



# 展 TENBO 望

## 半導体コンプトンカメラ“GREI”による分子イメージング研究の展開



榎本 秀一

Enomoto Shuichi

(岡山大学, (独)理化学研究所)



本村 信治

Motomura Shinji

((独)理化学研究所)

### 1 はじめに

生物の体内では、遺伝子やタンパク質などの様々な因子が複合的に作用し、生命を維持するために必要な機能が保たれている。それらの因子の分子レベルの状態を、生物が生きたままの状態で見える“分子イメージング”<sup>1)</sup>技術は、疾患に関する定量的・客観的な指標を与えることが可能になるため、がんや認知症などの早期診断や根本治療に道を開く技術として期待されている。特に、 $\beta^+$ 崩壊する放射性同位元素 (RI) で標識したイメージング剤 (分子プローブ) を用いる陽電子放射断層撮像法 (positron emission tomography ; PET) は、感度や定量性が高く、また、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  などの生体分子を構成する元素の同位体を用いることができ、生理活性を損なわない分子プローブ設計も可能であり、ヒトへの使用を含めた優れた分子イメージング手法として実用化されている。

筆者らは、この RI を用いた分子イメージン

グ技術の高度化を目指した“複数分子同時イメージング”の研究開発を行ってきた<sup>2)</sup>。文字通り、特性の異なる複数の分子プローブを同時に投与し、それぞれの分子プローブを識別して可視化する手法である。疾患に複合的に関与する複数の分子の状態を同時に可視化分析することにより、例えば炎症とがんの識別やその周囲の性状の把握など、病態機序に基づいた正確な診断が可能になると期待される。しかしながら、異なる核種で標識した複数の PET 用分子プローブを同時に投与したとしても、PET で計測するのは 511 keV の対消滅  $\gamma$  線であるため、PET でそれらの核種を同時に識別して可視化することは困難である。

そこで著者らは、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” (図 1) が有望であると提案している。元来 GREI は筆者らがマルチトレーサ<sup>3)</sup>用の非破壊可視化分析装置として開発を始めた経緯があり、Ge 半導体検出器の優れた分光性能

とコンプトンカメラの撮像原理の組み合わせにより、約 200 keV~2 MeV までの広いエネルギー範囲の  $\gamma$  線を識別して同時に可視化することを可能にした装置である。GREI を用いれば、分子プローブごとに異なる  $\gamma$  線を放出する RI で標識することで、PET 用の分子プローブを含めた複数の分子プローブを同時に投与し、それらを識別して可視化分析することが可能である。

また、ある機能を担う特定の分子の状態と合わせて、金属などの生体微量元素の挙動を同時に追跡する分析手法を提案し、GREI を用いた

研究開発を行っている。体内に微量に存在する金属元素が、シグナル伝達や特定の分子が担う機能の調節など重要な役目を果たしていることが知られている。つまり、ある機能を担う分子に異常があると、その分子の機能の調節に関与する金属元素などの挙動にも異常を示す変化が生じることが考えられる。GREI を用いると、その変化と分子の異常との関連を体外から一度に観察することが可能になり、これまで解明されていなかった疾患の機序を究明するための新しい切り口を与えることが期待される。

本稿では、筆者らが GREI を用いて行ってきた複数分子同時イメージングに関する研究成果と、今後の展開について紹介したい。



図1 半導体コンプトンカメラ“GREI”  
 $\gamma$ 線のエネルギーの違いから核種を識別して同時に可視化することができる。撮像性能を向上させた GREI-II を新たに構築した

## 2 生きたマウスによる実証と撮像性能の向上

筆者らがコンプトンカメラによる動植物試料の複数核種同時イメージングに世界で初めて成功したことは本誌で紹介した通りである<sup>4)</sup>。その後の複数分子同時イメージング実現に向けた研究を継続する中で、生きたままのマウスで複数の放射性薬剤の分布の違いを GREI で明確に可視化することに成功したことも、世界初の成果として発表することができた<sup>2)</sup>。

実験動物として1匹の生きた正常マウスを用い、ヨウ化メチルノルコレステロール ( $^{131}\text{I}$ ) 注射液 (18.5 MBq, 5日前より投与)、 $^{85}\text{Sr-SrCl}_2$  生理食塩水溶液 (2.0 MBq, 24時間前に投与)、及び  $^{65}\text{Zn-ZnCl}_2$  生理食塩水溶液 (2.0 MBq, 25分前に投与) の3種類の放射性薬剤を尾静脈投与し、麻酔下で生きたまま12時間の連続撮像を行った。図2は、それぞれの薬剤ごとの分布画像を再構成した結果を示している。それぞれの薬剤がマウスの体内で異なる挙動を示し、それらの違いを明確に識別した分布画像が得られたことが確認される。

この実証実験により、複数分子同時イメ



図2 3種類の放射性薬剤の同時イメージング  
生きたままのマウスでそれぞれの薬剤の挙動の違いを明確に識別することに成功した

ージングの実現可能性を示す重要な成果を得ることができたが、当時の GREI のプロトタイプ (GREI-I) では、3~5 mm の空間分解能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、実践的な研究の妨げになっていた。また、PET 用の分子プローブと、その他の金属などの RI を同時に投与した撮像実験を行う際にも問題が生じていた。PET 用の分子プローブに用いられる RI は比較的寿命が短いものが多いため、ある程度長時間の観察をするためには、初期の投与量を十分に増やす必要がある。そのため、特に撮像開始直後の PET 用の RI の強度が高くなり、GREI-I の性能では不感時間が顕著に増加してしまい、同時に投与したその他の RI の検出が妨げられていた。

そこで、GREI 撮像ヘッドの  $\gamma$  線検出感度を向上させると同時に、 $\gamma$  線検出に伴う不感時間を短縮することで撮像性能を顕著に向上させた“GREI-II”を構築した (図 1)。GREI 撮像ヘッド部の最適化で  $\gamma$  線検出感度が 2.3 倍向上し、データ転送法や処理アルゴリズムの改良により不感時間が 7 分の 1 に短縮された。総合的には、従来と同等の条件の撮像実験では、10 分の 1 以下の撮像時間で同等の画質の画像が得られるようになり、さらに、より高強度の RI を効率的に撮像することが可能になった。

また、GREI のプロトタイプが 2 台揃ったことにより、それらの撮像ヘッドを向い合せて配置して 3 次元断層撮像の性能を向上させた“対向型 GREI”の構築が可能となった (図 3)。この対向型 GREI の撮像性能を実証するため、960 kBq/mL の  $^{54}\text{Mn-MnCl}_2$  溶液を封入した直径 7.86 mm 及び 6.23 mm の 2 つの球状 RI ファントムを用いた撮像実験を行った (図 4)。その結果、特に撮像ヘッドの中心軸に沿って配置した 2 つの RI ファントムを 3~4 mm の空間分解能で 3 次元断層画像にすることに成功し、対向

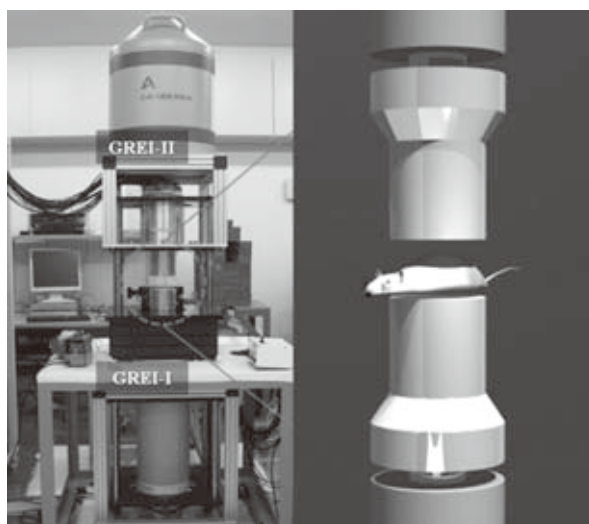


図 3 対向型 GREI のセットアップ  
GREI は 1 方向からの撮像で 3 次元断層撮像が可能であるが、対向型にすることで更に撮像性能が向上する

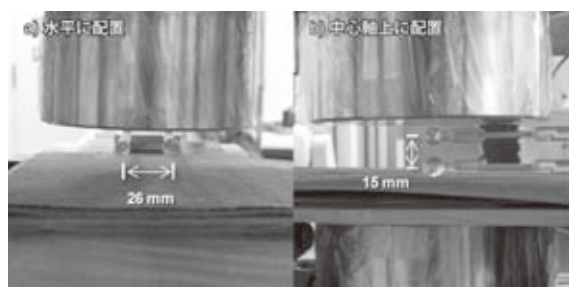


図 4 対向型 GREI の実証実験  
 $^{54}\text{Mn}$  を封入した 2 つの球状 RI ファントムを配置して 3 次元断層撮像を行った

型 GREI の優れた撮像性能を実証した (図 5)。

### 3 PET 用分子プローブと金属元素の同時イメージング

新たに構築した GREI-II を用いて、A431 (ヒト扁平上皮癌細胞)、4T1 (マウス乳癌細胞) 及び C6 (ラットグリオーマ細胞) の 3 種類のがん細胞株を 1 匹のマウスの右肩部、左肩部及び左腰部にそれぞれ移植した、担がんモデルマウス (図 6 a) の撮像実験を行った<sup>5)</sup>。この担

がんモデルマウスに、次の手順で2種類の放射性薬剤を尾静脈投与した。まず、撮像の40時間前に、必須金属元素であるZnの放射性同位体として1.6 MBqの $^{65}\text{Zn-ZnCl}_2$ 溶液を投与した。次に、撮像の24時間前に、PET用分子プローブとして $^{64}\text{Cu}$ で標識した抗HER2抗体29 MBqを投与した。HER2とは、細胞表面に存在する受容体タンパク質の一種で、HER2遺伝子の異常が細胞の悪性化に関与することが知られている。A431にだけHER2タンパク質が高発現することを確認していたため、投与した $^{64}\text{Cu}$ 標識抗HER2抗体はA431の腫瘍部位に集積することが期待された。この担がんモデルマウスを麻酔下で生きたまま11時間の連続撮像を行った。

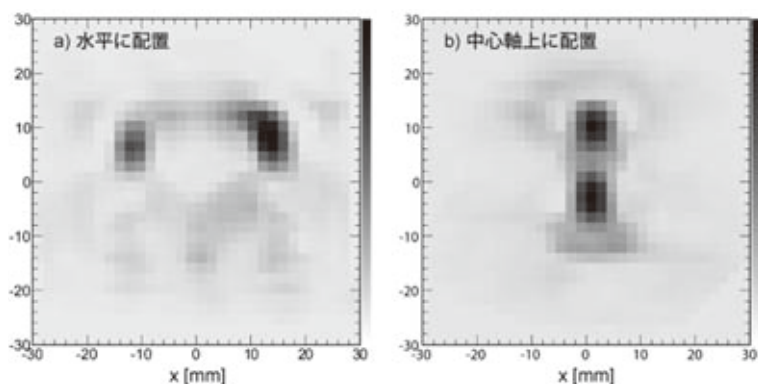


図5 球状RIファントムの3次元断層画像  
中心軸上に配置した2つの球状ファントムも分解して3次元画像化できたことが確認される

図6b)、6c)は、11時間の撮像データを全て用いて再構成した分布画像であり、A431移植部位に $^{64}\text{Cu}$ 標識抗HER2抗体が集積し、 $^{65}\text{Zn}$ が主に肝臓に集積する様子を同時に可視化することに成功した。これらの移植細胞、臓器への集積は、撮像後に行った組織ごとの放射能の測定結果からも確認された。

図7は、撮像開始後3時間分の撮像データを用いて再構成した分布画像であり、図8は同じデータから再構成に用いるデータを間引き、GREI-Iの性能を模擬して作成した分布画像である。この結果から、特に強度が弱い $^{65}\text{Zn}$ に関して、GREI-Iではデータ数の不足のため正しい画像が得られていなかったことが示され、GREI-IIの撮像性能の向上が、PET用分子プローブとその他の放射性同位体元素の同時イメージングの実現に対して本質的であったことが示された。

## 4 今後の展開

RIを用いた分子イメージングの特筆すべき利点は、生体深部の情報を生きたまま外部から非侵襲的に得られることであり、ヒトの全身に適用可能なGREIの開発は最終的な目標とな

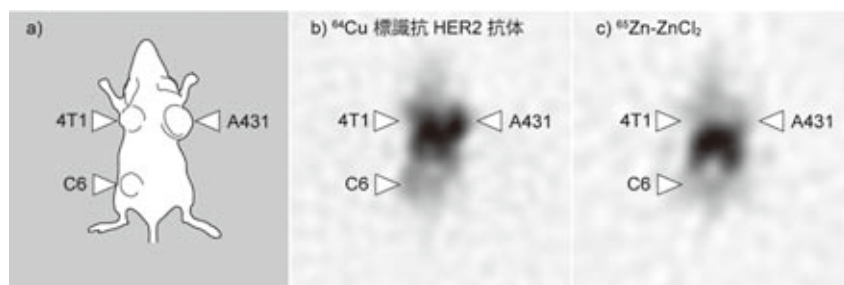


図6 担がんモデルマウスを用いたPET用分子プローブと金属元素の同時イメージング  
GREI-IIにより初めて高画質の画像を得ることに成功した

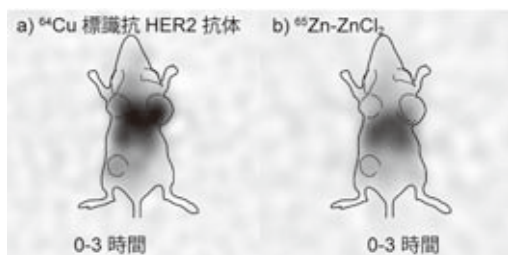


図7 GREI-IIによる3時間の撮像結果  
 どちらの薬剤についても11時間の撮像結果と同様の分布画像が得られている

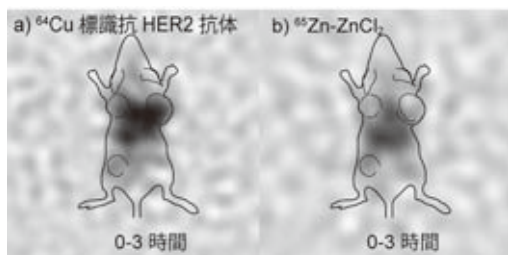


図8 GREI-Iの撮像性能を模擬した3時間の撮像結果  
 背景の揺動が目立ち、正しい分布画像が得られていないことが分かる

る。これを実現するため、筆者らはGREI-IIの構築と並行して様々な要素技術の高度化開発を行ってきた。計算機シミュレーションで評価した結果、人体の深部でも約2 mmの空間分解能のGREI画像を得ることが可能であることが判明している。今後もGREIを用いた研究開発を行い、より魅力的で説得力のある成果を出し、ヒト用のGREIシステムが実現するように研究を展開して行きたいと考えている。

また、国民の高い関心を集めているスーパーコンピュータ“京”が稼働する中で、1分子レベルの計算から細胞レベル、個体レベルまでの機能を解明する大規模シミュレーションや、創薬・医療に役立てる研究が活発に行われている。生命科学の研究成果も更に緻密化・多次元化することが予想され、GREIはそのようなトレンドに合致した多因子同時可視化分析装置となることを期待している。

#### 参考文献

- 1) Mankoff, D., A Definition of Molecular Imaging, *J. Nucl. Med.*, **48**, 18N-21N (2007)
- 2) Motomura, S., Kanayama, Y., Haba, H., Watanabe, Y., and Enomoto, S., Multiple Molecular Simultaneous Imaging in a Live Mouse Using Semiconductor Compton Camera, *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **23**, 1089-1092 (2008)
- 3) Enomoto, S., Development of Multitracer Technology and Application Studies on Biotrace Element Research, *Biomed. Res. Trace Elements*, **16**(3), 233-240 (2005)
- 4) 榎本秀一, 本村信治, 多核種同時γ線イメージング装置GREIの開発, *Isotope News*, **624**, 2-5 (2006); Motomura, S., Enomoto, S., Haba, H., Igarashi, K., Gono, Y., and Yano, Y., *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **54**, 710-717 (2007)
- 5) Motomura, S., Kanayama, Y., Hiromura, M., Fukuchi, T., Haba, H., Watanabe, Y., and Enomoto, S., Improved imaging performance of a semiconductor Compton camera GREI makes for a new methodology to integrate bio-metal analysis and molecular imaging technology in living organisms, *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **28**, 934-939 (2013)