

## 名古屋大学における BNCT 用加速器中性子源の開発



土田 一輝\*<sup>1</sup>  
Tsuhida Kazuki



瓜谷 章\*<sup>2</sup>  
Uritani Akira



鬼柳 善明\*<sup>1</sup>  
Kiyonagi Yoshiaki



西谷 健夫\*<sup>1</sup>  
Nishitani Takeo



吉橋 幸子\*<sup>2</sup>  
Yoshihashi Sachiko



渡辺 賢一\*<sup>3</sup>  
Watanabe Kenichi



山崎 淳\*<sup>2</sup>  
Yamazaki Atsushi



本田 祥梧\*<sup>2</sup>  
Honda Shogo



辻 義之\*<sup>4</sup>  
Tsuji Yoshiyuki



恒吉 達矢\*<sup>4</sup>  
Tsuneyoshi Tatsuya

### 1 はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy) は、がん細胞に予め取り込ませたホウ素薬剤 ( $^{10}\text{B}$  薬剤) に熱中性子を照射することで、周辺の正常細胞への影響を少なくしてがんを治療する粒子線がん治療法の1つである。この原理は約85年前に提案されたが、治療に必要な強度と線質をもつ中性子源と、特異的にがん細胞に集積するホウ素薬剤の開発等の技術的な課題の克服に時間がかかった。当初、研究用原子炉から取り出される熱中性子とホウ素薬剤を組み合わせる BNCT 臨床研究が開始され、特に日本で開発されたホウ素薬剤 BPA を用いて頭頸部癌治療や悪性脳腫瘍の治療で画期的な治療効果が報告されたことで、BNCT の有効性に注目が集まった。近年、世界的に研究用原子炉が廃止されるのに伴い「病院設置が可能な加速器中性子源」の要望が高まり、世界各地でその開発が進められている。BNCT の開発経緯に関しては、本誌「放射線・RI 塾」(2018年2月号)<sup>1)</sup> で研究用原

子炉を用いた経緯が詳しく紹介され、加速器中性子源の経緯に関しては「同記事」(2018年4月号)<sup>2)</sup> 及び「利用技術」(2018年6月号)<sup>3)</sup> で解説されている。

最近の BNCT 動向として、2020年3月にサイクロトロン型加速器中性子源 (住友重機械工業, NeuCure) とホウ素薬剤ステボロニン (ステラファーマ, ボロファラン BPA と溶解補助剤 D-ソルビトールの点滴静注剤) を組み合わせた世界初の加速器駆動 BNCT システムが切除不能な局所進行又は再発頭頸部癌治療を対象に厚生労働省から認可されたことは、特筆されるべき進歩である。同年6月に保険収載されたことで、南東北 BNCT 研究センター (南東北病院)、関西 BNCT 共同医療センター (大阪医科大学) で治療が開始されている。また、国立がんセンターと江戸川病院に設置された RFQ ライナック中性子源 (CICS-1) とステボロニンを組み合わせたシステムでメラノーマや血管肉腫を対象とした治験が進められている。更に、フィンランドヘルシンキ病院に設置された静電型加速器と回転型 Li ターゲットを用いた

加速器中性子源（Neutron Therapeutics, nuBeam）の2号機が湘南鎌倉病院に導入される予定である。その他にも、筑波大学ではRFQ/DTLライナック中性子源（iBNCT）の開発が進められており、実用化に向けて非臨床試験の準備が進められている。このように加速器中性子源を用いたBNCT施設の開発・建設が国内外で進められているが、最新動向については「本格化するBNCTの最前線」（Innervision 2021年2月号）<sup>4)</sup>に詳しく紹介され、また、新ホウ素薬剤<sup>5)</sup>や細胞レベルでの線量評価法<sup>6)</sup>等の新たなアプローチも報告されている。

