

ゲル線量計を用いた中性子照射場 における生物学的効果評価の可能性

京都大学複合原子力科学研究所
粒子線腫瘍学研究センター
粒子線医学物理学研究分野

櫻井 良憲



はじめに

京都大学複合原子力科学研究所①

Access Map

アクセスマップ



- 昭和38年に「原子炉による実験及びこれに関連する研究」を行うことを目的に、全国大学の共同利用研究所として京都大学に附置された。

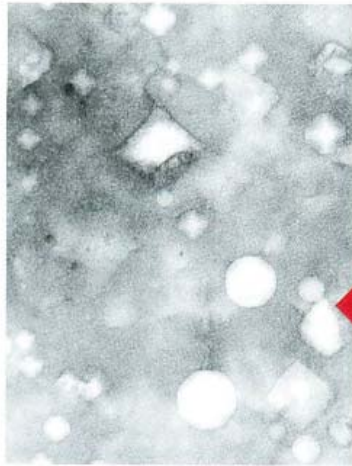
BNCT用
加速器
(C-BENS)

京都大学
研究炉
(KUR)

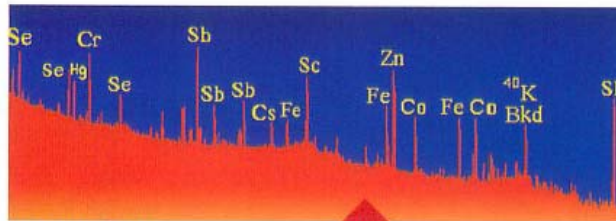
京都大学臨界
集合体装置
(KUCA)



京都大学複合原子力科学研究所②



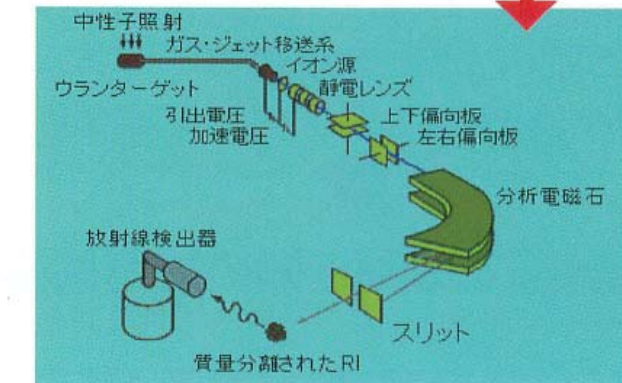
材料照射効果



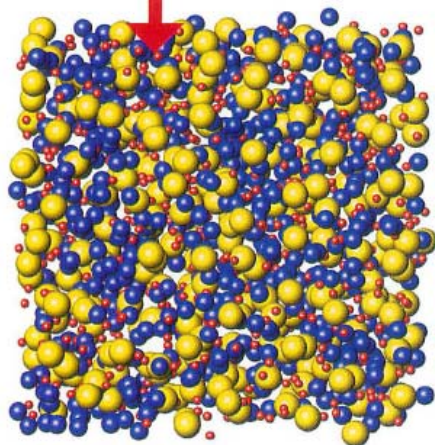
放射化分析



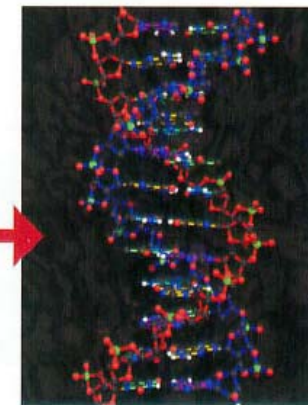
中性子捕捉療法



短寿命放射性同位元素の研究



物質構造研究



生命科学



中性子ラジオグラフィ

粒子線医学物理学研究分野

- 医学物理学とは、医療、特に、放射線医療・粒子線医療を支える物理および工学の総称。
- 内容は多岐にわたるが、重要な使命は「**放射線治療法の高度化の促進**」と「**品質保証**」。
- 本研究分野では、粒子線治療法の一つである「**硼素中性子捕捉療法 (BNCT)**」に重点を置き、粒子線腫瘍学研究分野と協力して、この療法の最適化および高度化のための研究を実施。



ホウ素中性子 捕捉療法

中性子捕捉療法とは

- **Neutron Capture Therapy; NCT**

中性子 捕獲 療法

- **中性子吸収断面積の大きい核種をあらかじめ腫瘍細胞に取り込ませておき、その核種と中性子との反応により発生する重荷電粒子により、がん細胞を破壊する療法。**

ホウ素中性子捕捉療法とは①

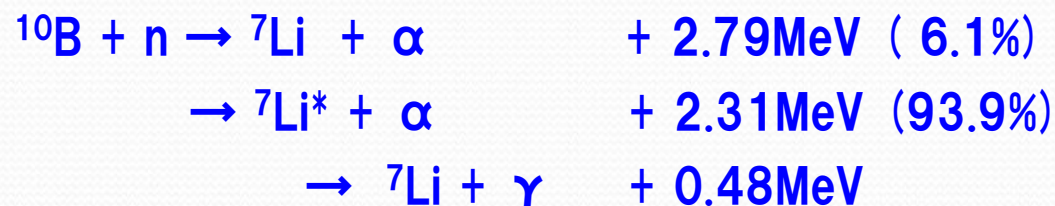
- ^{10}B を用いる場合、特に「**ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)**」と呼ぶ。
- BNCTにおいては、発生する重荷電粒子は**高LET**でその飛程は**細胞レベル (5~10 μm)**である。腫瘍細胞にのみ ^{10}B が取り込まれていれば、**高い治療選択性**が期待できる。

ホウ素中性子捕捉療法とは②

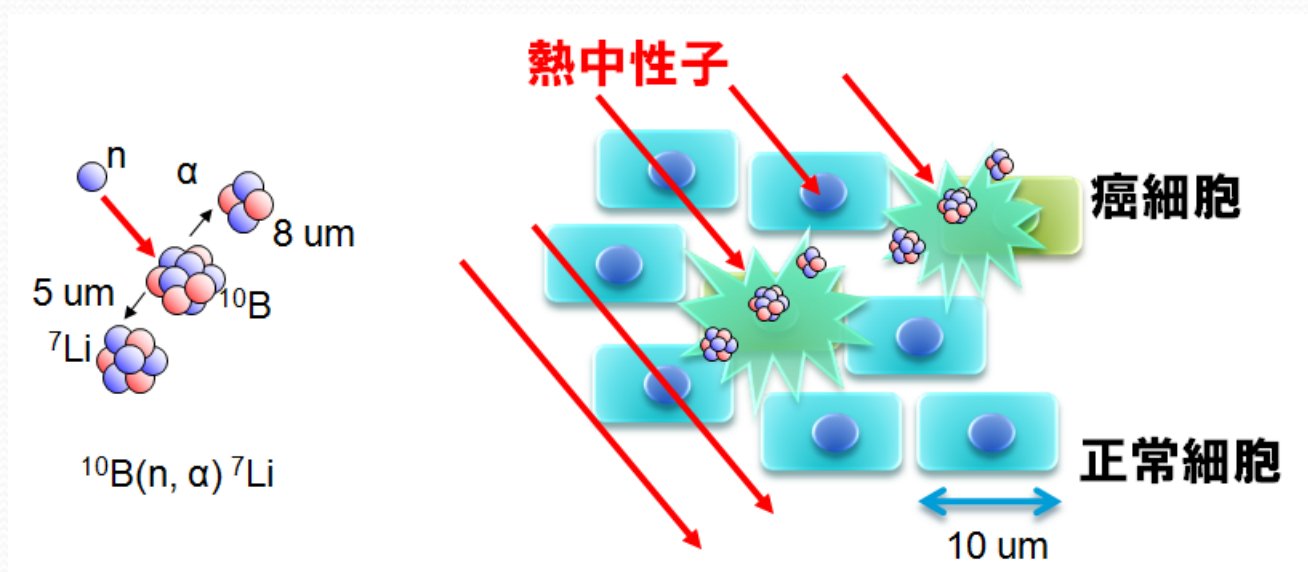
- 特に、腫瘍細胞と正常細胞が混在している悪性度の高い脳腫瘍等に対してQOL (Quality of Life) の高い療法として期待されている。
- 従来、**脳腫瘍と悪性皮膚黒色腫 (メラノーマ)** に適用されてきたが、近年は**難治性頭頸部腫瘍、多発性肝腫瘍、胸膜中皮腫等**も対象としている。

