

次世代癌治療の基盤となる Pr:LuAG シンチレータを用いた 高解像度 PET 装置の開発

吉川 彰¹⁾、柳田 健之¹⁾、鎌田 圭²⁾、薄 善行²⁾

国立大学 東北大学¹⁾、古河機械金属株式会社²⁾

1. 緒言

生活文化の欧米化および国民全体の急速な高齢化に伴い、我が国における癌罹患者数の増加は増大の一途を辿っている。図1は(株)登録衛生検査所による、癌患者数の推移およびその将来予測であり、男女ともにあらゆる種類の癌の増加が予想されている。将来にかけて安心・安全な市民生活を担保する上で、癌の予防・治療技術の進展に対する社会的な期待は非常に大きい。

先進国においては高齢化が進むため、相対的に癌患者数の増加は致し方ないと思われる向きもあろう。しかしながら図2に示すように、日本と同様の人口動態を示す欧米先進国においては、既に癌患者数頭打ち、もしくは減少傾向を示しており、癌患者数の増加傾向を示すのは日本独自のトレンドであるという事実が存在する。それでは、一体この差は何に起因するのであろうか？

米国では1990年代より癌の死亡率が減少傾向を示し始めた。米国癌学会等の研究により、この結果は禁煙などの生活習慣における予防措置の徹底に加え、PET(陽電子断層撮影装置)などの癌診断装置の高感度化・普及に伴うものであることが分かっている。米国においては、PETによる癌検診の保険適用が早く、国民が気軽に癌検診を受診できるようにした結果、癌の初期状態での発見が増え、結果として癌死亡率の減少に成功したのである。この結果は、医療技術の交流の多い欧州各国にも広まり、これらの国々もその果実を享受しつつある。

