

令和元年5月24日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09022

研究課題名（和文）創薬開発のための次世代核医学用コンプトンガンマ線カメラの実用化への基礎的開発

研究課題名（英文）Basic development for practical use of Compton gamma-ray camera for next-generation nuclear medicine for development of new drugs

研究代表者

株木 重人（KABUKI, Shigeto）

東海大学・医学部・講師

研究者番号：00402777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では電子飛跡検出型コンプトンガンマ線カメラ(ETCC)の実用化に向けた基礎開発を行った。実用化のために必要な開発として光検出器MPPCを用いたコンパクト化と、定量性のある画像再構成アルゴリズムの適用を目標に開発を行い、更に新しい薬剤の候補核種であるTc-95の画像化試験を行った。Tc-95の試験では円筒形ファントムを用い2方向から撮像し、開発した画像再構成アルゴリズムを用いて3次元画像化に成功した。本研究を通してカメラのコンパクト化の目処がたち、また従来より定量性のある画像が得られ、今後の実用化に向けて大きく前進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は従来の核医学用ガンマ線カメラに比べエネルギー計測範囲の広いガンマ線カメラの開発で、この特徴から様々な核種を用いた放射性薬剤の選択肢が増え、様々ながんを適切に診断できる可能性を広げる。更に半減期の長い核種を用いた抗体医薬品の開発や、マイクロドーズ臨床試験用の核種の自由な選択等、実用化後の臨床応用の幅は広い。本研究では新しい薬剤の候補地として、原子炉を用いて親核種が精製されるTc-99mの代替核種として提案されているTc-95の撮像試験にも成功した。Tc-95は原子力研究所で検討が進められており、加速器を用いて精製されるため環境に安全で今後の核医学検査にとっても非常に重要である。

研究成果の概要（英文）：In this research, basic development for practical use of electron-tracking Compton gamma-ray camera (ETCC) was done. As development necessary for practical use, compactification using the photodetector MPPC and the quantitative image reconstruction algorithm have been developed.

Also, Tc-95, a candidate nuclide for the new drug was imaged using ETCC. In the Tc-95 test, imaging was performed from two directions using a cylindrical phantom, and three-dimensional reconstruction was successfully performed using the developed image reconstruction algorithm. Through this research, more quantitative images of Tc-95 are obtained using the new algorithm, and our research has advanced.

研究分野：医学物理、放射線計測

キーワード：ガンマ線カメラ テクネチウム コンプトンカメラ 放射線計測 放射性薬剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床使用される核医学用ガンマ線カメラは、診断時に重要な機能画像を得ることができるため、医療現場では必須のカメラである。加えて 2009 年には日米 EU 医薬品規制調和国際会議において、国際的に統一されたマイクロドーズ臨床試験のガイドラインが制定されており新薬開発が加速度的に進んでいる。マイクロドーズ臨床試験に用いる PET (Positron Emission Tomography) では、薬剤の経時的な動態変化や、治療効果や副作用に大きく関与する受容体の占有率等も計測可能であり、核医学用ガンマ線カメラは新薬開発に期待されている。その一方で“抗体医薬”、“ペプチド”等の「バイオ医薬品」が多く登場しているが、マイクロドーズ臨床試験では技術的な確立ができていない等の問題がある。その原因の一つとして抗体反応等を用いた試薬は集積に 1 ~ 2 日程度の時間がかかるため画像化が困難であることが挙げられる。このため、より広範囲な半減期を持つ核種をイメージング可能な革新的なガンマ線カメラがあれば、劇的に医療、創薬分野が発展することは必至である。

そこで我々はこの問題を解決するべく、京大理学研究科で宇宙用に開発されている電子飛跡検出型コンプトンガンマ線カメラ (Electron Tracking Compton Camera: ETCC) の医療応用への開発を進めている。本カメラは PET/SPECT のエネルギー領域の数倍の範囲に渡る 200 ~ 2000 keV の範囲が撮像可能であり、様々な半減期を持つ 10 数核種を候補として自在に薬剤を開発できる。実用化できれば核医学、創薬の分野への大きな貢献は間違いなく、臨床的有用性は極めて高いと考えた。

2. 研究の目的

本申請は核医学用電子飛跡検出型コンプトンガンマ線カメラの更なる医療応用へ向けての開発である。本カメラは東海大医学部と京大理学研究科で開発されており純国産技術で構成された世界的に進んだ新型ガンマ線カメラである。現仕様は小動物を用いた多核種同時イメージング等の原理実証で成果をあげ、さらには放射線治療分野への応用開発も進められており、今後の医療の発展に大きな可能性を持つことが期待されている。本申請では創薬分野等への実用化へ向けて更なる性能向上を目指し、別途、東海大医学部で研究中であるコンパクトな新規光検出器 (MPPC) を用いることで高感度化、高分解能化、コンパクト化、の基礎的研究を進め、密接な医理学連携と核医学物理を通じて安全で高精度な医療の実現を目指す

3. 研究の方法

(1) 光検出器 MPPC を導入による高感度化、高分解能化とその評価

我々は既に連携研究を開始しており、シミュレーションにより本カメラの雑音成分の特定を進めている。雑音成分の 1 つにカメラ本体での多重散乱が認められる。本申請ではコンパクトな検出器 MPPC を用いることによりコンプトンガンマ線成分と多重散乱成分との比を 20% 以下へ落とし込み、さらに不感領域の低減を目標とした。

(2) 画像再構成アルゴリズムによる画質の改善

画像再構成は MLEM (maximum-likelihood expectation maximization) を用いているが、画像再構成の改良で更なる改善が期待できる。我々は stochastic アルゴリズムに関して導入を検討、評価することを目指した。

