

2030年エレクトロニクスの旅

2019/6/12

# 電子をセンサーとして 見えない物を見る技術

教授 平田 拓

北海道大学

大学院情報科学研究所

生命人間情報科学部門

# アウトライン

## 今日のテーマ

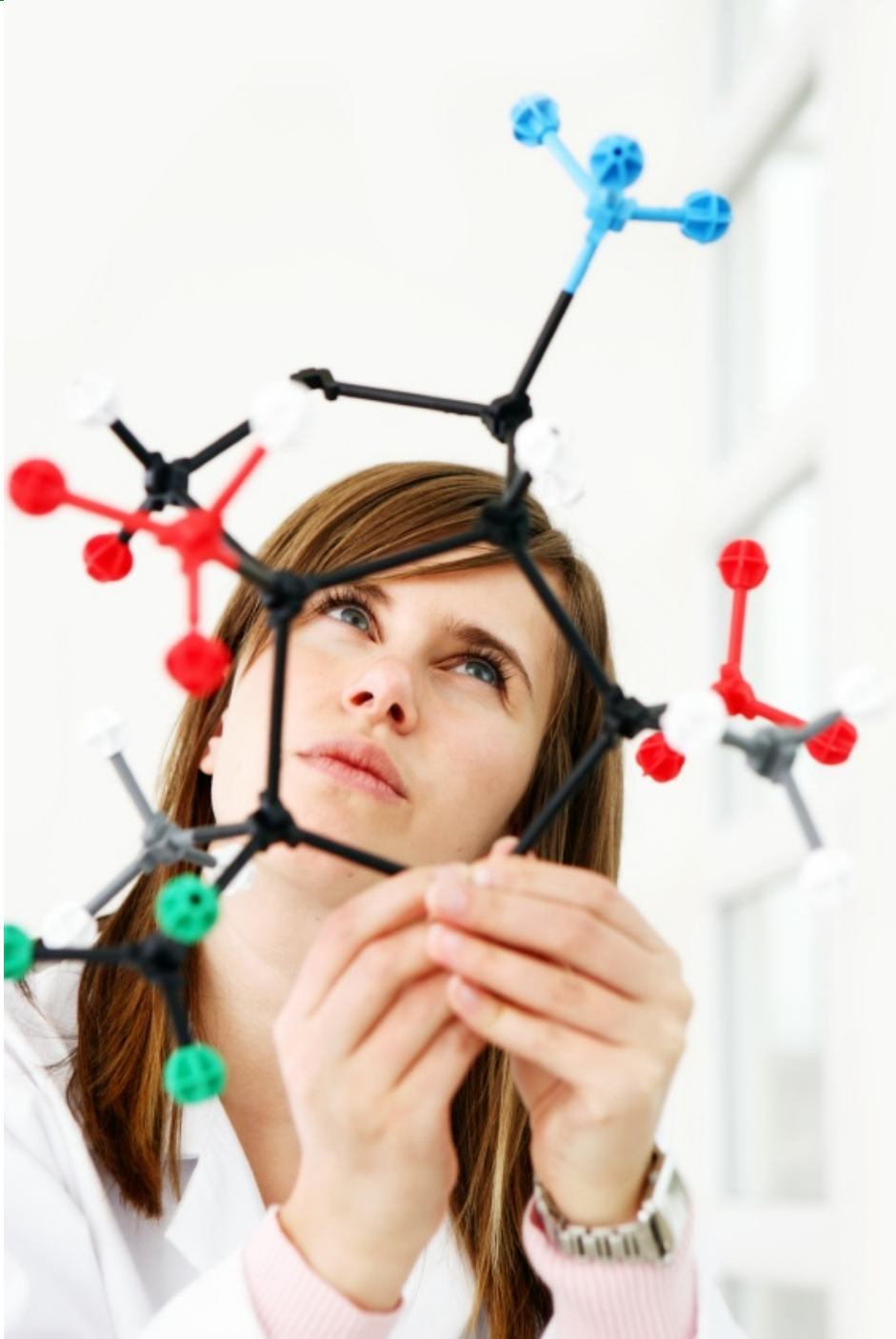
エレクトロニクス技術を用いて、体の中の見えない情報を、「見える化」する方法

1. バイオイメージングとは？
2. 分子イメージングとは何か？
3. 電子で見るがんのイメージング（研究紹介）

# 「見える化」の従来イメージ



# 「見える化」の新しいイメージ



**分子イメージング**

# (1) バイオイメージングとは？

- ◆ Imaging, Visualization, 可視化
- ◆ Bio-imaging = 生体を対象とした可視化技術
- ◆ 何のため？

# バイオイメージングの分類

- ◆ 細胞、組織、臓器、個体（階層性）
- ◆ **形態的な情報**、つまり、対象内部の形状
- ◆ **機能的な情報**、つまり、機能と関係している情報（例えば、神経伝達物質）

# 形態学的画像の手法

- ◆ レントゲン撮影（X線の吸収）
- ◆ 磁気共鳴イメージング（水素の核スピン）
- ◆ X線Computed Tomography（X線の吸収）
- ◆ 超音波CT（超音波の反射、透過）
- ◆ 光CT（光の反射、透過）、Optical coherent tomography (OCT)

# バイオイメージングの必要性

- ◆ 一言で言えば、**切らずに中を見たい**
- ◆ 非侵襲的、生きたまま
- ◆ 診断
- ◆ 治療計画
- ◆ 研究、例えば薬物動態研究、分子イメージング



# レントゲン撮影の始まり



Wilhelm Conrad Röntgen  
1901年ノーベル物理学賞

写真はノーベル財団ホームページより借用

[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

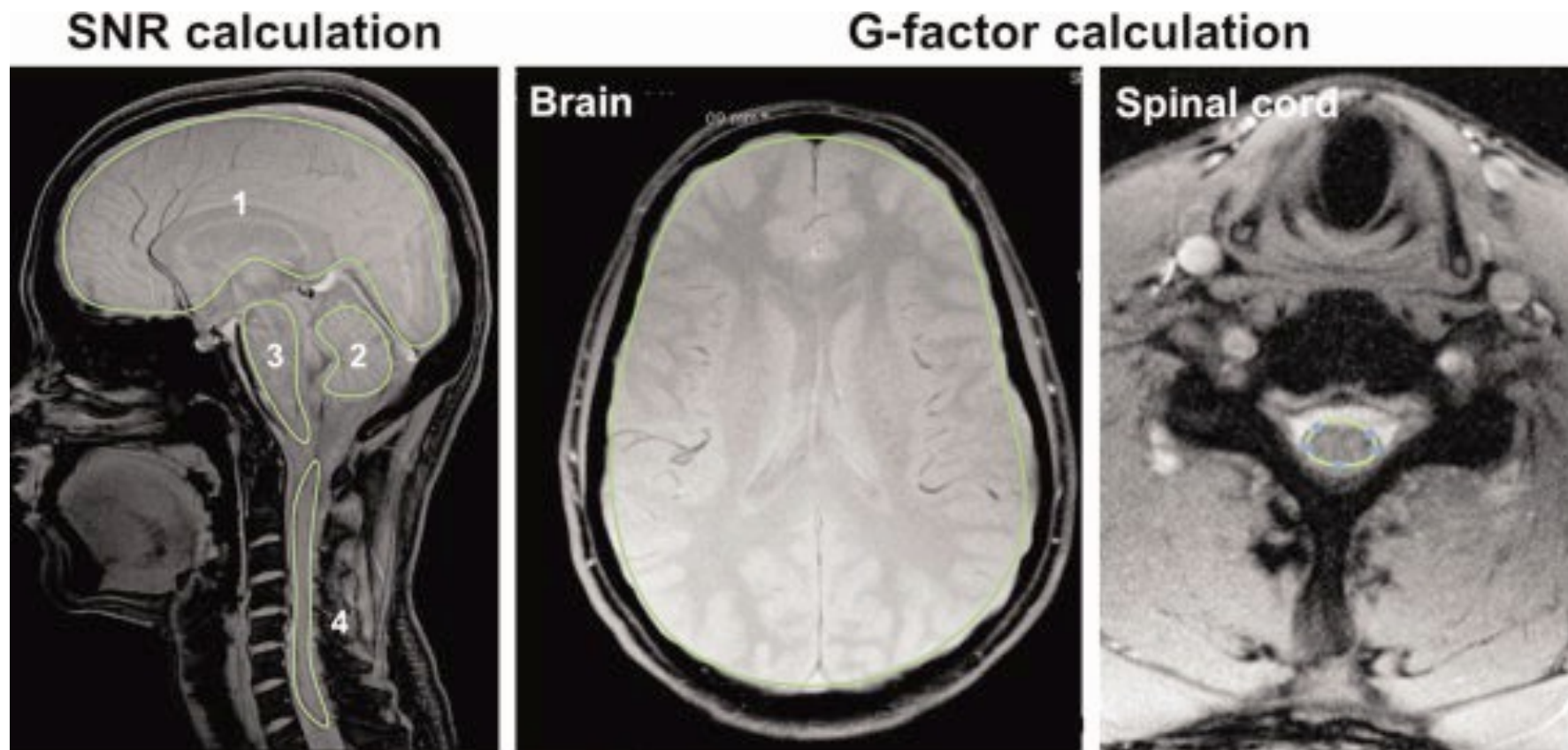


レントゲン博士の妻、ベルタの手のX線撮影、初めてのレントゲン撮影 (1895年)

