

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293133

研究課題名(和文) PETとNIRSの融合による新たな認知症診断法の開発

研究課題名(英文) Development of new diagnostic method for dementia by fusion of PET and NIRS

研究代表者

渡部 浩司 (WATABE, HIROSHI)

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：40280820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、アルツハイマー病の診断能を飛躍的に向上させるために、PETアミロイドイメージング剤の新しい診断方法の開発およびPET画像とNIRSデータの融合システムを構築することを目的とする。薬剤の化学形から、脳内への移行しやすさを判断し、得られるPETデータを予測、その診断能を評価するCUI(clinical usefulness index)を導き出した。また、光学式トラッキング装置を用いたPET/NIRS融合測定法を開発し、その有効性を臨床実験により評価した。その結果、PETとNIRSデータが脳内の同座標系に表示され、両モダリティの解析を融合させることができた。

研究成果の概要(英文)：In order to dramatically improve the diagnostic ability of Alzheimer's disease, this study aims to develop a new diagnostic method for PET amyloid imaging agent and construct a fusion system of PET image and NIRS data. Based on the chemical form of the agent, we could predicted PET data for several PET amyloid pharmaceuticals, and derived CUI (clinical usefulness index) to evaluate its diagnostic ability. We also developed a PET/NIRS fusion system using an optical tracking device and evaluated its effectiveness by clinical experiments. As a result, PET and NIRS data were displayed in the same coordinate system in the brain, and analysis of both modalities could be merged.

研究分野：放射線医工学

キーワード：医学物理 PET NIRS

### 1. 研究開始当初の背景

PET 装置は、陽電子を放出する放射性薬剤を被検者に投与することにより体内の薬剤分布を画像化する装置で、空間分解能、時間分解能は他のイメージングモダリティに比較して劣るものの、極めて高感度な測定ができるという特徴を持つ。これまで、PET 装置を用いたガンの早期診断は広く普及しているが、近年、PET によるアミロイド イメージングが世界的に大きな注目を集めている。アルツハイマー病 (AD) の原因と考えられているアミロイド の脳内沈着を PET により画像化することにより、MRI などで観察される脳萎縮などの解剖学的変化に比べて、極めて早期に AD の診断できる。ただし、一部の健常者においてもアミロイド 標識薬剤の脳への取り込みが観察されており、明確な AD と健常者の判別にはさらなる研究が必要である。

一方、NIRS は日本発の技術として発展した手法で、神経活動による血中のヘモグロビンの光の吸収の変化を、非侵襲的に、高い時間分解能で測定できる。fMRI の BOLD 信号に類似した信号が得られ、空間分解能が低い、脳深部からの信号は捉えられないという弱点はあるが、測定の自由度が高いという優れた特性を持つ。神経活動の測定に fMRI がしばしば用いられるが、fMRI の測定のためには、被検者は横臥状態で固定され、トンネル状の MRI 装置に入って撮像する。MRI の撮像が動きに非常に弱いため、安静状態を維持することが難しい認知症の患者に対する fMRI 測定は極めて困難である。NIRS をうつ病診断に用いる検査は高度先進医療として認定され、徐々に広がりつつある。しかし、認知症の診断に限れば、まだ報告例は少なく NIRS 単体ではまだ十分な診断能を持っていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、以上のようにそれぞれの長所短所を持つ PET と NIRS の 2 つのモダリティを同時収集を行う技術を開発し、PET によるアミロイド の沈着画像と NIRS による神経活動マップを複合的に解析することにより、従来よりも高感度に、客観性高く認知症診断を行う診断法を確立することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では以下の 2 つの研究を行った。

- (1) さまざまな PET アミロイド イメージング剤の動態解析を行い、健常者群と AD 患者群を弁別できる能力を自動的に判断する手法の開発
- (2) 光学式トラッキング装置を用いた PET と NIRS の同時測定方法の開発

