

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 6 月 18 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791239

研究課題名（和文）

認知症早期診断及び多施設共同研究に即したPETデータのオンライン定量解析

研究課題名（英文）

Online quantitative analysis of PET data for early diagnoses of dementia and multicenter studies.

研究代表者

坂田 宗之 (SAKATA MUNYUKI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00403329

研究成果の概要（和文）：認知症早期診断及び多施設共同研究に即したPETデータ解析の実現を目指し、関心領域自動設定を含んだオンライン解析システムのプロトタイプ構築と、臨床データへの適用を行った。関心領域自動設定は、MRIの解剖学的標準化の逆変換を利用して実現し、脳の萎縮及び部分容積効果の影響軽減のための工夫を図った。 μ 受容体リガンドである $[^{11}\text{C}]$ carfentanilとアミロイド β 蛋白トレーサ $[^{11}\text{C}]$ PiBの各臨床データの解析において効率的なデータ解析が可能であり、有用なシステムの実現可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：This research aimed to realize the quantitative analysis of PET data appropriate for early diagnoses of dementia and multicenter studies. A prototype system of the online analysis including automated definition of regions of interest (ROIs) was constructed, and clinical PET data was analyzed by using the system. The automated ROI definition was realized using the reverse deformation of anatomic standardization in MRI, and the shapes of ROIs were adjusted with the intention to reduce the influences by brain atrophies or partial volume effects. The PET data using $[^{11}\text{C}]$ carfentanil and $[^{11}\text{C}]$ PiB could be analyzed automatically and efficiently, and it suggested the feasibility of the valuable system.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：認知症早期診断

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症とJ-ADNI

高齢化社会が進行するにつれて、アルツハイマー型をはじめとする認知症患者の数が激増することが予想され、その原因解明や根本的治療法が強く期待されている。近年のPET研究においては、平成19年より「アル

ツハイマー病大規模縦断臨床研究(J-ADNI)」が開始され、アルツハイマー病をはじめとする認知症の病理解明や早期診断法の確立のため、多くの健常者(NL)、軽度認知機能障害(MCI)、アルツハイマー病患者(AD)の追跡調査が行われており、大きな注目を集めている。J-ADNIの特徴として、日本全国のPET研究機関が参加する多施設共同研究であること、

PET トレーサとして糖代謝を計測する [^{18}F]FDG に加え、アミロイド β 蛋白を描出可能な [^{11}C]PiB や [^{11}C]BF227 のダイナミック計測を採用していることがあげられる。

(2) 関心領域(ROI)設定の問題点

PET のデータ解析では、計測で得られた PET 画像に関心領域(ROI)を設定して得られた平均波形を用いて行う ROI 解析が基本となる。また、PET データから受容体分布などを定量的に表す機能画像を生成する画像解析の際も、特異結合が少ない部位を参照領域として設定する必要がある、ROI の設定は避けて通ることができない。一方で、MRI 上で設定した ROI において、脳の萎縮や PET と MRI の空間分解能の違いにより、周辺部の PET データは放射能集積のない脳脊髄液領域の影響を強く受けること(部分容積効果)が問題となる。PET 研究の現場では、PET データ上高い値をとる部分を目安に ROI を設定するなど、これらの影響が少なくなるような工夫がなされている。しかし、萎縮による脳溝の開大がある場合や、 [^{11}C]PiB のように白質にも集積するようなトレーサの場合、この工夫も万能ではない。加えて、MRI などに比べ空間分解能の低い PET 画像上に ROI を設定するため、ROI の設定位置の僅かな差が結果を大きく左右し、海馬、線条体など比較的小さな部位においてこれらは顕著である。解剖学的知識を有する十分に習熟したオペレータが一定の規則に基づいて作業したとしても、データのばらつきを押さえることはできない。(オペレータ依存)。複数の PET データを比較する際には、これら ROI 設定が内包する問題が最終的な結果の誤差要因となり、PET 計測全体の感度を悪化させている。

