

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460737

研究課題名(和文) 粒子線に対する線量評価用ポリマーゲル線量計の開発

研究課題名(英文) Preparation of polymer gel dosimeters for evaluating a dose for heavy ions

研究代表者

廣木 章博(Hiroki, Akihiro)

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・主幹研究員(定常)

研究者番号：10370462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メタクリル酸エステル、脱酸素剤、放射線架橋ゲルから成るシート状ポリマーゲル線量計材料を作製した。ヘリウム線、炭素線、鉄線の線量率が高いほど、ゲル線量計材料の白濁度合い(吸光度)は低下した。線量率を一定にして比べると、吸光度は、ヘリウム線、炭素線、鉄線の順に低下することがわかった。高線量率や高LETの照射では、ラジカルの再結合や不均化による停止反応が起きやすくなったためと考えられる。一方、ブラッグピーク付近で吸光度は極大を示し、本ゲル線量計材料により粒子線の水中飛程に沿った線量を評価できることがわかった。さらに、シート状ゲル線量計の積層体により、3次元線量分布を評価できた。

研究成果の概要(英文)：Polymer gel dosimeters consisting of methacrylate monomers, antioxidant with radiation-crosslinked gel were prepared. The dosimeters became cloudy by exposing to 150 MeV/u He ions, 290 MeV/u C ions, and 500 MeV/u Fe ions. Absorbance of the irradiated dosimeters decreased with increasing dose rate for each ion. The sensitivity of the dosimeters decreased in order of He, C, Fe ions irradiation at the similar dose rate. The increase in a linear energy transfer (LET) affected the decrease in the number of polymerization initiators such as OH radical, resulting in the reduction of the sensitivity of the dosimeters. The sensitivity of the dosimeter was closely correlated with the dose rate and LET. On the other hand, the absorbance of the dosimeter was almost constant along the trajectory of each ion, and then reached a maximum around the Bragg peak. Furthermore, the three-dimensional dose distribution for 290 MeV/u C ions was evaluated by using a multi-layered polymer gel dosimeter.

研究分野：高分子材料

キーワード：ポリマーゲル線量計 粒子線 白濁度合い ゲル 放射線架橋 線 LET 線量率

1. 研究開始当初の背景

粒子線治療や強度変調放射線治療などの高度放射線がん治療では、標的となるがん病巣には有効な線量、そして病巣周囲の正常組織には放射線障害を起こさない程度の線量の照射が可能となっている。治療においては、X線 CT や MRI などの検査を受け、がんの形状、大きさ等を特定しておき、得られた情報をもとに放射線治療計画装置を使用して線量や照射方法などの綿密な治療計画が策定される。策定した計画の線量分布(がん形状に即した立体的な線量分布)は、人体を模擬したファントムを用いた電離箱による線量計測結果と比較される。しかし、電離箱では点の線量計測であるため、治療計画で策定される連続した空間的線量分布を正確には評価し難いことから、空間的な(3次元)線量分布を測定できる線量計が求められている。照射領域の線量を3次元測定できる線量計があれば、高度放射線がん治療の品質管理・品質保証に役立つものと期待される。このような3次元線量分布計測のための線量計として注目を集めているのがポリマーゲル線量計であり、高精度な線量評価システムの構築を目指し、研究開発が盛んに行われている。ポリマーゲル線量計は、線量に応じてゲル中にポリマーが生成・凝集することで白濁するため、その白濁度合いから線量を見積もることができる。生成したポリマーはゲル内を拡散し難いため、白濁度合いは経時的に安定している。更に、照射領域を示す白濁部分がゲルの中に浮かんでいるように見えるため、患者が照射領域・線量を視覚的に理解し易いことも特徴である。これまでに報告されているポリマーゲル線量計の母材(マトリクス)には、放射線照射前からわずかに着色しているものの現場で調製し易いゼラチンゲルが広く用いられている。

研究代表者は、ゼラチンに替わる透明度の高いマトリクスとして多糖類のジェランガムに着目し、企業と共同研究を行い、線やX線により白濁するポリマーゲル線量計を作製した。また、放射線橋かけ多糖類ゲルと低毒性モノマーから成るシート状ポリマーゲル線量計を作製した。しかし、線に比べ線エネルギー付与(LET)の高い粒子線に対しては、白濁度合いが低下することから、粒子線治療への適用のためには、ポリマーゲル線量計の高感度化が必要である。また、炭素線照射で白濁する3次元ポリマーゲル線量計の開発は、平成25年9月に政府が指定した「群馬がん治療技術地域活性化総合特区」における研究開発の中でも重要な課題となっている。

