

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19879

研究課題名（和文）複数個体を対象とする動物PET体動補正で実現する無麻酔・非拘束な生体機能評価

研究課題名（英文）Non-anesthetic, non-restraining evaluation of biological functions in animal PET with motion correction for multiple individuals

研究代表者

志田原 美保（Shidahara, Miho）

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：20443070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：動物を対象としたPET検査において、放射性マーカーのトラッキング技術と体動補正処理を融合し、麻酔・拘束具が不要な真にストレスフリー状態での生体機能評価を実現するための技術開発を行った。特に、放射性マーカートラッキングについて、線源強度に依存しない画像ベース線源位置追跡アルゴリズムを開発した。本手法は、線源強度、線源サイズ、線源個数によらず、追跡成功率は95%以上と高成功率となった。体動補正処理では、視覚的には静止画像と同じような像が体動補正画像で得られたが、数mmの位置ずれや線源分布の広がりが生じた。今後、PET装置で実験動物の理想的な生体機能画像取得に向けさらなる追跡法の研究が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小動物PETイメージングにおいて、放射性マーカーのトラッキング技術と体動補正処理の融合システムを構築することで、体が弱い遺伝子改変動物や病態モデル動物でもストレスフリー状態での正確な生体機能評価が可能となり、(i)臨床PET撮像条件（無麻酔・ストレスフリー）との整合性のとれた病態解明研究、(ii)創薬の分野で前臨床の段階から動物PETを薬物の評価手段としての活用、(iii)正確な薬効評価による難治疾患の治療法開発の発展、などに大きく貢献すると考えられる

研究成果の概要（英文）：We have conducted technological development to achieve stress-free evaluation of biological functions in animals during PET examinations by integrating tracking technology of radioactive markers and motion correction processing without the need for anesthesia or restraints. In particular, we have developed an image-based source position tracking algorithm for radioactive marker tracking that is independent of the source intensity. This method has achieved a high success rate of over 95% in tracking, regardless of source intensity, size, or number. In the motion correction processing, visually similar images to static images were obtained in the motion-corrected images; however, there were slight positional deviations and spreading of the source distribution by a few millimeters. In the future, further research on tracking methods is expected for achieving ideal acquisition of functional images in experimental animals using PET devices.

研究分野：医用工学

キーワード：小動物 無麻酔 体動補正 PET

### 1. 研究開始当初の背景

動物に投与した PET プローブの体内分布を PET 検査で画像化するには、数十分～数時間の間、静止状態が保持されるよう麻酔が用いられる。この麻酔の作用により、本来 PET 検査で観測したい生体機能にしばしば変化が生じることが知られており、特に、脳は麻酔の影響をおおいに受ける臓器(図2)である。そのため、無麻酔下かつ小動物が動かない状況を実現し PET 検査を実施する研究が進められてきた。

これまでに小動物に開頭手術を施し固定具をとりつける(Synapse, 2004, 54,207, J Nucl. Med., 2010,51, 1068)、また、耳に固定具をひっかけることで物理的に頭を動かさない法(J Neuroscience Methods, 2001, 107,63)などが提案されてきたが、単体の健常動物に限定され、固定状態に慣れるために予めのトレーニングを必要とし、動こうとする際などに痛みを伴うものであった。

### 2. 研究の目的

病態解明・創薬・難治疾患の治療法開発などの基礎研究を目的として、様々な動物種、遺伝子改変動物、病態モデル動物などを対象とした PET(陽電子断層撮影)検査が麻酔下もしくは拘束条件で実施されている。本研究では、放射性マーカーのトラッキング技術と体動補正処理を融合し複数個体を対象とする動物 PET 検査において麻酔・拘束具が不要な真にストレスフリー状態の統計的な生体機能評価の実現に取り組む。

### 3. 研究の方法

#### (1) 概要

本研究では、東北大学サイクロトロン RI センターに設置されているプラナーイメージング装置(PINK5000, 浜松ホトニクス社製)を用い基盤となる画像ベース放射性マーカートラッキング技術の開発を行った。密封 Na-22 点線源を機械制御で移動させる間に、イメージング装置で撮像、時系列画像から動きの推定する技術を新規開発した。推定された被写体の変位に基づき動きの補正を行い、体動補正の精度評価を行った。

