

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700445

研究課題名(和文)PET脳機能を高精度に定量画像化する形態・解剖情報を用いた画像解析システム

研究課題名(英文)Quantification of physiological parameters in brain PET: partial volume correction and denoising

研究代表者

志田原 美保(古本美保)(Shidahara, Miho)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20443070

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):本研究は、PET検査によって得られる様々な脳機能を高精度に定量画像化するために、形態・解剖情報を積極的に導入し脳機能推定を高精度化することを目指し、MRI画像及び脳アトラスを用いてPET画像特性を向上させるためシステム構築した。また、その有用性を、ドーパミン機能を評価する[11C]raclopride PET検査を想定した15名のヒト脳の数値シミュレーションによって実証し、臨床データにおいても[11C]racloprideの結合能の推定において提案手法が精度を向上させることを確認した。

研究成果の概要(英文):Towards more accurate estimation of physiological brain function using PET, we developed the methodology SFS-RR (structural and functional synergy for resolution recovery), which improves image quality (both resolution and quantification) of PET image by using Wavelet transform and anatomical/structural information (MRI and brain atlas images). We evaluate the performance of the recovery strategy in the case of the quantification of dopaminergic function in striatal regions. The proposed methodology proved effective in the resolution recovery of small structures of brain [11C]raclopride PET images and the improvement is consistent across the anatomical variability of a simulated population (Shidahara et al, 2012).

研究分野：核医学

キーワード：脳PET 画像処理 動態解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 陽電子断層撮影(PET)では、¹¹C、¹⁸F 等で標識された極微量の放射性薬剤を体内投与・体外計測することで体内の薬剤分布を定量画像化することが可能である。この体内投与した放射性薬剤の濃度を表す画素値の時間変化をモデル式にあてはめ、各画素でモデルパラメータ(脳機能)を推定することで血流、糖代謝、受容体結合能などの臨床医学において重要な脳機能を PET で画像化することができる。

(2) しかしながら、人を対象とした臨床 PET 装置の画像では空間分解能が約 6mm であるため、部分容積効果により脳内の構造がぼやけ画素値の定量性が失われる。また、PET 画像にはガウシアンノイズが含まれる。特に脳機能解析を行うために繰り返し PET 測定を行う際には、放射能の時間減衰などの理由で、各測定時刻の PET 画像の信号対雑音比が異なってしまう。脳機能を高精度に定量画像化するためには、PET 画像に含まれるこれらの部分容積効果・ガウシアンノイズが誤差要因となるため、適した部分容積効果補正やノイズ除去が必要となる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、部分容積効果補正で通常強調されてしまうノイズを抑えつつ脳機能を高精度に定量画像化するために、形態・解剖情報を用いて(i) 時系列 PET 画像のノイズ除去を行い、(ii) 脳機能推定のための初期値、想定される解の分布を事前知識として与えることで推定精度の向上を図る新たな手法を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、ウェーブレット変換を画像に対して行い、画像に含まれるガウシアンノイズ除去した後に、MRI と atlas の形態情報を組み込んだ部分容積効果補正方法を行い(図 1)、その後、より正確な解の収束を得られるよう初期値を工夫した生理機能パラメータ推定を行った。

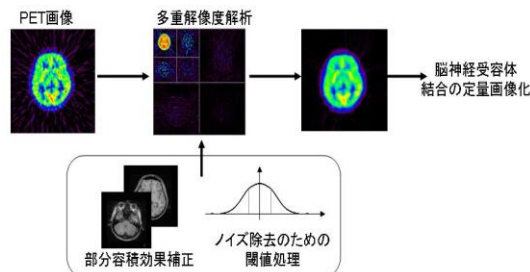


図 1: 画像処理システムの概要; ウェーブレット変換を用いた多重解像度解析を行い、ノイズ除去の閾値処理と MRI などの解剖情報を用いた部分容積効果補正を共に行ない PET 画像の定量画像化を行う。

(2) 手法の評価

【数値シミュレーション】ドーパミン受容体

の機能を調べる薬剤[¹¹C]raclopride の脳内濃度分布を模擬した数値シミュレーション、及びファントムを用いた基礎実験を行い、形態・解剖情報を用いるノイズ除去、初期値・解の分布などの事前知識を利用した脳機能推定アルゴリズムの評価を行った。

【臨床データへの応用】構築した画像解析システムを、健常ボランティアや患者を対象とした脳機能を調べる PET 検査に適応し、計算された脳機能画像の定量値の改善度を評価した。具体的には、下記 3 件の国際共同研究において臨床応用を行った。

