

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 8日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591561

研究課題名（和文） 一体型PET-MRI装置による脳虚血時の脳循環代謝研究

研究課題名（英文） Cerebral perfusion and metabolism study of brain ischemia using an integrated PET/MR system.

研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA EKU)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30370258

研究成果の概要（和文）：ポジトロン断層画像（PET）と磁気共鳴断層画像（MRI）を同時に撮影することが可能な小動物用PET-MRI一体型装置（自作）を用いて、ラット脳虚血モデルにおける定量的脳循環酸素代謝測定や活性化ミクログリアの神経炎症に関するイメージングを行った。PETとMRIを同時時間軸で撮像することにより、PET画像上の所見をMRI T2強調画像上の脳梗塞部位と精度良く対比することが可能であった。

研究成果の概要（英文）：We investigated quantitative cerebral perfusion and oxygen metabolism measurement and neuro-inflammation imaging in the rat model of brain ischemia using an original integrated PET/MR system. By the simultaneous scanning of PET and MR images, PET findings were accurately comparable with the infarcted areas on MR T₂-weighted images.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：脳・神経、神経科学、放射線

1. 研究開始当初の背景

我々は、保健医療分野における基礎研究推進事業（プロジェクトID番号06-35）の支援を受け、世界初の動物用PET-MRI（永久磁石型）を開発した。この装置は形態情報と機能情報を統合的かつ経時的に収集することを可能にし、動物疾患モデルの病態を解析する生体イメージング装置として注目を集めている。

動物疾患モデルのうち、脳虚血は脳灌流圧の低下に伴う脳組織障害が段階的に発生す

ることが知られており、実験的および臨床的に組織障害の種類と脳血流量に関する虚血閾値との関係が明らかとなっている。一連の変化に対して、PETではH₂¹⁵Oをトレーサーとして脳血流量測定を行うことにより虚血閾値の測定が可能であり、さらに¹¹C-methionineや¹¹C-tyrosineなどのアミノ酸トレーサーを用いた蛋白合成能評価や¹⁵O₂ガスおよび¹⁸F-fluoro-deoxyglucose（¹⁸F-FDG）を用いた酸素代謝および糖代謝測定による好気性・嫌気性代謝の評価とエネルギー

ギー障害の関係、 ^{14}C -fulmazenil を用いた中枢性ベンゾジアゼピン受容体分布測定による神経細胞機能評価が可能であり、断層像としてこれらの組織障害を可視化することができる。一方、MRI では ^1H -MRSpectroscopy (^1H -MRS) を用いた乳酸生成の評価や、拡散強調画像を用いた水分子拡散係数測定により細胞性浮腫の発生を画像化することが可能である。しかし、これらの知見は PET と MRI の独立測定に基づくものであり、脳組織障害に関係する様々な因子を同時時間軸で観察できる手法は確立されていない。

PET 装置と MRI 装置の一体化は、両装置に特徴的な機能画像診断が同時時間軸で行える利点に加えて、MRI の高い空間分解能により、PET 画像と MRI 画像の画像融合 (image fusion) が可能となり、機能障害部位の正確な解剖学的同定が容易となることから、特に実験用小動物での有用性が期待されている。しかし、MRI 装置の磁場に対して PET 装置の金属部分が干渉するため、一体型装置の実験機あるいは臨床機の開発は途上にある。昨年、われわれは磁場に影響を及ぼさない光ファイバーを検出器とした PET 装置をオープン型 MRI 装置に組み込むことによって、一体型 PET-MRI 装置の開発に成功し、2008 年の米国核医学会で報告した。

2. 研究の目的

本研究では、一体型 PET-MRI 装置を用いて、脳虚血モデルでの MRA による閉塞・開存血管のモニタリングや image fusion による解剖学的な同定を正確に行いつつ、核医学的トレーサーによる定量的な脳循環酸素代謝測定および神経炎症に関連した神経受容体測定と、MRI による梗塞巣の進展範囲について同時測定を施行し、脳組織障害の発生に関する因子を多角的に可視化し、解析するにあたって一体型 PET-MRI 装置の有用性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

