

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24310044

研究課題名(和文)ホウ素中性子捕捉療法のための加速器ターゲットシステムと中性子線量評価法の開発

研究課題名(英文)Development of a target system and neutron dosimetry for the accelerator boron neutron capture therapy (BNCT)

研究代表者

星 正治 (Hoshi, Masaharu)

広島大学・平和科学研究センター・名誉教授

研究者番号：50099090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：がんの放射線治療には、X線、ガンマ線、陽子線等が使われている。本研究では新しく中性子を使った方法の開発を行った。ホウ素中性子捕獲療法(BNCT)と言う。ホウ素をがんに取り込ませ、そのホウ素に中性子を照射する。そしてホウ素からアルファ線を発生させ、がんを治療する。そのアルファ線の到達距離が短く、がん細胞1個1個の治療が可能である。従来の方法は外科治療のようにがんの塊を焼くことに対応するが、本方法は悪性脳腫瘍のようにがんが良性の細胞にしみこんだ場合に有効である。従来原子炉を使っていたが、小型の加速器を開発し広く病院に設置されることを最終目的としている。本研究ではターゲットと測定器の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：In the radiation therapy, X rays, gamma rays, protons and so on have been used. In this study we use neutrons. This method is called Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). Boron is absorbed in cancer and expose neutrons. Then the boron emits alpha rays of which range is about the size of cancer cells. So each cancer cell will be killed by this method. The traditional way of radiation therapy is as like to say "burn cancer mass". This method is especially useful for the brain tumor which invade in the healthy cells. Before we used reactor neutrons, however in this study we developed a target system and real time neutron measurement system for the proton accelerator, which will be easily installed in each hospital.

研究分野：放射線生物・物理学

キーワード：放射線 BNCT リチウムターゲット 加速器 中性子 ホウ素 中性子線量測定

1. 研究開始当初の背景

従来の放射線治療は、X線からはじまり最近では陽子線や重粒子線治療まで発展してきた。しかしながら、これらは外科的に切り取る事と同様に当たった部分を焼き切ると言った治療法である。悪性の脳腫瘍の場合のように、正常細胞を温存しその中に散らばったがんを細胞単位で殺すことが必要な場合、これまでの方法では困難であった。本方法は硼素を薬剤に化学的に結合させ、がん細胞に取り込ませる。そして低いエネルギーの中性子(熱中性子)を照射し硼素からアルファ線を発生させると細胞内で止まる(アルファ線の飛程は細胞核の大きさ程度)。これにより細胞一個一個の単位で治療が可能である。この方法をホウ素中性子捕捉療法(Boron neutron capture therapy (BNCT))と言う。脳腫瘍以外にも薬剤の取り込みが大きい種類のがんも対象となる。対象患者数は脳腫瘍だけで国内で2000人の対象とされる患者が存在すると言われている。そのため日本国内でも海外でも研究が進められてきたが、現在利用可能な施設は原子炉のみであり、日本では2カ所だけである。しかし原子炉を多数の病院に設置するなど不可能である。このため病院単位で導入できる小型で安価な加速器を使った方法は重要である。

本研究グループでは小型で低価格の加速器を使って中性子を発生させる方法を開発してきた。これまで広島大学原医研で中性子発生用加速器(HIRRAC)(4億円)を導入し、平成7年より加速器を使ったBNCT治療(加速器BNCT)の基礎研究を進めてきた。BNCTの治療を行うにはHIRRACの20倍の50kWもの大強度を必要とする。その後文科省の科学研究費やNEDOの研究費等により、千葉の放射線医学総合研究所のNASBEEを使って研究を推進してきた。

基本的には2.5MeVの陽子を使い $\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ 反応で発生する中性子の利用を考えている。他にも各地で開発や導入計画があるがベリリウムターゲットの提案である。しかし発熱も同等であり、発生する中性子のエネルギーが高く事が問題である。厚いコンクリート遮蔽壁が必要などコストがかさむ。この高いエネルギーの中性子は照射室内の高いバックグラウンドとなり患者の無用な被曝をもたらす。その上これを減少させることは容易でない。またベリリウム自身化学的毒性も強い。

このためLiをターゲットを使った、より低いエネルギーの中性子を発生させ、加速器BNCTを実現することが望まれてきた。以上が本研究の背景である。

2. 研究の目的

放射線によるがん治療の中で悪性の脳腫瘍のように治療が困難な種類のがんがある。たとえば浸潤型の脳腫瘍の場合、手

術ではまわりに存在する正常細胞と一緒に摘出しなければ再発するが、それでは脳の機能まで失われてしまう。そのためBNCTが世界的に進められている。しかし現在までに利用できるのは原子炉でのみ可能で日本では2カ所と限定されている。原子炉ではなく病院に設置できるような小型加速器を使った方法が必要である。本研究計画ではリチウムターゲットの最適なシステムを開発する。あわせてリアルタイムでの正確な線量測定法を開発する。これにより加速器BNCTのシステム全体を最適な形で作り上げる事ができることを示す事を目的とする。



