

開発項目「健康安心プログラム／分子イメージング機器研究開発プロジェクト／悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト／悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発に係る先導研究／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先導研究」
平成17年度～平成19年度

のうち平成19年度分

本研究成果報告は、厚生労働省とNEDO技術開発機構の共同事業として、京都大学と実施している研究のうち、島津製作所が担当するNEDO技術開発機構事業「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト 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先導研究」に関するものである。尚、本研究開発は放射線医学総合研究所との共同研究で実施した。

【研究開発項目】

近接撮像型分子イメージング装置が対象とする乳房は比較的透過性が高く、臨床用光イメージング装置の有力なターゲット部位になり得る。γ線計測に加えて光による計測も同時に行うことで診断の信頼性向上を図った「マンモ光-PET 融合装置」の実現に向け、

1. γ線/光同時検出器の試作と性能評価
2. 光断層イメージングのための画像再構成アルゴリズム開発
といった要素技術を検討した。また、検出器配置の自由度をより高めるために、従来の位置検出型光電子増倍管(PS-PMT)に代えて
3. アバランシェ・ホト・ダイオード(APD)による DOI 検出器の基礎検討を行うとともに、
4. これら融合装置に関する国内外の最新動向などの各種調査を実施した。

【検討結果の詳細】

(1) γ線/光同時検出器の試作と性能評価

γ線と光の同時検出では、γ線入射により発生するシンチレーション光と被験体からの蛍光単光子パルスを弁別する必要がある(図 1)。そこで、昨年度は自己放射能がない GSO(Gd₂SiO₅:Ce)結晶(1.42mm×1.42mm×4.5mm)を12×12×4層に配置し、その上部にダイクロミックミラーを使用した上で、近赤外領域に感度のあるマルチアルカリ光電面を用いた256chの位置検出型光電子増倍管(PS-PMT 浜松ホトニクス社 H9500)を用いた同時検出器を試作評価した。また、γ線と光を弁別観測するための同時検出回路をCAMACにより構築し、シンチレーション光と単光子パルスの同時検出が可能であることを示した。

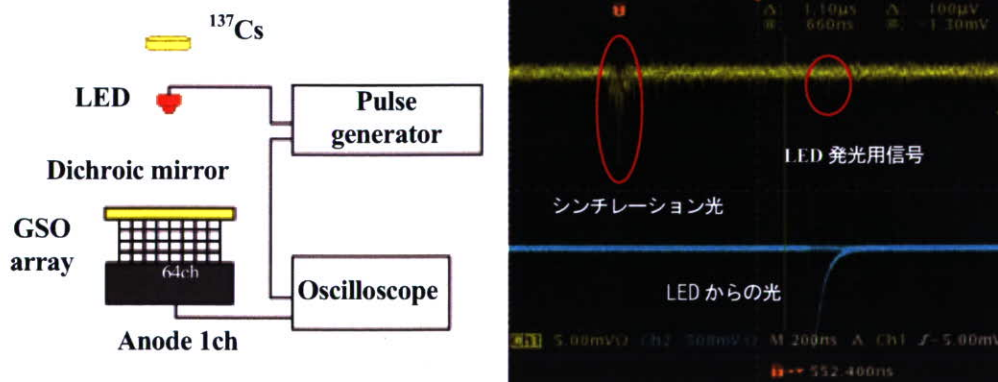


図1 DOI 検出器によるシンチレーション光と単光子パルスの検出

今年度は、文献から得られた乳房の光学定数(at 660nm, 吸収係数 $\mu_a=0.006/\text{mm}$, 等価散乱係数 $\mu_s'=1.2/\text{mm}$)に合わせた評価用樹脂ファントムを作製し、内部に赤色蛍光剤(cy5.5 励起ピーク波長:674nm, 蛍光ピーク波長:694nm)を埋め込んだときの蛍光を上記同時検出器で観測した(図 2)。作製した樹脂ファントムは PDMS(poly-dimethyl siloxane)に吸収材料として顔料を、散乱物質として二酸化チタン(Ti_2O_3)を混入して固め、その混入量は video-reflectometry により決定した。また、内部に埋め込んだ蛍光溶液は外径 5mm, 内径 3mm のゴムチューブに約 0.1ml の容量を封じている。一方、蛍光剤を励起する光源には 658nm の半導体レーザー(LD) (日立ネクスト社 HL6501MG)を、励起フィルタおよび励起カットフィルタには多層膜バンドパスフィルタ(Chroma Technology 社 HQ650/45x, HQ770/50x)を用いた。

