

特集 広がる加速器の利用 中性子

加速器中性子源の利用

医学利用（ホウ素中性子捕捉療法）

熊田 博明*・榮 武二*・高田 健太*・櫻井 英幸*・松村 明*

Medical Application (Boron Neutron Capture Therapy)

Hiroaki KUMADA*, Takeji SAKAE*, Kenta TAKADA*, Hideyuki SAKURAI* and Akira MATSUMURA*

Abstract

In recent years, boron neutron capture therapy (BNCT) as a radiotherapy with neutron has attracted attention by recent progress of technology for an accelerator. Several accelerator-based neutron sources for BNCT are being developed in the world. In particular, in Japan, clinical trials of BNCT are being already conducted in a hospital by using the cyclotron-based neutron source for BNCT. Furthermore, some linac-based BNCT devices by combining with different target system and proton energy have been produced, and preparations for clinical trials by using the devices are being progressed.

1. はじめに

1.1 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

近年、悪性脳腫瘍や頭頸部がんなどの難治性がん、そして放射線治療後の再発がんなどに対する治療法として、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, 以下, BNCT) が注目されている。BNCT の機序は、(1) ホウ素の同位体である B-10 を含有し、且つ、がん細胞に集積する特性を有するホウ素薬剤を照射前に患者に投与し、(2) がん病巣部にホウ素薬剤が集積したタイミングで中性子線を病巣部周辺に照射する。(3) がん細胞内の B-10 と熱中性子 (~ 0.5 eV) が $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、放出される 2 つの粒子: α 線 (ヘリウム原子核) とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する¹⁾。放出される 2 つの粒子の生体内での飛程は、双方ともに $10 \mu\text{m}$ 弱と短く、この距離はちょうどがん細胞径と同等である。したがって発生した粒子はがん細胞のみを破壊して止まり、隣接する正常細胞までは届かないため、正常細胞にはほとんどダメージを与えることなくがん細胞だけを選択的に破壊

することができる。発生する 2 つの粒子は、X 線、陽子線よりも殺細胞効果が高い“重粒子線”であることから、BNCT は“がん細胞選択的重粒子線治療”とも呼ばれている。図 1 に BNCT の原理を示す。

BNCT は原理的に細胞レベルでのがん治療が可能であるため、正常組織内にはがん細胞が混在するような浸潤がんや多発性がんなどに対して特に威

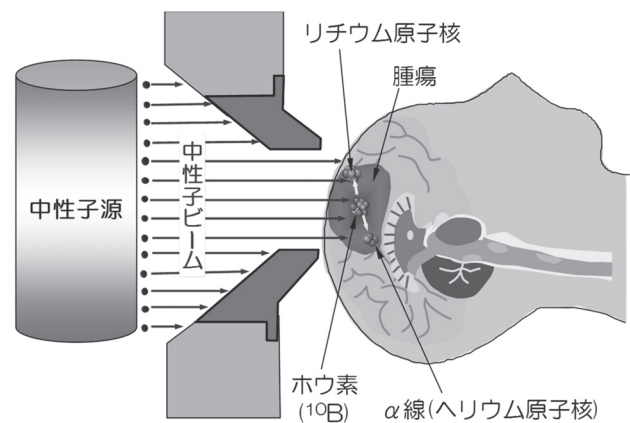


図 1 BNCT の原理

* 筑波大学 University of Tsukuba
(E-mail: kumada@pmrc.tsukuba.ac.jp)

力を発揮する。また、通常の放射線治療では適用にならない再発がんに対しても、治療が可能である。将来、新しいホウ素化合物が開発されるとさらに高い治療効果と多くのがん種への適用拡大も期待される。

1.2 原子炉ベース BNCT

治療に中性子線を用いる BNCT は、これまで研究用原子炉を使っ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 と日本原子力研究開発機構（原子力機構）の JRR-4 に BNCT 用照射設備が整備されていた。しかし JRR-4 は東日本大震災の影響で廃炉となった。また、昨今の原子力事情から、新たに研究用原子炉を建設することは事実上、不可能となった。世界の状況も同様で、原子炉の老朽化等の問題から多くの臨床研究がストップしている。BNCT は、これまでの臨床研究で高い治療効果が実証されているにもかかわらず、原子炉ベースの治療では、医療として確立、普及することができなかった。