BNCTの原理

- BNCTでは、以下の反応を利用する。



- 上記 ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応 (熱中性子に対する反応断面積3,840 barn、Q値2.79MeV) により発生する α 粒子および ${}^7\text{Li}$ 核の生体内での飛程はそれぞれ8~9 μm および4~5 μm であり、細胞の直径約10 μm と同程度である。

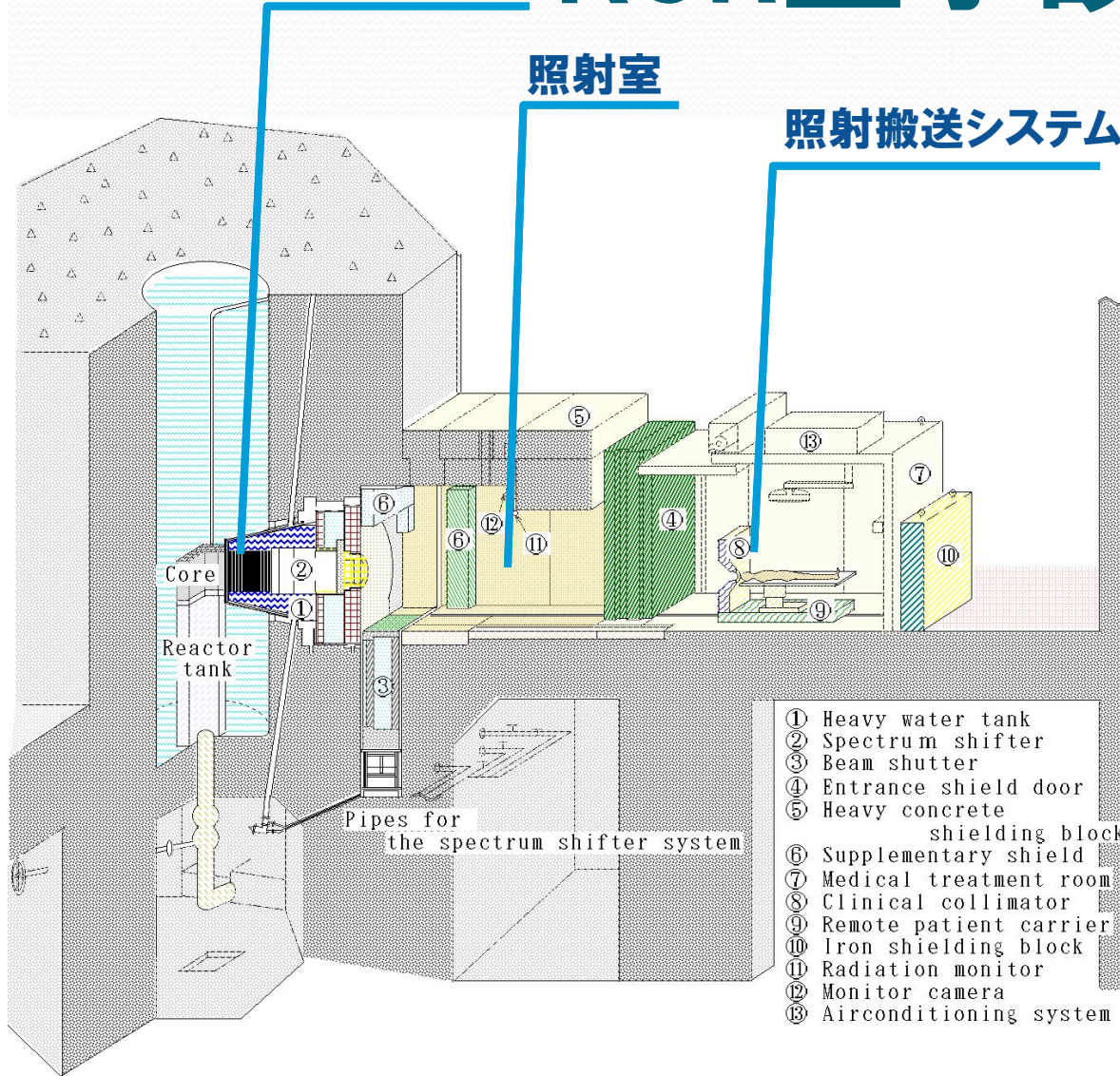


KUR重水設備

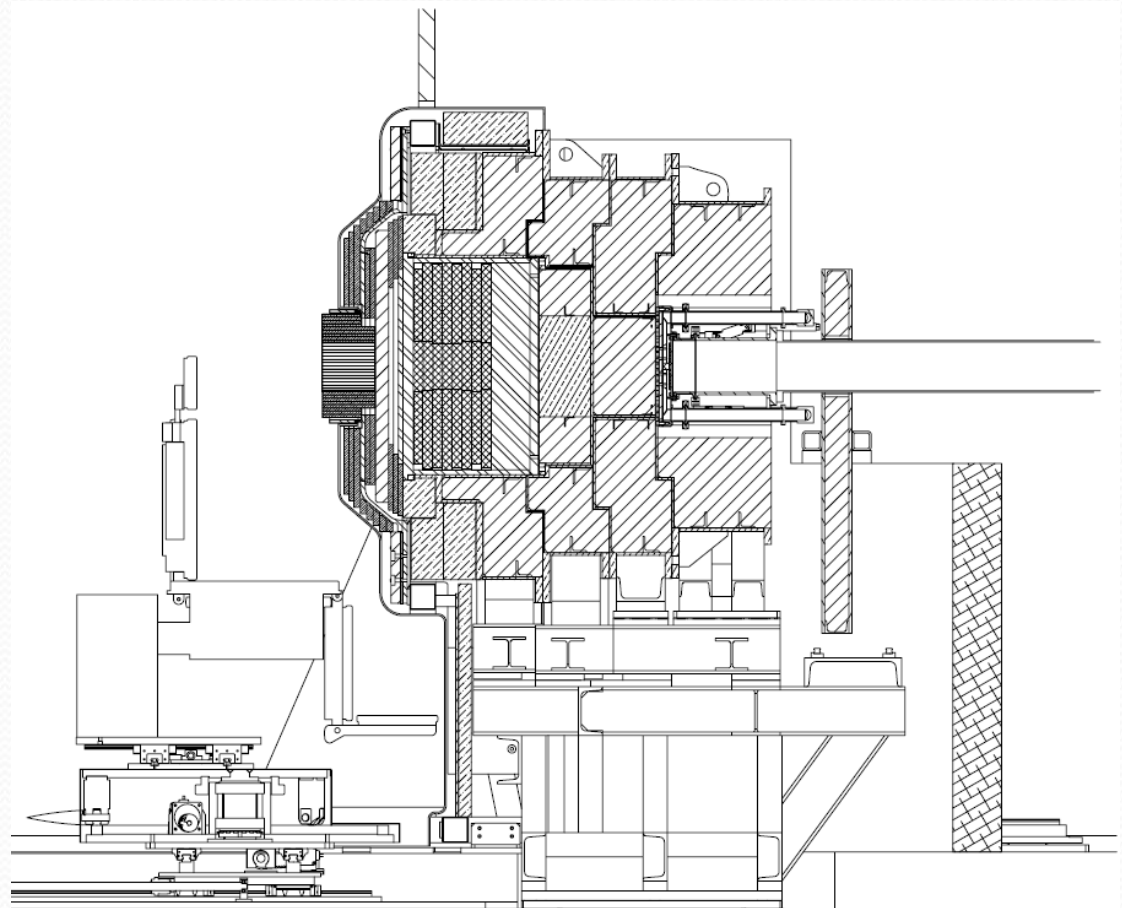
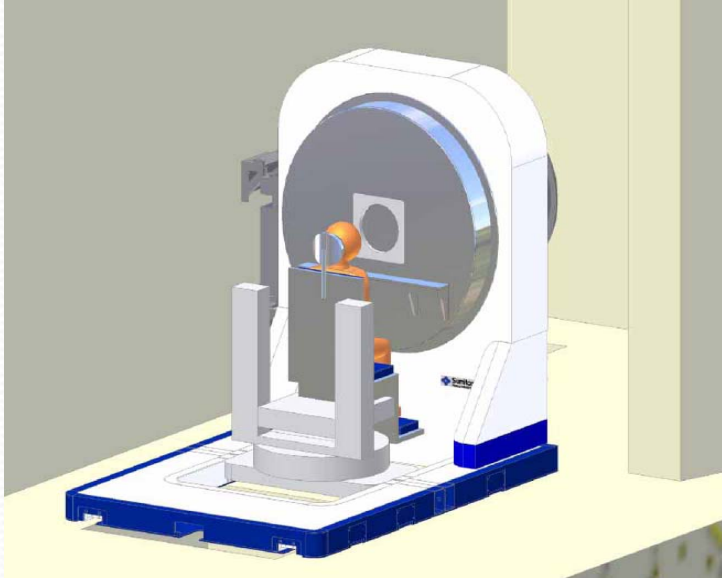
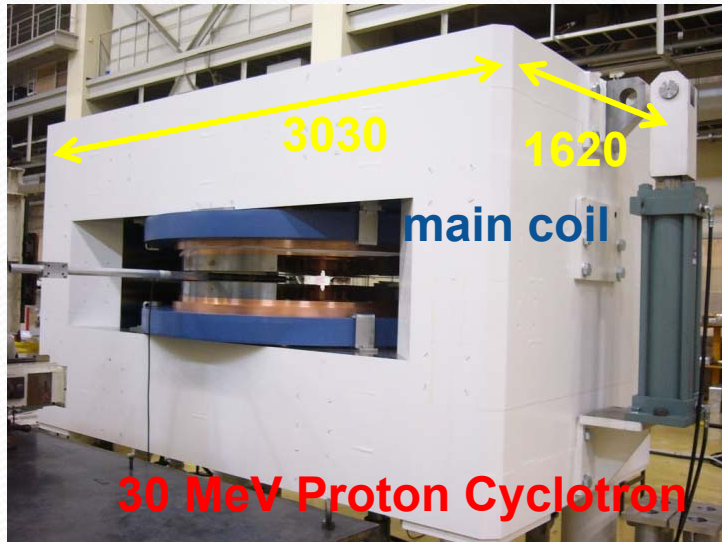
重水タンク

