

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：82110

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650245

研究課題名(和文) 2枚のイメージングプレートを用いた新しいイン・ビボ・イメージング技術の開発

研究課題名(英文) Development of new in vivo imaging method for small animal using bi-imagingplate

研究代表者

松橋 信平 (Matsubishi, Shinpei)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力機構改革室・研究主席

研究者番号：50354965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：放射性同位元素を用いた薬剤開発において、マウスなど小型の実験小動物を用いた薬剤候補物質の体内動態を簡便に計測するために、イメージングプレート(IP)を2枚重ねにして用いる新しいin vivoイメージング法に関する研究を行った。イメージング画像データから計算により求めた線源とIPの距離が、放射線輸送コードを用いて求めた理論値と一致し、本研究課題で提案した新しいイメージング法が実現可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：In this research, development of new in vivo imaging method for small animal as mouse using radionuclide labeled compound and 2 sheets of imaging plate (IP) was studied. Distance between a radioactive source and an IP obtained from the imaging experiments was agree with the distance obtained by calculation using radiation transportation code. The result obtained shows theoretical idea of this imaging method is correct.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：イメージングプレート イン・ビボ・イメージング

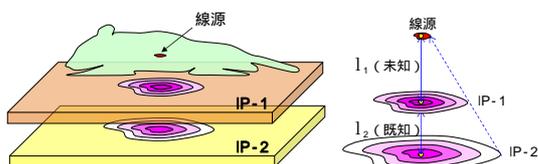
### 1. 研究開始当初の背景

マウスはヒトに極めて近い遺伝子的な性質を持つことから、薬剤候補物質のスクリーニングや薬効・毒性評価に有用だが、体重 20g、体長 10cm と小さい。このため、マウス体内の薬剤候補物質の挙動の計測では、極微量でも高感度で検出できる RI (放射性同位元素) が威力を発揮する。しかし、計測には高額な小動物専用の PET (ポジトロン断層撮像装置) や SPECT (単光子断層撮像装置) が必要である。そこで、既存の普及している放射線計測装置を用いてマウスの薬剤分布画像を簡便に取得するイメージング法を開発できれば、RI を用いた薬剤候補物質の探索など、新規薬剤の開発推進に大きく貢献できると考えた。

申請者は、自らが開発した PETIS (植物ポジトロンイメージング装置) と IP (イメージングプレート) を用いて、生きた植物試料中の RI 分布をイメージングする研究を通して得た知見を基に、(1)「IP は 1 枚で計測対象を密着させて使うもの」という既成概念を捨て去り、(2)RI から放出された放射線の強度は線源からの距離の二乗に反比例し、(3)放射線は直進性が高い、と言う 3 つを組み合わせることにより、「立体的な計測試料中の 2 次元 RI イメージング画像を 2 枚の IP を使って計測する」新しいイメージング計測が原理的に可能であるという着想を得た。この着想に基づき、本課題を提案した。

### 2. 研究の目的

本研究は、薬剤候補物質のスクリーニングや薬効・毒性評価に有用なモデル動物であるマウス体内の薬剤候補物質の挙動を、既存の放射線計測装置を用いて簡便に取得する新しいイメージング技術の開発を目指すものである。本提案課題では、イメージングプレート 2 枚を使ってマウス体内にある線源の 2 次元形状 (投影像) を画像として再現する、新しいイメージング法のアイデアについて、原理の検証と計測法として確立する基盤の構築を目的とする。



### 3. 研究の方法

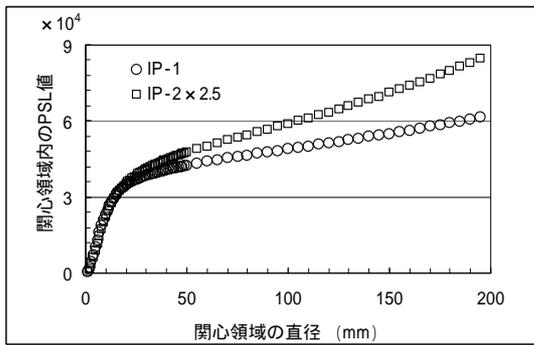
本課題では、2 枚の IP とモデル線源を用いた計測データの取得と解析、放射線の吸収・

散乱を評価する計算コードを用いたシミュレーションを行い、これらの結果を比較することで、提案するイメージング法の原理を実証する。さらに、線源の空間分布情報を最も正確に反映した画像を構築するための計測条件及び取得データの解析プログラムなどの最適化を行い、イメージング画像構築のアルゴリズムの確立を目指す。最終的には、モデル線源を導入したマウスを用いたイメージング計測を行い、本課題で開発した手法の有効性を実証する。

### 4. 研究成果

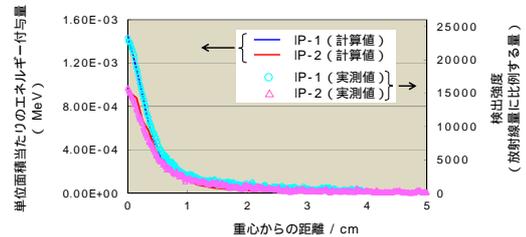
(1) 2 枚の IP を使った新しいイメージング法の概念と、治療用 RI をがん組織に特異的な親和性を持つ抗体などに標識した RI-DDS への応用を検討している Lu-177 を念頭に置いた基礎実験を行った。半減期 6.7 日の Lu-177 が放出する線 (133 keV (6.4%) と 208 keV (11.0%)) にエネルギーが近い 186 keV の線を放出し、半減期が 1600 年と長く、かつ、

線の放出がない Ra-226 をモデル核種として選択した。計測では、直径 2 mm、51 kBq の校正用ポイント線源を用いた。計測は、初期化した 2 枚 (IP-1、IP-2) の IP を重ねた上に Ra-226 モデル線源を露光箱中にセットし、暗黒下で一定時間露光した。IP が蓄積した情報は Mac-BAS で読み取りを行い、Image-J を用いて解析を行った。モデル線源と IP-1、IP-1 と IP-2 の距離は、予備検討により決定した 2 mm と 3 mm とし、露光時間については 15 分間とした。同一画像における関心領域 (ROI) 直径と ROI 内の検出強度 (PSL 値) との関係を示した。IP-1 の下に設置した IP-2 の強度については得られたデータを 2.5 倍してプロットした。ROI の直径が 20 mm までは、IP-1 と IP-2 の値はほぼ重なって増加した。その後、変曲点があり IP-1 より IP-2 が高い値となり増加した。これは、IP-1 の上 2 mm にある点線源から放出され、ある角度 (ここでは ROI の直径として 20 mm) 以内に入射した線は、一定の割合 (ここでは約 60%) が吸収されるが、この領域外に拡散することはほとんど無く、真下にそのまま抜け、IP-2 に到達していることを示していると考えられた。一方、ある角度より外側で IP-1 に入射した線は、散乱を起こし、直下の IP-2 の領域ではなく、より外側の領域へ入射するために、変曲点後の IP-2 の PSL 値は ROI の直径に比例して大きくなっていると推察された。



この結果は、点線源から放出された線の IP によるイメージング画像には、散乱を考慮しなくても良い領域があり、この中に ROI を設定できれば、IP-1 と IP-2 で精度と定量性の高い相似形の ROI を描け、新しいイメージング法が実現可能であることが示唆された。

(2) IP を用いた計測で得られるイメージング画像の強度分布とモンテカルロ放射線輸送計算コードを使った計算により得られる単位面積当たりのエネルギー付与量の分布との相関性を求めた。IP を用いた計測では、初期化した BAS-IP 2040 MS (20 x 40 cm,  $t = 486 \mu\text{m}$ ) を 2 枚重ね、その上に 51 kBq の Ra-226 密封線源を置き、暗黒下で 15 分間露光した。露光後それぞれの IP は、FLA-7000 で読み取り、Image-J で IP 上の検出強度分布を解析した。また、計算コードでは EGS を用い、線源と 2 枚の IP の空間的な配置を IP を用いた計測と同じに設定し、上記点線源を模擬した形状条件で 186 keV の光子を等方的に  $1 \times 10^6$  個放射させた場合の IP における単位面積当たりのエネルギー付与量の分布を計算した。IP を用いた計測では、上 (IP-1) 下 (IP-2) に重ねたいずれの IP でも、点線源の直下に相当する位置で最大検出強度が得られ、この位置 (重心と呼ぶ) から距離が離れるにつれて検出強度が減少する同心円状の強度分布となった。2 枚の IP の重心における検出強度の比は、IP-1 : IP-2 = 1 : 0.7 となり、IP-1 内におけるガンマ線の減衰や散乱により約 3 割のエネルギーが減衰したことがわかった。IP を用いた計測結果とコードによる計算で得られた結果から、重心からの距離に対する検出強度とエネルギー付与量のグラフを作成した。EGS4 による計算で得られた IP-1 での最大エネルギー付与量が実測での最大値と等価であると仮定して両者を比較したところ、上下の IP とも実測値と計算値の変化に良い一致が見られた。



この結果は、IP に付与されたエネルギー量と IP に保存された検出強度に比例関係があること、即ち、線量と検出感度に比例関係にあり、IP を用いた計測から線量を求めることが可能であることを示していると考えられた。

(3) イメージング画像データから計算により求めた線源と IP の距離が、放射線輸送コードを用いて求めた理論値と一致し、本研究課題で提案した新しいイメージング法が実現可能であることが示唆された。IP に記録された情報から、RI 標識化合物の小動物体内での分布画像を構築していくために不可欠となる、2 枚の IP それぞれに保存された放射線の 2 次元分布情報について、位置情報を保持したままで必要な領域の情報のみを切り出し、データを軽量化した上で PC 上の表計算ソフトウェアで解析するための処理法について検討を進めた。計算コードを用いた検討から、位置情報の精度を保つために、IP からの読み出しを  $100 \mu\text{m}$  角の画素として行い、各画素の値を表計算ソフトウェア上でマッピングし、最も強度の高い点を見出す方法を試みた。しかし、強度が最も高い画素を中心とした場合、必ずしもその画素が強度の重心になっているとは限らないことが分かった。そこで、データ読み出し後に、任意の領域について、任意の画素サイズを選択し、さらに任意の画素を集約できる解析用ソフトウェアを開発した。

これまでの研究で、本課題で提案した新しいイメージング法の基本原理である、2 枚の IP を重ねて画像を取得することにより、線源までの距離と空間分布が得られることを明らかにできたが、計測法としての完成には至っていない。今後、さらなる検討を行い、新しい in vivo イメージング法としての確立を図りたい。

##### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

イメージングプレートを使ったマウス体内 RI 標識薬剤分布の画像化に関する研究(3)、松橋信平、箱田照幸、高崎浩司、花岡宏史、遠藤啓吾、石岡典子、第 50 回アイソトープ・放射線研究発表会、2013 年 7 月 5 日、東京大学弥生講堂(東京都)

イメージングプレートを使ったマウス体内 RI 標識薬剤分布の画像化に関する研究(2)、松橋信平、箱田照幸、高崎浩司、花岡宏史、遠藤啓吾、石岡典子、第 49 回アイソトープ・放射線研究発表会、2012 年 7 月 9 日、東京大学弥生講堂(東京都)

イメージングプレートを使ったマウス体内 RI 標識薬剤分布の画像化に関する研究(1)、松橋信平、花岡宏史、高崎浩司、箱田照幸、遠藤啓吾、石岡典子、第 48 回アイソトープ・放射線研究発表会、2011 年 7 月 7 日、東京大学弥生講堂(東京都)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松橋 信平 (MATSUHASHI, Shinpei)  
独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力機構改革室・研究主席  
研究者番号：50354965

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：