

陽電子断層撮影装置 (PET) を用いた 脳神経受容体機能の定量解析

志田原美保, 田村 元

東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻医用物理学分野

Quantitative Kinetic Analysis for Neuroreceptor PET Imaging

Miho SHIDAHARA and Hajime TAMURA

Department of Medical Physics, Tohoku University Graduate School of Medicine

Key words : Receptor imaging, PET, quantification, kinetic modeling

Neuroreceptor imaging using positron emission tomography (PET) has contributed to clinical science and diagnosis (e.g. neurodegenerative disease and antipsychotic-drug receptor occupancy). Recent advance of PET analysis methods have aided the development of this field. In this review article, we introduced the basis concept of neuroreceptor imaging through some typical radioligand, standard modeling and analysis techniques and discuss the future perspectives especially engineering aspects.

1. はじめに

特定の物質の生体内での挙動を調べるために、放射性同位元素を含む特定物質を生体内に投与し、放射線を測定することで体内の“どこに”物質が取り込まれたのか調べることができる。生体に影響がでない程度の極微量の放射性同位元素でも放射線を測定するには十分なために、本来の生体機能を損なうこともない。これをトレーサー原理と呼ぶ。

陽電子断層撮影 (PET) とは、このトレーサー原理に基づいて体内投与されたごく微量の放射性薬剤を体外計測し、その体内分布を定量画像化する技術である。1983年に Johns Hopkins 大の Wagner らがヒトでのドーパミン D₂ 受容体の PET イメージングに初めて成功したと報告してから¹⁾、PET を用いた脳神経受容体イメージング

は発展を遂げ、今日では臨床研究だけでなく、治療薬の開発などの創薬にも活用されている。

この PET 脳神経受容体イメージングの持つポテンシャルを損なわないためにも、原理的・技術的な側面 (どのような特徴があるのか、どのような過程を経て PET 画像は解析されるのか、どのような問題点があるのか等) を理解することが重要である。本稿ではヒトを対象とした PET 受容体イメージングの解析の原理及び技術について述べてゆく。

2. PET による脳神経受容体 イメージングの概要

まず PET 測定から画像化までの流れを図 1 に示す。PET 測定では、陽電子放出核種で標識された放射性薬剤を人体に投与する。核種が β 崩壊することにより放出された陽電子 (e^+) は短い距

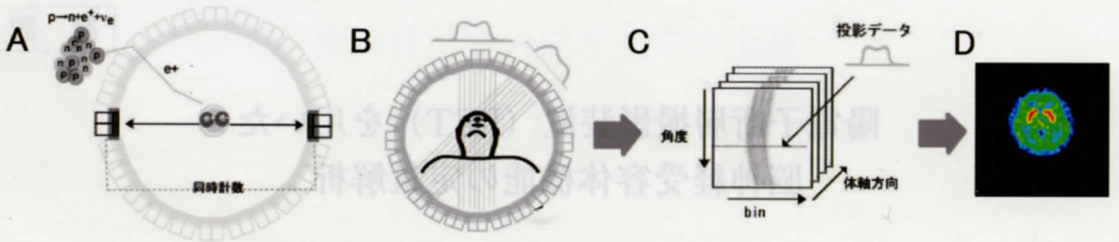


図1. PET イメージングの原理：(A) 陽電子崩壊と消滅光子の同時計数、(B) 被験者体内から放出される消滅光子をリング状に配置された検出器で同時収集、(C) 同時計測された事象をサイノグラム形式データとして記録する。このサイノグラムは、特定角度の投影データから構成されている。(D) 再構成された画像

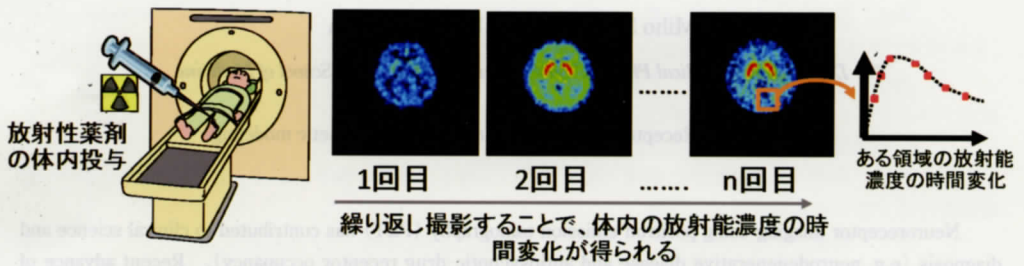


図2. PET 検査で得られる情報の概略：体内投与した放射性薬剤をPET 測定することで、体内に分布する薬剤の時間変化をモニターすることができる。この時間変化には、体の重要な機能の情報が含まれており、解析を行うことで体の機能が定量化できる。

離を移動した後、電子 (e^-) と結合・消滅しエネルギー 511 keV の 2 つの光子 (消滅光子) を互いに反対方向に生じる (図 1(a))。薬剤投与された被験者は検出器がリング状に配置されている PET 装置に横になり、2 つの消滅光子の同時計数が行われる (図 1(b))。消滅光子のペアは同時計数された角度の投影データとして記録され、サイノグラム形式でデータ保存される (図 1(c))。そして、画像再構成アルゴリズムによってサイノグラムを本来の放射能分布に復元をしたものが、PET 画像である (図 1(d))。PET 測定を繰り返し行う (ダイナミック PET 測定) ことにより、体内での放射能分布の時間変化が得られ (図 2)、詳細な生体機能の評価を行うことが可能となる。

2.1. 受容体とトランスポーター²⁾

脳では中枢神経細胞がお互いに突起をのぼしてネットワークを形成している。神経細胞間の情報は主に電気信号として伝達されるが、細胞と細胞

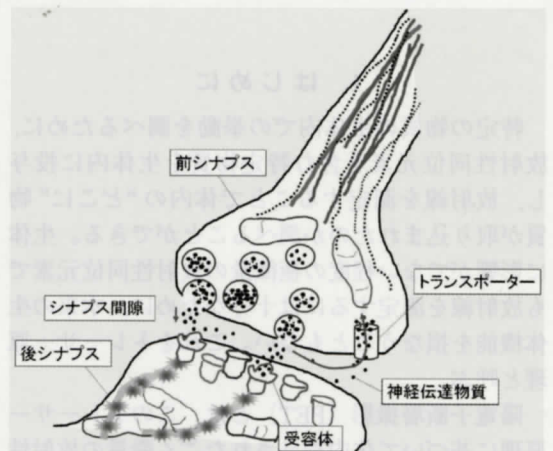


図3. シナプス間隙の情報伝達の模式図

の間、シナプス間隙の情報伝達は神経伝達物質によってなされる。この伝達過程は、神経伝達物質が前シナプスの神経終末からシナプス間隙に放出

され、後シナプス神経終末において取り込まれた後、標的ニューロンにおける興奮もしくは抑制を誘発する、化学的情報伝達である (図3)。

受容体 (receptor) は細胞間におけるこの化学的神経伝達に関与するタンパク質で、主に細胞表面の膜上に存在する。受容体は神経伝達、神経調節において重要な役割をもち、運動機能から記憶、感情、痛みまで脳のほとんどの生理的機能に関連している³⁾。多くの神経・精神疾患において神経伝達物質の変化がドーパミン、GABA、ベンゾジアゼピン、コリン、セロトニン神経系などで観察される。疾患と受容体の関連については Heiss 等の総説³⁾を参考にされたい。

トランスポーターは前シナプスに存在し放出された神経伝達物質をすばやく取り込みその活性を終了させ次の放出に備える役割をもつ。パーキンソン病ではドーパミントランスポーターが減少しているなど、疾患との関係も深い。

現時点では、PET は *in vivo* で受容体密度・活性を測定するのに選択性と感度が最も優れた装置であるとされている。受容体に特異結合する放射性薬剤を PET 測定で用いることで、多くの受容体の分布・密度・活性を直接的に画像化することができる。トランスポーターは受容体ではないが、神経終末の状態を把握するための指標として