## 2 名古屋大学における加速器駆動中性子発生装置の開発目標

BNCT用加速器中性子源を病院内に設置、放射線治療装置の1つとしてがん治療に適用するために、下記特性を満たすことが求められる。

- (1) 正常細胞に影響が少なく十分な強度をもつ中性子を出射可能なこと
- (2) 患者が楽な姿勢で治療を受けられること
- (3) 医療従事者の被ばくが少ないこと
- (4) 加速器や施設の放射化が少なく、保守がしやすいこと
- (5) 建設コスト、運転費が安いこと

加速器中性子源は、「陽子線加速器」「中性子生成ターゲット」「中性子を治療に適したエネルギー領域まで減速するモデレータ（BSA）」で構成され、これまで加速器（サイクロトロン、ライナック、静電加速器）とターゲット材（Be, Li）の組み合わせを変えて複数のシステムが開発されてきた（図1）。名古屋大学では、BNCT用加速器中性子源に求められる上記特性を満たす次世代型システムとして、静電加速器とLiターゲットを組み合わせたシステムを採用し（図1中④）、その開発を進めてきたので本稿で紹介する。

## 3 加速器中性子源の開発

「静電加速器とLi封入ターゲットを用いた加速器中性子源」の開発は、2013年10月1日に設置された名古屋大学工学部産学協同研究講座「加速器BNCT用システム研究講座」（株式会社八神製作所）

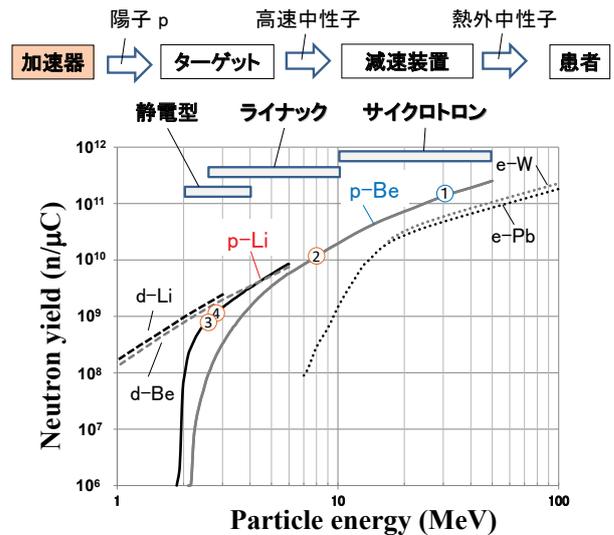


図1 加速器中性子源の特性比較 ①から④は表1参照。（文献7中の図を改変して引用）

と工学研究科瓜谷研究室が協力してスタートした。2018年12月に中性子生成試験に向けた施設検査に合格、出射される中性子線質がIAEAの指針に準拠していることを物理試験で確認した。2019年1月から岡山大学中性子医療研究センター（NTRC）と協力して非臨床試験（細胞試験）を実施し、がん治療に際しての安全性が高いことを確認することができた。現在、医療機器システムとしての有効性・安全性を示すことを目標として、非臨床試験（動物試験）を準備している。以下、開発したシステムについて装置毎に紹介する。

### 3-1 静電加速器

静電加速器として陽子 Dynamitron（エネルギー：2.8 MeV～1.9 MeV）を用いている（図2）。陽子は、加速器本体に設置されたECRイオン源で生成、偏向磁石で陽子ビーム中に含まれる分子イオン成分（ $H_2^+$ ,  $H_3^+$ ）を除去後、ビーム加速管で加速される。ビーム最大エネルギーが2.8 MeVと低いため陽子による加速器本体及びビームラインの放射化は殆ど起こらず、加速器の保守や修理を安全に速やかに行うことが可能である。当初、ECRイオン源がSF<sub>6</sub>ガス格納容器内に格納されているため故障対応に時間がかかることを懸念したが、年1回、イオン源を定期保守することで安定運転が可能なることを4年間の運転実績で確認できた。また、最大ビーム出力

