

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460718

研究課題名(和文) 病院併設BNCTにむけた血液・組織内ホウ素分析手法の最適化

研究課題名(英文) Application of blood/tissue boron analysis for in-hospital BNCT

研究代表者

中井 啓 (NAKAI, KEI)

茨城県立医療大学・公私立大学の部局等・准教授

研究者番号：50436284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：実験の結果から、液体試料、付着細胞においては、micro-PIXE/PIGEでホウ素の検出は可能であり、その分布を高濃度であればマッピングすることができる。BNCTにおいては、ビーム施設の問題はあるが、液体試料においては、臨床補助の可能性はある。細胞においては、治療に必要とされる30-40 μ gB10/g程度の組織内濃度では十分な定量的検出ができず、バックグラウンドに埋もれている状態であり、さらに一桁程度高感度ないしは高分解能の検出が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Micro-PIXE/PIGE analysis was performed at Takasaki Ion Accelerators for Advanced Radiation Application. The liquid boron containing samples were measured and were able to quantitation within 10-15min. The cellular samples that attached on thin polycarbonate membranes were freeze-dried. Elements (Potassium, Phosphate, Boron) distribution images were analysed. After 800 μ g/mL Boron containing medium exposure, The cell image analysis showed the coresident of boron and cells. less than 300 μ g/mL Boron containing medium, boron could not distinguish between boron and background. Higher sensitivity or higher resolution would be needed.

研究分野：脳神経外科 リハビリテーション

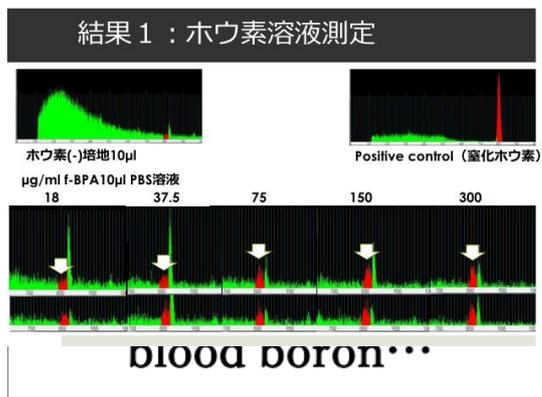
キーワード：BNCT ホウ素中性子捕捉療法 PIXE PIGE

BN(窒化ホウ素)をもちいて、メッシュから発生するX線を測定し、得られたスペクトルを、La 0.93keV およびKa 8.04ekVとしてチャンネル数と校正を行い、線(PIGE)では、 $B^{10}(p, \gamma)Be^7$ の反応で生じる428keVのピークをホウ素のピーク検出として利用した。

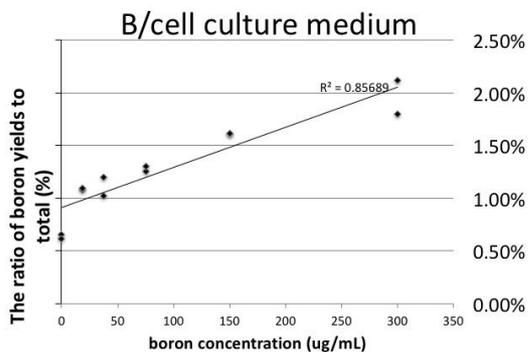
・データ処理、スペクトラム抽出、二次元マップの作成には、国立研究開発法人 量子化学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所が独自に開発したアプリケーション PIXEnaを用いた。リン、カリウム、硫黄などの元素分布を同時測定の際、PIXEによって二次元画像を取得し、MATLAB上で、細胞内と細胞外をこれらの元素分布を用いて推定し、二次元画像中の、細胞内外のホウ素分布比を算出する手法について検討を行っている。

4. 研究成果

液体試料では、ホウ素のピークが測定可能であり、ある程度の定量が可能であると見込まれた。極めて少量の試料でおよそ10-20分で1試料の分析が可能であることから、有用であると思われた。

