

博士論文

[¹⁸F]FDOPA PET 動態解析で推定されたパラメータ
のドーパミン代謝の変化に対する検出感度の評価

松原 佳亮

2010年2月4日

奈良先端科学技術大学院大学
情報科学研究科 情報生命科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に
博士(工学) 授与の要件として提出した博士論文である。

松原 佳亮

審査委員：

湊 小太郎 教授 (主指導教員)

西谷 紘一 教授 (副指導教員)

飯田 秀博 教授 (副指導教員)

杉浦 忠男 准教授 (副指導教員)

[¹⁸F]FDOPA PET 動態解析で推定されたパラメータ のドーパミン代謝の変化に対する検出感度の評価*

松原 佳亮

内容梗概

[¹⁸F]FDOPA を用いた PET (Positron Emission Tomograph、陽電子断層撮影) 検査が主にパーキンソン病の研究・診断において用いられており、その際には検査で取得した画像をドーパミンの動態に基づいたモデルで解析することで推定される生理学的パラメータが診断・評価に利用されている。そのような動態解析において主によく用いられている Patlak 法では、ドーパミンの代謝及び代謝産物の組織外への流出が考慮されておらず、推定された取り込み定数 K_i の値にバイアスが生じる可能性がある。一方で、パーキンソン病の患者の線条体におけるドーパミン神経ではドーパミン合成能・貯蔵能の低下、ドーパミン代謝の亢進が起こるといふ知見が得られており、[¹⁸F]FDOPA PET 検査及び検査で取得したデータから推定したパラメータはこれらの変化を感度よく捉えられることが望まれる。本研究では Patlak 法で考慮されていないドーパミンの代謝及び代謝産物の組織外への流出が推定される取り込み定数に及ぼす影響、及び、既存解析法で推定した生理学的パラメータのパーキンソン病で起こる変化に対する検出感度を評価し、パーキンソン病の診断・評価に有用な指標を示すことを目的とした。本研究ではドーパミンの動態の変化について詳細に評価するため、ドーパミンの動態を詳細に記述したコンパートメントモデル (Detailed FDOPA kinetic model, DF model) を構築した。そして、サルに対して [¹⁸F]FDOPA PET 撮像を行い、取得した放射能時間曲線 (Time-Activity Curve, TAC) を基にして、ドーパミン合成能、貯蔵

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報生命科学専攻 博士論文, NAIST-IS-DD0761026, 2010年2月4日.

能、ドーパミン代謝、代謝産物の組織外への流出が変化したときの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET データをシミュレーションした。最後に、シミュレーションしたデータを $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET で最もよく利用されている Patlak 法、神経受容体の解析に用いる Logan 法、及び、近年、熊倉らにより提案されている Kumakura 法で解析し、得られたマクロパラメータ (K_i , V_T , k_{loss}) の変化を比較した。ドーパミン代謝及び代謝産物の組織外への流出が変化した時の TAC のシミュレーション及びそれらの TAC の Patlak 法による解析により、本来 Patlak 法において考慮していないドーパミンの代謝及び代謝産物の流出の影響を受けて、推定される取り込み定数 K_i の値が変化することがわかった。この結果より、Patlak 法により推定された K_i を取り込み定数として疾患の評価、診断に利用する際には、ドーパミンの代謝や代謝産物の組織外への流出の影響も加味して結果を解釈すべきであると考えられる。パーキンソン病で起こるとされる変化が生じたときの TAC の解析においては、Kumakura 法で推定される k_{loss} がパーキンソン病の初期段階で起こるドーパミンの貯蔵能の低下及び代謝亢進を最も感度よく捉えられることが示唆された。しかし、ノイズを含めた解析では、 k_{loss} のこれらの変化に対する検出感度が低下し、 k_{loss} の変化が有意でなくなることが示された。一方で、Patlak 法で推定される K_i や Logan 法、Kumakura 法で推定される V_T はドーパミンの合成能の低下を k_{loss} より感度よく捉えられることがわかった。これらの結果より、画素毎のパラメータ推定を行った場合等といったノイズの大きい状況でなければ、Kumakura 法で推定される k_{loss} はパーキンソン病の初期、早期診断に有用であることが示唆された。一方で、ドーパミンの合成能の評価や推定値画像によるパーキンソン病の評価においては、 K_i や V_T の方が有用であることが示唆された。本研究で行った DF model によるシミュレーション及び解析は、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査で得られたデータから推定されるマクロパラメータのパーキンソン病や他の神経疾患で起こる変化に対する検出感度を評価することが可能であり、それらの情報は $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査の疾患に対する感度向上のために重要な指針となる。このように、本法による神経疾患の画像診断への貢献が期待できる。

キーワード

PET, 薬物動態解析, [^{18}F]FDOPA, パーキンソン病, コンパートメントモデル

Evaluation for sensitivity of kinetic macro-parameters estimated in [^{18}F]FDOPA PET study to changes in dopamine metabolism.*

Keisuke Matsubara

Abstract

[^{18}F]FDOPA PET (Positron Emission Tomograph) has been investigated for research and diagnosis of Parkinson's disease, and several approaches have been developed for the quantification of [^{18}F]FDOPA PET data in order to estimate physiological macro-parameters. The uptake constant K_i estimated by Patlak analysis, which is used the most popularly in [^{18}F]FDOPA PET, may be affected by dopamine metabolism and its metabolites clearance, which are assumed to be negligible in Patlak analysis. To improve the sensitivity and interpretation of [^{18}F]FDOPA studies, it is desirable to construct a parameter that is closely related to physiological process of interest. For example, a reduction of dopamine synthesis, and vesicular storage, as well as upregulation of dopamine metabolism, have been observed in patients with Parkinson's disease. The purposes of this study is to suggest the useful and sensitive macro-parameters for the diagnosis of Parkinson's disease. For this purpose, I tried to evaluate the influences of dopamine metabolism and its metabolites clearance to K_i , and compare the sensitivity of several [^{18}F]FDOPA macro-parameters to physiological changes that are associated with Parkinson's disease. In this study, a compartment model that

*Doctoral Dissertation, Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, NAIST-IS-DD0761026, February 4, 2010.

describes the detailed [^{18}F]FDOPA kinetics in brain (Detailed FDOPA kinetic model, DF model) was introduced. We performed a monkey PET study with [^{18}F]FDOPA. Based on [^{18}F]FDOPA PET data of the monkey, the tissue time-activity curves (TACs) in the presence of variable change in dopamine synthesis, storage, metabolism and its metabolites clearance were simulated with the DF model. As obtained by Patlak and Logan graphical analysis, and the multilinear method by Kumakura et al. (Kumakura method), the macro-parameters (K_i , V_T , k_{loss}) were estimated and compared. In analysis of TACs simulated in the presence of variable change in dopamine metabolism and its metabolites clearance, the changes of K_i value to these pathways were observed and these results suggest that we should interpret the uptake constant on account of the influence of dopamine metabolism and its metabolites clearance. Analysis of TACs simulated in the presence of changes in Parkinson's disease suggests k_{loss} estimated by Kumakura method is the most sensitive to the changes in dopamine storage and metabolism in early phase of Parkinson's disease. However, by the voxel noise in parametric image, the sensitivity of k_{loss} was affected and became insignificant. These results suggest K_i and V_T are more useful in the voxel-wise evaluation of dopamine synthesis, storage, and metabolism. In conclusion, simulation with the DF model may help in the development of strategies to evaluate [^{18}F]FDOPA PET studies to optimize the sensitivity to physiological changes that may occur in Parkinson's disease and the other neurological disorders.

Keywords:

PET, pharmacokinetic analysis, [^{18}F]FDOPA, Parkinson's disease, compartmental model

目次

1. 序論	1
1.1 PET 概要・原理	1
1.2 [^{18}F]FDOPA PET 検査と解析手法、またその応用	3
1.3 パーキンソン病の概要及びその患者で観察される変化	8
1.4 [^{18}F]FDOPA PET 検査の現状	9
1.5 研究目的	10
1.6 本論文の構成	10
2. シミュレーションモデルの構築	12
2.1 目的及び構築の背景	12
2.1.1 線条体ドーパミン神経におけるドーパミンの動態	12
2.1.2 Detailed FDOPA kinetic model (DF model) の構築	13
2.2 DF model	14
2.3 考察	15
3. DF model による標準 TAC のシミュレーション	17
3.1 目的	17
3.2 方法	17
3.2.1 [^{18}F]FDOPA PET データの取得	17
3.2.2 モデルに与えるパラメータ	19
3.3 結果	20
3.3.1 TAC の取得	20
3.3.2 入力関数の取得	21
3.3.3 標準 TAC のシミュレーション	21
3.4 考察	22
4. Patlak 法で推定される取り込み定数のバイアス評価	26
4.1 目的	26
4.2 方法	26

4.2.1	シミュレーション	26
4.2.2	[¹⁸ F]OMFD の補正	27
4.2.3	Patlak 法	27
4.2.4	バイアスの計算	27
4.3	結果	28
4.3.1	シミュレーション	28
4.3.2	解析	28
4.4	考察	31
4.5	結論	34
5.	推定されたマクロパラメータのドーパミン代謝の変化に対する検出感度の評価	35
5.1	背景・目的	35
5.2	方法	36
5.2.1	シミュレーション	36
5.2.2	[¹⁸ F]OMFD の補正	36
5.2.3	解析	37
5.3	結果	38
5.4	考察	42
5.5	結論	47
6.	マクロパラメータの検出感度に及ぼすノイズの影響の評価	48
6.1	背景・目的	48
6.2	方法	48
6.2.1	PET 装置のノイズ特性	48
6.2.2	ファントム実験	49
6.2.3	ノイズを含む TAC のシミュレーション及び解析	50
6.3	結果	51
6.4	考察	61
6.5	結論	64

7. 研究全体のまとめ	65
8. 結論	75
謝辞	77
参考文献	79
付録	89
A. 研究業績	89

目 次

1	同時計数回路	2
2	吸収減弱補正の原理	2
3	受容体結合能の推定に使われるコンパートメントモデルの例	4
4	[¹⁸ F]FDOPA の動態	5
5	Wahl らが用いたコンパートメントモデル	6
6	Patlak プロットと回帰直線の例	7
7	inlet-and-outlet model	8
8	FDOPA の動態をすべて表現したモデル	13
9	Detailed FDOPA kinetic model (DF model)	14
10	線条体の ROI	18
11	小脳における TAC の解析に用いたコンパートメントモデル	19
12	線条体における TAC の解析に用いたコンパートメントモデル	20
13	線条体及び小脳における TAC	22
14	連続動脈血放射能測定で得られた血中の放射能時間変化及びそれをスムージングしたデータ	23
15	FDOPA、OMFD の入力関数	23
16	サル <small>の</small> 線条体における TAC とシミュレーションした標準 TAC	24
17	k_9^{dopac} を変化させた時の TAC の変化	28
18	k_9^{hva} を変化させた時の TAC の変化	29
19	k_{11}^{dopac} を変化させた時の TAC の変化	29
20	k_{11}^{hva} を変化させた時の TAC の変化	30
21	Patlak プロット及び回帰直線	30
22	K_i 値のバイアス ($t^*=30$ min)	31
23	K_i 値のバイアス ($t^*=60$ min)	31
24	計算した OMFD の TAC で減算したときのバイアス ($t^*=60$ min)	33
25	小脳における TAC で補正した標準 TAC	37
26	計算した OMFD の TAC で補正した標準 TAC	37
27	k_3 を減少させた時の TAC の変化	39

28	k_7 を減少させた時の TAC の変化	39
29	k_9^{dopac} を増加させた時の TAC の変化	40
30	k_7 を減少させた時の TAC の変化 (小脳における TAC で減算)	40
31	k_7 を減少させた時の Patlak プロット及び回帰直線	41
32	k_7 を減少させた時の Logan プロット及び回帰直線	42
33	k_7 を減少させた時の TAC の積分値及び Kumakura 法による解析 で得た回帰直線	43
34	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min)	44
35	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min)	44
36	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min)	45
37	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min)	45
38	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min)	46
39	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min)	46
40	推定値画像の例	49
41	ノイズ特性評価の流れ	50
42	PCA-2000A で 2D 収集を行った場合の NEC と COV の関係	51
43	サルの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像における NEC	52
44	サルの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 画像の 1-pixel 辺りに生じうる SD	52
45	k_3 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり)	53
46	k_3 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にしたと き)	53
47	k_7 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり)	53
48	k_7 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にしたと き)	53
49	k_9^{dopac} を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり)	54
50	k_9^{dopac} を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にし たとき)	54
51	k_3 を減少させた時の TAC (ノイズあり)	54
52	k_3 を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき)	55

53	k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり)	55
54	k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき) .	56
55	k_9^{dopac} を増加させた時の TAC (ノイズあり)	56
56	k_9^{dopac} を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき)	57
57	k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり、小脳における TAC で減算)	57
58	ノイズによる K_i の変化 ($t^*=60$ min)	58
59	ノイズによる V_T の変化 (Logan 法で推定、 $t^*=60$ min)	58
60	ノイズによる V_T の変化 (Kumakura 法で推定、 $t^*=60$ min)	59
61	ノイズによる k_{loss} の変化 ($t^*=60$ min)	59
62	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり)	59
63	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり)	59
64	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり)	60
65	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり)	60
66	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり)	61
67	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり)	61
68	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	62
69	k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	62
70	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	63
71	k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	63

72	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	64
73	k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき)	64
74	k_9^{dopac} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} を大きく増加させた時の K_i 値のバイアス	67
75	k_9^{dopac} を大きく増加させた時のマクロパラメータの変化%	67
76	k_7 を減少させると同時に k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化%	68
77	パーキンソン病で起こる変化	72
78	パーキンソン病の診断に適したマクロパラメータ	74
79	新たなモデルの例	74

表 目 次

1	主な PET 検査において用いられている薬剤	4
2	各放射能濃度の定義	15
3	パラメータの定義	16
4	シミュレーションで用いたパラメータの基準値	21
5	先行研究及び本研究で推定された k_{loss} の値	47
6	各マクロパラメータの特徴	71

1. 序論

1.1 PET 概要・原理

ポジトロン核種という種類の放射性同位元素で標識した薬剤をあらかじめ投与し、その薬剤由来の放射線を測定することで、生体内の機能を示す画像を取得する PET (Positron Emission Tomograph、陽電子断層撮影) が薬物の動態や疾患の病態等の研究、また、臨床における診断・治療効果判定に利用されている。

PET の利点は投与した放射性薬剤の分布を非侵襲的かつ定量的に取得できることである。PET では以下の式 (1) に示すような β^+ 壊変により陽電子 (正の電荷を持つ電子) を放出するポジトロン核種で標識した薬剤を用いる。



尚、式 (1) 中の p は陽子、 n は中性子、 e^+ は陽電子、 ν はニュートリノである。薬剤から放出された陽電子は近くの電子と衝突して消滅し、その場で対となった 2 本の γ 線 (消滅 γ 線) を互いに 180 度の方向へ放出する。放出された γ 線は吸収・減弱しながらも生体組織を透過するため、外部でこれらを検出することで、生体内の放射性薬剤を測定することができる。

PET では生体組織を透過した γ 線をリング状に配置された同時計数回路 (十数ナノ秒の間に 2 つの検出器両方で測定された事象のみを検出事象とする回路、図 1) をもつ検出器で検出する。同時計数回路による検出をする利点は、消滅 γ 線の吸収減弱の補正を解析的にできるため、その補正を正確にできることである。式 (2) によりある深さの線源から放射された消滅 γ 線の減弱量をその線源の深さ (d) に関係なく、対となった消滅 γ 線が被検体を横切る距離 (L) と断面の減弱計数分布 ($\mu(x, y)$) のみによって計算できる。なお、ここでの $\mu(x, y)$ は X 線 CT、または、外部線源を用いた測定を行い、X 線または γ 線の透過度を測定することで取得可能である。

$$e^{-\mu(x, y)L} = e^{-\mu(x, y)d} \times e^{-\mu(x, y)(L-d)} \quad (2)$$

この吸収減弱補正法についてまとめた図を図 2 に示す。吸収や減弱等を補正した

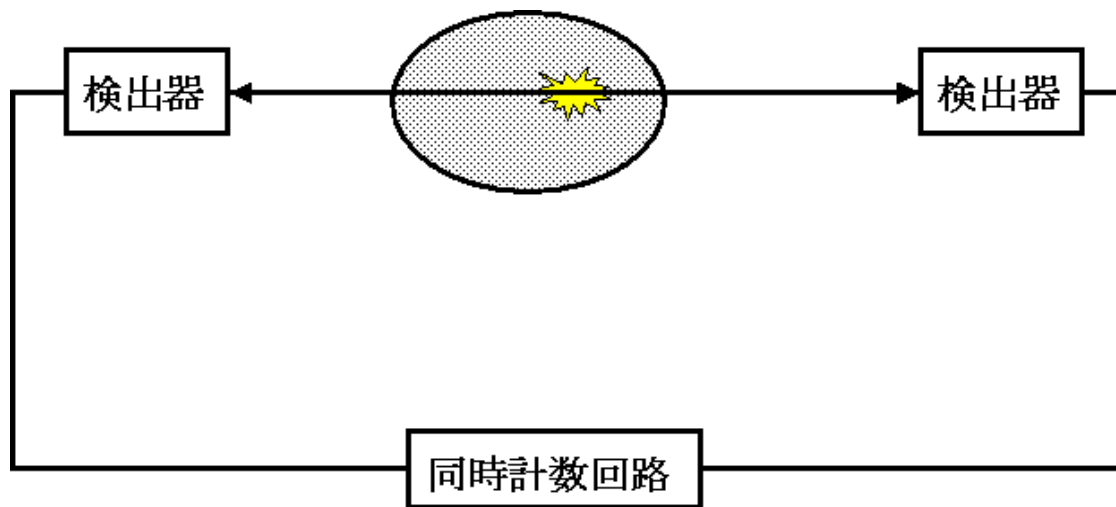


図 1 同時計数回路

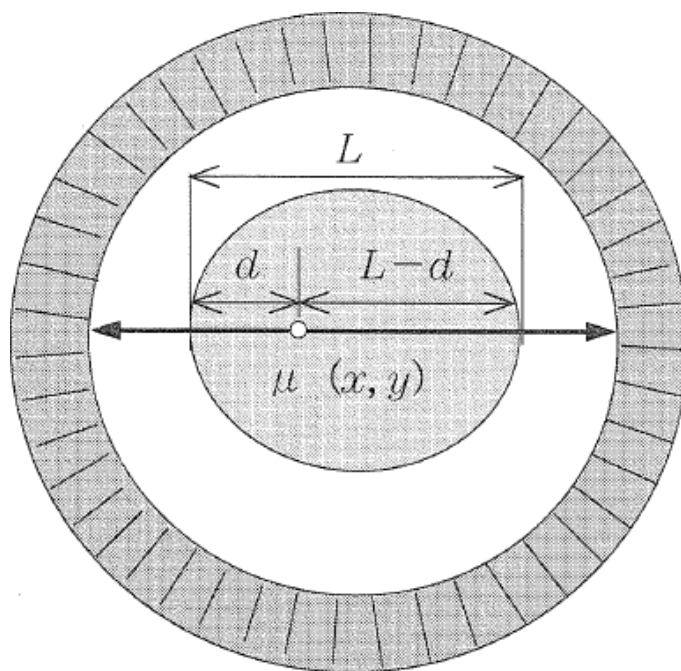


図 2 吸収減弱補正の原理 [1]

測定データ(投影データ)を Filtered Back Projection(FBP) 法などの方法で画像再構成することで、投与した薬剤が放出した放射エネルギーの分布に反映した画像が得られる。また、PET 測定で得られる画像の輝度値と実際の放射能との関係を示す係数(Cross-Calibration Factor, CCF)を放射能濃度既知のファントム(生体模擬試料)の撮像により取得し、得られた CCF で再構成画像を補正することで、定量的に投与した薬剤の組織における放射性薬剤の放射能濃度を求めることができる。さらに、PET は経時的な測定が可能であるため、投与した薬剤の動態の時間変化を捉えることができる。

PET 検査の中でも代表的なものは、腫瘍においてグルコースの代謝が亢進する性質を利用した、グルコースを ^{18}F で標識した $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ によるがん検査である。また、PET が経時的かつ定量的に放射性薬剤の分布を測定できることを利用し、PET で得られる組織中の放射能の時間変化 (Time-Activity Curve, TAC) を薬剤の動態に基づいたモデルで解析することで、血流量や受容体結合能などの生体機能を推定する PET 動態解析が数多く行われている。PET 動態解析においては薬剤が均一に分布している空間をコンパートメントとして定義し、コンパートメント間の薬剤の移動、遷移に関するパラメータの推定を行う、コンパートメントモデル解析がよく行われている。PET におけるコンパートメントモデル解析では、投与された薬剤が血液から組織に移行し、組織で何かしらの機能を示すまでをモデル化し、そのモデルを用いて機能を示す速度定数を推定する。その際には PET で得られる組織中の放射能時間変化だけでなく、血液中の放射能時間変化(入力関数)が必要となるため、通常動態解析を行う場合には、PET 検査時に採血及び採血した血液の放射能測定を行う。図 3 に受容体結合能の推定に使われるコンパートメントモデル例を示す。また、表 1 に PET により行われている主な生体機能検査、動態解析で推定される機能、及び、用いられている薬剤を示す。

1.2 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査と解析手法、またその応用

運動や意欲、認知機能の調節に関与している神経伝達物質であるドーパミンの脳における動態を調べるために、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ ($[^{18}\text{F}]\text{6-fluoro-3,4-dihydroxy phenylalanine}$) を用いた PET 検査が利用されている。体内に投与され、ドーパミン

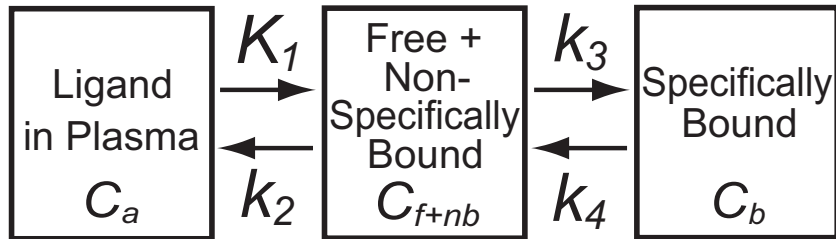


図 3 受容体結合能の推定に使われるコンパートメントモデルの例

放射性薬剤	測定される生体機能
[¹⁸ F]FDG	腫瘍におけるグルコース代謝
[¹⁵ O] 酸素	脳酸素代謝
[¹⁵ O] 一酸化炭素, [¹⁵ O] 水	脳血流量
[¹⁵ O] 二酸化炭素	脳血液量
[¹⁸ F]FDOPA	ドーパミン合成能、貯蔵能
[¹¹ C]Raclopride	ドーパミン D ₂ 受容体結合能
[¹¹ C]β-CIT	ドーパミントランスポーター結合能
[¹¹ C]PIB	Aβ アミロイド集積
[¹³ N] アンモニア	心筋血流量

表 1 主な PET 検査において用いられている薬剤

神経に入った $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ はまず $[^{18}\text{F}]\text{F}$ -ドーパミン ($[^{18}\text{F}]\text{FDA}$) に変えられる。合成された $[^{18}\text{F}]\text{FDA}$ は小胞に貯蔵されるか、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPAC}$ ($[^{18}\text{F}]\text{6-fluoro-3,4-dihydroxyphenyl acetic acid}$) や $[^{18}\text{F}]\text{FHVA}$ ($[^{18}\text{F}]\text{6-fluorohomovanilic acid}$) といった代謝物に代謝されるかのいずれかの経路を辿る [2, 3, 4]。そして最終的には $[^{18}\text{F}]\text{FDOPAC}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FHVA}$ の形で組織外へ流出する [2, 3]。このように投与された $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ は複雑な代謝経路を辿る。従って、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査で得られる画像は上記に示したような $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の複雑な動態を反映したものになる。図 4 に $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ のドーパミン神経における動態をまとめる。

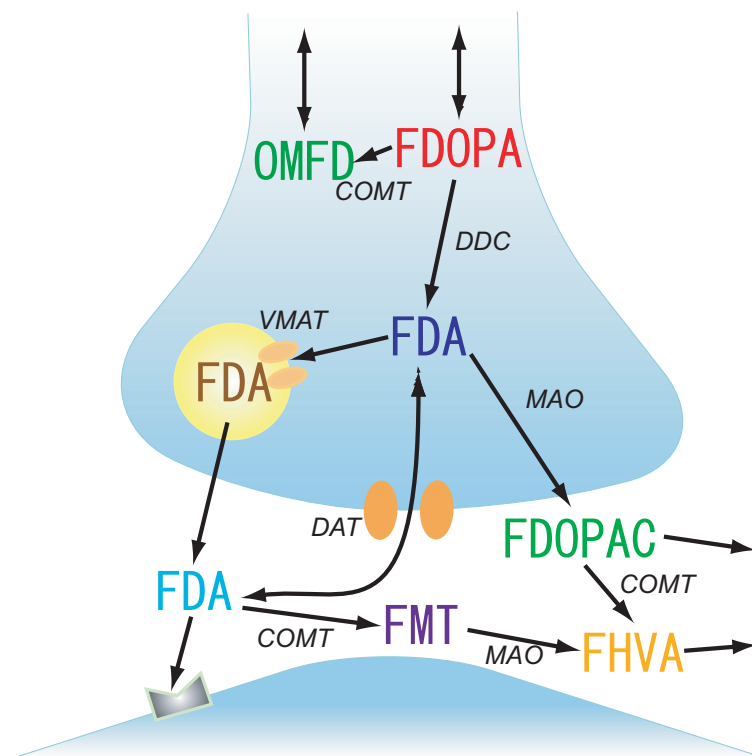


図 4 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の動態

$[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査では、ドーパミンの合成能などを推定するためにコンパートメントモデル解析が行われている [5, 6, 7]。 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET で用いられているコンパートメントモデルの一例を図 5 に示す。しかし、コンパートメントモデル解析では非線形の最小二乗法による推定を行うため、初期値依存性などに

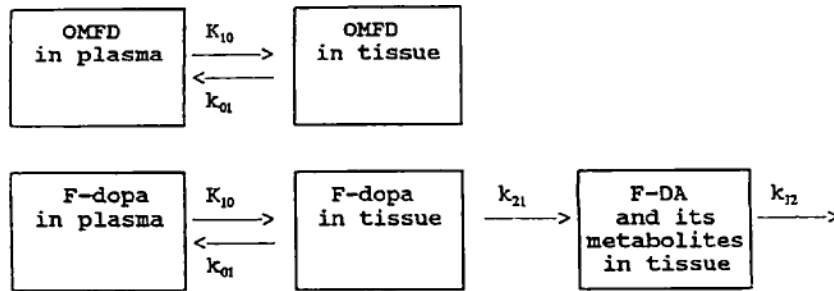


図 5 Wahlらが用いたコンパートメントモデル [7]

より、解が安定しないという問題がある。また、選択するモデルにより、結果が変わるモデル依存性の問題もある。これに対し、ある仮定を置くことで線形回帰によるマクロパラメータ（投与した薬物のマクロな動態を示すパラメータ）の推定を可能にした、グラフ解析法という方法がいくつか提案されている。

1983年に Patlak らにより Patlak 法というグラフ解析法が提案されており [8, 9]、 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET においては 1989 年に初めて Patlak 法を用いた FDOPA の取り込み定数 (K_i) の推定が行われている [10]。Patlak 法では得られた PET データを用いた線形回帰により動態を反映したマクロパラメータ K_i を求める。Patlak 法による解析を行う上では以下の二つの仮定が前提条件となっている。

