

超高解像度小動物用 PET 装置の開発



山本 誠一

Yamamoto Seiichi

(名古屋大学大学院医学系研究科)

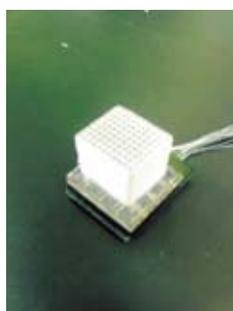
1 はじめに

PETは、生体中分子の分布などを測定するための撮像装置であり、分子イメージング研究における中核機器として注目されている。PET装置は、生体内にポジトロン核種で標識した薬剤を投与し、それが放出する消滅放射線を検出し、コンピューター処理することで、生体分子の分布や濃度を画像化する。これまで開発されてきた小動物用PETの空間分解能は種々の技術的な問題から半値幅(FWHM)で1.5 mm程度が限界であったため、マウスなどの小動物の撮像を高い精度で撮像できないという問題点があった。例えば、小動物の脳を測定対象とした場合、ラットの脳の大きさはおおよそ20 mm程度であり現状の小動物用PETでもある程度の定量性が得られているが、マウスの場合には大きさが10 mm程度と小さく、より高い空間分解能の小動物用PET装置が切望されていた。最近、筆者らは0.5 mmのピクセルで構成されるシンチレータブロックとシリコンフォトマル(Si-PM)アレーを組み合わせた検出器を用いて、0.75 mmという高い空間分解能を実現することができた¹⁾。この小動物用PET装置の開発に成功できたのは、これまで蓄積した技術に加えて、多くの方々の協力を受けることができたことが大きい。本稿では、開発に至った経緯、工夫をした点や開発に必要であった研究協力者

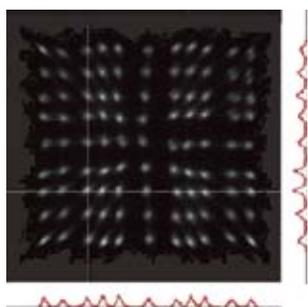
や企業などの技術に加えて、超高分解能PET装置の今後の展望などを解説する。

2 超高分解能PET装置開発に至った経緯

今回の超高分解能を有する小動物用PET装置を開発することが意識に上がったのは、それ以前に開発したSi-PM-PET装置²⁾の性能を評価したときに遡る。新しい半導体光センサーであるSi-PMは、開発当初からPET用光センサーとして注目されていたが、2009年頃になって、Si-PMを2次元的に配置したSi-PMアレーのサンプル供給が、国内外の企業から始まり、それを用いたPET開発の開発競争が始まった。筆者もSi-PMアレーを用いたPET用ブロック検出器の開発に着手していたが、運良く浜松ホトニクス(株)から、開発して間もない大変高性能で安定したSi-PMアレー(MPPC S11064-025P)の供給を受けることができた。その結果、Si-PMを用いた小動物用のPET装置を世界で初めて開発することができた²⁾。この小動物用PET装置は検出器に用いたシンチレータのサイズが1.1 mm幅で(図1(a))、開発したPET装置の空間分解能は1.6 mmFWHMであった。小動物用PET装置としては比較的高い空間分解能の装置であり、良好なラットの頭部画像を得ることができた²⁾。しかしそのPET装置に用いたブロック検出器の2次元マップをよく



(a)



(b)

図1 以前に開発した1.1 mm幅のシンチレータを用いたブロック検出器 (a) とその検出器の2次元マップ (b)

観察したところ、シンチレータを分解する性能に十分な余裕があることが明らかになった。図1(b)の2次元マップのスポット状の分布はシンチレータの各ピクセル位置に相当するが、そのプロファイルを見るとスポットのピーク間に広い谷の部分があることが分かる。この結果からシンチレータ幅を半分程度にしても2次元マップ上でシンチレータのピクセルを分解可能であるとの感触を得た。その後、 $0.7 \times 0.7 \times 6$ mmの $\text{Lu}_{1.9}\text{Gd}_{0.2}\text{SiO}_5 : \text{Ce}$ (LGSO) とSi-PMアレーを用いたブロック検出器の評価を行い³⁾、また $0.6 \times 0.6 \times 6$ mmの $\text{Y}_2\text{SiO}_5 : \text{Ce}$ (YSO)を用いたガンマカメラを開発し⁴⁾、さらに $0.5 \times 0.5 \times 5$ mmの $\text{Gd}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12} : \text{Ce}$ (GAGG)を用いた対向型PET装置の開発を行った⁵⁾。これらの開発を通じて0.5 mm幅のシンチレータを用いた超高分解能PET装置の開発が可能であるとの確信

