

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
戦略的国際科学技術協力推進事業(フィンランド)
(英語) International Collaborative Research Program
Strategic International Research Cooperative Program (SICP Finland)

研究開発課題名：(日本語) 全身臓器における組織灌流定量イメージング法の確立とその臨床評価
(英語) Novel system for multi-organ quantitative tissue perfusion

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所 画像診断医学部
部長 飯田 秀博

所属 役職 氏名：(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute,
Department of Investigative Radiology, Director Hidehiro Iida

実施期間：平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要(総括研究報告)

組織灌流は、全身臓器の組織に酸素や種々の基質を輸送し、組織の生存にかかわる重要な因子である。糖尿病や肥満などにおける炎症や全身性の解糖系の変調を伴う種々の病態を理解するためには酸素の輸送すなわち組織灌流を踏まえた病態生理が不可欠であると考えられる。また、灌流は生理活性ペプチドなど輸送すなわち情報伝達の役目も担うため、多くの病態においては疾患の特徴を提示する指標であるとも考えられる。本研究では、化学的に不活性な ^{15}O -標識水と PET を使って、全身各臓器の局所組織血流量の正確な定量画像を計測する普遍的な方法を確立することを目指した。フィンランドチームが、臨床データの蓄積を試みる一方、日本側チームでは PET 計測の基礎技術の確立を目指した。日本側チームの活動と成果は以下のとおりである。

1. ^{15}O -標識水を使って全身の各臓器の局所血流量を計測するために必要な、体内動態数理モデルの構築とそれぞれの誤差要因の特定、および精度限界の評価
2. 高感度化された 3D PET 計測時の精度確保と精度限界の評価、特にメーカーや機種に依存した誤差の理解
3. 健常ミニブタを対象にした、計測法の妥当性を確認する根拠データの収集と解析
4. 健常成人を対象にした健常者データベースの構築
5. フィンランドで得られた臨床症例データを使った妥当性確認

The perfusion represents the critical factor for any tissue function and cell survival. Perfusion supplies oxygen, and several substrates to the tissues, and also contribute to carry regulatory agents. In pathological conditions, changes in tissue perfusion have important role. The situation with overt lack of perfusion leading to ischemia, perfusion has been found to be abnormal in many inflammatory and metabolic disorders. This study was aimed to develop a technique which can provide tissue perfusion in a quantitative manner, non-invasively and applicable to clinical investigations using PET. Following 5 sub theme have been designed, and demonstrated some outcomes from this project.

1. To establish a mathematical kinetic model-based analysis methodology for quantitative assessment of tissue perfusion. In particular, systematic studies have been carried out to identify error factors, and to determine magnitude of possible errors in practical settings.
2. To establish adequate image reconstruction techniques to minimize errors attributed to 3D PET acquisition.
3. Biological adequacy identification by means of systematic experiments on miniature pigs.
4. To develop a normal data base by scanning series of ¹⁵O-PET scans on young healthy subjects
5. To evaluate adequacy by using PET data obtained in Finland on patient populations.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 33 件)

1. Minna Lahesmaa¹, Janne Orava¹, Camilla Schalin-Jäntti², Minna Soinio^{1,3}, Jarna C. Hannukainen¹, Tommi Noponen⁴, Anna Kirjavainen¹, Hidehiro Iida⁵, Nobuyuki Kudomi⁶, Sven Enerbäck⁷, Kirsi A. Virtanen¹, Pirjo Nuutila^{1,3} Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E28-35.
2. S Morbelli, C Marini, GF Adami, N Kudomi, G Camerini, P Iozzo, M Massollo, S Capitanio, S Bodrato, MT Verardi, F Papadia, R Cordera, J Knuuti, N Scopinaro, G Sambuceti, Tissue specificity in fasting glucose utilization in slightly obese diabetic patients submitted to bariatric surgery, *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(3):E175-81.
3. Henri Honka, Jarna C. Hannukainen, Miikka Tarkia, Henry Karlsson, Virva Saunavaara¹, Paulina Salminen, Minna Soinio, Kirsi Mikkola, Nobuyuki Kudomi, Vesa Oikonen, Merja Haaparanta-Solin, Anne Roivainen, Riitta Parkkola, Patricia Iozzo, Pirjo Nuutila Pancreatic Metabolism, Blood Flow and β -Cell Function in Obese Humans *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):E981-90.
4. Heinonen I, Kudomi N, Kempainen J, Kiviniemi A, Noponen T, Luotolahti M, Luoto P, Oikonen V, Sipilä HT, Kopra J, Mononen I, Duncker DJ, Knuuti J, Kalliokoski KK. Myocardial blood flow and its transit time, oxygen utilization, and efficiency of highly endurance-trained human heart. *Basic Res Cardiol.* 2014 Jul;109(4):413 .
5. Anu Autio, Antti Saraste, Nobuyuki Kudomi, Tiina Saanijoki, Jarkko Johansson, Heidi Liljenbäck, Miikka Tarkia, Vesa Oikonen, Hannu T. Sipilä, Anne Roivainen, Assessment of

