

## 複数のトレーサを同時追跡可能な「MI-PET」



福地 知則

Fukuchi Tomonori

(国研)理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 生命機能的イメージング部門)

### 1 はじめに

陽電子断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) は、陽電子放出核種をトレーサとして、その分布を可視化するイメージング技術である。イメージングに物質透過力の高い $\gamma$ 線を用いることで、生体の深部に分布するトレーサを非侵襲的に画像化することができる。また、トレーサ1分子が1シグナルを出すことから、ごく微量のトレーサで全身を解析でき、他の手法では成し得ない高感度のイメージング技術となっている。

陽電子放出核種 (PET 核種) で標識した薬剤の臓器や組織への取込みを PET により可視化することで、生体の様々な機能や疾患を調べることができるが、PET の利用方法として最も身近なのは、がん検診であろう。FDG-PET と呼ばれるがん検診は、PET 核種である  $^{18}\text{F}$  で標識したブドウ糖類似分子によるトレーサ FDG を使い全身の糖代謝を調べることにより、糖代謝が盛んながん細胞を見つける検査方法である。がん診断への FDG-PET の有用性が認められたことにより PET が広く普及してきた歴史もある。更に近年、がんの診断に限らず、アルツハイマー病等の早期診断への有用性も確かめられてきている。また、強力な解析手法である PET は、臨床に限らず創薬等の、動物を用いた前臨床研究にも利用されている。

広く利用されている PET であるが、複数のトレー

サを同時に画像化できないという欠点がある。これは、PET でイメージングに利用する消滅 $\gamma$ 線が核種に依らず、エネルギー511 keV になるため核種の区別ができないからである。したがって、複数の核種をトレーサとして同時に使用しても、得られる画像はすべての核種を重ね合わせた分布となる。しかしながら、複雑かつ多様な生命現象をより深く理解す

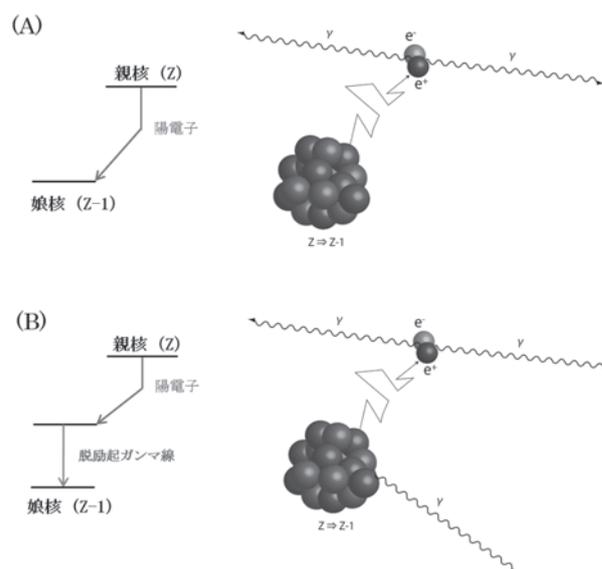


図1 PET イメージングで利用される陽電子放出核種の崩壊様式

Zは陽子数(元素番号)。陽電子放出核種の中には、ベータ・プラス崩壊後に娘核の励起状態に遷移するため、励起状態から基底状態に遷移する際に余分なエネルギーを $\gamma$ 線として放出するものがある。この脱励起 $\gamma$ 線は、核種の構造を反映した固有のエネルギーを持つ。(A)陽電子のみを放出する核種。(B)陽電子に続けて脱励起 $\gamma$ 線を放出する核種

するためには、単一のトレーサのみの解析では限界があり、また、疾病が単純な1つの要因ではなく複数の分子による複合的な要因により発症していることが多いことも知られている。したがって、PETにより複数のトレーサを同時に追跡できれば、核医学イメージングに新たな可能性をもたらすことが期待できる。そこで、筆者らは複数トレーサを同時イメージング可能なMulti-Isotope PET (MI-PET) の開発に着手した。本稿では、筆者らが開発中の装置の現状と今後の展望について述べる。

