

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659574

研究課題名(和文) 特定の神経活動パターンに依存したPETイメージング解析法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a novel method for brain activity dependent neuroimaging

研究代表者

崔 翼龍 (Cui, Yilong)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー

研究者番号：60312229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：特定の神経活動にリンクした画像再構築法を確立する目的で、PET撮像と神経生理学データの同時記録が可能な小動物用の非金属性の脳固定装置を開発・実証し、その数値モデルを用いて減弱補正を行い、固定装置を使用しない時とほぼ同等のPET画像を得た。また、急速静注と定速静注を組み合わせた投与法を確立し、血中放射能動態が定常状態になること、脳内の取り込みは一定の速度で持続的に上昇することを確認した。さらに後肢足蹠への経皮電気刺激と同期化した信号をgate信号として、刺激後5秒のフレームを抽出して画像化することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In order to establish a novel method for a neuronal activity-dependent neuroimaging analysis, a non-metal imaging device was fabricated to record the neurophysiological changes and PET scans simultaneously. The numerical model-based attenuation correction was implemented to correct for the lower counts induced by the device. The radioactivity in the blood quickly achieved a steady state after the intravenous injection of FDG combining bolus injection and continuous infusion, whereas it was continuously increased in the brain. Moreover, the electrical stimulation-related functional neuroimages were reconstructed by a trigger driven gating method in which every 5-sec PET list mode data were sorted into a gate sinogram according to a time-stamp driven by a trigger signal which was synchronized with the electrical stimulation.

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：PET 脳機能画像 神経活動

1. 研究開始当初の背景

fMRIやPETなどの非侵襲的な脳機能イメージング法の発達によって、精神神経活動に関わる脳内の機能局在は画像化されつつあるが、ヒトを対象としたこれらの研究では、倫理的・技術的な制限から、精神神経活動に関わる賦活領域は描出できても、その殆どが現象の記述にとどまっております。詳細な分子・神経メカニズムについては既知の神経解剖学的知見や動物実験結果から推測するのみである。一方、小動物用のPETイメージング技術の飛躍的な発展により、ラット等のげっ歯類においても従来の臨床用PETと匹敵する時・空間分解能を得ることが可能になっている。また、小動物では容易に神経機能解剖学・神経生理学・分子生物学・行動薬理学など古典的な動物実験手技を同じ実験系に組み合わせることを可能である。

2. 研究の目的

本研究では脳機能イメージング技術をげっ歯類の小動物に応用し、活動電位などの神経生理学データとPETイメージングを同時測定可能な実験系を確立し、ある特定の神経活動パターンに関連した機能画像を特異的に抽出して新たな機能画像として再構成することを目的にした。

3. 研究の方法

1) 固定装置の減弱補正

PET撮像と神経生理学データの同時記録が可能な小動物用の固定装置を開発・実装し、固定装置による放射エネルギーの減弱がPET画像再構成に与える影響を検討した。

2) 血中放射能濃度の定常状態の検討

PET撮像と神経生理学データを同時記録し、特定の神経活動に関連した機能画像を特異的に抽出するには測定期間中神経活動に対する脳内の放射能濃度の変化が一定量である必要がある。そこで本研究では急速静注と定速静注を組み合わせることで血中の放射線量の定常状態の確立を試みた。生後7週齢のSprague Dawley系、雄のラットを用いて ^{18}F FDGを尾静脈から急速静注し、その直後より2h定速静注を行いながら、急速静注後5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120minに頸静脈から採血し、血中の放射能濃度の推移を測定した。また、同様の投与条件で ^{18}F FDGを投与し、頭部のPET撮像を行い、脳内への ^{18}F FDG取り込みの経時的な変化をPET画像より検討した。

3) Gate機能による特定の神経活動に関わるフレームの抽出

特定の神経活動パターンにリンクした機能画像を再構成するには、リストモードで収集した時系列のPET画像の中から特定の神経活動のタイミングに一致するフレームを抽出して、新たに画像を再構築する必要があ

