

# ERATO ライン X 線ガンマ線イメージング

研究代表者 片岡 淳  
(先進理工学部 応用物理学科 教授)

## 1. 研究課題

本研究は、戦略的創造推進事業「ERATO 片岡ライン X 線ガンマ線イメージング」および科研費基盤研究 (A)「治療・診断統合による次世代ドラッグデリバリー可視化システムの実証」の両支援のもと実施している。本年度の総評としては、順調にプロジェクトが推進し、多くの研究成果を生むことができた。多色スペクトラル CT グループでは 64ch システムをもちいて、複数造影剤の同時撮影、ナノ造影剤の可視化など、予定していた実験のほぼ全てを滞りなく行うことができた。多色 CT 用薬剤の合成や機械学習を用いた画像の鮮鋭化なども順調に進んでおり、さらなる進展として肝特異性造影剤を用いたイメージングにも着手した。核医学・粒子線治療では、8 ユニットまで拡張した小動物用コンプトンカメラ・ガントリを製作し、At-211 の生体マウスイメージングを行った。また、本年度は阪大病院において臨床イメージングの貴重な機会が得られ、患者さん体内の Ra-223(ゾーフィゴ)薬物動態可視化に成功した。放射化イメージングに関しては、原子炉内でナノ薬剤やシスプラチンが変性する影響等を詳細に調べ、新たなナノ粒子合成法を開発中である。最後に、宇宙関連では衛星搭載にむけたセンサーの構造設計を本格始動し、モップアップを製作中である。衛星環境試験として、センサーの接着熱サイクル評価、ガンマ線照射試験、陽子線照射試験などを行った。雷ガンマ線の観測についても順調に進んでおり、新潟県十日町市では 3 台のコンプトンカメラを用いた観測を開始し、金沢にも 1 台のカメラを設置した。

## 2. 主な研究成果

### 2.1 多色スペクトラル CT への応用

本年度はマウスの生体イメージングを通じて、現行用いられるデュアルエネルギー CT との差別化を目標に、フォトンカウンティング CT における多色化のメリットや問題点の洗い出しを行った。具体的には、複数造影剤の同時イメージングや、肝特異性造影剤(Gd-EOB-DTPA)の空間分布評価、さらには抗がん剤のキャリアである金ナノ粒子(AuNP)のイメージングを試みた。また、既存の薬剤のみならず、フォトンカウンティング CT に特化した新しい薬剤の合成や新しい機械学習を用いた画像再構成にも挑戦している。

検出器としては、昨年度開発した 64 ch の 1 次元 MPPC アレイおよび YGAG セラミックシンチレータからなるシステムを引き続き用いた。まず、早稲田大学では CT 撮影時に MPPC の温度—ゲイン制御自動システムを新たに構築し、高レート下でもゲインの変動を 60% 抑えることに成功し、より安定な測定システムを構築した。マウス実験に関しては、金沢大学と共同で (1) 複数造影剤の in-vivo 同時イメージング (2) Gd-EOB-DTPA の ex-vivo イメージング (3) 高解像度 AuNP イメージングに挑戦した。(1) では、ヨード造影剤とガドリニウム造影剤を生体マウスに投与し、集積の違いを多色画像として描出することに初めて成功した。腎臓への集積はヨードのみで見られるのに

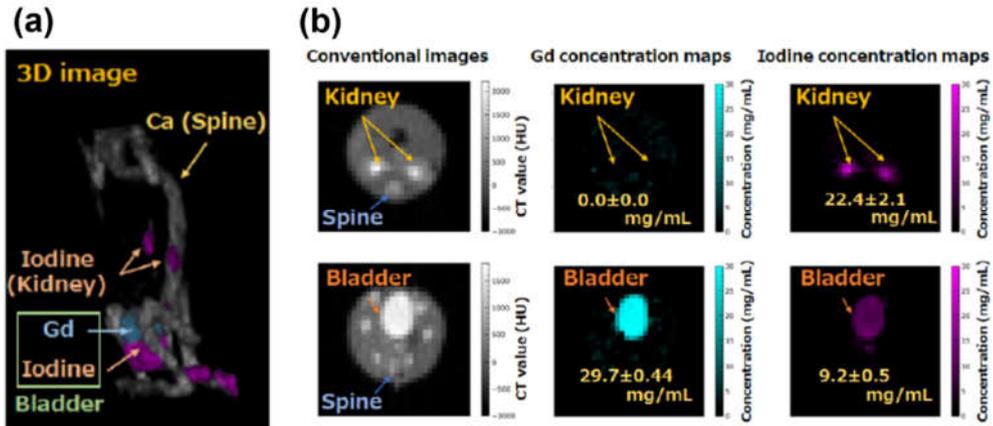


図 1: ヨード、ガドリニウム造影剤を投与したマウスの同時イメージング (a) 3次元多色画像 (b) 断面画像紫がヨード、青がガドリニウム。フォトンカウンティングによる多色化で、集積量も精度よく求まる。