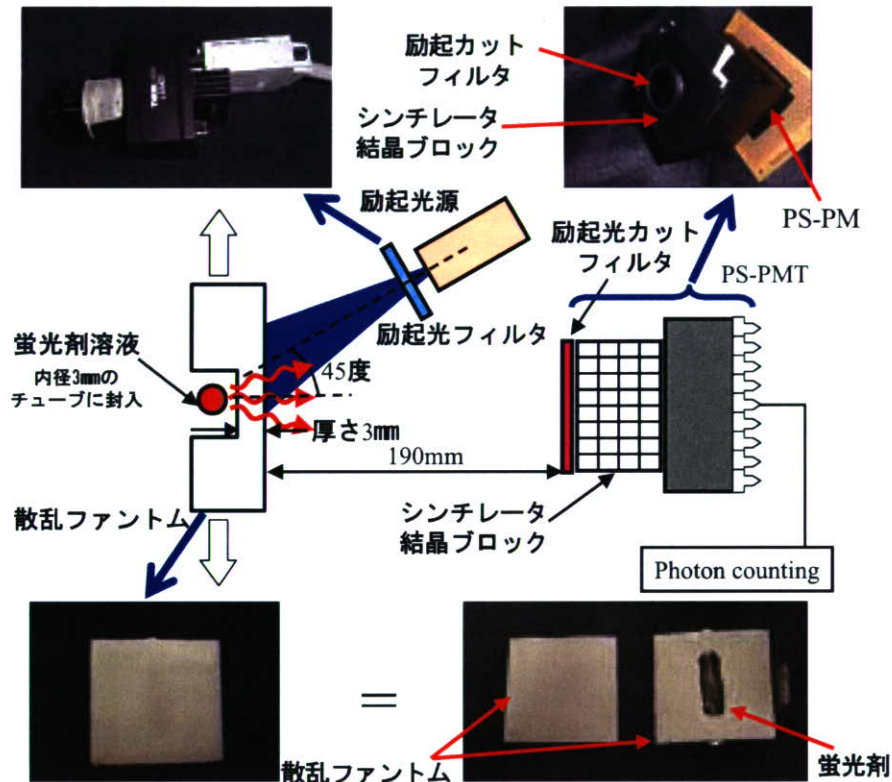


図2 ファントムを用いたγ線/光同時検出器による蛍光測定(実験俯瞰図)

図 3 にγ線/光同時検出器を用いて埋め込まれた蛍光チューブを横切るライン上で観測された蛍光強度分布を示す。この図(右表)の横軸は蛍光チューブ中心位置からの距離(mm)を、縦軸はホトマル・アノード 1CH で検出された毎秒平均の光子数(CPS: count per second)を表している。この図から明らかなようにファントム内にある蛍光溶液からの蛍光を単一光子信号として上記検出器で捉え、蛍光剤位置を観測することができた。

