

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02810

研究課題名(和文) BNCT薬物動態評価のための小型/超小型中性子源によるB-10定量分析法の開発

研究課題名(英文) Development of Quantitative Analysis Method of B-10 for BNCT Pharmacokinetic Evaluation by Use of Compact and Extremely Compact Neutron Sources

研究代表者

増田 開 (Masuda, Kai)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・六ヶ所核融合研究所 核融合炉材料研究開発部・首席研究員(定常)

研究者番号：80303907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の治験・臨床研究における治療計画や、さらに高いQoLの治療を目指したBNCT用薬剤開発研究における薬物動態評価に求められるB-10定量分析を、専ら用いられてきた研究用原子炉よりも遙かに低強度の中性子源で可能とすることを旨とし、2つの提案手法について実験的研究を行った。その結果、近年開発が進んでいるBNCT治療用小型加速器中性子源の利用を想定した「簡易PGA法」、及び、更に低強度でオンデマンドでの利用も可能なポータブルDD中性子源の利用を想定した「中性子誘起線検出法」がいずれも、現実的な計測時間でのB-10定量分析を提供できる可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCT関連研究は、治験・臨床、加速器中性子源開発、薬剤開発の全てにおいて我が国が強みを有する研究分野である。本研究は、これら医学、加速器中性子源工学、創薬化学に亘る広い分野の研究の加速に資することを旨とした。

本研究で示した簡易PGA法の可能性が、近年開発が進んでいる病院に設置可能なBNCT治療用小型加速器中性子源を活用した、治療の現場での精度・信頼度の高い治療計画の実現に繋がることを期待したい。

BNCT薬剤には、腫瘍選択性や集積性を各段に向上させる余地が存在する。本研究で原理実証した『中性子誘起放出線検出法』を、このような創薬研究を加速するような薬物動態解析技術の開発に繋げたい。

研究成果の概要(英文)：Establishment of a cancer treatment method with extremely low burden that can be applied to elderly patients is an urgent issue in realizing a society of health and longevity. In Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), which is expected as such a treatment, the development of B-10 compounds with high tumor selectivity and accumulation is one of major issues. In order to contribute to accelerating such drug design research, two novel analytical methods to quantify a trace amount of B-10 has been proposed and studied in this research. The proof of principle/concept of both of the two methods have been successfully accomplished, showing their potential capability in the B-10 quantitative analyses by use of a compact and much less intense neutron source by 4-7 orders of magnitudes compared with the nuclear reactor neutron source currently being used exclusively.

研究分野：荷電粒子ビーム物理、核融合中性子源、中性子源応用、放射線計測

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 薬物動態評価 元素定量分析 小型中性子源 中性子捕獲反応 アルファ線検出器 張力準安定流体検出器 中性子即発ガンマ線分析

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) BNCT 治療・薬剤開発研究の動向：ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、中性子と ^{10}B との核反応を利用して腫瘍細胞のみを選択的に破壊することで、正常細胞が混在している悪性度の高い脳腫瘍をはじめとする癌に特に効果的な治療法として期待され、現在は臨床研究の段階にある。中性子源としては原子炉のほか、最近では、京大原子炉実験所における世界初の加速器中性子源による治験を初め、複数の BNCT 治療用小型加速器中性子源開発が進行している。一方で創薬分野においても、治療効果を高めるために腫瘍選択性や集積性の高い ^{10}B 化合物 (BNCT 薬剤) の開発研究が精力的に進められている。

(2) ^{10}B 定量分析への要求と問題点：これらの治験・臨床における治療計画や、薬剤開発研究において必要な薬物動態解析においては、検体から採取した組織・血液等 (典型的には 1 cc 程度) 中に僅か 10 ppm 程度含まれる ^{10}B の定量が求められる。このような ^{10}B 定量分析は、これまで専ら原子炉中性子源を用いた中性子即発ガンマ線分析 (PGA) 法により行われてきた。近年開発の進んでいる BNCT 治療用小型加速器中性子源においても、BNCT 治療自体は可能とされる一方で、治療計画における ^{10}B 定量には大強度の原子炉中性子源が必要とされている。分子構造が既知の場合は遙かに簡易な高周波誘導結合プラズマ (ICP) 分析も可能だが、生体内で分解された後では正確な ^{10}B 定量は困難である。

(3) 応募者の従来研究成果と着想に至った経緯：増田 (研究代表者) は二十年近く慣性静電閉じ込め (IEC) 方式の放電型プラズマ核融合の研究と、その中性子源としての応用の研究に取り組んできた。超小型 IEC 中性子源の応用研究としては、放射線計測を専門とする高橋 (連携研究者) と共に、主にセキュリティ分野、具体的には埋設された地雷や隠匿された核物質の検知技術の研究に取り組んできた。本研究計画で提案した 2 つの ^{10}B 定量法の一方は、対象元素や制約条件は全く異なるものの、増田 (研究代表者) と高橋 (連携研究者) が過去に成果を挙げた爆薬検知技術と、研究手法や計測技術・機器に共通点が多い。また、もう一方の ^{10}B 定量法に不可欠な、特異な性質を持つ張力準安定流体検出器 (TMFD) [1] を、開発者グループとの連携体制のもとで核物質検知技術開発の目的で利用してきた経験も、本研究計画の着想に不可欠であった。

一方で、数年来、増田 (研究代表者) は創薬化学、ナノ医療、生物有機化学を専門とする宇都・中村・中田 (連携研究者) と共に、BNCT 薬剤開発に関する共同研究を実施してきた。この共同研究においては、腫瘍細胞を用いた抗腫瘍活性の評価に、増田 (研究代表者) の開発した超小型 IEC 中性子源を用いて成果を挙げた。一方で薬物動態解析のための ^{10}B 定量分析には、より高い中性子束を利用できる研究用原子炉が必須であった。原子炉中性子源に替えて小型加速器中性子源や、持ち運びも可能な超小型 IEC 中性子源での ^{10}B 定量が可能となれば BNCT 薬剤開発研究を加速できると考え、高橋 (連携研究者) も加えた体制で本研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、BNCT 薬剤開発や BNCT 治療計画に必要な薬物動態評価のための ^{10}B 定量分析に必須となっていた原子炉中性子源 (典型的には 10^{17} n/sec) に代えて、近年開発の進んでいる BNCT 治療用小型加速器中性子源 (典型的には 10^{14} n/sec) や、増田 (研究代表者) の開発した超小型 IEC 中性子源 (DD で 10^8 n/sec、DT を利用すれば 10^{10} n/sec) など、遙かに低い強度の小型 / 超小型中性子源を用いた、以下の 2 つの ^{10}B 定量分析法の開発を目差した。

(1) 小型加速器中性子源を用いた『簡易 PGA 法』：近年開発が進んでいる病院に設置可能な BNCT 治療用小型加速器中性子源を活用し、 ^{10}B 定量分析による精度・信頼度の高い治療計画を、治療の現場で行うことを可能とすることを旨とする。

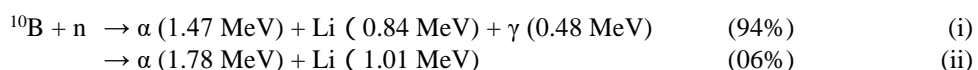
このため、本研究期間においては、本提案手法において BNCT 用小型加速器中性子源を用いた場合の定量分析性能予測を示し、提案概念を検証することを目的とした。

(2) 超小型 IEC 中性子源を用いた『中性子誘起放出 α 線検出法』：上記(1)よりも分析時間は長くなると予想されるものの遙かに小型・廉価で、放射線防護の観点でも導入しやすく、広く創薬研究現場に設置可能な簡易な ^{10}B 定量分析システムを BNCT 薬剤開発研究の現場に提供し、創薬研究を加速することを旨とする。

