

小動物用PET、SPECTによる 分子イメージング研究ガイド

分子イメージングの原理や特長、
利用メリット、研究フローを紹介

はじめに

近年、様々な分子イメージング技術が注目され、創薬や病態解析等に用いられています。特にPET、SPECTは高い感度を持つことや、様々な分子プローブ*が開発されていること等から、核医学分野のみならず、より広い分野で利用されるポテンシャルを持っています。しかし、PET、SPECTの利用には様々な点を考慮する必要があるため、初学者には取り組みにくさがあります。また、多くの研究者から分子イメージング研究ガイドの要望があったことから、この度、初学者向けに本ガイドを作成しました。

本ガイドは知識を記載するだけでなく、研究のフローとその個々のステップでどのようなことを考えながら進めればよいのかという点を意識して構成しました。

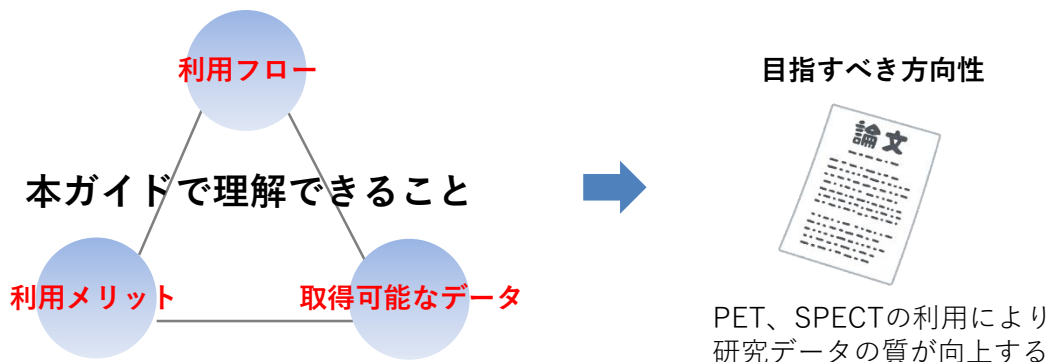
理工・ライフサイエンス部会 RI利用推進専門委員会

* プローブ：ターゲットに対して特異的に分布、結合するものであり、目的とする化合物の一部の原子を放射性同位元素（RI: Radioisotope）に置換したものや [^{99m}Tc] との錯体形成により標識されたものも含まれます。

➤本ガイドのコンセプト

本ガイドによりPET、SPECTの利用フロー、メリット、得られるデータが理解でき、ご自身の研究プロセスにPET、SPECTが利用できるか判断できるようになります。

本ガイドを読んで、まずはPET、SPECTを保有する非密封の放射性同位元素使用施設（RI施設）の担当者に相談してみましょう。



➤本ガイドが対象とする読者

本ガイドは、主に医学薬学系の若手研究者や学生で、以下の実験を実施している方を対象としています。また、インビボ発光・蛍光イメージングを実施している研究者で、感度や定量性等がハードルとなり、目的とするデータが取得できていない方の代替手段としても参考になります。

PET、SPECTで実施される実験の種類

薬物動態試験・薬力学試験

薬効評価・病態解析試験

安全性試験

本ガイドの構成

分子イメージング研究は準備からデータ取得、解析までに多くのステップがあります。本ガイドは、分子イメージング研究の実際の流れを意識して構成していますので、まずは大まかな流れを把握してから個々のステップに進みましょう。

～知識の習得～

- ・ **分子イメージングの概要 (P. 3)**
分子イメージングの概要と、他の撮像法と比較した際のPET、SPECTの利点について
- ・ **PET、SPECTの有用性 (P. 4)**
PET、SPECTの有用性やトランスレーショナルリサーチの応用範囲について
- ・ **PET、SPECTの測定原理、得られるデータ (P.5~7)**
PET、SPECTの測定原理、得られる様々なデータについて

～研究プランニング～

- ・ **対象臓器や測定可能な生体機能 (P. 8)**
自身が着目する臓器や生体機能に対するPET、SPECTの利用検討について
- ・ **PET、SPECTの比較、選択 (P. 9)**
PET、SPECTの選択のためのヒントについて
- ・ **PET、SPECTに用いられるRI、プローブの入手 (P. 10, 11)**
研究の目的に見合うプローブの決定と、プローブの入手について
- ・ **小動物用と中・大動物用のPET、SPECT装置の比較、選択 (P. 12)**
PET、SPECTで扱える動物種や、選択のためのヒントについて
- ・ **実験を行うRI施設の選定、実験サポート例 (P. 13)**
RI施設の選定のためのヒントについて

～実験の実際～

- ・ **イメージング実験 (P. 14)**
タイムテーブルを意識した実験フローについて
- ・ **撮像 (P. 15)**
撮像開始までに起こりやすいミスについて
- ・ **画像解析 (P. 16)**
正しいデータの取得に向けた画像解析のフローについて

～お役立ちコンテンツ～

- ・ **分子イメージング研究の実例紹介 (P. 17, 18)**
具体的な研究事例について
- ・ **分子イメージングのさらなる学習のために (P. 19)**
学習のためのヒントについて
- ・ **参考図書 (P. 20)**
分子イメージング研究を進めるための参考図書について
- ・ **FAQ (P. 21)**
よくある疑問に対するヒントについて

小動物を用いた分子イメージングの概要

近年、様々な小動物を用いたインビボイメージング研究が行われていますが、ここではその手法の一つである分子イメージングの特徴を示します。

➤小動物を用いた分子イメージングとは

近年の分子生物学の発達により、多くの生化学的知見が得られていますが、それらのヒトへの応用として、細胞や組織切片レベルから小動物を用いたインビボイメージング研究へ、さらに中・大動物を用いた前臨床研究を経てヒトによる臨床研究へ、と展開することが求められています。この流れをつなぐものとして小動物を用いた分子イメージング研究が注目されています。

分子イメージングとは特定の生体分子(ターゲット)を介する生理現象、生化学過程を、特異的な分子プローブで可視化するものであり、ターゲットに対して特異的に分布、結合するようなプローブが必要です。この点においては、本ガイドで紹介するPET (Positron Emission Tomography)、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) のような核医学技術は大きな利点があります。

また、分子イメージングは、動物を生かしたままでの施行や、「同一個体」で「繰り返し」「種々のパラメーター」を「経時的に」計測することが可能であるのも特徴です。小動物から臨床研究まで同一の分子プローブを利用でき、創薬のための効果判定や開発薬の体内動態評価、さらには生理・病態解明に広く用いられるようになってきました。

このように、分子イメージングは近年注目されていますが、例えばプローブ以外に装置や解析法も重要な要素で、これらが揃って初めて有効なイメージング研究が可能になる等、初学者には取り組みにくい点も多くあります。そこで、実験の各ステップで必要な検討や留意するポイントを本ガイドにまとめました。

