

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82502

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19936

研究課題名（和文）量子PET（Q-PET）への挑戦

研究課題名（英文）A challenge to Quantum-PET（Q-PET）

研究代表者

山谷 泰賀（Yamaya, Taiga）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・次長

研究者番号：40392245

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：PET薬剤から放出される陽電子の一部は、電子と対消滅する前に、ポジトロニウム（Ps）を形成する。陽電子と電子のスピンが平行なPsをオルソ・ポジトロニウム（o-Ps）、反平行なPsをパラ・ポジトロニウムといい、その生成比は3:1である。o-Psが対消滅光子ペアに変わるまでの寿命は、周辺の電子密度等によって変化する。我々は水中のo-Ps寿命が酸素分圧と直線関係にあることを発見した。そこで本研究では、Psを新たなバイオマーカーとする「量子PET」の実現を目指した。その第一の応用例は、腫瘍の酸素濃度の画像化である。本研究では、量子PET実現の第一歩として、o-Ps寿命の2次元画像化実験に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線がん治療の成績は、がん組織の酸素状態に大きく依存することが知られており、治療抵抗性を示す低酸素がんには重粒子線治療が有効である。また重粒子線治療自体も、回転ガントリーにマルチオン照射法を組み合わせることにより、低酸素部位に合わせてLET（線エネルギー付与）分布を最適化する手法の実用化も進められている。このように放射線がん治療法が高度化しつつある今、腫瘍内の低酸素部位を可視化する方法が切望されている。本研究成果はこのような医学ニーズに応えるものであり、本研究を継続して、今回の二次元での実証結果を今後の3次元画像化に発展させていくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Some of the positrons emitted from PET tracers form the exotic atom positronium (Ps) before annihilating with electrons. Ps in which the spin of the positron and the electron is parallel is designated as ortho-positronium (o-Ps), and Ps in which the spin is anti-parallel is para-positronium. Their formation ratio is 3:1. The lifetime by which o-Ps annihilates to 511 keV photons depends on the surrounding electron density. We have shown that the o-Ps lifetime in water is linearly related to the oxygen partial pressure, and in this work, we aimed to realize "quantum PET (Q-PET)" using o-Ps as a new biomarker. The first application is imaging the oxygen concentration of tumors. In this work, we succeeded to demonstrate two-dimensional imaging of the o-Ps lifetime, which is the first step to realize Q-PET.

研究分野：医工学、核医学物理

キーワード：PET 陽電子 ポジトロニウム 核医学

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療における放射線治療の割合は米国では66%にも達する。放射線がん治療の成績は、がん組織の酸素状態に大きく依存することが知られており[1][2]、治療抵抗性を示す低酸素がんには重粒子線治療が有効である[3]。また重粒子線治療自体も、回転ガントリーにマルチオン照射法を組み合わせることにより、低酸素部位に合わせてLET(線エネルギー付与)分布を最適化する手法の実用化も進められている。このように放射線がん治療法が高度化しつつある今、腫瘍内の低酸素部位を可視化する方法が切望されている。針センサー(PreSens製 NTH-PSt1 など)は酸素分圧を mmHg 単位で計測できる唯一の方法だが、計測箇所は限られ侵襲性も高い。一方、<sup>18</sup>F-FMISO などの低酸素 positron emission tomography (PET) マーカーの研究も進んでいるが、検査薬の分布を診断の原理とする PET では、血管新生によるファクターを排除できないため、酸素状態を定量化することは原理的にできなかった。

