

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07270

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Optimization of hybrid light detection to assist with Cherenkov luminescence imaging in vivo

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：放射性核種を用いたチェレンコフ光イメージングは生命科学研究での小動物実験に不可欠な分子イメージングの一つである。しかし小動物生体内の臓器や組織の動きや病変を調べるために用いられる放射性核種から出るチェレンコフ光を体外で検出してイメージングする際に光減衰が大きな問題となる。今回の研究において、その検出能力を補助するために初期に開発したハイブリッド光イメージング法の最適化を試み、放射性核種の検出能力を大きく改善できる方策を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国において、主な死亡原因であるがん(悪性腫瘍)の早期発見および治療が急務となりつつある。最近アルファ線やベータ線を出す放射性核種(RI)を体内投与するRI内用療法はその有力な治療法の一つとなっている。本研究で得られた成果は、マウス等のin vivo実験における腫瘍部位での治療用RIの集積を容易に光でイメージングできると同時にリアルタイムに治療効果を確認できるという、治療と画像診断の融合(theranostics)の基礎研究に貢献できることに意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：Cherenkov luminescence imaging using radionuclides is one of molecular imaging essential for small animal experiments in life science research. However, light attenuation is a major problem when detecting Cherenkov light emitted from radionuclides used to examine the functions and lesions of organs and tissues in small animals, and imaging it outside the body. In this study, we tried to optimize the preliminary hybrid light imaging method developed to assist the detection ability of Cherenkov light and showed a promising method which can greatly improve the detection of radionuclide.

研究分野：放射線医学物理

キーワード：ベータ線 チェレンコフ光イメージング ガンマ線 ヨウ化セシウムシンチレータ ヨウ素125 テクネチウム99m

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

ヒトや動物などの生命体における分子イメージングは、疾患のメカニズムや病態の解明、さらに診断や治療のための創薬開発などの研究において不可欠な実験手法となっている。

その分子イメージング法の一つであるチェレンコフ光イメージング(CLI)は、ベータ線を出す放射性分子プローブを用いることにより非放射性的な蛍光や発光試薬による光イメージングと同様に生体内で起きている生物学的・生化学的な生命現象を可視化(イメージング)できることが特徴である。しかし、体内の深部で発生したチェレンコフ光は吸収や散乱の影響により体外で観測する際に大きく減衰してしまう欠点がある。そこでこの深部での分子プローブの検出を容易にするガンマ線検出に着目し、ベータ線とガンマ線両方を放出する放射性核種に対するハイブリッド光イメージング(HLI)法を開発した(図1)。しかし開発当初、ガンマ線をイメージングするために用いた液体シンチレータは透過力の強いガンマ線に対して検出効率が悪く、極微量の放射能測定が可能で高い検出効率を有し、広い範囲のガンマ線エネルギーにも対応できる透明性の高い固体のシンチレータ使用による HLI 改良のための研究が必要となった。

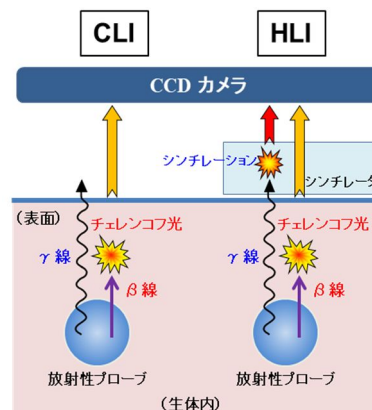


図1 チェレンコフ光イメージング(CLI)とハイブリッド光イメージング(HLI)

2. 研究の目的

本研究の目的は、小動物生体内におけるベータ線とガンマ線両方を放出する放射性分子プローブをチェレンコフ光で可視化する際に問題となる深部でのイメージング検出能を、体外で検出可能なガンマ線シンチレーションを併用することによってさらに向上させるハイブリッド光イメージング(HLI)を最適化し、マウスなどの小動物へ応用する技術を開発することである。さらに、新しい放射性分子プローブ開発のために標識が容易な I-125 や Tc-99m などのガンマ線のみを放出する放射性核種によるラジオルミネセンスイメージング(RLI)にも適用可能かを調べる。