- 組織-血液間の放射性薬剤の移動が平衡状態に達している
- PET 撮像時間内には薬剤及びその代謝物の組織外への流出が起こらない

これら二つの仮定が成立したとき、式 (3) のような線形の関係が得られる。

$$\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} = K_i \cdot \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V \quad (3)$$

式中の C_{PET} は PET で得られる組織中の放射能時間変化、 C_p は血中の放射能時間変化、 V は定数である。Patlak 法による解析ではまず PET で得られた組織中の放射能時間変化 (C_{PET}) と入力関数 (C_p) を用い、式 (3) に従って図のようなプロットを作成する。そして、プロットしたデータのうち、平衡状態に達し、線形の関係が得られている時間 (t^*) 以降のデータを用いて線形回帰を行い、その回帰

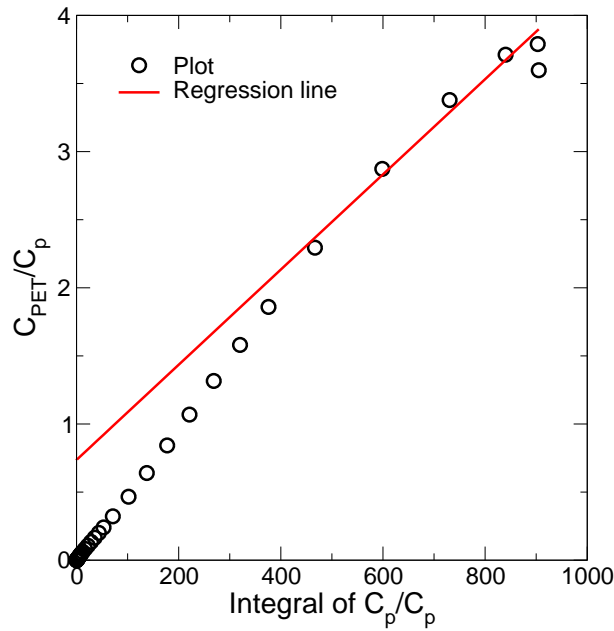


図 6 Patlak プロット（白丸）と回帰直線（赤線）の例

直線の傾きを K_i として得る。簡便な線形回帰によるパラメータ推定が可能であることから、Patlak 法は $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査において最も広く利用されており、パーキンソン病等の神経疾患の臨床診断やそれらの疾患に関する研究に応用されている [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]。

しかし、実際には $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 由来の $[^{18}\text{F}]\text{FDA}$ は速やかに代謝され [23]、組織外へ流出しており、後者の仮定が成立しない。そこで $[^{18}\text{F}]\text{FDA}$ 代謝物の組織外への流出を考慮し、Patlak 法を拡張した方法により、 K_i と同時に k_{loss} （ドーパミン代謝産物の組織外への流出速度を示すマクロパラメータ）を推定する試みが Holden らにより行われている [24]。また、得られた K_i と k_{loss} の比 (Effective Distribution Volume, EDV) をドーパミン代謝回転の指標として用いる試みが行われている [25, 26, 27]。さらに、 EDV , k_{loss} , V_T (total distribution volume, 分布体積：平衡状態における組織に分布している薬剤の体積) を線型の多項式 (式 (4)) による回帰により同時に推定する方法が熊倉らにより提案されている [28, 29]。

$$\int_0^t C_{\text{PET}}(\tau) d\tau = p_1 \cdot \int_0^t C_p(\tau) d\tau - p_2 \cdot C_{\text{PET}}(t) + p_3 \cdot C_p(t) \quad (4)$$

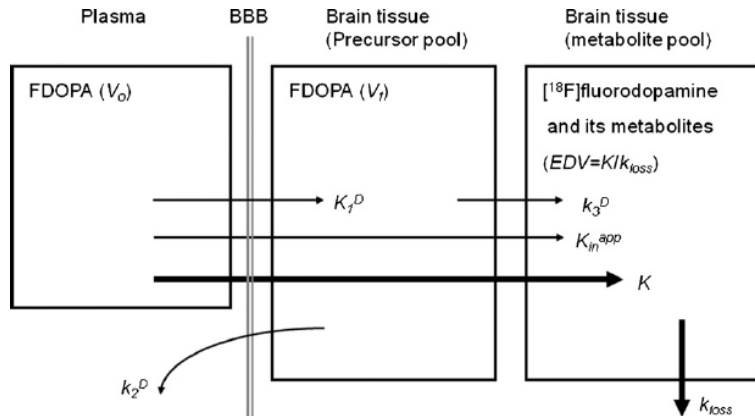


図 7 inlet-and-outlet model[30]

$$V_T = p_1 \quad (5)$$

$$k_{\text{loss}} = \frac{1}{p_2} \quad (6)$$

$$EDV = p_1 - \frac{p_3}{p_2} \quad (7)$$

熊倉らは図7のような”inlet-and-outlet model”を仮定することで、式4で示す多項式による推定を可能にしている。また、受容体結合能の推定によく利用されている Logan 法 [31] により、 V_T を推定する試みも行われている [32, 33]。

1.3 パーキンソン病の概要及びその患者で観察される変化

黒質のドーパミン神経の変性、及び、線条体におけるドーパミンの欠乏により、振戦、筋固縮、歩行障害、動作緩慢などの運動障害が生じるパーキンソン病という神経疾患が主に高齢者で見られる。日本では10万人に100~150人の罹患率(厚生労働省平成17年度患者調査を参考)であり、難病にも指定されている。

パーキンソン病の患者の線条体におけるドーパミン神経ではドーパミン合成能の低下 [34, 35, 36] がみられ、それに対してドーパミンの前駆物質であるドーパ(レボドパ)を投与し症状を抑える投薬治療が行われている。一方、パーキンソン病動物モデルに対する Autoradiography(放射性薬剤を投与した動物の組織を取り出し、組織における放射性薬剤の分布を測定する技術)及び $[^{11}\text{C}]\text{DTBZ}$ (シナプス

小胞へドーパミンを運ぶトランスポータ、VMAT2 に結合) による PET により、ドーパミンの貯蔵能も低下することが示唆されており [37, 38, 39, 40]、特に、その変化がドーパミントランスポータやドーパミン受容体の密度の変化に先行して起こることが示されている [41]。

また脳組織中のドーパミン及びその代謝物の量を調べた研究により、パーキンソン病の初期においてドーパミンから DOPAC (dihydroxyphenyl acetic acid) 及び HVA (homovanilic acid) への代謝の亢進 [42, 43] が起こるといった知見も得られている。

1.4 [^{18}F]FDOPA PET 検査の現状

前述した通り、 ^{18}F FDOPA PET 検査で得られたデータは主に Patlak 法により解析されている。しかし、 ^{18}F F-ドーパミンの代謝物への速やかな代謝及び組織外への代謝物の流出が起こるため、Patlak 法における仮定が成立しない。従って、これら代謝、流出の影響により推定される K_i の値が変化する可能性がある。この問題に対して、代謝や代謝産物の流出を考慮した拡張 Patlak 法や熊倉らの方法などの解析法も提案されているが、臨床研究や臨床診断の場においてはそれらの影響を考慮せず、Patlak 法が用いられているのが現状である [16, 44]。

一方で、代謝や代謝産物の流出の影響を受けて、推定値にバイアスが生じたとしても、疾患における変化を捉えることができれば、その推定値を利用した診断は可能であるといえる。例えば、パーキンソン病の診断においては前述したようなドーパミンの貯蔵能の低下や代謝の亢進に対して感度の高い指標であることが解析で得られるパラメータに望まれる。しかしながら、既存解析法で推定されたマクロパラメータについて、ドーパミンの貯蔵や代謝の変化それぞれに対する感度を評価しようとした場合、阻害剤などによって機能を劇的に変化させるなど、倫理的に問題のある実験、検証が必要となるため、そのような研究が行われていないのが現状である。

1.5 研究目的

本研究では前述したような問題、つまり、

- Patlak 法で推定される取り込み定数 K_i における代謝、代謝産物の流出の影響
- 既存解析法で推定されたマクロパラメータの疾患で起こるドーパミン貯蔵及び代謝の変化に対する検出感度

について評価し、パーキンソン病の診断において $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査を利用する際に、どのような解析法を選択し、どのようなマクロパラメータを推定して疾患を評価すべきかを提示することを目的とした。 K_i におけるドーパミン代謝、代謝産物の流出の影響、及び、マクロパラメータの疾患に対する感度について詳細に評価するために、本研究ではドーパミンの動態を詳細に記述したコンパートメントモデルを構築した。そして、構築したモデルを用いて、各ドーパミン代謝経路が変化したときの放射能時間変化 (Time-Activity Curve, TAC) をシミュレーションし、シミュレーションした TAC を既存の線形の解析法 (Patlak 法、Logan 法、熊倉らの方法 (Kumakura 法)) により解析し、得られたマクロパラメータの値をそれぞれ比較した。

1.6 本論文の構成

この 1 章では本研究の背景となっている PET 検査の原理、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査及びパーキンソン病の概要、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査の現状について述べ、最後に本研究の目的について述べた。

2 章では本研究におけるシミュレーションに用いたモデルの概要、モデル構築の背景、及び、モデルに関する考察を述べる。3 章では構築したモデル (DF model) による基準となる TAC のシミュレーション及びそのシミュレーションで基にしたサルの線条体における TAC の取得条件について述べる。

4 章では DF model によるシミュレーションを利用した、Patlak 法で推定した K_i におけるドーパミン代謝、代謝産物の組織外への流出の影響について、5 章で

は同じく DF model によるシミュレーションを利用した、推定されたマクロパラメータのパーキンソン病における変化に対する検出感度の評価について述べる。そして、6章では5章の検証で評価した検出感度における実際のデータに存在するノイズの影響について検証した結果と考察を述べる。

7章では研究全体に関する考察を述べ、最後に8章で本研究全体の結論を述べる。

2. シミュレーションモデルの構築

2.1 目的及び構築の背景

ドーパミン合成能、貯蔵、代謝、代謝産物の流出などといったドーパミンの動態における変化を詳細にシミュレーションするために、本研究ではドーパミンの動態を詳細に記述したコンパートメントモデルを構築した。

2.1.1 線条体ドーパミン神経におけるドーパミンの動態

モデルの構築にあたり、基としたドーパミンの動態について背景としてここで述べる。

内在性のドーパミンはその前駆物質であるドーパ (dihydroxyphenylalanine, DOPA) から dopa decarboxylase (DDC) により合成される [4]。合成されたドーパミンはシナプス小胞に存在する vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) により小胞に貯蔵され、開口分泌によりシナプス間隙に放出される [4]。シナプス間隙に放出されたドーパミンはドーパミン受容体への結合、ドーパミントランスポーター (dopamine transporter, DAT) によるプレシナプスへの再取り込み、catechol-*O*-methyltransferase (COMT) による 3-methoxytyramine (MT) への代謝のいずれかの経路を辿る [4]。また、プレシナプスで遊離しているドーパミンは monoamine oxidase (MAO) により DOPAC (dihydroxyphenyl acetic acid) に代謝され、さらに DOPAC は COMT により HVA (homovanilic acid) に代謝される [4]。そして、最終的には DOPAC あるいは HVA の形で脳脊髄液を經由し、組織外へ流出していく。

図 4 に示したように、投与された $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ はドーパと同様に $[^{18}\text{F}]\text{F}$ -ドーパミンに変化し、貯蔵されたり、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPAC}$, $[^{18}\text{F}]\text{FHVA}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMT}$ に代謝されたりすることがわかっている [2, 3]。また、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ は末梢組織及び脳組織における COMT により $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ (3-*O*-methyl-6-fluoro-L-DOPA) に変化する [2, 3]。

2.1.2 Detailed FDOPA kinetic model (DF model) の構築

各経路が線形のコンパートメントモデルで表現できると仮定した上で、上記のような動態に基づいて、その動態をコンパートメントモデルで表現すると、図8のようなモデルになる。

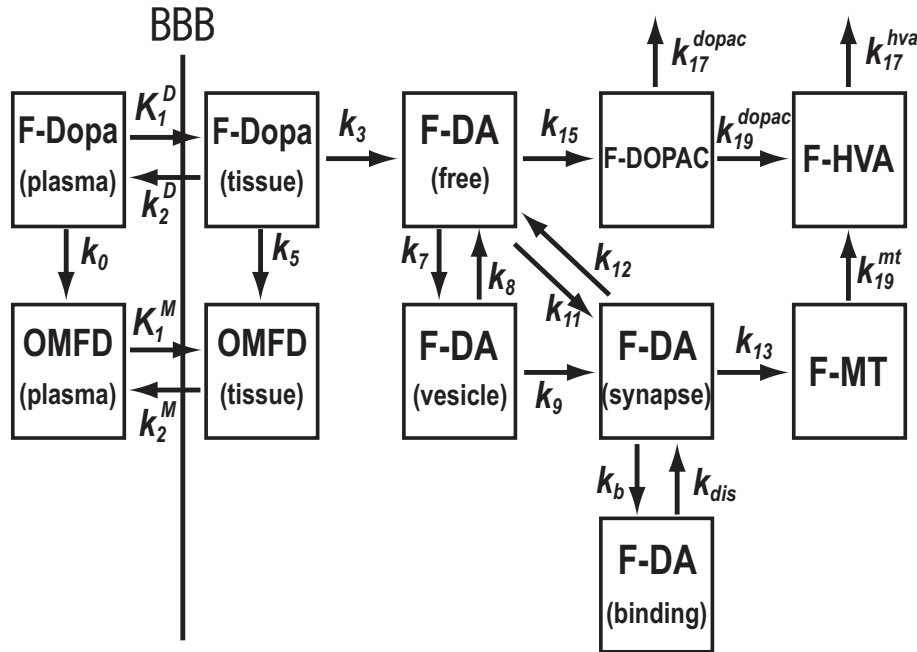


図8 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の動態をすべて表現したモデル [45]

しかし、本研究におけるシミュレーションはドーパミンの貯蔵及び代謝における変化を詳細にシミュレーションすることを目的としていること、また、ドーパミンの代謝物の中でも、MTの生成量はDOPACと比べて少ない [46] ことから、ドーパミンのシナプス間隙への放出及びDATによる輸送は、F-ドーパミンのコンパートメントにまとめ、 $[^{18}\text{F}]$ FMTのコンパートメントはモデルから省いた。このように特にドーパミンの貯蔵及び代謝について記述したモデルを本研究では Detailed FDOPA kinetic model (DF model) と名付けた。構築した DF model を

図 9 に示す。本論文では以後、このモデルを DF model と記述する。

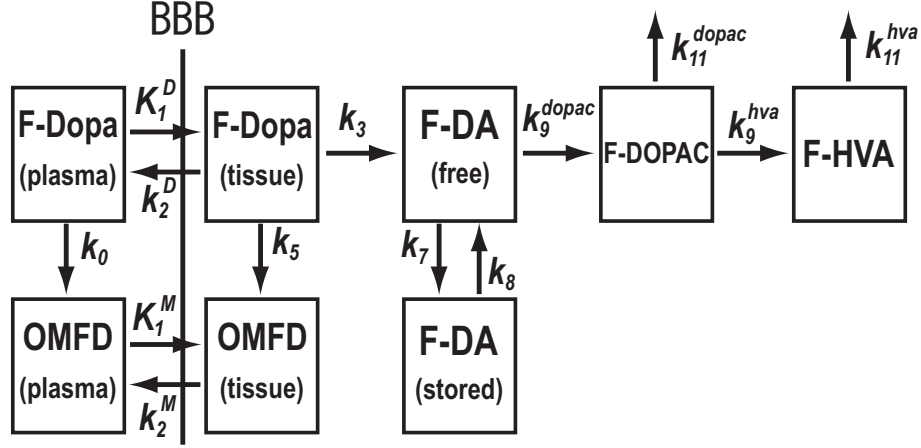


図 9 Detailed FDOPA kinetic model (DF model)

2.2 DF model

DF model を数式で記述すると式 (8)-(15) のようになる。式中の各放射能濃度 (C) の定義を表 2 (単位: $\text{Bq} \cdot \text{g}^{-1}$ (C_p^D, C_p^M), $\text{Bq} \cdot \text{mL}^{-1}$ (その他の放射能濃度)), パラメータの定義を表 3 に示す (単位: $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (K_1^D, K_1^M), min^{-1} (その他のパラメータ))。

$$\frac{dC_{\text{DOPA}}}{dt} = K_1^D C_p^D - (k_2^D + k_3 + k_5) C_{\text{DOPA}} \quad (8)$$

$$\frac{dC_{\text{OMFD}}}{dt} = K_1^M C_p^M - k_2^M C_{\text{OMFD}} + k_5 C_{\text{DOPA}} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{\text{DA}}^{\text{free}}}{dt} &= k_3 C_{\text{DOPA}} + k_8 C_{\text{DA}}^{\text{stored}} \\ &\quad - (k_7 + k_9^{\text{dopac}}) C_{\text{DA}}^{\text{free}} \end{aligned} \quad (10)$$

$$\frac{dC_{\text{DA}}^{\text{stored}}}{dt} = k_7 C_{\text{DA}}^{\text{free}} - k_8 C_{\text{DA}}^{\text{stored}} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{\text{DOPAC}}}{dt} &= k_9^{\text{dopac}} C_{\text{DA}}^{\text{free}} \\ &\quad - (k_{11}^{\text{dopac}} + k_9^{\text{hva}}) C_{\text{DOPAC}} \end{aligned} \quad (12)$$

$$\frac{dC_{HVA}}{dt} = k_9^{hva} C_{DOPAC} - k_{11}^{hva} C_{HVA} \quad (13)$$

$$C_{PET} = (1 - V_b) (C_{DOPA} + C_{OMFD} + C_{DA}^{free} + C_{DA}^{stored} + C_{DOPAC} + C_{HVA}) + V_b (C_p^D + C_p^M) \quad (14)$$

表 2 各放射能濃度の定義

放射能濃度	定義 (対応するコンパートメント)
C_p^D	血漿中の $[^{18}\text{F}]$ FDOPA (FDOPA(plasma))
C_p^M	血漿中の $[^{18}\text{F}]$ OMFD (OMFD(plasma))
C_{DOPA}	組織中の $[^{18}\text{F}]$ FDOPA (FDOPA(tissue))
C_{OMFD}	組織中の $[^{18}\text{F}]$ OMFD (OMFD(tissue))
C_{DA}^{free}	組織中の遊離している $[^{18}\text{F}]$ FDA (FDA(free))
C_{DA}^{stored}	組織中の貯蔵された $[^{18}\text{F}]$ FDA (FDA(stored))
C_{DOPAC}	組織中の $[^{18}\text{F}]$ FDOPAC (FDOPAC)
C_{HVA}	組織中の $[^{18}\text{F}]$ FHVA (FHVA)

2.3 考察

先行研究において $[^{18}\text{F}]$ FDA の $[^{18}\text{F}]$ FDOPAC 及び $[^{18}\text{F}]$ FHVA への代謝を含めたコンパートメントモデルを用いてシミュレーションが行われており、そのモデルにより実際の動態を十分表現できることが示されている [47]. 一方で、ドーパミンの貯蔵を含めたモデルも提案されており、貯蔵を考慮したモデルが正確である

表 3 パラメータの定義

パラメータ	定義
K_1^D	[^{18}F]FDOPA の組織への流入
k_2^D	[^{18}F]FDOPA の組織からの流出
K_1^M	[^{18}F]OMFD の組織への流入
k_2^M	[^{18}F]OMFD の組織からの流出
k_3	[^{18}F]FDA 合成
k_5	組織における [^{18}F]OMFD への代謝
k_7	[^{18}F]FDA の貯蔵
k_8	[^{18}F]FDA の遊離
k_9^{dopac}	[^{18}F]FDOPAC への代謝
k_9^{hva}	[^{18}F]FHVA への代謝
k_{11}^{dopac}	[^{18}F]FDOPAC の組織外への流出
k_{11}^{hva}	[^{18}F]FHVA の組織外への流出
V_b	組織中の血液の容積

ことが示されている [48]。本研究で構築した DF model は、上記のモデル全てを包括するものであり、ドーパミンの動態の変化をシミュレーションする上で妥当なモデルであると考ええる。

DF model の構築に際し、各経路がコンパートメントモデル、つまり、線形の一次微分方程式で表現できるという仮定をおいている。この仮定に関して、実際には代謝などの酵素反応は厳密には一次の微分方程式で表現できない。しかしながら、先行研究 [47, 48] において代謝や貯蔵を一次の微分方程式で表現したコンパートメントモデルで実際の生体における動態を表現できたという知見もあることから、ドーパミンの貯蔵・代謝の各経路に関して一次の微分方程式で表現することには問題は無いと考える。

3. DF modelによる標準TACのシミュレーション

3.1 目的

ドーパミンの合成能、貯蔵、代謝、代謝産物の組織外への流出が変化したときのTACのシミュレーションにおいては、変化の基準となるデータが必要となる。そこで、本研究では変化の基準となるデータを作成するためのパラメータを決定するため、健常なサルに対して ^{18}F FDOPA PET撮像及び動脈血の採血を行い、サルの線条体におけるTAC及び血中のTAC（入力関数）を取得した。そして、サルの線条体におけるTACと同じ形になるよう、DF modelにパラメータを与えてTACをシミュレーションし、それを基準のTACとした。

3.2 方法

3.2.1 ^{18}F FDOPA PETデータの取得

シミュレーションの基となるTAC及びシミュレーションで用いる入力関数を取得するために、サルに対して ^{18}F FDOPAを用いたPET実験を実施した。

1匹のカニクイザル(3.8 kg)に対してketamine(8.4 mg、筋注)、xylazine(1.7 mg、筋注)、propofol(6 mg/kg/h)、vecuronium(0.02 mg/kg/h)による麻酔を実施した。また、末梢における代謝を抑制し、脳への取り込みを促すために、カルビドパ(5 mg/kg、静注)を ^{18}F FDOPA投与1時間前に投与した。

PET装置にはPCA-2000A(東芝メディカルシステムズ)を用いた。装置の空間分解能は6.2 mmである。 ^{18}F FDOPA投与1時間前より15分間のトランスミッション撮像を実施した。102 MBqの ^{18}F FDOPAを投与後、エミッション撮像を2D収集モードで2時間行い、45フレームのダイナミックデータを取得した(10秒×18、30秒×6、2分×7、5分×8、10分×6フレーム)。得られたデータは3mm FWHMのガウシアンフィルターを使用したFiltered Back Projection (FBP)法で画像再構成した。その際には γ 線の散乱及び減弱を補正した。得られたPET画像に関心領域(Region of interest, ROI)をとり、線条体及び参照領域として小脳におけるTACを取得した。線条体にとったROIを図10に示す。

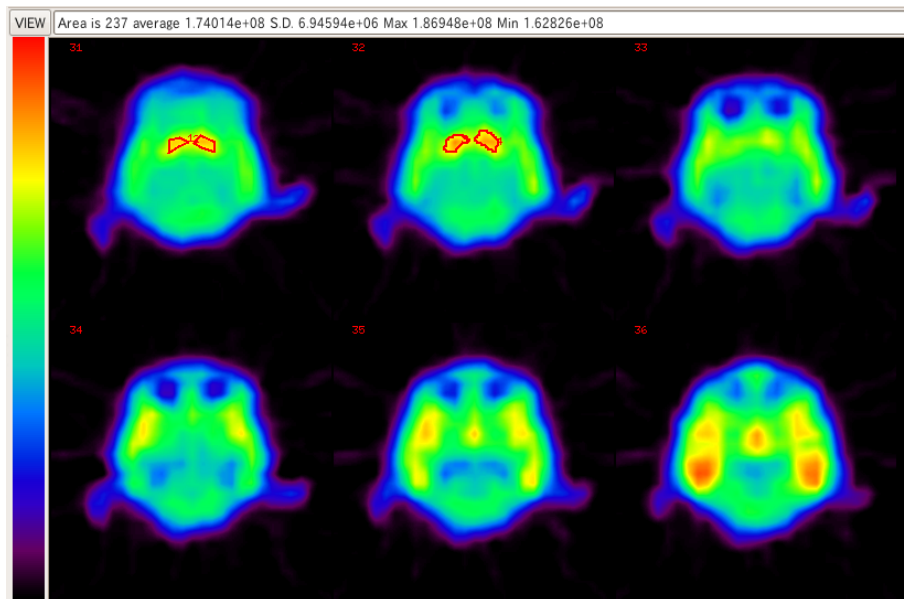


図 10 線条体の ROI (赤枠)

また、PET 撮像と同時に放射線検出器による動脈血中放射能の連続測定 [49]、及び、採血 (^{18}F FDOPA 投与 3, 10, 30, 60, 120 分後) を行い、シミュレーションで用いる入力関数を取得した。採血した血液は遠心分離し、全血及び血漿中の放射能を井戸型検出器で測定した。さらに、 ^{18}F FDOPA とその末梢代謝物である ^{18}F OMFD とのそれぞれの放射能時間変化を取得するため、10, 60, 120 分の血漿サンプルを除タンパク質処理 [50] し、高速液体クロマトグラフィで血漿中の ^{18}F FDOPA と ^{18}F OMFD との割合を測定した。測定した割合に対して指数関数によりフィッティング [51] を行って得られた ^{18}F FDOPA の割合の関数を用いて連続測定で得られた放射能時間変化を補正し、 ^{18}F FDOPA 及び ^{18}F OMFD の入力関数を取得した。尚、本実験は国立循環器病センター動物実験委員会の承認を受けた上で実施された。

3.2.2 モデルに与えるパラメータ

実験で得たサルの線条体における TAC と同じ形になるように各パラメータを式 (8)-(15) に与えて、4 次のルンゲ=クッタ法で解くことで TAC を生成した。

K_1^M, k_2^M については、 $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の分布が脳全体で均一である [52] として、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の代謝等がみられない小脳における TAC に対して図 11 のようなコンパートメントモデルで非線形最小二乗法を用いて解析を行い得た値を用いた [33]。この際、初期値として $K_1^D = 0.01 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $V_e (= K_1^D/k_2^D = K_1^M/k_2^M) =$

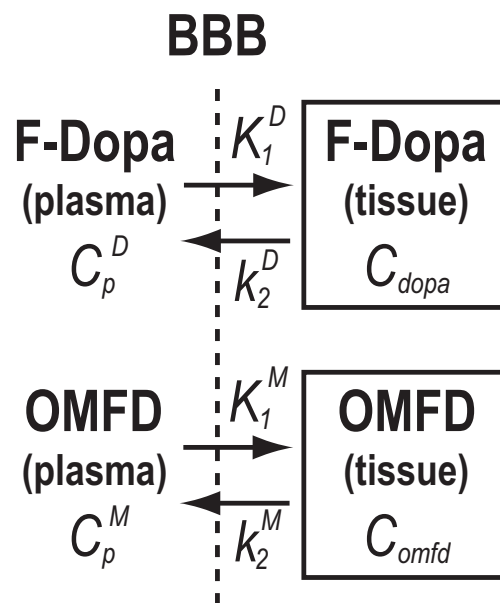


図 11 小脳における TAC の解析に用いたコンパートメントモデル

$0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ を与え、 $q (= K_1^M/K_1^D)$ の値は 1.0 で固定した [52, 53]。

