

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K03922

研究課題名（和文）中性子捕捉療法用低毒性ボロン製剤の生成に関する研究

研究課題名（英文）Study on Production of Low Toxicity Boron Preparation for Neutron Capture Therapy

研究代表者

榊田 創 (Sakakita, Hajime)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究部門付

研究者番号：90357088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ボロン内包フラーレン(B@C60)計測法開拓のため、高エネルギー加速器研究機構においてX線吸収微細構造計測を行った。ビームラインPF-BL-7Aにて電子収量及び蛍光収量測定を行い、エネルギースペクトルを計測した。試料内にボロンと見られる194.8 eV付近の信号を得た。更に、PF-BL-11Aにて超伝導検出器を用いて計測を行い、蛍光X線計測で窒素の信号を得た。ボロンについて蛍光収量法による吸収スペクトル測定の結果、192 eV付近にピークが見られた。B@C60の評価方法の可能性は見出されたが、B@C60を同定するため、スペクトル形状について数値解析との比較研究が重要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

約100 eVのエネルギーを持つ粒子を多く生成するレーザーアブレーション条件の探索、及びX線吸収微細構造計測を用いたB@C60の計測法の開拓などの学術的意義がある。中性子捕捉療法用ボロン製剤のボロンの特質に由来する毒性が課題となっている。これに対して、生体親和性の良い炭素フラーレンにボロン原子を内包化させることで毒性を低減する手法が開発されることで、低毒性な製剤生成につながるという社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：X-ray absorption fine structure measurements were performed at the High Energy Accelerator Research Organization to develop a method for the measurement of boron endohedral fullerenes (B@C60). Electron yield and fluorescence yield measurements were performed at beamline PF-BL-7A to measure the energy spectra. As a result, a signal around 194.8 eV which expects to be boron in the sample, was measured. Furthermore, measurements were made at beamline PF-BL-11A using a superconducting detector, and nitrogen signal was obtained by the X-ray fluorescence measurement. The absorption spectrum measurement of boron by the fluorescence yield method showed a peak around 192 eV. Although the possibility of an evaluation method for B@C60 was found, a comparative study of the energy spectral shape with numerical analysis is considered important to identify B@C60.

研究分野：プラズマ理工学

キーワード：レーザーアブレーション プラズマ 内包フラーレン ボロン X線吸収微細構造計測 超伝導検出器

1. 研究開始当初の背景

中性子捕捉療法はがん細胞を選択的に破壊することが可能なため、他のがん治療法と比較して正常細胞への影響が小さい治療法として知られている。関連する国内外の研究動向として、ホウ素中性子捕捉療法に関しては日本が先導しており、“ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 照射システム開発ガイドライン”及び“ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標”が公開されている。これらの開発ガイドライン及び評価指標は、中性子照射システムに関する内容が主となっており、安全なボロン製剤は依然として開発が必要な状況にある。つまり、当該治療法では中性子との反応断面積の大きいボロンを含有したボロン製剤が用いられるが、毒性が高く使用制限があるために低毒性ボロン製剤の生成研究が行われている。しかし、化学的手法でボロンの特質に由来する毒性を封じ込めることは困難である。そのため、ボロンを生体親和性の高い球状炭素分子である C60 フラーレンに内包化させることで物理的にその毒性を大幅に低減させる手法を着想し研究を行っている。更に、ボロン内包フラーレンをがん集積性のある糖鎖リポソームで被覆し、中性子を照射しがん治療効果が見出されることを見込んでいる。

原子内包フラーレンは医療や電子分野などへの応用が期待されているが、従来、固体物質を生体親和性の良いフラーレンに内包化させるために、炭素と目的の固体元素を混合させた材料のレーザー蒸発かアーク放電等が行われてきている。しかし、フラーレンへの内包率は極めて低く実用的利用には遠い状況にあり、ボロンの場合、内包化は確認されていない。原子内包フラーレンは、内包させる物質にエネルギーを持たせ、フラーレンに衝突させて生成する方法が、今までの所最も効率が良い。しかしながら、実用化に必要とされる量の内包フラーレンを生成するには、2桁以上効率を上げる必要がある。実験及び数値シミュレーションにより、窒素内包フラーレンを生成するには 100 eV 程度のエネルギーを有した窒素を生成しフラーレンに衝突させることで内包化ができることが既に明らかにされている。従って、100 eV 程度のエネルギーを有したより高密度の窒素粒子やボロン粒子を生成することが重要である。固体であるボロンを原子状態にさせるには、レーザー溶発、加熱、及びアーク放電などが考えられる。この中で、固体のレーザー溶発により生成される粒子は、レーザーエネルギー等を調節することで 100 eV 程度のエネルギーを有する高密度粒子が生成される。そこで、内包に適したエネルギーを持つ高密度イオン群をフラーレンへ効果的に供給することで、従来技術と比較して飛躍的に内包フラーレンの生成効率を増加させる可能性がある。