2. 加速器ベース BNCT 治療装置の開発

2.1 加速器ベース BNCT

前述の原子炉ベース BNCT の状況に対して、近年の加速器技術、中性子発生技術の進展により、小型の加速器を使って中性子を発生させて治療を行う“加速器ベース BNCT”が実現的となってきた。小型の加速器中性子源で BNCT を実施できるようになれば、①治療装置を病院に併設でき、治療を病院で受けることができるようになる、②装置を薬事承認申請することができるため、BNCT を先進医療、ひいては保険医療にステップアップすることができ、治療として確立することができる、③BNCT は日本が世界を牽引しており、日本の治療装置技術が将来的に世界のスタンダードになる可能性があり、日本の医療産業の再建にも寄与すると期待されている。

2.2 BNCT 用加速器中性子源の条件

加速器を使って BNCT を実施するためには、加速器で粒子（主に陽子）を加速し、この粒子を中性子発生標的材（以下、標的材という）に照射して中性子を 2 次的に発生させる。現在、BNCT 用に主に用いられているのは、入射粒子には陽子を用い、標的材にはリチウム、もしくは、ベリリウムを用いている。加速器には直線型加速器（リ

ニアック）もしくはサイクロトロンが採用されている。標的材にリチウムを用いる場合は、一般的に 2.5 MeV の共鳴ピークを利用して中性子を発生させるため、必然的に陽子の加速エネルギーは 2.5 MeV 前後になる。一方、標的材にベリリウムを用いる場合は、入射する陽子のエネルギーに対して放出する中性子の発生効率 (yield) が異なり、陽子エネルギーが高いほど効率的に中性子を取り出すことができる。しかし入射する陽子エネルギーが高いほど、発生する中性子の最大エネルギーも高くなってしまふ (Q 値: -1.9 MeV)^{2,3)}。標的材では、数百 keV から数 MeV オーダーの中性子が発生する。したがって標的材の下流には、モデレータを配置して熱外中性子 (0.5 eV $< E < 10$ keV) に減速・調整する。また、病巣部に中性子を集中させるため、モデレータの下流とビーム孔との間にコリメータを配置する。さらにビーム孔以外からの放射線の漏えいを抑制するための遮蔽体が組み合わされる。このモデレータ、コリメータ、遮蔽体の設計、製作には、これまでの原子炉でのノウハウ、技術が活用される。

通常、BNCT は 1 回照射で治療が行われるが、がん細胞内のホウ素濃度の持続性、患者の負担等から、1 時間以内で照射を完了することが求められる。この条件を満たすためには、ビーム孔位置で熱外中性子束: 1×10^9 (n/cm²s) 以上の中性子を発生することが求められる⁴⁾。この強度の熱外中性子をビーム孔位置で得るためには、標的材で $1 \times 10^{11} \sim 10^{12}$ (n/cm²s) 以上の中性子を発生させる必要がある。さらには、この強度の中性子を発生するためには、陽子線を用いる場合、平均電流で数 mA から数十 mA 規模の陽子線を発生、加速しなければならない。さらにこの数十 kW クラスの粒子線（主に陽子線）入射に対して、長期間安定的に中性子を発生できる標的装置も必要となる。すなわち BNCT 用加速器中性子源の主な開発課題は、①病院に併設可能な小型で、且つ、平均で数 mA ～数十 mA クラスの大電流の粒子（主に陽子）を加速できる加速器の開発と、②数十 kW クラスの大パワー粒子線（陽子線）入射に対して耐熱性と耐ブリスタリング性能を有する中性子発生標的技術の開発、である。

2.3 世界の加速器ベース BNCT の研究状況

現在、加速器ベース BNCT を実現するため、

国内外の多くの研究機関で装置の開発研究が行われている⁵⁾。表1に各国の主な開発状況を示す。日本は加速器ベース BNCT の開発でも進んでおり、国外の開発件数よりも日本国内の開発件数の方が多い。しかも国外の多くは、各国の代表的な研究機関で国家プロジェクト的に実施されているのに対し、日本の装置開発のほとんどは、将来の治療確立を見据えて、装置メーカーも連携し、病院併設と商用型治療装置として開発されている。この節では日本を除く世界の開発状況について紹介する。

加速器ベース BNCT 装置開発で先行していたのは英国バーミンガム大学で、加速器には IBA 社製ダイナミトロンを採用し、標的材には固体リチウムを組み合わせて照射室内に中性子発生装置を設置して、中性子ビームを発生させていた。しかしこの施設では治療は実施せず、発生する中性子を用いた基礎研究を行う方針となっている。

アルゼンチンの CNEA でも BNCT 用加速器中性子源装置の開発を行っている。興味深いのは、一般的な陽子とリチウム標的の組み合わせによる方式の他に、重陽子とベリリウムとの Be (d,n) 反応を用いて中性子を発生する方式も研究されて

いる。

現在、国外の BNCT 用加速器中性子源の開発で注目されているのは、米国の Neutron Therapeutics 社である。同社は静電加速器を用いて平均電流値：30 mA の大電流陽子を 2.6 MeV に加速する。標的材には固体リチウムを用い、中性子を発生させる。標的装置は直径 840 mm の円盤形状で、厚さ 400 μm のリチウム層と、その背後側に銅製のヒートシンクを接合する二層構造で、この円盤標的を高速で回転させる。加速器からの陽子ビームは、直径 120 mm に広げて回転するリチウム面に照射し、中性子を発生させる。この装置は、商用型量産型の BNCT 治療装置として製造されており、1号機が2018年にフィンランドの BNCT 研究施設に導入される計画である。

2.4 日本の加速器ベース BNCT の研究状況

加速器ベース BNCT 用治療装置の開発で最も先行しているのは、京都大学原子炉実験所（以下、京大）と住友重機械工業（以下、住友重機）のグループである。住友重機はサイクロトロンベースの BNCT 用治療装置 (Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source, C-BENS) を開発し、

表1 国内外の加速器 BNCT 研究施設

| 国 | 設置施設, 研究機関 | 加速器型式 | 標的材, 及び, 中性子発生反応 | 陽子エネルギー (MeV) | 電流値 (mA) |
|--------|---------------------------|-----------------|--|---------------|----------|
| U.S.A. | Neutron Therapeutics Inc. | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.6 | 30 |
| ロシア | Budker Institute | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2 | 2 |
| | iPPE-Obninsk | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.3 | 3 |
| イギリス | Birmingham 大学 | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.8 | 1 |
| イタリア | INFN | リニアック (RFQ) | Be, ${}^9\text{Be}$ (p,n) ${}^9\text{B}$ | 4~5 | 30 |
| アルゼンチン | CNEA | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.5 | 30 |
| | | 静電加速器 | Be, ${}^9\text{Be}$ (d,n) ${}^{10}\text{B}$ | 1.4 | 30 |
| イスラエル | Soreq | リニアック (RFQ+DTL) | 液体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 4 | 1 |
| 日本 | 京都大学原子炉実験所 | サイクロトロン | Be, ${}^9\text{Be}$ (p,n) ${}^9\text{B}$ | 30 | 1 |
| | 南東北 BNCT 研究センター | サイクロトロン | Be, ${}^9\text{Be}$ (p,n) ${}^9\text{B}$ | 30 | 1 |
| | 関西 BNCT 医療研究センター | サイクロトロン | Be, ${}^9\text{Be}$ (p,n) ${}^9\text{B}$ | 30 | 1 |
| | 筑波大学 | リニアック (RFQ+DTL) | Be, ${}^9\text{Be}$ (p,n) ${}^9\text{B}$ | 8 | > 5 |
| | 国立がん研究センター | リニアック (RFQ) | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.5 | 20 |
| | 江戸川病院 | リニアック (RFQ) | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 2.5 | 20 |
| | 名古屋大学 | 静電加速器 | 固体 Li, ${}^7\text{Li}$ (p,n) ${}^7\text{Be}$ | 1.9~2.8 | 15 |

京大内に設置した²⁻⁶⁾. C-BENS は、標的材としてベリリウムを採用し、平均電流: 1 mA の陽子を 30 MeV まで加速してベリリウムに照射して中性子を発生する. ファントム等を用いた特性測定の結果から、当該装置は、陽子ビーム電流: 1 mA で、ビーム孔位置で 1×10^9 (n/cm²s) 以上の熱外中性子束を発生させることに成功している. 同装置を用いて 2012 年から悪性脳腫瘍に対して世界初の加速器ベース中性子源装置による治療が実施された.

