

高エネルギー医学研究センターの研究活動[2000]

(1) 基礎研究

分子イメージング研究部門が基礎研究を行うセクションとして新設されて1年あまり、センター棟の建設にともなう約半年のRI実験停止期間や新実験室への設備の移設作業などによって多くの研究が中断を余儀なくされたにも関わらず、研究者の努力によって今年度も充実した成果を得ることができた。内容としては11年度に引き続きがんの分子イメージング、脳の生理イメージングを実現するための基礎研究を行った。

基礎研究には、職員4名(常勤、他科常勤、客員、非常勤)、大学院学生3名、研究員2名、その他1名が参加している。具体的研究テーマは、腫瘍代謝機構の解明、腫瘍低酸素診断薬剤の集積機序の解明、細胞増殖能診断薬剤の開発、腫瘍転移機構の解明、新鮮脳組織切片を用いた生理・代謝機能の解析である。このうち、低酸素組織診断薬剤の開発(藤林)、細胞増殖能診断薬剤の開発(脇)は、それぞれ米国ワシントン大学(セントルイス)ならびにNIH(ワシントンDC)との共同研究である。

<腫瘍代謝機構の解明>

C-11-acetate による腫瘍イメージングの意義について同じく膜合成に関与するとされる C-11-choline との比較検討を行った。Acetate では放射能は速やかに phosphatidylcholine(PC)にまで組み込まれ膜脂質合成基質として利用されているのに対して、choline は水溶性画分とくに未代謝の choline あるいは phosphocholine として細胞内に滞留していた。これらより C-11-acetate は膜合成を直接的に反映する腫瘍集積を示すのに対して、choline は膜合成への第一段階である細胞内への輸送ないしリン酸化速度を示すものであることが明らかとなった。この相違が臨床上どのような意味を持つかに興味を持たれる。

<腫瘍低酸素診断薬剤の集積機序の解明>

Cu-62 標識低酸素診断薬剤 Cu-ATSM を臨床適用し、腫瘍への良好な集積性を明らかにした(Takahashi, 2000)。また、腫瘍への選択的蓄積を利用した内用放射線治療を行うに適した放射性 Cu である Cu-64 を超小型サイクロトロンで製造するための基礎検討を開始し、良好な結果を得た。

<細胞増殖能診断薬剤の開発>

NIH との共同研究により、核酸誘導体による核酸合成を指標とする細胞増殖能の評価について検討を行った。放射性ヨウ素ならびに臭素標識体を得ることに成功し、基礎的評価を行っているところである。

< 腫瘍転移機構の解明 >

昨年度に引き続き、細胞間認識に重要な働きをしている細胞膜表面糖鎖に関して検討を行い、糖鎖変化と細胞転移能との関連について詳細に検討した。これと関連して、ペプチドの生体内動態を糖鎖付加により制御することを目的として、カルシトニン、FGF、インターフェロン に種々の糖鎖を結合させた化合物について放射性ヨウ素標識・精製法を確立するとともに、それらのマウス体内分布を検討した。

< 新鮮脳組織切片を用いた生理・代謝機能の解析 >

前年度に引き続き、ラット新鮮脳組織切片における糖代謝を指標とした機能・病態解明を行った。ひとつは低酸素負荷後の再酸素化（虚血再灌流障害に準じる状態）におけるフリーラジカルの関与とそれに関連した治療法の評価について検討を行った。この障害に関連すると考えられるラジカルあるいは神経異常興奮を抑制するフリーラジカルスカベンジャーおよび NMDA レセプターアンタゴニストの効果を検討したところ、両者とも有効であった（Murara、2000）また、低酸素負荷のみの場合と低酸素+低グルコース負荷（虚血に相当）を比較したところ、フリーラジカルは低酸素のみの負荷においてその関与が大きく虚血負荷ではあまり関与は大きくないことが示された（Omata、2000）。