内包率向上には、フラーレンと内包物質との衝突確率を増加させることが必要である。そこで我々は、レーザーアブレーションにより生成された内包する物質を含むプラズマ中の高密度粒子のエネルギーを制御し、空のフラーレンに照射し内包フラーレンを得る独自手法を提案し、高効率内包の原理実証に成功している (H. Itagaki, Y. Fujiwara, Y. Minowa, Y. Ikehara, T. Kaneko, T. Okazaki, Y. Iizumi, J. Kim, and H. Sakakita, “Synthesis of endohedral-fullerenes using laser ablation plasma from solid material and vaporized fullerenes”, *American Institute of Physics Advances* 9, 075324-1-075324-9 (2019))。しかしながら、実用化には少なくとも一桁以上内包率を上昇させる必要がある。

2. 研究の目的

前述の課題を解決するために、本研究の目的を次に設定した。

我々の開発した原子内包フラーレン生成システムを用いて、窒素内包フラーレンを指標に高効率内包条件を探索すること。また、ボロン内包フラーレン(B@C60)の同定計測例がないため、高エネルギー加速器研究機構での放射光施設を用いた吸収微細構造 (XAFS) 計測により、B@C60 の新たな評価方法の開拓すること。

以上により、難治性がんに関する研究への展開が期待される。

3. 研究の方法

2. 記載の研究目的を達成するための具体的な研究方法を以下に示す。

窒素内包フラーレンの高効率内包条件の探索として、窒素原子をフラーレンに内包することを前述の論文の通り、原理的に実証している。本装置は、レーザー機器、真空排気装置、内包物質回転装置、フラーレン昇華装置、冷却機能付き生成物回収装置から構成されている。具体的には、装置内に設置した円柱状の内包用物質は連続回転駆動され、一部分からの溶発とならないようにしている。先行研究において、フラーレンの昇華温度を 800 度にすることで原子内包フラーレンの生成効率が上がることが報告されている。一方で、急激にフラーレンの温度を上げた場合、突沸が生じる。そこで、突沸が起こらないヒーター温度制御条件を見出し、かつフラーレンの昇華度を緩やかにする坩堝を考案している。また、レーザー溶発によって生成される粒子群は、レーザーが照射された円柱部分の接線に対して垂直に噴出するため、生成物回収装置であるステンレス箔で巻いたモリブデンターゲットプレート中央にレーザー通過用の穴を設置している。ターゲットプレートは水冷管を通して水冷される (冷却することで内包物質がフラーレン内に留まる傾向がある)。

先行研究のレーザーにより溶発したボロンナイトライド(BN)の粒子群の発光スペクトルのドップラーシフト計測により、窒素イオンの運動エネルギーのレーザーエネルギー依存性が見出されており、窒素内包化に最適とされるエネルギー(約 80 eV)に制御可能である。ターゲットに堆積した生成物の分離方法として、最初にトルエンにて生成物を剥ぎ落とし、次に超音波振動器によりトルエンへ溶解する物質(フラーレン及び原子内包フラーレン)とその他の物質に分離する。当該トルエン溶液を電子スピン共鳴(ESR)法で計測した結果、 ^{14}N 原子の電子スピン遷移に起因する核スピンの磁気量子数 M_I (+1, 0, -1) が確認され、フラーレンに窒素が内包されていることを従来の文献との対比により同定されている。実験においては、レーザーエネルギー、レーザー照射面積、パワーをそれぞれスキャンし、100 eV 程度にピークを持つ粒子が多く生成できる条件を見出す。

