

第3部

「近接撮像型フレキシブル
分子イメージング装置の研究開発
に係るフィージビリティ
スタディ」(株式会社島津製作所)

1 概要

1.1 フィージビリティスタディの目的

本フィージビリティスタディでは、微小がんの超早期高精度診断という社会の要求、経済的効果、並びにがんの悪性度・罹患率・治癒率を総合的に判断し、がんの増殖によって生成する新生血管が見出される以前の超早期に、分子、細胞レベルで、がんの特異的なプローブを用いてがんを画像化する分子イメージング機器として、超高感度と高解像度を両立させた近接撮像型フレキシブル分子イメージング装置（以下、近接型分子イメージング装置）をターゲットとして取り組む。

ガンマ線計測のための PET（ポジトロン CT）は、がん、脳血管障害、痴呆などの早期診断に有効であり、治療方針の決定や治療効果の確認にも有効とされている。しかし、感度や解像度、疾患特異性など課題が残されている。例えば、S/N 比を維持したまま解像度を 2 倍に向上させるだけで 8 倍の感度の向上が必要となる。このため、超早期に極微小ながんを高精度に診断するためには、診断機器と分子プローブの飛躍的な感度の向上が求められる。また、高解像度、高 S/N な 4 次元画像を得るためのデータ処理、画像再構成アルゴリズム、並びに、がんの特異的な新規分子プローブの開発が必要となっている。一方、発光・蛍光などの光イメージング装置は、小動物を対象として細胞追跡など PET を補完する技術として注目されているが、人体用への応用は今後の課題となっている。

本フィージビリティスタディでは、ガンマ線並びに光計測技術を用い、超高感度と高解像度を両立させた近接型分子イメージング装置を開発することを目的とする。要素技術の検討として、人体に近接して自由に配置可能な超高分解能 3 次元放射線検出器 (DOI 検出器)、及びこれを用いた部位別がん診断システムの予備検討を実施する。具体的には、最終目標性能、開発する最大の開発要素とその解決方針を検討するために、超高分解能 3 次元放射線プロトタイプ検出器モジュールを試作し、検出器の検出器応答、感度特性を評価する。また、プロトタイプ検出器モジュール、及びコンポーネント（シンチレータ、反射板）の光学的特性を評価する。さらに、計算機シミュレーションなどにより検出器の最適配置などのシステム評価を行うとともに、マルチモダリティ化の適合性、他の手法に対する有用性を確認する。

また、技術動向および市場性を、分子プローブとの整合性など医学応用面を含めて、医学、薬学、工学など学際的な体制で調査を進める。特に、海外での最新情報を入手するために、第 4 回 SMI (Society for Molecular Imaging、平成 17 年 9 月、ドイツ)、第 3 回 ITBS (Imaging Technologies in Biomedical Sciences、平成 17 年 9 月、ギリシャ) を始めとする国内外の学会に参加、また、大学、研究機関等を訪問して調査を進め、近接型分子イメージング装置の性能を国内外の競合技術と比較すると共に、他の分子イメージング技術に対する優位性を検討する。さらに、プロジェクト終了後の実用化(治験並びに薬事取得の難易度等)の検討を行い、研究開発のマイルストーンを作成する。

なお、厚生労働省側事業では、京都大学大学院薬学研究科及び医学研究科において、が

んの分子機構を標的とし、微小がんを超高感度で検出する分子イメージングプローブの開発を行う。また、放射線医学総合研究所においては、DOI 検出器要素技術の検討を共同で実施する。

1.2 中間報告の内容

本中間報告では、「2 要素技術の検討」において、悪性腫瘍等の超早期診断を実現するに不可欠な「組み合わせる機器と薬剤」を明らかにし、開発する診断システムの「適合疾患」を確認した。これを受けて「最終目標」の仕様を設定するとともに、「開発する最大の開発要素とその解決方針」に関して、要素技術の予備検討を行った。最大の開発要素は、超高感度を犠牲にすることなく解像度（空間分解能）1mmを達成するための検出器と機器の概念設計である。検出器の技術課題として、目標である空間分解能 1mm を達成するための「プロトタイプ DOI 検出器の試作評価」、さらに、「DOI 検出器のさらなる多層化の検討」を行った。また、開発した高分解能 DOI 検出器による解像度の向上効果を調べるために「高分解能 DOI 検出器の空間分解能評価」の計算機シミュレーションを行った。診断システムの技術課題としては、解像度と感度を飛躍的に向上させるマンモ（乳房）専用 PET 装置を想定し、検出器の配置を変えた場合の「ガンマ線検出感度のシミュレーション解析」を行った。さらに、視野外から来るノイズ成分を低減し、画像の S/N 比を向上する手法として「DOI トラッキング同時計数処理のシミュレーション解析」を行った。光計測の技術課題としては、PET 検出器としての性能を劣化させずに蛍光を同時に検出するための「プロトタイプ DOI 検出器の光学特性評価」を行うとともに、近赤外波長による微小な乳がんの検出可能性を評価するため「光検出感度のシミュレーション解析」を行った。さらに、近接型分子イメージング装置の高分解能化と高感度化そして低消費電力化に対応するため「試作 ASIC プリアンプの評価」を行った。

「3 技術動向および市場性の調査」においては、開発する近接型分子イメージング装置、特にマンモ専用 PET 装置の「国内外の競合技術に対する優位性」を示した。また、「他の分子イメージング技術と比較した特長」では、PET ガンマ線計測の優位性を示した。

「4 実用化・事業化の見通し等」においては、中間結果のまとめを行うとともに、実用化・事業化の見通しを記載した。「研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制」と「実用化にあたり技術開発の他に必要な事項」に関しては、今後の報告事項とした。

2 要素技術の検討

本プロジェクトの目的である悪性腫瘍等の超早期診断を実現するに不可欠な「組み合わせる機器と薬剤」を明らかにし、開発する診断システムの「適合疾患」を確認した。これを受けて「最終目標」の仕様を設定するとともに、「開発する最大の開発要素とその解決方針」に関して、要素技術の予備検討を行ったので報告する。

