

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2013～2016
課題番号：25282155
研究課題名(和文) 中性子捕捉療法のための即発ガンマ線によるリアルタイム3次元線量評価システムの開発

研究課題名(英文) Development of three dimensional dose evaluation system using prompt gamma-ray for boron neutron capture therapy

研究代表者
田中 浩基 (Tanaka, Hiroki)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：70391274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法において照射中のホウ素濃度を測定することが望まれている。そこで我々は熱中性子とホウ素との反応によって発生する478keVの即発ガンマ線イメージング検出器を開発した。エネルギー分解能の高いLaBr₃(Ce)シンチレータと64チャンネル読み出し可能なシステムを構築し、バックグラウンドとなる511keVのガンマ線を弁別して測定することが可能なシステムを開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Generally, boron concentration is measured by the method of prompt gamma ray analysis in BNCT treatment. However, the information of boron concentration is not able to be obtained by this method during the treatment. It is desired to measure the boron concentration in real-time. Therefore, we propose the method using prompt gamma rays with the energy of 478 keV emitted by the reaction between boron-10 and thermal neutron. There are some agendas, which should be overcome in order to apply a prompt gamma rays imaging detector in BNCT irradiation field. Most important agenda is the discrimination from 511 keV annihilation gamma ray as back-ground. The energy resolution of less than 6.5 % FWHM at 511 keV is needed in order to discriminate 511 keV gamma ray.

We constructed a prompt gamma rays imaging detector consisting of LaBr₃(Ce) scintillator, 8 x 8 MPPC arrays, 64 channel channels amplifier and ADC. It was confirmed that this system was able to discriminate 511 keV gamma ray.

研究分野：医学物理学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 リアルタイムホウ素濃度測定 がん治療 線量評価システム SPECT

1. 研究開始当初の背景

硼素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は熱中性子と ^{10}B との核反応によって生じるアルファ粒子及び、 Li 原子核によってがん細胞を死滅させる放射線治療である。アルファ線と Li 原子核の細胞内での飛程はそれぞれ $9\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ と細胞の大きさよりも短いため、がん細胞に選択的に集積するホウ素化合物を用いることで、がん細胞を選択的に死滅させることが可能である。現在ホウ素化合物として Borono-Phenyl-Alanine (BPA) が臨床に用いられている。

京都大学原子炉実験所では加速器を用いた BNCT のための熱外中性子源を開発し、平成 21 年 3 月に世界で初めて治療可能な熱外中性子束 10^9 ($\text{n}/\text{cm}^2/\text{s}$) を発生することに成功した。加速器中性子源の開発が進む一方、BNCT の線量評価には中性子束の情報と、ホウ素濃度の情報が必要となるが、線量測定に関しては未だに事後処理による評価しか行われていないのが現状である。ホウ素濃度は治療前に ^{18}F で標識した BPA を用いて PET による画像を取得することにより、腫瘍への BPA の取り込みを評価することができる。また、照射当日には BPA を静脈より投与し、照射直前に採血し、即発ガンマ線分析やプラズマ発光分析法により血液中のホウ素濃度を測定している。現状では照射中のホウ素濃度はわからないため、直前のホウ素濃度の情報を用いることになる。現在は照射中も BPA を連続投与し続けることにより、ホウ素濃度を一定に保つことができているが、新規薬剤開発が進み、投与方法を変更した際には照射中のホウ素濃度の情報が得られないことになる。そこで照射中のリアルタイムでのホウ素濃度測定が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では BNCT における即発ガンマ線を用いたリアルタイム 3 次元線量評価システムの開発を目的とする。照射中の硼素濃度を測定する手法として、これまでに SPECT を用いて $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応で発生する即発ガンマ線を測定し、画像を取得する手法の研究が行われているが、未だに実現に至っていない。その原因は、BNCT の照射場でのバックグラウンドが高く、 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応のイベントを取得するのが困難なこと、中性子照射場に半導体検出器を設置すると中性子による放射線損傷により素子が破損してしまうこと、シンチレータを使用した際には光電子増倍管が高バックグラウンドにさらされると動作できない、リアルタイム中性子モニターを実現できていない、といった課題が山積しているためである。本研究においては、上記課題を解決する、 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応からの即発ガンマ線の 3 次元画像検出器を提案する。

