

2008/2028A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる

複数核種同時イメージングに関する研究

(H19-ナノ一般-018)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 榎本 秀一

平成21(2009)年4月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる

複数核種同時イメージングに関する研究

(H19-ナノ一般-018)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 榎本 秀一

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告

種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージングに関する研究	1
榎本 秀一	

II. 分担研究報告

1. 糖尿病初期診断の新規プローブ探索および合成と、PETまたはGREI装置を用いたイメージングに関する研究	10
片岡洋祐	

2. Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けた小動物等の撮像実験	14
高橋忠幸	

3. Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の検証と臨床応用に向けた要素技術開発に関する研究	16
本村信治	

4. Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の検証と臨床応用に向けた要素技術開発に関する研究	19
金山洋介	

5. 複数分子同時 γ 線イメージング装置に利用可能な新規核医学核種の探索とRI製造に関する研究	23
羽場宏光	

6. Si/CdTe検出器の改良と臨床用装置の開発に関する研究	27
三戸美生	

7. Ge検出器の開発に関する研究	28
鈴木孝宏	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	33
-----------------	----

V. NEDO中間年報（参考）

半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング機器の開発に係わる先導研究	188
---	-----

種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる

複数核種同時イメージングに関する研究

（主任）研究者・榎本 秀一 独立行政法人理化学研究所・神戸研究所・分子イメージング科学研究センター

・メタロミクスイメージング研究ユニット 研究ユニットリーダー

研究要旨：分子イメージング研究の推進により、詳細かつ迅速な生体内における生物学的反応過程画像化が可能になってきた。核医学撮像モダリティは、標的に対して特異性を持つ分子プローブをRI標識することによってイメージングがなされる。この場合、通常一度に撮像可能なRI標識分子プローブは一種類だけである。生体内における反応過程は様々な複合的反応である。このため、単一分子プローブでは病態を特徴付けるのに不十分である。例えば、わが国における罹患者数の増大も懸念される2型糖尿病では、種々のバイオマーカーの変化が同時に起こる。我々は、2型糖尿病早期診断に資する新規分子プローブ創薬研究を推進している。また、18F-FDGはすぐれた腫瘍描出可能なPETプローブではあるが、炎症組織と腫瘍の区別が困難であるなど、腫瘍と炎症の区別が別々のプローブで描出可能であれば、その診断効率は、格段に向上すると考えられる。このように複数因子が連携的かつ複合的に関与している生命現象や疾患は多様であり、複数の分子プローブを同時に用いることで、より高度で正確な多元的診断や治療が可能であることは論を待たない。我々は、当該研究計画において、このような複数分子同時イメージングを可能にすることを目指している。一方、核医学に用いられる放射性核種は限られたものであるが、我々の有する大型加速器によるRI製造技術（マルチトレーサー法、シングルトレーサー製造法）や放射性標識化合物の製造ノウハウを用いると核医学において利用可能な核種数は、現在より、数十倍多く、標識RI選択の可能性を広げられる。

本事業において我々は、複数分子同時イメージングを実現するため、Ge半導体検出器コンプトンカメラ方式の多核種同時 γ 線イメージング装置を用いることを提案した。半導体検出器は優れたエネルギー分解能を有するので、それぞれのプローブごとに異なるRIで標識すれば、放出される γ 線エネルギーによって識別することが可能となる。また、コンプトンカメラには機械的なコリメータが不要で、高感度かつ、静止撮像でも3次元分布の情報が得られるという特徴を有する。

本年度は、この装置を用いて、がんと炎症特異的診断薬、糖尿病早期診断に資する診断薬などを探索し、正常および病態モデルマウスに複数の異なる放射性核種でラベルした化合物、既存放射性医薬品を同時投与した複数分子同時リアルタイム代謝イメージングを推進した。また、新プローブの開発には、既存モダリティPETとの比較や臨床装置開発に向けての現有装置の改良点を洗い出し、装置改良と画像の高精度化を行った。また、JAXAの高橋らによって開発された、Si検出器とCdTe検出器を組み合わせた半導体コンプトンカメラも使い、同様に小動物を用いた複数分子同時イメージングも推進した。また、GREIにSiを付加することにより、80~200 keVまでの γ 線の撮像をシミュレーションすることに成功しており、低エネルギー γ 線を放出するSPECT核種も利用可能であることを明らかにした。

分担研究者

片岡洋祐 大阪市立大学大学院医学研究科・講師
高橋忠幸 (独) 宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究本部・教授
本村信治 (独) 理化学研究所・分子イメージング科学研究センター・メタロミクスイメージング研究ユニット・研究員
金山洋介 (独) 理化学研究所・分子イメージング科学研究センター・メタロミクスイメージング研究ユニット・研究員
羽場宏光 (独) 理化学研究所・仁科加速器研究センター・森田超重元素研究室・専任研究員
三戸美生 (株) アクロラド・開発部長
鈴木孝宏 キャンベラジャパン (株)

A. 研究目的

本研究は、複数分子同時イメージングに資する新核医学核種の合成とこれを用いた新プローブの創薬を行い、かつ、それらのプローブを用いた生体分子動態の低・非侵襲的（非破壊）な可視化を行うことを目的とする。具体的には、実験動物を用いた基礎医学的研究によって、癌、脳神経疾患、生活習慣病（糖尿病など）の早期診断、移植や再生医療の臨床経過観察の指標となる新プローブ候補物質を創薬する。併せて、新たなモダリティとしてコンプトンカメラの臨床用装置の基礎医学的検証も行う。また、複数分子同時イメージングに用いるイメージング装

置は、開発済プロトタイプコンプトンカメラ (Ge, Si/CdTe, Si/Ge) を用い、臨床特化する改良のための技術開発をNEDOマッチングファンドにより推進する。

現在、分子イメージング研究に関する社会的期待が高まり、生体分子の体内動態の非侵襲的 (非破壊) な可視化技術の実用的高度化のニーズがあり、本事業による複数分子同時イメージングの実現により、分子イメージング研究において、以下のようなブレークスルーを期待できる。

1) 高特異性標識：我々の開発中または開発済みのコンプトンカメラは、これまでPET、SPECTに用いられてきた核種すべてを含む、広域エネルギー (数十～2500keV) γ 線放出核種を計測することができるため、核種選択の幅が広がり、特異性の高い標識プローブなどの創薬が可能で、合成の制約も小さくなる。

2) 低干渉・高透過性標識：コンプトンカメラの信号源は γ 線放出核種であり、生理学的な干渉が少ない標識化合物や、高透過性、高吸収性の標識化合物を任意に選択することができる。

3) 長期反復計測：コンプトンカメラは広域エネルギー γ 線を計測できるため、計測対象となる過程の時定数に応じて選択できる。また、中長期間にわたる物質動態を同一個体で反復計測できる。

4) 複数分子同時計測：コンプトンカメラは、エネルギー分解能の高いGe半導体、Si半導体およびCdTe半導体を組み合わせたSi/Ge、Si/CdTeを用いることにより、複数の γ 線放出核種を同時に並行計測することができる。

5) 高感度・高解像度計測 (低被ばく化の実現)：コンプトンカメラは、コリメータを使用しないため感度が高く、検出器部分に半導体を使用し、その検出器内相互作用位置計測技術を用いるため解像度が高い。PET・SPECT核種を含む多様な放射性医薬品が使用可能でありながら、高感度である。また、既存モダリティより少ないRI量で多くの情報を得ることができるため、計測にともなう被ばくを低減できる。

6) 定量計測：コンプトンカメラは、透過性が高く、吸収や散乱の影響の小さい中・高エネルギー γ 線を計測でき、画像再構成に期待値最大化最尤推定法などの方法を用いるため、吸収や散乱の影響をさらに減弱し、SPECTよりも高度に定量的な計測ができる。

この事業の推進により、複数分子同時 γ 線が計測可能となることから、これまでになかった装置 (コンプトンカメラ) とプローブ (金属錯体、生体分子など) を用いた新規診断・治療法開発、すなわち、エレクトロニクス、情報技術、材料科学、ライフサイエンスの諸分野を融合した産業の展開が期待できる。

具体的な波及効果として、新規診断・治療法開発・創薬による、QOL向上・医療費削減などがもたらされる。厚生労働行政の観点から、本研究に期待される効果の具体例として、以下のものが挙げられる。

- 1) 治療法のモニタリング技術開発により、遺伝子治療、移植・再生医療、新機能的材料を用いた治療などの次世代医療が実現し、がん、糖尿病などの早期発見に資する診断法が確立できる。また、再生医療や移植医療の成功率の定量的評価などが簡便に行える環境ができ、国民のQOLが向上する。同時に、診断・治療法開発技術や標識生体分子、標識金属錯体化合物などを用いた新規創薬の効率化がはかられ、医療費が削減される。
- 2) 代謝過程の相互作用の解明による、バイオインフォマティクスの高度化により、診断・治療法開発や新規創薬の一部を、高度化されたバイオインフォマティクス技術によって可能となり、開発期間が短縮され、医療費が削減、実験廃棄物による環境汚染リスクなども軽減される。またテーラーメイドも含めた予防医学が進歩する。
- 3) 検出器、回路設計、画像再構成アルゴリズム設計ノウハウの蓄積によるデータマイニング技術の高度化により、計算機支援設計技術が高度化され、医療機器などの開発費が削減される。

