

## 総説

21世紀の画像診断  
—機能・代謝画像から分子画像へ—

西村 恒彦

京都府立医科大学 放射線医学教室

## Diagnostic Imaging in the 21st Centuries

—From functional and metabolic imaging to molecular imaging—

Tsunehiko Nishimura M.D. Ph.D.

Department of Radiology Kyoto Prefectural University of Medicine

## Abstract

This paper reviews the future direction of diagnostic imaging on the emphasis of functional assessment. Today, X-CT and MRI are growing as the modality from anatomical to functional imaging. Furthermore, SPECT and PET are growing as the modality from functional, metabolic imaging to molecular imaging. This paper includes several topics. There are (1) quantification of functional imaging; brain activation study using PET and MRI, (2) tumor detection using FDG-SPECT, especially gamma-camera coincidence imaging and, (3) realization of molecular imaging; assessment of Parkinson's disease using radiolabelled dopamine transporter, and antisense and reporter gene imaging. These imagings are very important for patient's management in the 21 centuries.

## 1. はじめに

1970年以降の現代医学において大きな技術革新をもたらした分野として分子生物学と画像診断学を挙げることができる。形態診断法としてのX線CT (X-ray computed tomography) やMRI (magnetic resonance imaging) は装置の進歩とともに機能診断法としても成長しつつある。一方、SPECT (single photon emission computed tomography) やPET (positron emission tomography) は機能診断法から代謝診断法へと変貌を遂げつつある。とりわけfunctional MRIやPETの展開は高次脳機能の解明、分子機能の画像化も可能ならしめ、将来期待される遺伝子治療の評価法としての確立も夢ではない。

このように画像診断学はレントゲン博士によるX線の発見に始まりこの1世紀の間に大きく発展し、今までの診断体系を変えてきた。本稿では筆者が今まで行ってきた仕事をいくつか提示しながら、21世紀における画像診断の展望について概説する。

## 2. 機能画像の定量化

## —PETによる脳機能の定量化—

PETと $^{15}\text{H}_2\text{O}$  (水) を用いたオートラジオグラフィ法による脳血流測定法は $^{15}\text{H}_2\text{O}$  (水) の半減期が2分間と非常に短いことから、繰り返し種々のパラダイムを用いた

脳賦活試験が行える利点を有している。しかも近年の医用画像処理技術の開発により、MRIと重合させることにより、脳の機能局在の評価が可能になってきた<sup>1)</sup>。

Wernickeの報告以来、側頭葉上部は聴覚的言語と関連した領域と考えられ、感覚性言語野または聴覚連合野と呼ばれている。健常人において聴覚的言語を処理するのは側頭葉とされている。そこで生まれながらにして言葉をきいたことのない先天聾の人においてこの部分の大脳皮質がどのように働いているかPETとMRIを用いて検討した。被検者にビデオモニターより視覚的に「父」「テレビ」などの単語の手話を提示し、コントロール条件として静止画像を用いた。手話を視覚的に提示することにより両側の上側頭回で賦活がみられた(図1)。このことは、被検者においては聴覚連合野が視覚的な入力を受ける手話の処理に携わるようになったものと考えられる<sup>2)</sup>。

この事実は手話の効果を脳の可塑性という観点から画像診断を用いて捉えたものであり、治療との関連で見ると手話は言語習得期(通常6歳まで)に始めた方がいいということが、さらには人工内耳をとりつけた後のリハビリテーションでは手話などの視覚からの情報を極力与えず、聴覚情報だけを与えた方がいいということが示唆される。

脳機能画像において脳代謝の測定とともに脳血流測

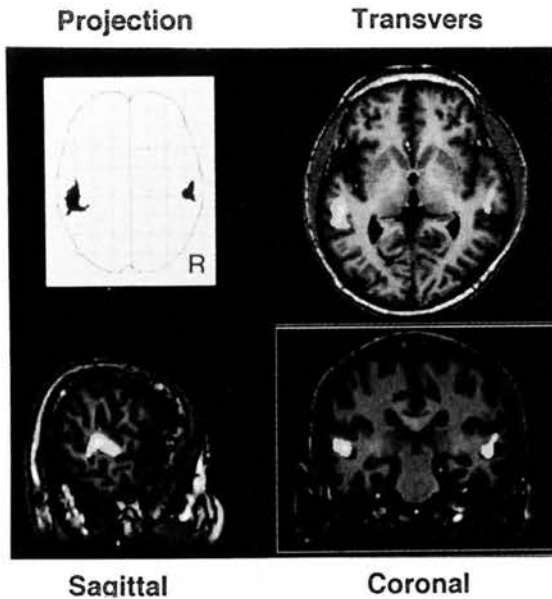


Fig 1 Activation of area of the brain by  $^{15}\text{O}$ -labelled water and PET study. The activated areas were superimposed onto the subject's magnetic resonance imaging. We found that sign language activated the supratentorial gyri bilaterally by the task of video of sign-language words.

