## 論文内容要旨(和文)

氏名 华东 次大量

### 論 文 題 目 前臨床研究のための3次元蛍光X線CTの開発

近年の遺伝子工学の進歩により、疾患モデル小動物の作製が容易となり、疾患の原因究明や創薬に関する研究が盛んに行われている。その過程において、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) やPET (Positron Emission Tomography) などの核医学検査手法によって、病態生理などの機能情報を評価することが一般的となっているが、空間分解能に関しては小動物用装置でもSPECT:0.3~1 mm、PET:1~2 mmと生体組織のサイズを考慮すると未だ不十分であり、また放射性同位元素を利用しなければならないという制約もある。このような課題を解決する新しい分子イメージングモダリティとして、高感度な元素分析手法である蛍光X線分析技術と、着目する物理量の空間分布像を得る画像再構成技術を組み合わせた蛍光X線CT (FXCT:Fluorescent X-ray Computed Tomography) が注目されている。しかしながら、小動物が生きた状態で撮像を行うin vivo計測においては、麻酔持続時間内に撮像を終えなければならない制約から、2次元断層像の取得が限界であった。近年になり、入射X線を立体ビームとし、被写体内に3次元的に分布する全ての造影剤元素から発生する蛍光X線をピンホールコリメータによって一括収集するピンホール型FXCTが考案され、撮像時間の大幅な短縮が可能になったものの、微量元素を検出するためにはピンホールコリメータの直径を大きくする必要があり空間分解能が犠牲になることから、FXCTによる3次元in vivo計測は実現されていない。

本研究では、ピンホールFXCTをベースとした撮像システムを高エネルギー加速器研究機構(KEK)AR-NE7Aに構築し、非放射性ヨウ素(<sup>127</sup>I)を造影剤とした高分解能な3次元in vivo計測を実現するため、従来手法で課題となっていた撮像時間の短縮、及び検出限界の改善を目的とした画像再構成アルゴリズムと撮像方式を開発した。

はじめに、画質劣化の主要な原因である被写体からのコンプトン散乱線の影響を低減するため、ヨウ素のK吸収端上下のエネルギーで得られた2つの投影データを用いる散乱線補正法を考案した。これにより、画質の評価指標であるコントラストノイズ比を約2.5倍改善し、従来手法では散乱線によって埋もれていた生体試料の中の微細構造を描出できることを確認した。

また,ナイキスト条件を満たさない少数の観測信号から元信号を復元できる圧縮センシング技術をFXCT画像再構成に適用し,従来の1/12の投影データから同等の画質を得ることに成功し,撮像時間の大幅な短縮に繋がった.

次に、空間分解能を犠牲にすることなく検出限界の改善を図るため、複数のピンホールコリメータを有するマルチピンホール型FXCT撮像システムの開発とキャリブレーションアルゴリズムの導出を行った. 撮像実験の結果、麻酔持続時間(90分)以内の計測時間で得られた投影データから、マウスの脳血流イメージングに必要とされる0.05 mg/ml以下のヨウ素の検出限界濃度を達成した. 空間分解能についても小動物SPECTを上回る約0.3 mmという結果となりFXCTで3次元*in vivo*イメージングが可能であることを示した.

さらに、ヨウ素に代わる新しい造影剤元素として小動物造影 CT の分野で使用されている金に着目し、FXCT を新しい領域へ応用するための実現可能性を調査した。本研究では、L 殻吸収端における金の光電吸収係数が K 吸収端に比べて 20 倍大きい性質と、金の蛍光 X 線エネルギー周辺で 90%の高い量子効率を有する検出器の特性を組み合わせることで検出限界を改善し、既存の FXCT や造影 CTでは描出が困難である子宮、小腸、胃などの腫瘍に集積する 0.3 mg/ml の金の in vivo 計測が可能であることをモンテカルロシミュレーションと物理ファントム実験の両面から示した。以上のことから、性能だけでなく広範な腫瘍に対して有効な FXCT は、前臨床研究の分野において SPECT や PET に代わる新しいモダリティに成り得ることが期待できる。

# 論文内容要旨(英文)

氏名性不欠大

論 文 題 目 Development of 3-D Fluorescent X-Ray CT for Preclinical Research

Recent advances in genetic and tissue engineering have yielded rodent models of human diseases that provide important clues regarding their causes, diagnoses, and treatment. Consequently, studies using mice and rats have become important in areas such as molecular biology, toxicology, and drug discovery research. In this process, molecular imaging techniques such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) are important for observing physiological and pathological characteristics. However, their spatial resolutions remain insufficient. In addition, they require radioactive imaging agents. Thus, a novel, high-contrast, high-spatial-resolution molecular imaging technique using non-radioactive imaging agents would be advantageous.

For these reasons, our research group has been developed Fluorescent X-ray Computed Tomography (FXCT) combining X-ray fluorescent analysis and image reconstruction technique. In this research, we constructed imaging system using the beamline AR-NE7A at KEK and developed FXCT imaging technique and reconstruction algorithm for 3D *in vivo* measurement.

Firstly, we developed scatter correction method using two projections acquired at individual incident energies just above and below the K-edge of the imaged trace element. We performed a preliminary experiment using a physical phantom and an iodine imaging agent. The proposed method improved the contrast-to-noise ratio by a factor of more than 2.5 compared to conventional method.

Then, we applied the compressed sensing technology and image reconstruction to FXCT. Since compressed sensing enables us to recover the original signal from sparse observation signals that do not satisfy the Nyquist condition, we succeeded in obtaining the image quality equivalent to the conventional method from 1/12 times the number of projections, suggesting that the imaging time can be shortened.

