

令和元年6月10日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19082

研究課題名(和文)有機フォトクロミズムを用いた生体等価型放射線イメージング素子の開発

研究課題名(英文) Development of tissue-equivalent radiation imaging devices using photochromism of organic molecules

研究代表者

越水 正典 (Koshimizu, Masanori)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：40374962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、放射線照射による着色・色調変化(ラジオクロミズム)および放射線照射による蛍光特性発現(ラジオフィトルミネッセンス)を、有機材料において実現することを目的として研究を進めた。これらの特性発現から、局所的な放射線量を検知することの可能な材料開発を目的とした。上記の特性を実現するための素材として、フォトクロミズムを呈する有機分子を用いた。フォトクロミズムでは、光吸収による励起状態の形成により、分子の異性化が生じ、光学特性が変化する。多様な異性化機構を有する有機分子を対象として材料開発を行った。結果として、放射線による異性化を実現し、双方の特性を有する材料を複数開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果では、有機物ベースでの、また光学特性変化に基づいた放射線計測が可能となった。このことは、有機物を用いる利点であるところの、柔軟性や可塑性を利用した曲面や複雑な構造中での線量分布測定を可能とするものである。また、有機物を主成分とすることにより、生体と同様の放射線エネルギー付与特性を有する計測材料の合成が可能である。そのため、主にがんの放射線治療の計画策定における精密な線量分布測定への応用が可能となる。このことは、がん組織への線量集中および健常組織への照射線量の低減を通じて、がん治療の高度化に資するものであり、以って国民の健康増進に資するものである。

研究成果の概要(英文)：We have developed radiation imaging organic materials on the basis of photochromic molecules. The organic materials have a tissue-equivalence characteristics of the absorption characteristics of radiation energy. The photochromic molecules change their absorption and photoluminescence properties upon excitation by UV photon absorption via isomerization. In this study, we observed that the similar isomerization behavior upon irradiations of ionizing radiation. We developed several types of radiochromic materials, in which the absorption spectra were significantly changed upon irradiation. In addition, we have developed radiophotoluminescence materials, in which photoluminescence characteristics appear upon irradiation. These results indicate that the use of the photochromic molecules is an effective tool to obtain radiation imaging organic materials.

研究分野：放射線物理化学

キーワード：フォトクロミズム ラジオクロミズム ラジオフィトルミネッセンス 異性化 生体等価性

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医療診断や非破壊検査など、放射線を利用する分野では、その線量の分布を可視化するために、放射線イメージング素子が用いられてきた。従来用いられていた放射線イメージング素子は、古くからレントゲン撮影などで利用されている放射線(写真)フィルム、輝尽蛍光を利用したイメージングプレート(富士フィルムなどから販売されている)あるいは熱蛍光板を用いたイメージングである。従来の用途であれば、これらの素子で十分に対応可能であった。しかしながら、近年研究の進められてきた、放射線によるがん治療における線量計測では、これらの素子をそのまま利用することは困難である。なぜなら、従来のイメージング素子は、放射線の阻止能が高いため、例えば生体組織よりもはるかに高い効率で、放射線のエネルギーを吸収してしまう。このような材料に基づいてがん治療計画を立てる場合、イメージング素子の存在が、放射線によるエネルギー付与分布を大きく歪めてしまう問題が生じる。これを回避するためには、放射線エネルギーの吸収特性が、生体組織と類似した材料で、イメージング素子を構成する必要がある。(このような特性を、放射線分野では、生体等価性と呼ぶ。)

がん治療に用いられる放射線(X線や重粒子線)のエネルギーの吸収特性は、物質の原子番号と密接に関わっている。従来用いられている放射線イメージング素子では、やや原子番号の大きい無機物が主成分となっている。生体等価なイメージング素子を開発する上で有効なのは、有機物ベースの材料構成を選択することである。このような材料を構成するために、本研究では、フォトクロミズムを呈する有機分子(フォトクロミック分子)を用いて線量イメージング素子を開発する。