定が重要であり、PETからSPECTへの技術転換として $^{121}\text{I}$ -Iodoamphetamineや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOなどの脳血流トレーサを用いた定量測定法が開発されている<sup>2,3)</sup>。またfunctional MRIの出現によりこのような脳賦活試験がSPM (Statistical parametric map) 解析と併せ、日常診療へ還元されるものと期待される。

### 3. 代謝画像の普遍化

—FDG-SPECTを用いた腫瘍における糖代謝画像の普遍化—

$^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoxyglucose)を用いたPET検査は腫瘍領域における良悪性の鑑別、転移および再発の評価、心臓領域における心筋viabilityの同定、脳神経領域におけるてんかん焦点の検出、痴呆性疾患の評価など臨床的有用性が高いことから、クリニカルPETとして欧米諸国では汎用されている<sup>4)</sup>。したがって、 $^{18}\text{F}$ -FDGによる糖代謝画像がSPECTを用いて得られれば理想的である。

SPECTを用いてFDG画像を得る方法として、コリメータ方式と同時計数回路方式がある<sup>5-7)</sup>。コリメータ方式はポジトロン核種から放出される511KeVの消滅放射線等特殊な隔壁の厚いコリメータをガンマカメラに装着して行うものである。一方、同時計数回路方式は対向するガンマカメラのコリメータをはずしてPETと

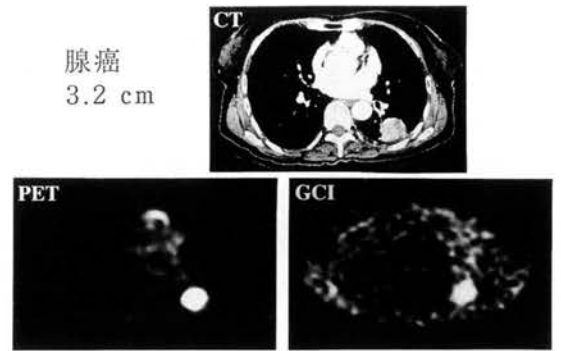


Fig 2 Comparison of chest CT(CT), FDG-PET(PET) and FDG-gamma camera imaging (GCI) in the area of adenocarcinoma, 3.5cm in greatest diameter, PET and SPECT(GCI) FDG images demonstrated clearly pulmonary lesion.

同様に同時計数を行うものである。後者はコリメータによる遮蔽がないため感度が極めて高く分解能もPETのそれに近く、 $^{18}\text{F}$ -FDG 111MBq程度の投与で鮮明なFDG-SPECT画像が得られる。

とりわけ、腫瘍領域ではFDG-PETがX線CTに比し明らかに検出率が高いことが、また悪性腫瘍の治療前後の評価においてMRIやX線CTで観察できる腫瘍の形態学的変化以前にFDG-PETでその機能的変化を早期に検出できることが報告されている。これらの事実は腫瘍領域における画像診断においてFDG-PETひいてはFDG-SPECTの果たす役割が今後極めて高いことが示唆される。

図2は66歳女性の左肺腺癌(腫瘍径3.5cm)におけるX線CT、FDG-PET、およびFDG-SPECTの画像である。X線CTで認められる左S6における病変部位はFDG-PETおよびFDG-SPECTでも明瞭に示されている。我々の初期経験では肺癌9例および乳癌15例、計24例中23例(96%)にて腫瘍部位は描出され、1例のみFDG-SPECTで描出されなかった。この症例は腫瘍径が1cmの乳腺腫瘍であった。FDG-PETとFDG-SPECTにおける腫瘍部位へのFDG集積を比較するとFDG-SPECTはバックグラウンドがやや高く集積比は多少劣るがFDG画像という点にのみ注目すれば臨床的には満足できるものと考えられる<sup>5-7)</sup>。

$^{18}\text{F}$ -FDGを用いたPET検査は現在多くの施設で高度先進医療として行われている。またクリニカルPETの有用性に着目して我国では $^{18}\text{F}$ -FDGの第3相臨床試験が既に行われており、放射性医薬品として厚生省で認可される可能性は極めて高い。 $^{18}\text{F}$ -FDGが薬剤メ