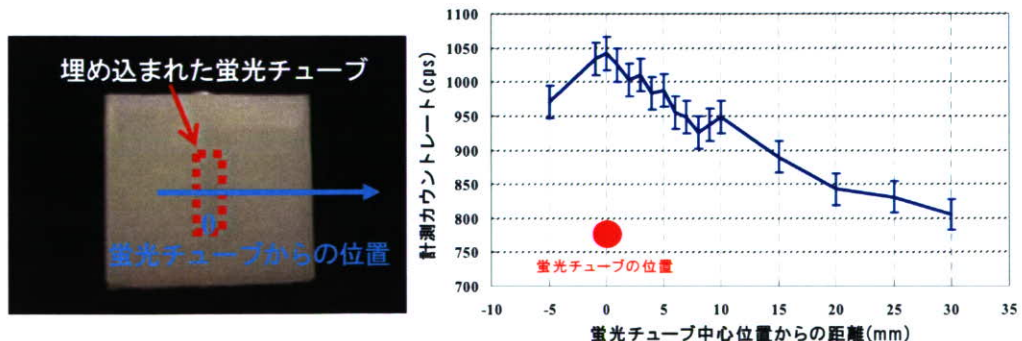


図3 γ線/光検出器により観測したファントム蛍光強度プロファイル

しかしながら、被写体であるファントムから検出器までの距離を離して(190mm)測定しているため、得られた蛍光強度プロファイルは非常にブロードな形をしている。当初、本計測は検出器をファントムに近接させて測定したが、検出器の前面に設置した励起カットフィルタに対して斜めに入射する励起光成分が多く存在し、十分に励起光をカットすることができなかった。即ち、検出器を被写体に近接させて入射立体角を増大させることで高感度検出を目指していたが、多層膜フィルタに対する斜入射で透過波長が短波長側にシフトする影響が発生することが判明した(図4)。従って、蛍光観察を近接させて計測するには斜入射しても励起光漏れをしないフィルタの選定やストークシフトの大きな蛍光剤を用いるなどの対策が必要である。

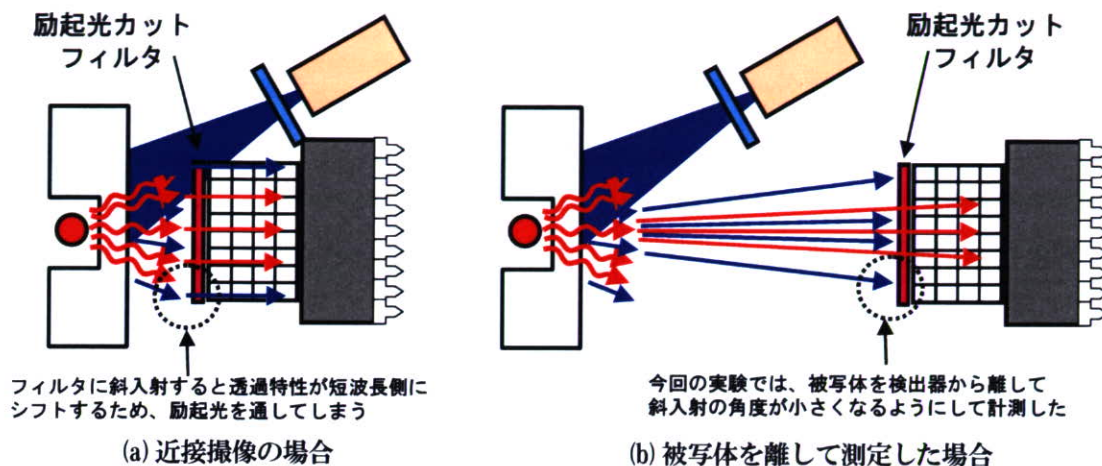


図4 多層膜フィルタに斜入射する影響

(2) 光断層イメージングのための画像再構成アルゴリズム開発

光は生体内を拡散伝播するため、発光や蛍光を用いた断層画像の再構成はPETと全く異なったアルゴリズムを適用することになる。そこで、昨年度は立方体モデル(45.4×45.4×45.4mm)で表した被験体の光伝播を拡散方程式で近似し、被験体の周囲で取得した観測データから内部と蛍光の位置を推定する方法として、差分法による光拡散モデル計算法を確立した(図5)。

