

令和元年6月26日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09018

研究課題名（和文）がん治療用RI多量製造及びBNCT用熱中性子高強度化のためのハーモニック加速研究

研究課題名（英文）Research on a harmonic acceleration technique for mass production of RI applied to targeted alpha particle therapy, and for increase of a thermal neutron flux used for BNCT

研究代表者

福田 光宏（Fukuda, Mitsuhiro）

大阪大学・核物理研究センター・教授

研究者番号：60370467

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：難治性の進行がんの治療を可能にするため、アルファ線を放出する放射性同位元素を合成した標的剤を投与し、正常細胞を傷つけずにアルファ粒子でがん細胞だけをピンポイントで死滅させるアルファ線核医学治療の実用化を目指した数百マイクロアンペア以上のヘリウムイオン加速を目的とした高強度小型加速器の要素開発研究を実施した。その結果、高強度イオンビームがサイクロトロンに入射した際の空間電荷効果によって生じる進行方向のビームの発散（ビーム位相幅の拡大）とエネルギー幅の増大を中心領域における位相バンチング法によって抑制するための高調波加速電圧波形を生成する高調波共振空洞の実現性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来技術では、サイクロトロン内部でビーム進行方向の集束効果を生み出す方法はなかったが、本技術は初期加速におけるエネルギー利得分布の最適化により空間電荷効果による進行方向のビーム発散を抑制するユニークな手法であり、小型サイクロトロンにおける大強度化を実現する要素技術として価値は極めて高い。本技術により、アルファ線核医学治療用のGBq級のAt-211大量製造の道が拓ける。さらに、本加速器はTc-99m等のSPECT核種製造やBNCT用中性子源としても活用でき、放射線治療・診断技術にイノベーションをもたらす高度な基盤装置として開発の意義は極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：In order to realize targeted alpha-particle therapy for treatment of refractory cancer by a pin-point attack of alpha particles, emitted from radio-isotopes synthesized with a target medicine, on a cancer cell without harming normal tissues, the underlying technology of a high-intensity compact accelerator was developed for providing an intense helium ion beam with a current more than several-hundred micro-ampere. The feasibility of a resonant cavity for producing a controllable harmonic acceleration voltage waveform was demonstrated by applying a phase bunching method to initial acceleration at the first gap in the center region of a cyclotron to suppress longitudinal beam divergence and energy-spread deterioration caused by a space charge effect in the bunch of an intense injected beam.

研究分野：加速器物理学・量子ビーム科学

キーワード：ハーモニック加速 サイクロトロン 位相バンチング 共振空洞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんの罹患者は年々増え続けており、人口 10 万人当たり 1300 人弱 (2010 年) がんに罹患し、がんによる死亡者は年間 36 万例 (2012 年) にも及んでいる。一方で、近年のがん治療技術の進歩は目覚ましく、早期に発見される原発臓器に局限した固形がんの 5 年相対生存率は 75% にも及んでいる。その高度な治療技術の一翼を担うのがガンマ線・X 線や粒子線を体外から照射する放射線治療であるが、初診時に既に進行して体内の多数箇所小さく点状に転移がん、正常組織に複雑に浸潤した腫瘍などへの適用には限界がある。それに対して、アルファ線放出核種で標識した薬剤をがん細胞に取り込み、細胞内で崩壊により放出されたアルファ粒子ががん細胞だけにエネルギーを付与してピンポイントで死滅させるアルファ線核医学治療は、周りの正常細胞を傷つけずに効率良く治療できる革新的ながん治療法である。特に、アスタチン (At-211) は、細胞中で全停止する程度の飛程 (50 ~ 70  $\mu\text{m}$ ) とがん細胞を死滅させるのに十分なエネルギーを付与するアルファ粒子 (~ 100keV/ $\mu\text{m}$  の高 LET 重粒子) を放出するだけでなく、がん組織に取り込まれた物質の代謝時間と半減期 (7.2 時間) が上手くバランスしていることから、アルファ線核医学治療の最適核種の一つとして期待されている。図 1 に高強度小型高温超伝導サイクロトロンを用いた At-211 大量製造から治療までの流れを示す。アルファ線核医学治療がまだ実用に至っていない要因の一つとして At-211 の生成量不足が挙げられる。At-211 は核反応  $^{209}\text{Bi}(\alpha, n)^{211}\text{At}$  を用いて生成するが、核医学治療には患者一人当たり 37MBq 以上の RI が必要であり、1 日当たり 10 名の患者の治療を仮定し、RI 製造後の化学分離・合成処理や運送中の崩壊なども考慮すると、1 日当たり 370MBq 以上、近隣の医療機関へのデリバリーも可能にするためには 3GBq 以上の多量の At-211 を製造する能力が求められる。その要求を満たすためには数百  $\mu\text{A}$  以上の高強度 He ビームが必要とされるが、従来のサイクロトロンでは数十  $\mu\text{A}$  程度が限度であり、しかも He イオンは陽子と比べて磁気剛性値 ( $B = \text{偏向磁場} \times \text{曲率半径}$ ) が大きいことから、大型のサイクロトロン (8m  $\times$  8m  $\times$  4m) でしか加速できず、実用化の障害になっていた。

