

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：82514

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01357

研究課題名(和文) BNCTのための放射化法による血液中ホウ素同位体非破壊分析法の開発

研究課題名(英文) Development of non destructive activation analysis for boron isotope determination of blood samples in BNCT

研究代表者

大島 真澄(Oshima, Masumi)

公益財団法人日本分析センター・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：40354815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)においては、投与された血液中のB-10濃度を迅速に、精度よく決める必要がある。現在一般的に使われている誘導結合プラズマ(ICP)法とは別に、我々は陽子放射化法の適用性を調べた。迅速定量のためにはバックグラウンドである511 keV消滅ガンマ線の低減が必須であることから、放射線シミュレーションによる複数の検出器体系による定量精度を評価し、設計を行った。この測定系を整備し、ビーム実験を行った結果、消滅ガンマ線を1/29～1/41まで低減比させることができた。その結果、これまで20時間程度かかった定量が4時間程度まで短縮でき、定量精度13%を達成することができた。

研究成果の概要(英文)：Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a radiotherapy for the treatment of intractable cancer. In BNCT precise determination of B-10 concentration in whole blood samples is crucial for control of the neutron irradiation time. We firstly apply Charged Particle Activation Analysis (CPAA) utilizing a proton beam to non-destructive and accurate determination of B-10 concentration. Short-lived 511 keV annihilation gamma-rays have turned out to disturb the quick determination. By a simulation calculation based on the GEANT 4.10.2 code we have derived an optimal configuration of gamma-ray detectors to reduce the 511 keV gamma-rays. We constructed the detector system comprising a Ge detector and a BGO (Bi4Ge3O12) scintillator. We performed an experiment utilizing a proton beam, which proved the system effective in reducing the background by a factor of 1/29-1/41. The technique contributes to a quick determination of B-10 concentration in whole blood samples in the order of hours.

研究分野：ガンマ線分光

キーワード：荷電粒子放射化分析 ホウ素中性子捕捉療法 ガンマ線反同時計数

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) は、人体細胞に取り込まれたホウ素-10 (^{10}B) と中性子の核反応において生成される α 線とリチウム (Li) の重粒子線を利用して、腫瘍細胞を破壊する療法である。人体に与える中性子線量を最小限に抑え、かつ効果的な照射を行うためには、中性子線量と同時に腫瘍細胞中の ^{10}B 濃度を迅速に、精度よく決める必要がある。現在このために、主に誘導結合プラズマ発光分光分析 (ICP-AES) 及び誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) が行われているが、どちらも破壊分析であり、前処理時におけるホウ素の損失や混入の可能性を完全には排除できない。また、非破壊分析法である即発ガンマ線分析法 (Prompt Gamma-ray Analysis, PGA) は、加速器中性子源施設ではまだ有効な PGA 中性子源が開発されていないため、PGA の利用は困難である。

2. 研究の目的

^{10}B の分析には現在、誘導結合プラズマ発光分光分析 (ICP-AES) が主流であるが、これは破壊分析法であり、前処理が必要なため、作業者の技量によっては精度が問題となる場合がある。そこで、これらとは独立した非破壊分析と併用して、その精度を担保することが重要である。そのために、今回我々は陽子ビームを用いた荷電粒子放射化分析法 (Charged Particle Activation Analysis, CPAA) を開発し、その血液分析への適用性を調べる。ICP 法と併せて ^{10}B 濃度分析の高確度化、高精度化に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

^{10}B の陽子誘起反応で生成される ^7Be 原子核は、半減期 53.1 d であり、1 崩壊当たり 1 本の 478 keV ガンマ線のみを放出するのに対し、妨害となる ^{13}N , ^{18}F , ^{11}C などの原子核は 2 本の 511 keV 消滅ガンマ線を放出する。さらに、これらの消滅ガンマ線は空間的に 180° 方向に放出される。一般に、478 keV ガンマ線を高い検出効率で測定するためには、線源を検出器に近づける、また検出器の台数を増やすなどの方法が採られる。一方、バックグラウンドとなる消滅ガンマ線を抑制するためには、Ge 検出器と逆方向に放出されるガンマ線を別の検出器で検出し、反同時計数により抑制する方法が有効と予想される。これらを組み合わせることで、478 keV ガンマ線の定量に最適の体系を構成することが可能である。幾つかの体系が候補となるが、実際にそれらの体系を組み上げて、実験的に比較・評価するのは容易ではない。

