

資料

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)
“ライフサイエンスにおけるイメージング”

Ⅲ. 小動物用 PET 装置の開発

山谷泰賀, 村山秀雄

Reprinted from
RADIOISOTOPES, Vol.55, No.9
September 2006



Japan Radioisotope Association

<http://www.jrias.or.jp/>

資 料



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) “ライフサイエンスにおけるイメージング”

Ⅲ. 小動物用 PET 装置の開発[†]

山谷泰賀, 村山秀雄

独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

Key Words : small animal, PET, depth-of-interaction (DOI)

1. はじめに

複雑な生命機能の統合的理解や、薬物分子動態解明による新たな形の創薬開発の実現を目指して、生体内の細胞や分子の挙動を画像として捉える分子イメージングが注目されている。特に、マウスやラットなどの小動物を対象とした positron emission tomography (PET) イメージングは、陽電子放出核種で標識した化合物の生体内分布及びその時間変化を 3 次元的に画像化できることから、分子イメージング研究を推進する有力な手法として期待されている^{1),2)}。こうした背景から、近年、小動物専用の高性能 PET 装置の開発や要素技術研究が盛んに行われている。本稿では、小動物用 PET 装置の要件を整理し、市販装置の状況及び放射線医学総合研究所 (放医研) における開発について紹介する。

2. 小動物用 PET 装置の要件

小動物 PET では、対象の脳の部位や組織が小さいことから、人間用 PET に比べ高い空間解像度が要求される。具体的には、イメージングに必要な装置固有のボリューム分解能は被験体の体重比で近似できることから、人間とラット間の理想的なボクセル容積比は $70 \text{ kg}/250 \text{ g} = 280$ と見積もられる。画像再構成の条件にもよるが、臨床用 PET 装置の空間解像度を $5 \sim 10 \text{ mm}$ 程度であるとする、小動物用 PET 装置に求められる空間解像度は $0.8 \sim 1.5 \text{ mm}$ となる。

一方、PET の計測は、生体内に投与した陽電子放出核種に起因して発生する消滅 γ 線を、同時計数の原理で計測するフォトンカウンティングであるため、PET 画像の精度は、計測した γ 線のカウント数に大きく依存する。そこで、ラット頭部 PET において、ボクセルあたりのカウント数が人間頭部 PET の場合と等しくなるためには、薬剤集積度が等しく計測時間も同程度とした場合、装置感度と放射能濃度の積が $280 \times 0.3 = 84$ 倍になる必要がある³⁾。ここで、0.3 は、人間頭部とラット頭部での物体吸収による γ 線の減弱の違いを表している。しかし、現存する PET 装置で必要な放射能量を投与した場合、小動物が受ける被ばく量は、

[†] Instruments for Radiation Measurement in Life Sciences(5), “Development of Imaging Technology in Life Sciences”.Ⅲ. Development of Small Animal PET Scanners.

Taiga YAMAYA and Hideo MURAYAMA: Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba Pref. 263-8555.

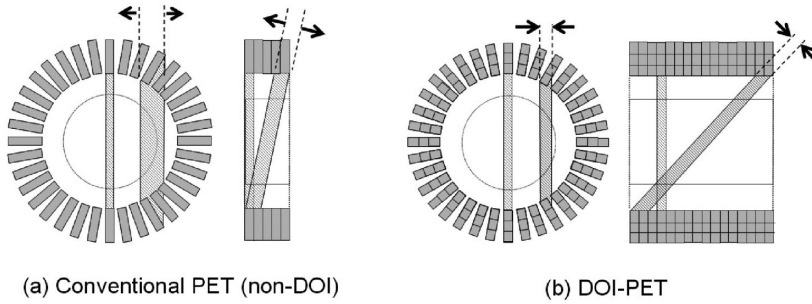


図1 従来のPET装置 (a) と DOI-PET装置 (b) の比較。DOI計測によって、空間解像度の均一性が高まるため、従来装置では困難であった解像度と感度の両立が可能になる

致死量に対して無視できない程度になることが報告されており⁴⁾、特に腫瘍の治療効果判定のように一つの個体の変化を長期間にわたって評価する実験において大きな問題となる。また、被ばく量の問題に加え、レセプター製剤を本来のトレーサとしての挙動について評価するためには、リガンドの占拠率を1%以内に抑える必要がある⁵⁾ことから、体重の少ないラットやマウスに対して、核種の投与量を増やすことは難しい。加えて、小動物の血流速度や代謝速度は人間に比べ速いことが知られており、ダイナミック計測の場合より短い時間フレームを用いる必要がある。よって、小動物PETイメージングを実現するためには、高い空間解像度に加え、非常に高い装置感度が求められている^{4),5)}。

3. 小動物用PET装置の現状

現在、小動物用PET装置を開発している大学や研究機関、企業は20を超え、そのうちの約10機種が市販に至っている。

PET装置の空間解像度は、ポジトロンレンジや角度揺動、結晶ブロック内散乱などの影響も受けるが、結晶サイズによる制限が大きい。¹⁸F薬剤を直径8cmの検出器リングで計測する計算機シミュレーションによると、究極的には、0.25mm角の結晶を用いれば0.5mmの空間解像度が得られるようである⁶⁾。これまでに、浜松ホトニクス社開発のSHR-7700⁷⁾、UCLA開発のMicroPETプロトタイプ⁸⁾、イタ