対し、膀胱へはヨード・ガドリニウム両方が蓄積され、濃度についても精度よく求まることが分かる (図 1)。(2)の Gd-EOB-DTPA は、肝臓における血流情報と機能情報の両方を可視化する新しい MRI 造影剤として、近年注目されている。本研究では、まず健常マウスに 0.5mL/2.0mL の Gd-EOB-DTPA を注入し、肝臓を取り出すことでガドリニウムに特化した 45-60keV のエネルギー帯でイメージングを試みた。(3) AuNP をはじめとするナノ粒子は、抗がん剤等のキャリアとして注目を集めている。本年度は、AuNP を投与したマウスの高解像度イメージングに挑戦した。

## 2.2 核医学治療・粒子線治療への応用

核医学治療に関して、まずハイブリッド・コンプトンカメラを 8 台新たに製作し、小動物用ガントリを製作した。アルファ線治療薬である At-211 を投与した生体マウスの 3 次元薬物動態イメージングに成功し、一方では Ra-223 (ゾーフイゴ) を投与した患者を対象とし、初めて臨床イメージングを行うことができた。また将来有望な技術として、細胞中のアルファ線の飛跡を直接かつ動的にイメージング可能な新しい可視化装置の開発を目指している。金ナノ粒子の放射化イメージングについては、2 本の学術論文が受理されるタイミングでプレスリリースを行った。粒子線治療に関しては、即発 X 線・ガンマ線および散乱陽子線を用いた全く新しい治療オンラインモニタの開発を進めている。また、次世代粒子線治療として、超高線量率照射 (FLASH) 時や増感剤に着目し、ラジカル生成剤の評価を行った。

製作したカメラ・ガントリの写真を図 2(a) に示す。これを用いて、大阪大学医学部と協力し、At-211 NaAt を約 1MBq 投与したマウスの撮影を実施した。79keV の X 線を対象に、At-211 の動態を 5 分毎に 3 次元的に可視化した。図 2(b) から、甲状腺の集積に比べ、胃への集積に時

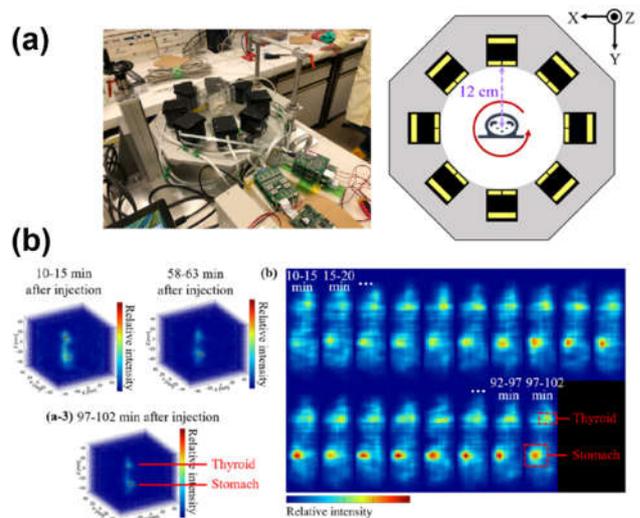


図 2: (a) 新開発した 8 ユニットからなるハイブリッド・コンプトンカメラガントリ (b) 同ガントリで取得した、生体マウス体内における At-211 の薬物動態イメージング (Koshikawa et al. submitted)

間がかかる様子がわかる。続いて AuNP の放射化実験では、粒径 5nm でポリエチレングルコース(mPEG)にて修飾済みのサンプルを用意した。京大原子炉を用いて複数回の照射を行い、放射化時の安定性を含め詳細な調査を実施した。粒子線治療に関して、神戸陽子線センターの治療ビームを用いて様々なアプローチからオンライン照射モニターの開発を行った。2種類のピンホール・カメラを用いて陽子線照射時に発生する即発 X 線（制動放射）およびガンマ線のイメージングに挑戦した。また、体内で散乱した陽子線を捉えることで、線量分布を可視化する全く新しい試みを検証した。最後に、生物学および化学の見地から、粒子線治療へのフィードバックも進めている。とくに増感作用に寄与すると考えられるオージェ電子の発生量を正確に見積もるため、Geant 4-DNA シミュレーションと AES(オージェ電子分光計)および XPS (X 線光電子分光計) によるスペクトルとの直接比較など、物理学的観点からも増感剤の機序解明に新しいメスを入れつつある。また、ラジカルスカベンジャーを用いた化学的実験により、増感剤の有無によるラジカル生成量の定量評価を実施した。最後に、X 線顕微鏡と EM-CCD を組み合わせる新しい発想で、アルファ線の飛跡をリアルタイムかつ数ミクロンの超高解像度で可視化する、新しいカメラを開発した (図 3: 2023 年 4 月にプレスリリース)。

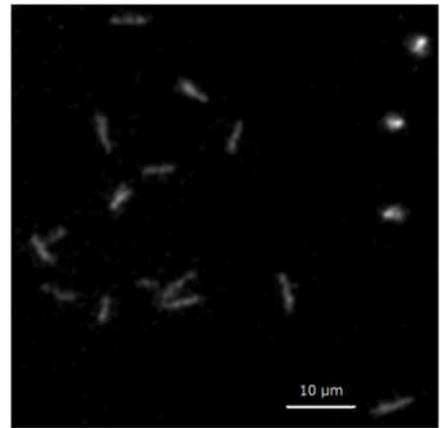


図 3: X 線顕微鏡と EM-CCD を用いたアルファ線イメージング (Yamamoto et al. 2023)

### 2.3 雷ガンマ線・宇宙観測への応用

小型衛星の開発に関しては、搭載センサー（コンプトン・カメラボックス: CC Box）の構造設計を開始し、モックアップを製作中である。また必要な電力や重量のより精度の高い見積もりを行った。また、USB2.0 と Raspberry Pi 3B+ を用いて軌道上を模擬したデータ処理システムを開発し、センサーの各種環試験を実施した。雷ガンマ線の観測に関連して、昨年末に新潟県十日町市で観測した世界初の雷雲ガンマ線イメージングの結果が論文化され、プレスリリースを行った。本年度は新潟県十日町市松代の観測サイトでコンプトンカメラを 3 台に増設し、またエネルギー分解能に優れる新たなシンチレータシステムを設置して観測を開始した。

本プロジェクトで目指す「MeV ガンマ線観測ミッション」につき、Geant-4 シミュレーションを用いて各エネルギーで期待される感度を計算した。また、この感度を考慮した観測戦略と、Success Criteria（案）を決定した。本年度はさらに、東京工業大学と協力して CC-box の構造設計に着手した。CC-box のコンポーネントであるシンチレータと MPPC の接着剤および接着手順を確立し、軌道上を想定した温度サイクル試験を実施した。放射線耐性については、機上で使用予定のアナログ・データ処理ボードと USB ボードに対し、ガンマ線および陽子線照射試験を行った。雷観測にしては、「世界初となる雷雲ガンマ線イメージング」の結果が地球物理分野のトップジャーナルである Geophysical Research Letter に掲載され、早稲田大学と理化学研究所（開拓本部）が共同で 9 月末にプレス

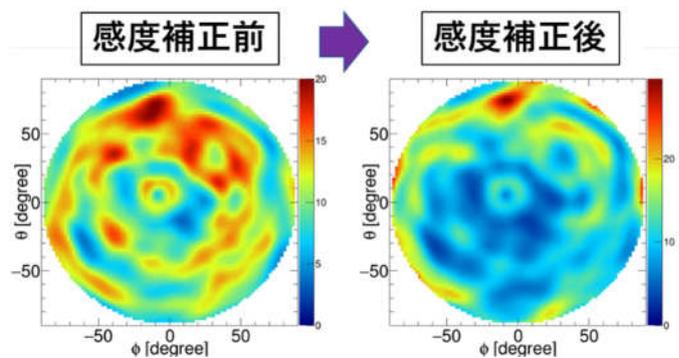


図 4: 雷ガンマ線の画像に感度補正を施した結果。様々なアーチファクトが、大幅に軽減されている様子が分かる

リリースを行った。さらに、宇宙観測や雷観測に特化した画像解析手法を新たに開発し、連続ガンマ線に対しても感度マップの補正をかけることに成功した。プレリミナリな結果を図4に示す。本年度の雷観測に関しては、11月に新潟県松代市の観測サイトにコンプトンカメラを3台設置し、またエネルギー分解能に優れる新たなシンチレータ SrI2(Eu) をを設置することで観測を行った。