PET イメージングが試みられている。これら神経受容体イメージングのための放射性薬剤は、放射性リガンドとも呼ばれる。

2.2. 放射性薬剤

約 30 年の間に多数の脳神経受容体イメージングをターゲットにした放射性薬剤が開発されてきたが、そのほとんどは実験動物 (げっ歯類、霊長類) に適応されるに留まり、その中の僅かな割合 (しかしさほど少なくない数) の放射性薬剤がヒトを対象としたイメージングに適応されている (表1)。PET 薬剤標識に利用される放射性同位元素の代表的なものとして ^{11}C (半減期 $T_{1/2}=20.4$ 分)、 ^{18}F ($T_{1/2}=109.8$ 分) がある。人体において、炭素は全ての有機分子に含まれ、フッ素は生体に重要な化合物にはあまり含まれていない元素である。 ^{11}C や ^{18}F といった短半減期の放射性同位元素を用いるためには、迅速に薬剤合成・標識を行う必要があるが、一方で、半減期が短いために被験者の被曝線量は抑えられる。また、 ^{11}C で標識された薬剤は、その半減期の長さゆえ、同一被験者を同日に複数回測定することが可能である。一方で、 ^{11}C に比べて半減期の長い ^{18}F では、遅い体内薬剤動態を追跡するのに適しているなどの特徴の違いがある。

受容体イメージングに適した放射性薬剤は以下

表 1. ヒトの脳神経受容体イメージングのための放射性薬剤の例

Binding system	放射性薬剤	Binding system	放射性薬剤
ドーパミン D_1	$[^{11}\text{C}]$ NNC 112 $[^{11}\text{C}]$ SCH 23390	セロトニン トランスポーター	$[^{11}\text{C}]$ DASB $[^{11}\text{C}]$ McN5652
ドーパミン D_2	$[^{11}\text{C}]$ Raclopride $[^{11}\text{C}]$ FLB 457 $[^{11}\text{C}]$ MNSP $[^{11}\text{C}]$ MNPA $[^{18}\text{F}]$ fallypride	ムスカリン	$[^{11}\text{C}]$ NMPB
		ヒスタミン	$[^{11}\text{C}]$ Doxepine
		オピオイド	$[^{11}\text{C}]$ diprenorphine $[^{11}\text{C}]$ carfentanyl
ドーパミン トランスポーター	$[^{11}\text{C}]$ PE2I $[^{11}\text{C}]$ β -CFT $[^{11}\text{C}]$ altropane	末梢性ベンゾジアゼピン (Translocator protein)	$[^{11}\text{C}]$ PK 11195 $[^{11}\text{C}]$ DAA 1106 $[^{11}\text{C}]$ AC-5216
セロトニン 5-HT _{1A}	$[^{11}\text{C}]$ WAY 100635	中枢性 ベンゾジアゼピン	$[^{11}\text{C}]$ flumazenil $[^{11}\text{C}]$ Ro15 1788 $[^{11}\text{C}]$ Ro15 4513
セロトニン 5-HT _{2A}	$[^{11}\text{C}]$ MDL 100907 $[^{11}\text{C}]$ MNSP $[^{18}\text{F}]$ altanserin		

の項目を満たしている必要があるとされている。(i) 標識された放射性同位元素の安定性, (ii) 特定の受容体への特異的な親和性と高選択性, (iii) 脳組織中での低い非特異的な結合, (iv) 脳血液関門 (BBB) の迅速な透過⁴⁾, さらに, (v) 血中に存在する代謝物が BBB を透過して脳組織へ入らない, 等である⁵⁾。特に, 放射性薬剤が特異的な結合をするその選択性を向上させるためには, 非特異結合を抑える必要がある⁵⁾。非特異結合とは細胞膜脂質二重層に放射性薬剤が結合することを意味し, 放射性薬剤の脂溶性に比例し結合が増加すると言われている⁶⁾。生体中での化合物の脂溶性を表わす指標としては $\log P$ (ヒト緩衝液とオクタノール間の分配定数の対数值) が用いられる。非特異結合を抑制するには低い脂溶性が望ましいが, ある程度の脂溶性は BBB を透過するのに必要である。

また, 脂溶性が高いと血中の蛋白とも結合する可能性があるため, 血中に遊離した (もしくは容易に遊離する) 放射性薬剤の割合が減少してしまい, 脳移行性が低くなる。さらに, 脂溶性分子は肺に取り込まれ代謝されやすいという報告もある⁴⁾。

2.3. 受容体イメージング

2.3.1. ドーパミントランスポーターと受容体

ドーパミン作動性神経伝達物質は多くの脳機能の中心的役割を果たしている。前, 後シナプスのドーパミン作動性の神経伝達機能は表 1 に示したいくつかの放射性薬剤によって定量画像化することが可能である。ドーパミン D_1 受容体の測定には, $[^{11}\text{C}]\text{SCH 23390}$ ^{7,8)}, $[^{11}\text{C}]\text{NNC 112}$ ⁹⁾ が用いられる。一方で, ドーパミン D_2 受容体密度は, ドーパミン D_2 受容体密度の大きい線条体には低親和性の $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ ^{10,11)}, ドーパミン D_2 受容体密度の低い線条体外には高親和性の $[^{11}\text{C}]\text{FLB 457}$ が用いられる¹²⁾。前シナプスのドーパミン作動性機能は, $[^{11}\text{C}]\beta\text{-CIT}$ ^{13,14)}, $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ ¹⁵⁾ を利用しドーパミントランスポーターを測定することで定量化できる。また, ドーパミンの生成能は $6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-Dopa}$ and $\text{L-}[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ ¹⁶⁾ を用いることで定量化可能である。図 4 にヒトの脳内でのドーパ

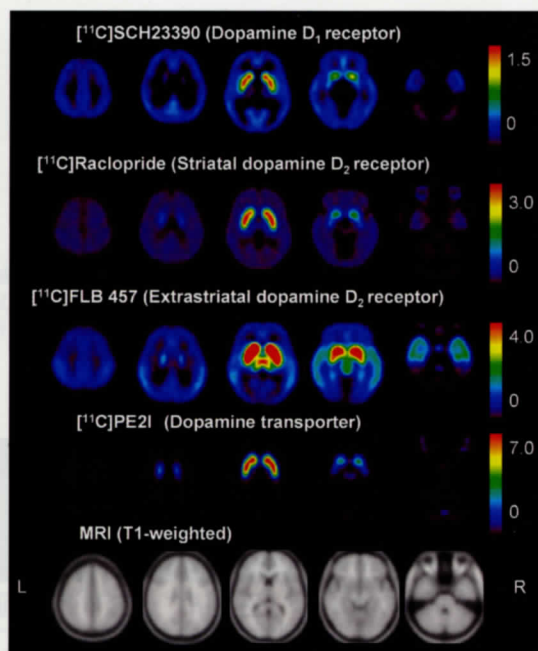


図 4. ドーパミン PET イメージングの例: 10 名の若年健常者の受容体結合能の平均画像 (データ提供: 独) 放射線医学総合研究所 伊藤浩先生)。

ミン作動系の PET イメージングの例を示すが, 線条体において高い受容体密度をもつことがわかる¹⁷⁾。

2.3.2. セロニントランスポーターと受容体

セロトニン受容体 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) と 5-HT トランスポーターは気分障害や抗うつ薬の効果判定などにおいて重要な役割を果たすことが知られている。後シナプス 5-HT 受容体は多くのサブタイプをもつが, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} にのみ PET イメージングに適した放射性薬剤がある。5-HT_{1A} 受容体結合の測定には, $[^{11}\text{C}]\text{WAY 100635}$ ⁵⁾ が用いられる。5-HT_{2A} 受容体結合の測定には, $[^{11}\text{C}]\text{MNSP}$ ¹⁸⁾, $[^{11}\text{C}]\text{MDL 100907}$ ¹⁹⁻²¹⁾, $[^{18}\text{F}]\text{altanserin}$ ²²⁾ が用いられる。前シナプス 5-HT の機能としては, 5-HT トランスポーター結合を $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ ^{23,24)} やその他の放射性薬剤^{25,26)} によって測定することができる。5-HT トランスポーター, 受容体 PET イメージングの例を図 5 に示す²⁷⁾。

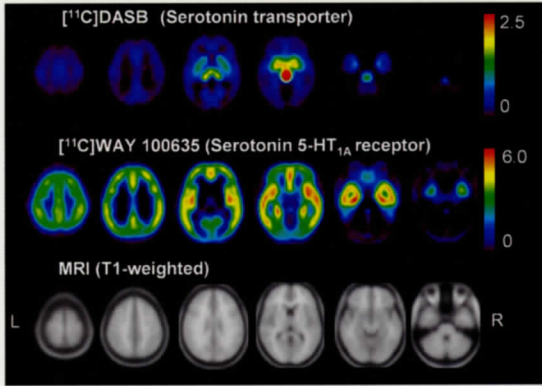
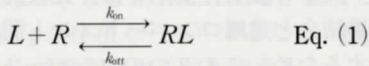