<https://www.nlm.nih.gov/dreamanatomy/images/1200-dpi/Z1.jpg>

# 解剖学的画像の例（その1）

磁気共鳴イメージング（水素の原子核を見る）



# 磁気共鳴イメージング(MRI)装置の例

- ◆ 超伝導マグネット
- ◆ 高周波回路
- ◆ アンテナ/コイル
- ◆ コンピュータ
- ◆ ソフトウェア



Achieva 3.0T X-series MRI  
PHILIPS社のホームページより

# 核磁気共鳴現象の発見

## 1952 Nobel Prize in Physics

"for their development of new methods for nuclear magnetic precision measurements and discoveries in connection therewith"

**Felix Bloch**, Stanford  
(1905 – 1983)

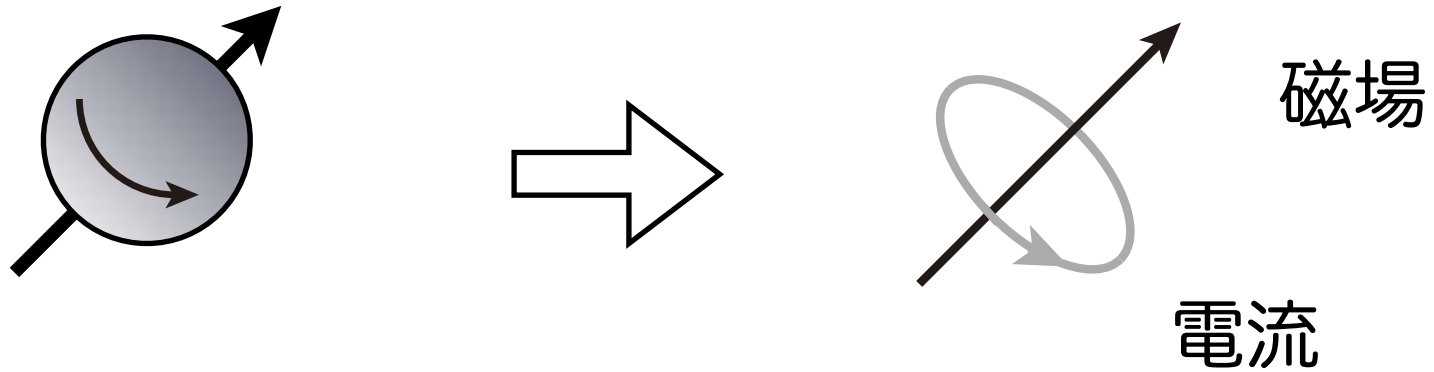


**Edward Mills Purcell**, Harvard  
(1912 – 1997)



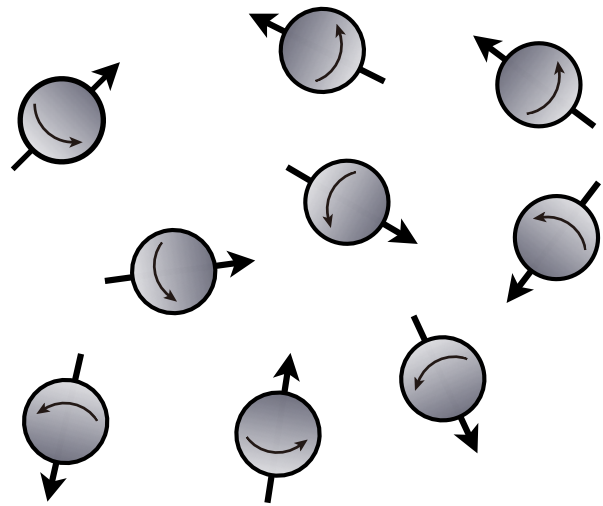
# 核磁気共鳴現象 超かんたんな説明

水素原子核（プロトン） $^1\text{H}$

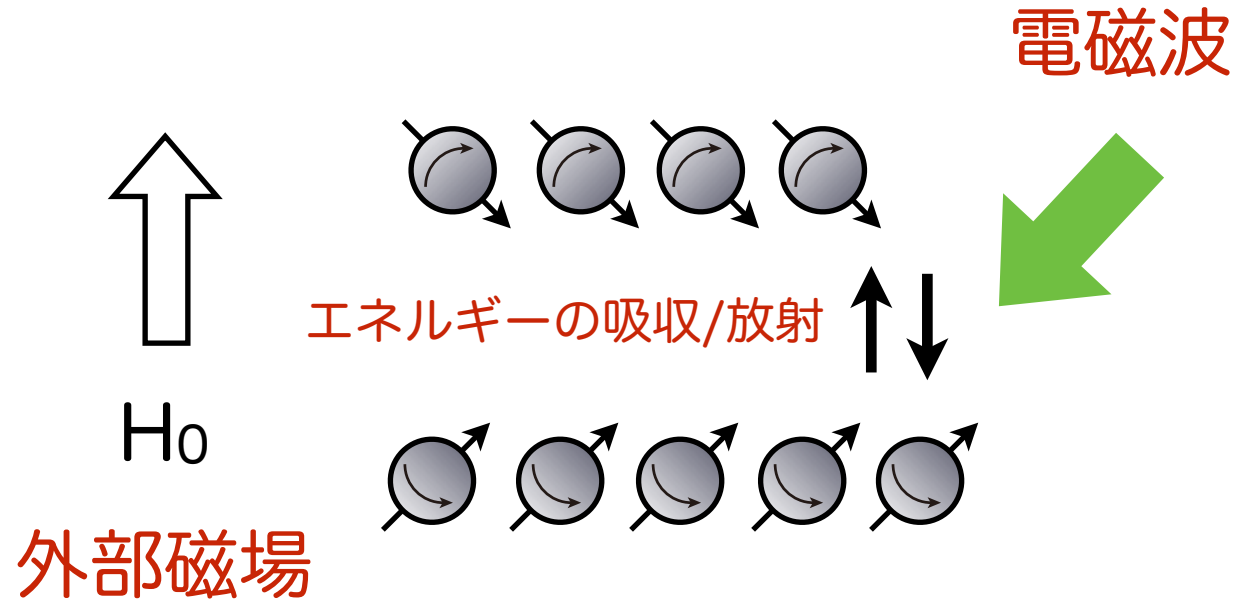


地球の自転に相当するスピン  
正の電荷が移動（回転）  
電流が流れることに相当  
磁場の発生

# 核磁気共鳴現象 超かんたんな説明



外部磁場  $H_0=0$   
プロトンの向き  
はランダム



平行か反平行の状態  
(エネルギーレベルの分裂)

# 核磁気共鳴イメージングの発明

## 2003 Nobel Prize in Physiology or Medicine

"for their discoveries concerning magnetic resonance imaging"

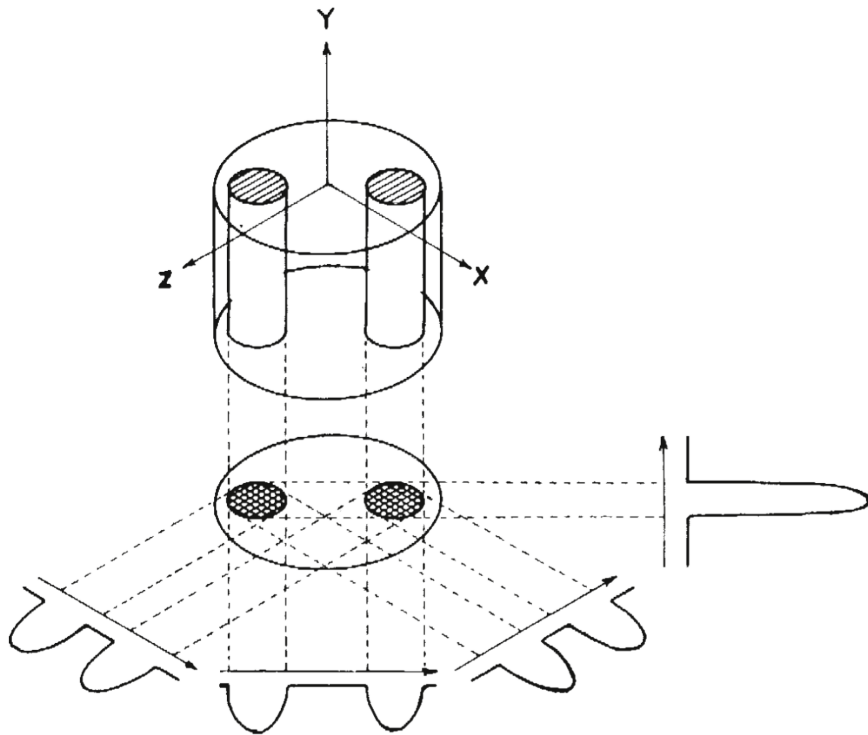
Paul C. Lauterber, USA  
(1929 – 2007)



Sir Peter Mansfield, UK  
(1933 – 2017)



# 最初の核磁気共鳴イメージングの画像



**Fig. 1** Relationship between a three-dimensional object, its two-dimensional projection along the Y-axis, and four one-dimensional projections at 45° intervals in the XZ-plane. The arrows indicate the gradient directions.



**Fig. 2** Proton nuclear magnetic resonance zeugmatogram of the object described in the text, using four relative orientations of object and gradients as diagrammed in Fig. 1.

