

特集／医学応用に向けたコンプトンカメラ／コンプトンイメージングシステム開発

コンプトンカメラを用いたアクティブ動態イメージング

片岡 淳*¹ 小俣 陽久*¹ 増渕 美穂*¹ 越川 七星*¹

要 旨

コンプトンカメラは1970年代に、ガンマ線をイメージングする画期的手法として宇宙分野と医療分野で独立に提案され、その後は分野間の交流が皆無であった。一方で、電力・スペース・重量が著しく限られる衛星実験で突き詰めた高度な技術は医療イメージングにおいても必ず有用であり、逆に高感度・高精度の画像が求められる医療の厳しい要求は、宇宙の身近な実験室として大きな恩恵をもたらす。本稿では、近年開発が目覚ましい高性能シンチレーターと光センサー MPPC (multi-pixel photon counter) を用い、廉価かつ超小型のコンプトンカメラを基盤としたアクティブ動態イメージングについて紹介する。特に、宇宙・原子核 (基礎科学) と医療 (臨床・治療イメージングなど) の連携がもたらす技術革新や、宇宙実験から得た新たな発想として、薬剤の革新的放射化イメージング法についても提案する。

キーワード：核医学診断, 薬剤伝達 (DDS) 可視化, 放射化イメージング
Med Imag Tech 39(5): 223-228, 2021

1. はじめに

1990年に米国NASAから打ち上げられたコンプトンガンマ線観測 (CGRO) 衛星は、高エネルギー天文学の歴史を塗り替えた。中でもCOMPTEL [1] は、1~30 MeVの宇宙ガンマ線をコンプトンカメラで観測し、いまだ唯一無二の装置である。COMPTELは散乱体・吸収体にバケツ大のシンチレーターを20個ほど並べた高さ2.5 m、直径1.7 mにも及ぶ巨大装置であり、再び開発するのは技術的にもコスト的にも至難である。コンプトンカメラは医療分野でもほぼ同時に提案されたが [2]、ガンマ線で人体を見る需要が当時は稀であり、開発の難しさも相まって医療応用は停滞してきたように思われる。

同技術が大幅に進化したのは、2011年に発生した福島第一原子力発電所事故によるところが大きい。ピンホールカメラなどのガンマ線可視化装置はすでに市販されていたが、¹³⁷Csの662 keVガンマ線をイメージングすることは困

難で、またフィールド調査の要請から、軽量かつ高感度な装置が求められた。幸い、COMPTELからの30年でPMT (photomultiplier tube) に替わるコンパクトな光素子が台頭し、またCdZnTeなど半導体検出器の利用も可能となった [3]。コンプトンカメラの構成にはさまざまな選択肢が存在する。筆者らは衛星実験でAPD (avalanche photodiode) やMPPC (multi-pixel photon counter) など高感度光センサーの開発を牽引してきた経験を生かし、シンチレーターを基盤とした高感度イメージャーの開発を目指している [4]。本稿では、医療応用における最新の展開を紹介したい。

2. 小型かつ高性能化への技術革新

1) DOI コンプトンカメラ

コンプトンカメラの性能は (1) 対象とするエネルギー、(2) 解像度、(3) 感度、(4) 視野の広さで決まる。COMPTELでは30 MeVを上限とし大型シンチレーターが必要であったが、ユニット内での反応位置は得られない。そのため、散乱体・吸収体を2 m離すことで実用的な解像度 (5°程度) を担保したが、これは同時に感度の劣化を招く。これに対し、医学で興味のあるガンマ線はせいぜい数 MeV までである。筆者らは、

*¹ 早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科 (〒169-8555 新宿区大久保3-4-1)
e-mail: kataoka.jun@waseda.jp

