



HOKKAIDO
UNIVERSITY

北海道大学医学部保健学科放射線技術学専攻3年

核医学機器工学概論

Nov 2nd, 2020



HOKKAIDO
UNIVERSITY
HOSPITAL

留学について

Zou u mij de komkommer aan kunnen geven?



ザンセ・スカンス (オランダ)



自宅近くのランニングコース

Keiichi MAGOTA, Ph.D.

**Division of Medical Imaging and Technology,
Hokkaido University Hospital,
Sapporo, JAPAN**

北海道大学病院・放射線部の孫田恵一です。

本来であれば、対面での講義が望ましいのですが、スライドのみ提示する形式となり、大変残念です。

今回は、「留学について」というタイトルで、私の留学経験に関する講義となります。

副題はオランダ語で記載されていますが、これに関してはのちほど説明します。

下の写真は、留学中に撮ったものです。

(左写真) オランダといえば風車を思い出す方もいると思います。今現在、このような古いタイプの風車は少なくなり、本来の用途としてではなく観光向けに保存されているようです。

(右写真) 留学中は、プライベートの時間を多く取れたのでランニングは日課になっていました。オランダは自転車の国でもあり、サイクリングコースが整備させていて、ランニングにはもってこいです。

- オランダ(アムステルダム)
- VU University Medical Center Amsterdam (VUmc)
(蘭名) Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam
(邦名) アムステルダム自由大学医療センター
- 出張期間
2017年6月22日から2018年6月6日(約1年間)

VUmc(病棟側)



HOKKAIDO
UNIVERSITY

留学先と出張期間です。

留学先は、オランダ・アムステルダムにあるVUmc (VU University Medical Center Amsterdam)という大学病院でした。

期間は、2017年6月から約1年間でした。

もっと長い期間留学したかったのですが、北大病院に籍を残したまま留学したので1年が限度でした(休職は最大1年まで)。

現時点で、帰国後2年ちょっと経過しているので、既にかなり前のことのように感じます。

写真は大学病院の外観です。

写真では分からないですが、病院の玄関付近です。

日本の病院と比較すると、一見病院には見えませんね。

目の前にはトラム(路面電車)の駅があり、交通の便は良かったです。

- '00に入職後、'02より核医学部門へ配属、'08に修士号、'12に博士号取得、それ以降も核医学に関する研究を継続
- これまで多くの教室員(医師)が留学され、大きく成長し帰国する姿を目のあたりに
- 大学院時代から留学のチャンスが無いか探っていたが、大学病院に勤める一放射線技師が留学した例は皆無に近い
→当時の核医学教授(玉木先生)にことあるたびにアピール



HOKKAIDO
UNIVERSITY

長期出張の経緯です。

敢えて、「留学」ではなく「長期出張」と言っているのは後ほど説明します。

まずは、私の経歴について少しお話しますが、

ちょうど2000年に北海道大学病院に入職し、その後2年間は一般撮影やCT撮影を担当しました。

2002年より、今の核医学検査部門に配属され、現在も同じ部署で働いています。

その間、2008年に北海道大学大学院医学研究科にて修士号を取得し、2012年に博士号も取得しました(当時は保健学科に大学院はありませんでした)。

学位取得後も核医学に関する研究を継続して行っていました。

核医学教室には、多くの先生方がおられ、その殆どの方が学位取得後に留学をされました。

大きく成長して帰国される姿を目の当たりにすると、自分も留学したいと考えるようになりました。

そう考え始めたのは大学院に行っている頃からでしたが、大学病院に勤めるひとり

の放射線技師に過ぎず、実現は難しいのかなとも思っていました。

ただし、当時の核医学分野の教授(玉木先生)には、事あるごとに「留学したい」とアピールしていました。

今まで、他の大学病院を含め技師が留学するという前例はほぼ無かったと思いますが、医師が同じように病院に籍を残したまま留学していたことを考えると、制度上はできないことはないと考えていました。

- Philipsとの共同研究で、北大に最新型のPET/CT装置(前期の講義でお話したPET/CT装置)が導入されることになった(自らが提案)
- 玉木先生のご発案により、プロジェクト開始までにさらにPETに関する知識を深めるべく海外で勉強する機会を得た
- 当時の放射線部長、藤田放射線技師長らの後押しにより、“長期出張”という形で実現
- ちょうどタイミング良くJNMへ論文*がacceptされたこともアピールとなった

* Magota K, et al. J Nucl Med. 2017;58:2020–2025.



HOKKAIDO
UNIVERSITY

その後、2013年にPET装置更新により、Philips社のPET/CT装置が導入されたことがひとつの契機となりました。

Philipsとは装置導入を機に、共同研究契約を結び多くの研究が行われました。

その中のひとつのプロジェクトとして、最新型のPET/CT装置(前期の講義でお話した半導体PET装置)が導入されました。

実は、このプロジェクト自体の発案者が私です。

その後、教授より、このプロジェクトが始まる前に、PETに関してさらに知識・経験を深めよとのご命令により、留学のお話を頂きました。

すぐに、当時の放射線部の部長と技師長に留学の可否について打診し、ほどなく許可を頂きました。

本来、いわゆる“留学”は、自分でその留学費用を捻出する(財団等に応募して)のですが、急に話が進んでいったため申請が間に合いませんでした。

病院に籍を残し、“長期出張”という形式とすれば、少しだけですが毎月の給料が支給されますので、それを留学費用に充てることにしました。

長期出張の最大可能期間は1年という規定がありますので、自動的に留学期間も1年ということになりました。

もしも、病院を退職して、財団等からの費用で留学すれば、期間はもっと長くできる

場合もあります。

最終的に色々な方からの後押しがあつての留学の実現ですが、大学院卒業後も継続して研究活動をしていたことや、さらに核医学関連の学術誌でトップジャーナルである**Journal of Nuclear Medicine**に論文がタイミング良くアクセプトされたことも留学許可を頂けた要因であつたと思います。

- 2016年7月 玉木先生よりご提案
- 2016年8-9月 出張先情報収集、選定
(Penn U, University Hospital Cleveland, Ohio State University, VUmc)
白土部長、藤田技師長へ打診
- 2016年10月 各候補先へCV(履歴書)提出
知り合いの研究者から留学先への後押し
- 2017年1月 VUmcへ絞りこみ
- 2017年2月 VUmcの教授と電話にてinterview
→程なく受入れ決定、滞在申請・住居探しなどを開始
- 2017年4月 渡航予定
→仮ビザ許可取得が間に合わず
- 2017年6月 オランダへ渡航