## 2 MI-PETの原理

MI-PETは、複数のトレーサの同時イメージングを行うために、陽電子放出に続けて脱励起 $\gamma$ 線と呼ばれる $\gamma$ 線を放出する核種を利用する。脱励起 $\gamma$ 線は、原子核の励起状態から基底状態に遷移する際に放出される $\gamma$ 線であり、核種に固有のエネルギーを持つ。図1に陽電子のみを放出(ニュートリノを除いて)する核種(A)と陽電子に続けて脱励起 $\gamma$ 線を放出する核種(B)を示した。MI-PETは、通常のPETイメージングに必要な消滅 $\gamma$ 線の同時計測に加えて脱励起 $\gamma$ 線も同時計測することで、核種の識別を行う。

図2にMI-PETの原理を要約した(以下、単に「 $\gamma$ 線」と言った場合は脱励起 $\gamma$ 線を表し、対消滅による $\gamma$ 線は「消滅 $\gamma$ 線」とする)。2つ目以降のトレーサとして陽電子に続けて $\gamma$ 線を放出する核種を用い、通常のPETと同様の消滅 $\gamma$ 線の2重同時計測と並行して、追加検出器による $\gamma$ 線計測を加えた3重同時計測を行う。得られたイベントデータを $\gamma$ 線の検出を伴うグループと伴わないグループに分け、

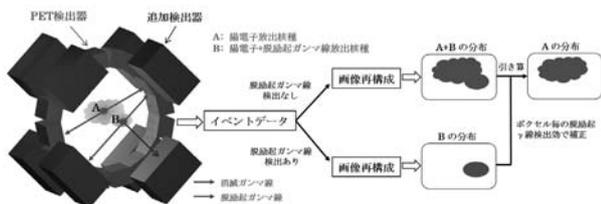


図2 MI-PETの原理

通常のPETによる2重同時計測と並行して追加検出器を加えた3重同時計測によるイベントデータの取得を行う。追加検出器による脱励起 $\gamma$ 線検出の有無によりイベントデータを振り分け、それぞれの画像再構成及び画像の引き算によりそれぞれのトレーサの分布画像を得る

それぞれを画像再構成することにより、 $\gamma$ 線の検出を伴うイベントデータから再構成された画像には、陽電子に続けて $\gamma$ 線を放出する2つ目のトレーサの分布が現れる。一方、 $\gamma$ 線の検出を伴わないグループから再構成された画像は、追加検出器によりすべての $\gamma$ 線を検出できるわけではないので、2つのトレーサの分布を重ね合わせたものとなる。1つ目のトレーサの単離画像を得るために、画像の引き算を行うが、この引き算には位置毎の $\gamma$ 線検出効率による補正が必要である。また、3つ以上のトレーサを用いた場合は、 $\gamma$ 線検出の有無に加えて $\gamma$ 線のエネルギー情報を用いて核種の識別を行うことが原理的に可能である。

## 3 MI-PET用核種

MI-PETは、陽電子に続けて $\gamma$ 線を放出する核種を使用する。このような核種のうち、陽電子と $\gamma$ 線の放出率が高く、更に臨床応用可能な半減期(数分から数日程度)を持つものを表1にまとめた。表の中のいくつかの核種( $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{124}\text{I}$ 等)は、既に通常のPETイメージングに利用されているものである。表

表1 複数トレーサPETに有用な核種の候補

陽電子( $e^+$ )の放出率はベータ・プラス崩壊が起きた回数に対する陽電子の放出率。一方、 $\gamma$ 線の放出率は陽電子が放出された際に続けて $\gamma$ 線が放出される確率である