平成 21 年度は一体型 PET-MRI 装置による脳血管系の画像化と PET 画像との重ね合わせ解析が可能であるかについて検証を行った。正常 Sprague-Dawley ラット (S-D ラット、第 8 週齢、約 250g) の頭部 MRAngiography (MRA) の撮像系列は 3D Time-of-Flight による FLASH 法 (gradient echo 法) で、Flip Angle=90 度、撮影視野 60mm、TR=50msec、TE=6.14 または 7.6msec、TI=3000msec、NEX 1 回、256 × 128 matrix、64 断面、0.94mm 厚/断面を用い、造影剤未使用、使用 (マグネビスト 0.1ml 静注、11 分後撮像) に分けて撮影し、頸部から頭部の血管系の描出を試みた。MRA とともに MRI T_1 および T_2 強調画像を撮影し、 ^{18}F -FDG あるいは H_2^{15}O PET 画像との image fusion について検討した。

平成 22 年度は定量的な脳循環酸素代謝測

定の確立を目指し、最も基本的な ^{15}O ガス吸入による PET 脳循環酸素代謝定量測定と MRI 同時撮像による解剖学的局所部位同定に向けた実験を施行した。正常 S-D ラットにドルミカムおよびセラクターによる筋注麻酔後、一側の大腿動脈にカニューレを施行し、気管切開を行い、チューブを挿入して ^{15}O ガス供給ラインに接続した。PET-MR 装置にて脳血液量 (CBV)、脳血流量 (CBF)、脳酸素消費量 (CMRO_2)、脳酸素摂取率 (OEF) の算出を目的として C^{15}O ガス、 C^{15}O_2 ガス、 O_2 ガスの吸入を行う手技について検討を行い、脳内放射能濃度が定常状態に到達するまでに必要な持続吸入時間を検証した。また、これらの PET 画像について、同時に撮像した MRI T_2 強調画像による解剖学的な部位の同定が可能であるかについて検討を行った。

平成 23 年度は前年度に検証した一体型 PET-MRI 装置による ^{15}O ガス吸入法を用いた脳循環酸素代謝測定により、小動物の CBF、 CMRO_2 、OEF、CBV の正常値測定を行い、加えて虚血脳における脳循環酸素代謝測定の可能性について検討した。正常 S-D ラットを用いて、steady-state 法に基づいた C^{15}O ガス、 O_2 ガスの定常吸入を行うと同時に、一側大腿動脈から採血を施行して放射能入力関数を計測し、定量的に CBF、 CMRO_2 、OEF を算出した。また、同種の S-D ラットに対し、一側性 (左側) 内頸動脈閉塞-再灌流モデル (小泉モデル) を作成し、虚血 90 分後に再灌流を行い、一体型 PET-MR 装置による脳循環酸素代謝測定を行った。左内頸動脈には、外頸動脈を結紮後に 4-0 ナイロン糸先端部分に歯科用コーティング剤を塗布して作成した栓子を内頸-外頸動脈分岐部から前交通動脈分岐部まで挿入して閉塞した。さらに同様の脳虚血モデル作成 4 日後の S-D ラットに GABA_A 受容体アゴニストである ^{14}C -DPA713 を 6MBq 静注し、活性化ミクログリアの発現による梗塞巣および梗塞周辺域の神経炎症について MRI 画像との image fusion により検討し、TTC 染色による病理学的な完成梗塞巣と対比した。

4. 研究成果

平成 21 年度に施行した正常 S-D ラットの頭部 MRA 撮像系列の検討では、造影剤未使用下では頸部領域の両側総頸動脈から内頸・外頸動脈分岐部および両側椎骨動脈の描出は可能であったものの、頭蓋内の動脈を同定することは困難であった (図 1)。



図 1 正常ラットの頸部 MRA

また、造影剤使用下では頭蓋内血管は良好に描出されるものの、静脈系が主体であり、虚血モデルの評価の際に必要な中大脳動脈については分離同定が困難であった。原因として、MRAの撮影系列が固定されており、頭部撮影用コイルも未使用であるため、信号/雑音比の改善が得られていないと思われた。また、MRI装置の静磁場強度は0.3Teslaであるが、1.0Teslaの場合にはWillis輪も含め、ラットの脳動脈系が良好に描出されている過去の実験結果があることから、MRI装置部分を高磁場化するなどの改良を加える必要があると思われた。

平成22年度に施行したPET脳循環酸素代謝定量測定とMRI同時撮像による解剖学的局所部位同定に関する検討では、最初に正常S-Dラットに対する $C^{15}O$ ガス、 $C^{15}O_2$ ガス、 O_2 ガスの吸入方法の最適化を行った。 $C^{15}O_2$ ガス、 O_2 ガス吸入実験では、それぞれ50MBq/minおよび500MBq/minの投与流量に設定した場合、7分間吸入すると脳内放射能分布が定常状態となり、steady-state法による定量測定が可能となること判明した(図2)。

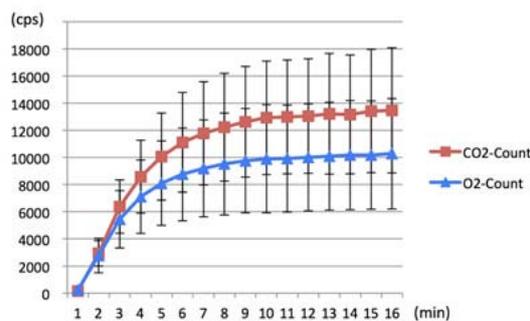


図2 $C^{15}O_2$ 、 O_2 ガスの脳内放射能時間変化
そこで、7分間吸入後に6分間のPET撮影を行い、並行してMRI撮影も施行した結果、 $C^{15}O_2$ ガス、 O_2 ガスはともに良好に脳内に分布した。一方、 $C^{15}O$ ガスの脳内分布は非常に低く、バックグラウンドレベルであった。 $C^{15}O_2$ 、 O_2 ガス吸入時のPET画像はMRIの同時撮像により、image fusionを行うことによって大脳、小脳、脳幹部の放射能分布について断層像による解剖学的な部位の同定が可能であった(図3)。

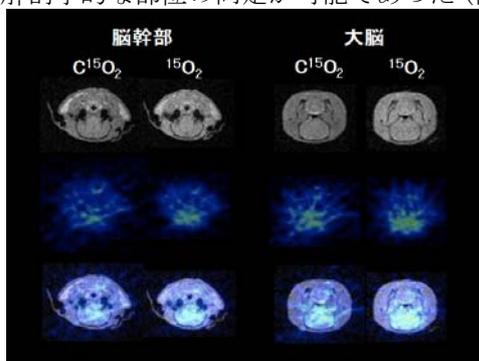


図3 PET-MRI image fusion

また、PET撮像中に大腿動脈のカニューレシオンから動脈血採血を行った結果、入力関数としてのウェルカウンタでの放射能測定や血液ガス値の測定が可能であった。

平成23年度は前年度に確立した手技を用いて、steady-state法に基づいたラットの定量的CBF、 $CMRO_2$ 、OEF、CBVの正常値測定を行った(n=8)。ラットの平均値はそれぞれCBF値で 32.3 ± 4.5 ml/100ml/min、 $CMRO_2$ 値で 3.23 ± 0.42 ml/100ml/min、OEF値で $64.6 \pm 9.1\%$ 、CBV値で 5.05 ± 0.45 ml/100mlであった。CBF値は過去の文献報告値と良く一致したが、 $CMRO_2$ 値はやや低値、OEF値はやや高値であった。これらの違いは部分容積効果の影響によって説明可能と考えられた。また、ラットで脳虚血モデルを作成し(n=2)、同様に定量的脳循環酸素代謝測定を施行したところ、1匹のラットで患側脳のCBF、 $CMRO_2$ の低下とOEFの上昇(貧困灌流)を認め、MRI画像とのfusionにより脳組織障害部位の同定が可能であった(図4)。このラットの中大脳動脈領域の患側脳/健側脳の定量値はそれぞれCBF値で18.6/30.8ml/100ml/min、 $CMRO_2$ 値で1.79/2.64ml/100ml/min、OEF値で74.3/65.4%であった。

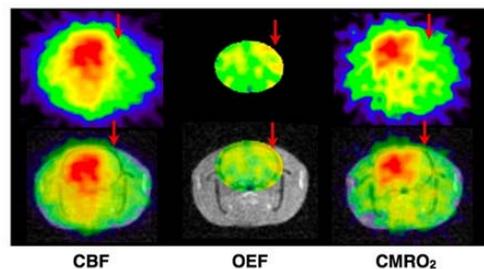


図4 左内頸動脈脳虚血モデルのPET画像(上段)とPET-MR image fusion(下段)

次に、同じラット脳虚血モデルに対し、虚血発生4日後に ^{11}C -DPA713を静注し、活性化ミクログリアの脳画像撮像を施行した。その結果、MRI画像とのimage fusionから虚血周辺域への集積が同定可能であった。 ^{11}C -DPA713の集積上昇部位はMRI T₂強調画像上の高信号域およびTTC染色による病理学的な完成梗塞巣の範囲と一致した。(図5)

