

令和元年6月15日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2018

課題番号：25282152

研究課題名(和文)ガン細胞が取り込んだ非放射性薬剤から電子線を放出させ患部のみを照射する技術の開発

研究課題名(英文) Selective Internal Radiotherapy by Secondary Electrons Emitted from Non-Radioactive Drugs Taken by Cancer Cells

研究代表者

小栗 慶之(Oguri, Yoshiyuki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：90160829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：一般にガンの放射線治療においては、ガン細胞だけでなく正常細胞も照射を受けるため、副作用として放射線障害が発生する。しかしガン細胞に重元素を含む非放射性薬剤を取り込ませた後、適当なエネルギーの単色X線を照射すると、重元素から多量の二次電子が発生して、がん細胞のみを内部照射できる。この方法の実現可能性を調べるため、重元素を模擬した金属薄膜に陽子線励起単色X線を照射し、薄膜周辺の線量分布を測定したところ、薄膜の周りで線量が大きく増加していることが分かった。よってガン細胞が取り込んだ重元素の周りでも二次電子による同様な線量の増大が期待でき、この方法が新しい低侵襲ガン治療技術に発展する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

工学的には原子核反応に比べてはるかに容易に実現できる原子過程を利用してホウ素中性子捕捉療法(BNCT)と同様な効果を実現する点に意義がある。また通常の医療用連続X線に代え、陽子線励起単色X線によりガン細胞が取り込んだ目的の原子のみを電離し、正常組織への影響を抑える点がポイントである。原理的に重粒子線治療やBNCT等と比較して低コストであり、開発が進めば広く普及する可能性がある。高浸潤性ガンの治療という極めて要請の強い技術分野であり、社会的意義は大きい。また加速器技術に関係しており、医療機器産業のみならず電気電子、重電、原子力等の分野の需要を刺激し、新たな産業分野を生む可能性も期待できる。

研究成果の概要(英文)：In cancer radiotherapy, generally, patients usually suffer from radiation hazard as a side effect, since not only cancer cells but also normal cells are irradiated. However, if a cancer cell is loaded with a nonradioactive drug containing heavy atoms, and then irradiated with monochromatic X-rays of an appropriate energy, many secondary electrons are emitted from the heavy atoms. Thus, only the cancer cell can be internally irradiated. To examine the feasibility of this method, we irradiated a thin metal foil simulating these heavy atoms with proton-induced monochromatic X-rays, and measured the dose distribution around the foil. As a result, we found that the dose was greatly increased around the foil. Therefore, a similar dose increase due to secondary electrons can be expected around heavy atoms ingested by cancer cells, indicating the possibility of applying this method to minimally invasive cancer treatment.

研究分野：イオンビーム応用工学

キーワード：低侵襲ガン治療 吸収線量 放射線増感剤 オージェ電子 X線吸収端 単色X線 荷電粒子励起X線放出 静電加速器

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

1. 研究開始当初の背景

放射線によるガン治療のうち、近年進歩した強度変調放射線治療や重粒子線治療は患部に線量を集中できる優れた方法であるが、細胞レベルの選択性はなく、隣接する正常細胞も一緒に照射されてしまう。一方、ホウ素中性子捕獲療法 (BNCT; Boron Neutron Capture Therapy) ではガン細胞に選択的に取り込ませた薬剤に外部から中性子を照射してアルファ線を放出させ、ガン細胞自身を内部照射する。アルファ線の飛程は短いため、隣接する正常細胞の損傷は少ない。しかし中性子発生のために大型で高価な加速器や原子炉を必要とし、普及はそれほど簡単ではない。また、中性子による放射化のため放射線管理も面倒である。さらに元来中性子線の生物学的効果が大きいため、一次中性子による副作用も強いのが現状である。