HOKKAIDO
UNIVERSITY

留学の提案から実際に渡航するまでのまとめを示しています。

2016年7月に教授から留学の提案があり、翌月には留学先の選定作業に入りました。

候補としては、ペンシルバニア大学(アメリカ。Time-of-flight PETなど機器開発で有名)、クリーブランド大学病院(アメリカ。半導体PETのアルファ版が設置されていた)、オハイオ州立大学(アメリカ。半導体PETのベータ版が設置されていた)、そしてVUmc(オランダ。PET画像解析で有名)が挙がりました。

同時に、放射線部の部長、技師長へ留学の可否を打診し、許可を得ました。

その後10月に各候補先に履歴書を提出しました。

この際、海外の知り合いの研究者に留学に関する後押しを各施設の教授にして頂きました。

(留学先決定にあたっては、これが結構重要だったりします)。

本当は、ペンシルバニア大学への留学が希望であったのですがお断りされてしまいました。

VUmcに決めたのは、後述しますがPET画像解析で非常に高名な教授がおり、ぜひその方から教をを請いたいと考えたためでした。

2017年2月には、その教授との面接(interview)が行われ、すぐに受け入れを許可頂きました。

ちなみに、この面接は当時はまだあまり慣れていなかった電話会議形式で行われ、人生で最も緊張したのでは？と思うくらい緊張しました。

面接では、やりたいことなどをたくさんアピールしなければなりません。

そして、すぐにオランダの滞在申請や住居探しをはじめました。

当初、渡航は2017年4月を予定していたのですが、ビザ取得が間に合わず、実際には二ヶ月遅れの6月からということになりました。

(アメリカへの留学ではビザ取得に数ヶ月要することもあるようです)

今回の留学は、妻と子供二人も連れて行ったのですが、学校の手続き等も行わなければならずかなり大変でした。。。



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらは、ヨーロッパの地図です。

オランダは、ドイツやベルギーに囲まれ、海を挟んでイギリスにも近い位置にあります。



HOKKAIDO
UNIVERSITY

この画像は、日本とヨーロッパの大きさを比較したものです。

こう見ると、日本が意外と大きいということがわかります。

オランダの国土は、だいたい九州と同じくらいの大きさです。

北海へ流れる暖流の影響で、それほど寒くはない(雪も殆ど降らない)
但し、風は強い
→風車が発達

北大西洋海流(暖流)



オランダ

札幌



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらは緯度入りの地図です。

ヨーロッパと日本が比べやすいように一部切り取られています。

オランダは、北緯50度付近で、北海道よりも北に位置しています。

寒くなるような気がしますが、暖流である北大西洋海流の影響で、冬はそれほど寒くありませんし雪も殆ど降りません。

ただし、海岸沿いということもあり、風が強い地域です。この強い風を利用し、風車が発達したということになります。



オランダの地図です。

私が留学していたVUmcは、オランダのほぼ中央部、アムステルダムにあります(黄色下線部)。

- オランダ王国 (the Netherlands, Holland)
- 立憲君主制 (現国家元首: ウィレム=アレクサンダー)
- 首都: アムステルダム (事実上はデン・ハーグ)
- 人口: 1,600万人
 - ✓ ゲルマン系: 83%, それ以外 (トルコ, モロッコ, 旧植民地からの移民)
- 面積: 42,437 km² (日本: 377,972 km²)、国土の1/4が海面下
- 公用語: オランダ語、フリジア語
 - ✓ 国民の3/4はオランダ語を含めた二ヶ国語を話すことができる
- 日本との時差: 8時間 (サマータイム時は7時間)
- 国民1人あたりのGDP: 48,345USドル (日本: 38,439USドル)
- オランダの企業
 - ✓ フィリップス、ハイネケン、ユニリーバ、エルゼビア、ABNアムロ銀行、ING銀行、KLM、ブックイングドットコム... (実はフリスク、メントスも)
- 著名人
 - ✓ フェルメール、ゴッホ、レンブラント、エッシャー (画家、版画家)
 - ✓ クライフ、フリット、ライカールト、ファンバステン、ベルカンブ、ロッペン... (サッカー選手)
 - ✓ バレンティン、A・ジョーンズ、バンデンハーク... (多くがキュラソー島出身) (アンネ・フランクはドイツ人)
- その他有名なもの
 - ✓ チューリップ、風車、運河、ゴダーチーズ、デルフト焼、自転車 (自転車保有率世界一、ほぼ全ての幹線道路に自転車専用レーン)、サッカー、ウィンタースポーツ、身長が高い (平均、男性: 180 cm、女性: 174 cm)、積極的安楽死...



夏は日が長く (17時間弱)
冬は短い (8時間)

日付	日出	日没	日長
2018年01月01日	08:50:11 AM	04:38:11 PM	7h 48m 0s
2018年02月01日	08:20:34 AM	05:27:30 PM	9h 6m 56s
2018年03月01日	07:25:21 AM	06:19:57 PM	10h 54m 36s
2018年04月01日	07:13:35 AM	08:14:45 PM	13h 1m 10s
2018年05月01日	06:08:19 AM	09:06:37 PM	14h 58m 18s
2018年06月01日	05:23:47 AM	09:52:50 PM	16h 29m 3s
2018年07月01日	05:23:00 AM	10:05:44 PM	16h 42m 44s
2018年07月09日	05:30:12 AM	10:01:14 PM	16h 31m 2s
2018年07月10日	05:31:17 AM	10:00:27 PM	16h 29m 10s
2018年08月01日	06:01:32 AM	09:31:56 PM	15h 30m 24s
2018年09月01日	06:52:20 AM	08:28:15 PM	13h 35m 55s
2018年10月01日	07:42:14 AM	07:17:40 PM	11h 35m 26s
2018年11月01日	07:37:08 AM	05:10:51 PM	9h 33m 43s
2018年12月01日	08:28:19 AM	04:30:51 PM	8h 2m 32s



