

令和元年5月21日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10356

研究課題名(和文) 同時収集型PET/MRI装置による認知症分子病態診断の高度化

研究課題名(英文) Upgrading of diagnostic functional imaging using integrated PET/MRI scanner system

研究代表者

伊藤 浩 (Ito, Hiroshi)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20360357

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：同時収集型PET/MRI装置を用いて、認知症診断に向けたPETによる脳内ブドウ糖消費量の測定の高精度化を検討した。脳萎縮の影響の補正するための部分容積効果補正では、PET/MRI装置ではPET画像と同一時間に撮像したMRI画像が得られるため、MRI画像を用いたPET画像の部分容積効果補正をより簡便かつ正確に施行することが可能であった。PET画像と同時に収集したMRI画像を用いた体動補正では、検査中の体動が避けられない認知症患者のPET検査中の体動をリアルタイムに補正することができ、検査精度の向上に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症における画像診断は、SPECTによる脳血流評価とMRIによる脳形態の評価が臨床で行われているが、今後はPETを用いた脳内ブドウ糖消費量測定による脳神経機能の評価と脳内アミロイド蓄積および脳内タウ蓄積の測定による脳病理変化の評価が行われるようになる。このような状況において、近年開発され普及し始めている同時収集型PET/MRI装置を用いてこれらの測定を高精度化し、認知症の画像診断の高度化を図ることは意義のあることと思われる。本研究の成果は認知症のPET/MRI装置を用いた新たな総合画像診断学を確立していく上での礎となりうるものである。

研究成果の概要(英文)：Upgrading of measurement of glucose metabolism in the brain using integrated PET/MRI scanner system were applied. Using simultaneously acquired PET and MRI images by PET/MRI scanner system, the partial volume correction of PET images for brain atrophy could be performed in which the coregistration of PET and MR images could be avoided. All brain regions showed increases in uptake by partial volume correction, however, almost no changes in uptake were observed in the cerebellum and parahippocampal gyrus which showed highest gray matter fractions. The real-time motion correction of PET images using simultaneously measured MRI images could be performed by PET/MRI. The real-time motion correction revealed increasing accuracy of diagnostic imaging for dementia. Since the motion of head during PET scanning could not be avoided in patients with dementia and related neurodegenerative diseases, such real-time motion correction system might be useful.

研究分野：核医学(特に脳神経核医学)、放射線画像診断学(特に神経放射線診断学)

キーワード：PET/MRI FDG 認知症 体動補正 部分容積効果補正

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病をはじめとする認知症の脳病理変化および脳病態生理変化は、アミロイドの蓄積、脳神経機能の低下、タウの蓄積および神経原線維変化、脳萎縮性変化の順に出現し、認知機能障害等の臨床症状の発症へと進行する。これらの脳病理変化および脳病態生理変化を生体において画像化する手段として PET および MRI が用いられている。

脳神経機能の低下の評価は[F-18]FDG を用いた脳内ブドウ糖消費量の画像化により行われるが、MRI による脳萎縮の影響の補正が測定の高精度化に必要である¹⁾。また、MRI では拡散テンソル撮像による神経線維の異方性の評価や、黒質ニューロメラニン撮像によるドーパミン作動性神経系の機能評価も併せて行うことができ、脳神経機能の評価指標となる可能性も示唆されている。一方、認知症の PET 検査においては、検査中の患者の体動による測定精度の低下が問題となり、正確な PET 測定のためにはこれを補正する必要がある。体動補正法としては、光学カメラによる体動の追跡や PET 画像からの体動の検知などの手段による方法が報告されている。

近年開発された同時収集型の PET/MRI 装置では、PET 検査と同時に MRI の撮像を施行することができ、PET 画像と MRI 画像の空間的位置が一致している。このため、PET による脳内ブドウ糖消費量の評価における脳萎縮の影響の補正など、PET 計測の高精度化に必要な MRI 画像を高い空間的位置精度で撮像することが可能であり、拡散テンソル画像や黒質ニューロメラニン画像も PET と同一空間的位置で同時に計測可能である。また、PET と同時に撮像する MRI 画像を利用して体動をモニタリングし、PET 画像の体動補正をリアルタイムに行うことも可能であり臨床に実用化されている。

