

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：82502

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19949

研究課題名（和文）世界初のPET-SPECT-MRI同時イメージング法（PESM）への挑戦

研究課題名（英文）Challenges to the world's first simultaneous PET-SPECT-MRI imaging method

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・放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部・グループリーダー（定常）

研究者番号：40392245

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：分子イメージング研究分野において、PETやSPECT、MRIなどが進歩してきたが、それらの組み合わせ手法については十分に研究されてこなかった。そこで本研究では、世界初となる実験小動物用PET-SPECT-MRI同時イメージング法の実現に向けて、鍵となる高磁場MRI内で動作する小型・高解像度PET-SPECT兼用検出器の開発に挑戦した。具体的には、PET検出器のシンチレータ（放射線感受部）内部にて放射線のコンプトン散乱現象を計測・解析して、SPECT核種からの単一ガンマ線の入射方向も特定できるようにすると共に、小動物用MRIに適用できるよう検出器の小型化を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PET、SPECTおよびMRIの同時撮像が出来れば、高精細MRI画像に、複数のトレーサーによる生体内分子動態情報（血流、エネルギー代謝、レセプター、伝達物質等）の完全同時評価が加わるようになる。例えば、脳血流変化と神経活動の関連付けや、再生治療細胞の生体内位置と治療効果の同時取得など、特異的な生体機能を多角的に評価することが可能になり、サル等を使った賦活実験で脳機能の解明や薬物動態イメージングによる創薬研究の推進が期待される。

研究成果の概要（英文）：In a field of molecular imaging research, progress has been made for each modality such as PET, SPECT and MRI, but a potential of combining these modalities has not been studied well. Therefore, this work aimed at realization of combined PET/SPECT/MRI for small animals. Challenges made in this work were the realization of a Compton-PET system and the development of a compact depth-of-interaction (DOI) type detector.

研究分野：医用画像工学

キーワード：PET SPECT MRI 核医学 コンプトンカメラ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Positron emission tomography (PET)や single photon emission computed tomography (SPECT)は、診療にとどまらず、実験小動物から臨床試験までをカバーする分子イメージング研究において不可欠な手法となった。特に近年は、PET と MRI の同時撮像などマルチモーダル同時イメージング法が注目されているが、同一視野を、PET、SPECT および MRI で同時撮像する方法はまだ実現されていない。もし、PET、SPECT および MRI の同時撮像が出来れば、高精細 MRI 画像に、複数のトレーサーによる生体内分子動態情報(血流、エネルギー代謝、レセプター、伝達物質等)の完全同時評価が加わるようになる。例えば、脳血流変化と神経活動の関連付けや、再生治療細胞の生体内位置と治療効果の同時取得など、特異的な生体機能を多角的に評価することが可能になり、サル等を使った賦活実験で脳機能の解明や薬物動態イメージングによる創薬研究の推進が期待される。

2. 研究の目的

そこで本研究では、次世代創薬のための分子イメージング基盤として切望される、世界初となる実験小動物用 PET-SPECT-MRI 同時撮像の実現に向けて、鍵となる MRI 内で動作する小型・高解像度 PET-SPECT 兼用検出器の開発に挑戦した。

3. 研究の方法

(1) PET-SPECT 同時撮影の実現

PET は陽電子放出核種から約 180 度方向に同時発生する 511keV の放射線を同時計測する。一方で、通常の SPECT は、単一ガンマ線放出核種からのガンマ線入射方向をコリメータで限定するため、PET を兼ねることができない。そこで、コリメータを使わずにガンマ線入射方向を特定できるコンプトンカメラの方法で SPECT 核種を画像化することとし、PET 兼コンプトンカメラの検出器を新規開発した。

(2) MRI ボア内設置可能な小型検出器開発

例えば、市販の 7T 高磁場小動物用 MRI 装置 (Bruker 製 BioSpec70/30USR) へ PET 兼コンプトンカメラの検出器を適用する場合、ボア内空きスペースは内径 20cm の傾斜磁場コイルと外径 13cm の RF コイルの間の幅 3.5cm のリング状の空間に限られる(他機種もほぼ同様)。そこで、開発する検出器は高さ 3.5cm 以下にする必要があるが、コンプトンカメラは散乱検出器と吸収検出器を通常離しておくため、3.5cm 以下の実装は不可能とも言える。そこで、放射線感受部であるシンチレータの深さ方向にも位置弁別可能な depth-of-interaction (DOI)検出の方法に着目し、1mm 台にまで解像度を高めた DOI 検出器を開発した。DOI 検出器はコンプトンカメラを兼ねることができる。