リアFerrara大開発・イタリアISE社販売のYAP-(S)PET⁹⁾、Pennsylvania大開発・Philips社販売のMosaic¹⁰⁾、カナダSherbrooke大開発・カナダAdvanced Molecular Imaging社販売のLabPET¹¹⁾などが開発されている。MicroPETプロトタイプは、Siemens社よりmicroPET P4¹²⁾、microPET R4¹³⁾、microPET Focus220¹⁴⁾、microPET Focus120¹⁵⁾として販売されている。これらの装置では、結晶断面サイズを2mm程度(microPET Focusシリーズは1.5mm)にまで小さくすることによって空間解像度を高めているが、装置感度や視野周辺部の空間解像度は十分とは言えない。これは、PETで計測する γ 線が高いエネルギー(511keV)を持つため、検出効率を高めようと検出素子を厚くすると、斜め入射の γ 線に対する検出位置精度が劣化してしまうというPETの本質的な性質による(図1(a))。

この問題を解決するために、検出器深さ方向の γ 線相互作用位置(depth-of-interaction, DOI)を計測する方式が注目されている。DOI計測によって、検出素子を厚くし、体軸方向視野角を広げても、検出器応答の広がり抑制を抑制できることから、感度と空間解像度を共に高めることができる(図1(b))。これまでに、欧米のグループによって、シンチレーション光の減衰時間が異なる2種類の結晶素子を波形弁別する2層のDOI検出器が実用化され、人間頭用装置HRRT¹⁶⁾が試作された。また、波形弁別方式

表1 一部の市販装置のスペック

	microPET P4	microPET R4	microPET Focus 220	microPET Focus 120	eXplore Vista (DR)	ClearPET	jPET-RD		
特徴	光ファイバー結合				2層 DOI		4層 DOI		
開発/販売	UCLA/Siemens				NIH/Geヘルスケア	CCC/raytest	放医研		
検出器	シンチレータ種類	LSO	LSO	LSO	LSO	LYSO +LuYAP	LYSO		
	シンチレータサイズ [mm ³]	2.2x2.2x10	2.2x2.2x10	1.5x1.5x10	1.5x1.5x10	1.45x1.45x(7.0+8.0)	2.0x2.0x(10.0x2層)	1.4x1.4x(4.5x4層)	
装置	受光素子	PS-PMT *	PS-PMT *	PS-PMT *	PS-PMT *	PS-PMT *	PS-PMT *		
	結晶総数	10,752	6,144	24,192	13,824	12,168	10,240	24,576	
	結晶総体積[l]	0.52	0.27	0.54	0.31	0.19	0.41	0.21	
	受光素子数	168	96	168	96	36	80	12	
	リング直径[cm]	26.1	14.8	25.8	14.7	11.8	14.0 / 26.0	8.8	
	断面視野直径[cm]	19.0	10.0	19.0	10.0	6.7	12.5 / 24.5	8.8	
	体軸視野[cm]	7.8	7.8	7.6	7.6	4.7	11.0	10.3	
	幾何学的効率	29%	47%	28%	46%	37%	62% / 39%	76%	
	性能	中心部分解能[mm]	1.8	1.65	1.3	1.3	1.45	1.5	~1.0
		周辺部分解能[mm]	3.2	4.6	2.53	3.5	2.2	3.8	~1.4
(@中心距離)		(@50mm)	(@50mm)	(@40mm)	(@40mm)	(@19mm)	(@50mm)	(@40mm)	
中心絶対感度[%]		1.4	2.4	2.1	4.6	4.0	4.0	14.7	
(エネルギーウィンドウ[keV])	(350-650)	(350-650)	(350-650)	(350-650)	(250-700)	(不明)	(400-600)		
文献	12)	13)	14)	15), カタログ	カタログ	カタログ	23), 30)		

* PS-PMT は位置弁別型光電子増倍管(position sensitive photomultiplier tube)の略称

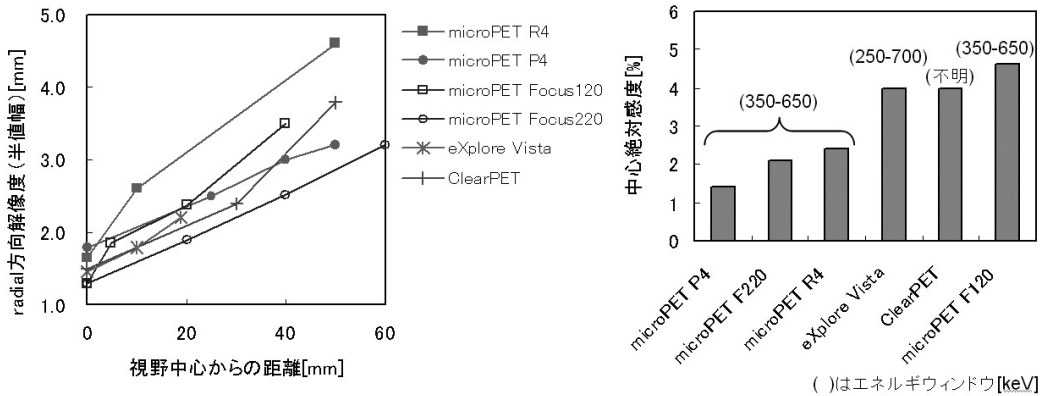


図2 文献などから得た市販小動物用 PET 装置の空間解像度比較 (左) と装置感度比較 (右)

