

RI ビームがん治療の実現を目指した 1 価 C-11 イオン生成実験の状況 PRODUCTION OF SINGLY-CHARGED C-11 IONS FOR HEAVY-ION CANCER THERAPY

片桐 健,* 涌井崇志, 北條 悟, 野田 章, 白井 敏之

Ken Katagiri, Takashi Wakui, Satoru Hojo, Akira Noda, Toshiyuki Shirai

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

NIRS-QST

Abstract

An isotope separation on-line (ISOL) system is necessary to provide ^{11}C ions for heavy-ion cancer therapy with simultaneous verification of the dose distribution using positron emission tomography. To realize the ISOL system, we have developed elementary instruments in the ISOL system, such as a proton-irradiation target, a molecule separation system, and a singly-charged ion source, and performed tests to verify their performances. As a next step of the development, we started an experiment of on-line production of singly-charged ^{11}C ions at the proton irradiation port of the NIRS-cyclotron facility. In this paper, we present the results and the status of the on-line production experiments.

1. はじめに

放射線医学総合研究所の HIMAC 加速器を用いた重粒子線治療は、1994 年の治療開始から今年で 25 年目を迎え、11,000 人以上もの患者に治療が適用されてきた [1]. より高精度な治療照射を行う為に、細い炭素ビームでがんの病巣を塗りつぶすように照射を行うスキャンニング照射法による治療が 2011 年より開始された [2]. さらなる高精度化のために、照射野をリアルタイムに検証する技術の実現が期待されている. 現在治療に用いている安定核の ^{12}C ビームの代わりに、陽電子放出核である ^{11}C ビームを用いることができれば、体内での停止位置から放出される消滅 γ 線を PET 装置により測定することで、随時ビーム位置を検出することができ、その結果として、リアルタイムに照射野を検証することが可能となる. 我々は、この重粒子線治療のための照射野検証技術の実現のために、Isotope Separation On-Line (ISOL) 法により ^{11}C ビーム生成し、HIMAC で加速し治療室へと供給することを検討している. この計画の概念図を Fig. 1 に示す. この ISOL システムは、小型サイクロトロン、 ^{11}C 分子生成分離装置 (CMPS), 1 価イオン源 (SCIS), 及び荷電増幅用から構成される. HIMAC シンクロトロンにおける一度の入射-加速-供給シーケンスにて、 10^9

個の ^{11}C イオンを治療室に供給することを想定すると、ISOL システムからは 10^{10} 個の供給が必要となる. この ISOL システムにより、一度の入射-加速-供給シーケンスにて要求される 10^{10} 個の ^{11}C イオンをおよそ 20 分のプロトン照射により製造し、患者 1 人の治療のために供給する. パルス運転を行うシンクロトロン加速器へ ^{11}C イオンを供給する際は、生成量の限られた ^{11}C 粒子を無駄にすることの無いように、一旦蓄積し短いシンクロトロンの入射時間 (HIMAC は $\Delta t \simeq 100 \mu\text{s}$) に合わせて ^{11}C イオンのパルス化・時間幅の短縮を行う必要がある. この理由から、CMPS では供給する ^{11}C 分子の時間幅を $20 \text{ min} \rightarrow 10 \text{ ms}$ に短縮し、荷電増幅器ではイオンのトラップが可能な EBIS/ESIS イオン源を用いることで、 $10 \text{ ms} \rightarrow 100 \mu\text{s}$ に短縮する.

CMPS は、このパルス化だけでなく、ターゲットのプロトン照射により生成された ^{11}C 分子と混入した不純物分子の分離も行う. 混入する不純物量を可能な限り低減するために、このプロトン照射-不純物分離のプロセスは真空中で行う. そのため、CMPS 内に置かれるプロトン照射ターゲットは固体である必要がある. これまでのターゲットの性能評価実験では、固体のホウ素化合物をターゲットとして用いプロトン照射 (18 MeV , $18 \mu\text{A}$) を 20 分間行うことで、 $10^{12} - 10^{13}$ 個の ^{11}C 分子を効率的に生成・収集できることが明らかになった [3]. また、安定同位体の ^{12}C ガスを用いた分離性能評価実験では、不純物と混合した CH_4 分子を高い効率 ($\epsilon_{\text{sep}} \simeq 60 - 70\%$) で回収・取出しできることが明らかになった [4]. さらに、荷電増幅器へと供給する C^+ 或は CO_2^+ イオンを生成する SCIS に関して、独自に開発した Particle-in-Cell (PIC) コードを用いて、設計・開発を行った [5]. これまでに行った性能評価実験では、 CO_2^+ イオンの生成に関して、 $\epsilon_{\text{CO}_2^+} = 10\%$ もの効率を得られることが明らかになった [6].