を得るに至った。

3 開発した超高分解能PET装置

今回開発した0.75mmの空間分解能を有するPET装置のブロック検出器のブロック図を図2(a)に示す。非常に細かいシンチレータを用いているにも関わらず、かなり複雑な構造をしている。ブロック検出器は、0.5 mm幅の $\text{Lu}_{2(1-x)}\text{Y}_x\text{SiO}_5 : \text{Ce}$ (LYSO)により構成されるシンチレータブロック2個、斜めにカットした光ファイバーイメージガイド2個、スリットを入れたライトガイド、及びSi-PMアレーで構成した。シンチレータブロックの中の1つのLYSOセルに入射した γ 線は発光し、光は周囲の反射材で反射を繰り返しながら光ファイバーイメージガイドに導かれる。光ファイバーイメージガイドでは、発光位置の情報を保持したまま、光の進行方向を垂直方向に変え、ライトガイドに導く。ライトガイドは発光を 4×4 に配置されたSi-PMアレーに分散させるとともに、内側に向かってスリットが入れられており、発光をSi-PMアレーの中央部に集める役割をしている。これはブロック検出器の周辺部の空間分解能の劣化を少なくするためである。シンチレーション光は 4×4 のSi-PMのチャンネルに分散されて検出され、アンガー方式により位置演算することにより発光したLYSOセルの位置を決定する。

図2(b)に実際のPET装置に用いたブロック検出器の写真を示す。用いたLYSOのサイズは0.5 (平面方向) \times 0.7 (体軸方向) \times 5 mm (高さ)で、これを 11×13 のマトリクスに配置し、1個のLYSOブロックを構成した。各LYSOセルの間には0.1 mmの硫酸バリウムが反射材として塗布されている。このブロックの製作は、古河機械金属(株)で行われた。今回、超高分解能PET装置を実現できた理由の1つは、この小さなシンチレータを束ねて精度良くブロックを作成するシンチレータブロック作成技術⁶⁾を古河機械金属(株)が有しており、この

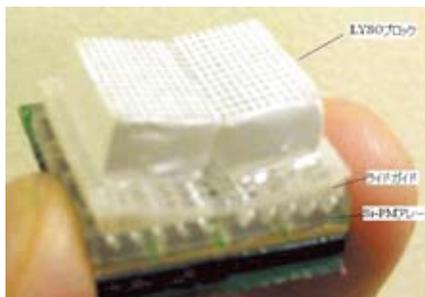
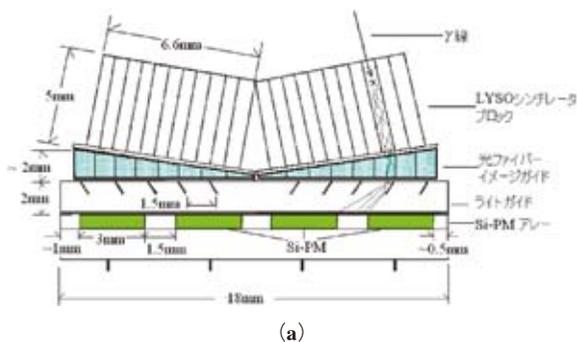


図2 開発した超高分解能 PET 装置のブロック検出器の概念図 (a) と実際のブロック検出器の写真 (b)

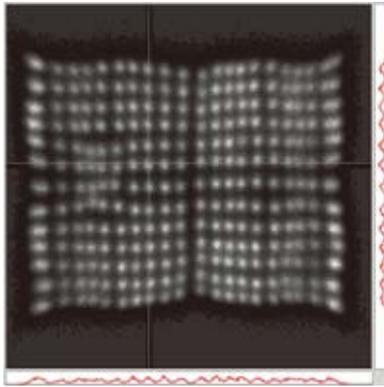
小さなLYSOセルからなるシンチレータブロックを実現できたことが大きい。光ファイバーイメージガイドは1mm角の光ファイバーで構成され、それを斜めに切断することで光の角度を変えている。この光ファイバーイメージガイドは、LYSOブロック2個を、22.5度の角度でブロック検出器上に配置するために必須の部品であり、(株)クラレの協力により開発できた。ライトガイドは2mm厚さの亚克力製で、30度の角度で0.3mm幅1mm深さのスリットが入れている。このライトガイドの製作は(株)糸井樹脂製作所により行われた。このスリット部にも反射材として硫酸バリウムが塗布されている。Si-PMには浜松ホトニクス(株)製のMPPC S11064-050Pを用いた。これは50 μ mのピクセルを有するSi-PMアレーであるが、25 μ mのSi-PMに比べ空間分解能を高くするために採用した³⁾。各部品の光学結合には信越シ