#### (2) 実験

プラナーイメージング装置では、陽電子壊変で生じる 2 本の消滅ガンマ線を対向配置された検出器で同時計数し、データ処理を経て画像再構成し 2 次元分布画像を取得できる。装置感度は 107cps/kBq で空間分解能は 2mm で、この装置のシステムで分割できる最小時間フレームは 1 秒である。測定対象は、4 つの密封 Na-22 点線源(φ 1mm で 63kBq, 287kBq, φ 0.25mm で 127kBq, 252kBq)であり、これらの線源を用い、(a) 2 個の点線源を追跡する場合、同じ・2 倍・4 倍の線源強度、(b) 2 個の点線源を追跡する場合、同じ線源サイズ、異なる線源サイズ、(c) 2 個もしくは 3 個の Na-22 追跡、の条件について以下の測定を行った。30 秒の測定中に y 軸正方向に毎秒 2.0mm で測定開始と同時に線源を直進させた。再構成画像は、マトリクスサイズ 101\*181、ピクセルサイズ 1.1mm\*1.1mm、フレーム数は 1 フレーム 1 秒とし 30 フレームとした。

#### (3) 解析

本研究で提案した画像ベース線源位置追跡アルゴリズム(図 1)では、対象となる時系列画像を、前処理、線源候補点抽出、線源位置組み合わせ作成、線源位置決定という流れで処理を行う。前処理として、再構成画像にフィルタ処理を行い、フィルタ画像の 1 フレーム目において各線源の初期位置・初期画素値を設定する。次いで、フィルタ画像の中から初期画素値との誤差 50% の画素値を持ち、フレーム間移動距離が 2.3mm 以下となる画素を線源候補点とする。線源候補点の中から、使用線源と同じ個数の候補点の組み合わせを作成する。これは、候補点間距離が、初期線源間距離との誤差 10% となる組み合わせであり、作成できた候補点平均座標を線源位置とする。

線源位置追跡の精度評価として、追跡成功率(=線源位置追跡に成功したフレーム数×100/全フレーム数)を用いた。推定した位置の精度評価として、真の変位に対して推定した位置の誤差を算出した。線源の動き補正(測定開始時の位置に被写体位置を戻す画像処理)を行い、動きのない静止画像を基準とし、補正画像の精度評価を行った。

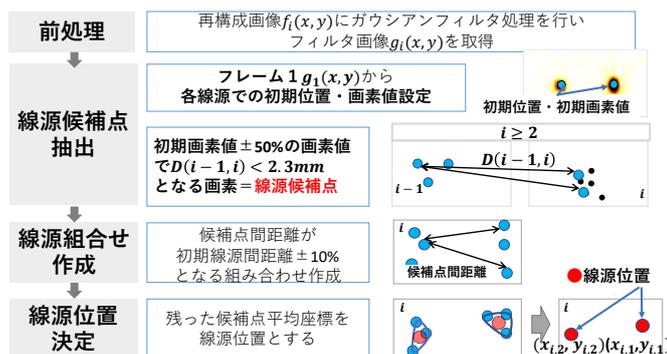


図 1 提案した画像ベース線源位置追跡アルゴリズムの概要

#### 4. 研究成果

##### (1) 提案手法による放射性マーカーの追跡成功率

提案手法による放射性マーカーの追跡成功率は、(a)線源強度の違い、(b)線源サイズの違い、(c)線源個数の違う場合の3条件で評価を行った。(a)2個のNa-22点線源を追跡する場合、同じ線源強度、2倍の線源強度では100%の追跡成功率であったが、4倍の線源強度では97%の追跡成功率であった。(b)2個のNa-22点線源を追跡する場合、線源サイズが同じ場合、異なる場合ともに100%の追跡成功率であった。(c)追跡するNa-22点線源の数が2個の場合3個の場合ともに100%の追跡成功率であった。これらのことから、提案手法は、線源条件に対してロバストな特性を有することが確認された。

##### (2) 放射性マーカーの位置推定精度

図2は、3つのNa-22密封点線源の組み合わせにおける線源候補点と、最終的に決定した線源位置である。線源位置追跡アルゴリズムによって線源位置追跡に成功したフレームは $i=1\sim 30$ だった。線源候補点は各フレーム1~3個であり、フレーム内での値のばらつきは見られなかった。最終的に決定された線源位置について、フレーム1からフレーム30までの実験上の変位量は58であるが、図2dより線源位置追跡アルゴリズムで決定した線源1位置 $y$ の変位量は54、図2eより線源2位置 $y$ の変位量は53、図2fより線源3位置 $y$ の変位量は53であり、実験上の変位量より4~5ピクセルだけずれていることが分かった。

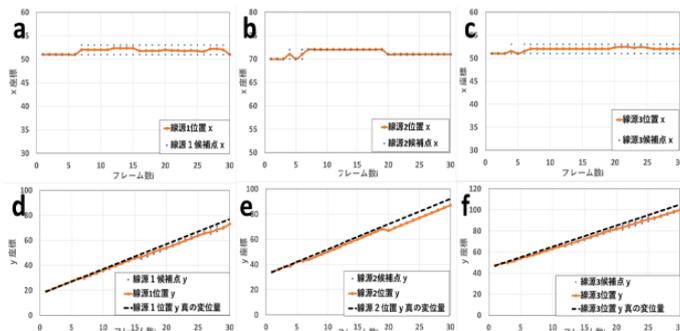


図2 各フレームにおける線源候補点および線源位置:組み合わせ(a:線源1x座標,b:線源2x座標,c:線源3x座標,d:線源1y座標,e:線源2y座標,f:線源3y座標)

##### (3) 体動補正画像の精度評価

図3に3つのNa-22線源の画像(静止画像、体動画像、体動補正画像)を示す。この図から、提案手法では静止画像と体動補正画像は同じような線源分布が得られた。しかしラインプロファイルによる評価では、線源のピーク位置は、静止画像に比べて体動補正画像で数mmずれピークの半値幅が静止画像に比べて体動補正画像で約2倍となっていたこのことから、提案手法で得られた線源位置の変位量が期待される真の変位量よりも小さかったことにより位置ずれや線源分布の広がりが生じたと考えられる。

定量評価として点線源を囲う領域の画素値の誤差解析を行った。ROI内平均画素値の相対誤差は最大80.2%、最小15.9%と全体的に大きかったが、これはROIの設定や位置ずれの影響を考慮し検討し直す必要がある。線源を3つ使用した際、相対誤差が最小となったことから、線源を増やすことは定量性改善への1つの解決策だと考えられる。

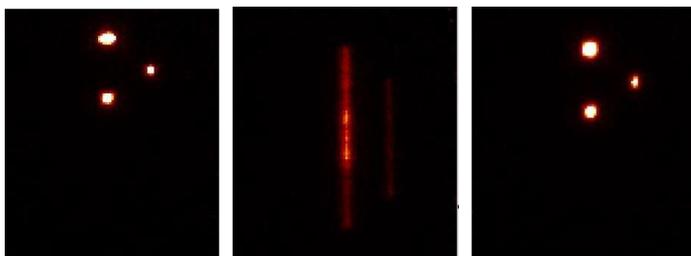


図3 3つのNa-22線源の画像:(左)静止画像、(中)体動画像、(右)体動補正画像

#### 研究成果のまとめ

本研究では、放射性マーカーのトラッキング技術と体動補正処理を融合し複数個体を対象とする動物PET検査において麻酔・拘束具が不要な真にストレスフリー状態の統計的な生体機能評価の実現に取り組んだ。特に、線源強度に依存しない画像ベース線源位置追跡アルゴリズムを開発し、プラナーイメージング実験で得られたデータから、使用線源条件(強度・サイズ・個数)の追跡精度における影響、得られた線源位置の体動補正における有効性の評価を行った。線源強度、線源サイズ、線源個数によらず、提案した画像ベース線源位置追跡アルゴリズムの追跡成功率は95%以上と高成功率となった。体動補正では、視覚的には静止画像と同じような像が体動補正画像で得られたが、数mmの位置ずれや線源分布の広がりが生じ、静止画像の画素値の相対誤差が最小でも15%程度と大きかった。今後、PET装置で実験動物の理想的な生体機能画像取得に向けさらなる点線源追跡法の研究が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shidahara M, Funaki Y and Watabe H	4. 巻 181
2. 論文標題 Noninvasive estimation of human radiation dosimetry of 18 F-FDG by whole-body small animal PET imaging in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Appl Radiat Isot	6. 最初と最後の頁 110071
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apradiso.2021.110071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nishikawa M, Yoshikawa A, Watabe H, Shidahara M,
2. 発表標題 Preliminary investigation of point source tracking algorithm in planar imaging system for motion correction of moving subjects
3. 学会等名 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	渡部 浩司  (Watabe Hiroshi)  (40280820)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授   (11301)	
研究分担者	古本 祥三  (Furumoto Shozo)  (00375198)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授   (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------