実験小動物用 X 線 CT 装置

小泉 誠*

X-ray computed tomography for laboratory animals

はじめに

CT(Computed Tomography)とは、対象を放射線等で走査して得たデータを、コンピュータ処理により断層画像化する手法である。広義のCTとしては、PET(Positron Emission Tomography)やSPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)等も含まれるが、単に「CT」といった場合は慣習的にX線CTを指すことがほとんどである。これにならい、本稿ではX線CTを「CT」として表記する。

CTの歴史は、W. C. RöntgenによるX線の発見から約80年後の1972年、英国の技術者G. N. Hounsfieldによって始まり、瞬間に世界中に普及した。この功績によりHounsfieldは1979年にノーベル医学・生理学賞を受けている。技術者である同氏が医学・生理学分野で受賞することは極めて異例であり、当時いかにCTのもたらした衝撃が大きかったかが窺い知れる。その後もCTの普及と改良は進み、今日では医療・獣医療分野や前臨床研究のみならず、産業分野にも利用されるなど、その用途は多岐にわたっている。こうした流れのなかで開発された実験小動物用X線CT装置は、高い分解能と定量性を特徴とし、

マウスやラットといった実験小動物の精細な形態情報を*in vivo*で得ることが可能である。本稿では、おもにDDS領域における実験小動物用X線CT装置の有用性について最新の知見を交えながら概説する。

1. 測定原理

CTは、数学者J. Radonにより証明された画像再構成則『二次元または三次元の物体は、その投影データの無限集合から一意的に再

生できる』を基礎としている。すなわち、被写体の周囲360°を囲むガントリー内の管球からX線を照射し、透過したX線を対側の検出器で読みとることで、被写体のX線吸収率に応じた一次元的投影データを得る。この動作を回転しながら行うことで得た多数の投影データをコンピュータ上で再構成することにより、二次元的な断層画像が得られる。CTはスライス方向(X-Y軸)における走査方式により第一世代から第五世代に分類される。この世代分類は開発された順番であり、性能の優劣を示すものではないことに注意が必要である。実際に、現在、臨床機や研究用機として主流であるのは、Rotate/Rotate方式の第三世代である(図1)。当初は1回の撮像に非常に時間がかかっていたが、螺旋状に被写体を走査するヘリカルCTや体軸方向(Z軸)に検出器を多列化

図1 第三世代Rotate/Rotate方式CTの走査法模式図

被写体全体をカバーできるファンビーム(扇形のX線)を使用し、X線管球と検出器が対となって対象の周囲を回転し走査する。

* Makoto Koizumi
Laboratory Animal Facilities,
Research Center for Medical Sciences,
The Jikei University School of Medicine
東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター実験動物研究施設

したマルチスライス CT等の登場により、現在では撮像時間が飛躍的に短縮されている。また近年では、体軸方向への空間分解能向上や撮影時間の短縮、被曝線量の低減を実現したコーンビーム CT も歯科分野を中心に普及してきている。コーンビーム CT とは、文字通りコーン状(厳密には角錐状である)に照射される X 線と二次元検出器から構成される CT であり、一回転の走査で三次元画像を得ることができる。実験動物用 X 線 CT 装置の多くは、コーンビーム方式を採用している。

2. DDS 研究における 実験小動物用 X 線 CT 装置

実験小動物用 X 線 CT 装置は、数 μm レベルの高い空間分解能をもつ画像診断装置としてだけでなく、客観的定量評価が可能な測定装置としての側面をもつことが大きな特徴である。DDS 研究においては、この特徴を活かして特定領域での骨密度や脂肪量、体積の変化等を同一個体で経時的に評価することが可能である。一般に軟部組織のより詳しい評価には造影剤によるコントラストの増大が必要である(図2)。近年では腫瘍組織における EPR 効果(Enhanced Permeability and Retention Effect)に着目した造影剤の開発も進んでいる。EPR 効果とは、腫瘍組織と正常組織の構造上の差異から生じる特性である。例として、不完全な血管内皮構造をもつ腫瘍血管における透過性や漏出性の亢進や、リンパ系が発達していない腫瘍組織における到達物質の蓄積性の亢進があげられる。この特性を利用した金ナノ粒子タイプの造影剤が研究用としてすでに市販されており、従来よりさらに効率的かつ選択的な腫瘍や腫瘍血管の評価が可能となっ

図2 正常ラット(Slc: SD、雌、10週齢)の胸腹部 CT Angiography 像
外頸動脈よりヨード系造影剤を注入し造影を行った。左: Coronal 像、各臓器と支配血管の位置関係が観察できる。右: Maximum Intensity Projection (MIP) 像、造影剤により前腸管膜動脈から分岐する微小な血管まで明瞭に描出されている。

た¹⁾。実験動物用機は、臨床機と比較すると高精細である一方、時間分解能でやや劣る。さらに、おもな対象であるマウスやラットの呼吸や心拍はヒトと比較して非常に早いために、モーションアーティファクトが生じやすく、動的な臓器の評価は難しいとされてきた。しかし最近では、スキャンから再構成までを数十秒で行える機種や、プロスペクティブな呼吸・心拍同期撮影を行うことができる機種も登場し²⁾、心臓のように大きく運動する臓器に対する薬剤の効果を評価することも可能となるなど、その適用は未だ広がりを見せている。

3. 他のモダリティと比較した 長所・短所

単純に画像診断装置としてみた場合、CT は生体の内部構造の三次元的な位置情報、特に骨組織の描出に

優れている。その反面、機能情報の評価は苦手としており、また脳神経系のような軟部組織のコントラストでは MRI に、リアルタイム性では超音波画像診断装置に及ばない。このように他のモダリティ同様、CT 単独ですべてのケースに適応することは難しい。しかし近年では、これらを組み合わせることでさらなる画像解析の可能性開拓を目指すマルチモダリティイメージング分野の発展も目覚しく、機能情報に優れるが、位置情報に乏しい蛍光・発光イメージング装置や PET、SPECT 等と CT を組み合わせた機器等がすでに市販されている。これに加えて、前述の新しいタイプの造影剤による標的特異的なコントラストの増加や、測定装置として種々の解析機能をもつことは大きな利点であり、CT は依然として汎用性の高いモダリティであるといえる。

短所として、X 線を使用するため

に動物の被曝は避けられず、また精査に用いる造影剤による副作用も否定できないため、厳密には非侵襲的とはいえないことがあげられる。しかし、高頻度の走査を行っても確定的影響が認められなかったとの報告³⁾や、現在も新たな造影剤開発が継続的に行われていることから^{4~6)}、これらは必ずしも決定的なデメリットであるとはいえないかもしれない。

4. 機器導入に関連する付帯事項

●設置スペース

基本的には据置であるが、一般的な実験台程度のスペースがあれば設置可能である(図3)。また、実験小動物用X線CT装置はほとんどの場合照射ボックス内のみが放射線管理区域となるため、設置する実験室を鉛等で遮蔽する必要はない。

図3 実験小動物用X線CT装置外観の一例

動物を載せるクレードル、輪状のガントリー、操作と解析用のコンソールから構成される。実験小動物用機種はすべて自己遮蔽型であり、遮蔽ボックスが開いた状態ではX線が照射されないインターロック機構を備えている。

表1 日本で購入できるX線CT装置

製造元	製品名	代理店・参照 URL
Bruker microCT	SkyScan 1176	株式会社 東陽テクニカ
	SkyScan 1178	http://www.toyo.co.jp/spm/sky.htm
株式会社リガク	CosmoScan GX/FX	住商ファーマインターナショナル株式会社
	CosmoScan AX	http://www.summitpharma.co.jp/japanese/service/products/rigaku/
日立アロカメディカル株式会社	Latheta LCT-200	日立アロカメディカル株式会社 http://www.hitachi-aloka.co.jp/products/data/animal-001-LCT-200
TriFoil Imaging, Inc.	eXplore CT120	キャノンマーケティングジャパン株式会社 http://cweb.canon.jp/pre-clinical/lineup/ct120/index.html
Mediso Medical Imaging System	nanoScan (PET または SPECT と任意の組み合わせが可能)	プライムテック株式会社 http://www.primetech.co.jp/products/tabid/90/pdId/167/language/ja-JP/Default.aspx
Nanoprobe, Inc.	AuroVist (造影剤*)	フナコシ株式会社 http://www.funakoshi.co.jp/contents/5132

*試験研究専用。臨床用途での使用不可

●関連法規

労働安全衛生法の電離放射線障害防止規則の対象となるが、上述の通り放射線管理区域は装置内に限られるため、さほど煩雑な管理は必要ない。おもな管理点を下記に示す。

①設置や移動の際には関係部署(通

常は労働基準監督署)への届け出が必要である。

②半年に1回の漏洩線量測定および安全装置の点検が必要である。

③エックス線作業主任者を任命する必要はないが、取扱責任者を任命することが望ましい。

●メンテナンスの必要性

精密機械であるため、使用前後の点検および測定前のキャリブレーションが必要である。また、性能維持のために定期的にメーカーによる点検を受けることが望ましい。

●ランニングコスト

装置自体の消耗品はない。ただし、*in vivo*での測定時は吸入麻酔装置と吸入麻酔薬または注射麻酔薬が必要である。また、造影を行う場合には造影剤とシリンジポンプ等が必要である。

●機器操作に必要な知識

基本的な放射線と画像解析の知識があれば、必ずしもオペレーターは必要ではない。ただし、パラメータ設定により画像や解析結果が大きく変動するため、装置の性能を活かすためには、より専門的な知識をもつ

た者の指導を受けることが望ましい。

文献

- 1) 権田幸祐, 中川智彦, 櫻井 遊, 他: X線CT イメージングへのナノ粒子造影剤の応用. 東北大学保健学科紀要 **22**(2): 61-66, 2013
- 2) 松成一朗, 大垣智巳: 小動物用マイクロ X線CT. *Isotope News* **714**(10): 6-9, 2013
- 3) 田部井俊明: ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) VI. 実験動物用汎用型X線CT. *Radioisotopes* **56**(4): 185-196, 2007
- 4) Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA et al: Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *The British Journal of Radiology* **84**(1002): 526-533, 2011.
- 5) Wang L, Xing H, Zhang S et al: A Gd-doped Mg-Al-LDH/Au nanocomposite for CT/MR bimodal imagings and simultaneous drug delivery. *Biomaterials* **34**(13), 3390-3401, 2013.
- 6) Li X, Anton N, Zuber G et al: Iodinated α -tocopherol nano-emulsions as non-toxic contrast agents for preclinical X-ray imaging. *Biomaterials* **34**(2), 481-491.
- 7) 藤田CT研究会 X線CT講座(<http://www.fujita-hu.ac.jp/~tsujioka/education.html>, 2014年11月10日閲覧)