HOKKAIDO
UNIVERSITY

オランダの紹介です。

立憲君主制の国で、現国家元首はウィレム・アレクサンダーという方です (国民にとっても人気のある方だそうです)。

年1回あるKing's dayは祝日なのですが、この方の誕生日であり、国をあげてお祝いする一大イベントになります (国中、オレンジ色一色になります)。

首都はアムステルダムなのですが、国会議事堂や各国の大使館などの首都機能はデン・ハーグという街にあります。

人口は、わずか1,600万人で、その殆どが白人系ですが、オランダは多くの植民地を持っていたため黒人などその他の人種も多いです。

公用語はオランダ語ですが、英語教育がとてもしっかりしているので殆どのオランダ人は英語がペラペラです。

オランダの有名な企業としては、フィリップス (機器メーカー)、ハイネケン (ビール) などがあります。

著名人としては、フェルメール(中央右の写真参照。”真珠の首飾りの少女”は有名ですね。)、ゴッホ(中央右の写真参照。自画像なども有名ですね。)を始め、だまし絵で有名なエッシャー(右写真参照。図工の教科書で見たことありますか?)もオランダ人です。

また、昔からオランダはサッカーの強い国として有名ですね(自分も昔、ベルカンプが大好きでした)。

あとは、キュラソー島(中南米にある)がオランダ領なので、ここの出身の野球選手も数多く輩出されています(バレンティン[現ソフトバンク]など)。

間違いがちなのですが、アンネ・フランクはオランダ人ではなくドイツ人です。

ナチスの迫害から逃れるために住んでいた家がアムステルダムにあるからでしょうか。

その他、チューリップ、風車が有名ですし、ゴードチーズ(ゴードはオランダの地名です)も有名ですね。

また、オランダ人は皆背が高いです。男性の平均身長が**180 cm**、女性でも**174 cm**です。女性を見上げた状態でお話するなんてことは、たくさん経験しました。

さらに、最近でもニュースになりましたが、オランダは積極的安楽死が認められた国でもあります。

右の表は、日の出、日の入り時刻を示していますが、夏は日が長く**17時間**程度も日照時間があり、逆に冬は短く**8時間**程度です。

なので、夏だと暗くなるのが夜の**11時**くらいなので、仕事が終わって帰宅しても、まだまだ明るく、プライベートで色々なことができる余裕があります。

オランダは、先程地図で見たように、ドイツ、フランス、イギリスといった大国に囲まれ、常にそれらの国を意識しながら生きてきた国です。

なので、物の考え方などは非常に合理的で、新しくそして良いことには積極的に取り組むイメージがあります。

➤ 札幌とアムステルダムと比較

✓ アムステルダムの物価は東京と同程度

✓ VAT (付加価値税, =消費税)は21%

但し、食料、医薬品、本、新聞、農産物などの生活必需品は6%

	札幌	アムステルダム	差
McMeal at McDonalds	600円	1,030円	+72%
Restaurants (2人, 3コース)	4,000円	7,730円	+93%
Cheese (1 kg)	3,000円	1,386円	-54%
Apples (1 kg)	500円	287円	-43%
Tomato (1 kg)	500円	308円	-38%
One-way ticket (Local transport)	300円	373円	+25%
Electricity, Heating, Cooling, Water, Garbage	38,000円	21,000円	-43%
Monthly rent (3 bedrooms, city center)	110,000円	326,000円	+196%
Monthly rent (3 bedrooms, outside of center)	78,000円	227,000円	+190%
Preschool (1 child, monthly, Full day, Private)	29,000円	204,500円	+605%
Japanese school (1 child, yearly)	0円	636,700円	-
Average monthly net salary	235,000円	318,000円	+35%

Numbeoより引用



HOKKAIDO
UNIVERSITY

ここからのオランダでの実生活についてお話しします。

日本の消費税に該当する税金は、**21%**で日本より税率は高いのですが、食料、医薬品など生活に必要なものに対しては、**6%**です。

ただし、同じ食料でも、食パンの状態だと**6%**ですが、これが加工されサンドイッチになると**21%**になります。

(日本のようにイートイン/テイクアウトの区分けで税率が変わったりすることはありません。)

表は札幌とアムステルダムにおける具体的なモノの値段を比較しています。

基本的には贅沢をしなければ、生活費はそこまで掛かりません。

ただし、アムステルダムの家賃は非常に高く、市内中心部だと**30万円**程度掛かります。

(北大から出ていた給料は、ほぼこれで消えました。。。)

- 日本食材スーパーはあるが高価
- オランダのスーパーで買えるもので工夫(パスタ、グラタン、鍋...)妻に感謝！

隣町に行けば市場がある(意外と新鮮！)



オランダ料理

Herring(鯵の酢漬け)



Kibbeling(タラのフライ)



HOKKAIDO
UNIVERSITY

食事についてです。

オランダにも日本の食材が売っているスーパーはいくつかありました。

ただし、全般的に高いので、やはりオランダの地元のスーパーで購入することになります。

日本食は食べられませんが、パスタ等は美味しいですし、何より妻が頑張って色々作ってくれたので飽きることはありませんでした。

また、オランダでは、駅の近くの広場で週に一度ほど、食材市場が開かれます。

左の写真は、その時に撮影したのですが、海に面しているということもあり、魚は新鮮でした。ただ、生ではちょっと。。。という感じです。

右の三枚の写真はオランダ料理の写真です。

ニシンの酢漬けはherringといって、生で食べるのですが、さすがにヌルヌルして気持ち悪い食感でした。まあ食べられなくもないですが。。。

たらのはフライは、タルタルソースのようなものをつけて食べますし、非常に美味しかったです。

一年間、オランダに居ると、やはり日本食はとても恋しかったです。

お寿司はヨーロッパでも食べられますが、さすがにすき焼き、焼き肉、天ぷらなどは食べられないので、本当に恋しかったです。



HOKKAIDO
UNIVERSITY

ここからはもう少し具体的に留學生活のことをお話します。

この写真は、アムステルダムの上空写真です。

写真上にアムステルダム中央駅があり、そこから各地に行ける地下鉄が延びています。

市内のちょうど中央あたりの地域にVUmcがあり、右下に示した自宅からは地下鉄を使っておおよそ40分程度の位置にあります。

ちなみに、スキポール空港からVumcは電車で15分程度しか掛からないので立地としてはとても良い位置に大学があります。

- 設立年: 1880年(北大は1876年)
- 学生数: 約20,000人(北大は約19,000人)
- 教職員数: 約2,200人(北大は約4,000人)
- 学部
 - ✓ 法学部、経済学部、社会科学部、哲学部、心理学部、芸術学部、神学部、地球科学部、理学部、医学部、歯学部(計12学部)