よって、本研究では、分析センター既存の 4 台の Ge 検出器と NaI, BGO シンチレーション検出器を想定し、候補となる幾つかのガンマ線検出装置体系とデータ収集条件に対して、系統的にガンマ線シミュレーション計算を

行い、478 keV ガンマ線の検出効率と S/N 比から、定量精度の最適条件を決める。この結果に基づき、検出器体系とデータ収集条件を実現する。加速器整備が終了した時点で、ビーム照射実験を行い、照射条件の最適化を行う。血液試料の照射実験により、分析性能の最終評価を行うこととした。

4. 研究成果

(1) 放射線シミュレーションによる検出器デザイン決定のためには、まずシミュレーション精度を検証する必要がある。1 台の Ge 検出器からなる測定場を放射線シミュレーションコード GEANT に入力し、 ^{152}Eu の 1 次元スペクトルを求めるとともに、実験スペクトルを得た。図 1 にその結果を示す。100 keV 以下の X 線領域において若干の違いが見られるが、100 keV 以上において計算は実験をよく再現することがわかった。

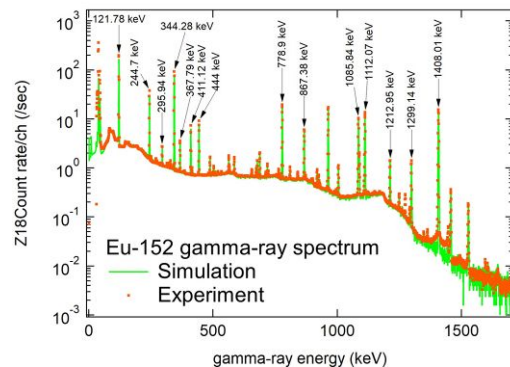


図 1. ^{152}Eu の計算と実験スペクトルの比較

次に、4 台までの Ge 検出器と 3 台までの NaI, BGO シンチレーション検出器を用いた体系の候補として、図 2 に示す Design A-H の 8 体系を選定した。図中赤丸で示した線源からガンマ線を発生させて、シミュレーション計算により 1 次元スペクトルを生成した。図 3, 4 に、それぞれ 478 keV ガンマ線および消滅ガンマ線を各々 10^9 events 発生させ、同時・反同時計数条件で生成した 8 体系の Ge 検出器の応答スペクトルを示す。

まず測定時における β^+ と ^7Be 崩壊数の比 R を以下で定義する。

$$R = \frac{N_{\beta^+}}{N_{\text{Be}7}} \quad (1)$$

次に、一定時間で得られた 478 keV ガンマ線ピークとバックグラウンドのカウント値から、478 keV ピークの定量精度を表す $\Delta P/P$ を以下の式により求めた。

$$\frac{\Delta P}{P} = 100 \times \frac{\sqrt{C_{478} + 2RB_{e^+}}}{C_{478}} \quad (2)$$