投稿受付: 2021年8月31日

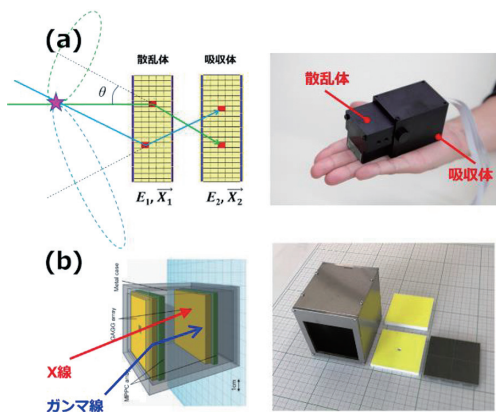


図1 (a) DOIコンプトンカメラ, (b) ハイブリッド・コンプトンカメラの構成.

散乱体・吸収体ともに数センチ厚のCe:GAGGシンチレータアレイと半導体光素子MPPCをベースに、ガンマ線の散乱・吸収位置を3Dかつ1mmの精度で検出するdepth-of-interactionコンプトンカメラ(DOI-CC, 図1(a))を開発した[5]. 散乱体・吸収体を密着することで感度と解像度を両立することができ, 3.1章で述べるマウスの3D多色イメージング, また4.2章で述べる即発ガンマ線イメージングに応用した.

2) ハイブリッド・コンプトンカメラ

コリメーターが不要なコンプトンカメラは視野が広く感度が高い反面, おおむね200 keV以下のガンマ線は散乱体で吸収され, イメージングできない. そこで, 散乱体アレイに小孔を穿ち, 1台で30 keVから数MeVをイメージング可能なハイブリッド・コンプトンカメラ(Hybrid-CC, 図1(b))を考案した[6]. 散乱体自身がアクティブなピンホールとして働くため, 散乱

体・吸収体のヒット情報から任意のエネルギーで画像を描出できる. 同カメラは, 3.3章で述べる ^{211}At のマウスイメージングや, 5章で述べる放射化イメージングにおいて真価を発揮する.

3. 核医学イメージングへの応用

本章では, コンプトンカメラを用いた核医学イメージングの例を紹介する. 具体的には, RI (radio isotope) 診断薬・治療薬の体内動態をその場でイメージングし, 患者ごとの症状に合わせたテーラーメイド医療の実現を目指す.

1) 生体マウスの3D多色イメージング

小動物撮影用に, 重量580 g, 大きさ $5 \times 5 \times 10 \text{ cm}^3$ の手のひらサイズDOIコンプトンカメラを開発した. 解像度は 4.2° (FWHM@662 keV)を実現した. 大阪大学医学部において, 生体マウス(生後8週間)2匹に3種類の放射性薬剤, ヨウ素 ^{131}I (364 keV: 4 MBq), ストロントリウム ^{85}Sr (514 keV: 1 MBq), 亜鉛 ^{65}Zn (1116 keV: 1 MBq)を投与し, 10分, 30° ステップ12アングルでの測定を試みた. 図2に示す通り, ヨウ素(緑)は甲状腺, ストロントリウム(青)は骨に, また亜鉛(赤)は肝臓を中心に肺や心臓, 脾臓などに広く取り込まれている. 生体マウスで初めて多色かつ3Dでガンマ線画像の取得に成功し, 解像度約3 mmを実現した[7].

2) ^{223}Ra のヒト体内動態イメージング

近年, 骨転移のある去勢抵抗性前立腺がんの特効薬としてアルファ線(α 線)核種である塩化ラジウム(^{223}Ra)が用いられ, 注目を集めている. コンプトンカメラを用いた世界初の臨床試験として, 大阪大学医学部附属病院で ^{223}Ra を2.9 MBq投与した患者に対し, 大面積コンプ

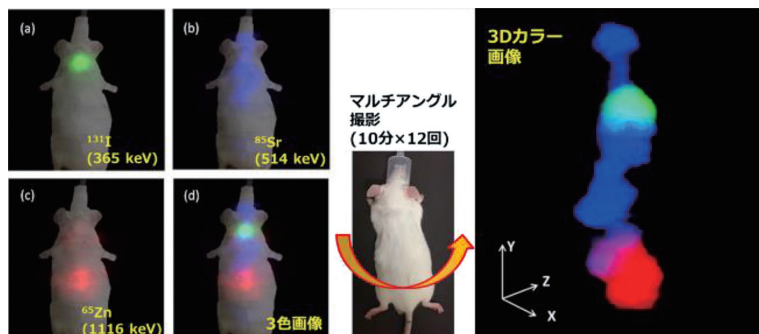


図2 DOI-CCを用いた生体マウスのRI薬剤3D多色イメージング(^{131}I , ^{85}Sr , ^{65}Zn の同時撮影).

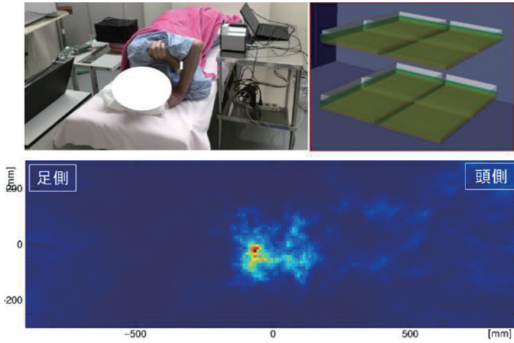


図3 10×10 cm²サイズコンプトンカメラを用いた²²³Raの臨床イメージング. 頭から足先まで、10分間で可視化することが可能.

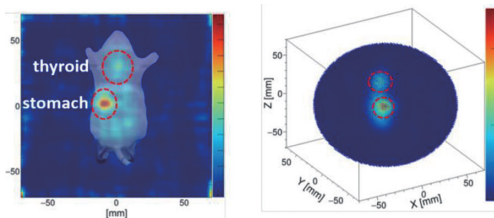


図4 Hybrid-CCを用いた²¹¹Atのマウス3Dイメージング. 79 keVのX線で撮影.

トンカメラ (10×10 cm²サイズ) での撮影を試みた [8]. 撮影は投与 28 時間後に 10 分間行い、350±30 keV の核ガンマ線のみをイメージングに使用した. 結果を図 3 に示す. さらに、画像に機械学習 (U-net など) を適用することで、撮影時間が短縮できる可能性を示した [9].

3) ²¹¹At のマウス体内 3D イメージング

²²³Ra に続く α 線治療薬として、国内生産可能な ²¹¹At や ²²⁵Ac の利用が期待されている. ²¹¹At は 79 keV に強い特性 X 線を出すほか、570 keV / 687 keV / 898 keV にガンマ線を放出するが、その強度は 79 keV の 1000 分の 1 と微弱である. 本研究では 4 台の Hybrid-CC を用いた X 線でのマウス 3D イメージングを行った. マウスは 0.96 MBq の NaAt を投与した 3 時間後に安楽死させ、延べ 12 方向から各 10 分間の撮影を行った. 図 4 に示すとおり、甲状腺と胃に ²¹¹At が強く集積している様子が明らかである [10].

4) ピンホール / PET / コンプトン同時撮影

Hybrid-CC は広帯域イメージングを特徴とするため、原理的には SPECT (ピンホール) / PET /

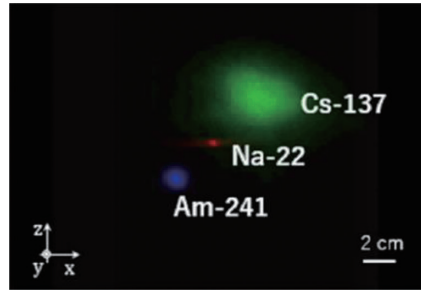


図5 Hybrid-CCを用いたピンホール/PET/コンプトンのトリモーダルイメージングの実施例.

コンプトンすべての機能を 1 台で実現することができる. このトリモーダルイメージングを実測で検証した結果を図 5 に示す [10]. ²⁴¹Am (60 keV / ピンホール), ²²Na (511 keV / PET), ¹³⁷Cs (662 keV / コンプトン) で同時に撮影を行った. 現状の装置では、解像度が PET > ピンホール > コンプトンの順で径庭があるが、今後は用途や目的に応じた Hybrid-CC の最適化をはかる.

4. 陽子線治療イメージングへの応用

粒子線を用いた放射線治療は QOL の高い先進医療として年間 5,000 件以上実施され、特に陽子線治療は世界的にも需要が高い. 一方で、ビームが照射されているかをその場で確認する手法が確立されていない. そこで、陽子線と体内の主要元素 (H, C, O) の核反応で生じる即発ガンマ線の可視化に挑戦した.

1) 核反応と 2 即発ガンマ線の種類

陽子線による線量付与は電離であり、即発ガンマ線は核反応で生じるため、両者に物理的な相関を期待することはできない. 実際、陽子線で生じる最も強い即発ガンマ線は ¹²C(p,x)¹¹C, ¹⁶O(p,x)¹⁵O の反応による 511 keV ガンマ線であるが、これを特殊な PET 装置で可視化しても、陽子線量分布とは掛け離れた画像しか得られない. これは、核反応の閾値が 15 MeV と高く、また反応の極大が鈍いためである. 陽子線量と類似した画像を得るためには、(1) 反応閾値が低く、(2) 閾値付近で鋭い極大をもつ反応が好ましい. 図 6 に示す通り、これに最適なガンマ線は ¹²C(p,p)¹²C* を通じた 4.4 MeV ガンマ線であることがわかる [11]. この事実はさまざまなシミュレーションで指摘されていたが、実測によ

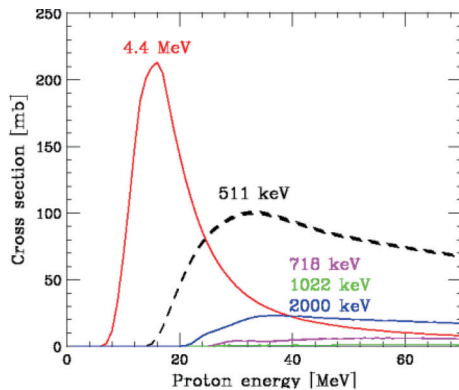


図6 陽子線と体内元素から生じるさまざまな即発ガンマ線に対する核反応断面積。

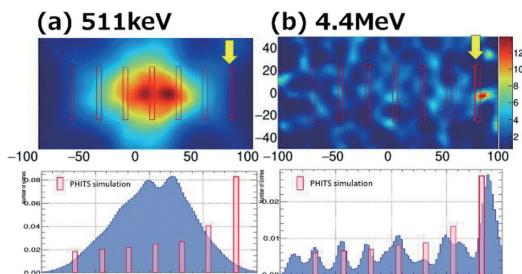


図7 陽子線をPMMAファントムに照射した際に生じる即発ガンマ線の実測IDプロファイル。(a) 511 keV, (b) 4.4 MeV. 黄色がブラッグピーク的位置。

るイメージングで成功した例は報告されていなかった。

2) 4.4 MeV 即発ガンマ線イメージング

筆者らは、散乱体として $0.5 \times 0.5 \times 3$ mm厚のCe:GAGGシンチレーターを縦横22列DOIで2層、吸収体として $2 \times 2 \times 4$ mm厚のCe:GAGGシンチレーターを縦横22列DOIで10層積層した高エネルギー用DOI-CCを新たに製作した[12]。実験は70 MeVの陽子線ビームを5 mm厚の亚克力板に打ち込むことで実施した。図7に示す通り、4.4 MeVガンマ線のピークはブラッグピークに正確に一致し、一方で、511 keVは陽子線飛程の中ほどで極大を示している。4.4 MeVガンマ線の可視化は世界初となる成果であるが、実際の治療環境に比べてビーム強度を大きく抑えていること、その結果イメージングに時間を要することが今後の課題となる[13]。

最後に、炭素線ビームを用いた重粒子線治療でもコンプトンカメラの使用は可能であるが、

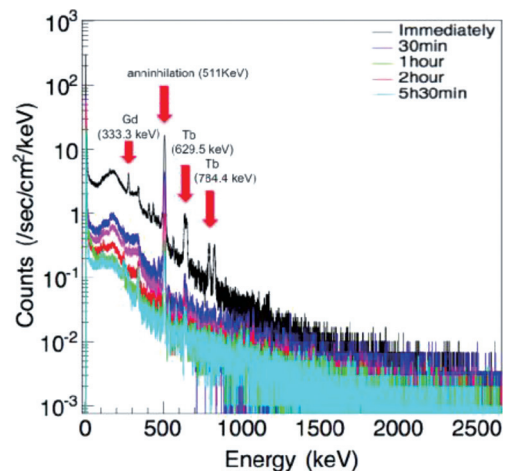


図8 70 MeV陽子線をCe:GAGGに照射した場合の放射化スペクトルの時間変化。

炭素の場合は $^{12}\text{C} + ^{16}\text{O}$ の破砕反応で生じる ^{11}C (β^+ 核種)が比較的低エネルギーに閾値をもち、PETを用いた511 keVイメージングでも炭素線量分布と類似した画像が得られることをコメントしておきたい。

5. 革新的放射化イメージングの提案

RI薬剤に限らず、適材適所に抗がん剤を届けるドラッグデリバリーシステム(DDS)においても、薬剤の動態可視化は必須の課題である。最も汎用的な手法は蛍光色素を用いた光赤外イメージングであるが、マウスなど対象が小さい場合にのみ可能である。また、鉄やガドリニウムなどの金属元素を用いたMRIイメージングも試行されているが、磁性体金属の選択肢がごく限られること、また副作用の有無も検討課題である。本稿では、これらとまったく独立かつ新しいアイデアとして、放射化による一般薬剤のアクティブ動態イメージングを提案する。

1) 衛星実験と放射化

放射化とは、高エネルギーの陽子線や中性子線が原子核に衝突することで励起し、さまざまな半減期をもちながらガンマ線や電子・陽電子などを放出して基底状態に落ち着く現象である。特に衛星実験では、時間変化しながらバックグラウンドを増大させる由々しき現象である。一例として、図8ではCe:GAGGシンチレーターに70 MeV陽子線を照射した場合の放射化スペクトルを示した[14]。一方で、放射化によ

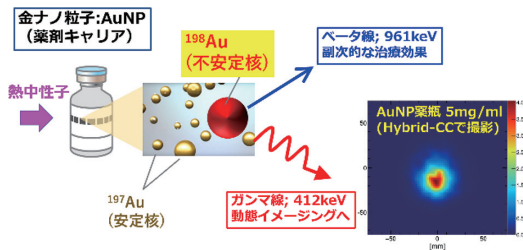


図9 薬剤の放射化イメージングの一例と、放射化した金ナノ粒子(薬剤濃度 5 mg/ml)の ^{198}Au から生じる412 keV ガンマ線イメージング (Hybrid-CCで撮影)。

り非常に微量な元素でも精度よく検出することが可能で、スペクトルを用いた微量元素分析は材料分野を含めさまざまな分野で応用されている。また、時間軸、エネルギー軸それぞれが元素の情報をもつため、さまざまな励起核を精度よく同定し、分離することが可能である。次節では、一般薬剤を軽く放射化し、その特徴的なX線ガンマ線を用いた薬剤伝達の可視化に挑戦する。

2) 薬剤放射化イメージングの実証

これまで、RI 薬剤を用いた動態イメージングでは β^+ 核種を薬剤に添加し、511 keV ガンマ線をPETでイメージングする手法が提案されてきた。しかしながら、 β^+ 核種の添加により薬剤そのものの性質や集積状況が変化するという問題点も指摘されている [15]。放射化で薬剤の可視化を狙う場合も、原子番号、つまり元素そのものを変えることは望ましくない。本稿では最初の試行実験として、希薄な金ナノ粒子 (AuNP, 5 mg/ml) を用いたイメージングを試みた。理化学研究所の小型中性子源 RANS-II で行った実験結果を図9に示す。AuNPはEPR (enhanced permeation and retention) 効果により抗がん剤のキャリアとして近年非常に注目されている。金原子は ^{197}Au が安定であるが、熱中性子の照射で一部が $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$ 反応により放射化する。この過程で、半減期2.6日の412 keV ガンマ線と962 keVの β^- 線が生じる。つまり、AuNPではガンマ線による薬剤伝達の可視化と、 β^- 線による核医学治療効果の両方が望め、一石二鳥の新規薬剤となり得る。現在、さまざまな薬剤の陽子線・中性子線可視化による小動物実験を進めており、結果については稿を改めて紹介していきたい [16]。

6. おわりに

本稿では、シンチレーターと高感度光センサーMPPCをベースに開発した各種コンプトンカメラの医療応用を紹介した。早稲田大学のグループは、宇宙物理で培った技術・考え方を横断的に医学に応用し、また修士2年までの若い学生を中心に、常にフレッシュなアイデアで特色のある研究を国際的に発信してきた。一方で、本特集でもさまざまな視点から特徴のあるコンプトンカメラが開発されているのは素晴らしく、現在わが国がこの分野を牽引していることは間違いなく、今後の展開に期待したい。

謝 辞

本稿に関する成果は、JSPS 科研費 JP15H05720/JP17H06298/JP20H0069/JP20K20923 および JST ERATO Grant Number JPMJER 2102のご支援を受けて実施した。早稲田大学の学生諸氏、とくに細越裕希、佐藤将吾、栗山映里の各氏に感謝したい。また、共同研究者である大阪大学の加藤弘樹、豊嶋厚史、寺本高啓、大江一弘、劉雨薇、松永恵子、神谷貴史、渡部直史、下瀬川恵久、畑澤順の各先生、理化学研究所の小林知洋、若林泰生の両先生に感謝したい。

利益相反の有無

なし。

文 献

- [1] Schonfelder V, Aarts H, Bennett K, et al.: Instrument description and performance of the imaging gamma-ray telescope COMPTEL aboard the Compton gamma-ray observatory. *Astrophys J Suppl* **86**: 657-692, 1993
- [2] Todd RW, Nightingale JM, Evert DB: A proposed γ camera. *Nature* **251**: 132-134, 1974
- [3] 片岡 淳, 武田伸一郎, 高橋忠幸: 放射性物質を可視化するコンプトンカメラ. *光学* **45**: 289-299, 2016
- [4] 片岡 淳: ガンマ線イメージングがつなぐ医療と宇宙: 超小型コンプトンカメラの挑戦. *応用物理* **88**: 730-734, 2019
- [5] Kataoka J, Kishimoto A, Fujita T, et al.: Recent progress of MPPC-based scintillation detectors in high precision X-ray and gamma-ray imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* **784**: 248-254, 2015
- [6] Omata A, Kataoka J, Fujieda K, et al.: Performance demonstration of a hybrid Compton camera with an active pinhole for wide-band X-ray and gamma-ray imaging.

- ing. *Sci Rep* **10**: 14064, 2020
- [7] Kishimoto A, Kataoka J, Taya T, et al.: First demonstration of multi-color 3-D in vivo imaging using ultra-compact Compton camera. *Sci Rep* **7**: 2110, 2017
- [8] Fujieda K, Kataoka J, Mochizuki S, et al.: First demonstration of portable Compton camera to visualize 223-Ra concentration for radionuclide therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* **958**: 162802, 2020
- [9] Sato S, Kataoka J, Kotoku J, et al.: High-statistics image generation from sparse radiation images by four types of machine-learning models. *J Instrum* **15**: P10026, 2020
- [10] Omata A, Masubuchi M, Kataoka J, et al.: Multi-modal 3D imaging of radionuclides using multiple hybrid Compton cameras. *Sci Rep*, 2022, in press
- [11] Koide A, Kataoka J, Masuda T, et al.: Precision imaging of 4.4 MeV gamma rays using a 3-D position sensitive Compton camera. *Sci Rep* **8**: 8116, 2018
- [12] Hosokoshi H, Kataoka J, Mochizuki S, et al.: Development and performance verification of a 3-D position-sensitive Compton camera for imaging MeV gamma rays. *Sci Rep* **9**: 18551, 2019
- [13] Mochizuki S, Kataoka J, Koide A, et al.: High-precision Compton imaging of 4.4 MeV prompt gamma-rays toward an on-line monitor for proton therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* **936**: 43–45, 2019
- [14] Yoneyama M, Kataoka J, Arimoto M, et al.: Evaluation of GAGG:Ce scintillators for future space applications. *J Instrum* **13**: P02023, 2018
- [15] Ho C, Cheung M, Chen S, et al.: [¹⁸F] fluoroacetate Positron Emission Tomography for Hepatocellular Carcinoma and Metastases: An alternative trace for [¹¹C] acetate? *Mol Imag* **11**: 229–239, 2012
- [16] Koshikawa N, Omata A, Masubuchi M, et al.: First demonstration of novel activation imaging to visualize pharmacokinetics with hybrid Compton camera. *Sci Rep*, 2022, in press

Active Dynamic Imaging with Compton Camera

Jun KATAOKA ^{*1}, Akihisa OMATA ^{*1}, Miho MASUBUCHI ^{*1}, Nanase KOSHIKAWA ^{*1}

^{*1} Faculty of science and engineering, Waseda University

In the 1970s, the Compton camera was proposed both for space physics and nuclear medicine as an innovative method for imaging gamma-rays, but there has been no mutual communication between the two fields since then. On the other hand, the advanced technology developed in satellite experiments, where the power, space and weight are extremely limited, will surely be useful in medical imaging. In this paper, we introduce “active” dynamic imaging based on an inexpensive and ultra-compact Compton camera using a high-performance scintillator coupled with MPCC arrays. In particular, we propose a technological innovation through the collaboration of space/nuclear (basic science) and medical (clinical/therapeutic imaging, etc.), as well as novel “active radiation imaging” of drugs as a new idea obtained from space satellite experiments.

Key words: Diagnostic nuclear medicine, Visualization of drug delivery system (DDS), Activation imaging
Med Imag Tech **39**(5): 223–228, 2021



片岡 淳 (かたおか じゅん)

1995年東京大学・理学部物理学科卒。2000年同大大学院博士課程了。現在、早稲田大学理工学術院・教授。2001年宇宙線物理学奨励賞、2004年日本天文学会研究奨励賞、2009年NASAグループ研究賞、2012年文部科学大臣表彰。博士(理学)。宇宙と医療をつなぐ先端イメージング研究に従事。



増渕美穂 (ますぶち みほ)

2021年早稲田大学・先進理工学部・応用物理学科卒。現在、同・先進理工学研究科・物理学及応用物理学専攻に在籍。コンプトンカメラ等を用いた2光子同時イメージングや薬剤動態イメージングの研究に従事。



小俣陽久 (おまた あきひさ)

2020年早稲田大学・先進理工学部・応用物理学科卒。現在、同・先進理工学研究科・物理学及応用物理学専攻に在籍。コンプトンカメラ等を用いた核医学治療薬の動態イメージング研究の全般に従事。



越川七星 (こしかわ ななせ)

現在、早稲田大学・先進理工学部・物理学科に在籍。コンプトンカメラ等を用いた薬剤等の放射化スペクトル解析、革新的放射化イメージングの研究に従事。