

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（分担）研究報告書

PET装置の臨床試験

研究分担者 百瀬 敏光 東京大学・准教授<sup>1)</sup>

研究協力者 藤原 健太郎<sup>1)</sup>、高橋 美和子<sup>1)</sup>、古山 桂太郎<sup>1)</sup>、北田 孝幸<sup>1)</sup>

1) 東京大学大学院 医学系研究科 放射線医学講座

要旨

ウェアラブルPETは、非侵襲的に動脈血液中の放射能を計測し、脳血流量などの生理学的に重要な指標を、無侵襲で計測するためのツールとして期待される。

本年度は、ウェアラブルPETの定量性評価用に「腕血管ファントム」を作製した。さらに、高分解能の小動物用PET装置INVEONによる腕血管ファントムの撮像実験を実施し、評価を行った。PETの画質等の性能評価では、放射性同位元素（RI）を封入したファントムが用いられる。人体ファントムや小動物用PET性能評価ファントムは統一規格が存在するが、腕や血管のファントムは製作報告がなく、統一規格は存在しない。そのため、ウェアラブルPETの性能評価のため、腕血管ファントムを製作した。腕血管ファントムは、橈骨動脈（2mm径）、尺骨動脈（3mm径）、筋肉、骨の4領域に分けられる。動脈部分と筋肉部分は異なる濃度のRI溶液を封入することが可能である。放射線のファントムへの吸収を避けるため、ファントム本体はアクリル樹脂で作製した。腕血管ファントムの試験として、小動物用PET装置・INVEONによる撮像実験を実施した。INVEONはマウス等の小動物を対象としたPET装置であり、FWHM=1.6mmという高い空間分解能を有することから、ウェアラブルPETの比較対象として妥当であると思われる。

INVEONの撮像により、腕血管ファントムの血管部分と筋肉部分の描出されていることを確認した。このことから、腕血管ファントムがウェアラブルPETの性能評価に使用可能であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究のゴールは、試作されたPET装置を用いて臨床試験を実施し、薬事申請につなげることである。本年度は、ウェアラブルPETの定量性評価用に「腕血管ファントム」を作製した。さらに、高分解能の小動物用PET装置INVEONによる腕血管ファントムの撮像実験を実施し、評価を行った。前腕を模した腕血管ファントムを設計し、伊藤樹脂製作所に製作を依頼した。腕血管ファントムの試験として、小動物用PET装置・

INVEONによる撮像実験を実施した。血管部分に32kBq/ml、筋肉部分に8kBq/mlの18F-FDGを封入し、8時間のPET撮像を行った。2D-FBP法により画像を再構成し、画像解析ソフトPMODにて解析を行った。

B. 研究方法

前腕を模した腕血管ファントムを設計し、伊藤樹脂製作所に製作を依頼した。腕血管ファントムの試験として、小動物用PET装置・INVEONによる撮像実験を実施した。血管部分に32kBq/ml、筋肉部分に8kBq/mlの18F-FDGを封入し、8時間のPET撮像を行った。2D-FBP法により画像を再構成し、画像解析ソフトPMODにて解析を行った。

## C. 研究結果

今年度はウェアラブルPETの画質および定量性の評価を行うため、腕血管ファントムを作製し、小動物用PET-CTによる撮像実験を行った。PETの画質等の性能評価では、放射性同位元素 (RI) を封入したファントムが用いられる。人体ファントムや小動物用PET性能評価ファントムは統一規格が存在するが、腕や血管のファントムは製作報告がなく、統一規格は存在しない。そのため、ウェアラブルPETの性能評価のため、腕血管ファントムを作製した。腕血管ファントムは、橈骨動脈 (2mm径)、尺骨動脈 (3mm径)、筋肉、骨の4領域に分けられる (図1)。動脈部分と筋肉部分は異なる濃度のRI溶液を封入することが可能である。

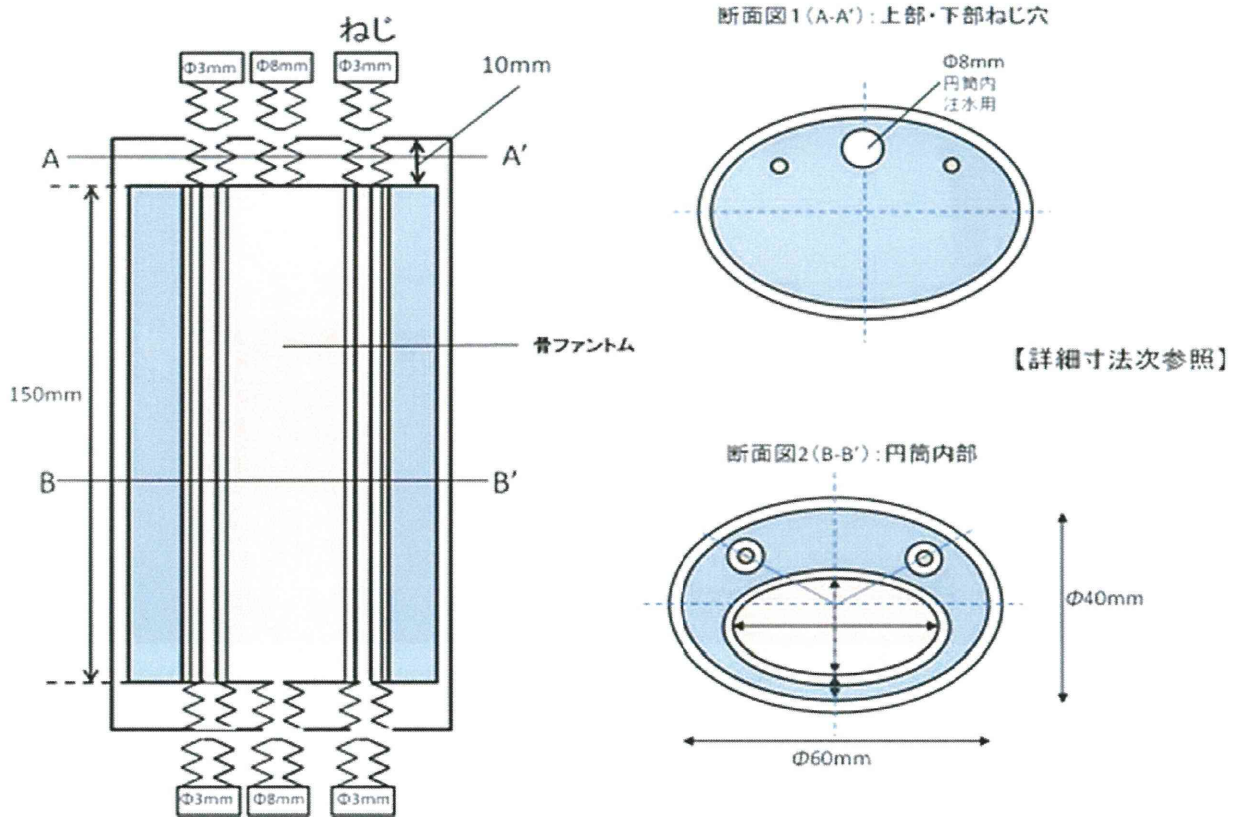


図1. 腕血管ファントム設計図

放射線のファントムへの吸収を避けるため、ファントム本体はアクリル樹脂で作製した(図2)。



図2. 腕血管ファントム写真

腕血管ファントムの試験として、小動物用PET装置・INVEONによる撮像実験を実施した。INVEONはマウス等の小動物を対象としたPET装置であり、FWHM=1.6mmという高い空間分解能を有することから、ウエアラブルPETの比較対象として妥当であると思われる。

INVEONの撮像により、腕血管ファントムの血管部分と筋肉部分の描出されていることを確認した(図3)。このことから、腕血管ファントムがウエアラブルPETの性能評価に使用可能であることが示唆された。



