

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26820412

研究課題名(和文)フリッケゲル線量計におけるLET依存性制御方法の検討

研究課題名(英文) Investigation of LET dependence controller on Fricke gel dosimeter

研究代表者

前山 拓哉 (Maeyama, Takuya)

北里大学・理学部・助教

研究者番号：70612125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：少量の水分散ナノクレイ(2wt%)のみをゲル化剤とし鉄イオンを加えることで作られるチキソトロピックゲル線量計を開発した。この線量計はナノサイズの高い吸着機能により、ゲルへの放射線照射によって生じる生成物の分布が保存され、三次元的な線量分布を評価できる。特に、重粒子線用のゲル線量計として機能する唯一の三次元線量計である。従来のフリッケゲル線量計に対して、放射線誘起の反応メカニズムは大きく異なっており、クレイゲル中では水和電子による鉄の還元反応が進行することで、LET非依存の感度特性を有することが明らかになった。その他にも、適したラジカル捕捉剤の添加によるLET依存性の変化の結果も得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We report a nanocomposite Fricke gel (NC-FG) dosimeter prepared using only Fe<sup>2+</sup> and nanoclay in water, without any organic gelling agents. This dosimeter gels due to its thixotropic properties and exhibits linear energy transfer (LET)-independent radiological properties under carbon ion beam irradiation. The radiation sensitivity of this dosimeter was three times higher than that reported previously for a similar dosimeter containing gelatin. A further increase in the radiation sensitivity was observed upon addition of the hydrated electron scavenger N2O, suggesting the reduction of Fe<sup>3+</sup> by a hydrated electron. LET-dependent variations of the contributions of OH radicals and hydrated electrons compensate each other in the oxidation yield of NC-FG. This is the main mechanism of the suppression of LET effects in the Bragg peak compared to conventional Fricke dosimeters.

研究分野：放射線化学

キーワード：ゲル線量計 フリッケゲル ナノクレイ MRI 重粒子線 線量分布測定 ナノコンポジットゲル LET 依存性

## 1. 研究開始当初の背景

重粒子線がん治療において計画される三次元線量分布の高精度な測定法の開発が進められている。重粒子線の線量分布は入射表面で低く、粒子が止まる直前で最もエネルギー付与が高い線量のピーク(ブラッグピーク)を示す。このブラッグピークをがん細胞に重ね合わせることで、低侵襲ながん治療を行っている。重粒子が物質中を通過する際にその飛跡に沿って単位長さ当りに与えられるエネルギー量は LET [eV/nm] (Linear Energy Transfer) と呼び、例えば、ブラッグピークでは入射表面と比べると一桁以上の増加を示す。このように優れた特長を有する重粒子線ではあるが、その三次元線量分布測定は他の X 線やガンマ線などの低 LET 放射線と比べると難しくなる。それは、多くの線量計(固体/ゲル状のほぼ全ての線量計)において、重粒子線の LET の増加に伴い、感度特性が減少してしまうためである。正確な三次元線量分布の評価には LET の変化に応じた線量計の感度特性の補正が必要となる[1]。

鉄の  $Fe^{2+}$  から  $Fe^{3+}$  への酸化反応を利用した三次元フリッケゲル線量計も同様に LET に依存した感度特性を持つが、近年、申請者は脱気環境下で水分散ナノクレイを加えフリッケゲル(NC-FG: ナノコンポジットフリッケゲル)を調製すると LET 非依存の感度特性を持ち、唯一の重粒子線の三次元線量計となることを報告した[2]。一方で、NC-FG の反応メカニズムやより詳細な組成条件の影響に関しては明らかになっておらず、重粒子線用のゲル線量計のさらなる改良に向けて、追究が必要であった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、LET に依存しない感度特性を有するゲル線量計(NC-FG)の試料調製条件の最適化と反応メカニズムの理解並びに、これらの知見と基にした LET 依存性制御方法の検討である。

## 3. 研究の方法

水溶液線量計としてよく知られるフリッケ水溶液線量計は、 $Fe^{2+}$  から  $Fe^{3+}$  への酸化反応を利用した線量計である[3]。水の放射線分解により生じる化学種との反応による鉄の酸化反応量は化学量論的に説明することができる。主要な水の放射線分解生成物は水と電子( $e_{aq}^-$ )、水素原子(H)、OH ラジカル(OH)、過酸化水素( $H_2O_2$ )などがあり、それぞれの単位エネルギーあたりに生成する量: 収率 [ $\mu mol J^{-1}$ ] は G 値と呼ぶ。それぞれ、 $G(e_{aq}^-)$ 、 $G(H)$ 、 $G(OH)$ 、 $G(OH)$ 、 $G(H_2O_2)$  はこれまでに良く評価されている。フリッケ水溶液線量計の感度特性は LET に依存する水の放射線分解ラジカルの収率から次式のように説明される。
$$G(Fe^{3+}) = 3G(H) + G(OH) + 2G(H_2O_2)$$