以上の進展を元に、実際に生成される 1 価 ^{11}C イオンを定量化することによって ISOL システムの実現性を確認するために、これまでに開発した個々の機器を放医

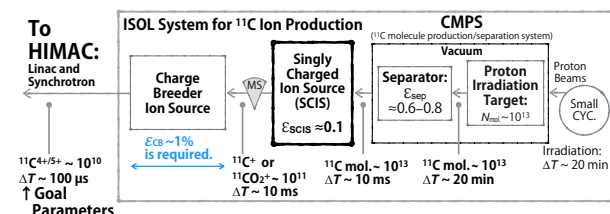


Figure 1: One of the possible schemes for ^{11}C ion production.

* katagiri.ken@qst.go.jp

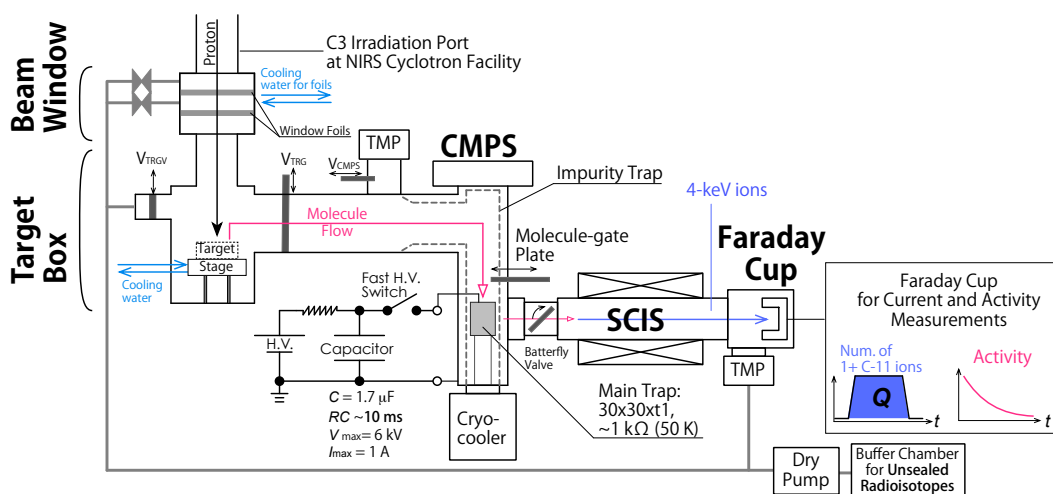


Figure 2: Production system of singly-charged ^{11}C ions.

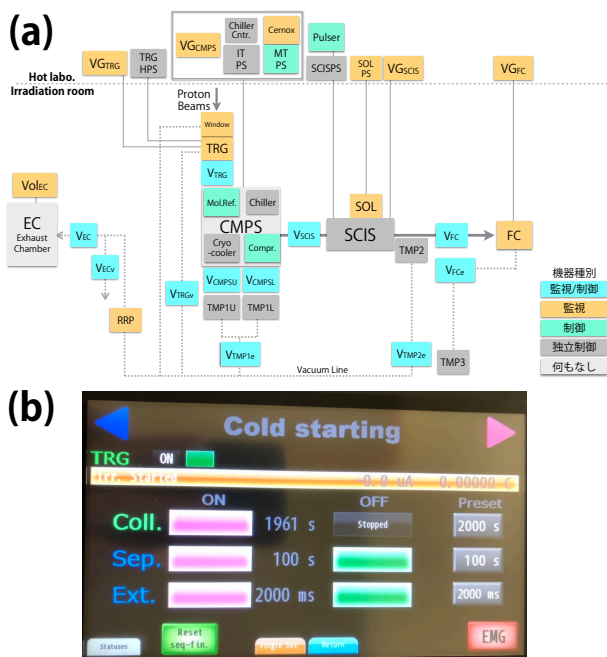


Figure 3: (a)Control/Interlock system for production system of singly-charged ^{11}C ions. (b)Typical screen shot of a touch panel for the control/interlock system.

