様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月 １９ 日現在

機関番号：８２５０２
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ１９８８２

研究課題名（和文）アミロイドPETにおける自動定量評価法の開発

研究課題名（英文）Development of an automated quantification tool for amyloid PET

研究代表者
赤松　剛（Akamatsu, Go）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所　計測・線量評価部・博士研究員（任非）

研究者番号：００７２６５５７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：アミロイドPET検査は脳内のアミロイドβ蛋白の沈着を非侵襲的に画像化・定量化でき、アルツハイマー病等の認知症の研究、診療、および治療薬開発に役立つと考えられています。これまでアミロイドPETに対して定量評価（アミロイドβ蛋白の沈着程度の数値化）を行う場合には、より脳の構造を詳細に画像化できるMRIが必要でした。本研究では、MRIを必要としない、より簡便で実用性が高い定量評価手法を開発しました。さらに開発した手法を実際のアミロイドPET画像に適用し、その有用性を示しました。研究成果は学術論文として報告するとともに、国内外において特許申請を行いました。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまではMRIの撮像や高価な画像処理ソフトウェアが必要であったアミロイドPETの定量評価が、MRIなしで簡便に安価で実施できるようになります。その結果、アミロイドPETの読影補助や経時的変化の評価が研究や診療において広く実施できるようになります。ひいては、アルツハイマー病等の認知症の研究、診療、治療薬開発の促進につながると期待されます。

研究成果の概要（英文）：Brain amyloid PET plays an important role in detection of in vivo amyloid-beta (Aβ) plaque deposition as a biomarker of Alzheimer's disease (AD). Quantitative analysis of amyloid PET has been widely performed to accurately measure amyloid deposition, especially in clinical research and trial. However, an individual high-resolution MRI was required for amyloid PET quantification process. Therefore, we developed a PET-only amyloid quantification method in this study.
The research findings were published in academic journals and we applied for Japan and US patents.

研究分野：核医学

キーワード：核医学　PET　アミロイドPET　認知症　アルツハイマー病

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

日本国内における認知症患者は約 462 万人、軽度認知障害は約 400 万人と推定されている（2012 年時点）。認知症の原因疾患はアルツハイマー病（Alzheimer’s disease: AD）が約 50%を占めており、AD に対する疾患修飾薬の実用化が切望されている。これまでの研究から AD の病態進展を反映するバイオマーカーが明らかになってきた。AD は、認知症を発症する 10 年以上前から、脳の神経細胞外へのアミロイドβ蛋白の沈着（老人斑の形成）が始まると考えられている。その後病気が進行すると、神経細胞内のタウ蛋白の沈着（神経原線維変化）、神経細胞障害が起こり、認知症の臨床症状が出現する。AD の最早期の変化であるアミロイドβ蛋白の脳内沈着を直接可視化できるのは、現時点ではアミロイド PET だけである。

研究開始時点（2016 年）では、すでに複数のアミロイド PET イメージング剤の合成装置が薬機法で承認されていたが、2019 年現在、さらに放射性医薬品として複数の薬剤が承認されている。放射性医薬品はいわゆるデリバリ薬剤として、サイクロトロンを保有していない医療機関にも供給できる。今後、アミロイド PET が一般的な画像診断技術として普及すれば、AD 等の認知症の診断、研究、治療薬開発により一層重要な役割を果たすと考えられる。

アミロイド PET に関するガイドラインとして、日本核医学会・日本認知症学会・日本神経学会の 3 学会が合同で「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン」（改訂第 2 版 2017 年 11 月）を発表している。本ガイドラインでは、アミロイド PET の意義は“脳における老人斑の密度を推定すること”としており、診療においては、定量的測定の意義や治療効果判定に使えるかどうかは未確立であるとしている。一方で、研究や治療薬治験においては定量評価が盛んに行われており、読影補助に使用できるという点や老人斑密度の経時的変化を評価できるという点での有用性が数多く報告されている。アミロイド PET を診療や研究で最大限活用するためには、客観的かつ定量的な評価が必要である。