以上のようなさまざまな利点を有する複数分子同時イメージングを実現する新規モダリティの創出と新核医学プローブの創薬を推進することをこの事業の目的としている。

B. 研究方法

本事業においては、我々の開発してきた基盤技術を集約して、複数分子同時イメージングが可能な新規モダリティの創出とそのための新規放射性医薬品の創薬を行うが、既存の基盤技術と本事業への具体的アプローチは以下のような構成になる。

- 1) 大型加速器 (理研リングサイクロトロン、AVFサイクロトロン、RIビームファクトリー) による有用全元素RI製造 \Rightarrow 新核医学核種の創出、効率的製法の確立 (マルチトレーサー法 (特許)、シングルトレーサー製造、自動化学分離法はすでに確立済、RIビームファクトリーによるRI製造法を開発 (特許))
- 2) 有用新核医学核種のスクリーニング \Rightarrow 物理学的半減期や製造法 (ジェネレーター供給の検討)、国内外の輸送も考慮した供給体制の検討
- 3) 有用新核医学核種による新プローブの創薬 \Rightarrow 既存核医学用製剤の錯体化合物の利用、既存医薬品 (主として金属錯体化合物) の利用、生体分子の標識化、それらを用いた動物実験での実証 (新モダリティGe (特許)、Si/CdTe (特許) およびSi/Ge (特許) などのコンプトンカメラと既存PET、SPECT、MRI、分光学的手法などとの比較検証を含む。

4) 動物実験検証による新モダリティ創出 (NEDO) へのフィードバックと改良、臨床装置の開発への寄与 ⇒ Ge, Si/CdTeおよびSi/Geの臨床装置 (すべて新特許出願予定) への特化と基礎医学実験による検証

本事業の平成20年度研究計画とその方法、分担体制を以下に示す。

I. 新核医学核種の探索と新プローブの創製

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索
- 2) ニーズに合わせた新プローブ (標識化合物) の探索と合成
- 3) 2)の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究

II. 装置開発と検証

- 1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し
- 2) GREI の改良
- 3) Si/CdTe コンプトンカメラ (現有) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し
- 4) Si/CdTe コンプトンカメラの改良 (倫理面への配慮)

本提案は、ラット、マウスなどの実験動物を主に使用する。また、一部ヒト由来試や細胞などを用いた研究や臨床研究も含まれる。研究の遂行に当たっては、(独) 理化学研究所・臨床および動物実験実施に関する諸規定に従い、実験計画を申請し、承認後に実験を遂行している。

C. 研究結果

I. 新核医学核種の探索と新プローブの創製

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索
- 2) ニーズに合わせた新プローブ (標識化合物) の探索と合成
- 3) 2)の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究

(糖尿病の早期診断プローブの開発)

^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの合成法の検討により、DOTAのソマトスタチンへの修飾は、固相担体中でのペプチド合成後にDOTAを反応させることで、非特異的なアミノ基へのDOTA修飾を防ぐことができた。これによりペプチドの活性を維持したDOTA-ソマトスタチンの合成が可能となった。また、 ^{68}Ga の標識反応系中のpHを厳密に制御し、pH 3.5とすることで40 MBq/nmolの高い比放射能を持つソマトス

タチンプローブの合成ができた。これは従来の方法よりも約2倍以上の高い比放射能を持つ合成法の確立となった。(2) 合成した ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンをSDラットに投与し、microPETイメージングを行ったところ、膀胱や腎臓に ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンが移行されるものの、脾臓を選択的に可視化することに成功した。これは、脾・細胞に比較的高発現しているソマトスタチン受容体に ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンが結合したことを反映したイメージング像であると判定できた。(3) 肥満・糖尿病モデルにおける新規バイオマーカーの探索において、通常食と高脂肪食負荷マウスの脂肪組織における遺伝子発現の解析を行ったところ、高脂肪食付加マウスでアディポサイトカインの一つとされるRbp4 (Retinol-binding protein 4) と炎症反応に関わるTL R (Toll-like receptor) の2遺伝子を同定した。

(腫瘍のイメージングプローブ開発と既存モダリティとの比較、新核種探索)

ELISA法を用いた抗体価の評価により、DOTA : セツキシマブモル比=100 : 1が抗体価を大きく減退させずに最大限のDOTA結合数を確保できる比率であることが明らかとなった。この条件から得たDOTA-セツキシマブを用いて ^{64}Cu 標識、精製を行った結果、300MBq/nmolの比放射能で抗体分子プローブを得た。EGFR高発現A431細胞株移植マウスから採取した腫瘍組織の蛍光組織免疫染色により、EGFRの高発現を確認した。また、Western blottingの結果からもEGFRの高発現が明らかであった。C6細胞株群ではいずれもほとんど発現が見られなかった。PET撮像の結果、 ^{64}Cu -DOTA-セツキシマブ投与後24時間、48時間での撮像結果ではともに腫瘍部への非常に高い放射能集積を示した。Standardized Uptake Value (SUV) を用いた評価では、投与後24時間の時点において腫瘍部、肝臓、心臓、大腿筋に関心領域を設定したSUVの値はそれぞれ6.2、2.9、2.8、0.2であった。また、投与後48時間における同部位のSUVの値はそれぞれ8.2、2.2、2.0、0.1であった。同一個体を用いたPETおよびGREI撮像の結果、同一部位への放射能集積を両方の再構成画像で観察することができた。

一方、新核種探索の研究では、金平板上に25mgの ^{64}Ni を電着メッキして照射することで、約700MBqの ^{64}Cu の製造が可能であった。 γ 線スペクトロメトリの結果から、化学分離終了後の時点で ^{64}Cu 以外の γ 線放出核種は検出できなかった。使用した ^{64}Ni の再利用も可能であった。本手法により、高純度の ^{64}Cu の製造が可能であった。

II. 装置開発と検証

- 1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物

の複数分子同時イメージングと改良点洗

2) GREI の改良

Geコンプトンカメラのプロトタイプを用いた撮像実験で、複数分子同時イメージングの実証に成功していたが、これまでの典型的な撮像実験の条件では、5 mm 程度の空間解像度の画像を得るために、約10時間程度の撮像時間を要していた。この条件を改善し、より実用的な撮像実験を行うためには、Geコンプトンカメラに実装される要素技術をさらに高度化することが必要であり、NEDO事業による研究開発の必要性が確認された。また、昨年度に問題として抽出されていた信号処理回路の増幅率安定性の問題や、 γ 線の後方散乱事象の影響については、高信頼性のスペクトロスコピーアンプや後方散乱事象を除去する計算アルゴリズムがプロトタイプのシステムに実装され、それらの問題は解決した。

共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、本事業による結果が考慮され、半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発がさらに進められ、空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功した。これら2つの性能を極限まで両立させるためにはデジタル信号波形解析が必須の技術であることが見いだされ、NEDO事業において重点的に検討を進めた。

^{64}Cu 標識抗体プローブの撮像実験に関しては、PETおよびGeコンプトンカメラで撮像した2次元画像を比較した結果、どちらの画像においても移植した腫瘍細胞への特異的な集積性が認められ、 ^{64}Cu および抗体プローブの、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングに対する有用性が示された。しかしながら、Geコンプトンカメラの2次元画像では、肝臓周辺への集積濃度が高く表示され、定量性に関する問題点が示された。

一方、キャンベラジャパン株式会社において、2つの結晶間隔を狭くした(25 mm) Ge検出器を製作した。現有のプロトタイプ・コンプトンカメラGREI (結晶間隔 45 mm) と比較して結晶間距離を狭くした事による性能劣化が懸念された。しかしながら、デジタルベースの信号処理技術を用いる事により、従来のアナログベースの信号処理方法と比較して、ガンマ線相互作用位置をより正確に導出する事が可能となることが確認できた。そのため、コンプトンカメラとしての性能劣化はほとんど生じないと考えられる。

3) Si/CdTe コンプトンカメラ (現有) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し

4) Si/CdTe コンプトンカメラの改良

本研究の撮像実験の研究結果は、Si/CdTeコンプトンカメラが、理化学研究所のGeコンプトンカメラと同等のイメージング性能を有することを示し

ており、可搬型の複数分子同時イメージング装置の実現が期待される。

Si半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明されたことで、さらに高度化された信号処理系や撮像システムの設計が可能になった。これにより、さらに高性能でコンパクトなSi/CdTeコンプトンカメラの構築が可能になると期待される。また、Si半導体検出器のデータ読み出し系が高速化されたことにより、より高い放射能強度の線源を短時間で撮像可能になることが期待される。NEDO事業により宇宙 γ 線観測で培われた技術をさらに導入することで、可搬型で高性能なSi/CdTeコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

一方、アクロラドによる検討では、シリコン素子と組み合わせるCdTe半導体検出器の設計および製作を行った。前年度、理化学研究所で実施した小動物を用いた撮像実験による結果から、検出器のストリップ電極の密度を、より高い物にする必要があることが判明した。そこで、株式会社アクロラドにおいて、より高密度なストリップ電極を有するCdTe半導体検出器を製作した。さらに、製作したCdTe半導体検出器は、コンプトンカメラシステムとして使用するにあたって、十分なエネルギー分解性能を有していることを確認された。

D. 考察

1. 新核医学核種の探索と新プローブの創製

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索
- 2) ニーズに合わせた新プローブ (標識化合物) の探索と合成
- 3) 2)の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究 (糖尿病の早期診断プローブの開発)

標識プローブ合成反応の条件検討により、 ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの高標識合成反応に成功した。この反応系において、まず固相担体中におけるペプチド合成後、側鎖アミノ基が保護されている段階で、DOTA修飾反応をかけることにより、選択的にN末端アミノ基にDOTA修飾が行えた。この反応は、ペプチドの活性中心部位へのDOTA修飾が防げることから、活性を維持したDOTA-ペプチドの合成を可能とした。また、DOTAへの ^{68}Ga の錯形成反応でのpHを厳密にすることで、40 MBq/nmolという高標識化を可能にした。この錯形成反応におけるpH制御は、 ^{68}Ga のみならず、 ^{64}Cu など他のRI金属元素にも応用ができると考えられた。

^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンによるSDラットのPETイメージングで、選択的な臓器の可視化に成功し

た。ソマトスタチン受容体が膵β細胞に多く発現していることから、今回のPETによる膵臓のイメージング像は、膵β細胞のイメージングを反映していると考えられた。この可視化の成功は、膵β細胞の増減を標的とした糖尿病発症のイメージングを可能にするものと示唆された。しかしながら、代謝により標識ペプチドが膀胱や腎臓に蓄積されるため、腎臓や膀胱に蓄積されにくいペプチドへと改良する必要性が、今後の課題となった。

糖尿病早期診断のための新規バイオマーカー探索において、肥満・糖尿病モデルマウスの脂肪組織から発現が増強しているRbp4とTLRの2遺伝子を同定した。Rbp4はインスリン抵抗性を惹起する生体物質として知られており、その受容体の存在も明らかにされている。一方、TLRは糖尿病時に誘導される腫瘍壊死因子(TNF α)や遊離脂肪酸の受容体として機能している。また、TLRは炎症にも関連する生体物質であることから、糖尿病診断以外にも炎症等のイメージングに利用できる標的因子であることが考えられた。Rbp4の受容体やTLRは、糖尿病診断で複数分子同時イメージングを可能にする標的因子であることが示唆されたが、Rbp4受容体の糖尿病発症との関連性や、TLRの他臓器における発現を検討することが今後の課題となった。

(腫瘍のイメージングプローブ開発と既存モダリティとの比較、新核種探索)

現在のGREIに適した撮像条件として、長時間撮像が可能ながい生物学的半減期、より少ないカウント数で検出可能な局所集積性が挙げられる。このような特徴を有する分子として、分子標的治療に用いられる抗体医薬の利用が有効と考えられる。抗体は分子量が大きく、血中滞留性も高いものが多いためである。さらに、がん治療に用いられる抗体医薬は、抗原-抗体反応により非常に高い特異的集積が見込まれる。本研究で用いたセツキシマブは大腸がんなどの治療に用いられる抗EGFR抗体である。分子標的治療において、薬剤の適応評価は現在組織検査による手法しか実用されておらず、このような抗体医薬のイメージングプローブ化によって非侵襲的な評価系が確立されることの意義は大きい。さらに複数の抗体分子を同様にイメージングプローブ化し、GREIを用いて複数分子同時腫瘍イメージングが実現できれば、非侵襲的に様々な標的分子の発現を同時に評価可能となり、投与薬剤の選択幅が広がり、適応診断、投薬の効果判定のための再検査なども可能になると考えられる。

本研究によって⁶⁴Cu-DOTA-セツキシマブが48時間まで腫瘍部位へ特異的・局所的に高集積することがイメージングで確かめられた。周囲組織との階調差も大きく、非常に優れた腫瘍イメージングプローブと考えられる。さらに、同一個体を用いてPET、

GREI双方で同様に腫瘍部への集積を画像化でき、正確なイメージングの比較を可能にしたことから、他の分子プローブ探索においても同様の手法で検討可能である。

一方、新核種探索の研究では、医療用小型サイクロトロンを用いた⁶⁴Cu製造に成功した。99.6%の高濃縮同位体⁶⁴Niを用いることで高純度の⁶⁴Cu製造が可能となった。しかしながら電着メッキには非常に長い時間(3-5日)がかかるため、定常運用のためには効率的な電着メッキ条件の検討が必要と考えられる。

II. 装置開発と検証

- 1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗
- 2) GREI の改良

本研究課題で行われた小動物等の試料や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果から抽出された問題点は速やかに分析され、NEDO事業に反映されて半導体コンプトンカメラの高度化開発のために利用されて成果を上げている。この事例は、本研究事業の特色を活用した好例であると考えられる。

NEDO事業による半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発においては、Geコンプトンカメラの空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功し、これらの技術を実装することで、新規標識核種の探索や複数分子同時イメージング研究がさらに活性化することが期待される。

⁶⁴Cu標識抗体プローブの撮像実験の結果に関しては、2次元画像における定量的な問題点が示された。この原因は、この2次元画像の再構成では、仮定した2次元平面内以外の位置における集積濃度の点応答関数の影響が反映されていないためであり、3次元断層画像再構成の必要性が確認された。また、この3次元断層画像撮像を高精度・高効率に行うため、アレイ型半導体コンプトンカメラ開発の必要性が見いだされ、これに関してもNEDO事業で重点的に開発を行うこととなった。

また、今回製作した検出器は可能な限り2つのGe結晶間の距離を狭くした。そのため、コンプトン散乱運動学円錐の軸定義誤差が大きくなり撮像精度の面で現有コンプトンカメラと比較して不利になると予想された。しかしながら、デジタル信号処理技術を用いることにより、ガンマ線相互作用位置を精度良く導出することが可能となる事がわかった。そのため、軸定義誤差を最小限に抑えることが可能となり、現有GREIと同等のカメラ性能が得られると考えられる。

今後、この検出器をコンプトンカメラとして用いたファントム実験、小動物実験等を実施し、撮像精度を確認する必要がある。

- 3) Si/CdTe コンプトンカメラ (現有) による実験

動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し

4) Si/CdTe コンプトンカメラの改良

本研究の撮像実験の研究結果は、Si/CdTeコンプトンカメラが、理化学研究所のGeコンプトンカメラと同等のイメージング性能を有することを示しており、可搬型の複数分子同時イメージング装置の実現が期待される。

Si半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明されたことで、さらに高度化された信号処理系や撮像システムの設計が可能になった。これにより、さらに高性能でコンパクトなSi/CdTeコンプトンカメラの構築が可能になると期待される。

また、Si半導体検出器のデータ読み出し系が高速化されたことにより、より高い放射線強度の線源を短時間で撮像可能になることが期待される。NEDO事業により宇宙γ線観測で培われた技術をさらに導入することで、可搬型で高性能なSi/CdTeコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

一方アクロラドによる検討では、CdTe半導体検出器のストリップ電極を高密度にしても、検出器のエネルギー分解能性能が劣化しないことを確認した。これは、前年度開発した、半導体の中に発生するキャリアのモビリティ・寿命積を求める手法が、高密度ストリップ電極にも適用可能であることを示している。

E. 結論

1. 新核医学核種の探索と新プローブの創製

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索
- 2) ニーズに合わせた新プローブ（標識化合物）の探索と合成
- 3) 2)の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究
(糖尿病の早期診断プローブの開発)

今回のDOTA修飾、およびRI金属元素の錯形成の高標識化反応の検討は、ペプチドのみならず、抗体やその他生体分子を使った幅広いイメージングプローブの標識化に大きな道を開いたものと考えられる。また、遺伝子発現の解析からRbp4の受容体やTLRは、複数分子同時イメージングを可能にする新規バイオマーカーであることが示された。

(腫瘍のイメージングプローブ開発と既存モダリティとの比較、新核種探索)

本研究によって ^{64}Cu -DOTA-セツキシマブがGREIのイメージングに適した分子プローブであることが明らかとなった。今後DOTA-セツキシマブを他のγ線放出金属核種（ ^{54}Mn 、 ^{65}Zn など）で標識することに

より、さらに長時間のGREI撮像を可能にするとともに、他の分子プローブとの同時イメージングが実現できると思われる。複数分子同時イメージング法の有効性を証明するためのプローブ探索法が確立できた。