光子による原子の内殻電離で光電子が放出されると、その後続過程として、特性 X 線放出の他に外殻電子に運動エネルギーを与えてそれを放出する「オージェ効果」が起こり、その放出される電子が「オージェ電子」である。K 殻電離の場合、原子番号が 30 程度以下であれば特性 X 線放出よりもオージェ電子放出の方が起こり易い。オージェ電子の飛程は特性 X 線の平均自由行程よりはるかに小さいので吸収線量 (J/kg) は極めて大きく、ガン細胞に大きな損傷を与えることが可能である。しかも、典型的な数 keV のオージェ電子の体内飛程は数マイクロメートルであるため、もしガン細胞からオージェ電子が放出されても、近隣の正常細胞を損傷する確率は小さい。さらに低エネルギーの一次 X 線を用いれば光電効果の効率が上昇し、加えて光電子のエネルギーが低くなるのでオージェ電子と同様な寄与が期待できる。

研究代表者らは、過去に MeV 領域の陽子線を標的に照射して得られる陽子線励起単色 X 線の環境、医療応用等についての研究を行ってきた。従来の電子線励起の X 線管の場合と違い、この方法では純度の高い単色の X 線 (特性 X 線) が得られるので、そのエネルギーを目的に合わせて最適化することができる。そこで、ガン細胞が取り込んだ薬剤中の特定の元素の吸収端に X 線エネルギーを合わせれば、ガン細胞内部で選択的に効率良く内殻電離を起こし、二次電子線 (光電子 + オージェ電子) による局所的な高線量照射が可能である。放射性薬剤が不要で、中性子も使わないので放射化も起こらず、放射線管理も容易である。近年の BNCT 開発の活発化に対して、中性子の代わりに陽子線励起単色 X 線を用い、核反応で発生するアルファ線を二次電子線で置き換えることにより、はるかに低コストで副作用の少ない浸潤性ガン治療を実現するという着想を得た。

2. 研究の目的

- (1) 上記の方法により、ガン細胞が取り込んだ薬剤に含まれる重元素を模擬したナノ粒子等、微小物質の周囲に本当に線量が集中するかどうかを定性的、視覚的に確認する。
- (2) ガン細胞と正常細胞への線量を定量的に評価し、上記の方法が治療技術として成立するかどうかを調べるとともに、実用化に向けての開発課題を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 陽子線励起一次単色 X 線の発生とスペクトル測定

東工大先導研タンデム型静電加速器からの 2.5 MeV 陽子線を厚さ 30 ミクロンの平板状銅 (Cu) 標的に照射し、Cu の K X 線 (8.04 keV) を発生させた。実験に必要な X 線強度を得るため、陽子線のビーム電流を数マイクロアンペアまで増大させた。発生する X 線をテルル化カドミウム (CdTe) 半導体 X 線検出器 (Amptek, XR-100T-CdTe) で測定し、X 線収量の陽子線エネルギー依存性を調べた。次に、X 線を効率良く検出器位置まで導くための X 線光学系の設計・製作と最適化調整試験を行った。ポリキャピラリー方式の X 線レンズを上記の Cu 標的の裏側に設置し、透過してくる X 線を集束させた。焦点位置に X 線検出器を置き、X 線のエネルギースペクトルを測定した。

次に、この陽子線励起 X 線をガン患部に十分な強度で一樣に到達させるため、より高いエネルギーの X 線を発生できるより重い元素の標的を用いるとともに、これを注射針の先端に取り付けて患部に刺入し、内部から照射を行う方式の設計を行った。重い元素としては、主に化学的安定性の観点から銀 (Ag) とモリブデン (Mo) を採用し、これらの標的を作製した。内径 0.9 mm のステンレス製注射針の先端にこれらの金属標的を差し込んでエポキシ樹脂で真空封止を行った。X 線を効率良く取り出すため、標的の陽子線に照射される面を頂角 90 度にカットした。また X 線透過率を向上させるため、ドリルで注射針の内径を上げ、針の壁の厚さを 80 ミクロンまで減少させた。注射針の内部を真空排気した後、2.5 MeV 陽子線を注射針の先端まで輸送し、先端の標的を照射してその特性 X 線を発生した。陽子線と針の軸に対して垂直に検出器を置き、大気中に出てくる X 線のエネルギースペクトルを測定した。

- (2) 注射針型単色 X 線源とイメージングプレートを用いた模擬重元素標的周囲の二次電子による線量分布測定

先端に Mo 標的を装着した注射針型陽子線励起単色 X 線源に 2.5 MeV 陽子線を通し、発生する Mo-K X 線 (17.44 keV) を大気中の針の軸に垂直な方向に取り出した。重元素模擬物質としてのナノ粒子の入手と取り扱いが困難であったため、代わりに粒径数百ミクロン程度の酸化イトリウム (Y_2O_3 , Y の K 吸収端エネルギー = 17.04 keV) 粒子、及び厚さ 0.1 ミクロンの金 (Au, L_1 吸収端エネルギー = 14.35 keV) 箔小片を用いた。これらを保護層のないトリチウムのベータ線測定用イメージングプレート (富士フィルム, BAS-TR) 上に分散させて置き、15 分間照射した。照射後のイメージングプレート上の線量分布を調べ、これらの粒子、薄膜から放出される二次電子による影響を調べた。

(3) 液体シンチレータを用いた模擬重元素標的周囲の二次電子線量分布の測定

まず、陽子線励起単色 X 線源に比べて大強度の X 線を発生できる電子線励起の低エネルギー X 線管 (Amptek, Mini-X, Ag target) を用いて予備実験を行った。重元素模擬標的として、線径 25 ミクロンの極細 Au 線を用い、これをガン細胞を含む患部を模擬した液体シンチレータ (National Diagnostics, エコシンチ XR, LS-272) 中に入れ、光学顕微鏡で線に直角の方向から観察した。撮影には超高感度電子増倍型 CCD カメラ (Andor, DU-897E-CS0-BV) を用いた。外部光を完全に遮断して金線から放出される二次電子による微弱なシンチレーション光を測定するため、専用のプラスチック製液体シンチレータ容器を設計・製作し、これをゴムパッキングを介して顕微鏡の鏡筒に直接接続した。X 線管の電圧を変化させて Au 線周囲の発光像を撮影した。次に X 線管に代え、先端に Mo 標的を取り付けた注射針型陽子線励起単色 X 線源を用いて同様に撮影を行った。

(4) 高強度単色 X 線発生用ビームラインの構築及び液体シンチレータを用いた注射針型単色 X 線源周囲の線量分布測定

まず、二次電子による液体シンチレータの発光強度を増大させるため、注射針型 X 線源に入射する一次陽子線の集束を改善し、さらにそのビーム強度を増大させるための作業を行った。そのため、より加速器本体に近く、効率的に注射針先端まで陽子線を輸送できる新しいビームラインを建設し、そこに実験装置系一式を移動した。並行して陽子線源であるタンデム静電加速器の水素負イオン源の出力増強作業を行った。加速器への入射部からビーム輸送・集束系を経て注射針先端の金属標的に至る陽子線のビーム光学的計算を行い、それに基づいて加速器系の運転条件を最適化した。

次に、注射針型単色 X 線源の周囲の三次元的線量強度分布を調べるため、針の周囲の液体シンチレータの発光を同様に超高感度 CCD カメラで観測した。さらにこの条件下で再度注射針近傍に置いた極細 Au 線の周囲の液体シンチレータの発光を撮影し、二次電子による線量の増大を確認することを試みた。

(5) 一次単色 X 線の高強度化と線量分布測定の高感度化

一次 X 線強度をさらに増強して模擬重元素標的周囲の液体シンチレータの発光観測を実現するため、注射針型線源に代え、加速器のビームラインに専用の真空容器を設置してその中心に金属標的を置き、陽子線を直接照射するシンプルな方式に変更した。予備的な実験で用いた X 線レンズは用いず、真空容器の構造を最適化して金属標的上の陽子線のビームスポットに近接させて試料を設置できる設計を行った。