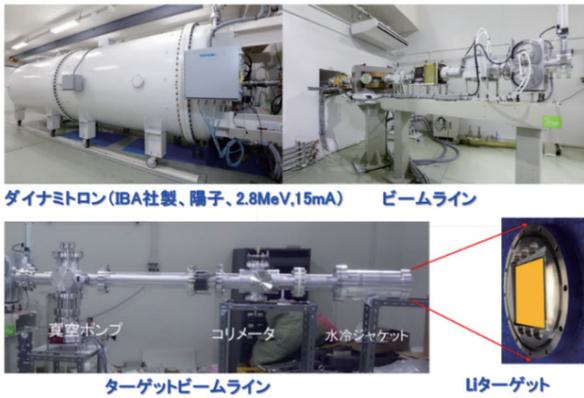


図2 Dynamitron 加速器システムとビームライン外観写真

15 mA (42 kW) で運転した場合、HV 電源に用いられている水冷3極真空管の入力電力が 56 kW と少なく (効率: 75%), 加速器運転に掛かる電力代が安く済む事が確認できた。

Dynamitron から出射された大電流陽子ビーム (最大電流: 15 mA) はビームラインに設置された偏向磁石で 20 度偏向され、水冷ジャケットフランジ内に格納された Li ターゲットに照射される。最大 42 kW の陽子ビームを Li ターゲットまで低損失で伝送するために、陽子ビームの形状・位置を把握して「四重極磁石」「ビーム位置調整磁石」で調整する必要がある。病院内の限られたスペースで設置可能な小型回転型ビーム分布計測装置を開発し、ビーム位置・形状を把握してビーム軌道解析ソフトと組み合わせる精密なビーム制御を行っている。更に、Li ターゲットへの入熱密度を低減するために、陽子ビームをスキヤニング磁石 (XY2 軸, 300 Hz) でビーム幅を拡大して照射している (最大 8 cm × 8 cm)。その際、陽子ビーム裾がターゲット格納容器 (低放射化アルミ材) に直接当たらないように 4 象限コリメータを設置 (図 2 中のコリメータ), 各コリメータに入射する電流をモニターしてスキヤン幅と中心位置を調整している。

### 3-2 Li 封入ターゲット

Li ターゲットは、低エネルギーの陽子ビーム下で効率良く中性子を発生することが可能であり、Be ターゲットに比べて生成される中性子エネルギーが低いことから BNCT 治療に適した熱外中性子領域への中性子の減速が容易である特徴を持つ

	加速器形式	陽子		ターゲット材	最大中性子エネルギー (Ef)	減速率 (Eepi/Ei)
		MeV	mA			
①	サイクロトロン	30	1	Be	28 MeV	1/2800
②	ライナック (RFQ+DTL)	8	5	Be	6.1MeV	1/610
③	ライナック (RFQ)	2.5	20	Li	0.7MeV	1/70
④	静電型	<2.8	<15	Li	1.1MeV	1/110

表 1 各システムにおける熱外中性子生成に必要な中性子エネルギー減速比

#### 次世代型BNCT用加速器駆動中性子発生装置 -ターゲット部-

加速器中性子源として優れた特性をもつものの、取扱いの難しさがあったリチウムをターゲット内に封入し、高効率徐熱法で冷却することで、小型化が実現しました。

- ① 融点が低く溶けやすい (融点 180°C)
- ② 化学的に活性で、酸素や水と反応しやすい
- ③ 放射性的な  ${}^7\text{Be}$  が生成される (半減期 53 日)
- ④ 軟らかい金属材料

