

令和元年6月6日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05237

研究課題名(和文) 二重ファントム法による硼素中性子捕捉療法用照射場の線量・線質評価の高精度化

研究課題名(英文) Accuracy improvement for dose and beam-quality estimation of irradiation field for boron neutron capture therapy using dual phantom technique

研究代表者

櫻井 良憲 (Sakurai, Yoshinori)

京都大学・複合原子力科学研究所・准教授

研究者番号：20273534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：硼素中性子捕捉療法(BNCT)用照射場の線量・線質評価の高精度化に関して二重ファントム法の有効性の確認を行った。この手法により、ファントム内部の高速中性子による線量の寄与が、LiF入りポリエチレンファントムでの10%程度から、6Li入りポリエチレンファントムで50%程度と、増加することが確認された。また、ファントム材質中の6Liの有無で、細胞生存率に大きく差が出ることが確認された。物理的特性だけでなく、生物学的効果比(RBE)等の生物学的特性に関する評価においても本手法の有効性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的特色は、硼素中性子捕捉療法(BNCT)用照射場の個性の出る高速中性子成分に重点を置き、その線量・線質評価の高精度化を目指すことにある。熱中性子吸収材をあえて混入することにより、ファントム内での高速中性子成分を際立たせ、高速中性子に対するRBE評価を可能にする点は独創的である。現在、国内外で様々なタイプの中性子照射場でBNCTが実施されており、各照射場間で整合性の取れた線量・線質評価が重要となっている。二重ファントム法は、物理的・生物学的評価が難しい高速中性子成分に関する評価のために有効なツールとなりうる。本研究の成果はBNCTの高度化・一般化のために意義のあるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：The effectiveness of dual phantom technique was confirmed for the accuracy improvement for dose and beam-quality estimation in irradiation field for boron neutron capture therapy (BNCT). It was confirmed that the dose contribution of fast neutrons is improved from approximately 10% in the LiF-polyethylene phantom, to approximately 50% in the 6LiF-polyethylene phantom. It was also confirmed that the large difference appeared in the cell survival rate for the presence or absence of Li-6 in the phantom material. The effectiveness of this method was confirmed not only for the estimation in physical characteristics, but also for the estimation in biological characteristics such as relative biological effectiveness (RBE).

研究分野：放射線医学物理学、放射線工学

キーワード：硼素中性子捕捉療法(BNCT) 高速中性子 生物学的効果比(RBE) 粒子線治療 放射線計測 品質保証 / 品質管理(QA/QC) 医学物理 放射線工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

硼素中性子捕捉療法(BNCT)とは、熱中性子(0.5eV以下)のような低エネルギー中性子に対して吸収断面積の大きい硼素 ^{10}B (^{10}B -10)を含む薬剤をあらかじめ腫瘍細胞に選択的に取り込ませておき、中性子を照射することで、 ^{10}B と熱中性子との反応により発生する高 LET の重荷電粒子により、腫瘍細胞を破壊する療法である。ここで利用する反応 $^{10}\text{B} + n \rightarrow ^7\text{Li} + \alpha$ で発生する粒子および ^7Li 核の生体内での飛程は約 $8\mu\text{m}$ および $5\mu\text{m}$ と細胞の直径約 $10\mu\text{m}$ と同程度である。腫瘍細胞にのみ選択的に ^{10}B が取り込まれていれば、より高い治療選択性が期待できる。特に、腫瘍細胞と正常細胞が混在する悪性度の高い脳腫瘍等に対して QOL の高い療法として期待されている。なお、2015年10月当時、本療法は、京都大学複合原子力科学研究所(KURNS)(当時、京都大学原子炉実験所(KURRI))、アルゼンチン・バリローチェ原子力センター、台湾・国立清華大学の3施設のみでしか実施できなかった。

KURNSでは、京都大学研究炉(KUR)重水中性子照射設備を利用して、1990年より本格的にBNCTが行われてきている。悪性・難治性の脳腫瘍、頭頸部腫瘍、肝腫瘍、中皮腫等を対象にしている。2015年10月当時で総計510例のBNCTが行われており、世界一の症例数を誇っていた。また、2008年には、BNCT用サイクロトロン照射システム(C-BENS)が設置され、本システムを用いた治療が2012年10月に開始されていた。このように、KURNSでは、原子炉ベース照射システムと加速器ベース照射システムという照射特性が若干異なる2つの照射システムを用いたBNCTが行われていた。

