

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07633

研究課題名(和文) テーブルトップ型PET薬剤生成装置

研究課題名(英文) Table-Top RI manufacturing device for PET

研究代表者

依田 哲彦 (Yorita, Tetsuhiko)

大阪大学・核物理研究センター・講師

研究者番号：30372147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は大型加速器を使う代わりに、小型 ^3He イオン源と重水素標的を使い核融合反応 $^3\text{He}+D \rightarrow p+^4\text{He}$ (ここでD:重水素、p:陽子)を起こし、その結果生成する高エネルギーの陽子を大気中に取り出して利用することで、コンパクトな卓上型のPET薬剤生成装置を実現することを目指すものである。研究を通して、省スペースな状況で ^3He の加速電圧を数十kVにあげ大電流の ^3He ビームを得ることが実現した。また陽子を大気に取り出す構造の設計も大いに進んだ。即ちこれらの進展により、卓上装置実現への道筋をつけることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PET診断は癌診断を中心に非侵襲的臓器診断としてその利用が広く普及している。本研究では従来のように大型加速器を使わず桁違いにコストの低い装置で小規模実験へ放射性同位体の供給の可能性を示した。この実現可能性はその学術的な意義はもとより、装置の低コスト化が実現した暁には容量は少ないながらもPET関連の基礎研究のすそ野が広く拡大していくであろうという意味での社会的意義が非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to clarify the feasibility of the table-top radio isotope (RI) manufacturing device consists with small ^3He ion source and deuteron target for fusion reaction $^3\text{He}+D \rightarrow p+^4\text{He}$ (D:deuteron, p:proton). The produced high energy proton goes out to atmosphere side through thin window system to use for RI production. During this study, the coexistence of compactness and higher acceleration voltage of ion source is achieved, and target system with thin window for outgoing proton has been well optimized. Thus the realization of this table-top machine has been put on the road.

研究分野：加速器科学

キーワード：PET RI生成 イオン源

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PET (Positron Emission Tomography) 診断は癌診断を中心とした臓器の代謝診断方法として 1980 年代より大きく発展してきた。また、近年では Positron Emitter (陽子放出核) である ^{64}Cu で分子標的薬を標識することで癌に対する分子標的薬の治療効果を針生検に頼らず非侵襲的に調べる方法の開発なども進んできている (理研 2012 年 6 月 6 日プレスリリースより)。これら PET 診断の研究において、 ^{18}F や ^{64}Cu といった Positron Emitter であり短寿命である放射性同位体 (RI) の供給は、サイクロトロン等の加速器を設置して自前で生成するか、国内のサイクロトロン施設などで生成したものを配送するという方法が取られてきた。これは研究代表者が所属する大阪大学核物理研究センターを中心にここ数年実施している「短寿命 RI 供給プラットフォーム」という科研費による研究用 RI の供給支援事業がそれにあたる。一方、これらの方法はコストや効率の面で必ずしも最適な方法とは言えず、大型の加速器に頼らない RI 生成方法の模索は、常になされている。

他方、PET 薬剤専用に病院などに設置されている商用の十数 MeV のエネルギーの陽子線サイクロトロンは大いに発展している一方で、同じエネルギー領域でありながら強度がさほどではない、大学付置の装置、例えば大阪大学バンデグラフ加速器施設は閉鎖され、小規模の研究や放射線検出器の校正など気軽に使用できる加速器がなくなりつつあるという状況が近年生まれてきた。この状況において核融合反応である $^3\text{He}+\text{D} \rightarrow \text{p}+^4\text{He}$ [1] 反応 (ここで D: 重水素、p: 陽子) によって生成する陽子の 14.67MeV であることに着目して、研究代表者が所属する核物理研究センターにおいてイオン源装置で生成した 20keV のエネルギーの ^3He を重水素標的に照射し 14.67MeV の陽子を生成させ、その陽子を放射線検出器の校正に利用する装置の開発を進めてきていた。

