

- 本 秀一: "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).
- (7) 福地 知則, 本村 信治, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "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).
- (8) Y. Kanayama, S. Motomura, T. Fukuchi, S. Nozaki, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Simultaneous imaging of ^{18}F -FDG, ^{54}Mn -MnCl₂, ^{67}Zn -ZnCl₂ in mice using semiconductor Compton camera", 2008 World Molecular Imaging Congress, Nice, France, Sept. (2008).
- (9) 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).
- (10) 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).
- (11) 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).
- (12) 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).
- (13) 本村 信治: "複数分子同時イメージング法の実用化に向けた半導体コンプトンカメラの高度化開発", 分子イメージング研究シンポジウム 2008 「飛躍を迎えた創薬・疾患診断研究」, 神戸, 12 月 (2008).
- 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
なし

（分担）研究報告書

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・金山 洋介 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：複数の核種でラベルした複数の生体分子を同時にイメージングすることによりこれまでにはない診断情報を得る複数分子同時イメージング法の実現を目指す。複数分子同時イメージングに適した新規核医学核種および分子プローブの探索、これらを用いた複数分子同時イメージングの有効性の実証、臨床機開発のための問題点抽出を目的とし、既存のGeコンプトンカメラの試作機GREIを用いた小動物等における撮像実験を行う。撮像実験より得られた情報の共同事業のNEDOプロジェクトへのフィードバックにより、さらに機器開発を加速することが期待される。

A. 研究目的

非侵襲的かつリアルタイムに複数の分子ダイナミクスを同時に捉えることにより、多角的な生体機能の解析を可能にし、これまでにはない診断情報が得られると考えられる。この様な複数分子同時イメージング法の実現のため、我々の研究室では半導体コンプトンカメラ“GREI (Gamma-Ray Emission Imaging)”の開発を行っている。GREIはGe半導体検出器をセンサーに用いることにより高いエネルギー分解能を有し、複数の γ 線源の分布を同時に画像化可能である。つまり、複数の分子を異なるエネルギーの γ 線源で標識することにより、複数分子の同時追跡・画像化が可能となる。しかしながら、複数分子同時イメージング法の実現のためには装置開発と同時並行して、複数の分子を同時に使用することを前提とする新しい分子プローブの探索・開発が必須である。

新しい分子プローブの探索に際して開発途上のGREIを用いて検討することは困難である。なぜならば現在のプロトタイプは感度・空間分解能ともに高性能化を目指した開発段階であり、候補分子の挙動を捉えるには十分ではないためである。そこで、十分技術開発が成されている既存の分子イメージング機器を用いてプローブ開発を行い、他の γ 線放出核種で標識することにより複数分子イメージング用プローブへ転換する手法が現時点におけるプローブ探索法として適している。

本研究では、理研分子イメージング科学研究センターに設置されている動物用PET装置を用いたイメージング実験によりプローブ探索を行い、その結果得られた複数の分子プローブ候補をGREIのイメージング実験に供し、複数分子同時イメージングの有効性を実証する目的とする。

B. 研究方法

抗上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 抗体セツキシマブを使用した。セツキシマブのイメージングプローブ化のために、まずキレート分子である1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA) 修飾を行った。水溶液中で活性化したDOTA分子と混合することで容易に結合でき、ゲル濾過カラムを用いてDOTA-セツキシマブを精製した。ELISA法を用いた抗体価の測定により、DOTA標識条件による抗体価への影響を評価した。作成したDOTA-セツキシマブに対し、長時間撮像が可能でポジトロン放出核種として ^{64}Cu (半減期12.7時間) を用いて放射性標識を行った。DOTA-セツキシマブ0.3nmolを使用して反応溶液量150 ml、40°Cの条件下で1時間反応後、遠心濾過カラムユニットを用いて精製を行った。

撮像対象として、EGFR高発現細胞株であるA431株をBALB/c nu/nuマウスに移植した腫瘍モデルマウスを作成し使用した。対照群としてはC6細胞株を用いた。腫瘍組織内におけるEGFR発現について、蛍光組織免疫染色法及びWestern blotting法により評価した。 ^{64}Cu -DOTA-セツキシマブ30 MBq投与後24時間および48時間で30分間のPET撮像を行い、A431腫瘍部位への集積を検討した。また、別個体に対して同様に ^{64}Cu -DOTA-セツキシマブ15.8MBqを投与し、23時間後に30分間のPET撮像を行った後、12時間のGREI撮像を行った。すべての撮像は1.0-1.5%イソフルレン吸入麻酔下で行った。PET撮像データはフィルタ補正逆投影法による画像再構成を行い、各画像における腫瘍部位の放射能集積の解析を行った。また、GREI撮像データはフィルタ補正逆投影画像から点拡散関数の逆重畳法を用いた2次元画像再構成を行った。

C. 研究結果

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⁶⁴Cu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、⁶⁴Cu-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。

D. 考察

現在のGREIに適した撮像条件として、長時間撮像が可能な長い生物学的半減期、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。

E. 結論

本研究によって⁶⁴Cu-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 (⁶⁴Mn, ⁶⁹Zn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。

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).
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²⁴Na, ²⁸Mg, ⁴³K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, 榎本 秀一: "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).
- (7) Kanayama Y., Motomura S., Fukuchi T., Nozaki S., Haba H., Watanabe Y., Enomoto S. 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, Sep. (2008).
- (8) 福地 知則, 本村 信治, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "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).
- (9) 長谷川 功紀, 金山 洋介, 西村 三恵, 佐古 健生, 和田 康弘, 渡辺 恭良: "固相上での簡便な無保護 DOTA のペプチドへの修飾法と ^{68}Ga -DOTA-somatostatin の合成", 第 45 回ペプチド討論会, 東京, 10 月 (2008).
- (10) Motomura S., Fukuchi T., Kanayama Y., Haba H., Watanabe Y., Enomoto S. 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).
- (11) Motomura S., Fukuchi T., Kanayama Y., Haba H., Watanabe Y., Enomoto S. 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).
- (12) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, S. Enomoto "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, 24 Oct. (2008).
- (13) T. Fukuchi, S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, S. Enomoto "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, 24 Oct. (2008).
- (14) K. Tanaka, E. Siwu, K. Minami, K. Hasegawa, Y. Kanayama, H. Mizuma, S. Nozaki, Y. Wada, Y. Watanabe, K. Fukase: "First positron emission tomography (PET) imaging of glycoproteins and glycodendrimers by efficient chemical labeling with [^{68}Ga]-DOTA", Consortium for Functional Glycomics (HGPI), Fort Worth, USA, Nov. (2008).
- (15) K. Tanaka, E. Siwu, K. Minami, K. Hasegawa, Y. Kanayama, H. Mizuma, Y. Wada, Y. Watanabe, K. Fukase: "First positron emission tomography (PET) imaging of glycoproteins and glycodendrimers by efficient chemical labeling with [^{68}Ga]-DOTA.", 2008 Annual Meeting of the Society for Glycobiology, Fort Worth, USA, Nov. (2008).
- (16) 金山 洋介, "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とメタロミクス研究", 第 1 回メタロミクス研究フォーラム, 東京, 11 月 (2008).
- (17) 長谷川 功紀, 金山 洋介, 西村 三恵, 佐古 健生, 和田 康弘, 渡辺 恭良, "DOTA コンジュゲートペプチドの調製と PET イメージング", 第 8 回放射線診断薬・画像診断薬研究会, 京都, 12 月 (2008).
- (18) Eric, R. O. Siwu, 長谷川 功紀, 金山 洋介, 渡辺 恭良, 田中 克典, 深瀬 浩一: "超高速電子環状反応を基盤とした PET イメージング: インビボ糖鎖関連物質ダイナミクス", 平成 20 年度「戦略的学術連携支援事業」先端科学セミナー 京都 ケミカルバイオロジーシンポジウム, 京都, 12 月 (2008).

(19) 金山 洋介, "生体高分子を用いた PET イメージング", Molecular Imaging 2008—飛躍を迎えた創薬・疾患診断研究—, 神戸, 12月 (2008).

2. 実用新案登録
なし

(20) 亀井 敬泰, 森下 真莉子, 高山 幸三, 金山 洋介, 長谷川 功紀, 西村 三重, 和田 康弘, 渡辺 恭良: "PET 技術を利用した消化管インスリン吸収の分子イメージング解析", 日本薬学会第 129 年会, 京都, 3月 (2009).

3. その他
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
- (3) 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

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

（分担）研究者・羽場 宏光 独立行政法人理化学研究所 仁科加速器研究センター 専任研究員

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創出するため、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に標識可能な新規核医学核種の探索を行い、複数分子イメージング機器の臨床装置に使用可能な新規核種の製造と供給を目指す。本年度は小型サイクロトロンを用いて長半減期ポジトロン放出金属核種 ^{64}Cu 製造法の構築を試み、PETを用いたプローブ探索や複数分子イメージングに適用するのに十分な放射能を製造することに成功し、高い純度で精製可能なことを実証した。

A. 研究目的

画像診断装置の開発においては、プローブとなる新規医薬品の開発と同時に、新規核医学核種探索、利用核種標準試料製作が必要である。我々の開発している半導体コンプトンカメラ方式の複数分子同時イメージング装置は、半導体を用いた高いエネルギー分解能により200keV～2MeVの広いエネルギー領域での γ 線イメージングが可能である。そのため既存のモダリティであるPET用核種や一部のSPECT核種を含む、様々な γ 線放出核種を対象としてイメージングが可能である。一方、新規医薬品開発におけるプローブへの核種標識法には上記の広範囲な核種候補に応用可能な統一的手法の適用が望ましい。現在、理化学研究所分子イメージング科学研究センター抗体、核酸、ペプチドなど様々な生体分子をPETイメージングプローブとする手法として、これら分子にキレート分子1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-

N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA) を結合した後、ポジトロン放出金属核種により標識する手法が採られている。昨年度まではこの標識に用いる核種として ^{68}Ge - ^{68}Ga ジェネレータより容易に入手可能な ^{68}Ga を用いたペプチド分子のプローブ化を中心に行った。しかしながら抗体などの巨大分子では投与にイメージングに適した、特異的集積と非特異的集積に十分な差が生じるまでに長時間の代謝が必要となる場合が多い。このため、半減期67.6分の ^{68}Ga や109.8分の ^{125}I を用いた標識法では大分子の動態を追跡するのに不十分である。そこで、本研究では長時間の追跡を可能にし、DOTAを用いた簡便な標識前駆体法を活用して様々な大分子のプローブ化を実現できる新規核医学核種候補として、半減期12.7時間のポジトロン放出金属核種である ^{64}Cu の製造法の確立を試みた。

B. 研究方法

前年度において検討したサイクロトロンを用いたRI製造法におけるノウハウを応用し、本年度は小型サイクロトロンを用いた ^{64}Cu の製造を試みた。分子プローブの化学的・放射化学的純度や比放射能がイメージングの診断能に直結することから、プローブを標識する核種にも、高い放射化学的純度と比放射能が求められる。 ^{64}Cu は小型サイクロトロンで加速できる12MeVの陽子ビームを用いて ^{64}Ni (p, n) ^{64}Cu 核反応で生成できるが、 ^{64}Ni の天然同位体存在比は0.93%と非常に少なく、通常のNiを照射した場合には副生成核種である ^{63}Cu などが多く含まれ、イメージングプローブ標識に用いることはできない。そこで、99.6%濃縮同位体 ^{64}Ni 粉末を使用することによって副生成核種含有量を減少することを試みた。また、 ^{64}Ni 粉末を照射ターゲットとして使用するため、純金円板上へ電着メッキを行った。

電着メッキは以下の方法で行った。まず ^{64}Ni 粉末をHClで溶解した後、蒸発乾固し、6M HClに溶解した。この溶液に含まれるNi以外の金属元素を除去するため、陰イオン交換樹脂カラム（ムロマック1X8 100-200 mesh）を用いて精製した。精製後の溶液を200℃に加熱して蒸発乾固し、8M HNO₃を加え十分溶解した後、再度蒸発乾固した。これにc. H₂SO₄を1 ml加えた後、25% NH₄OH溶液を加えて中和し、メッキ溶液とした。メッキ槽を用いて金円板（99.99%純金、厚さ1.5 mm、直径31 mm、中央に深さ0.1 mm、直径10 mmのくぼみ有り）の中央に炭素棒（純度99.9999%）を電極として電圧約2 V、電流約1 mAの条件で電着メッキを行った。

陽子照射は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に設置されている小型サイクロトロンCYPRIIS-HM12(改)（住友重機械工

業)を用いて行った。12 MeV、20 μ Aの陽子ビームを用いて120分照射を行った。照射後15時間の減衰期間を置いてターゲットを取り出し、金円板中央のメッキ部のみを溶解する溶解槽を用いて150°Cに加熱しHClで ^{64}Ni のみ溶解した。メッキ前の精製と同様の手順で陰イオン交換樹脂カラムにより ^{64}Ni を分離した後、1M HCl溶液を用いて ^{64}Cu 溶液を得た。得られた ^{64}Cu 溶液は蒸発乾固した後、純水に溶解して反応用溶液とした。 ^{64}Cu 反応溶液を一部分取し、Ge半導体検出器による γ 線スペクトロメトリーを行った。

C. 研究結果

金円板上に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ーの結果から、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。

D. 考察

医療用小型サイクロトロンを用いた ^{64}Cu 製造に成功した。99.6%の高濃縮同位体 ^{64}Ni を用いることで高純度の ^{64}Cu 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、定常的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。

E. 結論

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能を製造・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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) A. Toyoshima, Yoshitaka Kasamatsu, Y. Kitatsuji, K. Tsukada, H. Haba, A. Shinohara and Y. Nagame: "Development of an electrochemistry apparatus for the heaviest elements", *Radiochimica Acta*, 96(6), 323-326 (2008).

- (2) H. Haba, H. Kikunaga, D. Kaji, T. Akiyama, K. Morimoto, K. Morita, T. Nanri, K. Ooe, N. Sato, A. Shinohara, D. Suzuki, T. Takabe, I. Yamazaki, A. Yokoyama, and A. Yoneda: "Performance of the Gas-jet Transport System Coupled to the RIKEN Gas-filled Recoil Ion Separator GARIS for the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne},5n)^{255}\text{No}$ Reaction", *J. Nucl. Radiochem. Sci.*, 9(1), 27-31 (2008).
- (3) 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 metalomics research", *Pure Appl. Chem.* 80, 2657-2666, (2008).
- (4) 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).
- (5) Y. Kasamatsu, A. Toyoshima, H. Haba, H. Toume, K. Tsukada, K. Akiyama, T. Yoshimura, and Y. Nagame: "Adsorption of Nb, Ta and Pa on anion-exchanger in HF and HF/HNO₃ solutions: Model experiments for the chemical study of Db", *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 279, 371-376 (2009).
- (6) K. Tsukada, H. Haba, M. Asai, A. Toyoshima, K. Akiyama, Y. Kasamatsu, I. Nishinaka, S. Ichikawa, K. Yasuda, Y. Miyamoto, K. Hashimoto, Y. Nagame, S. Goto, H. Kudo, W. Sato, A. Shinohara, Y. Oura, K. Sueki, H. Kikunaga, N. Kinoshita, A. Yokoyama, M. Schaedel, W. Bruechle, J. Kratz: "Adsorption of Db and its homologues Nb and Ta, and the pseudo-homologue Pa on anion-exchange resin in HF solution", *Radiochimica Acta*, 97, 83-89 (2009).
- (7) T. Inamura, H. Haba: "Search for a "3.5-eV isomer" in ^{229}Th in a hollow-cathode electric discharge", *Physical Review C*, in press.
- (8) H. Haba, K. Akiyama, K. Tsukada, M. Asai, A. Toyoshima, T. Yaita, M. Hirata, K. Sueki, and Y. Nagame: "Chloride Complexation of Zr and Hf in HCl Investigated by Extended X-ray Absorption Fine Structure Spectroscopy - Toward Characterization of Chloride Complexation of Element 104, Rutherfordium (Rf) -", *Bull. Chem. Soc. Japan*, in press.
- (9) 榎本 秀一, 羽場 宏光: "マルチトレーサーの開

2. 学会発表

- (1) Toyoshima, Y. Kasamatu, K. Tsukada, A. Kitatsuji, H. Haba, M. Asai, Y. Ishii, H. Toume, K. Akiyama, K. Ooe, W. Sato, A. Shinohara, Y. Nagame: "Electrochemical oxidation of element 102, nobelium", 2nd International Nuclear Chemistry Congress (2nd-INCC), Cancun, Mexico, Apr. (2008).
- (2) K. Akiyama, H. Haba, K. Sueki, K. Tsukada, M. Asai, A. Toyoshima, Y. Nagame, M. Katada: "Metallofullerene Encapsulating ^{225}Ac ", 2nd International Nuclear Chemistry Congress (2nd-INCC), Cancun, Mexico, Apr. (2008).
- (3) Toyoshima, Y. Kasamatu, K. Tsukada, Y. Kitatsuji, H. Haba, Y. Ishii, H. Toume, M. Asai, K. Akiyama, K. Ooe, W. Sato, A. Shinohara, Y. Nagame: "Characterization of heavy actinides with electrochemistry", Spring 2008 ACS National Meeting & Exposition, New Orleans, USA, Apr. (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 ブ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, 榎本 秀一: "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).
- (7) 榎本 秀一, 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 回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 7 月 (2008).
- (8) 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 秀一, 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).
- (9) 菊永 英寿, 藤沢 弘幸, 矢作 亘, 篠原 厚, 羽場 宏光, 江崎 豊, 笠松 良崇, 廣瀬 健太郎, 大槻 勤, "ガスジェット運搬装置を用いた ^{90m}Nb の精密半減期測定", 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).
- (10) 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 秀一, 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).
- (11) 大江 一弘, 矢作 亘, 小森 有希子, 藤沢 弘幸, 菊永 英寿, 吉村 崇, 佐藤 渉, 高橋 成人, 高久 圭二, 羽場 宏光, 工藤 祐生, 江崎 豊, 篠原 厚: "106 番元素シーボーギウムの化学実験に向けたタングステン溶媒抽出挙動の研究", 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).
- (12) 工藤 祐生, 羽場 宏光, 大江 一弘, 加治 大哉, 森本 幸司, 篠原 厚, 森田 浩介, "GARIS 用回転式 ^{248}Cm 標的の作成", 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).
- (13) 江崎 豊, 神原 正, 羽場 宏光, 高橋 和也: "理研 AVF サイクロトロンによる RI の製造と有償頒布", 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).
- (14) 南里 朋洋, 荒木 幹生, 西尾 正樹, 羽場 宏光, 江崎 豊, 横山 明彦: "Rf 溶液化学のための極微量濃度における TIOA を用いた逆相クロマトグラフィーの研究", 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).
- (15) 福地 知則, 本村 信治, 金山 洋介, 羽場 宏光, 渡辺 恭良, 榎本 秀一: "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).
- (16) 佐藤 望, 加治 大哉, 森田 浩介, 森本 幸司, 羽場 宏光, 米田 晃, 菊永 英寿, 大関 和貴,

工藤 祐生, 住田 貴之: "理研における新たな反跳分離装置 GARIS-II の開発" 日本物理学会 2008 年秋季大会, 山形市, 9 月 (2008).

- (17) Y. Kanayama, S. Motomura, T. Fukuchi, S. Nozaki, H. Haba, Y. Watanabe, and S. Enomoto: "Simultaneous imaging of ^{18}F -FDG, ^{54}Mn - MnCl_2 , ^{65}Zn - ZnCl_2 in mice using semiconductor Compton camera", 2008 World Molecular Imaging Congress, Nice, France, Sept. (2008).
- (18) H. Haba, "RIKEN GARIS for superheavy element chemistry", 7th Workshop on Recoil Separator for Superheavy Element Chemistry (TASCA 08), Darmstadt, Germany, Oct. (2008).
- (19) 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).
- (20) 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).
- (21) 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).
- (22) 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).

- (23) 羽場 宏光: "超重元素化学研究に利用できる理研の実験設備", 理研超重元素化学ワークショップ 2008, 和光, 11 月, (2008).
- (24) 羽場 宏光: "国外の超重元素化学研究の現状-TASCA08 報告-", 理研超重元素化学ワークショップ 2008, 和光, 11 月, (2008).
- (25) K. Ooe, W. Yahagi, Y. Komori, H. Fujisawa, H. Kikunaga, T. Yoshimura, W. Sato, N. Takahashi, K. Takahisa, H. Haba, Y. Kudou, Y. Ezaki, A. Shinohara: "Studies of Extraction Behavior of Tungsten toward Solution Chemistry of Seaborgium (Element 106)", The International Workshop on Molecular Information and Dynamics 2008, Taipei, Taiwan, Dec. (2008).
- (1) 羽場 宏光: "超重元素の核化学研究に向けて", アクチノイド元素実験棟利用研究会, 大洗, 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

（分担）研究報告書

Si/CdTe検出器の改良と臨床用装置の開発に関する研究

（分担）研究者・三戸美生 株式会社アクロラド開発部長

研究要旨：小型で可搬性の高いコンプトンカメラ製作のために、CdTe半導体を用いた両面ストリップ検出器の開発を行なった。前年度行った動物実験の結果から検出器配置の最適化を行い、さらに高密度のストリップ電極を有するCdTe半導体検出器を製作した。

A. 研究目的

半導体コンプトンカメラのうちSi/CdTeを検出器として利用したものは、装置サイズとして小型の物が製作可能であると考えられる。そこで、可搬性の高い可搬型簡易コンプトンカメラとしてSi/CdTeを用いたものをJAXAと共同で開発する。併せて理化学研究所において前年度行った、小動物を用いた基礎実験の結果から、装置の最適化を行う。

B. 研究方法

前年度理化学研究所で行った小動物実験による結果を用いて、検出器配置の最適化を行い、コンパクトなSi/CdTeコンプトンカメラシステム用のCdTe半導体検出器を製作する。現時点で国内外を問わず、要求される性能を持つコンプトンカメラシステムを製作できる所は存在しないため、組み込み型高速データ収集システム、ハイテク素材を使った冷却システムなどをJAXAで構築する。

（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使用した。研究の遂行にあたっては、（独）理化学研究所・動物実験実施規定に従い、動物実験計画を申請し、承認後に実験を遂行した。

C. 研究結果

シリコン素子と組み合わせて実装される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能性能を有していることを確認した。

D. 考察

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

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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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
なし

Ge 検出器の開発に関する研究

（分担）研究者・鈴木孝宏 キャンベラジャパン株式会社技術部

研究要旨：撮像効率向上のために、2つの結晶間隔を、現有のプロトタイプGeコンプトンカメラより狭くした検出器を製作した。製作した検出器はデジタルベースの信号処理系と組み合わせ使用予定である。この信号処理系による実測定から、製作した検出器はコンプトンカメラとして使用するにあたり十分な位置導出性能を有していることを確認した。

A. 研究目的

Geコンプトンカメラに必要な2つの半導体検出器の配置の最適化を行い、撮像効率の向上を目指す。最適配置のGe半導体検出器を製作し、使用予定であるデジタルベースの信号処理系と組み合わせた際のガンマ線相互作用位置導出精度を評価する。

B. 研究方法

シミュレーションにより、2つの検出器の間隔を、現有のプロトタイプコンプトンカメラ（GREI）より狭くした場合でも、撮像精度に深刻な影響を与えないことを確認した。そこで、検出器間距離を狭くしたスタックストリップ型ゲルマニウム半導体検出器を製作した。使用予定であるデジタルベースの信号処理系により、コリメートされたガンマ線源を用いたガンマ線相互作用位置導出試験を行う。

（倫理面への配慮）

本提案では、動物等を用いた実験は実施していない。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
榎本 秀一, 廣村 信, 五十嵐 香織	ミネラルのイメージング技術	糸川嘉則	ミネラルの科学と最新応用技術	シーエムシー出版	東京	2008	397-419

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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 and Applied Chemistry	80	2657-2666	2008
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
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
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
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
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

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
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
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(4)	929-936	2008	
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
H. Haba, K. Akiyama, K. Tsukada, M. Asai, A. Toyoshima, T. Yaita, M. Hirata, K. Sueki, and Y. Nagame	Chloride Complexation of Zr and Hf in HCl Investigated by Extended X-ray Absorption Fine Structure Spectroscopy - Toward Characterization of Chloride Complexation of Element 104, Rutherfordium (Rf) -	Bull. Chem. Soc. Japan				in press
T. Inamura, H. Haba	Search for a "3.5-eV isomer" in ^{229}Th in a hollow-cathode electric discharge	Physical Review C				in press

K. Tsukada, H. Haba, M. Asai, A. Toyoshima, K. Akiyama, Y. Kasamatsu, I. Nishinaka, S. Ichikawa, K. Yasuda, Y. Miyamoto, K. Hashimoto, Y. Nagame, S. Goto, H. Kudo, W. Sato, A. Shinohara, Y. Oura, K. Sueki, H. Kikunaga, N. Kinoshita, A. Yokoyama, M. Schaedel, W. Bruechle, J. Kratz	Adsorption of Db and its homologues Nb and Ta, and the pseudo-homologue Pa on anion-exchange resin in HF solution	Radiochimica Acta	97(2)	83-89	2009
Y. Kasamatsu, A. Toyoshima, H. Haba, H. Toume, K. Tsukada, K. Akiyama, T. Yoshimura, and Y. Nagame	Adsorption of Nb, Ta and Pa on anion-exchanger in HF and HF/HNO ₃ solutions: Model experiments for the chemical study of Db	J. Radioanal. Nucl. Chem.	279(2)	371-376	2009
A. Toyoshima, Yoshitaka Kasamatsu, Y. Kitatsuji, K. Tsukada, H. Haba, A. Shinohara and Y. Nagame	Development of an electrochemistry apparatus for the heaviest elements	Radiochimica Acta	96(6)	323-326	2008
H. Haba, H. Kikunaga, D. Kaji, T. Akiyama, K. Morimoto, K. Morita, T. Nanri, K. Ooe, N. Sato, A. Shinohara, D. Suzuki, T. Takabe, I. Yamazaki, A. Yokoyama, and A. Yoneda	Performance of the Gas-jet Transport System Coupled to the RIKEN Gas-filled Recoil Ion Separator GARIS for the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne},5n)^{255}\text{No}$ Reaction	Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences	9(1)	27-31	2008

Y. Fukazawa, T. Mizuno, S. Watanabe, M. Kokubun, H. Takahashi, N. Kawano, S. Nishino, M. Sasada, H. Shirai, T. Takahashi, Y. Umeki, T. Yamasaki, T. Yasuda, A. Bamba, M. Ohno, T. Takahashi, M. Ushio, T. Enoto, T. Kitaguchi, K. Makishima, K. Nakazawa, Y. Uehara, S. Yamada, T. Yuasa, N. Isobe, M. Kawaharada, T. Tanaka, M. S. Tashiro, Y. Terada, and K. Yamaoka	Modeling and Reproducibility of Suzaku HXD PIN/GSO Background	Publications of the Astronomical Society of Japan	61, SP1	S17--S33	2009
T. Kishishita, H. Ikeda, T. Sakumura, K. Tamura, T. Takahashi	Development of a low- noise, two-dimensional amplifier array	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A	598	591--597	2009
S. Watanabe, R. Sato, T. Takahashi, J. Kataoka, G. Madejski, M. Sikora, F. Tavecchio, R. Sambruna, R. Romani, P. G. Edwards, T. Pursimo	SUZAKU OBSERVATIONS OF EXTREME MEV BLAZAR SWIFT J0746.3+2548	The Astrophysical Journal	694	294-301	2009

複数分子同時イメージングの医療応用実現に向けて

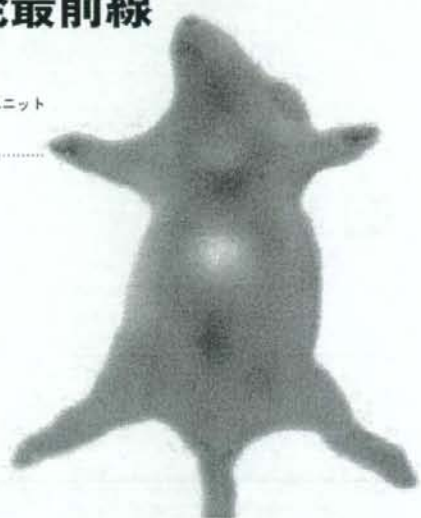
医療用コンプトンカメラの開発最前線

本村信治¹ 榎本秀一^{1, 2}

1 独立行政法人理化学研究所 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

2 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 医薬品機能分析学分野

いま日本では、世界をリードするかたちで医療用コンプトンカメラの開発が推進されている。そのアイデアが発案されてから30年余り、核医学の分野では目の目を見ることのなかったコンプトンカメラが、なぜいま注目を浴びているのだろうか。日本発の複数分子同時イメージングで、真の「Evidence-based Medicine (科学的根拠にもとづく医療)」をめざす開発現状を報告する。



複数分子同時イメージングの必要性

近年、遺伝子やタンパク質などの網羅的な解析にもとづき、生命現象の統合的な理解をめざしたオミックス研究^{*1}が盛んにおこなわれ、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が、定量的な画像情報として取得される。とくに、放射性同位元素 (RI, radioisotope) を標識したイメージング剤を用いる核医学の撮像手法は、感度

や定量性が高く、投与量が微量で済むため毒性が低いなどの利点があり、ヒトへの適用に適している。2008年6月には厚生労働省より「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」^{*2}が発表され、薬理作用や毒性が発現することのない微量の被験物質の投与で薬物動態の情報を評価することが想定されるなど、分子イメージングを適用した創薬・治療・疾患診断研究は新たな局面を迎えようとしている。

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づけられるわけではなく、複数の因子が複合的に関与することが明らかになってきている。つまり、その疾患を特定の描出するためには、それら複数の因子

それぞれを特異的に観察することのできる複数種の分子プローブを同時に投与して可視化する「複数分子同時イメージングの実現が望まれる。

しかしながら、現在すでに臨床用分子イメージング診断装置として稼働している陽電子放射断層撮像 (PET, positron emission tomography)^{*1}では、一つの波長(エネルギー)のγ線しか撮像できないため、異なる分子プローブを識別するために、異なるエネルギーのγ線を放出するRIを標識して同時に撮像するということができない。また、γ線の撮像のために機械的なコリメータ^{*1}を必要とする単光子放射断層撮像 (SPECT, Single photon emission computed tomography)^{*2}では、撮像可

FOOTNOTE

*1 オミックス研究
ある生命現象に関与する物質を網羅的に解析し、それらを統合することでその生命現象を解明することを目的とした研究。対象とする対象が遺伝子の場合はゲノミクス (Genomics)、タンパク質の場合はプロテオミクス (Proteomics) など、いくつかの階層が考えられ、英文表記ではオミックス (-omics) が接尾辞となっている。

*2 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」
医薬食品局発出の平成20年6月3日付薬食審査第0603001号。厚生労働省「治験」ホームページより: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/080705.pdf>。有効で安全な医薬品を迅速に提供することを目的として臨床試験の初期段階でおこなわれる、微量の被験物質の投与による薬物動態などの評価に関する指針が示された。

図1 コンプトンカメラの撮像原理

コンプトン散乱現象を一つ検出すると、コンプトン散乱の方程式を解いてその散乱角度が求められ、図中の円錐上のどこかに γ 線源が存在することがわかる。このような円錐の情報を多数集めると γ 線源の場所が特定でき、たとえば薬剤の分布画像を推定することが可能となる。

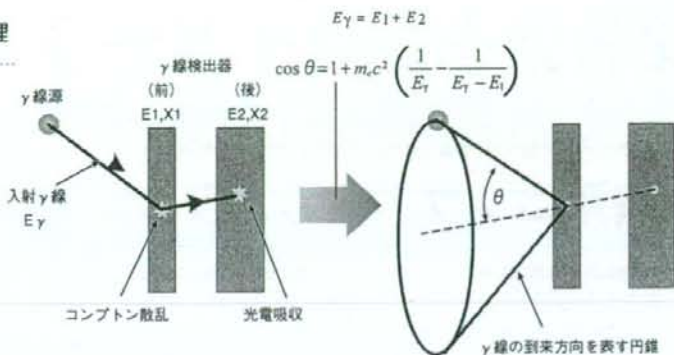
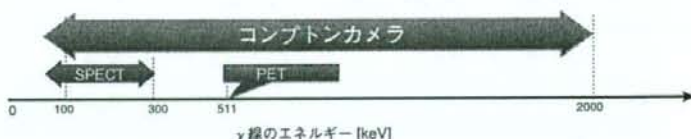


図2 撮像可能な γ 線のエネルギー範囲

コンプトンカメラはPETやSPECTに比べて格段に広いエネルギー範囲の γ 線を撮像することが可能であるため、標識に利用可能な核種の選択肢が格段に増え、代謝安定性や標的事象のタイムスケールを考慮した標識化が可能になる。



能な γ 線が低エネルギーの領域に限られるため、分子プローブの標識に利用可能なRIが制限される。そのため、これまでに核医学における複数分子同時イメージングの優位性を議論の対象とした研究はほとんどおこなわれていないのが現状である。

複数分子同時イメージングを実現するコンプトンカメラ

筆者らは、分子イメージング診断装置として「コンプトンカメラ（コンプトン散乱の運動学を利用して、 γ 線源の密度分布を画像化する装置；囲み参照）^{*)}を用いることで、複数分子同時イメージングが実現可能であることを提案し、生きたままのマウスの撮像実験でこれを実証することに世界で初めて成功した^{1), 2)}。この複数分子同時イメー

【コンプトンカメラとは？】

1923年にアーサー・コンプトンによって確かめられた、光（電磁波）による電子の散乱現象を「コンプトン散乱」とよぶ。散乱前の光のもつエネルギーが既知であれば、散乱の角度により、散乱後の光および電子のもつエネルギーは、運動学的に一意に決定できるというもの。光の粒子性を示す現象の一つである。この現象を利用した撮像装置が「コンプトンカメラ」である。 γ 線のコンプトン散乱がおこると、散乱後の γ 線はその散乱角度に対応して連続的にエネルギーが変化する。これを利用して、そのエネルギーの変化から散乱角度を推定し、 γ 線放出円を標識した薬剤の分布像を取得する。図1にみるように、複数の半導体検出器などを並べることによって実現される。

ジンは日本発のアイデアであり、いま医療用コンプトンカメラの研究開発の分野においてはわが国が世界をリードしている。

コンプトンカメラのアイデアはすでに1970年代初頭に γ 線天文学^{*)}用の観測装置として提案されており³⁾、その後すぐに医用画像化診断装置としても提案されていた⁴⁾。それからさまざまなタイプのコンプトンカメラが提案されたが⁵⁾、未だに医用画像化診

断装置として実用化された例はない。この理由としては、これまで既存のPETやSPECTに対して顕著な優位性を示すことができていなかったためであると考えられる。しかし生命科学の進歩は、複数分子の同時画像化分析をここにきて強く要求する段階に至った。一方で、放射線検出技術や情報処理技術の進歩がその要求に応えられるであろうことが明らかになってきた今日、医療用コンプトンカメラをい

FOOTNOTE

*3 陽電子放射断層撮像

陽電子を放出する種類のRIを標識に用い、その陽電子が消滅する際に180°の角度相関をもって放出される2本の511 keVの γ 線を被検体の周囲に配置した対向する放射線検出器で検出することで、薬剤の分布像を撮像可能にする装置。感度や定量化が高く、分子イメージングの主要な技術として位置づけられている。

早く実用化することで、医用画像化診断装置の分野にもブレイクスルーもたらされることが期待される。

コンプトンカメラの撮像原理と特徴

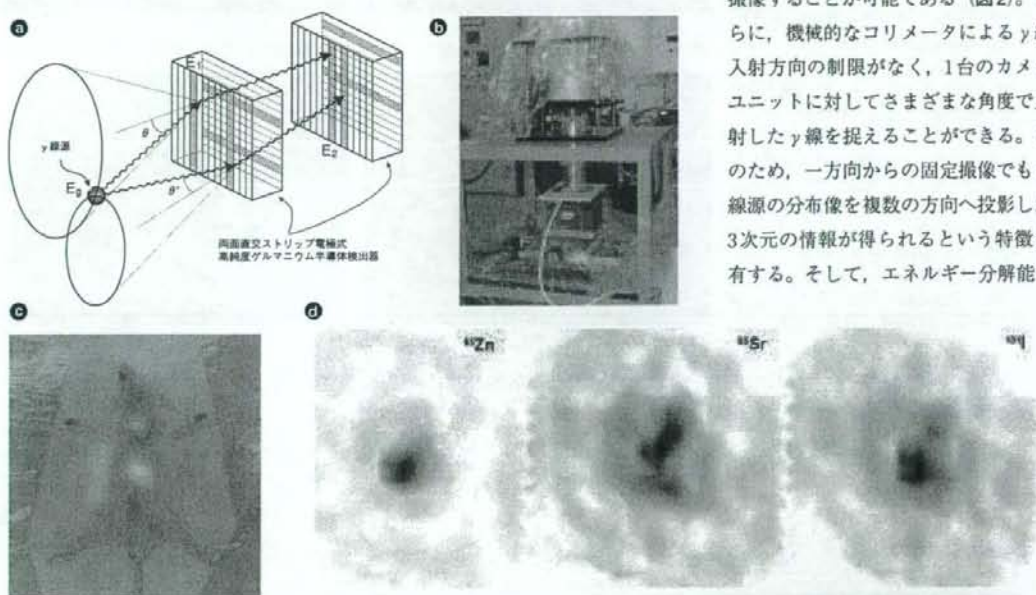
コンプトンカメラの撮像原理は、センサーに入射した γ 線のコンプトン散

乱現象をとらえることである(図1)。可視光の場合の散乱とはちがひ、コンプトン散乱後の γ 線はその散乱角度に応じてエネルギーが連続的に変化する。このエネルギーを精度よく測定することで γ 線の散乱角度を求めることができ、この情報から γ 線の入射方向を表す円錐が定められる。そ

して、検出した一つひとつのコンプトン散乱事象に対して決定された円錐の情報をも多数集めて演算処理することで、 γ 線源の分布像を推定することが可能となる。

このように、コンプトンカメラには機械的なコリメータ^{*4}が不要であるため、コリメーションによる感度の低下^{*5}がなく、既存のPETやSPECTに比べて格段に広いエネルギー範囲の γ 線を撮像することが可能である(図2)。さらに、機械的なコリメータによる γ 線入射方向の制限がなく、1台のカメラユニットに対してさまざまな角度で入射した γ 線を捉えることができる。このため、一方向からの固定撮像でも γ 線源の分布像を複数の方向へ投影した3次元の情報を得られるという特徴を有する。そして、エネルギー分解能^{*7}

図3 理化学研究所の半導体コンプトンカメラ「GREI」(1, 2)



(a) GREIの概念図。前後の検出器(センサー)は両面直交ストリップ電極式高純度ゲルマニウム(Ge)半導体であり、入射 γ 線の相互作用位置とエネルギーを高精度に測定できる。

(b) GREIのプロトタイプ。

(c) GREIで同時撮像した3種類の放射性薬剤の複合画像。ヨウ化メチルノルコレステロール(131I)注射液(アルドステロールOR-1131注射液)、塩化ストロンチウム($^{85}\text{SrCl}_2$)、塩化亜鉛($^{65}\text{ZnCl}_2$)をマウスに同時投与し、生きたままそれぞれの薬剤の挙動のちがいを画像化することに成功した。(文献(2)より許可を得て転載)

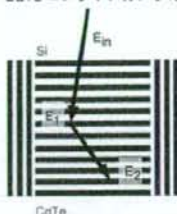
(d) GREIで同時撮像した3種類の放射性薬剤の3次元断面画像。図3cの撮像実験で得られたデータを演算処理して画像化した。被検体をGREIで1方向から撮像しただけで、それぞれの薬剤の3次元分布の情報得られた。(文献(2)より許可を得て転載)

(e) 3種類の放射性薬剤の複合的3次元断面画像。図3dの画像を薬剤ごとに色分けし、それらを組み合わせて画像生成した。組合せを変えて表示することで、それぞれの薬剤の相互作用などを視覚的に表示することが可能になる。

*4 コリメータ、コリメーションによる感度の低下
コリメータは、鉛など原子番号が大きく密度が高い物質を素材とし、放射線検出器の前面に設置して γ 線などの検出器への入射方向を制限するように穴加工が施された部材。
 γ 線源からあらゆる方向に γ 線が放出されるが、コリメータの穴を通過した γ 線だけが検出できず、その穴の方向に対する投影画像のみ得ることができる。したがって、その他の方向に入射して検出されなかった γ 線の情報は利用できないため、感度の低下は避けられない。また、 γ 線のエネルギーが約300 keV以上になると、透過や散乱の確率が高くなり、コリメータの有効性は低下する。

図4 宇宙航空研究開発機構のSi/CdTe コンプトンカメラ(7)

(a) Si / CdTe コンプトンカメラの概念図

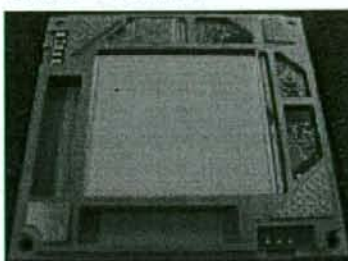


(a) Si/CdTe コンプトンカメラの概念図。Si および CdTe 半導体は常温でも放射線検出器として作動させることが可能なため、大掛りな冷却装置が不要で、コンパクトな撮像装置の構築が可能である。

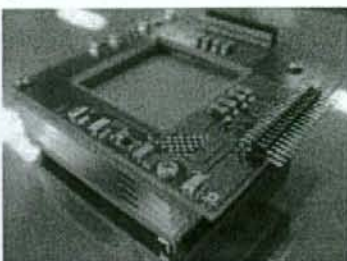
(b) b1 は両面 Si ストリップ検出器、b2 は積層型・両面 Si ストリップ検出器、b3 は大面積・両面 CdTe ストリップ検出器。人工衛星に搭載し、宇宙空間における過酷な条件下で使用するために開発されたこれらの技術が、いま医療用画像診断装置に展開されようとしている。

(c) 医療用 Si/CdTe コンプトンカメラのプロトタイプ。コンパクトに構築されており、局部の近接撮像が可能である。(写真は JAXA・高橋忠幸教授のご厚意による)

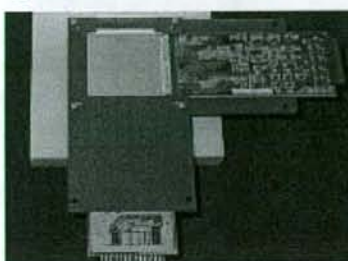
(b) 両面 Si ストリップ検出器



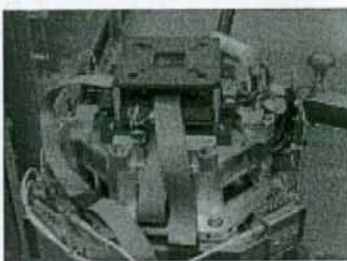
(c) 積層型・両面 Si ストリップ検出器



(b) 大面積・両面 CdTe ストリップ検出器



(c) 医療用 Si / CdTe コンプトンカメラのプロトタイプ



が優れたセンサーを用いれば、異なる因子に対する分子プローブそれぞれに対して異なるエネルギーの γ 線を放出する RI を標識することで、複数分子同時イメージングが可能になるのだ。

わが国における 医療用コンプトンカメラ 研究開発プロジェクト

筆者らが実用化に向けて開発中のコンプトンカメラは、センサーとして両面直交ストリップ電極式^{*5}ゲルマニウム (Ge) 半導体検出器を用いた半導体コンプトンカメラで、Gamma-Ray Emission Imaging にちなんで [GREI] と称している (図3)。Ge 半導体検出器は、半導体検出器としては、単