図5. 5-HT トランスポーター、受容体 PET イメージングの例: 13名の若年健常者の結合能の平均画像 (データ提供: 独) 放射線医学総合研究所 高野晴成先生)。

3. 放射性薬剤の体内動態モデル

3.1. 概要

遊離した放射性薬剤 L と受容体 R が結合し RL を形成する現象は、Eq. (1) のようなシンプルなモデルで表わすことができる²⁸⁾。



ここで k_{on} と k_{off} は結合および解離速度定数である。平衡解離定数 $K_D (=k_{\text{off}}/k_{\text{on}})$ と受容体の総数 $B_{\text{max}} (= [R] + [RL])$ を用いることで Eq. (1) は以下のように表わせる。

$$[RL] = \frac{B_{\text{max}}[L]}{[L] + K_D} \quad \text{Eq. (2)}$$

B_{max} と K_D を知るには、放射性薬剤の量を増やしながら繰り返し $[L]$ と $[RL]$ の測定を行う飽和率測定と Eq. (2) を式変形した Eq. (3) を用いたフィッティングによる変数推定が必要である²⁹⁾。

$$\frac{[RL]}{[L]} = \frac{B_{\text{max}} - [RL]}{K_D} \quad \text{Eq. (3)}$$

この式は PET 受容体イメージングの概念に適応可能である。もし放射性薬剤がトレーサー量 (こ

く微量) で体内投与されたとしたら、 $[RL] \ll [R] \approx B_{\text{max}}$ となるので、Eq. (3) は以下のように書き直すことができる。

$$BP = \frac{B_{\text{max}}}{K_D} = \frac{[RL]}{[L]} \quad \text{Eq. (4)}$$

ここで BP は B_{max}/K_D の比で定義される結合能であり、結合した放射性薬剤濃度と遊離した放射性薬剤の濃度の比と等しい。 BP は K_D が一定であれば B_{max} に比例する。

PET 測定では放射性薬剤は静脈から体内投与され心臓に到達後、動脈血により標的臓器・組織へ到達する。投与された放射性薬剤の中で血中蛋白 (主にアルブミン) と結合せずに血漿中に存在する放射性薬剤は、脳組織へと移行する。BBB を透過し脳へ移行した放射性薬剤はある割合で特定の受容体に特異的な結合をする。このような放射性薬剤の体内での動態を PET で 1~2 時間のダイナミック測定をする。放射性薬剤の動態は、標的臓器・部位の受容体の数、親和性、非特異結合、脳血流や内因性の競合物質に依存する。詳細な機能パラメーター (例: 受容体密度、放射性薬剤の特定の受容体への親和性、結合能) を推定するためには、PET で測定された放射性薬剤の時間-放射能曲線 (TAC: Time-activity curve) を後述するコンパートメントを用いた薬剤動態モデルに当てはめ変数推定が必要になる。表2に PET 脳神経受容体イメージングで Innis 等によって専門家のコンセンサスを得て 2007 年に報告された薬剤動態モデルに関する略語標記をまとめている³⁰⁾。

3.2. 可逆的なレセプターモデル

PET における放射性薬剤の体内動態解析では、動態に応じて複数のコンパートメントモデルが存在する^{3, 31, 32)} が、本稿では、図6に示すような可逆的な 2TCM (2-tissue compartment model) と呼ばれるモデルのみ紹介する。体内投与直後では、放射性薬剤は動脈血コンパートメントにのみ存在するが、次第に動脈血漿中の自由に移動可能な放射性薬剤が遊離 (free) コンパートメントへと移行し、非特異結合 (Non-Specific bound) コンパー

表 2. *In vivo* 受容体モデルで用いられる主な略語の定義 (Innis et al, 2007)

略語	記述	単位
B_{\max}	<i>in vitro</i> での受容体密度	$\text{pmol} \cdot (\text{mg protein})^{-1}$
B_{avail}	<i>in vivo</i> での放射性薬剤が結合可能な受容体密度	$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$
BP	<i>In vitro</i> での結合能	
BP_{ND}	<i>In vivo</i> での結合能	Unitless
f_p	血漿中の放射性薬剤の遊離率	Unitless
f_{ND}	ND (non-displaceable) コンパートメントにおける放射性薬剤の遊離率	Unitless
K_1	動脈血から組織への移行速度定数	$\text{mL} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$
k_2, k_3, k_4	速度定数	min^{-1}
$K_D (k_{\text{off}}/k_{\text{on}})$	解離定数	$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$
k_{off}	<i>In vitro</i> 解離速度定数	min^{-1}
k_{on}	<i>In vitro</i> 結合速度定数	$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
V_T	血漿中放射能濃度 C_p を基準とした分布体積	$\text{mL} \cdot \text{cm}^{-3}$

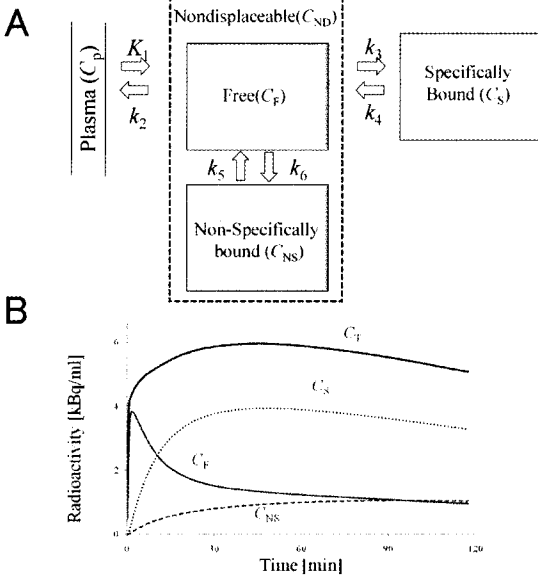


図 6. (A) 脳受容体イメージングでよく用いられるコンパートメントモデルと (B) 各コンパートメントにおける放射能濃度 (C_S, C_F, C_{NS}) の時間変化 ($C_T = C_S + C_F + C_{NS}$)

トメントや特定の受容体への特異結合 (Specific bound) コンパートメントとの間を移行すると考える。

大半の放射性薬剤では、比較的早い時点で非特異結合と遊離コンパートメント間で平衡状態に達するため、この2つのコンパートメントは、1つのコンパートメント (ND: non-displaceable) として扱われる。非特異結合と遊離コンパートメントを個別に扱わなければならない場合には、モデルが複雑になり安定した推定解を得ることが難しくなる³²⁾。

2TCM では、コンパートメント間の放射性薬剤の移行は簡単な線形微分方程式で表わすことができる。

$$\frac{dC_{\text{ND}}(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_{\text{ND}}(t) + k_4 C_S(t)$$

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = k_3 C_{\text{ND}}(t) - k_4 C_S(t)$$

$$C_T(t) = C_{\text{ND}}(t) + C_S(t)$$

Eq. (5)

ここで K_1 [$\text{ml} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$] は動脈血漿から組織への移行速度定数で、 k_2 , k_3 , k_4 [min^{-1}] は速度定数である。 C_p [$\text{Bq} \cdot \text{ml}^{-1}$] は血漿中の未変化する放射能濃度であり、動脈血入力関数と呼ばれる。 C_{ND} [$\text{Bq} \cdot \text{ml}^{-1}$] は脳内の non-displaceable コンパートメントでの薬剤の放射能濃度で、非特異結合 C_{NS} と遊離している C_f の和である。 C_s [$\text{Bq} \cdot \text{ml}^{-1}$] は、受容体に特異的に結合した薬剤の放射能濃度である。 C_T [$\text{Bq} \cdot \text{cm}^{-3}$] は PET で測定された脳局所における放射能濃度である。

ここで気をつけなければならないのは、動脈血入力関数 C_p は血漿中の未変化する放射性薬剤である点である。血漿中の遊離した放射性薬剤の平衡状態での割合を f_p とすると、血漿中で組織への移行可能な放射性薬剤濃度 C_{FP} は以下の式で表わされる。

$$C_{FP}(t) = f_p C_p(t) \quad \text{Eq. (6)}$$

実際にはモデル式を簡素化するために、血漿中の未変化する放射性薬剤 (C_p) が使用されるが、 f_p の個人差が解析に影響を与えるケースもある³³⁾。また、脳組織にはわずかな割合ではあるが血液で占められる容積 V_B が存在 (~5%) するため、Eq. (5) は以下のように書き直すこともできる。

$$C_T(t) = (1 - V_B)[C_{ND}(t) + C_s(t)] + V_B C_a(t) \quad \text{Eq. (7)}$$

ヒトの脳における血液容積 V_B と全血放射能濃度 C_a の積が C_T に占める割合は小さいため³⁴⁾、血液容積はしばしば無視される。

3.3. 結合能 (BP) とコンパートメントモデルの関係

3.2 で述べたコンパートメントモデルの変数 k (K_1 , k_2 , k_3 , k_4) は 3.1 で述べた変数 (例: B_{max} や BP) と関連づけることができる。