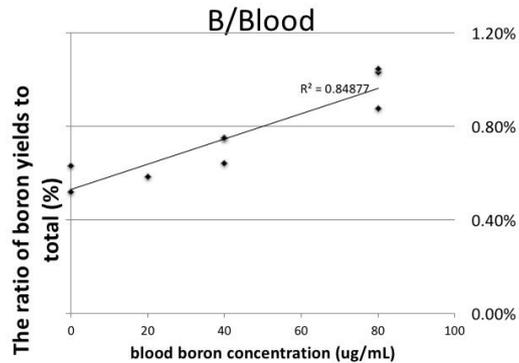


検量線として、培地、血液にホウ素溶液を一定量添加した試料で測定を行った結果を以下に示す。

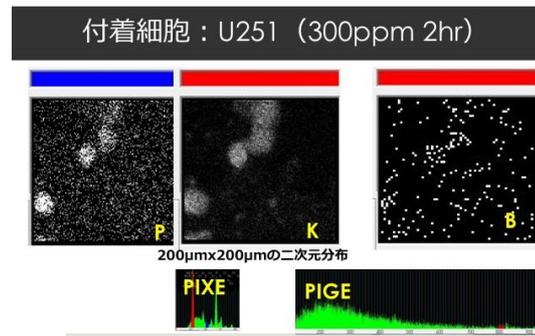


横軸はホウ素濃度、縦軸は取得したカウントのうち、ホウ素ピークに含まれるものの割合である。

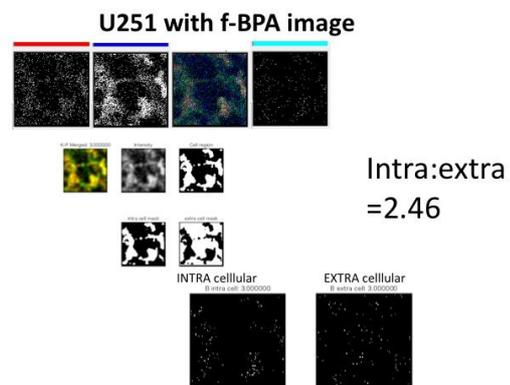
同様に血液を用いた場合でも検量が可能であると思われた。



細胞実験においては、PIXEによって同時に取得したリン、カリウム、硫黄などによって形状弁別が可能であるが、過去の報告と同様にアミノ酸、そのほかのホウ素化合物においても、目視で識別可能な細胞内集積は確認できなかった。



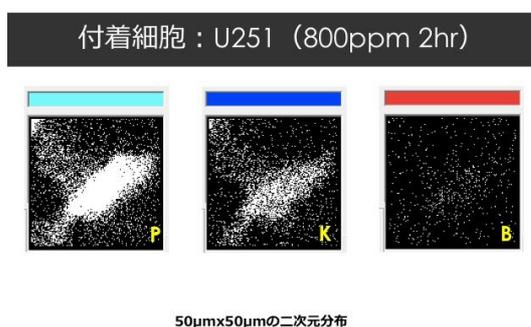
しかし、細胞領域と、非細胞領域では、単位面積あたりのホウ素反応検出比が異なる可能性はある。そこで、細胞の領域と、日細胞の領域に弁別して、それぞれのホウ素存在比を算出した。



この手法では、比細胞領域のホウ素カウントが、バックグラウンドなのか、コンタミネー

ションなのか、弁別はできない。また、戦場の状況や、異なるビーム環境でのデータの比較はできないと考えられる。

生体組織標本においてはまず、正常組織を対象とした。元素マップをもちいても肉眼で細胞の形状を認識することはできず、先の細胞の場合と同一の計算処理を施行したところ、細胞領域/非細胞領域のPIGEにおけるホウ素検出密度比 (Intracellular / Extracellular ratio; I/E ratio) はコントロール(1.4)と差を認めなかった(1.6)。これについては、試料の状態、間質や主要組織の血流など、さまざまなファクターが存在するため、細胞が認識できる程度に試料を薄くするが、一方で必要なSN比が得られないと考えられた。



上図のごとく、800 μ gB¹⁰/gの培地に2時間暴露した試料では、ホウ素元素が細胞と共存していることが確認でき、これが細胞膜といかなる関係にあるかは、今後の検討を待ちたい。

まとめ

micro-PIXE:/PIGE でホウ素の検出は可能である。ビーム施設の問題はあるが、液体試料においては、臨床補助の可能性はある。細胞においては、治療に必要とされる 30-40 μ gB¹⁰/g 程度の組織内濃度では十分な定量的検出ができず、バックグラウンドに埋もれている状態であり、さらに一桁程度高感度ないしは高分解能の検出が必要であると考えられる。

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3件)

中井啓、ホウ素中性子捕捉療法に用いる新規ホウ素化合物の開発の現状、茨城県立医療大学紀要、査読あり、22,2016,pp1-10, http://www.ipu.ac.jp/pdf/04_BOE5CEC5C2E7B3D8B5AACDD722B4ACA1CAC3E6B0E6.pdf

Yamamoto Y, Yamamoto T, Horiguchi Y, Shirakawa M, Satoh T, Koka M, Nagasaki Y,

Nakai K, Matsumura A. Intra-tumor distribution of metallofullerene using micro-particle induced X-ray emission (PIXE). Appl Radiat Isot. 88: 2014:114-7.