Ti 箔でリチウムをターゲット内に封入し安全性取扱い性を向上するとともに交換廃棄作業も容易になる。

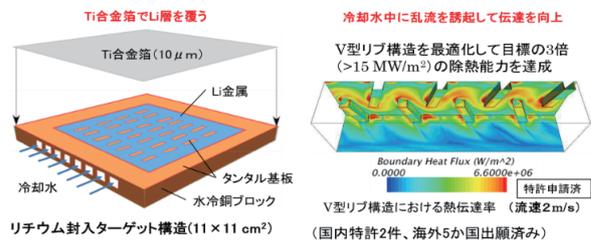


図 3 Li 封入ターゲットの構造概念図

(表 1)。

しかし、Li は化学的に活性であり、機械的にも弱く、中性子生成に伴い放射性的な  ${}^7\text{Be}$  が Li 内に生成される等の課題があった。この対策として、Li をチタン薄膜でシールドして、Li 及び  ${}^7\text{Be}$  をターゲット内に閉じ込め、ビーム照射で発生する熱を高効率乱流冷却法で除去することで安定的に長時間運転を可能とする「Li 封入ターゲット」を開発した (図 3)<sup>8)</sup>。これまでに、ビーム熱入力 5.6 MW/m<sup>2</sup> で 46 時間照射しても Li を覆う Ti 箔に損傷が無いことを実験的に確認している。現在、Li と Ti 箔の接合性を更に向上させることで、実機用ターゲット (6.6 MW/m<sup>2</sup>, 50 hr) の製作を進めている。

### 3-3 中性子減速照射装置 (Beam Shaping Assembly: BSA)

BSA は、ターゲットで生成された高速の中性子を治療に適した熱外エネルギー領域 (0.5 eV ~ 10 keV) まで減速し、がん患部に適切に照射するための装置である。出射された熱外中性子が有効に患部に到達するように、患者と中性子出口を密着さ

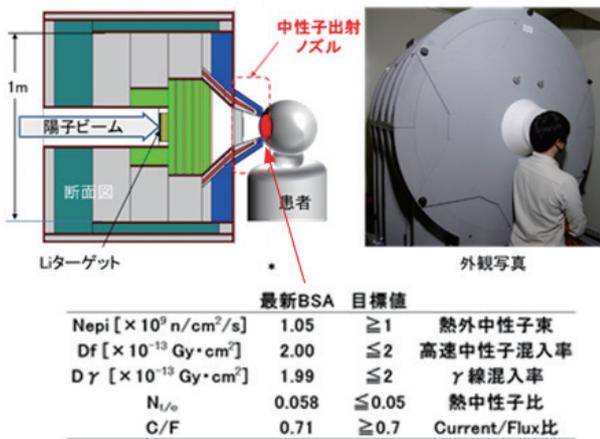


図4 開発したノズル付きBSAと中性子特性（ノズル出口）

せながら、中性子ががん患部を適切に照射できるように患者体位を調整した後、照射中に患者体位が変わらないように患者を固定する必要がある。

BSAを開発する際に、患者が楽な姿勢で中性子照射ができるように中性子出射口にノズル（長さ15 cm）を付け、ノズル出射位置で中性子強度及び線質がIAEAの指針に準拠することを目標とした。Liターゲットで生成された高速中性子を減速する素材としてフッ素化合物が適することをモンテカルロシミュレーションPHITS（核データJENDEL-4）による解析で把握し、今回はMgF<sub>2</sub>を選択した。熱外エネルギー領域まで減速された「熱外中性子」は $\gamma$ 線遮蔽材（Bi）を通して出射する。ノズル部内面に中性子反射体を設置することで、熱外中性子をノズル出口まで中性子線質をなるべく劣化しないように誘導している<sup>9,10</sup>。

また、放射化し難いBSA構造材を選択することで医療従事者の被ばく低減することを目指した。これにより、数十分にわたる中性子照射に際して体位維持が難しい頭頸部治療等で、患者が楽な姿勢で安定に体位を維持することが可能となる（図4）。

BNCT用中性子源としての特性を把握するために、BSAから出射される熱外中性子を水ファントム（20 cm  $\times$  20 cm  $\times$  20 cm、アクリル壁厚さ3 mm）に入射した際の熱中性子束分布を解析と実験で評価した（図5）<sup>11</sup>。ファントム中の熱中性子分布解析には、BSA設計と同様にPHITSコードを用いた。ファントム中の熱中性子分布は<sup>6</sup>LiF/Eu:CaF<sub>2</sub>光ファイバー中性子検出器を用いて測定した。この中性子

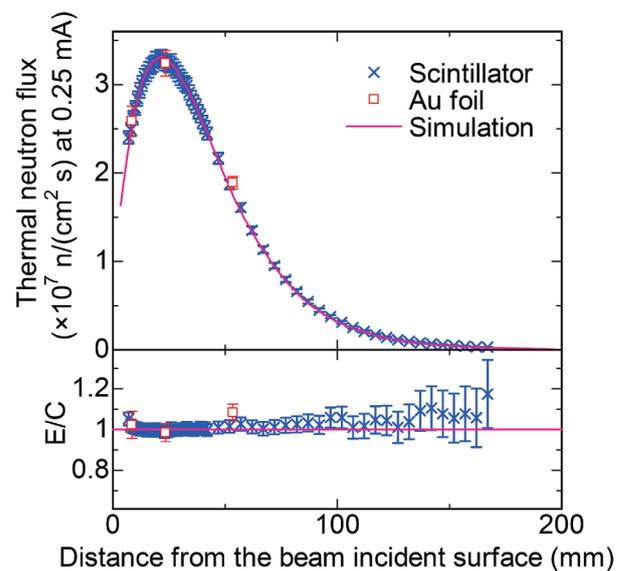
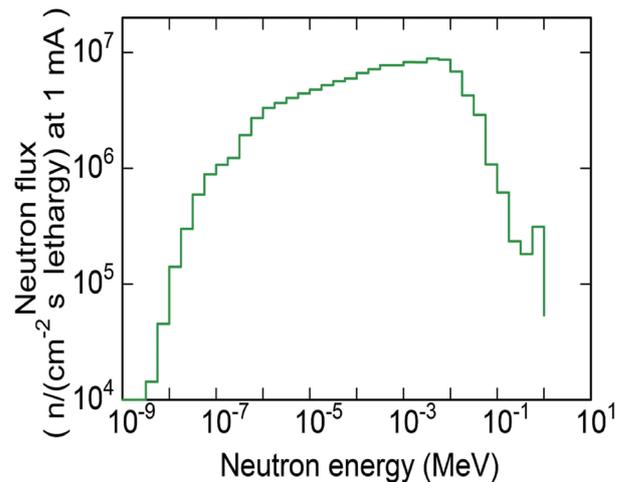


図5 BSAから出射される熱外中性子（上図：エネルギー分布）を水ファントム（20cm  $\times$  20cm  $\times$  20cm）に入射した際の熱中性子束分布（下図：解析と実験の比較）<sup>11</sup>

検出器は、中性子検出部が小さいため（約100  $\mu$ g） $\gamma$ 線の影響を殆ど受けずに中性子計測が可能なので、水ファントム中の熱中性子分布計測に適している。解析と実験結果を金箔放射化法の結果を用いて校正すると、水ファントム中の熱中性子分布がよく一致した。これにより、BSAから出射される中性子エネルギー分布は設計通りの特性を持つと予想される。

BSAから出射された中性子を生体内に入射した際の線量分布例を図6に示す。縦軸は、PHITS解析で求めた線量（Gy $\cdot$ eq/mA/秒）で、ビーム電流（最大15 mA）と照射時間をかけると治療中に与えられる予想線量（Gy $\cdot$ eq）が評価できる。熱外中性子（図5）

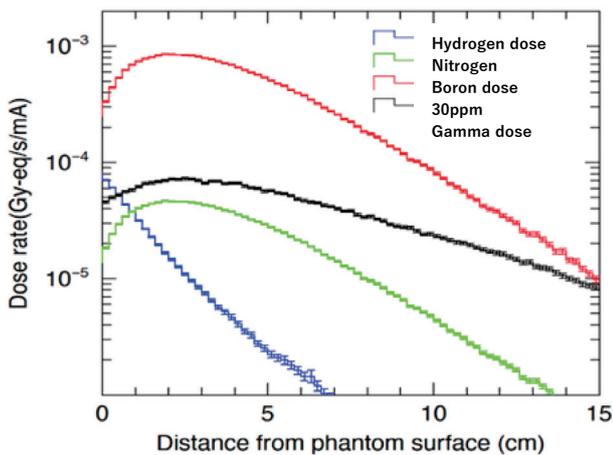


図6 BSA から射出された熱外中性子を生体に入射した際の線量分布 (PHITS 解析)