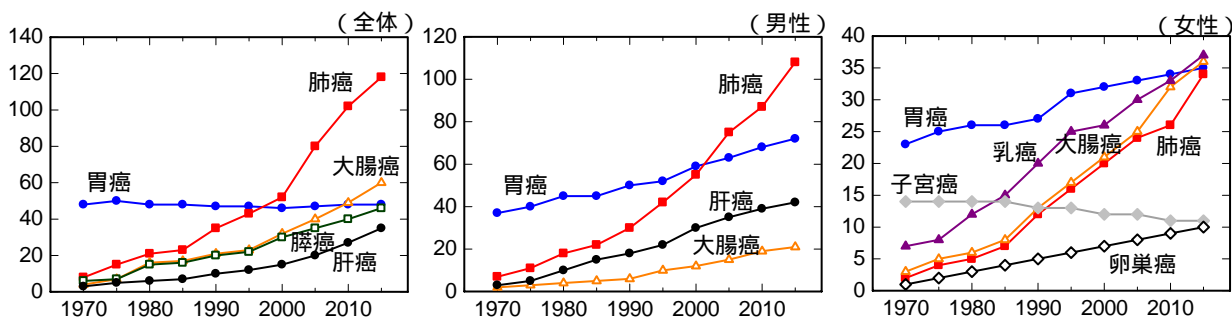


図1. 癌の罹患者数の推移と将来予測。日本全体(左)、男性(中)、女性(右)。
(株)登録衛生検査所データより。

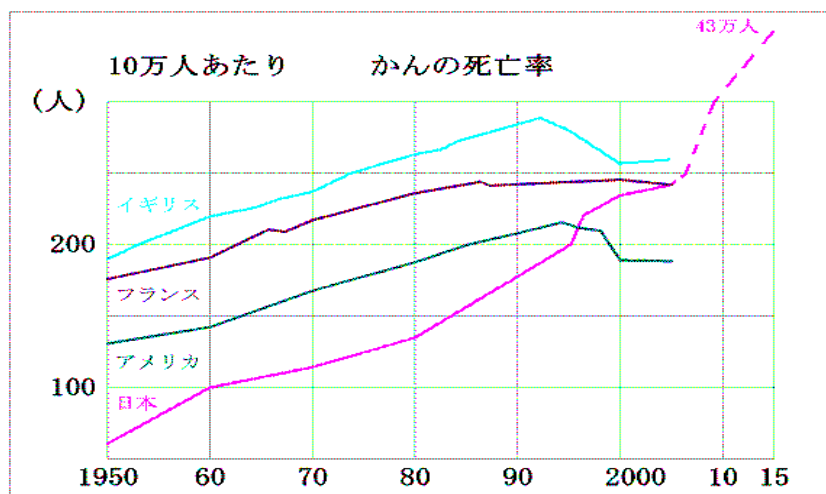


図2 . 国民 10 万人当たりの癌死亡率比較。
NHK 癌サポートキャンペーンより。

我々はこの現状に際して、日本においても同様の成果を達成すべく日夜研究開発に励んでいる。日本で PET などの画像診断技術があまり普及しない理由としては心理的、制度的、技術的な理由が存在するが、本論文では、その中で技術的側面に焦点を当てて概観するとともに、現状の成果および将来の技術開発を論じることとする。

2. 研究開発

2. 1 研究開発の背景～PETの原理

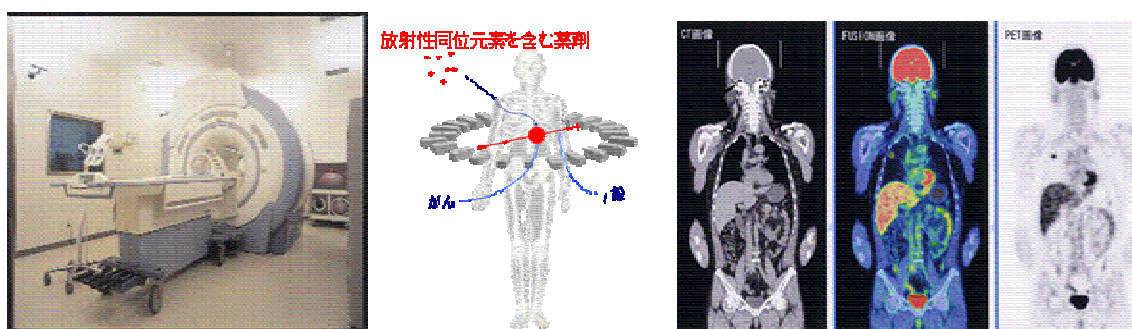


図3 . PET 装置概観(左)、検査の概念図(中)、検査結果(右)。

図3 に PET 装置の全体図、検出原理、および検査により得られる人体透過画像を示す。PET においては、陽電子放出核種を含む FDG などの薬剤を体内に注入し、その薬剤が癌患部に集積する作用を追跡することで癌を検出する。薬剤が集積した場所からは、混入された微量の放射線同位元素から放出される電子陽電子対消滅に伴う二つの 511 keV のガンマ線が 180°対向した方向に放射される。このガンマ線を 360° 円筒型の検出器センサーにて同時に検出することで、患部がその直線状に存在することが分かる (図3 .(中))。このよ

うな同時計数検出を多数回積算し重ね合わせるによりデータを集積し、画像再構成を行うことで図3(右)のような透過画像を得ることが可能となる。PETは癌の悪性度が高く、栄養の取り込みの大きい腫瘍部ほど薬剤の集積が進み検出しやすくなるという原理に基づいており、X線CTやMRIなどの形態診断装置と異なり、代謝等の機能診断が行える画期的な診断装置である。

放射線画像診断技術は現状でこそ欧米を中心に研究開発が展開されているが、そもそもの研究は1950-60年代の日本において故高橋信次氏の開発した回転横断撮影法、X線拡大撮影、原体照射法などに基礎がおかれている。これらの技術を元に、まずは形態診断の標準検診装置としてX線CTが登場した。さらに機能診断が可能であり、かつ被曝量をX線CTの1/10まで低減させたPETが開発された。その後様々な理由により産業的実用化は欧米が中心となってしまったわけであるが、標準的な癌検診装置の発想の種自体は日本に原点があるという点は注目に値する。

PETの放射線検出器センサー部分は、光電吸収と呼ばれる光子と物質の相互作用を利用し、ガンマ線を可視光に変換するシンチレータと、シンチレータからの可視光を電気信号に変換する光検出器から成る。PETの性能の大半はこのセンサー部分に依存しており、この部分が装置の最終的な性能を決定する重要な因子となり、かつPET装置の価格の半分を占めている。欧米がPET開発において有利に展開することが可能であるのは、 $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO:従来のPETに広く搭載されていた)、 $\text{Ce}:(\text{Lu},\text{Y})_2\text{SiO}_5$ (Ce:LYSO:近年のPETに広く搭載されている)など、PETにおいて用いられるシンチレータ部分を開発し、その基本特許を押さえているからである。受光器部分に関しては、小柴昌俊氏のノーベル賞受賞などで一躍有名になった浜松ホトニクス社製の光電子増倍管が用いられており、日本の技術的優位性は高い。すなわち、国産の有力なシンチレータを開発することが可能であれば、核医学診断分野において日本企業が世界市場に競争力を持って参入することが可能となることが予想される。

