

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15800

研究課題名(和文)ホウ素中性子捕捉療法における中性子ビームの患者個別最適化に関する研究

研究課題名(英文)Development of patient-specific three-dimensional printed filter for improvement of dose distribution in boron neutron capture therapy

研究代表者

加茂前 健(Kamomae, Takeshi)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60706282

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):本研究の目的は、ホウ素中性子補足療法(BNCT)において、病巣の形態や重要臓器との位置関係を考慮し、患者個別に中性子ビームを最適変調することで、正常組織の被ばく線量を低減可能にする、中性子ビーム制御フィルタを開発することである。我々が共同開発したMaterial jetting法によるナノコンポジットハイドロゲル立体造形(3Dプリント)技術を用い、大部分が水で構成され力学的に柔軟かつ靱性の高いビーム制御フィルタの造形に成功した。実測及びモンテカルロシミュレーションにより、本フィルタは中性子ビームの強度及びエネルギーを変調する機能を有することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においては、主として2つの挑戦的課題に取り組んだと言える。まずBNCTにおいて患者個別に中性子ビームを最適変調するという新しい治療戦略確立を目指して、3Dプリンタの適応を試みた。そして一般的3Dプリンタ材料はポリ乳酸樹脂やABS樹脂であり中性子反応断面積が小さく本用途には不向きであるため、研究代表者が共同開発を行っているナノコンポジットハイドロゲル立体造形技術を応用し、新規材料開発に取り組んだ。これらの研究成果は、BNCTの治療効果向上と有害事象低減に向けた技術革新に貢献すると共に、三次元造形技術分野やナノテクノロジー分野などの幅広い関連分野で大きなインパクトを与えるものである。

研究成果の概要(英文):Boron neutron capture therapy (BNCT) is a selective therapy at the cell level, utilizing mainly thermal neutron interaction with boron-10 in tumor cells. Our final goal is to develop a system that enables dose optimization by optimally modulating the neutron beam for each patient, taking into consideration the target shape and location and the surrounding healthy tissues. This study aimed to develop the three-dimensional (3D) printed filter for modulating the neutron beam intensity. In this study, we employed the material jetting 3D printing system with a nanocomposite hydrogel that was jointly developed by our group. We succeeded in the development of the 3D printed filter that was composed mainly of water and had the characteristic of flexible and robust. In the experimental measurements and Monte Carlo simulations, the results were demonstrated that the filter contributed to modulate the neutron beam intensity and energy.

研究分野：医学物理学・放射線技術学

キーワード：BNCT 三次元造形 3Dプリンタ モンテカルロシミュレーション 中性子計測 医学物理学

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 (共通)

1 . 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、体外から照射する中性子ビームと腫瘍に集積したホウ素製剤の核反応を利用した次世代がん治療法である。当核反応 $[^{10}\text{B} + n \rightarrow ^7\text{Li} + \alpha (+\gamma)]$ で発生するリチウム核及び α 線の飛程は、細胞直径 (約 10 μm) と同程度であるため、BNCT は細胞レベルで選択的に腫瘍を死滅できる強力な治療法である[1]。更に、BNCT は一般的な X 線治療や粒子線治療と併用が可能であることから、再発症例に対する治療選択の拡大という観点からも、臨床的期待は高い。

BNCT の確立・普及に向けた課題は、ホウ素製剤の開発と中性子ビーム源に関する課題に大分され、本研究は後者の物理工学的課題に主眼を置く。前述の通り BNCT は細胞レベルで選択的に腫瘍を死滅できる治療法ではあるが、腫瘍に向けて均一な中性子ビームを照射するため、正常組織の耐用線量が超過し、十分な治療が行えない課題がある。正常組織の線量は、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応による線量、 $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反応による線量、中性子線線量、ガンマ線線量の総和として計算され、前 3 項は直接の中性子照射に起因する[2]。従って、正常組織に照射される中性子の低減が一つの重要な課題であると考えられる。