2. 研究の目的

本研究では、福島県立医科大学に国内第 1 号機として導入された同時収集型 PET/MRI 装置を用い、認知症診断に向けた PET および MRI によるブドウ糖消費量の測定の高精度化を、脳萎縮の影響の補正や体動補正も含めて行う。また黒質ニューロメラニンといった MRI による脳機能指標も PET と同時に計測することにより、アルツハイマー病の分子病態診断の高度化を図る。

3. 研究の方法

(1) 同時収集型 PET/MRI 装置を用いたアルツハイマー病の病態診断の高度化に向け、脳内ブドウ糖消費量測定の高精度化のための部分容積効果補正(Partial Volume Correction: PVC)について検討した。40~50 才代の健常者 5 名を対象に[F-18]FDG による PET/MRI 検査を施行した。PET/MRI 検査は[F-18]FDG の静脈内注射の 45 分後より 40 分間の PET 撮像をリストモードで行い、PET 撮像と同時に MR により脳形態評価用の T1 強調ボリューム画像の撮像を施行した。

T1 強調ボリューム画像を撮像している時間(静注 51 分後より 5 分間)の PET 画像データをサイノグラム上で切り出して画像再構成し、T1 強調ボリューム画像と同一時間に撮像した PET 画像を得た。PET 画像の放射能濃度と体重および[F-18]FDG の投与量から Standard Uptake Value (SUV) 値の画像を計算した。T1 強調ボリューム画像および PET 画像を SPM12 の DARTEL により解剖学的に標準化し、T1 強調ボリューム画像から灰白質と白質の画像を抽出して Muller-Gartner の方法²⁾により PVC を行った。関心領域は Automated Anatomical Labeling (AAL)テンプレートを灰白質画像でマスクして設定した。

(2) 認知症鑑別診断への応用に向けた脳内ドーパミン作動性神経系の機能評価の試みと、アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積の PET/MRI 装置による測定を行った。脳内ドーパミン作動性神経系の機能評価については、40~50 才代の健常者 5 名を対象に[F-18]FDG による PET/MRI 検査を施行した。PET/MRI 検査は[F-18]FDG の静脈内注射の 45 分後より 40 分間の PET 撮像をリストモードで行い、PET 撮像と同時に MRI により脳形態評価用の T1 強調ボリューム画像およびニューロメラニン画像の撮像を施行した。

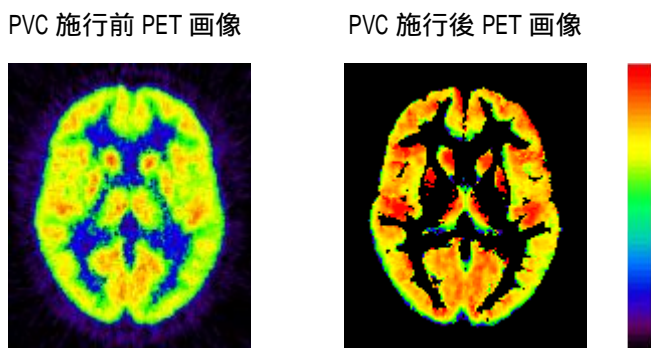
T1 強調ボリューム画像を撮像している時間(静注 51 分後より 5 分間)の PET 画像データをサイノグラム上で切り出して画像再構成し、T1 強調ボリューム画像と同一時間に撮像した PET 画像を得た。PET 画像の放射能濃度と体重および[F-18]FDG の投与量から SUV 値の画像を計算した。T1 強調ボリューム画像を参照しながら PET 画像およびニューロメラニン画像上で黒質に関心領域を設定し、上小脳脚交差部を参照部位としてニューロメラニン濃度を定量した。

(3) アルツハイマー病患者および健常者における脳内ブドウ糖消費量の PET/MRI 装置による測定を行い、PET/MRI 装置によるリアルタイム体動補正と PET 画像の MRI による減弱補正が診断能に与える影響を調べた。アルツハイマー病患者 6 名および健常者 7 名を対象に、[F-18]FDG 静注 45 分後より 5 分間の PET 撮像を PET/MRI 装置で行い、PET 撮像と同時に MRI で BOLD 信号の毎秒の撮像を行うことにより PET 撮像中の体動のデータを得た。また、PET 画像の減弱補正用画像データを MRI の DIXON 法および UTE 法により得た。PET 画像の放射能濃度と体重および[F-18]FDG の投与量から SUV 値の画像を計算し、脳内局所に関心領域を設定した。