ゼラチンなどのゲル化剤を加えたフリッケゲルにおいては、それぞれの水分解ラジカルとの反応がゼラチンに対して進行するものの、前述のフリッケ水溶液と類似した鉄の酸化反応が進む。つまり、LET 増加に伴った  $G(OH)$  や  $G(H)$  などの収率の減少によって、最終的な  $Fe^{3+}$  の収率  $G(Fe^{3+})$  が LET 増加に応じて減少することになる。NC-FG(ナノコンポジットフリッケゲル)においては、酸化反応過程において LET 増加に伴う感度の低下を相殺する何らかの増感効果が生じている。本研究では以下の項目を追究し組成条件の最適化、及び反応メカニズムの解明に成功した。

- (1) Ar ビームにおける特性評価
- (2) 組成条件の最適化
- (3) ラジカル捕捉剤の添加

詳細な調製条件、手法は引用文献を参照されたい。それぞれ、調製した NC-FG は放射線医学総合研究所にある重粒子線加速器施設 HIMAC にて照射実験を行い、数週間後に照射した NC-FG に対して MRI 測定を行い、緩和速度 ( $R_1=1/T_1$ ) の分布を評価し、吸収線量もしくは物理線量分布との比較を行った。

## 4. 研究成果

### (1) Ar ビームにおける特性評価[4]

$^{40}\text{Ar}^{18+}$  500 MeV/u を照射後に得られる NC-FG の  $R_1$  分布を評価した。電離箱測定により得られる物理線量分布との比較したところ、炭素線照射時と同様に、アルゴンビームの物理線量分布も良く再現することが明らかになった。Ar の LET は最大で 3000 eV/nm 近い値を有するが、より高 LET 領域でも線量応答の感度が低下せず、物理線量を評価することができることが示された。

### (2) 組成条件の最適化検討結果[4]

$^{12}\text{C}^{6+}$  290 MeV/u を照射後に得られる NC-FG の  $R_1$  分布を評価した。網羅的に組成条件を変更した際に得られる  $R_1$  分布は入射表面で規格化して比較した。どの組成条件においても  $R_1$  分布に鋭いピークが見られ、物理線量分布を良く再現する特長に変化は見られなかった。一方で、感度特性(規格化しない場合)は組成条件によって大きく変化した。

例えば、過塩素酸濃度を変えた場合、その濃度が 50 mM 以上になると感度が消失した。これに対し、過塩素酸を全く加えない場合でも反応が進行することがわかった。これらの結果は従来のフリッケゲル線量計の特性と大きく異なった性質であり、かつ酸性条件が必要とされていないことを示している。

クレイ濃度を変えた場合では、0.75 wt% よりも少ない濃度では感度が著しく減少していくことが分かった。この結果から酸化反応自体にクレイが必要不可欠であることが明らかになった。

次に、鉄濃度を変化させた場合、鉄濃度増加に伴った感度の増加を観測しており、何らかの酸化反応の競争反応が起きていることが分かった。

以上より、網羅的に組成条件を変更したところ、従来のフリッケゲル線量計の示す特徴と大きく異なることが分かった。特に、NC-FG では酸性条件にする必要がなく、中性条件で調製できるため、ゼラチンによるゲル化が

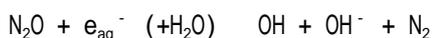
必要となくなり、クレイのみのゲルが作成可能となった。このクレイのみのゲルはチキソトロピーにより、固形状態を保つ。

次に、ゼラチンを含まない NC-FG の線量応答特性の評価を進めた。入射表面線量を 0~320 Gy まで変えると線量増加に従った  $R_1$  の増加が観測された。ゼラチンを用いた NC-FG と比べると、3.4 倍の感度の増加に至ることが分かった。つまり、ゼラチンは NC-FG において、ラジカル捕捉剤としてのみ働いており、固形化のみならず、酸化反応においても不要であったことが分かった。[5]