2. 研究の目的

炭素線などの高 LET の粒子線に対する線量の計測、及び3次元線量分布の評価が可能となるポリマーゲル線量計の作製を目指し、以下の事項について研究を行う。

(1) 放射線橋かけ多糖類ゲルをマトリクスとしたポリマーゲル線量計の白濁化に及ぼす線質・LETの影響解明。

(2) 粒子線治療に用いられる炭素線で白濁し、3次元線量分布を測定可能なポリマーゲル線量計の作製。

(3) ポリマーゲル線量計材料の高感度化。

3. 研究の方法

(1) ゲル線量計の作製

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)を水と混練し、20 wt%のペースト状サンプルを調製した。ペースト状サンプルをPETフィルムで挟み、プレスにより厚さ1 mmに成膜した後、量子科学技術研究開発機構(量研)の高崎量子応用研究所の電子線加速器を利用して、電子線(2 MeV, 2 mA)を最大20 kGy照射した。得られた放射線橋かけHPCゲルシートを水洗浄・真空乾燥した。乾燥HPCゲルを所定濃度のモノマー水溶液(モノマーと脱酸素剤から成る水溶液)に浸漬した。モノマー水溶液を含み膨潤したHPCゲルシートをポリエチレン/ナイロン袋に入れ、真空パックし、シート状ポリマーゲル線量計材料とした。また、モノマー水溶液を含むHPCゲルシートをガラス容器内に積層することで、立体形状ポリマーゲル線量計材料とした。

(2) 白濁度合いの評価

作製したポリマーゲル線量計材料への線と粒子線の照射は、量研の高崎量子応用研究所と放射線医学総合研究所でそれぞれ行った。放射線医学総合研究所のHIMACで照射した粒子線は、ヘリウム線(150 MeV/u)、炭素線(290 MeV/u)、鉄線(500 MeV/u)である。照射前後のサンプルの白濁度合いは、紫外可視分光光度計で測定した透過率(吸光度)や光学スキャナを用いて取得した画像データ(RGB値)から次式により算出した吸光度で評価した。

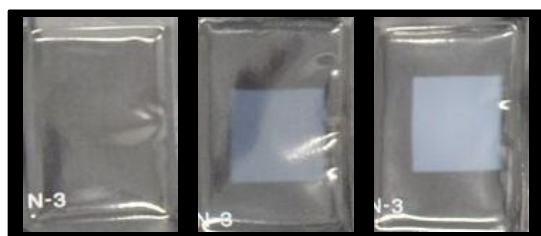
$$\text{吸光度 (O.D.)} = \text{Log}_{10} (R_0 / R)$$

ここで、サンプルの未照射領域を R_0 値とした。また、粒径アナライザーにより、白濁因子である生成ポリマーの粒子サイズを評価した。

4. 研究成果

(1) 主な研究成果

2- ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、ポリエチレングリコールジメタク



未照射 5 Gy 10 Gy

写真1 未照射・照射後のポリマーゲル線量計材料

リレート (9G)、テトラキシヒドロキメチルホスホニウムクロリド (THPC) から成るモノマー水溶液を用いて調製したポリマーゲル線量計材料に炭素線を照射した結果、写真1に示すように、照射された部分(2 x 2 cm²)が白濁し、白濁度合い(吸光度)は、線量増加に伴い増加した。また、モノマー溶液中に生成するポリマー粒子サイズが、線量増加に伴い大きくなることを確認した。ヘリウム線、炭素線、鉄線の線量率を変えてトータル5 Gy照射したポリマーゲル線量計の吸光度を図1に示す。すべての粒子線照射において、線量率が増加するほど吸光度は低下した。同じ線量率で比較すると、LETの高い鉄線において、もっとも低い吸光度を示すことがわかった。線量率やイオンの飛跡周りのエネルギー付与密度が高いと、生成したラジカルの再結合や不均化による停止反応が起き易くなる。その結果、低分子量のポリマーが生成し凝集体の粒径が小さくなり、吸光度が低下したと考えられる。

シート状ポリマーゲル線量計材料を水槽中、それぞれの深さ・距離に配置して粒子線照射した。ポリマーゲル線量計の吸光度は、すべての粒子線で、ある距離において極大を示した(図2)。SRIMで計算したヘリウム線、炭素線、鉄線のプラグピークは、水換算の場合、それぞれ146、149、73 mmであった。従って、極大値を示した深さ方向の距離と粒

