

I. 総括研究報告

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

非侵襲血中RI濃度測定を可能にするウェアラブル・サブミリ解像度PET装置の開発

研究代表者 高橋 浩之 東京大学・教授

A. 研究目的

本研究の目的は非侵襲型血中Radioisotope (RI) 濃度測定を可能とするウェアラブルサブミリ分解能PET装置の開発である。近年の超高齢化に伴い、癌、アルツハイマー病患者数は激増（癌6万年/年、アルツハイマー病12万人/年）している。Positron emission tomography (PET)は癌細胞の検知・アルツハイマーの部位の同定などに用いられる医療画像技術であり、早期診断法としての有効性から需要が増加し、機能向上も切望されている。一方、PET診断では、診断精度向上のため、投与したRIの分布を表すPET画像を定量化する必要がある。このため体内へのトレーサーの供給量、すなわち、動脈血液中のRI濃度を高精度かつ連続測定することが必要不可欠である。現状は動脈血管にカテーテルを挿入し、そのチューブに導いた血液中のRI測定を行っている。長時間カテーテルを刺し続け断続的な採血を行うため、患者の苦痛が大きく、血流量や血圧に余裕のない高齢者等の患者には大きな負担となる。現状の計測にはBi<sub>4</sub>Ge<sub>3</sub>O<sub>12</sub> (BGO)等の既存のシンチレータと光電子増倍管 (PMT) を用いた検出器が用いられているが、感度が低く、装置が重厚長大であるという問題がある。そのため、採血不要の非侵襲かつ高精度、軽量の連続的かつリアルタイム測定可能なRI濃度測定装置が強く求められている。上述の要請に答えるべく、我々が新規開発したCe:Gd<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>Ga<sub>3</sub>O<sub>12</sub> (GAGG)系の国産シンチレータを用いたサブミリピクセル結晶アレーと軽量、薄型のSi半導体受光素子アレーを組み合わせ、超高分解能PET装置を開発する。小型軽量のウェアラブルPET装置により診断中に手首に装着することで非侵襲血中RI濃度測定が可能となる。サブミリ分解能を有するPET装置はこれまでになく独創性が高いが、申請者らは微細シンチレータアレー作製からSi半導体受光素子を用いた小型PETを開発した実績を有することから装置の実現は疑いない。新規材料開発から放射線検出器、PET装置までを国産材料、技術を用いて垂直統合型に開発できるのは国内では我々のみである。本装置で用いるシンチレータは、自己放射能が無く、従来材の5倍以上の発光量と高いエネルギー分解能を有し、Si半導体受光素子に最適な国産シンチレータである。当該シンチレータは本開発のPET装置に用いるのに最適な材料であり、吉川らが開発し、特許出願している点も独創性が高い。当該PET装置を試作した後は、各種安全試験を経た後、倫理委員会を開催し、その承認のもと百瀬准教授により臨床試験を行う予定である。