2.2 Pr:LuAGシンチレータ

放射線検出器は核医学診断装置のみならず、資源探査装置、空港手荷物検査機、素粒子・宇宙物理学、物流セキュリティ、地雷探査など広汎な分野において利用されており、その大部分はシンチレータが使用されている。我々はこれら放射線検出器の基幹部分であるシンチレータの開発を、研究室が独自に開発した結晶作製方法である μ -PD法を駆使し、一貫して行ってきた。そのような中、2004年に東北大学において開発された Pr^{3+} 添加 $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ (Pr:LuAG)は極めて高い特性を有していることが分かった。当該シンチレータはBGOに比べて3倍以上の高い発光量を、かつCe:LYSOに比べて2倍以上の応答速度を



図4 . CZ法にて育成した
2インチ Pr:LuAG単結晶

示した。現行の PET 装置においては、シンチレータからの発光を多電極型の光電子増倍管で電荷重心を計算して読み出すため、発光量が解像度に大きく影響する。また、応答速度が早ければ早いほどガンマ線の数え落としが減るため、撮像時間を短縮することが可能となり、被曝量の低減に寄与する。当該シンチレータの高い特性に目をつけた株式会社古河機械金属との協力のもと、現在、図 4 に示すように 2 インチ径、直胴 120 mm の高品質バルク単結晶製造技術の開発に成功している。

2.3 Pr:LuAGシンチレータの展開～PEM装置の開発

Pr:LuAG シンチレータは高い特性を有する国産シンチレータとして注目を浴び、開発から 2 年後の 2006 年には JST の研究支援の下、「次世代乳癌検診を拓く高解像度 PEM 装置の開発」(PEM: Positron Emission Mammography, PET 方式の乳癌検査装置) プロジェクトにおいて、PET 型乳癌検診装置への搭載が決まった。本研究開発は、近年乳癌の発生率が増加していることに着目し、従来の形態診断に留まる乳がん検診に、機能診断能力を付加するという発想に基づいている。我々は本プロジェクト内にて Pr:LuAG の量産化技術の開発、反射材等の集光技術の開発、シンチレータアレイ化技術の開発、光電子増倍管とのアセンブリ技術の開発、シンチレータアレイと光電子増倍管をアセンブリした後の二次元放射線イメージの定量評価という基幹技術を担っている。

量産化技術に関しては図 4 に示したように大口径化に成功し、最近では 3 インチ口径結晶の作製も可能になりつつある。将来的にはさらなる量産化も視野にいれ、4 インチ結晶作製炉も開発中であり、3 インチ結晶量産化技術が確立した後に、4 インチバルク結晶の引き上げを開始する。

Pr:LuAG はこれまで用いられてきた多くのシンチレータが可視光発光(400-500 nm)するのに対し、紫外発光 (310-370 nm) することが特徴である。従来用いられてきた誘電体多層膜反射材は紫外線を吸収してしまうため、Pr:LuAG の特性を最大限に引き出すためには反射材の開発が必須であった。申請者らは硫酸バリウムを反射材として用いることでこの難題を克服し、さらに当該反射材を用いたアレイ化実装技術までを開発し、従来反射材実装時に比べ、最終的な取り出し発光量の 40% 向上を達成した。当該アレイ化実装技術は従来の手法に比べて非常に簡便かつ高精度であり、今後量産化を行う上で欠かせない基盤技術となった。

我々は、開発したシンチレータアレイと位置敏感型光電子増倍管(PSPMT)をアセンブルし、二次元の放射線イメージを取得し、その解像度評価までも行っている。実験室レベルにおいては、PSPMT-H8500(浜松ホトニクス社製)との組み合わせにおいて FWHM で約 1 mm の解像度が得られており、これは市販されている PET 装置の 5-10 倍の解像度に達している。