P. C. Lauterber, Nature (1973)



# 解剖学的画像の例 (その2)

## X線CT (X線の吸収を見る)

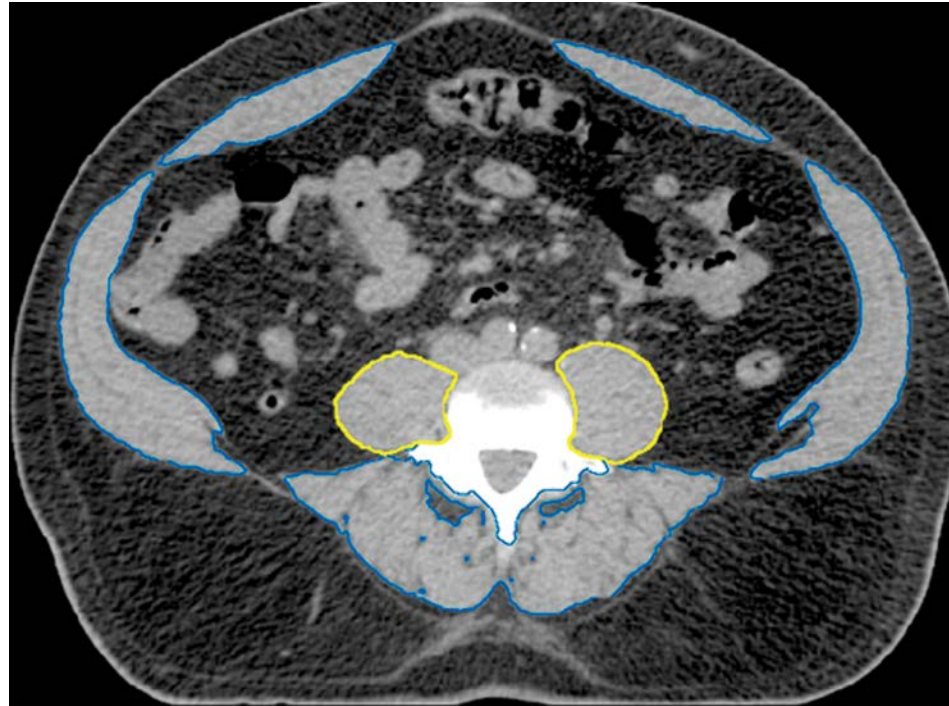


Figure 1a: Axial CT images obtained in a 59-year-old man. **(a)** The bilateral psoas muscles (yellow) and total muscle area (blue and yellow) are delineated. **(b)** The vertebral body trabecular bone (green) is delineated.

Radiology,  
<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2016160626>

Published in: Andrew M. McDonald; Thomas A. Swain; David L. Mayhew; Rex A. Cardan; Christopher B. Baker; David M. Harris; Eddy S. Yang; John B. Fiveash;  
*Radiology* **2017**, 282, 475-483.  
DOI: 10.1148/radiol.2016160626  
2016 by the Radiological Society of North America, Inc.

One PowerPoint slide of each figure may be downloaded and used for educational, non-promotional purposes by an author for slide presentations only. The RSNA citation line must appear in at least 10-point type on all figures in all presentations. Pharmaceutical and Medical Education companies must request permission to download and use slides, and authors and/or publishing companies using the slides for new article creations for books or journals must apply for permission. For permission requests, please contact the publisher at [permissions@rsna.org](mailto:permissions@rsna.org)

# X線CT装置の例

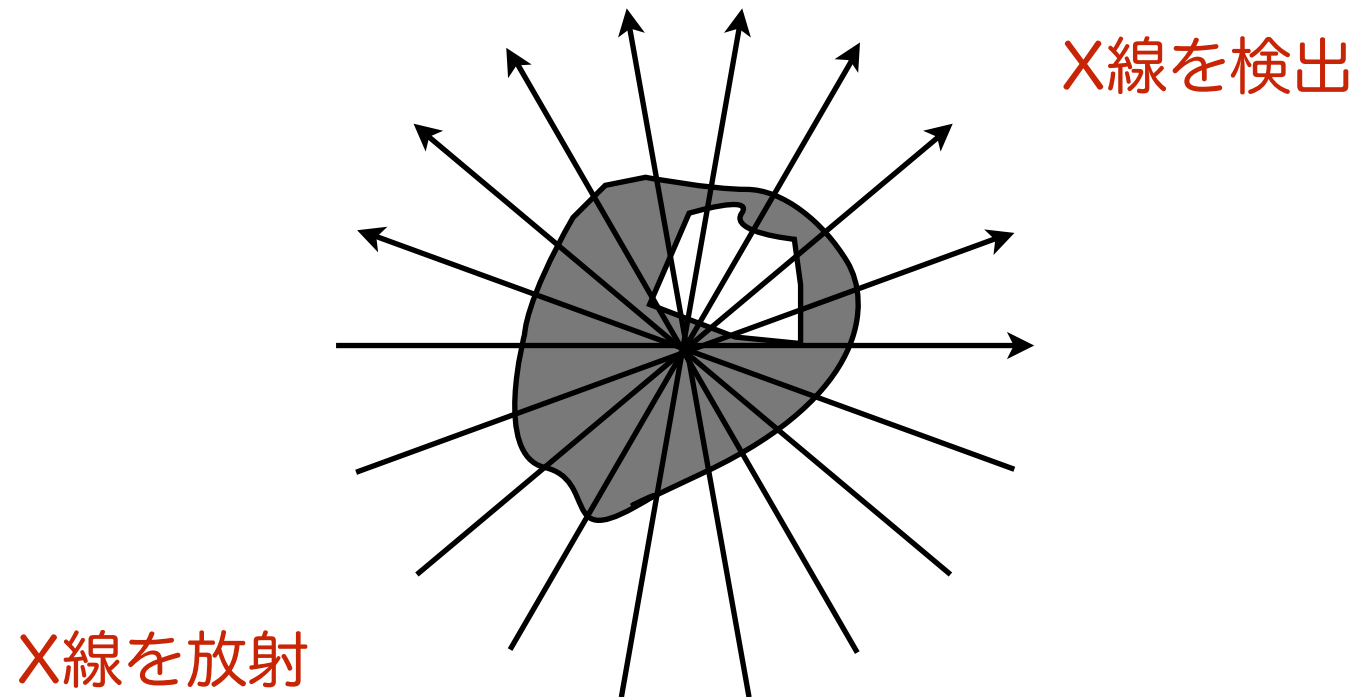
(キヤノンメディカルシステムズのホームページより借用)



<http://www.toshiba-medical.co.jp/tmd/products/ct/asteion4/index.html>

# X線CTの原理

- ◆ X線の吸収を計測、二次元空間の吸収の分布を計算 → 人体の断層像



# X線CTの発明

## 1979 Nobel Prize in Physiology or Medicine "for the development of computer assisted tomography"

Allan M. Cormack, USA  
(1924 – 1998)



Godfrey N. Hounsfield, UK  
(1919 – 2004)

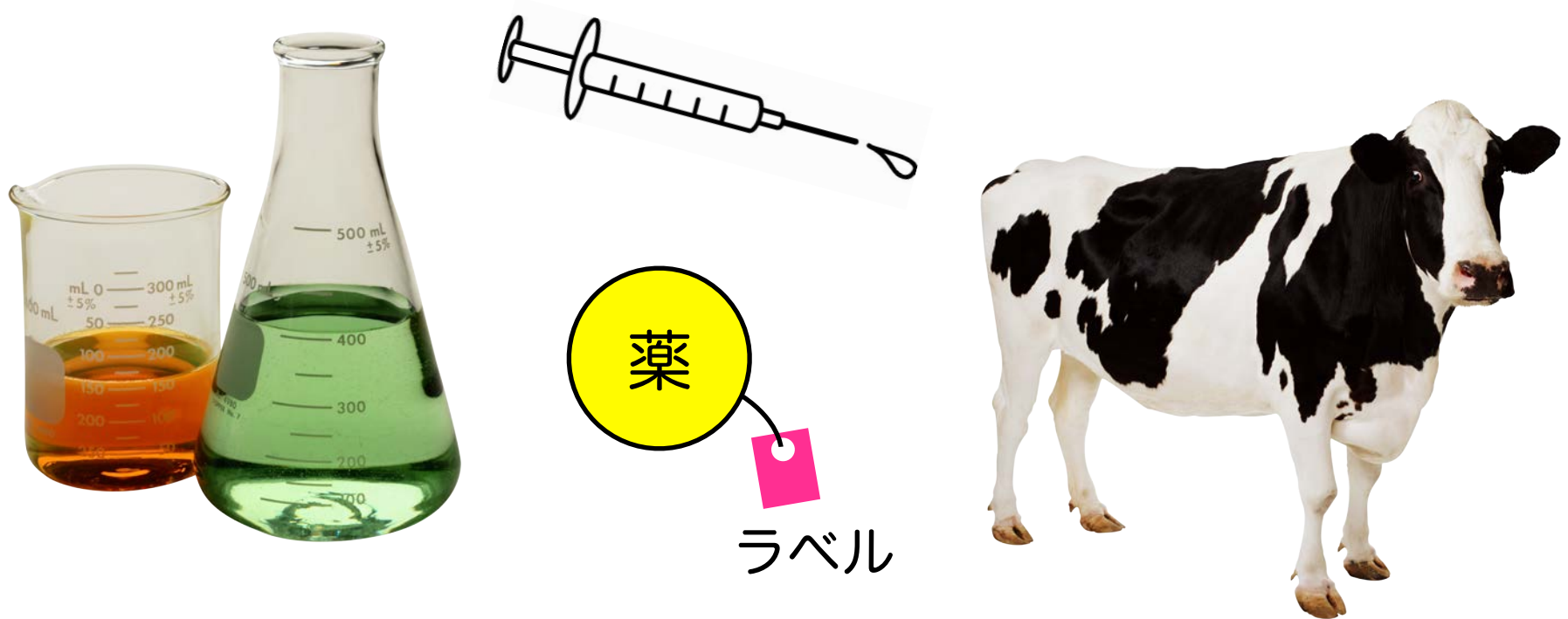


## (2) 分子イメージングとは何か？

### 機能的イメージング

- ◆ ポジトロン断層撮影法(PET)
- ◆ 機能的MRI (Blood-oxygen-level dependent: BOLD-MRI)
- ◆ MR弾性率イメージング
- ◆ 酸素分圧 ( $pO_2$ )
- ◆ pH

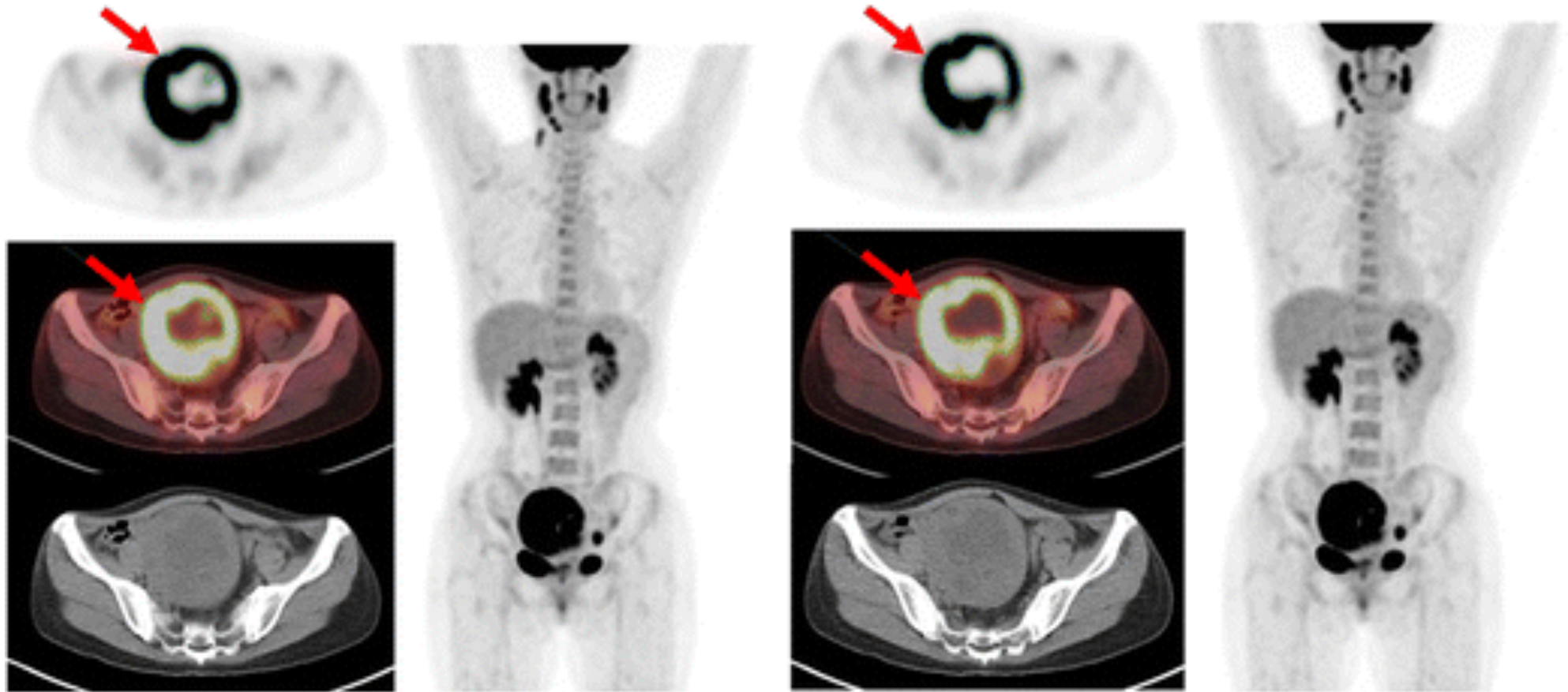
# 分子メーキングの考え方



薬に目印をつけて、体の中でどこに行くかを見ます  
目印をラベルと呼びます

# がん腫瘍に集まる薬を見る

放射線を見ている

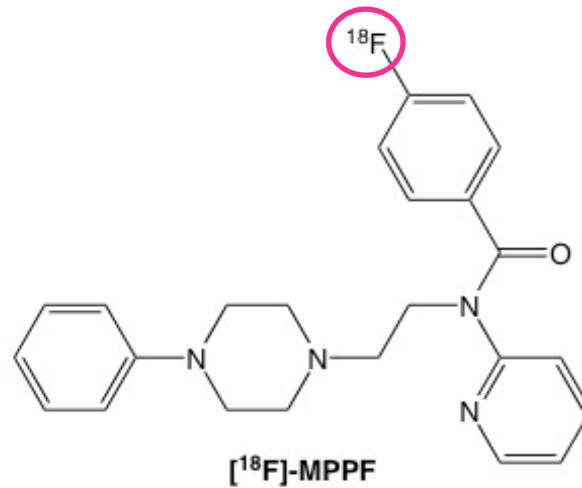
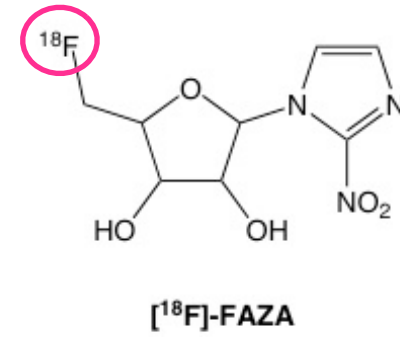
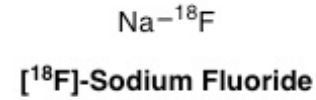
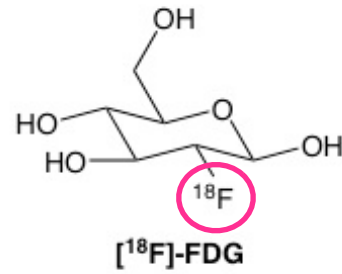
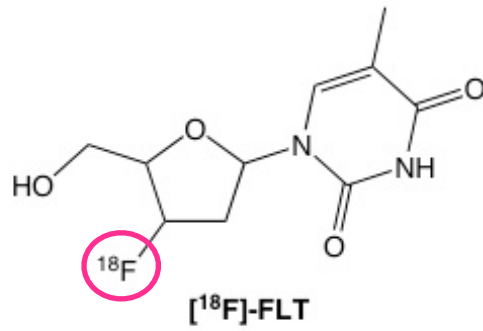


SUV threshold = 2.5

SUV threshold = 3.0

# PETの標的分子

放射性的のフッ素 $^{18}\text{F}$



sitemaker.umich.eduより



# がん細胞はグルコースをいっぱい取込む

FDG-PET

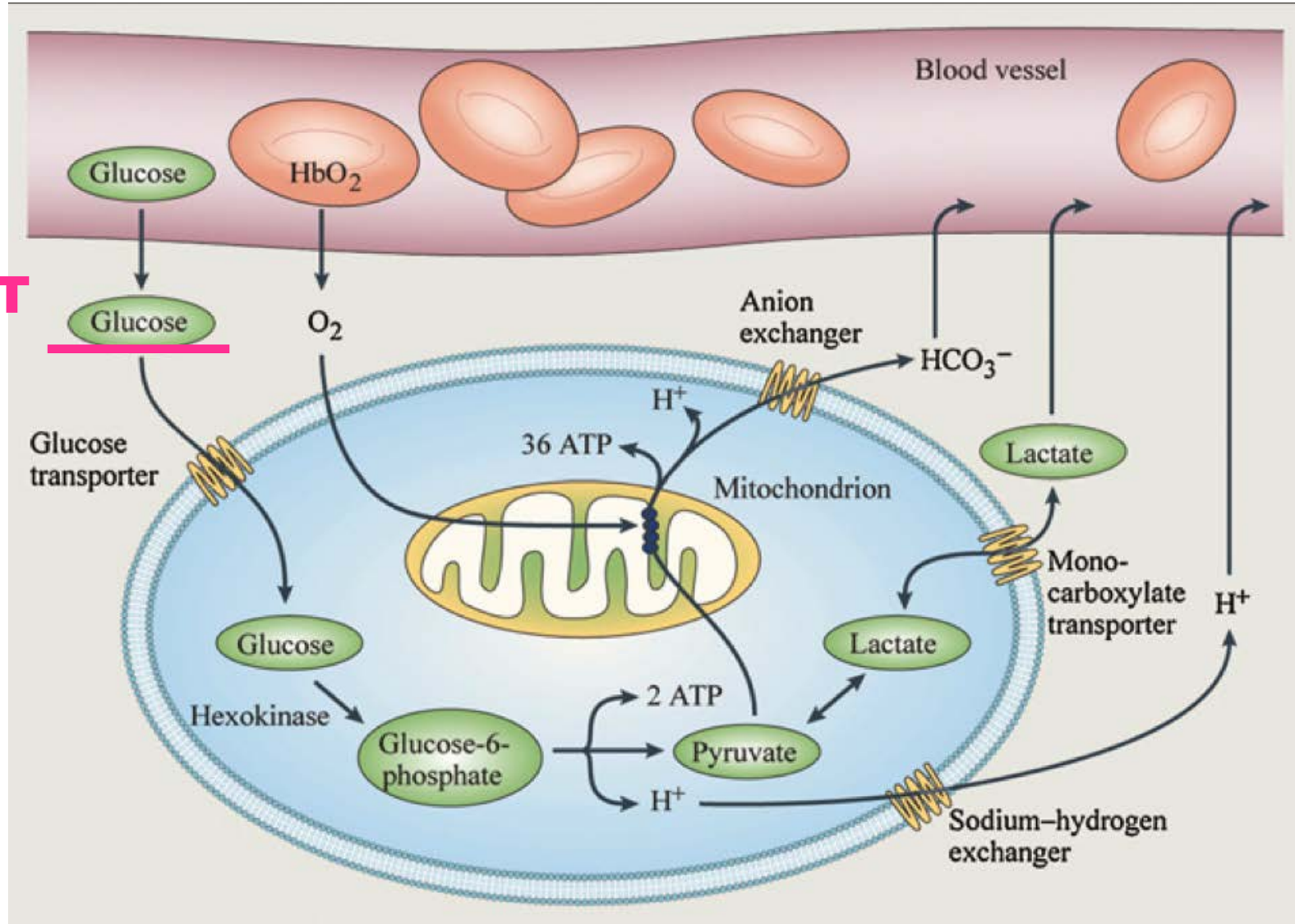
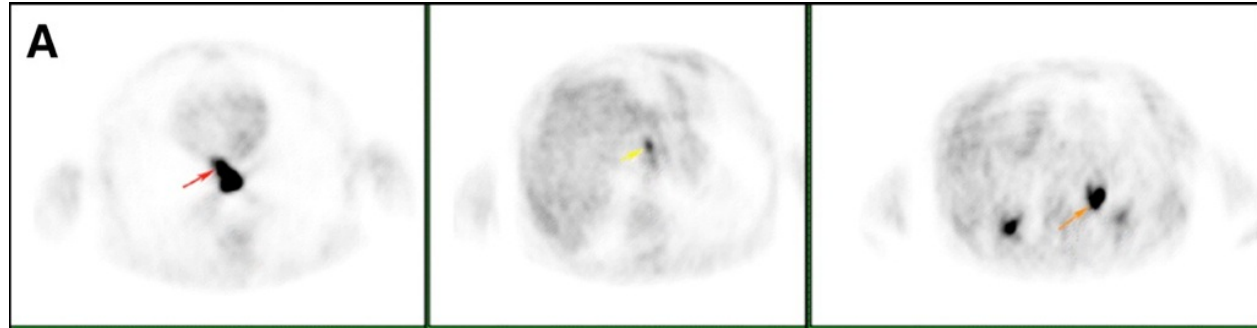