2.1 組み合わせる機器と薬剤

悪性腫瘍は、より微小な段階で発見できれば、薬剤・放射線治療などの低侵襲治療による治療が可能となる。この超早期診断を実現するには、微小な原発がんを発見するとともに、転移の有無を確実に知ることが不可欠である。このため、早期がんの病態生理学的観点から、がんの発生・転移・浸潤に密接に関わる分子を標的として、その標的分子の存在や機能を画像化する機器と薬剤（以下、分子プローブ）が必要となっている。

PET は局所的な情報を定量的に且つ最も高感度に計測することが可能なモダリティであり、その分子プローブは、放射線の持つ高感度特性を活かし、生体に微量に存在する酵素、受容体、トランスポータ、抗原などの分子を標的とするのに最も適したモダリティとなっている。また、生物発光・蛍光などの光計測は、細胞の追跡、細胞内環境による光特性変化などを利用した多様な分子プローブ設計が可能であることから、基礎医学や前臨床医学の分野で威力を発揮している。

しかしながら、現在、がん診断に用いられている FDG-PET は、使用している分子プローブがグルコース類似体である FDG (Fluorodeoxyglucose) であるため、糖代謝の盛んな部位に高く集積し、必ずしもがんの特異的ではない。また、使用している全身用 PET は、PET 本来が持つ高感度特性を十分に発揮したものとはなっていない。一方、光計測は深部になるほど解像が悪くなるため、内視鏡などの一部の機器を除いて画像診断機器としては十分に活用されていない。

このため、がんの超早期診断が達成可能な装置として、PET の持つ超高感度特性を最大限に生かすとともに、同一の検出器を用いて発光・蛍光の光イメージングを可能する装置、つまり、ガンマ線並びに光計測による超高感度、高解像度の分子イメージング機器を検討する。また、組み合わせる薬剤は、厚生労働省側事業で開発を進めているがんの分子機構を標的として微小がんを高感度で検出する分子イメージングプローブとする。厚生労働省側事業で取上げている低酸素状態の HIF-1 や、転写・浸潤に関わる MT1-MMP は多くのがんの早期に出現し、その機序が明らかになりつつあることから、これらを標的とすることで、これまでの FDG-PET で問題となっている炎症との鑑別や、脳や膀胱への集積などの問題が解消され、より広範囲ながん診断に利用されることが期待できる。

2.2 適合疾患

「がんの統計' 05」によれば、粗罹患率の1位は胃がんで、大腸がん、肺がん、肝臓がん、乳がん、膵臓がんと続く。また、女性に限定すれば乳がんが最も罹患率が高くなっている。一方、粗死亡率は、胃がんが健診の普及や治療方法の進歩により年々減少したことで、現在は肺がんが1位となっている。また、罹患率の割に死亡率が高い難治性がんとしては、肝臓がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がんなどが挙げられる。なお、多くのがんの死亡率が横這いしないし減少傾向にあるのに対して、罹患率が高い乳がんの死亡率が増加傾向にあることが注目される。乳がんは、微小な段階でリンパ節転移、骨転移などが起こり易く、近年30代後半の発症が著しく増加している。また、若年の発症では進行が極めて速いなど、特に早期の発見が重要となっている。

一方で、全身用FDG-PETによる乳がん診断の特異性は比較的高いとされているが、感度が低い。このため、部位別PETであるPETマンモグラフィ装置が開発され、臨床パイロット研究(The American Journal of Surgery 2005;190:628-632)が実施されている。この中で、がん検診で推奨されているX線マンモグラフィに比べても非常に検出感度が高く、非浸潤性腫瘍に対する検出能も優れていることが示されている。但し、3mm程度の中悪性度腫瘍や、6-10mmの低悪性度腫瘍の見落としが報告されており、さらなる高解像度化と、がんの特異的な分子プローブの開発が望まれる。これに対して、前立腺がんは、人間ドックでの悪性腫瘍発見率において、PET検査以外で発見された最も多いがんとの報告(第45回人間ドック学会)があり、腫瘍マーカー(PSA)検査との組合せが有効とされている。このため、新たな特異的な分子プローブの開発が強く期待されるとともに、形態画像との融合も重要となっている。

ガンマ線計測手法は、計測部位が限定されることはなく、がんの特異的な分子プローブが開発できれば、全ての種類のがんを超早期に検出する可能性を有している。また、今回提案している近接撮像型の検出器は任意の部位に自由に配置することを目的としており、他の診断機器や治療機器との融合も視野に入れている。このため、近接型分子イメージング装置は全てのがんを対象とするが、医療動向、分子プローブの実用化の時期などを総合的に判断し、近接型の特性を最も効果的に評価できる対象として乳がんを第一の適合疾患とする。また、乳房は光透過性に優れた生体特性を有しているため、乳がんは光近接型分子イメージング装置としても最も性能が発揮できる疾患となる。

2.3 最終目標

ガンマ線計測、なかでも、PETは、感度や特異性では、現在研究されている分子イメージング機器の中で、最も優れたモダリティである。分子プローブは放射性核種で標識するが、極微量の投与で画像化が可能であり、また、使用する放射性核種の半減期も短いため、非侵襲の診断装置となり得る。このため、臨床上の最大の課題は解像度となる。本フィージビリティスタディでは、具体的には乳がんを対象に近接型分子イメージング装置を開発す

るために、超高感度を維持しつつ、ピクセル分解能を1mmとする近接型ガンマ線検出器と診断機器の概念設計を行うことを目標とし、発光・蛍光などの光計測用検出器としての実現可能性も併せて評価する。また、厚労省側事業のがんに特異的な高感度分子プローブの開発は、ほぼ予定通り進捗しており、この新規分子プローブとの組み合わせでは、1mm以下のがん組織を検知できる仕様を最終目標とする。なお、提案の診断システムを実用化した時の医療経済効果の解析に関しては、社会的効果も含めて今後の検討課題とする。

2.4 開発する最大の開発要素とその解決方針

最大の開発要素は、分解能1mmを達成するための検出器と機器の概念設計であり、その解決方針として、表1に示す項目を挙げて具体的に検討した。また、図1には、今回報告する技術課題と検討項目との関係を示す。

