

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18049

研究課題名（和文）最先端宇宙観測技術による放射性薬剤の生体内可視化に向けた高感度撮像システムの開発

研究課題名（英文）Development of high-sensitivity imaging system for in vivo visualization of radio-pharmaceuticals using cutting-edge space observation technology

研究代表者

桂川 美穂 (Katsuragawa, Miho)

東京大学・カブリ数物連携宇宙研究機構・特任研究員

研究者番号：70845271

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、生体内からのX・ガンマ線を高い感度で撮像するため、2mm厚のテルル化カドミウム半導体検出器を用いた新しい高感度イメージャを開発した。この検出器は、これまでの0.75mm厚検出器と比べて140keVのX線に対しての約2倍の検出感度を持つ。また、傾斜した隔壁を持つダイバージェンス平行ホールコリメータの開発も進め、システムの視野の拡大や高感度化を図るとともに、システムの性能評価を進めた。さらに、厚型化や複数素子、コリメータの改良に合わせて解析アルゴリズムを最適化し、複数核種同時定量撮像のための解析手法を確立した。ファントムや小動物を用いた実証実験でその有用性を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内に投与された薬剤が集積する位置やその分布の時間変化を知ることは創薬において非常に重要な情報である。本研究で開発したイメージャは、生体内に投与された薬剤からのX線・ガンマ線を高い感度で検出できるため、生体内での薬剤の動態を定量的に可視化することができる。At-211のように生体内への投与量が制限されていたりX線の放出確率が小さい核種の撮像においても有効である。この装置であれば、前臨床実験において治療効果や副作用を検証するための動態研究に大きく貢献できるであろう。また、本研究で開発したシステムは簡便で撮像時間も短縮できるため、薬剤のスクリーニングの効率化も期待できる。

研究成果の概要（英文）：For imaging of X-ray and gamma-ray within the body, we developed a new imager with a 2mm-thick cadmium telluride semiconductor detector. The detector has approximately twice the efficiency of a 0.75mm-thick device for 140 keV X-ray. We also developed a diverging parallel-hole collimator, which has high efficiency in a wide field of view, and examined the system performance. We optimized the analysis algorithm and developed a method for simultaneous multi-nuclide imaging. We were able to confirm its usefulness in a demonstration experiment using phantoms and small animals.

研究分野：物理学

キーワード：半導体検出器 平行コリメータ スペクトル解析 分子イメージング

※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。

## 1. 研究開始当初の背景

近年、核医学で重要な課題の一つである難治性のがんの治療方法として注目を集めているのが、標的アルファ線治療である (Ogawa et al. 2015)。アルファ線放出核種を用いたこの治療法は、飛程の短いアルファ線を利用して、正常組織へのダメージを抑えつつ難治性がんの腫瘍だけを集中的に攻撃する新しい治療法である。アルファ線放出核種の一つである At-211 は、アルファ線による治療だけでなく、硬 X 線による体内動態の画像化が可能のため実用化への期待も高い。すでに、難治性甲状腺がんに対してアスタチン化ナトリウム (NaAt) が腫瘍抑制効果を発揮することが明らかになっている (Watabe et al. 2019)。しかし、At-211 は I-125 や In-111 など他の放射性核種と比べて生体内への投与量は制限され、X 線の放出確率も小さいため生体内の動態を定量的にイメージングすることが難しいのが現状である。

前臨床において生体内の薬剤の撮像や定量に用いられる従来の Single photon emission computed tomography (SPECT) 装置は、シンチレーターとマルチピンホールを組み合わせたものが主流である。シンチレーターは、10%程度のエネルギー分解能と 0.5-1 cm 程度の位置分解能である。しかし、我々がこれまで次世代の高感度硬 X 線観測を開拓するために開発を進めてきた CdTe 半導体検出器は、3% 程度の高いエネルギー分解能と 250  $\mu\text{m}$  という高い位置分解能を持つ (T. Takahashi et al. 1998, S. Watanabe et al. 2009)。高いエネルギー分解能は、生体内からの散乱によるバックグラウンド成分の影響を抑えることができたため微弱な信号でも計測が可能になり感度の向上が期待できる。また、高い位置分解能は生体内の微細な構造の可視化を可能とする。本研究では、CdTe 半導体検出器の特性を生かして、従来の SPEC 装置より高感度な撮像システムを確立する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、宇宙観測用の CdTe 半導体検出器を核医学の分子イメージングへ応用し、At-211 のような信号の弱い放射性プローブの体内動態を可視化する高感度な硬 X 線イメージャーシステムを構築することである。また、医学研究者と協力して実験を進めることで、装置開発と薬剤開発の垣根を超えた新しい枠組みを確立し、がん治療の発展を促進させることを目的としている。

## 3. 研究の方法

本研究では、(1) CdTe 半導体素子と平行コリメーターを用いた高感度な硬 X 線イメージャーと解析アルゴリズムの開発を行う。また、医学研究者の協力のもと (2) At-211 と実験用小動物を用いた撮像を行い、開発した装置の有用性を実証する。

(1) 2mm 厚 CdTe 両面ストリップ検出器 (CdTe-DSD、図 1) のエネルギー校正やエネルギー分解能、位置分解能、一様性など性能評価を行う。平行コリメーターと組み合わせたイメージャーを開発し、応答を調べるとともに解析アルゴリズムの開発を行う。

(2) 2次元構造を持つファントムに I-125 や At-211 などの非密封放射線源を注入して撮像し、装置のイメージング性能を検証する。At-211 投与直後からの体内動態を可視化し、検出器の性能の高さを実証する。

## 4. 研究成果

(1) 2mm 厚 CdTe-DSD の性能評価を行い、エネルギー校正を行った。X 線が CdTe 結晶に入射し、相互作用によって生成されたホールと電子は電場に従ってそれぞれの電極へドリフトされる。ドリフトの過程で電荷は拡散やトラップによって電荷収集効率が低下し、エネルギースペクトルの輝線は低エネルギー側に膨らみ、テール構造を作る (図 2A 矢印)。このテール構造はエネルギー分解能の低下を招く。また、厚い結晶では、電子よりも移動度が低いホールの電荷収集効率の低下が顕著であり、アノードのスペクトル性能は高エネルギーのイベントほど悪い (図 2A 赤線)。エネルギー分解能の劣化を抑えつつ光子情報を再構成するため、エネルギーを補正するアルゴリズムを構築した (図 2B)。両面のエネルギー差と平均の関係から光子のエネルギーを決定することで、テール構造を減らしエネルギー分解能を改善することができた。

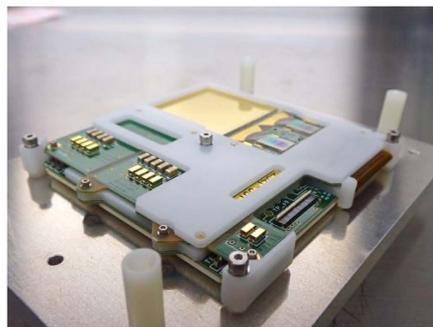


図 1: 2mm 厚両面ストリップ検出器 CdTe-DSD

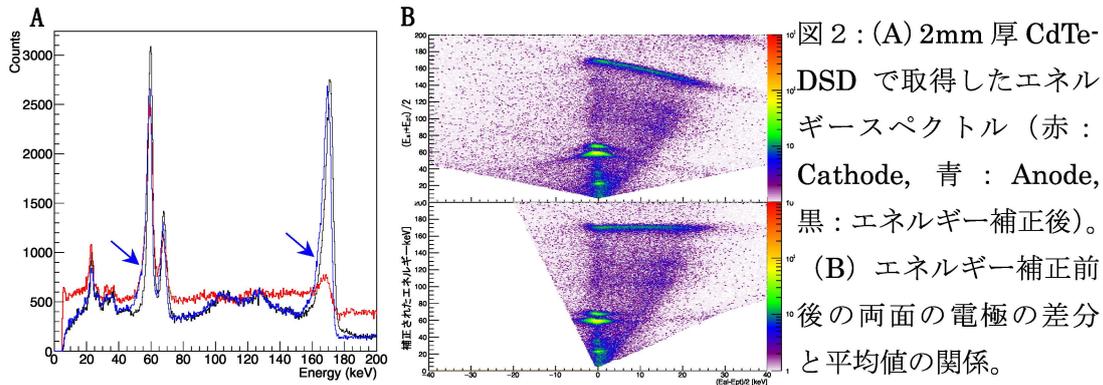


図 2 : (A) 2mm 厚 CdTe-DSD で取得したエネルギースペクトル (赤 : Cathode, 青 : Anode, 黒 : エネルギー補正後)。(B) エネルギー補正前後の両面の電極の差分と平均値の関係。

(2) 薬物動態の定量化のための解析アルゴリズムを開発するため、スペクトルフィッティングによってバックグラウンドや核種ごとの輝線を分離するアルゴリズム開発を行った。2mm 厚 CdTe-DSD の性能評価と並行してアルゴリズム開発を進めるため、0.75mm と平行コリメータを組み合わせた試作検出器でファントムを撮像し、アルゴリズムの開発を行った。エネルギースペクトルにスペクトルモデルをフィッティングし、パラメータの最適値から画像を差し引きすることで核種ごとに分離し、放射量を推定するコードを開発した。前臨床の創薬で一般的に使用される 2 つの核種 (I-111 と I-125) を用いてファントムを生成し、開発したアルゴリズムによってそれぞれの核種とバックグラウンド成分の画像を分離、定量することに成功した (図 3)。スペクトルモデルは、輝線放射を仮定した複数のガウシアンとバックグラウンド成分としての 1 次関数を組み合わせている。今後は、ガウシアンで仮定している検出器の応答をシミュレーションから計算し、応答関数を最適化することが必要である。

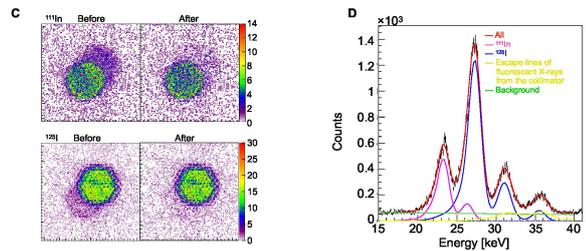


図 3 : 平行コリメータと 0.75mm 厚 CdTe-DSD を組み合わせた検出器で複数核種同時定量イメージング手法の実証実験を行った結果。(左) I-111 と In-125 を核種ごとに分離する前後の画像。(右) スペクトルモデルをフィッティングしたエネルギースペクトル。(Katsuragawa et al .2023)

### (3) 大面積イメージャの開発

2mm 厚 CdTe-DSD と平行コリメータを組み合わせた大面積イメージャの開発を行った。CdTe-DSD を 2 つ並べて撮像領域 64mmx32mm とし、隔壁に傾斜をつけたダイバージング型の平行コリメータを開発したことで、視野は 80mmx40mm 程度まで拡張された。これによって、マウスの全身撮像が可能となり、小動物用全身撮像プラナーカメラの開発に成功した。Ba-133 密封線源を用いてイメージャの一様性を検証し、カウント数の揺らぎは同一平面で 3% 以下であることがわかった。これは生体内撮像には十分一様であるといえる。また、非密封線源とデレンゾファントムを用いて空間分解能を調べ、想定通りの分解能を有していることを確認した。本研究の目的である At-211 を用いてカウント値から放射量を計算するための検量線を作成し、At-211 に対しても撮像能力があることを確かめた。

(4) 実証実験として、小動物と非密封線源を用いた撮像実験を実施した。開発したアルゴリズムと平行コリメータの撮像能力を調べるため、先行して試作検出器による動態撮像実験を行った。腫瘍 4T1-NIS を移植したマウスに NaI を尾静脈注射し、生体内の I-125 の分布の経時変化を 10 分単位で画像化し、腫瘍や甲状腺への集積を定量することができた (Katsuragawa et al. 2023)。このように動態撮像の手法を確認したのち、2mm 厚 CdTe-DSD とダイバージングコリメータを用いた小動物用全身撮像プラナーカメラでの小動物撮像実験を行った。マウスに腫瘍 4T1-NIS を移植し、NaAt を尾静脈注射し、薬物動態の撮像をおこなった。時間とともに腫瘍や胃、甲状腺など NIS の多く発現する場所へ At が集積する様子を捉えることに成功した。また、1 分という短時間でも At の分布が変化していく様子を捉えることができ、カメラの感度の高さを実証することができた。

試作検出器に関しては、Katsuragawa et al .2023 で報告済みである。また、2mm 厚 CdTe-DSD とプラナーカメラについては現在論文を執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 柳下 淳、桂 川 美穂、武田 伸一郎、高橋 忠幸	4. 巻 785
2. 論文標題 宇宙観測技術の核医学における分子イメージングへの展開	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 6-10
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 桂川美穂、武田伸一郎、柳下淳、織田忠、高橋忠幸	4. 巻 48
2. 論文標題 宇宙から核医学へ -宇宙観測技術で生体内を“見る”-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 放射線	6. 最初と最後の頁 -
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 Katsuragawa Miho, Yagishita Atsushi, Takeda Shin'ichiro, Minami Takahiro, Ohnuki Kazunobu, Fujii Hirofumi, Takahashi Tadayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 CdTe XG - Cam: A new high - resolution x - ray and gamma - ray camera for studies of the pharmacokinetics of radiopharmaceuticals in small animals	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mp.17124	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 —

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of a high-sensitivity CdTe semiconductor imager with a parallel-hole collimator
3. 学会等名 9th Conference of New Developments In Photodetection (NDIP20) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桂川美穂
2. 発表標題 小動物イメージングのための高感度硬X線カメラの開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of a hard X-ray camera for pharmacokinetic study in small animals, 13th Congress of the world Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB)
3. 学会等名 13th Congress of the world Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of an in vivo imaging system with parallel-hole collimator for pharmacokinetic study
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of a hard X-ray camera for pharmacokinetics research of radiopharmaceuticals in small animals
3. 学会等名 2022 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桂川美穂
2. 発表標題 小動物At-211イメージングのための高感度カメラの開発
3. 学会等名 第17回 日本分子イメージング学会 学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of a high-sensitivity X-ray imager for At-211 imaging
3. 学会等名 World Molecular Imaging Congress (WMIC) 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 Development of the X-ray planer camera for pharmacokinetics study of At-211 in small animals
3. 学会等名 The 11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa
2. 発表標題 X-ray detectors and imaging for nuclear medicine
3. 学会等名 X-ray Detector Technologies for Physics (XDEP) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------