従来より、ROI を設定する非常に煩雑な作業を軽減するため、自動で ROI を設定する手法の研究が行われ、既に 3DSRT (Takeuchi, et al., 2002) などが発表されている。これらは、機能画像である PET データ自身を用いて解剖学的標準化を行うものが多く、得られる結果は解剖学的標準化の精度に依存する。形態画像である MRI を解剖学的標準化に使用する試みも行われているが、これらの研究においても、上述の部分容積効果などへの対応が不十分であり、さらなる改良が望まれる。

(3) 多施設共同研究に即したデータ解析

多施設共同研究において計測される大量のデータを扱うデータ群を処理し、かつ高感度な性能を発揮するためには、解析の自動化やデータベースとの連携など、PET 計測で得られたデータを安定かつ効率的に処理する解析システムが不可欠となる。そのシステムでは、PET 装置やデータの管理方法が施設毎に異なる事に起因する差異などを吸収するよ

うな仕組みが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、認知症早期診断及び多施設共同研究に即した PET データのオンライン定量解析の実現を目指し、PET における ROI 設定が抱える問題点、及び多施設共同研究に対応したシステムの構築を目的とした。これらの問題の解決によって、オペレータに依存する作業を必要とせず、計測データから PET トレーサの特性を元に適切に決定された解析手法により一貫した解析が可能となり、効率的な PET データの解析が可能となる。

3. 研究の方法

(1) 自動 ROI 設定システム

本研究における自動 ROI 設定システムは、科学研究費補助金研究(若手研究(B)、2008 ~ 2009 年度, 研究番号 20790925)で構築した、MRI を利用した PET 画像への自動 ROI 設定システムを基本とした。図 1 にシステムの概略を示す。このシステムでは、対象となる PET 画像以外に、対象被験者の T1 強調 MRI 画像および解剖学的標準化された MRI 画像(標準脳画像)上に定義された ROI を使用する。処理の流れは以下の通りである。対象被験者の MRI を解剖学的標準化する変形の逆変換を利用し、標準脳 MRI 上の ROI を各被験者の脳の形状に合わせた形に変形する。さらに、PET 画像データとの位置及び解像度を合わせることで、各 PET データ上の ROI が得られる。この ROI を PET 画像に適用することで、定性撮影された PET 画像や機能画像に対しては ROI 平均値、ダイナミック撮影された PET データの場合は ROI の平均放射能曲線をそれぞれ算出可能である。

実装には、SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) を利用した Matlab のプログラムを作成し、MRI の解剖学的標準化には、SPM 上に toolbox として実装されている DARTEL (Ashburner, 2007) を用いた。DARTEL は、数多くある MRI の解剖学的標準化手法の中でも、性能が優れた手法の一つであり (Klein et.al, 2009)、本研究のための MRI の解剖学的標準化手法として適していると考えられる。

また、本研究では高齢者の脳萎縮や PET の部分容積効果の影響を軽減するための ROI 形状の補正も試みた。上述の自動 ROI 設定システムの中で使用される MRI の形態情報から被験者の脳の灰白質と白質の領域を併せた脳マスク画像を作成し、その画像をガウシアンフィルタで平滑化することで簡易的な PET シミュレーション画像を作成し

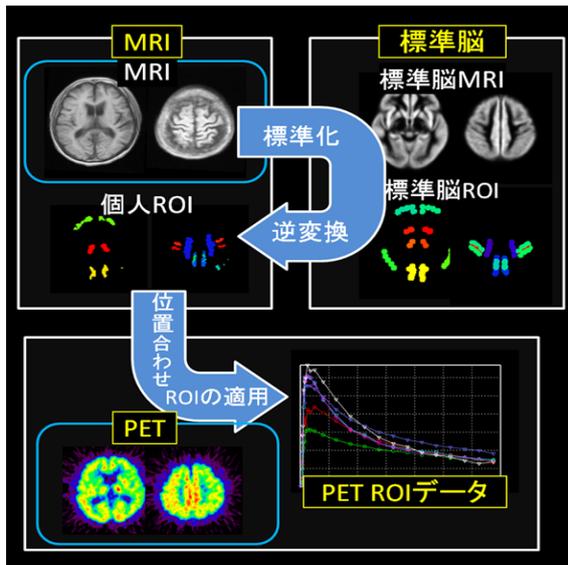


図 1: MRI を用いた PET 自動 ROI 設置システムの概要

た。このシミュレーション画像で値の低いボクセルは、脳外や脳脊髄液の領域、またはそれらの領域に起因する部分容積効果の影響が大きい領域であり、ROI に含むには適さない。本研究では、この PET シミュレーション画像を二値化し、ROI 形状の修正を行った。