4. 研究成果

(1) 小脳、海馬傍回では、PVCによりPET画像のSUV値はほとんど変化しなかったが、その他の大脳皮質域ではPVCによりSUV値は10%~36%上昇した(図1)。関心領域内の灰白質の割合が低い領域では、PVCによりSUV値がより上昇する傾向がみられた。PET/MRI装置ではMRI画像と同一時間に撮像したPET画像が得られるため、両画像の位置合わせの必要がなく、より簡便かつ正確にPVCを施行することが可能であった。

図1



(2) 健常者間の個人差においてはニューロメラニン濃度とブドウ糖消費量との間には有意な相関はみられなかった。黒質において、ニューロメラニン濃度は、ドーパミン作動性神経系の前シナプス機能であるドーパミン生成能やドーパミントランスポーター分布密度との間には有意な相関関係はないが、後シナプス機能であるドーパミン D₂ レセプター分布密度との間には有意な正相関がみられることが報告されており、ドーパミン作動性神経系のオートレセプター機能との関連が示唆されている³⁾。本研究により、これらのドーパミン作動性神経系機能と黒質におけるブドウ糖消費量との間には関連がないことが示唆されたが、これについては、今後被験者数を増やしてこの相関についてより正確に調べる必要がある。

(3) DIXON法により減弱補正用を行った場合は、頭蓋骨を描出できるUTE法を用いたときよりも健常者群の大脳皮質域でSUV値が6%過小評価され、アルツハイマー病患者群では2%過小評価された(表1)。また、減弱補正法の違いによるSUV値の違いには脳内局所差がみられ、頭頂葉でSUV値の違いがより顕著となる傾向がみられた。PET画像上のアルツハイマー病の病変検出能については、海馬傍回においてUTE法を用いた方が検出能が高かった。一方、リアルタイム体動補正の有無によるSUV値の有意な変化は健常者群、アルツハイマー病患者群共にみられなかったが、病変検出能については、海馬傍回においてリアルタイム体動補正を適用した方が検出能が高かった。検査中の体動が避けられないアルツハイマー病患者のPET検査においては、リアルタイム体動補正が検査精度の向上に寄与する可能性が示唆された。

表1 大脳皮質域のSUV値

	健常群	アルツハイマー病群
DIXON法・リアルタイム体動補正なし	5.67 ± 1.03	4.73 ± 1.28
DIXON法・リアルタイム体動補正あり	5.67 ± 1.02	4.75 ± 1.31
UTE法・リアルタイム体動補正なし	6.06 ± 1.10	4.84 ± 1.38
UTE法・リアルタイム体動補正あり	6.07 ± 1.09	4.83 ± 1.38

<引用文献>

(1) Ito H, et al. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F]FACT: comparison with [¹¹C]PIB. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41: 745-754.

(2) Müller-Gärtner HW, et al. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 571-583.

(3) Ito H, et al. Normative data of dopaminergic neurotransmission functions in substantia nigra measured with MRI and PET: Neuromelanin, dopamine synthesis, dopamine transporters, and dopamine D₂ receptors. Neuroimage 2017; 158: 12-17.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計17件)

1. Takahashi M, Urushihata T, Takuwa H, Sakata K, Takado Y, Shimizu E, Suhara T, Higuchi M, Ito H. Imaging of neuronal activity in awake mice by measurements of

flavoprotein autofluorescence corrected for cerebral blood flow. *Front Neurosci* 2018; 11: 723.

DOI: 10.3389/fnins.2017.00723

2. Kanno I, Seki C, Takuwa H, Jin ZH, Boturyn D, Dmy P, Furukawa T, Saga T, Ito H, Masamoto K. Positron emission tomography of cerebral angiogenesis and TSPO expression in a mouse model of chronic hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 687-696.

