

機関番号：82674
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2008～2010
課題番号：20390334
研究課題名(和文) PETブレインバンクの構築

研究課題名(英文) Organization of PET brain bank

研究代表者

石渡 喜一 (ISHIWATA KIICHI)
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・研究部長
研究者番号：50143037

研究成果の概要(和文)：日本におけるPETによる脳機能研究や脳疾患診断を促進させるため、脳循環代謝の基礎的情報から神経伝達機能を明らかにする多数のPETプローブについて、実際的で信頼性の高い健常者のデータベースを、またその幾つかについては脳疾患のデータベースを構築した。また、関連したPET計測法や解析法の改良、あるいはPET情報とMRI形態画像の融合などの基礎技術の向上を図った。

研究成果の概要(英文)：To encourage PET pathophysiological studies and diagnosis of brain functions and brain disorders in Japan, practical and reliable database of many PET probes which evaluate the basic brain function such as blood flow and glucose metabolism and the neural transmission system was built. The database covers normal subjects including elderly and patients with brain disorders for several probes. Methodological improvement of PET measurement and data analysis with PET-MRI fusion was also performed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,600,000	3,180,000	13,780,000
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：放射性医薬品科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・核医学(PETを含む)

キーワード：ポジトロンCT、核医学、脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会で解決を迫られている認知症やパーキンソン症候群を初めとする様々な脳疾患の診断・病態解明、それらの治療評価法開発等の研究に、分子イメージングの手法、特にポジトロン断層撮影法(PET)の応用に、これまでになくその期待が集まっている。

2. 研究の目的

日本におけるPETによる脳機能研究や脳疾患診断を促進させるため、脳循環代謝の基礎的情報から神経伝達機能を明らかにする多数のPETプローブについて、実際的で信頼性の高い健常者のデータベース及び脳疾患のデータベースを構築する。また、関連したPET計測法技術の改良や情報の公開を目指す。

検討する PET プローブ (機能) は、 $[^{18}\text{F}]$ FDG (糖代謝)、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (脳血流)、 $[^{11}\text{C}]\text{flumazenil}$ (中枢性ベンゾジアゼピン受容体)、 $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ (メチオニン代謝)、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ と $[^{11}\text{C}]\text{N-methylspiperone}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{FBL457}$ (ドパミン D_2 受容体)、 $[^{11}\text{C}]\text{CFT}$ (ドパミントランスポーター)、 $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ (トランスローケータタンパク質、末梢性ベンゾジアゼピン受容体)、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ (アミロイドベータタンパク質) など汎用性が高く、多くの PET 施設で臨床使用されているもの、及び本施設のオリジナルプローブの $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ (シグマ₁受容体)、 $[^{11}\text{C}]\text{MPDX}$ (アデノシン A_1 受容体)、 $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ (アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体) などである。

3. 研究の方法

- (1) これまでの本施設のデータベースを基にして、加齢を考慮した健常者データベースを充実させる。
- (2) 汎用性のある新たな PET プローブのデータベースを収集する。
- (3) PET 計測の再現性を明らかにする。
- (4) PET 計測法の改善や PET 装置間のデータ校正をする。
- (5) MRI 形態画像情報を PET 機能画像情報に取り入れる。
- (6) オリジナルプローブ等については、全身 PET 計測によるヒト被曝線量を評価する。

4. 研究成果

- (1) 本研究終了時の PET プローブの健常者データベース数は、次の通りである (複数回計測は除く)。 $[^{18}\text{F}]$ FDG、417 ; $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 、219 ; $[^{11}\text{C}]\text{flumazenil}$ 、42 ; $[^{11}\text{C}]\text{CFT}$ 、17 ; $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 、38 ; $[^{11}\text{C}]\text{N-methylspiperone}$ 、21 ; $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ 、16 ; $[^{11}\text{C}]\text{doxepin}$ 、16 ; $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ 、8 ; $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 、35 ; $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ 、68 ; $[^{11}\text{C}]\text{MPDX}$ 、27 ; TMSX 、19 ; $[^{11}\text{C}]\text{carfentanil}$ 、8。主な成果を以下にまとめる。

$[^{18}\text{F}]$ FDG : 健常老年者ボランティア 232 名 (56 - 89 歳、 68.1 ± 5.5 歳) に対し脳画像検査 (MRI と FDG-PET) を経時的に計 703 回実施した。認知機能や身体評価で健常であっても脳画像は個人差が大きいと、MRI 画像により A (異常なし) : 146 名、B (年齢不相応の萎縮等の軽微な異常あり) : 58 名、C (萎縮や無症候性脳梗塞など器質病変あり) : 28 例の 3 段階に分類した。A 分類のみで脳代謝の加齢変化を推定すると、加齢に伴う低下はきわめてわずかであり、従来報告されている加齢変化は、preclinical stage の認知症等を含んでいる可能性があると考えられた。追跡中にももの忘れを発症した症例の画像では、もの忘れ発症 5 年前から脳局所の代謝低下が既に検出されており、軽微な変化の検出感度は極めて高い。脳画像により病態

