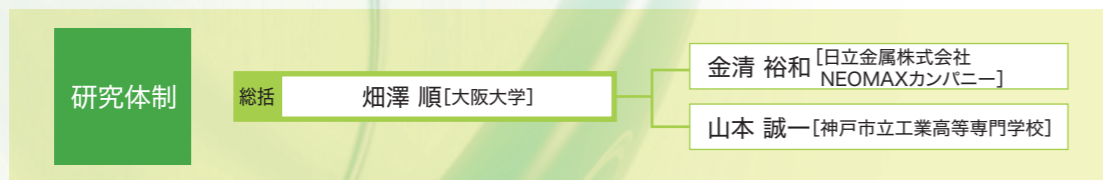


# 高分解能PET/MRI一体型悪性腫瘍診断装置の開発

研究期間 平成18年度～平成22年度(予定)



※平成21年度における研究体制

## 世界初の一体型PET/MRIを開発

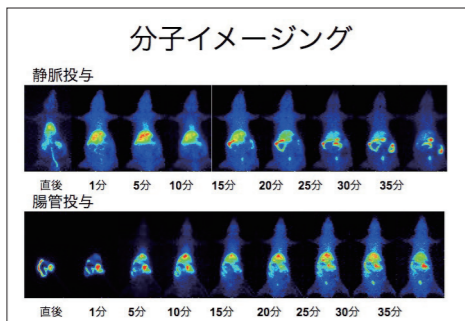
Project KeyWord

<b>分子イメージング</b>	生きたままの状態では体内内部を画像化し、分子レベルの病態を研究する手法です。遺伝子発現、タンパク質合成、細胞間情報伝達、組織・臓器特異的代謝を定量的に解析することにより、疾患の成因、病態、薬物動態を解明します。
<b>Positron Emission Tomography (PET)</b>	陽電子放出核種で標識した分子を投与し、体内分布を画像化する手法です。ブドウ糖、アミノ酸、神経伝達物質などの代謝を定量的に測定し、画像化します。最近では、医薬品の体内動態の評価にも利用されています。
<b>Magnetic Resonance Imaging (MRI)</b>	生体内の水素原子に由来する信号をもとに、形態だけでなく、血流、代謝、温度、脂肪の分布、微量金属の分布を画像化します。造影剤を利用し、特定の遺伝子の発現、再生組織、細胞動態を評価することが可能です。

### 1 研究の背景・意義

#### 分子イメージング画像による病態研究

ヒト遺伝子(ゲノム)の全塩基配列が決定されて以降、ゲノムを起点とした生命現象・疾患の再体系化、分子レベルでの生体機能・病態解析が行われています。分子イメージングはその主要な研究方法です。生体内の分子の挙動を定量的に画像化し、生理機能や病態を観察することが可能です。疾患モデル動物、遺伝子改変動物での分子レベルの変化を画像化します。PETは放射性同位元素で目印をつけた特定の分子を生体に投与し、分子の動態を体外計測します。医薬品の体内動態の探索に用いることができます(図参照)。悪性腫瘍ではブドウ糖の代謝が盛んなことから、ブドウ糖に目印をつけて撮像することにより“がん”の診断に利用されています。MRIは水素原子からの信号をもとに1cm以下の“がん”を検出することができます。両者を一体化し、病態特異性の高い代謝画像(PET)と組織識別能の高い微細な形態画像(MRI)を同時に撮像することによって、分子レベルの病態解析に寄与することが可能です。しかし、PET検出器部は磁場中では作動せず、MRIは磁場内に金属が存在すると偽像が生じるので、PET-MRI一体型装置の開発はこれまで困難とされていました。