る。そこで我々は後肢足蹠への経皮電気刺激による脳内の神経活動にリンクした画像再構築を行う目的で、経皮電気刺激と同期したトリガー信号をPETカメラにGate信号として入力し、経皮電気刺激にリンクしたフレームの抽出を試みた。

4. 研究成果

1) PETプローブからの線減弱を最小限に抑える目的で、固定装置は非金属性の材質を使用した。また、 ^{18}F FDGを投与したラットを用いた検証実験では、減弱体の立体構造から算定した数値モデルを用いて、固定装置による放射エネルギーの減弱度合いを推定し補正できる画像再構築プロトコルを新たに追加することで、固定装置を使用しない時とほぼ同等のPET画像が得られることを確認できた。

2) 血中の放射能濃度の経時的な変化は急速静注直後から比較的安定した濃度推移を示しており、急速静注後20-60minにおいて変化率が10%未満であった(図1)。

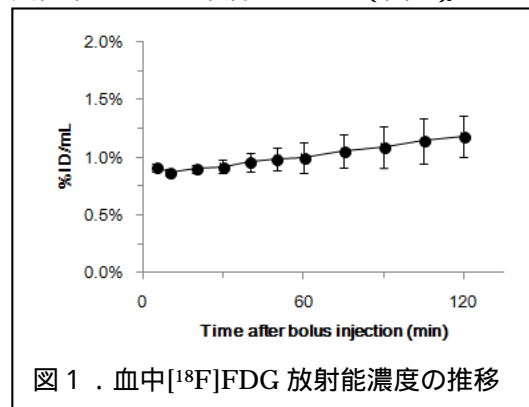


図1. 血中 ^{18}F FDG放射能濃度の推移

同様の投与条件で ^{18}F FDGを投与し、脳内の放射能濃度の変化を解析した結果では、脳内の ^{18}F FDGの放射能濃度は急速静注直後から一定の速度で持続的に上昇していることが明らかになった。これらの結果は血中の ^{18}F FDG放射能濃度の定常状態によって脳内への取り込みが一定の速度で持続的に行われることを示唆している。

3) 光学計測を用いた後肢足蹠への経皮電気刺激による体性感覚皮質での神経活動の結果から1分毎に後肢足蹠へ経皮電気刺激を与えながらFDG-PET撮像を行い、刺激開始から5秒間のフレームを抽出し、画像解析を行った。結果、単回の5秒間の収集だけではカウントが極端に少なく、ノイズに対する有意な画像が得られなかったが、刺激毎のフレームを加算平均することで良好なSN比の画像を得られることに成功した。

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 7 件)

1. Fujita S., Kato R., Cui, Y.L., Terakado M., Suga K., Koshikawa N., Kobayashi M.: Apomorphine-induced modulation of neural activities in the ventrolateral striatum of rats. *Synapse* 67, 363-373, 2013. doi: 10.1002/syn.21644. 査読あり
2. Kobayashi, M., Cui, Y.L., Sako, T., Sasabe, T., Mizoguchi, N., Wada, Y., Kataoka, Y., Koshikawa, N.: Functional anatomy of gustation in the alert rat revealed by positron emission tomography. *J Neurosci Res* 91, 1363-1370, 2013 doi: 10.1002/jnr.23252. 査読あり
3. Kimura, T., Sako, T., Siqin, Hosokawa-Muto, J., Cui, Y.L., Wada, Y., Kataoka, Y., Doi, H., Sakaguchi, S., Suzuki, M., Watanabe, Y., Kuwata, K.: Synthesis of an ¹¹C-labeled antiprion GN8 derivative and evaluation of its brain uptake by positron emission tomography *ChemMedChem* 8, 1035-1039, 2013. doi: 10.1002/cmdc.201300167. 査読あり
4. Shingaki, T., Takashima, T., Ijuin, R., Zhang, X., Onoue, T., Katayama, Y., Okauchi, T., Hayashinaka, E., Cui, Y.L., Wada, Y., Suzuki, M., Maeda, K., Kusuhara, H., Sugiyama, Y. and Watanabe, Y.: Evaluation of Oatp and Mrp2 Activities in Hepatobiliary Excretion using Newly Developed Positron Emission Tomography (PET) Tracer, [¹¹C]Dehydropravastatin, in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 347(1), 193-202, 2013. doi: 10.1124/jpet.113.206425. 査読あり
5. Sako, T., Hasegawa, K., Nishimura, M., Kanayama, Y., Wada, Y., Hayashinaka, E., Cui, Y.L., Kataoka, Y., Senda, M. and Watanabe, Y.: Positron emission tomography study on pancreatic