への移行を早期に予測したり、介入効果を判定することができるかと期待される。

ドパミン神経系では、健常者の尾状核・被殻での $[^{11}\text{C}]\text{CFT}$ 結合は 10 年で 5.5-6.1%、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 結合は 4.8-5.9%低下した。パーキンソン病 (PD) の被殻への $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 結合は増加するが、 $[^{11}\text{C}]\text{N-methylspiperone}$ 結合は変化しない。内因性ドパミン減少が両者の結合に影響を与えていると考えられた。

アデノシン受容体では、 $[^{11}\text{C}]\text{MPDX}$ の尾状核・被殻 A_1 サブタイプ結合は老年群 (65yo, $n=10$) で約 20%低下したが、 $\text{A}_{2\text{A}}$ サブタイプへの $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ 結合の低下は認められなかった。未治療の PD では、ジスキネジアを伴うときに $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ の被殻での結合が低下したが、治療により増加した。

$[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ によるアミロイドイメージングでは、アルツハイマー病 (AD) 以外にも集積を示す症例がある。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 集積と髄液 β_{1-42} との関係を検討したところ、髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ は脳におけるアミロイド蓄積を概ね予測するが、例外があり、他のバイオマーカー (MRI や血流代謝画像) との併用が望ましいと考えられた。

- (2) 新しい脳機能診断薬として μ オピオイド受容体及びセロトニントランスポーターを計測する $[^{11}\text{C}]\text{carfentanil}$ と $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ の合成法を確立し、品質管理法などを定めて、所内の PET 薬剤委員会の承認を得た。

- (3) $[^{11}\text{C}]\text{MPDX}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{carfentanil}$ の Test-retest では、動脈採血を伴ったダイナミック計測データから、参照領域法による解析法が最も安定した再現性を示した。 $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{carfentanil}$ では薬物負荷の効果を鋭敏に捉え、 $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ ではパーキンソン病の薬物治療によるわずかな変化を捉えることができた。

- (4) PET 撮影後のダイナミック画像から撮影中の体動を検知して補正するため、自動体動補正システムを構築した。

3 次元脳 PET 計測において、従来は体幹部に鉛シールドを装着することで、計測に悪影響を及ぼす脳以外の体幹部からの放射線を遮へいしていた。本研究では不感時間補正法の改良を行った結果、体幹部のシールドを使用した場合と同程度の画質改善効果が得られた。

また、異なる施設で頭部ファントムを用いて脳画像データを収集してカメラ間のデータ校正法をし、健常者脳 FDG-PET データベースの施設間の補正を可能にした。

- (5) MRI の解剖学的標準化技術を用いた PET

の関心領域設定の自動化を進めた。これを、 ^{11}C carfentanil 計測の再現性実験のデータ解析に導入し、手作業で作成した関心領域から得られた解析結果と比較したところ、自動で作成された関心領域でも同等の再現性が得られた。

Statistical Parametric Mapping (SPM) ソフトを用いた全脳および局所脳容積、代謝量の自動測定方法を開発した。

(6) オリジナルプローブの ^{11}C SA4503、 ^{11}C MPDX 及び ^{11}C TMSX と ^{18}F FBPA については、ダイナミック全身 PET 計測によるヒト被曝線量は、動物実験による推定値と多少異なった。今後、PET プローブの初期試験時には、ヒトでの被曝線量を評価することが望ましいと考えられた。

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 11 件)

- ①. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D₂/D₃ receptors in the human brain: A positron emission tomography study using ^{11}C -FLB 457. PLoS ONE 2011; 6(3):e17723.
- ②. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K Adenosine A_{2A} receptors measured with ^{11}C TMSX PET in the striata of Parkinson's disease patients. PLoS ONE 2011; 6(2):e17338.
- ③. Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2010; 122: 46-51.
- ④. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Competition between ^{11}C -raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 2010; 31(2): 159-166.
- ⑤. Toyohara J, Sakata M, Ishiwata K. Imaging of sigma₁ receptors in the human brain using PET and ^{11}C SA4503. CNS Agents Med Chem 2009; 9:190-196.
- ⑥. Bauer A, Ishiwata K. Adenosine receptor ligands and PET imaging of the CNS. In: Adenosine receptors in health

and disease. Handb Exp Pharmacol. 2009; (193):617-642.