(2) オンライン解析システムのプロトタイプ構築

計 24 台の PC から構成され、複数のデータの処理を並列で行う PC クラスタ、画像ファイル形式を変換し、データを保存するファイルサーバ、被験者や検査情報、解析結果などを扱うデータベースなどを構築し、オンライン解析システムのプロトタイプを作成した。システム構築には Matlab など一部を除き可能な限りオープンソースのソフトウェア群を利用した。後述の J-ADNI ^{11}C PiB データの解析では J-ADNI QC コアによって Filemaker 上に作成された被験者や各検査情報のデータベースとの連携も行った。

(3) 臨床データへの適用

① ^{11}C carfentanil 解析

鎮痛作用等に関係するとされる μ 受容体のリガンドである ^{11}C carfentanil を用いた脳 PET 計測について、再現性試験と受容体拮抗薬 naloxone を用いた結合阻害率測定のためデータに対し、自動 ROI 設定システムを利用して ROI 設定を行った。

PET データは、健常ボランティア 5 名に、動脈採血及び代謝分析を伴う ^{11}C carfentanil の 90 分ダイナミック PET 計測を同日に 2 度ずつ行い、test-retest データを収集した。得られた PET データと、同一被験者の MRI 計測データを用いて、手手的

設定した ROI と本研究で提案した自動的に設定された ROI をそれぞれ作成し、ROI から得られる時系列データを動態解析して比較した。解析は、視床、前頭葉を対象領域とし、血液波形と参照領域(後頭葉)をそれぞれ用いた Logan 法で解析した。

② J-ADNI ^{11}C PiB 解析

多施設共同研究である J-ADNI で収集された多数例のデータを用い、関心領域(ROI)自動設定を用いた ^{11}C PiB データの解析を試行した。 ^{11}C PiB はアルツハイマー型認知症(AD)の原因物質とされるアミロイド β 蛋白の蓄積を画像化する PET トレーサである。PET 画像および被験者や撮影条件などのデータベースは J-ADNI PET-QC コアから、各種補正が適用され品質がコントロールされた MRI 画像は J-ADNI MRI コアから提供された。臨床区分が NL、MCI、AD にそれぞれ分類された被験者 138 名の ^{11}C PiB 初回計測時の後期相(投与後 50~70 分)画像と MRI を用いて解析を行い、小脳皮質を参照領域、AD において ^{11}C PiB が特異的に集積する皮質領域を対象領域としてした参照領域比を算出し、医師による視覚読影結果と比較した。

4. 研究成果

(1) オンライン解析システムのプロトタイプ構築

本研究で構築したオンライン解析システムのプロトタイプでは、100 例以上のデータを同時に処理することが可能である。よって、比較的処理時間の必要な自動 ROI 設定などを含む解析も効率的に処理が可能となった。例として、後述の J-ADNI ^{11}C PiB 解析 135 件を 1 時間以内に処理することが可能であった。

(2) 臨床データへの適用

① ^{11}C carfentanil 解析

^{11}C carfentanil の test-retest データを用いた場合、手手的および自動的にそれぞれ設定した ROI のデータ両方で ^{11}C carfentanil の解析結果は高い再現性を示し、ROI の設定法による大きな違いは認められなかった。これは、PET における ROI 設定作業が自動化できる可能性を示唆している。解析結果は、総分布体積(V_T)において参照領域を含む 3 領域で $R^2=0.97$ 、結合能(BP_{ND})で対象領域の 2 領域で $R^2=0.98$ と、手手的手法と自動 ROI 設定で得られた波形の解析結果は高い相関を示した。部位毎の特徴としては、前頭葉において、手手的手法に比べ自動 ROI 設定の方が高く(+19%)、視床においてはその逆(-5%)の傾向があった。これは、部分容積効果が前頭葉により起こりやすいこと、手手的手法で

