特　集　記　事

炭素イオンビーム照射におけるミセルゲル線量計の反応性

横浜国立大学 大学院工学研究院
五東 弘昭*
神奈川県立がんセンター
草野 陽介, 蓑原 伸一
横浜国立大学 大学院研究推進機構，東芝エネルギーシステムズ株式会社
豊原 尚実

Micellar gel dosimeters can measure complex three-dimensional dose distributions. However, they have rarely been applied to measure radiation other than X-rays. This article reviews our recent study in which we evaluated the radiological characteristics of a micelle gel dosimeter for clinical carbon-ion-beam irradiation. Our results showed that the positions of the Bragg peak under all studied conditions coincided with the treatment plan and the micelle gel dosimeter measurement results. In addition, chemical species generated during carbon-ion-beam irradiation were predicted by Monte Carlo simulations. When the measured and calculated results were compared, the reaction amount of the micelle gel dosimeter showed a correlation with the amount of OH radicals generated by the carbon ion beam.

Keywords: Carbon ion beam, Micelle gel dosimeter, LET, OH radical, PHITS

1　はじめに

平均寿命の延びにともない，死亡率に占めるがんの割合が優位になり，がん治療は現代医療の中でも重要になってきている．放射線治療は，がん治療の成功例であり，近年，目覚ましい発展を遂げている．放射線を 3 次元的に腫瘍に集中させて照射しつつ，周囲の正常組織への照射量を低減する技術が開発され，治療効果と副作用の最小化を両立させることが行われている．そのような目覚ましい発展を遂げている治療法の一つが，陽子や炭素イオンビームを用いた粒子線治療法である．これは，エネルギーをブラッグピークという形で局所的に集中させることができ，ターゲットの前後にある臓器を温存しながら腫瘍に照射することができる[1]．さらに，炭素イオンビームは高い線エネルギー付与（LET）を持つため，陽子や光子（X 線など）に比べてさまざまな生物学的な利点もある[2,3]．

照射方法が複雑になるに従って，線量分布測定方法も高度になることが求められるが，現状では課題もある．2015 年に神奈川県立がんセンターで臨床運用を開始した Ion-beam Radiation Oncology Center in Kanagawa（i-ROCK）は，炭素イオン放射線治療のための高速 3 次元ペンシルビームスキャンを行うことができる[4,5]．この複雑なイオンペンシルビームによる線量分布を測定するためには，電離箱[6–8] やラジオクロミックフィルム[8] が用いられてきた．イオン化チェンバーやラジオクロミックフィルムは，1 次元または 2 次元の測定装置であるため，3 次元の分布を測定するためには，同じ照射を複数回行う必要がある．このため，簡便で正確に短時間で 3 次元を測定する方法が求められている．

3 次元ゲル線量計は，複雑な線量分布を測定できる化学線量計である．その中でも，ポリマーゲル線量計[9] やフリッケゲル線量計[10] は，陽子や炭素イオンビームなどの粒子線を測定した研究が報告されている．しかし，これらの 3 次元ゲル線量計は，線量分布測定のために MRI（Magnetic Resonance Imaging）の測定が必

Reactivity of Micellar Gel Dosimeter in Carbon Ion Beam Irradiation
Hiroaki Gotoh* (*Faculty of Engineering, Yokohama National University*), Yohsuke Kusano and Shin-ichi Minohara (*Kanagawa Cancer Center*), Naomi Toyohara (*Research Initiatives and Promotion Organization, Yokohama National University; Toshiba Energy Systems Co. LTD*),
〒240–0067 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台 79–5
TEL: 045–339–3964 , FAX: 045–339–3964,
E-mail: gotoh-hiroaki-yw@ynu.ac.jp

要なため[9–12]，環境整備の保持管理や測定時間が長くなることが知られている．これに対して，ミセルゲル線量計[13,14]は，光 CT（Optical Computed Tomography）を用いて短時間に 3 次元線量分布を測定できるという利点があり，近年注目されている．このような線量計は，ロイコクリスタルバイオレット（LCV）やロイコマラカイトグリーン（LMG）など，放射線の照射によって発生するラジカルと反応して発色する色素を用いて放射線分布を測定するものである．放射線に対する感度の低さが問題となっていたが，粘土を加えることで感度を向上させたミセルゲル線量計が報告された[15]．また，粘土，ゼラチン，添加剤の種類や量を最適化することで感度を向上させ，さらに光散乱を抑えたミセルゲル線量計が筆者らのグループにより開発されている[16]．さらに，筆者らは，この線量計を用いて X 線照射の線量分布を可視化した報告している[17,18]が，他の研究グループを含め，炭素イオンビームの照射による線量分布を詳細に検証した研究は少ない．