ここで、PET 用の RI を生成する際の陽子エネルギーが 14MeV であり、 $^3\text{He}+\text{D} \rightarrow \text{p}+^4\text{He}$ 反応によって生成する陽子の 14.67MeV である事実から、 $^3\text{He}+\text{D} \rightarrow \text{p}+^4\text{He}$ 反応の『大強度化』を進めれば PET 研究用装置の小型化に利用可能であるという着想を得た。

なお、余談になるが、似たような構造の装置で核融合反応 $\text{D}+\text{D} \rightarrow \text{n}+^3\text{He}$ を利用する中性子発生装置が既に Adelphi Technology, Inc. という会社より市販されているが、イオン源と標的構造が全く異なり、単純な転用は不可である。

2. 研究の目的

本研究は、PET 診断研究の新たな発展のために、以下に示す新たな手段による RI 生成方法が実現可能かを明らかにすることを目的としている。ここで、注目している核融合反応 $^3\text{He}+\text{D} \rightarrow \text{p}+^4\text{He}$ 反応による大強度陽子生成装置の実現を目指すにあたり、「 ^4He イオン源の大強度化」と「標的構造の最適化」が 2 つの大きな柱となる。

まず「イオン源の大強度化」について、陽子ビームの場合、中性子源での利用などのためによく研究されており 10~100mA 程度の大強度ビームを生成可能なものが既に市販されている [2]

。一方大強度 ^4He ビームは民生的需要がさほど高くないことから、大強度のための研究の余地がある。本研究では、既に市販されているイオン源を利用し、電圧のかけ方などを ^4He に特化したチューニングを施し、大強度 ^4He ビーム生成を実現し、また、今後新規製作するであろう ^4He 専用イオン源のデザインに指針となる情報を得ることを目指す。

次に「標的構造」について、標的となる重水素化ポリエチレンをいかに冷却するかということと、標的と試料の間の真空の仕切りを熱負荷に耐えうる範囲でいかに薄くし生成した陽子のエネルギーロスと極力低くした状態で資料に照射できるようにするということが肝である。イオン源で生成した大強度 ^4He イオンが重水素標的に照射されると $^3\text{He}+\text{D} \rightarrow \text{p}+^4\text{He}$ 反応によって陽子 (p) と ^4He が等方的に放出される。利便性を考えて標的は真空側と RI を生成する種となる試料は大気側とするのが良いと考えられるが、これらを隔てる仕切りは生成した陽子のエネルギーを出来るだけ失わせないように薄さが求められる。一方、大強度の ^4He イオンに曝される重陽子標的の冷却のため、できるだけ大きな熱伝導を実現する厚さが求められる。この相反する要求を満たす最適解を

最後に上記のとおり最大化された ^3He イオンを最適化された重陽子標的に照射し、実際期待通りの陽子の強度が得られるか検証するところまで実施する。サイクロトロンで生成可能な 1 時間当たり数百 GBq の RI 生成能力とまではいかずとも、実験室レベルでのマウスなどを使った PET の基礎研究へ簡便に RI を供給可能な数百 kBq 程度の RI 生産能力を目指すところである。

3. 研究の方法

先に述べた通り、本研究では RI 生成のために十分なエネルギーの陽子を大強度で核融合反応

$3\text{He}+\text{D}$ $\text{p}+4\text{He}$ により生成させ、その RI 生成装置として実現可能かを明らかにすることを目的とし、そのため「He イオン源の大強度ビーム開発」と「標的構造の最適化」を研究の2つの大きな柱としている。