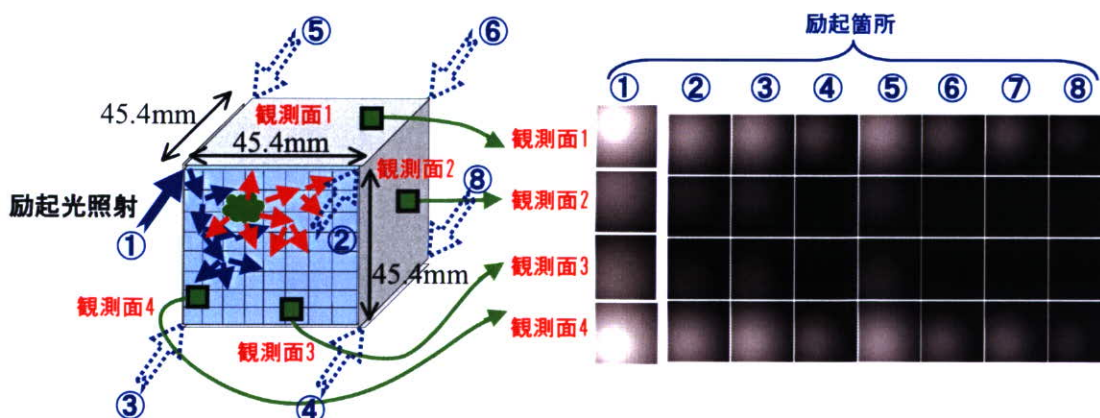


図5 立方体モデルによる光拡散モデルと差分法による観測データ

本年度は、この立法形状モデルに於いて励起光の照射点数および観測面の検出点数の増加が再構成画像の空間分解能向上にどの程度関与するかを特異値分解(SVD)法を用いて検討した。計算に使用した光学定数は文献から得られた800nmの乳房の値(吸収係数 $\mu_a=0.002/\text{mm}$, 等価散乱係数 $\mu_s'=1/\text{mm}$)とし、観測面は立法体モデルを囲む4面とした。また、比較した照射点数および検出点数は、

- (i) 検出点：8×8(×4面) 照射点：2点(①, ②) [データ点数：512]
- (ii) 検出点：16×16(×4面) 照射点：2点(①, ②) [データ点数：2048]
- (iii) 検出点：8×8(×4面) 照射点：8点(①~⑧) [データ点数：2048]

の3つのパターンについて検討した。この3種類のシステムマトリクスを計算し、特異値分解法による解析結果を図6に示す。この特異値による評価は、高ランク(図6の横軸右)まで高い特異値(同縦軸)を持つ方が断層画像の再構成に対してより有効な情報量を持っていることを示している。

この結果、同じ2048個のデータ点数である(ii)と(iii)とを比較すると、明らかに(iii)の方が特異値の落ち込みが改善されており、この二者間では検出器の分解能を多くして観測次元を上げるより、励起光の照射位置を増やした方が良いことが分かる。更に、(i)と(ii)との比較からランク400付近までほとんど両者に差はなく、照射点が2点の場合には検出点を8×8から16×16に増やしても余り効果がないことも判明した。即ち、蛍光観察による断層画像の再構成では照射点数を増やすことが効果的であり、むやみに検出器の空間分解能を上げて情報量は増えることはない。

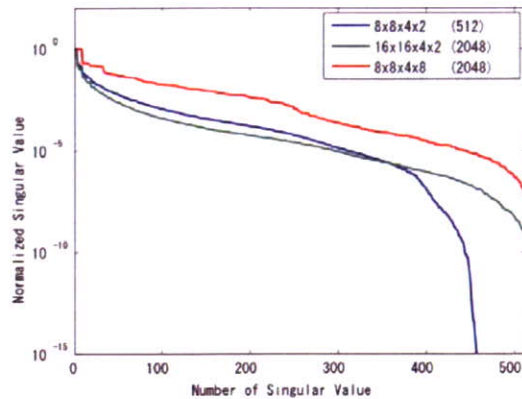


図6 システムマトリクスの特異値評価結果

また、これまで正則化一般逆行列法を中心に検討を行ってきた蛍光再構成法について、PETの再構成で用いられている最尤推定期待値最大化法(ML-EM)や最大事後確率推定法(MAP-EM)を適用した場合についても検討を行った(図7)。検討した計算モデルはこれまでと同様に立方体モデルとし、励起光の照射点は4箇所(①~④)、試料内部2箇所に蛍光剤を設置した。更に、モデル内部には蛍光剤の蛍光強度の1%に当たるbackground蛍光が、観測されるデータには5%のnoiseを付加した。この結果、正則化法では全く分離できなかった2箇所の蛍光が、ML-EM法やMAP-EM法では繰り返しが10万回ながら2つに分離されることが判明した。

