

分子イメージングと核医学機能診断

(平成20年6月30日受付)

国立がんセンター東病院機能診断開発部 藤井 博史

1. はじめに

最近の医学の進歩に伴い、病態解明のための研究が分子レベルで進められるようになってきている。これを受けて、画像診断の分野にも、分子レベルの病態を可視化しようとする機運が高まり、“分子イメージング”という研究分野が確立されつつある。

本稿では、分子イメージングの現況について概説した後、筆者が米国 Boston 市 Beth Israel Deaconess 医療センター (BIDMC) で経験した分子イメージングの主要な研究テーマの一つである光イメージングについて紹介したい。また、分子イメージングという言葉自体は新しいが、生体機能を標識分子を使って評価するという手法は核医学検査として以前より実施されていた。この元祖“分子イメージング”とも呼ぶべき核医学検査についても、最近のイメージング装置の進歩を中心に紹介したい。

2. 分子イメージング

“分子イメージング”という言葉は、文字通りの理解では、生体内の分子の動態を画像化する手法と言うことになるのであろうが、現時点で、生体内の一分子の動態を画像化する技術は確立されていない。したがって、分子イメージングという言葉の解釈は難しい。

日本分子イメージング学会のホームページ (<http://www.molecularimaging.jp/about/>) によれば、“生体内での分子プロセスの可視化に関する基礎的・臨床的研究、および開発された可視化手法を利用する応用研究を示し、新しいイメージング技

術によって生命体を明らかにしていこうとする学問分野”となっているが、漠然とした定義で分かりづらい。分子イメージング研究の泰斗 Harvard 大学 Weissleder 教授の総説に示されている以下の簡潔な定義の方が的確な表現かもしれない^[1]。“The in vivo characterization and measurement of biologic processes at the cellular and molecular level.”

分子イメージングが現在のような脚光を浴びるようになったのは、2000 年末に米国 National Institutes of Health (NIH) に National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) が設立されたことが契機となっている^[2]。その米国の分子イメージングの研究は、最初、上記の Weissleder 教授ら MRI の研究者が中心になった Society of Molecular Imaging (SMI) と、Gambhir 教授 (Stanford 大学) ら PET の研究者が中心になった Academy of Molecular Imaging (AMI) の2つの学会が設立されたが、両者は対立を深めることなく、2007 年に共同で Joint Molecular Imaging Conference (Providence, RI) を開催するに至った。さらに、本年 (2008 年) は European Society of Molecular Imaging (ESMI), Federation of Asian Societies for Molecular Imaging (FASMI) とも共同して World Molecular Imaging Congress (Nice, France) が開催される予定である^[3]。

分子イメージングの具体的な研究テーマとしては、ありとあらゆるイメージングモダリティが含まれている。その中で、MRI、光イメージング、核医学検査が研究の中心となっている。まず、光イメージングから紹介する。

3. 光イメージング

光イメージングは、発光現象を利用して、生体の機能を可視化あるいは画像化しようとする手法である。ルシフェリンなど酵素の働きにより自ら発光する化合物を利用する方法や、外部からの光を受けて励起状態になった後、やや長波長の蛍光を発する化合物を利用する方法がある(図1)。光イメージングは、細胞や小動物を対象とした基礎研究としての生体イメージングの領域では、幅広く活用されているが、組織透過性が低いこと、組織内で散乱が起こってしまうことなどから、臨床応用に向けての検討はあまり行われてこなかった。

しかし、BIDMCの血液腫瘍内科のFrangioni博士は、近赤外線領域で発光する物質を活用して、光イメージングの臨床応用を目指した研究を進めている(<http://www.frangionilab.org/>)^[4]。

生体は、赤色の可視光領域よりやや長波長の近赤外線領域において、自己蛍光が乏しい(near-infrared windowと呼ばれる)という特長がある(図2)。このため、この領域の波長の発光を示す化合物を用いて標的組織に親和性のある物質を標識しておけば、この標識化合物を投与した後、生体に近赤外線を照射して励起させることにより、標的組織の生体内分布を高いコントラストで明瞭に観察することが可能となる^[5]。さらに、近赤外線は可視光よりも組織透過性が優れており、可視光よりも深部まで観察できるというメリットも有している。