（2）臨床研究

< センター内の研究 >

PET の計測法に改良が加えられ、再構成法にも新たな開発がなされたため、その評価を行った。即ち **post-injection transmission** 法の精度（土田）や、**segmented attenuation correction/iterative reconstruction** 法の精度（杉本）及びその臨床的有用性を評価し（土田、西澤）、短時間で精度の高い計測が可能となったことを確認した。また前年度より継続して、FDG を用いた糖代謝計測における動脈入力関数の非観血的推定法に関して、食後血糖値の上昇による影響の検討や、高度先進医療における FDG-PET の病変検出率の検討を行った（土田）。

< 学内共同研究 >

前年度よりプロトコルを継続して共同研究を行っている臨床講座は、放射線科、口腔外科、整形外科、泌尿器外科、第一内科、第二内科、第三内科の7講座である。本年度より新たに産婦人科と共同研究を開始した。昨年あたりから高度先進医療として腫瘍症例に FDG-PET を活用する臨床各科が増加し、PET 検査の内訳に変化が見られる。ちなみに2000年1月から9ヶ月間における検査総数は240例で、1996年から1998年の年間平均228例

を大きく上回っている。しかしその半数に近い115例は高度先進医療として行われており、これは腫瘍症例176例中の65%を占めている。本年度は高エネルギー医学研究センター棟の新築に伴い、サイクロトロンが5ヶ月間休止し、総検査件数は223例にとどまった。うち腫瘍症例が165例と74%を占め、111例(50%)が高度先進医療として行われている。したがって研究プロトコールとして行われた症例は、腫瘍54例(うち12例はacetate)、脳、心臓など腫瘍以外58例であり、すでに腫瘍に関してFDG-PET検査が研究目的から一般の臨床検査として普及し始めていることを示している。今後もこのような傾向はますます加速されるものと考えられるが、十分に高度先進医療の時間枠を確保しながら、近い将来、使用可能になるであろう新たな腫瘍製剤の臨床研究も含めて研究枠を活用していかなければならない。

さて本年度における研究成果であるが、サイクロトロンが5ヶ月間休止したことや、研究者の交代などもあり新たな展開は少ない。しかし、これまでの症例の積み重ねにより新たな知見も得られつつある。従来、胸部異常影の良悪性の鑑別にFDG-PETの意義は少ないとされているが、通常の撮像に加えて約3時間後の遅延像を追加してretention indexを考慮することにより、鑑別診断に寄与する可能性が示された(出村)。ただし抗酸菌感染症に関しては悪性病変と同様の所見を示しFDG-PETで鑑別することは困難な様である。また骨転移へのFDG集積に関して、骨シンチグラフィーに比べ特異度が高いことが示されたが、骨折等の良性病変にもFDGが集積することがあり、注意が必要である(内田)。これまでも種々の良性病変へのFDG集積が知られているが、系統的な知識を積み上げることにより、誤診を避け正確な診断を心がけることは重要である。その他、頭頸部腫瘍における治療効果判定や前立腺腫瘍、膀胱腫瘍におけるFDG-PETの有用性に関して、前年度より引き続き検討が行われている。心疾患に関しては、急性期の虚血性障害心筋に対するGIK療法の心筋エネルギー代謝に与える影響を酸素代謝(C-11アセテート)および糖代謝(FDG)を用いて検討中である。空腹時に心筋の酸素代謝は低く、GIKにより健常部、梗塞部を含め酸素代謝は上がるが、空腹時にFDG集積の非常に亢進した虚血障害の強いと思われる部位で代謝改善の見られないところがあり、予後との関連で興味深い(第一内科)。中枢神経系においては、慢性主幹動脈閉塞性疾患の循環動態評価におけるMRIの可能性が検討されつつあり(放射線科)、脳血流の定量や酸素代謝の評価など、これまではPETでのみ可能であった病態の把握が、まったく非侵襲的にMRIで行われる日がくるかもしれない。FDGを用いた変性疾患の病態評価における有用性の検討も継続中である(第2内科)。C-11アセテートの腫瘍疾患における有用性、適応に関しては泌尿器系腫瘍、脳腫瘍、産婦人科腫瘍で検討中あるいは検討予定である。