4. 研究成果

(1) PET-SPECT 同時撮影の実現

PET とコンプトンカメラを兼ねるイメージングシステムを開発した。具体的には、通常の PET 検出器リングの内側に、もう一つ検出器リングを追加する(図 1(a))。追加した検出器リングを散乱検出器(S)、外側の PET 検出器リングを吸収検出器(A)と見なすことで、コンプトンカメラとして画像化することができるようになる。また、消滅放射線に対しては、A-A の同時計数のほか、S-S の同時計数や S-A の同時計数も可能である。

WGI の原理実証のため装置を試作した(図 1(b))。吸収検出器は、別プロジェクトで開発した「OpenPET」の検出器 160 個を再利用して、直径 66 cm のリング状に並べた。検出器の方式は、放射線をシンチレータで微弱な蛍光に変換するシンチレーション検出器である。具体的には、我々独自の depth-of-interaction (DOI) 検出器であり、 $2.8 \times 2.8 \times 7.5 \text{ mm}^3$ の珪酸ガドリニウム(GSO)結晶を $16 \times 16 \times 4$ 段に配置したシンチレータブロックを、64 チャンネルのフラットパネル光電子増倍管に光学結合している。1 周 40 個の検出器から構成される検出器リングを体軸方向に 4 つ並べて、214 mm の体軸方向視野を確保した。

散乱検出器もシンチレーション検出器タイプであるが、今回新規開発した。設計のポイントは、コンプトン散乱角の計算精度を高くするためできる限りエネルギー分解能を高めること、1 MeV 前後のガンマ線に対してなるべくコンプトン散乱の確率が高くなるようにすること、散乱ガンマ線が(そのまま吸収検出器に向かうよう)なるべく相互作用せずに抜けること、の 3 つである。計算機シミュレーションの結果、発光量に優れるガドリニウムアルミニウムガリウムガーネット(GAGG)結晶($0.9 \times 0.9 \times 6.0 \text{ mm}^3$)を 24×24 に並べたブロックを、薄いシリコンフォトマル(3.2 mm ピッチの 8×8 MPPC アレイ)と組み合わせることとした。1 周 10 個の検出器で構成された直径 10 cm の検出器リングを 2 つ並べて、52 mm の体軸視野を得た。

データ収集は、すべての相互作用イベントを記録した後、ソフトウェア上で同時計数やコンプトン散乱の判定をする方式である。PET モードでは、消滅放射線の同時計数イベントのみを抽出し、コンプトンカメラモードでは、散乱検出器でコンプトン散乱して吸収検出器で光電吸収したイベントのみを抽出する。そして、list-mode ordered-subset expectation-maximization (LM-OSEM)法を用いて画像再構成を行った。

そして、 ^{89}Zr 投与マウスの撮像試験を行った。 ^{89}Zr は約 3 日の長い半減期を持つため、次世代

核医学を担う核種の一つとして期待されている。半減期約 2 時間の ^{18}F は、動態の早い糖代謝検査などにはちょうどよかったが、時間のかかる抗体反応に着目した新しい腫瘍イメージングの実現のためにはより長い半減期が求められている。一方で、 ^{89}Zr は、陽電子放出よりも約 4 倍の頻度で 909 keV ガンマ線を放出する。 ^{89}Zr がおもしろいのは、同じ分布が PET でもコンプトンカメラでも計測できることである。よって、コンプトンカメラが PET の限界を超えられるのかどうかを検証する試金石となろう。

9.8 MBq のシュウ酸ジルコニウム-89 (^{89}Zr) を正常マウスに投与してから 22 時間後に、1 時間計測した。 ^{89}Zr のコンプトンカメラ計測はおそらく我々が世界初だと思われるが、コンプトンカメラ開発の先行研究において、既存 SPECT 核種のマウスイメージングの報告はいくつかある。しかし、先行研究のコンプトンカメラの画像は、既存の PET や SPECT の画質には到底及ぶレベルではなかった。

