

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25年6月10日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591364

研究課題名（和文）アミロイドイメージングにおける定量化、統計学的画像解析の方法の確立

研究課題名（英文）Development and evaluation of quantification for BF-227 amyloid PET imaging.

研究代表者

加藤 隆司（KATO TAKASHI）

独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長

研究者番号：60242864

研究成果の概要（和文）：

本研究は、BF-227 PET アミロイドイメージングによる脳内アミロイド蛋白集積の精確な評価方法を確立することを目標とした。MRI を使用せず、標準脳 BF-227 テンプレートを使って BF-227 画像単独で行う解剖学的標準化は、MRI から変換パラメータを得る方法と同等以上の精度があった。標準脳上の共通領域と各個人の組織分離閾値を組み合わせた小脳参照領域の決定方法を用いることで、各診断カテゴリ間の BF-227 集積度値の分離を向上させることが出来た。空間分解能補正による部分容積効果の補正は、白質・灰白質の集積の良好な分離ができず、今後のアルゴリズムの改良が必要である。本研究で開発あるいは有効性が確認された方法は、BF-227 だけではなく、PiB など他のアミロイド・イメージング剤への応用も期待される。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to establish a method for evaluating quantitatively BF-227 amyloid PET. Spatial normalization using BF-227 template showed equal to or higher precision than spatial normalization using MRI template. The new method proposed in this study to determine cerebellar reference region is useful for making SUVR (standard uptake value ratio) image for BF-227 PET. Partial volume correction with resolution recovery did not discriminate the accumulation between the cortex and white matter. Further improvement of algorithm is necessary. The methods proved to be useful for BF-227 PET can be applied to other amyloid imaging tracers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：放射線・脳、神経・脳神経疾患・臨床・痴呆・アミロイドイメージング・部分容積効果

1. 研究開始当初の背景

日本で開発された PET アミロイドイメー

ジング剤である BF-227 は、その脳内分布が古典的なアミロイドプラークの分布とよく

一致するなど、事実上の標準となっている PiB とは異なる特性を持つ。しかし、アミロイドブランクへの親和性は低く、大脳皮質における集積/非集積比が、1.0-1.4 と低い。また、AD 発症後でも灰白質における BF-227 集積が白質の集積を必ずしもこえない。

このため、BF-227 は、視覚的に、あるいは定量評価に、一例診断で集積/非集積を評価することは、PiB と比較して容易ではない。

アミロイド・イメージングでは、半定量値あるいは半定量画像として SUVR (standard uptake value ratio) が用いられることが多い。これは、小脳皮質に関心領域において得た値を参照領域値として、脳の各画素値あるいは各関心領域値を除いたものである。言い換えれば、小脳皮質の値を 1 としたとき、その何倍の集積があったかを示す指標である。

SUVR 値は、簡便かつ実用性が高いため、PiB PET でも広く使われている。しかし、問題点があることが経験的に知られている。その一つが、ときおり不自然に高いあるいは低い SUVR 値が得られることである。その原因としては、小脳の参照領域の設定の仕方が適切でなく、小脳脚などの白質や脳脊髄腔を含んでしまうために、最終的な SUVR 値に誤差を生じてしまうのではないかと考えられている。小脳の参照領域の決定方法を最適化して標準化することは、アミロイド・イメージング PET の共通する課題である。

また、BF-227 では白質の信号が相対的に高いか同等であることが多いため、部分容積効果により白質の集積度が灰白質に干渉する可能性がある。皮質だけの単位体積あたりの集積度を評価できることが理想である。PiB の集積陽性例では、このことはあまり問題にならない。しかしアミロイドがたまりはじめの段階を精確にとらえたい場合は、これが問題になる可能性がある。

以上のように、小脳の参照領域を適切に決定し、かつ大脳皮質におけるアミロイド・イメージング剤の集積度を精確に評価することは、BF-227 PET 画像に役立つだけでなく、アミロイド・イメージング一般に有用な手法となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、BF-227 PET アミロイドイメージングによる脳内アミロイド蛋白集積の精確な評価方法を確立することを目指す。

具体的には、(1)MRI を使用せず、BF-227 画像単独で行う解剖学的標準化の精度検証、(2)半定量化のための小脳参照領域の決定方法の最適化、(3)Wavelet 法による空間分解能の改善による部分容積効果の補正の導入と検証を行い、BF-227 に最適化した定量化の手法を確立することをめざす。

本研究で開発される方法は、PiB など他の

アミロイド・イメージング剤への応用も期待される。

3. 研究の方法

<BF-227 PET 撮像>

国立長寿医療研究センター(NCGG)と東北大学(TU)において、認知機能正常者(NL)、軽度認知障害患者(MCI)、アルツハイマー病患者(AD)に対して、BF-227 PET 検査を行った。

