

No.8

超高感度ニューロオートラジオグラフィ
自動解析システムの開発研究

株式会社富士フィルムソフト開発センター秋田

報 告 要 旨

研究委託の名称	超高感度ニューロオートラジオグラフィ自動解析装置の開発研究
企業名	株式会社富士フイルムソフト開発センター秋田
研究委託の目標	
3Hラベルレセプターマッピング露光/解析時間を従来の1月から3～5日間へ短縮し、自動解析ソフトウェアの開発により、短半減期核種を利用したダブル・ラベル手法を開発する。	
実施項目	
基本設計	機能仕様設計、および操作仕様設計
詳細設計	ファイル外部仕様設計、プログラム設計
プログラミング	プログラム作成
総合テスト	プログラム動作試験
評価	プログラム性能評価
まとめ	研究結果のまとめ
結 果	
<p>従来のオートラジオグラフィ(ARG)は3H、14Cなどの線源をフィルムに曝露させるものが主であり、十分な黒化度を得るまでに数週間から数カ月を要した。これまで、ポジトロン放出短半減期核種によるARGは、トレーサー合成から組織切片作製までの時間的制約のために殆ど行われていない。本研究では、従来のARGで使用されていたフィルムに代るイメージングプレートを画像記録素材として用いた。イメージングプレートのもつ高感度かつダイナミックレンジが広く、リニアリティの良好な特徴を利用し、これまでARGでは不可能であったポジトロン放出短半減期核種11Cによる画像の記録に成功した。また、従来から最も盛んに行われているフィルムによるARGと露光/解析時間を比較する必要があったが、14-C線源による画像の入手が容易であったため、3Hの代用として14-C線源を使用した。14-C線源によるARGは露光日数が26日から5日へ81%短縮した。これは、研究サイクル効率の大幅向上につながるものである。本研究では、さらに11C-画像と14C-画像を直接比較するために、ARGによって取得した画像間で、ソフトウェアにより最適な位置に回転重ね合せを実施し、画像間を放射線量でサブトラクションを実行する機能を開発した。この機能により、2画像間の放射線量の差は視覚化し、サブトラクションを実行した画像上での放射線量計測を可能とした。</p>	

取扱物件の利用計画

脳の代謝諸量や神経活動の程度をインビボで測定する手法として、PETが知られているが、PETの基本原理はARGである。ここで生理パラメーターの計算に適用されるべきコンパートメントモデルの設計、妥当性、トレーサーと生体内物質との相互干渉率などの基礎検討に定量的ARGが不可欠となる。本装置が開発配備されれば、今まで時間的制約のため不可能であった¹¹C-線源によるARGが可能となり、¹⁸F-線源では所要時間が半日から1時間に短縮され、同日中に条件を変更した複数のARGが可能となる。PETのための上記基礎検討がより正確に行われている³H、¹⁴C-線源によるARGも、所要時間が³Hで1月程度が3～5日に、¹⁴Cで2週間程度が1～2日に短縮されるため、研究サイクル効率の大幅な向上につながる。¹¹C-画像や¹⁸-F画像を³H-又は¹⁴C-画像と直接比較することも可能となり、条件を変更した隣接切片での多重標識によるARGを可能とする。

1. 新技術の概要

1.1 研究委託の内容

従来のオートラジオグラフィ(ARG)は 3H、14C などの線源をフィルムに曝露させるものが主であり、十分な黒化度を得るまでに数週間から数ヶ月を要した。現在、ポジトロン放出短半減期核種による ARG は、トレーサー合成から組織切片作製までの時間的制約のために殆ど行われておらず、トレーサー評価は組織サンプリング法に依っているが、組織不均質性による誤差はまぬがれない、画像として 11C-画像や 18F-画像を 3H 又は 14C-画像と直接比較することで、より正確な評価が可能となる。そこで、超高感度かつダイナミックレンジの広い検出器システムと、複数画像期間の演算が可能でかつ PET/MRI など医用画像と一元管理可能な解析システムを統合し、ポジトロン核種を含む多量 ARG 解析装置を開発するものである。弊社は、秋田県立脳血管研究センターと共同で、多重 ARG 解析装置に要求される機能事項を検討し、11C-画像や 18F-画像を 3H 又は 14C-画像と直接比較可能な解析ソフトウェアの開発を担当する。

2. 実施期間

1996 年 1 月 16 日～1996 年 9 月 30 日

3. 実施場所

(株)富士フィルムソフト開発センター秋田 本社

所在地：秋田県秋田市中通

4. 実施経過

項目 \ 月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
基本設計	→→								
詳細設計	⇒⇒	⇒⇒							
プログラミング	→→→→	⇒⇒⇒⇒	⇒⇒						
総合テスト		⇒⇒⇒⇒	⇒⇒⇒⇒	→	→→→				
評価				→	→→→→	→→→→	→→→→	→→→→	
まとめ					⇒⇒⇒⇒	⇒⇒⇒⇒	⇒⇒⇒⇒	⇒⇒⇒⇒	→→→→ ⇒⇒⇒⇒

