

研究成果の刊行に関する一覧表

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	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法の開発	電気学会技術報告			印刷中
H. Haba, D. Kaji, Y. Kasamatsu, H. Kikunaga, Y. Komori, Y. Kudou, K. Morimoto, K. Morita, K. Ooe, K. Ozeki, N. Sato, A. Shinohara, A. Toyoshima, A. Yokoyama, A. Yoneda, and T. Yoshimura	Superheavy Element Nuclear Chemistry at RIKEN	AIP Conf. Proc.			in press
金山 洋介, 本村信治, 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法の開発	ぶんせき	9	496-502	2009
Motomura.S, Fukuchi.T, Kanayama.Y, Haba.H, Watanabe.Y, Enomoto.S	Three-dimensional tomographic imaging by semiconductor Compton camera GREI for multiple molecular simultaneous imaging	2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record		3330-3332	2009
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	6	47-52	2009
Fujishiro H, Okugaki S, Yasumitsu S, Enomoto S, Himeno S,	Involvement of DNA hypermethylation in down-regulation of the zinc transporter ZIP8 in cadmium-resistant metallothionein-null cells	Toxicology and Applied Pharmacology	241(2)	195-201	2009
Yatagai F, Sugasawa K, Enomoto S, Honma M	An approach to estimate radioadaptation from DSB repair efficiency	Journal of Radiation Research	50(5)	407-413	2009
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

Cui, Y., Takashima, T., Takashima-Hirano, M., Wada, Y., Shukuri, M., Tamura, Y., Doi, H., Onoe, H., Kataoka, Y., and Watanabe, Y	[ <sup>11</sup> C]PK11195 PET for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression	J. Nucl. Med.	50	1904-1911	2009
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	56(3)	777-782	2009
S. Takeda, H. Aono, S. Okuyama, S. Ishikawa, H. Odaka, S. Watanabe, M. Kokubun, T. Takahashi, K. Nakazawa, H. Tajima, N. Kawachi	Experimental results of the gamma-ray imaging capability with a Si/CdTe semiconductor Compton camera	IEEE Transactions on Nuclear Science	56(3)	783-790	2009
Inamura T, Haba H	Search for a "3.5-eV isomer" in <sup>229</sup> Th in a hollow-cathode electric discharge	Physical Review C	79(3)	034313-1-034313-10	2009
Haba H, Kaji D, Komori Y, Kudou Y, Morimoto K, Morita K, Ooe K, Ohzeki K, Sato N, Shinohara A, Yoneda A	RIKEN Gas-filled Recoil Ion Separator (GARIS) as a promising interface for superheavy element chemistry : Production of element 104, <sup>261</sup> Rf, using the GARIS/gas-jet system	Chemistry Letters	38(5)	426-427	2009
Akiyama K, Haba H, Sueki K, Tsukada K, Asai M, Toyoshima A, Nagame Y, Katada M	<sup>225</sup> Ac metallofullerene: toward <sup>225</sup> Ac nanogenerator in fullerene	Chemistry Letters	38(10)	978-979	2009
Haba H, Akiyama K, Tsukada K, Asai M, Toyoshima A, Yaita T, Hirata M, Sueki K, Nagame Y	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)	Bulletin of the Chemical Society of Japan	82(6)	698-703	2009

Akiyama K, Haba H, Tsukada K, Asai M, Toyoshima A, Sueki K, Nagame Y, Katada M	A metallofullerene that encapsulates $^{225}\text{Ac}^{3+}$	Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry	280(2)	329-331	2009
Toyoshima A, Kasamatsu Y, Tsukada K, Asai M, Kitatsuji Y, Ishii Y, Toume H, Nishinaka I, Haba H, Ooe K, Sato W, Shinohara A, Akiyama K, Nagame Y	Oxidation of element 102, nobelium, with flow electrolytic column chromatography on an atom-at-a-time scale	Journal of the American Chemical Society	131(26)	9180-9181	2009
Kasamatsu Y, Toyoshima A, Asai M, Tsukada K, Li Z, Ishii Y, Sato T, Nishinaka I, Kikuchi T, Haba H, Kudou Y, Sato N, Oura Y, Akiyama K, Ooe K, Fujisawa H, Shinohara A, Goto S, Kudo H, Araki M, Nishikawa M, Yokoyama A, Nagame Y	Anion-exchange experiment of Db with 0.31 M HF/0.10 M $\text{HNO}_3$ solution	JAEA-Review	2009-036	67-68	2009
Kasamatsu Y, Toyoshima A, Asai M, Tsukada K, Li Z, Ishii Y, Toume H, Sato T, Kikuchi T, Nishinaka I, Nagame Y, Haba H, Kikunaga H, Kudou Y, Oura Y, Akiyama K, Sato W, Ooe K, Fujisawa H, Shinohara A, Goto S, Hasegawa Taichi, Kudo H, Nanri T, Araki M, Kinoshita N, Yokoyama A, Fan F, Qin Z, Duellman C, Schaedel M, Kratz J	Anionic Fluoro Complex of Element 105, Db	Chemistry Letters	38(11)	1084-1085	2009

Kikunaga H, Kasamatsu Y, Haba H, Mitsugashira T, Hara M, Takamiya K, Ohtuki T, Yokoyama A, Nakanishi T, Shinohara A	Half-life estimation of the first excited state of $^{229}\text{Th}$ by using $\alpha$ -particle spectrometry	Physical Review C	80(3)	034315-1-03 4315-4	2009
Kaji D, Morimoto K, Sato N, Ichikawa T, Ideguchi E, Ozeki K, Haba H, Koura H, Kudou Y, Ozawa A, Sumita T, Yamaguchi T, Yoneda A, Yoshida A, Morita K	Production and decay properties of $^{263}\text{Hs}$	Journal of the Physical Society of Japan	78(3)	035003/1-03 5003/2	2009
Morita K, Morimoto K, Kaji D, Haba H, Ozeki K, Kudou Y, Sato N, Sumita T, Yoneda A, Ichikawa T, Fujimori Y, Goto S, Ideguchi E, Kasamatsu Y, Katori K, Komori Y, Koura H, Kudo H, Ooe K, Ozawa A, Tokanai F, Tsukada K, Yamaguchi T, Yoshida A.	Decay properties of $^{266}\text{Bh}$ and $^{262}\text{Db}$ produced in the $^{248}\text{Cm} +$ $^{23}\text{Na}$ reaction	Journal of the Physical Society of Japan	78(6)	064201/1-06 4201/6	2009

# 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法の開発

本村信治<sup>1</sup>、榎本秀一<sup>1,2</sup>

- 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

## 1. 複数分子同時イメージング法

分子イメージングの方法論が核医学検査に適用されるようになってきたことにより、現在わが国で深刻な問題となっている医療費の高騰やQOLの向上に対して革新的な解決をもたらす突破口が見出されるだろうと期待されている。分子イメージングとは、ヒトやその他の動物の体内における分子・細胞レベルの機能変化や反応過程を、生体を傷つけることなく定量的な画像情報として解析する手法であり、この情報を用いることで生化学・分子生物学の研究成果に基づいた正確な診断が可能になる。ある特定の機能変化や反応過程を観察するためのイメージング剤は「分子プローブ」と呼ばれるが、特に核医学で用いられる放射性同位元素 (RI) を標識した分子プローブは、感度・定量性が高く投与量が微量で済むなどの利点があり、ヒトに投与して体内の深部を観察するのに適している。そこで現在、陽電子放射断層撮像 (Positron Emission Tomography; PET) や単光子放射断層撮像 (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT) などの核医学検査技術を用いて、創薬・疾患診断法の革新を目指した分子イメージング研究が盛んに行われている。

さらに、近年の生命科学の進歩により、がんや生活習慣病など多くの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、遺伝因子と環境因子が複合的に関与した多因子疾患であることが明らかになってきた。つまり、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。しかしながら、PET では1つの波長 (エネルギー) の $\gamma$ 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 $\gamma$ 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、 $\gamma$ 線の撮像のために機械的なコリメータを必要とするSPECTでは、撮像可能な $\gamma$ 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有用性を議論の対象とした研究はほとんど行われてこなかったのが現状である。

我々は、この複数分子同時イメージングを実現する装置として、半導体コンプトンカメラ「GREI」の開発を行って

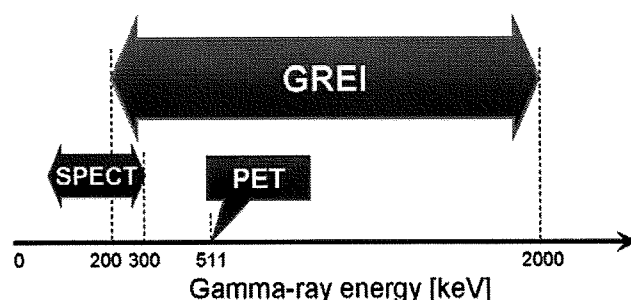


図 1.1 同時撮像可能な $\gamma$ 線のエネルギー範囲

いる<sup>(1)(2)</sup>。後述の通り、コンプトンカメラは機械的なコリメータを用いない $\gamma$ 線撮像装置であり、特に現在の GREI はセンサーとしてエネルギー分解能が高い高純度ゲルマニウム半導体検出器を用いているため、広いエネルギー範囲の $\gamma$ 線を識別した同時撮像が可能である (図 1.1)。そこで、それぞれの分子プローブ毎に異なるエネルギーの $\gamma$ 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。

## 2. $\gamma$ 線の相互作用とイメージング

$\gamma$ 線のイメージングを行うには、可視光線のように光学レンズを用いて結像させることは困難であるため、何らかの手段を用いて $\gamma$ 線の到来方向の情報を取得し、収集した多方向の投影データを演算処理して $\gamma$ 線源の分布像を生成する手法が用いられる。PET では、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 $180^\circ$ の角度相関を持って放出される2本の511 keVの $\gamma$ 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到来方向が取得される。一方SPECTでは、位置感応型放射線検出器の前面に機械的なコリメータを設置することで $\gamma$ 線の入射方向を制限し、被検体の周囲の複数の方向から撮像して多方向の投影データが取得される。どちらの場合も検出器内で $\gamma$ 線の光電吸収が高効率で起こることが鍵となるため、高密度で原子番号が大きなBGOなどのシンチレーション検出器が用いられている。

PETやSPECTにおいては、物質中で起こる $\gamma$ 線のコンプトン散乱が、それらの性能を制限する大きな要因であると言える。図 2.1, 2.2 は、 $\gamma$ 線が物質に入射したときに光電吸収およびコンプトン散乱が起こる確率を厚さに対して $\mu$

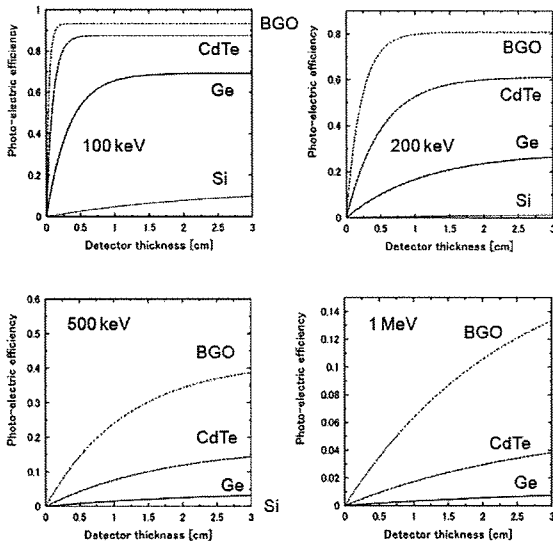


図 2.1 検出器内で  $\gamma$  線の光電吸収が起こる確率

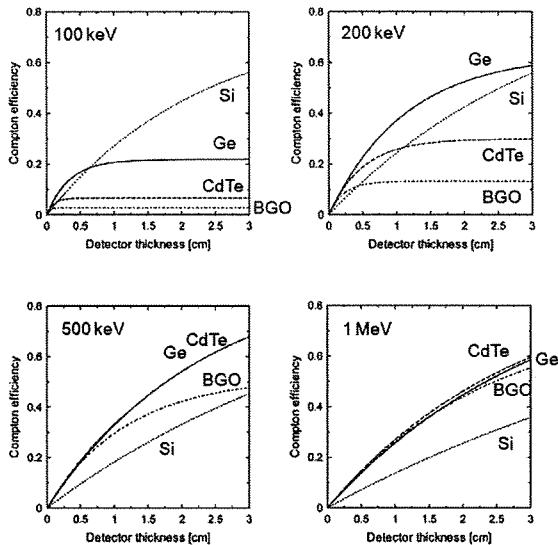


図 2.2 検出器内で  $\gamma$  線のコンプトン散乱が起こる確率

ロットした累積分布関数である。BGO は、最も光電吸収の効率が低い部類の放射線検出器であり、100 keV の  $\gamma$  線に対しては 5 mm 程度の厚さでも 90%以上の効率が得られ、このエネルギー領域での SPECT の有効性がうかがえる。しかしながら、 $\gamma$  線のエネルギーが高くなると共に光電吸収の効率は急激に低くなり、1 MeV では 2 cm の厚さでも 10%程度の効率しかない。また、コンプトン散乱の確率が高くなるため、散乱した  $\gamma$  線が再び検出器内で相互作用を起こせば、位置検出の精度も悪化する。また、同じことがコリメータ物質中でも起こるため、 $\gamma$  線のエネルギーが約 300 keV 以上になると、SPECT の有効性の低下が顕著になる。PET は 511 keV の  $\gamma$  線を撮像するが、このエネルギー領域でも光電吸収よりコンプトン散乱の方が優勢であるため、検出器内における散乱事象の影響は顕著である。それでも PET は機械的なコリメータを用いないため有効性が保たれている。

最も光電吸収の効率が低い部類の放射線検出器である

BGO を用いたとしても、機械的なコリメータを用いた撮像システムでは約 300 keV 以上のエネルギーの  $\gamma$  線に対して有効性の低下が顕著で、また、PET では陽電子放出核種のみ撮像可能であるため、約 100 keV~2 MeV の広いエネルギー範囲の  $\gamma$  線を識別して同時に撮像するには、従来とは異なる原理の  $\gamma$  線撮像装置が必要である。そこで我々は、当該エネルギー範囲の全域に渡って高い効率を保つことが可能なコンプトン散乱を積極的に利用するのが得策であると考え、半導体検出器を用いたコンプトンカメラ「GREI」の開発に着手した。

### 3. コンプトンカメラ

コンプトンカメラのアイデアはすでに 1970 年代初頭に  $\gamma$  線天文学用の観測装置として提案されており<sup>(3)</sup>、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<sup>(4)</sup>。それから様々なタイプのコンプトンカメラが提案されたが<sup>(5)</sup>、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、近年の生命科学の進歩により複数分子同時画像化解析の重要性が示唆され、また一方では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という事が明らかになってきた。そこで医療用コンプトンカメラをいち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がもたらされるであろうという事が期待される。

コンプトンカメラの撮像原理は、センサーに入射した  $\gamma$  線のコンプトン散乱現象をとらえることである (図 3.1)。コンプトン散乱後の  $\gamma$  線はその運動学方程式に従ってエネルギーが連続的に変化するため、このエネルギーを精度よく測定することで  $\gamma$  線の散乱角度を求めることができる。これは、 $\gamma$  線の到来方向を表す円錐を定めることに相当する。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多数集めて演算処理することで、 $\gamma$  線源の分布像を推定することが可能となる。

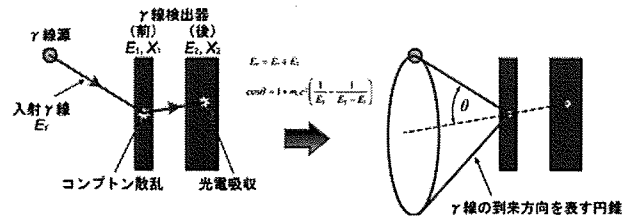


図 3.1 コンプトンカメラの撮像原理

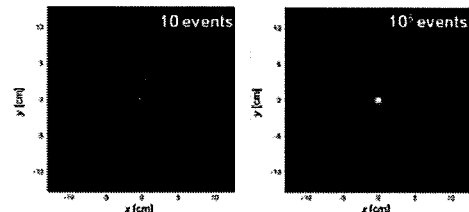


図 3.2 計数による単純逆投影画像の差違

元の分布画像を推定するための画像再構成法の1つとして、我々は単純逆投影 (SBP) の後に点広がり関数 (PSF) を逆重畳する方法を試行中である。この方法は PET などでも多用されるフィルタ補正逆投影法 (FBP) に類似した演算処理とすることができ、定量性の良い画像再構成を期待している。SBP 画像はそれぞれの検出事象に対して定義した円錐を単純に足し合わせることで生成し、例えばその検出事象の計数による SBP の違いを図 3.2 に示している。ここで、計数が十分大きくなると、SBP 画像は元の分布画像に「ボケ」として PSF を重畳して生成されると見なせる様子がわかるため、これを画像再構成のためのモデルとして仮定する。このモデルを数式で表すと、

$$s_i = \sum_j p_{ij} g_j \quad (3.1)$$

ここで、 $i$  および  $j$  は 3 次元位置座標を表す指数で、 $s_i$ 、 $p_{ij}$  および  $g_j$  はそれぞれ SBP 画像、PSF、およびトレーサー分布画像である。元の分布画像はこの方程式を  $g_j$  について解析的または反復計算的に解くことによって再構成が可能になる。

このように、コンプトンカメラは機械的コリメータが不要な  $\gamma$  線撮像装置であり、コリメーションによる感度の低下がなく、既存の PET や SPECT に比べて格段に広いエネルギー範囲の  $\gamma$  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では避けられない  $\gamma$  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  $\gamma$  線を捉えることができる。このため、一方からの固定撮像でも  $\gamma$  線源の分布像を複数の方向へ投影した 3 次元の情報が得られるという特徴を有する。そして、エネルギー分解能が優れた半導体放射線検出器を用いれば、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  $\gamma$  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実現する。

#### 4. 生きたマウスで実証

我々は複数分子同時イメージングを実証するため、GREI の原理実証用プロトタイプを用いて生きたマウスの撮像実験を行った<sup>(2)</sup>。現在の GREI のプロトタイプは、両面直交ストリップ電極式の平板型ゲルマニウム検出器を 2 台平行に並べた構造のコンプトンカメラである (図 4.1)。検出器の電極面の寸法は 39 mm × 39 mm で、厚さは前段および後段がそれぞれ 10 mm および 20 mm である。それぞれの検出器の電極が陽極・陰極ともに 13 本のストリップ状に分割されており、分割の方向は陽極と陰極で互いに直交するようになっている。この電極の分割によって、 $\gamma$  線の検出器中での相互作用点の XY 方向の位置検出が可能になっている。また、厚さ方向の位置検出については、陽極と陰極間の信号の時間差を測定することによって、簡便に約 1 mm の精度で測定することが可能になっている。

撮像実験では、8 週齢・雄の正常な ICR 系統マウス 1 匹に

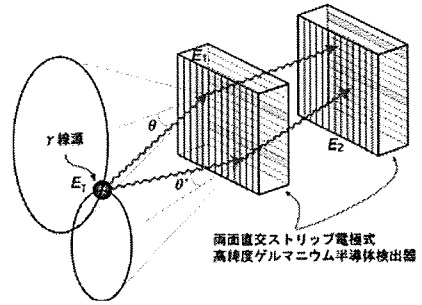


図 4.1 GREI の原理実証用プロトタイプ

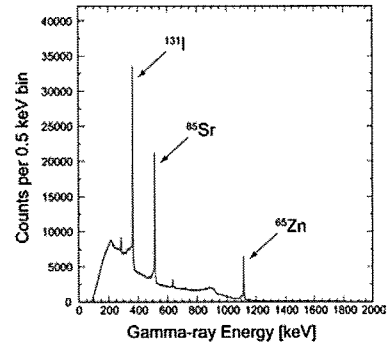


図 4.2 GREI で測定した  $\gamma$  線エネルギースペクトル

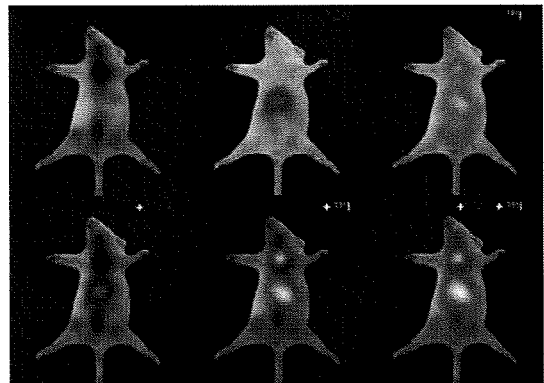


図 4.3 同時に投与した 3 種類の薬剤の撮像結果

3 種類の放射性薬剤を尾静脈投与した。まず、撮像の 5、4、および 3 日前の 3 回に分け、総量 18.7 MBq のヨウ化メチルノルコレステノール( $^{131}\text{I}$ )注射液 ( $^{131}\text{I}$ -Adosterol) を投与した。この薬剤は、SPECT 等で副腎疾患の診断に用いられる放射性医薬品であり、副腎への集積と、解離した  $^{131}\text{I}$  の甲状腺への集積が期待された。次に、撮像の 24 時間前に塩化ストロンチウム( $^{85}\text{SrCl}_2$ )生理食塩水溶液 2.0 MBq を投与した。ストロンチウムは骨親和性の高い元素として知られており、骨に沿った集積が期待された。そして撮像の 25 分前に塩化亜鉛( $^{65}\text{ZnCl}_2$ )生理食塩水溶液 2.0 MBq を投与した。亜鉛は主に肝臓に集積することが期待された。これらの薬剤を投与したマウスを、体温維持装置を装備した撮像ステージに保定し、ネブタール麻酔下で 12 時間の撮像を行った。

図 4.2 は、この撮像実験で取得したデータから作成した、 $\gamma$  線のエネルギースペクトルである。投与した薬剤に含まれる RI に固有の  $\gamma$  線がシャープなピークとして得られ、明

確に識別されていることが確認された。RI を識別するため、それぞれの  $\gamma$  線ピークに  $\pm 5$  keV のエネルギーウィンドウを設定し、RI 毎の分布画像を再構成した。図 4.3 はそれぞれの薬剤毎の分布画像を再構成した結果であり、それぞれの薬剤がマウスの体内で期待通りに集積したことを示す分布画像が得られたことが確認される。さらに得られた複数の画像を組み合わせ、分布が重なった部分を異なる色で表示することも可能である。

### 5. GREI の実用化に向けた高度化開発

前述の通り、我々は複数分子同時イメージングの実証に成功したが、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難いのが現状である。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)  $\gamma$  線の相互作用位置検出法の開発、(2)  $\gamma$  線トラッキング法の開発、(3) 高精度 3 次元画像再構成法の開発、(4) 低エネルギー  $\gamma$  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。

#### 5.1 $\gamma$ 線の相互作用位置検出法の開発

GREI のプロトタイプで使用している両面直交ストリップ電極式 Ge 半導体検出器に  $\gamma$  線が入射して相互作用が起ると、その相互作用位置に依存して検出信号の波形が変化する。これを利用して、 $\gamma$  線相互作用位置検出の精度をストリップ電極の幅よりも更に向上させることができる。図 5.1 は、中央の電極ストリップの位置で相互作用が起こったときの、その両隣のストリップ電極に誘起される信号波形の変化を示している。そこで、例えばこれらの信号の大きさを比較することで、横方向の相互作用位置を検出することが可能になる。この位置検出のための信号処理回路を作

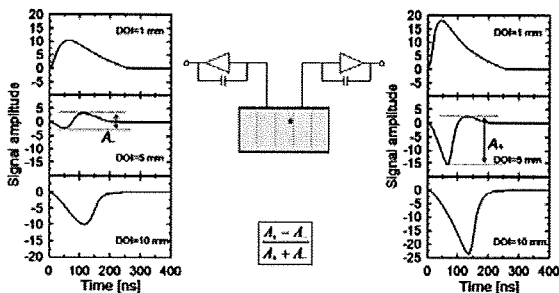


図 5.1 相互作用位置に依存した波形の変化

製し、実装試験を行った。その結果、横方向の位置に関しても 1 mm 以下の分解能が得られることが明らかになった。

#### 5.2 $\gamma$ 線トラッキング法の開発

GREI の前段の検出器で入射  $\gamma$  線が 1 回コンプトン散乱し、その散乱ガンマ線が後段の検出器で光電吸収されたとすると、コンプトン散乱の運動学方程式から散乱角を直接求めることができる。しかしながら、実際には 1 つの検出器中で複数回の相互作用が起こり得るため、 $\gamma$  線の入射位置を定めて運動学方程式を適用するためには、その複数回の相互作用が起こった順序を定める必要がある。ただし、検出信号の時間差から直接これを定めることは、ピコ秒オーダーの時間分解能が必要であるため、現在のシステムでは不可能である。そこで、仮定した相互作用の順序、散乱  $\gamma$  線の平均自由行程、およびコンプトン散乱の微分断面積の情報から間接的に相互作用順序を推定するアルゴリズムを実装し、実際の撮像データに適用した。その結果、有効なデータ数がエネルギーに依存して約 3 から 5 倍に増加し、この手法で検出感度を向上させることが可能であることが明らかになった (図 5.2)。

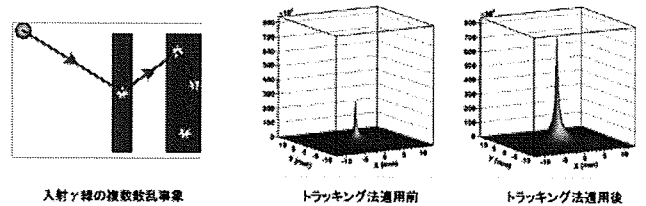


図 5.2  $\gamma$  線トラッキングによる感度の向上

#### 5.3 3 次元断層画像再構成法の開発

コンプトンカメラは機械的なコリメータを用いないため、 $\gamma$  線の入射方向の制限が無く、単一のカメラによる 1 方向からの固定撮像でも複数の方向へ投影した 3 次元分布の情報を得ることが可能である。この情報を用いて 3 次元断層画像を生成するため、 $\gamma$  線源の位置に依存した 3 次元の PSF を用いて反復計算的に逆重畳を行う画像再構成法を実装した。まず最初の実装においては、下記の通りの反復計算式を用いた。

$$g_j^{(n+1)} = g_j^{(n)} + \sum_i \left( s_i - \sum_k g_k^{(n)} p_{ik} \right) p_{ij} \dots\dots\dots(5.1)$$

ここで、 $g_j^{(n)}$  は  $n$  番目の反復計算画像である。しかしながら、この反復計算式は計算速度が遅く実用的ではなかったため、この計算式を改良して共役勾配法を実装した。その結果、最初の実装に比べて 60 倍以上の高速化を達成した。また、3 次元の位置依存型 PSF を実装する際の問題は、これを単純に実装すると PSF のマトリクスサイズが巨大になってしまう事である。そこで、あらかじめ用意した少数の PSF からその他の点の PSF を算出する補間法も実装した。この



方法を用いて再構成計算中に動的に PSF を算出することにより、実用的な画像マトリクスサイズでも 3 次元の位置依存型 PSF を実装することが可能となる。図 5.3 はこの 3 次元断層画像再構成法を、先に述べた複数分子同時イメージング実証実験のデータに適用した結果である。この実験は 1 台のコンプトンカメラによる 1 方向からの固定撮像であるが、それぞれの薬剤毎の 3 次元断層画像を得る事に成功した。

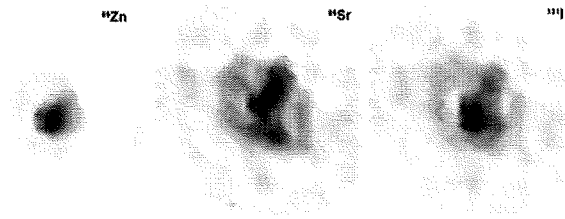


図 5.3 それぞれの薬剤毎の 3 次元断層画像

#### 5.4 低エネルギー $\gamma$ 線撮像法の開発

現在の GREI のプロトタイプは、両面直交ストリップ電極式 Ge 半導体検出器を 2 台並べた半導体コンプトンカメラであり、約 200 keV 以上の  $\gamma$  線に対しては良好な撮像性能を有する。しかし、例えば図 XX に示した通り、100 keV の  $\gamma$  線に対しては、Ge 検出器の厚さをどれだけ増したとしても、コンプトン散乱の検出効率は約 20% 以上にはならず、感度が低下する。これは Ge 検出器内で光電吸収が高確率で起こってしまうためである。そこで、現在の GREI の前面に Si 検出器を追加し、低エネルギー  $\gamma$  線に対する感度を向上させた Si/Ge 半導体コンプトンカメラの開発を行っている (図 5.4)。Si を最前面の検出器として用いると、100 keV でも光電吸収の確率が Ge に比べて顕著に低いため、コンプトン散乱を高効率で生起させることが可能で、その散乱  $\gamma$  線を後続の Ge 検出器で検出することでコンプトンカメラとして機能させる。そして、より高エネルギーの  $\gamma$  線は Si の層を透過しやすいため、後続の 2 台の Ge 検出器がコンプトンカメラとして機能することにより、低エネルギーから高エネルギーまで高い感度が得られるという仕組みである。現在モンテカルロシミュレーションを行って詳細な検討を行っており、100 keV の  $\gamma$  線に対しては現在の 5 倍以上の感度が得られることが明らかになった。

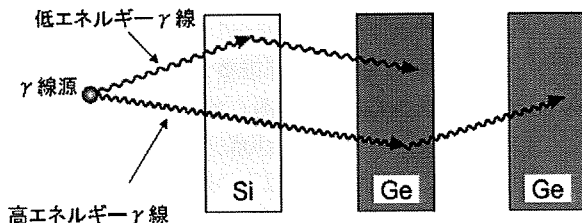


図 5.4 Si/Ge コンプトンカメラ

## 6. 今後の課題と展望

複数分子同時イメージング装置の技術開発に関しては上述の通り順調に高度化が進んでいるが、この手法が成功するためには、ある疾患の発症機序や病態を最も顕著に特徴づける複数の因子を探し出す必要がある。PET 用の分子プローブはそのまま GREI でも撮像可能であるため、我々はまず候補となる抗体やペプチドを用いたプローブの生体内動態を一つひとつ小動物用 PET で調べ、その後 GREI による撮像実験で検証する方法で検討を進めている。それらの候補物質の標識に GREI 用の RI を用いれば、複数分子同時イメージングが可能になるという訳である。ただし、それらの候補因子をシステムティックに探索する手法はまだ確立されていない。

近年、遺伝子・タンパク質・代謝物質などの網羅的解析 (オミックス) の成果をさらに統合し、生命現象を分子レベルのシステムとして解明することを目指す「統合オミックス」の研究が盛んに行われており、様々な多因子疾患の発症メカニズムが解明され制御することも可能になってくることが見込まれる。そこで、このような成果を利用し、分子イメージングに適した複数の因子の探索が可能になれば、これに複数分子同時イメージングを適用することで、革新的な創薬・疾患診断法の実現が期待される。2012 年には次世代スーパーコンピュータの完成も予定されており、システム的な研究がより活性化していくと期待され、複数分子同時イメージングの重要性もより明確になってくるだろうと考えられる。

## 参考文献

- (1) Shinji Motomura, Shuichi Enomoto, Hiromitsu Haba, Kaori Igarashi, Yasuyuki Gono, and Yasushige Yano: "Gamma-Ray Compton Imaging of Multitracer in Biological Samples Using Strip Germanium Telescope," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol.54, pp.710-717 (2007).
- (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.*, Vol.23, pp.1089-1092 (2008).
- (3) V. Schönfelder et al.: "A telescope for soft gamma ray astronomy," *Nucl. Instrum. Methods* Vol.107, pp.385-394 (1973).
- (4) R. W. Todd et al.: "A proposed  $\gamma$  camera," *Nature* Vol.251, pp.132-134 (1974).
- (5) G. W. Phillips: "Gamma-ray imaging with Compton cameras," *Nucl. Instrum. Methods* B 99, pp.674-677 (1995).

## 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法の開発

金山 洋介, 本村 信治, 榎本 秀一

## 1 はじめに

生命現象は体内の様々な分子や各種元素の複合的な活動によって機能している。ヒトゲノム解析以後生体内の分子機能の解析に重心が置かれるようになった近年、これらの分子ダイナミクスを生物が生きたまま可視化し、定量的な解析を可能にする分子イメージング技術の重要性が高まっている。特に、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「複数分子同時イメージング」が可能になれば、疾病に関与する複合的な要因も正確に識別し、その時点における最適な治療を選択可能な、より有用な診断情報を得ることが可能になると考えられる。言うまでもなく、その他の基礎医学、生物学など様々な研究領域においても、革新的なブレイクスルーがもたらされると期待される。

現在までに、光イメージング、PET (positron emission tomography) や SPECT (single photon emission computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging) など様々な原理の技術が実用化されてきた。しかし、同時に複数の分子挙動の画像化を実現しているのは、現状では対象の大きさに制限のある光イメージング技術のみである。このことは、とくに臨床において問題と考えられる。細胞株や動植物の実験環境であれば、ほぼ同一の条件下で対象分子を変えたイメージングを繰り返し、幾つかの分子の動きを捉えることは不可能ではないが、臨床においては全く同じ観察条件というのは在り得ないためである。

筆者らは、複数分子同時イメージングを実現する新しい分子イメージング装置の有力な候補として、高純度 Ge 半導体検出器を用いた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。コンプトンカメラは PET や SPECT と同じく  $\gamma$  線によって放射線源の空間分布を画像化する技術であるが、様々なエネルギーの  $\gamma$  線を識別して同時に画像化できる特徴がある。これまでも、コンプトンカメラの医用画像診断法への応用を目指した機器開発は世界中で試みられているが、中でもわが国の研究は先んじて進捗している。そこで本稿では、GREI の開発経緯、撮像原理、実用化に向けた技術開発、プローブ探索などを中心に、コンプトンカメラ方式による複数分子同時イメージング法の実現について述べる。

## 2 GREI の開発経緯

GREI の開発はマルチトレーサーの分布を画像化する目的でスタートした。マルチトレーサー法とは 1991 年に理化学研究所の安部らによって考案され<sup>1)2)</sup>、その後榎本らによって生体微量元素の同時代謝分析法として確立された技術である<sup>3)</sup>。マルチトレーサーはサイクロトロンによって加速した重イオンが引き起こす核破砕反応によって製造され、数から数十種類の複数の  $\gamma$  線放出核種を同時に含有するトレーサーで、単一のトレーサーでは得られない、完全に同一条件下での異なるトレーサーの挙動を一時に分析可能となる。しかし、マルチトレーサーからは数百 keV から約 2 MeV までの広範囲にわたって多数の異なるエネルギーの  $\gamma$  線が放出されるため、非破壊的なトレーサー分布の計測は不可能であった。これは、従来の  $\gamma$  線イメージング装置である PET では陽電子放出核種のみが撮像対象となり、また、SPECT では撮像可能な  $\gamma$  線が低エネルギーの領域に限られるためである。このため、非破壊的に核種ごとの代謝過程を同時に追跡できる新しい測定装置の開発が望まれていた。

一方、同時期に郷農らは原子核物理学実験における  $\gamma$  線検出用に分割電極式平板型 Ge 半導体検出器を開発していた<sup>4)</sup>。これを受け、1998 年、この電極分割型 Ge 半導体検出器を 2 台並べることにより  $\gamma$  線のコンプトン散乱を検出し、コンプトンカメラの原理を適用して  $\gamma$  線源分布を画像化する多核種同時  $\gamma$  線イメージング装置が提案され開発が始まった。2000 年、開発された装置を用いて 3 種類の  $\gamma$  線源 ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{152}\text{Eu}$ ) の位置を同時に測定することに成功し、マルチトレーサーの画像化が可能であることを実証した<sup>5)</sup> (図 1)。この成功により、位置分解能の向上と測定時間の短縮、画像再構成法の検討によって高解像度・高感度の多核種同時  $\gamma$  線イメージング装置として実用化を目指した開発が進められることとなった。

こうして開発されたプロトタイプ GREI を用いて、本村らは世界で初めて植物と動物における複数核種同時  $\gamma$  線イメージングに成功した<sup>6)</sup>。この実験では、植物試料として水耕栽培によって  $^{59}\text{Fe}$  (撮像に用いた  $\gamma$  線エネルギー: 1099, 1291.6 keV),  $^{65}\text{Zn}$  (1115.5 keV) および  $^{137}\text{Cs}$  (661.7 keV) の 3 核種を取り込ませたダイズを用い、25 時間の撮像によって各元素の集積部位の違

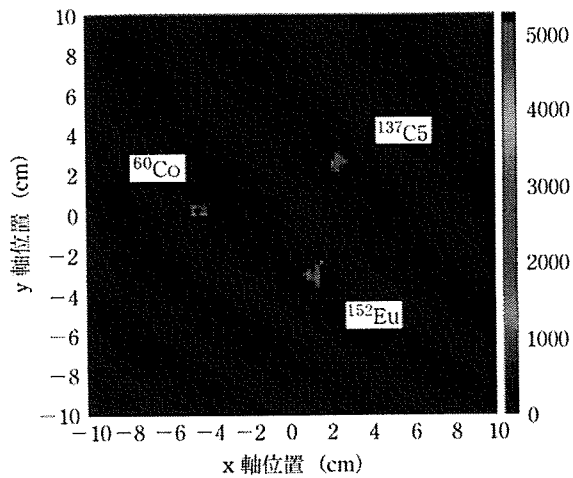


図1 初の3核種同時イメージング画像

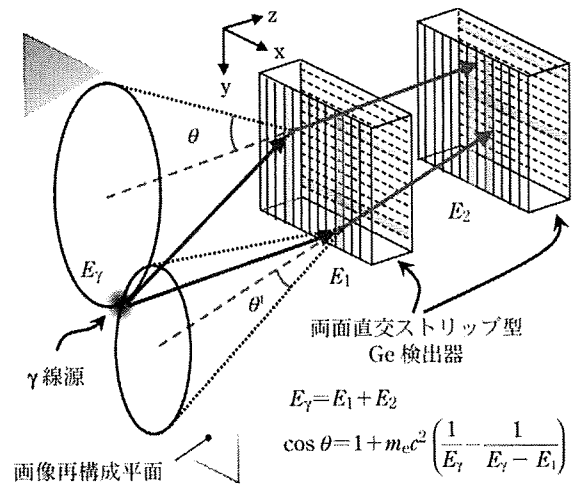


図3 GREIの撮像原理図

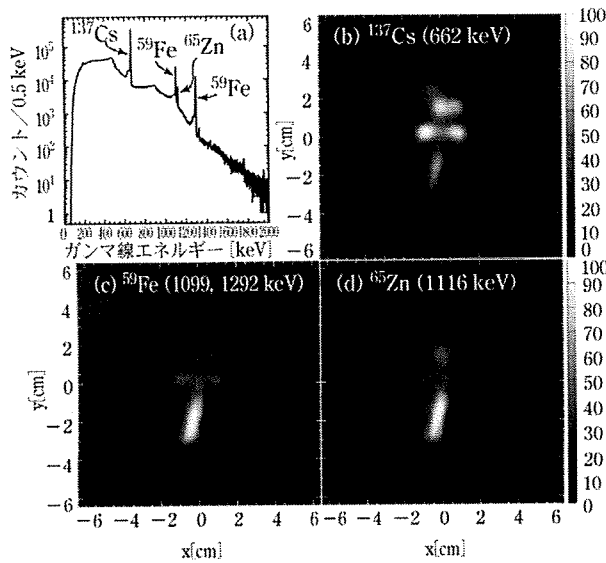


図2 ダイズの複数核種同時イメージング像



図4 GREI プロトタイプ (写真右側中央が本体部分)

いを観察した (図2)。また、動物試料としては左大腿部に Ehrlich 腹水がん細胞を移植した担がんマウスに  $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{65}\text{Zn}$  および  $^{86}\text{Y}$  (898, 1836 keV) の3核種を投与したもので、95時間の撮像を行い画像化に成功している。

### 3 GREIによる複数分子同時イメージング法

GREIでどのようにして複数分子同時イメージングが可能となるのかを理解するため、まず撮像原理であるコンプトンカメラの原理について簡潔に説明する。コンプトンカメラの概念自体はγ線天文学用の装置として1973年に考案され<sup>7)</sup>、翌年には医学診断用装置としても提案されている<sup>8)</sup>。コンプトンカメラの撮像原理は、2台の位置感応型γ線検出器を並べることにより、γ線と物質の相互作用の一つであるコンプトン散乱事象を捉え、γ線の入射方向を特定することにある。図3に示したGREIにおける撮像原理図を例にとると、1段目の検

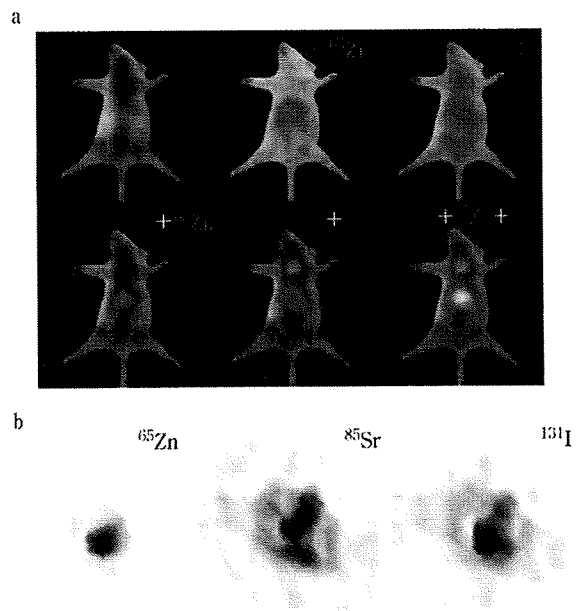


図5 実証実験の結果 (a: マウス写真との重ね合わせ, b: 位置依存型 PSF による三次元画像再構成像)

出器に入射した $\gamma$ 線がコンプトン散乱され、その散乱 $\gamma$ 線が2段目の検出器で全吸収された場合、 $\gamma$ 線の散乱角 $\theta$ は次のコンプトン散乱の公式から求められる。

$$\cos \theta = 1 + m_e c^2 \left[ \frac{1}{E_y} - \frac{1}{E_y - E_1} \right]$$

$$E_y = E_1 + E_2$$

ここで、 $E_y$ は入射 $\gamma$ 線のエネルギー、 $E_1$ は1段目の検出器で測定されたエネルギー、 $E_2$ は2段目の検出器で測定されたエネルギー、 $m_e c^2$ は電子の静止質量エネルギーである。この方程式から1段目と2段目で測定された $\gamma$ 線の相互作用点を結ぶ直線を軸とし、1段目の検出器における相互作用点を頂点とした、散乱角 $\theta$ の2倍の開角を持つ一つの円錐面が定まる。その円錐面は $\gamma$ 線源の位置を通るため、多数の測定から定められる円錐面の重ね合わせから、 $\gamma$ 線源の位置の描出が可能となる。

このように、コンプトンカメラ方式の大きな特徴は、機械的なコリメーターを必要としない $\gamma$ 線撮像装置であるということである。そのため、従来のSPECTに比べて格段に広いエネルギー範囲の $\gamma$ 線イメージングが可能であり、また $\gamma$ 線の入射方向の制限がないため、一つの方向からの固定撮像であっても複数の方向へ投影した三次元分布の情報を得ることが理論上可能となる。

現在のGREIのプロトタイプ(図4)は、両面直交ストリップ電極式の平板型Ge半導体を二つ平行に並べて一つの装置に組み込んでおり、各検出器の電極面の寸法は39 mm×39 mm、前段の厚さは10 mm、後段は20 mmである。それぞれの検出器は陽極・陰極が直交する方向に3 mm幅のストリップ状に分割されている。高純度Ge半導体検出器の持つ高いエネルギー分解能と、この電極分割による $\gamma$ 線の検出器中での相互作用点の位置検出によって、コンプトンカメラの原理による $\gamma$ 線源分布のイメージングが可能となっている。さらに、複数の核種から放出される $\gamma$ 線をエネルギーによって識別して別々に線源分布を特定することが可能であるため、異なる分子プローブ(生体内分子機能のイメージング剤)ごとに異なる $\gamma$ 線放出核種を標識し、それらを同時に投与して撮像することにより、複数分子同時イメージングが可能になる。

#### 4 生きたマウスで複数分子同時イメージング実証

本村らは、GREIのプロトタイプを用いて生きたマウスの撮像実験を行い、世界で初めて複数分子同時イメージングの実証に成功した<sup>9)</sup>。この実験では特に、生体内で異なる反応を示す3種類の放射性薬剤を同時に投与して撮像し、それぞれの薬剤の分布の違いを明確に識別可能であることが示された。図5は、正常マウスに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>、<sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub>(514 keV) および副腎シンチグラム用

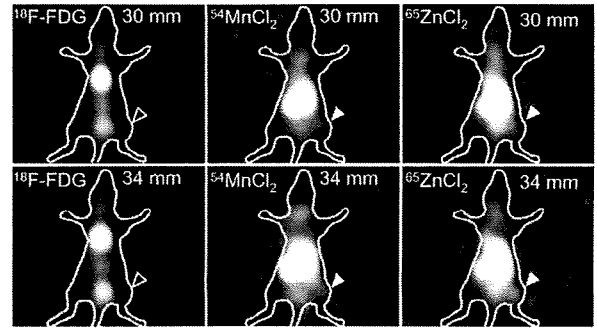


図6 担がんマウスの<sup>18</sup>F-FDG、<sup>54</sup>Mn、<sup>65</sup>Zn 3核種同時イメージング像

放射性医薬品アドステロール<sup>66-131</sup>I注射液(364.5 keV、富士フィルムRIファーマ株式会社)を投与し、麻酔下で12時間連続撮像した結果である。Znが肝臓に、Srが骨に集積している様子や、アドステロールの副腎集積および遊離Iの甲状腺集積を明確に区別して捉えている。さらにこの実験で本村らは、撮像データから時系列画像の再構成にも成功し、装置の改良によりリアルタイムに撮像中の線源分布の変化を捉えられることを実証した。

また、PET用放射性医薬品を用いたイメージング実験として、担がんマウスにPET用放射性医薬品の<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG, 511 keV)、<sup>54</sup>MnCl<sub>2</sub>(834 keV)、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を投与して12時間撮像した結果を図6に示す。BALB/c nu/nuマウスを用いてC6細胞株を右大腿部に移植して担がんマウスを作成した。<sup>54</sup>MnCl<sub>2</sub>(0.9 MBq)、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>(2.0 MBq)を投与後12時間絶食し、<sup>18</sup>F-FDG(3.5 MBq)を投与し、40分間飼育してから撮像開始した。腫瘍部を捉えるため検出器からの距離30 mm、34 mmの位置での二次元画像再構成を行った結果、腫瘍部への<sup>54</sup>Mn、<sup>65</sup>Znの集積が観察できたが、<sup>18</sup>F-FDGの腫瘍部への集積は見られない。Mn、Znはともに腫瘍への集積性が高いことが報告されている<sup>10)11)</sup>。<sup>18</sup>F-FDGはグルコーストランスポーターによって細胞内に取り込まれるため、糖代謝の高い腫瘍に集積性があるが、すべての腫瘍において高い集積を示すとは限らない。複数分子同時イメージングによって、多様な機序による集積性を利用し、より高感度な診断を実現できる可能性を示している。

このように、GREIでは高いエネルギー分解能によって複数の $\gamma$ 線を同時識別可能であるため、核種ごとの分布を画像化することができ、PET用プローブや一部のSPECT用プローブも撮像可能であることが実証された。

#### 5 実用化のための技術開発

前述のとおり、筆者らは複数分子同時イメージングの実証に成功しているが、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4~5 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難いのが現状である。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行っている。以下に示す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。

### 5.1 空間解像度の向上

コンプトンカメラの原理上、 $\gamma$  線源の位置分解能（空間解像度）は検出器のエネルギー分解能と相互作用位置の検出分解能に依存する。GREI では、高いエネルギー分解能を持つ高純度 Ge 半導体に、両面直交する方向に 3 mm 幅の短冊状の電極ストリップを設置したものを検出器として用いている<sup>6)</sup>。深さ (Z) 方向の相互作用位置の検出については、両面の陽極と陰極ストリップからの信号の検出時間差を解析することで、既に 1 mm 以下の測定を実現している。また、縦横 (XY) 方向の相互作用位置検出については、通常は電極ストリップ幅が分解能となるが、電極分割型 Ge 半導体検出器の場合、信号波形を解析することにより電極分割の大きさよりも精密な相互作用位置の特定が可能となる。Ge 結晶内で  $\gamma$  線の相互作用により発生した電荷は隣接する電極内にも誘起信号を作るが、その信号の大きさ・形状は相互作用位置に依存する。したがって、相互作用が観測された電極ストリップの両側の電極ストリップの信号を解析することで相互作用位置の特定が可能である。計算機のシミュレーション結果により、この相互作用位置検出法を実装することで現在約 4 mm の空間解像度が約 1 mm にまで向上することが分かっている。

### 5.2 感度の向上

撮像時間の短縮に重要なのは、線源から放射した  $\gamma$  線のうち、どれだけを有効なイベント（コンプトン散乱の方程式が適用可能となるような一連の相互作用）として画像再構成に利用できるか、という感度である。現在の GREI では、入射した  $\gamma$  線のうち、前段の検出器でコンプトン散乱し、後段検出器内で一度の相互作用により光電吸収されたイベントを選択的に収集しているが、モンテカルロシミュレーションの結果によれば、現在のプロトタイプでの後段検出器厚 20 mm に 500 keV の  $\gamma$  線が入射した場合、光電吸収確率 2.5% に対し、1 回以上コンプトン散乱する確率は 54% もある。つまり、後段検出器内で複数回散乱した後に全エネルギーを吸収されるイベントについても利用可能となれば、より検出感度は向上することが分かる。

このような複数回の相互作用を有効なイベントとして取り込むため、 $\gamma$  線トラッキング法の実装も進めている。 $\gamma$  線トラッキング法とは、電極分割型検出器で得られる

信号波形を解析することによって複数の相互作用点の位置を精度良く測定し、さらに相互作用の起こった順序も決定する技術で、GRETA プロジェクトによって大きく推進された<sup>12)</sup>。モンテカルロシミュレーション結果に基づきアルゴリズム開発を行い、これまでの実測データに適用した結果、 $\gamma$  線エネルギーに依存して 3~5 倍の感度向上を実証している。

ここで、上記の空間解像度向上と感度向上を同時実現する場合問題が生じる。相互作用点の位置を精度良く測定して解像度を向上させるためには隣接する電極の波形まで解析する必要があるが、トラッキング法が適用されるような複数回相互作用イベントでは、高い確率で信号波形が重なってしまう。現在実装されているアナログベースの信号処理系では、重なり合った信号を処理することは不可能であるため、解像度と感度の両方を同時に最大限向上させることは困難である。この問題の解決策として、デジタル波形処理による信号分解法を考案し、現在回路の試作段階である。デジタル回路導入により解像度と感度ともに大幅に向上したイメージングが可能になるであろう。

### 5.3 画像再構成法の高度化

前述したコンプトンカメラの原理によって求められる円錐面を多数のイベントについて重ね合わせた画像を単純逆投影画像と呼ぶが、実際に単純逆投影画像を生成してみると、元の線源分布像に「ボケ」を重ね合わせたような画像が得られる。そこで、この単純逆投影画像生成のモデルとして次の積分方程式を適用する。

$$s(x) = \int p(x, x') g(x') dx'$$

ここで、 $x$  および  $x'$  は三次元の位置座標を表し、 $s(x)$ 、 $p(x, x')$  および  $g(x')$  はそれぞれ単純逆投影画像、「ボケ」、元の線源分布画像である。「ボケ」は点広がり関数 (point spread function : PSF) で表すことができ、元の線源分布はこの積分方程式を  $g$  について解析的または反復計算的に解くことによって再構成される<sup>6)13)</sup>。図 2、図 5a に示した GREI イメージング像は、位置に依存しない簡易的な二次元の PSF を用いた二次元再構成画像である。

実際には PSF は三次元分布を持ち、また線源の位置によって測定可能な  $\gamma$  線の入射角度やコンプトン散乱角が変化するため、一般に PSF は線源の位置によって変化する。このため正確な元の三次元線源分布を得るには、位置依存型の三次元 PSF を実装する必要がある。しかし、再構成する三次元空間のあらゆる位置における PSF をそのまま実装するとデータサイズが膨大になり、現実的ではない。そこで、少数の PSF からその間の位置の PSF を計算的に補間する離散フーリエ変換を

利用した位置依存 PSF 導出法を開発し、高精度な三次元分布像をより現実的に得ることが可能となった。図 5b に位置依存型 PSF を適用した三次元画像再構成像を示す。さらに画質を向上させることは今後の課題であるが、それぞれの薬剤に特徴的な分布の違いを三次元的に観察することが可能となったことが分かる。

#### 5.4 アレイ型コンプトンカメラの開発

前述のとおり、コンプトンカメラは機械的コリメーターを用いないため、コリメーションによる感度低下がなく、1 方向からの固定撮像でも多方向へ投影した三次元分布の情報を得ることができる。しかし、当然ながら複数の検出器を撮像対象の周囲に配置し多方向から撮像することで、感度が増加し、より広範囲の方向への投影情報を得ることができると考えられる。これは単純に複数の GREI での画像を加算したものだけではなく、複数の検出器の組み合わせによるコンプトン散乱事象の検出を行うことでより大きな感度増加が見込まれる。そこで筆者らは、現有のプロトタイプ GREI を 2 台組み合わせたアレイ型コンプトンカメラの開発に着手した。モンテカルロシミュレーションの結果、線源位置の深さ方向の分解能と検出感度の向上が見込まれている。

#### 6 複数分子イメージング用プローブの開発

このように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開発は順調に進められている。しかし一方で、複数分子の利用を念頭に置いた新しいコンセプトのプローブ開発を行うことで、複数分子同時イメージングの有用性を明らかにしていくことも重要である。プローブ開発は装置開発と同時に並行的に進める必要がある

が、開発途上の装置でプローブの機能評価を十分行うのは困難である。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、複数分子イメージング用プローブへ転換することが望ましい。プロトタイプ GREI に適した条件として、長時間撮像に耐える長い生物学的半減期、より少ないイベント数で検出可能な局所集積性が挙げられる。そこで筆者らは、比較的長い物理的半減期を持つポジトロン放出金属核種  $^{64}\text{Cu}$  によって標識した生体高分子プローブと、動物用 PET 装置を用いたプローブ探索を進めている。標識には様々な金属核種標識に利用可能な 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid (DOTA) をキレーターとして採用しており、PET イメージングの後標識核種を他の  $\gamma$  線放出核種に変えることで複数分子イメージング用プローブ化が可能となる。ここで、最近のプローブ探索において行った抗体プローブによる担がんマウスイメージング結果を一つ紹介したい。上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 高発現 A4314 細胞株を用いて担がんマウスを作成し、抗 EGFR 抗体である cetuximab を  $^{64}\text{Cu}$  で標識した  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-cetuximab を投与して実験を行った。また対象群として標識していない  $^{64}\text{CuCl}_2$  を投与して同様に撮像した。図 7 は 23 時間後から 30 分間の PET イメージング像と 24 時間後から 12 時間の GREI イメージング像の比較である。同一個体を用いて、PET と GREI 両方で同様の腫瘍集積をイメージングすることに成功した。抗体医薬は悪性腫瘍の分子標的治療などに用いられるが、その適応の判断は難しく、抗原の発現を非侵襲的に検査可能な評価系が求められている。複数分子同時腫瘍イメージングは、非侵襲的に、複数の

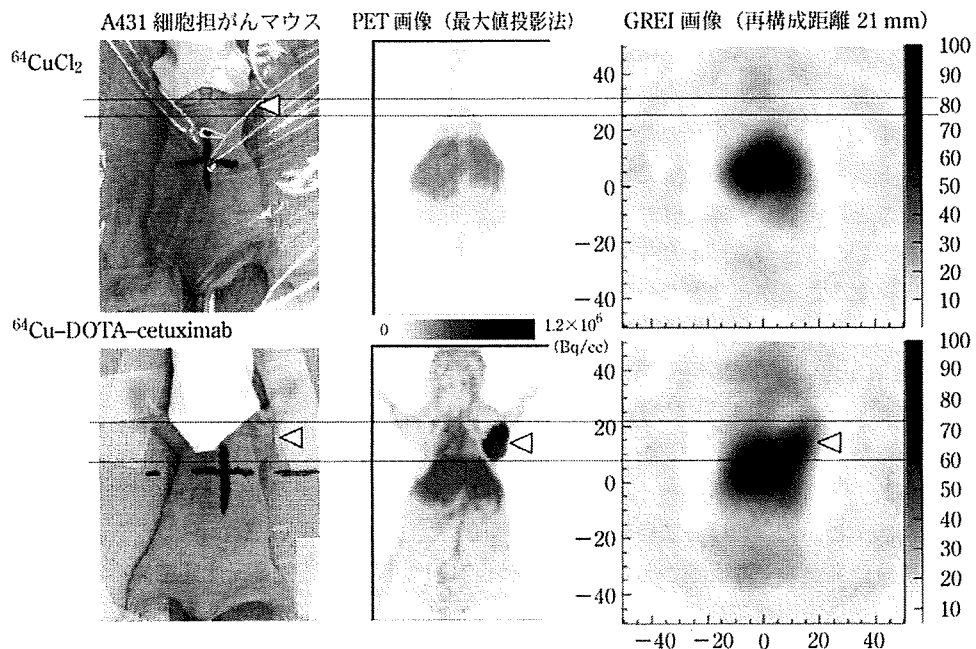


図 7 同一個体による PET および GREI による担がんマウスイメージング

抗原について一度に評価可能であり、有効な診断情報となる可能性がある。

## 7 わが国における医療用コンプトンカメラ開発

ここまで、筆者らの開発している GREI について述べてきたが、冒頭で触れたようにわが国では医療用コンプトンカメラの開発研究において世界をリードしている。以下に、わが国における他のコンプトンカメラ開発について紹介する。宇宙航空研究開発機構の高橋らは、GREI 同様に高いエネルギー分解能を持つ Si 検出器と CdTe 検出器を組み合わせた Si/CdTe コンプトンカメラを開発している<sup>14)</sup>。この Si/CdTe コンプトンカメラは宇宙  $\gamma$  線の観測を目的に、Si や CdTe 半導体素子を数十層に積層した半導体多層コンプトンカメラとして開発されてきた。80~662 keV の  $\gamma$  線撮像に成功しており、Si と  $\gamma$  線の相互作用生起確率から、プロトタイプ GREI に比べ低エネルギー  $\gamma$  線の撮像に適しており、SPECT 用核種の撮像も可能である。現在、高橋らと筆者らはこの Si/CdTe コンプトンカメラによる小動物を用いた複数分子同時イメージングの実現を目指し共同研究を進めており、臨床や基礎医学研究で利用可能な Si/CdTe コンプトンカメラの開発を行っている。Si/CdTe コンプトンカメラは Ge 半導体検出器ほど低温度の冷却を必要とせず、センチネルリンパ腫などの術中モニタリングに応用可能なコンパクトサイズであり、高い検出効率を有している。GREI に比較して低価格なポータブルタイプの複数分子同時イメージング装置として期待されている。

一方、京都大学の谷森らは、コンプトンカメラの原理をガス増幅粒子検出器に応用した電子飛跡検出型コンプトンカメラの開発を行っている<sup>15)</sup>。谷森らも宇宙  $\gamma$  線観測用装置として開発を進めつつ、医療用のコンプトンカメラとしての開発も進めている。この検出器の大きな特徴は、1 段目の検出器であるガス増幅粒子検出器内で生じたコンプトン散乱で、 $\gamma$  線と衝突した散乱電子の飛跡を測定することにより、 $\gamma$  線入射方向を推定可能とすることである。このことから、より少ないイベント数で線源分布を描出することが可能となっている。また、ガス検出器のため半導体検出器より安価に大型化可能な利点がある。エネルギー分解能、感度について問題点が残っているものの、GREI や Si/CdTe コンプトンカメラと相補的な複数分子同時イメージング装置となることが予想される。

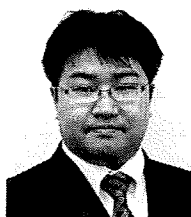
現在筆者らは、わが国におけるこれら複数分子同時イメージング装置開発グループと連携し、コンソーシアム化による研究の推進を図っている。

## 8 今後の展望

以上のように、コンプトンカメラ方式を採用した装置開発によって複数分子同時イメージングの実現は間近と言える。今後様々な疾患関連分子のプロープ開発を進めることにより、がんと炎症の区別、移植・再生医療における成功の判定など日常臨床における重要な診断基準のモニタリングに有用なツールとして、複数分子同時イメージングの果たす役割は大きいと考えられる。筆者らの開発している GREI が、近い将来、日本発の新しい診断装置として実用化されることを期待している。

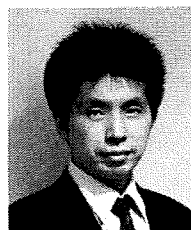
## 文 献

- 1) S. Ambe, S. Y. Chen, Y. Ohkubo, Y. Kobayashi, M. Iwamoto, M. Yanokura, F. Ambe: *Chem. Lett.*, **1991**, 149.
- 2) S. Ambe, S. Y. Chen, Y. Ohkubo, Y. Kobayashi, M. Iwamoto, M. Yanokura, F. Ambe: *Anal. Sci.*, **7**, 317 (1991).
- 3) 榎本秀一: *Biomed. Res. Trace Elements*, **12**, 71 (2001).
- 4) Y. Gono, T. Morikawa, T. Kishida, K. Morita, A. Odahara, E. Ideguchi, T. Murakami, M. Oshima, M. Sugawara, H. Kusakari, H. Kumagai, H. Tsuchida, M. Ogawa, M. Kidera, M. Shibata, K. Miyazaki, S. Mitarai, Y. H. Zhang, A. Ferragut, G. H. Liu, Y. Hatsukawa, J. C. Kim, S. A. Shin,



金山洋介 (Yousuke KANAYAMA)

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 (〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-3)。金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程修了。博士 (保健学)。〈現在の研究テーマ〉複数分子同時イメージング法の開発とプロープ探索。〈趣味〉映画鑑賞。  
E-mail: ykana@riken.jp



本村信治 (Shinji MOTOMURA)

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 (〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-3)。九州大学大学院理学研究科博士後期課程単位取得退学。博士 (理学)。〈現在の研究テーマ〉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の実現。〈趣味〉車・バイク。  
E-mail: motomura@riken.jp



榎本秀一 (Shuichi ENOMOTO)

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 (〒700-8530 岡山市北区津島中 1-1-1)。及び理化学研究所兼務。北海道大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。薬学博士。〈現在の研究テーマ〉マルチトレーサー法、複数分子同時イメージング、プロープ創薬、メタロミクス研究。〈主な著書〉“生命元素の事典”(分担執筆)(オーム社)。〈趣味〉ゴルフ、乗馬。  
E-mail: senomoto@pharm.okayama-u.ac.jp または semo@riken.jp

- M. Ishihara : *Nucl. Phys. A*, **588**, 241c (1995).
- 5) S. Motomura, Y. Yang, Y. Gono, S. Enomoto, Y. Yano, K. Asahi : *RIKEN Review*, **35**, 116 (2001).
  - 6) S. Motomura, S. Enomoto, H. Haba, K. Igarashi, Y. Gono, Y. Yano : *IEEE Transact Nucl. Sci.*, **54**(3), 710 (2007).
  - 7) V. Schönfelder, A. Hirner, K. Schneider : *Nucl. Instr. Methods*, **107**, 385 (1973).
  - 8) R. W. Todd, J. M. Nightingale, D. B. Everett : *Nature*, **251**, 132 (1974).
  - 9) S. Motomura, Y. Kanayama, H. Haba, Y. Watanabe, S. Enomoto : *J. Anal. At. Spectrom.*, **23**, 1089 (2008).
  - 10) A. Takeda, H. Tamano, S. Enomoto, N. Oku, : *Cancer Res.*, **61**, 5065 (2001).
  - 11) H. Tamano, R. Hirunuma, S. Enomoto, A. Takeda : *RIKEN Review*, **35**, 57 (2001).
  - 12) M. A. Deleplanque, I. Y. Lee, K. Vetter, G. J. Schmid, F. S. Stephens, R. M. Clark, R. M. Diamond, P. Fallon, A. O. Macchiavelli : *Nucl. Instr. Meth. A*, **430**, 292 (1999).
  - 13) R. C. Rohe, M. M. Sharfi, K. A. Kecevar, J. D. Valentine, C. Bonnerave : *IEEE Trans Nucl. Sci.*, **44**(6), 2477 (1997).
  - 14) S. Watanabe, S. Takeda, S. N. Ishikawa, H. Odaka, M. Ushio, T. Tanaka, K. Nakazawa, T. Takahashi, H. Tajima, Y. Fukazawa, Y. Kuroda, M. Onishi : *Nucl. Instr. Meth. A*, **579**, 871 (2007).
  - 15) S. Kabuki, K. Hattori, R. Kohara, E. Kunieda, A. Kubo, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nakahara, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, T. Shirahata, A. Takeda, T. Tanimori, K. Ueno : *Nucl. Instr. Meth. A*, **580**, 1031 (2007).



# Three-Dimensional Tomographic Imaging by Semiconductor Compton Camera GREI for Multiple Molecular Simultaneous Imaging

Shinji Motomura, Tomonori Fukuchi, Yousuke Kanayama, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto

**Abstract**—We have investigated the possibility of three-dimensional (3D) tomographic imaging by semiconductor Compton cameras that we have been developing for multiple molecular simultaneous imaging. As a significant feature of Compton cameras, multi-directional projection of the  $\gamma$ -ray source distribution can be obtained even by a fixed-angle imaging with a single Compton camera unit. We have already implemented a 3D tomographic image reconstruction method applicable for both single- and multiple-unit Compton cameras, and succeeded in 3D tomographic imaging with a single Compton camera unit. In order to enlarge the field of view and to obtain more accurate images, we are constructing an array of multiple semiconductor Compton camera units.

## I. INTRODUCTION

RECENT progress in life science research seems to be beginning to cause a demand for simultaneous imaging analysis of multiple molecular targets in medical diagnosis. Innovations in DNA analysis technology enabled genome-wide association study (GWAS), which revealed that various common diseases, including cancer and metabolic diseases, are multifactorial diseases that are related to genetic polymorphism. Integrated omics in system biology would unveil the molecular pathogenic mechanism of the common diseases.

If we can apply multiple molecular simultaneous imaging (MMSI) for these results, exceedingly accurate and early diagnosis would be realized. GREI [1,2], which is a semiconductor Compton camera, is a promising  $\gamma$ -ray imager being developed for MMSI. It is composed of two double-sided orthogonal-strip germanium detectors arranged in parallel, and the excellent energy resolution and wide energy range allow simultaneous imaging of different molecular probes labeled with different radionuclides. Furthermore, since Compton cameras need no mechanical collimators, there is no loss of  $\gamma$  rays caused by the collimation, and multidirectional projection of the  $\gamma$ -ray source distribution can be obtained even by a fixed-angle imaging with a single Compton camera. Thus, multiple molecular imaging is a natural application of GREI. Among our R&D activities, this

paper focuses on three-dimensional tomographic imaging by GREI.

## II. 3D TOMOGRAPHIC IMAGING BY GREI

In order to obtain accurate 3D distribution of molecular probes in an intact animal or human body, we need to construct tomographic images for each molecular probe. We have already implemented a 3D tomographic image reconstruction method applicable for both single- and multiple-head Compton cameras that is based on the simple backprojection-deconvolution scheme. With this scheme, the 3D tomographic image reconstruction comes down to the problem of deconvolution of point-spread function (PSF).

In order to obtain accurate 3D tomographic images with this method, we have implemented 3D PSF that is dependent on the  $\gamma$ -ray source position. The problem was that the naive implementation of the PSF results in a huge size matrix that is hard to implement. Thus we have conceived a dynamic PSF generation method, in which the PSF for each source position is calculated by interpolation of the small number of predefined PSFs (Fig. 1). This method allows us to obtain accurate 3D reconstructed images even for an image matrix of a practical size.

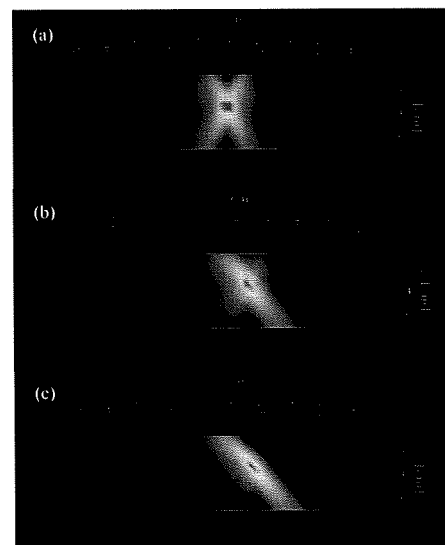


Fig. 1. Position-dependent point-spread functions (PSFs). (a) PSF at  $x=0$  cm; (b) PSF at  $x=1.2$  cm calculated from (a) and (c); (c) PSF at  $x=2.0$  cm.

S. Motomura, T. Fukuchi, Y. Kanayama, H. Haba, and S. Enomoto are with Metallomics Imaging Research Unit, RIKEN Center for Molecular Imaging, 6-7-3 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan (e-mail: motomura@riken.jp).

Y. Watanabe is with Molecular Probe Dynamics Laboratory, RIKEN Center for Molecular Imaging, 6-7-3 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan.

### III. RESULTS OF 3D TOMOGRAPHIC IMAGING BY SINGLE-HEAD GREI

In order to confirm the 3D tomographic imaging capability by a single-head GREI, we have performed an imaging experiment with a point-like  $^{65}\text{Zn}$   $\gamma$ -ray source that emits 1115.5 keV  $\gamma$  ray. The source had a columnar shape with diameter and height of 1 mm. Two measurements were performed with the source location of 15 mm and 69 mm away from the detector, respectively. The photopeak counts of  $2 \times 10^5$  were used for the image reconstruction for each measurement. Fig. 2 shows the results of the imaging experiment. We have succeeded in constructing the 3D images of the point source, and obtained full width at half maximum (FWHM) in XY- and Z-direction of 4 mm and 5 mm for 15-mm away location, and 5 mm and 8 mm for 69-mm away location, respectively.

We applied our 3D tomographic image reconstruction method to the experimental data that was described in [1]. Three radioactively labeled tracers of Iodinated ( $^{131}\text{I}$ ) methylnorcholestenol,  $^{85}\text{SrCl}_2$ , and  $^{65}\text{ZnCl}_2$  were simultaneously administered to a male normal mouse at 8 weeks of age. The mouse had been alive during the imaging experiment.

Fig. 3 shows the results of the 3D tomographic image reconstruction. We were able to visualize the characteristic distribution of each tracers, that is, iodinated ( $^{131}\text{I}$ ) methylnorcholestenol,  $^{85}\text{SrCl}_2$ , and  $^{65}\text{ZnCl}_2$  accumulated in the adrenal glands, bones, and liver, respectively, and also able to construct hybrid 3D tomographic image that showed the correlation among the tracers.

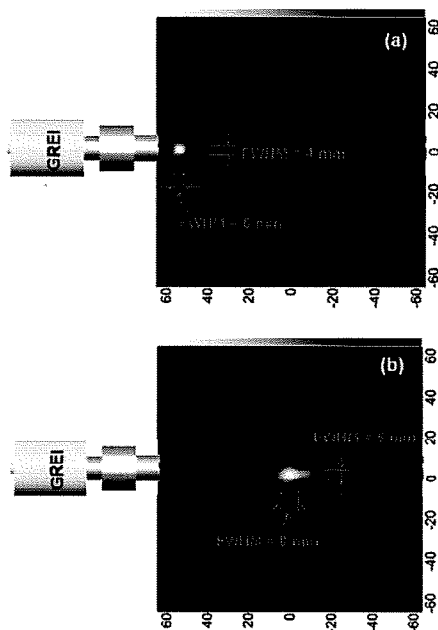


Fig. 2. Maximum intensity projection (MIP) images of the experimental results. The source was located at (a) 15 mm and (b) 69 mm away from the detector. No intensity thresholds were applied in the images.

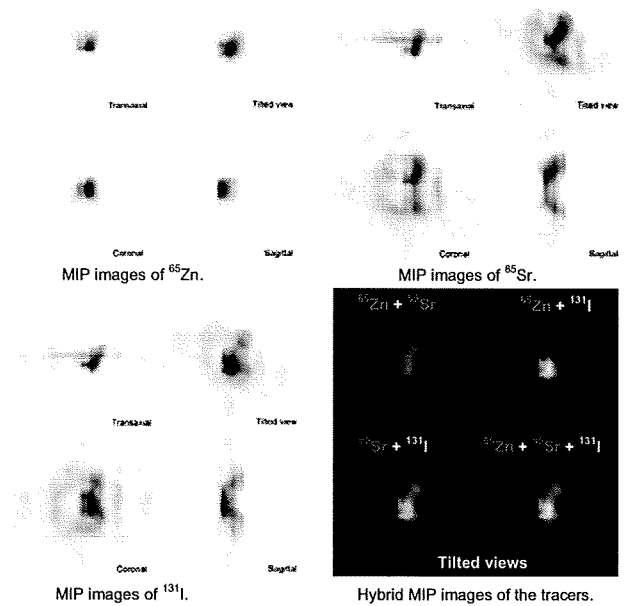


Fig. 3. Results of 3D tomographic image reconstruction. No intensity thresholds were applied in the images

### IV. PERFORMANCE CONSIDERATION OF DOUBLE-HEAD GREI

We are constructing an array of multiple semiconductor Compton camera units to enlarge the field of view and to obtain more accurate 3D tomographic images. We have evaluated the effect of adding a Compton camera unit by Monte Carlo simulation (Fig. 4). In the simulation, the photopeak counts of  $2 \times 10^5$  per each camera head were used for the image reconstruction. The results revealed that the response function in Z direction improves to the same value as in X direction if the Compton camera units are positioned in perpendicular direction with respect to the source position. We are expecting FWHM of 1 mm in all directions, once we have constructed a fully-functioning GREI apparatus.

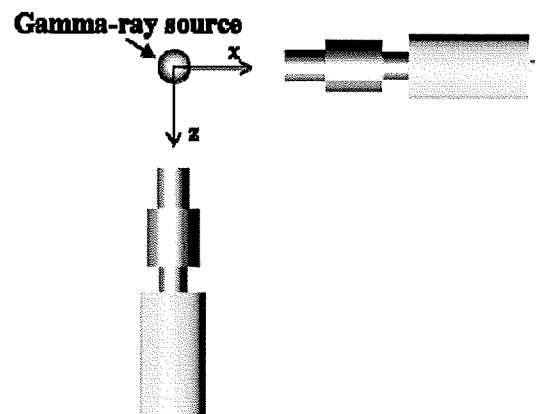


Fig. 4. Two semiconductor Compton camera units positioned in perpendicular direction with respect to the source position.

## V. SUMMARY

We are pursuing R&D of multiple molecular simultaneous imaging that is an innovative extension of nuclear medical molecular imaging. We have implemented a 3D tomographic image reconstruction method applicable for both single- and multiple-head GREI. In order to enlarge the field of view and to obtain more accurate 3D images, we are constructing a multiple-head GREI system.

## ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by Molecular Imaging Research Program of Japan's Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Grants-in-aid for Scientific Research of Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare, and R&D project of Molecule Imaging Equipment for Malignant Tumor Therapy Support of New Energy and Industrial Technology Development Organization.

## REFERENCES

- [1] 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. Spect.* **23**, pp. 1089-1092, 2008.
- [2] Shinji Motomura, Shuichi Enomoto, Hiromitsu Haba, Kaori Igarashi, Yasuyuki Gono, and Yasushige Yano, "Gamma-Ray Compton Imaging of Multitracer in Biological Samples Using Strip Germanium Telescope," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, **54**, pp. 710-717, 2007.

# 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<sup>1</sup> 榎本秀一<sup>1, 2</sup>

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

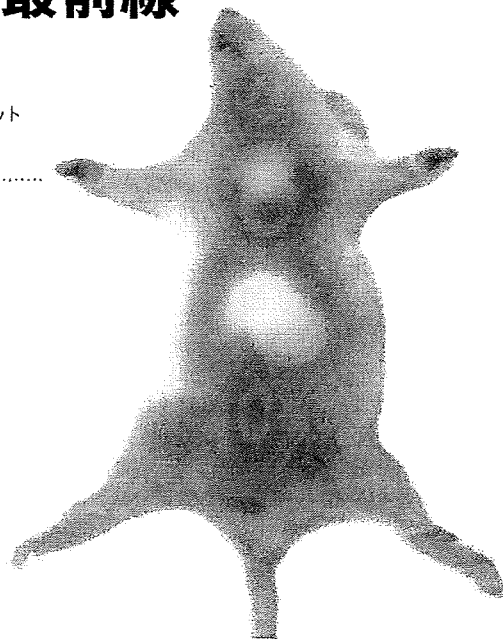
いま日本は、医療用コンプトンカメラの開発で  
世界をリードしている。

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、

なぜ、いま、コンプトンカメラが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、

「Evidence-based Medicine (科学的根拠にもとづく医療)」をめざす、  
その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<sup>\*1</sup>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」<sup>\*2</sup>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・疾患診断研究はいま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)<sup>\*3</sup>では、一つの波長(エネルギー)の $\gamma$ 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 $\gamma$ 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、 $\gamma$ 線の撮像のために機械的なコリメータ<sup>\*4</sup>を必要とする単光子放射断層撮像 (SPECT, single photon emission computed tomography)<sup>\*5</sup>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。着目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日付薬食審査発第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。