フォトクロミズムとは、異なる波長での光照射により、物質の光物性が可逆的に変化する性質である。この性質を利用した光メモリやセンサーとしての応用を想定し、多様な物質系におけるフォトクロミズムが報告されてきている。フォトクロミズムの原因は、光励起に伴う、異性化反応などによる物性変化である。申請者は、光のみならず、放射線による励起状態形成を通じて、フォトクロミズムに類似した光物性変化が生じると考え、それを実証してきた。本研究では、この現象を利用し、放射線量イメージングを可能とする素子の開発を目的とする。

線量計測において、照射後の色変化に基づく計測技術は古くから利用されてきている。しかし、それらは主に溶液系における金属イオンの酸化還元挙動を利用したものであり、イメージングには適さない。一方、イメージング素子としては、写真フィルム以外では、主に蛍光検出に基づく技術が利用されてきた。前述の熱蛍光や輝尽蛍光を利用する技術に加え、例えば、千代田テクニカルから提供されているガラス線量計における特殊な照射効果がある。この系では、照射線量に比例した数の新たな蛍光中心が形成されることが知られており、これは一種のフォトクロミズムといえる。しかしながら、これらのイメージング素子は全て、比較的高い原子番号の無機元素で構成されており、生体等価性の必要な用途には不適である。これら既存の線量計測あるいはイメージング技術の観点から、フォトクロミズムを利用したイメージング素子開発というアプローチは独創的であり、特に生体等価材料を構成する上で利点がある。

### 2. 研究の目的

本研究で開発する材料は、ホストとなるポリマー、フォトクロミック分子、および有機蛍光体から構成される。これらの構成要素の物質の選択や組成の変化を通じて、感度を有する線量域を制御することを目的とする。これら各要素の選択や組成変化における意図を以下に示す。

(1) フォトクロミック分子は、光幾何異性化や光開閉環反応など、そのフォトクロミズム機構に応じていくつかに分類される。異なるメカニズムを持つ分子を対象とした材料開発を行い、メカニズムごとに、感度を有する線量域を分類する。

(2) ポリマーおよび有機蛍光体に期待する役割は、放射線入射による蛍光の発生である。フォトクロミズムを生じる波長域で蛍光を生じる蛍光体を導入することにより、感度の上昇を図る。

### 3. 研究の方法

本研究では、有機フォトクロミック材料を用いた、新しい枠組みの放射線イメージング素子の開発を企図して、スピロピラン化合物 6-nitroBIPS(1,3,3-トリメチルインドリノベンゾピリロスピラン)をはじめ、ジアリールエテン化合物 BTTM、アゾベンゼン、および N-サリチリデンアニリンと、蛍光スイッチング特性を有したジアリールエテン化合物である 1,2-ビス(2-メチル-1-ベンゾチオフェン-1,1-ジオキサイド-3-イル)ペルフルオロシクロペンテン(以下では化合物 1 と称する)を各々添加したポリマー膜への X 線照射が誘起するフォトクロミック化合物の異性化挙動を調べた。化合物 1 の光励起による構造変化の模式図を図 1 に示す。これらの試料について、異性化のメカニズムごとに、得られる感度や線量域を分類した。フォトクロミック材料を PMMA または PS に分散した試料を作製し、X 線の照射前後での吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルを測定した。

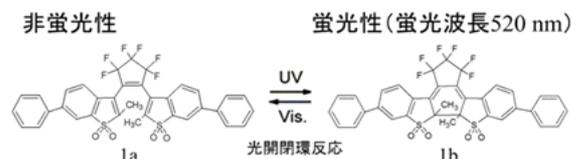


図 1 化合物 1 の光励起による異性化の模式図

#### 4. 研究成果

##### (1) BTM

熱安定性の高い P-タイプのジアリールエテン、その中でも比較的簡単な構造の化合物 2,3-ビス(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)マレイミド (BTM) を用いて実験を行った結果を述べる。紫外光の照射により、BTM は黄色の開環体から赤色の閉環体へと閉環反応する。閉環体は熱に対し安定であるため、室温・暗所では開環体への逆反応をほとんど示さない。