の2層 DOI 検出器は小動物用装置にも応用され, NIH 開発・GE ヘルスケアバイオサイエンス社販売の eXplore Vista¹⁷⁾, Crystal Clear Collaboration 開発・ドイツ raytest 社販売の ClearPET¹⁸⁾が開発されている。浜松ホトニクス社では, 独自方式の2層 DOI 検出器を搭載した小動物用装置 SHR-41000 の開発が進められている¹⁹⁾。

microPET シリーズ, eXplore Vista, ClearPET について, 文献から得たスペックを表1に示す。特に, radial 方向空間解像度(半値幅)及び中心絶対感度の比較を図2に示す。これらの値は, それぞれの装置性能評価の文献などから引用したものであるため, 実験条件は必ずしも一致しないので注意が必要であるが, 装置性能の大まかな傾向をつかむことができる。これ

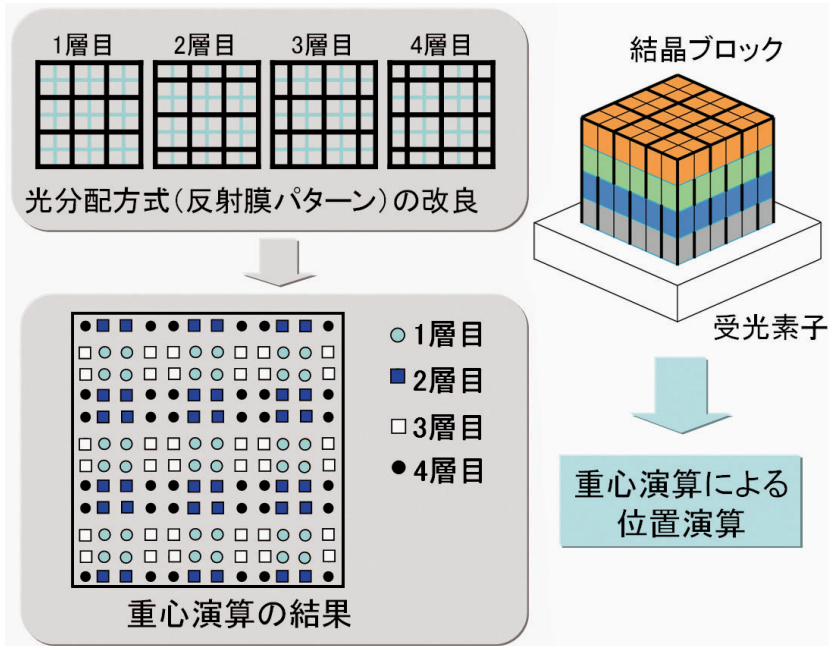


図3 光分配方式に集約した小動物用4層 DOI-PET 検出器の原理

らの比較の中で、最も空間解像度に優れる microPET Focus220 は装置感度が低く、最も装置感度が高い microPET Focus120 は空間解像度性能に劣り、解像度と感度の両立が難しいことがわかる。特に microPET シリーズにおいて、大口径同士の P4 と Focus220、又は小口径同士の R4 と Focus120 を比較すると、結晶断面サイズの小型化による空間解像度の向上が見て取れる。また、検出器ブロックは同じだがリングサイズの異なる R4 と P4、あるいは Focus120 と Focus220 を比較すると、リングサイズが小さくなるほど装置感度が高まる一方で、視野中心から周辺に向かう空間解像度の劣化が大きいことがわかる。これは、結晶の厚みが一定の場合 (microPET シリーズは全て 10 mm)、リングサイズが小さくなるほど、図 1(a) にて示した結晶厚みによる空間解像度劣化の影響を強く受けるためである。

一方、2層 DOI 検出器を搭載する eXplore Vista と ClearPET では、個々の結晶厚みを半分にして空間解像度の均一性を高める代わりに、

結晶全体の厚みを 2 倍程度 (eXplore Vista は 15 mm, ClearPET は 20 mm) にして装置感度を高める設計になっているため、空間解像度は DOI 計測をしない microPET シリーズと同程度である。2層 DOI 計測では、空間解像度と感度のバランスを十分に高めることはできず、DOI 層のさらなる多層化が望まれる。

4. 放医研の開発

4.1 4層 DOI 検出器の開発

放医研を中心にして、空間解像度と装置感度の両立を目指した新たな小動物用 PET 装置 “jPET-RD” (for Rodents with DOI detectors) の実現を目指している。これまでに、頭部用試作機 “jPET-D4”²⁰⁾ に搭載した 4層 DOI 検出器を改良し、同じ受光素子で 1/5 体積の小型結晶を弁別する小動物用 4層 DOI 検出器の試作に成功した²¹⁾。具体的には、jPET-D4 では波形弁別方式と光分配方式²²⁾を合わせて 4層 DOI 情報を得るのに対して、小動物用 4層 DOI 検出器では、結晶素子間の反射材の入れ方を工夫す

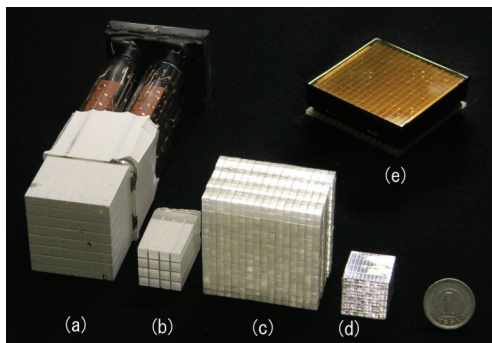


図4 小動物用4層DOI-PET検出器と従来の検出器の比較。(a)(b)Siemens社製臨床装置HR+の検出器モジュールと結晶ブロックの一部、(c)頭部用試作機jPET-D4に搭載されている4層DOI結晶ブロック、(d)試作した小動物用4層DOI結晶ブロック、(e)jPET-D4及び小動物用検出器で用いる光電子増倍管H9500

ることによって、光分配方式のみで4層DOI弁別を実現した(図3)。波形弁別方式では、結晶種類の組み合わせが限定されていたが、新方式では結晶の種類を問わない点の特徴である。そして、1.4 mm×1.4 mm×4.5 mmの結晶を32×32×4層に配置した結晶ブロックと256 chフラットパネル位置弁別型光電子増倍管(浜松ホトニクス社製H9500)²³⁾を用いた大面積の小動物PET用DOI検出器を提案し、Lutetium Yttrium Orthosilicate (LYSO)結晶を16×16×4層に配置した検出器ブロックを試作した(図4)。

4・2 小動物用4層DOI-PET装置“jPET-RD”の設計案

従来のPET装置では、検出素子の厚みによって視野領域端部に生じる空間解像度の低下を抑制するために、検出器リング径を視野領域に対して大きく設定する必要があったが、DOI-PET装置では、各検出素子対が持つ感度分布関数の均一性が高まることから、従来の制限を越えた自由な装置設計が可能となる。そこでjPET-RDでは、結晶素子を小型化することによって空間解像度を高め、結晶素子を多層に配

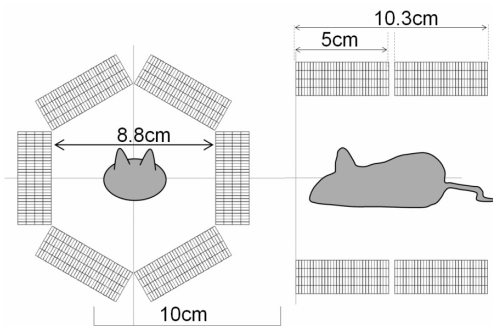


図5 jPET-RDの設計案

置すると共に、検出器リング径を小さくし体軸方向に長くすることで、体軸方向の視野角を拡大し装置感度の向上を図る。jPET-RDの基本設計案は、図5に示すように、1.4 mm×1.4 mm×4.5 mmの結晶素子を32×32×4層に並べた検出器ブロックを6個×2リングに配置した構成となっている。

表1に、jPET-RDの仕様を示す。また、検出器の配置を、microPET Focus120、及び2層DOI-PET装置であるClearPETとeXplore Vistaと比較して図6に示す。まず、結晶素子サイズをみると、jPET-RDでは1.4 mm角及び4.5 mm厚の小型結晶素子を採用するため、空間解像度及びその一様性の向上が期待できる一方、4層全体で18 mmの素子厚を確保することによって、 γ 線検出効率を高めている。更にjPET-RDは、リング径を小さくし体軸方向長さを長くすることによって、76%の幾何学的効率を実現している。ここで、立体角による幾何学的効率 S は、検出器リング直径 D 、体軸方向長さ L から、 $S = \sin \{ \arctan(L/D) \}$ で計算した。人間用PET装置の幾何学的効率は17%程度であるが、同時計数の検出感度はこの二乗で作用することを考慮すると、幾何学的効率から推定されるjPET-RDの装置感度は、人間用PET装置の $0.76^2/0.17^2 \approx 20$ 倍となる。また、光電子増倍管は、構造上、有効感度エリアに制限があるため、ClearPETのように従来の小型の位置弁別型光電子増倍管を用いた