K_1^D, k_2^D, k_3 については、取得した線条体における TAC に対して、図 12 のようなコンパートメントモデル [7] により、非線形最小二乗法を用いて解析を行い得た値を用いた。この際、線条体における $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の成分を除去するため、小脳の解析で得た K_1^M, k_2^M の値を式 (15) に与え、計算した組織中の OMFD の TAC で線条体の TAC を減算した上で解析を行った。

$$C_{\text{OMFD}}(t) = K_1 C_p^M(t) \otimes e^{-k_2 t} \quad (15)$$

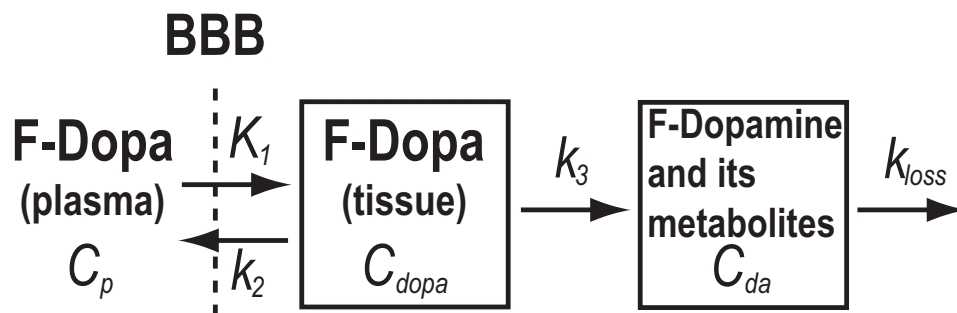


図 12 線条体における TAC の解析に用いたコンパートメントモデル

初期値として $K_1 = 0.064 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $V_e (= K_1/k_2) = 0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $k_3 = 0.06 \text{ min}^{-1}$, $k_{\text{loss}} = 0.01 \text{ min}^{-1}$ を与えた [12]。

k_5 に関しては、通常、解析の際には無視されており [7, 5, 36]、ドーパミンの代謝には影響しないことも示されている [12] ことから、本研究ではその値を 0 に設定した。

また、 k_7, k_8 に関しては生理学的に逸脱しない範囲、 $k_9^{\text{dopac}}, k_9^{\text{hva}}, k_{11}^{\text{dopac}}, k_{11}^{\text{hva}}$ に関しては文献値 [12] に近い範囲でシミュレーションした TAC がサル の線条体における TAC と同じ形になるように調節した値を与えた。

V_b については、本研究では $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 投与後、平衡した後のデータを用いる解析法について評価するため、また正味のドーパミン貯蔵、代謝、代謝産物の流出の影響を評価するため、0 に設定した。実際にシミュレーション時に与えたパラメータ値を表 4 に示す。

3.3 結果

3.3.1 TAC の取得

サル の $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像で得た画像に ROI をとり、取得した線条体及び小脳における TAC を図 13 に示す。

表 4 シミュレーションで用いたパラメータの基準値

パラメータ	値
K_1^D	$0.0220 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
k_2^D	0.0420 min^{-1}
K_1^M	$0.0151 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
k_2^M	0.0326 min^{-1}
k_3	0.0400 min^{-1}
k_5	0.0000 min^{-1}
k_7	0.0150 min^{-1}
k_8	0.0050 min^{-1}
k_9^{dopac}	0.0200 min^{-1}
k_9^{hva}	0.0080 min^{-1}
k_{11}^{dopac}	0.0225 min^{-1}
k_{11}^{hva}	0.0225 min^{-1}
V_b	$0.0 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$

3.3.2 入力関数の取得

放射能検出器による連続動脈血放射能測定で得られた放射能時間変化にはノイズが存在したため、指数関数によるスムージングを行った。測定で得られたデータとスムージングを行ったデータを図 14 に示す。

高速液体クロマトグラフィにより測定された血漿中の $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の割合のフィッティングの結果、式 (16) のような関係が得られた。

$$\text{Fraction} = 99.60e^{-0.026t} + 0.40e^{0.027t} \quad (16)$$

この式により図 14 のデータを補正して得られた $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$, $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ それぞれの入力関数を図 15 に示す。

3.3.3 標準 TAC のシミュレーション

シミュレーションした標準 TAC を図 16 に示す。表 4 の値を与えてシミュレー

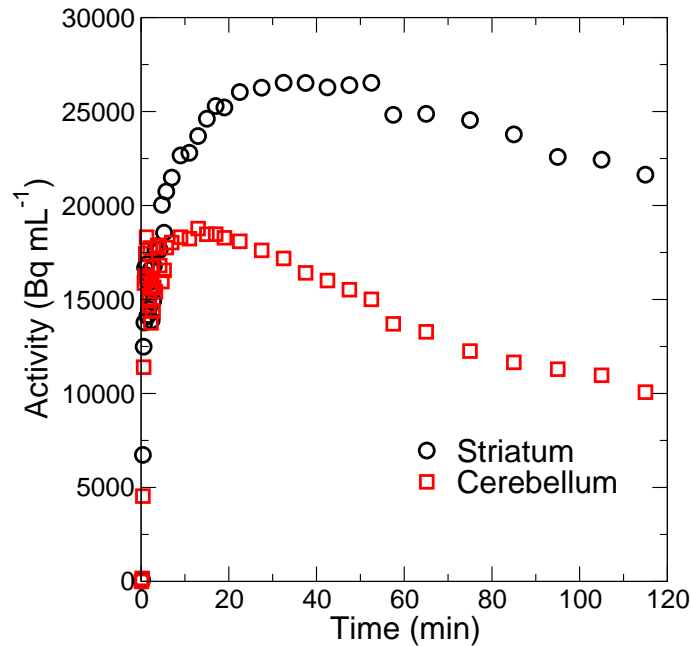


図 13 線条体（白丸）及び小脳（赤色の四角）における TAC

シオンを行った結果、FDOPA 投与後 10 分までのデータとは多少の乖離がみられるものの、投与 10 分後以降についてはサルの線条体における TAC とほぼ同じ形の TAC をシミュレーションすることができた。

3.4 考察

本研究では表 4 のパラメータを DF model に与えて TAC をシミュレーションし、それを標準とした。その際には、従来のコンパートメントモデル解析 [7, 33] で推定可能なパラメータ (K_1^D , k_2^D , K_1^M , k_2^M , k_3) については、サルに対する [¹⁸F]FDOPA PET 撮像で取得したデータをコンパートメントモデル解析で解析して推定された値を与えた。また、 k_9^{dopac} , k_9^{hva} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} の値についてはラットの脳における [¹⁸F]FDOPA 及びその代謝産物の放射能濃度時間変化から各代謝速度を計算した先行研究 [23] における結果を参考にして与えた。尚、その際には脳において HVA への代謝速度より DOPAC への代謝速度の方が速いという知見 [23] に基づいて、

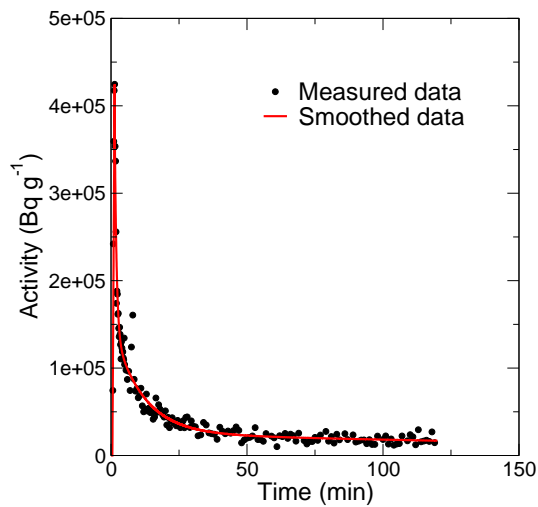


図 14 連続動脈血放射能測定で得られた血中の放射能時間変化 (黒丸) 及びそれをスムージングしたデータ (赤線)

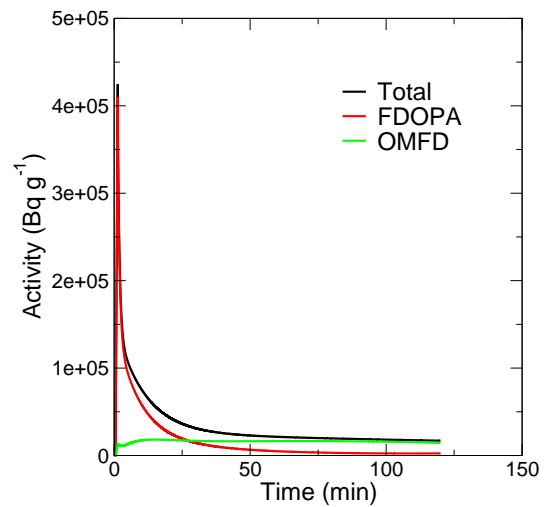


図 15 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA (赤線)、 $[^{18}\text{F}]$ OMFD (緑線) の入力関数 (黒線は2つの入力関数の合計)

k_9^{dopac} k_9^{hva} となるように値を与えた。ドーパミンの貯蔵に関するパラメータ (k_7 , k_8) については、過去の研究においてその値に関して決定的な検討がなされていない。一方で、先行研究 [47] において脳における $[^{18}\text{F}]$ F-ドーパミン及びその代謝物の放射能時間変化から貯蔵速度がどの程度の値を取るのかが見積もられている。そこで本研究では先行研究で見積もられた貯蔵速度の値の範囲から逸脱しないように、かつ、サルに対して $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET 撮像を行って取得した線条体の TAC と同様な TAC が得られるように k_7 , k_8 の値を設定し、シミュレーションを行った。以上のように、標準 TAC のシミュレーションにおいて与えた値はサルの $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET 撮像で得られたデータや先行研究で得られた結果、知見に基づいたものであり、ドーパミンの貯蔵、代謝、代謝産物の流出の変化をシミュレーションする際の基準として妥当であると考え、以下に述べる注意が必要である。

基準となる TAC を生成する際には特に k_9^{dopac} , k_9^{hva} に関してはラットの脳において HVA への代謝速度より DOPAC への代謝速度の方が速いという知見 [23] に基づいて、文献値に近い範囲の値を与えた。しかし、ラットとサルとでは組織内

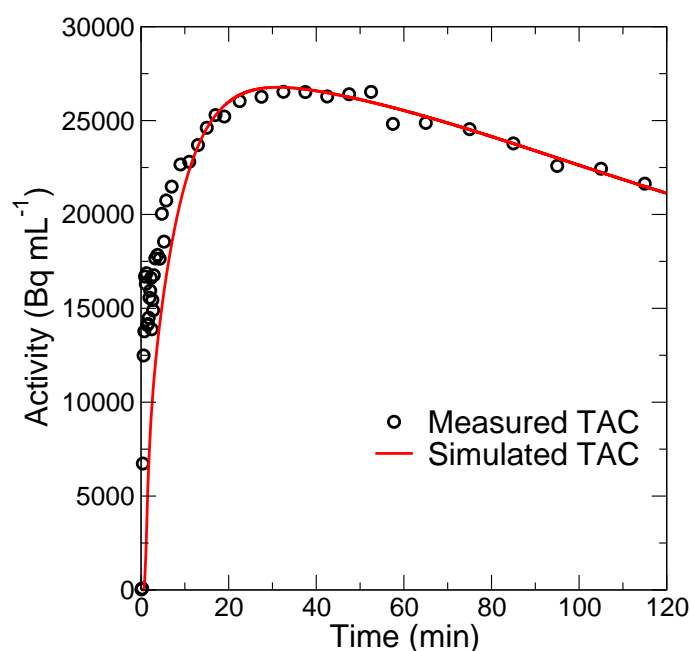


図 16 サルの線条体における TAC (白丸) とシミュレーションした標準 TAC (赤線)

の代謝産物量の割合 [2, 3, 54] が異なるように、 k_9^{dopac} , k_9^{hva} の値やそれらの関係にも種差が存在すると考えられる。また、 k_7 , k_8 に関しては生理学的に逸脱しない範囲、 k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} に関しては文献値 [12] に近い範囲でシミュレーションした TAC がサルの線条体における TAC と同じ形になるように調節した値を与えたが、これらの値は実際の線条体における値を示すものでなく、厳密には実際の動態を反映したものとは言えない。しかし、これらのパラメータの値、及びパラメータが示す代謝機構間のバランスに関しては、現時点で十分な検討がなされていないため、また、本研究ではサルの線条体におけるドーパミンの動態を厳密にシミュレーションすることではなく、動態における変化をシミュレーションすることを目的としていたため、本研究では PET 実験で得たサルの TAC と同じ形になるように値を調節したパラメータを通常時のパラメータと仮定して、その値を基準とした。より厳密にドーパミンの動態についてシミュレーションするならば、線条

体において実際にこれらの値がどのような値を取るのか、また、各パラメータ間にどのような関係があるのかを今後実験により明らかにした上でシミュレーションを行うべきである。

図 16 に示したように、FDOPA 投与からその 10 分後までの間においては本研究でシミュレーションした標準 TAC とサルの線条体における TAC との間に乖離がみられた。これは組織中の血液由来の放射能による寄与を無視してシミュレーションを行ったため起こった乖離であると考えられる。脳組織中には血管も存在し、組織中の血液の容積 (V_b) が組織における放射能時間変化に影響する可能性がある。特にサルの線条体における V_b は $0.05\sim 0.07\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ であり [52]、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 投与 20 分程度後における放射能時間変化に影響すると考えられる。しかし、本研究ではトレーサーの移動が平衡状態に達する時間 (t^*) 以降のデータを用いる解析法についての評価を行っており、 t^* も早くとも 30 分と投与後十分経過した時間に設定している。そのため、正味の組織におけるドーパミンの貯蔵、代謝、及び、代謝産物の流出における変化について評価するために本研究では V_b の影響を考慮せずにシミュレーションを行った。

4. Patlak法で推定される取り込み定数のバイアス評価

4.1 目的

研究や臨床における $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET データの動態解析において最もよく利用されている Patlak 法は PET 撮像時間内には薬剤及びその代謝物の組織外への流出が起こらないという仮定を基にして、線形回帰による取り込み定数 K_i の推定を可能にしている。しかし、実際には投与された $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ は速やかに代謝され、組織外へ流出していく [23]。そのため、Patlak 法で推定される K_i の値には代謝や代謝産物の流出の影響によるバイアスが存在する可能性がある。これに関しては Yu らの先行研究により、代謝産物の流出の存在下において Patlak 法で推定した K_i にバイアスが生じるという知見も得られている [55]。しかし、Yu らの用いたモデルは様々な代謝を一つのコンパートメントで定義した単純なモデルであり、具体的にどの代謝経路における影響なのかについては議論されていない。

そこで、本研究ではパーキンソン病等神経疾患の臨床診断に用いられる取り込み定数 K_i に、ドーパミンの代謝やその代謝産物の組織外への流出が及ぼす影響を詳細に評価することを目的とした。そのために、ドーパミンの動態を詳細にシミュレーションするために構築した DF model を用いてドーパミンの代謝または代謝産物の流出が変化したときの TAC をシミュレーションし、それらに対して Patlak 法による解析を行い推定した K_i の値を比較した。

4.2 方法

4.2.1 シミュレーション

代謝、代謝産物の流出の変化の基準として、3章でシミュレーションした標準 TAC を用いた。標準 TAC をシミュレーションした際の値 (表 4) を基準 (100%) として、ドーパミンの代謝 (k_9^{dopac} , k_9^{hva}) 及び代謝産物の組織外への流出を示すパラメータ (k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva}) を 0 ~ 200% の範囲でそれぞれ変化させ、TAC をシミュレーションした。

4.2.2 $[^{18}\text{F}]$ OMFD の補正

末梢における $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の代謝物、 $[^{18}\text{F}]$ OMFD は血液脳関門 (Blood-Brain Barrier, BBB) を透過し、線条体に入るため、解析においてはこの $[^{18}\text{F}]$ OMFD の寄与を取り除く必要がある。本研究では従来の Patlak 法による解析 [10] と同様に、 $[^{18}\text{F}]$ OMFD の分布が脳全体で均一である [52] として小脳の TAC でシミュレーションした TAC を減算した TAC を解析に用いることで $[^{18}\text{F}]$ OMFD の寄与を取り除いた。尚、この際には小脳の TAC におけるノイズの影響を除去するために、3 章で行った K_1^M, k_2^M の推定と同じ要領で小脳に対してコンパートメントモデルによる解析を行ったときに得た回帰曲線を減算に用いた。

4.2.3 Patlak 法

シミュレーションした TAC とサルの実験で得た $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の入力関数 (図 15 を参照) を用いて式 (17) にある関係をプロット (今後このプロットを Patlak プロットと呼ぶ) し、線形回帰を行い傾き K_i を推定した。

$$\frac{\bar{C}_{\text{PET}}(t)}{C_p^D(t)} = K_i \cdot \frac{\int_0^t C_p^D(\tau) d\tau}{C_p^D(t)} + V \quad (17)$$

ここで $C_p(t)$ は血漿中の $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の TAC、 $\bar{C}_{\text{PET}}(t)$ はシミュレーションした線条体における TAC に対して OMFD の補正を行ったもの、 V は定数である。組織と血液との間の放射性薬剤の移動が平衡に達する時間 (t^*) は 30 分または 60 分に設定し、それ以降のデータを解析に用いた。

4.2.4 バイアスの計算

標準 TAC に対して Patlak 解析を行って推定した $K_i(K_i^{\text{std}})$ を基準とし、それとパラメータを変化してシミュレーションした TAC を解析して得られた $K_i(K_i^{\text{est}})$ との差の%をバイアスとして以下の式 (18) で計算した。

$$\%bias = \frac{K_i^{\text{est}} - K_i^{\text{std}}}{K_i^{\text{std}}} \times 100 \quad (18)$$

4.3 結果

4.3.1 シミュレーション

基準値を 100% として、 k_9^{dopac} , k_9^{hva} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} を 0 ~ 200% の範囲で変化させた時の TAC の変化をそれぞれ図 17-20 に示した。 図 18 に示されているように、

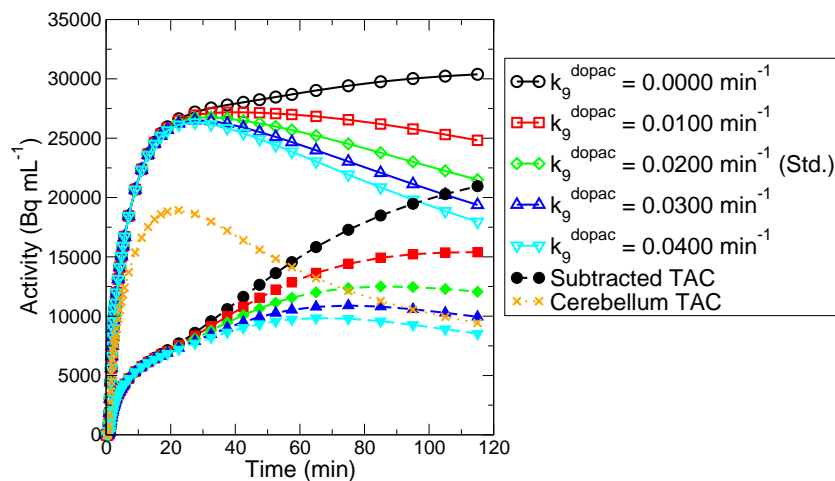


図 17 k_9^{dopac} を変化させた時の TAC の変化。シミュレーションした TAC (白抜きシンボル及び実線) を小脳の TAC (オレンジ色のプラス及び点線) で減算して得た TAC (塗りつぶしたシンボル及び破線) を解析した。

k_9^{hva} を変化させた時は TAC にほとんど変化がみられなかった。そのため、Patlak 法による解析は k_9^{dopac} 、 k_{11}^{dopac} 、 k_{11}^{hva} を変化させた時の TAC に対して実施した。

4.3.2 解析

k_9^{dopac} を変化させた時の Patlak プロット及び Patlak プロットに対する回帰直線を図 21 に示した。

k_9^{dopac} 、 k_{11}^{dopac} 、 k_{11}^{hva} が増加するにつれて、Patlak プロットの傾きが緩くなっていった。 k_9^{dopac} 、 k_{11}^{dopac} 、 k_{11}^{hva} を変化させたときの K_i のバイアスの変化を図 23 に示した。

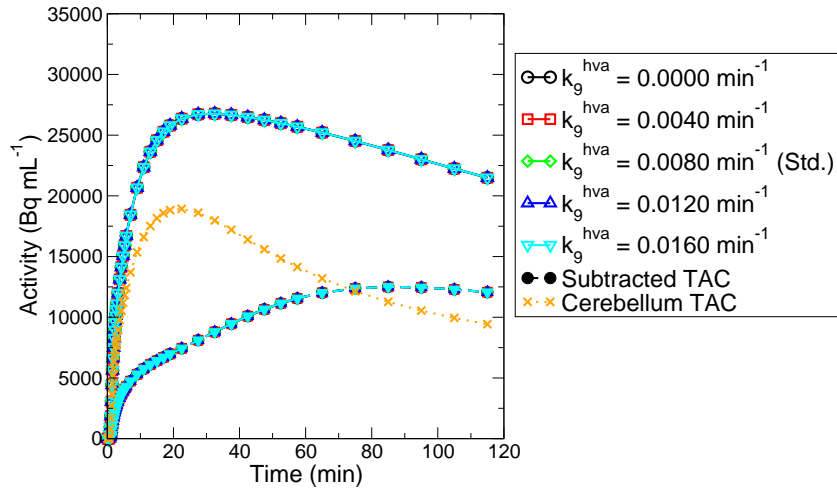


図 18 k_9^{hva} を変化させた時の TAC の変化 (凡例は図 17 と同じ)

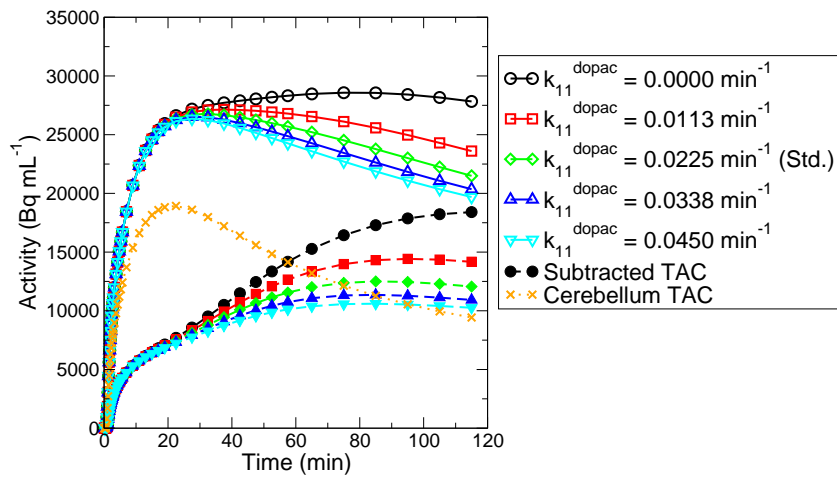


図 19 k_{11}^{dopac} を変化させた時の TAC の変化 (凡例は図 17 と同じ)

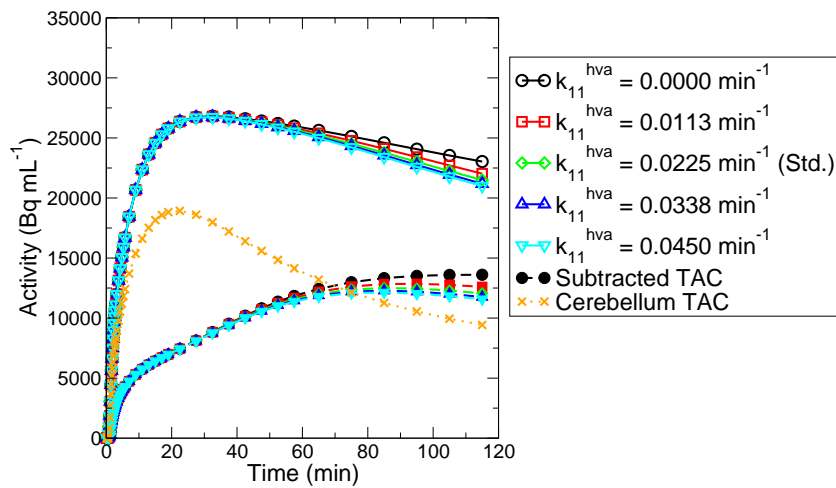


図 20 k_{11}^{hva} を変化させた時の TAC の変化 (凡例は図 17 と同じ)

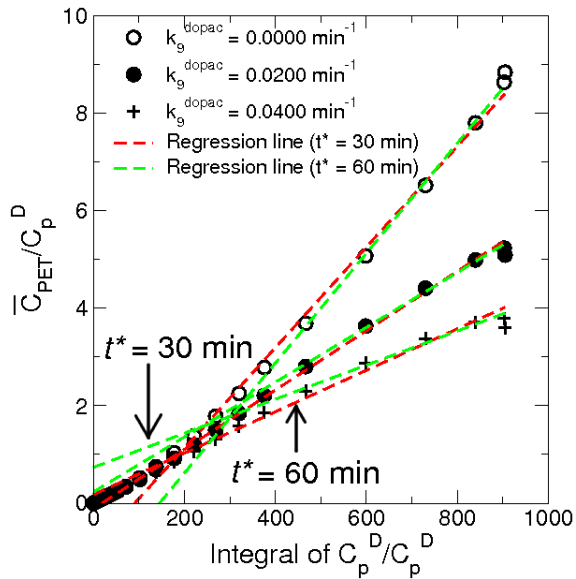


図 21 Patlak プロット (白丸、黒丸、プラス) 及び回帰直線 (赤線及び緑線)

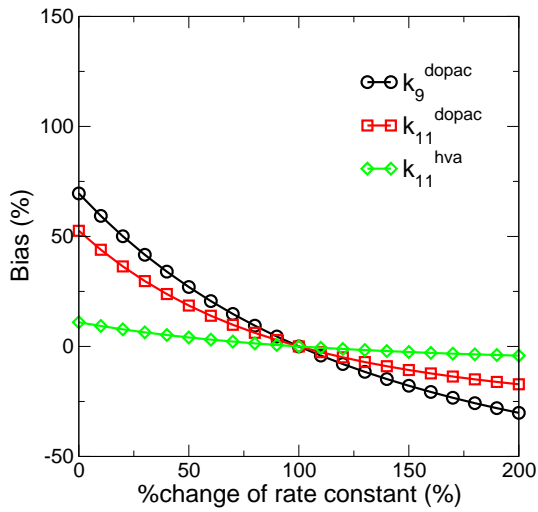


図 22 k_9^{dopac} (白丸), k_{11}^{dopac} (赤色の四角), k_{11}^{hva} (緑色の菱形) を変化させた時の K_i 値のバイアス ($t^*=30$ min)

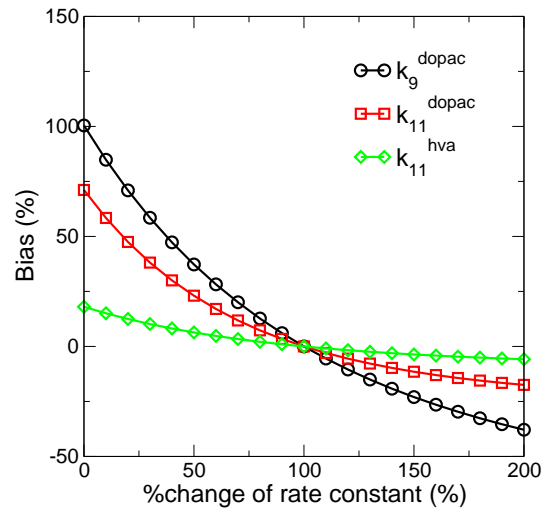


図 23 k_9^{dopac} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} を変化させた時の K_i 値のバイアス ($t^*=60$ min、凡例は図 22 と同じ)

k_9^{dopac} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} の増加に対して、 K_i が最大で 37.9% ($k_9^{\text{dopac}} = 0.0400 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min), 17.5% ($k_{11}^{\text{dopac}} = 0.0450 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min), 5.8% ($k_{11}^{\text{hva}} = 0.0450 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min) 減少した。各速度定数の減少に対しては、 K_i は最大で 100.4% ($k_9^{\text{dopac}} = 0.0000 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min), 71.1% ($k_{11}^{\text{dopac}} = 0.0000 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min), 18.0% ($k_{11}^{\text{hva}} = 0.0000 \text{ min}^{-1}$, $t^*=60$ min) 増加した。一方で、 t^* を 30 分に設定した時は 60 分の時と比べて K_i の各パラメータに対する変化量が小さくなったが、変化の仕方には違いがみられなかった。このように、 K_i の値においてドーパミンの代謝、特に DOPAC への代謝を示すパラメータ (k_9^{dopac}) による影響がみられた。

