

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03522

研究課題名(和文)炭素線がん治療二次被ばく計算の高度化に向けた核反応モデルの総合的研究

研究課題名(英文) Study of nuclear reaction model for precise estimation of secondary exposure in carbon-ion therapy

研究代表者

魚住 裕介 (Uozumi, Yusuke)

九州大学・工学研究院・准教授

研究者番号：00232801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,500,000円

研究成果の概要(和文)：炭素線がん治療では、炭素イオンが体内で原子核反応を起こすため、二次粒子による晩発影響が懸念されている。正常組織が受ける二次被ばく量を計算するには原子核反応二重微分断面積測定と、反応理論モデルの確立が必要である。

本研究では軽イオン検出器、重イオン検出器および散乱槽・周辺機器を開発・整備を行い、放射線医学総合研究所HIMACにおける実験を可能とした。エネルギー100MeV/uと180MeV/uの炭素イオンビームを用いた実験を行い、二重微分断面積データを得た。

理論研究では、取得した実験データを用いて核反応モデルの構築と検証を行い、理論計算による実験データ再現性を高めることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、炭素イオンによる多様な荷電粒子生成に関する原子核反応二重微分断面積データを測定する環境が整備されて、生体構成元素に対する二重微分断面積データを測定することが出来た。学術的には、新しいデータが得られ、その分析から未解決の問題が発見できたと期待される。理論的分析により炭素イオン反応に関する知見が深まり、高精度計算のための原子核反応モデルの検討が大きく進展した。社会的には、大きな期待が持たれる小児がんの重粒子線がん治療において晩発効果の評価に要する低線量被ばく量を推定するための知見など基盤形成に向けてデータが整えられており、大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：In heavy ion radiotherapy, carbon ions are used to attack cancers in the patient's body. During carbon ions travel in the body, they can undergo nuclear reactions with elements of body. It is known that the most reaction products appear along the primary beam direction. Since there are concerns about long-term late effects due to low dose exposure, highly accurate prediction of dose is required, and it is necessary to measure double-differential cross-section (DDX) data and develop a theoretical model.

We developed the experimental equipment and measured DDXs. Experiments were carried out at the Heavy Ion Medical Accelerator In Chiba (HIMAC). The energy of emitted particles was measured with two types of crystal spectrometers. The notable point is that high-energy particles are observed at large angles. This fact suggests that the high-energy heavy-ions can have a long range over the beam diameter.

研究分野：原子力

キーワード：炭素線がん治療 原子核反応 二重微分断面積 原子核反応モデル

## 1. 研究開始当初の背景

炭素イオン等を用いる粒子線がん治療は新たな施設の開設が国内外において進んでおり、治療患者数の急速な増加が見込まれている。また近年の厚生労働省先進医療会議では小児固形がんへの健康保険適用などが決定された。その一方では二次がん、骨壊死、成長ホルモン欠乏などの晩期合併症を懸念する声が強まっている。これを受けて、照射中に正常細胞が受ける低線量被ばくを定量的に把握し評価するための計算コード開発が極めて重要となっている。

炭素イオンが患者の体内において原子核反応が起こすとき、反応で生じた  $\alpha$  粒子等は飛程が 10cm を超える可能性もあるため、一次ビーム軌道から離れた正常組織も二次被ばくに曝される。その線量は一次ビームによる線量よりもはるかに低いが、ブラッグピーク形成に伴う高密度エネルギー沈着を誘起するため生物学的影響は大きい。このため、体内での核反応で生じる生成物のエネルギー分布、空間分布を正確に計算する手法が必要となる。

がん組織の線量分布は、粒子輸送コードを用いて推定することができ、代表的コードである PHITS や Geant4 は治療計画作成に用いられている。これらのコードで採用する核反応模型の QMD: Quantum Molecular Dynamics は、 $\alpha$  線などクラスター生成の実験データを最大 2 桁以上過小評価する。QMD の他に重イオン核反応を包括的に記述する核反応模型は存在しないため、がん周辺の正常組織の被ばく見積もりには、炭素イオン入射反応を高精度に記述する核反応模型の開発が不可欠となっている。

炭素イオンによる核反応からは多様な荷電粒子が生成され、それらのエネルギー分布や角分布を網羅するデータが必要であるが、低線量被ばく予測や計算モデル研究に利用できる実験データは希少である。これまでの実験データは主として即発的影響に着目して取得されており、測定角度はゼロ度近傍に限られてきた。また、標的は水などの生体等価物質が多く使用されてきた。一次ビームの方向に対して 20 度以上の大きな角度で、炭素等の元素を標的とした二重微分断面積の測定は極めて重要である。

## 2. 研究の目的

炭素線がん治療では、晩発影響を評価する方法の開発が急務となっている。正常組織が受ける被ばくを評価するには、核反応で生じる  $\alpha$  粒子等複合粒子に関する情報を得る必要があるが、現在は実験データが乏しく、理論模型の予測精度が著しく低い状況にあるため、実験データの測定と、新しい模型の開発が必須である。本研究では、炭素イオン原子核反応模型の確立を目的として、まず実験データの測定を行う。さらに、実験データの系統性から物理的法則性を見出して、これに基づいた反応模型の構築を目指す。申請者等が世界で初めて成功した  $\alpha$  粒子原子核反応模型を発展させたいと考える。反応模型は粒子輸送コードに搭載して、被ばく線量計算の実用化に供することを将来的な目標とする。

本研究では、医療応用を目的として炭素イオン核反応模型を確立する。 $\alpha$  入射反応で成功している核内カスケード (INC) 模型を炭素イオン入射に拡張し、(C, C' $x$ ) 反応や(C, px)、(C,  $\alpha$ x)などの全ての放出粒子の二重微分断面積スペクトルを計算可能にする。模型はフリーパラメータを含んでおり、これを決定し、かつ反応模型を検証する目的で、実験によって各反応の二重微分断面積を測定する。反応模型の一般性を保障するため、幅広い範囲でデータを取得する。即ち測定

角は 20 度から 130 度まで、標的核は人体構成元素の代表として炭素、コリメータの代表としてアルミニウムと鉄の合計 3 種類、炭素イオンエネルギーは 230 MeV/u、180 MeV/u、100 MeV/u として系統的に取得する。開発した計算コードは PHITS に搭載し、実験データは核データとして公開する。

### 3. 研究の方法

#### 検出器の製作

荷電粒子測定のための検出器は、陽子から炭素イオンまでの範囲の測定可能な 13 種類程度の同位体を測定するために使う。これら全ての反応生成物を効率良く測定するため 2 種類の検出器を使用する。一つ目は水素、ヘリウム同位体測定用である。陽子、重陽子および三重陽子は飛程が比較的長く収量も大きいので、高密度・高速応答の GSO(Ce)シンチレータと PWO (=PbWO<sub>4</sub>) シンチレータとを縦に並べて主検出器として、 $\Delta E$  検出器としてヘリウム同位体の弁別を良くする目的でエネルギー分解能が良い Si 半導体検出器を用いる。これを図 1 のように主検出器と連結して Si-Si-GSO-PWO 積層型  $\Delta E$ -E カウンターテレスコープを構成している。図 2 は製作したカウンターテレスコープを HIMAC の P2 コースに真空チェンバーと共に設置した様子を示している。一方、重イオン測定器は Li イオンから炭素イオンまでは粒子弁別を良くするため、2 枚の Si 半導体検出器 (SSD) と高分解能 CsI(Tl)シンチレータから  $\Delta E$ -E カウンターテレスコープを構成する。図 3 はその写真であり、図 4 は真空チェンバーに取り付けた様子を示している。GSO(Ce) シンチレータについては、陽子から炭素までのイオンに対する発光応答の非線形性などはすでに論文発表まで済ませている。一方、PWO シンチレータの応答についても平成 27 年度の HIMAC マシントイムで測定して決定した。

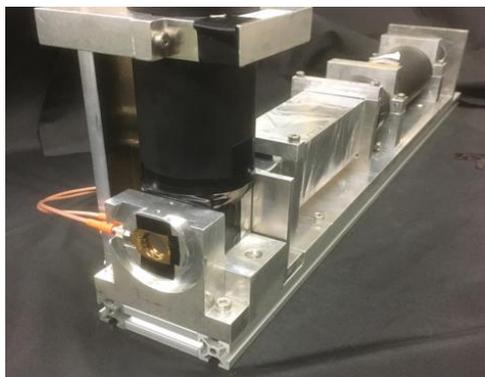


図 1 Si-Si-GSO-PWO 積層型検出器



図 2 検出器と真空チェンバー

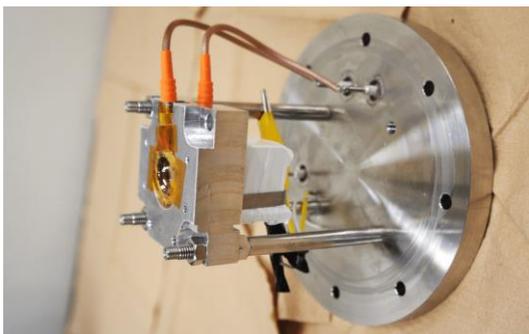


図 3 重イオン測定器

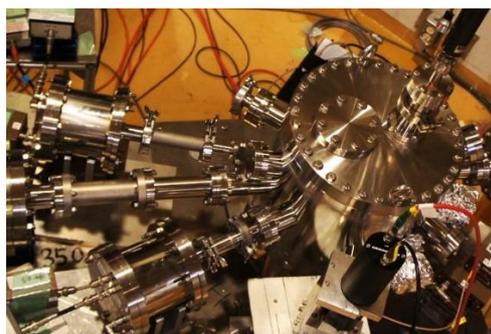


図 4 真空チェンバーと重イオン測定器

## 実験

実験は放射線医学総合研究所 HIMAC で実施した。平成 27 年度から実験準備を開始して共同利用研究課題として採択され、平成 28 年には既存の真空チェンバーを設置して総合的なテストとして断面積測定を行って準備を進めた。

平成 29 年度には HIMAC において炭素ビームを用いたデータ収集の実験を行った。28 年度までのテスト実験の結果を検討して、技術的な問題点を明らかにし、それを基に機器や手順の改良を行った上でデータ収集の準備をすすめた。また、実験前には新しい検出器、真空チェンバーの製作を済ませ、そのテストも実施した。

平成 30 年度から本格的なデータ収集を開始した。エネルギー 100MeV/u および 180MeV/u の炭素イオンを使用した。ターゲットは炭素、アルミニウム、コバルトとした。測定角度は 20 度から 120 度までとした。

### 核内カスケード (INC) 模型コードの開発

原子核の基底状態波動関数は、最小エネルギー状態と励起状態との重ね合せの状態として記述できる。応募者らは重ね合せ状態を INC 模型に取り入れる方法を独自に考案して(p, dx)反応や(d, dx)反応等の記述に成功している。今回、標的原子核だけでなく入射炭素イオンも同様に表現することで、炭素イオン誘起反応を記述する。励起状態の選び方と、重ね合せの重み係数などのパラメータは本研究で取得する実験データを再現するように調整して決定する計画とした。計画では先ず現在の  $\alpha$  入射反应用コードを炭素イオン入射用に拡張した後、既に公表されているがん治療用(C, nx)反応の実験データを参照してパラメータ調整と模型の検証をすとした。陽子入射反応や  $\alpha$  入射反応に比べて、炭素入射の場合は反応チャンネルが多く複雑で計算時間が長くなるため、プログラム開発環境の整備を行った。

## 4. 研究成果

本研究の成果として、まず挙げられるのは HIMAC での実験環境を整備して、実験データを取得した点である。検出器として、軽イオン用と重イオン用の 2 種類について、基礎特性研究に基づいた設計してテストを行い、実際に実験で使用できる実機を製作した。また、ビームモニターを開発して二重微分断面積の決定を可能とした。ターゲットや重イオン検出器を固定して荷電粒子測定を可能とする真空チェンバーを設計・製作した。次にこれらを、放射線医学総合研究所 HIMAC の PH2 コースに設置する環境を整備した。

実験は、炭素イオンビームを用いた。エネルギーは 100 MeV/u と 180 MeV/u とした。また、ターゲットとしては、主要な人体構成元素である炭素、および質量数が近傍のアルミニウムとコバルトとした。いずれも天然存在比ほぼ 100%の元素であり、二重微分断面積測定に有効となっている。実験で得た二重微分断面積は、先行研究のデータと比較して正当性を検討しているが、先行研究データには角度分布やエネルギー分布において不自然な傾向が見られなど、十分な検討はできていない。しかし、実験精度の範囲では良好な結果が得られていると考えられる。

図 5 と図 6 に暫定的な二重微分断面積の測定例を示している。図 5 は炭素イオン入射エネルギー 180 MeV/u での  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, \text{d x})$  反応の二重微分断面積 (DDX) の暫定値で、測定角度は 20 度と 40 度である。●が  $^{27}\text{Al}$  ターゲットで、△は  $^{12}\text{C}$  ターゲットである。図 6 は、放出粒子が  $^7\text{Be}$  となっていて測定角度が 20 度のみである以外は、図 5 と同様である。いずれの場合も放出粒子

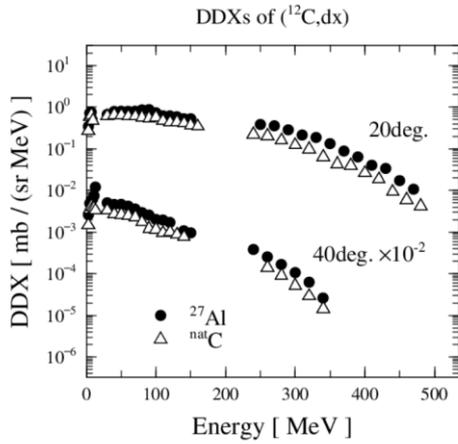


図5 180 MeV/u での  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, d x)$  反応の二重微分断面積 (DDX) 暫定値

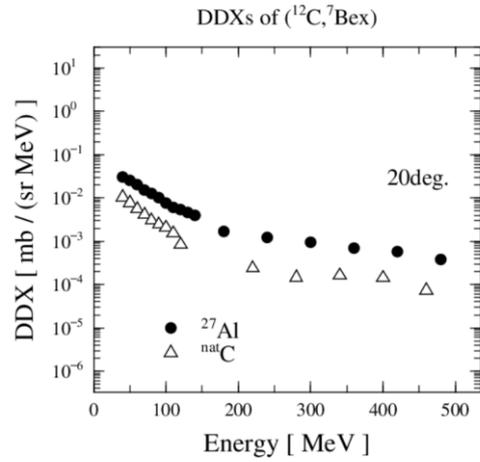


図6 180 MeV/u での  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^7\text{Be} x)$  反応の二重微分断面積 (DDX) 暫定値

は、エネルギー500 MeV 程度までの範囲で観察されていて、非常に高いエネルギーを持った荷電粒子が比較的大きな角度に放出されていることが分かる。また、標的核が大きい  $^{27}\text{Al}$  の方が小さい  $^{\text{nat}}\text{C}$  よりも二重微分断面積は小さくなっており、大まかな傾向は予想と一致する結果が得られている。

実験データの標的依存性や入射エネルギー依存性などを観察すると、QMD や INC は本質的な物理が欠落している可能性が考えられる。研究開始前の想定では、従来の標準的説明が入射イオンのフラグメントが主たる役割を果たすとされたため、比較的単純な反応機構を期待したが、新奇的效果を含むような複雑な機構である可能性が高い。今後も実験を継続して、精度を上げつつデータを系統的に収集・蓄積し、二重微分断面積の法則性を見出す必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 魚住裕介, 山口雄司, 藤井基晴, 吉田和人, 今村亮太, 福田雄基, 渡邊岳, 松藤成弘, 古場裕介, 岩元洋介	4. 巻 20
2. 論文標題 重イオン治療に伴うフラグメント生成反応断面積の測定	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌	6. 最初と最後の頁 9, 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Monira Jannatul Kobra, Gaku Watanabe, Yuji Yamaguchi, Yusuke Uozumi, Masahiro Nakano	4. 巻 55
2. 論文標題 An intranuclear cascade model for inelastic scattering and breakup reactions involving deuterons and alpha particles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Science and Technology	6. 最初と最後の頁 209, 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00223131.2017.1389313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhito Yoshida, Yuji Yamaguchi, Ryota Imamura, Tatsuki Kakebayashi, Mizuki Yamada, Yuki Fukuda, Tomoe Katayama, Toshiya Sanami, Yosuke Iwamoto, Naruhiro Matsufuji, Yusuke Koba, Zviadi Tsamalaidze, Petr Evtoukhovitch, Yusuke Uozumi	4. 巻 JAEA-Conf 2020-001
2. 論文標題 Charged Particle Emission Reactions by 100-MeV/u $^{12}\text{C}$ Ions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 2019 Symposium on Nuclear Data	6. 最初と最後の頁 137, 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11484/jaea-conf-2020-001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田 和人、藤井 基晴、山口 雄司、佐波 俊哉、松藤 成弘、古場 裕介、岩元 洋介、魚住 裕介
2. 発表標題 100MeV/u $^{12}\text{C}$ ビーム入射荷電粒子生成反応の研究
3. 学会等名 原子力学会2019年秋の大会, 2019.09
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhito YOSHIDA, Yuji YAMAGUCHI, Ryota IMAMURA, Tatsuki KAKEBAYASHI, Mizuki YAMADA, Yuki FUKUDA, Tomoe KATAYAMA, Toshiya SANAMI, Yosuke IWAMOTO, Naruhiro MATSUFUJI, Yusuke KOBAYASHI, Zviadi TSAMALALIDZE, Petr EVTOUKHOVITCH, Yusuke UOZUMI
2. 発表標題 Charged particle emission reactions induced by 100-MeV/u 12C ions
3. 学会等名 2019 Symposium on Nuclear Data (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田和人, 山口雄司, 藤井基晴, 佐波俊哉, 松藤成弘, 古場裕介, 魚住裕介
2. 発表標題 数百 MeV/u 粒子入射における分解反応の研究(2)
3. 学会等名 原子力学会2018年秋の大会 (岡山大学)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 雄司, 荒木 優佑, 藤井 基晴, 渡邊 岳, 佐波 俊哉, 松藤 成弘, 古場 裕介, 岩元 洋介, 魚住 裕介
2. 発表標題 数百MeV/u 粒子入射における分解反応の研究
3. 学会等名 日本原子力学会 2018年春の年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 掛林達樹, 魚住 裕介
2. 発表標題 重粒子線がん治療に関する炭素イオン反応二重微分断面積の測定
3. 学会等名 バイオメディカル・ファジィ・システム学会第33回年次大会
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
連携研究者	執行 信寛 (Shigyo Nobuhiro)  (40304836)	九州大学・工学研究院・助教  (17102)	
連携研究者	松藤 成弘 (Matsufuji Naruhiro)  (00280743)	量子科学技術開発機構・量子生命・医学部門研究企画部・グループリーダー  (82502)	
連携研究者	岩元 洋介 (Iwamoto Yosuke)  (10391327)	日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門原子力科学研究所原子力基礎工学研究センター・研究主幹  (82110)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------