

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22611017

研究課題名（和文） 臨床実用化に向けた複数分子同時イメージング技術の開発と優位性の評価

研究課題名（英文） R&amp;D of multiple-molecular simultaneous imaging technology for clinical use

研究代表者

本村 信治 (MOTOMURA SHINJI)

独立行政法人理化学研究所・複数分子イメージング研究チーム・研究員

研究者番号：20360654

研究成果の概要（和文）：

核医学における革新的分子イメージング技術として複数分子同時イメージング法を確立することを目指し、半導体コンプトンカメラ「GREI」を用いたガンマ線撮像に関する諸性能を評価した。人体撮像用の GREI を設計し、人体深部で空間解像度 2 mm の 3 次元画像化が可能であることが分かった。構築した対向型 GREI 用いて RI ファントムの撮像実験を行った結果、3 次元断層画像の撮像性能が向上することを実証した。また、従来よりも広いエネルギー範囲のガンマ線放出核種を利用することが可能になることによる被曝量の増大の有無に関し、定量的な検討を行った。

研究成果の概要（英文）：

We have evaluated the imaging performance of the semiconductor Compton camera GREI to establish the multiple-molecular simultaneous imaging as an innovative molecular imaging technology in nuclear medicine. We have designed a GREI system for human and found three-dimensional imaging with 2 mm spatial resolution is possible. The improvement of the three-dimensional tomographic imaging performance was demonstrated by an RI phantom imaging experiment with opposed-type GREI system. We have also made a quantitative consideration on the radiation exposure by higher-energy gamma rays.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	0	0	0
2009年度	0	0	0
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：分子イメージング

科研費の分科・細目：・医学物理学・放射線技術学

キーワード：コンプトンカメラ、半導体検出器、放射線計測、核医学、ガンマ線イメージング、複数分子同時イメージング

1. 研究開始当初の背景  
分子イメージングの方法論が核医学検査技

術に適用されるようになってきたことにより、現在わが国で深刻な問題となっている医

療費の高騰や QOL の向上に対して革新的な解決をもたらす突破口が見出されるだろうと期待されている。さらに、近年の生命科学の進歩により、がんや生活習慣病など多くの疾患の発症機序や病態は 1 種類の関連分子だけで特徴付けられる訳ではなく、遺伝因子と環境因子が複合的に関与した多因子疾患であることが明らかになってきた。つまり、それら複数の因子それぞれを特異的に観察することのできる複数種の分子プローブを同時に投与して画像解析する「複数分子同時イメージング」の実現により、相乗的に増加する情報量を効果的に利用することで、飛躍的に高度な診断情報の取得が可能になると考えられる。

本研究代表者の所属する研究グループでは、広いエネルギー範囲のガンマ線を高いエネルギー分解能で分光撮像可能な、半導体検出器を用いたコンプトンカメラでこれを実現することを提案し、既に両面直交ストリップ電極式 Ge 半導体検出器を用いた複数分子同時イメージング装置「GREI」のプロトタイプによる小動物等の撮像実験で、複数分子同時イメージングの概念を世界に先駆けて実証することに成功している。現在はこのプロトタイプで実装された要素技術をさらに高度化し、より実用的な撮像を可能にすることを目指して開発を進めている。

およそ 500 keV 以上のエネルギーの $\gamma$ 線の場合、検出効率が高い BGO シンチレーターや室温でも良好な特性を示す CZT および CdTe 半導体検出器においても、その相互作用の多くがコンプトン散乱であるため、一般には検出器内で複数回生起するコンプトン散乱の事象を最大限に利用することが、広いエネルギー範囲のガンマ線を撮像するためのキーテクノロジーになると考えられる。当研究代表者らが提案している複数分子同時イメージング装置「GREI」のプロトタイプは、前段・後段共に Ge 半導体検出器で構成されており、ガンマ線のコンプトン散乱事象を積極的に取り込む事が想定されており、このコンセプトに則って装置の高度化が達成されれば、 $\gamma$ 線撮像の方法論に新しいブレイクスルーをもたらす事が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、核医学における革新的分子イメージング技術としての複数分子同時イメージング法の確立に寄与することを目指し、半導体コンプトンカメラを用いたガンマ線撮像に関する諸性能を評価し、臨床応用を目指した撮像技術の確立、および新たな核医学撮像装置としての既存の手法に対する位置づけを明確にすることを目的とする。研究代表者らが現在開発を進めている半導体コンプトンカメラを、さらに臨床実用装置として検

討するためには、必要な撮像視野内のトレーサー分布を現実的な条件で画像化することが可能な撮像技術を確立し、その利点と欠点を明確にしておくことが重要である。

本研究代表者らは、既に GREI のプロトタイプを用いてマウスの撮像実験を行い、複数分子同時イメージングの実証に成功しているが、奥行き方向の分解能を維持した撮像視野は縦横、奥行き共に 10 cm 程度であり、ヒトや中型以上の動物の撮像には十分とは言えない。そこで、撮像対象の周囲に複数の撮像ヘッドを配置したアレイ型 GREI を用いて、視野の拡大と画質の向上を実現させることを検討している。本研究代表者らは、現在 2 台の GREI 撮像ヘッドを保有しており、アレイ型 GREI をスケールダウンした撮像装置を構築して、その有効性を実証することが可能である。ただし、アレイ型 GREI をスケールダウンした撮像装置では、GREI 撮像ヘッドを撮像対象に近接させて撮像することが想定されるため、強度の高い線源を短時間で撮像することが可能な装置を構築することが重要となる。

また、GREI を用いると従来よりも広いエネルギー範囲のガンマ線放出核種を利用することが可能になるため、複数分子同時イメージングを人に適用した場合、被験者や従事者の被曝量の増大の有無が関心事である。本研究代表者らによる予備的な検討の結果、ガンマ線のエネルギーが 10 倍になっても、体内で散乱・吸収を受けずに体外に透過する $\gamma$ 線の強度も 10 倍程度増加するため、イメージングにおいては必ずしも 1 回の撮像における被曝量が増大するとは言えない事が示唆されている。このことに関して定量的に評価することが重要である。

## 3. 研究の方法

モンテカルロシミュレーションの手法を用いて計算機上に人体と複数の GREI 撮像ヘッドをモデル化し、撮像ヘッドの様々な配置に対して実現される撮像性能を調べた。放射線検出器のモンテカルロシミュレーション用ツールキットとして実績のある Geant4 を用い、人体モデルとしては放射性核種による内部被ばくの評価に汎用される MIRD 人体ファントムを採用した。人体の撮像が可能なアレイ型 GREI のデザインとして、人体の横断面上にリング状に複数の GREI 撮像ヘッドを配置した「リングアレイ型 GREI」と、平面上に複数の GREI 撮像ヘッドを配置した「平板アレイ型 GREI」をモデル化した。MIRD ファントムの腹部の中心に直径 5 mm の 511keV のガンマ線源を配置し、当方的にガンマ線を放出させた場合のガンマ線と人体および GREI 撮像ヘッドとの相互作用をモンテカルロシミュレーションで再現し、それぞれのデザイ

ンで得られる撮像性能を調べた。

本研究代表者らが保有している 2 台の GREI 撮像ヘッドを用いて、撮像対象を上下から挟むように撮像ヘッドを配置した「対向型 GREI」を構築し、この装置を用いた撮像実験を行った。放射能濃度 960 kBq/ml の  $^{54}\text{MnCl}_2$  溶液を封入した直径 7.86 mm および 6.23mm の 2 つの球状 RI ファントムを準備した。これら 2 つの RI ファントムを、対向型 GREI の軸を横切るように水平に配置した場合と、対向型 GREI の軸に沿って鉛直に配置した場合について、それぞれ 12 時間の撮像実験を行った。

従来の GREI の性能を向上させた 2 台目の GREI のプロトタイプを用いて、がん細胞を移植したマウスの撮像実験を行った。新たな装置では、GREI の撮像ヘッド部の最適化で感度が 2.3 倍向上し、処理システムの改良で処理時間の約 7 倍の高速化を実現していた。3 種類のがん細胞 (A431、4T1 および C6) を移植したマウスに、PET 用の分子プローブとして  $^{64}\text{Cu}$  を標識した抗 HER2 抗体と、必須金属元素の RI である  $^{65}\text{Zn}$  の溶液を同時に投与し、麻酔下で 11 時間の連続撮像を行った。

ガンマ線を放出する放射性核種をイメージング剤として用いる場合の、画質に影響を与える指標の 1 つとして、人体内の線源から放出されたガンマ線が体内で散乱されて体外に出てくる散乱成分の量のガンマ線のエネルギーに対する依存性を調べた。Geant4 を用いて、人体の軟部組織の組成を模擬した 1 辺 30cm の立方体の物体をモデル化し、その中心にガンマ線源を配置して当方的にガンマ線を放出させ、物体外に出てくるガンマ線の数に対して、物体内で散乱されて出てきたガンマ線の割合を調べた。

#### 4. 研究成果

人体の横断面上にリング状に GREI 撮像ヘッドを配置したリングアレイ型 GREI と平板アレイ型 GREI を人体に出来るだけ近付けて挟むように配置した場合の、3 次元画像再構成の結果を比較した結果、平板アレイ型の方が高画質のイメージングが出来ることが分かった。コンプトンカメラは、撮像ヘッドが撮像対象により近い方が高画質のイメージングが可能になるため、撮像ヘッドをより人体に近づけることができる平板アレイ型の方が高画質になったと考えられる。この平板アレイ型の GREI の配置を採用し、人体深部におけるガンマ線源の 3 次元画像化で到達可能な空間分解能を評価した結果、約 2 mm の空間解像度の画像化が可能であることが分かった。

対向型 GREI を用いた RI ファントムの撮像実験の結果、水平に RI ファントムを並べた場合だけではなく、GREI の軸に沿って並べ

た場合にも、二つの球を分離した 3 次元断面画像の取得に成功し、対向型装置による撮像性能を実証した。空間解像度は 3-4 mm であった。

がん細胞を移植したマウスの撮像実験の結果、HER2 を高発現した A431 の腫瘍部への  $^{64}\text{Cu}$  標識抗 HER2 抗体の特異的な集積と、 $^{65}\text{Zn}$  の肝臓への集積を同時に視覚化することに成功した。さらに、現在の装置で得られた画像と、同じ実験データからガンマ線の検出データ数を間引いて初期の GREI プロトタイプの性能を模擬した画像とを比較した結果、初期のプロトタイプではデータ数の不足のため正しい画像が得られていなかったことが示され、現在の装置での撮像性能の向上が、PET 用分子プローブとその他の放射性同位元素の同時イメージングに対して本質的であったことを示した。

軟部組織を模擬した物体外に出てくるガンマ線の散乱成分を、エネルギーが 100 keV、500 keV および 1 MeV のガンマ線に対して調べた結果、それぞれ、94%、88% および 69% であった。散乱成分は、もはや体内での線源の分布の情報を保持していないので、イメージングに利用できる成分ではない。つまり、ガンマ線のエネルギーが高い方が、体外に出てくるガンマ線に線源分布の情報が多く含まれており、効率よくイメージングすることが可能であると言え、このことから、ガンマ線のエネルギーが高いと被験者の被ばく量が増える訳ではないことが示唆される。

ただし、ガンマ線のエネルギーが高くなると、従事者の被ばく管理が難しくなることは PET を用いた画像診断法で議論されていることと同様である。この従事者の被ばくの問題が解決されるまでは、ガンマ線のエネルギーの上限を 511 keV 付近に設定するなどの考慮が必要になるかもしれない。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- [1] Shinji Motomura, Yousuke Kanayama, Makoto, Hiromura, Tomonori Fukuchi, Takahiro Ida, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto: "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. Atom. Spectrom.* 28, pp. 934-939, 2013, 査読有, DOI: 10.1039/c3ja30185k.
- [2] 榎本秀一, 本村信治, 複数分子同時イメージング装置の開発とその応用研究, 中

国科学技術月報, 2010年11月号(第49号) デジタル版(2010), 査読無,  
[http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1011medical\\_diagnosis/r1011\\_enomoto.html](http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1011medical_diagnosis/r1011_enomoto.html)

(2) 研究分担者  
なし

[学会発表] (計 5 件)

- [1] S. Motomura, T. Fukuchi, T. Ida, M. Hiromura, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto, "Improvement of Three-Dimensional Tomographic Imaging Performance by Opposed-Type Semiconductor Compton Camera System," *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, Anaheim, CA, USA, Nov. 2, 2012.
- [2] 本村信治、福地知則、廣村 信、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一: 『対向型半導体コンプトンカメラによる小動物用複数分子同時イメージング技術の開発』、第7回日本分子イメージング学会、浜松、2012年5月24日
- [3] Shinji Motomura, Tomonori Fukuchi, Makoto Hiromura, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto: "Development of semiconductor Compton camera GREI toward simultaneous analysis of metals and metal-associated molecules in living organisms," *5<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genetics*, Kobe, Sep. 5, 2011.
- [4] 本村 信治, 福地 知則, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: 『アレイ型半導体コンプトンカメラの開発とヒト用複数分子同時イメージング技術の検討』, 第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 神戸, 2011年5月27日
- [5] Motomura Shinji, Fukuchi Tomonori, Takeda Shinichiro, Kanayama Yousuke, Haba Hiromitsu, Watanabe Yasuyoshi, Enomoto Shuichi, "Improved Imaging Performance of Semiconductor Compton Camera GREI for Multiple Molecular Simultaneous Imaging" *2010 World Molecular Imaging Congress*, Kyoto, Japan, Sep. 8, 2010.

(3) 連携研究者  
なし

[その他]

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

本村 信治 (MOTOMURA SHINJI)

独立行政法人理化学研究所・複数分子イメージング研究チーム・研究員

研究者番号: 20360654