「イオン源のビーム開発」では、既存のイオン源を改良して大強度の 3-He イオンビームの生成を目指した。具体的には既存のイオン源の電極配置や電圧のかけ方を見直し、安価な 4He イオンでの大強度化を図った上で、3He イオンの大強度化を進めていき、現状の技術で出しうる最大ビーム電流について明らかにしていく。特にイオン電流は Child-Langmuir の法則に従う、即ち加速電圧が高いほどビーム電流が大きくなる性質があるため 50kV ~ 100kV 程度の加速電圧の実現を目標にイオン源の改造を実施する。この加速電圧は $3\text{He}+\text{D}$ $\text{p}+4\text{He}$ 反応の反応断面積が大きくなるエネルギー領域である(図1)という意味でも重要である。また、装置が大掛かりにならないコンパクトな状況で高電圧化を進める必要もある。

「標的構造の最適化」は、標的となる重水素化ポリエチレンをいかに冷却するかということ、標的と試料の間の真空の仕切りを熱負荷に耐えうる範囲でいかに薄くするということが肝である。イオン源で生成した大強度 He イオンが重水素標的に照射されると $3\text{He}+\text{D}$ $\text{p}+4\text{He}$ 反応によって陽子(p)と 4He が等方的に放出される。利便性を考えて標的は真空側と RI を生成する種となる試料は大気側とするのが良いと考えられるが、これらを隔てる仕切りは生成した陽子のエネルギーを出来るだけ失わせないように薄さが求められる。一方、大強度の He イオンに曝される重陽子標的の冷却のため、できるだけ大きな熱伝導を実現する厚さが求められる。この相反する要求を満たす最適解を計算及び実機の製作により明らかにしていく。

最後に上記のとおり最大化された 3He イオンを最適化された重陽子標的に照射し、実際期待通りの陽子の強度が得られるか検証するところまで実施する。

4. 研究成果

「He イオン源の大強度ビーム開発」の研究成果について、研究対象である RI 生成装置は、真空層内に設置された重水素(D)標的に、イオン源で発生させた 3He ビームを標的に照射し、核融合反応の結果発生する陽子を利用する。本装置で作られる RI の収量ができるだけ多くなるよう、核融合反応の結果出てくる陽子の量を多くするためには当然ながら標的に照射する 3He ビームの量を増やす必要がある。ビームを増やす方策として、Child-Langmuir の法則に従い、電圧を上げることによりビーム電流の増強が期待されるため、ビームの加速電圧を通常使用状態の 15kV から 50kV に増やすことを実施した。これは、加速された 3He ビームのエネルギーの増大に伴って件の核融合反応断面積の増大も桁違いに起こるため二重の意味で重要な改変となる。この改変は既存のイオン源に対し、絶縁材の見直しや放電の起こりにくい構造への修正と最適化という形で実施され、この結果安定的に 50kV の電圧印加が可能となった(図2) [3]。

「重水素標的の最適化」の研究成果について、まず、真空層内に設置された D 標的である重水素化ポリエチレンを設置し、イオン源で発生させた 3He ビームを標的に照射し、核融合反応の結果発生する陽子を金属の薄い窓をとおして大気側に取り出し RI 生成用の試料に照射するという形式で実験を行った。図3はこの実験で利用した超伝導イオン源(SCECR) [4]とイオンビーム

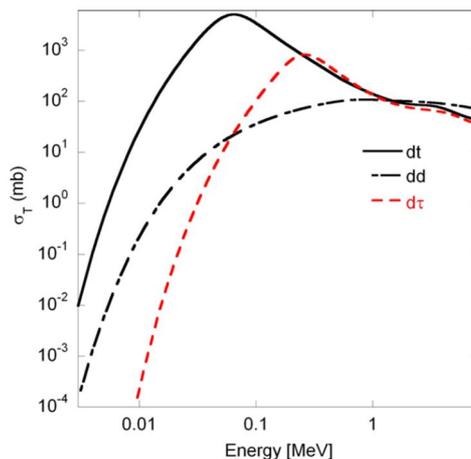


図1: $3\text{He}+\text{d}$ の核融合反応断面積のエネルギー依存性。[1]より本図を引用する。図中で dt と表記された点線が $3\text{He}+\text{d}$ 反応断面積である。