Kei Nakai, Yohei Yamamoto, Emiko Okamoto, Tetsuya Yamamoto, Fumiyo Yoshida, Akira Matsumura, Naoto Yamada, Akane Kitamura, Masashi Koka, Takahiro Satoh, Boron analysis for neutron capture therapy using particle-induced gamma-ray emission, Applied Radiation and Isotopes, 査読あり, 106, 2015, pp166-170 DOI : 10.1016/j.apradiso.2015.07.035

[学会発表](計5件)

K. Nakai, F. Yoshida, E. Okamoto, T. Sato, M. Koka, Y. Yamamoto, T. Yamamoto, A. Matsumura. Application of micro-PIXE/PIGE technology to boron concentration analysis, 16th International Congress on neutron capture therapy 2014-06-14-2014-06-19, Helsinki, Finland

中井 啓、遠藤圭汰、吉田文代、栗田正、山本陽平、江夏昌志、山田尚人、喜多村茜、佐藤隆博、山本哲哉、micro particle induced gamma-ray emission (micro PIGE)を用いたホウ素分析の応用 第12回日本中性子捕捉療法学会学術大会 2015-09-04-2015-09-05 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、神戸

K. Nakai, K Endo, A. Zaboronok, E. Sato, F. Yoshida, T. Kurita, M. Yudasaka, S. Okazaki, Y. Iizumi, Y. Ishikawa, Y. Ikehara, S. Taskaev, D. Kasatov, A. Makarov, I. Schudlo, I. Sorokin, T. Sycheva, V. Kanygin, O. Volkova, L. Mechetina, A. Taranin, M. Koka, N. Yamada, A. Kitamura, T. Satoh, T. Yamamoto and A. Matsumura Application of carbon nanohorn containing boron to BNCT, 17th International congress on neutron capture therapy, 2016-10-2-2016-10-8 Missouri USA

T Kurita, K Nakai, F Yoshida, K Endo, T Yamamoto, A Matsumura Experimental study of uptake the boron compound in glioma stem cell 17th International congress on neutron capture therapy Missouri USA

遠藤圭汰、栗田正、吉田文代、中井 啓、江夏昌志、佐藤隆博、山本哲哉 大気マイクロPIXE/PIGEを用いた細胞、組織内ホウ素検出の検討 第13回日本中性子捕捉療法学会(東京大学 伊藤国際学術研究センター 東京) 2016-8-6-2016-8-7

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

中井 啓(NAKAI, Kei)

茨城県立医療大学・附属病院/保健医療学
科・准教授

研究者番号：50436284

(2)研究分担者

吉田 文代(YOSHIDA, Fumiyo)

筑波大学, 医学医療系, 助教

研究者番号：30261811

熊田 博明(KUMADA, Hiroaki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30354913

松村 明(MATSUMURA, Akira)

筑波大学・医学医療系・副学長

研究者番号：90241819

(3)連携研究者

佐藤 隆博(SATO, Takahiro)

国立研究開発法人 量子化学技術研究開発
機構 高崎量子応用研究所・放射線高度利用
施設部・研究副主幹

研究者番号：10370404

江夏 昌志(KOKA, Masashi)

国立研究開発法人 量子化学技術研究開発
機構 高崎量子応用研究所・放射線高度利用
施設部・技術開発協力員

山田 尚人(YAMADA, Naoto)

国立研究開発法人 量子化学技術研究開発
機構 高崎量子応用研究所・放射線高度利用
施設部・技術開発協力員

(4)研究協力者

栗田 正(KURITA, Tadashi)

遠藤 圭汰(ENDO, Keita)

遠藤 聖(ENDO, Kiyoshi)

宮川 牧子(MIYAKAWA, Makiko)

松下 明(MATSUSHITA, Akira)

岡本 英未子(OKAMOTO, Emiko)

喜多村 茜(KITAMURA, Akane)

山本 哲哉(YAMAMOTO, Tetsuya)

山本 陽平(YAMAMOTO, Yohei)