が入射すると、生体中の窒素や水素と反応して「窒素線量」「水素線量」、 $\gamma$ 線により「 $\gamma$ 線線量」が、生体内の細胞すべてに付与される。がん細胞に集積された $^{10}\text{B}$ は熱中性子で $\alpha$ 線を放出するのでがん細胞のみに「ホウ素線量」を付与する。BNCTでがんを治療する際には、正常組織への線量を一定基準以下（例えば12 Gy以下）に留めながら、がん患部における線量が一定基準以上（例えば30 Gy以上）となるように中性子照射条件を検討する。今回開発したBSAは「水素線量」「 $\gamma$ 線線量」が小さい特性を持っているので、Dynamitronを15 mAで1時間運転した場合、体表面で正常細胞に与える線量は0.14 Gy-eq、体表面から2.5 cmで0.4 Gy-eqと予想される。がん細胞に集積されるホウ素の濃度は、用いるホウ素薬剤やがん細胞の種類によって変わるが、体表面から2.5 cmにあるがん細胞にホウ素が30 ppm取り込まれた場合、「ホウ素線量」は43 Gy-eqと評価される。正常細胞にもホウ素薬剤が一定割合取り込まれることが分かっており、正常細胞に9 ppmのホウ素が取り込まれた場合、「ホウ素線量」は12 Gy-eqとなる。今後、がん細胞に比して正常細胞に取り込まれにくいホウ素薬剤が開発<sup>12)</sup>できると、開発した加速器中性子源と組み合わせることで正常組織への影響が少なく治療効果の大きなBNCTが実現できると期待される。

### 3-4 ターゲット遠隔交換装置

Liターゲットに陽子ビームを照射して $^7\text{Li}$  (p, n)  $^7\text{Be}$ 反応を用いて中性子を生成すると、ターゲット



図7 ターゲット遠隔交換装置外観

中に放射性的 $^7\text{Be}$ が生成される。Li封入ターゲットで100名のがん治療を施した場合（100時間の陽子ビーム照射を仮定）、使用済みターゲットから10 cmにおける実効線量率は460 mSv/hと予想される。作業員の被ばく防止の為に、使用済みターゲット交換にロボットを使った「ターゲット遠隔交換装置」を開発した。この装置は、BSA内に挿入されているLi封入ターゲットを水冷ジャケットと共に搬送用の鉛容器に引き出し、ターゲット交換エリアまで移送する装置である。ロボットによる遠隔作業でターゲットを格納しているアルミフランジを外したのち、放射化しているLi封入ターゲットを取り上げ、鉛保管容器内に収納する（図7）。この時、Li中に含まれる $^7\text{Be}$ もTi箔でターゲット内に封入されているので、安全にターゲット交換作業を進めることができる。

## 4 今後の展開

静電加速器とLi封入ターゲットを組み合わせた加速器中性子源を開発して、下記の特性を満たすことを確認できた。

1. 中性子線質がIAEAの指針に準拠するBSAを開発、正常組織への線量負荷を低減した
2. ノズル付きBSAを開発し、治療時の患者体位に無理をかけず適切な方向から中性子を照射可能とした
3. 低エネルギー陽子ビームとLi封入ターゲットの組み合わせで加速器の放射化を回避すると共に、放射化したLi封入ターゲットの遠隔交換装置を開発、ターゲット交換作業における被ばく

を防止した

- Li 封入ターゲットは、チタン薄膜で Li を密封し、陽子ビーム照射で発生する高熱を新規に開発した高効率乱流冷却法で除去して、ビーム照射でも Ti 箔が化学的に活性な Li や放射性  $^7\text{Be}$  をターゲット内に閉じ込めることを確認した
- 加速器 HV 電源は電力効率が高く、運転コストが安価であることを実証した

これまでに、岡山大学と協力して「非臨床段階のがん細胞を用いた試験」を実施、開発した装置の有効性を確認している。

BSA から出射される熱外中性子を用いて 1 方向からがん治療を行う場合、BNCT を適用できるのは数 cm 程度の深さに限られてしまう。従来の X 線や陽子線・重粒子線治療装置では、体深部にあるがんの放射線治療に複数の方向から放射線を照射する多門照射が採用されている。今回、名古屋大学で開発した BSA は、小型軽量でノズル付き構造を持っているので「ガントリー搭載型 BNCT システム」を構築することが可能である。ノズル付き BSA をガントリーに搭載することで、患者が寝た状態のまま、照射部とがん患部の位置調整を精密に行い、多門照射で体深部がんの治療を行うことが期待される (図 8)。今後、BNCT が放射線がん標準治療の 1 つとして医療現場で適用される際に「次世代型加速器中性子源」としてその一助となるように実用化を進めていきたい。

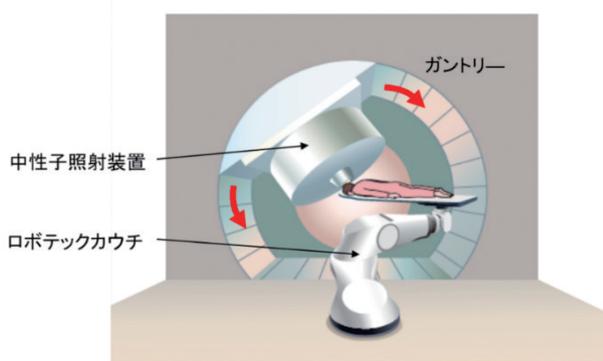


図 8 ガントリー搭載型 BNCT システム (概念図)

## 謝辞

加速器中性子源開発に際して、高エネルギー加速器科学研究機構宮島准教授に陽子ビーム分布計測結果の解析をお願いして、ビーム制御を詳細に行うことが可能となりました。非臨床試験実施に際して岡山大学中性子医療研究センター (NTRC) 井川准教授より丁寧なご教示をいただき、また将来計画検討で NTRC 古矢副センター長、市川教授より示唆に富むご提案をいただきました。これまでにいただいたご支援に感謝いたします。BSA 開発に際して日本医療研究開発機構 (AMED) 医療機器開発推進研究事業「ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の研究開発」のご支援をいただきました。

## 参考文献

- 1) 小野公二, *Isotope News*, **755**, 42-47 (2018)
- 2) 小野公二, *Isotope News*, **756**, 24-27 (2018)
- 3) 熊田博明, *Isotope News*, **757**, 22-25 (2018)
- 4) 伊丹純, *Innervision*, **43** (2021)
- 5) 野本貴大, 他, *Isotope News*, **772**, 2-5 (2020)
- 6) 佐藤達彦, *Isotope News*, **760**, 2-5 (2018)
- 7) Kiyonagi Y., *Thearpeutic Radiology and Oncology*, **12**, **2:55**, (2018)
- 8) Yoshihashi, S., et al., *Journal of Instrumentation*, **16**(4), (2021)
- 9) Uritani A., et al., *JPS Conf. Proc.*, **22**, 011002-1-7 (2018)
- 10) Sato, K., *JPS Conf. Proc.*, **22**, 011003-1-7 (2018)
- 11) Watanabe, K., et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **168**, 109553 (2021)
- 12) Michiue, H., et al., *J Controlled Release*, **330**, 788-796 (2021)

(\*1 名古屋大学大学院工学研究科 産学連携 加速器 BNCT 用システム研究講座, \*2 名古屋大学大学院工学研究科 総合エネルギー工学専攻 エネルギーシステム工学講座, \*3 九州大学大学院工学研究院 エネルギー量子工学部門, \*4 名古屋大学大学院工学研究科 エネルギー理工学専攻 エネルギー流体工学)