➤他の撮像法と比較した際のPET、SPECTの利点

小動物を用いたインビボイメージングには様々な撮像法が用いられ、それぞれに利点・欠点を持つため、観察対象や用途に適した撮像法を選択することが重要です。本ガイドで扱うPET、SPECTは、他の撮像法に比べて、**定量性、深さ(深部組織のイメージングが可能)、感度にメリットがある機能画像を得るためのイメージング技術**です。

その他にも、酸素や水、栄養素、神経伝達物質(及びその類似体)等の挙動を知ることができたり、その代謝量や発現量の定量解析が可能であったりすることも利点として挙げられます。

	核医学イメージング		光イメージング		MRI	超音波エコー	CT
	PET	SPECT	蛍光	発光			
解像度	△	△	△~◎	△	◎	◎	◎
定量性	◎	○	△	△	△	△	○
深さ	◎	◎	△	△	◎	○	◎
感度	◎	◎	◎	◎	○	△	×
簡便性	×	△	◎	◎	○	◎	○
被ばく	あり	あり	なし	なし	なし	なし	あり

(本ページ参考文献) 間賀田 泰寛 (2016), 小動物インビボイメージングの現状と展望, 日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacol.Jpn.) 147, 161~167

トランスレーショナルリサーチにおけるPET、SPECTの有用性

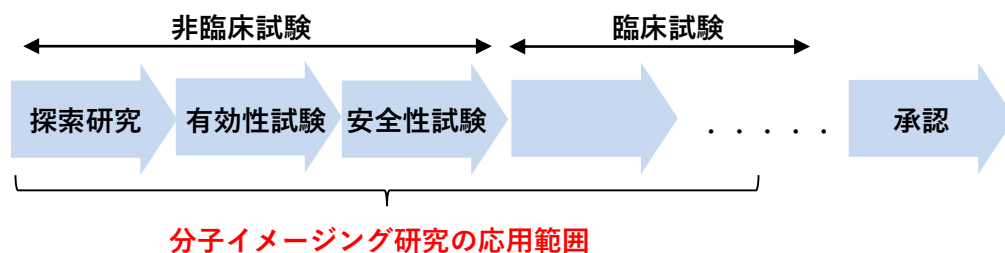
PET、SPECTは基礎から臨床応用まで利用シーンが幅広いことが特徴です。

➤トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）とは

トランスレーショナルリサーチとは、基礎研究で得られた成果を臨床で使える新しい医療技術・医薬品として確立することを目的として行う、非臨床から開発までの幅広い研究を指します。

➤PET、SPECTを用いたトランスレーショナルリサーチの応用範囲

PET、SPECTは、診断薬の開発やマイクロドーズ臨床試験*等、幅広いフェーズで応用可能です。例えば、候補となるプローブの分布を低侵襲的に評価することや、マウス等の小動物を用いた探索的研究、ヒトと種差の小さいサル等の中・大動物を用いた試験にまで応用されます。



* マイクロドーズ臨床試験：より良い候補化合物のピックアップや、動態試験（有効性試験の一部）の際に種差による臨床試験脱落を防ぐ目的として、探索試験の中であらかじめ行われる臨床試験です。

➤PET、SPECTで実施される実験の種類

トランスレーショナルリサーチにおいて、PET、SPECTは主に以下の実験に活用することができます。本ガイドでは薬効評価・病態解析試験でのPET、SPECTの活用例を中心にご紹介します。

薬物動態試験・ 薬力学試験	着目する化合物をベースにプローブを合成し、それを投与して体内動態を画像化することができます。挙動はもとの化合物とほぼ同じであることや、少ない投与量でイメージングできることが特徴です。また、候補化合物の神経伝達物質受容体やトランスポーター部位への結合をインビボで測定することが可能です。
薬効評価・ 病態解析試験	着目する化合物の効果や、投薬に応じた病態の解析を行いますが、生体のまま標的臓器の機能をモニターできることが特徴です。また既存のプローブの多様さから、様々な生体機能をイメージングできます。
安全性試験	着目する化合物をRI標識して、毒性のターゲットとなる臓器や組織への化合物の濃度を定量する方法や、開発候補品の投与前後におけるバイオマーカーをイメージングする方法等があります。

PET、SPECTの測定原理

PET、SPECTは、投与されたプローブから放出される放射線を検出することで、どこに、どのくらいの化合物が存在するかを画像化します。
PET、SPECTは測定原理が異なるため、感度や得られるデータの定量性が異なります。

➤ 核医学技術を用いるイメージング

核医学技術を用いるイメージングにはいくつかの方法がありますが、小動物を用いた分子イメージングにおいて多く用いられているものにPETとSPECTがあります。いずれもRIで標識されたプローブを生体内に投与し、体内から出てくる放射線を体外で計測することで画像を得る手法です。

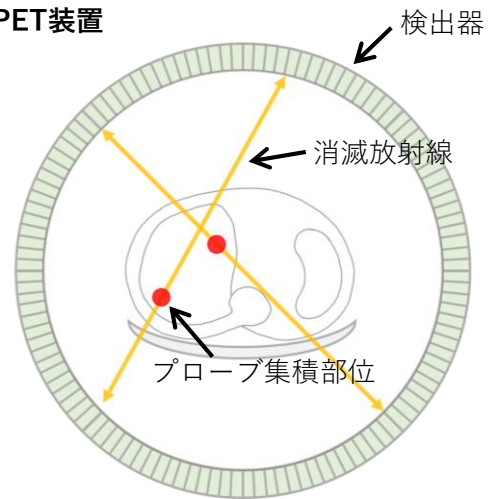
➤ PETの測定原理

PETは、生体に投与されたPET用プローブから陽電子が放出され、その後180度反対方向に2本発生する消滅放射線を同時に検出することで、RIの分布を画像として再構成します。

PET装置は感度や定量性等の物理的性質が優れています。

撮像する際はすべての方向からデータを取得するため、3次元画像としてデータが得られます。

PET装置

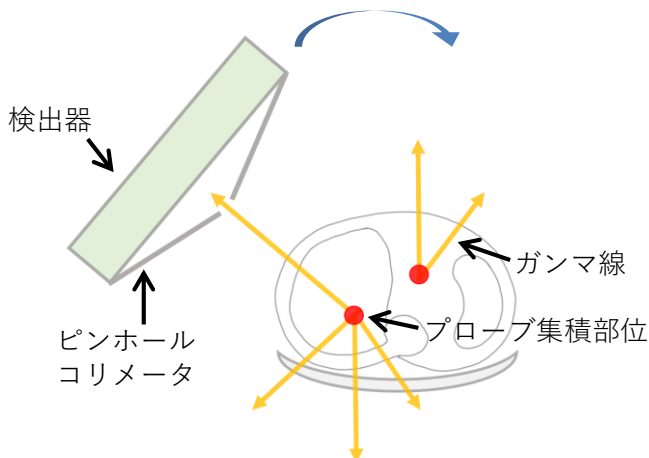


➤ SPECTの測定原理

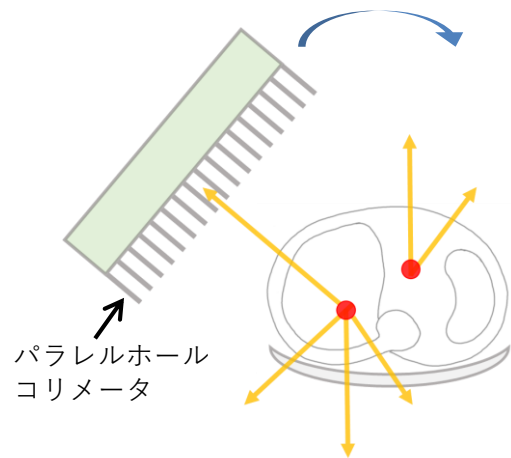
SPECTは、生体に投与されたSPECT用プローブから放出される1本のガンマ線の中で、コリメータと呼ばれる小さい穴が開いた遮蔽体を通ったガンマ線のみを検出し画像化します。

