

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19916

研究課題名（和文）中性子捕捉療法のための線質弁別測定が可能なリアルタイム放射線検出器の開発

研究課題名（英文）Development of real-time radiation detector capable of measuring with quality discrimination in neutron capture therapy

研究代表者

田中 浩基（Tanaka, Hiroki）

京都大学・複合原子力科学研究所・准教授

研究者番号：70391274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)ではコリメータ等の構造体や患部からの中性子散乱及び透過により、照射野外に対しても中性子が照射される。そこで、生物学的効果の異なる放射線による全身位置における線量評価が重要となる。

本研究においてはBNCTでの全身位置における線量を評価することを目的として、減速材とLi含有微小シンチレータを組み合わせた線質弁別を可能とするリアルタイム中性子検出器の開発を行った。人体等価水ファントムの首、胸、腹に設置し、側頭からの臨床を模擬した照射試験を実施した。これにより、中性子エネルギースペクトルを評価できるようになり、線量を評価することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対してホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の保険適応による治療が始まった。今後、BNCTの効果が期待される一方で、放射線治療や陽子線治療でも考慮されているように、2次がん起因する全身位置における線量評価が望まれている。本研究においては、中性子の線質を弁別して測定可能な検出器を開発した。本研究の成果により、BNCTの全身位置における線量をリアルタイムで評価できるようになった。これを今後臨床へ応用することにより、2次がん起因する線量評価の基礎データを取得することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In boron neutron capture therapy (BNCT), neutrons are also irradiated to the outside of irradiation field due to neutron scattering and transmission from affected areas and structures such as collimator. Therefore, it is important to evaluate the dose at the whole-body position by radiation with different biological effects.

In this study, we developed a real-time neutron detector that enables radiation quality discrimination by combining moderator and Li-containing small scintillator for the purpose of evaluating the dose at the whole-body position by BNCT. Irradiation tests were performed on the neck, chest, and abdomen of the water phantom to simulate clinical practice from the temporal region. This made it possible to evaluate the neutron energy spectrum and succeeded in evaluating the dose.

研究分野：放射線医学物理学分野

キーワード：中性子捕捉療法 BNCT リアルタイム 放射線検出器

1. 研究開始当初の背景

(1)ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy : BNCT)は熱中性子と ^{10}B との核反応によって生成される荷電粒子を用いた放射線治療である。荷電粒子の飛程は細胞サイズと同等であり、腫瘍に選択的に集積するホウ素薬剤を用いることで、原理的には腫瘍細胞を選択的に死滅させることが可能となる。京都大学複合原子力科学研究所(京大複合研)では研究用原子炉(Kyoto University Research Reactor : KUR)を用いて 500 例以上の臨床研究を実施し、BNCT の有効性を確認してきた。BNCT を普及するためには、医療機関に併設可能な加速器を用いた BNCT のための中性子源が必要であった。そこで、京大複合研ではサイクロトロンを用いた熱外中性子源(Cyclotron-based Epithermal Neutron Source: C-BENS)を開発した。

(2)これまで臨床研究に用いてきた KUR よりも中性子エネルギーが高いため照射野外の線量が高くなる傾向がある。そこで、BNCT の照射において、照射野外における全身被ばく評価が重要である。また、全身位置においては、高速、熱外、熱中性子及びガンマ線が混入して照射される。図 1 に示すようにそれぞれ生物学的効果(Relative Biological Effectiveness : RBE)が異なるため、弁別して測定することが望まれている。この要求に対応可能な検出器は皆無であり、また迅速に測定結果を得るために、リアルタイムで測定できる手法の開発を行うことが急務となっている。

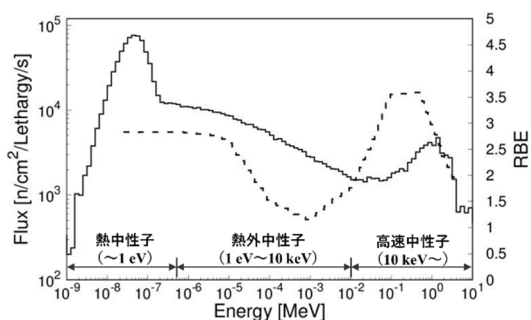


図 1 中性子エネルギースペクトルと RBE の関係

2. 研究の目的

本研究においては、エネルギー領域の異なる中性子を弁別して測定可能なリアルタイム放射線検出器の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1)本研究では、リアルタイム熱中性子検出器として、 $\text{Eu}:\text{LiCaAlF}_6$ (LiCAF) シンチレータを使用した。シンチレータは石英ファイバーの先端に取り付けられており、シンチレーション光は光電子増倍管へと導かれる。光電子増倍管からの電気信号は増幅整形され、マルチチャンネルアナライザーに入力され図 2 に示すような波高分布を形成する。多チャンネル測定が可能なシステムとなっている。LiCAF シンチレータは結晶サイズが小さく、ガンマ線入射によって生成した高速電子の飛程が長いいため、シンチレータ内のエネルギー付与が小さい。このため、波高弁別を行うことでガンマ線のイベントを除去することが可能である。 $^6\text{Li}(n,\alpha)\text{T}$ 反応によるピークイベント付近をガウスフィッティングし、ガンマ線成分を極力取り除くためにピーク中心から $+2\sigma$ までの積算値を中性子イベントのカウント数と定義した。

LiCAF シンチレータは、 $^6\text{Li}(n,\alpha)\text{T}$ の反応断面積が $1/v$ 法則に従うため、熱外、高速中性子の感度は低く、熱中性子にしか感度をもたない。そこで熱外、高速中性子にも感度をもたせるために減速材としてポリエチレン球内に LiCAF を設置した。熱中性子を弁別するために、熱中性子遮蔽材として濃縮 ^6LiF セラミックで囲んだ。熱外、高速中性子は水素と弾性衝突し減速し、熱中性子までエネルギーを落とし LiCAF で検出される。熱外、高速中性子検出器はモンテカルロコード PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) を用いた中性子輸送シミュレーションを行い、測定したいエネルギー領域の中性子を効率よく検出できるように、ポリエチレン厚を最適化した。開発した熱中

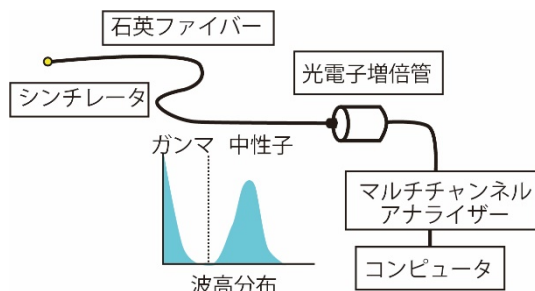


図 2 波高分布と実験装置概略図

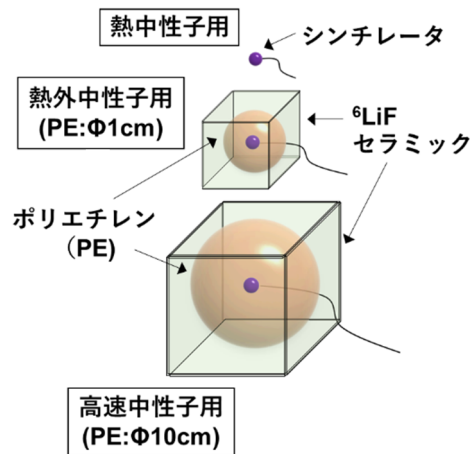


図 3 検出器概略図

性子、熱外中性子、高速中性子測定用検出器の概略図を図3に示す。熱中性子測定用としてはLiCAFシンチレータのみを使用し、熱外中性子用として半径1 cm、高速中性子測定用として半径50 mmのポリエチレン球を使用した。

