

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H04770

研究課題名(和文) 脱励起ガンマ線計測による複数プローブ同時イメージング陽電子断層撮影法の開発

研究課題名(英文) Development of a positron emission tomography with additional gamma-ray detectors for multiple-probe imaging

研究代表者

福地 知則 (Fukuchi, Tomonori)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：40376546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,150,000円

研究成果の概要(和文)：陽電子放射断層撮影法は、生体深部の放射性プローブ分布を非侵襲的に可視化する核医学イメージング手法である。本研究では、従来のPETでは困難であった複数のプローブの同時イメージングを可能とする新原理の装置を開発した。開発した装置により、Na-22とF-18-FDGを同時投与したマウスを撮像し、両プローブの異なる分布を画像化することで基本原理を実証した。また、開発した装置の臨床応用を見込んだ核種Sc-44について製造・精製方法を確立した。さらに、Sc-44と18-F-FDGを同時投与したマウスのイメージングに成功し、実用機開発への道筋をつくった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来は困難であった陽電子放射断層撮影法による複数のプローブの同時イメージングを実現した本研究成果は、核医学イメージングによる解析をこれまで以上に高度なものとする意義がある。開発した手法を利用することで、動物実験による創薬やライフサイエンス分野全般にわたり、複合的な因子による複雑な生命現象を可視化することが可能となる。さらに、将来的に臨床用装置を開発することで、複数のプローブの同時解析によるがんやアルツハイマー病の多角的な疾患診断を実現し、早期発見・治療に資する社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Positron emission tomography (PET) is a useful imaging modality that quantifies the distributions of radiolabeled tracer. However, this technique is unsuitable for multiple-probe imaging. There for, we developed a new PET system, which is useful for multiple-probe imaging, based on a new principle. To test the practical performance of the developed system, we carried out a small animal imaging. In this experiment, Na-22 and F-18-FDG were administered to a normal mouse and a 30-min scan was performed. We successfully reconstructed the reasonable images for dual-probe distributions. We also performed dual-probe mouse imaging using F-18-FDG and Sc-44, which is suitable for the clinical use, and successfully reconstructed the images for dual probes. These works contribute a future development of the multiple-probe PET system.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 イメージング 陽電子放射断層撮影 PET ガンマ線 前臨床試験 2核種同時撮像 Sc-44

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の背景

核医学イメージングは生体深部の放射性プローブ分布を非侵襲的に可視化できることから、動物実験による基礎研究から臨床診断にまで広く利用されている。近年、核医学イメージング装置として、複数の手法を組み合わせたものや、ごく短いタイムスケールで動態を追跡できる高い感度を持つものなどが登場し、様々な機能を持つプローブの開発と併せて日々進歩している。

一方で、近年の生命科学研究により、多様な生命現象や疾患の発症機序が単一の因子によるものばかりではなく、複数の因子が複雑に絡みあった現象であることが解明されてきており、核医学イメージングにより、複数のプローブを同時にイメージングする手法が有用であると考えられる。

核医学イメージング手法の中でも陽電子放射断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) は、感度・解像度が高く定量性が良いことから、生体の機能画像を得るための代表的な手法である。しかしPETは原理上、同時に1種類のプローブしかイメージングすることができない。これは、PETイメージングで利用する陽電子の対消滅による光子のエネルギーが、陽電子放出核の種類によらず、陽電子と電子の静止質量である511 keVとなるからである。

また、PET以外の核医学イメージング手法についても、SPECT (単一光子放射断層撮影) など

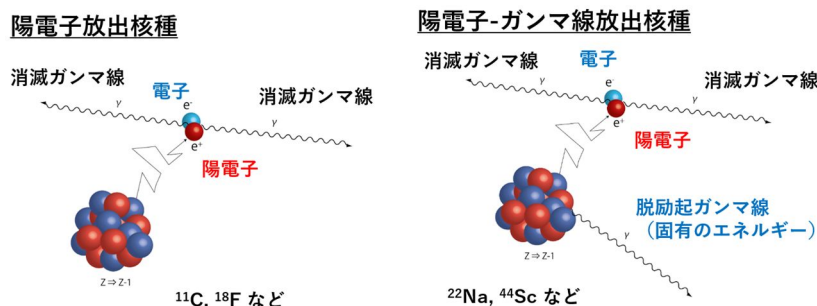


図1 PET イメージングで利用される陽電子放出核種の崩壊様式。(左) 陽電子のみを放出する核種 (左)。陽電子に続けて脱励起ガンマ線を放出する核種 (右)。放出された陽電子は近傍の電子と対消滅を起こし、互いに反対方向に飛行するエネルギー511 keV の2本の消滅ガンマ線となる (ニュートリノの放出は考慮しない)。