リコン KE-420 を用いた。この光学結合に用いた接着剤は粘度が高く使いやすいが酢酸溶剤のため、匂いがきつい。

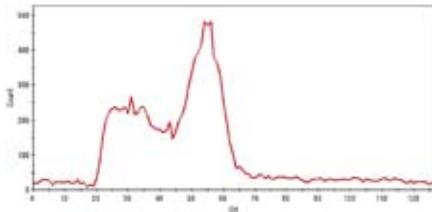
図3(a)に開発した8個のブロック検出器の内、1個の2次元ヒストグラムを示す。周辺部は2個のLYSOピクセルが分離できていないが、それ以外は分離できている。残り7個のブロック検出器も、このブロック検出器と類似の分布を得ることができた。これはシンチレータブロックの製作精度が高く、またSi-PMアレーの均一性が高いことが理由と考えられる。これら8個のブロック検出器の組み立ては、全て筆者自身が行った。エネルギースペクトルも全てのピクセルで光電ピークを確認でき、エネルギー分解能は20% FWHM程度が得られた(図3(b))。

図4(a)に8個のブロック検出器を用いて組み立てたの検出器リングの写真を示す。リング直径は34mm、体軸方向の視野幅は10.4mmである。角度を持った光ファイバーイメージガイドを用いたことにより、8個の検出器ブロックで16角形のLYSOブロックの検出器リングを構成することができた。8角形のブロック検出器よりなるPET装置はこれまで世界で何機種か開発されているが、シンチレータブロックの隙間が大きくなるため、画像に問題を生じるようで、多くの装置が回転運動機構を用いて隙間の影響をなくしている^{7,8)}。今回開発したPET装置はシンチレータブロックの配置が16角形であるため、シンチレータブロック間の隙間を少なくでき、円形配置を仮定した再構成アルゴリズムを用いても誤差が少なくできた。

0.5mmのシンチレータを用いたPET装置においては、ブロック検出器の配置誤差も最終的な空間分解能に影響を与える可能性がある。この配置誤差を減らすために、16個のLYSOブロックをリング状に配置した際に、側面及び内側から配置の状態を目視で確認できるように、LYSOブロックを保持する部分を透明亚克力で作成した(図4(a))。その結果、ブロック検



(a)

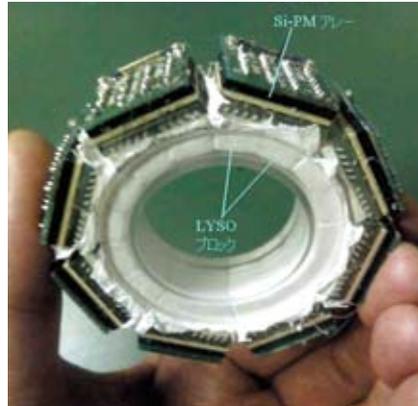


(b)

図3 開発したブロック検出器の2次元ヒストグラム (a) とエネルギースペクトル (b)

出器配置後に、側面及び内側から配置の状態を見ながら、等間隔配置になるよう修正可能となった。

図4 (b) に開発した超高分解能のPET装置に用いたデータ収集部の写真を示す。PET装置の開発において最も開発が困難な部分は、同時計数回路などのデータ収集部である。アンガー方式によるブロック検出器への γ 線入射位置の重心計算や、そのための信号のデジタル積分、あるいはデジタル同時計数のための時間データの測定に加えて28対の同時計数を実時間で処理する必要がある。これらの処理回路はこれまでに開発した数種類のPET装置⁹⁻¹²⁾と同じものを用いることにより、今回のPET装置の開発に要する時間を短縮した。さらにSi-PMの温度依存性の補償機構¹³⁾も以前のSi-PM-PET装置と同じものを用いた。このデータ収集システム¹⁴⁾は筆者とエスベックテストシ



(a)



(b)

図4 開発した超高分解能PET装置の検出器リング (a) とデータ収集部 (b)

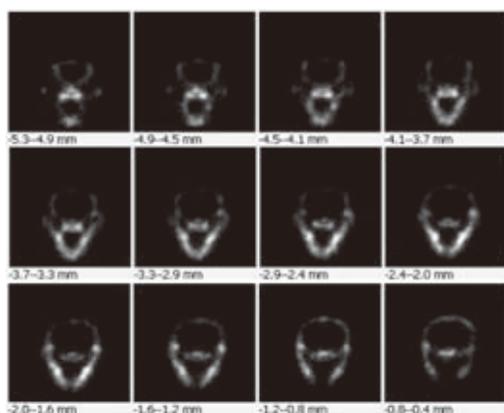
テム(株) (当時 エスベックテクノ(株)) が共同で開発したものであるが、FPGAの内容を変更することで種々の構成に対応できるため、筆者のグループ以外にも、幾つかの大学、研究機関やメーカーなどでもPETやSEPCCT装置の開発に使われている。

