

宇宙観測技術の核医学における分子イメージングへの展開



柳下 淳
Yagishita Atsushi



桂川 美穂
Katsuragawa Miho



武田伸一郎
Takeda Shin'ichiro



高橋 忠幸
Takahashi Tadayuki

1 はじめに

宇宙観測と言えば、宇宙の美しい画像を思い浮かべる人も多いであろう。そのような画像は観測された光子を画像化しているのであるが、筆者らが医学応用しているのは宇宙観測用センサーとX線天文学で用いられるスペクトル解析技術である。更にこれらのキーとなる技術に加えて近年は金属3Dプリンティングを活用している。放射線イメージングは組織透過性が良いことからヒトの画像診断において用いられている。しかし、新しい技術を医学・生物学の分野に持ち込む際、X線が人体に有害であるがゆえに、そのデメリットを上回る有用性が必要である。本研究は現役の医師であり、ケミカルバイオロジーの研究者でもある筆者と物理の研究者（桂川、武田、高橋）が共同で進めているものである。

近年、ラジオ・セラノスティクスが世界で注目を集めている。Theranosticsとはtherapy（治療）とdiagnostics（診断）を合わせた造語で、画像診断と治療が一体化したものである。分子イメージングでは、イメージングをしたい標的分子を認識する薬剤（抗体等）を、可視化するための原子・分子（蛍光色素や放射性核種）で標識することでトレーサ（分子プローブ）を作成し、標的分子に集積したトレーサから放出される光子（蛍光や放射線）を画像化している。この技術を応用し、標識に用いる原子・分子を光子ではなく、細胞障害性のある α 線・ β 線放出核種を使用し、標的分子を発現しているがんを治

療するのがラジオ・セラノスティクスである。本来、体内の薬剤分布を把握するには組織・血液・尿等のサンプルを解析する方法が用いられる。これは薬剤の効果・毒性を把握する上で必須の項目である。一方で放射性薬剤の場合、原理的には、画像化・定量化が可能である。画像化の利点是非侵襲的であること、特に人間の場合はサンプルが得にくい組織からもデータが得られること、組織の採取・解析という操作に比べ簡便であること等の利点がある。それゆえに治験以外の一般臨床でも腫瘍や正常組織等への薬物分布を評価し、治療方針決定の一助として活用することも可能である。しかし、体内を巡っている薬剤を動物が生きた状態で正確に把握するには解決すべき問題が多く存在する。

ラジオ・セラノスティクス治療薬は前述のとおり、分子標的薬剤を α 線・ β 線放出核種で標識したものであるが、抗腫瘍活性の本体は α 線・ β 線であり、分子標的薬剤自体はキャリアである。 α 線・ β 線は飛程が短いため体外から正確に定量するのは困難である。一方で、 α 線・ β 線放出核種の多くは特定のエネルギー（波長）のX線・ γ 線を放出しており、その1原子あたりの放出量（割合）も既知であるからこれを観測すれば良いことになる。求めるものが薬剤分布であるからある程度の定量的正確性を求められるが、ここで問題が発生する。

治療用核種は治療に適した α 線・ β 線を放出核種であり、画像化が目的の診断用核種と違い1原子あたりの画像化に利用できるX線・ γ 線は少ない。更

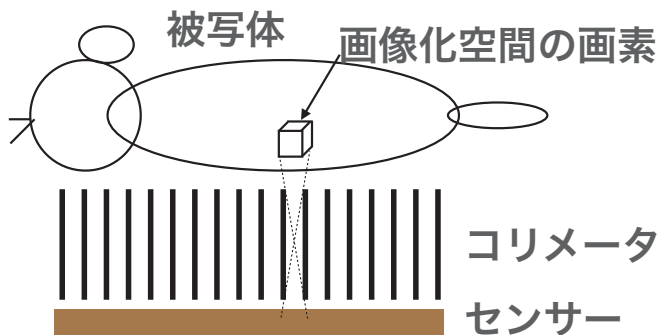


図1 イメージング実験概略図

に、治療目的での投与量で画像化するには取得可能な光子数が限定される。長時間撮像できる無生物とは違い、生体を撮像する場合、撮像時間はせいぜい1時間が限度である。生物の撮像時間として許容され得る時間内で画像化・定量化に必要な光子数を得ることができる感度が必要である。感度を決定する重要な因子としてコリメータがある。コリメータは被写体を配置する画像化空間の特定の画素以外からの光子を除外する役割があり(図1)、観測領域内のそれぞれの画素の光子数を濃淡で表し画像とする。画像化空間の画素の大きさを規定するコリメータの孔径によって分解能が決定されるが、孔径(開口部面積)が大きいと画素当たりの光子数は多くなるが、その分、分解能は落ちる。また、必要以上に光子を除外しない(つまり感度を上げる)ための精緻な設計に対応できるコリメータ造形技術が必要である。ここで、感度を規定する光子数について述べたが、すべての光子が治療薬定量に寄与できる光子ではない。生体組織や検出器内での散乱線の発生や核種からの放射線によりコリメータが励起され蛍光X線が発生する。また、多核種を用いた場合や治療核種である²²⁵Ac等は娘核種を生じるため結果として多核種になるため、様々なエネルギーの放射線が混在することになる。これらの混在する放射線は計測しようとしている(線源由来の)放射線以外はノイズ信号となることから、ノイズをいかに除去するかという問題が生じる。