### 2. 研究の目的

核種から放出された陽電子は、周囲の電子と対消滅し 511keV 放射線ペアになる。これを同時計数の原理で計測し、放射能分布を画像化するのが PET である。体内で放出された陽電子の約 3 割は、陽電子と電子のスピンの平行なオルト-ポジトロニウム(o-Ps)を形成する[4]。そして、周囲のスピンの平行な電子をピックアップしたり、酸素分子など不対スピンを有する常磁性物質とスピン交換反応したりすると、消滅して 511keV 放射線ペアとなる。本研究では、陽電子が 511keV 放射線ペアに変わるまでのわずかな時間差(Ps 寿命)をがん酸素状態などの診断情報として使う量子 PET(Q-PET)のコンセプトを提案し、その実現可能性を明らかにすることを目的とした。本研究の立案の元となったフィージビリティ研究として、<sup>22</sup>Na(1275keV 即発γ線を出す半減期 2.6 年の陽電子放出核種)水溶液の酸素分圧を変えて Ps 寿命を実測したところ、酸素分圧と Ps 寿命に線形性があることが分かっている[5]。低酸素状態(～6 mmHg)と健常状態(～40 mmHg)とを十分に弁別できる精度であった。

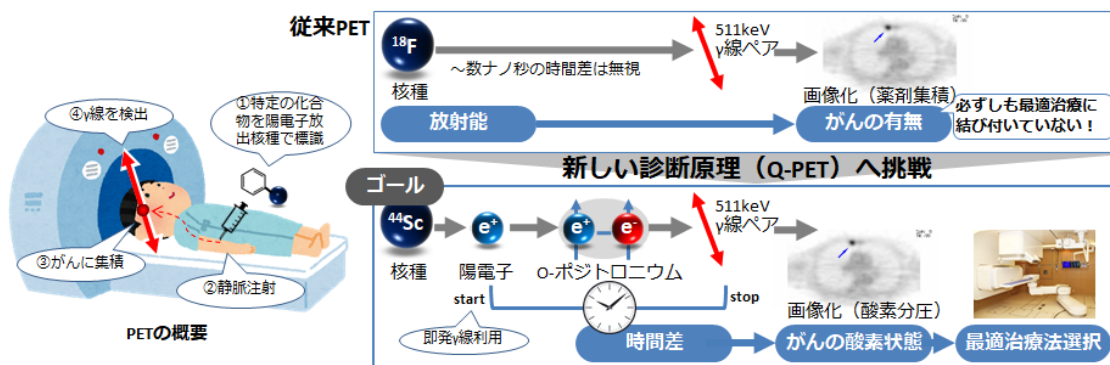


図1 本研究が目指す「量子 PET (Q-PET)」コンセプト

### 3. 研究の方法

#### (1) Ps 寿命 2D イメージング

PET 検出器ペアのシステムを試作した。検出器は、 $4.2 \times 4.2 \times 10 \text{ mm}^3$  の lutetium fine silicate (LFS) シンチレータを  $12 \times 12$  でアレイ化し、受光面サイズ  $4 \times 4 \text{ mm}^2$  の MPPC アレイに 1 対 1 で結合した。エネルギー、時間、位置情報をリストモード形式で記録することができ、time-of-flight (TOF) 時間分解能は 250 ps である。この検出器ペアを 10 cm の距離で対向する向きに置いた(図 2 (左))。線源は、半減期の短い <sup>44</sup>Sc はまだ入手が容易でないことから、<sup>22</sup>Na を使用した。薄膜状の <sup>22</sup>Na 線源 2 つを Ps 寿命が既知の 2 種類の標準物質 (Ps 寿命  $1.62 \pm 0.05 \text{ ns}$ 、 $2.10 \pm 0.05 \text{ ns}$ ) [6][7]で各々挟んだ。線源の放射能が弱いため(約 1 MBq)、その代わりに測定時間を長くした(1 時間)。測定データから即発ガンマ線(1275keV)と 511keV 同時計数の三重同時計数事象を抽出し、まず 511keV 同時計数から放射能分布画像を作成した。その画像の各点において、1275keV と 511keV 消滅光子の検出時刻差スペクトル(Ps 寿命スペクトル)を取得し、Ps 寿命を計算した。

