

# 医療用加速器中性子源の開発と産業・工業分野への応用



熊田 博明

Kumada Hiroaki

(筑波大学 医学医療系)

## 1 はじめに

悪性脳腫瘍等の難治性がんや再発がんなど、未だに治療法が確立できていないがんに対する治療法として、近年、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) が注目されている。BNCTの基本的な原理は、①ホウ素の同位体である $^{10}\text{B}$ を含有し、かつ、がん細胞に集まる特性を有するホウ素化合物を事前に患者に投与し、②外部から病巣部位に向けて中性子線を照射する。③がん細胞に到達した熱中性子と $^{10}\text{B}$ が $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、④放出される $\alpha$ 線とリチウム原子核によってがん細胞を破壊する<sup>1)</sup>。発生した2つの粒子の細胞内の飛程は、 $10\ \mu\text{m}$ 弱と短いため、この2つの粒子はがん細胞のDNAだけを破壊して止まり、隣接する正常細胞には届かない。したがって原理的には、がんが正常組織内に浸潤したようながんに対しても、正常組織に対する放射線の影響を抑えつつ、がん細胞を選択的に破壊することができる。図1にBNCTの原理の概略を示す。

治療に大強度の中性子を必要とするBNCTは、これまで研究用原子炉を用いて臨床研究が行われてきた。国内では京都大学原子炉実験所のKUR (Kyoto University Reactor) や(国研)日本原子力研究開発機構(JAEA)のJRR-4 (Japan Research Reactor No.4)等を用いて、悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫等に対して臨床研究が実施され、優れた治療効果、成績が収められている<sup>2)</sup>。しかしこの原子炉ベースの

治療では、①昨今の原子力事情から新たに原子炉施設を建設することは困難であり、②特に病院に原子炉を閉設することは不可能である。また、③原子炉は装置を薬事承認申請することができないため、臨床研究の次のステップである先進医療に進展することができない、等の問題があり、BNCTは優れた治療効果、成績が示されているにもかかわらず、治療法として確立することができなかった。この状況に対して、近年の加速器技術の進展により、病院にも併設可能な小型の加速器を使ってBNCTに要求される大強度の中性子を発生することが可能となり、この小型加速器中性子源を使って治療を実施する

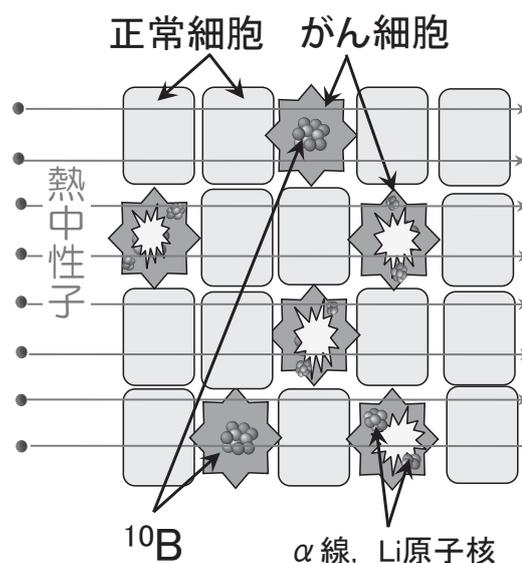


図1 BNCTの原理

“加速器ベース BNCT” が実現可能となってきた。

## 2 BNCT 用加速器中性子源の要素技術

BNCT 用の加速器中性子源の主な方式は、小型の加速器を用いて平均電流：数 mA～数十 mA の荷電粒子（主に陽子）を数 MeV～30 MeV 程度まで加速し、これを標的材に照射して 2 次的に中性子線を発生させる。標的材には、主にベリリウム (Be)、若しくはリチウム (Li) が用いられている。また、融点が比較的低い Li (約 180℃) を用いる場合は、固体 Li ではなく液体 Li を用いる方式も研究されている。

加速器の形式としては大別するとサイクロトロン方式と直線型加速器があり、更に直線型加速器は、リニアック方式と静電型加速器方式が用いられている。まず、静電型加速器は、加速できるエネルギーが数 MeV までであるが、一方で大電流（平均数十 mA）を発生、加速できるため、主に標的材に Li を用いる場合に採用されている。サイクロトロン方式は、小型で比較的容易に大エネルギー（～数十 MeV）まで加速できる一方で、加速できる電流値が平均数 mA までであることから、標的材に Be を用い、大エネルギー×小電流×Be の方式で中性子線を発生する場合に用いられている。リニアック方式は、Li、若しくは Be の両方に採用されており、大電流化が可能であるが、大エネルギー化する場合には、加速管が大きくなってしまう。