核種	半減期	$e^+$ 放出率 (%)	$\gamma$ 線エネルギー (keV)	$\gamma$ 線放出率 (%)
$^{14}\text{O}$	70.6 秒	99.9	2312.6	99.4
$^{22}\text{Na}$	2.60 年	90.4	1274.5	99.9
$^{34m}\text{Cl}$	32.0 分	54.3	2127.5	77.6
$^{38}\text{K}$	7.66 分	99.5	2167.4	99.8
$^{44}\text{Sc}$	3.97 時間	94.3	1157.0	100
$^{48}\text{V}$	16.0 日	49.9	983.5	100
			1312.1	100
$^{52}\text{Mn}$	5.59 日	29.6	744.2	99.0
			935.5	99.0
			1434.1	100
$^{52m}\text{Mn}$	21.1 分	95.0	1434.1	100
$^{52}\text{Fe}$	8.28 時間	99.6	168.7	100
$^{60}\text{Cu}$	23.7 分	92.5	1332.5	58.6
			1791.6	45.7
$^{72}\text{As}$	26.0 時間	88.0	834.0	78.8
$^{76}\text{Br}$	16.2 時間	54.5	559.1	58.2
$^{82m}\text{Rb}$	6.47 時間	21.0	554.3	68.5
			776.5	92.2
$^{94m}\text{Tc}$	52.0 分	70.2	871.1	96.4
$^{104m}\text{Ag}$	33.5 分	63.0	555.8	92.1
$^{110m}\text{In}$	69.2 分	61.3	657.8	99.1
$^{124}\text{I}$	4.18 日	22.5	602.7	52.0

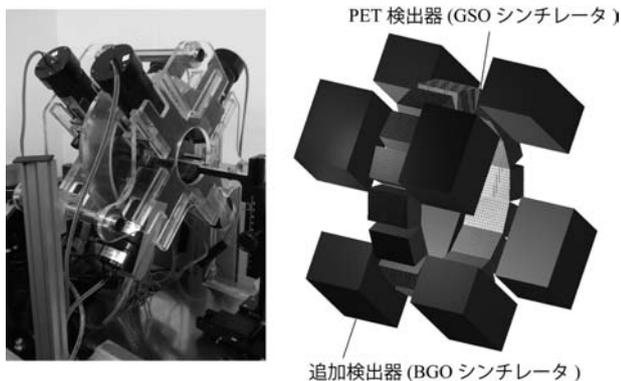


図3 開発したMI-PETのプロトタイプ装置の写真(左)と検出器構成(右)

GSOシンチレーション検出器によるリング状のPETは、内径95mm、幅37.5mmである。γ線用の追加検出器には、50×50×30mmのBGOシンチレーション検出器を8台使用している

中の<sup>22</sup>Naは半減期が2.6年と長く臨床応用できないが、PET装置の試験・校正用に市販されている核種である。通常のPETにおいて、<sup>22</sup>Naが陽電子に続けて放出するγ線はノイズの原因となる不要なγ線であるが、γ線の放出率が高くMI-PETの試験に適しているため、後述のプロトタイプ装置を使った原理実証実験に使用している。

筆者らは現在、将来の臨床応用を見越した核種として、<sup>44</sup>Ti(半減期59.1年)を親核としてジェネレータを作成することが可能である<sup>44</sup>Scについて、<sup>44</sup>Ti/<sup>44</sup>Scジェネレータ製造法の確立、及び<sup>44</sup>Scを用いたPETトレーサの研究開発を進めている。

#### 4 開発したMI-PETと実験結果

筆者らが開発した、MI-PETのプロトタイプ装置は、名古屋大学の山本誠一教授らにより開発された小動物用のPET装置<sup>1)</sup>をベースとしたものである。ベースとしたPET装置は、2.4×1.6mmにピクセル化されたGSOシンチレーション検出器を、内径95mm、幅37.5mmのリング状に配置して構成されている。通常のPETイメージングに加えてγ線を計測するためのBGOシンチレーション検出器(50×50×30mm)を装置の両側に4台ずつ配置した。プロトタイプ装置の写真と検出器構成を図3に示した。

ファントム実験により基本性能を確認した後、ICRマウス(オス、8週齢)を用いて<sup>18</sup>Fと<sup>22</sup>Naの2核種同時イメージング実験を実施した。この実験では、<sup>18</sup>F-FDG(810kBq)を尾静脈注射した後に

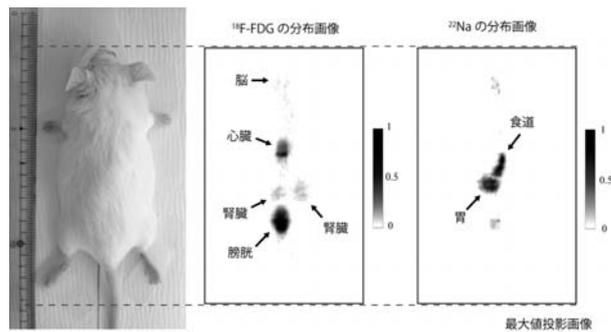


図4 <sup>18</sup>F-FDGを尾静脈注射した後に<sup>22</sup>NaClを経口投与したICRマウス(オス、8週齢)を麻酔下で30分撮像した結果の各トレーサ画像

<sup>18</sup>F-FDGは脳、心臓、腎臓、膀胱に集積(中央)しており、<sup>22</sup>Naは、食道に集積(左)している

<sup>22</sup>NaCl(410kBq)を経口投与し、イソフルラン麻酔下で全身を30分間撮像した。マウスの全身を撮像するためにベッドの移動を行っており、1ポジション当たりの撮像時間は10分である。図4に、γ線検出を伴うイベントデータと伴わないイベントデータそれぞれの画像再構成を行い、更に1つ目のトレーサの単離画像を得るための引き算を行った結果を示した。尾静脈注射したFDGが、脳、心臓、腎臓、及び膀胱へ集積しており、一方、経口投与した<sup>22</sup>Naが食道と胃に集積している様子が確認できる。これらの集積は生理学的に見て妥当なものであり、この実験結果によりMI-PETの基本原理が実証された<sup>2)</sup>。

#### 5 今後の展望

MI-PETは、やっとプロトタイプ装置が完成し、動物実験等により基本原理の実証を終えたところである。今後、MI-PETに特化した画像再構成法の開発、検出器構成の最適化、臨床用大型装置の開発等、今後研究を進めるべき課題は多い。しかし現在、鋭意研究を進めており今後より実用的な複数のトレーサの同時イメージング画像が得られるようになると期待して、複数のトレーサの追跡より実現するアプリケーションについて展望する。

##### 5.1 臨床診断

まず始めに、MI-PETにより複数種類の臨床診断を1度の検査で実施することが期待できる。複数の検査を必要とする場合、MI-PETを使うことで検査を1度の実施できるようになると、時間経済の節約、及び

被験者の検査に対する身体的負担の低減に繋がる。

また、前述の通り、全身のがん検診方法として FDG-PET 検査が広く普及しているが、FDG-PET は万能ではなく、見落とし易い部位や、検出しにくいタイプのがんがあることも知られている<sup>3)</sup>。そこで、FDG-PET では発見が難しいがんを見つけるために、特定のがんに集積する抗体を用いたトレーサの開発が進められている<sup>4)</sup>。MI-PET により、これらの抗体トレーサと FDG を同時にイメージングすることで、現在よりも精度の高いがん診断が実現すると考えられる。

更に、単一のトレーサでは判別がつきにくい複合的な要因による疾病の診断において、複数のトレーサによる画像を組み合わせることにより診断精度を向上させることができると考えている。例えば、近年 PET によりアルツハイマー病の原因とされているアミロイド  $\beta$  及びタウ・タンパク質の脳集積を調べるアルツハイマー病診断法が開発されてきているが、これらと脳活性を調べるトレーサを組み合わせた検査により、初期の段階でアルツハイマー病が診断可能となれば先制医療に繋がる。

## 5.2 前臨床研究

前臨床研究においては、臨床診断と比較して長半減期の核種を使用できるため MI-PET で利用可能な核種の種類が多く、より広範囲の応用展開が期待できる。

動物用 PET が頻繁に利用されている分野に創薬がある。創薬の初期段階である前臨床研究では、PET を利用して生体内での薬候補物質の挙動を可視化することで薬物動態の根拠に根差した化合物設計・スクリーニングを行い、創薬の迅速化、効率化が図られる<sup>5,6)</sup>。この前臨床研究において MI-PET を活用することで、様々な利点が考えられる。例えば、がん診断に広く用いられている FDG-PET の欠点を補うために、抗体をベースとしたがんイメージング薬の開発が進められているが、これらと FDG を同時イメージングすることにより、2つの薬剤の集積差を同一個体、同一条件下でダイレクトに比較することが可能となる。

また、近年、ドラッグ・デリバリー・システム (Drug Delivery System: DDS) と呼ばれるキャリアーを使って薬を目的の患部に届けることで、薬効の促進や副

作用の軽減を目指す研究が行われている<sup>7)</sup>。DDS では、キャリアーが目的の患部に正しく集積し、薬が上手く分離することが重要である。そこで、キャリアーと薬をそれぞれ異なる核種により標識して MI-PET でイメージングすることで、キャリアーから薬が切り離されて患部に届けられる様子を可視化してその動態を解析することが可能となる。

更には、「複数種類の薬剤の同時投与における影響の解析」、「異なる核種により標識した同一薬剤を用いた追加投与の解析」、「脳機能の多面的な解析」等、既存の単一トレーサによる PET で行われている研究を高度化する様々な応用が期待できる。

## 5.3 工学分野

ライフサイエンス分野を離れても MI-PET は有用であると考えている。例えば放射化分析の分野では、対象物に含まれる微量の元素を加速器からのビームにより放射化することで組成を分析する<sup>8)</sup>。ビーム照射による放射化では、多数の核反応チャンネルが開くため、複数種類の核種が生成するのが一般的である。ビーム照射により陽電子放出核種が生成されると PET イメージングを実施し元素組成のみではなくその分布の解析も可能となるが、従来の PET イメージングでは複数の陽電子放出核種が生成した場合、それらを区別してイメージングすることはできなかった。しかし、陽電子放出核種が  $\gamma$  線を放出する核種である場合、MI-PET を使うことで、目的の核種の分布だけを抜き出したイメージングが可能となる。 $\gamma$  線分解による放射化分析を行った場合、 $^{23}\text{Na}(\gamma,n)^{22}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Mg}(\gamma,pn)^{23}\text{Na}$ ,  $^{46}\text{Ti}(\gamma,pn)^{44}\text{Sc}$ ,  $^{54}\text{Fe}(\gamma,2n)^{52}\text{Fe}$  等の反応により MI-PET で利用可能な核種が生成する。これらの反応を使って、「合金の組成分析」、「蓄電池内のイオン挙動の解析」、「コンクリート内の塩分分布」等様々な対象の分析への応用を考えている。

## 6 おわりに

本稿では、新しく開発した MI-PET について紹介し、臨床診断、前臨床研究、工学分野における応用可能性について展望した。複数のトレーサを同時追跡できることで、PET イメージングによりこれまで以上に有用な情報を引き出せる可能性が生まれる。

しかし、MI-PETの研究は始まったばかりであり、まだ多くの開発課題が残されている。今後、装置の開発と並行して、様々な分野の研究者と協力して有用なアプリケーションの検討を進めることで、MI-PETを、新規のイメージング手法として展開していけると期待している。

#### 【謝辞】

名古屋大学大学院医学系研究科の山本誠一教授にPET装置の提供から、信号処理系の改造まで多大な協力をいただいた。また動物実験の遂行にあたっては、岡内隆氏、重田美香氏に助力いただいた。皆様に感謝を申し上げます。本研究の一部は、JSPS 科研費 15H04770, 26670304 の助成を受けて遂行したものである。

#### 参考文献

- 1) Yamamoto, S., *et al.*, *Rev. of Sci. Inst.*, **45**, 084301 (2015)
- 2) Fukuchi, T., *et al.*, *Med. Phys.*, **44** (6), 2257-66 (2017)
- 3) Abouziield, M., M., *et al.*, *J. Nucl. Med. Technol.*, **33**, 145-55 (2005)
- 4) Tamura, K., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **54** (11), 1869-75 (2013)
- 5) Takashima, T., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **54** (2), 267-76 (2013)
- 6) Shingaki, T., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 347(1), 193-202 (2013)
- 7) Mukai, H., *et al.*, *J. Cont. Rele.*, **180**, 92-99 (2014)
- 8) Segebade, C., *et al.*, *Photon Activation Analysis*, Walter de Gruyter (1987)