検討項目	目標	方式・方法
最終目標	・分解能を1mmを達成する 検出器・機器の概念設計	・構成要素の基本特性評価と仕様決定 ・シミュレーション解析 ガンマ線計数率特性、光感度特性、分解能評価、配置検討
開発要素 と 解決方針	・光ガンマ線DOI検出技術	・光ガンマ線DOI検出器プロトタイプ試作 評価（検出器応答、感度特性評価） ・検出器モジュールの光学的特性評価
	・高集積パルス処理回路技術	・高集積パルス処理回路の概念設計 ASIC、ネットワーク収集回路
	・画像再構成技術	・検出器最適ジオメトリのコンピュータ シミュレーション

表1 平成17年度フィージビリティスタディの概要

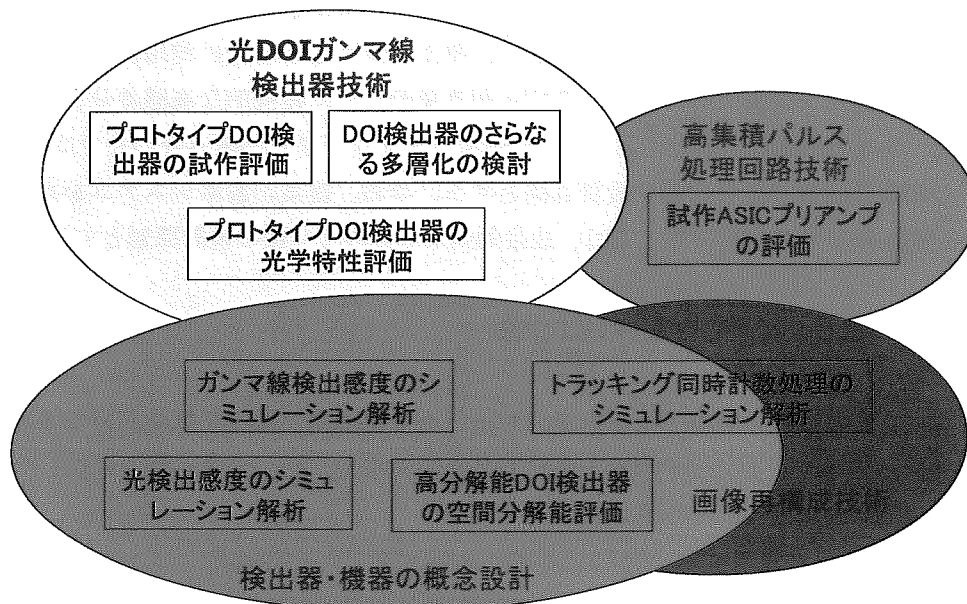


図1 本中間報告において検討した技術課題の一覧

2.4.1 プロトタイプDOI 検出器の試作評価

目標である空間分解能 1mm を達成するためには、シンチレータ（蛍光体）結晶を小さくする必要があり、また高感度との両立のために深さ方向の位置弁別も欠かせない。一方で、受光素子（光電子増倍管）の高精度化には限界がある。そこで、シンチレータ結晶間の反射膜パターンによる光分配方式を改良し、4層の放射線位置を電気信号から逆算できるように、光の広がり方を制御する方法を新たに開発した(図2)。この方法では、シンチレータ結晶間の反射膜配置を層ごとに変えて光の広がり方を制御し、受光素子の位置信号からシンチレータ結晶の深さ方向の位置を特定することができる。

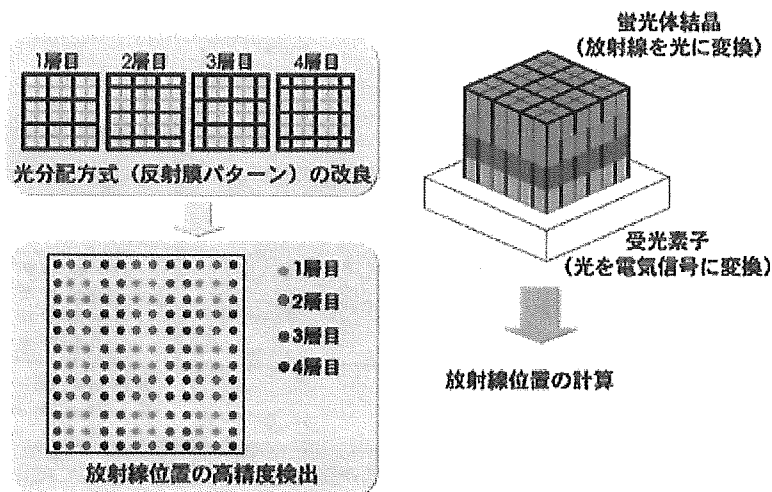


図2 3次元放射線検出器 (DOI 検出器) の高精度化の原理

放射線医学総合研究所で以前に開発された3次元放射線検出器(DOI 検出器)とは異なり、シンチレータ結晶の種類を問わない点が、本方式の特徴である。そのためより発光量の多いシンチレータが使用でき、素子の微細化も達成できる。これまでの DOI 検出器方式との違いを表2にまとめる。

	今回	従来
蛍光体結晶	1.4×1.4×4.5mm ³	2.9×2.9×7.5mm ³
受光素子	256画素(画素間約隔3mm)	
深さ層数	4層	
位置弁別手法	光分配方式の改良による4層弁別	光分配方式(2層弁別)と波形弁別方式(2層弁別)のハイブリッド型
検出器性能	約1.5mm解像度	約3mm解像度
その他特徴	<ul style="list-style-type: none"> 任意の蛍光体結晶を利用可能 更なる多層化の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> 特定の蛍光体結晶のみ利用可能

表2 従来の DOI 検出器との相違点

今回、上記の方式を用いて、同一種類のシンチレータ結晶を用いた4層の3次元放射線検出器の試作に成功した。具体的には、市販の高分解能PET装置で使用されているものの約1/40容積の超小型シンチレータ結晶(LYSO 1.4mm×1.4mm×4.5mm)を12×12×4層に配置し、各々のシンチレータ結晶が識別できることを示した(図3)。受光素子には、16×16のマルチアノードが3.04mm間隔で並んでいる256chの平板型光電子増倍管(Flat Panel Photomultiplier: FP-PMT)を用いた。人間頭部用に開発した従来型DOI検出器と比較して