3. 研究の方法

CLI、HLI および RLI のイメージングには、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2)。

放出するガンマ線エネルギーの異なる 3 つの放射性核種として、I-125 (約 27 keV 極低エネルギー特性 X 線)、Tc-99m (141 keV 低エネルギーガンマ線)、Cs-137 (662 keV 高エネルギーガンマ線および 514 keV ベータ線) を対象とし、それぞれの小線源 (I-125 および Tc-99m は 2 mm×2 mm、Cs-137 は 1 mm×1 mm) を使用した。それらの放射能は、I-125 が 32.5kBq、Tc-99m が 85.2kBq、Cs-137 が 28.2kBq であった。

シンチレータは、従来の透明液体シンチレータ(LS, Emulsifier-safe, PerkinElmer)、透明固体プラスチックシンチレータ(PS, ルミネード, 東京インキ)、透明固体ヨウ化セシウムシンチレータ(CsI, I.S.C.Lab) を用意し、それぞれのサイズは LS : 70 mm×40mm×厚さ 3 mm の 1 種類、PS : 50 mm×50mm×厚さ 3 mm の 1 種類、CsI : 50 mm×50mm×厚さ 0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm の 3 種類とした。

小線源とシンチレータ間に何も物質がない状態で距離(SDD)を 0 mm と 10 mm にした場合と光イメージング用マウスファントム(XFM-2X Fluorescent Phantom Mouse, PerkinElmer) (図3) 内に表面より深さ 3.7 mm と 10.2 mm の位置に小線源を挿入して仰向け(spine)と俯せ(prone)の状態で行った。

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 0.5 分から 5 分とした。

データ収集後、小線源イメージに関心領域(ROI)を設定し、得られたイメージ計数率を放射能で割った単位面積当たりの検出感度 cpm/kBq/cm² 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 80% における全幅(full width of 80% maximum, FW80%M)を線源サイズ L で割った FW80%M/L を算出した。

4. 研究成果

(1) 小線源に対する CsI シンチレーションイメージングの効果

(1-1) CsI によるガンマ線の高検出感度(計数率)化

小線源とシンチレータ間の距離 SDD が 0mm のとき 3 つの放射性核種に対して、従来の LS



図2 リアルタイム in vivo イメージングシステム



図3 光イメージング用マウスファントム

に比べて、PS では 線のエネルギー依存性は小さく 2.4 倍から 3.3 倍の感度増加があった (図 4a)。一方、0.5mm 厚さの CsI では、極低エネルギーの I-125 に対して、274 倍から 403 倍、低エネルギーの Tc-99m に対して、626 倍、高エネルギーの Cs-137 に対して、33 倍の高い感度の増加が見られた (図 4b)。

SSD が 10mm になると、従来の LS に比べて、PS では 3 つの放射性核種に対して 1.7 倍から 2.7 倍になったが、0.5mm 厚 CsI では I-125、Tc-99m、Cs-137 に対して、それぞれ 118 倍、241 倍、22 倍の感度向上となった (図 4a, 4b)。

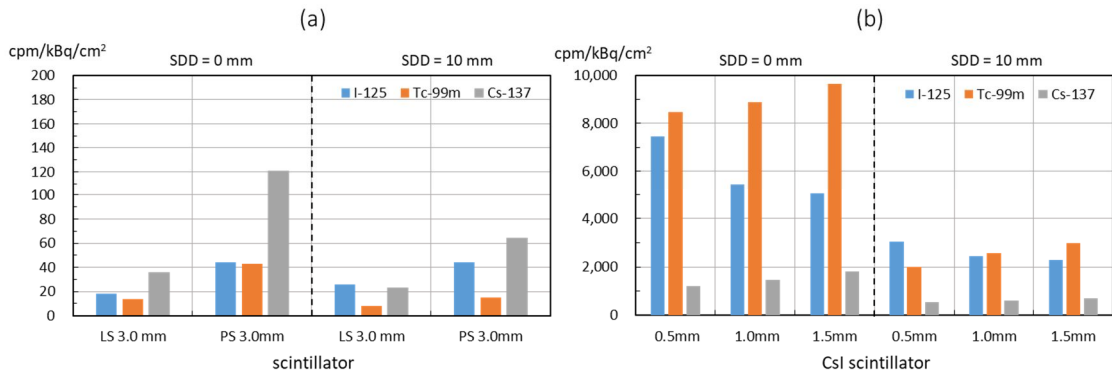


図 4 小線源に対するシンチレーションイメージングの検出感度比較 (SDD=0 mm, 10 mm)
 (a) 液体シンチレータ(LS)と固体プラスチックシンチレータ (PS)
 (b) 固体ヨウ化セシウムシンチレータ (CsI)

(1-2) CsI を厚くすることによる検出感度 (計数率) の向上

小線源に対して、CsI の厚さを 0.5 mm から 1.0mm と 1.5mm に増加すると、感度 (計数率) は I-125 ではそれぞれ SDD 0mm で 0.73 倍と 0.68 倍および SDD 10mm で 0.80 倍と 0.75 倍へと減少、Tc-99m ではそれぞれ SDD 0mm で 1.05 倍と 1.14 倍および SDD 10mm で 1.28 倍と 1.48 倍へ増加、Cs-137 ではそれぞれ SDD 0mm で 1.21 倍と 1.51 倍および SDD 10mm で 1.12 倍と 1.31 倍へ増加した (図 4b)。

(1-3) CsI によるガンマ線イメージにおける空間分解能の改善

I-125、Tc-99m、Cs-137 の 3 種類の小線源に対して、SDD 0mm および 10mm において、従来の LS や PS に比べて、わずかな空間分解能の改善が見られた。厚さ 0.5mm、1.0mm、1.5mm のすべての CsI において、SDD 0mm のとき FW80%M/L は I-125 および Tc-99m で約 2、Cs-137 で約 4 となり、SDD 10mm のとき I-125、Tc-99m、Cs-137 で約 6.0 から 8.9 の FW80%M/L が得られた。また、CsI 厚が大きいほど FW80%M/L は小さくなり空間分解能が向上することがわかった (図 5a, 5b)。

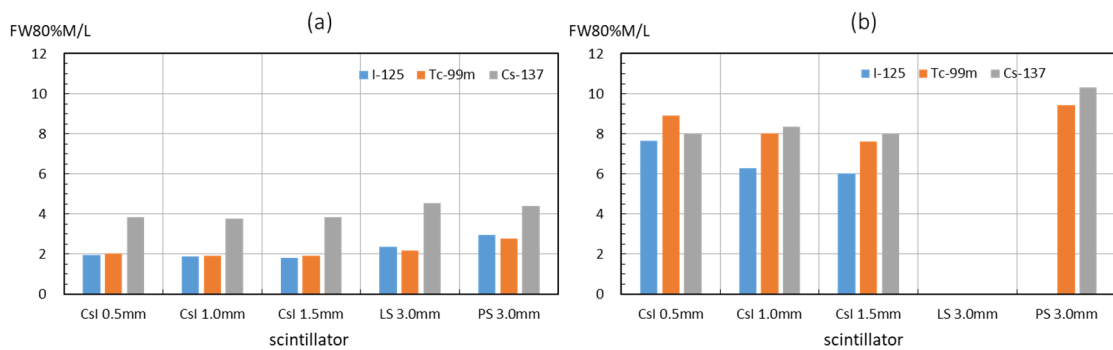


図 5 小線源に対するシンチレーションイメージングの空間分解能比較
 (a) 線源-シンチレータ間距離(SDD) = 0 mm, (b) SDD = 10 mm

(2) マウスファントムに対する CsI シンチレーションイメージングの効果

図 6 にマウスファントム体内の I-125 小線源に対する CsI (1.5 mm 厚) によるシンチレーションイメージを示す。

(2-1) CsI を厚くすることによる検出感度 (計数率) の向上

マウスファントムに対しては、CsI の厚さを 0.5 mm から 1.0mm と 1.5mm に増加すると、I-125 ではそれぞれ仰向け (supine) で 0.86 倍と 0.87 倍および俯せ (prone) で 0.82 倍と 0.75

