

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601  
研究種目：若手研究  
研究期間：2018～2020  
課題番号：18K18373  
研究課題名（和文）組織内環境の可視化を実現する高精度3D多核種インビボイメージング技術の確立

研究課題名（英文）Establishment of High-Precision 3D Multi-Radionuclide In-Vivo Imaging Technology for Visualization of Tissue Environment

研究代表者  
織田 忠 (Orita, Tadashi)  
東京大学・カブリ数物連携宇宙研究機構・特任助教

研究者番号：10746522  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、宇宙ガンマ線観測用検出器であるCdTe半導体検出器を応用することで小動物用SPECT装置を開発し、本装置を用いて生体内の組織内微小環境の可視化を可能にする多核種in-vivoイメージング技術の確立を目指した。ハードウェアだけでなく、3次元画像再構成アルゴリズムとして実測システムレスポンスを組み込んだML-EM法の開発を行っており、それらを用いてファントム撮像実験を行った結果、少なくとも350um以上の空間分解能が実現できることが確認できた。また、複数核種を投与したマウスに対して撮像実験を行うことによって多核種in-vivoイメージングが実現できていることを確認した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のインビボイメージングでは不可能であったスケールレベルの可視化を実現することによって、同一生体内での複数核種薬剤の集積性・動態性を患部の組織内レベルで検証することが可能となる。その結果、その可視化技術は新薬開発のための革新的なツールになるだけでなく、生体中における組織内微小環境に関する新たな知見の獲得や新たな治療法への探求に貢献することが予想できる。本研究成果は、このさらなる可視化技術への大きな一歩となったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a SPECT system for small animals by applying a CdTe semiconductor detector, which is a detector for observing cosmic gamma rays. With this system, we aimed to establish a multi-radionuclide in-vivo imaging technique that enables visualization of the micro-environment in tissues in vivo. We developed not only its hardware, but also an ML-EM method incorporating the measured system response as a 3D image reconstruction algorithm. As a result of phantom imaging experiments using the ML-EM method, it was confirmed that the system's spatial resolution was better than 350um. In addition, it was confirmed that multi-radionuclide in-vivo imaging could be achieved by performing imaging experiments on mice that had been administered multiple nuclides.

研究分野：放射線計測

キーワード：CdTe SPECT in-vivo ガンマ線

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影(SPECT)の非侵襲型の in-vivo イメージングを元にした医療診断が普及してきており、これらのイメージング手法においては薬剤に放射性同位体で標識されたものを体内に注入し、放出される放射線を計測することで患部の可視化を行っている。その他の手法として放射性同位体ではなく蛍光標識した薬剤を投与し、励起光を照射した後に放出される蛍光を測定・画像化する蛍光イメージングがあるが、透過性及び定量性の問題により in-vivo イメージングへの応用が困難である。近年では科学技術の進歩によって PET 及び SPECT における空間分解能が上昇し、1mm 程度の空間分解能が実現された。その結果、初期状態患部や薬剤の動態・集積性等の定量的な評価が可能となり、医学・薬学を更に進歩させた。1mm 程度の空間分解能を持つ in-vivo イメージングは可能になったが、生体中の組織内微小環境を可視化できるほどの空間分解能 (~100um)の実現は未だに困難な課題である。このサイズスケールの具体例としてがんの組織に形成される腫瘍内微小環境がある。この腫瘍内微小環境は新たな治療標的として注目されており、この微小環境である低酸素領域内におけるがん細胞は、放射線や抗がん剤に対する感受性が低いため治療が困難であり、転移および再発に大きく関与していることがわかっている。がん治療において、患部組織に対して薬剤の効果を効果的に発揮させ、かつ副作用を低減させるためには、薬剤をがん組織へと局所的に集積させることが非常に重要である。そのための薬剤伝達システムとしてドラッグデリバリーシステム(DDS)が近年注目されており、基礎研究が盛んに行われおり、臨床使用されている例もある。従来、EPR 効果(Enhanced permeation and retention effect)とよばれる腫瘍組織の正常組織と比較した際の高い血管透過性による高分子薬剤の腫瘍内への高い集積特性を利用した DDS 薬剤が開発されているが、前述した低酸素領域は DDS 薬剤が到達しにくいという特徴を持つために、いかなる DDS 薬剤を製剤すればこの領域へと選択的かつ居所的に薬剤を集積させることができるかという問題が非常に重要になっている。そのため、異なる放射性同位体で標識された複数薬剤を異なる腫瘍内微小領域に蓄積させ、各領域を同時に in-vivo で定量性良く可視化すること、また薬剤それ自体の生体内での動態および集積性検証を可視化することは、更なる腫瘍治療のための研究だけでなく新たな DDS 製剤開発研究のための重要な検証ツールとして期待できる。そのためにも組織内微小環境を可視化できるほどの高い空間分解能を持つインビボイメージング技術が必要であるが、現在の in-vivo イメージング技術では不可能である。