一方、所外に目を転じると、国内外の様々な研究グループにより、様々なタイプの加速器ベースBNCT用中性子照射場の開発が行われている状況であった。これからは、各射場間で整合性の取れた線量・線質評価を行い、治療時の付与線量の同等性・同質性を保証することが重要になると、申請者らは考えていた。特に、高速中性子(10keV以上)に関する線質は照射場の個性の出る部分であり、より高度な評価が望まれる。

中性子に対する生物学的効果比(RBE)はそのエネルギーに依存する。新しいBNCT用照射場の利用を開始する前に、混在する高速中性子に対するRBEを生物実験により評価する必要がある。特に、臨床のためにはファントム内でのRBE評価が重要である。しかしながら、人体等価物質や純水を用いた通常のファントムでは、ファントム内で生成される熱中性子が高速中性子と同レベル存在している。また、ファントム内で発生する二次線の混在も大きく、典型的な照射条件では二次線による線量付与が支配的である。高速中性子に対するRBE評価のためには、これら線および熱中性子による寄与を差し引く必要があり、そのため評価精度が悪くなる。

そこで、我々は、異なった材質のファントムを組み合わせ、その反応の違いによりファントム内の線量内訳を分割・評価することで、高速中性子に対する線量評価の高精度化を試みる手法「二重ファントム法」を提案している。例えば、本研究に先立って行った基礎検討では、2種類のファントムのうち1種類は純水ファントムを用いる。もう1種類のファントムはリチウム-6(^6Li -6)の熱中性子吸収特性を利用した水酸化リチウム(LiOH)水溶液ファントムを用いる。

^6Li は、 ^{10}B と同様に、低エネルギー中性子と(n, α)反応を起こす。この反応断面積は熱中性子に対して940 barnと大きく、また、この反応により線は発生しない。これらの特性を考えると、 ^6Li を適量混入させたファントムを用いることにより、ファントム内での中性子エネルギースペクトルを硬く変更することができる。その結果として、ファントム内の高速中性子線量率分布を変えずに、熱中性子線量率および二次線線量率を大きく低減できる可能性がある。純水ファントムとこのファントムの組み合わせにより、より精度の高い高速中性子に対する線量評価が期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目標は2つある。第一の目標は、BNCT照射場の線量・線質評価の高度化における「二重ファントム法」の有効性を確認することである。第二の目標は、BNCT照射場に混在する高速中性子成分に対するRBE評価の高精度化においても「二重ファントム」が有効であることを確認することである。大きく分けて以下の3項目を実施することとした。

(1) 二重ファントムの最適化：シミュレーション計算を主体に、本手法に用いるファントムの最適化を行う。液体ファントムおよび固体ファントムについて検討を行う。

(2) 物理特性評価実験：(1)の最適化検討をもとに、液体および固体の二重ファントムを作成する。主にKUR重水中性子照射設備において照射実験を行い、中性子束、中性子線量率、線量率に関するファントム内中心軸上の深部方向分布を測定し、二重ファントムの物理特性の評価を行う。従来の1種類のファントムだけを用いる手法と比較して、線量・線質評価の高度化における「二重ファントム法」の有効性を確認する。

(3) 生物照射実験：二重ファントム内の中心軸上に、細胞の入ったテフロン製容器を配置し、主にKUR重水中性子照射設備において照射実験を行う。細胞の生存率に関する深部方向変化を、(2)で得られた物理線量率に関する深部方向分布と比較することにより、中性子に対するRBEを評価する。ここでも、従来の1種類のファントムだけを用いる手法と比較して、高速中性子成分に対するRBE評価の高精度化における「二重ファントム」の有効性を確認する。

3. 研究の方法

(1) 二重ファントムの最適化

シミュレーション計算を主体に二重ファントムの材質に関する最適化を行った。ここで、ファントムの外寸および形状は、典型的な脳腫瘍 BNCT を想定した、直径および高さが 20cm の円柱型、あるいは、一辺 20cm の立方体型とした。「純水と 6LiOH 水溶液を組み合わせた液体二重ファントム」および「低密度ポリエチレンと 6LiF 入りポリエチレンを組み合わせた固体二重ファントム」について、最適化を行った。