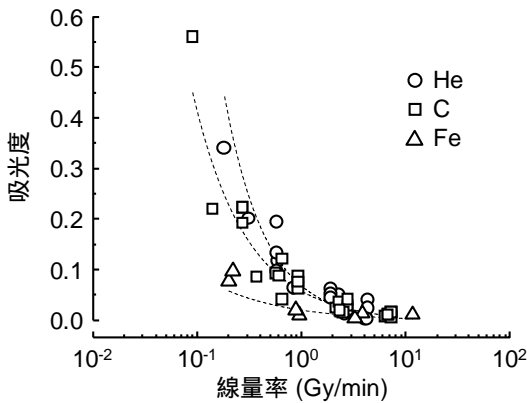


図1 線量率と吸光度の関係

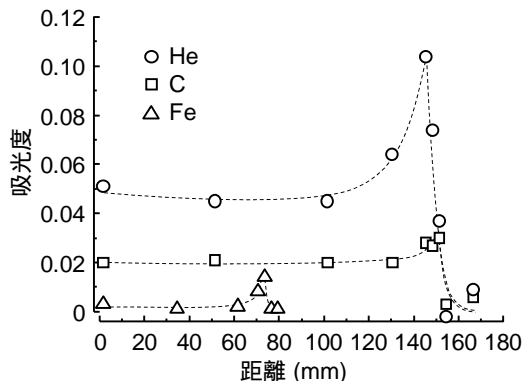


図2 各深さ・距離に配置したポリマーゲル線量計材料の吸光度

子線のプラグピークがほぼ一致することがわかった。

試作した立体形状ポリマーゲル線量計を水槽中に配置し、中心付近がプラグピークとなるように4方向から炭素線を照射した結果、サンプル中央部に浮いて見える白濁領域の形成を視認できた(写真2)。容器からゲルシートを取り出し、市販のPC用光学スキャナにより画像データを取得、画像データから吸光度を算出し、検量線に基づき線量を見積もることで、各層の線量分布を評価した。さらに、各深さの線量分布データを再構成することで3次元の線量分布を取得できた。

照射により生成するポリマーは、疎水性相互作用により凝集・白濁することから、HEMAに比べ疎水性が大きい水溶性モノマーを選定することで、感度を向上できると考えた。HEMAのヒドロキシエチル基をヒドロキシプロピル基に変えたヒドロキシプロピルメタクリレート (HPMA)、末端ヒドロキシ基をメトキシ基に変えたメトキシエチルメタクリレート (MEMA) 等を用いてポリマーゲル線量計材料を作製した。HEMA, HPMA, MEMAの水-オクタノール分配係数(疎水性の尺度となる値)は、0.40、0.81、1.00であった。HEMAとMEMA-ゲル線量計に線量率:0.1 Gy/minで線を照射した結果、MEMA-ゲル線量計の放射線感度(3 Gyまでの線量増分に対する吸光度増分)は、HEMA-の約3倍を示した。MEMAを用いることで感度を向上できたことから、次に実際の治療用炭素線に対する感度を評価した。炭素線の線量率を変え、トータル5 Gy照射した各ポリマーゲル線量計材料の吸光

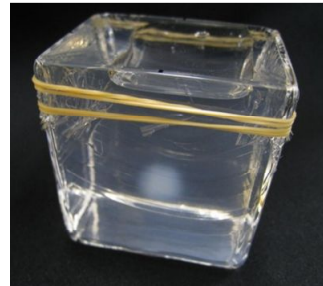


写真2 炭素線照射により白濁した立体形状ポリマーゲル線量計材料

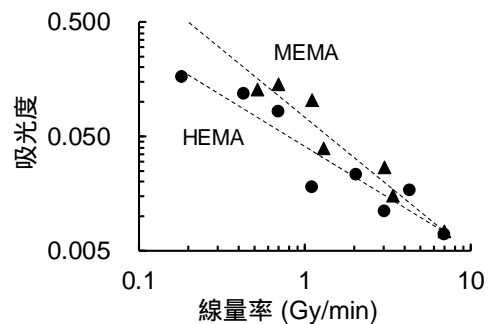


図3 線量率と吸光度の関係に及ぼすモノマーの影響

度を図3に示す。線量率の増加に伴う吸光度減少の割合(直線の傾き)は HEMA-に比べ MEMA-の方が大きく、線量率依存性が高いことが分かった。高線量率の照射では、ポリマーの重合度が低く、生成したポリマー粒子による散乱光強度に HEMA と MEMA で差がほとんど現れず、同程度の吸光度を示したと考えられる。一方、低線量率での照射により生成したポリマー(高分子量体)では、疎水性相互作用の働きによる凝集に差が生じ、結果として、MEMA/9G ポリマーの方が高い吸光度を示したと考えられる。

