

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670525

研究課題名(和文) サブミリPET装置を用いたヒト脳微細構造の活動評価および微小がんの診断

研究課題名(英文) Imaging glucose consumption in small structures in the human brain and cancer with a high resolution scanner

研究代表者

田代 学 (TASHIRO, Manabu)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：00333477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：細かい加工がしやすい半導体材料を用いて構築された高空間分解能(解像度が1 mm程度)のヒト用のPET装置を用いて、代謝イメージングに応用する際の医学上の利点を検証することを目的とした。測定の結果、目指した画像を得ることができなかったが、検出器、装置デザイン、散乱線補正などの問題が明らかとなり、修正作業を行うことで性能が大幅に改善できる目途が立った。空間分解能が2 mm程度の装置を用いて、ヒトの脳や前腕筋活動の撮影を行い、画像を視覚的に評価した。脳の微細構造、微小癌、細い筋肉の活動の画像化を行う際、高分解能装置のほうが全身用PET装置よりも精密に描出できる可能性が高いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Purpose of this project was to evaluate the advantages of a new ultra-high resolution (1 mm or so) PET scanner with semiconductor detectors for humans. The imaging results suggested that there were certain technical problems such as scatter correction and basic design of detectors and scanner gantry, showing the need of redesigning and reconstructing the scanner. In stead, the investigator evaluated the advantages of high resolution scanner using a scanner with relatively high resolution (2 mm or so). The results of imaging suggested a high resolution scanner is better for imaging small structures in the human body.

研究分野：核医学

キーワード：PET 空間分解能 脳活動 筋活動 微小構造物

1. 研究開始当初の背景

陽電子放出断層法(PET)のもつ空間分解能は、標準的な全身型装置の場合が4~5 mm程度で、脳専用装置の場合が2~3 mm程度と認識されている。空間分解能の向上の限界を規定する要素の一つとして、従来用いられていた金属酸化物結晶(シンチレーション結晶)は細かい加工が容易ではない、という点が挙げられる。そこで、細かい加工がしやすい半導体を材料に用いた半導体検出器の特長を生かすことで、空間分解能を向上できるのではないかという期待があった。こうした背景から、テルル化カドミウム(CdTe)を用いた新しいヒト用の高分解能PET装置の試作装置が構築された。この装置は小型の2次元位置弁別型半導体検出器を用いており、その検出器を80枚集積した検出器ブロックを一単位としている。この検出器ブロックをリング状に配列したガントリー・デザインとなっており、その空間分解能(解像度)は1ミリメートル程度と推定されていた。この装置の臨床応用を想定した場合、様々な検討が必要となることから、本研究が計画された。

2. 研究の目的

空間分解能が1 mm程度と推定されているヒト脳撮影用の超高分解能PET装置を用いて、ヒトを対象とした代謝イメージングに応用すべく、試験撮影を行い、高空間分解能PET装置の利点を多面的に評価しつつ、実際の臨床応用に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト頭部ファントムに¹⁸F]フルオロデオキシグルコース(FDG)溶液を充填し、この高分解能PET装置を用いて撮影を行った。得られた画像を評価して、今後の装置の微調整を生かすことを計画した。

この高分解能PET装置を用いて、健常人の脳および前腕~手部の筋活動のイメージングおよび患者を対象とした微小癌のイメージングを計画した。しかしながら、装置の改造・微調整が間に合わなかったため、別の高空間分解能装置を用いて臨床試験を実施した。この装置が微小癌の撮影に適している、全身用PETでは描出できなかった微小癌が撮影できる場合があることがすでに示されていたため、本研究では、細すぎてこれまでのPET研究の対象となつてこなかった前腕~手部の骨格筋と脳のイメージングを実施する計画を立案した。

その計画においては、研究参加者にFDG溶液を経静脈投与し、右手第二指を用いて、適宜休憩をはさみながらPCキーボードを30分間打ち続けてもらい、高分解能PET装置、全身用PET装置で研究参加者の頭部および前腕と手手をそれぞれ分けて撮影した。同じポジションで撮影したMR画像と比較しながら筋への集積を評価した。前腕~手部の細かい筋活動画像の画像化能力の評価のために、運

動負荷をかけない左側前腕と手手を撮影し、左右の画像を視覚的に評価した。

また、検出器ブロックの基本性能評価、検出器ブロックの位置精度の評価、装置全体としての性能評価も実施した。

4. 研究成果

ヒト頭部ファントムを用いた実際の測定の結果、残念ながら目指していた画像を得ることはできなかった。そこで、検出器ブロックの基本性能評価、検出器ブロックの位置精度の評価、装置全体としての性能評価の結果に基づいて原因究明を進めた。その結果、検出器自体の性能の問題、散乱線補正の問題、装置デザイン自体の問題等、種々の問題の存在が明らかとなり、仕様の変更が必要とされ、本格的な臨床試験の実施は困難となった。PET装置として良好に機能するためには、検出器ブロックのエネルギー閾値が一定の条件を満たしている必要があることが示唆された。また、一般的な臨床撮影に必要な1~2時間程度の長時間撮影ではpolarizationが発生して係数率が低下することが示された。加えて、検出器ブロックの再評価を行い、位置制度を機械的に向上させるためのシステムも開発した。こうした改善策を合わせて適用して検出器の再整備が完了すれば、位置補正後の視野内の空間分解能がx方向で1.2 mm FWHM、y方向で1.4 mm FWHMに到達するものと推定された。また、この装置で撮影する際の視野内の至適なアイソトープ量は40 MBq程度となることが判明した。

また、装置の体軸方向の視野が狭いことから、体積が大きく、視野外に大きくはみ出す脳のような被写体よりも、前腕や手部のような構造物を被写体にするほうが、評価が行いやすい可能性もあるものと考察された。

