

ライフ・イノベーション構想に資する現場型廉価核医学診断装置の開発

～サブミリメートルの世界で、がんを観る～

中村秀仁¹、白川芳幸¹、北村尚¹、坂上正敏¹、裕隆太²、本多庸郎³

独立行政法人放射線医学総合研究所¹、広島大学²、応用光研工業株式会社³

1. 緒言

本研究プロジェクト「ライフ・イノベーション構想に資する現場型廉価核医学診断装置の開発」は、同研究代表者を務める私、独立行政法人放射線医学総合研究所の中村秀仁（31）が、ほんの短期間ではあったが実際に患者という立場を経験したことで、現在の医療施設に足りない物を目の当たりし、それらを解決するために自ら立ち上げたものである。

事の発端は、2年前に遡る。私の手元に要精密検査の知らせが届いた。そこには、左肺下部に影がみられると書かれていた。20代最後の年ではあったが、祖父母4人が皆、癌を経験し他界したこともあり、私にもついに来たかと崩れ落ちた。この日を境にして、私は「影＝癌？」と真剣に向き合うことになった。本章では、研究者や技術者としてのプライドを全て捨て去り、一患者の観点から、現場に本当に必要な癌診断装置が何であるかを改めて論じる。

私は、まず、インターネットを使い、同じ状況に陥った人の情報を徹底的に集めた。そこでは、ネガティブな情報は全て読み飛ばし、とにかくポジティブな情報だけを拾い上げた。つまり、**生きる希望**を患者の経験に求めたのである。

同時に、最先端の装置で診療を行ってくれる病院を探した。しかし残念ながら、学会や論文で目にする先端装置の恩恵を受けることが出来なかった。様々な理由は考えられるが、間違いなく一つだけ言えることがある。それは、**世の中に一台だけ世界最高の装置を作っても人々は救われない**ということである。どこの病院にもあるレントゲン撮像装置のように、**誰もが利用できる装置で、どの病院にも入る廉価な装置**でなければならないのである。この現実がライフ・イノベーション構想を具現化していく大きなヒントになる。

また、影があると言われた時点から、健全な人と同じ時間ベクトルを過ごすことが出来なくなることを体験した。一分が一時間のように長く感じ、夜を迎えて一人になることに強い恐怖を覚えた。そして、突きつけられた現実を受け入れ、やっとの想いで診察を受けた。しかしながら、直ぐには解放されず、結果が出るまでの数週間、重く辛い時間の中、不安からくる更なる恐怖に襲われた。これらの恐怖から**一分でも一秒でも早く結果が分かる装置でなければならない**と思い知らされた。つまり、リアルタイムでの解析方法の確立である。何かしらの結果が出れば、次の一步を踏み出せるが、何も分からない時間は、ただただ不安を呼び込むだけである。

そして、なにより**装置開発に10年、20年と時間を掛けていられない**と再認識した。未来のためではなく、現在闘病されている人々のために生きる希望となる装置を、短期間で作り上げなければならないと思った。これを実現するには、R&Dで開発した装置が、そのまま最終系の診断装置に活かせられるようなデザインであれば良い。つまり、装置のモジュール化である。

以上の体験により、癌診断装置開発に対する堅固な骨組みが形成された。本稿では、2008年10月より文部科学省委託費にて開始した新プロジェクトの現状を報告するとともに、そこから生まれた大きな波及効果について論じる。

2. 現場型廉価核医学診断装置の開発

近年、がん検出、良悪性度鑑別、治療効果判定、再発診断、予後予測などの治療計画に反映できる情報を得るために、単光子放出核種を用いた診断装置（SPECT）や陽電子放出核種を用いた診断装置（PET）が臨床現場でも使われるようになってきた。しかしながら「更なる普及」というステージへ進むには、放射線からの被験者及び医療従事者の防護や長い検査時間による被験者の不安感の緩和など、解決しなければならぬ課題がまだ残されている。これらの問題を解決する観点からも、臨床現場より「迅速かつ適切に検査できる高性能で廉価な核医学診断装置の開発」が強く求められている。

現在のところ、核医学診断装置の放射線検出器には、光電吸収と呼ぶ物理事象を利用し、放射線（ γ 線）を検出すると可視光に変換する無機シンチレータと、変換された可視光を更に電気信号へと変換する光センサーの二つから構成されるシンチレーション検出器が多く使用されている。また、他に半導体検出器を用いた装置の実用化も着々と進められている。これらの高価な放射線検出器は、装置の40～60%とコストの大半を占めている。このため、臨床現場から求められているニーズに応えるべく装置を新たに開発するにあたり、放射線検出器の大幅なコストダウンが避けては通れない。

私たちは、この問題を解決するために、有機シンチレータに着目した。この有機シンチレータのコストは、SPECTやPET装置に使われている無機シンチレータと比較にならないほど（3から4桁）劇的に安い。しかし、この有機シンチレータは、質量数が小さな分子で構成されると共に、密度が $\sim 1 \text{ g/cm}^3$ と無機シンチレータに比べて1桁程度低いため、全ての教科書に「有機シンチレータは γ 線の検出には不向きである」と昔から書かれてきた。そのため、 γ 線を検出する核医学診断装置では、有機シンチレータを使用してこなかった。