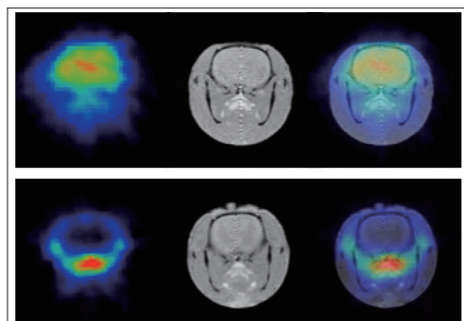


▲ラットに投与されたフェニトイン(抗てんかん薬)の動態を経時的に追跡したPET画像です。

### 2 研究プロジェクトの目標

#### 一体型PET/MRI装置の開発

研究プロジェクトの目標は、日本国内に蓄積された磁気回路設計技術、精密光計測技術、電子回路設計製作技術、画像再構成技術を集約し、これまで困難とされていたPET-MRI一体型分子イメージング装置を製作することです。これまでの基礎的研究から、PET検出器部をシンチレーターと光電子増倍管に分離し、これらを光ガイドで連結する光ファイバー型PET検出器を用いることによって、静磁場内の対象からPET画像を得ることができました。また、永久磁石型MRIでは光ファイバー型PETシンチレーター部分による偽像なしのMRI画像を得ることができました。光ファイバー型PETと永久磁石型MRIを組合せ、PET-MRI一体型装置を世界で初めて製作し実験用小動物の分子イメージング機器としての有用性を検証します。直径2mm程度の微小な悪性腫瘍が検出可能な性能を目指します。PET画像とMRI画像を重ね合わせ解析するための画像統合解析ソフトウェアを開発します。同時に、PET-MRI一体型装置に最適な悪性腫瘍用化合物の標識生成法の開発を目指します。小動物用装置での問題点を検証し、次の段階である臨床用PET-MRI装置の概念設計を行います。



▲ラットの頭部PET画像(左)、MRI画像(中央)、PETとMRIの重ね合わせ画像(右)。PETとMRIは概念設計用装置で撮像。

### 3 研究プロジェクトの成果

#### PET対応型MRIの開発

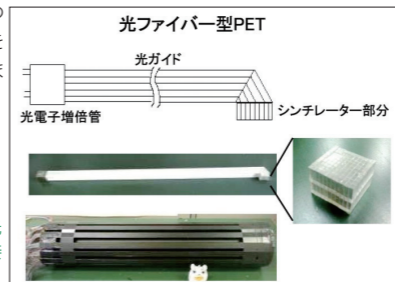
はじめに、永久磁石型MRIの磁場回路の設計を新たに行いました。回路のヨーク部に開口を設けると、撮像中心部から1m以内のヨーク背側に5ガウス以下の低磁場領域を設けることができることが予測されました。NdFeBを素材とするOpen MRI型永久磁石磁気回路(静磁場強度0.3T)を製作しヨーク背側に実測で5ガウス以下の磁場領域を確認しました。光ファイバー型PET検出器にとって、低磁場領域がMRI本体に近いところにあることが極めて重要です。光ファイバー内の信号減衰を少なくし、PETシンチレーターの信号を光電子増倍管まで効率よく輸送することができるからです。



永久磁石型MRI装置の概観。正面像(左)ではヨーク中央の開口部がわかる。背面の低磁場領域に光電子増倍管を設置している。

#### 光ファイバー型PETの開発

次に、リング状に構成されたLGSOシンチレーターを光信号伝導性の高い光ガイド束と接着し開口部を貫通させ、低磁場領域に設置された光電子増倍管に接続しました。光ガイドの長さは70cmです。光信号の減衰は約50%でした。軸方向の視野は2.5cm、撮像ベッドを移動することにより約30分でラットの全身の撮像が可能です。なお、PET検出器部シンチレーターは2層の位置感応型配列になっており、信号源の位置情報の精度を高めています。ノイズ信号を大幅に減少させています。



▶右からシンチレーター、光ガイド、光電子増倍管を接続し、PET検出器部を構成。

#### 一体型PET/MRIの基本性能

永久磁石型MRIと光ファイバー型PET装置を一体化し、ファントムによる性能評価を行いました。MRI画像、PET画像ともに偽像やゆがみなしに撮像可能であることを確認しました。PETの空間分解能は平面内で2.5mm、MRIの空間分解能は0.4mmを達成しました。PETの絶対感度は1.5%です。F-18 fluoro-deoxy-glucose、C-11 methionine、F-18 NaFをラットに投与し麻酔下でPETとMRIの同時撮像を行いました。MRI形態画像とPET代謝画像を重ね合わせ表示し、生体内の形態・代謝同時計測が可能になりました。