近赤外線領域の発光を示す色素は、無機化合物から有機化合物まで多種多様なものが存在している。その中で、最近、注目を集めているのが、量子ドット(quantum dots)と呼ばれる化合物である(図3)^[5]。強い発光を示し、その発光が長時間持続することが特長である。問題点は、強い発光を起こさせるために化合物中にカドミウムやセレンなどの毒性のある重金属を含有させる必要がある点である。この問題により、量子ドットの臨床応

用は見送られていたが、昨年Choiら^[6]が腎から早期に排泄され、体内に残存しない量子ドットを開発し、この問題の解決に向けて大きな前進が見られた。この腎排泄性量子ドットの人体投与がFDAにより承認され、近々、米国で臨床試験が開始される予定である。

近赤外線光をイメージングに用いる場合の問題点は、近赤外線光が肉眼では認識できないので、観察するのにCCDカメラなどの検出器が必要となる点である。しかし、この問題点は、画像ガイド下手術に応用する際には、肉眼的に観察される術野が汚染されないという長所にもなりうる。Frangioniら^[7]は、同一視野の可視光と近赤外線光を別個に収集し、これらを融合画像としてディスプレイに表示することにより、術野の汚染を来すことなく、標的組織だけを高いコントラストで可視化できるシステムを提案している。このシステムを用いれば、肉眼で観察できる術野には何の変化も認められないが、ディスプレイを通して観察することにより、標識化合物の生体内分布を確認することができる。最近、外科領域で鏡視下手術が普及し、外科医が実際の術野ではなくディスプレイを見ながら手術を行うことに慣れてきているという時代的な背景も、このようなシステムの受け入れを容易にしている(図4)。

早期癌の所属リンパ節の転移状態を低侵襲的に診断する手法として注目されているセンチネルリンパ節生検にも、本法は有用である。量子ドットで標識したアルブミン製剤を用いることにより、肉眼的に観察される術野を汚染することなく、センチネルリンパ節の局在を知ることができ、センチネルリンパ節をピンポイントで生検することが可能となる^[8]。縦隔リンパ節は、特に喫煙者においては、しばしば炭粉沈着により黒色を呈するため、肺癌や食道癌などのセンチネルリンパ節が縦隔内に存在する腫瘍では、通常の可視光で追跡を行う青色色素を用いたセンチネルリンパ節検索で

は、センチネルリンパ節の同定が困難となることが少なくないが、近赤外線光によりセンチネルリンパ節検索を行えば、縦隔リンパ節の着色はセンチネルリンパ節同定の障害にはならず、この問題を解決することが可能である^[9]。

量子ドットを用いた *in vivo* イメージングは、センチネルリンパ節検索以外にも応用が可能である。フォスファチジルセリンへの結合性が非常に高い Annexin V を標識すればアポトーシスを起こした組織の検出が可能であり^[10]、フィブリノーゲンを標識すれば血栓の存在を画像化することができる^[11]。

また、光イメージングでは、複数の波長を同時に観測できるようなシステムを構築すれば、複数の生体内機能の同時画像化が可能である。Flaumenhaft ら^[12] は、700nm と 800nm の別の波長の光を発する異なる 2 種類の化合物を同時に投与し、この 2 波長を同時に測定することにより、血流と血栓の分布を一つの画像上に示すことに成功している。

量子ドットの人体への投与に見通しが示されたことから、今後の光イメージングの臨床応用が期待される。

4. 核医学機能診断

生体内に標識分子を投与して、その体内動態を観察することにより生体の機能を評価する手法として、核医学検査は MRI 検査や光イメージング検査よりも長い歴史を持っている。実際に、MRI 検査を利用した機能評価や光イメージング検査には、核医学機能診断の技術を応用したものが少なくない。そういった意味では、核医学検査は分子イメージングの根幹をなしているということもできよう。

核医学検査の研究の発展には、放射性薬剤の開発と、放射線計測機器の進歩の両方が必須条件である。本稿では、主に後者について説明したい。

核医学検査は、単光子放出核種を利用する検査と、陽電子放出核種 (positron) を利用する検査がある。臨床検査として、最近、ブドウ糖類似物質 fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) 検査が脚光を浴びていることもあって、後者の方が有名であるが、分子イメージングの領域では、高分解能画像が得られる単光子放出核種を利用する single photon emission computed tomography (SPECT) 撮像装置も注目されている。当施設に小動物用 SPECT 装置が導入されていることもあり、本稿では、単光子放出核種を対象とした核医学診断装置の最近の話題について紹介する。

5. 単光子放出核種を対象とした核医学診断装置の進歩

単光子放出核種の測定は、通常、ガンマカメラと呼ばれる装置を用いて行われる。通常のガンマカメラは、図 5 に示したような構造を持っている。大きく分類すると、収集する放射線の方向性を規定するコリメータと、コリメータを通過した放射線を検出する検出器部分に分けられる。検出器部分は、従来型のガンマカメラでは、光信号に変換し、計数するシンチレータ、シンチレータからの発光を強い電気信号に変換する光電子増倍管から構成される。

検出器、コリメータともに、装置の感度、分解能を上げるために様々な工夫が試みられている。

検出器部分に関しては、常温で作動する CdTe (テルル化カドミウム) 系半導体放射線検出器を搭載したガンマカメラが開発された (図 6)。半導体放射線検出器は、従来のシンチレータと光電子増倍管を使った放射線検出器と比較して、以下に示すようないくつかの特長がある。

1) 放射線のエネルギーを直接、電子信号に変換する直接遷移型検出器であるため、空間分解能が高い (シンチレータを用いた場合のような光の散乱

の影響が無い)。2) 吸収効率(感度)が高く、低エネルギーで電流が発生する。これに伴い低被曝線量化または画像の鮮明化(信号雑音比の改善)が図れる。3) エネルギー分解能が高いため、散乱線成分の除去効率が高く、コントラストの良好な画像が得られる。4) 分解時間が短いため、放射線が入射して 10^{-8} 秒程度で反応する。

ただし、実際のガンマカメラの空間分解能および感度は、コリメータに大きく依存するため、半導体検出器の特長が全て活かされるわけではない。ガンマカメラ全体としてみた場合の半導体検出器を利用する主なメリットは、1) エネルギー分解能が良好であり、多核種同時収集において、核種間のカウント値のクロスオーバーを低減できること、2) 装置が小型化でき、可搬型のガンマカメラを作ることができることだと考えられる。これにより、ガンマカメラを撮像部位に近接させることが可能となり、局所高分解能画像の収集が可能となる。その結果、小さな標的組織が描出されるようになっている(図7)(通常の平行多孔コリメータを用いた場合、後述するように対象物とコリメータ間の距離が開大すると、空間分解能が急速に悪化する)。

CdTe系半導体検出器は大量生産が可能となったとはいえ、未だ高価である。このため、検出器全体を半導体検出器に置換するのではなく、光電子増倍管以後の機構を半導体素子に置換した装置も販売されている。すなわち、シンチレータで発生した光信号を光ダイオードで電気信号に変換して画像化するガンマカメラも製造されている。これだけでも装置の大幅な小型化が可能で、運搬可能となる(図8)。

上記のように、ガンマカメラの空間分解能、感度に大きな影響を与えるのは、コリメータである。ガンマカメラの空間分解能は、Brownell^[13]によれば、2つの点線源の画像が分離して見える点線源の最小間隔と定義されている。通常、full width at

half maximum (FWHM)で表示される。また、ガンマカメラの感度は、放出された放射線のうち、検出器で計数されるものの割合と定義されている。この両者は、一般的にtrade-offの関係にある。すなわち、空間分解能に優れたガンマカメラは感度が不良であり、感度が良好なガンマカメラは空間分解能が不良である。もう少し具体的に説明すれば、核医学検査において高分解能撮像では、ピンホールコリメータが使用される(図9左)。ピンホールコリメータでは被写体が拡大して検出器に投影されるため、良好な分解能が得られるが、ピンホールを通過する放射線量はわずかで感度は不良である。これに対して、通常用いられている平行多孔コリメータでは(図9右)、コリメータに多くの開口があるため、コリメータを通過できる放射線量は比較的多いが(それでも、放出される放射線量の0.1%以下)、空間分解能はピンホールコリメータに比較して不良で、しかも、対象物コリメータ間の距離が増大すると急速に悪化する^[14]。

