

平成 22 年 6 月 21 日現在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2008～2009
課題番号：20790925
研究課題名（和文） 萎縮に対応した部分容積効果補正を伴うPET分子イメージングの定量性向上
研究課題名（英文） Improvement of quantitative performance in PET molecular imaging using partial volume effect correction
研究代表者 坂田 宗之（地方独立行政法人 東京等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

研究成果の概要（和文）：PET 分子イメージングの定量性の向上のために、部分容積効果および萎縮の影響を形態画像である MRI の情報を用いて適切に補正し、関心領域の自動設定へと応用することを検討した。関心領域の自動設定に応用する為には、形態画像上に設定する関心領域のテンプレートを MRI の研究で用いられる汎用的なものではなく独自に作成する必要があること、MRI と PET 画像との位置合わせで行われる画像のリスライスの工夫などの必要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：For the improvement of quantitative performance in PET study, the partial volume effect and the heterogeneity in the region of interest were investigated. Then, an automated system of locating regions of interest using MRI was proposed and constructed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医用画像工学、核医学

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：分子イメージング、PET、部分容積効果

1. 研究開始当初の背景

近年の PET による分子イメージング研究では、保険診療が認められた ^{15}O 標識のガスや ^{18}F FDG だけでなく、アルツハイマー病の原因とされるアミロイドβ蛋白、パーキンソン病や統合失調症など神経疾患に関係の深い種々の神経受容体を描出する放射性薬

剤が開発され、診断、病態解明などに向けた研究・開発が行われている。特に、平成 19 年に発足したアルツハイマー病大規模縦断臨床研究(J-ADNI)は、アルツハイマー病の病理解明や超早期診断法の確立のため、 ^{18}F FDG や ^{11}C PiB、 ^{11}C BF227 を用いて多くの健常者、軽度認知機能障害(MCI)、アルツハイマー病患者の追跡調査を行う大型プロジェクト

トとして注目を集めている。

J-ADNIでも重要な要素の一つであるPET計測による定量評価では、部分容積効果および萎縮の影響が常に問題となる。部分容積効果は、PET計測の分解能に比較して脳の構造が複雑であり、PETデータの1画素、もしくはは設定した関心領域(ROI, regions of interest)に含まれる白質や脳液など、灰白質以外の近傍組織の影響で計測データが低下する問題であり、主に脳内における部位間の比較や、脳の形態が異なる被験者間の比較を行う際に問題となる。また、脳の萎縮によって灰白質や白質の体積が減少することにより、みかけの放射能濃度が低下するため、対象となる脳機能の変化を定量的に評価するには萎縮補正は欠かせない技術である。萎縮による影響は、データ解析上は部分容積効果の一つと考えることができ、部分容積効果補正によって補正可能である。

PETのデータ解析では、計測で得られたPET画像にROIを設定して得られた平均波形を用いて行うROI解析が基本となる。また、PETデータから受容体分布などを定量的に表す機能画像を生成する画像解析の際も、特異結合が少ない部位(^{11}C PiBでは小脳皮質が一般的)を参照領域として設定する必要があり、ROIの設定は避けて通ることができない。一方で、ROI内の組織は単一の構造ではなく、灰白質・白質・脳脊髄液などが混合した領域であること、MRI上で設定したROIにおいて、PETとMRIの空間分解能の違いにより、周辺部のPETデータは放射能集積のない脳脊髄液領域の影響を強く受ける部分容積効果が問題となる。PET研究の現場では、PETデータ上高い値をとる部分を目安にROIを設定するなど、これらの影響が少なくなるような工夫がなされているが、萎縮による脳溝の開大がある場合や、 ^{11}C PiBのように白質にも集積するようなりガンドの場合、これらの工夫も万能ではない。加えて、MRIなどに比べ空間分解能の低いPET画像上にROIを設定するため、ROIの設定位置の微少な差が結果を大きく左右するため、解剖学的知識を有する十分に習熟したオペレータが一定の規則に基づいて作業したとしても、データのばらつきを押さえることはできない。

部分容積効果補正は、灰白質および白質と他の領域を分ける手法 [Meltzer et al., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1990]、さらに灰白質と白質を区別する手法 [Muller-Gartner et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1992]などが既に提案され、性能比較も行われている [Quarantelli et al., *J. Nucl. Med.* 2004]。これらの手法は、灰白質・白質など組織のセ

グメンテーションを行う段階で、解剖学的標準化とあらかじめセグメンテーションされたテンプレート画像とを用いた手法である。

2. 研究の目的

本研究は、PET分子イメージングの定量性の向上のために、部分容積効果および萎縮の影響を形態画像であるMRIの情報を用いて適切に補正し、PET画像の統計解析やROIの自動設定へと応用することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ROI内の組織不均一性の検討

