

令和 6 年 4 月 16 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08050

研究課題名(和文) BNCT治療中のビーム強度・線質の照射面内2次元分布を測定する手法の開発

研究課題名(英文) Methodology for 2 dimensional in-situ measurement of quality and intensity of BNCT beam

研究代表者

田中 憲一 (TANAKA, KENICHI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70363075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法ではどのような質(熱・熱外・高速中性子と線の線束の比や線エネルギー付与(LET))の放射線をどのような量的分布で照射するかが重要となる。その2次元分布を、蛍光体の発光特性を利用して測定する手法の開発に取り組んだ。
結果として、BaFBr:Eu蛍光体の励起光(波長：532nmおよび650nm)に対する発光量を用いれば、線量と線質両方を評価できることを明らかにした。この蛍光体をラミネートフィルムに封入して2次元検出器とし、生体様材質や各種ゲル線量計に挟み込んでボラスとしても併用でき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
光刺激蛍光体の波長を原理を用いてビーム成分強度・線量・線質を一括して評価ことを目論む。蛍光体を2次元検出器(薄型・ボラス)に構築する点、読取装置・解析法まで開発する点が特徴的である。
適用腫瘍や臨床数の増加による医学・生物学・化学・物理学の横断的な研究に波及する意義がある。

研究成果の概要(英文)：In boron neutron capture therapy, a key-factor is the distribution of quantity and quality, i.e., linear energy transfer (LET) and relationship between beam quantity of thermal, epithermal, fast neutrons and gamma rays, of the incident beam. The present research aims at measuring 2-dimensional distributions of quality and quantity of the beam using the luminescence. Consequently, the purpose was achieved by using the luminescence from BaFBr:Eu irradiated by the stimulating light with wave length of 532 nm and 650 nm. The measurement in 2-dimension was shown to be feasible by including minute powder of BaFBr:Eu in the laminate film. In addition, its usage as a bolus was suggested by sandwiching the film with the living-body-like materials or gel dosimeters.

研究分野：医学物理学

キーワード：中性子捕捉療法 蛍光体 線量 線質 波長特性

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、予め腫瘍細胞内にホウ素 (^{10}B) を取り込ませ、中性子照射で $^{10}\text{B}(n, \gamma)^7\text{Li}$ 反応を起こし、生成する短飛程の粒子及び ^7Li で腫瘍細胞を選択して破壊する療法である。BNCT は、原理的に細胞レベルの治療選択性を持ち、臨床で患者の生活の質が高い点で評価されている。

照射する放射線領域 (照射野) の寸法形状の制御が重要となるが、その確認法としては、ガフクロミックフィルムなどが研究されている。一方、研究代表者は、繰り返し利用可能なイメージングプレート (IP) を用いて、中性子・線混在場から BNCT に有用な熱中性子を弁別測定する手法を確立した。ここで発光を利用する BaFBr:Eu 光刺激蛍光体 (OSL) では、準安定準位に励起される原子の数を計測することになる。どの準位に励起されるかは、エネルギー付与する放射線の線エネルギー付与 (LET) に依存すると示唆されたものの、線質測定への応用は詳細には研究されていない。そこで、照射場 2 次元分布を、しかも線質 (LET、BNCT ビーム成分の比) を合わせて測定する手法の開発を目指した。

2. 研究の目的

入射するビームの線量・線質 (LET および 4 成分の量) の 2 次元分布を記録する手法を開発することである。線量・線質両方の 2 次元分布測定のため、望まれる蛍光体・検出器の材質と適した計測法・データ処理法を明らかにする。

3. 研究の方法

励起光を市販品で用いられる 650nm レーザーと、さらに 532nm レーザーを用い、同じ照射をした際の励起光波長による発光量の違いから、照射した放射線の LET を見積もることを目論んだ。BNCT 場では、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応の二次粒子の LET は飛程終端付近で $200\text{keV}/\mu\text{m}$ 程度、反跳陽子で $80\text{keV}/\mu\text{m}$ 程度、二次電子で数 $\text{keV}/\mu\text{m}$ と大きな差があり、波長による弁別が期待される。