我々の結果を図 2 に示す。 Zr は骨に集まるのが知られており、PET モード (解像度が最も高い S-S 同時計数の結果を表示) では、マウス骨格が明瞭に画像化されている。そして驚くべきことに、コンプトンカメラモードでも、PET モードに近い画質の画像を得ることができた。

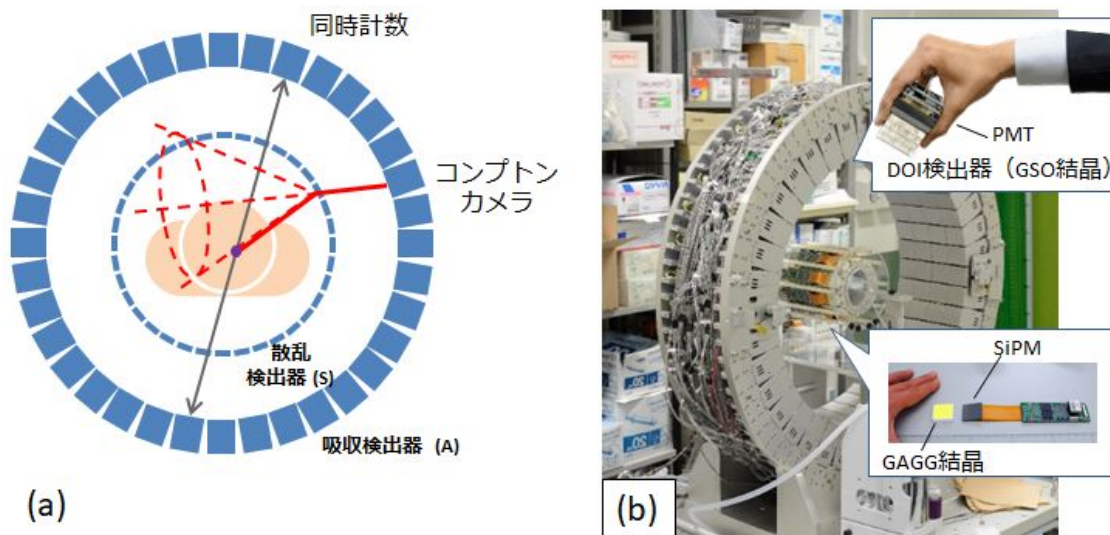


図 1 開発した PET-SPECT 同時撮影法の原理図(a)と開発した試作機(b)。吸収検出器 (A) を兼ねる PET 検出器リングの内側に、コンプトン散乱事象検出のための散乱検出器 (S) を挿入し、PET にコンプトンカメラ機能を追加した。

