

平成 23 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591434
 研究課題名（和文） 高性能小動物用PETカメラと高磁場MRIを用いた統合的脳機能解析システムの構築
 研究課題名（英文） Development of the integrated system for the analysis of brain function by high resolution micro-PET for small animals using high field MRI
 研究代表者 百瀬 敏光（MOMOSE TOSHIMITSU）
 東京大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：20219992

研究成果の概要（和文）：小動物用の高分解能PETは疾患の病態解明や創薬などの重要なツールとして期待されている。本研究では、microPETによる分子標的イメージングを高磁場MRIを利用して解析するシステムの構築を試みた。まず、小動物用PET装置と高磁場MRI装置に共通して使用できる頭部固定装置を開発した。本装置を用いて、同一正常マウスの頭部MRIとFDG-PETを撮像し、MRIとPET画像の重ね合わせを試みた。マウス脳MR画像上で解剖学的位置を同定するため、実際の脳標本を用いて作成されたデジタルアトラスを元に脳MR画像上で、解剖学的部位を同定し、正常マウスのMR解剖アトラスを作成し、それを用いて脳FDG-PET画像上での解剖学的部位を同定した。本システムを用いて疾患モデルマウス(DRPLA)のFDG-PET画像上での異常部位の検出に成功した。

研究成果の概要（英文）：The high-resolution PET for small animals is expected to be one of the important tools for the elucidation of the pathophysiology and the innovative drug development of the disease. In this study, we tried to develop the system which enables us to analyze molecular target imaging by micro-PET using high-field MRI. We attempted to design a new head fixation device for mouse which can be used commonly both for micro-PET and high-field MRI for small animals, and made a digital mouse brain atlas for anatomic delineation on micro-PET imaging and MRI utilizing an atlas of stained brain sections of mice, on which each brain domain was separated by color. We applied this technique to the analysis of FDG-PET imaging of normal and transgenic mouse. The abnormal metabolic area on the FDG-PET image of the disease model mouse (DRPLA) was successfully identified using our newly developed system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：micro-PET, high field MRI, small animal, brain imaging, molecular imaging

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子生物学的研究の進歩により、ア

ルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症などに代表される神経変性疾患においては、脳内に異常凝集蛋白が出現しており、この異常凝集蛋白の細胞内、細胞外蓄積が発症と関連していることが明らかとなってきた。これらの研究には各種トランスジェニックマウスを用いて、さまざまな環境負荷要因のなかで、病理変化を観察する手法が一般的に用いられてきたが、病理解剖を前提とした観察法であるため、経時的な観察には不向きであり、実際に、トランスジェニックマウスで特定の蛋白がどの程度出現し、その結果どのような代謝機能障害が生じているかを経時的に生きたまま観察することはできなかった。近年、神経変性疾患に対して、異常蛋白の凝集を制御する薬剤などが開発されており、こうした分子標的治療法の薬効を客観的に効率よく評価するシステムが必要とされている。こうしたニーズに応えられる手法のひとつとして注目されているものが小動物用PETである。

(2)小動物用の高分解能PETは人間用のPETに比較し、検出器部分の結晶を小さくし、データ収集、画像再構成法などを工夫して、小動物の臓器内分布をある程度定量的に評価できるよう開発されてきたが、現在の最高水準のPET装置でもマウスの脳構造を同定できるほどの分解能を備えてはいない。分子標的診断法を中枢神経変性疾患モデルマウスに応用するためには、詳細な脳構造の解剖学的情報を基盤にした解析システムの構築が不可欠であり、そのための方法論の確立が望まれている。

(3)PETによって得られた複数個体の機能画像について統計的な評価を行うためには、複数個体の画像の重ね合わせが必要だが、この処理においても精密な3次元形態画像が求められる。さらに、評価の正確さと再現性を確保するためには、統計処理のベースとなる形態画像である標準脳を使用することが望ましい。ヒトについては、豊富な形態画像から既に標準脳が確立されており、SPM(Statistic Parametric Imaging)などの統計画像解析ソフトを用いて機能画像を重ね合わせる手順も確立している。しかしながら、現在のところ、マウスについて、PETとの重ね合わせに適するような標準脳は存在せず、小動物PETを用いた研究の大きな課題となっている。