(1) PET アミロイド イメージング剤の化学形から、脳内への移行のしやすさ、脳内からの排出されやすさを、過去のさまざまな薬物の動物実験

結果から推定した。さらに、アミロイド への沈着のしやすさを求めた基礎実験をもとに、PET で得られる脳内時間放射能曲線 (TAC) を求める手法を開発した。これにより、健常者群と AD 患者群に、さまざまな PET アミロイド イメージング剤を投与した時に得られる TAC を求め、1. 健常者群と AD 患者群との差がはっきりしている、2. 各群内でのばらつきが少ない、3. 統計的な有意差が出やすい、という 3 つの弁別要因を考慮した新たな指標 CUI (Clinical Usefulness Index) を見出した。

(2) 光学式トラッキング装置用マーカを NIRS 用プローブ上に配置し (図 1)、NIRS データ収集中の NIRS プローブの位置を求めた。



図 1. NIRS 用プローブに光学式トラッキング装置用マーカ (銀色の円形状) を配置

PET 撮像中、光学式トラッキング装置で NIRS プローブ上のマーカ位置を求め、PET 装置筐体に配置したリファレンスマーカとの相対位置を求めることにより、PET 画像上に NIRS プローブがどこにあるのかを見出した (図 2、図 3)。リファレンスマーカと PET 画像との関係はあらかじめファントム実験により求めた。PET 画像座標と NIRS プローブ座標との関係を表す  $4 \times 4$  の変換行列を導出し、PET 画像上に NIRS プローブを配置した。開発した PET-NIRS 融合システムを検証するために、12 回の PET および NIRS データ収集を行った。男性健常ボランティアに  $[F-18]-FDG$  を投与し、その後、30 分間、NIRS データ収集を行った。本データ収集中、被検者には脳賦活課題を与えた。その後、PET 撮像を 35 分間行い、PET 画像を得た。開発システムを用いて、得られた PET 画像に NIRS データの融合画像を作成した。

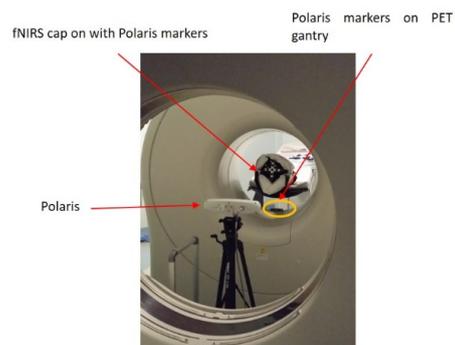


図 2. PET 撮像中、NIRS プローブの位置を光学式トラッキング装置 (Polaris) で測定

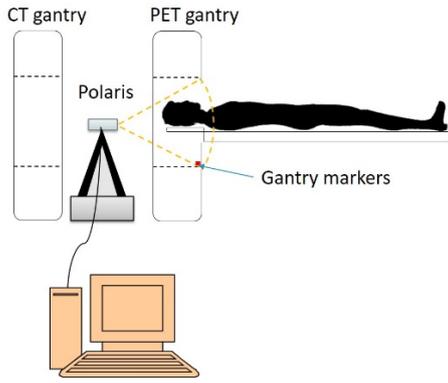


図 3. PET と Polaris との位置関係

#### 4. 研究成果

(1) 図 4 には本研究で開発した方法により、生成したさまざまアミロイド イメージング剤を投与した際の時間放射能曲線を示す。また、図 5 には、さまざまアミロイド イメージング剤を用いた臨床実験の過去の論文から得られた、PET による SUVR (standard uptake value ratio, 関心領域と小脳領域の PET 値の比) 値と開発手法によって得られた SUVR 値との比較を示す。この図にみられるように、本開発手法で、誤差はあるものの SUVR 値の推定ができることが示された。図 6 には本開発手法で求めた、3 つの典型的なアミロイド イメージング剤によって求められる健常者群、MCI 患者群、AD 患者群における SUVR 値の箱ひげ図を示す。左から群間の識別が容易なイメージング剤、群間の識別が中位なイメージング剤、群間の識別が困難なイメージング剤に対応する。図 7 には、本開発手法で求めた 31 種類の PET アミロイド イメージング剤の CUI 値を示す。右に行くほど、高い CUI 値となっており、赤字で示す、すでに FDA による薬事承認済みの薬剤は高い CUI 値であった。本開発手法は、PET アミロイド イメージング剤による健常者と AD 患者との識別に関して、新たな指標を与えるものであり、新規薬物開発に大きく寄与することが期待される。

(2) 図 8 に本開発システムで作成した PET と NIRS の融合画像を示す。語流暢課題により言語野の血流増加が確認できた。本システムを用いることにより、PET による薬剤分布マップと NIRS による血流マップが同時に表示することができ、新たな画像診断の可能性を見出した。

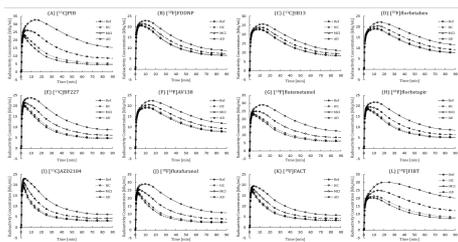


図 4. 本開発手法で生成したさまざまアミロイド イメージング剤を投与した際の時間放射能曲線

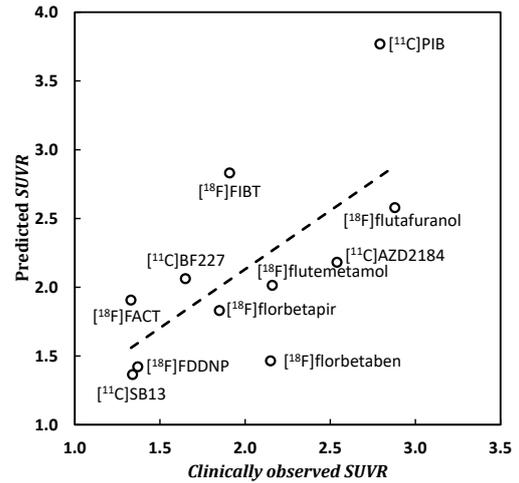


図 5. 実際の臨床研究で得られた PET による SUVR 値と開発手法によって得られた SUVR 値との比較

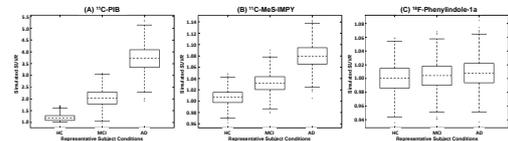


図 6. 3 つの典型的なアミロイド イメージング剤によって求められる健常者群、MCI 患者群、AD 患者群における SUVR 値

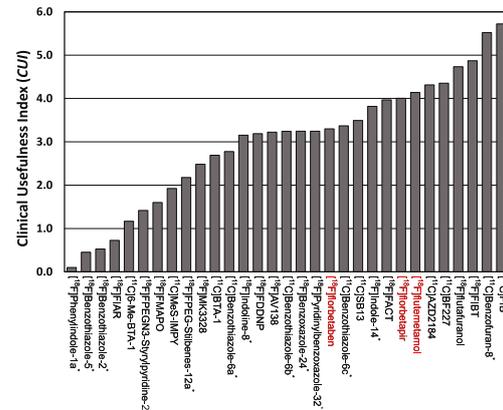


図 7. さまざまなアミロイド イメージング剤 (31 種類) の CUI 値。赤字は実際に FDA による薬事承認済みの薬剤

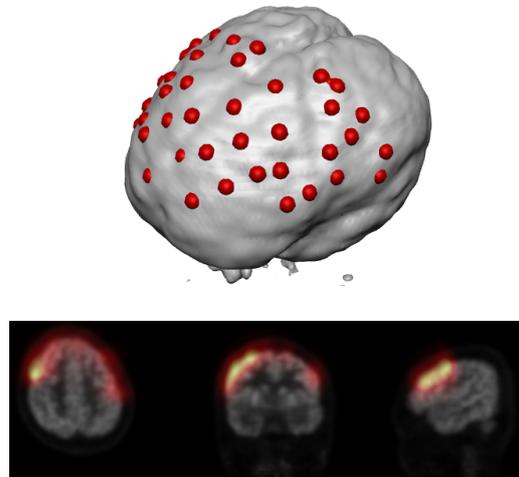


図 8. (上)PET データ上に NIRS のプローブ (赤丸) を配置 (下)[F-18]FDG-PET データと NIRS データの融合画像。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- ① Arakawa Y, Nai YH, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H (2017) Prediction of the clinical standardized uptake value ratio in amyloid PET imaging using a biomathematical modeling approach towards the efficient development of a radioligand. J Nucl Med, 58 (8). pp. 1285-1292 (査読有) DOI:10.2967/jnumed.116.183566
- ② Shidahara M, Thomas BA, Okamura N, Ibaraki M, Matsubara K, Oyama S, Ishikawa Y, Watanuki S, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Gonda K, Watabe H (2017) A comparison of five partial volume correction methods for Tau and Amyloid PET imaging with [(18)F]THK5351 and [(11)C]PIB. Ann Nucl Med, 31 (7). pp. 563-569. (査読有) DOI:10.1007/s12149-017-1185-0
- ③ Nai YH, Ose T, Shidahara M, Watabe H (2017) <sup>137</sup>Cs transmission imaging and segmented attenuation corrections in a small animal PET scanner. Rad Phys Tech, 10 (3). pp. 321-30. (査読有) DOI:10.1007/s12194-017-0407-4
- ④ 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 (2015) Quantitative kinetic analysis of PET amyloid imaging agents [11C]BF227 and [18F]FACT in human brain. Nucl Med Biol, 42 (9). pp. 734-744 (査読有) DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.05.001

