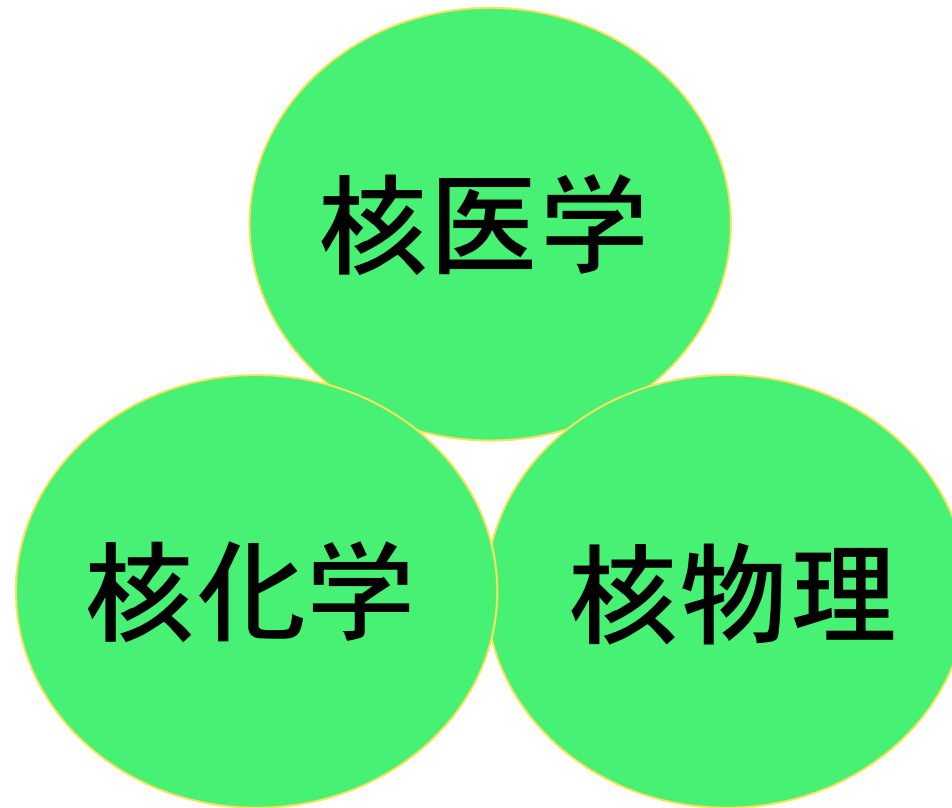


加速器と R I 製造

1. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の自給策
2. 重粒子線治療と中性子捕獲療法



畑澤 順 : 阪大病院・医学部教授 核医学

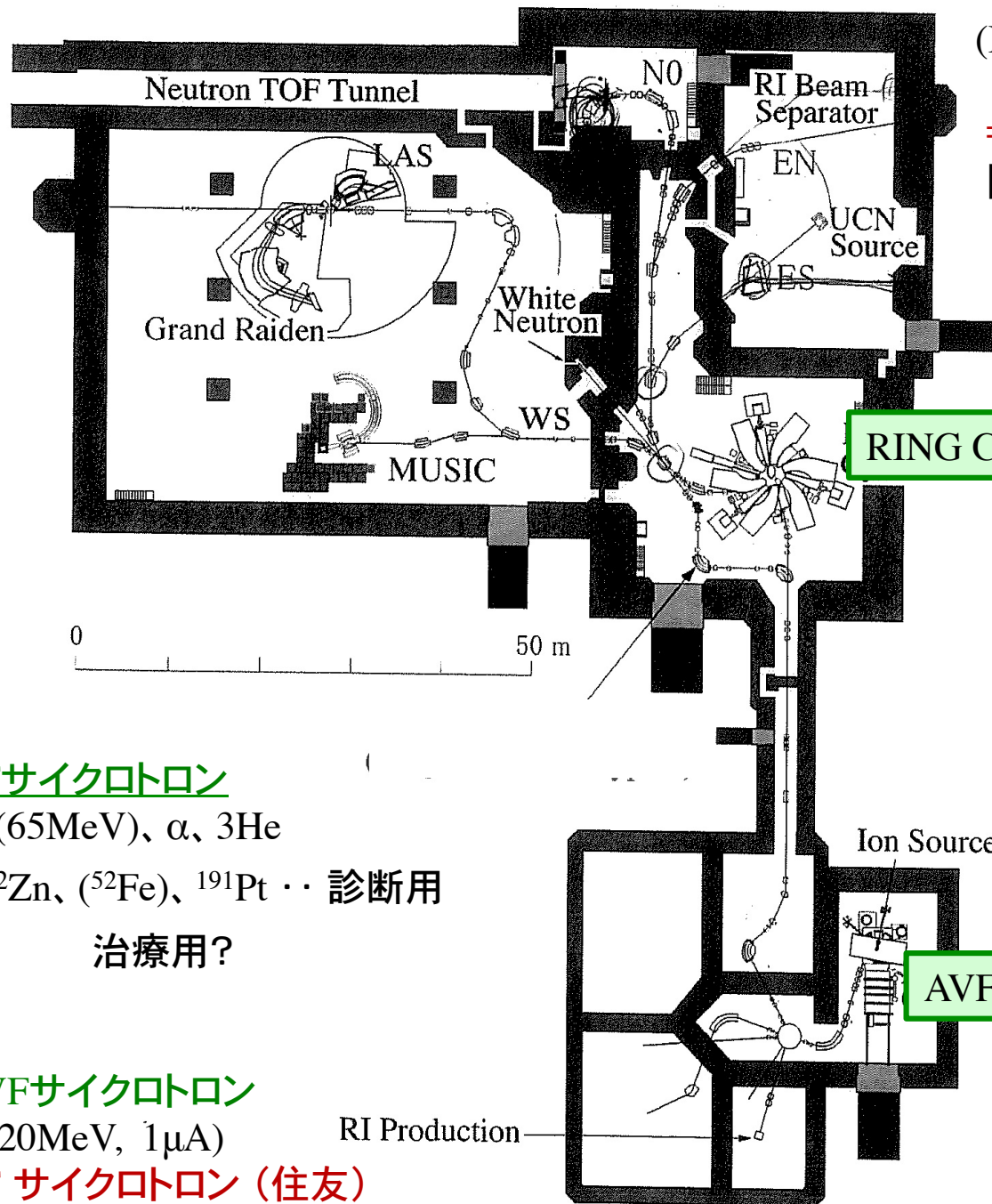
高橋成人 : 阪大理学部・篠原研 RIセンター 核化学

中井浩二 : 高エネルギー研・(名誉教授) 核物理

RCNP

畑中吉治
福田光宏

加速器



(II) RINGサイクロトロン

陽子(400MeV, 1 μ A)

⇒ J-PARC/LINAC (希望)

陽子(400MeV, 300 μ A)

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ミルキング 治療用

RING Cyclotron

$E_p = 20 \sim 400 \text{ MeV}$
(d, α , ^3He , 重イオン)

RI使用許可1900種

AVF Cyclotron

(I) AVFサイクロトロン

陽子(65MeV)、 α 、 ^3He

^{124}I 、 ^{62}Zn 、(^{52}Fe)、 ^{191}Pt .. 診断用

^{210}At 治療用?

(III) AVFサイクロトロン

陽子(20MeV, 1 μ A)

⇒ PET サイクロトロン (住友)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ の直接生成 治療用

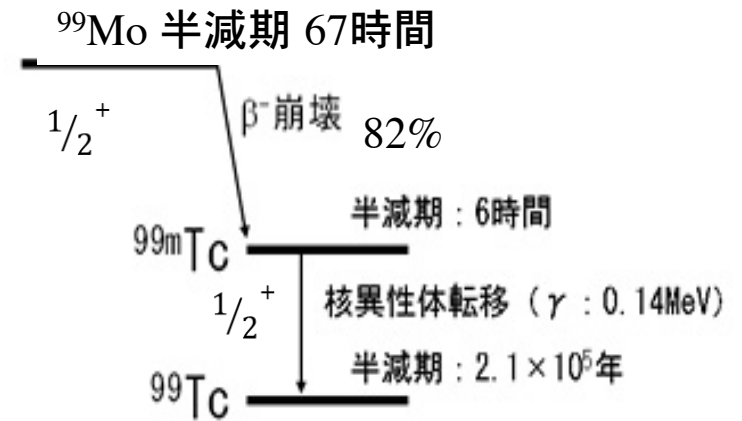
RI Production

千葉順成

RCNP = RIKEN'

Mo-99の製造

核分裂片に多く含まれる Mo-99 のミルキングによって得られる Tc-99m が放出する141keV γ 線を使って行う医療用イメージング法 (SPECT) は、1950年代から**原子核分裂の平和利用**の代表的手法として強い支持のもと開発されてきた。しかし、高濃縮ウランを使う原子炉を必要とするので、その供給は世界の5ヶ所にかぎられていた。



オランダ、カナダ、ベルギー、フランス、南アフリカで薬剤を製造
(日本での消費約60億円) 日本は全てMo-99 の輸入に依存してきた。

核不拡散: 高濃縮ウランが使えない状況が来る。

低濃縮ウランで可能か? ^{239}Pu ができる問題がある。

2010年4月のアイスランド火山噴火で欧州からの供給ストップ、
カナダの原子炉もトラブルで停止状態。我が国での問題の顕在化。
(日本の年間使用推定数は90万件)

2012年あたりから文科省、内閣府、厚生省、原子力委員会で
官民を交えた議論

原研RI 製造部 Neutron induced fission from ^{235}U

↖ 閣議決定により廃部

RIの供給は輸入に依存すればよい。原研がRIを製造販売することは不適切??

原子炉による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造

JAEA/千代田 $^{98}\text{Mo}(\text{n},\gamma)^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$

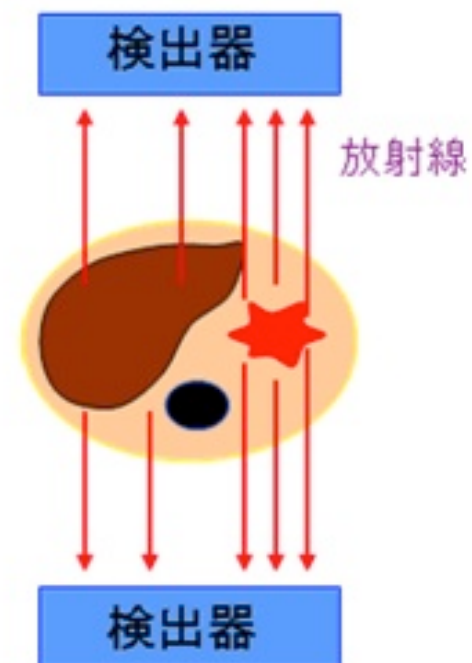
加速器による $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の製造

1. 永井 グループ $^{100}\text{Mo}(\text{n},2\text{n})^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
2. 江尻 グループ $^{100}\text{Mo}(\gamma,\text{n})^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
3. RCNP グループ $^{100}\text{Mo}(\text{n},2\text{n})^{99}\text{Mo}, ^{100}\text{Mo}(\text{p},\text{pn})^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$
4. RCNP/SHIグループ $^{100}\text{Mo}(\text{p}, 2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$
5. リニアコライダー技術開発の副産物 $^{100}\text{Mo}(\gamma,\text{n})^{99}\text{Mo} \Rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$

国産化/自給自足
濃縮ウラン使用排除



SPECT装置

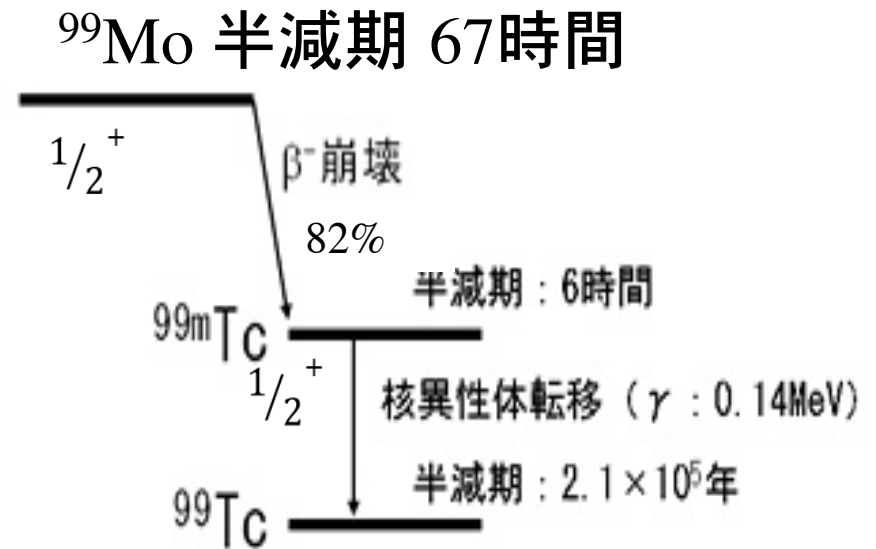


SPECT：国内の1,200 を超える病院で核医学検査に活用

脳（循環動態）	^{99m}Tc -DTPA	肝・胆道	^{99m}Tc -HIDA
脳血流	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	唾液腺	^{99m}Tc -PMT
	^{123}I -IMP	Meckel憩室	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
	^{99m}Tc -HMPAO	消化管出血	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
	^{99m}Tc -ECD	腎	^{99m}Tc -赤血球
神経受容体	^{133}Xe ガス		^{99m}Tc -DMAS
脳脊髄液腔	^{123}I -Iomazenil		^{99m}Tc -MAG3
甲状腺	^{111}In -DTPA		^{99m}Tc -DTPA
	Na^{123}I カプセル		^{131}I -馬尿酸ナトリウム
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$		
副腎皮質	^{131}I -アドステロール	睾丸	^{99m}Tc -HSA
副腎髄質	^{131}I -MIBG	胎盤	^{99m}Tc -HSA
肺（血流）	^{99m}Tc -MAA		^{99m}Tc -赤血球
	^{99m}Tc -コロイド	脾	^{99m}Tc -スズコロイド
	^{99m}Tc -HSA	骨髓	^{99m}Tc -スズコロイド
肺（換気）	^{133}Xe ガス		^{111}In - Cl_2
	^{81m}Kr ガス	リンパ節	^{99m}Tc -レニウムコロイド
心筋（血流）	$^{201}\text{TlCl}$		ド
	^{99m}Tc -sestamibi		^{99m}Tc -スズコロイド
	^{99m}Tc -tetrofosmin	骨	^{99m}Tc -MDP
心筋（脂肪酸）	^{123}I -BMIPP	腫瘍	^{99m}Tc -HMDP
心筋（神経）	^{123}I -MIBG		^{67}Ga -クエン酸ガリウム
心筋梗塞	^{99m}Tc -ピロリン酸		ム
心プール	^{99m}Tc -HSA		$^{201}\text{TlCl}$
	^{99m}Tc -赤血球		
静脈	^{99m}Tc -MAA		
肝	^{99m}Tc -フチン酸		
	^{99m}Tc -スズコロイド		