も、同一仕様の受光素子により 1/7 容積のシンチレータ結晶を識別している。

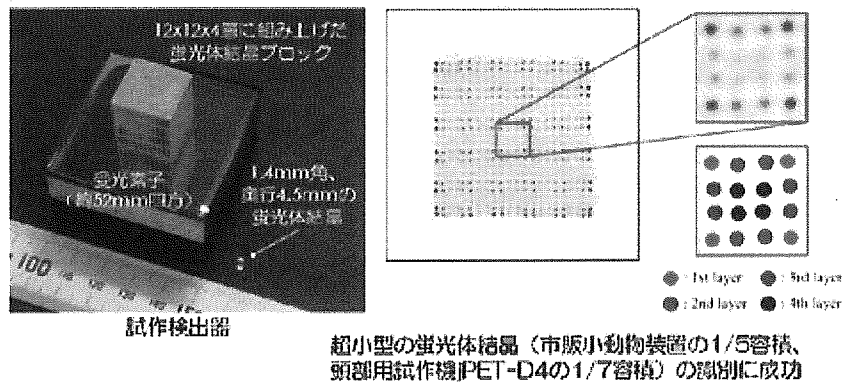


図3 4層 DOI 検出器の試作と性能評価

なお、本検出器に関しては、以下の関連特許を出願済みである。

- 稲玉直子、村山秀雄、澁谷憲悟、北村圭司、石橋浩之：「放射線位置検出方法及び装置」、特願 2005-282866 (平成 17 年 9 月 28 日)
- 村山秀雄、稲玉直子、北村圭司、山下貴司：「三次元放射線位置検出器」、特願 2003-67094, (平成 15 年 3 月 13 日)
- 北村圭司、吉田英治、木村裕一、村山秀雄：「放射線位置検出器の校正方法」、特願 2003-200616 (平成 15 年 7 月 23 日)

2. 4. 2 DOI 検出器のさらなる多層化の検討

被写体に近接して感度と解像度を向上するためには、シンチレータ結晶のさらなる多層が望まれる。そこで、上記の新しい光分配方式と波形弁別方式を組み合わせた 8 層 DOI 検出器の開発を行った。波形弁別方式とは、受光素子の波形信号を解析して発光特性の異なるシンチレータ結晶を弁別する手法である。具体的には、蛍光減衰時間の異なる 2 種類の結晶を交互に積層し、受光素子の出力信号の処理回路で波形弁別をすることで結晶種類ごとに受光素子の信号を読み出し、それらを上記の光分配方式で位置弁別する (図 4)。

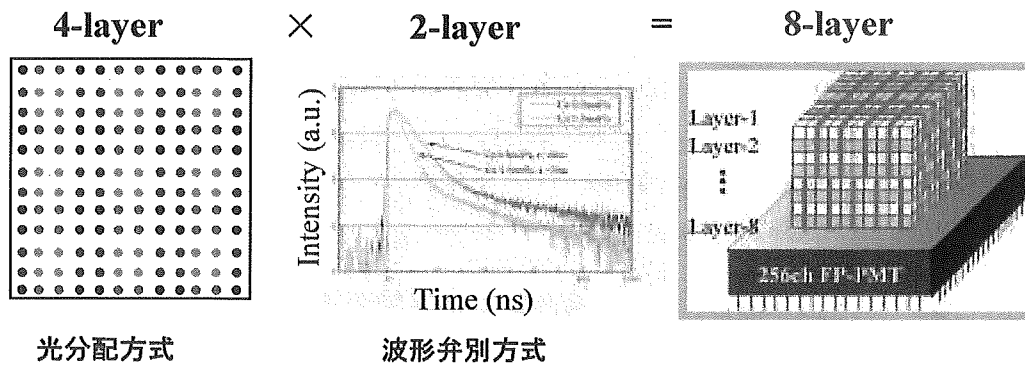


図4 8層 DOI 検出器の原理

今回は、本方式にもとづく多層化の実現性を明らかにするため、0.5%モルの Ce をドーブした GSO 結晶（蛍光減衰時間 60ns）と 1.5%モルの Ce をドーブした GSO 結晶（蛍光減衰時間 35ns）の 2 種類の結晶を用いて、世界初の 8 層の DOI 検出器を試作した。結晶のサイズはそれぞれ、2.9 mm×2.9mm×3.75mm、2.9 mm×2.9mm×3.6mm で、それらを交互に積層して 10×10×8 層とし、256ch の FP-PMT に光学結合した。このとき、各層の側面からスリット状のガンマ線を照射し、各層のシンチレータ結晶が識別できることを示した(図 5)。

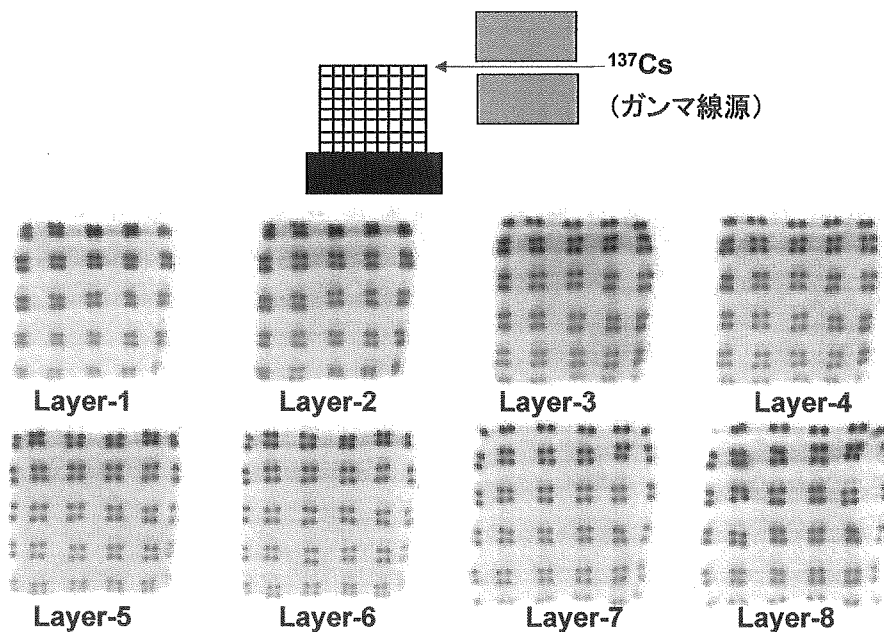


図5 8層 DOI 検出器の試作と性能評価

2. 4. 3 高分解能 DOI 検出器の空間分解能評価

開発した高分解能 DOI 検出器による画像の解像度（空間分解能）の向上効果を調べるために、計算機シミュレーションによる評価を行った。今回は、マンモ用の近接型部位別 PET 装置を想定し、1.4mm×1.4mm×4.5mm の LSO 結晶素子を 32×32×4 層に並べたブロック検出器を六角形（検出器間隔 88mm）に配置した構成とした（図 6）。

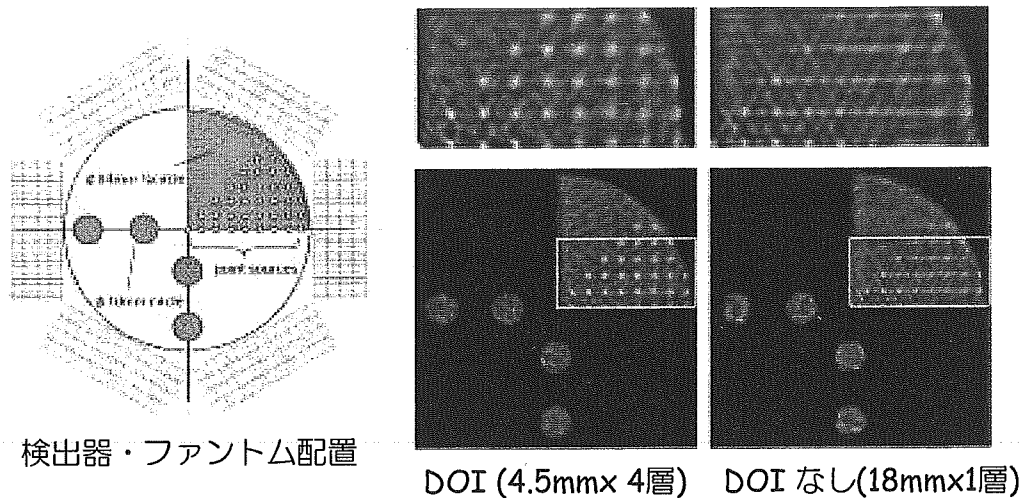


図 6 高分解能 DOI 検出器の空間分解能評価

ファントムは視野領域いっぱいに広がるサイズがあり、視野中心から検出器面直前まで 5mm 間隔で 1mm 径の点線源を配置することで、空間解像度の特性を視覚的に評価できるようになっている。観測データは、感度分布関数と物体の内積値として計算し、総カウント数（2M）に応じたポアソンノイズを加えた。感度分布関数は、検出素子の幾何学的配置と検出素子内のガンマ線の貫通を考慮して計算した。再構成では、この感度分布関数を用いて画像-観測系のシステムマトリクスを計算し、maximum likelihood expectation maximization (ML-EM) 法を適用した。

図 6 に示すように、4 層 DOI 検出器と従来型（non-DOI）検出器によるファントム画像を比較すると、non-DOI では、視野中心から端に向かうに従って点が大きくぼけていることに加え、ブロックディテクタの構造に起因したアーティファクトが強く生じていることが分かる。これに対して、DOI 検出器では良好な再構成像が得られており、1mm 径の点線源が視野内で均一に画像化できることが確認された。

2. 4. 4 ガンマ線検出感度のシミュレーション解析

DOI 検出器をできるだけ対象部位に近接させることで、解像度と感度を飛躍的に向上させるマンモ専用 PET 装置を想定し、検出器の配置を変えた場合のガンマ線検出器感度についてモンテカルロ・シミュレーションを行った。シミュレーション・コードには、PET/SPECT 装置の研究で広く利用されている GATE(Geant4 Application for Tomographic Emission) Ver. 2.20 を使用した。1.4mm×1.4mm×4.5mm の LSO 結晶素子を 32×32×4 層に並べたブロック検出器 (サイズ 48 ×48×30 mm³) を受光素子のサイズ (48×48 mm²) に合わせて平板上に配置した。検出器のエネルギー分解能は 15%、エネルギーウィンドウは 400-700keV とした。マンモ感度の計算においては、乳房 (96mm 径の半球) の先端から 18mm の深さに置いた 1mm 径の点線源から出るガンマ線をシミュレーションした。また検出器の配置によっては体幹部と肺野も考慮し、それらのサイズには線量計算に広く用いられている ORLN Mathematical Phantom の成人女性の数値を使用した。

図 7 に検出器のジオメトリによる検出感度の比較を示す。従来の全身用 PET 装置 (検出素子 LSO 4×4×20mm³、検出器モジュール 53×53 mm²、検出器径 830mm、体軸方向視野 164mm) では、被写体に対する立体角が小さい上に、胴体部のサイズによってガンマ線の吸収・散乱が大きくなるため、マンモ感度は著しく低下する。一方 DOI 検出器で構成された平板検出器 (312mm×154mm) を使用した対向型の部位別 PET 装置では、体の前後に配置した場合には胴体部の吸収・散乱の影響が大きいですが、乳房の左右や上下に配置した場合には立体角が大きくできる上、吸収・散乱は乳房のみで生じるので、感度を飛躍的に向上できることが明らかになった。さらに検出器を四角形に配置し乳房を包囲する形状とすると更に立体角を向上でき、全身用 PET と比較して最大で 600 倍以上 (被験者の体型等に依存) の感度向上もあり得る。このとき、必要な結晶の体積は全身用の約 1/6 になり、低コストで高感度・高分解能の装置が期待できる。