照射室

照射搬送システム



サイクロトロンベース中性子源

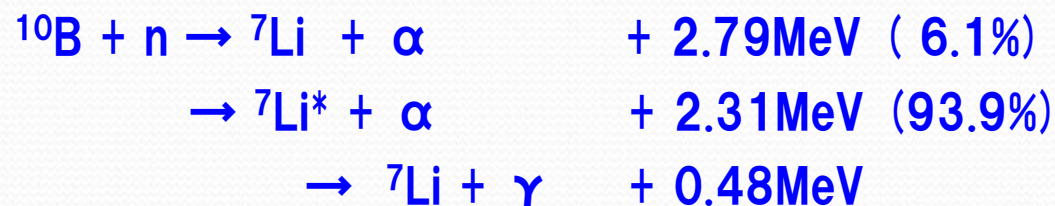




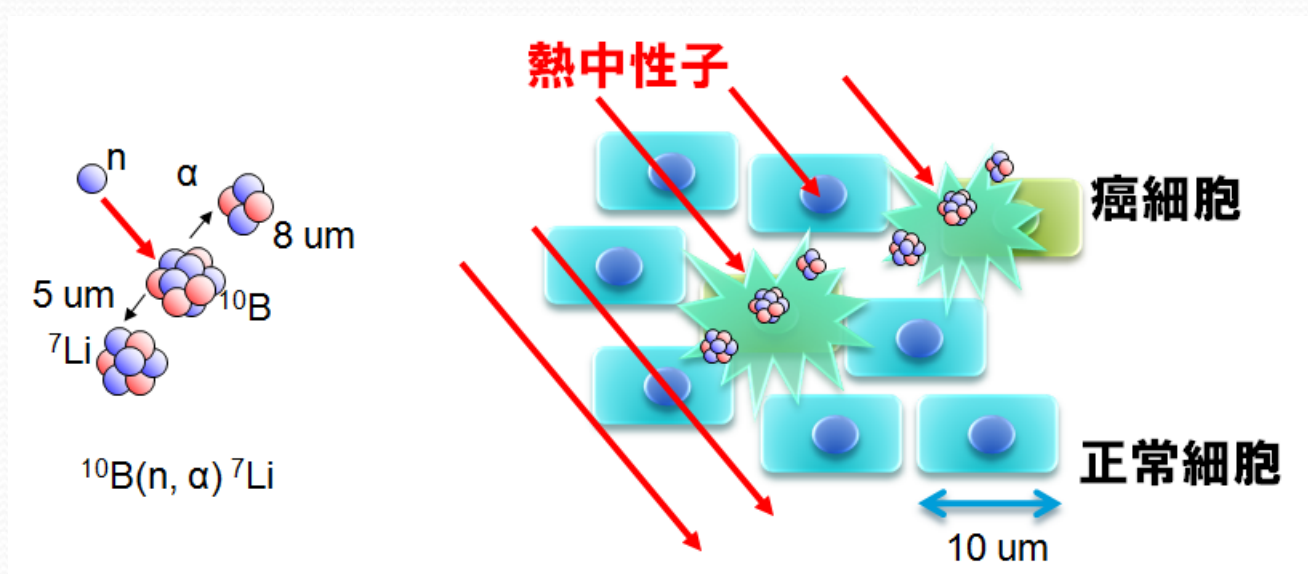
BNCTにおける線量

BNCTの原理

- BNCTでは、以下の反応を利用する。



- 上記 ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応 (熱中性子に対する反応断面積3,840 barn、Q値2.79MeV) により発生する α 粒子および ${}^7\text{Li}$ 核の生体内での飛程はそれぞれ8~9 μm および4~5 μm であり、細胞の直径約10 μm と同程度である。

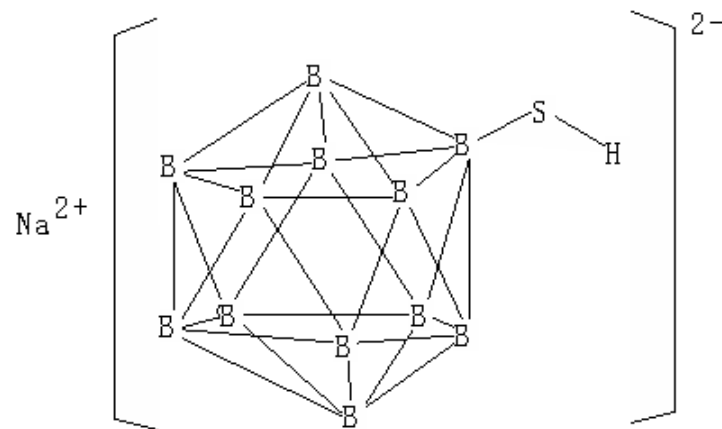


ホウ素化合物

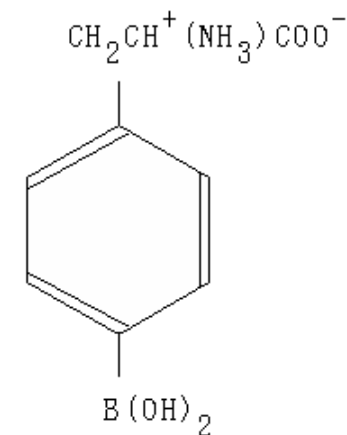
- 現時点では、**BSH** (di-sodium-mercaptopundecahydro-dodecaborate) および**BPA** (borono-phenylalanine) の二種類が適用。
- ^{10}B の天然存在比は20%程度と小さいことから、 **^{10}B を100%近くに濃縮したものを使用。**
- それぞれの化合物は**20~40ppm、40~80ppm**の ^{10}B 集積度で腫瘍細胞に取り込まれる。
- 腫瘍細胞だけでなく、正常細胞にも少なからず取り込まれる。**BSHで腫瘍細胞と同程度 (ただし、化合物効果比 (CBE) が約7倍異なる。)、BPAで1/3程度。**

