

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26505014

研究課題名(和文)生命金属元素分析と分子イメージング技術の融合による生体メタロミクス計測技術の開発

研究課題名(英文) Metallomics imaging analysis technology in living organisms by bio-metal analysis and molecular imaging technologies

研究代表者

本村 信治 (Motomura, Shinji)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・副チームリーダー

研究者番号：20360654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体内における種々の金属元素の挙動と、金属が関与する生体分子の状態を同時に体外から可視化分析する新規生体メタロミクス計測技術の確立を目指し、生体内に投与した複数の放射性同位体の挙動を、半導体コンプトンカメラGREIを用いて定量性が改善された3次元の断層画像として取得することを可能にした。糖尿病モデルマウスに同時に投与したSr-85、Mn-54、Zn-65の撮像データに適用した結果、Sr-85の特徴的な挙動が3次元画像として明瞭に描出され、Mn-54の同様の挙動を示唆する画像が得られた。さらに、NaおよびKの放射性同位体を同時に投与してGREI撮像する画像診断法の着想に至った。

研究成果の概要(英文)：We made it possible to obtain three-dimensional (3D) tomographic images of the behaviors of multiple radionuclides administered to a living mouse by semiconductor Compton camera GREI with improved quantitativity, to realize a new metallomics measurement technology that performs imaging analysis of the behaviors of various metal elements and associated biomolecules in living organisms. We applied the technology to the GREI data of Sr-85, Mn-54 and Zn-65 simultaneously administered to a diabetes mellitus model mouse, and succeeded in visualizing the characteristic behavior of Sr-85 in the 3D image clearly, and obtaining the 3D image of Mn-54 that suggested the similar behavior as that of Sr-85. In addition to that, we came up with a new metallomics imaging diagnosis method that takes the GREI images of the radioisotopes of Na and K administered simultaneously.

研究分野：放射線計測学、ガンマ線分光学、分子イメージング

キーワード：コンプトンカメラ 3次元断層画像 ガンマ線イメージング 3次元定量撮像法 生体メタロミクス計測

1. 研究開始当初の背景

生物の体内では、遺伝子やタンパク質などのさまざまな因子が複合的に作用し、生命を維持するために必要な機能が保たれている。それらの因子の分子レベルの状態を、生物が生きたまゝの状態でも可視化する「分子イメージング」技術は、疾患等に関する定量的・客観的な指標を与えることが可能になるため、がんや生活習慣病などの早期診断や根本治療に道を開く技術として期待されている。特に、放射性同位元素 (RI) で標識したイメージング剤 (分子プローブ) を用いる核医学分子イメージングは、感度・定量性が高く、投与量が微量で済むなどの利点があり、ヒトを含めた生体の深部を観察するのに適した分子イメージング手法として実用化されている。本研究代表者らは、この RI を用いた分子イメージング技術の高度化を目指した「複数分子同時イメージング」の研究開発を行ってきた [1, 2]。特性の異なる複数の分子プローブを同時に投与し、それらを外部から非破壊的に可視化分析することで、疾患等に複合的に関与する複数の分子の状態を把握することができ、病態機序に基づいた正確な診断が可能になる。この複数分子同時イメージングを実現する装置として、半導体コンプトンカメラ「GREI」を独自に開発し、マウスを用いた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た [2]。

そこで、ある機能を担う特定の分子の状態と合わせて、その分子に関連する金属元素の挙動を同時に追跡することで、さらに高度な多因子可視化分析を可能にする、新規メタロミクス計測技術の着想に至った。体内に微量に存在する金属元素が、シグナル伝達や特定の分子が担う機能の調節など重要な役割を果たしていることが知られている。つまり、ある機能を担う分子に異常があると、その分子の機能の調節に関与する金属元素などの挙動にも異常を示す変化が生じることが考えられる。GREI を用いると、その変化と分子の異常との関連を体外から一度に観察することが可能になり、これまで解明されていなかった疾患等の機序を究明するための新しい切り口を与えることが期待される。本研究代表者らは、3種類のがん細胞株を移植した担がんモデルマウスに、 ^{64}Cu で標識した抗 HER2 抗体と ^{65}Zn 塩化物溶液を同時に投与して、それらの挙動を生きたまゝ可視化することに成功し、分子プローブと金属元素 RI の同時イメージングに成功している [3]。

2. 研究の目的

立し、多因子同時可視化分析による新しい生体メタロミクス計測技術の有用性を示すことを目的とする。本技術を確立するためには、GREI の画像データの定量性が確保されていることが重要である。GREI で取得される画像に関する課題として、正確な 3 次元画像を