somatostatin receptors in normal and diabetic rats with Ga-DOTA-octreotide: a potential PET tracer for beta cell mass measurement. *Biochem Biophys Res Commun* 442(1-2): 79-84, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.001. 査読あり

6. Kataoka, Y., Yamato, M., Miyashige, Y., Tamura, Y., Cui, Y.L. : Neuroinflammation in animal models of fatigue. *Advances in Neuroimmune Biology* 4: 237-244, 2013. 査読あり
7. Cui, Y.L., Li, Q.H., Yamada, H., Watanabe, Y., Kataoka, Y.: Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: A possible pathophysiology of migraine. *J Neurosci Res*. 91, 737-744, 2013. doi: 10.1002/jnr.23209. 査読あり

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Shingaki, T., Katayama, Y., Okauchi, T., Hayashinaka, E., Wada, Y., Kato, N., Kuroda, T., Cui, Y.L., Watanabe Y.: Positron Emission Tomography (PET) Imaging Analysis for Investigating Gastrointestinal Movement and Exploring Antiemetic Reagent under Treatment of Osteoporosis Reagent Teriparatide. 2013 American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, 2013,11,11-13, San Antonio, USA
2. 崔翼龍 佐古 健生 豊田 浩士 林中 恵美 和田 康弘 渡辺 恭良 片岡 洋祐: MicroPET を用いた急性および慢性疼痛モデルラットにおける疼痛認知・伝達回路の解析. 第 36 回日本神経科学大会 (2013 06、21) 京都 日本
3. 崔翼龍、長田浩子、佐古健生、林中 恵美、和田 康弘、土居久志、渡辺 恭良: 片頭痛モデル動物を用いたオピオイド受

容体のPETイメージング. 第8回日本分子イメージング学会 (2013,5,30) 横浜

4. 新垣 友隆、片山 由美子、岡内 隆、林中 恵美、和田 康弘、古林 呂之、坂根 稔康、崔 翼龍、渡辺 恭良: Positron Emission Tomography (PET)による経鼻吸収評価系の確立. 第8回日本分子イメージング学会 (2013,5,30) 横浜
5. 佐古健生、長谷川功紀、崔翼龍、和田康弘、林中恵美、片岡洋祐、千田道雄、渡辺恭良: 放射性ソマトスタチンアナログを用いた2型糖尿病モデルラットの膵内分泌細胞PETイメージング. 第52回日本核医学会学術総会 (2012,10,10) 札幌
6. 崔 翼龍 佐古 健生 奥山 香里 豊田 浩士 林中 恵美 和田 康弘 渡辺 恭良 片岡 洋祐: MicroPET を用いた神経因性疼痛モデルラットの脳内疼痛認知・伝達回路の解析. 第35回日本神経科学大会 (2012 09、19) 名古屋

6. 研究組織

(1)研究代表者

崔 翼龍 (CUI YI LONG)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー
研究者番号: 60312229

(2)研究分担者

和田 康弘 (WADA YASUHIRO)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・副チームリーダー
研究者番号: 40382197