#### (2) 時間分解能の改善

量子 PET の実現に向けて、PET 検出器の時間分解能を高める技術について研究した。放射線は、シンチレータで微弱な可視光に変換されるが、シンチレータや受光素子自体の高速化については要素技術が成熟しつつある今、シンチレーション光が受光素子に届くまでの時間差を短くす

ることに主眼を置いた。具体的には、シンチレータの表面状態と遮光材について検討した。シンチレータの表面状態については、通常の鏡面研磨と化学研磨（薬品による表面平滑化処理）の二択に加えて、鏡面研磨のあと一面のみやすり処理で粗面にする場合（1面粗面）と、1面の半分のみ粗面にする場合（1/2面粗面）も検討した（図3（左））。表面が鏡面だと、シンチレーション光が受光素子に到達するまでの光路長が長くなり、時間分解能が悪くなると予想した。この表面状態最適化の実験においては、シンチレータはGFAGを選択した。遮光材については、鏡面状シートのESRフィルム、拡散シートのLumirror（ルミラー）またはTeflon（テフロン）テープの中から、もっともTOF時間分解能を短くできる素材を調査した（図4（上））。テフロンは反射率がやや低いため、1重巻き（1L）と2重巻き（2L）も比較した。遮光材最適化の実験では、化学研磨のfast LGSOシンチレータを使った。

#### 4. 研究成果

##### (1) Ps 寿命 2D イメージング

図2（中）に放射能画像、図2（右）にPs寿命画像を示す。得られたPs寿命の値はそれぞれ $1.64 \pm 0.05$  nsと $2.10 \pm 0.07$  nsであり、両方とも認証値と不確かさの範囲内で一致した。

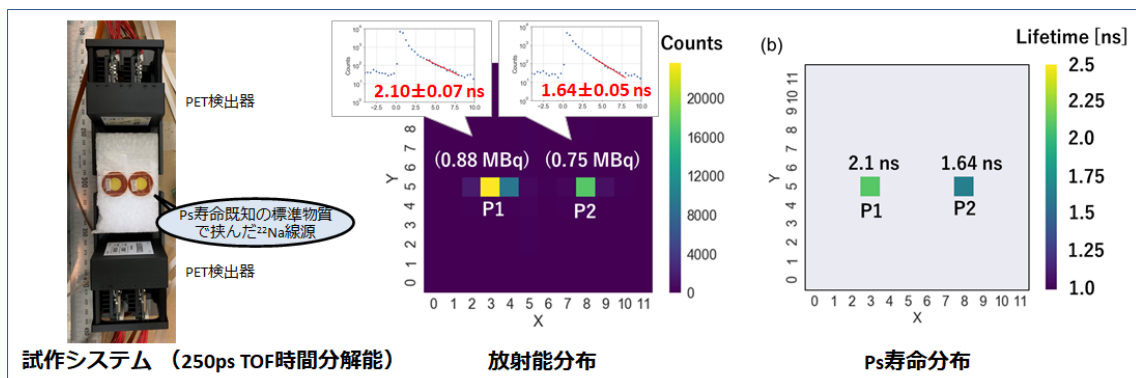


図2 Ps 寿命 2次元イメージングを実証したデモンストレーション結果

##### (2) 時間分解能の改善

シンチレータの表面状態については、全面機械研磨が最も悪く TOF 時間分解能は 220 ps であった。最も時間分解能に優れたのが機械研磨+1面粗面（202 ps）、続いて全面化学研磨（203 ps）であり、両者は僅差であった（図3（右））。一方、手作業が主体となる機械研磨に対して、薬品につけるだけの化学研磨はコスト面で有利である。よって、製造コストも考慮すると、全面化学研磨が最適解であると言える。遮光材については、ESR フィルムが最も性能に優れており、ESR + fast LGSO シンチレータ（全面化学研磨）で 181 ps の TOF 時間分解能が得られた（図4（下））。181 ps の TOF 時間分解能は、2.7 cm の位置分解能に相当する。これは、TOF 時間分解能の世界最高値を誇るシーメンス社製最新 PET 装置の 214 ps を超える優れた結果である。

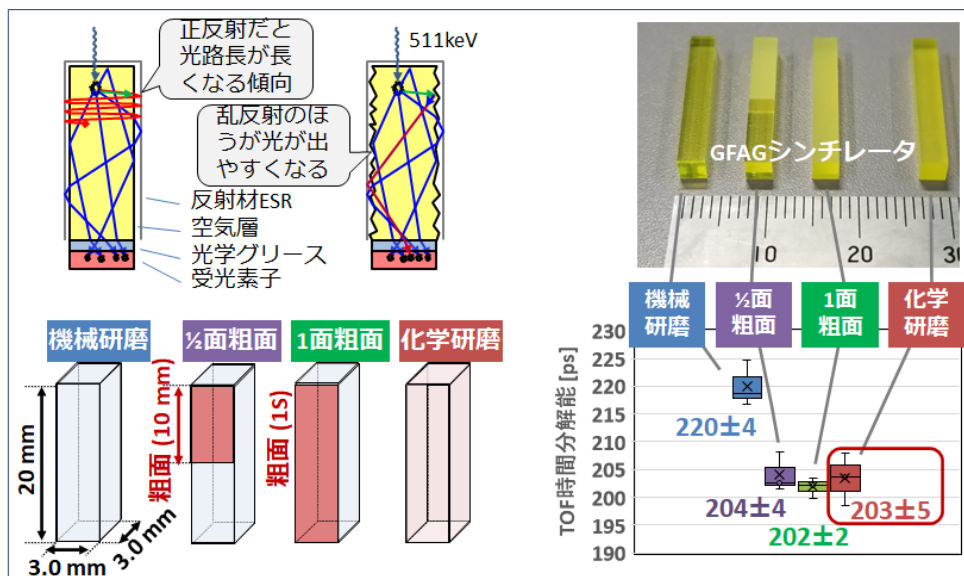


図3 シンチレータ表面状態の最適化実験。化学研磨で203 psを得た（GFAGシンチレータ）。

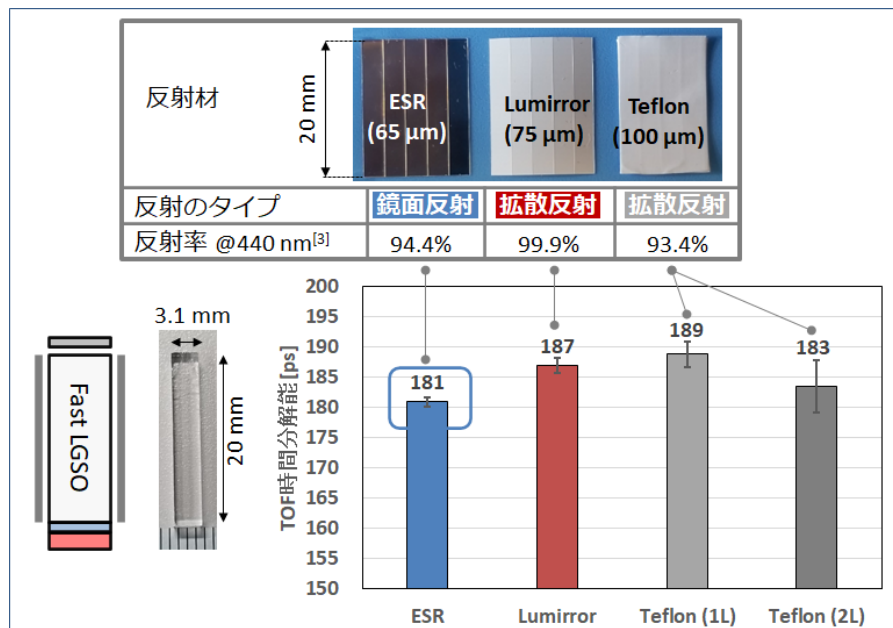


図4 遮光材の最適化実験。ESR フィルムで 181 ps を得た (化学研磨の fast LGSO シンチレータ)。

<引用文献>

- [1] J. M. Brown & W. R. William, "Exploiting tumor hypoxia in cancer treatment," Nature Rev. Cancer, vol. 4, pp. 437–447, 2004.
- [2] M. R. Horsman, et al., "Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome," Nature Rev. Clin. Oncol., Vol. 9, pp. 674–687, 2012.
- [3] T. Nakano, et al., "Carbon beam therapy overcomes the radiation resistance...", Clin Cancer Res., 12, pp. 2185-90, 2006.
- [4] P. Moskal, et al., "Positronium in medicine and biology," Nature Reviews Physics, 1, p. 527, 2019.
- [5] K. Shibuya, et al., "Oxygen sensing ability of positronium atom for tumor hypoxia imaging," Commun. Phys. 3, 173, 2020.
- [6] K. Ito et al., "Interlaboratory comparison of positron annihilation lifetime measurements for synthetic fused silica and polycarbonate," J. Appl. Phys. 104, 026102 2008.
- [7] Industrial Material CRMs (<https://unit.aist.go.jp/nmij/english/refmate/crm/20.html>).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kang Han Gyu, Tashima Hideaki, Nishikido Fumihiko, Akamatsu Go, Wakizaka Hidekazu, Higuchi Makoto, Yamaya Taiga	4. 巻 66
2. 論文標題 Initial results of a mouse brain PET insert with a staggered 3-layer DOI detector	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physics in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 215015 ~ 215015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/ac311c	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 Shibuya Kengo, Saito Haruo, Tashima Hideaki, Yamaya Taiga	4. 巻 67
2. 論文標題 Using inverse Laplace transform in positronium lifetime imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physics in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 025009 ~ 025009
