

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17251

研究課題名(和文) 蛍光飛跡計測技術によるオージェ電子の線量評価手法の確立

研究課題名(英文) Dose estimation of Auger electrons using fluorescent nuclear track detector

研究代表者

楠本 多聞 (Kusumoto, Tamon)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 計測・線量評価部・研究員

研究者番号：90825499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：標的アイソトープ治療は播種性の転移がんにも有効な治療法である。本研究ではオージェ電子放出核種であるCu-64に焦点を当て、蛍光飛跡検出器を用いてオージェ電子の線量評価手法の確立に取り組んだ。蛍光飛跡検出器内に記録された飛跡の観察に使用する共焦点顕微鏡の焦点深度を調整することで、オージェ電子と競合過程で発生するベータ粒子を区別して評価することに成功した。得られた結果はGeant4やPHITSコードによるシミュレーションの結果と比較し、整合性があることを確認した。また、シミュレーションによる結果を元に細胞の生存率曲線を再評価し、生物学的効果比が炭素線のそれと同等であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オージェ電子は高い細胞殺傷効果が確認されており、その放出核種は標的アイソトープ治療に使用されている。本研究では、蛍光飛跡検出器を使用し、Cu-64から放出されるオージェ電子の線量評価手法の確立に取り組んだ。蛍光飛跡検出器の表面付近でオージェ電子による有意に高い蛍光を確認した。実験結果はシミュレーションによる結果ともよく一致した。そこで、シミュレーションによる結果を元に生物学的効果比を評価した。Cu-64の生物学的効果比は炭素線のそれとおおよそ一致した。これは、オージェ電子等による低エネルギー電子による細胞の殺傷能力が非常に高い事を意味しており、Cu-64の治療効果が高い事を示す結果である。

研究成果の概要(英文)：Targeted radioisotope therapy is known as the effective treatment for metastatic cancer. In this study, we evaluated the absorbed dose of Auger electrons emitted by Cu-64, which is used for the targeted radioisotope therapy. By adjusting the depth of focus of a confocal microscope, signals of Auger electrons are discriminated from that of beta particles (i.e., beta-rays and positrons). The obtained results are in agreement with simulations using Geant4 and PHITS, which are famous radiation simulators. Using simulation results, we evaluate the surviving fractions of CHO wild type cells and xrs5 cells as a function of the absorbed dose. From the value of the absorbed dose, relative biological effectiveness (RBE) is evaluated. The RBE of Cu-64 is almost equivalent to that of C ions. This finding implies that low-energy electrons (i.e., Auger electrons) have a great contribution to kill living cells.

研究分野：放射線化学

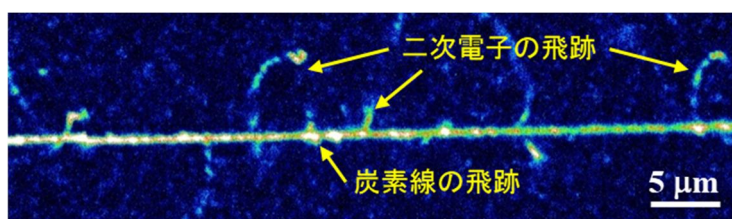
キーワード：蛍光飛跡検出器 オージェ電子 固体飛跡検出器 モンテカルロシミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

播種性の転移がんは根治が難しいとされている。そのようながんにも有効な治療法として標的アイソトープ治療が挙げられる。標的アイソトープ治療とは、放射性同位元素で標識した抗体等を用いてがん細胞を攻撃し、死滅させる治療法である。β線に加えてα線を使用した標的アイソトープ治療に資する研究も進められている。しかしながら、これらの核種はそれらの飛程の長さから(α線の飛程は最大で100 μm程度であり、細胞1つのサイズよりも有意に大きい)がん細胞周囲の正常組織への影響が懸念されている。そこで、近年β線よりもはるかに大きな付与エネルギーをもち、飛程が100 nm程度と非常に短いオージェ電子放出核種を用いた標的アイソトープ治療に注目が集まっている。オージェ電子を使用した標的アイソトープ治療に資する研究は多く行われており、その細胞殺傷能力の高さが明らかにされている。しかしながら、オージェ電子はその飛程の短さ故に飛跡を捉えることが難しく、線量評価手法は確立されていなかった。標的アイソトープ治療の治療効果を他の外照射による治療(X線治療や粒子線治療)と比較し、その有効性を議論するためにも線量評価手法の確立は必須であった。