(2)照射試験はKURの重水中性子照射設備(Heavy Water Neutron Irradiation Facility: HWNIF)の治療用熱外中性子ビームを用いて実施した。図4のように照射ベッドに患者を模擬した人型水ファントムを設置し、首、胸、腹の各位置に高速、熱外、熱中性子検出器の順に積み重ねて設置した。このとき検出器間の摂動を考慮して各検出器のLiCAFシンチレータ位置が等間隔になるように設置した。またリファレンス測定のため、照射野中心の頭部ファントム表面にLiCAFシンチレータを設置し、計数率を測定した。

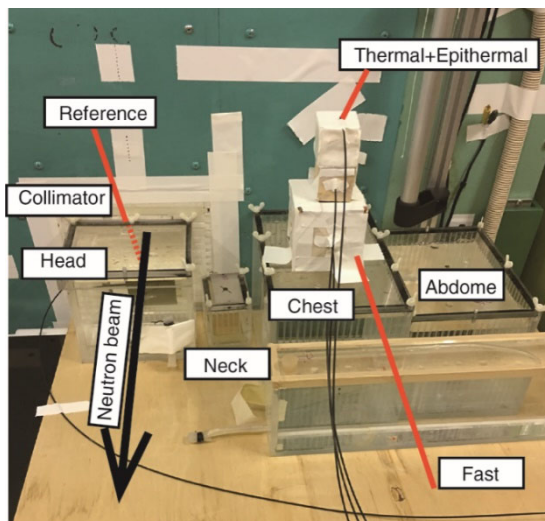


図4 照射体系

(3) LiCAFシンチレータの計数率から入射中性子スペクトル情報を得るために、実際に得られる計数率とPHITSで得られる反応率を対応させるために、加速器中性子源C-BENSで校正実験を行った。実験体系は直径12cmのコリメータの出口に20cm角の水ファントムを設置し、ファントム内のビーム軸上にLiCAFシンチレータあるいは金線を設置し照射を行った。水ファントム表面から深さ10cmの位置におけるLiCAFシンチレータの計数率を取得した。一方、PHITSにより実験体系を模擬し、中性子スペクトルを導出した。PHITSで導出した中性子スペクトルは金の放射法により得られた熱中性子束の測定結果で規格化した。計数率を⁶Liの反応率で除した値を校正係数とした。

(4)人型水ファントムによる照射試験時の実験値とシミュレーション値を比較し、各検出器に入射される中性子スペクトルを評価し、線量を導出した。従来の放射化法による体内の臓器毎の線量と比較した。中性子線量の導出には、PHITSにより各臓器位置に入射する中性子スペクトルを放射化法で得られた金属箔の反応率で規格化し、得られた中性子エネルギースペクトルにカーマ定数をかけることで吸収線量に変換した。臓器の構成元素は国際放射線単位測定委員会(International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU-46)を使用した。

側頭からの照射を模擬しており、ホウ素線量、熱中性子線量、高速中性子線量、 γ 線線量も導出し、脳の正常組織における線量が2cmのピーク位置で13 Gy-eqになるように照射時間を76分と設定した。またRBEについては、熱、高速中性子を3と近似し、吸収線量にかけてRBE等価線量を評価した。

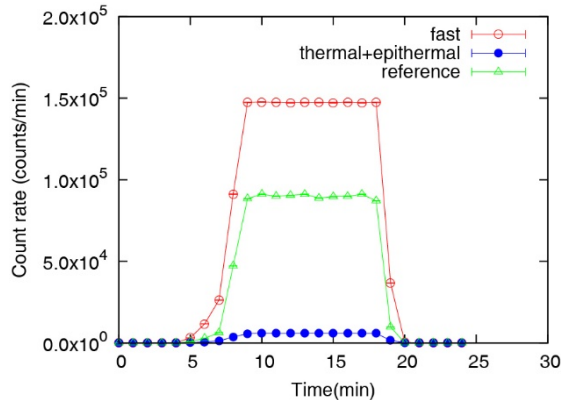


図5 首における計数率の時間変化

4. 研究成果

(1)人型水ファントムの首、胸、腹において、熱、熱外、高速中性子用検出器の計数率を測定した。図5に例として照射中の首における時間変化を示す。本照射試験では、1分毎に積算した波高分布を出力するよう設定し、出力された波高分布をフィッティングしピーク面積をカウント数として計数率を測定した。HWNIFでは照射開始時にベッドが照射口に向かって数10秒かけて移動していくため、照射ベッドが近づくにつれて計数率が増加し、照射後に照射ベッドが下流に離れるに従って計数率が減少していることが分かる。またリファレンスの計数率は一定であり、照射試験中の出力が一定であったことをリアルタイムで確認した。

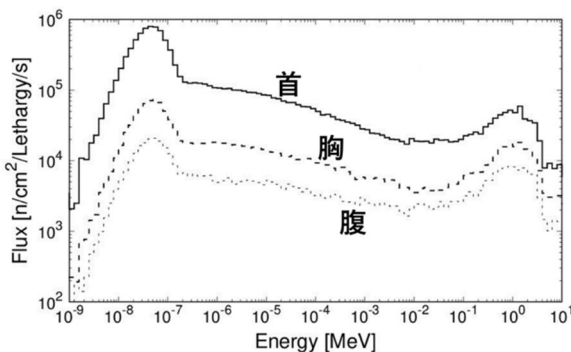


図6 中性子フラックスの値で規格化した各位置における中性子スペクトル

(2)C-BENSにおける校正の結果、天然存在比、サイズ $0.3 \times 0.3 \times 0.2 \text{ mm}^3$ のLiCAFの校正係

数は 4.1×10^{16} [atom]、濃縮 ${}^6\text{Li}$ 、サイズ $0.6 \times 0.6 \times 0.6 \text{ mm}^3$ の校正係数は 7.0×10^{17} [atom]であった。

(3)高速中性子検出器に入射されるそれぞれのエネルギー領域の中性子フラックスを表1に示す。ここで得られた中性子フラックスの値を用いて、PHITSで導出した中性子スペクトルをエネルギー領域ごとに規格化したものを図6に示す。頭部ファントムにおける中性子の散乱及び原則により高エネルギー中性子が熱化されていることが明らかになった。また、コリメータから離れるに従って、高速中性子フラックスの割合が多くなることを確認した。

(4)本研究で開発したリアルタイム検出器による体表面での首、胸、腹の位置におけるRBE線量を表2にまとめた。また、放射化法による臓器を評価し、甲状腺を首、肺を胸、胃を腹として、表2に結果を示す。リアルタイム中性子検出器で測定した線量と放射化法により測定した臓器の線量を比較すると、熱中性子線量は体内で大きくなる傾向があり、表面では小さかった。一方、高速中性子線量は逆の傾向を示した。これは高エネルギー中性子がファントム中の水素原子核により減速および散乱されて熱中性子に変化した結果であり、物理的に妥当と考えられる。またリアルタイム検出器による表面線量と放射化法による体内線量の比を計算したところ、熱中性子検出器では首、胸、腹の位置で、体内線量がそれぞれ表面の23, 12, 9倍となり、一貫性はなかった。しかし高速中性子では、体内線量はそれぞれ、表面の0.35, 0.30, 0.27倍であり、表面で測定された線量値を0.27~0.35倍することで体内の線量を見積もることができた。

表1 各位置における、高速中性子検出器に入射する中性子フラックス

	熱中性子	熱外中性子	高速中性子
部位	(n cm ⁻² s ⁻¹)		
首	1.8×10^6	6.0×10^5	1.5×10^5
胸	1.8×10^5	9.6×10^4	5.7×10^4
腹	5.1×10^4	3.6×10^4	2.8×10^4