福島県の南東北 BNCT 研究センターにも住友重機製サイクロトロンベース BNCT 治療装置が整備されている. この治療装置の大きな特徴は、病院併設型であること、そして、サイクロトロン 1 台に対して照射室を 2 室設置していることである. サイクロトロンからの陽子ビームをそれぞれの照射室に振り分けることで、各照射室で治療を実施することができる. 南東北 BNCT 研究センターでは、2016 年から再発悪性脳腫瘍と頭頸部がんに対する第 2 相治療を京大と連携して実施している.

さらにこの住友重機製サイクロトロンベース BNCT 用治療装置は、大阪医科大学にも導入される計画であり、「関西 BNCT 医療研究センター」として 2018 年の竣工、2019 年開院を目指して、開発整備が進められている.

先行する住友重機に続いて、筑波大学グループと国立がん研究センター・中央病院（以下、がんセンター）にもそれぞれ加速器ベース BNCT 治療装置が開発整備されている. 両装置は、ともに加速器にリニアックを用いている. 筑波大学の治療装置の詳細については次章で紹介する.

がんセンターの治療装置は CICS 社が開発整備を行っており、加速器には日立製作所の子会社である米国 AccSys Technology 社製 RFQ を採用している. この治療装置は、標的材にリチウムを採用し、平均電流値: 20 mA の大電流陽子を RFQ 単独で 2.5 MeV まで加速して、厚さ約 50 μ m の薄膜のリチウム標的に照射して中性子を発生する. このリチウム標的装置の大きな特徴は、リチウムの再生機能を有しており、大強度の陽子ビーム入射によって劣化、不均質化したリチウム層を遠隔操作で洗浄してはがし、その後、リチウムを再コーティングして再生することができる. この

治療装置も、南東北 BNCT 研究センターと同様、病院内に設置されている都市病院設置型の BNCT 治療装置である.

江戸川病院（東京都江戸川区）にもがんセンターに整備された CICS 製 BNCT 治療装置と同型式の治療装置の整備が進められている.

名古屋大学に開発整備が進められている加速器中性子源は、加速器に IBA 社製静電加速器: ダイナミトロンが採用されている. 陽子の加速エネルギーは 1.9 ~ 2.8 MeV (可変) で、電流値は 15 mA である. 標的材はリチウムを想定しており、徐熱と耐ブリストリング性能を有するリチウム封入方式の新しい標的装置を開発している. 当該装置では BNCT の治療を実施することは計画しておらず、フィージビリティ・スタディと関連する基礎・基盤研究の目的に利用する計画である.

3. 筑波大学グループの BNCT 装置開発

3.1 低エネルギー陽子 \times Be 型中性子源の開発

筆者が所属する筑波大学は、高エネルギー加速器研究機構 (KEK)、原子力機構、北海道大学のアカデミアと、東芝、三菱重工等のメーカー、及び、茨城県による産学官連携のプロジェクトチーム（以下、iBNCT プロジェクトという）を 2010 年に発足し、加速器ベース BNCT 用治療装置の開発整備を進めている⁷⁾. iBNCT プロジェクトでは、まず、標的材としてベリリウムを用いることを決めた. また、病院内併設型の医療装置として普及させることを前提に、装置の放射化の低減と、大強度化による短時間治療の実現、を開発目標に設定し、入射する陽子エネルギーを住友重機製治療装置よりも低い 8 MeV に設定した. 8 MeV 陽子とベリリウムとの反応で発生する中性子の最大エネルギーは約 6.1 MeV と比較的低く、これによりベリリウムや治療装置を構成する各部材の放射化を抑制できる. 装置を低放射化することで、治療後の照射室内の空間線量を低減し、医療を行う医師や医療従事者の被ばくを抑えることを狙っている. ただし、8 MeV 陽子とベリリウムとの反応では、中性子発生効率が低下するため、BNCT に十分な中性子強度を得るためには、住友重機製装置（平均電流: 1 mA）よりも大電流の陽子線加速器が必要である. さらに、この大電流陽子ビームを受けとめて中性子を継続的に発