HOKKAIDO
UNIVERSITY

VU(アムステルダム自由大学)の説明です。

設立年は**1880年**なので、北大とほぼ同時期に設立されました。
学生数も北大とほぼ同じですが、教員の数
は北大の約半分程度
のようです。
学部は、文系学部、理系学部ともあり、合計**12学部**あるようです。

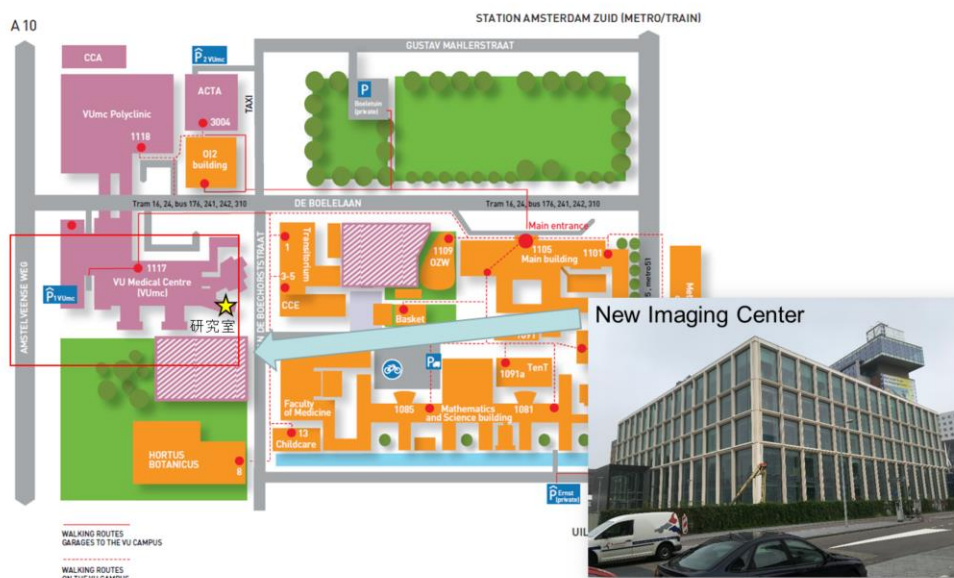
左の写真は大学の範囲を示していますが、さすがに北大ほどの敷地面積はありません。

VUmc

- 設立年: 1964年
- ベッド数: 750床
- 従業員: 約5,600人

北大病院

- 設立年: 1919年
- ベッド数: 939床
- 従業員: 約1,500人



HOKKAIDO
UNIVERSITY

この大学内に、メディカルセンター(VUmc)があります。

示した地図の赤線で囲んだところがVUmcのあるところで、この中に私が行っていた研究室(星マーク)がありました。

メディカルセンターの設立年は1964年なので、北大の1919年に比べると歴史は浅いです。

ベッド数も北大の方が多いです。

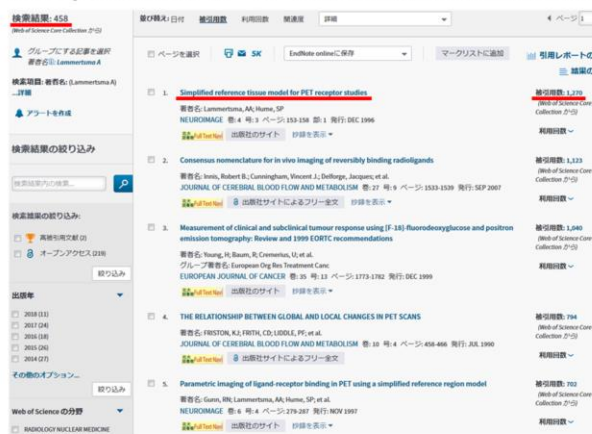
また、私が留学中に建設していたのが、右下に示したイメージングセンターです。

イメージングセンターができる前までは、大学構内の至るところに散らばった状態で、核医学装置、CT、MRIなどがあったのですが、

現在はこのイメージングセンターは完成したと聞いていますので、すべての装置がこのセンターに集約されたと聞いています。

建設中だったので、中には入れませんでしたが、敷地面積としてはかなり大きかったです。

- Department of Radiology & Nuclear Medicine
- Boss; Professor. **Adriaan A. Lammertsma** (2018/2まで)
- Physicist (画像解析屋)、Hammersmith Hospital (英国) で国循の飯田先生とともに研究



HOKKAIDO
UNIVERSITY

留学先のボスのお話です。

ボスは写真に示した方で、ラマーツマ教授と言います。

医師ではなく、物理屋さんで、PETの画像解析で有名な方です。

最も有名な功績は、右に下線で示した論文で、**reference tissue model**解析というPETの脳レセプター画像を無採血で定量する方法を提唱されました。

この論文の被引用数は、1,000を超え、非常に有名な論文です。

それ以外にも**150**ガスPETの方法論に関する論文などPET画像解析に関するものを多数執筆されていて、私自身も留学のお話がある前から彼の論文を参考にしていました。

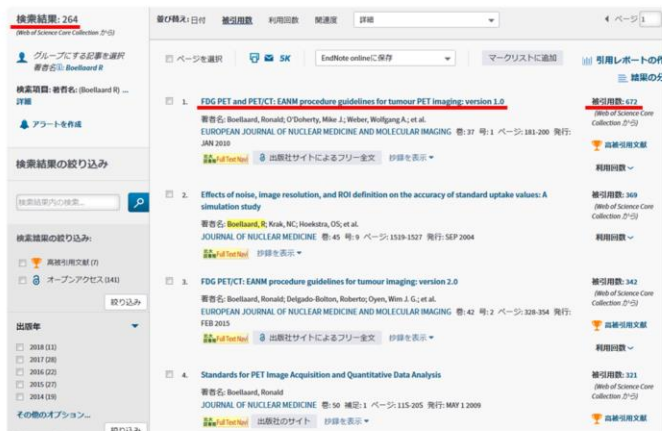
ただし、ラマーツマ先生は、私が留学していた時期に退官されたので、主なお付き合いは半年ちょっとくらいでした。

短い期間でしたが、世界的に高名な方に師事することができたのは非常に大きな経験でした。

- Department of Radiology & Nuclear Medicine
- Boss; Professor. **Ronald Boellaard** (2018/3から現在)
- Physicist (画像解析屋)



一昨年の日本核医学会総会(沖縄)にて



HOKKAIDO
UNIVERSITY

ラマーツマ先生のあとは、写真に示したボラード先生が教授になられました。

同じく物理屋さんで、右に下線で示した、PET撮像の標準化に関する業績で有名な方です。

ボラード先生は一昨年の核医学会に招待されておりましたので、中央部の写真はその時の写真です。

見て分かる通り、まだお若い先生なので、これからも多くの業績を残されるのだと思います。

- 教授
- Medical doctor: 放射線・核医学医師、血液内科医...
- Physicist(医学物理士)
- ポスドク
- 大学院生 (主にPhD candidate): 大多数が女性
- Technologist
- Philips clinical scientist on site (Dennis Heijtel氏)



教授二人を囲んだ食事会



HOKKAIDO
UNIVERSITY

私が留学してはVUmcでの具体的な教室名は、Radiology&Nuclear Medicine部門でしたので、

核医学、CT、MRIなど色々な専門家の方が混在している部門でした。

教授を筆頭に、放射線科ないし核医学医師が多数おられ、また血液内科など別の科の医師も良く出入りしているようでした。

その下に、ポスドク、大学院生がおり、そして技術者(technologist)がいるという構造でした。

日本の教室と異なるのは、放射線・核医学部門に医学物理士が多数おられるということでしょうか。

役割としてはかなり大きく、PETの撮像条件や画像再構成条件の検討/決定、研究における解析作業など、多くの仕事を抱えておられるようでした。

技術者(technologist)は、医学物理士が決めた撮像条件等にそって撮影を担当するのが主な仕事内容です。

そして、ちょっと変わっているのが、Philipsの社員が常に大学内にいるということです。

この方の役割は、画像解析作業など教室の研究者が困ったことがあったときに、すぐに協力することだそうです。

また、写真で見てもわかりますが、職員・大学院生それぞれ女性の割合が高いという印象があります。

画像関連の研究は、後ろ向き研究をたくさんできますし、研究もパソコンでの解析作業が主であることを考えると、結婚され子育てをしている女性でも比較的研究しやすい環境にあるのだと思います。

実際に、育児休暇明けの大学院生もおられました。

研究室廊下



直ぐ隣りの区画は病室でした。。。

研究室



三人部屋(他の二人は女性でした)

こちらは研究室の写真です。

あまり広くはありません。

しかも、日本では考えられませんが、研究室の隣がすぐ病室のある区画で、たまに患者さんが間違っ研究室内に入っている姿を見かけました。

それぞれの部屋は2ないし3人部屋で、自分は写真に示した大学院生二人と同部屋でした。

Department of Nuclear Medicine & PET Research

- State-of-the-art whole-body PET camera (HR+, CTI/Siemens)
- High-resolution research PET camera (HRRT, CTI/Siemens)
- Time-of-flight PET/64 slice CT scanner ×2 (Ingenuity, Philips)
- Medrad infusion systems (controlled injections/infusions)
- Veenstra on-line blood withdrawal & detection systems
- Beta-probe
- RDS111 cyclotron (CTI)
- Oxygen-15 gas delivery system
- 25 Separate type II labs for working with radioactive material
- GMP compliant hotlab with 6 hotcells, expansion with 6 hotcells in preparation
- 3 research hotcells, 1 shielded fumehood
- Metabolite analysis lab
- Small animal housing facilities
- Multiple HPLC and GC systems
- Multiple gammacounters and betacounters
- Phosphor imager
- PET data-analysis unit
- PET/MR (Philips)
- Small animal PET/CT (nanoScan)
- Small animal PET/MR (nanoScan)



Overview of available tracers

Licensed PET radiopharmaceuticals:

¹¹C labelled: flumazenil, PK11195, raclopride, verapamil, R116301, palmitate, R107474, DASB, PIB, methionine, docetaxel, HED, laniquidar, acetate

¹⁸F labelled: FDG, FLT, fluoride, FP-β-CIT, MPPF, FDDNP, proline, FAZA, fallypride, fluorcholine

¹⁵O labelled: H₂O, O₂, CO, CO₂

In development:

¹¹C labelled: WAY100635, deprenyl, erlotinib

¹³N labelled: N₂

¹⁸F labelled: DPA714, PEG-folate

Licensed SPECT radiopharmaceuticals:

¹²³I labelled: R91150, iomazenil, hippuran, iodine, MIBG, β-CIT

^{81m}Kr: Generator

Isotopes available from Cyclotron production:

¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ⁸⁸Zr, ⁸⁹Zr, ⁸¹Rb, ^{81m}Kr



小動物用装置の前で



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらはVUmcに設置されている装置(左)と製造可能な放射性薬剤(右)を示しています。

PET/CT装置は2台(おそらく今は3台)あり、Philips社製の装置です。

PET/MR装置もPhilips社製のものが1台あります(左写真)。

サイクロトロンや放射性薬剤の合成装置も勿論有していて、製造基準を満たすことができるホットラボもあります。

さらに、基礎研究も多く行われていますので、小動物用のPET/CT装置やPET/MR装置もあります(右写真)。

一方、製造可能な放射性薬剤ですが、

FDGはもちろん、メチオニン、FLT、HEDなど多くの研究用薬剤を合成することができます。

これらPET用薬剤だけでなく、SPECT用薬剤(131-MIBGなど)も自前で製造できることも特徴として挙げられます。

また、PET用薬剤については、日本ではあまりお目に掛かれない核種(^{89}Zr , ^{124}I など)を用いた放射性薬剤も製造できます。

- Radiology (CT, MRIなど)と核医学で区分け(大学の専攻が異なる)
- 専門の4年制大学修了でライセンス発行
- 日本のような国家試験は無い
- 日本の放射線技師のように全てのモダリティは扱えない
- 医師も装置を扱える
 - ✓ Radiologyと核医学で違いあり
 - ✓ 現在、制度変更中らしい
- 他のヨーロッパ諸国も概ね同じ制度

オランダの技師制度について聞いたことを記載しています。

技師ライセンスの制度は日本と異なり、大学の時点でradiologyと核医学で専攻が区別されているようです。

つまり、日本のようにライセンスがあればすべてのモダリティを扱えるというわけではないということのようです。

4年間で修了し、日本のような国家試験はなく、大学を卒業すればライセンスを取れるようです。

医師に関しては、技師と同じように専攻はradiologyと核医学で専門医師としての区分けがあり、装置の取り扱いもできるようです。

この制度は、その他のヨーロッパ諸国も概ね同じだと聞いています。

- 9時から17時まで
 - ✓ 一日中研究に時間を費やせる環境に感謝
- 隔週火曜日にImaging Methodology group (放射線・核医学全体)のミーティング
 - ✓ CT, MR, 核医学に関する発表
 - ✓ 主に大学院生からの発表、稀に招待講演
 - ✓ 自らは研究期間初期と終盤に一度ずつ発表
- 共同研究者(Dennis)とは毎日研究の詳細を議論し進めていった
- Boellaard教授 (Supervisor)には一ヶ月に一度のペースで進捗の報告とアドバイスを受けるためのミーティングをした



HOKKAIDO
UNIVERSITY

研究生生活の流れです。

基本9時に研究室へ行き、17時に研究室を出て帰宅することになります。

17時半頃には皆さん帰宅され、研究室には誰も居なくなってしまうです。

現在は、臨床業務が終わったあとに、研究活動を行うわけですが、留学中は9時-17時で一日中研究に集中でき、本当に良い時間を過ごしました。

隔週の火曜日にimaging methodology group (放射線・核医学の画像解析グループ)のミーティングがあり、

そこではCT、MR、核医学それぞれに関する研究の発表と議論が行われます。

主な発表者は大学院生になり、まれに海外からの研究者の招待講演がありました。

自らは、留学初期にそれまでに自分が日本で行った研究の紹介に関する発表と、研究終盤にももう一度留学期間中に行った研究の発表をしました。

普段は、自分の研究を協力してくださった共同研究者がいたので、その方とは毎日のように議論し、研究を進めていく感じでした。

そして、一ヶ月に一度程度のペースで、教授に研究の進捗とアドバイスを受けるためのミーティングをしていました。



さて、こちらは研究室でのランチタイムの写真です。

毎日昼の12時頃になると、写真のように皆でランチをとります。
おそらくこれは、オランダの習慣というより、この研究室の習慣だと思います。

オランダの昼食は、軽く済ませることが多く、この教室ではサンドイッチがメインでした。

それぞれ、あるいは担当者を決めて、サンドイッチの食材を買ってくることになっていました。

パンはもちろん、きゅうり、アボカドなどの野菜などを準備し、それぞれが好きなものを好きなように挟んで食べるというスタイルでした。

実は、留学当初、この時間がかかなり苦痛でした。というのも、この時間にかかなり色々な質問をされたりするので、それに答えるのが大変でした。

当然、英語での会話なので。。。難易度は上がります。。

この講義の副題: *Zou u mij de komkommer aan kunnen geven?* は、「きゅうりをとってくれますか？」という意味ですが、

このランチタイムで最初に教えてくれたオランダ語が、この言葉でした。とても印象

的でしたので、副題にしました。

➤ Vereosを使った研究

➤ ^{89}Zr -抗体PETイメージングに関する研究

1. 画像再構成パラメータの最適化
 - ① 患者データによる検討
 - ② ファントムによる検討
2. 最適化パラメータの再現性評価
 - ✓ 1.のデータを流用し、bootstrap法により評価する予定

➤ 出張前に残っていた北大での仕事



HOKKAIDO
UNIVERSITY

さて、自分が留学中に行った研究内容について少しだけお話します。

主に行ったのは、 ^{89}Zr (ジルコニウム) で標識された抗体イメージングに関する研究を行いました。

^{89}Zr の画像は見たことが無い方がほとんどだと思いますが、画像再構成パラメータに関してはまだ最適化されていないとのことで、まずはこの最適化作業から開始しました。

データはファントム、患者ともに既にあったので、すぐに解析作業に取りかかりました。

その次に、ブーツストラップ法という方法を用いて最適化されたパラメータの再現性に関する研究を行いました。

これらの一部の内容に関しては、次のスライドから紹介します。

また、これらだけでは、まだまだ時間を持て余していたので、北大で残っていた研究も行いました。

Physical Characteristics of ⁸⁹Zr, ¹²⁴I, and ¹⁸F

Properties	⁸⁹ Zr	¹²⁴ I	¹⁸ F
Half-life	78.4 hrs	4.18 day	109.8 min
Mean β+ energy	0.40 MeV	0.83 MeV	0.25 MeV
Mean β+ range in water	1.23 mm	3.48 mm	0.62 mm
Single γ energy	909 keV (99.9%)	602 keV (61%)	
	1657 keV (0.1%)	723 keV (10%)	
	1713 keV (0.8%)	1691 keV (11%)	
Positron branching ratio	23%	23%	97%

⁸⁹Zrは半減期が長いので、一回の投与で日を置いて何度も撮影できる
 ただし、被ばくの関係上、投与量は少なくする必要がある(通常37 MBq程度)
 →カウントが少ないのでPETイメージングには不利
 →画像再構成するアルゴリズムやその条件を工夫する必要がある



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらは、⁸⁹Zr、¹²⁴I、¹⁸Fの半減期などのに関する表です。

⁸⁹Zrは、半減期が78時間であり、ヒトのイメージングで用いる核種としてはかなり長いです。

また、特徴的なのはbranching ratio (分岐比) が23%とかなり低いことが挙げられます。

⁸⁹Zrは半減期が長いので、一度の投与で日をおいて何度も撮影できます(まさに”トレーサ (追跡子)としての役割)。日ごとに変わる病態を確認できる利点があります。

一方で、半減期が長いことはデメリットがあり、投与量自体はあまり多くできません。通常は37 MBq程度と少ない量しか投与できません(FDGは185 MBq程度投与する)。

これは、PETイメージングにおいてはかなり不利で、取得できるカウント数が非常に少なくなり、画像は非常にノイジーになります。

つまり、カウントの多いFDGと同じ画像再構成条件は用いることができず、⁸⁹Zrイメージング用に最適化された画像再構成アルゴリズムやその条件を用いなければならないことになります。

研究内容紹介 (⁸⁹Zr-抗体PETイメージング)

26

Currently known clinical ⁸⁹Zr-immuno-PET studies

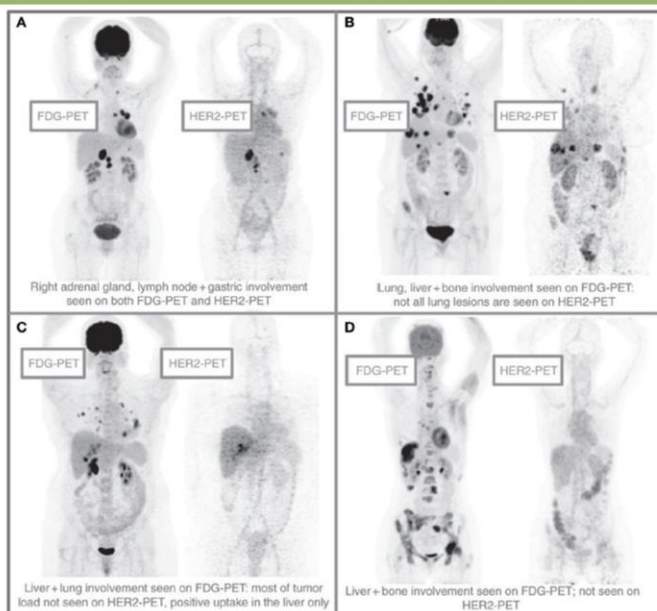
	Drug	Target/ Effect of	Cancer/ Disease	No patient	Dose	Institute [ref]	Country
1	⁸⁹ Zr-cmAb-L96	CD44v6	HNSCC	20	74 MBq/ 10 mg	VUmc [6,7]	NL
2	⁸⁹ Zr-hu591	PSMA	Prostate	50	unknown	MSKCC	USA
3	⁸⁹ Zr-ROS323441	PIGF	Glioblastoma	7	x MBq/ 5 mg	UMCG	NL
4	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF/ HSP90	Breast	11	unk	UMCG	NL
5	⁸⁹ Zr-trastuzumab	HER2	Breast	11	unknown	UMCG [9,12]	NL
6	⁸⁹ Zr-trastuzumab	HER2/ HSP90	Breast	11	unknown	UMCG	NL
7	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Neuroendocrine	14	37 MBq/ 5 mg	UMCG	NL
8	⁸⁹ Zr-GC1008	TGF-β	Glioblastoma	12	37 MBq/ 5 mg	UMCG	NL
8b	⁸⁹ Zr-GC1008	TGF-β	Glioblastoma	12-30	37 MBq/ 5 mg	UMCG	NL
9	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Renal Cell CA	14	37 MBq/ 5 mg	UMCG	NL
10	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Renal Cell CA	26	unknown	UMCG	NL
11	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Breast	23	37 MBq/ 5 mg	UMCG	NL
12	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Von Hippel-Lindau	30	unknown	UMCG	NL
13	⁸⁹ Zr-ROS42908	CD44	CD44-positive	25-30	37 MBq/ 1 mg	Roche	NL
14	⁸⁹ Zr-trastuzumab	HER2/ T-DM1	Breast	60	unknown	Bordet	B/NL
15	⁸⁹ Zr-trastuzumab	HER2	Breast	20	unknown	Bordet	B
16	⁸⁹ Zr-cetuximab	EGFR	Stage IV CA	12	unknown	Maastricht	NL
17	⁸⁹ Zr-rituximab	CD20	Non hodgkin	34	74 MBq/ 5 mg	Bordet	B
18	⁸⁹ Zr-rituximab	CD20	Rheumatology	15	18 MBq/ 10 mg	VUmc	NL
19	⁸⁹ Zr-cetuximab	EGFR	NSCLC	74	74 MBq/ 5 mg	VUmc	NL
20	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF	Glioblastoma (Pet) 5	18-37	18-37 MBq/ 2-5 mg	VUmc	NL
21	⁸⁹ Zr-cetuximab	EGFR	HNSCC	268	unknown	VUmc	NI/GB/ S/F/E
22	⁸⁹ Zr-rituximab	CD20	MS	8	18 MBq/ 10 mg	VUmc	NL
23	⁸⁹ Zr-ofatumumab	CD20	Lymphoma	15	74 MBq/ 10 mg	VUmc	NL
24	⁸⁹ Zr-rituximab	CD20	Lymphoma	30	74 MBq/ 10 mg	VUmc	NL
25	⁸⁹ Zr-cetuximab	EGFR	Colorectal	38	37 MBq/ 10 mg	VUmc	NL
26	⁸⁹ Zr-bevacizumab	VEGF/FAZA	NSCLC	15-20	37 MBq/ 5 mg	VUmc	NL
27	⁸⁹ Zr-nanocoli	sentinel node	HNSCC	5-10	5 MBq	VUmc	NL



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらの表は、⁸⁹Zrで標識される主なトレーサを示しています。

CD20、HER2など抗体を標識できるので、悪性リンパ腫や乳がんの治療効果判定など多くの使用目的で使われます。

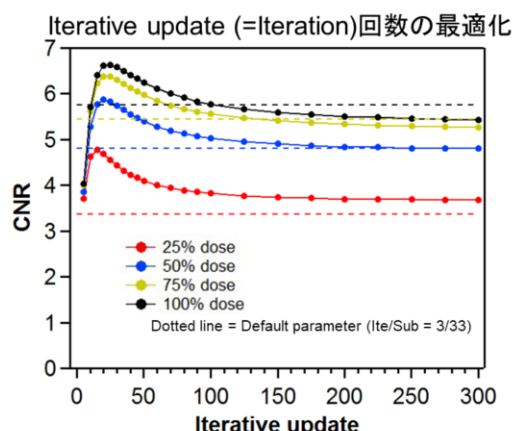
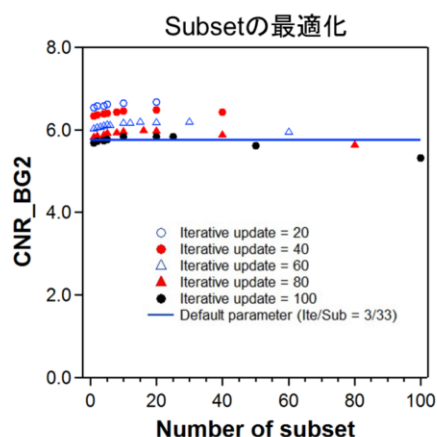