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ に関する核データと薬剤製造に対する要請

1. ^{99}Mo の半減期は 67時間。化学操作に約3日間でも問題は無い。
2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期は 6時間。遠距離の輸送は困難。
3. $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ の崩壊を利用するMilking用機器が製品化されている。(Mo-Generator)
4. Tc投与の場合、高純度が求められる。 ^{99}Mo についても比放射能は高くなければならない。
5. 普及している薬剤製品と同品質の ^{99}Mo を製造する必要がある。



Spallation Neutron Source

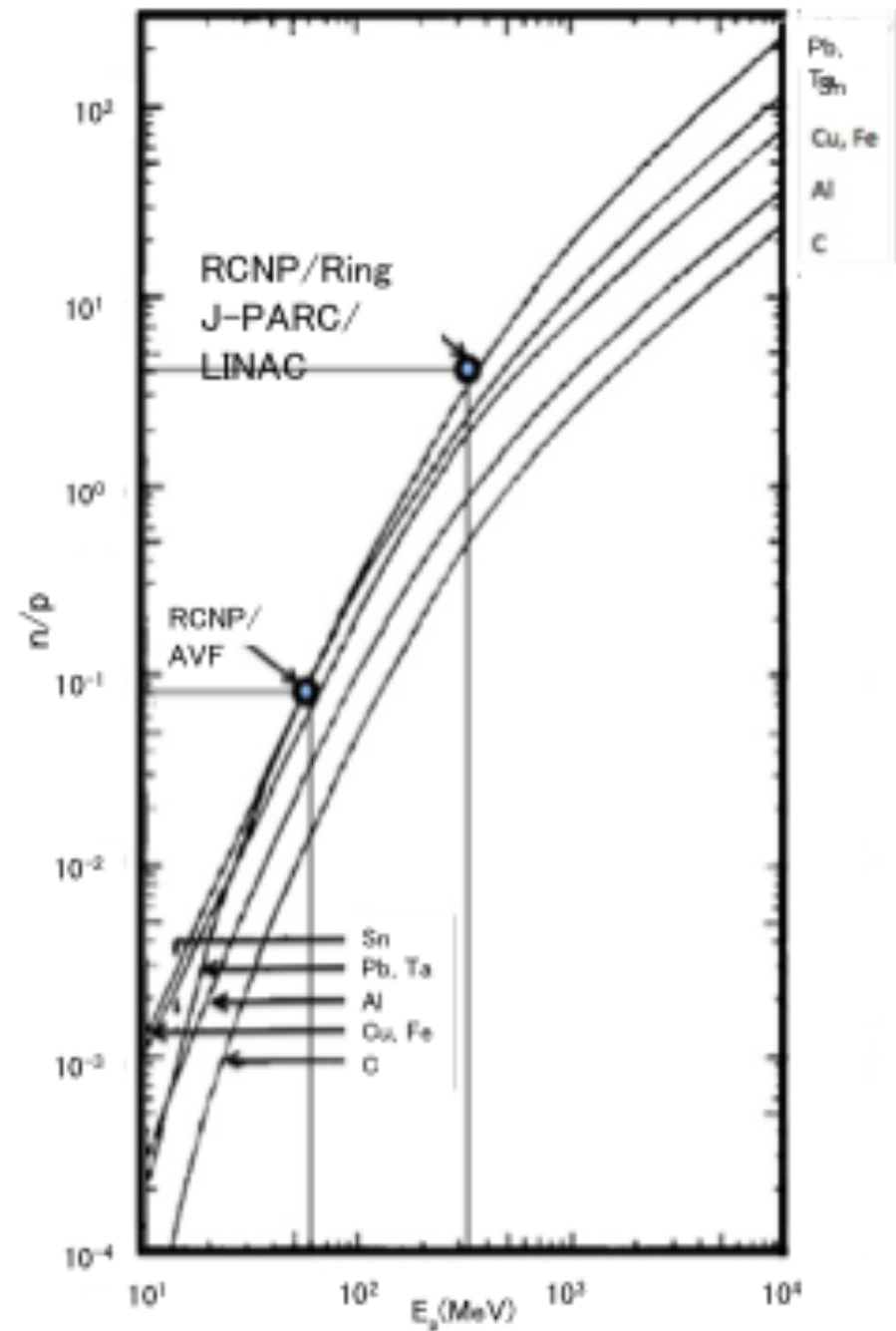
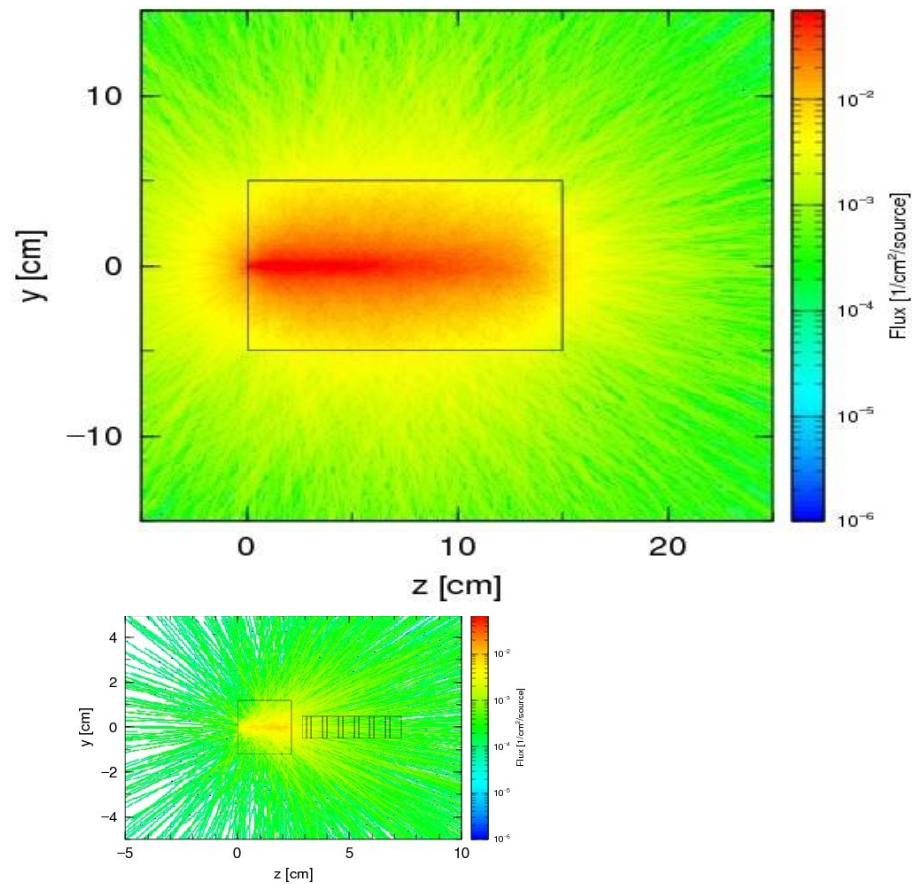


Fig.1 Number of emitted neutrons per single

J-PARC

パラメーター

Main Beam Parameters

Linac (more details)

Ions	Negative Hydrogen
Energy for RCS injection	400 MeV
Energy for ADS	600 MeV
Peak Current	50 mA
Beam Pulse Length	500 μ s
Repetition Rate	50 Hz

RCS (more details)

Extraction Beam Energy	3 GeV
Repetition	25 Hz
Average Beam Current	333 μ A
Extraction Scheme	Fast

MR (more details)

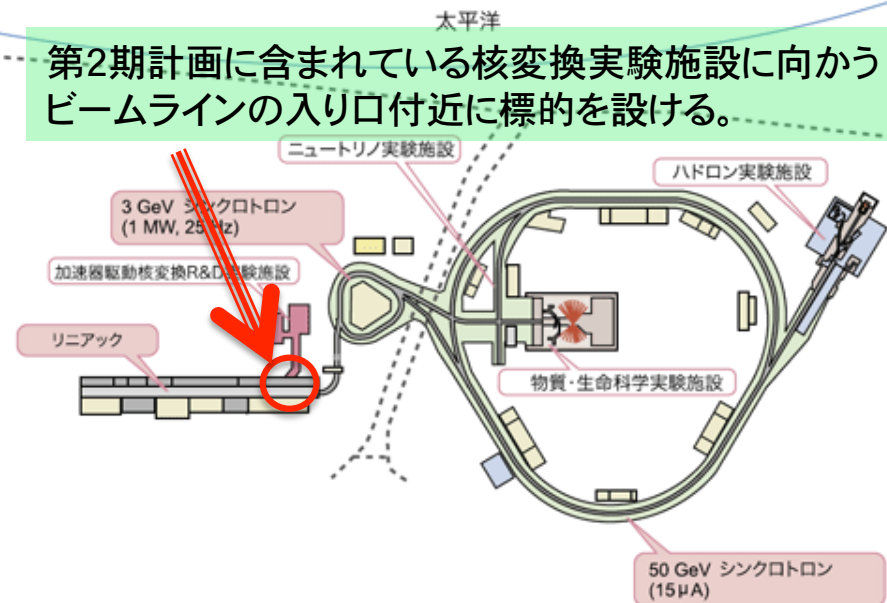
Extraction Beam Energy	50 GeV
Average Beam Current	15 μ A
Repetition	0.3 Hz
Extraction Scheme	Fast, and Slow

ACCELERATOR TECHNICAL DESIGN REPORT FOR J-PARC

J-PARCの前段加速器(Linac)は負イオンを加速しているが正イオンを入射することにより、あたかももう1基のLinacがあるかのように400MeV,300 μ Aの陽子ビームが得られる。

加速器レイアウト

第2期計画に含まれている核変換実験施設に向かうビームラインの入り口付近に標的を設ける。



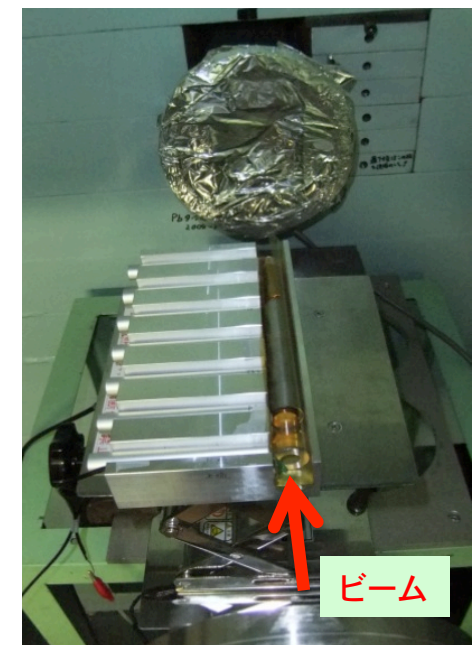
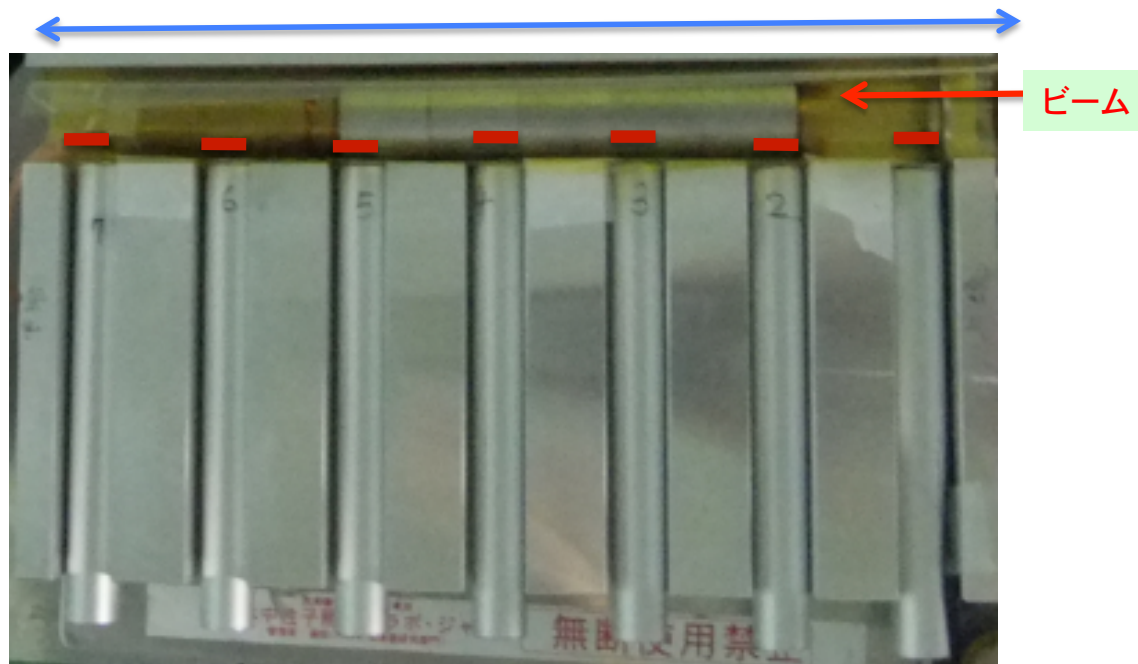
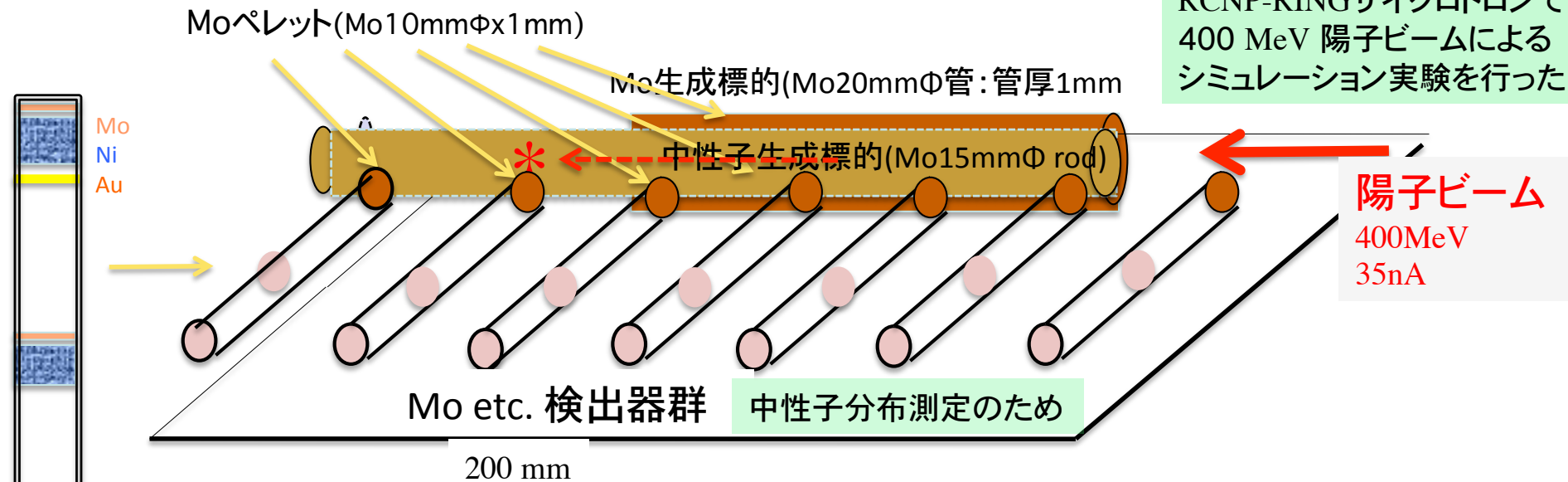
<2007年KEK一般公開パンフレットより> 拡大画像