PET 放射性薬剤の合成過程において、RI 標識されていないコールド薬剤が混入する可能性がある。このコールド薬剤は結合部位への放射性薬剤の結合を阻害することになり、 k_3 がコールド薬剤

の存在によって変化する。そのため、投与薬剤における放射性薬剤の割合 (比放射能, SA [$\text{GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$]) をふまえた変数モデルをたてなければならない。

$$\begin{aligned} k_3 &= k'_{\text{on}} f_{\text{ND}} (B_{\text{avail}} - C_s / SA) \\ k_4 &= k'_{\text{off}} \end{aligned} \quad \text{Eq. (8)}$$

ここで k'_{on} [$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] と k'_{off} [$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] は *in vivo* における薬剤の受容体結合及び解離速度定数である。 f_{ND} は ND コンパートメントにおける放射性薬剤の遊離率、 B_{avail} [$\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$] は薬剤が *in vivo* で結合可能な受容体密度であり、 $B_{\text{avail}} = (B_{\text{max}} - B_{\text{occup}})$ (B_{occup} : 内因性のリガンドで占有された受容体の数) である。もし受容体に結合した薬剤の総量 C_s / SA が結合可能な受容体 (B_{avail}) に対して極端に少ない場合には、 C_s / SA が無視でき k_3 は第一項 ($k'_{\text{on}} f_{\text{ND}} B_{\text{avail}}$) に等しくなる。

$$\frac{k_3}{k_4} = f_{\text{ND}} \frac{B_{\text{avail}}}{K_D} \quad \text{Eq. (9)}$$

ここで $K_D = k'_{\text{off}} / k'_{\text{on}}$ である。ND コンパートメントに存在する放射性薬剤が受容体に特異結合する“受容体結合能 (BP_{ND})”は結合可能な受容体密度 (B_{avail}) と親和性 (K_D) の比を反映した式として以下のように定義できる。

$$BP_{\text{ND}} = \frac{k_3}{k_4} \quad \text{Eq. (10)}$$

受容体密度 (B_{avail}) と放射性薬剤の親和性 (K_D) の分離推定は、様々な比放射能 (SA) の放射性薬剤で複数回 PET 測定を行うことで可能である³⁵⁻³⁷⁾。近年、1 回の PET 測定の間、放射性薬剤を数回連続投与することで、様々な機能を測定する手法が注目されている^{38, 39)}。しかしこれらの手法は臨床検査に用いるには煩雑であるため、 B_{avail} , K_D , k_3 や k_4 といった個々の変数ではなく、受容体結合能 BP_{ND} のような B_{avail} と K_D を組み合わせたマクロ変数が一般には用いられている。

PET 受容体イメージングでよく用いられる“分布体積”もマクロ変数の一つである。薬物動態学

で用いられる。全投与量と平衡状態における実際の体内循環している薬剤濃度とを関連付ける分布体積から派生した。この分布体積の考えはPETのような *in vivo* イメージングの分野にも適応可能である。PETにおける分布体積 (V_T) とは、血漿中の放射能濃度 C_p と組織放射能濃度 C_T の比として、以下のように定義されている。

$$V_T = \frac{C_T}{C_p} = V_{ND} + V_S = \frac{C_{ND}}{C_p} + \frac{C_S}{C_p} \quad \text{Eq. (11)}$$

ただし、 V_T を定義するためには、放射能濃度 (C_{ND} や C_S) は、 C_p と平衡状態を満たしてなければならない、ということが重要になる。しかし、放射性同位元素の半減期が短いため現実的な測定可能時間が1~2時間であり生物学的な理由からも、“放射能濃度の時間変化が永続的にゼロである”という平衡状態をPET測定時に達成することは難しい。その代わりとして、放射能濃度が最大ピーク ($dC/dt=0$) となった時間の放射能濃度を用い分布体積を算出する方法があり^{36,40)}、この平衡状態を過渡的な平衡と呼ぶ(4.3.1.で後述する)。ただし、この方法は放射能濃度が最大ピークとなっている間も、放射性薬剤はコンパートメント間の移行するかもしれないこと、また、代謝などの理由からコンパートメントモデル外へ流出する放射性薬剤も無視できず存在することなど注意が必要である。

仮に C_{ND} と C_S が“同時に”平衡状態に達したとしたら、Eq. (5) の微分、 dC_{ND}/dt と dC_S/dt は共にゼロになり、平衡状態でのEq. (5) を変形することにより分布体積は速度定数を用いて以下のように表わすことができる。

$$\begin{aligned} V_{ND} &= \frac{K_1}{k_2} \\ V_S &= \frac{K_1}{k_2} \cdot \frac{k_3}{k_4} \\ V_T &= V_{ND} + V_S = \frac{K_1}{k_2} \cdot \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) \end{aligned} \quad \text{Eq. (12)}$$

このようなコンパートメントの速度定数の比が平衡状態における分布体積と等しいという関係は(仮定を必要とするが)しばしば用いられる。また、 BP_{ND} は分布体積の比として以下のように表わせる。

$$BP_{ND} = \frac{k_3}{k_4} = \frac{V_S}{V_{ND}} = \frac{(V_T - V_{ND})}{V_{ND}} \quad \text{Eq. (13)}$$

4. 脳神経受容体の定量解析法

4.1. 概要

図6に示したような一般的な脳神経受容体コンパートメントモデルにおいて、PETで測定される放射能濃度 C_T は数学的に以下のように表わすことができる。

$$\begin{aligned} C_T(t) &= \frac{K_1}{\alpha_1 - \alpha_2} \{ (\alpha_1 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_1 t} \\ &\quad - (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \} \otimes C_p(t) \\ \alpha_{1,2} &= \frac{k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2} \end{aligned} \quad \text{Eq. (14)}$$

ここで、PETで得られた C_T 、動脈血漿入力関数 (C_p) と Eq. (14) を利用し、変数 $k(K_1, k_2, k_3, k_4)$ の推定を行うためには非線形最小二乗推定を行うのが一般的である。ただし、血漿中の放射性薬剤濃度の経時変化 (C_p) を得るためには、頻回・連続動脈採血した血液を血漿分離することが必要となる。動脈採血は侵襲性が高く、ある程度の技術を要する。その煩雑な作業を行っても、変数 (K_1, k_2, k_3, k_4) が多いために、推定に要する時間もかかり、推定値のばらつきがどうしても大きくなってしまう。そのため、*in vivo* のPET受容体イメージングにおける評価項目 (outcome measure) は、変数 k ではなくマクロ変数の BP_{ND} もしくは V_T が用いられる。マクロ変数を推定する手法としてグラフィカル解析があり、短時間で安定した解が得られるため、有用な方法である⁴¹⁾。

また、動脈採血を省略できる方策としては、心ブールが脳と同時にPET測定できるのであれば、入力関数 (C_p) はダイナミックPET画像から直

接得ることが可能となる^{42, 43}。それ以外にダイナミック PET 画像からクラスタリング等の画像処理により血液成分を抽出し入力関数を得ることができる場合がある^{44, 45}。

脳神経受容体イメージングに特化した無採血解析の試みも行われている。最も利用されているのが、受容体結合が存在しない組織を参照することで動脈血入力関数を省略するという手法である。この参照領域を利用した非侵襲な方法のことを参照領域法とよび、最も代表的なのが“simplified reference tissue model (SRTM)”法⁴⁶である。SRTM 法は無採血であるという優れた点をもつが、式の導出にいくつかの仮定を立てているために、解析をする際には注意が必要である。詳しくは 4.3 で説明する。

Eq. (5) を非線形最小二乗法で解く解法以外に、放射性薬剤のボーラス投与に続いて放射性薬剤の連続投与を行い、血液と組織間において放射能濃度の平衡状態を成立させる、ボーラス+インフュージョン法がある⁴⁷。この測定により、 V_T や BP_{ND} が組織と血液の放射能濃度比により理論的には得られる。ただし、最適な投与速度・量は被験者によって変わり得るために、ボーラス+連続投与のプロトコルを事前に計画することが重要となってくる。