DOI: 10.1177/0271678X16689800

3. Urushihata T, Takuwa H, Seki C, Tachibana Y, Takahashi M, Kershaw J, Takado Y, Aoki I, Higuchi M, Ito H, Obata T. Water diffusion in the brain of chronic hypoperfusion model mice: a study considering the effect of blood flow. *Magn Reson Med Sci* 2018; 17: 318-324.

DOI: 10.2463/mrms.mp.2017-0149

4. Yokokawa K, Ito T, Takahata K, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Ikoma Y, Isato A, Zhang MR, Kawamura K, Ito H, Takahashi H, Suhara T, Yamada M. Neuromolecular basis of faded perception associated with unreality experience. *Sci Rep* 2018; 8: 8062.

DOI: 10.1038/s41598-018-26382-9

5. Hamada H, Matsuzawa D, Sutoh C, Hirano Y, Chakraborty S, Ito H, Tsuji H, Obata T, Shimizu E. Comparison of brain activity between motor imagery and mental rotation of the hand tasks: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Imaging Behav* 2018; 12: 1596-1606.

DOI: 10.1007/s11682-017-9821-9

6. Kimura Y, Maeda J, Yamada M, Takahata K, Yokokawa K, Ikoma Y, Seki C, Ito H, Higuchi M, Suhara T. Measurement of psychological state changes at low dopamine transporter occupancy following a clinical dose of mazindol. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234 :323-328.

DOI: 10.1007/s00213-016-4464-x

7. Ito H, Takuwa H, Tajima Y, Kawaguchi H, Urushihata T, Taniguchi J, Ikoma Y, Seki C, Ibaraki M, Masamoto K, Kanno I. Changes in effective diffusivity for oxygen during neural activation and deactivation estimated from capillary diameter measured by two-photon laser microscope *J Physiol Sci* 2017; 67: 325-330.

DOI: 10.1007/s12576-016-0466-z

8. Ito H, Ikoma Y, Seki C, Kimura Y, Kawaguchi H, Takuwa H, Ichise M, Suhara T, Kanno I. Visual evaluation of kinetic characteristics of PET probe for neuroreceptors using a two-phase graphic plot analysis. *Ann Nucl Med* 2017; 31: 273-282.

DOI: 10.1007/s12149-017-1155-6

9. Suhara T, Chaki S, Kimura H, Furusawa M, Matsumoto M, Ogura H, Negishi T, Saijo T, Higuchi M, Omura T, Watanabe R, Miyoshi S, Nakatani N, Yamamoto N, Liou SY, Takado Y, Maeda J, Okamoto Y, Okubo Y, Yamada M, Ito H, Walton NM, Yamawaki S. Indications of success: Strategies for utilizing neuroimaging biomarkers in CNS drug discovery and development: CINP/JSNP working group report. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 285-294.

DOI: 10.1093/ijnp/pyw111

10. Ito H, Kawaguchi H, Kodaka F, Takuwa H, Ikoma Y, Shimada H, Kimura Y, Seki C, Kubo H, Ishii S, Takano H, Suhara T. Normative data of dopaminergic neurotransmission functions in substantia nigra measured with MRI and PET: Neuromelanin, dopamine synthesis, dopamine transporters, and dopamine D₂ receptors. *Neuroimage* 2017; 158: 12-17.

DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.066

11. Takano H, Ito S, Zhang X, Ito H, Zhang MR, Suzuki H, Maeda K, Kusuhara H, Suhara T, Sugiyama Y. Possible role of organic cation transporters in the distribution of [¹¹C]sulpiride, a dopamine D₂ receptor antagonist. *J Pharm Sci* 2017; 106: 2558-2565.

DOI: 10.1016/j.xphs.2017.05.006

12. Thongpraparn T, Ikoma Y, Shiraishi T, Yamaya T, Ito H. Effects of point spread

function-based image reconstruction on neuroreceptor binding in positron emission tomography study with [¹¹C]FLB 457. Radiol Phys Technol 2016; 9: 127-137.