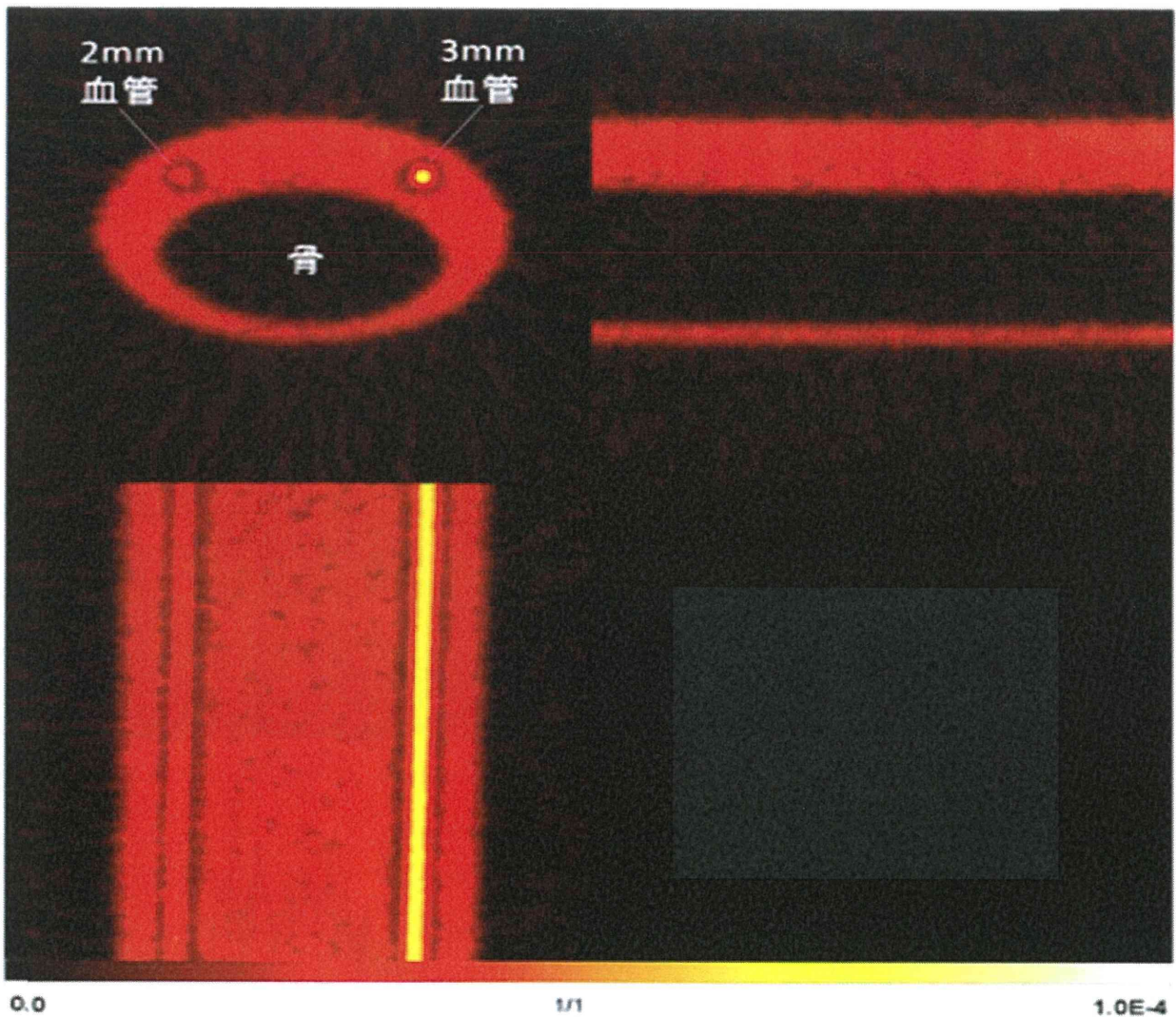


図3. 腕血管ファントムの $^{18}\text{F}$ -FDG PET画像  
血管部分と筋肉部分が明瞭に描出された。

しかし、2mm径血管部分は3mm径血管部分よりも弱く描出されており、profile curveでも2mm径血管は3mm径血管よりも放射能が過小評価されていることが示された（図4）。

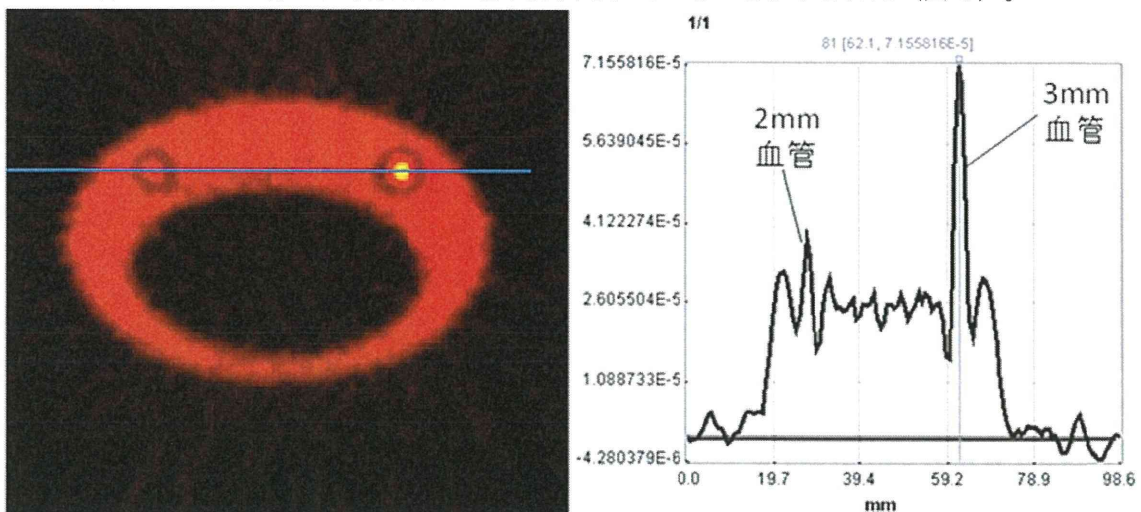
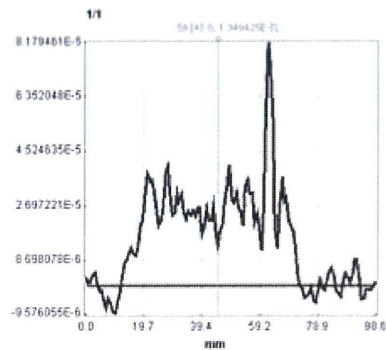
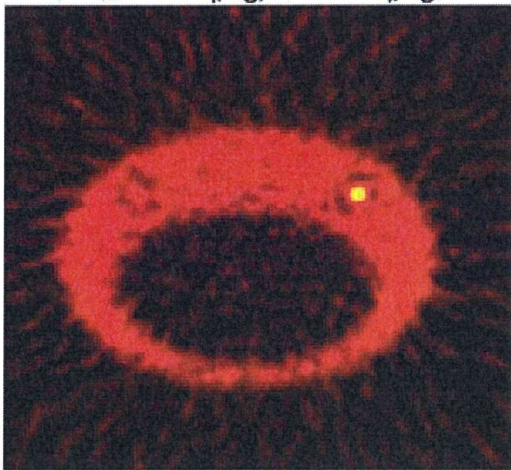


図4. 血管部分profile curve 左図青線部分の放射能をプロット

また、血管部分と筋肉部分の放射能濃度比は血管：筋肉=4：1として調整されているが、profile curveでは3mm径血管：筋肉=3：1程度であり、3mm径血管部分においても、放射能が過小評価されている可能性が示唆された。また、1時間および15分の収集時間ではノイズが乗ることが確認された（図5）。臨床においては短時間の撮像で十分なS/N比が得られることが重要である。このことから、ウェアラブルPETは小動物用PETを上回る高い感度が必要であることが示唆された。

1時間の再構成画像  
(血管16MBq/kg, BG 4MBq/kg)



15分の再構成画像  
(血管16MBq/kg, BG 4MBq/kg)

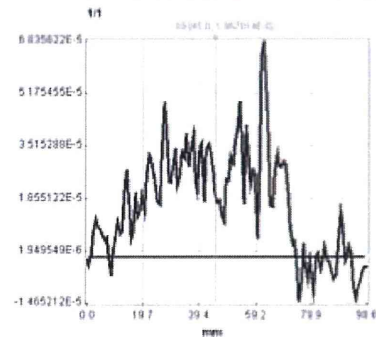
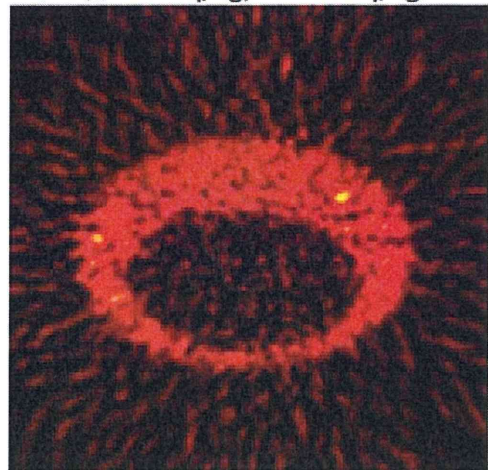




図5. 収集時間1時間および15分の試験画像の比較

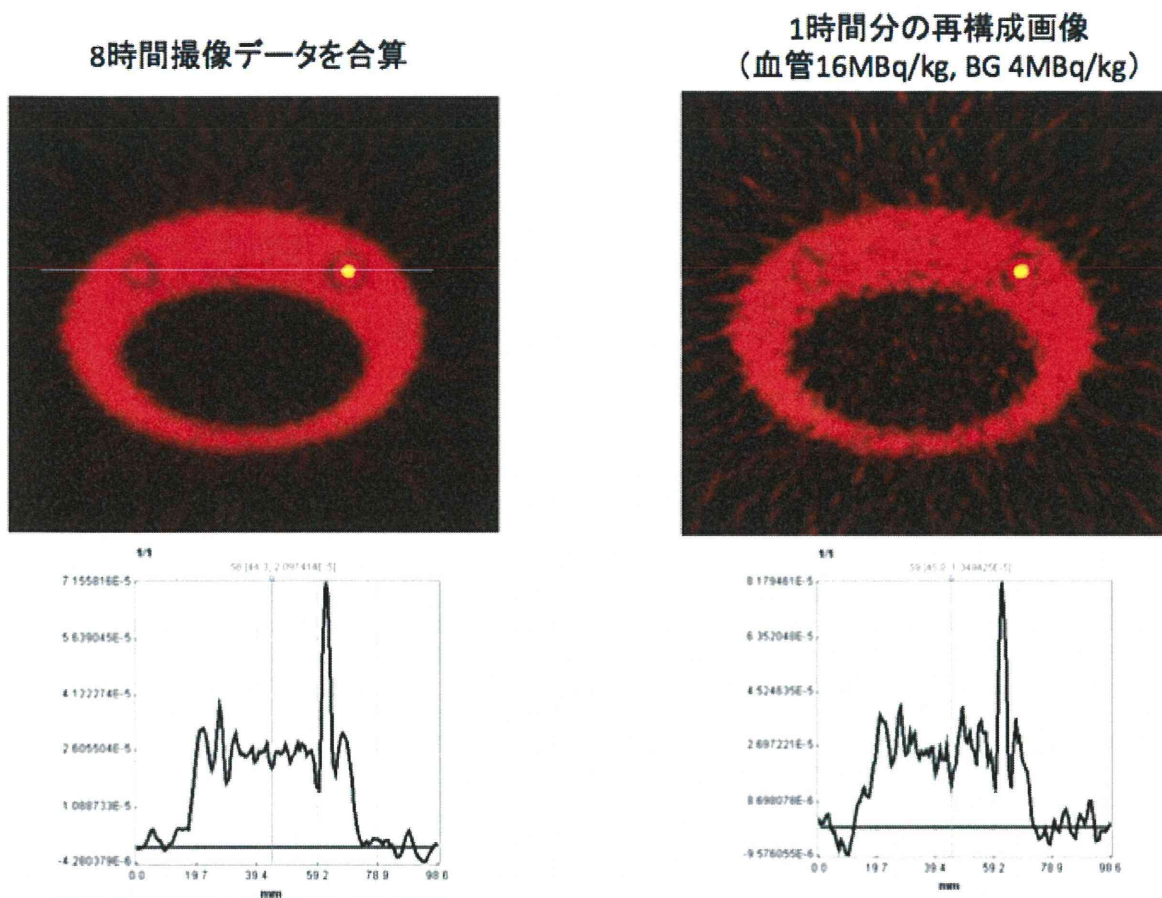


図6 8時間および1時間の間計測した試験画像の比較

本研究プロジェクトにおける最終目標は、試作されたPET装置を用いて臨床試験を実施し、薬事申請につなげることである。平成25年度(初年度)は、臨床試験をおこなう前段階として腕の血管を模したファントムを設計・制作し、その評価をおこなった。ファントムは、実際のヒトの前腕の動脈、静脈、筋肉および骨を想定したファントムをヒトにおける前腕部のX線CTおよびMR断層画像アトラスを参考にし、できるだけ実際の生体に近い模型を製作するため、制作担当者との会議を繰り返し、設計図を作成した。試作されたヒト前腕ファントムを用いて、ポジトロン核種であるF-18(半減期110分)で標識されたFDG溶液を、実際の血液中濃度レベル、筋肉内濃度レベルに希釈し、血管内部分、筋肉バックグラウンド部分に充填し、小動物用PET装置を用いて、計測をおこなった。小動物用PET装置は、東大病院で保有する計測部のリング径が120mm程度の小型PET装置で、本プロジェクトで製作する血管内RI計測用PET装置よりやや大きいリング径のもので、今後の試作PET装置の性能比較という観点で、もっとも適した比較対象といえる。

#### D. 考察

今回の試作前腕ファントムの小動物用PET装置を用いたイメージング実験から、市販のPET装置でのデータを手続き、今後の研究のデータベースとして活用できる状態となった。これらの結果をもとにして、平成26年度には、以下の項目を実施する予定である。

1. 血管ファントムおよびNEDOファントムを用いた小動物用PETでの評価および試作装置を用いた性能評価
2. 既存の臨床データから動脈血液中放射能の時間放射能曲線(TAC)の分析およびsimulation解析等
3. 臨床試験計画書の策定(PMSDとの事前相談)

1. では、さらに血管内のRI濃度を様々変化させて計測をおこない、実際の濃度と計測値との関係を詳細に調べる予定である。
2. では、実際に最初に計測をおこなうポジトロン核種0-15(半減期2分)標識0-15ガス吸入法における血液中RI濃度の経時変化データを分析し、ファントム実験を実施するとともに、実験データをもとにPMODデータ解析装置によるCBF値のsimulationを実施する予定である。
3. については平成26年度後半には、試作・開発されたPET装置を用いて、ファントム実験を実施し、そのデー

タをもとに臨床試験の実施計画書の作成にとりかかる。

平成26年度に、開発したウェアラブルPET装置のファントムでの評価を一通り終えることを目標とする。平成27年度は、0-15ガス吸入法における脳血流測定検査において、実際の動脈採血データと開発、PET装置による非侵襲的動脈血液中RI濃度測定によるデータを直接比較し、開発PET装置の安全性、有効性の評価を行う予定でいる。

## E. 結論

性能評価用のファントムとして、腕血管ファントムの有用性が示された一方、高分解能である小動物用PETでも放射能が過小評価されることが確認された。この結果は、2~3mm径の血管に分布する血液の放射能を評価するためには、小動物用PET以上の空間分解能が要求されることを示唆している。今後、放射能の定量的評価を行い、ウェアラブルPETに必要な感度および空間分解能の推定を行う予定である。

## F. 健康危険情報

特に該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Ito K, Mori E, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y ; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. Ann Nucl Med. 2013 Dec; 27 (10) : 898-906.
- (2) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. BMJ Open. 2013 Sep 10; 3 (9): e002870. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002870.
- (3) 高橋 美和子, 百瀬 敏光. 脳腫瘍核医学検査の現状. Clinical Neuroscience. 2013; 31 (10): 1132-1134.
- (4) 高橋 美和子, 百瀬 敏光, 門野 岳史, 古山 桂太郎, 大友 邦. 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向- 悪性黒色腫の検査・診断 画像診断 PET. 日本臨牀. 2013; 71: 278-281.
- (5) 百瀬 敏光. 神経伝達機能イメージング. Annual Review 神経2013 鈴木 則宏, 祖父江 元, 荒木 信夫, 他 編, 中外医学社: 50-62, 2013.
- (6) 百瀬 敏光. 物質使用障害の生物学 精神科治療学 第28巻増刊号. 星和書店: 27-30, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) 百瀬 敏光, 高橋 美和子, 相馬 努, 佐藤 友彦, 古山 桂太郎, 北田 孝幸, 藤原 健太郎, 小島 良紀, 荒井 拓也, 加藤 誠二, 大友 邦. C-11 PiB-PET動態画像を用いた脳内アミロイド蓄積量の全自動解析法の開発 第53回日本核医学会学術総会, 福岡2013年11月8日.
- 2) 高橋 美和子, 相馬 努, 古山 桂太郎, 加藤 誠二, 北田 孝幸, 藤原 健太郎, 大友 邦, 百瀬 敏光. 脳腫瘍におけるFDG、メチオニンPET画像を用いた自動算出法による病変/正常脳比の検証と悪性度との比較 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013年11月9日.
- 3) 相馬 努, 高橋 美和子, 古山 桂太郎, 加藤 誠二, 北田 孝幸, 藤原 健太郎, 大友 邦, 百瀬 敏光. 脳腫瘍におけるFDG、メチオニンPET画像を用いた病変/正常脳比の自動算出に関する基礎的検討 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013年11月9日.
- 4) 羽尾 暁人, 阿部 浩幸, 石浦 浩之, 池村 雅子, 森 壘, 百瀬 敏光, 後藤 順, 深山 正久, 辻 省次, 村山 繁雄. TDP-43 proteinopathyを伴った成人型Alexander病の72歳女性剖検例 第106回日本神経病理学会関東地方会, 東京, 2014年3月22日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

特許登録  
なし

### 特許出願

発明の名称 コンピュータプログラム、画像処理装置及び方法

特許出願番号 特願 2014-65609

特許出願日 2014年3月27日

発明者 百瀬 敏光、高橋 美和子、相馬 努

2. 実用新案登録  
特に該当なし
3. その他  
特に該当なし



厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（分担）研究報告書

PET装置開発、電子回路、放射線検出器開発に関する研究

研究分担者 島添 健次 東京大学・助教  
大野 雅史 東京大学・特任准教授

### A. 研究目的

PET装置開発、電子回路、放射線検出器開発に関する研究を行う。本年度は本PET装置開発の目的である500  $\mu\text{m}$ の分解能を有するPET装置の開発には新規の光センサアレイの開発が必要である。500  $\mu\text{m}$ 程度の分解能を持つ独立読出型の光センサアレイを世界で初めて開発する。同時にこの光センサアレイからの独立読出が可能な時間幅方式の多チャンネル集積回路の開発を行う。想定するPET装置はチャンネル数としては10000チャンネル程度が想定されるため、ASIC (Application Specific Integrated Circuit 特定用途向け専用集積回路)を使用することなく構築することができない。本研究においてはデジタル信号処理技術を用いて多チャンネルの並列信号処理が可能な時間幅 (Time over Threshold)方式を用いたシステムを構築する。本装置の開発によりサブミリメートルの分解能が達成可能であることを確認する。

### B. 研究方法

過去の研究より高分解能の実現にはピクセルの小型化および各ピクセル化された結晶からの個別読み出しが望ましいことがわかっている (図1)。サブミリメートルの空間分解能を実現するためには1 mm以下のサイズの結晶からの信号読み出しが可能な光検出器および個別読み出し方式の信号処理回路系が必要となる。500  $\mu\text{m}$ ピッチのピクセルを有する新規シリコンフォトマルの試作開発を行い、特性の評価を行う。また多チャンネルからの信号読み出し用に適した時間幅方式に基づく専用集積回路の試作開発評価を行う。加えてシリコンフォトマルおよびGAGG結晶アレーとの接合面における分解能の劣化を評価するため、GAGG結晶を既存のデジタルシリコンフォトマルと接着することにより保護面による光の分散を見積もる。

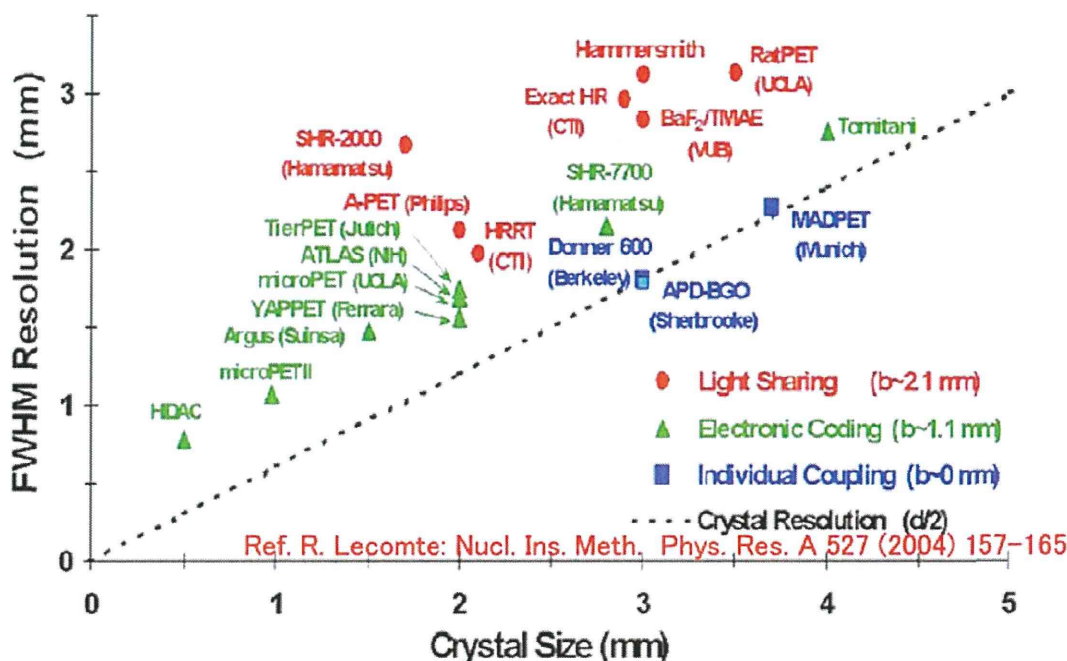


図1 結晶サイズおよび読み出し方式の空間分解能への影響 (R. Lecomteら) 個別読み出し (Individual Coupling)方式が他の方式に比較して優れている事がわかる。点線が理論的な分解能を示す線であり個別読み出し方式により達成可能である。

### C. 研究結果

#### ① 高分解能光センサピクセルアレイの開発

シリコンフォトマルは近年使用がすすんでいるPETに適した光検出器であり、各ピクセルが多数のガイガーモードAPDから構成される。PMTと比較して量子効率が高く動作電圧は20~80V程度と非常に低いがほぼ同等のゲインを有している。また半導体技術を用いて作製されているためコスト的にも有利であると考えられる。AP

Dと比較してもAPDの30-300程度のゲインと比較して高く、動作電圧も低い。SiPMは $10^5$ から $10^6$ 程度の高いゲインを有し、高速な応答を示すPETに適した光検出素子であるが現在のところ3mm角程度が主流であり高分解能化には限界が存在している。本研究では高分解能化に対応するため $500\mu\text{m}$ ピッチの分解能を持つ16チャンネル光センサアレイ (SiPM シリコンフォトマル) の試作開発を行った (図2)。各チャンネルは縁に配置された読出パッドより独立に読出が可能である。角ピクセルは676個のガイガーモードAPD (アバランシェフォトダイオード) のセル (サイズ:  $15\mu\text{m}\times 15\mu\text{m}$ ) から構成される。

また本光センサを $500\mu\text{m}$ 角のGAGG結晶と光学接合を行い、 $^{22}\text{Na}$ 線源に対する応答を確認した。

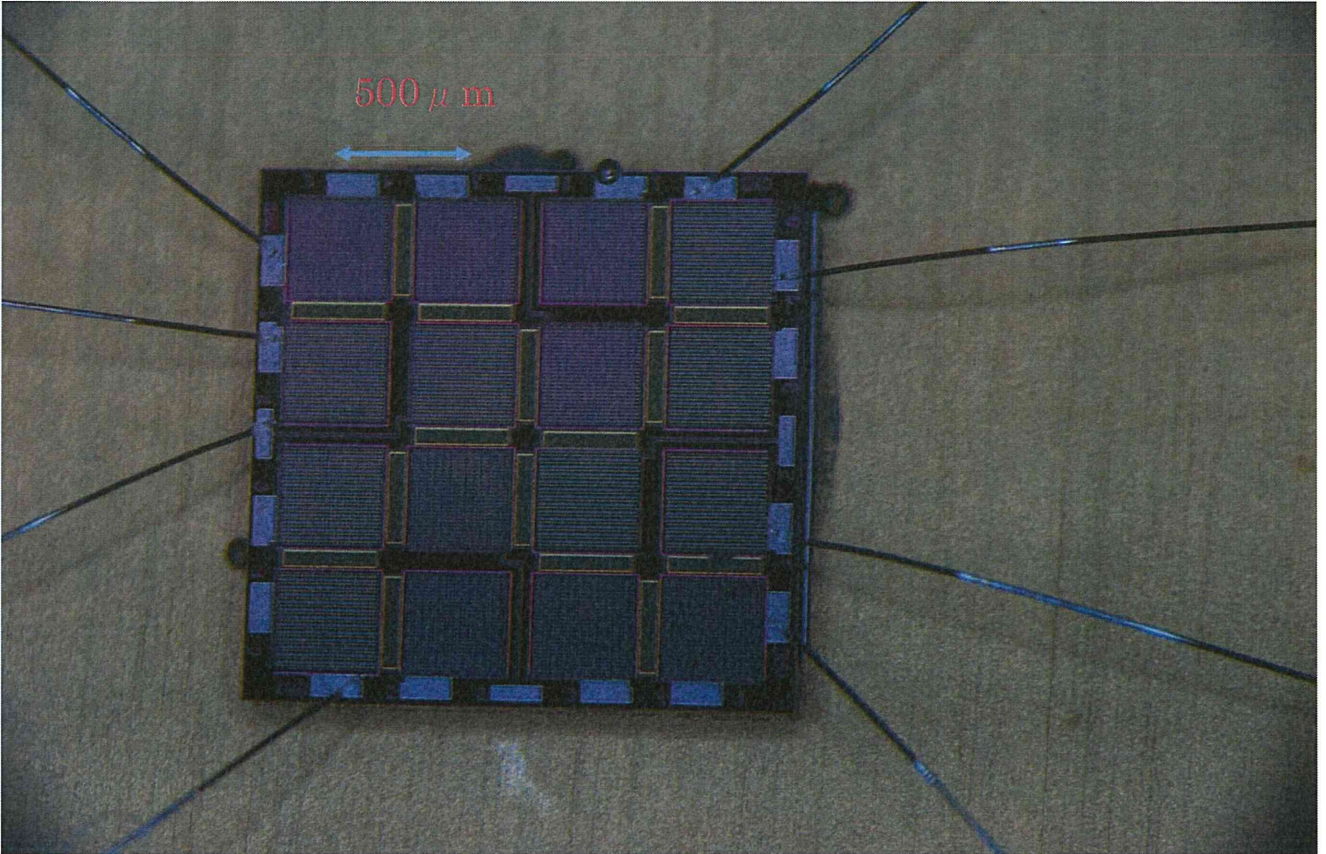


図2 試作した16チャンネルシリコンフォトマル ( $500\mu\text{m}$ ピッチ)

図3にシリコンフォトマル内のパターン図を示す、カソード側は共通で、デバイス内で接続されており、アノード側より独立に信号 (図中1~4) を読み出す構成としている。



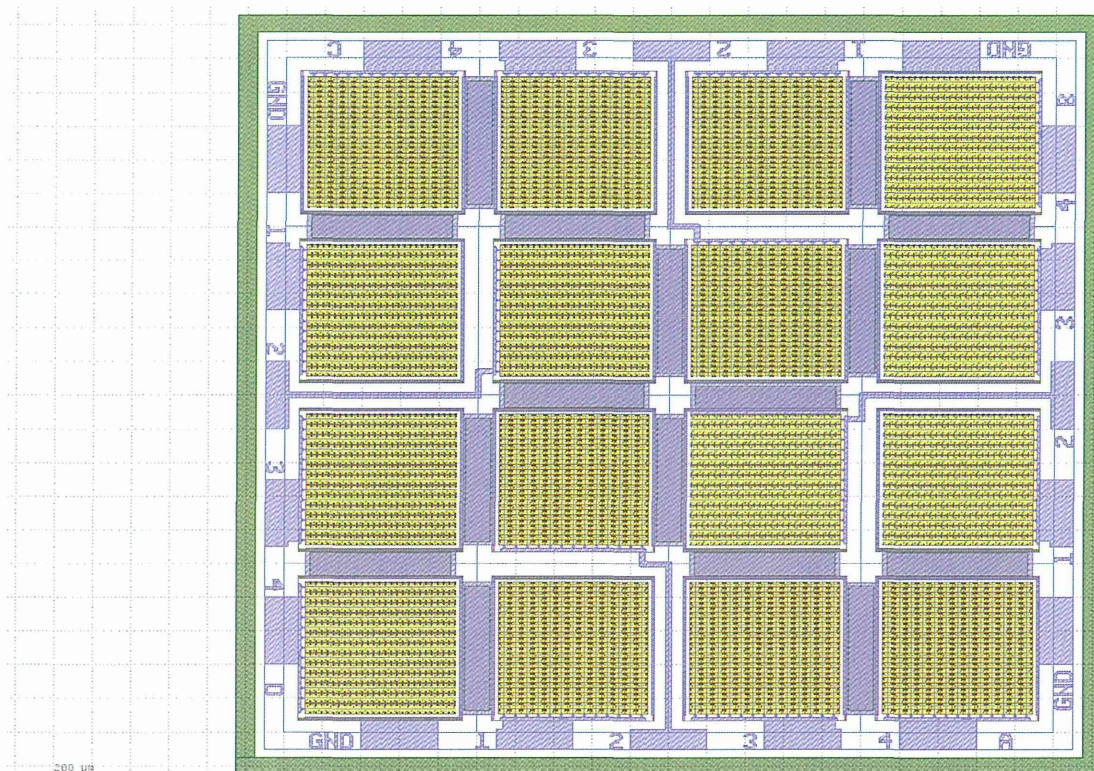


図3 試作したシリコンフォトマル内配線パターン

図4にピクセルの全セルに光を照射した時の応答を示す。信号強度としては120 mV程度の応答が得られており、正常に増幅動作していることが確認できた。一方で読出部分の長いボンディング接続により信号の反射が確認された。また動作不良のチャンネルが存在したため今後確認が必要である。また図4に波長に対する相対感度を示す。もっとも感度が高くなる波長は420 nmであるがGAGGシンチレータの発光波長である520nmに対しても8割程度と十分な感度を有していることが確認できた。

### Pulse Shape

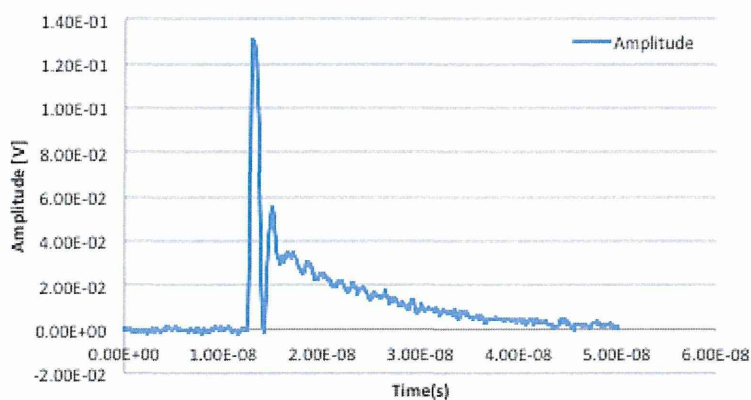




図4 シリコンフォトマルの1ピクセルから得られた信号の例

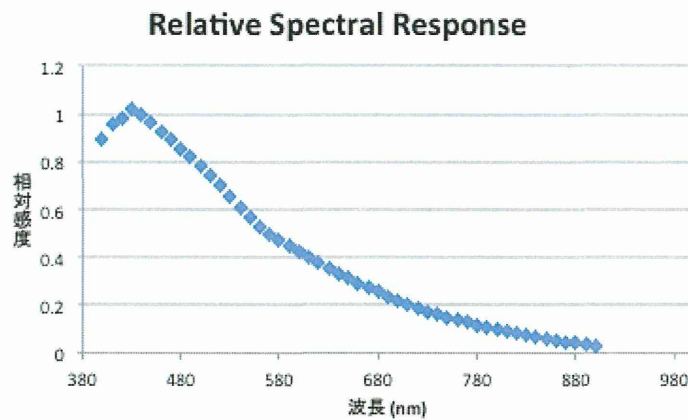


図5 開発したシリコンフォトマルの波長に対する相対感度（横軸：波長（nm）、縦軸：相対感度）

またバイアス入力電圧に対する（ブレイクダウン電圧=23V）ダークカウントの変化を図6に示す。28Vで50 kHz程度と低い値が達成されていることが確認できた。PET用の検出器として十分利用可能であることがわかる。

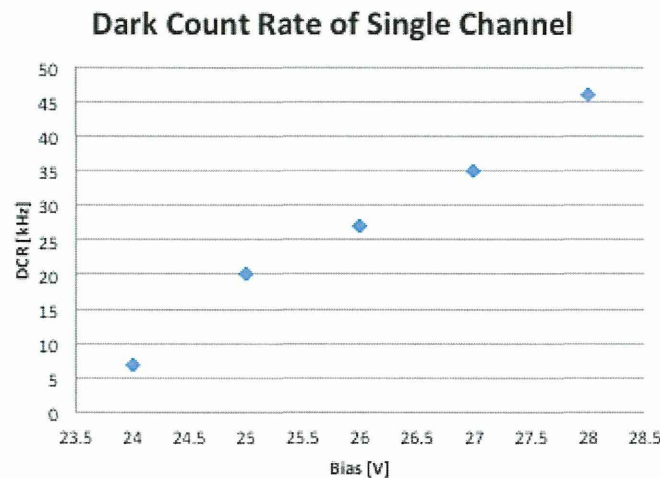


図6 バイアス電圧に対するダークカウントレート（DCR）kHz

また上記のデバイスの性能は以下のようなものであった。

ブレイクダウン電圧： 23.0 V

Single Photon Timing： 170 ps @ 3.7V over voltage

Signal Rise Time： 250 ps

ピーク波長感度： 420 nm

絶対感度（PDE）： 34 %（他デバイスからの計算値）

## ②マルチチャンネル読出用ToT-ASICの試作評価

想定するPET装置はチャンネル数としては10000チャンネル程度が想定されるため、ASIC (Application Specific Integrated Circuit)を使用することなく構築することが困難である。TSMC社の0.25  $\mu\text{m}$ のCMOSプロセスを用いてある閾値を超えた電流信号にたいしてエネルギーに対応したパルス幅を有するデジタルパルス outputsするASICの試作開発を行った。作製したASICは48チャンネルの電流比較型コンパレータで構成され、2.5 Vの動作電圧、3mW/chで動作する。チップサイズは2.5 mm×3.0 mmである。

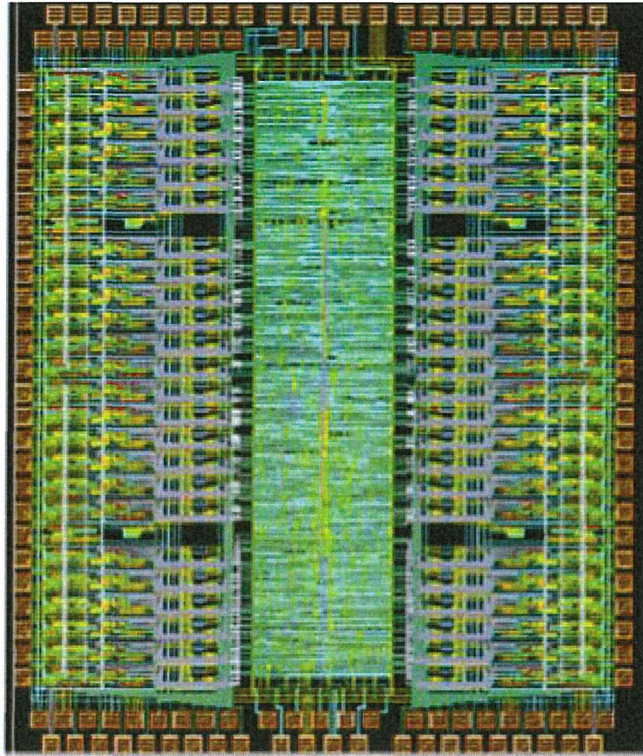


図7 48チャンネルSiPM用ASICチップ チップサイズ2.5mm x 3.0mm (左右に入力パッドおよびコンパレータを配置、中央に閾値調整のためのデジタル回路、DACが配置されている)

本試作のASICをSiPMと接続後動作確認を実施した。使用したSiPMはPM1150 (KETEK) で結晶はLYSO (2×2×5 mm)である。図8に $^{22}\text{Na}$ でのエネルギースペクトル (時間幅スペクトル) を示す。SiPMの非線形応答のため高エネルギー領域で飽和が見られているが511 keVのピークが明瞭に分離されており、ASICとして正しく動作していることが確認された。

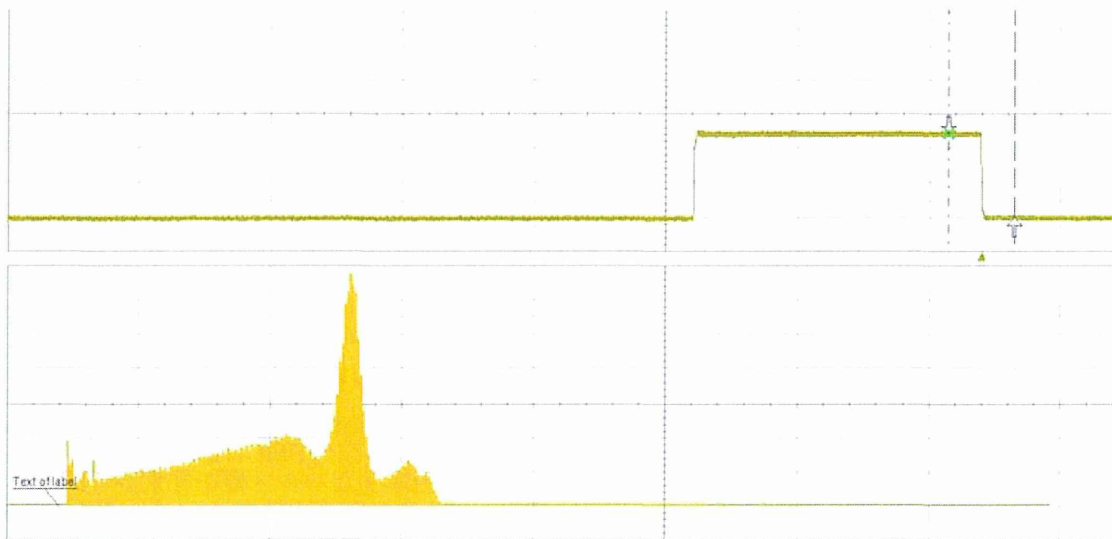


図8 観測されたTime over Threshold 出力と $^{22}\text{Na}$ に対するエネルギースペクトル (横軸は500ns/div、縦軸1 V/div)

## ① 保護面における光分散の検証

保護層における光分散の検証を行うため、2mmピッチのGAGGアレーをデジタルシリコンフォトマル上に配置しダークカウント（カウント）マップを取得した（図9）。センサの保護面は100 $\mu\text{m}$ のエポキシ層である。結晶の分離性を見ると2.56mm程度（図10参照）であり、この間で光の分散は280 $\mu\text{m}$ 程度存在することが示唆された。

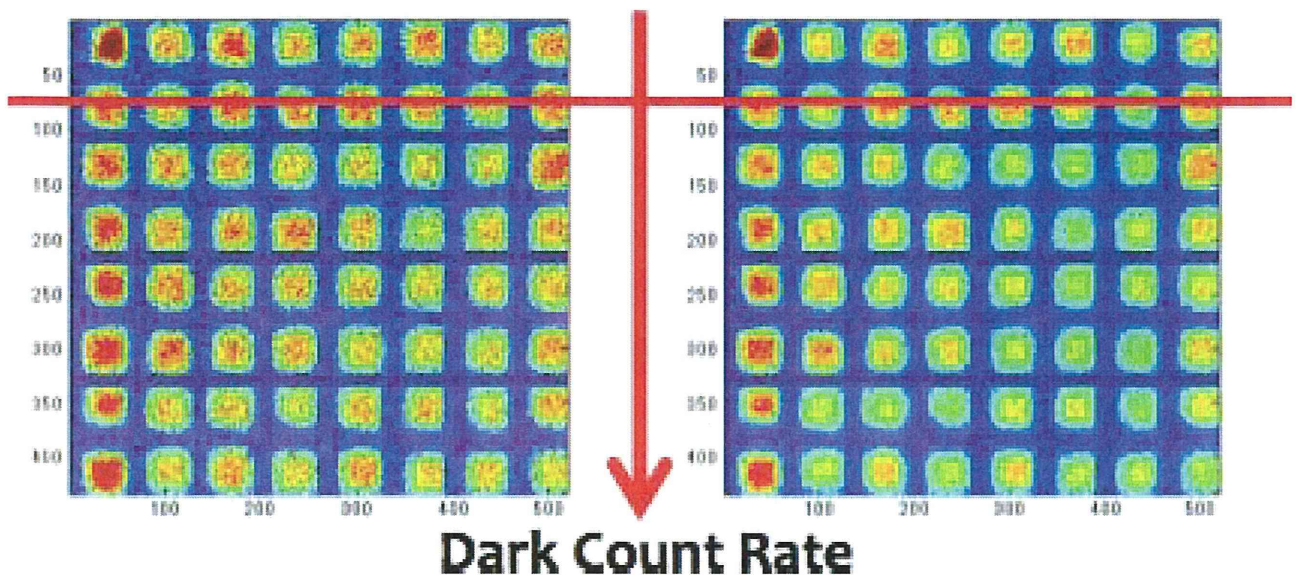


図9 2mm角のGAGG結晶をデジタルシリコンフォトマルに配置した時のダークカウントマップ

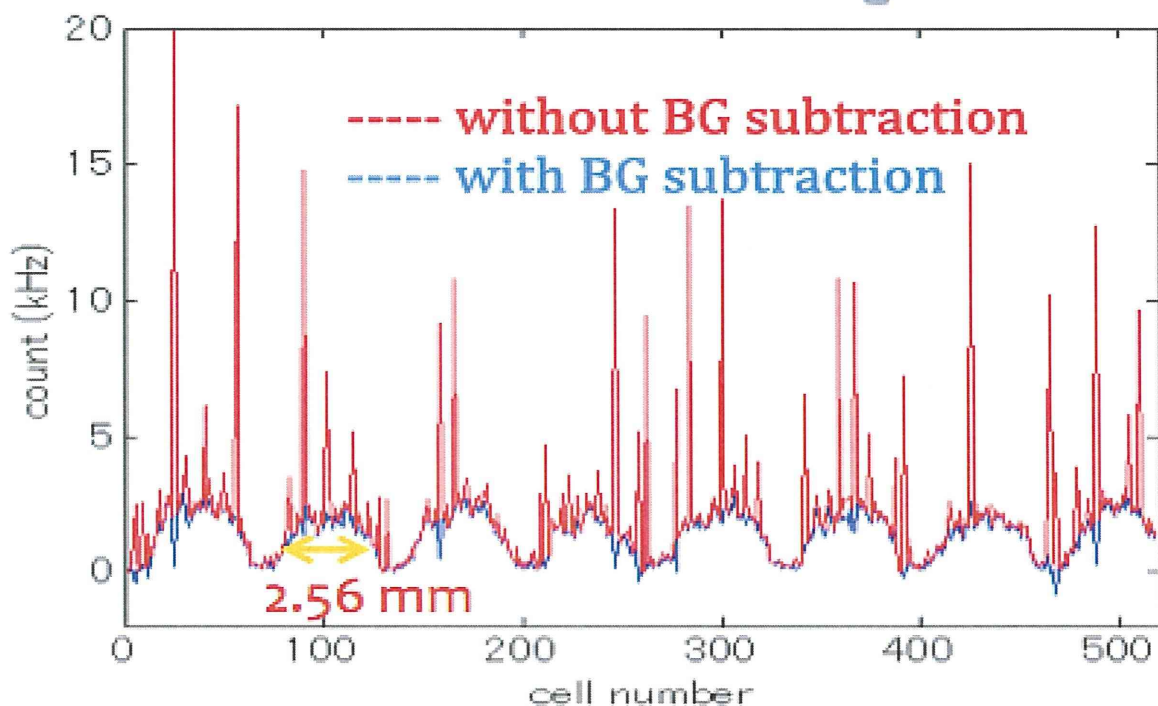


図10 デジタルシリコンフォトマル上に2mmピッチのGAGGを配置したダークカウントマップ

次に500 $\mu\text{m}$ ピッチにGAGG結晶を配置したピクセル検出器にデジタルシリコンフォトマルを光学結合し分離性の検討をおこなった（図11）。各ピクセルはかろうじて判別可能であるが明瞭な分離は難しいことが示唆された。



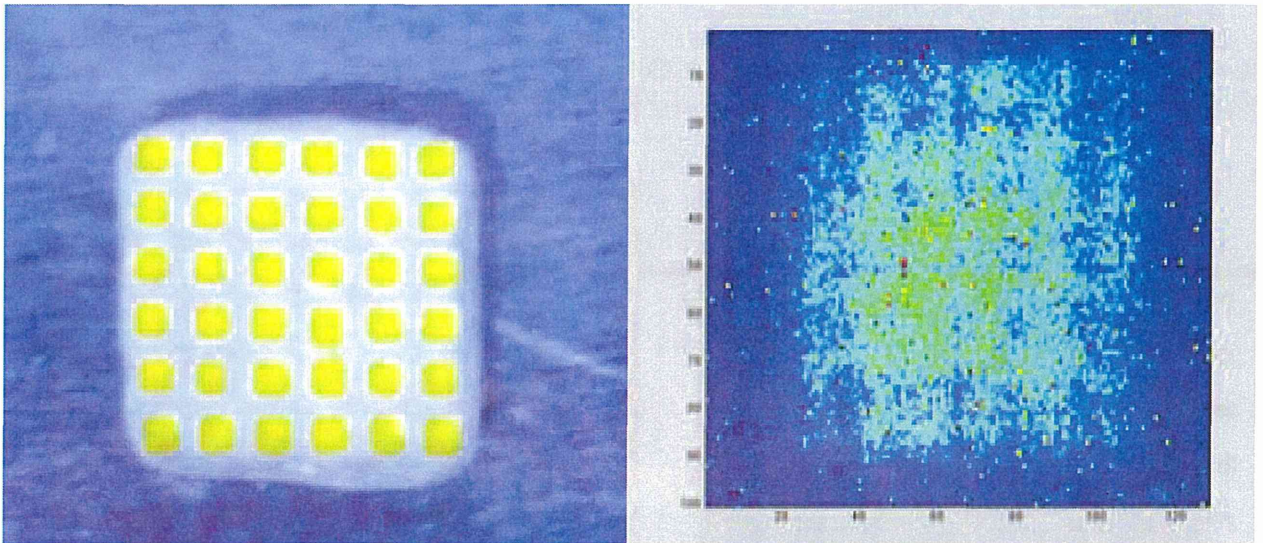


図11 500  $\mu\text{m}$ ピッチのGAGG結晶およびデジタルシリコンフォトマルによる結晶の分離性

#### D. 考察

500  $\mu\text{m}$ のシリコンフォトマルセンサを試作、開発を行った。またGAGG結晶の方は500  $\mu\text{m}$ サイズのものが構成可能である。一方でシリコンフォトマルの受光面への信号の伝達という点で見ると、100  $\mu\text{m}$ の保護面により光が分散し280  $\mu\text{m}$ 程度まで広がるのが観測されている。今後の検出器開発においては保護面の厚みや素材なども含めて検討を行っていく必要がある。

#### E. 結論

500  $\mu\text{m}$ ピクセル型の最小のSiPM (シリコンフォトマル) 検出器アレーを新規に試作し、性能および動作確認をおこなった。デバイス内での光子の増幅が確認され正常に動作していることがわかった。

来年度において本ピクセル検出器をアレー化し超高分解能のPET検出器を構築する。

#### F. 健康危険情報

特に該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

K. Shimazoe, H. Takahashi, K. Kamada, A. Yoshikawa, K. Kumagai, J. Kataoka, S. Itoh, H. Sato, Y. Usuki, Development of a prototype of time-over-threshold based small animal PET scanner, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 753, 21 July 2014, Pages 84-90

Kamada, K.; Shimazoe, K.; Ito, S.; Yoshino, M.; Endo, T.; Tsutsumi, K.; Kataoka, J.; Kurosawa, S.; Yokota, Y.; Takahashi, H.; Yoshikawa, A., "Development of a Prototype Detector Using APD-Arrays Coupled With Pixelized Ce:GAGG Scintillator for High Resolution Radiation Imaging," Nuclear Science, IEEE Transactions on, vol.61, no.1, pp.348,352, Feb. 2014

Kenji Shimazoe, Tadashi Orita, Yasuaki Nakamura, Hiroyuki Takahashi, Time over threshold based multi-channel LuAG-APD PET detector, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 731, 11 December 2013, Pages 109-113

「放射線」 「放射線計測用ASICの開発」 Vo. 39, No. 3, Jan. 2014 pp.99 - pp.107 島添 健次

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

小型ToT方式APD-PET装置の開発と評価, 島添 健次、高橋 浩之、伊藤 繁紀、薄 善行、鎌田 圭、吉川 彰、片岡 淳 (東京大学、古河機械金属、東北大学、早稲田大学) 2013年9月16-20日 同志社大学

Blood Activity Measurement Using 4 Modules High Resolution PET Tomograph The University of Tokyo Azhar Huusan Malik, Kenji Shimazoe, Hiroyuki Takahashi 2013年9月16-20日 同志社大学

Design of asymmetric PET detector using APD and SiPMs with DOI capability 東大院工 ○ Jia nyong Jiang, Kenji Shimazoe, Hiroyuki Takahashi 2013年9月16-20日 同志社大学

Design of Asymmetric PET Detector Using APD and SiPMs with DOI Capability J. Jiang, K. Shimazoe, H. Takahashi IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 2013 Souel

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

「放射線検出装置および陽電子放射断層撮影装置」東京大学 高橋浩之、島添健次、織田忠、出願日：2013年11月1日、出願番号：特願2013-228206

1. 特許取得  
特に該当なし
2. 実用新案登録  
特に該当なし
3. その他  
特に該当なし

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
百瀬 敏光	神経伝達機能イメージング	鈴木 則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 他	Annual Review 神経	中外医学社		2013	50-62
百瀬 敏光	物質使用障害の生物学		精神科治療学 第28巻増刊号	星和書店		2013	27-30

## 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
K. Shimazoe, H. Takahashi, K. Kamada, A. Yoshikawa, K. Kumagai, J. Kataoka, S. Itoh, H. Sato, Y. Usuki	Development of a prototype of time-over-threshold based small animal PET scanner	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A	753	84-90	2014
Kamada, K.; Shimazoe, K.; Ito, S.; Yoshino, M.; Endo, T.; Tsutsumi, K.; Kataoka, J.; Kurosawa, S.; Yokota, Y.; Takahashi, H.; Yoshikawa	Development of a Prototype Detector Using APD-Arrays Coupled With Pixelized Ce:GAGG Scintillator for High Resolution Radiation Imaging	Nuclear Science, IEEE Transactions on	61	348-352	2014
Kenji Shimazoe, Tadashi Orita, Yasuaki Nakamura, Hiroyuki Takahashi	Time over threshold based multi-channel LuAG-APD PET detector	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A	731	109-113	2013
島添健次	放射線計測用ASICの開発	放射線	39	99-107	2014



K. Kamada, T. Yanagida, S. Kurosawa, Y. Yokota, T. Endo, K. Tsutsumi, A. Yoshikawa	Czochralski growth and scintillation properties of Ce:(Gd,Y,Lu) <sub>3</sub> (Al,Ga) <sub>5</sub> O <sub>12</sub> single crystals	Nuclear Science, IEEE Transactions on	61	293-296	2014
Kei Kamada, Shunsuke Kurosawa, Yuui Yokota, Takayuki Yanagida, Martin Nikl and Akira Yoshikawa	Fundamental study of inorganic-organic hybrid scintillator using Pr:Lu <sub>3</sub> Al <sub>5</sub> O <sub>12</sub> and plastic scintillator	Jpn. J. Appl. Phys.	53	04EH10	2014
Kei Kamada, Takayuki Yanagida, Shunsuke Kurosawa, Yuui Yokota, Takanori Endo, Kousuke Tsutsumi and Akira Yoshikawa	Read Out Test of Pr:LuAG Scintillator Coupled to Organic Wavelength Shifter Using Si Based Photodetectors	IEEE Trans. Nucl. Sci.	61	452-455	2014
Kei Kamada, Petr Prusa, Martin Nikl, Vladimir V. Kochurikhin, Takanori Endo, Kousuke Tsutsumi, Hiroki Sato, Shunsuke Kurosawa, Yuui Yokota, Kazumasa Sugiyama, Akira Yoshikawa	Cz grown 2-in. size Ce:Gd <sub>3</sub> (Al,Ga) <sub>5</sub> O <sub>12</sub> single crystal; relationship between Al, Ga site occupancy and scintillation properties	Optical Materials		<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.optmat.2014.04.001">http://dx.doi.org/10.1016/j.optmat.2014.04.001</a>	2014

Ito K, Mori E, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y	J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study	Ann Nucl Med	27(10)	898-906	2013
Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameya ma Y, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y	Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study	BMJ Open.	3(9)	Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002870	2013
高橋 美和子, 百 瀬 敏光	脳腫瘍核医学検査の現 状	Clinical Neuro science	31(10)	1132-1134	2013
高橋 美和子, 百 瀬 敏光, 門野 岳史, 古山 桂太 郎, 大友 邦	皮膚悪性腫瘍-基礎と 臨床の最新研究動向- 悪性黒色腫の検査・診 断 画像診断 PET	日本臨牀	71	278-281	2013

## 2) 神経伝達機能イメージング

東京大学大学院医学系研究科放射線医学准教授 百瀬敏光

key words PET, SPECT, transporter, receptor, neurotransmitter release

## 要旨

我々の脳活動は、100億個以上もの神経細胞とその相互の神経ネットワークおよびシナプスでのシグナル伝達の調整により支えられている。神経伝達機能イメージングとは、神経伝達物質の生合成、シナプス小胞での貯蔵、放出、受容体への結合、分解、再取り込みなど、シナプスでの化学的神経伝達の基盤となる様々な機能を、シナプスにおける特定の分子構造と結合する化合物（分子プローブ）を陽電子（ポジトロン）放出核種または単一光子（ガンマ線）放出核種により標識した放射性化合物を体内投与し、その動態をPETまたはSPECT装置を用いて計測することにより画像化する技術である。1983年、Henry Wagner Jr.らによってC-11 N-methyl spiperoneを用いて、ヒトで、はじめてPETによるドーパミン（D2like）受容体が画像化された<sup>1)</sup>。その後、PET用分子プローブを中心に、様々な放射性化合物が開発され、シナプス前終末における神経伝達物質の合成能、シナプス間隙中に存在する分解酵素の活性、シナプス後膜に存在する受容体、細胞膜上の再取り込み部位、シナプス小胞膜上に存在するトランスポーター等の画像化に成功した。パーキンソン病を中心とした神経変性疾患やうつ病、統合失調症など精神神経疾患における主に精神薬理学的側面

からの臨床応用が進み、新たな知見が得られている。近年は、ドーパミン系の内因性神経伝達物質の放出量を定量化する手法が確立され、依存のメカニズムを探索する手段としても利用されている。また、モノアミン系を中心に細胞膜型トランスポーターや小胞型トランスポーターに結合する放射性リガンドの開発が進み、特にドーパミンやセロトニンのシナプス前膜におけるトランスポーターは、主としてモノアミン系神経細胞の変性マーカーとして有用性が高く、汎用性の高いI-123標識SPECT用トレーサを用いて画像化され、臨床に広く利用されはじめています。

## 動向

神経伝達系の中で最初に画像化されたのはドーパミンD2受容体である。butyrophenone系化合物C-11 N-methyl spiperoneとbenzamide系化合物C-11 racloprideを用いて、ほぼ同時期に異なる施設で施行された統合失調症を対象に行われた研究結果は異なるものであった。放射性トレーサの受容体への親和性、選択性、比放射能、解析法、さらに内因性に放出されている神経伝達物質との相互作用など様々な要因を考慮する必要性が議論された<sup>2)</sup>。その後ドーパミン系を中心に神経伝達物質の合成、小胞への貯蔵、放出、シナプス

後膜受容体への結合、分解、シナプス前膜トランスポーターを介する再取り込みなどシナプス機能の様々な側面を評価するためのPET用、SPECT用標識化合物の開発がすすめられてきた。中でもF-18 L-DOPAは歴史的にもっとも重要なトレーサの一つである。パーキンソン病における黒質線条系ドーパミンニューロンの神経終末でのドーパミン合成・貯蔵能を、発症前から発症後にいたるまで経時的に評価でき、病理学的な変性の指標となることが確認され、臨床的な有用性が高く評価されたからである。現在、ドーパミンシナプスの節前機能を評価するため、細胞膜型ドーパミントランスポーター（DAT）、小胞型トランスポーター（VMAT2）に対する親和性の高い放射性化合物の開発と臨床応用がすすめられているが、当初C-11 $\beta$ -CIT、C-11 CFT、C-11 DTBZなどC-11（半減期20分）標識化合物が主流であったものが、臨床で広く利用できることを目指して、I-123およびTc-99m標識のSPECT用標識化合物、さらにPET装置の普及とともに、デリバリーが可能な物理的半減期の長いF-18（半減期110分）標識化合物の開発が行われている。近年は、より選択性の高い放射性リガンドの開発がすすめられ、セロトニン系トランスポーター（SERT）に選択性の高いI-123 ADAMでは大うつ病などの精神疾患に対して、DATに選択性の高いI-123 PE2Iでは軽微な症状を呈する時期のパーキンソン病および類縁疾患を対象とした臨床研究が行われている。日本国内では、海外で比較的多く利用されているDAT用放射性医薬品I-123 FP-CITの数年以内の薬事承認を目指して準備がすすめられている。神経伝達機能イメージングのもうひとつの重要な側面として、精神薬理学や行動薬理学のツールとしての利用がある。ドーパミン受容体用リガンドの多くは、抗精神薬を骨格としたものであり、トランスポーターもコカインの誘導体である。抗精神薬の受容体結合能から至適投与量の推

定をしたり、アンフェタミンなど精神刺激性薬剤投与によるモノアミン系の遊離を促し、受容体レベルで結合能と行動変化の関連を調べる研究も行われている。さらにこうした研究の延長線上に、精神作業課題施行時の内因性神経伝達物質放出量測定のための方法論および技術開発もすすめられ、依存や嗜好性のメカニズムを探る基礎研究も注目されている。

## A. 神経伝達機能イメージングのための放射性化合物の特徴

PETおよびSPECT計測の利点は、ごく微量の物質投与で、生体にほとんど影響を与えることなく生理生化学的な計測が行える点にある。このことは、放射線の高感度な検出技術によって支えられている。PETは短寿命の放射性同位元素（陽電子放出核種）で標識した物質を生体内に投与して、その物質の体内挙動を画像化する技術である。陽電子放出核種はC-11、O-15、N-13、F-18などの生体構成元素の同位体であり生体内物質と非常に近いものを用いるため、体内の種々の生理的、生化学的パラメータを測定するためのリガンド標識に適しており、様々な化合物が開発されている。近年は、臨床診療への普及を目指して、I-123およびTc-99mなどの単一光子放出核種（ガンマ線放出核種）による放射性薬剤の開発も進められており、パーキンソン病およびその関連疾患で、すでに臨床的有用性が確立しつつある。核医学的手法以外では、MRIや近赤外線を用いた血流や血液量を指標とした脳機能測定が利用されはじめていますが、脳機能を支えるエネルギー源として重要な酸素、ブドウ糖、アミノ酸などの代謝量の生理的条件下での測定、神経伝達物質の合成能、トランスポーター結合、受容体結合などシナプス機能に関連したヒトでの神経伝達機能測定は現時点ではPET、SPECTによる核医学手法以外では困難