

### **3 技術動向および市場性の調査**

### 3. 1 国内外の競合技術に対する優位性

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)、2005 IEEE NSS&MIC (IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference、平成17年10月、プエリトリコ)を始めとする国内外の学会に参加するとともに文献調査を実施し、近接型分子イメージング装置の感度、解像度を国内外の競合技術と比較した。

近年の分子イメージング研究の活発さを裏付けるように、国際学会では、ガンマ線を用いた小動物、検出器関連の発表が多くなっている。また、小動物用と並んでマンモ用(乳房用)の装置開発の発表が注目されており、最近では Molecular Breast Imaging (MBI)とも呼ばれている。これまでの臨床評価では、X線マンモグラフィに比べ非常に高い検出感度を有することが示されているが、腫瘍のサイズが小さくなると検出感度が低下するため、検出器の分解能の向上によって更なる診断能の向上を目指している。しかし、研究開発中のマンモ用 PET は、表3に示すように、概ね同じような仕様で開発が進んでおり、装置形状もうつ伏せ型か立位で挟み込む型となっている。今回提案のマンモ診断システムの仕様は、感度、解像度ともにこれらを遥かに凌駕するものとなっている。さらに、図13のマンモグラフィ装置のイメージ図に示すように、被験者の姿勢や体型に自在に対応する装置を開発することで、患者に優しい診断機器となることが期待できる。

なお、これらを実現するキーテクノロジーは、2005 IEEE において Premium ポスターに選択された DOI 技術であり、その技術レベルの高さは他の追随を許さないものとして特許化している。(特願 2005-282866「放射線位置検出方法及び装置」、特願 2003-67094「三次元放射線位置検出器」、特願 2003-200616「放射線位置検出器の校正方法」)

Name	Crystal size	Scintillator	Readout	FOV
Naviscan PEM Flex	2x2x10 mm <sup>3</sup>	LSO	PSPMT	Scanned 3x3 cm <sup>2</sup>
Duke Univ. Jefferson Lab.	3x3x10 mm <sup>3</sup>	LGSO	PSPMT	20x15 cm <sup>2</sup>
Clear-PEM Collab.	2x2x20 mm <sup>3</sup>	LYSO	APD	17.3x15.5 cm <sup>2</sup> 12.9x9.6 cm <sup>2</sup>
LBNL	3x3x30 mm <sup>3</sup>	LSO	PSPMT	10x7.5cm <sup>2</sup>
West Virginia Univ. Jefferson Lab.	3x3x10 mm <sup>3</sup>	GSO	PSPMT	10x10cm <sup>2</sup>

表3 研究開発中のマンモ用 PET



図13 マンモグラフィ装置のイメージ図

一方、ガンマ線並びに光の同時計測に関しては、UCLA が Optical-PET として小動物用の開発を進めている。GSO とマルチアルカリ MC-PMT を組合せた検出器をマウスに密着させてガンマ線と生物発光を同時に計測するもので、細胞に特異的な結合を光プローブで追跡し、血流の影響を PET で測定するなどの応用を考えている。但し、臨床用を目指したものではなく、提案の乳がん診断システムはガンマ線並びに光を同時計測する唯一の臨床用装置となる。

また、注目すべき動向として、TOF 技術への本格化な取組みが挙げられる。フィリップスとペンシルバニア大学のグループが新しいシンチレータである LaBr<sub>3</sub>:Ce を使った TOF-PET 装置の性能評価を報告している。TOF 技術は、被写体が大きい場合、S/N 比の大幅な向上が期待されており、DOI 技術と融合することで、さらなる画質向上が期待される。なお、ガンマ線半導体検出器の開発も進められているが、エネルギー分解能に優れているものの、感度や時間分解能、コストなどの問題が残されている。

以上、近接撮像型分子イメージング装置は、乳がん診断システムとしても競合力が高いと考えられる。また、開発する要素技術は、乳がん診断システム以外への波及効果も大きいため、近接撮像型分子イメージング装置の市場性に関しては、今後、さらに検討を行って報告する。

### 3.2 他の分子イメージング技術と比較した特長

分子イメージングに用いられる代表的な装置として、PET/SPECT などの核医学装置、生物発光/蛍光などの光イメージング装置、MRI/MRS などがある。ここでは、DOI 検出技術によるガンマ線 PET 計測と光計測の複合イメージング装置である近接型分子イメージング装置の特長を他の分子イメージング装置と比較する。

