

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19390313

研究課題名 (和文) 小動物用の機能・形態画像同時イメージング装置の開発

研究課題名 (英文) Development of small animal imaging system to depict function and morphology

研究代表者

武田 徹 (TAKEDA TOHORU)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：10197311

研究成果の概要：生体の機能と形態を画像化できる高速撮像可能な蛍光 X 線 CT の基礎・開発研究を行った。本装置は、シートビームで撮影を行うため、試料を回転するだけで画像が得られる第 2 世代の CT 装置に類似した装置である。ファントム及び脳固定生体試料を撮影し、本法により世界で初めて標識物質に含まれるヨウ素分布画像を得ることに成功した (Optics letter33:2494, 2008)。本研究で、実用前段階の蛍光 X 線 CT 装置を製作するための基礎技術の開発研究ができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,800,000	2,940,000	12,740,000
2008 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：画像診断学、放射線診断学、核医学

1. 研究開始当初の背景

今日、遺伝子工学の進歩により種々の疾患動物モデルが開発され、これらモデル動物を用いた基礎医学的研究や新しい治療法の研究が行われ始めている。分子イメージング技術 (動物用 PET、SPECT、MRI、光イメージング) は、形態学的な変化が生じる以前の細胞レベルでの初期病変を画像化できるため、非常に重要な研究技術として注目されている。放射性同位元素をラベルした化合物を投与し機能画像を得る、古くはオートラジオグラフィ、最近では 3 次元的に生体内の断層像が得られる PET、SPECT は典型的な分子イメージング装置である。しかし、最新の micro-PET や micro-SPECT の空間分解能は、1mm (目標)、

0.5mm 程度で必ずしも十分とは言えず、かつ放射性標識化合物を使用する必要がある。

我々は、非放射性標識化合物で、SPECT と同様な画像が得られる蛍光 X 線 CT 装置 (FXCT) を世界に先駆けて開発してきた。現在では、生きたマウスの脳血流の画像化にも世界で初めて成功している [Proc. SPIE 5535:380, 2004, Nucl Instrum Meth A 548:38, 2005]。麻酔下 (1 時間) の動物実験で得られた FXCT 画像の容積分解能は 0.1mm³ で、従来の手法では到底到達できない 0.25mm の空間分解能の画像が得られる可能性を示している。FXCT を実用レベルの技術として使用するには、短時間での撮影が不可欠である。そのため、開発初期に採用した第一世代の CT のようなペン

シルビームによる撮像法ではなく、シートビームで撮影を行えるFXCTの基礎研究を開始している。

2. 研究の目的

シートビームで、位置情報を検出しながらデータ収集可能な FXCT 撮像技術の予備的な研究を、並列 3 素子半導体検出器（平成 17 年度の科学研究補助金基盤研究 (B) で作製）を用いて現在開始している。前回の研究費では、蛍光 X 線の検出器を作製し、その素子の特性評価、動作特性等に関する基礎的な実験を行った。新しい素子のエネルギー分解能は 28keV で 330eV、素子間 10% のばらつきで、試料から発生する蛍光 X 線を高いエネルギー分解能で検出するには十分であった。

本研究では、生きたマウス等の FXCT 撮影を実施するために不可欠な、入射シートビーム形状を決定するスリットシステム、検出側のコリメータ特性に関する基礎的な検討を行う。前回問題となっていたデータ転送に関し、3 素子 Ge 半導体検出器から高速でデータ収集できる高速エレクトロニクス装置を購入する。また、制御及び画像再構成のためのソフト開発を行う。これにより、被射体の形状を短時間で予備撮影し、目的とする断面を現在の X 線 CT のように回転のみで短時間で収集できる実用前段階の FXCT システムを完成させる。

3. 研究の方法

蛍光 X 線の検出部位に関しては、前回の研究費で準備が整ってきている。今回は、前回問題となっていたデータ転送に関し、3 素子 Ge 半導体検出器から高速でデータ収集できる高速エレクトロニクス装置を購入する。また、制御及び画像再構成のためのソフト開発を行う。また、シートビーム形状決定用のスリットシステムを作製する。ファントムや動物実験を実施し、高感度・高精度で生きた生体の蛍光/透過 X 線イメージングを短時間で行える事を実証する。さらに、新しい撮像方式なので蛍光 X 線吸収補正・定量化アルゴリズムの開発を行う。また、蛍光 X 線 CT 画像と透過 X 線 CT 画像が同時に得られるので、画像融合ソフトウェアの開発も行う。