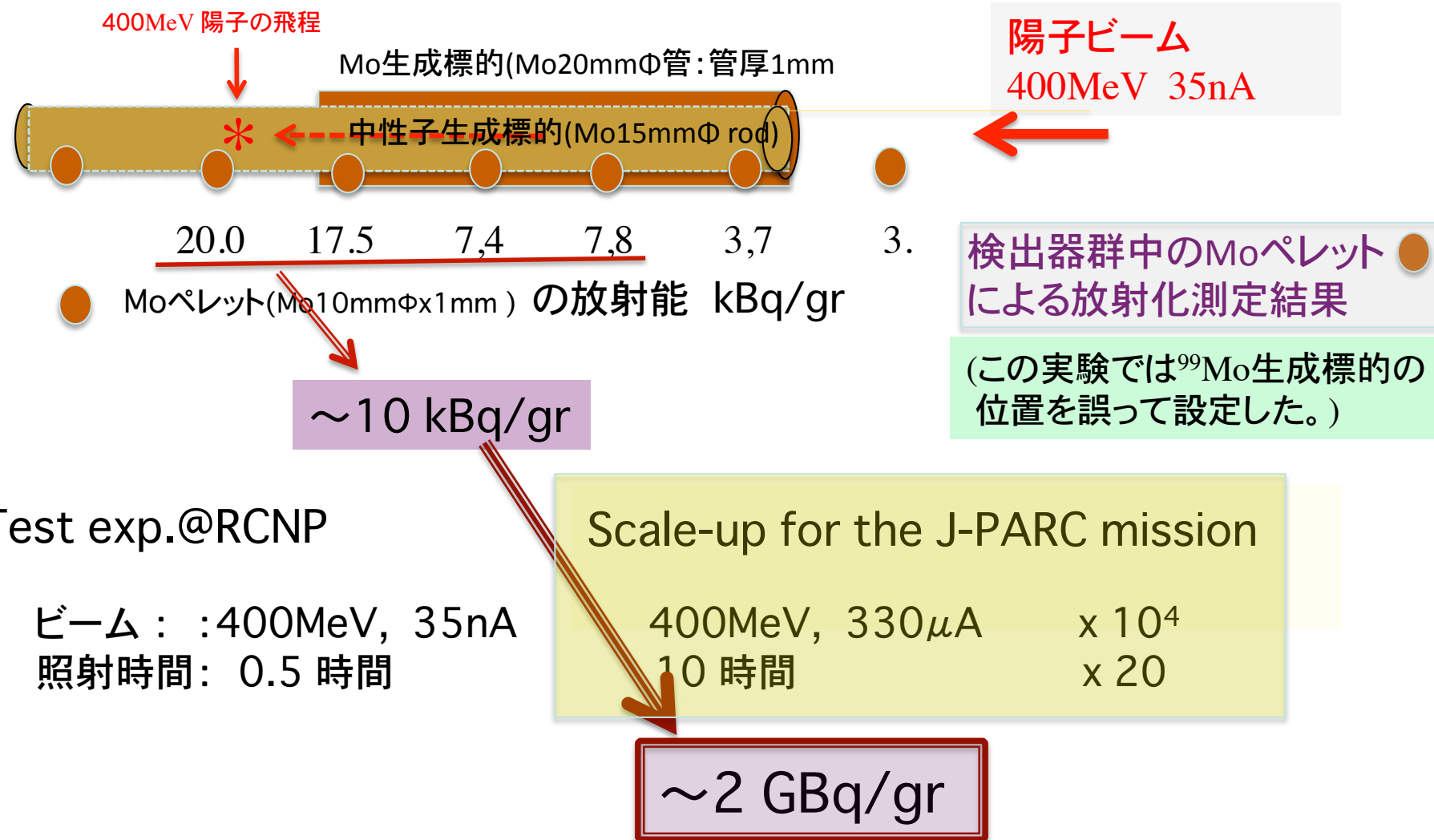
J-PARC航空写真 (2006年11月13日撮影) <J-PARC トップより>

[8] Feasibility Test Experiment for production of ^{99}Mo via 400MeV Proton Beam @RCNP

RCNP-RINGサイクロトロンで
400 MeV 陽子ビームによる
シミュレーション実験を行った

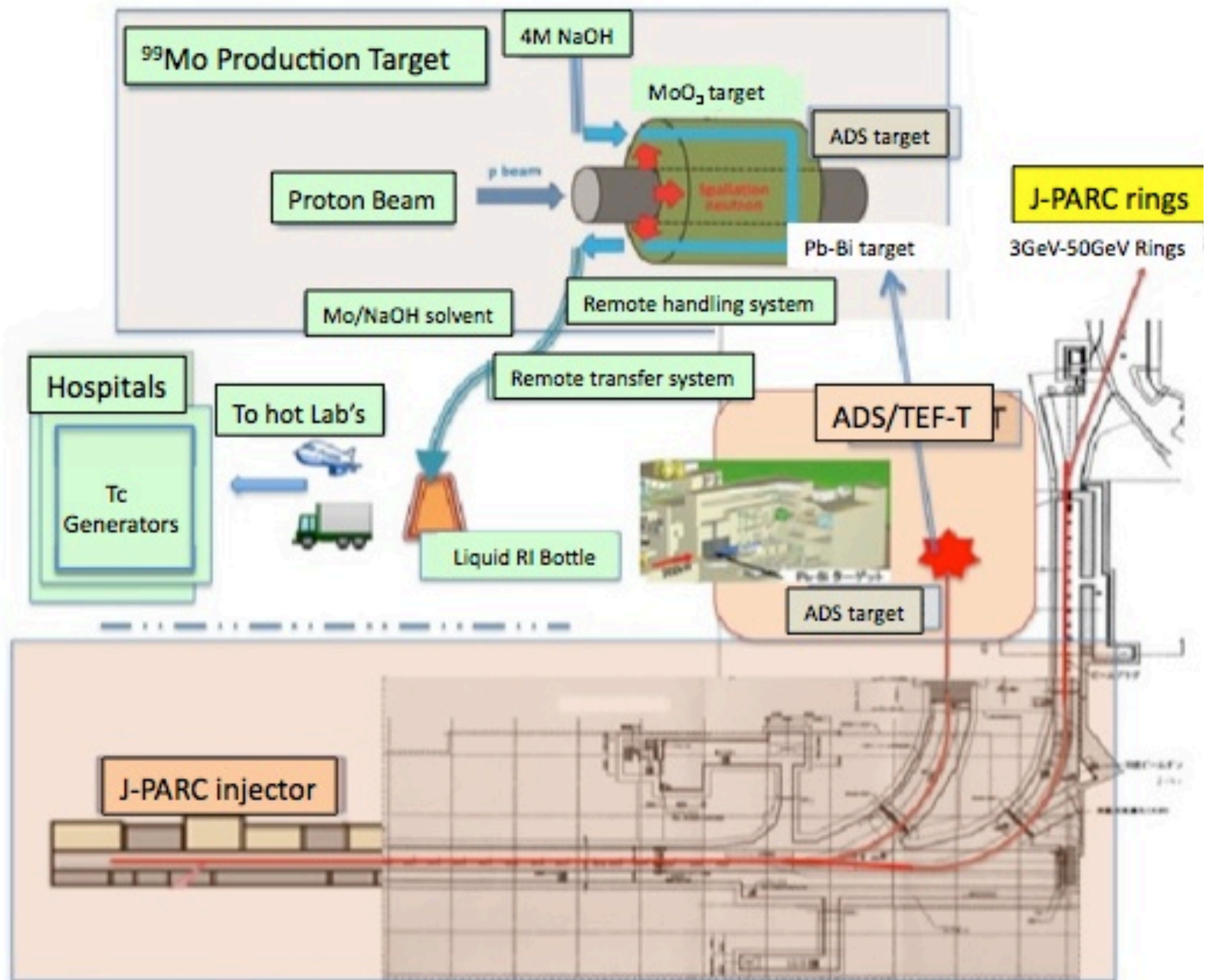


Summary of the Test Experiment @RCNP, and Estimation for J-PARC Experiment



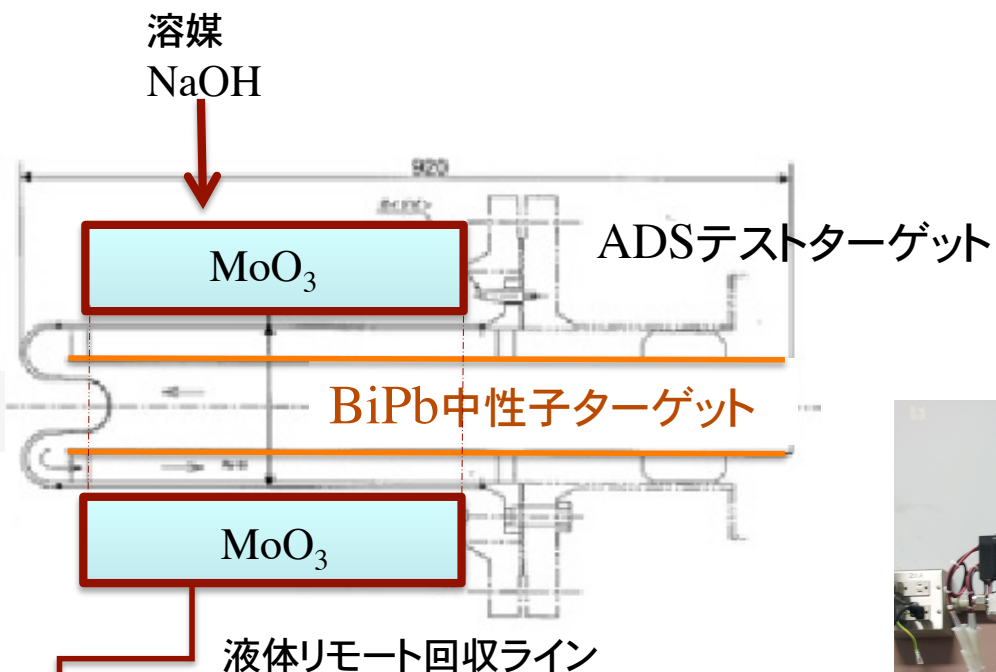
生成標的500gを用いれば $\sim 1\text{TBq/日}$ の ^{99}Mo 生成が可能、年間5,000時間の運転ができれば、J-PARCで500TBqの生産が可能である。

(年間輸入量: 50,000Ci = 2,000TBq)

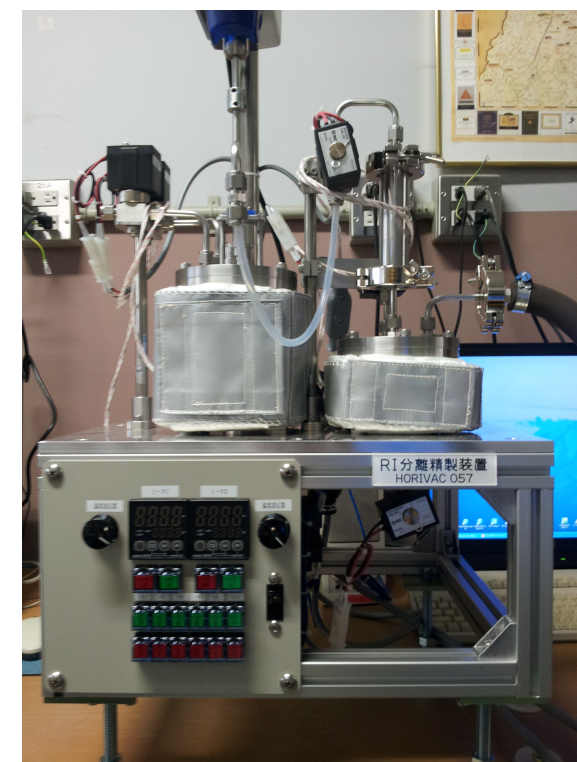
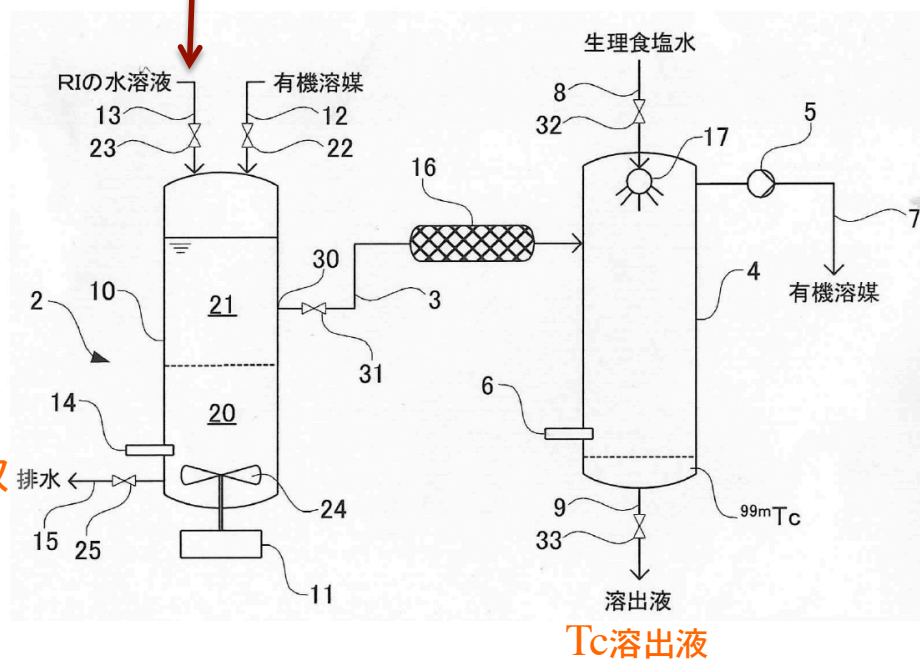


⁹⁹Mo製造ターゲット

陽子 ビーム ⇒

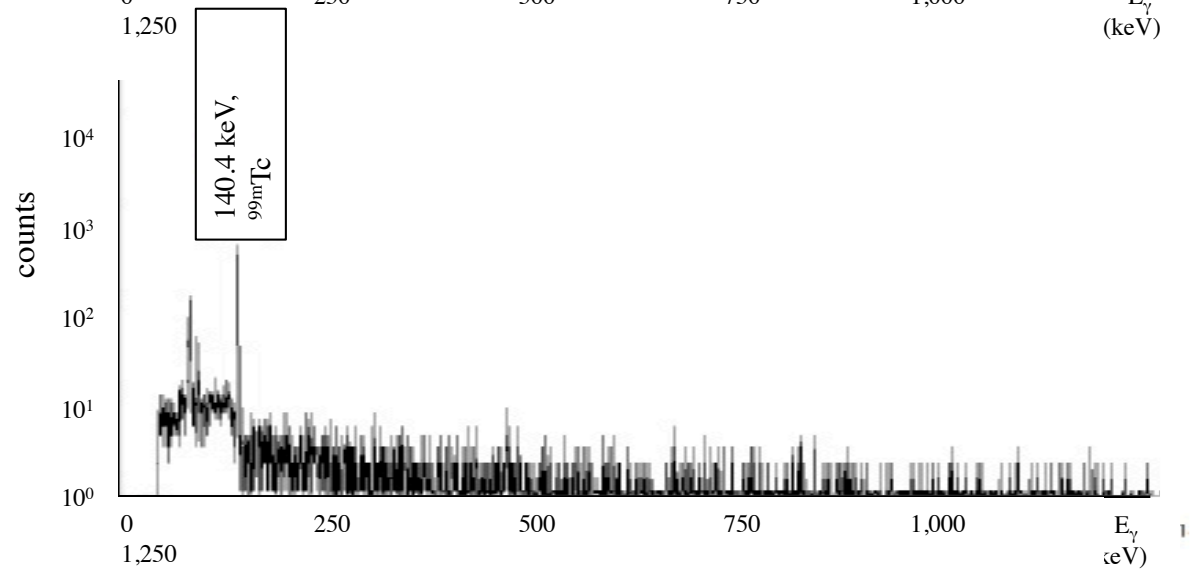
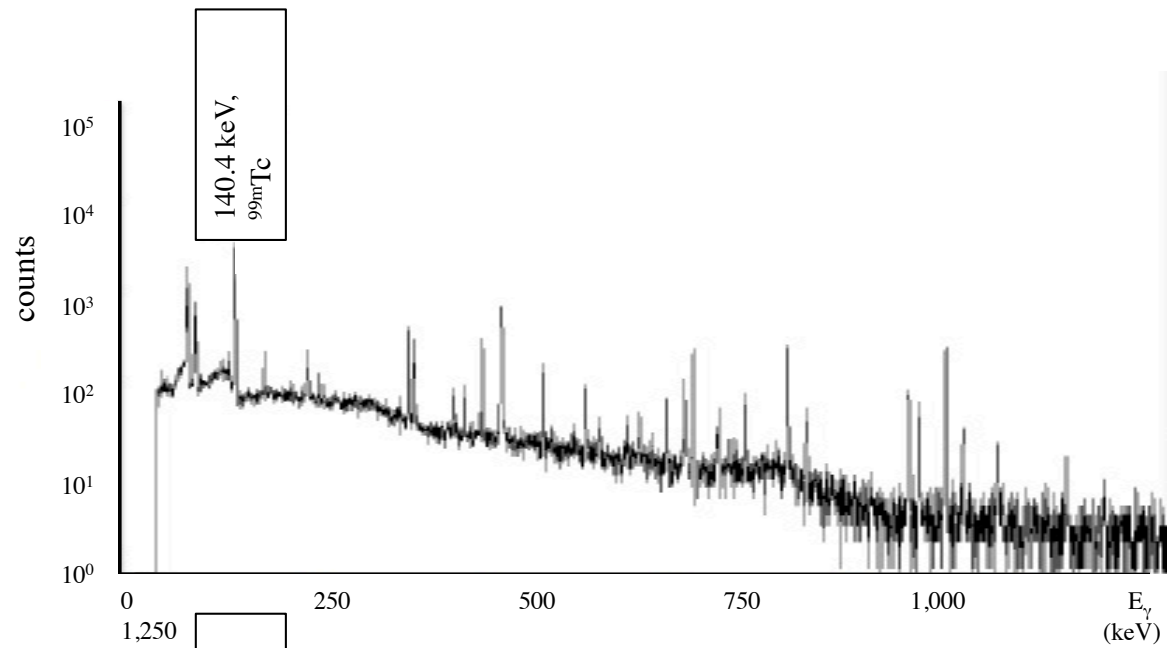