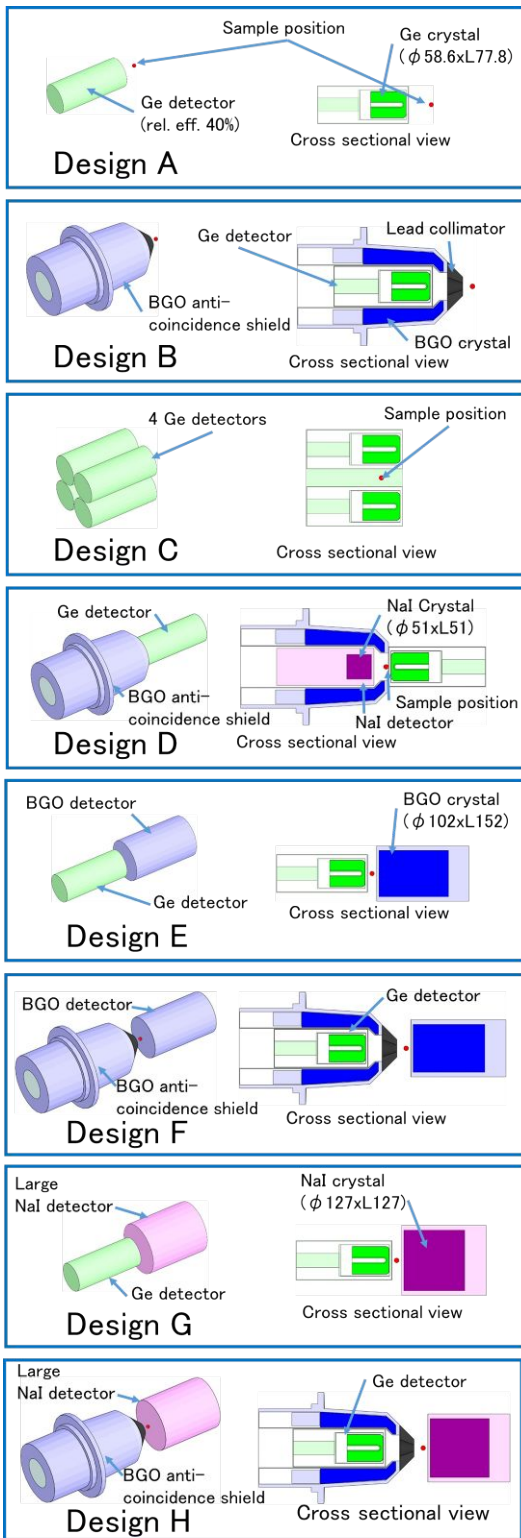


図2. シミュレーション計算に用いた検出器体系

ここで、 C_{478} は 478 keV ガンマ線のピークカウント (counts/decay)、 B_{es} は消滅ガンマ線による 478 keV ピーク位置でのバックグラウンドカウント数 (counts/decay) を表す。

$\Delta P/P$ を異なる R に対してプロットした図を図5に示す。design H と E が優れているが、実現性を考慮して、最終的に design E を採用することとした。これは各 1 台の Ge 検出器と BGO シンチレーション検出器を用いる。

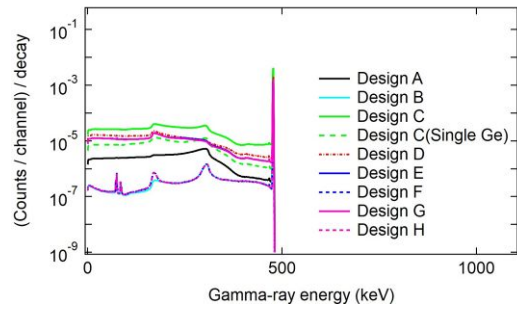


図3. ${}^7\text{Be}$ 478 keV ガンマ線に対する 8 検出器体系の応答スペクトル

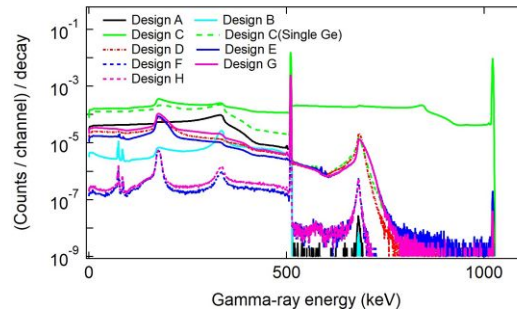


図4. 511 keV 消滅ガンマ線に対する 8 検出器体系の応答スペクトル

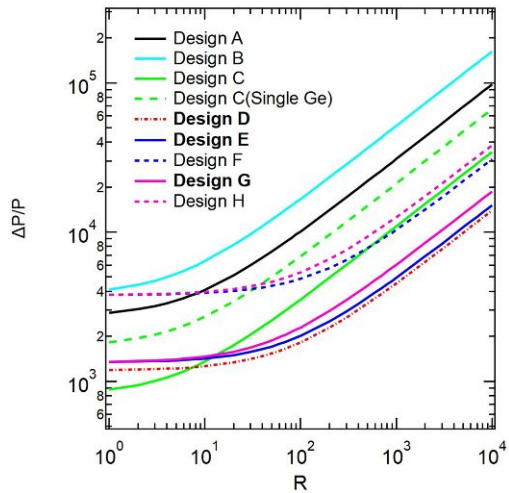


図5. β^+ と 478 keV ガンマ線強度比 R に対する定量精度 $\Delta P/P$

(2) 既存の Ge, BGO 検出器と回路系を用い、必要な多チャンネル分析装置 (MCA) を購入して、ガンマ線測定システムを整備した。上記シミュレーション計算結果を基に、反同時計数によるデータ収集条件を設定し、既存の汎用 NIM モジュールを用いて構成した。