研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を開始した。本発表では、このオンライン生成実験の進捗の状況とこれまでの試験にて得られた結果を報告する。

2. オンライン生成実験系の構築

2.1 1 価 ^{11}C イオン生成システム

Figure 2 に 1 価 ^{11}C イオン生成システムの模式図を示す。このシステムの各要素機器の役割や仕組みに関しては文献 [7] に示されている。この実験では、SCIS から生成されるイオンを質量分析せず、全イオンの電流をファ

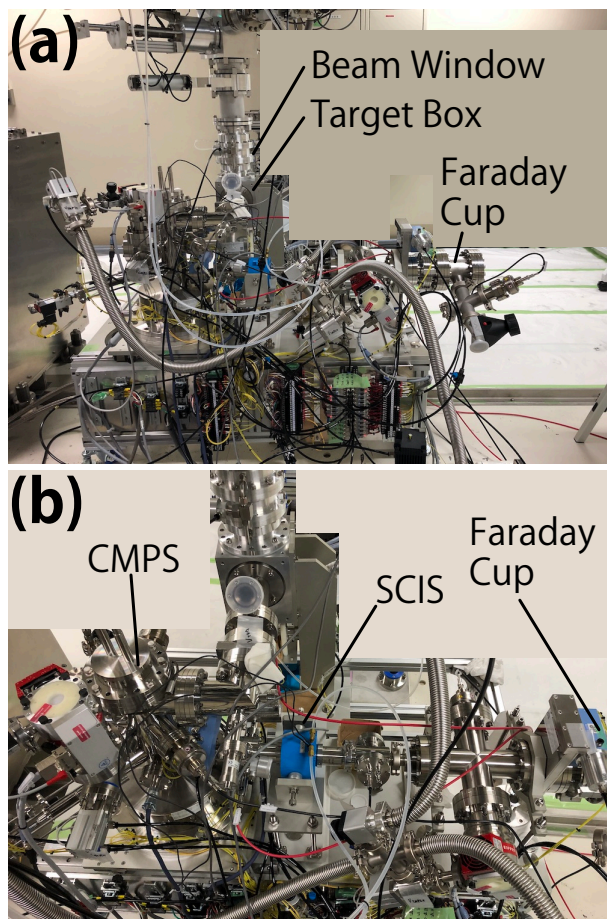


Figure 4: Set up of the production system of singly-charged ^{11}C ions in an irradiation port of NIRS-cyclotron facility; (a)Side view and (b) top view.

ラデーカップにより測定し、全イオンの電荷量を導出する。一方で、ファラデーカップのイオン照射面にはアルミ箔膜を取り付け、その放射能と半減期を円筒型電離箱で測定する。以上の結果から、 ^{11}C 原子を含むイオンと

