

有機系飛跡検出器を用いた生体内ドシメトリー技術の開発に関する研究

小倉 紘一 (教養・基礎科学系)

本研究は、重イオンを用いた癌治療や中性子捕捉癌治療の術中に飛跡検出器を生体内に直接挿入して放射線量を測定する、いわゆる生体内ドシメトリー技術の開発を目的とするが、その基礎研究として、

- 1 マウス腫瘍部及び臓器内の ^{10}B の分布状況と濃度の定量
 - 2 マウス腫瘍部における *in vivo* ドシメトリー
 - 3 高感度高分子飛跡検出器の開発
- を並行して行っていく。これまでの研究経過と成果を項目別に報告する。

1 マウス腫瘍部及び臓器内の ^{10}B の分布状況と濃度の定量

脳腫瘍に臨床適用されている治療法に中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy:BNCT)があり、我が国では、原子力研究所の JRR-4 が医療用原子炉として整備されている。BNCT とは、手術が困難な癌の腫瘍部に ^{10}B を注入し、熱中性子を照射すると熱中性子は ^{10}B に捕捉され、 $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^4_2\text{He} + ^7_3\text{Li} + 2.4\text{MeV}$ の原子核反応により放出された α 粒子や ^7Li 粒子が悪性腫瘍を破壊する細胞内内部照射である。その治療が有効であるためには、 ^{10}B が確実に患部に運ばれ固定されている必要がある。現在、BNCT を膵臓癌にも適用することが考えられているため、本研究では、ヒト膵臓癌細胞を背中に移植されたマウスに ^{10}B 化合物を静脈から注入した場合、 ^{10}B を腫瘍部まで効率よく運び固定するのに最も有効な ^{10}B デリバリードラッグを評価する方法を開発する。

マウス腫瘍部及び臓器内の ^{10}B の分布状況と濃度の定量は、CR-39 プラスチック飛跡検出器を用いた中性子ラジオグラフィーの手法を利用して行った。これは、CR-39 が重荷電粒子に高感度であることと、化学エッチングにより円錐状のエッチピットと呼ばれる飛跡が生成されることを利用して、 $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^4_2\text{He} + ^7_3\text{Li} + 2.4\text{MeV}$ の原子核反応で放出された α 、 ^7Li 粒子のエッチピットを解析することにより、 ^{10}B の分布状況を画像化する手法である。中性子ラジオグラフィーは、速・熱・冷中性子のいずれでも得られるが、今回報告するのは熱中性子と冷中性子により得られた画像の比較である。ここで用いた熱中性子のエネルギーは約 30meV で、冷中性子のエネルギーは約 3meV である。また、冷中性子の ^{10}B 原子核に対する反応断面積は熱中性子の約 2 倍である。

本研究では、BSH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) 溶液をマウスに静脈注射で腫瘍部に ^{10}B を運び固着させたのち、マウスを冷凍して作成したマウス薄片を CR-39 にはりつけ、立教大学の TRIGA- 原子炉で熱中性子を照射した。また、スイスの PSI 研究所やフランスの Saclay 研究所に依頼して同一のマウス薄片試料に冷中性子を照射した。照射後の CR-39 は NaOH 溶液でエッチングして Neutron Capture Autoradiography(NCAR)像を取得した(図 1a-c)。NCAR 像中で白く濃い部分が ^{10}B 濃度の大きいところである。熱中性子で得られた像(図 1a)にはマウスの全体像が写っているが画質が悪く、 ^{10}B の分布状況をはっきりと識別することは困難であった。一方、冷中性子による像は鮮明で ^{10}B の分布状況がよく判別でき、 ^{10}B は主として腫瘍と肝臓に蓄積されていることがわかる(図 1b,c)。熱中性子で得られた NCAR 像の画質が悪いのは、熱中性子ビーム中に含まれていた速中性子による反跳陽子のトラックが NCAR 像を汚していたためと考えた。このことを確認するために飛跡のサイズを計測し、LET 分布を求めてみた。その結果、熱中性子と冷中性子照射では、マウス組織全体のみならず、 ^{10}B 濃度の高い腫瘍部や肝臓部においても LET 分布が大きく異なることがわかった。このことから、反跳陽子をたたき出す速中性子が熱中性子束にかなり含まれていたことがはっきりした。

冷中性子による NCAR 像は ^{10}B デリバリードラッグの有効性を調べるのに極めて有効であることがわかったが、冷中性子照射はたびたび行えるものではない。そこで、熱中性子を照射した CR-39 を PEW 溶液でエッチングすることにより NCAR 像を汚しているプロトントラックを縮退させてみたところ、冷中性子による像と同じくらい鮮明な NCAR 像を得ることができた(図 1d)。つまり、冷中性子照射か PEW エッチングかの 2 つの方法のいずれかを用いると、マウス組織内の ^{10}B の分布状況とおおよその濃度を NCAR 像を一目見ただけで判定できるので、多数の ^{10}B デリバリードラッグの候補の中から有効なものを選びだ