BSHとBPA

- BSH (ボロカプテイト) : 正常の脳組織は血液脳関門で遮断されるが腫瘍部ではこの機能がないので集積する。
- BPA (ボロノフェニルアラニン) : アミノ酸類似体であり、分裂の旺盛なアミノ酸を代謝している細胞に取り込まれる。



di-sodium undecahydromercapto
-closo-dodecaborate



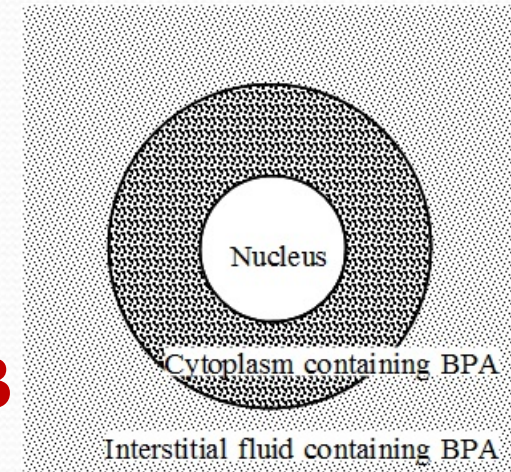
p-boronophenylalanine

^{10}B 濃度	BSH	BPA
血中 (ppm)	20~40	10~35
正常細胞 (ppm)	20~40	10~35
腫瘍細胞 (ppm)	20~40	30~100

ホウ素薬剤分布

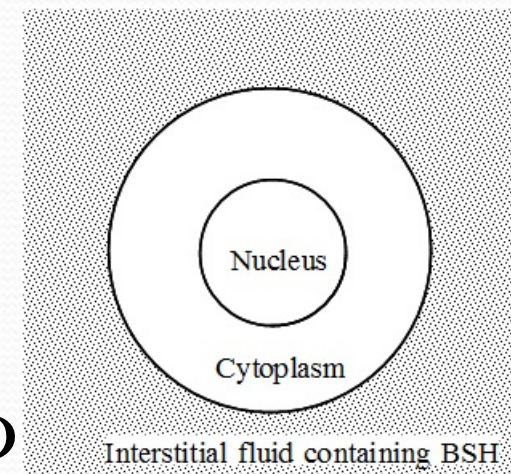
BPA (borono-phenylalanine)

- 1分子当たり1個の硼素原子を有する構造。
- アミノ酸トランスポーターを介して、腫瘍細胞内にまで能動的に取り込まれる。
- **取り込みの程度は全血濃度を基準としたT/B比(tumor-to-blood ratio)で表される。**



BSH (sodium-mercapto-undecahydro-dodecaborate)

- 1分子当たり12個の硼素原子を有する構造。
- 血液脳関門(Blood-Brain Barrier; BBB)の破綻を利用して、細胞近傍に滞留。



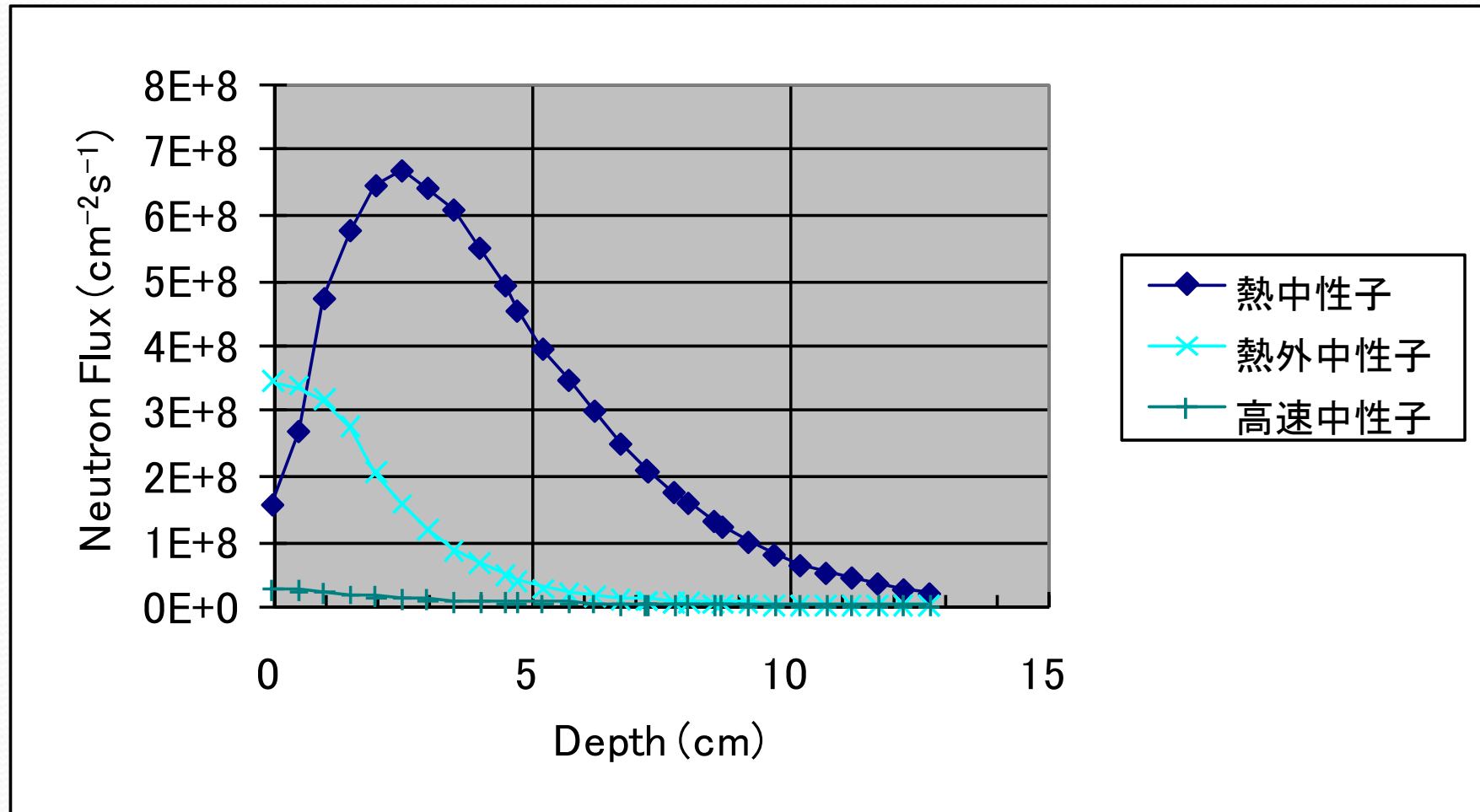
BNCTにおける線量付与と治療効果①

- BNCTにおける生体組織への線量付与は、 ^{10}B と熱中性子の (n, α) 反応によるものだけではない。
- 以下のように、**4つの成分**に大きく分類できる。
 - (1) 入射する**熱および熱外中性子**そのもの、
 - (2) 入射中性子ビームに混在する**高速中性子**
 - (3) 入射中性子ビームに混在する**1次 γ 線**
 - (4) 生体内で発生する**2次 γ 線**

BNCTにおける線量付与と治療効果②

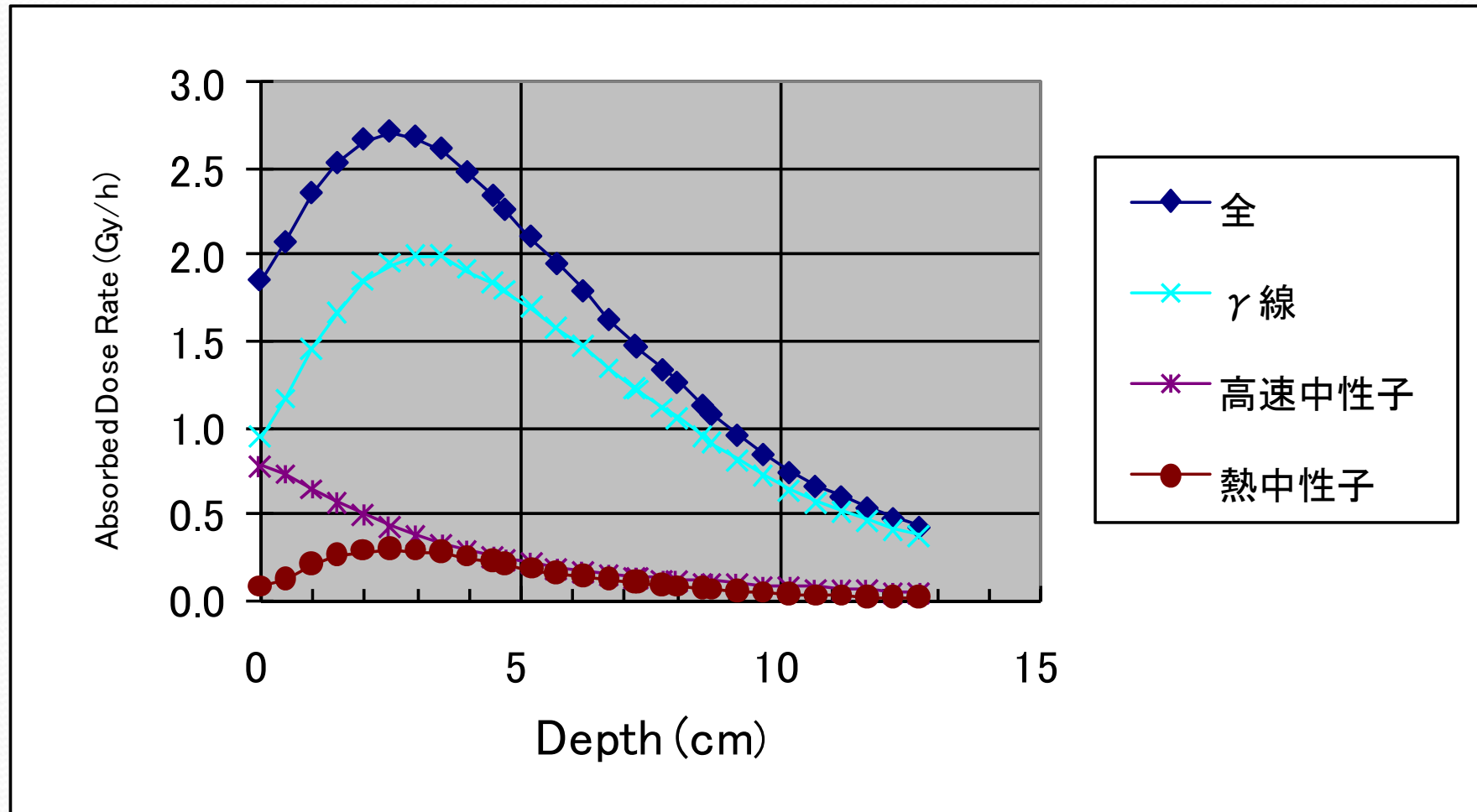
- 実際のBNCTにおける治療効果は、以下のような多くのパラメータに複雑に左右される。
 - (1) 熱中性子、熱外中性子、混在する高速中性子および γ 線の分布
 - (2) 生体内で発生する二次 γ 線の分布
 - (3) 腫瘍内および近傍での ^{10}B の集積状況
 - (4) 正常組織や腫瘍に対する中性子および γ 線の生物学的効果、等

中性子束分布



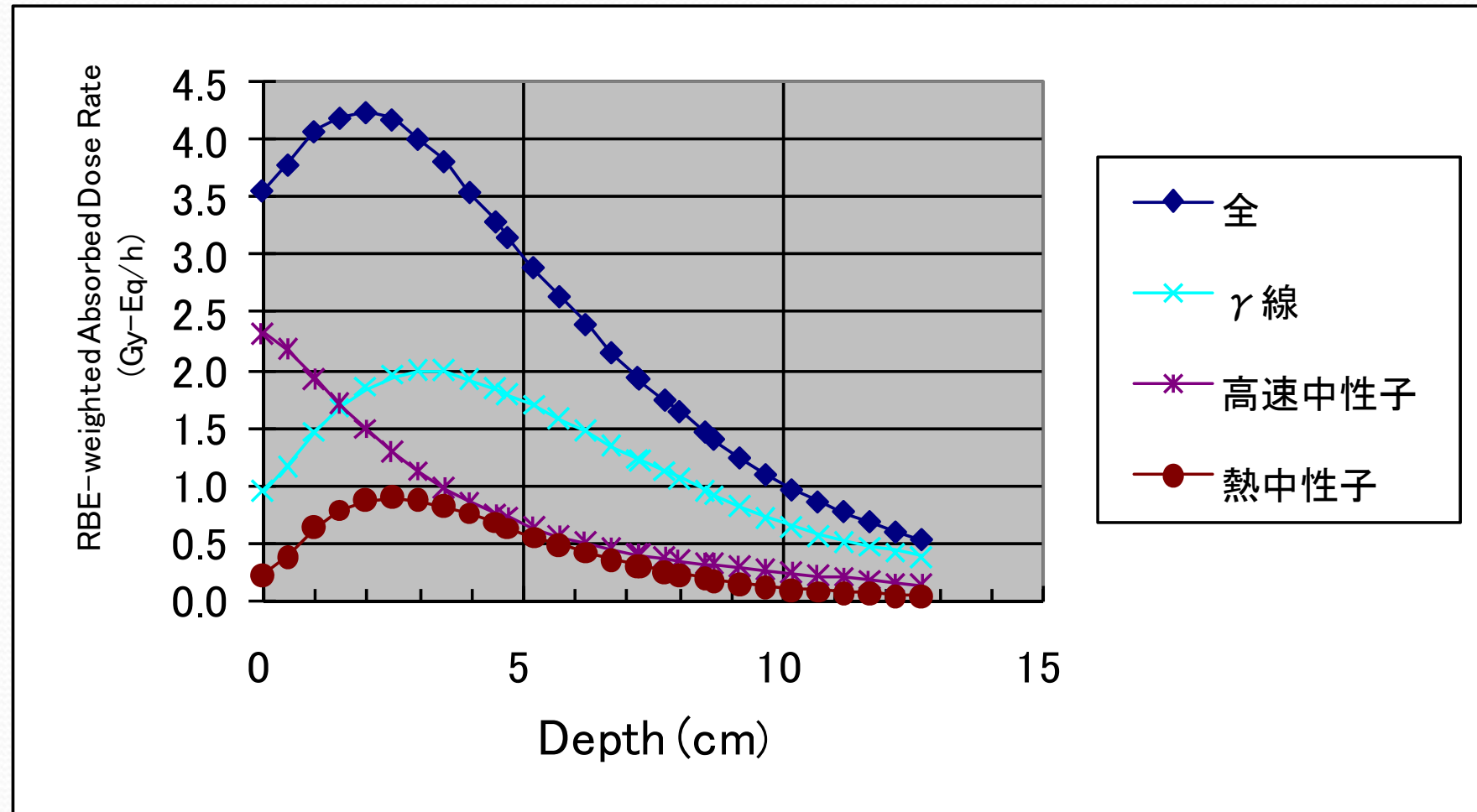
- 典型的な脳腫瘍に対するBNCTにおける中心軸上の中性子束分布。
- 照射野直径12cmの熱外中性子照射。

吸収線量率分布



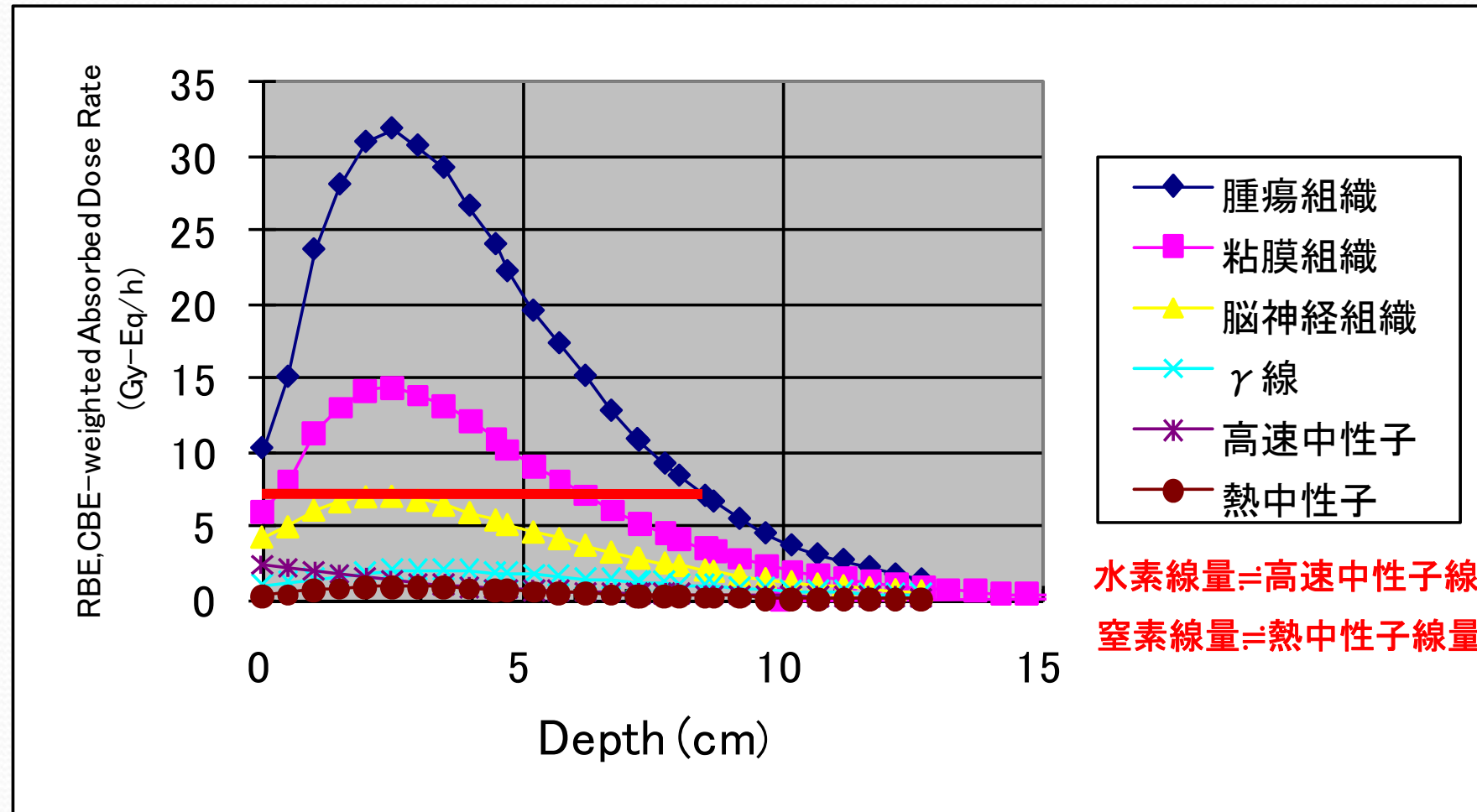
- 熱外中性子の寄与は他の成分に比べて極めて小さい。

RBE荷重線量率分布



- 高速中性子の寄与がγ線の寄与と同程度になる。
- γ線はほとんどが生体内で ${}^1\text{H}(n, \gamma){}^2\text{D}$ により生じた二次γ線。

硼素の寄与を加えた線量率分布




- 化合物はBPA、 ^{10}B 濃度は腫瘍部位で42ppm、正常部位で12ppm、すなわちT/N=3.5の場合。
- 腫瘍組織でも正常組織でも硼素による寄与が大きい。

物理線量→生物学的線量の換算

生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness) と
化合物生物学的効果 (Compound Biological Effectiveness) を使用

	CBE		RBE	
	BSH	BPA	中性子	γ 線
腫瘍	2.5	3.8	3.0	1.0
脳神経	0.37	1.35	3.0	1.0
皮膚	0.8	2.5	3.0	1.0
粘膜	0.3	4.9	3.0	1.0



ゲル線量計による 生物学的効果評価 の可能性

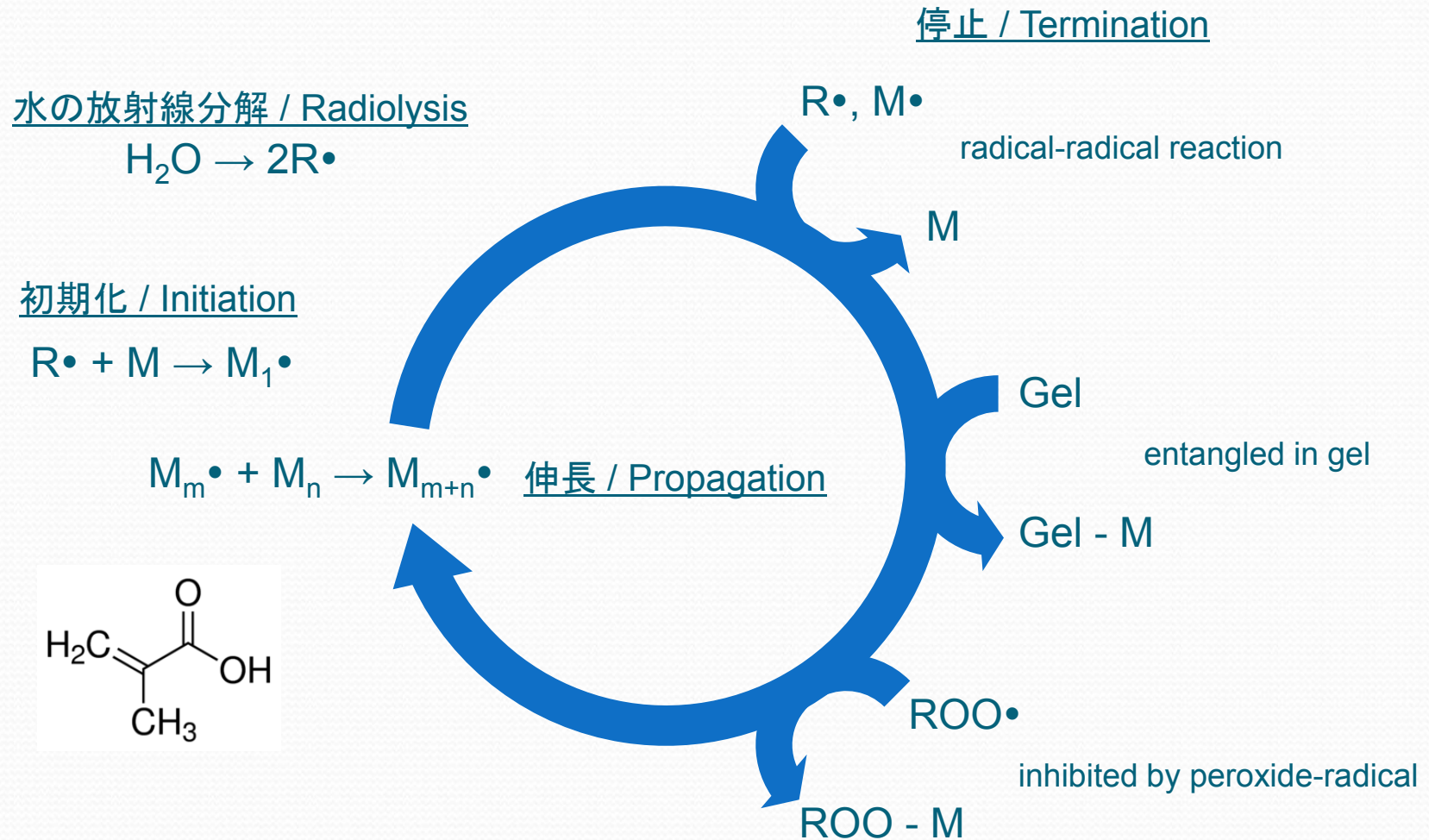
「化学的作用」の評価

- **化学的作用：生物学的効果と物理線量の橋渡し**
- **化学的作用を評価することで、中性子照射場における生物学的効果をより明確に説明できる？**



- **化学線量計、特にゲル線量計の利用**

ポリマーゲル線量計



- **放射線ラジカル重合反応**を利用

ポリマーゲルの線質依存性

- 水の放射線分解に由来するラジカルがポリマー化連鎖反応の伸長・停止反応の双方に寄与
- ポリマーゲル線量計の応答は生成されるラジカルの密度に依存
 - 複雑な放射線場において応答の分布から線量を直接評価できない
- ポリマーゲル線量計を中性子照射場に応用するため、以下のような線質に関して定量的な評価を行った。