(3) 次に実加速器を用いた照射条件・ターゲット調製法・データ解析・定量法の検討を行った。

^7Be を生成する (p, α) 核反応断面積および主要なバックグラウンドである ^{18}F を生成する (p, n) 核反応断面積は陽子エネルギー 1-2 MeV から立ち上がり、10 MeV 以上で減少する。十分な ^7Be 放射化イールドを確保するために、陽子エネルギーとしては 8 MeV を選定した。

試料調製法として、石英フィルターと多孔質グラファイトに浸潤させる方法を検討し、バックグラウンドの生成イールドを検討した結果、後者の多孔質グラファイトを使用し、血液を浸潤・乾固させる方法を採用することとした。

(4)最後に、ガンマ線標準線源を用いたオフライン実験および加速器を用いたオンライン実験による定量感度評価を行った。

ガンマ線標準線源を用いたオフライン実験

511 keV 消滅ガンマ線および 1275 keV ガンマ線を発生する ^{22}Na 標準ガンマ線源を購入し、(2)で整備した測定系を使用し、NaI 相対検出効率 40%の Ge 検出器を用いて測定した結果、図 6 のスペクトルを得た。上がシングルス、下が BGO 検出器による反同時計数スペクトルである。478 keV ガンマ線を模擬するために、 ^{152}Eu 標準ガンマ線源を Ge 検出器のみ見込む形で配置した。

図からわかるとおり、511 keV ガンマ線ピークは 1/83 まで低減できることが分かった。

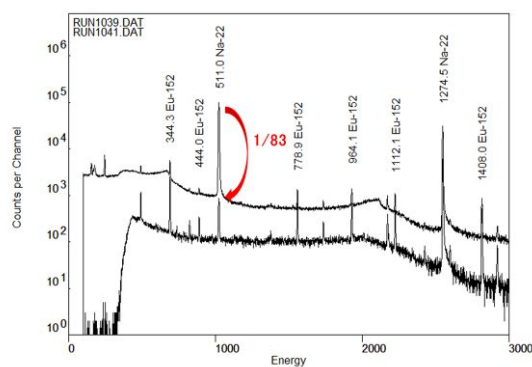


図 6. ^{22}Na , ^{152}Eu 標準ガンマ線源を用いたシングルス、反同時計数測定結果の比較

加速器を用いたオンライン実験

定量感度評価試験は、当初いばらき中性子医療研究センターの陽子線形加速器を使用する予定であったが、整備の遅れにより、日本原子力研究開発機構東海タンデム加速器を使用することとした。

まず、シングルス測定により、3.27, 32.5 および 322 ppm の ^{10}B 入り血液試料に対して、比較法による定量実証試験を行った。基準元素として、血液中に比較的多く含まれる鉄を用いた。 $^{56}\text{Fe}(p, n)$ 反応で生成される ^{56}Co から

の 847 keV および 1238 keV ガンマ線に対する ^7Be の 478 keV ガンマ線強度の比から、図 7 に示す検量線を得た。両者とも、優れた線形性を示した。この検量線を用いて、10.9 ppm の ^{10}B 入り血液試料の定量を行った結果、 11.2 ± 1.0 ppm という結果が得られ、定量精度は約 9%であることがわかった。BNCT における血液中実用濃度は 10-50 ppm であり、検量線は充分この範囲をカバーしている。(以上の成果はジャーナル論文に現在投稿中である。)

