

奨励金No.1590

腫瘍内低酸素領域の識別を目指したポジトロニウム寿命イメージングの実証研究

田久 創大

量子科学技術研究開発機構 主任研究員

Demonstration study of positronium lifetime imaging for identification of hypoxic region in tumor

Sodai Takyu

National Institutes for Quantum Science and Technology (QST), Senior Researcher



悪性腫瘍の中には、X線や抗がん剤があまり効かない低酸素領域があることが知られているが、現在、これを定量的に診断できる方法はない。そこで我々は、PET（Positron emission tomography、陽電子放出断層撮影法）の原理自体を刷新し、この課題解決に挑戦している。本研究では、陽電子が時々形成するポジトロニウム原子の寿命（Ps寿命）に着目し、低酸素腫瘍細胞と健常細胞に相当する酸素分圧に調整した水溶液放射線源のPs寿命差を、臨床PET装置で弁別できることを世界に先駆けて示した。

Some malignant tumors contain hypoxic regions that are resistant to X-rays and anticancer drugs, but there is currently no method to diagnose these regions quantitatively. Therefore, we are now challenging to solve this problem by innovating the principles of positron emission tomography (PET). In this study, we focused on the lifetime of positronium atoms (Ps lifetime) that positrons occasionally form. We demonstrated for the first time in the world that a clinical PET system developed by QST measured aqueous radiation sources with adjusted oxygen partial pressure, and could distinguish the difference in the Ps lifetime values corresponding to hypoxic tumor cells and healthy tissue cells.

1. 研究内容

1. 背景・目的

Positron emission tomography (PET、陽電子放出断層撮影法)は、がんや認知症、心臓疾患等の診断で活躍する核医学画像診断法の1つである。陽電子を放出する薬剤を生体内に投与し、その陽電子が近くの電子と対消滅を起こして180度反対方向に出す511 keVのガンマ線をリング状の検出器で検出することにより、薬剤分布を画像化する(図1(a))。体内の形状を画像化するcomputed tomography (CT、コンピュータ断層撮影)やmagnetic resonance imaging (MRI、核磁気共鳴画像法)等とは異なる

り、体内の機能を画像化できるため、体の異常や病気の根源により迫れる診断手法である。

一方、一般的な(固形の)腫瘍には、放射線や抗がん剤があまり効かない(治療抵抗性がある)低酸素領域(腫瘍)があることが知られている[1](図1(b))。低酸素性腫瘍は予後が悪くモニタリングする必要があるが、現状これを人体内で正確に識別できる技術はない。低酸素PET薬剤も実用化されているが、定量性に課題が残る。低酸素腫瘍を早期に識別できれば、分子標的薬による治療や線量集中性の高い重粒子線治療などを効率的に利用し、腫瘍の種類や部位、患者の状態に合わせ

た個別化医療の選択に資すると考えられる。

そこで我々は、PETの原理自体を刷新し、腫瘍内の酸素分圧分布の画像化に挑戦する。我々は先行研究において、陽電子が電子と出会った際に時々形成するポジトロニウム（positronium, Ps）原子が対消滅するまでの寿命（Ps寿命という）が、水中の酸素分圧と相関することを明らかにし、腫瘍の低酸素領域を画像化できる可能性を世界に先駆けて示した [2]。本研究では、腫瘍の低酸素領域を診断するPETの実現のための実証研究の1つとして、図1 (b) に示す最終ゴールの腫瘍組織内酸素分圧に相当する、わずかなPs寿命の差の高精度計測の実証を目的とした。

2. 実験

水溶液中のPs寿命は、酸素分圧（ pO_2 ）値0

mmHg（無酸素）や160 mmHg（大気）においては複数の報告がある [2] [3] [4]。しかし、低酸素がんの酸素分圧に相当する10 mmHgと、健常細胞相当の40 mmHgのPs寿命による分離に成功した報告は無い。そこで、これらの酸素分圧の水溶液中のPs寿命を臨床用PET装置で測定し、その分離が可能かどうかを検証した。

実験には、1275 keVの即発ガンマ線と陽電子を同時に放出する ^{22}Na の水溶液を使用した。 ^{22}Na は半減期2.6年とPETの核種としては適さないが、放射線計測の物理実験ではよく利用されている。窒素ガス流入量を調整して、密封容器内 ^{22}Na 水溶液の pO_2 値を10 mmHgと40 mmHgに調整した（図2 (a)）。測定には、229 psの同時計数時間分解能を持つ頭部専用PET装置VRAINを使用した [5]（図2 (b)）。これは量子科学技術研究開発機構（QST）と

