

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ホウ素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13年度に行った

- 1 マウス腫瘍部における *in vivo* (*in situ*)ドシメトリー
- 2 高感度高分子飛跡検出器の開発

について、これまでの研究経過と成果を項目別に報告する。

1. マウス腫瘍部における *in vivo* ドシメトリー

手術が困難な癌の治療法にホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy: 略称 BNCT)がある。BNCT とは、腫瘍部に人為的に ^{10}B 元素を注入し、原子炉から腫瘍部に熱中性子束を照射した際に生じる原子核反応 $^{10}\text{B}+^1_0\text{n}\rightarrow^4_2\text{He}+^7_3\text{Li}+2.31\text{MeV}$ を利用する細胞内内部照射による癌治療法であり、一部の脳腫瘍に臨床適用され成功をおさめている。核反応で放出されるエネルギー 1.48MeV の α 粒子や 0.83MeV の ^7Li 粒子などの重荷電粒子は生体内での飛程が短く (10 μm 以下)、腫瘍部以外の正常組織を傷つけることなく効率良く悪性細胞を破壊することができる。一方で、熱中性子は生体内の窒素核との $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 反応で 0.59MeV の陽子をも放出する。さらに、原子炉からの熱中性子束のなかに混入している速中性子は生体内の水素原子核と衝突して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、これら患部外での陽子の発生は無視することができず、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* (*in situ*) ドシメトリーが不可欠である。

現在、BNCT を膵臓癌に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を *in vivo* ドシメトリーの標本として用いた。核反応で放出された粒子の検出は CR-39 プラスチック飛跡検出器を用いて行った。*in situ* 検出器として CR-39 を選択した理由は、組成が生体組織とほぼ等価であること、重荷電粒子に高感度であること、形状を細く小さくして容易に生体内に挿入できること、検出器以外に付属する電子回路等を必要としないからである。

熱中性子照射実験は平成 12 年度に行われた。この実験では、マウスの背中に成長させた直径約 1cm、高さ 0.7mm、重さ 300mg 程度のヒト膵臓癌(AsPC-1)の腫瘍部に ^{10}BSH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) 溶液を注射して ^{10}B を患部に固着させたのち、大きさ 35 mm \times 4 mm 程度の細長い CR-39 片を直接挿入してコントロールサンプルと同時に立教大学の TRIGA-II 型原子炉のサーマルコラム内に入れて $1.8\sim 2\times 10^{10}\text{n/cm}^2$ の強度の熱中性子束を照射した。照射後のマウスから CR-39 細片を取り出し、70 $^\circ\text{C}$ の 7 規定苛性ソーダ溶液中で 2 時間エッチングして円錐状のエッチピットと呼ばれる飛跡を現出させ、飛跡を顕微鏡解析した。飛跡の測定に用いた画像解析装置は画像入力部に光学顕微鏡と CCD カメラ、ステージ移動にステージコントローラー、焦点合わせにオートフォーカスユニットを使用している。ステージ上に CR-39 を固定し、光学顕微鏡の対物レンズの倍率は 100 倍で行った。これは一つ一つのトラックは大きくても 20 μm 程度であり、高倍率でないと効率的な計測が出来ないためである。顕微鏡の対物レンズに 100 倍を使用した場合、1 画素の大きさは 0.255 $\mu\text{m}\times$ 0.255 μm の正方形となっている。ステージ送り量は X 軸方向が 0.040mm、Y 軸方向が 0.0532mm で行った。またコンピューターに入力された顕微鏡画像は、256 \times 240 画素に分割され、64 階調で 2 値化した。

飛跡の計測データから個々の入射粒子の LET (Linear Energy Transfer) 値を求め、LET 値の違いによる検出効率を補正したのち、熱中性子照射により腫瘍部内で発生した重荷電粒子の LET スペクトルを求めた。腫瘍部内で *in vivo* に観測された微分 LET スペクトルと、 ^{10}BSH 溶液 (^{10}B 濃度: 106ppm) 中に直接浸した CR-39 (コントロールサンプル) で得られたスペクトルとを比較して図 1 に示す。溶液の ^{10}B 濃度は京都市大

