

2008年7月3日

独立行政法人 理化学研究所

マウスで複数の放射性薬剤の同時イメージングに世界で初めて成功

- 世界に先駆けて分子イメージング技術を活用した新診断装置を創出 -

わが国の人口の少子高齢化にともない、社会保障費の負担も増加の一途をたどっています。特に医療の分野では、3大死因のトップであるがんや生活習慣病の罹患者数の増大が懸念されており、早期診断・治療法の確立や創薬プロセスの革新による医療費の削減、さらにはQOL向上の実現が急務として望まれています。近年脚光を浴びている分子イメージングは、疾患にかかわる遺伝子・タンパク質などの分子レベルの情報を可視化することが可能で、医療問題を革新的に解決する突破口となることが期待され、わが国や欧米諸国でも国家的に分子イメージング研究が推進されています。

理研分子イメージング研究プログラムの研究グループは、核医学における分子イメージングをさらに発展させた、複数分子同時イメージングの重要性を世界に先駆けて提唱してきました。がんやさまざまな生活習慣病などの疾病には、複数の要因が複合的に関与していることが明らかになっており、複数の分子の情報を同時に取得することで、より高度で正確な診断が可能になると考えられます。しかし、現在すでに医療の現場で活躍しているポジトロン断層撮影（PET）は単一の波長（エネルギー）の γ 線のみを利用するため、複数分子の同時イメージングには適していません。一方、理研仁科加速器研究センターの研究グループは、マルチレーザー技術の研究開発で、複数のエネルギーの γ 線を同時に撮像可能な装置の開発に成功していました。そこで、両研究グループは共同で「複数分子同時イメージング装置：GREI」の研究開発を推進し、今回、健常なマウスに同時投与した3種類の放射性薬剤の挙動を2次元および3次元的に画像化し、リアルタイムイメージングの可能性を高めることにも世界で初めて成功しました。

現在研究グループでは、撮像装置の高度化開発と新薬の研究開発が並行して進められており、近い将来に複数分子同時イメージング法が創薬や診断法の革新に寄与することが期待されています。