本研究では、まず、現在通常の臨床研究に使用しているROIについて、どの程度の組織不均一性があるのかについて基礎的な検討を行った。検討には、(A)MRI上の灰白質領域に単一の多角形としてROIを設定する方法、(B)MRI上の灰白質領域に直径1cmの円柱領域の複合体としてROIを設定する方法、(C)MRIの情報を参考に、PET画像上の放射能集積が高い部位を目安に直径1cmの円柱領域の複合体としてROIを設定する方法、の3種類を使用した。それぞれの方法で設定したROIを、灰白質、白質、脳脊髄液領域に分離したMRIに適用し、ROIの領域内のボクセルに各組織がどの程度含まれているかを算出した。また、ROIをPETデータに適用して、平均の放射能値も算出した。ROIの設定には医療画像解析ソフトウェアであるDr.View (AJS株式会社)を使用し、MRIの灰白質、白質脳脊髄液領域の分離やPETとの位置合わせなどは主にMatlab (Mathworks社)上に実装されたSPM (Statistical Parametric Mapping)を利用して行った。

(2) MRIを用いたPET自動ROI設置システムの構築

MRI画像を利用してPET画像の関心領域を自動的に設定する手法について検討した。概要を図1に示す。手順としては、まず、PET撮影の対象被験者群のMRIを解剖学的に標準化して標準脳MRIを作成し、同じ解剖学的標準化の変換を適用して作成したPETデータ画像上に、標準脳MRIや解剖学的標準化された個人のMRIなどを参考にしてROIを設定する。次に、この標準脳MRI上のROIを解剖学的標準化の逆変換を利用することで各被験者の脳の形状に合わせた形に変形し、さらにPET画像データとの位置及び解像度を合わせることで、各PETデータのROIとすることができる。このROIをダイナミッ

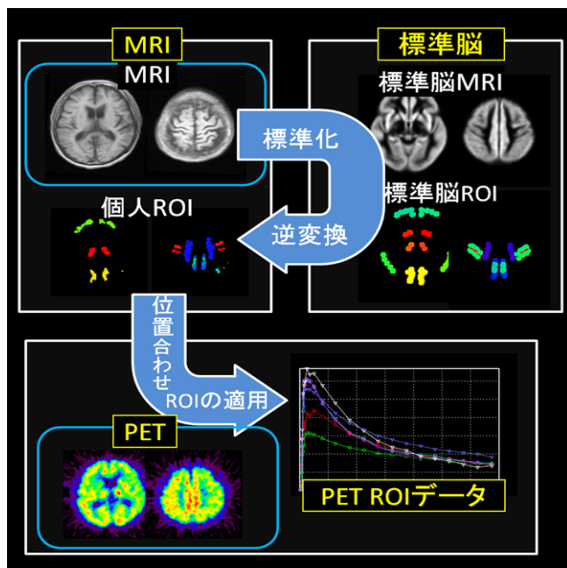


図 1: MRI を用いた PET 自動 ROI 設置システムの概要

ク撮影された PET 画像に適用することで、各 ROI の平均放射能曲線を得ることができる。この手法には、工夫点として、脳の表面近くに設定する関心領域において脳外の放射能集積の低い部分の影響を低減する為、MRI の情報を利用して ROI を縮小する、関心領域の補正も組み込まれている。

実装には、SPM を利用した Matlab プログラムを作成し、MRI の解剖学的標準化には、SPM 上に toolbox として実装されている DARTEL [Ashburner, *Neuroimage*, 2007] を用いた。DARTEL は、数多くある MRI の解剖学的標準化手法の中でも、性能が優れた手法の一つであり [Klein et.al, *Neuroimage*, 2009]、本研究のための MRI の解剖学的標準化手法として適していると考えられる。

(3) PET 自動 ROI 設置システムの臨床データへの適用

上述の研究において構築した PET 自動 ROI 設置システムを、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ (アルツハイマー病の原因物質とされる β アミロイドを抽出する PET 薬剤)、 $[^{11}\text{C}]\text{CHIBA-1001}$ ($\alpha 7$ ニコチン受容体の計測を目的とした新規 PET 薬剤) の臨床 PET データに適用し、システムの評価を開始した。