を用いて放射線のエネルギー弁別により複数のプローブを同時イメージングするテスト的な研究はあるものの、エネルギーの識別限界などの理由により実用的な画像が得られていないのが現状である。したがって、PETにより複数のプローブを実用的なレベルでイメージングする手法が強く望まれていた。

(2) 研究開始当時の状況

このような状況の中、申請者らは、PETにより複数のプローブを同時にイメージングし、ライフサイエンス研究にブレークスルーをもたらすために、ガンマ線スペクトロメトリーとPETイメージングを融合させた新手法「複数プローブPET」を提案し、特許申請した[1]。この手法を実現する装置は、通常のPET装置にガンマ線検出器を追加したもので、陽電子崩壊直後に脱励起ガンマ線を放出する核種 (図1) をプローブとして利用し、追加検出器によりエネルギー値が核種に固有である脱励起ガンマ線を検出することでプローブの識別を行う (図2)。

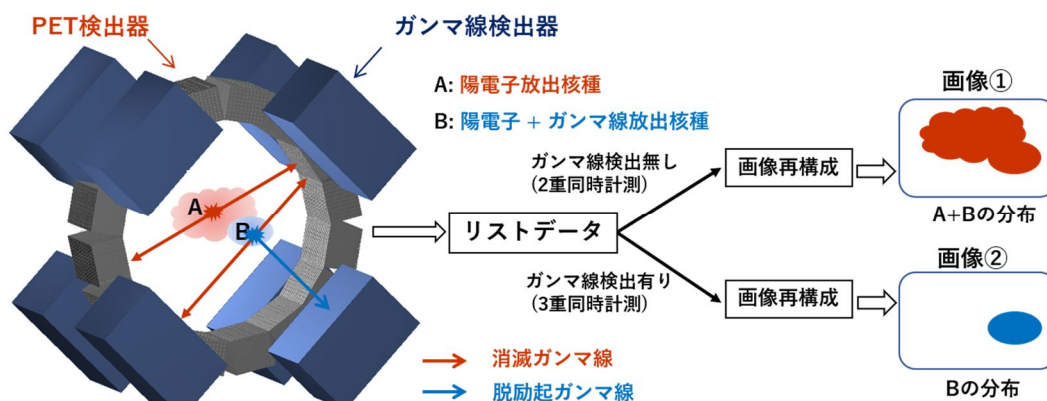


図2 「複数プローブPET」の原理図。陽電子に続けてガンマ線を放出する核種をプローブとして使用し、ガンマ線の同時検出の有無によりリストモードデータをグループ分けする。それぞれデータグループを画像再構成することで、2種類の画像を得る。ガンマ線の検出を伴うデータから再構成された画像はプローブAの分布となる。一方、放出されたガンマ線をすべてを検出できるわけではないので、ガンマ線の検出を伴わないデータから再構成された画像はプローブAとBの分布を重ね合わせた画像となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「複数プローブPET」のプロトタイプ装置を構築し基本原理を実証することである。また、「複数プローブPET」の性能評価を進めるとともに、実用化に必要な、放射性同位体の製造・精製方法の開発、「複数プローブPET」イメージングに特化した画像再構成法の開発を行うことである。

さらに、これらの開発を基に「複数プローブPET」に特化した有用なアプリケーションを創出し、動物実験用から臨床用の実用機の開発を速やかに展開できる道筋をつくるのが目的である。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために、PET装置に脱励起ガンマ線検出器を追加したプロトタイプの「複数プローブPET」装置を開発する。開発したプロトタイプ装置を用いて、ファントム撮像により「複数プローブPET」の基本原理を実証した後、小動物を用いた複数プローブ同時イメージングを行い実践的な性能を評価する。

さらに「複数プローブPET」によるイメージングでは、陽電子に続けて脱励起ガンマ線を放出する核種の一つ以上を使用するため、このような核種の製造・精製方法の開発を進める。また、「複数プローブPET」に特化した画像再構成法の開発を進める。

4. 研究成果

(1) 「複数プローブPET」の構築

「複数プローブPET」のプロトタイプ装置を開発した。プロトタイプ装置は、小動物用のPET装置に脱励起ガンマ線用の検出器を追加したものである。使用したPET装置は、ピクセル化したGSOシンチレーターをリング状に並べたもので直径95 mm、長さ37.5 mmの撮像エリアを持ち、8台のBGOシンチレーターによる脱励起ガンマ線用検出器が追加されている(図3)。

この装置の信号処理システムは、通常のPETイメージング(消滅ガンマ線対の2重同時計測)のリストモードデータに加えて、ガンマ線検出器がガンマ線を同時計測(3重同時計測)したイベントのリストモードデータも並行して取得できる設計となっている。

撮像エリアの中心にガンマ線点線源(^{22}Na 、ガンマ線エネルギー 1275 keV)を置いた際のガンマ線検出器8台合計の検出効率率は約7%であった[2]。

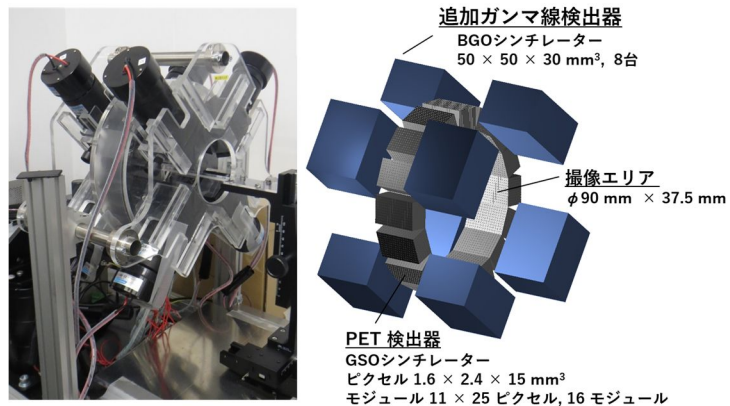


図3 開発した「複数プローブPET」の写真(左)とシステム構成(右)。

(2) ファントム実験による原理実証実験

「複数プローブPET」は消滅ガンマ線の同時計測に加えて、陽電子の直後に放出される脱励起ガンマ線も同時計測することで核種を同定するものである。したがって、陽電子と脱励起ガンマ線を同時に放出する核種が少なくなると一つ以上必要となる。そこで、このような核種として、陽電子と脱励起ガンマ線の放出率が高い ^{22}Na を原理実証用として使い研究を進めた。

開発した装置を用い

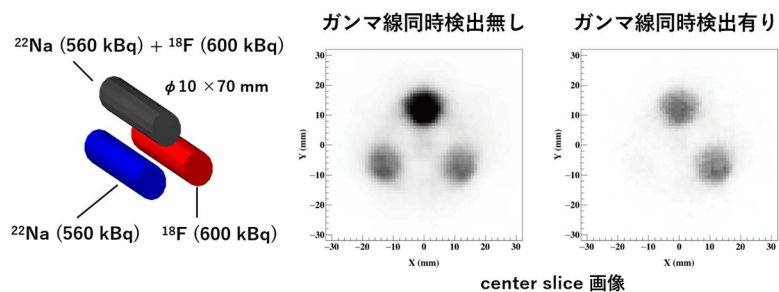


図4 「複数プローブPET」によるファントム実験に使用したファントム形状(左)とイメージング結果。ガンマ線の検出を伴わないデータによる画像(中央)には両方のプローブの分布が現れているのに対して、ガンマ線の検出を伴うデータの画像(右)はガンマ線を放出する ^{22}Na の分布のみを反映した画像となっている。

て、ファントムによる2核種同時イメージング実験を行った。実験には、陽電子放出核 ^{18}F と、陽電子-ガンマ線放出核種 ^{22}Na を使用し、ロッド形状のファントムに2つの核種を封入した。30分間の撮像で取得したリストモードデータをガンマ線検出の有無により二つに分け、それぞれを通常の手法(3DOS-EM)で画像再構成した。その結果、それぞれのプローブの画像を得ることに成功し、「複数プローブPET」の基本原理が実証された(図4)。

(3) 小動物による実験

「複数プローブPET」の実践的なイメージング性能を確認するためにマウスを用いた実験を行った。 ^{18}F -FDGを尾静脈注射し、 ^{22}Na を経口投与したオスの正常マウス(8週齢)をイソフルラン麻酔下で30分間撮像した。投与時の ^{18}F -FDGと ^{22}Na の放射能は、それぞれ810 kBqと410 kBqであった。取得したデータをガンマ線検出の有無によりグループ分けし画像再構成した結果、各プローブの分布を画像化することに成功した(図5)。これより「複数プローブPET」が生体のイメージングにおいても有用であることが示された[2]。

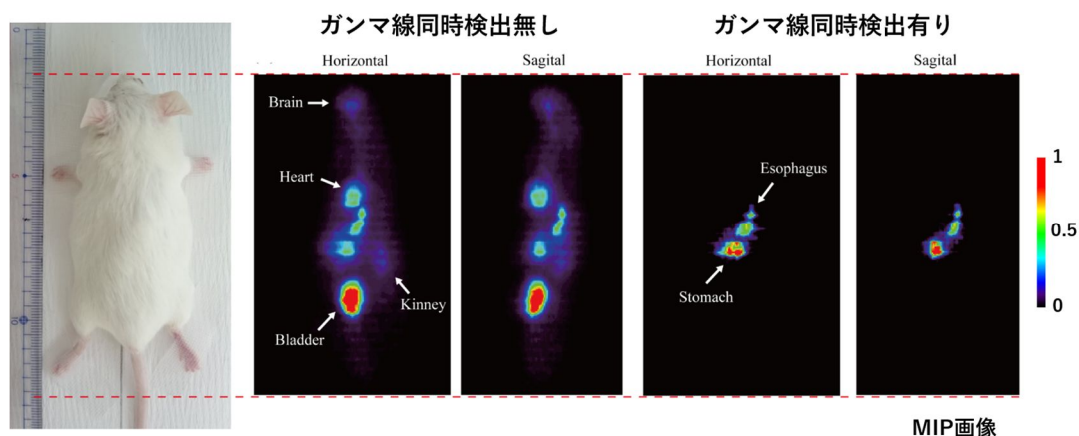


図5 「複数プローブPET」によるマウスの2核種同時イメージング実験の結果。ガンマ線検出を伴わないデータから得られた画像(中央)は、 ^{18}F -FDGと ^{22}Na の両方の分布を反映したのとなっており、尾静脈注射した ^{18}F -FDGが、脳、心臓、腎臓、膀胱に集積しているのが確認できる。一方、ガンマ線の検出を伴うデータから得られた画像(右)には、経口投与した ^{22}Na が食道と胃に分布していることが確認できる。

(4) 実用化に向けた ^{44}Sc 核種の製造・精製

「複数プローブPET」は消滅ガンマ線の同時計測に加えて、陽電子の直後に放出される脱励起ガンマ線も同時計測することで核種を同定するものである。したがって、陽電子と脱励起ガンマ線を同時に放出する核種が少なくとも一つ以上必要となる。

この様な核種として原理実証実験では、 ^{22}Na を使用した ^{22}Na は半減期が2.6年と長く、また化合物が作りにくい、薬剤標識や臨床利用には適さない。そこで、原理実証の次のステップとして、陽電子と脱励起ガンマ線の放出率が高く、臨床応用に適した半減期を持つ ^{44}Sc を「複数プローブPET」用核種として研究を進めた。 ^{44}Sc は、半減期3.97時間($^{44\text{m}}\text{Sc}$ は半減期58.6時間)で陽電子(94.3%)と1157 keVのガンマ線(100%)を放出する核種である。また ^{44}Sc は、半減期59.1年の ^{44}Ti を親核としてジェネレーターを作成可能であるため、将来的な利便性も見込まれる。

理化学研究所仁科加速器科学センターのサイクロトロン加速器施設において $^{44}\text{Ca}(d,2n)^{44}\text{Sc}$ 反応で製造し・精製方法を確立した。

(5) ^{44}Sc を用いたマウス実験

製造・精製した ^{44}Sc を、神戸に輸送してイメージング実験に使用した(半減期の長い $^{44\text{m}}\text{Sc}$)

