

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」の支援のもとで実施した。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 関連では、新たに 2 次元 16×64ch センサーを開発に着手した。健康ラットと脂肪肝ラットに Gd-EOB-DTPA 造影剤を静注し、造影剤濃度を CT で可視化することに成功した。また、CT 値推定精度を大幅に向上し、陽子線治療に向けた電子数密度の決定精度も約 2 倍に改善した。核医学・粒子線治療関連では、中性子放射化による薬物動態で顕著な進展が得られた。とくに、安定な放射化 AuNP の生成および At-211/Au-198AuNP 薬剤の合成と、これを用いた小動物イメージングに成功した。粒子治療においては、昨年度に引き続き X 線・ガンマ線・散乱陽子線を用いた手法を独立に検証し、それぞれを高度化することができた。また、金ナノ粒子の増感作用の機序を OH ラジカルの発生量から検討し、重要な成果を得ることができた。宇宙・大気関連グループでは小型衛星（仮称：INSPIRE）プロジェクトを立ち上げ、主ミッションである MeV ガンマ線開発に向けた EM センサー開発（エンジニアリングモデル）に着手した。さらに、太陽同期軌道 LST10-12 時を想定した詳細シミュレーション、電力や重量の詳細見積もりからミッションの成立性について精査した。雷ガンマ線観測ではコンプトンカメラを新潟・金沢に設置し、新潟の観測サイトには分光性能に優れるゲルマニウム半導体検出器を新たに導入した。

2. 主な研究成果

2.1 多色スペクトラル CT への応用

本年度は疾患モデルラットの多色イメージングを進めた。疾患モデルラットは金沢大学（医薬保健学域）において脂肪肝になりやすい食事を 4 週間、与え続けることで育成した。ラットに Gd-EOB-DTPA 造影剤を 2.0ml 静脈注射し、健康なラットと脂肪肝ラットの肝臓に蓄積する造影剤を *in-vivo/ex-vivo* 各条件下で多色 CT イメージングし、その差異を定量的に調べた。すべての実験は、金

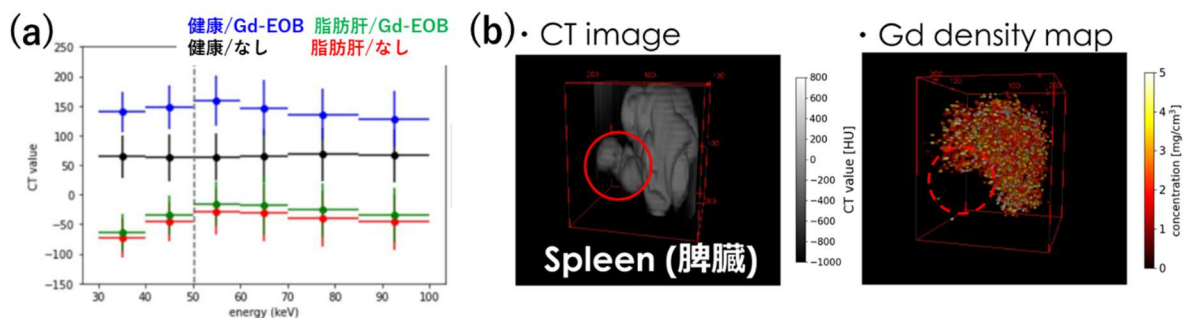


図 1: (a) 脂肪肝、健康ラットにおける Gd-EOB-DTPA 造影剤有無での CT 値の比較 (b) Gd-EOB-DTPA の濃度分布推定

沢大学 (医薬保健学域・理工研究域)、早稲田大学の学生が主体となり、合同チームで行った。図 1(a) はラット肝臓の CT 値を 6 バンドで示したもので、青が Gd-EOB-DTPA 造影剤を投与した健康なラット、黒が造影剤を投与していない健康なラット、緑が Gd-EOB-DTPA 造影剤を投与した脂肪肝ラット、赤が造影剤を投与していない脂肪肝ラットの CT 値となっている。全体的に、脂肪肝ラットのほうが健康ラットより CT 値が低く、これは脂肪の CT 値が -120HU 程度であることを反映している。また、健康なラットでは造影剤による CT 値の増加が顕著であるが (青 vs 黒)、脂肪肝ラットでは CT 値の変化がほとんど見られない (緑 vs 赤)。これは Gd-EOB-DTPA が正常な肝細胞のみに取り込まれる性質を反映していると考えられる。これより、肝臓にとりこまれた Gd-EOB-DTPA の濃度推定を行うことができ、健康なマウスでは 1.2mg/mL 、脂肪肝マウスでは 0.2mg/mL 程度と、約 6 倍の開きがあることが分かった。さらに、3 次元画像で得られた各ピクセルの CT 値から、造影剤の空間分布の可視化にも挑戦した。図 1(b) に示す通り、現状ではノイズや統計ゆらぎによるピクセル値のばらつきが目立つが、多色 CT を用いることで肝臓中に取り込まれた造影剤の空間分布まで可視化できることを原理的に示した。

多色 CT 画像を用いた電子数密度推定では、骨や肺など、通常の臓器と著しく密度が高い (低い) 物質については密度推定に大きな誤差が生ずる問題があった。この現象はフォトン・カウンティングで決めた CT 値の誤差、とくに低エネルギー領域で真の値より CT 値が必ず小さく見積もられる (= 低エネルギーの

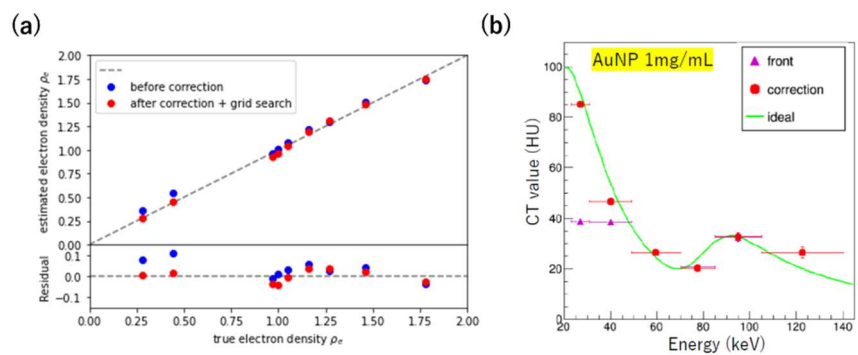


図 3: (a) フォトン・カウンティング CT を用いた電子数密度推定精度の改良 (Sagisaka et al. 2023) (b) 高エネルギー X 線の散乱や特性 X 線による混入を補正した、正確な CT 値推定の例 (AuNP 1mg/mL の溶液を想定)

カウント数が過剰になる) 問題と密接に絡んでいた。そこで、予め電子数密度が正確に分かっている 9 つの校正ファントムに対し、6 つのエネルギーバンドで線減弱係数 (μ [1/cm]) を実測から求めた。これを理論値と比較し、 μ の関数として補正ファクタを求めた。同様に、ビームハードニングについては低エネルギー X 線の欠落を補う補正式を用いることで、CT 値の補正を行った。図 2(a) に結果を示す。最適なエネルギーバンドの組み合わせを見つけることにより、密度推定の誤差を昨年の 4.9% から 2.7% (RMSE 値) まで改善することに成功した。関連して、高エネルギーからの疑イベント混入率をシミュレーションから補正し、全てのエネルギー帯で CT 値を正確に求めることに成功した。結果を図 2(b) に示す。

2.2 核医学治療・粒子線治療への応用

本年度は、まず最終目標である At-211/Au-198AuNP 合成の前段階として、放射化金ナノ粒子 (Au-198) を安定かつ迅速に製造する技術の確立を目指した。続いて、上記ナノ粒子に核医学治療薬である At-211 を担持させることにも成功し、本研究の最終ゴールの一つである $[^{211}\text{At}/^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}$ を初めて生成することができた。続いて、 $[^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}(0.3\text{MBq})$ および、 $[^{211}\text{At}/^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}$ (強度は ^{198}Au 0.2 MBq, ^{211}At 0.7 MBq) をマウスに投与する動物実験を行った。実験では、まずマウス腫瘍に $[^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}$ のみを 0.3 MBq 局所投与し、ここから生ずる 412 keV ガンマ線を、ハイブリッド・コンプトンカメラで可視化した。投与 4 日目でも腫

瘍に薬剤が残存している様子が確かめられた。

続いて、 $[^{211}\text{At}/^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}$ を同様にマウス腫瘍に局所注射し、 At-211 から生ずる 79keV X 線および Au-198 から生ずる 412keV ガンマ線の同時イメージングを試みた。結果を図 3(a)に示す。投与 9 分後ではどちらも可視化できているが、2 日後には半減期が長い $\text{Au-198}(412\text{keV})$ だけが可視化できていることが分かる。図 3(b) は 2 日後のコントラスト調整画像と、5 日後に行った解剖での臓器内 Au-198 集積状況の比較である。ガンマ線画像では腫瘍と肝臓への集積が明確にみられ、解剖結果ともおおむね一致することが分かった。

続いて、粒子線治療関連については昨年に引き続き、様々な線種とアプローチで、線量「その場」可視化システムの開発を行った。本年度は (1) ポリエステル衣服の放射線発光を用いた照射位置確認 (2) 散乱陽子線を用いた 3D 照射線量の分布推定を行った。いずれも実験は神戸陽子線センターの治療ビームを用いて実施した。(1) では、衣服表面での発光は見れるが、深度分布を得ることはできない。また、プラスチックシンチレータに比してポリエステルの発光は 10-20%であるが、CMOS カメラを用いればリアルタイムでの動画撮影が可能である。結果の一例を図 4(a) に示す。(2) の散乱陽子線はラザーフォード散乱によるため、断面積 ($\propto$ 散乱される陽子数の数 N) は陽子線のエネルギー E の -2 乗に比例する。一方で、散乱陽子線による線量は $N \times E$ に比例するため、エネルギー依存性は電離相互作用と同じく E^{-1} に比例する。本年度は人体ファントムの表面に 64 個の小型 MPPC と CsI(Tl) からなるセンサーをアレイ状に配置し、前立腺癌を想定した治療ビームを用いた。つづいて実測とシミュレーションの比較から、線量分布推定を行った。結果の一例を図 4(b) に示す。現状では ビーム軸方向に約 4mm 、ビームと垂直

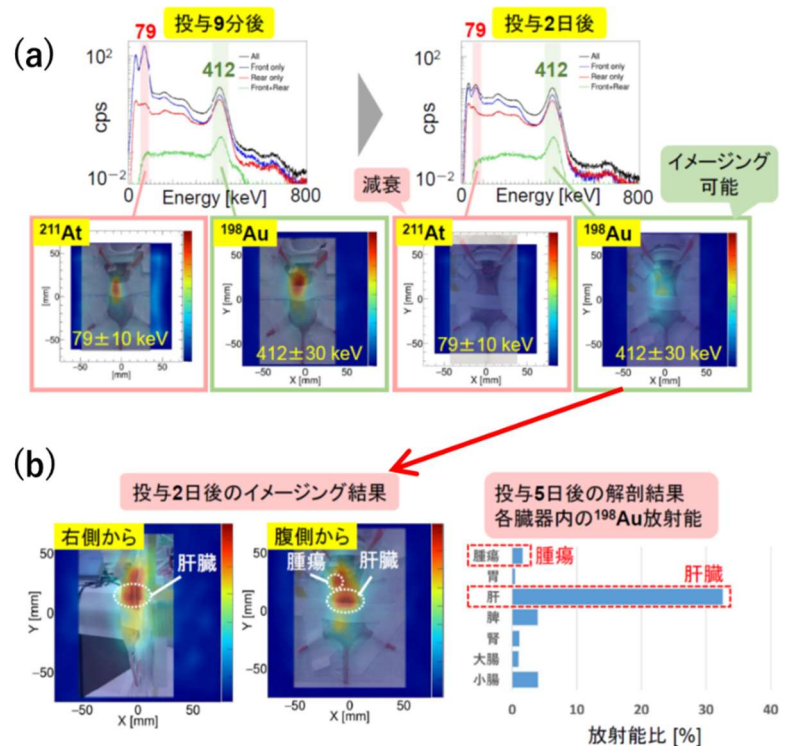


図 3: (a) $[^{211}\text{At}/^{198}\text{Au}]\text{AuNP-S-mPEG}$ を投与したマウスの多波長同時イメージング。投与 2 日後には 79keV では検出が難しいが、 412keV ではイメージング可能 (b) 2 日目のガンマ線画像と解剖結果の比較 (Koshikawa et al. 2024a)

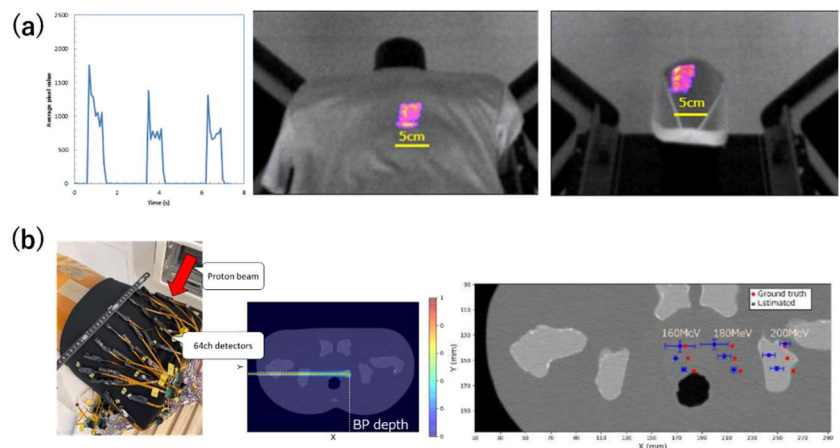


図 4: (a) ポリエステル衣服およびキャップに陽子線を照射した場合の発光の時間プロファイルと発光画像 (Yamamoto et al. 2024) (b) 散乱陽子線モニタ用のコルセット装着 64ch センサーと推測線量分布、実測と真値の間の誤差 (Sato et al. 2024)

方向に 0.6mm の誤差が見られるが、BP の位置や線量分布は概ね正しく求められている。

2.3 雷ガンマ線・宇宙観測への応用

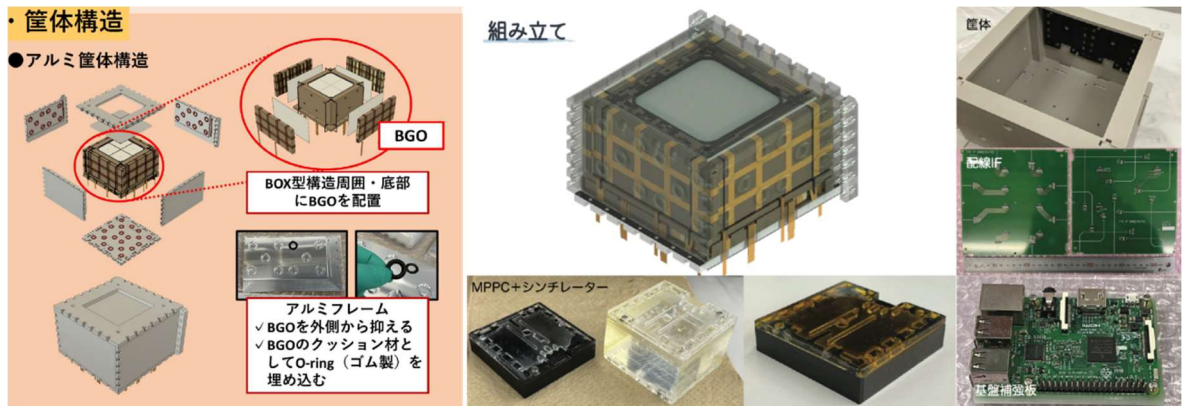


図 5: MeV ガンマ線カメラの校正と組み立て、EM モデルにおける筐体など

小型衛星（仮称：INSPIRE）について理学、工学それぞれのミッションを明確化した。また、主ミッションである MeV ガンマ線開発に向けたセンサー開発で、大きな進展が得られた。50kg クラス衛星である INSPIRE の打ち上げ機会が得られやすい太陽同期軌道 LST10-12 時を想定した詳細シミュレーションや計算からメインミッションである MeV ガンマ線観測の成立性について精査した。これを受け、銀河面を視野とした場合に現実的に達成できる観測時間（ $\sim 10^6$ 秒/視野）を見積もり、ここで達成される感度の計算、さらには優先的に観測すべき天体やサイエンスについても検討を進めた。さらに、MeV ガンマ線カメラの装置の構成を固め、予定通りエンジニアリングモデル(EM)の開発に着手した。EM はコンプトンカメラ 1 ユニットを実際のセンサー（GAGG シンチレータ・アレイ、MPPC アレイ）で構成し、残り 3 ユニットをダミー・センサーとなる同サイズのガラスや樹脂で構成する。センサーの接着方法や組み立ての手順、ケーブル類の引き回しの大筋は既に確立しており、図 5 に概要を示す。環境試験については、各コンポーネントについて $-60^{\circ}\text{C} \sim +40^{\circ}\text{C}$ を想定した熱サイクル試験、放射線耐性試験などを昨年度から引き続き実施しているが、EM が完成した段階で改めて実施する予定である。とくに、振動試験については未だ行っていたため、早期の実現を目指したい。最後に、コネクタ変換基板等における電氣的接続試験や通信試験も実施した。ガンマ線カメラの信号は、GAGG シンチレータが 80ch, BGO シンチレータが 12ch で、これを 6 枚の 16ch 用アナログ信号処理ボードに入力する。6 枚のアナログボード出力は USB ボードでイベントデータとしてパッケージ化されたのち、USB2.0 を経て Raspberry PI に送られ、SPI 通信で衛星バスに送られる。これらの一連のコマンド操作、データ通信について問題なく動作することを確認した。

最後に雷ガンマ線観測について、京都大学が進める「雷雲プロジェクト」と連携し、小型の放射線モニターである「コガモ」の設置個所を 70

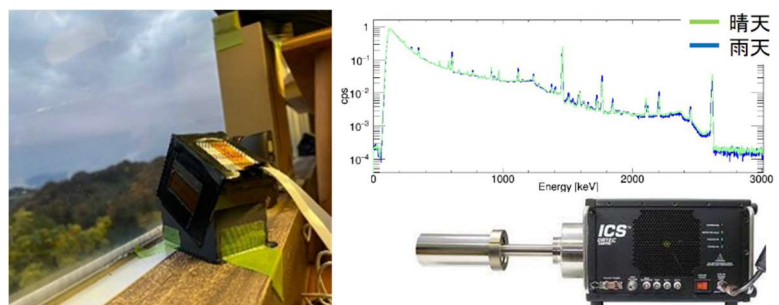


図 6: 新潟県の観測サイトに設置中のコンプトンカメラ（左）と、新しく設置した HPGe 検出器。これを用いた晴天・雨天時のバックグラウンド測定スペクトル

箇所まで拡大した。また、コンプトンカメラを金沢大学にも設置して、観測を継続している。さらに、シチズンサイエンスの最初の大きな成果として、多拠点観測の「コガモ」データを連携し、雷ガンマ線と一致する領域から可視の雷がはじまる現象を発見した。新潟県十日町市松代の山間部では雷ガンマ線装置を配置し、観測を継続している。2023年度は、北向き（日本海側）、西向きにシンチレータを配置する他、コンプトンカメラを3台設置した。さらに、分光性能と検出感度にすぐれるゲルマニウム半導体検出器(HPGe：図6)を設置し、世界初となる雷からの核ガンマ線検出に挑戦している。

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、京都大学、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.waseda.jp/top/news/75378>

4. 研究業績

4.1 学術論論文（一部のみ抜粋）

- [1] Sato, S., Yokokawa, H., Hosobuchi, M., Kataoka, J, “A simulation study of in-beam visualization system for proton therapy by monitoring scattered protons”, 2023, *Frontiers in Medicine*, 10, 1038348
- [2] Iwashita, R., Kataoka, J., Sofue, Y, “Broadband Radio Study of the North Polar Spur: Origin of the Spectral Turnover with Insights into the X-Ray and Gamma-Ray Spectra”, 2023, *Astrophysical Journal*, 958, 83
- [3] D. Sato, M. Arimoto, J. Kotoku, H. Kawashima, S. Kobayashi, K. Okumura, K. Murakami, F. Lucyana, T. Tomoda, J. Kataoka, M. Sagisaka, S. Terazawa and S. Shiota, “Sparse-view image reconstruction with total-variation minimization applied to sparsely sampled projection data from SiPM-based photon-counting CT”, 2024, *Journal of Instrumentation*, 19, C02010
- [4] Seiichi Yamamoto, Hiroshi Watabe, Kohei Nakanishi, Takuya Yabe, Mitsutaka Yamaguchi, Naoki Kawachi, Kei Kamada, Akira Yoshikawa, Masayasu Miyake, Kazuo S Tanaka, Jun Kataoka “A triple-imaging-modality system for simultaneous measurements of prompt gamma photons, prompt x-rays, and induced positrons during proton beam irradiation” , 2024, *Physics in Medicine and Biology*, 69, 055012
- [5] T. Tomoda, M. Arimoto, T. Mizuno, D. Sato, F. Lucyana, J. Kataoka, M. Kato, J. Ishii, T. Sawano, D. Yonetoku, S. Terazawa and S. Shiota, “Multi-pixel photon counter-based gamma camera with pinhole collimator to locate Cs-137 sources at high dose rates for the Fukushima nuclear power plant”, 2024, *Journal of Instrumentation*, 19, C02032
- [6] Yu Okazaki, Tamon Kusumoto, Stephane Roux, Ryoichi Hirayama, Michel Fromm, Rana Bazzi, Satoshi Kodaira and Jun Kataoka, “Increase of OH radical yields due to the decomposition of hydrogen peroxide by gold nanoparticles under X-ray irradiation”, 2024, *RSC Advances*, 14, 9509

4.2 受賞・表彰

- [1] TRT dose 2023 優秀発表賞

「セラノスティクスに向けたアルファ線放出薬剤の微視的・巨視的動態イメージング」

- (越川七星・先進理工学研究科・片岡研究室・修士2年)
- [2] 第84回 応用物理学会・秋季学術講演会・放射線分科会・学生最優秀講演賞
「薬物動態イメージングに向けた特定元素の放射化抑制」
(越川七星・先進理工学研究科・片岡研究室・修士2年)
- [3] 早稲田大学理工学術院・先進理工学部・応用物理会賞（飯野賞）
「積層シンチレータ検出器を用いたフォトンカウンティング CT の提案」
(皆川遼太郎・先進理工学部・片岡研究室・学部4年)
- [4] 早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科・物理応用物理専攻 優秀修士論文賞（宮部賞）
「次世代医療イメージングに向けた薬物動態可視化手法の開拓」
(越川七星・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] Sagisaka, M. et al. “Electron density estimation using MPPC-based photon-counting CT for proton therapy planning”, SORMA 2023, 2023, Michigan, USA
- [2] Sagisaka, M. et al. “Experiment of ex-vivo imaging of Gd-based-contrast-agent-injected rats’ liver using photon-counting CT with 64-channel MPPC array”, SORMA 2023, 2023, Michigan, USA
- [3] Koshikawa, N. et al. “Wide-band X-ray and gamma-ray imaging for clinical application; visualization of pharmacokinetics in targeted alpha therapy”, SORMA 2023, 2023, Michigan, USA
- [4] Yamamoto, S. and Kataoka, J. “Development of a single photon emission microscope with ~200 μ m spatial resolution”, PSD13, 2023, Oxford, Great Britain
- [5] Yamamoto, S. and Kataoka, J. “Development of an ultrahigh resolution 1mm Si-PM array based GGAG alpha camera with gamma rejection capability”, PSD13, 2023, Oxford, Great Britain
- [6] Kataoka, J. et al. “INSPIRE: challenge of 50kg satellite to open up MeV gamma-ray astronomy”, HSTD13, 2023, Vancouver, Canada
- [7] Iwashita, R. et al. “Design and evaluation of a MeV gamma-ray camera aboard a 50-kg class small satellite”, HSTD13, 2023, Vancouver, Canada

4.4 国内学会発表（一部のみ抜粋）

- [1] 越川 七星ほか
「薬物動態イメージングに向けた特定元素の放射化抑制」
第84回応用物理学会秋季年会、2023年9月
- [2] 岩下 稜司ほか
「小型科学衛星搭載に向けた広帯域 MeV コンプトンカメラの開発」
第84回応用物理学会秋季年会、2023年9月
- [3] 片岡 淳ほか
「INSPIRE: challenge of 50kg satellite for MeV gamma-ray astronomy」
日本天文学会 2024年春季年会
- [4] 小笠原 聖純ほか
「小型衛星 INSPIRE 搭載 BGO アクティブシールドの最適化と性能評価」
日本天文学会 2024年春季年会
- [5] 森 椋平ほか

「小型衛星搭載コンプトンカメラの構造及び Raspberry Pi 制御システムの開発」

日本天文学会 2024 年春季年会

[6] 越川 七星ほか

「コンプトンカメラ画像の先鋭化に向けた新規手法の提案と実証」

第 71 回応用物理学会春季年会

[7] 越川 七星ほか

「広帯域 X 線ガンマ線による放射化イメージングの in vivo 実証」

第 71 回応用物理学会春季年会

[8] 神田 健志ほか

「新潟県山間部における雷ガンマ線観測システムの開発と観測成果」

第 71 回応用物理学会春季年会

[9] 皆川 遼太郎ほか

「フォトンカウンティング CT における低エネルギー精度の改善と積層化の提案」

第 71 回応用物理学会春季年会

4.5 プレスリリース

[1] 2023 年 4 月 27 日

「世界初 物質中のアルファ線飛跡のリアルタイム画像化に成功」

早大、東北大、名古屋大学

<https://www.waseda.jp/top/news/89846>

[2] 2022 年 11 月 9 日

「シチズンサイエンスで挑む雷の謎

ー 宇宙線と雷雲の相互作用は、雷の始まりに影響を与えるのか？」

京都大、早大、名古屋大など

<https://www.waseda.jp/top/news/91856>

5. 研究活動の課題と展望

本年度も戦略的創造推進事業 ERATO のサポートにより、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。