

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
(先端計測分析技術・機器開発プログラム)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) コンプトン TOF-PET ハイブリッドカメラの開発
(英語) Development of Compton TOF-PET hybrid camera

研究開発実施期間：2017年9月1日～2019年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名：(日本語) 島添 健次
(英語) Kenji Shimazoe

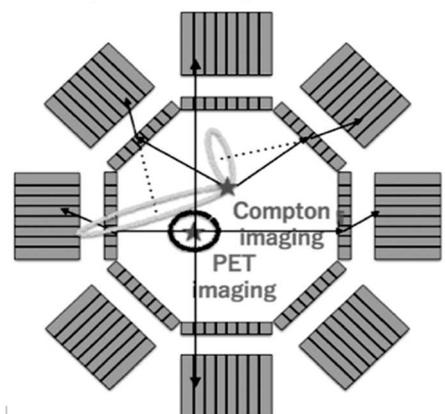
研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 東京大学・大学院工学系研究科・特任講師
(英語) The University of Tokyo, Graduate School of Engineering, Project Lecturer

II 研究開発の概要

これまで従来の PET (Positron Emission Tomography)画像と SPECT (Single Photon Emission CT)画像の融合は目視で行われ、臓器移動や計測時期の違いから悪性腫瘍の高精度診断が困難であった。本研究開発の目的は、多核種イメージングおよび高い時間分解能を有する新構造のコンプトン TOF-PET ハイブリッドカメラ(下図)を開発することである。本目的達成のため、薄い1層目および厚い2層目からなる CeBr_3 ピクセルアレーを用いた、コンプトンカメラおよび TOF-PET の両機能を同時に実現可能な分子イメージング装置を開発し、PET/SPECT 核種の同時撮像を行うことを目標とした。

コンプトンPETハイブリッドカメラの開発において、開発目標のコンプトン角度分解能3度以下、PET空間分解能として2.7mm (FWHM)を達成し、画像再構成法としてFBP (Filtered Back Projection)およびMLEM (Maximum Likelihood Estimation Method)を実装することができた。また本開発装置を用いて、SPECT薬剤(^{111}In -抗体)およびPET薬剤(^{18}F -FDG)を、コンプトンカメラ機能とPET機能による同時撮像に世界で初めて成功した[1]。さらに他のSPECT薬剤(^{67}Ga -citrate)を用いた同時撮像にも成功し、幅広いSPECT核種に利用可能であることを示した。本技術を元に実臨床を想定して、マウスを用いたIn Vivo撮像試験を実施し、

Compton PET Hybrid Camera

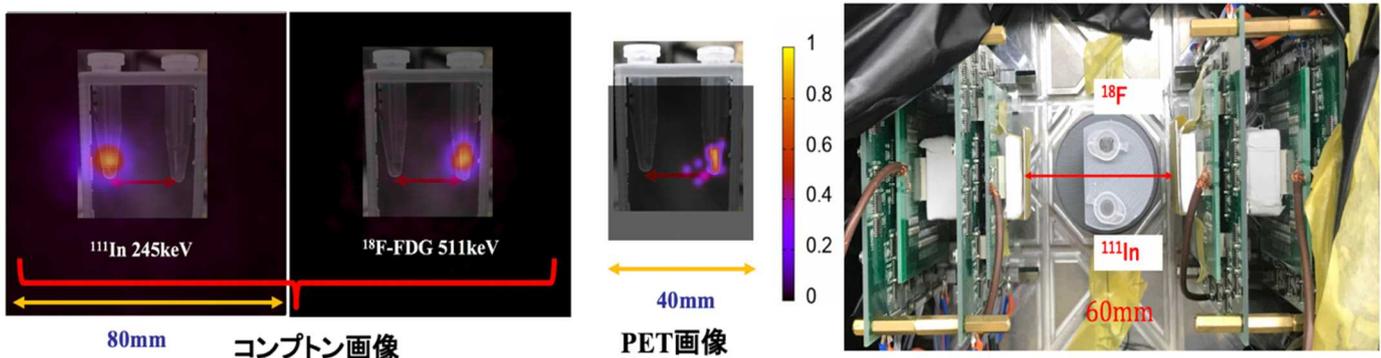


^{111}In ラベル抗体による悪性腫瘍の特異抗原、および ^{18}F -FDGによる糖代謝分布の同時撮像にも世界で初めて成功した。

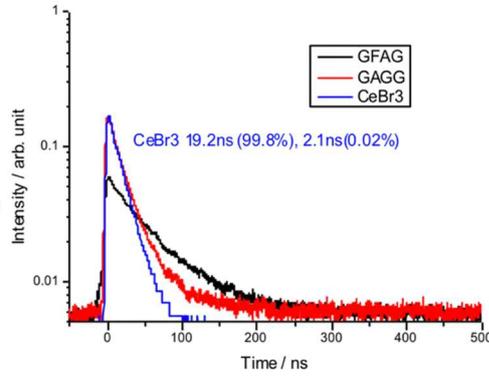
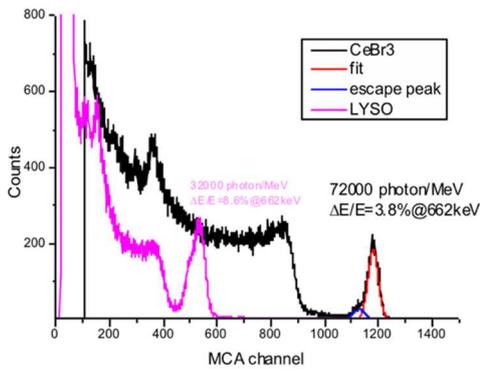
要素技術としては、SiPMアレーに接合可能な CeBr_3 の3mmの $8\times 8=64\text{ch}$ ピクセルアレーの製造方法を確立した。また長期安定性および低コスト化のための製造プロセスの検討を行った。基本性能としてエネルギー分解能3.8% @662 keVおよび19 nsの減衰時定数を有する結晶の育成に成功した。またTOF型PETに必須であるTOT-ASICの開発においては当初目標としていた性能を上回る48チャンネル、120mW/chip、50ps (FWHM)の性能を達成実証した[2]。

コンプトンカメラおよびPET原理の同時撮像が可能な検出器の製作(下図右)を行い、空間分解能および位置分解能などを定量評価した。PETの分解能に関しては薄い散乱体による2層構造の影響を受けず 2.6 mm (FWHM)程度の空間分解能が達成可能である。これによりハイブリッドカメラのPET原理が検証された。

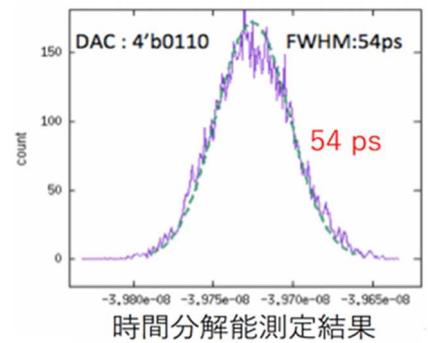
^{111}In はSPECT薬剤として、 ^{18}F -FDGはPET用の薬剤として臨床で広く利用されている。下図のような実験体系において両薬剤を同時に配置し、開発したハイブリッドカメラにより撮像を行った。撮像したリストモードデータから吸収体-吸収体の同時計数かつ511 keVエネルギー付近の事象をPET撮像の事象、散乱体-吸収体の同時計数かつエネルギーが245 keV付近の事象をコンプトンカメラ(SPECT)撮像の事象として分類し画像化を行うことによりPET原理およびコンプトンカメラの原理において複数核種を弁別した撮像を実施した。上記原理により ^{111}In 及び ^{18}F -FDGのPET・SPECT多核種撮像試験を行い、両画像の同時撮像が可能であることを世界で初めて実証した(下図左)。コンプトンカメラ画像により ^{111}In 及び ^{18}F -FDGの分離画像、PET画像により ^{18}F -FDG画像が得られた。



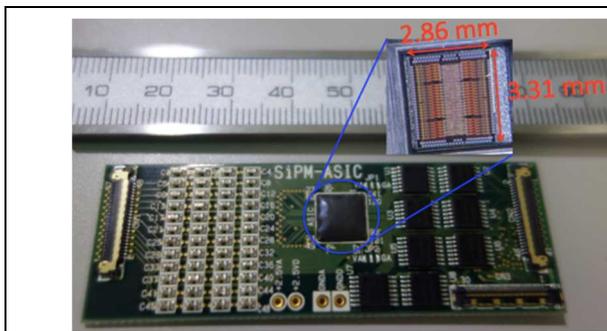
本研究で行うコンプトンカメラおよびTOF-PETの実現には高エネルギー分解能および高速性を両立する CeBr_3 結晶の高性能化、ピクセルアレー化が必須である。ゾーンブリッジマン法を用いて CeBr_3 結晶の育成にトライし、2インチ径での CeBr_3 単結晶の育成に成功した。育成した CeBr_3 結晶の光学特性評価を行ったところ3.8% @662keVのエネルギー分解能、72000 photon/MeV、20ns以下の蛍光寿命を確認した。また放射線エネルギーに対する放射線応答の線形性の評価を行い、662 keVのガンマ線に対し、59.5 keVの低エネルギーガンマ線に対し、101%と優れた線形性を確認した。湿度2%以下のドライルーム中での結晶加工、アッセンブリ技術の開発を行い、MPPCアレー上に直接 CeBr_3 アレーを形成する技術を確立した。



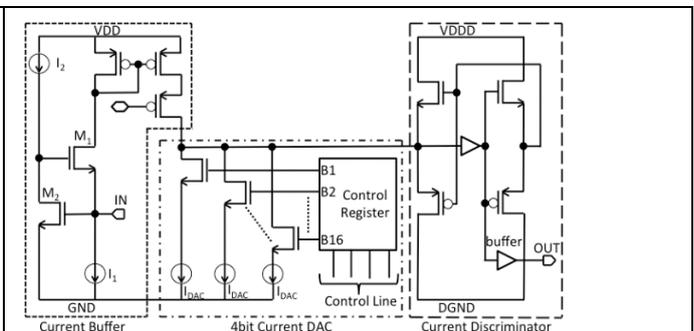
また高速読み出しのための ASIC の試作を実施した。MPPC 自身の検出器容量が大きいことから電流信号処理をプロトタイプ ASIC に採用した。初段には Regulated Cascode 構造をもつ電流バッファを採用した。それによって低インピーダンスで MPPC 信号出力を電流信号として受け、Current Mirror 回路によって信号電流をコピー出力している。チャンネル数は目標値である 48 チャンネルを実装した。試作した ASIC を専用のボードに実装し MPPC とつなぎ基礎特性の測定を行なった。タイミング特性の測定のためにピコ秒レーザーパルサーをもちいて、レーザーパルサーのトリガーと ASIC 出力パルスの立ち上がりエッジの時間差を計測した。計測結果より本 ASIC は 1500 光子で 54 ピコ秒 (FWHM) の時間分解能があることを確認できた。GFAG シンチレータを MPPC に実装し ^{22}Na 線源のエネルギー測定も行った。511keV のピークで 13% のエネルギー分解能を得られた。消費電力は 1ch あたり約 2.0mW であり、トータル 48 チャンネルと周辺回路込みで 120mW/chip と 300mW/chip 以下に抑えることができ目標値を達成した。



時間分解能測定結果



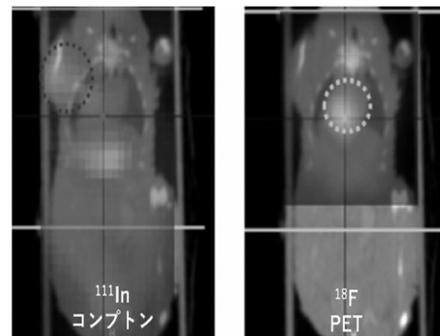
プロトタイプ ASIC ボード



電流型 ToT 回路 (1ch)

本開発装置を用いて *in vivo* PET/SPECT の同時撮像を行い、分子動態の同一座標上での描画に成功した (下図)。このような同時撮像においては同一座標上において臓器の移動なく異なる生体分子機能を描画できるため、悪性腫瘍の検出および腫瘍種の特異的発現分子の特定、早期発見診断に大きく貢献できることが示された。加えて ^{111}In 等から放出される多光子を同時に計測することでこれまでの単体のコンプトンカメラよりも高い信号ノイズ比を実現できる可能性を基礎実験により示し、実用化に向けて大きく前進した。

PET 画像で心臓および椎体周囲の褐色脂肪の描出を認めた。コンプトン画像では ^{18}F -FDG の心臓、膀胱、腫瘍への分布、 ^{111}In -抗体(anti-c-kit mouse monoclonal antibody) の腫瘍、肝臓への分布を描出した。 ^{111}In -抗体の生体内放射能分布と合致する結果を得たが、 ^{18}F -FDG については ^{111}In および ^{18}F の散乱線による pile-up effect のため、取り出し臓器の計測ができず、別個体を用いて参照用に収集した ^{111}In -抗体単独投与後、 ^{18}F -FDG 単独投与後のそれぞれの画像と比較し合致する結果を得た。



[1] Shimazoe, K., Yoshino, M., Ohshima, Y., Uenomachi, M., Oogane, K.,

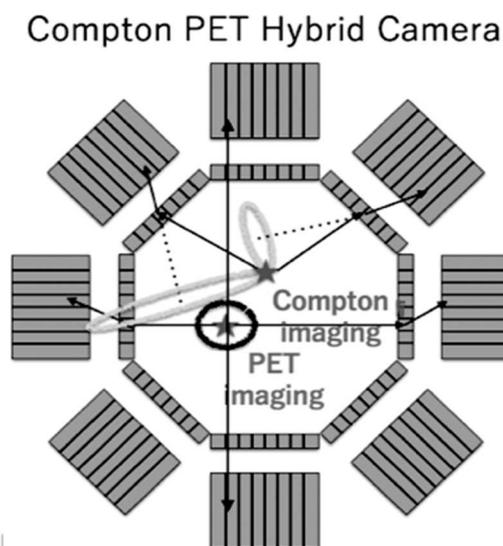
Orita, T., ... & Takahashi, M. (2018). Development of simultaneous PET and Compton imaging using GAGG-SiPM based pixel detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*.

[2] Orita, T., Koyama, A., Yoshino, M., Kamada, K., Yoshikawa, A., Shimazoe, K., & Sugawara, H. (2018). The current mode Time-over-Threshold ASIC for a MPPC module in a TOF-PET system. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 912, 303-308.

In conventional diagnosis of nuclear medicine, image fusion of PET (Positron Emission Tomography) and SPECT (Single Photon Emission CT) is visually performed by doctors and it was difficult to guarantee the accuracy of diagnosis because of the movement of organs with different measurement time. The purpose of this project is to develop a new multi-nuclides simultaneous molecular imaging method based on newly proposed geometry called Compton TOF-PET hybrid camera. The new geometrical structure consists of two layers of CeBr_3 scintillation pixel array to realize the simultaneous imaging of PET and Compton camera. Simultaneous imaging with the principles of PET and Compton camera will provide the new simultaneous molecular imaging of PET and SPECT nuclides.

In the developed Compton PET hybrid camera, angular resolution of 3 degree as Compton imaging and 2.7 mm (FWHM) as PET imaging with the reconstruction method of FBP (Filtered Back Projection) and MLEM (Maximum Likelihood Estimation Method). By using the developed hybrid camera, true simultaneous imaging of PET tracer (^{18}F -FDG) and SPECT tracer(^{111}In) is successfully achieved by PET and Compton imaging principle for the first time. The success of simultaneous imaging with another SPECT tracer (^{67}Ga) and PET tracer (^{18}F -FDG) also shows the capability in wide range SPECT nuclides.

As a key element of imaging system, 2-inch size crystal of CeBr_3 scintillator is successfully grown by zone Bridgman method using new method. The fabricated crystal shows the performance of good energy resolution 3.8% @662 keV and fast decay time 19 ns. Using the grown crystals, $8 \times 8 = 64$ ch pixel array of CeBr_3 are fabricated and connected to SiPM array to form a pixel detector. As another key element of TOF imaging system, a new time-over-threshold (TOT) based ASIC was designed and fabricated with TSMC 0.25 μm CMOS process. This ASIC consists of fast current buffers and current comparators to convert the charge signal from SiPM to digital TOT pulse with fast timing response.



The measured performance of fabricated 48 channel ASIC shows 54 ps (FWHM) in timing response with 120mW/chip power consumption.

The simultaneous in-vivo imaging of PET and SPECT nuclide was performed and the accumulation of each nuclide is successfully visualized in one measurement. This simultaneous imaging of multi-nuclides in the same coordinate will visualize multi-molecules without any movement of organs and contribute to the diagnosis of cancer kind and early detection. In the PET imaging, heart and brown fat tissues were visualized by ^{18}F -FDG. In Compton imaging the accumulation of ^{18}F -FDG to heart and bladder was visualized and that of ^{111}In -antibody (anti-c-kit mouse monoclonal antibody) to cancer and liver was successfully visualized. These results are consistent to the measurement by other modalities.

The validation study both in in-vitro and in-vivo imaging shows the effectiveness of new imaging method based on Compton and PET hybrid camera for realizing the simultaneous imaging of multi-nuclides and multi-molecules.