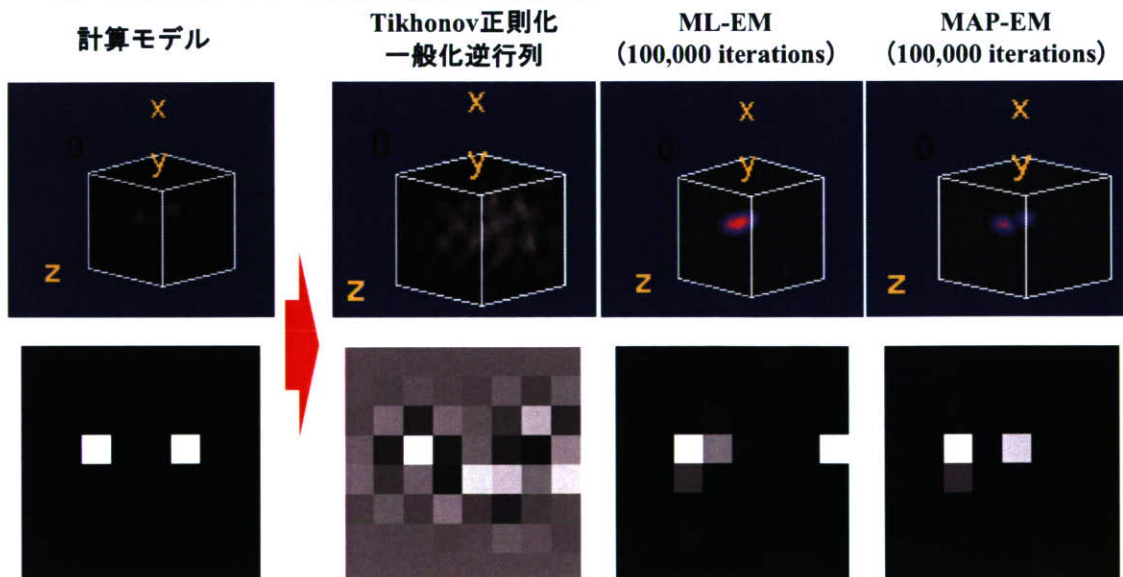
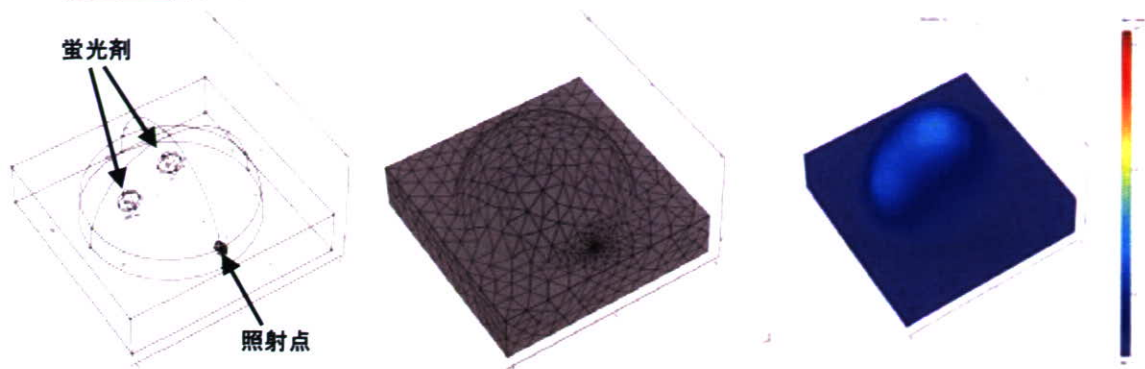


図7 再構成計算法による空間分解能の比較
上：空間分布 下：2つの蛍光剤を横切る断面分布

更に、有限要素法ツール(計測エンジニアリングシステム社 COMSOL)を用いて自由形状モデルでの光拡散解析を行うソフトウェアを制作し、乳房を模擬した半球モデルでの生体内光伝播計算が可

