

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16692

研究課題名（和文）CdTe-SPECTによる高空間分解能マルチプローブ生体イメージングの開発

研究課題名（英文）Development of High-Spatial-Resolution Multi-probe in vivo imaging by CdTe-SPECT

研究代表者

柳下 淳（Yagishita, Atsushi）

東京大学・カブリ数物連携宇宙研究機構・特任助教

研究者番号：20626676

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：高エネルギー分解能センサーであるCdTe半導体センサーと高空間分解能が得られるコリメータを搭載したSPECT装置を用い、宇宙観測におけるスペクトル解析法を応用した新たな画像化および解析法を考案し実証実験を行った。In vitroの実験では、SPECTで多核種イメージングを可能とする手法であることを実証し、さらに生体イメージングでもこの手法が有用であることを示した。また、センチネルリンパ節への微小リンパ節転移モデルを構築し、腫瘍トレーサーとリンパ流路トレーサーを同時に使用した生体イメージングを行い、700 μ m大の微小なリンパ節転移巣とリンパ流路を生体イメージングすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線を使うことで動物体内における複数の薬剤の分布を詳しく、かつ、高精細に観察できる様にする技術を開発した。この技術は宇宙観測用の半導体センサーや解析技術を応用することで天体観測技術を生体内顕微鏡として応用したものである。これにより、小動物体内における複数の薬剤の分布をリアルタイムで同時に詳しく調べることができるようになった。この技術は医学研究や薬剤開発において役に立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We developed a new imaging and analysis method by applying the spectroscopic analysis technique in space observation using a SPECT device equipped with a CdTe semiconductor sensor, which has high energy resolution, and a collimator that provides high spatial resolution. We conducted proof-of-concept experiments. In vitro experiments demonstrated the feasibility of multi-isotope imaging with SPECT and subsequently showed the usefulness of this technique in biological imaging. We constructed a model of micrometastasis to sentinel lymph nodes and performed in vivo imaging using both a tumor tracer and a lymphatic tracer simultaneously. We were able to image a micrometastatic lesion as small as 700 μ m and lymphatic pathways in vivo.

研究分野：放射線医学

キーワード：核医学 SPECT 多核種 分子イメージング 生体イメージング

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

シンチレータを検出器として用いている現行の核医学(放射線生体)イメージングではエネルギー(波長)分解能が低いために、in vitro の蛍光イメージングで行われる様なマルチプローブ・イメージングは困難である。また、一般に空間分解能も低いのが現状である。近年はシンチレータよりもエネルギー分解能が高い CZT という検出器が用いられるようになってきている。一方で宇宙観測の分野では CZT を凌ぐエネルギー分解能を有するカドミウム・テルライド(CdTe)半導体検出器が用いられている。また、X 線天文学では放射線の観測において観測されたシグナルの線源となっている各元素を同定する数学的手法が用いられている。この手法や CdTe 検出器は核医学イメージングの世界では用いられていない。

2. 研究の目的

我々は検出器にカドミウム・テルライド(CdTe)半導体検出器を用い、また、高空間分解能を達成するために 200 μm 径のマルチ・ピンホール コリメータを搭載した SPECT を開発した。この機器を用い、かつ、X 線天文学で用いられている数学的手法を用いてマルチプローブ(トレーサー)イメージ、つまり、多核種イメージングを定量的に正確に行う手法を確立する。さらに、高空間分解能を活かし、マウスを用いて臨床医学では検出の難しいがんのリンパ節微小転移巣をリンパ流路も含めてマルチプローブで検出するためのイメージング方法を検証する。

3. 研究の方法

エネルギー・スペクトルが近く区別が困難な 2 核種を用意し事前にそれぞれの activity を計測しておく。プロトタイプイメージング装置により核種を個別および同時にイメージングを行い画像を取得する。得られたスペクトルデータを X 線天文学で用いられている手法により数学的に解析し個々のスペクトルおよびノイズシグナルを同定する。本手法により得られた画像から activity を定量的に正確に得られているかを事前に計測した値から検証する。

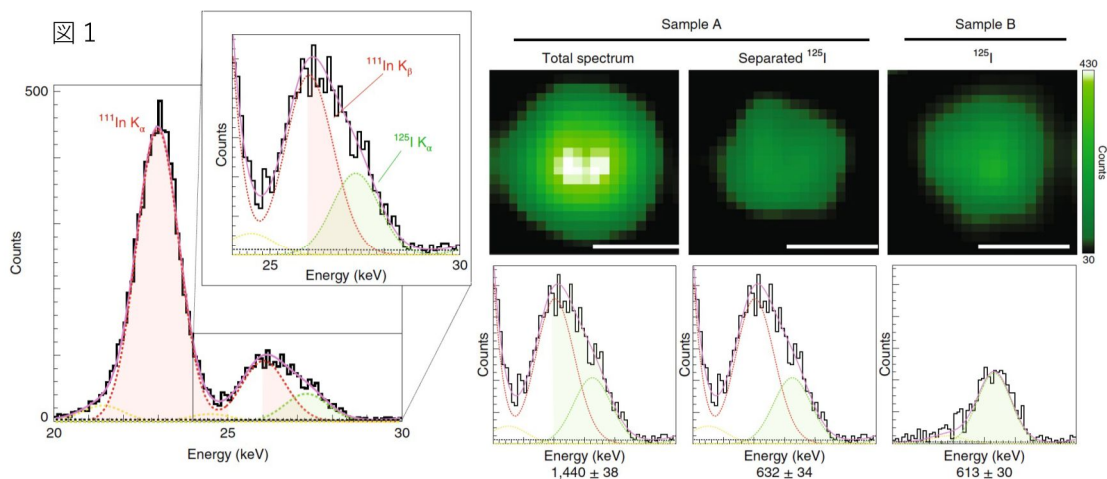
プロトタイプ・イメージング装置で確立した手法をもとに 3 つのトレーサーを用いてマウス正常組織の生体イメージングを行い、in vitro で確立した手法が生体イメージングでも適応可能であることを検証する。

さらに高空間分解能 SPECT システムで正常組織の 3 トレーサーイメージングを行いつつ、SPECT の性能の評価を行う。

マウス微小リンパ節転移モデルを構築し、微小リンパ節転移巣およびリンパ流路をそれぞれ別のトレーサーで生体イメージングを行い、病理画像により比較検討する。

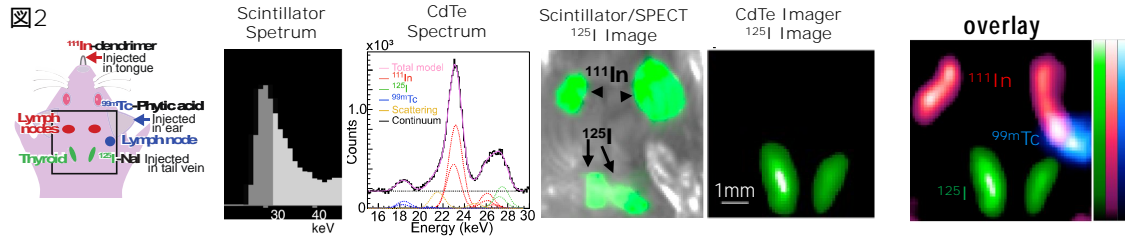
4. 研究成果

長半減期の I-125 は小動物実験ではしばしば用いられる。また、In-111 も比較的半減期が長くしばしば用いられる。I-125 のエネルギー・スペクトルは In-111 と一部重複するため、両者を同時に使用した場合、I-125 の正確な定量や画像取得が難しい。そこで我々は I-125 (12 kBq) に事前に activity を計測した In-111 (150 kBq) を加えた溶液 (Sample A) もしくは vehicle を加えた溶液 (Sample B) を用い、CdTe 検出器を搭載したプロトタイプ画像機器でデータを取得後、数学的手法を用いスペクトル分離・画像化・定量化を行なった。Sample A のスペクトルを図 1 に示す。スペクトル分離により In-111 の K emission line に埋もれる様に存在する I-125 のスペクトルを同定し得た。26-29 keV での各サンプルの画像ではスペクトル分離を用いることで I-125 の activity を正確に反映した photon count を得ることができ、Sample A の I-125 に関して I-125 由来の photon を正確に反映した適正な輝度の画像を得ることができた。

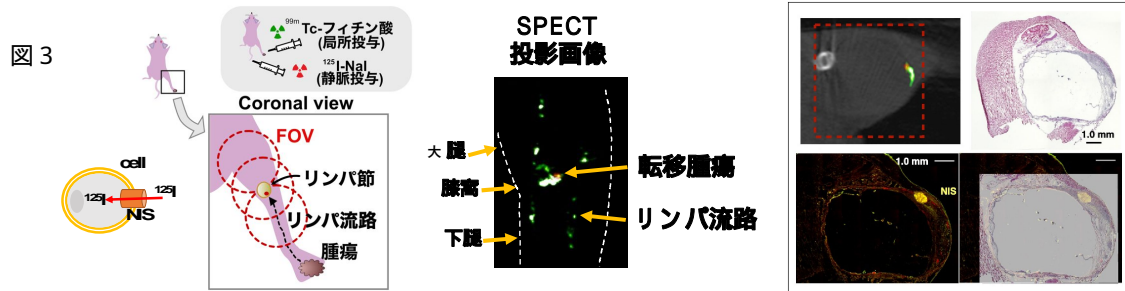


正常マウスを用いそれぞれ個別の核種 (I-125, In-111, Tc-99m) で標識された 3 つのトレーサーを用いて甲状腺、下顎リンパ節、耳介リンパ節を画像化した (図 2)。画像化にはシンチレータを搭載した現行の SPECT および、CdTe センサーを搭載したプロトタイプ・イメージャーの両方

を用いた。低エネルギー領域でのシンチレータによるスペクトルは1つのピークしか認めないが、CdTe センサーでのスペクトルは各線源を反映した多峰性のピークからなり、さらにスペクトル解析を行うことでそれぞれの線源に分離し得た。I-125 の分布を緑色で画像化するとシンチレータを搭載した SPECT では In-111 の光子も画像化してしまっているが、CdTe 搭載イメージャーでは I-125 の分布を定量的にかつ高精細に画像化し得た。



同様の実験がCdTeセンサーを搭載したフルスペックのSPECTでも可能であることを確認した。このSPECTを用いてマウス微小リンパ節転移モデルを構築しイメージングを行なった(図3)。

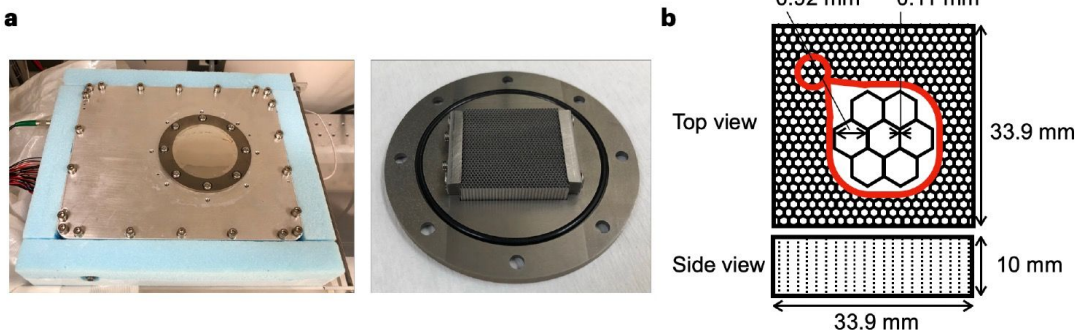


ヨウ素のシンポータである NIS を過剰発現させたがん細胞をマウス足底に移植しリンパ節転移をする時期(移植 4 週間後)にイメージングを行なった。腫瘍のトレーサーには I-125 溶液を、リンパ流路のトレーサーには Tc-99m フィチン酸を用い、膝窩リンパ節周囲を SPECT にて撮像した。SPECT ではリンパ流路(緑)に隣接する 1mm 以下の赤いスポットを認め、リンパ節転移巣と考えられた。同部位を周囲組織と共に摘出し組織学的に検討した。免疫化学組織的な検討では SPECT で赤いスポットを認めた部位に一致して 700 μ m 大の NIS 強陽性腫瘍を認めた。

以上により、多数の核種を用いた定量的で正確な生体イメージングが可能であることを示した。

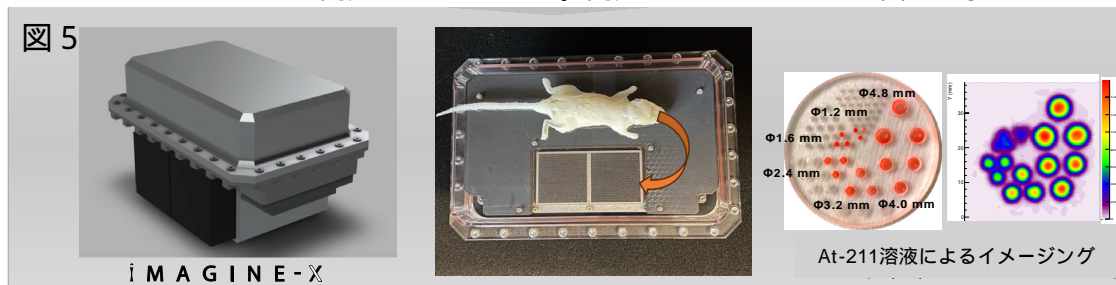
我々は、研究過程において我々の技術を用いれば新たなニーズに対応可能であること気づいた。近年ラジオ・セラノスティクスという分子標的薬剤をアルファ線放出核種で標識することで治療とする手法が急速に発展してきた。この治療ではアルファ線の放出タイミングは物理的に規定され、制御不能であり、治療および副作用のアウトカムは薬剤分布・薬物動態に強い影響を受けることがわかっている。よって生体における薬物動態の把握が重要になるが、アルファ線放出核種は細胞毒性が強いため診断用核種と比べ投与量は非常に少ない。我々が用いている CdTe 検出器はエネルギー分解能が高いため、結果として signal to noise ratio が高くなり、少量投与による小さなスペクトルピークも鋭敏に検出可能である。よって、CdTe 検出器搭載イメージャーによる生体内薬物分布・薬物動態イメージングはアルファ線放出核種の薬剤評価に有用であると考えられた。しかし、小動物用 SPECT は非常に高価で場所をとり、扱いが煩雑であることから一般の研究室に導入するにはハードルが高い。そこで我々は CdTe 検出器を搭載し感度に優れ観察視野は広いがコンパクトで費用を抑えることができる 2 次元画像機器(プレーンイメージャー)を開発することとした。

図4

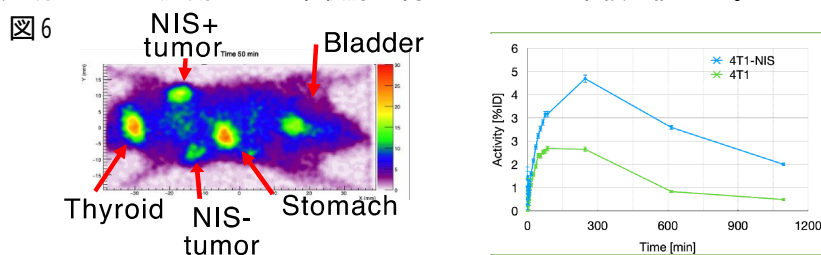


まず、プロトタイプとしてマウスの半身を視野に収めることができる bench-top サイズのイメージャーを組み上げた(図4a)。感度を高めるために空間分解能を犠牲(1.5mm程度)にし、コリメータを極限まで薄くするためにタングステン 3D プリンティングによって厚さ 0.11mm の

隔壁を達成、これにより高感度を達成できた(図4b)。これにより、アルファ線放出核種である At-211 で標識された薬剤の薬物動態を把握できるようになった。産業創出のため大学発ベンチャーとして株式会社 iMAGINE-X 社を創業し、さらに感度を高めマウス全身を視野におさめることができるイメージャーを開発することとした。開発したイメージャーを図5に示す



このイメージャーにより At-211 の動態(薬物動態イメージング: At-211 の動態を経時的に捉える)を捉えることが可能となった。図6に NIS 発現・非発現腫瘍を移植した担癌マウスに At-211 を投与し経時的に撮像した画像および腫瘍における At-211 の Time-activity 曲線を示す。NIS はヨウ素のシンポーターであるが同じハロゲンである At も取り込むことができる。NIS を発現している腫瘍および甲状腺・胃に At-211 の集積を認めた。



以上述べた様に、マルチトレーサーの高空間分解能イメージングを始め、アルファ線放出核種標識薬剤の薬物動態イメージングにも言及した。また、放射性標識薬剤を用いた多薬剤動態イメージングも可能である。現在、ラジオセラノスティクス薬剤の開発をおこなっている研究室との共同研究や、製薬会社との多薬剤の動態イメージング研究を進めている。また、イメージングが難しい核種においてもイメージング方法やデバイスの最適化を図っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4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 Yagishita Atsushi, Takeda Shin' ichiro, Katsuragawa Miho, Kawamura Tenyo, Matsumura Hideaki, Orita Tadashi, Umeda Izumi O., Yabu Goro, Caradonna Pietro, Takahashi Tadayuki, Watanabe Shin, Kanayama Yousuke, Mizuma Hiroshi, Ohnuki Kazunobu, Fujii Hirofumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Simultaneous visualization of multiple radionuclides in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 640 ~ 647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-022-00866-6	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 Fujii Hirofumi, Ohnuki Kazunobu, Takeda Shin' ichiro, Katsuragawa Miho, Yagishita Atsushi, Yabu Goro, Watanabe Shin, Takahashi Tadayuki	4. 巻 71
2. 論文標題 A Pure Tungsten Collimator Manufactured Using 3D Printing Technology for the Evaluation of ^{211}At Radionuclide Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RADIOISOTOPES	6. 最初と最後の頁 141 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3769/radioisotopes.71.141	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 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 Yagishita, A., Takeda, S., Katsuragawa, M., Kawamura, T., Matsumura, H., Orita, T., Umeda, I.O., Yabu, G., Caradonna, P., Takahashi, T., Watanabe, S., Kanayama, Y., Mizuma, H., Ohnuki, K. and Fujii, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Simultaneous visualization of multiple radionuclides in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	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) 10.1038/s41551-022-00866-6.	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 Miho Katsuragawa, Atsushi Yagishita, Shin'ichiro Takeda, Takahiro Minami, Kazunobu Ohnuki, Hirofumi Fujii, Tadayuki Takahashi	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 柳下 淳, 武田伸一郎, 桂川美穂, 大貫和信, 藤井博史, 高橋忠幸.
2. 発表標題 CdTe-SPECTによる高空間分解能マルチプレクス・イメージング法の実現可能性に関する検討
3. 学会等名 第16回日本分子イメージング学会総会・学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa, Atsushi Yagishita, Shin'ichiro Takeda, Takahiro Minami, Kazunobu Ohnuki, Hirohumi Fujii, Tadayuki Takahashi
2. 発表標題 Development of a hard X-ray camera for pharmacokinetic study in small animals
3. 学会等名 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shin'ichiro Takeda, Tadashi Orita, Miho Katsuragawa, Goro Yabu, Ryota Tomaru, Atsushi Yagishita, Izumi O. Umeda, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Fumiki Moriyama, Hirotaka Sugawara, Yousuke Kanayama, Hiroshi Mizuma, Kazunobu Ohnuki, Hirofumi Fujii, Lars R. Furenlid
2. 発表標題 Ultra-high-resolution multi-isotope tomography with CdTe-DSD SPECT II
3. 学会等名 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miho Katsuragawa, Atsushi Yagishita, Shin'ichiro Takeda, Takahiro Minami, Kazunobu Ohnuki, Hirohumi Fujii, Tadayuki Takahashi,
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 on New Developments in Photodetection (NDIP20) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shin'ichiro Takeda, Tadashi Orita, Miho Katsuragawa, Goro Yabu, Ryota Tomaru, Atsushi Yagishita, Izumi O. Umeda, Tadayuki Takahashi, Shin Watanabe, Fumiki Moriyama, Hirotaka Sugawara, Yousuke Kanayama, Hiroshi Mizuma, Kazunobu Ohnuki, Hirofumi Fujii, Lars R. Furenlid.
2. 発表標題 Development of an ultra-high-resolution multi-probe CdTe SPECT,
3. 学会等名 9th Conference on New Developments in Photodetection (NDIP20) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳下 淳, 武田伸一郎, 桂川美穂, 大貫和信, 藤井博史, 高橋忠幸.
2. 発表標題 CdTe-SPECTによる高空間分解能マルチプレクス・イメージング法の実現可能性に関する検討
3. 学会等名 第16回日本分子イメージング学会総会・学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳下 淳, 大貫 和信, 武田 伸一郎, 桂川 美穂, 織田 忠, 梅田 泉, サンペトラ オルテア, 藤井 博史, 高橋 忠幸
2. 発表標題 CdTe SPECT を用いた担がんマウス微小リンパ節転移巣およびリンパ流路の2核種イメージング法の検証
3. 学会等名 第23回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>宇宙観測技術で分子イメージングの新技术を開発! -医学生物学研究での応用へ- https://www.ipmu.jp/ja/20220405-CdTe 宇宙観測技術で分子イメージングの新技术を開発! -医学生物学研究での応用へ- https://www.ipmu.jp/ja/20220405-CdTe</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
研究協力者	藤井 博史 (Fujii Hirofumi)		
研究協力者	大貫 和信 (Ohnuki Kazunobu)		

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