図 5 に PEM 装置の外観、開発したシンチレータアレイ、画像取得実験系、放射線二次元イメージを示す。本研究は、大学側の研究者はシンチレータ材料の発見、反射材の発見、二次元イメージの定量評価などの基礎的研究において貢献し、(株)古河機械金属はその量産化手法の開発に注力するという理想的な形で産学連携が行われたことにより、材料の開発から

わずか3年程度で、実機搭載プロジェクトがスタートし、アセンブリ技術や二次元撮像の成
功まで達成する研究は世界中例がなく、当該分野においては特筆すべき成果である。

我々は、Pr:LuAG の物質特許のみならず、アレイ化実装技術等の周辺技術も既に特許
化しており、結晶製造から放射線検出器センサー部までのアセンブリを(株)古河機械金属に
おいて行うことが可能である。そのためセンサーユニット部としてゲイン補正や軸補正ま
で込みで市販することにより、ユーザー側のアセンブリの手間を軽減し、なおかつ事
業としても高付加価値製品として市場投入できるという利点を有している。このような形
での放射線検出器ユニット部全体の販売は世界でも例がなく、将来的には当該分野におけ
る新しい製品展開として国益に資すると考えている。

PEM 装置は、東北大学サイクロトロン RI センター、東北大学病院、仙台画像検診クリ
ニック、神戸高専らの協力のもと順調に開発が進行しており、2008 年夏にプロトタイプ
の完成が予定されている。

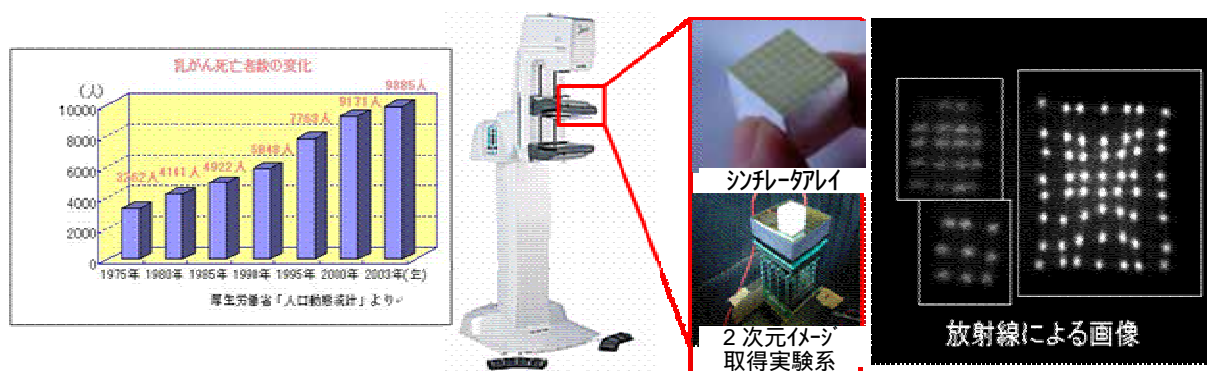


図5 . 乳がんの推移(左)、PEM 装置の外観(中)、シンチレータアレイ(中上)、2次元イメージ
取得実験系(中下)、放射線二次元イメージ(右)。

3. 未来の癌治療に向けて

3.1 MRI-PETの開発

前述のように、現行 PET の臨床現場における解像度は 5-10 mm であり、初期癌診断
には十分とは言い難く、解像度を形態画像により補完するため X 線 CT のデータも同時に
取得し、PET と CT の融合画像(図 3、検査結果の真中参照)を用いた PET-CT による診断が
基本となっている。X 線 CT の解像度は 500 ミクロンにも達するため、初期癌まで含む形
態画像の取得には十分な能力を持っている。しかしながら、X 線 CT の撮像に際しては 10
mSv 程度の被曝を要してしまう。2004 年のオックスフォード大学の研究によれば、これは
日本人の癌発生原因の 3.2%に起因し、2007 年のコロンビア大学の最新の成果でも、世界
的に 2%程度が X 線 CT による被曝が原因で癌が発生するという研究結果が得られている。
原理的には X 線レントゲンと同様であるが、全身の透過画像を隈なく取得し、かつ十分な
コントラストを持って画像を取得するためにはこの程度の被曝量は認めざるを得ない、と

というのが現状である。PET 自体の解像度を高めれば良いという考えも誰しもが想起するところではあるが、現行のシンチレータの加工・アセンブリ技術や光電子増倍管の電極間隔からすれば、サブミリの分解能を得るのは極めて困難である。

形態画像診断という観点から鑑みれば、核磁気共鳴画像法 (MRI) も存在する。1-7 T の強磁場を印加することで被写体の水素原子のスピンを整列させ、それが緩和する際の核磁気共鳴信号を検出することで、形態画像を取得することが可能となる。X 線 CT のように高エネルギー光子の減弱コントラストにより撮像する方法とは異なり、被曝が全くないということが特徴であり、解像度も数十～数百マイクロンにも達する。そのため、PET-CT に代替する MRI-PET の開発が世界中にて期待されている。特別な独創性がなくとも誰しもが想起しうるこの MRI-PET の開発が未だに成功していない理由とは何なのであろうか？

その原因は数テスラにも及ぶ強磁場である。前述のように、PET で利用されている受光素子は光電子増倍管である。光電子増倍管においては仮に強電場が存在した場合、電子の進行方向が影響を受けてしまい、十分な増幅が得られない。多電極型光電子増倍管の場合は、始電極と終電極のずれにより、画像が歪んでしまうという現象も起こる。すなわち、現行の PET システムを用いることができず、独創的発想が必要となってしまうということが MRI-PET 開発の最大の障害となっているのである。世界の幾つかの研究グループでは、シンチレータ部のみを MRI 近傍に配置し、そこからのシンチレーション光を数メートルにも及ぶ長大な光ファイバーをもって光電子増倍管まで導くという形式 (図 6) 研究開発を行っている。実際に融合画像の取得も行われ、画像の歪みもないことが確認されているが、実験の結果、光ファイバーでの伝搬過程におけるシンチレーション光のロスが 90%にまで達するという結果が得られた。すなわち、光ファイバーを用いた MRI-PET においては、これまでと同等のシグナルを得るためには、10 倍程度の被曝量が必要となり、またファイバー長分の広大なスペースが必要になるという結果が得られた。学問的な観点からは、当該アイデア自体は新規性が高く重要であるのは間違いないが、実際の産業化・臨床現場に落とし込む際には、適した方法とは言い難い。



図 6 . 実験室レベルで試行されている光ファイバーを用いた MRI-PET の例

近年の放射線検出器開発の現場では、光電子増倍管に代わり、光検出器として Si 光ダイオード (Si-PD) を用いる研究が盛んである。さらに一部のグループでは、Si-PD に信号の増幅機能を持たせた雪崩型 Si-PD (Si-APD) を受光器として用いている。Si-APD は**磁場不感**、軽薄短

小、省電圧動作、高い量子効率、100-1000 倍の増幅機能と、Si-PD と PMT の長所を併せ持った新しい光検出器である。この Si-APD を受光器として用いることで、真の（病院に受けられる）MRI-PET 装置開発が大きく現実味を増す。Si-APD を用いた PET を具現化する際の問題点は幾つかあるが、大別すると以下の二つであろう。一つ目は取り扱うのに PMT の場合と比べ格段に高い技術力が要求され、世界の大半の研究者にとって参入するには敷居が高いことである。二つ目は、多素子型の Si-APD は未だ開発されておらず、撮像検出器の開発には、これを開発せねばならないことである。この技術的に大きな難問に対し、我々は多素子型 Si-APD を用いた Pr:LuAG ガンマカメラの開発という、正に真っ向から挑む研究を行っている。当該研究開発は新規性が高く評価され、NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業「MRI-PET 用 Pr:LuAG + APD アレー放射線検出器システムの開発」(研究開発代表者：吉川 彰) が採択されるに至った。3 年以内の実用化を目指す研究として、2008 年 4 月より開始する。図 7 に当該プロジェクトの目指す Pr:LuAG を用いた放射線撮像検出器の概念設計および、現在まで達成された成果を示す。Pr:LuAG シンチレータを用いた 2.1mmx2.1mm のアレイ化技術が確立しており、2 mm 角で 0.2mm ピッチの Si-APD アレイとのアセンブリ試験中である。加えて、Pr:LuAG および Si-APD の性能に特化した独自の ASIC 開発も行っており、アセンブリ試験後には実際の放射線応答測定も予定している。本検出器ではピクセル毎の独立読み出し用に開発が行われており、強磁場をかけてもピクセルサイズ以上に電子が拡散することがなく、画像の歪みはない。当初の試験機としては、2 mm 角のシンチレータアレイ、Si-APD アレイ開発を行っているが、今後、1.3 mm 角、0.8 mm 角と順次ピクセルサイズを小さくし、サブミリ解像度を達成できるように研究を執り進める。

当該技術を用いた MRI-PET が臨床現場に登場するには、4-5 年を要すると考えているが、これらの要素技術は全て日本発である。海外の競合する大学・会社が必要とする技術力・人材を集めきれないため、十分な優位性を持って開発を進めることが可能である。

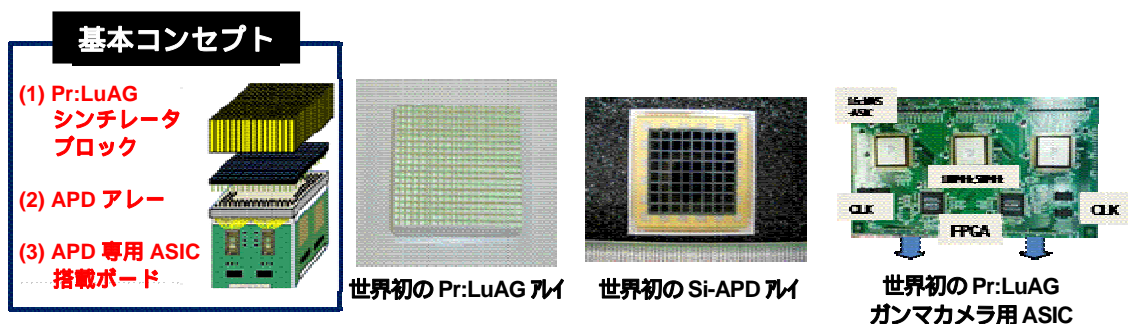


図 7 NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業（研究代表者：吉川）における MRI-PET 用 Pr:LuAG + APD アレー放射線検出器システムの基本概念、および達成された要素技術の最新成果。

3.2 次世代の日帰り癌治療に向けて

国内において癌に対する治療といえば、すぐに外科的手術が想起される。一方で、欧米においてはこれに放射線治療という選択肢が浮上する。放射線を患部に照射し、癌細胞を死滅させ、周囲の正常な細胞は生かしておく、というのが放射線治療の基本コンセプトである。欧米においては、膨大な臨床データの解析の結果、外科的手術と放射線治療における予後はほぼ同等という結果が得られており、実際に患者が外科的手術と放射線治療を選択する割合はほぼ半々である。

従来の放射線治療においては、 ^{60}Co からの 1.33 MeV、1.17 MeV のガンマ線を利用するガンマナイフが用いられてきた。高エネルギーの放射線を照射することにより、癌の DNA に直接放射線損傷を与えて治療を行う。このような放射線治療においては、事前に X 線 CT などで断層画像を取得し、人体内の線量分布を短時間にコンピュータにて計算した後に放射線を照射する。放射線治療は外科的に切除が難しい部位に局所的に進行している癌に対しては、唯一の(勿論、化学療法や免疫療法等も存在するが)対抗手段となっている。しかしながら、ガンマ線は高い透過力を有するため、患部と直線状にある正常な組織にもダメージを与えてしまうという問題があり、最新鋭の医療機関においては、徐々に重粒子線治療の開発が進められている。重粒子として最も多く用いられているのが、水素の原子核である陽子である。陽子は人体に入射するとエネルギーに応じて一定の距離を進み止まるが、止まる直前に周囲に大きなエネルギーを与える。これはブラッグピークと呼ばれ、エネルギーを選んで飛程を癌の位置に合わせることで、途中の正常組織への影響を少なくしながら癌細胞を効率よく損傷することが可能となる。図 7 に放射線治療の概念、外観、ブラッグピークの様子を示す。

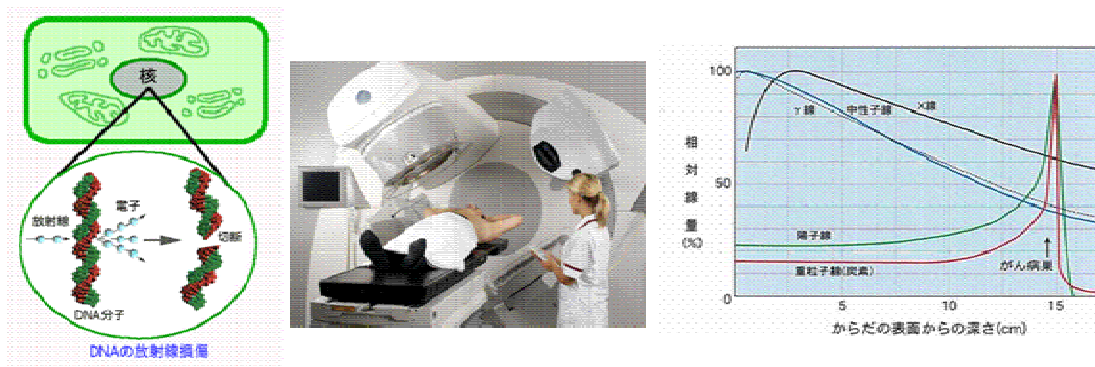


図 7 .放射線損傷の様子(左)、放射線治療装置の外観(中)、放射線の体内における線量分布(右)。

前述したように、また図 7 中からも分かるように、放射線治療における照射位置算出には現状、X 線 CT が用いられている。これは数ミリ程度にまで照準を絞り、照射する必要があるため、PET の 5~10 mm の解像度では不十分なためである。加えて X 線 CT にて断層撮像を行った後に CT 本体をずらして照射を行うため、その間に患者の位置が動いてしまうなどの問題もある。また X 線 CT による形態画像というパッシブな情報に基づき照射位置を決定するため、医師や放射線技師の技能に左右されやすいという問題もある。

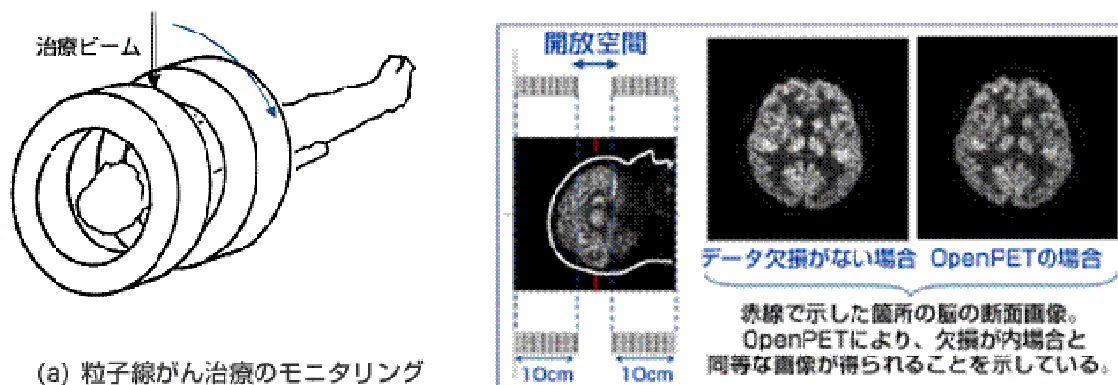


図 8 Open PET の概念図(左)およびシミュレーションによる脳画像(右)。

これら諸問題を解決すべく、最近、放射線医学総合研究所が Open PET という新規アイデアを発表した。図 8 左に示すように、従来 PET のセンサー部である円筒部分を二つに分け、その間から放射線治療を行うことが可能となるような装置設計となっている。当該アイデアは、癌細胞からの 511keV の電子陽電子対消滅線というアクティブな情報に基づきリアルタイムで位置演算を行い、重粒子を照射できるという、正に“切らずに治す”方法であり、癌治療においては究極の形態であると言えよう。照射部にフィードバックをかける位置検出部は、当然のこと高解像度・低被曝量が理想であり、将来的に我々の開発した MRI-PET を搭載することで、MRI-PET により初期癌を検出した直後に、そのままその場で重粒子により癌を消滅させるという「日帰り癌治療」が具現化するのではないか、と考えている。

4. 結び

我々のグループは基礎研究と量産化の明確な差別化による産学連携のみならず、化学と物理学双方の研究スタッフが同一研究室にて研究を行うという、学際融合も成されている。本研究は化学・ものづくりを研究基盤とする研究者が発見した Pr:LuAG という高い特性を有するシンチレータを単なる発見・発明に留めず、その特性を最大限に活かすための周辺技術や撮像実験など物理学からのアプローチを妥協無く取り入れることにより成し遂げられた研究成果である。学際・産学連携が声高に叫ばれる中、正当的な展開の仕方による本研究の進展は一つのモデルケースとなると自負している。