撮像は、BF-227 静注後 0-60 分間のダイナミック収集で実施した。このなかの、20-40 分の加算画像を以下の解析に用いた。

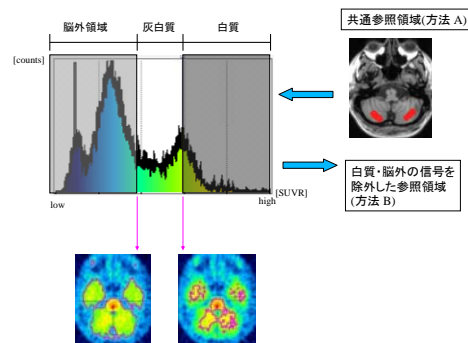
<(1)BF-227 テンプレートによる解剖学的標準化の精度検証>

標準脳 MRI template は MNI 標準脳 template を用い、標準脳 BF-227 template は今回の対象被験者とは別の自施設の健常者データから作成した。そして、SPM(statistical parametric mapping)を用いて BF-227 PET 画像と MRI 自身で得たそれぞれの標準化パラメータを MRI 画像に適用し、template 上と個々の標準化後の小脳虫部正中後縁部の座標を比較した。

<(2)半定量化のための小脳皮質における参照領域の決定方法>

次の二つの方法で小脳に参照領域を設定して SUVR 画像を得た。(A)標準脳 MRI template 上で、共通参照領域を設定。(B)小脳の白質と灰白質、灰白質と脳外をわける閾値を、PMOD 上で画像の信号値ヒストグラム等を参考にして個々の症例で決定し(図 1)、前記(A)の共通領域と重なる部分を参照領域として設定した。(A)、(B)の SUVR 値による各疾患カテゴリーの分離能を、ROC 解析を用い評価した。また、BF-227 PET 画像の解剖学的標準化と同じパラメータで標準化した MRI 画像を組織分割し、個々の被験者の参照領域と灰白質の領域の重なる割合を比較した。

図 1. 組織分離(脳と脳外、白質と灰白質をそれぞれ分離)のための二つの閾値の決定方法。ヒストグラムのピークと変曲点を参考にしてしている。



<(3)分解能(部分容積効果)補正の検討>

アミロイドPET画像の部分容積効果補正について、詳細なシミュレーションによる検討を行った。

アミロイド β の脳内蓄積が進行している段階は、アルツハイマー病診断において非常に重要であるが、白質・灰白質のPET薬剤の集積差がわずかであり部分容積効果補正が難しいとされている。このような病態を模擬するために白質:灰白質のBF227の集積が、1.8:2.5, 1.8:1.7, 2.0:1.7の3つのコントラストを想定したシミュレーション画像(想定FWHM = 4 mm, 統計雑音付加)を作成し、既存の部分容積効果補正法の効果を評価した。

用いた手法は、関心領域ベースの補正法であるGTM(Geometry transfer matrix)および画像ベースの補正を行うSFSRR(structural and functional synergy)法の2つであった。

4. 研究成果

<(1)BF-227テンプレートによる解剖学的標準化の精度検証>

小脳虫部葉正中後縁部の座標のズレはMRItemplateで標準化した画像は $x=-0.90 \pm 4.61$, $y=4.02 \pm 3.69$ で、BF-227templateで標準化した画像は、 $x=1.35 \pm 4.30$, $y=6.03 \pm 2.47$ (mm)だった。

BF-227templateを用いた解剖学的標準化は、MRItemplateで標準化した場合とほぼ同等の精度が得られることが確認できた。また、解剖学的標準化した個々の画像の形態的なばらつきはBF-227templateのほうが小さく、BF-227templateでの標準化のほうが有用な場合もあると考えられる。

このように、MRI画像が利用できない場合でも、PET画像のみで解剖学的標準化をおこなっても支障ないことが確認出来た。

<(2)半定量化のための小脳皮質における参照領域の決定方法>

上記(B)の方法で得たSUVR値の分布は、(A)の方法と比較して視覚評価上、NLとADをより良好に判別できた。また、値の分離も向上した(図2)。各NL、AD群のSUVR値の分布は方法Aで低下したが、これは方法Aで正確な参照領域の値を過小評価している可能性があることを示唆している。東北大学の群間比較においての有意水準は変わらなかった。しかしながら、値の分布はよりグループ間で分離している傾向があり、多施設データ解析に適用できると考えられる(図2)。