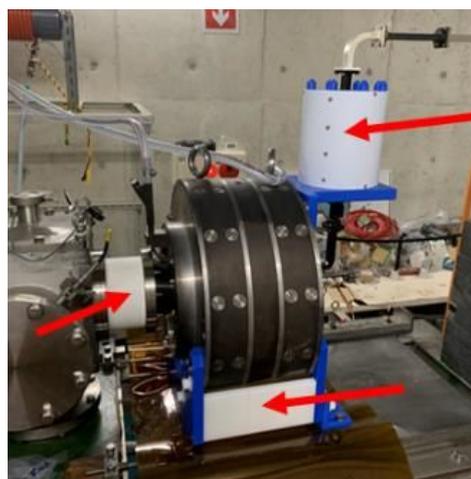


図2: 50kV 耐圧に改造した 10GHz 永久磁石 ECR、NEOMAFIOS。矢印で示した部分が高耐圧化のために改造した RF 導入 DC ブロック、架台、及びビーム引出部である。

ム輸送ラインの図である。なお SCECR は先述の高電圧対策されたイオン源とは別のものである。また、図4に試作した標的部分の様子を示す。ここに示した金属の薄い窓付のフランジが一つの標的構造であり、窓は Al 製で径が 20 mm、厚さが 0.3 mm で、Al 製真空フランジを削り込んで製作した。0.3 mm という厚さは大気圧に耐えられるぎりぎりの薄さを安全率 3 倍で決定したものである。

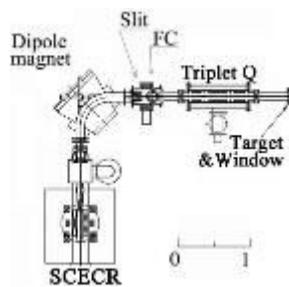


図 3: 実験セットアップ[5]

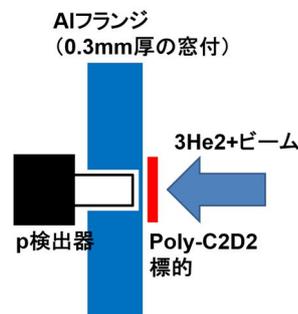


図 4: Al 窓。イオン源のビームライン上に Al 窓を設置した。[6]

る。また、熱対策としてフランジに冷却水路を切削した。製作した Al 窓に薄く伸ばした重水素化ポリエチレンを張り付け、真空層に設置し、イオン源で生成される 3He イオンビームにより照射を行った。この実験により重水素標的の熱負荷の様子と、生成した陽子が大気中に取り出せるかどうかの検証が同時に行える。この実験では 3He ビームはエネルギーと強度が 40keV , $200\mu\text{A}$ のものが SCECR より供給された。照射の結果発生する陽子は大気側に設置したプラスチックシンチレーターにより測定された(図5)[5]。測定の結果、数 Hz の頻度で発生した陽子が取り出されたことが確認された。一方、発生した陽子が 0.3 mm の Al 窓を通過する際、そのエネルギーが減衰することも確認された。比較のため予備実験として真空中陽子検出器を設置した場合のデータを図6に示す。また、重水素化ポリエチレンが熱で簡単に变形してしまうことも確認された(図7)。よって、mA 級のイオンビームに対応するには、ポリエチレンによらない別の方法が必要であることが明らかとなった。

