

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750142

研究課題名(和文) マルチピンホールを用いる蛍光X線CTの小動物撮像に向けた基礎的検討

研究課題名(英文) Development of fluorescent X-ray computed tomography using multi pinhole collimator

研究代表者

砂口 尚輝 (Sunaguchi, Naoki)

群馬大学・大学院理工学府・助教

研究者番号：60536481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、マルチピンホールを用いる蛍光X線CT(pFXCT)を開発し、マウス等の小動物撮像に向けた基礎的検討を行うことが目的である。この目的のために、タングステン製のマルチピンホールを開発し、第3世代型の蛍光X線CT撮像方式を実現した。また、Geant4によるシミュレーションや各種ファントムを用いた実験により撮像方式を評価をした。さらに、マウス試料の撮像実験により、小動物撮像に向けた基礎的検討を行った。本研究により、提案するpFXCTはヨウ素造影剤を利用するマウスの脳血流イメージングなどのin vivo計測に利用でき、造影剤にGNPを利用すれば腫瘍の機能イメージングに利用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We propose a fluorescent x-ray computed tomography based on multiple pinholes (pFXCT) for preclinical molecular imaging. The proposed method simultaneously acquires multiple projections for a single view through the multi-pinhole collimator with a two-dimensional detector and a full-field volumetric beam to speed up data acquisition and to enhance the signal-to-noise ratio of projections. We constructed an pFXCT imaging system having fifteen pinholes at beamline ARNE-7A in KEK and performed preliminary experiments to investigate its imaging properties using physical phantoms including non-radioactive iodine imaging agent. The pFXCT attained a minimum detectable concentration of 38 l ug/ml required for in-vivo imaging at a spatial resolution of about 300 um for a data-acquisition time of 90 min less than an effective time of anesthesia, which suggests that preclinical molecular imaging is feasible with pFXCT.

研究分野：医用画像工学

キーワード：蛍光X線 CT 放射光X線

1. 研究開始当初の背景

FXCT (Fluorescent X-ray Computed Tomography) は、高感度な微量元素分析手法である蛍光 X 線分析技術と、着目する物理量の空間分布像を得る画像再構成技術とを組み合わせた断層撮像法であり、被写体内部の非放射性造影剤分布を高感度・高空間分解能かつ定量的に描出可能である。

一方、近年の遺伝子工学の進歩により、種々の疾患モデル小動物を使用し、疾患の原因究明や創薬に関する研究が盛んに行われている。その過程において、放射性同位元素をトレーサとして用いる、小動物用 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) や PET (Positron Emission Tomography) などの核医学検査手法によって、病態生理などの機能情報を評価することが一般的となっているが、生体組織のサイズを考慮すると空間分解能は未だ不十分であり、また放射性同位元素を利用しなければならないという制約もある。

このような背景のもと、我々の研究グループはペンシルビームを使用した第 1 世代型の FXCT を開発し、非放射性ヨウ素 ( $^{127}\text{I}$ ) で標識した化合物を造影剤とした高空間分解能な小動物分子イメージングの有効性を示してきた。しかしながら、従来システムでは、シーケンシャルにデータを取得しなければならないため、3 次元画像を得るためには計測時間が膨大になるという問題があった。これに対し、Sunaguchi らは、入射 X 線を立体ビームとし、被写体内に 3 次的に分布する全ての造影剤元素から発生する蛍光 X 線を、ピンホールを用いて一括に収集することで、計測の大幅な高速化に成功し、現実的な撮像時間での 3 次元画像取得を可能にした。しかし、ピンホールは 3 次的に分布する造影剤元素からの蛍光 X 線光子を一括で収集できるという利点はあるものの、その飛来方向をピンホール一点で限定するために、必然的に投影データの信号対雑音比 (SNR: Signal to Noise Ratio) は低くなる。特に、麻酔持続時間内にデータを取得しなければならない in vivo 小動物イメージングでは、関心領域に集積する微量元素分布を画像化するのに十分な SNR の投影データを取得することは困難である。

2. 研究の目的

本課題では、1 投影あたりの検出光子数を増やすために小動物用 SPECT で実用化されているマルチピンホール型の撮像方式 (10) を FXCT に採用する。また、CT 再構成には各ピンホール、被写体の回転中心、検出器の位置関係を高精度にキャリブレーションする必要があるため、その方法について提案する。本撮像システムを高エネルギー加速器研究機構 (KEK) AR-NE7A に構築し、希釈したヨウ素造影剤を用いた物理ファントムの撮像実験を行い、定量性、検出限界、コントラ

ストノイズ比からシステムを評価する。最後に、これらの評価結果と撮像時間の観点から in vivo 計測の実現可能性について考察する。

3. 研究の方法

Fig. 1 は本課題で提案した撮像方式のジオメトリである。被写体中の造影剤元素は、X 線が照射されると、光電効果による励起とそれに続く脱励起によって蛍光 X 線を放出する。あるボクセルから発生した蛍光 X 線は、入射 X 線に垂直な y 軸方向に配置された 15 個のピンホールを通り検出面上で 15 個の投影像として観測される。

入射 X 線と発生した蛍光 X 線は被写体から減衰を受ける。この時、離散空間における被写体上の  $j$  番目ボクセル  $V_j (1 \leq j \leq J)$  ( $J$  は総ボクセル数) の造影剤濃度  $g_j [\text{g}/\text{mm}^3]$  と、 $i$  番目検出器  $D_i (1 \leq i \leq I)$  ( $I$  は検出器画素数×投影数) で観測される総 X 線光子数  $f_i$  [photons] の関係は、

$$f_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} g_j \quad (1)$$

とあらわされ、統計学的逐次近似手法である OS-EM (Ordered Subsets-Expectation Maximization) 法によって画像再構成を行う。また、投影行列  $a_{ij}$  は

$$a_{ij} = A \delta_j \exp \left( - \left( \sum_{m \in T^j} \mu_m^I l_m + \sum_{n \in U^j} \mu_n^F l_n \right) \right) \quad (2)$$

$$A = \frac{N \omega \mu_{ph} t V}{4\pi} \quad (3)$$

で与えられる。ここで、 $N, \omega, \mu_{ph}, t, V, \delta_j$  は、それぞれ、被体入射前で単位面積を 1 秒間に通過する光子数 [photon/mm<sup>2</sup>/s]、蛍光 X 線効率、造影剤元素の光電吸収係数 [mm<sup>2</sup>/g]、1 投影あたりの露光時間 [s]、ボクセルの体積 [mm<sup>3</sup>]、 $V_j$  から通過するピンホールを見込んだ立体角を示す。また、 $\mu_m^I$  と  $\mu_n^F$  はそれぞれ入射 X 線エネルギー、蛍光 X 線エネルギーでの被写体の線減弱係数 [mm<sup>-1</sup>] を示しており、既知の値とする。

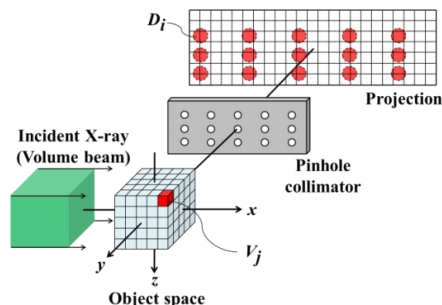


Fig. 1: Schematic diagram of observation model.

入射 X 線が  $V_j$  に到達するまでに通過したボクセル集合  $T^j$ 、 $V_j$  から発生した蛍光 X 線が  $D_i$  に到達するまでに通過するボクセル集

合  $U^{ij}$  投影線がボクセルを横切る長さ  $l_m, l_n$  計算には Siddon のアルゴリズムを用いた。

マルチピンホールを用いることで、同時に複数（本研究では 15）の投影を取得できる。ひいては、(1)式の未知数  $g_j$  が満たすべき、独立な測定方程式の数をピンホール数だけ増加させることが可能である。

Fig. 2 は開発したマルチピンホールコリメータである。厚さ 2 mm の硬鉛板 4 種 (HPbP4) 製のピンホール治具と、直径 3.3 mm、厚さ 0.5 mm のタングステン製のピンホールチップで構成されている。ピンホール治具には、Fig. 2 に示す方位角で直径 3.5 mm のザグリ穴が配置されており、上下の行のピンホールに関しては、方位角に加えて  $xy$ -平面に対して  $\pm 11.768$  度の仰角になるように加工が施されている。全てのザグリ穴の中心の間隔は 6.25 mm である。

ピンホールチップは、開口径 0.1 mm、opening angle が 43.6 度の single knife edge 型のピンホールを有しており、径の大きい方が検出器側に向く状態で、ピンホール治具のザグリ穴に固定した。

また、Fig. 3 に示すように、本研究では被写体の投影像が検出面上で重複しない方式を採用しているため、提案システムの有効視野 (FOV: Field of View) は直径約 12 mm、高さは被写体に照射する立体ビームのサイズに依存する。

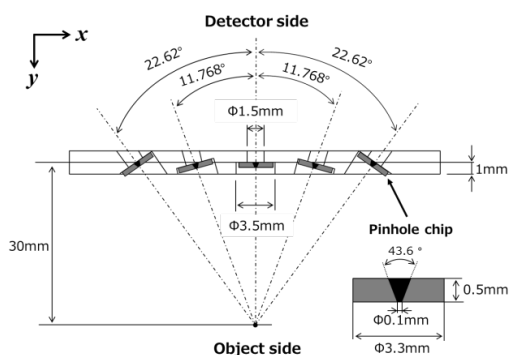


Fig. 2: Arrangement and dimension of collimators in the cross-section containing the central pinholes.

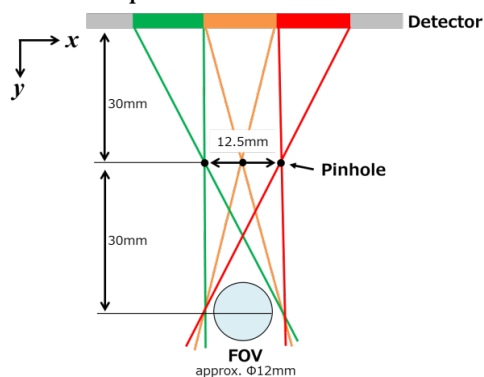


Fig. 3: Relationship between the pinhole arrangement interval and FOV size in the non-overlap type collimator.

#### 4. 研究成果

提案手法の有効性を示すために、高エネルギー加速器研究機構 PFAR (加速電圧 6.5 GeV) の偏向電磁石ビームライン AR-NE7A に撮像システムを構築した。物理ファントムとして直径 10 mm、高さ 40 mm の PMMA 製円筒を作製した。直径 2 mm、高さ 20 mm の孔を濃度の異なるヨウ素造影剤で満たした。濃度の配置は 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 [mg/ml] とした。

加速器からの放射光白色 X 線は、水平な偏光を持ち Si(111) からなる 2 結晶モノクロメータにより単色化され、断面積が横 35 mm × 縦 5 mm の立体ビームになるように X 線スリットを用いて成形した。入射エネルギーは、ヨウ素造影剤の K 吸収端エネルギーである 33.17 keV の直上 33.4 keV に設定した。被写体直前における入射光子数は約  $9.3 \times 10^7$  photons/mm<sup>2</sup>/s ある。回転ステージと検出器からのデータ転送は PC により制御される。回転ステージの回転中心からピンホール治具、およびピンホール治具から検出面までの距離は、29.0 mm、30.6 mm である。2 次元検出器は DECTRIS 社製 PILATUS 100K<sup>13)</sup> (ピクセル数: 487 × 195, ピクセルサイズ: 0.172 × 0.172 mm<sup>2</sup>) を使用し、エネルギー閾値を 20-30 keV に設定した。以上の条件で、1 投影あたり露光時間 60 s で 90 投影を角度ステップ 4 度で 360 度にわたり取得した。

従来手法 (1 ピンホール) と提案手法 (15 ピンホール) による再構成結果を Fig. 4 に示す。図の左列および右列は、それぞれ中心部水平面内の 2 次元断面像および 3 次元 VR (Volume Rendering) 画像を示す。表示ウィンドウレベルは統一してある。

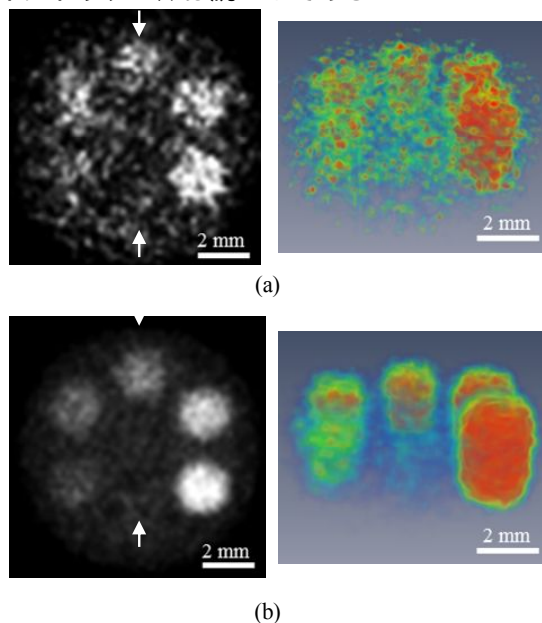


Fig. 4: 2-D and 3-D images reconstructed by (a) 1 pinhole, (b) 15 pinholes. (Left: 2-D images, Right: 3-D images)

Fig. 4 (a)左の2次元断層像から, 1ピンホールでは全体的にノイズが目立ち, 造影剤領域内の値にもばらつきがあることがわかる. また, 0.1 mg/ml以下の造影剤領域はバックグラウンドと一部が連結しており, 形状も判然としない. Fig. 4 (a)右の3次元VR画像を見ても, バックグラウンドだけでなく各造影剤領域にもノイズの影響があり, 同じ濃度の領域でも画素間の輝度値のばらつきが大きいことがわかる. 一方, 提案手法の場合, 造影剤領域内の値のばらつきは小さくなり, 3次元VR画像を見ても0.025 mg/mlまでの濃度の造影剤領域は, 境界が明瞭に描出されていることがFig. 4 (b)から確認できる.

本研究では, 直径12 mm, 高さ5 mmの有効視野を持つ15個のピンホールを用いたマルチピンホール型3D-FXCTシステムを考案した. ピンホールの数を1個から15個にすることにより, 90分の撮像時間で0.025 mg/mlのヨード濃度検出でき, *in vivo*計測の要件を満たす撮像システムの構築に成功した.

