

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03615

研究課題名（和文）リアルタイム小型線量計による革新的個別化医療の展開

研究課題名（英文）Development of innovative personalized medicine using real-time miniature dosimeters

研究代表者

渡部 浩司（Watabe, Hiroshi）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：40280820

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、多数の小型線量計を用いた、核医学検査における革新的な内部被ばく推定法を提案し、核医学の新たな個別化医療を実現することを目的とする。各被検者個人の体格に合わせたモデルを構築し、PET検査において個々人の被ばく線量を求めることに成功した。また新たな小型線量計の開発を行い、多数の線量計の情報を一度にワイヤレスで収集できるようになった。本研究で開発した方法を用いることにより、簡便に、かつ安価に、個人の内部被ばく線量を推定できるようになるであろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、世界的に診断と治療を融合させたセラノスティクスが核医学において潮流となりつつある。セラノスティクスにおいては、各個人の核医学画像から線量を推定するが、従来の方法は、標準人を想定したモデルを利用しており、精度が高くない。また複数の撮像を必要としており、医療経済的にも好ましくなかった。本研究成果はこの状況を打破する新たな治療戦略を提供するものであり、精度の高い個別化医療を安価に提供できるようになるであろう。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is to propose an innovative method for estimating internal exposure in nuclear medicine examinations using a few number of small dosimeters, and to realize new personalized medicine in nuclear medicine. By building a model tailored to each subject's individual physique, we succeeded in determining the individual's exposure dose during PET examinations. We have also developed a new compact dosimeter, making it possible to wirelessly collect information from multiple dosimeters at once. By using the method developed in this study, it will be possible to estimate an individual's internal exposure dose easily and inexpensively.

研究分野：核医学

キーワード：内部被曝

1. 研究開始当初の背景

2017年度より厚生労働省の「医療放射線の適正管理に関する検討会」が発足され、医療被ばくの適正な管理について検討が行われた。結果、2019年3月に医療被ばく規制を含む医療法施行規則の一部を改正する省令が交付され、2020年4月1日に施行された。この法改正により、患者一人一人の医療被ばくを適切に管理することが求められるようになったが、核医学診断・治療において、さまざまな制約や困難があるため、個人の被ばく量を正確に求めているとは言い難い。また、昨今、核医学画像診断と核医学治療を組み合わせた「セラノスティクス (theranostics, 治療と診断を組み合わせる)」が、世界的な潮流となりつつある。セラノスティクスでは、個々の患者の PET や SPECT 画像から薬剤分布を予測し、核医学治療計画を実施するというもので、究極の個別化医療といわれている。しかし、PET や SPECT 撮像は、薬剤投与後、一定期間のみしか撮像できず、本当に薬剤の体内分布を予測して被ばく評価ができていないとは言い難い。

もともと本研究は 2016 年度から 2018 年度に行われた挑戦的萌芽研究「個人積算線量計を用いた PET-MD 試験における被験者内部被曝定量法の開発」(課題番号:16K15342 研究代表者: 渡部浩司)(以下、「当該萌芽研究」と記す)が発端となっている。D-シャトルと呼ばれる小型線量計が、東京電力福島第一原子力発電所での事故を受けて、一般の住民の生活の中での放射線量を計測するために開発された。この D-シャトルを多数、PET 検査の被検者の体表面に貼付し、複数の D-シャトルで測定された線量計の値より、体内のさまざまな臓器内の蓄積放射能を予想し、結果、個々の被検者の内部被ばく量を推定する。当該萌芽研究では、基本的な方法論を確立し、NEMA ファントム (ヒトの胸部を模擬したアクリルケース内に放射性溶液を封入した異なる大きさのボールが複数設置できる構造となっている) を用いて実証試験を行った。その結果、複数の D-シャトルの測定値から内部の放射能を推定できることが実証された。この方法を実際の臨床に応用するためには、いくつかの問題を克服する必要がある。ファントム実験と異なり、ヒトの場合、PET 撮像中の、臓器の正確な位置は不明であり、標準的なヒトの解剖情報から求める必要がある。またファントムと違い、ヒトの場合、線源の分布が変化していくため、この変化を捉える必要がある。本研究では、臓器の位置特定精度を向上し、線源分布の時間変化を考慮することにより、臨床への応用を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、革新的な内部被ばく推定法を提案し、核医学の新たな個別化医療を実現することを目的とする。小型線量計”D-シャトル”を複数、患者体表面に貼付し、線量計の測定値から逆問題を解くことにより、体内の複数臓器の放射能を同時に推定、これにより、個人の臓器線量、実効線量を求めるものである。個人個人の体格の違い、臓器の位置の違いを考慮して、個別に数学ファントムを構築し、また、D-シャトルで測定された時系列データから各臓器内の放射能の今後の変化を予想する方法を提案する。さらに、さまざまな核医学核種に対応し、リアルタイムにデータを収集できる新しい D-シャトルを開発する。我々の方法は、迅速かつ安価に個人の内部被ばくを推定できることを特徴とした、日常の核医学臨床に使える技術である。