## 2. 研究の目的

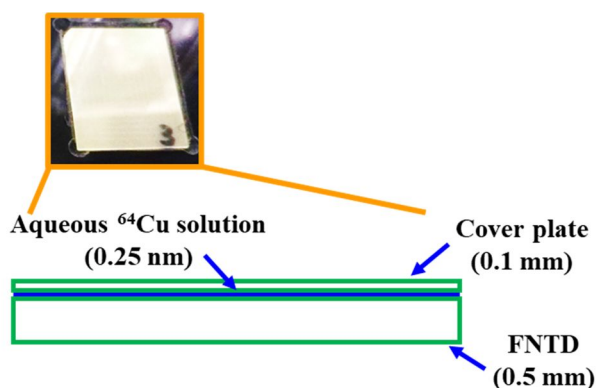
蛍光飛跡検出器(FNTD)は受動型の固体飛跡検出器であり、あらゆる放射線に感度をもつ。【図1】はFNTD中を290 MeV/uの炭素線が通過する様子である。炭素線の通過に伴って生成する二次電子の飛跡も確認できる。そこで、本研究ではオージェ電子を使用した標的アイソトープ治療の治療効果を定量的に評価するために、FNTDを用いたマイクロシメトリによる線量評価手法を確立することを目的とした。



【図1】 FNTD中を通過するCイオン。イオンの通過に伴って発生した二次電子の飛跡も確認できる。

## 3. 研究の方法

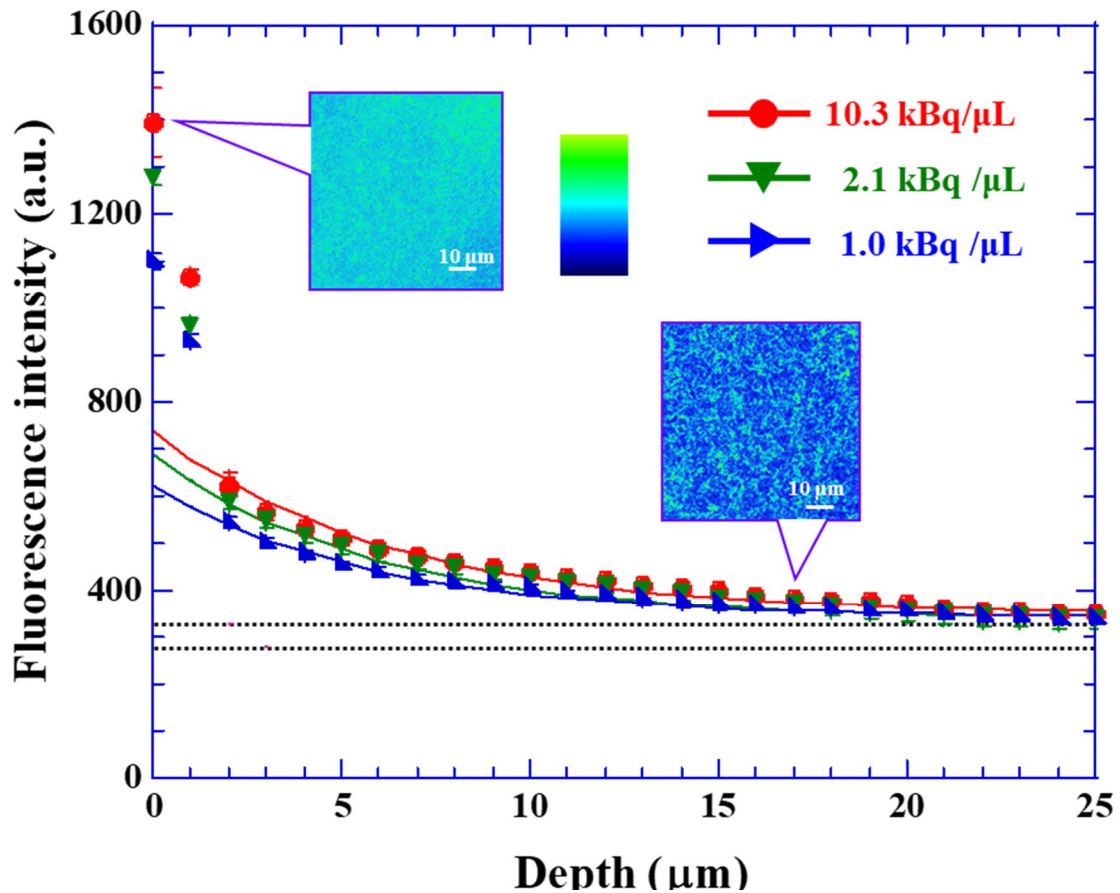
本研究では、オージェ電子放出核種であるCu-64に焦点を当てる。Cu-64はオージェ電子の他にβ粒子(β線及び陽電子)を放出する。このことから、がんの診断と治療の両方を同時におこなうセラノスティクス(diagnosisとtherapyを組み合わせた造語)に利用できる核種であり、これまでに多くの研究が行われている。実験はCu-64標識した塩化銅水溶液をFNTD上に滴下する【図2】。オージェ電子は飛程が短く、液滴内でその飛程が終端を迎えることを防ぐため、その上からカバーガラスをかけ、液滴の厚さをできるだけ薄く調整した。照射後、市販の共焦点顕微鏡(FV-1000, Olympus)を用いた観察を行った。ここで、焦点深度をFNTD表面から30 μm程度の深さまで、1 μm刻みで調整し、それぞれの深さにおける蛍光強度を評価した。