しかし、私たちの研究成果により、有機シンチレータに、ほんの僅かな工夫をすれば、無機シンチレータをベースに作られた核医学診断装置の性能を凌駕できる可能性があることが分かった。また、これまでの核医学診断装置のコストを最大40%程度削減することが可能になる。そこで、私たちは平成20年度に文部科学省原子力基礎基盤イニシアティブで「超高感度広エネルギー領域 γ 線検出器CROSSの開発」（代表者：中村）を受託し、僅か1千万円強の予算で小型診断装置CROSS-zeroを開発した。昨年末に完成して以来、政府要人やマスコミ各社から注目を浴びることになった。

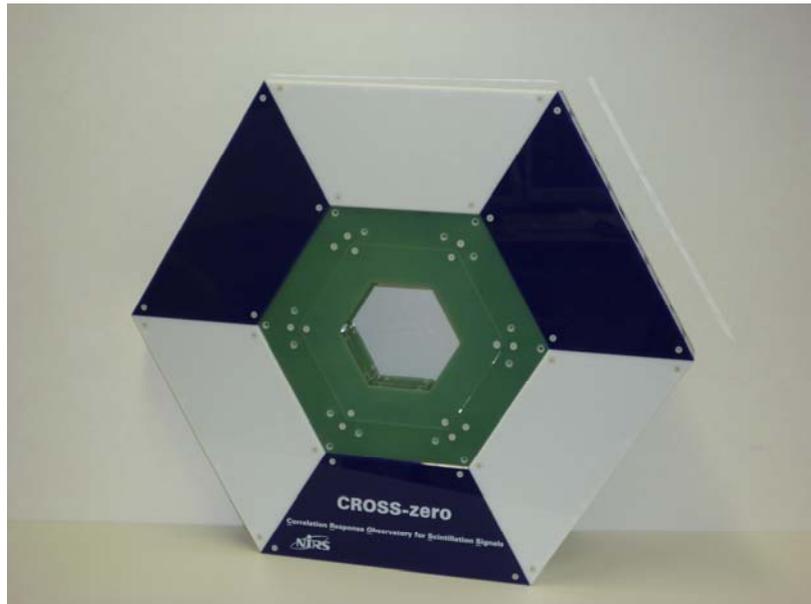


図 1：新たに開発した小型の核医学診断装置 CROSS-zero

2.1. 小型診断装置 CROSS-zero の開発

本研究プロジェクトは、有機シンチレータを用い、新しい γ 線検出法により解像度および検出効率を飛躍的に向上させる廉価な核医学診断装置 CROSS の開発に挑む取り組みである（図 2）。

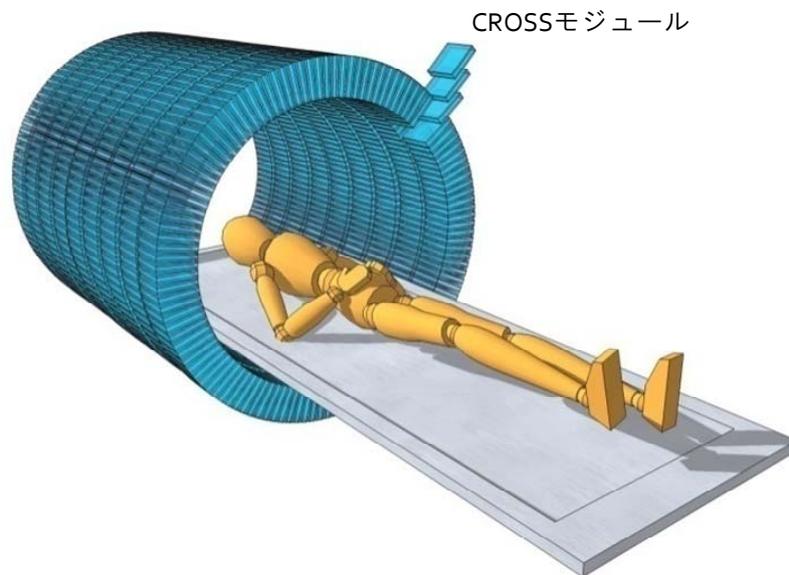


図 2：最終形の核医学診断装置 CROSS の概要図。短時間で信頼性の高い装置として実現するため CROSS をモジュール化する。

CROSS の最大の特徴は、 γ 線を検出する際に利用する物理事象にある。これまでの核医学診断装置では、 γ 線検出の際に、光電吸収を真の事象として利用してきた。この光電吸収事象の発生率は、シンチレータの質量数と密度に大きく依存する。現在、様々な研究機関や企業では、光電吸収率の向上を図るため、

より大きな質量数と密度を持つシンチレータの熾烈な競争開発を行っている。第 22 回先端技術大賞を受賞された吉川氏らの論文は、まさにその競争に勝ち残った素晴らしい結果の一つである。

私たちの研究グループでは、新たな独創性を示すため、光電吸収事象ではなく、これまでの核医学診断装置において **ゴミ信号として処理されてきた散乱と呼ぶ物理事象に着眼**した。有機シンチレータで起こる γ 線の散乱率は、通常よく使われる無機シンチレータで起こる光電吸収率より 1 桁以上高い。そこで、この散乱事象をうまく真の事象として利用することができれば、検出効率を高められ、被験者の不要な被ばくを最小時間に抑えることが可能になる。