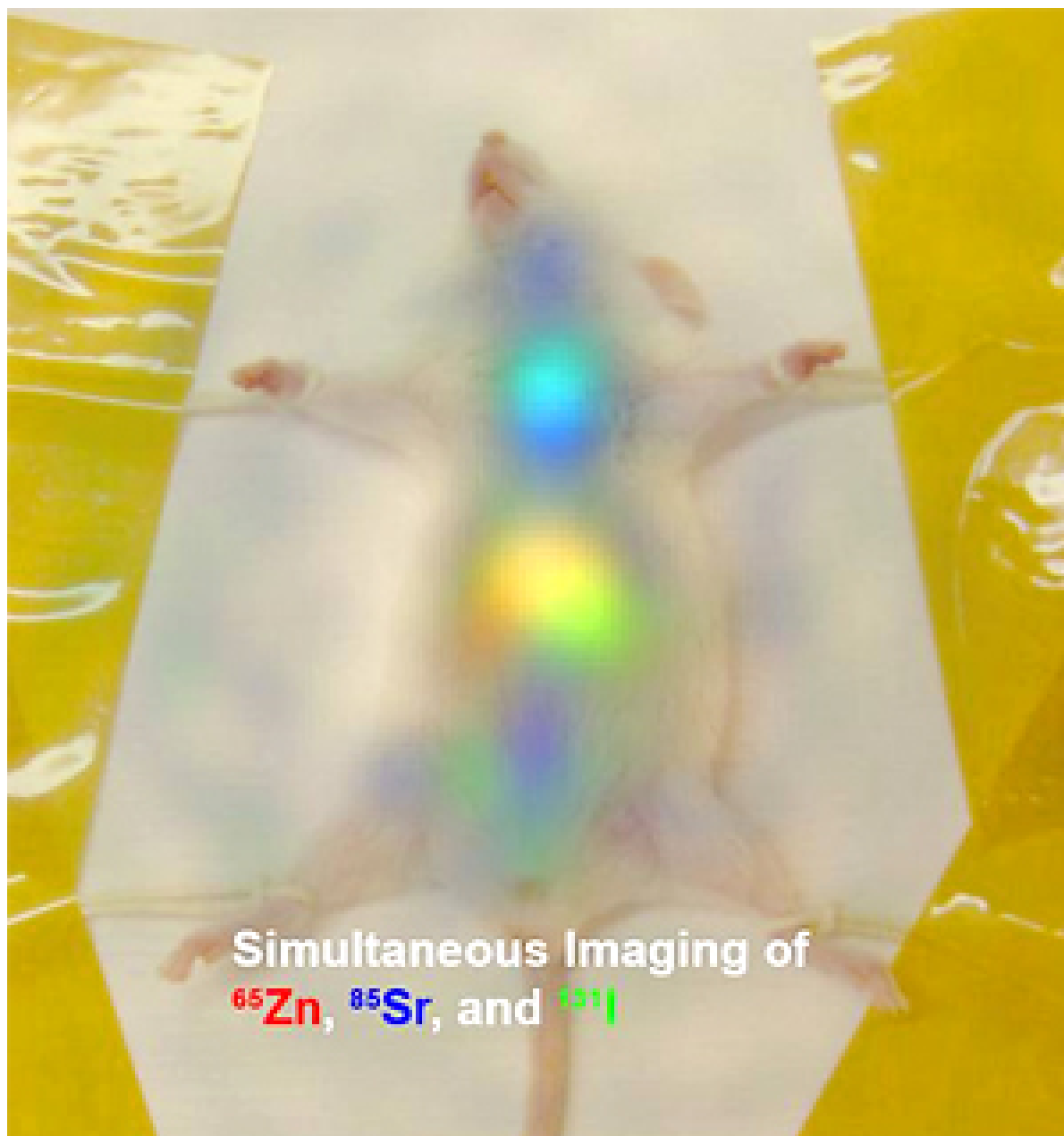


図 GREI で同時撮像した 3 種類の放射性
薬剤の複合画像

2008年7月3日
独立行政法人 理化学研究所

マウスで複数の放射性薬剤の同時イメージングに世界で初めて成功

- 世界に先駆けて分子イメージング技術を活用した新診断装置を創出 -

◇ポイント◇

- 3種の放射性薬剤を投与し、2次元、3次元でリアルタイムの同時イメージングを実証
- 高純度ゲルマニウム半導体検出器をセンサーにしたコンプトンカメラを装置化
- 複合要因の病気診断や創薬開発の革新に寄与

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、核医学における次世代の分子イメージング^{※1}技術として、半導体コンプトンカメラ^{※2}を用いたイメージング装置を開発し、マウス体内に投与した複数の放射性薬剤が、それぞれ異なる場所で動く様子を同時に撮像することに、世界で初めて成功しました。理研仁科加速器研究センター（矢野安重センター長）メタロミクス研究ユニット^{※3}の榎本秀一ユニットリーダーと理研分子イメージング研究プログラム（渡辺恭良プログラムディレクター）の本村信治研究員を中心とした研究グループによる成果です。

近年、ポジトロン断層撮影（PET）^{※4}などの分子イメージング技術によって、生体内のさまざまな反応や分子の動きを、定量性を持った画像情報として得られるようになってきました。特にPETは、患者に不必要な苦痛を与えることなく、非侵襲で病態を観測するばかりか、病気の度合いや様子など細かい診断・治療が可能になるなど、分子イメージング技術を活用した医療の高度化を先導しています。しかし、がんやさまざまな生活習慣病などの疾病には、複数の要因が複雑かつ複合的に関与していることが明らかになっており、単一の分子の動きを追うだけでは、その複雑な発症メカニズムを明らかにするには不十分とされています。それぞれの要因に対して特異性を持つ複数の分子プローブ^{※5}を同時に用いることができると、疾病の複雑なメカニズムやほかの生体反応との相互作用がよく理解でき、より高度で正確な診断が可能になると考えられます。

研究グループでは、放射性医薬品を利用し、病気の予防、診断、治療の分野の分子イメージング装置として、高純度ゲルマニウム半導体検出器^{※6}を用いたコンプトンカメラ方式による複数分子を同時にイメージングする装置を開発してきました。この装置により、複数の放射性薬剤から放出されるγ（ガンマ）線エネルギーを計測することで、各々の分子を識別することができます。また、コンプトンカメラは、1方向からの固定撮像でも3次元分布の情報が得られるという特徴があります。

本研究では、この装置を用い、3種類の放射性薬剤を健常なマウスに同時投与し、麻酔下で12時間の撮像を行いました。その結果、それぞれの放射性薬剤に特徴的な分布を同時に2次元および3次元的に画像化し、リアルタイムイメージングの可能性を高めることに成功しました。現在、研究グループでは、同時に複数分子をイメージングするための診断薬の開発も進めており、複数分子同時イメージング装置の実用レベルの撮像の実現も間近に迫っています。核医学分野の新しい診断機器をわが国が創出し、新たな創薬や診断法の革新を図ります。

本研究成果は、英国の科学雑誌『*Journal of Analytical Atomic Spectrometry*』オンライン版に近く掲載され、4th International Conference on Metals and Genetics（2008年7月21日～24日）の招待講演で発表します。

1. 背景

わが国や欧米諸国では、分子イメージング研究を国家的に推進しており、ポジトロン断層診断装置 (PET) などの分子イメージング機器を用いて、生体のさまざまな反応や疾患の分子レベルの情報が、定量性を持った画像として得られるようになってきました。例えば、がんをはじめとする病態などの早期診断や研究に PET が汎用され、優れた核医学診断装置として活躍しています。しかし、PET の検出器は放射性薬剤が陽電子崩壊の際に発する 511keV の γ (ガンマ) 線だけを利用するため、核種ごとに異なる γ 線を識別して、複数の放射性薬剤を同時にイメージングすることができません。

がんやさまざまな生活習慣病などの疾病には、複数の要因が複雑かつ複合的に関与していることが明らかになっています。そのため、単一の分子の動きを追うだけでは、その複雑な発症メカニズムを明らかにするには不十分とされています。それぞれの要因に対して特異性を持つ複数の分子プローブを同時に用いることができると、疾病の複雑なメカニズムやほかの生体反応との相互作用がよく理解でき、より高度で正確な診断が可能になると考えられます。

研究グループでは、放射性医薬品を利用した診断、治療の分野の分子イメージング装置として、高純度ゲルマニウム半導体検出器を用いたコンプトンカメラ方式の「複数分子同時イメージング装置 (Gamma ray emission imaging : GREI)」を開発してきました。この装置は、センサー (検出器) としてゲルマニウム半導体を使っているため、エネルギー分解能が特に優れています。このため、それぞれ異なる放射性同位元素で標識した複数の放射性薬剤 (分子プローブ) を同時に用いれば、GREI は放出される γ 線のエネルギーを精密に計測できるため、そのエネルギーを指標として各々の分子を識別することができます。GREI に設置した 2 つの検出器 (図 1) の寸法は、縦横が 39 mm・39 mm、厚さは前段が 10 mm、後段が 20 mm で、検出器間の距離は 60 mm となっています。この検出器の電極は、表と裏で互いに直交する方向で 3 mm 周期のストリップ状に分割しているため、さまざまな方向から飛来する γ 線の相互作用位置を XY 方向について検出することができます。さらに検出器の厚みの方向、Z 方向についても、検出信号処理法の工夫によって約 1 mm の検出精度を達成しています。また、コンプトンカメラは γ 線の入射方向を制限しないため、1 方向からの固定撮像でも 3 次元分布の情報が得られるという特徴があります。

2. 研究手法と成果

研究グループは、この GREI を用いて、複数分子同時イメージングを実証するため、健常なマウスに分子プローブとして複数の放射性薬剤を投与した代謝過程のイメージング実験を行いました。各種試験等に広く使われている ICR 系統と呼ばれるマウス (8 週齢・雄) に、3 種類の放射性薬剤を連続投与し、麻酔をした状態で GREI を作動させ 12 時間の連続撮像を行いました。投与した薬剤は、ヨウ化メチルノルコレステロール (^{131}I) 注射液 (アドステロール®-I131 注射液)、塩化ストロンチウム ($^{85}\text{SrCl}_2$)、塩化亜鉛 ($^{65}\text{ZnCl}_2$) で、それぞれ副腎、骨、肝臓に集積性を持ちます。

GREI で測定した γ 線エネルギースペクトルから、それぞれの放射性薬剤が明確に識別できていることがわかりました (図 2)。この撮像実験で得られたデータから、

2次元および3次元画像化し、それぞれの放射性薬剤ごとに解析を行いました。2次元の画像再構成では、まず、被検体のマウスを上から投影した平面図を仮定して、その平面上で画像を作りました(図3)。次に、マウスの光学カメラ画像と放射性薬剤の分布を重ね合わせ、薬剤ごとに色分けし、複合画像としました(図4)。3次元の画像再構成では、被検体のマウスを含む3次元の空間内で画像を生成しました(図5)。

また、このGREI撮像実験では、リアルタイムイメージングのための実証実験にも成功し、測定システムの改良により、リアルタイムイメージングの実現が可能であることを示唆しました(図6)。このような複数の放射性薬剤のイメージング技術は、この研究グループが世界に先駆けて1999年から開発を進めてきたもので、今回世界で初めて、複数放射性薬剤同時イメージングに成功しました。

3. 今後の期待

臨床医学の現場で、複数分子同時イメージング法が活用されるには、分子プローブに用いる放射性薬剤の開発も重要な研究テーマとなります。そのため、研究グループが中心となって、大阪大学、京都大学の研究グループと放射性薬剤開発を加速し、コンプトンカメラによる新診断機器開発を推進するコンソーシアム発足の準備を進めています。このようなコンプトンカメラ方式による複数分子同時イメージング法の実用化に対する取り組みは、わが国が世界をリードしており、近い将来、実用的な診断機器が創出されることは疑いもありません。複数分子同時イメージング法が、臨床現場の診断機器として広く利用されるようになるためには、撮像に必要な時間や画像の空間解像度など性能面の改良は必須です。研究グループは現在、要素技術をさらに高度化し、解像度が1 mm以下となる、より実用的な撮像を目指して開発を進めています。具体的な開発項目としては、① γ 線の検出信号解析法の高度化による相互作用位置検出精度の向上、② γ 線トラッキング法^{*7}の実装、③高精度3次元画像再構成法の開発、④低エネルギー γ 線撮像法の開発、などがあります。このような装置開発と新薬の開発研究を活性化し、複数分子同時イメージング法による創薬や診断法の革新に貢献することを期待しています。

なお、本研究は、文部科学省科学技術試験研究委託費の「分子イメージング研究プログラム(プログラムディレクター 渡辺恭良)」、厚生労働省科学研究費補助金医療機器開発推進研究事業「種々の γ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング(研究リーダー 榎本秀一)」、NEDO研究助成金分子イメージング機器研究開発プロジェクト「半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング機器の研究開発に係る先導研究(研究リーダー 榎本秀一)」による研究成果です。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

分子イメージング研究プログラム

メタロミクスイメージング研究ユニット

ユニットリーダー 榎本 秀一(えのもと しゅういち)

Tel : 048-467-9776 / Fax : 048-467-9777

研究員

本村 信治 (もとむら しんじ)

Tel : 048-467-8083 / Fax : 048-467-9777

神戸研究推進部 企画課

Tel : 078-306-3007 / Fax : 078-306-3039

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 分子イメージング

生体内での特定の生理的機能や反応過程に関する情報の定量的な可視化技術。標的候補に関する基礎的・臨床的研究と、開発された可視化手法を利用する応用研究が展開される。分子イメージングの研究を推進するには、必要な学術領域が多岐に渡るため、薬学、化学、医学、工学などの多分野の研究者の協調的な研究体制が重要である。

※2 コンプトンカメラ

コンプトン散乱の運動学を利用して、 γ 線源の放射能密度分布を画像化する装置の総称。一般的に、散乱体と吸収体の複数の半導体検出器などを並べることにより実現される。原理的に、1方向からの撮像により3次元の密度分布を画像化することが可能である。コンプトン散乱は、1923年にアーサー・コンプトンによって確かめられた、光(電磁波)による電子の散乱現象。散乱前の光の持つエネルギーが既知であれば、散乱の角度により、散乱後の光および電子の持つエネルギーは、運動学的に一意に決定できる。光の粒子性を示す現象の1つである。

※3 メタロミクス研究ユニット

メタロミクスとは、生体内に存在する微量(金属)元素の関わる生命現象全体を科学するオミックス(omics)である。これは生体内の微量元素が、遺伝子発現、シグナル伝達、さらには種々の代謝反応に関わるタンパク質などに含まれ、これら元素の化学形態や含有量により生理機能に大きな影響を与えることから、微量元素を中心として科学的な探究をしようとする学問領域である。仁科加速器研究センターメタロミクス研究ユニットは、2008年7月1日より、神戸研究所分子イメージング研究プログラムメタロミクスイメージング研究ユニットへ改組した。

※4 ポジトロン断層撮影(PET)

ポジトロン断層撮影(positron emission tomography : PET)はポジトロン(陽電

子) が消滅する際に放出される 2 本の γ 線を利用したコンピューター断層撮影法。陽電子崩壊する核種で標識された化合物が放射性医薬品として用いられる。一般に、物理的半減期が短い核種が用いられるため、近隣に放射性核種生成のための加速器を設置する必要がある。エネルギーが 511keV の γ 線のみを測定するため、複数の核種ごとに異なるエネルギーの γ 線を識別してイメージングすることは原理的に不可能。

※5 分子プローブ

分子イメージングに用いる放射性同位元素や蛍光物質を含む薬剤などを指す。放射性同位元素の放出する放射線や蛍光物質の発する蛍光などを、それぞれの検出器でとらえることにより、分子そのものがどのように動いているかをモニターできる。例えばPETでは、 ^{18}F でラベルしたフルオロデオキシグルコースなどが早期がん検診などで使われている。

※6 高純度ゲルマニウム半導体検出器

ゲルマニウムは極めて高純度の半導体単結晶を形成させることが可能で、大体積の放射線検出器として動作させることができる。ほかの検出器と比較してエネルギー分解能が優れており、 γ 線を放出する多種類の核種を同時に測定することが可能。

※7 γ 線トラッキング法

コンプトン散乱の運動学などの情報を駆使して、1つの検出器内で起こった複数回の相互作用の順序を再構築する手法。計測データだけではそれらの順序を決定できないため無効なデータとなってしまうが、この手法を用いるとそれらを有効なデータとして取り込むことが可能になり、感度を向上させることができる。

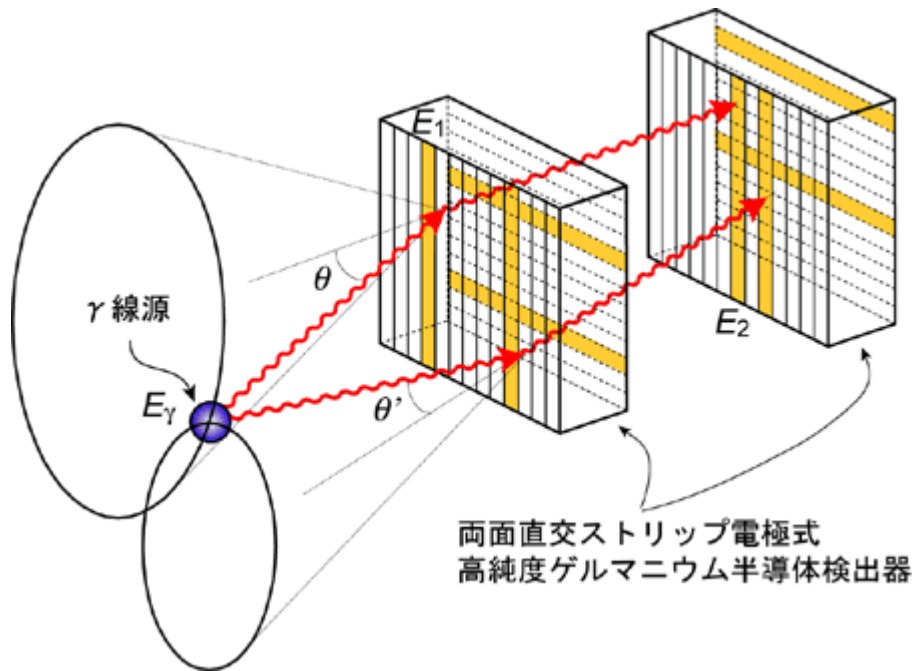


図1 複数分子同時イメージング装置「GREI」の撮像原理

GREIのセンサーは両面直交ストリップ電極式の高純度ゲルマニウム半導体検出器であり、入射 γ 線の相互作用位置とエネルギーを高精度に測定することが可能になっている。コンプトン散乱事象を1つ検出すると、コンプトン散乱の方程式を解いてその散乱角度が求められ、図中の1つの円錐上のどこかに γ 線源が存在することがわかる。このような円錐の情報を多数集めると γ 線源の場所が特定でき、薬剤の分布画像を推定することが可能となる。

