

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：82110

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23760831

研究課題名（和文） レーザー駆動粒子線による高線量率照射の生物効果に関する研究

研究課題名（英文） Investigations on Radiobiological effects induced by high dose rate irradiation with laser-accelerated protons.

研究代表者

余語 覚文（YOGO AKIFUMI）

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号：50421441

研究成果の概要（和文）：近年では、高強度レーザーを用いたイオン加速により、粒子線がん治療用加速器を小型化できる可能性が論じられている。レーザー駆動陽子加速では、従来のがん治療用加速器と比較して、短時間幅・高ピーク電流の陽子線が発生する。このような陽子線の生物効果を検証するために、レーザー駆動による生物実験装置を開発して、ヒトがん細胞に照射した場合の放射線影響を評価した。

研究成果の概要（英文）：Recently, high-intensity laser ion acceleration has been suggested as a potential, cost-saving alternative technology to conventional accelerators for radiotherapy. In this work, investigations of the biological effects of the high bunch current and short bunch duration, that are typical of laser-acceleration, are reported. The radiobiological effects of high dose-rate irradiation with laser-driven proton beams are compared with those of beams derived from conventional ion accelerators.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：総合工学・原子力学

キーワード：放射線工学・ビーム科学・レーザー駆動粒子線

1. 研究開始当初の背景

近年のがん治療においては、外科手術を必要としない、いわゆる「切らずに治すがん治療」として、粒子線によるがん治療が注目を集めている。しかしながら、大型の粒子線加速器が必要となるため、高額な建設コストや運用コストなどの問題がある。この問題を解決するために、世界各国でレーザー駆動粒子加速の原理を利用した加速器の小型化が提案されている。このレーザー駆動粒子線加速は、高強度極短パルスレーザーを用いて高密度プラズマを発生させることで生じる、1 TV(テラボルト)/m に及ぶ急峻な電場勾配(従来型加速器の数十万倍)を利用して粒子を加速するものであり、この原理によって粒子生

成・加速部を 1 m にも満たないサイズにスケールダウンすることができる。

一方で、レーザー駆動粒子線加速は、高い電流密度で短い時間幅のパルス粒子線を生産できるという特徴を持ち、瞬間の電流値として、数 mA から数 A におよぶ粒子線が加速される。これは、従来型の医療用加速器（シンクロトロン）からの粒子線と比較して 7 桁以上高い値となっている。しかし、このような特徴をもつ粒子線のがんに照射した場合の効果を実証した例はこれまでなく、「従来型医療用加速器からの粒子線と比較して、治療効果の違いはあるのか？」という根本的な疑問が残されている。

2. 研究の目的

前述の高電流密度・短時間幅の粒子線の生物学的効果を実証する目的で、我々はレーザー駆動による細胞照射装置を世界で初めて開発し、2008年にレーザー駆動で加速された陽子線と患部のがん細胞が衝突する様子を再現する実験を実施した。しかしながら、定量的に加速器ビームとの違いを同定するには至っていなかった。そこで本研究では、放射線生物照射効果における最も重要な測定量の一つである、生物学的効果比(RBE: Relative Biological Effectiveness)に着目し、あるエネルギーの陽子線に関して、レーザー駆動陽子線による高電流密度・短時間幅の照射を行った場合のRBEを、従来の加速器による低電流密度・長時間幅の照射を行った場合のRBEと比較することから、レーザー駆動陽子線のがん治療用ビームとしての有用性を検証した。

3. 研究の方法

レーザー駆動による陽子線の加速では、原子力機構・関西光科学研究所に設置された高強度レーザーJ-KARENを使用した。エネルギー0.8-1.8 J、時間幅約50 fsのレーザーパルスを軸外し放物面鏡により直径10ミクロン程度の領域に集光し、集光強度として $\sim 10^{19}$ W/cm²を得た。これを厚さ7.5ミクロンのポリイミド薄膜状に照射する。すると、レーザーの集光点では、レーザーの強力な電場と磁場の作用により、ローレンツ力の作用する方向であるレーザー進行方向へ向かって電子が加速される。このとき、大量の電子が薄膜の裏面まで一気に突き抜け、薄膜の裏面には電子とイオンの荷電分離による強力な加速電場が生じ、薄膜の裏面方向へ陽子、炭素・酸素などのイオンが加速される。このとき電荷/質量数比(q/M)が1で最も低い陽子が優位に加速され、MeV級のエネルギーを与えられる。

レーザープラズマからは、陽子以外にもMeVエネルギーの電子やX線が同時に発生するため、これらの放射線を取り除かなければならない。そこで、図1に示すような小型のシケイン軌道装置を取り付けた。ネオジム磁石により中心磁場0.78 Tを発生する2重極磁石を4組設置しており、前半の2組で陽子線のエネルギーに応じてビーム軌道をシフ

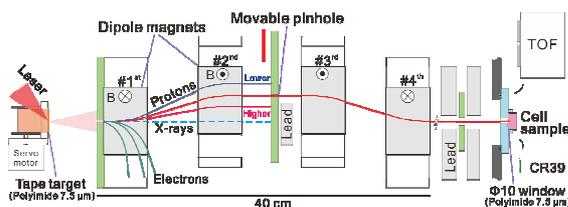


図1：実験配置図

トさせ、可動式のピンホールで任意のエネルギーに選別した後、後半2組の磁場で陽子線の軌道を戻す仕組みになっている。シケイン装置を通った陽子線は、カプセル中に培養されたがん細胞へ照射される。

陽子線照射後の生物学的影響の評価としては、がん細胞のDNA2本鎖切断に着目し、リン酸化ヒストン蛋白質(γ-H2AX)蛍光分析法により、蛍光点の発生収量を測定し、これからDNA2本鎖切断に関するRBEを導出した。これに加えて、照射後の細胞を数週間培養して、細胞分裂によって生じる細胞の集団塊=コロニーを形成した割合から、細胞の生存率を同定する方法である、コロニーアッセイ法による生存率測定に関するRBEを導出した結果と共に、従来加速器による文献値との比較検討を行う。

4. 研究成果

細胞の位置にCR39飛跡検出器を設置して陽子の空間分布を測定した結果を示す。細胞サンプルの位置におけるレーザー1ショットあたりの陽子数密度は 2.1×10^5 mm⁻²、吸収線量は1 Gyであった。この線量が数10ナノ秒の間に照射されるので、線量率としては $\sim 10^7$ Gy/sに達する。なお、レーザー1ショットと次の1ショットの時間間隔は、レーザー装置の冷却時間のため、約15分であった。ヒト肺腺癌細胞株A549に対して、陽子線を1, 3, 7 Gy照射した後30分後に行われたγ

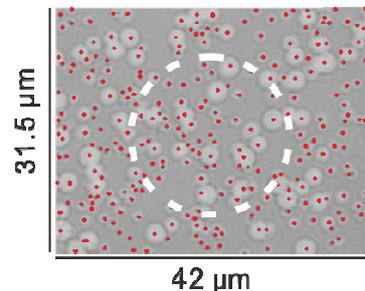


図2：1ショットで得られる陽子の空間分布

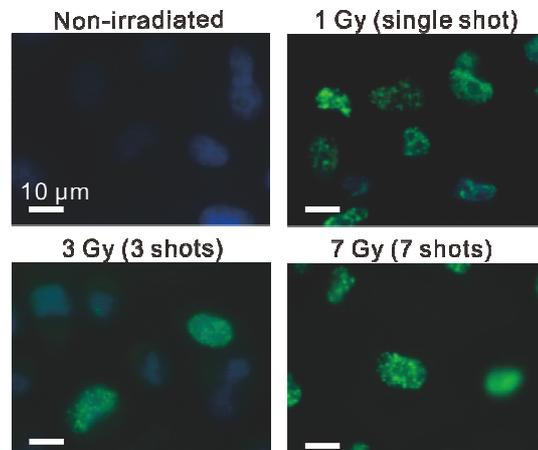


図3：γ-H2AX 蛍光分析の結果

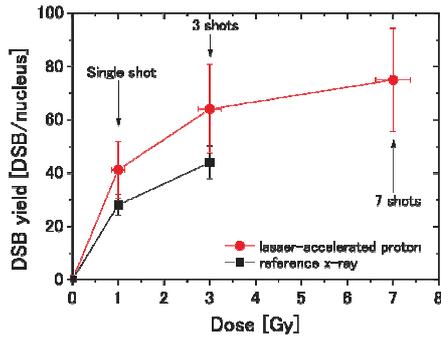


図4：レーザー駆動陽子線によるDNA2本鎖切斷発生数の線量依存性

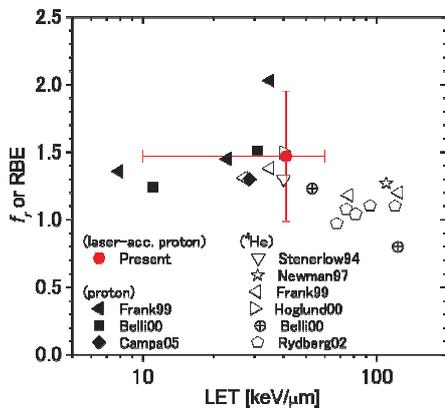


図5：DNA2本鎖切斷に関するRBEの比較

-H2AX 蛍光分析の結果を図3に示す。DNA 2本鎖切斷の発生したサイトの1つ1つが個別に緑色のシグナルを発しているのが分かる。このシグナルを計数することで、細胞核内に生じた2本鎖切斷の量を評価した。この結果を図4に示す。ここでは2本鎖切斷の収量が線量に対して増加率がしだいに緩やかになっており、通常のX線等の照射で見られる線形の依存性とは異なる結果となった。この原因としては、複数回のショットが必要となる3, 7 Gyの場合では、照射の終了までにそれぞれ30, 90分の時間を要するため、その間にも生きている癌細胞では2本鎖切斷が修復され、蛍光マーカーが外れて(脱リン酸化)シグナルが減少する効果が考えられる。試みに、X線を1 Gyずつ15分間隔で3回照射してみると(図4)陽子線と同様の増加傾向が見出された。陽子線とX線に関して得られた2本鎖切斷収量の比 f_r をとると、1 Gyの場合で $f_r = 1.47$ 、3 Gyで $f_r = 1.46$ となりよく一致した。したがって、照射におけるインターバル時間がなければ修復が起こらず、2本鎖切斷収量は線形に増加すると仮定できる。このとき f_r は生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)と同一と

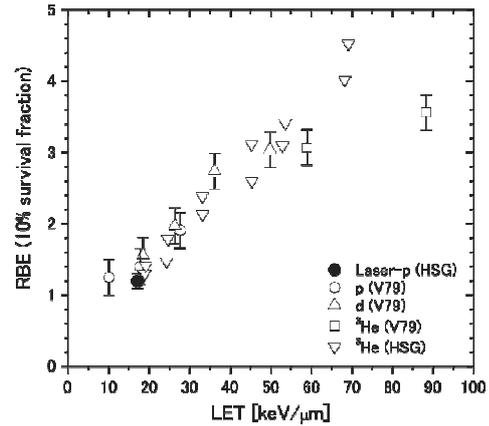


図6：10%生存率に関するRBEの比較

みなせる。そこで2本鎖切斷収量に関する過去の文献値と比較した結果を図5に示す。文献値ではそれぞれ細胞の種類や2本鎖切斷の検出方法が異なるものの、おおむね今回のデータと一致している。

また、コロニーアッセイ法による生存率測定から求めたRBEを、従来の加速器による文献値と比較した結果を図6に示す。この結果からも同程度のLETを持つ加速器からの陽子、重水素、 ^3He ビームによる結果と比較して、本研究のRBEはエラーバーの範囲内によく一致しているのが分かる。

したがって、今回照射したMeVエネルギーの陽子線に関しては、1パルスの線量率が 10^7 Gy/s オーダーまで上昇しても、RBEの値を変化させるような生物効果は発生しないと結論される。これはレーザー駆動陽子線は加速器ビームと同等の生物効果を有していることを示唆する結果であると言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- (1) 余語覚文「レーザー駆動陽子線の生物照射効果」(勧誘論文) レーザー学会誌「レーザー研究」40, 842 (2012), 査読あり
- (2) 余語覚文、レーザー駆動陽子線の生物実験への応用、J. Plasma Fusion Res. 88, 21-24 (2012), 査読あり
- (3) Akifumi Yogo, Katsutoshi Sato, Masaharu Nishikino, Takuya Maeda, Hironao Sakaki, Toshihiko Hori, Koichi Ogura, Mamiko Nishiuchi, Teruki Teshima, Hiroaki Nishimura, Kiminori Kondo, Paul R. Bolton, and Shunichi Kawanishi, "Measurement of DNA Double-Strand Break Yield in Human Cancer Cells by High Current, Short Duration Bunches of Laser-Accelerated

Protons”, Jpn. J. Appl. Phys. 50, 106401 (2011). 査読あり

ビーム応用研究部門・研究副主幹
研究者番号：50421441

〔学会発表〕(計 7 件)

以下はすべて筆頭著者

- ① 「レーザー駆動イオン加速のための 10TW 級高コントラストレーザーの開発」
余語覚文他、レーザー学会学術講演会第 33 回年次大会、2013 年 1 月、姫路市
- ② 「レーザー駆動イオン加速とその生物応用研究」余語覚文他、日本物理学会第 67 回年次大会 若手奨励賞受賞講演、2012 年 3 月、関西学院大学
- ③ “Radiobiology with Laser-accelerated Proton Beams”, A. Yogo et al., ICACS International Conference on “Atomic Collisions in Solids”-25 Kyoto, JAPAN, 21 - 25 October, 2012
- ④ 余語覚文、精密に時間制御された高強度レーザーによるイオン加速、レーザー学会学術講演会第 32 回年次大会、レーザー学会業績賞受賞記念講演、2012 年 1 月、TKP 仙台カンファレンスセンター
- ⑤ 「レーザー駆動陽子線によるヒトがん細胞生存率 RBE 測定」余語覚文他、日本原子力学会 2011 年秋の大会、2011 年 9 月、北九州国際会議場
- ⑥ “Radiobiology with laser-accelerated ion beams: Application of the quasi-monoenergetic proton”, A. Yogo et al., The 3rd International Symposium on Laser-driven relativistic plasmas applied for science, industry and medicine, June. 1-3, 2011, Kyoto, Japan
- ⑦ “Radiobiology with laser accelerated quasi-monoenergetic proton beams” A. Yogo et al., SPIE Optics + Optoelectronics 2011, Apr. 18-21, 2011, Prague, Czech Republic

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：レーザー装置用ビームライン、レーザー装置

発明者：余語覚文、近藤公伯

権利者：独立行政法人日本原子力研究開発機構

種類：発明

番号：特許 2013-005131

出願年月日：2013 年 1 月 16 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

余語 覚文 (YOGO AKIFUMI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子