次に、B@C60 の高感度計測法の開拓として、所有している時間飛行型質量分析器は感度限界により難しく、また ESR により計測された報告例がない。そこで、新たな試みとして、高エネルギー加速器研究機構の放射光を利用し、超伝導検出器などを利用した蛍光収量法による高感度 XAFS 計測により質量同定を行う。

ボロンナイトライド (BN) をターゲットとした時に溶発粒子のドップラー計測を行い、各運動エネルギーのレーザーエネルギー依存性から、ボロン原子及びボロンイオンは 100 eV 程度のエネルギーを有していることが見出されている。フラーレンに内包に適した運動エネルギーとしては量子分子動力学計算により求める手法があるが、他の元素の内包化実験の結果から 100 eV 程度であると予測され、本手法により制御可能であることがわかる。

4. 研究成果

(1) エネルギー分散型 X 線分析器 (Energy dispersive X-ray spectroscopy ; EDX) 分析による物質同定

レーザーアブレーションにより、ステンレスシート上に成膜された試料について、SEM/EDX (ZEISS UltraPlus) 計測により膜中の元素分析を行った。アルミステージ上に両面カーボンテープを貼り、カーボンテープ上にステンレスシートから剥がれた薄片 (2021 年 5 月 18 日に作成した試料) を固定して計測した。薄片の断面から計測から、膜厚は約 $24\ \mu\text{m}$ で、成膜速度は約 $0.5\ \mu\text{m}/\text{min}$ である。

図 1 に、ステンレスシート上に堆積した物質の電子顕微鏡写真と EDX 計測による各元素の分布を示す。 $10\ \mu\text{m}$ 以下の窒素、ボロン、炭素の分布が重なる点を確認されたが、BN 粉体由来かフラーレンに内包されたものであるかは不明である。

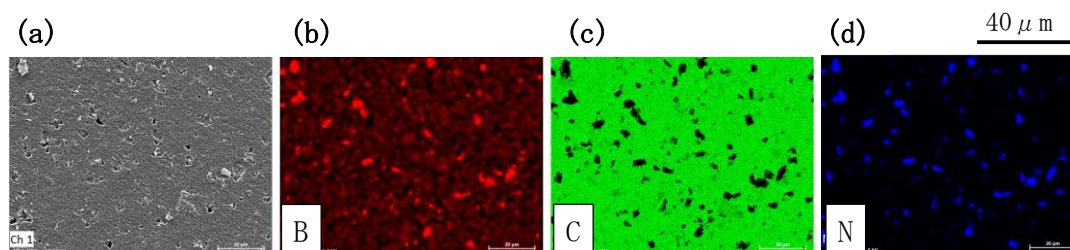


図 1. (a)ステンレスシート上に堆積した物質の電子顕微鏡写真、EDX 計測による(b)ボロン (c)カーボン、及び(d)窒素の分布。

(2) 高エネルギー加速器研究機構の放射光を利用した高感度 XAFS 計測

内包化実験において、レーザーエネルギーを 600 mJ、パルス周波数を 10 Hz とそれぞれ設定し、その際パルス幅は $6\ \mu\text{s}/\text{pulse}$ であった。

生成された試料は、トルエンに溶かしメンブレンフィルターで濾過することで BN 粉の影響を除去し、乾燥させて粉体とした。

(2-1) BL-7A ラインにおける計測

光エネルギー 180–450 eV を用いて、ボロン、窒素の吸収端の全電子収量及び部分蛍光収量測定を試みた。図 2 のビームライン内に試料を設置するためのホルダーについて説明する。ホルダー上の $0.1\ \text{mm}$ 厚の Ta 板に $10\ \text{mm}$ 角の両面カーボンテープを張り、その上に各試料を置き、そしてビームライン内に設置する。図 3 に、ホルダーに試料を設置した例を示す。

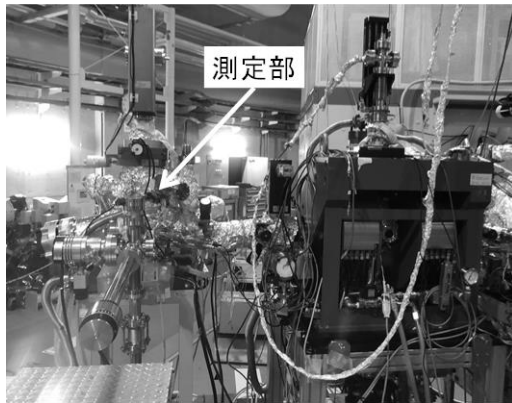


図2. BL-7A ビームラインの測定部。

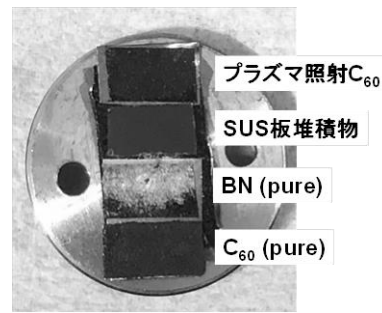


図3. 上から生成された試料、ステンレス板上に堆積された試料、BN 粉末及びフラーレン粉末。

生成された試料の XAFS 計測結果と比較するために、最初に昇華していないフラーレン粒子、ボロン粉末、BN 粉末をホルダーに置き、計測した結果を図4に示す。カーボン、ボロン及び窒素の各エネルギースペクトルをそれぞれ計測し、特徴的なスペクトル信号が得られた。そして、生成した試料について XAFS 計測を行った結果 (2021 年 11 月 19 日計測)、試料内に、ボロン原子と見られる 194.8 eV 付近の信号を微弱ながらも計測することに成功した。

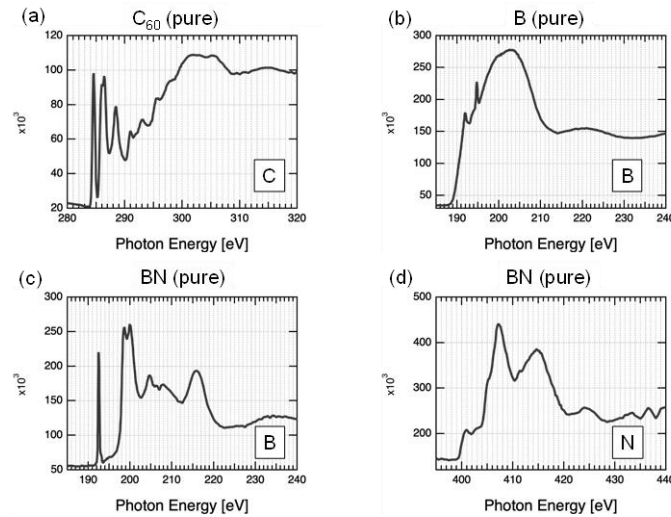


図4. エネルギースペクトル。(a)フラーレン試料に対するカーボンの信号、(b)ボロン粉体に対するボロンの信号、(c)BN 粉体に対するボロンの信号、及び(d) BN 粉体に対する窒素の信号。

(2-2) BL-11A ラインにおける計測

最終年度は B@C60 の検出にテーマを絞り、計測感度を向上させるために BL-11A のビームラインで超伝導検出器を用いて計測を行った。その結果、蛍光 X 線計測で窒素由来の信号を得ることができた。一方、ボロンについて蛍光収量法による吸収スペクトル測定の結果、192 eV 付近にピークが見られたが、194.8 eV 付近には信号は計測されなかった。

以上のように、B@C60 の新たな評価方法の可能性は見出されたが、B@C60 を同定するためには、検出された蛍光 X 線信号とスペクトル形状の数値解析との比較研究が今後重要と考えられる。

粉体試料の精製に関して、産業技術総合研究所の岡崎俊也首席研究員、飯泉陽子氏に感謝申し上げます。XAFS 計測の実施に関して、高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所の雨宮健太教授、及び産業技術総合研究所の志岐成友主任研究員に感謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 H. Sakakita, H. Itagaki, Y. Fujiwara, Y. Minowa, J. Kim, Y. Ikehara, T. Kaneko, Y. Ilzumi, T. Okazaki
2. 発表標題 Novel Synthesis Procedure for Endohedral-Fullerenes Using Laser Ablation Plasma from Solid Material and Vaporized Fullerenes
3. 学会等名 237th Electrochemical Society (ECS) and 18th International Meeting on Chemical Sensors (IMCS 2020) Meetings (招待講演) (国際学会)
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
研究分担者	板垣 宏知 (ITAGAKI HIROTOMO) (00793184)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究員 (82626)	
研究分担者	清水 鉄司 (SHIMIZU TETSUJI) (70803881)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究グループ長 (82626)	

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
---------	---------