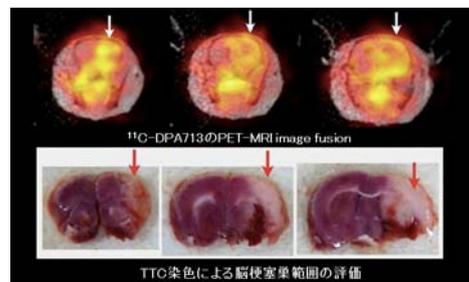


図5 左内頸動脈脳虚血モデルの ^{11}C -DPA713 PET-MR image fusion(上段)とTTC染色(下段)

以上より、本研究ではMRAによる脳底部主幹動脈の描出についてPET画像と同時撮像で評価可能な末梢動脈も含めた至適撮像条件の決定は困難であったものの、様々なPET製剤の脳内分布測定や定量的測定において、MRIとの融合画像が解剖学的な部位の同定に有用であり、解析を容易にすることを明らかにした。また、脳虚血の病態に関するPETとMRIの情報が一体型PET-MRI装置を用いることにより同時時間軸で評価可能であり、病理学的な脳組織障害部位に一致することも検証された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Tatsumi M, Yamamoto S, Imaizumi M, Watabe T, Kanai Y, Aoki M, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Simultaneous PET/MR body imaging in rats: initial experiences with an integrated PET/MRI scanner. *Ann Nucl Med*. 2012 Feb 23. [Epub ahead of print] (査読あり)
2. Yamamoto S, Watabe T, Watabe H, Aoki M, Sugiyama E, Imaizumi M, Kanai Y, Shimosegawa E, Hatazawa J. Simultaneous imaging using Si-PM-based PET and MRI for development of an integrated PET/MRI system. *Phys Med Biol*. 2012 Jan 21;57(2):N1-13. Epub 2011 Dec 14. (査読あり)
3. Yamamoto S, Watabe H, Kanai Y, Aoki M, Sugiyama E, Watabe T, Imaizumi M, Shimosegawa E, Hatazawa J. Interference between PET and MRI sub-systems in a silicon-photomultiplier-based PET/MRI system. *Phys Med Biol*. 2011 Jul 7;56(13):4147-4159. Epub 2011 Jun 21. (査読あり)
4. Yamamoto S, Imaizumi M, Kanai Y, Tatsumi M, Aoki M, Sugiyama E, Kawakami M, Shimosegawa E, Hatazawa J. Design and performance from an integrated PET/MRI system for small animals. *Ann Nucl Med*. 2010 Feb;24(2):89-98. (査読あり)
5. Imaizumi M, Yamamoto S, Kawakami M, Aoki M, Sugiyama E, Kanai Y, Shimosegawa E, Hatazawa J. Simultaneous imaging of magnetic resonance imaging and positron emission tomography by means of MRI-compatible optic fiber-based PET: a validation study in ex vivo rat brain. *Jpn J Radiol*. 2009 Jul;27(6):252-256. (査読あり)

〔学会発表〕(計4件)

1. PET/MRI 一体型装置によるラット脳血流量評価. 渡部直史、下瀬川恵久、渡部浩司、他. 第51回日本核医学会学術総会、2011年10月27日-29日、つくば市、つくば国際会議場.
2. Yamamoto S, Aoki M, Sugiyama E, Watabe H, Watabe T, Kanai Y, Imaizumi M, Shimosegawa E, Hatazawa J. Development of a flexible optical fiber based high resolution integrated PET/MRI system: iPET/MRI II. Society of Nuclear Medicine's 58th Annual Meeting, 2011年6月4日-8日, San Antonio, Texas, USA.
3. Watabe T, Shimosegawa E, Kanai Y, Watabe H, Imaizumi M, Yamamoto S, Kato H, Tatsumi M, Hatazawa J. Imaging of cerebral oxygen metabolism in the rat brain: An integrated PET/MRI study with ¹⁵O-labelled gas. Society of Nuclear Medicine's 58th Annual Meeting, 2011年6月4日-8日, San Antonio, Texas, USA.
4. Shimosegawa E, Yamamoto S, Imaizumi M, Kanai Y, Tatsumi M, Masaaki Aoki, Sugiyama E, Hatazawa J. Integrated PET/MRI (iPET/MRI) for small animals: Performance characteristics and initial experiences. October 10-14, 2009, Barcelona, Spain.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA EKU)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30370258

(2) 研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70198745

(3) 連携研究者

()

研究者番号：