光イメージングは表層部位の描出に優れるが、生体が光の強い散乱体であることから深部情報の取得に限界がある。したがって、臨床用の光イメージング装置は、内視鏡などを用いた管腔臓器の表層観察や、比較的光透過性に優れている乳房など、部位が限定される。これに対して、ガンマ線 PET 計測は、511keV の比較的高いエネルギーを持ち、物質を透過しやすいため、計測部位が制限されないという特徴を有する。今回提案しているマンモ用近接型分子イメージング装置は、光の特性を有効に活用したものとなっている。

また、MRI はコントラストに優れた 3 次元形態情報が得られる大きな特徴があるが、分子イメージング機器としての感度は十分ではない。高磁場化による感度の向上には限界があり、検出器は既に近接型の高感度検出コイル（サーフェスコイルなど）が用いられている。このため、分子イメージングの分野では、分子プローブの開発に重点が置かれ、例えば、MRI 用標識剤としてナノ磁性材料を用いた細胞追跡技術等が再生医療において注目されている。当面は、幹細胞を用いた再生医療の治療効果判定などの基礎研究が中心となると考えられる。一方で、臨床応用では、機能と形態を融合させるマルチモダリティにおける形態画像のプラットフォームとして注目され、CT にない多様なコントラストと放射線被ばくがない点が期待されている。このため、PET-MRI 融合装置の研究が進められているが、DOI 技術は、APD などの半導体光検出器と組合せることで MRI 環境下でも有効である。このため、今回開発する要素技術は、将来 PET-MRI などに応用することが可能であり、MRI は競合する技術ではなく、互いに補完する技術と考えられる。

なお、核医学装置において、SPECT は複数のガンマ線分子プローブを同時に計測する特徴や、比較的半減期の長い核種を利用できるなどの特徴を有するが、感度、解像度、定量性など PET を凌駕するものではない。

## 4 実用化・事業化の見通し等

#### 4.1 フィージビリティスタディの中間結果のまとめ

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して、要素技術の検討を行った。比較的高いエネルギーを持つガンマ線は物質を透過しやすいため、計測部位を限定する必要はない。このため、厚労省側事業でのがんに特異的な高感度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、今回提案した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が対象となるが、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した。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。

超高感度を維持しつつ、ピクセル分解能を 1mm とするガンマ線検出器と診断機器の概念設計を行うことを本フィージビリティスタディの目標とし、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した。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した。

最終目標の仕様を達成するために、8テーマの技術課題を設定して評価を行った。まず、新方式の 4 層 3 次元放射線検出器を試作し、市販の高分解能 PET 装置で使用されている約 1/40 容積の超小型シンチレータ結晶の 3 次元位置が識別できることを示した。また、世界初の 8 層の DOI 検出器を試作し、DOI 技術のさらなる可能性を示した。4 層 DOI 検出器と従来型 (non-DOI) 検出器の計算機シミュレーションでは、DOI 検出器を用いることで、1mm 径の点線源が視野内で均一に画像化できることを確認した。さらに検出器を四角形に近接配置し、乳房を包囲する形状とすることで、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とを示した。このとき、必要な結晶の体積は全身用の約 1/6 になり、低コスト化が期待できる。以上より、DOI 検出器を近接配置することで、解像度と感度を飛躍的に向上できることが明らかとなった。

次に、統計的パターン認識手法を用いて、ノイズ成分を弁別するトラッキング同時計数処理法を新たに開発し、ノイズ成分を 80%以上の確率で弁別できる可能性を計算機シミュレーションで示した。これにより、視野外から来るノイズ成分を低減し、画像の S/N が向上できることを示した。

光の同時計測においては、ガンマ線 DOI 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実験結果を示すとともに、近赤外波長による微小な乳がんの検出可能性を計算機シミュレーションで確認した。さらに、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、放射線検出器専用の多チャネル

ル高集積アナログ ASIC を試作し、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を明らかにした。

以上の要素技術の評価結果はいずれも満足できるもので、設定した目標仕様は達成できる見込みである。

#### 4.2 実用化・事業化の見通し

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し、具体的な評価を進め、マンモ用近接型分子イメージング装置の実現可能性を示した。国内外の競合技術に対する優位性の検討から DOI 技術のレベルの高さが明らかになり、他の追随を許さないものとして事業化することが期待できる。

光同時計測は対象部位が限定されるが、ガンマ線単独計測では、計測部位が限定されることはない。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。例えば、DOI 技術は、APD などの半導体光検出器と組み合わせることで MRI 環境下でも有効である。このため、将来、PET-MRI 融合装置に応用することが可能である。PET-CT、PET-MRI を始めとするマルチモダリティ装置は、形態と機能、空間分解能とコントラストなど相補的な情報を取得するとともに、感度や特異性、さらにスループットの向上が期待されている。今回開発する各要素技術は、次世代マルチモダリティ装置のキーコンポーネントとして事業化することが可能で、各要素技術を確立した後の波及効果は大きいと考えられる。

今回は、技術的評価を中心に報告したが、実用化、事業化においては、市場性や、プロジェクト終了後の治験並びに薬事取得体制などを含めて、研究開発のマイルストーンを作成する必要があり、今後の検討報告事項とする。

## 4 研究業績



## 5.1 本研究の成果

(原著論文など、予定を含む)

1. Hasegawa, T., Ishikawa, M., Maruyama, K., Inadama, N., Yoshida, E., Murayama, H. : Depth-of-interaction recognition using optical filters for nuclear medicine imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52(1), pp. 4-7, 2005.
2. Orita, N., Murayama, H., Kawai, H., Inadama, N., Tsuda, T. : Three-dimensional array of scintillation crystals with proper reflector arrangement for a depth of interaction detector. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52(1), pp. 8-14, 2005.
3. Inadama, N., Murayama, H., Watanabe, M., Omura, T., Yamashita, T., Kawai, H., Orita, N., Tsuda, T. : Performance of a 256ch Flat Panel PS-PMT with small crystals for a DOI PET detector. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52(1), pp. 15-20, 2005.
4. Yamamoto, S., Takamatsu, S., Murayama, H., Minato, K. : A block detector for a multislice, depth-of-interaction MR-compatible PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52(1), pp. 33-37, 2005.
5. 山谷泰賀, 北村圭司, 萩原直樹, 小尾高史, 長谷川智之, 吉田英治, 津田倫明, 稲玉直子, 和田弘康, 村山秀雄 : 小動物用 DOI-PET 装置 "jPET-RD" の 2 次元イメージングシミュレーション. *医学物理*, 25(1), pp.13-23, 2005.
6. 山谷泰賀, 吉田英治, 佐藤允信, 津田倫明, 北村圭司, 萩原直樹, 小尾高史, 長谷川智之, 羽石秀昭, 稲玉直子, 澁谷憲悟, 森慎一郎, 遠藤真広, 棚田修二, 村山秀雄 : DOIC 法を用いた 1 リング jPET-D4 試作機のイメージング性能評価. *Med. Imag. Tech.*, 23(4), pp.185-193, 2005.
7. Yamaya, T., Hagiwara, N., Obi, T., Yamaguchi, M., Ohyama, N., Kitamura, K., Hasegawa, T., Haneishi, H., Yoshida, E., Naoko Inadama, N., Murayama, H. : Transaxial system models for jPET-D4 image reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 50, pp. 5339-5355, 2005.
8. Yoshida, E., Kitamura, K., Tsuda, T., Shibuya, K., Yamaya, T., Inadama, N., Hasegawa, T., Murayama, H. : Energy spectra analysis of the four-layer DOI detector for the brain PET scanner: jPET-D4. *Nucl. Instr. Meth.*, , pp. -, 2005 (in press).
9. Inadama, N., Murayama, H., Kitamura, K., Inadama, N., Yamaya, T., Yoshida, E., Nishikido, F., Hamamoto, M., Kawai, H., Ono, Y. : Preliminary evaluation of 4-layer BGO DOI-detector for PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52, pp. -, 2005. (in press)
10. Tsuda, T., Murayama, H., Kitamura, K., Yamaya, T., Yoshida, E., Omura, T., Kawai, H., Inadama, N., Orita, N. : Performance evaluation of a subset of a

four-layer LSO detector for a small animal DOI PET scanner: jPET-RD. IEEE Trans. Nucl. Sci., 52, pp. -, 2005. (in press)

#### 5.1 特許の取得及び申請状況

1. 村山秀雄, 石橋浩之, 山下貴司, 内田博, 大村知秀: 放射線入射位置 3 次元検出器の発行位置特定方法, 平成 17 年 7 月 8 日登録、特許第 3697340 号
2. 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, 平成 17 年 9 月 28 日出願、出願番号 特願 2005-282866
3. 北村圭司, 吉田英治, 村山秀雄, 木村裕一: 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, 平成 17 年 10 月 20 日出願、出願番号 特願 2005-305944