LET依存性、線量率依存性、相乗効果

MAGATポリマーゲル線量計

- Methacrylic Acid Gelatin Tetrakis Phosphonium Chloride



Chemical components of MAGAT type gel in this study

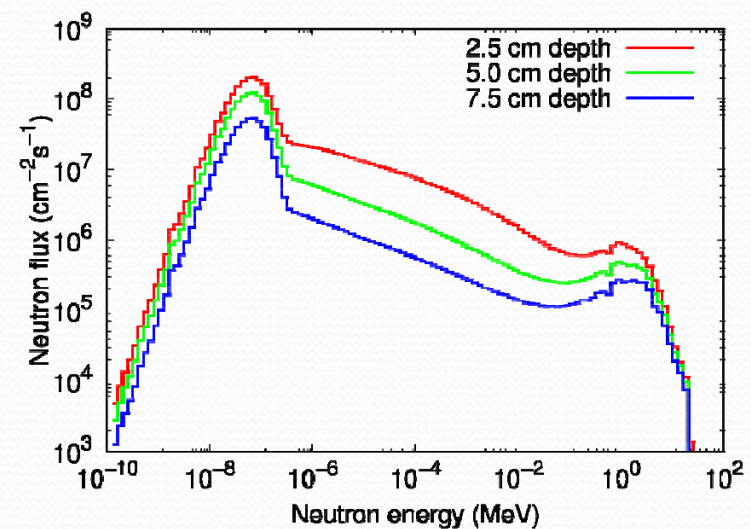
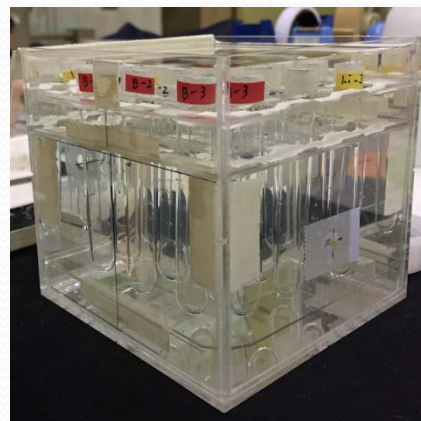
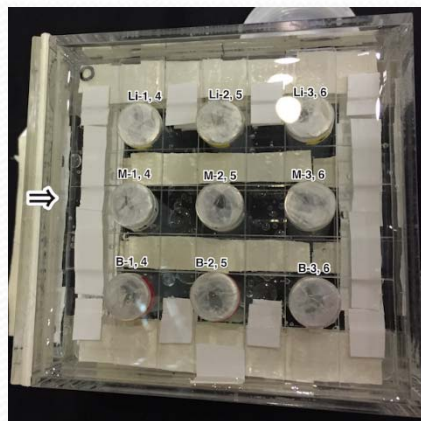
Water	87wt.%
Methacrylic acid	5wt.%
Gelatin	8wt.%
THPC	2 mM
Lithium sulfate	5 mM / 50ppm Li-6
Boric acid	25 mM / 43ppm B-10

Elemental compositions in mass percent

	H	C	N	O	P	S	Cl	Li	B
MAGAT	10.65	6.43	1.35	81.58	0.005	0.018	0.006	-	-
+Li ₂ SO ₄	10.65	6.43	1.35	81.61	0.005	0.032	0.006	0.005	
+B(OH) ₃	10.66	6.43	1.35	81.68	0.005	0.018	0.006	-	0.023
Brain (ICRU46)	10.7	14.5	2.2	71.2	0.4	0.5	0.3		

KUR重水中性子照射設備 における照射実験

- 重水設備レーン装置・熱外中性子照射モード
- $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ PMMA壁水ファントム
- 3種の線量計を2.5, 5.0および7.5 cm深さに配置



Calculated neutron energy spectra
in the dosimeter at each depth

MRI測定

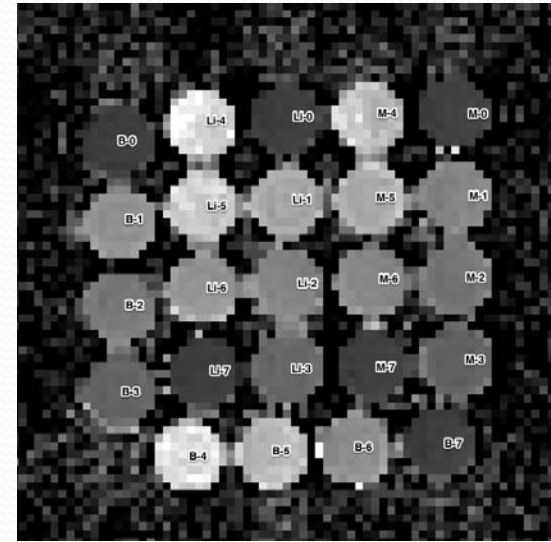
- 0.3 T scanner (AIRIS II, Hitachi)
- FOV: 128 mm × 128 mm
- Matrix: 128 px × 128 px
- TE: 20, 50, 90 and 140 ms

$$S(TE) = S(0) \exp\left[-\frac{TE}{T_2}\right]$$

S : Signal intensity

TE : Echo time

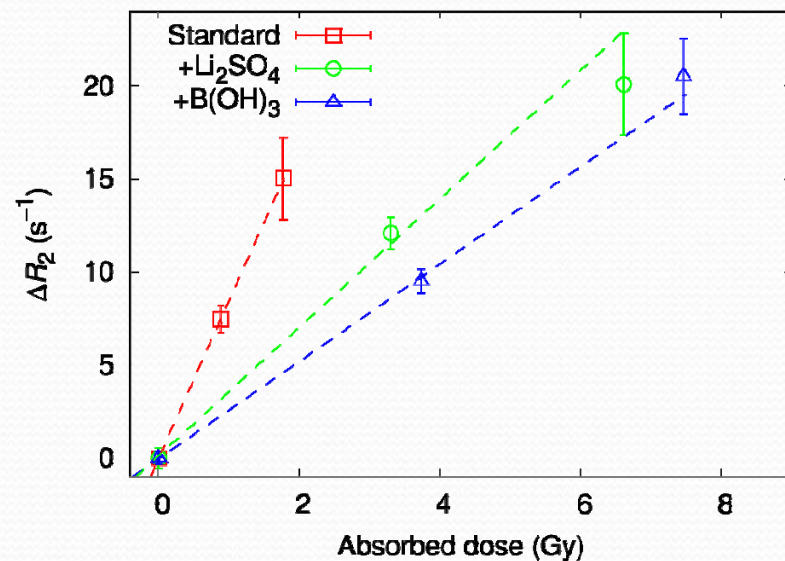
T_2 : Transverse relaxation time



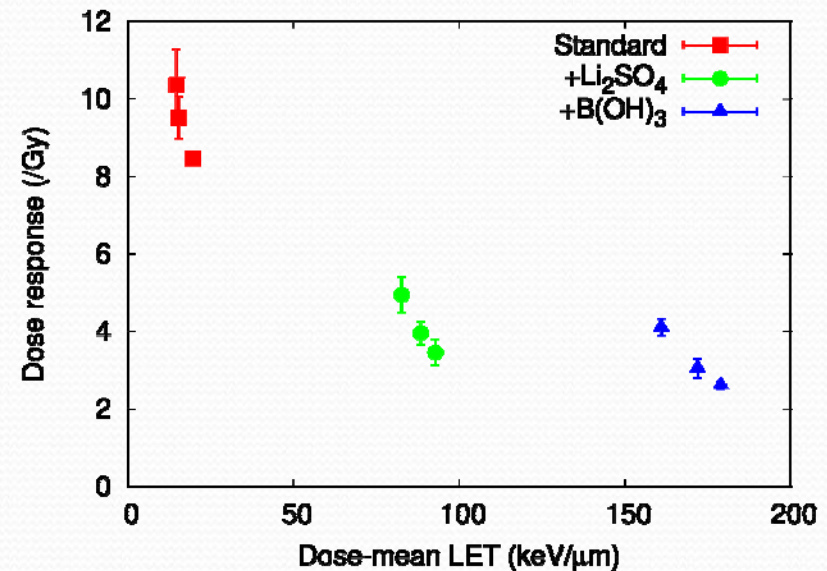
Obtained response (R_2 relaxation rate) image

線量応答(1)

- 重荷電粒子の寄与が大きいほど、線量応答は小さい
- 同種のゲル線量計であっても位置によって感度に変化



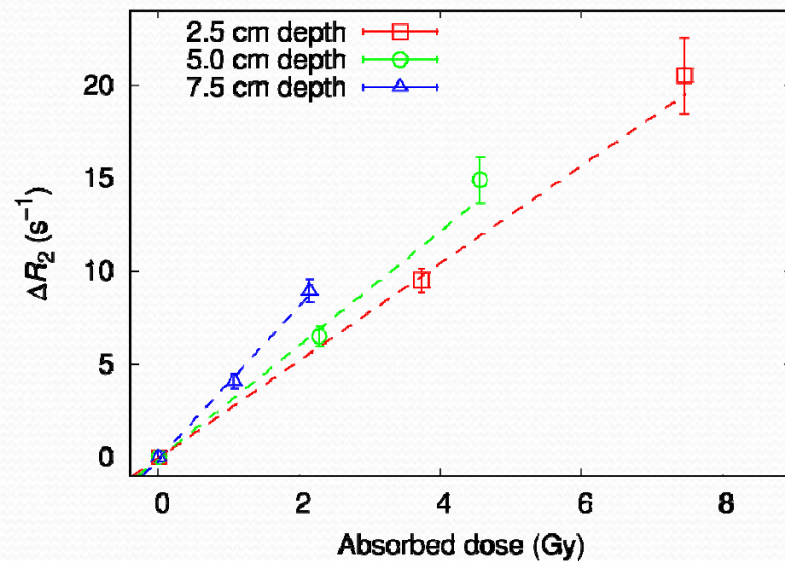
Dose response for the gel dosimeters placed at 2.5 cm depth



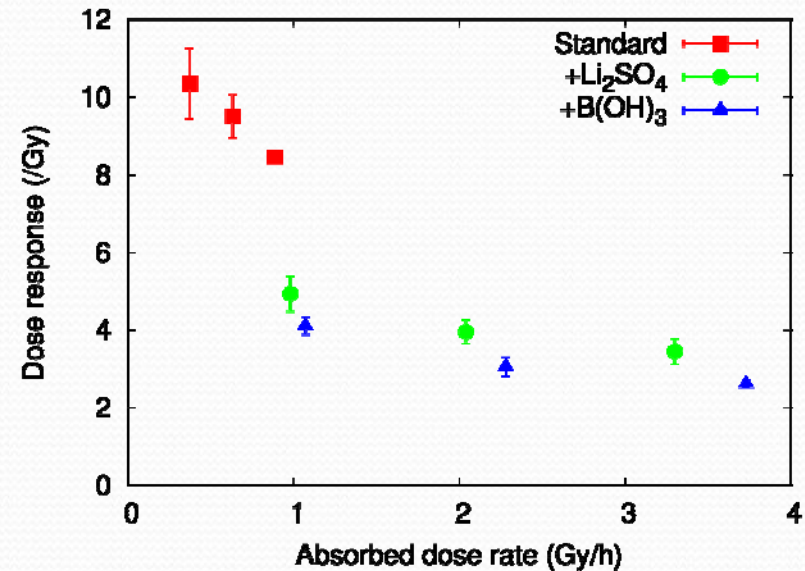
Dose-mean LET dependence for the gel dosimeters

線量応答(2)

- 線量率が大きいほど、線量応答は小さい
- 線量計組成によって線量率依存特性は異なる



Dose response for MAGAT/B(OH)₃ placed at each depth



Dose rate dependence for the gel dosimeters

線質

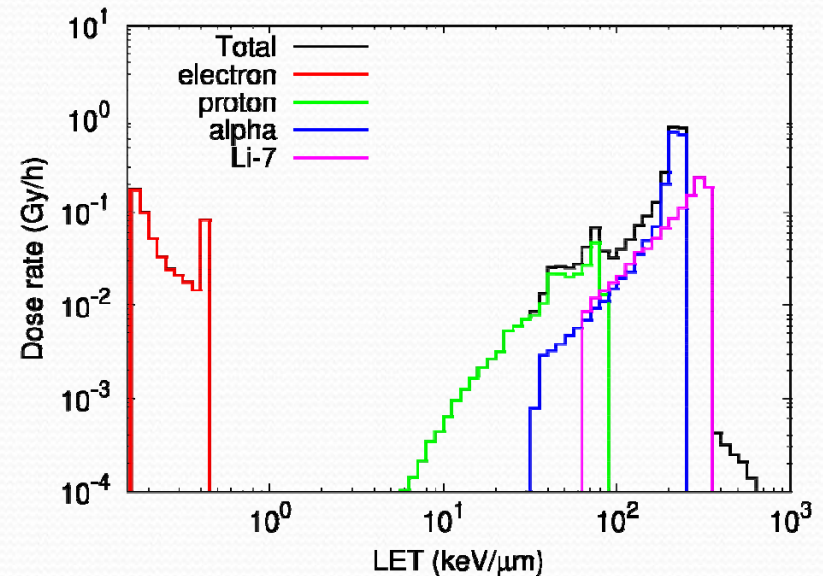
- 吸収線量は様々なLETをもつ粒子の寄与によって構成される
- LETおよび線量率を統一的に評価できる指標が必要

線量平均LET

$$LET_{ave} = \frac{\int L d(L) dL}{\int d(L) dL}$$

LET荷重線量率

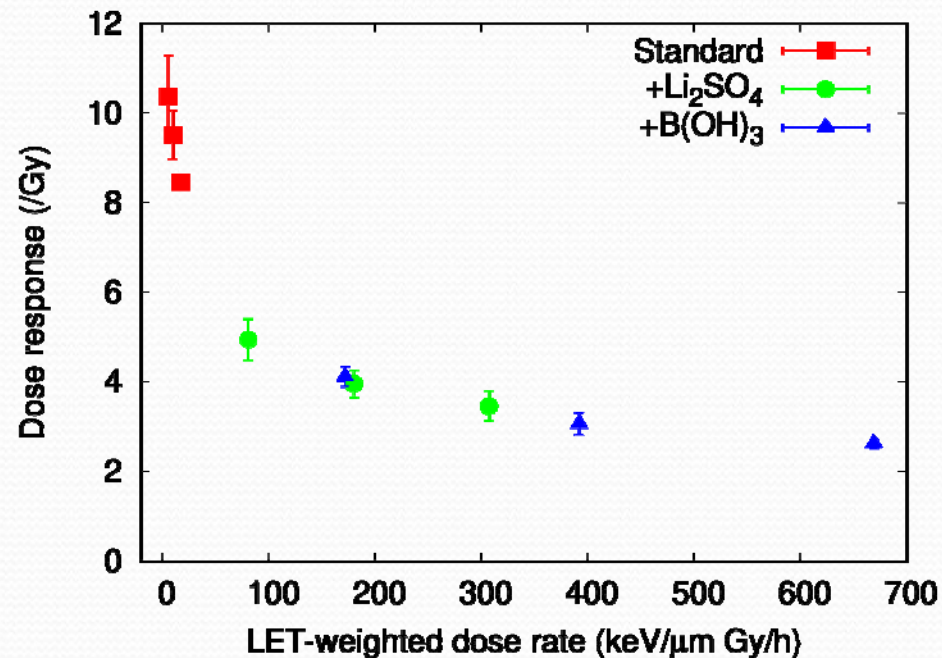
$$DR_{LET} = \int L d(L) dL$$



LET distribution of absorbed dose rate for MAGAT/B(OH)3 dosimeter

線質依存性

- ポリマーゲル線量計の応答特性はLET荷重線量率の関数として表現できる
- 補正によって中性子照射場においても線量分布を再構成可能



Radiation quality dependence of the MAGAT-type polymer gel dosimeter

実験のまとめ

- リチウムおよびホウ素の添加により、線量率ならびに平均LETが増大することが確認された。
- 添加による線量の増大は、リチウムでもホウ素でも同程度であり、標準組成のMAGATのおよそ4倍であった。
- 平均LETは、標準組成、ホウ素およびリチウム添加についてそれぞれおよそ20、90および170 keV/ μm である。
- これらの時間的・空間的なエネルギー付与の密度の影響を統一的に評価するため、LETで荷重した線量率と線量計の感度の関連性を評価した。
- ポリマーゲル線量計の感度はLET荷重線量率の関数として表せることが確認された。



おわりに

おわりに

- 生物学的効果はLETと関連づけられている。
- ポリマーゲル線量計の応答のLET依存性を評価することは、中性子照射場の生物学的効果評価に繋がると考えている。
- 紹介した基礎実験により、ゲル線量計による生物学的効果評価の可能性が示された。
- ただし、今回示した実験の横軸は全てシミュレーション計算によるものである。実験的にはこれら横軸の評価は難しい。



- 数理モデルの構築、特にBNCTのような複雑な放射線場を形成する治療については、生物効果に直接繋がるものだけでなく、途中過程である化学的過程を表現するモデルの構築も重要。