能となった(図 8)。



(a) 乳房を模擬した半球モデル (b) 自動生成された計算メッシュ (c) 内部蛍光の光拡散伝播結果

図 8 半球モデルによる生体内光拡散伝播計算

(3) アバランシェ・ホト・ダイオード(APD)による DOI 検出器の基礎検討

PET 装置の検出器配置の自由度を高めるためには検出器の小型化・薄型化が必要となる。このため、位置検出型光電子増倍管(PS-PMT)の代わりに APD アレイを用いた場合の性能をエネルギー分解能および 2 次元ポジションマップを評価した。図 9 に実際に試作した APD-DOI 検出器の構成および外観写真を示す。この試作検出器は、LYSO(1.46mmx1.46mmx4.5mm)を 6x6x4 段にしたシンチレータ結晶ブロックを浜松ホトニクス社製 APD アレイ(S8550) 8x4pixel のうちの 4x5pixel 上に配置している。また、APD の後段にはマルチチャンネルのハイブリット IC プリアンプ(CS515-2 型 クリアパルス製)及び波形整形アンプ回路を実装し、評価用線源として Cs 線源、APD の Bias 電圧は 380V、Fan による冷却を行っている。

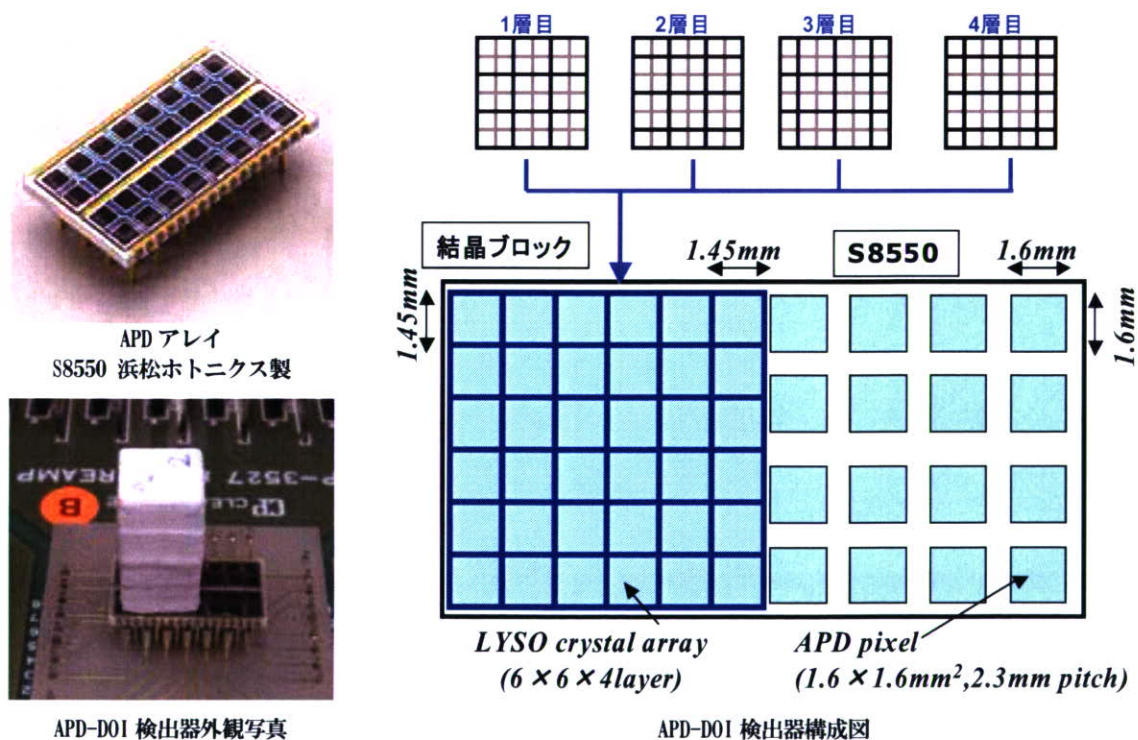


図 9 試作 APD-DOI 検出器 (6×6×4 層)

図 10 に本試作 APD-DOI によるエネルギースペクトルを、図 11 に 2 次元ポジションマップを示す。また、図 11 には比較のため、同じ結晶ブロックを 256CH の PS-PMT 上に設置したポジションマップも記載した。波形整形回路の時定数 $\tau=0.5\mu\text{sec}$ でのエネルギー分解能(FWHM)は 12~18%で、2 次元ポジションマップの位置弁別能も PS-PMT を用いた場合に比べて検出素子の量子効率が向上していることから良好な結果が得られている。また、回路時定数 τ を変化させて回路雑音の影響についても調べたが、 $\tau=0.5\mu\text{sec}$ にしてもノイズの増加傾向は見られておらず、コスト面および温度ドリフトが大きい点を除けば十分に利用可能なレベルと判断した。但し、時間分解能は PS-PMT と比較して悪化するため、TOF-PET に利用できるレベルを求めることはできない。