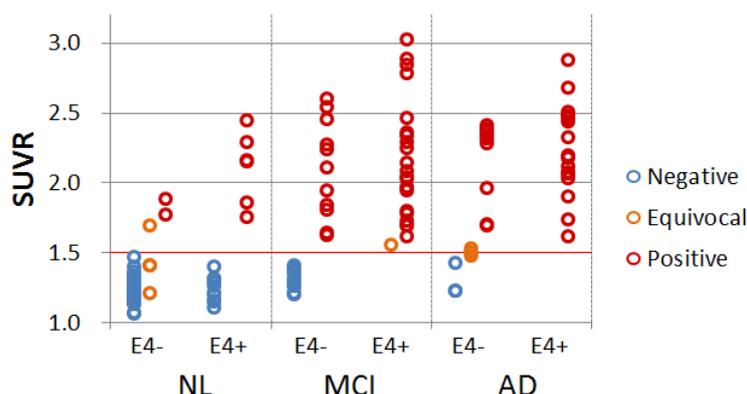


図 2: J-ADNI において計測された $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の解析結果。小脳を参照領域、大脳皮質領域を対象領域とした参照領域比(SUVR)で示している。NL、MCI、AD は臨床区分、Negative(陰性)、Equivocal(擬陽性)、Positive(陽性)は医師による読影結果、E4+と E4- はアポリポ蛋白の $\epsilon 4$ 型の有無をそれぞれ表している。

は PET の高集積部位に ROI を設定していることで説明可能である。

② J-ADNI $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 解析

DARTEL の頭蓋骨除去が失敗した 3 例を除き、ROI の自動設定提案手法による解析が可能であった。解析結果を図 2 に示す。得られた参照領域比(SUVR)を閾値 1.5 で判定すると、全例で視覚読影の陽性陰性と判定が一致した。この解析結果は、被験者の臨床区分や AD 発症の危険因子とされているアポリポ蛋白の遺伝型($\epsilon 4$ 型)と $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の陽性率との間に関係があることを示すのに有用であった。このことから、提案手法の有効性が示唆された。

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)

[学会発表] (計 8 件)

- (1) E. Haneda, Influence of APOE2 genotype on global and regional amyloid deposition, Human Amyloid Imaging 2012, 2012 年 1 月 12 日, Miami, USA
- (2) 坂田 宗之, 再現性試験及び結合阻害試験による ^{11}C -carfentanil-PET の計測・解析法の検討, 第 51 回日本核医学会学術総会, 2011 年 10 月 29 日, つくば市
- (3) K. Ishii, Age, APOE e4 and ethnic effect on $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ in multinational ADNI studies: direct comparison of J-ADNI, US-ADNI, and AIBL data, Alzheimer's Association International Conference 2011, 2011 年 7 月 16 日, Paris, France
- (4) M. Sakata, Kinetic modeling of $[^{11}\text{C}]\text{4DST}$ PET imaging DNA synthesis rate: Initial clinical trials in brain tumors, 10th International

Conference of Quantification of Brain Function with PET (Brain PET'11), 2011 年 5 月 24 日, Barcelona, Spain.

- (5) K. Ishii, Influence of APOE genotype on amyloid deposition in Japanese population - direct comparison, Human Amyloid Imaging 2011, 2011 年 1 月 14 日, Miami, USA
- (6) K. Ishii, The first results of amyloid imaging in Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) study, Alzheimer's Association. International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD) 2010, 2010 年 7 月 10 日, Hawaii, USA
- (7) 坂田 宗之, 非サルコシン型グリシントランスポーター1 リガンドのインビボ評価, 第 50 回日本核医学学術総会, 2010 年 11 月 11 日, さいたま市
- (8) 石井 賢二, $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 脳内集積と髄液バイオマーカー $\text{A}\beta_{1-42}$ の関係, 第 50 回日本核医学学術総会, 2010 年 11 月 11 日, さいたま市

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂田 宗之 (SAKATA MUNHEYUKI)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
研究者番号 : 00403329

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし