

# 国立研究開発法人理化学研究所

事業実施期間:開始 平成31年4月1日～終了 令和2年3月31日

共同研究・共同事業者

信州大学

研究・事業名

## GREIを用いた新規核医学診断法の創出

### 交付申請内容

#### 研究・事業の目的及び意義

生体内に投与した種々の金属元素の放射性同位体(RI)を生きたまま同時に画像化することにより、これまで有効な診断・治療法が確立されていなかった疾患等の早期画像診断を可能にし、新規治療薬等の開発への道を拓くことを目的とする。特に、GREIでのみ撮像に成功しているNaとKのRIの同時イメージングにより、これまで困難であったアルツハイマー病の早期から起こる神経細胞の機能低下の画像診断を可能にし、根本的治療法の研究開発へ導くことを目指す。また、Na/Kは心臓や腎臓の機能とも関連が深いため、突然死の原因にもなる不整脈や新たな国民病とも言われる慢性腎臓病の画像診断法の研究開発に発展することが期待される。

#### 研究・事業の方法及び手段

##### 1. 種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験による

###### エビデンス取得

GREIを用いた新規核医学画像診断法の有用性を示すため、神経変性疾患モデルマウス、線維症モデルマウス等の、種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験を行う。GREI撮像に用いるNaとKのRIの入手については、理研仁科加速器科学研究センターの協力を得て、 $^{24}\text{Na}$ 、 $^{42}\text{K}$ 、 $^{43}\text{K}$ を和光事業所の加速器施設で製造・調製し、神戸事業所に輸送してGREI撮像実験に用いる、一連のスキームが確立済みである。その他、Fe、Zn、Cu等の必須金属元素のRIは、日本アイソトープ協会より購入してGREI撮像に用いることが可能であり、5種類の金属元素RIを同時にGREI撮像した実績もある。信州大学との共同研究により、種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験を行い、新規画像診断法の有用性を示すエビデンスの探索研究を行う。

##### 2. GREI実用モデルの開発

これまでの研究開発により、マウス全身の3次元撮像が可能なGREIのプロトタイプを構築し、種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験に着手していた。しかしながら、現状では数時間のGREI撮像データに対して3次元画像の取得に1週間程度の時間を要しており、GREI撮像例の増加に伴って3次元画像取得までの時間がボトルネックになってきた。この原因は、独自に開発したGREIの3次元画像再構成法において、現在使用しているゲルマニウム半導体検出器の特性を詳細に考慮した処理を行うことで撮像性能を向上させているためである。そこで、GPGPUを用いた3次元GREI画像再構成法の最適化を行い、GREI撮像の実用性を確保する。また、GREIに搭載しているゲルマニウム半導体検出器は液体窒素温度まで冷却する必要があり、コンパクト化の妨げとなっている。さらに、ゲルマニウム半導体検出器は高価であるため、現段階での実用モデルの構築には障壁がある。そこで、CZT等の冷却不要の半導体検出器を用いたGREIの構築を検討し、3次元画像再構成法をCZTの特性に最適化した撮像性能を調査し、GREI実用モデルの開発を行う。

#### 研究・事業の特徴(新規性、独自性等)

GREIの撮像方式であるコンプトンカメラは、1970年代初頭にはその撮像原理が提唱され、その後、人工衛星に搭載したコンプトンカメラによる天体ガンマ線の観測や(ガンマ線天文学分野)、環境中に放出された放射性物質の可視化技術(環境モニタリング分野)として実用化されてきた。しかしながら、それらの用途には3次元画像化は必要なく、高い空間分解能も要求されないため、PETやSPECTのようなバイオメディカル分野の撮像装置としての実用化は進んでいなかった。GREIは、ゲルマニウム半導体検出器を採用して独自に設計した撮像ヘッドと、ゲルマニウム半導体検出器の特性を詳細に考慮して独自に開発した3次元画像再構成法を用い、生きたままのマウスに投与した複数の種類のRIを同時に3次元画像化することを可能にした。特に、Na/Kの同時画像化に成功した例は他になく、GREIでのみ実施が可能である。

#### 研究・事業により期待される効果

非侵襲的なアルツハイマー病早期診断法の確立は、アルツハイマー病に対する治療薬の開発を強力に推進する。アルツハイマー病はヒト臨床試験での安定なデータ取得が困難であるため、製薬企業等が治療薬開発から遠退いてきた経緯がある。本研究開発の成果は、多くの製薬企業等が課題としてきたアルツハイマー病の病態の非侵襲的かつ正確な診断を可能とするため、その病態を標的とした治療薬の研究開発を加速させると期待される。さらに、本画像診断法の優位な点は、早期診断が可能であることである。発症の早期に治療の開始の是非を判断することで、根治治療も可能になると期待される。

2025年には高齢者の5人に1人がアルツハイマー病に代表される認知症になると試算されている。さらに近年、若年性アルツハイマー病が増えていると言われており、働く世代にとっても直面している課題である。この重大な課題の解決が人類レベルで望まれており、本研究の新規核医学画像診断法によりブレイクスルーがもたらされると期待される。

また、慢性腎臓病(CKD)は新たな国民病として注目されており、日本では成人の8人に1人がCKD罹患者であると言われており、CKDの早期発見・早期治療に資する新規画像診断法の確立は、国民のQOL向上に大きく貢献すると期待されるため、取り組むべき課題であると考えられる。

## 実績報告内容

### 研究・事業の内容及び目標達成状況

#### 1. 種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験によるエビデンス取得

GREIを用いた新規核医学診断法のエビデンス取得を目的として、種々のモデルマウスを用いたGREI撮像実験を行った。Na/Kの同時画像化に関しては、神経変性疾患モデルマウスの撮像や、異なる生理的条件における腎臓でのNa/K動態の観察等を行った。明確な結論を出すためにさらなる研究を継続中であるが、これまで不可能であったNa/K動態可視化の可能性を示す有望なデータが得られた。

その他の必須金属元素等の同時画像化に関しては、生活習慣病や組織の線維化を伴うモデルマウスにおける体内動態をGREIで観察するGREI撮像実験に着手した。しかしながら、Fe等の金属元素のRIを用いて安定した液性の投与液を調製するには工夫が必要であることが判明し、今回の実験では想定した画質の撮像結果は得られなかった。今後、種々の金属元素のRIで安定した投与液を調製するための条件の最適化に取り組むこととした。

#### 2. GREI実用モデルの開発

実用モデルの開発に関しては、GPGPUを搭載した新規の画像再構成サーバーの構築と、GREI撮像データの前処理・後処理などの自動化を行い、従来1週間程度を要していた処理に関しては3日程度に短縮することが可能になった。また、液体窒素温度までの冷却を必要としないCZT検出器を組み合わせた半導体コンプトンカメラの撮像性能を計算機シミュレーションで算出し、GREIと同等の撮像効率を得られることが判明した。さらに進んだ評価については検出器メーカーなどの協力が必要であり、今後継続的に取り組むこととした。

### 今後の展開

GREIの技術に関しては、ベンチャー起業を想定した事業化を検討しており、既に事業計画案を作成して複数のVCと協議しているところである。しかしながら、本研究で得られた結果を基にして、種々の金属元素の動態と病態との関連性のエビデンスを示すには、さらなる研究開発が必要である。事業化支援を指向した研究開発費の獲得が必要であり、2020年度はJST STARTに応募する予定である。今後も各分野の専門家との連携を強め、生体内金属元素動態を利用した画像診断法の研究開発に取り組んでいきたいと考えている。

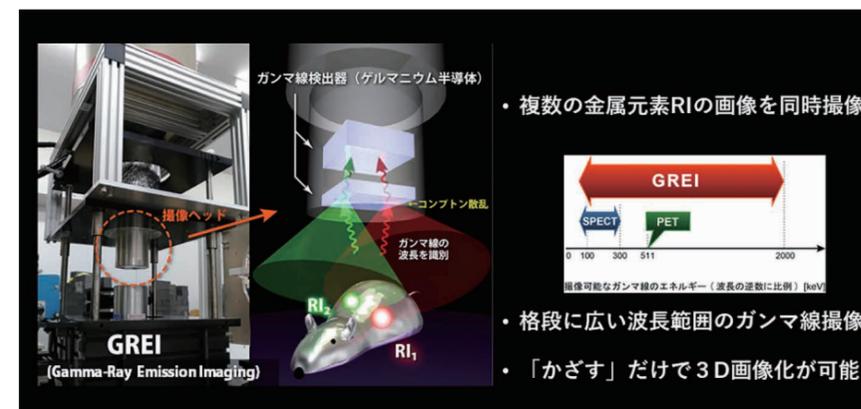


図1. 半導体コンプトンカメラ「GREI」

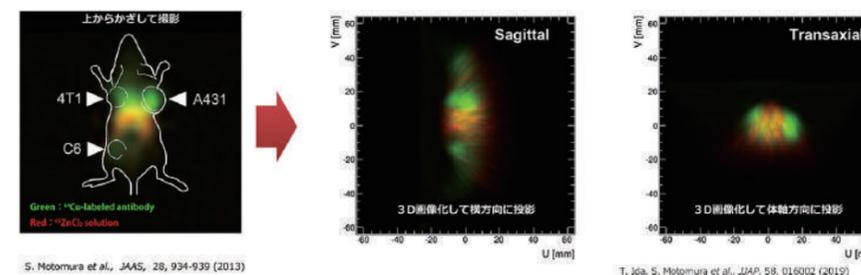


図2. GREIによる3D画像化の例