

ホウ素中性子捕捉療法に資する水等価線量の測定手法の確立 ～OH ラジカル生成量を基準として～

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 楠本 多聞*

We have proposed a new technique for dosimetry in the accelerator-based neutron field, aiming at the estimation of therapeutic effectiveness of boron neutron capture therapy (BNCT). Coumarin-3-carboxylic acid (C3CA) solution, which is known as a famous hydroxyl radical (OH radical) scavenger, is used as a chemical dosimeter to evaluate the absorbed dose of the $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ reactions. By preparing C3CA solutions with boric acid and without it, we successfully discriminate the absorbed dose of $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ reactions from that of contaminations (i.e., fast neutrons and γ rays).

Keywords: boron neutron capture therapy, coumarin-3-carboxylic acid, dosimetry

1 はじめに

中性子捕捉療法 (Neutron Capture Therapy: NCT) は、原子炉などからの中性子とがん組織に取り込まれた中性子との反応断面積が大きい元素との核反応によって発生する粒子放射線によって治療を行う放射線療法である¹⁻³⁾。NCT に用いられる、中性子との反応断面積が大きい元素として、 ^{10}B が知られている。特に ^{10}B を使用する NCT はホウ素中性子捕獲療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) と呼ばれ、日本でも臨床研究の段階にある。 ^{10}B は 0.5 eV 以下の熱中中性子を捕獲し、94% の場合、 α 粒子 (1.47 MeV) および ^7Li 粒子 (0.84 MeV)、 γ 線 (0.478 MeV) を放出する。残りの 6% でも、 α 線 (1.78 MeV) および ^7Li 粒子 (1.02 MeV)

を放出する。この核反応 ($^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応) で放出される α 線および ^7Li 粒子の平均 LET (Linear Energy Transfer) はそれぞれ 196 eV/nm, 216 eV/nm である⁴⁾。 α 線および ^7Li 粒子の LET は、基準放射線である γ 線や X 線のそれと比較して優位に高い値であり優れた治療効果が期待できる。また、それらの飛程は人間の細胞の直径にほぼ等しい 10 μm であり、がん組織周囲の正常組織への副作用を抑えることができることも BNCT の利点である。上記の利点から BNCT は大きな注目を集めており、多くの研究が実施されている。

現在、病院施設では従来の原子炉ではなく、加速器によって作製した中性子場を利用し、治療を行う加速器 BNCT の開発が進んでいる⁵⁾。この場合、主に陽子線を ^9Be もしくは ^7Li ターゲットに照射し中性子を発生させる、 $^9\text{Be}(\text{p},\text{n})^9\text{B}$ および $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$ 反応を用いる。近年では、多門照射による深部がんに対する線量分布の向上や、がん細胞内における ^{10}B 薬剤が生物効果に与える影響が報告されるなど、BNCT に関する研究が積極的に行われている。

加速器を用いた BNCT の場合、原子炉を使ったそれと比較して、汚染成分 (γ 線および速中性子) の影響が大きい。そのため、加速器 BNCT の治療効果およびその副作用を定量的に明らかにするためには、それぞれの成分の線量を評価する必要がある。加えて、汚染成分に多く含まれる γ 線による生物効果は、水の放射線分解生成物によって DNA が損傷を受ける間接作用が主要因である。そこで、本研究ではヒドロキシルラジカル (OH ラジカル) の捕捉剤として知られているクマリン-3-カルボン酸 (Coumarin-3-Carboxylic acid: C3CA) を用いて、加速器中性子場における OH ラジカルの生成収率を定量的に評価する。C3CA は OH ラジカルと反応することで、蛍光性の 7-ヒドロキシクマリン-3-カルボン酸 (7-hydroxy-coumarin-3-carboxylic acid: 7OH-C3CA) を生成する。この時、OH ラジカルが反応した C3CA のうち、約 4.8% が 7OH-C3CA となることが分かっている⁶⁾。つまり、7OH-C3CA の生成量を評価することで、OH ラジカルの生成量を得る

An evaluation method of water equivalent dose for boron neutron capture therapy based on the number of OH radicals created

Tamon KUSUMOTO* (National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)),

〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

E-mail: kusumoto.tamon@qst.go.jp

ことができる。OH ラジカルは DNA やタンパク質との反応性に富んでおり、間接作用を支配している活性酸素種である。よって、OH ラジカルの収率を評価することは、BNCT における間接作用の影響を明らかにするうえで非常に重要である。

ヒトの細胞の7割は水で構成されている。つまり、放射線がん治療における効果を推定するためには、水等価線量を評価することが大切なポイントである。これまで、加速器 BNCT に資する線量評価は、熱中性子成分は金の放射化法、 γ 線成分は電離箱、速中性子成分は固体飛跡検出器 CR-39 を使ってそれぞれ評価してきた⁷⁾。もちろん、上記とは異なる方法でそれぞれの成分を測定することも可能だが、いずれにしても水等価線量を直接測定できるわけではない。そこで、本研究では OH ラジカルの生成量を基準とした水等価線量の評価にも取り組む。加速器中性子場のような複雑な放射線混成場における水等価線量の評価手法の確立は BNCT の信頼性の担保のためにも大きな意義を持つものである。

2 実験

C3CA (Fujifilm/Wako) 水溶液は 66 mM, pH6.8 のリン酸緩衝液 (Fujifilm/Wako) を用いて作製した。実験で使用した C3CA 水溶液は 0.2 mM であった。本研究では、蛍光測定を HPLC で分離することなく行った。そのため、0.2 mM 以上の C3CA の濃度では生成する 7OH-C3CA とのクエンチング作用により、OH ラジカルの生成量を正確に測定することが困難であると予想される。予め C3CA と 7OH-C3CA の標準溶液を準備し、クエンチングの影響が顕著になる C3CA のモル濃度を求めた後に本研究を実施した。その後、作製した C3CA 水溶液にホウ酸 (Fujifilm/Wako) を溶解させた。ホウ酸の濃度は 54 mM, 162 mM, 485 mM であった。

C3CA 試料としてホウ酸を添加したものと添加していないそれを用意した。ホウ酸を添加した C3CA 水溶液中の 7OH-C3CA 生成量から、添加していない C3CA 中の 7OH-C3CA 量を差し引くことによって、熱中性子由来の線量 (即ち $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応で発生する α 粒子や ^7Li イオンによる線量) を評価した。BNCT における水溶液中での線量評価は過去にフリッケ線量計を用いて行われており、実験が煩雑でないことが利点である⁸⁾。

C3CA 水溶液にホウ酸を添加すると、pH が下がる。これによって、7OH-C3CA の生成収率が過小評価されることが知られている⁹⁾。よって、 ^{60}Co 線源を利用

し、 γ 線の照射を行うことで C3CA 水溶液の感度の補正係数を求めた。 γ 線の照射は量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 (QST/NIRS) 内の ^{60}Co 線源を用いて電子平衡条件下で行った。線量は電離箱およびエレクトロメーターを用いて校正しており、線量率は 0.4 Gy/min であった。

照射は、QST-NIRS 内の中性子照射施設 (Neutron Exposure Accelerator system for Biological Effect Experiments: NASBEE) にて行った。試料は 0.5 mL であり、クライオチューブに入れて照射し、その容器ごとに解析をおこなった。NASBEE では 4 MeV の陽子線を ^9Be ターゲットに照射することで、中性子場を作製する。作製した中性子は 60 mm のポリエチレンを使って減速し、熱化させた¹⁰⁾。この時の平均熱中性子のエネルギーは 25 meV であった。また、 ^9Be からポリエチレン減速材までは 40 mm であった。照射位置での熱中性子のフルエンス率は 1.2×10^9 neutrons/cm² s であり、 10^{11} neutrons/cm² から 10^{13} neutrons/cm² までフルエンスを変化させて照射を行った。なお、本研究では中性子照射における線量率の影響はないものとし、実験をおこなった。C3CA 水溶液内での吸収線量は Geant4 を用いて評価した。

7OH-C3CA の生成量は蛍光プレートリーダー (Molecular Devices) を用いて評価した。照射後の C3CA 溶液を 370 nm のレーザーで励起し、443 nm から 451 nm の蛍光を読み取った。Figure 1 に 7OH-C3CA の標準試料 (Fujifilm/Wako) を使って取得した検量線を示す¹¹⁾。

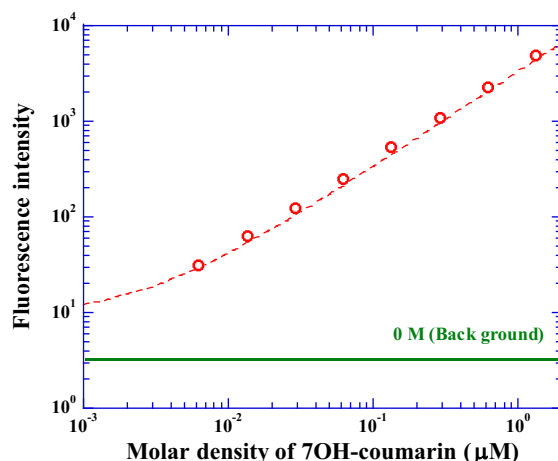


Figure 1. An analytical curve of 7OH-C3CA¹¹⁾. Copyright 2021 Radiation Research Society.

この検量線を用いることで、蛍光強度から 7OH-C3CA の生成量を得ることができる。本研究では、HPLC で 7OH-C3CA と C3CA を分離することなく測定をおこなっている。この場合、C3CA 自体も紫外線領域に吸収を持つが、分析対象とした波長領域では C3CA からの蛍光の影響はバックグラウンドと同程度であった。

3 結果と考察

Figure 2 に ^{60}Co 線源からの γ 線照射後の 7OH-C3CA の生成量と吸収線量の関係を示す。7OH-C3CA の生成量は吸収線量の増加にともなって単調に増加する。ホウ酸を 485 mM 添加すると、無添加のそれと比較して、傾きが有意に小さくなっていることが分かる。繰り返しになるが、この差はホウ酸添加による C3CA の pH が下がったことが原因だと考えられる。そのため、本研究では水酸化ナトリウム水溶液を、ホウ酸を添加した C3CA 試料に加えることにより、pH を補正して実験を行った。水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより、7OH-C3CA の生成量がホウ酸を添加していない C3CA 試料中に生成するそれと同等となることを確認した。また、この傾きは 1 Gy あたりの 7OH-C3CA の生成量、つまり放射線化学収率 (G 値) に相当する。C3CA と反応した OH ラジカルのうち 4.8% が 7OH-C3CA となるため、OH ラジカルの G 値は 2.0 (/100 eV) と決定できる。この値は先行する研究で求

められている 0.2 mM の C3CA 水溶液を使って求めた ^{137}Cs 線源からの γ 線によって生成する OH ラジカルの G 値とよく一致する¹²⁾。

次に、7OH-C3CA の生成量と熱中性子フルエンスの関係を示す (Fig. 3)。当然ながら、照射フルエンスの増加にともなって 7OH-C3CA の生成量は単調に増加している。また、同じ中性子フルエンスで 7OH-C3CA の生成量を比較すると、ホウ酸濃度の高い試料の 7OH-C3CA 生成量が多い。これは、ホウ酸の添加にともなって、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応の寄与 (即ち線量) が増加していることを意味する。また、ホウ酸添加した試料内に生成した 7OH-C3CA の生成量をホウ酸添加していない試料のそれから差し引くことで $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による 7OH-C3CA の生成量を求めることができる¹¹⁾。Figure 4 に $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による吸収線量と 7OH-C3CA の生成量の関係を示す。ここで、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応の吸収線量は Geant4 を用いたシミュレーションによって評価した値である。7OH-C3CA の生成量は吸収線量の増加にともなって単調に増加する。この時の傾きから G 値を求めると、その値は 5.1×10^{-3} (/100 eV) であり、この時の OH ラジカルの G 値は 0.11 (/100 eV) であった (Table 1)。この値は、 γ 線の G 値の 1/20 程度であり、6 MeV の α 線の G 値とほぼ等しい (Table 1)。一般的に荷電粒子による OH ラジカルの G 値は LET の増加 (エネルギーの低下) にともなって減少することが知られている。これは、飛跡に沿ったスパー間で生成したラジカル同士による反応が LET の増加にとも

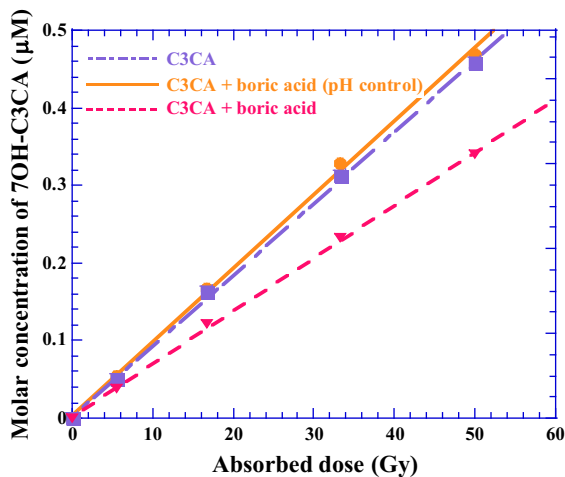


Figure 2. Increasing behavior of molar concentration of 7OH-C3CA as a function of the absorbed dose of ^{60}Co γ rays¹¹⁾. Copyright 2021 Radiation Research Society.

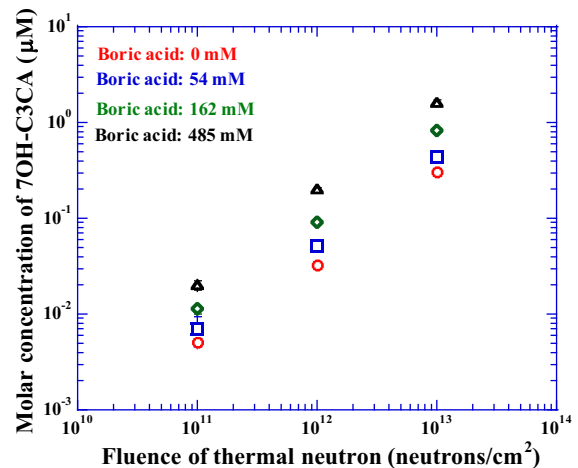


Figure 3. Molar concentration of 7OH-C3CA as a function of fluence of thermal neutron¹¹⁾. Copyright 2021 Radiation Research Society.

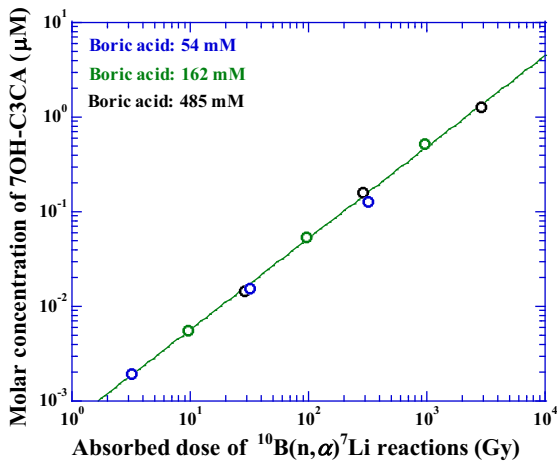


Figure 4. Molar concentration of 7OH-C3CA as a function of absorbed dose of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reactions¹¹⁾. Copyright 2021 Radiation Research Society.

Table 1. List of G values of OH radicals.

G value of OH radicals	
γ ray	2.0
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	0.11
α particle (6 MeV)	0.10

なって頻繁に起こることが原因であると考えられている。今回の場合、6 MeV の α 線は、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応によって放出される α 線よりも有意に高い。 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応の G 値が 6 MeV の α 線に近い値となったのは、94 % の場合に放出される即発 γ 線の影響であると考えられる。いずれにしても、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による OH ラジカルの G 値は γ 線のそれよりも小さいことから、間接作用の寄与はほとんどなく、直接作用が支配的であることを再確認する結果であった。しかしながら、ホウ素を添加しない試料内に生成した 7OH-C3CA も相当数存在し、その G 値は $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応によるものよりも大きいことが予想される。これは、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応によるがん細胞の殺傷効果に加えて、汚染成分による周囲の正常組織への間接作用による副作用の影響を考慮しなければならないことを示唆するものである。

C3CA 水溶液を用いることで、水中での $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による OH ラジカルの生成量を評価できるという

ことは上述のとおりである。ここで、G 値というのは一般的に放射線のエネルギーを 100 eV 吸収した際の反応数として表される。つまり、OH ラジカルの生成数を求めれば、既知の G 値から線量を評価することが可能となる。この時の G 値は OH ラジカルの生成数を基準としているため、水等価線量であり、BNCT の効果を議論する際に有効なパラメータとなりうる。加えて、 γ 線の G 値から $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応および汚染成分の線量をそれぞれ評価することによって、基準放射線である ^{60}Co γ 線等価の線量を評価することが可能となり、異なる線質をもつ放射線の効果を統一的に表現すること可能となる。OH ラジカルを基準とすることで、これまで異なる方法で測定していた熱中性子場の評価 ($^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による線量および汚染成分の線量) をより簡便に行うことができる。

4 まとめと今後の展開

C3CA を用い、加速器中性子場において $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応および汚染成分の OH ラジカルの G 値を評価した。 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応の G 値は γ 線のその 1/20 程度であり、間接作用の寄与がほとんどないことを確認した。しかしながら、汚染成分によって多くの OH ラジカルが生成していることから、 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による細胞の致死効果に加えて、周囲の正常組織への間接作用による副作用を考慮しなければならない。

また、C3CA 水溶液は γ 線の G 値と OH ラジカルの生成数を用いることで、 ^{60}Co γ 線等価の線量が評価可能な化学線量計として動作することを示した。OH ラジカルの生成数を基準とすることで異なる線質をもつ放射線の線量をより統一的に示すことが可能である。

今後の展開としては、加速器中性子場における OH ラジカルの生成数をシミュレーションによって再現することを目指す。これにより、シミュレーションを用いた $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による水中での ^{60}Co 等価線量を評価することが可能となる。つまり、BNCT の治療効果を推定するだけでなく、周囲の正常組織への副作用も定量的に見積もることに繋がり、BNCT の発展に大きく貢献すると考えている。

また、加速器中性子場における速中性子や γ 線の影響を定量的に評価するために、C3CA を使った実験を原子炉中性子場で行う必要があると考えている。本研究と同様の実験体系で汚染成分を変化させることでその影響を定量的に評価することも今後の課題としたい。

〈謝 辞〉

本研究に際して多大な協力を頂いた NASBEE 施設の関係者の皆様に感謝いたします。

〈参 考 文 献〉

- 1) 勝村 庸介, *Isotope News*, 747 (2016) 30.
- 2) 熊田 博明, *RADIOISOTOPES*, 64 (2015) 37.
- 3) 桜井 良憲, 内田 良平, *医学物理*, 37 (2017) 190.
- 4) M. Islam, P. Lertnaisat, J. Meesungnoen, S. Sanguanmith, J.-P. Jay-Gerin, Y. Katsumura, S. Mukai, R. Uehara, Y. Shimizu, M. Suzuki, *RSC Adv.*, 7 (2017) 10782.
- 5) A. J. Kreiner, J. Bzergueiro, D. Cartelli, M. Baldo, W. Castell, J. G. Asoia, J. Padulo, J. C. S. Sandín, M. Igarzabal, J. Erhardt, D. Mercuri, A. A. Valda, D. M. Minsky, M. E. Debray, H. R. Somacal, M. E. Capoulat, M. S. Herrera, M. F. del Grosso, L. Gagetti, M. S. Anzorena, N. Canepa, N. Real, M. Gun, H. Tacca, *Rep. Pract. Oncol. Radiother.*, 21 (2016) 95.
- 6) T. Maeyama, S. Yamashita, G. Baldacchino, M. Taguchi, A. Kimura, T. Murakami, Y. Katsumura, *Radiat. Phys. Chem.*, 80 (2011) 535.
- 7) R. Ogawara, T. Kusumoto, T. Konishi, T. Hamano, S. Kodaira, *Radiat. Meas.*, 137 (2020) 106358.
- 8) B. Ciesielski, L. Wielopolski, Application of Fricke Dosimetry for BNCT, in: A. H. Soloway, R. F. Barth, D. E. Carpenter (Eds.), *Advances in Neutron Capture Therapy*, Springer, Boston, MA, 1993, pp. 53–57.
- 9) D. Krishnan, K. Gopakumar, N. S. Bhandari, U. Madhvanath, *Radiat. Eff. Defects Solids*, 34 (1977) 203.
- 10) R. Ogawara, T. Kusumoto, T. Konishi, T. Hamano, S. Kodaira, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B-Beam Interact. Mater. Atoms*, 949 (2020) 162724.
- 11) T. Kusumoto, R. Ogawara, *Radiat. Res.*, 191 (2019) 460.
- 12) G. Baldacchino, T. Maeyama, S. Yamashita, M. Taguchi, A. Kimura, Y. Katsumura, T. Murakami, *Chem. Phys. Lett.*, 468 (2009) 275.

〈著 者 略 歴〉

楠本 多聞：2017年12月ストラスブール大学(仏)、2018年3月神戸大学にて博士号を取得(それぞれ物理化学、工学)。2018年4月より国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構博士研究員。