荷電粒子として陽子ではなく重陽子(d)を加速し、これを Be に照射して中性子を発生する方式を研究しているグループもある。更には、中性子線を発生させる方式として (d,d) 反応、(d,t) 反応の核融合反応を用いる方式も検討されている。

## 3 国内外の BNCT 用加速器中性子源の開発状況

現在、国内外の研究機関等で BNCT 用加速器中性子源装置の開発研究が行われている。しかしそれぞれ装置は、コンセプトが異なるため、加速器の形式、標的材の種類、加速する荷電粒子（陽子）のエネルギーがどれも異なっており、様々な組み合わせによる中性子発生法が試みられている。したがって BNCT 用加速器中性子源の主な仕様は、未だ最適化

はされていない状況である。

まず国外の状況としては、2017 年時点で、米国、英国、アルゼンチン、イタリア、ロシア、イスラエル等で装置開発が行われている<sup>3)</sup>。ここで、国外の場合は、各国の放射線、加速器に関する国レベルの研究機関で実施され、1つの国（研究機関）単位で1つの装置が開発されている状況である。標的材の傾向としては、Li を用いているグループが多く、この結果から、多くのグループが加速器の形式として静電型加速器を採用している。

国外の状況に対して、日本で開発されている装置のほぼすべてが、病院併設型、医療用・商用型（薬事承認申請含む）装置として開発整備されている。したがって、この BNCT 用加速器中性子源の開発研究においても日本は世界をリードしている。

BNCT 用加速器中性子源装置 (=BNCT 用治療装置) の開発で最も先行しているのは、住友重機械工業(株) (以下、住友重機) である。同社は京都大学原子炉実験所と連携して、サイクロトロンベースの装置：C-BENS (Cyclotron-based Epithermal Neutron Source) を開発し、同実験所内に実証機を設置している。同社の中性子源装置は、世界で唯一加速器にサイクロトロン方式を採用している<sup>4)</sup>。C-BENS は、平均電流値：1 mA の陽子を小型のサイクロトロンで 30 MeV まで加速し、この出力 30 kW (1 mA × 30 MeV) の陽子ビームを Be に入射させて中性子を発生させる。同装置はビーム孔位置で  $1 \times 10^9$  (n・cm<sup>2</sup>/s) 以上の熱外中性子束を発生することに成功しており、治療に十分な性能を有している。C-BENS は、2012 年に同装置を使った悪性脳腫瘍症例に対する治験が開始され、これは加速器ベース BNCT による世界初の治療となった。また、住友重機の BNCT 治療装置の 2 号機が、福島県郡山市の総合南東北病院・南東北 BNCT 研究センターに病院併設型装置として導入整備されている。同センターでは 2016 年から BNCT の治験が開始され、これは病院内で実施された世界初の BNCT となった。更に大阪医科大学内の“関西 BNCT 医療センター”に住友重機の治療装置 3 号機の整備が進められており、2018 年に竣工する見通しである。