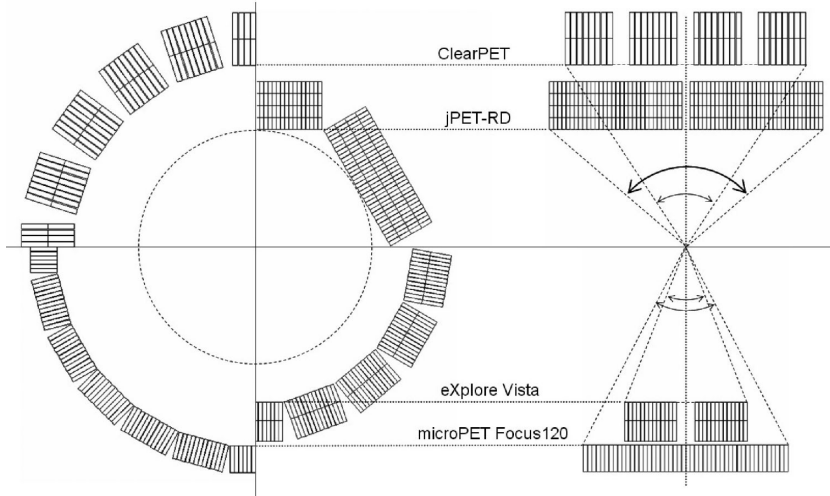


図6 提案装置 jPET-RD と市販装置の結晶配置の比較

場合、結晶素子の配置密度を表すパッキングフラクションの低下は避けられない。一方、microPET シリーズでは、結晶素子と位置弁別型光電子増倍管の間を光ファイバで結合することによってパッキングフラクションを高める工夫をしているが、光ファイバ部の光量ロスによる性能低下が指摘されている。これに対し jPET-RD では、新型の大面积の位置弁別型光電子増倍管 (H9500) を採用することによって、光ファイバを用いることなく、検出器ブロックの大面积化を実現しパッキングフラクションを高めている。

これまでに、EGS4 を用いたモンテカルロシミュレーションによって、14.7% の中心絶対感度を実現し、雑音等価計数率 (NECR) の最大値は、microPET-R4 が 174 kcps (@77 MBq) であるのに対し、jPET-RD は 704 kcps (@42 MBq) を達成することを示している²⁴⁾。

4.3 jPET-RD の画像再構成と空間解像度性能予測

PET 装置に限らず断層像撮影装置は、被験体の物理量 (X 線 CT であれば X 線の透過率分布、SPECT や PET であれば核種の体内分布) を入力とし観測データを出力とする、一種のシステムであると言える。ここで、被験体の

物理量を f 、観測データを g 、システムを $H\{\}$ とすると、スキャンは $g = H\{f\}$ で表される。システムの性能を決定する要因は、装置、画像再構成の二つに大別でき、前者は f から g を得る順変換、後者は得られた g から f を推定する逆変換に相当する。すなわち、システムの性能を高めるためには、装置だけでなく、画像再構成の精度を向上させることも重要である。ここで画像再構成は、FBP 法や OS-EM 法などいわゆる画像再構成手法を指す狭義の画像再構成ではなく、様々なデータ補正を含め、 g から f を推定する逆問題としての広義の画像再構成を指す。

3D PET の画像再構成手法を大別すると、FORE²⁵⁾ + 2D FBP や 3DRP 法²⁶⁾ など解析的画像再構成手法を用いる方法と、Algebraic Reconstruction Techniques (ART)²⁷⁾ や Maximum Likelihood Expectation Maximization (ML-EM) 法²⁸⁾ など代数的あるいは統計的な画像再構成手法を用いる方法の 2 通りに分けられる。具体的には、前者では、リストモードデータをヒストグラミングしてサイノグラムに変換し、感度・吸収・散乱補正した後、画像再構成手法を適用する。一方、後者では、リストモードデータを一旦サイノグラムに変換してから画像再構成を

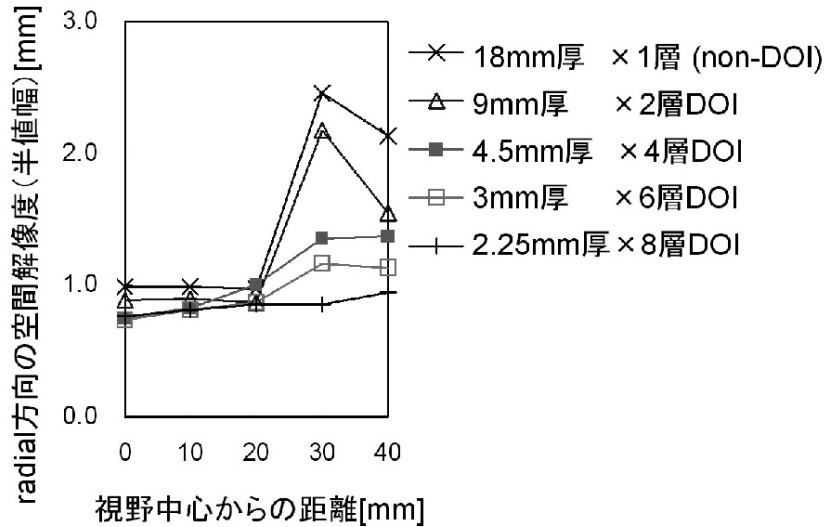


図7 DOI層数を変化させたjPET-RDの空間解像度予測

行う方法と、リストモードデータから直接画像再構成を行う方法が考えられ、どちらも検出素子の幾何学的性質や感度・吸収などの物理特性をシステムマトリクスに含めることができる。前者は、高速計算が可能であるが、観測系がソフトバリエーションを持つ場合再構成像にエラーが生じるのに対し、後者は、検出器応答を正しくモデル化できるためPET画像の画質の向上が可能であるが計算コストは大きい。近年、サブセット化することによって計算コストを削減する手法が開発され、OS-EM法²⁹⁾などが市販装置でも使われている。

画像再構成手法は順変換の逆変換として導出されることから、順変換 $H\{ \}$ を正確に数学的にモデル化することが重要である。今回筆者らは、順変換モデルとして、結晶素子の幾何的配置と結晶素子内の γ 線の貫通を考慮して検出器応答をモデル化し、ML-EM法に組み込んだ³⁰⁾。そして、計算機シミュレーションを行い、jPET-RDの空間解像度性能予測を行った³¹⁾。具体的には、試作に成功した4層DOI(4.5mm厚×4層)検出器に加え、結晶全体の厚みを18mmに固定し、non-DOI(18mm厚×1層)、2層DOI(9mm厚×2層)、6層DOI(3mm厚

×6層)、8層DOI(2.25mm厚×8層)のようにDOI層数を変化させたシミュレーションも行った。視野中心から外側に向かってradial方向の空間解像度(半値幅)が変化する様子を図7に示す。これより、まず、non-DOIや2層DOIの場合、結晶は非常に細長い形状になるため、視野中心から30mm~40mm離れた検出器直前の領域では、 γ 線の入射角度によって検出位置精度が最大10倍程度大きく変化してしまう。そのため、画像上に強いアーティファクトが発生し、空間解像度が不規則に変動している。一方4層DOIの場合、視野中心から20mmの範囲では1mm以下、検出器直前の視野周辺でも1.4mm程度の空間解像度が得られることがわかる。また、DOI層数を6層、8層と増やした場合、空間解像度の均一性は高まり、8層DOIの場合、視野中ではほぼ均一な1mm以下の空間解像度が得られることがわかった。これを受けて筆者らは、8層DOI検出器の開発にも着手している³²⁾。ただし、今回の計算機シミュレーションでは、検出器の位置弁別誤差、ポジトロンレンジ、角度揺動の影響は含まれていないため、注意が必要である。具体的には、検出器リング径の小さいjPET-RDの場合、角

度揺動の影響は小さく、半値幅で 0.2 mm 程度である。また、ポジトロンレンジの影響は核種に依存するが、Levin と Hoffman による 1999 年の報告³³⁾によると、一般的な PET 核種である ^{18}F の場合、半値幅で 0.102 mm、10 分の 1 幅でも 1.03 mm 程度である。

5. まとめ

小動物 PET 装置は、分子イメージングにおける需要に加え、臨床装置とは異なり研究に特化した装置設計が可能であることから、欧米の大学機関等で数年前から盛んに研究開発されてきた経緯がある。そのうち 10 機種ほどが市販されているが、まだ研究段階であり空間解像度と感度を十分に両立できておらず、さらなる技術革新が求められている。放医研では、小動物用の 4 層 DOI 検出器を試作し、14.7% もの高い中心絶対感度を持つ近接撮影型装置 jPET-RD を考案した。そして、正確な観測モデルに基づく統計的画像再構成手法を計算機シミュレーションデータに適用した結果、1.0 mm 以下 (視野中心) ~ 1.4 mm (視野周辺) の高い空間解像度が予測された。

6. 将来展望

提案装置 jPET-RD は、DOI 層数や感度の点で市販装置の性能を上回っているが、最初にコンセプトを提案した 2001 年当時に比べると、研究開発 (競争) が非常に盛んになっている印象を受ける。例えば、昨年の IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference の状況を見ると、受光素子に avalanche photodiode (APD) を用いた多層 DOI 検出器の開発^{34), 35)}、0.5 mm 角結晶の PET 検出器開発³⁶⁾、帽子型小動物用 PET 装置“RatCAP”³⁷⁾、蛍光同時 PET イメージングを目指す“O-PET”³⁸⁾や“PET-MOT”³⁹⁾など、小動物用の高性能 PET 装置や新しい要素技術の研究開発が多く発表されていた。早急に提案装置を実用化できるよう努めたい。

謝 辞

小動物用 PET 装置“jPET-RD”研究開発の一部は、平成 17 年度放医研理事長調整費 (創成的研究)、平成 17 年度科学研究費補助金若手研究 B 及び平成 16 年度島津科学技術振興財団の助成を受け、放医研の物理研究者・生物研究者・医学研究者及び千葉大、東工大、北里大、島津製作所、浜松ホトニクスとの協力のもと進めている。厚くお礼申し上げる。

文 献

- 1) Cherry, S. R. and Gambhir, S. S., Impact of noninvasive technology on animal research, *Inst. Lab. Animal. Res. J.*, **42**, 219-232 (2001)
- 2) Cherry, S. R., In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics, *Phys. Med. Biol.*, **49**, R13-R48 (2004)
- 3) Jagoda, E. M., Vaquero, J. J., Seidel, J., Green, M. V. and Eckelman, W. C., Experiment assessment of mass effects in the rat: implications for small animal PET imaging, *Nucl. Med. Biol.*, **31**, 771-779 (2004)
- 4) Funk, T., Sun, M. and Hasegawa, B. H., Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET, *Med. Phys.*, **31**, 2680-2687 (2004)
- 5) Hume, S. P. and Myers, R., Dedicated small animal scanners: a new tool for drug development?, *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 1497-1511 (2002)
- 6) Stickel, J. R. and Cherry, S. R., High-resolution PET detector design: modeling components of intrinsic spatial resolution, *Phys. Med. Biol.*, **50**, 179-195 (2005)
- 7) Watanabe, M., Okada, H., Shimizu, K., Omura, T., Yoshikawa, E., Kosugi, T., Mori, S. and Yamashita, T., A high resolution animal PET scanner using compact PS-PMT detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **44**, 1277-1282 (1997)
- 8) Cherry, S. R., Shao, Y., Silverman, R. W., Meadors, K., Siegel, S., Chatziioannou, A., Young, J. W., Jones, W., Moyers, J. C., Newport, D., Boutefnouchet, A., Farquhar, T. H., Andreaco, M., Paulus, M. J., Binkley, D. M., Nutt, R. and Phelps, M. E., MicroPET: A high resolution PET scan-

- ner for imaging small animals, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **44**, 1161-1166 (1997)
- 9) Del Guerra, A., Di Domenico, G., Scandola, M. and Zavattini, G., YAP-PET : first results of a small animal positron emission tomograph based on YAP : Ce finger crystals, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **45**, 3105-3108 (1998)
 - 10) Surti, S., Karp, J. S., Perkins, A. E., Freifelder, R. and Muehlelehner, G., Design evaluation of A-PET : A high sensitivity animal PET camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **50**, 1357-1363 (2003)
 - 11) Fontaine, R., Bélanger, F., Viscogliosi, N., Semmaoui, H., Tétrault, M-A., Michaud, J-B., Pepin, C., Cadorette, J. and Lecomte, R., The architecture of LabPET. a small animal APD-based digital PET scanner, *Conference record of 2005 IEEE NSS-MIC*, J02-3 (2005)
 - 12) Tai, Y. C., Chatziioannou, A., Siegel, S., Young, J., Newport, D., Goble, R. N., Nutt, R. E. and Cherry, S. R., Performance evaluation of the microPET P4 : a PET system dedicated to animal imaging, *Phys. Med. Biol.*, **46**, 1845-1862 (2001)
 - 13) Knoess, C., Siegel, S., Smith, A., Newport, D., Richerzhagen, N., Winkeler, A., Jacobs, A., Goble, R. N., Graf, R., Wienhard, K. and Heiss, W-D., Performance evaluation of the microPET R4 PET scanner for rodents, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **30**, 737-747 (2003)
 - 14) Tai, Y-C., Ruangma, A., Rowland, D., Siegel, S., Newport, D. F., Chow, P. L. and Laforest, R., Performance evaluation of the microPET focus : A third-generation microPET scanner dedicated to animal imaging, *J. Nucl. Med.*, **46**, 455-463 (2005)
 - 15) Laforest, R., Siegel, S., Newport, D. F. and Yap, J., Performance evaluation of the microPET-focus—F120, *Conference record of 2004 IEEE NSS-MIC*, M05-118 (2004)
 - 16) Wienhard, K., Schmand, M., Casey, M. E., Baker, K., Bao, J., Eriksson, L., Jones, W. F., Knoess, C., Lenox, M., Lercher, M., Luk, P., Michel, C., Reed, J. H., Richerzhagen, N., Treffert, J., Vollmar, S., Young, J. W., Heiss, W. D. and Nutt, R., The ECAT HRRT : Performance and first clinical application of the new high-resolution research tomograph, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **49**, 104-110 (2002)
 - 17) Seidel, J., Vaquero, J. J. and Green, M. V., Resolution uniformity and sensitivity of the NIH ATLAS small animal PET scanner : comparison to simulated LSO scanners without depth-of-interaction capability, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **50**, 1347-1350 (2003)
 - 18) Ziemonsa, K., Auffrayb, E., Barbierc, R., Brandenburga, G., Bruyndonckxd, P., Choie, Y., Christa, D., Costesc, N., Declaisc, Y., Devroeded, O., Dujardinc, C., Fedorovdf, A., Heinrichsa, U., Korjikf, M., Krieguerd, M., Kuntnerb, C., LARGERONC, G., Lartizienc, C., Laruea, H., Lecoqb, P., Leonardd, S., Marteauc, J., Morelg, Ch., Mossetg, J. B., Parla, Ch., Pedrinic, Ch., Petrosyanh, A. G., Pietrzyka, U., Reyg, M., Saladinog, S., Sappey-Marinierc, D., Simong, L., Streuna, M., Tavernierb, S. and Vieirag, J.M., The ClearPET project : development of a 2nd generation high-performance small animal PET scanner, *Nucl. Inst. Med. Phys. Res. A*, 307-311 (2005)
 - 19) 片部篤志, 山田亮子, 大手希望, 佐藤伸弘, DOI 検出器を用いたラット・マウス用の小動物用 PET 装置の開発, *核医学*, **42**, S202 (2005)
 - 20) 山谷泰賀, 吉田英治, 佐藤允信, 津田倫明, 北村圭司, 萩原直樹, 小尾高史, 長谷川智之, 羽石秀昭, 稲玉直子, 澁谷憲悟, 森 慎一郎, 遠藤真広, 棚田修二, 村山秀雄, DOIC 法を用いた 1 リング jPET-D4 試作機イメージング性能評価, *Med. Imag. Tech.*, **23**, 185-193 (2005)
 - 21) Tsuda, T., Murayama, H., Kitamura, K., Yamaya, T., Yoshida, E., Omura, T., Kawai, H., Inadama, N. and Orita, N., A four-layer depth of interaction detector block for small animal PET, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **51**, 2537-2542 (2004)
 - 22) Murayama, H., Ishibashi, H., Uchida, H., Omura, T. and Yamashita, T., Depth encoding multicrystal detectors for PET, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **45**, 1152-1157 (1998)
 - 23) Inadama, N., Murayamaya, H., Watanabe, M., Omura, T., Yamashita, T., Kawai, H., Umehara, T., Kasahara, T., Orita, N. and Tsuda, T., Performance of a PET detector with a 256ch flat panel PS-PMT, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **51**, 58-62 (2004)

- 24) Kitamura, K., Yamaya, T., Yoshida, E., Tsuda, T., Inadama, N., Murayama, H., Preliminary design studies of a high sensitivity small animal DOI-PET scanner : jPET-RD, *Conf Rec 2004 IEEE NSS-MIC*, M10-132 (2004)
- 25) Defrise, M., Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Michel, C., Sibomana, M. and Newport, D. F., Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data, *IEEE Trans. Med. Imag.*, **16**, 145-158 (1997)
- 26) Kinahan, P. E. and Rogers, J. G., Analytic 3D image reconstruction using all detected events, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **36**, 964-968 (1989)
- 27) Gordon, R., Bender, R. and Herman, G. T., Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography, *J. Theor. Biol.*, **29**, 471-481 (1970)
- 28) Shepp, L. A. and Vardi, Y., Maximum likelihood reconstruction for emission tomography, *IEEE Trans. Med. Imag.*, **1**, 113-122 (1982)
- 29) Hudson, H. M. and Larkin, R. S., Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data, *IEEE Trans. Med. Imag.*, 601-609 (1994)
- 30) Yamaya, T., Hagiwara, N., Obi, T., Yamaguchi, M., Ohyama, N., Kitamura, K., Hasegawa, T., Haneishi, H., Yoshida, E., Inadama, N. and Murayama, H., Transaxial system models for the jPET-D4 image reconstruction, *Phys. Med. Biol.*, **50**, 5339-5355 (2005)
- 31) 山谷泰賀, 北村圭司, 萩原直樹, 小尾高史, 長谷川智之, 吉田英治, 津田倫明, 稲玉直子, 和田康弘, 村山秀雄, 小動物用 DOI-PET 装置“jPET-RD”の2次元イメージングシミュレーション, *医学物理*, **25**, 13-23 (2005)
- 32) Hamamoto, M., Murayama, H., Inadama, N., Tsuda, T., Ono, Y., Yamaya, T., Yoshida, E., Shibuya, K., Nishikido, F., Kikuchi, J., Doke, T., 8-Layer DOI encoding of 3-dimensional crystal array, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, J01-5 (2005)
- 33) Levin, C. S., and Hoffman, E. J., Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution, *Phys. Med. Biol.*, **44**, 781-799 (1999)
- 34) Habte, F., Olcott, P., Zhang, J., Levin, C. S., Investigation of scintillation light multiplexing techniques for Imm resolution positron emission tomography detectors, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, M07-125 (2005)
- 35) Yang, Y., Dokhale, P. A., Silverman, R. W., Shah, K. S., McClish, M. A., Farrell, R., Entine, G. and Cherry, S. R., Depth of interaction resolution measurements for a high resolution PET detector using position sensitive APDs, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, M09-2 (2005)
- 36) Stickel, J. R., Vaigneur, K., Cherry, S. R., Fabrication and experimental evaluation of a 0.5 mm LSO array for use in small animal PET imaging, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, J02-2 (2005)
- 37) Vaska, P., Woody, C. L., Schlyer, D. J., Radeka, V., O'Connor, P., Pratte, J.-F., Shokouhi, S., Stoll, S. P., Junnarkar, S. S., Purschke, M. L., Southekal, S., Dzhordzhadze, V., Schiffer, W., Neill, J., Murphy, M., Aubele, T., Kristiansen, R., Villanueva, A., Boose, S., Kandasamy, A., Yu, B., Kriplani, A., Krishnamoorthy, S., Lecomte, R. and Fontaine, R., Initial performance of the RatCAP, a PET camera for conscious rat brain imaging, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, J04-1 (2005)
- 38) Chung, Y. H., Douraghy, A., Rannou, F. R., Silverman, R. W. and Chatziioannou, A. F., Preliminary PET performance of the detectors for OPET : a combined optical and PET imaging system, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, M06-2 (2005)
- 39) Peter, J. and Semmler, W., PET-MOT—a Novel concept for simultaneous positron and optical tomography in small animals, *Conf. Rec. 2005 IEEE NSS-MIC*, M03-259 (2005)