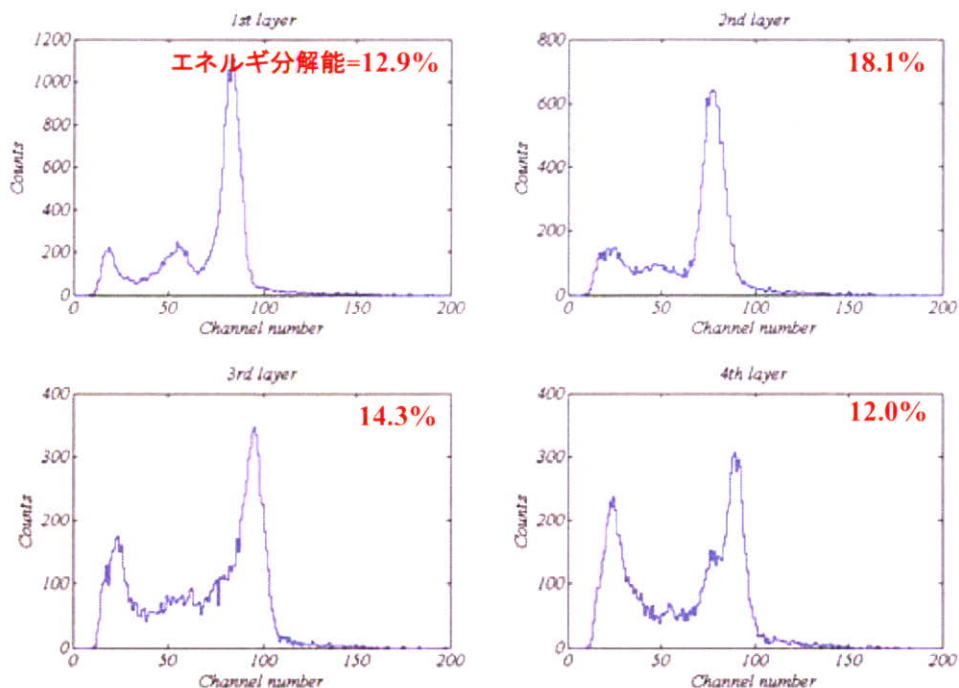
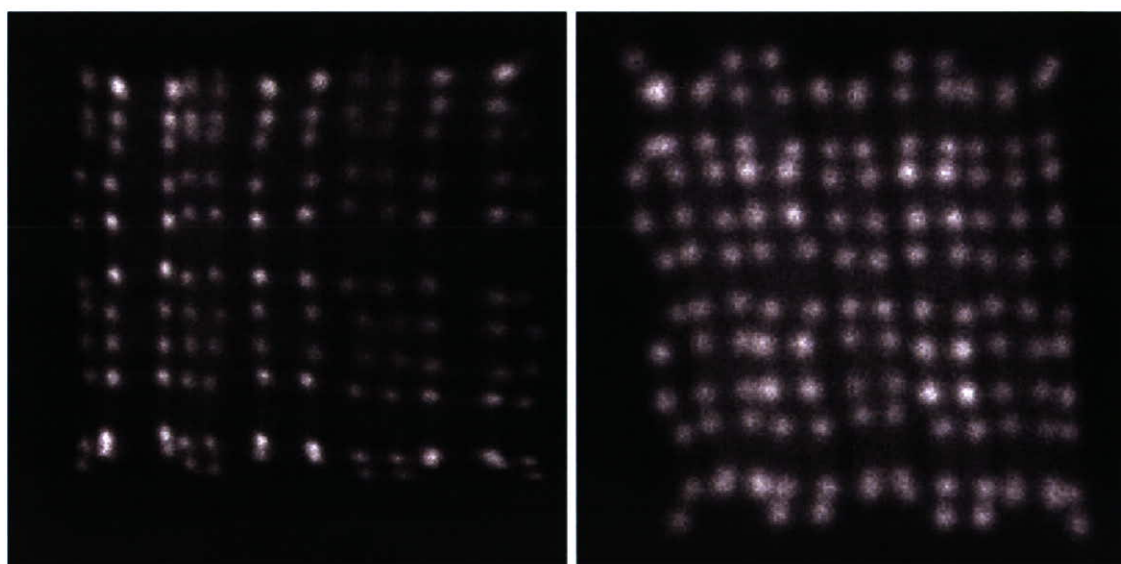