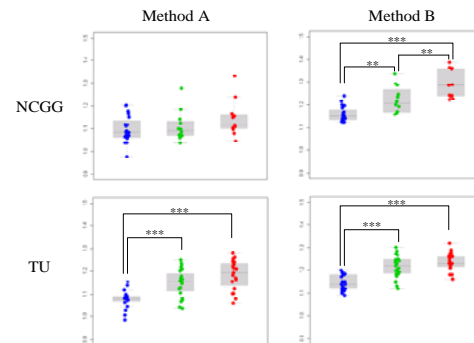
ROC曲線下面積(AUC)においても、NCGGとTUを合わせた評価で(A)の0.83と比較し、(B)は0.95と高く、NLとADをより良好に分離できた。また、NL-MCI、MCI-ADにおいても(B)は(A)に比べAUCが高かった。(B)の方法で作成した参照領域は(A)の方法に比べ、灰白質

の領域と重なる割合が有意に高かった。

方法BはSUVRの範囲が狭いBF-227の評価に効果的であるが、PiBの早期のわずかな集積の変化を評価するうえでも有用である可能性がある。

本参照領域設定法は、簡便かつ再現性がありBF227の視覚評価および定量評価に有用と考えられる。

図2. Method(B)の参照領域決定方法では、NL(青), MCI(緑), AD(赤)の分離がmethod(A)と比較して向上している。



<(3)分解能(部分容積効果)補正の検討>

GTM法はいずれのコントラストにおいても良好な補正結果を示したのに対し、SFSRR法は(白質:灰白質)=(1.8:1.7)において、白質・灰白質の集積の良好な分離ができなかった。SFSRR法は、画像ベースの部分容積補正法であることから、関心領域法と同等の精度が得られれば有用であることから、今後のアルゴリズムの改良が必要であることが確認された。また、SFSRR法については、本研究費の支援を得て、GUIを用いた使いやすいソフトウェアパッケージとしてwww.noninvasive.med.tohoku.ac.jp/ShidaharaLab/SFSRR.htmlにて無償公開を行っている。

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16件)

- ① Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the F-18 labelled amyloid imaging probe [18F]FACT in humans. EJNMMI res. 査読有, 2013 (in press)

② McGinnity CJ, Shidahara M, Feldmann M, Keihaninejad S, Barros DA, Gousias IS, Duncan JS, Brooks DJ, Heckemann RA, Turkheimer FE, Hammers A, Koepp MJ, Quantification of opioid receptor availability following spontaneous epileptic seizures: Correction of [11C]diprenorphine PET data for the partial-volume effect. Neuroimage. 査読有, 2013 (in press)

③ Kim E, Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kwon JS, Howes OD, Turkheimer FE, Partial volume correction using structural-functional synergistic resolution recovery: comparison with geometric transfer matrix method. J Cereb Blood Flow Metab. 査読有, 2013 (in press)

④ Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group, Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. BMJ Open. 査読有, 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000773

⑤ Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. Phys Med Biol. 査読有, 2012 ;57(10):3107-22. DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3107

⑥ Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of

early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. Ann Nucl Med. 査読有, 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]

[学会発表] (計 48 件)

① Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai NCGG Memory Clinic Spatial normalization using BF-227 template and MRI template: A comparative study. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, U.S.A. June 6(4-8), 2011.

② Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai NCGG Memory Clinic A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, U.S.A June 6(4-8), 2011.

③ Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai, NCGG Memory Clinic, J-ADNI study group. A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET: Clinical validation in a multi-center study. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011.

④ 藤原 謙, 加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 岡村信行, 谷内一彦, NCGG memory clinic, J-ADNI, BF-227 PETにおける参照領域設定法の検討. 第 30 回認知症学会学術集会 2011 年 11 月 11-13(11)日 タワーホール船堀 東京

⑤ 藤原 謙, 加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 新畑 豊, 岡村信行, 谷内一彦 BF-227 template を用いた解剖学的標準化

の検討. 第 50 回日本核医学会学術総会,
11 月 11-13 日, 埼玉

[図書] (計 1 件)

- ①加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾, FDG-PETによる認知症の診断 In 第 3 版 最新脳 SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める.
(西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p146-153, 2012

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 隆司 (KATO TAKASHI)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長
研究者番号: 60242864

(2) 研究分担者

志田原 (古本) 美保 (SIDAHARA MIHO)
東北大学・医学(系)研究科(研究院)・講師
研究者番号: 20443070

伊藤 健吾 (ITO KENGO)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・部長
研究者番号: 70184653

(3) 連携研究者

藤原 謙 (FUJIWARA KEN)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・研究生
研究者番号: なし