

# 博士論文（要約）

多核種撮像を可能とする時間情報を用いた核医学イメージング法の研究  
Study on multi-tracer imaging method with time information in nuclear medicine

上ノ町 水紀

## 1. 序論

核医学では、Positron Emission Tomography (PET)や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)等のイメージング手法により、放射性核種で標識した薬剤の体内分布を可視化し、病気の診断が行われる。例えばPETは、 $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ 等の陽電子放出核種を使用し、腫瘍の探索や脳・心臓などの代謝や機能の情報の取得のために用いられる。一方、SPECTは、代謝・機能イメージングの他に特定の腫瘍や臓器に集積する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や $^{111}\text{In}$ といった単一光子放出核種を標識した抗体のイメージングによる病巣の検出や脳、心臓、骨などの病変の診断に用いられる。また、検査の他に、内用療法として $^{131}\text{I}$ といった $\beta$ 線放出核種が悪性腫瘍などの治療に長年用いられているが、近年は $\beta$ 線よりも飛程が短く殺傷能力の強い $\alpha$ 線放出核種による治療の研究も世界的に活発に行われている[1-3]。

このような背景のもと、核医学では複数の薬剤の可視化、“多核種同時撮像”が望まれている。薬剤の種類によって可視化できる代謝や機能情報が異なるため、複数の薬剤の同時撮像は診断や生物化学的研究に有益な情報をもたらすことができる。特に、集積傾向がわかっている検査核種と新規治療核種の同時イメージングは治療核種の集積の適格性を判定したり、作用機序を解明したりする上で重要な情報となる。しかし、PETは陽電子の対消滅現象を利用し、対向方向に放出される511 keVのガンマ線を同時計測するため陽電子放出核種に限られ、SPECTはコリメータを用いて指向性を実現しているため感度がPETより低く、高エネルギーガンマ線に対しては散乱線の影響が大きく撮像が難しい。そこで、本研究では、複数のガンマ線を放出する核種に着目し、時間情報を用いた新しい多核種同時撮像手法を提案、およびその有用性を示すことを目的とし、多核種イメージング機器の開発および手法の検証を行った。まず多核種同時撮像装置としてコンプトンイメージングの原理とPETの原理を組み合わせたCompton-PETハイブリッドカメラの開発および検証を行った。コンプトン散乱原理を用いたコンプトンイメージング[4]は幅広いエネルギーのガンマ線(数百 keV~数 MeV)のイメージングが可能であり、SPECT核種や高エネルギーガンマ線を放出する治療核種の撮像に対しても有効である。コンプトンカメラはコリメータを必要としないため対向方向にコンプトンカメラを2台配置することによってコンプトンイメージングとPETイメージングが実現できる。コンプトンイメージングでもPET核種の可視化は可能であるが、PETイメージングの方が高感度かつ高分解能な画像が得られる。さらに多核種同時イメージングを行う際に課題となる他のガンマ線の散乱線の影響を抑えるため、 $^{111}\text{In}$ などの2光子放出核種に着目し、それぞれのガンマ線の同時計測によるバックグラウンドの除去の検討を行った。

### 1. Compton-PETハイブリッドカメラの開発と多核種撮像の検証

コンプトンイメージングとPETイメージングを組み合わせた同時イメージング手法の原理検証を行うため、プロトタイプとして散乱体と吸収体から構成されるコンプトンカメラを2台対向方向に配置したモジュールを作製した。放射線検出器として、良好なエネルギー分解能を有するGAGGシンチレータと高い量子効率と増幅率を有するSilicon photomultiplier (SiPM: S-

13361-3050N-08, 浜松ホトニクス)を組み合わせた 8×8 のピクセル型検出器を開発した. 臨床で利用されている SPECT 核種である  $^{111}\text{In}$  から放出される 245 keV のガンマ線のイメージングを目標とし, コンプトン散乱を検出するため散乱体の厚みを 1.5 mm, 511 keV の光電吸収を検出するため吸収体の厚みは 9 mm とした. また, SiPM からの 64 ch の信号を並列に処理するため, エネルギー情報を時間幅としてデジタル的に取得する dynamic Time over Threshold 法を搭載した信号処理回路を用いた. さらに低エネルギーガンマ線のコンプトン散乱検出に必要な約 20 keV~400 keV の良好な線形性を実現するため dToT 回路のゲイン等のパラメータを最適化した. dToT からの各デジタル信

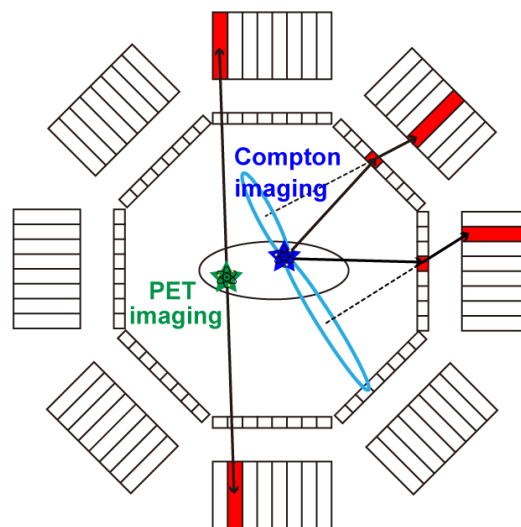


図 1 Compton-PET

ハイブリッドカメラの原理

号は, field programmable gate array (FPGA)により並列に取得され, ピクセル番号, タイムスタンプ, 時間幅が記録される. データはリストモードデータとして保存されており, 測定後, タイムスタンプおよびエネルギー情報に対応する時間幅の情報を用いてコンプトンイメージング用のデータ(コンプトンイベント), PET イメージング用のデータ(PET イベント)が抽出される. コンプトンイベントは同一カメラ内における散乱体, 吸収体のタイムウィンドウ内(250 ns)の同時計数イベント, PET イベントは各カメラ間での 511 keV $\pm$ 10%の光電吸収イベントかつタイムウィンドウ内(80 ns)内の同時計数イベントとした. 画像再構成では, コンプトンイメージングには 2 次元の逐次近似画像再構成法(maximum likelihood-expectation maximization : MLEM), PET イメージングでは単純逆投影法(back projection : BP)を使用した. プロトタイプシステムを用いて基礎評価を行ったところ, 511 keV のガンマ線に対して MLEM によるコンプトンイメージングでは 30 mm 前方に対して約 4 mm(FWHM), BP による PET イメージングでは約 3.3 mm(FWHM)の空間分解能が得られた. また, PET 核種である  $^{18}\text{F}$  と SPECT 核種である  $^{111}\text{In}$  を用いて同時撮像試験を行った. PET 核種と SPECT 核種の同時撮像の場合, 511 keV のガンマ線による散乱線が低エネルギーガンマ線のコンプトンイメージングのバックグラウンドとなる. そのため,  $^{18}\text{F}$  と  $^{111}\text{In}$  の放射能の強度比を変えて撮像を行ったところ,  $^{18}\text{F}$  の強度が  $^{111}\text{In}$  より小さいほど良好なコンプトン画像が得られた. この結果を踏まえ, 担癌マウスに  $^{18}\text{F}$ -FDG と  $^{111}\text{In}$  抗体を投与し *in vivo* 撮像試験を行った.  $^{18}\text{F}$ -FDG は 0.2 MBq を撮像の約 20 分前,  $^{111}\text{In}$  抗体は 1.9 MBq を撮像の約 3 日前に投与した. 図 2 にそれぞれのイメージング結果を示す. 245 keV のコンプトンイメージングでは  $^{111}\text{In}$  抗体の腫瘍と肝臓への集積, 511 keV のコンプトンイメージングでは  $^{18}\text{F}$ -FDG の膀胱への強い集積, PET イメージングでは  $^{18}\text{F}$ -FDG の心臓および皮下脂肪への集積が可視化され, *in vivo* でのコンプトンイメージングと PET イメージングによるマルチトレーサーの同時撮像に成功した.

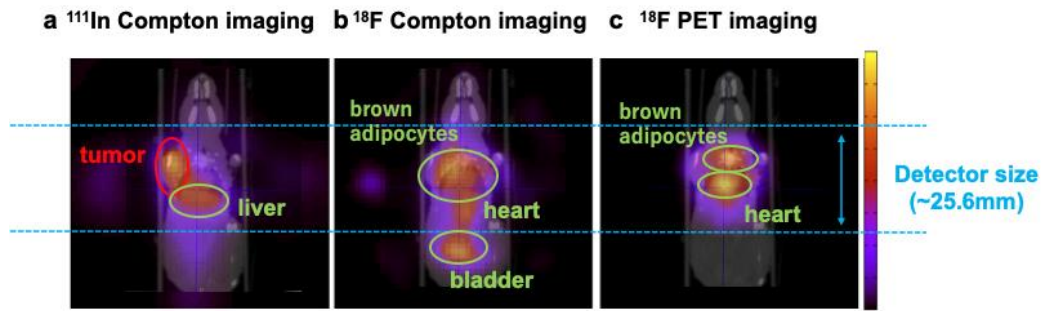


図2 SPECT トレーサー( $^{111}\text{In}$  抗体)と PET トレーサー( $^{18}\text{F}$ -FDG)の

*in vivo* 同時イメージング結果

## 2. 二光子同時計測による多核種イメージングへの有用性の検証

陽電子が対消滅する際 2 本のガンマ線はほぼ同時に放出される。PET はこのガンマ線を同時計測しているため時間情報を用いたイメージング手法の一つといえる。放射性核種の中には、原子核の崩壊過程で連続してガンマ線を放出するものがある。本研究ではその多光子放出核種に着目した。連続して放出されるガンマ線を同時計測することでバックグラウンドを低減できる。二光子同時計測法のコンプトンイメージングへの応用では、それぞれのガンマ線のコンプトンイベントを同時計数することで線源の存在範囲を円錐上からコンプトンコーンの重なり部分に制限でき、Signal-to-Noise Ratio (SNR)が向上した[5]。さらに多核種撮像への応用では、同時計数をとることで他のガンマ線による散乱線由来のバックグラウンドが低減でき、主体的に核種を選別できるのではないかと考えた。核医学用の核種の中では  $^{111}\text{In}$ (SPECT 核種)や  $^{177}\text{Lu}$ (治療核種)が多光子放出核種として挙げられる。 $^{111}\text{In}$  は 171 keV のガンマ線が放出された後、時定数 85 ns で 245 keV のガンマ線が放出される。また、 $^{177}\text{Lu}$  は 208 keV のガンマ線が放出された後、時定数 0.506 ns で 113 keV のガンマ線が放出される。そこで、二光子同時計数の多核種同時撮像への有用性を示すために、 $8 \times 8$  のパラレルホールコリメータを用いて  $^{111}\text{In}$  と  $^{177}\text{Lu}$  に対して二光子同時計測の検証を行った。パラレルホールコリメータにより指向性を実装しているため、二光子同時計測の場合は線源の存在位置をその交点にまで制限できる (図 3)。図 4 に各ガンマ線の光電吸収イベントの同時計数の時間差スペクトルを示す。 $^{111}\text{In}$  は 85 ns が観測された。この時間差スペクトルから時間ウィンドウを  $^{177}\text{Lu}$  は -100 ns から 100 ns、 $^{111}\text{In}$  は -300 ns から 40 ns に設定してイメージングを行った。図 5 にその結果を示す。単光子の場合と比べて二光子同時計測によるイメージングはバックグラウンドが低減し、SNR は 7 倍以上向上した。

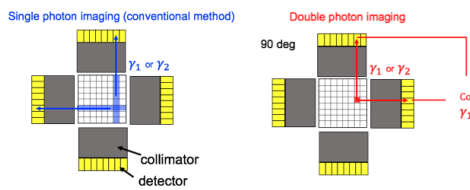


図3 パラレルホールコリメータを用いた二光子同時計測法によるイメージング

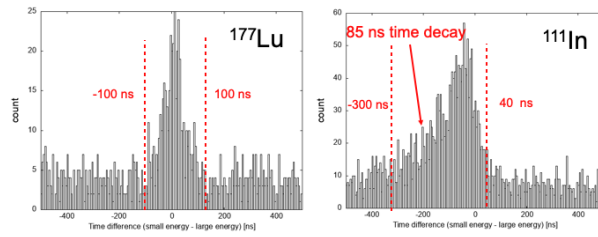


図4  $^{177}\text{Lu}$  と  $^{111}\text{In}$  の時間差スペクトル

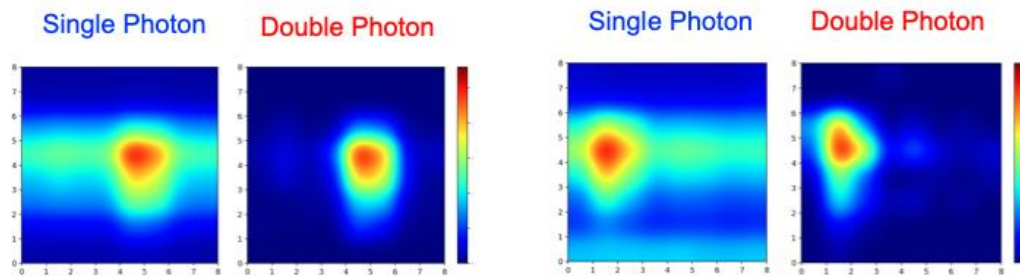


図5  $^{111}\text{In}$ (左)と  $^{177}\text{Lu}$ (右)のイメージング結果

### 3. 結論

本研究では新しい多核種同時撮像手法として時間情報を用いる PET イメージングとコンプトンイメージングを実装した Compton-PET ハイブリッドカメラの開発を行い、また、二光子同時計測法の多核種撮像への応用の有用性を検証した。開発した Compton-PET ハイブリッドカメラによる SPECT トレーサー( $^{111}\text{In}$  抗体)と PET トレーサー( $^{18}\text{F}$ -FDG)の *in vivo* イメージングに成功した。また、パラレルホールコリメータを用いた二光子同時計測法の検証により、 $^{111}\text{In}$  と  $^{177}\text{Lu}$  の同時イメージングの SNR が 7 倍以上向上し、その有用性を示すことができた。

### 参考文献

- [1] Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, et al., *J. Nucl. Med.*, **57**, pp. 1941-1944, (2016)
- [2] M. R. Zalutsky, D. A. Reardon, et al., *J. Nucl. Med.*, **49**, pp.30-38, (2008)
- [3] H. Sudo, A. B. Tsuji, et al., *Transl. Oncol.*, **12**, pp.879-888. (2019)
- [4] Todd, R. W., et al., *Nature*, **251**, pp.132-134, (1974)
- [5] M. Uenomachi et al, *NIMA*, **954**, p161682, (2020)