### (3) ラジカル捕捉剤の添加[5]

2 wt% ナノクレイと 1 mM の硫酸第一鉄から脱気調製した NC-FG を基準として、ラジカル捕捉剤をそれぞれ添加した際に得られる線量応答分布を比較した。 $\text{N}_2\text{O}$  ガスや 1 mM 硝酸ナトリウム、7 mM セレン酸ナトリウムを添加した系ではさらに感度が増加した。ゼラチンを含んだ NC-FG に対しては 7.2 倍にもなった。一方で、物理線量分布と比べるとブラッグピーク近辺でピークがなだらかになっており、LET 増加に従った感度低下が生じていると示唆された。

脱気系と  $\text{N}_2\text{O}$  飽和系の違いは次の反応が影響していると考えられ、



電子から OH への変換が感度の増加に寄与すると推測される。これにもとづき、簡易的な化学量論的關係の評価として、感度増加量の分布  $[G(\text{Fe}^{3+})_{\text{N}_2\text{O}} - G(\text{Fe}^{3+})_{\text{脱気}}]$  と、各深さにおける LET の値から求めた照射後  $1\mu\text{s}$  における  $G(e_{\text{aq}}^-)$  を比較した結果、感度増加は  $G(e_{\text{aq}}^-)$  の 2 倍と非常に良く一致することが分かった。ここで、 $e_{\text{aq}}^-$  による  $\text{Fe}^{3+}$  の還元反応を仮定する。脱気系で  $G(\text{Fe}^{3+}) = (-G(e_{\text{aq}}^-) + \text{その他})$ 、 $\text{N}_2\text{O}$  系で  $G(\text{Fe}^{3+}) = (+G(e_{\text{aq}}^-) + \text{その他})$  となり、差は  $2G(e_{\text{aq}}^-)$  であり、結果を説明することができる。つまり、放射線照射時に OH による酸化反応と  $e_{\text{aq}}^-$  による還元反応が同時

に進行していることが分かった。さらに、上述の反応機構においては OH 収率の LET 依存性と  $e_{aq}^-$  の収率の LET 依存性がお互いに相殺されるため、NC-FG が LET に依存しない感度応答を示す主要な要因が明らかになった。

#### <引用文献>

- [1] Maeyama, T., et al., *Radiat. Phys. Chem.*, 2015. 107: p. 7-11.
- [2] Maeyama, T., et al., *Radiat. Phys. Chem.*, 2014. 96: p. 92-96.
- [3] Maeyama, T., *Jpn. J. Med. Phys.*, 2017. 37: p. 99-106.
- [4] Maeyama, T., et al., *J. Radiat. Res.*, 2016. 57: p. 318-24.
- [5] Maeyama, T., et al., *J. Phys. Chem. B*, 2017. 121: p. 4238-4246.

#### 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 7 件)

1. T. Maeyama, Y. Ishida, Y. Kudo, K. Fukasaku, K. L. Ishikawa, N. Fukunishi, "Polymer gel dosimeter with AQUAJ OINT® as hydrogel matrix." *Radiation Physics and Chemistry*, 査読有, 2018, Vol. 146, 121-125. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2018.01.014
2. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, S. Fukuda, "Organic-gelatin-free nanocomposite Fricke gel dosimeter." *The Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, 2017, Vol. 121, 4238-4246. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b11936
3. T. Maeyama, "Fricke gel dosimeters." *Japanese Journal of Medical Physics (Igakubutsuri)*, 査読無, 2017, Vol.

37, 99-106. DOI: 10.11323/jjmp.37.2\_99

4. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, S. Fukuda, "Radiological properties of nanocomposite Fricke gel dosimeters for heavy ion beams." *Journal of Radiation Research*, 査読有, 2016, Vol. 57, 318-324. DOI: 10.1093/jrr/rrw025
  5. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, T. Furuta, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, "Radiological characteristics of MRI-based VIP polymer gel under carbon beam irradiation." *Radiation Physics and Chemistry*, 査読有, 2015, Vol. 107, 7-11. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2014.09.001
  6. T. Furuta, T. Maeyama, K. L. Ishikawa, N. Fukunishi, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Hayashi, "Comparison between Monte Carlo simulation and measurement with a 3D polymer gel dosimeter for dose distributions in biological samples." *Physics in Medicine and Biology*, 査読有, 2015, Vol. 60, 6531-6546. DOI: 10.1088/0031-9155/60/16/6531
  7. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, T. Furuta, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, "A diffusion-free and linear-energy-transfer-independent nanocomposite Fricke gel dosimeter." *Radiation Physics and Chemistry*, 査読有, 2014, Vol. 96, 92-96. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2013.09.004
- [学会発表](計 17 件)
1. T. Maeyama, "MRI-based gel dosimeter for Heavy ion beam cancer therapy