そこで、本研究では、実用レベルの At-211 製造能力を持った 10kW 級 (30MeV  $\times$  数百  $\mu\text{A}$ ) のハイパワー He ビームの加速が可能な RI 製造用高強度小型サイクロトロンの要素開発を目指す。具体的には、サイクロトロンへビームが入射した際に初期加速過程において問題となる進行方向の空間電荷力を抑制或いは制御する (加速電圧波形の勾配を大きくして加減速の度合いを大きくし、進行方向に集束させる力を生み出す) ための新しい位相バンチング法の開発を目指す。

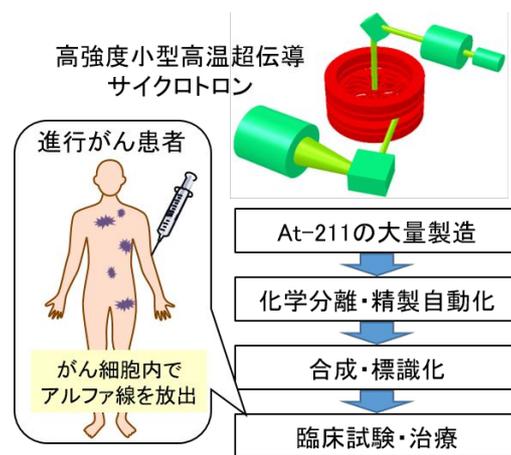


図 1 アルファ線核医学治療の流れ図

### 2. 研究の目的

近年、ガンマナイフや粒子線治療など体外から照射するがん治療技術の発展は目覚ましく、原発臓器に局限した固形がんなどの 5 年相対生存率は 75% にも達しているものの、初診時に既に全身の複数箇所に散らばっている転移がん、正常組織に複雑に浸潤したがんなどへの適応は極めて困難であり、これらの進行がんの 5 年相対生存率は 10% 前後に留まっている。そこで、アルファ線放出核種 (RI) を合成した標的の内用薬を投与し、がん細胞に直接取り込ませて、細胞サイズと同程度の短い飛程と、粒子線と同様の高 LET (100keV/ $\mu\text{m}$  前後) を有する 7MeV 前後のアルファ粒子 (ヘリウム原子核) で周りの正常細胞を傷つけずにがん細胞だけをピンポイントで死滅させるアルファ線核医学治療の実用化を目指した高強度小型加速器の要素開発研究を実施する。本技術は、通常数十分 ~ 1 時間程度かかる中性子捕捉療法 (BNCT) の治療時間を 10 分以下に大幅に短縮する熱外中性子照射場 (1010 n/sec 以上) も実現する新たな加速技術である。具体的には、10mA 級の高強度 H<sup>-</sup> イオンや He<sup>1+/2+</sup> イオンがサイクロトロンに入射した際に初期加速過程で問題となる、進行方向の空間電荷力 (粒子間に働く強いクーロン斥力) によるビーム発散を抑制するため、加速電圧波形の勾配を大きくして加速粒子をサイクロトロンの中で加減速する新しい位相バンチング技術の研究を目的とする。これにより、10GBq 以上の多量のアルファ線放出核種 (RI) の病院内製造や BNCT の照射時間短縮による治療の高効率化に貢献する。

