

YAP(Ce)シンチレータの性能評価と  
高分解能エックス線カメラへの応用に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻

中西 恒平

令和3年度学位申請論文

YAP(Ce)シンチレータの性能評価と  
高分解能エックス線カメラへの応用に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科  
医療技術学専攻

(指導:山本 誠一 教授)

中西 恒平

## YAP(Ce)シンチレータの性能評価と高分解能エックス線カメラへの応用に関する研究

### 要旨

#### 緒言

近年、標的アイソトープ治療に用いる核種としてアルファ線放出核種が注目されている。これらのアルファ線放出核種の多くは 80~90 keV 程度の特徴エックス線も放出するため、標的アイソトープ治療用アルファ線放出核種の臨床応用に向けた小動物実験では臨床用シンチレーションカメラを用いた特徴エックス線イメージングが行われている。しかし、臨床用シンチレーションカメラではアルファ線放出核種分布の高空間分解能画像を得ることが難しく、低エネルギーエックス線用高空間分解能シンチレーションカメラの開発が望まれている。

YAlO<sub>3</sub>:Ce (YAP(Ce))シンチレータは低エネルギー放射線に対して高い固有空間分解能を有しているシンチレータであり、低エネルギーエックス線用高空間分解能シンチレーションカメラの開発に有望なシンチレータである。一方で、YAP(Ce)の物理特性は添加されている Ce 濃度に依存する事が知られており、高空間分解能な YAP(Ce)イメージング検出器の開発には適切な Ce 濃度を有する YAP(Ce)を用いる必要がある。しかし、低エネルギーエックス線用高空間分解能イメージング検出器の開発に適した YAP(Ce)の Ce 濃度は明らかにされていない。本研究の目的は低エネルギーエックス線用高空間分解能イメージング検出器の開発に適した YAP(Ce)の Ce 濃度を明らかにすること及び低エネルギーエックス線用高空間分解能 YAP(Ce)カメラを開発し、開発したカメラで標的アイソトープ治療用アルファ線放出核種 At-211 を投与した小動物の高空間分解能イメージングを実現することとした。

#### 方法

本研究では含有する Ce 濃度が 0.05% Ce、1% Ce、2% Ce である 3 種類の YAP(Ce)シンチレータ間で性能比較を行った。全ての YAP(Ce)シンチレータのサイズは 10 mm × 10 mm × 0.5 mm とした。それぞれの YAP(Ce)を高量子効率型光電子増倍管(Photomultiplier tube : PMT)の受光面の中心に設置し、662 keV ガンマ線、122 keV ガンマ線、60 keV ガンマ線及び 32~35 keV エックス線を YAP(Ce)に照射してそれぞれの放射線に対するエネルギースペクトルを取得した。取得したエネルギースペクトルを用いて YAP(Ce)シンチレータの発光量、エネルギー分解能及び非線形性の評価を行った。また、60 keV ガンマ線を YAP(Ce)に照射することで生じた高速 PMT からの信号をデジタルオシロスコープに送信し発光減衰曲線を取得して発光減衰時間を算出した。

上記の比較にて優れた性能を有していた Ce 濃度を含有する YAP(Ce)を用い、イメージング検出器の開発を行った。38 mm × 38 mm × 1 mm の YAP シンチレータと位置有感型光電子増倍管を光学結合しエックス線イメージング検出器を開発し、視野外放射線を遮蔽するために開発した検出器をタングステン容器に入れた。タングステン容器はバラレルホールコ

リメータとピンホールコリメータを切り替えて装着できる構造とし、撮像目的に応じたコリメータを使用できる低エネルギーエックス線用 YAP(Ce)カメラを開発した。開発したエックス線カメラシステムを用いて 1 MBq の At-211-NaAt を投与したマウスの撮像を行った。5 mm 厚パラレルホールコリメータを装着し 15 分間撮像を行いマウスの全身像を得た。また、コリメータを 1 mm 径ピンホールコリメータに切り替えて撮像を行いマウスの甲状腺の 20 分撮像拡大画像及び 60 分撮像拡大画像を得た

## 結果

エックス線及びガンマ線に対する YAP の発光量と Ce 濃度の間には正の相関が確認された。0.05% Ce 添加、1% Ce 添加及び 2% Ce 添加 YAP の 60 keV ガンマ線に対するエネルギー分解能はそれぞれ、24.4 %FWHM、20.8 %FWHM、18.4 %FWHM となり、Ce 濃度とエネルギー分解能の間には負の相関が存在した。非線形性は Ce 濃度が上昇することでわずかに大きくなった。発光減衰時間は Ce 濃度と負の相関関係を有し、0.05% Ce 添加、1% Ce 添加及び 2% Ce 添加 YAP の発光減衰時間はそれぞれ、46.3 ns、39.6 ns、33.2 ns となった。以上の結果より 2%Ce 添加 YAP が低エネルギーエックス線用イメージング検出器に用いるシンチレータとして適していることが明らかになった。

2%Ce 添加 YAP を用いてエックス線イメージング検出器を開発した。開発した検出器の 60 keV ガンマ線に対する固有空間分解能は 1.2mm FWHM、エネルギー分解能は 22% FWHM であった。開発したエックス線カメラに 5 mm 厚パラレルホールコリメータを装着した際のシステム空間分解能及び感度はコリメータ表面から 10 mm の距離でそれぞれ 3.8 mm FWHM、 $8 \times 10^{-4}$  となった。一方で 1 mm 径ピンホールコリメータ装着時のシステム空間分解能及び感度はコリメータ表面から 10 mm の距離でそれぞれ 1.8 mm FWHM、 $3.5 \times 10^{-4}$  となった。

マウスの撮像を行い、At-211 のマウス体内の全身分布画像及び甲状腺の高空間分解能画像を得ることに成功した。本研究で得られたマウスの全身画像では、従来の臨床用装置では観察できなかった低い集積部位も観察可能であった。ピンホールコリメータで撮像した甲状腺拡大画像では、甲状腺の形状を描出することに成功した。

## 結論

本研究では、Ce 濃度が異なる YAP(Ce)シンチレータの性能比較を行い、低エネルギーエックス線及びガンマ線用イメージング検出器には 2%Ce 添加 YAP(Ce)が最も適していることを明らかにした。2%Ce 添加 YAP(Ce)を用いて低エネルギーエックス線カメラを開発し、At-211 の高空間分解能インビボイメージングが可能であることも実証した。本研究の成果から、2%Ce 添加 YAP(Ce)は今後、高分解能放射線イメージング装置へ応用されることが期待される。

# Performance evaluation of YAP(Ce) scintillator and application for development of high-resolution X-ray camera

## Abstract

### Introduction

Alpha-emitting radionuclides are promising for radionuclide therapy. Most radionuclides also emit 80 ~ 90 keV characteristic X-rays, so in-vivo imaging of radionuclides is carried out with a clinical scintillation camera system in a preclinical study. However, high-resolution imaging of the distribution of radionuclides in small animals is difficult because the spatial resolution of the clinical scintillation camera system for low-energy X-rays is low. Consequently, a high-resolution scintillation camera for low-energy X-rays is desired.

YAlO<sub>3</sub>:Ce (YAP(Ce)) is a promising scintillator for the development of a high-resolution low-energy X-ray camera because YAP(Ce) has a high intrinsic spatial resolution for low-energy X-rays. On the other hand, the physical properties of YAP(Ce) depend on the concentration of Ce in YAP, so YAP(Ce) with the optimum concentration of Ce is needed for the development of a high-resolution imaging detector. However, the optimum concentration of Ce in a high-resolution imaging detector for low-energy X-rays has not been clarified. One purpose of this study is to clarify the optimum concentration of Ce for the development of a high-resolution imaging detector for low-energy X-rays. The other purposes of this study are the development of a high-resolution YAP(Ce) camera for low-energy X-rays and the high-resolution imaging of small animals administered with At-211, which is a promising alpha emitter for radionuclide therapy.

### Materials and methods

To evaluate the performance of YAP(Ce), we used three types of YAP(Ce) plates with different Ce concentrations: 0.05% Ce, 1% Ce, and 2% Ce. All of the YAP(Ce) plates were 10 mm × 10 mm × 0.5 mm. Each YAP(Ce) plate was placed at the center of a high-quantum-efficiency photomultiplier tube (PMT). We irradiated the YAP(Ce) plates with 662 keV, 122 keV, 60 keV, and 32 ~ 35 keV photons to measure the energy spectra. The light output, energy resolution, and non-proportionality were evaluated with the energy spectra. Furthermore, we measured the pulse shapes to estimate the decay times of the YAP(Ce)s with different Ce concentrations. The pulse shapes for the gamma photons of 60 keV were measured by feeding the signal of fast PMT to a digital oscilloscope. The decay times were calculated from the pulse shapes.

Using the YAP plate with the optimum concentration of Ce, as clarified by our evaluation, we developed an imaging detector. We used a 38 mm × 38 mm × 1 mm-thick YAP(Ce) plate, which was optically coupled to a 2-in square position-sensitive PMT (PSPMT) to configure the imaging detector. The imaging detector was encased in a tungsten shield. A pinhole collimator or a parallel hole collimator could be attached to the head of the tungsten shield, so we developed a YAP(Ce) camera whose collimators could be changed in accordance with the targeted subject for imaging. With the developed YAP(Ce) camera for low-energy X-

rays, we conducted imaging of a mouse that had been administered 1 MBq of At-211-NaAt. We measured a whole-body image of the mouse using the developed camera with a 5-mm-thick parallel hole collimator and a measurement time of 15 minutes. In addition, we changed the camera's parallel hole collimator to a 1-mm-diameter pinhole collimator and thus acquired magnified images of a mouse's thyroid gland with measurement times of 20 and 60 minutes.

## Results

The light output of YAP had a positive correlation with the Ce concentrations. For the 60 keV gamma photons, the energy resolutions of YAPs with 0.05% Ce, 1% Ce, and 2% Ce were 24.4 % FWHM, 20.8 % FWHM, and 18.4 % FWHM, respectively, i.e. the energy resolutions had a negative correlation with the Ce concentrations. The non-proportionality of the YAP(Ce) with 2% Ce was slightly larger than the other two Ce concentrations. The decay time had a negative correlation with Ce concentration. The decay times of YAPs with 0.05% Ce, 1% Ce, and 2% Ce were 46.3 ns, 39.6 ns, and 33.2 ns.

The YAP(Ce) with 2% Ce had the optimum physical properties for an imaging detector for low-energy X-rays, so we used this YAP for the development of a high-resolution imaging detector. The energy resolution and intrinsic spatial resolution of the developed imaging detector were 22 % FWHM and 1.2 mm FWHM for 60-keV gamma photons. The system spatial resolution and sensitivity of the developed YAP(Ce) camera with a 5-mm-thick parallel hole collimator were 3.8 mm FWHM and  $8 \times 10^{-4}$  at 10 mm from the surface of the collimator. The system spatial resolution and sensitivity of the developed YAP(Ce) camera with a 1-mm-diameter pinhole collimator were 1.8 mm FWHM and  $3.5 \times 10^{-4}$  at 10 mm from the surface of the collimator.

We also succeeded in high-resolution imaging for the distribution measurements of At-211-NaAt in a mouse with the developed YAP(Ce) camera. In a whole-body image of mouse administered At-211, we could observe low-level accumulations that were not observable in mouse images measured by a clinical scintillation camera system. Moreover, we successfully observed the shape of a mouse's thyroid gland in a magnified image measured using a pinhole collimator.

## Conclusion

We measured and compared the basic performances of YAP(Ce)s with different Ce concentrations. The YAP(Ce) with 2% Ce had the optimum physical properties for an imaging detector suitable for low-energy X-rays and gamma photons. Using YAP with 2% Ce, we developed a high-resolution low-energy X-ray camera. Furthermore, we succeeded in high-resolution in-vivo imaging of At-211 with the developed YAP(Ce) camera. We concluded that YAP at 2% Ce is promising for the development of a high-resolution radiation imaging detector.