4.4 考察

本研究では研究や臨床診断の場で最も利用されている Patlak 解析において、線条体におけるドーパミンの代謝やその代謝産物の組織外への流出が推定される取り込み定数 K_i に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、ドーパミンの動態を詳細に記述した DF model を用いてドーパミンの代謝やその代謝産物の流出が変

化したときの放射能時間曲線 (TAC) をシミュレーションした。そして、それらを広く利用されている Patlak 解析で解析し、推定された K_i の変化を評価した。その結果、ドーパミンの代謝やその代謝産物の組織外への流出を示すパラメータ、特に DOPAC への代謝 (k_9^{dopac}) が増加するにつれて K_i が減少した。 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET における Patlak 解析では組織に移行した $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 及びその代謝物が PET 撮像時間中は組織から排出されないと仮定しており、その仮定に基づいて $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の移行・ $[^{18}\text{F}]\text{FDA}$ の合成・貯蔵を含めた正味の取り込み定数を推定している。本研究における結果は推定された取り込み定数が Patlak 解析において想定されていないドーパミンの代謝やその代謝産物の組織外への流出にも影響されて変化するというを示唆している。例えば、1 章でも述べたように、 K_i による評価及び判別が行われているパーキンソン病ではドーパミンの代謝回転が亢進するという報告もされており [42, 43]、そのような状況下で K_i を用いた評価・判別を行う場合には K_i が代謝やその代謝産物の組織外への流出によっても影響されることを考慮して結果を解釈するべきであると言える。

一方で、代謝産物の流出における軽微な変化に対しては K_i の変化は小さかった。例えば、 k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} の $\pm 10\%$ の変化に対してはそれぞれ $-3.0 \sim 3.4\%$, $-0.9 \sim 1.0\%$ 程度の変化しか観察されなかった。この結果は K_i が代謝産物の流出の軽微な変化に対しては影響を受けにくい、言い換えれば K_i が軽微な代謝産物の流出における変化を捉えることができないことを示唆している。1 章でも述べたように、ドーパミンの代謝及び代謝産物の流出を考慮した解析法が Holden らや熊倉らにより提案されている [24, 28]。実際にパーキンソン病の患者を対象にした臨床研究において、Patlak 解析で求めた K_i と比べて EDV , V_T , k_{loss} が健常者と患者とをより明確に区別したという知見も得られている [33, 28]。もし、ドーパミンの代謝及び代謝産物の流出を含めた動態・病態の評価・診断を考えるならば、これらの提案法の利用を検討するべきであると考えられる。

$[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の末梢における代謝産物である $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ は線条体にも分布し、これが PET で得られる線条体における TAC に含まれてしまうため、解析においては $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の影響を取り除く必要がある。従来の Patlak 解析ではこの $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ を $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の分布が脳全体で均一である [52] とし、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$

の取り込みがほとんどない小脳における TAC で減算することで補正している [10]。しかし、小脳にもわずかに $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ が存在するため、実際には線条体における放射能を過剰に減算してしまっていると考えられており、コンパートメントモデル解析により計算した小脳における $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の TAC で減算する方法が近年提案されている [33]。本研究においても提案されている補正法に基づいて、シミュレーションした $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の TAC による減算を行い K_i を計算したところ、 k_9^{dopac} 、 k_{11}^{dopac} の変化に対する K_i のバイアスの値に違いがみられたが、その変化の傾向は小脳の TAC で減算したときと違いがみられなかった (図 24)。この結果

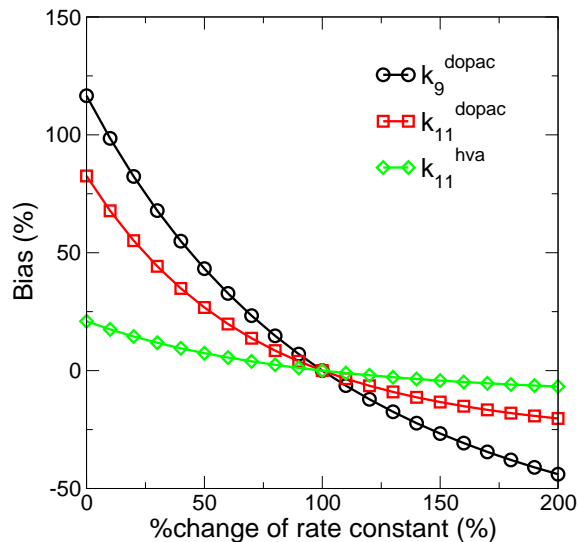


図 24 計算した $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の TAC で減算したときのバイアス ($t^*=60$ min、凡例は図 22 と同じ)

から $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ の補正法はドーパミンの代謝やその代謝産物の流出の変化に伴う K_i の変化に大きく影響する要因ではないと考えられる。

本研究では表 4 に示す基準値を 100% とし、各パラメータを 0 ~ 200% の範囲で変化させて TAC をシミュレーションしたが、この変化範囲はあくまで仮定であり、特定の疾患における生理学的・病理学的変化の範囲を想定したものではない。しかし、実際の疾患において各速度定数がどの程度変化しているかを示す

知見が得られれば、本研究で行ったような詳細なモデルによるシミュレーションにより、疾患における変化を捉える上で最適な PET データ解析法を選択する材料を提示できると考えられる。例えば、今回変化させたようなドーパミンの代謝はパーキンソン病の初期段階において亢進することが示されている [42, 43]。従って、このような特定の病理学的変化または生理学的変化に対して解析で得られたパラメータにおけるバイアスを検証していく必要があると考える。

4.5 結論

本研究では $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET データの動態解析に広く利用されている Patlak 解析において、線条体におけるドーパミンの代謝や代謝産物の組織外への流出が及ぼす影響を検証した。そのために、それらの代謝を詳細に記述したコンパートメントモデルを考案し、そのモデル及びサルの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 実験データを用いて、標準的な TAC をシミュレーションした。そして、各代謝経路を変化させた時の TAC をシミュレーションし、代謝が起こらない時と代謝が亢進したときとの Patlak 解析の結果 (K_i) を比較した。その結果、ドーパミンから DOPAC への代謝 (k_9^{dopac}) 及び DOPAC (k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva}) を基準値に対して減少させた時に、 K_i が大幅に増加した。また、 k_9^{dopac} を基準値に対して増加させたときにも、 K_i の減少がみられた。これらの結果より K_i がドーパミンの代謝やその代謝産物の流出の影響を受けて変化することが示唆された。従って、Patlak 解析で得た K_i を脳神経機能の評価や診断に用いる際にはドーパミンの代謝及び流出の影響を考慮して結果を解釈すべきである。

5. 推定されたマクロパラメータのドーパミン代謝の変化に対する検出感度の評価

5.1 背景・目的

4章で述べたように、Patlak法で推定された K_i は解析で無視しているドーパミンの代謝及び代謝産物の組織外への流出の影響を受けてその値が変化する。このことからドーパミンの代謝、代謝産物の流出の影響も加味した K_i の解釈が望まれる。また、それらの経路の影響を考慮した、Kumakura法などの方法も提案されており、代謝、流出の影響を加味して疾患等の評価を行うならば、Kumakura法などの方法を利用すべきであると考えられる。

一方で、パーキンソン病の患者の線条体におけるドーパミン神経ではドーパミン合成能の低下 [34, 35, 36]・貯蔵能の低下 [37, 38, 39, 40, 41]、ドーパミン代謝の亢進 [42, 43] が起こるといふ知見が得られている。従って、仮定により無視している経路の影響を推定されたパラメータが受けるとしても、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET検査及び解析で推定したパラメータはこれらの変化を感度良く捉えられれば、診断指標としては利用可能であり、臨床診断においては解析で推定されるマクロパラメータにはそのような疾患に対する検出感度が高いことが望まれる。

本研究では既存解析法で推定したマクロパラメータのパーキンソン病で起こる変化に対する検出感度を評価し、パーキンソン病の診断・評価に有用な指標を示すことを目的とした。それぞれの変化に対する検出感度を詳細に評価するため、本研究ではドーパミンの動態を詳細に記述したDF modelを用いてドーパミン合成能が低下したとき、貯蔵能が低下したとき、ドーパミン代謝が亢進したときの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PETデータをシミュレーションした。そして、シミュレーションしたデータを $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PETで最もよく利用されているPatlak法 [10, 8, 9]、神経受容体の解析に用いられるLogan法 [31, 32, 33]、及び、近年、熊倉らにより提案されているKumakura法 [28, 29]で解析し、得られたパラメータを比較した。

5.2 方法

5.2.1 シミュレーション

パーキンソン病で起こるとされるドーパミンの合成能の低下、貯蔵能の低下、代謝の亢進をシミュレーションするために、3章で標準 TAC をシミュレーションする際に与えた値 (表 4) を基準として、 k_3 を減少させた時、 k_7 を減少させた時、 k_9^{dopac} を増加させたときの TAC をそれぞれシミュレーションした。この際、基準値を 100% として、 k_3 , k_7 に関しては 0 ~ 100%、 k_9^{dopac} に関しては 100 ~ 200% の範囲で各速度定数を 10% 刻みで変化させ、その値を式 (8)-(15) に与えて 4 次のルンゲ=クッタ法で解くことにより、シミュレーションを行った。

5.2.2 [^{18}F]OMFD の補正

末梢における [^{18}F]FDOPA の代謝物、[^{18}F]OMFD は血液脳関門 (Blood-Brain Barrier, BBB) を透過し、線条体に入るため、解析においてはこの [^{18}F]OMFD の寄与を取り除く必要がある。4章の考察でも述べたように、従来の解析ではこの [^{18}F]OMFD を [^{18}F]OMFD の分布が脳全体で均一である [52] とし、[^{18}F]FDOPA の取り込みがほとんどない小脳における TAC で減算することで補正している [10, 24, 25]。しかし、小脳にもわずかに [^{18}F]FDOPA が存在するため、実際には線条体における放射能を過剰に減算してしまっていると考えられており [33]、コンパートメントモデル解析により計算した小脳における [^{18}F]OMFD の TAC で減算する方法が熊倉らにより提案されている [33]。

今回の評価では、Patlak 法による解析については 4章でのバイアス評価及び従来の Patlak 法による解析 [10] と同様に、[^{18}F]OMFD の分布が脳全体で均一である [52] として小脳の TAC でシミュレーションした TAC を減算した TAC を解析に用いることで [^{18}F]OMFD の寄与を取り除いた。尚、この際には 4章と同様に、小脳の TAC に対してコンパートメントモデルによるフィッティングを行ったときに得たカーブを減算に用いた。Logan 法及び Kumakura 法による解析においては、3章で標準 TAC をシミュレーションする際に与えた K_1^M , k_2^M から組織中の [^{18}F]OMFD の TAC を計算し、計算した TAC による減算をシミュレーションし

た全体の TAC に対して行うことで、 ^{18}F OMFD の寄与を取り除いた。標準 TAC に対して小脳の TAC または計算した OMFD の TAC による減算を行ったときの結果を図 25、26 に示す。

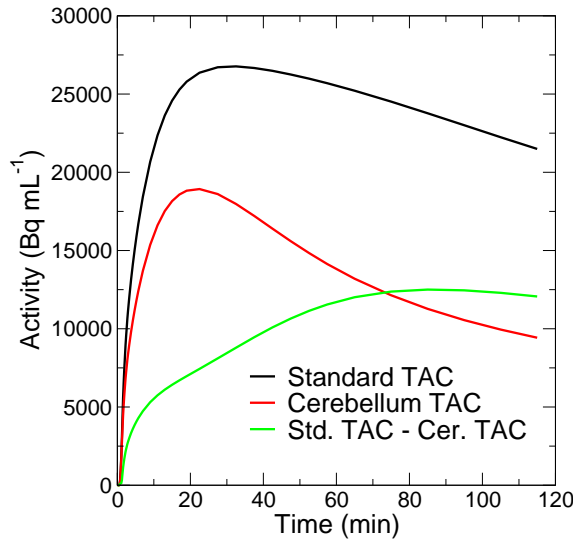


図 25 小脳における TAC (赤線) で補正した標準 TAC (緑線。補正前の TAC は黒線で示した)

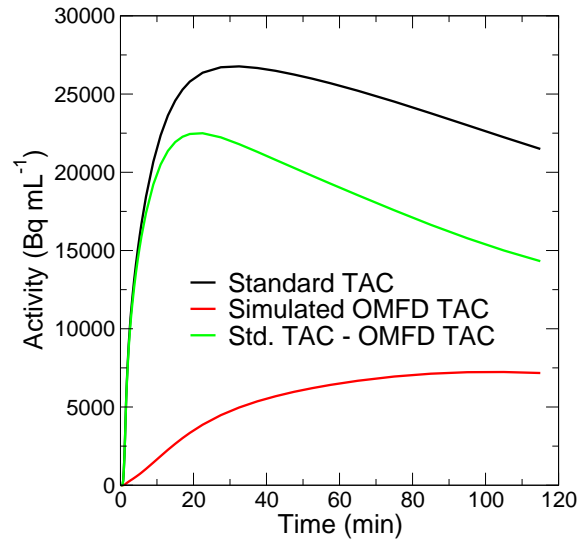


図 26 計算した OMFD の TAC (赤線) で補正した標準 TAC (緑線。補正前の TAC は黒線で示した)

5.2.3 解析

^{18}F OMFD の寄与を除去した TAC それぞれに対して、Patlak 法による K_i (^{18}F FDOPA の取り込み定数)、Logan 法による V_T (^{18}F FDOPA の分布容積、total distribution volume)、Kumakura 法による V_T 及び k_{loss} (^{18}F F-ドーパミン代謝物の組織外への流出を示す速度定数) の推定を行った。Patlak 法による解析では式 (17)、Logan 法による解析では式 (19) に従って、プロットを作成し、そのプロットに対して線形回帰を行い、傾きからそれぞれ K_i 、 V_T を推定した。

$$\frac{\int_0^t \bar{C}_{\text{PET}}(\tau) d\tau}{\bar{C}_{\text{PET}}(t)} = V_T \cdot \frac{\int_0^t C_P^D(\tau) d\tau}{\bar{C}_{\text{PET}}(t)} + c \quad (19)$$

ここで $C_p(t)$ は血漿中の $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ の TAC、 $\overline{C}_{\text{PET}}(t)$ はシミュレーションした線条体における TAC に対して OMFD の補正を行ったもの、 c は定数である。Kumakura 法による解析では式 (20) に従ってプロットした TAC の積分値の時間変化に対して、線形の最小二乗法によるパラメータ推定を行った。

$$\int_0^t \overline{C}_{\text{PET}}(\tau) d\tau = p_1 \cdot \int_0^t C_p^{\text{D}}(\tau) d\tau - p_2 \cdot \overline{C}_{\text{PET}}(t) + p_3 \cdot C_p^{\text{D}}(t) \quad (20)$$

$$V_T = p_1 \quad (21)$$

$$k_{\text{loss}} = \frac{1}{p_2} \quad (22)$$

尚、組織と血液との間の放射性薬剤の移動が平衡に達する時間 (t^*) は 4 章での Patlak 法による解析と同様に、30 分または 60 分に設定し、それ以降のデータを解析に用いた。解析で推定したマクロパラメータのドーパミン合成能、貯蔵能、代謝の変化に対する感度を評価するため、標準 TAC に対して得られた推定値と k_3 , k_7 , k_9^{dopac} を変化させたときの TAC に対して得られた推定値の差の%を式 (23) で計算した。

$$\%change = \frac{P - P_{std}}{P_{std}} \times 100 \quad (23)$$

5.3 結果

k_3 , k_7 それぞれを標準 TAC シミュレーション時に与えた値を基準 (100%) とし、0 ~ 100% の範囲で変化させた時、及び、 k_9^{dopac} を基準に対して 100 ~ 200% の範囲で変化させたときの TAC を図 27-29 に示す。また、 k_7 を減少させてシミュレーションした TAC を小脳の TAC で減算した時の TAC を図 30 に示す。

k_3 が基準値から 0 まで低下することにより、 $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ 成分除去前の TAC の積分値 (Area Under Curve, AUC) が 48.9% 減少した。また、 k_7 を 0 まで減少させた時、及び、 k_9^{dopac} を基準値の倍に増加させた時は AUC はそれぞれ 5.1%、9.5% 減少した。このように k_3 を減少させた時、 k_7 を減少させた時、 k_9^{dopac} を増加させた時のいずれの時も、放射能濃度の低下がより速くなったかのような TAC がみられた。しかし、そのような放射能濃度の低下の仕方に違いがみられる時間は k_3 を

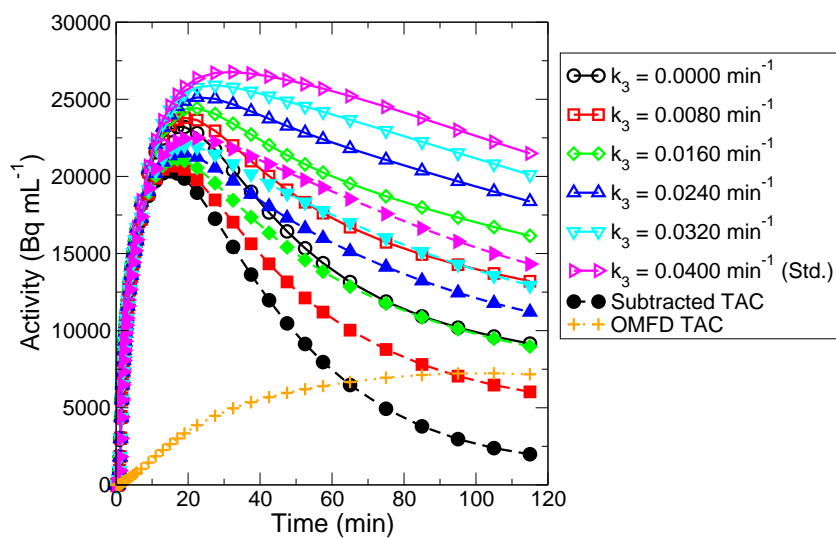


図 27 k_3 を減少させた時の TAC の変化。シミュレーションした TAC (白抜きのシンボル及び実線) を計算した OMFD の TAC (オレンジ色のプラス及び点線) で減算して得た TAC (塗りつぶしたシンボル及び破線) を解析した。

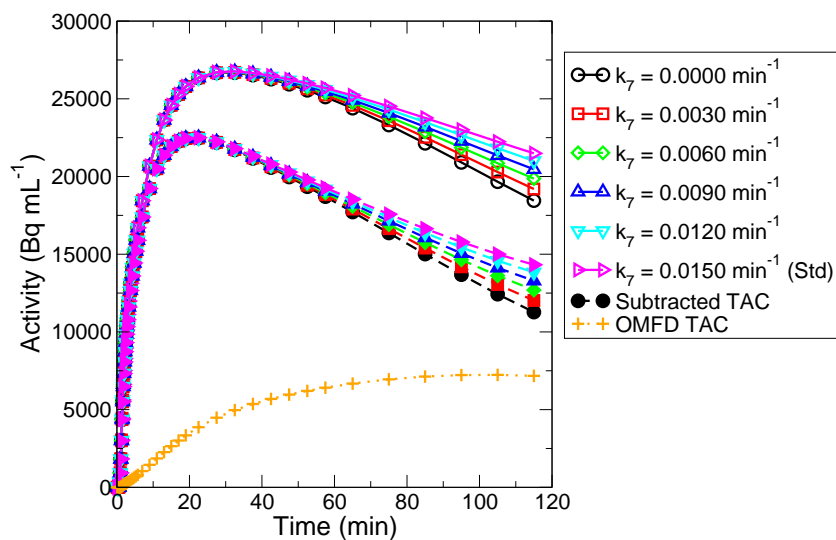


図 28 k_7 を減少させた時の TAC の変化 (凡例は図 27 と同じ)

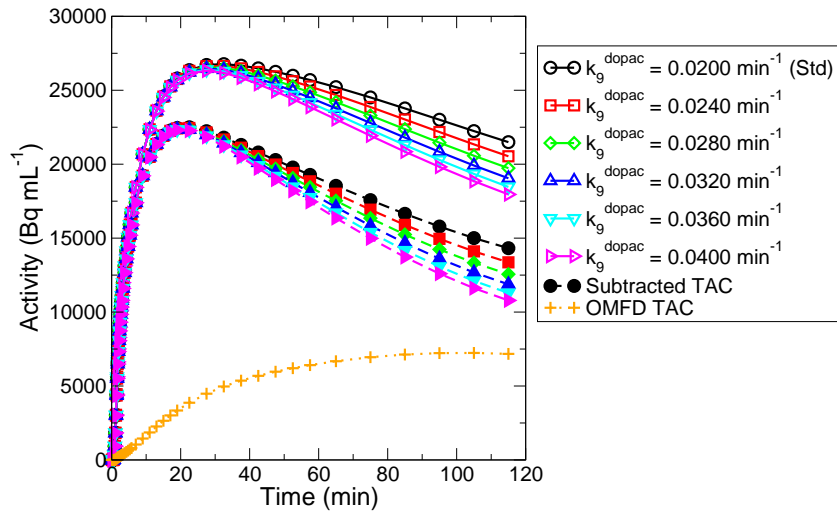


図 29 k_g^{dopac} を増加させた時の TAC の変化 (凡例は図 27 と同じ)

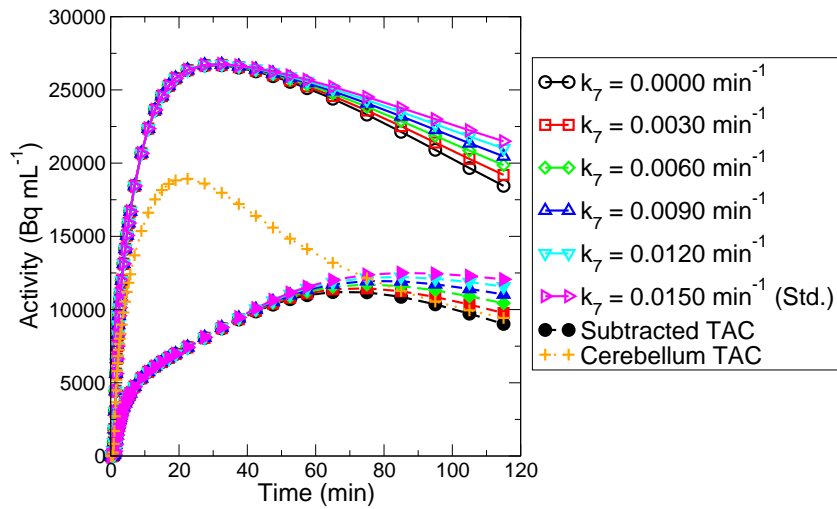


図 30 k_7 を減少させた時の TAC の変化。シミュレーションした TAC (白抜きのシンボル及び実線) を小脳における TAC (オレンジ色のプラス及び点線) で減算して得た TAC (塗りつぶしたシンボル及び破線) を解析した。

減少させた時は $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 投与後 10 分、 k_7 を減少させた時は 50 分、 k_9^{dopac} を増加させた時は 30 分と変化させたパラメータにより差がみられた。

線形回帰による計算で得られた回帰直線は全てプロットしたデータとうまくフィッティングできた (Patlak 法: $r \geq 0.991$, Logan 法: $r \geq 0.999$, Kumakura 法: $r \geq 0.999$)。 k_7 を減少させた時の TAC に対して Patlak 法、Logan 法、Kumakura 法による解析を行った時の各プロットと回帰直線を図 31-33 に示す。標準 TAC に

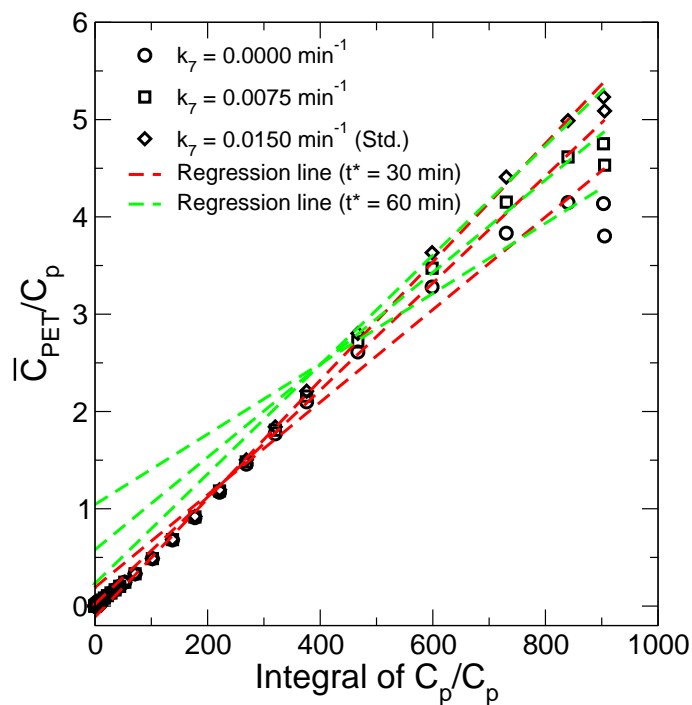


図 31 k_7 を減少させた時の Patlak プロット (白抜き丸、四角、菱形) 及び回帰直線 (赤線及び緑線)

対して推定されたマクロパラメータと k_3 、 k_7 を減少させたとき、及び、 k_9^{dopac} を増加させた時の TAC に対して推定されたマクロパラメータとの差%の絶対値を図 34-39 に示す。

k_7 の低下及び k_9^{dopac} の増加に対しては、Kumakura 法で推定した k_{loss} が最も大きく変化した。その一方で、 k_3 の低下に対しては、Patlak 法で推定した K_i や

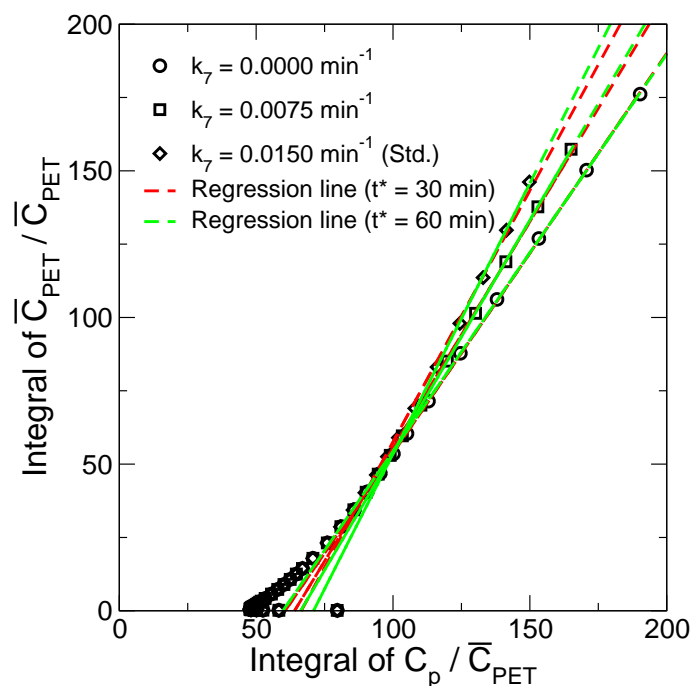


図 32 k_7 を減少させた時の Logan プロット（白抜き丸、黒四角、黒菱形）及び回帰直線（赤線及び緑線）

Logan、Kumakura 法で推定した V_T が k_{loss} より大きく変化した。しかし、 k_3 を 0 に近い値にまで劇的に減少させた時（基準値を 100% として、0 ~ 10% の時）には k_{loss} の変化が最も顕著であった。