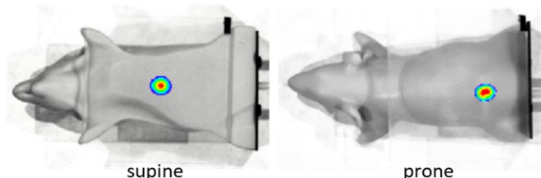


図 6 マウスファントム体内の I-125 小線源に対する CsI (1.5 mm 厚) によるシンチレーションイメージ

倍へと減少、Tc-99m ではそれぞれ仰向け (supine) で 1.29 倍と 1.54 倍および俯せ (prone) で 1.18 倍と 138 倍へ増加した (図 7)。

(2-2) CsI によるガンマ線イメージにおける空間分解能の改善

マウスファントムに対しては、仰向け (supine) のとき CsI 厚が大きくなると FW80%M/L は I-125 で 2.7 から 2.2 へ減少、Tc-99m で 2.7 から 2.2 へ減少した。また、仰向け (prone) のときも同様に、CsI 厚が大きくなると FW80%M/L は I-125 で 5.1 から 4.0 へ減少、Tc-99m で 6.1 から 4.9 へ減少した。これらの場合も CsI 厚が大きくなるほど空間分解能は向上した (図 8)。

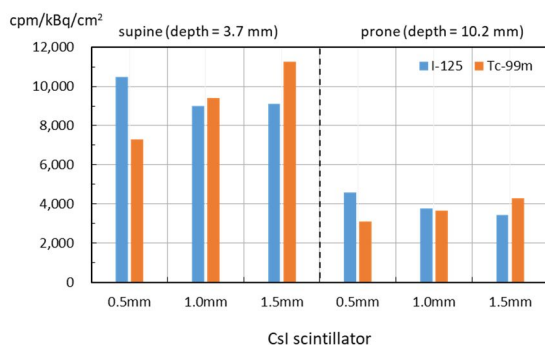


図 7 マウスファントムでの CsI シンチレーションイメージングの検出感度比較

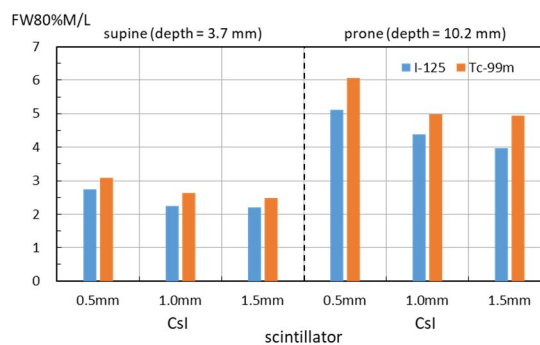


図 8 マウスファントムでの CsI シンチレーションイメージングの空間分解能比較

(3) 成果のまとめ

本研究により固体の CsI シンチレータは、CLI を補助する従来の液体シンチレータ (LS) および PS に比べて、放射性核種の検出感度と空間分解能の両面で優れ、ガンマ線のエネルギーにも依るが厚い CsI シンチレータ程感度と空間分解能が良くなることがわかった。この結果より、特に低放射能による HLI が可能になるため、生体内の極微量放射能集積の検出能の向上や実験動物の放射線被ばくの低減を図ることが可能となる。さらに、I-125 や Tc-99m などのガンマ線のみを放出する放射性核種によるラジオルミネセンスイメージング (RLI) にも適用できるので、既存の医療用放射性薬品も含めた多種に渡る放射性分子プローブイメージングへの応用も期待できる。

< 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

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