こうした考察を踏まえて、高分解能装置の臨床上的利点についての考察を深めるために、空間分解能が2 mm程度の装置を用いて脳や前腕筋活動の画像を撮影して全身用PET装置との比較を行った。比較の結果、確かに、前腕部分の細い筋肉の描出には高分解能装置のほうが優れていることが示された。高分解能PET装置を導入することの臨床医学上のメリットは、脳の微細構造の可視化、微小癌の画像診断、細い筋肉の活動を可視化することが可能となり、臨床医学上のメリットも大きいことが示唆された。

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)

[雑誌論文](計 11件)

1) Inami A, Matsuda R, Grobosch T, Komamura H, Takeda K, Yamada Y, Miyake M, Hiraoka K, Maurer M, Yanai K, Tashiro M. A simulated car-driving study on the effects of acute

administration of levocetirizine, fexofenadine, and diphenhydramine in healthy Japanese volunteers. *Hum Psychopharmacol.* 2016 May;31(3):167-77. doi: 10.1002/hup.2524.

2) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):208-14. doi: 10.2967/jnumed.115.164848.

3) Sato K, Shidahara M, Watabe H, Watanuki S, Ishikawa Y, Arakawa Y, Nai YH, Furumoto S, Tashiro M, Shoji T, Yanai K, Gonda K. Performance evaluation of the small-animal PET scanner ClairvivoPET using NEMA NU 4-2008 Standards. *Phys Med Biol.* 2016 Jan 21;61(2):696-711. doi: 10.1088/0031-9155/61/2/696.

4) Akanuma K, Meguro K, Satoh M, Tashiro M, Itoh M. Singing can improve speech function in aphasics associated with intact right basal ganglia and preserve right temporal glucose metabolism: Implications for singing therapy indication. *Int J Neurosci.* 2016;126(1):39-45. doi: 10.3109/00207454.2014.992068.

5) Ishiki A, Okamura N, Furukawa K, Furumoto S, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Ishikawa Y, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Longitudinal Assessment of Tau Pathology in Patients with Alzheimer's Disease Using [18F]THK-5117 Positron Emission Tomography. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0140311. doi: 10.1371/journal.pone.0140311.

6) Sato H, Ito C, Hiraoka K, Tashiro M, Shibuya K, Funaki Y, Yoshikawa T, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H1 receptor occupancy by the new-generation antipsychotics olanzapine and quetiapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Oct;232(19):3497-505. doi:10.1007/s00213-015-4002-2.

7) Meguro K, Akanuma K, Meguro M, Yamaguchi S, Ishii H, Tashiro M. Prevalence and prognosis of prodromal Alzheimer's disease as assessed by magnetic resonance imaging and (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in a community: reanalysis from the Osaka-Tajiri Project. *Psychogeriatrics.* 2016 Mar;16(2):116-20. doi: 10.1111/psyg.12131.

8) Hiraoka K, Narita W, Kikuchi H, Baba T, Kanno S, Iizuka O, Tashiro M, Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Mori E, Yanai K. Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):124-8. doi:

10.1016/j.jns.2015.06.029. Epub 2015 Jun 16. PubMed PMID: 26095458. Mar;16(2):116-20. doi: 10.1111/psyg.12131.

9) Shidahara M, Watabe H, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Watanuki S, Furukawa K, Arakawa Y, Funaki Y, Iwata R, Gonda K, Kudo Y, Arai H, Ishiwata K, Yanai K. Quantitative kinetic analysis of PET amyloid imaging agents [(11)C]BF227 and [(18)F]FACT in human brain. *Nucl Med Biol.* 2015 Sep;42(9):734-44. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2015.05.001.

10) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [(18)F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jun;42(7):1052-61. doi: 10.1007/s00259-015-3035-4. Epub 2015 Mar 20. PubMed PMID: 25792456.

11) Kurokawa D, Sano H, Nagamoto H, Omi R, Shinozaki N, Watanuki S, Kishimoto KN, Yamamoto N, Hiraoka K, Tashiro M, Itoi E. Muscle activity pattern of the shoulder external rotators differs in adduction and abduction: an analysis using positron emission tomography. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 May;23(5):658-64. doi:10.1016/j.jse.2013.12.021.

〔学会発表〕(計 4件)

- 1) 田代学. ポジトロン断層法および運転シミュレータを用いた抗ヒスタミン薬の鎮静作用の評価. Science in Shinagawa セミナー 2014年4月19日. 東京. 招待講演.
- 2) 田代学. ポジトロン断層法および運転シミュレータを用いた抗ヒスタミン薬の鎮静作用の評価. Science in Shinagawa セミナー 2014年4月19日. 東京. 招待講演.
- 3) 田代学. 機能・分子イメージングとその応用. トヨタ中央研究所セミナー. 2015年7月31日.
- 4) Manabu TASHIRO. Tools and Technologies for Human Functional Neuroimaging: Molecular Actions of Drug Actions. IN: Neuroimaging and Its Impacts on Our Lives. Satellite Symposium of Neuroscience 2015. 2015年7月28日. 神戸. 招待講演.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

田代 学 (Tashiro, Manabu)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイ
ソトープセンター・教授
研究者番号：00333477

(2)連携研究者

菊地洋平 (Kikuchi, Yohei)
東北大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：50359535

(3)連携研究者

谷内一彦 (Yanai, Kazuhiko)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50192787

(4)連携研究者

平岡宏太良 (Hiraoka, Kotaro)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイ
ソトープセンター・助教
研究者番号：70586049

(5)連携研究者

四月朔日聖一 (Watanuki, Seiichi)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイ
ソトープセンター・助手
研究者番号：30210967