBFM法と比較のために従来法であるDARG法で機能画像を計算し、Bland-Altman plotを行った。健常者1回目と2回目の撮像についてもBland-Altman plotを行った。スキャン間に有意な差があるかをt検定により調べた。

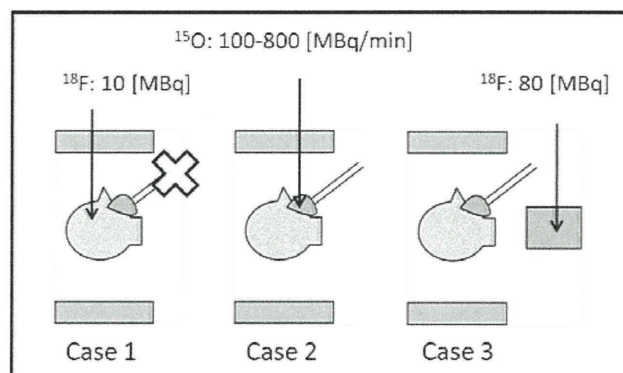


図1 ファントム実験プロトコル。

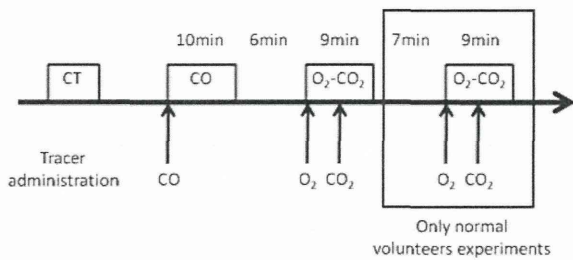


図2 PET撮像シーケンス。

(倫理面への配慮)

健常者、患者の検査に際しては、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、被験者に対して十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施した。

C. 研究結果

ファントム実験の結果を図3, 4に示した。臨床検査でのマスク内放射能は、0-1500MBq程度であるのでCase 3においても誤差は2%以内であった。

図5にはDBFM法およびDARG法の比較するためのBland-Altman Plotの結果を示した。健常群において、differenceのmean \pm SDは、 0.018 ± 0.025 (CBF), 0.0016 ± 0.0028 (CMRO₂), -0.027 ± 0.029 (OEF)であった。患者群においては、 -0.011 ± 0.024 (CBF), -0.00089 ± 0.0023 (CMRO₂), 0.00073 ± 0.024 (OEF)であった。

被験者間再現性を評価するために健常群の機能画像の平均値と標準偏差を算出した(Table 1)。

また被験者内再現性を評価するために、健常群の1st scanと2nd scanでのBland Altman Plotの結果を図6に示した。CBF, CMRO₂, OEFともにスキャン間に有意な差はなかった(P>0.05)。

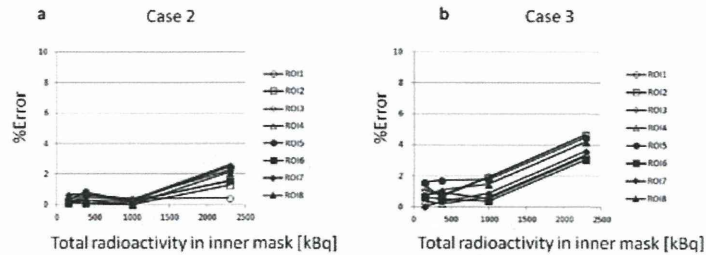


図4 Case1に対するCase 2, 3の各ROIでの誤差。

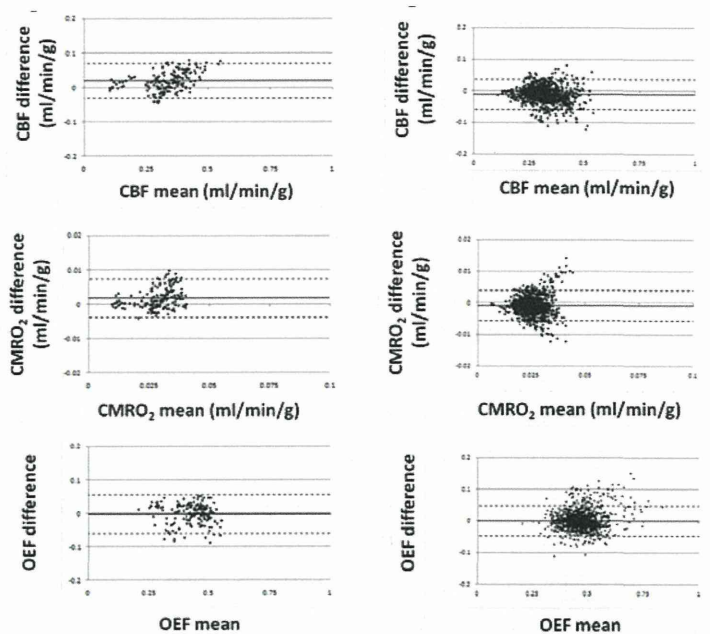


図5 健常群(左)と患者群(右)での、DARG-DBFM間のBland-Altman Plot。meanは(DARG+DBFM)/2。Differenceは、DARG-DBFM。

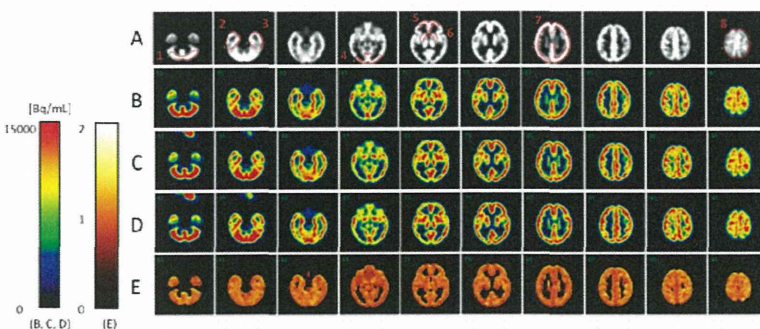


図3 3D脳ファントムのデジタル画像と設定されたROI (A)。Case 1-3におけるPET画像 (B)-(D)。デジタル画像とCase 3でのPET画像との比の画像 (E)。

Table 1 健常群の機能画像の各ROI値

	rtCrb	ltCrb	Vermis	Pons	rtStr	ltStr	rtTha	ltTha	rtACA
CBF									
average	44.2	45.4	39.0	31.6	38.9	39.5	37.1	36.8	35.2
stdev	3.5	3.4	3.2	5.6	4.0	4.1	4.0	2.3	5.1
CMRO₂									
average	3.9	4.0	3.2	2.1	3.3	3.5	3.0	3.0	2.9
stdev	0.3	0.4	0.4	0.2	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4
OEF									
average	43.6	43.1	41.1	33.8	42.7	43.4	39.4	40.0	40.6
stdev	5.3	5.4	6.5	5.7	7.2	7.9	5.0	5.4	7.0
	rtACA	rtMCAf	ltMCAf	rtMCAp	ltMCAp	rtPCA	ltPCA	rtCSem	ltCSem
CBF									
average	36.2	38.7	39.0	35.9	36.1	37.4	39.1	13.5	14.2
stdev	5.7	3.9	5.6	5.2	6.2	5.8	6.0	2.3	3.3
CMRO₂									
average	2.9	3.1	3.2	3.0	3.1	3.3	3.4	1.1	1.1
stdev	0.3	0.5	0.5	0.3	0.4	0.5	0.3	0.1	0.2
OEF									
average	40.5	40.1	40.8	41.3	43.2	44.3	43.5	40.1	39.2
stdev	6.3	7.1	7.1	6.3	6.2	6.1	6.9	5.1	5.7

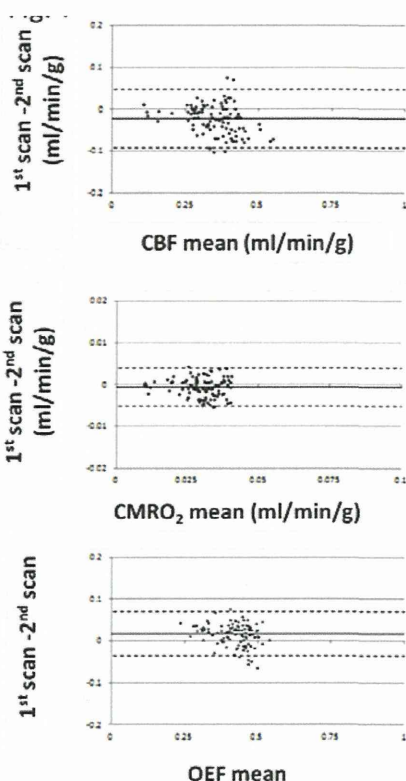


図6 健常群1st scanと2nd scan間のBland-Altman Plot。

D. 考察

ファントム実験の結果から、本システムにおけるマスク内放射能および肺内放射能による誤差は2%以内であることが示唆された(図3, 4)。また健常群、患者群における従来法との比較から(図5)、differenceの平均が健常群で、5.0%±7.3% (CBF), 4.8%±9.5% (CMRO₂), -0.48%±7.2% (OEF)、患者群で-4.6%±10% (CBF), -4.4%±17% (CMRO₂), 1.2%±11% (OEF)であり、臨床を行うにあたり十分な定量精度であることが分かった。しかしながら、患者群においてDARG-DBFM間で大きく異なっている症例については更なる検討が必要である。

Table 1の結果より、本システムで取得された機能画像定量値を算出し、その標準偏差が約15%程度であった。図6の結果より、スキャン間に有意な差はなく、被験者内再現性が確認された。

E. 結論

本システムにより、短時間かつ定量精度の高いガスPET検査法を確立した。患者群において更なる調査は必要であるものの、その定量精度、再現性は、臨床へ利用するのに十分であることが示された。

F. 研究発表

1.論文発表

特になし

2.学会発表

- 1) 堀祐樹、森口哲朗、越野一博、森田奈緒美、井口智史、山本明秀、圓見純一郎、銭谷勉、河嶋秀和、飯田秀博. 高感度化されたPETを用いた¹⁵O-ガス検査システムの確立と正常値の算出. 第24回脳循環代謝学会総会(広島), 2012年11月8-9日
- 2) 堀祐樹、森口哲朗、越野一博、徳俊成、清水彰英、飯田秀博. 15O-ガスPET検査における定量精度確保のためのシステムの最適化. 第52回日本核医学会学術総会(札幌), 2012年10月11-13日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

O-15ガスPETにおけるMRI画像を利用した無採血入力関数推定に関する研究

研究協力者 井口 智史 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 非常勤研究員

研究要旨

O-15ガスPET検査における頸動脈領域からの入力関数推定のために、MRI形態画像を利用したPVE補正法を開発した。推定された入力関数を用い、CBF、CMRO₂、OEF値を求め、それぞれの値の一致を調査した。CBF、OEF、CMRO₂値の差はそれぞれ7.1 ± 16.3, 4.2 ± 19.0, -2.7 ± 11.1% (mean ± SD) となった。

A. 研究目的

O-15ガスを使用したPET検査は脳血流量（CBF）、脳酸素消費量（CMRO₂）、酸素摂取率（OEF）、脳血液量（CBV）といった、脳循環代謝量の定量が可能であり有用であるが、定量に必要である入力関数測定のための持続動脈採血は、侵襲的であり患者への負担が大きく、手技も煩雑である。無採血化法の一つとしてPET画像の頸動脈領域から入力関数を推定する手法が挙げられるが、部分容積効果（PVE）に起因した推定誤差が生じることが知られており、多くの場合定量の妨げとなり、補正法も確立されていない。

従って本研究においては、PVE補正のためにMRIの形態学的情報を用い、PET画像の内頸動脈部位から入力関数を無採血かつ非侵襲的に推定する手法を開発することを目的とする。推定された入力関数を用い無採血にCBF、CMRO₂、OEFを定量的に計測し、その妥当性を確認する。

B. 研究方法

7名の健常ボランティアに¹⁵OガスPETおよびMRI検査を施行し、全例持続動脈採血による入力関数を

得た。PET検査はC¹⁵O吸入の後、¹⁵O₂とC¹⁵O₂を短い時間間隔で吸入させるDARG法を採用した。MRI画像のガイド下で、内頸動脈周囲に関心領域（VOI）を設定し放射能濃度曲線（TAC）を求めた。PVE補正のために図1のような解析モデルを用いてrecoveryとspilloverの補正を行い、入力関数を推定した。実測および推定入力関数を用いてCBF、CMRO₂、OEF画像を算出し、両者の一致を確認した。

（倫理面への配慮）

研究のすべては、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得、被験者に対して十分な説明を行い、書面による研究に対する同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

周囲のバックグラウンド放射能濃度は低いCBF、CMRO₂であることから、初期入力関数ピーク近傍におけるspilloverの寄与は少ないことが予想された。入力関数の後期では周囲組織からのspilloverの影響が大きく放射能濃度を過大評価したが、本補正により改善した。CBF、OEF、CMRO₂値の差はそれぞれ7.1 ± 16.3, 4.2 ± 19.0, -2.7 ± 11.1% (mean ± SD) となった（図2,3）。

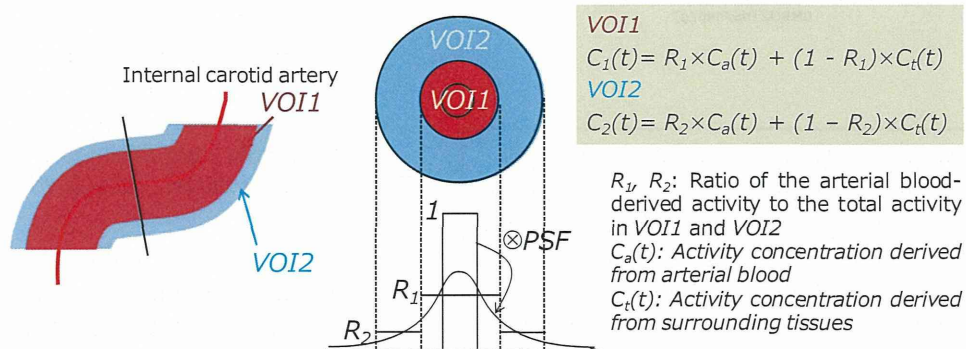


図1 Recovery, Spillover補正の解析モデル。内頸動脈周囲の内側と外側に2つのVOIを設定し（VOI1, VOI2）、血中からの放射能と周囲組織からの放射能をガウス関数による近似モデルにより、2つのVOIに対する寄与（ R_1, R_2 ）を推定した。2つのVOIから得られる方程式から、入力関数 $C_a(t)$ を求めた。