重水素標的の变形による反応率の低下を避けるため、別の方法、すなわち真空中で Ti 蒸着膜に重水素を吸着させるタイプの重水素標的の新規設計検討、そして製作を行った[3]。この新しい標的はマイナスに電圧を印加できるように工夫することで、相対的に 3He ビームエネルギーをさらに向上させることが可能なようにも設計されている。ここで Ti 蒸着膜は金属箔の表面に生成できるようにした。この金属箔は真空中に設置されているわけだが、 3He が照射される面と反対の面に隣接してカプトンによる真空と大気の遮蔽窓を設置した。これにより先述の 0.3 mm の Al 製窓で問題となった $3\text{He}+\text{D}$ $\text{p}+4\text{He}$ により生成する陽子のエネルギーロスを大きく低減することも同時に実現した。計算上はほぼエネルギーロスすることなく陽子が装置から取り出せる。まず、製作した新型重水素標的及びカプトン窓のシステムを 3He ビーム供給源のイオン源システムに装着し真空引きを行ったところ、問題なく真空引きされた。続いて、Ti 蒸着膜を形成する金属箔として Ni とし、Ni

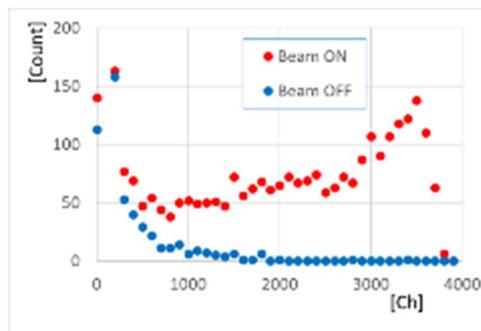


図 5: 実験結果。チャンネル数にして 3600Ch のあたりのピークが Al 窓を通過して出てきた陽子の最大エネルギー約 12MeV に相当する。[5]

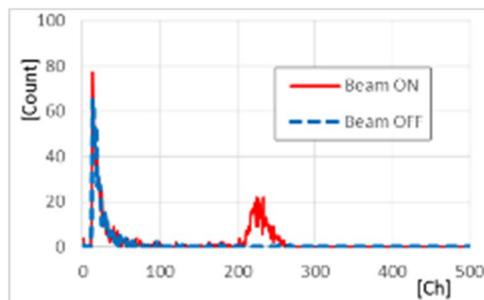


図 6: [3]より引用。チャンネル数にして 299~250Ch のところにある赤色で示されたピークが 14.67 MeV の陽子による信号である。[7]



図 7: deuterated polyethylene のビーム照射前後の様子[5]

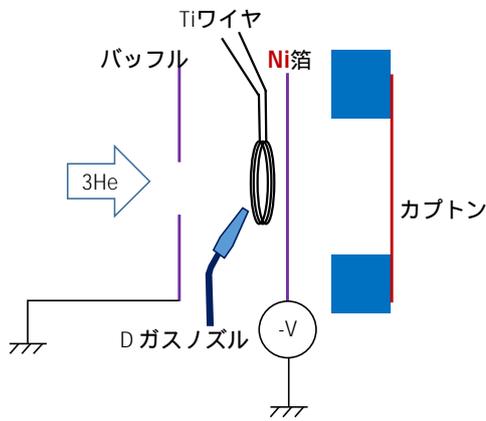


図 8: Ti による重水素ガス吸着方式の重水素標的の概要。標的ベースとなる金属箔上に、電流加熱した Ti ワイヤによって Ti 膜を形成し、そこに重水素ガスを吸着させることで標的を形成する仕組みである。RI 生成のために反応させたい物質を標的ベースとすると RI 生成効率の向上が見込まれる。[3]



図 9: 小型イオン源を利用した RI 生成検証装置。

金属箔の表面近くにコイル状に設置したチタンワイヤーに大電流を流し高温にして Ti 蒸着膜を形成させ、続いて重水素を導入して、重水素標的を形成した。重水素標的のものが形成されたかを直接確認する仕組みは今回は導入せず、実際に陽子が生成されるかどうかで間接的に確認するものとした。なお、Ni 箔を利用したのは Ni (p, n) 反応により Cu の RI 生成の実証実験も同時にできるようにするためでもある。この際の RI からの γ が物質中の電子と反応して放出する 0.5MeV のガンマー線の測定にも、上記のカプトン窓が有効となる。標的構造の概念図を図 8 に示す。

この標的に ^3He ビームを照射し陽子生成及び RI 生成の測定を行った。この実験では、先述のイオン源とは別に更に小型のイオン源を準備し実験を行った(図 9)。この実験で、Ni 箔に生成した重陽子に、イオン源から 20keV, 3mA の ^3He イオンビームを照射した。実験の結果、陽子の生成が確認されなかった。標的となる金属箔を観察してみたところ、変形の痕跡が見られた(図 10)。これは、おそらく、ビームによる入熱が標的の安定化を阻害した要る可能性が高いと推察される。すなわち、徐熱機構が非常に重要な位置を占めることが明らかとなった。

以上、卓上型 PET 薬剤生成装置の個々の要素について、イオン源については高エネルギーで大強度のものがコンパクトに作れることが明らかとなり、陽子の取り出しもエネルギーロスなくする方策が確立された、一方、重水素標的の安定性を阻害する熱負荷への対策をさらに進める必要があることが明らかとなった。またそれぞれの実験結果から、この重水素標的の熱問題を解決し、標的を -50kV に印加して、イオン源から 50keV で数十 mA の ^3He イオンビーム供給ができ、また、生成した陽子の 50% を RI 製造に利用できるとするならば、数百 kBq の RI 生成は可能であるという見込みができることも明らかとなった。



図 10: 変形した Ni 箔。画像中央の箔部分に、ビームが部分的に当たっている痕が見られ、また波打ったように変形しているのが見て取れる。変形はしているが破れてはいない。

参考文献

- [1] M. Nocente et al., Nucl. Fusion 50 (2010) 055001
- [2] R. Gobin, et al., Proceedings of ECRIS2010(Grenoble, France), TUPOT017
- [3] T. Yorita, et al., Proceedings of PASJ2020, THPP50
- [4] T. Yorita, et al., Rev. Sci. Instrum. 79, 02A311 (2008), T. Yorita, et al., Rev. Sci. Instrum. 81, 02A332 (2010), T. Yorita, et al., Rev. Sci. Instrum. 83, 02A335 (2012) Sources
- [5] T. Yorita, et al., Rev. Sci. Instrum. 91, 033307 (2020)
- [6] T. Yorita, et al., Proceedings of PASJ2019, THP033
- [7] T. Yorita, et al., T8_We_71, Proc. of International Conference of Ion

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yorita Tetsuhiko, Takahisa Keiji, Shima Tatsushi, Fukuda Mitsuhiro, Kanda Hiroki	4. 巻 91
2. 論文標題 Development of an MeV proton generator using a 3He ion source at the Research Center for Nuclear Physics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Review of Scientific Instruments	6. 最初と最後の頁 033307 ~ 033307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5129577	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 依田 哲彦, 福田 光宏, 神田 浩樹, 嶋 達志, 高久 圭二, 武田 佳次郎, 原 隆文, 大本 恭平
2. 発表標題 MeV領域のテーブルトップ陽子源の開発
3. 学会等名 第16回 日本加速器学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yorita Tetsuhiko, Takahisa Keiji, Shima Tatsushi, Fukuda Mitsuhiro, Kanda Hiroki
2. 発表標題 Development of an MeV proton generator using a 3He ion source at the Research Center for Nuclear Physics
3. 学会等名 The 18th International Conference on Ion Sources (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 依田哲彦, 福田光宏, 神田浩樹, 嶋達志, 高久圭二, 森田泰之, 武田佳次郎, 原隆文
2. 発表標題 テーブルトップPET用RI製造装置の開発
3. 学会等名 第15回 日本加速器学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 依田哲彦, 高久圭二, 嶋達志, 神田浩樹, 福田光宏, 大本恭平, 荘浚謙, 久松 万里子
2. 発表標題 MeV領域のテーブルトップ陽子源の大強度化
3. 学会等名 第17回 日本加速器学会年会
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

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