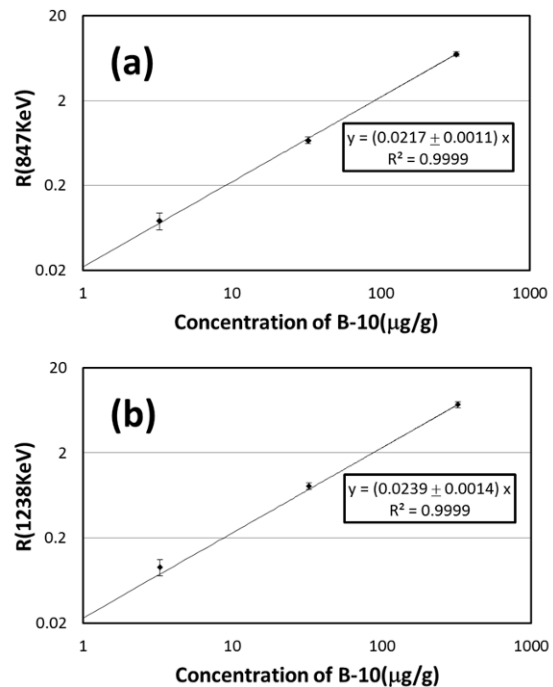


図 7. (a) ^7Be [478 keV]/ ^{56}Co [847 keV] および (b) ^7Be [478 keV]/ ^{56}Co [1238 keV] の検量線

次に迅速化試験を行った。(2)で整備した測定系をタンデム加速器施設に持ち込み、30 および 60 ppm の ^{10}B 入り血液試料に対して、照射試験を行った。

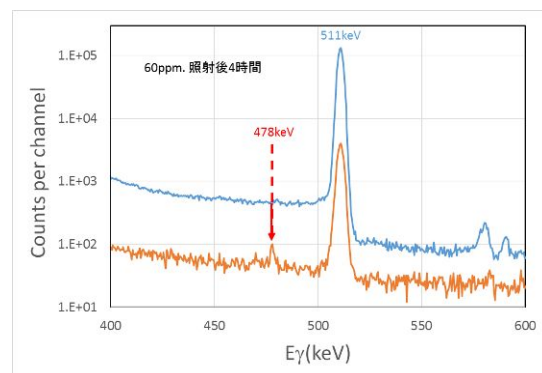


図 8. (a) ^7Be [478 keV]/ ^{56}Co [847 keV] および (b) ^7Be [478 keV]/ ^{56}Co [1238 keV] の検量線

図8に照射後4時間で得られたガンマ線スペクトルを示す。青はシングルスペクトル、赤はBGO反同時計数スペクトルを表す。シングルスペクトルにおける511 keV消滅ガンマ線は、反同時計数スペクトルにおいては約1/29~1/41となり、オフライン実験の1/83より劣る結果となった。これはオフライン実験で使用した²²Na標準線源が511 keV消滅ガンマ線のみでなく、1275 keVガンマ線も同時放出することなどの影響が考えられる。478 keVピーク位置においては、この消滅ガンマ線の低減は約1/10と悪化するが、これは511 keV以外の高エネルギーガンマ線が作るバックグラウンドに対しては、反同時計数による低減効果が小さいことに起因する。しかしながら、このバックグラウンド低減により、シングルスペクトルではほとんど視認できない⁷Beの478 keVガンマ線は、反同時計数スペクトルにおいて明瞭なピークとして観測することができた。このときの定量精度は13%であり、ほぼ目標を達成することができた。

(5)以上の研究の主な成果は以下である。

- ・⁷Beの迅速定量のためにはバックグラウンドである消滅ガンマ線の低減が有効であることから、8種の検出器体系による同時計数・反同時計数測定を想定し、放射線シミュレーションによる定量精度評価を行った。その結果、定量精度・実現性からGe検出器1台と大型BGOシンチレーション検出器1台による反同時計数測定が有効であるとの結論を得た。
- ・既存のGe、BGO検出器と回路系を用い、必要な多チャンネル分析装置(MCA)を購入して、ガンマ線測定システムを整備し、実現した。
- ・実加速器を用いた照射条件・ターゲット調製法・データ解析・定量法の検討を行い、陽子ビームエネルギーを8 MeV、ターゲット基材を多孔質グラファイトに選定した。
- ・²²Naガンマ線標準線源を用いたオフライン実験を行い、511 keV消滅ガンマ線の低減比1/83を実現した。
- ・加速器を用いた比較法による定量実証試験においては検量線による定量精度が9%であることがわかった。迅速化試験において511 keV消滅ガンマ線の低減比は1/29~1/41であった。その結果、照射後4時間で得られたガンマ線スペクトルでは、シングルスペクトルではほとんど視認できなかった⁷Beの478 keVガンマ線を、明瞭なピークとして観測することができた。シングル測定ではこれまで20時間程度かかった定量が、4時間程度まで短縮できたことになる。また、このときの定量精度は13%であり、ほぼ目標を達成することができた。