### 2. 研究の目的

本研究は、宇宙センサー技術である高エネルギー分解能を持つ CdTe 半導体検出器を応用し、~100um の高空間分解能を実現する高精度 3D 多核種 in-vivo イメージング技術を確立することを目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1) コリメータの設計とプロトタイプ機を用いた性能評価について

高い空間分解能を実現するとともに、検出効率の確保も重要であるため、本研究においては焦点集中型マルチピンホールタイプのコリメータを採用した。Geant4 を用いたモンテカルロシミュレーション結果を元に、コリメータの設計を行い、製造をした。実証装置のプロトタイプ機に本コリメータを実装し、線源測定実験を行うことで、実証機のプロトタイプ機を組立を行った。

#### (2) 実証機の組み上げとキャリブレーション

プロトタイプ機を用いた概念実証実験で性能等を確かめたのちに、ハウジング内にプロトタイプ機内のセンサーモジュールが同心円上に 8 つ配置された実証機を組み上げた。プロトタイプ機の性能評価をする際に用いたキャリブレーション手法を用いて実証機のエネルギーと位置に関するキャリブレーションを行った。

#### (3) 画像再構成法の開発

組み上げ精度および加工精度に起因する理想位置からの位置誤差が、数 100um ほどの高い空間分解能を目標にする際に大きく影響を与えてしまう。そのため、点線源を用いたキャリブレーションの際に得た実測システムレスポンスを踏まえた 3 次元画像再構成アルゴリズムを作成した。

#### (4) 実証機を用いた撮像実験

微細構造を持つデレンゾファントムを作成し、そのファントムに対して実証機を用いて撮像実験を行った。得られたデータを開発した画像再構成アルゴリズムを通して画像化することによって、本実証装置の空間分解能の確認を行った。また、複数核種を投与したマウスに対する撮像実験を行うことで多核種 in-vivo イメージングの実証を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) コリメータの開発と検証

コリメータ設計のために目的の実証装置をモデル化した Geant4 によるモンテカルロシミュレーション(図 1、図 2)を行い、その結果に基づいて設計を行った。その設計を元に制作したコリメータをプロトタイプ機(図 3)に実装し、性能評価の実験を行った。ファントムを用いた実験では回転ステージを用いて 8 つの角度から測定データを取得することで本研究の実証機を模擬した実験を行った。