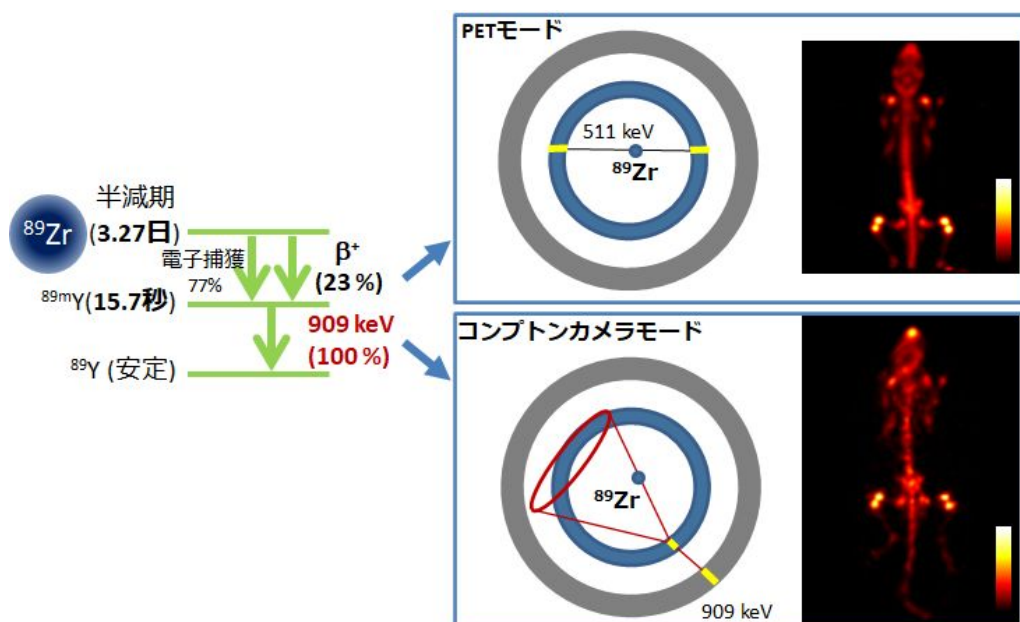


図 2 9.8 MBq のシュウ酸ジルコニウム-89 (^{89}Zr) を投与 22 時間後の正常マウスを 1 時間試作機で計測した結果。同じ計測データから、PET モードとコンプトンカメラモードの画像を作ることができる。PET モード (上) に迫る画質を示した世界初となる 909 keV ガンマ線のコンプトンカメラ画像 (下)。

(2) MRI ボア内設置可能な小型検出器開発

上記技術を MRI 内に設置し、MRI との相互干渉を抑えるためには、コンプトン・PET 複合機を非磁性体にて構成し、RF シールドを念入りに施すことに加えて、限られた MRI ボア内に設置できるよう小型化する必要がある。そこで、高解像度の DOI 検出器を開発し、一つの DOI 検出器で散乱検出器と吸収検出器を兼用できるようにした (図 3)。

近年、SSLE (subsurface laser engraving) により、セグメント化結晶配列の効率的かつ精密な加工が可能となった。SSLE では、超微細な亀裂の層を結晶内に生成することで、光学的な拡散層として機能し、光を散乱させたり反射させたりするようにできる。我々は、SSLE によってセグメント化されたクリスタルバーによって構成された両端読み出しの DOI 検出器を開発した。サイズが $3 \times 3 \times 20 \text{ mm}^3$ と $1.5 \times 1.5 \times 20 \text{ mm}^3$ の 2 種類のクリスタルバーを用いて、それぞれ、DOI 7 層と 13 層、DOI 分解能 3 mm と 1.5 mm を達成することができた。さらに、サブミリレベルの空間分解能へと向上させることに注力し、SSLE の技術によって、 $1 \times 1 \times 20 \text{ mm}^3$ サイズの LYSO クリスタルバーを 12 の DOI セグメントにセグメント化することにも成功した。そして、図 4 に示すようにクリスタルバーの間は反射材とした 8×8 の結晶配列を作成した。 4×4 配列の TSV (through silicon via) MPPC (浜松ホトニクス製 S13361-2050AE-04) を 2 つ、セグメント化された結晶配列の底面と上面にセットした。MPPC の各ピクセルの有感面積は $2 \times 2 \text{ mm}^2$ であり、ピクセル間の不感領域の間隔は 0.2 mm である。

^{137}Cs 点線源を用いて検出器の上下より検出器に照射した。相互作用の位置は Anger 計算によって推定した。クリスタルバーの配列の中間の層のポジションマップとカウントプロファイルを図 4 に示す。結晶配列の中心及び端のすべてのセグメントの応答が分離し識別できていた。また、12 のセグメントも z 方向のカウントプロファイルにおいて明確に分離できていた。すなわち、サブミリメートルの空間分解能を持つ、12 段 DOI にセグメント化された $1 \times 1 \times 20 \text{ mm}^3$ のクリスタルバーを用いたプロトタイプ検出器の開発に成功した。

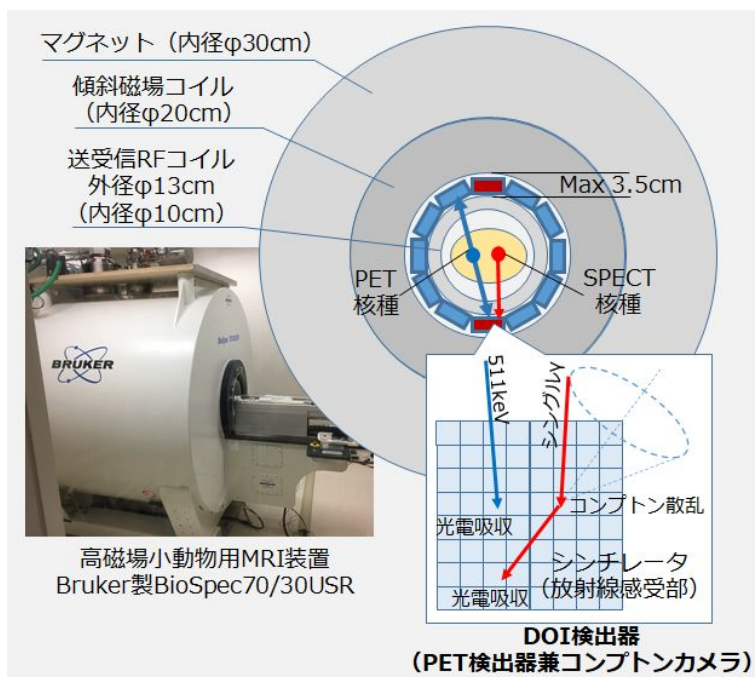


図 3 市販の小動物用 MRI 装置に組み込む PET 検出器兼コンプトンカメラ (DOI 検出器)。

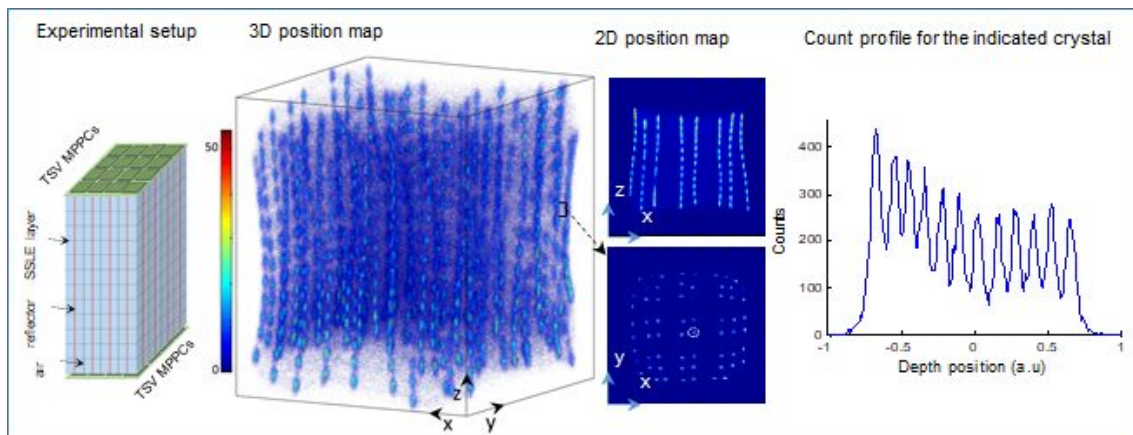


図4 12段 DOI をレーザー加工したクリスタルバー (1.0 x 1.0 x 20 mm³) から成る DOI 検出器の開発と位置弁別性能を示すキャリブレーション結果。個々のシンチレータセグメントが分離されている。