図 10 試作 APD-DOI 検出器によるエネルギースペクトル評価結果



APD(S8550)

256ch PS-PMT (H9500)

図 11 試作 APD-DOI 検出器による 2 次元ポジションマップ評価結果

一方、近年優れた時間分解能を持つ半導体光検出器としてシリコン・ホトマル(SiPM)が注目されており、TOF-PET 用検出器として利用可能であるかについても評価した。SensL 社製 SiPMT Array(G3000A4x4x02, 4×4ch, Microcell 数3,640)にLYSO結晶(1個)を置き、エネルギー分解能を測定したところ、11.4%と比較的良好な性能が得られている。しかしながら、現状では室温変化によるゲインドリフトが大きいので、将来の利用を睨んで引き続き検討が必要である。

(4)各種調査(社外動向・適合疾患・研究体制など)

海外の分子イメージング動向を調査するため、Academy of Molecular Imaging (AMI)& Society for Molecular Imaging (SMI)合同会議(米国・ロードアイランド州プロビデンス 9/7~11)に参加した。

今学会の特徴として「定量性」が一つのキーワードになっており、治療効果の判定といった分子イメージングが得意な領域において、再現性と信頼性を向上させる技術が今後も重要になると考えられる。光イメージングの3次元再構成の研究は発光・蛍光・拡散のいずれにおいても活発で、CTやMRIの画像情報を利用した画質改善や計算の高速化といった研究に焦点が移りつつある。マンモPET関係では、UCLAのマンモ用PET/CTやStanford大の半導体検出器の試作が発表された。光マンモ(拡散トモグラフィ)はPhilipsの装置の臨床評価がオランダで進行している。今回は超音波の演題も比較的多く、光と組み合わせることで抗がん剤の治療効果の判定を低価格で行う試みも発表された。

学会終了後、医福研の視察団として、MGHのMRIセンターやNIHの小林研究室、JHUの分子イメージングを見学した。このほかJHUのCT、IVRの見学、Penn大の放射性薬剤合成装置やPET装置の見学を行った。同大ではPhilipsのTOF-PET/CTを導入し、全臨床検査をTOFモードで行っている。TOFの効果は体型の大きな人に限られるが、リストモード3D再構成にしたことで全体的に画質が改善し、TOFモードにより再構成時間を短縮できることが最大のメリットのようである。

一方、プローブ分野では、異なるイメージング技術(PET・MR・蛍光・超音波)を融合した多機能プローブに関する発表が多いことが特徴的であった。プローブのターゲットとしては、やはりがん治療の分子標的として注目されている血管新生関連やチロシンキナーゼ・レセプター関連が多く、がんの微小環境での低酸素関連の演題も増加傾向にあった。

また、国内でも学際領域の分子プローブに関する研究会、シンポジウムが数多く開催されている。2007年11月に群馬大学で開催されたシンポジウム「機能性発光プローブと生体機能イメージング」では、「イリジウム錯体の室温燐光を用いた癌細胞イメージング」(群馬大学・工 飛田成史教授)や「アミロイドイメージング用プローブの開発」(東北大学先進医工学研究機構 工藤幸司教授)など注目すべき発表があった。

分子イメージング機器・プローブ開発に関して、現時点では技術開発が人体への応用と即座に結びつかないことから、一企業の努力で開発を進めるのは容易ではない。また、技術開発は“医学(診断法の開発)・薬学(分子プローブの開発)・工学(イメージング機器開発)”の協調なくしては不可能である。さらに、分子プローブ開発には厚生労働省の認可基準が欧米並みに緩和されることも強く望まれており、国際競争で生き残るためには“産・官・学”の連携が不可欠である。国家プロジェクトの枠組みが最も必要とされる分野のひとつである。

以上