

論文内容要旨 (和文)

平成 18 年度入学 大学院博士後期課程

システム情報 工学専攻 知能機械システム 講座

氏 名 霍 慶凱



論文題目

Study on Fluorescent X-Ray Computed Tomography for Molecular Imaging using Synchrotron Radiation

(分子イメージングのための放射光蛍光 X 線 CT に関する研究)

近年、遺伝子工学の進歩により、ヒトの疾病をモデル化した種々の疾患モデル動物が作成されている。疾病の克服に向けて、これらの疾患モデル動物を用い、疾病の機序を解明、疾患の進展過程の究明、診断、治療法の開発などが行われようとしている。これらの目的のためには、臓器や器官あるいは組織の機能的な情報を評価することが不可欠であり、機能情報を高空間分解能で可視化できる分子イメージング技術の確立が重要になる。

本論文は、放射光 X 線を生体へ照射した際に、あらかじめ投与された造影剤から発生する蛍光 X 線を系統的に収集して断層画像を得る蛍光 X 線 CT を題材として、その分子イメージングへの適用可能性について議論するものである。

本研究で、蛍光 X 線 CT は、投影さえ十分取得すれば、数 100 μm の空間分解能で CT 画像を得ることができ、現在最も広く使われている分子イメージング法である PET (Positron Emission Tomography) の空間分解能を凌駕することを、高エネルギー加速器研究機構 (KEK) での撮像実験で実証した。また、*in vivo* での 2 次元断層撮像が可能であることを、生きたマウスを用いた撮像実験により示した。しかし、数 100 μm の空間分解能の 3 次元 *in vivo* 断層画像を得るためには、麻酔有効時間内に大量の投影データを収集しなければならないという問題に直面する。現状のペンシルビームによるシーケンシャルなデータ収集方式に依っている限り、この困難を克服することは不可能である。そこで、本研究では新たに、シートビームによる撮像方式を考案した。本方式によれば、検出器アレイを用いて、並列に投影データを取得できるため、データ収集時間を劇的に削減することが可能である。予備的なシステムを KEK の BLNE-5A に構築し、物理ファントムと摘出されたマウス脳の断層画像を得た。これにより、提案法の原理の実現可能性が実証され、分子イメージングへの適用可能性を立証できた。

これらの内容を以下の構成でまとめることを計画している。

〈論文構成〉

1. 概要

分子イメージング技術の世界的な動向、背景、現状をまとめる。また、本研究で用いる放射光 X 線を用いた生体イメージングについて、他のグループの研究動向を概観する。これらの調査をもとに、本撮像技術の有する特徴を他の技術と対比しながら論じ、その問題点を整理し

た後、本研究の目的、概要について述べる。

2. 蛍光 X 線 CT システム

これまでに確立されている蛍光 X 線 CT 撮像方式について、その撮像原理および基本的なシステム構成についてまとめる。次に、これまでに得られている知見についてまとめ、分子イメージングへの適用を考える際に検証すべき問題を提示する。

3. 蛍光 X 線 CT の分子イメージングへの適用

分子イメージングを実現するためには、小動物が麻酔下にある状態で投影取得を完了しなければならない。現状の検出器技術では、データ取得時間を格段に改善することは望めない。そこで、効率的なビーム走査による計測時間の削減について考える。次に、所望の空間分解能を得るために最低限必要な投影データ数について考察する。その上で、生きたマウスを撮像し、分子イメージング実現の可能性を示す。同時に、本方式の限界を考察する。

4. シートビーム・ジオメトリに基づく蛍光 X 線 CT システムの提案

3章で判明した問題点を抜本的に解決するために、これまでの撮像方式を全面的に見直し、新しい撮像方式を提案する。本提案方式の撮像原理を測定過程に基づき詳細に検討する。

5. 原理実証のための画像化実験

4章で提案した方式が実際に撮像可能であるかを、KEK に構築した予備的システムにより確かめる。物理ファントムと摘出されたマウスの脳を撮像することで、その実現可能性を実証する。また、本撮像システムの有する撮像特性について、実験的および理論的に考察する。

6. 分子イメージング実現への課題

今後、実際にシステムを構築する場合に解決しなければならない課題について考察する。

7. 総括

本研究で展開してきた蛍光 X 線 CT による分子イメージング法について工学的な意味を総括し、その医学応用における可能性について述べ、今後の展開を検討する。

論文内容要旨 (英文)

平成 18 度入学 大学院博士後期課程

システム情報工学専攻 知能機械システム 講座

氏 名 霍 慶凱 印

論文題目

Study on Fluorescent X-Ray Computed Tomography for Molecular Imaging using Synchrotron Radiation

(分子イメージングのための放射光蛍光 X 線 CT に関する研究)

In clinical medicine, nuclear imaging techniques such as positron emission tomography (PET), and single photon emission CT (SPECT) are quite important tools to investigate the cause, diagnosis and therapy of diseases at a molecular level. However, they still have insufficient spatial resolution for detailed diagnosis and investigation. On the other hand, Fluorescent X-ray CT (FXCT) using a nonradioactive imaging agent, such as iodine, enables us to establish a low-invasive or non-destructive cross-sectional imaging method at high sensitivity and at high spatial resolution. FXCT has offered a lot of important knowledge in both materials science and pathology. FXCT is also of further potential use in medicine and pharmacology, where it may be used to elucidate pathophysiology and to discover drugs through *in vivo* visualization of various disease processes in small animals such as rat and mouse.

In vivo FXCT has been hampered by the long measurement time, since the conventional FXCT is based on the first generation type of computed tomography (CT), which sequentially acquires a set of projections by translational and rotational scans using pencil-beam geometry. For *in vivo* imaging, the number of projections and the data acquisition time for each data point must be remarkably reduced since the measurements are completed under anesthesia of a subject, resulting in degradation in image quality. Nevertheless, just a few slices can be obtained for a living small animal under anesthesia. Therefore, conventional FXCT cannot substitute for PET or SPECT, which can obtain 3D tomographic images.

In this study, firstly, we investigated the suitability of the conventional FXCT to molecular imaging, and then discussed the limitation of the conventional FXCT for *in vivo* imaging. Next, in order to overcome the problem of long measurement time, we proposed a novel imaging geometry. Since it can simultaneously obtain a single projection using a sheet incident beam with a linear array of detectors, the overall

measurement time will be drastically reduced. We performed a proof-of-concept experiment using a preliminary imaging system constructed at beam line BLNE-5A, KEK. The efficacy of the proposed method is demonstrated by the reconstructed images of a physical phantom containing various concentrations of iodine solution, and the mouse brain that is extracted after intravenous injection of ^{127}I -IMP for observing a cerebral perfusion and then fixed with formalin. Finally, we discussed the imaging properties of FXCT based on sheet-beam geometry, such as the minimum detection limit, the spatial resolution, the quantitiveness, and the measurement time.

<Contents>

1. Introduction

In this chapter, the background, trend, and development of conventional molecular imaging are introduced. Then, FXCT based on synchrotron radiation is described, where studies of other research groups are introduced in comparison with ours. After the present limitation of conventional FXCT is analyzed, the purpose of this study is stated.

2. Fluorescent X-ray CT

In this chapter, the conventional FXCT imaging system and its imaging principle from the viewpoint of measurement process are illustrated in detail.

3. Molecular Imaging with FXCT

Since the number of projections and the data acquisition time for each data point need to be reduced for *in vivo* imaging, resulting in degradation in image quality. It is objectively evaluated how sufficiently the image quality or spatial resolution is guaranteed under the reduced measurement time and/or a limited number of projections. Finally, the limitation of the conventional approach is discussed.

4. Imaging protocol based on sheet-beam geometry

In order to overcome the limitation described in chapter 3, FXCT system based on sheet beam geometry with a linear detector array is introduced. The imaging principle of the novel imaging from the measurement process is illustrated in detail.

5. Proof-of-concept experiment with sheet-beam FXCT

To confirm the efficacy of the proposed imaging proposed, a proof-of-concept experiment performed using a preliminary imaging system constructed at beam line BLNE-5A, KEK, is described. The efficacy is demonstrated by reconstructed images of a physical phantom containing various concentrations of iodine solution, and the mouse brain that is extracted after intravenous injection of ^{127}I -IMP for observing the cerebral perfusion and then fixed with formalin. The suitability of the novel imaging for *in vivo* imaging is investigated.

6. Present limitations and future works

In this chapter, the future works of the FXCT is overviewed.

7. Conclusion

A summary of the studies about FXCT based on sheet beam geometry is provided with the potentials of biomedical applications.

別紙

専攻名	システム情報工学	氏名	霍慶凱
学位論文の審査結果の要旨			
<p>本論文は、放射光 X 線を生体へ照射した際に、造影剤から発生する蛍光 X 線を系統的に収集して断層画像を得る蛍光 X 線 CT を題材として、その分子イメージングへの適用可能性について議論する。蛍光 X 線 CT は、投影さえ十分取得すれば、数 100 μm の空間分解能で CT 画像を得ることができ、現在広く使われている分子イメージング法である PET (Positron Emission Tomography) の空間分解能を凌駕できる。しかし、数 100 μm の空間分解能の 3 次元 in vivo 断層画像を得るためには、麻酔有効時間内に大量の投影データを収集しなければならないという問題に直面する。現状のペンシルビームによるシーケンシャルなデータ収集方式に依っている限り、この困難を克服することは不可能である。そこで、本研究では新たに、シートビームによる撮像方式を考案した。本方式によれば、並列に投影データを取得できるため、データ収集時間を劇的に削減することが可能である。予備的なシステムを KEK の BLNE-5A に構築し、物理ファントムと摘出されたマウス脳の断層画像を得た。これにより、提案法の原理の実現可能性が実証され、分子イメージングへの適用可能性を立証できた。</p> <p>第 1 章では、分子イメージング技術の世界的な動向、背景、現状をまとめる。また、本研究で用いる放射光 X 線を用いた生体イメージングについて、他のグループの研究動向を概観する。これらの調査をもとに、本撮像技術の有する特徴を他の技術と対比しながら論じ、その問題点を整理した後、本研究の目的、概要について述べる。</p> <p>第 2 章では、これまでに確立されている蛍光 X 線 CT 撮像方式について、その撮像原理および基本的なシステム構成についてまとめる。次に、これまでに得られている知見についてまとめ、分子イメージングへの適用を考える際に検証すべき問題を提示する。</p> <p>第 3 章では、分子イメージングを実現するためには、小動物が麻酔下にある状態で投影取得を完了しなければならない。現状の検出器技術では、データ取得時間を格段に改善することは望めない。そこで、効率的なビーム走査による計測時間の削減について考える。次に、所望の空間分解能を得るために最低限必要な投影データ数について考察する。その上で、生きたマウスを撮像し、分子イメージング実現の可能性を示す。同時に、本方式の限界を考察する。</p> <p>第 4 章では、3 章で判明した問題点を抜本的に解決するために、これまでの撮像方式を全面的に見直し、新しい撮像方式を提案する。本提案方式の撮像原理を測定過程に基づき詳細に検討する。</p> <p>第 5 章では、4 章で提案した方式が実際に撮像可能であるかを、KEK に構築した予備的なシステムにより確かめる。物理ファントムと摘出されたマウスの脳を撮像することで、その実現可能性を実証する。また、本撮像システムの有する撮像特性について、実験的および理論的に考察する。</p> <p>第 6 章では、今後、実際にシステムを構築する場合に解決しなければならない課題について考察する。</p> <p>第 7 章では、本研究で展開してきた蛍光 X 線 CT による分子イメージング法について工学的な意味を総括し、その医学応用における可能性について述べ、今後の展開を検討する。</p> <p>以上の研究成果は、2 編の筆頭欧文学術論文誌に掲載されたのをはじめ、国内外の学会（国際会議：2、国内会議：4）で口頭およびポスター発表を行い、高い評価を得た。ここで提案された新しい撮像方式は、工学のみならず医学に資することが大いに期待できる。よって、本論文は、学術性、新規性、実用性、発展性という観点から判断して、博士学位論文に値するものと認められ、合格と判定した。</p>			
最終試験の結果の要旨			
<p>博士論文公聴会における質疑応答、および個別面接試問により、研究の進め方、関連する専門知識、語学力、理解力など、博士（工学）として必要とされる能力を備えていると認められたので、合格と判定する。</p>			