## 目次

第1章 序論 .....	1
1.1 研究の背景 .....	1
1.2 研究の目的 .....	2
1.3 本論文の構成.....	2
第2章 YAlO <sub>3</sub> :Ce (YAP(Ce))の基本性能評価 .....	3
2.1 緒言 .....	3
2.2 方法 .....	3
2.2.1 性能評価する YAP(Ce)シンチレータ .....	3
2.2.2 エネルギースペクトル評価.....	4
2.2.3 発光減衰時間評価.....	5
2.3 結果 .....	6
2.3.1 エネルギースペクトル評価.....	6
2.3.2 発光減衰時間評価.....	7
2.4 考察 .....	8
2.5 まとめ .....	9
第3章 アスタチン-211 (At-211) 投与小動物画像化のための高分解能 YAP(Ce) エックス線カメラの開発 .....	10
3.1 緒言 .....	10
3.2 方法 .....	11
3.2.1 YAP(Ce) エックス線カメラの開発 .....	11
3.2.2 性能評価 .....	13
3.2.2.1 YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価 .....	14
3.2.2.2 YAP(Ce)エックス線カメラのシステム性能評価 .....	14
3.2.2.3 YAP(Ce)エックス線カメラを用いたマウスの画像化 .....	15
3.3 結果 .....	16
3.3.1 YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価.....	16
3.3.2 YAP(Ce)エックス線カメラのシステム性能評価 .....	18
3.3.2.1 空間分解能 .....	18
3.3.2.2 感度 .....	20
3.3.3 YAP(Ce)エックス線カメラを用いたマウスの画像化.....	21
3.4 考察 .....	22
3.5 まとめ .....	24

第4章 結論 .....	25
参考文献 .....	26
本論文を構成する原著論文および学会発表 .....	29
謝辞 .....	30



## 第1章 序論

### 1.1 研究の背景

現在、医療分野では診断および治療目的で放射線が広く用いられており、放射線の使用用途は多岐に渡る。核医学分野では放射性核種で標識した薬剤を患者に投与することにより診断用画像取得及び腫瘍などの治療が行われている。このような放射性薬剤を投与する治療法はアイソトープ内用療法もしくは標的アイソトープ治療と呼ばれており、近年ではアルファ線放出核種を用いた標的アイソトープ治療 (Targeted alpha therapy: TAT) が注目を集めている [1-3]。アルファ線はベータ線より数百倍高い線エネルギー付与 (Linear energy transfer: LET) を有しており、TAT では従来のベータ線放出核種を用いた標的アイソトープ治療よりも高い治療効果を得られることが期待されている [4][5]。しかし、TAT に応用できる可能性があるとしてされている核種は十数種しか存在せず、その中でも臨床応用されている核種はラジウム-223 (Ra-223) のみで、その他のアルファ線放出核種は臨床応用に向け研究が進められている段階である[5][6]。本邦では原子炉ではなくサイクロトロンで製造可能なアスタチン-211 (At-211) が注目されており、国内の5施設で製造されている[7]。小動物実験では At-211 を投与することによる腫瘍縮小効果が確認されており[8]、アスタチン製剤を用いた臨床試験の準備も進められている[9][10]。

アルファ線放出核種の多くは 80~90 keV 程度の特徴性エックス線も放出するため、特徴性エックス線を検出することで被写体内の集積分布を画像化する事ができ、アルファ線放出核種を用いた小動物実験では臨床用シンチレーションカメラにより特徴性エックス線イメージングが行われている[11][12]。しかし、臨床用シンチレーションカメラのシステム空間分解能は 1 cm 程度であり[13][14]、小動物を高空間分解能に画像化する事が困難である。したがって低エネルギーエックス線用高空間分解能シンチレーションカメラの開発が望まれている。

シンチレーションカメラのシステム空間分解能はコリメータの幾何学的分解能と検出器の固有空間分解能で決まり、固有空間分解能はシンチレータの発光量の平方根に逆比例するため高空間分解能なシンチレーションカメラには  $Gd_3Al_2Ga_3O_{12}:Ce$  (GAGG(Ce))や NaI(Tl) などの発光量大きいシンチレータが用いられる[15-17]。シンチレータの発光量は検出する放射線のエネルギーの影響を受け、シンチレータの発光量を付与エネルギーの関数として表すと非線形な関数となる[18][19]。このようなシンチレータの特性を「非線形性」と呼び、多くのシンチレータは付与エネルギーが低下すると付与エネルギーあたりの発光量 (発光量/MeV) も減少するため、低エネルギー放射線に対して優れた固有空間分解能を有するシンチレーションカメラを開発することは容易ではない。

一方で、非線形性が小さく、付与エネルギーの低下に伴う付与エネルギーあたりの発光量の減少が小さいシンチレータも存在する。そのようなシンチレータの代表的なものが  $YAlO_3(Ce)$  シンチレータである[19-21]。 $YAlO_3(Ce)$ 結晶内では Y、Al 及び O が Perovskite 構

造で並んでいるため、 $\text{YAlO}_3(\text{Ce})$ は  $\text{YAP}(\text{Ce})$  (Cerium-doped Yttrium Aluminum Perovskite)とも呼ばれている[22]。 $\text{YAP}(\text{Ce})$ は非線形性が小さいため低エネルギー放射線に対して高い発光量を有しており、低エネルギー放射線用高空間分解能シンチレーションカメラの開発に適したシンチレータである。しかし、 $\text{YAP}(\text{Ce})$ の物理特性は添加されている Ce 濃度に依存する事が知られているため[23]、高空間分解能な  $\text{YAP}(\text{Ce})$ イメージング検出器の開発には適切な Ce 濃度を有する  $\text{YAP}(\text{Ce})$ を用いる必要があるが、低エネルギーエックス線及びガンマ線イメージングに適した Ce 濃度は未だ明らかにされていない。

## 1.2 研究の目的

本研究の前半部分では低エネルギーエックス線及びガンマ線用高空間分解能イメージング検出器の開発に適した  $\text{YAP}(\text{Ce})$ の Ce 濃度を明らかにすることを目的とした。また、後半部分では低エネルギーエックス線用高空間分解能  $\text{YAP}(\text{Ce})$ カメラを開発し、臨床応用が期待されている TAT 用核種  $\text{At-211}$  を投与した小動物の高空間分解能イメージングを実現することを目的とした。

## 1.3 本論文の構成

本博士論文は 4 章構成とする。第 1 章にて研究の背景及び目的を述べる。第 2 章では異なる Ce 濃度を有する  $\text{YAP}(\text{Ce})$ シンチレータ間で物理特性比較を行った結果について記述する。第 3 章では  $\text{YAP}(\text{Ce})$ を用いて開発した低エネルギーエックス線用高空間分解能カメラについて述べた後、カメラの性能評価を行った結果及び  $\text{At-211-NaAt}$  を投与したマウスを画像化した結果について記述する。第 4 章にて研究の結論を述べる。

## 第2章 YAlO<sub>3</sub>:Ce (YAP(Ce))の基本性能評価

### 2.1 緒言

近年、多くのシンチレータが開発されており、それぞれが固有の物理特性を有している。これらのシンチレータを放射線イメージング検出器に用いる場合、シンチレータの物理特性が開発する検出器の性能に直結するため使用用途に応じたものを選択する事が重要である。例えば、シンチレーション検出器の空間分解能とエネルギー分解能はシンチレータの発光量の平方根に逆比例するため高空間分解能・高エネルギー分解能なシンチレーション検出器を開発する際は NaI(Tl)や GAGG(Ce)などの発光量が多いシンチレータが用いられる[15-17]。しかし多くのシンチレータでは、シンチレータへの付与エネルギーの減少と共に付与エネルギーあたりの発光量 (発光量/MeV) が非線形に減少してしまうため、低エネルギー放射線に対して優れた空間分解能及びエネルギー分解能を有するシンチレーション検出器の開発は容易ではない。このように発光量が非線形に変化するシンチレータの特性は「非線形性」と呼ばれている[18][19]。非線形性が小さいシンチレータほど低エネルギー放射線に対して高いエネルギー分解能を有していることが以前から知られていたが[24][25]、非線形性と空間分解能の関係はこれまで注目されていなかった。

YAlO<sub>3</sub>:Ce (Cerium-doped Yttrium Aluminum Perovskite : YAP(Ce)) は非線形性が小さいシンチレータとして代表的なシンチレータである。さらに短い発光減衰時間(30 ns 程度)及び中程度の密度 (5.35 g/cm<sup>3</sup>)、GSO や BGO より大きな発光量など YAP(Ce)は優れた物理特性を有しているが[26]、中～高エネルギー放射線に対する発光量が NaI(Tl)や GAGG(Ce)と比較すると劣っているため、YAP(Ce)は高空間分解能イメージング検出器に用いるシンチレータとしては検討されてこなかった[20]。しかし、我々の研究室は低エネルギー放射線用イメージング検出器に YAP(Ce)を用いることで高いエネルギー分解能だけでなく、高い空間分解能も実現できることを明らかにした[20]。

一方で YAP(Ce)の物理特性は Ce 濃度に依存し変化することが報告されているため、YAP(Ce)を用いて検出器を開発する際は最適な Ce 濃度を有する YAP(Ce)を使用する必要がある[23]。しかし、低エネルギーエックス線及びガンマ線用イメージング検出器に用いる YAP(Ce)の Ce 濃度として最適な値は未だ明らかにされていない。そこで本研究では低エネルギーエックス線及びガンマ線用イメージング検出器に用いる YAP(Ce)の Ce 濃度として適する濃度を明らかにすることを目的とし、Ce 濃度が異なる YAP(Ce)間で発光量、エネルギー分解能、非線形性及び発光減衰時間の比較を行った。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 性能評価する YAP(Ce)シンチレータ

本研究では入手可能であった Ce 濃度が異なる YAP シンチレータ間で性能評価及び比較を行った。性能評価を行った YAP(Ce)は 0.05% Ce、1% Ce、2% Ce 添加 YAP の 3 種類であ

る。シンチレーション検出器の固有空間分解能はシンチレータの厚さに依存し、厚いシンチレータほど固有空間分解能が低くなってしまふ。本研究では高空間分解能イメージング検出器用 YAP(Ce)の最適な Ce 濃度を明らかにするために薄い YAP(Ce)を用い、YAP(Ce)のサイズは 10 mm×10 mm×0.5 mm で統一した。性能評価に用いた YAP(Ce)は東北大学にて edge-defined film-fed growth (EFG)法を用いて製造されたものである。Fig. 2-1 に性能評価を行った YAP(Ce)シンチレータの写真を示す。光学光子がレイリー散乱を起こすため含有する Ce 濃度が高い YAP(Ce)シンチレータほど不透明であった。

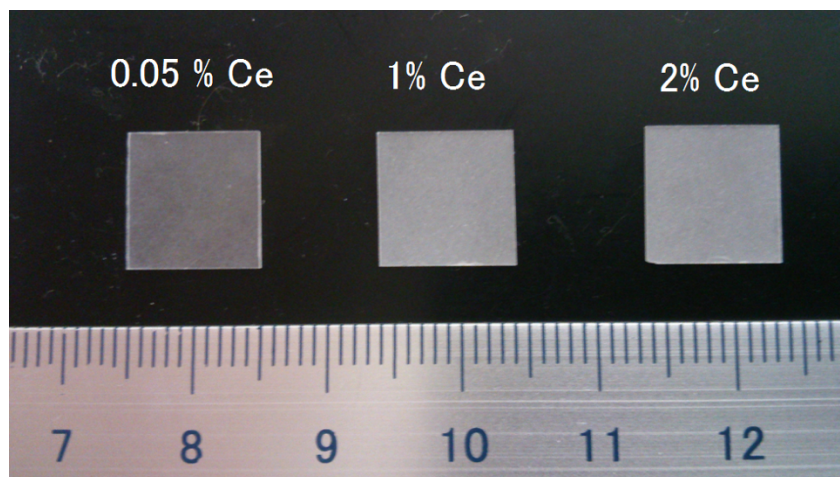


Fig. 2-1 Photo of YAP plates with different Ce concentrations: 0.05% Ce (left), 1% Ce (center), and 2% Ce (right)

### 2.2.2 エネルギースペクトル評価

YAP(Ce)シンチレータの発光量、エネルギー分解能及び非線形性の評価を行うためにエネルギースペクトルの測定を行った。エネルギースペクトルの測定には 3 インチ径高量子効率型光電子増倍管(Photomultiplier tube : PMT)である浜松ホトニクス社の R6233-100HA を用いた。それぞれの YAP(Ce) シンチレータを PMT 受光面の中心に設置し、反射材として用いたアルミニウムマイラーで YAP(Ce) シンチレータを覆った。エネルギースペクトル測定の実験体系を Fig. 2-2 に示す。

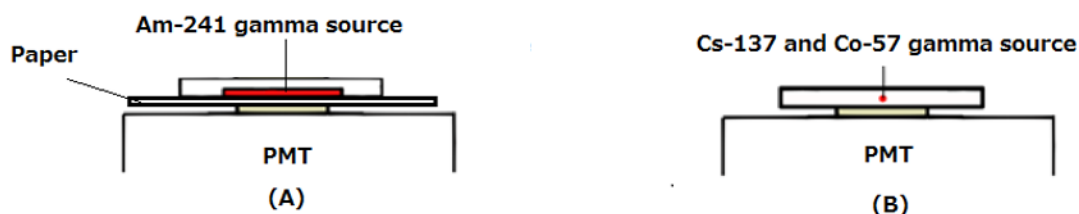


Fig. 2-2 Schematic drawing of experimental setup to measure energy spectra of gamma photons from Am-241 (A), gamma photons from Cs-137 and Co-57 (B)

YAP(Ce)シンチレータにアメリシウム-241(Am-241)から放出される 60 keV ガンマ線 (Fig. 2-2(A))、セシウム-137 (Cs-137) から放出される 662 keV ガンマ線、及び 32~35 keV 特性エックス線 (Fig. 2-2(B))、コバルト-57 (Co-57) から放出される 122 keV ガンマ線 (Fig. 2-2(B)) をそれぞれ照射した。Am-241、Cs-137 及び Co-57 線源の放射能はそれぞれ 2 kBq、300 kBq、2.1 kBq であった。PMT からの信号は NIM 規格モジュールにて増幅したのち、多重波高分析器(Multichannel Analyzer: MCA) (クリアパルス社製, ADC model 1125P)に送りエネルギースペクトルを取得した。

取得したエネルギースペクトル上のピークチャンネルを用いて発光量の評価を行った。ピークチャンネルが大きいほど発光量が多いことを表す。また、エネルギースペクトル上の光電ピークに対し、MCA に搭載されているガウシアンフィッティング機能を用いてエネルギー分解能の評価を行った。エネルギー分解能はガウシアンフィッティング関数の半値幅を光電ピークのピークチャンネルで除することで算出した。各測定条件において 5 回ずつエネルギースペクトルの測定を行い、ピークチャンネル及びエネルギー分解能の平均値と標準偏差を算出した。

ピークチャンネルの値から YAP(Ce)シンチレータの非線形性を評価した。非線形性は以下の式(1)を用いて計算した。

$$\text{Non-proportionality} = \frac{\text{Peak channel for gamma photons [ch]}/\text{Energy of gamma photons [MeV]}}{\text{Peak channel for 0.662-MeV gamma photons [ch]}/0.662 [\text{MeV}]} \quad (1)$$

### 2.2.3 発光減衰時間評価

浜松ホトニクス社の 2 インチ径高速応答 PMT R9779 を用いてシンチレータの発光波形を測定した。Am-241 から放出される 60 keV ガンマ線を YAP(Ce)シンチレータに照射することで生じた PMT からの信号をデジタルオシロスコープ(横河社製 DLM 2052:最大サンプリングレート 500 MHz, 2.5 GS/s)に送信し発光波形のサンプリングデータを得た。シンチレータの発光強度  $I$  は以下の式(2)で表される。

$$I = I_0 e^{-\frac{1}{\tau}t} \quad (2)$$

式(2)において  $I_0$  は  $t=0$  における発光強度、 $\tau$  は発光減衰時間を表しており、発光強度  $I$  は時刻  $t$  の指数関数である。したがって表計算ソフト Excel を用いて発光波形のサンプリングデータをグラフ上にプロットし、発光波形の減衰曲線に対し指数関数フィッティングを行った。フィッティング関数は以下の式(3)で表される。

$$y = a e^{-\frac{1}{b}x} \quad (3)$$

本研究では得られたフィッティング関数の定数  $b$  を発光減衰時間とした。以上の測定及び計算を 5 回ずつ行い、発光減衰時間の平均値と標準偏差を算出した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 エネルギースペクトル評価

Fig. 2-3 に Am-241 から放出される光子線に対するエネルギースペクトルを示す。YAP 内の Ce 濃度が大きいほどピークのチャンネルが大きい、つまり発光量大きいことが明らかになった。また、60 keV ガンマ線及び 16 keV エックス線の光電ピークが確認できた。

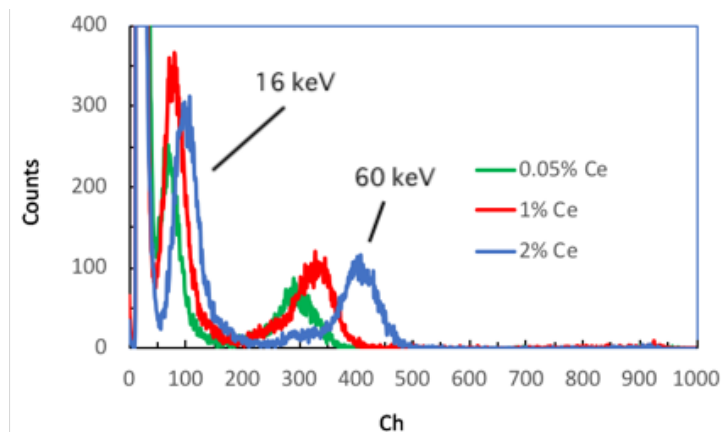


Fig. 2-3 Energy spectra of YAP(Ce) for 60 keV gamma photons

60 keV ガンマ線に対するピークチャンネルと Ce 濃度の相関関係を評価した結果を Fig. 2-4 (A)に示す。最もピークチャンネルが大きくなった 2%Ce 添加 YAP のピークチャンネルは 1%Ce 添加 YAP のものの 1.26 倍、0.05%Ce 添加 YAP のものの 1.41 倍となった。エネルギー分解能と Ce 濃度の相関関係を評価した結果を Fig. 2-4 (B)に示す。0.05% Ce 添加、1% Ce 添加及び 2% Ce 添加 YAP の 60 keV ガンマ線に対するエネルギー分解能はそれぞれ、24.4%FWHM、20.8%FWHM、18.4%FWHM となり、Ce 濃度の増加とともに向上した。

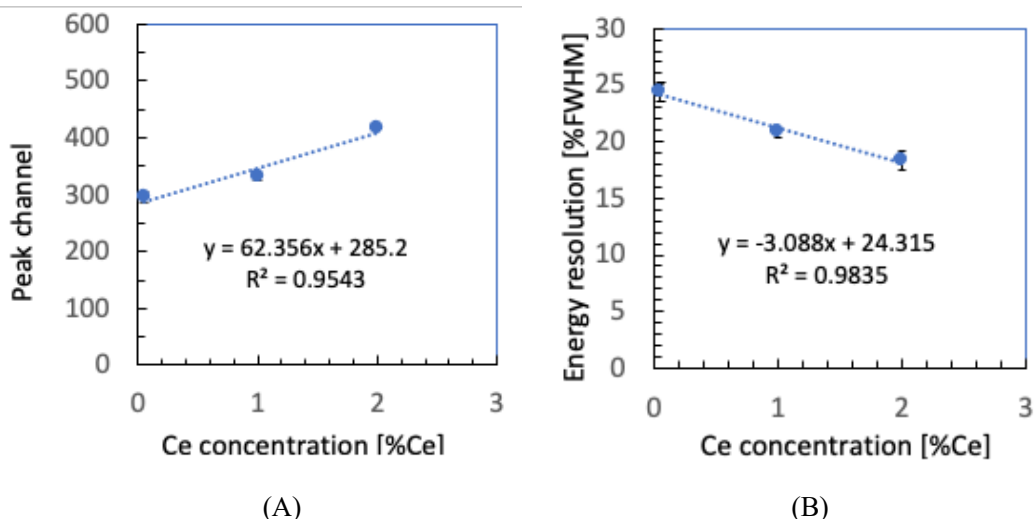


Fig. 2-4 Correlation between Ce concentration of YAP(Ce) and peak channel (A) and that between Ce concentration and energy resolution (B)

評価した YAP の非線形性を Fig. 2-5 に示す。2%Ce 添加 YAP の非線形性は 1%Ce 及び 0.05%Ce 添加 YAP のものよりわずかに大きくなった。

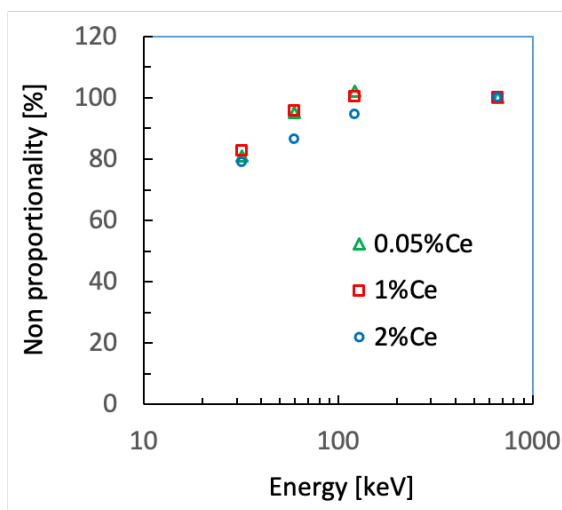


Fig. 2-5 Non-proportionalities for YAP(Ce) with 2% Ce, 1% Ce, and 0.05% Ce

### 2.3.2 発光減衰時間評価

Fig. 2-6 に Am-241 の 60 keV ガンマ線を用いて測定した YAP の発光波形を示す。2%Ce 添加 YAP の発光減衰時間が最も短くなった。

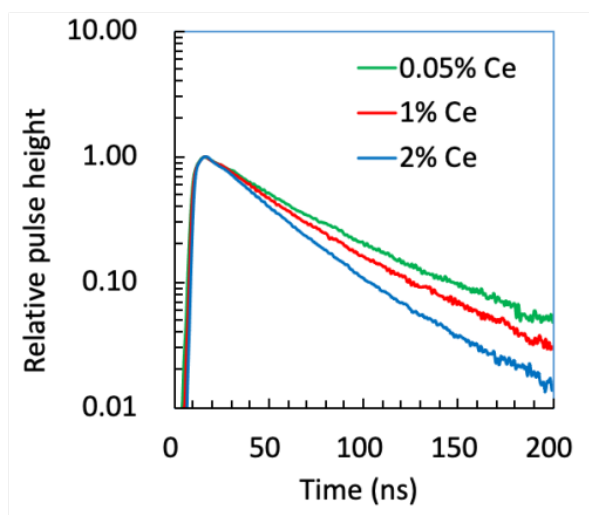


Fig. 2-6 Decay curves of YAP(Ce) plates with different Ce concentrations for 60 keV gamma photons

縦軸を発光減衰時間、横軸を Ce 濃度とした散布図を Fig. 2-7 に示す。0.05% Ce 添加、1% Ce 添加及び 2% Ce 添加 YAP の発光減衰時間はそれぞれ、46.3 ns、39.6 ns、33.2 ns となり。発光減衰時間は Ce 濃度が大きいほど短くなった。

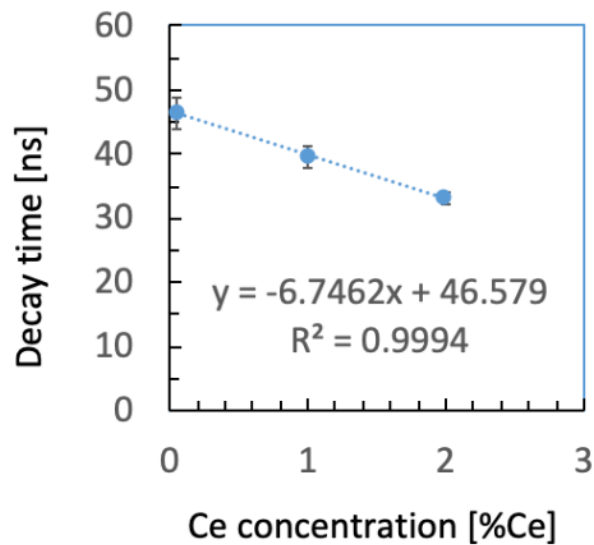


Fig. 2-7 Decay times of YAP(Ce) plates with different Ce concentrations as function of Ce concentrations

#### 2.4 考察

本研究では含有する Ce 濃度が 0.05%、1%Ce 及び 2%Ce である YAP シンチレータの性能評価とそれらの性能比較及び Ce 濃度と性能の相関関係の評価を行った。YAP(Ce)の発光量と Ce 濃度の間には正の相関関係があり、Ce 濃度が高いほどエネルギー分解能が良くなることが確認された。また、発光減衰時間と Ce 濃度の間には負の相関があった。本研究で評価した YAP(Ce)の中では 2%Ce 添加 YAP が高い発光量、短い発光減衰時間及び優れたエネルギー分解能を有しており放射線検出器もしくは放射線イメージング装置に用いるシンチレータとして適していることが示唆された。

本研究で用いた YAP(Ce)は Ce 濃度が大きいほど透明度が低くなった。透明度が低いシンチレータ内ではシンチレーション光が吸収されるため発光量が減少しエネルギー分解能が劣化することがある。しかし本研究では YAP シンチレータの Ce 濃度が大きいほど高い発光量及び優れたエネルギー分解能を示した。この結果は 0.5 mm 厚という薄い YAP(Ce)を性能評価に用いたことに起因していると考えられる。したがって YAP(Ce)が厚いほど不透明なことによるシンチレーション光の減弱が問題になると予想される。

本研究では Ce 濃度が大きくなるほど非線形性が大きくなったが、Ce 濃度の変化に伴う非線形性の変化はわずかであった。このことから 2%Ce 添加 YAP も、1%Ce 添加 YAP 及び 0.05%Ce 添加 YAP の非線形性と遜色のない優れた非線形性を有していることが明らかになった。

Ce 濃度が大きくなるほど YAP(Ce)の発光減衰時間は短くなった。この結果から Ce 濃度が大きい YAP(Ce)は PET 用検出器のような高速応答が必要なイメージング装置に適していることが示唆された。実際に、YAP(Ce)の発光減衰時間が短いことを利用した YAP(Ce)ペー



ス小動物用高分解能 PET システムに関する報告がなされている[27-29]。小動物用 PET システムやヒトの頭部用 PET システムなどの小型 PET システムは検出器リング径が小さく、検出器に多くの放射線が入射するため計数率が飽和しやすいという問題点が存在するが[30-31]、このような小型 PET システムに YAP(Ce)のような発光減衰時間が短いシンチレータを用いることで計数率の飽和を抑えることができる[31]。

本研究で報告した発光減衰時間は他のグループにより報告されている値よりわずかに長い値となった[32][33]。発光減衰時間延長の原因の一つとして発光減衰時間の測定方法が先行研究と異なることが挙げられる。先行研究では *single photon counting method* と呼ばれる発光減衰時間測定ゴールドスタンダードとされている方法で測定されているが[32][33]、本研究ではデジタルオシロスコープと PMT を使用して発光減衰時間を測定した。本研究の測定法では PMT とデジタルオシロスコープ間に静電容量が生じてしまうため、その静電容量が原因で発光減衰時間が延長してしまった可能性がある。また、結晶欠陥が存在するシンチレータでは発光減衰時間が長くなることが報告されているため[34]、YAP(Ce)の製造過程でシンチレータ結晶内に欠陥が生じてしまい、その結晶欠陥が発光減衰時間延長の原因になっている可能性も考えられる。

本研究で性能比較を行った YAP の中では Ce 濃度が最も大きい 2%Ce 添加 YAP が放射線イメージング装置に用いるシンチレータとして適している性能を有していた。しかし、前述の通り Ce 濃度が大きくなるほどシンチレータは不透明になり非線形性が大きくなったため、2%Ce より大きな Ce 濃度を有する YAP が放射線イメージング装置に適しているかどうかを明確にするにはさらなる検証が必要である。

## 2.5 まとめ

含有する Ce 濃度が異なる YAP シンチレータ間で性能比較を行った。低エネルギーガンマ線及びエックス線に対する YAP シンチレータの発光量、エネルギー分解能及び発光減衰時間は Ce 濃度と強い相関関係を有していた。また、Ce 濃度が変化することで非線形性もわずかに変化した。大きな違いは生じなかった。本研究では 2%Ce 添加 YAP が優れた発光量、エネルギー分解能、発光減衰時間を有しており、低エネルギーガンマ線及びエックス線イメージング用シンチレーション検出器に適していることを明らかにした。

## 第3章 アスタチン-211 (At-211) 投与小動物画像化のための高分解能 YAP(Ce) エックス線カメラの開発

### 3.1 緒言

標的アイソトープ治療は放射性薬剤を取り込む病変に対し治療効果が期待できるため、転移性腫瘍の制御などに効果的な治療法であるとされている [4]。従来、標的アイソトープ治療用薬剤にはヨウ素-131 (I-131)やイットリウム-90 (Y-90)などのベータ線放出核種を標識したものが使用されてきた。しかし、これらの核種から放出されるベータ線の組織内飛程は数 mm 程度であるため、ベータ線による線量付与が病変周辺の正常組織にも生じてしまうという問題点があった[4]。したがって、近年ではアルファ線放出核種を用いた標的アイソトープ治療 (Targeted Alpha Therapy: TAT) が注目されている。アルファ線放出核種は組織内飛程 50~100  $\mu\text{m}$  程度のアルファ線を放出するため、TAT では病変に対し集中的に線量を付与することができ、周囲の正常組織への線量付与を小さく抑えることができる[1-3]。また、アルファ線放出核種から放出されるアルファ線は 4 ~ 8 MeV 程度の高い運動エネルギーを有しており、線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) はベータ線の LET より数百倍ほど大きな値となるため[4][5]、TAT では従来のベータ線放出核種を用いた標的アイソトープ治療より高い治療効果が期待できる。

現在、TAT への応用が検討されている核種は 10 種類ほどしかなく [5][6]、臨床応用されている核種は Ra-223 のみで、その他のアルファ線放出核種は臨床応用に向け研究が進められている段階である [5][6]。その様な研究が進められている核種の中で有望な候補とされているものが半減期 7.2 時間のアルファ線放出核種 At-211 である。At-211 は原子炉ではなくサイクロトロンで製造可能であり [7]、平均エネルギー 6.8 MeV、平均 LET 100 keV/ $\mu\text{m}$  程度のアルファ線を放出する点から TAT 用核種として注目されている。組織内を走行する荷電粒子の LET が 100 ~ 200 keV/ $\mu\text{m}$  である時 DNA 二本鎖切断が生じる確率が最も高くなるため、At-211 のアルファ線は DNA 二本鎖切断を高確率で起こすことができる [4-6]。また、At-211 の娘核種ポロニウム-211 (Po-211) は 80 keV 程度の特徴的エックス線を放出するため、このエックス線を検出しインビボイメージングを行うことで、被写体内の At-211 集積分布を確認することが可能である点も TAT 用核種として At-211 が適している点である [35]。

At-211 の臨床応用に向けた小動物実験では臨床用シンチレーションカメラを用いて At-211 のインビボイメージングが行われている [11][12]。At-211 を投与したマウスを用いた先行研究では臨床用シンチレーションカメラで撮像したプラナー像を用いて percent of injected dose や時間-放射能曲線などを算出し、At-211 のマウス体内分布を定量評価している [11]。しかし臨床用シンチレーションカメラは固有空間分解能が低く、システム空間分解能は 1 cm 程度になってしまうため小動物を高空間分解能に撮像することは困難である [13][14]。シンチレーションカメラの固有空間分解能は検出器に用いられているシンチレータの厚さの影響を受けるため、高空間分解能を実現するには薄いシンチレータを用いる必

要がある。臨床用シンチレーションカメラは高エネルギーガンマ線も検出できるように厚さ 1cm 程度の厚い NaI(Tl)シンチレータが用いられており、シンチレータ内のシンチレーション光の広がりが大きいため固有空間分解能が低くなってしまふ。また、シンチレーション検出器の固有空間分解能はシンチレータ発光量の影響も受け、発光量の平方根に逆比例するため、Po-211 の特性エックス線のような低エネルギーエックス線の撮像には YAP(Ce)のような非線形性が小さいシンチレータが適している[20]。以上のことから本研究では薄い YAP(Ce)シンチレータを用いて At-211 を投与した小動物を高空間分解能に画像化するためのエックス線カメラの開発を行った。本章では、まず開発したエックス線カメラの構成を説明し、その後カメラの固有性能及びシステム性能の評価結果を、さらに At-211-NaAt を投与したマウスの画像化の結果についても述べる。

## 3.2 方法

### 3.2.1 YAP(Ce) エックス線カメラの開発

Fig. 3-1 に YAP(Ce)を用いて開発したイメージング検出器の概略図を示す。1 mm 厚の亚克力製ライトガイドを介して 1 mm 厚 YAP(Ce)プレートと位置有感型光電子増倍管 (position-sensitive photomultiplier: PSPMT) に光学結合しイメージング検出器を開発した。薄い YAP(Ce)を用いることで検出器の固有空間分解能向上を図った。また、開発した検出器の撮像対象は Po-211 の低エネルギー特性エックス線であるため、薄いシンチレータを用いることによる感度低下は重大な問題にはならない。PSPMT には高電圧電源 (松定プレジジョン社製 OPTON-1.5NA) から高電圧が印加され、PSPMT からの出力信号はフロントエンド回路(エスペックテストシステム社製) に送られる。

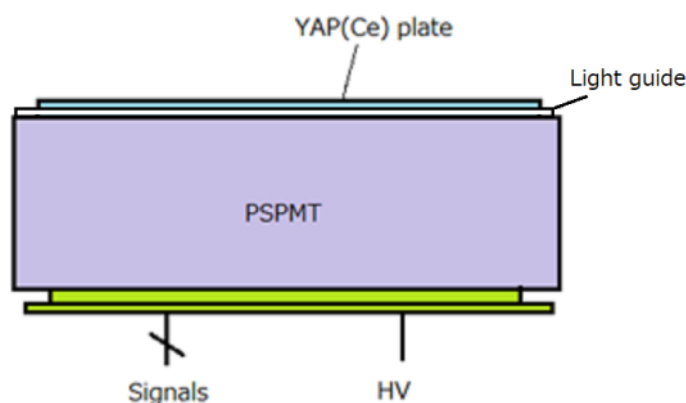


Fig. 3-1 Schematic drawing of developed YAP(Ce) imaging detector

Fig. 3-2(A)に開発した YAP(Ce)イメージング検出器の写真を示す。YAP(Ce)は東北大学で製造された 38 mm × 38 mm × 1 mm のものを使用した。高空間分解能を実現するために第 2 章にて明らかになった最適な Ce 濃度である 2%Ce を有する YAP(Ce)を用いた。YAP(Ce)プレートを 2 インチ角 64 (8 × 8) チャンネルマルチアノード PSPMT (浜松ホトニクス社

H12700 MOD) に光学結合することでイメージング検出器を構成した。光学結合にはシリコンゴム (信越シリコン KE-420) 接着剤を使用した。光収集効率を上げるために検出器の表面をアルミニウムマイラーフィルムで包み、さらにその上から黒いテープで覆うことで検出器の遮光を行った。

開発した検出器は 5 mm 厚のタングステンシールドに封入した。タングステンシールドはピンホールコリメータ及び平行ホールコリメータを撮像目的に応じて付け変えることができる設計とした。コリメータはタングステン合金製 (株式会社シルバーロイ) のものを使用した。平行ホールコリメータを取り付けた YAP(Ce) エックス線カメラの写真を Fig. 3-2(B) に示す。平行ホールコリメータ 1 層の厚さは 5 mm であり、2 層重ねて使用することで 10 mm 厚にすることができる。この平行ホールコリメータには 0.6 mm 径の丸い平行穴が  $48 \times 48$  個、0.9 mm 間隔で格子状に配置されている。Fig. 3-2(C) にピンホールコリメータを取り付けた YAP(Ce) エックス線カメラの写真を示す。ピンホールコリメータには直径が 0.5 mm もしくは 1 mm のものを使用した。コリメータの開口部の角度は 60 度、検出器表面からピンホールコリメータまでの距離は 50 mm である。

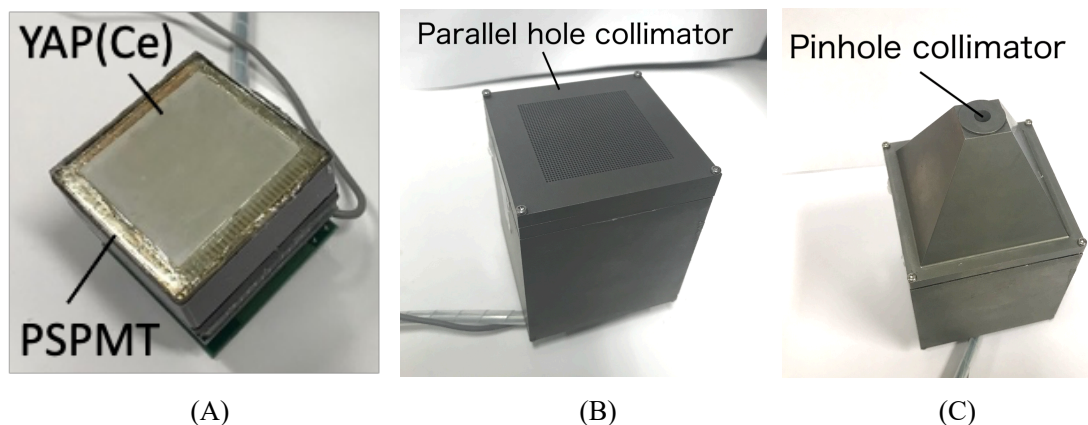


Fig. 3-2 Photo of YAP(Ce) imaging detector (A) encased in tungsten shield attached to parallel hole collimator (B), and to pinhole collimator (C)

64 チャンネルマルチアノード PSPMT の個々のアノードからの信号をそれぞれアンプで増幅及び重み付け加算し、4つのアナログ信号 X+, X-, Y+, Y-を生成した。これらの信号を 100MHz のアナログ - デジタルコンバータでデジタル化したのちに積分し、アンガー理論を用いた位置演算に使用した。位置演算の結果はリストモードでコンピュータに保存した。これらの処理はガンマカメラ用データ収集システム(エスペクテテストシステム社製)を使用して行った。データ収集システムは高分解能モードもしくは補正モードのどちらかで動作する。高分解能モードでは  $512 \times 512$  マトリクスの画像を得ることができ、画像の各ピクセルは 128 チャンネルのエネルギー情報を有する。しかし、高分解能モードで得ることができる画像には均一性、線形性及びエネルギー補正が行われない。一方で補正モードでは前述の補正が行われた  $50 \times 50$  マトリクス画像を得ることができる。高分解能モードは検出器

の固有性能評価と、補正モードで使用するための補正データ収集に用いた。補正モードはエックス線カメラのシステム性能評価と小動物の撮像に使用した。

Fig. 3-3 にパラレルホールコリメータを装着したエックス線カメラにおける小動物用イメージングシステムの写真を示す。1 mm 厚のプラスチック板を小動物用ベッドとして使用し、YAP(Ce) エックス線カメラは小動物用ベッドの下に設置した。YAP(Ce) エックス線カメラの下にスペーサーを設置し小動物用ベッドとパラレルホールコリメータの表面を可能な限り近づけた。ベッドとコリメータ表面間の隙間を 1 mm 以下にすることで空間分解能及び感度の向上を図った。パラレルホールコリメータ装着時のエックス線カメラの視野は 38 mm × 38 mm であり、マウスの全身像を一度の撮像で得ることは困難なため、全身像を得るにはエックス線カメラを水平方向（マウスの体軸方向）に動かし複数回の撮像を行うことで撮像範囲を広げる必要があった。したがってエックス線カメラの位置を水平方向に沿って正確に動かすために、開発したカメラをラックアンドピニオンシステムに固定した。このラックアンドピニオンシステムを用いてカメラを水平方向に動かし、複数回撮像を行うことで得た画像を連結して小動物の全身像を構成した[36]。

Fig. 3-3 の右端にはピンホールコリメータが置いてある。コリメータの付け替えは 5 分以下で行うことが可能であった。ピンホールコリメータを装着して撮像を行う際はカメラの下のスペーサーを取り除きピンホールコリメータ表面と小動物用ベッドの距離を 10 mm 程度として撮像した。

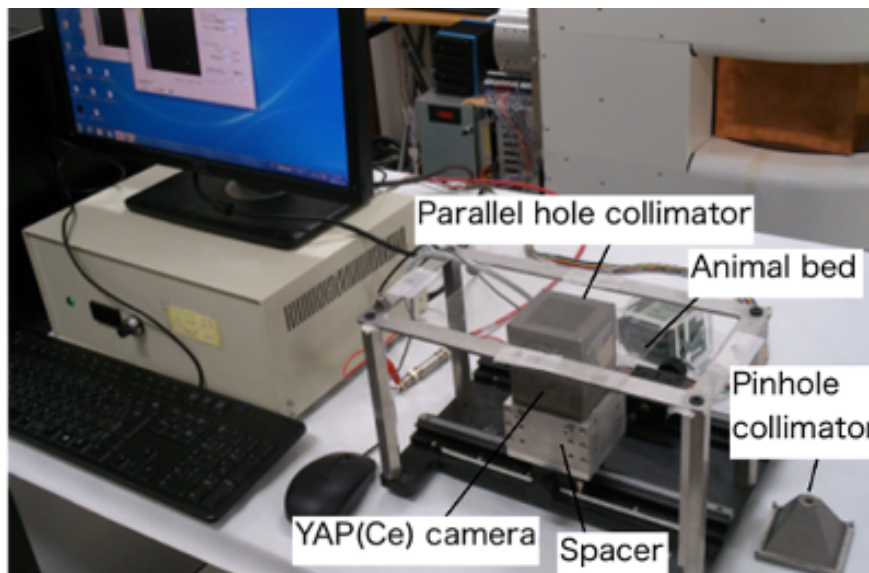


Fig. 3-3 Photo of YAP(Ce) X-ray camera system and personal computer

### 3.2.2 性能評価

YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価を行った。また、パラレルホールコリメータとピンホールコリメータをそれぞれ装着し、エックス線カメラのシステム性能評価も行った。At-211 の娘核種である Po-211 は主に 77 keV 及び 79 keV の特性エックス線を放出す



るため[35]、性能評価にはこれらの特性エックス線と近いエネルギーを有する Am-241 の 60 keV ガンマ線を使用した。Am-241 線源には放射能が約 2 MBq のものを使用した。

### 3.2.2.1 YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価

コリメータを装着していない状態の検出器に Am-241 のガンマ線を均一に照射し均一画像を取得することで YAP(Ce)イメージング検出器の積分均一性と微分均一性を以下の式(4)を用いて算出した。積分均一性は画像全体中の最大画素値と最小画素値を用いて算出を行った。一方、微分均一性は 5 ピクセル単位で最大画素値と最小画素値を求め均一性を算出し、算出値が最大になった位置での均一性の値を微分均一性とした。

$$\text{Uniformity (\%)} = \frac{\text{Maximum pixel value} - \text{Minimum pixel value}}{\text{Maximum pixel value} + \text{Minimum pixel value}} \times 100 \quad (4)$$

また、コリメータ未装着の状態検出器表面にスリットファントムを設置し、検出器に Am-241 のガンマ線を均一照射することで得た画像から固有空間分解能の評価も行った。固有空間分解能評価に使用したスリットファントムの写真を Fig. 3-4 に示す。スリットファントムは 2 mm 厚タングステン製のものを使用した。Fig. 3-4 に示すようにスリット幅が広いものと狭いものの 2 種を使用し、それぞれのファントムを用いて撮像を行った。測定したリストモードデータから 512 × 512 マトリクスの画像を取得した。取得した画像の各ピクセルは 128 チャンネルのエネルギー情報を有しているため、画像に関心領域を設定することでエネルギースペクトルを取得しエネルギー分解能の評価を行った。エネルギー分解能は光電ピークの半値幅をピークチャンネルで除することで算出した。

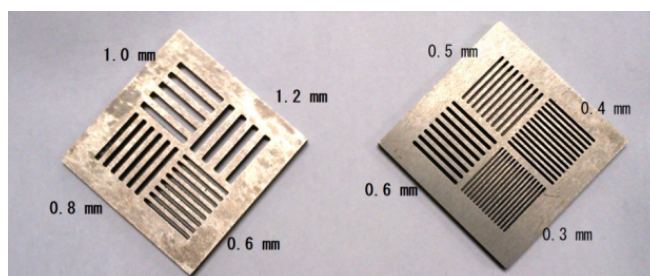


Fig. 3-4 Photo of slit masks for measurement of intrinsic spatial resolution: wider slits (left) and narrower slits (right)

### 3.2.2.2 YAP(Ce)エックス線カメラのシステム性能評価

YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価に使用した Am-241 線源は点線源ではなかったため、Fig. 3-5 に示すように中心に 1 mm 径のピンホールを有する 1 mm 厚鉛板を使用し Am-241 点線源の作成を行った。作成した Am-241 点線源は YAP(Ce)エックス線カメラのシステム性能評価に使用した。

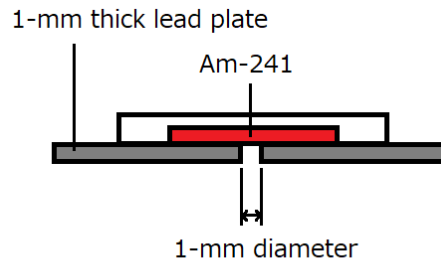


Fig. 3-5 Point source of Am-241 for evaluation of system performance

YAP(Ce)エックス線カメラに 5 mm 厚パラレルホールコリメータ 1 層を装着した際と、2 層装着した際の空間分解能と感度を測定した。点線源とコリメータ表面間の距離は 0 mm、10 mm、20 mm とした。また、直径 0.5 mm 及び 1 mm のピンホールコリメータ装着時でも同様に空間分解能と感度の測定を行った。点線源とコリメータ表面間の距離は 0 mm、10 mm、20 mm、30 mm とした。撮像した点線源像のプロファイルを測定し、得られたプロファイルに対して表計算ソフト：Excel にてガウシアンフィッティングを行った。フィッティングにより算出したガウシアン関数の半値幅（full width at half maximum: FWHM）を空間分解能の値とした。

開発した YAP(Ce)エックス線カメラの感度の算出では、Am-241 点線源像に関心領域を設定し関心領域内の総カウントを測定した。測定した総カウントを Am-241 点線源の放射能 9.2 kBq と計数時間で除することで感度を求めた。

### 3.2.2.3 YAP(Ce)エックス線カメラを用いたマウスの画像化

開発したエックス線カメラを用いて At-211 を投与したマウスの画像化を行った。マウスの画像化では補正モードを使用し均一性、線形性及びエネルギー補正を行った 50 × 50 マトリクスの画像を取得した。これらの補正には、Am-241 の 60 keV ガンマ線で事前に測定しておいた補正用データを使用した。

Fig. 3-6 (A) にパラレルホールコリメータ 1 層を装着したエックス線カメラによる画像化の様子を示す。オスの ICR マウス（生後 8 週、体重 35.2 g）に約 1 MBq の At-211-NaAt を尾静脈から投与し、投与 2 時間後に画像の測定を開始した。At-211-NaAt の投与量 1MBq はマウスを用いた先行研究でも用いられた値である[11]。すべての動物実験は大阪大学医学部附属動物実験施設のガイドラインに準拠し行った。このプロトコルは大阪大学大学院医学系研究科の動物実験委員会で承認されている。一度の撮像ではマウスの全身像を得ることができないため、3 箇所異なる体軸方向位置で撮像を行い撮像範囲を広げた。それぞれの位置で 5 分間撮像を行い、得られた 3 枚の画像を連結することで 1 枚の全身画像を得た。

Fig. 3-6 (B) に 1 mm 径ピンホールコリメータを装着したエックス線カメラによる画像化の様子を示す。ピンホールコリメータを用いた撮像ではマウスの甲状腺の撮像を行っ

た。測定時間は 20 分及び 60 分とした。

パブリックドメインソフトウェア (ImageJ) を用いて内挿補間を用いて測定画像を  $50 \times 50$  マトリクスから  $250 \times 250$  マトリクスに変換しガウシアンフィルタ (標準偏差 4 ピクセル) で平滑化を行った。



Fig. 3-6 Photo during imaging of mouse At-211-NaAt study using parallel hole collimator (A) and pinhole collimator (B)

### 3.3 結果

#### 3.3.1 YAP(Ce)イメージング検出器の固有性能評価

YAP(Ce)イメージング検出器で測定した Am-241 から放出される光子線のエネルギースペクトルを Fig. 3-7 に示す。Am-241 から放出される 60 keV ガンマ線の光電ピーク及び Am-241 の娘核種 Np-237 から放出される特性エックス線の光電ピークが観察された。60 keV ガンマ線に対するエネルギー分解能は 22 %FWHM になった。これらの結果から At-211 撮像時はエネルギーウィンドウをピークに対し  $\pm 50\%$  に設定した。At-211 は 76.7 ~ 92.4 keV の複数の特性エックス線を放出するため[35]、エネルギーウィンドウは比較的広めの設定にした。

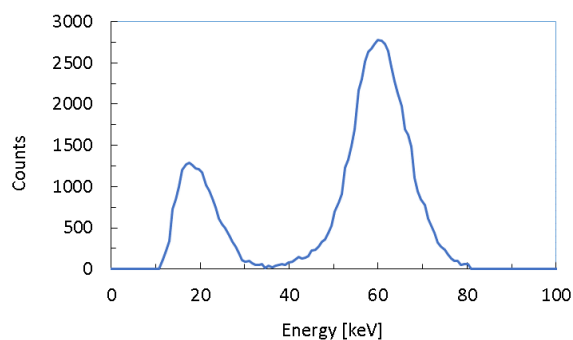


Fig. 3-7 Energy spectrum for 60-keV gamma photons with YAP(Ce) imaging detector

Am-241 の 60 keV ガンマ線を検出器に均一照射して得た高分解モードの画像を Fig. 3-8



(A) に示す。また、均一補正を行った補正モードの画像を Fig. 3-8 (B) に示す。検出カウントが均一に分布している画像を得ることができた。補正モード画像の積分均一性と微分均一性はそれぞれ 4.1% 及び 3.8% となった。

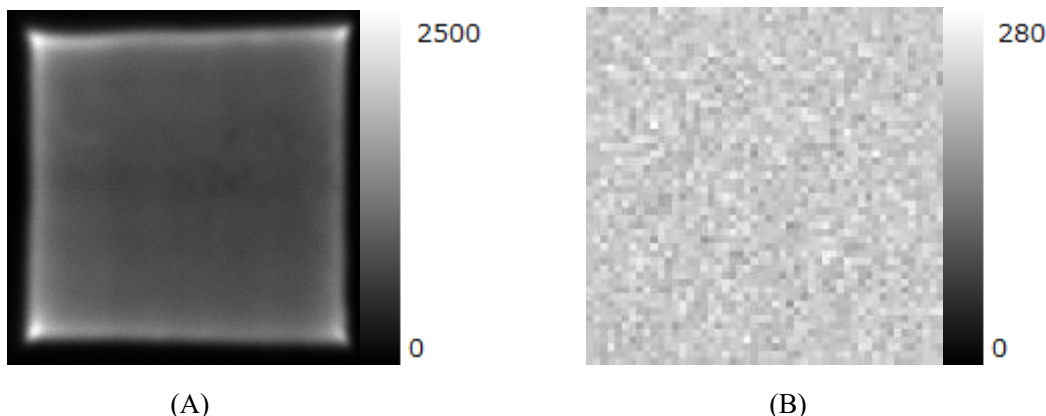


Fig. 3-8 2D flood image measured (A) and uniformity image in  $50 \times 50$  mode with flood correction (B) without collimator measured for 60-keV gamma photons

Am-241 の 60 keV ガンマ線を用いて撮像した広いスリット幅を有するファントムの画像を Fig. 3-9 (A) に示す。0.6 mm 幅スリットを含む全てのスリットを画像上で分解することができた。また、幅が狭いスリットを有するファントムの画像を Fig. 3-9 (B) に示す。0.6 mm 幅スリットは分解することができたが、0.5 mm 幅、0.4 mm 幅、0.3 mm 幅スリットは分解することはできなかった。0.6 mm 幅、0.5 mm 幅、0.4 mm 幅、0.3 mm 幅スリットに対するプロファイルを図 3-10 に示す。画像上で分解可能な最小スリット幅の 2 倍の値が検出器の固有空間分解能の概算値となるため[37]、60 keV ガンマ線に対する固有空間分解能は 1.2 mmFWHM となった。

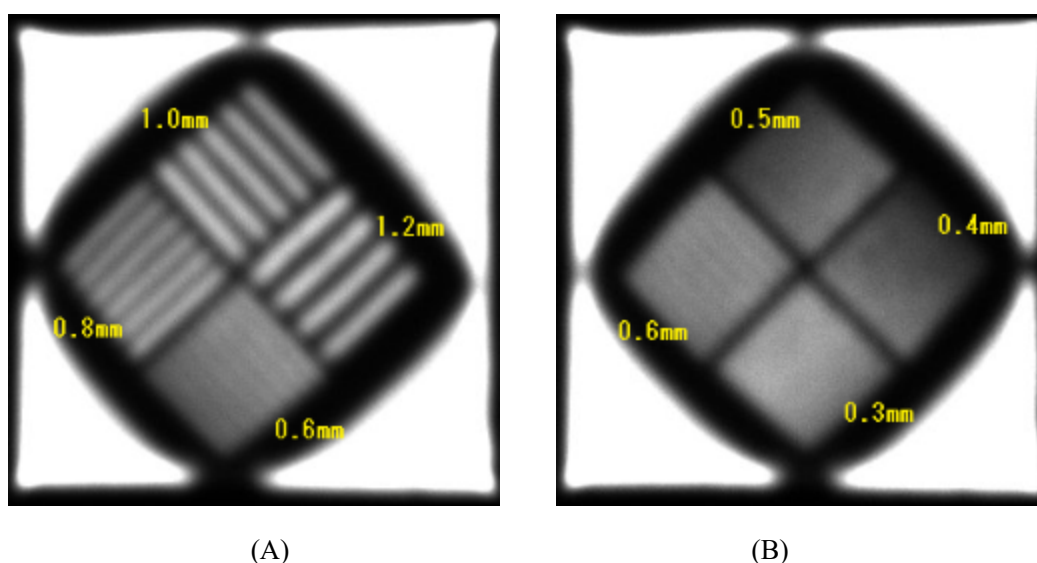


Fig. 3-9 Image of slit masks for 60-keV gamma photons for wider slits (A) and narrower slits (B)

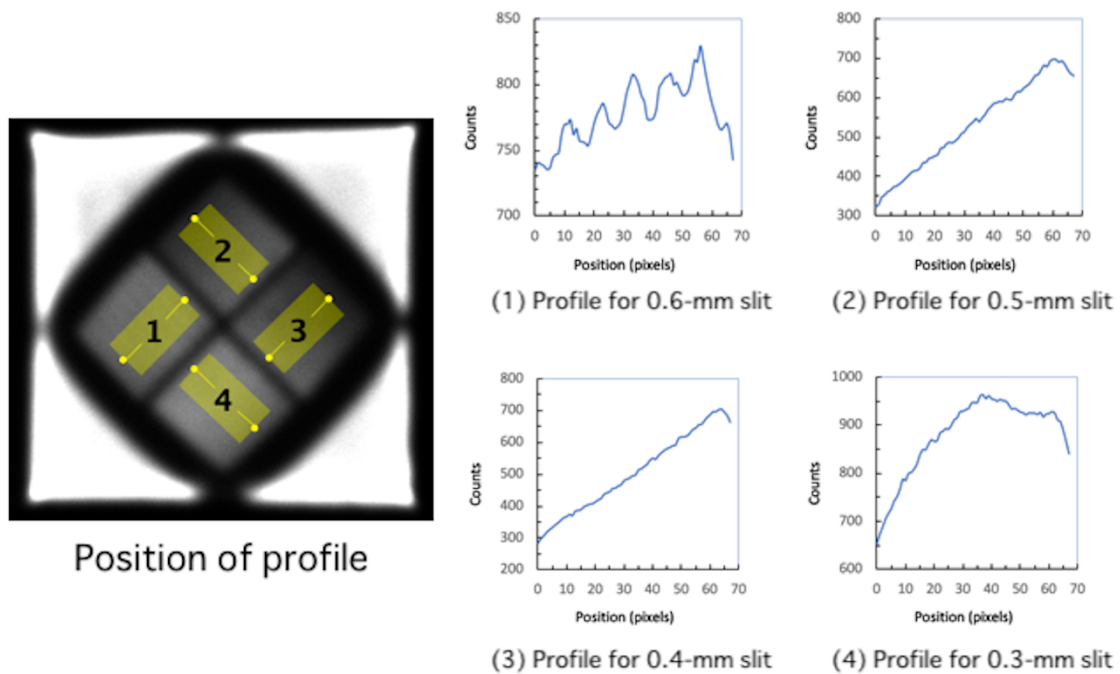


Fig. 3-10 Profiles for 0.5-, 0.4-, and 0.3-mm, as well as 0.6-mm slits

### 3.3.2 YAP(Ce)エックス線カメラのシステム性能評価

#### 3.3.2.1 空間分解能

0.5 mm 径及び 1.0 mm 径ピンホールコリメータ、1 層及び 2 層の平行ホールコリメータを装着した YAP(Ce)カメラで測定した点線源像を Fig. 3-11 に示す。また、Fig. 3-11 で示した点線源像のプロファイルとプロファイルにガウシアンフィッティングを行なった結果を Fig. 3-12 (A) ~ (D) に示す。

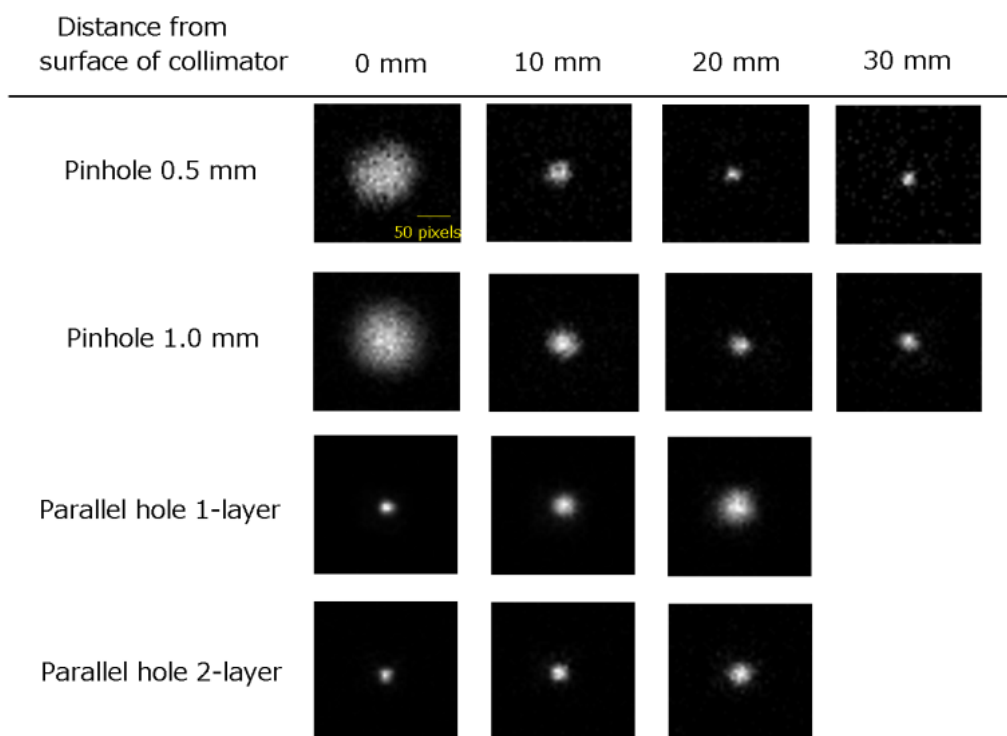


Fig. 3-11 Point source images measured with developed X-ray camera

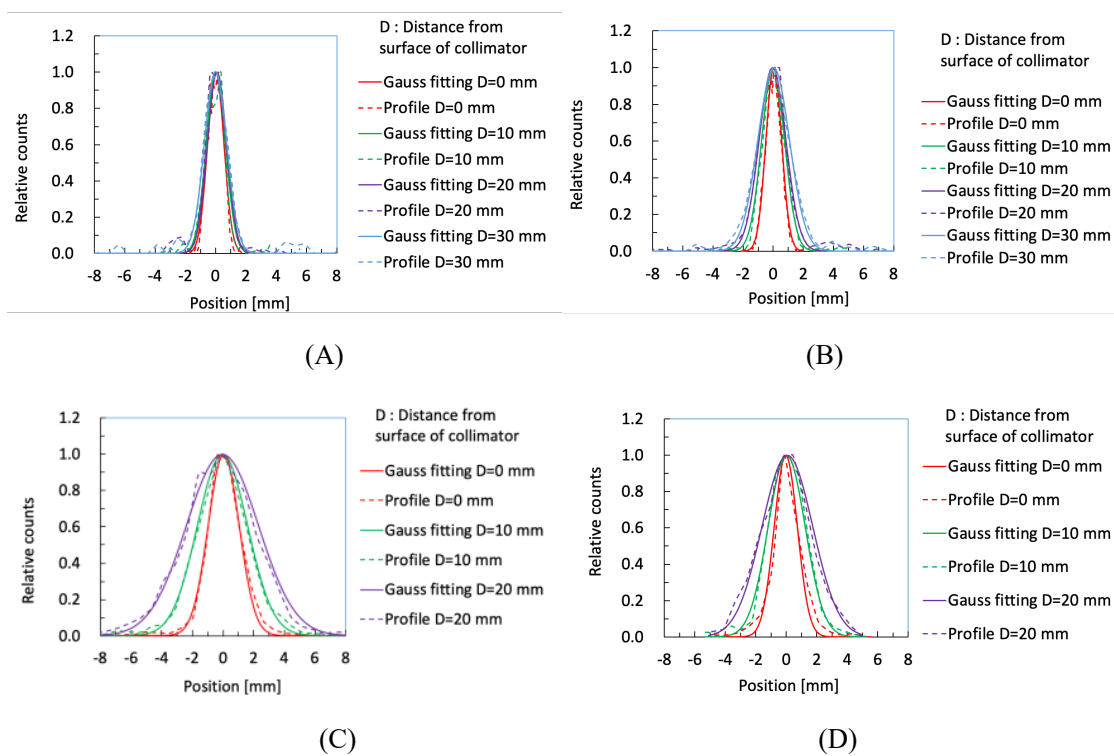


Fig. 3-12 Profiles and Gaussian functions of point source images measured with 0.5-mm pinhole (A), 1.0-mm pinhole (B), 1-layer parallel hole (C) and 2-layer parallel hole collimators (D)

開発したエックス線カメラに平行ホールコリメータを装着した際の空間分解能を Fig. 3-13 (A) に示す。平行ホールコリメータを1層装着した場合、コリメータ表面から 10 mm の距離で空間分解能は 3.8 mm FWHM となった。

Fig. 3-13 (B) にピンホールコリメータ装着時の空間分解能を示す。1 mm 径ピンホールコリメータを装着した場合、コリメータ表面から 10 mm の距離で空間分解能は 1.8 mm FWHM となり平行ホールコリメータより高い空間分解能を得ることができた。

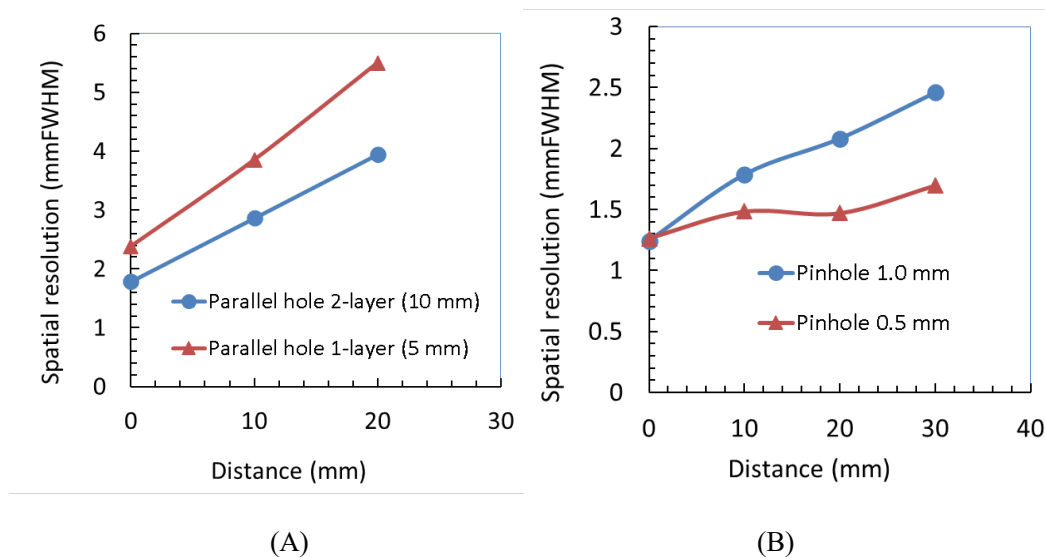


Fig. 3-13 Spatial resolution of developed camera for 60-keV gamma photons with parallel hole collimator (A) and pinhole collimator (B)

### 3.3.2.2 感度

開発した YAP(Ce)エックス線カメラに平行ホールコリメータを装着した際の感度を Fig. 3-14 (A) に示す。平行ホールコリメータ1層装着時の感度は  $8 \times 10^{-4}$  となり、2層装着した際の感度は1層装着時の4分の1程度であった。

Fig. 3-14 (B) にピンホールコリメータ装着時の開発したエックス線カメラの感度を示す。コリメータ表面からの距離が大きくなるほど感度が低下した。1 mm 径ピンホールコリメータを装着した場合、コリメータ表面から 10 mm 離れた位置での感度は  $3.5 \times 10^{-4}$  になった。

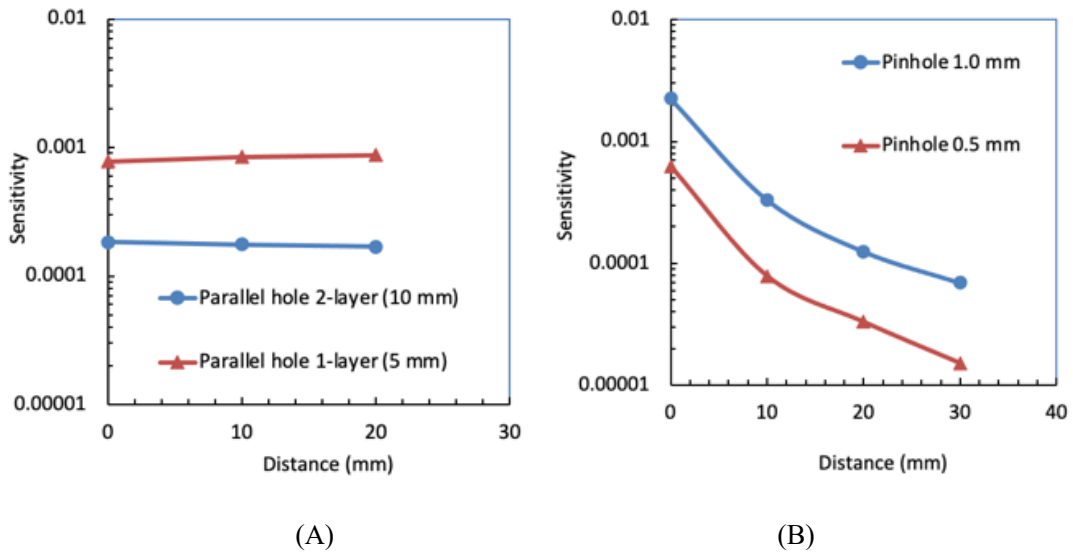


Fig. 3-14 Sensitivity of developed camera for 60-keV gamma photons with parallel hole collimator (A) and pinhole collimator (B)

### 3.3.3 YAP(Ce)エックス線カメラを用いたマウスの画像化

Fig. 3-15 にパラレルホールコリメータを用いて撮像した At-211-NaAt 投与 2 時間後のマウスの全身像を示す。Fig. 3-15 の画像は 3 枚の画像を連結して得た画像である。各撮像位置での画像化中の計数率は 30 cps から 85 cps であり、各画像の合計カウントは 9 ~ 25 k カウントであった。撮像した画像上で At-211-NaAt が胃 (Fig. 3-15 中央部の高集積部) と甲状腺 (Fig. 3-15 左側の高集積部) に集積している様子が観察できた。

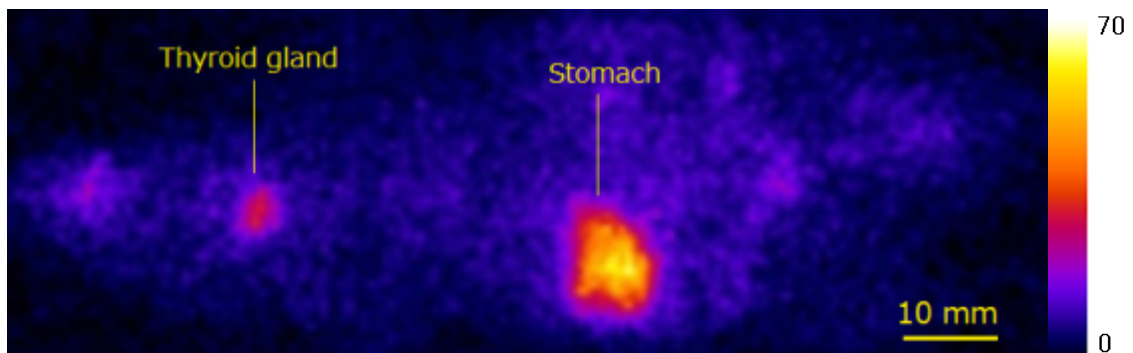


Fig. 3-15 Image of mouse administered with At-211-NaAt measured by YAP(Ce) X-ray camera attached to 1-layer parallel hole collimator (head of mouse located left side of image)

1 mm 径ピンホールコリメータを装着したエックス線カメラを用いて撮像したマウスの甲状腺画像を Fig. 3-16 に示す。Fig. 3-16 (A) は撮像時間 20 分の画像、Fig. 3-16 (B) は撮像時間 60 分の画像である。画像化中の計数率は 4 cps であった。撮像時間 20 分での総計数は 5 k カウント、60 分での総計数は 15 k カウントになった。60 分間撮像を行った画像では甲

状腺のおおよその形状を観察できた。

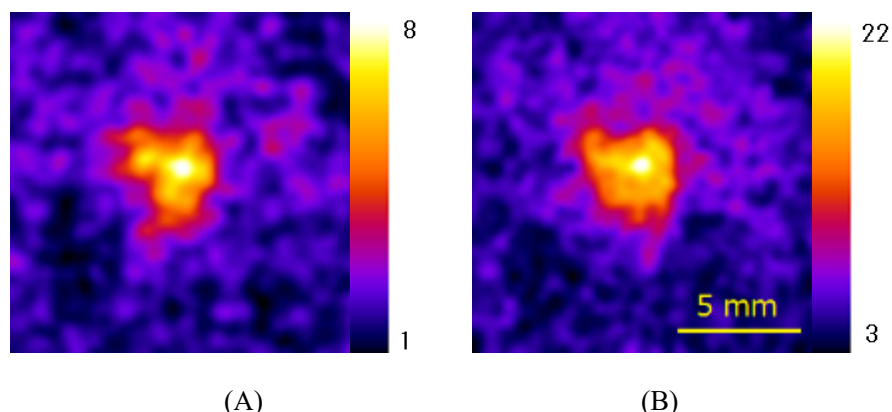


Fig. 3-16 Images of thyroid gland of mouse measured by YAP(Ce) X-ray camera attached to pinhole collimator for 20 min (A) and 60 min (B) (head of mouse located upper side of each image)

#### 3.4 考察

At-211 の画像化に用いる高空間分解能な YAP(Ce)エックス線カメラの開発を行った。パラレルホールコリメータを装着したエックス線カメラで At-211-NaAt 投与マウスの画像化を行い、マウス内 At-211-NaAt の全身分布を画像化することに成功した。また、得られたマウスの全身画像上で甲状腺と胃に At-211-NaAt が集積している様子を観察することができた。先行研究において、臨床用シンチレーションカメラを用いて撮像されたマウス内 At-211-NaAt の全身分布画像では、カメラの分解能が低いため甲状腺のホットスポットが点線源のように描出されていたが[11]、今回開発したエックス線カメラで撮像した全身画像では甲状腺の大まかな形状を観察することができた。このことから YAP(Ce)エックス線カメラで撮像した画像の空間分解能は、臨床用シンチレーションカメラで撮像したものよりも大幅に優れていることが明確になった。

Fig. 3-15 に示すマウスの全身像には At-211-NaAt が頭部 (Fig. 3-15 の左側) と下腹部 (Fig. 3-15 の右側) にもわずかに集積していることがわかる。このような低レベルの集積は臨床用シンチレーションカメラで測定したマウス画像では観察できなかったものである [11]。このことから本研究で開発したエックス線カメラシステムの有用性が示された。

At はハロゲン元素であり、I(ヨウ素)と同様の体内挙動を示すと考えられている。したがって At はナトリウム-ヨウ素シンポーター(natrium iodide symporter :NIS)を介して臓器に集積するとされている[38]。甲状腺、胃、唾液腺や小腸などに NIS が存在し[39]、臓器 1g あたりの At-211 集積量は甲状腺で最も多く、次いで胃で多いと報告されている [11]。Fig. 3-15 において胃からのカウントが最も多くなっているのは甲状腺の重量より胃の重量の方が大きいためであると推測される。また、Fig. 3-15 における頭部と下腹部のわずかな集積は唾液腺と小腸への集積と考えられる。先行研究においても唾液腺及び小腸への At の集積が確認されている[11]。

パラレルホールコリメータ装着時のシステム空間分解能はコリメータ表面からの距離 10 mm で 3 ~ 4 mm FWHM になった。この空間分解能はマウスの甲状腺 (1.5 ~ 3 mm) の形状を明瞭に観察するには不十分な値である。一方で、ピンホールコリメータ装着時のシステム空間分解能はコリメータ表面から 10 mm の位置で 1.5 mm FWHM 程度となり、マウスの甲状腺のおおよその形状を観察することができる空間分解能を得ることに成功した。また、Fig. 3-16(B)で示しているように甲状腺の典型的な蝶形に近い像を得ることができた。このように、開発した YAP(Ce)カメラに装着するコリメータを変更することで撮像目的に応じた画像を得られることが明らかになった。

At-211 から放出される特性エックス線のエネルギー約 80 keV は性能評価に用いた Am-241 から放出されるガンマ線のエネルギーより 1.3 倍高い。理論的には、シンチレーションカメラの固有空間分解能は入射光子エネルギーの平方根の逆数に比例することから、At-211 のエックス線に対する YAP(Ce)検出器の固有空間分解能は、Am-241 のガンマ線に対するもの(1.2 mm FWHM 程度)よりも 1.1 倍優れた値(1.1 mm FWHM 程度)になると推測される。一方でパラレルホールコリメータを 1 層装着した際の YAP(Ce)エックス線カメラのシステム空間分解能はコリメータ表面から 10 mm の距離で 3.8 mm FWHM であり、0.1 mm FWHM 程度の固有空間分解能の差が開発したエックス線カメラのシステム空間分解能に与える影響は無視できる程度だと考えられる。また、At-211 の特性エックス線及び Am-241 のガンマ線はともに低エネルギーであり、これらの光子線がコリメータを貫通することによるコリメータ分解能の劣化は無視できると考えられ、60 keV ガンマ線に対するコリメータ分解能は 80 keV 特性エックス線に対するものと同程度となる。以上のことから At-211 の特性エックス線に対する開発したカメラのシステム空間分解能は Am-241 から放出されるガンマ線に対する値と同程度であると言える。

開発したエックス線カメラを小動物の周りで回転させるもしくはカメラの視野内で小動物を回転させる機構を小動物イメージングシステム内に組み込みことで SPECT (single photon emission computed tomography) が可能になる。しかし本研究で用いたようなプレート状の小動物用ベッドを使用すると、カメラを被写体に近づけ SPECT を行った際に小動物用ベッドとコリメータが干渉してしまう。被写体とコリメータの距離が近いほどカメラの空間分解能及び感度が向上するため、高空間分解能及び高感度な SPECT を実現させるには丸い形状のベッドを開発する必要がある。

開発した YAP(Ce)エックス線カメラは低エネルギーエックス線を放出する他のアルファ線放出核種の撮像にも利用できる。例えば、骨転移を有する虚勢抵抗性前立腺がんの治療に用いられるアルファ線放出核種 Ra-223 は 83 keV および 96 keV の特性エックス線を放出する [40][41]。これらのエックス線を YAP(Ce)エックス線カメラで検出することで小動物体内の Ra-223 分布を高空間分解能に画像化できる可能性がある。このように開発したエックス線カメラは At-211 以外の TAT 用核種を投与された小動物の撮像にも有望である。