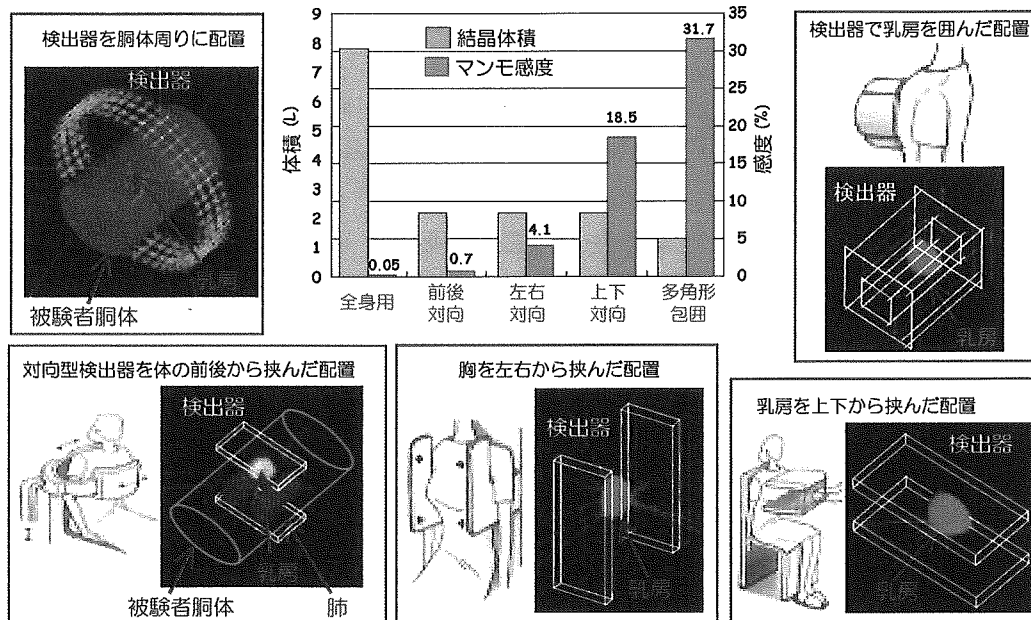


図7 検出器のジオメトリによる検出感度の比較

2. 4. 5 DOI トラッキング同時計数処理のシミュレーション解析

これまでの検討により、DOI 検出器をできるだけ対象部位に近接させることで、解像度と感度を飛躍的に向上できることが明らかになった。しかしながら、撮像部位によっては視野外からの偶発同時計数 (Random) や散乱同時計数 (Scatter) といったノイズ成分が増大することも予想される。そこで、DOI 検出器の同時計数で得られる1ペアの信号出力パターンから、統計的パターン認識手法を用いてガンマ線が入射した角度の組み合わせを学習させ、真の同時計数 (True) とノイズ成分を弁別するトラッキング同時計数処理を新たに開発し、シミュレーションによって性能評価を行った。

図8に示すように、True、Random、Scatterのそれぞれのイベントでは検出器に入射するガンマ線の方が異なり、結果として検出器内散乱によるアノード出力の分布に違いがでることが予想される。そこで、本手法ではFP-PMTの256chのアノード出力ペア(計512ch)から主成分分析(PCA)で特徴成分を抜き出し、Support Vector Machine(SVM)でイベントの学習と判定を行う。このとき、いずれの検出器内でも散乱を起こさなかったイベントは、弁別対象から除外する。

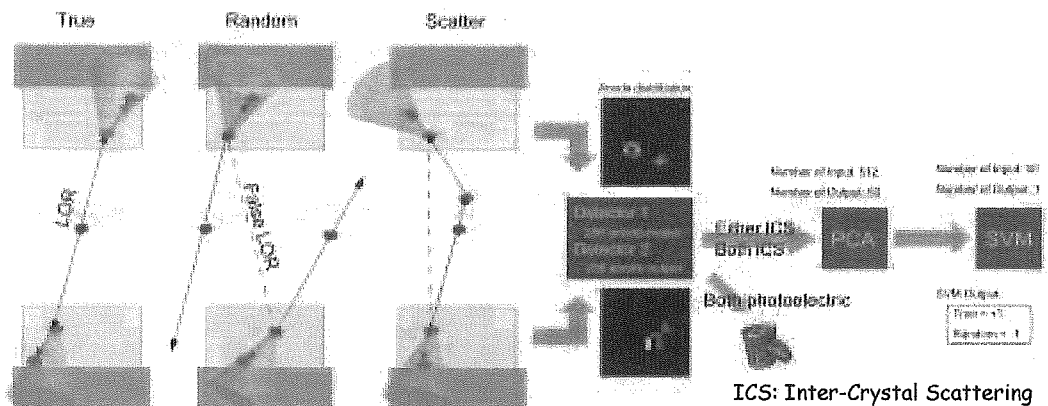


図8 トラッキング同時計数処理の原理

今回のシミュレーションでは、 $1.4\text{mm} \times 1.4\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ の LSO 結晶素子を $32 \times 32 \times 4$ 層に並べたブロック検出器を 50mm 離して対向させた PET 装置を想定した。図 8 に示すような点線源の配置で、それぞれ 400 個の True または Random イベントを発生させ、モンテカルロ・シミュレーションで結晶内散乱とそれに伴うアノード出力の分布を計算した。512ch のアノード出力を PCA で 50 次元に特徴抽出した後、合計 2400 個のイベントを SVM の学習に用い、学習データと未学習データに対する正答率を計算した。図 9 の結果のように、学習データに対しては 100% の正答率となり、学習が正確に行われたことを示している。また未学習データに対してもノイズ成分を 80% 以上の確率で弁別可能であることが分かった。これによって、例えばマンモ用 PET 装置において、胴体部から来るノイズ成分も低減可能となり、画像の S/N が向上できると考えられる。

なお、本検出器に関しては、以下の関連特許を出願済みである。

- 北村圭司、吉田英治、木村裕一、村山秀雄：「放射線同時計数処理方法、放射線同時計数処理プログラムおよび放射線同時計数処理記憶媒体、並びに放射線同時計数装置およびそれを用いた核医学診断装置」、特願 2005-233280、(平成 17 年 8 月 11 日)