炭素イオンビームの線量測定においては，X 線エネルギーやガンマ線と比較して線エネルギー付与（LET）が著しく高く，正確に測定するには課題があることが知られている．たとえば，熱蛍光線量計（TLD）や，半導体検出器，シンチレータなどの固体検出器およびポリマーゲル線量計などの 3 次元ゲル線量計においてもクエンチ現象と呼ばれるブラッグピーク付近での過小評価の問題がある[19]．このため，一般的に，正確な線量測定が要求される治療計画などでは電離箱が主として用いられているが，前述のとおり，3 次元の線量分布の測定には長時間を要する．

以上の背景より，筆者らはミセルゲル線量計を用いて炭素イオンビームの 3 次元の線量分布測定を行う研究を進めている．本報告では，さまざまなエネルギーで加速された炭素イオンペンシルビームをミセルゲル線量計に照射し，その線量分布を分光計で測定して，各深さでの色素反応性を調べた最近の研究について解説する[20]．具体的には，測定結果をモンテカルロシミュレーションで得られた各種ラジカルの濃度と比較し，考察している．本研究の成果は，がん治療におけるミセルゲル線量計の臨床応用や基礎的特性理解などに寄与するものある．

Table 1. Composition of micelle gel dosimeter.

Component	Weight percent (%)
Water	91.6
Gelatine	4.95
Triton X-100	2.86
CH_2Cl_2	0.406
Laponite	0.153
LCV	0.00660

2 ミセルゲル線量計

ミセルゲル線量計の作成方法とその特徴について述べる[21]．ミセルゲル線量計は，既報[16]の通り，作製している．その組成を Table 1 に示す．ミセルゲル線量計は，ゼラチン（ナカライテスク），Laponite XLG（BYK Japan KK），LCV（富士フィルム和光純薬株式会社），ジクロロメタン，Triton X-100（Alfer Aesar，USA）で構成されている．作成方法としては，Laponite XLG を水に添加して攪拌し，50 °C のオイルバス中で無色透明の溶液を形成する．次に，ラポナイト水溶液にゼラチンをゆっくりと加え，同条件で 1 時間攪拌して完全にゼラチンが溶解した後 35 °C へと冷却する．その後，色素をジクロロメタンにて溶解させ，遮光下で混合する．次に，別途調製していた Triton X-100 水溶液

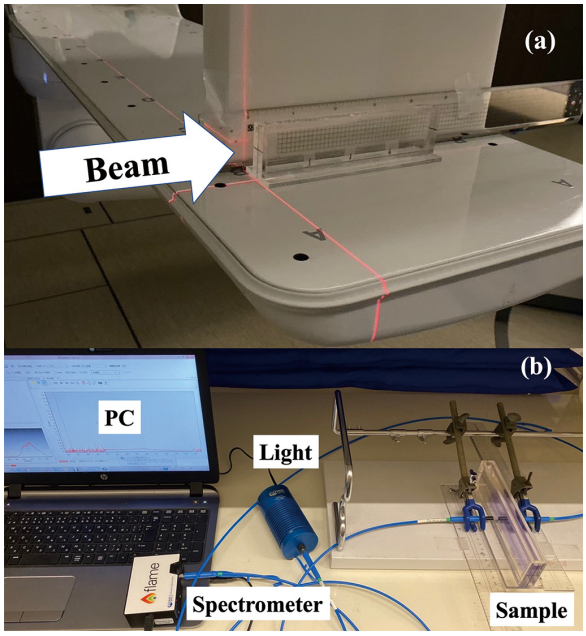

Figure 1. Experimental set-up and measurement device of gel dosimeter. (a) Experimental set-up. (b) Measurement device of gel dosimeter. ©2021 Radiation Physics and Chemistry

に，作成していた色素溶液を注ぎ，室温で撹拌する．最後に，各種測定容器に流し込み，サンプルを 4 °C で保存し，ゲル化させることで作成可能である．色素は溶液にすると光により発色する可能性があるので，バックグラウンドでの発色を減らすためには遮光が必要である．なお，その組成の 90 wt% 以上は水で形成されているので，水等価性が高い線量計といえる（Table 1）．用いられている色素は昔から刺青や染料にも使用されており，比較的，人体にも安全と考えられている．また色素は重量比で 0.0660 wt%（濃度に換算すると 176 μM）と少量しか用いることがなく 1 サンプルあたりのコストも安い．

3　ミセルゲル線量計による重粒子線の読み取り

ミセルゲル線量計における読み取りは，写真および光学 CT により可能であるが，本研究では化学種との関係性を計測するために内径幅 10 mm の直方体のセルにミセルゲル線量計に入れて吸光度を測定し，吸光度とモル吸光係数などから発色体の物質量を算出した．イオンビーム照射は，神奈川県立がんセンターの i-ROCK で行われた．照射量は，治療計画装置で表面物理量が 10 Gy になるように調整し，異なる単

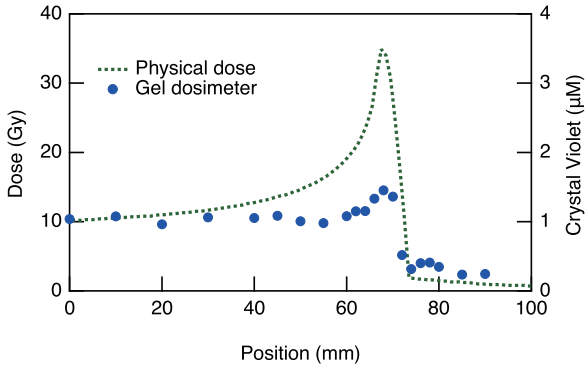

Figure 2. Comparison of dose distribution with the dye concentration distribution at 200 MeV/u (shown on the right vertical axis). © 2021 Radiation Physics and Chemistry

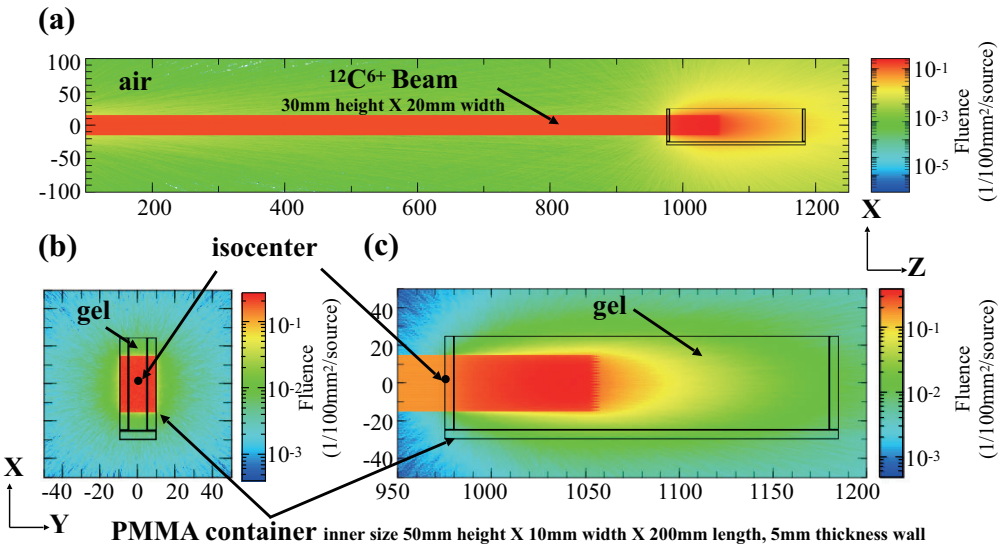

Figure 3. Irradiation system and fluence ($^{12}C^{6+}$ 200 MeV/u). (a) XZ plane of irradiation system and detailed configuration of source, carbon ion beam, PMMA container with gel, showing their size and material. (b) Zoom of a portion of Fig. 3(a), XY plane at Z = 985 mm. (c) Zoom of a portion of Fig. 3(a), XZ plane in the vicinity of PMMA container with gel, and its size and material. Isocentre at X = Y = 0, Z = 975. Total history is set as 500,000. Maximum statistical error is 2.5 % in region of interest (Z: 980 mm to 118 mm, X:−15 mm to 1.5 mm, Y:−0.5 mm to 0.5 mm) and is 8.9 % in all PMMA containers. © 2021 Radiation Physics and Chemistry

一エネルギー，170 MeV/u，200 MeV/u，230 MeV/u，290 MeV/u，300 MeV/u. の炭素イオンビームを照射した．照射は，セルの中心をアイソセンターとし，照射範囲は縦 30 mm，横 20 mm とした（Fig. 1）．

Figure 2 は，200 MeV/u で照射した際の物理線量およびミセルゲル線量計の発色量の関係を示したものである．入射した炭素イオンビームは，照射エネルギーに応じたブラッグピークの位置でエネルギーを急速に放出する．ミセルゲル線量計の着色領域の長さは，照射エネルギーごとに，治療計画装置で計算されたブラッグピークの位置に近かった．なお，治療計画装置で計算された物理線量と比較すると，ミセルゲル線量計においてブラッグピーク付近でのクエンチ現象が観測された．また，加えた色素である LCV の濃度が 176 μM であり，発色が観測された crystal violet の濃度が 1 μM 程度であったため，0.5 % 程度の色素が発色に関わったと考えている．

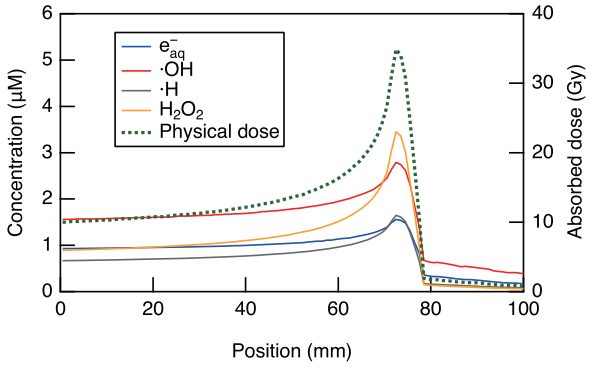

Figure 4. Formation density of multiple species during carbon-ion-beam irradiation based on the calculated LET and absorbed dose at 200 MeV/u by PHITS. The *G* value of radicals was evaluated from previous studies[24]. © 2021 Radiation Physics and Chemistry

4　モンテカルロシミュレーションによる各種化学種の生産量の算出

炭素イオンビーム照射によって生成された化学種を解析するために，PHITS（バージョン 3.17）を使用した．PHITS は 3 次元多目的粒子・重イオンモンテカルロ輸送コードである[22,23]．照射装置は，放射線医学総合研究所の HIMAC の照射装置レイアウトを参考に設定している[25]．試料は，密度 1.18 g/cm^3 の PMMA 容器に，密度 1.005 g/cm^3 の均一なミセルゲル線量計を充填し，照射装置と試料の間は空気で満たされているものとした．

Figure 3 に粒子照射装置の一例を示す．粒子のフルエンスは空気中では一定で（Fig. 3(a)），ゲル表面では約 0.2（1/100 mm^2/source）であった（Fig. 3(a), (b)）．しかし，粒子のフルエンスはゲル内で徐々に増加し，Z = 1052 mm で最大フルエンスの約 0.37（1/100 mm^2/source）に達した後，急速に減少することがわかった（Fig. 3(c)）．最大点のアイソセンターからの距離は 77 mm であり，200 MeV/u の $^{12}C^{6+}$ を照射した場合のブラッグピークに相当する．

炭素イオンビーム照射によってミセルゲル線量計に発生する化学種は，過去の研究と PHITS コードを用いた計算結果から推定した．Maximilian と Werner は，生物物理モンテカルロ軌道構造コード PARTRAC を用いて，C を含むいくつかの入射ビーム $^{12}C^{6+}$ が水に照射されたときの放射線分解生成物である •OH，•H，H_2O_2，H_2 の時間依存収率を計算し，これらの生成物の収率を *G* 値とし，初期エネルギー付与から 1 ns 後の化学段階終了時の LET との関係を提案した[24]．ミセルゲル線量計の主成分は水であることから（Table 1 参照），照射されたミセルゲル線量計から発生する放射線分解生成物は水の放射線分解によるものと仮定した．この仮定に基づいて，放射線分解生成物の *G* 値の LET に対する関数を彼らの提案から導入した．

Figure 4 は，炭素イオンビーム照射後 10^{-6} 秒後に発生すると予測される各深さの化学種濃度を示したものである．反応にはミセルゲル線量計に含まれるゼラチン，Triton X-100，ジクロロメタンなどの化学種も関与していると推測されるが，ゲル組成の 90 % を占める水のみの系と色素の反応性との関係を推定して考察した．PHITS で算出した LET と吸収線量をもとに，既往研究からラジカルの *G* 値を評価し[25]，•OH，•H，H_2O_2，H_2 の濃度を求めた．放射線誘起化学反応に寄与するラジカル生成物（すなわち，•OH，および •H）もラジカル－ラジカル再結合によってブラッグピーク付近で生成量が少なくなることが LET 効果として知られている[26]．なお，ミセルゲル線量計に使用されている LCV[27] がラジカル（すなわち，•OH と •Cl など）と反応してイオン化により発色することが指摘されている[28,29]．

次に，Fig. 5 では PHITS で計算した各照射エネルギーで発生する OH ラジカルの濃度を横軸とし，照射で生じた色素の発色量を縦軸にして比較して示した．その結果，OH ラジカル濃度と色素反応性には関係性

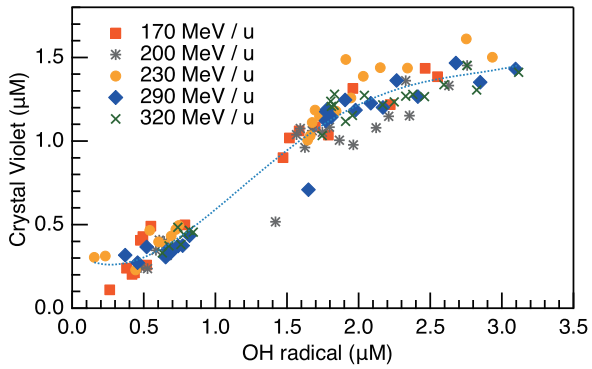

Figure 5. Relationship between concentration of OH radicals and that of crystal violet. The broken line shows the data applied to a quartic function. Vertical axis: CV concentration was calculated from the absorbance reading after irradiation and the molar extinction coefficient. Horizontal axis: OH radicals were calculated from LET for each depth calculated by PHITS and the *G* value of radicals was evaluated from previous studies. © 2021 Radiation Physics and Chemistry

があることが示唆された．また，今回の結果から，色素と OH ラジカル発生量との関係は直線的ではないことがわかった．現在のところ，0 μM から 0.4 μM 程度のところでは，低線量における誘導期が観測されて発色量が小さく，1.7 μM 以上では OH ラジカル同士の再結合確率が高くなるから傾きが小さくなったと考えている．なお，炭素イオンビームでは，深さに応じて LET が変化すると，発生するラジカルの量も変化することが想定される．

5　まとめと今後の展望

ミセルゲル線量計に単一のブラッグピークを有する炭素イオンビームを複数照射し，反応した色素の濃度を測定した．さらに，線量計内での反応化学種をモンテカルロシミュレーションにより計算した．これら測定と計算の結果，ミセルゲル線量計では，反応した色素の数と発生した OH ラジカルの量に関係性があることが示唆された．今後，ブラッグピークでの反応性低下などの炭素線特有の現象や反応機構をさらに解明し，炭素イオンビームの正確な 3 次元線量分布測定のためのより優れたミセルゲル線量計を開発する予定である．

〈謝　辞〉

本研究は，横浜国立大学（YNU），東芝エネルギーシステムズ株式会社，神奈川県立病院機構（KPHO）の協力を得て実施しました．本研究は，YNU の Institutional Review Board（IRB）（承認番号 YNU IRB 2018-05）および KPHO の組織である神奈川県立がんセンター（KCC）（承認番号 KCC IRB 2018-47）で承認された．また，i-ROCK での実験における加速器エンジニアリング株式会社のオペレーションスタッフの皆様にも感謝いたします．

〈参　考　文　献〉

1) S. Minohara, S. Fukuda, N. Kanematsu, Y. Takei, T. Furukawa, T. Inaniwa, N. Matsufuji, S. Mori, K. Noda, J. Radiat. Res., 51 (2010) 385.
2) H. Tsujii, T. Kamada, Jpn. J. Clin. Oncol., 42 (2012) 670.
3) T. Ohno, EPMA J., 4 (2013) 9.
4) Y. Nakayama, S. Minohara, T. Nonaka, T. Nomiya, Y. Kusano, E. Takeshita, N. Mizoguchi, T. Hagiwara, Int. J. Part. Ther., 2 (2015) 478.
5) T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato, T. Shirai, Y. Takei, E. Takeshita, K. Mizushima, Y. Iwata, T. Himukai, S. Mori, S. Fukuda, S. Minohara, E. Takada, T. Murakami, K. Noda, Med. Phys., 37 (2010) 5672.
6) Y. Kusano, T. Kanai, S. Yonai, M. Komori, N. Ikeda, Y. Tachikawa, A. Ito, Med. Phys., 34 (2007) 4016.
7) J. Schwaab, S. Brons, J. Fieres, K. Parodi, Phys. Med. Biol., 56 (2011) 7813.
8) G. O. Sawakuchi, X. R. Zhu, F. Poenisch, K. Suzuki, G. Ciangaru, U. Titt, A. Anand, R. Mohan, M. T. Gillin, N. Sahoo, Phys. Med. Biol., 55 (2010) 3467.
9) M. Yoshioka, T. Tominaga, S. Usui, S. Hayashi, K. Haneda, Y. Tsunei, K. Katahira, D. Suga, Y. Hishikawa, T. Teshima, Radiat. Meas., 46 (2011) 64.
10) T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, K. Fukasaku, S. Fukuda, J. Phys. Chem. B, 121 (2017) 4238.
11) J. C. Gore, Y. S. Kang, R. J. Schulz, Phys. Med. Biol., 29 (1984) 1189.
12) M. J. Maryanski, J. C. Gore, R. P. Kennan, R. J. Schulz, Magn. Reson. Imaging, 11 (1993) 253.
13) K. Jordan, N. Avvakumov, Phys. Med. Biol., 54

(2009) 6773.
14) S. Babic, J. Battista, K. Jordan, Phys. Med. Biol., 54 (2009) 6791.
15) K. Jordan, M. Sekimoto, J. Phys.: Conf. Ser., 250 (2010) 012031.
16) K. Hayashi, M. Nemoto, T. Takanashi, Y. Kang, H. Togo, J. Kotoku, T. Kobayashi, M. Mihashi, S. Hayashi, H. Gotoh, J. Phys.: Conf. Ser., 1305, (2019) 012040.
17) T. Takanashi, K. Hayashi, M. Nemoto, H. Kawamura, S. Hayashi, H. Gotoh, J. Phys.: Conf. Ser., 1305, (2019) 012020.
18) K. Hayashi, H. Gotoh, Radiat. Meas., 138, (2020) 106437.
19) C. P. Karger, O. Jakel, H. Palmans, T. Kanai, Phys. Med. Biol, 55 (2010) R193.
20) K. Hayashi, M. Toyohara, Y. Kusano, S. Minohara, Y. Shimono, H. Gotoh, Radiat. Phys. Chem., 179 (2021) 109191.
21) M. Yonehara, R. Wakana, K. Sakakibara, J. Kotoku, T. Kobayashi, H. Gotoh, J. Med. Phys., 37 (2017) 117.
22) T. Sato, Y. Iwamoto, S. Hashimoto, T. Ogawa, T. Furuta, S. Abe, T. Kai, P. Tsai, N. Matsuda, H. Iwase, N. Shigyo, L. Sihver, K. Niita, J. Nucl. Sci. Technol., 55 (2018) 684.
23) L. Sihver, T. Sato, K. Gustafsson, D. Mancusi, H. Iwase, K. Niita, H. Nakashima, Y. Sakamoto, Y. Iwamoto, N. Matsuda, Adv. Space Res., 45 (2010) 892.
24) T. Inaniwa, Jpn. J. Med. Phys., 32 (2013) 74.
25) S. K. Maximilian, F. Werner, Radiat. Environ. Biophys., 48 (2009) 11.
26) J. A. LaVerne, Radiat. Res., 153 (2000) 487.
27) E. Q. Adams, L. Rosenstein, J. Am. Chem. Soc., 36 (1914) 1452.
28) J. Vandecasteele, S. Ghysel, S. H. Baete, Y. De Deene, Phys. Med. Biol., 56 (2011) 627.
29) M. Alqathami, A. Blencowe, G. Qiao, D. Butler, M. Geso, Radiat. Phys. Chem., 81 (2012) 867.

〈著 者 略 歴〉

五東 弘昭： 2009 年東京理科大学博士後期課程修了．2009 年スクリプス研究所博士研究員. 2012 年横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門助教．2013 年横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門准教授（現職）．博士（工学）．専門：有機化学，物理有機化学．

草野 陽介： 工学博士，医学物理士，神奈川県立がんセンター物理工学科副科長（現職）．

蓑原 伸一： 医学博士，医学物理士，神奈川県立がんセンター物理工学科重粒子線治療センター フェロー（現職）．

豊原 尚実： 工学博士，横浜国立大学研究推進機構 特任教員（教授）（現職）．