一方、長時間照射により SN 比を向上させることを目標に、新たな 3 次元センサーとして線量を変色 (白濁化) により定量できるポリマーゲル線量計を試作した。ゼラチン水溶液にメタクリル酸を混合し、その内部に酸化亜鉛 (ZnO , Zn の K 吸収端エネルギー = 9.66 keV) の微粉末粒子を直接埋め込んでゲル化する準備を行った。試作したこのゲル線量計に Au 標的に 2.5 MeV 陽子線を照射して発生させた LX 線 (9.71 keV) を照射し、その応答を調べた。

4. 研究成果

(1) 陽子線励起一次単色 X 線の発生とスペクトル測定

得られた X 線エネルギースペクトルより、Cu 板から放出される X 線は、ほぼ 100% が Cu の特性 X 線であり、通常の電子線照射の場合に比べて単色性が非常に高いことが確認できた。Ag, Mo 標的を装着した注射針型線源に対しても同様に高い単色性を確認した。これらの単色 X 線の収量を評価したところ、陽子線による標的原子の内殻電離断面積と自己吸収を含む注射針外側への X 線透過率を考慮した積分計算の結果と良く一致する結果を得た。並行して、これらの単色 X 線を効率良く吸収して電子線を発生させるための模擬重元素標的の検討を進め、Mo の K X 線 (17.44 keV) に対応して Y (K 吸収端エネルギー 17.0 keV)、または Au (L_1 吸収端エネルギー = 14.35 keV) の微粒子が適当であることが分かった。

(2) 注射針型単色 X 線源とイメージングプレートを用いた模擬重元素標的周囲の二次電子による線量分布測定

イメージングプレート上に置いた Y_2O_3 粒子の周囲では線量の増大は観測できなかった。Y の光電効果に伴って放出される二次電子のエネルギーを考慮したところ、この原因は主に粒子が大き過ぎるため内部で発生した二次電子の殆どは粒子の外に到達できないためであることが分かった。一方、Au 箔を用いた実験では、Au 箔を透過すると一次 X 線の強度が約 20% 減衰するにもかかわらず、逆に Au 箔の裏側の方が線量が大幅に高くなることが分かった。よって、ガン細胞が取り込んだ Au 原子の周りでも二次電子による同様な線量の増大が期待できるとの結論を得た。

(3) 液体シンチレータを用いた模擬重元素標的周囲の二次電子線量分布の測定

電子線励起の低エネルギー X 線管を用いた実験では、シンチレータ発光量のコントラスト比(発光強度画像の Au 線から離れた部分に対する Au 線表面近傍の CCD のカウントの割合)が管電圧とともに増加することが分かった。この大小関係は X 線スペクトルの管電圧依存性及び発生する二次電子のエネルギーで説明できた。また X 線を入射した側の発光強度が反対側よりも高い傾向が見られ、これにより Au 線による X 線の減衰効果及び X 線エネルギースペクトルの変化に伴う Au 線表面での二次電子発生量の変化を確認できた。これらの関係を定量的に調べ、モンテカルロ計算コード Geant4 による数値シミュレーションの結果と比較したところ、両者には定性的な一致が見られた。一方、注射針型単色 X 線源については、2.5 MeV 陽子線を Mo 標的に照射しながら数十分の露光時間で撮影を行ったが、バックグラウンドが多く、二次電子放出に伴う金線の周囲での有意な光量の増加は確認できなかった。

(4) 高強度単色 X 線発生用ビームラインの構築及び液体シンチレータを用いた注射針型単色 X 線源周囲の線量分布測定

この新ビームラインへの移動により、注射針先端の金属標的上の一次陽子線ビーム強度及び発生する単色 X 線の強度を以前の数倍に増強することができた。これを受け、超高感度 CCD カメラのアングルを最適化して Ag (K X 線エネルギー = 22.10 keV) 標的を装着した注射針型 X 線源周囲の発光分布の測定を行った。その結果、注射針の軸に対して垂直方向の予想される角度領域で液体シンチレータの発光が見られ、線量の空間分布を評価することに成功した。この結果はモンテカルロシミュレーションコード Geant4 による計算結果と良く一致した。一方、線源の近くに設置した極細金線の周囲については、依然として発光画像の SN 比が非常に低く、予定していた二次電子によるシンチレータの発光測定には至らなかった。

(5) 一次単色 X 線の高強度化と線量分布測定の高感度化

新たな専用真空容器の設置により陽子線のビーム径を大きくでき、また金属標的上のビームの位置と形状をモニターして詳細に制御できるようになったため、発生する単色 X 線の強度が大幅に増大した。また、数十分の照射によりゲル線量計の X 線の届く浅い領域のみに変色が観測され、十分な感度を持つことが分かった。一方、ZnO 粒子の質量が小さいため二次電子放出量が非常に少なく、個別の粒子の周囲で線量が増加することは確認できなかった。しかし、これらの結果により、重元素を模擬した微粒子周囲の三次元的線量分布を顕微鏡観察により評価できる見通しが得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- [1] Y. Hu, H. Fukuda and Y. Oguri, "Evaluation of the X-ray Distribution of a Syringe-Needle Type Proton-Induced X-Ray Source by Geant4 Simulation", X-Ray Spectrometry 46 (2017) 356-360, 査読有, doi:10.1002/xrs.2785.
- [2] Y. Hu, K. Kondo, Y. Mizushiro, Y. Oguri and H. Fukuda, "Direct Observation of Dose Distribution around a Syringe-Needle Type Proton-Induced X-Ray Source Using Liquid Scintillator and a CCD Camera", International Journal of PIXE 26 (2016) 53-60, 査読有, doi:10.1142/S0129083516500066.
- [3] Y. Oguri, Y. Hu, K. Ploykrachang, Y. Mizushiro, K. Kondo and H. Fukuda, "Selective Internal Radiotherapy Using Proton-Induced Monochromatic X-Rays and Cancer-Targeting Nanoparticle Sensitizers", International Journal of PIXE 25 (2015) 101-111, 査読有.

〔学会発表〕(計5件)

- [1] 胡 宇超, 近藤康太郎, 福田一志, 小栗慶之, 「一次陽子線エミッタンス測定と Geant4 シミュレーションによる注射針型陽子線励起 X 線源の強度の定量的評価」, 日本原子力学会 2016 年春の年会, 2016 年 3 月 27 日, 東北大学川内キャンパス.
- [2] 小栗慶之, 胡 宇超, 水城 優, Kamontip Ploykrachang, 近藤康太郎, 福田一志, 「陽子線励起単色 X 線とナノ粒子増感材を用いた浸潤性ガン治療法の可能性」, 第 30 回 PIXE シンポジウム, 2014 年 10 月 22 日, 岩手医科大学附属循環器医療センター.
- [3] 小栗慶之, 近藤康太郎, 胡 宇超, 福田一志, 長谷川 純, 「注射針型陽子線励起単色 X 線源と増感材ナノ粒子を用いた低侵襲深部ガン治療の可能性」, 日本原子力学会 2014 年秋の大会, 2014 年 9 月 8 日, 京都大学吉田キャンパス.
- [4] 胡 宇超, 近藤康太郎, 福田一志, K. Ploykrachang, 小栗慶之, 「前立腺がん治療用注射針型陽子線励起 X 線源における X 線発生用金属標的の最適化設計」, 日本原子力学会 2014 年秋の大会, 2014 年 9 月 8 日, 京都大学吉田キャンパス.
- [5] Y. Oguri, Y. Hu, K. Kondo and J. Hasegawa, “Proton-Induced Characteristic X-Ray Source for Deep-Seated Cancer Treatment Using a Syringe Needle”, The 11th European Conference on Accelerators in Applied Research and Technology, 10 Sep. 2013, University of Namur, Namur, Belgium.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.lane.iir.titech.ac.jp/~yoguri/research/research.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：長谷川 純

ローマ字氏名：(Hasegawa Jun)

所属研究機関名：東京工業大学

部局名：科学技術創成研究院

職名：准教授

研究者番号(8桁)：90302984

(2)研究協力者

研究協力者氏名：福田 一志

ローマ字氏名：(Hitoshi Fukuda)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。