学原子炉において即発ガンマ線スペクトロスコピーの手法を用いて定量した。実験に用いたマウスは全部で3匹で、そのうち1匹は無処置であるが、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。 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応からの α 粒子やLi粒子が与えるLET値は $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上であることが理論的にわかっているから、図1にみられる $200\text{keV}/\mu\text{m}$ 付近に現れたピークは α 粒子によるものであり、また、106ppmの ^{10}B が注入された腫瘍部で観測されたスペクトルとコントロールサンプルのスペクトルとはLET値が $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上の領域で酷似している。スペクトル中で $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 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。さらに、 ^{10}B を10.6ppmもしくは106ppm含有する腫瘍部で観測された二つのスペクトルとを比較すると、 $200\text{keV}/\mu\text{m}$ 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 濃度を反映している。

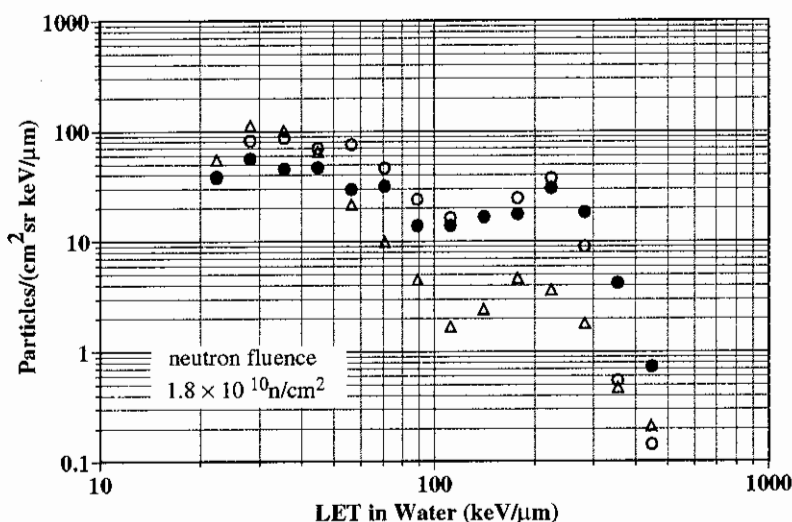


図1 BSH溶液中ならびに腫瘍中で発生した荷電粒子の微分LETスペクトル
 ● コントロール (^{10}B 濃度106ppm), ○ 腫瘍中 (^{10}B 濃度106ppm)
 △ 腫瘍中 (^{10}B 濃度10.6ppm)

以上のことから、本手法の正当性が証明された。つまり、CR-39細片を患部に設置することにより、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応からの α 粒子やLi粒子の*in vivo*測定が簡単にできることがわかった。

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と線量当量

Sample Number	Absorbed dose (mGy)	Dose equivalent (mSv)
1 BSH solution ^{10}B :106ppm	D_T 105.5 ± 5.2	H_T 2040 ± 98
	D_P 11.6 ± 1.0	H_P 196 ± 20
	D_B 94.0 ± 5.1	H_B 1844 ± 98
2 Tumor ^{10}B :106ppm	D_T 99.6 ± 5.0	H_T 1944 ± 102
	D_P 20.0 ± 1.4	H_P 342 ± 28
	D_B 79.6 ± 4.8	H_B 1652 ± 98
3 Tumor ^{10}B :10.6ppm	D_T 23.5 ± 1.4	H_T 388 ± 26
	D_P 10.7 ± 0.6	H_P 132 ± 8
	D_B 12.9 ± 1.2	H_B 258 ± 24
4 Tumor (non ^{10}B -infusion)	D_T 7.9 ± 2.6	H_T 115 ± 13
	D_P 3.2 ± 0.3	H_P 59 ± 6
	D_B 4.8 ± 2.6	H_B 56 ± 11