表2 リアルタイム検出器の表面及び放射化法による体内臓器ごとの中性子線量

部位	熱中性子線量		高速中性子線量	
	リアルタイム検出器	放射化法	リアルタイム検出器	放射化法
	(Gy-eq/irradiation)			
首	4.6×10^{-3}	1.1×10^{-1}	1.4×10^0	4.8×10^{-1}
胸	5.2×10^{-4}	6.0×10^{-3}	5.7×10^{-1}	1.7×10^{-1}
腹	1.1×10^{-4}	1.0×10^{-3}	2.7×10^{-1}	7.3×10^{-2}

以上のように、BNCTの照射において、リアルタイムで全身被ばく位置における線量を導出可能な検出器を開発することができた。これを臨床に応用することにより、2次がんに起因する線量の基礎データを蓄積することが可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hu N., Tanaka H., Takata T., Endo S., Masunaga S., Suzuki M., Sakurai Y.	4. 巻 161
2. 論文標題 Evaluation of PHITS for microdosimetry in BNCT to support radiobiological research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Radiation and Isotopes	6. 最初と最後の頁 109148 ~ 109148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apradiso.2020.109148	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Takata Takushi, Sakurai Yoshinori, Kawabata Shinji, Suzuki Minoru, Masunaga Shin-ichiro, Ono Koji	4. 巻 2
2. 論文標題 Development of real-time thermal neutron monitor array for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Radiology and Oncology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/tro.2018.10.10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubayashi Nishiki, Tanaka Hiroki, Takata Takushi, Okazaki Keita, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru	4. 巻 140
2. 論文標題 Development of real-time neutron detectors with different sensitivities to thermal, epithermal, and fast neutrons in BNCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Measurements	6. 最初と最後の頁 106489 ~ 106489
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radmeas.2020.106489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件/うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Keita Okazaki, Kiyotaka Akabori, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai and Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Improvement of a prompt gamma-ray imaging detector using a slab of LaBr3(Ce) scintillator and an 8 x 8 array MPPC for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 第118回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田 和彦、赤堀 清崇、田中 浩基、呼 尚徳、小野 公二
2. 発表標題 LiCAFシンチレータ 光ファイバ検出器における中性子-ガンマ線の弁別能の評価
3. 学会等名 第118回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤堀清崇、田中浩基、高宮幸一、奥村良
2. 発表標題 小片シンチレータを用いたファイバー型検出器の放射線劣化の評価
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松林錦、高田卓志、佐藤視智飛、櫻井良恵、田中浩基
2. 発表標題 中性子捕捉療法のための全身位置における線質弁別測定が可能なリアルタイム放射線検出器の開発
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 啓太、赤堀 清崇、高田 卓志、櫻井 良恵、田中 浩基
2. 発表標題 LaBr3(Ce)シンチレータと8 x 8アレイのMPPCを組み合わせた即発ガンマ線イメージング検出器の開発
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中浩基、高田卓志、密本俊典、櫻井良憲、増永慎一郎、小野公二、鈴木実
2. 発表標題 サイクロトロンベース熱外中性子源を用いた細胞・マウス用照射場の開発
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Tanaka, T. Takata, M. Sato, K. Okazaki, N. Hu, S. Kawabata, Y. Sakurai, S. Masunaga, M. Suzuki
2. 発表標題 Development of a real-time neutron detector for measurement at whole body position in BNCT
3. 学会等名 2019 IEEE Nuclear Science Symposium (NSS) and Medical Imaging Conference (MIC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keita Okazaki, Kiyotaka Akabori, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Investigation of a prompt gamma-ray imaging detector with an 8 x 8 array LaBr3(Ce) scintillator and MPPC for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 10th Young Researchers BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Tanaka, Takushi Takata, Toshinori Mitsumoto, Yoshinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga, Koji Ono, Minoru Suzuki
2. 発表標題 Development of neutron irradiation field for cells and small animals using cyclotron-based epithermal neutron source
3. 学会等名 10th Young Researchers BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Akabori, T. Mukawa H. Harano H. Tanaka
2. 発表標題 Calibration of real-time neutron monitor for BNCT utilizing a national neutron standard field
3. 学会等名 10th Young Researchers BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤視智飛、高田卓志、櫻井良憲、田中浩基
2. 発表標題 BNCT 治療場における LiCAF シンチレータと中性子減速材を用いた 線質弁別可能なリアルタイム中性子検出器の開発
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石禎晶、内田良平、田中浩基、高田卓志、櫻井良憲
2. 発表標題 遠隔可変型ボナー球スペクトロメーターの開発
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中浩基、高田卓志、櫻井良憲、木梨友子、鈴木実、増永慎一郎、小野公二
2. 発表標題 生物学的効果を予測するために必要な物理工学的基盤技術
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 N. Hu, T. Takata, S. Endo, Y. Sakurai, H. Tanaka
2 . 発表標題 Measurement of microdosimetric quantities of a neutron source using a tissue equivalent proportional counter
3 . 学会等名 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hiroki Tanaka, Minoru Suzuki, Toshinori Mitsumoto, Koji Ono
2 . 発表標題 Overview of Cyclotron-based Epithermal Neutron Source(C-BENS) for BNCT
3 . 学会等名 25th Conference on Application of Accelerators in Research and Industry (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kiyotaka Akabori, Hiroki Tanaka
2 . 発表標題 A real-time neutron monitor for BNCT
3 . 学会等名 18 th International congress on neutron capture therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naonori Hu, Takushi Takata, Keita Okazaki, Ryohei Uchida, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka
2 . 発表標題 Neutron beam quality measurement of accelerator-based neutron source using microdosimetric technique
3 . 学会等名 18 th International congress on neutron capture therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sadaaki Shirashi, Ryohei Uchida, Takushi Takata, Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai
2 . 発表標題 Development of remote-changeable Bonner sphere spectrometer
3 . 学会等名 18 th International congress on neutron capture therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Michtaka Sato, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka
2 . 発表標題 Development of real-time neutron detector for beam quality discrimination measurement using LiCAF scintillator and neutron moderator
3 . 学会等名 18 th International congress on neutron capture therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nishiki. Matsubayashi, Takushi. Takata, Michitaka. Sato, Yoshinori. Sakurai, Hiroki. Tanaka
2 . 発表標題 Development of real-time neutron detectors at whole body position in BNCT
3 . 学会等名 Online conference of the particle therapy co-operative group ((国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Nishiki. Matsubayashi, Takushi. Takata, Michitaka. Sato, Yoshinori. Sakurai, Hiroki. Tanaka
2 . 発表標題 Development of real-time detectors with the individual sensitivity for thermal, epithermal, and fast neutron in BNCT
3 . 学会等名 第119回日本医学物理学会
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 松林錦、高田卓志、櫻井良憲、佐藤視智飛、岡崎啓太、田中浩基
2. 発表標題 BNCTにおける熱、熱外、高速中性子に感度をもつリアルタイム検出器を用いた線量評価システムの開発
3. 学会等名 応用物理学会放射線分科会放射線夏の学校次世代放射線シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松林錦、高田卓志、佐藤視智飛、塚本智隆、岡崎啓太、笹木彬礼、櫻井良憲、田中浩基
2. 発表標題 BNCTにおけるリアルタイム中性子検出器を用いた全身被ばく線量評価システムの開発
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Matsubayashi, T. Takushi, M. Sato, T. Tsukamoto, K. Okazaki, A. Sasaki, Y. Sakurai, H. Tanaka
2. 発表標題 Neutron dose evaluation with real-time detectors at whole body position in BNCT
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	川端 信司 (Kawabata Shinji) (20340549)	大阪医科大学・医学部・准教授 (34401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------