〔学会発表〕(計 9 件)

- ① Nai, YingHwey and Shidahara, Miho and Seki, Chie and Watabe, Hiroshi (2016) Biomathematical Screening Methodology of Amyloid PET Radiotracers based on Clinical Usefulness Criterion & In-Silico Data. 日本核医学会学術総会
- ② Nasir, Fairuz Binti Mohd and Tashiro, Manabu and Watanuki, Shoichi and Miyake, Masayasu and Watabe, Hiroshi (2016) Registration of Positron Emission Tomography (PET) image & Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) data.

日本核医学会学術総会

- ③ Nai, YingHwey and Shidahara, Miho and Arakawa, Yuma and Seki, Chie and Watabe, Hiroshi (2016) Biomathematical Modelling Approach Using In-Silico Data to Predict Clinical SUVR in Amyloid PET Imaging. NeuroReceptor Mapping (NRM)
- ④ Nai, YingHwey and Shidahara, Miho and Seki, Chie and Watabe, Hiroshi (2016) Screening of 31 Amyloid PET Radiotracers with Clinical Usefulness Criterion by Biomathematical Modelling Approach using in-silico data. NeuroReceptor Mapping (NRM)
- ⑤ 渡部浩司 (2016) PET 解析技術の開発. 日本応用物理学会
- ⑥ Watabe, Hiroshi (2015) Multimodal Image Fusion. AOCNMB2015
- ⑦ 渡部浩司 (2014) PET による生体イメージング. 放射線影響学会
- ⑧ 渡部浩司 (2014) PET 測定と画像解析. 第 42 回日本磁気共鳴医学会
- ⑨ 渡部浩司 (2014) 核医学画像と他の医用画像を重ねあわせるアルゴリズム. 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡部 浩司 (WATABE, Hiroshi)

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: 40280820

### (2) 研究分担者

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

### (3) 連携研究者

久保 均 (KUBO, Hitoshi)

福島県立医科大学・先端臨床研究センター・教授  
研究者番号:00325292

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

三宅 正泰 (MIYAKE, Masayasu)

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

志田原 美保 (SHIDAHARA, Miho)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号:20443070