

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670564

研究課題名(和文)MR分子イメージングによる脳内アミロイド検出法の開発：PET/MRIを用いた研究

研究課題名(英文)Development of MR molecular imaging for brain amyloid detection: PET/MRI approach

## 研究代表者

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：40322747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：CESTイメージングによるベータアミロイド検出法確立のためのファントム実験を行い、CESTによりアミロイドの検出が可能であることを初めて明らかにした。PET/MRIによる脳内のPIB集積の測定における骨の影響を評価し、PET/CTでの測定と比較し、皮質や小脳でのSUVが低くなり、小脳を基準とするSUV相対値を用いる場合、PET/MRI独自の基準が必要であることを明らかにした。また、MRIの形態情報に基づいて、皮質の集積を選択的に測定する方法を開発し、より客観的でばらつきの少ない測定が可能になった。

研究成果の概要(英文)：We performed an in-vitro phantom experiment and revealed that beta-amyloid can be detected by means of chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging. We evaluated the effect of skull in PET/MRI measurement of PIB accumulation. As a results, we found that presence of skull led to significant underestimate of SUV in the cortex and the cerebellum, in comparison with those by PET/CT. This finding suggested a need for customized standard of SUV and SUVr for PET/MRI detection of amyloid. We developed a more objective and reproducible method for amyloid detection in PIB-PET/MRI taking advantage of MRI morphological information.

研究分野：放射線医学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド MRI PET

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) アルツハイマー病と脳内アミロイドイメージング

高齢化社会を迎えるにあたり、認知症は大きな社会問題と認識されつつある。アルツハイマー病は、認知症の原因疾患の中で最も頻度の高い。その発病メカニズムは完全に理解されていないが、脳内にベータアミロイドと呼ばれる異常なタンパク質が蓄積することが原因とする説が有力である。近年、ポジトロン CT (PET) を使って、脳内のアミロイドの蓄積を画像化することが可能となっており、アルツハイマー病の超早期発見や認知症の鑑別診断、治療のモニタリングへの応用が期待されている。しかし、PET は費用や管理の面で制約が大きく、被ばくを伴うことも問題である。

### (2) Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)

CEST は磁気共鳴画像 (MRI) による新しい分子イメージング法であり、溶質分子と周囲の水分子の間のプロトンの交換に基づいて、微量な分子を効率よく検出することが可能である。この CEST を用いて脳内のベータアミロイドを検出することができれば、アルツハイマー病の超早期診断を可能にする、非侵襲的かつ低コストな画像診断技術となり得る。しかし、これまでに CEST によるアミロイド検出の研究は報告がない。

### (3) PET/MRI

PET/MRI は、PET と MRI を統合した最新の画像診断装置であり、我が国で数台程度が稼働中である。PET/MRI を用いることで、アミロイド PET の情報と CEST の情報を同時に取得して比較することが可能となる。

## 2. 研究の目的

(1) CEST イメージングによって、脳内に蓄積するベータアミロイドを非侵襲的かつ定量的に検出する方法を開発すること。

(2) PET/MRI を使うことで、同一患者のアミロイド PET と CEST イメージングを同時に行い比較することで、CEST による脳内アミロイド蓄積検出の可能性を検証すること。

## 3. 研究の方法

### (1) CEST イメージングによるベータアミロイド検出法確立のためのファントム実験

CEST によるアミロイドタンパクの検出に関する報告は過去にない。CEST イメージングによりアミロイドを検出する可能性を検証するため、臨床用 MRI 装置とアミロイド溶液を用いたファントム実験を行った。

### (2) 脳 PET/MRI による脳内アミロイド測定法確立のための基礎的検討

PET/MRI は非常に新しい画像診断機器であり、その撮影法・解析法は確立していない。従来の PET/CT と異なり、CT を使ったガンマ線吸

収の補正を行うことができず画像の評価法に関して検討する必要がある。一方、MRI の高コントラストの画像情報を利用して、より精度の高い新たな PET 画像の解析法が期待される。これらの観点から、脳 PET/MRI による脳内アミロイド測定法確立のための基礎的検討を行った。

### (3) 認知症患者での CEST イメージングによる脳内アミロイド測定

認知症が疑われる患者において脳 PET/MRI 検査を行い、アミロイド PET の画像と比較することで、CEST による脳内アミロイド検出の可能性を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) CEST イメージングによるベータアミロイド検出法確立のためのファントム実験

Amyloid protein fragment 1-42 (Aldrich-Sigma, St. Louis, MO, USA) を pH7.4 の PBS バッファーに溶解した。濃度は 0.02% とした。5ml シリンジに移し、臨床用 3T MRI 装置を用い、常温にて撮像を行った。撮像は 2D TSE 法により行った。飽和パルスの印加時間を 1s と 3s、印加強度を 0.5, 1.5, 2.5  $\mu$ T と変化させた。後処理にて別個に撮像した B0 マップにより B0 不均一性の補正を行った。その結果、印加時間 3s、印加強度 2.5  $\mu$ T の組み合わせでは、3.0 ppm の周波数に 0.58% の CEST 効果が観察された (図 1)。その他の条件では明らかな CEST 効果は観察されなかった。