3. 研究の方法

(1) 臨床 PET 検査における内部被ばくの推定

図 1 に示す通り、PET 検査中の被検者に、15 箇所の D-シャトルを設置した。容易に体表に設置できるように、複数の D-シャトルを収められるケースがついた装具を開発した。PET 検査前に、各被検者の身体の特徴(身長、体重、頭部の長さ、上半身の長さ・奥行き長、下半身の長さ・奥行き長)を測定し、各個人の身体モデルを作成した。

(2) 生体内の薬物動態を解析するためのソフトウェア開発

薬剤は、生体内に投与後、複数の臓器を行き来し、最終的に、対外に排出される。内部被ばくの推定のためには、放射性薬剤の体内における投与時から排出されるまでの動態を求める必要がある。薬物動態を推定するためには、一般にコンパートメントモデルが利用される。コンパートメントモデルは、複数の”コンパートメント”と呼ばれる仮想の入れ物を想定し、コンパートメント間を薬剤が特定の速度定数で行き来していると考え、体内の多数の臓器内の薬剤の動きを模擬するためには、多数のコンパートメントが必要となり、それに伴い速度定数の数も増え、解析的に解くことができなくなる。本研究では、微分方程式を数値計算的に解くことにより、簡便に多数のコンパートメントモデルを構築し、計算する。

放射性薬剤の動態を調べるためには、放射線線源が時々刻々と移動することを想定する必要がある。本研究では、放射線線源の移動を考慮した被曝推定計算プログラムを開発する。

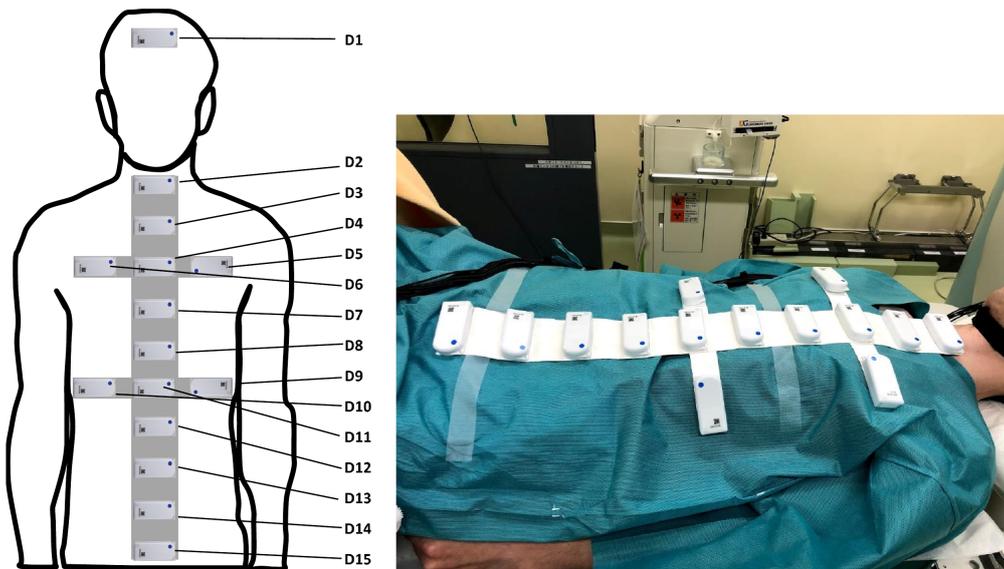


図1 D-シャトルの設置場所(左)と被検者にD-シャトルを設置した写真(右)

(3) D-シャトルの改良

既存のD-シャトル(千代田テクノル製)は、もともと福島住民の生活における被ばくを調査するために開発されたもので、ビニール製のストラップに入れて、首からかけて利用する。そのため、本研究の使用用途にはいくつかの不具合が存在する。1. サイズが大きいため、体表面上で設置できる場所が限定される。2. 一人1台という利用を想定しているため、測定された線量値を読み込むためには、線量計一台ずつをPCに接続した専用のリーダーを用いて光通信方式でPCに転送する必要がある。本研究では、一人あたり10台以上のD-シャトルを利用しており、一連の測定データを読み込むために一台ずつリーダーに読み込ませなければならず、時間を要する。D-シャトルに位置情報が付与されていないため、体表面の設置場所にあまりがあった場合でも修復することができない。4. 福島原発事故から10年以上たち、D-シャトルを製造・販売している千代田テクノルが販売の停止を宣言した。そのため、D-シャトルの維持管理ができなくなる。以上の欠点を克服するために、本研究では既存のD-シャトルに置き換わる新型のD-シャトルを開発した。

(4) 陽電子の散乱モデル

内部被ばく推定の高度化のためには、体内における放射線の挙動を正確に推定する必要がある。本研究では、PETで使われる陽電子の体内における挙動を解明するために、散乱モデルを構築した。この研究では、静的分析に基づくスクリーニング補正を考慮した独立原子近似(IAM)を用いて、散乱観測値を計算した。電子と陽電子の散乱観測値の比較検討を行い、衝突する入射粒子と標的との違いによる類似点と相違点を調べた。

4. 研究成果

(1) 臨床PET検査における内部被ばくの推定

図2に標準人と4人の個人のデータから作成したファントムを示す。各個人のファントムデータからモンテカルロ・シミュレーションにより、線源臓器から各D-シャトルに与える吸収線量、そして線源臓器から標的臓器への吸収線量を求めた。

図3に本研究で得られた各臓器の吸収線量(n=4)と、比較のために、他の文献値を示す。ICRP-106と本研究結果には絶対値において差が見られるが、臓器線量の分布には同様な傾向があった。絶対値の差は、個人の体格の違いなどを反映しているものと考えられる。

(2) 生体内の薬物動態を解析するためのソフトウェア開発

オープンソース・ソフトウェア”CompVision”を開発した。CompVisionは、5つまでのコンパートメントを想定でき(図4)、コンパートメント内の薬剤濃度や時間変化を計算することができる。また移

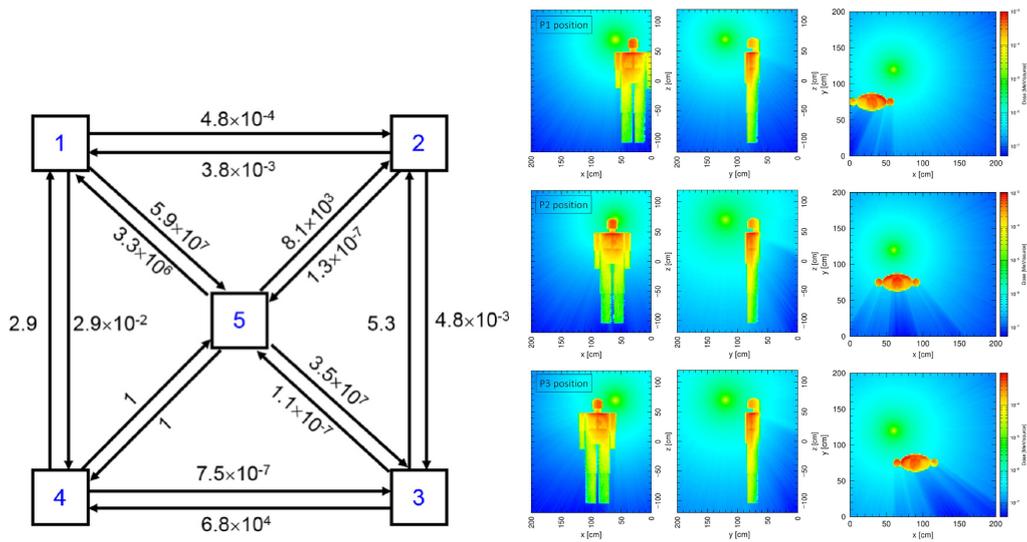


図4 CompVisionで想定した5コンパートメント・モデル(左)とDynamicMCで計算したさまざまな線源位置における線量分布計算の結果(右)



図5 本研究で開発した新型のD-シャトル線量計。旧型のD-シャトル線量計との比較写真(右)

(4) 陽電子の散乱モデル

独立原子近似法にスクリーニング補正を加えることで、散乱断面積が大幅に減少することがわかった。特に、前方角での低入射エネルギーでの影響が大きかった。本研究の成果は電子と陽電子の体内における挙動の理解を深め、より精度の高い放射線被ばく推定に貢献するであろう。

(5) 成果のまとめ

本研究では、PET検査における被検者の内部被ばくを推定する新たな方法を開発した。今後の個別化医療が進む中で、簡便に個々人の内部被ばくを推定できる本研究成果は重要な成果と言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名 Sathee N. M. B., Khatun M. Mousumi, Rani Anita, Billah M. Masum, Abdullah M. Nure Alam, Khandker Mahmudul H., Watabe Hiroshi, Haque A. K. Fazlul, Uddin M. Alfaz | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Scattering of $e\pm$ by C ₂ H ₆ Molecule over a Wide Range of Energy: A Theoretical Investigation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1255 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28031255 | 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 該当する |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名 Shidahara Miho, Funaki Yoshihito, Watabe Hiroshi | 4. 巻 181 |
| 2. 論文標題 Noninvasive estimation of human radiation dosimetry of 18F-FDG by whole-body small animal PET imaging in rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Applied Radiation and Isotopes | 6. 最初と最後の頁 110071 ~ 110071 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apradiso.2021.110071 | 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 Beni Mehrdad Shahmohammadi, Watabe Hiroshi, Yu Kwan Ngok | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 CompVision: An open-source five-compartmental software for biokinetic simulations | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Open Physics | 6. 最初と最後の頁 454 ~ 459 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/phys-2021-0055 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 7件/うち国際学会 3件）

| | |
|--------------------------------------------|--|
| 1. 発表者名 渡部浩司 | |
| 2. 発表標題 核医学と放射線検出器の現状 | |
| 3. 学会等名 第32回 放射線・放射能・中性子計測クラブ研究会 (招待講演) | |
| 4. 発表年 2023年 | |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Hiroshi Watabe |
| 2. 発表標題 Status of National Arrangements on Dose Registry |
| 3. 学会等名 REGIONAL WORKSHOP ON THE MANAGEMENT OF NATIONAL DOSE REGISTRIES (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Hiroshi Watabe |
| 2. 発表標題 Internal Dose estimation using small dosimeters |
| 3. 学会等名 KIRAMS-THK-QST Collaboration Seminar on Radiation Dosimetry (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 渡部浩司 |
| 2. 発表標題 核医学と放射線測定器の現状 |
| 3. 学会等名 第9回放射線計測専門家会合 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 渡部浩司 |
| 2. 発表標題 投与法の違いによる[F-18]FBPAの体内分布推定 |
| 3. 学会等名 第18回日本中性子捕捉療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Hiroshi Watabe |
| 2. 発表標題 Data management system for radiation workers across universities in Japan |
| 3. 学会等名 International Conference on Occupational Radiation Protection (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 渡部浩司 |
| 2. 発表標題 PET vs. SPECT |
| 3. 学会等名 生体量子捕獲反応研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 渡部浩司 |
| 2. 発表標題 [18F]FBPAのPET動態解析 |
| 3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CompVision V-1.0 program and its source code https://figshare.com/articles/software/CompVision_An_open-source_five-compartmental_software_for_biokinetic_simulations/1465411 DynamicMC program and its source code https://figshare.com/articles/software/Development_of_DynamicMC_for_PHITS_Monte_Carlo_package/22731920</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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 | 田代 学 (Tashiro Manabu) (00333477) | 東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授 (11301) | |
| 研究分担者 | 三宅 正泰 (Miyake Masayasu) (40282016) | 東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助手 (11301) | |
| 研究分担者 | 鈴木 良一 (Suzuki Ryouichi) (80357300) | 国立研究開発法人産業技術総合研究所・計量標準総合センター・首席研究員 (82626) | |
| 研究分担者 | 高浪 健太郎 (Takanami Kentaro) (90447160) | 東北大学・大学病院・講師 (11301) | |
| 研究分担者 | 四月朔日 聖一 (Watanuki Seiichi) (30210967) | 東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助手 (11301) | |

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 |
|---------|---------|
| | |