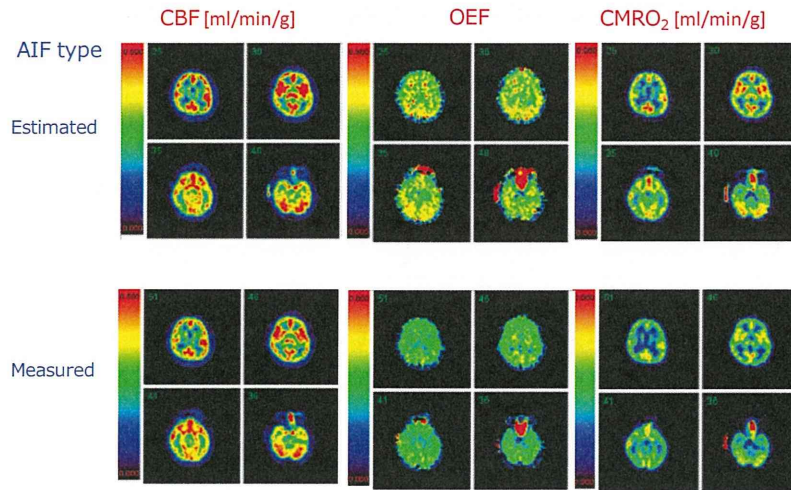


図2 推定入力関数と動脈採血から得られた入力関数を用いた時の各定量画像の比較。

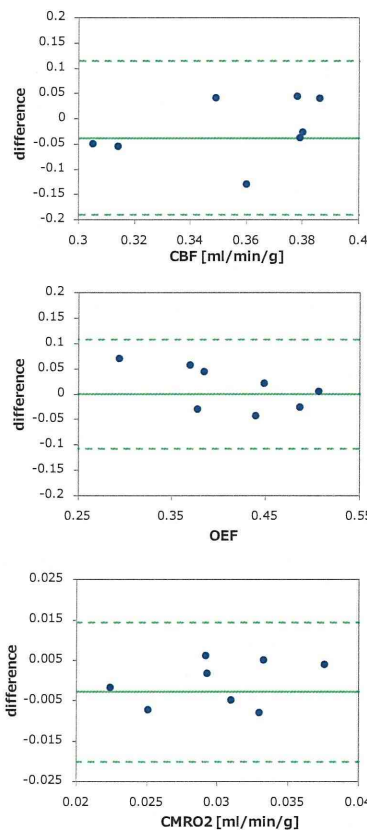


図3 実測入力関数と推定入力関数を用いた時の各定量画像の平均値のBland-Altman解析。縦軸に定量値の差（推定－実測）、横軸に2法で得られた定量値の平均値をプロットしている。実線は平均値、破線は平均値±2SDの値を示す。

D. 考察

MRI画像を利用したPVE補正により、O-15ガスPETにおける入力関数を内頸動脈から無採血に推定した。

推定された入力関数を用いて脳機能画像を算出した結果、動脈採血入力関数を用いた結果と比較し、類似の定量画像が得られた一方で、定量値に若干の乖離が見られた。更なる検討が必要であるが、無採血定量に向けた手法の妥当性が示唆された。

E. 結論

高感度化された3D PETの定量精度の向上により、内頸動脈から入力関数を精度高く推定することができ、¹⁵OガスPET検査の無採血定量診断の妥当性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Enmi J, Kudomi N, Hayashi T, Yamamoto A, Iguchi S, Moriguchi T, Hori Y, Koshino K, Zeniya T, Shah NJ, Yamada N, Iida H. Quantitative assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI, without the need for arterial blood signals. *Phys Med Biol* 2012; 57: 7873-7892
- 2) Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Morita N, Yamamoto A, Koshino K, Kawashima H, Zeniya T, Enmi J, Iida H. Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in ¹⁵O-labeled gaseous PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2013; 702: 111-113
- 3) Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med* 2013; 27(1): 25-36

2.学会発表

- 1) 井口智史、森口哲朗、堀祐樹、三宅義徳、越野

一博、森田奈緒美、河嶋秀和、山本明秀、圓見純一郎、飯田秀博. ^{15}O -PETにおけるMRIを用いた入力関数の自動推定法の妥当性評価. 第7回日本分子イメージング学会学術大会. 2012年5月、浜松

2) Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Iida H. Verification of semi-automated MRI-guided procedures for the non-invasive determination of the arterial input function in the ^{15}O -gaseous PET. PET/MR and SPECT/MR: New Paradigms for Combined Modalities in Molecular Imaging Conference. May 2012, Isola d'Elba, Italy

3) 井口智史、森口哲朗、堀祐樹、三宅義徳、越野一博、森田奈緒美、河嶋秀和、山本明秀、圓見純一郎、飯田秀博. O-15 ガスPETにおけるMRIを用いた入力関数の半自動推定法の妥当性評価. 第52回日本核医学会学術総会. 2012年10月、札幌

4) 井口智史、森口哲朗、堀祐樹、越野一博、森田奈緒美、河嶋秀和、山本明秀、圓見純一郎、飯田秀博. O-15 ガスPETにおける動脈採血を排除した入力関数半自動推定法の妥当性. 第24回日本脳循環代謝学会総会. 2012年11月、広島

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

迅速ガスPET検査対応型¹⁵Oガス供給システムの実用化に関する研究

研究協力者 森口 哲朗 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

本研究は、迅速ガスPET検査に対応した¹⁵Oガス供給システムの実用化を目的とする。本システムによって、各¹⁵Oガス合成に必要な一連の作業を限りなく自動化することができ、必要なRI量を短時間で供給できるようになった。また、供給直前に純度検定を行うことで、合成ガスの安全性を担保できるようになった。本システムは¹⁵OガスPET検査の普及に大きく貢献するものと期待できる。

A. 研究目的

¹⁵OガスPET検査は脳機能画像の定量化を可能とし、脳虚血疾患の病態理解や治療方針の決定に有用な検査である。その一方で、本検査はサイクロトロンや¹⁵Oガス合成、動脈採血等、検査手技が煩雑で、検査時間が長いという側面を持つ。近年、KudomiらのDARG法やDBFM法によって検査時間の短縮化が可能になった。これは、急性期脳虚血疾患の病態診断に有用である。本研究は、このような脳虚血疾患の急性期に対応したガスPET検査のための、迅速、かつ、省力化された¹⁵Oガス供給システムの実用化を目的とする。また、本研究では、ターゲットガス内の酸素濃度を変化させた時の合成RI量を測定した。これは、¹⁵Oガスの合成収率を向上させることで、加速器のビーム強度の低下と、これによる不要なRI発生の抑制とサイクロトロンのメンテナンス作業の軽減化に貢献する。

B. 研究方法

B1. ¹⁵Oガス供給システム

図1は¹⁵Oガス供給システム制御装置のメイン画面である。本システムは、主に、「サイクロトロン」「合成装置」「濃度安定化装置」「呼気回収装置」で構成されている。

<サイクロトロン>

サイクロトロン（C3D、IBA社製）によって加速された重陽子は、¹⁴N(d, n)¹⁵O反応で¹⁵Oを生成する。ターゲットガスとして、C¹⁵Oと¹⁵O₂合成は酸素濃度0.3%の窒素ガス、C¹⁵O₂は二酸化炭素濃度1%の窒素ガスを使用した。