2 . 研究の目的

本研究の目的は、病巣の形態や重要臓器との位置関係を考慮し、患者個別に中性子ビームを最適変調することで、正常組織の被ばく線量低減を可能にするシステムの開発である。中性子ビームの変調は、効率的に中性子強度・線質が制御できること及び患者個別に対応できることが必要条件であり、研究代表者がこれまで開発に携わった Material jetting 法によるナノコンポジットハイドロゲル立体造形 (3D プリント) 技術を応用発展させる。

3 . 研究の方法

(1) ビーム制御フィルタの形成試験

本研究では、まずナノコンポジットハイドロゲルを基としたビーム制御フィルタの試験造形を行なった。フィルタは 80 mm×80 mm を基本とし、厚さを 3 mm, 10 mm, 35 mm と変化させた。加えてナノコンポジットハイドロゲルは水、ポリマー、クレイで構成されているが、それらの内クレイ濃度 (wt%) を 2.6, 3.9, 5.2 と変化させ、フィルタの造形を試みた。

(2) ビーム制御フィルタの特性評価

前項で試作したビーム制御フィルタに対し、熱外中性子を照射し、基礎的なフィルタ特性の評価を実施した。中性子束の測定には金線、ガンマ線線量の測定には熱ルミネッセンス線量計を用いた。各線量計はフィルタの前面及び後面に配置した。フィルタ厚に起因する特性変化、そしてクレイ濃度に起因する特性変化を評価した。

(3) モンテカルロシミュレーションによる特性評価

前項と同様の実験体系を粒子・重イオン輸送計算コード (Particle and Heavy Ion Transport code System: PHITS, 日本原子力研究開発機構) で再現し、詳細なシミュレーション評価を加えた。

4 . 研究成果

ナノコンポジットハイドロゲルを基としたビーム制御フィルタの造形は、我々が開発に携わった Material jetting 3D プリント装置を用いで行なった。造形後のフィルタは、形状の再現性、強度共にビーム制御フィルタとしての使用に十分に耐えうる事が確認された。フィルタは単純なブロック形状は当然のこととして、ピラミッド形状や凹凸を伴う形状など、様々な任意形状の造形が可能であることを確認した。これまで研究代表者が中心で実施してきた、患者 CT 画像から情報を抽出し 3D プリントする技術を応用することで、患者体表面形状に沿ったビーム制御フィルタの造形にも発展が可能であると考えられる[3]。

ビーム制御フィルタに熱外中性子を照射した場合の、フィルタの有無によるビーム特性の変化を評価した。フィルタ無しの状態を基準とし、フィルタ厚を 3 mm, 10 mm, 35 mm と変化させた場合、フィルタ後面位置における相対熱中性子束は 9, 26, 67、相対熱外中性子束は 0.97, 0.85, 0.33、相対ガンマ線線量は 1.0, 1.2, 1.8 と変化した。同様にフィルタ無しの状態を基準とし、クレイ濃度 (wt%) を 2.6, 3.9, 5.2 と変化させた場合、フィルタ後面位置における相対熱中性子束は 31, 26, 24、相対熱外中性子束は 0.93, 0.81, 0.76、相対ガンマ線線量は 1.2, 1.2, 1.2 と変化した。

モンテカルロシミュレーションにおいては、基本的に前記と同様の結果が得られた。加えて、ビーム制御フィルタを純水に置き換えた場合のシミュレーションを実施し、両者の熱中性子束、熱外中性子束、ガンマ線線量は、ビーム中心軸上で 3%以内の一致を示した。本結果から、ナノコンポジットハイドロゲルは水に近い中性子の透過特性であることが示唆された。

以上より、我々が共同開発した Material jetting 法によるナノコンポジットハイドロゲル立体造形技術を用い、大部分が水で構成され力学的に柔軟かつ靱性の高いビーム制御フィルタの造形に成功した。実測及びモンテカルロシミュレーションにより、本フィルタは中性子ビームの強度及びエネルギーを変調する機能を有することを示した。これらの研究成果は、BNCT の治療