PET画像自体は本来、機能的情報であるため、正確な解剖情報を助けとして解析を進める必要があり、そのためにもっとも適した装置はMRIである。正常及び変性疾患モデルマウスのmicroPETによる分子標的イメージングを高磁場MRIを利用して解析するシステムの

構築は急務である。

2. 研究の目的

分子標的診断法を中枢神経変性疾患モデルマウスに応用するためには、詳細な脳構造の解剖学的情報を基盤にした解析システムの構築が不可欠である。そのためには高分解能で軟部組織のコントラストに優れた高磁場MRIによる形態画像の利用が最も適している。上記背景をもとに、micro-PETによる機能画像を高磁場MRIを用いて解析するシステムを構築するため、以下の要素的検討をおこなった。

- (1)PETとMRIに共通したマウス用頭部固定装置の開発
- (2)頭部固定器具によるPETとMRIによる位置合わせ精度の評価
- (3)標準脳のデジタルアトラスの作成
- (4)デジタルアトラスによるMRI上での解剖学的位置同定

3. 研究の方法

(1)本研究では、200 μ mの高分解能を持つ、磁場強度4.7Tの動物用MRIを用いて、マウスの脳三次元画像を取得した。ガンマ線吸収減弱の少なく、MRIによるアーチファクトを生じる可能性の低い、アクリル樹脂を用いて、マイクロPETとMRI共用の頭部固定装置の作成を試みた。試作した頭部固定具を用いて、正常マウス(C57BL/12週齢)を用いて、MRIによる脳形態画像データ収集とFDG-PETによる糖代謝画像のデータ収集をおこなった。また、マウスの各週齢の複数個体での平均脳形態画像を作成することにより標準脳を構築することを目標とし、データ収集をおこない、各種画像処理をおこなった。

(2)マウス脳解剖デジタルアトラスの作成
撮像されたマウス脳画像において解剖学的な部位同定をおこなうためには詳細なデジタルアトラスが必要となる。染色された標本断面に、各領野の区分を示す図を対応させたアトラスを利用し、各領域を色分けすることで電子アトラスを作成した。マウス脳MRI画像に、このアトラスを投影することで、内部構造に乏しいマウス脳についても各領野との対応を明らかにして機能画像評価用の標準脳として利用できる可能性がある。撮像された脳MRI画像に、作成したデジタルアトラスを投射して、解剖学的同定を試みた。

(3)MRI撮像の実際

超伝導高磁場4.7TのMRI装置(バリアン社製:分解能200 μ m)を用いて、各種パルスシーケンスを用い、データ収集をおこなった。その際、独自に開発したPETとMRIとで共通に使用できる頭部固定器具を利用して、MRI

の画像取得座標系における脳の位置と方向を確認した。Gradient Echo 法による T1 強調画像をルーチンの撮像法とし、適宜 Spin Echo 法による T2 強調画像を加えた。撮像は、Isoflurane 吸入麻酔下にておこなった。

(4) FDG-PET 撮像の実際

使用装置は、小動物用高分解能PETカメラ Focus120(Siemens社製)を使用した。本装置の分解能は、視野中心部で、1.2mm程度である。使用動物は、C57BLマウス 雄/12週齢を用いた。実験6時間前より絶食とし、水分のみ可とした。Isoflurane吸入麻酔下で尾静脈のラインを確保し、頭部固定具にて固定後PET装置へ移動した。⁶⁸Ge線源を用いて、脳の transmission scan 30分間を行った。使用薬剤は、F-18 標識FDG (185MBq/2ml)で、約10MBq/0.3mlを尾静脈からゆっくり投与した。FDG投与と同時に全身のdynamic scan 20分間を行い、さらに投与40分後から20分間の脳のデータ収集を実施した。画像再構成は3DRP法を用いた。