生できるベリリウム標的技術も必要となる。

1つ目の課題である大電流加速器の開発に対して iBNCT プロジェクトでは、大電流化が可能な RFQ + DTL 形式リニアックを採用した。開発目標としてリニアックの平均電流値を 5 mA 以上、最大 10 mA に設定した。このリニアックの開発には、東海村に設置されている J-PARC のフロント・エンド・リニアックの技術を応用した。図 2 に加速室内に設置した当リニアックを示す。また、表 2 に当加速器の主要諸元を示す。

2つ目の開発課題であるベリリウム標的装置について紹介する。8 MeV 陽子のベリリウム中の飛程は約 0.6 mm である。そこで当装置ではベリリウム層の厚さを 0.5 mm に設定した。そしてベリリウムの下流側に厚さ 0.5 mm のパラジウムを配置し、さらにその下流側に銅製ヒートシンク（冷却水配管を内装）を配置する三層構造とした。これにより 8 MeV の陽子ビームは、中性子を発生しつつベリリウム層を通過して水素吸蔵合金であるパラジウム層で停止し、蓄積する構造とした。これにより 40 kW 以上の大熱量入熱と水素脆化によって短期間でベリリウムが破損することを回

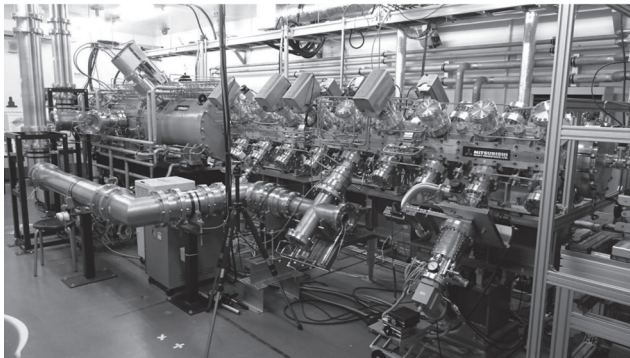


図 2 iBNCT の BNCT 用リニアック

表 2 iBNCT リニアックの主要諸元

| | |
|---------|----------------------|
| 加速器型式 | RFQ+DTL 形式リニアック |
| 陽子エネルギー | 8 MeV |
| ピーク電流値 | 50 mA |
| 平均電流値 | 目標：5 mA 以上（最大 10 mA） |
| ビーム幅 | 1 msec |
| パワー | 40 kW 以上（最大 80 kW） |
| 大きさ | 長さ 7 m 以下 |

避している⁸⁾。

ベリリウム標的装置で発生した中性子を、治療に用いる熱外中性子に減速調整するためのモデレータ、コリメータをモンテカルロ解析によって最適設計して製作した。当中性子発生装置の断面概略図を図 3 に示す。

図 4 は、モンテカルロ解析によって算出した iBNCT 治療装置のビーム孔位置で発生する中性子のスペクトルを原子炉ベース BNCT 施設：JRR-4 のスペクトルと比較したものである。iBNCT の陽子電流値は平均 5 mA とし、JRR-4 の原子炉出力は、定格出力の 3.5 MW である。iBNCT の熱外中性子束は、約 2.0×10^9 (n/cm²s)