3. 研究の方法

511keV のガンマ線を除去するために、対

消滅によって生成するガンマ線の性質を利用する。対消滅ガンマ線は 180 度方向に放出するため、シンチレータを 180 度対に設置することで両方光ったイベントを除去する。同時計測により 511keV ガンマ線を除去できる構造とした。2222keV 及び構造体からのガンマ線の除去には LaBr_3 無機シンチレータの周りにシンチレータを設置したホスウィッチ型の構造とした。周りのシンチレータで光ったイベントはアンチコインシデンスをかけることで除去することができる。高エネルギー分解能の性能を確保するには Ge 半導体検出器、CZT 半導体検出器、Si 半導体検出器などの使用が望ましいが、ここでは使用できない。高エネルギー分解能を有し、信号の減衰時間も短いシンチレータを選択した。石英光ファイバーを用いてシンチレータで発生したシンチレーション光を光電子増倍管へ導くことを当初は考えたが、エネルギー分解能が劣化したため、光電子増倍管及び MPPC をシンチレータに直接接続する構造とし、周りの遮蔽を十分施すことで、光電子増倍管及び MPPC が高強度のガンマ線によって照射されるのを防ぐことができる構造とした。

検出システムの概略図を図 1 に示す。

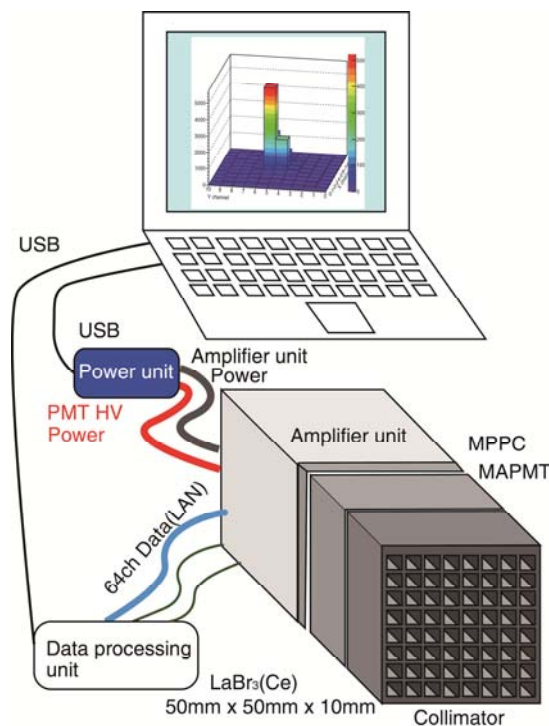


図 1 検出システム概略図

入射ガンマ線の飛来方向を検出するために、厚さ 20cm のガンマ線コリメータをシンチレータの入射面に設置した。シンチレータは SrI_2 、GAGG、 LaBr_3 が候補として挙げられる。二次元画像を取得するために、 8×8 のマルチアノードの光電子増倍管 (MAPMT) もしくはマルチピクセルフォトンカウンター (MPPC) にシンチレータを設置する。入射ガ

ンマ線のエネルギーの情報は MAPMT 及び MPPC のイベントをアンプに入力しエネルギースペクトルを取得し、硼素の即発ガンマ線 478keV のイベントのみを選択して画像化する。図 2 にシステムの外観写真を示す。



図 2 検出システムの外観写真

4. 研究の成果

検出システムの特性を調べるために ^{137}Cs ガンマ線及び ^{22}Na ガンマ線線源を用いて照射試験を実施した。図 3 に GAGG シンチレータアレイと MAPMT の組み合わせによる ^{137}Cs のガンマ線の 64 チャンネル分の波高分布を示す。エネルギー分解能は 9%以下であったが、511keV と 478keV を分離するには分解能が悪いことが分かった。高エネルギー分解能型の GAGG であれば使用可能であると考えられる。GAGG は潮解性がなく、発光量が多く、減衰時間が短いことから良いシンチレータの候補ではあるが、熱中性子との断面積が高い Gd を含むことから、BNCT の照射場においては中性子の遮蔽が重要となる。