[学会発表] (計 41 件)

- ①. 石井賢二、金丸和富、滝本美咲、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、村山繁雄、石渡喜二 : ^{11}C PIB 脳内集積と髄液バイオマーカー A β 1-42 の関係. 第 50 回日本核医学会学術総会, 大宮市, 2010.11.11-13
- ②. Mishina M, Kimura Y, Ishii K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K Aging effect on adenosine A₁ receptors in human putamen - A MPDX PET study-. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, 2010.6.6-10
- ③. 石橋賢士、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋、石井賢二 : ^{11}C -FLB 457 PET による pramipexole の線条体外 D2 受容体作用部位の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- ④. 織田圭一、石井賢二、坂田宗之、石渡喜二 : アミロイドイメージングにおける視野外放射能の影響. 脳 PET ワークショップ, 横浜市, 2010.4.9
- ⑤. 三品雅洋、鈴木正彦、石井賢二、石渡喜二、北村伸、石橋賢士、織田圭一、坂田宗之、濱本真、小林士郎、片山泰朗 : 線条体ドパミントランスポータとドパミン D2 受容体分布のパーキンソン病の病期による違い. 第 21 回日本脳循環代謝学会, 豊中市, 2009.11.19-20
- ⑥. 織田圭一、坂田宗之、石井賢二、長縄美香、木村裕二、石渡喜二 : 3D-PET における体幹部用シールドの効果 - フェントム実験による検討. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
- ⑦. Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Sakata M, Ishikawa M, Ishibashi K, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S : Differential effect of APOE 4 allele on amyloid beta accumulation in AD and non-AD. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, 2009.7.12-16
- ⑧. Kimura Y, Naganawa M, Mishina M, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K : Simplified quantitation of adenosine A₁ receptors with ^{11}C MPDX PET and graphical analysis. BrainPET '09, Chicago, 2009.6.29-7.3
- ⑨. Naganawa M, Mishina M, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Kimura Y : Simplified quantitation of adenosine A_{2A} receptor with ^{11}C TMSX PET and graphical analysis. BrainPET '09, Chicago, 2009.6.29-7.3

- ⑩. 石井賢二、織田圭一、川崎敬一、木村裕二、坂田宗之、石川雅智、石橋賢士、金丸和富、村山繁雄、石渡喜一：アルツハイマー病における¹¹C]PIB 集積の意義—代謝低下・萎縮・罹病期間との相関。第 48 回日本核医学会学術総会，千葉，2008.10.24-26
- ⑪. 川崎敬一、石井賢二、坂田宗之、織田圭一、石渡喜一：ヒストグラム解析を用いた FDG-PET 脳画像の評価。第 48 回日本核医学会学術総会，千葉，2008.10.24-26
- ⑫. 呉勁、川崎敬一、織田圭一、坂田宗之、石川雅智、橋本謙二、石渡喜一、石井賢二：健常成人における ApoE 遺伝型と脳糖代謝画像の異常出現率との関連について。第 48 回日本核医学会学術総会，千葉，2008.10.24-26
- ⑬. 袴田大介、織田圭一、福士政広：同一ファントムを用いた FDG 脳 PET 検査の 3 次元収集の施設間差の検討。第 36 回日本放射線技術学会秋季学術大会，軽井沢，2008.10.23-25
- ⑭. Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Kimura Y, Sakata M, Kawasaki K, Hashimoto M, Ishikawa M, Ishibashi K, Nishina Y, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S. Does amyloid β accumulation modify clinical feature of frontotemporal dementia? International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA, 2008.7.26-31
- ⑮. Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Variations in adenosine A_{2A} receptors following anti-parkinsonian therapy in drug naïve Parkinson's disease using ¹¹C-TMSX PET. The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 2008.6.22-26
- ⑯. Nariai T, Ishiwata K, Kimura Y, Ishii K, Hosoda C, Inaji M, Maehara T, Ohno K. : Regional Increase of the adenosine A₁ receptor binding in patients with intractable temporal lobe epilepsy. -A positron emission tomography study-. Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, 2008.6.15-19
- [図書] (計 1 件)
- ①. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging. PET. In: Textbook of Neutron Capture Therapy. Sauerwein W, et al. eds. Springer-Verlag, Wien. (in press)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石渡 喜一 (ISHIWATA KIICHI)
 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・研究部長
 研究者番号：50143037

(2) 研究分担者

成相 直 (NARIAI TADASHI)
 東京医科歯科大学・医学部付属病院・講師
 研究者番号：00228090
 (H20→H21：連携研究者)
 三品 雅洋 (MISHINA MASAHIRO)
 日本医科大学・医学部・助教
 研究者番号：70322518
 (H20→H21：連携研究者)

(3) 連携研究者

石井 賢二 (ISHII KENJI)
 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・研究部長
 研究者番号：10231135
 織田 圭一 (ODA KEIICHI)
 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：70224235
 坂田 宗之 (SAKATA MUNEYUKI)
 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
 豊原 潤 (TOYOHARA JUN)
 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・研究副部長
 研究者番号：50425659
 (H20-H21：研究協力者、H22：連携研究者)
 木村 裕一 (KIMURA YUICHI)
 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー
 研究者番号：60205002
 (H20-H21：研究協力者、H22：連携研究者)