工程としては、励起光波長 発光量特性の LET 依存性の測定、二次元検出器の作成法と性能の検討を行った。次節で、具体的な方法とともに主な結果を示す。

4. 研究成果

4(1) 励起光波長 発光量特性の LET 依存性の測定

まず、線質・線量の両方を測定する輝尽蛍光体の第一案として、BaFBr:Eu を定法で作成した。これに対し、励起光波長に依存した発光量の照射放射線 LET による変化を測定した。照射には、広島大学工学部に現有の Co-60, Sr-90, Am-241 と、バンデグラフ加速器を用いたラザフォード後方散乱 (RBS) 測定装置で 2MeV 陽子を金ターゲットに入射し、 150° 方向に得られた 1.96MeV の散乱陽子を用いた。励起光は 532nm および 650nm とした。図 1 には線量への応答を示す。1 桁程度の線量変化に対して確認したところ、概ね線形性が担保されており、3 回の測定の標準偏差が数%となる再現性であった。なお、市販品では 4 - 5 桁のダイナミックレンジが報告されているため、本課題で作成した蛍光体も、図 1 より広いダイナミックレンジが想定される。

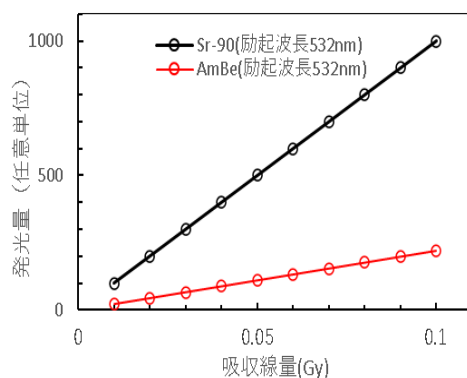


図 1 発光量の線量依存性の例
励起波長 532nm の場合

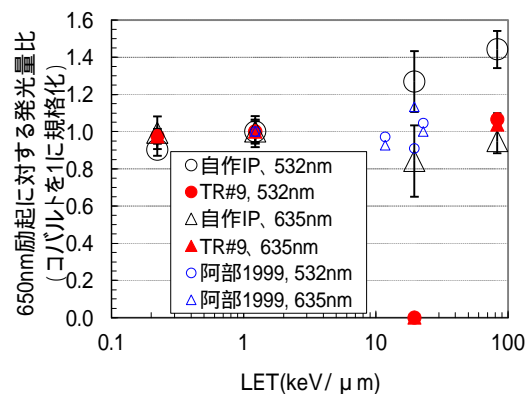


図 2 波長特性の LET 依存性

LET 変化に対する、励起光波長 発光量依存性の変化を図 2 に示す。過去の報告より大きな波長依存性の変化を見出した。具体的には、Co-60 γ 線 (LET: $1.2\text{keV}/\mu\text{m}$ 程度) を基準に取れば、既存のイメージングプレート製品 (富士フィルム BAS-TR) に対し、 $10\text{keV}/\mu\text{m}$ では 532nm/650nm 比が 0.9 から 1.2 とばらつき、一様な傾向が観測されていないのに対し、本研究で作成した蛍光体では $10\text{keV}/\mu\text{m}$ では 532nm/650nm 比が 1.3、 $83\text{keV}/\mu\text{m}$ では 1.4 と一様に増加する傾向を取得できた。この要因は、本研究の蛍光体が無着色の白色であったのに対し BAS-TR では励起光

などの特性への配慮から群青に着色されており、650nm 励起光が蛍光体深部に届きにくいこと、蛍光体厚さが BAS-TR で 50 μm に対し本研究で作成したものは 10 μm 程度であり、Am-241 α 線でも突き抜けるため相対的に 532nm/650nm 比が大きくなること、そもそも高 LET 照射で 2.5eV の F(F-)中心に電子が捕獲される頻度が高く、532nm で励起され発光する事象が増えていることが考えられる。一連の測定を通して、ここで作成した蛍光体では 0.2 keV/ μm から 83 keV/ μm に対して 532nm/650nm 比が 0.9 から 1.4 と変化し、これを用いて線質と線量を測定することを第一案として選定、その可能性を示すことができた。

4(2) 2次元検出器(兼ポーラス)としての検討

2次元検出器としての蛍光体保持法を検討した。具体的には、候補となる方法で固定し、放射線への感度の経時変化を測定した。それぞれの方法で固定した蛍光体を、広島大学工学部の Co-60 線照射装置で 3.5Gy の照射を行った。結果を図 2 に示す。