13. Kawaguchi H, Shimada H, Kodaka F, Suzuki M, Shinotoh H, Hirano S, Kershaw J, Inoue Y, Nakamura M, Sasai T, Kobayashi M, Suhara T, Ito H. Principal component analysis of multimodal neuromelanin MRI and dopamine transporter PET data provides a specific metric for the nigral dopaminergic neuronal density. PLoS One 2016; 11: e0151191.

14. Matsubara K, Ibaraki M, Shimada H, Ikoma Y, Suhara T, Kinoshita T, Ito H. Impact of spillover from white matter by partial volume effect on quantification of amyloid deposition with [¹¹C]PiB PET. Neuroimage 2016; 143: 316-324.

15. Ishii S, Hara T, Nanbu T, Suenaga H, Sugawara S, Kuroiwa D, Sekino H, Miyajima M, Kubo H, Oriuchi N, Ito H. Optimized workflow and imaging protocols for whole-body oncologic PET/MRI. Jpn J Radiol 2016; 34: 754-762.

16. 伊藤 浩. ここまで進んだ核医学の最新型装置 PET/MRI による診断と今後の展望. 新医療 2016; 43: 29-32.

17. 伊藤 浩、石井士朗、南部武幸、久保 均、宮嶋正之、関野啓史、黒岩大地、末永博紀、菅原茂耕、長谷川 靖、橋本直人、織内 昇. 核医学機器の進歩 PET/MRI の有用性と技術的展望. Rad Fan 2016; 14: 28-30.

〔学会発表〕(計9件)

1. 伊藤 浩. 福島県立医科大学におけるサイクロトロンの利用状況と今後の予定. 第8回南東北原子力シンポジウム. 福島市、2018年.

2. 伊藤 浩. PET核医学エキスパートセミナー 臨床1 脳神経. 第18回日本核医学会春季大会. 東京都港区、2018年.

3. Ito H, Nambu T, Matsubara K, Kubo H, Oriuchi N, Ishii S. Correction of partial volume effect of cerebral glucose metabolism images measured by PET/MRI. SNMMI 2018 Annual Meeting, Philadelphia, PA, USA, 2018年.

4. 伊藤 浩、松原佳亮、茨木正信、石井士朗、上野賢一、正木信夫、柏岡秀紀. ニューロイメージングプラットフォームにおける0-15標識ガスPET文献データベースの作成. 第58回日本核医学会学術総会. 沖縄県宜野湾市、2018年.

5. 伊藤 浩. 核医学3: 脳 神経変性疾患の核医学診断. 第76回日本医学放射線学会総会. 横浜市、2017年.

6. 伊藤 浩. PET診断: 押さえないポイント. PET/MRIの臨床応用. 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 松山市、2017年.

7. 伊藤 浩、石井士朗、菅原茂耕、末永博紀、黒岩大地、関野啓史、宮嶋正之、長谷川靖、橋本直人、南部武幸、久保 均、織内 昇、松原佳亮. PET/MRIを用いた脳グルコース代謝画像の部分容積効果補正. 第57回日本核医学会学術総会. 横浜市、2017年.

8. Ito H, Kawaguchi H, Ikoma Y, Shimada H, Kimura Y, Seki C, Takawa H, Suhara T. Multimodal database of dopaminergic neurotransmission functions in substantia nigra measured by MRI and PET. SNMMI 2016 Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2016年.

9. 伊藤 浩、川口拓之、生駒洋子、島田斉、木村泰之、関 千江、田桑弘之、菅野 巖、須原哲也. PETおよびMRIを用いた黒質におけるドーパミン作動性神経伝達機能のイメージング. 第56回日本核医学会学術総会. 名古屋市、2016年.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

福島県立医科大学先端臨床研究センターホームページ

<http://www.fmu.ac.jp/home/acrc/>

福島県立医科大学放射線医学講座ホームページ

<http://www.fmu.ac.jp/cms/rad/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：久保 均

ローマ字氏名：Hitoshi Kubo

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：ふくしま国際医療科学センター

職名：教授

研究者番号（8桁）：00325292

研究分担者氏名：富永 英之

ローマ字氏名：Hideyuki Tominaga

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：ふくしま国際医療科学センター

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00393348

研究分担者氏名：村上 丈伸

ローマ字氏名：Takenobu Murakami

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：00403428

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。