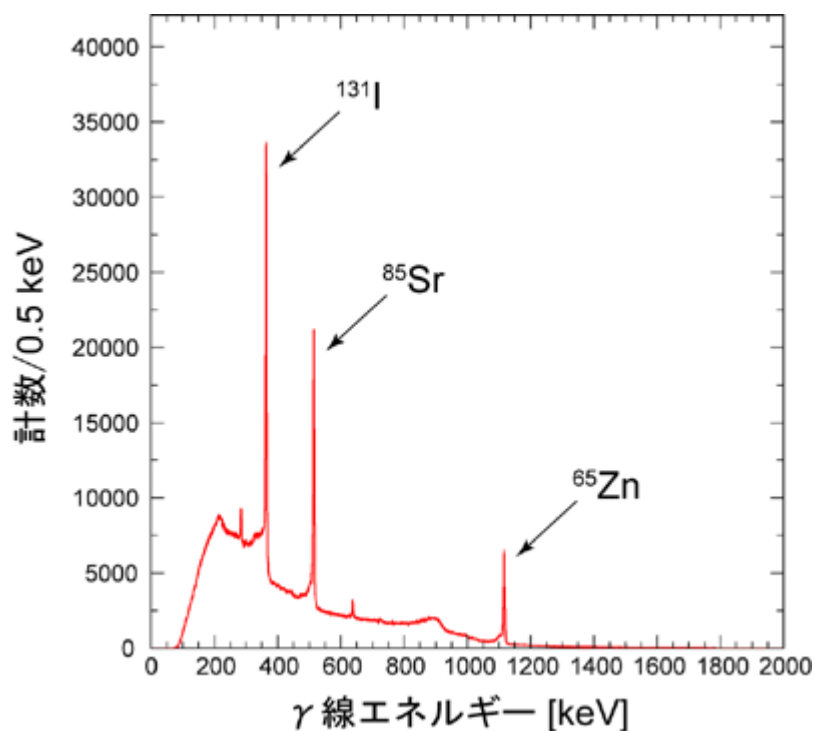


図2 GREIで測定した γ 線のエネルギースペクトル

GREIのセンサーはエネルギー分解能が優れているため、同時投与した放射性薬剤を γ 線のエネルギーで明確に識別することが可能である。

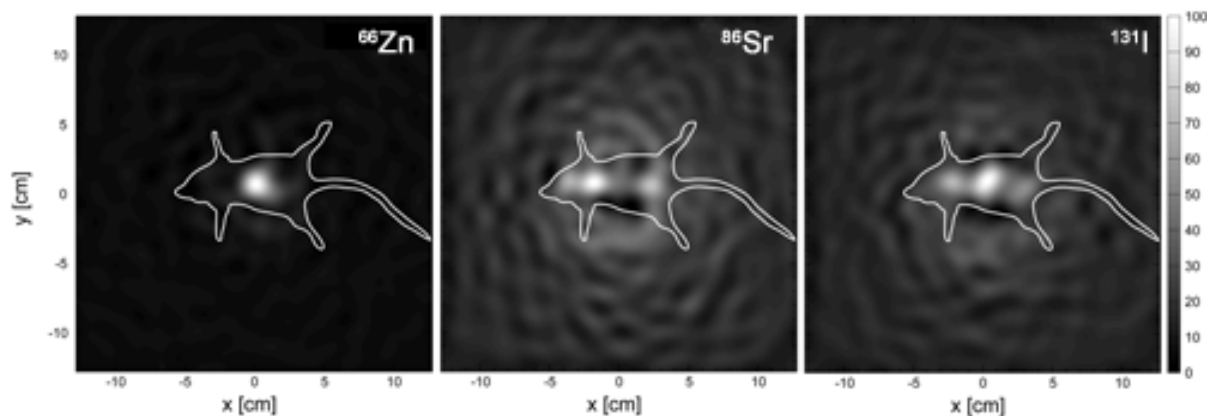


図3 GREIで同時に撮像した3種類の放射性薬剤の2次元分布画像

γ 線のエネルギーを指標として別々にデータ処理を行うことで、同時投与した放射性薬剤を識別してそれぞれの分布画像を生成することが可能である。図では ^{65}Zn が肝臓付近に、 ^{85}Sr が脊椎などの骨に、 ^{131}I が副腎および甲状腺付近に集積していることを描出した。

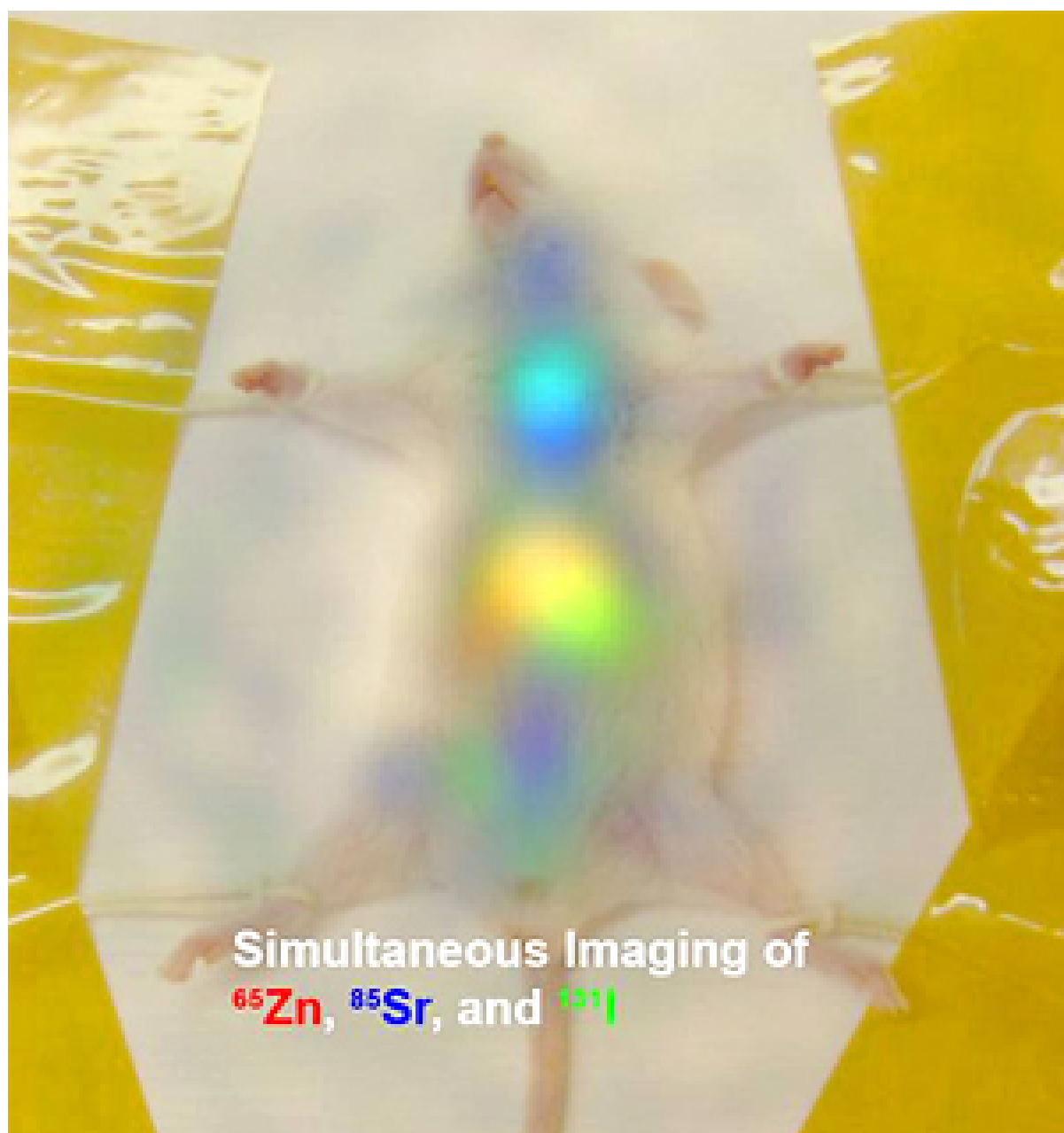


図4 GREIで同時撮像した3種類の放射性薬剤の複合画像

放射性薬剤ごとに色分けして1つの画像にすることで、複合的な情報を視覚的に表現することが可能である。分布が重なった部分は、色の混合により異なる色で表現される。

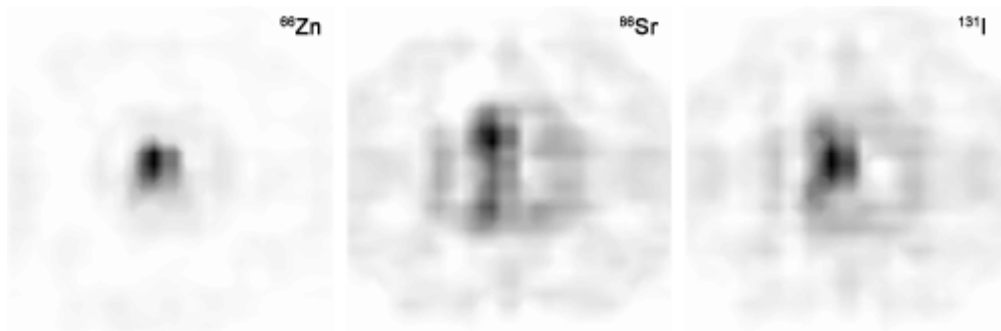


図5 GREIで同時撮像した3種類の放射性薬剤の3次元分布画像

被検体であるマウスを含む128 mm×128 mm×24 mmの領域で3次元画像を生成した。上が頭部で、斜め上からの視点で表示した。画質を向上させることは今後の課題であるが、それぞれの薬剤に特徴的な分布は確認できる。