実験は、高エネルギー加速器研究機構のトリスタン前段加速器 AR ring の放射光科学研究施設で行う。主な機械的駆動部と蛍光 X 線検出器は、それぞれ平成 12 年度、17 年度科学研究補助金で作製した装置を使用する。

4. 研究成果

FXCT を実用レベルの技術として使用するには、短時間での撮影が不可欠である。高速撮影のために、初期に採用した

第一世代の CT のようなペンシルビームによる撮像法でなく、第 2 世代の CT と同様なシートビームで撮影を行える FXCT 技術に関する基礎研究を行った。

先行研究で作製した蛍光 X 線検出用の 3 素子 Ge 半導体検出器から、各素子のデータを並列で収集できる高速エレクトロニクス装置を購入し、データ収集と試料の駆動が対応して作動するためのソフトウェアを開発した。また、最適な入射シートビームを作るためのスリットを作製し、シートビーム形状について検討した。さらに高速エレクトロニクス装置の特性をさらに高めるための検討（制御ソフトの改良）を行った。

本装置でファントム（図 1）及び脳固定生体試料（図 2）を撮影し、シートビーム法により世界で初めて標識物質に含まれるヨウ素分布画像を得ることに成功した (Optics letter 33:2494, 2008)。マウス脳血流画像は、ペンシルビームで得られた画像と非常に類似していた。

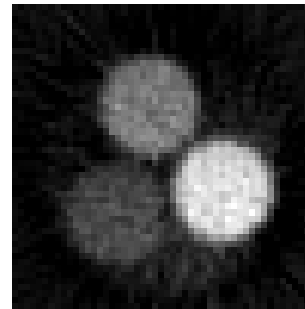


図 1 ファントムの再構成画像
濃度 0.05, 0.1, 0.2mg/ml の
ヨウ素溶液が明瞭に弁別されて
いる。

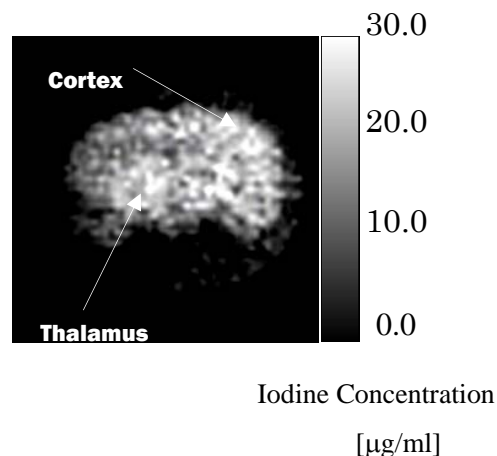


図 2 正常マウスの脳の再構成画像
非放射性的の脳血流製剤 I-127 IMP による
正常脳血流動態が検出できた。皮質と
基底核が高血流状態を示している。

本研究で、実用前段階の蛍光 X 線 CT 装置を製作するための基礎技術、制御系及び画像再構成を行うソフトウェア作成の基礎的な開発研究ができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Huo Q, Yuasa T, Hyodo K, Dilmanian FA, Akatsuka T: X-ray fluorescent CT imaging of cerebral uptake of stable-iodine perfusion agent iodoamphetamine analog IMP in mice. J Synchrotron Rad 16:57-62, 2009 (査読有)
2. Sato H, Fukami T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Takeda T, Akatsuka T: Generation of the map of myocardial wall thickness for evaluation of heart function. Information and Communication Engineers MI2008-135 (2009-01): 343-348, 2009 (査読有)
3. Huo Q, Sato H, Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Hyodo K, Akatsuka T: Imaging properties of fluorescent X-ray CT: Comparison study. Information and Communication Engineers MI2008-142 (2009-01): 375-379, 2009 (査読有)
4. Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Wu J, Huo Q, Yuasa T, Hyodo K, Akatsuka T: Visualization of age dependent myocardial metabolic impairment in cardiomyopathic model hamster obtained by fluorescent X-ray CT using I-127 BMIPP. J Synchrotron Rad 15: 528-531, 2008 (査読有)
5. Huo Q, Yuasa T, Akatsuka T, Takeda T, Wu J, Thet-athet-Lwin, Hyodo K, Dilmanian FA: Sheet-Beam Geometry for In-Vivo Fluorescent X-Ray CT: Proof-of-Concept Experiment in Molecular Imaging. Optics Letter, 33:2494-2496, 2008 (査読有)
6. Kudo H, Takeda T, Asada T: Analyzing cerebral blood-flow SPECT imaging for the diagnosis of dementia: a new approach FUSE. Medical Imaging Technology 26: 169-174, 2008 (査読有)
7. 新田修平、本谷秀堅、深見忠典、湯浅哲也、赤塚孝雄、呉 勁、武田 徹、織内昇、遠藤啓吾、渡邊順久: 肺領域の悪性腫瘍の治療後の経過観察支援のための PET/CT 画像処理。信学技報 MI2007-121(2008-1):319-324, 2008 (査読有)
8. 湯浅哲也、武田 徹、赤塚孝雄: 放射光蛍光X線CT: 新しい分子イメージング技術をめざして。映像情報メディカル 40:1220-1224, 2008 (査読有)
9. Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yoneyama A, Hyodo K, Matsuda Y, Kose K: Interferometer-based phase-contrast X-ray Computed Tomography of colon cancer specimens: Comparative study with 4.74 tesla MRI and optical microscopy. J Compt Assist Tomogr 31:214-217, 2007 (査読有)
10. Fukami T, Sato H, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Kawano S, Iida K, Akatsuka T, Hontani H, Takeda T, Tamura M, Yokota H: Quantitative evaluation of myocardial function by a volume-normalized map generated from relative blood flow. Phys Med Biol 52: 4311-4330, 2007 (査読有)
11. Sunaguchi N, Hou Q, Nasukawa S, Maikusa N, Fukami T, Yuasa T, Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Hyodo K, Dilmanian FA, Akatsuka T: Synchrotron radiation used fluorescent X-ray computed tomography as a novel molecular imaging. Proc. The Seventh IASTED International Conference VISUALIZATION, IMAGING, AND IMAGE PROCESSING: 94-99, 2007 (査読有)
12. Wu J, Takeda T, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Minami M, Akatsuka T: Biomedical application of high sensitive synchrotron X-ray imaging techniques to assess the microstructures and function of hamster heart. Proc. NFSI & ICFBI 2007: pp55-58, 2007 (査読有)
13. 新田修平、本谷秀堅、深見忠典、湯浅哲也、赤塚孝雄、呉 勁、武田 徹、織内昇、遠藤啓吾: PET/CT画像に基づいた臓器を単位とする腫瘍候補抽出。信学技報 MI2006-83(2007-1):1-4, 2007 (査読有)
14. 澤田好秀、新田修平、本谷秀堅、深見忠典、湯浅哲也、赤塚孝雄、呉 勁、武田 徹、織内 昇、遠藤啓吾: リンパ腫抽出における偽陽性削減のための局所構造を保持する判別分析。信学技報 MI2006-83(2007-1):5-8, 2007 (査読有)
15. 那須川清太、霍 慶凱、舞草伯秀、呉 勁、Thet-Thet-Lwin、武田 徹、湯浅哲也、兵藤一行、赤塚孝雄: 蛍光X線CT画像におけるヨウ素濃度の定量的推定。Medical Imaging Technology 25: 251-256, 2007 (査読有)

[学会発表] (計 16 件)