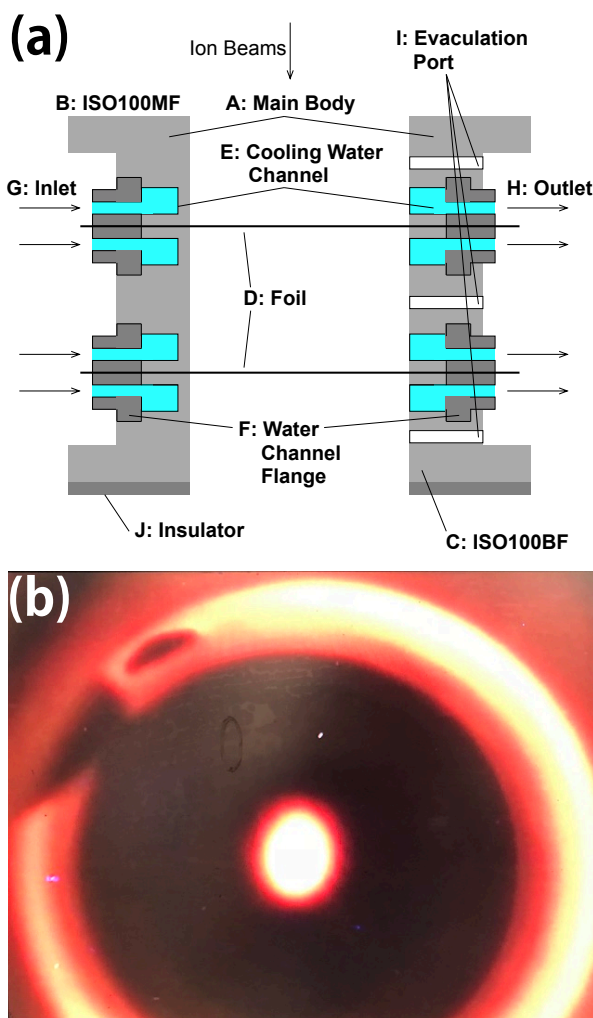


Figure 5: (a) Schematic diagram of the water-cooled beam window; (b) luminescence of the water-cooled beam window.

その他 ^{12}C 原イオンを含む不純物イオンの比率が判明し、また ^{11}C イオンの絶対量が得られる。さらに、これまでに ^{12}C ガスを用いたオフライン実験での結果判明している各 1 価炭素イオンのイオン化効率 [6] を元に、目的の $^{11}\text{CO}_2^+$ イオン、もしくは $^{11}\text{C}^+$ イオンの絶対的な生成量の導出を行う。

本装置では、真空容器内で非密封放射性同位元素の生成が行われるために、真空ポンプからの排気は一旦バッファ容器に封入される。バッファ容器に封入されたガスは、十分な減衰を検出器にて確認した後に処理される。

2.2 制御・インターロック系

Figure 3(a) に 1 価 ^{11}C イオン生成システムの制御・インターロック系の系統図を示す。各要素機器は、4 種類の分類 (監視/制御, 監視のみ, 制御のみ, 独立に制御されるもの) 毎に色付けされている。本実験では真空容器内での非密封放射性同位元素の生成が行われるために、その大気中への拡散などが生じないように、制御・インターロック系は安全性を十分に考慮して構築されなけれ

ばならない。この安全対策の一例として、バッファ容器の体積監視が挙げられる。真空ポンプからの排気が貯められるバッファ容器 (Fig. 3(a) 中の “EC”) の体積は、シンプルな機械式の機構により監視されている。排気ガス量の過多が原因でバッファ容器の破裂等によるガス漏れが生じないように、ある閾値よりも容器の体積が大きくなると照射は停止し、さらなる放射性同位元素の生成が生じない安全機構が備えられている。

本装置は、 ^{11}C 分子の生成・収集、 ^{11}C 分子と不純物の分離、精製された ^{11}C 分子の取り出し・イオン化、3 つのモードにより運転される。Figure 3(b) に、これらモードの指令を行うためのタッチパネルを示す。“Coll.”, “Sep.”, “Ext.”は、それぞれ生成・収集、分離、取り出し・イオン化を示しており、各々のボタンを押す事で Fig. 3(a) に示した制御対象の機器をそのモードで要求される状態にし、状態監視を行い、さらにヒーターによる CMPS の温度制御や SCIS の動作指令を一括して行う。このようなシーケンスにより、実験中の操作エラーを無くし、それにより生じる機械の損壊・事故を防ぐように考慮されている。

3. オンライン試験の結果

これまでに開発した個々の要素機器を放医研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、プロトンビーム照射により 1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を開始した。Figure 4 に RI 生産用照射ポートに移設・構築された 1 価 ^{11}C イオン生成システムを示す。第 1 回目のオンライン試験は 2019 年 7 月 6 日 (終日)、第 2 回目は 2019 年 7 月 8 日 (午後) に実施された。これら二度のマシントimeにより下記の項目の試験を実施した:

- i. 要素機器の放射線耐性試験
- ii. 水冷式ビーム窓、及びターゲット台の熱耐性試験
- iii. 真空中でのターゲットのプロトン照射試験

以下にこれら試験の結果を示す。

i 要素機器の放射線耐性試験

実験中照射室内に置かれる機器類は、実験で使用される 18-MeV, 20- μA のプロトンビーム照射によって二次的に生じる高いレベルの γ 線や中性子線の環境下で動作させることになる。制御系機器、ターボ分子ポンプコントローラーなど照射室内に置く必要の無い物は照射室外に設置し、また粗挽き用ルーツポンプやコンプレッサー用チラーの半導体集積回路を用いた制御部についても改造により本体と別体にし照射室外に設置しているが、照射室に置かざる得ない、ターボ分子ポンプ (制御・通信回路が本体に備わる)、CMPS に備わるクライオクーラー (制御回路が本体に備わる) 等の機器がある。実験中に放射線の影響によって、これらの機器の誤動作や故障、それにより重大なトラブルが生じることの無いように、ターゲットを用いず非密封の放射性同位元素生成をしない状態でプロトンビーム照射により試験を行った。試験では実際の実験と同様に、18-MeV, 20- μA のプロトンビーム照射を 20 分間行ったが、どの機器にも誤動作等の問題は生じなかった。

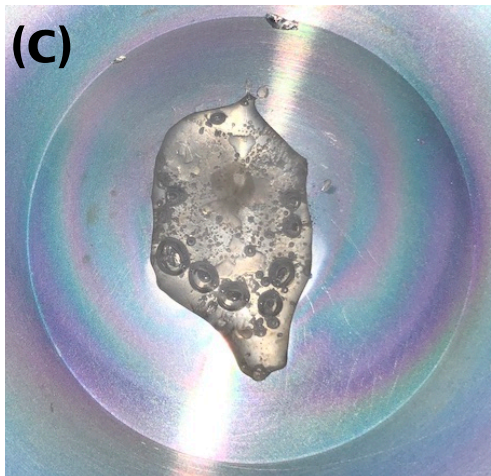
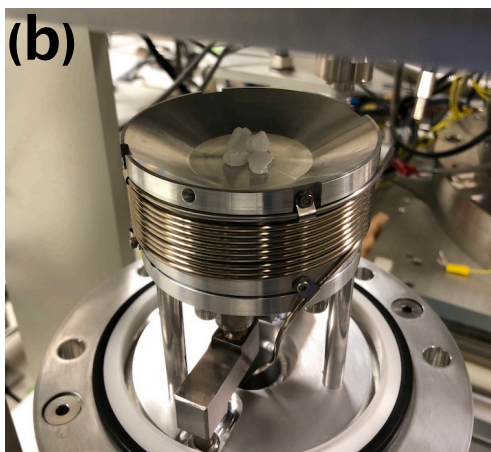
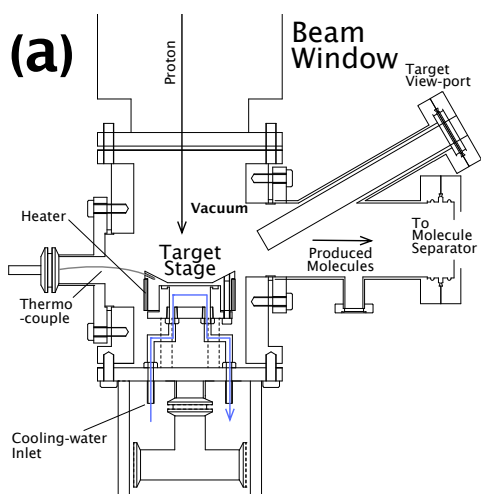


Figure 6: (a) Schematic diagram of the target box; (b) the target material before the proton irradiation; (c) the target material after the 20-min irradiation of 18-MeV, 20- μ A proton beam.

ii 水冷式ビーム窓, 及びターゲット台の熱耐性試験

ターゲットボックスと加速器系ビームトランスポートを放射性同位元素の飛散防止のために隔て、尚且つターゲットボックスへとビームを供給するためには、ビーム

窓が必要となる。RI 生産を行う加速器施設では、高い電流のビームにより金属製のビーム窓が高温にまで加熱されてしまうために、一般的には二つの金属膜の間に高圧のヘリウムガスを流し膜の冷却を行なっている。しかしこの場合には、膜が破断した際の真空系への高圧ガスの流入、それによる真空排気系の損傷、及び加速器系ビームトランスポートへの放射性同位元素の飛散が問題となる。この問題を解決するために、冷却にガスを一切使わず、円環上の水冷機構により窓となる金属膜を冷却する新たなビーム窓を開発した。このビーム窓の模式図を Fig. 5(a) に示す。

プロトンビーム照射により、この水冷式ビーム窓の試験を行った。その結果、18-MeV, 20- μ A のプロトンビーム照射を数時間渡って続けても、金属膜は損壊すること無く、問題無く使用出来ることが確認された Fig. 5(b)。

iii 真空でのターゲットのプロトン照射試験

本システムに用いられるターゲットボックスの模式図を Fig. 6(a) に示す。ボックス内は CMPS に繋がり、真空に保たれる。ステージ上に乗せられたターゲットをプロトン照射することで生じる ^{11}C 分子及び不純物分子は、熱運動により CMPS に輸送される。ターゲットステージは裏面から冷却水により冷却される。実験開始前にステージのベーキングを行うためにステージにはヒーターと熱電対を備える。また、照射中のターゲットの状態を耐放射線カメラにより確認するためにビューポートを備える。

Figure 6(b) に、ターゲットステージ、及びそれに載せたターゲットの酸化ホウ素 (B_2O_3) を示す。この写真の示す通り、プロトン照射前において酸化ホウ素は白色の結晶状である。この酸化ホウ素にプロトンを照射することで、 $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$ 反応により ^{11}C が生じ、そのホットアトムは周辺にいる酸素原子と結合して $^{11}\text{CO}_2$ が得られる。そのため、かつて PET 診断用 ^{11}C 標識薬剤の製造のために使われていた化合物である [8]。しかし、真空中でのプロトンビーム照射を行った実験例は調査の限り見当たらず、照射中にどのような形態に保たれるかが大きな懸念の一つであった。そのため、実際にプロトンビームの照射を行い、酸化ホウ素の状態の変化を検証する試験を実施した。試験の際には、酸化ホウ素が昇華/気化等により急激な圧力の上昇が生じる可能性があるため、CMPSに通じるバルブ (V_{TRG} , see Fig. 2) は閉じ、ベントバルブ (V_{TRGV}) を開けて真空引きをした状態で実施した。プロトン照射後の酸化ホウ素を Fig. 6(c) に示す。酸化ホウ素の融点は 450°C であるので、照射によって液化し透明に変化している。照射前と比較して液化により形状は変化しているが、ターゲットステージ上に留まり、適切なプロトン照射が行えたことが確認できた。

4. 結論

1 価 ^{11}C イオンを定量化することによって ISOL システムの性能を評価するために、これまでに開発した個々の ISOL 要素機器を放医研サイクロトロン施設の RI 生産用照射ポートへと移設し、1 価 ^{11}C イオンをオンラインで生成する実験を開始した。これまでに 2 度のマシンタイムにより、

- i. 要素機器の放射線耐性試験
- ii. 水冷式ビーム窓, 及びターゲット台の熱耐性試験
- iii. 真空中でのターゲットのプロトン照射試験

を実施した。これらの試験により, 問題無くプロトン照射有りのオンライン試験を実施できることが確認できた。次のメンテナンスでは, ターゲットボックスで生成された ^{11}C 分子を CMPS に導入し, 不純物分離の後に SCIS に供給することで 1 価 ^{11}C イオンを生成し, その定量化を行う実験を実施する。

謝辞

本研究は, 公益財団法人三菱財団 平成 27 年度助成金 (自然科学, 27110), 住友財団 2016 年度基礎科学研究助成 (161240), 及び, JSPS 科研費 17K14130 の助成により進められています。本研究の装置設計にあたり, 三樹工業株式会社新井氏には, ご提案を通して多大なご協力を賜りました。深く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] K. Noda *et al.*, Nucl. Instrum. And Meth. B, 6 (2014) 331.
- [2] T. Furukawa *et al.*, Med. Phys., 37 (2010) 5672.
- [3] K. Katagiri *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 85 (2014) 02C305.
- [4] K. Katagiri *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 86 (2015) 123303-1-7.
- [5] K. Katagiri, T. Wakui *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 89 (2018) 113302.
- [6] K. Katagiri, T. Wakui *et al.*, Rev. Sci. Instrum., 90 (2019) 053303.
- [7] K. Katagiri *et al.*, Proc. of the 15th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Nagaoka, Japan, 2018, pp. 711 (WEPI30).
- [8] J. Steinback, E. Loesel, K. Guenther, R. Brueckner, G.J. Beyer, Appl. Radiat. Isot. 40, 625 (1989).