

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12713

研究課題名(和文)ブドウ糖・ガドベント酸メグルミンと7T-MRI-PCCTを用いた分子イメージング

研究課題名(英文)Molecular imaging using meglumine-gadopentetate-glucose solution and 7T-MRI-PCCT

研究代表者

渡邊 学 (Manabu, Watanabe)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：30297709

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)：線状キレートのカドベント酸メグルミンとブドウ糖を混合して担癌ウサギの耳から静脈点滴し、造影剤分子がブドウ糖分子と一緒に全ての癌部位に取り込まれた。よって7T-MRIを使ったT1WIにより、全ての癌部位が0.5mm程度の空間分解能で高コントラストで撮影された。また環状キレートのガドブトロールを使っても、同様の実験結果が得られた。次に、CdTeのFPDを使ってフォトンカウンティングX線CT(PCCT)を構築し、ヨウ素やガドリニウムの造影剤を使ったK-エッジCTを行い、微小血管が0.08mmの空間分解能で撮影された。7T-MRIと組合わせて、PCCTは癌診断のための分子イメージングにも利用できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

We performed 7T-MRI using meglumine-gadopentetate-glucose and gadobutrol-glucose solutions to observe whole cancer including hypoxic regions. Furthermore, PCCT using a CdTe FPD is useful for performing enhanced K-edge CT, and multimodal molecular imaging can also be carried out.

研究成果の概要(英文)：Using vein infusion of linear-chelate meglumine-gadopentetate-glucose solution from a rabbit ear, 7T-MRI and T1WI, whole cancerous regions in a rabbit were observed with a high contrast and spatial resolutions of 0.5 mm. In our research, meglumine-gadopentetate molecules were absorbed into cancerous region along with glucose molecules. Using cyclic-chelate gadobutrol solution, the same results were obtained. Subsequently, we built a PCCT scanner using a CdTe FPD and performed K-edge CT with spatial resolutions of 0.08mm using gadolinium and iodine contrast media. In combination with 7T-MRI, PCCT can be applied to molecular imaging for cancer diagnosis.

研究分野：molecular imaging

キーワード：7T-MRI meglumine-gadopentetate gadobutrol-glucose molecular imaging long visualizing photon counting PCCT enhanced K-edge CT

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。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌の分子イメージングであるポジトロン断層法 (PET) ではブドウ糖に近い成分でポジトロンを発生する FDG を体内に注射する。癌は正常組織の 3~8 倍のブドウ糖を取り込むことから、PET カメラで対消滅する際に発生する γ 線を検出することにより、体内の癌部位を描出する。PET は癌の位置決めのために X 線 CT と併用される場合が多く、癌患者は CT と FDG により被曝し、PET の空間分解能は 5mm 程度である。よって申請者等はブドウ糖と Gd 造影剤を使った被曝の無い高い空間分解能とコントラスト分解能の MRI を考えている。

CdTe 検出器を使ったフォトンカウンティング式のエネルギー弁別 X 線 CT に関する研究は世界各国で行われているが、現状の X 線 CT 技術を上回る成果はそれほど得られていないような気がする。近年、ピクセルサイズが 0.1mm の CdTe FPD 検出器がスウェーデンの XCounter 社により開発され、その性能は日進月歩である。CdTe FPD そのものの開発にはかなりの資金と時間を要するので、この CdTe FPD を有効に利用するコンビーム CT を使った新しいエネルギー弁別イメージングの基礎研究を行うことは大切であると思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は ブドウ糖、MRI 用造影剤、そして 7T-MRI を利用する高い空間・コントラスト分解能の新しい癌の分子イメージング法を開発すること、低酸素領域の癌を描出すること、CdTe FPD を使って 0.1mm 程度の空間分解能で癌部位を描出すること、そして 7T-MRI とエネルギー弁別 CT により得られた画像をマルチモーダルの利用することである。