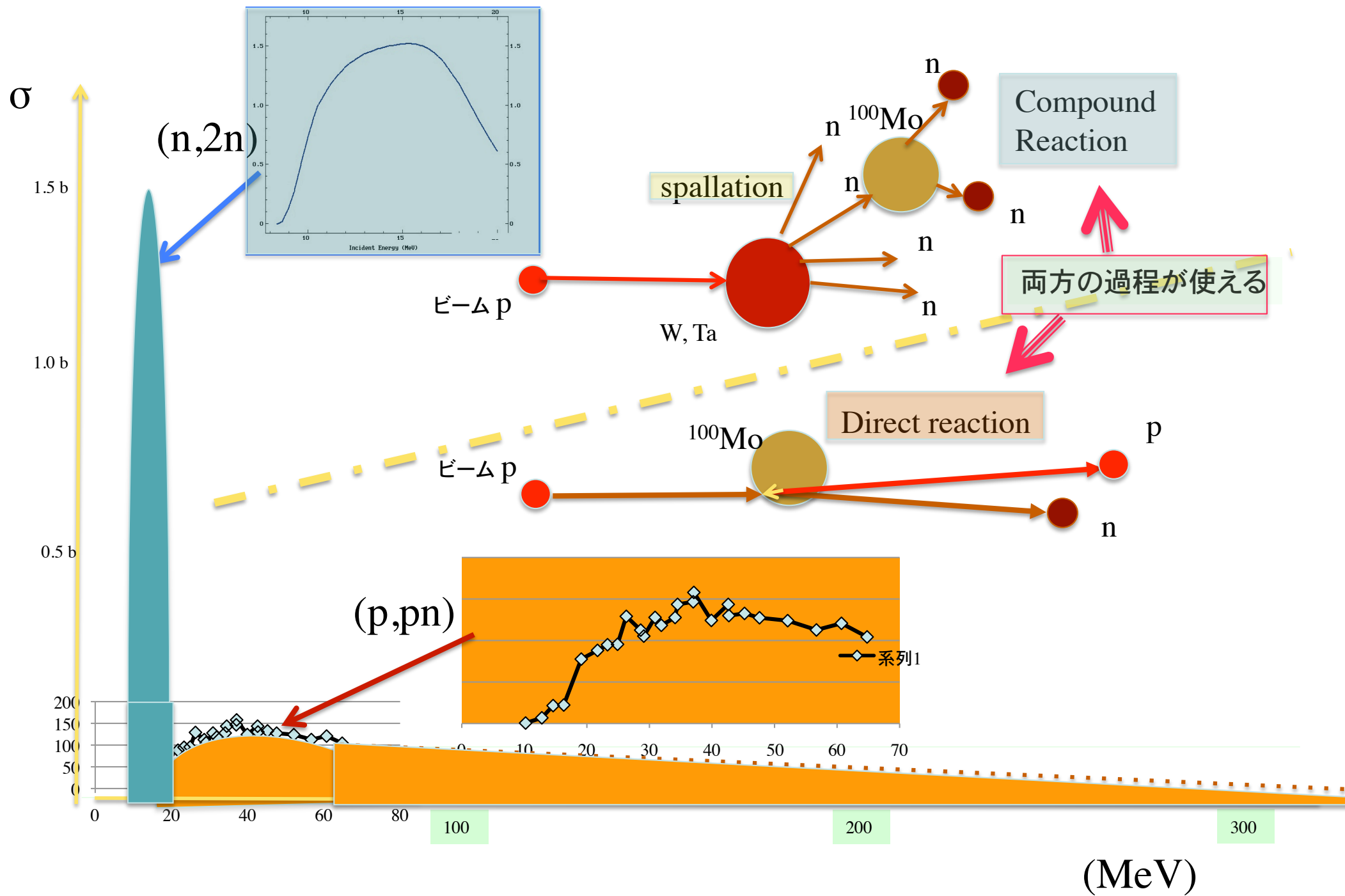
1 溶媒抽出法による Mo-Tc の分離装置

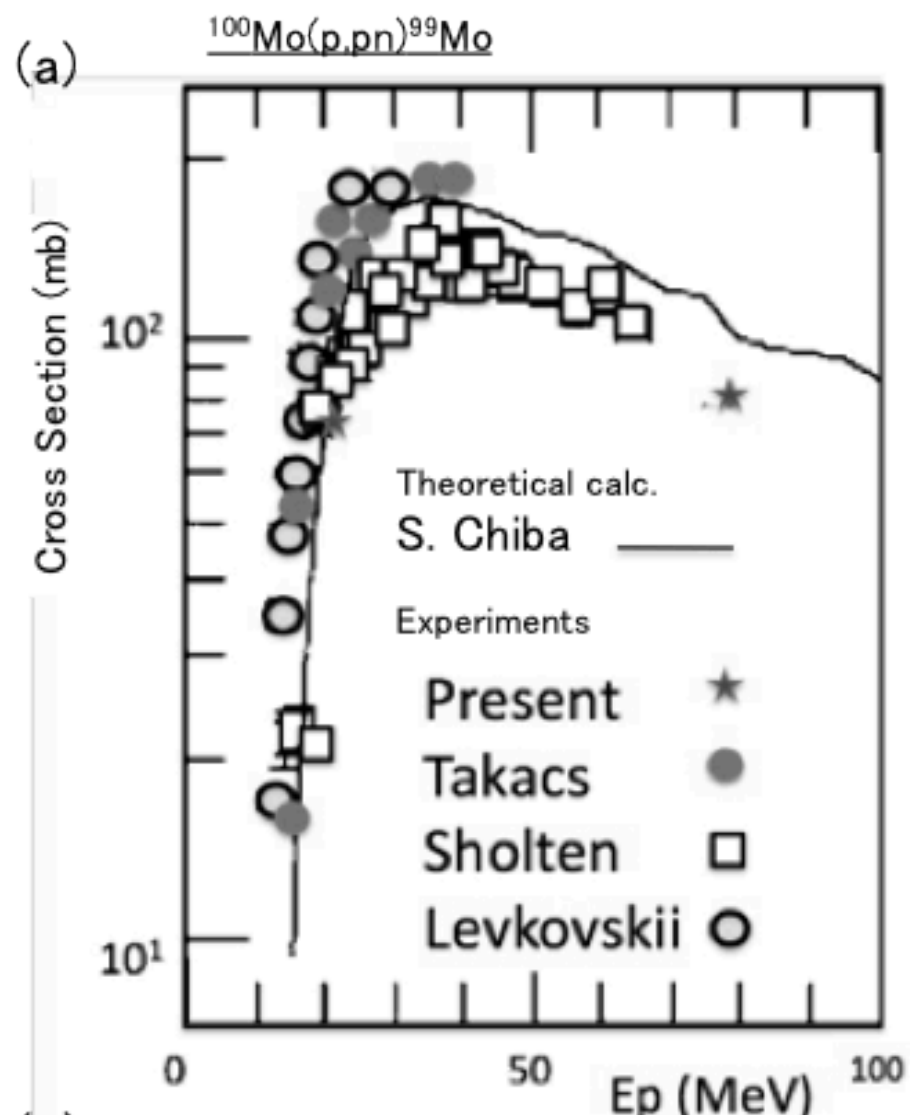


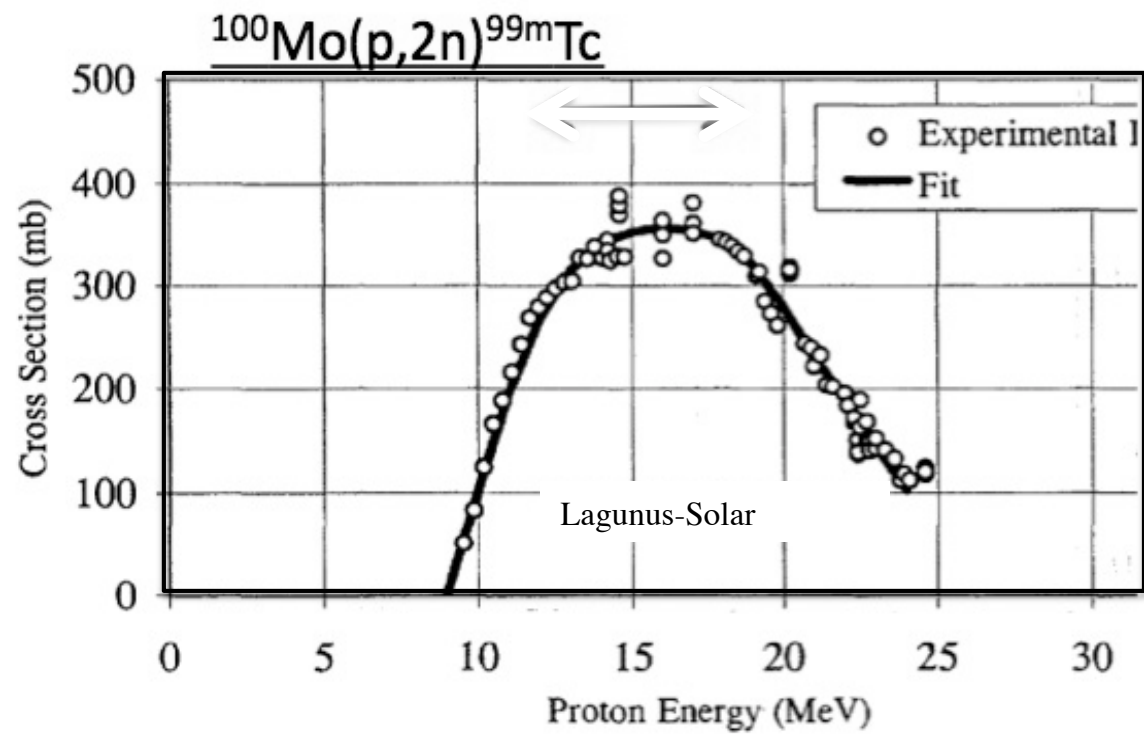
Mo-Tc 分離精製装置

Tc ジェネレーターによる分離・精製 前後の γ 線スペクトル









$^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$

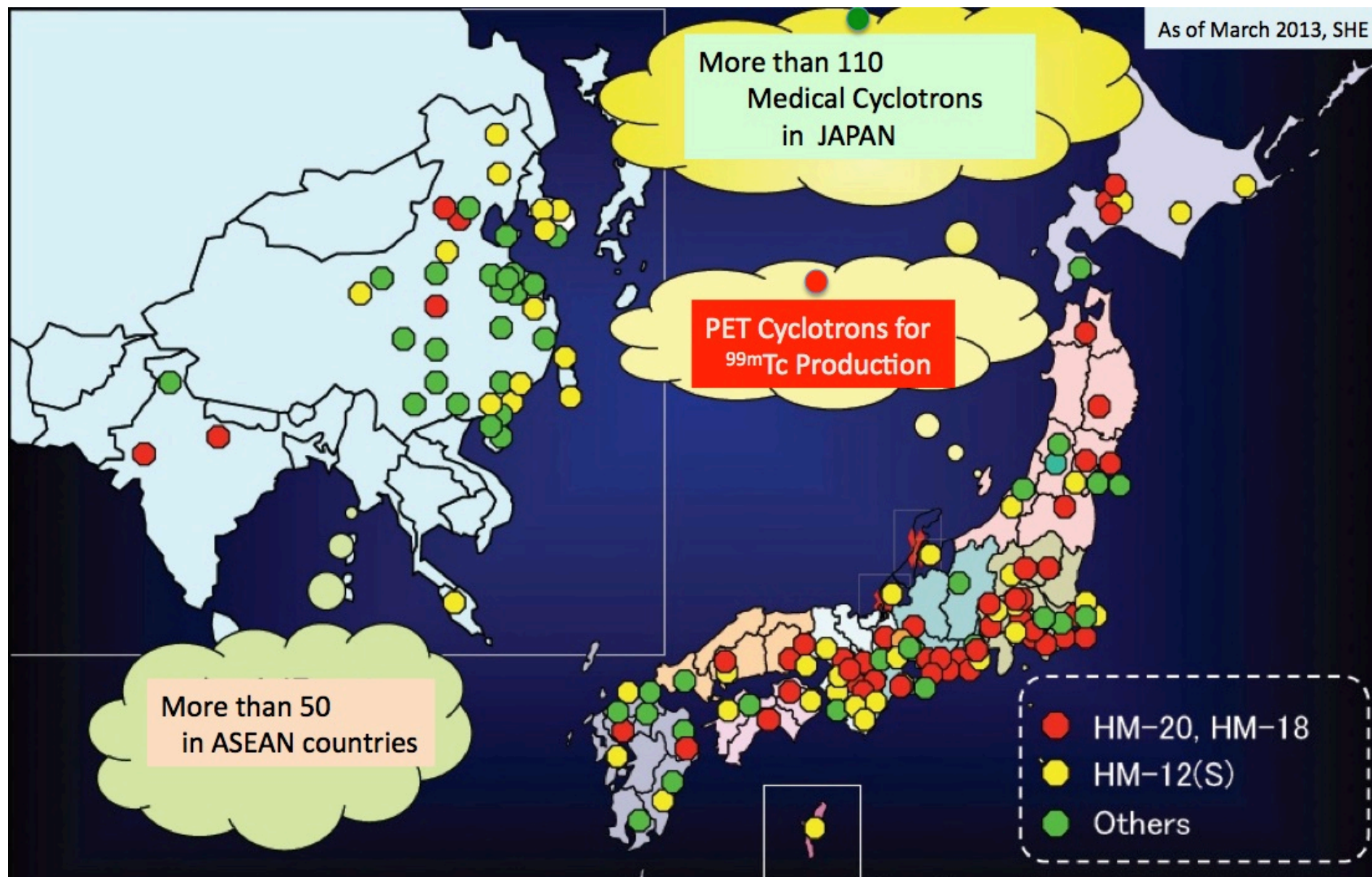
As of March 2013, SHE

More than 110
Medical Cyclotrons
in JAPAN

PET Cyclotrons for
 ^{99m}Tc Production

More than 50
in ASEAN countries

- HM-20, HM-18
- HM-12(S)
- Others



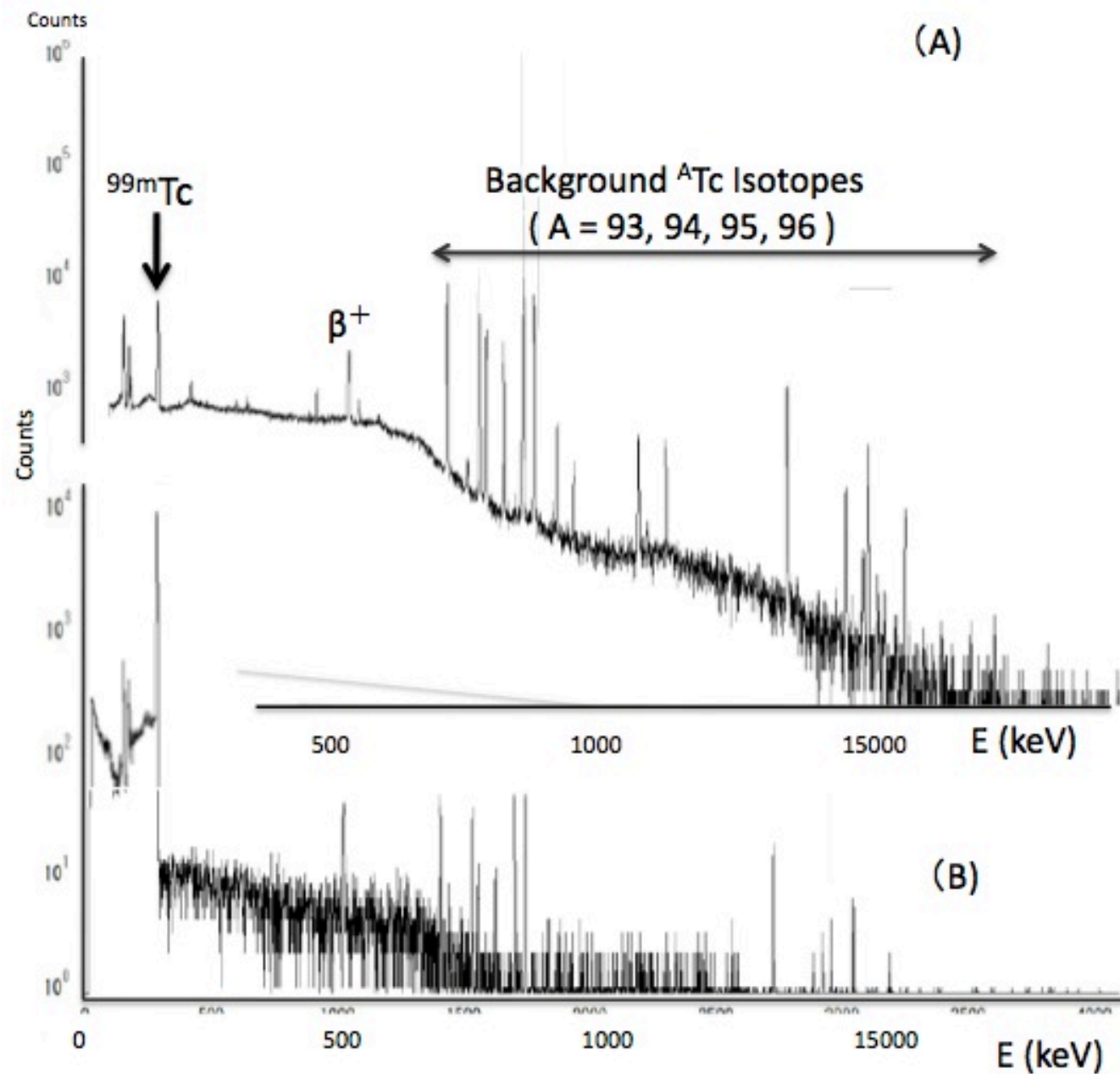
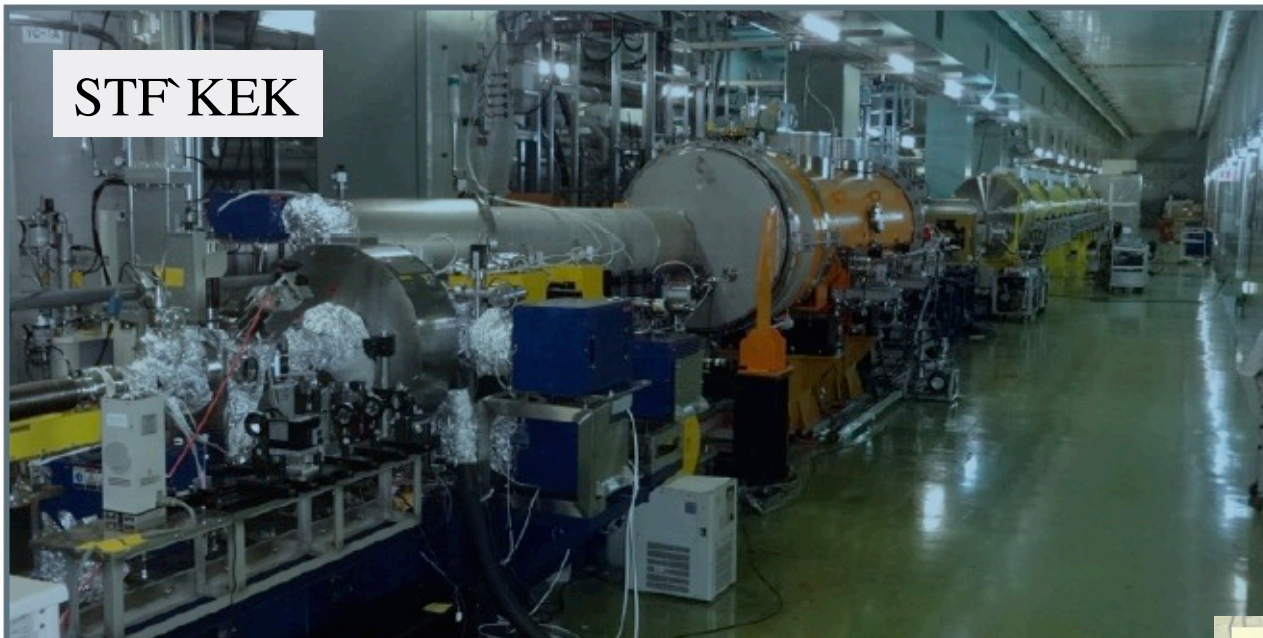


Table 2: Summary of feasible experiments and future prospect

	Scenario(1) [Section-3, 4, 5]	Scenario(2) [Section-6]	Scenario(3) [Section-7]
	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Production of ^{99}Mo (for Milking)	Direct Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$
	$^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$ with spallation neutron	$^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$	$^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$
<u>Feasibility studies at RCNP</u>			
beam	proton 400 MeV, 35 nA	proton 80 MeV, 1 μA	proton; 20 MeV, 50nA
target	natural Mo	natural Mo	96% enriched ^{100}Mo
yield	10 kBq/g/0.5h	40 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$	21 MBq/ $\mu\text{A}/\text{h}$
<u>Proposal for production at any Japanese accelerator</u>			
	Scenario(1)	Scenario(2)	Scenario(3)
facility	J-PARC, ADC/TEF-T(parasitic use)	Existing cyclotrons	PET cyclotron
beam	proton; 400 MeV, 330 μA	(Sendai,Takasaki,Saitama	proton; 15 ~ 20 MeV, 100 μA
target	natural Mo	Chiba,Osaka,)	>99.% enriched ^{100}Mo
yield	2 GBq/g/10h		3.5 GBq/ $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 1 TBq/500g/10h		= 350 GBq/100 $\mu\text{A}/10\text{h}$
	= 150 TBq/year(52week:3times/week)	<i>[Local support for emergency]</i>	
		<i>e.g. Osaka-U. Hospital</i>	
target	>90% enriched ^{100}Mo	natural Mo	
yield	1,500 TBq/year	~4 GBq/10 $\mu\text{A}/10\text{h}$	
demand	[Japanese consumption ~350TBq/year]	[3.7GBq/week]	

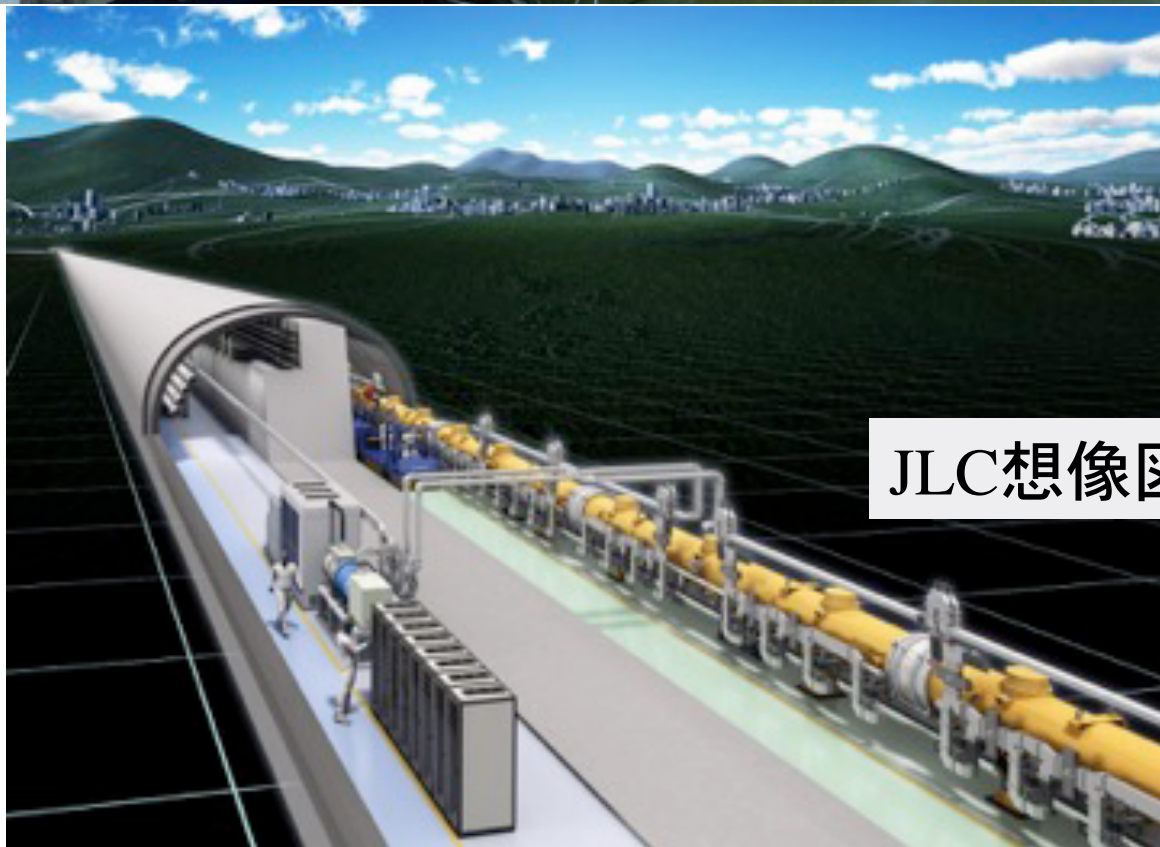
STF KEK



超伝導高周波加速空洞



加速電界 35MV/m

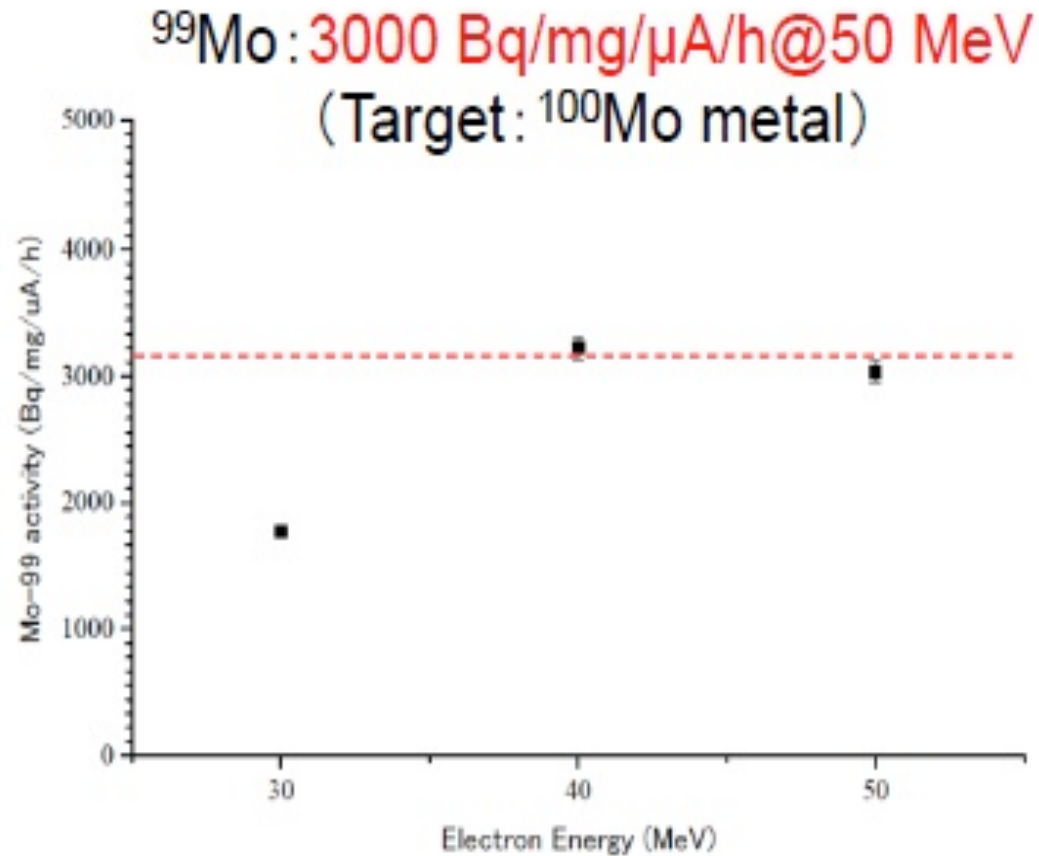


JLC想像図

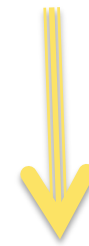


菊永英寿

東北大学電子光物理学研究センター



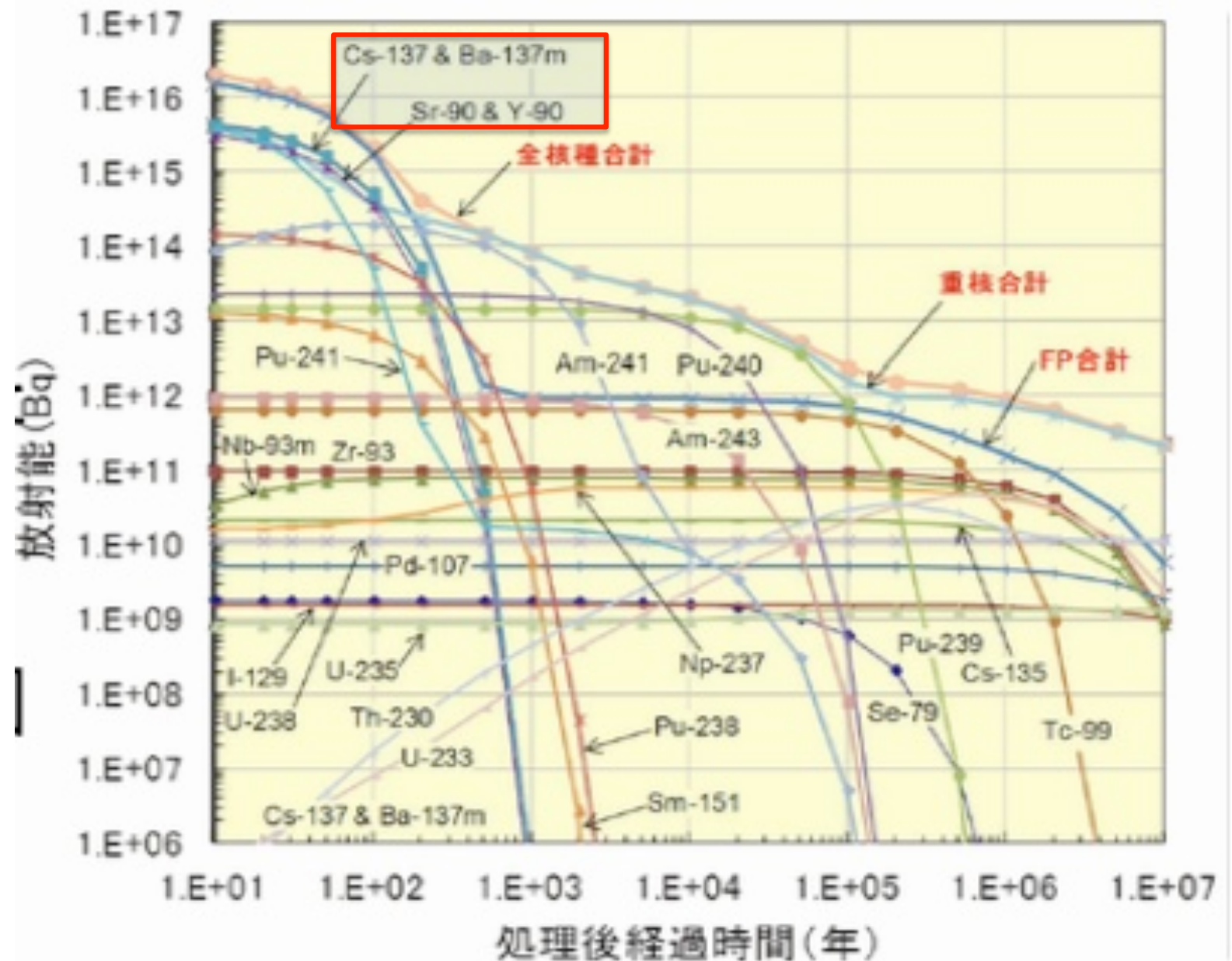
ターゲット	10 グラム
電子ビーム	10 mA
照射時間	10 時間



^{99}Mo の収量 $\sim 3 \text{ TBq}$

LC技術開発の副産物

1. ^{99}Mo の製造
2. 使用済み核燃料の源容



HIMAC *vs.* BNCT

(粒子線医療 と DDS医療)

重粒子線医療(HIMAC)と硼素中性子捕捉医療(BNCT)は、それぞれ注目を集めている医療法であるが、両者は対照的で相補的である。

前者は、高度に鍛えられた技術者を必要とし、医学物理士の養成が求められる。

後者は、硼素がその技術者に代わる役を果たし、中性子照射の精度は不要。

表2. 量子ビーム治療

放射線荷重計数 W_R (RBE)

腫瘍部 正常部 (照射集中の精度)

- | | | |
|----|----|--|
| 1 | 1 | γ 線 (ガンマナイフ) 高精度工作
X線 (サイバーナイフ) 高精度(ミサイル)技術) |
| 2 | 2 | 陽子線 (ブラッグカーブ) 高精度ビーム |
| 20 | 20 | <u>重粒子線(ブラッグカーブ)</u> 高精度ビーム
HIMAC |
| 40 | 5 | <u>熱中性子線 (BNCT: DDS)</u> B-DDSによる
BNCT |
| 40 | 10 | MeV中性子線(BNBT: DDS) B-DDSによる) |

● 各種放射線の線量分布

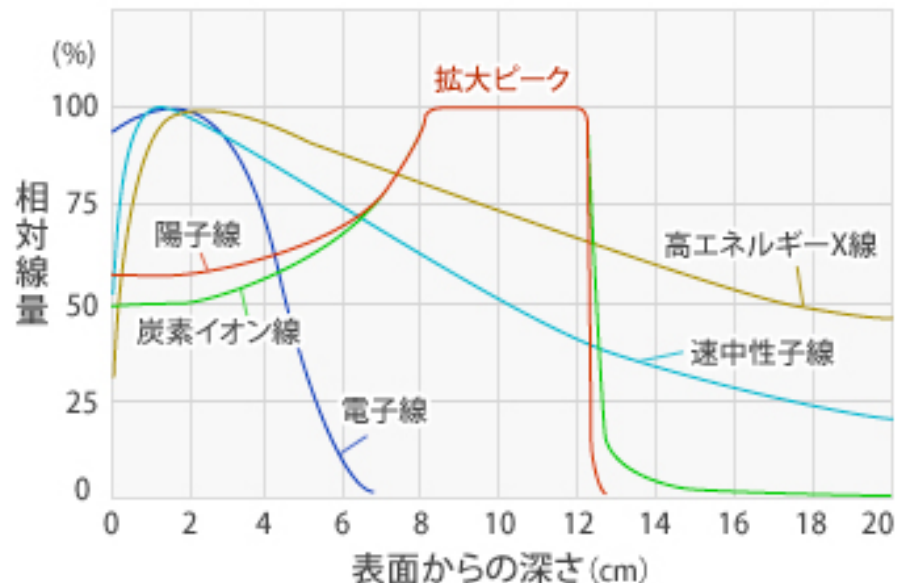
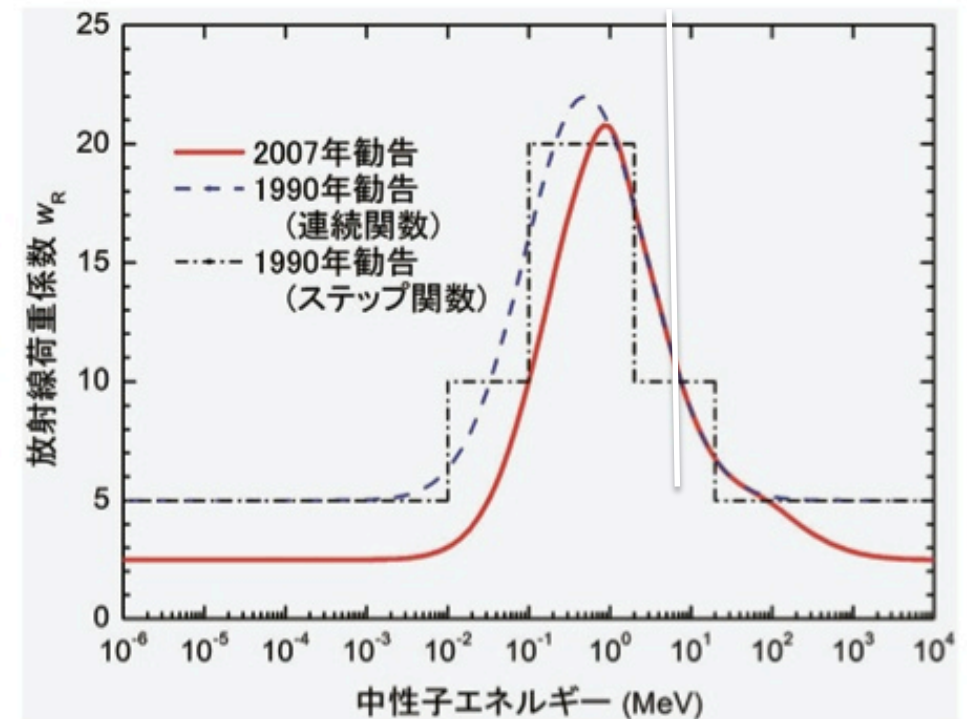