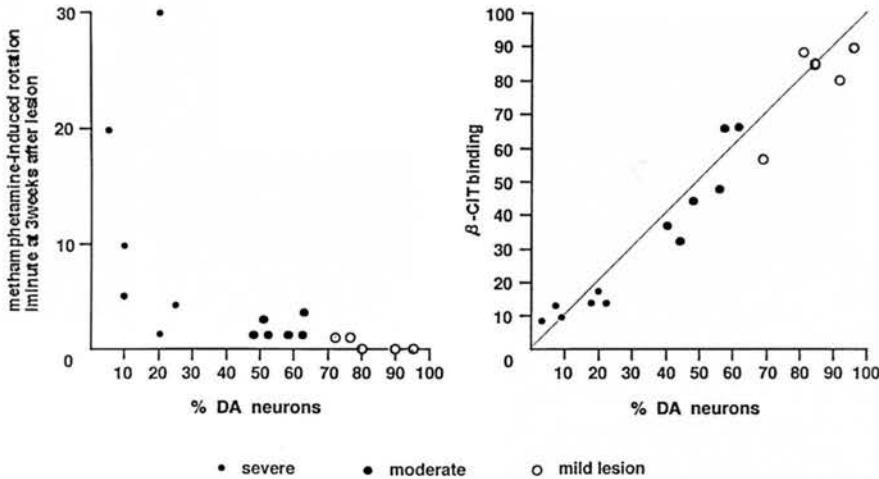


Fig 3 Comparison between the remaining percentage of dopamine (DA) neurons and methamphetamine-induced rotation(A) and <sup>125</sup>I-b-CIT binding(B) in Parkinson's rat model [6-hydroxydopamine(OHDA) treatment].

カーから供給されればPET施設を有していなくともSPECT装置を用いて糖代謝画像が得られる。このように代謝画像が日常診療に普及すれば、がんのスクリーニングや再発、転移を始めとする腫瘍の診断においてX線CT/MRIがその中心である現在の体系の中で不可欠な検査法として多大のインパクトを与えることが予想される。

#### 4. 分子画像の具現化

ドーパミン・トランスポータの画像化によるパーキンソン病の診断

ドーパミン・トランスポータ (DAT) はドーパミン (DA) 細胞の神経終末に存在し、シナプス間隙に放出されたDAを細胞内再取り込みし、神経伝達を終了させる。コカインはこのDATに結合してDAの再取り込みを阻害することにより精神神経症状を発現する。また、DA細胞を障害し、実験的にパーキンソン病を発現させるMPP<sup>+</sup>はDATを介してDA細胞に取り込まれる。したがって、DATを画像化することは麻薬中毒やパーキンソン病の診断、病態解明、治療効果の判定などに役立つと期待される。コカインに類似した構造を有する [<sup>123</sup>I]RTI-55 (3-β-(4-iodophenyl)-tropan-2-carboxylic acid methyl ester: β-CIT) を用いてパーキンソン病の診断が可能になってきた<sup>8-10)</sup>。

β-CITのパーキンソン病の診断における有用性に関しモデル動物を用いた実験を行った。6-OHDA (hydroxy dopamine) により片側の中脳黒質を破壊して各々1~10 μgを注入、軽度から重度のパーキンソン病ラットを作成した。破壊1、3週間後に

methamphetamine回転試験により運動障害を評価した。破壊4週間後にex vivo autoradiographyにより<sup>125</sup>I-β-CIT bindingを測定した。また、中脳黒質のDA細胞の数はin situ hybridization histochemistryによりDAT mRNA陽性細胞のそれとしてカウントした。methamphetamine回転試験ではDA細胞の残存度が50%以上のラットでは明らかな回転運動を示したが、50%以下では殆ど示さなかった。このことはパーキンソン病患者においてDA細胞数が半分以下にならないと運動障害が生じてこないことと一致する。一方、β-CIT bindingはDA細胞の残存度と比例関係を示した(図3)。したがって、<sup>123</sup>I-β-CITとSPECTを用いたパーキンソン病における画像診断が症状の出現より早期に病変部位を検出できる可能性が示唆される。

パーキンソン病に対する有力な治療法として流産胎児のDAニューロンを線条体に移植することが行われている。DATはDA神経終末に存在する膜蛋白であるため、DATの発現の程度を画像化することは移植されたDAニューロンが線条体ニューロンとシナプスをどの程度形成しているかを鋭敏に反映する可能性が考えられる。そこで、DATの発現(β-CIT結合)がパーキンソン病モデルに移植された胎仔DA細胞の生着のマーカになりうるのか検討した。