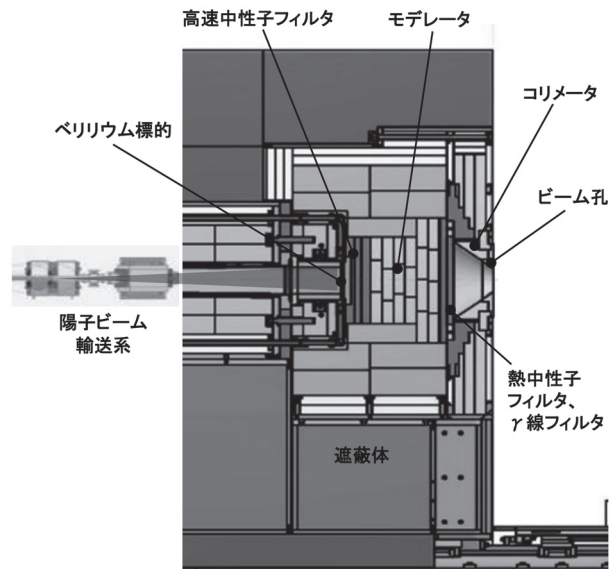


図 3 iBNCT の中性子発生装置断面図

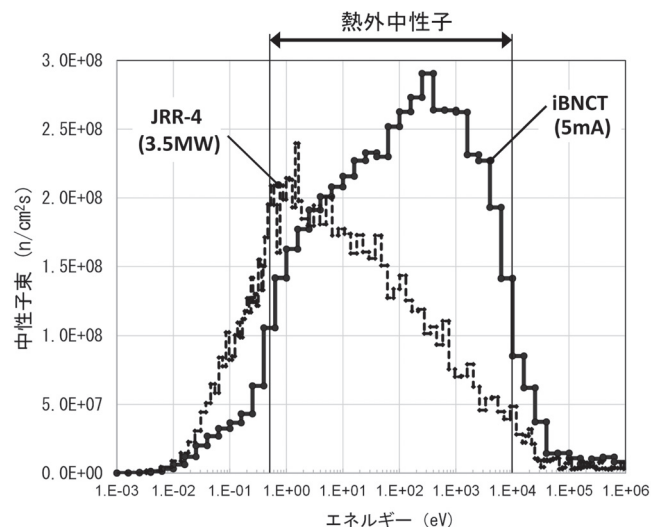


図 4 iBNCT の中性子スペクトル

で、これは JRR-4 の約 1.5 倍の熱外中性子ビームを発生できることを確認した。これにより治療時の中性子照射時間を JRR-4 の約半分に抑えることができ、多くの治療を 30 分以内に完了することができることを確認した。

3.2 今後の研究開発計画

iBNCT 治療装置は、既に装置の製作が完了し、2015 年に微弱電流条件下での中性子発生に成功している。現在、加速器のコンディショニングを行うとともに、ボナー球を使ったスペクトル測定などを実施している。今後、ファントム等を用いた物理特性測定実験、細胞、及び、マウスなどの小動物の生物照射実験を行い、発生する中性子ビームの特性評価を行い、BNCT への適用性、安全性を確認する。これら非臨床試験を実施した後、2017 年から皮膚がんの一種である悪性黒色腫に対する臨床研究（治験）を開始する計画である。

4. ま と め

近年の加速器技術の進展により、BNCT に求められる強度の中性子を病院にも併設可能な小型加速器を使って発生することが可能となってきた。国内外で加速器ベース BNCT 治療装置の開発整備が進められており、特に日本では商用型治療装置が開発整備され、既に臨床研究も開始されている。しかし現状では標的材や陽子エネルギー、加速器の形式などは、まだ最適化されておらず、様々

なアプローチが行われている。これらの技術開発によって近い将来、この新しいがん治療法が確立、普及することを期待したい。

参考文献

- 1) Locher, G. L., "Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons", *American Journal of Roentgenology*, **36**, 1-13, 1936.
- 2) 田中浩基, "サイクロトロン加速器 BNCT 照射システムの開発と今後の展望", *RADIOISOTOPES*, **64**, 29-36, 2015.
- 3) T. Kobayashi, et al., "A possible of BNCT irradiation systems using accelerators", *Proceedings of the 1st Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan and the 29th Linear Accelerator Meeting in Japan*, 180-182, 2004.
- 4) International Atomic Energy Agency, "Current status of neutron capture therapy", *IAEA-TECDOC-1223*, 2001.
- 5) A. J. Kreiner, et al., "Accelerator-based BNCT", *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 185-189, 2014.
- 6) T. Mitsumoto, et al., "BNCT system using 30 MeV H⁻ Cyclotron", *Proceedings of CYCLOTRONS*, 430-432, 2010.
- 7) H. Kumada, et al., "Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba", *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 211-215, 2014.
- 8) H. Kumada, et al., "Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy", *Applied Radiation and Isotopes*, **106**, 78-83, 2015.