① ドーパミン生成能を評価する [¹⁸F]DOPA-PET 検査における健常者の脳機能評価(ソウル大学の Kim 博士らとの共同研究):

対象は 8 名の若年健常者(平均年齢 24 歳)であり、各人は 2 回の PET 検査を別日に行っている(test-retest)。Patlak 法により機能推定された 1 回目、2 回目の PET 測定時のドーパミン生成能のばらつきが提案手法の導入、もしくは部分容積効果補正法で一般的な GTM 法の導入の有無で変化するか調べた。

② オピオイド受容体の機能を調べる [¹¹C]DPN-PET 検査における発作後てんかん患者の脳機能評価(King's College London の McGinnity 博士らとの共同研究)

対象は 8 名の発作後てんかん患者(平均年齢 46 歳、発作後 22 時間以内)、11 名の健常者(平均年齢 42 歳)であった。各人の spectral 解析にて推定された分布体積画像における提案手法の導入の有無の違いを、健常群と患者群の比較統計解析で評価した。

③ ドーパミン D2 受容体の機能を調べる [¹¹C]Raclopride-PET 検査における健常者の脳機能(King's College London の Turkheimer 教授らとの共同研究)

対象は 2 名の若年健常者(データ提供 Ann Lingford-Hughes 教授)であり、SRTM 法を用いて推定された受容体結合能を提案手法の有無で比較した。

4. 研究成果

(1) 【数値シミュレーション】

15 名の MRI から作成したデジタルファントムを用い、ドーパミン D2 受容体の機能評価に用いられる [¹¹C]Raclopride の集積をシミュレーションしたデータを対象として、雑音除去と部分容積効果補正を併せ、高精度に脳機能(受容体結合能)を推定する手法の精度を検証した(図 2)。

特に、部分容積効果補正の適応が難しいとされるダイナミック画像への適応を試み、脳機能推定を行った。その結果、これまで開発してきた雑音除去と部分容積効果補正方法により、受容体結合能は、何も補正処理しない場合、尾状核で-51.4%誤差であったのが、-38.3%へと改善を示した(図 3)。

この結果から、我々が提案している手法は、脳機能を高精度に推定・評価するために有用であると考えられる。ただし、受容体結合能のばらつきが増加が見られたため、更なる改良が必要と思われた。この研究成果は、2012年に *Physics in Medicine and Biology*(57 巻、3107-3122 頁)にて論文発表された

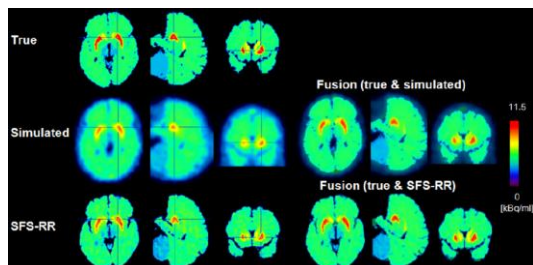


図 2: 数値シミュレーション画像による提案手法の検証([11C]Raclopride) 上段: 真の画像、中段: 補正前、下段: 補正画像(Shidahara et al, 2012, Phys Med Biol)

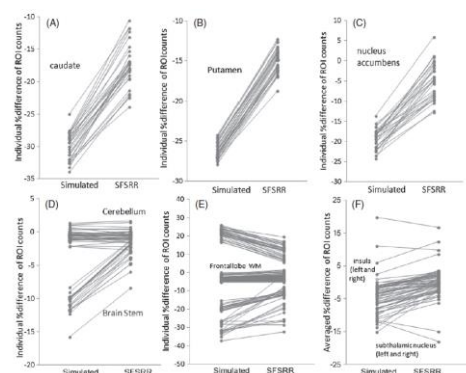


図 3: 数値シミュレーションによる提案手法の ROI 値検証([11C]Raclopride) 上段: 真の画像、中段: 補正前、下段: 補正画像(Shidahara et al, 2012, Phys Med Biol)

(2) 【臨床データへの応用】

また、提案手法は 3 つの PET 研究において、臨床応用された。

① ドーパミン生成能を評価する [18F]DOPA-PET 検査

図 4 はドーパミン生成能を評価する [18F]DOPA-PET 検査における健常者への適応結果である。本検討では部分容積効果補正法(他手法(GTM)と比較し、提案手法の有用性(ノイズの強調を抑える)が明らかになった。

② オピオイド受容体の機能を調べる [11C]DPN-PET 検査

図 5 はてんかん患者の発作直後の脳機能を [11C]DPN-PET 検査で得られた画像への適応結果である。提案手法により、より精度高く脳機能を画像化できる可能性が示された。

③ ドーパミン D2 受容体の機能を調べる [11C]Raclopride-PET 検査

図 6 は健常者のドーパミン受容体機能を調べる [11C]Raclopride-PET 検査で得られた画像への適応結果である。評価の対象である線条体領域の結合能の定量性の向上がみられた。

数値シミュレーションの検討では提案手法は脳機能推定のばらつきを増幅する傾向がみられるなど問題点がみられた。ただし、臨床応用研究の結果から、提案手法は定量性を改善し、さらには病態解明に貢献する可能性が示された。

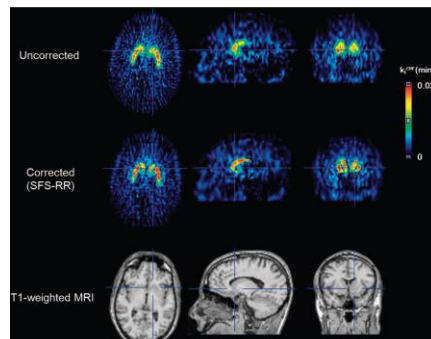


図 4: 臨床データへの応用例(健常者の [18F]DOPA-PET 検査) 上段: 補正前、中段: 提案手法(Kim et al, 2013, J Cer Blood flow)

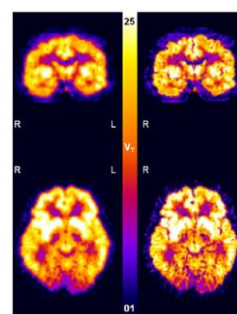


図 5: 臨床データへの応用例(てんかん患者の [11C]DPN-PET 検査) 左: 補正前、右: 提案手法 (McGinnity et al, 2013, Neuroimage)

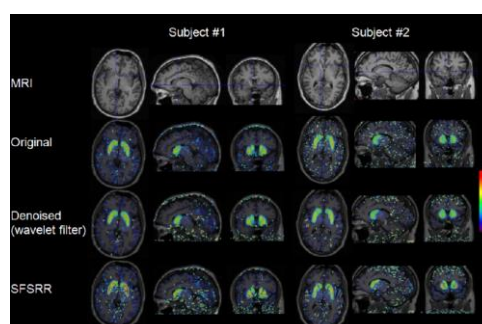


図 6: 臨床データへの応用例(健常者の [11C]Raclopride-PET 検査) 上段: 2 段目: 補正前、3,4 段: 提案手法 (Shidahara et al, 2012, Phys Med Biol)

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 5 件)

① Shidahara M., Watabe H, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Watanuki S,

Furukawa K, Arakawa Y, Funaki Y, Iwata R, GONda K, Kudo Y, Arai H and Yanai K, Quantitative kinetic analysis of PET amyloid imaging agents [11C]BF227 and [18F]FACT in human brain. Nucl Med Biol 2015,(in press) 査読有
DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.05.001

- ② **Shidahara M**, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the F-18 labelled amyloid imaging probe [18F]FACT in humans. EJNMMI res. 3 卷 1 号:32, 2013, 査読有
DOI: 10.1186/2191-219X-3-32
- ③ McGinnity CJ, **Shidahara M**, Feldmann M, Keihaninejad S, Barros DA, Gousias IS, Duncan JS, Brooks DJ, Heckemann RA, Turkheimer FE, Hammers A, Koepp MJ, Quantification of opioid receptor availability following spontaneous epileptic seizures: Correction of [11C]diprenorphine PET data for the partial-volume effect. Neuroimage. 79 卷: 72-80, 2013, 査読有
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.015
- ④ Kim E, **Shidahara M**, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kwon JS, Howes OD, Turkheimer FE, Partial volume correction using structural-functional synergistic resolution recovery: comparison with geometric transfer matrix method. J Cereb Blood Flow Metab.33 卷 6 号: 914-20, 2013 査読有
DOI: 10.1038/jcbfm.2013.29
- ⑤ **Shidahara M**, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE, Wavelet-based resolution recovery using anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [11C]raclopride data. Phys Med Biol. 57 卷 10 号: 3107-22,2012 査読有
DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3107

〔学会発表〕(計 1 件)

- ① **Shidahara M**, Tsoumpas C, McGinnity C, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H and Turkheimer FE, Wavelet-based resolution recovery using anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [11C]raclopride data, Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2012), Baltimore(US), 2012 年 8 月 10 日

〔その他〕

開発ソフトウェア(SFSRR)の無償公開
<http://www.noninvasive.med.tohoku.ac.jp/ShidaharaLab/SFSRR.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

志田原美保(古本美保)(SHIDAHARA MIHO)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20443070