4. 研究成果

(1) ROI 内の不均一性の検討

図 2 にこの検討で使用した ROI の例を示す。この例の PET データの放射能値は、灰白質が最も高く、次いで白質、そして脳脊髄

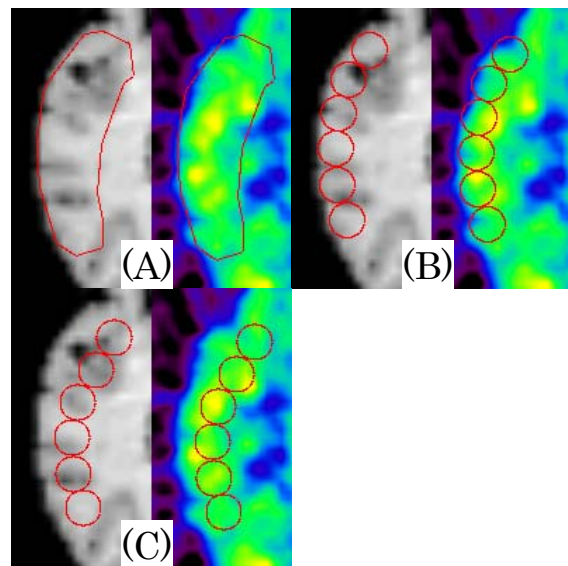


図 2: 三種の方法で設定した ROI の例。(A)MRI 上に多角形として設定(B)MRI 上の灰白質領域に直径 1cm の円柱領域の複合体として設定、(C)MRI の情報を参考に、PET 画像上の放射能集積が高い部位を目安に直径 1cm 円柱領域の複合体として設定。

領域が一番低くなることが予想される。手法 (A) は PET の研究では最も多くの施設で採用されている方法であり、汎用の MRI の ROI テンプレートなどを使用しての自動化を行うと、手法 (A) に近い結果となることが予想される。この例では、領域中の灰白質の割合が最も高いのは手法 (B) であったが、同時に最も脳脊髄液領域を多く含んでいるのも手法 (B) であった。また、PET の空間解像度は半値全幅で約 5mm 程度であり、背景でも述べたとおり、MRI 上の周辺部の脳外領域に近い灰白質に ROI を設定すると、周辺の脳脊髄領域の影響を強く受けることが予想されるが、ROI から得られる平均放射能値が (B) < (A) < (C) となったことであらためて確認された。ROI の設定方法は、その目的によって最適な方法が異なるが、脳脊髄領域による部分容積効果を避けるためには、手法 (C) がより適していることが示唆される。

さらに、この検討によって、MRI 上に設定した ROI を PET でそのまま使用すると部分容積効果の影響がかなり大きくなることから、標準脳 MRI 上に設定する関心領域のテンプレートには、AAL (Automated Anatomical Labeling) [Tzourio-Mazoyer, et al., *NeuroImage* 2002] など、MRI 研究で使用されている汎用的なものをそのまま使用するのではなく、PET の解像度や部分容積効果などを考慮して独自に作成する必要性が示唆された。

(2) MRI を用いた PET 自動 ROI 設置システム

本研究で構築されたシステムによって、PET 画像および対応する MRI 画像を入力として、PET 画像に自動的に ROI を設定することが可能となった。このシステムは、研究対象の被験者を集めて標準脳を作成できること、汎用のテンプレートで定義された領域だけでなく、その目的によって標準脳上の ROI を定義できること、部分容積効果を考慮して ROI の形状を補正していることなどの特徴を有している。

(3) PET 自動 ROI 設置システムの臨床データへの適用

本研究で構築した PET 自動 ROI 設置システムを、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 、および $[^{11}\text{C}]\text{CHIBA-1001}$ の臨床 PET 画像と同一被験者の MRI 画像に適用し、PET ダイナミックデータから ROI の時間放射能曲線を抽出した。得られた時間放射能曲線を、医師が手動で上述の手法 (C) に従って設定した ROI から得られた時間放射能曲線と比較したところ、波形などはおおまかには一致するものの、手動で設定した ROI と空間的位置が異なるため、時間放射能曲線中の定量値には差があった。

同一被験者に対して複数回計測した PET データでは、関心領域の空間的位置の再現性が手作業で設定した関心領域に比べて高いことが確認された。しかし、PET データの体軸方向の解像度が、得られる ROI の時間放射能曲線に影響することを示唆する結果も得られた。これは、比較的高い解像度を持つ MRI を解像度の低い PET 画像の解像度に合わせる際に行われる画像のリスライス、および ROI 形状を決定するために行う閾値処理などが影響すると考えられる。

本システムのさらなる改良や調整、定量的な評価、および臨床データの解析などによる結果への影響の検証、さらには、PET データ解析によって得られる機能画像における部分容積効果補正や統計解析への応用などが今後の研究課題である。

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)

[学会発表] (計 2 件)

1. Sakata M, et al. : Kinetic analysis of a novel radioligand for $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $[^{11}\text{C}]\text{CHIBA-1001}$ in human brain. The 9th International Conference on Quantification of Brain Function with

PET (BrainPET '09), Chicago, 2009.7.1

2. 坂田宗之, et al.: $\alpha 7$ ニコチン受容体リガンド $[^{11}\text{C}]\text{CHIBA-1001}$ のヒト脳動態解析. 第 48 回日本核医学会学術総会, 千葉, 2008.10.24

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂田 宗之 (地方独立行政法人 東京等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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし