

ホウ素中性子捕捉療法における新規薬剤探索のための  
即発ガンマ線二次元検出器の開発

岡崎 啓太



# 目次

第 1 章	緒言 .....	1
1.1	放射線治療 .....	1
1.2	ホウ素中性子捕捉療法 .....	5
1.2.1	原理 .....	5
1.2.2	歴史的背景 .....	8
1.2.3	KUR での BNCT .....	9
1.2.4	加速器中性子源による BNCT .....	13
1.3	新規ホウ素薬剤の開発状況 .....	18
1.4	BNCT における即発ガンマ線分析 .....	21
1.5	BNCT の SPECT 用検出器 .....	22
1.6	Multi Pixel Photon Counter (MPPC) .....	26
1.7	本研究の目的 .....	28
第 2 章	スラブタイプ $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータと MPPC を組み合わせた即発ガンマ線検出器の開発 .....	32
2.1	はじめに .....	32
2.2	検出器構造及び測定方法 .....	33
2.2.1	検出器について .....	33
2.2.2	測定方法 .....	39
2.3	測定結果 .....	41
2.4	考察 .....	46
2.5	まとめ .....	47
第 3 章	8×8 アレイタイプの $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータを用いた空間分解能の向上 .....	48
3.1	はじめに .....	48

3.2 検出器構造及び測定方法 .....	50
3.2.1 検出器について .....	50
3.2.2 異なる放射性同位体のガンマ線源を用いた測定 .....	51
3.2.3 モンテカルロシミュレーションコードを用いた計算 .....	51
3.2.4 空間分解能の評価方法 .....	52
3.3 測定結果 .....	54
3.3.1 イベント除去によるピークの形成 .....	54
3.3.2 ADC チャンネルとエネルギーの関係性 .....	54
3.3.3 PHITS 計算結果 .....	55
3.3.4 空間分解能 .....	55
3.4 考察 .....	64
3.5 まとめ .....	66
<b>第4章 8×8 アレイタイプの LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータと新 MPPC の開発.....</b>	<b>67</b>
4.1 はじめに .....	67
4.2 検出器構造及び測定方法 .....	68
4.2.1 検出器について .....	68
4.2.2 異なる放射性同位体のガンマ線源を用いた測定 .....	69
4.2.3 異なるホウ素濃度サンプルを用いた測定 .....	69
4.2.4 コリメータを用いた空間分解能測定 .....	70
4.3 測定結果 .....	73
4.3.1 ADC チャンネルとガンマ線エネルギーの関係 .....	73
4.3.2 ホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との関係.....	73
4.3.3 空間分解能の評価 .....	74
4.4 考察 .....	78

4.5 まとめ .....	79
<b>第5章 薬物動態試験への適応評価</b> .....	<b>81</b>
5.1 はじめに .....	81
5.2 計算体系 .....	81
5.3 計算結果 .....	86
5.4 考察 .....	91
5.5 まとめ .....	92
<b>第6章 総括</b> .....	<b>93</b>
謝辞 .....	97
参考文献 .....	98

# 第 1 章 緒言

## 1.1 放射線治療

世界中の死亡原因の第二位はがんによるものであり、日本では 1981 年からがんが死亡原因の第一位である[1], [2]。図 1.1 で見られるように、がんによる死亡者数は年々増加傾向にあり、2021 年では 378,385 人であり、全体の 27.6%を占める[2]。

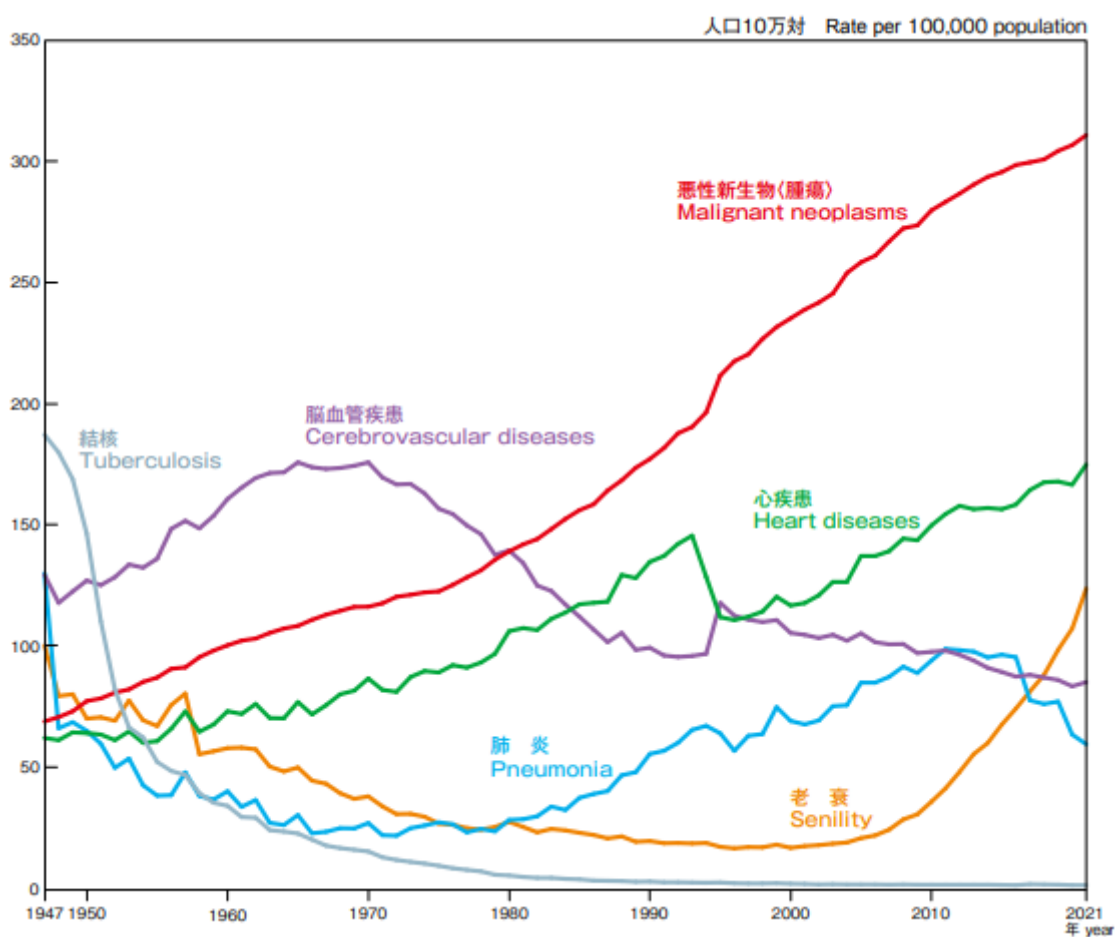


図 1.1 主要死因別死亡率年次推移[2]

第二次世界大戦後、感染症による死亡者数の減少と医療の高度化により、がん、心疾患、脳血管疾患の三大死因の年齢調整死亡率（人口の高齢化の影響を除いた死亡率）は年々減少していきっているが、生涯でがんを罹患するリスクは、2015年のデータで男性は約63%、女性は約48%であり二人に一人は罹患するリスクを背負っている。また、2018年のデータでは生涯でがんにより死亡する確率は、男性で24%（4人に1人）、女性で15%（7人に1人）である[2]。

現在、がんを治療する方法として、外科手術、化学療法、放射線療法の三つが治療の中心となっており、治療の際には生存率、局所制御率、生存期間及び患者の生活の質（Quality Of Life: QOL）が考慮される。特に、がん治療は、他の病気と比べ長期間の治療が必要となるため、QOLが重視される。昨今の外科手術の技術開発が進み、内視鏡や腹腔鏡を用いて最小限の切開や開腹で行われることがある。しかし、この手術によって臓器の一部を切除することになり、それに伴う後遺症、例えば臓器の変形や機能の低下が患者のQOLを下げてしまう。一方、放射線治療は、臓器の形状と機能の温存に優れており、治療後の患者のQOLが確保される。また、放射線治療はピンポイントに照射可能である局所療法であり、抗腫瘍効果および正常組織への副作用は照射された領域にしか生じないが、化学療法は全身投与なため副作用が全身に生じてしまう。このような利点から、放射線治療は治癒可能な病気に対して根治治療の重要な選択肢として選ばれている。また、治癒不可能ながん、再発及び転移がんに対しても、部分的な腫瘍縮小効果が得られるため、症状の緩和が可能であり、緩和治療としても広く知られている。

放射線治療には、内部及び外部放射線治療の大きく二種類の治療方法がある。従来の外部放射線治療は高エネルギーガンマ線及びエックス線を用いてがん細胞を破壊する。このような高エネルギー光子線は患者へ照射され、体内を通過

し、腫瘍領域に到達する。内部放射線治療は、患者体内の腫瘍領域に放射性同位体を管、針、ワイヤー、粒状の形状に密封して挿入にして治療を行う。

近年の放射線治療の技術開発に伴い、より正確にターゲット領域に放射線を照射することが可能になり、また正常組織をできるだけ傷つけることなく、ターゲット領域に集中して線量を付与することが可能になった。例えば、強度変調放射線治療、三次元原体照射、定位放射線治療などが挙げられる。しかしながら、光子線を用いた治療では、体の表面近くで線量が最大になり、深部になるにつれて吸収される線量が減少する。結果として、病巣が深部にある場合は、このような治療法では正常組織に影響を少なくしつつ、十分な線量を病巣に付与することが難しいとされている。

深部の病巣を治療する放射線治療として、陽子及び重荷電粒子を用いて行う治療法がある。このような荷電粒子線は光子線と異なり物質内深部に集中した線量を付与する。荷電粒子線が通過した距離とエネルギー損失の曲線はブラックカーブと呼ばれ、極大部分をブラッグピークと呼ぶ。また、重荷電粒子は高LET (Linear Energy Transfer) 線であり、飛距離の単位長さ当たりに物質に付与するエネルギー量が多く、結果として生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness: RBE) と呼ばれる放射線の線質による生物効果の大きさを示すものも大きくなり、光子線よりも何倍もの生物効果を得られる。

しかしながら、上記で示した放射線治療では、数 mm 単位の制御で治療が行われており、病巣付近の正常組織に少なからず影響を与え、また浸潤しているがん組織への施行が難しく、ターゲット領域に集中して線量を付与するのが困難である。図 1.2 に X 線放射線治療、粒子線治療及びホウ素中性子捕捉療法の適応疾患をまとめる。X 線放射線治療は再発及び多発腫瘍を除くほとんどの疾患に適応され、標準治療として行われる。粒子線治療には陽子線及び重粒子線



治療が含まれており、骨軟部腫瘍、頭頸部がん、前立腺がんなどが保険適応となっている。粒子線治療は特に骨軟部腫瘍・肉腫、放射線抵抗性頭頸部がんに対して有効である。次節で述べる、ホウ素中性子捕捉療法では、再発頭頸部がんのみが保険適応になっているが、再発の疾患に対して有効であり今後の適応拡大が期待される。

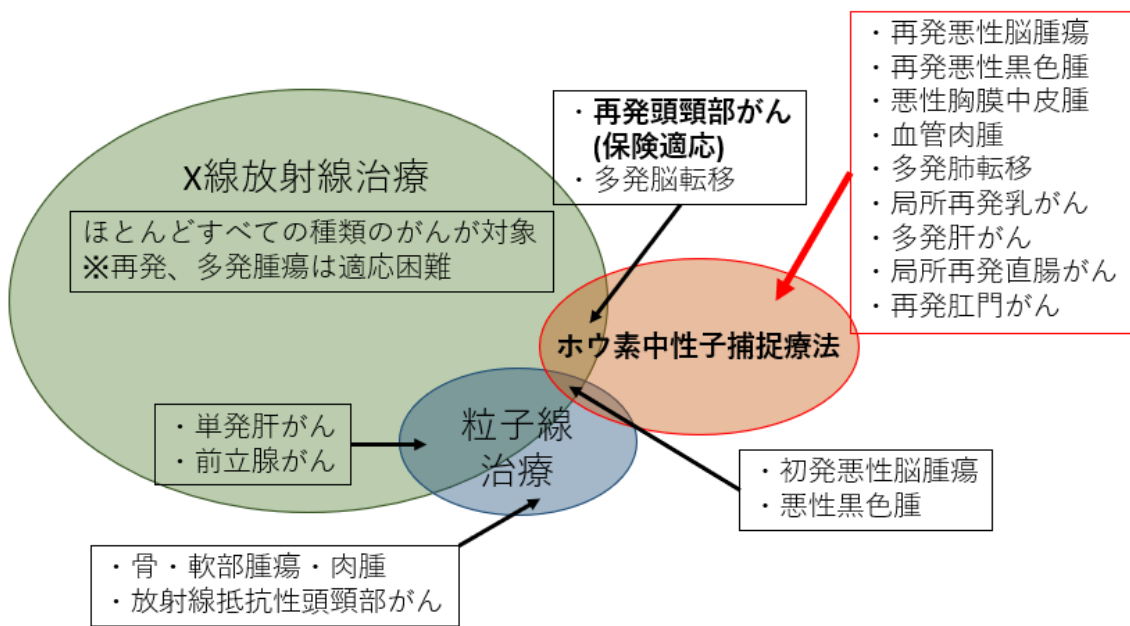


図 1.2 X線放射線治療、粒子線治療、BNCTの適応疾患[3]

## 1.2 ホウ素中性子捕捉療法

### 1.2.1 原理

ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）は、熱中性子とホウ素の安定同位体である  $^{10}\text{B}$  との核反応によって生成される  $^4\text{He}$  原子核（ $\alpha$  粒子）と  $^7\text{Li}$  原子核を利用した放射線治療の一種である[4]。治療方法は、腫瘍細胞に集積する性質を持つホウ素薬剤を患者に投与し、次いで外部から中性子線を照射する。 $^{10}\text{B}$  による  $0.025\text{ eV}$  の熱中性子捕獲反応断面積はおよそ  $3840\text{ barn}$ （ $1\text{ barn} = 10^{-24}\text{ cm}^2$ ）であり、中性子のエネルギーが  $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^5\text{ eV}$  の範囲で生体を構成する元素内で最大の断面積を持つ窒素（ $^{14}\text{N}$ ）と比較して約 2000 倍である。図 1.3 に JENDL-4.0 から引用した  $^{10}\text{B}$ 、 $^{14}\text{N}$  と中性子との主要な核反応に対する評価済断面積を示す[5], [6], [7]。

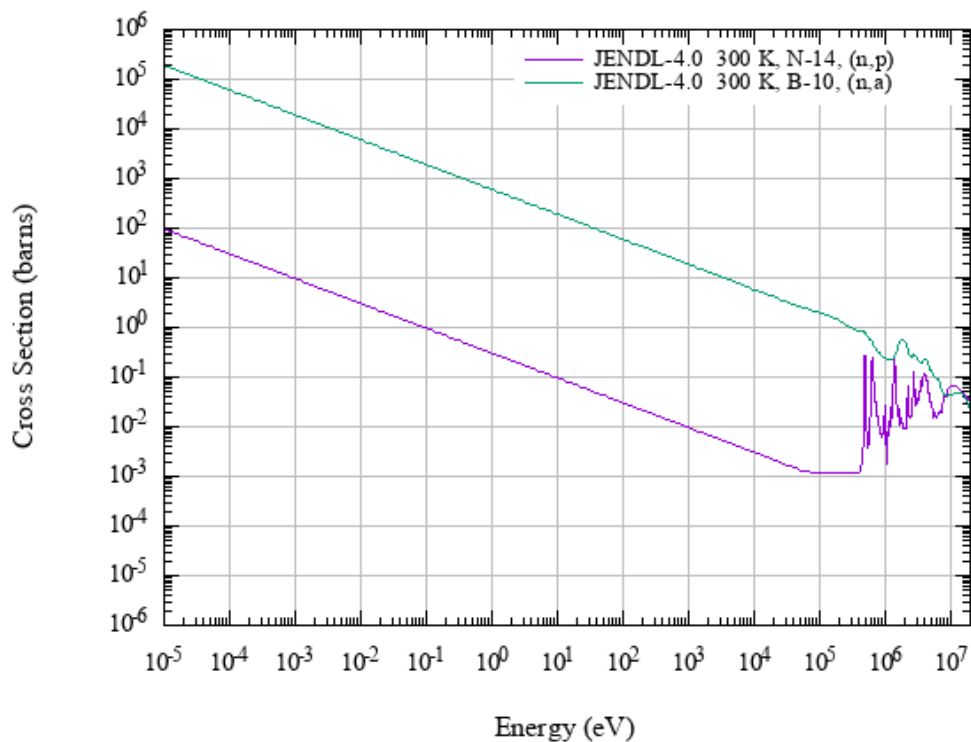


図 1.3  $^{10}\text{B}$ 、 $^{14}\text{N}$  と中性子との主要な核反応に対する評価済断面積

$^{10}\text{B}$ による熱中性子捕獲反応の Q 値は 2.79 MeV である。6.3%の確率で基底状態の  $^7\text{Li}$  原子核と  $\alpha$  粒子が生成される。また、93.7%の確率で励起状態の  $^7\text{Li}$  原子核と  $\alpha$  粒子が生成され、励起状態の  $^7\text{Li}$  原子核が基底状態になる際に 478 keV の即発ガンマ線が放出される。生成されたこれらの荷電粒子の水中または生体組織内での飛程は、5~9  $\mu\text{m}$  と細胞の直径（約 20  $\mu\text{m}$ ）と同程度であるため、エネルギーが付与される領域は、細胞一つ分である。このように BNCT は、ホウ素薬剤の薬理学的な腫瘍選択性と、高 LET の荷電粒子を生成する核反応を利用することにより、細胞レベルでの腫瘍選択的破壊が期待できる。組織内での  $^{10}\text{B}$  と熱中性子との核反応の概略を図 1.4 に示す[8], [9], [10]。

実際の BNCT では、中性子が生体内の様々な原子と相互作用を起こし、放射線が生成され、それらにより腫瘍及び正常組織にエネルギーが付与される。生体内で発生する核反応によりエネルギー付与する主な放射線は、 $^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$  反応で発生するガンマ線、高速中性子線と水素の弾性散乱及び  $^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$  反応で発生する陽子、 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$  反応で発生する  $\alpha$  線及び  $^7\text{Li}$  原子核である。これら水素、窒素、ホウ素及びガンマ線の四つの線量成分をもとに照射場の特性評価が行われ、臨床現場での線量計算及び治療計画が立案される。

現在、二つのホウ素薬剤が主に臨床現場で使用されており、それら二つは sodium borocaptate ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ : BSH) 及び phenylalanine dihydroxy-boryl derivative (Boronphenylalanine: BPA) である[10]。これら二つの薬剤の異なる点は、どのように腫瘍にホウ素が集積するかである。BSH は血液脳関門により正常脳内に集積できず、腫瘍がある領域ではその血液脳関門が破壊されており、ホウ素が集積可能であるという能動的な集積方法を用いている。BPA はアミノ酸構造をしており、腫瘍が LAT-1 トランスポーターを介して必須アミノ酸をよく取り込もうとしており、その機能を用いて、ホウ素を受動的に腫瘍に集積さ

せている。また、BPA に陽電子放出核種の  $^{18}\text{F}$  を標識し、陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography: PET) を用いて、どのように BPA が体内に集積しているかを把握するための手法の研究開発が進められている[11]。BNCTは従来の放射線治療で適応外の疾患に対しても QOL を高めた治療を適応できる可能性があるため、BNCT の適応範囲の拡大を検討することは重要である。BNCT の適応範囲を拡大するためには、新規ホウ素薬剤の開発研究及び BNCT に関する治験及び基礎研究が重要な役割を担っている。そこで、これらの研究の現状について次節以降で述べる。

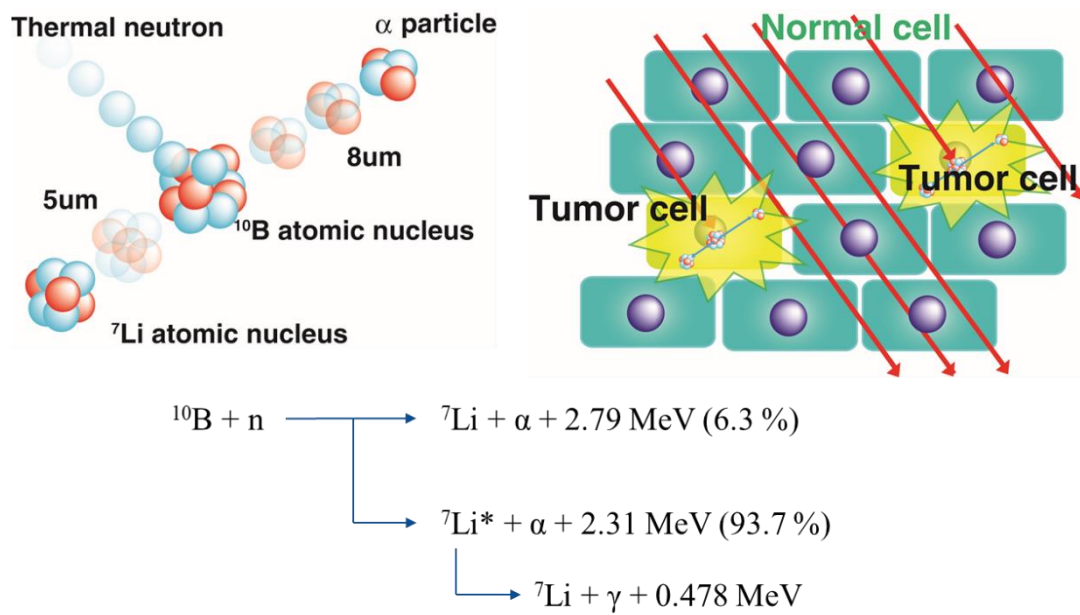


図 1.4 生体組織内での  $^{10}\text{B}$  と熱中性子との反応の模式図

### 1.2.2 歴史的背景

中性子は 1932 年に Chadwick によって発見され、 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$  反応は 1935 年に Taylor と Goldhaber によって提唱された[4], [12], [13]。翌年の 1936 年に、Locher がこの反応をがん治療へと応用する BNCT の基本的なアイデアを提唱した[14]。世界初の BNCT の臨床試験は Brookhaven National Laboratory (BNL) の研究用原子炉において Massachusetts General Hospital (MGH) の神経外科医の Sweet によって行われた。しかしながら、ホウ素薬剤の開発が進んでおらず腫瘍への  $^{10}\text{B}$  の集積が悪く、熱中性子ビームの線質の問題から臨床試験の成績が悪く、1961 年から 1994 年までアメリカでの臨床試験は中断された[15], [16]。

畠中氏は MGH で BNCT に数年間携わった後に、1967 年に日本に帰国後脳腫瘍に対する BNCT の先駆者として臨床研究を行った。日本初の脳腫瘍に対する BNCT は 1968 年 7 月に日立炉 (Hitachi Training Reactor: HTR) で外科手術により開頭し、そこに熱中性子線を照射するという方法であった[15], [17]。1987 年 7 月には、武蔵工業大学の研究用原子炉 (Musashi Institute of Technology Reactor: MITR) の熱中性子照射場において、世界で初めて三島氏により悪性皮膚黒色腫 (メラノーマ) に対する BNCT が行われた[10], [18]。BNCT の臨床初期は、熱中性子照射場を利用して脳腫瘍及びメラノーマに対して BNCT を実施されていた。以降、京都大学研究用原子炉 (Kyoto University Research Reactor: KUR) や日本原子力研究所第二号研究用原子炉 (Japan Research Reactor No.2: JRR-2) で BNCT が実施された[19]。

1996 年に KUR は熱中性子から熱外中性子領域まで照射可能にするために改修された[19]。2001 年までは開頭術による BNCT が優先的であったが、2002 年から開頭術なしとなり、熱外中性子領域を治療に利用し始めた。再発耳下腺がんの成績が良く、その後脳腫瘍及び頭頸部がんに適応を拡大した[20]。2005 年に

は肝臓、肺、胸膜中皮腫に対しても臨床研究を行った[21], [22]。2014年11月までに、500症例を超える症例数に対して KUR を用いて BNCT を実施してきた。

日本及びアメリカ以外では、オランダ Petten の High Flux Reactor (HFR) を用いて 1997 年に実施された。その後、欧州のフィンランド、チェコ、スウェーデン、イタリア、アルゼンチン、アジアでは台湾で BNCT の臨床研究が始まった。近年、病院内に設置可能な低出力コンパクト原子炉が中国で発案され、メラノーマに対して治療が行われている。現在、加速器ベースの BNCT システムが病院に導入され、日本国内外で BNCT の普及が進んでいる。

### 1.2.3 KUR での BNCT

KUR は最大熱出力 5 MW の研究用原子炉であり、BNCT の臨床研究に用いられている KUR の重水設備は炉心に隣接して設けられた実験設備であり、熱外中性子減速材 (80%/20% の体積比であるアルミニウムと重水、計 66 cm の厚さ)、中性子エネルギースペクトルシフター (10, 20, 及び 30 cm 厚の三つのタンク)、30 cm の重水シャッター、二つの熱中性子フィルター (1 mm 厚のボーラル及び 6.4 mm 厚のカドミウム) 及び可変式 18.4 cm 厚のビスマス層によって構成されている[19], [23]。本設備では、重水、ボーラル及びカドミウムフィルターにより中性子エネルギースペクトルを調整することができる。KUR の重水設備の概略図を図 1.5 に示す。ボーラル及びカドミウムフィルター、中性子エネルギースペクトルシフター、重水シャッタータンクの配置を図 1.6 の側面図に示す。フィルターの開閉、中性子エネルギースペクトルシフター内の重水を満水または空、重水シャッタータンク、ビスマス層の厚さの調整により、様々なモードでの照射が可能となっている。照射モードの略称を以下に例として記す。

- ・熱中性子モード: OO-0011-F

・熱外中性子モード: CO-0000-F

・ミックスモード: OO-0000-F

これらの記号の意味は、最初の二つの文字はカドミウム (Cadmium: C) 及びボ  
ーラル (Boral: B) フィルターの開閉を表し、CB の場合は両方のフィルターを  
利用している状態である。次の四つの数字は、図 1.6 の④中性子エネルギー  
スペクトルシフター及び⑤重水シャッターの重水の状態を表しており、0 は空、1  
は満水状態である。最後のアルファベットは”E”, ”G”, ”F”及び”H”が割り当てら  
れ、それぞれ 0, 5, 18.4 及び 23.4 cm 厚のビスマス層を表している。主に臨床で  
用いられているモードは熱中性子モード及び熱外中性子モードであり、ミッ  
クスモードはマウスや細胞への照射を行う研究用として使用されている。

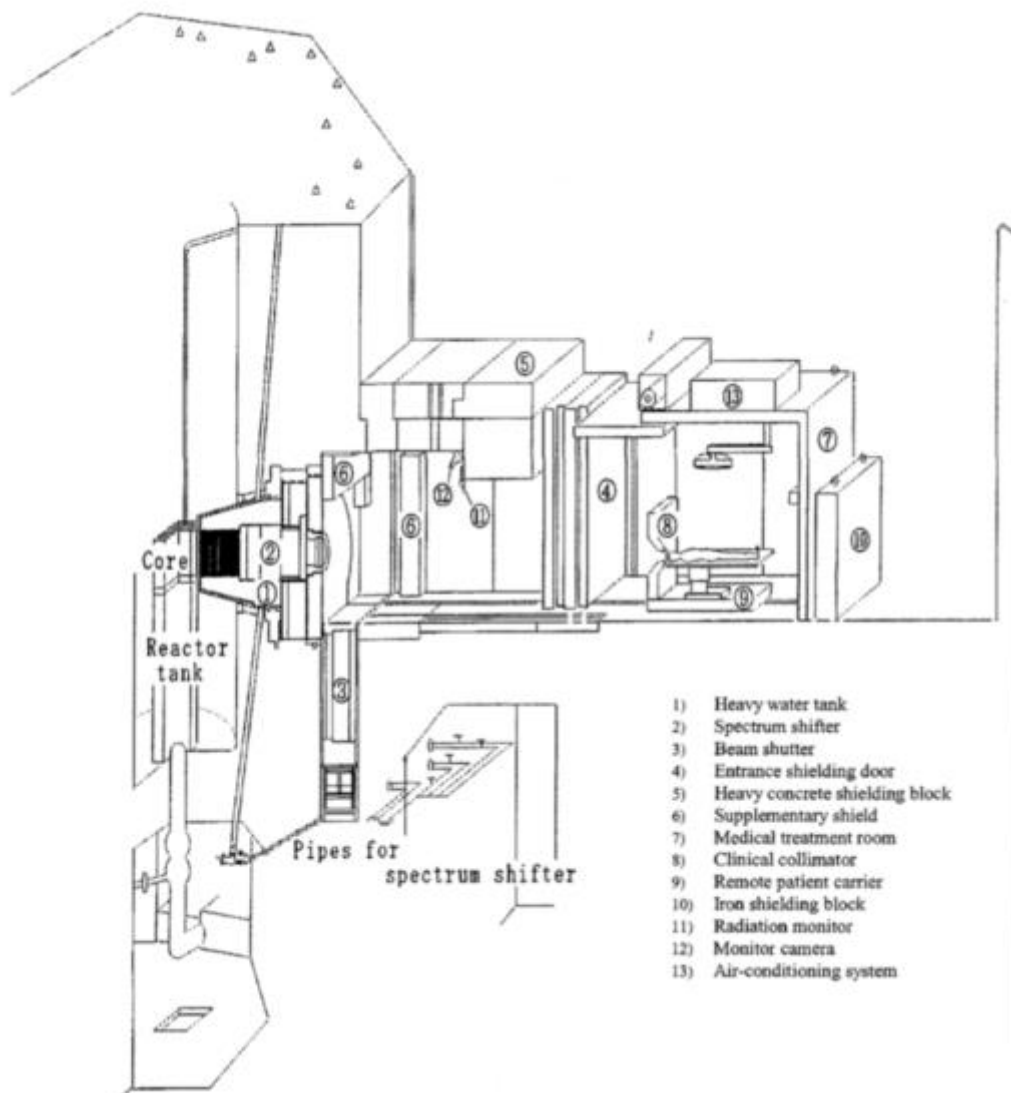


図 1.5 KUR の重水設備の概略図



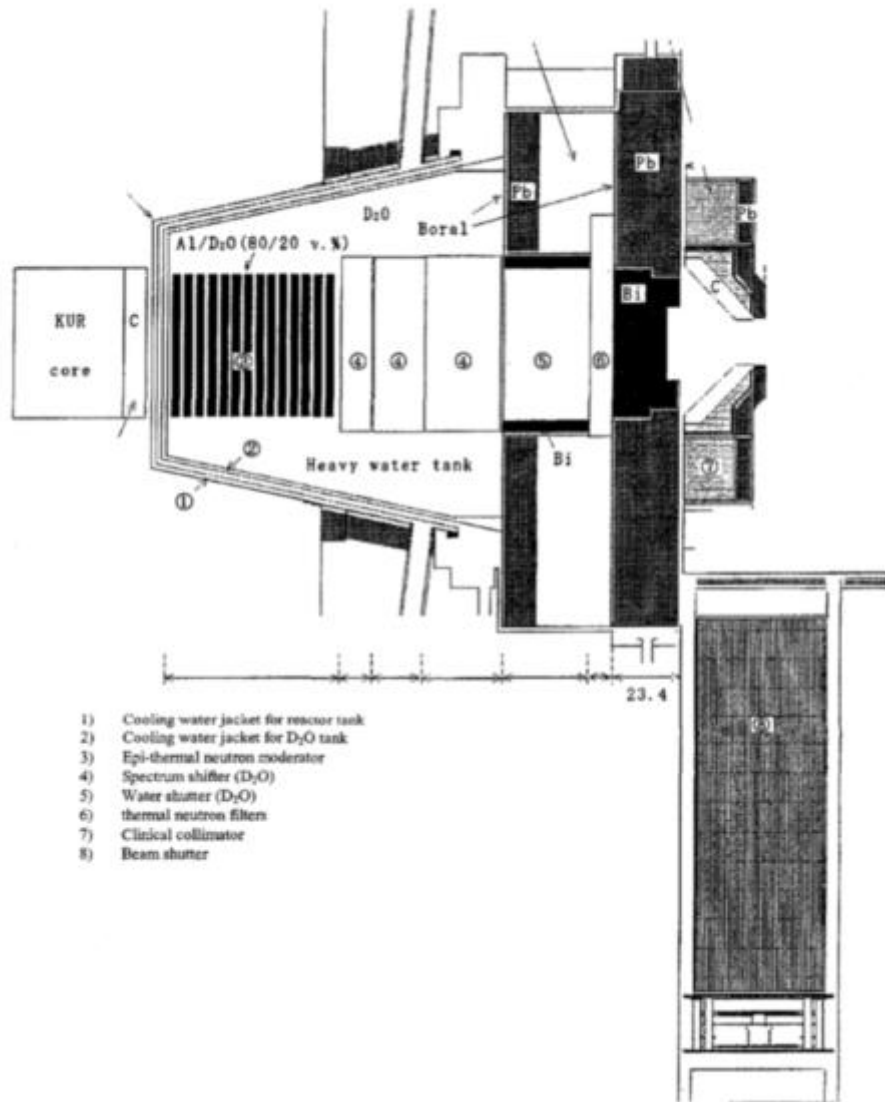


図 1.6 KUR の重水設備の側面図

#### 1.2.4 加速器中性子源による BNCT

BNCT に関する当初研究は原子炉ベースの中性子源を用いて行われていたが、原子炉の建設及び廃炉にかかる経済性、原子炉の維持管理に対する原子力規制の制約の厳しさや病院内に設置可能な規模ではない等の理由から実用化には適していない。BNCT を標準治療として確立するためには、病院内に設置可能であり、治療装置としての安全性を有し、低コストな加速器ベースの中性子源が必要である。1980 年代から加速器ベース BNCT の研究が始まり、現在では加速器からの陽子線をリチウムやベリリウムターゲットに照射し、中性子を生成する方法が主流である。リチウムターゲットの場合、陽子線のエネルギーは数 MeV 程度で用いる加速器は小型であり、生成される中性子も低エネルギーの中性子が多く、遮蔽材もコンパクトに設計されている[24], [25], [26]。しかしながら、リチウムターゲットの融点は 180°C であり、ベリリウムターゲットの融点 1278°C よりもかなり低く、陽子線の照射によりターゲットが加熱することによる溶融を防ぐため、ターゲットを冷却する機構の開発が重要であった。ベリリウムターゲットを用いた場合、リチウムターゲットと同等の中性子束を得ようとすると陽子線のエネルギーを数十 MeV と高くする必要がある。京都大学原子炉実験所（現、京都大学複合原子力研究所（Kyoto University Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science: KURNS））及び東北大学で加速器ベース BNCT の研究が主に行われていた[27], [28]。2009 年には住友重機械工業と京都大学の共同研究により、医療用加速器ベース BNCT システムとして世界初となるサイクロトロンベース熱外中性子源（Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source: C-BENS）が開発された。C-BENS の概略図を図 1.7 に示す。C-BENS は、陽子線を 30 MeV まで加速させベリリウムターゲットに照射し、中性子を生成する方法である。この方法では、高エネルギーの中性子が生成されるため、鉛、

鉄、アルミニウム、フッ化カルシウムを用いて、減速させ、熱外中性子を生成している。2012年にC-BENSを用いて再発悪性神経膠腫に対して世界初の加速器ベースBNCTの第I相臨床試験が行われた。一方、2011年の東日本大震災による原子力発電所の事故に伴い原子力規制が大幅に見直されたことを受け、国内の研究用原子炉の運転も長期間休止したことにより、加速器ベースBNCTのシステム開発の必要性が更に高まった。

2014年にはC-BENSを用いて頭頸部癌に対する第I相臨床試験、2016年から第II相臨床試験が行われた。2017年には厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、2019年に住友重機械工業株式会社から承認申請がなされた。審査を経て2020年3月にBNCT治療システムNeuCure<sup>®</sup>として医療機器の製造販売の承認が得られた。適応は切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌となっている。同システムは関西BNCT共同医療研究センター及び南東北BNCTセンターに導入され、臨床試験及び保険診療が実施されている。また、CICS（Cancer Intelligence Care Systems）社製の加速器ベースBNCTシステムが国立がん研究センター中央病院に導入され、2016年から物理特性試験及び生物特性試験などの前臨床試験を行い、2019年11月より悪性黒色腫もしくは血管肉腫の患者を対象に第I相臨床試験が行われた。2022年11月より血管肉腫を対象とした第II相臨床試験を開始した。同システムは民間病院である江戸川病院にもCICS-2として導入されており、2023年6月に放射線治療後の再発乳がんを対象に特定臨床研究を開始し、同年7月に第一症例目の照射を行った。

各施設の加速器ベースBNCTシステムを表1.1にまとめる。関西BNCT共同医療研究センター及び南東北BNCTセンターにはNeuCure<sup>®</sup>が導入されている。筑波大学、高エネルギー加速器研究機構、日本原子力研究開発機構や民間企業及び茨城県が協力し発足したiBNCT（いばらきBNCT）プロジェクトとしてい

ばらき中性子医療研究センター内に陽子線の加速器、ビーム輸送系及び治療に必要な熱中性子生成のためのモデレータ等の装置を有している。加速器の構成は J-PARC (Japan Proton Accelerator Research Complex) で実績のある RFQ 及び DTL を採用しており、静電場により引き出された陽子ビームは RFQ (Radio Frequency Quadrupole Linac) により 3 MeV、DTL (Drift-Tube Linac) により 8 MeV まで加速される。中性子生成用のターゲットはベリリウムを採用している [29]。CICS 社製の加速器ベース BNCT システムは陽子線を 2.5 MeV まで RFQ リニアックにより加速し、円錐状に固体リチウムを蒸着したものに照射し、中性子を生成している。円錐状の形状にすることにより、面状よりも冷却される面積が広く冷却効率の向上がなされた。2.5 MeV の陽子とリチウムの核反応から生成される中性子エネルギーは 0.787 MeV であり、モデレータとして使用されているフッ化マグネシウムは他施設より小型化されている。陽子線の最大電流値は 20 mA とされているが、治療時に安定して稼働できる平均電流値は 8 mA となっている。CICS 社製の加速器ベース BNCT システムは、国立がん研究センター及び江戸川病院に導入されている。名古屋大学で研究開発された加速器ベース BNCT システムは静電加速器 (IBA 社製ダイナミトロン) と封入した Li ターゲットにより構成されている。陽子線を 1.9~2.8 MeV まで加速させ、Li ターゲットに照射している。陽子線の最大電流値は 15 mA に設計されている [30], [31]。湘南鎌倉総合病院には、Neutron Therapeutics 社製の加速器ベース BNCT システムが導入された。陽子線は静電加速器によって 2.6 MeV まで加速され、最大電流 30 mA の出力が可能である。12 枚の扇形の固体リチウムターゲットで円を形成し、陽子線をターゲットに照射する際にターゲットを高速回転させ、一つのターゲットにかかる熱負荷を低減させている [32]。

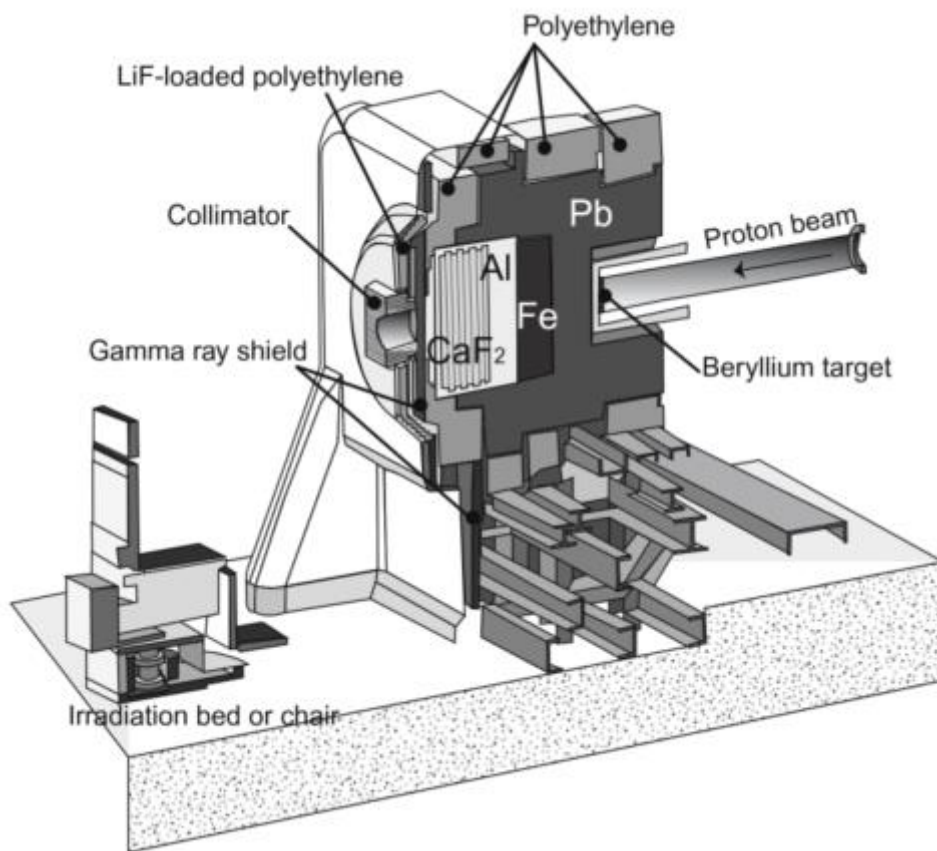


図 1.7 KURNS の C-BENS の概略図

表 1.1 加速器中性子源による BNCT システムの導入状況

設置施設(加速器導入企業)	加速器型式	ターゲット	中性子発生反応	陽子線エネルギー [MeV]	最大電流値 [mA]
京都大学複合科学研究所 (住友重機械工業)	サイクロトロン	ベリリウム	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	1.1
南東北BNCT研究センター (住友重機械工業)	サイクロトロン	ベリリウム	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	1.1
関西BNCT研究センター (住友重機械工業)	サイクロトロン	ベリリウム	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	1.1
筑波大学 (iBNCTプロジェクト)	リニアック(RFQ+DTL)	ベリリウム	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	8	<5
国立がんセンター (CICS)	リニアック(RFQ)	固体リチウム	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	20
江戸川病院 (CICS)	リニアック(RFQ)	固体リチウム	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	20
名古屋大学	静電加速器	固体リチウム	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	1.9-2.8	15
湘南鎌倉総合病院 (Neutron Therapeutics Inc.)	静電加速器	固体リチウム	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.6	30

### 1.3 新規ホウ素薬剤の開発状況

日本中性子捕捉療法学会では  $^{10}\text{B}$ -ホウ素薬剤に求められる性質として主に以下の四つが挙げられている[33]。

- (1) がん細胞に選択的（がん組織のホウ素濃度/正常組織のホウ素濃度 (Tumor/Nomal: T/N) 比  $> 3$  以上)、かつ、多量（腫瘍領域に  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度 20~40 ppm）に集積すること。
- (2) 薬剤自身は薬効を持たず、ホウ素送達分子としての機能のみを有すること。
- (3) 代謝を受けることなく、一定時間がん組織に滞留すること。
- (4) 血中に直接投与するため低毒性であること。

通常の抗がん剤では、がん細胞内で活性化している細胞増殖シグナルや遺伝子などを標的としており、がん細胞選択性は考慮されていない。また、濃度も低濃度で薬効を発揮する。しかし、BNCT 用ホウ素薬剤はがん細胞選択性があり、濃度も高濃度である。毒性が低いという点も通常の抗がん剤とは異なるため、薬剤作製手順が異なる。

現在のホウ素薬剤開発では、ドラッグデリバリーシステム (Drug Deliver System: DDS) の技術を用いて、体内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御している。以下に DDS を利用した BNCT 用新規ホウ素薬剤の開発状況を示す [34], [35]。

#### (1) 抗体結合型ホウ素製剤

高い抗原特異性を持つ抗体は、血中滞留性も長いことから抗体を薬剤送達キ

キャリアに用いた Antibody-Drug-Conjugate (ADC) 医薬の開発が行われている。Barth らは、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor) 抗体医薬であるセツキシマブに  $^{10}\text{B}$  を 1100 個導入したホウ素結合抗体を開発した[36]。

## (2) ナノ粒子型ホウ素製剤

ミセルやリポソームなどのナノ粒子も EPR (Enhanced Permeation and Retention effect) 効果により腫瘍組織に集積することから DDS キャリアとして応用されてきた。EPR 効果とは、正常血管では血管外の細胞に酸素や栄養分を取り込む隙間が狭く高分子物質は通過することができないが、腫瘍組織の血管は粗く 100 nm 以下の高分子物質が通過可能である。その結果、薬剤を正常組織には集積せず腫瘍のみに集積させることができる。柳衛らや Hawthorne らによってホウ素キャリアへの応用が開始された。柳衛らは BSH を内包したリポソーム表面に癌胎児性抗原 (CEA: Carcinoembryonic Antigen) 抗体を結合させ、すい臓がんを皮下移植したマウスへの局所注射による BNCT 抗腫瘍効果を報告した[37]。Hawthorne らは、独自開発した細胞内タンパク質結合性ホウ素クラスターと両親媒性のホウ素クラスターから MAC-TAC リポソームを開発した[38]。長崎らは、生分解性ポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体に導入した PEG-b-P を合成し、その自己組織化によるナノミセルを開発した[39]。

## (3) アルブミン結合型ホウ素薬剤

アルブミンは血清タンパク質の 1 つであり、血中の脂質や薬剤を運ぶ役割を担う。染色した血清アルブミンが腫瘍組織に集積する現象が明らかになったため、中村らはホウ素クラスターをアルブミンに結合させたアルブミン-ホウ素



複合体 (Albumin-Boron-Conjugate: ABC) を開発した[40]。

#### (4) ペプチド結合型ホウ素薬剤

ペプチドは、低分子医薬品と抗体などのタンパク質製剤の中間の特徴を有している。低分子医薬品では標的とすることができないような分子についても薬理作用を発揮することが知られている。松井らは、ポリアルギニンに BSH を導入したホウ素薬剤 (BSH-3R) を開発した[41]。Hey-Hawkins らは、神経内分泌腫瘍に高発現しているソマトスタチン受容体を標的としたホウ素化ソマトスタチンペプチド類や乳がんを高発現している神経ペプチド受容体を標的としたカルボラン含有神経ペプチド Y を開発し、細胞レベルで良い選択的取り込みを報告している[42]。永澤らは、細胞膜透過性リポペプチド、ペプディシンに BSH を導入に成功し、高い BNCT 効果を示している[43]。

以上のように BNCT の適応拡大を目指して、様々な種類の BNCT 用新規ホウ素薬剤の開発が進んでおり、主にマウスを用いてホウ素薬剤を量的、空間的、時間的な動態を観測し、担癌マウスを用いて効果を確かめている。この開発において、薬剤の動態を評価する際にはホウ素薬剤投与後 30 分毎にマウスを殺処分し、それぞれの臓器や腫瘍を取り出した後に、即発ガンマ線分析法や高周波誘導結合プラズマ分析法を用いてホウ素濃度を測定し、時間経過によるホウ素濃度を測定している[44]。このように、新規ホウ素薬剤の性能を探索するには手間とコストが掛かっているため、効率良くスクリーニングする新しい技術が望まれている。また、殺処分後の各臓器のホウ素濃度を測定しているため、リアルタイム (中性子照射中) でのホウ素薬剤の伝送及び代謝によるホウ素薬剤の動態の評価が行われていないという課題がある。

## 1.4 BNCTにおける即発ガンマ線分析

BNCT では患者体内のホウ素濃度が治療効果に繋がるため、採血によって得られた血液内のホウ素濃度を即発ガンマ線分析法や高周波誘導結合プラズマ分析法を用いて決定する必要がある[45], [46]。従来の手法では、ホウ素薬剤投与前、投与後一時間、投与後二時間（中性子照射直前）及び中性子照射終了時の血液のホウ素濃度を測定している。KURNS では、E3 中性子導管において、KUR の炉室外の別の部屋まで輸送された熱中性子線を血液サンプルに照射し、その隣に設置されたゲルマニウム (Ge) 半導体検出器を用いて、 $^{10}\text{B}$  と熱中性子の核反応で生成される 478 keV の即発ガンマ線を測定し、その計数率からホウ素濃度の情報を得ている。現状のホウ素濃度の決定法では、各臓器へのホウ素の集積具合は経験則に基づいて予測しており、患者に依存した実際の集積具合までは考慮されていない。ホウ素線量は薬物動態に依存するため、治療計画によって得られた線量分布を加味した厳密な線量評価を行うためには、リアルタイムにホウ素濃度を決定する手法の開発が必要である。特に、中性子照射中に現場で 478 keV 即発ガンマ線を検出可能な小型の検出器の開発が重要な課題である。

また、BNCT の適応拡大に向けて必要不可欠な新規ホウ素薬剤の基礎研究において、その薬剤の薬物動態を空間的に評価するために、マウス体内の二次元または三次元ホウ素濃度分布をリアルタイムに可視化する検出器の開発が求められている。1.3 節に述べたように、薬物投与後の時間経過に伴う各臓器内のホウ素の集積具合は、マウスを殺処分した後に臓器毎にホウ素濃度を測定する必要がある。そこで、上記のようなリアルタイムかつ二次元ホウ素濃度が評価可能な検出器の実現により、マウスの殺処分を低減することが可能となる。

現在まで、研究対象となった検出器は、CdTe 半導体検出器、CdZnTe 半導体

検出器、及びシンチレータを用いた検出器である。これら検出器による PGA を用いる場合、 $^{10}\text{B}$  と熱中性子との核反応から生成される 478 keV ガンマ線とバックグラウンドとして存在する 511 keV 消滅ガンマ線を弁別する必要がある[47], [48]。消滅ガンマ線は、主に水素と中性子の核反応により 2.22 MeV のガンマ線が生成され、検出器や周囲の原子番号の大きい構造体に入射し対生成により陽電子が生成し、陽電子が電子と反応を起こす際に生成される。478 keV ガンマ線のスペクトルピークの幅はドップラー効果により広がるため、消滅ガンマ線ピークとの重なりを減らすか、重なりを考慮した解析が必要となる。478 keV と 511 keV のガンマ線ピークを弁別するには、少なくとも両ガンマ線エネルギー差 ( $\Delta E$ ) 33 keV より小さい半値幅を有する必要があり、511 keV ガンマ線ピークに対するエネルギー分解能 ( $\Delta E \times 100 / E$  [%]とする) としては 6.5% よりも優れたエネルギー分解能を持つ検出器の開発が求められる。

## 1.5 BNCT の SPECT 用検出器

BNCT の SPECT (Single photon emission computed tomography) 用の検出器として、特に半導体検出器及びシンチレータを用いた検出器がこれまで研究されてきた。半導体検出器は、半導体の両端に逆バイアス電圧を印加し、結晶内に電場が形成され空乏層が生成される。空乏層は電子及び正孔が少ない領域である。その半導体内に光子が入射すると、結晶の原子と相互作用を起こし光子のエネルギーを損失する。主な相互作用は、光電効果、コンプトン散乱、電子対生成がある。光電効果では光子が全てのエネルギーを付与し光電子を生成する。コンプトン散乱では光子が電子と衝突し反跳電子が生成する。電子対生成では光子が原子核付近のクーロン場に入射したときにエネルギーを失い電子及び陽電子を生成する。これら相互作用の影響を受け、電子-正孔対が半導体内で生成

される。また、電子及び正孔はバイアスの電場に従ってそれぞれ電子は陽極及び正孔は陰極に収集され電気信号となる。表 1.2 に各半導体の特徴を簡単に示す。このうち Ge 半導体検出器はバンドギャップが小さく常温で電子が励起されてしまうため、液体窒素で冷却しながら使用する必要があり、二次元アレイ化するのが困難であり、SPECT 用の検出器としては不向きである。

主に BNCT の SPECT 用検出器で広く研究をなされている半導体検出器は CdTe 及び CdZnTe を用いた検出器である。即発ガンマ線検出において、開発する際に重要な因子は検出効率及びエネルギー分解能であるため、原子番号が大きくバンドギャップエネルギーが小さな半導体が使用される。研究に用いられている CdTe 及び CdZnTe は原子番号が大きく、またバンドギャップエネルギーが Ge よりも大きいためエネルギー分解能は劣るが、室温下で漏れ電流を低減しながら動作することができる。また、密度が大きいため、高エネルギーの光子に対して光電吸収断面積が大きく、478 keV の即発ガンマ線を効率良く検出可能である。しかしながら、これら半導体は、正孔の移動度が小さく、平均寿命が短いという性質を持ち、結晶内で生じた電荷を損なう割合が Si 及び Ge と比較して多いという欠点がある。

半導体検出器のほかに SPECT 用検出器としてシンチレーション検出器があり、通常の SPECT 装置ではヨウ化ナトリウム (NaI) 結晶が用いられている。シンチレーション検出器にはビスマス酸ゲルマニウム ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ )、臭化ランタン ( $\text{LaBr}_3$ )、GAGG ( $\text{Gd}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$ ) のように密度が大きく、単位エネルギー吸収あたりの絶対発光量大きい結晶が用いられる。シンチレーション検出器では、放射線がシンチレータ内に入射し価電子帯の電子が伝導体に励起し、不純物(活性化剤)によって作られた禁制帯内の新たなエネルギー準位にトラップされ、その電子が基底状態に戻る際にシンチレーション光が可視光として発光

される。このシンチレーション光をフォトマルチプライヤ (Photomultiplier Tube: PMT) やシリコンフォトマルチプライヤ (Silicon Photomultiplier: SiPM) を用いて検出する原理を用いている。表 1.3 に簡単に各シンチレータの特性を示す。物質が空気中の水蒸気を取り込んで自発的に水溶液となる潮解性を持つものもあり、結晶を加工する際に窒素ガスを作業スペースに充填し結晶が潮解しないように、ガラス面を有するアルミニウムの筐体などでハウジングする必要がある。表 1.3 中の  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータは原子番号が高く光子との相互作用が多く、相互作用なしで透過する光子数が少なく、絶対発光量が多いことから、エネルギー分解能が良いシンチレータとして知られている。

BNCT 用の SPECT 装置でホウ素濃度分布の可視化を実現するには、アレイ化された検出器の開発、ガンマ線飛来方向を特定するためのコリメータの開発が必要となる。京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻粒子線医学物理学分野の中村らの修士論文でコリメータの体系の最適化計算が行われた[49]。材質は、コリメータとしてよく使用されている鉛とタングステンと比較しており、タングステンは鉛より密度が高く光子が入射した際に相互作用を起こす確率が高く、あるコリメータ穴に入射した光子が散乱され他の穴に入射される確率が低くなる。また、空間分解能として数 mm を目標としており、達成するためにコリメータ窓のサイズを  $2 \times 2 \text{ mm}^2$ 、長さ 2.5 cm、壁厚 4 mm が最適であるとされた。この最適化されたタングステンコリメータを用いて、小動物実験でのホウ素濃度分布の二次元的可視化の実現が期待される。

表 1.2 検出器に用いられる半導体の特徴

半導体	密度[g/cm <sup>3</sup> ]	原子番号	バンドギャップ エネルギー[eV]
Si	2.33	14	1.12
Ge	5.33	32	0.67
CdTe	5.85	48, 52	1.44
CdZnTe	5.81	48, 30, 52	1.6
Hgl <sub>2</sub>	6.40	80, 53	2.13
GaAs	5.32	31, 33	1.42

表 1.3 代表的なシンチレータの特性

シンチレータ	密度[g/cm <sup>3</sup> ]	最高放出波長 [nm]	減衰時間[ns]	絶対発光量 [photons/MeV]	潮解性
NaI (Tl)	3.67	415	230	38000	有
BGO	7.13	480	300	8200	無
LaBr <sub>3</sub> (Ce)	5.08	380	26	63000	有
GAGG (Ce)	6.63	520	88	57000	無

## 1.6 Multi Pixel Photon Counter (MPPC)

MPPCは、受光面内に多数の Avalanche Photo Diode (APD) ピクセルが並んだ構造をしており、全ピクセルで増幅されたシグナルの総和を出力することで光検出器として性能を発揮している。PMT との違いを表 1.4 に示す。MPPC は PMT よりフォトンカウンティング能力に優れ、コンパクトであり、磁場の影響を受けず、低いバイアス電圧で動作が可能であるため省電力化が可能である。さらに、高い増幅率と、光子検出効率、時間分解能の性能を有する。APD は半導体光検出器であるため、動作は半導体検出器と同様であり、n型半導体とp型半導体によって構成されている。ダイオードに逆電圧をかけたときに、n型半導体内の電子とp型半導体内の正孔が電位によって力を受け、pn接合部に空乏層が生じる。その空乏層に光子が入射すると電子を励起し電子-正孔対を生成する。これらは電位勾配によってそれぞれ反対方向へドリフトし、光電流が流れる。この原理に高電場領域において電子雪崩を生じさせシグナルを増幅する仕組みを取り入れたのがAPDである。APDには、ノーマルモードとガイガーモードがある。ノーマルモードでは降伏電圧以下で動作させ、APDへ入射した光子数に比例した電荷量の出力になる。ガイガーモードでは降伏電圧以上での動作であり、APDへ入射した光子数に無関係であり、電圧値に依存した電荷量の出力となる。

MPPCを使用する際に考慮すべき性質を以下に示す。

- ・ダークカウント：MPPCの各ピクセルで発生するノイズはガイガーモードの性質上、閾値を超えると1光子が入射した時と同じパルスが発生させる。このノイズをダークカウントといい、MPPC測定時にはこのダークカウントによって検出光子数が本来入射した光子数よりも多くなる。MPPCを暗箱に設置し、

閾値を超えた出力パルスのイベント数をカウントすることで、ダークカウントを測定することが可能となる。

・アフターパルス：各ピクセル中の空乏層に光子が入射し、電子-正孔対が生成され増幅される。格子内にトラップされた電子が再放出され、異なるパルスが得られる。これをアフターパルスという。

・クロストーク：ある APD ピクセルが熱電子や光電子をトリガーとしてガイガー放電を起こし、その際に二次的な光子が放出される。その二次光子は、隣のピクセルにおいてガイガー放電のトリガーになってしまう。ガイガー放電は非常に短い時間で起こるため、二つのシグナルは同時に観測され、通常のご二倍のパルスハイトとして観測される。これをクロストークという。

表 1.4 MPPC と PMT の比較

	MPPC	PMT
増幅率	$10^5 \sim 10^6$	$10^6 \sim 10^7$
バイアス電圧	30~100 V	1000~2000V
磁場への耐性	有	無
光子検出効率	30~45 %	~15%



## 1.7 本研究の目的

上述のとおり、BNCT の適応範囲を拡大するためには、優れた性能を有する新規ホウ素薬剤を迅速に探索可能とする新たなホウ素濃度測定システムが望まれている。当該システムに技術的に求められる要件としては、ホウ素薬剤の薬物動態を量的、時間的、空間的に評価するという観点から以下の条件を満たす即発ガンマ線二次元検出器の開発が求められている。

(時間的条件)

(1) リアルタイムでガンマ線スペクトルの取得及び観測が可能であること

(量的条件)

(2) 検出効率が 10%以上であること

(3) 511 keV に対するエネルギー分解能が 6.5%より優れ、478 keV 即発ガンマ線と弁別が可能であること

(4) ホウ素濃度 10 ppm 以上に対して、観測された 478 keV ガンマ線の計数率からホウ素濃度が決定できること

(空間的条件)

(5) ホウ素濃度分布をリアルタイムで二次元的に可視化できること

(6) 小動物用の検出器として空間分解能は 3.2 mm より優れていること

(2) については、ホウ素濃度が 10 ppm の腫瘍に対して統計精度 10%以下の条件を満たすのに検出効率 10%の検出器で照射時間が約 8 分であったという古林らの実績[48]を考慮し、1.3 節で述べた 30 分毎にマウス殺処分後の各臓器のホウ素濃度測定による薬物動態評価を行うための検出効率の条件を 10%とした。

(4) については、表 1.5 に示した BSH と BPA を用いた際の各臓器のホウ素濃

度から、BPA を用いた際の投与後 1.5 時間のホウ素濃度が 10 ppm 以上であり、文献[43]からも腫瘍への集積は 30 ppm 以上が期待されることから、対象とするホウ素濃度を 10 ppm 以上と設定した。

(6) については、マウスなどの小動物を用いたホウ素薬剤の薬物動態を評価する際に腫瘍サイズが 1 cm 程度の大きさに対して、また、正常臓器に対してのホウ素濃度分布の可視化が求められる。表 1.6 にマウスモデルの各臓器の長さ、幅、高さ及び重さを示す[50], [51]。二次元分布を取得するには、長さ、幅、高さの 3 成分のうち 2 成分が目標とする空間分解能よりも大きければ良い。例えば、大きさの小さい甲状腺及び膵臓の二次元分布を可視化するには、甲状腺については高さが 1 mm と小さいが検出器の配置を長さ及び高さについて評価できる配置にすると空間分解能として 5.7 mm で十分であり、膵臓については高さが 2 mm だが甲状腺同様長さ及び高さの評価する配置にすると空間分解能として 3.2 mm が必要であることから設定した。

先行研究から CdTe、GAGG、CdZnTe といった BNCT 用の即発ガンマ線検出器について 1 チャンネル単独であれば 478 keV と 511 keV のガンマ線の弁別性能は確認されているが、二次元分布を可視化するためには、複数のチャンネルを集合体にするため、検出器の構築及び解析の簡便性も要求される[52], [53]。

そこで本研究においては単チャンネルで高エネルギー分解能を有し集合体としての取扱いが比較的容易な LaBr<sub>3</sub> (Ce) シンチレータを検出器として選定し、シリコンフォトマルチプライヤ (SiPM) をアレイ状にした MPPC を組み合わせて、マウスなどの小動物を用いたホウ素薬剤の薬物動態評価システムの要素技術として即発ガンマ線二次元検出器の開発を目的とした。

表 1.5 BSH 及び BPA における各臓器に対するホウ素濃度[44]

**Absolute  $^{10}\text{B}$  Concentrations in Blood and Tissues after the i.p. Injection of BSH or BPA or both Compounds as Measured with Prompt Gamma-Ray Spectroscopy**

Organ	$^{10}\text{B}$ concentration 2.5 h after injection of 200 mg/kg BSH		$^{10}\text{B}$ concentration 1.5 h after injection of 700 mg/kg BPA		$^{10}\text{B}$ concentration 2.5 h after injection of 200 mg/kg BSH + 1.5 h after injection of 700 mg/kg BPA	
	Mean $^{10}\text{B}$ concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	<i>n</i>	Mean $^{10}\text{B}$ concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	<i>n</i>	Mean $^{10}\text{B}$ concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	<i>n</i>
Brain	1.0 $\pm$ 0.8	39	5.4 $\pm$ 2.6	36	6.0 $\pm$ 2.6	37
Muscle	1.9 $\pm$ 1.2	40	10.1 $\pm$ 5.3	38	12.5 $\pm$ 3.5	37
Fat	2.1 $\pm$ 2.4	35	2.4 $\pm$ 1.3	27	3.4 $\pm$ 1.9	31
Heart	4.7 $\pm$ 2.3	37	11.5 $\pm$ 5.1	29	16.1 $\pm$ 5.5	33
Testes	5.3 $\pm$ 2.7	27	10.2 $\pm$ 4.3	17	14.0 $\pm$ 4.6	18
Bone	6.8 $\pm$ 1.5	16	8.3 $\pm$ 3.5	15	16.2 $\pm$ 7.5	16
Skin	8.4 $\pm$ 6.6	43	12.3 $\pm$ 8.5	33	21.0 $\pm$ 9.2	39
Spleen	8.5 $\pm$ 7.3	35	16.7 $\pm$ 8.1	30	23.8 $\pm$ 9.1	27
Lung	10.9 $\pm$ 4.9	43	12.5 $\pm$ 9.8	29	23.3 $\pm$ 9.0	36
Liver	19.7 $\pm$ 12.4	49	12.1 $\pm$ 6.3	41	32.1 $\pm$ 15.9	43
Kidney	26.0 $\pm$ 19.6	49	37.8 $\pm$ 24.8	44	63.0 $\pm$ 29.0	44
Blood	16.0 $\pm$ 8.4	53	11.3 $\pm$ 6.1	59	30.1 $\pm$ 14.7	49

*Notes.* Samples were taken 1.5 h after BPA injection and 2.5 h after BSH injection. In the combined group, BSH was injected first, the BPA was injected 1 h later, and the samples were taken 1.5 h after that. Values are means  $\pm$  SD.

表 1.6 マウスモデルの各臓器の大きさ及び重さ[50], [51]

臓器	長さ(cm)	幅(cm)	高さ(cm)	重さ(g)
肝臓	1.54	1.13	0.86	1.050
脾臓	1.67	0.57	0.20	0.090
腎臓	0.83	0.56	0.50	0.265
肺	1.57	1.28	1.22	0.150
心臓	0.85	0.55	0.50	0.115
胃	1.37	0.91	0.69	0.175
小腸	1.20	1.20	1.00	0.878
大腸	1.50	1.60	0.50	0.332
甲状腺	0.71	0.57	0.10	0.105
膵臓	0.55	0.32	0.20	0.105

## 第2章 スラブタイプ $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータと MPPC

### を組み合わせた即発ガンマ線検出器の開発

#### 2.1 はじめに

本章では、スラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータと Multi Pixel Photon Counter (MPPC) を組み合わせた即発ガンマ線検出器の開発について述べる。現在、臨床現場及び新規ホウ素薬剤の動態評価において、ホウ素濃度の二次元分布を中性子を照射しながらリアルタイムで可視化する検出器が必要とされているが、利用可能な検出器は存在しないのが現状である。臨床現場では、治療当日の患者体内のホウ素濃度分布は採取された血液サンプルのホウ素濃度から算出されており、実際の集積分布は考慮されていない。また、BNCT の適応拡大のためにホウ素薬剤の開発が進められており、それに伴ってマウスなどの小動物を用いた実験が増加している。開発されたホウ素薬剤を動物に投与後、動物を殺処理し、腫瘍や各臓器を採取し、即発ガンマ線分析や ICP 分析によってホウ素濃度を算出している。この手法では薬剤の時間的動態を得るには多くの動物を用いる必要があり、数多くの新規ホウ素薬剤に対する網羅的な探索には適していない。腫瘍により多くのホウ素薬剤が取り込まれ、正常組織への取り込みが少ない実績のある限られた薬剤に対してのみ中性子を照射し、腫瘍縮小率及び生存率などのホウ素薬剤の効果を評価している。ホウ素薬剤のスクリーニングを効率的に行うためには、ホウ素濃度をリアルタイムかつ二次元分布で可視化する必要がある。

BNCT 照射場での即発ガンマ線検出器に必要とされる特性は、1.7 節で述べたとおりである。本章では1.7節で述べた検出器として求められる条件の (1) - (5) の検証を行った。2.2 節で用いた検出器の詳細及び測定方法を述べ、2.3 節で結

果、2.4節で考察、2.5節でまとめを述べる。

## 2.2 検出器構造及び測定方法

### 2.2.1 検出器について

本章の検出器はスラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータ、MPPC、64チャンネルのヘッドアンプユニットで成り立っており、最終的にデータ処理プログラムとデータ表示プログラムを介して、パソコン上に各チャンネルの波高分布が観測可能である。

$\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータは Saint-Gobain Co., Ltd.により作製され、50 mm× 50 mm×10 mm の直方体である。表 2.1 に本シンチレータの特性を示す[54]。本シンチレータは潮解性を持ち、放射線入射窓を 1 mm 厚の石英ガラス、周りをアルミニウムで覆われている[55]。MPPC は浜松フォトニクス製のシリコンフォトマルチプライヤ (SiPM: Type S13360-6050VS) をクリアパルス社によって 8×8 アレイ状に形成されたものである。本 MPPC の有効面積は 6×6 mm<sup>2</sup>、ピクセルピッチは 50 μm であり、1チャンネル内の総 APD ピクセル数は 14,400 である。表 2.2 に MPPC の特性を、図 2.1 に本検出器の体系を示す。図 2.4 に波長と検出効率との関係を示す。本 MPPC の検出効率は本シンチレータの最大発光波長が 380 nm であるため、おおよそ 30%である。ヘッドアンプユニットには電荷増幅器、波形整形増幅器、サンプルホールド、トリガー、ADC (Analog-to-Digital Converter) が内蔵されている。トリガーの出力は検出器からのシグナルを元に生成出力され、トリガー入力に接続することでイベントごとのデータを収集することが可能である。図 2.2 にトリガーロジックを図示し、TRIGOUT 及び TRIGIN はデジタル回路での負論理を用いている。トリガーのタイミングを図 2.3 に示す。ADC データは 1チャンネルあたり 16 bit として出力される。個々の

SiPM の増幅率を調整するために、64 チャンネルに対して異なる印加電圧の設定が可能である。ヘッドアンプユニットは PC と接続され、データ処理とデータ表示が行われる。ヘッドアンプユニットの電圧やトリガーの閾値など設定がグラフィカルインターフェースで行うことができ、各チャンネルのガンマ線スペクトルや全チャンネルの二次元分布がリアルタイムで表示可能である。ROI (Region Of Interest) の設定、エネルギー校正やガウシアンフィッティングの機能が備わっている。また、ガンマ線スペクトルの解析方法は、64 チャンネルで得られた波高値に相当するシグナルで一番大きいシグナルを出力したチャンネルで観測されるガンマ線スペクトルの ADC チャンネルの値 (64 チャンネルで得られたシグナルの総和を 32 で割った値) に 1 つ計数を追加する。例えば、MPPC の 32 番目のシグナル値が 500 で残りの 63 チャンネルのシグナル値が 100 である場合、32 番目のチャンネルで観測されるスペクトルの ADC チャンネル  $(500 + 63 \times 100) / 32 = 212.5$  に 1 つ計数を追加するということである。

表 2.1 LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータの特性

密度	融点	最大発光波長	減衰時間	絶対発光量
[g/cm <sup>3</sup> ]	[K]	[nm]	[ns]	[photons/keV]
5.08	1116	380	16	63

表 2.2 MPPC の SiPM 素子の特性

ピクセルピッチ[ $\mu\text{m}$ ]	有効受光面サイズ[mm]	ピクセル数	開口率[%]	感度波長範囲[nm]	増倍率	降伏電圧( $V_{BR}$ )[V]	推奨電圧[V]
50	6.0 x 6.0	14400	74	320~900	$1.7 \times 10^6$	$53 \pm 5$	$V_{BR}+5$

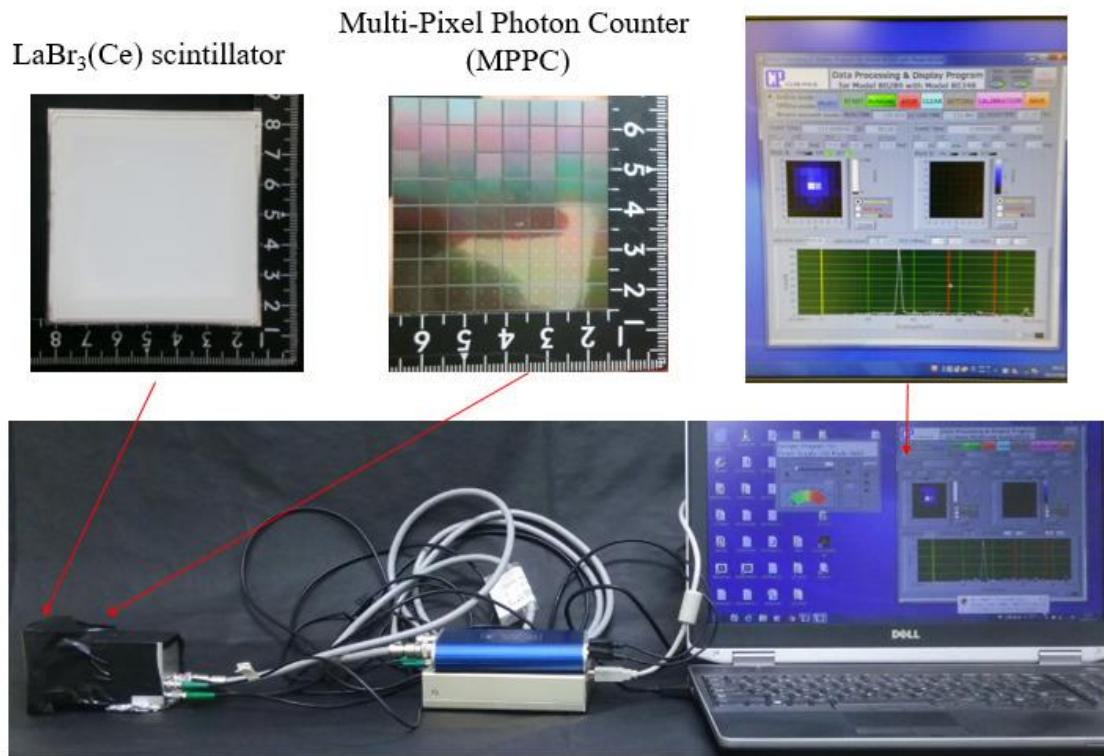


図 2.1 スラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータ及び MPPC を組み合わせた検出器、ソフトウェア上で観測できるガンマ線スペクトル及び二次元分布



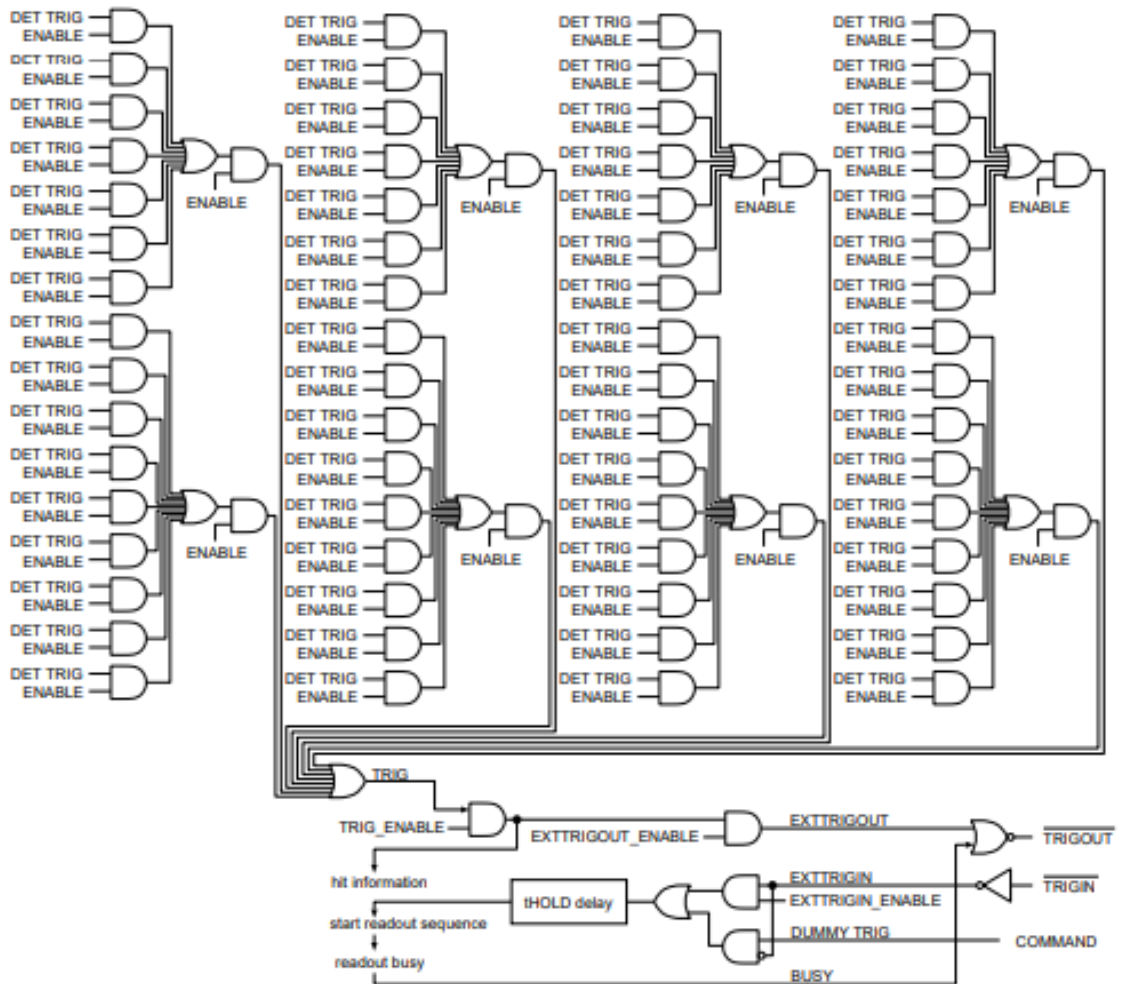


図 2.2 トリガーロジック

(MPPC の 1 チャンネルごとにトリガーの設定が可能)

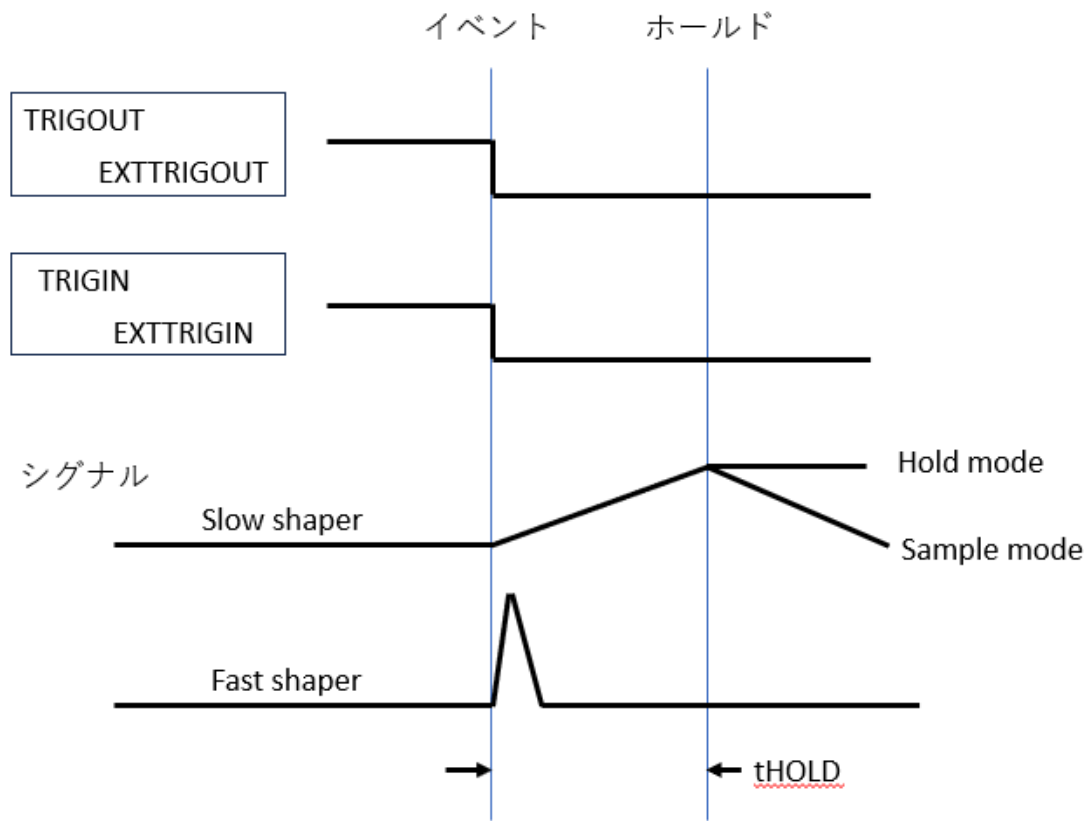


図 2.3 トリガータイミング

(イベント発生から tHOLD 時間までの fast shaper のシグナルは discriminator へ、slow shaper はシグナルとして取得)

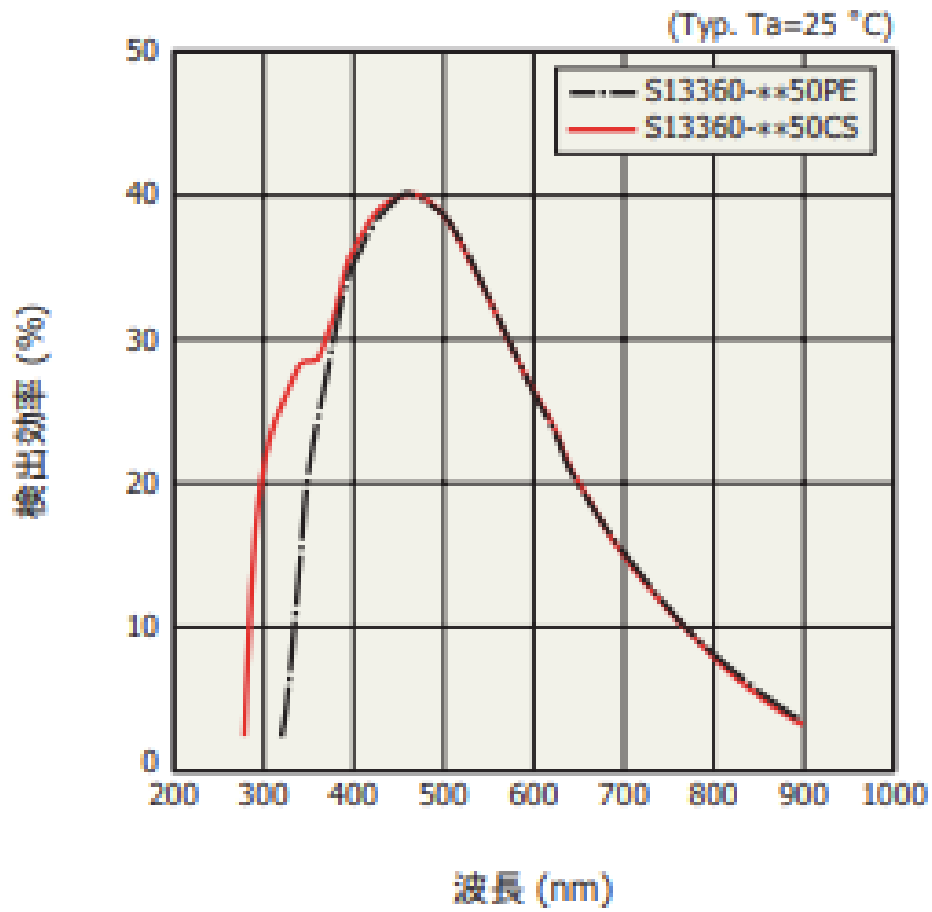


図 2.4 MPPC の波長に対する検出効率[56]

### 2.2.2 測定方法

本研究で開発したシステムでは、印加電圧を 64 チャンネルに対して個々に調整可能なシステムであるため、 $^{22}\text{Na}$  面線源を用いてシンチレータ全体に同一エネルギーのガンマ線を一様に照射し 64 チャンネル分の波高分布を取得後、ピーク位置が全てのチャンネルで一致するように個々の印加電圧を決定した。

次に、 $^{22}\text{Na}$  面線源を用いてシンチレータの全面に照射し、全てのチャンネルに対して 511 keV 消滅ガンマ線ピークのエネルギー分解能を評価した。その後、KUR の E3 中性子導管で異なるホウ素濃度のホウ酸水のサンプルに中性子を照射し、ガンマ線スペクトルを取得した。炉出力が 1 MW 時の条件において E3 中性子導管で出力される熱中性子束は  $4.0 \times 10^5 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  である[57]。また、ホウ酸水内のホウ素濃度はそれぞれ 6.25, 25, 50, 5000 ppm である。ホウ酸水を封入するサンプルの直径は 10 mm で長さ 45 mm であり、体積は  $2.2 \text{ cm}^3$  である。熱中性子と MPPC 内の半導体のホウ素の反応に起因するバックグラウンドガンマ線を抑止するために、厚さ 2 mm の  $^6\text{LiF}$  のカバーを用いて検出器に入射する熱中性子を遮蔽した。サンプルと検出器との距離は約 3 cm とした。図 2.5 に実験体系を示す。

478 keV 即発ガンマ線と 511 keV 消滅ガンマ線を弁別するために、それぞれに対するガウシアンフィッティングに必要な標準偏差  $\sigma$  を 5000 ppm のサンプル及び  $^{22}\text{Na}$  線源を用いて決定し、フィッティングを行う際の初期値として採用しその後ガウス関数の足し合わせを用いて自動フィッティングを行った。Region of Interest (ROI) 内のカウントが 10000 カウントを超えるように設定し、取得したスペクトルからバックグラウンドの影響を除去した。ホウ素濃度は 478 keV 即発ガンマ線ピークカウントから決定されるため、できるだけ 511 keV 消滅ガンマ線ピークと被らない方が良く、478 keV ガンマ線ピークの  $-3\sigma \sim -\sigma$  (first ROI)

または $-3\sigma$ ~median (Second ROI) を ROI と設定した。ソフトウェア上での ROI の設定では 511 keV ガンマ線ピークとの重なりも 478 keV ガンマ線としてカウントするため、二つの ROI に対して 511 keV ガンマ線の寄与を除去した場合としない場合のホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との関係を確認した。

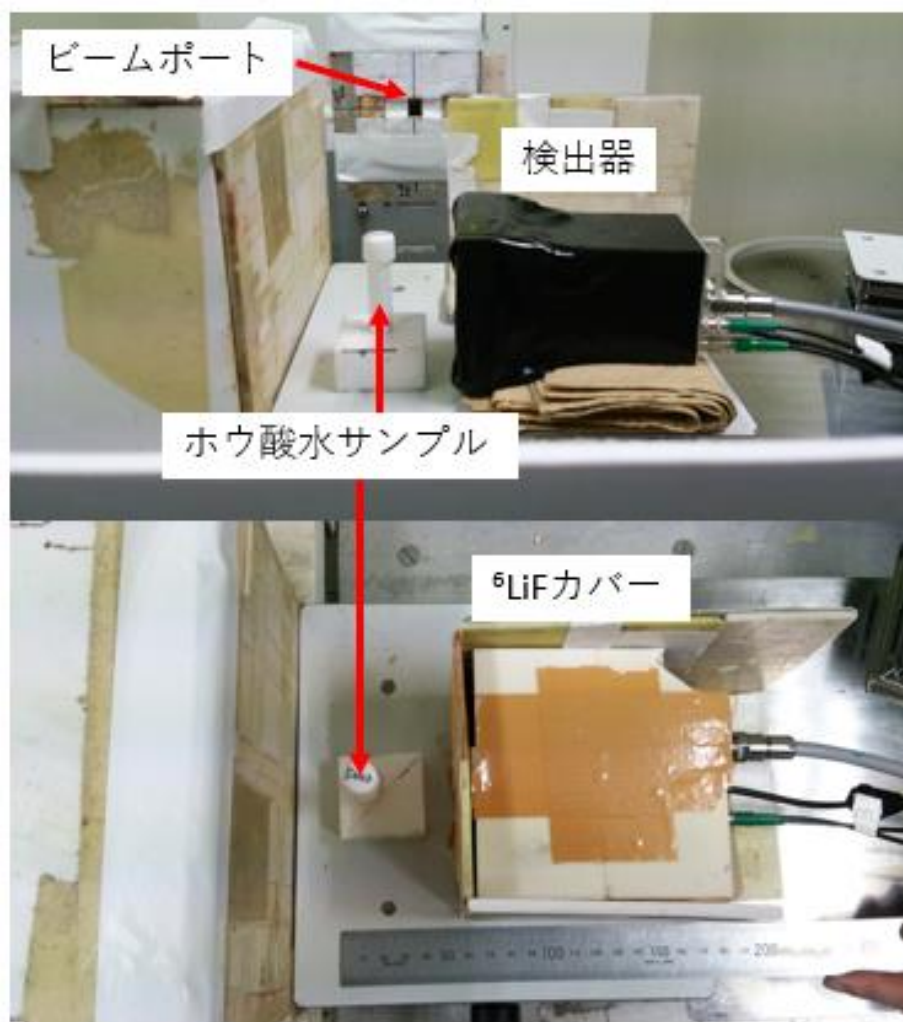


図 2.5 KUR の E3 導管でのホウ酸水からのガンマ線スペクトル測定体系

## 2.3 測定結果

64 チャンネルのアンプのゲインを調整後、 $^{22}\text{Na}$  面線源を用いて検出器によって得られたスペクトルにガウシアンフィッティングを行い、得られたエネルギー分解能は 64 チャンネルの平均で  $5.0 \pm 0.2\%$  であった。64 チャンネル分のエネルギー分解能を図 2.6 に示す。

6.25 ppm のホウ素濃度入りホウ酸水に中性子を照射した際に MPPC の中心付近の 1 チャンネルで得られたガンマ線スペクトル及び 478 keV ガンマ線、消滅ガンマ線及びその二つを足し合わせたガウシアンフィッティングを行った曲線を図 2.7 に示す。511 keV 消滅ガンマ線ピークが ROI 内に混在する場合そのカウントを除去し、コリメータなしの 6.25 ppm に対して  $-3\sigma \sim -\sigma$  (ROI1) の範囲では計数率が 0.03 cps であり、 $-3\sigma \sim \text{median}$  (ROI2) の範囲では 0.11 cps であった。ROI 内の 511 keV 消滅ガンマ線の寄与を除去しない場合、それぞれ 0.04 cps と 0.11 cps であった。また、478 keV ガンマ線ピークに対する 511 keV 消滅ガンマ線ピークの重なり具合が最大になるのは、ホウ素濃度が低いときであり、6.25 ppm の時で 2.0% (ROI1) 及び 3.2% (ROI2) であった。その他 25 及び 50 ppm のときでは重なり具合は全てで 1.7% 以下であった。

異なるホウ素濃度のホウ酸水に中性子を照射した際に MPPC 中心部の 1 チャンネルで得られた 478 keV 即発ガンマ線計数率とホウ素濃度との関係性を図 2.8 に示す。511 消滅 keV ガンマ線の寄与を除去ありなしの二つの ROI 内でホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との線形性が確認された。511 keV ガンマ線ピークの重なりが少ない ROI であるため、重なりを除去した 478 keV ガンマ線の計数率と除去しない場合の計数率に大きな差異は見られなかった。古林らの文献を参考に本測定体系で 50 ppm のサンプルに中性子を照射した場合のシンチレータに入射する 478 keV ガンマ線の数を計算すると約 8 photons/s であった[58]。実

測では 50 ppm 時の 478 keV ガンマ線の計数率は 0.25 cps (ROI1) と 0.79 cps (ROI2) であり、検出効率はそれぞれ 3.1%と 9.9%であった。

50 ppm のサンプルに中性子を照射し、得られた 478 keV ガンマ線のカウント数の二次元分布を図 2.9 に示す。

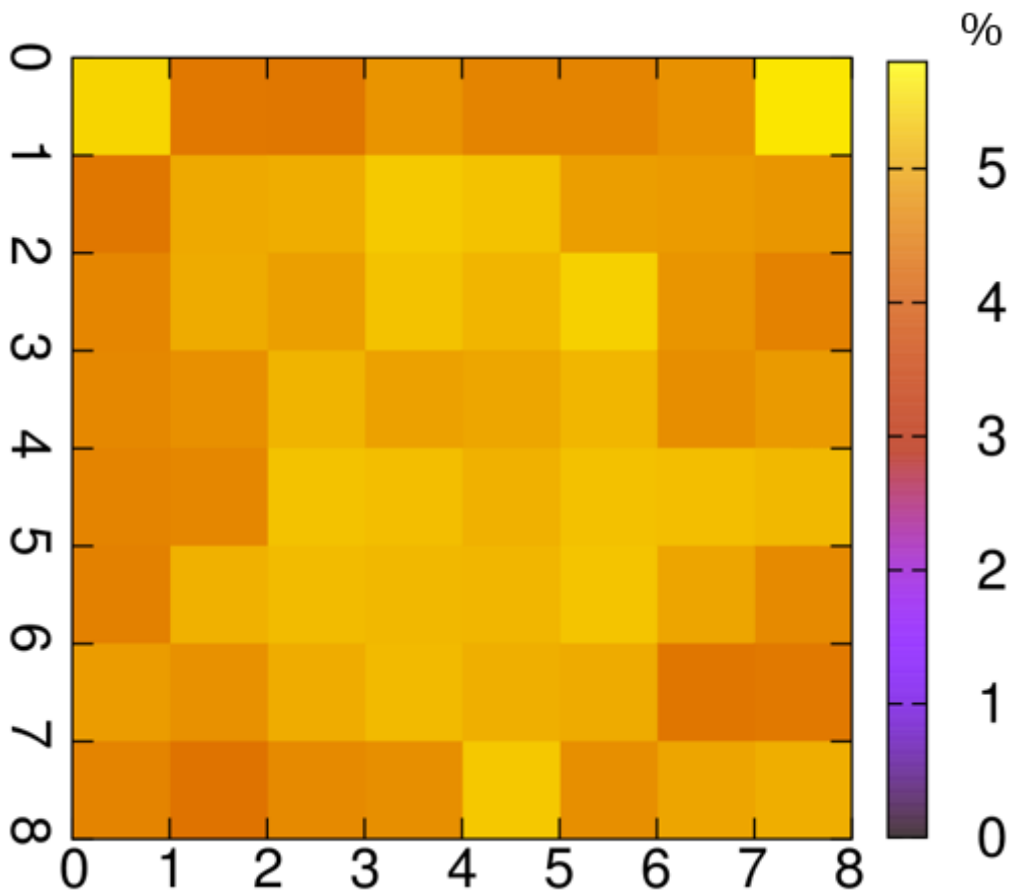


図 2.6 各チャネルの 511 keV 消滅ガンマ線に対するエネルギー分解能

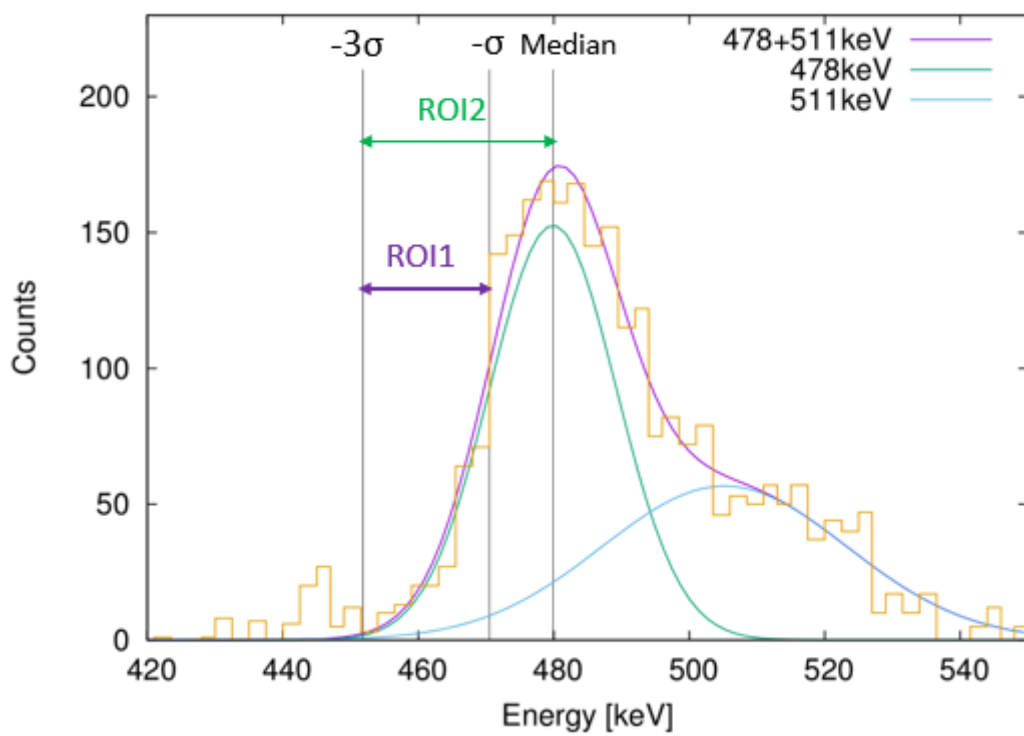


図 2.7 6.25 ppm のホウ素サンプルの測定時に MPPC 中心部で得られたガンマ線  
 スペクトル及びガウシアンフィッティング



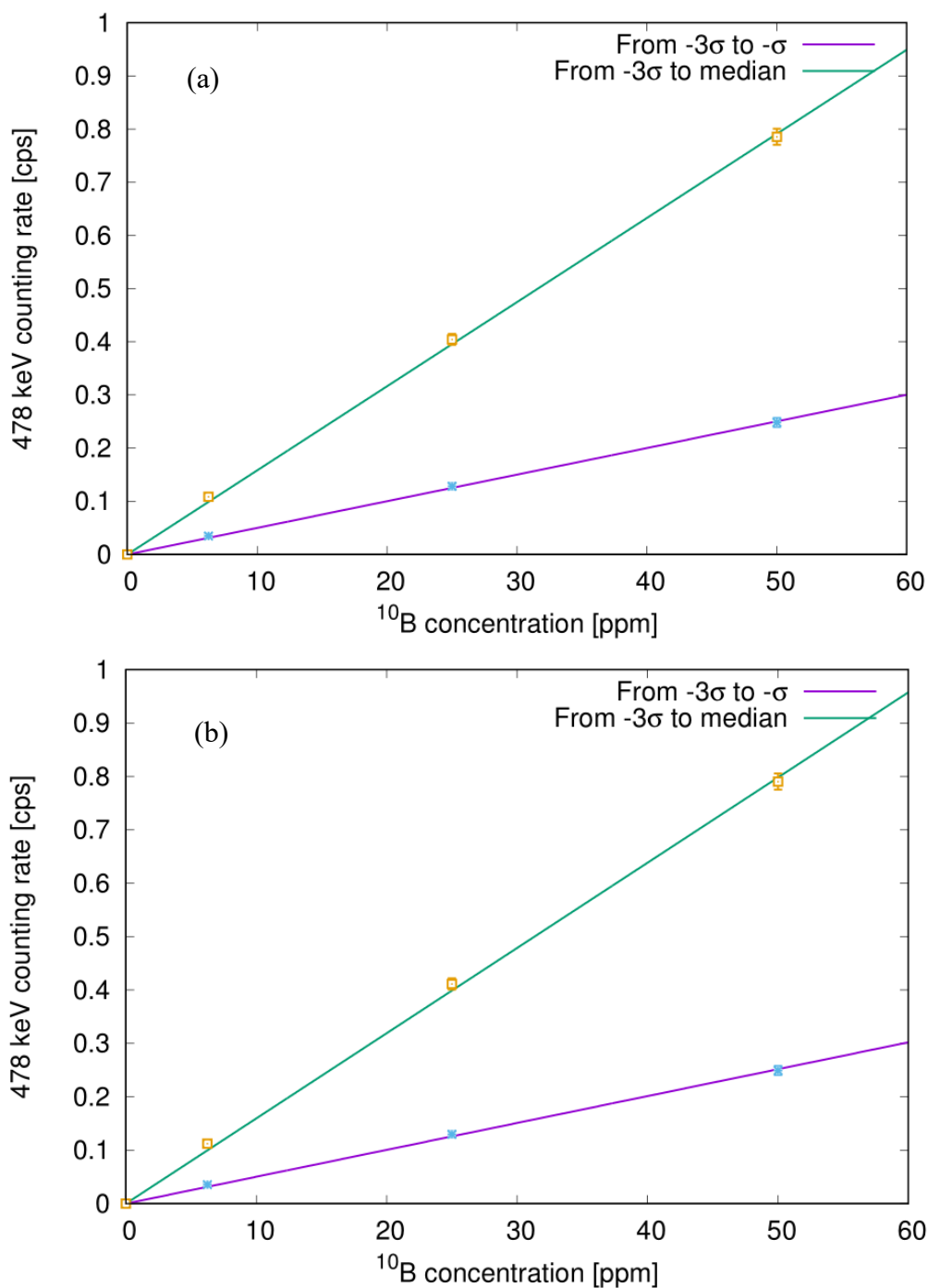


図 2.8 二つの ROI に対するホウ素濃度と 478 keV 即発ガンマ線の計数率の関係

((a) : 511 keV 消滅ガンマ線ピークの寄与の除去あり、(b) : 除去なし)

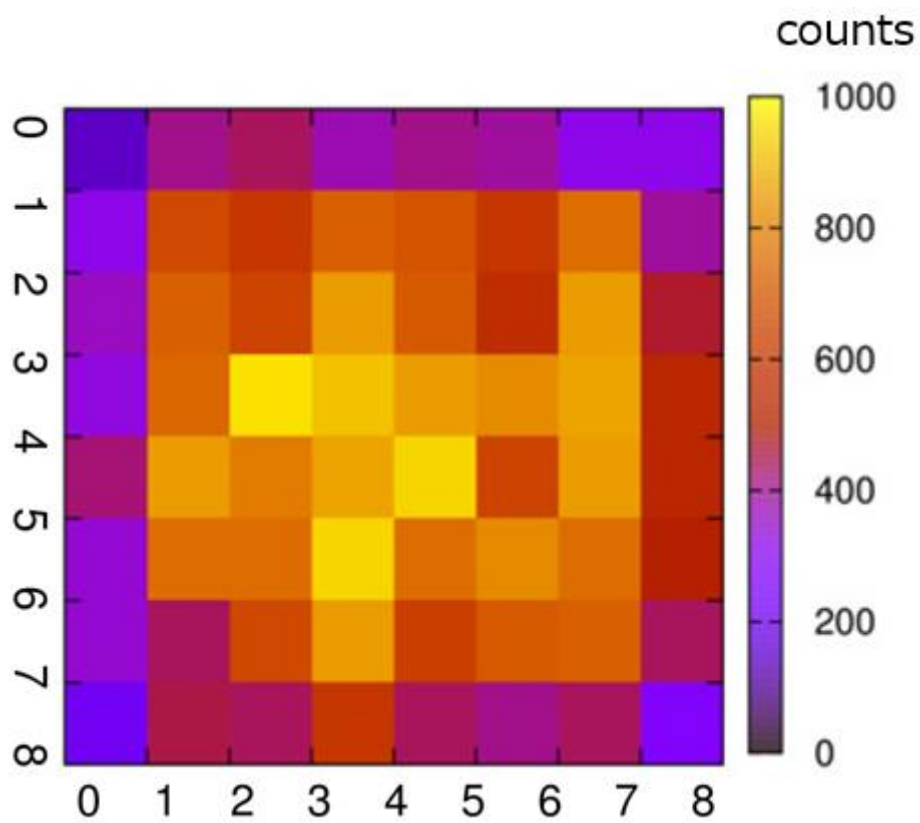


図 2.9 50 ppm のサンプルに熱中性子ビームを照射した際の 478 keV 即発ガンマ線の二次元分布

## 2.4 考察

スラブタイプの  $\text{LaBr}_3$  (Ce) シンチレータと MPPC を組み合わせた即発ガンマ線検出器は、消滅ガンマ線に対する全チャンネルの平均エネルギー分解能は  $5.0 \pm 0.2\%$  であり、目標とするエネルギー分解能の  $6.5\%$  より優れていることが分かった。MPPC 中心部では周囲の 8 チャンネルにも高シグナルが検知され、辺縁部と比較してエネルギー分解能が少し劣化したが、ガウシアンフィッティングを行うことによって、 $478 \text{ keV}$  と消滅ガンマ線の弁別が可能であることを確認した。異なるホウ素濃度のホウ酸水に中性子を照射した測定では、波高弁別及び  $511 \text{ keV}$  ピークによる寄与の除去を行った後の  $478 \text{ keV}$  ガンマ線の計数率とホウ素濃度の関係は線形であり、ホウ素濃度測定が可能であることを確認した。また、本検出器に導入しているソフトウェア上では ROI を幅で設定する必要があり、 $511 \text{ keV}$  ピークが重なっている場合にフィッティングによるバックグラウンドの除去ができないことも考慮し、 $511 \text{ keV}$  ピークの寄与を含めた解析も行ったが、図 2.8 (b) に示すように線形性が維持されることを確認した。本検証実験では  $6.25 \text{ ppm}$  のホウ酸水に対してもホウ素濃度を決定できたことから、目標とするホウ素濃度である  $10 \text{ ppm}$  を達成することを確認した。検出効率は、幅の広い ROI を採用することによって目標値である  $10\%$  に近い性能が得られることを確認した。

## 2.5 まとめ

本章ではスラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータ及び MPPC を用いた即発ガンマ線二次元検出器を構築し、特性試験を通じて回路系の正常動作を確認した。本検出器に導入したソフトウェアを用いてリアルタイムで 64 チャンネルのガンマ線スペクトルの観測及び ROI 内の二次元分布の可視化を確認した。エネルギー分解能については、511 keV に対する 64 チャンネルの平均で  $5.0 \pm 0.2\%$  であり、目標値の 6.5% より優れていた。小動物実験用の検出器の条件である 1.7 節の (1), (2), (3), (4) について達成していることを確認した。

## 第3章 8×8 アレイタイプの LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータを用いた空間分解能の向上

### 3.1 はじめに

第2章に述べたように、スラブタイプの LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータ及び MPPC の組み合わせで BNCT の照射場で必要なエネルギー分解能が得られた。一方で、エネルギー分解能が十分であっても、空間分解能が不十分な場合はガンマ線の発生経路を決定できない。そこで、第2章の検出器構成のスラブタイプのシンチレータをシンチレーション光の反射材としての BaSO<sub>4</sub> によって区切られた 8×8 アレイタイプの LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータを用いて、空間分解能の向上を目指した。スラブタイプのシンチレータではシングルピークとして観測されていたが、アレイタイプではダブルピークやシングルピークが広がったピークを形成することが観測された。図 3.1 示すように ADC チャンネル 370 付近でダブルピークが形成された。スペクトルのダブルピークやピークの広がりの原因追及を行い、その原因となるイベントを除去することにより得られたスペクトルを用いてエネルギー分解能及び空間分解能の評価を行った。まず、原因追及について、あるエネルギー以上のガンマ線によって生成されるシンチレーション光が多く、1つのチャンネルの MPPC で全て受光できていない可能性を確認するために、様々な放射性同位体のガンマ線源を用いて、ADC チャンネルとガンマ線エネルギーとの関係を測定した。また、PHITS (Particle and Heavy-Ion Transport code System) を用いて、コンプトン散乱後に BaSO<sub>4</sub> の区切りを乗り越して異なるピクセルに入るイベント数を計算により評価した。エネルギー分解能は第2章同様に導出し、空間分解能は半値幅を用いて算出した。本章では 1.7 節で述べた検出器として求められる条件の (1)、(3)、(5) の検証を行った。3.2 節で用い

た検出器の詳細及び測定方法を述べ、3.3節で結果、3.4節で考察、3.5節でまとめを述べる。

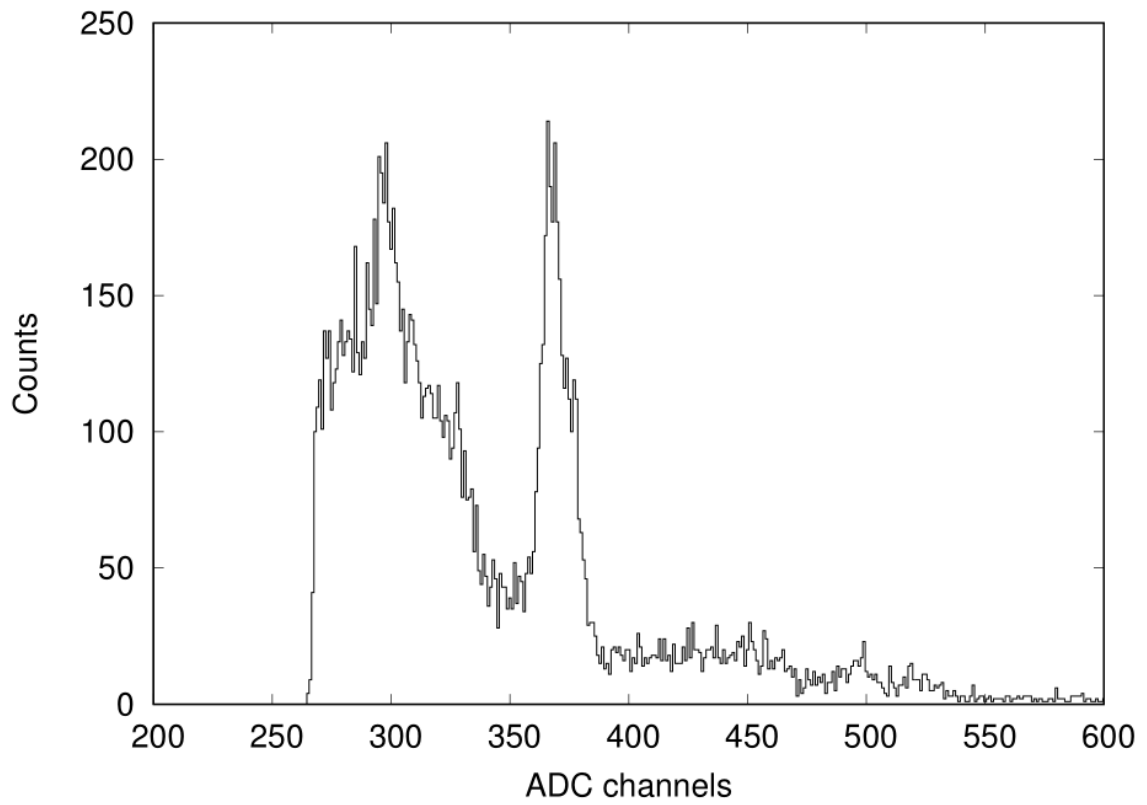


図 3.1 アレイタイプのシンチレータで観測されたガンマ線スペクトル

## 3.2 検出器構造及び測定方法

### 3.2.1 検出器について

第2章で述べたスラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータを  $8 \times 8$  アレイタイプにしたシンチレータであり、一つのピクセルの大きさが  $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$  となっており、シンチレーション光の反射材として  $1 \text{ mm}$  厚の  $\text{BaSO}_4$  が各ピクセル間に入っている。入射窓は  $1 \text{ mm}$  厚の石英ガラスで周りを薄いアルミで覆っている[55]。MPPCについては、第2章で述べたものと同じものを使用している。ガンマ線スペクトルの取得方法については2.2.1で述べた手法と同様である。検出器の体系を図3.2に示す。

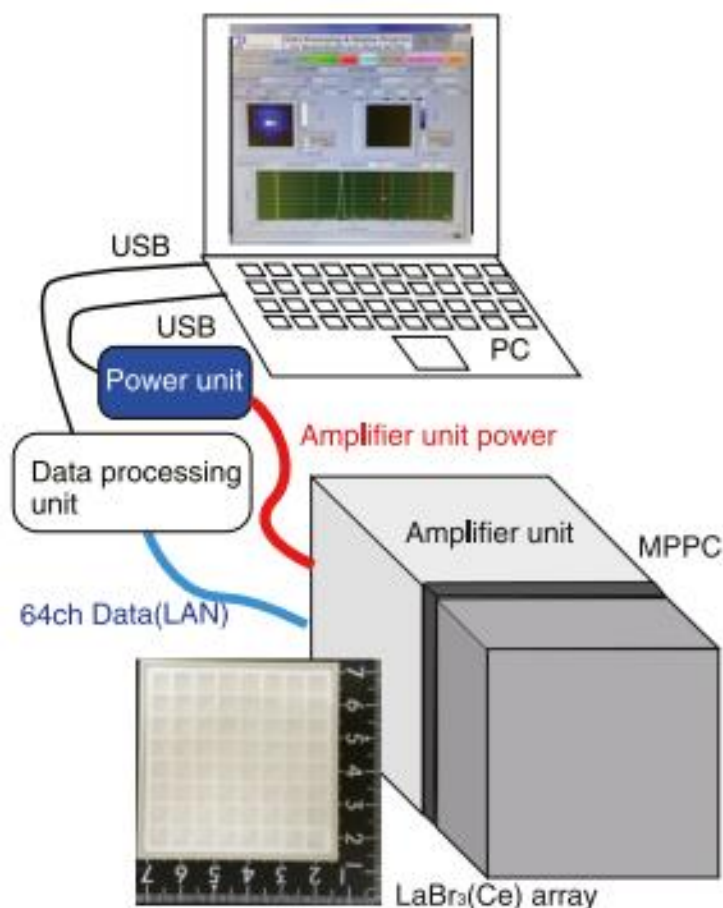


図 3.2  $8 \times 8$  アレイタイプのシンチレータを用いた検出器の体系

### 3.2.2 異なる放射性同位体のガンマ線源を用いた測定

LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータの発光量は表 1.3 より 63 photons/keV であり、MPPC の 1 チャンネルの総ピクセル数は 14,400 ピクセルであることから、理論的には 229 keV のガンマ線が 1 チャンネルに入射した場合、シンチレーション光の光子数は  $63 \times 229 = 14,427$  と総ピクセル数に近づくことになり、全ての光子を検出できず飽和する。しかし、スラブタイプのシンチレータでは、シンチレータ内で光が散乱し、MPPC の 1 チャンネルに受光される光子数は 1 チャンネルの総ピクセル数より少なくなり、結果として全ての光子が受光可能であった。一方、アレイタイプのシンチレータでは MPPC の 1 チャンネルに入射する光子数が多くなるため、ADC チャンネルとエネルギーとの飽和状態が観測されることが想定される。ガンマ線エネルギーと ADC チャンネルの関係性を導出するために、異なる放射性同位体のガンマ線源を用いてガンマ線スペクトルを取得した。用いた放射性同位体は、<sup>22</sup>Na (1275 keV、消滅ガンマ線の 511 keV、341 keV: 消滅ガンマ線のコンプトン端)、<sup>57</sup>Co (122 keV、136 keV)、<sup>133</sup>Ba (81, 276, 303, 356 及び 384 keV)、<sup>137</sup>Cs (662 keV、478 keV: 662 keV ガンマ線のコンプトン端) である。これらを用いてガンマ線エネルギーと ADC チャンネルとの関係を求めた。また、ADC チャンネルをエネルギーに変換し、エネルギー分解能の評価を行った。

### 3.2.3 モンテカルロシミュレーションコードを用いた計算

図 3.1 を取得した 64 チャンネルの全てのイベントを解析した結果、コンプトン散乱で得られるシグナルが同一イベントで観測されており、それらシグナルが足し合わされることでダブルピークやピークの広がりが形成されていると考えた。そこでシンチレータの一つのピクセル内でコンプトン散乱を起こしてエネルギーを損失し、散乱されたガンマ線が BaSO<sub>4</sub> の反射体を透過し、他のチャネ



ルに入射し、すべてのエネルギーを光電効果で損失した事象のエネルギー付与の計算をモンテカルロシミュレーションコード PHITS を用いて行った。線源に  $^{22}\text{Na}$  を用い、図 3.2 に計算体系を示す。 $^{22}\text{Na}$  線源をシンチレータの前に置き、T-deposit タリー及び Counter セクションを用いることによって、シンチレータ中心部のエネルギー付与及び中心部から他の 63 ピクセルに入射されたガンマ線のエネルギー付与の計算が可能である。本計算の光子数は十分な統計を得るために  $6.3 \times 10^{11}$  に設定した。

### 3.2.4 空間分解能の評価方法

空間分解能の評価は、スラブタイプのシンチレータとアレイタイプのシンチレータを用いて比較し、線源は  $^{137}\text{Cs}$  の面線源を選択した。また、MPPC の 1 つのチャンネルのみシンチレーション光を検出できるように、直径 2 mm 長さ 5 cm の鉛コリメータを各シンチレータの前に配置した。リアルタイムで MPPC のどこで光子が検出されているかソフトウェア上で確認できるため、MPPC の一つのチャンネル内で主に光子が検出されていることを確認後、一時間照射を行った。全チャンネルからのシグナルの総和をアレイタイプに対しては 32、スラブタイプには 64 で割った値を ADC チャンネルの値として用いた。両ガンマ線スペクトルは類似しており、662 keV ガンマ線ピークの ROI を  $\pm 1$  チャンネルとし、計 3 チャンネル分のカウントを 662 keV ガンマ線ピークのカウント数とした。また、各チャンネルで観測される ROI 内のバックグラウンドのカウント数を一時間測定することにより取得した。スラブタイプ及びアレイタイプについてシンチレーション光を一番検出しているチャンネルを中心とし、そこから垂直及び水平方向のバックグラウンドのカウントを差し引いた 662 keV ガンマ線のカウントを算出し、ガウシアンフィッティングを行い、半値幅を算出しそれを空間分解能とした。

またスラブタイプについては追加で重心演算を用いた場合の空間分解能を評価した。一番シンチレーション光を検出しているMPPCのチャンネルを中心とし  $(x, y) = (0, 0)$  原点とした。また、 $x$  軸方向を水平方向、 $y$  軸方向を垂直方向とした。以下にイベント  $k$  に対する  $x$  及び  $y$  方向の重心演算の式を示す。

$$x_b^k = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^n c_i^k \times x_i$$

$$y_b^k = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^n c_i^k \times y_i$$

ここで、 $m$  は全チャンネルから得られるシグナルの総和、 $c_i^k$  は  $i$  番目のチャンネルのシグナル値、 $(x_i, y_i)$  は原点から見た  $i$  番目のチャンネルの位置（評価対象は  $x=y=[-21, -15, \dots, 0, \dots, 15, 21]$ ）とする。

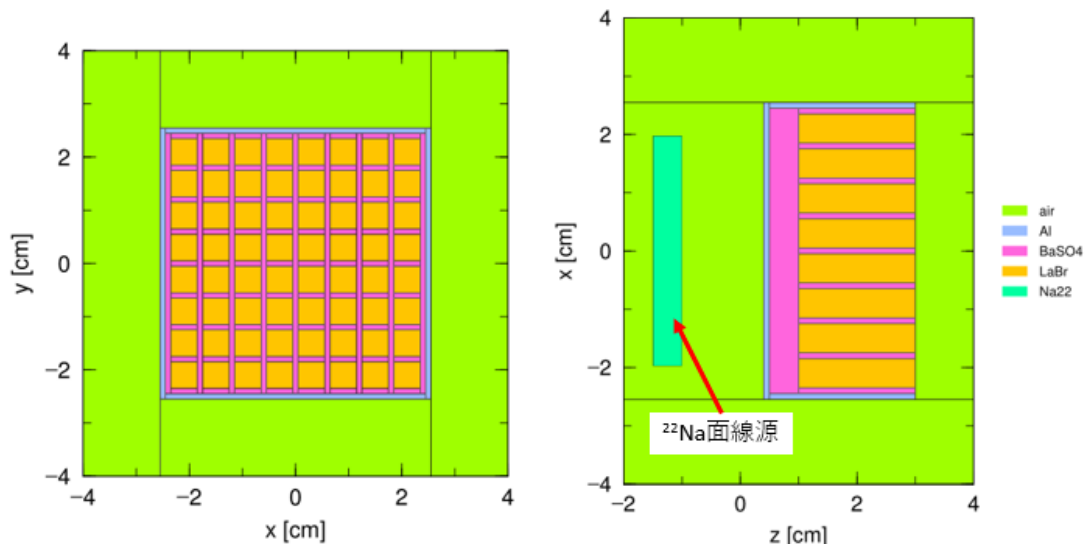


図 3.2 PHITS 上でアレイタイプのシンチレータ及び  $^{22}\text{Na}$  線源模擬した体系

### 3.3 測定結果

#### 3.3.1 イベント除去によるピークの形成

$^{22}\text{Na}$  の面線源により得られたスペクトルは、図 3.1 に示した通りシングルピークではなく明らかに広がったピークやピークが二つに分裂するピークが形成された。取得したスペクトルのダブルピークやピークの広がりを形成しているイベントを解析すると、最大シグナル値の 2 割以上のシグナル値が他のチャンネルで検出されたイベントによって形成されていることが確認された。そこで全イベントから最大シグナル値の 2 割以上のシグナル値を同一のイベントで他のチャンネルで検出されたイベントを除去しスペクトルを再取得した。図 3.3 にイベント除去処理前後のスペクトルを示す。26.9%のイベントの除去を行うことで、ピークの広がりがなくなり、シャープなピークが形成されていることを確認した。

#### 3.3.2 ADC チャンネルとエネルギーの関係性

ガンマ線エネルギーと ADC チャンネルとの関係性を示すために、 $^{22}\text{Na}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  の異なる放射性同位体を用いて 3.3.1 節で用いた処理を行った後に取得したガンマ線スペクトルのピーク位置の ADC チャンネルとエネルギーの関係を図 3.4 に示す。図 3.4 では ADC チャンネルがエネルギーによって飽和していない状態であった場合に予測できる関数の線形フィッティング、および飽和している状態をフィッティングする log 関数を図示している。それぞれの係数は a: 0.36, b: 315.8, c: 1132, d: 4312, e: 3208 であった。線形フィッティングと log 関数を用いたフィッティングの交点がエネルギー 180 keV 付近 (ADC チャンネル 380 付近) であり、そこから飽和が始まっていることを示した。そのフィッティング関数を用いて ADC チャンネルをエネルギーに変換後のスペクトルを図 3.5 に示し、エ

エネルギー分解能は 511 keV ガンマ線に対して 5.0%であった。

### 3.3.3 PHITS 計算結果

3.2.3 節で述べた通りコンプトン散乱による影響がダブルピークの形成やシングルピークの広がり形成していると考えたため、コンプトン散乱による影響を PHITS を用いて計算し、シンチレータ中心部に対するエネルギー付与、コンプトン散乱され左上にエネルギーを付与した事象及び中心部の隣のピクセルにエネルギーを付与した事象の評価を行い、それぞれを図 3.6 に示す。中心部以外の 63 ピクセルに散乱した場合の全てのエネルギー付与を総和し、値は 0.32 1/source であった。中心部のエネルギー付与の総和は 1.9 1/source であった。PHITS によって得られた中心部にガンマ線が入射され散乱される確率は 26.5% であった。これは 3.3.1 節で示した実測で除去したイベント数の割合 26.9% とかなり良い一致を示し、コンプトン散乱による影響がシングルピークの広がり及びダブルピークであると示した。

### 3.3.4 空間分解能

空間分解能について、重心演算を使用しない場合のスラブタイプとアレイタイプを用いて  $^{137}\text{Cs}$  の 662 keV ピークカウントを最大カウント数が 100 になるように規格化した二次元分布と水平及び垂直方向に対する規格化されたカウント数と MPPC チャンネルの位置を図 3.7 及び 3.8 に示す。空間分解能はスラブタイプに対して水平方向 8.0 mm, 垂直方向 7.9 mm であり、アレイタイプに対してそれぞれ 5.8 mm 及び 5.1 mm であった。スラブタイプの方が明らかにシンチレーション光が散乱しており、アレイタイプでは一つのチャンネルに集中しているのがわかり、アレイタイプの方がスラブタイプよりも空間分解能が良いことが確認

された。図 3.9 にセクション 3.2.2 で示した重心演算を用いて得られた 662 keV ガンマ線のカウン트의二次元分布と水平及び垂直方向のカウント数と MPPC チャンネルの位置及びガウシアンフィッティングを示す。水平及び垂直方向に対してそれぞれ 3.5 mm と 4.9 mm という空間分解能であった。

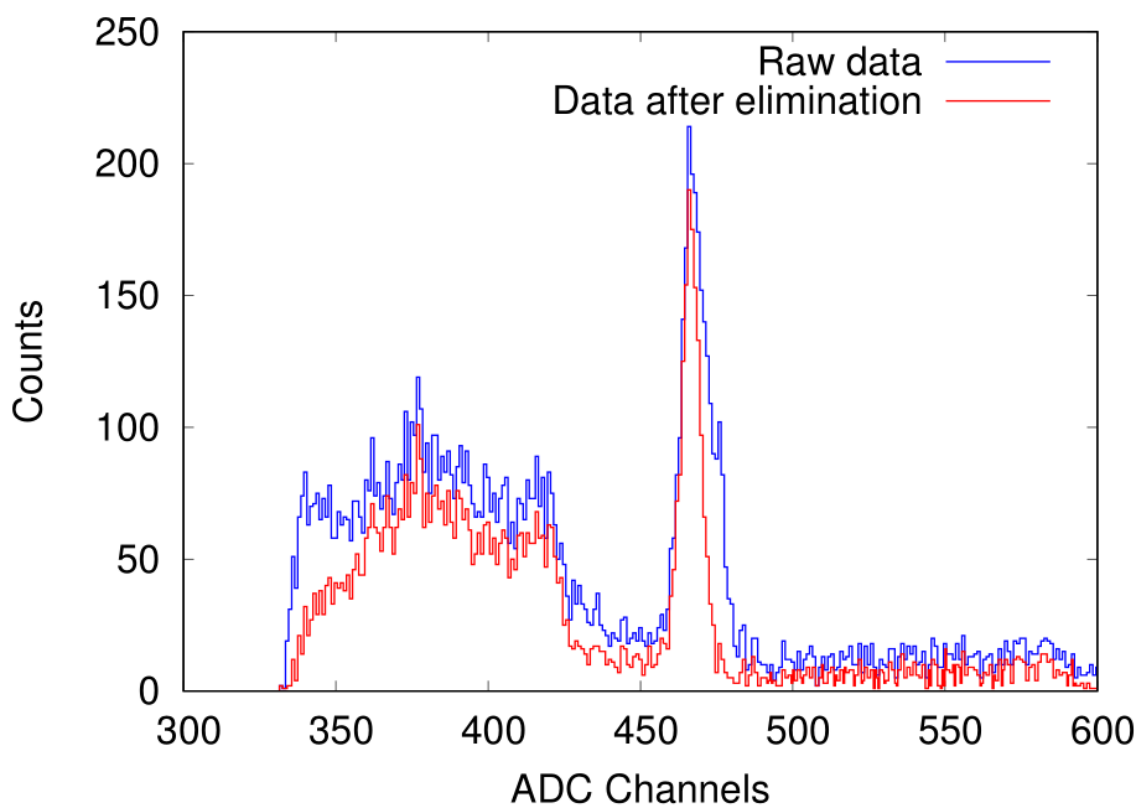


図 3.3 イベント除去処理前後のスペクトル

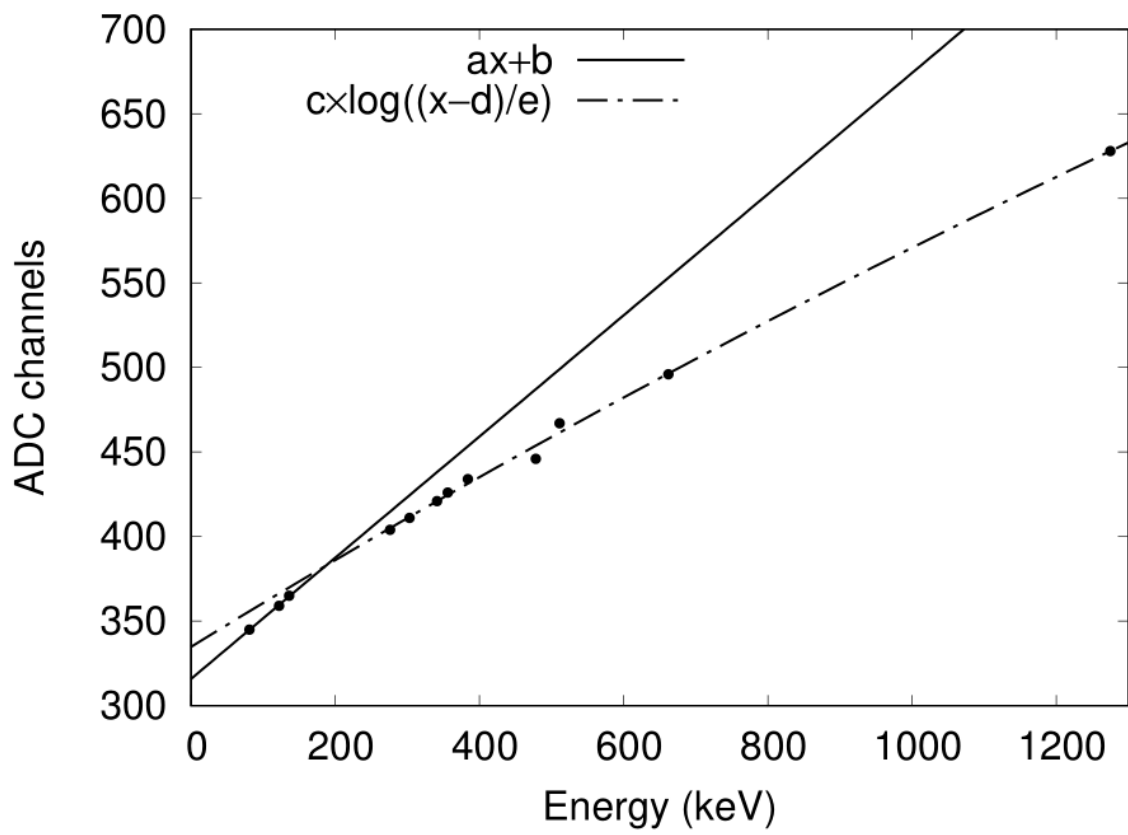


図 3.4 異なるエネルギーピークに対する ADC チャンネル

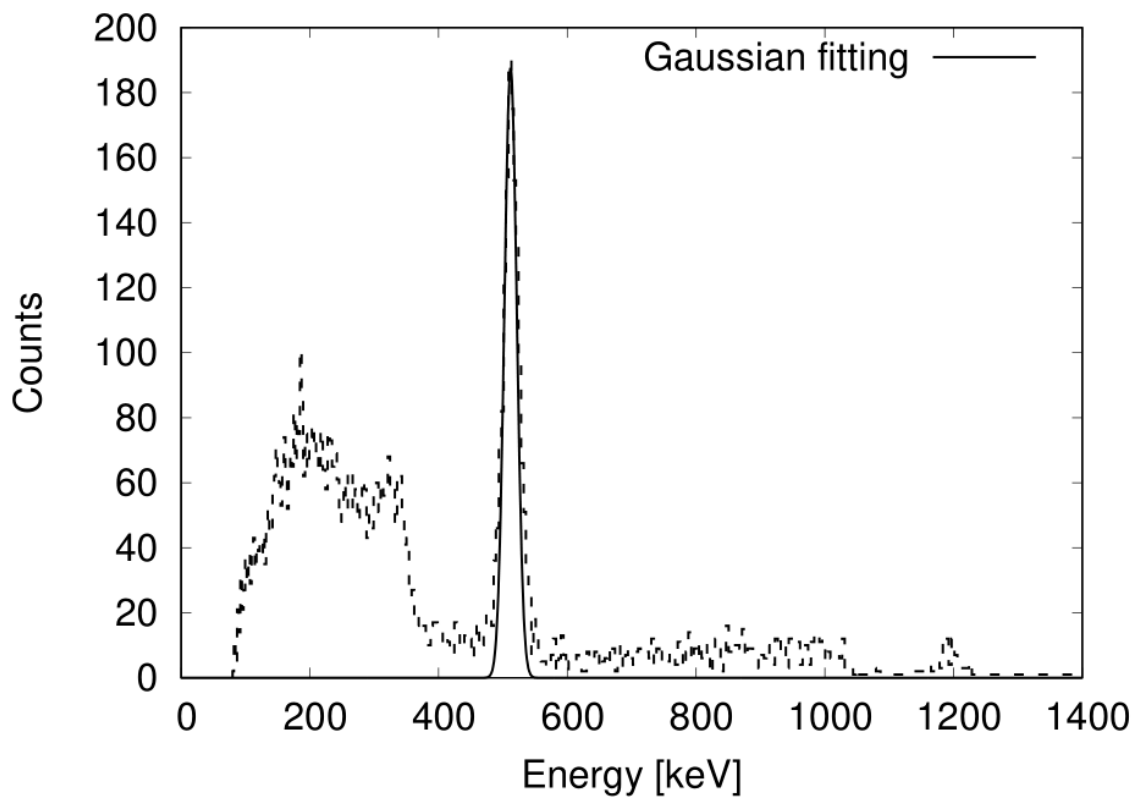
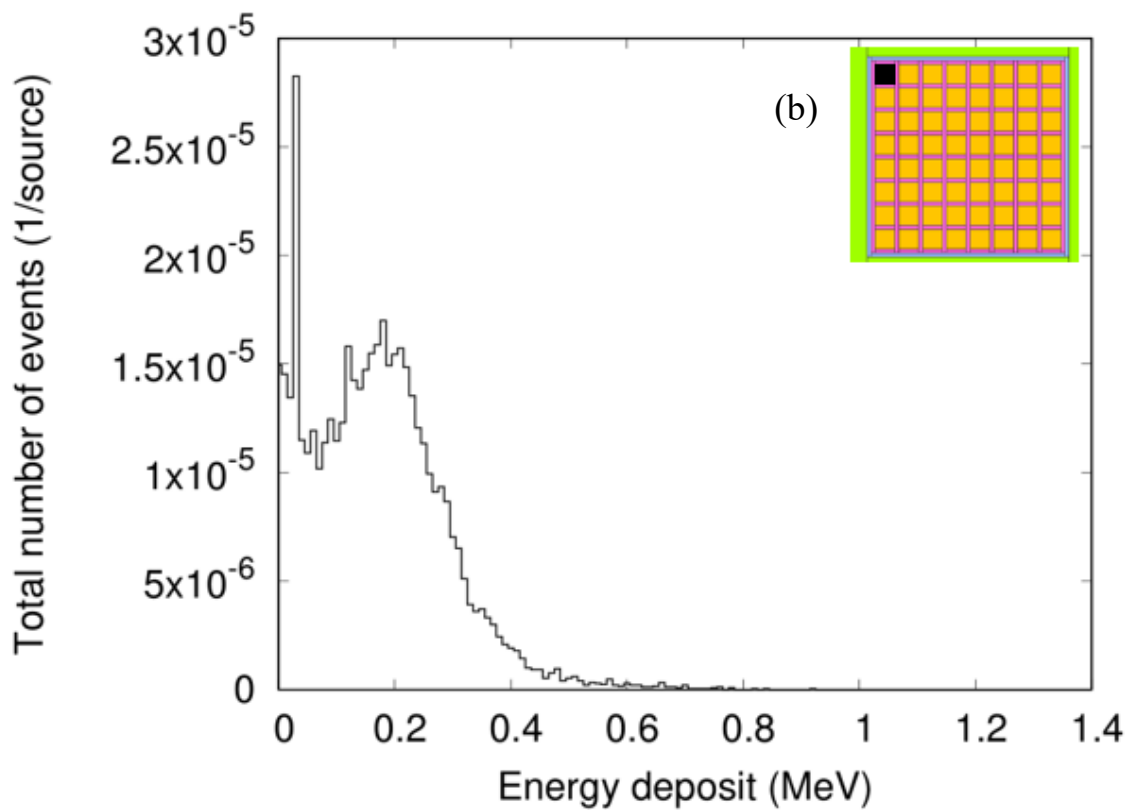
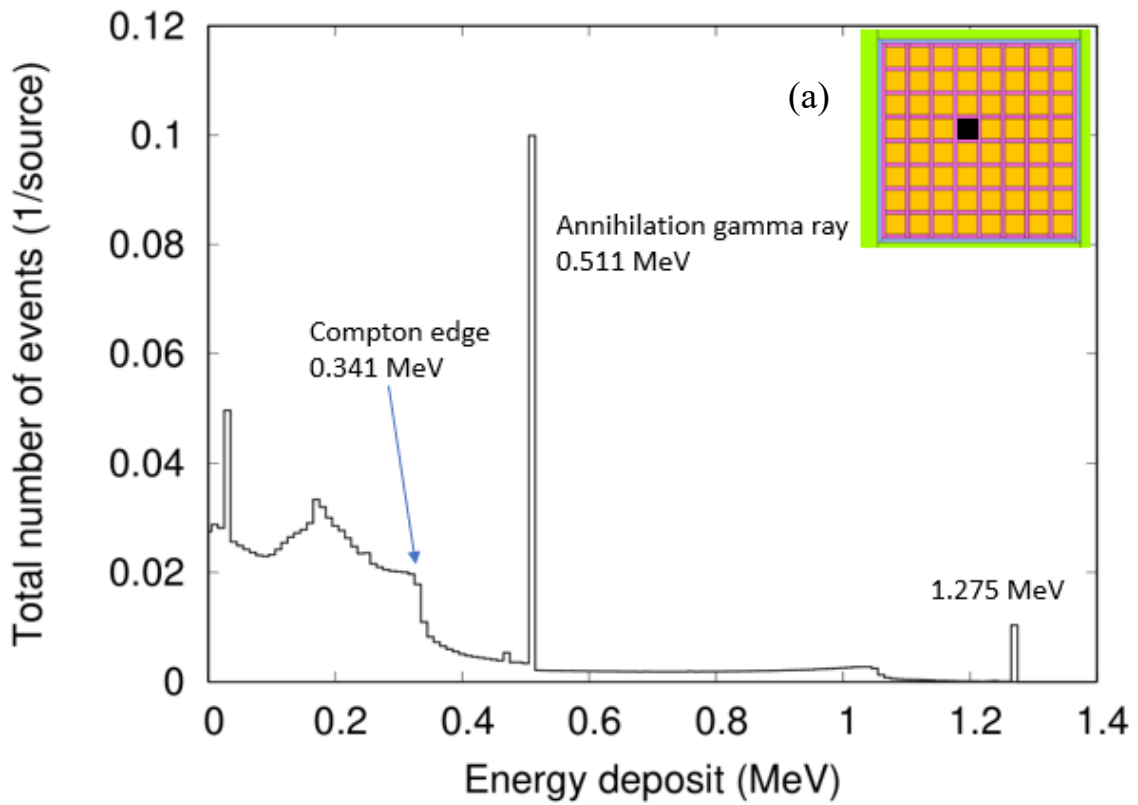


図 3.5 エネルギー補正後のガンマ線スペクトル





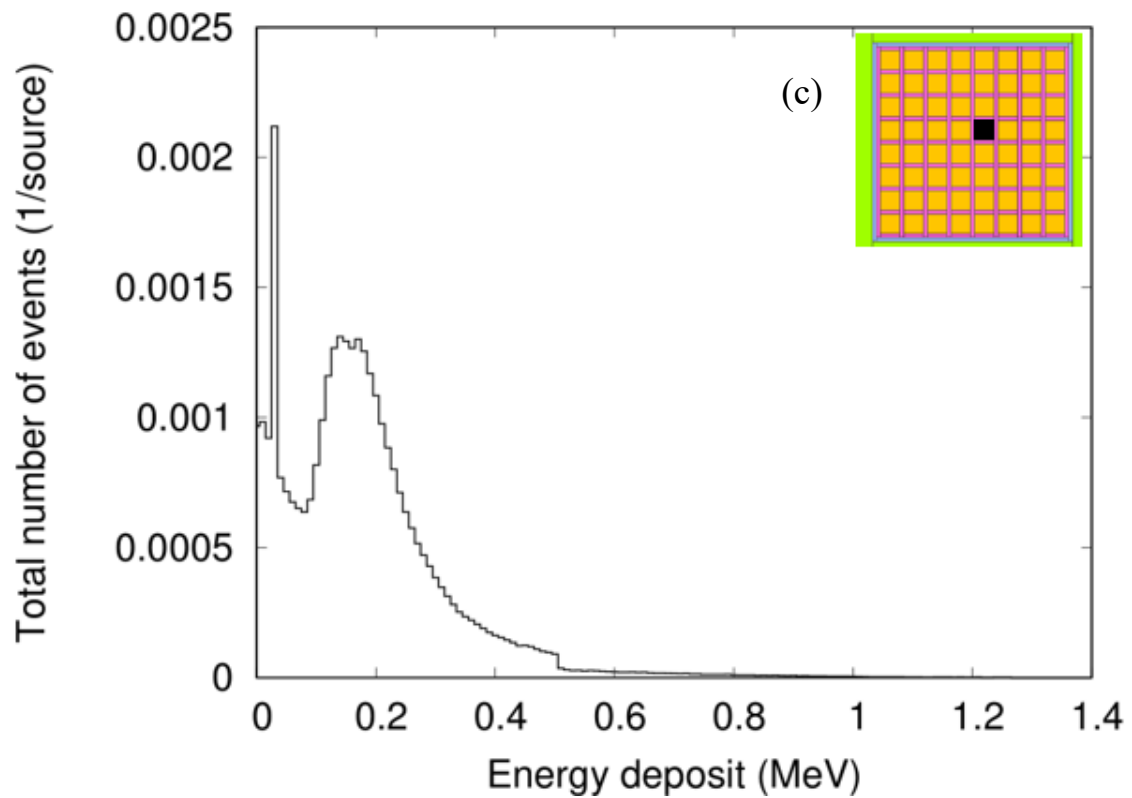


図 3.6  $^{22}\text{Na}$  線源における (a) : シンチレータ中心部のエネルギー付与、(b) : コンプトン散乱によってシンチレータの左上の角のピクセルに入射された場合のエネルギー付与、(c) : コンプトン散乱によって隣のピクセルに入射された場合のエネルギー付与

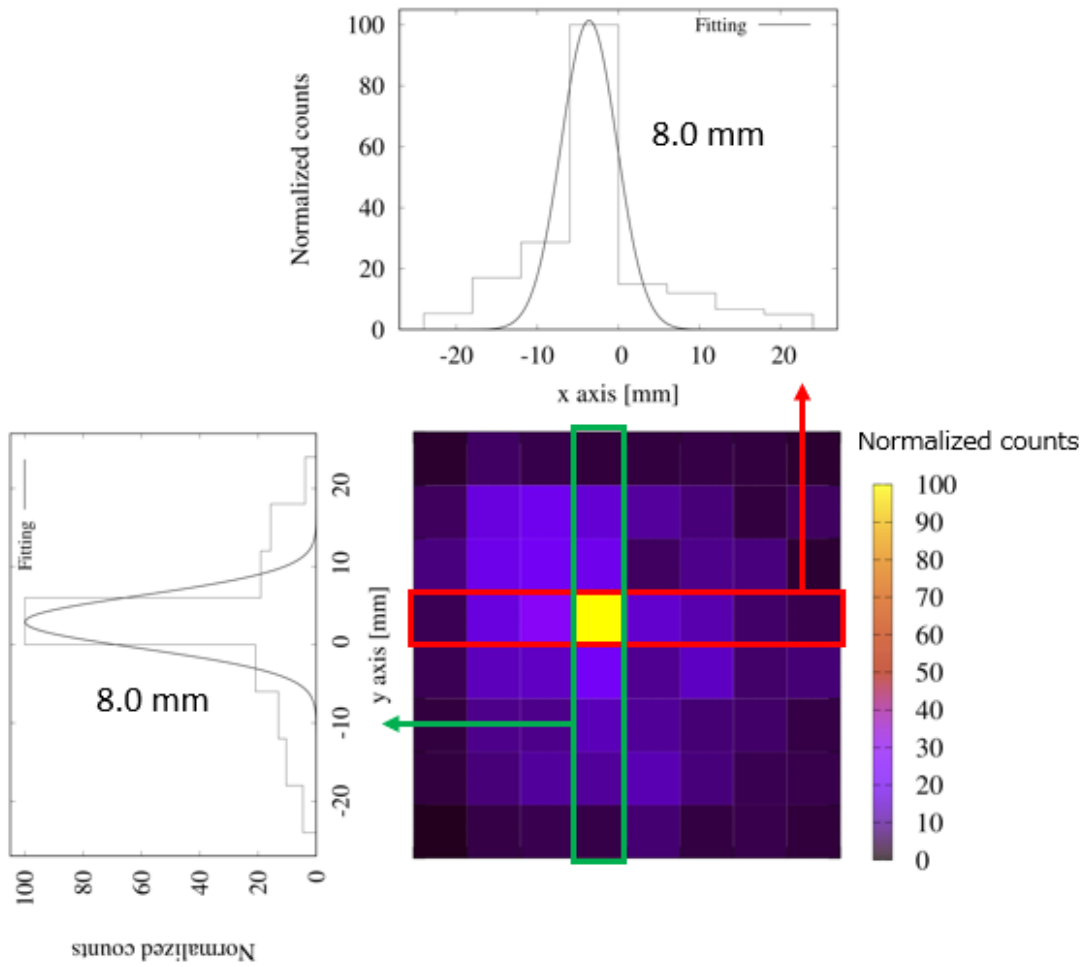


図 3.7 スラブタイプを用いた時の 662 keV ガンマ線のカウント数を規格化して  
得た二次元分布

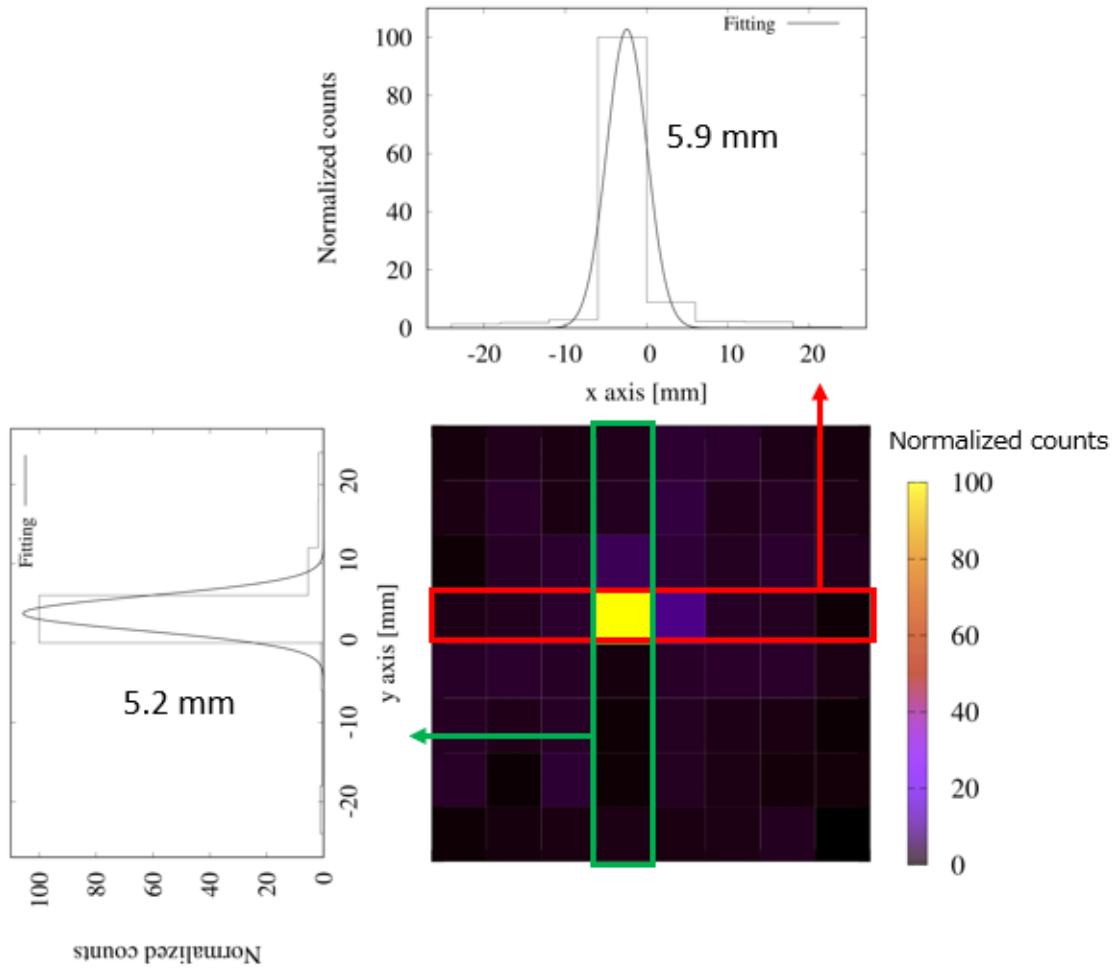


図 3.8 アレイタイプを用いた時の 662 keV ガンマ線のカウント数を規格化して  
得た二次元分布

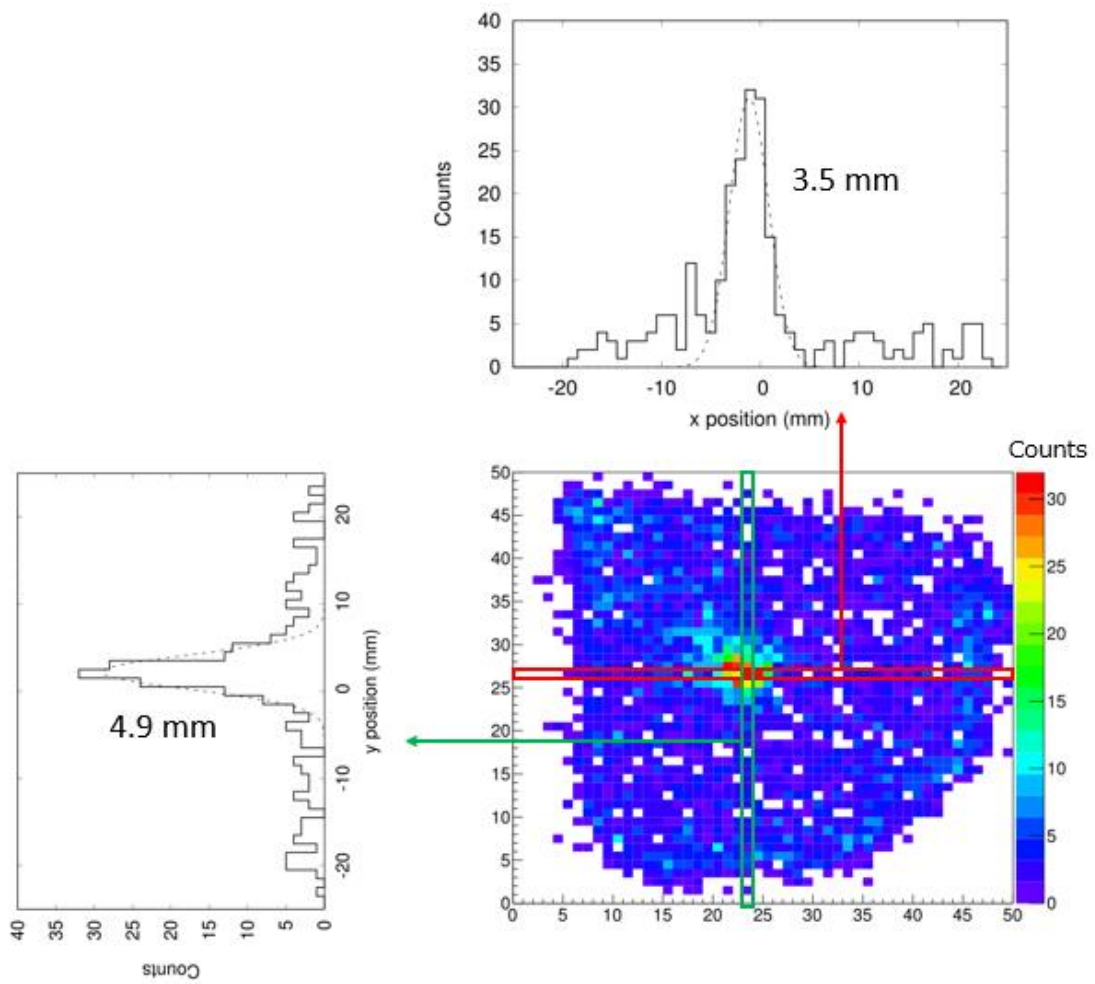


図 3.9 スラブタイプを用いて重心演算によって得られた二次元分布

### 3.4 考察

スラブタイプのシンチレータからアレイタイプのシンチレータに変更したことにより、シングルピークがダブルピークやシングルピークが広がったピークとなる現象が観測された。これは、アレイタイプを用いた際に 1 チャネルの MPPC に入射されるシンチレーション光の光子数が多く、全ての光子を受光できず飽和していたのが原因であった。ダブルピークの低エネルギー側のピークは光電効果によりシンチレータの 1 ピクセル内に全てのエネルギーを付与した場合に光子が全て受光されず飽和し、低エネルギー側にピークを形成した。高エネルギー側のピークは、入射したガンマ線がコンプトン散乱され、他のピクセルに入射しそこでエネルギーを損失し、同じイベントとしてカウントされ、それらが飽和に至らず足されることにより形成された。光電効果によってエネルギー付与された際に発光されたシンチレータ光を MPPC1 チャネルで全て飽和なく受光することができれば、今回生じた低エネルギーピークと高エネルギーピークは同じピーク位置に一つのピークとして形成されると予想される。

理論的には約 230 keV のエネルギーで  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータ内に  $63 \times 230 = 14,490$  の光子数が生成され、MPPC の 1 チャネルの総ピクセル数 (14,400) を超えるため、ここから飽和が始まるが、実測では 180 keV 付近のエネルギーによるシンチレーション光の光量で飽和され始めた。アレイタイプのシンチレータ 1 ピクセルのサイズ ( $5 \times 5 \text{ mm}^2$ ) は 1 チャネルの MPPC サイズ ( $6 \times 6 \text{ mm}^2$ ) より小さく、シンチレータ 1 ピクセルと 1 チャネルの MPPC との接地面で飽和され、実測値と理論値が異なった。1 チャネルの MPPC を  $5 \times 5 \text{ mm}^2$  にすると、ピクセルピッチが 50  $\mu\text{m}$  であるため総ピクセル数は 10,000 となり、理論値では約 160 keV で飽和が始まるが、シンチレータ及び MPPC の接地面でシンチレーション光が拡散し、 $5 \times 5 \text{ mm}^2$  より多くの受光面で光子が検出されたため 180

keV 付近で飽和が始まったと考えられる。

本研究ではこの散乱成分を除去することにより、ピークの広がりをなくしエネルギースペクトルのエネルギー分解能を評価した。PHITS を用いてこの散乱成分を全ピクセルで計算し、実測で得られた削除したイベントの割合を比較し、良い一致を示した。 $^{22}\text{Na}$ 線源を用いて得られたガンマ線スペクトルのピークを広げている成分を除去し、ADC チャンネルとエネルギーのフィッティング関数として 179 keV 未満を線形近似、179 keV 以上に対して log 近似を用いて、ガンマ線スペクトルの横軸の ADC チャンネルをエネルギーに変換し、511 keV ピークに対して 5.0% というエネルギー分解能を得た。このエネルギー分解能は、 $^{10}\text{B}$  と熱中性子との核反応で生成される即発ガンマ線の 478 keV と消滅ガンマ線の 511 keV の弁別を可能にする。

スラブタイプのシンチレータではシンチレータ内で光が広がり、複数の MPPC で光を受光したため、空間分解能は水平及び垂直方向に対して 8 mm であった。一方、アレイタイプの方では  $\text{BaSO}_4$  反射材により光が 1 チャンネルの MPPC で受光され、スラブタイプより良い空間分解能であった。

### 3.5 まとめ

本章では、第 2 章で得られたスラブタイプのシンチレータの特性と空間分解能の向上のために採用したアレイタイプのシンチレータの特性の評価を行った。アレイタイプで得られたガンマ線スペクトルに対して光電ピークの広がり解消のためイベント除去が必要であった。エネルギー校正を飽和するエネルギー前後で異なるフィッティング関数を用いて行うことで、エネルギー分解能がスラブタイプと同等であることが分かった。スラブタイプ及びアレイタイプに対して水平及び垂直方向について空間分解能を評価し、アレイタイプを用いることで空間分解能が向上することが分かった。1.7 節に示す条件の (1)、(3)、(5) について検証し、これらの条件が達成していることを明らかにした。

## 第4章 8×8 アレイタイプの LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータと

### 新 MPPC の開発

#### 4.1 はじめに

第3章で述べた検出器の特性を向上させるために、MPPCの一チャンネル内の総ピクセルが多いものを採用し、511 keV エネルギーで飽和が起きないように検出器にした。本章では、8×8 アレイのシンチレータと新しい MPPC を組み合わせた検出器の特性評価について記す。第3章で述べたように、ADC チャンネルとエネルギーの関係が線形であれば、64 チャンネル分のシグナルを足し合わせた際に、シングルピークが広がることがなくなる。本章についても異なる放射性同位体のガンマ線源を用いて、ADC チャンネルとエネルギーの関係を評価した。また、第2章で示したようにホウ素と熱中性子との核反応から生成される即発ガンマ線の 478 keV と消滅ガンマ線の 511 keV の弁別し、計数率からホウ素濃度を算出できるシステムである必要があるため、KUR の E3 中性子導管で異なるホウ素濃度サンプルに対する計数率を評価した。また、第3章で述べた空間分解能も評価した。空間分解能は小動物を用いた薬物動態を評価する際のホウ素濃度の二次元分布の可視化に必要な因子である。本章では 1.7 節で述べた検出器として求められる条件の (1) ~ (6) 全ての検証を行った。4.2 節で用いた検出器の詳細及び測定方法を述べ、4.3 節で結果、4.4 節で考察、4.5 節でまとめを述べる。



## 4.2 検出器構造及び測定方法

### 4.2.1 検出器について

8×8アレイタイプの $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータの構造は第3章に述べたものと同様のものを使用し、MPPCについて第2,3章で用いたものと異なる点はピクセルピッチが30  $\mu\text{m}$ で、1チャンネル内の総ピクセル数が39,384であり、推奨動作電圧が+29.9 V (25°C)である。また、全チャンネルのシグナル値の総和を16で割った値をADCチャンネルの値とした。本検出器では閾値及びゲインの設定により100 keVから880 keVまでのエネルギー領域のガンマ線の検出が可能である。本検出器の体系を図4.1に示す。

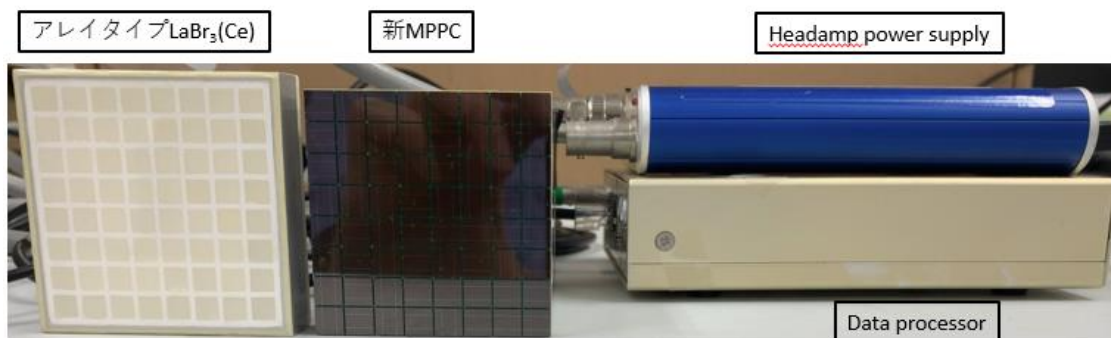


図 4.1 新 MPPC と 8×8アレイタイプのシンチレータを組み合わせた検出器

#### 4.2.2 異なる放射性同位体のガンマ線源を用いた測定

第3章と同様に異なる放射性同位体のガンマ線源を用いて、ADCチャンネルとエネルギーの関係を検証するために、 $^{22}\text{Na}$ （消滅ガンマ線の511 keV、341 keV: コンプトン端）、 $^{54}\text{Mn}$ （835 keV）、 $^{57}\text{Co}$ （136 keV）、 $^{133}\text{Ba}$ （303 keV及び356 keV）、 $^{137}\text{Cs}$ （662 keV）を使用した。各放射性同位体を用いてMPPC全てのチャンネルでスペクトルを評価できるように一様にガンマ線を照射した。MPPCの中心部で得られた各放射性同位体のガンマ線スペクトルのピーク位置のADCチャンネル及びエネルギーとの関係を調べた。また、511 keVガンマ線に対するエネルギー分解能の評価も行った。

#### 4.2.3 異なるホウ素濃度サンプルを用いた測定

第2章と同様に新MPPCを用いてホウ素と熱中性子との核反応によって生成される即発ガンマ線478 keVと消滅ガンマ線の弁別及びホウ素濃度と478 keVガンマ線の計数率との線形性の評価をした。KURのE3中性子導管にて異なるホウ素濃度のホウ酸水サンプルに熱中性子ビームを照射した。ホウ素濃度は、0, 6.25, 25, 50, 5000 ppmの5つを用意し、0 ppmのサンプルはホウ素が入っていない場合のバックグラウンドガンマ線スペクトルを取得でき、5000 ppmは478 keVピークの位置を把握しガウシアンフィッティングを施し係数を算出することにより、低ホウ素濃度サンプルに対するピークサーチ及びガウシアンフィッティングを容易にする。図4.2に照射体系を示す。半導体にはホウ素が含まれていることが多いため、本検出器に熱中性子が入射しないように $^6\text{LiF}$ のセラミック板で検出器を覆いガンマ線スペクトルを取得した。0 ppmのサンプルに中性子ビームを照射した際に熱中性子と水素との核反応によって2.2 MeVのガンマ線が生成され、そのガンマ線が高密度の物質と相互作用を起こし消滅ガンマ

線がバックグラウンドとして生成されるが、今回の実験体系では周辺に高密度の物質がなく消滅ガンマ線は検出されなかった。全てのサンプルから得られた 478 keV ピークの ROI を  $\pm\sigma$  とし、カウント数を測定時間で割ることによって計数率を算出した。

#### 4.2.4 コリメータを用いた空間分解能測定

空間分解能について、第 3 章と同様の手法を用いて評価を行った。直径 2 mm 長さ 5 cm の鉛コリメータ及び  $^{22}\text{Na}$  線源を用いて、MPPC の中心部 1 チャンネル内で主にシンチレーション光が検出されていることを確認し、測定を行った。図 4.3 に鉛コリメータ及び検出器の体系を示す。空間分解能の評価は、中心部から水平方向及び垂直方向それぞれ中心部を含めた 8 チャンネルを評価した。各チャンネルで取得されたスペクトルの 511 keV ピークに対する  $\pm\sigma$  を ROI とし、カウント数を算出した。カウント数とチャンネルの位置からガウシアンフィッティングを行い、半値幅を算出し空間分解能を導出した。

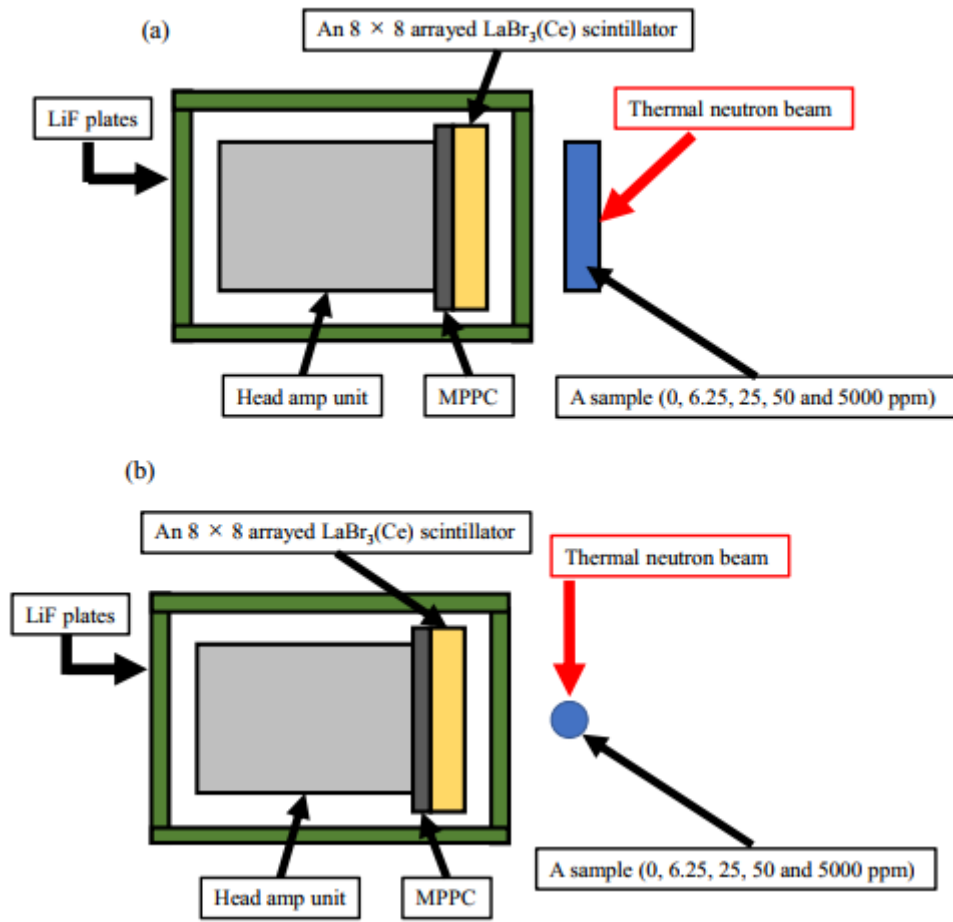


図 4.2 E3 中性子導管での実験体系を水平 (a) 及び垂直方向 (b) からみた図

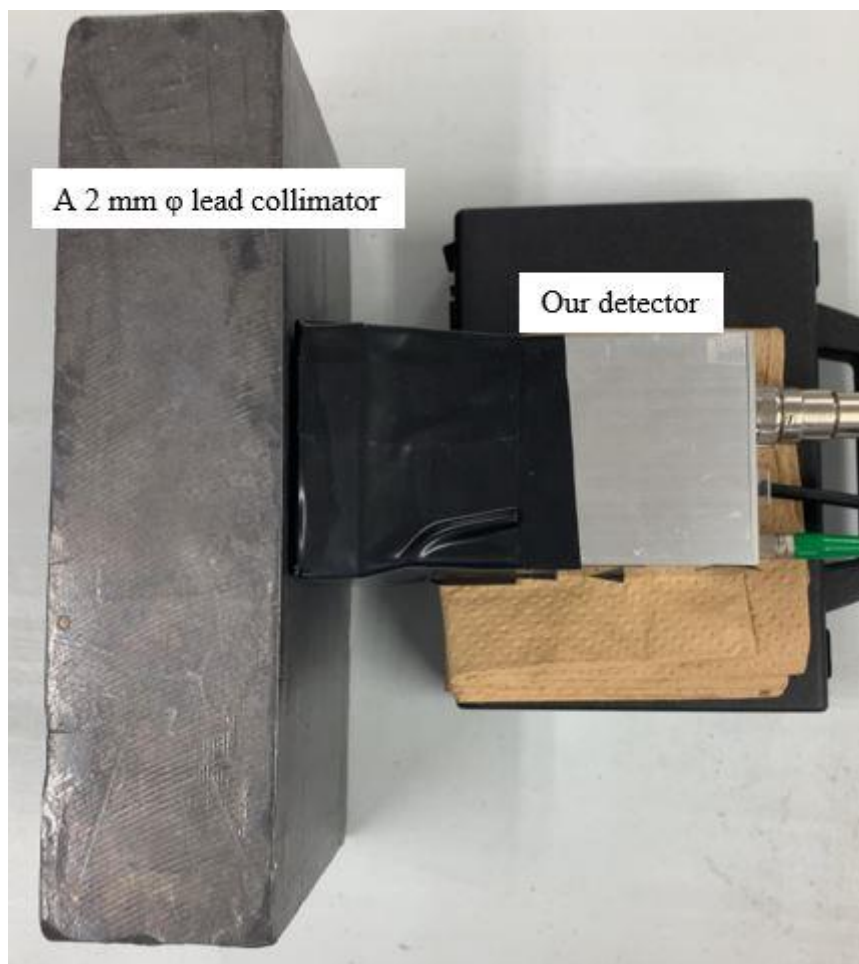


図 4.3 空間分解能を評価するための実験体系（鉛コリメータ及び検出器）

## 4.3 測定結果

### 4.3.1 ADC チャンネルとガンマ線エネルギーの関係

異なる放射性同位体のガンマ線源を用いてガンマ線スペクトルを取得し、観測されたピークの ADC チャンネルとエネルギーの関係を図 4.4 に示す。エネルギーと ADC チャンネルとの関係は 100 keV~840 keV の間で線形であることが分かった。また、 $^{22}\text{Na}$  線源を用いて測定した 511 keV ガンマ線に対するエネルギー分解能は 6.2 %であった。

### 4.3.2 ホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との関係

ホウ素濃度が異なるホウ酸水に熱中性子ビームを照射し、478 keV 即発ガンマ線を検出し、ガウシアンフィッティング後のピークの $\pm\sigma$ 間 (ROI) の積分値をカウント数とし、測定時間で除することで計数率を取得した。ホウ素濃度 (0, 6.25, 25, 50 ppm) と計数率との関係を図 4.5 に示す。2.3 節で述べたように本測定体系で 50 ppm に対して 8 photons/s の光子がシンチレータに入射されると計算され、実測では上記 ROI の範囲で 0.81 cps、2.3 節で設定した ROI2 の範囲で約 0.8 [cps]であり、検出効率が約 10%であった。バックグラウンドガンマ線として 478 keV 付近では 511 keV の消滅ガンマ線が検出されることがあるが、今回の実験体系では周辺に高密度の物質がなく 511 keV のガンマ線が検出されなかった。結果、本測定では 478 keV と 511 keV ガンマ線の弁別をする必要がなかった。しかし、エネルギー分解能が十分であることを示すために、 $^{22}\text{Na}$  線源から得たスペクトル及び 5000 ppm に熱中性子ビームを照射して得られたスペクトルを図 4.6 にピークカウントを 100 になるように規格化した後に同時に反映させた。図 4.6 からそれぞれのピーク的位置は弁別できるほどずれており、重なりあってもガウシアン関数の足し合わせをフィッティング関数として扱うことで

弁別可能である。

### 4.3.3 空間分解能の評価

$^{22}\text{Na}$  線源及び鉛コリメータを用いて水平及び垂直方向に対して空間分解能を評価した。カウントについては 511 keV ガンマ線ピークの $\pm\sigma$ 間の総和として計算し、図 4.7 に MPPC チャンネルの位置とカウント数の関係とガウシアンフィッティングを示す。水平及び垂直方向に対してそれぞれ 2.9 及び 3.0 mm という空間分解能であった。

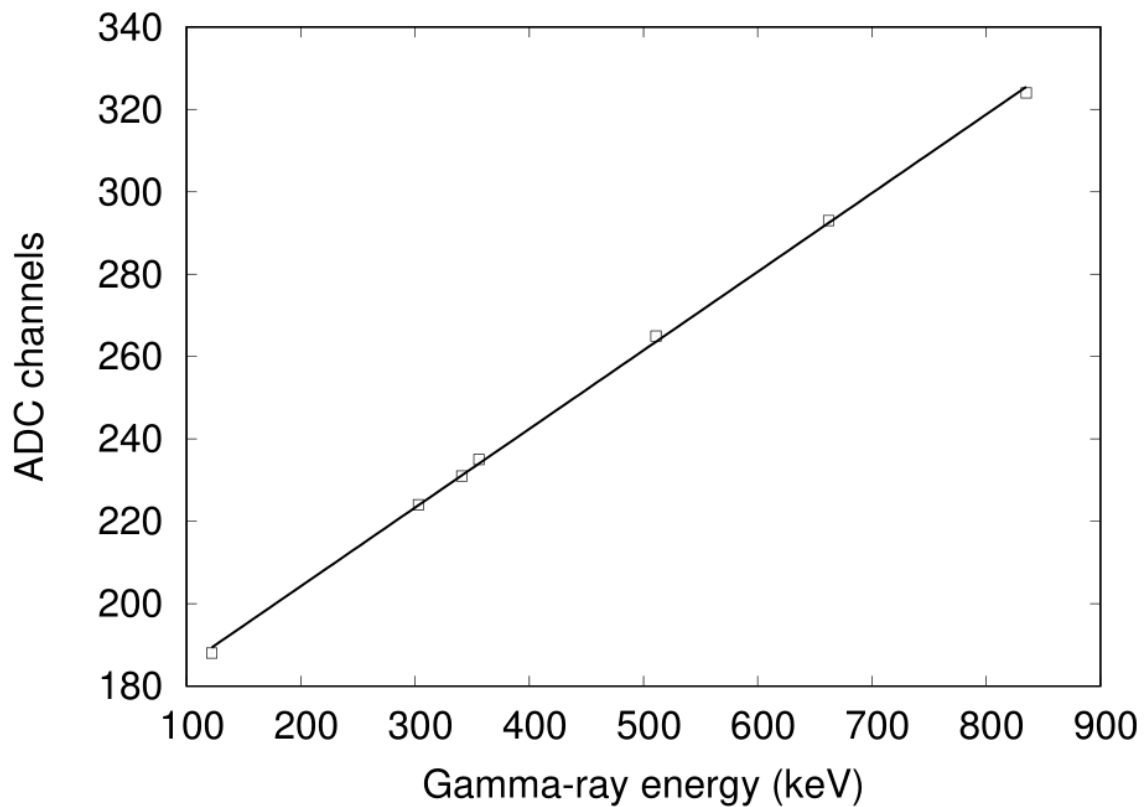


図 4.4 ガンマ線エネルギーと ADC チャンネルの関係

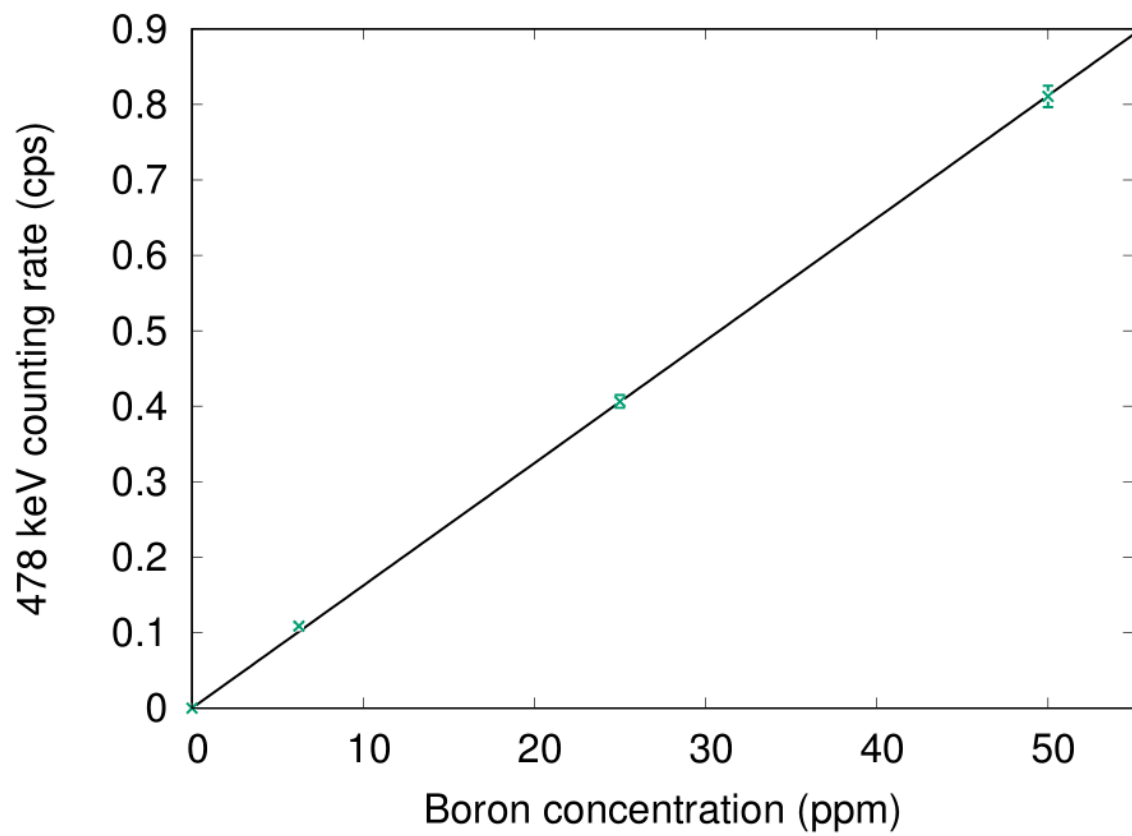


図 4.5 ホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との関係



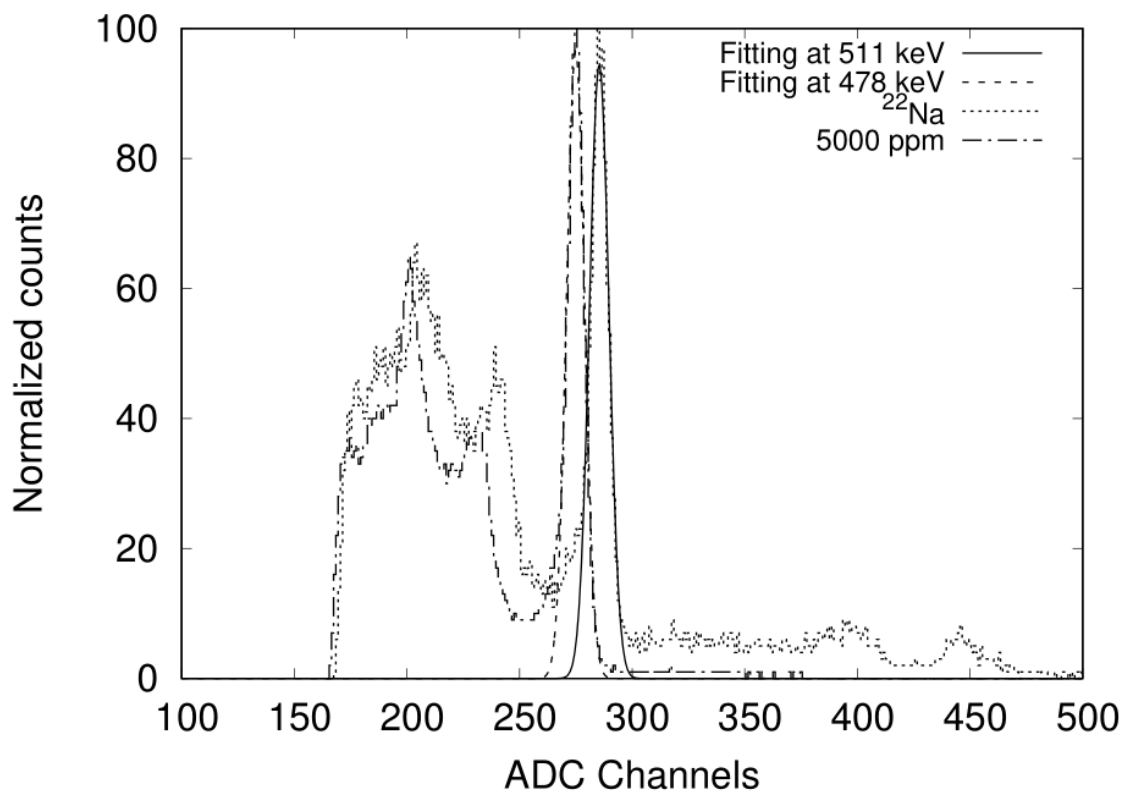


図 4.6  $^{22}\text{Na}$  から得られる規格化されたガンマ線スペクトルと 5000 ppm から得られる規格化されたガンマ線スペクトル

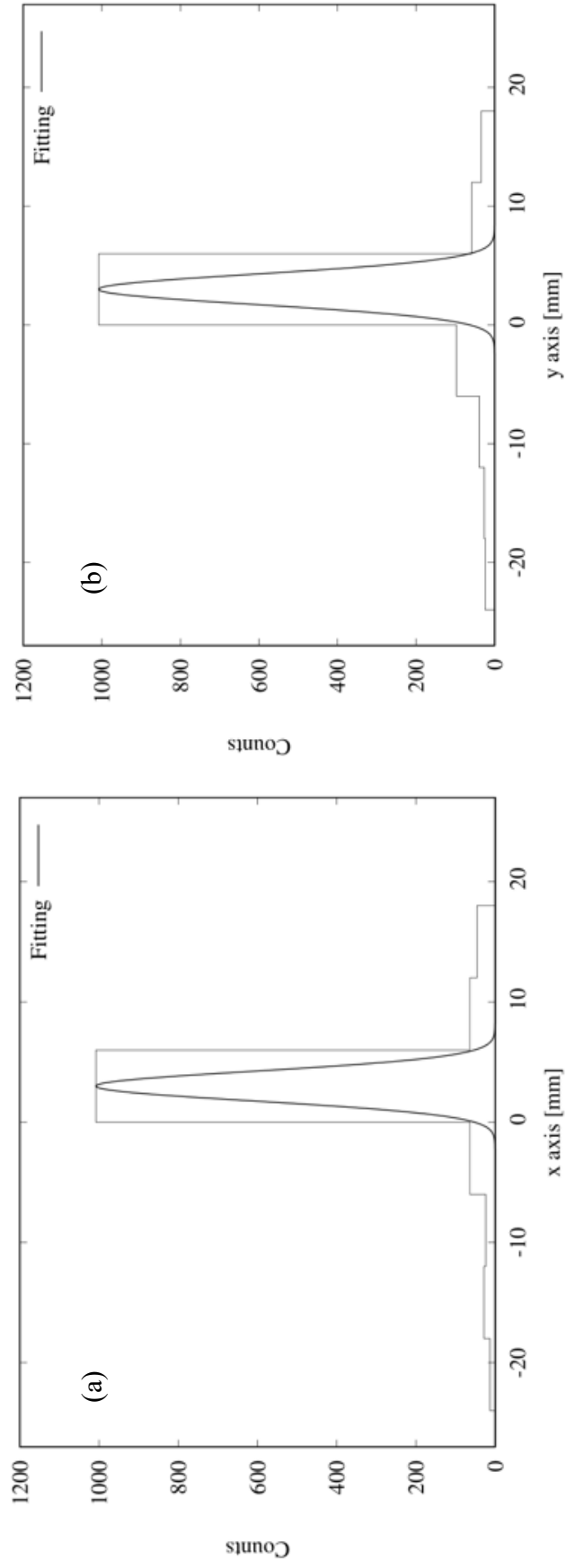


図 4.7 (a) : 水平方向に対する空間分解能、(b) : 垂直方向に対する空間分解能

## 4.4 考察

本章で採用した MPPC は以前の MPPC よりも 1 チャンネル内の総ピクセル数が多く、第 3 章で起きていたエネルギーと ADC チャンネルとの飽和し始める現象が 100 keV~840 keV のエネルギー領域までは解消された。表 4.1 に第 2、3 及び 4 章の検出器特性評価の結果を簡単に示す。旧 MPPC を用いたエネルギー分解能の評価は、スラブタイプもアレイタイプも同等であったが、新 MPPC とアレイタイプの組み合わせでは少しエネルギー分解能が劣った。MPPC 各チャンネルのゲインの調整が上手くなされず、光電ピーク及びコンプトン散乱によるイベントを足し合わせる際に少し広がったピークを形成したためである。表 4.1 に示すようにスラブタイプと旧 MPPC の組み合わせとアレイタイプと新 MPPC の組み合わせの検出効率を算出したが、2.3 節で設定した ROI2 を選択すれば、検出効率が 10% となり、目標値を達成した。第 3 章で用いた検出器では散乱成分を除去しスペクトルを評価する必要があり、リアルタイムでスペクトルの評価が行えなかった。また、イベント除去をするため計数率も減少し、測定時間を要する。本章で用いた検出器ではイベント除去の必要がなく、リアルタイムでスペクトルの評価が可能となった。空間分解能について、スラブタイプではシンチレータ内で光が散乱するため空間分解能が劣った。アレイタイプでは、旧 MPPC を用いた場合 6 mm 以下となり、新 MPPC を用いた場合 3 mm 以下という空間分解能になった。アレイタイプと旧 MPPC ではイベントを除去するため、カウント数が少なくなり、ガウシアンフィッティングを施した際にピーク位置が低いとピークが広がって見えるため、新 MPPC よりも空間分解能が劣った。ホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率に関して、スラブタイプと旧 MPPC 及びアレイタイプと新 MPPC の両方で線形であることを確かめた。アレイタイプと新 MPPC の組み合わせは、エネルギー分解能が 478 keV と 511 keV のガンマ

線を弁別するのに十分であり、空間分解能はマウスなどの小動物を用いたホウ素薬剤の薬物動態評価に必要な 3.2 mm 及び臨床で必要とされる 3 mm 以下であることが示され、検出効率が 10%であることも分かった。

#### 4.5 まとめ

本章では、第 3 章で用いたアレイタイプのシンチレータ及び MPPC の組み合わせで得られたガンマ線スペクトルの改善を行うとともに空間分解能の向上を目的とし、1 チャンネルあたりの総ピクセル数が多い MPPC を採用し特性評価を行った。新 MPPC を用いることでシンチレータの 1 ピクセル内で発光したシンチレーション光を 1 チャンネルで全て受光可能となり、第 3 章でアレイタイプにより得られたガンマ線スペクトルのピークの広がりやダブルピークの形成が解消された。新 MPPC を用いた際のエネルギー分解能は即発ガンマ線とバックグラウンド消滅ガンマ線との弁別可能であることが確認され、空間分解能についても第 3 章で述べた値よりも優れていることが分かった。マウスなどの小動物を用いたホウ素薬剤の薬物動態評価用の即発ガンマ線検出器としての特性を有することが分かり、1.7 節に示す条件の (1) ~ (6) の全てについて達成していることを明らかにした。

表 4.1 検討した各検出器の評価結果

	エネルギー分解能@511 keV	空間分解能	検出効率
スラブタイプのシンチレータ + IEMPPC	5.0±0.2%	垂直方向：8.0 mm, 3.5 mm(重心演算) 水平方向：8.0 mm, 4.9 mm(重心演算)	3.1%(ROI1) 9.9%(ROI2)
アレイ状のシンチレータ + IEMPPC	5.0%(補正後)	垂直方向：5.9 mm 水平方向：5.2 mm	
アレイ状のシンチレータ + 新MPPC	6.2%	垂直方向：2.9 mm 水平方向：3.0 mm	10%(ROI2)

## 第5章 薬物動態試験への適応評価

### 5.1 はじめに

第2から4章まではスラブタイプ及びアレイタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータと二つの MPPC を用いて特性評価を行い、薬物動態試験に向けて 1.7 節の検出器の条件を満たす即発ガンマ線検出器として十分な能力があることを示した。本章では、モンテカルロシミュレーションコード PHITS を用いてマウスの薬物動態試験のための実用化に向けての評価を行う。用いた検出器体系は、 $8 \times 8$  アレイタイプのシンチレータと MPPC を組み合わせた検出器である。本章では 1.7 節で述べた検出器として求められる条件の (6) についてコリメータを考慮して検証を行った。5.2 節で計算体系、5.3 節で結果、5.4 節で考察、5.5 節でまとめを述べる。

### 5.2 計算体系

シミュレーションに用いた検出器体系は、 $8 \times 8$  アレイタイプのシンチレータと MPPC を組み合わせた検出器であり、アルミニウムのカバー及び  $\text{BaSO}_4$  の反射体も実測体系と同様に設定し、図 5.1 にアレイタイプのシンチレータの断面図、図 5.2 にアレイタイプのシンチレータと MPPC の全体系を示す。

マウスを用いたホウ素薬剤の薬物動態評価を模擬した計算体系では、マウスファントムを CT で撮像し、その CT データを厚さは 1.25 mm、ボクセルサイズ  $0.29 \text{ mm} \times 0.29 \text{ mm}$  にし、ホウ素濃度 100 ppm の半径 0.25 cm の球体の腫瘍を左大腿付近に作成した。腫瘍の中心はシンチレータ中心付近の 1 ピクセルの中心になるように設定した。マウスファントムの体系を図 5.3 に示す。また、図 5.4 に腫瘍の位置がアレイタイプのシンチレータのどのピクセルに該当するかを示

す。検出器と腫瘍との距離は第 2 章及び 4 章の実測でホウ素サンプルと約 3 cm 離れたため、本計算でも 3 cm 離れた状態で設定した。1.5 節で述べたように、実際の薬物動態試験ではコリメータを使用するため、京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻粒子線医学物理学分野の中村らの修士論文でコリメータの体系の最適化計算が行われた[49]。従来コリメータとして使用されていた鉛およびタングステンをを用い、コリメータの長さ、隔壁厚及びコリメータ穴サイズを変化させ、計数率、S/N 比 (Signal-to-Noise ratio) 及び空間分解能の評価が行われた。タングステンは鉛より密度が高く光子が入射した際に相互作用を起こす確率が高く、あるコリメータ穴に入射した光子が散乱され他の穴に入射される確率が低くなる。コリメータの長さが長いとガンマ線は十分にコリメートされるが、計数率が下がりより多くの測定時間を要する。隔壁厚が薄い場合ある穴に入射されたガンマ線が散乱によって他の穴に散乱されるため空間分解能の低下につながる。以上のことが考慮され、マウスを用いたホウ素薬剤の薬物動態評価用に最適化されたコリメータである。図 5.5 に示すように、本章ではコリメータの材質をタングステン、コリメータの窓口を 2 mm×2 mm にし、長さを 2.5 cm 壁厚は 4 mm とした。タングステンコリメータの空気層とシンチレータの各ピクセルがどのように重なり合っているか図 5.6 に示す。8×8 アレイのコリメータの個々の窓口の中心はアレイタイプのシンチレータの窓口の中心と同じ位置に設置した。線源は、腫瘍と同等の体積から 478 keV の単色ガンマ線を等方的に放出していると仮定した。

PHITS を用いて、アレイタイプのシンチレータの BaSO<sub>4</sub> で区切られている 64 ピクセル内に入射されるガンマ線エネルギースペクトル及びエネルギー付与を計算した。上記の計算についてコリメータ有無で行い、水平及び垂直方向に対してエネルギー付与を用いガウシアンフィッティングを行い、半値幅を空間分

解能として求めた。

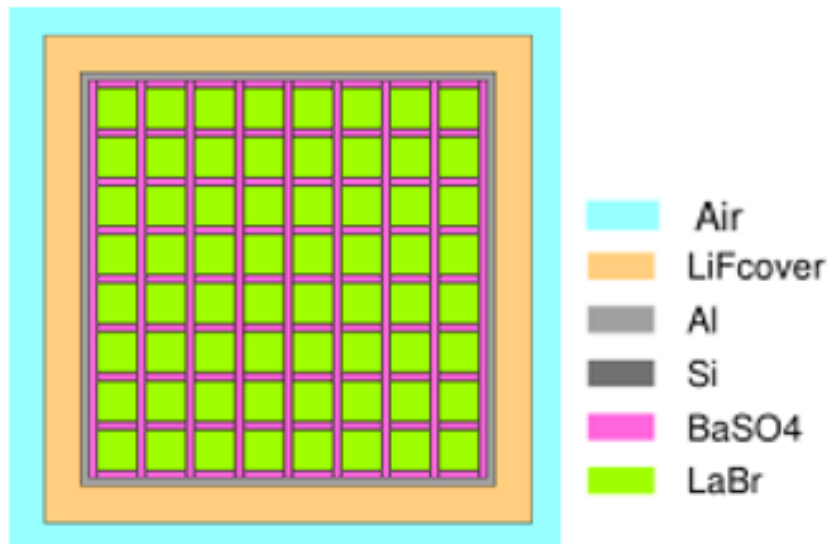


図 5.1 アレイタイプシンチレータの断面図



図 5.2 アレイタイプのシンチレータと MPPC の全体系



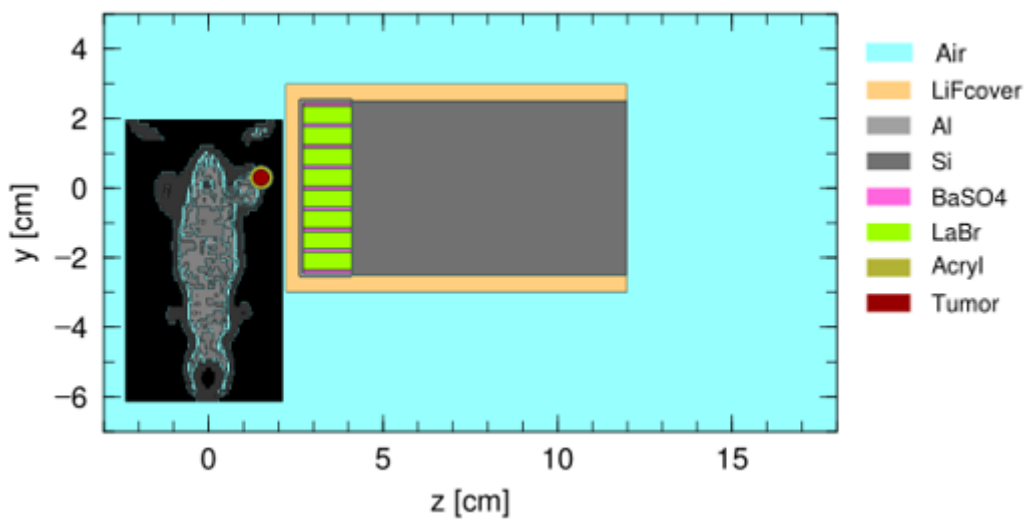


図 5.3 マウスファントムを用いた計算体系

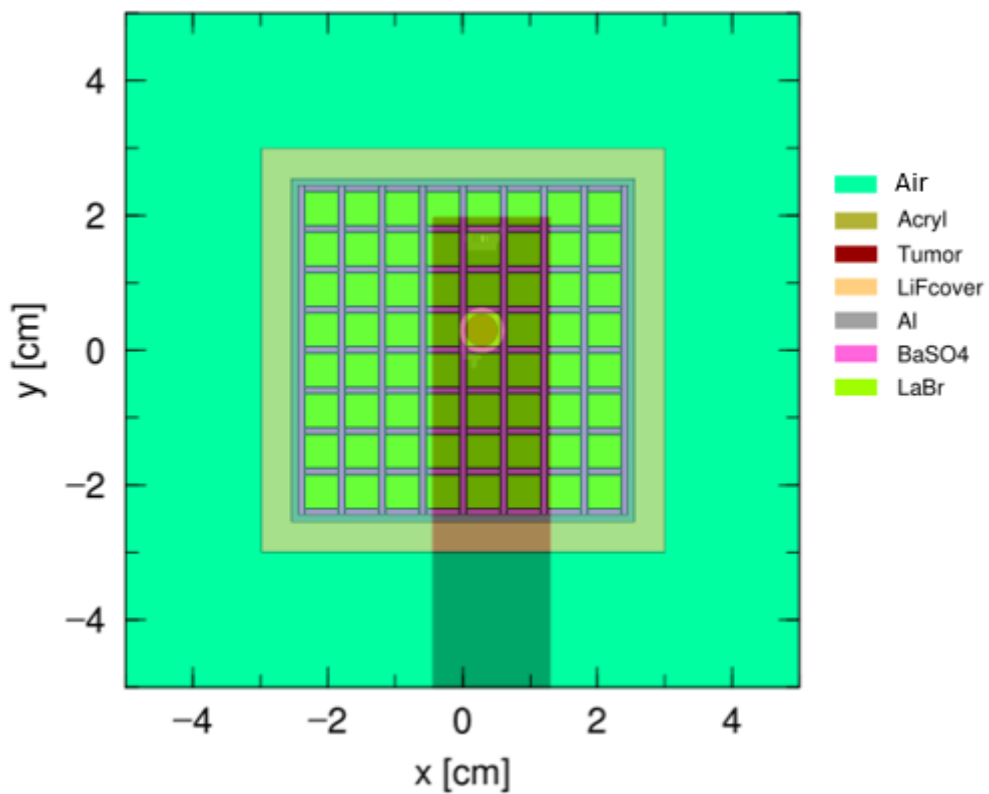


図 5.4 腫瘍位置とアレイタイプのシンチレータのピクセルの重ね合わせ図

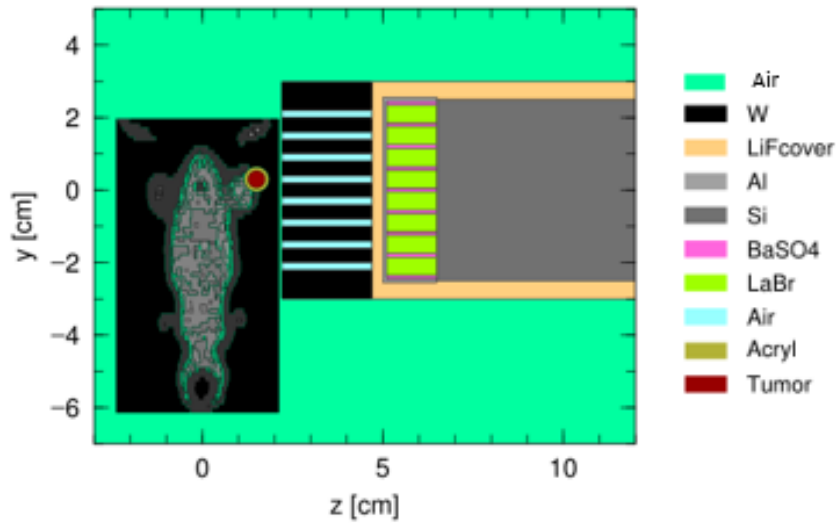


図 5.5 タングステンコリメータ、マウスファントム及び検出器体系

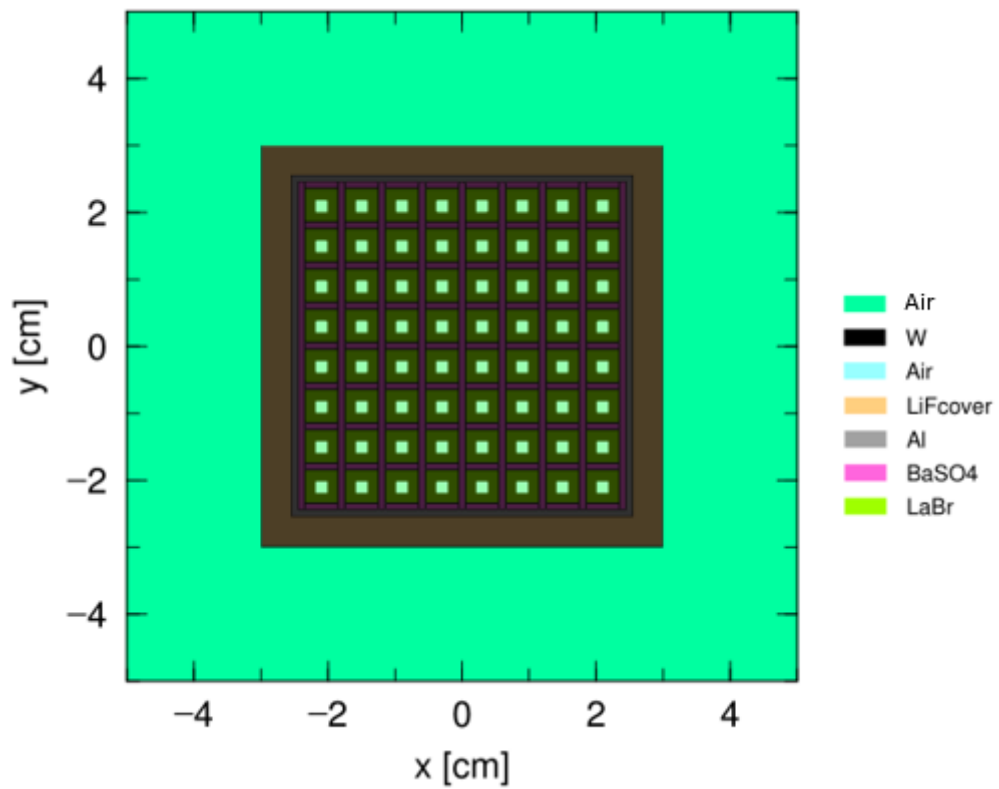


図 5.6 タングステンコリメータとシンチレータの重ね合わせ

### 5.3 計算結果

マウスファントムの腫瘍の中心はシンチレータの中心付近の 1 ピクセルの中心になるように設定しており、コリメータ有無の場合の腫瘍から等方的に放出される 478 keV ガンマ線によるエネルギー付与が一番大きいピクセル内に入射されたガンマ線エネルギースペクトルとエネルギー付与を図 5.7 と 5.8 に示す。また、コリメータ有無において、空間分解能を評価するために、一番エネルギーが付与されたピクセルについて水平方向及び垂直方向に対してガウシアンフィッティングを行い、半値幅を算出した。コリメータなしの水平及び垂直方向に対するエネルギー付与の二次元分布及び空間分解能を図 5.9 に示し、コリメータありのを図 5.10 に示す。コリメータなしの空間分解能はそれぞれ 31.7 mm であった。コリメータありの水平及び垂直方向の空間分解能はそれぞれ 2.8 mm であった。

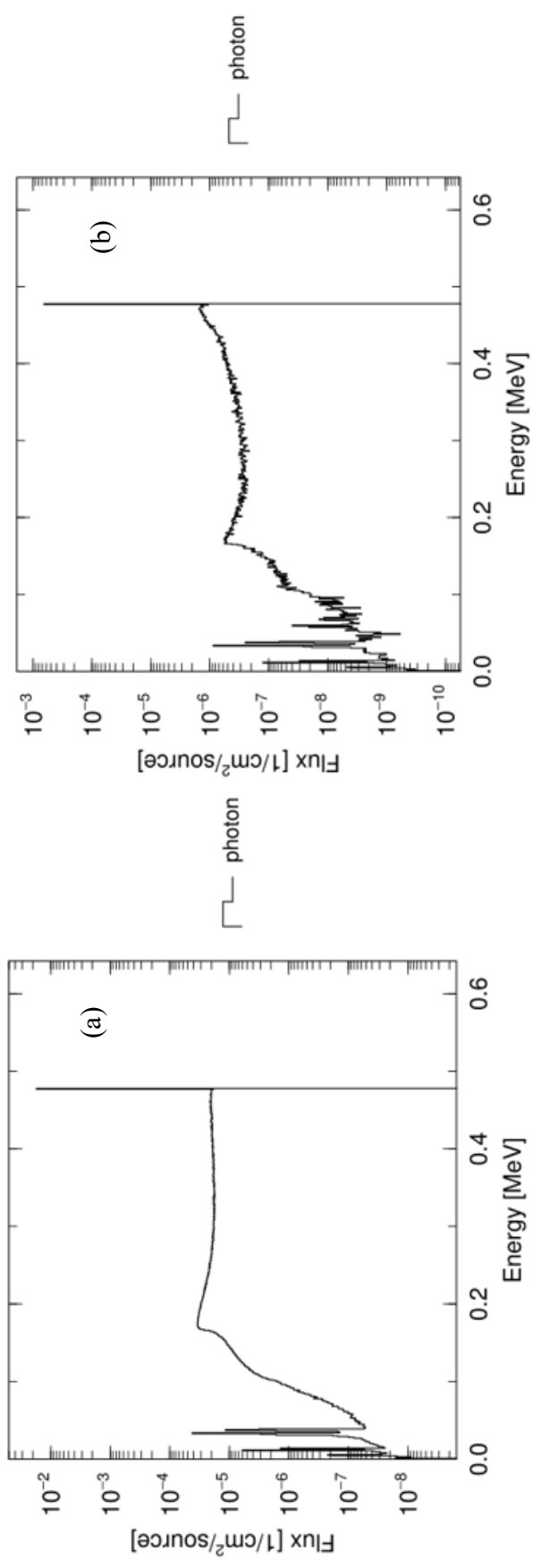


図 5.7 (a) コリメータなし、(b) コリメータありのガンマ線エネルギースペクトル

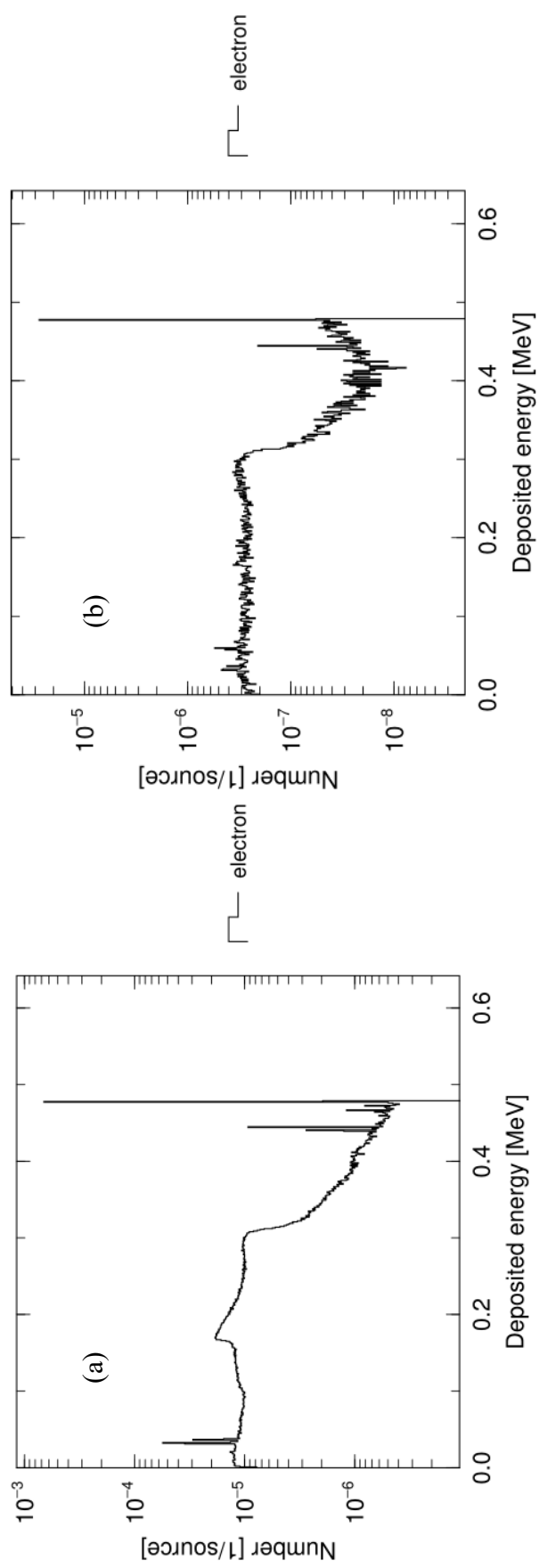


図 5.8 (a) コリメータなし、(b) コリメータありのエネルギー付与

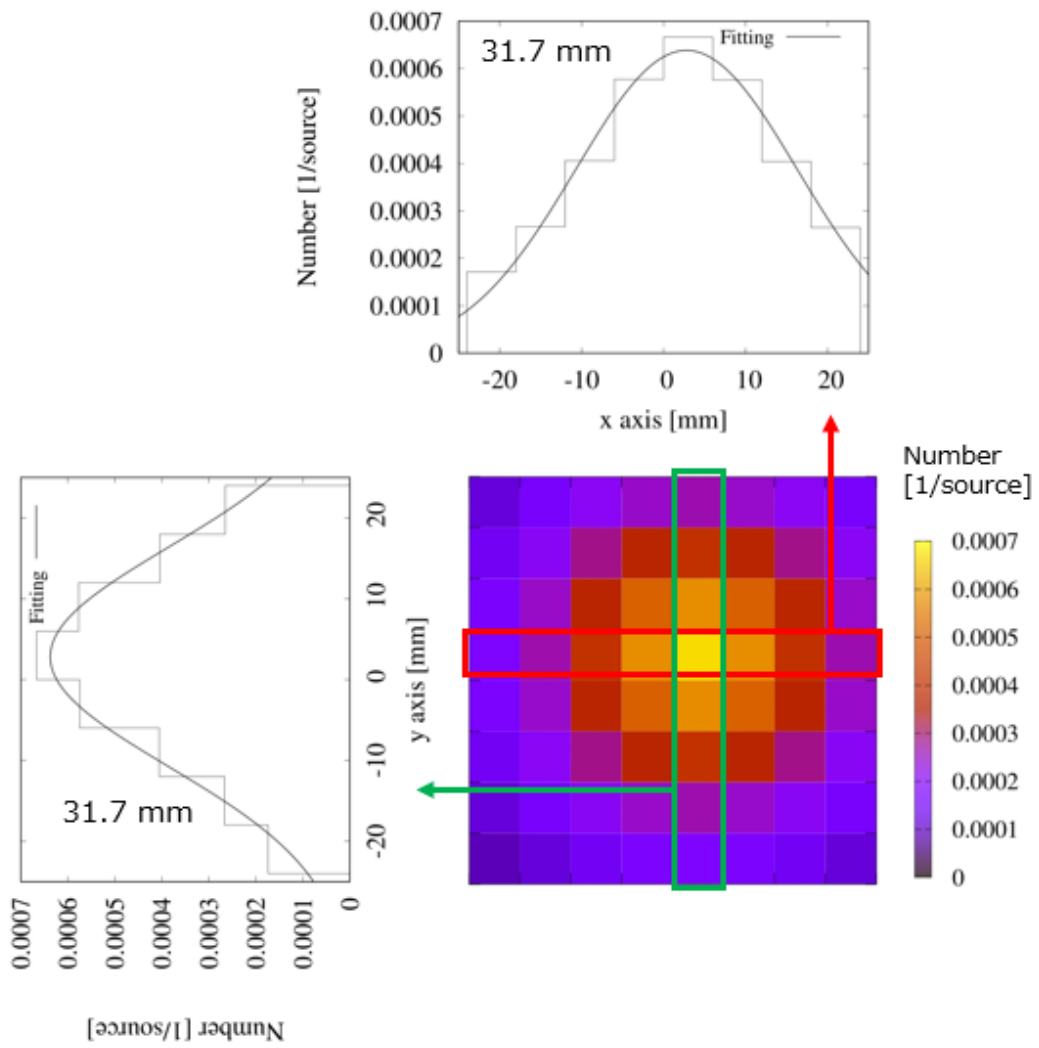


図 5.9 コリメータなしのエネルギー付与分布及び水平、垂直方向についての空間分解能

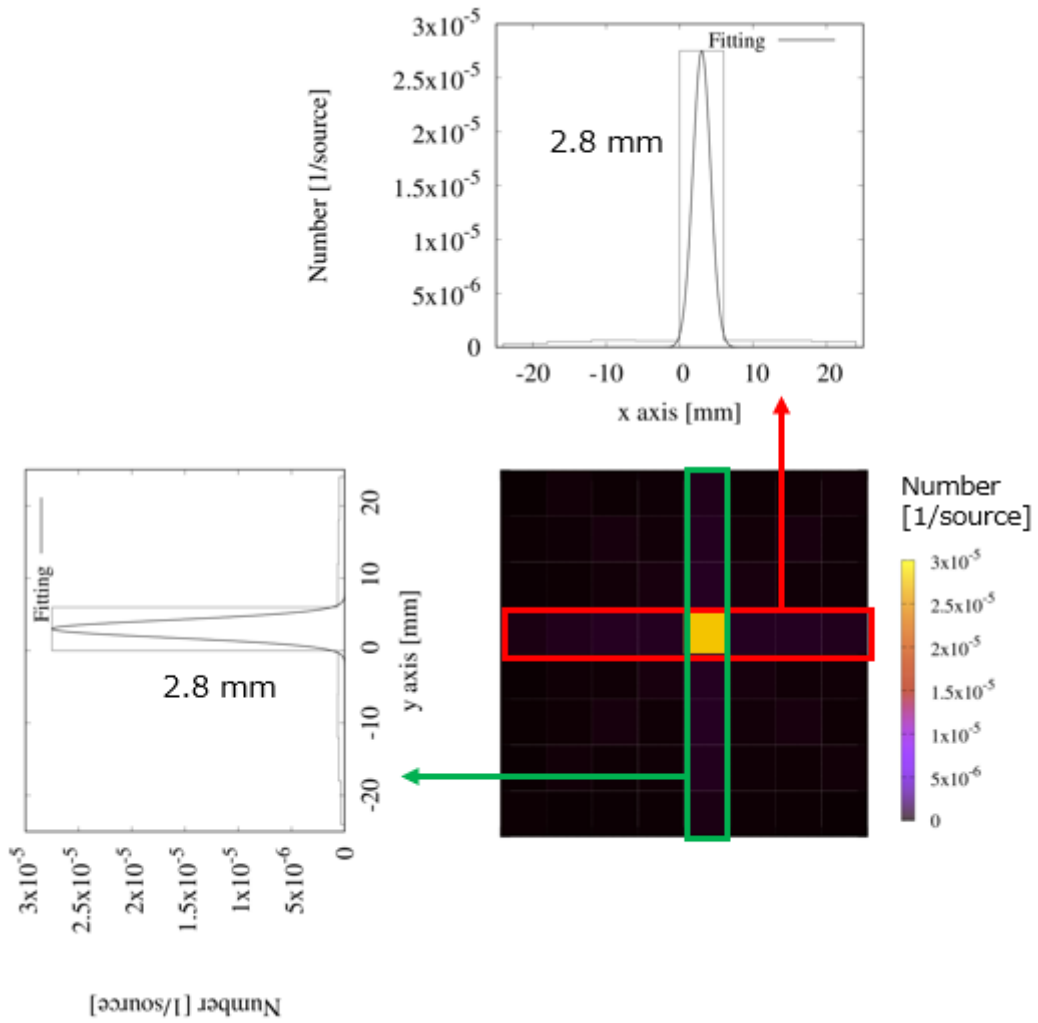


図 5.10 コリメータありのエネルギー付与分布及び水平、垂直方向についての空間分解能

## 5.4 考察

本章では、我々の検出器が薬物動態試験の際に十分な空間分解能を有し、ホウ素濃度分布を二次元的に可視化でき、薬物動態の評価に使用可能かを検証した。薬物動態試験の際に、コリメータを用いず、ホウ素濃度分布を評価すると腫瘍の半径 0.25 cm の球を定義したときに空間分解能が 30 mm 以上となり、腫瘍の大きさよりもかなり大きく広がっており、実際のホウ素濃度分布と検出器によって測定されたホウ素濃度分布が異なる。先行研究により最適化されたコリメータを用い、材質としてタンゲステン、コリメータ内部の空気層として 2 mm×2 mm×2.5 cm とした。コリメータ有無を比較すると、コリメータありの場合の空間分解能が 3 mm 以下であることから、空間分解能の向上がコリメータによってされていることを確認した。本計算では 478 keV ガンマ線が等方的に放出される体積線源を模擬したが、実際は中性子の輸送から行う必要があるため、コリメータありの体系で統計誤差を小さくするにはかなりの時間を要する。GEANT4 などの可視光を輸送できるモンテカルロシミュレーションコードを使用することで、より正確な空間分解能が検証されることが期待される。本章では、薬物動態試験のための実用化を目指して計算を行い、コリメータを用いることで十分な空間分解能を得た。



## 5.5 まとめ

本章では、マウスファントムの CT 画像を PHITS で読み込み、模擬した腫瘍から 478 keV ガンマ線が等方的に放出していると仮定し、検出器の空間分解能を評価した。シンチレータ内のシンチレーション光（可視光）の輸送について PHITS によるシミュレーションは適応できないため、電子によるエネルギー付与を用いて空間分解能を評価した。コリメータなしでは空間分解能が 30 mm 以上とかなり広がっていたが、コリメータありにすることにより 3 mm 以下にまで空間分解能が向上した。マウスを用いたホウ素薬剤の薬物動態評価で必要とされる空間分解能が 3.2 mm であることから、コリメータを用いることでホウ素濃度の二次元分布の取得が可能である。

## 第6章 総括

BNCT の適応拡大に向けて新規ホウ素薬剤が必要となっており、新規ホウ素薬剤の開発においてマウスなどの小動物を用いて各臓器や腫瘍に集積したホウ素濃度により薬物動態の評価を行っている。従来の手法では、マウスを殺処分後に解剖により各臓器や腫瘍を取り出しホウ素濃度を測定している。この手法では同一個体で薬物投与後に複数回において各臓器や腫瘍のホウ素濃度の測定が行えない。時間ごとのホウ素集積度を評価するには、別個体を用いてある一定時間ごとに殺処分し、それぞれホウ素濃度測定を行う必要がある。結果的に、時間ごとのホウ素濃度を評価する際に、多くのマウスの殺処分が必要となり、労力及びコストがかかる。また、組織の一部のみをホウ素濃度の測定に用いるため、各臓器や腫瘍内のホウ素濃度の二次元分布の可視化は行えない。そこで現在求められている技術は、マウス体内のホウ素濃度を量的、時間的、空間的に取得する方法である。これにより効率良くスクリーニングすることが可能になる。

本研究では、リアルタイムでホウ素薬剤の薬物動態を可能とするシステムの要素技術として、熱中性子と  $^{10}\text{B}$  との核反応から生成される即発ガンマ線を検出し、ホウ素濃度分布を測定する即発ガンマ線検出器の開発を行った。第2章では、スラブタイプの  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  シンチレータと MPPC を用いた検出器の特性評価として検出器として求められる条件である 1.7 節の (1) ~ (5) について検証した。第3章では、スラブタイプとアレイタイプのシンチレータを用いた検出器の特性を評価及び改善点を明確にした。1.7 節の (1), (3), (5) の条件について検証を行った。第4章では、第3章で得られた改善点を元に 1 チャネルの総ピクセル数が多い MPPC を導入し、アレイタイプのシンチレータと新 MPPC の検出器の特性を評価した。1.7 節の (1) ~ (6) 全ての条件について検

証を行った。第 5 章では、実際のマウスファントムの大腿部に腫瘍を模擬し、PHITS 内でコリメータありなしでの空間分解能の評価を行った。第 2 章から第 5 章までに得られた結果を以下に要約する。

## 第 2 章 スラブタイプ $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータと MPPC を組み合わせた即発ガンマ線検出器の開発

本章では、スラブタイプのシンチレータと MPPC を用いて特性評価を行った。511 keV ガンマ線に対する全 64 チャンネルの平均エネルギー分解能は 5.0%であり、即発ガンマ線とバックグラウンドとなる 511 keV の消滅ガンマ線のエネルギー弁別が可能であることを明らかにした。また、異なるホウ素濃度を充填したホウ酸水サンプルを用いた測定では、取得されたガンマ線スペクトルから 478 keV ピークと 511 keV ピークをエネルギー弁別し、511 keV ピークによる重なり of 除去有り無しでホウ素濃度と 478 keV ガンマ線の計数率との関係は線形であった。478 keV ピークの $-3\sigma$ から median までを ROI とした場合、検出効率が約 10%であり、目標値に達していることを示した。

## 第 3 章 $8\times 8$ アレイタイプの $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ シンチレータを用いた空間分解能の向上

本章では、第 2 章で用いたスラブタイプのシンチレータより空間分解能が良いとされているアレイタイプのシンチレータを用いて特性評価を行った。アレイタイプを用いるとスラブタイプでは形成されなかったダブルピークやピークの広がり確認され、エネルギー分解能が劣化する問題がある。この問題は、MPPC 1 チャンネルの総ピクセル数が受光されるシンチレーション光の光子数より少なく飽和しているのが原因として考えられる。また、入射されたガンマ線がコンプトン散乱によってシンチレータ内の他のピクセルに入射され同じイベ

ントとしてカウントしていることも原因であった。これらの問題を解決するためにダブルピーク及びピークの広がりを形成するイベントを除去し、ガンマ線スペクトルを取得した。この方法を用いて異なる放射性同位体のガンマ線源について、ADCチャンネルをエネルギーに変換し得られたエネルギー分解能は5.0%であった。空間分解能について、コリメータを用いて1チャンネルのMPPCに入射されるように検出器を配置後、スラブタイプ及びアレイタイプを用いて評価を行い、アレイタイプの方が水平及び垂直方向に対して2 mm以上向上した。

#### 第4章 8×8アレイタイプのLaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータと新MPPCの開発

本章では、第3章で挙げられたダブルピーク及びピークの広がりの原因であったMPPCの1チャンネルの総ピクセル数を増加した新しいMPPCを用いてエネルギー分解能及び空間分解能の再評価を行った。新MPPCを用いることによって第3章でイベントを除去しスペクトルを評価していたが、除去を行う必要がなくなり計数率が増加し検出効率の向上ができた。第3章では、異なるガンマ線エネルギーに対してピーク位置のADCチャンネルが飽和しているのが確認されていたが、本章で用いた検出器では、ガンマ線のエネルギーと各ガンマ線エネルギーピークに対するADCチャンネルとの関係が線形であることが分かった。本章でホウ素濃度と即発ガンマ線の計数率との関係について検証し、第2章での結果と同じく線形であることが分かった。空間分解能についても、第3章で述べた結果より向上し、水平及び垂直方向に対して3 mm以下であることを示した。

#### 第5章 薬物動態試験への適応評価

本章では、PHITSを用いてこれまで開発された検出器が薬物動態試験に適応

できるかを検討した。マウスファントムを CT で撮像し、それを PHITS に用いて、マウスファントムの大腿部に半径 2.5 mm の球を腫瘍として模擬したものを計算に用いた。実測で用いたアレイタイプのシンチレータと最適化されたタングステンコリメータを使用し、コリメータ有無で電子によるエネルギー付与を用いて空間分解能の評価を行った。腫瘍はシンチレータの 1 ピクセルの中心になるように配置した。コリメータなしでは、水平及び垂直方向に対しての空間分解能が 30 mm 以上であったが、コリメータありでは 3 mm 以下であった。コリメータの使用により、空間分解能がかなり向上することが明らかになった。

以上の結果から、本研究で開発した即発ガンマ線検出器は、薬物動態試験においてホウ素濃度を即発ガンマ線から算出でき、ホウ素濃度分布を二次元的にリアルタイムで可視化することが可能であることが分かった。本検出器をベースとした薬物動態評価システムを導入することで BNCT 適応拡大において必要な小動物に対する薬物動態の評価を簡便に行うことができ、新規ホウ素薬剤の開発に大きく貢献することが期待される。また、実臨床現場でも患者体表面の主に腫瘍付近の領域のホウ素濃度分布の評価が求められており、本検出器システムの導入により可能にし、実臨床現場、特にホウ素濃度分布及び線量評価において適用できると期待される。

## 謝辞

京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻博士後期課程において行った「ホウ素中性子捕捉療法のための即発ガンマ線検出器の開発」を進めるにあたり、京都大学複合原子力科学研究所粒子線腫瘍学研究センター粒子線医学物理学研究分野の田中浩基教授には、指導教員として終始熱心なご指導を頂きました。心から感謝致します。

本論文を審査して頂きました京都大学複合原子力科学研究所の堀順一教授、京都大学工学研究科の土田秀次准教授に深く感謝いたします。

また、博士前期課程では「多重電離箱を用いたビームモニター」の研究を京都大学複合原子力研究所の櫻井良憲准教授の指導の下進めることができました。深く感謝いたします。また、研究を進めるにあたり、京都大学複合原子力科学研究所の高田卓志助教による多大なご助言を頂きました。深く感謝いたします。

京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻の先輩である内田良平氏及び大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センター呼尚徳先生には、お二人が在学時に公私ともに大変お世話になりました。深く感謝いたします。

研究を進めるにあたり京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻の先輩及び後輩の皆様には多くのご助言を頂きました。感謝いたします。

最後に、博士前期及び後期課程にわたり長い在籍期間にも関わらず、温かく見守り、経済面からのご支援して頂きました家族の皆様には深く感謝いたします。

## 参考文献

- [1] C. P. Stewart, B. W., Wild, “World Cancer Report 2014 - WHO - OMS -,” *IARC Nonserial Publication*, 2014.
- [2] “Foundation for Promotion of Cancer Research.”
- [3] “適 応 疾 患.” Accessed: Dec. 14, 2023. [Online]. Available: [https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/22976/00000000/241114\\_siryous.pdf](https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/22976/00000000/241114_siryous.pdf)
- [4] W. A. G. Saurwein, A. Wittig, R. Moss, and Y. Nakagawa, *Neutron capture therapy*. Springer, 2012. doi: 10.1007/978-3-642-31334-9.
- [5] K. Shibata *et al.*, “JENDL-4.0: A new library for nuclear science and engineering,” *J Nucl Sci Technol*, vol. 48, no. 1, 2011, doi: 10.1080/18811248.2011.9711675.
- [6] O. Iwamoto, T. Nakagawa, S. Chiba, and N. Otuka, “Covariance evaluation for actinide nuclear data in JENDL-4,” *Journal of the Korean Physical Society*, vol. 59, no. 23, 2011, doi: 10.3938/jkps.59.1224.
- [7] G. Chiba *et al.*, “JENDL-4.0 benchmarking for fission reactor applications,” *J Nucl Sci Technol*, vol. 48, no. 2, 2011, doi: 10.3327/jnst.48.172.
- [8] P. G. Kruger, “Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 26, no. 3, pp. 181–92, 1940, doi: 10.1073/pnas.26.3.181.
- [9] R. Gahbauer, N. Gupta, T. Blue, and J. Goodman, “BNCT: Status and dosimetry requirements,” *Radiat, Prot, Dosimetry*, vol. 70, pp. 547–554, 1997.
- [10] R. F. Barth, “Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects,” *Clinical Cancer Research*, vol. 11, no. 11, pp. 3987–4002, 2005, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0035.
- [11] K. Hanaoka *et al.*, “FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer:

- Prediction of  $^{10}\text{B}$  concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model,” *EJNMMI Res*, vol. 4, no. 1, 2014, doi: 10.1186/s13550-014-0070-2.
- [12] J. Chadwick, “The existence of neutron,” *Proceedings of the Royal Society of London. Proc R Soc London*, pp. 692–708, 1932. doi: 10.1098/rspa.1974.0120.
- [13] H. J. Taylor and M. Goldhaber, “Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion,” *Nature*, pp. 341–348, 1935.
- [14] G. L. Locher, “Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons,” *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.*, vol. 36, 1936.
- [15] D. N. Slatkin, “A history of boron neutron capture therapy of brain tumours,” *Brain*, vol. 114, pp. 1609–1629, 1991.
- [16] W. H. Sweet, “Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors.,” *J Neurooncol*, vol. 33, no. 1–2, pp. 19–26, 1997, doi: 10.1023/A:1005752827194.
- [17] H. Hatanaka, “Boron neutron capture therapy in relation to immunotherapy,” *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 42, pp. 57–72, 1978.
- [18] Y. MISHIMA, M. ICHIHASHI, S. HATTA, C. HONDA, K. YAMAMURA, and T. NAKAGAWA, “New Thermal Neutron Capture Therapy for Malignant Melanoma: Melanogenesis-Seeking  $^{10}\text{B}$  Molecule-Melanoma Cell Interaction From In Vitro to First Clinical Trial,” *Pigment Cell Res*, vol. 2, no. 4, 1989, doi: 10.1111/j.1600-0749.1989.tb00196.x.
- [19] K. Toru and et al., “The upgrade of the Heavy Water Facility of the Kyoto University Reactor for neutron capture therapy,” *Advances in Neutron Capture Therapy*, vol. 1, pp. 321–325, 1997.
- [20] I. Kato *et al.*, “Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies,”



- in *Applied Radiation and Isotopes*, 2004. doi: 10.1016/j.apradiso.2004.05.059.
- [21] M. Suzuki *et al.*, “Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 5, pp. 1584–1589, 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.026.
- [22] M. Suzuki *et al.*, “First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma,” *Jpn J Clin Oncol*, vol. 37, no. 5, pp. 376–381, 2007, doi: 10.1093/jjco/hym039.
- [23] Y. Sakurai and T. Kobayashi, “The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the Heavy Water Neutron Irradiation Facility of Kyoto University Research Reactor,” *Med Phys*, vol. 29, no. 10, p. 2328, 2002, doi: 10.1118/1.1509444.
- [24] R. E. Shefer and R. E. Klinkowstein, “Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy,” *Med Phys*, vol. 19, no. 3, 1992, doi: 10.1118/1.596815.
- [25] N. Gupta, J. Niemkiewicz, T. E. Blue, R. Gahbauer, and T. X. Qu, “Effect of head phantom size on  $^{10}\text{B}$  and  $^1\text{H}[n,\gamma]^2\text{H}$  dose distributions for a broad field accelerator epithermal neutron source for BNCT,” *Med Phys*, vol. 20, no. 2, 1993, doi: 10.1118/1.597131.
- [26] C. K. C. Wang, T. E. Blue, and R. Gahbauer, “Neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture therapy,” *Nucl Technol*, vol. 84, no. 1, 1989, doi: 10.13182/NT89-A34199.
- [27] T. Kobayashi, G. Bengua, Y. Nakagawa, K. Tanaka, and M. Hoshi, “A possibility of BNCT irradiation systems using accelerators,” *Proceedings of the 1st annual*

- meeting of Particle Accelerator Society of Japan and the 29th Linear Accelerator Meeting in Japan*, vol. 36, no. 18, 2004.
- [28] S. Yonai *et al.*, “Feasibility study on epithermal neutron field for cyclotron-based boron neutron capture therapy,” *Med Phys*, vol. 30, no. 8, pp. 2021–2030, Aug. 2003, doi: 10.1118/1.1587431.
- [29] H. Kumada *et al.*, “Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 88, 2014, doi: 10.1016/j.apradiso.2014.02.018.
- [30] A. Uritani, Y. Menjo, K. Watanabe, A. Yamazaki, Y. Kiyanagi, and K. Tsuchida, “Design of Beam Shaping Assembly for an Accelerator-driven BNCT System in Nagoya University,” 2018. doi: 10.7566/jpscp.22.011002.
- [31] K. Sato *et al.*, “Improved Design of the Exit of a Beam Shaping Assembly for an Accelerator-driven BNCT System in Nagoya University,” 2018. doi: 10.7566/jpscp.22.011003.
- [32] M. A. Dymova, S. Y. Taskaev, V. A. Richter, and E. V. Kuligina, “Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives,” *Cancer Communications*, vol. 40, no. 9. 2020. doi: 10.1002/cac2.12089.
- [33] “日本中性子捕捉療法学会”, Accessed: Nov. 03, 2023. [Online]. Available: [http://www.jsnct.jp/about\\_nct/houso.html](http://www.jsnct.jp/about_nct/houso.html)
- [34] H. Nakamura, “Recent Advances in the Development of Boron Agents for Neutron Capture Therapy,” *Journal of the Atomic Energy Society of Japan*, vol. 62, no. 1, 2020, doi: 10.3327/jaesjb.62.1\_18.
- [35] E. Hey-Hawkins and C. V. Teixidor, *Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine*. 2018. doi: 10.1002/9781119275602.

- [36] R. F. Barth, P. Mi, and W. Yang, "Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer," *Cancer Commun*, vol. 38, no. 1, pp. 1–15, 2018, doi: 10.1186/s40880-018-0299-7.
- [37] H. Yanagië, A. Ogata, H. Sugiyama, M. Eriguchi, S. Takamoto, and H. Takahashi, "Application of drug delivery system to boron neutron capture therapy for cancer," *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 5, no. 4, 2008. doi: 10.1517/17425247.5.4.427.
- [38] E. M. Heber *et al.*, "Therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy mediated by boron-rich liposomes for oral cancer in the hamster cheek pouch model," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, no. 45, 2014, doi: 10.1073/pnas.1410865111.
- [39] A. Kim, M. Suzuki, Y. Matsumoto, N. Fukumitsu, and Y. Nagasaki, "Non-isotope enriched phenylboronic acid-decorated dual-functional nano-assembles for an actively targeting BNCT drug," *Biomaterials*, vol. 268, 2021, doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120551.
- [40] H. Nakamura, S. Kikuchi, K. Kawai, S. Ishii, and S. Sato, "Closo-Dodecaborate-conjugated human serum albumins: Preparation and in vivo selective boron delivery to tumor," in *Pure and Applied Chemistry*, 2018. doi: 10.1515/pac-2017-1104.
- [41] Y. Iguchi *et al.*, "Tumor-specific delivery of BSH-3R for boron neutron capture therapy and positron emission tomography imaging in a mouse brain tumor model," *Biomaterials*, vol. 56, 2015, doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.061.
- [42] M. Scholz and E. Hey-Hawkins, "Carbaboranes as pharmacophores: Properties, synthesis, and application strategies," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 11, 2011.

doi: 10.1021/cr200038x.

- [43] S. Kimura *et al.*, “Synthesis and evaluation of cyclic RGD-boron cluster conjugates to develop tumor-selective boron carriers for boron neutron capture therapy,” *Bioorg Med Chem*, vol. 19, no. 5, 2011, doi: 10.1016/j.bmc.2011.01.020.
- [44] A. Wittig *et al.*, “Biodistribution of  $^{10}\text{B}$  for boron neutron capture therapy (BNCT) in a mouse model after injection of sodium mercaptoundecahydro-closododecaborate and l-para-boronophenylalanine,” *Radiat Res*, vol. 172, no. 4, 2009, doi: 10.1667/RR1700.1.
- [45] T. KOBAYASHI and K. KANDA, “MICROANALYSIS SYSTEM OF PPM-ORDER  $^{10}\text{B}$  CONCENTRATIONS IN TISSUE FOR NEUTRON CAPTURE THERAPY BY PROMPT GAMMA-RAY SPECTROMETRY,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, vol. 204, pp. 525–531, 1983.
- [46] J. Laakso, M. Kulvik, I. Ruokonen, and J. Va, “Atomic Emission Method for Total Boron in Blood during Neutron-Capture Therapy,” *Clin Chem*, vol. 1803, pp. 1796–1803, 2001.
- [47] J. Kataoka *et al.*, “Recent progress of MPPC-based scintillation detectors in high precision X-ray and gamma-ray imaging,” *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, vol. 784, pp. 248–254, 2015, doi: 10.1016/j.nima.2014.11.004.
- [48] K. Shimizu, H. Uchida, K. Sakai, M. Hirayanagi, S. Nakamura, and T. Omura, “Development of a multi-pixel photon counter module for positron emission tomography,” *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 60, no. 3, pp. 1512–1517, 2013, doi: 10.1109/TNS.2013.2251657.
- [49] N. Taiki and T. Hiroki, “臭化タリウム検出器を用いたBNCT基礎研究のための小動物用PG-SPECT装置の開発.”

- [50] T. E. Hui *et al.*, “A Mouse Model for Calculating Cross-Organ Beta Doses from Yttrium-90-Labeled Immunoconjugates.”
- [51] W. H. Miller *et al.*, “Evaluation of Beta-Absorbed Fractions in a Mouse Model for 90 Y, 188 Re, 166 Ho, 149 Pm, 64 Cu, and 177 Lu Radionuclides,” 2005.
- [52] I. Murata *et al.*, “Design of SPECT for BNCT to measure local boron dose with GAGG scintillator,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 181. 2022. doi: 10.1016/j.apradiso.2021.110056.
- [53] S. Fatemi *et al.*, “Innovative 3D sensitive CdZnTe solid state detector for dose monitoring in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT),” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 936. 2019. doi: 10.1016/j.nima.2018.09.135.
- [54] E. V. D. Van Loef, P. Dorenbos, C. W. E. Van Eijk, H. U. Gudel, and K. W. Kraemer, “BrilLanCe TM 380 Scintillation Material Size (mm)\* CRT\*\* (ns) PMT Size (mm) PMT\*\*\* Type 25x25,” 2001.
- [55] E. V. D. van Loef, P. Dorenbos, C. W. E. van Eijk, K. Krämer, and H. U. Güdel, “High-energy-resolution scintillator: Ce<sup>3+</sup> activated LaBr<sub>3</sub>,” *Appl Phys Lett*, vol. 1573, no. May 2001, pp. 1–4, 2013, doi: 10.1063/1.1385342.
- [56] “MPPC S13360シリーズ.” Accessed: Dec. 07, 2023. [Online]. Available: [https://www.hamamatsu.com/content/dam/hamamatsu-photonics/sites/documents/99\\_SALES\\_LIBRARY/ssd/s13360\\_series\\_kapd1052j.pdf](https://www.hamamatsu.com/content/dam/hamamatsu-photonics/sites/documents/99_SALES_LIBRARY/ssd/s13360_series_kapd1052j.pdf)
- [57] T. Ebisawa *et al.*, “Nickel Mirror And Supermirror Neutron Guide Tubes At The Kyoto University Research Reactor,” *The international society for optics and photonics*, vol. 983, pp. 54–58, 1989, doi: 10.1117/12.948746.

- [58] T. Kobayashi and Y. Sakurai, “A noninvasive dose estimation system for clinical BNCT based on PG-SPECT — Conceptual study and fundamental experiments using HPGe and CdTe semiconductor detectors,” *Med Phys*, vol. 27(9):2124, 2000.