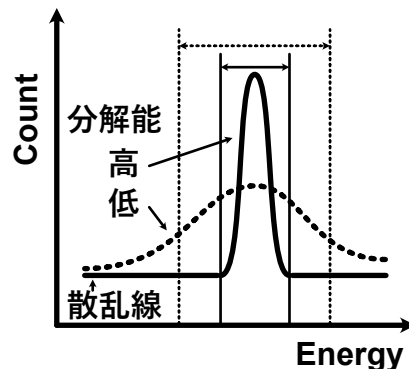


図2 散乱線の存在下で同一の放射線をエネルギー分解能の異なるセンサーで計測した時のスペクトル

2 CdTe 半導体センサー

コリメータを通過した光子はセンサーで検出される。本研究で用いたCdTe半導体センサーは宇宙観測用に衛星「ひとみ」に搭載されたもので数keVから200keVまでに高い感度を有するセンサーであり、筆者らが開発してきた^{1,2)}。X線・γ線イメージングで使用されるセンサーには従来から用いられているNaI(Tl)結晶からなるシンチレータの他に近年ではCdZnTe(CZT)半導体センサーがある。センサーの性能の1つにエネルギー(波長)分解能があるが140keVでは、筆者らのCdTeでは1.7%、商用機で用いられるCZTでは5%、NaI(Tl)10%である³⁾。これは140keVの放射線が検出器により山形の波形として検出される際の山の裾野の広がりや表しており、%値が小さいほど山の裾野が小さくなり、性能が良い(エネルギー分解能が高い)ことになる。イメージングを行う際には画像化する光子のエネルギー(波長)範囲を決めその領域の光子数を画像の濃淡に反映させる。エネルギー分解能が低いとスペクトルピークの高さが低くなり幅広な山形のスペクトル形状になるが、生体イメージングでは散乱線等のノイズ信号となる他の線源からの放射線もあり、画像化する光子の取得エネルギー範囲を大きくとれば取得光子数を上げることはできるが、散乱成分等の混入も増加するため、その分定量が不正確になる。つまり、エネルギー分解能が高い(前記の%が低い)と感度が高くなると同時に定量性が高まる効果がある(図2)。

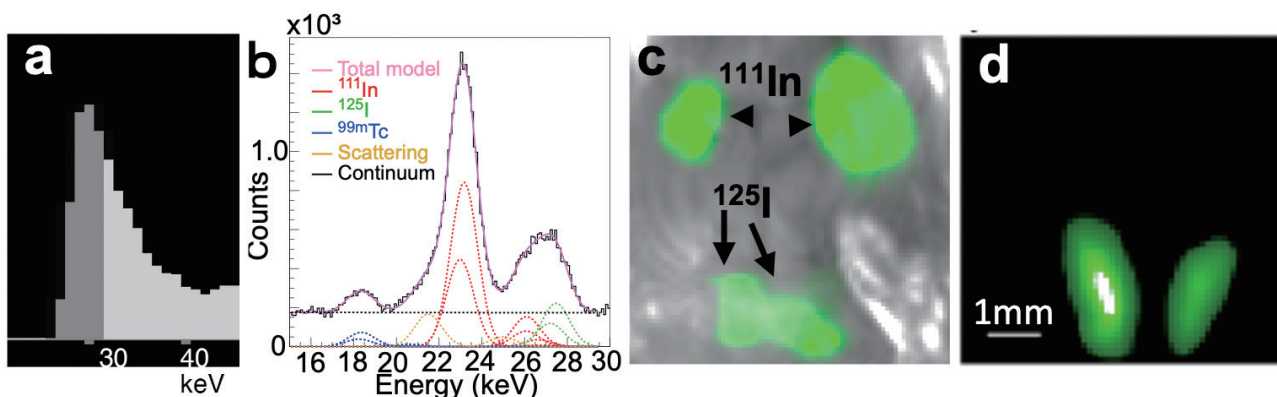


図3 ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{125}I 標識の3トレーサを使用したマウスイメージング

a/c: 現行機によるスペクトル/画像, b/d: 筆者らの機器によるもの。 ^{111}In は下顎リンパ節(矢頭), ^{125}I は甲状腺(矢)に集積。詳細は本文参照

3 スペクトル解析技術

高性能センサーによりエネルギー分解能が高まったとしても画像化したい放射線以外の放射線を完全に除去できるわけではない。このターゲットでない放射線によるコンタミネーションは次のような数学的な計算によって除去できる。超新星爆発の残骸である超新星残骸のX線観測では様々な原子由来のX線が観測される。原子から放出されるX線のエネルギー(波長)は固有のものであり、そのスペクトルはセンサー固有の応答関数で表すことができる。存在を仮定している原子のスペクトル関数(強度に関する情報等は自由変数)をすべて足し合わせた関数を観測されたX線スペクトルデータでフィッティングすることでスペクトルに含まれる自由変数の解を得る。この手法を核医学イメージングにも応用できないかと考えた。実証実験としてファントムを用いた実験やマウスを用いた生体イメージングを行った²⁾。それぞれ異なる核種(^{99m}Tc , ^{111}In , ^{125}I)で標識した3つトレーサを用いてマウス組織をイメージングし、薬剤の分布が正確に描出できているかを確認した。図3aにシンチレータを搭載した小動物用SPECTにより取得したスペクトル、図3bに筆者らのセンサー(CdTe検出器)で取得した放射線スペクトル(実線)とフィッティングにより同定された各線源のスペクトル(点線)を示す。シンチレータでは40 keV以下ではスペクトルピークが1つしかないが、CdTe検出器では複数の線源によって形成された多峰性のピークを認める。更にフィッティ

ングにより線源ごとのスペクトル成分を同定分離することができた。これにより、画像化・定量化するスペクトルのエネルギー範囲を広めにとってもノイズをほとんど拾うことなく感度を高めることができ、それゆえに高い定量性を保つことができる。シンチレータによる画像では ^{125}I に最適なエネルギーバンドにおける画像において ^{111}In スペクトル(フォトン)の ^{125}I への漏れ込みが画像化されてしまっているために ^{125}I が分布していない組織も画像化されてしまっている(図3c, 矢頭)。一方で、筆者らの装置では ^{125}I からのフォトンのみを解析に使用するため、その分布を正確にかつ高分解能で描出できている(図3d)。

4 コリメータの工夫

SPECT画像の分解能はコリメータの孔径により決まり、孔径が小さいと分解能は高くなるが画素当たりのフォトン数は少なくなることは前述のとおりである。筆者らはニーズを主に2種類つまり、生体の狭い範囲の高分解能画像で観察する場合と生体の広い範囲を高感度(低分解能になる)で観察する場合に分類し、それぞれのニーズに見合ったコリメータを搭載した画像装置を製作し用いている。コリメータは遮蔽効果の高いタングステンを用いているが、硬い金属であり加工が難しい。前者の目的には孔径200 μm のマルチ・ピンホールコリメータシステムを採用し、後者の目的には孔径が約1.0 mm程度の平行孔コリメータを採用した。画像の(位置)

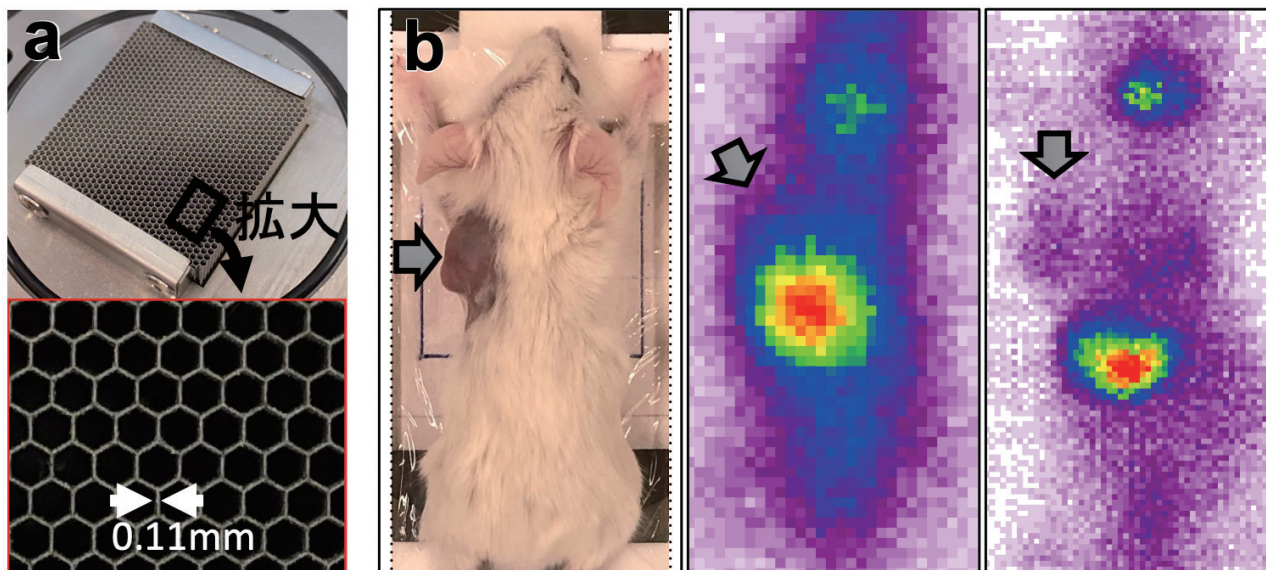


図4 3Dプリントで作成したコリメータ

(a) を搭載したイメージャーによるゼノグラフィ (b 左, 矢印) の ^{211}At イメージング。臨床機 (b 中央) では胃と腫瘍への集積の区別が困難であるが、筆者らのイメージャーでは腫瘍への集積が胃と区別され明瞭に描出されている (b 右)

分解能は大体コリメータの径程度である。高分解能機では局所の分子イメージングを行うことを目的としており、生物実験における蛍光プローブと顕微鏡を用いた分子イメージング実験の動物版としての使い方がある。一方で実験の必要性・有用性の観点からは、ラジオ・セラノスティクスの更なる発展のために、局所の薬剤分布と抗腫瘍効果に関する研究やマルチ・プローブ (トレーサ) を用いた多分子イメージング診断への展開を考えている。高感度機ではより実用性を重視しラジオ・セラノスティクス治療薬のマウス体内における薬物分布・動態を解析することを主たる使用目的として設計した。サンプルから放出されるフォトンにより多く検出する (検出効率を高める) には必要以上にフォトンを遮蔽しないことが重要であり、コリメータの隔壁を放射線の遮蔽に必要最低限な厚さに設計し、設計とおりに造形する必要がある。放射線の透過性はそのエネルギーの高低と相関する。よって、最適な隔壁厚やコリメータの長さはターゲットとする放射線のエネルギーにより異なるため、核種ごとに最適化された精密な隔壁厚 (0.1 mm 前後) の管理が必要になるが、これは3Dプリンティングにより可能となる。筆者らは国立がん研究センター及び東レ・プレジジョン社との共同開発でいくつかの核種に最適化されたコリ

メータを3Dプリンティングにより作成し (図4a)、実証実験により、その性能を確認している⁴⁾。大阪大学との共同研究で行なった甲状腺癌細胞株を移植した担癌マウスに治療核種である ^{211}At を投与した実験では明瞭に腫瘍への集積を認めると共に、高い定量性も確認できた (図4b)。現在は更にコリメータを改良し、マウス全体を視野としたイメージャーをiMAGINE-X社と共同で開発した (図5)。プランナー・イメージャーではあるが、卓上機サイズと小型であり、簡便に必要な十分な解析が可能である。今

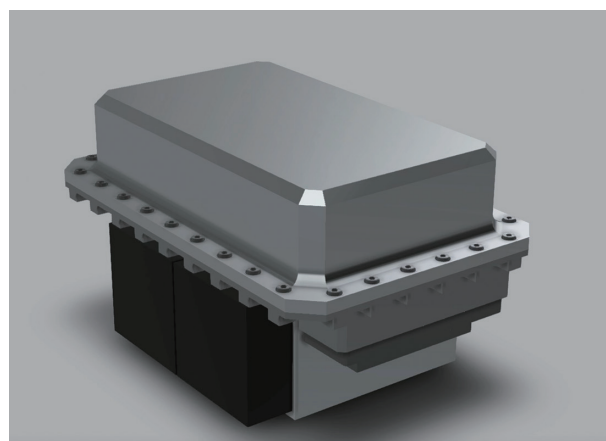


図5 マウス用プランナー・イメージャー

後は機器のソフトウェアを充実させることによって多くのユーザーに利用され、様々な治療薬のイメージング実験等に活用できるよう展開していく予定である。

5 今後の展望

局所もしくは広い視野で放射性薬剤の薬物分布・動態を把握するための基盤技術を述べた。今後は様々な放射性治療薬の開発研究への利用やヒトで使用可能な診断機器への展開も視野に入れ、国立がん研究センターや大阪大学医学部等の医療機関と連携

を取りつつ、さらなる機器開発を進めていく予定である。

参考文献

- 1) T. Takahashi., *et al.*, *Biological and Medical Sensor Technologies*, Ed. K. Iniewski, *CRC Press*, 339-366 (2012)
- 2) 高橋忠幸, 他, *日本物理学会誌*, **59**, 26-34 (2004)
- 3) A. Yagishita., *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, **6**, 640-647 (2022)
- 4) H. Fujii., *et al.*, *RADIOISOTOPES*, **71**, 141-151 (2022)

(東京大学カブリ数物連携宇宙研究機構)