研究開発におけるシステム以外にも、やはり研究者個人のモチベーションも革新的な題材に挑む場合は必要不可欠である。本研究においては、中心メンバーの親や配偶者が悪性腫瘍の治療を受ける過程において、PET-CT と MRI が別々の時間・日程で検査を受けている現状を目の当たりにした結果が着想の元となり、妥協無き研究遂行を支えるエネルギー源となっている。一般に癌患者は体のだるさや痛みが伴うため、長時間静止する検査を別々に行われることに強いストレスを感じる。本研究の成果が、世の癌患者やそのご家族に対して幾らかでも貢献できるならば幸いである。

【参考文献】


【特許出願リスト】

- [1] 特願 2004-324353 「Pr を含むシンチレータ単結晶及びその製造方法並びに放射線検出器及び検査装置」 発明者：吉川 彰、荻野 拓、福田承生
- [2] 特願 2005-25616 「Pr³⁺ (プラセチム(III)) の 5d-4f 遷移を用いた新規フッ化物シンチレータ材料、セラミックス、単結晶、及び単結晶製造方法並びに放射線検出器及び検査装置」 発明者：吉川彰、青木謙治、鎌田圭、福田承生
- [3] PCT/JP2005/020386 「Pr を含むシンチレータ単結晶及びその製造方法並びに放射線検出器及び検査装置」 発明者：吉川 彰、荻野 拓、鎌田 圭、青木謙治、福田承生
- [4] 特願 2007-75993 「シンチレータ用単結晶の製造方法およびシンチレータ用単結晶」 発明者：吉川 彰、荻野 拓、鎌田 圭、薄 善行
- [5] 特願 2007-227310 「アレー製造方法、シンチレータアレー」 発明者：吉川 彰、柳田 健之、鎌田 圭、薄 善行、堤 浩輔、

【論文リスト】

1. **A. Yoshikawa, K. Kamada**, M. Nikl, K. Aoki, H. Sato, J. Pejchal, T. Fukuda, Growth and luminescent properties of Pr: KY₃F₁₀ single crystal, J. Cryst. Growth 285(2005)445.
2. H. Ogino, **A. Yoshikawa**, M. Nikl, A. Krasnikov, **K. Kamada**, T. Fukuda, Growth and Scintillation properties of Pr doped Lu₃Al₅O₁₂ crystals J. Cryst. Growth 287 (2006) 335.
3. 吉川 彰
単結晶材料の最新動向編 第4章 「シンチレータ材料」
最近の開発動向バルク単結晶の最新技術と応用開発 福田承生 編集、
(株)シーエムシー出版 (2006)
4. **吉川 彰**
希土類イオン添加酸化物・フッ化物単結晶を用いた新規発光材料の開発
「金属」 (株)アグネ技術センター 出版 Vol.77 (2007) 37-42
5. **A. Yoshikawa**, M. Nikl, G. Boulon, T. Fukuda,
Challenge and Study for Developing of Novel single Crystalline Optical Materials
using Micro-Pulling-Down Method
Opt. Mat. 30 (2007) 6-10
6. **A. Yoshikawa**, M. Nikl
Scintillating Bulk Oxide Crystals “Shaped Crystal Growth from the Melt”, Chapter 6.1,
Springer-Verlag Berlin, (2007)143-157
7. **A. Yoshikawa, K. Kamada**, F. Saito, **H. Ogino**, M. Itoh, T. Katagiri, D. Iri, M. Fujita
Energy transfer to Pr³⁺ ions in Pr:Lu₃Al₅O₁₂ (LuAG) single crystals
IEEE. Nucl. Trans. Sci.,(accepted)

【メディアでの紹介】

1. 日刊工業新聞 (平成19年4月11日 12面)
2. 日本経済産業新聞 (平成19年4月6日 8面)
3.  NHKニュース 「てれまさむね」
平成 17 年 2 月 18 日
12 : 15 ~ および 18 : 10 ~
「新規 Pr 系シンチレータの開発」
4. 日本経済新聞 (平成17年2月3日 35面)
5. 河北新報 (平成 17 年 2 月 3 日 1 面)
6. 日刊工業新聞 (平成17年2月4日 24面)
7. 日本経済産業新聞 (平成 17 年 2 月 4 日 8 面)