- ", International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018, (ICPAC 2018 Organizing Committee), Siem Reap, Cambodia, March. (2018).
2. 前山拓哉, "粒子線がん治療用三次元ゲル線量計の開発", 放射線検出器の研究シーズと医療現場ニーズに関するシンポジウム(第3弾)~微小空間の線量測定に関する最新技術~, (応用物理学会放射線分科会医療放射線技術研究会・首都大学東京がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン), (東京都荒川区), 1月. (2017).
  3. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一, "ゼラチンフリーナノコンポジットフリッケゲル線量計", 第5回3Dゲル線量計研究会, (林慎一郎(広島国際大学 診療放射線学科)・櫻井良憲(京都大学原子炉実験所)), (京都府宇治市), 12月. (2016).
  4. T. Maeyama, "Application and development of 3D chemical dosimetry using gel matrix for heavy ion beam", The 213th RIKEN RIBF Nuclear Physics Seminar, (RIKEN Nishina Center for Accelerator Based Science Nuclear Physics Seminar Organizing Committee), Saitama, 12月. (2015).
  5. 前山拓哉, 石田康博, 工藤佳宏, 深作和明, 石川顕一, 福西暢尚, "AQUAJOINTポリマーゲル線量計", 第4回3Dゲル線量計研究会, (林慎一郎(広島国際大学 診療放射線学科)・小林毅範・古徳純一(帝京大学 診療放射線学科)), 東京, 11月. (2015).
  6. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一, "有機ゲル化剤を含まないナノコンポジットフリッケゲル線量計", 先端放射線化学シンポジウム, (日本放射線化学会), 静岡, 10月. (2015).
  7. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, S. Fukuda, "Radiological properties of the nanocomposite Fricke gel dosimeter for heavy ion beams", 15th International Congress of Radiation Research, (ICRR2015 Organizing Committee), Kyoto, Japan, May. (2015).
  8. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一, "LET依存性のないゲル線量計の開発", 平成26年度HIMAC共同利用研究 成果発表会, (放射線医学総合研究所), 千葉, 4月. (2015).
  9. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一, "化学線量計による重粒子線線量分布測定", 先端放射線化学シンポジウム, (日本放射線化学会), 東京, 3月. (2015).
  10. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一, "ナノコンポジットフリッケゲル線量計の組成条件の検討", 第3回3Dゲル線量計研究会, (林慎一郎(広島国際大学 診療放射線学科)・小口宏(名古屋大学大学院医学系研究科)), 名古屋, 11月. (2014).
  11. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, T. Furuta, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, "Preliminary Result of Nanocomposite Fricke Gel Dosimeter", The 5th Asia Pacific Symposium on Radiation Chemistry, (APSRC2014 Organizing Committee), Tokyo, Japan, Sep. (2014).
  12. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, T. Furuta, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, "A diffusion-free and linear-energy-transfer-independent nanocompos

- ite Fricke gel dosimeter", The Gordon Research Seminar on Radiation Chemistry, (GRS2014 Organizing Committee), NH, United States, Jul. (2014).
13. T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, T. Furuta, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, "A diffusion-free and linear-energy-transfer-independent nanocomposite Fricke gel dosimeter", The 2014 Gordon Research Conference on Radiation Chemistry, (GRC2014 Organizing Committee), NH, United States, Jul. (2014).
  14. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎, 福田茂一, "LET に依存しない三次元線量計", 第15回放射線プロセスシンポジウム, (第15回放射線プロセスシンポジウム実行委員会), 東京, 6月. (2014).
  15. 前山拓哉, "粒子線治療計画の三次元検証ツールとしてのナノコンポジットゲル線量計", 理化学研究所新技術説明会, (科学技術振興機構、理化学研究所), 東京, 6月. (2014).
  16. 前山拓哉, "粒子線治療計画の三次元検証ツールとしてのナノコンポジットゲル線量計", 平成26年度第3回重粒子線医工連携セミナー, (群馬大学), 群馬, 6月. (2014).
  17. 前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 古田琢哉, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎, 福田茂一, "LET 依存性のないゲル線量計の開発", 平成25年度 HIMAC 共同利用研究 成果発表会, (放射線医学総合研究所), 千葉, 4月. (2014).

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

前山 拓哉 (MAEYAMA, Takuya)

北里大学・理学部・助教

研究者番号 : 70612125