優れた空間分解能と良好な感度を得るコリメータとして、符号化開口コリメータも検討されている。このコリメータは、一定の符号化パターンで開口を設けたコリメータで(図10)、ピンホールコリメータと同等の空間分解能が得られ、開口数の増加に応じて、コリメータを通過する放射線量が増加し、感度が改善する。問題は、収集された画像が、個々のピンホールから得られた投影像が重畳したものになり、deconvolutionによる複雑な画像再構成を行わなければならないことである^[15]。特に、コリメータに近接する線源を画像化する場合、コリメータに斜入する放射線に対する幾何学的影響を考慮する必要があり、良質な再構成画像を得ることが難しい^[16]。一般的に、符号化開口コリメータを用いた場合、点線源およびその集合体からなる画像の再構成は容易であるが^[17]、大きさを持った複雑な形状の線源を正確に再構成することは難しい^[18](図11)。

ガンマカメラの感度を改善させるには、収集可能な放射線の数を著しく制限してしまうコリメータを省略してしまうことも有効である。コリメータを使わないで飛来する線の方向を計測する放射線検出器としてコンプトンカメラが研究されている。コンプトンカメラは、飛来した線が検出器内でコンプトン散乱を起こした際に、発生する散乱線と反跳電子の両者の方向とエネルギーを計測することにより、飛来してきた線の方向とエネルギーを測定しようとする装置である(図12)。これまで、反跳電子の方向とエネルギーを計測することが難しかったが、Tanimoriら^[19]がmicro-strip gas chamberを開発し、この問題の解決の糸口となっている。コンプトンカメラの開発は未だ研究途上の段階であるが、今後の研究の進展が期待される場所である。

最近の単光子放出核種イメージングの重要な研究テーマは、小動物用SPECT装置である。分子イメージング研究の発展と相俟って、小動物のin vivoイメージングが注目されている^[20]。小動物イメージングでは、対象物が小さいため、高い空間分解能が必要であり、投与できる放射性化合物の量も制限されることから、高い感度も求められる。この相反する要求に応えるため、小動物用SPECT装置には様々な工夫が加えられている。一般的には、多孔ピンホールコリメータを用いて、高い空間分解能を得ながら、感度の改善を図る方法が採用されている^[14](図13)。NanoSPECT/CT(Bioscan, Washington, D.C.)では、多くのピンホールからの投影像が検出器上で重畳してしまうが、各ピンホールの開口軸を微妙に変化させることで、検出器が回転する過程で、投影像が重畳する領域がずれて、投影像の重畳に起因するアーティファクトを回避するという巧みな設計がなされている(図14)。このような小動物イメージング装置は、分子イメージング研究の進展に伴い、さらに改良されていくものと考えられる。

6. まとめ

分子イメージングという言葉の普及とともに、細胞や実験動物を対象としたバイオイメージングから人体を対象とした臨床画像診断検査まで、イメージングに関する研究が注目を浴びようになっている。光イメージングの臨床応用も始まるようとしているし、“元祖分子イメージング”の核医学検査においても、放射線検出器だけみても様々な新しい研究が展開されている。

今後、イメージング研究はますます重要性を増してくるものと考えられる。本稿が、イメージング研究の現況を理解し、将来への展望を考えるうえで多少とも参考になれば幸いである。

7. 追記

本稿は、平成20年3月19日に開催された平成19年度駒澤大学医療健康科学部教育講演会での講演内容をまとめたものである。実際の画像は下記の参考文献や本文中に示したホームページを参照していただきたい。

References

- [1] Weissleder R, et al: Molecular imaging. *Radiology* 219: 316-333, 2001
- [2] Hendee WR, et al: The national institute of biomedical imaging and bioengineering: history, status, and potential impact. *Ann Biomed Eng* 30: 2-10, 2002
- [3] 藤林靖久: 世界における分子イメージング研究活動の動向. *JSMI Report* 1: 7-8, 2008
- [4] 藤井博史: 米国における分子イメージング研究. *臨床核医学* 40: 26-29, 2007
- [5] Frangioni JV: In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 7: 626-634, 2003
- [6] Choi HS, et al: Renal clearance of quantum dots. *Nature Biotech*, 25: 1165-1170, 2007
- [7] De Grand AM, et al: An operational near-infrared

- fluorescence imaging system prototype for large animal surgery. *Technol Cancer Res Treat* 2: 553-562, 2003
- [8] Ohnishi S, et al: Organic alternatives to quantum dots for intraoperative near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping. *Mol Imaging* 4: 172-181, 2005
- [9] Parungo CP, et al: Intraoperative identification of esophageal sentinel lymph nodes with near-infrared fluorescence imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 844-850, 2005
- [10] Ohnishi S, et al: Intraoperative detection of cell injury and cell death with an 800 nm near-infrared fluorescent annexin V derivative. *Am J Transplant* 6: 2321-2331, 2006
- [11] Ohnishi S, et al: Radiolabeled and near-infrared fluorescent fibrinogen derivatives create a system for the identification and repair of obscure gastrointestinal bleeding. *Surgery* 140: 785-792, 2006
- [12] Flaumenhaft R, et al: Localization and quantification of platelet-rich thrombi in large blood vessels using near-infrared fluorescence imaging. *Circulation* 115: 84-93, 2007
- [13] Brownell G: Theory of isotope scanning: Medical isotope scanning, IAEA, Vienna, pp. 1-12, 1959
- [14] 藤井博史、他: SPECT 技術を用いた小動物イメージング. *RADIOISOTOPES* 57: 219-232, 2008
- [15] Cannon T, et al: Coded aperture imaging: many holes make light work. *Opt Eng* 19: 283-289, 1980
- [16] Accorsi R, et al: Near-field artifact reduction in planar coded aperture imaging. *Appl Opt* 40: 4697-4705, 2001
- [17] English JR, et al: Sub-millimeter technetium-99m calibration sources. *Mol Imaging Biol* 4: 380-384, 2002
- [18] Schellingerhout D et al: Coded aperture nuclear scintigraphy: a novel small animal imaging technique. *Mol. Imaging* 1: 344-353, 2002
- [19] Tanimori T, et al: Development of an imaging microstrip gas chamber with a 5 cmx5 cm area based on multi-chip module technology. *Nucl Instr Meth A* 381: 280-288, 1996
- [20] 藤井博史、他: 小動物イメージング装置 NanoSPECT/CT. *Isotope News* 633: 14-16, 2007

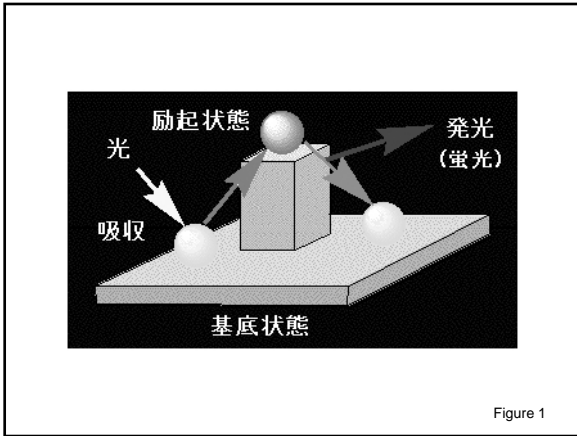


図1：励起光の発光の機序

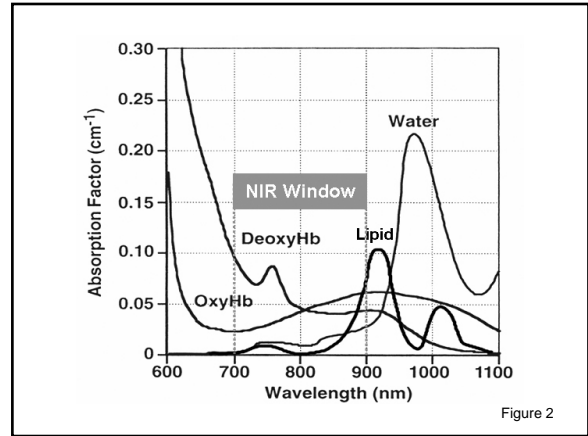


図2：Near-infrared window

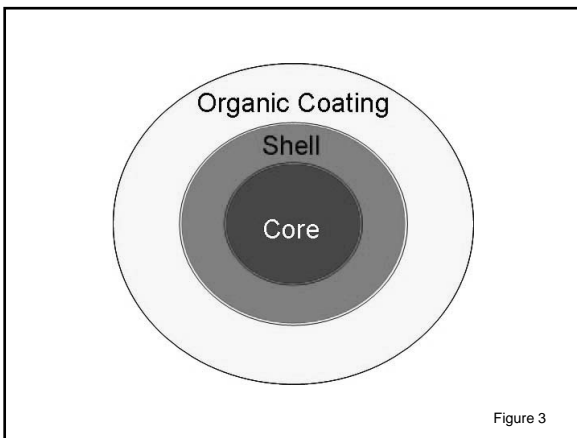


図3：量子ドットの構造

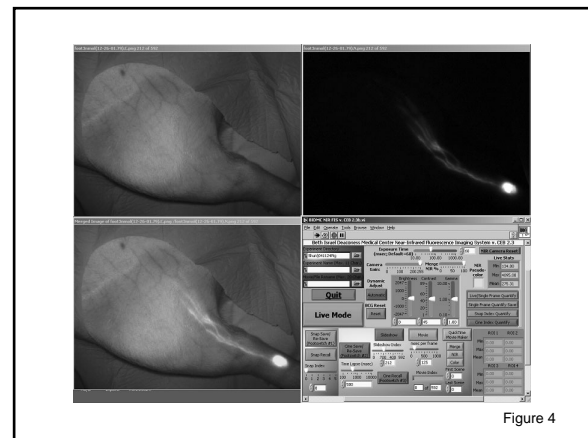


図4：近赤外線光を利用した画像ガイド下手術用ディスプレイ 可視光（左上） 近赤外線光（右上） 融合画像（左下）

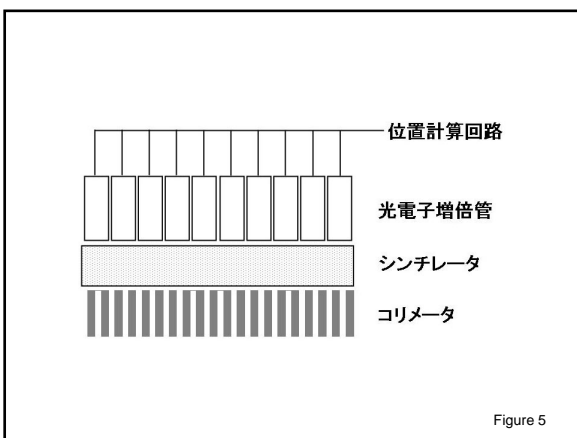


図5：ガンマカメラの構造（模式図）



図6：CdTe半導体放射線検出器を搭載したガンマカメラ（MGC500、アクロラド、うるま）

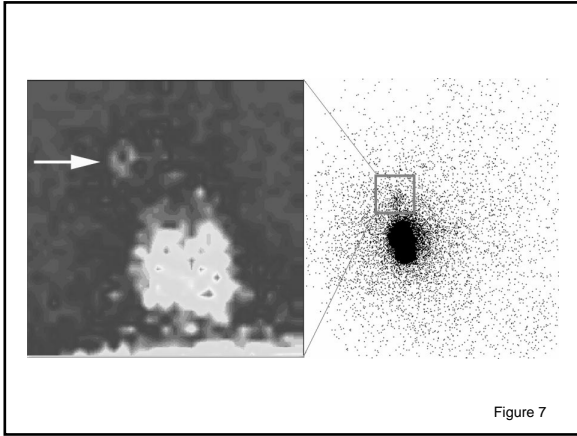


図7：乳癌のセンチネルリンパ節シンチグラフィ
半導体検出器搭載小型ガンマカメラによる画
像（左、MGC500）と通常のガンマカメラ
（右、GCA7200A/DI、東芝、東京）による画像。



図8：光電子増倍管以後を半導体素子に置き換え
た可搬型ガンマカメラ(2020tc, Digirad, CA)

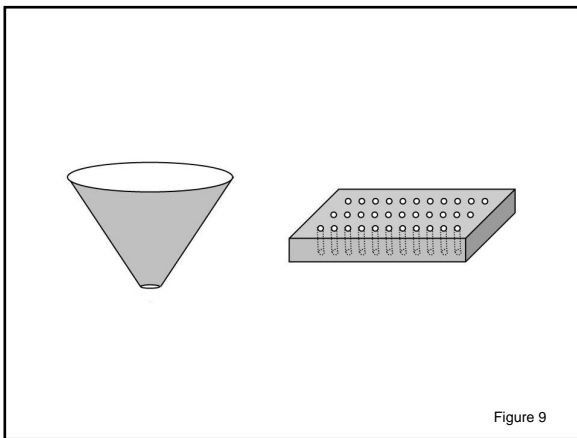


図9：代表的なコリメータ ピンホールコリメー
タ（左） 平行多孔コリメータ（右）

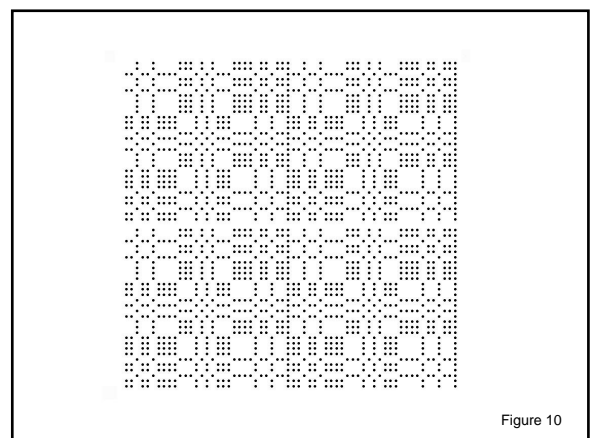


図10：符号化開口コリメータ（non-two-holes-
touching modified uniformly redundant
array: NTHT MURA）

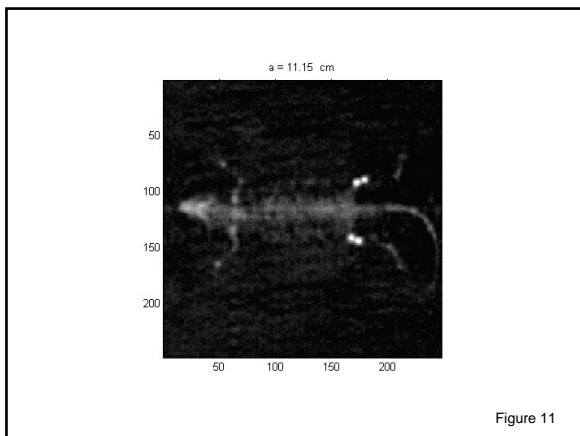


図11：符号化開口コリメータで撮像したマウス骨シンチグラフィ 空間分解能、感度は良好であるが、アーティファクトが強く、決して良好な画像とは言えない

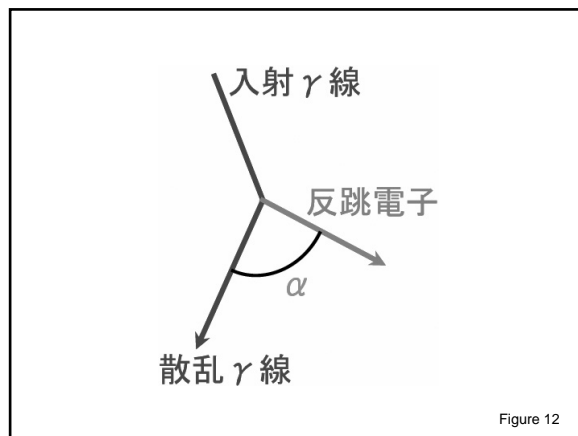


図12：コンプトンカメラの原理



図13：多孔ピンホールコリメータ

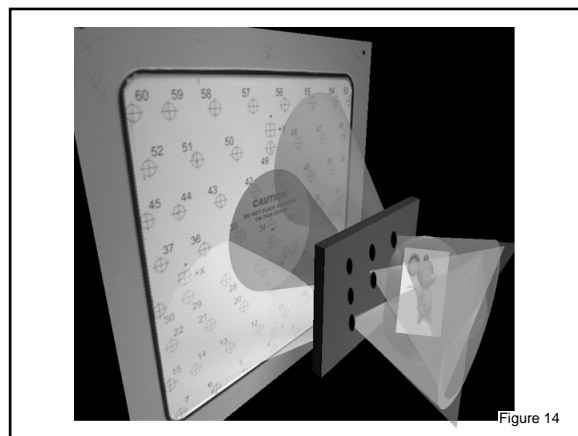


図14：多孔ピンホールコリメータの投影像 投影像の一部が重畳しているが、ピンホールの開口軸を微妙に変化させておくと、検出器の回転に伴い重畳した部分が変化し、アーティファクトの出現を抑制できる