得られた成果の位置づけについて、以下の

自己評価をしている。ICP法の迅速化は日進月歩であり、ここ数年で血液分析において、10分オーダーまで短縮されている。BNCTの治療においては迅速性が最重要課題であるため、多くのBNCT施設においては治療時における血液分析手段としてはICP法を採用している。しかしながら、破壊分析であるICP法の問題点として、施術者の技量により結果が左右されることが指摘されている。非破壊分析である放射化法はこれに対して、高確度という利点がある。現在開発段階である筑波大学方式のBNCT治療においては、将来的には治療時の分析はICP-MS法を、事後評価法として放射化法を提案していきたい。

今回開発したガンマ線反同時計数による消滅ガンマ線低減法は、手法としてユニークであると同時に、1/40~1/80まで低減する効果的な方法であることがわかった。よって、血液分析に限らず、一般材料の荷電粒子放射化分析において、特に生体材料、環境物質、プラスチック材料、食物など酸素を多く含む材料の分析では、¹⁸Oに起因する消滅ガンマ線バックグラウンドが妨害となるため、本法の広範囲の適用が期待される。

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2件)

J. Goto, M. Oshima, M. Sugawara, Y. Yamaguchi, C. Bi, S. Bamba, T. Morimoto, Introduction of multiple γ -ray detection to charged particle activation analysis, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 査読有, Vol.314, 1707-1714 (2017)

M. Oshima, Y. Yamaguchi, W. Muramatsu, H. Amano, C. Bi, H. Seto, S. Bamba, T. Morimoto, Study of charged particle activation analysis (I): Determination sensitivity for single element samples, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 査読有, Vol.308, 711-719 (2016)

[学会発表](計5件)

J. Goto, M. Oshima, M. Sugawara, Y. Yamaguchi, C. Bi, S. Bamba, T. Morimoto, Study of charged particle activation analysis: Optimal condition of γ -ray detectors for a sample with strong background from positron annihilation, 9th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy meeting, Nov. 13-15, 2017, Uji Obaku Plaza, Kyoto University, Japan

C. Bi, K. Nakai, H. Kumada, Y. Yamaguchi, S. Bamba, T. Morimoto, Verification of boron compounds concentration measurement using LC/MS for combination of boronophenylalanine (BPA) and borocaptate (BSH) in rat plasma, 9th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy meeting, Nov. 13-15, 2017, Uji Obaku Plaza, Kyoto University, Japan

山口友理恵、大島真澄、伴場滋、浅井雅人、塚田和明、佐藤哲也、豊嶋厚史、壘春藿、天野光、瀬戸博文、森本隆夫、Study of charged particle activation analysis (II): Determination of boron concentration in human blood sample, 東海・重イオン科学シンポジウム タンデム加速器成果報告会、東海村、2017年1月5日~1月6日

Y. Yamaguchi, C. Bi, S. Bamba, H. Kumada, K. Nakai, T. Matsue, T. Morimoto, Development of automatic analysis device for determination of boron in blood samples, 8th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy meeting, Sep. 13-17, 2015, Pavia, Italy

C. Bi, Y. Yamaguchi, S. Bamba, H. Kumada, K. Nakai, T. Morimoto, Separation and quantitation of BSH and BPA applied in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry, 8th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy meeting, Sep. 13-17, 2015, Pavia, Italy

局等・研究員(移行)
研究者番号：40544432

壘 春藿 (BI, Chunlei)
公益財団法人日本分析センター・その他部
局等・研究員(移行)
研究者番号：80647321

山口友理恵 (YAMAGUCHI, Yurie)
公益財団法人日本分析センター・その他部
局等・研究員(移行)
研究者番号：30639977

森本 隆夫 (MORIMOTO, Takao)
公益財団法人日本分析センター・その他部
局等・研究員(移行)
研究者番号：40544359

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島 真澄 (OSHIMA, Masumi)
公益財団法人日本分析センター・その他部
局等・研究員(移行)
研究者番号：40354815

(2) 研究分担者

熊田 博明 (KUMADA, Hiroaki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30354913

後藤 淳 (GOTO, Jun)
新潟大学・研究推進機構・助教
研究者番号：90370395

伴場 滋 (BAMBA, Shigeru)
公益財団法人日本分析センター・その他部