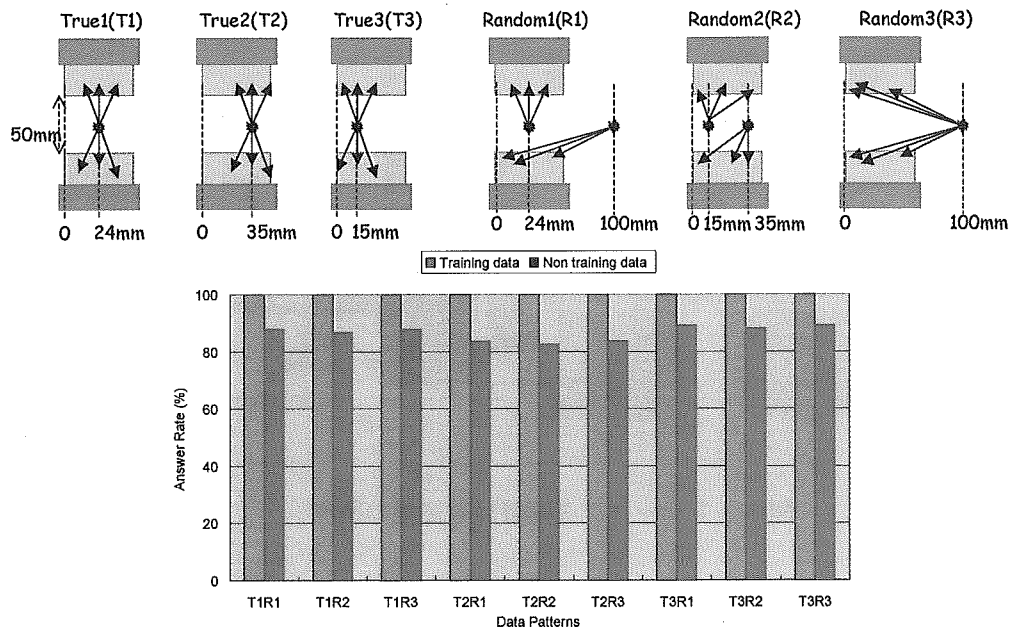
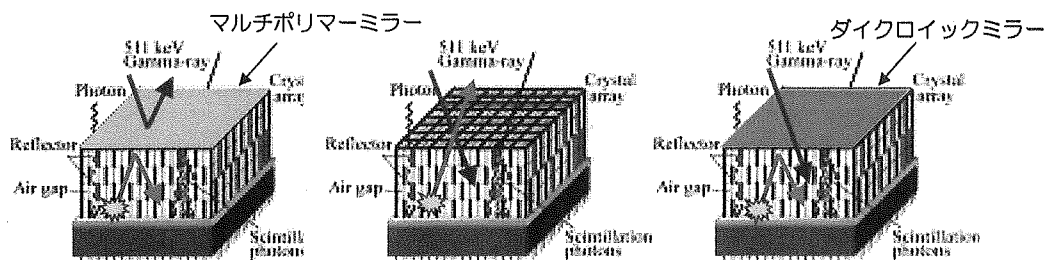


図9 トラッキング同時計数処理のシミュレーション結果

2. 4. 6 プロトタイプ DOI 検出器の光学特性評価

ガンマ線用 4 層 DOI 検出器を蛍光用に用いるためには、光が入射できるように被検体に面する部分の反射材を取り除く必要があるが、その反射材は結晶配列内部で放射状に発生するシンチレーション光を効率良く受光素子に送るための重要な役割を果たしている。ガンマ線用検出器では受光素子に到達する光量が多いほど高いエネルギー分解能が得られ PET の画質を向上することができる。そこで今回は、シンチレーション光の波長である 450 nm 付近の領域を反射し、蛍光で被検体から吸収されずに出てくる光の波長である 600 nm 以上を透過するダイクロイックミラーを用いた検討を行った。



波高値/エネルギー分解能	マルチポリマーミラー	リフレクター無し	ダイクロミックミラー
第1層	1.00/16.3%	0.56/28.3%	0.94/17.6%
第2層	1.00/16.4%	0.69/23.7%	0.95/17.7%
第3層	1.00/15.1%	0.80/17.3%	0.96/16.3%
第4層	1.00/15.2%	0.89/17.5%	0.97/16.1%

図 1 0 検出器モジュールの光学的特性評価

1.42 mm×1.42 mm×4.5 mm の GSO 結晶を 12×12×4 配列にし、256 ch FP-PMT に光学結合した 4 層 DOI 検出器を評価に用いた。上面結晶上に、反射材として、厚さ 0.065 mm、反射率 98% の Multilayer polymer mirrors (MPM) を用いた場合、反射材なし、ダイクロミックミラーを 2 枚光学結合させた場合の 4 層 DOI 検出器のガンマ線に対する性能を、波高値とエネルギー分解能で評価した。波高値は各層の結晶からの出力を、MPM を基準に比較した。Cs-137 点線源からのガンマ線 (662 keV) を上方から一様照射して各層のエネルギー分解能の平均値を算出した。図 1 0 に示す結果より、反射材なしで上の層ほど顕著であった光損失とエネルギー分解能の劣化が、ダイクロミックミラーにより回復していることがわかった。このことは、PET 検出器としての性能を劣化させずに蛍光が同時に検出できる可能性を示唆している。

2. 4. 7 光検出感度のシミュレーション解析

生体は光の強散乱・強吸収体であり、体内に集積した蛍光剤を外部から観察したときに得られる検出感度や解像度は、測定対象とする部位や大きさ・波長・集積蛍光剤の位置などに大きく依存する。今回の検討では、近赤外波長による微細な乳がん検出の可能性を評価するために、モンテカルロ・シミュレーションによる放射蛍光強度とその強度分布に関する検討を行った。

