

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16777

研究課題名（和文）標的アイソトープ治療のための核種精密イメージング技術の開発

研究課題名（英文）Development of a precise nuclide imaging technique for targeted radionuclide therapy

研究代表者

草野 広樹（Kusano, Hiroki）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 計測・線量評価部・研究員

研究者番号：10547615

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：At-211を用いたアルファ線標的アイソトープ治療に向けて、特性X線を計測して生体外からAt-211を可視化するためのピンホール型X線カメラの開発を行った。X線カメラはNaI(Tl)シンチレータ、マルチアノードPMT、ピンホールコリメータで構成した。性能評価実験の結果、有効視野内で応答の一様性が良いこと、At-211の分布が十分な検出感度および空間分解能で計測できることを確認し、ピンホール型X線カメラがAt-211のイメージングに有用であることを実証した。また、検出器にSiPMを利用することで、高性能かつ簡便でコストの低い装置が実現可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

標的アイソトープ治療において、放射性薬剤の体内動態の把握は、治療効果の検証や被ばく線量の評価のために重要である。本研究の成果により、生体内の放射性薬剤の可視化に向けて、比較的簡便な装置で必要十分なイメージング性能が得られることを示した。本研究の計測技術は、放射性薬剤開発のための小動物実験などへの応用が考えられる。また、本研究で開発したピンホールカメラは、約30-200 keVのX線、ガンマ線に対して感度を持ち、空間線量率と放出源方向の決定が可能であるため、放射線治療場以外にも環境中の放射線モニタリング装置としての応用可能性を持ち、技術的意義の大きなものである。

研究成果の概要（英文）：A pinhole X-ray camera was developed to investigate an in vivo At-211 imaging technique by measuring characteristic X-rays for the alpha-particle targeted radionuclide therapy using At-211. The X-ray camera consisted of a NaI(Tl) scintillator, a multi-anode PMT, and a pinhole collimator. The performance evaluation experiments confirmed that the response uniformity is good enough within the effective field of view, and the distribution of At-211 can be measured with sufficient sensitivity and spatial resolution, demonstrating that the pinhole X-ray camera is useful for At-211 imaging. In addition, it was shown that a high-performance, simple, and low-cost system can be realized by using SiPMs with a multiplexing readout for the X-ray detector.

研究分野：放射線計測学

キーワード：標的アイソトープ治療 X線 イメージング 位置敏感型検出器 シンチレータ アスタチン211

1. 研究開始当初の背景

標的アイソトープ治療 (**Targeted radionuclide therapy; TRT**) は、体内に投与された放射性薬剤の標的組織への選択的集積を利用し、体内から放射線照射を行う治療法であり、転移性の悪性腫瘍などに対応する全身治療法として期待されている。従来の **TRT** では、甲状腺疾患に対する ^{131}I をはじめとしたベータ線放出核種が利用されてきたが、近年、アルファ線放出核種である ^{223}Ra を利用したアルファ線 **TRT** が行われるようになり、アルファ線を用いた **TRT** の研究開発が活発化している。アルファ線は体内での飛程が短く (**50–100 μm** 程度) 線エネルギー付与が大きい (**> 80 keV/ μm**) ため、正常組織への影響を最小限に抑制しながら標的組織に対して高い細胞殺傷効果が得られることが利点である。アルファ線 **TRT** に用いる放射性同位体として複数の核種が研究されており、 ^{211}At (アスタチン **211**) は ^{223}Ra 、 ^{225}Ac などとともに有力な候補の **1** つである。 ^{211}At は、アルファ崩壊および電子捕獲により半減期 **7.2** 時間で崩壊し、電子捕獲で生成する ^{211}Po は非常に短い半減期 (**0.5** 秒) でアルファ崩壊して安定な ^{207}Pb となるため、時間スケールが薬剤の準備・投与時間に適していることが特徴である。 ^{211}At は、日本国内で加速器により製造して供給することが可能で、国内でもすでに小動物による基礎研究が開始されている。