シングルピンホールコリメータを用いれば、パラレルホールコリメータと比較して空間分解能が優れた画像が得られます。通常は検出器を回転して、撮像するデータを多方向から取得するため、3次元画像としてデータが得られます。

SPECT装置 (シングルピンホールコリメータ)



SPECT装置 (パラレルホールコリメータ)



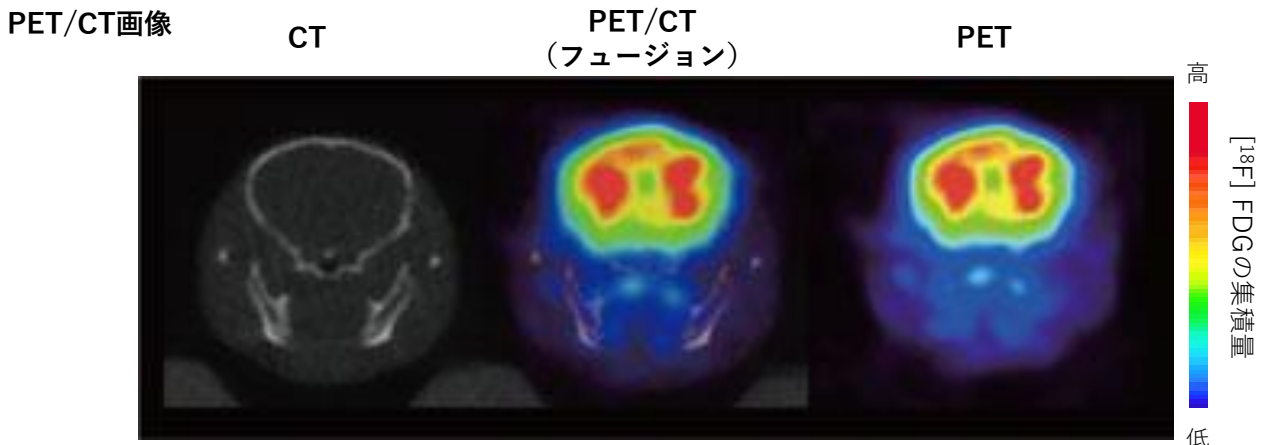
PETやSPECTで得られるデータ①

PETやSPECTでは以下のような様々なデータが得られます。

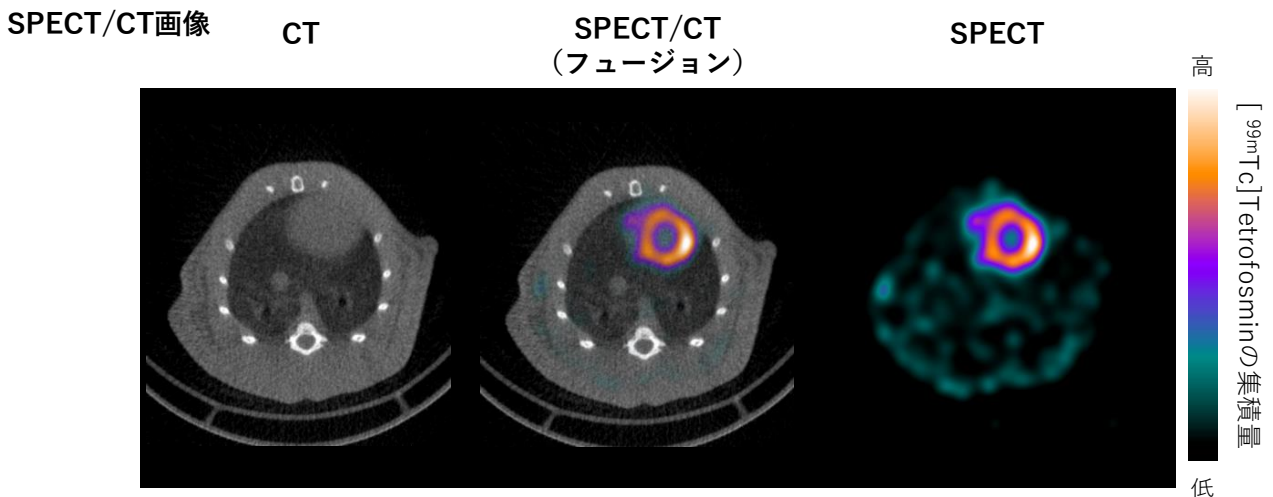
- I. プローブの分布
薬物や代謝産物の分布が分かります。
- II. プローブの分布の時間変化
薬物動態がわかり、代謝率が類推されます
- III. 同一個体（生きた状態）での時間的変化
病態の変化、治療効果が分かります。

➤ I. プローブの分布

PETやSPECTを用いることにより得られる3次元的な分布情報から、薬物の分布が理解できます。さらに、PETやSPECTはCTと組み合わせて解析することにより、これらをあわせた画像（フュージョン画像）が得られます。また、定量値（Bq/mL）として得ることができるため、投与したプローブがどの程度着目部位に取り込まれたかも求められます。



正常マウス脳の[¹⁸F] FDG-PET/CT画像。[¹⁸F] FDG 10MBq。



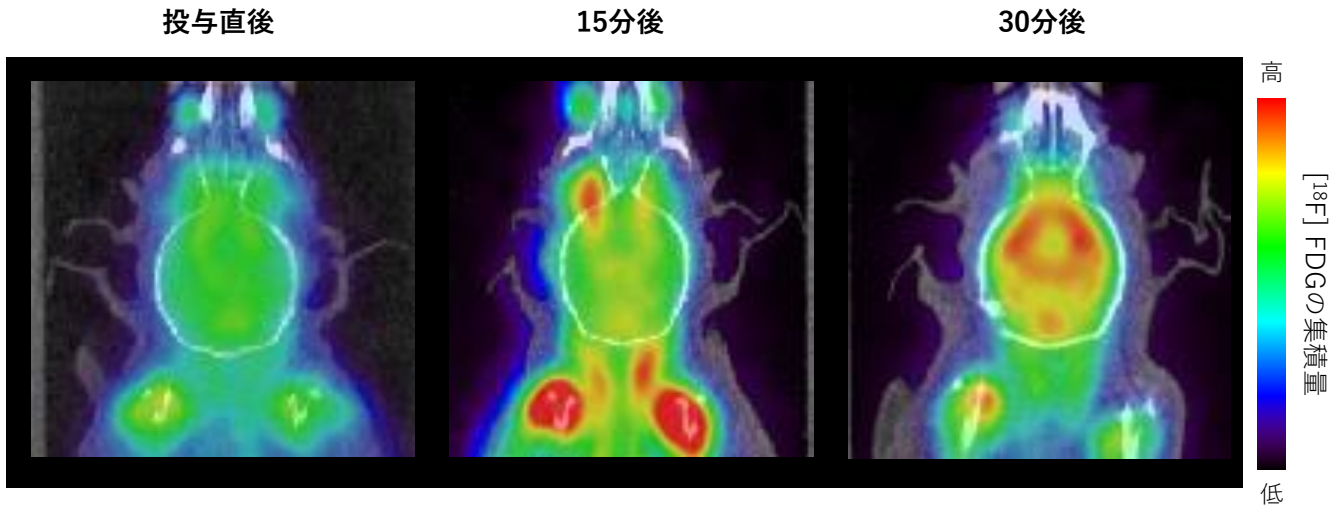
正常マウス心筋血流の[^{99m}Tc]Tetrofosmin-SPECT/CT画像。

PETやSPECTで得られるデータ②

Ⅱ. プローブの分布の時間変化

目標臓器への到達度、非目的臓器への集積、副作用の有無の類推、個体差の程度が分かります。

PET/CT画像

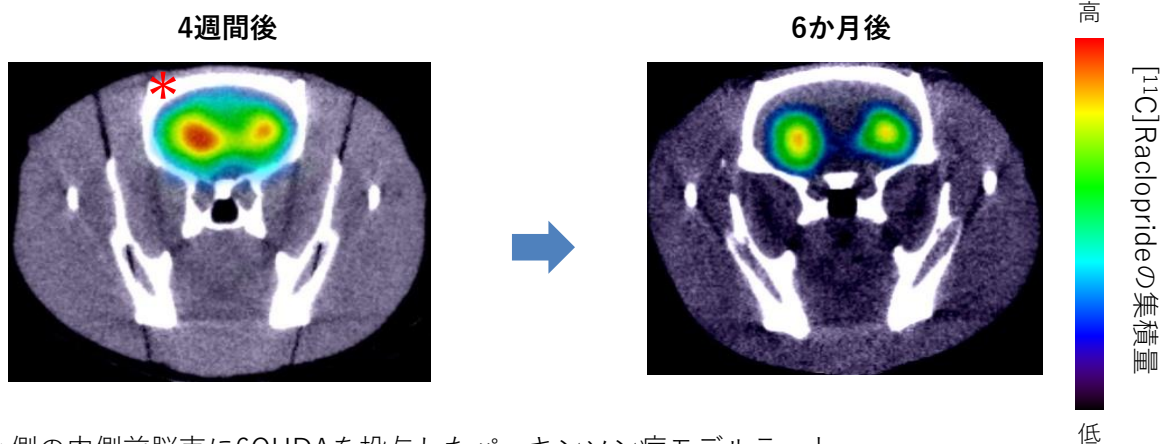


[¹⁸F] FDG投与後から時間経過に伴い、脳への集積量が徐々に増加していることが分かります。

Ⅲ. 同一個体（生きた状態）での時間的変化

低侵襲のため、数週間、数か月に渡って時間的な病態の変化や治療効果をモニターすることができます。

PET/CT画像



* 側の内側前脳束に6OHDAを投与したパーキンソン病モデルラット
6OHDA投与の結果、ドーパミンD2受容体をターゲットとしている[¹¹C]Racloprideの集積量の左右差が無くなったことが分かります。

PET、SPECTで対象となる臓器、生体の機能

PET、SPECTでは目的に応じて様々な実験ができます。ここではPET、SPECTで対象となる臓器、生体の機能を示します。

➤臓器、生体の機能リスト

ご自身の着目している臓器や生体の機能がPET、SPECTでイメージングできるか調べ、研究に活用できるか検討してみましょう。

脳

脳血流
エネルギー代謝
神経伝達
疾患特異的タンパク質

心臓

心筋血流
心筋代謝
心筋交感神経

消化器官

唾液腺機能
肝臓の機能及び形態
胆汁排泄機能
消化管出血

甲状腺

甲状腺機能及び形態

腎臓

糸球体ろ過機能
尿細管機能

肺

肺血流、換気機能



骨

骨代謝

腫瘍

腫瘍全般
特定の腫瘍
抗体によるイメージング

その他

アポトーシス
炎症、感染症
細胞トラッキング
遺伝子発現

➤上記の項目に着目している臓器、生体機能がない場合

上記の項目は、イメージングするためのプローブが存在するものについてのみ記載しています。もしプローブが無い場合でも、ご自身で新たに設計することで新しい生体機能をイメージングできる可能性も秘めています。しかし、実験のハードルが高くなるため、まずは既存のプローブで実験できるか検討します。

PET、SPECTの比較、選択

PET、SPECTそれぞれの特徴を比較し、どちらを利用するか選択します。

➤ PET、SPECTの比較

P.3では様々な撮像法を紹介しましたが、ここではPET、SPECTの特徴を比較します。

	PET	SPECT
解像度	SPECTの方が高い（コリメータによる）	
定量性	非常に高い（放射能濃度を評価可能）	高い
感度	超高感度	高感度
コスト	プローブ合成のコストが高い	PETに比べ低い
プローブの入手	サイクロトロン（RI製造）、合成装置（プローブ合成）を用いて製造する必要あり	市販品の場合は入手しやすい
備考	軽元素（炭素、酸素、窒素、フッ素）のRIの使用が可能 半減期が短いため、繰り返しての実験が可能	半減期が長いため、長時間追跡可能

➤PET、SPECTの選択

ご自身の着目している臓器の機能をイメージングするためのプローブがあるかどうか、PET、SPECTを選択するカギになります。以下に、PET、SPECTの選択のためのヒントを示します。

目的とするデータを得るためにPET、SPECTが必要かどうかの検討	薬物動態試験を目的としていますが、経時的な分布情報が不要な場合等は、臓器を摘出して丸ごと測定する体内分布実験や、イメージングプレートを用いる選択肢もあります。
イメージングするためのプローブの選択	分子イメージング研究の実例紹介（P. 17, 18）を参照し、着目している臓器の機能をイメージングできるプローブがあるか確認します。プローブがあるかどうかでPET、SPECTのどちらを選択するか決まります。
新規プローブのデザイン（既存のプローブが無い場合）	既存のプローブが無い場合は、新規プローブをデザインする必要がありますが、その場合は合成化学の専門家の協力が必須になり、実験のハードルが高くなります。