(3) 脳機能研究

< PET/機能的MRI/NIRを用いた高次脳機能の可塑性の研究 >

ヒトの環境に対する適応や学習はその多くを脳によっているが、これに対応する可塑的变化が脳内に存在し、これが高次脳機能の基盤をなしていると考えられる。当センターでは、PETや機能的MRIなどの非侵襲的脳機能画像と電気生理学的手法を組み合わせ、短期および長期の学習に伴う脳の可塑的变化、高次脳機能の加齢変化と脳における代償機構の関連を明らかにすることを目的に、機能画像法の整備から始め、撮影からデータ解析まで一貫した方法論を確立し、以後は多数の学内外共同研究に供している。本年度は、高磁場研究用3TMR装置を導入し、高い信号雑音比を利した脳賦活検査を開始した。さらに近赤外線画像装置(NIR)を導入し、乳幼児に適用する前段階として、他の脳血流測定装置との比較を開始した。

(1) 感覚脱失による脳の可塑的变化

視覚：触覚から視覚系への可塑性を詳細に調べる目的で、晴眼者および盲人における、点字触覚弁別に要する神経回路の活動を3TMR装置を用いて計測した。晴眼者における触覚弁別を伴う手指の探索運動において、運動前野の活動に性差を認めた(NIHとの共同研究, Sadato, et al. 2000)。探索運動を伴う場合は伴わない場合に比べて一次運動野および小脳により強い活動を認めた。探索運動を伴わない場合、晴眼者においては非弁別性触覚課題では対側一次体性感覚野、両側二次性感覚野が活動し、触覚弁別にはこれに加えて両側頭頂葉の活動が重要であることを示した。盲人の点字読においては、後頭葉に賦活がみられた。この可塑的变化は、一次視覚野においては年齢依存性がある一方、視覚連合野では年齢依存性がみられなかった。一方晴眼者において、視覚触覚間のマッチング課題を試行すると後頭葉に近い intraparietal sulcus 領域に賦活がみられ、この領域で cross modal transfer が行われると推定された。

聴覚：機能的MRIを用いて聾者における手話の神経回路を同定し、これが健聴者においては読唇で賦活される上側頭溝領域が手話より賦活されることを見出した。これは聴覚視覚間の可塑的变化と推定された(福井大学との共同研究)。

(2) 新生児期における脳可塑性の画像化

新生児期における可塑的变化に関連して、機能的MRIを用いて新生児の一次視覚野及び外側膝状体の光反応性の経時変化を詳細に検討(Morita, et al. 2000)するとともに、MR信号に関するモデルを用いてシュミレーションを行った。さらに白質髄鞘化との比較を行った。これらにより生後2カ月を境に変化するの是一次視覚野におけるシナプス過形成に伴う酸素代謝であることを確認した(放射線科、小児科との共同研究)。

(3) その他

高次脳機能の加齢変化を画像化する目的で、記録・再生課題を用いた脳賦活検査により検

討したところ、高齢者は若年者に比較して、記録時に前頭葉を活用できないこと、記録した単語を視覚的な像として十分再生できないことが示された(Iidaka, et al. 2000)。また、情動を含む高次脳機能の加齢変化を検討する為に適切な課題を選択する目的で、3 TMR 装置を用いて顔貌認知および感情読み取り課題を検討した(Narumoto, et al. 2000)。感情読み取りにおいて扁桃体の賦活を認めた。精神科（村田、大森）との共同研究では、注意の転換に関する脳賦活検査を施行した。精神分裂病患者において表情認知時の扁桃体賦活変化が正常群より高いことをしめした。

< 学外共同研究 >

生理学研究所との共同研究で仮現運動（視覚）、耳の一次体性感覚野局在という主題で、脳活動を MEG と機能的 MRI をもちいて追求された。大阪大学との研究では暑さ寒さにもなって変動する神経活動が領則扁桃体にみられ、暑寒に伴う情動変化を反映しているものと推定された。京都大学と共同で画像処理開発の一貫として fMRI 時系列データにおける Motion artifact の検出・除去に関する研究がおこなわれ、時系列分散不均一性の評価方法が提唱された。さらに近赤外線トポグラフィデータの統計的扱いについて研究が進められた。また、マッカロー効果に関連した方位と色処理の相互作用を fMRI により検討した。東海大学との共同研究では超高速磁気共鳴分光画像化法（EPSI）により体内温度分布非侵襲画像計測がこころみられた。