### 3.5 まとめ

我々は、マウス体内の At-211 分布を高空間分解能に画像化するための低エネルギーエックス線用高空間分解能 YAP(Ce)カメラを開発し、開発した YAP(Ce)カメラが At-211 のインビボイメージングに有用であることを明らかにした。YAP(Ce)カメラは、At-211 以外の TAT 用アルファ線放出核種を投与された小動物のイメージングにも有望であると考えられる。



## 第4章 結論

本研究では Ce 濃度が異なる YAP(Ce)シンチレータ間で性能比較を行い、低エネルギーエックス線用高空間分解能イメージング検出器に適する YAP(Ce)の Ce 濃度を評価した。また、性能比較にて明らかになった最適な Ce 濃度を有する YAP(Ce)を用い、低エネルギーエックス線用高空間分解能 YAP(Ce)カメラの開発を行った。その結果、以下の研究成果を得た。

(1) 本研究で性能評価を行った YAP(Ce)の中では Ce 濃度が高い YAP(Ce)ほど発光量が大きくなり、高いエネルギー分解能を得ることができた。また、Ce 濃度が高くなるほど非線形性がわずかに劣化したが、発光減衰時間は短くなった。含有する Ce 濃度が 2%より大きい YAP(Ce)の性能に関してはさらなる検証が必要であるが、Ce 濃度が 2%以下の場合、含有する Ce 濃度が大きい YAP(Ce)ほど低エネルギーエックス線用高空間分解能イメージング検出器に用いるシンチレータとして優れていることが明らかになった。

(2) 2%Ce 添加 YAP(Ce)を用いて低エネルギーエックス線用高空間分解能カメラを開発し、開発したカメラを用いて At-211 の高空間分解能インビボイメージングが可能であることを実証した。

本研究の成果から、今後、2%Ce 添加 YAP(Ce)は高分解能放射線イメージング装置へ応用され TAT の発展に大きく寄与することが期待される。

## 参考文献

- [1] Huclier-Markai S, Alliot C, Varmenot N, Cutler CS, Barbet J. “Alpha-emitters for immunotherapy: a review of recent developments from chemistry to clinics” *Curr Top Med Chem*. 2012;12:2642–2654.
- [2] Kim YS, Brechbiel MW. “An overview of targeted alpha therapy” *Tumor Biol*. 2012;33:573–590.
- [3] Kozempel J, Vlk M, Malkova E, et al. “Prospective carriers of  $^{223}\text{Ra}$  for targeted alpha particle therapy” *J Radioanal Nucl Chem*. 2015;304:443–447.
- [4] Imam SK. “Advancements in cancer therapy with alpha-emitters: a review” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:271–278.
- [5] Sartor O, Maalouf BN, Hauck CR, Macklis RM. “Targeted use of alpha particles: current status in cancer therapeutics” *J Nucl Med Radiat Ther*. 2012;3:1000136.
- [6] Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. “The promise of targeted alpha- particle therapy” *J Nucl Med*. 2005;46:199S–204S.
- [7] Feng Y, Zalutsky MR. “Production, purification and availability of  $^{211}\text{At}$ : near term steps toward global access” *Nucl Med Biol*. 2021;100:12–23.
- [8] Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Shimosegawa E, Wang Y, Haba H, Nakano T, Shinohara A, Hatazawa J. “Comparison of the Therapeutic Effects of  $^{211}\text{At}$  and  $^{131}\text{I}$  in an NIS-expressing Thyroid Cancer Mouse Model” 26 July 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square.
- [9] Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Ooe K, Liu Y, Kurimoto K, Murai T, Shidahara Y, Okuma K, Takeuchi M, Nishide M, Toyoshima A, Shinohara A, Shirakami Y. “Extended single-dose toxicity study of  $^{211}\text{At}$  in mice for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for differentiated thyroid cancer” *Ann Nucl Med*. 2021;35:702–718.
- [10] Watabe T, Hosono M, Kinuya S, Yamada T, Yanagida S, Namba M, Nakamura Y. “Manual on the proper use of sodium astatide ( $^{211}\text{At}$ ) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition)” *Ann Nucl Med*. 2021;35:753–766.
- [11] Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, et al. “Enhancement of  $^{211}\text{At}$  uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha-therapy of thyroid cancer” *J Nucl Med*. 2019;60:1301–1307.
- [12] Johnson EL, Turkington TG, Jaszczak RJ, et al. “Quantitation of  $^{211}\text{At}$  in Small Volumes for Evaluation of Targeted Radiotherapy in Animal Models” *Nucl Med Biol*. 1995;22:45–54.
- [13] Ito T, Matsusaka Y, Onoguchi M, Ichikawa H, Kouda K, Shibutani T, Shishido M, Sato K. “Experimental evaluation of the GE NM/CT 870 CZT clinical SPECT system equipped with WEHR and MEHRS collimator” *J. Appl. Clin. Med. Phys*. 2020;22:165–177.

- [14] Thibault F, Bailly M, Le Rouzic G, Metrard G. “Clinical evaluation of General Electric new Swiftscan solution in bone scintigraphy on NaI-camera: A head to head comparison with Siemens Symbia” PLoS One. 2019; 14(9): e0222490.
- [15] Tanaka E, Hiramoto T, Nohara N. “Scintillation cameras based on new position arithmetics”. J. Nucl. Med. 1970;11 (9): 542–547.
- [16] Yamamoto S. “Resolution improvement using a fiber optic plate for a small field-of-view NaI(Tl) gamma camera” IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006; 53 (1): 49–53.
- [17] Nakanishi K, Yamamoto S, Kataoka J. “Performance comparison of finely pixelated LYSO- and GAGG-based Si-PM gamma cameras for high-resolution SPECT” Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 2017;872:107-111.
- [18] Moses WW, Bizarri GA, Williams RT, et al. “The origins of scintillator non-proportionality” IEEE Trans Nucl Sci. 2012;59:2038–2044.
- [19] Khodyuk IV, Dorenbos P. “Trends and patterns of scintillator nonproportionality, IEEE Trans. Nucl. Sci. 2012; 59(6): 3320-3331.
- [20] Yamamoto S, Kamada K, Yoshikawa A. “Use of YAP(Ce) in the development of high spatial resolution radiation imaging detectors”, Radiat. Meas. 2018; 119: 184-191.
- [21] Moszynski M. “Energy resolution and non-proportionality of scintillation detectors—new observations” Radiat. Meas. 2010; 45: 372-376.
- [22] Stefaniuk I, Rogalska I, Suchocki A, Berkowski M, Cieniek B, Potera P. “Electron paramagnetic resonance studies of manganese and cobalt ions in YAlO<sub>3</sub> crystals” Opt. Appl. XLIV 2014;1: 113–121.
- [23] Donald SB, Williams R, Melcher CL, Meng F, Hayward JP. “Correlation of nonproportionality and scintillation properties with cerium concentration in YAlO<sub>3</sub>:Ce” IEEE Trans. Nucl. Sci. 2018; 65(5): 1218-1225.
- [24] Dorenbos P, Haas JTM, Eijk CWE. “Nonproportionality in the scintillation response and the energy resolution obtainable with scintillation crystals,” IEEE Trans. Nucl. Sci. 1995;42:2190-2202.
- [25] Valentine JD, Rooney BD, Li J. “The light yield nonproportionality component of scintillator energy resolution” IEEE Trans. Nucl. Sci. 1998; 45: 512-517.
- [26] Baccaro S, Blazek K, De Notaristefani F, Maly P, Mares JA, Pani R, Pellegrini R, Soluri A. “Scintillation properties of YAP:Ce”. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 1995;361:209–215.
- [27] Guerra AD, Domenico GD, Scandola M, Zavattini G. “High spatial resolution small animal YAP-PET”. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 1998;409:537–541.
- [28] Vilardi I, Braem A, Chesi E, et al. “Optimization of the effective light attenuation length of YAP:Ce and LYSO:Ce crystals for a novel geometrical PET concept” Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 2006;564:506–514.

- [29] Kapusta M, Pawelke J, Moszyhski M. “Comparison of YAP and BGO for high- resolution PET detectors” Nucl. Instr. Meth. Phys. Res A 1998;404:413–417.
- [30] Yamamoto S, Honda M, Oohashi T, Shimizu K, Senda M. “Development of a brain PET system, PET-Hat: a wearable PET system for brain research” IEEE trans. Nucl. Sci. 2011;58 (3):668–673.
- [31] Nakanishi K, Hirano Y, Yamamoto S. “Comparison of noise equivalent count rates (NECRs) for the PET systems with different ring diameter and electronics” IEEE trans. Radi. Plas. Med. Sci. 2019;3 (3): 371–376.
- [32] Moszynski M, Kapusta M, Wolski D, Klamra W, Cederwall B. “Properties of the YAP:Ce scintillator” Nucl. Instrum. Methods A 1998;404 (1):157–165.
- [33] Moretti F, Hovhannesyan K, Derdzyan M, et al., “Consequences of Ca codoping in YAlO<sub>3</sub>:Ce single crystals” ChemPhysChem 2017;18:493–499.
- [34] Kumar V, Luo Z. “A review on X-ray excited emission decay dynamics in inorganic scintillator materials” Photonics 2021;8 (71): 1–27.
- [35] Turkington TG, Zalutsky MR, Jaszczak RJ, Garg PK, Vaidyanathan G, Coleman RE. “Measuring astatine-211 distributions with SPECT” Phys Med Biol. 1993;38:1121–1130.
- [36] Yamamoto S, Watabe H, Kanai Y, Shimosegawa E, Hatazawa J. “Development of a pixelated GSO gamma camera system with tungsten parallel hole collimator for single photon imaging” Med Phys. 2012;39:581–588.
- [37] Kasal B, Sharp PF. “Gamma camera spatial resolution as measured by the bar phantom” Phys Med Biol. 1985;30(3):263–266.
- [38] Willhauck MJ, Samani BR, Wolf I, et al. “The potential of 211Astatine for NIS-mediated radionuclide therapy in prostate cancer” Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1272–1281.
- [39] Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. “The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact”. Endocr Rev 2014;35:106-149.
- [40] Flux GD. “Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment” Br J Radiol. 2017;90:20160748.
- [41] Scuffham JW, Pani S, Seller P, et al. “Imaging of Ra-223 with a small- pixel CdTe detector” J Instrum. 2015;10:C01029.

## 本論文を構成する原著論文および学会発表

### 原著論文

1) Kouhei Nakanishi, Seiichi Yamamoto, Kei Kamada, Akira Yoshikawa, “Performance evaluation of YAlO<sub>3</sub> scintillator plates with different Ce concentrations”, Applied Radiation and Isotopes 2021; 168 109483

2) Kouhei Nakanishi, Seiichi Yamamoto, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Atsushi Shinohara, Takahiro Teramoto, Jun Hatazawa, Kei Kamada, Akira Yoshikawa, “Development of high-resolution YAP(Ce) X-ray camera for the imaging of astatine-211 (At-211) in small animals”, Medical Physics 2020; 47 (11): 5739-5748

### 学会発表

1) Kouhei Nakanishi, Seiichi Yamamoto, Tadashi Watabe, Kei Kamada, Akira Yoshikawa, “Development of high resolution YAP(Ce) camera for imaging of astatine-211 (At-211)”, 第119回日本医学物理学会学術大会 (web開催), 2020年5-6月

2) 中西恒平、山本誠一、渡部直史、兼田加珠子、白神宜史、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、寺本高啓、畑澤順, “At-211 投与小動物画像化のための高分解能 YAP(Ce) -X線カメラの開発” 日本分子イメージング web 開催臨時大会, 2020年5-6月.

## 謝辞

本博士論文は、筆者が名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻博士後期課程において行った研究をまとめたものです。本研究を行うにあたって、研究に従事する者としての基本的な心構えや論理的思考力の養い方など終始ご指導ご鞭撻を賜りました名古屋大学医学系研究科総合保健学専攻 山本誠一 教授に心より感謝と敬意の意を表します。

本研究で用いた YAP(Ce)シンチレータを提供して頂いた東北大学の吉川彰 教授、鎌田圭准教授に感謝の意を表します。

At-211 を用いた小動物実験に際してご協力頂いた大阪大学の渡部直史 助教、兼田加珠子 特任准教授、白神宜史 特任准教授、大江一弘 特任助教、豊嶋厚史 特任教授、篠原厚 特任教授、寺本高啓 特任講師、畑澤順 特任教授に感謝の意を表します。

社会人大学院生として研究を遂行するにあたり社会医療法人大雄会 総合大雄会病院 技術放射線科主任 小林貴博氏にはご助言を賜りました。感謝致します。

著者の社会人としての大学院進学を応諾頂き、多大なるご支援、ご協力を頂いた医療法人秋田病院放射線科科長 土井隆嗣氏、並びに同主任 染矢啓太氏、および先輩・同僚諸氏に深く感謝致します。

中西 恒平