PET、SPECTに用いられるRI

近年、様々なRIが製造可能になったことにより、多様なPET、SPECTプローブが作られるようになりました。ここでは、用いられるRIの特徴を示します。

➤ PETプローブに用いられるRI

PETプローブには、消滅放射線を生成する陽電子を放出するRIを使用します。これらのRIは極めて短寿命であり、通常、同一施設にサイクロトロンが必要です（一部購入できる場合もあります）。生体を構成する元素のRIであることから、生命活動に必要な物質や栄養素をプローブ化できることが特徴です。

➤ SPECTプローブに用いられるRI

SPECTプローブには、ガンマ線を放出するRIを使用します。PETプローブに用いられるRIと比較すると、半減期が長いのが特徴です。

PET用のRIの例

RI	半減期
[¹¹ C]	20.4m
[¹³ N]	10.0m
[¹⁵ O]	122s
[¹⁸ F]	110m
[⁶⁴ Cu]	12.7h
[⁸⁹ Zr]	78.4h
[¹²⁴ I]	4.18d

SPECT用のRIの例

RI	半減期
[⁶⁷ Cu]	61.8h
[⁶⁷ Ga]	3.26d
[^{99m} Tc]	6.02h
[¹¹¹ In]	2.80d
[¹²³ I]	13.2h
[²⁰¹ Tl]	72.9h

参考) 標的アイソトープ治療とTheranostics ～ [⁶⁷Cu]を例に～

標的アイソトープ治療

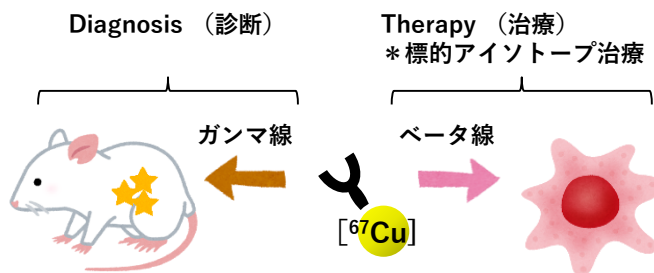
腫瘍細胞の標的分子に対するリガンドや抗体を細胞障害性の高いRIで標識することで、特定の腫瘍に対する治療を行うアプローチです。

[⁶⁷Cu]は腫瘍の治療に適したベータ線を放出するため、標的アイソトープ治療へ応用可能なRIとして期待されます。

Theranostics (セラノスティクス)

腫瘍の診断と治療をあわせて行う考え方やその手法をTheranosticsと呼び、注目されています。

[⁶⁷Cu]は診断に適したガンマ線、治療に適したベータ線を放出するため、Theranosticsへの応用が可能です。また、陽電子を放出する[⁶⁴Cu]を用いてPETで診断をし、その後[⁶⁷Cu]で治療を行うことも可能です。



PET、SPECTプローブの入手

RIを用いることで様々なプローブが合成できるため、PET、SPECTには多種多様なプローブがあります。また、PET、SPECTプローブはそれぞれ入手方法が異なります。

➤ プローブの例

様々なプローブがありますが、生命活動に必要な物質や栄養素をプローブ化したものを以下に示します。これらのプローブの生体内での挙動は元の化合物とほぼ同じため、動態を解析するような実験において強みを発揮します。

	糖	アミノ酸	水	酸素
PETプローブの例	[¹⁸ F]FDG	[¹¹ C]methionine	[¹⁵ O]H ₂ O	[¹⁵ O]O ₂

➤ PETプローブの入手

PETプローブは半減期が短いため、その都度合成する必要があります。
また、よく利用されるPETプローブである[¹⁸F] FDG等は市販品としても購入が可能です。

PETプローブを合成	サイクロトロンでのRI製造、化合物の合成を行い、合成装置にてPETプローブを合成
市販品を購入 (納品後そのまま使用可能)	[¹⁸ F] FDG、 [¹⁸ F] フロルベタピル等
市販品を購入 (使用前に標識作業が別途必要)	[⁶⁴ Cu]、 [⁸⁹ Zr]、 [¹²⁴ I]、 [⁶⁸ Ge]/ [⁶⁸ Ga]ジェネレータ等

➤ SPECTプローブの入手

SPECTプローブは様々な製品形態として市販されています。

市販品を購入 (納品後そのまま使用可能)	[⁶⁷ Ga]、 [^{99m} Tc]HM-PAO、 [¹²³ I]BMIPP等の様々な市販品あり (形態もバイアルやシリンジタイプ等、様々な製品がある)
市販品を購入 (使用前に標識作業が別途必要)	[¹²³ I]、 [¹²⁵ I]、 [¹¹¹ In]等

➤ 製品に関する問合せ

上記のプローブは複数社から市販されています。
製品に関するお問合せは、日本アイソトープ協会でも受け付けていますので、下記をご参照ください。

(公社) 日本アイソトープ協会 医薬品部 医薬品・試薬課
TEL : 03-5395-8034
放射性試薬の総合情報サイト J-RAM : <https://j-ram.org/>



小動物用と中・大動物用のPET、SPECT装置の比較、選択

PET、SPECTは小動物から大動物まで撮像できますが、機種によって扱える動物のサイズが異なります。本ガイドは主に小動物用PET、SPECT装置の使用を想定しているため、中・大動物は参考として紹介します。

➤小動物用と中・大動物用のPET、SPECT装置の比較（撮像可能な動物種）

PET、SPECT装置は大まかに、小動物用、中・大動物用に分けられます。
なお、プローブは同じものが使用可能です。

小動物用PET、SPECT装置	マウス、ラット、マーモセット等
中・大動物用PET、SPECT装置	ウサギ、カニクイザル、イヌ、ブタ等

➤小動物用と中・大動物用のPET、SPECT装置の選択

実験の手軽さからまずは小動物を検討し、その後必要に応じて中・大動物用PET、SPECT装置の利用を考えるのがよいでしょう。

小動物用PET、SPECT装置	実験目的や必要に応じて、小動物か中・大動物を選択しますが、まずは実験が比較的簡単な小動物で自身の研究目的が達成できるか検討します。
中・大動物用PET、SPECT装置	小動物では目的とする臓器のサイズが小さかったり、カテーテル操作ができなかったりする場合は、中・動物を用いることを検討します。 特に高次脳機能や感染症、免疫研究では、小動物とヒトとの種差が大きいため、大動物を用いることが有効です。 しかし、現在日本国内で中・大動物用PET、SPECT装置を保有する施設は、ごく少数に限られます。また、実験の難易度やコストも上がります。

実験を行うRI施設の選定、実験サポート例

自身で想定している研究内容やその他コスト等を踏まえて、実験するRI施設を選定します。

➤実験を行うRI施設の選定

自身の研究に用いるRIや装置が決まったら、以下のフローに沿って実験するRI施設を選定します。

PET、SPECT装置の有無	想定しているデータを取得できる装置があるかを調べます。
使用可能なRIの有無	施設ごとに使用可能なRIが異なりますので、まずは想定しているRIが使用可能か問い合わせます。 また、RIの使用可能な量にも制限がありますので、あわせて施設へ確認することが必要です。
実験のコスト	プローブの合成費や購入費、実験動物やその他の試薬等の購入費用、PETやSPECT装置の使用料金等が発生します。
その他のコスト	他の研究機関の施設を利用する場合は、旅費等のコストも判断材料になります。

➤あるRI施設での実験サポート例

実験するRI施設を決めたら、本ガイドを参考に事前に情報を整理し、RI施設のスタッフへ相談します。一例として、あるRI施設で提供している実験サポートを以下に示します。RI施設によって実験サポートの内容は大きく異なりますので、ご自身の希望に合うRI施設にコンタクトしてみましょう。

研究内容のヒアリング	まずはRI施設スタッフがヒアリングを行います。研究目的にPET、SPECTが不要な場合は別の実験方法を提案します。
実験プロトコルの提案	利用希望者の計画に沿った実験プロトコルを提案します。
実験計画の承認	動物実験倫理、遺伝子組み換え動物の取り扱いについては、それぞれの施設の規則に従います。
実験～画像解析	実験の際の装置オペレート、画像解析の指導や受託等も行います。

イメージング実験

プローブに用いられるRIの半減期は非常に短いため、イメージング実験はプローブの準備から撮像までを1日で実施する必要があります。そのため、事前に実験のタイムテーブルを作成し、スムーズに進められるように工夫しましょう。

➤ イメージング実験フロー

以下の例のように、個々のステップにおいて、使用するプローブや実験目的に応じた様々な注意事項があります。

1日で実験する必要があります	実験動物の搬入	RI施設により実験動物搬入、管理手続き方法が異なりますので、施設の指示に従います。
	プローブの準備	PETプローブをサイクロトロンで製造する場合は、合成までの実験が必要になります。市販品のSPECTプローブの場合は、当日納品されたものを使用します。
	投与前の動物の処置	絶食や水分制限等が必要な場合があります。 例えば [^{18}F]FDGは血糖値の影響を受けるため絶食が必要です。
	投与中の動物の処置	プローブを投与するためのルートを確認します。さらに麻酔の使用、光刺激等の遮断が必要な場合があります。 麻酔によってプローブの分布が変化するため注意が必要です。また、麻酔の有無によって、投与方法が異なります。
	投与後の動物の処置	プローブの投与から撮像までに時間を要する場合があります。
	PET、SPECT装置で撮像	投与量や撮像時間等を事前に検討する必要があります。
	画像解析	画像取得後の解析プロセスは、後日行うことも可能です。

参考) 実験、撮像条件の記録の重要性について

実験結果の再現性や信頼性の担保のために、実験条件以外に撮像条件、画像再構成の条件、解析の方法を記録することが重要です。

イメージング実験の難しい点は、得られた画像が正しいと信じやすい傾向にあることです。そのため、正しい画像が得られているかを見分ける力や、撮像開始までに起こりやすいミスを知っておくことが重要です。

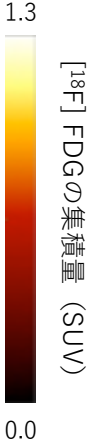
➤撮像条件や動物の条件による画像の変化

マウスの $[^{18}\text{F}]$ FDG集積画像を例に、撮像開始までに起こりやすいミスの一例を示します。

①無麻酔下で投与、
投与から40分後に撮像



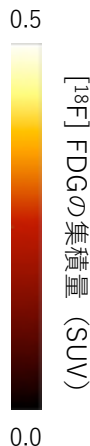
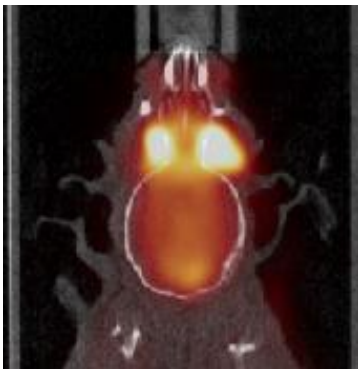
②イソフルラン麻酔下で投与、
投与から40分後に撮像



脳へ高い取り込みがあるのが観察されます。 $[^{18}\text{F}]$ FDGの場合はこのような条件で撮像します。（撮像は麻酔下で実施）

イソフルラン麻酔下のマウスに $[^{18}\text{F}]$ FDGを投与し、麻酔を持続させたまま40分後に撮像すると、①無麻酔下で投与と比較してプローブの分布が変化していることが分かります。

③絶食させず、かつ投与後安静
にさせずに撮像



糖代謝機能を正しく画像化するためには、一定時間の絶食を行い、投与後に不要な運動をさせない工夫が必要です。

注意点の例

麻酔によってプローブの分布が変化する場合があります。

投与前に絶食や水分制限が必要な場合がありますので、適切な時間で実施しましょう。

プローブの体内動態が落ち着いた時点で撮像するため、プローブ投与から撮像までに時間を要する場合があります。（動物種によりその時間は異なります。）

参考) Standardized uptake value (SUV) とは

SUVは集積の割合を示すもので、PETの半定量値として利用されます。
$$\text{SUV} = \frac{\text{組織放射能(Bq)} / \text{組織重量(g)}}{\text{投与放射能(Bq)} / \text{体重(g)}}$$
として表されます。

画像解析

イメージング実験では画像解析が重要になります。適切な画像解析スキルを身につけたり、画像解析に精通した研究者に協力を依頼したりして、正しいデータを取得します。

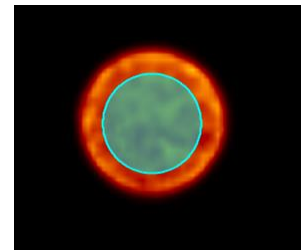
➤画像解析フロー

画像解析は「同じ人が同じように行う」のが基本です。人によって関心領域 (ROI : Region Of Interest)* の取り方が違うこと等から、再現性が得にくいことがその理由です。汎用ソフトとしてはAMIDE等があります。

画像の取得と出力	画像再構成法により得られる画像の画質が異なるため、同一実験では同一の再構成法を用います。 また、様々な画像フォーマットがあります。
画像解析ソフトの選定	通常、PET、SPECT装置には、専用の画像解析ソフトが付属していますが、解析作業を装置近くで行う必要があります。いつでも解析できる環境ではありません。そこで画像ファイルを施設外に持ち出して、ご自身のPCにインストールした汎用の画像解析ソフトで解析することがより一般的です。 「AMIDE」(http://amide.sourceforge.net/index.html)は、基本的な機能が備わっており、無料で利用できますので、多機能な商用ソフトを使う前に、まずはこのソフトを試してみましょう。
得られたデータの解析	プローブの集積量を評価する際には、得られた画像の上にROIを設定し、その中の計数を測定します。 動物間の集積量の比較、治療前後の比較をする際には、SUV等の定量値を用いて評価を行います。

* ROI：測定する領域を絞るためにROIと呼ばれる関心領域を設定します。ROIの取り方により、SUVに影響を及ぼす場合があります。そのため、同じ人が同じように行うことでその影響を軽減させます。また3次元ROIはVOI：Volume Of Interestと呼ばれます。

ROIのイメージ



➤画像再構成・画像解析の重要性

PET、SPECT撮像の一連の過程は、前処置、投与、撮像、画像再構成、解析と進みます。この中で、特に画像再構成と解析は時間や手間を要する難しい分野ですが、これらを誤ると均一性、空間分解能、定量性に影響を与えるため、非常に重要なプロセスです。

参考) 定量値とは

PETの特徴である「定量性が高い」とは放射エネルギーが正しく評価できることを表しますが、一方でそれは生体機能とは関連のない数値です (Bq/mL)。これを体重と投与量で補正した値がSUVで、個体間、実験間での比較が可能になります。放射能の時間変化を薬物速度論に基づき解析すると速度定数が得られ、例えば酵素の活性と比較できる定量値となります。一部には、ここまで計算して初めて「定量した」とする研究者も見られます。

分子イメージング研究の実例紹介①

日本アイソトープ協会発行のIsotope News、RADIOISOTOPESの記事から、分子イメージングに関する実例を臨床応用の例も含めて紹介します。発展的な学習にお役立てください。

➤ Isotope News（広報誌）、RADIOISOTOPES（学術誌） *無償公開

Isotope Newsはアイソトープの利用・研究分野についての広報誌です。1952年の創刊以来、国内外におけるアイソトープの利用やその関連研究の解説、動向等の幅広い資料、記事を掲載しています。

また、RADIOISOTOPESは投稿を主体とした学術論文誌です。理学、工学、農学、生物学、医学、薬学の専門分野におけるアイソトープの利用やその基礎となる研究について掲載しています。



*以下の記事は各誌に掲載されていますが、最新情報は当協会運営の下記サイトの該当ページをご確認ください。

放射性試薬の総合情報サイト J-RAM :
<https://j-ram.org/pickup-molecularimaging/>



➤分子イメージング研究に関するレビュー

昨今の分子イメージング研究のトピックスについて、腫瘍、脳イメージングを中心に以下の記事で紹介しています。

発刊	タイトル	著者
Isotope News (No.704) 2012年12月号	分子イメージングでどこまで分かったか	藤林靖久
RADIOISOTOPES [vol.58] 2009年7月	イメージングにおけるRIと蛍光の利点	古川高子, 金朝暉
RADIOISOTOPES [vol.57] 2008年3月	SPECT技術を用いた小動物イメージング	藤井博史, 梅田泉, 小島良紀
RADIOISOTOPES [vol.55] 2006年7月	PET薬剤と動物用イメージング装置	間賀田泰寛

➤実例紹介リスト

発刊	タイトル	著者
Isotope News (No.761) 2019年2月号	アルツハイマー病のアプシー症状と異常タウ蓄積の関連性	北村聡一郎, 島田斉
RADIOISOTOPES [vol.66] 2017年8月	全身オートラジオグラフィによる放射性ヨウ素標識コバルト-ブ レオマイシンの担がん動物における体内分布の研究	安東醇, 安東逸子, 須田博文, 西本 一幸, 亀井信太郎, 小阪淳, 西山佳 宏, 山本由佳, 黒田昌宏, 金澤右
Isotope News (No.754) 2017年12月号	分子イメージング技術を利用した抗癌剤の治療効果予測	藤井博史
Isotope News (No.754) 2017年12月号	低分子抗体やペプチドを用いるがんのイメージングと治療：腎臓 負担軽く	荒野泰
Isotope News (No.754) 2017年12月号	複数のトレーサを同時追跡可能な「MI-PET」	福地知則

分子イメージング研究の実例紹介②

発刊	タイトル	著者
Isotope News (No.753) 2017年10月号	医薬品をPETプローブに作り変える分子リノベーション技術の開発	丹羽節
Isotope News (No.753) 2017年10月号	がん診断と治療の両方に適した⁶⁷Cuの新製造法と利用	永井泰樹, 塚田和明
Isotope News (No.750) 2017年4月号	代謝型グルタミン酸受容体 PET イメージングの新展開 ―パーキンソン病診断バイオマーカーとしての可能性―	山崎友照
Isotope News (No.750) 2017年4月号	神経内分泌腫瘍の核医学診断と治療～今後の展開～	高野祥子, 金田朋洋, 小林規俊, 市川靖史, 井上登美夫
Isotope News (No.747) 2016年10月号	トウレット障害の音声チック発症のメカニズム解明に新展開	永井裕司
Isotope News (No.747) 2016年10月号	心臓病の最新診断法：心臓核医学画像の定量と予後推定	中嶋憲一
Isotope News (No.746) 2016年8月号	アイソトープ実験施設の需要拡大を目指した分子イメージング研究支援	西弘大
Isotope News (No.742) 2016年2月号	チアミン（ビタミンB₁）及びフルスルチアミン（プロドラッグ型ビタミンB₁）の¹¹C-標識化とPETイメージングへの展開	土居久志, 渡辺恭良
Isotope News (No.740) 2015年12月号	馬の骨シンチグラフィ―施設 ―本邦に導入するための課題―	山田一孝
Isotope News (No.735) 2015年7月号	獣医核医学の最近の進歩	伊藤伸彦, 夏堀雅宏, 柿崎竹彦
Isotope News (No.729) 2015年1月号	認知症を克服するために―画像診断からみる現状と将来―	伊藤健吾, 羽生春夫, 須原哲也, 松田博史, (司会)石井賢二
Isotope News (No.729) 2015年1月号	イメージングによる“がん”の治療効果予測―新規核医学診断薬（¹²³I）IIMU）の臨床研究への歩み―	久下裕司, 西嶋劍一, 大倉一枝, 志賀哲, 玉木長良
Isotope News (No.720) 2014年4月号	ヒト脳におけるin vivoニコチン受容体イメージング	尾内康臣
Isotope News (No.720) 2014年4月号	生体脳タウイメージング	佐原成彦
Isotope News (No.717) 2014年1月号	乳房専用PET検査の展望	川本雅美
Isotope News (No.716) 2013年12月号	半導体コンプトンカメラ“GREI”による分子イメージング研究の展開	榎本秀一, 本村信治
Isotope News (No.712) 2013年8月号	半導体PETによるがん低酸素部位の同定及び放射線治療への応用	安田耕一
Isotope News (No.712) 2013年8月号	PETによる“優越の錯覚”の脳の仕組み	山田真希子
Isotope News (No.708) 2013年4月号	PETを用いたマイクロドーズ試験による創薬開発	岡卓志
Isotope News (No.703) 2012年11月号	がんの再発機構が示すPETイメージングの方向性	原田浩
Isotope News (No.703) 2012年11月号	乳癌の分子標的治療とPET検査が分子イメージングとして貢献すべき役割	栗原宏明
Isotope News (No.701) 2012年9月号	病的賭博（ギャンブル依存）の薬物治療の可能性―脳内物質のPET画像からの知見―	高橋英彦
Isotope News (No.700) 2012年8月号	半導体SPECT装置の開発と今後の展望	尾川浩一
Isotope News (No.699) 2012年7月号	開放型PET装置による粒子線治療の照射野イメージング	山谷泰賀
Isotope News (No.697) 2012年5月号	¹¹C尿酸の合成と痛風の早期PETイメージング診断への適用の可能性	八塩桂司
Isotope News (No.696) 2012年4月号	マイクロドーズ臨床試験の現状と展望	栗原千絵子