#### 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13件)

1. T. Sasaya, N. Sunaguchi, Thet-Thet-Lwin, K. Hyodo, T. Zeniya, T. Takeda, and T. Yuasa: Dual-energy fluorescent x-ray computed tomography system with a pinhole design: Use of K-edge discontinuity for scatter correction, *Scientific Reports*, Vol. 7, pp. 1-13 (2017). DOI: 10.1038/srep44143, 査読有
2. N. Sunaguchi, Y. Yamakoshi, and T. Nakajima: A Color-Doppler Shear-Wave-Imaging Phase-Reconstruction Method Using Four Color Flow Images, *Ultrasonic Imaging*, Vol. 32, No. 3, pp. 172-188 (2016). DOI: <https://doi.org/10.1177/0161734616680985>, 査読有
3. M. Ando, N. Sunaguchi, D. Shima, A. Pan, T. Yuasa, K. Mori, Y. Suzuki, G. Jin, J. Kim, J. Lim, S. Seo, S. Ichihara, N. Ohura, and R. Gupta: Dark-field imaging: Recent developments and potential clinical applications, *Phys. Med.*, Vol. 32, No. 12, pp. 1801-1812 (2016), 査読有
4. N. Sunaguchi, T. Yuasa, R. Gupta, and M. Ando: An efficient reconstruction algorithm for differential phase-contrast tomographic images from a limited number of views, *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 107, No. 25, 253701 (2015), 査読有
5. N. Sunaguchi, T. Yuasa, S. Hirano, R. Gupta, and M. Ando: In vitro validation of an artefact suppression algorithm in x-ray phase-contrast computed tomography, *PLoS ONE*, Vol. 10, No. 8, e0135654 (2015), 査読有
6. Y. Wu, N. Sunaguchi, X. Lin, Y. Wang, T. Yuasa, K. Hirano, and K. Hyodo: Visualization of soft tissues by highly sensitive X-ray crystal analyzer-based multi diffraction enhanced imaging, *Jpn. J. Appl. Phys.* Vol. 54, No. 9, 096701 (2015), 査読有
7. N. Sunaguchi, T. Yuasa, F. Sun, R. Gupta, and M. Ando: Limited view reconstruction for differential phase-contrast computed tomography, *Optics Express*, Vol. 23, No. 8, pp. 9717-9729 (2015), 査読有
8. N. Sunaguchi, J. Yamaguchi, T. Kanai, T. Isono, and Y. Yamakoshi: Improvement in microhollow production using bubble cloud cavitation by dual-frequency ultrasonic wave irradiation, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 53, No. 7S, 07KF18 (2014), 査読有
9. M. Ando, N. Sunaguchi, Y. Wu, S. Do, Y. Sung, A. Louissaint, T. Yuasa, S. Ichihara, and R. Gupta: Crystal analyser-based x-ray phase contrast imaging in the dark field: implementation and evaluation using excised tissue specimens, *Eur. Radiol.*, Vol. 24, No. 2, pp. 423-433 (2014), 査読有

他4件

[学会発表](計47件)

1. N. Sunaguchi, T. Yuasa, S. Ichihara, R. Gupta, and M. Ando: Two-step reconstruction with total variation regularization from limited views for differential phase-contrast computed tomography, The 9th Eurosim Congress on Modelling and Simulation (EUROSIM 2016), Oulu, Finland, 2016年9月13日.
2. N. Sunaguchi, T. Yuasa, S. Ichihara, R. Gupta, and M. Ando: Differential phase-contrast computed tomography reconstruction based on the projection theorem for Laplacian image, The 9th

IEEE Sensor Array and Multichannel Signal Processing Workshop (IEEE SAM 2016), Rio de Janeiro, Brazil, 2016年7月11日.

3. T. Sasaya, N. Sunaguchi, D. Aoki, T. Yuasa, K. Hyodo, and T. Zeniya: EM-TV Reconstruction Algorithm for Pinhole-Type Fluorescent X-Ray Computed Tomography, The 10th Asian Control Conference (ASCC 2015), Kota Kinabalu, Malaysia, 2015年6月1日.
4. N. Sunaguchi, T. Yuasa, and M. Ando: Iterative Reconstruction for X-Ray Dark Field Imaging CT: Artifacts Reduction for Hard and Soft Mixture Tissue, IASTED International Conference Biomedical Engineering (BioMed 2014), Zurich, Switzerland, 2014年6月1日.
5. N. Sunaguchi, T. Yuasa, K. Hyodo, and T. Zeniya: The feasibility study on 3-dimensional fluorescent x-ray computed tomography using the pinhole effect for biomedical applications, IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2013), Osaka, Japan, 2013年7月1日.

他 42 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 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 0 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

砂口 尚輝 (SUNAGUCHI, Naoki)  
群馬大学・大学院理工学府・助教  
研究者番号 : 6 0 5 3 6 4 8 1

### (2)研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3)連携研究者

湯浅 哲也 (YUASA, Tetsuya)  
山形大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号 : 3 0 2 4 0 1 4 6

武田 徹 (SUNAGUCHI, Naoki)  
北里大学・医療衛生学部・教授  
研究者番号 : 1 0 1 9 7 3 1 1

### (4)研究協力者

笹谷 典太 (Sasaya, Tenta)

室塚 誠 (Murozuka, Makoto)