(3) Tc-95 の撮像試験

本研究では当初の予定ではなかったが、研究の前倒しをして新たな薬剤の核種の候補を行った。Tc-95 は原子力研究所で Tc-99m の代替核種として検討されている核種で、従来の原子炉を必要とせず加速器ベースで精製できる。更に既存の Tc-99m の用いた薬剤に標識可能且つ半減期が長い抗体医薬品にも応用可能と次代の核種として期待できる。

4. 研究成果

(1) 光検出器 MPPC を導入による高感度化、高分解能化とその評価

光検出器 MPPC は 8 × 8 ピクセルの 2.5cm 角 MPPC (HPK C12680-4688) を 4 つ使い、モジュール化し試験を行い、評価を行った (図 1)。シンチレータは GSO を用い MPPC のピクセルサイズに合わせた。この時のエネルギー分解能は 835keV で 9.2% を達成した。エネルギーダイナミックレンジは 355keV - 1275keV まで達成した。

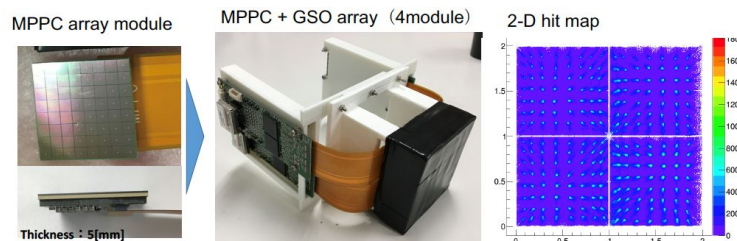


図 1、MPPC 4 アレイモジュール。左図:MPPC (HPK C12680-4688)。中央: 4 アレイモジュール。右図: 2D ヒットマップ

(2)画像再構成アルゴリズムによる画質の改善

我々はこれまで MLEM を用いた画像再構成を行ってきた。しかし少ない統計での定量性に不安があることが指摘されており、別の再構成アルゴリズムを検討してきた。本申請では stochastic アルゴリズムに関して導入を検討、評価した。これまでの MLEM とほぼ同等の画像分解能が期待できることが判明した。その一方で再構成にかかる時間が長い等の問題も判明し、今後の課題となった。

(3)Tc-95 の撮像試験

Tc-95 は 765keV のガンマ線を出すため、既存の核医学用ガンマ線カメラでは撮像できないが ETCC は可能である。本試験では 765keV に対して $\pm 10\%$ のエネルギー窓を用意して解析を行った。またより臨床系に近づけるため、円筒形のファントムに Tc-95 を設置して 2 方向から点状宣言の撮像を行った。この時に用いた再構成アルゴリズムは stochastic アルゴリズムを用いた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

植松 真吾, 幾田 敦也, 和田 美弥, 榎田 淳子, 西嶋 恭司, 株木 重人, 国枝 悦夫, 初川 雄一, 電子飛跡検出型コンプトンカメラによるがん腫瘍を想定した線源のデータ取得及び画像再構成, Proceedings of the School of Science of Tokai University, 第 54 巻, 37-54, 2019、査読有

Y. Hatsukawa, T. Hayakawa, K. Tsukada, K. Hashimoto, T. Sato, M. Asai, A. Toyoshima, Y. Nagai, T. Tanimori, S. Sonoda, S. Kabuki, H. Kimura, A. Takada, T. Mizumoto, S. Takaki, Electron-tracking Compton camera imaging of technetium-95m, PLOS ONE, 13(12), e0208909、2018、査読有

[学会発表](計 4 件)

Y. Hatsukawa, T. Hayakawa, K. Tsukada, K. Hashimoto, T. Sato, M. Asai, A. Toyoshima, Y. Nagai, T. Tanimori, S. Sonoda, S. Kabuki, H. Kimura, A. Takada, T. Mizumoto, S. Takaki, Technetium Isotope for electron tracking Compton camera, Czech Chem Soc. Symp. Ser 2018

株木 重人, 初川 雄一, 高木 章, 中村 圭吾, 榎田 淳子, 塚田 和明, 浅井 雅人, 豊嶋 厚史, 高田 淳史, 水本 哲也, 園田 信也, 西嶋 恭司, 谷森 達, 国枝 悦夫, 電子飛跡コンプトンカメラを用いた 95-Tc の画像化試験, 第 116 回日本医学物理学学会学術大会, 2018
S. Kabuki, S. Fujii, T. Nagakura, J. Yamashita, J. Kushida, K. Nishijima, A. Takada, T. Mizumoto, Y. Mizumura, T. Tanimori and E. Kunieda, Basic Study and Improvements of Electron-Tracking Compton Camera for Practical Use, AAPM 59th Annual Meeting, 2017

S. Fujii, S. Takano, J. Yamashita, S. Kabuki, J. Kushida, K. Nishijima, A. Takada, T. Mizumoto, Y. Mizumura, T. Tanimori and, E. Kunieda, Consideration of miniaturization and detection accuracy improvement of Electron -Track Compton Camera, The12th Scientific Meeting of the JSMP, 2016

[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:

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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：西嶋 恭史
ローマ字氏名：NISHIJIMA, Kyoshi
所属研究機関名：東海大学
部局名：理学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：40202238

研究分担者氏名：櫛田 淳子
ローマ字氏名：KUSHIDA, Junko
所属研究機関名：東海大学
部局名：理学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：80366020

研究分担者氏名：國枝 悦夫
ローマ字氏名：KUNIEDA, Etsuo
所属研究機関名：東海大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：70170008

(2) 連携研究者

研究協力者氏名：谷森 達
ローマ字氏名：TANIMORI, Toru

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、研究者個人に帰属されます。