ブドウ糖は癌の栄養源であることから、FDG は癌のイメージングに利用できるが、対消滅により発生する γ 線を検出する方法では高い空間分解能を得ることは難しい。よってブドウ糖を利用した新しい MRI 用造影剤の開発を考えた。癌を新生血管が豊富な増殖領域、低酸素領域、そして壊死している癌乳領域に分けると、増殖領域は比較的容易に描出できる。薬剤は癌乳領域には入り難いが、低酸素領域にブドウ糖は取り込まれる。ブドウ糖と造影剤の分子構造は異なるが、Gd 造影剤の粒径は分子量から推定すると約 2 倍である。よって、癌がブドウ糖を取り込む際、ブドウ糖分子の流れとともに造影剤分子も取り込まれると考えられる。ブドウ糖と一緒に造影剤分子が癌に取り込まれることはすでに申請者等により実証され、特許申請されている。

3. 研究の方法

3.1 ガドペンタ酸メグルミン・ブドウ糖水溶液の作製と癌造影

線状キレートのカドペンタ酸メグルミン (37.1%) およびブドウ糖 (5.0%) の注射液は市販されており、後者の体重 1kg 当たりの体積は最大で 0.4mL である。ウサギの造影実験では 5.0%-50mL のブドウ糖注射液を用い、ウサギの体重はおよそ 3 kg であることから、カドペンタ酸メグルミンの体積は 1.2mL ($=0.4 \times 3$) とした。カドペンタ酸メグルミンとブドウ糖の水溶液を混合した後、超音波洗浄機を用いて約 30 分間かけてカドペンタ酸メグルミン分子を分散した。次いで、カドペンタ酸メグルミン・ブドウ糖水溶液の造影効果を検証するため、カドペンタ酸メグルミンと生理食塩水の混合液を用いた。7T-MRI による癌の MRA には T1WI を用い、撮影は点滴前、そして点滴後 10、30、60、90min に行われた。

3.2 ガドブトロール・ブドウ糖水溶液の作製と癌造影

実験では環状キレートのカドブトロール (60.5%) 水溶液を用いた。カドブトロールの最大濃度は 0.1mL/kg であることから、3kg のウサギを用いた場合には 0.3mL のカドブトロールをブドウ糖注射液に混ぜ、超音波洗浄機を用いて分散した。

3.3 PCCT スキャナーの構築と K エッジイメージング

図 1 は PCCT スキャナーのブロック図である。スキャナーは CdTe の FPD、0.1mm フ

オーカスX線管，ターンテーブル，PC 等から構成される。被写体を透過するX線フォトンが FPD で検出し，得られる画像を PC に送り，断層像を再構成する。FPD のピクセルサイズは $100\mu\text{m}$ で，FPD の大きさは $25\times 25\text{mm}^2$ である。コーンビーム CT のため，拡大撮影による実効空間分解能は約 $80\mu\text{m}$ である。FPD では 2 値のスレッシュホールドを決めることはできるが，スレッシュホールド間のフォトンカウントサブトラクションを行う機能はない。よって PCCT の最大フォトンエネルギーは管電圧で決定された。

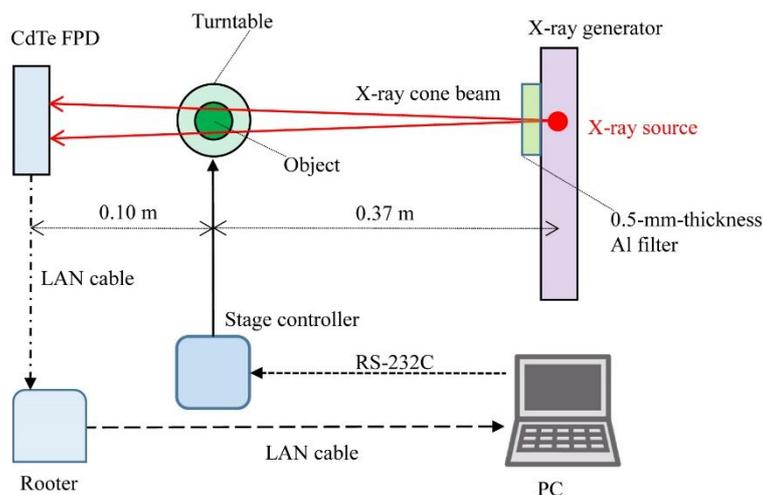


図 1 PCCT スキャナーのブロック図

4. 研究成果

4.1 ガドペンタ酸メグルミン・ブドウ糖水溶液を使った癌造影

まず，ガドペンタ酸メグルミン・生理食塩水を使って VX2 癌の T1WI を行った。点滴前に，癌の信号強度は低く，癌はほとんど見えなかった。次に，点滴後，約 30min で信号強度は最大になった。

ガドペンタ酸メグルミン・ブドウ糖水溶液を用いた場合，点滴前に癌の信号強度は低かった。点滴後，信号強度は時間とともに増え続け，造影継続時間は 90min を超えた。

4.2 ガドブトロール・ブドウ糖水溶液を使った癌造影

最初に，ガドブトロール・生理食塩水を用いて VX7 癌の T1WI を行った。VX2 と比較して，VX7 癌では癌乳が少ない。点滴前の撮影では癌の信号強度は低かった（図 2 参照）。点滴後に信号強度が少し増したが，ほとんど変化しなかった。一方，ガドブトロール・ブドウ糖水溶液を使った時，信号強度は点滴後 60min で最大となり，その後はわずかに減少した。また，ガドブトロール・ブドウ糖水溶液の造影継続時間は 90min 以上であることがわかった（図 3）。

4.3 PCCT スキャナーによる K エッジ CT 撮影

K-edge CT 撮影ではヨウ素 (I) とガドリニウム (Gd) の造影剤を使った。I-K-edge CT での管電圧は 70~80kV で，I-K-edge エネルギーが 33.2keV であることから，スレッシュホールドエネルギーを 15 および 33keV とした。犬の心臓ファントムを使った I-K-edge CT では 33-70keV のフォトンを使い，I 造影剤が満たされた冠動脈が高コントラストで造影された。

Gd-K-edge CT での管電圧は 100kV で，Gd-K-edge エネルギーが 50.2keV であることから，スレッシュホールドエネルギーは 25 と 50keV に設定された。50-100keV のフォトンを使った Gd-K-edge CT では Gd 造影剤が満たされたウサギ鼻尖の微小血管が高コントラストで造影された（図 4）。

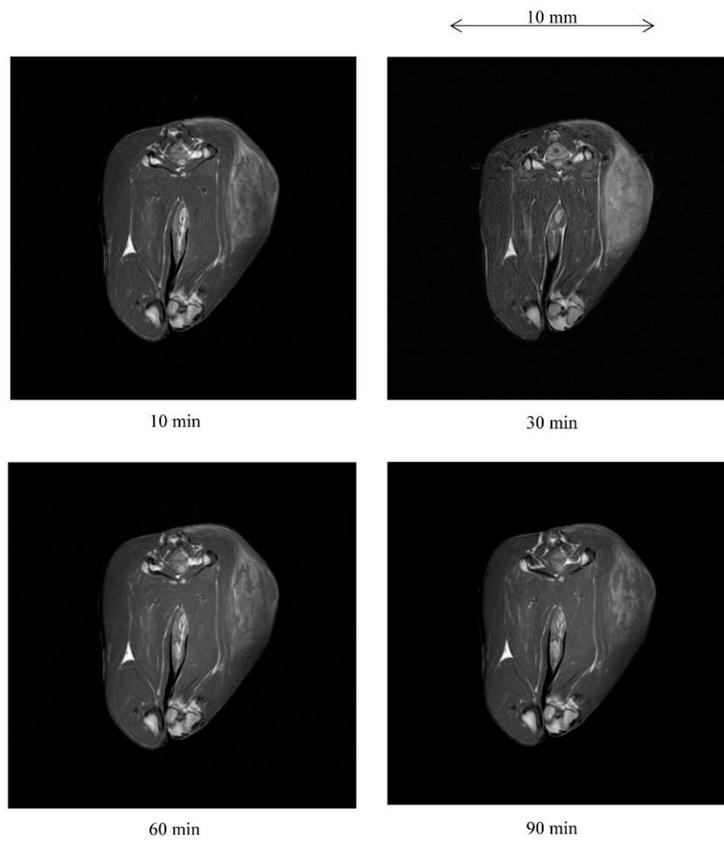


図2 ガドブトロール・生理食塩水を使った VX7 癌の造影

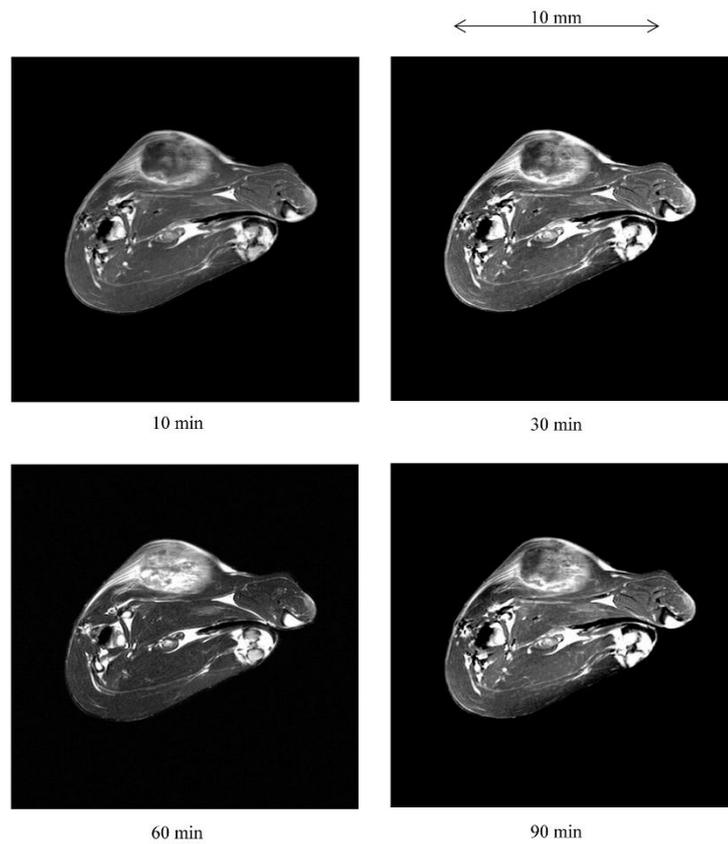


図3 ガドブトロール・ブドウ糖水溶液を使った VX7 癌の造影

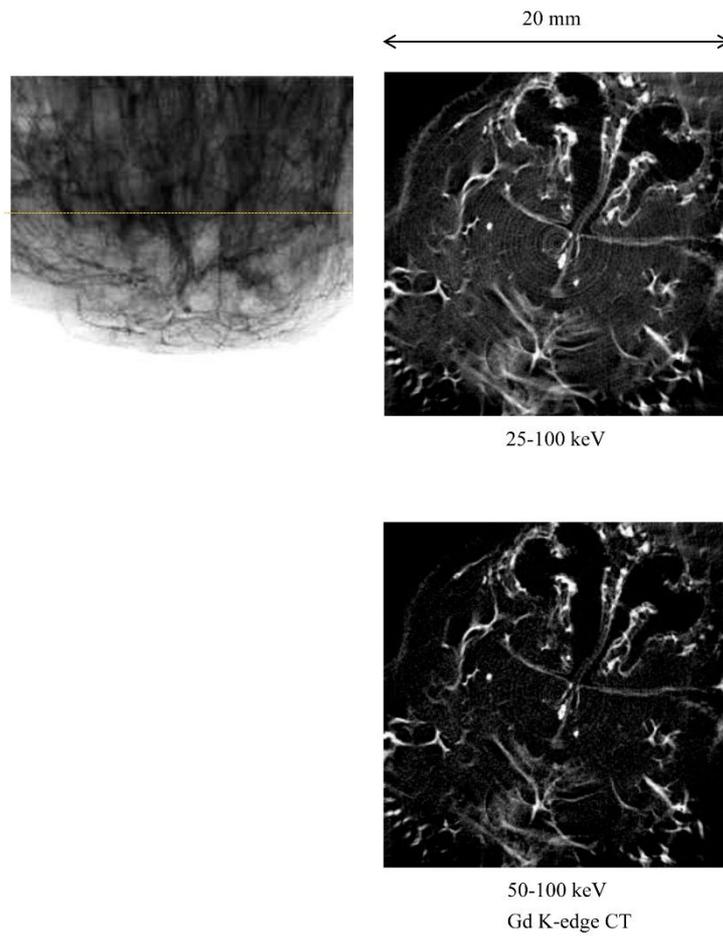


図4 PCCT を使ったウサギ鼻尖の Gd 造影

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oda, Y., Sato, E., Yoshida, S., Yoshioka, K., Enomoto, T., Watanabe, M., Hiroyuki, N.	4. 巻 57
2. 論文標題 Embossed X-ray computed tomography using a 50- μ m-pixel flat panel detector.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Center Lib. Arts Sci.	6. 最初と最後の頁 19-26
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 Sato, E., Takeuchi, N., Yoshida, S., Yoshioka, K., Moriyama, H., Hagiwara, O., Enomoto, T., Watanabe, M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Antibacterial effect of titanium-oxide particles under white-photon irradiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Center Lib. Arts Sci.	6. 最初と最後の頁 105-110
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 Sato, E., Oda, Y., Yoshida, S., Yamaguchi, K., Yoshioka, K., Watanabe, M.	4. 巻 56
2. 論文標題 X-ray-dose-rate measurement using an ionization diode and a digital voltmeter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Center Lib. Arts Sci.	6. 最初と最後の頁 111-116
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 Sato, E., Yoshida, S., Takeda, K., Yoshida, R., Sato, Y., Yoshioka, K., Moriyama, H., Hagiwara, O., Matsukiyo, H., Enomoto, T., Watanabe, M.	4. 巻 81
2. 論文標題 Whole cancer-region enhancement using meglumine-gadopentetate-glucose solution and 7.0-T magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2021.04.007	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 Yoshida, S., Sato, E., Oda, Y., Yoshioka, K., Moriyama, H., Watanabe, M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Triple-sensitivity X-ray computed tomography using analog and digital amplifiers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Med. Imag. Inform. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-7
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 Sato Eiichi, Oda Yasuyuki, Yoshida Sohei, Yoshioka Kunihiro, Moriyama Hodaka, Watanabe Manabu	4. 巻 92
2. 論文標題 Near-infrared-ray computed tomography with an 808nm laser beam and high spatial resolutions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Review of Scientific Instruments	6. 最初と最後の頁 53103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0018976	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 Ito Kazuki, Sato Eiichi, Moriyama Hodaka, Yoshida Sohei, Yoshioka Kunihiro, Hagiwara Osahiko, Enomoto Toshiyuki, Watanabe Manabu, Nitta Hiroyuki	4. 巻 12674
2. 論文標題 Photon-counting x-ray computed tomography with high spatial resolutions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 SPIE	6. 最初と最後の頁 1267409-1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/12.2677114	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 Sato Eiichi, Ito Kazuki, Moriyama Hodaka, Yoshida Sohei, Yoshioka Kunihiro, Hagiwara Osahiko, Enomoto Toshiyuki, Watanabe Manabu, Nitta Hiroyuki	4. 巻 12674
2. 論文標題 Energy-dispersive x-ray computed tomography utilizing beam hardening	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 SPIE	6. 最初と最後の頁 126740D-1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/12.2677103	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 Hagiwara Osahiko, Sato Eiichi, Ito Kazuki, Moriyama Hodaka, Yoshida Sohei, Yoshioka Kunihiro, Enomoto Toshiyuki, Watanabe Manabu, Nitta Hiroyuki	4. 巻 12674
2. 論文標題 Red-ray computed tomography with high spatial resolutions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 SPIE	6. 最初と最後の頁 126740A-1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/12.2677157	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 Oda, Y., Sato, E., Sato, Y., Yoshida, S., Yoshioka, K., Watanabe, M. Nitta, H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Gadolinium-K-edge X-ray computed tomography using a tantalum filter	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Center Lib. Arts Sci.	6. 最初と最後の頁 7-14
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 Sato, Y., Sato, E., Oda, Y., Yoshida, S., Yoshioka, K., Watanabe, M. Nitta, H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristics of a dosimeter with a high sensitivity current to voltage amplifier driven by a resistance of 1.0 G	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Center Lib. Arts Sci.	6. 最初と最後の頁 85-90
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 Watanabe M, Sato E, Sato J, Ito K, Moriyama H, Hagiwara O, Enomoto T, Yoshida R, Hayakawa S, Sato Y, Yoshida S, Yoshioka K, Nitta H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Whole cancer visualization using gadobutrol-glucose solution and 7.0 T magnetic resonance imaging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J. Med. Phys. published.	6. 最初と最後の頁 1-8
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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 佐藤英一, 佐藤裕一, 吉田宗平, 吉岡邦浩, 渡邊学
2. 発表標題 ガドブトロール・グルコース溶液と7T-MRIを用いた癌造影
3. 学会等名 第55回日本生体医工学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤英一, 吉田宗平, 武田航太, 佐藤裕一, 吉岡邦浩, 森山穂高, 渡邊学
2. 発表標題 Hypoxic-cancer visualization using meglumine-gadopentetate-glucose solution and 7.0-T magnetic resonance imaging
3. 学会等名 第121回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤英一, 小田泰行, 吉田宗平, 佐藤裕一, 山口哲, 有賀久哲, 吉岡邦浩, 渡邊学
2. 発表標題 Triple-sensitivity high-spatial-resolution X-ray computed tomography using a 0.1-mm-focus tube and its beam-hardening effect
3. 学会等名 第121回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤英一, 小田泰行, 佐藤裕一, 吉田宗平, 吉岡邦浩, 渡邊学
2. 発表標題 タンタルフィルターを用いたGd-KエッジX線CT
3. 学会等名 第127回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤英一, 伊藤一樹, 佐藤裕一, 吉田宗平, 吉岡邦浩, 渡邊学
2. 発表標題 高空間分解能フォトンカウンティングX線CT
3. 学会等名 第127回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤 英一, 小田 泰行, 佐藤 裕一, 吉田 宗平, 吉岡 邦浩, 渡邊 学
2. 発表標題 汎用FPDとタンタルフィルターを用いたGd-KエッジX線CT
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会東北支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 英一, 伊藤 一樹, 佐藤裕一, 吉田 宗平, 吉岡 邦浩, 渡邊 学
2. 発表標題 CdTe FPDを用いた高空間分解能フォトンカウンティングX線CT
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会東北支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤英一, 渡邊学, 佐藤裕一, 吉田宗平, 吉岡邦
2. 発表標題 ガドブトロール・グルコース溶液と7T-MRIを用いた癌造影
3. 学会等名 第126回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Sato, J., Sato, E., Ito, K., Moriyama, H., Hagiwara, O., Enomoto T., Watanabe, M., Yoshida, S., Yoshioka, K., Nitta, H.
2 . 発表標題 Photon-Counting X-ray Computed Tomography Using a Cadmium Telluride Flat Panel Detector with High Spatial Resolutions and Dual-Energy Selection
3 . 学会等名 Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Watanabe, M., Sato, E., Sato, J., Ito, K., Moriyama, H., Hagiwara, O., Enomoto, T., Yoshida, R., Hayakawa, S., Sato, Y., Yoshida, S., Yoshioka, K., Nitta, H.
2 . 発表標題 Whole cancer visualization using gadobutrol-glucose solution and 7.0 T magnetic resonance imaging. Asia-Oceania Congress on Medical Physics
3 . 学会等名 Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Sato, E., Sato, J., Ito, K., Moriyama, H., Hagiwara, O., Enomoto, T., Watanabe, M., Sato, Y., Yoshida, S., Yoshioka, K., Nitta, H.
2 . 発表標題 High-sensitivity X-ray dosimeter using a current-to-voltage amplifier driven by a T-type feedback resistance of 35 G
3 . 学会等名 Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Hagiwara, O., Sato, E., Ito, K., Moriyama, H., Yoshida, S., Yoshioka, K., Enomoto, T., Watanabe, M., Nitta, H.
2 . 発表標題 Red-ray computed tomography with high spatial resolutions
3 . 学会等名 SPIE Optics+Photonics (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 Sato, E., Ito, K., Moriyama, H., Yoshida, S., Yoshioka, K., Hagiwara, O., Enomoto, T., Watanabe, M., Nitta, H.
2. 発表標題 Energy-dispersive x-ray computed tomography utilizing beam hardening
3. 学会等名 SPIE Optics+Photonics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito, K., Sato, E., Moriyama, H., Yoshida, S., Yoshioka, K., Hagiwara, O., Enomoto, T., Watanabe, M., Nitta, H.
2. 発表標題 Photon-counting x-ray computed tomography with high spatial resolutions
3. 学会等名 SPIE Optics+Photonics (国際学会)
4. 発表年 2023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