第一案として考えたヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は、Co-60 線の 50kGy でゲル化した。この場合、BaFBr:Eu の潮解性のため、封入後の時間に依存して発光量が減少することが確認できた。減少量は 1 日で 1 桁程度と緩やかではあるが、実用するには時間依存で校正して用いる必要があり、かつ定期的に作り替える必要があるため、実用には即さない結論した。アルコール系ゲル中への封入など代案は考えられるが、簡易な代案としてラミネートフィルム中に乾燥状態のまま封入して透過型の 2次元検出器とした。この場合は、時間に依存した有意な発光量減少は確認されなかった。ポーラス利用ではこれを、ヒドロキシプロピルセルロースゲルなどの水素系材料に挟んで用いる事を第一案として選定した。

2次元検出器として用いるには、均一に蛍光体を配置して感度分布が一定になるようにするのが望ましい。図 3 は、市販の富士フィルム IP (BAS-TR) の感度分布を示す。縦軸は、得られた信号強度から Co-60 線吸収線量を求めるための校正定数であり、IP の感度の逆数に相当する。10 cm ほどの領域で、部位により $\pm 10\%$ の感度の差が見られた。本研究で自作した蛍光体は、均一度に留意して 2次元で固定しても同程度、あるいはそれ以上の不均一さが想定される。これは、感度を校正して用いれば影響を補正できるが、信号強度の誤差から線量・線質の誤差への伝播の均一度を考えると、やはり蛍光体を均一な感度分布となるよう配置・固定するのが望ましい。この点の精査は今後の課題とした。

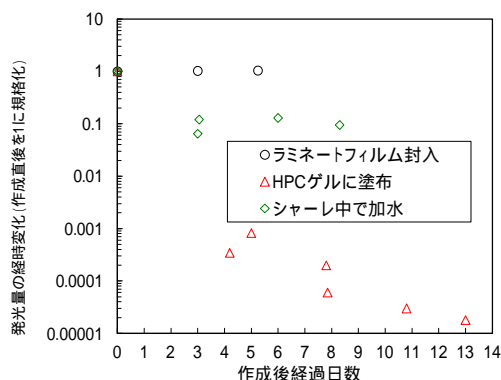


図 3 発光量の時間依存性の
蛍光体固定法による変化

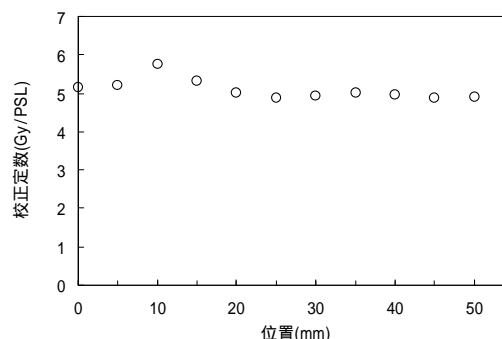


図 4 IP 感度の位置依存性

線量測定にも併用できるポーラスを補助的に用いることを想定し、その候補として色素ゲル線量計の基本仕様を検討した。ポリビニルアルコール(PVA)と三ヨウ化物イオン(I_3^-)の錯化を利用して青色に着色するものである。線量に対する感度を高く、応答を線形に、かつ検出限界を低くする視点で組成を最適化した。図 5 はその結果の一例である。縦軸は厚さ 1cm の色素ゲルの 630nm 光に対する吸光度を表しており、吸光度 1 は透過率 10% に相当する。薬剤の溶け残りなどによる不均一さを排する視点を加え、結果として GG : 0.15wt%、PVA : 0.06wt%、ヨウ化カリウム : 0.15M、ホウ酸 : 0.2M、TBAA : 3mM の組成を選択した。さらに、フルクトース 0.2M を加えることで 45 $^{\circ}\text{C}$ 加熱による脱色を可能とし、繰り返し用いることができた。写真 1 に、Co-60 γ 線照射に対する着色の変化の様子を示す。吸収線量は左から 0, 2, 5, 10, 15, 20, 25Gy である。このゲルも水を基材とするため蛍光体を混合・浮遊させて 2次元検出器とするには潮解が問題となるが、蛍光体をラミネートで 2次元固定し、色素ゲルをポーラスとして併用することを視野に、開発を継続する。

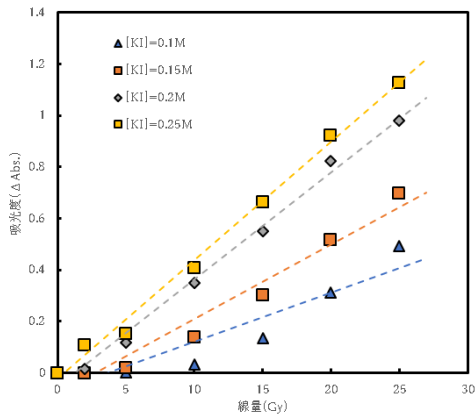


図5 色素ゲルの線量応答の一例
(ヨウ化カリウム濃度依存性)