### 3. 研究の方法

難治性がん治療の切り札として期待されているアルファ線放出核種 At-211 を用いたアルファ線内用療法の実用化を図るため、 $^{209}\text{Bi}(\alpha, n)^{211}\text{At}$  核反応により数 GBq 以上の At-211 を生成するのに必要な数 kW 級 (40MeV  $\times$  数百  $\mu\text{A}$ ) のハイパワー He ビームを加速する高強度小型高温超伝導サイクロトロンの要素技術開発を行う。図 2 に高強度小型高温超伝導サイクロトロン

の概念図を示す。シンクロトロンやライナックでは、原理的に位相圧縮効果が得られるが、等時性が成り立っているサイクロトロンにおいては、通常、位相バンチング効果を生み出すことはできず、外部からビームを入射させる前にバンチャーにより加減速する（時間的に早く着た粒子は減速もしくは小さな電圧で、遅く到着した粒子は加速もしくは大きな電圧で加速する）ことによって、時間的に（すなわち進行方向に）集束させている。しかしながら、ビーム電流が  $100\ \mu\text{A}$  を超えて増えていくと、ビーム内の荷電粒子同士がクーロン力で反発し合ってビーム全体が発散しようとする空間電荷力が大きくなり、粒子のスピードが比較的遅い初期加速段階においてはバンチャーによる圧縮効果を打ち消すようにビームが拡がり、ビームの損失と質の低下を招いてしまう。本研究においては、サイクロトロン入射後の初期加速段階でも強い位相バンチング効果が得られるように、基本波加速電圧にその整数倍の周波数の高調波（ハーモニック）電圧を重ね合わせて勾配の大きな加速電圧波形（もしくはエネルギー利得分布）を形成するためのハーモニック加速電圧発生装置を開発する。入射ビームが最初に通過する中心領域の先端電極部分だけを基本波加速電極から分離させて高調波電圧を独立に重畳できるようにハーモニック加速電極及び共振空洞を設計し、その先端電極に発生させるハーモニック加速電圧を基本波加速電極に励振する基本波加速電圧と同期させながら高調波成分の振幅と位相を調整できるシステムを検討する。加速電圧波形の制御性を確保しながら、進行方向の空間電荷効果によるビーム発散を補償するのに十分な位相バンチング効果を生み出すための先端加速電極の形状・サイズ、共振空洞の連結位置などの最適化を図る。

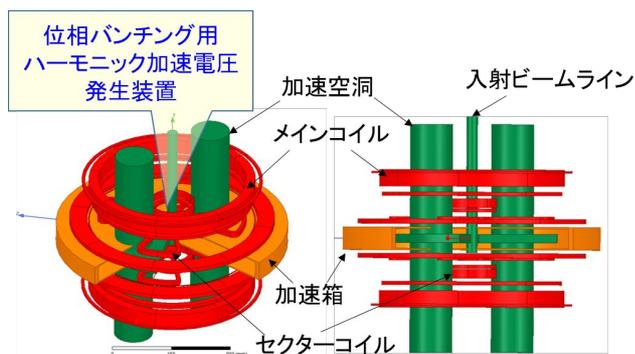


図2 高強度小型高温超伝導サイクロトロンの概念図

#### 4. 研究成果

##### (1) ハーモニック加速における位相バンチング効果の評価

開き角が  $90^\circ$  のディー電極を2台向かい合わせた条件において幾何学的なモデルを構築し、入射時のエネルギー、入射位置・角度、入射時のタイミング（ビーム位相）などの初期条件を仮定したビーム軌道解析を行い、位相バンチング（ビームの位相幅（時間幅）が縮小する現象）が生じて最小になるような中心領域の電極配置を検討した。加速ハーモニクス  $H=2$  の場合には比較的容易に位相バンチングが実現できるものの、入射エネルギーが大きくなるとバンチングの効果が弱まること、 $H=3$  の場合には周回する間に位相の圧縮と拡大が繰り返され、限定された電極の位置とサイズの条件でのみ最終的に位相バンチングが達成できることなどを明らかにした。図3に  $H=2$  と  $H=3$  の場合の初期位相と加速ギャップでの位相の相関を示す。 $H=2$  の場合には初期位相が  $-20^\circ$  度前後において加速ギャップでの位相が極小値を取り、初期のビーム位相幅  $\sim 30^\circ$  が  $\sim 10^\circ$  程度に圧縮されているのがわかる。これに対して、 $H=3$  の場合には片側のディー電極（Ch.1）では同様の位相バンチング効果が見えているものの、もう一方のディー電極では位相幅の圧縮効果が解消（デバンチング）され、ビームの周回によってこれが順次繰り返されて全体的には次第にバンチングされる方向に収束していくものの、ビーム取り出し直前ではビームバンチング効果が弱まることになる。 $90^\circ$  ディー電極の場合には、 $H=2$  のときに加速電圧波形の最大振幅で加速できることから、エネルギー利得を最大化してビーム軌道の間隔（ターンセパレーション）を大きくし、最終加速エネルギーに到達するまでの周回数（ターン数）を減らせるという利点もあり、空間電荷効果によるビームへの影響を最小限に留めるという観点でも  $H=2$  において位相バンチング効果が最大化できることの意義は大きい。

さらに、次数の高い加速ハーモニクスの条件における位相バンチング効果の評価を行うため、開き角が  $30^\circ$  のディー電極を用いた場合について  $H=6$  での加速条件に対してビーム軌道解析を行った。その結果、 $50^\circ$  を越える幅広い初期ビーム位相範囲の入射粒子が、加速ギャップにおいて  $20^\circ$  以下にバンチングできることを初めて明らかにした。これは、 $90^\circ$  開き角のディー電極による  $H=2$  の加速条件と同様に、加速電圧波形の最大振幅のタイミングで加速する条件において位相バンチングを最大化できることを示したもので、空間電荷効果に抗するバンチング効果を生み出すという点において、実用上の価値は極めて高いものである。

##### (2) ハーモニック加速電圧波形の最適化

高強度イオンビームがサイクロトロンに入射した際の空間電荷効果によって生じる進行方向のビームの発散（ビーム位相幅の拡大）とエネルギー幅の増大を中心領域における位相バンチング法によって抑制するために必要とされる初期加速電圧波形の最適な勾配について解析を行い、第1と第2加速ギャップでのエネルギー利得の差が大きくなるように基本波に重畳する第3及び第5高調波の電圧比を最適化することにより、空間電荷効果の影響を最小化できること

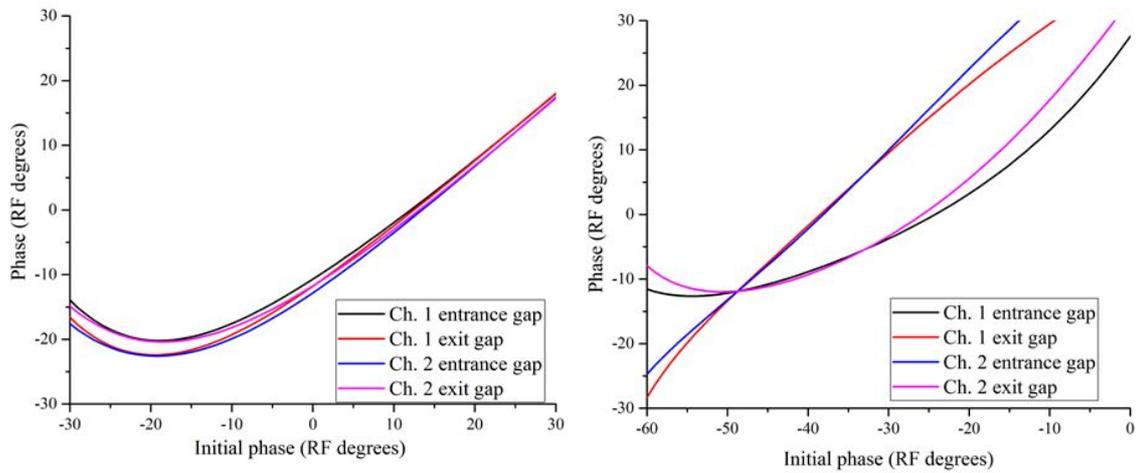


図 3 H=2 (左図: 260 MeV  $^{20}\text{Ne}^{7+}$ ) と H=3 (右図: 120 MeV  $^{20}\text{Ne}^{6+}$ ) の場合の初期位相と加速ギャップでの位相の相関

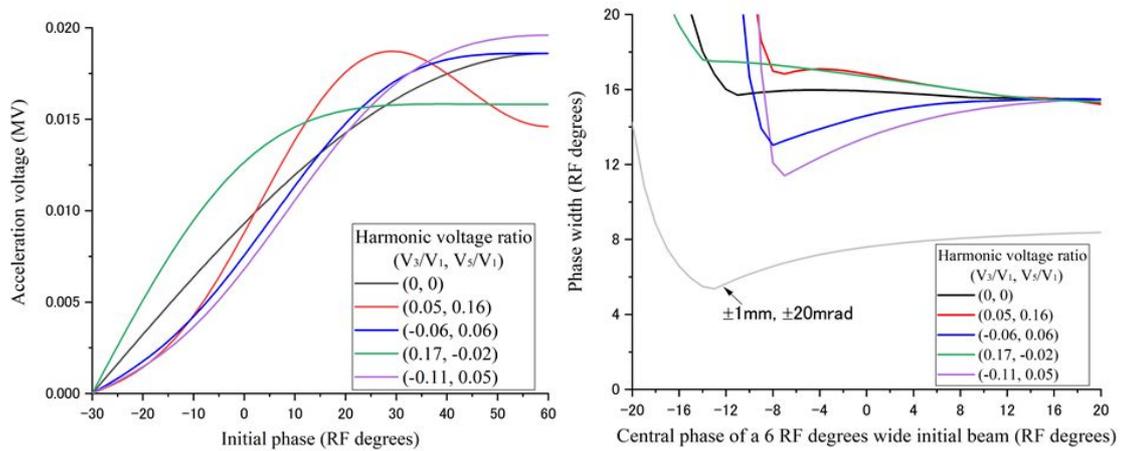


図 4 基本波加速電圧に対する第 3 高調波と第 5 高調波の電圧比を変えた場合のハーモニック電圧波形 (左図) と、初期ビーム位相と加速ギャップでのビーム位相の間の相関 (右図)

を幾何学的軌道解析モデルによって明らかにした。具体的には、基本波加速電圧波形に第 3 高調波電圧と第 5 高調波電圧を重畳させたハーモニック加速電圧波形を形成した場合、基本波に対する電圧比の最適な組合せの一例は、 $(V_3/V_1, V_5/V_1) = (-0.11, 0.05)$  であり、第 1 加速ギャップでの電圧と第 2 加速ギャップのトップの電圧差を大きくする高調波電圧の組合せが重要であることを初めて明らかにした。図 4 に基本波加速電圧に対する第 3 高調波と第 5 高調波の電圧比を変えた場合のハーモニック電圧波形と、初期ビーム位相と加速ギャップでのビーム位相の相関を示す。

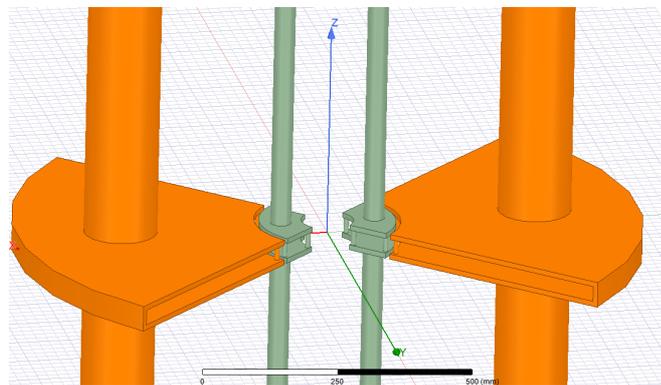


図 5 開き角 90 度のデー電極の中心領域に側に設置したハーモニック加速電極と鉛直方向から結合させた共振空洞の内筒

### (3) ハーモニック加速空洞

3 次元高周波電場解析コード HFSS を用いて第 3 高調波や第 5 高調波などのハーモニック加速電圧を発生させる電極のサイズ及び形状について最適化を行った。  $\lambda/4$  ( $\lambda$  は定在波の波長) で励振する基本波共振空洞に対して、  $\times 3/4$  及び  $\times 5/4$  モードの定在波を励振する高調波共

振空洞を結合させることによって初期加速用電極にハーモニック電圧を発生しうることを示した。図5にハーモニック加速電極の一例を示す。その際、基本波用加速電極との位置関係を変化させ、共振空洞のQ値と高調波電場が最大になる条件についても検討し、より大きな加速電圧勾配を形成するためには基本波電圧振幅に対して50~70%の大きな電圧比を持つハーモニック電圧を発生させる必要があることを明らかにした。これを基に試験用共振器モデルの仕様を見直し、試験用モデル共振器製作の準備を整えた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計8件)

Mitsuhiro Fukuda, "Novel Cyclotron System for Medical Applications", Asian Forum for Accelerator and Detectors (AFAD2019) (招待講演)(国際学会), 2019年2月14~16日, Inter University Accelerator Centre, New Delhi, India

宮脇信正、福田光宏、"サイクロトロンハーモニック加速システムの位相バンチングの評価", 第15回日本加速器学会年会, 2018年8月7~10日、ハイブ長岡(長岡市)

福田光宏、"OPERAプログラムにおける量子アプリケーション技術の創出を目指した小型加速器・照射技術の開発", 第15回日本加速器学会年会, 2018年8月7~10日、ハイブ長岡(長岡市)

中尾政夫、福田光宏ほか、"RCNP AVFサイクロトロンの高強度化を目指した中心領域及び出射系の改良の検討", 第15回日本加速器学会年会, 2018年8月7~10日、ハイブ長岡(長岡市)

武田佳次郎、福田光宏ほか、"LLFP核種の核変換のための大強度小型サイクロトロンの概念検討", 第15回日本加速器学会年会, 2018年8月7~10日、ハイブ長岡(長岡市)

福田光宏ほか、"サイクロトロンの高強度化のためのハーモニック加速システムの概念検討", 第14回日本加速器学会年会, 2017年8月1~3日、北海道大学(札幌市)

宮脇信正ほか、"TIARA AVFサイクロトロンの取出ビームに対する中心領域の位相バンチングの効果", 第14回日本加速器学会年会, 2017年8月1~3日、北海道大学(札幌市)

宮脇信正ほか、"TIARA AVFサイクロトロンの位相バンチングの比較", 第13回日本加速器学会年会, 2016年8月8~10日、幕張メッセ国際会議場(千葉市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:サイクロトロン及びサイクロトロンの加速方法

発明者:福田光宏、依田哲彦、神田浩樹、中尾政夫、安田裕介

権利者:大阪大学

種類:特許

番号:特許願2018-246493号

出願年:2018年

国内外の別:国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:宮脇信正

ローマ字氏名:(MIYAWAKI, nobumasa)

所属研究機関名:国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

部局名:高崎量子応用研究所

職名:主任研究員

研究者番号(8桁):90370478

研究分担者氏名:倉島俊

ローマ字氏名 : ( KURASHIMA, satoshi )

所属研究機関名 : 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

部局名 : 高崎量子応用研究所

職名 : 上席研究員

研究者番号 ( 8 桁 ) : 50370391

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。