

研究終了報告書

「多光子時間空間相関イメージング手法の開拓」

研究期間：2017年10月～2021年3月

研究者：島添 健次

1. 研究のねらい

PET(Positron Emission Tomography)やSPECT(Single Photon Emission CT)等の核医学イメージングはその高いガンマ線透過力を利用した高分子感度の機能イメージングが可能であり、悪性腫瘍や分子動態に有用であるが、従来手法は限られた核種による集積撮像に限定され、原理的に多核種撮像、相互作用撮像が困難であった。本研究においては多核種同時撮像や分子間相互作用の個体全身イメージングを目的として多光子の時空間相関に基づく新たなイメージング手法を提案し生体内局所情報抽出手法の確立を行うことをねらいとする。時間的空間的に相関して連続放出されるカスケードガンマ線核種や陽電子放出核種の量子的な性質を利用することで、高感度、高分解能および局所の情報の抽出を可能とする。

2. 研究成果

(1)概要

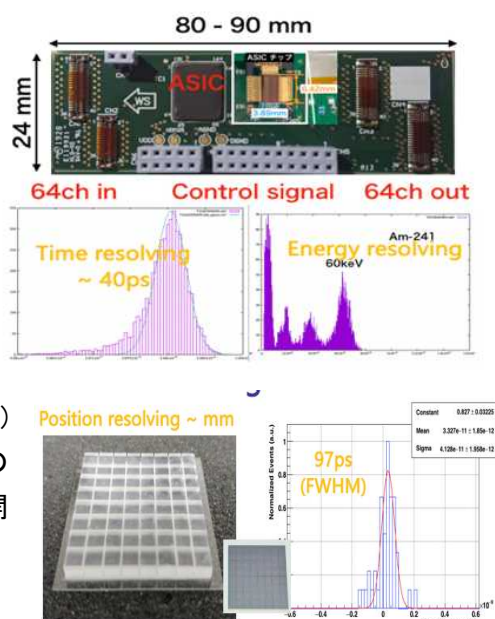
個体全身イメージングを目的として多光子の時空間相関に基づく新たなイメージング手法の考案・実証を行った。高速、エネルギー分解のガンマ線検出器アレイを構成しガンマ線時空間測定を行う装置を開発することで多核種・多分子撮像を実現した。加えて生体局所情報、分子間相互作用抽出のための基礎技術の確立および実証に成功した。

(2)詳細

研究テーマ A「多光子時間空間分解イメージング装置の開発」

(1) 多光子時間空間分解イメージング装置用検出器の開発

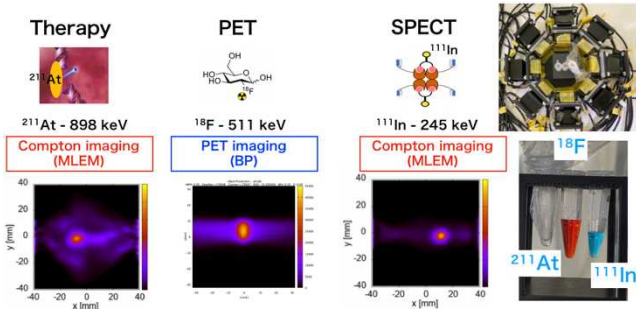
本研究の目的達成のためには高速、高分解能のエネルギーおよび時間分解能を有するアレイ型ピクセル検出器の開発が必要である。ここでは高速の検出器である CeBr₃ アレイの開発、読出 ASIC の開発(64ch)を行い、開発した CeBr₃ 検出器を用いて 98 ps(FWHM)の時間分解能、ASIC 単体として 50 ps の時間分解能を達成した(参考文献5-(1)-1)(右図)。これにより時空間的に広がるガンマ線の放出分布を網羅的に捉える事が可能な装置の開発を行った。



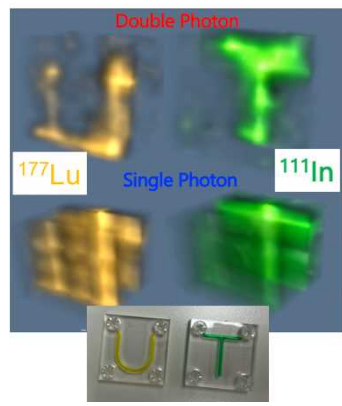
(2) 多光子多核種同時撮像の実証試験

(1)でのガンマ線時空間計測技術を用いてリング型の装置(64channel×8モジュール)を構

成し、 ^{211}At 、 ^{111}In 、 ^{18}F の同時撮像試験を実施した。これらはそれぞれ RI 内用療法、抗体診断薬を可視化する SPECT 撮像、糖代謝を含む PET 撮像に利用される核種であり診断と治療の同時撮像(Theranostics)に利用可能な技術を確認した(参考文献5-(1)-2)(右図)。さらにマウスを用いた実験により上記原理を用いて初めて同時撮像実験に成功した(投稿中)。

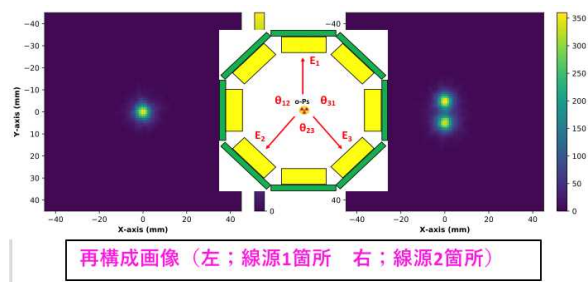


さらにガンマ線カスケード崩壊核種の時間差を利用した複数分子弁別手法の考案と実証を行った。 ^{111}In および ^{177}Lu はそれぞれ SPECT において非常に重要な診断および治療核種であるが、エネルギー帯が近接しているためこれまで同時撮像における干渉が問題となっていた。 ^{111}In は 171, 245 keV、 ^{177}Lu は 208, 113 keV を 85 ナノ秒、500 ピコ秒程度の時間差で連続放出するが、時間的な相関を用いることで2核種の弁別試験を実施した。2光子相関(右図中 Double Photon)を用いることで従来の SPECT(右図中 Single Photon)と比較してU(^{177}Lu)およびT(^{111}In)を明確に分離が可能となった。これは個体レベルの多分子同時撮像の可能性を示唆している。相関した多光子の同時検出により従来よりも高い空間分解能、高い信号雑音比を実現可能であることを示した。(参考文献5-(1)-3)



研究テーマ B「ポジトロニウムを用いた可視化原理の開発」

PET で用いられている陽電子放出核種は一定の確率でポジトロニウム(Ps)を生成するが、ポジトロニウムは電子と陽電子のスピンの状態により para-Ps と ortho-Ps の状態を有し、ortho-Ps は比較的長い平均寿命(142ns)により3光子消滅を行う。これらの寿命は酸素などの生体内分子によって左右されることがポーランドのグループにより Positronium Imaging という形で提案されており2光子および3光子の同時測定によりこれらが特定可能な可能性がある。ここでは o-Ps から放出される3光子を仮定したイメージング手法を考案しモンテカルロ・シミュレーションを実施した(Geant4)。光子が同一平面上に放出される制約およびエネルギー総和(1022 keV)の制約及び角度計算から画像再構成を行う手法を構築し1線源および2線源の画像再構築に成功した。



研究テーマ C 「局所情報抽出手法の技術確立」(*セクションに記載)

3. 今後の展開

多光子の時空間測定を行う検出器体系およびシステムを確立し、開発装置を用いた実証実験により治療核種、診断核種などの複数核種、多分子の撮像に成功した。今後はマウスによる個体イメージングを実施し、臓器間の機能連携や相関解析、内用療法治療の効果診断などの実験を行う。また確立した生体内局所情報抽出技術をもちいて、設計分子と組み合わせることで超高感度なイメージングや分子間相互作用の可視化に展開をしていく。

4. 自己評価

少子高齢化が進む日本や先進国においては、認知症、アルツハイマー病の早期診断や悪性腫瘍の早期発見による医療の高精度化、QOL の向上、診断後の治療を実現する創薬における効果判定などの目的において高感度な分子イメージングが必須である。本研究の一部で実証した RI(Radio Isotope)の時空間相関を用いた多核種撮像は例えば PET による糖代謝と SPECT 核種による抗体の同時可視化による確定診断や複数分子の個体レベルでの同時動態解析という観点から大きく貢献すると評価される。また人体の高精度な可視化には複数のエネルギーや時間階層を自由に行き来可能な技術プラットフォームの構築が必要であると考えられる。開発した微小エネルギーに相当する局所環境と高エネルギーガンマ線の変換技術は今後重要な役割を有しており、さきがけの支援を得て原理実証を達成できたと考えられる。とくに原子核の量子性を利用した新たな手法は今後磁場・MRI やその他の撮像技術との連携によりガンマ線による高感度検出を実現する可能性がありさきがけ研究においてその基礎を築く事ができたと考える。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数:15件

| |
|--|
| 1. Otaka, Y., Shimazoe, K., Mitsuya, Y., Uenomachi, M., Seng, F. W., Kamada, K., Yoshikawa A., Sakuragi S., Binder T., Takahashi, H. Performance evaluation of Liquinert-processed CeBr ₃ crystals coupled with a multi pixel photon counter. IEEE Transactions on Nuclear Science. Vol. 67, Issue 6, June 2020, 988-993 |
| 本研究の観測に必要なガンマ線時空間測定を実現するための検出器要素の開発である。新たな手法を用いた CeBr ₃ 検出器を開発し、固体光センサと組み合わせることでエネルギー分解能 4-5%, 時間分解能 98ピコ秒を達成し、エネルギーと時間を同時に取得可能な見込みを得た。 |
| 2. Shimazoe, Kenji, Masao Yoshino, Yusuke Ohshima, Mizuki Uenomachi, Kenichiro Oogane, Tadashi Orita, Hiroyuki Takahashi, Kei Kamada, Akira Yoshikawa, and Miwako Takahashi, Development of simultaneous PET and Compton imaging using GAGG-SiPM based pixel detectors. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 954 (2020): 161499. |
| 新たに考案、開発した Compton 散乱現象および光電吸収事象を同時利用する Compton |

PET ハイブリッドカメラにより、PET の2光子時間相関を利用して PET および SPECT 核種の多分子、多核種同時撮像に成功した。本手法を発展させ治療核種、診断核種の同時撮像にも成功している。

3. Uenomachi M, Mizumachi Y, Yoshihara Y, Takahashi H, Shimazoe K, Yabu G, Yoneda H, Watanabe S, Takeda SI, Orita T, Takahashi T., Double photon emission coincidence imaging with GAGG-SiPM Compton camera. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 954,2020,161682

2光子をカスケード放出する核種においてコンプトンカメラを用いた同時計数測定を行い、空間分解能および信号対雑音比を大幅に向上させる事ができることを示した論文である。コンプトンカメラに限らず他の手法にも応用可能であり、また局所環境計測の基礎技術となる。

(2) 特許出願

研究期間累積件数：3件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 2020年9月16日 日本原子力学会放射線工学部会奨励賞「多光子を用いた局所情報イメージング手法の研究」島添 健次
2. 2020年6月14日 日本医学物理学会学術大会 CyPos 賞 “Evaluation of energy and time characteristics using Liquinert processed CeBr₃ crystals” Y. Otaka, K. Shimazoe, Y. Mitsuya, M. Uenomachi, W. S. Foong, K. Kamada, A. Yoshikawa, S. Sakuragi, H. Takahashi
3. 2019年11月22日 招待講演 PET・多光子計測原理の高度化と可視化装置開発 島添健次 日本アイソトープ協会シンポジウム「PET・イメージング研究の最前線」
4. 2020年8月21日 次世代放射線シンポジウム優秀研究賞「超音波を用いた二光子放出核種の角度相関に関する研究」、泉水史樹、上ノ町水紀、島添健次、高橋浩之
5. 2019年8月8日 次世代放射線シンポジウム優秀研究賞「コンプトン PET ハイブリッドカメラの開発」、上ノ町水紀、島添健次、高橋浩之