

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07196

研究課題名(和文) ・ 線核種のtheranostics研究のためのチェレンコフ光イメージング開発

研究課題名(英文) Development of light imaging for theranostics study using alpha and beta nuclides

研究代表者

古嶋 昭博 (Kojima, Akihiro)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・准教授

研究者番号：20161903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：申請者はこれまで、生きた小動物のリアルタイムイメージング実験が可能な高感度、CCDカメラ式光イメージング装置でCsI固体シンチレータを用いた独自の 線・X線のシンチレーションイメージング法を開発してきた。本研究において、低エネルギー特性X線と中エネルギー 線を出す2種類の線源(Tl-201、In-111)に対してこの方法にさらに特別に設計・試作したタングステン製コリメータの使用を検討した結果、マウス等の体内に存在する放射性核種を深さに依存せずに高い空間分解能(解像力)で体外より光イメージングできるという成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近、線や線核種を用いたRI内用療法による放射線治療に画像診断を融合させたtheranosticsが国内外で盛んに行われるようになってきた。特にアスタチン211(At-211)は今後の日本でのRI内用療法において注目されている線核種の一つである。本研究で開発したシンチレーションイメージング法により、汎用の小動物用CCDカメラ式光イメージング装置で簡単にリアルタイムにAt-211のイメージングができれば、本研究成果はマウス等のAt-211に関するtheranostics研究をさらに支援できる技術になることを示したことに学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：I have developed a unique gamma-ray and X-ray scintillation imaging method using a CsI solid scintillator in a highly sensitive CCD camera-type optical imaging device for living small animals. In this study, a specially designed tungsten collimator was additionally employed for this scintillation imaging method and applied to two radionuclide sources, Tl-201 and In-111 that emit low-energy characteristic X-rays and medium-energy gamma rays. The result showed that radionuclides in the body of a mouse phantom can be optically imaged from outside the body with high spatial resolution, independent of depth.

研究分野：放射線医学物理、核医学技術

キーワード：theranostics 高感度CCDカメラ式光イメージングシステム CsI固体シンチレータ 平行孔コリメータ  
シンチレーションイメージング 線核種 astatine-211イメージング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、放射線によるがんの治療法の一つとして、 $\alpha$ 線や  $\beta$ 線を出す放射性核種 (RI) を標識した薬剤を病巣に選択的に集積させて細胞や組織に放射線を直に照射しながら破壊する RI 内用療法が盛んに行われるようになってきた。その RI 内用療法の適用や効果を調べるためには画像診断が有効であり、画像診断と治療の融合 (theranostics) に関する研究が行われている。本研究開始の当初は小動物用 *in vivo* 光イメージング装置を使用して、治療に用いる  $\beta$ 線核種の場合は  $\alpha$ 線を、 $\alpha$ 線核種でその子孫核種が  $\beta$ 線を出す場合はチェレンコフ光イメージング (CLI) により画像化し、また両核種で  $\beta$ 線や X 線の放出を伴う場合は、ハイブリッド光イメージング (HLI) 法を併用する光イメージング法技術の開発を予定していた。しかしイメージング実験のための  $\beta$ 線核種の入手が困難であったため、最近、国内外での RI 内用療法で注目されている  $\alpha$ 線核種であるアスタチン 211 (At-211) の光イメージングに着目し、本研究が小動物を用いた theranostics 研究に有用であるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、市販の発光・蛍光イメージング装置により  $\alpha$ 線核種である At-211 の小動物リアルタイム *in vivo* イメージングを可能とする  $\beta$ 線・X 線のシンチレーションイメージング (SI) 技術開発のための基礎的検討を行うことである。

### 3. 研究の方法

$\beta$ 線・X 線の SI は、JSPS 科研費 (18K072708) 助成により開発した透明固体ヨウ化セシウムシンチレータ (CsI, I.S.C.Lab) による方法を用いた。さらにこの SI 法の性能を改良するためにタングステン製平行多孔コリメータ (50 mm × 50 mm × 10 mm、東レ・プレシジョン) を特別に試作した。コリメータの規格として、あらかじめ行った計算機シミュレーション結果に基づき、250 keV 以下の低中エネルギー (LME) の  $\beta$ 線・X 線に対応できるようなタングステン六角孔の形状 (隔壁厚 0.4 mm、対頂角長さ 3.0 mm、長さ 10 mm) を設計した (図 1a)。

SI には、放射線管理区域に設置されたリアルタイム *in vivo* イメージングシステム IVIS Spectrum (PerkinElmer) を用いた。

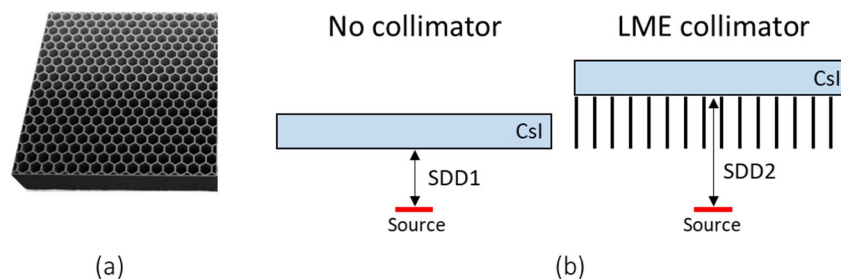


図 1 タングステン製コリメータ(a)とシンチレーションイメージング実験(b)

$\beta$ 線・X 線を出す核種として、At-211 自身が出す低エネルギー特性 X 線 (77-92 keV) に近い特性 X 線を出す Tl-201 (69-83 keV) と比較的エネルギーの高い  $\beta$ 線を出す In-111 (172 keV, 245 keV) を使用した。それぞれの核種の小線源 (2 mm × 2 mm) を作製し、放射能は Tl-201 が 147 keV、In-111 が 52 keV であった。CsI はサイズ 50 mm × 50 mm × 厚さ 1.5 mm を使用した。

まずコリメータを使用しない場合で、小線源とシンチレータ間に何も物質がない状態 (空中) での距離 (SDD1) を 0 mm、5 mm、10 mm と変え、コリメータを使用した場合には、小線源とシンチレータ間距離 (SDD2) を 10 mm、15 mm、20 mm と変えた (図 1b)。また、光イメージング用マウスファントム (XFM-2X Fluorescent Phantom Mouse, PerkinElmer) 体内に、シンチレータ側から見て体表面より深さ 3.7 mm (仰向け, spine) と 10.2 mm (俯せ, prone) になる位置に両核種それぞれの小線源を挿入した状態で光イメージングを行った。さらに、1 cm 離れた Tl-201 (22 kBq) と In-111 (34 kBq) の 2 つの小線源を同時に挿入し、prone 状態で撮像した。

光イメージの収集条件は、絞り値  $f=1$ 、binning=8、視野 FOV=13 cm、emission filter=open とし、収集時間は 1 分から 15 分とした。

収集した小線源イメージデータに関心領域 (ROI) を設定し、得られたイメージ計数率を放射能で割った検出感度 cpm/kBq を求めた。また、空間分解能を比較するために、小線源イメージのカウントプロファイルカーブより最高イメージカウントの 50% における全幅 (full width of half maximum, FWHM) を算出した。なおコリメータ使用時のイメージにはコリメータ孔のパターンが出現したためスムージングフィルターを用いて平滑化を行った。

### 4. 研究成果

(1) 空中およびマウスファントム体内での小線源に対するコリメータ使用の有無の比較結果

(1-1) Tl-201 と In-111 小線源に対するイメージの視覚的評価

Tl-201 のイメージを図 2 に示す。コリメータを使用しなかった場合は、線源とシンチレータ

間距離が大きくなると線源イメージの広がりが顕著になった。しかしコリメータを使用した場合は線源イメージの広がりは明らかに抑制される結果となった。また In-111 の場合も同様の結果であった。

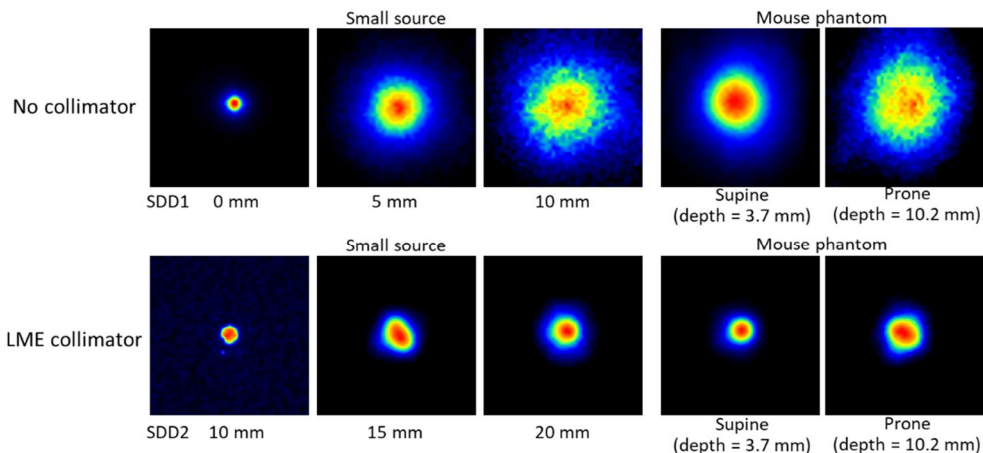


図2 Tl-201 小線源の空中およびマウスファントム体内でのシンチレーションイメージ比較

(1-2) Tl-201 と In-111 小線源それぞれに対する空間分解能の評価 (図3)