今年度は、図1の微分LETスペクトルを用いて、腫瘍部内の吸収線量Dならびに線量当量Hを推定し

た。このとき、LET 値が $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 以下をプロトン線量 D_P 、プロトン線量当量 H_P と、また $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 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 、ボロン線量当量 H_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 (Sample No. 4) における吸収線量 D_P 、 D_B 、 D_T 、線量当量 H_P 、 H_B 、 H_T は腫瘍部内のバックグラウンドであるから、これを差し引いて腫瘍部での平均のボロン線量率を求めると、ボロン線量率は $5.5 \times 10^{-14} \text{ Gy/ppm/neutron fluence}$ となる。この値は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¹⁾ が予測する $2.7 \sim 8.6 \times 10^{-14} \text{ Gy/ppm/neutron fluence}$ の範囲に入っている。

対象がマウスではあるが、本研究は BNCT 術中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 10 ppm 程度では D_P が D_B と同程度となり、BNCT としての効果が期待できないように見える。しかし、生体に与えるダメージを考える場合には、放射線質を考慮した線質係数 (quality factor) で吸収線量に重みを付けた線量当量で評価するべきであろう。したがって表 1 から、腫瘍への ^{10}B の load 量が 10 ppm 程度であっても、 H_B は H_P の約 2 倍の値が得られていることから、腫瘍部に僅か 10ppm 程度の ^{10}B を付加することができれば、BNCT として治療効果を十分に発揮するものと考えられる。以上の結果は、論文“*in vivo dosimetry of neutron-induced particles in the ^{10}B -infused tumor of mouse*”として、平成 13 年 5 月 27 日から 6 月 1 日まで、イタリア、Stresa に於いて開催された国際会議 “13th Symposium on Microdosimetry (MICROS 2001)” で発表した。今後、実験対象を大型動物やファントム実験に切り替え、また、 ^{10}B の患部への注入を実際の治療時のように静脈注射で行うことを想定して、今回用いた ^{10}B SH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) 溶液だけでなく、 ^{10}B -PEG-liposome、 ^{10}B -bare-liposome および ^{10}B -TF-PEG-liposome などの ^{10}B デリバリードラッグとしての有効性を検討するとともに、ここで報告した CR-39 細片を用いた方法を clinical *in vivo dosimetry* の手法として確立する予定である。

2. 高感度高分子飛跡検出器の開発

1. で報告したように、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、従来の 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 situ 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)²⁾ を *in situ dosimetry* の観点から検討し直してみた。

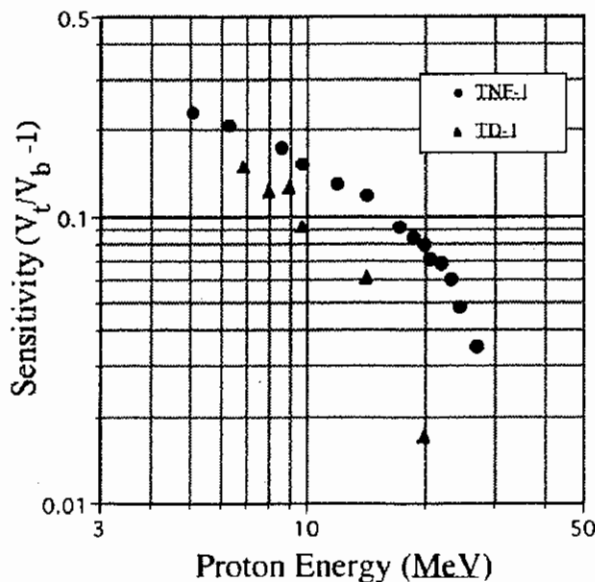


図2 陽子のエネルギーと飛跡生成感度の関係

本研究では、高エネルギー陽子に対する TNF-1 の飛跡生成感度について通常の CR-39(TD-1)と比較して評価した。図 2 は陽子のエネルギーにたいする両検出材の飛跡生成感度を比較したもので、TD-1 に比べ我々の開発した TNF-1 は 10MeV 以上の陽子に対し圧倒的に高感度であることが判った。このことが、前年度に報告したように TNF-1 は 15MeV の中性子に対して検出感度が TD-1 より 3 倍近く高いことにつながっている。

高エネルギー陽子に対する感度が高いという特徴は、宇宙環境において宇宙飛行士が被爆する宇宙放射線線量の計測においても TNF-1 は従来の飛跡検出器より有用であることが期待される。我々は宇宙開発事業団が行ってきたスペースシャトルやミール宇宙船を利用した一連の宇宙線生物影響実験に CR-39 (TD-1) スタックを搭載して宇宙放射線線量計測に従事してきたが、その際ミール宇宙船に試験的に搭載しておいた TNF-1 検出器を解析して、宇宙線 HZE(High Z and Energy)粒子の積分 LET(Linear Energy Transfer)分布を求め、TD-1 で得られた結果とを比較してみた (図 3)。

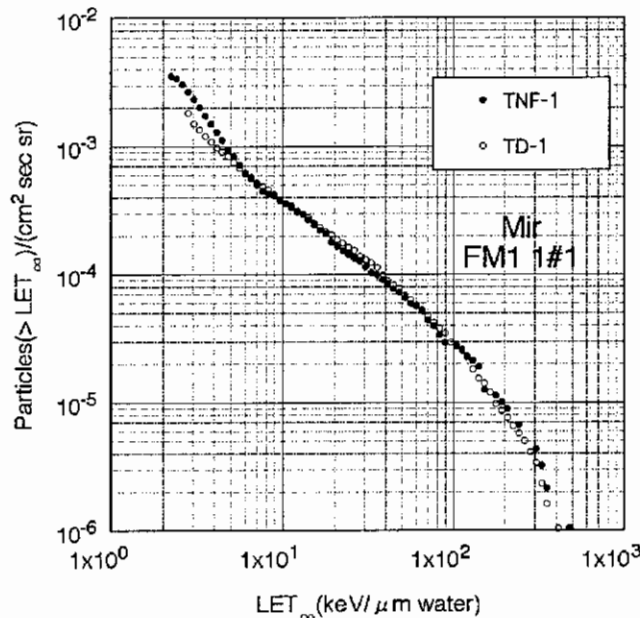


図 3 ミール搭載の TNF-1 と TD-1 高分子飛跡検出器で観測された宇宙線 HZE 粒子の積分 LET 分布の比較

二つの検出器で得られた宇宙線 HZE 粒子の LET スペクトルは、LET 値が 5 keV/μm 以上領域でほぼ一致していた。しかし、TNF-1 は低 LET 粒子(この場合は放射線帯の南大西洋異常域 SAA から落ち込んでくる高エネルギー陽子)に対する検出効率が TD-1 に比べ極めて高いため、図 2 に示したように LET 値が 5 keV/μm 以下の領域では、TNF-1 で観測された HZE 粒子のフラックスが TD-1 のものより大きく、検出 LET 限界も 2 keV/μm 近くまで引き下げられている。また、検出器に記録された飛跡の数で比べてみても、TNF-1 は TD-1 の 1.4 倍もの飛跡数密度を示しており、TNF-1 は宇宙環境における HZE 粒子のドシメトリー用検出器として極めて有用なものであることが検証された。これらの結果は、論文“Properties of TNF-1 Track Detector”として、平成 13 年度に発表した。

参考文献

- 1) B. Larsson et al.,(Eds.) “Advances in Neutron Capture Therapy”, Elsevier (1997), 65 —70, 243 —247, 294 —298
- 2) K. Ogura, T. Hattori, M. Asano, M. Yoshida, H. Omichi, N. Nagaoka, R. Katakai and H. Hasegawa, “Proton Response of High Sensitivity CR-39 Copolymer” Radiat. Meas., 28, Nos. 1-4, (1997) 197-200