5.4 考察

本研究ではドーパミンの合成能・貯蔵能の低下、及び、ドーパミンの代謝亢進に対する既存解析法で推定されるマクロパラメータの検出感度を評価するために、詳細にドーパミンの動態を記述した DF model でシミュレーションした各経路が変化したときの TAC を既存解析法で解析し、推定値の変化を評価した。その結果、 k_7 の低下及び k_9^{dopac} の増加に対しては、Kumakura 法で推定した k_{loss} が最も感度よく変化した。これらの結果は k_{loss} が最も感度よくドーパミンの貯蔵能の

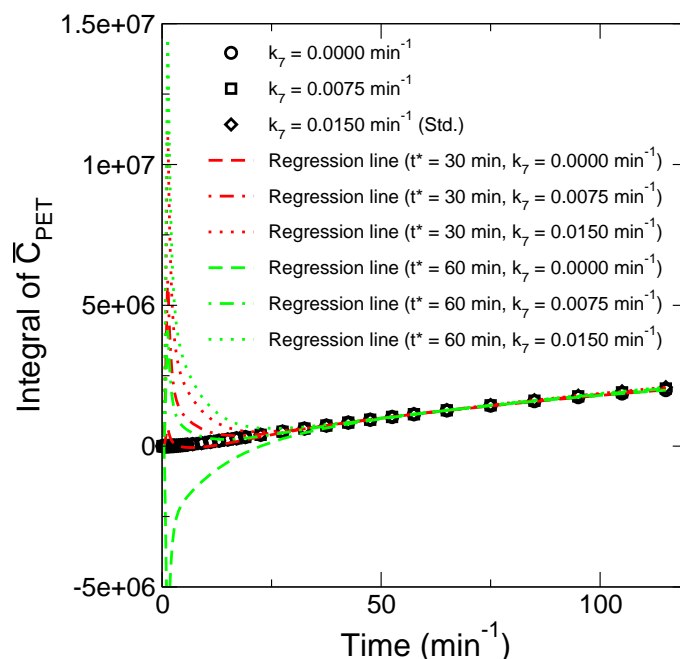


図 33 k_7 を減少させた時の TAC の積分値（白抜き丸、四角、菱形）及び Kumakura 法による解析で得た回帰直線（赤線及び緑線）

低下及び代謝の亢進を捉えることができることを示唆している。この知見は過去に臨床研究で示されている、Patlak 法、Logan 法、Kumakura 法で推定したパラメータの中で k_{loss} が最も明瞭に健常者とパーキンソン病患者とを識別したという知見 [28] と一致した。先行研究において、ドーパミンの貯蔵能の低下や代謝亢進はパーキンソン病の初期段階において重要なイベントであることが示されており [41, 43]、これらの変化を捉えることのできる k_{loss} はパーキンソン病の初期、早期における診断、評価において有用な指標であると考えられる。

一方で、 k_3 の低下に対しては k_{loss} より K_i や V_T の方が大きく変化した。この結果はドーパミン合成能の低下に対しては K_i , V_T の方が感度よく捉えられることを示唆している。しかし、 k_3 が 0 に近い時には k_{loss} の差%の方が大きくなっている。この現象は $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 自体の血液への流出の影響が強くなったために、みかけ上のクリアランス速度が増加したため、起こったのものであると考えられる。

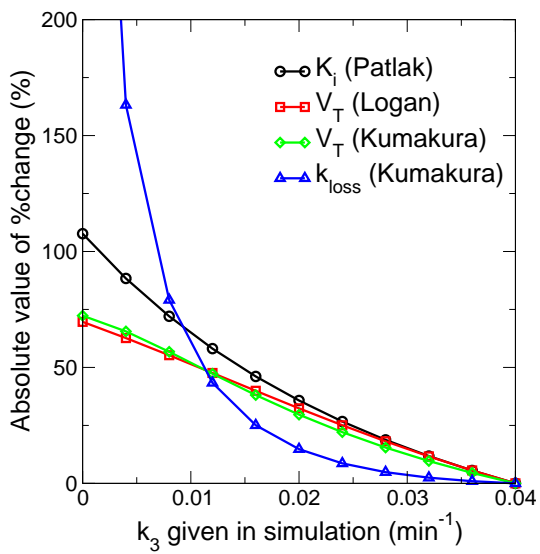


図 34 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min)。Patlak 法で推定した K_i の変化%を黒、Logan 法で推定した V_T の変化%を赤、Kumakura 法で推定した V_T の変化%を緑、 k_{loss} の変化%を青色の線及びシンボルで示した。

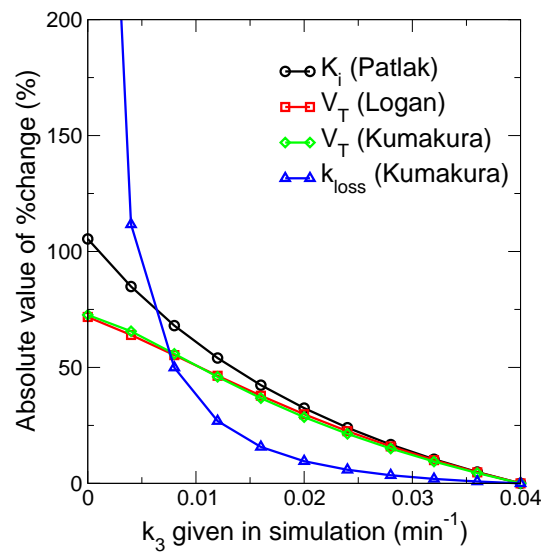


図 35 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、凡例は図 34 と同じ)

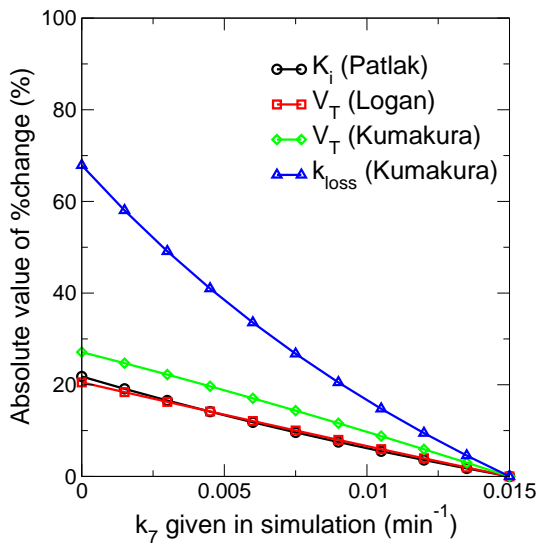


図 36 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、凡例は図 34 と同じ)

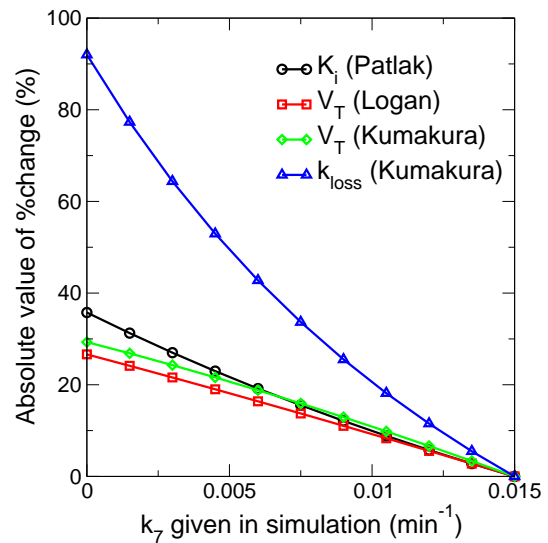


図 37 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、凡例は図 34 と同じ)

今回の評価では合成、貯蔵、代謝のうち1つの経路のみが変化した時の評価しか行っていない。しかし、実際にはパーキンソン病ではこれら全ての経路の変化が複合して起こる。従って、より実際の疾患に近いシミュレーション及び評価を行うならば、 k_3 , k_7 , k_9^{dopac} といったパラメータを同時に変化させるべきである。

ドーパミンの貯蔵及び代謝に関しては、その経路を示すパラメータの値、及びパラメータが示す代謝機構間のバランスに関して現時点で十分な検討がなされていないため、本研究では生理学的に逸脱しない範囲で、かつ実際にPET実験で得たサルスのTACと同じ形になるように値を調節したパラメータを通常時のパラメータと仮定して、その値を基準とした。しかし、より厳密にドーパミンの動態についてシミュレーションするならば、線条体において実際にこれらの値がどのような値を取るのか、また、各パラメータ間にどのような関係があるのかを今後実験により明らかにした上でシミュレーションを行うべきだろう。また、本研究では基準値(100%)に対して、各パラメータを0 - 100%または100 - 200%の範囲で変化させてTACをシミュレーションしたが、この変化範囲はあくまで仮定であ

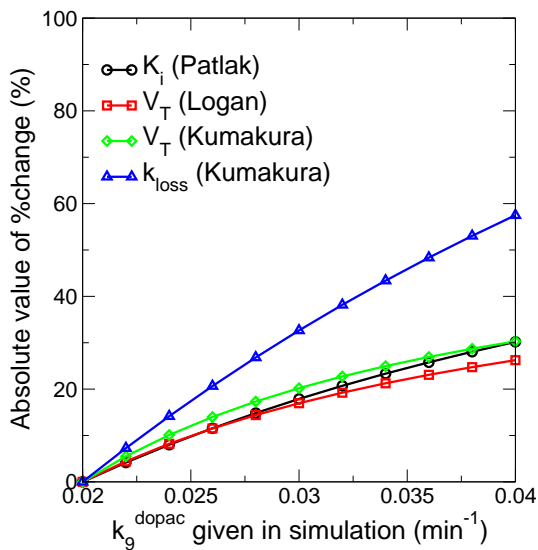


図 38 k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、凡例は図 34 と同じ)

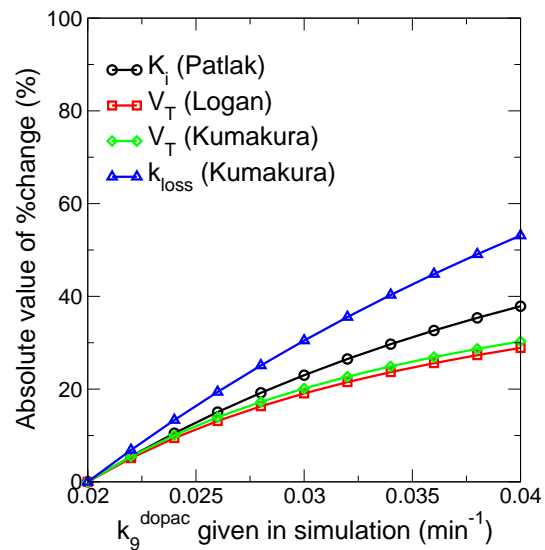


図 39 k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、凡例は図 34 と同じ)

り、特定の疾患における生理学的・病理学的変化の範囲を厳密に反映するものではない。しかし、実際の疾患において各速度定数がどの程度変化しているかを示す知見が得られれば、本研究で行ったような詳細なモデルによるシミュレーションにより、疾患における変化を捉える上で最適な PET データ解析法を選択する材料をより厳密に提示できると考えられる。

一方、先行研究において健常者及びパーキンソン病の患者に対して $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像及び Kumakura 法による k_{loss} の推定が行われており、各解析法で推定されたパラメータの中で Kumakura 法で推定した k_{loss} が最も明瞭に健常者とパーキンソン病患者とを識別できることが示されている。本研究で用いたデータとこの先行研究で用いたデータとでは種や実験条件の違い、シミュレーションデータと実データとの違いなどの異なる点があるのにも関わらず、本研究で得られた k_{loss} の値及び値の変化は先行研究において推定された k_{loss} の値や健常者とパーキンソン病の患者との値の比とおおよそ一致した (値を表 5 に示した)。このことから種差やデータの取得方法の違いによって、マクロパラメータのドーパミンの合成

表 5 先行研究 [28] 及び本研究で推定された k_{loss} の値

研究	推定された k_{loss}
先行研究 [28]	$0.0079 \pm 0.0013 \text{ min}^{-1}$ (健常者)
	$0.0167 \pm 0.0029 \text{ min}^{-1}$ (患者の患側線条体)
本研究	0.0069 min^{-1} ($k_7 = 0.0150 \text{ min}^{-1}$ の時 (標準))
	0.0132 min^{-1} ($k_7 = 0.0000 \text{ min}^{-1}$ の時)

能・貯蔵能・代謝の変化に対する検出感度の大きさに多少の違いがあるとしても、どのマクロパラメータが最も感度良くドーパミン合成能・貯蔵能・代謝の変化を検出できるかの傾向については健常者やパーキンソン病の患者においても変わらないと言える。従って、本研究で得られた知見は実際の $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像データによる診断においても当てはまると考えられる。

5.5 結論

本研究ではパーキンソン病で起こるとされている、ドーパミンの合成能・貯蔵能の低下、及び、ドーパミンの代謝亢進に対する既存解析法で推定されるマクロパラメータの検出感度を評価するために、詳細にドーパミンの動態を記述した DF model を用いてそれらの変化が起こった時の TAC をシミュレーションした。シミュレーション及びシミュレーションデータを解析した結果、既存のマクロパラメータの中でも Kumakura 法で推定される k_{loss} が最も感度よくドーパミンの貯蔵能低下や代謝亢進を検出できることが示唆された。一方で、ドーパミン合成能に関しては K_i , V_T の方がよく捉えられることも示唆された。これらの知見より、特にパーキンソン病の初期段階の評価、診断においては Kumakura 法で推定される k_{loss} が最も有用であることが示唆された。

6. マクロパラメータの検出感度に及ぼすノイズの影響の評価

6.1 背景・目的

5章における評価により、パーキンソン病の初期段階で起こるとされるドーパミン貯蔵能の低下、及び、ドーパミン代謝亢進に対しては、Kumakura法で推定した k_{loss} が最も感度よく検出できることが示唆された。この評価の際にはパーキンソン病で起こる変化に対する推定されたマクロパラメータの正味の検出感度を評価するため、TAC等のデータに全くノイズが存在しない場合を想定して、シミュレーション及び解析を行った。しかし、実際にPET撮像を行って得られるデータにはノイズが少なからず存在し、そのようなノイズがマクロパラメータの検出感度に影響する可能性がある。特に局所における違いをみたい場合や、SPMなどにより画素毎に統計解析を行う場合には、pixel毎に解析を行うことで図40のような推定値画像が作成されており、 ^{18}F FDOPA PET検査においても同様の画像が作成されている[16, 17, 22, 28, 29]が、そのような解析、評価においては1-pixel辺りに存在するノイズの大きさが問題となっている。

そこで、実際のPET撮像において生じうるノイズが存在する場合を想定し、シミュレーションしたTACにノイズを付加して、5章と同様の評価を実施した。特に今回は図40のようにpixel毎の解析を行い、推定値画像を作成した場合を想定し、1-pixelに生じうるノイズを計算し、それをシミュレーションしたTACに付加した。

6.2 方法

6.2.1 PET装置のノイズ特性

1-pixelに生じうるノイズ、つまり、1-pixelにおける輝度値が取りうる標準偏差(SD)を計算するために、まず今回サルの撮像に用いたPET装置(PCA200A)のノイズに関する特性を評価した。 γ 線の散乱や検出器の数え落としを考慮した実

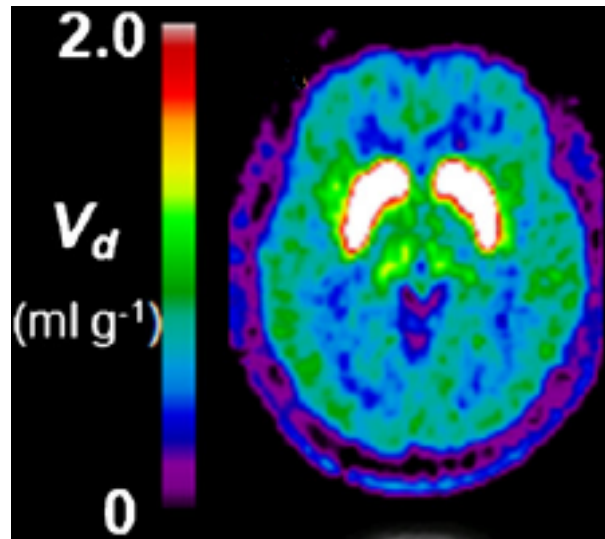


図 40 推定値画像の例 [30]

質の計数 (NEC, Noise Equivalent Count) と PET データにおける SD の間には式 (24) のような関係がある [56, 57, 58]。

$$\frac{\sigma}{C_{PET}} = \frac{c}{\sqrt{NEC}} \quad (24)$$

ここで σ は PET データにおける SD、 c は散乱線や数え落としなどの要因を含む、装置特有の定数である。つまり、 c を知ることができれば、PET データの NEC からそのデータが取りうる SD を計算することができる。そこで、 c の値を導出するために、円柱ファントムによる撮像を実施した。

6.2.2 ファントム実験

中を水で満たした 16 cm 径の円柱ファントムに 185 MBq の $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ 溶液を投与し、PCA-2000A (東芝メディカルシステムズ) により 2D 収集モード、かつ、リストモード (すべての計数イベントの一覧を作成する撮像モード) で 10 分間エミッション撮像を行った。次に、リストモード撮像で得た計数イベントリストをイベント数が均等になるように 10 分割した。そして、分割したデータを FBP で

画像再構成し、得た 10 枚の画像の各 pixel における輝度値の SD 及び平均、及び、NEC を算出した。最後に異なる投与後の経過時間において算出した NEC とその時点での SD と平均の比 (COV) とをプロットし、プロットしたデータに対して式 (24) を用いた最小二乗法によるパラメータ推定を行い、 c を推定した。これらのノイズ特性評価の流れを示した図を図 41 に示す。

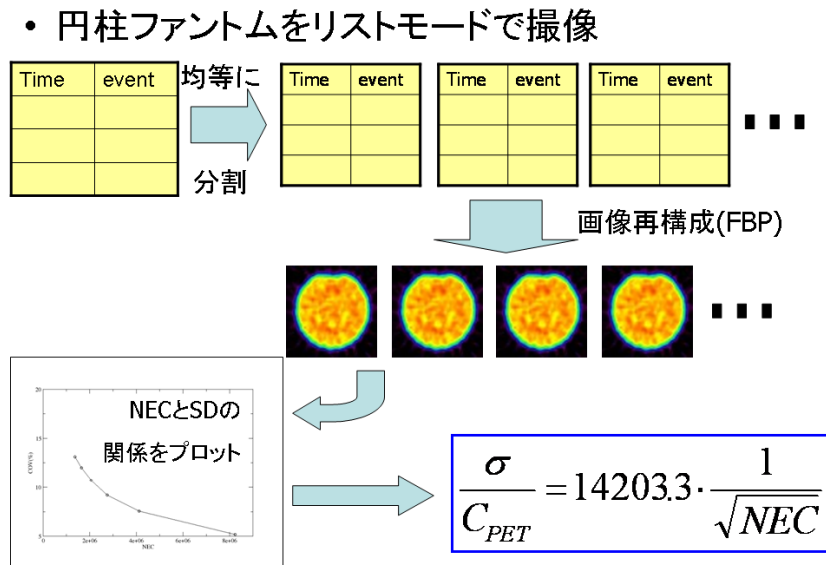


図 41 ノイズ特性評価の流れ

6.2.3 ノイズを含む TAC のシミュレーション及び解析

まず、前述のファントム実験から導出した c とサルの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像データの輝度値及び NEC から 1-pixel 当たりにはじめる SD を計算した。そして、計算されて SD を持つ正規分布に従って PET データがバラつくと仮定して、3 章でシミュレーションした標準 TAC、及び、5 章でシミュレーションした $k_3, k_7, k_9^{\text{dopac}}$ が変化したときの TAC を基にして、それぞれ 100 個の TAC を作成した。シミュレーションしたノイズを含む TAC それぞれに対し、5 章と同じ要領で Patlak 法、Logan 法、Kumakura 法による解析を行い、 $K_i, V_T, k_{\text{loss}}$ を推定し、その変化%を

計算した。そして、100 個の組それぞれについて変化%の平均及び SD を計算した。また、変化が有意であるかを検定するため、ノイズを含む標準 TAC に対する推定値群と $k_3, k_7, k_9^{\text{dopac}}$ を変化させたときの TAC に対する推定値群とで Welch の t 検定を行った。

また、ノイズの少ないケースとして NEC から計算した SD を半分にして、TAC を生成した場合についても同様の評価を実施した。

6.3 結果

PCA-2000A で 2D 収集を行った際の NEC と COV の関係は図 42 のようになった。最小二乗法による式 (24) における c の推定の結果、PCA-2000A のノイズ特

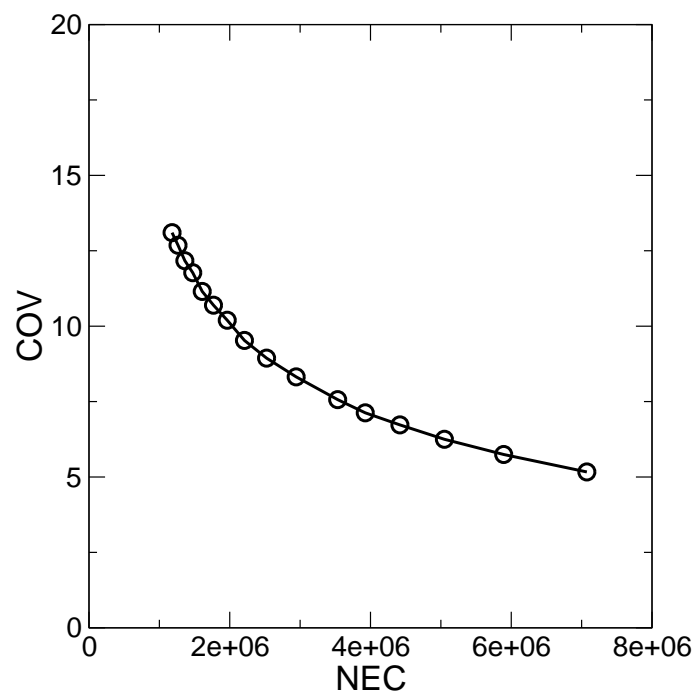


図 42 PCA-2000A で 2D 収集を行った場合の NEC と COV の関係

性は式 (25) のようになった。

$$\frac{\sigma}{C_{\text{PET}}} = \frac{14203.3}{\sqrt{NEC}} \quad (25)$$

3でのサルの ^{18}F FDOPA PET撮像で得たデータから計算したNECを図43に示す。図43のNECと式(25)の関係から計算した、1-pixel当りに生じるSDを図44に示す。図44のSDを基にして、シミュレーションしたTACにノイズを

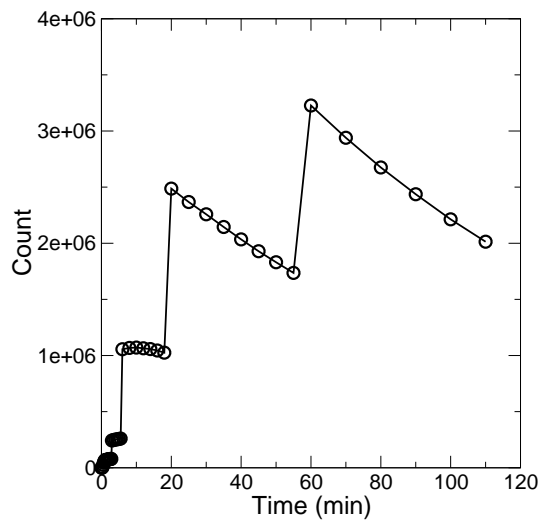


図 43 サルの ^{18}F FDOPA PET撮像におけるNEC

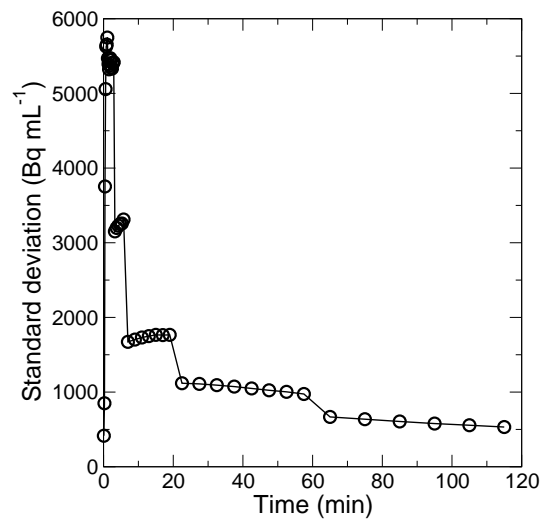


図 44 サルの ^{18}F FDOPA PET画像の1-pixel辺りに生じるSD

付加した。

標準TAC及び $k_3, k_7, k_9^{\text{dopac}}$ を変化させたときのTACそれぞれにノイズを加えて生成した100個のTAC(^{18}F OMFD成分除去後)を図45-57に示す。また、 $k_3, k_7, k_9^{\text{dopac}}$ を変化させた時をシミュレーションしたTACにノイズを含めた100個のデータのうち、代表的なものを図51-56に示す。

ノイズを含めたTACに対して5章と同様にLogan法、Kumakura法による解析を行った際には、すべての解析において回帰直線及び回帰曲線がデータと上手くフィットした(Logan: $r \geq 0.980$ 、Kumakura: $r \geq 0.999$)。しかし、 k_3 が0また

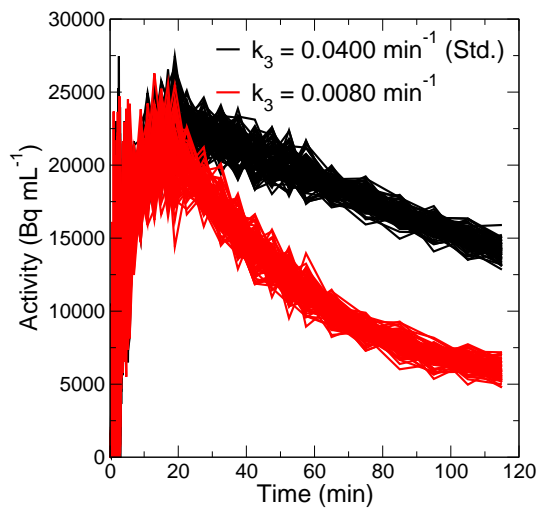


図 45 k_3 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、標準 TAC にノイズを加えた TAC を黒線、パラメータを変化させた時の TAC を赤線で示した)

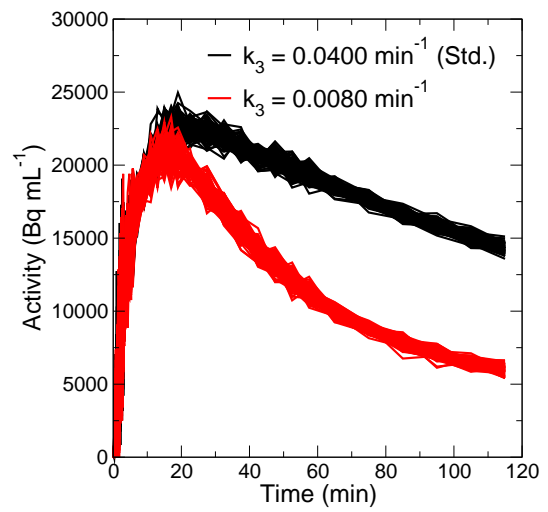


図 46 k_3 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 45 と同じ)

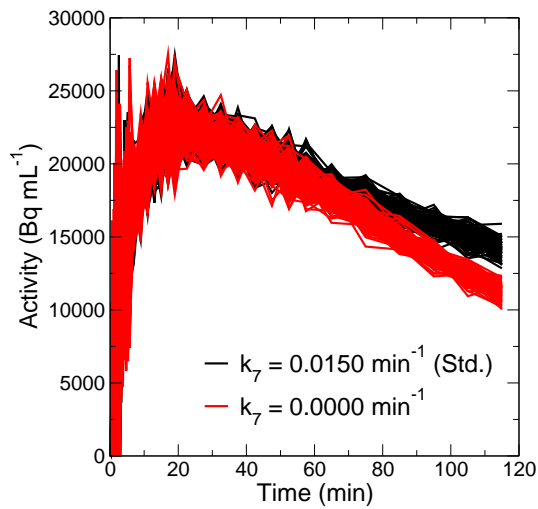


図 47 k_7 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、凡例は図 45 と同じ)

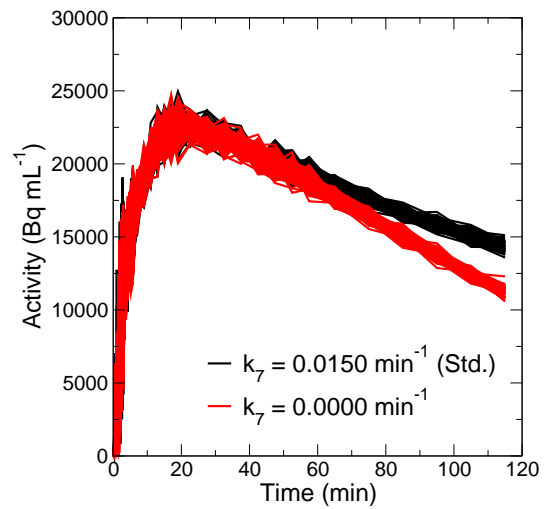


図 48 k_7 を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 45 と同じ)

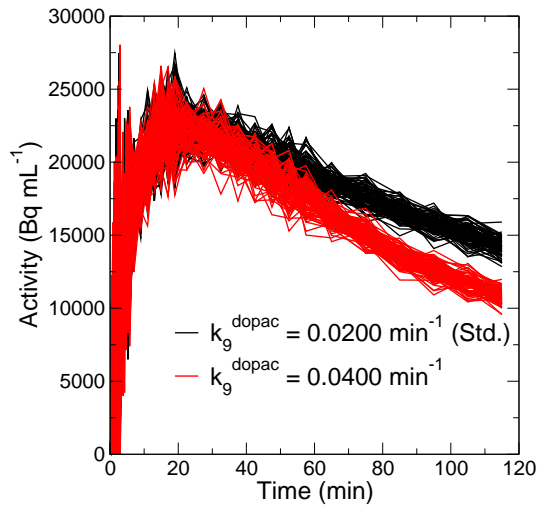


図 49 k_9^{dopac} を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、凡例は図 45 と同じ)

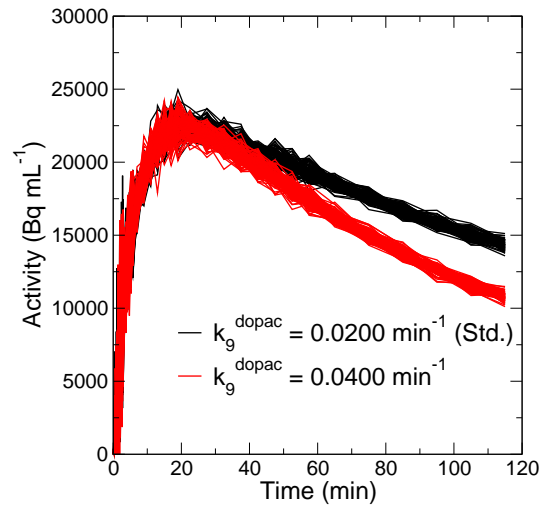


図 50 k_9^{dopac} を減少させた時の TAC の変化 (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 45 と同じ)

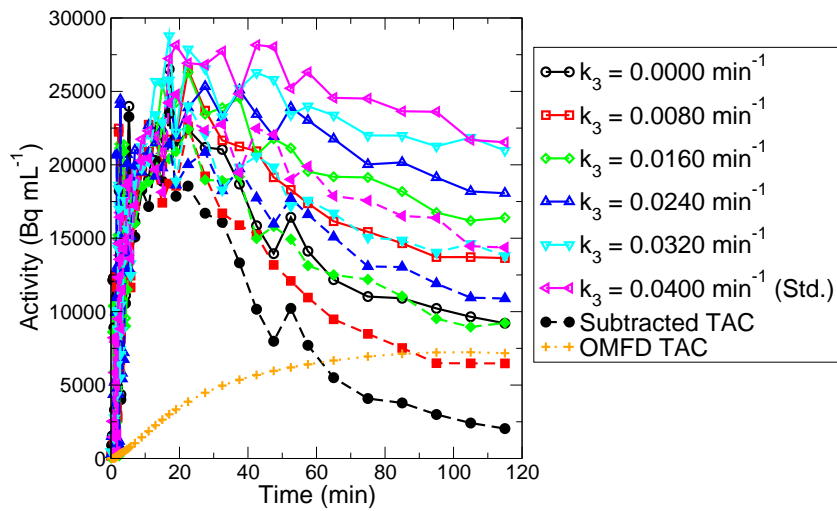


図 51 k_3 を減少させた時の TAC (ノイズあり、凡例は図 27 と同じ)

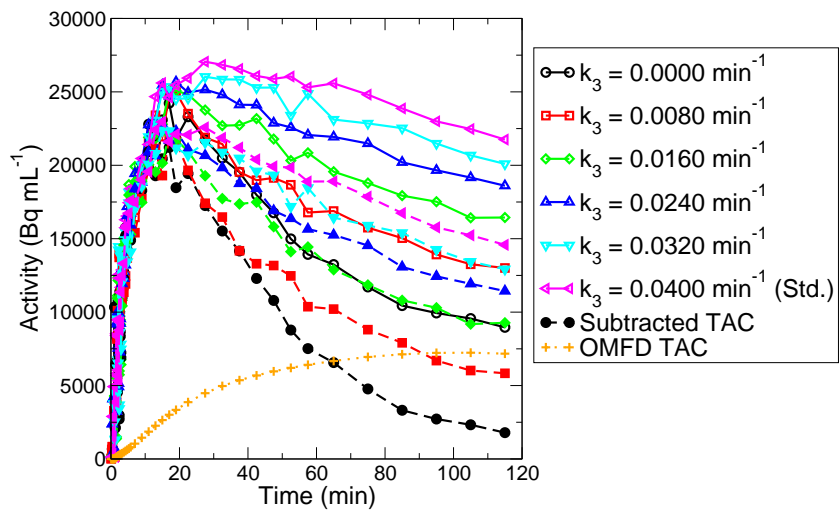


図 52 k_3 を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 27 と同じ)

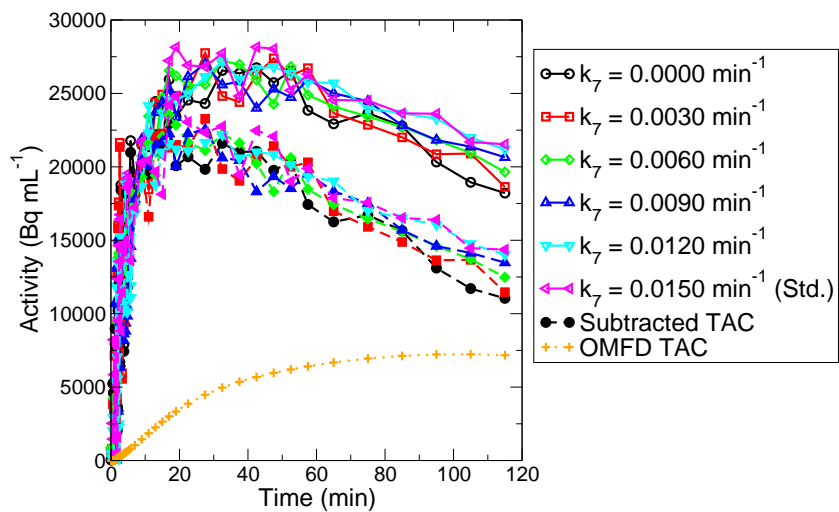


図 53 k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり、凡例は図 27 と同じ)

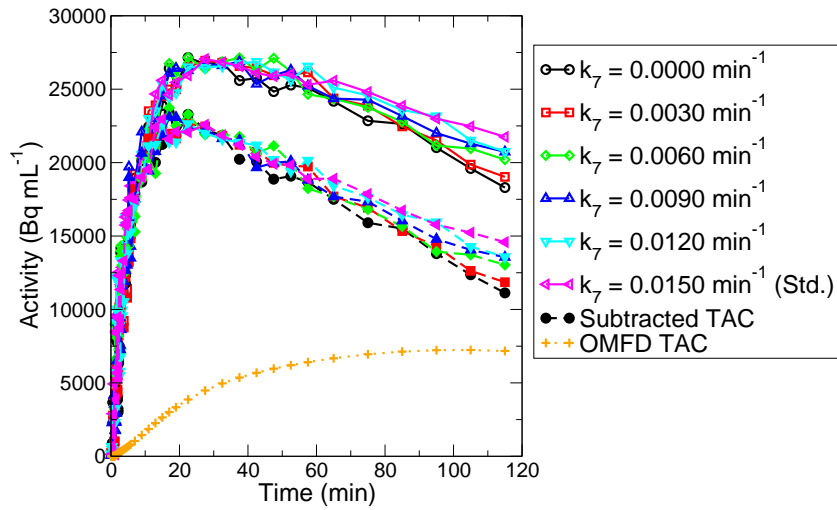


図 54 k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 27 と同じ)

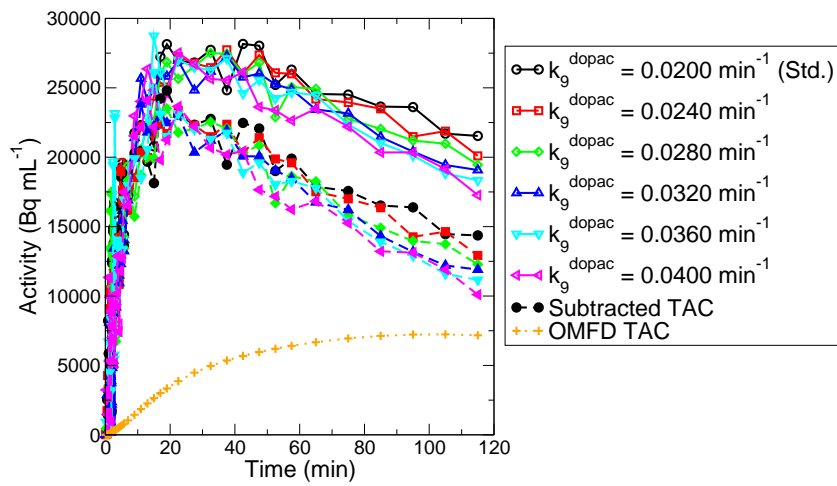


図 55 k_9^{dopac} を増加させた時の TAC (ノイズあり、凡例は図 27 と同じ)

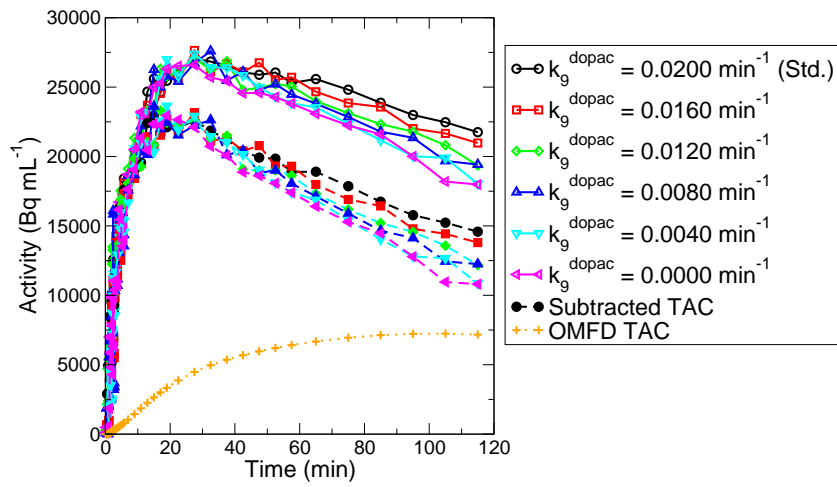


図 56 k_9^{dopac} を減少させた時の TAC (ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 27 と同じ)

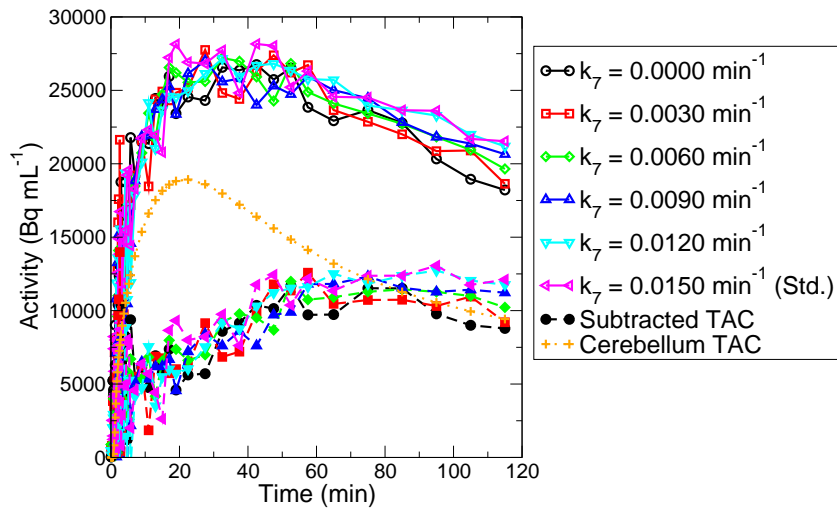


図 57 k_7 を減少させた時の TAC (ノイズあり、小脳における TAC で減算、凡例は図 30 と同じ)

は 0 に近い値に設定してシミュレーションした TAC に対して Patlak 法による解析を行った際には、回帰直線がデータと合わなかった。

k_7 を減少させたときのノイズによる推定値の変化を図 58-61 に示す。Kumakura

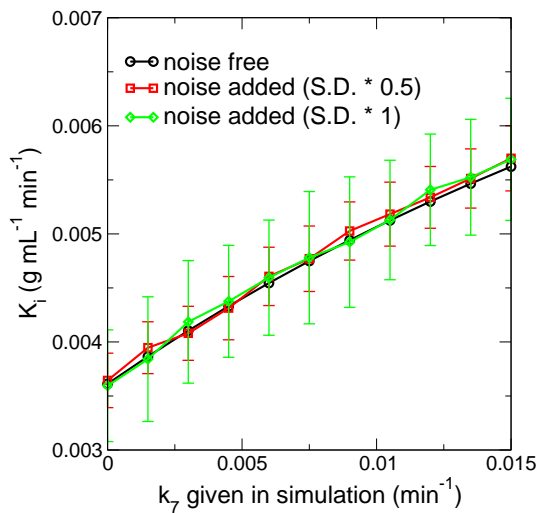


図 58 ノイズによる K_i の変化 ($t^*=60$ min)。ノイズを加えなかった時の推定値を黒、NEC から計算した SD の半分の SD に基づいてノイズを加えた時の推定値を赤、NEC から計算した SD に基づいてノイズを加えた時の推定値を緑線で示した。

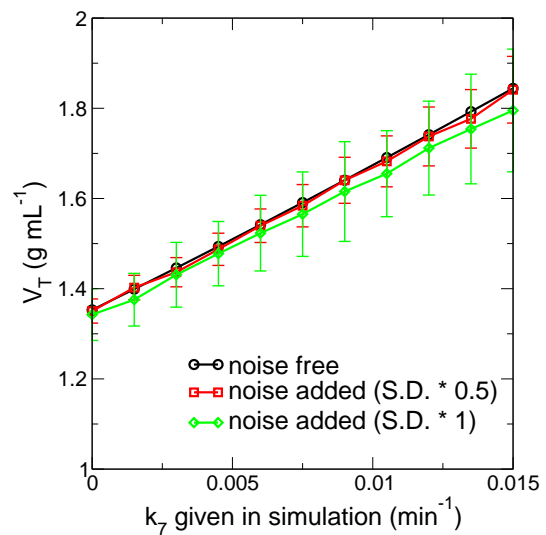


図 59 ノイズによる V_T の変化 (Logan 法で推定、 $t^*=60$ min、凡例は図 58 と同じ)

法で推定された V_T や k_{loss} にはノイズによる推定値の過小評価または過大評価がみられた。一方で、Patlak 法で推定された K_i や Logan 法で推定された V_T の値にはノイズによる大きな変化はみられなかった。尚、 k_3 を減少させたとき、 k_9^{dopac} を増加させたときについても同様の傾向がみられた。

NEC から計算した SD に基づいてノイズを含めた TAC に対して Patlak、Logan、Kumakura 法による解析を行い、式 (23) で計算した %change の変化を図 62-67 に示す。また、NEC から計算した SD の半分の SD に基づいてノイズを含めた TAC に対して、解析して得られた推定値の %change の変化を図 68-73 に示す。

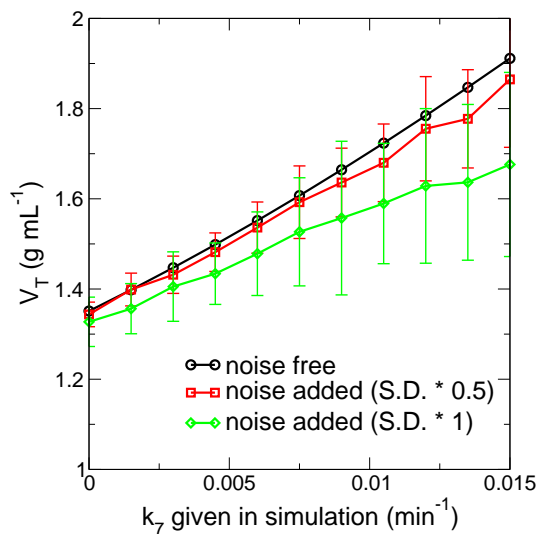


図 60 ノイズによる V_T の変化 (Kumakura 法で推定、 $t^*=60$ min、凡例は図 58 と同じ)

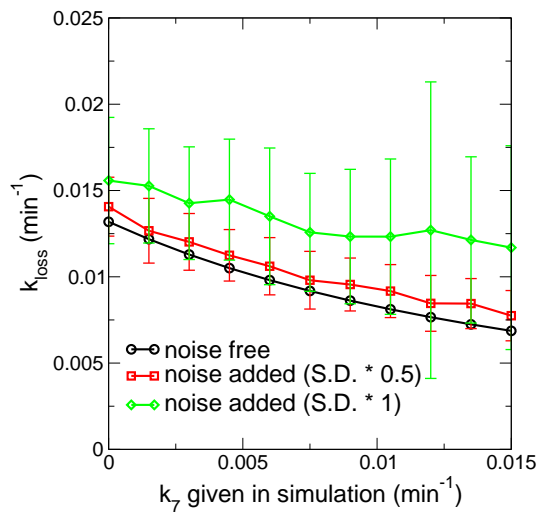


図 61 ノイズによる k_{loss} の変化 ($t^*=60$ min、凡例は図 58 と同じ)

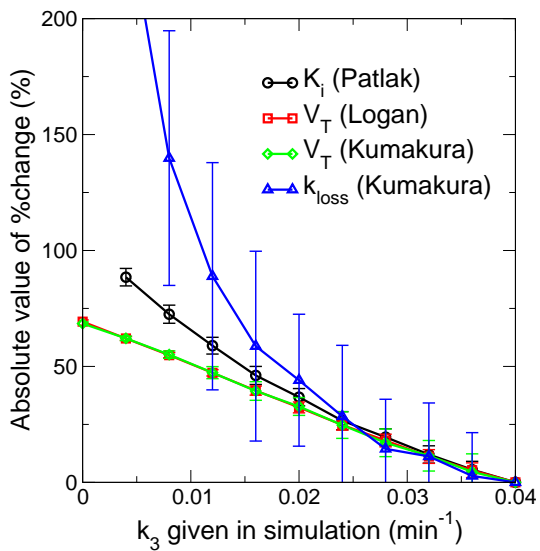


図 62 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

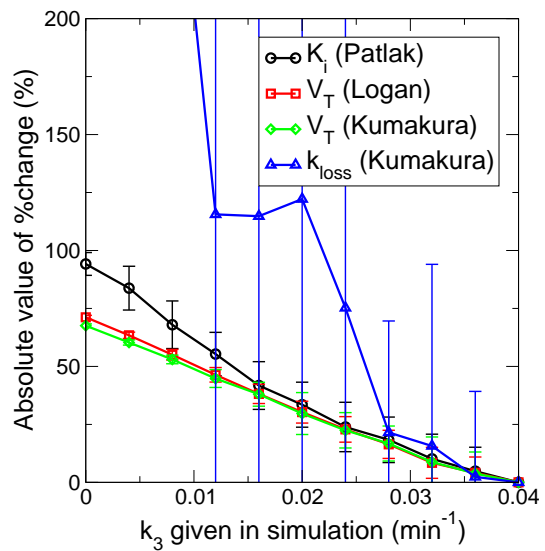


図 63 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

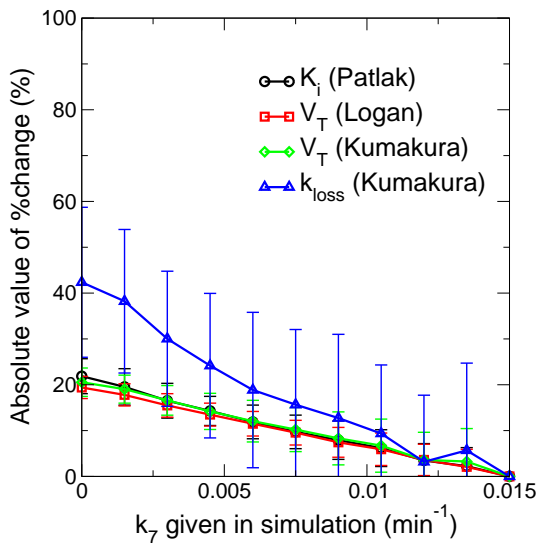


図 64 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

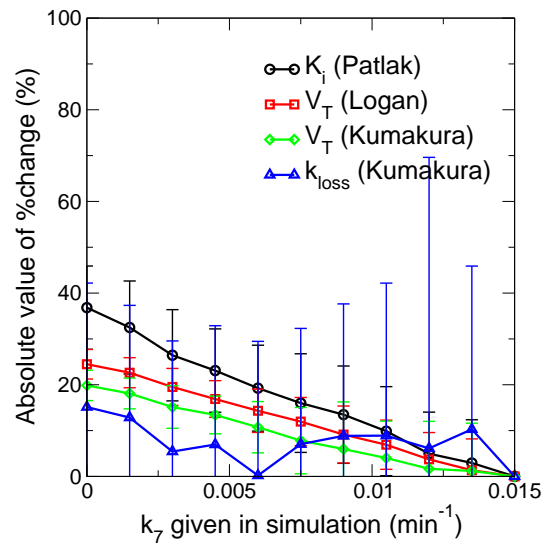


図 65 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

k_3 を減少させた時を除いて、 k_{loss} の変化に対する推定値の変化%がノイズの無いときと比較して全体的に低くなった。特に t^* を 60 分に設定して推定した k_{loss} は k_7 の減少に対する変化が著しく減少し、他のパラメータより低くなった。そして、 k_{loss} はバラつき (SD) も非常に大きく、 k_7 、 k_9^{dopac} の変化に対する k_{loss} の有意な変化はみられなかった ($P \geq 0.051$) 一方、 k_3 の減少に対しては k_{loss} の変化%が全体的に増加し、他のパラメータのそれよりも大きくなり、 k_3 の変化に対しても有意な変化がみられた ($P \leq 0.046$)。一方で、SD を半分にした時には k_{loss} の変化%の低下やバラつきはみられたものの、 k_3 、 k_7 、 k_9^{dopac} の変化に対する k_{loss} の有意な変化がみられた ($P = 0.000$)。

Kumakura 法で推定した V_T の変化%もノイズの無いときと比較してわずかに低くなったが、Patlak 法で推定した K_i 、Logan 法で推定した V_T にはノイズの無いときと比較したときの変化%の変化はみられなかった。また、 K_i 、 V_T については k_3 、 k_7 、 k_9^{dopac} の変化に対する有意な変化がみられた ($P \leq 0.004$)。

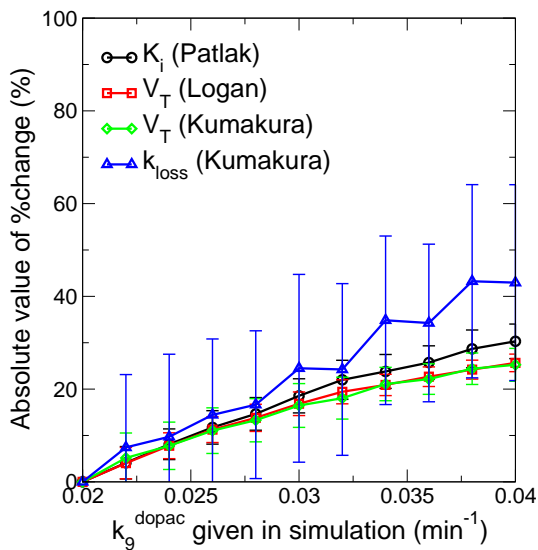


図 66 k_g^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

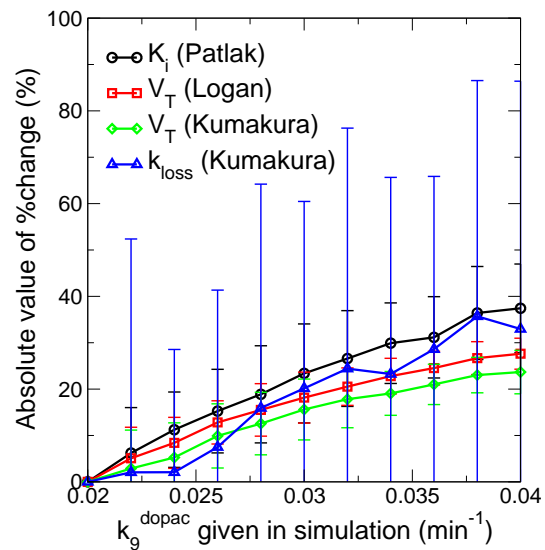


図 67 k_g^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、凡例は図 34 と同じ)

6.4 考察

本研究では推定して得られたマクロパラメータの、ドーパミン合成能、貯蔵能、代謝の変化に対する検出感度を実際の PET 撮像において生じうるノイズが及ぼす影響を評価するために、DF model でシミュレーションしたドーパミン合成能、貯蔵能、代謝が変化したときの TAC にノイズを付加して、5 章と同様の評価を実施した。特に今回は pixel-by-pixel での解析を行い、推定値画像を作成した場合を想定し、1-pixel に生じうるノイズを計算し、それをシミュレーションした TAC に付加した。その結果、5 章で最もドーパミンの貯蔵及び代謝に対する変化が大きかった k_{loss} の変化量がノイズを加えることにより低下し、かつ、その推定値の大きなバラつきがみられ、 k_{loss} の有意な変化がみられなかった。しかし、計算した SD を半分にしてノイズを加えた時には k_{loss} の有意な変化がみられ、その変化は他のパラメータより大きいものであった。これらの結果は k_{loss} が pixel-by-pixel の解析及びそれにより得られる推定値画像による評価には適していないが、ROI