そこで、私たちは、日本国際賞で世界から知られている (財) 国際科学技術財団からの研究助成 (代表者: 中村) と文部科学省科学研究費若手 (B) (代表者: 中村) の支援を得てこの難問に立ち向かい、新たに開発した **有機と無機を組み合わせたハイブリッドシンチレーション検出器**により、ゴミ信号を真の事象として扱うことを可能にした。すなわち『まず有機シンチレータで γ 線を散乱させ、エネルギーの下がった散乱 γ 線を無機シンチレータで効率よく吸収し、両シンチレータで得られた γ 線のエネルギーを合算することにより、 γ 線を検出する』新しい γ 線検出法を確立したのである。ここでは有機シンチレータにプラスチック (PL) シンチレータを、無機シンチレータに NaI (Tl) を採用した。また、装置の性能を示すエネルギー分解能を 662keV γ 線に対して 8% (FWHM) で実現した。この値は、実際に臨床現場で使用されている診断装置のエネルギー分解能 14~20% (FWHM) を遥かに凌駕している。

以上に基づき、6 つのモジュールから成る小型診断装置 CROSS-zero を開発した。1 モジュールを図 3 に示す。

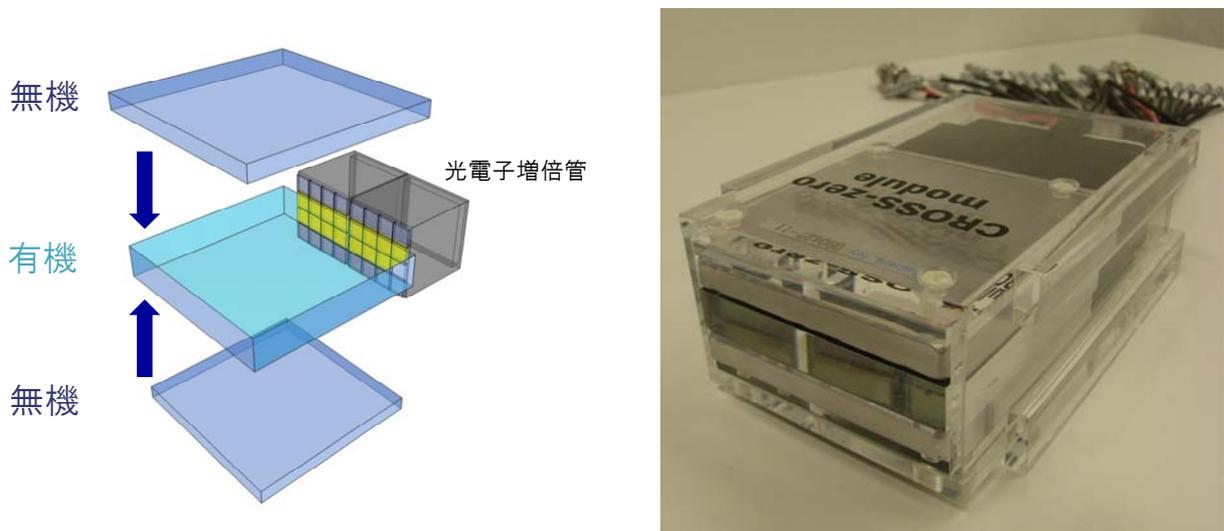


図 3: CROSS-zero の 1 モジュールの概要図と写真。ここでは 1 モジュールを、1 枚の PL シンチレータと 2 枚の NaI (Tl)、そして 2 つの光電子増倍管 (R8900) で構築した。PL シンチレータと NaI (Tl) のサイズは $62 \times 62 \times 10 \text{ mm}^3$ と $62 \times 62 \times 5 \text{ mm}^3$ である。

2.2. サブミリメートルの世界で、がんを観る

PL シンチレータを CROSS-zero に搭載したことで、装置の性能を示す解像度と時間分解能の向上が可能になった。PL シンチレータが他の無機シンチレータに比べて、遥かに良い時間分解能を持つ事は既知の事実である。そのため本節では、もう一つの課題の画像の高解像度化に焦点を絞って議論する。

核医学診断装置（特に PET 装置）では、最終的に画像化されるがんの位置は、体内から放出された γ 線と相互作用したシンチレータ中での蛍光位置（z座標）から特定される。そこで、シンチレータのセグメント化を行い、がんの位置に対する不確定領域を絞り込みが図られてきた（図 4）。また、様々な研究機関では更なる高解像度化を目指し、セグメント化したシンチレータを複層に重ねた DOI(depth of interaction)技術を取り入れることで、次世代 PET 装置の開発を進めている。

しかしながら、セグメント化できるシンチレータの物理的なサイズで解像度が決まるという限界を内在する。そこで、私たちの研究グループでは、PL シンチレータの特徴を活かし、シンチレータの物理的なサイズに依存せず、解像度を向上させる画期的な方法を考案し CROSS-zero にて実証した。