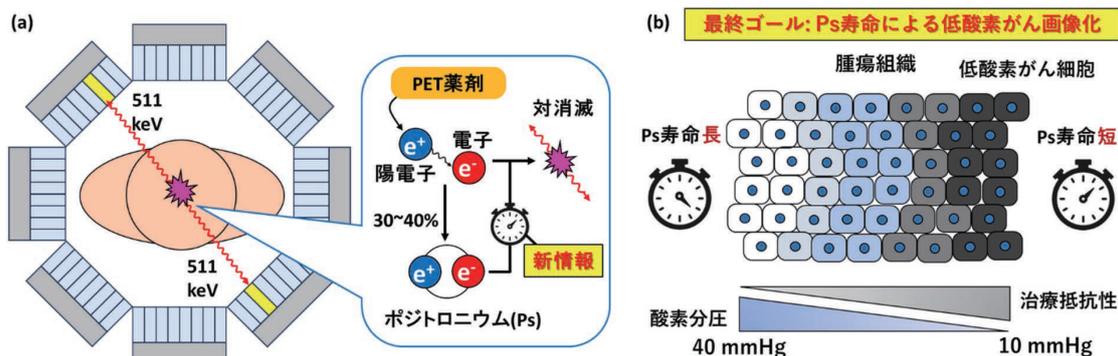


図1 (a) PETの原理：陽電子と電子の対消滅、およびポジトロニウム（Ps）の形成、(b) 本研究の最終ゴール：Ps寿命による低酸素がんの可視化。

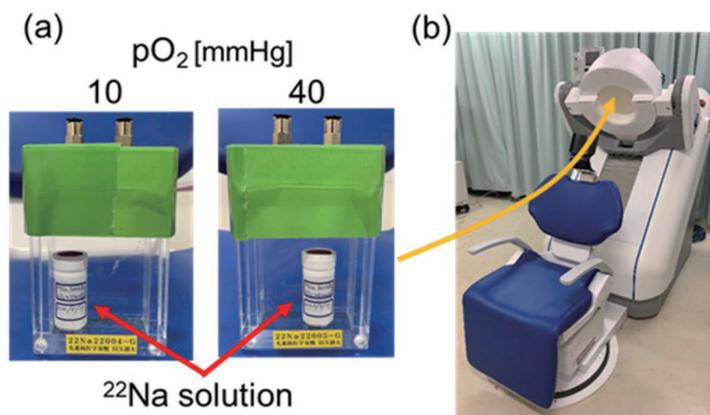


図2 (a) 酸素分圧（ pO_2 ）値が10 mmHg（低酸素性腫瘍）と40 mmHg（正常細胞）の ^{22}Na 水溶液を入れた各密封容器の外観写真、(b) 頭部撮像に特化したヘルメット型PET装置「VRAIN」。

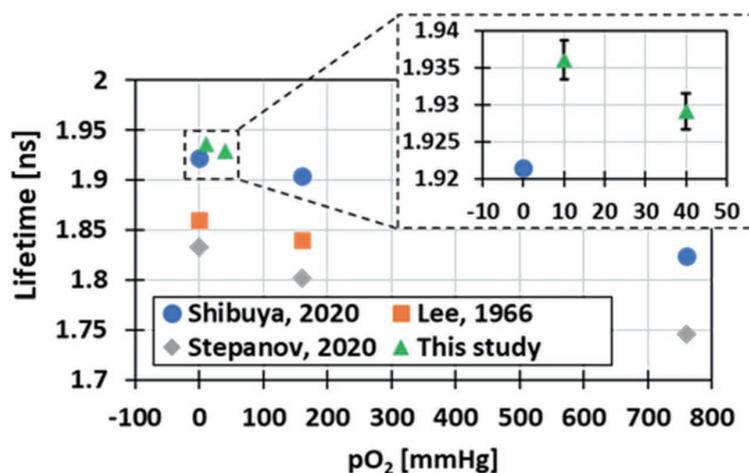


図3 各水溶液の pO_2 値と測定された Ps 寿命の関係（10 mmHg と 40 mmHg が分離されていることを示す）。比較の為、他研究の結果を記載。

アトックスによって共同開発・製品化され、認知症早期診断のために頭部撮像に特化した PET 装置であるが、検出器の時間分解能が優れているため、Ps 寿命の計測が可能である [6]。酸素分圧を調整した ^{22}Na 水溶液（370 kBq）を装置の中心付近に配置し、各々48時間測定した。測定データは本装置に付属するコンピュータ内に記録された。

記録されたデータから、 ^{22}Na から放出される 1275 keV 即発ガンマ線検出をスタート、511 keV 放射線検出をストップとする同時計数イベントを抽出する解析ソフトウェアを開発した。そのソフトウェアを用いて、その同時計数イベントを積算した検出時刻差スペクトルを作成した。陽電子対消滅寿命解析ソフト PALSfit3 にその検出時刻差スペクトルを入力し、Ps 寿命を解析した。解析に関する様々なパラメータの調整を行い、Ps 寿命値を精度よく推定できる条件を模索した。エネルギーウィンドウは、1275 keV 即発ガンマ線検出は 700–1500 keV、511 keV 放射線検出は 400–590 keV とした。

pO_2 値と Ps 寿命値（測定の不確かさは $\pm 1\sigma$ （標準偏差）で表示）の関係を図3に示す。寿命値は、 pO_2 値増加に伴い短くなった。10 mmHg と 40 mmHg の寿命値は、それぞれ 1.9360 ± 0.0026 ns と 1.9291 ± 0.0024 ns であった。

これより、低酸素状態のがん細胞と正常細胞に相当する pO_2 値を 1σ 以上の不確かさで分離することが示された [7]。実験室の特殊な測定装置ではなく、臨床用 PET 装置で実証した点は特筆すべき成果である。

3. 終わりに

本研究では、臨床 PET 装置による高精度 Ps 寿命測定技術の開発を行い、低酸素状態のがん細胞と正常細胞に相当する Ps 寿命のわずかな差を弁別することに成功した。今後は、QST が独自開発した新型 PET 装置：Whole gamma imaging (WGI) 試作機 [8] を使い、Ps 寿命の高精度イメージング手法を開発・実証していく予定である。従来は陽電子の分布で診断してきた PET において、陽電子が形成する Ps の寿命を活用した新たな診断手法の開拓が期待される。

本研究の遂行にあたり、公益財団法人日立財団倉田奨励金より格別のご支援を賜りましたことに、心より御礼申し上げます。

4. 参考文献

- [1] A.L. Harris, “Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth”, Nat. Rev. Cancer, 2

- (2002) 38-47.
- [2] K. Shibuya, H. Saito, F. Nishikido, M. Takahashi, T. Yamaya, "Oxygen sensing ability of positronium atom for tumor hypoxia imaging", *Commun. Phys.*, 3 (2020) 173.
- [3] J. Lee, G.J. Celitans, "Oxygen and nitric oxide quenching of positronium in liquids", *J. Chem. Phys.*, 44 (1966) 2506-2511.
- [4] P.S. Stepanov, F.A. Selim, S.V. Stepanov, A.V. Bokov, O.V. Ilyukhina, G. Duplâtre, V.M. Byakov, "Interaction of positronium with dissolved oxygen in liquids", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 22 (2020) 5123-5131.
- [5] G. Akamatsu, M. Takahashi, H. Tashima, Y. Iwao, E. Yoshida, H. Wakizaka, M. Kumagai, T. Yamashita, T. Yamaya, "Performance evaluation of VRAIN: a brain- dedicated PET with a hemispherical detector arrangement", *Phys. Med. Biol.*, 67 (2022) 225011.
- [6] S. Takyu, K. Shibuya, F. Nishikido, H. Tashima, M. Takahashi, T. Yamaya, "Two-dimensional positronium lifetime imaging using certified reference materials", *Appl. Phys. Express*, 15 (2022) 106001.
- [7] S. Takyu, F. Nishikido, H. Tashima, G. Akamatsu, K. Matsumoto, M. Takahashi, and T. Yamaya, "Positronium lifetime measurement using a clinical PET system for tumor hypoxia identification", *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A*, 1065, 169514, 2024.
- [8] E. Yoshida, H. Tashima, K. Nagatsu, A.B. Tsuji, K. Kamada, K. Parodi, T. Yamaya, "Whole gamma imaging: a new concept of PET combined with Compton imaging", *Phys. Med. Biol.* 65 (2020) 125013.
- Tashima, Go Akamatsu, Ken-ichiro Matsumoto, Miwako Takahashi, and Taiga Yamaya, "Positronium lifetime measurement using a clinical PET system for tumor hypoxia identification", *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A*, 1065, 169514, 2024.
- [2] Sodai Takyu, Ken-ichiro Matsumoto, Fumihiko Nishikido, Hideaki Tashima, Go Akamatsu, Miwako Takahashi, and Taiga Yamaya, "Positronium lifetime measurement using a clinical PET system for biomedical applications", 5th Jagiellonian Symposium on Advances in Particle Physics and Medicine (JS:2024), (invited oral, Krakow in Poland, 2024/7/2).
- [3] 田久創大, "陽電子の寿命を画像化する「量子PET」", 第664回高崎研オープンセミナー(リサーチ)、(招待講演、群馬県高崎市、2024/5/16).
- [4] 田久創大、松本謙一郎、平出哲也、錦戸文彦、赤松剛、田島英朗、高橋美和子、山谷泰賀, "量子PET: 医工学応用を目指した陽電子寿命測定", 京都大学複合原子力科学研究所専門研究会「陽電子科学とその理工学への応用」、2024。(口頭発表、大阪府熊取町 京都大学複合原子力科学研究所、2024/12/14)
- [5] 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部 イメージング物理研究グループ、次世代PET研究報告書(年次報告書)、<https://www.qst.go.jp/site/imaging-physics/report-on-pet-imaging-physics-research.html>

2. 発表(研究成果の発表)

- [1] Sodai Takyu, Fumihiko Nishikido, Hideaki