引用文献

- Akamatsu G, Tashima G, Iwao Y, et al. Performance evaluation of a whole-body prototype PET scanner with four-layer DOI detectors. *Phys Med Biol* 2019; 64: 095014.
- Okumura Y, Yoshida E, Tashima H, et al. Sensitivity improvement in ⁴⁴Sc whole gamma imaging: simulation study. *Conf Rec 2018 IEEE NSS-MIC 2018*: M-07-077.
- Rahmim A, Cheng J, Blinder S, et al. Statistical dynamic image reconstruction in state-of-the-art high-resolution PET. *Phys Med Biol* 2005; 50: 4887-912.
- Holland JP, Divilov V, Bander NH, et al. ⁸⁹Zr-DFO-J591 for immunoPET of prostate-specific membrane antigen expression in vivo. *J Nucl Med* 2010; 51: 1293-300.
- Kabuki S, Kimura H, Amano H, et al. Electron-tracking Compton gamma-ray camera for small animal and phantom imaging. *Nucl Instr Meth Phys Res A* 2010; 623: 606-7.
- Takeda S, Odaka H, Ishikawa SN, et al. Demonstration of in-vivo multi-probe tracker based on a Si/CdTe semiconductor Compton camera. *IEEE Trans Nucl Sci* 2012; 59: 70-6.
- Motomura S, Kanayama Y, Hiromura M, et al. Improved imaging performance of a semiconductor Compton camera GREI makes for a new methodology to integrate bio-metal analysis and molecular imaging technology in living organisms. *J Anal At Spectrom* 2013; 28: 934-9.
- Kishimoto A, Kataoka J, Taya T, et al. First demonstration of multi-color 3-D in vivo imaging using ultra-compact Compton camera. *Sci Rep* 2017; 7: 2110.
- Mohammadi A, Yoshida E, Nishikido F, et al. Development of a dual-ended readout detector with segmented crystal bars made using a subsurface laser engraving technique. *Phys Med Biol* 2018; 63: 025019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Go Akamatsu, Hideaki Tashima, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Takamasa Maeda, Akram Mohammadi, Sodai Takyu, Munetaka Nitta, Fumihiko Nishikido, Harley Rutherford, Andrew Chacon, Mitra Safavi-Naeini, Eiji Yoshida, Taiga Yamaya	4. 巻 64
2. 論文標題 Performance evaluation of a whole-body prototype PET scanner with four-layer DOI detectors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phys. Med. Biol.	6. 最初と最後の頁 95014
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Akram Mohammadi, Sodai Takyu, Fumihiko Nishikido, Eiji Yoshida, Keiji Shimizu, Toshiaki Sakai, Taiga Yamaya	4. 巻 A 931
2. 論文標題 Development of a dual-end detector with TOF and DOI capabilities using crystal bars segmented by subsurface laser engraving	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nuclear Inst. and Methods in Physics Research	6. 最初と最後の頁 236-241
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 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 高橋美和子	4. 巻 50
2. 論文標題 核医学の未来を切り拓くイメージング物理研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 応用物理	6. 最初と最後の頁 269-273
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 Munetaka Nitta, Naoko Inadama, Fumihiko Nishikido, Eiji Yoshida, Hideaki Tashima, Hideyuki Kawai, Taiga Yamaya	4. 巻 2
2. 論文標題 Development of the X'tal cube PET detector with segments of (0.77mm) ³	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 564-573
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8件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 山谷泰賀
2. 発表標題 未来PET装置開発
3. 学会等名 第68回関東核医学画像処理研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yamaya
2. 発表標題 Development of next generation positron emission tomography (PET) imaging technologies
3. 学会等名 the 10th Vietnam-Japan Research & HRD Forum on Nuclear Technology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 高橋美和子, 永津弘太郎, 辻厚至, Katia Parodi
2. 発表標題 Whole gamma imaging (WGI)コンセプトの実証
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yamaya
2. 発表標題 Innovation in PET Detectors and Systems
3. 学会等名 SNMMI 2019 Annual Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yamaya
2. 発表標題 PET innovation being made by novel scintillators
3. 学会等名 SCINT2019 Conference on Scintillating Materials and their applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山谷泰賀
2. 発表標題 Next-Generation Application-Dedicated PET Systems
3. 学会等名 第1回量子線イメージング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山谷泰賀
2. 発表標題 未来PETプロジェクト-OpenPET, 頭部専用PET, そしてWGI-
3. 学会等名 JSRT 2018年度 近畿支部 秋季勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taiga Yamaya
2. 発表標題 Current Status of NIRS Imaging Physics Research
3. 学会等名 Workshop on Multiple Photon Coincidence Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

次世代PET研究報告2018 https://www.nirs.qst.go.jp/usr/medical-imaging/ja/study/pdf/QST_R_11.pdf 次世代PET研究報告2019 https://www.nirs.qst.go.jp/usr/medical-imaging/ja/study/pdf/QST_R_15.pdf
--

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	樋口 隆弘 (Higuchi Takahiro) (30739850)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
連携研究者	錦戸 文彦 (Nishikido Fumihiko) (60367117)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・主任研究員 (82502)	
連携研究者	エムディ シャハダト (Md Shahadat Hossain Akram) (30760988)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・主任研究員 (82502)	
連携研究者	小畠 隆行 (Obata Takayuki) (00285107)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・次長 (82502)	
連携研究者	齋藤 茂芳 (Saito Shigeyoshi) (40583068)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	