4.2. グラフィカル解析

可逆的な体内動態の放射性薬剤の分布体積 V_T を推定するために Brookhaven National Laboratory の Logan 等が提案したのがローガンプロットである⁴¹。ローガンプロットでは以下の式の傾きが

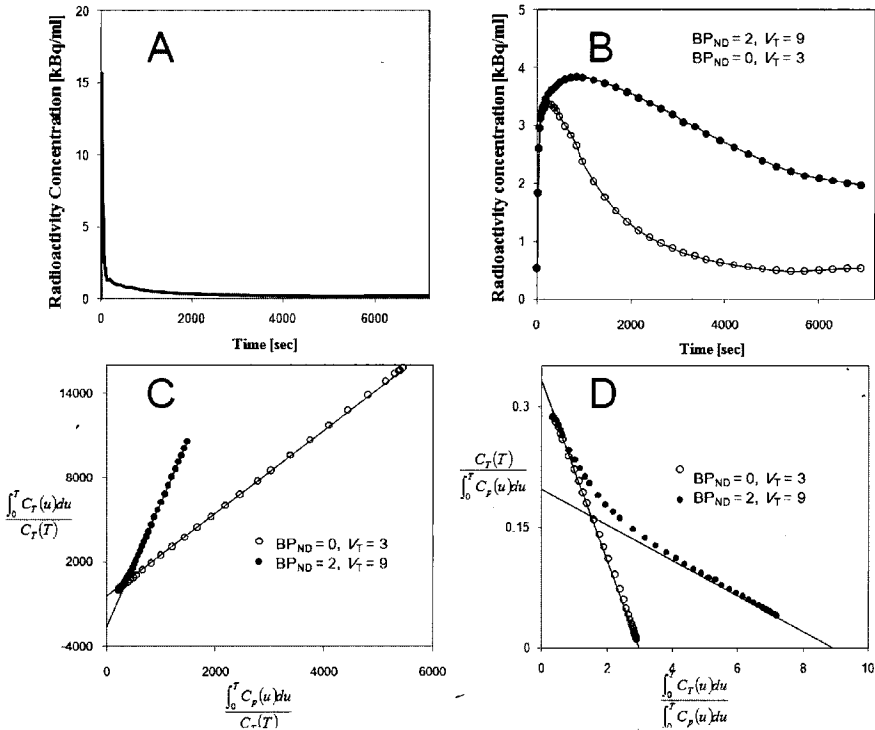


図 7. 数値シミュレーションによる時間放射能曲線とグラフィカル解析の例: (A) は実測の血漿入力関数の時間放射能曲線 (C_p)、(B) は組織時間放射能曲線 (C_T) であり、グラフ中の ● は 2TCM ($K_1=0.33, k_2=0.11, k_3=0.08, k_4=0.04, V_T=9, BP_{ND}=2$)、○ は 1TCM ($K_1=0.33, k_2=0.11, V_T=3, BP_{ND}=0$) である。(C) は (B) の 2TCM ($V_T=9$)、1TCM ($V_T=3$) のローガンプロットであり V_T の値が高ければ傾きも大きくなる。(D) 伊藤 横井プロット

V_T となる。

$$\frac{\int_0^t C_T(u)du}{C_T(t)} = V_T \frac{\int_0^t C_p(u)du}{C_T(t)} + b \quad t \geq t^*,$$

Eq. (15)

ここで V_T と b は平衡時刻 t^* 以降のデータ ($t \geq t^*$) を直線回帰した際の傾きと切片である。測定データの C_T と C_p と Eq. (15) を利用し、直線回帰を行うことで非線形最小二乗に比べ迅速な且つ安定した変数推定を可能にする。直線回帰のための平衡時刻 (t^*) はコンパートメントモデルにおける平衡とは意味が異なるので注意が必要である。このローガンプロットを用いる際には、 C_T に雑音が多く含まれる際に生じる V_T の誤差と t^* の決め方に注意が必要である⁴⁸⁾。図7にグラフィカル解析の具体的な例を示す。分布体積 V_T は図7Aに示すような動脈血の血漿入力関数 (C_p) の時間積分と図7Bに示すような組織の放射能濃度 (C_T) の比が直線になる (図7C) という状態での直線の傾きに相当する。

その他のグラフィカル解析としては Eq. (15) を変形した Eq. (16) の多重線形形式を用いた方法がある⁴⁹⁾。この方法は多重線形解析 (Multilinear analysis) であることから MA1 と呼ばれる。

$$C_T(t) = \beta_1 \int_0^t C_p(u)du + \beta_2 \int_0^t C_T(u)du \quad t \geq t^*$$

Eq. (16)

$\beta_1 = -V_T/b$ と $\beta_2 = 1/b$ は $t \geq t^*$ のデータを Eq. (16) に従い線形回帰することで推定され、 V_T は $(-\beta_1/\beta_2)$ である。この MA1 を提案した市瀬らはさらに t^* を必要としない方法 (MA2 など) を提案している⁵⁰⁾。

ローガンプロットと多重線形形式解析では V_T を推定できるだけであるが、2010年に伊藤、横井らが V_T と V_{ND} 両方を推定することができるグラフィカル解析法を提案した⁵¹⁾。これは、組織の放射能濃度 (C_T) を時間に応じて (i) $t \rightarrow 0$ の場合、(ii) $t \geq t^*$ と分けてそれぞれ直線回帰を行うものである。(i) $t \rightarrow 0$ の場合には、特異結合を無視

した 1TCM とし、(ii) $t \geq t^*$ の場合は、 C_T を脳組織に放射性薬剤が拡散する influx/efflux の速度定数 K_1 と k_0 から成る 1TCM であるとみなし^{52, 53)} Eq. (5) の微分方程式を積分・式変形すると以下の式が得られる。

$$Y(t) = \begin{cases} K_1 - k_2 X(t) & t \rightarrow 0 \\ K_1 - k_0 X(t) & t \geq t^* \end{cases}$$

$$X(t) = \frac{\int_0^t C_T(u)du}{\int_0^t C_p(u)du}, \quad Y(t) = \frac{C_T(t)}{\int_0^t C_p(u)du}$$

Eq. (17)

(i) $t \rightarrow 0$ の場合、(ii) $t \geq t^*$ における、Eq. (17) の x と y 切片は以下のように表わされる。

$$x\text{-intercept} = \begin{cases} V_{ND} = \frac{K_1}{k_2} & t \rightarrow 0 \\ V_T = \frac{k_i}{k_0} & t \geq t^* \end{cases}$$

$$y\text{-intercept} = \begin{cases} K_1 & t \rightarrow 0 \\ K_1 & t \geq t^* \end{cases}$$

Eq. (18)

V_T だけでなく V_{ND} も推定できることから、結果的に $BP_{ND} (=V_T/V_{ND} - 1)$ も推定される。図7Dに実際のグラフの例を示すように、薬剤の体内動態が 2TCM か 1TCM によってプロット曲線の形が変わることからも、放射性薬剤の特異結合の有無を視覚的に理解することができる⁵¹⁾。

4.3. 参照領域法

4.3.1. 参照領域

多くの放射性薬剤では、特異結合の少ない領域 (参照領域) の時間放射能曲線を特異結合領域への間接的な入力関数として解析に用いることができる。図8A, 8Bにドーパミン D_2 受容体アゴニストリガンド [^{11}C]MNPA の標的及び参照領域の時間放射能曲線の例を示す。抗精神病薬を服薬することで標的領域の線条体では [^{11}C]MNPA の集積が阻害されているが、小脳では阻害の影響は受けないことから、小脳は参照領域となり得ることがわかる⁵⁴⁾。

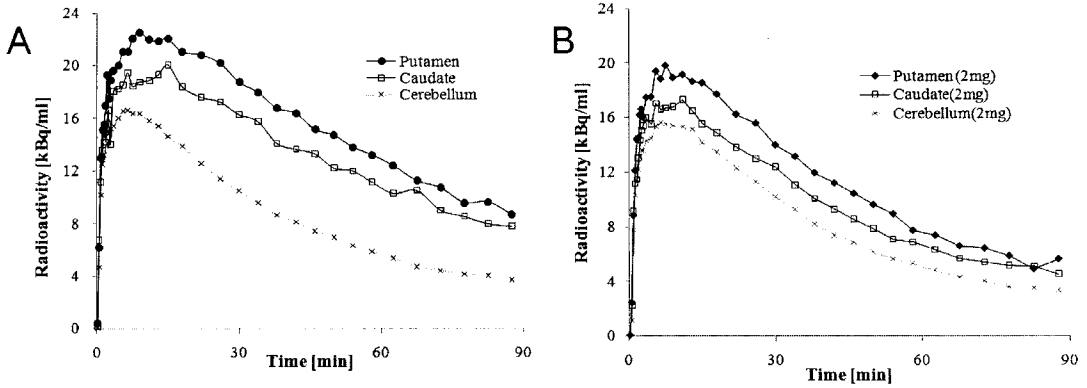


図 8. 若年同一被験者の抗精神病薬投与前後の線条体、小脳におけるドーパミン D_2 受容体アゴニストリガンド $[^{11}C]MNPDA$ の時間 - 放射能曲線 (A) 投薬前, (B) 抗精神病薬リスペリドン投与後。(データ提供: 独) 放射線医学総合研究所 小高文聰先生)。

参照領域の放射能濃度 (C_R) は特異結合が少ないため図 9 のようなコンパートメントで表わされ血漿と参照領域の間の influx/efflux の速度定数 K_1^* [$mL \cdot cm^{-3} \cdot min^{-1}$] と k_2^* [min^{-1}] により以下のような式で表わすことができる^{55, 56)}。

$$\frac{dC_R(t)}{dt} = K_1^* \cdot C_p(t) - k_2^* \cdot C_R(t) \quad \text{Eq. (19)}$$

過渡的な平衡 (特異結合 $C_s(t)$ がピークとなる時点 T) では, Eq. (5) より導出される $C_s(T)/C_{ND}(T) = k_3/k_4$ が理論的には成立する。ここで $C_{ND} \approx C_R$ とみなすと, 参照領域 C_R を用いることで BP_{ND} を推定することができる⁴⁰⁾。しかし, 参照領域に特異結合が存在する場合には, 過渡的な平衡による BP_{ND} の推定値に大きく影響する。

4.3.2. Simplified reference tissue model (SRTM)

参照領域が存在する場合に, 最も用いられる解析法が SRTM 法である。この SRTM 法は, 標的領域での V_{ND} と参照領域の V_{ND} が等しいという仮定を用い動脈採血による C_p を必要とすることなく, 数学的に受容体結合能 BP_{ND} を推定することができる。標的領域の時間放射能曲線 $C_T(t)$ は Eq. (20) のような 1TCM で表わすことができる。

$$C_T(t) = R_1 \cdot C_R(t) + \left(k_2 - \frac{R_1 k_2}{1 + BP_{ND}} \right) \cdot e^{(1 - \frac{k_2}{1 + BP_{ND}})t} \otimes C_R(t) \\ R_1 = K_1 / K_1^* \quad \text{Eq. (20)}$$

ここで, C_T と C_R は標的及び参照領域における放射能濃度である。SRTM では 3 変数, 標的領域と参照領域の K_1 の比 (R_1), 標的領域からのクリアランス速度定数 (k_2) と受容体結合能 (BP_{ND}), が推定される。

4.3.3. 参照領域を用いるグラフィカル解析

参照領域を用いることで, 非侵襲にグラフィカル解析を行い体積比 DVR (標的及び参照領域の分布体積比 (V_T/V_{ND})) を推定することができる⁵⁷⁾。

$$\frac{\int_0^t C_T(u) du}{C_T(t)} = DVR \left(\frac{\int_0^t C_R(u) du}{C_T(t)} + \frac{C_R(t)/k_2^*}{C_T(t)} \right) + b \quad \text{Eq. (21)}$$

$t \geq t^*,$

k_2^* は参照領域の efflux 速度定数である。($DVR - 1$) を計算すると Eq. (13) より BP_{ND} が得られる。ただし, Eq. (21) は多重線形解析に変形可能である一方で, 推定値は k_2^* 依存性が高いため, いか

に k_2^r を決定するかが難しい⁵⁰⁾。近年、 t^* 以降の時刻では C_R は C_p に比例するという極端な仮定を導入することで、Zhou らは参照領域を用いた非侵襲的なグラフィカル解析を更に簡素化した手法を提案している⁵⁸⁾。

$$\frac{\int_0^t C_T(u) du}{C_R(t)} = DVR \frac{\int_0^t C_R(u) du}{C_R(t)} + b \quad t \geq t^*$$

Eq. (22)

このアプローチの仮定は極端ではあるが、 k_2^r 決定が不要であること、また、データに含まれる雑音へのロバスト性が高いため解も安定し、一画素ごとに DVR 推定を行うことで得られる DVR 画像の作成に有効である。

4.4. パラメトリック画像

$C_T(t)$ には、関心領域 (ROI) で得られた放射能曲線と一画素ごとの放射能曲線の 2 種類が存在する。1 画素ごとに $C(t)$ を推定することで得られる画像をパラメトリック画像と呼ぶ。測定カウントや測定時間に限界があるため、1 画素における $C_T(t)$ にはノイズが多く含まれる^{59, 60)}。そのため、推定値とノイズの関係に注意が必要である。ノイズの影響は推定値のバイアスやばらつきとして現れるが、その程度は解析法に大きく依存する⁶¹⁾。更に、PET 画像の画素数が多いために、各画素の $C_T(t)$ を計算する時間も解析を行う上では注意しなければならない。特に、非線形最小二乗のような計算時間を要するアルゴリズムはパラメトリック画像の計算を行う場合には注意が必要である。

ローガンプロットで V_T を推定する際、パラメトリック画像のようなノイズが多いデータでは、無視できないバイアスが生じること良く知られている⁴⁸⁾。Zhou らによる簡略法では、 $C_T(t)$ ではなく統計精度の高い $C_R(t)$ を分母に用いているため安定した解推定ができる⁵⁸⁾。また近年、MAP 推定を用いローガンプロットを改良した方法も提案されている⁶²⁾。SRTM 法でパラメトリック画像を作成する際には、計算時間を短縮し、かつ安定

した推定解が得られるため基底関数を用いた解推定が広く利用されている⁶³⁾。また、1 画素における $C_T(t)$ の雑音を除去する研究も進められている^{59, 60, 64, 65)}。最近では、時間情報を含めた 4 次元再構成によりパラメトリック画像を作成する試みも行われている^{66, 67)}。まだ研究段階ではあるが、有望なアプローチである。

5. 最後 に

様々な受容体の分布、密度、活性を可視化する PET 受容体イメージングにより、ネットワーク機能や神経疾患、精神疾患による機能障害の生理的な活性レベルを調べることが可能となってきた。加えて選択的薬効の評価にも有益である。

本稿では主に解析手法について述べてきたが、モデルの前提条件などのテクニカルな側面を理解した上で解析することが重要である。

謝 辞

本総説執筆にあたり協力いただいた独)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菅野巖先生、伊藤浩先生、高野晴成先生、小高文聰先生、関千江先生、東北大学大学院医学系研究科保健学専攻放射線技術科学コースの全教員に感謝します。

文 献

- 1) Wagner, H.N., Jr., Burns, H.D., Dannals, R.F., Wong, D.F., Langstrom, B., Duelfer, T., Frost, J.J., Ravert, H.T., Links, J.M., Rosenbloom, S.B., Lukas, S.E., Kramer, A.V., Kuhar, M.J.: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography, *Science*, **221**, 1264-1266, 1983
- 2) 小田野行男: In vivo イメージングの概要. 脳の神経伝達機能イメージング. 1994, p 58-77
- 3) Heiss, W.D., Herholz, K.: Brain receptor imaging, *J. Nucl. Med.*, **47**, 302-312, 2006
- 4) Halldin, C., Gulyas, B., Langer, O., Farde, L.: Brain radioligands—state of the art and new trends, *Q. J. Nucl. Med.*, **45**, 139-152, 2001
- 5) Pike, V.W., McCarron, J.A., Lammertsma, A.A., Osman, S., Hume, S.P., Sargent, P.A., Bench, C.J., Cliffe, I.A., Fletcher, A., Grasby, P.M.: Exquisite delineation of

- 5 HT1A receptors in human brain with PET and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635, *Eur. J. Pharmacol.*, **301**, R57, 1996
- 6) Rosso, L., Gee, A.D., Gould, I.R. : Ab initio computational study of positron emission tomography ligands interacting with lipid molecule for the prediction of nonspecific binding, *J. Comput. Chem.*, **29**, 2397-2405, 2008
- 7) Farde, L., Halldin, C., Stone-Elender, S., Sedvall, G. : PET analysis of human dopamine receptor subtypes using ¹¹C-SCH 23390 and ¹¹C-raclopride, *Psychopharmacology (Berl)*, **92**, 278-284, 1987
- 8) Halldin, C., Stone-Elender, S., Farde, L., Ehrin, E., Fasth, K.J., Langstrom, B., Sedvall, G. : Preparation of ¹¹C-labelled SCH 23390 for the in vivo study of dopamine D-1 receptors using positron emission tomography, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.*, **37**, 1039-1043, 1986
- 9) Halldin, C., Foged, C., Chou, Y.H., Karlsson, P., Swahn, C.G., Sandell, J., Sedvall, G., Farde, L. : Carbon-¹¹-NNC 112 : a radioligand for PET examination of striatal and neocortical D1-dopamine receptors, *J. Nucl. Med.*, **39**, 2061-2068, 1998
- 10) Farde, L., Ehrin, E., Eriksson, L., Greitz, T., Hall, H., Hedstrom, C.G., Litton, J.E., Sedvall, G. : Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **82**, 3863-3867, 1985
- 11) Kohler, C., Hall, H., Ogren, S.O., Gawell, L. : Specific in vitro and in vivo binding of ³H-raclopride. A potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain, *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2251-2259, 1985
- 12) Halldin, C., Farde, L., Hogberg, T., Mohell, N., Hall, H., Suhara, T., Karlsson, P., Nakashima, Y., Swahn, C.G. : Carbon-¹¹-FLB 457 : a radioligand for extrastriatal D2 dopamine receptors, *J. Nucl. Med.*, **36**, 1275-1281, 1995
- 13) Farde, L., Halldin, C., Muller, L., Suhara, T., Karlsson, P., Hall, H. : PET study of [¹¹C]beta-CIT binding to monoamine transporters in the monkey and human brain, *Synapse*, **16**, 93-103, 1994
- 14) Muller, L., Halldin, C., Farde, L., Karlsson, P., Hall, H., Swahn, C.G., Neumeyer, J., Gao, Y., Milius, R. : [¹¹C]beta CIT, a cocaine analogue. Preparation, autoradiography and preliminary PET investigations, *Nucl. Med. Biol.*, **20**, 249-255, 1993
- 15) Emond, P., Garreau, L., Chalon, S., Boazi, M., Caillet, M., Bricard, J., Frangin, Y., Mauclair, L., Besnard, J.C., Guilloteau, D. : Synthesis and ligand binding of nortropane derivatives : N-substituted 2beta carbomethoxy-3beta-(4'-iodophenyl) nortropane and N-(3-iodoprop-(2E)-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(3',4'-disubstituted phenyl) nortropane. New high-affinity and selective compounds for the dopamine transporter, *J. Med. Chem.*, **40**, 1366-1372, 1997
- 16) Hartvig, P., Agren, H., Reibring, L., Tedroff, J., Bjurling, P., Kihlberg, T., Langstrom, B. : Brain kinetics of L-[beta-¹¹C]dopa in humans studied by positron emission tomography, *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, **86**, 25-41, 1991
- 17) Ito, H., Takahashi, H., Arakawa, R., Takano, H., Suhara, T. : Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography, *Neuroimage*, **39**, 555-565, 2008
- 18) Burns, H.D., Dannals, R.F., Langstrom, B., Ravert, H.T., Zemyan, S.E., Duelfer, T., Wong, D.F., Frost, J.J., Kuhar, M.J., Wagner, H.N. : (3-N-[¹¹C]methyl)spiperone, a ligand binding to dopamine receptors : radiochemical synthesis and biodistribution studies in mice, *J. Nucl. Med.*, **25**, 1222-1227, 1984
- 19) Ito, H., Nyberg, S., Halldin, C., Lundkvist, C., Farde, L. : PET imaging of central 5-HT_{2A} receptors with carbon-¹¹ MDL 100,907, *J. Nucl. Med.*, **39**, 208-214, 1998
- 20) Lundkvist, C., Halldin, C., Ginovart, N., Nyberg, S., Swahn, C.G., Carr, A.A., Brunner, F., Farde, L. : [¹¹C]MDL 100907, a radioligand for selective imaging of 5-HT (2A) receptors with positron emission tomography, *Life Sci.*, **58**, PL 187-192, 1996
- 21) Watabe, H., Channing, M.A., Der, M.G., Adams, H.R., Jagoda, E., Herscovitch, P., Eckelman, W.C., Carson, R.E. : Kinetic analysis of the 5-HT_{2A} ligand [¹¹C]MDL 100,907, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, **20**, 899-909, 2000
- 22) Crouzel, C., Guillaume, M., Barre, L., Lemaire, C., Pike, V.W. : Ligands and tracers for PET studies of the 5-HT system—current status, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B*, **19**, 857-870, 1992
- 23) Houle, S., DaSilva, J.N., Wilson, A.A. : Imaging the 5-HT (1A) receptors with PET : WAY-100635 and analogues, *Nucl. Med. Biol.*, **27**, 463-466, 2000
- 24) Wilson, A.A., Ginovart, N., Schmidt, M., Meyer, J.H.,

- Threlkeld, P.G., Houle, S. : Novel radiotracers for imaging the serotonin transporter by positron emission tomography : synthesis, radiosynthesis, and in vitro and ex vivo evaluation of (11)C-labeled 2-(phenylthio)araalkylamines, *J. Med. Chem.*, **43**, 3103-3110, 2000
- 25) Oya, S., Choi, S.R., Hou, C., Mu, M., Kung, M.P., Ac-ton, P.D., Siciliano, M., Kung, H.F. : 2-(2-((dimethyl-amino)methyl)phenyl)thio)-5 iodophenylamine (ADAM) : an improved serotonin transporter ligand, *Nucl. Med. Biol.*, **27**, 249-254, 2000
- 26) Suehiro, M., Scheffel, U., Ravert, H.T., Dannals, R.F., Wagner, H.N., Jr. : [11C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET, *Life Sci.*, **53**, 883-892, 1993
- 27) Takano, H., Ito, H., Takahashi, H., Arakawa, R., Oku-mura, M., Kodaka, F., Otsuka, T., Kato, M., Suhara, T. : Serotonergic neurotransmission in the living hu-man brain : A positron emission tomography study us-ing [(11)C]DASB and [(11)C]WAY100635 in young healthy men, *Synapse*, 2010
- 28) Michaelis, L., Menten, M.L. : Die kinetic der Invertin-wirkung, *Biochemistry Zeitschrift*, **49**, 333-369, 1913
- 29) Scatchard, G. : The attractions of proteins for small molecules and ions, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **51**, 660-672, 1949
- 30) Innis, R.B., Cunningham, V.J., Delforge, J., Fujita, M., Gjedde, A., Gunn, R.N., Holden, J., Houle, S., Huang, S.C., Ichise, M., Iida, H., Ito, H., Kimura, Y., Koeppe, R.A., Knudsen, G.M., Knuuti, J., Lammertsma, A.A., Laruelle, M., Logan, J., Maguire, R.P., Mintun, M.A., Morris, E.D., Parsey, R., Price, J.C., Slifstein, M., Sossi, V., Suhara, T., Votaw, J.R., Wong, D.F., Carson, R.E. : Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **27**, 1533-1539, 2007
- 31) Schmidt, K.C., Turkheimer, F.E. : Kinetic modeling in positron emission tomography, *Q. J. Nucl. Med.*, **46**, 70-85, 2002
- 32) Watabe, H., Ikoma, Y., Kimura, Y., Naganawa, M., Shi-dahara, M. : PET kinetic analysis—compartmental model, *Ann. Nucl. Med.*, **20**, 583-588, 2006
- 33) Gallezot, J.D., Weinzimmer, D., Nabulsi, N., Lin, S.F., Fowles, K., Sandiego, C., Maguire, R.P., Carson, R.E., Ding, Y.S. : Evaluation of [(11)C]MRB for assessment of occupancy of norepinephrine transporters : Studies with atomoxetine in non-human primates, *Neuroim-age*, 2010
- 34) Kuhl, D.E., Reivich, M., Alavi, A., Nyary, I., Staum, M.M. : Local cerebral blood volume determined by three-dimensional reconstruction of radionuclide scan data, *Circ. Res.*, **36**, 610-619, 1975
- 35) Delforge, J., Syrota, A., Mazoyer, B.M. : Experimental design optimisation : theory and application to estima-tion of receptor model parameters using dynamic posi-tron emission tomography, *Phys. Med. Biol.*, **34**, 419-435, 1989
- 36) Farde, L., Eriksson, L., Blomquist, G., Halldin, C. : Kinetic analysis of central [¹¹C]raclopride binding to D2-dopamine receptors studied by PET—a compar-ison to the equilibrium analysis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 696-708, 1989
- 37) Gallezot, J.D., Bottlaender, M.Á., Delforge, J., Valette, H., Saba, W., Dolle, F., Coulon, C.M., Ottaviani, M.P., Hinnen, E., Syrota, A., Gregoire, M.C. : Quantification of cerebral nicotinic acetylcholine receptors by PET using 2-[¹⁸F]fluoro-A-85380 and the multiinjection ap-proach, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **28**, 172-189, 2008
- 38) Ikoma, Y., Watabe, H., Hayashi, T., Miyake, Y., Teramo-to, N., Minato, K., Iida, H. : Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [¹¹C]raclopride, *Neuroimage*, **47**, 1639-1648, 2009
- 39) Koeppe, R.A., Raffel, D.M., Snyder, S.E., Ficarò, E.P., Kilbourn, M.R., Kuhl, D.E. : Dual-¹¹C tracer single-acquisition positron emission tomography studies, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **21**, 1480-1492, 2001
- 40) Ito, H., Hietala, J., Blomqvist, G., Halldin, C., Farde, L. : Comparison of the transient equilibrium and con-tinuous infusion method for quantitative PET analysis of [¹¹C]raclopride binding, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **18**, 941-950, 1998
- 41) Logan, J., Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wolf, A.P., Dewey, S.L., Schlyer, D.J., MacGregor, R.R., Hitzemann, R., Bendriem, B., Gatley, S.J., et al. : Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity mea-surements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10**, 740-747, 1990
- 42) Iida, H., Miura, S., Shoji, Y., Ogawa, T., Kado, H., Nari-ta, Y., Hatazawa, J., Eberl, S., Kanno, I., Uemura, K. : Noninvasive quantitation of cerebral blood flow using oxygen-15-water and a dual-PET system, *J.*