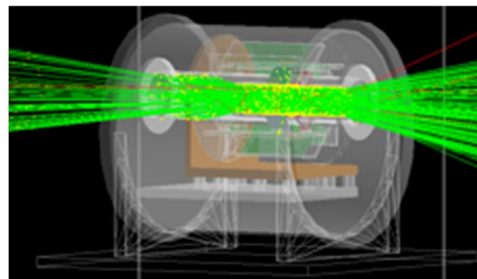


図.1 Geant4 シミュレーション

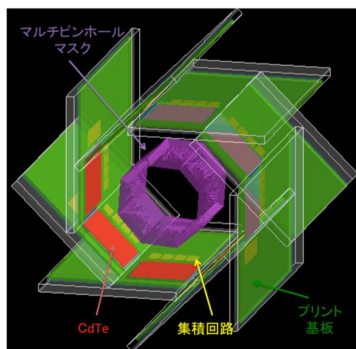


図.2 実証機のセンサーモジュールモデル

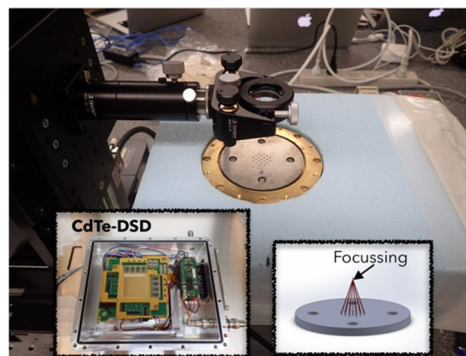


図.3 プロトタイプ機による性能評価実験

### (2) 実証機の組み上げとキャリブレーション

図 2 に示すように実証機内には、プロトタイプ機の検出器とコリメータを 1 モジュールとして同心円状に 8 モジュールが配置されている。これらを組み上げ、ハウジング内に設置するとともに読み出し回路、真空ポンプや冷却装置に接続し、動作させることに成功した。実際の実証機の外観は図 4 のようになっている。本実証機に対して、エネルギーキャリブレーションとともに位置キャリブレーションを行なった。密封線源と非密封線源を用いたエネルギー取得実験を行うことで全てのチャンネルに対してエネルギーキャリブレーションを実施した。また、位置キャリブレーションのために、直径 250 $\mu\text{m}$  の点線源を用いた点線源スキャン実験(図 5)を行い、得られたデータから実際の検出モジュールのシステムレスポンスの構築を行なった。

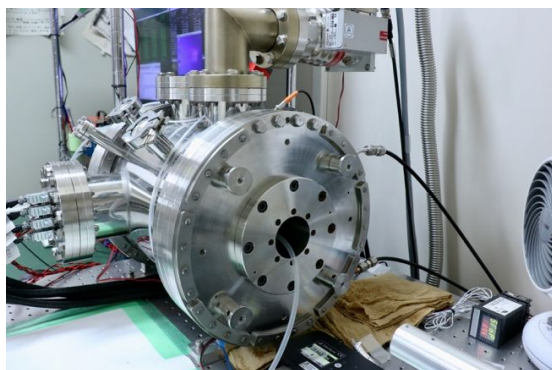


図.4 実証機の外観

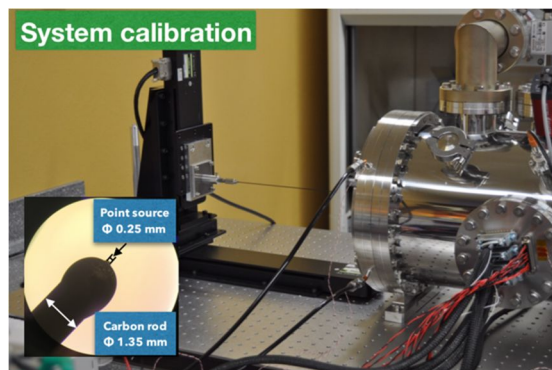


図.5 点線源スキャン実験

### (3) システムレスポンスを組み込んだ画像再構成法の開発

実際の実証機には加工精度から生じる誤差や組み上げの際に生じる位置の誤差を含んでおり、それらの誤差がピンホールと検出器の理想位置に加わり、100 $\mu\text{m}$  レベルのイメージングを行う際に結果に大きく影響を与える。この影響を考慮に入れるために、検出器データから 3 次元画像を構成するための画像再構成法として位置キャリブレーションをする際に得られたシステムレスポンスを組み込んだ ML-EM 法(Maximum-Likelihood Expectation-Maximization)を採用し、開発を行なった。現在、ランダム線源入力データに対してモンテカルロシミュレーションを行い、それによって得られた検出器応答のシミュレーション結果を用いて深層学習を実施し、本装置の画像再構成用ニューラルネットワークの開発を行っている。

### (4) デレンゾファントムを用いた空間分解能の確認

本実証機の空間分解能の確認を行うために、微細構造を持つデレンゾファントムを作成し、そのファントムに対して撮像実験を行った。ファントム内には 125-I、111-In、99m-Tc の非密封 RI を封入し、各 RI に対してそれぞれ撮像実験を行った。このファントム実験から得られたデータに対して、(3) で述べた 3 次元画像再構成アルゴリズムを適用することで画像化を行った。画

像化した結果（図 6）本ファントムにおける最も微細な構造である 350 $\mu\text{m}$  の空間を分解できることを確認することができており、少なくとも 350 $\mu\text{m}$  以上の空間分解能が達成できていることが確認できた。

