

医用画像診断の将来を築く分子イメージング研究

Molecular Imaging Research for Future Clinical Diagnostic Imaging

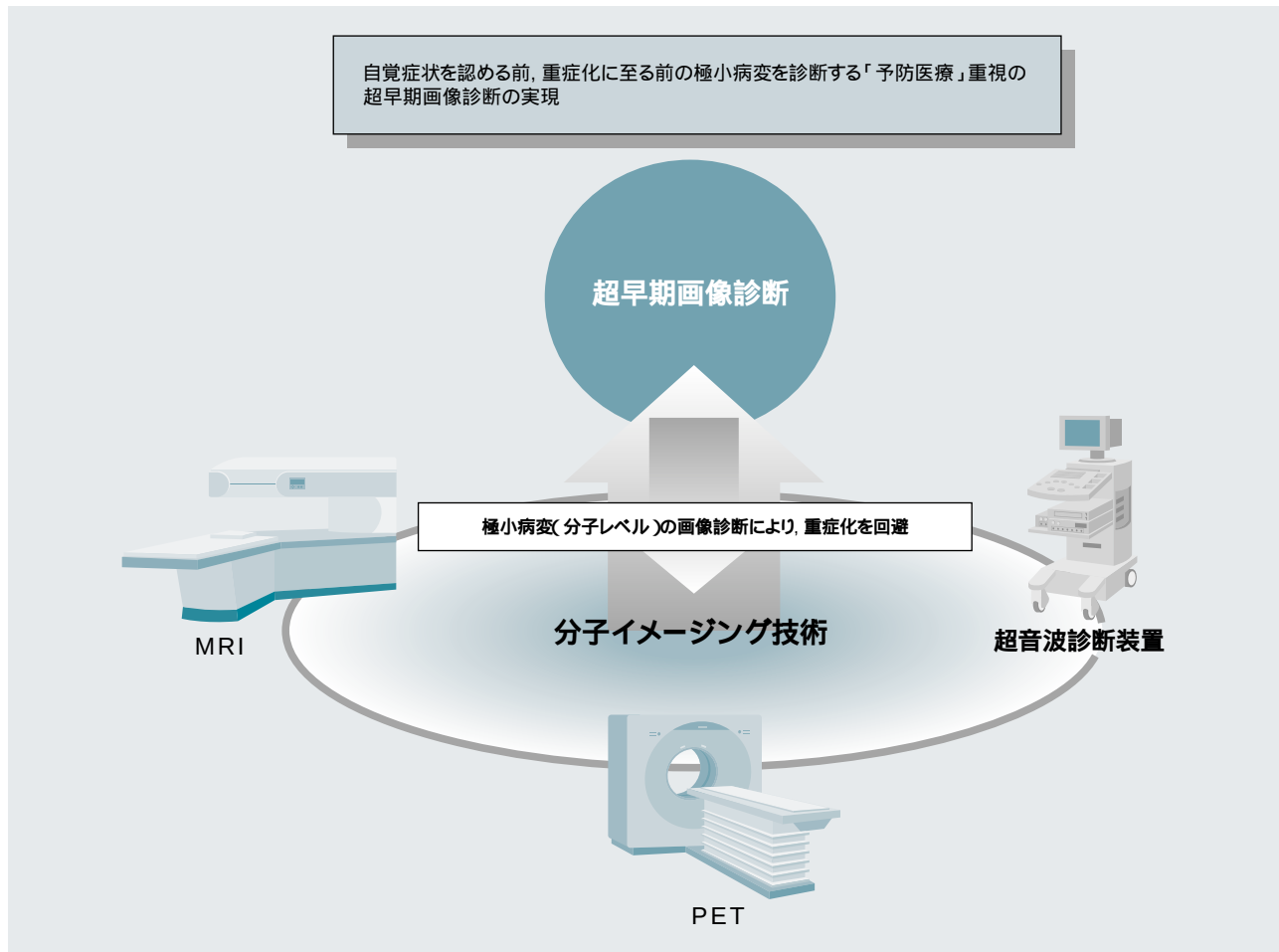
尾藤 良孝 Yoshitaka Bito

小橋 啓司 Keiji Kobashi

五月女 悦久 Yoshihisa Soutome

川畑 健一 Ken-ichi Kawabata

平田宏司 Koji Hirata



注:略語説明 MR(Magnetic Resonance Imaging),PET(Positron Emission Tomography)