パーキンソン病モデルラットにおいて、胎仔のDA細胞浮遊液を注入し、移植後2、4および12週目に断頭し、<sup>125</sup>I-β-CITを用いてDATの発現量を定量し、さらに、移植細胞のDA細胞mRNAの発現の有無をin situ hybridization histochemistryで確認した。ラットの

神経移植によるドーパミン・  
トランスポーターの発現

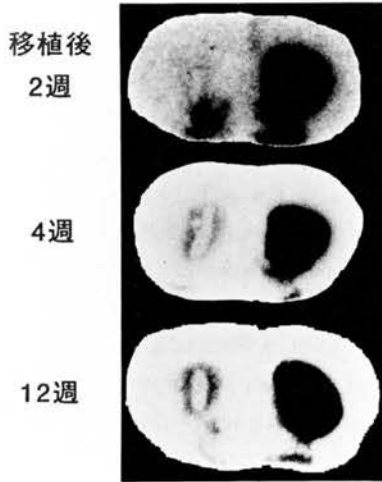


Fig 4 Time course of the change in the amount of  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -CIT binding. In vitro autoradiograms with  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -CIT of rats 2 weeks(A), 4 weeks(B) and 12 weeks(C) after the transplantation. Two weeks after the transplantation  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -CIT bindings was detected only faintly (A). Four and 12 week after the transplantation robust binding of  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -CIT was detected (B, C). The amount of the binding of rats 12 weeks after the transplantation was greater than that of rats 4 weeks after the transplantation.

線条体では、移植時の針の刺入部周辺に  $\beta$ -CIT の特異的結合を認め、さらに、in situ hybridization histochemistryで刺入部を中心にDAT mRNA陽性の移植細胞の存在が認められた。移植後2週間でわずかに  $\beta$ -CIT結合が認められ、4、12週と時間が経つにつれて結合が増加することが認められる(図4)。 $\beta$ -CIT結合は移植されたDAT mRNA陽性細胞の周囲に認められ、移植細胞の突起伸張を反映することから、これを用いたイメージングが機能回復のマーカーとして有用と考えられる。今後、ドーパミン・トランスポータに限らず種々のトランスポーター・レセプターの標識化合物とSPECTを用いた画像化は精神神経疾患の新しい診断法として治療効果の判定も含め多に期待される。

さらに新しい試みとして遺伝子発現を用いた分子画像としてアンチセンスとレポーター遺伝子を用いる手法がある。前者はある特定のタンパクの発現をmRNAと相補的なオリゴヌクレオチド(アンチセンス・オリゴヌクレオチド)を細胞内に入れることにより遺伝子レベルで障害して治療を行う方法を利用するものである。トレーサ量のアイソトープで標識したアンチセンス・オリ

ゴヌクレオチドによりある特定のmRNAのインビボイメージングを行う方法である。C-myc oncogene mRNAと $^{111}\text{In}$ -antisenseプローブを用いた癌の診断法が開発されつつある<sup>11)</sup>。

アンチセンス・イメージング以外に期待されるものに後者のレポーター遺伝子を用いる手法がある。レポーター遺伝子を細胞内に発現させるとその遺伝子産物である酵素あるいはレセプターが発現する。その後レポータープローブとなるアイソトープ標識した物質を投与するとその酵素作用にて細胞内トラップされる、もしくはレセプターと結合する。このプローブを検出することで結果的にレポーター遺伝子の発現量を体外からイメージングできることになる<sup>12-13)</sup>。

UCLAのGambhirらはチミジンキナーゼの遺伝子を用いたアデノウイルスを用いて体内にとりこませその後そのとりこみがうまく行われているか $^{18}\text{F}$ -GanciclovirとMicroPETを用いて評価している(図5)。アデノウイルスはその大部分が肝臓において発現がみられることが知られているが、 $^{18}\text{F}$ -Ganciclovirのとりこみも肝臓にて顕著であった。この結果は遺伝子治療の際に外部から投与した遺伝子を体外からモニターできる可能性を示唆している<sup>13)</sup>。

