

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：83802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791366

研究課題名(和文) 金属粒子分散系におけるマイクロシメトリー

研究課題名(英文) Microdosimetry in Metal Particle Dispersion System

研究代表者

金野 正裕 (Konno, Masahiro)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・その他

研究者番号：60466654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：金属ナノ粒子を含む放射線増感剤を開発するための基礎的な物理データを取得することが目的である。医療用リニアックからのX線を金属材料に照射し、散乱電子線をガフクロミックフィルムにて測定した。金属板、金属薄膜、金属ナノコロイド溶液を用いて空間的な配置を工夫した測定系を構築し、モンテカルロ計算と組み合わせることで2次電子の発生量とエネルギー分布及び局所線量を推定した。合わせて、蛍光試薬を用いて金属コロイド溶液中での活性酸素種を検出しX線照射後に蛍光強度の測定を行った。金属ナノ粒子の粒径や濃度の依存性を含め定量的評価は今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to obtain basic physical data for radio sensitizer containing metal nanoparticles. X-ray from medical linear accelerator is irradiated to metal materials including plate, foil, and colloidal solution. Secondary electrons were measured with Gafchromic films with dedicated measurement system. The amount and energy distribution of generated secondary electrons were estimated with help of Monte Carlo calculation. And fluorescence intensity from radiation-induced active oxygen species is measured with fluorescent reagent. Quantitative evaluation including the size and concentration of metal nanoparticles is next step.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：金属コロイド ナノ粒子 線量測定 マイクロシメトリー モンテカルロ計算 放射線増感剤

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療は、がん治療における大きな武器であり近年普及率が上昇している。強度変調放射線治療や画像誘導などに代表される照射系の高精度化が進む一方で、照射される側(がん細胞を含むターゲット)に目を向けると、有用な放射線増感剤が存在しないという状況が続いている。これまでの放射線増感剤は、低酸素性改善、DNA修復阻害などをベースに長年研究されてきた。放射線治療の治療成績を飛躍的に向上させるために新しい放射線増感剤の開発が必要となっている。

X線と物質との相互作用、特に光電効果は高い原子番号をもつ金属で顕著となる。そこで、がん細胞近くに高い原子番号をもった分子を配置させ、放射線を当てることで高い増感効果が期待できる。

がん細胞を含む組織の線量を一律に底上げする必要はなく、がん細胞の近傍に局所的に線量の高いホットスポットができればよい。そういったスポットからの2次電子が細胞質、細胞核に損傷を与えると考える。放射線増感剤が実現すれば、現在の数分の1~数十分の1の線量で同じ腫瘍細胞の殺傷効果が得られ、正常組織への線量を大幅に減らすことが可能となる。特に、肉眼的腫瘍ターゲットを設定しにくい、斑点状に散った微小な転移がん細胞に有効と考える。

## 2. 研究の目的

放射線治療に用いる高エネルギーX線と物質との相互作用、特に光電効果は高い原子番号をもつ金属で顕著となる。ここでは金属ナノ粒子を含む放射線増感剤を開発することを目指している。ナノ粒子にがん細胞への選択性を持たせれば正常組織の線量を抑えてがん細胞にだけ線量を集中させることが可能となる。

金属材料からの散乱電子線の測定が主要なテーマである。通常困難であると考えられているサブミリスケールの線量測定を、比較的エネルギーが高く検出可能な2次電子に注目することで行う。空間的な配置を工夫したフィルム測定系と各種補正係数を求めるモデル計算とを組み合わせ、2次電子の発生量とエネルギー分布、及び、局所線量を推定する。過去に報告されているモンテカルロ計算や細胞実験ではなく実際の線量測定を試みる。本研究では、金属ナノ粒子を含む放射線増感剤の開発につながる基礎データの取得が目的である。

## 3. 研究の方法

金属材料からの散乱電子線の測定が目的

であるので直接線が入らないように金属材料とフィルムを配置して測定系を構成する必要があった。

金属材料として、チタン及びタンゲステンを用意した。金属板(0.1mm)、金属薄膜(0.02mm)の材料を用いてX線照射系とフィルム測定系の準備を進めた。スパーサーとしてマイラー箔やOHPフィルムを用いて、金属材料とフィルムとの距離を変えて2次電子の到達度を変化させた。

線量測定には高感度でかつ高原子番号の物質を含まないガフクロミックフィルムを用いた。フィルムの濃度校正や読取りにおけるスキャン方法などの各種の不確定性と再現性を評価した。一般的なスキャナによるスキャンで得られる結果は純粋な光学濃度ではなくスキャナの特長(AD変換)が入る。常に対照するためのコントロールを用意することが重要であった。

リニアックからのX線ビームを細いペンシル状に整形するために細孔を持つ金属コリメータを用意した。X線の線質(実効エネルギー)、空間プロファイルの測定を行った。

フィルム線量測定における空間的配位(X線軸からの距離と深度)の検討を、モンテカルロベースのモデル計算 Geant4 を用いて行った。測定系の物質組成とジオメトリーを計算機上で再現してX線と2次電子の輸送計算を行った。2次電子の低エネルギー成分と測定可能な比較的高いエネルギー成分の相関、飛程1-2mmを超える電子の発生量と2次電子の平均エネルギーとの関係を調べた。その計算とフィルム測定結果を比較することで、2次電子の発生量とエネルギー分布、局所線量を推定した。