国内では住友重機以外も複数の装置開発が行われているが、加速器にはすべて直線型加速器を採用している。筆者が所属する筑波大学は、高エネルギー

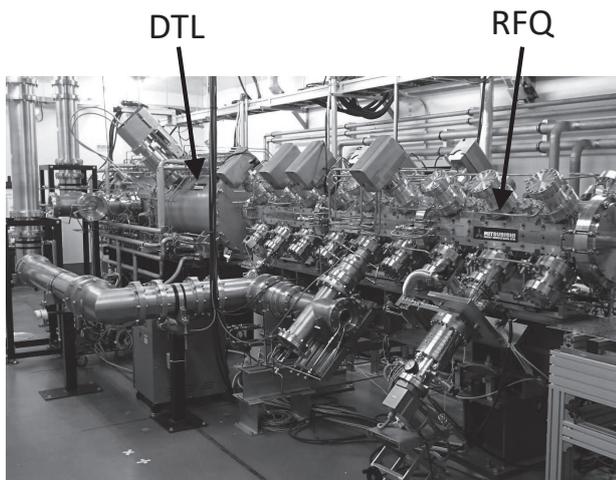


図2 筑波大学グループのBNCT用リニアック

加速器研究機構（KEK）や JAEA, 茨城県等と連携し、BNCT用治療装置・実証機：iBNCTを開発整備している<sup>5)</sup>。加速器には、J-PARC 技術を応用した Radio Frequency Quadrupole linac (RFQ) と Drift Tube Linac (DTL) を組み合わせたリニアックを用い、陽子を 8 MeV まで加速して Be に照射して中性子を発生する。図2は iBNCT のリニアックである。同装置は、既に治療に要求される強度の中性子の発生し、ビーム孔位置で設計通りのエネルギースペクトルの熱外中性子を発生できることを実測で確認している<sup>6)</sup>。同グループは今後、種々の物理特性測定、生物照射実験等を実施した後、まず、皮膚悪性腫瘍に対する治験を実施する計画である。

(国研)国立がん研究センター・中央病院（東京都）も RFQ 単体型リニアックベース BNCT 治療装置を開発している。標的材には固体 Li を採用している。名古屋大学は、IBA 製ダイナミトロン型加速器と Li を組み合わせた BNCT 用加速器中性子源を開発している。これらのグループ以外にも、標的材に液体 Li を用いて中性子を発生する研究等、様々な BNCT 用加速器中性子源に関する研究開発が行われている。

#### 4 産業用小型加速器中性子源

現在、国内の産業・工業用 / 研究用の小型加速器中性子源（以下、産業用加速器中性子源）としては、(国研)理化学研究所（以下、理研）の RANS (Riken Accelerator-driven compact Neutron Source) や北海道大

表1 iBNCT と RANS の比較

	所管, 装置	筑波大学 iBNCT	理研 RANS
陽子線 加速器部	形式	RFQ+DTL	RFQ+DTL
	陽子エネルギー	8 MeV	7 MeV
	平均電流値	5mA 以上 (最大10mA)	100 $\mu$ A
	ビーム出力	40kW以上 (最大80kW)	0.7kW
	ビームパルス幅	1msec.	30~200 $\mu$ sec.
	加速管大きさ	長さ: 約 7m	7m以下
中性子 発生部	標的材	ベリリウム	ベリリウム
	中性子エネルギー	熱外中性子	熱~高速 (MeV)
	標的部中性子 発生量 (n/s)	約 $1 \times 10^{14}$ (80kW時)	$1 \times 10^{12}$ (0.7kW時)
	利用位置での 中性子束 (n/cm <sup>2</sup> ・s)	熱外中性子 (0.5~10keV): 約 $3.0 \times 10^9$ (80kW時)	・熱中性子: $1.5 \times 10^4$ 100 $\mu$ A時 (50meV) ・高速中性子: $2 \times 10^4$ 100 $\mu$ A時 (1MeV)

学の HUNS (Hokkaido University Neutron Source), 京都大学の KUANS (Kyoto University Accelerator Neutron Source) 等がある<sup>7)</sup>。また、現在理研では、標的材に Li を用いた RANS2 の開発も進められている。これらの中で RANS は、現時点で小型産業用加速器中性子源の代表的存在である。同装置は、RFQ+DTL 型リニアックを用いて平均電流: 最大 100  $\mu$  A の陽子を 7 MeV まで加速して Be に照射し、中性子を発生する<sup>8)</sup>。標的材から発生する中性子強度は、 $10^{12}$  (n/s) 程度と報告されており、実験に用いる中性子強度としては、熱中性子束 (E=50 meV) で  $1.5 \times 10^4$  (n/cm<sup>2</sup>s), 高速中性子束 (E=1 MeV) で  $2 \times 10^4$  (n/cm<sup>2</sup>s) (それぞれ 100  $\mu$  A 運転時) である。