図1. 噴流式ターゲットを上から見た図。中心に小さい穴がたくさん開いておりここから水流を丈夫に吹き上げる。上の銅がターゲットでこれを上にかぶせこの銅を冷却する。実験では十分な冷却能力があることが分かった。



図2. ターゲットシステムをくみ上げた写真。一番下にターゲットの銅の部分が見える。上方を真空にし陽子ビームを照射する。



図3. ターゲット部分の拡大図。8mmの厚さの同ターゲットの中心部に横から穴を開け熱電対を差し込んでいる。反対側にも熱電対があり、2本差し込んでいる。左に見えるのは輻射温度計で照射中のターゲットの温度を測定する。ここにサーモカメラも設置して温度を測定する。中心に小さい穴がたくさん開いておりここから水流を丈夫に吹き上げる。実験では十分な冷却能力があることが分かった。



図4. ピン方式の冷却ターゲット。ピンの写真の例。その反対側にLiなどの金属を貼り付ける。冷却能力は噴流式と殆ど差はなかった。



図5. 銅は熱輻射の効率が悪いので銅表面そのままでは表面の熱測定が困難である。それで黒体スプレーで吹きつけ輻射効率の良い表面にした。これでターゲットの表面にビームの温度、形状が容易に分かる。

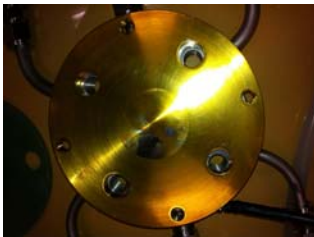


図6. ターゲット表面の強度向上のためTiN(1 μ m)でコートしたもの。TiNの商品名はタイゴールド。

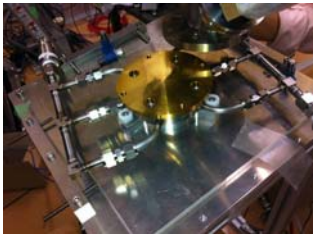


図7. TiNでコーとしたターゲットをターゲット表面に取り付けている様子。



図8. CrN(1 μ m)でコートした場合。この場合も表面の強度は格段に増す。



図9. チェンバー方式によるリアルタイム測定のためのエレクトロメータ(左)。右はチェンバーに付加する高圧電源。通常200V。



図10. IC-17型のチェンバー(Far West Technology社)。このチェンバーは組織等価プラスチック(右の黒の球形部)。この部分をBNCT用の熱外中性子測定用の材料に交換した。



図11. 熱外中性子用の材料(LBO)を加工し、表面を導電性にして装着。



図12. 熱外中性子測定用チェンバーを設置し測定を行っている状況。

3. 研究の方法

大きな問題はLiは強アルカリであることである。その使用の際には蒸散などを考慮すると加速器やビームトランスポート系での防御が必要である。しかし現状のシステムでは十分でない。そのためそれに変わる金属として主にAl等を使用した。ターゲットは銅板8mm厚を使用し、冷却は水冷とする。これまでの研究で水と接する冷却面は平板のままでは十分でないが、ピン構造を持たせると可能となる事が分かった。

またブリストリングを防ぐためにPdやVなどの金属約20ミクロンを貼りつける。その上に中性子を発生させる標的としてLiを100ミクロン程度貼り付ける。特にCuターゲット基盤にPdを貼り付けその上にLiを貼り付ける。このターゲットの方式(Li/Pd/Cu)は世界的標準となってきた。ただPdの使用のためには本施設での放射線障害防止法に基づいた変更申請が必要である。そのため本研究ではその照射は実現できなかった。そこでLiの代わりにAl等の金属を使用した。Al等の厚さはLi 100ミクロン相当とする。さらにその上に蒸散を防御するため、1 μ m厚のTiNやCrNをイオンプレーティングで貼り付け、ターゲットとした。この実験は成功し、ブリストリングはきわめて効果的に防御できる(通常の数倍以上)ことが分かった。実験は、直径1cm程度の陽子線で下記のように進めた。

1. ターゲットの冷却能力が実機で実現可能なことの証明。
2. サーモカメラによるビーム形状と温度測定の実証と利用。

3. ターゲットの寿命を縮めるブリストリングを発生させ、その防御やコントロールする条件を見いだす。
4. 線量測定と線量モニタリングの方法を開発する。線量測定には三樹工業で製作したLBO線量計を使用する。その際の動作試験を行う。校正に放医研のCo-60照射設備を用いる。

4. 研究成果

4-1. ターゲットの冷却能力の目標達成

エネルギー 4 MeV, ビーム面積 4.1 cm^2 で実験を行った。ターゲット電流ごとに熱密度を算出した結果を表 1 に示す。

加速器 BNCT の実機のビームの面積が 400 cm^2 で 20 mA, エネルギー 2.5 MeV (50kW) を目標としたとき, 熱密度は 125 W/cm^2 となる。本実験システムでビーム面積 4.1 cm^2 の場合, 熱密度が 125 W/cm^2 となるターゲット電流は $128.1 \mu\text{A}$ となる。

図 13 はビーム電流とターゲット温度上昇との関係を示す。青はビームを固定した場合で赤はワブラーで回転させた場合。青を見るとと $600 \mu\text{A}$ で 40 度の上昇となる。ターゲットの冷却水の温度は 20 度なので, 余裕を持って Li の融点 180 度以下にできる。また表 1 からターゲット電流 $128 \mu\text{A}$ で実機の目標 400 cm^2 で 20 mA, エネルギー 2.5 MeV が達成できることが分かる。

表1 熱密度計算結果

ターゲット電流 μA	発熱量 W	熱密度 W/cm^2
10.7	42.8	10.4
14.4	57.6	14.0
128.1	512.4	125.0

4-2. サーモカメラによるターゲット温度の測定

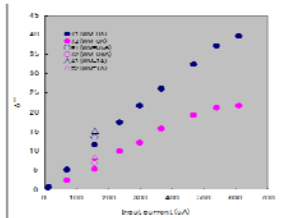


図13. ビーム電流とターゲット温度上昇との関係。青はビームを固定した場合で赤はワブラーで回転させた場合。青を見るとと $600 \mu\text{A}$ で 40 度の上昇となる。ターゲットの冷却温度は 20 度なので, 余裕を持って Li の融点 180 度以下にできる。

でなく、初めてビームの形状と温度による強度分布が示された。この方法は実用化され製品として販売されている。図14は温度

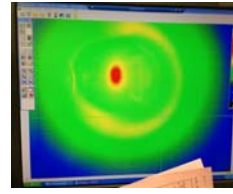
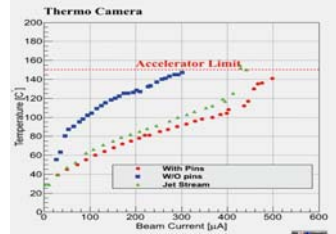


図14. サーモカメラで陽子ビーム照射中に測定した像。これによりリアルタイムで表面温度やビーム形状が分かる。



測定の結果である。赤丸はピン方式のターゲット、緑丸は噴流式、青丸はピンなし。ピン方式と噴流式は同じ冷却効率を持つことがしめされた。この方式は本研究を進める上できわめて有効であり役立った。

図15. サーモカメラで表面温度を測定した結果。赤はピン方式のターゲット、緑は噴流式、青はピンなし。ピン方式と噴流式は同じ冷却効率を持つ。

4-3. ブリストリングの条件の測定

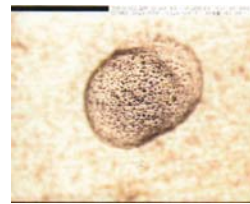


図 16. ターゲットの上に直接 TiN 膜をコーティングの写真。ブリストリングを起こした

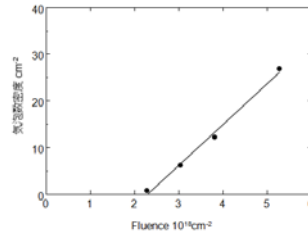


Fig. 17. 2MeV、Cu ターゲットにおけるフルエンスと気泡数の関係。

写真である。TiN 膜がない場合は銅の表面がささくれ立ったようになり破壊される。TiN 膜でコートするとそれが物理的に押さえ込まれる。ただ最後はこの写真のように陽子ビームが水素ガスとなりターゲット表面に押し出されキノコ状にふくれあがったと考えられる。ターゲットが防護され真空系が Li により汚染されることが防止できると考えられる。

図 17 は陽子フルエンスと気泡数の関係を示す。フルエンスと気泡数密度の関係は、直線的に増加することが分かった。フルエンス ϕ (10^{18} cm^{-2})、気泡数密度 N_b (cm^{-2}) とすると $N_b = 8.43 \times \phi - 16.91$ となった。これによりフルエンスの上限が分かる。Pd や V コートしその中で起こるブリストリングについても同様な試験でブリストリングが起こる上限が分かる。

4-4. 熱外中性子リアルタイム測定のためのチェンバーの開発

放射能医学総合研究所のNASBEEを使用してチェンバーの測定実験を行った。①試作した熱外中性子線用(図11, 12)と、②ボロン入り電離箱(TEプラスチックに50ppmのホウ素を含む: IC-17B: Far West Technology)、③組織等価型電離箱(図10、IC-17: Far West Technology)をポリエチレンファントム内に挿入し、ファントム厚を5 mmから215 mmまで変え10 mm間隔で測定した(図18)。ファントムの後側にはポリエチレン100 mmをおいた。測定の際にはターゲット電流をモニタし、ビーム電流の変動を補正した。

陽子エネルギー4 MeVにおける測定結果を図18に示す。各測定結果は ^{60}Co 基準照射場

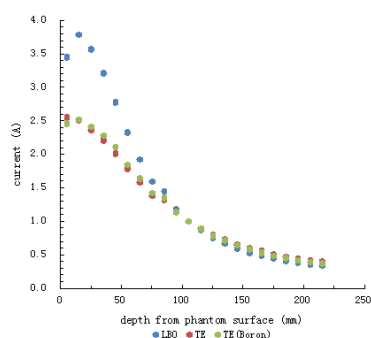


図18. 図11、12で示した熱外中性子測定用チェンバー(LBO)(青)、組織等価チェンバー(TE)(赤)、ボロン入り(50ppm)組織等価チェンバー(緑)で測定した結果。ファントムを使って深さ方向に測定した。熱外中性子に非常に高いレスポンスを示している。

定対象とした電離箱と熱中性子線、ガンマ線を測定対象とした電離箱と同時測定可能なシステムを製作し照射実験を行った。ノイズ対策、吸収線量への変換に用いる基礎データ等を得て、リアルタイム線量モニタシステムの構築に必要な知見をえた。本研究により熱外中性子のリアルタイム測定が可能であることが分かった。

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9件)

① Masayori Ishikawa, Kenichi Tanaka, Satoru Endo, Masaharu Hoshi, Application of an ultraminiature thermal neutron monitor for irradiation field study of accelerator-base neutron capture therapy, J. Radiat. Res. 査読あり、2015, 1-6, doi: 10.1093/jrr/rru112.

② So Kamada, Masashi Takada, Mitsuru Suda, Tsuyoshi Hamano, Hitoshi Imaseki, Masaharu Hoshi, Ryo Fujii, Masarau Nakamura, Hitoshi Sato, Development of target system for intense neutron source of p-Li reaction, Applied Radiat. Isotopes,

査読あり, 88, 2014, 195-197, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.015>.

③ Mitsuko Masutani, Diaz Baiseitov, Tasuku Ithoh, Takahisa Hirai, Kulzahan Berikhanova, Yasufumi Murakami, Zhaxybay Zhumadilov, Yoshio Imahori, Masaharu Hoshi, Jun Itami, Histological and biochemical analysis of DNA damage after BNCT in rat model, Applied Radiat. Isotopes, 査読あり, 88, 2014, 195-197, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.003>.

④ Kenichi Tanaka, Yoshinori, Sajyrai, Satoru Endo, Jun Takada, Study on detecting spatial distribution of neutrons and gamma rays using a multi-imaging plate system, Applied Radiat. Isotopes, 査読あり, 88, 2014, 143-146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.12.038>.

⑤ Kenichi Tanaka, Satoru Endo, Shunsuke Yonai, Mamoru Baba, Masaharu Hoshi, A TPD and AR based comparison of accelerator neutron irradiation fields between ^7Li and W targets for BNCT, Applied Radiat. Isotopes, 査読あり, 88, 2014, 195-197, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.098>.

⑥ George D. Kerr, Stephen D. Egbert, Isaf Al-Nabulsi, Harold L. Beck, Harry M. Cullings, Satoru Endo, Masaharu Hoshi, Tetsuji Imanaka, Dean C. Kaul, Satoshi Maruyama, Glen I. Reeves, Werner Ruehm, Aya Sakaguchi, Steven L. Simon, Gregory D. Spriggs, Daniel O. Stram, Tetsuji Tonda, Joseph F. Weiss, Ronald L. Weitz, Robert W. Young, Workshop report on atomic bomb dosimetry -Residual radiation exposure: Recent research and suggestions for future studies, Health Phys., 査読あり, 105, 2013, 140-149.

⑦ Satoru Endo, Yuta Taguchi, Tetsuji Imanaka, Satoshi Fukutani, Evgeniya Granovskaya, Masaharu Hoshi, Kotaro Shiraishi, Tsuyoshi Kajimoto, Kiyoshi Shizuma, Neutron activation analysis for soils of Hiroshima City and plaster under roof-tiles of Old Hiroshima House, 査読あり, Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database 2013 9-14

⑧ Aya Sakaguchi, Masaharu Hoshi, Michio Aoyama, Hiroaki Kato, Yuichi ONda, Soil particle size measurements for the calculation of the spread of dusts blown up by the explosion of the Hiroshima atomic bomb, 査読あり, Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database 2013 15-24.

⑨ Tetsuji Tonda, Kenichi Satoh, Keiko

Otani, Yuya Sato, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami, Satoshi Tashiro, Masaharu Hohsi, Megu Ohtaki, Investigation on circular asymmetry of geographical distribution in cancer mortality of Hiroshima atomic bomb survivors based on risk maps: analysis of spatial survival data, 査読あり、Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database 2013, 25-34.

[学会発表] (計 6 件)

①Masaharu Hoshi, Aya Sakaguchi, Satoru Endo, Toshihiro Takatsuji, Valeriy Stepanenko, Megu Ohtaki, The Hiroshima and Nagasaki sample collection and analysis for the dose calculation from residual radioactivities, 59th Annual Meeting of Health Physics Society 2014 年 7 月 13-1, Baltimore Convention Center, Baltimore, Maryland, USA.

②So Kamada, Masashi Takada, Mitsuru Suda, Tsuyoshi Hamano, Hitoshi Imaseki, Masaharu Hoshi, Ryo Fujii, Masaruru Nakamura, Hitoshi Sato, Development of target system for intense neutron source of p-Li reaction, 15th International Congress on Neutron Capture therapy, 2012 年 9 月 9-14 日 Tsukuba International Congress Center, Tukuba.

③ Mitsuko Masutani, Diaz Baiseitov, Tasuku Ithoh, Takahisa Hirai, Kulzahan Berikhanova, Yasufumi Murakami, Zhaxybay Zhumadilov, Yoshio Imahori, Masaharu Hoshi, Jun Itami, Histological and biochemical analysis of DNA damage after BNCT in rat model, 15th International Congress on Neutron Capture therapy, 2012 年 9 月 9-14 日 Tsukuba International Congress Center, Tukuba.

④ Kenichi Tanaka, Yoshinori, Sajyrai, Satoru Endo, Jun Takada, Study on detecting spatial distribution of neutrons and gamma rays using a multi-imaging plate system, 15th International Congress on Neutron Capture therapy, 2012 年 9 月 9-14 日 Tsukuba International Congress Center, Tukuba.

⑤Kenichi Tanaka, Satoru Endo, Shunsuke Yonai, Mamoru Baba, Masaharu Hoshi, A TPD and AR based comparison of accelerator neutron irradiation fields between ⁷Li and W targets for BNCT, 15th International Congress on Neutron Capture therapy, 2012 年 9 月 9-14 日 Tsukuba International Congress Center, Tukuba.

⑥Masaharu Hoshi, Our radiation dosimetry study in Hiroshima, The 25th Health Physics Society meeting(招待講演), 2012 年 7 月 24 日, Hyatt Regency Sacramento, USA.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：荷電粒子照射ターゲット冷却装置、荷電粒子照射ターゲット、および中性子発生方法

発明者：高田真志、鎌田創、星正治

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2012-186041

出願年月日：2012 年 8 月 27 日

国内外の別：国際特許 G21K 5/08

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 正治 (HOSHI Masaharu)

広島大学・平和科学研究センター・名誉教授

研究者番号：50099090

(2) 研究分担者

鬼塚 昌彦 (ONIDUKA Yoshihiko)

純真学園大学・保健医療学部・教授

研究者番号：70128544

遠藤 暁 (ENDO Satoru)

広島大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90243609

石川 正純 (ISHIKAWA Masayori)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80314772

佐藤 斉 (SATO Hitoshi)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：90285057

大瀧 慈 (OHTAKI Megu)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号：20110463

(3) 研究協力者

濱野 毅 (HAMANO Tsuyoshi)

須田 充 (SUDA Mitsuru)

鎌田 創 (KAMADA So)

高田 真志 (TAKADA Masashi)

田中 憲一 (TANAKA Kenichi)

山河 享平 (YAMAKAWA Kyohei)

東又 厚 (HIGASHIMATA Atsushi)

新井 誠司 (ARAI Seiji)

ズマジーロフ カシム (ZHUMADILOV Kassym)