空間分解能は0.25 mmの²²Na点線源を用いて測定し、Filtered Back-projection法を用いて画像再構成して評価した。その結果、視野中心部において0.75 mmの空間分解能が得られた。体軸方向でも類似の空間分解能が得られた。感度は体軸方向の視野中心部で0.24%であった。

図5 (a) に開発した超高分解能の PET 装置に用いたマウス頭部の撮像風景を示す。リング径が小さいのでマウスが測定対象となる。図5 (b) に ^{18}F で標識した NaF を投与したマウスの頭部の画像を示す。NaF は骨に集積するので PET の再構成画像において、マウスの頭蓋骨の構造が観察される。マウスの頭蓋骨の径は 10 mm 前後と小さいが、その中の小さな構造が観察された。撮像は大阪大学の総合アイソトープセンターで行ったが、このように開発した装置を用いて迅速に動物実験が行えるのは大阪大学医学系研究科の畑澤順教授とその研究室の



(a)



(b)

図5 マウス頭部の撮像風景 (a) と再構成された断層画像 (b)

メンバーのおかげである。またこの再構成画像は Ordered Subsets-Expectation Maximization (OSEM) 法で行ったものであるが、この画像再構成は当時大阪大学、現在東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターの渡部浩司准教授に行っていた。

4 超高分解能 PET 装置の今後の展望

図5 (b) に示すマウスの撮像では 37 MBq (1 mCi) を投与してから、1 時間後より 110 分間測定した。かなり長い測定時間を要した理由は、今回開発した PET 装置の感度が比較的低いためである。感度が低くなった主な理由は、LYSO のシンチレータの深さが 5 mm と小さいことが挙げられる。深さ方向に異なる発光減衰時間のシンチレータを積層し、発光減衰時間の違いを用いて各層を弁別する、深さ方向位置検出可能な (Depth-of-interaction : DOI) 検出器を用いれば感度を大幅に上げることが可能になる。しかし、そのためには 0.5 mm サイズのシンチレータブロックを積層した DOI 検出器の開発を行う必要があるが、この開発には製作精度などの面で多少挑戦的な要素を含む。しかしこれまでの経験から十分に実現可能であると考えている。

今後の研究テーマとして興味深いのは、さらに高い空間分解能の PET 装置を実現可能かという点である。この点については、筆者は十分に可能であると考えている。シンチレータのサイズを 0.5 mm 以下にすることは可能であり、さらにシンチレータブロックも製作できることを確認済みである。ポジトロン¹⁵⁾の飛程は ^{18}F では半値幅で 0.1 mm 以下であり、角度揺動も 50 mm 程度の PET のリング径では 0.1 mm 程度である¹⁶⁾。今後、今までのようにいろいろな方々と協力して、0.3 mm 程度のシンチレータを用いた小型 PET 装置を開発し、0.5 mm FWHM 以下の空間分解能を実現したいと考えている。0.5 mm の空間分解能の PET 装置で、どのような画像が得られるか楽しみである。

参考文献

- 1) Yamamoto, S., *et al.*, *Phys Med Biol.*, **58**(21), 7875–7888 (2013)
- 2) Yamamoto, S., *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **55**(19), 5817–5831 (2010)
- 3) Yamamoto, S., *et al.*, *Phys Med Biol.*, **56**(20), 227–236 (2011)
- 4) Yamamoto, S., *et al.*, *Phys Med Biol.*, **56**(23), 7555–7567 (2011)
- 5) Yamamoto, S., *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A*, **703**(1), 183–189 (2013)
- 6) Yanagida, Y., *et al.*, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **57**(3), 1492–1495 (2010)
- 7) Li, H., *et al.*, *IEEE Trans Nucl Sci*, **54**(5), 1583–1588 (2007)
- 8) de Jong, H.W., *et al.*, *Phys Med Biol.*, **52**(5), 1505–1526 (2007)
- 9) Yamamoto, S., *et al.*, *Annals. Nucl. Med.*, **24**(2), 89–98 (2010)
- 10) Yamamoto, S., *et al.*, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **58**(3), 668–673 (2011)
- 11) Yamamoto, S., *et al.*, *Med. Phys.*, **39**(11), 6660–6671 (2012)
- 12) Yamamoto, S., *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **56**(5), 2706–2713 (2009)
- 13) Yamamoto, S., *Phys Med Biol.*, **56**, 2873–2882 (2011)
- 14) Mashino, H. and Yamamoto, S., World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, IFMBE Proceedings Volume 14, pp.1722–1725 (2007)
- 15) Levin, C.S. and Hoffman, E.J., *Phys. Med. Biol.*, **44**, 781–799 (1999)
- 16) Moses, W.W., *Nucl. Instrum. Methods Phys Res A*, **648** (Supplement 1), S236–S240 (2011)