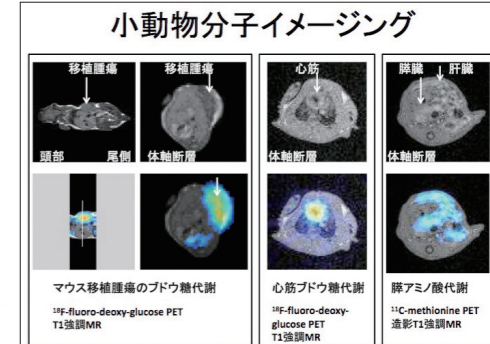


▲一体化装置によるラット胸部のイメージング。F-18 fluoro-doxy-glucose投与後心筋への集積が撮像されています。

### 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

#### 分子イメージング研究のための高性能化

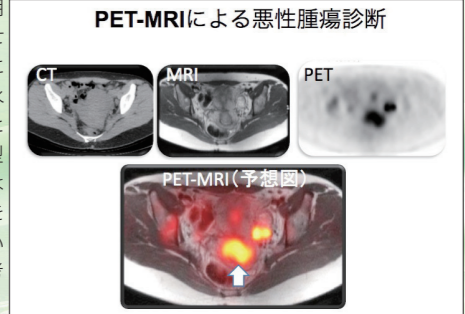
本研究プロジェクトで製作しているPET-MRI一体型画像装置は、生きたままの小動物を対象とする分子イメージング研究のための次世代画像解析機器です。本装置ではT1強調画像、T2強調画像、プロトン密度画像、MR血管撮影など基本的な形態画像の撮像は可能ですが、エコープラナー法による拡散強調画像やMRスペクトロスコピーを行うことはできません。BOLD法によるラット脳機能検査を行うためには、磁場強度が不足しています。これらの機能を有する装置を製作するためには、超伝導型MRIと光ファイバー型PET、または超伝導型MRIと半導体型PETの組合せによる一体型装置が必要になります。また、本装置による計測には、静磁場に影響を与えない麻酔維持装置、体温維持装置、生体モニタリングシステム(血圧、脈拍、呼吸など)、微量の血液放射能濃度測定装置を開発する必要があります。さらに、小動物に投与可能な放射性検査薬は少量(0.5ml以下)に制限されるため、比放射能の高い標識合成法が必要です。PET-MRI一体型装置を分子イメージング研究に役立てるためには、撮像装置以外の周辺機器の最適化も同時に行う必要があります。



▲左から、マウス移植腫瘍イメージング、ラット心筋イメージング、ラット膵臓イメージング。

#### 臨床用PET/MRI画像診断装置の開発

PET-MRI装置は大型化することにより次世代臨床用画像診断機器となります。現在、日本国内では悪性腫瘍診断のためにPET-CT装置が普及し広く用いられるようになりました(2009年には全国で200台、90%は外国製品)。しかし、CTは組織コントラストに限界があるため、頭頸部、腹部、骨盤腔内の悪性腫瘍診断にはMRIの方が優れています。また、MRIは被験者の放射線被曝がありません。PETとCTの一体型装置と比較して、PETとMRIの一体型装置は臨床装置としてこのような優れた特性を持っています。国際的には、半導体PETとMRIの組合せによるPET-MRI臨床装置の開発が行われましたが、実用装置はまだ完成していません。半導体検出器の感度は温度依存性が極めて高いため、安定的に画像を得ることができません。また、半導体は極めて高額です。したがって、臨床用に広く普及させることを前提に考えた場合、永久磁石型MRIと光ファイバー型PETの組合せは臨床上の要求を満たすよりよい方式であると考えられます。



▲臨床用PET-MRI完成予想図。F-18 FDGが子宮がん原発巣、周囲リンパ節転移巣に集積していることが明瞭に診断可能。

#### 参考文献

Imaizumi M, Yamamoto S, Aoki M, et al. Simultaneous Imaging of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography by Means of MRI-Compatible Optic Fiber Based PET: a Validation Study in ex vivo Rat Brain (2009 in press)

Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. J Nucl Med. 2006 Apr; 47(4):639-647

Yamamoto S, Kuroda K, Senda M. Scintillator selection for MR-compatible gamma detectors. IEEE Trans Nucl Sci. 2003; 50(5):1683-5