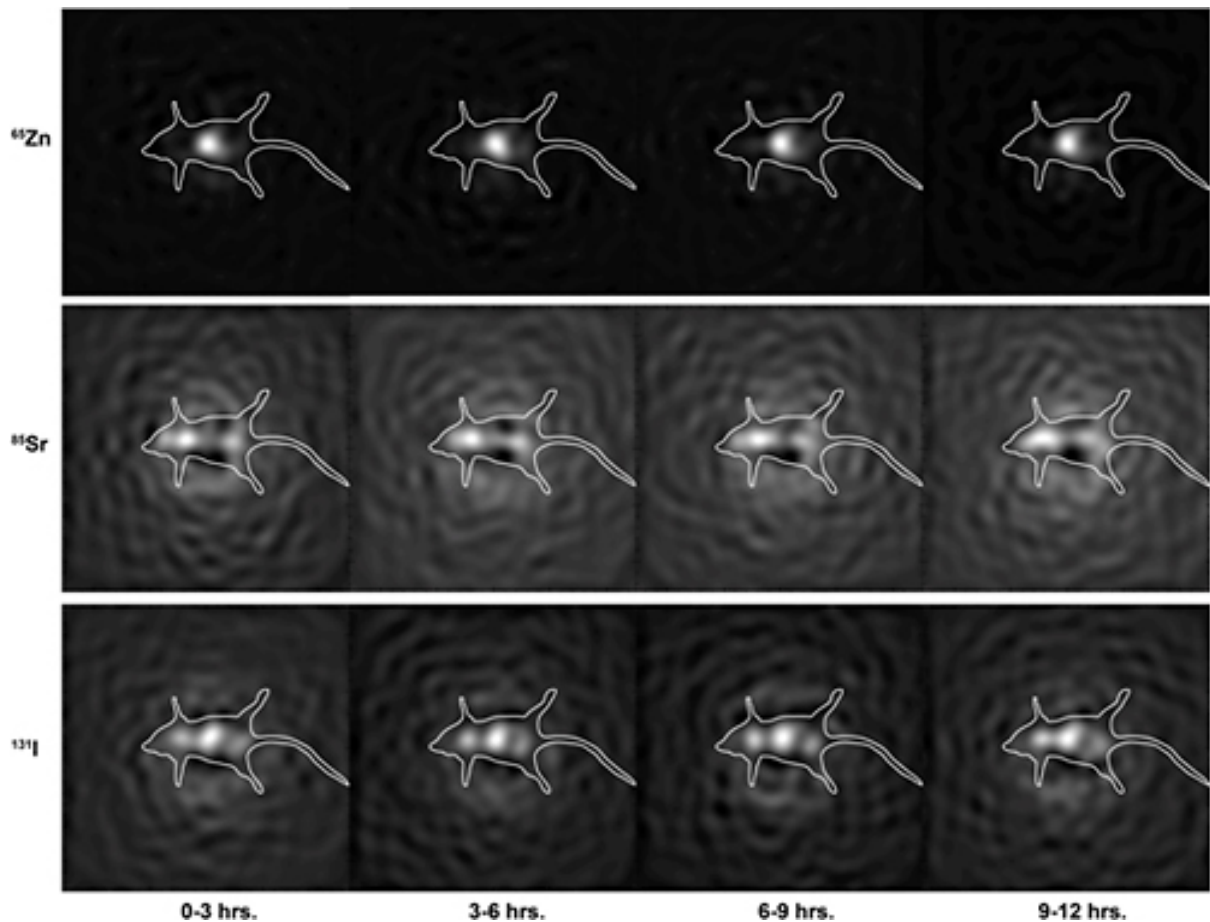


図6 同時投与した3種類の放射性薬剤の時系列連続画像

GREIの撮像データには時刻の情報が組込まれており、撮像後に時間範囲を自由に設定して連続画像を生成することができる。図は、3時間ごとにデータを区分して画像生成した例。