4. 研究成果

(1) 小動物用PET, MRI 共用頭部固定具の開発

PETとMRIとで共通に利用できるような頭部固定器具を、独自に製作した。この器具は、PETやMRIの画像取得の妨げにならないようなアクリル樹脂で製作されており、また、PETにおいて吸収率の方向依存性を無くすために、筒型形状に設計されている。頭部固定は、左右のイヤーパーと歯輪によって、マウスの頭部を3点で固定できるようになっている。PETとMRIの固定器具を共通化することによって、マウスの各個体について、PETの機能画像をMRIの形態画像に数百 μm の精度で重ね合わせることが可能である(図1)。



[図1]

(2) 頭部固定具の評価

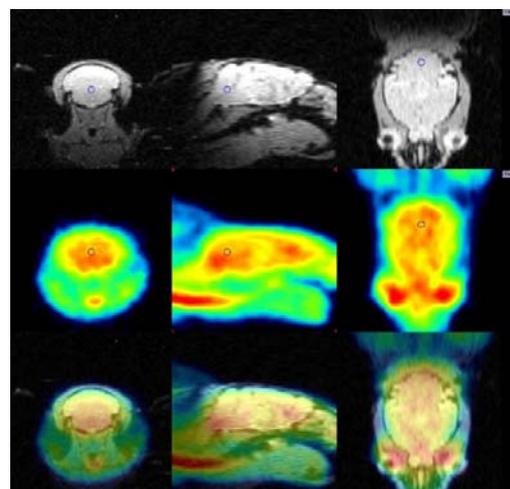
頭部固定具を用いてMRIおよびFDG-PET撮像を施行したが、問題となるアーチファクトを認めなかった。PETではアクリル

樹脂による γ 線の減弱が想定されるため、FDG投与前に⁶⁸Ge線源を用いた transmission scan を施行し、吸収減弱係数を算出した。

その結果、頭部固定具アクリル樹脂により15%程度の γ 線減弱が確認された。しかし、樹脂の厚さは均等であるため、部位差はなく、transmission scanによる減弱補正を省略しても解析は可能である可能性が示唆された。

(3) PETとMRI融合画像の作成

頭部固定具を用いて撮像された同一個体のマウスMRIとFDG-PET画像を用いた作成されたPET-MRIを用い融合画像を作成した(図2)。比較的良好な融合画像が得られている。糖代謝画像の部位評価に役立つと思われる。



[図2]

(4) マウス用脳デジタルアトラスの作成
各領域を色別に分類し作成したデジタルアトラスをマウスMRI上に投影した(図3)。

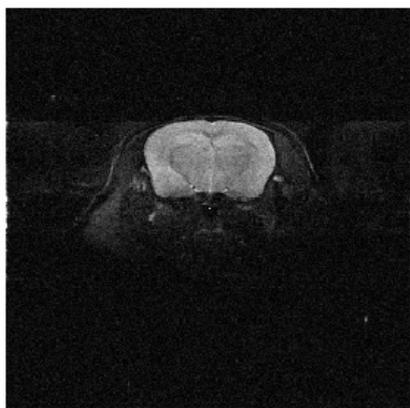


[図3]

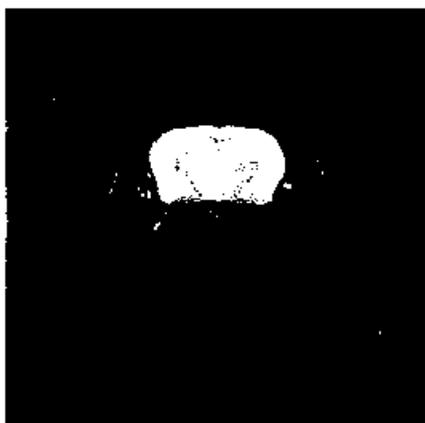
(5) MRIによる画像解析用標準脳の作成

マウスMRI標準脳作成には、収集された

脳MRIデータから頭皮や頭蓋骨、軟部組織などを取り除き、脳実質のみの画像を抽出する必要がある。そのために、閾値を設定して輪郭抽出する方法（閾値法）を試みた。(1)Gradient Echo(GE)法によるT2強調画像、(2)GE画像から作成されたT1マップ画像、(3)Spin Echo法から得られたT2強調画像の3種の画像で、脳実質のみの抽出をこころみたところ、Spin Echo法による収集がもっとも良好であった。(図4-a, b)