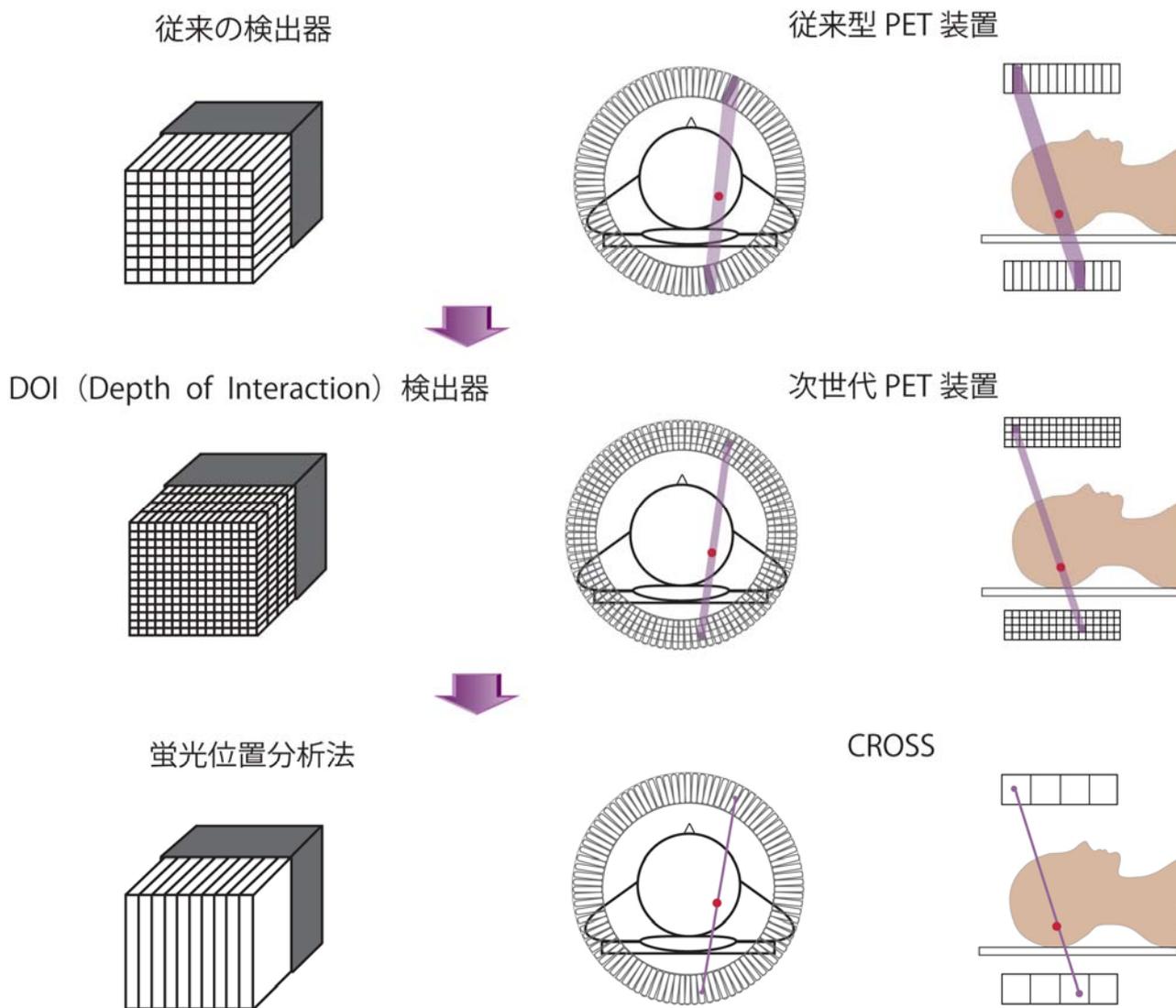


図 4：解像度を向上させる方法の概要図

PL シンチレータの質量数と密度が小さいという特徴は、ネガティブな要素ばかりではない。その小さな質量数と密度により、PL シンチレータ内で発生した蛍光は、数m以内ならば伝搬中にほとんど吸収されないという優れた特徴も有する。この特徴を活かすと、側面に配置された光センサーで得られる光量は相互作用点からの立体角（つまり座標）で表すことができる（図 5）。私たちは、この方法を「蛍光位

置分析法」と名付けた。(※本分析法を平成 19 年 9 月に PCT 国際出願したところ、新規制、進歩性、産業上の利用可能性の各請求項に関して「国際調査報告で引用されたいずれの文献にも記載されておらず、当業者といえども容易に想到し得ないものである」という国際調査見解書を得ている。)

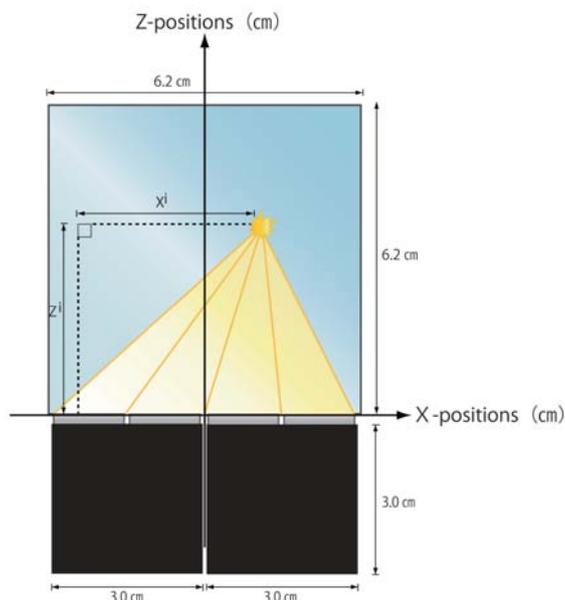


図 5：光量分布と蛍光座標の関係図

実際に、CROSS-zero の PL シンチレータに対して蛍光位置分析方法を行った。ここでは、 ^{137}Cs 線源から放出される放射線を、直径 1 cm の鉛コリメータを経由し、PL シンチレータに入射した。その際に得られたエネルギースペクトルを図 6 左に示す。この中のある 1 イベントに対する光電子増倍管の光量分布を図 6 右に示す。この分布に蛍光位置分析法を用いた結果、放射線が PL シンチレータで相互作用した座標 ($x_f=1.5\pm 0.1$ mm、 $z_f=25.2\pm 0.1$ mm) を得ることができた。ここで重要なのは x 軸方向に配置された光電子増倍管の 1 次元情報のみから z 軸方向の情報を抽出し 2 次元相互作用座標を求められたことと、その座標のエラーがサブミリメートルの精度に達成していることにある。これらは、文字通り世界初のデータである。また、図 6 左の全イベントに対して蛍光位置分析を行い、それぞれの相互作用座標を画像化した (図 7)。コリメータを経由して放射線を入射した事により、綺麗な円を観ることができる。

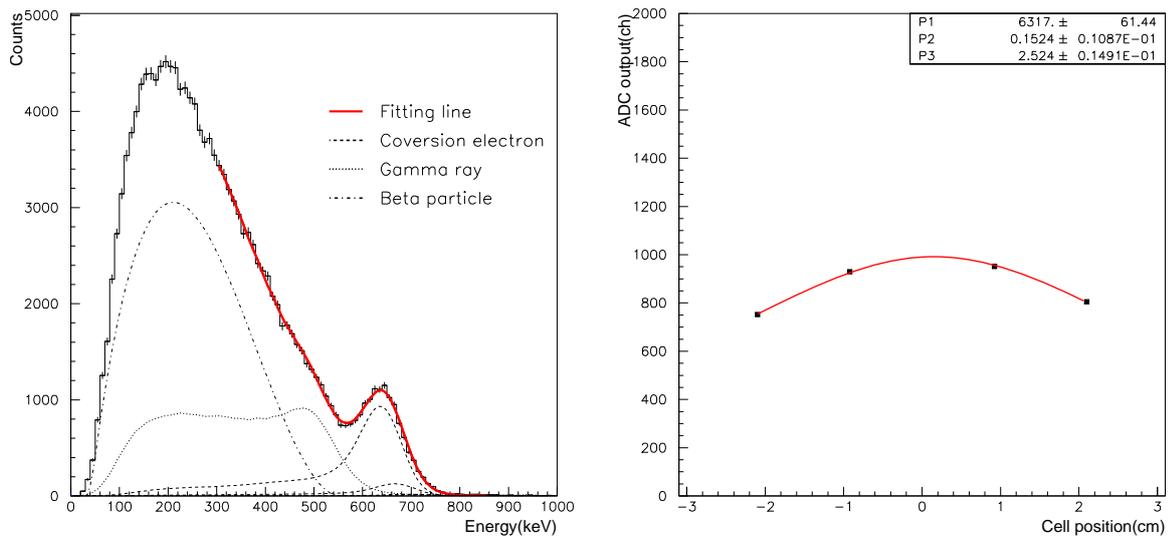


図 6 : ^{137}Cs 線源からの放射線 (γ 線、 β 線、内部転換電子) のエネルギースペクトルと、光電子増倍管の各出力から得た光量分布

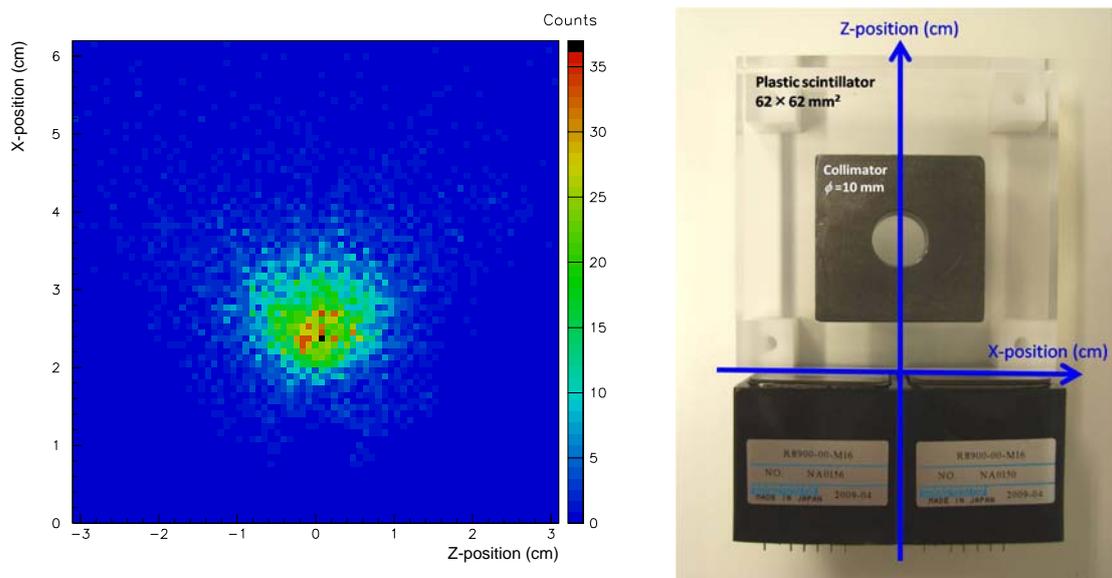


図 7 : 【世界初】相互作用座標の 2 次元画像化 ($1\text{mm}^2/\text{box}$ 表示) と、実験セットアップの写真。PL シンチレータの表面ではなく内部 (Y 軸方向) で相互作用した事象により、画像化された円の直径が 1cm より大きく見える。

以上をまとめると、シンチレータをセグメント化することなく、 γ 線の相互作用座標を求めることに、世界で最初に成功した。また、蛍光位置分析法を採用する CROSS では、がんの位置の不特定領域は、シンチレータのサイズに制限されず、相互作用座標の検出エラーにのみ制限される。そのため、現時点で CROSS は、サブミリメートルの世界でがんを特定することが可能と示唆されたのである。更に、蛍光位置分析法で求めた相互作用座標に合わせて、PL シンチレータの時間分解能を活かし TOF(time of flight)

を行えば、数学的な画像再構成を行わず、リアルタイムでの画像解析が可能となる。

3. 意外な波及効果 ～更なるコストダウンを目指して～

核医学診断装置のみならず、科学の幅広い分野で、様々なシンチレーション検出器が使用されている。特に、加工が容易であり手軽に使用出来る PL シンチレータは半世紀以上にわたり多くの人々に利用されてきた。この PL シンチレータは、ベース素材に放射線が当たると紫外線を発生するプラスチックを用い、発生した紫外線を可視光に変換する波長変換剤を添加して製造されている。すなわち、PL シンチレータの開発が開始された 1950 年当時の光センサーは、可視光の検出は十分にできたが紫外光を検出することは困難であった。

その問題を解決するために、当時の研究者らはベース素材に波長変換剤を添加することで、紫外光を可視光へ変換し、放射線計測を可能にした。しかしながら、科学技術の著しい進化に伴い、今日では市販の光センサーでさえ十分に紫外光を検出できるようになってきた。

私たちは、シンチレータ開発の歴史を今一度顧みた。その結果、現在の科学技術をもってすれば、長年使われてきた PL シンチレータでなくベース素材である単なるプラスチックでも十分に放射線検出可能であると実証した。更にベース素材を研究する過程において、好奇心から行った**私たちの生活で最も身近にあるペットボトルでの放射線計測に成功**した。これらの結果は、第 2 章で述べた廉価な核医学診断装置のニーズに応えることが期待される。

本章では、核医学診断装置の開発過程で生まれた波及効果を紹介する。

3.1. 単なるプラスチックでの放射線計測

単なるプラスチックでの性能を放射線計測の実証と、その性能評価を行うため、純度 100% のポリビニルトルエン（サイズ：62×62×10 mm³）を（株）応用光研工業株式会社の協力を得て開発した。そのプラスチックの側面を光電子増倍管（浜松ホトニクス社製 H7195）で覆い、²⁰⁷Bi と ¹³⁷Cs 線源からの放射線を大側面へ入射した際に、得られた結果を図 8 に示す。これらの結果、単なるプラスチックでさえも、十分に各種放射線（内部転換電子、 γ 線、ベータ線）の計測が可能であると実証された。また、1MeV あたりのエネルギー分解能は 8.2%（FWHM）であり、よく使用される PL シンチレータ（BC-400、米国 Saint-Gobain 社製）のエネルギー分解能 8.7%（FWHM）を勝った（図 9）。

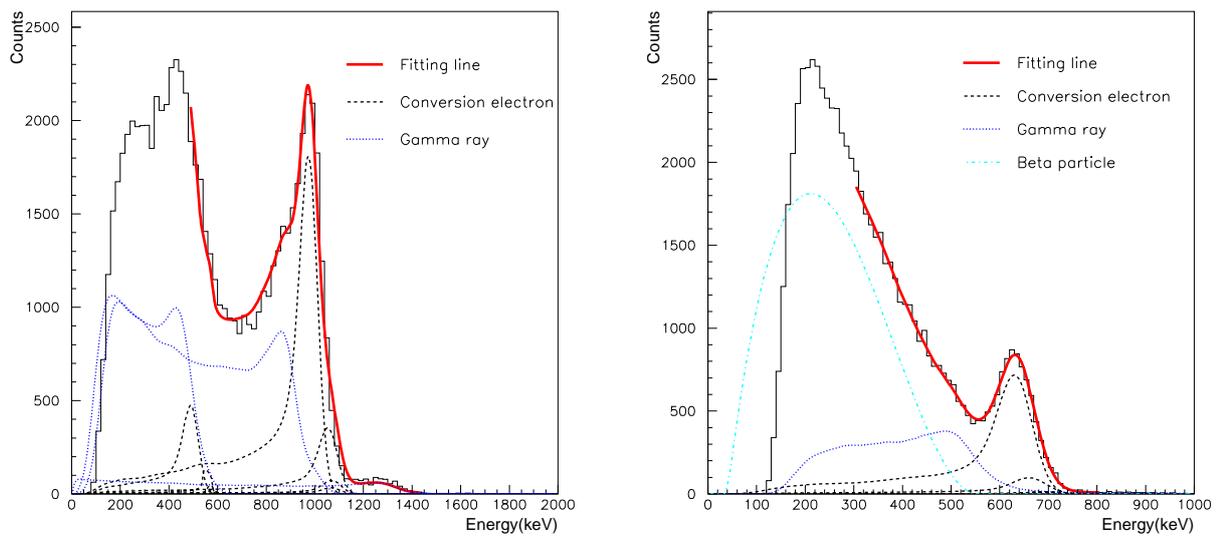


図 8 : ^{207}Bi 線源と ^{137}Cs 線源から放出される放射線のエネルギースペクトル。

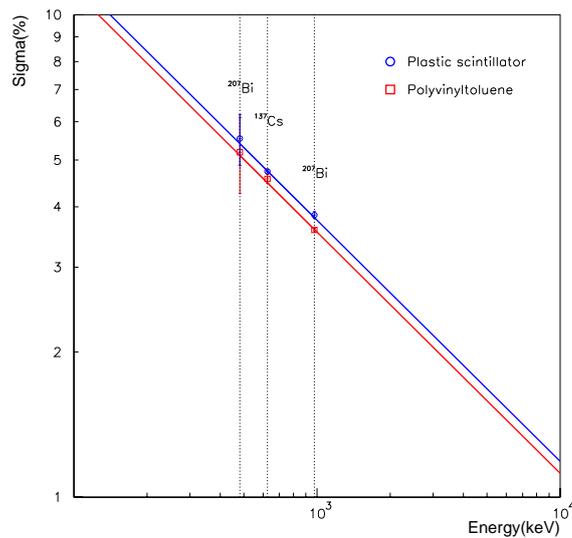


図 9 : エネルギー分解能の比較。エネルギー分解能の値が低いほど高精度な放射線計測が可能になる。

3.2. ペットボトルでの放射線計測

シンチレータの製造は、海外企業のノウハウによるところが非常に大きく、添加される波長変換剤の量や種類など、詳細な情報は全て企業秘密のベールに包まれている。また、製造できる企業も有数であることから市場はほぼ海外に独占されている。