### 3. 共同研究者

ERATO 片岡ライン X 線・ガンマ線イメージングに所属する全メンバー

(大阪大学、金沢大学、東京工業大学、理化学研究所、量研機構、岡山大学、帝京大学)

[https://www.jst.go.jp/erato/research\\_area/ongoing/jpmjer2102.html](https://www.jst.go.jp/erato/research_area/ongoing/jpmjer2102.html)

<https://www.waseda.jp/top/news/75378>

### 4. 研究業績

#### 4.1 学術論論文 (一部のみ抜粋)

- [1] T.Toyota, J.Kataoka, M.Sagisaka, M.Arimoto, D.Sato, K.Yoshiura, H.Kawashima, S.Kobayashi, J.Kotoku, S.Terazawa, S.Shiota, M.Ueda, “Performance demonstration of a novel photon-counting CT for preclinical application”, 2022, NIM-A, 1040, 167181
- [2] Eri Kuriyama, Miho Masubuchi, Nanase Koshikawa, Ryoji Iwashita, Akihisa Omata, Takeshi Kanda, Jun Kataoka, Miwa Tsurumi, Gabriel Diniz, Teruaki Enoto, Yuuki Wada, “Compton camera imaging of a gamma-ray glow from a thunderstorm”, 2022, Geophysical Research Letters, 49, 19
- [3] N. Koshikawa, A. Omata, M. Masubuchi, Y. Okazaki, J. Kataoka, K. Matsunaga, H. Kato, A. Toyoshima, Y. Wakabayashi, and T. Kobayashi, “Activation imaging of drugs with hybrid Compton camera: A proof-of-concept study”, 2022, Appl. Phys. Lett., 121, 193701
- [4] N. Koshikawa, Omata, M. Masubuchi, J. Kataoka, Y. Kadonaga, K. Tokoi, S. Nakagawa. Imada, A. Toyoshima, K. Matsunaga, H. Kato, Y. Wakabayashi, T. Kobayashi, K. Takamiya, M. Ueda “Activation imaging: New concept of visualizing drug distribution with wide-band X-ray and gamma-ray imager”, 2023, NIM-A, 1045, 167599
- [5] M. Masubuchi, A. Omata, N. Koshikawa, J. Kataoka, H. Kato, A. Toyoshima, K. Ooe, D. Katayama, T. Teramoto, K. Matsunaga, T. Kamiya, T. Watabe, E. Shimosegawa, J. Hatazawa, “Wide-band X-ray and gamma-ray imaging of living mouse to reveal pharmacokinetics of At-211”, 2023, NIM-A, 1045, 167581
- [6] E. Kuriyama, M. Masubuchi, N. Koshikawa, R. Iwashita, A. Omata, T. Kanda, J. Kataoka, M. Tsurumi, G. Diniz, T. Enoto, Y. Wada, “High-precision time study of gamma-ray bursts during thunderstorms”, 2023, NIM-A, 1045, 167515
- [7] Mana Hosobuchi, Jun Kataoka, Fumiya Nishi, Ryo Tanaka, Taku Inaniwa, “Demonstrative measurement of proton-nuclear reaction by deconvolving the prompt gamma-ray spectra”, 2023, NIM-A, 1045, 167659
- [8] Yu Okazaki, Mana Hosobuchi, Hiromu Yokokawa, Jun Kataoka, Seiichi Yamamoto, “Water luminescence imaging for visualization of therapeutic effects of proton therapy and radiosensitizers”, 2023, NIM-A, 1045, 167793

#### 4.2 受賞・表彰

- [1] 第124回・日本医学物理学会(秋季) 大会長賞 (銅賞)

「生体マウスにおけるリアルタイム薬物動態 (At-211NaAt) X線ガンマ線同時イメージング」  
(増渕美穂・先進理工学研究科・片岡研究室・修士2年)

#### 4.3 国際学会発表

- [1] Iwashita, R. et al. “Probing the Origin of NPS by Broadband Radio Observation : New Insight into Future X-ray and Gamma-ray Observations”, 7th Heidelberg International Symposium on High Energy Gamma-Ray Astronomy, 2022, July, Spain
- [2] Okazaki, Y. et al. “Water Luminescence Imaging for Visualization of Therapeutic Effects of Proton Therapy and Radiosensitizers”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [3] Sagisaka, M. et al. “Experiment of in vivo imaging with third generation setup using Photon-Counting CT with 64ch Multi-Pixel Photon Counter”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [4] Masubuchi, M. et al. “Wide-band X-ray and gamma-ray imaging of living mouse to reveal pharmacokinetics of At-211”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [5] Sato, S. et al. “In-situ visualization system of 3D dose distribution for precision proton therapy”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [6] Koshikawa, N. et al. “Activation imaging: new concept of visualizing drug distribution with wide-band X-ray and gamma-ray imager”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [7] Hosobuchi, M. et al. “Experimental Verification of the Efficacy of pBCT from Physical and Biological Aspects”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France
- [8] Kuriyama, E. et al. “Observations of gamma-ray bursts during thunderstorms using a newly developed high-speed DAQ system”, 9th Conference on New Development in Photodetection (NDIP2020), 2022, July, France

#### 4.4 国内学会発表（一部のみ抜粋）

- [1] 片岡 淳（招待講演）  
「X線ガンマ線イメージングが切り拓く近未来 - 宇宙物理と放射線治療の架け橋へ -」  
日本医学物理学会学術大会 2022年3月
- [2] 片岡 淳（招待講演）  
「X線ガンマ線でつなぐ宇宙と医療」  
日本コンピュータ外科学会大会, 2022年6月
- [3] 片岡 淳（招待講演）  
「ガンマ線イメージングが拓く近未来：宇宙から医療・大気・資源探査へ」  
日本応用物理学会（秋季年会）, 2022年9月
- [4] 越川 七星, 増渕 美穂, 片岡 淳, 角永 悠一郎, 床井 健運, 中川 創太, 今田 彩香, 豊嶋 厚史, 松永 恵子, 加藤 弘樹, 高宮 幸一, 上田 真史  
「放射化イメージングによる高感度薬剤可視化の実証」  
日本応用物理学会（秋季年会）, 2022年9月

[5] 増渕美穂, 越川七星, 小俣陽久, 片岡淳, 加藤弘樹, 豊嶋厚史, 大江一弘, 片山大輔, 寺本高啓, 松永恵子

「生体マウスにおけるリアルタイム薬物動態 (At-211 NaAt) X線ガンマ線同時イメージング」

日本医学物理学会 (秋季年会), 2022年9月

[6] 越川七星, 増渕美穂, 片岡淳, 角永悠一郎, 床井健運, 中川創太, 今田彩香, 豊嶋厚史, 松永恵子, 加藤弘樹, 高宮幸一, 上田真史

「放射化イメージングによる薬剤可視化手法の提案と実証」

日本医学物理学会 (秋季年会), 2022年9月

[7] 匂坂真結, 片岡淳, 有元誠, 川嶋広貴, 小林聡, 村上和弘, 佐藤大地, 水野睦也, 寺澤慎祐, 塩田諭

「MPPCと高速シンチレータを用いた光子計数型CT: 生体マウスイメージングによる実証」

日本医学物理学会 (秋季年会), 2022年9月

[8] 岡崎優, 細淵真那, 横川広歩, 片岡淳, 山本誠一

「陽子線治療と増感剤の治療効果可視化に向けた水ルミネセンスイメージング」

日本医学物理学会 (秋季年会), 2022年9月

[9] 横川広歩, 佐藤将吾, 片岡淳

「散乱陽子線を用いた「その場」線量可視化システムの提案」

日本医学物理学会 (秋季年会), 2022年9月

[10] 岩下稜司, 片岡淳, 祖父江義明

「広帯域電波観測で探る銀河系巨大構造の起源」

日本天文学会 (秋季年会), 2022年9月

[11] 増渕美穂, 栗山映里, 越川七星, 岩下稜司, 小俣陽久, 片岡淳, 鶴見美和, Gabriel Sousa Diniz, 榎戸輝揚, 和田有希

「コンプトンカメラを用いた雷雲ガンマ線イメージングの初期成果」

日本物理学会 (秋季年会), 2022年9月

#### 4.5 プレスリリース

[1] 2022年9月30日

「世界初 雷雲のガンマ線イメージングに成功～雷雲中の電子加速や放射の解明に期待～」

早大, 理研, JST, 大阪大学

<https://www.waseda.jp/top/news/83827>

[2] 2022年11月9日

「様々な元素の分布を可視化する「放射化イメージング」に成功

これまで難しかった薬物動態の可視化など、診断・治療への応用に期待」

早大, JST, 理研, 阪大, 岡山大学

<https://www.waseda.jp/top/news/85249>

## 5. 研究活動の課題と展望

本年度は戦略的創造推進事業 ERATO が始動し、実り多い一年となった。早大を中心とする7機関による研究連携体制も確立し、来年度もさらに多くの成果を挙げるべく尽力する。