計算に使用したシミュレーション・コードは Willson らの手法 (B. C. Willson and G. Adam, Med. Phys. 10, 824-830, 1983) に基づいて作成した。また、計算の効率化のために「入射点からの励起光拡散分布」と「集積蛍光剤からの蛍光放射分布」とを分離計算する手法を取り入れた。図 1 1 に計算に使用したシミュレーション生体モデルと計算結果を示す。生体モデルでは外形状を円筒形と近似し、年齢 40~70 歳の乳房組織中に波長 780nm で励起・発光する蛍光色素が局部的に集積しているとした。計算では Cy5.5 程度の高蛍光効率の色素を仮定し、入射光子数を 10^6 とした。計算結果は、励起光入射点からの距離による集積蛍光剤の放射蛍光強度分布の相違と、集積蛍光剤の僅かな位置(中心軸を対称に 5mm)の違いによる光カウント数の変化を示している。観測する系が shot-noise-limited である場合、S/N 比が 1% 程度となる観測を行うには 10,000 程度のカウントを必要とすることから、光検出径を 1~3mm 程度とすると、集積蛍光剤が励起光入射点から 7~8cm 以上離れた場合

を除いて、～10秒間の積算で検出可能であるとの結果が得られた。また、集積蛍光剤の5mmの位置の違いが検出強度2倍程度として観測することができることが示されており、画像再構成技術にも依存するが2～3mm程度の集積位置を判断できる可能性が確認できた。

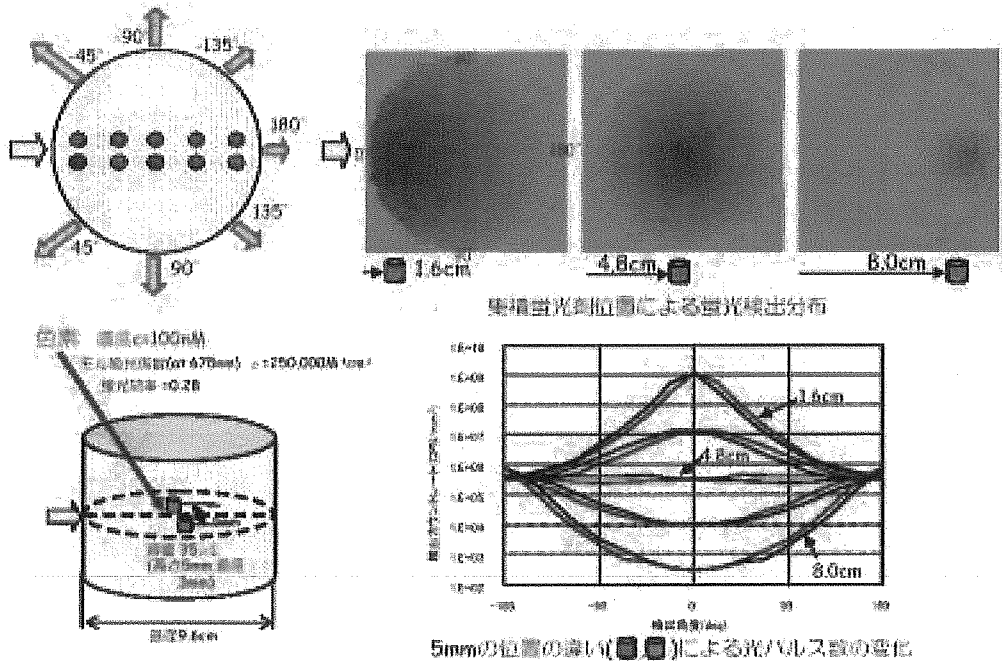


図 1 1 光検出感度のシミュレーション解析

2. 4. 8 試作 ASIC プリアンプの評価

近接型分子イメージング装置に要求される高分解能化と高感度化そして低消費電力化に対応するためには、プリアンプを含む信号処理回路部の ASIC 化等による高集積度化を図る必要がある。そこで今回、放射線検出器専用の多チャンネル高集積アナログ ASIC (チャージアンプ/シェーパー/ディスクリミネーター チャンネル数：12) を試作し、PET 用の PMT の信号処理を行った場合の性能を評価した。

シンチレータは LYSO を用い、受光素子にはシンチレータ発光波長 420nm に適合した PMT (現行 PET 装置で使用中のもの) を使用した。受光素子からの信号と基準パルス発生器からのリファレンスパルス信号を同時に ASIC に入力し、初段のチャージアンプで増幅された信号をシェーピングアンプで波形整形と増幅を行い、デジタルオシロとマルチチャンネルアナライザーで解析することでシンチレータのエネルギー分解能を測定した。また放射線計測用標準プリアンプ ORTEC142A (以下標準プリアンプ) をリファレンスとして比較検討した。

LYSO シンチレータに Cs-137 点線源より 662keV のガンマ線を入射し、そこで発生したシ

シンチレーション光を PMT に導いた。PMT に 420V を印加し、標準プリアンプと ASIC で得られた信号波形を MCA で解析し、ピークチャンネルおよびリファレンスパルスの半値幅を算出した(図 1 2)。この結果、試作した ASIC においても標準プリアンプと同様に、Cs-137 662keV のエネルギー分解能が 9%以下とシンチレータの限界性能を引き出すことができ、PET 用の多チャンネル高集積プリアンプとして、全く問題がないことが明らかになった。

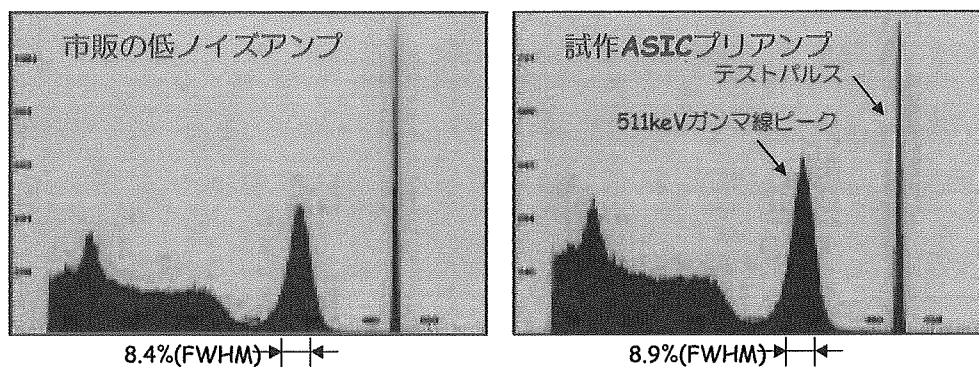


図 1 2 試作 ASIC プリアンプの評価結果