一方、新核種探索の研究では、本手法により、高い放射性核種純度で、分子プローブの探索・開発へ適用するのに十分な放射線を製造・精製することに成功し、定常的に製造可能な環境を構築することができた。製造した ^{64}Cu は、複数分子同時イメージング実現を目的としたプローブ標識、PET撮像、GREI撮像に供することが可能である。今回製造に成功した ^{64}Cu はDOTAと容易に、より温和な条件下で錯形成可能である。このため、 ^{68}Ga を用いた分子プローブ探索において追跡できなかった長時間（50時間程度）の時間経過における体内動態を追跡することができ、二つを組み合わせることでプローブ探索が効率的に推進可能である。

II. 装置開発と検証

- 1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗
- 2) GREI の改良

本研究課題で行われた小動物等の試料や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果を分析し、実用的な撮像実験の妨げとなっている問題点を抽出し、さらに高度化が必要な研究開発要素を明らかにすることによって、複数分子同時イメージングの実現に向けた研究開発のための有用な情報が得られた。また、共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、本事業による結果が考慮され、半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発がさらに進められた。Geコンプトンカメラの空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功し、これらの技術を実装することで、新規標識核種の探索や複数分子同時イメージング研究がさらに活性化することが期待される。また、アレイ型半導体コンプトンカメラによる広視野・高精度の3次元断層画像撮像や、Si/Geコンプトンカメラによる低エネルギーγ線の撮像が可能になれば、既存のSPECTおよびPET用の放射性医薬品も含めた、様々な放射性薬剤の同時撮像も可能になり、先進的かつ汎用性の高い臨床用画像診断装置の実現が期待される。

一方、キャンベラジャパン株式会社においては、結晶間隔を狭くした場合でもコンプトンカメラの性能に問題ない事を確認した。来年度、この検出器を用いて撮像実験を行い、コンプトンカメラとして、シミュレーション通りの撮像効率の向上が達成されているか、また撮像精度に問題がないか評価を行う。

- 3) Si/CdTe コンプトンカメラ (現有) による実験

動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し

4) Si/CdTe コンプトンカメラの改良

宇宙 γ 線観測技術を活用し、NEDO事業で構築されたSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いた小動物等の撮像実験の結果を踏まえた検討の結果、臨床用装置としての撮像性能が明らかになった。また、Si半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明されたことで、さらに高度化された信号処理系や撮像システムの設計が可能になった。さらに、NEDO事業で宇宙 γ 線観測で培われた技術が導入されることで、可搬型で高性能なSi/CdTeコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

一方、アクロラドによる検討では、世界でもトップクラスの高密度両面ストリップ電極を有するCdTe半導体検出器の開発に成功した。これにより可搬型の、高精度、大面積のガンマ線イメージング装置が製作可能となった。

F. 健康危険情報

臨床研究および動物研究において、本研究に用いた医薬品、化学物質等に起因すると考えられる副作用、健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, K. Igarashi, Y. Watanabe, S. Enomoto: "Development of multi-elemental molecular imaging on semiconductor Compton telescope as a tool for metallomics research", *Pure Appl. Chem.* 80, 2657-2666, (2008).
- (2) S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera", *J. Anal. Atom. Spectrom.*, 23, 1089-1092, (2008).
- (3) 本村 信治, 榎本秀一: "複数分子同時イメージングの医療応用実現に向けて- 医療用コンプトンカメラの開発最前線 -", *メディカルバイオ*, in press.
- (4) 五十嵐香織, 榎本秀一: "微量元素の分析技術- 臨床検査の実際と今後の展開", *臨床検査*, 55(2), 185-189 (2009).
- (5) 榎本 秀一, 羽場 宏光: "マルチトレーサーの開発と利用", *Isotope News*, 8, 9-15 (2008).
- (6) 榎本 秀一: "複数分子の同時イメージングを実

現した世界初の診断装置を開発", *メディカルバイオ*, 11, 14-15 (2008).

- (7) 谷田貝 文夫, 高橋 昭久, 本間 正充, 鈴木 ひろみ, 大森 克徳, 関 真也, 橋爪 藤子, 嶋津 徹, 榎本 秀一, 大西 武雄, 石岡 憲昭: "'きぼう'での生物実験に向けて: LOH 解析による宇宙放射線の生物影響の検討", *日本マイクログラフィティ応用学会誌*, 25(4), 695-700 (2008).
- (8) 谷田貝 文夫, 菅澤 薫, 榎本 秀一, 本間 正充: "DSB 修復から適応応答を推測する", *放射線生物研究*, 43(4), 476-486 (2008).

著書

- (1) 榎本 秀一, 廣村 信, 五十嵐 香織: 糸川嘉則監修, 「ミネラルの科学と最新応用技術」第6編第2章「ミネラルのイメージング技術」, シーエムシー出版, 東京, 397-419 (2008).
2. 学会発表
- (1) S. Enomoto: "Development and Application Studies of Multitracer Technology", 6th International Conference on Isotopes, Seoul, Korea, May (2008).
- (2) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, Y. Watanabe, S. Enomoto: "Development of a gamma-ray Compton camera for multi-molecular imaging", 6th International Conference on Isotopes, Seoul, Korea, May (2008).
- (3) 木寺 正憲, 高橋 和也, 榎本 秀一, 中川 孝秀, 戸田 勝善: "電子サイクロトロン共鳴イオン源 (ECRIS)を用いた質量分析装置による分子イオン化の試み", 第 69 回分析化学討論会, 名古屋, 5月(2008).
- (4) 本村 信治, 福地 知則, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "複数分子同時イメージングのための半導体コンプトンカメラの高度化", 第 3 回日本分子イメージング学会総会・学術集会, さいたま, 5月 (2008).
- (5) 金山 洋介, 本村 信治, 野崎 聡, 廣村 信, 五十嵐 香織, 福地 知則, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "病態モデルマウスを用いた複数分子同時生体イメージングの検討", 第 3 回日本分子イメージング学会総会・学術集会, さいたま, 5月 (2008).
- (6) 齋藤 大地, 廣村 信, 東 文香, 五十嵐 香織, 榎本 秀一: "細胞内亜鉛の変化の観察", 第 25 回

日本微量栄養学会学術集会, 京都, 5 月 (2008).

- (7) 五十嵐 香織, 齋藤 大地, 中西 由季子, 鈴木美季子, 坂口 騰, 廣村 信, 木村 修一, 榎本 秀二: "CoQ10 製剤の単回投与による血中濃度推移検討", 第 25 回日本微量栄養学会学術集会, 京都, 5 月 (2008).
- (8) 金山 洋介, 廣村 信, 五十嵐 香織, 本村 信治, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀二: "正常および Mg 欠乏マウスにおける ^{24}Na , ^{28}Mg , ^{43}K の同時イメージング", 第 25 回日本微量栄養学会学術集会, 京都, 5 月 (2008).
- (9) 廣村 信, 齋藤 大地, 五十嵐 香織, 榎本 秀二: "細胞外刺激による細胞内亜鉛の変化", 第 18 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 名古屋, 6 月 (2008).
- (10) 金山 洋介, 本村 信治, 福地 知則, 羽場 宏光, 野崎 聡, 渡辺 恭良, 榎本 秀二: "半導体コンプトンカメラによる PET プローブを用いた複数分子同時イメージングの試み", 第 18 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 名古屋, 6 月 (2008).
- (11) 廣村 信, 齋藤 大地, 東 文香, 五十嵐 香織, 榎本 秀二: "細胞外刺激による細胞内亜鉛の変化", 第 19 回日本微量元素学会, 東京, 7 月 (2008).
- (12) 金山 洋介, 本村 信治, 福地 知則, 羽場 宏光, 廣村 信, 五十嵐 香織, 野崎 聡, 渡辺 恭良, 榎本 秀二: "複数分子同時イメージングの実現とその生体微量元素研究への応用", 第 19 回日本微量元素学会, 東京, 7 月 (2008).
- (13) 五十嵐 香織, 齋藤 大地, 中西 由季子, 鈴木美季子, 坂口 騰, 廣村 信, 木村 修一, 榎本 秀二: "CoQ10 製剤の吸収および各種元素との相互作用の検討", 第 19 回日本微量元素学会, 東京, 7 月 (2008).
- (14) 榎本 秀二, 羽場 宏光: "新しい RI の利用促進を目指して理研加速器による Ri の製造とその応用", 第 45 回アイントープ・放射線研究発表会, 東京, 7 月 (2008).
- (15) 古川 純, 羽場 宏光, 榎本 秀二, 佐藤 忍: "ミヤコグサ *Lotus japonicus* における金属集積とその系統間差", 第 45 回アイントープ・放射線研究発表会, 東京, 7 月 (2008).

- (16) S. Enomoto: "Multiple Molecular Imaging Using the γ -Ray Emission Imaging GREI as a Tool for Metallomics Researches", 4th International Conference on Metals and Genetics, Paris, France, July (2008).
- (17) M. Hiromura, D. Saito, K. Igarashi, and S. Enomoto: "Regulation of intracellular zinc by extracellular stimuli", 4th International Conference on Metals and Genetics, Paris, France, July (2008).
- (18) 菊永 英寿, 栗林 隆宏, 吉村 崇, 高橋 成人, 篠原 厚, 羽場 宏光, 江崎 豊, 榎本 秀二, 三頭 聰明: " α -HIBA/酢酸溶液中での電気泳動法によるランタニドおよびアメリカシウム, キュリウム, カリホルニウムの錯安定度定数の導出と加速器実験への適用", 2008 年日本放射化学学会年会/第 52 回放射化学討論会, 広島, 9 月 (2008).
- (19) 藤沢 弘幸, 大江 一弘, 矢作 亘, 小森 有希子, 高山 玲央奈, 菊永 英寿, 吉村 崇, 高橋 成人, 高久 圭二, 羽場 宏光, 江崎 豊, 榎本 秀二, 篠原 厚: " $^{238}\text{U}(^{16}\text{O}, 4n)^{250}\text{Fm}$ 反応による Fm の生成と溶媒抽出挙動", 2008 年日本放射化学学会年会/第 52 回放射化学討論会, 広島, 9 月 (2008).
- (20) 谷田貝 文夫, 高橋 昭久, 本間 正充, 鈴木 ひろみ, 大森 克徳, 関 真也, 橋爪 藤子, 嶋津 徹, 榎本 秀二, 大西 武雄, 石岡 憲昭: "ISS 実験に向けて: LOH 検出系の利用", 日本宇宙生物科学学会第 22 回大会, 奈良, 9 月 (2008).
- (21) 福地 知則, 本村 信治, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀二: "ガンマ線直線偏光を利用したコンプトンカメラの高度化", 日本物理学会 2008 年秋季大会, 山形市, 9 月 (2008).
- (22) Y. Kanayama, S. Motomura, T. Fukuchi, S. Nozaki, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Simultaneous imaging of ^{18}F -FDG, ^{54}Mn -MnCl₂, ^{65}Zn -ZnCl₂ in mice using semiconductor Compton camera", 2008 World Molecular Imaging Congress, Nice, France, Sept. (2008).
- (23) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, S. Enomoto, and Y. Watanabe: "Gamma-ray tracking for Ge telescope Compton camera imaging", 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference and 16th Room Temperature Semiconductor Detector Workshop, Dresden, Germany, Oct. (2008).

- (24) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, S. Enomoto, and Y. Watanabe: "Gamma-ray tracking for Ge telescope Compton camera imaging", 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Satellite Workshops: Compton Cameras for Medical and Industrial Application "Compton Camera III", Dresden, Germany, Oct. (2008).
- (25) S. Motomura, T. Fukuchi, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Sophistication of semiconductor Compton camera for multiple molecular imaging--fast and accurate image-reconstruction method for three-dimensional imaging", 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference and 16th Room Temperature Semiconductor Detector Workshop, Dresden, Germany, Oct. (2008).
- (26) S. Motomura, T. Fukuchi, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Sophistication of Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging--Fast and Accurate Image-Reconstruction Method for Three-Dimensional Imaging", 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Satellite Workshops: Compton Cameras for Medical and Industrial Application "Compton Camera III", Dresden, Germany, Oct. (2008).
- (27) 谷田貝 文夫, 菅澤 薫, 榎本 秀一, 本間 正充: "DSB 修復効率からの適応応答の追及", 日本放射線影響学会第 51 回大会, 北九州, 11 月 (2008).
- (28) 谷田貝 文夫, 高橋 昭久, 本間 正充, 鈴木 ひろみ, 大森 克徳, 関 真也, 橋爪 藤子, 嶋津 徹, 榎本 秀一, 大西 武雄, 石岡 憲昭: "宇宙実験: 放射線影響の LOH 検出系による解析", 日本環境変異原学会第 37 回大会, 宜野湾, 12 月 (2008).
- (29) 榎本 秀一: "先端計測技術の開発と応用研究 分子イメージングによる創薬科学へのアプローチ", 岡山大学創薬科学セミナー, 岡山市, 12 月 (2008).
- (30) 榎本 秀一: "種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング", 総合科学技術会議 科学技術連携施策群 ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会, 東京, 1 月 (2009).
- (31) 榎本 秀一: "半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング機器の研究開発に係る先導研究", 総合科学技術会議 科学技術連携施策群 ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会, 東京, 1 月 (2009).
- (32) 谷田貝 文夫, 高橋 昭久, 鈴木 ひろみ, 大森 克徳, 嶋津 徹, 榎本 秀一, 大西 武雄, 石岡 憲昭: "ISS きぼう棟内での細胞培養実験による宇宙放射線影響研究", 第 25 回宇宙利用シンポジウム, 相模原, 1 月 (2009).
- (33) 榎本 秀一: "種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング", 平成 20 年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメディシン研究成果発表会, 東京, 2 月 (2009).
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
 - (1) デジタル手法による位置感応型半導体放射線計測装置、福地知則、本村信治、榎本秀一、金山洋介、特願2008-278727、H20.10.29
 2. 実用新案登録なし
 3. その他
 - ・ 榎本秀一監修, サイエンス チャンネル, 2009 年放映予定, 「生命と金属 ~メタロミクスの世界~」全 13 話
 - ・ 榎本秀一, 記事, X線天文衛星、実用にも一役, 2008.8.22.
 - ・ 榎本秀一, 記事, 群馬大などと研究協定, 日刊工業新聞, 2008.8.21.
 - ・ 榎本秀一, サイエンスページ記事, イメージング技術, 読売新聞, 2008.7.20.
 - ・ 榎本秀一, 記事, マウス体内の放射性薬剤 複数個所の作用 同時撮像, 科学新聞, 2008.7.18.
 - ・ 榎本秀一, 記事, 複数薬剤の動きを体内で同時画像化, 毎日新聞, 2008.7.13.
 - ・ 榎本秀一, 記事, 次世代分子イメージング装置 放射性薬剤を同時撮影, 化学工業日報, 2008.7.4.

（分担）研究報告書

糖尿病初期診断の新規プローブ探索および合成と、PETまたはGREI装置を用いた

イメージングに関する研究

（分担）研究者・片岡 洋祐 大阪市立大学大学院医学研究科 講師

研究要旨：本研究は、複数の核種でラベルした複数の生体分子などを同時イメージングすることで新たな分子イメージングモダリティとして、コンプトンカメラ方式の多核種同時イメージング装置を採用した。当該装置に利用可能なプローブとなる新規医薬品開発が必須であるので、臨床用新プローブ候補物質を探索、創薬を行い、既存モダリティであるPET、SPECT等と比較し、複数分子イメージング機器の臨床装置と新プローブの創出を目指す。本年度は、 ^{68}Ga -DOTA-ペプチドの高標識化反応の確立を目指し、 ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの高標識合成法を樹立した。また、 ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンを用いて、糖尿病発症と関連する膵β細胞のイメージングをラットで試みたところ、選択的な膵β細胞のPETイメージングに成功した。一方、糖尿病早期診断を目指した複数分子同時イメージングプローブ開発のための新規バイオマーカー探索を行った。これより肥満・糖尿病モデルマウスの脂肪組織の遺伝子発現解析から新規バイオマーカー候補の生体分子を2遺伝子同定した。

A. 研究目的

糖尿病は、わが国の罹患者数の増大も懸念されているメタボリックシンドロームである。近年、膵β細胞の増減が、糖尿病の発症と関連していることが報告されており、膵β細胞の非侵襲的・定量的なイメージングは、糖尿病の発症初期段階における早期診断に重要であり、かつ、この膵β細胞を非侵襲的にイメージングすることは世界的に、その実現が望まれている。今回は、(1)種々の金属イオンと容易にキレートするDOTA（1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid）とペプチドおよび ^{68}Ga の高標識化反応の最適化の確立と、(2)PETによる膵β細胞のイメージング、(3)複数分子同時イメージングのための新規バイオマーカーの探索を行った。

B. 研究方法

今回、生体物質プローブとして、膵臓に高発現しているソマトスタチン受容体に結合する内因性リガンドのソマトスタチンに着目し、(1)DOTA、 ^{68}Ga 、およびソマトスタチンの標識反応の最適化と、(2) ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンを使った、膵β細胞のmicroPETイメージング、(3)高脂肪食負荷による肥満・糖尿病モデルマウスの遺伝子発現解析により、新規バイオマーカーの探索を行った。

(1) DOTAによるソマトスタチンへの標識合成：DOTAをN-hydroxysuccinimide (HOSu) 化した。固相担体中でソマトスタチンペプチドを合成後、側鎖アミノ基が保護されている段階でソマトスタチンペ

チドとHOSu化DOTAを反応させた。高純度DOTA-ソマトスタチンを得るため、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）により分離精製した。続いて、 ^{68}Ga - ^{68}Ga ジェネレータより溶出した $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液をpH 3.5で反応させた。さらに固相抽出法を用いて未標識の ^{68}Ga を分離後、HPLCにより純度検定を行い、 ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンとした。

(2) microPETによる ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの撮像：Sprague-Dawley (SD)-ラット（10週令、雄）に、イソフルラン麻酔下で、40 MBqの ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンを尾静脈投与し、投与と同時に撮像を開始し、90分間の ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの撮像を行った。

(3) 肥満・糖尿病の新規バイオマーカーの探索：C57B/6Jマウス（7週令、雄）に高脂肪食を与え、肥満・糖尿病モデルマウスを作製した。対照群は通常食とした。毎週の血糖値モニタリングおよび体重測定を行い、高脂肪食負荷開始の26週目で糖負荷試験を行い、糖尿病状態と判定した。上記のマウスから各組織を摘出し、サンプルとした。脂肪組織の遺伝子発現解析にはリアルタイムPCR法を用いた。

（倫理面への配慮）

動物実験は事前に所属施設の動物実験委員会の承認を得て、当該施設の動物実験指針を遵守して行った。

C. 研究結果

(1) ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの合成法の検討により、DOTAのソマトスタチンへの修飾は、固相担体中でのペプチド合成後にDOTAを反応させることで、非特異的なアミノ基へのDOTA修飾を防ぐことができた。これによりペプチドの活性を維持したDOTA-ソマトスタチンの合成が可能となった。また、 ^{68}Ga の標識反応系中のpHを厳密に制御し、pH 3.5とすることで40 MBq/nmolの高い比放射能を持つソマトスタチンプローブの合成ができた。これは従来の方法よりも約2倍以上の高い比放射能を持つ合成法の確立となった。

(2) 合成した ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンをSDラットに投与し、microPETイメージングを行ったところ、膀胱や腎臓に ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンが移行されるものの、膵臓を選択的に可視化することに成功した。これは、膵β細胞に比較的高発現しているソマトスタチン受容体に ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンが結合したことを反映したイメージング像であると判定できた。

(3) 肥満・糖尿病モデルにおける新規バイオマーカーの探索において、通常食と高脂肪食負荷マウスの脂肪組織における遺伝子発現の解析を行ったところ、高脂肪食付加マウスでアディポサイトカインの一つとされるRbp4 (Retinol-binding protein 4)と炎症反応に関わるTLR (Toll-like receptor)の2遺伝子を同定した。

D. 考察

標識プローブ合成反応の条件検討により、 ^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンの高標識合成反応に成功した。この反応系において、まず固相担体中におけるペプチド合成後、側鎖アミノ基が保護されている段階で、DOTA修飾反応をかけることにより、選択的にN末端アミノ基にDOTA修飾が行えた。この反応は、ペプチドの活性中心部位へのDOTA修飾を防げることから、活性を維持したDOTA-ペプチドの合成を可能とした。また、DOTAへの ^{68}Ga の錯形成反応でのpHを厳密にすることで、40 MBq/nmolという高標識化を可能にした。この錯形成反応におけるpH制御は、 ^{68}Ga のみならず、 ^{64}Cu など他のRI金属元素にも応用ができると考えられた。

^{68}Ga -DOTA-ソマトスタチンによるSDラットのPETイメージングで、選択的な膵臓の可視化に成功した。ソマトスタチン受容体が膵β細胞に多く発現していることから、今回のPETによる膵臓のイメージング像は、膵β細胞のイメージングを反映していると考えられた。この可視化の成功は、膵β細胞の増減を標的とした糖尿病発症のイメージングを可能にするものと示唆された。しかしながら、代謝に

より標識ペプチドが膀胱や腎臓に蓄積されるため、腎臓や膀胱に蓄積されにくいペプチドへと改良する必要性が、今後の課題となった。

糖尿病早期診断のための新規バイオマーカー探索において、肥満・糖尿病モデルマウスの脂肪組織から発現が増強しているRbp4とTLRの2遺伝子を同定した。Rbp4はインスリン抵抗性を惹起する生体物質として知られており、その受容体の存在も明らかにされている。一方、TLRは糖尿病時に誘導される腫瘍壊死因子(TNF α)や遊離脂肪酸の受容体として機能している。また、TLRは炎症にも関連する生体物質であることから、糖尿病診断以外にも炎症等のイメージングに利用できる標的因子であることが考えられた。Rbp4の受容体やTLRは、糖尿病診断で複数分子同時イメージングを可能にする標的因子であることが示唆されたが、Rbp4受容体の糖尿病発症との関連性や、TLRの他臓器における発現を検討することが今後の課題となった。

E. 結論

今回のDOTA修飾、およびRI金属元素の錯形成の高標識化反応の検討は、ペプチドのみならず、抗体やその他生体分子を使った幅広いイメージングプローブの標識化に大きな道を開いたものと考えられる。また、遺伝子発現の解析からRbp4の受容体やTLRは、複数分子同時イメージングを可能にする新規バイオマーカーであることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Cui, Y., Kataoka, Y., Inui, T., Mochizuki, T., Onoe, H., Matsumura, K., Urade, Y., Yamada, H., and Watanabe, Y.: "Upregulated neuronal COX-2 expression after cortical spreading depression is involved in non-REM sleep induction in rats", *J. Neurosci. Res.*, 86, 929-936 (2008).
- (2) Tanaka, M., Baba, Y., Kataoka, Y., Kinbara, N., Sagesakac, Y., Kakuda, T., and Watanabe, Y.: "Effects of (-)-epigallocatechin gallate in liver of an animal model of combined (physical and mental) fatigue", *Nutrition*, 24, 599-603 (2008).
- (3) Yoshida, M., Tanaka, M., Mizuno, K., Ishii, A., Nozaki, K., Urakawa, A., Cho, Y., Kataoka, Y., and Watanabe, Y.: "Strategies specifically designed for supporting the academic motivation of individual college students", *Int. J. Neurosci.*, 1400-1411 (2008).
- (4) Yamato, M., Kataoka, Y., Mizuma, H., Wada, Y.,

and Watanabe, Y.: "Positron emission tomography and macro- and micro-autoradiographic studies combined with immunohistochemistry on rat intestinal ulceration and healing processes", *J. Nucl. Med.*, 50, 1-8 (2009).

- (5) Jin, G., Tanaka, M., Mizuma, H., Nozaki, S., Tahara, T., Mizuno, K., Yamato, M., Kataoka, Y., and Watanabe, Y.: "Changes in plasma and tissue amino acid levels in an animal model of complex fatigue", *Nutrition* (in press).
- (6) 片岡洋祐: "脳科学研究における光技術と光プローブ", *電気学会研究会資料 (光・量子デバイス研究会)*, 33-36 (2009).

和文論文 (総説)

- (1) 福田早苗, 片岡洋祐, 渡辺恭良: 抗疲労 (アンチファティーグ)、アンチエイジング研究の接点 Anti-Aging Medicine (日本抗加齢医学会雑誌) 特集「精神神経内分泌免疫学とアンチエイジング」 Vol. 4, No. 2, 26-31 (2008).
- (2) 片岡洋祐: モデル動物を用いた疲労メカニズムの解明 *Medical Bio* 特集「疲労の科学と疲労克服」株式会社オーム社 p. 42-48 (2008).
- (3) 片岡洋祐: 神経組織における低反応レベルレーザーの作用機序 *ペインクリニック* 30, No. 1, 53-58 (2009).
- (4) 片岡洋祐: 中枢性疲労の動物モデルと睡眠誘導メカニズム *医学のあゆみ* 228, No. 6, 605-609 (2009).
- (5) 片岡洋祐: 疲労モデル動物を用いた食薬成分の効能評価 *医学のあゆみ* 228, No. 6, 728-732 (2009).

2. 学会発表

国際学会 (招聘講演・シンポジウム)

- (1) Kataoka, Y., Cui, Y., Tamura, Y., Yamato, M., Jin, G., Kurebayashi, S., Watanabe, Y.: Fatigue: signalings in the brain. International conference on fatigue science 2008 (Nago, Okinawa, Japan), September 3-5, 2008. (Invitation lecture)
- (2) Iwai, K., Ueta, R., Shimohata, N., Sakata, S., Kataoka, Y., Watanabe, Y.: Disturbed heme metabolism in the liver of fatigue model rats and its involvement of fatigue. International conference on fatigue science 2008 (Nago, Okinawa, Japan),

September 3-5, 2008. (Invitation lecture)

国際学会 (一般講演・ポスター発表)

- (3) Cui, Y., Kataoka, Y., Watanabe Y.: Non-REM sleep induction after aberrant brain excitation: A possible pathway for central fatigue recovery. International conference on fatigue science 2008 (Nago, Okinawa, Japan), September 3-5, 2008.
- (4) Yamato, M., Okuyama K., Jin, G., Eguchi, A., Kataoka, Y., Watanabe Y.: Inflammatory cytokines expression in the brain is involved in Poly I:C-induced immunological fatigue-like behavior in rats. International conference on fatigue science 2008 (Nago, Okinawa, Japan), September 3-5, 2008.
- (5) Jin, G., Eguchi, A., Yamato, M., Okuyama K., Tanaka, M., Kataoka, Y., Watanabe Y.: Expression of c-Fos in the central nervous system in a rat model for immunological fatigue induced by poly I:C administration. International conference on fatigue science 2008 (Nago, Okinawa, Japan), September 3-5, 2008.
- (6) Tamura, Y., Kataoka, Y., Takahashi, K., Cui, Y., Mizuma, H., Wada, Y., Takahashi, K., Sasaki, M., Senda, M., Onoe, H., Watanabe Y.: PET and ex vivo imaging of progenitor cell proliferation in the adult rat brain with [18F]FLT. World molecular imaging congress 2008 (Nice, France), September 10-13, 2008.
- (7) Yamato, M., Okuyama K., Jin, G., Eguchi, A., Kataoka, Y., Watanabe Y.: Inflammatory cytokines expression in the rat brain is involved in Poly I:C-induced immunological fatigue-like behavior. Society for Neuroscience 2008 (Washington DC, USA), November 15-19, 2008.

国内学会 (招聘講演・シンポジウム)

- (8) 片岡洋祐: 神経への低反応レベルレーザーの作用機序 -基礎研究の過去・現在・未来- 第20回日本レーザー治療学会 (東京・東京国際フォーラム) 平成20年6月28-29日 (教育招待講演)
- (9) 崔翼龍, 片岡洋祐, 渡辺恭良: 動物モデルを用いた中枢神経疲労の分子・神経メカニズムの解析 第51回日本神経化学大会 (富山国際会議場) 平成20年9月11-13日 (シンポジウム)
- (10) 片岡洋祐: 脳科学研究における光技術と光プロ

ープ 電気学会 光・量子デバイス研究会「フ
ォトニック・バイオメディシン最前線：ここま
できたレーザー医学・生物学(IV) (和光・理化学
学研究所) 平成21年2月13-14日 (教育講演)

国際学会 (一般講演・ポスター発表)

- (11) 大和正典、奥山香里、金光華、江口麻美、片岡
洋祐、渡辺恭良: 感染疲労モデル動物における
一酸化窒素合成酵素(NOS)の役割 第31回日本
神経科学会 (東京・東京国際フォーラム) 平成
20年7月9-11日
- (12) 金光華、江口麻美、大和正典、奥山香里、田中
雅彰、片岡洋祐、渡辺恭良: 感染モデルラット
の中樞神経におけるc-Fos発現 第31回日本神経
科学会 (東京・東京国際フォーラム) 平成20年
7月9-11日
- (13) 田村泰久、前田光代、高橋佳代、崔翼龍、渡辺
恭良、片岡洋祐: 老齢ラット大脳新皮質におけ
るNG2陽性細胞の形態学的変化について 第31
回日本神経科学会 (東京・東京国際フォーラム
) 平成20年7月9-11日
- (14) 崔翼龍、高島忠之、田村泰久、和田康弘、土居
久志、高島好聖、長田浩子、片岡洋祐、渡辺恭
良: ラット片頭痛病態モデルにおける活性化マ
イクログリアのPETイメージング 第31回日本
神経科学会 (東京・東京国際フォーラム) 平成
20年7月9-11日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

- ・平成20年9月20日放送 NHK教育番組「サイエンス
ZERO」
「疲労に迫れ」に関する取材協力

（分担）研究報告書

Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けた小動物等の撮像実験

（分担）研究者・高橋忠幸 独立行政法人宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究本部 教授

研究要旨：宇宙 γ 線観測技術を活用して構築されたSi/CdTeコンプトンカメラを用いて、小動物や線源を用いた様々な撮像実験が行われ、臨床用撮像装置としての性能や問題点が明らかになった。これらの結果を踏まえ、特に低エネルギー γ 線の撮像に対して有用なSi半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明された。宇宙 γ 線観測で培われた技術をさらに導入することで、可搬型のコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

A. 研究目的

当分担研究者が率いる研究グループは、これまでにセンサーとしてSi及びCdTe半導体検出器を組み合わせたSi/CdTeコンプトンカメラの開発を行っており、既に宇宙 γ 線観測用のプロトタイプを用い、80keVから600keVの γ 線に対するSi/CdTeコンプトンカメラによる γ 線イメージングを世界に先駆けて実証することに成功している。このプロトタイプで使用されたSi及びCdTe検出器も、微細電極形成、パンプ接合、信号処理用VLSI技術などについて分担研究者らが研究開発を重ねてきたものであり、その性能は世界最高レベルを達成している。これらの宇宙科学研究で培われた技術を応用することにより、Si/CdTeコンプトンカメラを臨床用複数分子同時イメージング装置として適用可能であることが期待される。本研究では、主に共同事業であるNEDOのプロジェクトで臨床応用開発に向けて構築されたSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いた小動物等の撮像実験の結果を踏まえ、臨床用撮像装置としての性能や問題点を明らかにし、実用化のための技術開発に有用な情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

Si/CdTeコンプトンカメラのプロトタイプを用いた小動物等の撮像実験のデータを詳しく解析し、臨床用撮像装置としての性能や問題点を検討した。単純逆投影画像のデコンボリューション法等を用いて画像を生成した。これらの結果を、理化学研究所のGeコンプトンカメラで撮像されたデータと比較した。低エネルギー γ 線の撮像に対して有用なSi半導体検出器の特性に関して詳しく検討した。これを明らかにするため、検出器の内部での応答に

ついて、半導体内部での γ 線の相互作用や、生成される電子やホールの拡散過程を考慮した計算機シミュレーションを行った。

Si半導体検出器は、低エネルギー γ 線のコンプトン散乱を精度よく検出するのに適しているが、従来のプロトタイプは、検出データの読み出し系に問題があることが明らかとなっていた。そこで、この読み出し系を、より高速にデータ処理が可能になるように改良した。

（倫理面への配慮）

この研究における動物実験は、当該研究施設の動物実験実施規定、ならびに関連法律や指針を遵守して行われた。

C. 研究結果

正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験で得られたデータを用いて画像再構成を行った結果、特に ^{131}I -Adosterolの画像は、理化学研究所のGeコンプトンカメラで撮像された画像と同様の分布を示す結果が得られた。また、 γ 線源を用いた撮像実験の結果、幅3mmの空隙を描出可能であることが明らかになった。Si半導体検出器の特性に関する詳細な検討の結果、半導体内部での γ 線の相互作用や、生成される電子やホールの拡散過程を考慮した計算機シミュレーションを行うことで、Si検出器で得られる γ 線のエネルギースペクトルを精度良く再現できることが明らかになった。これにより、Si検出器の応答である検出信号の形成過程が解明され、より高度なシステムを開発するための有用な情報が得られた。Si半導体検出器のデータ読み出し系を高速化したことにより、Si/CdTeコンプトンカメラシステムのトリガーロジック等を改良することにより γ 線の計数率が増加しても、確実なデータ処理が可能になることが明らかになった。

D. 考察

本研究の撮像実験の研究結果は、Si/CdTeコンプトンカメラが、理化学研究所のGeコンプトンカメラと同等のイメージング性能を有することを示しており、可搬型の複数分子同時イメージング装置の実現が期待される。

Si半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明されたことで、さらに高度化された信号処理系や撮像システムの設計が可能になった。これにより、さらに高性能でコンパクトなSi/CdTeコンプトンカメラの構築が可能になると期待される。

また、Si半導体検出器のデータ読み出し系が高速化されたことにより、より高い放射能強度の線源を短時間で撮像可能になることが期待される。NEDO事業により宇宙 γ 線観測で培われた技術をさらに導入することで、可搬型で高性能なSi/CdTeコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

E. 結論

宇宙 γ 線観測技術を活用し、NEDO事業で構築されたSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いた小動物等の撮像実験の結果を踏まえた検討の結果、臨床用装置としての撮像性能が明らかになった。また、Si半導体検出器に関する詳細な検討でその特性が解明されたことで、さらに高度化された信号処理系や撮像システムの設計が可能になった。さらに、NEDO事業で宇宙 γ 線観測で培われた技術が導入されることで、可搬型で高性能なSi/CdTeコンプトンカメラが構築され、近接撮像による高精度の画像診断が可能になると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) S. Watanabe, S. Ishikawa, H. Aono, S. Takeda, H. Odaka, M. Kokubun, T. Takahashi, K. Nakazawa, H. Tajima, M. Onishi, Y. Kuroda: "High energy resolution hard X-ray and gamma-ray imagers using CdTe diode devices", *IEEE Transactions on Nuclear Science*, in press.
- (2) S. Takeda, H. Aono, S. Okuyama, S. Ishikawa, H. Odaka, S. Watanabe, M. Kokubun, T. Takahashi, K. Nakazawa, H. Tajima, N. Kawachi: "Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera", *IEEE Transactions on Nuclear Science*, in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