し、それらを精密測定することで患部に固定されている ^{10}B 濃度を決定することができる。現在、この手法を用いて、 ^{10}B PEG-liposome, ^{10}B bare liposome および ^{10}B TF-PEG-liposome などについて、 ^{10}B デリバリードラッグとしての有効性を調べているところである。

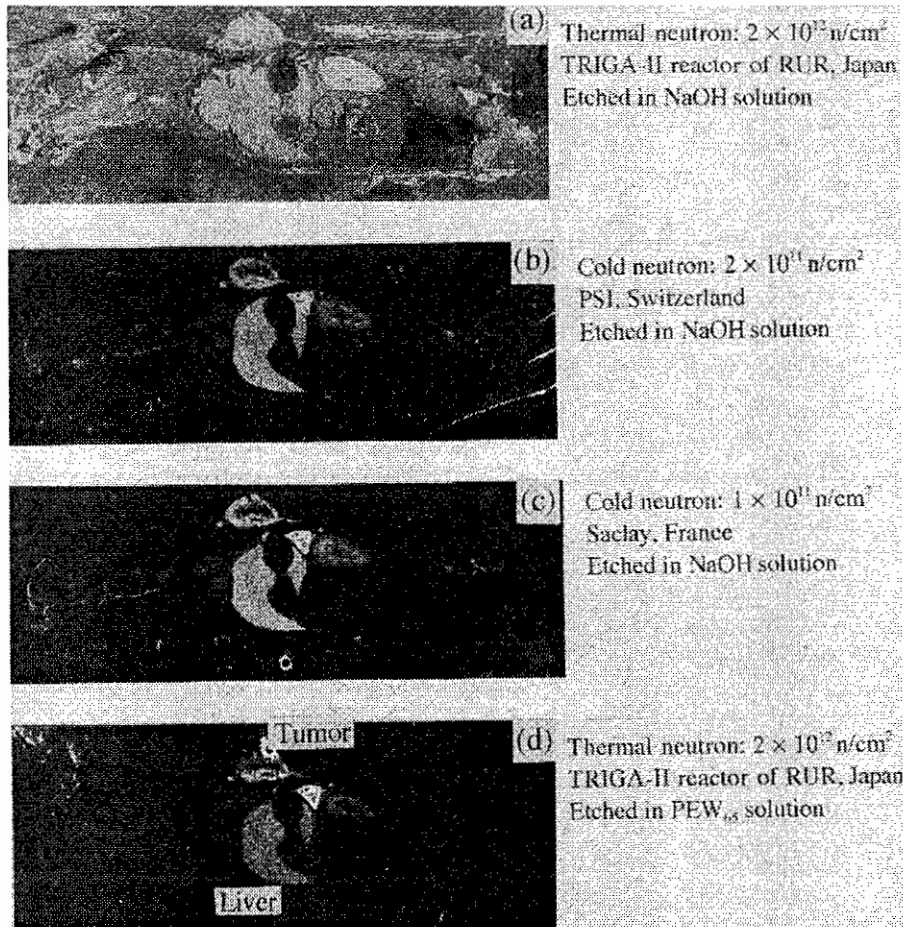


図1 NCAR 像. (a) 熱中性子で取得 (b) 冷中性子(PSI)で取得 (c) 冷中性子(Saclay)で取得 (d) 熱中性子で取得. ただし、(a)~(c)は NaOH 溶液でエッチングし、(d)は PEW 溶液でエッチングしたもの

以上の結果は、“Neutron Capture Autoradiography for a Study on Boron Neutron Capture Therapy”として、スロベニアで開かれた国際会議 20th Int. Conf. on Nuclear Tracks in Solids, Portoroz, Aug. 28 – Sept. 1, 2000 において発表した。

2 マウス腫瘍部における *in vivo* ドシメトリー

BNCT は原子炉から熱中性子を照射して、 $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^4_2\text{He} + ^7_3\text{Li}$ の原子核反応により放出された α 粒子と ^7Li 粒子が悪性組織を破壊する細胞内内部照射治療法であるが、熱中性子はまた生体内の窒素核と $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ の核反応で陽子をも放出する。さらに、先に述べたように熱中性子束のなかに速中性子が混入していると反跳陽子をたたき出す。窒素や水素は生体の主たる構成原子であるから、これら陽子は、その飛程が長いことと相まって、正常な組織に放射線損傷を与えることになる。したがって、BNCT の効果を厳密に評価するためには、放射線検出器を腫瘍部に入れて術中における放射線量を直接測定する、いわゆる *in vivo* ドシメトリーが不可欠である。そのため本研究では、マウスの腫瘍部内に CR-39 細片を直接挿入して熱中性子を照射し、CR-39 に残された飛跡の解析から検出効率を考慮して LET スペクトルを求め、腫瘍部内の放射線吸収線量を推定する実験を行った。図2は腫瘍部内で *in vivo* に観測された微分 LET スペクトルを、 ^{10}B を 106ppm 含有する BSH 溶液中に浸した CR-39 (コントロールサンプル) で得られたスペクトルと比較し

て示したものである。実験に用いた2匹のマウスには、熱中性子照射直前に106ppmもしくは10.6ppmの ^{10}B を含有するBSH溶液が直接腫瘍部に注射されている。106ppmの ^{10}B が注入された腫瘍部で観測されたスペクトルはLET値が100keV/ μm 以上の領域でコントロールサンプルのスペクトルに酷似しており、200keV/ μm 付近に現れた α 粒子によるピークの強度比は腫瘍中の ^{10}B 濃度に比例している。このことから、CR-39細片を患部に差し込むことにより、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応からの α 粒子やLi粒子の*in vivo*測定が可能であることがわかった。スペクトル中で100keV/ μm 以下のLET領域で見られるコントロールサンプルとの差異は $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反応で生じた陽子によるものである。

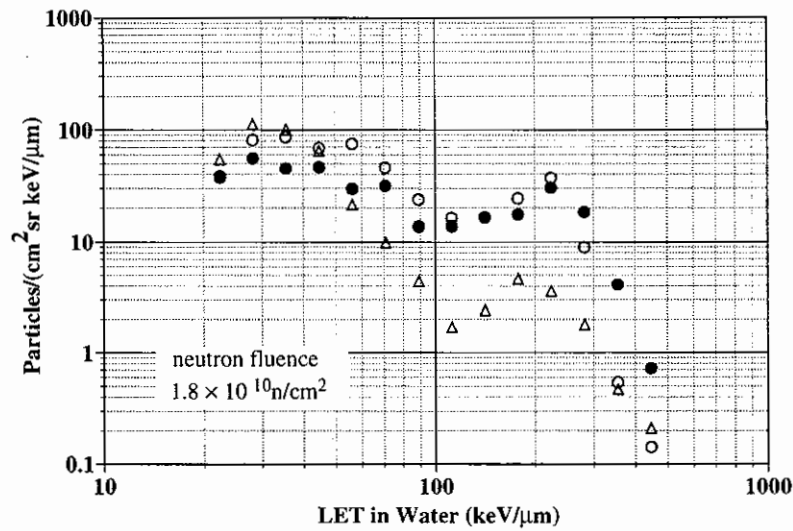


図2 微分LETスペクトル

● コントロール, ○ 腫瘍中 (^{10}B 濃度106ppm), △ 腫瘍中 (^{10}B 濃度10.6ppm)

図2の微分LETスペクトルを用いて、腫瘍部内の吸収線量を計算した。このとき、LET値が100keV/ μm 以下をプロトン線量 D_P 、それ以上は $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応によるものであるからボロン線量 D_B と定義して、全吸収線量 D_T は $D_T = D_P + D_B$ として求めた。その結果をコントロールサンプルで得られた線量と比較して表1に示す。ちなみに、 ^{10}B をloadしていない腫瘍部における D_P 、 D_B および D_T はそれぞれ 3.2 ± 0.3 mGy、 4.8 ± 2.6 mGy、 7.9 ± 2.6 mGyであり、これがバックグラウンドとなっている。これを考慮して求めた腫瘍部での平均のボロン線量率は 5.5×10^{-14} Gy/ppm/neutron fluenceとなり、今までに報告されているモンテカルロシミュレーションが予測する $2.7 \sim 8.6 \times 10^{-14}$ Gy/ppm/neutron fluenceの範囲に入っている。これはBNCT術中(対象がマウスとは言え)に腫瘍内の吸収線量を*in vivo*に測定したはじめての例である。さらに今回の実験では、表1に見られるように、腫瘍への ^{10}B のload量が10ppm程度では D_P が D_B と同程度となり、

表1 熱中性子照射により放出された陽子、 α 粒子およびLi粒子による吸収線量

Sample Number	Absorbed dose (mGy)
1 BSH solution ^{10}B :106ppm	D_P 11.6 ± 1.0
	D_B 94.0 ± 5.1
	D_T 105.5 ± 5.2
2 Tumor ^{10}B :106ppm	D_P 20.0 ± 1.4
	D_B 79.6 ± 4.8
	D_T 99.6 ± 5.0
3 Tumor ^{10}B :10.6ppm	D_P 10.7 ± 0.6
	D_B 12.9 ± 1.2
	D_T 23.5 ± 1.4

BNCT としての効果が期待できないことも判明した。以上の結果は、“*IN Vivo Dosimetry of Neutron-Induced Particles in the ¹⁰B-Infused Tumor of Mouse*”として、大阪で開かれた国際会議 9th Int. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka, Oct. 2 – 6, 2000 において発表した。今後、実験対象を大型動物やファントム実験に切り替え、clinical *in vivo dosimetry* の手法として確立する必要がある。

3 高感度高分子飛跡検出器の開発

CR-39 のような高分子飛跡検出器は組成が生体組織とほぼ等価であること、電子回路を使用しないことならびに検出器の微小化が容易で生体内に埋め込むことができることから、BNCT や重イオン照射癌治療時の *in vivo dosimetry* に有用な検出器である。しかし、CR-39 は BNCT 術中に放出される高エネルギー反跳陽子や重イオン癌治療時に生じる核破砕片などの therapeutic ion 以外の荷電粒子に対する検出効率があまり良くない。これら therapeutic ion 以外の荷電粒子は飛程も長く、生体内のどこでも発生して正常細胞にダメージを与えるため、それらの粒子に対する *in vivo dosimetry* も必要である。そこで、我々が宇宙線観測用に開発した高感度検出器 (CR-39 と NIPAAm との共重合体で、TNF-1 と命名されている) を *in vivo dosimetry* の観点から通常の CR-39(TD-1)と比較評価してみた。図3に見られるようにTD-1ではLiイオン

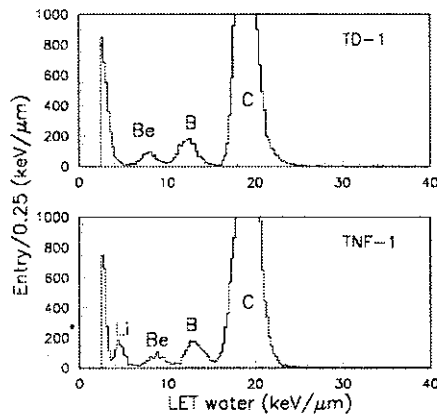


図3 入射イオンと核破砕片ヒストグラム

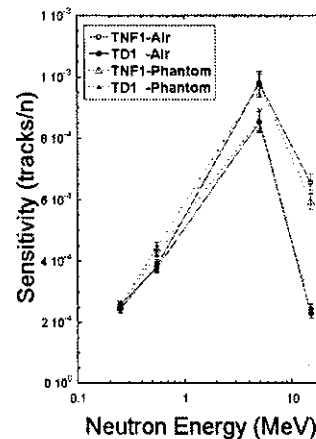


図4 中性子に対する感度

は観測できないが、TNF-1 では観測可能である。さらに、図4に示すようにTNF-1は15MeVの中性子に対する感度が3倍近く高いことも判明した。これらの結果は、“*Properties of TNF-1 Track Detector*”として、フランスで開かれた国際会議 4th Int. Symp. on Ionizing Radiation and Polymers, IRaP 2000, Sept. 2 4– 28, 2000 において発表した。また、中性子の検出効率については3月末の応用物理学会で講演発表の予定である。

平成12年度研究成果

国際会議

1. K. Ogura, A. Yamazaki, H. Yanagie, M. Eriguchi, E.H. Lehmann, G. Kuehne, G. Bayon^d, K. Maruyama and H. Kobayashi, “Neutron Capture Autoradiography for a Study on Boron Neutron Capture Therapy”, 20th Int. Conf. on Nuclear Tracks in Solids, Portoroz, Aug. 28 – Sept. 1, 2000
2. K. Ogura, H. Yanagie, A. Yamazaki, M. Eriguchi, K. Maruyama and H. Kobayashi, “*IN Vivo Dosimetry of Neutron-Induced Particles in the ¹⁰B-Infused Tumor of Mouse*”, Proc. of 9th Int. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka, p.275, 2000
3. K. Ogura, M. Asano, N. Yasuda and M. Yoshida, “*Properties of TNF-1 Track Detector*” 4th Int. Symp. on Ionizing Radiation and Polymers, IRaP 2000, Chantilly, Sept. 2 4– 28, 2000

国内学会

1. 俵祐子、佐波俊哉、永松愛子、正木道子、熊谷秀則、小倉絃一：「速中性子に対するCR-39(TD-1, TNF-1)の感度比較」第48回応用物理学会関連連合講演会、平成13年3月。