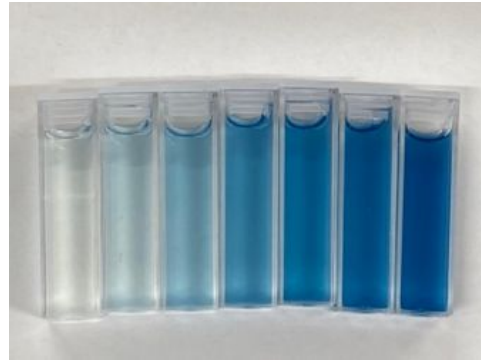


写真1 選択した組成の色素ゲルの
Co-60 線照射による変化

ポラスとして併用する場合に備えて、ポラスとしての機能を検討した。これには現状では模擬計算を用いた段階であるが、実験による検証を今後、計画している。計算では、Phisコードにより、京都大学原子炉の基準熱外中性子照射モードで照射した際の水ファントム内の各ビーム成分の線束と線量の分布を評価した。水ファントムの上流に1 cm厚さの各種の材質を置いた例を図6に示す。いずれの材質の場合にも、水をポラスとして用いた場合からのずれは計算の誤差5%の範囲内であった。図示しないが熱外・高速中性子束や他の線量成分についても同じ結果であった。これらの材質のポラスとしての有用性を示唆することができた。

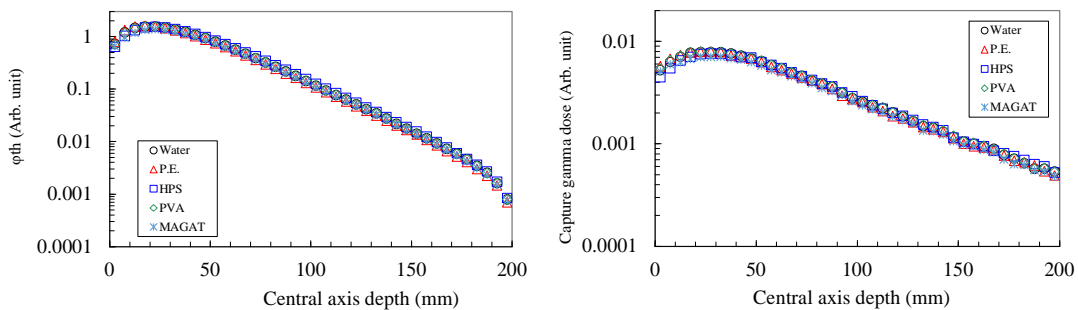


図6 種々の1 cm厚さの材質をポラスとして用いた際の水ファントム内の熱中性子束及び捕獲線線量率の分布

今後の課題

一連の研究の結果、BaFBr:Eu 蛍光体を用いて LET と線量を評価できる透過型の2次元検出器を提案することができた。しかし現段階では、可能性を計算または実験で示したに過ぎない。今後、以下の研究を計画している。

- 京都大学原子炉での照射実験で、提案手法の実用性を示し、性能を評価する。
- データの解析において、応答関数と成分強度の連立方程式を解析的に解く方法に加え、ベイズ推定などの手法を検討し、是非を判断する。