生成しなければ定量性が著しく劣化することがある。GREI の撮像原理であるコンプトンカメラは、検出器に対してガンマ線の入射方向を制限する機構を用いないので、単一の撮像ヘッドで位置を固定して撮像した場合でも、複数の方向への投影データが得られる。しかしながら、投影データから直接的に 2 次元平面内の投影データを取得することができないため、従来の核医学や CT で広く用いられている 2 次元の断層画像を積み重ねて 3 次元の画像を作成することは難しい。そこで、GREI の画像再構成においては、数式モデルの段階から 3 次元の画像データを考慮し、定量画像用には FBP 法に近い単純逆投影-逆重畳積分法 [1] を、定性画像用には Wilderman ら [4] によってコンプトンカメラに導入されたリストモード LM-EM 法を候補として採用し、それらをさらに改良することで画質の向上を図ってきた。本研究課題では特に現在開発中の「対向デュアルヘッド型 GREI」を用いて正確な 3 次元画像を取得可能にし、定量性を確保する。また、本研究課題で開発する 3 次元定量撮像手法を病態モデルマウス等を用いた撮像実験に適用し、提案する生体メタロミクス計測技術の有用性を実証する。

3. 研究の方法

計算機シミュレーションや RI ファントムを用いた撮像実験を行い、本研究代表者らが開発した半導体コンプトンカメラ「GREI」を用いた 3 次元定量撮像手法の検討を行った。放射線検出器のモンテカルロシミュレーション・ツールキットとして汎用されている GEANT4 を用い、現在所有している 2 台の GREI 撮像ヘッドをコンピュータ上にモデル化し、それら 2 台の撮像ヘッドを向い合せに配置した「対向デュアルヘッド型 GREI」による撮像の計算機シミュレーションを行った。保有する 2 台の GREI 撮像ヘッドを用いて構築された対向デュアルヘッド型 GREI を用いて、RI ファントムの撮像実験を行った。4 つのガンマ線源のホットスポットを有する RI ファントムを作成し、対向デュアルヘッド型 GREI の撮像視野内に設置して撮像データを取得した。

半導体コンプトンカメラ GREI によるガンマ線計測に関与する詳細な物理過程を考慮した画像再構成法の開発を行った。GREI による 1 つ 1 つのガンマ線の検出事象毎に変化するコンプトン散乱角の決定精度を考慮した、より正確な逆投影関数を用いた画像再構成法を開発した。さらに、本研究で開発される手法の適用例として、血糖降下作用をもつ亜鉛錯体の生体内の挙動に関するイメージング分析を行った。

GREI の撮像データを用いた 3 次元断層画像の取得を効率的に行えるようにするため、新規 3 次元画像再構成法を実装した GPGPU を組み込んだ画像再構成システムを新たに構築した。本研究課題の予備実験で得られていた撮

像データにこの画像再構成法を適用し、種々の放射性核種の撮像データから3次元の断層画像を作成した。さらに、本技術の有用性をより明確に示して実用化を促進するための、生体内の挙動を可視化分析する金属元素について検討した。

4. 研究成果

「対向デュアルヘッド型 GREI」の計算機シミュレーションで、2台の GREI 撮像ヘッド間の距離を変化させて撮像性能を比較した結果、距離を近づけるほど感度および画質が向上する結果が得られた。そこで、実際の撮像実験においては、その実験における条件を考慮して撮像対象に出来るだけ近づけることとした。実際に保有する2台の GREI 撮像ヘッドで構築された対向デュアルヘッド型 GREI を用いて、4つのガンマ線源のホットスポットを有する RI ファントム撮像した結果、20分間の撮像で RI ファントムの3次元断層画像を取得することに成功し、定量性の評価が可能となった。しかしながら、作成した3次元断層画像では、背景のアーチファクトが目立つ傾向が見られた。この原因は、画像生成に使用した逆投影関数を過度に単純化したことであると考えられたため、より正確な逆投影関数の検討をすることとした。

簡便な画像再構成法として常用している単純逆投影 (SBP) 逆重畳積分法に関して、GREI による1つ1つのガンマ線の検出事象毎に変化するコンプトン散乱角の決定精度を考慮した逆投影関数を用いて SBP 画像を作成した結果、SBP 画像の背景ノイズを顕著に低減することに成功した。また、糖尿病モデルマウスに投与した種々の ^{65}Zn を標識亜鉛錯体の GREI 撮像データを用いて、それぞれの亜鉛錯体の生体内挙動のイメージング分析を行った結果、血糖降下作用をもつ亜鉛錯体と、それ以外の亜鉛錯体および塩化亜鉛溶液の生体内分布の違いから、亜鉛錯体の血糖降下作用と体内動態との相関を示唆する画像データを得ることに成功した。

新たに構築した画像再構成システムにより、GREI の撮像データを用いた3次元断層画像の取得が2倍以上効率的に行えるようになった。そこで、本研究課題の予備実験で得られていた撮像データにこの画像再構成法を適用し、種々の放射性核種の撮像データから3次元の断層画像を作成した結果、予備実験ではかろうじて画像化されていた、糖尿病モデルマウスの組織中における ^{85}Sr の特徴的な挙動が、同じ撮像データから再構成した画像から3次元的に明瞭に観察することができた。また、同実験で同モデルマウスに同時に投与していた ^{54}Mn についても3次元断層画像を作成して挙動を調べたところ、同組織中で ^{85}Sr と類似した挙動を示す様子が観察された。このように、GREI は同一の個体における複数の事象を同時に捉えることが可能であり、本研究でもその利点を示す結果が得られた。また、こ

の ^{85}Sr の特徴的な挙動の再現実験のデータにもこの3次元画像再構成法を適用した結果、従来の画像では識別が難しかった組織での ^{85}Sr の特徴的な挙動が3次元で明瞭に確認され、病態との相関を示唆する有望な画像データが得られた。

本技術の有用性をより明確に示すための可視化分析する金属元素について検討し、Na および K の放射性同位体を同時に生体内に投与し、それらのイオンが関連する分子レベルの変化を画像診断可能にする着想に至った。Na および K は、それぞれ細胞外液、細胞内液中にイオンとして高い濃度で存在し、それぞれのイオンのバランスが生命機能の維持に重要であることが知られている。入手が容易な ^{22}Na を正常マウスに投与して GREI 撮像実験を行い、Na イオンの体内での挙動を3次元で画像化することに成功した。今後、本課題に関して引き続き研究を行い、病態モデル動物等における挙動の変化を捉えることで本手法の有用性を示したい。

<引用文献>

S. Motomura, S. Enomoto, H. Haba, K. Igarashi, Y. Gono, and Y. Yano: "Gamma-ray Compton imaging of multitracer in biological samples using strip germanium telescope," *IEEE Transactions on Nuclear science*, 54 pp.710-717(2007).

S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera," *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 23, pp. 1089-1092 (2008).

S. Motomura, Y. Kanayama, M. Hiromura, T. Fukuchi, T. Ida, H. Haba, Y. Watanabe, and S. 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, 934-939 (2013).

S.J. Wilderman, N.H. Clinthorne, J.A. Fessler, W.L. Rogers: "List-Mode Maximum Likelihood Reconstruction of Compton Scatter Camera Images in Nuclear Medicine," 1998 IEEE NSS Conference Record, pp. 1716-1720 (1998).

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1件)

Munekane M, Motomura S, Kamino S, Ueda M, Haba H, Yoshikawa Y, Yasui H,

Hirumura M, and Enomoto S.:
"Visualization of biodistribution of Zn complex with antidiabetic activity using semiconductor Compton camera GREI"
Biochemistry and Biophysics Reports, 5, 211-215 (2016)、査読有、
doi: 10.1016/j.bbrep.2015.12.004

[学会発表](計7件)

Shinji Motomura, Yukiko Murakawa, Masayuki Munekane, Tomonori Fukuchi, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto, "Time-Course 3D Imaging of Multiple Radio-Tracers in Living Mice with a Single Imaging Head of Semiconductor Compton Camera GREI," 2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Oct. 25, 2017, Atlanta, GA, USA.

本村信治、東川桂、福地知則、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラ GREI による SPECT 用核種 ^{111}In の撮像、第 12 回日本分子イメージング学会学術集会、2017 年 5 月 26 日、横浜港大さん橋ホール(神奈川県横浜市)

本村信治、猪田敬弘、福地知則、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラ GREI のデータ精度の特徴を考慮した画像再構成法の開発、第 11 回日本分子イメージング学会学術集会、2016 年 5 月 28 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

Shinji Motomura, Takahiro Ida, Tomonori Fukuchi, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto, "Simple-Backprojection Deconvolution Image-Reconstruction Method for Semiconductor Compton Camera GREI with Accurate Event-by-Event Angular Estimation Error," 2015 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Nov. 2, 2016, San Diego, CA, USA.

本村信治、福地知則、猪田敬弘、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラ GREI 用機械冷凍式 Ge 半導体検出器の導入、第 10 回日本分子イメージング学会学術集会、2015 年 5 月 20 日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)

Shinji Motomura, Takahiro Ida, Tomonori Fukuchi, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto, "Development of Three-Dimensional Quantitative Imaging Analysis Method by Opposed Dual-Head Semiconductor Compton Camera GREI," 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Nov. 9, 2016, Seattle, WA, USA.

本村信治、猪田敬弘、福地知則、廣村信、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラ GREI による定量的 3 次元断層撮像法の開発、第 9 回日本分子イメージング学会学術集会、2014 年 5 月 22 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本村 信治 (MOTOMURA, Shinji)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・副チームリーダー

研究者番号：20360654

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

猪田 敬弘 (IDA, Takahiro)