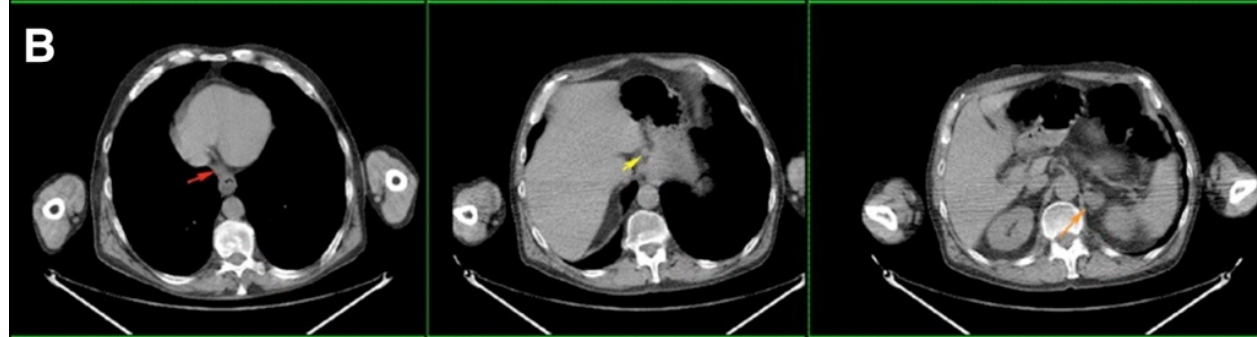
Figure 1 in Zhan *et al.*, *J Nucl Med* **2010**, 51, 1167

# PET/CTの組合せ

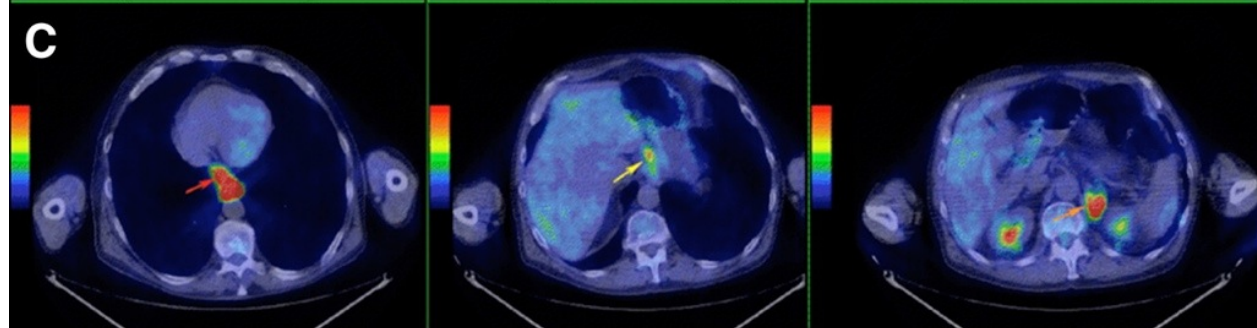
$^{18}\text{F}$ -FDG PET



X-ray CT



Coregistered PET/CT



# 細胞内の異なる部分をカラーで表示

📌 蛍光を見ている



# 脳の機能を可視化する機能的MRI

Science 13 June 2003:  
Vol. 300. no. 5626, pp. 1755 – 1758  
DOI: 10.1126/science.1082976

[Prev](#) | [Table of Contents](#) | [Next](#)

## REPORTS

### The Neural Basis of Economic Decision-Making in the Ultimatum Game

Alan G. Sanfey,<sup>1,3\*</sup> James K. Rilling,<sup>1\*</sup> Jessica A. Aronson,<sup>2</sup> Leigh E. Nystrom,<sup>1,2</sup> Jonathan D. Cohen<sup>1,2,4</sup>

The nascent field of neuroeconomics seeks to ground economic decisionmaking in the biological substrate of the brain. We used functional magnetic resonance imaging of Ultimatum Game players to investigate neural substrates of cognitive and emotional processes involved in economic decision-making. In this game, two players split a sum of money; one player proposes a division and the other can accept or reject this. We scanned players as they responded to fair and unfair proposals. Unfair offers elicited activity in brain areas related to both emotion (anterior insula) and cognition (dorsolateral prefrontal cortex). Further, significantly heightened activity in anterior insula for rejected unfair offers suggests an important role for emotions in decision-making.

<sup>1</sup> Center for the Study of Brain, Mind and Behavior, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA.

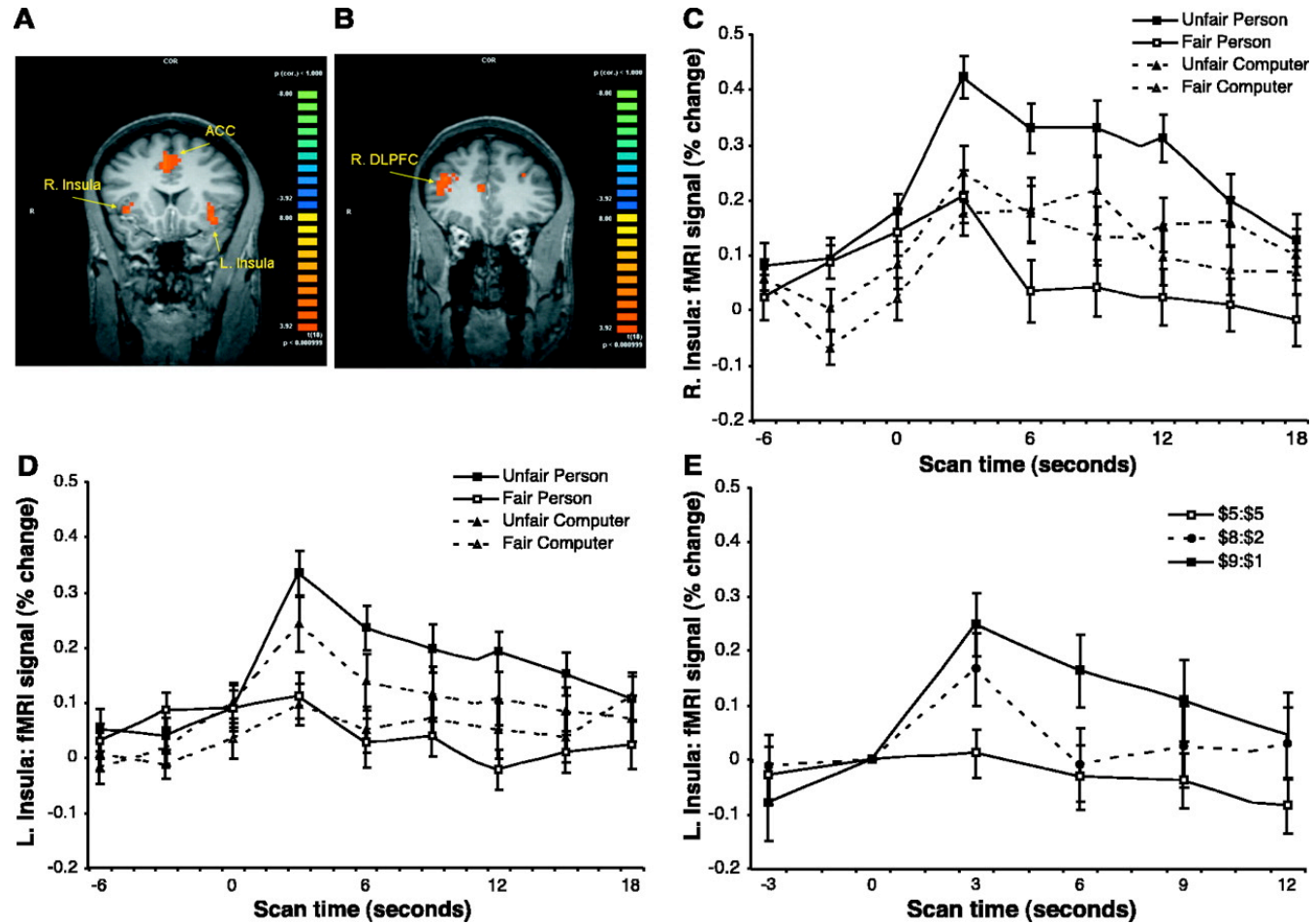
<sup>2</sup> Department of Psychology, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA.

<sup>3</sup> Center for Health and Well-Being, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA.

<sup>4</sup> Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA.

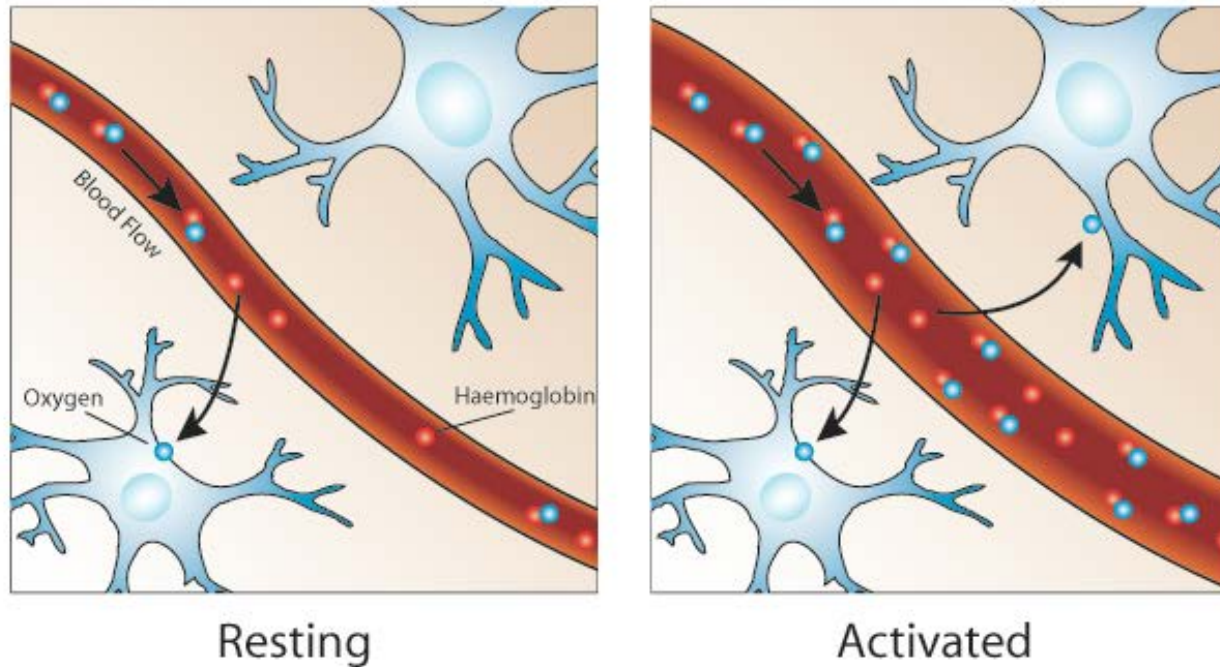
# 脳の機能を可視化する機能的MRI

Fig. 2. Activation related to the presentation of an unfair offer



A. G. Sanfey et al., Science 300, 1755 -1758 (2003)

# BOLD-MRIの原理

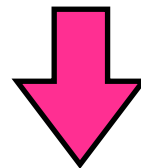


英国オックスフォード大学  
出典：Oxford Centre for Functional MRI of the Brain  
のホームページ  
[http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/fmri/  
introduction-to-fmri/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/fmri/introduction-to-fmri/)

# 機能的MRI

- ➡ 脳の活動の状態を、MRIで観察する
- ➡ どうやって？
- ➡ 血中のヘモグロビンの量によりMRIの信号が変化することを利用

酸素と結合したヘモグロビン（オキシヘモグロビン  
oxyhemoglobin）動脈に多くある



酸素と結合していないヘモグロビン（デオキシヘモグロビン  
deoxyhemoglobin）静脈に多くある

# BOLD-MRIの産みの親



小川 誠二 博士

1990年に米国Bell研究所において、BOLD-MRIの画像強調のメカニズムを発見し、後のfMRIの基礎を作った。

2003年 日本国際賞、ガードナー国際賞

1996年 米国物理学会 生物物理学賞

1995年 国際磁気共鳴医学会ゴールドメダル 他多数受賞



# **(3) 電子で見るがんのイメージング**

## **(研究紹介)**

# 細胞外pHの測定

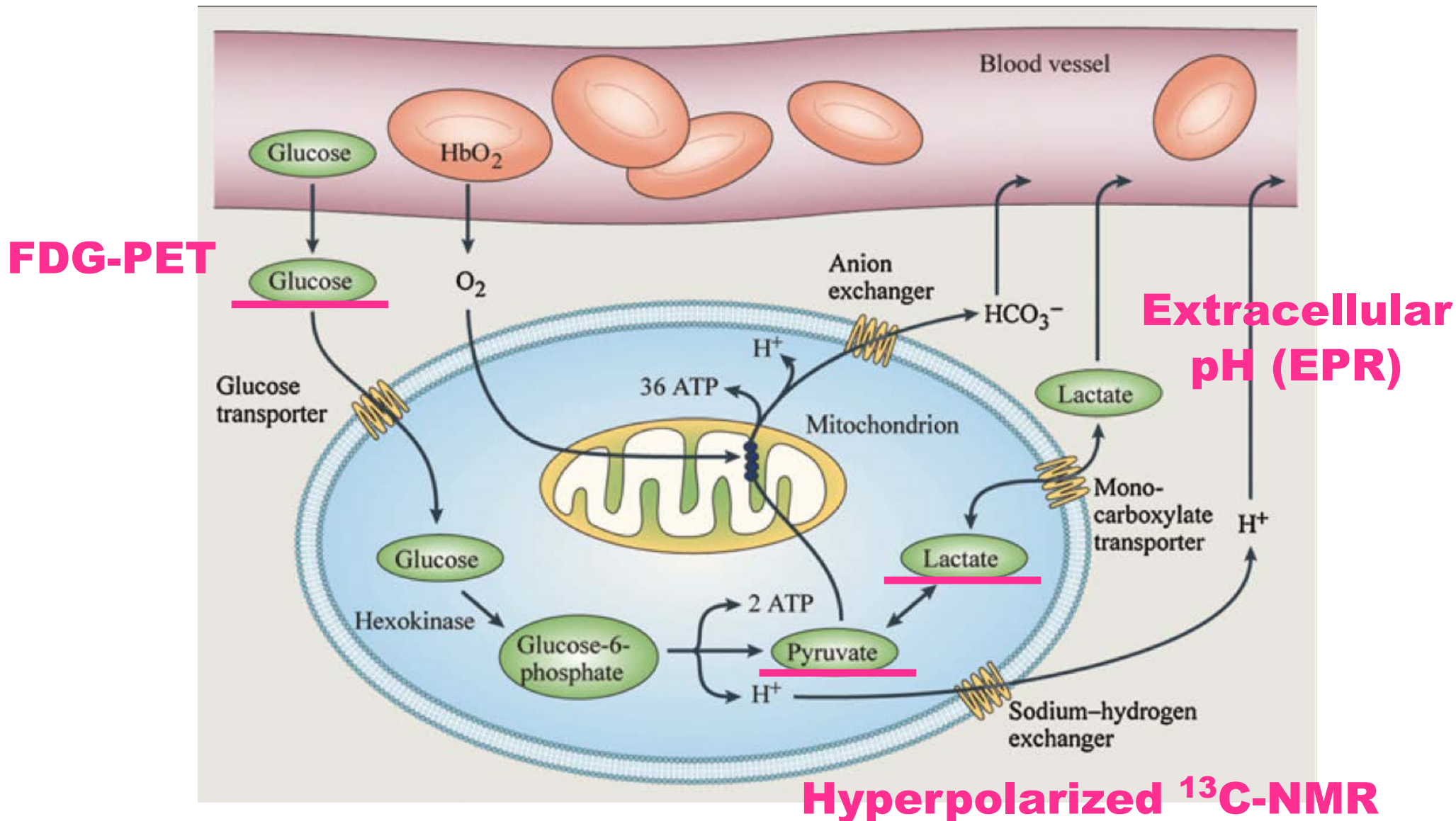
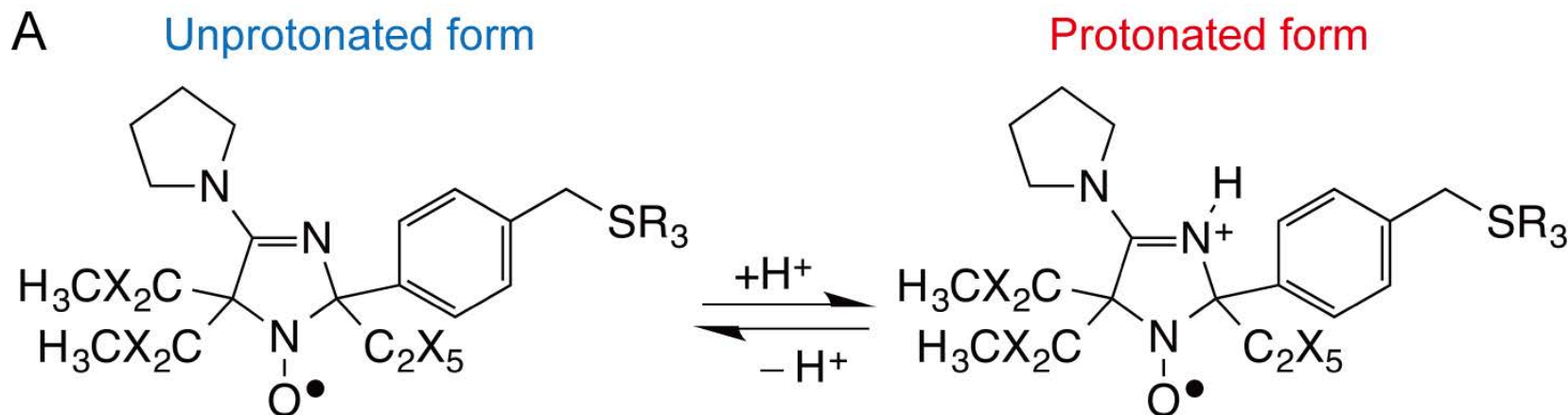
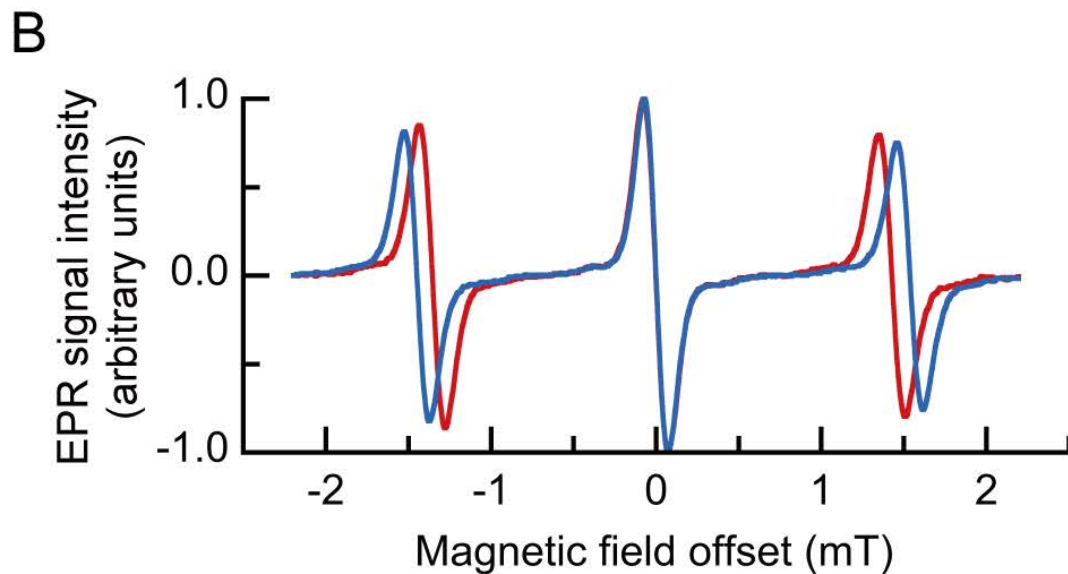
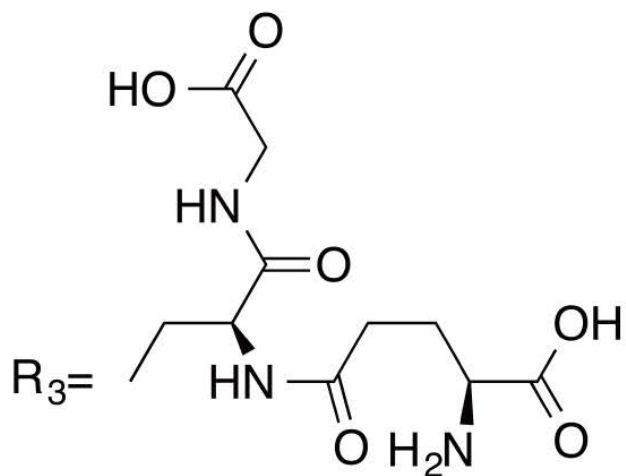


Figure 1 in Zhan *et al.*, *J Nucl Med* **2010**, *51*, 1167

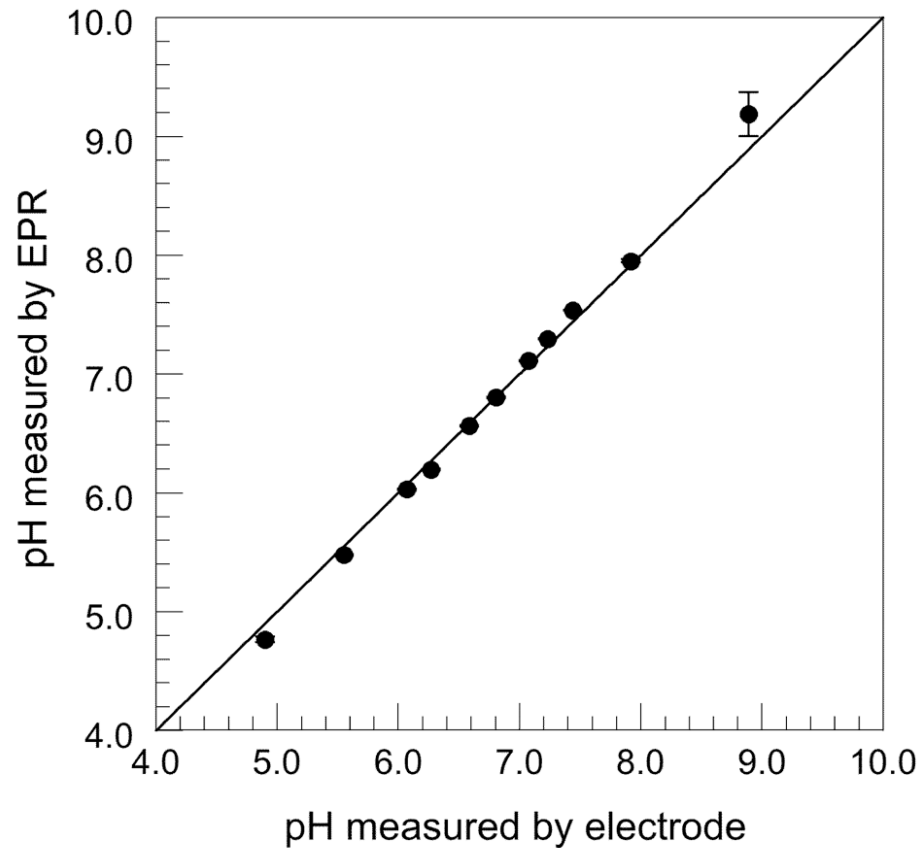
# 細胞外pHを検出する分子プローブ



$R_1$  (X=H),  $R_2$  (X=D)



# どれくらいの精度でpHを測定できる？



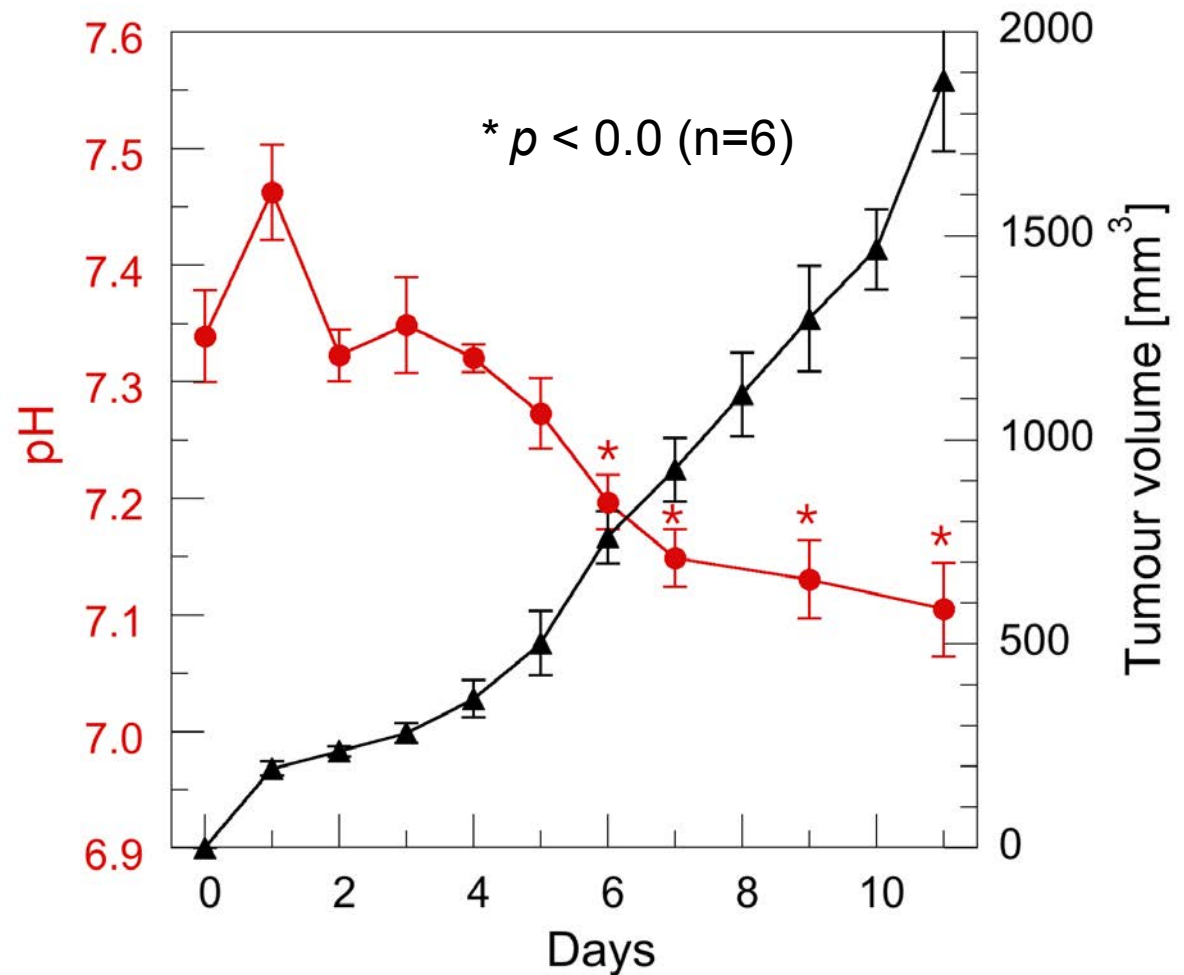
J. Goodwin *et al.*, *NMR Biomed* **2014**, 27, 453

From the website of Thermo Fisher Scientific Inc.

# がん腫瘍で細胞外pHは低下する

C3H HeJ, male, 6 weeks old

Squamous carcinoma cells (SCC VII) injection directly into  
the right hind leg (Day 0)



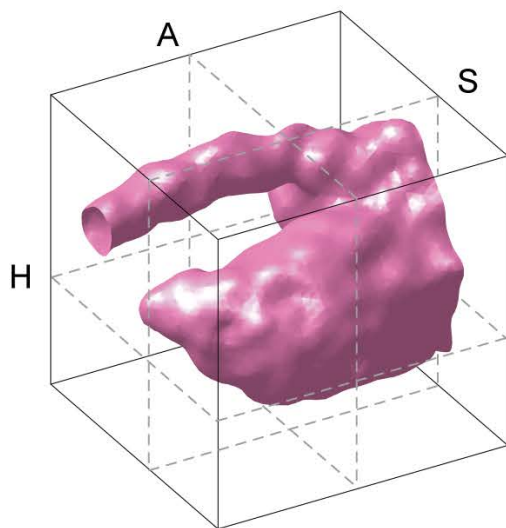
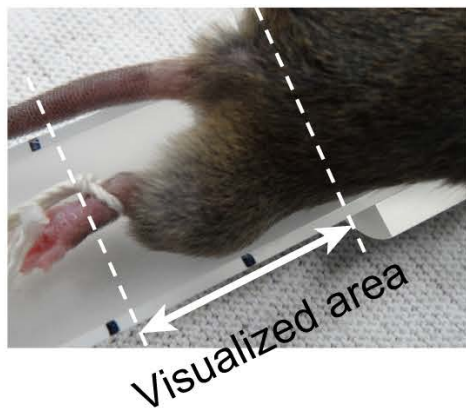
J. Goodwin *et al.*, NMR Biomed  
2014, 27, 453

# 750MHz電子スピン共鳴イメージング装置



# がん腫瘍の中でのプローブ分子の分布

Day 8 (Data set 826)



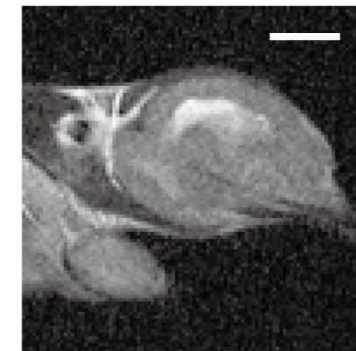
Surface-rendered image  
(20% max intensity)  
FOV 25 x 25 x 25 mm

T2-weighted MR anatomical images

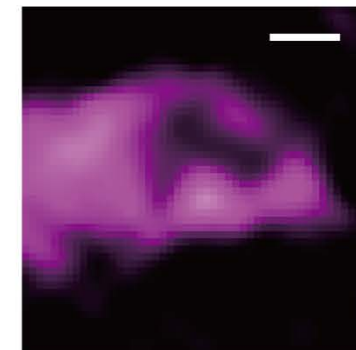
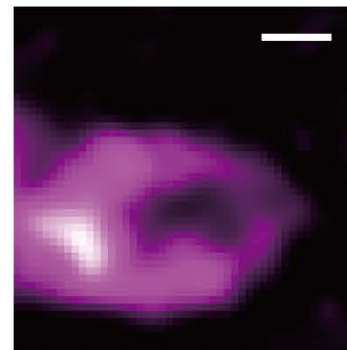
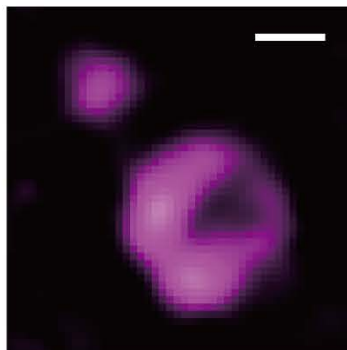
Axial plane (A)

Sagittal plane (S)

Horizontal plane (H)



EPR signal intensity images



0

255

FOV 25 mm

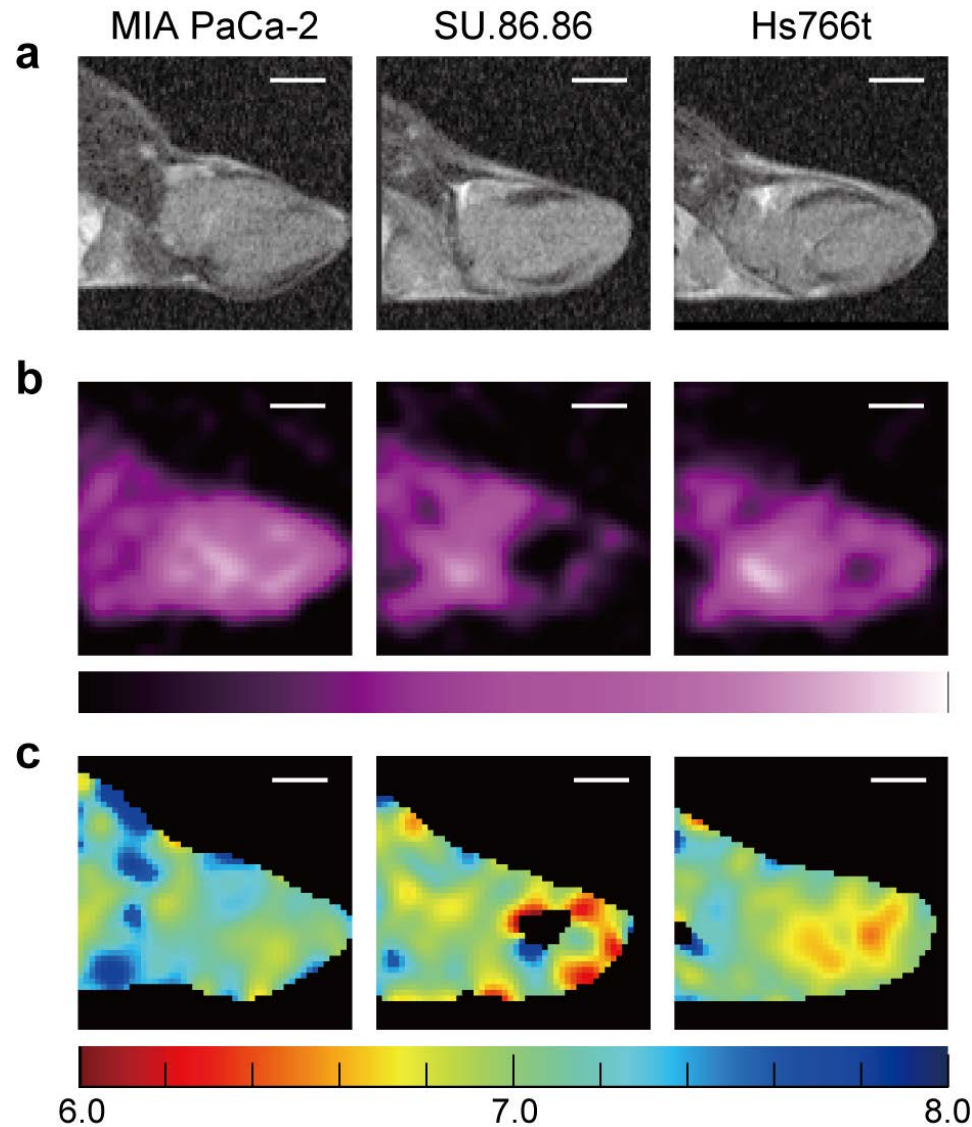
Scale bar 5 mm

Tumor volume 1.1 cm<sup>3</sup>

Image matrix (MRI) 100 x 100

Image matrix (EPR) 48 x 48

# ヒト由来膵臓がん細胞の細胞外pH



FOV 25 mm  
Image matrix 48 x 48  
Scale bar 5 mm

Tumor volumes were  
0.99–1.11 cm<sup>3</sup>.



# 今日のメッセージ

- ◆ 生物・医学のイメージング技術と情報・エレクトロニクス技術は切れない関係
- ◆ イメージング技術の進歩が医学の革新を支える
- ◆ 皆さんが考えている以上に情報・エレクトロニクス技術が必要とされている



*END*