1. Sato H, Fukami T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Takeda T, Akatsuka T: Generation of the map of myocardial wall thickness for evaluation of heart function. International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2009 (Taipei, Taiwan) January 19-21, 2009
2. Huo Q, Sato H, Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Hyodo K, Akatsuka T: Imaging properties of fluorescent X-ray CT: Comparison study. International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2009 (Taipei, Taiwan) January 19-21, 2009
3. Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yoneyama A, Hou Q, Sato H, Hyodo K, Yuasa T, Minami M, Akatsuka T: Interferometer based phase-contrast X-ray imaging. XI Latin American of Analysis by X-ray Techniques-SARX 2008 (Cabo Frio, Brazil) 16-20 November, 2008
4. Hou Q, Sato H, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Hyodo K, Akatsuka T, Takeda T: First experimental result with sheet-beam geometry based fluorescent X-ray CT. XI Latin American of Analysis by X-ray Techniques-SARX 2008 (Cabo Frio, Brazil) 16-20 November, 2008
5. 霍慶凱、佐藤英典、呉勁、Thet-Thet-Lwin、武田 徹、湯浅哲也、兵藤一行、赤塚孝雄: 蛍光X線CTシステムの撮像高速化の検討。第27回日本医用画像工学会大会(東京)8月5-6日、2008年
6. 武田 徹、呉 勁、ティティルイン、南 学: 蛍光X線CTを用いた生きたマウスの脳血流画像。第47回日本核医学会学術総会(仙台)11月4-6日、2007年
7. 呉 勁、武田 徹、ティティルイン、南 学: 心筋症ハムスターにおけるI-127 BMIPP 蛍光X線CTを用いた心筋脂肪酸代謝の経時的観察。第47回日本核医学会学術総会(仙台)11月4-6日、2007年
8. Kudo H, Nomura M, Asada T, Takeda T: Image processing method for analyzing cerebral blood-flow using SPECT and MRI. 2007 Nuclear Science Symposium and Medical Image Conference (Hawaii) 30 October-3 November, 2007
9. Wu J, Takeda T: In-vivo and ex-vivo cerebral perfusion imaging of mice by fluorescent X-ray CT. The 3rd Hangzhou International Molecular Imaging Conference (Hangzhou, China) 21-23 September, 2007
10. Wu J, Takeda T, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Akatsuka T: Biomedical application of high sensitive synchrotron X-ray imaging technique to assess the microstructures and function of hamster heart. IEEE (Hangzhou, China), 12-14 October, 2007
11. Sunaguchi N, Hou Q, Nasukawa S, Maikusa N, Fukami T, Yuasa T, Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Hyodo K, Dilmanian FA, Akatsuka T: Synchrotron radiation used fluorescent X-ray computed tomography as a novel molecular imaging. The Seventh IASTED International Conference VISUALIZATION, IMAGING, AND IMAGE PROCESSING (Spain) 29-31 August, 2007
12. 霍慶凱、那須川清太、村上岳史、呉勁、Thet-Thet-Lwin、武田 徹、湯浅哲也、赤塚孝雄: 多素子Ge半導体検出器を用いた蛍光X線CT実現可能性に関する検討。第26回日本医用画像工学会大会(つくば)7月20-21日、2007年
13. 那須川清太、霍慶凱、村上岳史、呉勁、Thet-Thet-Lwin、武田 徹、湯浅哲也、赤塚孝雄: 蛍光X線CT画像におけるヨウ素濃度の定量的推定。第26回日本医用画像工学会大会(つくば)7月20-21日、2007年
14. 兵藤一行、安藤正海、大塚定徳、武田 徹、呉 勁、南 学、松下昌之助、佐藤藤夫、榊原謙、山口巖: 放射光単色X線を用いた血管造影システム。第26回日本医用画像工学会大会(つくば)7月20-21日、2007年
15. 鈴木貴士、新田修平、本谷秀堅、深見忠典、湯浅哲也、赤塚孝雄、呉 勁、武田 徹、織内 昇、遠藤啓吾、渡辺順久: 全身のPET/CT画像中の腫瘍骨転移抽出。第26回日本医用画像工学会大会(つくば)7月20-21日、2007年
16. 澤田好秀、新田修平、本谷秀堅、深見忠典、湯浅哲也、赤塚孝雄、呉 勁、武田 徹、織内 昇、遠藤啓吾、渡辺順久: 判別器の機械学習によるPET/CT画像中の腫瘍抽出高精度化。第26回日本医用画像工学会大会(つくば)7月20-21日、2007年

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 蛍光エックス線検出装置

発明者: 武田 徹、湯浅 哲也、呉 勁、赤塚 孝雄

権利者: 筑波大学、山形大学

番号: 特願 2008-186551

出願年月日: 平成 20 年 7 月 17 日

国内外の別: 国内・国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 徹 (TAKEDA TOHORU) (2007 年度)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号：10197311
呉 勁 (WU JIN) (2008 年度)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号：20375512

(2) 研究分担者

南 学 (MINAMI MANABU)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号：10174096
湯浅 哲也 (YUASA TETSUYA)
山形大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：30240146
赤塚 孝雄 (AKATSUKA TAKAO)
山形大学・大学院理工学研究科・名誉教授
研究者番号：80091875

(3) 研究協力者

呉 勁：千葉大学・社会精神保健教育研究センター・ポスドク研究員
兵藤 一行：高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・講師
深見 忠典：山形大学・大学院理工学研究科・助教
舞草 伯秀：バイオテクノロジー開発技術研究組合・ポスドク研究員
霍 慶凱：山形大学・大学院・博士課程
佐藤 英典：山形大学・大学院・修士課程
堀井 高明：山形大学・大学院・修士課程
那須川 清太：山形大学・大学院・修士課程