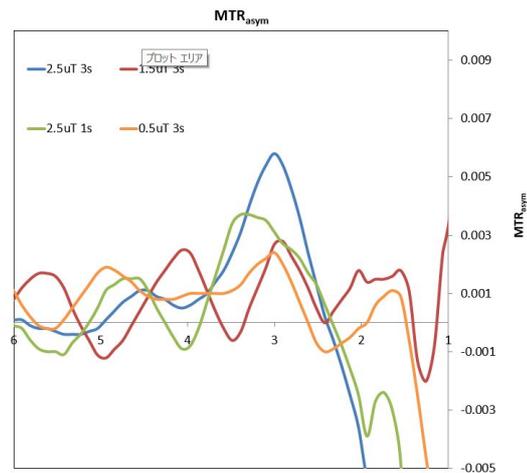


図 1 : アミロイドの CEST 効果

アミロイドベータの CEST 効果を初めて観察することができた。臨床用装置で観察できたことから、臨床応用の可能性が期待できる結果となった。

### (2) 脳 PET/MRI による脳内アミロイド測定法確立のための基礎的検討

#### 頭蓋骨の集積測定への影響の検討

PET/MRI による脳内の集積の測定における骨の影響を評価するために、脳の三次元ファントムに骨等価物質である K2HP04 を付加した

状態と付加しない状態で、PET/CT と PET/MRI を撮影した ( 図 2 )

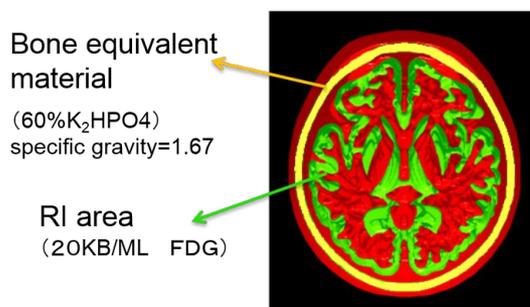


図 2 : 頭蓋骨等価物質をもつ脳ファントム

その結果、PET/MRI では骨等価物質を付加した場合は、付加しない場合に比べ、特に小脳および皮質で SUV が大きく低下する傾向が見られた ( 図 3 )

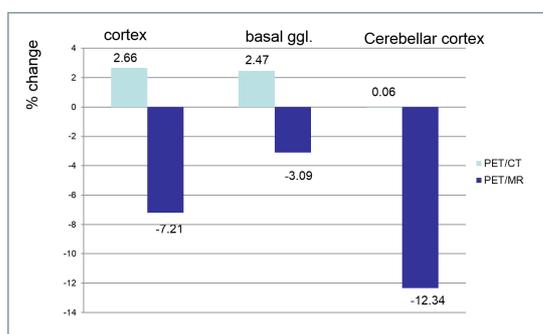


図 3 : 骨等価物質の PET/MRI SUV への影響

患者における脳アミロイド沈着評価の検討

19 名の物忘れを主訴とする患者を対象に、PET/CT と PET/MRI の両者を使って、<sup>11</sup>C-PIB によるアミロイドのイメージングを行った。アミロイド沈着の有無の視覚的評価、脳内各部位での SUV と小脳を基準とした SUV 相対値 (SUVr) を、PET/CT と PET/MRI の間で比較した。その結果、アミロイド沈着の有無の視覚的評価については両者で一致していた。SUV は PET/CT に比べ PET/MRI で全体に低くなり、特に皮質や小脳でその傾向が強く見られた ( 図 4 )。SUVr は PET/MRI で高くなった。以上から、アミロイドの評価を SUVr に基づいて行うときには、PET/MRI 独自の基準が必要であると結論された。

PET/MRI を用いた新たな脳内アミロイド集積評価法の開発

<sup>11</sup>C-PIB を用いた脳内アミロイド集積の定量的な評価法として、現在は手動の関心領域による SUVr の計測が行われているが、関心領域の再現性と客観性に課題が残る。また、PIB は白質に非特異的集積が見られるため、不均一な集積の評価や全脳での計測が困難である。PET/MRI を用いて灰白質領域の集積のみを volume data として抽出する方法を考案し、

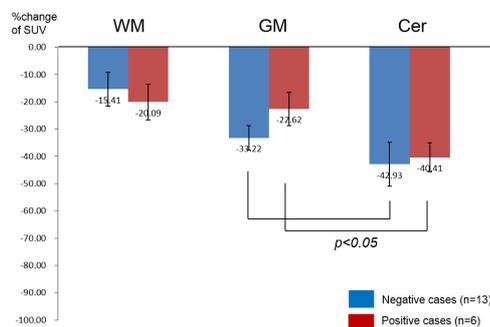


図 4 : PET/CT と比較した PET/MRI の SUV

( 図 5 ) その有用性について検討した。20 名の患者 MRI 画像から SPM12 を用いて白質 - 灰白質分離を行い、灰白質に相当する領域の PET 信号のみ抽出して、全脳平均 SUVr および灰白質体積を乗じた全脳集積量を算出し、SUVr 値、計測者間のばらつきを従来法と比較した。