Tl-201 と In-111 小線源ともコリメータを使用しなかった場合、シンチレータが線源に密着していた(SDD1=0 mm)ときを除いて、線源とシンチレータ間距離が大きくなると空間分解能が大きく劣化した。しかしコリメータを使用した場合は空間分解能の劣化は抑えられた。また、Tl-201 に対する空間分解能は In-111 よりもわずかに優れていた。

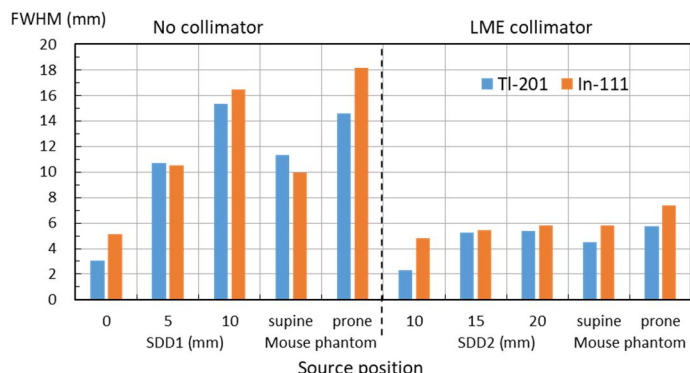


図3 Tl-201 と In-111 小線源に対するシンチレーションイメージングの空間分解能比較

(1-3) Tl-201 と In-111 小線源それぞれに対する検出感度の評価 (図4)

Tl-201 と In-111 小線源ともコリメータを使用した場合検出感度は極端に悪くなり、使用しなかった場合に比べて0.2%から1.5%の値になった。

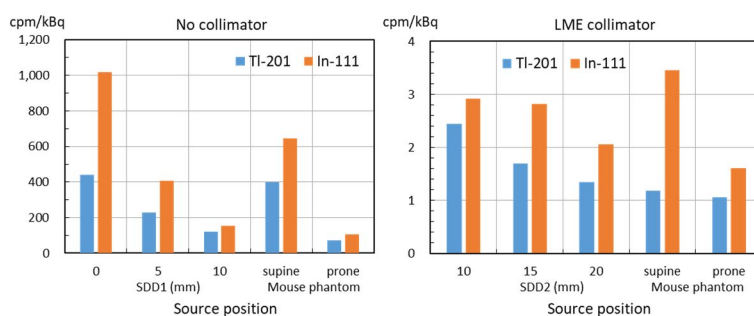


図4 Tl-201 と In-111 小線源に対するシンチレーションイメージングの検出感度比較

(1-4) マウスファントム体内に同時に存在する Tl-201 と In-111 小線源に対するイメージの視覚的評価 (図5)

コリメータを使用しなかった場合は2つの小線源を分離することはできなかったが、使用した場合は分離できると同時に線源同士の放射能の差も描出することができた。

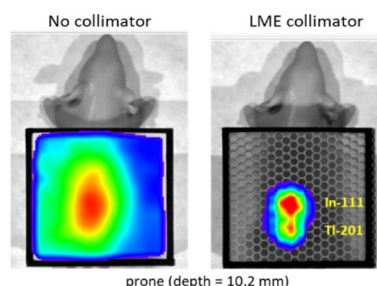


図5 マウスファントム体内に同時に存在する Tl-201 と In-111 小線源に対するシンチレーションイメージ比較

### (3) 成果のまとめ

本研究において、申請者が従来開発してきた、高感度 CCD カメラ式発光・蛍光イメージング装置を用いた「CsI 固体シンチレータによる  $\gamma$  線・X 線のシンチレーションイメージング法」に新たにコリメータを使用することにより、低エネルギー(69-83 keV) の Tl-201 と中エネルギー(172, 245 keV) の In-111 に対して検出効率は大きく低下するものの、使用しない場合に比べて空間分解能(解像力)を大きく改善できる結果が得られた。

これにより高額な小動物専用 SPECT 装置を用いることなく At-211 自身が出す低エネルギー特性 X 線(77-92keV)による At-211 イメージングを簡便でリアルタイムに実現できることがわかった。この成果は、 $\gamma$  線のチェレンコフ光イメージングに加え、自身が  $\gamma$  線を出す  $\beta$  線や  $\alpha$  線核種または  $\gamma$  線核種を併用する国内外での theranostics 研究をさらに支援できる光イメージング技術としての有用性を示唆するものと考えられる。

今後、本シンチレーションイメージング法において空間分解能と検出効率をさらに向上させるような最適なコリメータの設計・製作が課題である。

#### <引用文献>

Shimamoto M, Gotoh K, Hasegawa K, Kojima A, Hybrid light imaging using Cerenkov luminescence and liquid scintillation for preclinical optical imaging in vivo. Mol Imaging Biol 18, 2016, 500-509

古嶋昭博、小動物のチェレンコフ光分子イメージングにおけるハイブリッド光検出法の最適化、基盤研究(C) 18K07270、2018-2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	野口 和浩  (Noguchi Kazuhiro)  (90578816)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教    (17401)	

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