(2) 国内外における位置づけとインパクト

本研究の成果は、論文や国内外の学会の発表により、大学の研究者のみならず、実際の医療現場の人たち(医師、放射線技師、医学物理士ら)から注目を集めた。さらに、放射線治療線量を検出可能な本ポリマーゲル線量計材料は、企業からも注目された。「群馬がん治療技術地域活性化総合特区」に指定された群馬県や NPO 法人北関東産官学研究会の支援を受け、モノづくりのノウハウや量産化技術を有する株式会社柴田合成と測定評価技術を有する群馬県立群馬産業技術センターと地域コンソーシアムを形成し、実用化に向けた取り組みを開始した。平成 26 年度戦略的基盤技術高度化事業(サポイン事業)に採択されてからは、柴田合成が中心となり製造工程の課題抽出・改善を図り、製品化に向け精力的な研究開発が進められており、近い将来、製品化が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

S. Yamashita, J. Ma, J-L. Marignier, A. Hiroki, M. Taguchi, M. Mostafavi, and Y. Katsumura, Radiation-Induced Chemical Reactions in Hydrogel of Hydroxypropyl Cellulose (HPC): A Pulse Radiolysis Study, *Radiation Research*, 査読有, 186, 2016, 650-658.

DOI: 10.1667/RR14539.1

A. Hiroki, S. Yamashita, A. Kimura, N. Nagasawa, and M. Taguchi, Effect of Heavy Ion Irradiation on Optical Property of Radiation-crosslinked Hydroxypropyl Cellulose Gel Containing Methacrylate Monomers, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B*, 査読有, 365, 2015, 583-586.

DOI:10.1016/j.nimb.2015.09.085

A. Hiroki, S. Yamashita, and M. Taguchi, Enhancement in Dose Sensitivity of Polymer Gel Dosimeters Composed of Radiation-crosslinked Gel Matrix and Less Toxic Monomers, 査読有, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 573, 2015, 012028.

DOI:10.1088/1742-6596/573/1/012028

廣木章博, ヒドロキシプロピルセルロースを用いたゲル線量計の開発, *Cellulose Communications*, 22, 2015, 143-145.

<http://ci.nii.ac.jp/naid/40020576977>

[学会発表](計11件)

廣木章博, 放射線架橋ゲルを母材とするポリマーゲル線量計材料の高感度化, 第5回3Dゲル線量計研究会, 2016年12月3-4日, 京大宇治キャンパスおうばくプラザ(京都府・宇治市)

廣木章博, 放射線感受性ゲルシートの積層による3次元線量分布評価の試み, 第110回日本医学物理学会学術大会, 2015年9月19-20日, 北大学友会館フラテ(北海道・札幌市)

A. Hiroki, Dose response of polymer gel dosimeter based on hydroxypropyl cellulose hydrogel: Toward the application on heavy ion therapy, 15th International Congress of Radiation Research, 25-29 May 2015, 京都国際会議場(京都府・京都市)

A. Hiroki, Effect of heavy ion irradiation on optical property of radiation-crosslinked hydroxypropyl cellulose gel containing methacrylate monomers, Swift Heavy ions in Mater 2015, 18-21 May 2015, Darmstadt (Germany)

A. Hiroki, LET dependence on the dose response of the polymer gel dosimeters based on radiation-crosslinked hydroxypropyl cellulose gel, 5th Asia Pacific Symposium on Radiation Chemistry, 9 Sep. 2014, 東大弥生講堂(東京都・文京区)

A. Hiroki, Enhancement in dose sensitivity of polymer gel dosimeters composed of radiation-crosslinked gel matrix and less toxic monomers, 8th International Conference on 3D Radiation Dosimetry, 7 Sep. 2014, Ystad (Sweden)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣木章博 (HIROKI, Akihiro)

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・主幹研究員(定常)

研究者番号: 10370462