効果向上と有害事象低減に向けた技術革新に貢献できるものと考えている。

今後の展望として、本研究結果から、フィルタにより中性子ビームの強度（フルエンス）及びエネルギーを調整可能であることを示したが、一方でフィルタによる散乱や回折が生じ、線束が側方へ広がる課題が明らかとなった。これらの特性を抑制する、または最適化する技術開発が必要であり、今後の検討課題として着手する予定である。

<引用文献>

- [1] Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot.* 2004;61(5):1069-1073.
- [2] Current status of neutron capture therapy, IAEA Publications, 2001.
- [3] Kamomae T, Shimizu H, Nakaya T, et al. Three-dimensional printer-generated patient-specific phantom for artificial in vivo dosimetry in radiotherapy quality assurance. *Phys Med.* 2017;44:205-211.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kawata Kohei, Kamomae Takeshi, Oguchi Hiroshi, Kawabata Fumitaka, Okudaira Kuniyasu, Kawamura Mariko, Ohtakara Kazuhiro, Itoh Yoshiyuki, Naganawa Shinji	4. 巻 47
2. 論文標題 Evaluation of newly implemented dose calculation algorithms for multileaf collimator based CyberKnife tumor tracking radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14013	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 Takeshi Kamomae, Yoshinori Sakurai, Masataka Oita, Takushi Takata, Tatsuya Niimi, Takashi Matsumura, Takuya Saito, Tomohiro Komada, Katsuhiko Kato, Yoshiyuki Itoh, and Shinji Naganawa	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of Three-Dimensional Printed Compensator for Improvement of Dose Distribution in Boron Neutron Capture Therapy: A Preliminary Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 e411
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 無
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 Tomida Masashi, Kamomae Takeshi, Suzuki Junji, Ohashi Yoichi, Itoh Yoshiyuki, Oguchi Hiroshi, Okuda Takahito	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical usefulness of MLC s in robotic radiosurgery systems for prostate SBRT	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 124 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kamomae Takeshi, Shimizu Hidetoshi, Nakaya Takayoshi, Okudaira Kuniyasu, Aoyama Takahiro, Oguchi Hiroshi, Komori Masataka, Kawamura Mariko, Ohtakara Kazuhiro, Monzen Hajime, Itoh Yoshiyuki, Naganawa Shinji	4. 巻 44
2. 論文標題 Three-dimensional printer-generated patient-specific phantom for artificial in vivo dosimetry in radiotherapy quality assurance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 205 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2017.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kamomae Takeshi, Monzen Hajime, Kawamura Mariko, Okudaira Kuniyasu, Nakaya Takayoshi, Mukoyama Takashi, Miyake Yoshikazu, Ishihara Yoshitomo, Itoh Yoshiyuki, Naganawa Shinji	4. 巻 63
2. 論文標題 Dosimetric feasibility of using tungsten-based functional paper for flexible chest wall protectors in intraoperative electron radiotherapy for breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 015006 ~ 015006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/aa96cf	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 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Mariko Kawamura, Yoshiyuki Itoh, Takeshi Kamomae, Junji Ito, Yumi Oie, Kazuhiro Ohtakara, Shinji Naganawa
2. 発表標題 A phase I/II trial of Intra-Operative Breast radiotherapy in an Asian population: 10-year results
3. 学会等名 ESTRO meets Asia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiki Takei, Takeshi Kamomae, Hidekazu Nambum, Mikoto Tamura, Hajime Monzen
2. 発表標題 Feasibility of using tungsten functional paper as a thin bolus for electron beam radiotherapy
3. 学会等名 19th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Komada, Takeshi Kamomae, Takashi Matsumura, Takuya Saito, Tatsuya Niimi, Masaya Matsushima, Ryota Hyodo, Shinji Naganawa
2. 発表標題 An attempt to create a hollow blood vessel model by direct inkjet 3D printing
3. 学会等名 Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Kamomae, Yoshinori Sakurai, Masataka Oita, Takushi Takata, Tatsuya Niimi, Takashi Matsumura, Takuya Saito, Tomohiro Komada, Katsuhiko Kato, Yoshiyuki Itoh, and Shinji Naganawa
2. 発表標題 Development of three-dimensional printed compensator for improvement of dose distribution in boron neutron capture therapy: A preliminary study
3. 学会等名 61st AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Kamomae, Takayoshi Nakaya, Fumitaka Kawabata, Kuniyasu Okudaira, Motoki Kumagai, Hiroshi Oguchi, Yoshiyuki Itoh, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Influence of implanted metals in new CT reconstruction algorithm for radiotherapy treatment planning
3. 学会等名 European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 38 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Kamomae, Hajime Monzen, Kazuma Sugita, Kuniyasu Okudaira, Morikazu Amano, Yoshihiro Kawai, Hiroshi Oguchi, Motoki Kumagai, Mariko Kawamura, Kazuhiro Ohtakara, Yoshiyuki Itoh, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Feasibility of novel thin bolus using tungsten functional paper for electron beam radiotherapy
3. 学会等名 18th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP) and 16th South-East Asia Congress of Medical Physics (SEACOMP) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohei Kawata, Takeshi Kamomae, Fumitaka Kawabata, Kuniyasu Okudaira, Hiroshi Oguchi
2. 発表標題 Commissioning and quality assurance of CyberKnife tumor-tracking intensity modulated radiation therapy (TT-IMRT) using dynamic thorax phantom
3. 学会等名 18th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP) and 16th South-East Asia Congress of Medical Physics (SEACOMP) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Kawamura, Takeshi Kamomae, Yoshiyuki Itoh, Tohru Okada, Seiji Kubota, Kana Kimura, Yuka Kozai, Yumi Oie, Yuki Takase, Shinji Naganawa
2. 発表標題 A new shield for intra operative electron radiotherapy (IOERT) of early breast cancer
3. 学会等名 The 2nd Meeting of Federation of Asisan Organizations for Radiation Oncology (FARO) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Kamomae, Tomohiro Komada, Yutaka Kato, Kuniyasu Okudaira, Takashi Matsumura, Yoshihiro Norikane, Tatsuya Niimi, Yoshiyuki Itoh, Shinji Naganawa
2. 発表標題 MRI-visible phantom fabricated using material jetting three-dimensional printing with nanocomposite hydrogel for MRI-guided therapy simulation
3. 学会等名 8th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuichi Onishi, Hajime Monzen, Takeshi Kamomae, Shinichi Nakayama, Yutako Oyama, Hirofumi Enomoto, Miharu Oshima, Ayako Mori
2. 発表標題 Characterization of stochastic noise and post-irradiation density growth for GAFCHROMIC EBT-XD films in therapeutic photon beam dosimetry
3. 学会等名 8th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加茂前 健
2. 発表標題 3Dプリンタの医用応用と放射線治療品質管理への利用に向けて
3. 学会等名 東海放射線腫瘍研究会第45回技術部会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加茂前 健
2. 発表標題 放射線治療分野における3Dプリンタの活用
3. 学会等名 平成28年度東北大学医学物理セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Lili Chen, C-M Charlie Ma, James Chun Lam Chow, Yi Hong Ong, Michele M. Kim, Timothy C. Zhu, Xiaofeng Zhu, Dandan Zheng, Yin Zhang, Victoria Y. Yu, Minsong Cao, Humza Nusrat, James Renaud, Arman Sarfehnia, Maria F. Chan, Benjamin Zwan, Peter B. Greer, Marek J. Maryanski, David V. Fried, Takeshi Knaomae	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc.	5. 総ページ数 372
3. 書名 Recent Advancements and Applications in Dosimetry	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 中性子線透過調整デバイス、中性子線透過調整デバイスの製造方法、及び中性子線照射量の調整方法	発明者 加茂前 健、新美 達也、松村 貴志、斉藤 拓也	権利者 国立大学法人名古屋大学、株式会社リコー
産業財産権の種類、番号 特許、2020-064293	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

医療に革新を起こすソフトマテリアル3D造形技術 https://jp.rioh.com/technology/institute/research/tech_soft_materials.html
--

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
研究協力者	櫻井 良憲 (Sakurai Yoshinori)		
研究協力者	笈田 将皇 (Oita Masataka)		
研究協力者	伊藤 善之 (Itoh Yoshiyuki)		

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