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/ac499b	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 S. Takyu, H. Tashima, K. Shibuya, F. Nishikido, M. Takahashi, T. Yamaya
2. 発表標題 Initial Demonstration of Quantum PET: 2D Positronium Lifetime Imaging Using a Pair of TOF Detectors
3. 学会等名 virtual 2021 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. G. Kang, F. Nishikido, E. Yoshida, T. Yamaya
2. 発表標題 Effects of Reflector Materials on the CTR of a TOF-PET Detector with Fast-LGSO Crystal
3. 学会等名 virtual 2021 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. G. Kang, K. Kamada, A. Yoshikawa, F. Nishikido, T. Yamaya
2. 発表標題 Optimization of GFAG Crystal Surface Treatment for SiPM Based Clinical TOF PET Detector
3. 学会等名 virtual 2021 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田久創大, 田島英朗, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, 高橋美和子, 山谷泰賀
2. 発表標題 量子PETの初期検討: ポジトロニウム寿命の2次元画像化
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田久創大, 田島英朗, 澁谷憲悟, 錦戸文彦, 高橋美和子, 山谷泰賀
2. 発表標題 量子PETの初期実証: ポジトロニウム寿命の2次元画像化
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 情報処理装置、記録媒体及びプログラム	発明者 澁谷憲悟, 齋藤晴雄, 山谷泰賀, 田島英朗	権利者 東京大学、量子 科学技術研究開 発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-113791	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

次世代PET研究報告書  
<https://www.nirs.qst.go.jp/usr/medical-imaging/ja/study/main.html>

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	澁谷 憲悟  (Shibuya Kengo)  (20415425)	東京大学・大学院総合文化研究科・助教   (12601)	令和4年5月31日付けで退職し、科研費の応募資格を喪失。
研究分担者	高橋 美和子  (Takahashi Miwako)  (00529183)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員   (82502)	

	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
研究協力者	田久 創大  (Takyu Sodai)		
研究協力者	田島 英朗  (Tashima Hideaki)		
研究協力者	錦戸 文彦  (Nishikido Fumihiko)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	カン ハンギョ  (Kang Han Gyu)		
研究協力者	清川 実穂  (Kiyokawa Miho)		

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