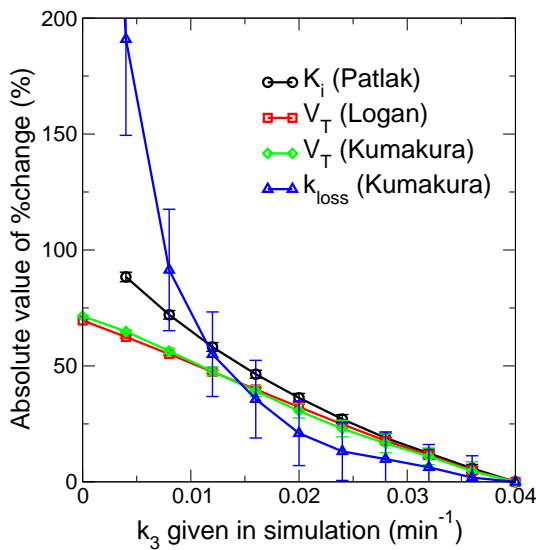


図 68 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

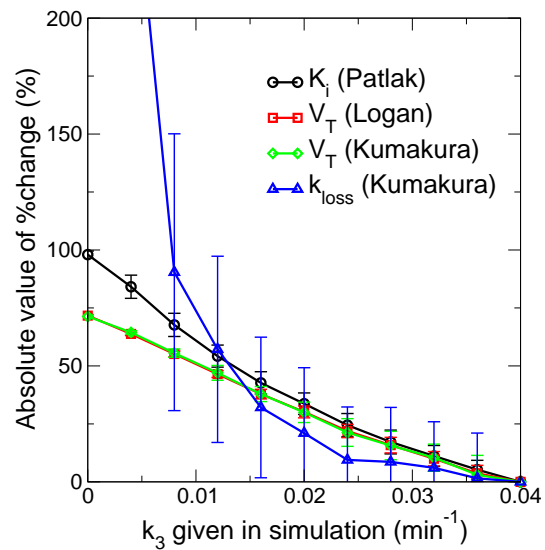


図 69 k_3 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

解析などをして、統計量を確保した場合にはドーパミンの貯蔵及び代謝の変化を捉える上で有用な指標になりうることを示唆している。一方で、 K_i 及び V_T の k_3 , k_7 , k_9^{dopac} に対する変化量にはその値が小さくなるなどのノイズによる影響がみられなかった。この結果は、PET 撮像データに大きいノイズがみられる場合や推定値画像により、ドーパミン合成能、貯蔵能、及び代謝の評価を行う場合には、 K_i や V_T を用いる方が有効であること示唆している。

今回、3種類のマクロパラメータの中では k_{loss} が最も TAC におけるノイズの影響を強く受け、値がバラついた。これは Kumakura 法による解析において、 k_{loss} が式 (4) に示すような多項式のうち、 C_{PET} 、つまり、TAC のデータそのものの係数の逆数から計算されるためによるものであると考えられる。このことは同じ Kumakura 法の式でも今回ノイズの少なかった C_p の積分の項から推定された V_T におけるバラつきが小さかったことから説明できる。これらのシステムティックな理由から、 k_{loss} はノイズの影響を強く受け、その値が大きくバラついたと考

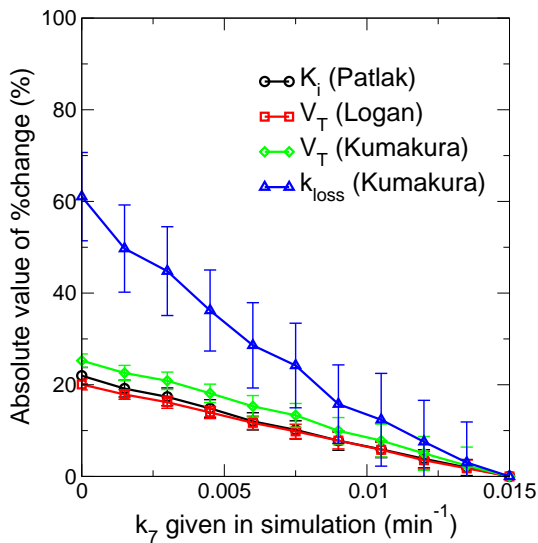


図 70 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

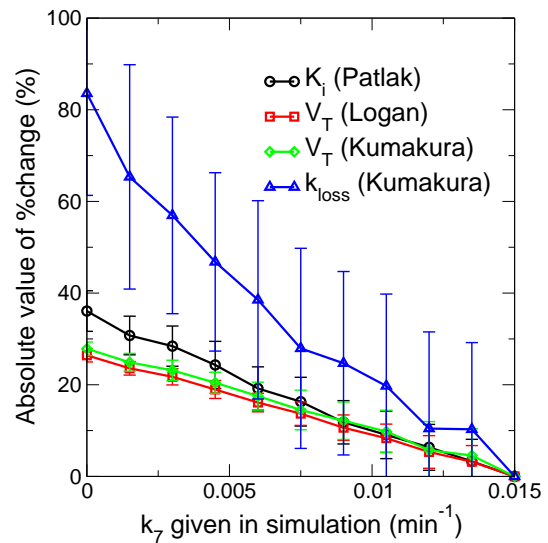


図 71 k_7 を減少させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

えられる。

また、Kumakura 法で推定された V_T 、 k_{loss} にはノイズの影響による過小評価または過大評価がみられ、そのようなバイアスが生じた結果、 k_7 の減少及び k_9^{dopac} の増加に対する推定値の変化%の低下がみられた。一般的に線形の最小二乗法では x 軸にノイズを含む項が存在すると、推定値にバイアスが生じるといわれている。Kumakura 法においても、x 軸にノイズを含む C_{PET} が存在するため、このようなバイアスが生じ、検出感度が低下したと考えられる。従って、今回想定したような推定値画像を作成する際に Kumakura 法を用いる場合には、ノイズによるバイアスが存在することを考慮して結果を解釈するべきであるといえる。

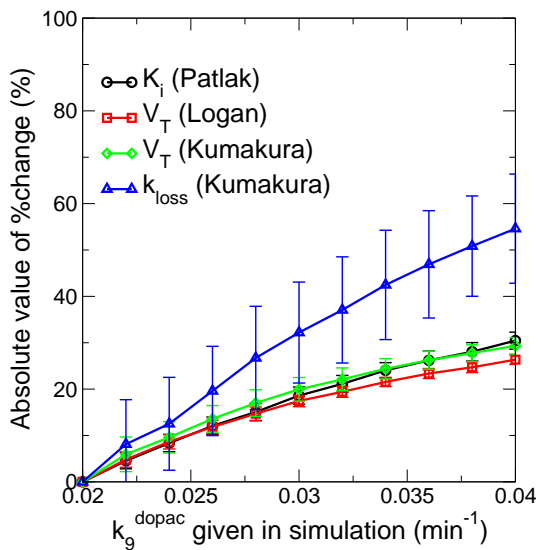


図 72 k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=30$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

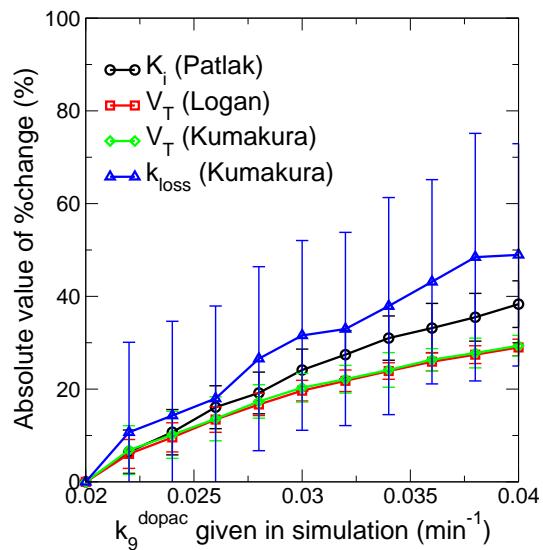


図 73 k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、ノイズあり、SD を半分にしたとき、凡例は図 34 と同じ)

6.5 結論

本研究ではドーパミン合成能、貯蔵能、代謝の変化に対する推定して得られたマクロパラメータの検出感度に、実際の PET 撮像、特に推定値画像を作成した場合に生じるノイズが及ぼす影響を評価することを目的とした。そのために、DF model でシミュレーションしたドーパミン合成能、貯蔵能、代謝が変化したときの TAC にノイズを付加して、5 章と同様の評価を実施した。その結果、1-pixel 当たり生じるノイズの存在する状況では k_{loss} の有意な変化がみられなく、 k_{loss} が推定値画像による評価に適さないことが示唆された。一方で、 K_i 及び V_T の k_3 , k_7 , k_9^{dopac} に対する変化量にはその値が小さくなるなどのノイズによる影響がみられなく、PET 撮像データに大きいノイズがみられる場合や推定値画像により、ドーパミン合成能、貯蔵能、及び代謝の評価を行う場合には、 K_i や V_T を用いる方が有効であると考えられる。

7. 研究全体のまとめ

本研究では $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査において行われている動態解析に関して、推定されたマクロパラメータへのドーパミン代謝の影響及びマクロパラメータのドーパミン合成能、貯蔵能、代謝の変化に対する検出感度を評価するために、ドーパミンの動態を詳細に記述したコンパートメントモデル、Detailed FDOPA kinetic model (DF model) を構築した。まずここでは構築した DF model によるシミュレーションの妥当性、限界、有用性について述べる。

2章で述べたように、ドーパミンの代謝、貯蔵に対してコンパートメントモデルを仮定することで、それらの動態を十分に表現することが可能であることが先行研究で示されている [47, 48]。DF model はこれらの先行研究で用いられているモデルを包括するモデルであり、ドーパミンの動態を表現するものとしては妥当なモデルであると考えられる。

本研究では健常なサルに対して $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像を行って得た、線条体における TAC を基にして、それと同じような形になるようシミュレーションした TAC を基準とした。基準となる TAC をシミュレーションする際には、以下の3種類の値を与えた。

1. サルの $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像で得た TAC に対し、コンパートメントモデル解析を行って推定した値 (K_1^D , K_1^M , k_2^D , k_2^M , k_3)
2. 文献値 [50] を参考にして与えた値 (k_9^{dopac} , k_9^{hva} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva})
3. 生理学的に逸脱しない範囲で、サルの線条体における TAC と同じ形になるよう設定した値 (k_7 , k_8)

1, 2 で示したように、本シミュレーションでは実データの解析で得られた値や過去の研究で得られた文献値を与えており、その値はドーパミン動態における変化をシミュレーションする際の基準としては妥当なものであると考えられる。3 に該当するドーパミンの貯蔵に関するパラメータに関しても3章の考察で述べたとおり、先行研究で見積もられた範囲で、かつ、実際に $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像を行って得られたサルの線条体の TAC に沿った値を設定している。これらの値は実

際の動態から逸脱していない値であり、ドーパミンの動態における変化をシミュレーションするという目的の上ではその基準として十分妥当なものであると考えられる。

ドーパミン合成能、貯蔵能、代謝が変化したときの TAC のシミュレーションにおいて、本研究では基準値を 100% として、0 ~ 100%、または、100% ~ 200% の範囲でパラメータを変化させてモデルに与え、シミュレーションを行った。特に 5 章及び 6 章においては、パーキンソン病で起こる変化を想定したシミュレーションを行った。一方で、パーキンソン病患者等の線条体において各パラメータ ($k_3, k_7, k_9^{\text{dopac}}, k_9^{\text{hva}}, k_{11}^{\text{dopac}}, k_{11}^{\text{hva}}$) が実際にどのような範囲で変化するかについては未知であり、実際の線条体において本研究で設定した範囲で各パラメータの値が変化するかどうか不明である。しかし、ドーパミン合成能 (k_3) 及び貯蔵能 (k_7) がパーキンソン病で低下することは過去の研究によりわかっており、本研究はそれらの知見に基づいている。それらの値が負の値になるまで低下する (基準値を 100% とした時に基準値の 0% より低い値にまで低下する) ことは有り得なく、実際のパーキンソン病の患者等においても k_3, k_7 といったパラメータは基準値に対して 0 ~ 100% の範囲内、つまり本研究で行ったシミュレーションの範囲で起こるため、実際にパーキンソン病の患者においてドーパミン合成能及び貯蔵能の低下が起きた場合についても、本研究で得られたそれらの低下に対するマクロパラメータの検出感度の傾向に関する知見が当てはまると考えられる。また、ドーパミン代謝や代謝産物の組織外への流出 ($k_9^{\text{dopac}}, k_9^{\text{hva}}, k_{11}^{\text{dopac}}, k_{11}^{\text{hva}}$) の亢進に関して、各パラメータを基準値に対して 100 ~ 10000% の範囲で変化させた時においても、推定されたマクロパラメータの変化が単純増加あるいは単純減少であることがわかった (図 74、75)。これらの結果は、例え各パラメータが生理学的に逸脱する程の大きい値にまで増加したとしても、それに伴う推定されたマクロパラメータの変化やマクロパラメータの代謝亢進に対する検出感度の傾向は 4 章や 5 で得られた傾向と変わらないことが示唆している。さらに、 k_7 の減少及び k_9^{dopac} の増加が同時に起こった場合においても、それらの変化に対する各マクロパラメータの検出感度の変化が単純増加であり (図 76)、複数の経路の変化がみられた時においても同様の傾向がみられると考えられる。以上のことから、本研究で得られた

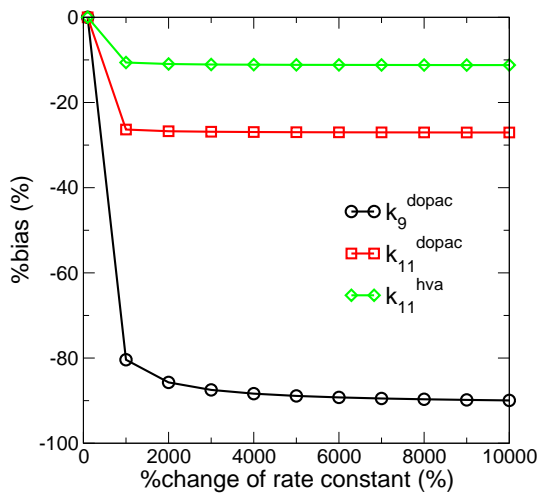


図 74 k_9^{dopac} , k_{11}^{dopac} , k_{11}^{hva} を大きく増加させた時の K_i 値のバイアス ($t^*=60$ min、凡例は図 22 と同じ)

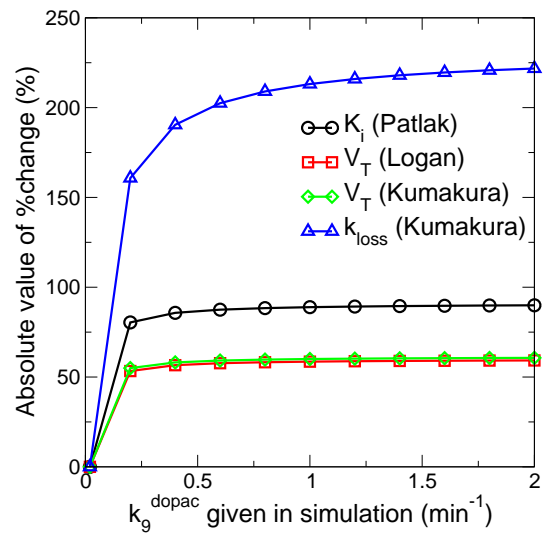


図 75 k_9^{dopac} を大きく増加させた時のマクロパラメータの変化% ($t^*=60$ min、凡例は図 34 と同じ)

ドーパミンの動態変化に対する各マクロパラメータのバイアス及び検出感度に関する知見は、実際にパーキンソン病の患者等に対して $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像を行い、得られたデータを動態解析した際にも同様な傾向がみられることが推論でき、本研究で得られた知見は $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET による疾患の診断において有用な解析法を選択するための材料になり得るだろう。

パーキンソン病以外の他の疾患におけるドーパミンの動態の変化に対しても、DF model によるシミュレーションを適用することが可能である。例えば、喫煙によりドーパミンの代謝に関わる酵素である monoamine oxidase(MAO) の活量が低下することが報告されている [59, 60]。また、統合失調症ではドーパミン合成に関わる dopa decarboxylase(DDC) の活量が上昇することも報告されている [61]。さらに、ドーパミン神経の機能不全がてんかんや注意欠陥多動性障害 (ADHD) でも起こることも報告されている [62, 21, 63]。従って、これらの疾患におけるドーパミンの動態の変化に関して評価、診断を行う際の解析法を選択においても、DF model によるシミュレーションは診断、評価を行う上での戦略を立てる

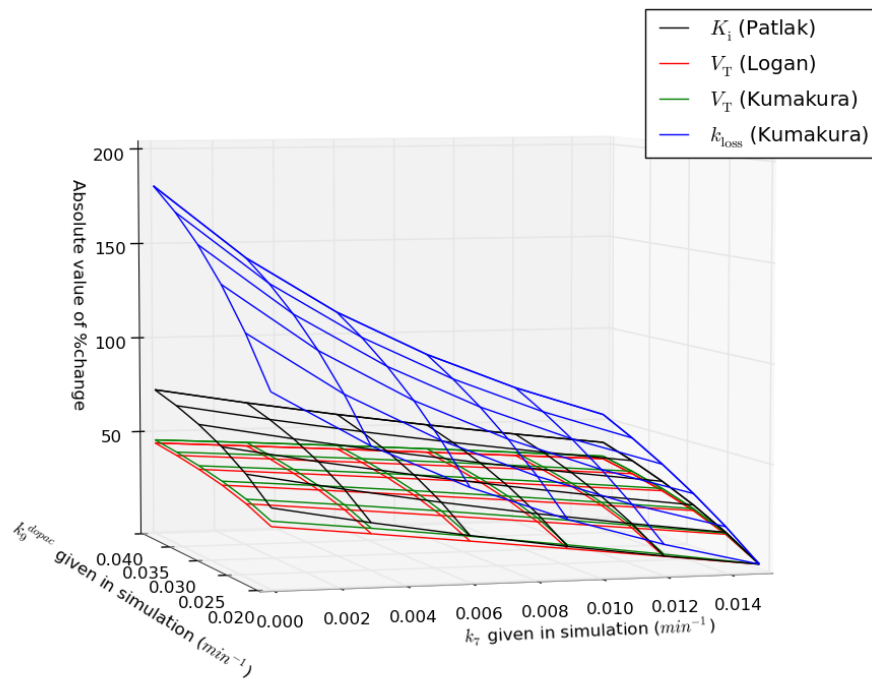


図 76 k_7 を減少させると同時に k_9^{dopac} を増加させた時のマクロパラメータの変化 %

上での判断材料を提示することができるだろう。

本研究の最終目的はパーキンソン病等の疾患における変化を感度よく捉えられる指標、つまり、疾患の診断に有用な指標を提示することである。そこで、4-6章の結果及び考察を総括し、どのパラメータが疾患の診断に有用であるかどうかについてここで述べる。

5章における評価により、パーキンソン病で起こるとされているドーパミン合成能の低下に対しては K_i 、 V_T が、ドーパミン貯蔵能の低下、ドーパミン代謝亢進に対しては k_{loss} がその変化を感度よく捉えることができることが示唆された。一方で、熊倉らのグループによって、パーキンソン病の患者の脳ではドーパミンの貯蔵能における障害が、ドーパの取り込み能 (K_i) のそれより顕著であることが示されている [28]。また、神経細胞の損傷度の異なるパーキンソン病モデルサルに対し、シナプス小胞へのドーパミン輸送を司る VMAT2 に結合する [^{11}C]DTBZ、ドーパミントランスポーターに結合する [^{11}C]WIN 35,428、ドーパミン D_2 受容体に結合する [^{11}C]ラクロプライドといった3種類のトレーサーによる PET 撮像を行った研究において、[^{11}C]DTBZ の結合能の低下が他のトレーサーの結合能の低下に先行して起こることが示されている [41]。これらの知見はパーキンソン病の初期段階においてドーパミンの貯蔵能の低下が重要なイベントであることを示唆している。また、ドーパミンの代謝に関しても無症候性及び症候性のパーキンソン病モデルサルによる検証がなされており、無症候性のサルにおいても代謝亢進がみられたという結果から、パーキンソン病の発症においてドーパミンの代謝亢進も重要なイベントであることが示唆されている [43]。これらの先行研究における知見と本研究における知見により、Kumakura 法で推定された k_{loss} がパーキンソン病の発症前及び初期段階におけるドーパミンの貯蔵、代謝の変化を捉えることができ、パーキンソン病の初期、早期診断に有用であると考えられる。

しかしながら、6章で示したように、図 40 のように画素毎に解析を行い、推定値画像を作成した場合などの大きいノイズが存在するケースでは k_{loss} のドーパミン貯蔵及び代謝の変化に対する検出感度が低下し、値のバラつきが大きくなる。一方、 K_i や V_T も k_{loss} 程ではないが、中程度にドーパミンの貯蔵や代謝の変化を

捉えることができている。これらの結果より、推定値画像による評価を行った場合などのノイズが大きい状況においては K_i や V_T が有用であると考えられる。ただし、4章で示したように K_i はドーパミンの代謝、代謝物の流出の影響を受けて値が変化するため、 K_i を取り込み定数として合成能及び貯蔵能の評価に用いる場合には、単純に取り込み、合成能、貯蔵能の指標として解釈するのではなく、代謝の影響を加味して解釈すべきである。本研究で得られた知見を基に K_i 、 V_T 、 k_{loss} といった3種類のパラメータの特徴を表6にまとめた。

本研究ではパーキンソン病で起こるとされているドーパミン合成能の低下、貯蔵能の低下、代謝亢進(図77)が起きた時の Time-Activity Curve(TAC) をシミュレーションし、それらの変化に対する推定したマクロパラメータの検出感度を評価した。その結果、貯蔵能の低下及び代謝亢進が起こるパーキンソン病の初期・早期における診断では Kumakura 法で推定した k_{loss} が有用であることが示唆された。一方で、ドーパミン合成能の評価や図40のように画素毎にマクロパラメータを推定する場合においては Patlak 法で推定した K_i や Logan 法や Kumakura 法で推定した V_T が有用であることが示唆された。以上の結論をまとめた図を図78に示す。

表 6 各マクロパラメータの特徴

マクロパラメータ (解析法)	ドーパミン動態の変化に対する検出感度 合成能の低下 貯蔵能の低下 代謝亢進	ノイズに対する強さ	備考
K_i (Patlak)	○ △ △	○	合成能の評価に適している。代謝の影響によって値が変化するため、解釈に注意が必要。
V_T (Logan)	△ △ △	○	図 40 のように画素毎の計算を行い、パーキンソン病初期の診断を行う場合に適している。
V_T (Kumakura)	△ △ △	△	図 40 のように画素毎の計算を行い、パーキンソン病初期の診断を行う場合に適している。ただし、推定値にノイズによるバイアスが見られるため、注意が必要。
k_{loss} (Kumakura)	× ○ ○	×	ROI 解析を行って部位毎の評価をする上では、パーキンソン病の初期における診断に用いるパラメータとして最適。

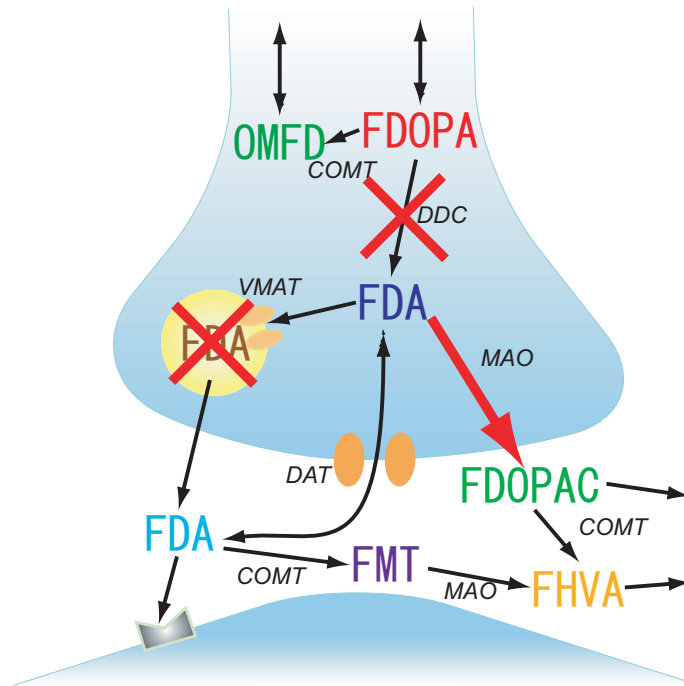


図 77 パーキンソン病で起こる変化

最後に、本研究の今後の展開及び将来の展望について述べる。

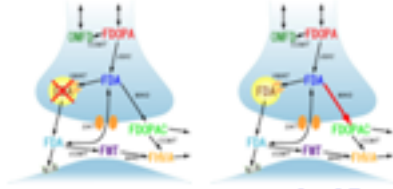
V_T や k_{loss} などといった、ドーパミンの代謝や代謝産物の流出を考慮したパラメータの解析法が新しく提案されているが [25, 26, 27, 28, 29]、未だ $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査によるパーキンソン病等疾患の診断や評価においては、主に Patlak 法により推定される K_i が取り込み定数として利用されているのが現状である [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]。これらの現状に対して、本研究でドーパミン代謝及び代謝産物の流出が K_i の値に影響を及ぼすという知見、また、Kumakura 法で推定した k_{loss} がパーキンソン病の初期段階におけるドーパミンの貯蔵、代謝の変化を感度よく捉えられるという知見が示されることにより、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査における解析の方法及び推定された値による評価が見直され、従来より正しい解釈による、また、従来より精度の高い疾患の診断が行われることが期待できる。

以上のように、詳細に動態を記述したモデル (DF model) によるシミュレーションは、臨床の現場における個々の患者に対する診断を支援、補助するものではな

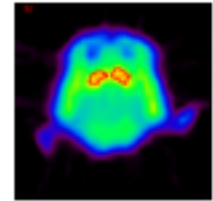
いが、本研究で行ったように疾患における変化に対する検出感度が優れた指標、つまり、検出感度の高い診断及びそれに懸かる解析のストラテジーを立てる材料を提供することができる。このようなシミュレーションがパーキンソン病に限らず他の神経疾患においても行われることで、神経疾患の画像診断における感度の更なる向上、及び、それら画像診断に関する臨床研究が促進されることが期待できる。

また、DF model や本研究で得られた知見を起点として、新たなモデルや解析法を開発することもできるだろう。例えばパーキンソン病で重要となる貯蔵能の変化を独立に評価できるモデルとして図 79 のようなモデルを考えることができる。さらに、その際開発したモデルや解析法で推定されたパラメータの検出感度の評価についても、DF model によるシミュレーションで行うことができるだろう。

初期・早期診断(ドーパミン貯蔵能、代謝の評価)では

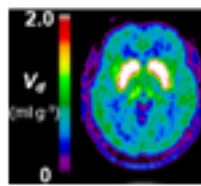
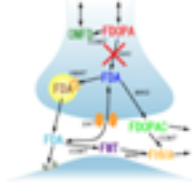


$$k_{loss}$$



ただし、ROI解析などによりノイズを抑える必要あり

ドーパミン合成能の評価、推定値画像での評価では



$$K_i, V_T$$

ただし、 K_i を利用する場合には代謝・代謝産物の流出の影響
加味して解釈すべき

図 78 パーキンソン病の診断に適したマクロパラメータ

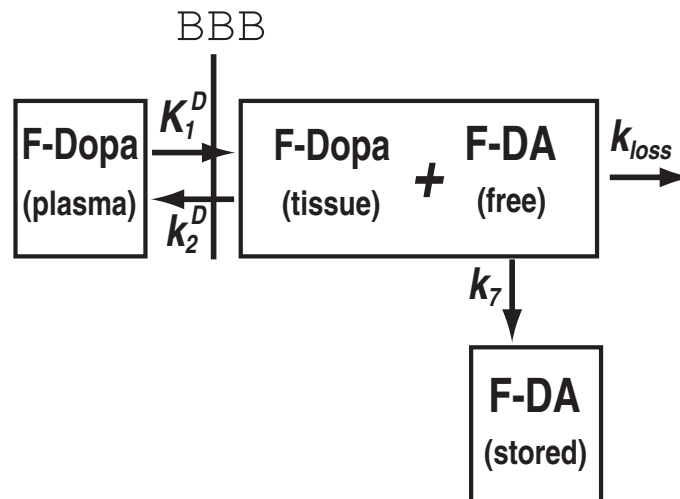


図 79 新たなモデルの例

8. 結論

本研究では、

- Patlak 法で推定される取り込み定数 K_i における代謝、代謝産物の流出の影響
- 既存解析法で推定されたマクロパラメータの疾患で起こるドーパミン貯蔵及び代謝の変化に対する感度

について評価し、主にパーキンソン病の診断において $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査を利用する際に、どのような解析法を選択し、どのようなマクロパラメータを推定して疾患を評価すべきかを明らかにすることを目的として、ドーパミンの動態を詳細に記述したコンパートメントモデル、Detailed FDOPA kinetic model (DF model) を構築した。そして、サル $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 撮像で取得したデータを基にして、ドーパミンの合成能、貯蔵能、代謝、代謝産物の組織外への流出が変化したときの TAC をシミュレーションし、それらを既存解析法 (Patlak 法、Logan 法、Kumakura 法) で解析して推定されたマクロパラメータを比較した。DF model によるドーパミン代謝及び代謝産物の組織外への流出が変化した時の TAC のシミュレーション及びそれらの TAC の Patlak 法による解析により、本来 Patlak 法において仮定をおいて無視している、ドーパミンの代謝及び代謝産物の流出の影響を受けて、推定される取り込み定数 K_i の値が変化することが示された。この結果より、Patlak 法により推定された K_i を取り込み定数として疾患の評価、診断に利用する際には、ドーパミンの代謝や代謝産物の組織外への流出の影響も加味して、結果を解釈すべきである。

また、ドーパミンの合成能の低下、貯蔵能の低下、代謝亢進が起こったときの TAC のシミュレーション及び解析により、Kumakura 法で推定される k_{loss} がパーキンソン病の初期段階で起こるドーパミンの貯蔵能の低下及び代謝亢進を最も感度よく捉えられることが示唆された。しかし、推定値画像での評価を想定したノイズを含めたシミュレーション及び解析では、 k_{loss} のドーパミン貯蔵能の低下及び代謝亢進に対する検出感度が低下し、 k_{loss} の変化が有意でなくなることが示された。一方で、Patlak 法で推定される K_i や Logan 法、Kumakura 法で推定され

る V_T はドーパミンの合成能の低下を k_{loss} より感度よく捉えられることがわかった。また、 K_i や V_T はノイズに強く、ノイズの存在下においても感度よくドーパミンの合成能、貯蔵能、代謝の変化を捉えられた。これらの結果より、推定値画像による評価などのノイズの大きい状況でなければ、Kumakura 法で推定される k_{loss} はパーキンソン病の初期、早期診断に有用であることが示唆された。一方で、ドーパミンの合成能の評価や推定値画像によるパーキンソン病の評価においては、Patlak 法で推定される K_i や Logan 法、Kumakura 法で推定される V_T の方が有用であることが示唆された。

本研究で行った DF model によるシミュレーション及び解析は、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ PET 検査によるパーキンソン病、また、推定されたマクロパラメータの他の神経疾患におけるドーパミンの動態変化に対する検出感度を評価することが可能であり、診断の感度向上のためのストラテジーを立てる材料を提供するという形で、神経疾患の画像診断に貢献できるだろう。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究全体を通して様々なご助言・ご教示を頂きました、奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科生命機能計測学講座の湊小太郎教授に感謝の意を示します。湊先生には研究について鋭い視点でのご指摘を頂く一方で、研究者として何をどう考えればいいのかを考えさせるという形で、私の進むべき道を暗に示して頂きました。先生の下で学ばせて頂いた事は、研究者として研究をする上で非常に大きな糧となっていることを感じており、この博士論文の謝辞という文面を借りまして心より御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

本研究に関して、ゼミナール等で貴重なご意見・ご助言を頂きました、同大学情報科学研究科システム制御・管理講座の西谷紘一教授に心より御礼申し上げます。西谷先生には研究に関するご意見を頂くだけでなく、ゼミナール等での先生の前での発表を通じて、自らの研究をどのように発表すべきかを考える機会を頂きました。改めて感謝の意を示します。ありがとうございました。

本研究を計画、遂行し、論文に纏めるまでを通して、ご助言・ご教示を頂きました、同大学情報科学研究科放射線機器学講座（国立循環器病センター研究所放射線医学部）の飯田秀博教授に感謝の意を示します。飯田先生には研究において有益なご意見を頂くだけでなく、国立循環器病センターでの研究生活において多大なるご支援を頂きました。心より御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

研究室ゼミやゼミ以外で有益なご意見を頂くだけでなく、研究に対する姿勢に問題があった際にはお叱りを頂きました、同大学情報科学研究科生命機能計測学講座の杉浦忠男准教授に心より御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

また、研究室ゼミ等において研究に関するご助言・ご教示を頂きました、同大学情報科学研究科生命機能計測学講座の佐藤哲大助教、中尾恵助教に御礼申し上げます。

本研究を始める当初から論文に纏めるまで、研究全体に渡り、非常に手厚いご指導・ご教示を頂きました、同大学情報科学研究科放射線機器学講座の渡部浩司

准教授に感謝の意を示します。渡部先生には研究だけでなく、研究生活を過ごす中で思い悩むことがあった際にも、大変親身になってご助言、ご指導を頂きました。また、私が研究において失敗を繰り返していた際にも、非常に温かいフォローを頂きました。この場をお借りして心より御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

本研究に関して、医者視点でのご意見や本研究において実施した実験の内容についてご助言を頂くと共に、実験責任者としての心得をご教示頂きました、理化学研究所分子イメージング科学研究センター分子プローブ機能評価研究チームの林拓也先生に心より御礼申し上げます。

本研究を遂行し、論文に纏めるにあたって、非常に有益なご助言、ご意見を頂きました、東京大学先端科学技術研究センターの熊倉嘉貴先生、カロリンスカ研究所の生駒洋子先生、ジョンスホプキンス大学の Christopher J. Endres 先生、放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターの木村裕一先生に御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、ご助言、ご支援を頂きました、国立循環器病センター研究所放射線医学部の皆様に心より御礼申し上げます。さらに、博士前期課程での研究生生活も含めて、5年間の間にお世話になりました各機関の先生方に感謝の意を示します。

また、私が研究生生活を過ごす中で遊び相手または話し相手になり、精神的に支えて頂きました、先輩、同期、後輩、友人に心より御礼申し上げます。本当にありがとうございます。

最後に、私の学びたいという気持ちを尊重し、温かく、時に厳しく見守り、ここまで学ばせてくれた父、母、祖父、祖母、弟に心より感謝いたします。本当にここまでありがとうございました。

参考文献

- [1] 大西英雄, 松本政典, 田口正俊, 向井孝夫, 藤埜浩一, 村瀬研也, 篠原広行, 横井孝司, 渡部浩司, 飯田秀博, 松田博史. 放射線技術学シリーズ 核医学検査技術学 改訂2版, 第4章 核医学技術, pp. 96–190. オーム社, 2008.
- [2] P. Cumming, B. E. Boyes, W. R. W. Martin, M. Adam, J. Grierson, T. Ruth, and E. G. McGeer. The metabolism of [^{18}F]6-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine in the hooded rat. *J. Neurochem.*, Vol. 48, pp. 601–608, 1987.
- [3] G. Firnau, S. Sood, R. Chirakal, C. Nahmias, and E. S. Garnett. Cerebral metabolism of 6-[^{18}F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine in the primate. *J. Neurochem.*, Vol. 48, pp. 1077–1082, 1987.
- [4] J. R. Cooper, F. E. Broom, and R. H. Roth. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, chapter 9 Dopamine, pp. 197–234. Oxford University Press, 2003.
- [5] SC Huang, DC Yu, JR Barrio, S Grafton, WP Melega, JM Hoffman, N Satyamurthy, JC Mazziotta, and ME Phelps. Kinetics and modeling of L-6-[^{18}F]fluoro-dopa in human positron emission tomographic studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 11, No. 6, pp. 898–913, 1991.
- [6] H Kuwabara, P Cumming, J Reith, G Léger, M Diksic, AC Evans, and A Gjedde. Human striatal L-dopa decarboxylase activity estimated in vivo using 6-[^{18}F]fluoro-dopa and positron emission tomography: error analysis and application to normal subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 13, No. 1, pp. 43–56, 1993.
- [7] L. Wahl and C. Nahmias. Modeling of fluorine-18-6-fluoro-L-dopa in humans. *J. Nucl. Med.*, Vol. 37, pp. 432–437, 1996.

- [8] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, and J. D. Fenstermacher. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 3, pp. 1–7, 1983.
- [9] C. S. Patlak and R. G. Blasberg. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. generalizations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 5, pp. 584–590, 1985.
- [10] W. R. Martin, M. R. Palmer, C. S. Patlak, and D. B. Calne. Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, Vol. 26, No. 4, pp. 535–42, 1989.
- [11] P. K. Morrish, G. V. Sawle, and D. J. Brooks. Clinical and [^{18}F] dopa PET findings in early Parkinson’s disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, Vol. 59, No. 6, pp. 597–600, 1995.
- [12] P. Cumming and A. Gjedde. Compartmental analysis of dopa decarboxylation in living brain from dynamic positron emission tomograms. *Synapse*, Vol. 29, No. 1, pp. 37–61, 1998.
- [13] R. de la Fuente-Fernández, P. K. Pal, F. J. Vingerhoets, A. Kishore, M. Schulzer, E. K. Mak, T. J. Ruth, B. J. Snow, D. B. Calne, and A. J. Stoessl. Evidence for impaired presynaptic dopamine function in parkinsonian patients with motor fluctuations. *J. Neural. Transm.*, Vol. 107, No. 1, pp. 49–57, 2000.
- [14] K. Ito, A. Nagano-Saito, T. Kato, Y. Arahata, A. Nakamura, Y. Kawasumi, K. Hatano, Y. Abe, T. Yamada, T. Kachi, and D. J. Brooks. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson’s disease with dementia: a 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*, Vol. 125, No. 6, pp. 1358–1365, 2002.
- [15] Y. Kumakura, E. H. Danielsen, A. Reilhac, A. Gjedde, and P. Cumming. Levodopa effect on [^{18}F]fluorodopa influx to brain: normal volunteers and

- patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, Vol. 110, No. 3, pp. 188–195, 2004.
- [16] A. L. Cheesman, R. A. Barker, S. J G Lewis, T. W. Robbins, A. M. Owen, and D. J. Brooks. Lateralisation of striatal function: evidence from ^{18}F -dopa PET in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, Vol. 76, No. 9, pp. 1204–1210, 2005.
- [17] P. Piccini, N. Pavese, P. Hagell, J. Reimer, A. Björklund, W. H. Oertel, N. P. Quinn, D. J. Brooks, and O. Lindvall. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain*, Vol. 128, No. 12, pp. 2977–2986, 2005.
- [18] R. Hilker, A. V. Thomas, J. C. Klein, S. Weisenbach, E. Kalbe, L. Burghaus, A. H. Jacobs, K. Herholz, and W. D. Heiss. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, Vol. 65, No. 11, pp. 1716–22, 2005.
- [19] T. Ishikawa, V. Dhawan, T. Chaly, W. Robeson, A. Belakhlef, F. Mandel, R. Dahl, C. Margouleff, and D. Eidelberg. Fluorodopa positron emission tomography with an inhibitor of catechol-O-methyltransferase: effect of the plasma 3-O-methyldopa fraction on data analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 16, No. 5, pp. 854–63, 1996.
- [20] S. McGowan, A. D. Lawrence, T. Sales, D. Quested, and P. Grasby. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [^{18}F]fluorodopa study. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 61, No. 2, pp. 134–142, Feb 2004.
- [21] V. Bouilleret, F. Semah, A. Biraben, D. Taussig, F. Chassoux, A. Syrota, and M. J. Ribeiro. Involvement of the basal ganglia in refractory epilepsy: an 18F-fluoro-L-DOPA PET study using 2 methods of analysis. *J. Nucl. Med.*, Vol. 46, No. 3, pp. 540–547, Mar 2005.

- [22] Y. Takagi, J. Takahashi, H. Saiki, A. Morizane, T. Hayashi, Y. Kishi, H. Fukuda, Y. Okamoto, M. Koyanagi, M. Ideguchi, H. Hayashi, T. Imazato, H. Kawasaki, H. Suemori, S. Omachi, H. Iida, N. Itoh, N. Nakatsuji, Y. Sasai, and N. Hashimoto. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a parkinson primate model. *J. Clin. Invest.*, Vol. 115, No. 1, pp. 102–109, Jan 2005.
- [23] P. Cumming, H. Kuwabara, and A. Gjedde. A kinetic analysis of 6- ^{18}F fluoro-L-dihydroxyphenylalanine metabolism in the rat. *J. Neurochem.*, Vol. 63, No. 5, pp. 1675–1682, 1994.
- [24] J. E. Holden, D. Doudet, C. J. Endres, G. L-Y. Chan, K. S. Morrison, F. J. G. Vingerhoets, B. J. Snow, B. D. Pate, V. Sossi, K. R. Buckley, and T. J. Ruth. Graphical analysis of 6-fluoro-L-dopa trapping: Effect of inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J. Nucl. Med.*, Vol. 38, pp. 1568–1574, 1997.
- [25] V. Sossi, D. J. Doudet, and J. E. Holden. A reversible tracer analysis approach to the study of effective dopamine turnover. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 21, pp. 469–476, 2001.
- [26] V. Sossi, R. de La Fuente-Fernández, J. E. Holden, D. J. Doudet, J. McKenzie, A. J. Stoessl, and T. J. Ruth. Increase in dopamine turnover occurs early in Parkinson’s disease: evidence from a new modeling approach to PET ^{18}F -fluorodopa data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 22, No. 2, pp. 232–9, 2002.
- [27] V. Sossi, R. de la Fuente-Fernández, J. E. Holden, M. Schulzer, T. J. Ruth, and J. Stoessl. Changes of dopamine turnover in the progression of Parkinson’s disease as measured by positron emission tomography: their relation to disease-compensatory mechanisms. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 24, No. 8, pp. 869–76, 2004.

- [28] Y. Kumakura, A. Gjedde, E. H. Danielsen, S. Christensen, and P. Cumming. Dopamine storage capacity in caudate and putamen of patients with early Parkinson's disease: correlation with asymmetry of motor symptoms. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 26, pp. 358–370, 2006.
- [29] Y. Kumakura, P. Cumming, I. Vernaleken, H. G. Buchholz, T. Siessmeier, A. Heinz, T. Kienast, P. Bartenstein, and G. Gründer. Elevated [^{18}F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [^{18}F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J. Neurosci.*, Vol. 27, No. 30, pp. 8080–7, 2007.
- [30] Y. Kumakura, I. Vernaleken, H.-G. Buchholz, P. Borghammer, E. Danielsen, G. Grnder, A. Heinz, P. Bartenstein, and P. Cumming. Age-dependent decline of steady state dopamine storage capacity of human brain: An FDOPA PET study. *Neurobiol Aging*, Jun 2008.
- [31] J. Logan, J. S. Fowler, N. D. Volkow, A. P. Wolf, S. L. Dewey, D. J. Schlyer, R. R. MacGregor, R. Hitzemann, B. Bendriem, and S. J. Gatley. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 10, No. 5, pp. 740–7, 1990.
- [32] S. Kawatsu, T. Kato, A. Nagano-Saito, K. Hatano, K. Ito, and T. Ishigaki. New insight into the analysis of 6- ^{18}F fluoro-L-dopa PET dynamic data in brain tissue without an irreversible compartment: comparative study of the Patlak and Logan analyses. *Radiat. Med.*, Vol. 21, No. 1, pp. 47–54, 2002.
- [33] Y. Kumakura, I. Vernaleken, G. Grunder, P. Bartenstein, A. Gjedde, and P. Cumming. PET studies of net blood-brain clearance of FDOPA to human brain: age-dependent decline of [^{18}F]fluorodopamine storage capacity. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 25, pp. 807–819, 2005.

- [34] K. Lloyd and O. Hornykiewicz. Parkinson's disease: activity of l-dopa decarboxylase in discrete brain regions. *Science*, Vol. 170, No. 963, pp. 1212–1213, Dec 1970.
- [35] A. Gjedde, G. C. Léger, P. Cumming, Y. Yasuhara, A. C. Evans, M. Guttman, and H. Kuwabara. Striatal L-dopa decarboxylase activity in parkinson's disease in vivo: implications for the regulation of dopamine synthesis. *J. Neurochem.*, Vol. 61, No. 4, pp. 1538–41, 1993.
- [36] T. Ishikawa, V. Dhawan, T. Chaly, C. Margouleff, W. Robeson, J. R. Dahl, F. Mandel, P. Spetsieris, and D. Eidelberg. Clinical significance of striatal dopa decarboxylase activity in Parkinson's disease. *J. Nucl. Med.*, Vol. 37, No. 2, pp. 216–222, 1996.
- [37] T. M. Vander Borght, A. A. Sima, M. R. Kilbourn, T. J. Desmond, D. E. Kuhl, and K. A. Frey. [³H]methoxytetraabenazine: a high specific activity ligand for estimating monoaminergic neuronal integrity. *Neuroscience*, Vol. 68, No. 3, pp. 955–962, 1995.
- [38] K. A. Frey, R. A. Koeppe, M. R. Kilbourn, T. M. Vander Borght, R. L. Albin, S. Gilman, and D. E. Kuhl. Presynaptic monoaminergic vesicles in parkinson's disease and normal aging. *Ann. Neurol.*, Vol. 40, No. 6, pp. 873–884, 1996.
- [39] C. S. Lee, A. Samii, V. Sossi, T. J. Ruth, M. Schulzer, J. E. Holden, J. Wudel, P. K. Pal, R. de la Fuente-Fernandez, D. B. Calne, and A. J. Stoessl. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, Vol. 47, No. 4, pp. 493–503, 2000.
- [40] V. Sossi, R. de la Fuente-Fernández, M. Schulzer, A. R. Troiano, T. J. Ruth, and A. J. Stoessl. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in

- Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol.*, Vol. 62, No. 5, pp. 468–74, 2007.
- [41] M. K. Chen, H. Kuwabara, Y. Zhou, R. J. Adams, J. R. Brasic, J. L. McGlothlan, T. Verina, N. C. Burton, M. Alexander, A. Kumar, D. F. Wong, and T. R. Guilarte. VMAT2 and dopamine neuron loss in a primate model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, Vol. 105, No. 1, pp. 78–90, Apr 2008.
- [42] O. Hornykiewicz and S. J. Kish. Biochemical pathophysiology of parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, Vol. 45, pp. 19–34, 1987.
- [43] C Piffl and O Hornykiewicz. Dopamine turnover is upregulated in the caudate/putamen of asymptomatic MPTP-treated rhesus monkeys. *Neurochem. Int.*, Vol. 49, No. 5, pp. 519–24, 2006.
- [44] J. C. Dreher, A. Meyer-Lindenberg, P. Kohn, and K. F. Berman. Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 105, No. 39, pp. 15106–15111, 2008.
- [45] 松原佳亮. ^{18}F -dopa を用いた PET データ解析の高精度化に関する研究. Master's thesis, 奈良先端科学技術大学院大学, 2007.
- [46] B. H. C. Westerink and S. J. Spaan. Estimation of the turnover of 3-methoxytyramine in the rat striatum by HPLC with electrochemical detection: Implications for the sequence in the cerebral metabolism of dopamine. *J. Neurochem.*, Vol. 38, pp. 342–347, 1982.
- [47] P. Deep, A. Gjedde, and P. Cumming. On the accuracy of an ^{18}F FDOPA compartmental model: evidence for vesicular storage of ^{18}F fluorodopamine in vivo. *J. Neurosci. Methods*, Vol. 76, pp. 157–165, 1997.
- [48] C. J. Endres, O. T. DeJesus, H. Uno, D. J. Doudet, R. J. Nickles, and J. E. Holden. Time profile of cerebral ^{18}F 6-fluoro-L-dopa metabolites in nonhu-

- man primate: implications for the kinetics of therapeutic L-dopa. *Front. Biosci.*, Vol. 9, pp. 505–512, 2004.
- [49] N. Kudomi, E. Choi, S. Yamamoto, H. Watabe, K. M. Kim, M. Shidahara, M. Ogawa, N. Teramoto, E. Sakamoto, and H. Iida. Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, Vol. 50, No. 1, pp. 70–73, 2003.
- [50] P. Cumming, F. Yokoi, A. Chen, P. Deep, A. Dagher, D. Reutens, F. Kapczinski, D. F. Wong, and A. Gjedde. Pharmacokinetics of radiotracers in human plasma during positron emission tomography. *Synapse*, Vol. 34, No. 2, pp. 124–34, 1999.
- [51] S. Takikawa, V. Dhawan, T. Chaly, W. Robeson, R. Dahl, I. Zanzi, F. Mandel, P. Spetsieris, and D. Eidelberg. Input functions for 6-[fluorine-18]fluorodopa quantitation in parkinsonism: comparative studies and clinical correlations. *J Nucl Med*, Vol. 35, No. 6, pp. 955–63, 1994.
- [52] D. J. Doudet, C. A. McLellan, R. Carson, H. R. Adams, H. Miyake, T. G. Aigner, R. T. Finn, and R. M. Cohen. Distribution and kinetics of 3-O-methyl-6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa in the rhesus monkey brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 11, No. 5, pp. 726–34, 1991.
- [53] J. R. Barrio, S. C. Huang, D. C. Yu, W. P. Melega, J. Quintana, S. R. Cherry, A. Jacobson, M. Namavari, N. Satyamurthy, and M. E. Phelps. Radiofluorinated l-m-tyrosines: new in-vivo probes for central dopamine biochemistry. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 16, No. 4, pp. 667–678, Jul 1996.
- [54] W. P. Melega, S. T. Grafton, S. C. Huang, N. Satyamurthy, M. E. Phelps, and J. R. Barrio. L-6-[¹⁸F]fluoro-dopa metabolism in monkeys and humans: Biochemical parameters for the formulation of tracer kinetic models with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 11, pp. 890–897, 1991.

- [55] D. C. Yu, S. C. Huang, J. R. Barrio, and M. E. Phelps. The assessment of the non-equilibrium effect in the 'Patlak analysis' of Fdopa PET studies. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 40, pp. 1243–1254, 1995.
- [56] S. Pajevic, M. E. Daube-Witherspoon, S. L. Bacharach, and R. E. Carson. Noise characteristics of 3-d and 2-d pet images. *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 17, No. 1, pp. 9–23, 1998.
- [57] H. Watabe, C. J. Endres, A. Breier, B. Schmall, W. C. Eckelman, and R. E. Carson. Measurement of dopamine release with continuous infusion of [11c]raclopride: optimization and signal-to-noise considerations. *J. Nucl. Med.*, Vol. 41, No. 3, pp. 522–530, Mar 2000.
- [58] M. Shidahara, H. Watabe, K. M. Kim, N. Kudomi, H. Ito, and H. Iida. Optimal scan time of oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann. Nucl. Med.*, Vol. 22, No. 8, pp. 667–675, Oct 2008.
- [59] J. S. Fowler, N. D. Volkow, G. J. Wang, N. Pappas, J. Logan, R. MacGregor, D. Alexoff, C. Shea, D. Schlyer, A. P. Wolf, D. Warner, I. Zezulkova, and R. Cilento. Inhibition of monoamine oxidase b in the brains of smokers. *Nature*, Vol. 379, No. 6567, pp. 733–736, Feb 1996.
- [60] J. S. Fowler, N. D. Volkow, G. J. Wang, N. Pappas, J. Logan, C. Shea, D. Alexoff, R. R. MacGregor, D. J. Schlyer, I. Zezulkova, and A. P. Wolf. Brain monoamine oxidase a inhibition in cigarette smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 93, No. 24, pp. 14065–14069, Nov 1996.
- [61] J. Reith, C. Benkelfat, A. Sherwin, Y. Yasuhara, H. Kuwabara, F. Andermann, S. Bachneff, P. Cumming, M. Diksic, S. E. Dyve, P. Etienne, A. C. Evans, S. Lal, M. Shevell, G. Savard, D. F. Wong, G. Chouinard, and A. Gjedde. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of pa-

tients with psychosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 91, No. 24, pp. 11651–11654, Nov 1994.

- [62] A. Biraben, F. Semah, M-J. Ribeiro, G. Douaud, P. Remy, and A. Depaulis. Pet evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology*, Vol. 63, No. 1, pp. 73–77, Jul 2004.
- [63] A. G. Ludolph, J. Kassubek, K. Schmeck, C. Glaser, A. Wunderlich, A. K. Buck, S. N. Reske, J. M. Fegert, and F. M. Mottaghy. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F fluorophenyl-l-alanine PET study. *Neuroimage*, Vol. 41, No. 3, pp. 718–727, Jul 2008.

付録

A. 研究業績

学術論文

査読論文

- 松原佳亮, 渡部浩司, 林拓也, 湊小太郎, 飯田秀博; [^{18}F]FDOPA PET データの Patlak 解析により推定された取り込み定数のバイアス評価: [^{18}F]FDOPA 代謝産物の影響, 生体医工学, Vol. 48, No. 1, pp. 66-74, 2010

国際会議発表 (査読あり)

- Keisuke Matsubara, Hiroshi Watabe, Takuya Hayashi, Kotaro Minato, Hidehiro Iida; Evaluation of sensitivity of kinetic parameter by altering [^{18}F]F-Dopa metabolism pathways: Simulations study in basis of F-Dopa model with detail metabolism., Neuroreceptor mapping 2008, July 18, pp. T70, 2008
- Keisuke Matsubara, Hiroshi Watabe, Yoko Ikoma, Takuya Hayashi, Kotaro Minato, Hidehiro Iida; Evaluation of sensitivity of kinetic macro-parameters to changes in [^{18}F]fluorodopamine storage and metabolism in the striatum., Brain PET 2009, June 30, pp. S323, 2009

国内研究発表

- 松原佳亮, 大田洋一郎, 三宅義徳, 石田良雄, 渡部浩司, 飯田秀博; [^{18}F]F⁻ を出発物質とする高比放射能 [^{18}F]F₂ 自動合成装置の開発, 第 46 回日本核医学会学術総会, November 9, pp. 210, 2006
- 松原佳亮, 渡部浩司, 飯田秀博, 湊小太郎; コンプリートモデルを用いた [^{18}F]F-Dopa データ解析におけるバイアスの評価, 第 47 回日本核医学会学術総会, November 4, pp. 260, 2007

- 松原佳亮, 渡部浩司, 岩西雄大, 合瀬恭幸, 林拓也, 三宅義徳, 湊小太郎, 飯田秀博; [^{18}F]F-Dopa PET 動態解析における推定パラメータの生理学的変化に対する感度の評価, 第 48 回日本核医学会学術総会, October 26, pp. 304, 2008
- 松原佳亮, 渡部浩司, 林拓也, 湊小太郎, 飯田秀博; [^{18}F]F-Dopa PET データの Patlak 解析により推定された取り込み定数のバイアス評価, 生体医工学シンポジウム, September 19, 2009
- 松原佳亮, 渡部浩司, 飯田秀博, 湊小太郎; [^{18}F]F-Dopa PET 動態解析における推定パラメータに及ぼすノイズの影響, 第 49 回日本核医学会学術総会, October 1, pp. 247, 2009