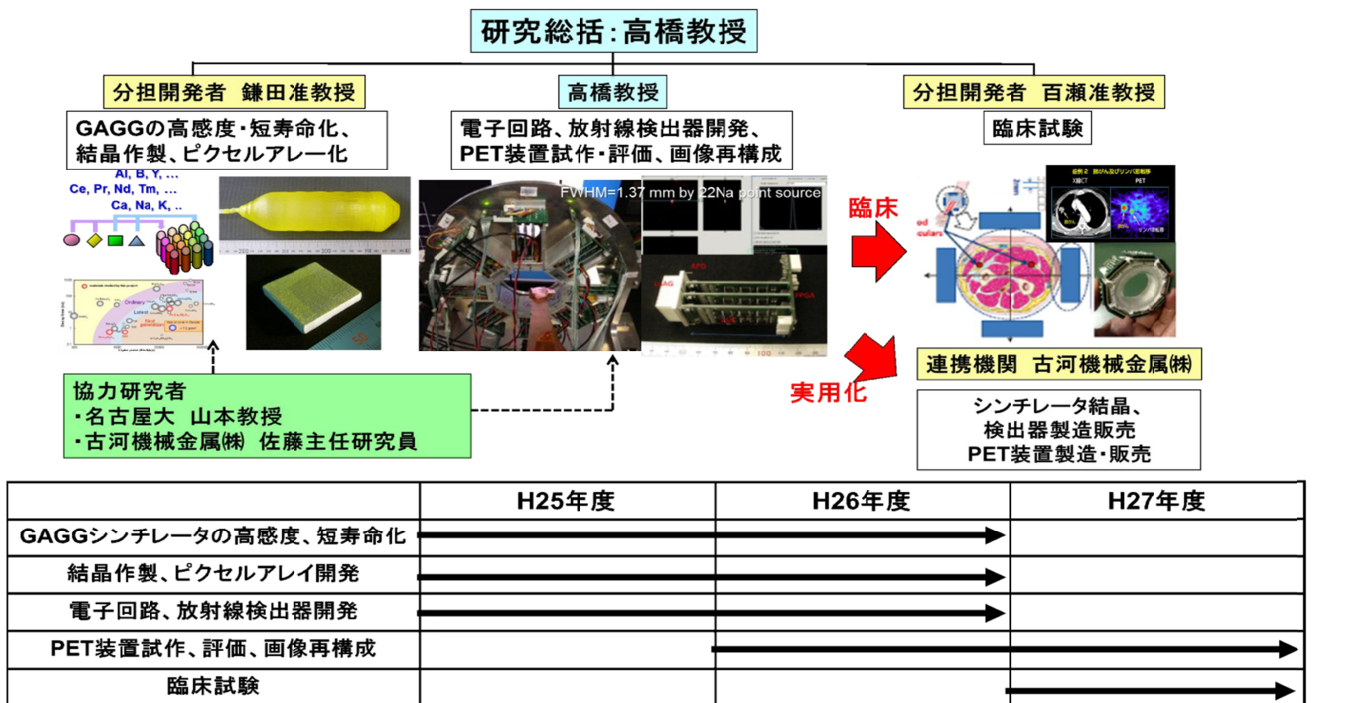


図1 研究の全体構成

本研究の目指しているゴールは、自己放射線を持たない新規シンチレータとSi光半導体検出器を用いたサブミリ分解能を有する、小型軽量のウェアラブルPET装置を開発し、従来の採血測定型のシステムに代わり、連続的かつリアルタイムな非侵襲型血中RI濃度測定を可能とすることであり、その要素技術開発を研究目的に設定した。具体的には、GAGG系シンチレータの高感度・短寿命化を行い、結晶作製、加工ののち微細シンチレータアレーを作製し、後段の電子回路を開発し、放射線検出器を開発する。当該検出器を用いPET装置を開発・評価する。最後にPET装置を用いたRI濃度測定の実験を行う。

PET装置の分解能は、用いるシンチレータアレーと光検出器の性能に直結する。近年では、従来用いられた大型のPMTに代わり、電極間隔2mm（理論位置分解能500 $\mu$ m）のアバランシェフォトダイオード（APD）やシリコンフォトマル（SiPM）アレーといった小型軽量のSi半導体受光素子の開発が進んでいる。

本研究では、平成25～26年度にGAGG系シンチレータの開発を行い、発光量BGO比6倍以上、エネルギー分解能5%@662keV程度、密度6.7g/cm<sup>3</sup>以上、蛍光寿命60ns以下の性能達成を目指すと共に、現状の理論限界となる500 $\mu$ mピクセルアレー作製技術を確立し、サブミリ分解能を実現する。一方、多ch受光素子からの電気信号を増幅、デジタル化し、PET画像を取得するためには、多数の入力チャンネルを処理可能な電子回路が必要となるが、これまでに、48ch Time-over-threshold (ToT)-ASICによる電子回路を用いた144ch-APD放射線検出器を開発し、さらにAPD-PET装置の開発にも成功している。当該装置では1.3mmの分解能を達成している。さらに、平成25～26年度に、上述のASIC、電子回路をシンチレータ、受光素子の仕様に合わせ改良し、放射線検出器を開発する。一連のデータ処理をデジタル処理可能な回路構成は独創的であり、回路の小型化に繋がる。

その後、平成26～27年度に放射線検出器を用い、サブミリ分解能を有するPET装置を試作する。リアルタイム画像再構成は既存のソフトを改良し対応する。

平成27年度には東大病院での臨床試験を行い、CT等からの血管、手首の構造情報との補正を含めて、本申請のPET画像から、動脈血管のみのRI濃度を算出し、非侵襲な血中RI濃度評価システムを構築する。サブミリ分解能を持つPETは世界初であり、検出器部分を手首に装着できるウェアラブルなPET装置は唯一であり独創的である。

## B. 研究方法

GAGG系シンチレータの高感度・短寿命化（東北大 鎌田准教授）  
Ce添加(Y, Gd, Lu)<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>の組成について結晶組成とバンドギャップ、4fn-15d1準位の位置を計算し、物質設計を行う。設計指針を元に $\mu$ -PD法という従来法の50～1000倍高速な単結晶作製が可能な融液成長法を駆使し、単結晶作製を行う。シンチレーション特性を測定し、結晶作製、評価、バンド理論計算のフィードバックを行い、高密度かつ蛍光寿命の短い組成を検討する。

結晶作製、シンチレータアレー作製（東北大 鎌田准教授）  
最適組成についてCZ法あるいは透明セラミックス作製法によりバルク結晶作製を行う。結晶組成に合わせ、各種結晶作製条件を最適化する。アレーの作製には、微細かつ高精度な結晶加工技術と高速かつ安価なアレー作製を実現する組立治具の開発が必要となる。既存の切断、研磨設備を用い、加工プロセスを改善することで、結晶の微細化は可能である。結晶作製、加工、アレー組立については、GAGGシンチレータの結晶量産、加工技術、設備を有する古河機械金属の協力を適宜仰ぐ。

電子回路、放射線検出器の開発（東大 高橋教授、大野特任准教授、島添助教）  
開発当初は古河機械金属で量産、販売を行っているGAGGシンチレータを用いた微細シンチレータアレーとAPD、SiPMアレーをアセンブリした検出器を試作する。受光素子としては、2mm角の光電面を有する、市販の12x12ch APDアレーや4x4ch SiPMアレーを用いる。シンチレータアレーの上下方向に対し、APDとSiPMを両端に配置し両端の波高値の重心演算をとることで深さ方向のガンマ線検出位置（DOI）情報を取得、かつ時間分解能に優れたSiPMで時間情報を取得し、エネルギーに対する出力の線形性に優れたAPDによりエネルギー情報を取得する新規方式も検討を行う。ASICを含めた電子回路は既存品を改良することで対応する。

PET装置試作・評価・画像再構成（東大 高橋教授、大野特任准教授、島添助教）  
開発した放射線検出器4～8個を用いPET装置を構成する。PETリングについては手首に密接かつ、ウェアラブルにできるように、開閉式のリング構造を採用する。データ収集回路については既存の回路をカスタマイズし対応する。PET装置の試作においては、世界初となるSiPMアレーを用いたMRI-PETを開発した実績を持つ、名大山本教授の協力を仰ぐ。画像再構成については、既存のAPD-PETの画像再構成法のジオメトリを変更し、最適化して対応する。連携機関の古河機械金属社では、乳がん診断用のPETマンモ装置（PEM）装置を実用化した実績があり、当該装置ではリアルタイム2次元画像再構成技術を確立している。本研究での画像再構成においても古河社の協力を適宜仰ぐ。試作したPETについては、PMDAとの相談の上、点線源、チューブファントム等による性能試験、専用ファントムを用いた画質評価やプールファントムによる散乱補正といった評価を経て基礎性能を確認し、装置仕様を決定する。

臨床試験（東大付属病院 百瀬准教授）  
上述のPET装置の試作・基礎特性評価が完了した後に、EMC試験等の安全性評価ののち東大病院に移設する。病院の規定に則り、倫理委員会を開催し、承認を得た後臨床試験を行う。試験においては、PMDAとの相談の上治験計画を策定し、百瀬准教授が担当するPET-CTを用い、PETを受診する患者に対し、既存の採血による血中RI測定システムでの評価を行いながら、片方の手首に本研究のPET装置を装着し、PET画像取得とRI濃度の定量性評価を行う。PETの試作と性能評価が完了する時期にもよるが、PET受診患者に対し、20症例程度の評価を行えればと考えている。

本申請のPET装置は古河社が製造、販売を行うこととなるが、早期の事業化に向け、古河社独自予算で治験用PET装置（販売用）を作製し、薬事申請手続きを進める。並行して臨床試験を進めた上で医療機器申請書に試験結果を反映し、早期の薬事認可、販売開始を達成する。医療機器製造、販売については古河社では既に、PEM装置での各種許可申請の経験を有しており、事業化に障害はない。

### C. 研究結果

本年度の研究結果は下記の通りである。

#### GAGG系シンチレータの高感度・短寿命化

Ce添加(Y, Gd, Lu)<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>の組成のサーベイを行い単寿命化の検討を行った。

#### 結晶作製、シンチレータアレー作製

GAGG結晶アレー製作に必要な治具を整備し試作を行った。図2に治具を用いて試作したアレーの写真を示す。

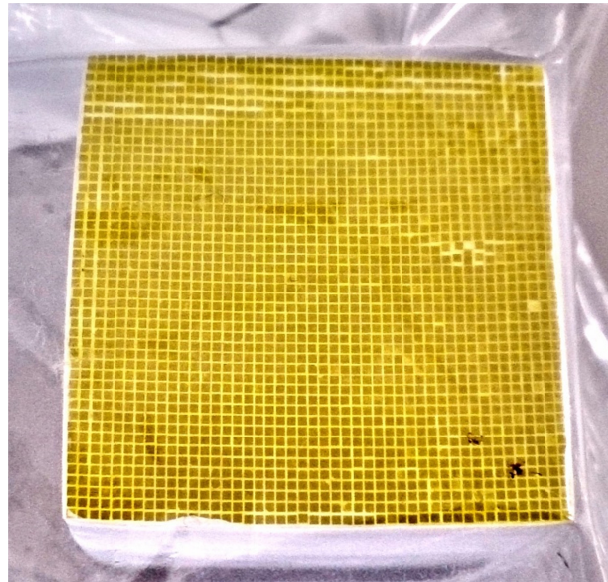


図2 試作した500 μm（厚さ 20mm）の48×48 ピクセル GAGG結晶アレー

#### 電子回路、放射線検出器の開発（東大 高橋教授、大野特任准教授、島添助教）

既存のPETに比較して高分解能化を行うために必須である新規放射線検出器の開発検討を行った。新規に超高精細のシリコンフォトマルの試作を行い、正常な増幅動作を確認した。また読み出し用として48チャンネルのTOT (Time over Threshold)-ASICを開発し、結晶と接合してエネルギースペクトルの取得に成功している。加えて放射線検出器として組み上げる場合の接着において光学面の保護層の検討を行った。保護面での光の分散が確認された。

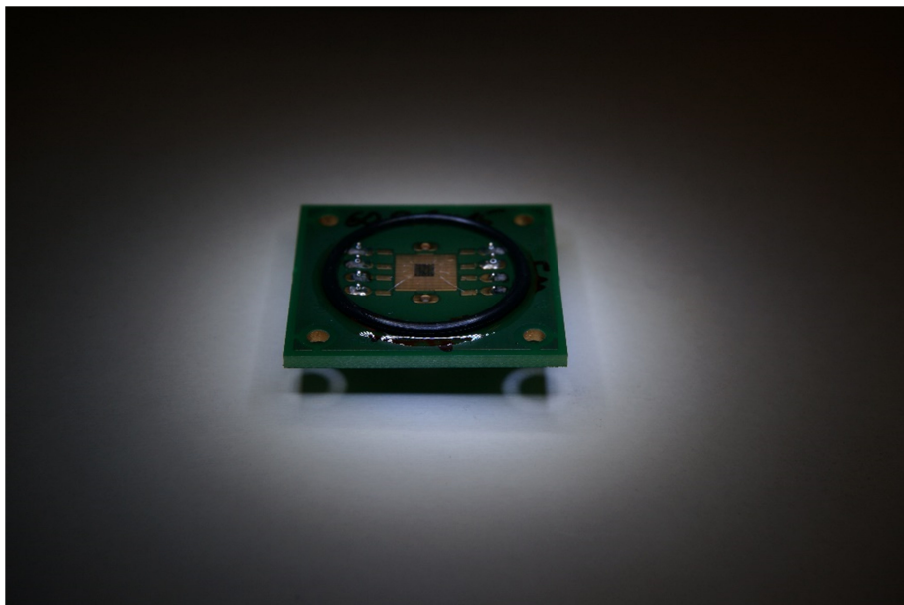


図3 シリコンフォトマル試作デバイス

#### 臨床試験（東大付属病院 百瀬准教授）

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（図4）。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。

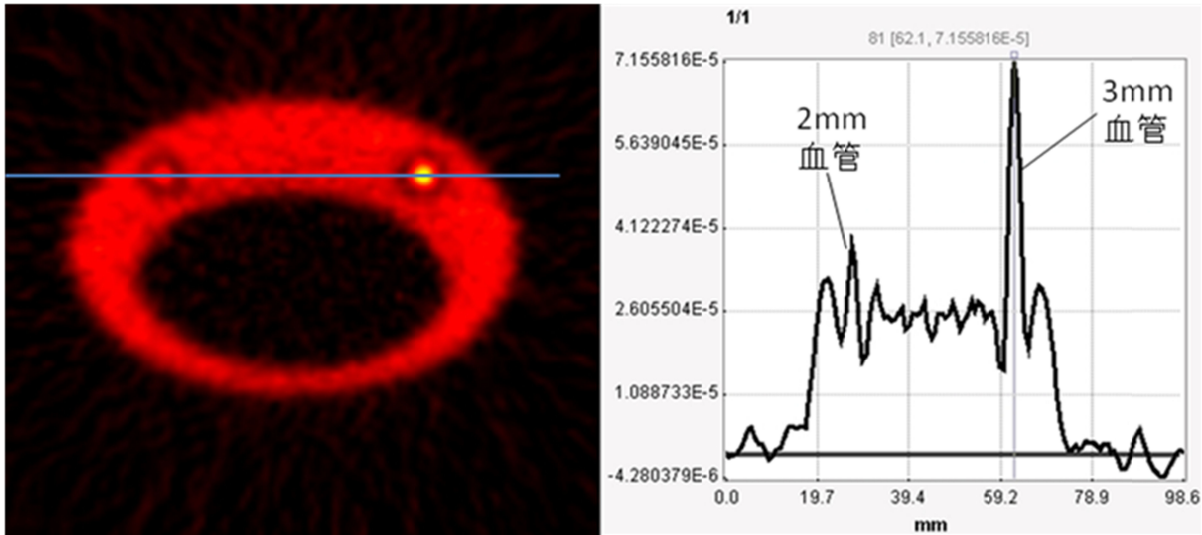


図4 腕血管ファントムの撮像結果

#### D．考察

GAGGの結晶組成の改良、短寿命化についての検討を行うとともに、GAGGの結晶アレーの製作に必要な治具を整備し試作を行った。GAGGに関しては今後寿命および発光量の観点から最適な組成を持つ素子を選定し開発を進めていく。また結晶のアレー化に関しては本年度の成果によりアレー化への見込みが立ったが、後段の光センサとの結合およびその際の精度について更に検討試験が必要であることが示唆された。また新規のシリコンフォトマルおよびASICの開発を行い正常な動作が確認できた。光検出器およびGAGG結晶アレー単体としては500 $\mu$ mレベルの高分解能が達成可能であることが示唆されたが、一方で保護面による光の分散が100 $\mu$ mに対して300 $\mu$ m近く存在することが示され、保護面を設けない形での結晶との光学接合などを検討する必要があることがわかる。

また百瀬准教授による既存の小動物用のPETの撮像結果から、2mmの血管に分布する放射能評価には既存の小動物用PET以上の空間分解能が必要とされること、ならびに感度についても十分なS/N比を得るためには既存のものに比べて改善が必要であることが分かった。

#### E．結論

結晶アレーの作成、電子回路、放射線検出器の開発および臨床試験の準備において、全体として順調に進展している。結晶アレーとしては500 $\mu$ m角厚み20mmのものを開発することができ、これに対応した光センサならびに読み出しシステムの構築を進めた。

平成26年度は開発している放射線検出器を用いて小型PETの試作を行うことで基礎特性の取得および改良点を見出す予定である。

#### F．健康危険情報

特に該当なし

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

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

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 , vol.61 (2014) 293 - 296

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. (2014) 53 04EH10

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 (2014) 452 - 455

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 (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.optmat.2014.04.001>

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 <sup>123</sup>I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. Ann Nucl Med. 2013 Dec; 27 (10) : 898-906.

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.

「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

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.

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.

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.

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

(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

Kei kamada, Shunsuke Kurosawa, Yuui Yokota, Martin Nikl, Akira Yoshikawa, Yasuhiro Shoji Growth and scintillation properties of Pr doped (Lu,Y,Gd)<sub>3</sub>(Ga,Al,Sc)<sub>5</sub>O<sub>12</sub> single crystals American Association for Crystal Growth-19 2013/7/21-26 Keystone, Colorado, USA

Ce: Gd<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>単結晶におけるGa置換量とシンチレータ特性の関係 鎌田圭, Petr Prusa, Martin Nikl, 遠藤貴範, 堤浩輔, 佐藤浩樹, 関真冬, 黒澤俊介, 横田有為, 庄子育宏, 吉川彰, 杉山和正 第74回応用物理学会秋季学術講演会 2013/09/16-20 同志社大学(京田辺)

Ce: (Lu,Gd,Y)<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>における結晶組成とシンチレータ特性の関係 鎌田圭, ピエトロ プルサ, マーチン ニクル, 遠藤貴範, 堤浩輔, 関真冬, 黒澤俊介, 横田有為, 吉川彰 第74回応用物理学会秋季学術講演会 2013/09/16-20

ガーネット型シンチレータ単結晶の開発と放射線検出器への応用 鎌田 圭 日本結晶成長学会, バルク成長分科会 第89回研究会開催「放射線計測用結晶材料の現状と展望」 2013/10/5 北海道大学東京オフィス

2インチサイズCe:Gd<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>シンチレータの単結晶作製～結晶構造とシンチレーション特性の関連性の検討～ 鎌田圭, Petr Prusa, Martin Nikl, 遠藤貴範, 堤浩輔, 関真冬, 黒澤俊介, 横田有為, 庄子育宏, 吉川彰, 杉山和正 第43回結晶成長国内会議 (NCCG-43) 2013/11/6-8 長野市生涯学習センター

GAGGシンチレータの開発と放射線検出器への応用 鎌田 圭 (第11回日本結晶成長学会奨励賞 講演) 第43回結晶成長国内会議 (NCCG-43) 2013/11/6-8 長野市生涯学習センター

鎌田圭, Petr Prusa, Martin Nikl, 遠藤貴範, 関真冬, 黒澤俊介, 横田有為, 佐藤浩樹, 庄子育宏, 吉川彰 Gd<sub>3</sub>(Al,Ga)<sub>5</sub>O<sub>12</sub>シンチレータにおけるCe, Ga添加量の放射線応答特性に与える影響 2014年第61回応用物理学会春季学術講演会 2014/3/17-20 青山学院大学

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.

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.

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.

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。)

「非対称読み取りによるPET用放射線検出モジュール」東京大学 高橋浩之、島添健次、織田忠

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

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