このため、本研究期間においては、全く新しい原理に基づく本提案手法の原理実証を目的とした。

3. 研究の方法

次式で表される ^{10}B による中性子捕獲反応



において、患者の癌細胞に集積した BNCT 薬剤中の ^{10}B と、患部に照射された中性子との反応で放出される同反応式右辺の α 粒子/Li 粒子は、BNCT 治療における癌細胞破壊に用いられる。

本研究で提案した 2 つの ^{10}B 定量分析法では、検体から採取した組織・血液等の試料 (典型的には 1 cc 程度) を小型/超小型中性子源を用いて中性子照射し、同反応式右辺の光子 (γ 線) または α 粒子を計数することで、検体試料中に 10 ppm 程度含まれる ^{10}B を定量しようとする。

ただし、本研究期間内においては、実際の検体試料ではなく、 ^{10}B を含む模擬試料を用いて実験を行った。

(1) 簡易 PGA 法

研究用原子炉等による検体試料の PGA 分析 (図 1(a)) では、大強度 (典型的には $\sim 10^{17}$ n/sec) の中性子源から中性子導管を通してビーム状の熱中性子束 ($\sim 10^6$ n/sec/cm 2) を抽出して検体試料 (だけ) を熱中性子で照射し、熱中性子ビームから逸れた位置に設置された γ 線検出器を用いて、試料から放出された γ 線を計数する。このように線源から離れた試料に熱中性子ビームを照射するのは、検出器自身や周りの構造材、遮蔽材などへの中性子照射によるバックグランド γ 線の発生を回避するためであり、線源強度が十分高いために取り得る方法である。

これに対し、研究用原子炉等と比べて遙かに低い線源強度の小型中性子源を用いる場合、このような『線源から離して設置した試料のみに熱中性子ビームを照射』と同じ従来の考え方に基づく限り、必要な計数率を得ることは困難である。そこで本提案手法では、『検出器等への照射は許容して、中性子源・試料・検出器を近づけて信号計数率を確保し、一方でバックグランドは各種遮蔽材の配置で抑制する』方法を取る。

試料中の ^{10}B から放出される捕獲ガンマ線の計数率は比較的容易に概算可能だが、本研究では特に問題となるバックグランド計数率を評価するために、モンテカルロ計算や実験的試行錯誤の後に最終的には、図 1(b) のような配置で実験を行った。中性子源としてはポータブル IEC 中性子源 (DD 10^7 n/sec) を、ガンマ線検出器としては LaBr $_3$ を用い、中性子源中心と試料との距離は 35cm とした。試料としては天然存在比 (19.6%) で ^{10}B を含む BN セラミックをシンチレータ前面に配置した。 ^{10}B 含有量が異なる 3 種の試料を用いて、 ^{10}B の中性子捕獲反応で発生する γ 線ピーク位置 (477 keV、式(i)) を同定すると共に、 ^{10}B 含有量と γ 線計数率との関係を調べた。

問題となるバックグランドを抑制するための遮蔽材配置 (図 1(b)) の基本的な考え方は：

- ・ 熱中性子を遮蔽し、かつそれ自身は γ 線を放出しない LiF を検出器の周りに配置することで、バックグランドの原因となる検出器への熱中性子 (γ 線放出断面積が大きい) の入射を回避する。
- ・ 中性子減速材を含む周辺機器・材料から発生する γ 線 (中性子照射に起因) は鉛で遮蔽する。

これらの対策の後に想定される支配的なバックグランド信号発生源は、LiF を透過した高速中性子 (γ 線放出断面積は小さい) が、検出器中の散乱で γ 線放出断面積が大きくなるエネルギー領域まで減速された後に、検出器中で γ 線を放出する過程である。このことを確かめるため、鉛遮蔽の外側に配置したポリエチレンブロックの有無で実験を行って比較した。

最後に、これらの実験や計算で得られた結果を用いて、BNCT 用小型加速器中性子源 (典型的には 10^{14} n/sec) やポータブル DT 中性子源 (最大 10^{11} n/sec 程度) を用いた場合に、1 cc の検体試料中の 50 ppm、すなわち 50 μg の ^{10}B の定量に必要な照射時間を概算した。

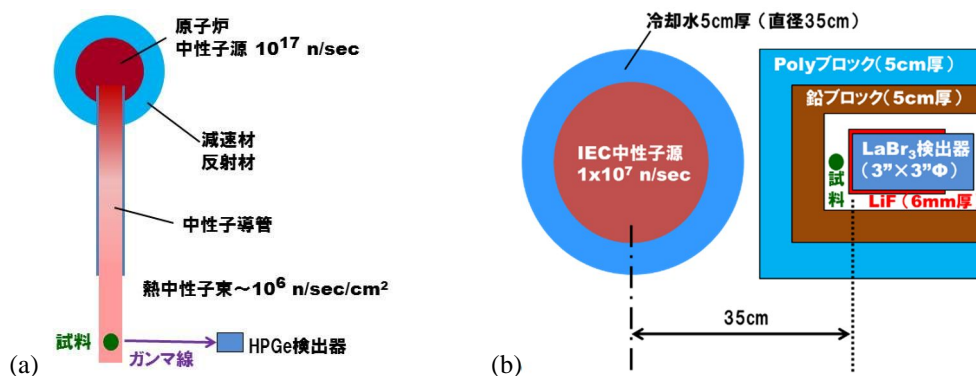


図 1 (a)従来の原子炉中性子源利用 PGA 法と(b)「簡易 PGA 法」に基づく実験体系

(2) 中性子誘起放出 α 線検出法

新奇的な高速粒子検出器である張力準安定流体検出器 (Tensioned Metastable Fluid Detector: TMFD) [1] を、全く新しい方法で用いる (図 2)。すなわち、 ^{10}B 含有試料を検出媒体 (液体) に混入し、そこに中性子を照射して式 (i) または (ii) の反応を生起させ、検出媒体中で発生する α 粒子を計数する。

TMFD は張力の印加により準安定状態に保たれた液体の、1 個の粒子からの運動エネルギー付与による突沸現象を利用している。準安定状態 (液体) から安定状態 (気体) への遷移に必要なエネルギーが局所的に与えられた場合にのみ突沸による気泡が発生するので、既存の検出器には無い以下のような特殊な性質がある：

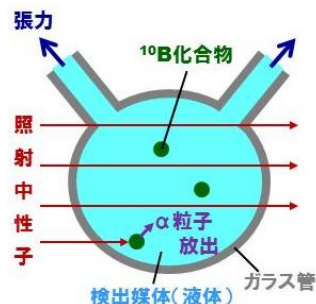


図 2 中性子誘起放出 α 線検出法

- ・ γ 線に全く感度が無い。すなわち、 γ 線がバックグラウンドにならない。
- ・ 閾エネルギー（印加張力で調整可能）以下の中性粒子に感度が無い。このため、図 2 において閾エネルギー以下の中性粒子のみを照射すれば、照射中性子もバックグラウンドを発生しない。

すなわち、あらゆる分析に共通して不可欠な試料自体からのバックグラウンド（本手法では、試料中の ^{10}B 以外の元素による高速中性子または α 粒子の発生）を除き、原理的にバックグラウンドが無いことになる。従って、トリチウム (T) を用いないポータブル DD 中性子源で達成可能な低強度の中性粒子源でも、必要な ^{10}B 定量精度が得られる可能性が期待される。本研究期間においては、この提案法の原理実証を目的として、以下のような実験を行った。

実験は、京都大学複合原子力科学研究所の研究用原子炉 KUR の熱中性子ビームポートを用い、図 3 に模式的に示した実験配置で行った。 ^{10}B を含む試料を投入した TMFD は、He-3 計数管と共にインキュベータ内に設置して温度管理した。当初は熱中性子ビーム軸上（図中の黒丸、熱中性子束は $\sim 10^7$ n/sec/cm²）の位置に TMFD を配置したが、予想以上に検出感度が高かったために、不感時間の影響で計数率を評価できなかった。このため、最終的には図 3 に示したようにビーム軸上に設置した中性子遮蔽体の陰になる位置に TMFD を配置することで、散乱中性子を用いることとした。この位置での熱中性子束は正確には同定できていないが、TMFD と共に配置した He-3 管の計数率から 10^3 n/sec/cm² 程度以下と概算された。これは 10^9 n/sec 程度のポータブル DD 中性子源と減速材の組合せで十分に達成可能な熱中性子束に相当する。

模擬検体試料は、ホウ酸トリメチル ($\text{C}_3\text{H}_9\text{BO}_3$) をエタノールに溶解した後、TMFD 検出媒体と同じデカフルオロペンタンと混合して ^{10}B 濃度を 0, 40, 80, 160 ppm に調整した。このようにして作成した液体試料 1 cc を TMFD の検出媒体に混入して中性子照射した。TMFD の検出媒体への印加張力としては、 ^{10}B 試料を混入しない場合に熱中性子に不感であることが分かっている 4.5 ~ 6.5 bar の範囲の 6 点で計数を行った。

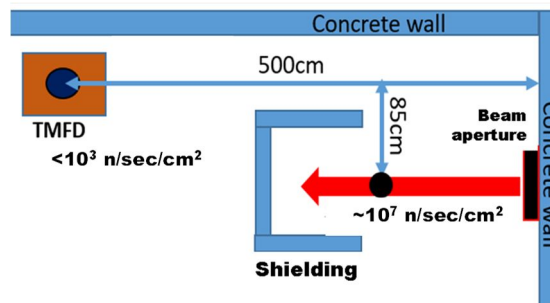


図 3 中性子誘起放出 α 線検出法の実験配置

4. 研究成果

(1) 簡易 PGA 法

まず、測定した γ 線スペクトルの例を図 4 に示す。大きさの異なる 3 つの BN セラミックを試料として用いた。それぞれ含有 ^{10}B 量は約 1.5、3.0、6.0 g である。期待通りの 477 keV（エネルギー較正には ^{137}Cs の 662 keV 線を利用した）の位置に、 ^{10}B 量の多いほど高い計数率でピークが見られていることから、試料中の ^{10}B での中性子捕獲反応に起因するピークであることが確かめられた。

このピーク位置におけるバックグラウンド（図 4 中の BG）を差し引いた ^{10}B に起因する正味の γ 線計数率の、含有 ^{10}B 量への依存性を示したのが図 5 である。計数率が ^{10}B 量に対して非線形となっているのは、用いた 3 つの BN セラミック試料の大きさが異なるために、照射中性子線の自己遮蔽効果や、 γ 線検出器に対する試料の立体角が異なるためであると考えられる。

次に、図 1(b)に示したポリエチレン減速材の有無で同様の実験を行って比較した。その結果、ポリエチレン減速材のある場合には無い場合と比べて、 ^{10}B 起因 γ 線計数率が 1.5 倍に、バックグラウンド計数率が 0.83 倍となり、その結果、信号対バックグラウンド比は 1.8 倍となった。

バックグラウンドが減少したのは、本提案手法での支配的なバックグラウンド源となることが予想された LiF タイルで吸収されずに検出器に入射する高速中性子束が、ポリエチレン減速材の追加によって期待通り減少したためであると考えられる。

一方で、ポリエチレン減速材を厚くしすぎると試料位置での熱中性子束も減少して信号計数率も低下すると予想されるが、今回の 5 cm のポリエチレンの有無の比較では信号計数率はむしろ増加していることから、信号対バックグラウンド比を最

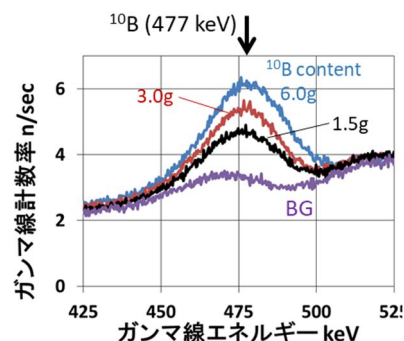


図 4 測定 γ 線スペクトル

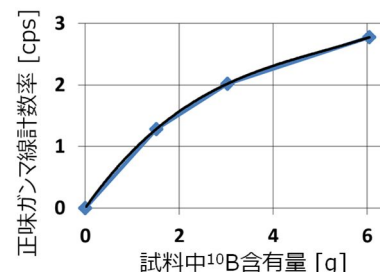


図 5 バックグラウンドを差し引いた正味の ^{10}B 起因 γ 線計数率の試料中含有 ^{10}B 量への依存性

大化する最適なポリエチレン減速材の厚さは、5 cm よりも厚いところにあると考えられる。

最後に、図 5 に示した 3 通りの BN セラミック試料を用いた実験結果に原点を加えて内挿すると、例えば 50 μg (1 cc の検体試料中の 50 ppm の定量を想定) の ^{10}B を、99.7% (3σ) の信頼度で検出するためには、中性子源強度が今回の実験における 10^7 n/sec より 4 桁高い 10^{11} n/sec (ポータブル DT 中性子源相当) であれば 30 時間程度の、更に 3 桁高い 10^{14} n/sec (BNCT 用小型加速器中性子源相当) であれば 2 分程度の照射・計測時間が必要であると計算された。

想定している中性子束と比べて 4 桁ないし 7 桁低い中性子束での実験結果からの外挿ではあるものの、実用的な計測時間での定量分析の可能性を示すことができ、概念検証段階としては有望な結果を得ることができたと考えている。

(2) 中性子誘起放出 α 線検出法

計数率は試料の ^{10}B 濃度に対して直線性を示した。そこで、各印加張力において、計数率と ^{10}B 濃度との関係を直線で最小自乗近似し、その「傾き」と「切片」を求めて、それらの印加張力依存性を調べた(図 6)。図中のエラーバーは、最小自乗近似の残差(フィッティングエラー)を表している。

図 6(a)に示した「傾き」の方は、 ^{10}B 検出感度比の印加張力依存性を表しており、例えば今回の実験範囲で最も高い感度比 ~ 0.12 cpm/ppm を示した 6.5 bar においては、10 ppm の ^{10}B 濃度の差が 1.2 cpm の計数率の差として計測されることを表している。印加張力が高いほど高い ^{10}B 検出感度比が得られている。これは、印加張力が高いほど、検出媒体の準安定状態(液体)から安定状態(気体)への遷移エネルギー、すなわち突沸を引き起こすのに必要な線からの付与エネルギーが小さくなることに起因しており、傾向としては予想された通りの結果である。

一方、図 6(b)に示した「切片」の方は、 ^{10}B 含有試料を混入しない場合のバックグランド計数率の印加張力依存性を表している。図に見られる通り、 ^{10}B 検出感度比(図 6(a))と比べて依存性は低いものの、バックグランド計数率も印加張力の上昇に伴い増加している。今回の印加張力範囲では ^{10}B を含まない TMFD 自体は熱中性子に不感であることが知られているため、この結果は予想外であった。この印加張力依存性が、 ^{235}U と同じエネルギースペクトルの自発核分裂中性子を放出する ^{252}Cf 標準線源に対する依存性に良く一致していることから、バックグランド計数は、熱中性子ビームに僅かに含まれる KUR からの核分裂起因の高速中性子成分によると考えられる。

図 6 の結果から、例えば印加張力 6.5 bar においては、バックグランド計数率が ~ 2.1 cpm に対し、例えば ^{10}B 濃度 50 ppm の試料を投入した場合には ~ 6.0 cpm の計数率が得られることが分かり、この試料を 99.7% (3σ) の信頼度で検知するために必要な計測時間は 2.5 分と計算される。今回の実験条件よりも 1 桁低い中性子束照射でも、25 分程度と実用的な計測時間での検知が可能である。

僅かな高速中性子成分がバックグランド源となることも判明したため、遮蔽材配置に大きく依存すると考えられるが、ポータブル DD 中性子源程度の線源強度でも実用的な ^{10}B 定量分析システムを構成できる可能性は十分に示すことができたと考えている。

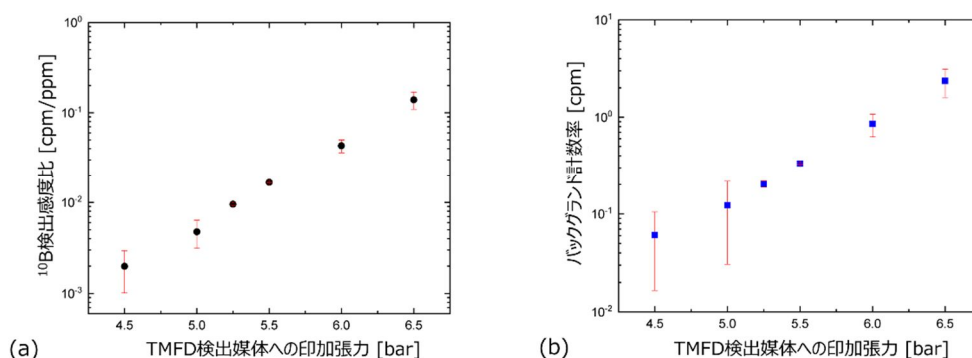


図 6 本提案「中性子誘起放出 α 線検出法」の原理実証実験結果から評価された、(a) ^{10}B 検出感度比および(b) バックグランド計数率の TMFD 検出媒体への印加張力依存性

< 引用文献 >

- [1] R.P. Taleyarkhan, et al., *Nuclear Engineering and Design*, **238** (2008) 1820.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Satoru Sera, Kai Masuda, Mahmoud Bakr, Yoshiyuki Takahashi
2. 発表標題 Development of Quantitative Analysis of B-10 for Boron Neutron Capture Reaction based on IEC and TMFD Systems
3. 学会等名 20th US-Japan Workshop on Fusion Neutron Sources for Nuclear Assay and Alternate Applications (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mahmoud Bakr, Kai Masuda, Satoru Sera, Yoshiyuki Takahashi, Satoshi Konishi
2. 発表標題 An Alternative method of B-10 Quantitative Analysis for BNCT based on a Compact Neutron Source and a-Particles Detector
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mahmoud Bakr, Kai Masuda, Yoshiyuki Takahashi, Satoru Sera
2. 発表標題 Development of a Quantitative Analysis of B-10 for Boron Neutron Capture Reaction based on IEC and TMFD Systems
3. 学会等名 日本原子力学会2019年秋の大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mahmoud Bakr, Kai Masuda, Keisuke Mukai, Satoshi Konishi
2. 発表標題 Characterization and Prospective Applications of a D-D Plasma Fusion from an Ultra-Compact Neutron Generator based on Inertial Electrostatic
3. 学会等名 The 28th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mahmoud Bakr, Kai Masuda, Keisuke Mukai, Satoshi Konishi
2. 発表標題 Multidisciplinary applications by use of ultra-compact neutron source based on inertial electrostatic confinement fusion devise at Kyoto University
3. 学会等名 12th International Conference on Nuclear Sciences and Application (国際学会)
4. 発表年 2020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
研究 分担者	小西 哲之 (Konishi Satoshi) (40354568)	京都大学・エネルギー理工学研究所・教授 (14301)	
研究 協力者	バクル マフムド (Bakr Mahmoud)	京都大学・エネルギー理工学研究所・研究員 (14301)	
連携 研究者	高橋 佳之 (Takahashi Yoshiyuki) (40579273)	京都大学・複合原子力科学研究所・助教 (14301)	
連携 研究者	宇都 義浩 (Uto Yoshihiro) (20304553)	徳島大学・社会産業理工学研究部・教授 (16101)	
連携 研究者	中村 教泰 (Nakamura Michihiro) (10314858)	山口大学・医学系研究科・教授 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	中田 栄司 (Nakata Eiji) (70467827)	京都大学・エネルギー理工学研究所・准教授 (14301)	