(2) 従来手法による物理特性の再評価実験

平成 26 年 5 月以降、原子力規制委員会による新規規制基準に対する適合審査のために、KUR の運転は休止していた。平成 29 年 8 月に運転が再開した。このように KUR の運転休止期間が 3 年以上に及んだことから、1 種類のファントムのみを用いる従来手法で、KUR 重水中中性子照射設備の物理特性に関する再評価実験を行うこととした。ここでは、外寸で直径 20cm、高さ 20cm のアクリル製の円筒型容器に水を満たした純水ファントムを用いた。アクリル製容器の肉厚は、側面は 5mm であり、前面(照射面)および後面については 2mm とやや薄い。中性子束、中性子線量率、線線量率に関するファントム内中心軸上の深部方向分布を測定した。中性子束については金箔、カドミウム板でカバーした金箔、インジウム箔、ニッケル箔、アルミニウム箔を用いた放射化箔法により測定した。線線量率については熱ルミネッセンス線量計 (TLD) を用いて測定した。また、将来的に本手法を QA/QC ツールとして確立することを念頭に、小容積 (0.1cc) の組織等価電離箱および黒鉛電離箱を用いて、中性子および線線量率の深部方向分布のオンライン測定を行った。KUR 重水中中性子照射設備では、様々な中性子エネルギーを持つ照射モードが利用可能であるが、ここでは、基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの 3 種類の照射モードについて再評価実験を行った。

(3) 従来手法による RBE の再評価実験

(2) と同様に、従来手法で、KUR 重水中中性子照射設備における RBE に関する再評価実験を行った。ファントム内の中心軸上に、細胞の入ったテフロン製容器を配置して照射実験を行い、細胞生存率に関する深部方向変化を再評価した。(2) で得られた物理線量率に関する深部方向分布と比較することにより、中性子に対する RBE を評価した。ここでも、基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの 3 種類の照射モードについて再評価実験を行った。上述のように、RBE についてはファントム実験のみでの評価は難しい。そこで、ファントムを用いないフリーインエアでの評価実験も、基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの 3 種類の照射モードについて行った。また、基準となる線に対する評価のために、KURNS に設置されている線照射装置も補助的に利用した。細胞としては、従来、KURNS での BNCT に関する細胞実験に用いられている SCCVII 腫瘍細胞および U87 の 2 種類を用いた。

(4) 二重ファントムの作成

(1) の最適化検討結果を参考に、二重ファントムを作成した。

(5) 二重ファントム法による物理特性評価実験

作成した二重ファントムに関する物理特性評価実験を行った。基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの 3 種類の照射モードについて評価実験を行った。(2) の物理特性再評価実験と同様に、中性子束、中性子線量率、線線量率に関するファントム内中心軸上の深部方向分布を測定した。中性子束は放射化箔法で、線線量率は TLD を用いて測定した。また、電離箱による中性子および線線量率測定も行った。

(6) 二重ファントム法による RBE 評価実験

作成した二重ファントムを用いた生物照射実験を行い、RBE 評価を行う。基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの 3 種類の照射モードについて評価実験を行った。SCCVII 腫瘍細胞および U87 の 2 種類の細胞を用いた。また、各照射モード・各細胞系にてホウ素化合物を混入した系としない系との比較実験も行った。

(7) 二重ファントム法の有効性の評価

得られたデータをまとめて、二重ファントム法の有効性の評価を行った。特に、本手法による RBE の深部方向変化の評価可能性について確認を行った。

4. 研究成果

(1) 二重ファントムの最適化

シミュレーション計算を主体に二重ファントムの材質に関して、材質に混入する Li-6 の濃度の観点から最適化を行った。液体材質、すなわち、「95%に Li-6 を濃縮した 6LiOH の水溶液」については、常温での LiOH の水への溶解度の上限に近い 10 重量パーセントは必要であるという結果が得られた。この結果は、本研究に先立って行った基礎検討結果を支持するものであった。固体材質、すなわち、「95%に Li-6 を濃縮した 6LiF 入りポリエチレン」については、30 重量パーセントで十分であり、これ以上の重量パーセントでは、ポリエチレンによる高エネルギー中性子の減速能が悪くなるという結果が得られた。「30 重量パーセントの 6LiF 入りポリエチレンファントム」と、水素密度を同程度にした「低密度ポリエチレンファントム」の組み合わせにより、ファントム内での高速中性子成分に関する線量評価の高精度化が可能となる

ことが示唆された。

(2) 従来の手法による物理特性の再評価実験

1種類のファントムのみを用いる従来の手法で、KUR 重水中性子照射設備の物理特性に関する再評価実験を行った結果、基準熱中性子照射モード、基準混合中性子照射モード、基準熱外中性子照射モードの3種類の照射モードについて、公称値と大きくずれていないことが確認された。