[SE法原画像 図4-a]



[閾値法により抽出された脳画像 図4-b]

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14件)

- ① 百瀬敏光、認知症診療における画像診断の役割と可能性—放射線科医の立場から—認知症診療における画像診断の実際、Innervision、査読有、26(1)、2011、pp. 6-9
- ② Kin T, Shin M, Oyama H, Kamada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N. Impact of multiorgan fusion imaging and interactive three-dimensional visualization for intraventricular

neuroendoscopic surgery. Neurosurgery, 査読有, Feb 16, 2011(Epub ahead of print)

- ③ Shibata K, Arai M, Matsuura M, Uno K, Yoshida T, Momose T, Ohtomo K. Relationship of detection rate of PET cancer screening examinees and risk factors: analysis of background of examinees. Ann Nucl Med, 査読有, Dec. 28, 2010 (Epub ahead of print)
- ④ Ueda K, Ichikawa M, Takahashi M, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M. FDG-PET is effective in the detection of granulocytic sarcoma in patients with myeloid malignancy. Leukemia Research, 査読有, 34, 2010, pp.1239-1241
- ⑤ M. Sekino, H. Ohsaki, H. Wada, T. Hisatsune, O. Ozaki, and T. Kiyoshi, "Fabrication of an MRI model magnet with an off-centered distribution of homogeneous magnetic field zone," IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 査読有, vol. 20, 2010, pp. 781-785
- ⑥ Hosokawa T, Momose T, Kasai K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 査読有, 33, 2009, pp. 43-250
- ⑦ Matsui T, Nakata N, Nagai A, Nakatani A, Takahashi M, Momose T, Ohtomo K, Koyasu S. Inflammatory Cytokines and Hypoxia Contribute to ^{18}F -FDG Uptake by Cells Involved in Pannus Formation in Rheumatoid Arthritis, J Nucl Med, 査読有, 50, 2009, pp.920-926
- ⑧ M. Sekino, H. Ohsaki, S. Yamaguchi-Sekino, N. Iriguchi, and S. Ueno, Low-frequency conductivity tensor of rat brain tissues inferred from diffusion MRI. Bioelectromagnetics, 査読有, vol. 30, 2009, pp. 489-499
- ⑨ M. Sekino, H. Ohsaki, S. Yamaguchi-Sekino, and S. Ueno, Toward detection of transient changes in magnetic resonance signal intensity arising from neuronal electrical activities. IEEE Transactions on Magnetism, 査読有, vol. 45, 2009, pp. 4841-4844
- ⑩ M. Sekino, S. Tatara, and H. Ohsaki, Imaging of electric permittivity and conductivity using MRI. IEEE Transactions on Magnetism, 査読有,

- vol. 44, 2008, pp.4460-4463
- ⑪ Sakurai Y, Terao Y, Ichikawa Y, Ohtsu H, Momose T, Tsuji S, Mannen T. Pure alexia for kana. Characterization of alexia with lesions of the inferior occipital cortex. J Neurol Sci, 査読有, 268, 2008, pp.48-59
- ⑫ Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa, M. Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation. Am J Hematol, 査読有, 83, 2008, pp.477-481
- ⑬ Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Matsuda H, Ugawa Y. Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease. J Neurol, 査読有, 255, 2008, pp.1236-1243
- ⑭ 百瀬敏光、特集 癌克服の総合戦略 連携科学に基づく多角的アプローチ 多様化する診断法 癌の分子イメージング、Current Therapy、査読有、26 (5)、2008、pp.8-14

[学会発表] (計9件)