そこで、第 3.1 節で述べたように、身の回りにある様々なプラスチックにて、PL シンチレータの技術的なブレイクスルーを試みることにした。その一つに、好奇心から耐熱性ペットボトルの固まり ($35 \times 35 \times 5 \text{ mm}^3$) を蛍光分析器 (日立社製 F-2700) にて解析したところ、驚くべき結果が出た (図 10 左)。従来の PL シンチレータの蛍光波長やベース素材の蛍光波長のピークとは異なり、ペットボトルの蛍光波

長（青）のピークが、光電子増倍管の波長感度（赤）のピークに重なる事を発見した。つまり、ペットボトルが放射線計測に適していることが示唆された。また、化学分析を行ったところ、ペットボトルには酸素が含まれており、PL シンチレータよりも密度（1.35 g/cm³）が高く、放射線検出に対する感度が高い事も示された。そこで、実際にペットボトルに放射線を当てて調査したところ、図 10 右が示すように ²⁰⁷Bi 線源から放射線計測に成功した。

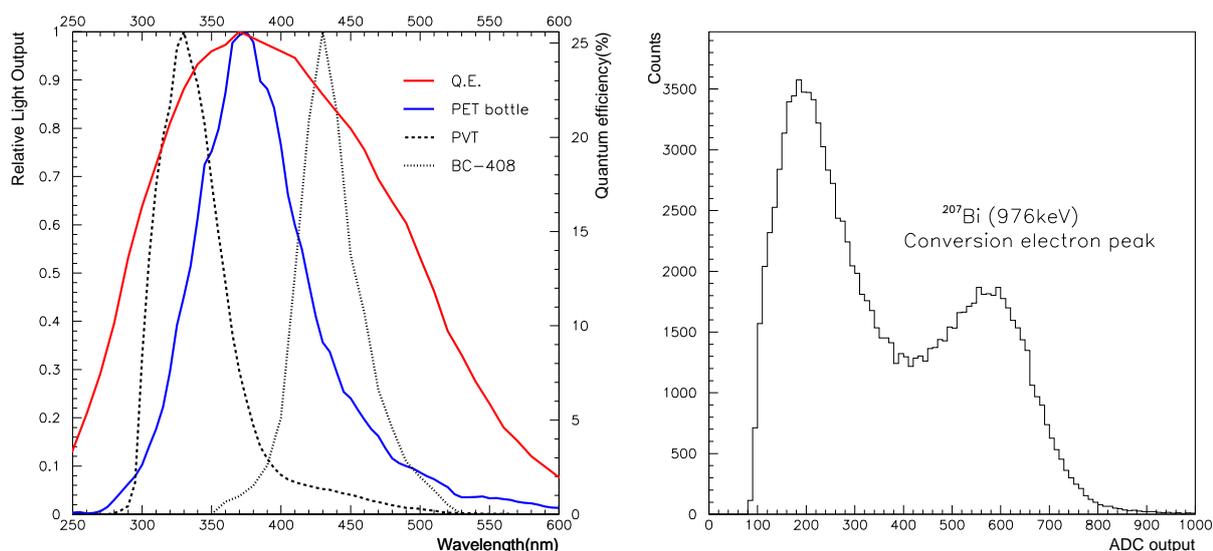


図 10：蛍光波長と光電子増倍管の波長感度の関係と、ペットボトルで ²⁰⁷Bi 線源を測定した結果

これらの研究結果を定量化し医学応用するため、私たちは応用光研工業株式会社と共同研究契約を結んだ。日常よく手にするペットボトルを効率よくリサイクルし、放射線計測素子として十分な性能を示す事が出来たら、需要が喚起され新産業が生まれる可能性がある。

現在、地球環境を守るために、世界規模で様々な運動が行われている。その中の一つに、ペットボトルのキャップを回収し、途上国にワクチンを届ける運動がある。この運動に対し、ボトル自身をリサイクルする本研究成果は、ゴミとして焼却する事により発生する CO₂ の削減や資源の有効利用という観点から貢献できる。

人類一人一人の僅かなエコロジーの気持ちが、愛する人の命を救うかもしれない

4. 結語

私たちは、本研究プロジェクトを円滑に遂行するには、ライフ・イノベーション構想の具現化でも重視されている「産学連携」を強化することが必要不可欠であると考えます。また、同時に国民一人一人の放射線科学に関する意識を高め、理解と協力が得られなければならない。そこで、これらを効率よく実現する活動の一環として、科学技術研究開発を助成する（財）内藤泰春科学技術振興財団（以下、内藤財団）の協力を得、昨年末に「科学技術カフェ 2009」と題したセミナーを開催した。

本カフェでは、全国から約 20 の放射線関連企業にブース出展の承諾を得、最先端で活躍している研究

者や技術者の方々に各ブースにおいて、国民の皆様目の前で先端技術のデモンストレーションを行って頂いた。また、小さな子供から年配までの幅広い層に、より深く放射線技術に親しんで頂けるようスタンプラリーを通して放射線科学を理解して頂く試みも実施した。これらにより、僅か半日程度の開催だったにも関わらず 350 名の来場者を得ることが出来た。そして、共同で科学技術カフェと言う大きな惨事を成し遂げたことにより、企業との連携が深まり、幾つかの新しい共同研究が結ばれた。

当日の様子はテレビや FM 放送や新聞などで報道された。また、参加された長浜厚生労働副大臣及び熊谷千葉市長には、ご自身のブログ等を通して、その開催意義を非常に高く評価して頂いた。それらの効果が重なり、国民の皆様にも本カフェの重要性が浸透し始め、多数のアンコールを頂いたことから、幸いにも 2010 年 8 月に「科学技術カフェ 2010」を千葉市・内藤財団・放医研の主催で再開できる運びことになった。

次代を担う先端技術は、意外にも身近な好奇心に向かうことから生まれるのではないだろうか



図 11 : 科学技術カフェ 2009 の様子

最後に、私、中村秀仁は、自身が患者という立場を体験し、初めて、本当に患者の心の痛みや苦しみを理解できるようになった。また、人々の命の重みを背負っていることを自覚し、研究と向き合えるようになった。しかしながら、強い意志だけあっても、最終目標は達成できない事を重々承知している。私の最終目標は、科学技術の普及を通して、私自身を含め愛する人たちのために、生きる希望を与えてくれる装置が生み出される社会を実現することである。そのため、私は以上の提案が必ずしも、そのままの形で具現化しなくても良いと考えている。

本稿を通して、私たちの社会から生きる希望となる装置がより多く生み出されることに一歩でも近づけると幸いである。

参考文献

【特許出願リスト】

- [1] PCT/JP2009/70380 「放射線検出用素子」 発明者：中村秀仁
- [2] PCT/JP2009/056704 「放射線鉛フィルター、放射線検出器の性能評価方法及び放射線検出器発明者：中村秀仁
- [3] PCT/JP2008/061586 「ガンマ線検出器、放射線診断装置、断層撮像装置、及び、その解析方法」 海外移行（日、米、仏、英、独） 発明者：中村秀仁
- [4] PCT/JP2008/058431 「放射線源から放出される荷電粒子エネルギー評価方法、装置、プログラム、放射線検出器の校正、装置、及び、放射線源」 海外移行（日、米、仏、英、独） 発明者：中村秀仁
- [5] PCT/JP2007/068405 「ベータ線検出器とベータ線再構築法」 海外移行（日、米、仏、英、独） 発明者：中村秀仁
- [6] PCT/JP2007/059973 「ガンマ線検出器とガンマ線再構築法」 海外移行（日、米、仏、英、独） 発明者：中村秀仁

【原著論文リスト】

- [1] H. Nakamura, H. Kitamura, and R. Hazama, Development of a new rectangular NaI(Tl) scintillator and spectroscopy of low-energy charged particles, Review of Scientific and Instruments, (2010), 81, 013104
- [2] H. Nakamura, H. Ejiri and H. Kitamura, A New Method for Calibration and Response Measurement of a Scintillation Detector Using Radioisotope Source, Radiation Research with Rapid Communications, (2008), 170, 811-814
- [3] Y. Shirakawa, Developments of a Direction Finding Gamma-ray Detector, Nuclear Instruments and Methods in Physics Study B, (2007), 263, 58-62
- [4] Y. Shirakawa, Developments of Direction Detectors with NaI(Tl)/BGO Scintillators, Nuclear Instruments and Methods in Physics Study B, (2004), 213, 255-259

【テレビ】

- [1] JCN 千葉 「デイリー千葉」 平成 22 年 1 月 22 日放映
http://www.cnc.co.jp/local_info/topics/detail/1221685_15793.html
- [2] JCN 千葉 「デイリー千葉」 平成 21 年 12 月 9 日放映
http://www.cnc.co.jp/local_info/topics/detail/1220342_15793.html
- [3] ちばテレビ 「ニュース 21」 平成 21 年 12 月 6 日放映

【FM 放送】

- [1] bayfm 「ベイ・モーニング・グローリー」 平成 22 年 4 月 4 日放送
- [2] bayfm 「ベイ・モーニング・グローリー」 平成 22 年 3 月 14 日放送
<http://bayfm78.com/bmg/loca/igaku.htm?f=01269&l=&t=03081&u=a82ae962ffb60be7ecbf239a8590709d>

【新 聞】

- [1] 日刊工業新聞 平成 20 年 12 月 12 日 (24 面)「放射線エネルギー厳密に計測」
- [2] 科学新聞 平成 20 年 12 月 12 日 (4 面)「混在放射線も分離測定」
- [3] 日経産業新聞 平成 20 年 12 月 3 日 (9 面)「放医研が精度向上」
- [4] 電気新聞 平成 20 年 12 月 2 日 (1 面)「放射線計測を高度化」
- [5] 原子力産業新聞 平成 21 年 1 月 28 日 (2 面)「熊谷千葉市長が放医研を視察」
- [6] 原子力産業新聞 平成 21 年 12 月 10 日 (4 面)「芽止めジャガイモなどを紹介ー科学技術カフェー」
- [7] 千葉日報 平成 21 年 12 月 7 日 (14 面)「カフェで楽しむ科学実験 スープ、コーヒー片手に最新検査技術報告も」