・2008年8月21日 日刊工業新聞 群馬大などと研究協定-JAXA先端宇宙技術を供与-

Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の検証と臨床応用に向けた要素技術開発に関する研究

（分担）研究者・本村 信治 独立行政法人理化学研究所・神戸研究所・分子イメージング科学研究センター

・メタロミクスイメージング研究ユニット 研究員

研究要旨：Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの実証や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果から、実用的な撮像実験の妨げとなっていた問題点が抽出され、さらに高度化が必要な研究開発要素が明らかになった。さらに実用化に向けた研究開発は共同事業であるNEDOのプロジェクトで実施され、高度な実用化技術の開発に成功した。また、小動物等を用いた撮像実験の結果から、さらに実用化のための課題が明らかとなり、複数分子同時イメージングの実現に向けた研究開発のための有用な情報が得られた。

A. 研究目的

近年の生命科学の進歩により、がんや生活習慣病、脳神経疾患などを含むさまざまな疾患の発症機序や病態の、分子・細胞レベルでの解明が進められている。分子イメージングの方法論によると、それらの疾患に関与する分子や細胞の、ヒトやその他の生体内における挙動を定量的な画像情報として取得可能であるが、一般に疾患の発症機序や病態は1種類の関連分子だけで特徴付けられる訳ではなく、複数の因子が複合的に関与する事が明らかになってきている。よって、それら複数の因子それぞれを特異的に観察することの出来る複数種の分子プローブを同時に投与して画像解析する「複数分子同時イメージング」の実現により、疾患の発症機序の個人差も考慮した病期等の正確な特定など高度な診断も可能になると考えられる。そこで、本研究課題内容の1つとして、複数分子同時イメージングを実現するための画像診断装置として開発中の半導体コンプトンカメラの検証のため、小動物等の試料や様々な放射性核種を用いた撮像実験を行っている。本研究の目的は、それらの撮像実験の結果を分析し、実用的な撮像実験の妨げとなっている問題点を抽出し、さらに高度化が必要な研究開発要素を明らかにすることによって、複数分子同時イメージングの実現に向けた研究開発のための有用な情報を取得することである。これらの情報は、共同事業であるNEDOのプロジェクトで活用され、Geコンプトンカメラに実装される要素技術の高度化により、実用的撮像性能の向上が図られる。

B. 研究方法

Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの実証実験や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果を分析し、実用的な撮像実験の妨げとなっている問題点の抽出を行った。撮像データからの画像再構成は、2次元画像については位置不変型の2次元点応答関数を用いた逆重畳積分法を、3次元断面画像については位置依存型点応答関数を用いた反復計算法を用いた。

上記の分析の結果、さらに高度化が必要と判断された研究開発要素については、NEDO事業へ反映され

、半導体コンプトンカメラに実装される要素技術の高度化開発に活用した。

さらに、正常マウスおよび病態モデルマウス対象として、種々の γ 線放出核種を用いた撮像実験を行った。特に本年度は新規に ^{64}Cu が利用可能になった。この核種は、PETおよびGeコンプトンカメラの両方で撮像可能であるため、ある種の腫瘍細胞を移植したモデルマウスに、その腫瘍細胞に高発現する受容体に特異的に結合する抗体を ^{64}Cu で標識した分子プローブを投与し、その同一の個体をPETおよびGeコンプトンカメラの両方で撮像し、それぞれの撮像で得られた画像を比較した。

（倫理面への配慮）

この研究における動物実験は、当該研究施設の動物実験実施規定、ならびに関連法律や指針を遵守して行われた。

C. 研究結果

Geコンプトンカメラのプロトタイプを用いた撮像実験で、複数分子同時イメージングの実証に成功していたが、これまでの典型的な撮像実験の条件では、5 mm 程度の空間解像度の画像を得るために、約10時間程度の撮像時間を要していた。この条件を改善し、より実用的な撮像実験を行うためには、Geコンプトンカメラに実装される要素技術をさらに高度化することが必要であり、NEDO事業による研究開発の必要性が確認された。また、昨年度に問題として抽出されていた信号処理回路の増幅率安定性の問題や、 γ 線の後方散乱事象の影響については、高信頼性のスペクトロスコープアンプや後方散乱事象を除去する計算アルゴリズムがプロトタイプのシステムに実装され、それらの問題は解決した。

共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、本事業による結果が考慮され、半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発がさらに進められ、空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功した。これら2つの性能を極限まで両立させるためにはデジタル信号波形解析が必須の技術であることが見いだされ、NEDO事業において重点的に検討を進めた。

^{64}Cu 標識抗体プローブの撮像実験に関しては、PET

およびGeコンプトンカメラで撮像した2次元画像を比較した結果、どちらの画像においても移植した腫瘍細胞への特異的な集積性が認められ、 ^{64}Cu および抗体プローブの、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングに対する有用性が示された。しかしながら、Geコンプトンカメラの2次元画像では、肝臓周辺への集積濃度が高く表示され、定量性に関する問題点が示された。

D. 考察

本研究課題で行われた小動物等の試料や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果から抽出された問題点は速やかに分析され、NEDO事業に反映されて半導体コンプトンカメラの高度化開発のために利用されて成果を上げている。この事例は、本研究事業の特色を活用した好例であると考えられる。

NEDO事業による半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発においては、Geコンプトンカメラの空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功し、これらの技術を実装することで、新規標識核種の探索や複数分子同時イメージング研究がさらに活性化することが期待される。

^{64}Cu 標識抗体プローブの撮像実験の結果に関しては、2次元画像における定量性問題点が示された。この原因は、この2次元画像の再構成では、仮定した2次元平面内以外の位置における集積濃度の点応答関数の影響が反映されていないためであり、3次元断面画像再構成の必要性が確認された。また、この3次元断面画像撮像を高精度・高効率に行うため、アレイ型半導体コンプトンカメラ開発の必要性が見いだされ、これに関してもNEDO事業で重点的に開発を行うこととなった。

E. 結論

本研究課題で行われた小動物等の試料や様々な放射性核種を用いた撮像実験の結果を分析し、実用的な撮像実験の妨げとなっている問題点を抽出し、さらに高度化が必要な研究開発要素を明らかにすることによって、複数分子同時イメージングの実現に向けた研究開発のための有用な情報が得られた。また、共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、本事業による結果が考慮され、半導体コンプトンカメラの実用化に向けた技術開発がさらに進められた。Geコンプトンカメラの空間解像度と感度を向上させるための技術開発に成功し、これらの技術を実装することで、新規標識核種の探索や複数分子同時イメージング研究がさらに活性化することが期待される。また、アレイ型半導体コンプトンカメラによる広視野・高精度の3次元断面画像撮像や、Si/Geコンプトンカメラによる低エネルギー γ 線の撮像が可能になれば、既存のSPECTおよびPET用の放射性医薬品も含めた、様々な放射性薬剤の同時撮像も可能になり、先進的かつ汎用性の高い臨床用画像診断装置の実現が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, K. Igarashi, Y. Watanabe, S. Enomoto: "Development of multi-elemental molecular imaging on semiconductor Compton telescope as a tool for metallomics research", *Pure Appl. Chem.* **80**, 2657-2666, (2008).
- (2) S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera", *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **23**, 1089-1092, (2008).
- (3) 本村 信治, 榎本 秀一: "複数分子同時イメージングの医療応用実現に向けて- 医療用コンプトンカメラの開発最前線 -", *メディカルバイオ*, in press.
2. 学会発表
- (1) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, Y. Watanabe, S. Enomoto: "Development of a gamma-ray Compton camera for multi-molecular imaging", 6th International Conference on Isotopes, Seoul, Korea, May (2008).
- (2) 本村 信治, 福地 知則, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "複数分子同時イメージングのための半導体コンプトンカメラの高度化", 第3回日本分子イメージング学会総会・学術集会, さいたま, 5月 (2008).
- (3) 金山 洋介, 本村 信治, 野崎 聡, 廣村 信, 五十嵐 香織, 福地 知則, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "病態モデルマウスを用いた複数分子同時生体イメージングの検討", 第3回日本分子イメージング学会総会・学術集会, さいたま, 5月 (2008).
- (4) 金山 洋介, 廣村 信, 五十嵐 香織, 本村 信治, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "正常およびMg 欠乏マウスにおける ^{24}Na , ^{28}Mg , ^{43}K の同時イメージング", 第25回日本微量栄養素学会学術集会, 京都, 5月 (2008).
- (5) 金山 洋介, 本村 信治, 福地 知則, 羽場 宏光, 野崎 聡, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "半導体コンプトンカメラによるPETプローブを用いた複数分子同時イメージングの試み", 第18回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 名古屋, 6月 (2008).
- (6) 金山 洋介, 本村 信治, 福地 知則, 羽場 宏光, 廣村 信, 五十嵐 香織, 野崎 聡, 渡辺 恭良, 榎