(3) 従来の手法による RBE の再評価実験

1種類のファントムのみを用いる従来の手法で、KUR 重水中性子照射設備における RBE に関する再評価実験を行った結果、RBE 評価についても過去に取得したデータと大きくずれていないことが確認された。

(4) 二重ファントムの作成

主に(1)の材質に関する最適化検討結果を参考に、二重ファントムの作成を行った。「液体」ファントムと「固体」ファントムの二種類を作成した。「液体」二重ファントムについては、20cm 立方の亚克力製容器に、純水あるいは 10 重量パーセントの 6LiOH 水溶液を満たしたものとした。「固体」二重ファントムについては、20cm 立方の低密度ポリエチレンと 30 重量パーセントの 6LiF 入りポリエチレン製のものとした。

(5) 二重ファントム法による物理特性評価実験

図 1 に、固体ファントムについて、熱中性子および高速中性子束の中心軸上の深部方向分布を示す。LiF 入りポリエチレンファントムと 6LiF 入りポリエチレンファントムに関する結果を比較している。また、評価実験による測定データと最適化時のシミュレーションデータを示している。同様に、図 2 は 線線量率の深部方向分布である。シミュレーションデータについては、一次線と二次線に分けて示している。6LiF 入りポリエチレンファントムにおいて、熱中性子束と二次線線量率が効果的に低減されていることが確認された。一方で、高速中性子束についてはほとんど影響を受けないことも確認された。

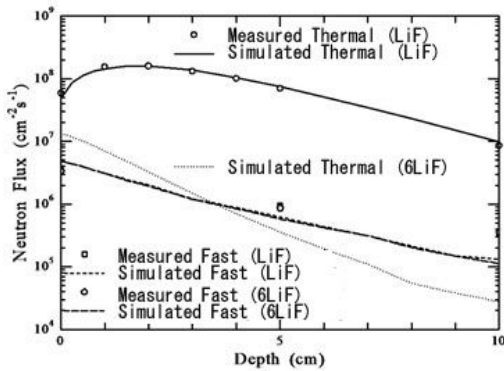


図 1 固体ファントム内中心軸上の熱中性子および高速中性子束の深部方向分布

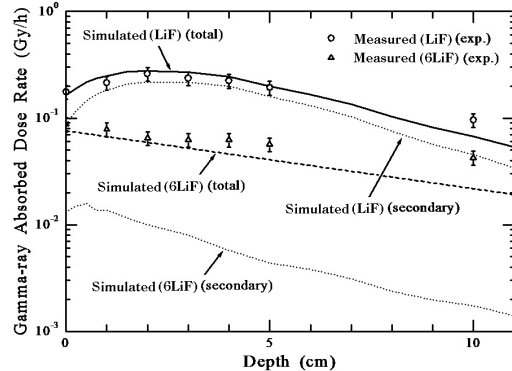


図 2 固体ファントム内中心軸上の線線量率の深部方向分布

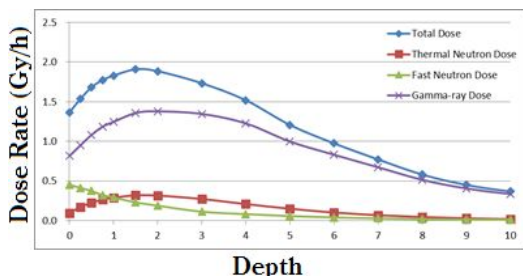


図 3 LiF ファントム内中心軸上の吸収線量率の深部方向分布

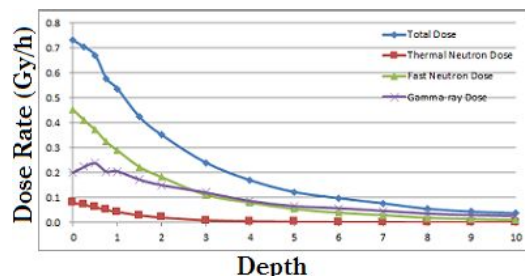


図 4 6LiF ファントム内中心軸上の吸収線量率の深部方向分布

図 3 に、LiF 入りポリエチレンファントムについて、吸収線量率の中心軸上の深部方向分布を示す。全吸収線量率のみでなく、熱中性子吸収線量率、高速中性子吸収線量率、線吸収線量率も示している。同様に、図 4 は 6LiF 入りポリエチレンファントムに関する吸収線量率の中心軸上深部方向分布である。これらの図の比較から、高速中性子による線量の寄与が、LiF 入りポリエチレンファントムでは 10%程度から、6LiF 入りポリエチレンファントムでは 50%程度と、増加することが確認された。