- blood flow with ⁶⁸Ga-DOTA PET in experimental inflammation: A validation study using ¹⁵O-Water, *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4(6): 571-579
6. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, Immonen H, Oikonen V, Tolvanen T, Soinio M, Salminen P, Kudomi N, Mari A, Iozzo P, Nuutila P. The Effects of Bariatric Surgery on Pancreatic Lipid Metabolism and Blood Flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 2015-23.
 7. Teuvo J, Johansson J, Liden J, Hansen AE, Holm S, Keller SH, Delso G, Veit-Haibach P, Magota K, Saunavaara V, Tolvanen T, Teras M, and Iida H. Effect of attenuation correction to regional quantification between PET/MR and PET/CT: a multi-centre study using a three-dimensional brain phantom. *J Nucl Med*, 2016
 8. U Din M, Raiko J, Saari T, Kudomi N, Tolvanen T, Oikonen V, Teuvo J, Sipilä HT, Savisto N, Parkkola R, Nuutila P, Virtanen KA. Human brown adipose tissue [¹⁵O]O₂ PET imaging in the presence and absence of cold stimulus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43(10):1878-86
 9. Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Yamamoto A, Kudo T, Kitamura S, Okada K, Kiuchi K, Kosaka J, Iida H, Kishimoto T. Microstructural changes of the nucleus accumbens due to increase of estradiol level during menstrual cycle contribute to recurrent manic episodes--a single case study. *Psychiatry Res.* 221(2):149-154,2014
 10. Shah NJ, Herzog H, Weirich C, Tellmann L, Kaffanke J, Caldeira L, Kops ER, Qaim SM, Coenen HH, Iida H. Effects of Magnetic Fields of up to 9.4 T on Resolution and Contrast of PET Images as Measured with an MR-BrainPET. *PLoS One.* 9(4):e95250,2014
 11. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Sekiyama A, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke. *Psychiatry Res.* 223(1):9-14,2014
 12. Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Iida H, Nagatsuka K. Possible Protective Effect of Regulatory T cells on White Matter Microstructural Abnormalities in Stroke Patients. *J Clin Cell Immunol.* 5:221,2014
 13. Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry.*2014
 14. Hori Y, Hirano Y, Koshino K, Moriguchi T, Iguchi S, Yamamoto A, Enmi J, Kawashima H, Zeniya T, Morita N, Nakagawara J, Casey ME, Iida H. Validity of using a 3-dimensional PET scanner during inhalation of ¹⁵O-labeled oxygen for quantitative assessment of regional metabolic rate of oxygen in man. *Phys Med Biol.* 59(18);5593-5609,2014
 15. Temma T, Koshino K, Moriguchi T, Enmi J, Iida H. PET quantification of cerebral oxygen metabolism in small animals. *ScientificWorldJournal.* 2014;159103,2014
 16. Iida H, Iguchi S, Teramoto N, Koshino K, Zeniya T, Yamamoto A, Kudomi N, Moriguchi T, Hori Y, Enmi J, Kawashima H, Joni Shah N, Nakagawara J. Adequacy of a compartment model for CMRO₂ quantitation using ¹⁵O-labeled oxygen and PET: a clearance

- measurement of ¹⁵O-radioactivity following intracarotid bolus injection of ¹⁵O-labeled oxyhemoglobin on *Macaca fascicularis*. *J Cereb Blood Flow Metab.* 34(9):1434-1439,2014
17. Koshino K, Fukushima K, Fukumoto M, Hori Y, Moriguchi T, Zeniya T, Nishimura Y, Kiso K, Iida H. Quantification of myocardial blood flow using (201)Tl SPECT and population-based input function. *Ann Nucl Med.* 28(9):917-925,2014
 18. Yamauchi M, Imabayashi E, Matsuda H, Nakagawara J, Takahashi M, Shimosegawa E, Hatazawa J, Suzuki M, Iwanaga H, Fukuda K, Iihara K, Iida H. Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of (123)I-iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Ann Nucl Med.* 28(9):836-850,2014
 19. Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T. Low amyloid-beta deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.*2014
 20. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Kikuchi-Taura A, Sekiyama A, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics.* 14(4):213-221,2014
 21. Buchert R, Kluge A, Tossici-Bolt L, Dickson J, Bronzel M, Lange C, Asenbaum S, Booij J, Atay Kapucu LO, Svarer C, Koulibaly PM, Nobili F, Pagani M, Sabri O, Sera T, Tatsch K, Vander Borght T, Van Laere K, Varrone A, and Iida H. Reduction in camera-specific variability in [I]FP-CIT SPECT outcome measures by image reconstruction optimized for multisite settings: impact on age-dependence of the specific binding ratio in the ENC-DAT database of healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging,* 2016
 22. Ohshima M, Taguchi A, Tsuda H, Sato Y, Yamahara K, Harada-Shiba M, Miyazato M, Ikeda T, Iida H, and Tsuji M. Intraperitoneal and intravenous deliveries are not comparable in terms of drug efficacy and cell distribution in neonatal mice with hypoxia-ischemia. *Brain Dev* 37(4): 376-386, 2015
 23. Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, and Nagatsuka K. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(6): 566-572, 2015
 24. Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, and Kishimoto T. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 36(6): 2145-2152, 2015
 25. Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, and Kishimoto T. Low amyloid-beta deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(9): 919-926, 2015

26. Bailey DL, Pichler BJ, Guckel B, Barthel H, Beer AJ, Bremerich J, Czernin J, Drzezga A, Franzius C, Goh V, Hartenbach M, Iida H, Kjaer A, la Fougere C, Ladefoged CN, Law I, Nikolaou K, Quick HH, Sabri O, Schafer J, Schafers M, Wehrl HF, and Beyer T. Combined PET/MRI: Multi-modality Multi-parametric Imaging Is Here : Summary Report of the 4th International Workshop on PET/MR Imaging; February 23-27, 2015, Tubingen, Germany. *Mol Imaging Biol*, 2015
27. Hattori Y, Enmi J, Kitamura A, Yamamoto Y, Saito S, Takahashi Y, Iguchi S, Tsuji M, Yamahara K, Nagatsuka K, Iida H, and Ihara M. A novel mouse model of subcortical infarcts with dementia. *J Neurosci* 35(9): 3915-3928, 2015
28. 丸山大輔, 中川原譲二, 飯田秀博, 越野一博, 森田奈緒美, 安部倉友, 濱野栄佳, 佐藤徹, 片岡大治, 飯原弘二, and 高橋淳. In: 小笠原邦昭 ed. *The MtFuji Workshop on CVD vol33 脳卒中における脳循環代謝画像のすべて*. にゅーろん社;56-60.2015
29. Iida H, Maruno H, Koshino K, Shimochi S, Temma T, Hutton BF, and Matsuo S. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with clinical SPECT. *Annals of Nuclear Cardiology* 2(1): 111-121, 2016
30. Hashimoto T, Yokota C, Koshino K, Shimomura R, Hino T, Moriguchi T, Hori Y, Uehara T, Minematsu K, Iida H, and Toyoda K. Cerebral blood flow and metabolism associated with cerebral microbleeds in small vessel disease. *Ann Nucl Med* 30(7): 494-500
31. Hattori Y, Enmi J, Iguchi S, Saito S, Yamamoto Y, Nagatsuka K, Iida H, and Ihara M. Substantial Reduction of Parenchymal Cerebral Blood Flow in Mice with Bilateral Common Carotid Artery Stenosis. *Sci Rep* 6: 32179
32. Hirano Y, Koshino K, Iida H. Influences of 3D PET scanner components on increased scatter evaluated by a Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 2017;62:4017-30
33. Temma T, Yamazaki M, Miyahara J, Shirakawa H, Kondo N, Koshino K, Kaneko S, and Iida H. Sequential PET estimation of cerebral oxygen metabolism with spontaneous respiration of ^{15}O -gas in mice with bilateral common carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab* [Epub ahead of print]
34. Hashimoto T, Yokota C, Koshino K, Temma T, Yamazaki M, Iguchi S, Shimomura R, Uehara T, Funatsu N, Hino T, Minematsu K, Iida H, and Toyoda K. Binding of ^{11}C -Pittsburgh compound-B correlated with white matter injury in hypertensive small vessel disease. *Ann Nucl Med* 2017;31:227-34.
35. 飯田秀博, 井口智史, 山内美穂, 越野一博, 安野史彦, 福田哲也. 脳神経領域における PET の特徴. *脳神経外科*, 2017 In press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Iguchi S. Non-invasive estimation of arterial input function with tissue referenced method in rapid ^{15}O gas PET examination. XIII Turku PET Symposium. Hampspinnaregatan 14, 20100 Turku, Finland. H26, 5月 (ポスター、国外)
2. Hidehiro Iida. Perfusion Imaging. XIII Turku PET Symposium, Turku, Finland, H26. 5月 (口頭、国外)