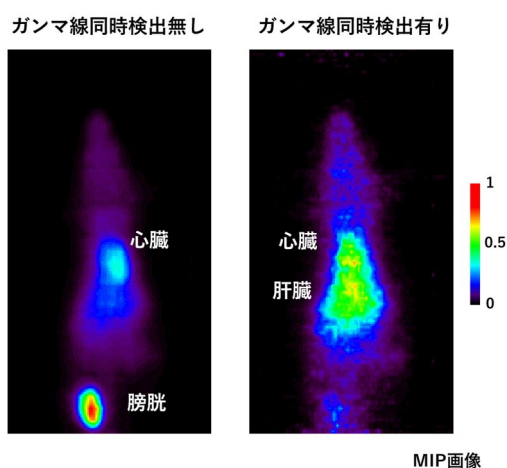


図6 「複数プローブPET」による ^{18}F -FDGと単体の $^{44\text{m}}\text{Sc}$ の同時イメージング実験の結果。ガンマ線検出を伴わないデータから得られた画像(左: ^{18}F -FDGと $^{44\text{m}}\text{Sc}$ の分布を反映)とガンマ線検出を伴うデータから得られた画像(右: $^{44\text{m}}\text{Sc}$ のみの分布を反映)から、両プローブの異なる動態が確認できる。

を使用)。単体の ^{44m}Sc と ^{18}F -FDGを尾静脈から正常マウス(オス、8週齢)に同時投与し30分の全身撮像を行った。その結果、ガンマ線検出を伴わないリストモードデータから得られた画像(^{18}F -FDGと ^{44m}Sc の分布を反映)とガンマ線検出を伴うデータから得られた画像(^{44m}Sc のみの分布を反映)から ^{44m}Sc と ^{18}F -FDGの集積の違いを画像化することに成功した(図6)。

(6) 画像再構成法の開発

「複数プローブPET」によるイメージングでは、ガンマ線同時検出の有無によりリストモードデータをグループ分けし、それぞれデータを画像再構成して2種類の画像を得る。ガンマ線の同時検出を伴うデータから再構成された画像は陽電子に続けてガンマ線を放出する核種の分布を反映する。一方、放出されたガンマ線のすべてを検出できるわけではないので、ガンマ線の同時検出を伴わないデータから再構成された画像は両方のプローブの分布を重ね合わせたものとなる(図2)。したがって、陽電子のみを放出する核種単体の分布を得るためには、二つの画像の引き算をベースとした画像再構成が必要である。「複数プローブPET」に特化した画像再構成法の開発として、この手法の研究を進めた。

^{44m}Sc の半減期58.6時間による放射能減衰を利用し、10日間(約4半減期分)のノーマリゼーション・スキャンの連続測定データから検出器の感度補正を行い、検出器応答の放射能依存性を精密に調べた。その結果、PETの2重同時計測と脱励起ガンマ線を同時計測した3重同時計測では、1イベント当たりの不感時間に違いがあることが判明した。この結果を基に検出器の計数率を考慮した画像の引き算により、陽電子のみを放出する核種の単一画像をつくることで定量性の高い画像が得られた。

(7) 研究成果の意義

従来は困難であった陽電子放射断層撮影法による複数プローブの同時イメージングを実現したことにより、核医学イメージングによるプローブ解析を高度化することが期待できる。開発した手法を利用することで、動物実験による創薬やライフサイエンス研究全般にわたり、複合的な因子による複雑な生命現象を精確に捉えることが可能になると考えている。さらに、将来的に臨床用装置を開発することで、複数プローブの解析に基づく、がんやアルツハイマー病の多角的な疾患診断を実現し、早期発見・治療に資すると期待している。

- [1] 国内特許「PET装置およびそのイメージング方法」福地知則、榎本秀一、登録番号5526435、2014年4月25日、米国登録特許US9024262B2、2015年5月5日、欧州(ドイツ、フランス)登録特許EP2741109B1、2018年1月24日(2020年5月現在)
- [2] Positron emission tomography with additional γ -ray detectors for multiple-tracer imaging, T. Fukuchi *et al.*, Medical Physics 44(6), pp. 2257-2266 (2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukuchi Tomonori, Yamamoto Seiichi, Kataoka Jun, Kamada Kei, Yoshikawa Akira, Watanabe Yasuyoshi, Enomoto Shuichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Beta ray imaging system with ray coincidence for multiple tracer imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 587 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13947	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 S. Yamamoto, J. Kataoka, T. Fukuchi, K. Kamada, A. Yoshikawa	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of ultrahigh resolution radiation imaging detector using 1 mm channel size Si-PM array combined with 0.2 mm×0.2 mm pixelated GAGG plate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Instrumentation	6. 最初と最後の頁 P05028
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fukuchi Tomonori, Okauchi Takashi, Shigeta Mika, Yamamoto Seiichi, Watanabe Yasuyoshi, Enomoto Shuichi	4. 巻 44
2. 論文標題 Positron emission tomography with additional -ray detectors for multiple-tracer imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 2257 ~ 2266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.12149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 福地知則	4. 巻 32(7)
2. 論文標題 複数トレーサー同時イメージングPETの開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO Clinica 画像誘導放射線治療	6. 最初と最後の頁 88 ~ 94
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 無
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 福地知則、渡辺恭良、榎本秀一	4. 巻 515
2. 論文標題 陽電子放射断層撮影法による複数トレーサー同時イメージング	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ぶんせき	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
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 無
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 福地知則	4. 巻 754
2. 論文標題 複数のトレーサーを同時追跡可能な「MI-PET」	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
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 無
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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 T. Fukuchi, M. Shigeta, H. Haba, S. Yamamoto, Y. Watanabe
2. 発表標題 Imaging performance evaluation of a multiple-isotope PET with 44mSc tracer
3. 学会等名 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Fukuchi
2. 発表標題 Positron emission tomography for multiple-isotope imaging
3. 学会等名 The cosmos at high energies: exploring extreme physics through novel instrumentation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福地知則、重田美香、羽場宏光、山本誠一、渡辺恭良、榎本秀一
2. 発表標題 陽電子 ガンマ線放出核 ^{44}mSc を用いた複数トレーサーPETイメージング
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福地知則、山本誠一、片岡淳、鎌田圭、吉川彰、渡辺恭良、榎本秀一
2. 発表標題 複数トレーサー用ベータ線イメージング装置の開発
3. 学会等名 第13回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Fukuchi
2. 発表標題 Radiotherapy and Nuclear Medicine Imaging
3. 学会等名 3rd Vietnam Conference on Medical Physics (VCMP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Fukuchi, S. Yamamoto, J. Kataoka, K. Kamada, A. Yoshikawa, Y. Watanabe, S. Enomoto
2. 発表標題 Beta-ray imaging system with γ -ray coincidence
3. 学会等名 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonori Fukuchi
2. 発表標題 Multiple-isotope PET and its applications
3. 学会等名 RI Science Evolution 2018 (RISE18) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福地知則
2. 発表標題 次世代イメージング装置を用いた放射化分析
3. 学会等名 2017年度電子光物理学研究拠点共同利用成果報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福地知則、山本誠一、渡辺恭良、榎本秀一
2. 発表標題 多重コインシデンスPETによるイメージング技術
3. 学会等名 日本分子イメージング学会 第12回総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福地知則
2. 発表標題 複数の放射性トレーサーを追跡できるPETイメージング装置
3. 学会等名 JST新技術説明会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Fukuchi, T. Okauchi, M. Shigeta, H. Haba, S. Yamamoto, Y. Watanabe, S. Enomoto
2. 発表標題 Image Reconstruction Method for Multiple Isotope PET
3. 学会等名 2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福地知則、山本誠一、渡辺恭良、榎本秀一
2. 発表標題 複数プローブ同時イメージング3D-PETの開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会第11回 総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomonori Fukuchi, Hiromitsu Haba, Seiichi Yamamoto, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto
2. 発表標題 Dual Isotope Imaging of Small Animal by a Positron Emission Tomography with Additional γ -ray Detectors
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomonori Fukuchi, Hiromitsu Haba, Seiichi Yamamoto, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto
2. 発表標題 Positron Emission Tomography with Additional γ -ray Detectors for Multiple Probe Imaging
3. 学会等名 2016 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福地知則、花田貴寿、宗兼将之、村川由希子、香本祥汰、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一
2. 発表標題 複数プローブ同時イメージングPETの開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会 第10回総会・学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 T. Fukuchi, T. Hanada, H. Haba, Y. Watanabe, S. Enomoto
2. 発表標題 Image Reconstruction Algorithm for Multiple Molecular Imaging PET
3. 学会等名 2015 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 電子寿命測定機能付きPET装置、及び、PET装置における陽電子寿命測定方法	発明者 福地知則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-0094466	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ベータ線二次元イメージング装置及び方法	発明者 福地知則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-0038201	出願年 2017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
研究分担者	山本 誠一 (Yamamoto Seiichi) (00290768)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授 (13901)	