<合成装置>

生成された¹⁵Oガスは合成装置内の各カラムを通過

し、C¹⁵O、¹⁵O₂、C¹⁵O₂を合成する。C¹⁵Oは1000℃に加熱したチャコールカラムとソーダライムを用いた。¹⁵O₂は常温のチャコールとソーダライムを用いた。C¹⁵O₂は430℃に加熱したチャコールカラムを用いた。

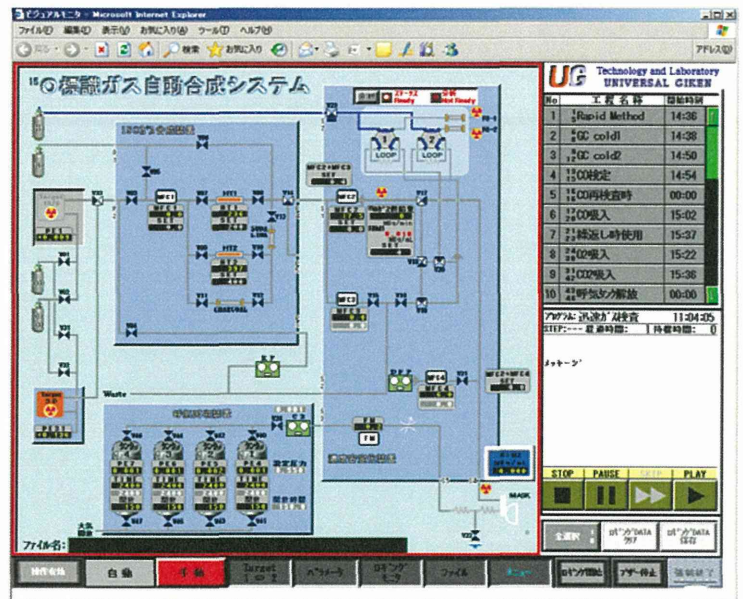


図1：¹⁵Oガス供給システム制御装置のメイン画面。

<濃度安定化装置>

本装置は変動するRI濃度を流量によって調整し、¹⁵Oガスを安定して患者へ供給する。RI量はRI濃度と流量の積で表した。RI濃度は濃度安定化装置内のRI検出器でモニターした。流量は設定した供給RI量を保つようマスフローコントローラー（MFC2）で調整した。RI濃度を安定させるために、濃度安定化装置下流のダイヤフラムポンプ（DFP）によって、室内の空気を供給ラインへ取り込み、¹⁵Oガスを希釈した。希釈用の空気はMFC4によって流量調整され、MFC2

とMFC4の合計が1 L/minになるように設定した。希釈後の ^{15}O ガスは、濃度安定化装置の出口直後に設置してあるRI検出器によってRI濃度が測定され、患者へと供給した。また、濃度安定化装置内には純度検定のためのガスクロマトグラフ（CP-490 Micro-GC, VARIAN社製）とRI検出器が内蔵されている。ガスクロマトグラフのカラムはMolecular Sieve (MS) とPoraplot Q (PPQ)を使用した。

<呼吸回収装置>

患者が装着するフェイスマスク内のガスは毎分約28 Lの換気によって回収される。呼吸回収装置は230 L容積の縦型タンク4基で構成される。1つのタンク内圧が0.55 MPaを超えると、次のタンクへ自動で切り替わる。満タンになったタンクは40分間の減衰を待った後、自動的に大気開放され、再び回収可能となる機構にした。

^{15}O ガスPET検査中、本システムの一連の作業は自動運転プログラムによって進められる。ただし、純度検定の開始とガス供給の開始・終了はマニュアルで行う。本システムの性能を評価するために、 ^{15}O ガスPET検査における放射化学的純度、供給RI量、流量の測定を行った。検査中、ビーム電流は40 μA とし、 C^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 の供給RI量は、それぞれ、1400、2400、2000 MBq/minに設定した。

B2. ^{15}O 標識ガス、及び、 ^{15}O 標識水合成RI量のターゲットガス内の酸素濃度依存性

^{15}O 標識ガスや ^{15}O 標識水の合成収率がどの程度ターゲットガス内の酸素濃度に依存するかを調べるため、酸素濃度0.3%、0.5%、1%の窒素ガスを用いて、 C^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 H_2^{15}O の合成RI量を測定した。 H_2^{15}O の合成には、Radiowater Generator (Hidex社製)を使用した。 ^{15}O 標識ガスと ^{15}O 標識水の測定におけるビーム電流は、それぞれ、40 μA と10 μA に設定した。各酸素濃度の測定を6回ずつ実施し、その平均と標準偏差を求めた。

C. 研究結果

^{15}O ガスPET検査中、 C^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 を連続合成した際の供給RI量と流量のトレンドグラフを図2に示す。各ガスにおいて、設定したRI量を供給しているのが確認できる。各ガスの供給前には純度検定を実施している。検定の際の流量変化は、供給ラインとガスクロマトグラフへの注入ラインとのライン切換えによる。図3に示す通り、各ガスの放射化学的純度はいずれも100%であった。図4は呼吸回収タンク1～4の圧力変化である。タンク1が0.55 MPaに

達すると、タンク2の回収が始まるのがわかる。タンク3が満タンになった後、回収可能状態のタンク1に切り替わっている。図5と図6はターゲットガス内の酸素濃度を0.3%、0.5%、1%と変化させて得られた C^{15}O と $^{15}\text{O}_2$ 、及び、 H_2^{15}O の合成RI量である。 C^{15}O の0.3%に比べて0.5%では合成RI量は1割増加した（ $P < 0.05$ ）が、0.5%と1%では合成RI量に有意差はなかった。また、 $^{15}\text{O}_2$ と H_2^{15}O の場合、酸素濃度を変化させても合成RI量に変化はなかった。