この RANS に対して、陽子ビームと標的材等の仕様が近い筑波大学の BNCT 用中性子源: iBNCT の仕様の比較を表1に示す。両装置共に標的材として Be を採用している。また、標的に入射する陽子エネルギーは、それぞれ 7 MeV と 8 MeV と近いため、装置の主要部品である加速管もほぼ同サイズの RFQ + DTL 形式リニアックである。Be に入射する陽子エネルギーが近いため、標的から発生する中性子エネルギーの特性も類似であると考えられる。しかし陽子ビームの平均電流値は大きく異なり、RANS の 100  $\mu$  A に対して、iBNCT は 10 mA 運転時で 100 倍となり、入射パワーも RANS: 0.7 kW に対して iBNCT: 最大 80 kW であるため、原理的には

iBNCTは100倍以上の中性子強度を得ることができ。なお、ビームのパルス幅は、医療用中性子源であるiBNCTが1 msecと比較的長パルスであるのに対して、産業用中性子源のRANSの方は、30～200  $\mu$ secと幅があり、また、比較的短パルスであるため、RANSは短パルスの中性子ビームを必要とする実験、用途にも適用できるという特徴がある。

## 5 BNCT用中性子源技術の産業用への応用

近年急速に開発が進んだBNCT用加速器中性子源は、治療に要求される大強度中性子を病院内に併設可能な小型の装置で発生させることが開発要件であったため、従来の産業用加速器中性子源とほぼ同規模の装置でありながら、同装置の数十倍から百倍以上の中性子を発生できる性能を有している。これはすなわち、BNCT用加速器中性子源の技術を応用することで、同規模の装置でより大強度の中性子を発生できる産業用加速器中性子源を製造できる可能性がある。勿論、BNCT用加速器中性子源は、大強度中性子を発生させるために、産業用加速器によりも高い加工精度や冷却性能等を備える必要があるため、加速器の製造コストは高額であり、また、付帯設備も大型化してしまう。また、発生する中性子強度が大きくなることで、装置を格納する建家の遮蔽壁も厚くなる傾向であり、建家の規模とコストは増大する可能性はある。しかし、BNCTが今後、治療として確立し、普及することによって、装置の量産化も促進し、製造コストは低下することが期待できる。また、BNCT用加速器中性子源は、医療用装置(薬事承認された装置)として高い品質管理を基にした製造が必要であり、更に、治療では可能な限り途中で停止することなく安定的、継続的に同質の中性子ビームを患者に照射することが求められるため、加速器もこれを実現するために高い性能が要求される。これに対し産業・工業/研究用途の装置には、これらの高い品質管理とビーム性能は要求されないため、より安価に装置を製造することができる。

## 6 まとめ

近年の加速器中性子源技術の進展により、病院併

設可能な小型加速器によってBNCT治療に要求される大強度の中性子を発生する技術基盤が確立してきた。現在、日本を中心にBNCT用加速器中性子源の開発整備が進められており、既に治験(治療)も実施されていることから、近い将来、BNCTは医療として確立することが期待される。このBNCT用治療装置の確立は、産業用加速器中性子源の分野においても大きなブレイク・スルーに繋がる可能性がある。今後、BNCT分野で培われた加速器技術、中性子発生技術が、産業・工業/研究分野にも転用されることで、現状と同規模で、かつ、医療用(BNCT用)中性子源よりも安価な装置によって、現状装置の百倍以上の強度の中性子を発生できる産業用加速器中性子源が製造可能となる。これにより産業用小型加速器による中性子実験施設の整備が促進し、新材料開発など多くの研究成果によって、中性子による新たな技術革新が起きることに期待したい。

## 参考文献

- 1) Locher, G.L., Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *American Journal of Roentgenology*, **36**, 1-13 (1936)
- 2) T. Yamamoto, *et al.*, Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma, *Radiother. Oncol.*, **91**, 80-84 (2009)
- 3) Kreiner, A.J., *et al.*, Accelerator-based BNCT, *Appl. Radiat. Isot.*, **88**, 185-189 (2014)
- 4) Tanaka, T., *et al.*, Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Appl. Radiat. Isot.*, **69**, 1642-1645 (2011)
- 5) Kumada, H., *et al.*, Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba. *Appl. Radiat. Isot.*, **88**, 211-215 (2014)
- 6) A. Masuda, *et al.*, Neutron spectral fluence measurements using a Bonner sphere spectrometer in the development of the iBNCT accelerator-based neutron source, *Appl. Radiat. Isot.*, **127**, 47-51, (2017)
- 7) 鬼柳喜明, 他, 日本の小型加速器中性子源施設—中性子イメージング利用を中心に—, *Isotope News*, **717**, 31-40 (2014)
- 8) Ikeda, Y., *et al.*, Prospect for application of compact accelerator-based neutron source to neutron engineering diffraction, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **833**, 61-67 (2016)