TRT のための放射性薬剤の開発においては、薬剤の臓器集中性と治療効果の検証、組織の被ばく線量の評価などのため、薬剤の生体内動態の把握が必要である。 ^{211}At の集積分布については、先行研究において、 ^{211}At を標識した抗体を投与した小動物の組織切片を利用して、放出されるアルファ線を固体飛跡検出器により直接計測することで、 ^{211}At 分布の計測と吸収線量の評価が行われている。しかし、生体内の薬剤分布をリアルタイムで可視化する手法については確立していない。 ^{211}At は、崩壊に伴って **X** 線 (**77–92 keV**) やガンマ線 (**570, 687, 898 keV**) を放出しており、これらを利用したイメージングが試みられているが、定量性や空間分解能の面で課題がある。したがって、アルファ線 **TRT** に向けて、 ^{211}At を含む放射性薬剤の生体内分布を可視化するためのイメージング手法の確立は重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、 ^{211}At を用いたアルファ線 **TRT** に向けて、生体内での ^{211}At の分布を可視化する技術を開発することである。主に小動物実験に応用することを目的として、約 **2–3 mm** 以下の空間分解能で ^{211}At のイメージングを行うことを目標とする。本研究では、 ^{211}At 分布の計測を高い空間分解能かつ高い検出感度で行うことに最適化するため、 ^{211}At の崩壊に伴って放出される **Po** の特性 **X** 線 (**77–92 keV**) を計測対象とし、位置有感型のシンチレータとピンホールコリメータを組み合わせたピンホール型 **X** 線カメラを検出器として選択した。**X** 線ピンホールカメラの設計・試作・性能評価を実施して、 ^{211}At のイメージング手法を実験的に実証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) **X** 線検出器の固有性能評価

X 線ピンホールカメラとして用いる **X** 線検出器を試作し、エネルギー分解能、空間分解能とその位置依存性を評価した。**X** 線検出器はモノリシック型の **NaI(Tl)** シンチレータ (サイズ **50 mm × 50 mm × 3 mm**、光学窓厚さ **2 mm**) を利用し、シンチレーション光をマルチアノード **PMT** (浜松ホトニクス **H12700A**) で計測した。マルチアノード **PMT** は、**6 mm × 6 mm** のアノードがアレイ状に **8 × 8 = 64** 個配置されており、有感領域全体は **48.5 mm × 48.5 mm** である。マルチアノード **PMT** 用の信号読み出し回路 (クリアパルス **80390**) により、各アノードに対して独立に信号処理を行った。

X 線検出器の固有性能評価では、ガンマ線源 (^{241}Am 、 ^{57}Co) からのガンマ線を、コリメータにより直径 **0.4 mm** として検出器に照射し、検出器上を動かして位置依存性を調査した。検出器内の相互作用位置の導出には、**Truncated raise-to-power** 法と呼ばれる以下の式を用いた。

$$X = \frac{\sum_{i=1}^{64} (Q_i - \theta)^\alpha x_i}{\sum_{i=1}^{64} (Q_i - \theta)^\alpha}, Y = \frac{\sum_{i=1}^{64} (Q_i - \theta)^\alpha y_i}{\sum_{i=1}^{64} (Q_i - \theta)^\alpha} \quad (1)$$

ここで、 Q_i は i 番目のアノードの信号強度、 x_i 、 y_i は i 番目のアノードの位置である。指数 α は、 $\alpha = 1, 1.5, 2, 3$ の比較により $\alpha = 2$ を採用した。定数 θ はシンチレーション光の拡散成分を除去するための閾値であり、ガンマ線源を検出器中心に置いた場合の端部のアノードの信号強度から見積もった。

(2) **X** 線イメージング検出器の総合性能評価

X 線検出器とピンホールコリメータを組み合わせてピンホール型 **X** 線カメラを構成し、イメージング試験を行った。実験に用いたピンホール型 **X** 線カメラの模式図を図 **1** (左) に示す。コリメータは厚さ **3 mm** のタングステン製で、中心に正方形 (**0.7 mm × 0.7 mm**) の穴を持つ。コ

リメータのサイズによって検出感度と空間分解能はトレードオフの関係にあるため、本研究では、コリメータからの距離 **25 mm** 以内の対象に対して空間分解能 **3 mm** 以下となるように設計した。

イメージング試験では、ガンマ線源 (^{241}Am 、直径 **1 mm**) と ^{211}At 線源の計測を行った。加速器で製造した ^{211}At 線源は、**10 μL** の水に溶解し、ピペットチップ (内径約 **1 mm**) に保持して実験に使用した (図 1 右)。1 時間の計測を 2 回行い、ピペットチップ 1 つあたりの ^{211}At の放射能は、1 回目は **184 kBq**、2 回目は **166 kBq** であった。

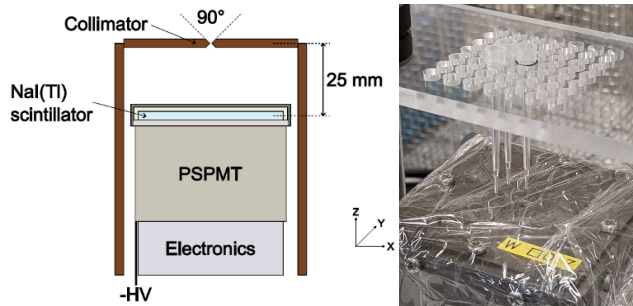


図 1. ピンホール型 X 線カメラの模式図 (左) と ^{211}At を使用したイメージング実験の様子 (右)。

(3) X 線検出器の高性能化に向けた試作と性能評価

X 線検出器について、マルチアノード PMT から SiPM アレイへの置き換え、および NaI(Tl) シンチレータから LaBr₃(Ce) シンチレータへの置き換えを行って性能評価を実施した。SiPM は、PMT と比較して小型軽量で低電圧動作が可能である。また、LaBr₃(Ce) シンチレータは優れたエネルギー分解能を持ち、発光量が大きいため空間分解能の点で有利と考えられる。SiPM アレイ (Onsemi ARRAYJ-60035-64P-PCB) は、**6.03 mm × 6.03 mm** の素子が **8 × 8 = 64** 個並んでおり、各素子に共通のバイアス電圧を印加して使用した。信号読み出しには、ダイオードカップリングによる電荷分割およびトランスインピーダンスアンプにより行列読み出しを行う回路 (AiT Instruments AB16VB-ARRAY64P) を利用し、読み出しチャンネル数を **64** から **8 行 + 8 列 = 16** に削減した。性能評価実験はマルチアノード PMT の場合と同様に行い、相互作用位置の導出には以下の式を用いた。

$$X = \frac{\sum_{i=1}^8 (Q_i - \theta)^\alpha x_i}{\sum_{i=1}^8 (Q_i - \theta)^\alpha}, Y = \frac{\sum_{i=1}^8 (Q_i - \theta)^\alpha y_i}{\sum_{i=1}^8 (Q_i - \theta)^\alpha} \quad (2)$$

ここで、 i は i 番目の行または列を表す。指数 α は $\alpha = 1.5$ を採用した。

4. 研究成果

(1) X 線検出器の固有性能評価

信号強度とエネルギー分解能について、検出器上の位置による変化を計測した。信号強度の変化 (標準偏差) は、x 軸、y 軸それぞれに対して **3.6%**、**5.0%** であった。また、検出器中心におけるエネルギー分解能は、**59.5 keV** に対して **12.9%**、**122 keV** に対して **11.0%** であり、有効視野内での変化は **2.3%** (x 軸) および **3.2%** (y 軸) であった。したがって、エネルギー応答の一様性は先行研究と同程度であり、反射材を付けたモノリシック型シンチレータを使用することで良い一様性が得られることを確認した。

図 2 は、ガンマ線源の位置と計測によって再構成した相互作用位置の関係である。本研究で用いた Truncated raise-to-power 法による結果が RTP であり、COG (Center-of-gravity 法、 $\alpha = 1, \theta = 0$)、TCOG (Truncated center-of-gravity 法、 $\alpha = 1$) による結果を比較のために示した。先行研究から予想される通り、RTP 法は COG、TCOG と比較して良い線形性を示し、結果として有効視野 (uFOV) を拡大することが可能である。有効視野は再構成位置が単調変化する領域から決定し、**40.7 mm** と見積もられた。また、検出器固有空間分解能の位置依存性を図 3 に示す。中心視野 (cFOV) での平均の空間分解能は、**59.5 keV** に対して **1.69 mm**、**122 keV** に対して **1.53 mm** であり、変動の標準偏差は **10%** 以下であった。したがって、モノリシック型のシンチレータを使用した場合でも、位置再構成方法の工夫により、位置応答の良い一様性と十分に高い空間分解能を得られることが分かった。

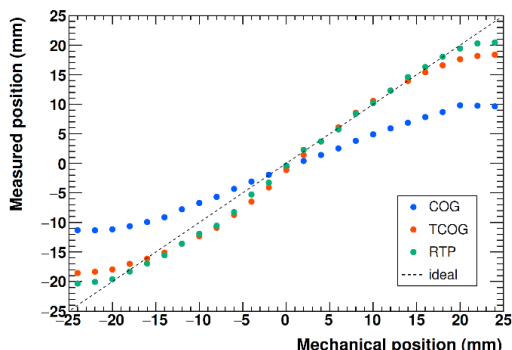


図 2. ガンマ線源位置と再構成位置の関係。

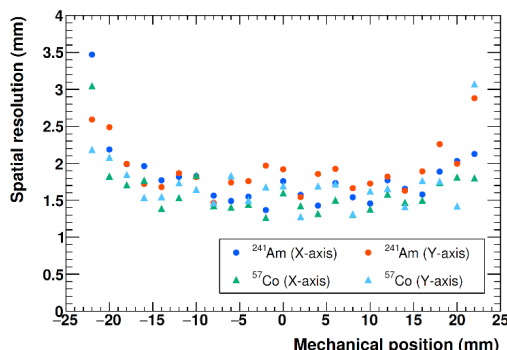


図 3. 検出器固有空間分解能の位置依存性。

(2) X線イメージング検出器の総合性能評価

X線ピンホールカメラで計測した²¹¹Atのエネルギースペクトルを図4に示す。PoのK-X線が観測され、バックグラウンドとなるタングステンのK-X線と分離できていることが分かる。PoのK_α線(78.4 keV)に対するエネルギー分解能は12.9%であった。位置の再構成はK_αおよびK_β線(図4中の赤色部分)のイベントを選別して行った。その結果、特性X線の計測により²¹¹Atの分布が再現できることを確認した。コリメータ軸上かつコリメータから12.5 mm離れた²¹¹Atに対して、検出器計数率は 101 ± 1.5 cps/MBqであり、検出感度としては $(2.40 \pm 0.03) \times 10^{-4}$ と求められた。図5に、²¹¹Atおよび²⁴¹Am線源に対する検出感度とコリメータからの距離の関係を示す。検出感度の距離に対する依存性は、Geant4によるシミュレーション計算の結果と良く一致した。この結果から、距離25 mm以内の²¹¹Atに対して、検出器計数率が25 cps/MBq以上であることが予測される。また、距離12.5 mmの²¹¹At(コリメータ軸上)に対する空間分解能は、約1.6 mmと見積もられた。検出感度と同様に空間分解能も距離に依存し、距離を変化させた場合の²⁴¹Am線源の結果から、²¹¹Atに対する空間分解能は距離25 mm以内に対して約2.5 mm以下と予測される。

以上の結果から、本研究で用いたピンホール型X線カメラは十分な空間分解能と検出感度を持ち、²¹¹Atのイメージングに有用であることを実験的に検証できた。ガンマカメラ等と比較して、シンプルな構成の検出器で高感度、高空間分解能が達成可能であることが分かった。また、モノリシック型かつハウジングに入ったシンチレータでも十分な位置再構成性能を持つことから、潮解性のある高性能なシンチレータ(LaBr₃(Ce)など)も位置有感型のX線検出器として利用可能性を持つことが示された。

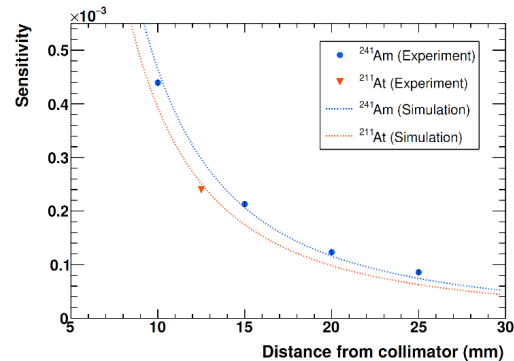
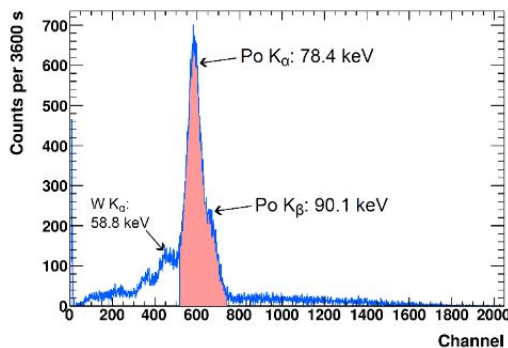


図4. ²¹¹At計測のエネルギースペクトル。 図5. 検出感度とコリメータからの距離の関係。

(3) X線検出器の高性能化に向けた試作と性能評価

(1)と同様に、コリメートしたガンマ線(122 keV)を利用して検出器の固有性能評価を行った。本研究で使用したX線検出器の構成および性能評価の結果を表1に示す。#1は上記(1)、(2)で使用した検出器である。#2において、光センサをSiPMに変更した結果、エネルギー分解能がやや悪化する一方で空間分解能が良好化した。有効視野の大きさや、エネルギー分解能、空間分解能の視野内での変動は#1と同程度で、良い一様性を示した。また、#3においてLaBr₃(Ce)シンチレータを利用することで、エネルギー分解能が大きく改善し、空間分解能はNaI(Tl)シンチレータと同程度となることが分かった。

以上の実験結果から、X線検出器にSiPMと電荷分割回路を利用した場合、検出器性能を維持し、小型軽量、低電圧動作、振動や磁場に強い、といった特徴を持つ装置が実現可能であることが示された。また、電荷分割回路により信号数を削減することで、読み出し回路の複雑化や高コスト化を避けることが可能である。したがって、²¹¹Atの特性X線や、約200 keV以下のX線・ガンマ線を計測対象としたイメージングにおいて、モノリシック型シンチレータ、SiPMと電荷分割回路を使用した検出器は、高性能かつ簡便でコストの低い装置として有力であると考えられる。

表1. 本研究で使用したX線検出器(3種)の検出器固有性能の比較。エネルギー分解能、空間分解能は中心視野での平均値を示す。

#	シンチレータ	光センサ	信号読み出しチャンネル数	エネルギー分解能(122 keV)	空間分解能(122 keV)
1	NaI(Tl)	マルチアナログPMT	64 (individual)	11.0%	1.53 mm
2		SiPM	16	12.7%	1.23 mm
3	LaBr ₃ (Ce)	アレイ	(multiplexed)	8.2%	1.28 mm

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hiroki Kusano, Tamon Kusumoto, Satoshi Kodaira, Sumitaka Hasegawa
2. 発表標題 Development of an X-ray imaging camera for targeted radionuclide therapy with astatine-211
3. 学会等名 20th International Conference on Solid State Dosimetry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroki Kusano
2. 発表標題 Evaluation of a position-sensitive X-ray detector with SiPM array and signal multiplexing readout
3. 学会等名 20th International Conference on Solid State Dosimetry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 草野 広樹、楠本 多聞、小平 聡、長谷川 純崇
2. 発表標題 標的アイソトープ治療に向けたアスタチン211のイメージング検出器の開発
3. 学会等名 日本量子医科学会第3回学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------