## 5. おわりに

21世紀の画像診断は放射光による超微細構造の描

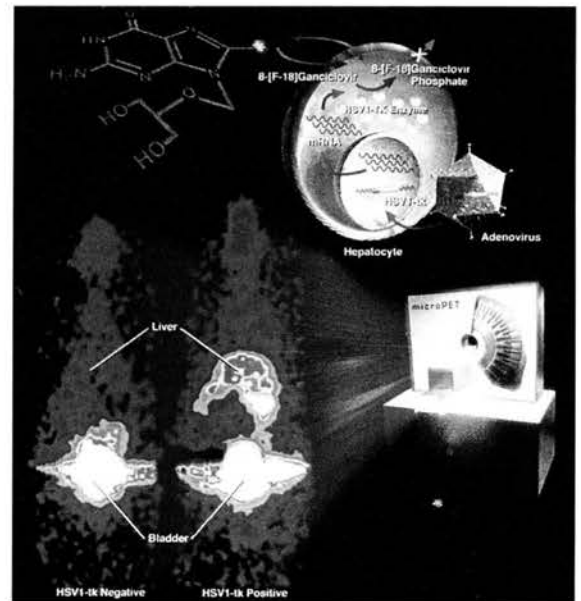


Fig 5 Image of adenoviral-directed herpes simplex virus Type I thymidine kinase reporter gene expression in mice with  $^{18}\text{F}$ -ganciclovir. [J Nucl Med 1998;39:2003-2011]

出や、X線CT/MRIの3次元画像による立体的な形態診断法としての展開とともに、本稿で幾つかの事例を挙げた「機能画像の定量化」、「代謝画像の普遍化」および「分子画像の具現化」が益々重要になってくると思われる。いつの時代においても診断と治療は相俟って進歩するものであり、たとえば遺伝子治療の具現化とともに分子画像も急速な展開を迎えるのではないだろうか？ 画像診断法は単なる疾病の存在診断法としての役割でなくむしろ画像診断自体が疾病の早期検出、治療効果の判定のみならず生命予後の面からもその有用性を確立していく必要がある。

## 6. 文献

1. H. Nishimura, K. Hashikawa, K. Doi, T. Iwaki, Y. Watanabe, H. Kusuoka, T. Nishimura, T. Kubo. Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 1999; 397: 116
2. K. Hashikawa, M. Matsumoto, H. Moriwaki, N. Oku, Y. Okazaki, T. Uehara, N. Handa, H. Kusuoka, T. Kamada, T. Nishimura. Split dose iodine-123-IMP SPECT: Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 1994; 35: 1226-1233
3. N. Oku, M. Matsumoto, K. Hashikawa, H. Moriwaki, Y. Okazaki, N. Hamada, T. Uehara, T. Nishimura. Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery. *J Nucl Med* 1994; 35: 32-40
4. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [18F]-FDG in oncology: A clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 717-736
5. Martin WH, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1996; 198: 225-231
6. K. Yutani, M. Tatsumi, E. Shiba, H. Kusuoka, T. Nishimura. Comparison of dual-head coincidence gamma camera FDG imaging with FDG PET in detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Nucl Med* 1999; 40: 1003-1008
7. M. Tatsumi, K. Yutani, Y. Watanabe, S. Miyoshi, N. Tomiyama, T. Johkoh, H. Kusuoka, H. Nakamura, T. Nishimura. Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: Comparison with FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 566-573
8. M. Fujita, K. Takatoku, Y. Matoba, M. Nishiura, K. Kobayashi, O. Inoue, T. Nishimura. Differential kinetics of [123I]b-CIT binding to dopamine and serotonin transporters. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 431-436
9. Y. Ito, M. Fujita, S. Shimada, Y. Watanabe, T. Okada, H. Kusuoka, M. Tohyama, T. Nishimura. Comparison between the decrease of dopamine transporter and that of L-DOPA uptake for detection of early to advanced stage of Parkinson's disease in animal models. *Synapse* 1999; 31: 178-185
10. M. Fujita, H. Nishino, M. Kumazaki, S. Shimada, M. Tohyama, T. Nishimura. Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Mol Brain Res* 1996; 39: 127-136
11. Hnatowich DJ. Antisense and Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1999; 40: 693-703
12. Gambhir SS, Barrio JR, Wu L, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, Bauer E, Parrish C, MacLaren DC, Borghei AR, Green LA, Sharfstein S, Berk AJ, Cherry SR, Phelps ME, Herschman HR. Imaging of adenoviral directed herpes simplex virus type 1 thymidine kinase gene expression in mice with ganciclovir. *J Nucl Med* 1998; 39: 2003-11
13. Gambhir SS, Barrio JR, Phelps ME, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, Wu L, Green LA, Bauer E, MacLaren DC, Nguyen K, Berk AJ, Cherry SR, Herschman HR. Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 2333-8



ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

### Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619