

氏名	砂口 尚輝
所属機関	群馬大学
研究題目	マルチピンホールを用いる放射光蛍光X線CT撮像システムの開発

## 1. 研究の目的

放射光蛍光 X 線 CT は、被写体内の微量元素分布を高感度(数 10 ng/mm<sup>3</sup>)・高空間分解能(50 μm)で画像化できる。このため、さまざまな放射光施設で、小動物撮影による病気のメカニズム解明や創薬を目指した研究が行われている。しかしながら、従来の撮像方式は第 1 世代型 CT、すなわちペンシルビームによるデータ取得方式を採用しており、投影データを 1 点ごとに走査しながら取得しているため、3 次元像の撮像に 1 日程度要するという問題がある。

本研究では、蛍光 X 線 CT の撮像時間を大幅に短縮するために、マルチピンホールを用いた撮像手法を提案する。具体的には、従来のペンシルビームに代え被写体よりも大きい 2 次元ビームを用いることで、1 投影を 1 回の照射により一挙に取得するデータ取得方式を提案する。このデータ取得過程には、通常の CT と比較すると複雑な減衰過程を含んでおり、測定過程に即した CT 再構成アルゴリズムの導出が不可欠である。本アルゴリズムの撮像性能などをシミュレーション・データおよび高エネルギー加速器研究機構で実施される実験データを用いて評価する。さらに、in vivo 撮像実験のために必要となる被曝量の見積りや撮像パラメータなどの基礎的検討を行う。

## 2. 研究の内容(手法、経過、評価など)

### 項目と手順

本研究では、小動物分子イメージングのために、マルチピンホールコリメータを用いる蛍光 X 線 CT 撮像法を開発する。開発された CT 再構成アルゴリズムと撮像系導出の性能などをシミュレーション・データおよび高エネルギー加速器研究機構 (KEK, 茨城県つくば市) で実施される実験データを用いて評価する。2014 年度 KEK における本研究のためのマシンタイムは、6 月 26 日～6 月 30 日、11 月 21 日～11 月 25 日計 8 日間と当初の予定の半分の配分であった。これは近年の電力高騰による KEK 全体のマシンタイム縮小のためである。これにより、申請書で計画していたラットマウス脳の ex vivo 撮像と in vivo 撮像実験のための被曝量見積りについては 2015 年度に行うこととした。また、矢崎科学技術振興記念財団の米田様、飯塚様、菅野様にマシンタイム中に実際に実験している様子を確認していただいた。

下記に 2015 年 3 月までに完了した研究経過を示す。

### (1)測定過程の理論的解析 (～2014 年 1 月)

蛍光 X 線光子の測定過程を数学的にモデル化した。ここで、被写体の中で起こる入射 X 線の強度減衰と蛍光 X 線の強度減衰の 2 種類の強度減衰が存在すること、被写体内のある 1 点からピンホールを通して検出器を見ると伝搬経路が円錐状に広がっていることを考慮に入れている。つぎに、導出された数学モデルに基づいて、被写体内の光線を追跡する撮像シミュレーターを開発した。シミュレーションにより、最適なピンホールの設置位置や穴の形状、ノイズとなるコンプトン散乱線の影響を検討した。その結果、すべてのピンホール穴方向はサンプル中心に向くようにしなければ、蛍光 X 線光子を正しく集めることが

## 2. 研究の内容(続き)(書ききれない場合には、同一形態のページを追加しても結構です)

できないことがわかった。しかしながら、タングステンのような硬い物質に数  $\mu\text{m}$ ,  $0.1^\circ$  以下の精度で穴を空けることは難しく、タングステンチップと合成鉛治具からなる分離型マルチピンホールを新たに開発した。

### (2)再構成アルゴリズムの導出(2014年2月)

(1)で得られたモデルに対して、逆問題の手法を用いて CT 再構成アルゴリズムを導出した。ここでは代数的再構成法 (ART 法:Algebraic reconstruction technique, SIRT 法: Simultaneous Iterative Reconstruction Techniques)や、確率的再構成法 (EM アルゴリズム) に基づく蛍光 X 線 CT 用の再構成アルゴリズムを実験データに適用するために再構成ソフトウェアを開発した。

### (3)シミュレーション・データによる再構成アルゴリズムの評価(2014年3~5月)

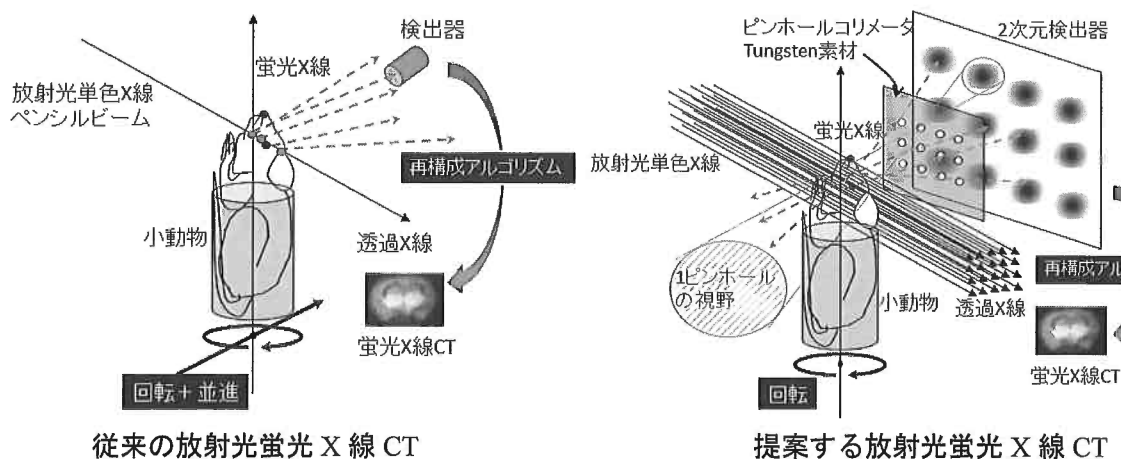
(1)で得られたシミュレーション・データを用いて、(2)で得られた再構成アルゴリズムをそれぞれ評価した。この際、アルゴリズムのノイズに対する耐性や、撮像条件により再構成結果がどのように振舞うかを詳細に検討した。EM アルゴリズムに Total variation の制約を組み込んだ再構成法や K-edge 間の蛍光 X 線測定過程を再構成アルゴリズムに組み込んだ散乱線除去技術などもこの期間に開発した。

### (4)実験データによる再構成アルゴリズムの評価(2014年6~12月)

実際に、KEK のフォトンファクトリー PF-AR NE7A 実験室内に撮像システムを構築し、非放射性ヨード造影剤とアクリルから構成される物理ファントムを撮像した。新たに開発したマルチピンホールにより、15 投影を同時に得ることが可能になった。検出器にはこれまで用いていた CCD ではなく、光子計数型 2 次元検出器(Pilatus 100k)を用いることで長時間露光によっても暗電流の影響なく、高 S/N で撮像が可能になった。

### (5)Geant4 による散乱線除去のためのシミュレーション実験(2015年1月~3月)

小動物の体内に蓄積される造影剤を描出するためには少なくとも  $50 \mu\text{g/ml}$  以下の濃度分解能を必要とするが、これまでのシステムでは  $200 \mu\text{g/ml}$  程度が限界であった。この課題を克服するための新たな技術を開発し Geant4 を用いた光子の物理シミュレーションによる最適化を行っている。



### 3. 研究の結論、今後の課題

入射 X 線を立体ビームとし、被写体内に分布する全ての造影剤元素から発生する蛍光 X 線を、ピンホールを用いてコリメートすることで計測時間の大幅な高速化と 3 次元画像再構成を可能にする。しかし、ピンホールを通過する蛍光 X 線が微量であるために投影データの S/N が低く、検出限界改善の障壁となっていた。小動物撮像を行うためには 0.05 mg/ml 以下の濃度を描出できることが最低条件であるが、現状の撮像システムでは約 0.2 mg/ml が検出限界となっている。本研究ではマルチピンホール型の撮像システム（前項の右下図）を採用することで、露光時間を変えないこと、1 投影あたりの検出光子数を増やすことにより検出限界が改善されると期待される。推定精度の向上のためのキャリブレーション方法を提案し、高エネルギー加速器研究機構にて取得された実験データを用いてその有効性を示す。

CT 再構成像の評価から、シングルピンホールでは全体的にノイズが目立ち、造影剤領域内の値にもばらつく結果となった。一方でピンホールの数を 3, 5 と増やすにつれて、造影剤領域内の値のばらつきは小さくなり、0.05 mg/ml の識別が可能になった。分析化学などの分野では、物質がない状態のシステムノイズ（バックグラウンドノイズ）と物質のシグナルが区別できる最低量を検出限界の指標としているが、ここでも同様にその測定方法の 1 つである Currie 法により検出限界 (LOD : Limit of Detection) を評価する。シグナルは造影剤濃度とした。その結果、1 ピンホールから 5 ピンホールにすることで LOD が約 1.5 倍向上することがわかった。これは、ピンホールを増やすことが、推定に関わる測定方程式の数を増やすことに相当するので、それぞれのピンホールからの測定値は低 S/N であるが、測定方程式の数を増やすことで、安定した推定値を得ることが可能であることを示す。一方、ピンホール数が増えると共に、造影剤領域の輪郭部分周辺のバックグラウンドのピクセル値が大きくなっていることが判明した。この主要な要因は、散乱線によるものである。本研究では、取得された X 線光子はすべて蛍光 X 線光子と見なして再構成を行った。実際には、計測された光子の中には、被写体からのコンプトン散乱および多重散乱による光子も含まれる。造影剤の存在しない領域において生じる偽像は、散乱線を蛍光 X 線と見なして再構成を行ったことが要因として挙げられる。造影剤領域の推定の安定に効果のあったマルチピンホールであるが、この場合には偽像を増大させてしまうという負の効果をもたらした。再構成画像の S/N を改善するためには、散乱線をいかに排除するかが重要な課題となる。また、ピンホールコリメータのエッジ周辺を透過する X 線による影響も看過できない。ピンホールの増加とともに、検出される透過 X 線は増加し、再構成の過程でエッジ周辺のぼけを増大させた。この問題に対しては、ピンホールの加工をチャンネルエッジ加工にすることで改善できることが報告されているが、同時に感度も低くなるため、本研究の目的である低濃度造影剤の描出には適さない。したがって Geant4 などのシミュレーションで得られた結果を元に、透過 X 線の影響を投影過程に反映させる方法を今後検討する。さらに、前年度実施できなかったラットマウス脳の *ex vivo* 撮像と *in vivo* 撮像実験のための被曝量見積りについても進めていく。

#### 4. 成果の価値(とくに判りやすく書いて下さい)

##### 4. 1. 社会的価値

現在、小動物用分子イメージングのために開発された SPECT では空間分解能が 500  $\mu\text{m}$ , PET では空間分解能が 1 mm 程度であるが、臓器や器官の大きさから言って未だ不十分である。これに対して、蛍光 X 線 CT では 50  $\mu\text{m}$  の空間分解能が可能である。生命科学では、生体機能の解明のための高い空間分解能の in vivo 計測手法が望まれている。また、薬効を検定するための高コントラストかつ高空間分解能な in vivo 計測は、創薬のための重要な検討手法を与える。蛍光 X 線 CT において、従来の課題であった撮像時間が本手法により大幅短縮できれば、小動物の in vivo による 3 次元 CT 像を高空間分解能で観察できるため、生命科学全般に大きく寄与できるものと考えられる。

##### 4. 2. 学術的価値

蛍光 X 線 CT における国外の研究では、ESRF (European Synchrotron Radiation Facility)放射光施設において、イタリア、ドイツ、ロシア、アメリカなどの各研究グループが蛍光 X 線 CT の優れた特性に着目し、研究を進めている。しかし、これらの撮像方式は、従来の方法と同じペンシルビームによる第 1 世代型であり、ターゲットは主に切除された組織切片や昆虫がほとんどである。これまでにラットやマウスを in vivo 撮像したという報告はあるものの、ピクセルサイズは数 100  $\mu\text{m}$  と大きい。これは、被写体の体内に蓄積した造影剤が代謝してしまう前に、測定を終わらせるようと仕方なく決められたものである。申請者は 2013 年 3 月に本撮像方式を世界で初めて実証した。その 2 か月後、アメリカの Fu らにより同様の方法が試みられており、今後開発は急速に進むと考えられる。その中でもいち早くこの基盤技術を確立したいと考えている。

##### 4. 3. 成果論文(本研究で得られた論文等を年代順に書いて下さい。未発表のものは公表予定を書いて下さい)

下記国内学会・国際会議予稿を纏め 2015 年度に海外雑誌に投稿予定

1. 笹谷典太, 砂口尚輝, 青木大, 湯浅哲也, 兵藤一行, 銭谷勉, マルチピンホールによる蛍光 X 線 CT の検出限界の改善, 電子情報通信学会医用画像研究会, 沖縄, 2015 年 3 月 3 日, (2015).
2. 笹谷典太, 砂口尚輝, 佐藤貴文, 富樫恭祐, 湯浅哲也, 兵藤一行, 銭谷勉, ピンホールを用いた蛍光 X 線 CT 再構成における散乱線除去, 第 33 回日本医用画像工学会大会(JAMIT2014), 東京, 2014 年 7 月 25 日, OP1-8, (2015).
3. 笹谷典太, 砂口尚輝, 青木大, 湯浅哲也, 兵藤一行, 銭谷勉, EM-TV アルゴリズムのピンホール型蛍光 X 線 CT 再構成への適用, 第 57 回自動制御連合講演会, 群馬, 2014 年 11 月 12 日, 3A06-2, (2014).
4. T. Sasaya, N. Sunaguchi, D. Aoki, T. Yuasa, K. Hyodo, T. Zeniya, EM-TV Reconstruction Algorithm for Pinhole-Type Fluorescent X-Ray Computed Tomography, 10<sup>th</sup> Asian Control Conference (ASCC 2015), 1570073831, June, Kota Kinabalu (Malaysia), (2015).