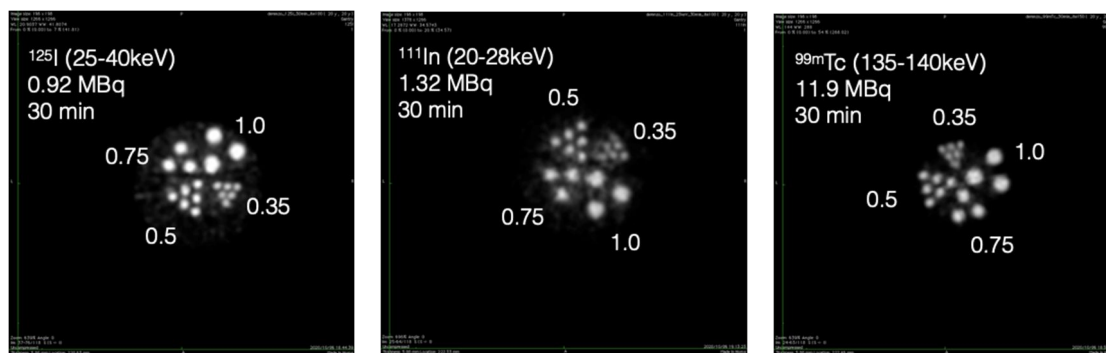


図.6 デレンゾファントム撮像実験で得られた画像

#### (6) マウスを用いた多核種 in-vivo イメージング実験

$^{125}\text{I}$  と  $^{111}\text{In}$  の両方を投与し、甲状腺に  $^{125}\text{I}$ 、リンパ節に  $^{111}\text{In}$  を集積させたマウスに対して本実証機を用いて撮像実験をおこなった。その結果、同時多核種 in-vivo イメージングを実証することができた。現在、本結果に関して論文化を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uenomachi Mizuki, Mizumachi Yuki, Yoshihara Yuri, Takahashi Hiroyuki, Shimazoe Kenji, Yabu Goro, Yoneda Hiroki, Watanabe Shin, Takeda Shin' ichiro, Orita Tadashi, Takahashi Tadayuki, Moriyama Fumiki, Sugawara Hirotaka	4. 巻 954
2. 論文標題 Double photon emission coincidence imaging with GAGG-SiPM Compton camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 161682 ~ 161682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2018.11.141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Tenyo, Orita Tadashi, Takeda Shin' ichiro, Watanabe Shin, Ikeda Hirokazu, Takahashi Tadayuki	4. 巻 982
2. 論文標題 Development of a low-noise front-end ASIC for CdTe detectors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 164575 ~ 164575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2020.164575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tadashi Orita, Goro Yabu, Hiroki Yoneda, Shin'ichiro Takeda, Pietro Caradonna, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Yuusuke Uchida, Fumiki Moriyama, Hirotaka Sugawara, Mizuki Uenomachi, Kenji Shimazoe	4. 巻 -
2. 論文標題 Double-photon emission imaging with high-resolution Si/CdTe Compton cameras	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transaction on Nuclear Science (TNS)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Yagishita, Shin' ichiro Takeda, Miho Katsuragawa, Tenyo Kawamura, Hideaki Matsumura, Tadashi Orita, Izumi O. Umeda, Goro Yabu, Pietro Caradonna, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Yosuke Kanayama, Hiroshi Mizuma, Kazunobu Ohnuki, Hirofumi Fujii	4. 巻 -
2. 論文標題 A New Method of Simultaneous In Vivo visualization Multi-radionuclide probes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimazoe Kenji, Yoshino Masao, Ohshima Yusuke, Uenomachi Mizuki, Oogane Kenichiro, Orita Tadashi, Takahashi Hiroyuki, Kamada Kei, Yoshikawa Akira, Takahashi Miwako	4. 巻 954
2. 論文標題 Development of simultaneous PET and Compton imaging using GAGG-SiPM based pixel detectors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment	6. 最初と最後の頁 161499 ~ 161499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2018.10.177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 柳下 淳
2. 発表標題 超高分解能 CdTe-SPECT 試作機によるマルチプローブ生体イメージングへの展開
3. 学会等名 日本分子イメージング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田 伸一郎
2. 発表標題 超高分解能の生体内マルチプローブイメージングを実現する CdTe SPECT 装置の開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪悟朗
2. 発表標題 高性能ガンマ線3次元イメージングを目指したCdTe SPECT装置の検出器応答の研究
3. 学会等名 応用物理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 検出回路	発明者 織田忠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-115866	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------