図1 分子イメージングによる超早期診断への展開

日立グループは、がん・循環器系・脳神経系の各疾患の超早期画像診断を実現するため、医用画像診断ソリューションの研究開発を進めている。

1.はじめに

1895年のX線発見に始まる医用画像診断は、約1世紀の間に長足の進歩を遂げ、医療に多大な貢献をもたらしている。近年の画像診断は、従来の単なる生体の形態情報に基づく診断にとどまらず、生体機能を反映した診断へと発展している。このような潮流の中で、2003年に米国NIH(National Institute of Health)のロードマップで示された分子イメージングというキーワードが大きな注目を集めている。

分子イメージングとは、生体の機能を生体内外の物質を利用して分子レベルで可視化する技術である。この技術の応用により、超早期画像診断の実現や医薬品開発の加速が期待されている。特に、超早期画像診断においては、これまで組織レベルまで拡大進行した病変しか検出できなかった画像診断を、細胞から分子レベルの病変で見だし、患者の重症化を回避する画像診断へと、その役割を飛躍的に発展させる可能性を秘めている。

生命の世紀と呼ばれる21世紀の研究ターゲットの一つは、
「分子イメージング」という概念でまとめられている。
分子イメージングとは、生体の機能がどのように実現されているかを探索するために、
分子を用いて生体機能を可視化することである。
この研究の応用分野として、疾患の特異的診断・治療や医薬品の開発などが考えられている。
日立グループは、疾患を特異的に診断するために分子イメージング研究に取り組んでいる。

日立グループは、がん、循環器系疾患、脳神経系疾患の重大3疾患の超早期画像診断や治療経過のフォローアップモニタリングの実現に向けて、PET(Positron Emission Tomography:ポジトロン断層撮影法)装置、MRI(Magnetic Resonance Imaging:磁気共鳴イメージング法)装置、超音波診断装置を中心に、それぞれの装置が持つ特長を生かした分子イメージング研究を行っている。今後、これらの研究を集中的に推進するとともに、それぞれの装置の特長を融合したマルチモダリティアプローチによる分子イメージング研究を行うことにより、疾患の特異的診断が可能な医用画像診断装置や画像診断ソリューションの実現へとつなげていく(図1参照)。

ここでは、日立グループが進めている分子イメージング研究のこれまでの取り組みと、今後の展開について述べる。

2 .PET

PETとは、ポジトロン(陽電子)を放出する核種で標識した薬剤を被検者に投与し、その薬剤が腫瘍(しゅよう)や脳、心臓に集まる様子を体外から断層画像として撮像する画像診断法である。診断の目的に応じて薬剤を使い分けることで腫瘍や脳の疾病、心疾患などの診断が可能である。

FDG(18F-Fluorodeoxyglucose)を用いたPET腫瘍診断が2002年に保険適用開始となって以来、PET装置は急速に普及し、PET、PET/CT(Computed Tomography)を合わせ、現在、日本全国で200台以上が稼働している。これらの装置を用いて行われる検査の大半はPET画像から悪性腫瘍の有無を診断するもので、近年、先進病院を中心に、本来的にPETの持つ優れた定量性、すなわち、どの領域にどの程度の薬剤集積があったかを精度よく知る能力をさらに活用し、ステージング診断、放射線治療計画、化学治療や放射線治療のフォローアップなどへの応用が始まっている。

腫瘍に対するPETの活用が進む一方、アルツハイマー病などの神経変性疾患の診断、さらに将来を見渡せば、遺伝子治療におけるモニタリングや創薬分野への応用といったPET本来の能力を脳科学や分子生物学の最先端の医学的知識と融合し、新たな医療を目指す動きも活発化してきている。

日立グループは、このようなPETの高度活用への進展を念頭に置き、高精度な画像の提供を目指して半導体PET装置の研究開発を進めている。

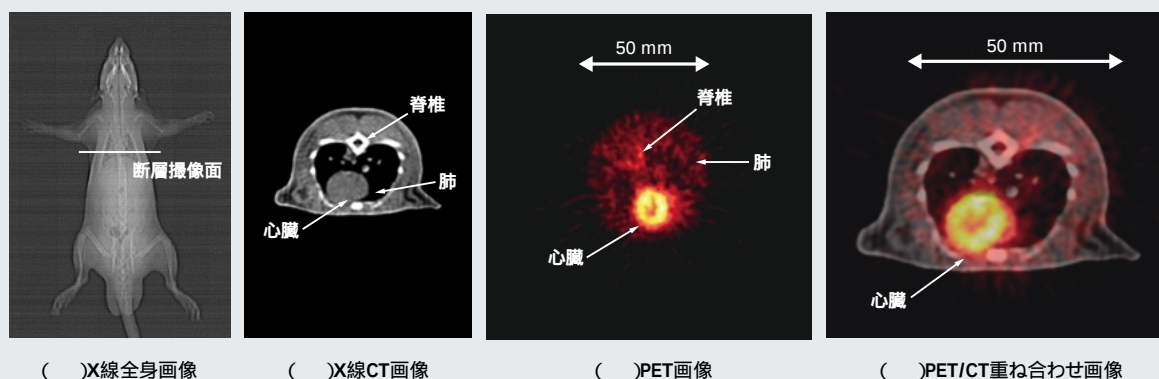
従来のPET装置では、被験者体内から放出されるガンマ線をシンチレーション検出器によっていったん光に変換し、その光を光電子増倍管と呼ばれる増幅器によって電気信号に変える間接変換方式が採られていたため、ガンマ線のエネルギー分解能に原理的な限界があった。これに対し、半導体PET装置では、検出器に半導体を用いてガンマ線を直接電気信号に変換し、これを専用の半導体集積回路であるASIC(Application Specific Integrated Circuit)を用いて低ノイズで高速に信号処理することにより、6%以下という極めて高いエネルギー分解能を得ることができた。エネルギー分解能の高い検出器を用いたPET装置では偽のガンマ線信号を誤って検出してしまふ割合を少なくすることができ、被験者体内の実際の薬剤分布と相関が高い。すなわち、定量性がよく、視覚的にはコントラストの高い画像の取得が期待される。また半導体検出器を微細化することによって2 mm以下の高い空間分解能を実現することが可能となる。

日立グループは、半導体PETの持つこれらの特長に着目し、半導体検出器の実装技術、半導体PET専用ASICといった要素技術を開発し、世界初となるリング状の半導体PETのプロトタイプ装置を開発した。

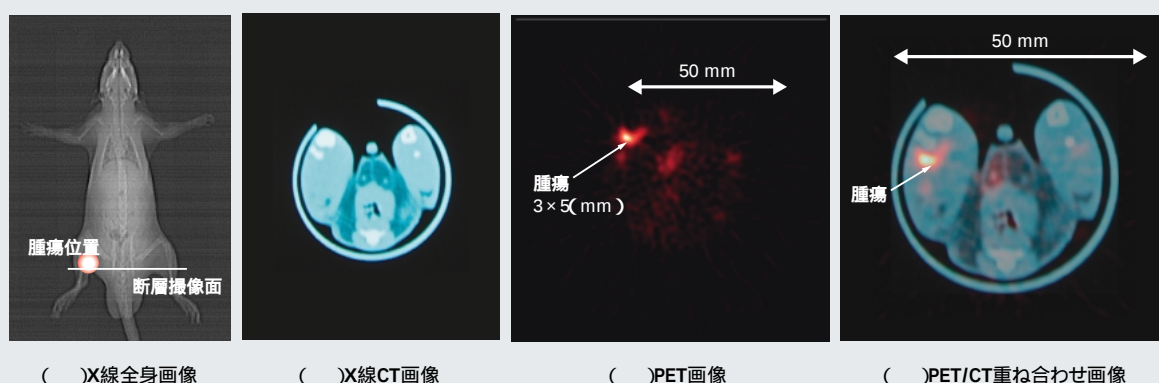
このプロトタイプ装置は、六つの検出器ユニットを六角形に配置しており、直径100 mm程度の被写体の断層像を撮像することができる。それぞれのユニットには、96チャンネル分の半導体検出器と三つのASICを搭載している。

