

## 放射線医学部

### (研究活動の概要)

放射線医学部では、○放射性同位元素診断研究室、○心血管撮像研究室のふたつの研究室の基に、PET、SPECT および MRI などの最先端画像診断機器を使った新しい撮像技術や解析手法の開発研究を行っています。これらの技術は最新の医療において最適な治療方針を決定するのに役立つだけでなく、脳および心筋の虚血性疾患を始めとする種々の疾患の分子レベルでの病態を観察することを可能にし、創薬や再生医療などの新規治療法の開発に貢献することが期待されます。分子イメージングの推進と分子イメージングに基づく新規治療法の開発と国民健康への貢献を目指し、これまでに培った工学的な撮像技術、解析手法、私たち独自の分子イメージングのプロープとその合成システム、また国際研究ネットワークを基に、国内外の企業とも連携を深めていきたいと考えます。

具体的内容：

#### A) モレキュラーイメージングの推進

分子（モレキュラー）イメージングとは、医療を目的とした、エビデンスに基づく、細胞や生体分子に着眼した生体イメージングの手法のことです。欧米ではポストゲノムの中核ととらえられており、PET、MRI、SPECT、X線CTなどの画像診断装置と、トレーサ（リガンド・ナノ粒子・ペプチドなど）を組み合わせた総合診断システムがベースとなっています。

私たちは、特に物理工学的な開発研究に基づく撮像技術と解析手法の開発に関する成果を有し、一方限りなく臨床に近い動物実験モデルを構築する技術開発を行い、さらにトレーサの合成法と自動化システムの開発に成功しています。ユニークな研究チーム構成によって、すでに創薬や再生医療などの新規治療法の前臨床および臨床評価研究を行っています。循環器病疾患はもとより、ガン、変性疾患の早期診断と、標的を特定することにより、適切な治療戦略の構築に貢献したいと考えています。

#### B) 脳梗塞のイメージング

脳梗塞のイメージングに期待されることは、脳梗塞組織障害の程度と可逆性の判定、急性期出血性転化の予測の客観的評価に基づく治療戦略構築、および治療効果の評価が挙げられます。私たちは、脳梗塞急性期の病態を客観的に診断できる脳酸素代謝量を PET で簡便かつ迅速に診断するシステムを構築する一方、MRI でも PET と同程度の精度で診断する手法の開発を行っています。従来は2時間程度を要した PET 脳血流量・酸素代謝量測定を6分間で検査できるシステムを始め、多くのユニークな撮像・解析手法を開発しています。

また、脳梗塞の治療薬の開発は主にラットなどのげっ歯類を中心とする基礎実験に基づいて行われてきましたが、臨床治験においてはほとんどの薬剤の有効性は認

められませんでしたが。これは、ラットとヒトとの種差と病態の違いが原因のひとつと考えられており、最近では、よりヒトに近い大動物を使った前臨床研究の必要性が訴えられています。私たちは、カニクイザルを用いた実験において、限られた少数の動物個体で、上記の迅速 PET 脳血流量・酸素代謝量測定法を応用することにより、新しい治療法開発の支援を目指しています。こうして動物からヒトにわたって共通の客観的評価系を用いることにより得られた結果は、ヒトでの有用性・妥当性を正しく推測することを可能とし、ヒトへの応用に直結すると期待されます。

#### C) 心筋梗塞のイメージング

$^{15}\text{O}$ -標識水、 $^{15}\text{O}$ -標識酸素ガス、 $^{15}\text{O}$ -標識一酸化炭素を使った PET 検査によって、心筋組織血流量と心筋梗塞の広がり、組織酸素代謝量と酸素摂取率などを正確に評価できる独自の手法の開発を行い、臨床検査および実験動物基礎研究に応用しています。冠動脈造影などでは観察できない程度の微小血管の変化（微小循環障害）を観察できるだけでなく、血管新生や組織の再生治療の効果判定などの客観的な評価に応用しています。インスリンクランプ下に行う  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 検査とほぼ同様の診断精度を有することが示され、この方法の妥当性が確認できた一方、検査時間の大幅な短縮、また体の動きを許す撮像法すなわち体を固定しなくてもいい検査システムの開発に基づき、被験者に与える負担の軽減を計っています。