まとめ

実効 LET と線量の2次元空間分布を簡便に弁別測定し、BNCTの照射場の各成分強度分布を品質保証する手法を提案することができた。今後、実用に向け、精度検証とさらなる改良の研究に取り組む予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 K.Tanaka, T.Kajimoto, Y.Sakurai, S.Hayashi, H.Tanaka, T.Takata, G.Bengua, S.Endo | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Computational investigation of polymer gel composition doped with 33S for epithermal neutron measurement for BNCT | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of Kyoto Pharmaceutical University | 6. 最初と最後の頁 224-236 |
| 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 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 |
| 1. 著者名 K.Tanaka, T.Kajimoto, A.Mitsuyasu, Y.Ito, S.Hayashi, Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, G.Bengua, S.Endo | 4. 巻 2167 |
| 2. 論文標題 Measurement of spatial fluence distribution of neutrons and gamma rays using MAGAT-type gel detector doped with LiCl for BNCT at Kyoto University Reactor | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Jrounal of Physics: Conference Series | 6. 最初と最後の頁 12006 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1742-6596/2167/1/012006. | 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 K.Tanaka, T.Kajimoto, O.Asanuma, M.Hori, K.Kamo, T.Suzuki, I.Sumida, Y.Takahashi, G.Bengua, K.Sakata, S.Endo | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Strength estimation for moving iodine-125 source for brachytherapy; application to source link loader | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of Kyoto Pharmaceutical University | 6. 最初と最後の頁 167-174 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34445/0002000071 | 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 |
| 1. 著者名 K. Tanaka, T. Kajimoto, O. Asanuma, M. Hori, K. Kamo, T. Suzuki, I. Sumida, Y. Takahashi, G. Bengua, K. Sakata, S. Endo | 4. 巻 43 Sup3 |
| 2. 論文標題 Development of strength evaluation method of moving sources for brachytherapy (5) application to source link loader | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Japanese Journal of Medical Physics | 6. 最初と最後の頁 154 |
| 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 該当する |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 高村侑汰, 田中憲一, 梶本剛, 遠藤暁 | 4. 巻 42 Sup3 |
| 2. 論文標題 BaFBr:Eu2+蛍光体LET依存性の測定 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 医学物理 | 6. 最初と最後の頁 134 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 K.Tanaka, T.Kajimoto, S.Hayashi, A.Mitsuyasu, Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, S.Endo |
| 2. 発表標題 Measurement of thermal neutrons and gamma rays using MAGAT-type gel detector doped with LiCl for BNCT at Kyoto University Reactor |
| 3. 学会等名 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 K.Tanaka, Y.Ito, Y.Murakami, T.Kajimoto, S.Hayashi, Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, G.Bengua, S.Endo |
| 2. 発表標題 Measurement of spatial fluence distribution of neutrons and gamma rays using MAGAT-type gel detector doped with LiCl for BNCT at Kyoto University Reactor |
| 3. 学会等名 2021 virtual International conference on 3D and advanced dosimetry (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田中憲一, 梶本剛, 浅沼治, 堀正和, 加茂憲一, 鈴木健史, 隅田伊織, 高橋豊, G.Bengua, 坂田耕一, 遠藤暁 |
| 2. 発表標題 小線源治療のための移動中線源強度評価法の開発(5)線源連結装置への適用 |
| 3. 学会等名 第124回日本医学物理学学会学術大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高村侑汰, 田中憲一, 梶本剛, 遠藤暁 |
| 2. 発表標題 BaFBr:Eu ²⁺ 蛍光体LET依存性の測定 |
| 3. 学会等名 第124回日本医学物理学会学術大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 尾崎将也, 田中憲一, 遠藤暁, 梶本剛 |
| 2. 発表標題 色素ゲルを用いた線量計の開発 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第16回研究発表会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 光安歩真, 田中憲一, 尾崎将也, 梶本剛, 遠藤暁 |
| 2. 発表標題 PVA-I/B(OH)3青色色素ゲル線量計のアニールについての検討 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第15回研究発表会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 秋田純吾, 田中憲一, 光安歩真, 梶本剛, 遠藤暁 |
| 2. 発表標題 PVA-I/B(OH)3 色素ゲル線量計の線量応答特性と組成依存性の測定 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第14回研究発表会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 光安歩真、田中憲一、秋田純吾、梶本剛、遠藤暁 |
| 2. 発表標題 ポリマーゲル線量計を用いた60Co 線線量分布測定法の検討 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第14回研究発表会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 羽鳥千春、田中憲一、西本亘輝、遠藤暁、梶本剛 |
| 2. 発表標題 BNCT におけるIP を用いた治療用ビームのフルエンス測定 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第14回研究発表会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西本亘輝、田中憲一、羽鳥千春、山脇匡登、遠藤暁、梶本剛 |
| 2. 発表標題 中性子捕捉療法ビーム成分に対するイメージングプレートの感度の計算 |
| 3. 学会等名 日本原子力学会中国・四国支部第14回研究発表会 |
| 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 | 廣木 章博 (HIROKI AKIHIRO) (10370462) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用 研究所 先端機能材料研究部・併任 (82502) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 櫻井 良憲 (SAKURAI YOSHINORI) (20273534) | 京都大学・複合原子力科学研究所・准教授 (14301) | |
| 研究分担者 | 遠藤 暁 (ENDO SATORU) (90243609) | 広島大学・先進理工系科学研究科（工）・教授 (15401) | |
| 研究分担者 | 梶本 剛 (KAJIMOTO TSUYOSHI) (70633759) | 広島大学・先進理工系科学研究科（工）・助教 (15401) | |

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 |
|---------|---------|
| | |