動物撮像試験で得られた画像を図2に示す。同図(a)はラットに投与されたFDGが直径10 mm程度の円環状の心筋に集まった様子を撮像したもので、コントラストの高い画像が得られている。同図(b)は3 mm程度の微小な腫瘍にFDGが集積した様子を撮像したもので、撮像後に摘出した実際の腫瘍と比較し、妥当な撮像結果であることを確認している。また、化学療法により、腫瘍が数日の間にミリオーダーで縮小する経過の観察にも成功した。

(a) ラット心臓のFDG-PET画像



(b) ラット腫瘍のFDG-PET画像



注:略語説明 FDG(Fluorodeoxyglucose),CT(Computed Tomography)

図2 半導体PETプロトタイプ装置による撮像実験

ラットに投与したFDGが直径10 mm程度の心筋に集まる様子(a)と、ラットに投与したFDGが3 mm程度の腫瘍に集積した様子(b)をPETで撮像したFDG-PET画像を示す。

他の画像診断モダリティとの比較においてPETが優れている点は、適切なプローブを用いて臓器や組織の分子、細胞機能を映像化できる点であり、さらに、その高い定量性から機能情報を定量的に解析できる点にあると考えている。今後、高定量性を特長とするPETが画像診断の世界で担う役割はいつそう広くなるものと期待される。

なお、ここで説明した装置の基本性能試験は、日立総合病院において実施し、ファントムおよびラットを用いた動物撮像試験は北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野の玉木長良教授と共同で実施したものである¹⁾。

3.MRI

MRIは、水や脂肪などに含まれるプロトン(^1H 原子核)が磁場を与えられた際に発するNMR(Nuclear Magnetic Resonance:核磁気共鳴)信号を検出し、画像化する画像診断法である。体内では、ほとんどのプロトンが水分子に含まれているため、水分含有量の豊富な軟部実質臓器、例えば脳や脊椎(せきつい)・脊髄、肝胆膵(すい)、泌尿器、生殖器などの撮像を得意とする。

MRIにおいても、形態情報だけでなく、機能情報をも取り込んだ複合的な診断法が求められてきている。

日立グループは、このような状況を考慮して、MRIの特長である計測可能な物理量が豊富である点を生かした、MR機能イメージング方法の研究開発に取り組んでいる(図3(a)参照)。ここでは、この中から、細胞レベルでの生化学代謝反応を計測するMRSI(Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging)と、水分子のブラウン運動を反映した拡散強調イメージングについて述べる。

(1) EPSI法を用いたMRSIによる脳梗塞(こうそく)のイメージング

脳梗塞の画像診断では、血管梗塞による部分虚血でダメージを受けた領域の可逆的/不可逆的損傷範囲の鑑別が、血行再建術や血栓溶解術などの治療方針の立案にきわめて重要になると考えられている。虚血部位では、血流遮断による組織への酸素供給不足、嫌気性解糖経路(こう)進による乳酸量の増加、さらにエネルギー枯渇による細胞膜の脱分極から細胞膨張、細胞死へと進んでいく。

このような機序の中で、現在、早期脳梗塞の診断には拡

散強調イメージングが有用と考えられている。拡散強調イメージング法は、ブラウン運動など水分子のランダムな動きにより、NMR信号の位相のばらつきが引き起こされる現象を画像化する方法である。拡散強調イメージングは、脳虚血によって引き起こされる細胞膨張が与える水分子のブラウン運動の変化を特徴的にとらえているのではないかと考えられている。

可逆的損傷範囲を検出するには、拡散強調イメージングがとらえている細胞膨張¹⁾や、早期に変化の現れる乳酸量の増加を検出することが有用ではないかと考えられる。

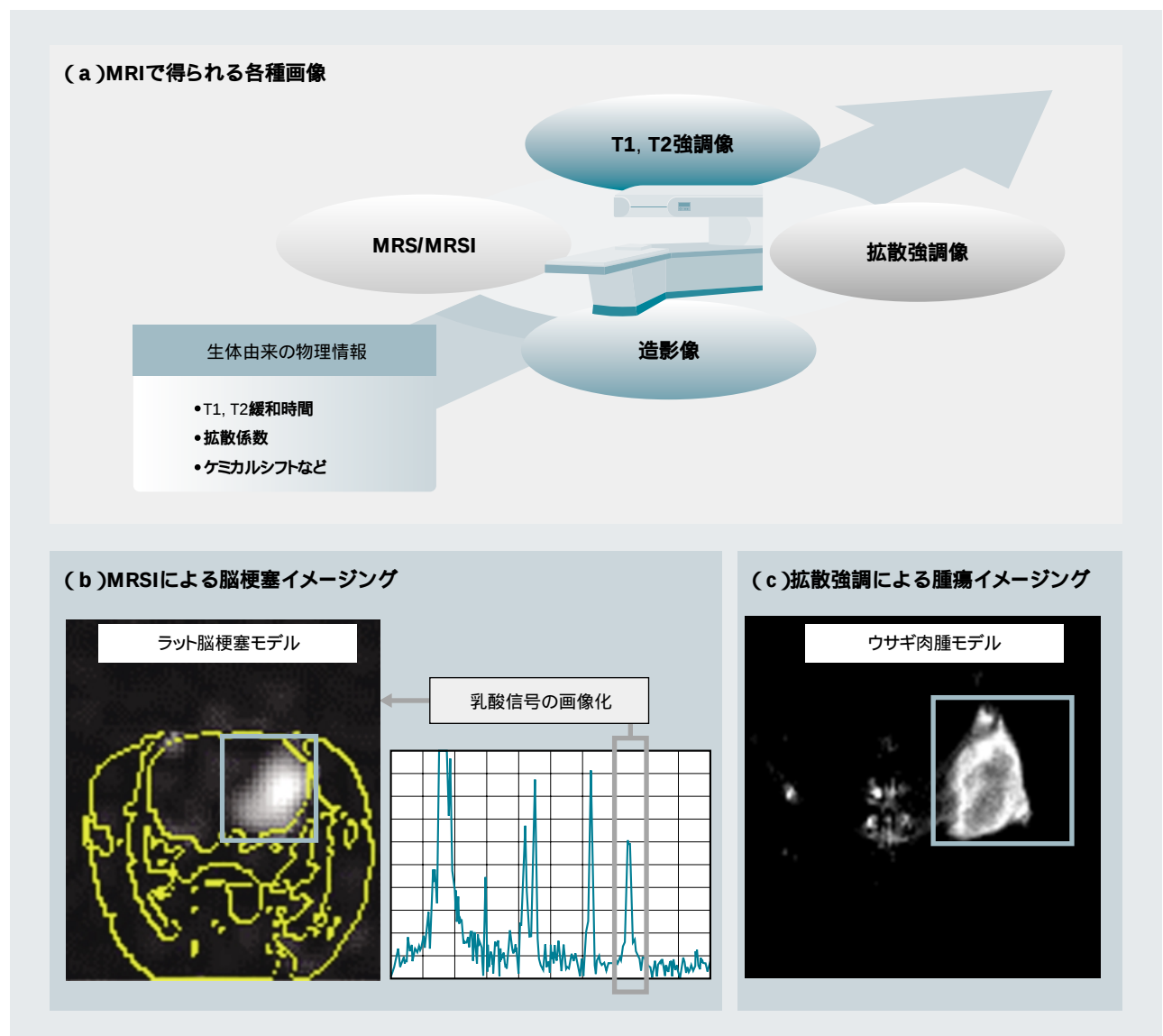
そこで日立グループは、乳酸信号を他物質の信号と特異的に分離でき、かつ撮像の高速化を実現したEPSI(Echo-Planar Spectroscopic Imaging)法を世界に先駆けて開発した。EPSI法によって得られた片側脳梗塞モデルラットの乳酸画像を図3(b)に示す²⁾。ここでは乳酸分子に特有の核磁気共鳴周波数だけを選択し、画像化を行っている。今後はEPSI法と

拡散イメージングとを組み合わせることにより、虚血による可逆的/不可逆的損傷範囲の判別など、さらに研究を進めていく予定である。

(2) 拡散強調イメージング法によるがんのイメージング

がんのMRI画像診断では、T1、T2強調像などによる撮像やT1、T2短縮効果を持つ常磁性体金属ベースの造影剤を投与しての造影MRI撮像が一般的に行われている。これに対し、近年の研究では、拡散強調イメージング法によるがん病変の画像診断³⁾や、ドラッグデリバリーシステムの技術を導入してがん組織への集積性を高めたがん特異的造影剤の開発が進んでいる。

特に、拡散強調イメージング法は、正常組織と比べて細胞密度が高く、周辺組織と水分子の挙動が大きく異なるがん組織のイメージングに適していると考えられている。悪性肉腫モデルウサギの担がん部位における拡散強調像を図3(c)に示



注：略語説明 MRS/MRSI (Magnetic Resonance Spectroscopy/Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging)

図3 MRIで得られる情報と分子イメージング研究の例

MRIで得られる各種画像(a), MRSIによる脳梗塞イメージング(b), 拡散強調による腫瘍イメージング(c)をそれぞれ示す。

す。がん組織の中でも、壊(え)死部分を除き、がん細胞の増殖が活発な辺縁部位で特に高信号として撮像されている。現状では、なぜ、がんが高信号として検出されるかといった機序は、完全には明らかになっていないが、今後、さまざまな研究を通じて明らかになり、がんのスクリーニングやフォローアップに有効な手段となることが期待されている。日立グループもさらに研究を進め、がんの特異的画像診断技術の実現に貢献していく所存である。

このように、MRIでは計測しうる物理量が多様なため、疾患による細胞や組織のわずかな違いを幾つかの物理量を用いて検出できる可能性を秘めている。これからは、わずかな機能的な変化をも検出可能とする撮像技術ならびに装置の研究開発の進展が期待されている。

なお、ここで説明した脳梗塞のイメージングは、明治鍼灸大学、京都府立医科大学との共同研究成果である。

4. 超音波診断

現状では、超音波診断装置は臨床現場で必須のツールとなっているが、超音波を用いた分子イメージングに関する研究はPETやMRIと比較すると少ない。原因として、従来の低画質な超音波画像や分子イメージングに適した造影剤がないことなどが考えられる。しかし、これらの要因も近年の技術進歩

によって改善されつつあり、また、患者のQoL (Quality of Life) を高める低侵襲治療の普及に伴い、治療モニタリングに適した分子イメージング装置が重要になりつつある。これらの状況を考慮し、超音波診断装置の他のモダリティにないリアルタイム性や手術室へも移動可能な可搬性といった、治療モニタリングに最適な特長を生かした分子イメージングシステムに関する研究開発を行っている。

超音波分子イメージングにおいて造影剤は重要な要素であるが、通常の超音波診断用の造影剤としては、安定化されたミクロンサイズの気泡(マイクロバブル)が広く用いられている⁴⁾。これは、超音波照射により生成する反射信号が生体と異なる成分を含み、かつ、生体安全性が高いためである。しかし、マイクロバブルはサイズによる制約から血管以外への適用が困難である。一方、マイクロバブルより小さい微粒子を用いると、血管以外への適用も可能となり腫瘍などの組織選択的なイメージングの実現に道が開けるが、マイクロバブルに比べて検出感度がきわめて低いという問題がある。このため、血管以外への適用と高感度との両立は困難であった。

これらの課題に対し、日立グループが取り組んでいる相変化ナノ微粒子を用いるアプローチ⁵⁾は、マイクロバブルとナノ微粒子それぞれの長所を取り入れることを目指したもので、腫瘍などの血管以外への適用と高感度性とを両立させることが

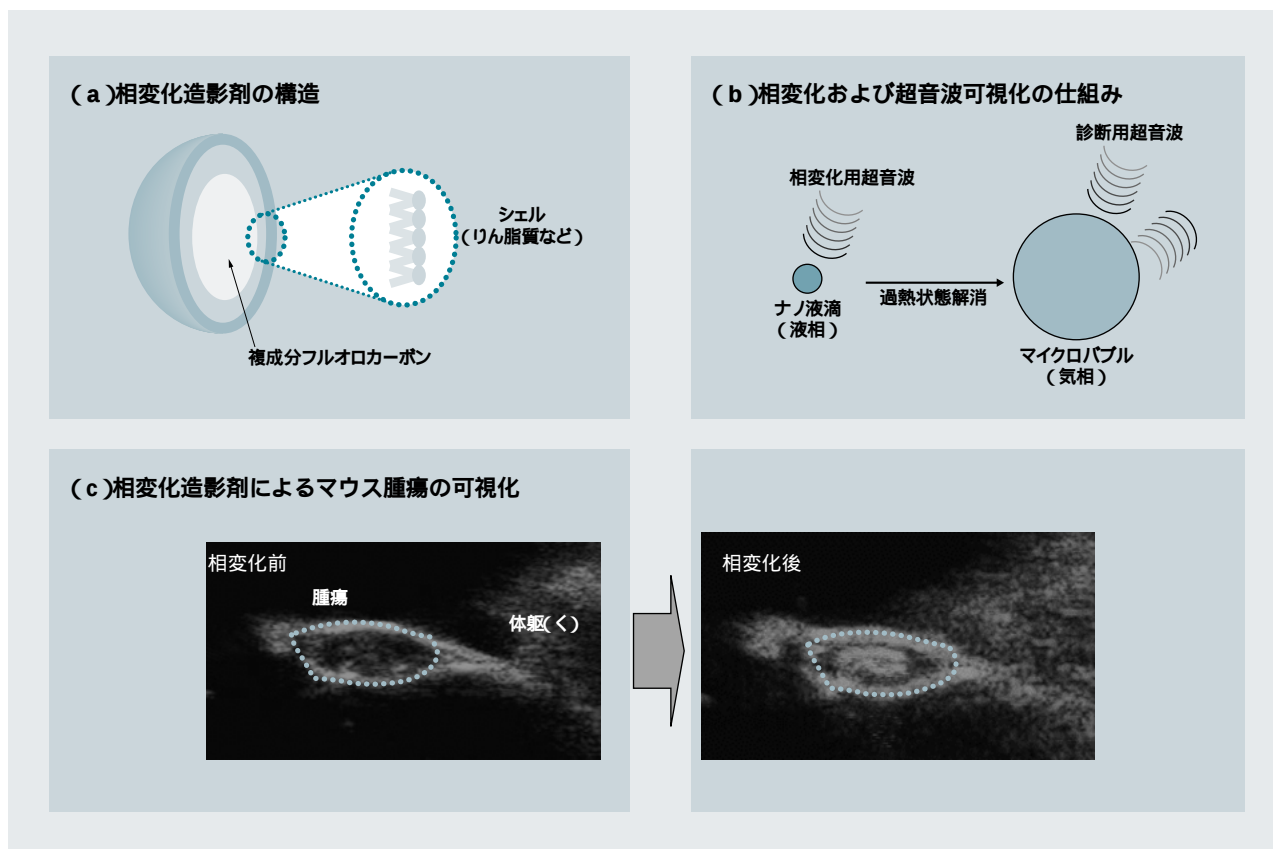


図4 超音波診断用相変化造影剤の概要

相変化造影剤の構造(a)、相変化および超音波可視化の仕組み(b)、相変化造影剤によるマウス腫瘍の可視化(c)を示す。なお、(b)における過熱状態とは、過冷却の逆の現象で、沸点に達しても液体にならない状態のことである。

可能であると期待されている。相変化ナノ微粒子の構造は、低沸点のフルオロカーボンをシェルとなる物質とともに超高压で乳化処理することにより、過熱状態としたものである(図4(a)参照)。相変化の仕組みは、超音波エネルギーにより、過熱状態を解消された液相が気相へと変化したものであり、生成したマイクロバブルを診断用超音波により、高感度で検出し、可視化する(図4(b)参照)。

現在、腫瘍を選択的にイメージングするためのシステムを開発中であり、以下、これまでに得られた相変化造影剤に関する結果の一部を示す。図4(c)は相変化造影剤によってマウス腫瘍を可視化した結果で、腫瘍内がほぼ均一に可視化されていることがわかる。これは、従来の超音波診断用マイクロバブル造影剤が、血管以外への適用が困難であったのに対し、この造影剤はサイズが小さいために腫瘍組織に集積し可視化できたものと考えられる。

今後、造影剤に関しては腫瘍への選択性を持たせるための抗体の選択や安全性の検討などを行い、また相変化造影剤に適したイメージングシーケンスの開発を行うことにより、治療モニタリングに適したリアルタイム性を有する分子イメージングシステムの実用化を図る。

なお、以上に述べた研究の一部は、東京大学と共同で、文部科学省の産学官連携イノベーション創出事業費補助金による助成を受けて行われたものである。

5. おわりに

ここでは、疾患を早期に特異的に診断するために、日立グループが進めている分子イメージング研究の取り組みについて述べた。

日立グループの分子イメージング研究プロジェクトでは、従来の医用画像診断装置を起点とした研究開発から、疾患を起点とする画像診断ソリューション研究開発へと移行を進めている。すなわち、画像診断モダリティごとに超早期診断実現へのアプローチに必要な個別技術を集中的に開発するとともに、各画像診断モダリティが有する特長を生かしたマルチモダリティ的な技術の開発を進めていく。例えば、PET装置には定量性、MRI装置には多様性、超音波診断装置にはリアルタイム性と、それぞれに優れた特性がある。これらの特性を生かし、疾患を特異的に判別できる画像診断ソリューションを構築していくとともに、そのために不可欠な、医学・薬学と連携したトランスレーショナルリサーチによる実証をいっそう進めていく考えである。

日立グループは、今後も工学技術の開発を進め、医学とのさらなる連携を図り、将来の画像診断に貢献できる医用画像診断装置とソリューションを実現していく。

参考文献

- 1) 日立製作所ニュースリリース(2005.9.28)
- 2) Y. Bito, et al.: Lactate Discrimination Incorporated into Echo-Planar Spectroscopic Imaging, Magn. Reson. Med., 45, 568(2001)
- 3) T. Takahara, et al.: Diffusion Weighted Whole Body Imaging with Background Body Signal Suppression(DWIBS), Technical Improvement using Free-breathing, STIR and High Resolution 3D Display, Radiat. Med., 22, 275(2004)
- 4) P. A. Grayburn: Current and Future Contrast Agents, Echocardiography, 19, 259(2002)
- 5) K. Kawabata, et al.: Nanoparticles with Multiple Perfluorocarbons for Controllable Ultrasonically Induced Phase Shifting, Jpn. J. Appl. Phys., 44, 4548(2005)

執筆者紹介



尾藤 良孝

1989年日立製作所入社, 中央研究所 メディカルシステム研究部 所属
現在, 磁気共鳴画像診断装置の研究開発に従事
Society for Molecular Imaging 会員, 日本磁気共鳴医学会 会員, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 会員



小橋 啓司

1995年日立製作所入社, 電力グループ 電力・電機開発研究所 放射線応用プロジェクト 所属
現在, 半導体PETの開発に従事
工学博士
日本機械学会 会員, 日本原子力学会 会員, IEEE 会員



五月女 悦久

1998年日立製作所入社, 中央研究所 メディカルシステム研究部 所属
現在, 磁気共鳴画像診断装置の研究開発に従事
工学博士
応用物理学会 会員, 日本磁気共鳴医学会 会員



川畑 健一

1989年日立製作所入社, 中央研究所 メディカルシステム研究部 所属
現在, 超音波診断・治療システムの研究開発に従事
日本癌学会 会員, 日本DDS学会 会員, 日本超音波医学会 会員, Society for European Sonochemistry 会員



平田 宏司

2002年日立製作所入社, 中央研究所 メディカルシステム研究部 所属
現在, 磁気共鳴画像診断装置の研究開発に従事
薬学博士
日本磁気共鳴医学会 会員