図2に、X線照射前後での、BTM 添加試料の吸収スペクトルを示す。X線照射線量の増加に伴って、570 nm での吸光度が増大した。これは、紫外光照射時に増大した吸光度ピークの波長よりも長波長側での吸光度の増大である。また、360 nm での吸光度は X線照射線量に合わせて減少した。これらは、紫外光照射時の吸光度変化と異なる。このことから、X線照射によって、BTM では紫外光照射時とは異なる変化が起きていることが推察される。しかし、X線の照射線量に合わせて吸光度が増加しているという結果は、BTM の X線検出素子としての応用可能性があることを示す。

次に、PMMA に対する BTM の濃度を变化させ、X線照射による吸光度の増加率を比較した。図3には、各濃度での、照射線量に対する 560 nm での吸光度を示す。グラフの縦軸は、X線照射前の吸光度に対する照射後の値の差を示している。吸光度の増加率は、BTM の濃度に依存しており、BTM 含有濃度が最大の試料において、吸光度の増加率が最大となった。

図4には、BTM 含有試料に X線を 58.5 kGy 照射後、時間経過により変化する吸収スペクトルを示す。X線の照射によりピーク波長 560 nm で増大した吸光度は、10 分毎の測定で徐々に減少した。この化合物の 2 つの異性体は互いに熱安定性が高く、X線の照射により開環体から閉環体に異性化した場合、室温ではほとんど開環体への逆反応は生じないはずである。X線の照射により、開環体は閉環体ではない別の熱的に不安定な状態へと変化した可能性がある。

BTM を PMMA に添加した試料に、b-PBD を 1 mol% で共添加した際の、異なる線量での吸収スペクトルを図5に示す。570 nm 付近で、最も顕著な吸光度変化が観測された。これは、b-PBD を添加していない試料での X線照射の場合とは異なり、むしろ UV 照射による変化と類似している。

さらに、b-PBD を添加した際の効果として顕著であったのが、照射終了後の吸収スペクトルの推移である。図6に、58.5 kGy の X線照射後の、吸収スペクトルの時間推移を示す。X線照射の停止後も、長時間にわたり、吸収スペクトルは変化しなかった。この結果は、b-PBD 無添加のものとは大きく異なる。これらの結果から、この系においては、b-PBD からの蛍光を BTM が吸収し、UV 照射時と類似した異性化挙動が生じた

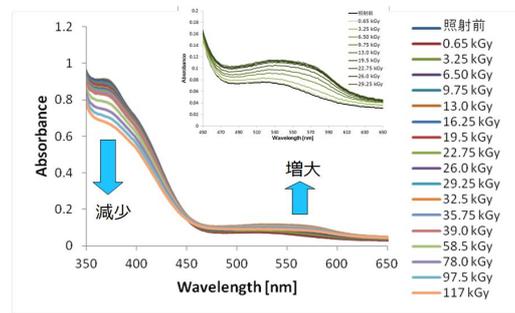


図2 BTM の X線照射前後での吸収スペクトル

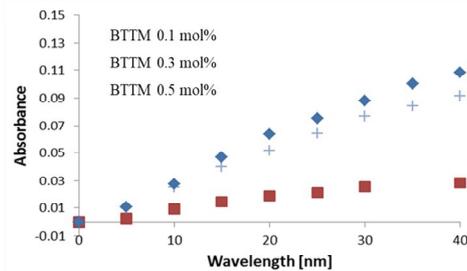


図3 560 nm での吸光度の BTM 濃度依存性

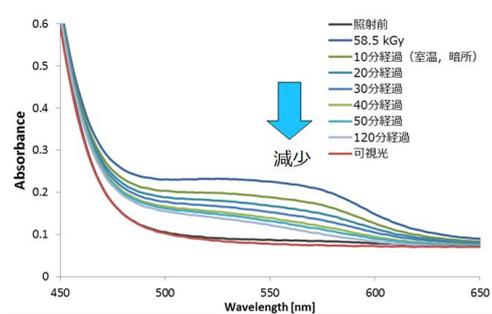


図4 BTM 含有試料の吸収スペクトルの照射後の時間依存性

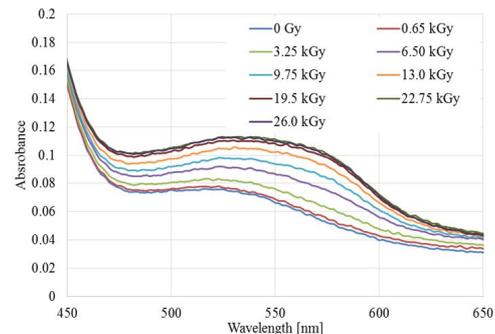


図5 BTM を PMMA に添加した試料に、b-PBD を 1 mol% で共添加した際の異なる線量での吸収スペクトル

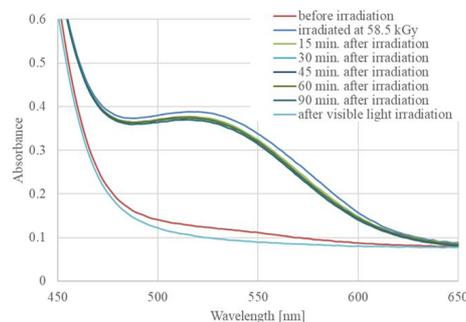


図6 BTM を PMMA に添加した試料に、b-PBD を 1 mol% で共添加した際の 58.5 kGy での X線照射後の吸収スペクトルの時間推移

と言える。

## (2) 化合物 1

図7に作製した試料の紫外光照射前後での画像を示す。紫外光照射前の試料は無色透明であり、試料中の化合物1が開環体となっていることが分かる。紫外光の照射によって、試料は黄色となった。これは、閉環体の化合物1の呈色であり、紫外光の照射によって異性化が生じたことが推察される。

図8に、X線または紫外光(波長365nm)照射前後での化合物1含有試料の吸収スペクトルを示す。紫外光照射後、450nm付近に吸収ピークが見られた。これは、化合物1が紫外光の照射により光閉環反応を起こしたことに起因する。

図9に、X線及び紫外光の照射前後での化合物1含有試料の蛍光スペクトルを示す。X線照射線量にほぼ比例して蛍光強度が増大した。この増大は、化合物1がX線の照射により、非蛍光性状態から蛍光性状態に変化したことによるものと判断される。

次に、化合物1の濃度を変化させ、X線照射による蛍光強度の増加率を比較した。図10には、PSに対する化合物1の各濃度での、照射線量に対する520nmでの蛍光強度を示す。グラフの縦軸は、X線照射前の蛍光強度に対する照射後の値を示している。化合物1含有濃度の増大に従い、蛍光強度の増加率が増大した。化合物1の添加量をさらに増やすことによる感度向上の可能性が見込まれる。

化合物1を添加したPMMA試料について、異なる濃度でb-PBDを添加した際の、吸収ピークにおける吸光度の線量依存性を図11に示す。b-PBD添加の効果は、添加濃度により異なっていた。図11の挿入図に、達成された蛍光強度変化のb-PBD濃度依存性を示す。この系では、0.5 mol%程度が、放射線応答特性を最大化するのに適した濃度であることが明らかとなった。この条件でX線を照射した場合での応答特性は、b-PBD無添加の場合と比較すると、最大で2倍程度となった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Ichiro Kawamura, Masanori Koshimizu, Yutaka Fujimoto, Hiroki Kawamoto, and Keisuke Asai, "Isomerization behavior of fulgide-type photochromic compounds upon X-ray irradiation", Jpn. J. Appl. Phys. 58 (2019) 022003. 査読有. DOI: 10.7567/1347-4065/aaf715

Kohei Asai, Masanori Koshimizu, Yutaka Fujimoto, Keisuke Asai, "Radiochromic properties of organic films based on a diarylethene molecule", Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 査読有、印刷中. DOI: [10.1016/j.nima.2019.01.054](https://doi.org/10.1016/j.nima.2019.01.054)

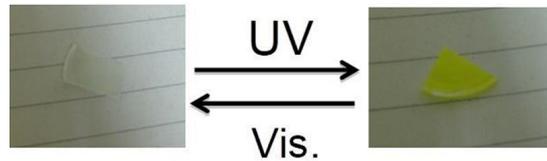


図7 紫外光により誘起された化合物1添加PS膜の着色変化

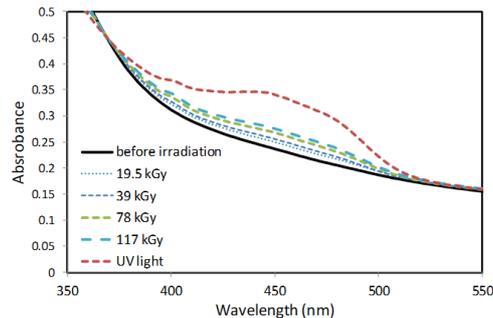


図8 化合物1の吸収スペクトル

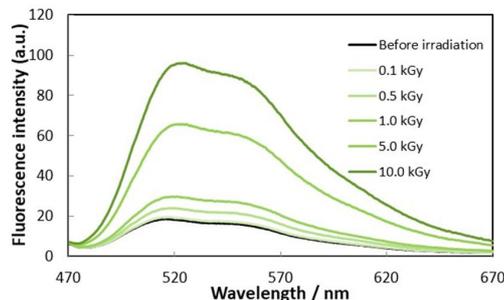


図9 化合物1の蛍光スペクトル(励起波長450nm)

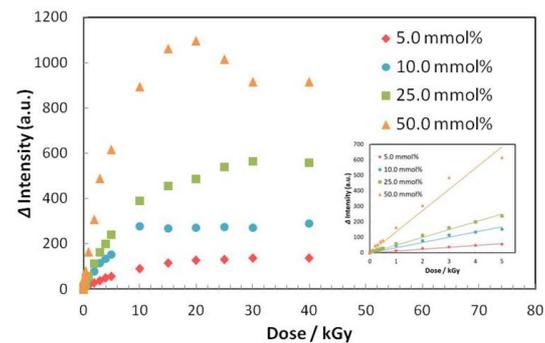


図10 蛍光強度の化合物1濃度依存性(励起波長450nm)

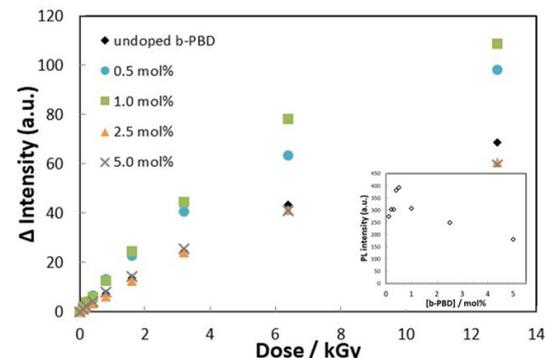


図11 化合物1をPMMAに添加した試料に、b-PBDを共添加した際の吸収ピーク波長における吸光度の線量依存性

Kohei Asai, Takashi Ubukata, Masanori Koshimizu, Yutaka Fujimoto, Takayuki Yanagida, Hiroki Kawamoto, Keisuke Asai, "Radiophotoluminescent organic materials based on photoswitchable fluorescent diarylethene derivatives", J. Mater. Sci. Mater. in Electron. 査読有、印刷中。

〔学会発表〕(計 12 件)

浅井康平, 生方俊, 越水正典, 藤本裕, 川本弘樹, 浅井圭介, 「X線および可視光の照射による蛍光性ジアリールエテン化合物の異性化反応の制御」, 第65回応用物理学会春季学術講演会, 2018年.

Ichiro Kawamura, Masanori Koshimizu, Yutaka Fujimoto, Hiroki Kawamoto, Keisuke Asai, "Development of radiochromic polymer films based on photochromic fulgides for X-ray detection", 14th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, 2018年.

K. Asai, M. Koshimizu, Y. Fujimoto, K. Asai, "Organic radiochromic films based on photochromic spiropyran molecules", 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2018年.

Kohei Asai, Masanori Koshimizu, Yutaka Fujimoto, Keisuke Asai, "Radiochromic properties of organic films based on a diarylethene molecule", SORMA XVII, 2018年.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.che.tohoku.ac.jp/~qpc/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

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。