- Nucl. Med., **39**, 1789-1798, 1998
- 43) Watabe, H., Jino, H., Kawachi, N., Teramoto, N., Hayashi, T., Ohta, Y., Iida, H. : Parametric imaging of myocardial blood flow with ^{15}O -water and PET using the basis function method, *J. Nucl. Med.*, **46**, 1219-1224, 2005
- 44) Naganawa, M., Kimura, Y., Ishii, K., Oda, K., Ishiwata, K., Matani, A. : Extraction of a plasma time-activity curve from dynamic brain PET images based on independent component analysis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **52**, 201-210, 2005
- 45) Wu, H.M., Hoh, C.K., Choi, Y., Schelbert, H.R., Hawkins, R.A., Phelps, M.E., Huang, S.C. : Factor analysis for extraction of blood time activity curves in dynamic FDG-PET studies, *J. Nucl. Med.*, **36**, 1714-1722, 1995
- 46) Lammertsma, A.A., Hume, S.P. : Simplified reference tissue model for PET receptor studies, *Neuroimage*, **4**, 153-158, 1996
- 47) Carson, R.E., Channing, M.A., Blasberg, R.G., Dunn, B.B., Cohen, R.M., Rice, K.C., Herscovitch, P. : Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation : application to [^{18}F]cyclofoxy and positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **13**, 24-42, 1993
- 48) Slifstein, M., Laruelle, M. : Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies, *J. Nucl. Med.*, **41**, 2083-2088, 2000
- 49) Ichise, M., Toyama, H., Innis, R.B., Carson, R.E. : Strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **22**, 1271-1281, 2002
- 50) Ichise, M., Liow, J.S., Lu, J.Q., Takano, A., Model, K., Toyama, H., Suhara, T., Suzuki, K., Innis, R.B., Carson, R.E. : Linearized reference tissue parametric imaging methods : application to [^{11}C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**, 1096-1112, 2003
- 51) Ito, H., Yokoi, T., Ikoma, Y., Shidahara, M., Seki, C., Naganawa, M., Takahashi, H., Takano, H., Kimura, Y., Ichise, M., Suhara, T. : A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies, *Neuroimage*, **49**, 578-586, 2010
- 52) Ito, H., Goto, R., Koyama, M., Kawashima, R., Ono, S., Sato, K., Fukuda, H. : A simple method for the quantification of benzodiazepine receptors using iodine-123 iomazenil and single-photon emission tomography, *Eur. J. Nucl. Med.*, **23**, 782-791, 1996
- 53) Koeppe, R.A., Holthoff, V.A., Frey, K.A., Kilbourn, M.R., Kuhl, D.E. : Compartmental analysis of [^{11}C]flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **11**, 735-744, 1991
- 54) Shidahara, M., Ito, H., Otsuka, T., Ikoma, Y., Arakawa, R., Kodaka, F., Seki, C., Takano, H., Takahashi, H., Turkheimer, F.E., Kimura, Y., Kanno, I., Suhara, T. : Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11)C]MNPA, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **30**, 187-195, 2010
- 55) Cunningham, V.J., Hume, S.P., Price, G.R., Ahier, R.G., Cremer, J.E., Jones, A.K. : Compartmental analysis of diprenorphine binding to opiate receptors in the rat in vivo and its comparison with equilibrium data in vitro, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **11**, 1-9, 1991
- 56) Blomqvist, G., Pauli, S., Farde, L., Eriksson, L., Person, A., Halldin, C. : Dynamic models for reversible ligand binding, Beckers, C., Goffinet, A., Bol, A., editors, *Kluwer Academic Publishers*, 1989
- 57) Logan, J., Fowler, J.S., Volkow, N.D., Ding, Y.S., Wang, G.J., Alexoff, D.L. : A strategy for removing the bias in the graphical analysis method, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **21**, 307-320, 2001
- 58) Zhou, Y., Ye, W., Brasic, J.R., Wong, D.F. : Multi-graphical analysis of dynamic PET, *Neuroimage*, **49**, 2947-2957, 2010
- 59) Shidahara, M., Ikoma, Y., Kershaw, J., Kimura, Y., Naganawa, M., Watabe, H. : PET kinetic analysis : wavelet denoising of dynamic PET data with application to parametric imaging, *Ann. Nucl. Med.*, **21**, 379-386, 2007
- 60) Shidahara, M., Ikoma, Y., Seki, C., Fujimura, Y., Naganawa, M., Ito, H., Suhara, T., Kanno, I., Kimura, Y. : Wavelet denoising for voxel-based compartmental analysis of peripheral benzodiazepine receptors with (^{18}F) FEDAA1106, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **35**, 416-423, 2008
- 61) Ikoma, Y., Watabe, H., Shidahara, M., Naganawa, M., Kimura, Y. : PET kinetic analysis : error consideration of quantitative analysis in dynamic studies, *Ann. Nucl. Med.*, **22**, 1-11, 2008

- 62) Shidahara, M., Seki, C., Naganawa, M., Sakata, M., Ishikawa, M., Ito, H., Kanno, I., Ishiwata, K., Kimura, Y.: Improvement of likelihood estimation in Logan graphical analysis using maximum a posteriori for neuroreceptor PET imaging, *Ann. Nucl. Med.*, **23**, 163-171, 2009
- 63) Gunn, R.N., Gunn, S.R., Turkheimer, F.E., Aston, J.A., Cunningham, V.J.: Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **22**, 1425-1439, 2002
- 64) Joshi, A., Fessler, J.A., Koeppe, R.A.: Improving PET receptor binding estimates from Logan plots using principal component analysis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **28**, 852-865, 2008
- 65) Turkheimer, F.E., Banati, R.B., Visvikis, D., Aston, J.A., Gunn, R.N., Cunningham, V.J.: Modeling dynamic PET-SPECT studies in the wavelet domain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**, 879-893, 2000
- 66) Rahmim, A., Tang, J., Zaidi, H.: Four-dimensional (4D) image reconstruction strategies in dynamic PET: beyond conventional independent frame reconstruction, *Med. Phys.*, **36**, 3654-3670, 2009
- 67) Tsoumpas, C., Turkheimer, F.E., Thielemans, K.: A survey of approaches for direct parametric image reconstruction in emission tomography, *Med. Phys.*, **35**, 3963-3971, 2008