アミロイド PET の定量評価としては、大脳皮質における特異的集積と、小脳皮質などの非特異的集積の比（standardized uptake value ratio: SUVR）を算出して評価することが多い。これまでは、同時期に撮像された 3D の MRI とアミロイド PET 画像との位置合わせ（レジストレーション）を行い、MRI で解剖学的な標準化処理（非線形変換と線形変換の組み合わせ）を行い、その変換量を PET 画像に適用することで PET 画像を標準化して解析を行う、という方法が主流であった。しかし、解剖学的標準化や関心領域（region-of-interest: ROI）の設定には 3D の MRI が必要であること（撮像に 10 分程度かかる、ペースメーカーなどで MRI 撮像できない方もいる）、MRI は幾何学的な歪みがあること、手法が煩雑でありエラーが起きやすいこと、高価な画像解析ソフトウェアが必要であることなどが欠点として挙げられる。また、MRI や PET 画像上で ROI をマニュアルで設定することもあるが、恣意性が高く個人差が大きいため、再現性が悪い。そのため、テンプレート化された ROI を使用することで、個人差を無くすといった手法がとられている。現在は、Automated-Anatomical-Labeling-ROI (AAL-ROI)などの解剖学的な脳領域分類に基づいた ROI テンプレートがよく使用されているが、アミロイドβ蛋白が特異的に沈着する領域に基づいていないことや、灰白質領域を抽出する手法が必須であることから、アミロイド PET の評価には適していない。また、ROI テンプレートは標準脳上で定義されているため、適用するためには PET 画像の解剖学的標準化が必須である。

こういった状況から、アミロイド PET の定量評価を実用化するためには、PET 画像のみで解剖学的標準化を行う手法と、アミロイド PET 評価用の ROI テンプレートが求められている。また、精度や再現性を良くするためには、誰でも同様に自動で評価できることが望ましい。さらに、提案手法を広く普及させるためには、汎用解析プログラムを製作することが望ましい。

２．研究の目的

以上の背景から、本研究ではアミロイド PET において PET 画像のみを用いて自動で精度良く定量評価ができる手法を開発し、汎用解析プログラムとして実用化することを目的とする。

３．研究の方法

上記の目的を達成するために、以下の手順で研究開発を行った。

（１）MRI を用いずに、アミロイド PET 画像を解剖学的標準化できる手法の開発
（２）アミロイド PET 定量評価用の ROI テンプレートの作成
（３）提案手法の有用性を臨床画像を対象として検証
（４）提案手法を用いた自動定量評価プログラムの製作

（１）では、アミロイド PET は陽性と陰性で脳内の放射能分布が大きく異なる点に着目した。解剖学的標準化処理を行う際の標準脳は通常１つであるが、本研究では陽性標準脳（陽性テンプレート）と陰性標準脳（陰性テンプレート）の２つを採用した。これら陽性・陰性テンプレートは、典型的な陽性・陰性画像を約 10 例ずつ集め、それぞれ MRI を用いて解剖学的標準化を行ったのちに加算平均することで作成した。実際の解析では、まずアミロイド PET 画像を陽性テンプレートと陰性テンプレートの両方を用いてそれぞれ解剖学的標準化を行い、標準化された画像と、対応するテンプレートとの類似度が高い方を採用する、という手順を採用した。このように複数の標準脳を用いて、より一致度が高い方を採用する手法を“アダプティブテンプレート法”と名付けた。

（２）では、^{11}C-PiB（アミロイド PET イメージング剤の 1 つ）が特異的に集積する領域に基づいて、アミロイド PET 用の ROI テンプレートを作成した。まず、陽性テンプレートにおいて SUVR が 1.7 以上となる領域（PiB が特異的および非特異的に集積する領域）を閾値処理にて抽出した。また、陰性テンプレートにおいても同様に、SUVR が 1.7 以上となる領域（PiB が非特異的に集積する領域）を抽出した。この SUVR 1.7 という閾値は、非特異的に PiB が集積する領域と、陰性テンプレートにおける脳の白質領域が視覚的に最も一致した時の値である。さらに、陽性テンプレートにおける SUVR 1.7 以上の領域から、陰性テンプレートにおける SUVR 1.7 以上の領域を削除することで、PiB が特異的に集積する領域を抽出した。この領域を基にして、アミロイド PET 用の ROI テンプレートを作成した。本 ROI テンプレートは Empirically PiB-prone ROI (EPP-ROI)と名付けた。