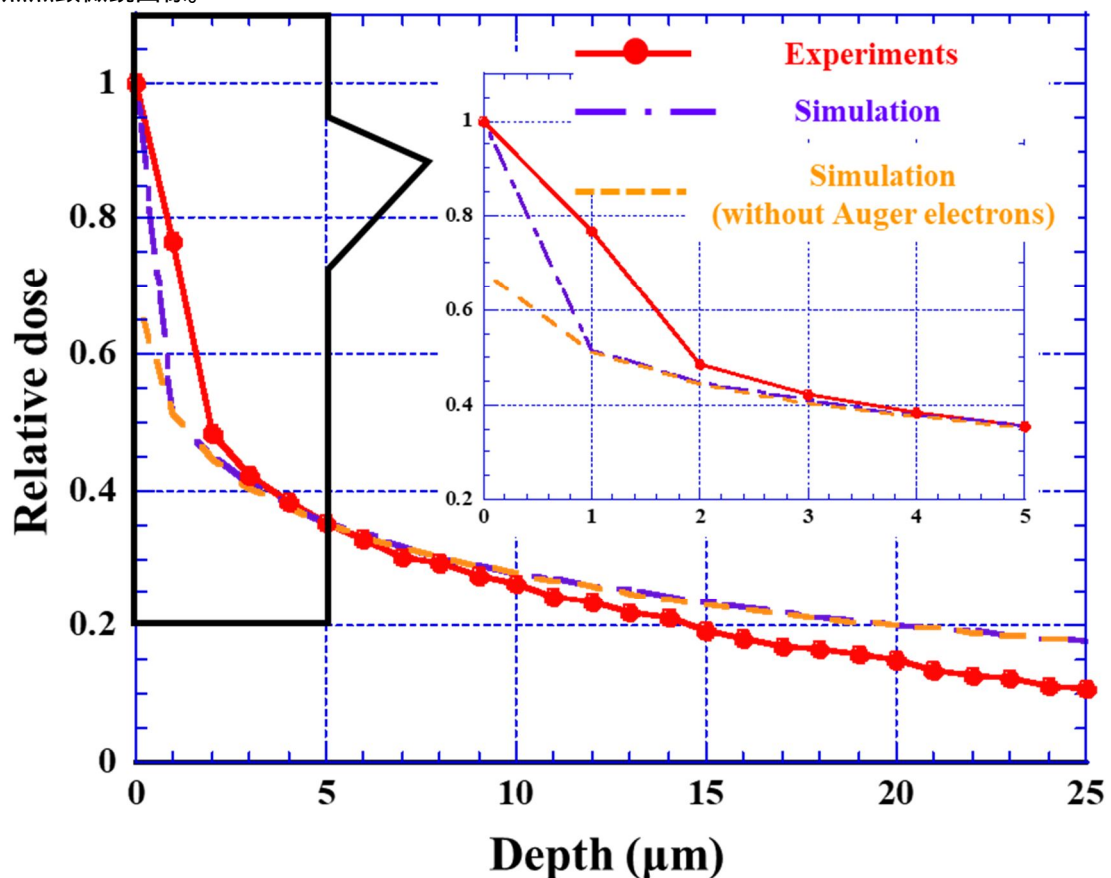
【図2】 実験体系。

## 4. 研究成果

【図3】に蛍光強度と焦点深度の関係を示す。内挿の図は焦点深度が0 μm(即ち表面)及び17 μmにおける共焦点顕微鏡画像である。蛍光強度は焦点深度と共に単調に減少する。表面付近においては、非常に高い蛍光を確認した。これは、内装の共焦点顕微鏡画像を見ても明らかである。Cu-64から放出されるオージェ電子の飛程は水中でおおよそ100 nm程度である。よって、表面



【図3】 蛍光強度の共焦点顕微鏡の焦点深度依存性。内挿の図は表面及び 17  $\mu\text{m}$  における共焦点顕微鏡画像。



【図4】 蛍光強度の共焦点顕微鏡の焦点深度依存性。内挿の図は表面及び 17  $\mu\text{m}$  における共焦点顕微鏡画像。

付近で確認された非常に高い蛍光がオージェ電子の寄与によるものと考えられる。実験で得られた結果を検証するために、PHITS 及び Geant4 を用いたシミュレーションを実施した【図4】。表面付近の拡大図も示す。PHITS と Geant4 によるシミュレーションによる結果は一致した。オ

ージェ電子の寄与の有無で、FNTD 内のそれぞれの深度での相対線量を評価した。ここで、相対線量とは各深度での線量を表面における線量で規格化した値である。オージェ電子の寄与を無視した場合、表面における高い蛍光強度が再現されない。その一方でオージェ電子の寄与を考慮した場合、実験結果をよく再現した。これにより、蛍光飛跡検出器を用いてオージェ電子のシグナルを直接捉えることに成功したといえる。

次に、Cu-64 を用いた標的アイソトープ治療の治療効果を推定するために細胞の生存率曲線を評価する。これまでの研究では、CHO や xrs5 といった細胞株を対象とし、Cu-64 から放出される粒子の照射後の細胞の生存率が評価されてきた。しかしながら、生存率は細胞 1 つあたりの放射能の関数として表現されており、線量で表されている他の外照射による治療との比較が困難であった。そこで Geant4 を用いたシミュレーションによる結果から、細胞 1 つあたりに付与された線量の評価を行い、細胞の生存率が 10% となる線量の値 ( $D_{10}$ ) から Cu-64 の生物学的効果比 (RBE) を評価した【表 1】。xrs5 細胞の  $D_{10}$  値は 0.92 Gy であり、ガンマ線や陽子線、炭素線鉄線とほとんど同じ値であった。xrs5 細胞の放射線感受性は線質や LET に対する依存性が小さいことが知られており、Cu-64 でも同様の結果が得られることを確認した。一方で CHO 細胞の  $D_{10}$  値は 2.23 Gy であり、その RBE は 2.53 である。この値は、LET が 70 keV/ $\mu\text{m}$  の炭素線の 2.56 と同等であった。ガンマ線と比較して、Cu-64 の  $D_{10}$  値が有意に大きいことは放出されるベータ粒子ではなく、低エネルギーのオージェ電子による細胞殺傷効果が非常に大きいことを示唆する結果である。つまり、オージェ電子によって細胞を死に導く重篤な DNA 損傷が起こされていることを意味する。今後 DNA に与える低エネルギー電子の照射効果をカナダのシャープルック大学の研究者らと共同で明らかにしていく予定である。

【表 1】 CHO 細胞及び xrs5 細胞の  $D_{10}$  値及び RBE。

	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )	CHO wild-type		xrs5	
		$D_{10}$ (Gy)	RBE	$D_{10}$ (Gy)	RBE
Gamma (Co-60)	0.3	6.37	1	1.18	1
Proton	1.1	5.31	1.20	1.16	1.02
C	13	3.79	1.68	0.91	1.30
	70	2.49	2.56	0.94	1.26
Fe	200	1.89	3.37	1.00	1.18
Cu-64	-	2.23	2.53	0.92	1.12

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 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kusumoto Tamon, Matsuya Yusuke, Baba Kentaro, Ogawara Ryo, Akselrod Mark S., Harrison Jonathan, Fomenko Vasiliy, Kai Takeshi, Ishikawa Masayori, Hasegawa Sumitaka, Kodaira Satoshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Verification of dose estimation of Auger electrons emitted from Cu-64 using a combination of FNTD measurements and Monte Carlo simulations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Measurements	6. 最初と最後の頁 106256 ~ 106256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radmeas.2020.106256	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

1. 著者名 Tamon Kusumoto, Kentaro Baba, Sumitaka Hasegawa, Quentin Raffy, Satoshi Kodaira	4. 巻 12
2. 論文標題 Estimation of biological effect of Cu-64 radiopharmaceuticals with Geant4-DNA simulation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13096-2	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tamon Kusumoto
2. 発表標題 Dose Estimation of Electrons and Positrons from 64Cu using Fluorescence Nuclear Track Detector
3. 学会等名 19th conference on solid state dosimetry (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------