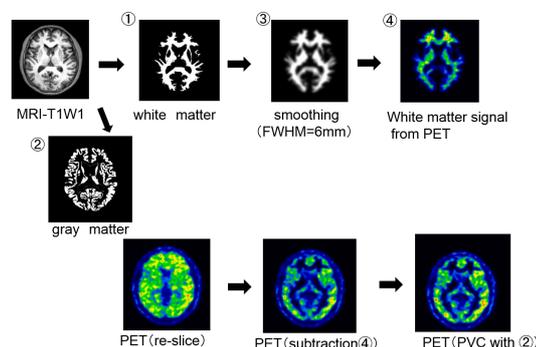


図 5 : 皮質の PIB 集積を抽出する方法

その結果、本法での全脳平均 SUVr 値は従来法と比較し、陰性 - 陽性間での差が有意に大きく、計測者間の値のばらつきは従来法と比較し有意に小さかった。また、全脳集積量の評価では、不均一集積とびまん性集積例を分離することができ、有用と考えられた。

## 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 4 件 )

Wada T, Togao O, Tokunaga C, Funatsu R, Kobayashi K, Nakamura Y.

The effect of the saturation pulse duration on chemical exchange saturation transfer in amide proton transfer MR imaging: a phantom study. Radiol Phys Technol 査読有 2016, 9(1), pp.15-21 doi: 10.1007/s12194-015-0326-1.

Togao O, Hiwatahi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoshiura T, Sazuki Y, Kruiskamp MJ, SagiyaMak,

Takahashi M, Honda H  
Scan-rescan reproducibility of parallel transmission based amide proton transfer imaging of brain tumors. J Magn Reson Imaging 査読有 2015, 42(5), pp.1346-1353 doi: 10.1002/jmri.24895

梶尾 理, 樋渡 昭雄, 山下 孝二, 菊地 一史, 本田 浩, 吉浦 敬  
Amide Proton Transfer (APT) イメージング  
日独医報 査読無 2014, 59, pp.124-137  
梶尾 理, 樋渡 昭雄, 山下 孝二, 菊地 一史, 本田 浩, 吉浦 敬, 鈴木 由里子, Jochen Keupp  
CEST イメージングの臨床応用とその課題  
インナービジョン 査読無 2014, 9, pp.10-14.

〔学会発表〕(計7件)

吉浦 敬  
Chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging  
The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference  
2016年2月12-13日 長崎大学(長崎県・長崎市)

Baba S, Watanaba Y, Isoda T, Maruoka Y, Kitamura Y, Tahara K, Sagiyama K, Kamei R, Sasaki M, Honda H  
Evaluation of the novel method for the measurement of brain amyloid burden  
55th Annual Meeting of JSNM  
2015年11月5-7日 ハイアットリージェンシー東京(東京都・新宿区)

吉浦 敬  
CEST/APTの臨床応用  
第43回日本磁気共鳴医学会大会  
2015年9月10-12日 東京ドームホテル(東京都・文京区)

Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Kitamura Y, Sagiyama K, Kamei R, Watanabe Y, Honda H

Evaluation of cortical uptake of amyloid PET tracer with hybrid PET/MRI; comparison with PET/CT  
SNMMI 2015  
2015年6月6-10日 Baltimore (USA)

Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Kitamura Y, Kamei R, Sagiyama K, Watanabe Y, Honda H

Estimation of the effect of cranial bone in the MR based attenuation correction: evaluation using 3D brain phantom.  
54th Annual Meeting of JSNM  
2014年11月6-8日 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

吉浦 敬  
Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) イメージング  
第55回日本神経学会学術大会  
2014年5月21-24日 福岡国際会議場(福岡

県・福岡市)  
和田 達弘, 梶尾 理, 他  
Amide Proton Transfer における飽和パルスの印加時間が CEST 効果に及ぼす影響  
第70回日本放射線技術学会総会学術大会  
2014年4月10-13日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  
研究者番号: 40322747

(2) 研究分担者

樋渡 昭雄 (HIWATASHI, Akio)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 30444855

梶尾 理 (TOGAO, Osamu)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 10452749

山下 孝二 (YAMASHITA, Koji)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 80546565

馬場 眞吾 (BABA, Shingo)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号: 80380450

磯田 拓郎 (ISODA, Takuro)  
札幌医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 90452747

大八木 保政 (OHYAGI, Yasumasa)  
愛媛大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 30301336

熊澤 誠志 (KUMAZAWA, Seiji)  
北海道科学大学・保健医療学部・教授  
研究者番号: 50363354

本田 浩 (HONDA, Hiroshi)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 90145433