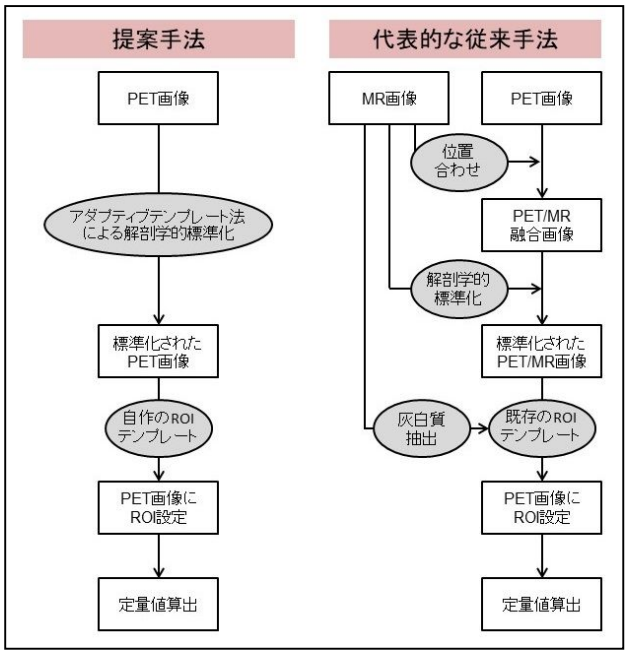

図１．提案手法と従来手法の比較

（３）では、（１）と（２）の成果を組み合わせた提案手法（図１）を臨床画像に適用することで、その有用性を検証した。

（４）では、自動定量評価プログラムを製作した。製作したプログラムは汎用 PC 上で動作するため、高価な画像解析ソフトウェアがなくても誰でも再現性よく定量評価ができるようになった。

４．研究成果

上記（１）の成果であるアダプティブテンプレート法により、MRI を用いなくてもアミロイド PET 画像の解剖学的標準化を精度良く実施できるようになった。また、（２）の成果である EPP-ROI と組み合わせることにより、アミロイド PET の自動定量評価を実現した。さらに、汎用 PC で動作する自動定量評価プログラムを製作し、誰でも再現性よく定量評価ができるようになった。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 2 件）

(1) 赤松剛，大西章仁，相田一樹，井狩彌彦，山本泰司，千田道雄．認知症を対象としたアミロイド PET における撮像技術と画像解析．日本放射線技術学会雑誌．2017;73:298–308. 査読有り．DOI: 10.6009/jjrt.2017_JSRT_73.4.298

(2) Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishida H, Aita K, Sasaki M, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M. Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive template and empirically pre-defined ROI. Phys Med Biol. 2016;61:5768–5780. Peer reviewed. DOI: 10.1088/0031-9155/61/15/5768

〔学会発表〕（計 10 件）

(1) Akamatsu G, Ikari Y, Iwao Y, Tashima H, Miki S, Yamaya T, Senda M. Development of simple and adaptive programs for quantification of amyloid PET images. 第 74 回日本放射線技術学会総会学術大会，横浜，2018.

(2) Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Matsumoto K, Yamamoto Y, Senda M. Voxel-based statistical analysis of amyloid PET scans in the J-ADNI multi-center study. 64th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver, US, 2017.

(3) **赤松剛，井狩彌彦，大西章仁，山本泰司，千田道雄．**J-ADNI **研究データを用いたアミロイド** PET equivocal **症例に対する統計画像解析の有用性．第** 57 **回日本核医学会学術総会，横浜，**2017.

(4) Akamatsu G, Ohnishi A, Ikari Y, Yamamoto Y, Senda M. Voxel-based statistical analysis of amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. **第** 73 **回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜,** 2017.

(5) Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishio T, Nishida H, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M. Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive atlas and empirically pre-defined ROI template. 63rd Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, San Diego, US, 2016.

(6) **赤松剛，井狩彌彦，大西章仁，千田道雄．アミロイド** PET **における** PET **画像のみを用いる定量評価方法の開発．第** 11 **回日本分子イメージング学会総会・学術大会，神戸，**2016.

他 4 **件**

〔図書〕
なし

〔産業財産権〕
○取得状況（計 1 **件）**

ROI setting technique for imaging test of living body. Inventors: Go Akamatsu, Michio Senda, Yasuhiko Ikari, Shuya Miki. Applicants: Foundation for biomedical research and innovation (FBRI); Nihon medi-physics co., Ltd., USA. Patent No. 10,055,665 B2 (2018)

〔その他〕
なし

６．研究組織

(1)**研究分担者**
なし

(2)**研究協力者**
井狩　彌彦 (IKARI, yasuhiko)
三木　秀哉 (MIKI, shuya)
大西　章仁 (OHNISHI, akihito)
山本　泰司 (YAMAMOTO, yasuji)
千田　道雄 (SENDA, michio)

※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。