(6) 二重ファントム法による RBE 評価実験

RBE 評価実験結果から、液体ファントムについても固体ファントムについても、ファントム材質中の 6Li の有無で、同じ位置や深さの細胞について、生存率に大きな違いがあることが確

認められた。特に、ホウ素化合物の有無でその差は大きかった。6Li の混在によりファントム内での熱中性子および二次線の発生が抑えられるという当初の予想どおりのものであり、物理特性評価実験による結果とも良い対応を示した。

(7) 二重ファントム法の有効性の評価

(5)および(6)の結果から、従来の1種類のファントムだけを用いる手法と比較して、中性子、特に高速中性子成分に対する RBE 評価の高精度化における「二重ファントム」の有効性が確認された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

櫻井良憲, 「国内の BNCT 施設の現状」, 放射線化学会誌 105, 2018, pp. 41-46, 査読有り.

〔学会発表〕(計 11 件)

Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, N.Kondo, Y.Kinashi, S.Masunaga, M.Suzuki, K.Ono and A.Marubishi, “Progress in Reactor and Accelerator Based BNCT at Kyoto University Research Reactor Institute”, The 26th International Nuclear Physics Conference (INPC2016), 15-R1-2 (2016.09.11-16), Adelaide Convention Centre, Adelaide, Australia.

Y.Sakurai, H.Ueda, R.Uchida, T.Takata and H.Tanaka, “Development of remote-changeable Bonner-sphere spectrometer for QA/QC in BNCT”, 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, BS04-G02-02 (2016.10.02-07), University of Missouri, Columbia, USA.

Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, N.Kondo and M.Suzuki, “Recent research activities on boron neutron capture therapy in Kyoto University Research Reactor Institute”, 2016 Korea Bioplus Incheon Global Conference, Forum III Invited Lecture 3 (2016.11.22), Songdo Convensia, 仁川, 韓国.

櫻井良憲, 田中浩基, 高田卓志, 「硼素中性子捕捉療法における物理工学 - 基礎研究と治療現場との架け橋を意識して」, 第 45 回放射線による制癌シンポジウム, (2016.07.15), I-site なんば(大阪府大阪市).

櫻井良憲, 上田治明, 内田良平, 高田卓志, 田中浩基, 「BNCT における QA/QC のための遠隔可変型ボナー球スペクトロメータの開発」, 日本中性子捕捉療法学会 第 13 回学術大会 O-27 (2016.08.06-07), 東京大学伊藤謝恩ホール(東京都文京区).

Y. Sakurai, H. Ueda, R. Uchida, T. Takata and H. Tanaka, “Remote-Changeable Bonner-Sphere Spectrometer for Characterization of BNCT Irradiation Field”, The 13th Neutron and Ion Dosimetry Symposium (NEUDOS-13), 2017, International Academic Societies.

Y. Sakurai, “The present status of Boron Neutron Capture Therapy in Japan”, 17th Asia-Oceania Congress of Medical Physics & 38th Annual Conference of Association of Medical Physicists of India (AOCMP- AMPICON 2017), 2017, Invited, International Academic Societies.

Y. Sakurai, “Fundamental knowledge for microdosimetry in boron neutron capture therapy”, Micro-Mini & Nano Dosimetry Workshop and Innovative Technologies in Radiation Oncology (MMND-ITRO 2018), 2018, Invited, International Academic Societies.

Y. Sakurai, “The history of the development of reactor-based neutron source for BNCT”, 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018, Invited, International Academic Societies.

N. Kondo, “Uptake of p-borono-phenylalanine by brain tumor stem cells analyzed by mass cytometry”, 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018, International Academic Societies.

S. Shiraiishi, R. Uchida, T. Takata, H. Tanaka and Y. Sakurai, “Development of remote-changeable Bonner sphere spectrometer”, 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018, International Academic Societies.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：近藤 夏子

ローマ字氏名：KONDO NATSUKO

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：助教

研究者番号（8桁）：00582831

(2)研究分担者

研究分担者氏名：田中 浩基

ローマ字氏名：TANAKA HIROKI

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70391274

(3)研究分担者

研究分担者氏名：高田 卓志

ローマ字氏名：TAKATA TAKUSHI

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：助教

研究者番号（8桁）：60444478