#### D) 小動物の高解像度イメージング

新規治療法の前臨床研究において、ラットやマウスなどの小動物を対象とした研究は不可欠です。遺伝子操作動物などを使う評価研究においては、動物個体を傷つけることなく、あるいは限りなく非侵襲的に、動物個体を生かしたまま、その生理機能、病態生理、および分子機能を繰り返し観察するシステムが必要とされています。私たちはピンホールカメラの原理を応用し、100 ミクロンの空間解像度で分子イメージングを可能にする独自のシステム開発を行っています。従来は解像度と感度の不均一性がこの方式の限界とされてきましたが、撮像軌道が数学的な完全性を満たすよう私たち独自の方式を設計し、独自の立体画像再構成プログラムの開発に成功したことにより、従来の問題は克服できることを確認しています。現在このシステムは、マウスやラットの分子イメージングに基づく新規治療法の評価に応用しています。

### （2005年の主な研究成果）

#### 1) 酸素分子の脳内動態、酸素供給と需要に寄与する因子の同定

脳虚血時における酸素分子の挙動に対する生理モデルの構築に関して、組織中の酸素分圧は、脳虚血時に最もクリティカルとなる生理的指標であるが、酸素の受動的な拡散、すなわち酸素摂取率だけでなく、ヘモグロビン量や血液 pH などの血液組成に関わり、同時に酸素分子の積極的な輸送過程が関与することが示唆された。これらを定量的に分析する数理モデルの構築と PET を使った画像化に成功した。この成果は、脳虚血部位に積極的に酸素を供給する分子メカニズムの可視化が可能に

なったことを意味し、今後は有効な治療法の開発や、特に近年話題に取り上げられる Neuroglobin の役割の解明に貢献することが期待された。血行再建は脳虚血性疾患の最終的な治療法であるが、同時に組織酸素分圧の低下を抑制するような別の治療法が存在し得ることを意味し、従来よりも一歩踏み込んだ病態の理解と、それに基づく治療戦略の構築が可能になったと言える。

## 2) 超迅速な PET 脳酸素代謝量の画像診断法の開発と臨床応用

上記のような酸素の需要と供給のバランスを画像化する診断検査法の検査時間の短縮化、かつ簡便化に成功した。これには 0-15 を標識した酸素分子の血中および脳組織中の動態を正確に数理モデルで記述できたことが背景であり、前回投与の放射性薬剤の補正が可能になった。従来から広く平衡法と呼ばれる方法が一般的であり、典型的には 1 時間半以上の長い検査時間が必要であったが、当該研究によって、まず 30 分以内で実施できる方法を、ついで約 6 分間のスキャン時間、検査全体で 10 分間程度で実施できるような方法を開発し、実用化に成功した。国立循環器病センターの倫理委員会の承認の基に、まず 50 名の健常者を対象に実施して正常値のデータベースを構築した。本検査法は、現在薬事承認されている装置を利用して実施が可能で、50 名を超える脳梗塞患者に臨床利用できた。脳梗塞発症の 2 日後の患者において、まだ広く酸素代謝量が正常領域に保たれている症例を経験し、組織残存故に積極的な血行再建治療の余地があることが示唆された。今後は厳密な臨床試験の計画の基に本検査法の有効性について評価する必要があると考えられた。

0-15 を使った脳虚血性疾患の重症度診断には、専用のサイクロトロンと放射性ガス合成装置が不可欠である。従来の大型のサイクロトロンを利用する場合には、核反応ターゲットだけでなくサイクロトロン本体から発生する中性子の遮蔽が不可欠であり、一般には厚いコンクリート壁に囲われた建物が必要であった。一方 0-15 専用のサイクロトロンであれば約 3MeV 程度の低いエネルギーの重陽子加速で十分な放射エネルギーが得られる。しかし中性子の発生は大型サイクロトロンとほぼ同程度存在し、小型システム化の障害になっていた。これに対して当該研究では、サイクロトロン本体における中性子の発生を大きく抑制する方法を考案し、原子核物理実験および小型サイクロトロンにおいてこの効果を確認した。約 100  $\mu$ m 程度の金あるいはタンタルをサイクロトロン内部に装着することで、中性子の発生が大きく軽減できる。結果として、既存の施設を大きく改造する必要のない小型 0-15 製造装置が開発できる。また、一連の 0-15 標識ガスを短時間かつ効率的に合成するシステムの開発に成功し、将来小型サイクロトロンの開発の際には有効になると期待された。

## 3) SPECT を使った脳虚血重症度の臨床画像診断法の開発と標準化

SPECT は PET と同様に、放射性薬剤を体内に投与し、その可視化体内動態を数理解析することで生体の機能が画像として診断できるもう一つの検査法である。PET と異なり核種の寿命が長く施設を超えた薬剤の提供が可能であり、かつ PET よりも広く普及している利点がある反面、得られる画像の定量性が保障されておらず、従って PET のような厳密な病態生理の評価には限界があるとされてきた。当該研究で

は、まず従来困難とされた二つの物理的要因（吸収と散乱）を正確に補正する方法を開発し、プログラムの実用化に成功した。複数の施設に設置される機種においてこの妥当性と、施設を超えた再現性を評価し、今後は新規治療法の評価基準になりえることが示唆された。

#### 4) 虚血性疾患の分子イメージング評価法の開発

PET では<sup>11</sup>C 以外にも<sup>11</sup>C や<sup>18</sup>F などの核種を使って分子プローブを合成することが可能であり、当該研究では第 1 表のようなプローブの標識を行った。脳神経細胞の残存を可視化するだけでなく、ドーパミンやセロトニン神経受容体イメージングに基づく脳内ネットワークの画像評価が可能になった。これにより治療法の最適化、特に患者の意欲などに関係する指標を介した病態評価が可能になった。また、近年次世代の脳梗塞治療薬として期待されている Poly-ADP Ribose 阻害剤の<sup>11</sup>C 標識合成にも成功し、治療薬のターゲットを直接イメージング評価することに成功した。当治療薬の最適な治療薬投与のタイミングなどの評価に貢献することが期待される。

従来よりも約 1000 倍高い比放射能の<sup>18</sup>F 標識フッ素分子 ( $F_2$ ) を生成する新しい合成法とプロトタイプ装置の試作に成功した。比放射能の高い<sup>18</sup>F 標識フッ化メチルとフッ素の混合ガスをアーク放電させ、電子ボンドを置換させる手法であり、神経受容体イメージングを可能にする指標である  $1\text{Ci}/\mu\text{mol}$  を超えた生成が可能であることが確認できた。今後多くの<sup>18</sup>F 標識薬剤の合成が飛躍的に簡略化される。生理活性ペプチドおよび疾患関連タンパクの<sup>18</sup>F 標識化の基盤技術が整備され、今後あたらしい分子イメージングの手法が提供できたことになる。一方<sup>18</sup>F 標識 $F_2$ を基に、血管再生治療において期待される  $\alpha_v\beta_3$  の発現のイメージング剤として期待される<sup>18</sup>F 標識 cycloRGD の合成に成功した。本合成法によって、種々のペプチドにおけるフェニルアラニン基をよく標識できることを確認した。

新規治療薬の開発において小動物を用いた実験は不可欠である。本研究では、動物を生かしたまま、かつ限りなく無侵襲に分子レベルの病態をイメージング評価するための基盤技術の開発に成功した。SPECT 製剤を使い、ピンホールカメラの原理を応用することで  $100\mu\text{m}$  程度の空間解像度のイメージングを行った。従来は視野周辺で解像度が歪み、画像の定量評価が困難であったが、これを完全に解決する新しい手法の構築に成功した。視野全体に均一な骨画像が得られ、またマウスの脳梗塞部位の血流量低下も定量的に評価できることを確認した。再生医療を初めとする新規治療法の開発に貢献している。

#### 5) 臨床に近い実験動物モデルの構築と新規治療法のプレ臨床評価システムの構築

画期的な治療法を安全に臨床評価するに先立って PET, MRI, SPECT を使ってプレ臨床評価するための限りなく臨床に近い脳虚血、心疾患の病態モデルを作製した。脳虚血モデルは、従来から行われてきたような眼窩摘出を伴わずに、カテーテル監視下で内頸動脈の任意の部位に自家血血栓を導入する手技を確立し、任意の重症度、範囲の脳梗塞を発生させる手技が確立できた。眼窩摘出法ではなし得なかった皮質

領域の広範囲な梗塞モデルを作製することができ、骨髄単核球を利用した再生医療などのプレ臨床評価に貢献できるようになった。当該事業で開発した迅速な PET 撮像法によって、発症直後から不可逆的障害に至るまでの数時間の間の神経細胞の壊死が評価された。

両側の内頸および外頸動脈の完全および不完全閉塞を併用することで、半球単位で酸素摂取率の上昇する病態モデルの作製に成功した。行動評価と画像診断とを併用しつつ病態と治療法の評価を行う新しい体系が構築できた。

脳梗塞発症の重要な要因の一つである心筋梗塞において、遠隔領域の循環代謝の変化の有無を観察できるシステム構築を目的とし、ラット・マウスなどの齧歯類よりもヒトに近いとされるブタ（家畜ブタ）を用いた、急性期～慢性期心筋梗塞モデルの作製法に着手し、成功した。従来、ブタは不整脈が頻発し、特に主血管に障害を与えると直ちに突然死に至ることが知られている。不整脈の発生を防ぐ目的で、まず末梢の血管を結紮し、その後に主血管を閉塞させる手技が有効であることを突き止め、実用化に成功した。これによりほぼ 90%の生存率で、心筋全体の 30%程度の大きさの心筋梗塞モデルを再現性よく作製できることを確認した。すでに筋芽細胞のシート移植などの再生医療評価に貢献した。また梗塞生成に伴い、遠隔領域の心機能が低下し、これが血管反応性や代謝が脂肪酸優位からブドウ糖代謝優位に変化することも確認した。また微小な線維化組織が出現し、これが PET における組織灌流分画指標で観察できることも確認した。

ドーパミンの代謝、前シナプス再吸収受容体、後シナプス受容体の機能を定量的に評価する画像撮像システムを構築し、カニクイザルを用いた MPTP パーキンソン病モデルにおける胎性幹細胞（ES 細胞）移植再生医療の評価に貢献した。両側性のパーキンソンモデルにおいて、当該研究で開発した立体的位置同定器具を用いて、両側性に移植術を実施した。その後、神経再生に相関してドーパミン代謝が回復することを確認し、今後臨床評価を実施する際の評価指針として有効利用できることを確認した。この研究は、PET、行動評価、免疫組織など多面的な観察により ES 細胞移植によるパーキンソン病治療の有効性を世界で初めて霊長類動物で立証し臨床的意義の高い成果と評価された。また一方、片側性のパーキンソン病モデルにおいては、事前に HGF にて前処置している群において、ドーパミン代謝およびドーパミン前シナプス受容体機能の低下が軽減していること、また後シナプス受容体機能は患側で高揚していることを観察した。これら複数の指標を経時的に観察することで新規治療法の客観的評価が可能になることが示唆された。

#### 6) PET・SPECT 診断における工学的技術開発

検査中の被験者の体動を正確にモニターし、かつ補正するシステムの開発に成功した。30 ミリ秒の時間解像度、10 ミクロンの精度で補正ができることを確認し、脳 PET 検査において 1 mm 以下の精度で補正できるような実用的なプロトタイプシステムの開発に成功した。体を固定しない検査システムは被験者に優しいだけでなく、診断精度の向上に貢献することが確認できた。また、心筋 PET 検査を初めとする体

幹部の体動補正も行うための体動モニター・マーカ装置を試作し、体動補正アルゴリズムの開発を行った。PET の体軸方向の視野が小さい場合にはほぼ問題なく実施できるが、ただし心筋の胸部体内での相対的な動きは補正が困難であり、今後はさらに改良が必要であることが確認できた。一連のプログラムは並列化処理し、PC クラスタコンピュータを導入し計算の高速化に成功した。

PET や SPECT などの核医学的イメージング診断においては、機能画像の定量化を行う際に血液中の放射能濃度を計測する必要がある。放射能の減衰などを補正し、収集データを自動管理するための新規機器、および機能画像計算の際に発生する多種多様な画像情報データを一括管理するシステム、放射性薬剤合成を自動管理し検査に同期させて投与制御する装置、などの工学的機器を独自に開発し、一部を民間企業に技術移転した。

#### 7) 血管アテローム病変の画像化技術の開発

自然発症動物モデル (WHHL ウサギ) に  $^{18}\text{F}$ -FDG を投与し、大動脈血管プラークにおける集積がマクロファージ総数によく相関していることを確認した。これを基に不安定プラークを検出できる可能性が示唆された。不安定プラークの診断法を支援する基盤技術として、X線 CT, MRI, PET 画像を融合解析診断するプログラム群が望まれており、PET 体動補正に加えて MRI 体動補正、さらにこれらの画像を全自動で正確に重ね合わせる統合解析を行うプロトタイプシステムを開発した。