結晶で大体積の放射線検出器が製作可能で、エネルギー分解能がきわめて優れており、コンプトンカメラの素材として非常に適した性質をもっている。また使用した検出器は、信号を読み出すための電極が短冊状に分割されているため、検出器内のどこで入射 γ 線の相互作用がおこったかを検出することができるようになっている。

前述の通り、筆者らはすでに複数分子同時イメージングの実証に成功しているが^{12,14}、現在の GREI のプロトタイプを用いた典型的な撮像実験では、約 5 mm の空間解像度の画像を得るために 10 時間程度の撮像時間を要しており、まだ実用的とは言いがたいのが現状である。そこで、現在さらなる画

質の向上と撮像時間の短縮をめざし、GREI に実装される要素技術の高度化開発をおこなっている。具体的な開発項目には、(1) γ 線の検出信号解析法の高度化による相互作用位置検出精度の向上、 γ 線トラッキング法^{*7}の実装、(2) 高精度 3次元画像再構成法の開発、(3) 低エネルギー γ 線撮像法の開発、などが含まれる。このような要素技術の高度化を達成し、1 時間以内の撮像でサブミリオーダーの空間解像度の画像化を可能にすることを目標にしている。

日本では筆者ら以外にも、大きく分けて二つのグループが医療用コンプトンカメラの研究開発を推進している。宇宙航空研究開発機構 (JAXA) の

FOOTNOTE

*5 単光子放射層析撮像コリメータを装備した γ 線検出器を用いて、被検体の周囲の複数の方向から撮像したデータを演算処理した像。

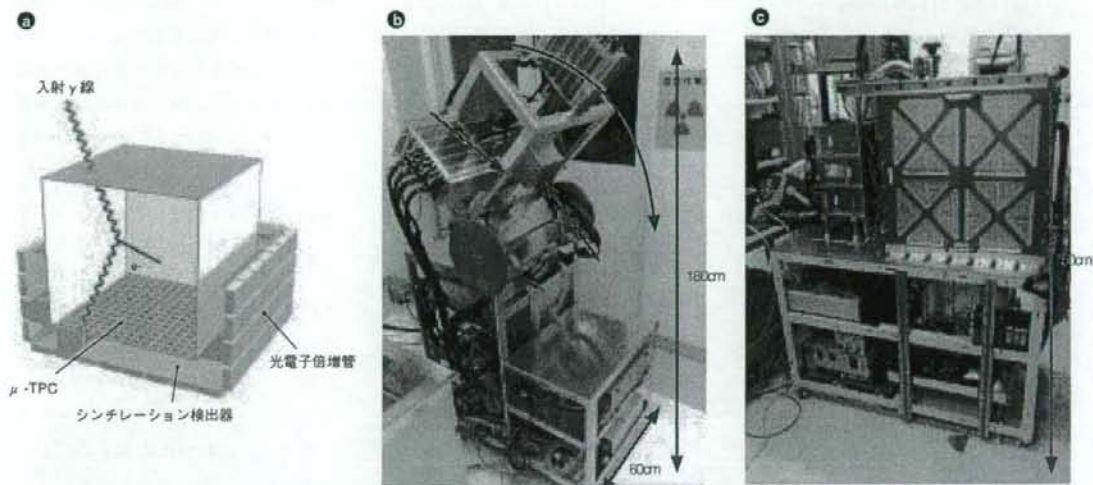
*6 γ 線天文学

地球外の天体などから放出される γ 線を観測することで、宇宙におけるさまざまな物理現象の解明を目的とした研究分野。とくに 1 MeV 前後の γ 線に対しては、もっとも高感度の観測装置としてコンプトンカメラが用いられている。

*7 エネルギー分解能

エネルギー値の異なる二つの放射線について、どのくらいの違いを区別して測定できるかという能力をいう。エネルギー分解能が高いと、分子プローブの識別能が向上するだけでなく、 γ 線の散乱角の推定精度も向上するため、コンプトンカメラにとってはとくに重要な要因である。

図5 京都大学の電子飛跡検出型コンプトンカメラ (8)



(a) 電子飛跡検出型コンプトンカメラ (ETCC) の概念図。気体充填型の放射線検出器を前段に使用するため、固体の検出器に比べてコンプトン散乱で弾かれる電子の飛距離が長く、この情報をコンプトン散乱の運動学計算に利用することができる。これにより、従来法に比べてバックグラウンドの除去能力が向上する。

(b) $10 \times 10 \times 10 \text{cm}^3$ ETCC (b1) と撮像実施形態モデル図 (b2)。コンパクトな可搬型の撮像装置の構築が可能で、局部診断用装置への応用が考えられる。

(c) $30 \times 30 \times 15 \text{cm}^3$ ETCC (c1) と撮像実施形態モデル図 (c2)。この ETCC を数台組み合わせることで、全身を一度に撮像可能な装置の構築が可能になる。(写真は京都大学・谷森達教授のご厚意による)



高橋忠幸教授らの研究グループは、センサーとしてシリコン (Si) およびテルル化カドミウム (CdTe) ^{*8} 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おこなっている ⁽⁴⁾ (図4)。この装置は GREI と同じく半導体コンプトンカメラの範疇に入るが、高性能半導体センサー技術、低雑音ア

ナログ信号処理 LSI 技術、高密度実装技術など、高度な衛星搭載機器開発技術が導入されており、同グループは、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。Si や CdTe は常温でも動作する半導体検出器であり、GREI に比べてコンパクトな実装

が可能になるため、可搬型コンプトンカメラとしての位置づけが期待される。すでに筆者らのグループと共同して小動物の撮像実験による実証にも成功しており、現在さらなる小型化・高性能化をめざして高度実装技術の導入が進められている。

京都大学の谷森達教授らの研究グループ

*8 両面直交ストリップ電極式

平板型の半導体放射線検出器の両面には、検出信号を取り出すための電極加工が施されている。その両面の電極を互いに直交する方向の短冊 (ストリップ) 状に分割すれば、両面の電極位置の組み合わせで γ 線の相互作用位置の検出が可能になる。

*9 γ 線トラッキング法

一つの γ 線検出器内で複数回の相互作用がおこった場合に、コンプトン散乱の運動学などの情報を駆使し、その相互作用の順序を導出する手法。計測データだけではそれらの順序を決定できないため無効なデータになってしまうが、この手法を用いるとそれらを有効なデータとして取り込むことが可能になり、感度を向上させることができる。