Next, we proposed a multi-pinhole FXCT technique to accelerate the data acquisition process and enhance the signal-to-noise ratios of the projections. We constructed a 15-pinhole FXCT imaging system and performed preliminary experiments to investigate its imaging properties using physical phantoms and an iodine imaging agent. The proposed system could detect an iodine concentration of 0.038 mg/ml, the minimum required for in-vivo imaging, at a spatial resolution of about 0.3 mm during anaesthesia duration (90 min). This result suggests that preclinical molecular imaging is feasible with proposed system.

	氏 名
Furthermore, we focused on Gold nanoparticles tion in nanomedicine as novel contrast agents for possibility of FXCT in new application areas. We limit using the relationship between the photo L-edge energy and the quantum efficiency of the demonstrate the efficacy of this method, we perform ical phantom. The preliminary study showed that the quisition time of 20 min at a theoretical detection limit at a spatial resolution of 0.4 mm.	or cancer imaging and investigated the Ve attempted to improve the detection selectric absorption coefficient at the the detector used in our research. To ned an imaging experiment using a physhe proposed method achieved a data ac-

## 学位論文の審査及び学力確認の結果の要旨

令和2年2月6日

和

理工学研究科長殿

論文博士論文審查委員	会
------------	---

副查

 主査
 湯浅
 哲也

 副査
 新関
 久一

副查 深見 忠典

副査 銭谷 勉

渡部 裕輝

副査 姜 時友

学位論文の審査及び学力確認の結果を下記のとおり報告します。

記

論 文 申 請 者	笹谷 典太			
論 文 題 目	前臨床研究のための3次元蛍光X線CTの開発			
Netter Calability	A 14	論文審査年月日	令和2年1月21日~	令和2年1月21日~
学位論文審査結果	合格		令和2年2月6日	
論文公聴会	令和2年2月6日	場所	工学部 7-302教室	
学力確認結果	合 格	学力確認年月日	令和2年2月6日	
N				

#### 学位論文の審査結果の要旨

蛍光 X 線 CT (X-ray Fluorescence Computed Tomography: XFCT) は、高い定量性を有する高感度な物理化学分析法であ る蛍光 X 線分析と、物理量の空間的な分布像を描出するための画像情報処理技術とを組み合わせたハイブリッド計測技 術である.現在,遺伝子工学の進歩により種々の疾患モデル小動物の作製が容易となり,これら小動物を用いて疾病の 機序解明や治療薬・治療法の開発を目的とした前臨床研究が盛んに行われているが,対象臓器・器官の機能情報の定量 的評価には,PET(Positron Emission Tomography)や SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)などの放射 性同位元素をトレーサーとして用いる分子イメージング手法が用いられる.しかしながら,放射性同位元素を取り扱う ための大規模な設備が必要であるという大きな制約がある.この目的に,放射性薬剤を必要としない XFCT を代替でき るのではないかと期待されている. すなわち、生体医工学的な観点からの XFCT の最大の特徴は、SPECT や PET などの 核医学検査で得られるような生体機能情報を,非放射性造影剤によって取得できることである.しかし,XFCT の最初 の提案からすでに 30 年近く経つものの決定的な 3 次元 CT 撮像方式は未だ確立されていない.これは,in vivo 生体計 測には計測時間や被曝量などに対して厳しい条件が課されることに起因する. 本研究では、ピンホールコリメータを用 いて,3 次元 CT 画像を得るための投影を効率的に取得する方式を考案した.さらに,投影の S/N を増大し,高品質の 再構成画像を得るために、マルチピンホールコリメータを導入した. また、低 S/N の投影から良好な再構成画像を得る ための再構成アルゴリズムについても検討した.ヨウ素溶液を造影剤として含む物理ファントムを用いて、本手法は約 30 分の撮像時間で、約 300 μm の空間分解能、約 50 μg I/ml の最小検出造影剤濃度、高い定量性を有する 3 次元 CT 画 像を取得できることを実験的に明らかにした.最後に,ラット肝臓の ex vivo 撮像により XFCT の生体機能計測への実 現可能性を示した.

本研究は、高エネルギー加速器研究機構フォトンファクトリーにおける顕著な研究成果として Photon Factory Highlight 2017 に取り上げられたほか、計測自動制御学会から若手研究者を対象とする学術奨励賞(研究奨励賞)を 2015 年度に授与された。申請者の提案した手法は、生命科学の今後の発展に大いに資すると期待されるものであり、学位論文としてふさわしいと判断される。申請者は第一著者として、本研究成果を学術論文および国際学術会議において発表しており、論文執筆に関する基準をクリアしている。申請者の当該分野に対する専門知識および研究姿勢は申し分なく、得られた成果およびその発展性は非常に評価されることに鑑み、審査結果を満場一致で合格とした。なお、本論文は、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ない。

#### 学力確認の結果の要旨

博士論文公聴会における質疑応答および個別面接試問を通して、問題の分析力、研究の進め方、関連する専門知識とその応用力、論理構成力について博士後期課程に要求される能力を十分に備えていると認められた。また、筆頭著者として執筆した3本の原著論文を英語で執筆したこと、また、これまでに複数回の国際会議において口頭発表したこと、さらに、外国人研究者と積極的に共同研究を推進していることから、研究を国際的に遂行するための十分な外国語能力を有すると判断された。以上に鑑み、合格と判定した。