分子イメージングのさらなる学習のために

以下に参考情報を紹介します。

➤ 放射性試薬の総合情報サイト J-RAM

当協会が運営する放射性試薬の総合情報サイトJ-RAM (<https://j-ram.org/>) に、様々な分子イメージング関連の情報を掲載しています。



➤ 専門書

現在、非臨床に特化した日本語のテキストは多くありませんが、英語のテキストを次頁にて紹介しています。また、臨床用の核医学技術関連書籍も参考になります。

➤ セミナーや教育研修会への参加

分子イメージングに関するセミナーや教育研修会等を実施しているRIセンター、国立大学アイソトープ総合センター長会議 (<http://ricenters.umin.jp/index.html>) が実施している分子イメージングに関する教育研修プログラム等があります。

➤ 学会への参加

日本分子イメージング学会 (<http://www.molecularimaging.jp/information/>) や日本核医学会 (<http://jsnm.org/>) があります。

参考) 本ガイドの補完テキスト

放射性試薬の安全取扱、実験に関する基礎知識は、以下のテキストが参考になります。いずれもJ-RAMにて無償で公開しています。

放射性試薬の安全取扱ガイド (第2版) (<https://wp.me/P9B6rJ-120>)

安全取扱いの一連の流れを時系列で把握し、最低限知っておくべき内容を効率的に学べます。



ライフサイエンス分野のためのRI実験ガイド (<https://wp.me/P9B6rJ-16z>)

RI実験を行う際の基礎知識や実験原理、取得できるデータ等を中心に紹介しています。



以下に分子イメージング研究を進める上での参考図書を紹介します。

PET用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用へのてびき—
PET化学ワークショップ編 (第5版平成27年改定版)

http://www.asahi-net.or.jp/~wj3k-htn/PET_CHEMISTRY_WORKSHOP.html



Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications

Michael J. Welch , Carol S. Redvanly

出版社: Wiley; 1版 (2002/6/15)

ISBN-10: 0471495603

ISBN-13: 978-0471495604

Radiopharmaceutical Chemistry

Jason Lewis , A.D. Windhorst , Brian M. Zeglis

出版社: Springer; 1st ed. 2019版 (2019/2/2)

ISBN-10: 3319989464

ISBN-13: 978-3319989464

Targeted Molecular Imaging (Imaging in Medical Diagnosis and Therapy)

Michael J. Welch, William C. Eckelman (Eds)

出版社: CRC Press; (2012/4/2)

ISBN-10: 1439841950

ISBN-13: 978-1439841952

➤ 自施設にPET、SPECT装置が無い場合は？

分子イメージング研究の実例紹介 (P. 17, 18) からご自身の研究分野に近い著者を選び、コンタクトを取ってみるのもよいでしょう。

➤ 新規のプローブを設計して、イメージングしたい場合は？

非常に実験ハードルが高くなりますので、専門家との共同研究が必要になります。

➤ PET、SPECTを用いた文献を調べるコツは？

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) で「PET」、「SPECT」、「imaging」、「(ご自身が着目する)臓器名」というワードを組み合わせて検索してみましょう。

➤ 自身の研究にPET、SPECTが必要かどうか分からない場合は？

目的が動的なデータではなく分布データのみの場合は、PET、SPECTを用いず、臓器を摘出して組織内濃度を測定する方法や、イメージングプレートを用いて放射能の全身分布画像を撮像する方法もあります。もしご自身で判断できない場合は、RI施設の担当者に聞いてみるのもよいでしょう。

➤ PET、SPECTを用いた一連の試験の費用は？

以下は比較的大きな費用を要する項目です。事前に周りの研究者に相談し、概要をイメージしておきましょう。また、新規の実験の場合は条件検討が必要なため、さらなる費用を要することも考慮します。

- ・プローブの合成費 (合成する場合)
- ・プローブの購入費 (市販品のプローブを使用する場合)
- ・実験動物やその他の試薬等の購入費用
- ・PETやSPECTの使用料金 (RI施設によって異なります)

➤ 市販品のプローブを探す場合は？

複数社から市販されています。

製品に関するお問合せは、日本アイソトープ協会でも受け付けていますので、下記を参照ください。

(公社) 日本アイソトープ協会 医薬品部 医薬品・試薬課

TEL : 03-5395-8034

放射性試薬の総合情報サイト J-RAM : <https://j-ram.org/>

➤ 分子イメージング研究の専門家を目指す場合は？

小動物インビボイメージング研究会 (<http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/photon4/csaii.html>) やPET化学ワークショップ (http://www.asahi-net.or.jp/~wj3k-htn/PET_CHEMISTRY_WORKSHOP.html) のような、分子イメージング研究の専門家が集まる研究会が開催されています。それらに参加して、様々な研究者にインタビューするのもよいでしょう。

(注1) 印刷物等に転載するには、転載許可が必要です。

(注2) 委員の所属等は執筆時のものです。

編集・発行

公益社団法人日本アイソトープ協会
第1期理工・ライフサイエンス部会 RI利用推進専門委員会

委員長	羽場 宏光	(特定国立研究開発法人理化学研究所 仁科加速器科学研究センター)
委員	小林 奈通子	(東京大学大学院農学生命科学研究科)
	永津 弘太郎	(国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所)
	西 弘大	(長崎大学原爆後障害医療研究所)
	籾野 健太郎	(筑波大学医学医療系/次世代分子イメージングつくば画像検査センター)
	福田 光宏	(大阪大学核物理研究センター)
	間賀田 泰寛	(浜松医科大学光先端医学教育研究センター)
	山田 崇裕	(近畿大学原子力研究所)
	渡部 浩司	(東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター)
	津國 浩之	(公益社団法人日本アイソトープ協会)

執筆

西 弘大、 籾野 健太郎、 間賀田 泰寛、 渡部 浩司、 津國 浩之

お問い合わせ先：

(公社) 日本アイソトープ協会 学術振興部 学術課

TEL：03-5395-8081

E-mail：gakujutsu@jrias.or.jp

初版 2020年3月