表1 放射線荷重係数 W_R

放射線の種類	1990年勧告	2007年勧告
光子	1	1
電子・ μ 粒子	1	1
陽子	5	2
荷電 π 粒子	—	2
α 粒子、核分裂片、 重イオン	20	20
中性子	エネルギーに応じた値	



放射線荷重計数 W_R に関する IAEA 勧告

PART I : HIMAC

(重粒子線医療)

平尾元放医研所長を中心にしたグループの開発努力が東大核研で芽生え、その成果が放医研で開花した世界に誇る日本の医療技術。

1946	R. Wilson	陽子線、重粒子線のブラッグピークのがん治療応用提唱	
1961～	MGH・Harvard	陽子線がん治療開始	9000例
1973	J. Castro	ネオン線がん治療開始	400例
1977	平尾泰男	核物理研究用高エネルギー重イオン加速器計画提案(含医療)	
1979	平尾泰男	がん治療専用重イオン加速器計画提案 (含基礎研究)	
1981	梅垣洋一郎	せめて陽子線からでも開始するよう要請→KEK	
1983～	筑波大学	陽子線がん治療開始 (2001～専用施設に移行)	700例(1300)
	中曽根内閣	対がん10ヵ年総合戦略・新治療法の開発	
1987～	放医研	重粒子線がん治療装置建設開始	
1994～	放医研	<u>炭素線がん治療開始 (17年経過)</u>	<u>>6000例</u>
1997～	GSI	炭素線頭頸部がん治療開始	300例
2000～	国立がんセンター東病院	陽子線がん治療開始	500例
2002～	兵庫県粒子線治療センター	陽子線がん治療開始	1400例
2003, 11	放医研	<u>炭素線がん治療・高度先進医療承認</u>	
2003～	静岡県がんセンター	陽子線がん治療開始	300例
2005～	兵庫県粒子線治療センター	炭素線がん治療開始	140例

高エネルギー重イオン科学

原子核物理学の新天地を拓く
未知の高温・高密度核物質の研究

医学利用の可能性

人体の中に高LETの粒子線を入射

新しい重イオン加速器 “ニューマトロン計画”
(1核子当たり 数100MeV以上)



ニューマトロン計画としては実現せず、何故か？

約10年後ハイマック計画として実現



永宮 杉本

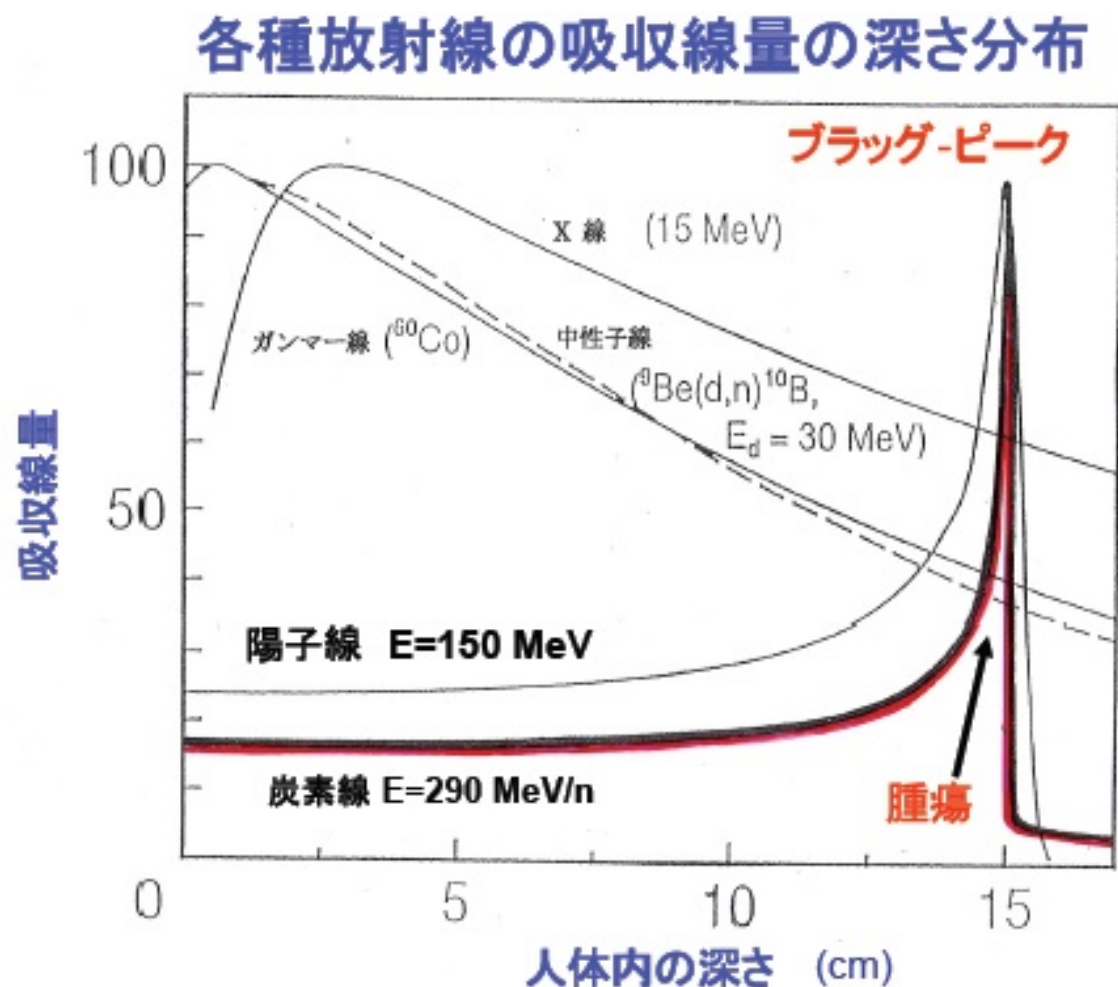
平尾泰男
元放医研所長

本資料中の図などは平尾元放医研所長
のご好意により転載させて頂いています。

重粒子線医学利用 のPR 運動（1980年ころ）

平尾さん：

1mm幅のブラッグピークが得られるので
鋭いメスの働きが期待される。



お医者さんの批判 (A)

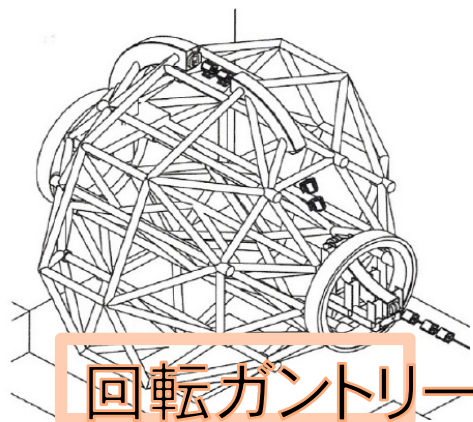
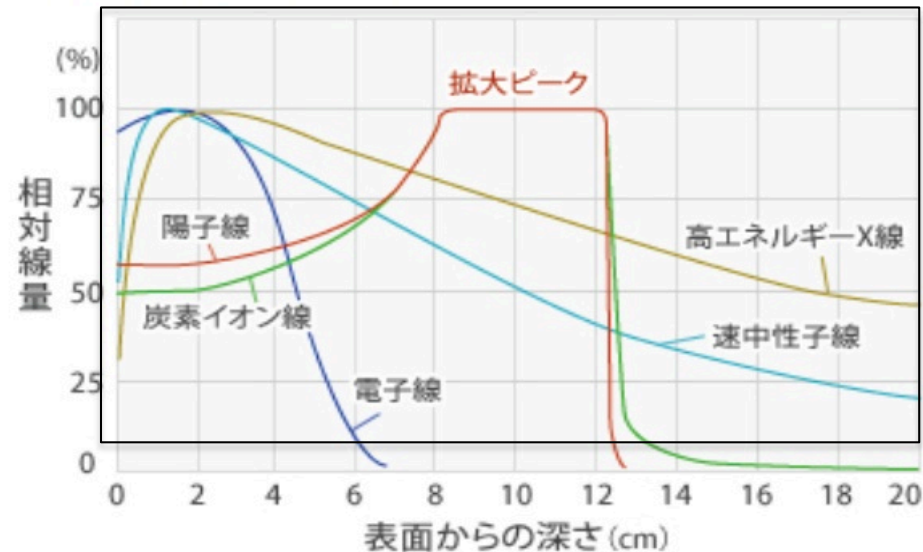
腫瘍は1mmのスケールよりももっと
大きなものであって、1mmのところに
集中してはかえって困る。

お医者さんの批判 (B)

1mmのスケールでは、腫瘍は絶えず
動いている。

お医者さんの批判 (A) に応えて

● 各種放射線の線量分布



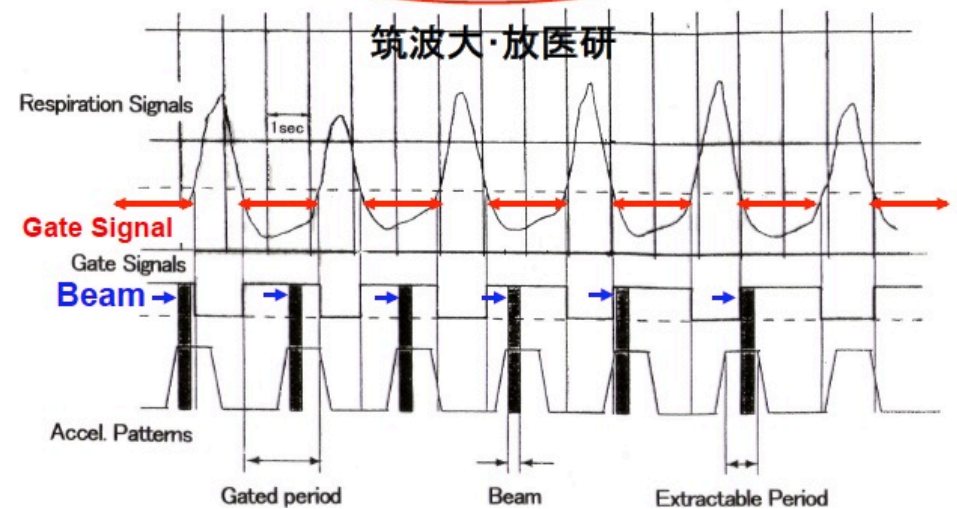
お医者さんの批判 (B) に応えて

呼吸同期照射法

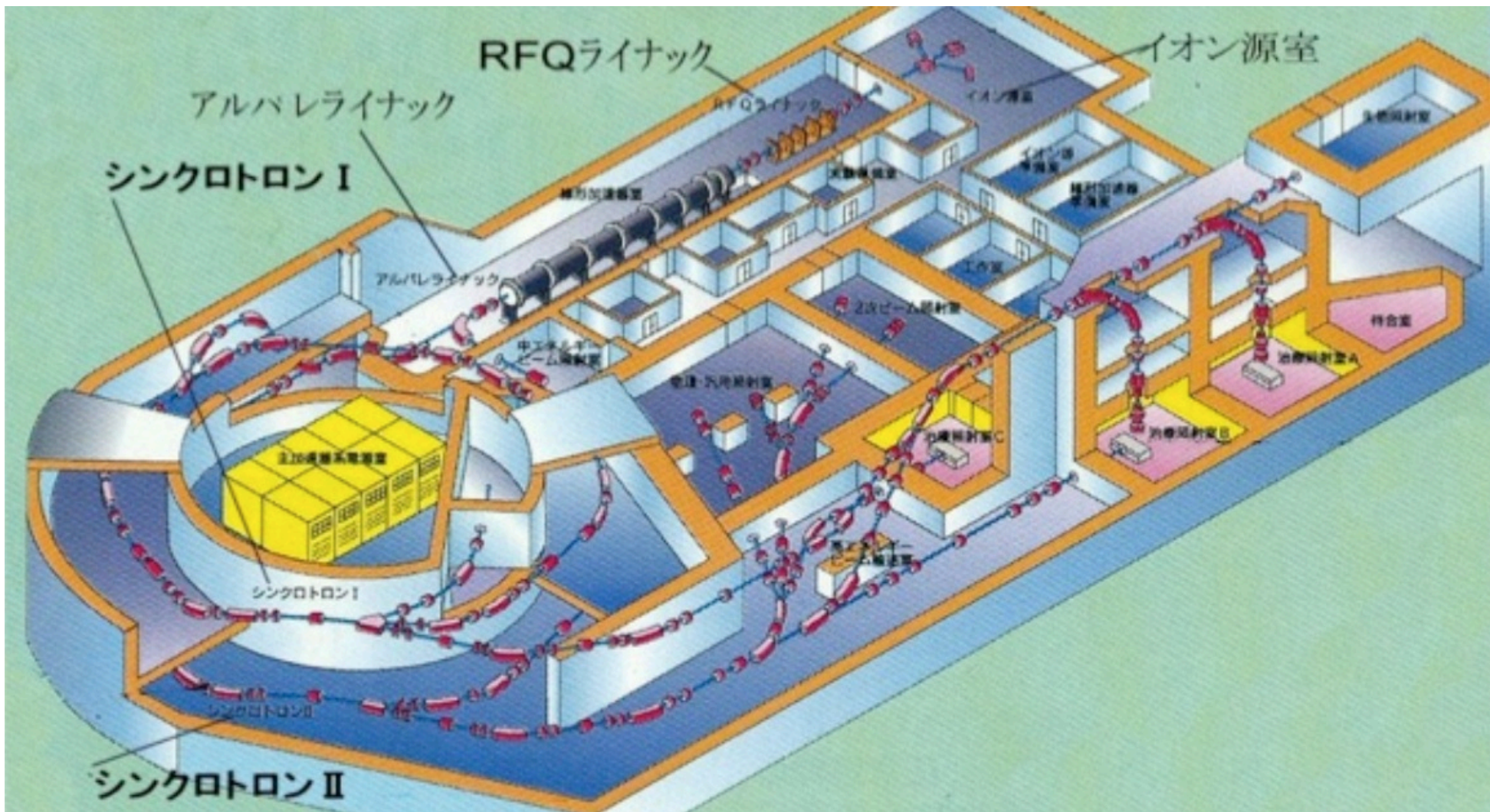
Gated Irradiation with Respiration at HIMAC