3. Jarmo Teuvo, Hidehiro Iida. Long-Term Stability of the MR System of the Philips Ingenuity TF, PSMR2015、イタリア、H27. 5月（口頭、国外）
4. Jarmo Teuvo, Hidehiro Iida. Regional Quantification in Multi-center Neurological PET/MR - an Intra-vendor Comparison Study, PSMR2016、ドイツ、H28, 5月(口頭、国外)
5. 飯田秀博、The need for quantitative SPECT in clinical brain examinations、北海道大学 核医学国際シンポジウム、札幌、H27. 7月（口頭、国内（国際シンポジウム））

国際学会

1. Iida H. Quantitative assessment of regional myocardial perfusion using PET. WMIC 2014. Seoul, Korea. H26, 9月（口頭、国外）
2. Enmi J, Hashikawa Y, Fukuda H, Moriguchi T, Ohshima M, Koshino K, Kawashima H, Zeniya T, Tsuji M, Iida H. In vivo imaging-supported development of an intraluminal suture-based technique for acute-to-chronic cerebral infarction model in rat. WMIC 2014. Seoul, Korea. H26, 9月（ポスター、国外）
3. Iguchi S, Moriguchi T, Hori Y, Koshino K, Yamamoto A, Enmi J, Zeniya T, Iida H. Noninvasive estimation of arterial input function from carotid artery with the partial volume correction from assumed functional values in rapid 15O gas PET. WMIC 2014. Seoul, Korea. H26（ポスター、国外）

国内学会

1. 飯田秀博、心筋血流の定量解析 心筋血流量のための基礎講座、第 25 回日本心臓核医学会総会・学術大会、東京、H27. 6月（口頭、国内）
2. 飯田秀博、核医学領域における技術革新と今後の動向、第 110 回日本医学物理学会学術大会、札幌、H27.9月（口頭、国内）
3. 飯田秀博、15O ガス PET における新規供給・吸入システムの開発と有用性の評価、第 55 回日本核医学会学術総会、東京、H27.11月（口頭、国内）
4. 飯田秀博、123I-FPCIT と SPECT を使った特異的結合比（SBR）一定量精度と施設間再現性確保の試みー、第 55 回日本核医学会学術総会、東京、H27.11月（口頭、国内）
5. 越野一博、3D PET/CT および O-15 標識水を用いた腹部臓器組織血流量の定量、第 55 回日本核医学会学術総会、東京、H27.11月（口頭、国内）
6. 井口智史、15O ガス PET における無採血入力関数推定法の開発、第 56 回日本核医学会学術総会、東京、H27.11月（口頭、国内）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 公開シンポジウム Japan and Finland Research Cooperation – Application of Medical ICT Devices, Turku 大学、Finland、H25. 8月 1日
2. 公開シンポジウム Turku-Osaka Project の紹介、国立循環器病研究センター講堂、H27. 1月 26日
3. 公開シンポジウム Turku-Osaka プロジェクトの進捗と成果報告 Turku 大学国立 PET センター講堂 H27.11月 11日

4. 公開講演 全身血流量の定量計測にかかる成果報告 東北大学 RI サイクロトロンセンター
H27.12月11日
5. 公開講演 全身血流量の定量計測法の臨床利用への道筋 動態核医学研究会にて特別講演 仙台市仙台サンプラザ 3F クリスタルルーム H26.5月31日

(4) 特許出願

1. 特許登録番号：第 5669118 号 登録日：平成 26 年 12 月 26 日 出願日：平成 25 年 12 月 5 日 三次元脳状態画像解析装置
2. 国特許登録番号：US 9,129,373 登録日：2015 年 9 月 8 日 測定精度評価装置 (An Apparatus for Evaluating Accuracy of a SPECT of PET System using a Phantom filled with a Radioisotope)