X線エネルギーが0.5 MeV以下では、水と金属との間でエネルギー吸収係数に数十倍のちがいがあがる。だが、水中での金属粒子の濃度は高々100ppmであること、リニアックのX線エネルギー6MV光子のエネルギー分布において低エネルギー成分(<0.5MeV)が少ないことからマクロな線量増加(E/m)は極わずかであった。

医療用リニアックからのX線で発生する2次電子の飛程は高々1-2mmまでであり、反応点の周囲にホットスポット(dE/dm)が形成される。だが、マクロな線量としてはppmオーダーの線量増加であり検出は難しい。フィルム測定においてマクロなフィルム透過率の変化はわずかでも、ホットスポットが斑点状にできるならば光学濃度の分散値の変化で評価できるということをモデル計算から推察した。

金属粒子分散系として金属コロイド(ナノ粒子)中でのフィルム線量測定を行った。フィルム表面をマイラー箔でカバーしてコロイド溶液の付着を防いだ。金属ナノ粒子の種類(金、銀、白金) 粒径(5, 30, 80, 150 nm)、濃度(100ppm オーダー)をパラメータとしてそれぞれの依存性を測定し、これまでに準備したモンテカルロベースのモデル計算と比較した。金属コロイドは市販されているものを複数用意した。希釈による濃度調製を行うための溶媒として水を使用した。金属コロイドの粒径や一様性をコントロールすることが難しいことが予想されたため、1パラメータ測定になるように他の条件を揃え測定量の定性的な変化を調べた。

金属ナノ粒子の大きな表面積と2次電子発生の増大とが合わさって、活性酸素種(酸素原子を含むラジカル)の発生量が增大することが予想される。

活性酸素種の検出のために蛍光試薬 HPF, APF を用いて X 線照射後に蛍光強度の測定を行った。X 線照射と蛍光分光測定との間の時間を変えながら測定することで蛍光強度の減衰の程度を確認した。そのために複数のバッチを用意した。フィルム測定による2次電子発生量評価と合わせて活性酸素種の発生量を測定し両者の相関を調べた。物理量として絶対値を得ることは難しいが、金属ナノ粒子の粒径や濃度の依存性を調べることができはるはずである。

#### 4. 研究成果

金属材料からの散乱電子線の測定が主要なテーマであり、通常困難であると考えられているサブミリスケールの線量測定を、比較的エネルギーが高く1-2mm以上の飛程の2次電子に注目することで行った。

医療用リニアックからのX線を、高感度でかつ高原子番号の物質を含まないガフクロミックフィルムを用いて測定した。金属板、金属薄膜、金属ナノコロイド溶液の材料を用いて空間的な配置を工夫したフィルム測定系を複数条件について構築した。金属ナノ粒子の種類・粒径・濃度をパラメータとして各依存性を測定した。基本的な線量測定の方法論として、低線量においてフィルムの平均濃度の変化は非常に小さいがフィルムの関心領域の濃度ムラの変化は相対的に低線量まで検出可能であることがわかった。フィルム測定に関わる各種の不確定性と再現性を評価した。フィルム測定とモンテカルロ計算との比較を通して局所線量を推定するため、フィルム測定における各種の不確定性(濃度校正、スキャン再現性)の評価を入念に行った。濃度の平均値だけでなく濃度のムラ(関心領域の大きさに依存)に注目することで低線量

について感度良く検出できることがわかった。

金属材料とX線フィルムの空間的配位を検討するためモンテカルロベースのモデル計算(Geant4)を行った。基本的な照射条件を複数の場合について試すことで計算の妥当性と適用範囲を確認していった。モデル計算では考慮していないフィルムの設置位置精度や空気の間隙などの因子についても、その影響を測定の不確定さとして評価した。X線や2次電子の散乱、幾何的因子などの各種補正係数を求める手順を得ながら、実際のフィルム測定結果と計算結果を比較することで、2次電子の発生量とエネルギー分布、局所線量(金属材料からの距離の関数として)を推定した。

金属粒子分散系としてのエンハンスメントファクター(局所線量  $dE/dm$  の増大)は注目体積に依存する。過去の文献では反応点から10-100  $\mu m$  の距離において10-1000倍の増大があると報告されており、同等の相対的变化を確認した。

活性酸素種の発生は、直接線(入射X線)だけでなく散乱線(2次電子)とももちろん関係している。発生メカニズムを放射線化学的に解明するために、前述の2次電子発生量と合わせて活性酸素種の発生量を測定する必要がある。

金属コロイド溶液中での放射線の間接作用に関係する活性酸素種の発生量も合わせて評価した。活性酸素種の検出には蛍光試薬を用いX線照射後に蛍光強度の測定を行った。X線照射前の状態をベースにバックグラウンドを差し引いた。

金属粒子分散系における局所線量と活性酸素種の発生量との間に正の相関があることが予想されるが、金属ナノ粒子の粒径や濃度の依存性を含め定量的評価は今後の課題である。

継続して成果を論文としてまとめる作業を進める。

#### 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 0件)
- [学会発表](計 0件)
- [図書](計 0件)
- [産業財産権]
- 出願状況(計 0件)
- 取得状況(計 0件)
- [その他]

なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

金野 正裕 (KONNO MASAHIRO)

静岡県立静岡がんセンター

研究者番号 : 60466654

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし