

新たな核医学イメージング装置への挑戦



高橋美和子*¹
Takahashi Miwako



黒澤 俊介*²
Kurosawa Shunsuke



山谷 泰賀*¹
Yamaya Taiga

1 はじめに

2022年、量子科学技術研究開発機構（QST）の山谷と高橋、東北大学未来科学技術共同研究センター（NICHe）黒澤が中心となり、千葉大学や獨協医科大学と連携して提案した「利用可能なすべての放射線を画像診断に役立てる“全ガンマ線イメージング”への変革」が、中谷医工計測技術振興財団の長期大型助成事業に採択され、核医学診断のイノベーション拠点となる「未来PET創造研究ユニット」がQST内に設立された。今回、応募に至る背景や、本研究ユニットが目指す未来像について紹介する。

2 臨床的背景

人間が生まれ持った五感には、どうしても限界を感じざるを得ない。例えば、無意識に培ってきた平衡感覚のように、自分の体内での異変には比較的敏感に察知するが、他人の異変に気付くのは難しい。近年の様々な検査によって、より早期に病変を検出する努力がなされ、主に形態学的な変化や、観察される機能低下によって医療が開始されることが多いが、病態としては、既に不可逆的な状態に陥っている場合も少なくない。もし、不可逆的な変化に至る前に察知することができたら、病気や、臓器の機能不全を未然に防げるような社会がやってくるのではないか、というのが、著者が目指す医療の姿である。

核医学は、形の変化ではなく、分子レベルの分布や濃度を調べることで、機能異常を知ることができる。1 mg 当たり fmol 数程度の分子量をヒト生体において定量・可視化できる手法は、人体透過性が高い γ 線や放射線に頼るしかなく、人体に投与可能な非密封放射性同位体がこれを担っており、医学として実践しているのが核医学である。核医学は、特に、中枢神経領域で多くの病態解明に貢献してきた。例えば、運動や動機付け等を制御する神経伝達物質であるドーパミンに関する研究では、運動機能の低下が観察された時点では、既に、ドーパミン作動性神経の機能は正常の半分程度になっていることや、加齢によっても低下（約 -5% / 10年）することが明らかとなっている^{1,2)}。つまり、運動機能障害という観点では、人間のドーパミン作動性神経には50%くらいの予備能が備わっていると言える。また、関連疾患の1つであるパーキンソン病では、発症初期の段階では、加齢による低下のおよそ10倍の速さ（約 -5~-10% / 年）でドーパミン作動性神経の機能低下が起きていることが核医学の手法によって分かっている³⁾。このように、正常な加齢変化、機能障害が出現するまでの経過、そして、患者さんの臨床像と背景にある病態の全体像を核医学によって捉えられつつある。これまでの、死後脳をもって、あるいは、不可逆的な状態をもって診断してきた時代は、核医学によって変わろうとしている。

しかし、その核医学もいくつかの側面で限界に達

してきている。問題の1つは計測装置にある。核医学を支えるイメージング装置には、Positron Emission Tomography (PET) 装置とガンマカメラがある。前者は、放出されたポジトロンと電子の対消滅により正反対方向に放出される2本の消滅放射線を、向かい合うペアの検出器で検出する。後者は、放出されたシングル γ 線を、検出器への入射方向を鉛のコリメータによって制限することで画像化する。PET 装置では検出器がリング状に配置されている。一方、ガンマカメラの場合、被写体の周囲を回転させ、カメラの回転角度と放射線計測値から、断層像を作ることができ、この場合は特に SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) と呼ばれる (図 1)。

日本では国産の高精度ガンマカメラ (キヤノンメディカル(株) GCA シリーズ等) のおかげもあって、ガンマカメラが普及している。2021 年時点でガンマカメラや SPECT 装置は国内約 1500 台、PET 装置は約 600 台である⁴⁾。特に3検出器型 SPECT 装置という、ガンマカメラを3つ持ち、これらが正

三角形を維持しながら回転する高精度な SPECT 装置は、脳血流分布やドーパミン作動性神経機能の画像化等、認知症や運動機能障害を伴う疾患の診療に多いに貢献してきた。しかし、このガンマカメラ・SPECT 装置の精度が、昨今の医療の進歩には追いついていない。

超音波、CT、MRI のように形態異常を捉える画像装置は、もはや 1 cm 未満の病変を検出する。当然、形態異常のみでは、その病変が何であるかの情報に乏しい。悪性度が高いのか、組織型は何なのか?そこで、核医学が頼りにされるが、現在のガンマカメラの画像解像度では、1 cm 大に分布した核種を計測した場合、計測される放射能濃度は 20~30% 程度に過小評価されることが知られている⁵⁾。脳機能を見ようとしても、大脳皮質は 5 mm 厚程度であるため、隣り合う脳回が一塊として描出されてしまう。例えば、前頭葉弁蓋部と島回は、前者は発話等運動性の言語機能を、後者は味覚や痛覚に対する情動的反応を担う等、全く異なる機能を有するが、分離して描出されない。前者の方が症状として前景に出やすいため、前者を評価するにとどまり、後者は評価できていない。

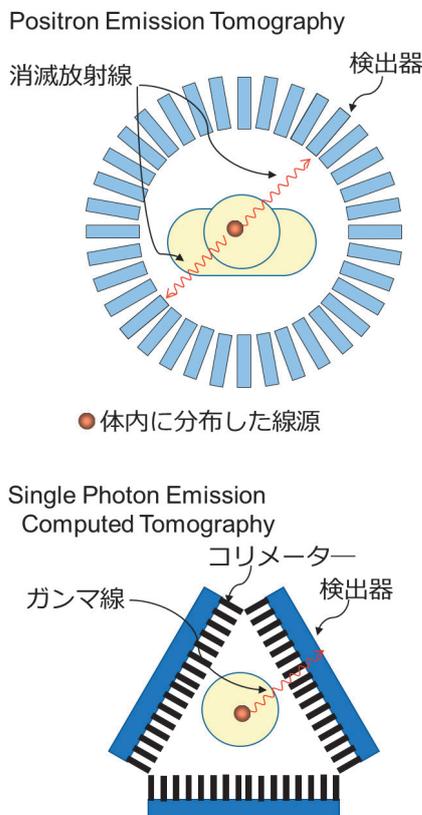


図 1 Positron Emission Tomography (PET) (上) と Single Photon Emission Tomography (SPECT) (下) の概要

3 工学的背景

臨床現場でこのような課題を抱える中、山谷を中心とする PET 開発チームでは、PET の限界を超えようという新たなチャレンジを構想していた。PET が計測する 511 keV のエネルギーのペアの消滅放射線だけではなく、シングル γ 線も使って画像化しようというものである。つまり、検出可能な放射線のすべてを画像化に使用するというコンセプトから、開発する装置は Whole Gamma Imaging (WGI) と名付けられた。具体的には、PET では、同じエネルギーを持つ正反対方向の2本の消滅放射線を同時に検出するという制限がある。これを打開する1つの方法として、コンプトン散乱の利用に着目した。コンプトン散乱を利用した放射線位置推定は、放射線を粒として考えると、放射線が電子との衝突で消失したエネルギーと、衝突後の進行方向が分かれば、放射線が発生した部位を円錐表面上に推定することができるという事を利用する。よって、検出器は2段構えにする必要があり、かつ、検出器のエネルギー

分解能，時間分解能，空間分解能等放射線イメージングのあらゆる高度技術の結集を要する。

4 医学応用へのチャレンジ

コンプトン散乱を利用した生体イメージングは，1970年代に提案されて以降，実際に医療応用された例はなく，現時点でSPECT装置レベルのものはない⁶⁾。そのような中で，WGIは，コンプトン散乱を担う散乱体と，散乱した放射線を吸収する吸収体の役割をもつ2種類の検出器を，世界で初めて2重リング状に配置するという特徴を持つ(図2a)。

そして，どちらの検出器もリング状に配置されているため，PET装置としての機能も持つことができる。今回，医学応用のための具体的な疾患として，多発性骨髄腫の計測・画像化を目標にした。多発性骨髄腫とは，「1度かかった感染症はかかりにくい」という免疫メカニズムの中心を担う形質細胞が腫瘍化した疾患である。骨髄腫に着目した理由は3つある。1つは，血液の疾患でありながら，骨髄の外では塊をなして増殖する特徴があり，血液細胞という側面と，空間的には固形がんのような形態をなすため，両側面から画像化に挑戦することができる。2つ目は，抗CD38抗体や抗SLAMF7抗体といった抗体治療薬が存在する点である。つまり，骨髄腫細胞の目印となる抗原が絞りに込めている点にある。3つ目には，⁸⁹Zrという核種である(図2b)。⁸⁹Zrは陽電子と909 keVのγ線を放出する。よって，WGIにとって最も好都合な核種である。また，近年のキ

レート剤の進展によって，抗体への標識が安定しているという化学的な利点も挙げられる(図2c)。特に腫瘍増殖と関連する免疫細胞は，発現抗原が分かってくるおり，⁸⁹Zrイメージングの応用可能性が広い。

5 現在の進捗

WGI試作機を作製し，最初のIn-vivo撮像試験として，骨髄腫担癌マウスの撮像試験を行った。CD38抗原を発現する骨髄腫細胞をSCIDマウス皮下に移植し，移植後12日目に⁸⁹Zr標識抗CD38抗体を尾静脈より約100 μCi投与した。投与後4, 6, 8, 12日目にそれぞれ1時間のWGI撮像を行った。例として，6日目と12日目のWGI画像を図3に示す。12日目の撮像後，安楽死の後，腫瘍を摘出し放射能濃度や重量を計測した。WGI画像から算出された⁸⁹Zr標識抗CD38抗体の腫瘍集積は血中濃度の約7倍(単位重量当たり)で，これは，解剖後の計測値と同等であった。投与した⁸⁹Zr標識抗CD38抗体の抗体mol数当たりの放射能濃度から，腫瘍表面に集積，あるいは腫瘍細胞内に取り込まれた抗体量は，腫瘍1 mg当たり約700 fmolと算出され，同様の実験を行った別グループの研究報告⁷⁾のデータからも，腫瘍1 mg当たり数十～数百 fmolと計算され，おおむね合致していると考えられた。今後は，フローサイトメトリによる細胞数，抗原発現量をより正確に計測することで，WGI計測値との比較を行っていく予定である。

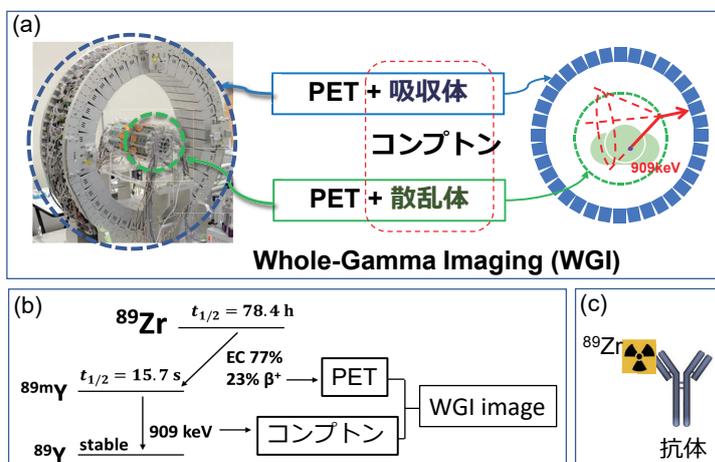


図2 WGIの概要(a)，⁸⁹Zrの崩壊図(b)，⁸⁹Zr標識抗体のイメージ図(c)ただし，抗体と⁸⁹Zrをつなぐキレート錯体はこの図では省略している

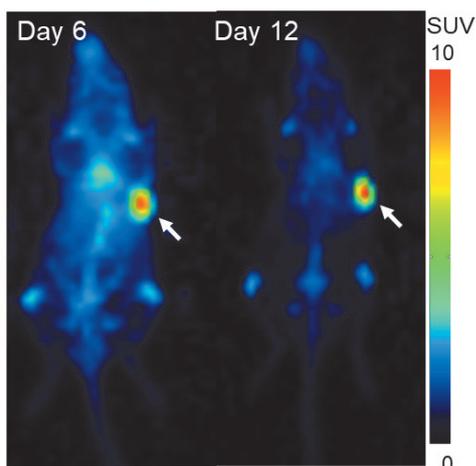


図3 WGI試作機による骨髄腫モデルマウスの全身像(MIP像)
⁸⁹Zr 標識抗 CD38 抗体の腫瘍へ高い集積が描出されている (矢印)

また、装置開発の課題として、コンプトン事象の検出精度を上昇させる必要があり、散乱体の材料開発、PET とコンプトンのデータを融合した新たな画像再構成法、コンプトンカメラとしての性能評価法の確立といった観点で、研究開発を進めている。

6 核医学の発展のために

現在、日本で普及している SPECT 装置は、その性能ゆえに大変活躍したものの、時代は PET 装置へと移ろうとしている。一方で、PET 装置と比較して、ガンマカメラ・SPECT 装置の良さといえば、使用できる薬剤の種類が多く、かつ、核種の半減期が臨床上、使いやすいという点がある。代表的な放射性医薬品とその用途を表 1 に示す。SPECT の良さをできるだけ維持しながら、PET のような計測精度を達成するには、SPECT 用放射性医薬品を、PET で検出可能な ¹⁸F 等の陽電子放出核種にするという方向性がある。もう 1 つは、筆者らのような PET 装置の開発チームが、シングルγ線の計測にも乗り出すという方向である。WGI はまだ開発段階であり、目標達成までにはいくつかの課題があるが、達成すれば、これまで日本の核医学の先輩方が成し遂げてきた良さを引き継ぎつつ、発展させる可能性を持つ。

体内の腫瘍細胞や治療ターゲットとなる抗原量が正確に計測できれば、最適な治療開始のタイミングや治療量を決定できる。また、免疫細胞の挙動を同時に見ることで、自己の抗がん作用のメカニズムが

表 1 主な放射性医薬品

| SPECT 用放射性医薬品 | 主な診断目的 | 投与概数* |
|--|-------------------------|-------|
| ^{99m} Tc-(H)MDP | 悪性腫瘍の骨転移 | 22 万 |
| ²⁰¹ Tl, ^{99m} Tc-tetrofosmin, ^{99m} Tc-MIBI | 局所心筋梗塞・虚血 | 16 万 |
| ¹²³ I-IMP, ^{99m} Tc-ECD | 局所脳虚血 局所脳機能低下 | 12 万 |
| ¹²³ I-ioflupane | 黒質線条体系ドーパミン 神経節前線維機能 | 4 万 |
| ^{99m} Tc-phytate | センチネルリンパ節 | 3 万 |
| ⁶⁷ Ga | 炎症、腫瘍 | 1 万 |
| ^{99m} Tc-MAA | 肺血栓、塞栓症 | 1 万 |
| ^{99m} Tc-MAG3, ^{99m} Tc-DTPA | 腎機能 | 1 万 |

PET 用放射性医薬品

| | | |
|------------------------------------|------------|------|
| ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose | 悪性腫瘍、大型血管炎 | 54 万 |
|------------------------------------|------------|------|

*放射性医薬品副作用事例調査報告⁸⁾より概数を計算した。アンケート方式の調査で、回収率 83.0% のため、投与概数は過小評価されている可能性がある

明らかとなり、可逆の状態において病態を制御するような医療も実現できるのではないかと考えている。

謝辞

日本医科大学（微生物学・免疫学教室）石橋真理子先生、独協医科大学内科学（血液・腫瘍講座）今井陽一先生には、多発性骨髄腫について様々なご助言をいただいた。量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 核医学基礎研究グループ 辻厚至グループリーダー、須藤仁美主任研究員、須堯綾主任技術員には、*in vitro* 試験、*ex-vivo* 試験において多大なご支援をいただいた。

参考文献

- 1) M. Guttman, *et al.*, *Neurology*, **45**, 1578 (1997)
- 2) J. Lavalaye, *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med.*, **27**, 867 (2000)
- 3) J. Schwarz, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **45**, 1694 (2004)
- 4) 月刊新医療 3月号 116 (2021)
- 5) M. Soret, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **48**, 932 (2007)
- 6) H. Tashima, *et al.*, *Radiol. Phys. Technol.*, **15**, 187 (2022)
- 7) A. Ghai, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **59**, 216 (2018)
- 8) 岡沢秀彦, 他, 放射性医薬品副作用事例調査報告 第 43 報 (2020 年度 第 46 回調査) 核医学, **59**, 1 (2022)

(*¹ 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所, *² 東北大学 未来科学技術共同研究センター, 東北大学 金属材料研究所, 大阪大学 レーザー科学研究所)