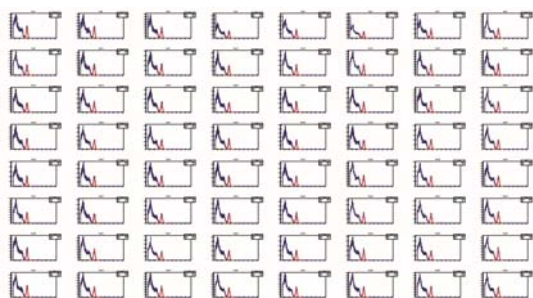


図 3 GAGG の ^{137}Cs ガンマ線の波高分布

BNCT の照射場は数百 Sv/hr のバックグラウンドのガンマ線があるため、適切な遮蔽が必要となる。例えば、10ppm の 10B が $5 \times 10^8 (\text{n}/\text{cm}^2/\text{s})$ の熱中性子が体内で反応を起こすと、20cm 厚のコリメータを通して、約 2cps の即発ガンマ線が入射することになる。遮蔽を施すことで、カウントレートは低くなるため、減衰時間が多少長くても BNCT の照射場では使用可能であると考えられる。そこで、エネルギー分解能が高い $\text{SrI}_2(\text{Eu})$ に対しても本システムを適応し、照射試験を実施し

た。図 4 に ^{137}Cs の波高分布を示す。エネルギー分解能は 6%以下であったことから、BNCT の照射場に適応可能であることを確認することができた。しかしながら潮解性があるのと、密度が低いことから 2.2MeV のガンマ線を取得するには適切でない。

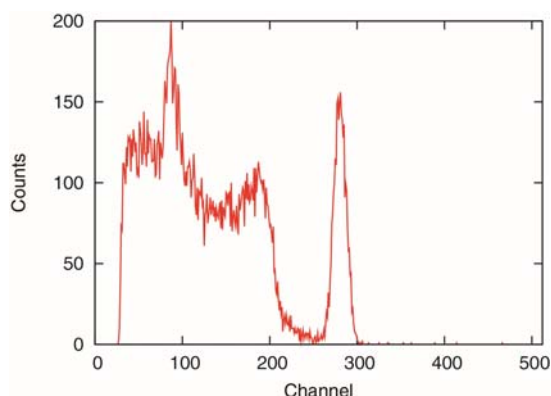


図 4 $\text{SrI}_2(\text{Eu})$ の ^{137}Cs ガンマ線の波高分布

次に $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ と MPPC の組み合わせによる ^{22}Na のガンマ線照射試験を実施した。図 5 にあるチャンネルにおける波高分布を示す。図 6 に 64 チャンネルすべての ^{22}Na に対するエネルギー分解能の分布を示す。

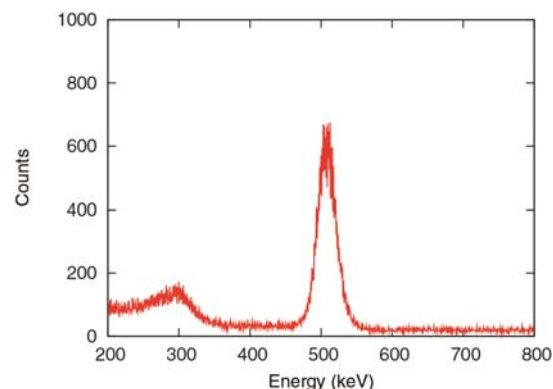


図 5 ^{22}Na に対する $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ の波高分布

各チャンネルのエネルギー分解能の平均は $6.6 \pm 0.48\%$ (FWHM) であった。511keV のガンマ線と 478keV のホウ素からの即発ガンマ線を弁別するには 6.5% のエネルギー分解能が必要であることから、十分な性能が得られていることを確認することができた。従来 MAPMT からの信号処理は電荷分割方式の方法がとられてきたが、この方法では外周部分のエネルギー分解能が劣化することが報告されている。それに対し、我々は 64 チャンネルすべてを個別に読み出すことが可能であることから、外周部分においてもエネルギー分解能を劣化することなくデータを取得可能であることを示すことができた。またエネルギー分解能のばらつきも電荷分割方式よりも優れていることを確認することができた。

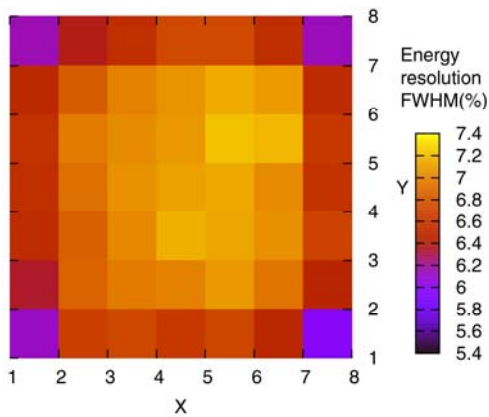


図 6 ^{22}Na に対する 64 チャンネル分のエネルギー分解能の分布

ホウ素からの即発ガンマ線を取得可能であるかを確認するために ^{252}Cf 中性子線源と 95%濃縮 ^{10}B 入りのホウ酸サンプルを用いた照射試験を実施した。 ^{252}Cf からの自発核分裂中性子は平均エネルギー 2MeV であるため、熱中性子に減速するために、ポリエチレン体系内に線源を設置した。熱中性子強度がピークとなる深さ 2cm の位置にホウ酸サンプルを設置し、本検出システムをポリエチレン体系に密接させた。図 7 にサンプル有無の場合における波高分布を示す。

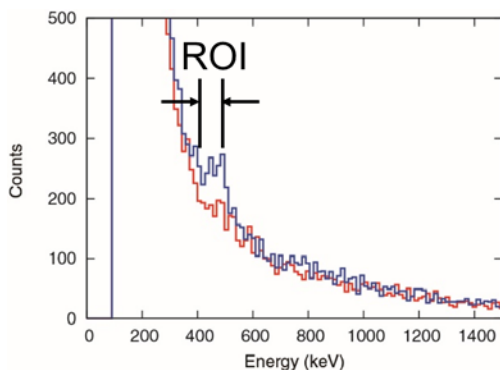


図 7 ホウ酸サンプルからの即発ガンマ線の波高分布

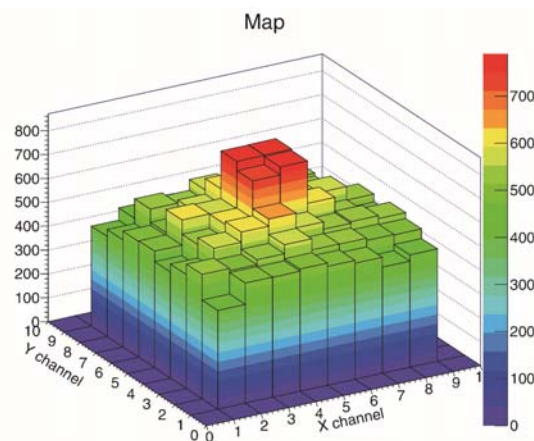


図 8 ホウ酸サンプルからの即発ガンマ線の二次元分布

また、478keV の部分に ROI を設定した際の二次元分布を図 8 に示す。熱中性子とホウ素の反応による即発ガンマ線の二次元分布を取得することができた。

以上のように、BNCT の線量評価において重要となるリアルタイムの即発ガンマ線イメージング検出器を開発に成功した。今後は実際の照射場に適応する予定である。最終的には図 9 に示すように、リアルタイム中性子検出器及び照射中の患者位置ずれモニターを組み合わせるにより、リアルタイム線量評価システムを構築する予定である

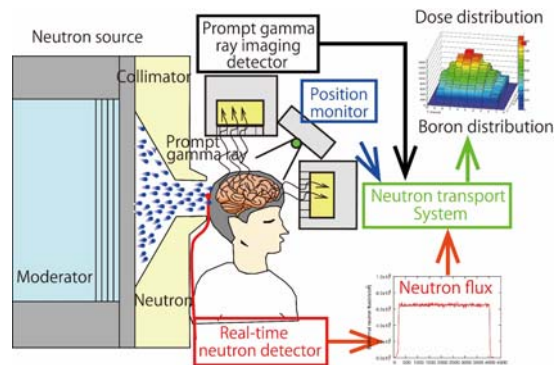


図 9 BNCT のためのリアルタイム線量評価システムの概略図

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S.-I. Masunaga, K. Takamiya, A. Maruhashi, K. Ono, Development of a simple and rapid method to precisely identify the position of ^{10}B atoms in tissue: an improvement of standard alpha auto-radiography、査読有、55, 2014, 373-380, DOI: 10.1093/jrr/rrt110

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, Y. Kinashi, N. Kondo, M. Narabayashi, Y. Nakagawa, T. Watanabe, N. Fujimoto, A. Maruhashi, K. Ono, Evaluation of thermal neutron irradiation field using a cyclotron-based neutron source for alpha autoradiography, 査読有、Applied Radiation and Isotopes, 88, 2014, 153-156, DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.01.011

Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, N. Kondo, K. Ono, A. Maruhashi, Dose estimation for internal organs during boron neutron capture therapy for body-trunk tumors, 査読有、Applied Radiation and Isotopes, 88, 2014, 43-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.005>

T. Watanabe, Y. Hattori, Y. Ohta, M.

Ishimura, Y. Nakagawa, Y. Sanada, H. Tanaka, S. Fukutani, S.-I. Masunaga, M. Hiraoka, K. Ono, M. Suzuki, and M. Kirihata, Comparison of the pharmacokinetics between L-BPA and L-FBPA using the same administration dose and protocol: a validation study for the theranostic approach using [18F]-L-FBPA positron emission tomography in boron neutron capture therapy 査読有、BMC Cancer, 16:859, 20, DOI: 10.1186/s12885-016-2913-x

田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、増永慎一郎、丸橋晃、小野公二、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の現状について、放射線、41-3、119-125, 2015,

[学会発表] (計 22 件)

藤本望、田中浩基、櫻井良憲、近藤夏子、榎林正流、渡邊翼、木梨友子、増永慎一郎、丸橋晃、小野公二、鈴木実、ホウ素中性子捕捉療法における多門照射による線量分布改善に関する研究、第10回日本中性子捕捉療法学会学術大会、平成25年9月7日~8日、岡山大学

田中浩基、櫻井良憲、内田良平、川村徳寛、鈴木実、増永慎一郎、土田秀次、木梨友子、近藤夏子、榎林正流、藤本望、渡邊翼、丸橋晃、小野公二、BNCTのための陽子線による即発ガンマ線分析法を用いたホウ素濃度測定に関する研究、第10回日本中性子捕捉療法学会学術大会、平成25年9月7日~8日、岡山大学

田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、増永慎一郎、木梨友子、近藤夏子、榎林正流、藤本望、渡邊翼、仲川洋介、丸橋晃、小野公二、アルファオートラジオグラフィの高度化に関する研究、平成25年度京大炉専門研究会、平成25年12月10日~12月11日、京都大学原子炉実験所

H. Tanaka, Y. Sakurai, R. Uchida, T. Kawamura, T. Watanabe, M. Suzuki, H. Tsuchida, S.-I. Masunaga, N. Kondo, M. Narabayashi, A. Maruhashi, K. Ono, Study of the evaluation of 10B concentration using proton-induced prompt gamma ray analysis for BNCT, The 7th Young Boron Neutron Capture Therapy Meeting, Spain Granada, 22-26 September 2013

Hiroki Tanaka, Prospect BNCT in the world and experience of BNCT by KUR and start of clinical BNCT trial by small cyclotron based neutron generator in KURRI, Annual National Conference on Prospect of Science and Technology Accelerator for Health Industry and Environment, Yogyakarta Indonesia, 9-11 June 2014,

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S.-I. Masunaga, N. Fujimoto, Y. Kinashi, N. Kondo, T. Takata, M. Narabayashi, T.

Watanabe, M. Narabayashi, A. Maruhashi, K. Ono, Study of the accelerator-based neutron source using Be(p, n) reaction with proton energy of lower than 30 MeV, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, Helsinki Finland, 14-19 June 2014,

田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、増永慎一郎、高田卓志、藤本望、渡邊翼、仲川洋介、近藤夏子、滝和也、木梨友子、榎林正流、丸橋晃、小野公二、微小シンチレータと石英ファイバーを用いた中性子モニターの BNCT 照射場への適応、第11回日本中性子捕捉療法学会学術大会、平成26年7月5日~6日、大阪大学

Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, Takata T, Fujimoto N, Taki K, Maruhashi A, Ono K, Development of a real-time dosimeter for boron neutron capture therapy, The 7th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 129, Pusan, Korea, 25-27, September 2014

田中浩基、櫻井良憲、高田卓志、藤本望、渡邊翼、滝和也、鈴木実、増永慎一郎、丸橋晃、小野公二、即発ガンマ線を用いたリアルタイムホウ素濃度モニターの開発、第12回日本中性子捕捉療法学会学術大会、平成27年9月4日~5日、神戸学院大学

田中浩基、櫻井良憲、高田卓志、鈴木実、増永慎一郎、赤堀清崇、丸橋晃、小野公二、BNCTのための即発ガンマ線を用いたホウ素濃度モニターの開発、日本原子力学会2016年春の年会、平成28年3月26日~28日、東北大学

H. Tanaka, Y. Sakurai, T. Takata, M. Suzuki, S. Masunaga, A. Maruhashi, K. Ono, Development of a boron distribution monitor using prompt gamma-rays for boron neutron capture therapy, 2015 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Tront, Canada, 7-12 June 2015

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Taki, A. Maruhashi, K. Ono, Development of real time thermal and epithermal neutron monitor for BNCT, 1st academic meeting of Taiwan's Society of Neutron Capture Therapy, New Taipei, Taiwan, '5 December 2015

田中浩基、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の現状について、第27回放射線夏の学校 (招待講演)、平成27年8月4日~6日、和歌山県和歌の浦温泉萬波

田中浩基、ホウ素中性子捕捉療法のためのサイクロトロンを用いた加速器中性子源、第58回放射線科学研究会 (招待講演)、平成27年10月16日、住友クラブ

田中浩基、櫻井良憲、高田卓志、渡邊翼、鈴木実、増永慎一郎、川端信司、赤堀清崇、丸橋晃、小野公二、SrI2 (Eu) シンチレータを用いた即発ガンマ線検出器の開発、第13回日

本中性子捕捉療法学会学術大会、平成 28 年 8 月 6 日～7 日、東京大学伊藤国際学術研究センター

K. Akabori, K. Taki, Y. Aoki, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tanaka、Design and Feasibility of a Gamma-Ray Detection System for ThreeDimensional Patient Dose Imaging, the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, Missiuri, USA、2-7 October 2016

H. Tanaka, Y. Sakurai, T. Takata, T. Watanabe, M. Suzuki, K. Akabori, S. Kawabata, S. Masunaga, N. Kondo, K. Ono, A. Maruhashi, Development of a real-time prompt gamma-ray imaging system using GAGG:Ce or SrI2:Eu scintillator array for BNCT, the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, Missiuri, USA、2-7 October 2016

S. Kawabata, R. Hiramatsu, K. Takeuchi, H. Shiba, Y. Matsushita, T. Kuroiwa, H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, K. Ono, S.-I. Miyatake, Clinical results of reactor-based BNCT using BPA for the patients with recurrent malignant glioma, the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, Missiuri, USA、2-7 October 2016

田中浩基、最近の BNCT の物理・技術的動向について、2016 年医学物理講習会(招待講演)、平成 28 年 9 月 8 日、沖縄コンベンションセンター

田中浩基、櫻井良憲、高田卓志、鈴木実、増永慎一郎、赤堀清崇、丸橋晃、小野公二、BNCT のためのシンチレータアレイを用いた即発ガンマ線検出器の開発、第 112 回日本医学物理学会学術大会、平成 28 年 9 月 8 日～10 日、沖縄コンベンションセンター

田中浩基、櫻井良憲、高田卓志、鈴木実、増永慎一郎、渡邊翼、近藤夏子、赤堀清崇、丸橋晃、小野公二、BNCT のためのリアルタイム線量評価システムの開発、第 54 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会、平成 28 年 7 月 15 日～16 日、I-site なんば

M. Suzuki, Y. sakurai, H. Tanaka, T. Takata, T. Watanabe, N. Kondo, S. Masunaga, Y. Kinashi, A. Maruhashi, K. Ono, Real time measurement of 10-boron concentration in the liver using gamma-telescope, 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会、平成 28 年 11 月 25 日～27 日、京都国際会議場

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計 3 件)

名称：中性子捕捉療法装置

発明者：酒井文雄、田中浩基

権利者：住友重機械工業株式会社、京都大学

種類：特許

番号：特願 2015-043840

出願年月日：2015 年 3 月 5 日

国内外の別：国内

名称：中性子捕捉療法システム

発明者：武川哲也、滝和也、田中浩基

権利者：住友重機械工業株式会社、京都大学

種類：特許

番号：特願 2015-212993

出願年月日：2015 年 10 月 29 日

国内外の別：国内

名称：中性子捕捉療法システム及び中性子捕捉療法用ガンマ線検出器

発明者：赤堀清崇、田中浩基

権利者：住友重機械工業株式会社、京都大学

種類：特許

番号：特願 2017-066025

出願年月日：2017 年 3 月 29 日

国内外の別：国内

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中浩基(TANAKA, Hiroki)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：70391274

(2) 研究分担者

櫻井良憲(SAKURAI, Yoshinori)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：20273534

川端信司(KAWABATA, Shinji)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：20340549

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし