

イオンビームの医療応用の現状と方向性

量子科学技術研究開発機構

北川 敦志

目次



- イオンビームの医療応用例 ーイオン源を中心に一
 - 放射性薬剤合成
 - 陽電子放射断層撮影(PET)
 - 放射線がん治療
 - 陽子線がん治療
 - 重粒子線がん治療
 - 核医学治療
 - ・ホウ素中性子捕獲療法(BNCT)
 - 医用材料製造
 - 粒子線心疾患治療

イオン源研究開発の方向性と課題 ●イオン源の性能向上?

放射線の医学利用



病気を診断する

- ▶ 体外から放射線を照射して画像を写す
 - 2次元の画像:X線検査(レントゲン検 査)
 - 3次元の画像:X線CT
 - 手術との併用:IVR



- ●体内に放射性薬剤を注入して発生する 放射線による画像を写す
 - 2次元の画像:一般ラジオアイソ トープ検査(シンチ)
 - 3次元の画像:SPECT、PET(陽電 子放射断層撮影)、PET/CT





- ●体内に放射性薬剤を注入して発生する放射線を数える
 - インビトロ検査(RIAな ど)



■ 滅菌

る

▶ 放射線を照射して医療器具を消毒す

- 輸血用製剤のリンパ球を 不活性化する
- 病気を治療する
 - 体外から放射線を照射する
 - X線、γ線、陽子線、速中性子線、 重粒子線治療
 - 体内に放射性物質・放射性薬剤 を注入する
 - 小線源治療
 - 核医学治療
 - 体内に放射性薬 剤を注入する
 - ホウ素中性
 子捕獲療法

(BNCT)



Positron Emission Tomography(陽電子放射断層撮影)



診断薬の高性能化







形を見るだけでなく、細胞などの性質を見ることで、 診断の高度化による微小がんも発見できる

Larson SM., J.Nucl.Med. 45:366, 2004

がん以外の診断薬剤の開発





QSTプレス発表資料より

高精度診断装置の開発





QSTプレス発表資料より

研究用薬剤合成加速器施設例



性能

- 1973年トムソン社製
- 最大エネルギー: p 80MeV, d 50MeV, He 100MeV, C 144MeV, Ne 120MeV
- ECRイオン源垂直入射(内部イオン源より更新)
- 住友重機械製18MeV小型サイクロトロン併設 主な使途
 - RI生産 48%
 - 実験照射(物理8%、生物7%等)

Tuning operation and machine studies, 250 h, 16%



Nuclear and atomic physics experiments, 125 h, 8% T. Honma *et al.*, Proc. 17th Int. Conf. Cyc. and their Appl., (2004), p. 154.





商用薬剤合成施設例









H⁻負イオン源 Self-ignition type PIG source Beam intensity: H- 200μ A、 D- 50μ A

住友重機械工業提供



住友重機械工業 P 20, 12, 10, 7 MeV D 10, 6MeV



負イオンの加速は、比 較的低いビームエネル ギーの場合、ビーム引 き出し構造を簡素化す ることができて有利 粒子線がん治療の発明



陽子線治療の歴史的動向





陽子線治療例(サイクロトロン)



国立がん研究センター東病院(NCC)

Cold cathode PIG

Ion Beam Applications s.a. (IBA) 住友重機械工業 (SHI) 共同開発



235 MeV cyclotron 1998 Kashiwa 2001 Boston 2004 Bloomington 2004 Zibo 2006 Jacksonville 2006 Ilsan 2009 Oklahoma 2009 Philadelphia



Type: Livingston-type internal ion source Arc voltage: 140 V Arc current: 500 mA Max. Beam intensity: 10 μ A, H⁺

Y. Jongen et al., Nucl. Instrum. Meth. B79, 885 (1993).





筑波大学陽子線医療研究センター

日立製作所



http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/engOurFacility.html

250 MeV Synchrotron 2001 Tsukuba 2006 Houston 2014 Sapporo



Type: Microwave ion source Microwave frequency: 2.45 GHz Microwave power: 1.3 kW Max. Beam intensity: 30 μ A, H⁺

M. Umezawa et al., Proc. of the 2001 PAC, Chicago, 2001, p.648.

T. Iga et al., Proc. IPAC 2010, Kyoto, 2010, p.85.

重粒子線の長所





重粒子がん治療開拓者の努力



1970年代 California大学Lawrence Berkeley研究所(LBL)における 臨床試験(Ne線)

基礎物理学研究用の施設の一部分を流用 物理学研究の終了により研究中断





California大学Lawrence Berkeley研究所では、 様々なイオン種の様々な照射条件に対して生物 学的効果を確認した。

FIG. 31. Vector representation of low LET and high LET particle therapy modalities (as discussed in Section V in the text) for treatment of a small, shallow field (upper panel) and a large, deep field (lower panel).

放射線医学総合研究所HIMAC





重粒子線がん治療の歴史的動向



		アメリカ	日本	欧州	中国	
1940年代	原理G	の発明				
1975	世界初	のNe線臨床試	験			
	(物理研	研究装置の流用				
1980年代		==	=====================================	月施設の開発計画 <u>==</u> ≕		
1984	新規計	· 画の中止	HIMAC計画の開始			
1992	研究の	中止		専用施設	計画の中止	
1994			炭素線臨床試験の開	始		
1997				ドイツにて	て炭素線臨床	
2001			兵庫 <mark>に2番目の</mark> 施設	試験(物理	<mark>理研究装置</mark>)	
2003			政府による医療承認			
2004						
2006			<mark>普及小型化研究の</mark> 完	成	炭素線臨床試験	
2007			人材育成制度の開始		(物理研究 <mark>装置</mark>)	
2009				ハイテ゛ルヘ゛ノ		
2010			群馬大学に3番目の加	施設 欧州初の)施設	
2010年代		研究の再開	佐賀、神奈川、大阪、	山形に イタリアに	<mark>こ2</mark> 番目 初の施設は	
		新施設の	4、5、6、7番目の施	没 ドイツに3	番目 ドイツから輸入	
		輸入を計画中	台湾、韓国に輸出	オーストリ	リアに4番目 初国産機稼動	
「照射方式の	違い」	ワブラー	ワブラー/スキャニング	スキャニン	ダイズ スキャニング	
「イオン種」		主にNe	(全	て主にC)		
「イオン源」 PIGイオン源		(全	(全てECRイオン源)			
		E	ECRイオン源の利点: 消耗品	なく長寿命、再現性良く	く、安定に稼働	

群馬大



日本における普及小型実証機の位置づけ

- · 設計は放医研の小型化研究がベー スで炭素線に最適化
- ・ 放医研と同じワブラー照射法を採用
- · 最大ビームエネルギー400MeV/u
- · ビーム強度 1×10⁹個/秒
- ·建設費約120億円は、国2/3、県1 /3を負担
 - 建設期間は4年



T. Ohno, Cancers 2011, 3, p.4046.

Gunma University Heavy ion Medical Center

EESSE

D

重粒子線医学研究センタ

Feasibility study & fundamental design (at NIRS) Manufacturing Design of machine and Buildings

Feasibility study

Construction of Buildings

Installation of Utilities

Manufacturing & installation of machine

Clinical trials

ハイデルベルグ大



Heidelberg Ion Therapy Center

- compact design
- full clinical integration
- rasterscanning only
- low-LET modality: Protons (later He)
- high-LET modality: Carbon (Oxygen)
- ion selection within minutes
- world-wide first scanning ion gantry
- > 1000 patients/year
 > 15.000 fractions/year
- integrated R+Dinfrastructure

Th. Haberer, Heidelberg Ion Therapy Center in PAC09





- 2009年ヨーロッ パ初の重粒子線 治療専用施設
- 炭素線と陽子線
 およびその他重
 粒子線の併用施
 設
- ・ 最大エネルギー 430MeV/u
- GSI開発のラ スタースキャニ ング法による照 射を採用
- 世界初の重粒子用ガントリーを一基装備
- シーメンスが製 造請負

ECRイオン源の安定性と寿命



特にCイオン生成時の汚れ は、問題となる可能性あり





Variation in the beam intensity after starting the ECRIS









商用ECRイオン源の諸元





Heidelberg, CNAO, Marlburg, Kiel, Shanghai, MedAustron



 Kei series

 価数: C⁴⁺

 プラズマ閉じ込め磁石

 (ミラー磁場、六極磁場): 全永久磁石

 マイクロ波周波数: 9.75-10.25 GHz

 運転モード: パルス運転

 引き出し電圧: 30 kV

 イオン化ガス: CH₄

 M. Muramatsu *et al.*. Rev. Sci. Instrum. 81.02A327 (2010).

Supernanogan

価数: C⁴⁺

プラズマ閉じ込め磁石

(ミラー磁場、六極磁場): 全永久磁石

マイクロ波周波数: 14.25-14.75 GHz

運転モード: CW運転

引き出し電圧: 24 kV

イオン化ガス: CO2

22

イオン化ガスによる違い





世界の重粒子線・陽子線施設

新しい放射性薬剤の開発

ハイデルベルク大での α 核種による治療成績

アクチニウム(半減期10日)Ac-225 PSMAによる末期多発転移性前立腺がん治療の 結果、従来の β 線核種Lu-225で治療抵抗性を示していたがんについても完全奏効 し、PSA陰性となった。

日本における放射性薬剤の開発

QST発放射性治療薬の臨床試験開始 =日本初の国産放射性治療薬の治験

悪性脳腫瘍を対象とし、 日本初の国産放射性 治療薬の治験を国立が ん研究センター中央病 院と連携して実施し、 治験薬のGMP製造を 行った。

第 I 相試験を2018年 に開始し、良好な成績 をもとに第Ⅲ相試験を 2024年から開始してい る。

QSTプレス発表資料より

ホウ素中性子捕獲療法(BNCT)

核医学治療 ・放射線を出す場所と時間 は 薬剤まかせ

ホウ素中性子捕獲療法

→ ・薬剤は初めは放射性ではない

・加速器で照射した中性子が、 放射線を出す場所と時間を制御する

ホウ素中性子捕獲療法の原理

- Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)
- ホウ素中性子捕獲療法の手順
 - 1. ¹⁰Bを含んだ薬剤を患者に注射する
 - 2. 中性子を患部付近に照射する

患者の体内では・・・

- 1. 薬剤ががん細胞に集まる
- 2. 散乱断面積が大きな¹⁰B(n, a) ⁷Li反応により中性子がホウ素に吸収される
- 3. 反応の結果、2つの放射線アルファ線と⁷Li が生成される
- 4. アルファ線と⁷Liの飛程は短く、がん細胞の大きさと同程度の範囲に影響を与える

 ${}^{10}\text{B} + \text{n} \not z \quad {}^{7}\text{Li} (0.84 \text{ MeV}) + {}^{4}\text{He} (1.47 \text{ MeV}) + \not \gamma (0.48 \text{ MeV}) \quad 93.7 \%$ ${}^{7}\text{Li} (1.01 \text{ MeV}) + {}^{4}\text{He} (1.78 \text{ MeV}) \quad 6.3\%$

がん細胞だけを破壊できる

BNCTに必要な中性子ビーム強度

●理想的な中性子ビームのエネルギー幅は4 eVから40 keV.

- If neutron energy is too high, cross section of ¹⁰B is low, and neutron scattering by proton in the body, which kill the healthy cell around tumor.
- Thermal neutrons stop at skins or other healthy tissues without the reaction with ¹⁰B in tumor tissue.

J.C.Yanch et al., Radiation Research 126 (1991) 1

●線量の推定

- Number of BNC in cell \Rightarrow 103 captures / cell
 - typical number of boron: $n_B = 5.9 \times 10^9$ / cell
 - typical neutron fluence: $\phi = 4.6 \times 10^{12}$ neutrons / cm²
 - cross section of capture: σ = 3.8 x 10³ b
- Biological dose \Rightarrow 67 GyE
 - Energy deposition per cell: $\Delta E = 2.31 \text{ MeV}$
 - mass of cell: m = 2.15 x 10⁻⁹ g
 - compound factor & relative biological effectiveness: $\varepsilon = 3.8$

K.Kawachi, private communication

● 必要なイオンビーム強度

Pro	ton beam energyIntens	ity	Accelerator	ion source
	0.1 - 0.4 MeV	over 1 A	lon source	
	2 - 3 MeV	10 mA	Linac,	Duo plasmatron
			Tandem,	multi cusp
			Dynamitron?	
	30 - 70 MeV	500µA	Cyclotron	PIG or multi cusp
				T. Yonai, private comunication.

世界初の加速器BNCT施設

住友重機械工業提供

Specifications of accelerator				
Туре	: Cyclotron			
lon	: H [.]			
Energy	: 30 MeV			
Beam current	: 2 mA			
Heat load	: 60 kW			
Irradiation field	: 250 mm × 250			

Specifications lon source	
Туре	: multi cusp
Beam current	: H ⁻ 15 mA
Max. extraction voltage	: 30 kV
Max. arc current	: 2.5 A
Gas	: H ₂
Product	: D-pace
(Canada)	-

T. Kuo et.al., Rev. Sci. Instrum. 67, 1314 (1996).

目的とする改質

期待される材料改質として、

- 抗菌効果:金属元素の注入などにより、材料表面に抗菌効果を持たせる。
- 濡れ性の変化:細胞、組織を付着しやすい/しにくい材料を作ることにより、体内に埋め込む材料と生体の親和性を高める、あるいは、局所的に細胞増殖を制御して生体回路を作成する。
- ・ 微細開孔:薄膜に精度よくマイクロホールを形成し、浸透膜等に用いる。

粒子線心疾患治療

研究動機

心疾患の中で致死性不整脈である心室頻拍などの予防、治療には、抗不整脈薬や 高周波を用いたカテーテルアブレーション、除細動器の埋め込みなどが行われてき たが、放射線照射により心室頻拍を抑制することが期待された。

HIMACでの研究経過

東海大と放医研の共同実験グループ は、1997年からウサギの心臓に炭素 線を照射する実験を開始し、2000年に 世界で初めて心筋梗塞のモデルで心 室頻拍の抑制効果を見出した。また、 2006年には抑制効果の機序が心室細 胞間ギャップ結合蛋白の発現を更新さ せることであることが明らかとなった。 治療としての実用化は、2017年のワシ

ントン大のX線定位放射線治療に先を 越されてしまったが、2023年に世界初 となる炭素線による治療を行った。

Peri infarct zone

Peri infarct zone

重粒子照射したウサギ心筋(MI+THIR)としなかったもの(MI)のギャップ結合蛋白の免疫染色画像 MI+THIRでは蛋白の発現亢進がみられる。

M. Amino, et.al., Jpn.J.Electrocardiology 31 No.2, 140 (2011)

イオン源研究開発の方向性

- 性能向上のための研究開発
- イオン源の性能とは?
- 生成可能イオン種の拡大
- 生成イオンの価数
- ビーム強度
- ・ ビームエミッタンス
- 長時間·短時間安定性
- 再現性
- 運転の容易性
- ・ メンテナンスフリー
- 低製造費
- 低ランニングコスト

いずれにしても、目的にとっての必要性から目標仕様が決まる

イオン源研究開発の課題

イオンビームの医療応用分野で喫緊の課題とは?

- ・ ビーム強度増大のメカニズムが不明瞭
- 運転時の再現性の理解が進まない
- ユーザーは現状で満たされている?
- トラブルが起きたときの解決能力が失われている
- 研究開発の労苦に見合う見返りがない
- 将来を担う人材に危惧がある