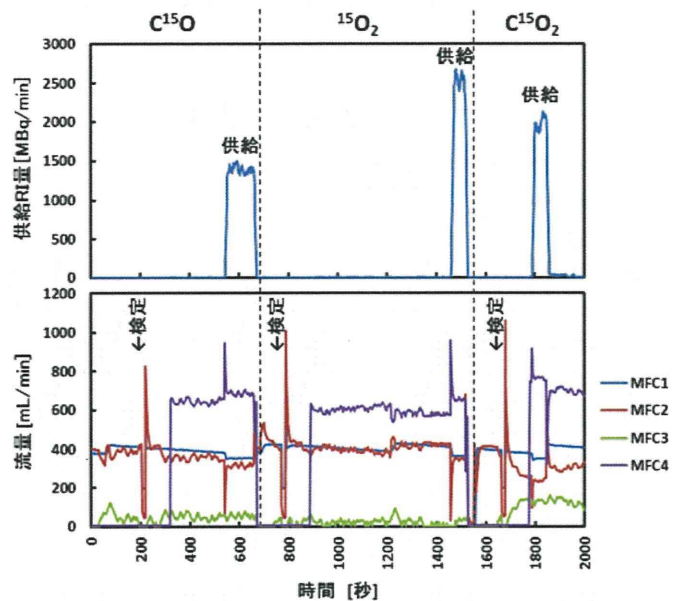


図2： ^{15}O ガスPET検査中の供給RI量（上図）と流量（下図）のトレンドグラフ。

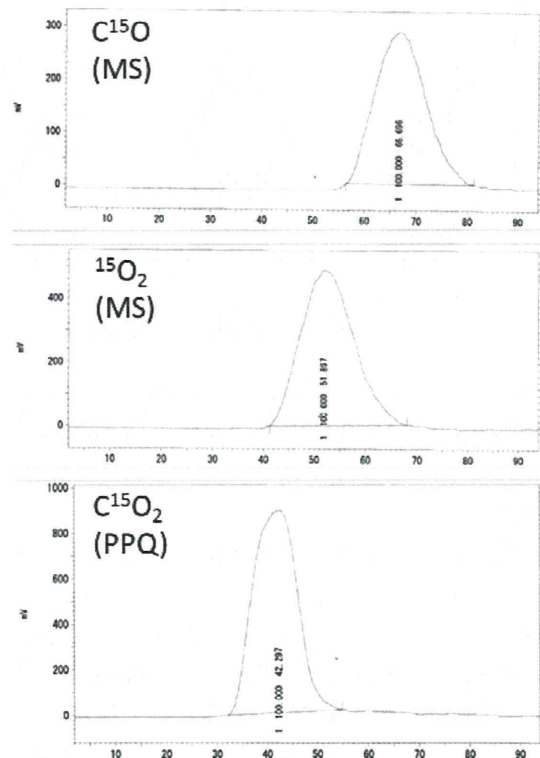


図3：ガスクロマトグラフによる各 ^{15}O ガスの検定結果。（）は使用したカラムを表す。

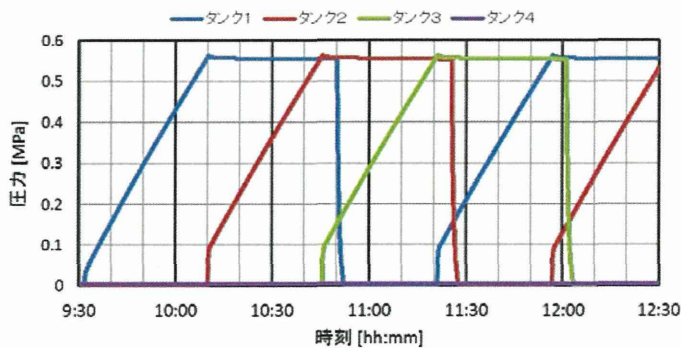


図4：呼気回収タンク1～4の圧力変化。

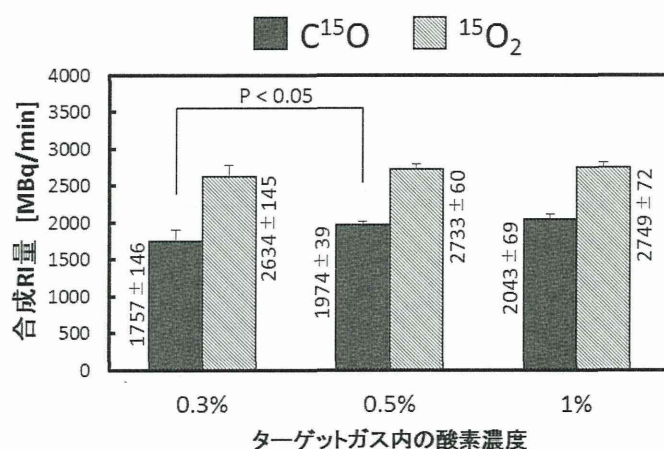


図5：ターゲットガス内の酸素濃度を変化させて得られたC¹⁵O、及び、¹⁵O₂の合成RI量の平均と標準偏差。

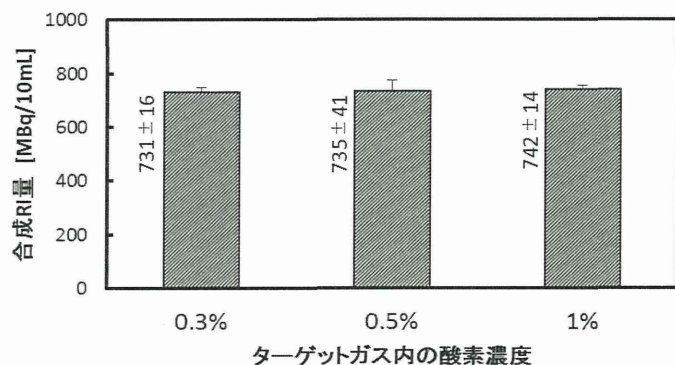


図6：ターゲットガス内の酸素濃度を変化させて得られたH¹⁵Oの合成RI量の平均と標準偏差。

D. 考察

本研究では、迅速ガスPET検査に対応した¹⁵Oガス供給システムの実用化を目的とした。本システムは、自動運転プログラムによって三種の¹⁵Oガス合成に必要とされる一連の作業を限りなく自動化できたとと言える。図2で示す通り、¹⁵O₂吸入終了後は、C¹⁵O₂の合成と検定を含め4分半以内でC¹⁵O₂の供給が可能である。これは本システムの¹⁵Oガス供給が迅速ガスPET検査に対応する迅速性を持つことを示してい

る。本システムでは、患者への供給前に合成ガスの純度検定を行い、その安全性を担保している。図3より、合成した各¹⁵Oガスの放射化学的純度が100%であることが示された。しかし、C¹⁵Oを合成する際にC¹⁵O₂の混入があった場合、本システムによってその混入を確認するのは難しい。理由は、PPQのC¹⁵OとC¹⁵O₂の保持時間の差が約5秒と短く、ピークの半値幅を考慮すると両者のピークを十分に分離できないためである。この対策として、現在、既存のガスクロマトグラフ（GC3200, GLサイエンス社製）を用いてC¹⁵Oの純度検定を行っている。この検定は本システムと別であり自動化プログラムには組み込まれていないが、今後、CO撮像を必要としないDBFM法による¹⁵OガスPET検査に移行すれば、この検定は不要となる。また、本システムは、機能画像算出に必要なとされるRI量を供給していることも図2によって示された。一方、ターゲットガス内の酸素濃度を変化させてもC¹⁵O、¹⁵O₂、H₂¹⁵Oの合成RI量は劇的に増加しなかった。この理由として、核反応で生成された¹⁵Oがターゲット内の酸素によって効率良く¹⁵O₂に置換されていることと、酸素とチャコールの反応収率が飽和していることが考えられる。この結果は、現状の本システムにおける供給RI量の上限を示していると言える。

E. 結論

2013年3月末日の時点で、本システムを用いた迅速ガスPETの検査数は160症例を超えており、本研究によって迅速ガスPET検査対応の¹⁵Oガス供給システムの実用化が達成できたとと言える。本システムは、¹⁵OガスPET検査の普及に大きく貢献するものと期待できる。さらに、本システムとサイクロトロンとの一体化が実現すれば、より¹⁵OガスPET検査の省力化が期待できる。

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

迅速ガスPET検査における実効投与量の推定とその妥当性評価

研究協力者 森口 哲朗 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

¹⁵OガスPET検査において、実効投与量は検査の無採血化やガス供給システムの性能評価にとって有用な情報を与えると期待される。本研究では、迅速¹⁵OガスPET検査における実効投与量を推定するためのプロトタイプ装置によって、その妥当性の評価を行った。本手法では¹⁵OガスPET検査中の供給RI量と排気RI量の測定を行い、その差を実効投与量とした。推定した実効投与量は、血中の放射能濃度と良い相関があり、本手法の妥当性が示された。

A. 研究目的

脳循環代謝量の定量評価にとって¹⁵OガスPETは有効な検査である。供給される¹⁵Oガスは被験者の自発呼吸によって体内へ投与されるため、投与量は被験者の換気機能、及び、フェイスマスク中での吸入効率に依存する。効率的に¹⁵Oガスを製造し、かつ、一定量の¹⁵Oガスを投与できる検査環境の構築は重要である。本研究は、迅速¹⁵OガスPET検査における実効投与量を推定するためのプロトタイプ装置によって、その妥当性を評価することが目的である。実効投与量は¹⁵OガスPET検査の無採血化にとって有用な情報になるだけでなく、ガス供給システムの性能評価や画質評価にとっても重要である。また、被験者の内部被曝量を知る上でも実効投与量の推定は重要である。

B. 研究方法

実効投与量を以下のように定義した。

$$\text{実効投与量} = \text{供給RI量} - \text{排気RI量}$$

供給RI量と排気RI量は、供給ラインと呼気回収ラインにそれぞれ設置されたRI検出器と流量計を用いて測定する。呼気回収ラインには、光電子増倍管と組み合わせた直径9 mm、厚さ2 mmのプラスチックシンチレーターを新たに設置した。本手法は、供給量RIと排気RI量の差から実効投与量を求めるため、検査中、フェイスマスクの隙間等からのガス漏れがあった場合、正しく投与量を推定することはできない。そこで、ガス漏れないという条件として、本研究では検査中におけるPET室の排気ダクト内の放射能濃度が 0.1 Bq/cm^3 （通常 0.026 Bq/cm^3 ）以下という基準を設けた。迅速¹⁵OガスPET検査を実施した脳虚血疾患を持つ患者23名と健常者7名（ $62 \pm 17 \text{ yo}$ ）の内、

上記の基準を満たす症例を対象として、体内への実効投与量を推定した。PET撮像はCO撮像を10分間、O₂-CO₂撮像を9分間実施した。吸入時間はC¹⁵Oを2分、¹⁵O₂とC¹⁵O₂を1分とした。ビーム電流は40 μA とし、C¹⁵O、¹⁵O₂、C¹⁵O₂の供給RI量は、それぞれ、1400、2400、2000 (MBq/min) とした。CO撮像開始から3分半後、1点動脈採血を行い、全血中の放射能濃度 (cps/g) を測定した。また、O₂-CO₂撮像中、持続的動脈採血を行い、定量画像の計算に必要な動脈血中放射能濃度 (Bq/mL) を得た。推定した実効投与量の妥当性を評価するために、被験者の体重1 kg あたりの実効投与量 (MBq/kg) を用いて、C¹⁵Oに関しては全血中の放射能濃度、¹⁵O₂とC¹⁵O₂に関しては、動脈血中放射能濃度の曲線下面積 (AUC) との相関係数を求めた。AUCは¹⁵O₂、C¹⁵O₂共に、供給開始から70秒までを積分範囲とした。

(倫理面への配慮)

国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得た上で、検査前には主治医による十分な説明を被験者に行い、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はCO撮像、及び、O₂-CO₂撮像における供給RI量と排気RI量のトレンドグラフである。吸入中、排気RI量のトレンドグラフが振動しているのは、被験者の呼吸によるもので、吸気時に立ち下がり、呼気時に立ち上がる。

表1はC¹⁵O、¹⁵O₂、C¹⁵O₂における供給RI量、排気RI量、実効投与量の平均と標準偏差を示す。供給RI量に対する標準偏差の割合は、全体で4%~7%だった。

実効投与量は $C^{15}O$ と $C^{15}O_2$ の場合で約600 MBqで、 $^{15}O_2$ の場合で387 MBqだった。供給RI量に対する実効投与量の割合は $C^{15}O_2$ が34%であり、三種の ^{15}O ガスの中で $C^{15}O_2$ が最も効率良く体内へ投与されていることが分かった。

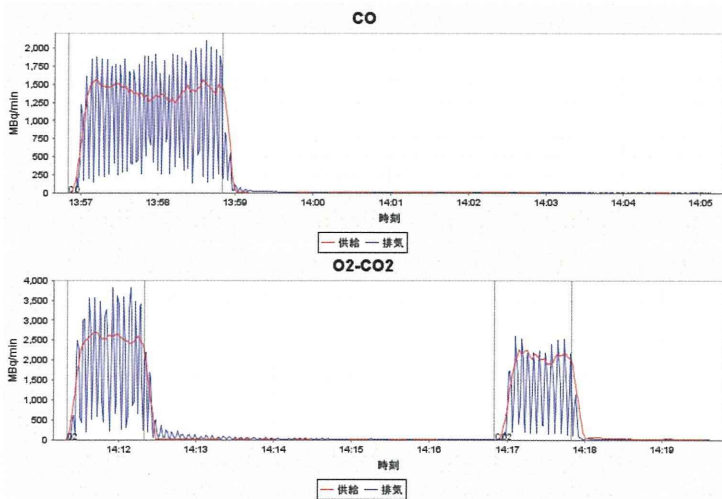


図1：CO撮像（上図）、及び、 O_2-CO_2 撮像（下図）における供給RI量（赤線）と排気RI量（青線）のトレンドグラフ。

表1： $C^{15}O$ 、 $^{15}O_2$ 、 $C^{15}O_2$ における供給RI量、排気RI量、実効投与量の平均と標準偏差。表中の各（）は、平均に対する標準偏差の割合である。表の5段目は、供給RI量に対する実効投与量の割合を示す。

	$C^{15}O$	$^{15}O_2$	$C^{15}O_2$
供給RI量 [MBq]	2653 ±110 (4%)	2245 ±149 (7%)	1804 ±133 (7%)
排気RI量 [MBq]	2061 ±130 (6%)	1857 ±272 (15%)	1192 ±227 (19%)
実効投与量 [MBq]	592 ±141 (24%)	387 ±217 (56%)	612 ±219 (36%)
実効投与量/供給RI量	22%	17%	34%

図2は被検者の体重1 kgあたりの $C^{15}O$ の実効投与量を全血中の放射能濃度でプロットしたものである。相関係数は0.86で、両者に相関があることが確認できた。図3は、被検者の体重1 kgあたりの $^{15}O_2$ 、及び、 $C^{15}O_2$ の実効投与量を動脈血中放射能濃度のAUCでプロットしたものである。 $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の相関係数は、それぞれ0.66と0.79であり、相関があることが確認できた。

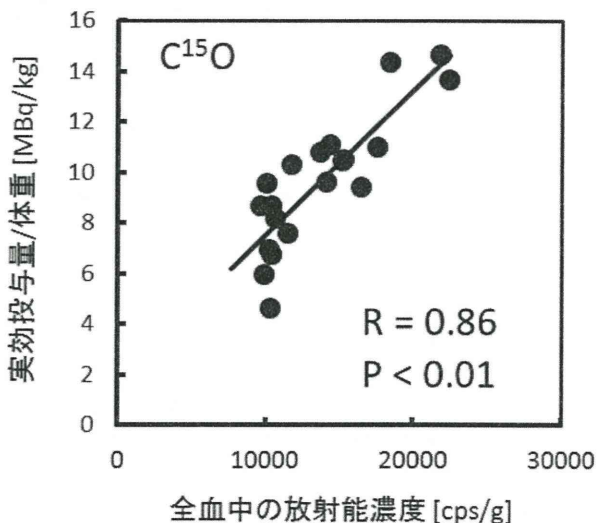


図2：体重1 kgあたりの $C^{15}O$ の実効投与量と全血中の放射能濃度との相関。

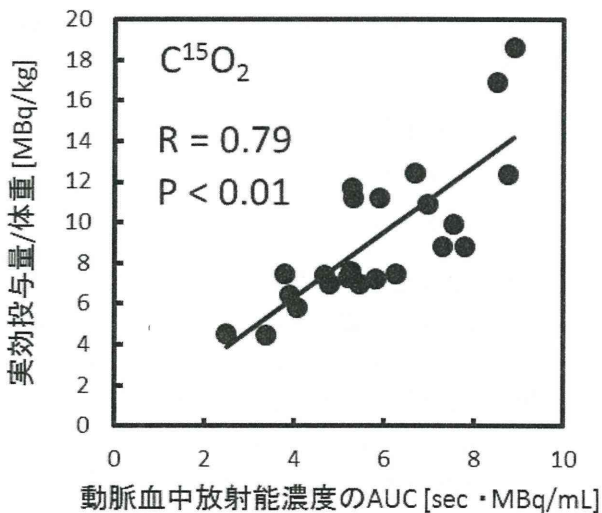
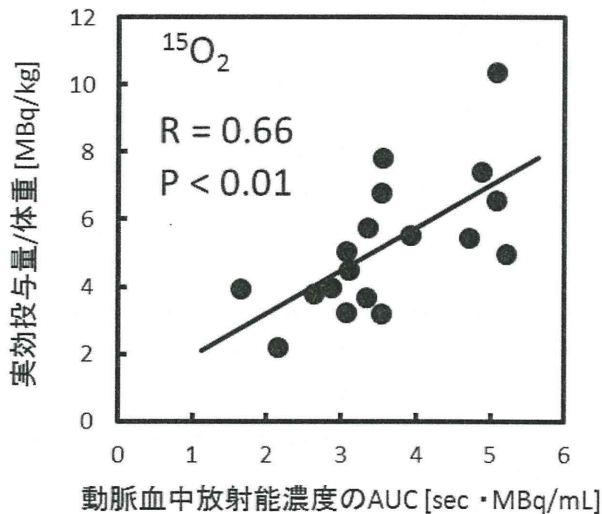


図3：体重1 kgあたりの $^{15}O_2$ （上図）、及び、 $C^{15}O_2$ （下図）の実効投与量と動脈血中放射能濃度のAUCとの相関。

D. 考察

本研究では、迅速¹⁵OガスPET検査における実効投与量を推定するためのプロトタイプ装置によって、その妥当性の評価を行った。表1から供給RI量に対する実効投与量の割合は^C¹⁵O₂が高かった。これは、CO₂の場合、肺胞気と血液の間的气体交換率が高く、^C¹⁵O₂が肺胞へ達すると速やかに血液中に取り込まれるためだと考えられる。一方、^C¹⁵Oや¹⁵O₂のガス交換率は^C¹⁵O₂よりも低く、血液中に取り込まれない分は肺に残り、呼気によって排出される。特に¹⁵O₂の場合、吸入終了後も排気RI量が振動しているのは(図1)、肺に残る¹⁵O₂が排出されているためだと考えられる。また、図2と図3の結果から、推定した実効投与量が、血中の放射能濃度を反映しており、本手法の妥当性が示されたと言える。

E. 結論

本研究によって、¹⁵OガスPET検査における実効投与量推定の妥当性を示すことができた。本手法は¹⁵OガスPET検査の無採血定量化にとって有用な情報を与えると期待される。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
 - 2.学会発表
- 1) Moriguchi T, Iguchi S, Hori Y, Morita N, Koshino K, Zeniya T, Kawashima H, Enmi J, Kudomi N, Iida H. Non-invasive estimation of arterial input function in the ¹⁵O-labeled gaseous PET study. The SNM 2012 Annual Meeting, Florida, USA, Jun 9-13, 2012
 - 2) 森口哲朗、井口智史、堀祐樹、森田奈緒美、越野一博、銭谷勉、河嶋秀和、圓見純一郎、飯田秀博. O-15ガスPET検査における無採血定量化のための呼気中の放射能濃度の測定. 第52回日本核医学会学術総会、2012年10月11-13日、札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤浩、長縄美香、関千江、高野晴成、萱野巖、須原哲也	Quantification of Neuroreceptors and Neurotransmitters	Gerhard Gründer	<i>Molecular Imaging in the Clinical Neurosciences - Neuromethods</i>	Humana Press		2012	149-161

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
<u>Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Morita N, Yamamoto A, Koshino K, Kawashima H, Zeniya T, Enmi J, Iida H.</u>	Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in ¹⁵ O-labeled gaseous PET.	<i>Nucl Instrum Methods Phys Res A.</i>	702	111-113	2013
<u>Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T.</u>	Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour.	<i>Ann Nucl Med.</i>	27(1)	25-36	2013
Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, <u>Iida H</u> , Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.	Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model.	<i>J Artif Organs.</i>	16(1)	59-65	2013
Shah NJ, Oros-Peusquens AM, Arrubla J, Zhang K, Warbrick T, Mauler J, Vahedipour K, Romanzetti S, Felder J, Celik A, Rota-Kops E, <u>Iida H</u> , Langen KJ, Herzog H, Neuner I	Advances in multimodal neuroimaging: Hybrid MR-PET and MR-PET-EEG at 3T and 9.4T.	<i>J Magn Reson.</i>	229	101-115	2013
Kudomi N, <u>Hirano Y</u> , <u>Koshino K</u> , Hayashi T, Watabe H, Fukushima K, Moriwaki H, Teramoto N, <u>Iihara K</u> , <u>Iida H</u> .	Rapid quantitative CBF and CMRO ₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵ O-labeled tracers.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	33(3)	440-448	2013
Nezu T, <u>Yokota C</u> , Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, <u>Toyoda K</u> , Matsumoto M, <u>Iida H</u> , <u>Minematsu K</u> .	Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ¹⁵ O-labeled gas and H ₂ O positron emission tomography studies.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	32(5)	844-850	2012
<u>Hirano Y, Zeniya T, 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

<u>Koshino K</u> , Watabe H, <u>Enmi J</u> , <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>	19(3)	524-533	2012
Ose T, Watabe H, Hayashi T, <u>Kudomi N</u> , 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>	39(5)	730-741	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
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
de Haan S, Harms HJ, Lubberink M, Allaart CP, Danad I, Chen WJ, Diamant M, van Rossum AC, <u>Iida H</u> , Lammertsma AA, Knaapen P.	Parametric imaging of myocardial viability using ¹⁵ O-labelled water and PET/CT: comparison with late gadolinium-enhanced CMR.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i>	39(8)	1240-1245	2012
<u>Iida H</u> , Ruotsalainen U, Maki M, Haaparnata M, Bergman J, Voipio-Pulkki LM, Nuutila P, <u>Koshino K</u> , Knuuti J.	F-18 fluorodeoxyglucose uptake and water-perfusible tissue fraction in assessment of myocardial viability.	<i>Ann Nucl Med.</i>	26(8)	644-655	2012
<u>Koshino K</u> , Fukushima K, Fukumoto M, Sasaki K, <u>Moriguchi T</u> , <u>Hori Y</u> , <u>Zeniya T</u> , Nishimura Y, Kiso K, <u>Iida H</u> .	Breath-hold CT attenuation correction for quantitative cardiac SPECT.	<i>EJNMMI Res.</i>	2(1)	33	2012
<u>Hirano Y</u> , <u>Koshino K</u> , Watabe H, Fukushima K, <u>Iida H</u> .	Monte Carlo estimation of scatter effects on quantitative myocardial blood flow and perfusable tissue fraction using 3D-PET and ¹⁵ O-water.	<i>Phys Med Biol.</i>	57(22)	7481-7492	2012
<u>Enmi J</u> , <u>Kudomi N</u> , Hayashi T, Yamamoto A, <u>Iguchi S</u> , <u>Moriguchi T</u> , <u>Hori Y</u> , <u>Koshino K</u> , <u>Zeniya T</u> , Jon Shah N, Yamada N, <u>Iida H</u> .	Quantitative assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI, without the need for arterial blood signals.	<i>Phys Med Biol.</i>	57(23)	7873-7892	2012
飯田秀博, 久富信之, 三宅義徳, 山田直明, 森田奈緒美	迅速ガスPET検査にむけて「Towards Ultra Rapid ¹⁵ O PET System」	脳と循環	17(2)	119-126	2012
Kaku Y, <u>Iihara K</u> , Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, <u>Iida H</u> , Hashimoto N.	Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	32(11)	2066-2075	2012

Yoneda H, Shirao S, Koizumi H, Oka F, Ishihara H, Ichiro K, Kitahara T, <u>Iida H</u> , Suzuki M.	Reproducibility of cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³ I-iodoamphetamine in institutions with different gamma-cameras and collimators.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	32(9)	1757-1764	2012
Kaku Y, <u>Iihara K</u> , et al.	The leptomeningeal ivy sign on fluid-attenuated inversion recovery images in moyamoya disease: positron emission tomography study.	<i>Cerebrovasc Dis.</i>		In press	
Nakagomi T, Molnar Z, <u>Taguchi A</u> , Nakano-Doi A, Lu S, Kasahara Y, Nakagomi N, Matsuyama T.	Leptomeningeal-derived doublecortin-expressing cells in poststroke brain.	<i>Stem Cells Dev.</i>	21(13)	2350-2354	2012
Kikuchi-Taura A, <u>Taguchi A</u> , 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 stromal cells.	<i>Cytherapy</i>	14(4)	441-450	2012
Hirose H, Kato H, Kikuchi-Taura A, Soma T, <u>Taguchi A</u> .	Mouse ES cells maintained in different pluripotency-promoting conditions differ in their neural differentiation propensity.	<i>In Vitro Cell Dev Biol Anim.</i>	48(3)	143-148	2012
Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, <u>Taguchi A</u> .	Neurogenesis in the Cerebral Cortex after Stroke.	<i>Stem Cells and Cancer Stem Cells</i>		In press	
Kasahara Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Matsuyama T, <u>Taguchi A</u> .	The therapeutic potential of neural stem cells in cerebral ischemia.	<i>Current Signal Transduction Therapy</i>		In press	
Tanaka H, Takafuji K, <u>Taguchi A</u> , Wiriyaermskul P, Ohgaki R, Nagamori S, Suh PG, Kanai Y.	Linkage of N-cadherin to multiple cytoskeletal elements revealed by a proteomic approach in hippocampal neurons.	<i>Neurochem Int.</i>	61(2)	240-250	2012
Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, <u>Taguchi A</u> , Matsuyama T.	Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke.	<i>Cell Death Differ.</i>	19(5)	756-767	2012
Ohshima M, <u>Tsuji M</u> , <u>Taguchi A</u> , Kasahara Y, Ikeda T.	Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.	<i>Exp Neurol.</i>	233(1)	481-489	2012
Uemura M, Kasahara Y, Nagatsuka K, <u>Taguchi A</u> .	Cell-based therapy to promote angiogenesis in the brain following ischemic damage.	<i>Curr Vasc Pharmacol</i>	10(3)	285-288	2012
Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Stern D, <u>Taguchi A</u> .	Cilostazol reduces the risk of hemorrhagic infarction after administration of tissue-type plasminogen activator in a murine stroke model.	<i>Stroke</i>	43(2)	499-506	2012

Tsuji M, <u>Taguchi A</u> , Ohshima M, Kasahara Y, Ikeda T.	Progesterone and allopregnanolone exacerbate hypoxic-ischemic brain injury in immature rats	<i>Exp Neurol.</i>	233(1)	214-220	2012
猪原匡史、笠原由紀子、 <u>田口明彦</u>	「ニューロリハの最前線」細胞移植療法による神経機能回復	分子脳血管病	11(3)	57-63	2012
Watabe T, Shimosegawa E, Watabe H, Kanai Y, Hanaoka K, Ueguchi T, Isohashi K, Kato H, Tatsumi M, <u>Hatazawa J.</u>	Quantitative evaluation of cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal anesthetized rats: 15O-labeled gas inhalation PET with MRI fusion.	<i>J Nucl Med.</i>	54	1-8	2013
Kawai N, Kawanishi M, Shindou A, <u>Kudomi N</u> , Yamamoto Y, <u>Nishiyama Y</u> , 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/CMRO ₂	<i>Interv Neuroradiol.</i>	18	264-274	2012
Takuwa H, Masamoto K, Yamazaki K, Kawaguchi H, Ikoma Y, Tajima Y, Obata T, Tomita Y, Suzuki N, <u>Kanno I</u> , Ito H.	Long-term adaptation of cerebral hemodynamic response to somatosensory stimulation during chronic hypoxia in awake mice.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	33	774-779	2013
Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Masamoto K, <u>Kanno I</u> , Suzuki N.	Potassium-induced cortical spreading depression bilaterally suppresses the electroencephalogram but only ipsilaterally affects red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries.	<i>J Neurosci Res.</i>	91(4)	578-584	2013
Yoshihara K, Takuwa H, <u>Kanno I</u> , Okawa S, Yamada Y, Masamoto K.	3D analysis of intracortical microvasculature during chronic hypoxia in mouse brains.	<i>Adv Exp Med Biol.</i>	765	357-363	2013
Masamoto K, Kawaguchi H, Ito H, <u>Kanno I</u> .	Dynamic two-photon imaging of cerebral microcirculation using fluorescently labeled red blood cells and plasma.	<i>Adv Exp Med Biol.</i>	765	163-168	2013
Takuwa H, Matsuura T, Obata T, Kawaguchi H, <u>Kanno I</u> , Ito H.	Hemodynamic changes during somatosensory stimulation in awake and isoflurane-anesthetized mice measured by laser-Doppler flowmetry.	<i>Brain Res.</i>	1472	107-112	2012
Kawaguchi H, Masamoto K, Ito H, <u>Kanno I</u> .	Image-based vessel-by-vessel analysis for red blood cell and plasma dynamics with automatic segmentation.	<i>Microvasc Res.</i>	84(2)	178-187	2012
Masamoto K, Tomita Y, Toriumi H, Aoki I, Unekawa M, Takuwa H, Itoh Y, Suzuki N, <u>Kanno I</u> .	Repeated longitudinal in vivo imaging of neuro-glio-vascular unit at the peripheral boundary of ischemia in mouse cerebral cortex.	<i>Neuroscience.</i>	212	190-200	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