#### 8) MRI を用いた機能画像診断法の開発

MRI は PET や SPECT よりも広く普及している装置であり、汎用的な診断法の開発と標準化が強く望まれている。脳血流量などは定量評価が可能とはされるものの、実際には値に再現性がなく、また施設をこえた評価も困難との指摘がなされてきた。この原因が、MRI 信号の非線形性に大きく起因していることを突き止め、補正アルゴリズムの開発とプログラム化を行った。まず MRI を用いた脳血流量の測定において、Gd 造影剤濃度と信号強度との非線形性の補正理論を構築し、またトレーサの遅延時間の補正、データサンプリングに基づく誤差に対する補正法を構築し、定量検査を実現した。この補正を行うことで、慢性期脳梗塞の症例でしばしば認められた PET 脳血流量画像との解離が改善する症例を多数経験した。また、サンプリング時間、トレーサの遅延も大きな誤差要因であり、この状況下で安定して脳血流量の定性画像を提示する解析プログラムの構築に成功した。

酸素代謝量および酸素摂取率が画像評価できる装置は PET のみであるとされてきた。これらの診断指標を MRI で行うための基盤理論の妥当性を実験的に評価した。酸素摂取率の定量のために、 $T2^*$  と  $T2$  を同時かつ定量的に撮像する必要があるが、これを同時に撮像するシーケンスプログラムの開発を行った。毛細血管レベルでの酸化・還元ヘモグロビンの量を定性的に評価することが可能になったと考えられ、将来は健常者における酸素代謝量に関する情報が MRI でも観察できる可能性が示唆された。

MRI を使った脳内神経線維ネットワークを可視化する基盤技術の整備を行った。拡散強調画像の撮像において、空間解像度を一桁上昇させる撮像法を確立するために、傾斜磁場を 50~80 方向変化させ、個々のデータの歪みを保証する手法を整備した。脳内の線維連絡を定量的に表現するための理論整備を行い、fMRI による機能局在ネットワークとの関係を解析するプログラムを整備した。これにより、脳梗塞発症後の機能回復と脳内機能との関係を明らかにすることが可能になった。現在脳腫瘍患者における組織除去部位の同定に有用できるか否かを検討するに至っている。

(2005年の知的財産申請状況) 6件

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H: Rapid quantitative measurement of CMRO<sub>2</sub> and CBF by dual administration of <sup>15</sup>O-labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(9):1209-1224, 2005.
- 2) Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, Miyake Y, Hayashi T, Iida H, Murata T, Magata Y: Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [<sup>18</sup>F] FDG. *Neurosci Res*, 52: 357-361, 2005.
- 3) Suzuki A, Tashiro M, Kimura Y, Mochizuki H, Ishii K, Watabe H, Yanai K, Ishiwata K, Ishii K: Use of reference tissue models for quantification of histamine H1 receptors in human brain by using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]doxepin. *Ann Nucl Med*, 19 (6): 425-433, 2005.
- 4) Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kato T, Kawatsu S, Kato R, Yoshimura K, Iida H, Ito K: Development of a practical image-based scatter correction method for brain perfusion SPECT: comparison with the TEW method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32 (10): 1193-1198, 2005.
- 5) Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N: Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest*, 115:102-109, 2005.
- 6) Watabe H, Jino H, Kawachi N, Teramoto N, Hayashi T, Ohta Y, Iida H: Parametric imaging of myocardial blood flow with <sup>15</sup>O-water and PET using the basis function method. *J Nucl Med*, 46:1219-1224, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 猪股亨, 飯田秀博, 久富信之, 藤原守, 三浦岩: PET 用 <sup>15</sup>O 製造のための小型サイクロトロン開発計画. *原子核研究*, 49: 89-94, 2005.
- 2) 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博: 完全データを利用したピンホール SPECT. *Med Imag Tech*, 23: 9-16, 2005.
- 3) 林拓也, 大西隆, 石田康, 宇川義一, 飯田秀博: 経頭蓋磁気刺激効果の PET



による研究. 神経内科, 62: 5-10, 2005.

**【総説】**

- 1) 飯田秀博: 脳画像の新たな展開 基礎研究と開発 新世代 PET の開発. 最新医学: 60: 944-951, 2005.

**【著書】**

- 1) 市原隆, 飯田秀博: 3D PET の理論と実践 (B B, WT D, eds), 東京メディカルシステムズ: 2005.