→→→→→計画 ⇒⇒⇒⇒⇒実行

5. 実施結果

本研究の目的である「超高感度ニューロオートラジオグラフィ自動解析システムの開発研究」のベースとして富士写真フィルム製バイオイメージングアナライザ「BAS5000」を採用した。BAS5000 システムは超高感度放射線エネルギーセンサーであるイメージングプレートを採用し、X線フィルムを用いる従来の ARG に比べ、格段の放射線検出感度を実現している検出器システムである。フィルムと異なり、解

析画像をコンピュータのCRT画面上に可視化し、放射線量計測ソフトウェア「MacBAS」、画面処理ソフトウェア「L Process」の高い画像解析機能を備えている。

BAS5000における用途例としてはDNA・RNA・蛋白質のARG、薬物代謝分析のための動植物のARG等が主流であり、14C、32P等の線源が従来より用いられていた。本研究ではポジトロン放出短半減期核種11CによるARG画像の取得を新たに試みた。さらに、14CによるARG画像と直接比較を実現するために、これまで画像処理ソフトウェア「L Process」の備えていない機能である自動回転重ね合せ機能と画像間の放射線量による演算機能を「L Process」を基に本研究にて開発した。

この画像処理機能を備えたソフトウェアを「AKITA-NokenProcess」と命名し、以下の実施結果は「AKITA-NokenProcess」の開発工程における製造物、ならびに製造物の評価結果を記述したものである。

5.1 基本設計

基本設計工程では、自動回転重ね合せ機能の設計、アルゴリズム開発、さらに、PET/MRI等の医用画像システムとBAS5000システムのデータの相互利用を可能とする機能設計を実施した。BAS5000システムにおける解析画像は25 μ /画素と高精細なものである。ARGに使用されるラットの脳スライス画像を取得した場合、800 \times 800画素程度の画像を実用的な処理時間内で完結する必要がある。このため、高速かつ精度の高い自動回転重ね合せアルゴリズムが必要となり、「AKITA-NokenProcess」に必要な機能とともに、設計内容の詳細を別紙「AKITA-NokenProcess機能使用書」に記載する。

5.2 詳細設計

画像処理ソフトウェア「AKITA-NokenProcess」に必要とされる機能を快適な操作環境で実現するための操作仕様設計、ソフトウェアを記述するための構造化設計を詳細設計工程にて実施した。BAS5000システムの解析部はApple制Macintoshで構成されており、Macintosh上で動作するアプリケーションソフトウェア群との操作の統一性、従来製品の画像処理ソフトウェア「L Process」からの操作の移行性、ソフトウェアのメンテナンス性、処理速度、放射線量計測時の精度等を加味し、設計の結果をソフトウェア実現のために反映して「AKITA-NokenProcess操作仕様書」に記載する。

5.3 プログラミング

プログラミング工程では、アプリケーションソフトウェア「AKITA-NokenProcess」を製造物とする。アプリケーションソフトウェアは次節の総合テスト工程を経て、BAS5000システムの解析部Macintoshへ設置された。

5.4 総合テスト

アプリケーションソフトウェア「AKITA-NokenProcess」の機能、動作の観点における総合テストを実施した。テスト項目には基本設計、詳細設計工程の製造物を基にテスト項目の条件を作成し、テスト項目の条件におけるアプリケーションソ

ソフトウェアの動作、出力結果が期待内容と一致することを確認した。テスト項目とテスト成績は、別紙「AKITA-NokenProcessV1.0 テスト仕様書」「AKITA-NokenProcessV1.0 テスト成績書」に詳細を記載する。

5.5 評価

(1) ARG 画像の取得

本研究では、ポジトロン放出短半減期核種と従来から使用される核種による画像を直接比較するために、11C-画像と 14C-画像を使用した。図 1、図 2 に 11C-核種と 14C-核種による ARG の結果を示す。図 1、図 2 における画像の属性を併せて記述する。

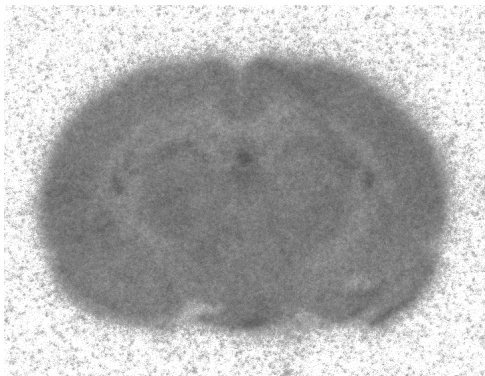


図 1 11C-画像

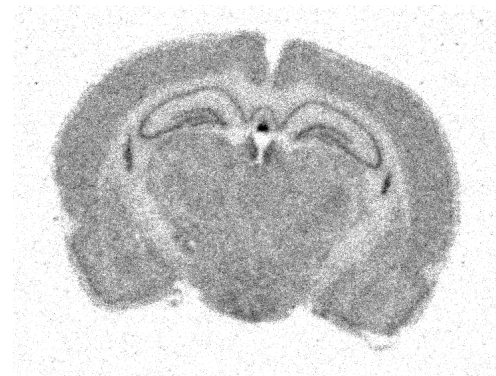


図 2 14C-画像

(2) 画像の比較

11C-画像、14C-画像から、本研究において実現した自動回転重ね合せ機能を用いて 2 画像間の放射線量によるサブトラクション画像を得る。図 3、図 4 は各画像上で形状に特徴のある 2 点を指示した状態である。2 つの特頂点を結ぶ線分の角度差と各画像の特頂点近傍での 2 画像間の相関係数をパラメータとして用い、14C-画像を 11C-画像上に回転重ね合せ後、11C-画像と 14C-画像間で放射線量によるサブトラクションを行う。アルゴリズムの詳細については、「AKITA-NokenProcessV1.0 機能仕様書」を参照されたい。

11C-画像 特徴点 1 (326,180) 特徴点 2 (446,578)

14C-画像 特徴点 1 (370,140) 特徴点 2 (418,538)

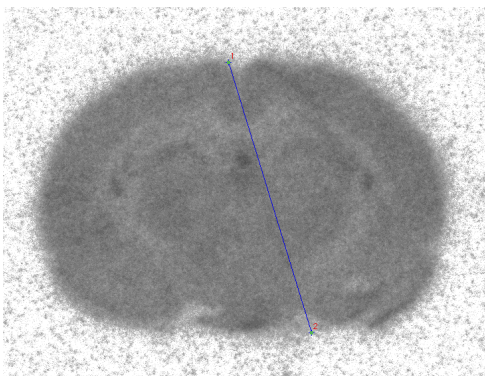


図 3 特徴点を設定した 11C-画像

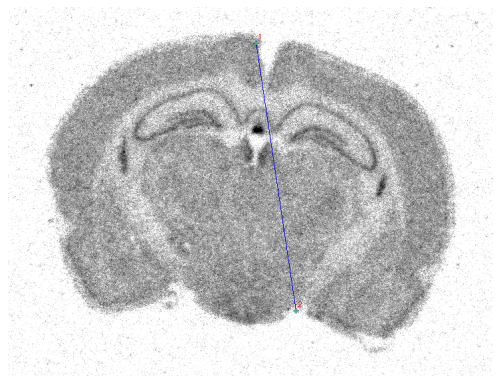


図 4 特徴点を設定した 14C-画像

回転重ね合せ、ならびに2画像の放射線量によるサブトラクションを実行した結果を図5に示す。2画像間の放射線量の差を画像として得られる。この間に要した時間をBAS5000システムの解析部コンピュータと同タイプのApple制Macintosh8100/100AVで手動計測した結果32秒であった。ただし、BAS5000システムと計測に使用した機種で性能条件に差があるため条件を記載する。

	機種	搭載メモリ	CPUクロック
BAS5000システム解析部	PowerMacintosh8100/100AV	208MB	120MHz
計測を実施した機種	PowerMacintosh8100/100AV	64MB	100MHz

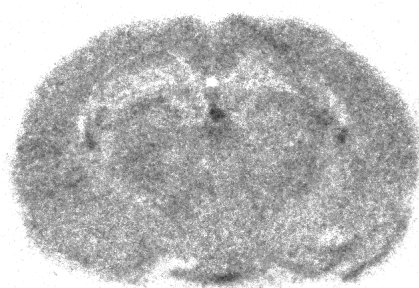


図5 サブトラクション画像(11C-14C)

(3) 自動回転重ね合せ機能の精度評価

11C-画像と14C-画像に最初に設定する特徴点が大幅にずれているときは、一回の重ね合せで正確な位相に合致しない場合がある。回転誤差を含んだまま重ね合せを行うためにこの現象が発生する。この場合は、回転重ね合せを繰り返すことで14C-上の特徴点が11C-の特徴点に対応する正確な座標に近づき徐々に収束していく。回転重ね合せを繰り返したときの特徴点の位置の変化を示す。本研究の例では、11C-画像と14C-画像の回転重ね合せの収束に4回を要した。

表1 自動モードで連続して回転重ね合せしたときの14C-画像上の特徴点の位置

	特徴点1	特徴点2
最初に設定した特徴点座標	(370,140)	(418,538)
Overlap 1 回目の特徴点座標	(360,130)	(415,535)
Overlap 2 回目の特徴点座標	(359,130)	(410,536)
Overlap 3 回目の特徴点座標	(360,132)	(415,537)
Overlap 4 回目の特徴点座標	(360,131)	(415,537)
Overlap 5 回目の特徴点座標	(360,131)	(415,537)

(4) 放射線量計測結果評価

11C-画像、14C-画像、およびサブトラクション画像の放射線量を比較結果を記す。放射線量の単位は放射線量にリニアな特性を持つ、イメージングプレート素材に依存する独自の単位系である。図13～図15に11C-画像、14C-画像、サブトラクション画像の放射線量計測領域を示す。

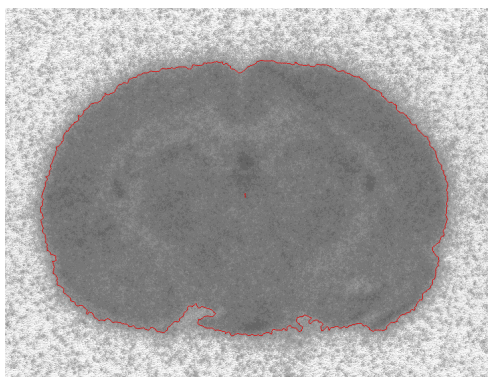


図13 11C-画像の放射線量計測領域

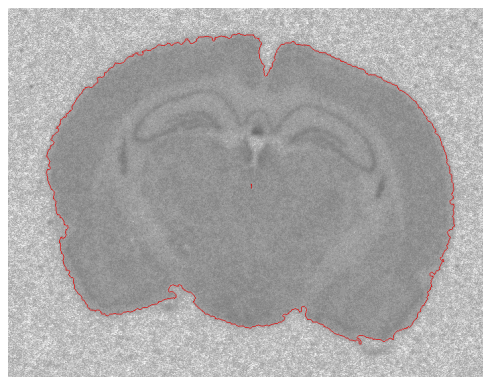


図14 14C-画像の放射線量計測領域

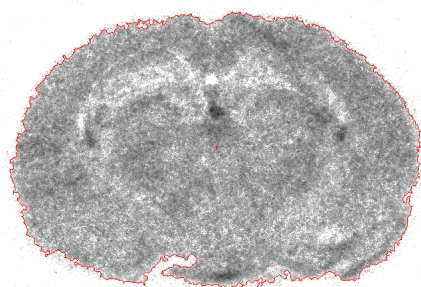


図15 サブトラクション画像(11C-画像-14C-画像)の放射線量計測領域

表3が計測された結果である。サブトラクション画像の放射線量計測値は理論的に6495.00となるはずであるが、5.2%減の6850.00が計測されている。11C-画像と14C-画像のサブトラクションは、同一個体の脳スライス画像間で行うのが理想であるが、本報告書では別個体の脳スライス間で比較を行っている。このため、放射線量計測領域のArea面積が14C-画像のみ他の画像より大きく計測されている。同一個体の脳スライス画像間でサブトラクションを行うことを仮定して、14C-画像をArea面積122.45mm²換算の放射線量に補正すると放射線量計測値は2860.93となり、補正を加えた理論上のサブトラクション画像の放射線量は6876.07であり、サブトラクション画像の放射線量6850.00は0.38%減で計測されたことになる。同一個体の脳スライス間でサブトラクションを行った場合は、計測誤差を解消できる見込みである。

表3 各画像の放射線量計測値

画 像	Area 面積(m ²)	放射線量計測値
11C-画像	122.85	9737.00
14C-画像	138.76	3242.00
サブトラクション画像	122.45	6850.00

5.6 まとめ

従来のオートラジオグラフィ(ARG)は³H、¹⁴Cなどの線源をフィルムに曝露させるものが主であり、十分な黒化度を得るまでに数週間から数ヶ月を要した。これまで、ポジトロン放出短半減期核種によるARGは、トレーサー合成から組織切片作製までの時間的制約のために殆ど行われていない。本研究では、従来のARGで使用されていたフィルムに代るイメージングプレートを画像記録素材として用いた。イメージングプレートのもつ高感度かつダイナミックレンジが広く、リニアリティの良好な特徴を利用し、これまでARGでは不可能であったポジトロン放出短半減期核種¹¹Cによる画像の記録に成功した。また、従来から最も盛んに行われている¹⁴C-線源によるARGは露光日数が26日から5日へ81%短縮した。これは、研究サイクルの大幅増加につながるものである。

本研究では、さらに11C-画像と14C-画像を直接比較するために、ARGによって取得した画像間で、ソフトウェアにより最適な位置に回転重ね合せを実施し、画像間を放射線量でサブトラクションを実行する機能を開発した。この機能により、2画像間の放射線量の差は視覚化し、サブトラクションを実行した画像上での放射線量計測を可能とした。