こちらの画像は ^{89}Zr -HER2と ^{18}F -FDG PETの画像が示されています。

4つのパネルそれぞれにおいて、左が ^{18}F -FDG、右が ^{89}Zr -HER2の画像です。

見てわかるように、 ^{89}Zr -HER2の画像は非常にノイジーになっていることがわかります。

患者データ



低カウントの場合は、同じiterative update数でもsubset数が異なると画質が変化する
Subset数が小さい方がCNRは良好



HOKKAIDO
UNIVERSITY

こちらは最適化作業の結果の一部です。

PETの画像再構成で用いられるOSEM法では、iteration (繰り返し回数)とsubset (projection dataの区分数)というパラメータがあります。

iterationとsubsetの数値によって、画質は大きく変化します。

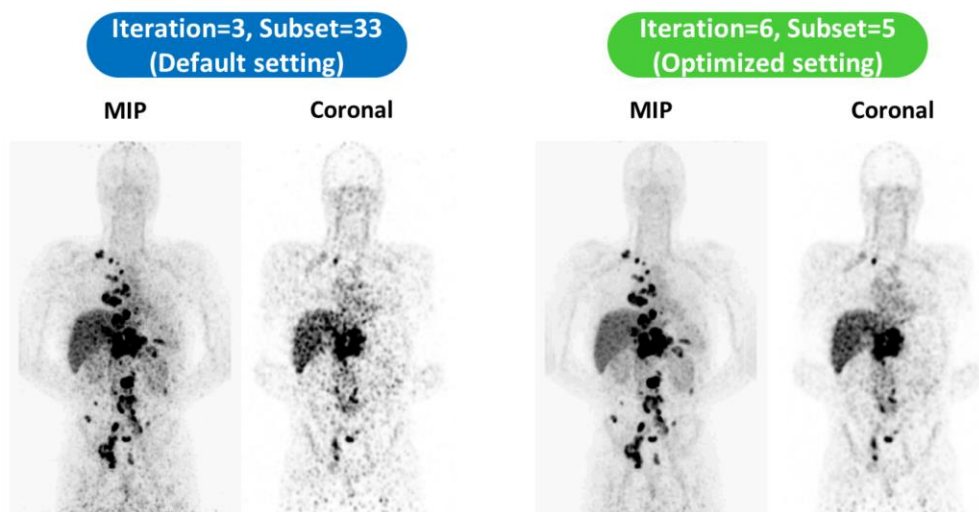
一般的に、iterationとsubsetの積が同じ場合は、画質がほぼ同等になると言われています。

しかし、 ^{89}Zr のようにカウントが少ない場合は、積が同じでもsubset数により画質が異なることがわかります(左グラフがそれを表した結果)。

カウント数が少ない場合、iterationとsubsetの積が同じでも、コントラストとノイズの比(CNR, 高いほど良い)はsubsetが小さい方が良いという結果になりました。

(右のグラフは説明を省略)

^{89}Zr -antiCD20 PET images



こちらは、 ^{89}Zr -antiCD20 PETの画像です。

左が最適化前、右が最適化後の画像になります。

最適化後の方が良好な画質となっていることがわかると思います。

以上が、今回の留学で行った研究内容の一部になります。

- 研究において良くも悪くも職種による役割は明確であった
 - ✓ PhysicistとTechnologist
 - ✓ Medical doctor (MD, Physician)とPhysicist
- Physicistは、放射線物理学、原理を含む装置構造の知識およびプログラミング技術(VUmcではMATLAB使い多数)を活かし、撮像方法、画像再構成条件、画像解析に至るまでを担当
- ただし、臨床に関する知識は薄いように感じられた
 - ✓ 日本の技師の強みは両方ともに知識を持っていること
- Technologistは、Physicistが決めた撮像・画像再構成条件に基づいた撮像と画像管理を担当するのみ



HOKKAIDO
UNIVERSITY

留学を終えての感想はスライドに示すとおりです。

- ミーティングはかなり頻繁に行われていた印象
 - ✓ Supervisor (教授)との一対一での情報共有
 - ✓ スモールグループでの情報共有
 - ✓ メーカさんとの”研究”についての議論と情報共有
- 日本でいう「〇〇研究会」のような地方研究会はほとんどない
 - ✓ 土日は完全休みです！
- ヨーロッパの若い研究者含め世界中には優秀で多くの実績を持つ方々があります。まだまだ自分も頑張らねばと考えています。
- VUmcを含む、ヨーロッパ施設の多くの研究者と接する機会があったことも大きな財産



オランダ料理店でDennis夫妻と夕食



HOKKAIDO
UNIVERSITY

留学を終えての感想の続きです。

- 長期出張を実現する明確な基準はないと思います
 - ✓ 基本的には他の研究者と同じ要件

ただし、

- 最低でも博士号は取得すべき
- ある程度の実績は必要(英論文誌への投稿等)
- 普段から研究を継続し、世界中の研究者とのコネクションは持つておくべき
 - ✓ 積極的な国際学会への参加を
- あとは、病院長、部長、技師長のご判断と職場の理解



HOKKAIDO
UNIVERSITY

最後に、僭越ながら留学したいと希望がある方へのアドバイスです。
(どこかの施設に技師として勤めている方向けのアドバイスです)

➤ オランダ国内

- ✓ ユトレヒト、デンハーグ、スケペニンゲン、ハーレム、アイントホーフェン、マーストリヒト、その他

➤ フランス

- ✓ パリ、リール

➤ ベルギー

- ✓ ブリュッセル、アントワープ

➤ イタリア

- ✓ ローマ、ナポリ

➤ ドイツ

- ✓ デュッセルドルフ

➤ オーストリア

- ✓ ウィーン(学会, EANM)

本当はイギリス、スペインなどにも行きたかったが
お金が尽きました。。

折角なので、留学期間中はヨーロッパ各地に行きました。

もっとも行ってみたかったのはイギリスだったのですが、残念ながらお金が尽きてしまい行くことは叶いませんでした。。

このようなことができることも留学のひとつの良いところだと思います。