- ① 百瀬敏光、高橋美和子、小島良紀、古山桂太郎、藤原健太郎、北田孝幸、大友邦、第50回日本核医学会学術総会、PETによる脳内アミロイド蓄積の画像化と定量化—早期加算画像をROI設定基準とする手法の検討—、2010年11月12日、大宮
- ② 藤原健太郎、古山桂太郎、熊倉嘉貴、高橋美和子、百瀬敏光、Y-90 標識抗ROB01抗体を用いた肝腫瘍モデルマウスに対する放射免疫療法、第50回日本核医学会学術総会、2010年11月11日、埼玉
- ③ 百瀬敏光、日本咀嚼学会第21回総会・学術大会シンポジウム咀嚼のこちよさをもたらすもの、ヒトにおける咀嚼時の脳内ドーパミン放出の測定、2010年10月2日、東京
- ④ 高橋美和子、百瀬敏光、古山桂太郎、大友邦、難治性てんかんに対する外科的治療における核医学検査の有効性の検討、第49回日本核医学会学術総会、2009年10月2日、旭川
- ⑤ 古山桂太郎、百瀬敏光、高橋美和子、大友邦、長期経過観察されたMCIにおける初回時脳血流SPECTおよび経時変化に関する検討、第49回日本核医学会学術総会、2009年10月1日、旭川
- ⑥ Momose. T. Differential Diagnosis of

Parkinsonian Patients by I-123 MIBG Scintigraphy. 2009 SNM Annual Meeting, June 13-17, 2009, Toronto, Canada

- ⑦ 鈴木一詩、百瀬敏光、18F-FDG MicroPETを用いたDRPLAトランスジェニックマウスの脳局所糖代謝の検討、第50回日本神経学会、2009年5月22日、仙台
- ⑧ 百瀬敏光、第48回日本核医学会学術総会、FDG-PET画像の視覚的評価によるうつ病と健常者の鑑別に関する検討、2008年10月26日、千葉
- ⑨ 百瀬敏光、第48回日本核医学会学術総会C-11 racloprideとPETを用いた咀嚼運動時脳内ドーパミン放出に関する検討、2008年10月26日、千葉

[図書] (計7件)

- ① 百瀬敏光、高橋美和子、日本臨牀 68、IV. 脳腫瘍の診断 脳腫瘍の画像診断 PET—FDGとメチオニンの臨床応用— 新時代の脳腫瘍学—診断・治療の最前線—、2010、pp.265-272
- ② 百瀬敏光、精神科臨床評価検査法マニュアル(改訂版) 臨床精神医学、第39巻増刊号、臨床精神医学編集委員会(編)、画像検査 PET、2010、pp.697-704
- ③ 小島良紀、書評 医療用PET薬剤講座、Isotope News、10、2010、pp.27
- ④ 百瀬敏光、Alzheimer病の早期画像診断-発症前診断を目指して- 老化と疾患- 病態の理解と診断・治療の進歩 大内尉義編 医歯薬出版株式会社、2008、pp.47-51
- ⑤ 百瀬敏光、村上康二(編著)、中外医学社、頭部 腫瘍 FDGを中心とした臨床応用 PET-CT画像診断マニュアル、2008、pp.48-56
- ⑥ 百瀬敏光、大内尉義編 医歯薬出版株式会社、Alzheimer病の早期画像診断-発症前診断を目指して- 老化と疾患- 病態の理解と診断・治療の進歩、2008、pp.47-51
- ⑦ 小島良紀、じほう、特集 院内で目にする医療機器の基礎知識 診断用医療機器 画像診断関連機器-X線、CT、MRIなど、月刊薬事、50、2008、pp.1325-1337

[産業財産権]

○出願状況 (計 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◇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

百瀬 敏光 (MOMOSE TOSHIMITSU)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：20219992

(2) 研究分担者

関野 正樹 (SEKINO MASAKI)
東京大学・工学系研究科・講師
研究者番号：20401036
小島 良紀 (KOJIMA YOSHIKI)
国立がんセンター・がん研究所・研究員
研究者番号：20167357

(3) 連携研究者

()

研究者番号：