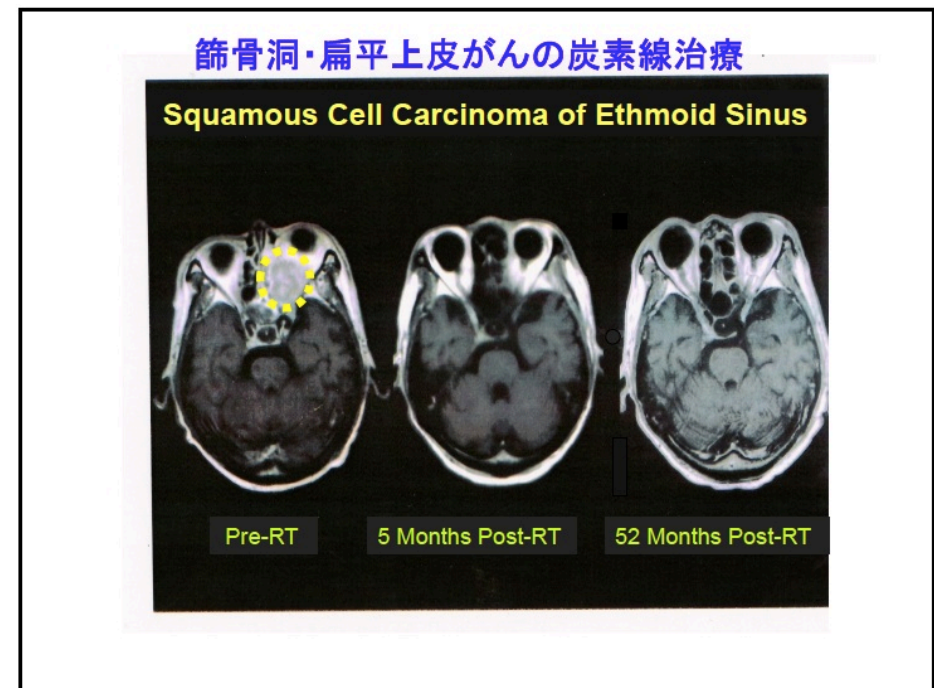
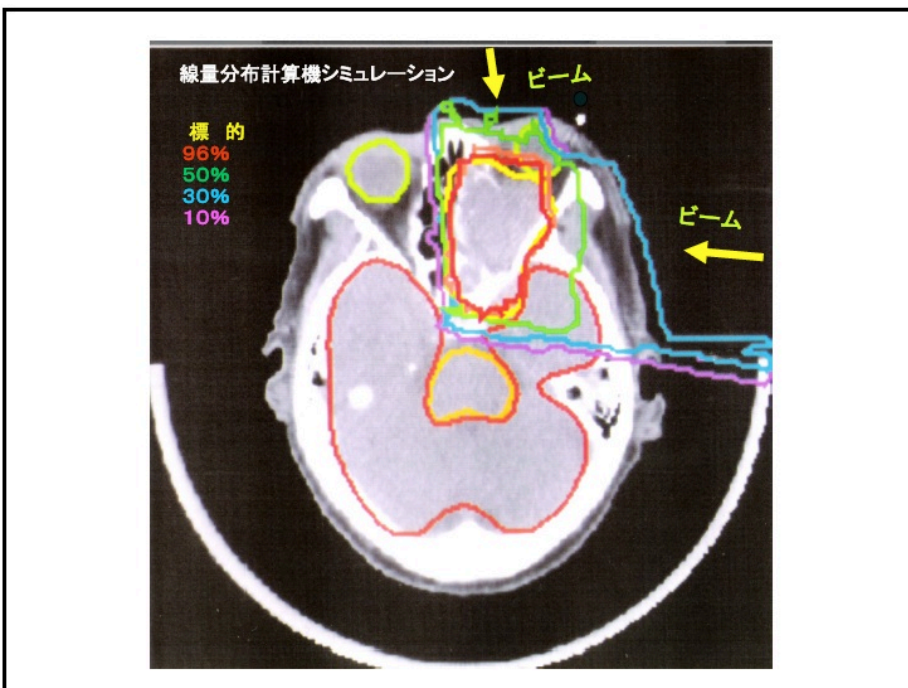
日本のオリジナル

筑波大・放医研



HIMAC





重粒子線がん治療技術の普及

炭素線がん治療の推移

1983年、中曽根総理が閣議決定

対がん10ヵ年総合戦略→新治療法の確立→

重粒子線がん治療装置開発(放射線医学総合研究所)

炭素線による臨床試験:有効な治療法のない症例を対象
現在、>6000症例で有効性の高さと副作用の低さを実証

放射線医学総合研究所の実績等を基礎として
ヨーロッパ各国(ドイツ、イタリア、オーストリア、フランス、等)では
一国一施設の建設計画、アメリカでも検討開始

トップの走り方

わが国は、15年以上のリード！！！！

いまや普及、全国展開の時期に！！！！

そして海外へ！

IAEA天野新事務局長の就任メッセージ:

我が国発のがん治療技術の開発途上国への導入
開発途上国では年々がん患者と診断される人数が増加。
事務局の事業として、我が国発の高度技術を
開発途上国に普及したい。

大丈夫でしょうか？

高度に進化した科学技術が社会に普及するときの危うさと、二つの対応について

科学者の優れた知力と、技術者の粘り強い努力に支えられて開発された高度の科学技術が社会に出るとき、社会にそれを受け容れる態勢が必要である。殊に、その高く精緻な技術をこなす後継者、若い人材の養成が必須である。

(I) 医学物理士の育成

医学物理士の制度が設けられ、若者が育つことに期待したい。しかし、それには“高度の教育”が求められる。マニュアルを読んで試験をして資格を与えるだけでは意味が無い。

(JRR西日本の尼崎事故を思い出して頂きたい。中国の新幹線事故、スペインの高速列車事故のようなことが開発途上国に輸出した医療でおこっては大事件である。福島原発事故も原子炉運転資格を持っている人が多勢いたはずである。咄嗟の判断・行動ができる人がどれだけいたか?)

(II) 医療士に高度の技術を求めない治療方式の開発

高度の加速器技術、画像処理技術の開発から離れ、
DDS (Drug Deriver System) を駆使した BNCT法に学ぶ。

(DDS方式では薬剤が腫瘍部の位置を教えてくれるので、比較的広がった放射線(中性子)を照射すれば良いので医療士の負担は軽い。そのためには腫瘍集積度の高い薬剤の開発が必要である。物理より

化学・薬学者の活躍に期待される。)

第三世代BNCT(硼素中性子捕捉医療)開拓の手法について

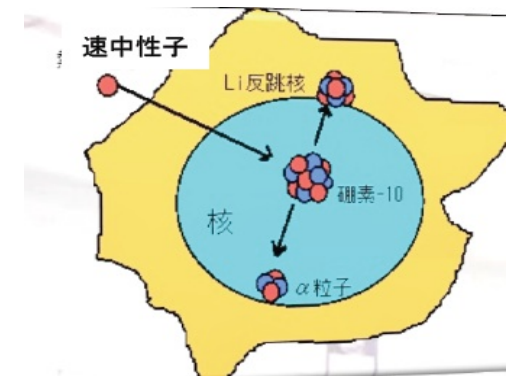
重粒子線医療(HIBT)と硼素中性子捕捉医療(BNCT)は、それぞれ注目を集めている治療法であるが、両者は対照的で相補的である。先ず両者の歴史的展開を追うことにする。

BNCTの始まり

硼素中性子捕捉治療 (BNCT) の歴史的発展を知りたいと考えて医用原子力技術研究技術振興財団 (ANTM) のホームページ http://www.antm.or.jp/08_news/01.html を開き、その解説を見て驚いた。

1932年のChadwickによる中性子の発見から僅か4年後にLohar がBNCTの可能性を提唱したそうである。原子炉の発明より10年も前のことである。

1932 Chadwick 中性子の発見
1936 Locher BNCT 原理の提唱
1945 原子炉の出現
1950年代～ BNL、MIT、..
1960年代～ RR、HTR、KUR、..



BNCT の優れた

- ・ 大きな $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応断面積 (1/v) 則
- ・ 高LET の反応生成物 α と ^7Li 生物学的効果(RBE=20)
- ・ 反応生成物 α と ^7Li の飛行距離 < 10 μm : 腫瘍細胞のサイズ
- ・ 腫瘍集積性の高い B化合物

- ・ 10 μm 以下
- ・ 高LET

BPA(p-boronphenylalanine), BSH(dodecaboranethiol)

DDS (Drug Deliver System)

徴

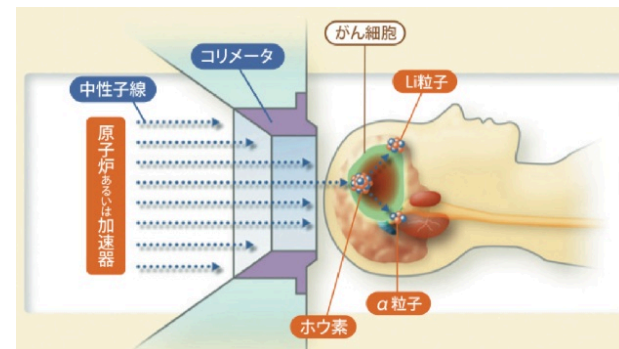
[第一世代]

- 原子炉が登場すると、1950年代から米国のBNLやMITで治療が始まった。しかし初期のうちは困難もあって業績はやや低調で中断もあった。
- 日本では1968年ころから始めたがその治療の優れた成績に刺激されて米国でも再開した。
- 詳しい解説は上記のURLをみていただくこととするが最初に解決すべき主な問題は原子炉による熱中性子が体内深くまで届かないことにあり特に脳内部の治療には困難がある。

原子炉 BNCT の問題：

熱中性子の体内到達距離 < 2cm

- ・ 熱外中性子の利用
- ・ 開頭手術（日本だけ）



第二世代

加速器中性子の利用

専用大強度加速器の建設

京大原子炉 (KUR)

いばらき中性子医療研究センター

.....

問題点

大強度陽子加速器で中性子を発生しても、
そのうち中性子の数%以下を使うだけで
後は余分な放射性物質を作るだけ。
しかも、建造体の遮蔽が大変になる。

京大原子炉(KUR)

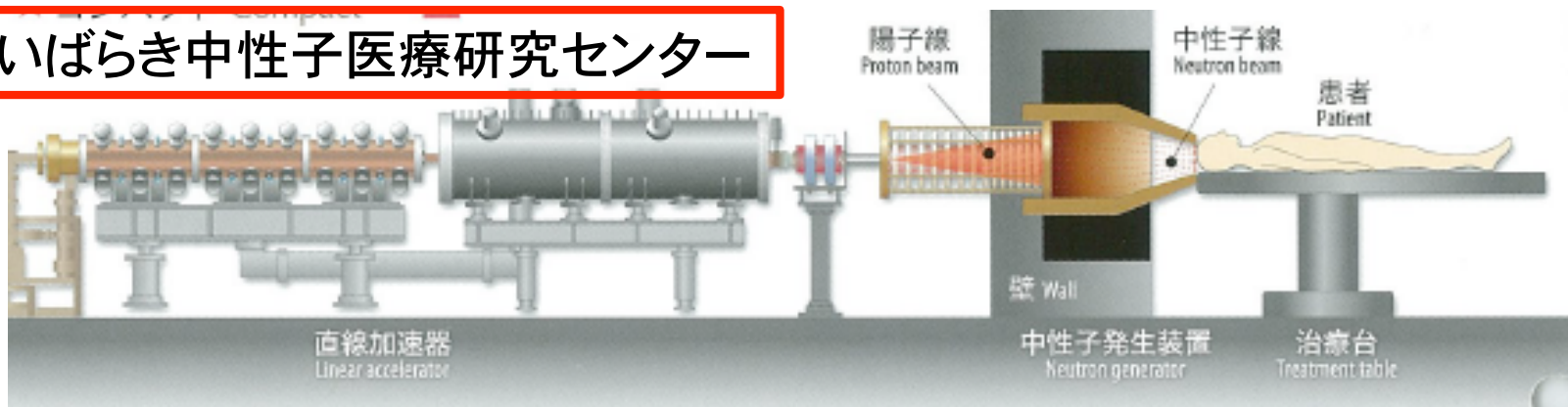
照射装置

中性子発生源

サイクロトロン

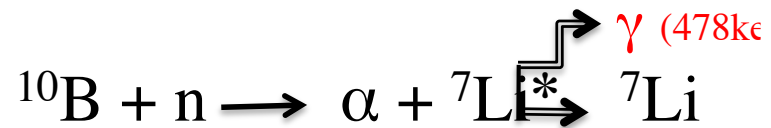
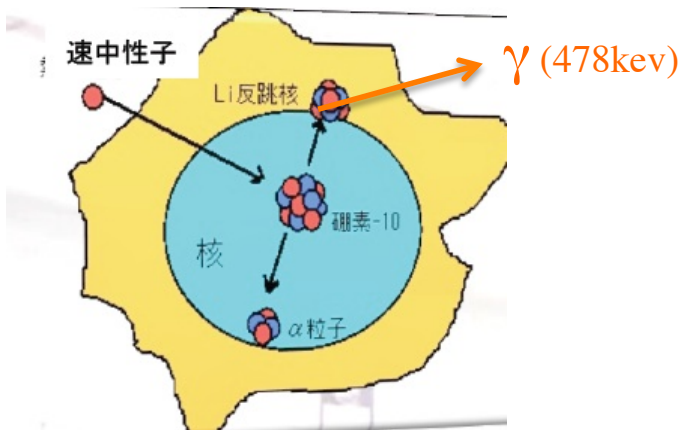
30MeV/2mA

いばらき中性子医療研究センター

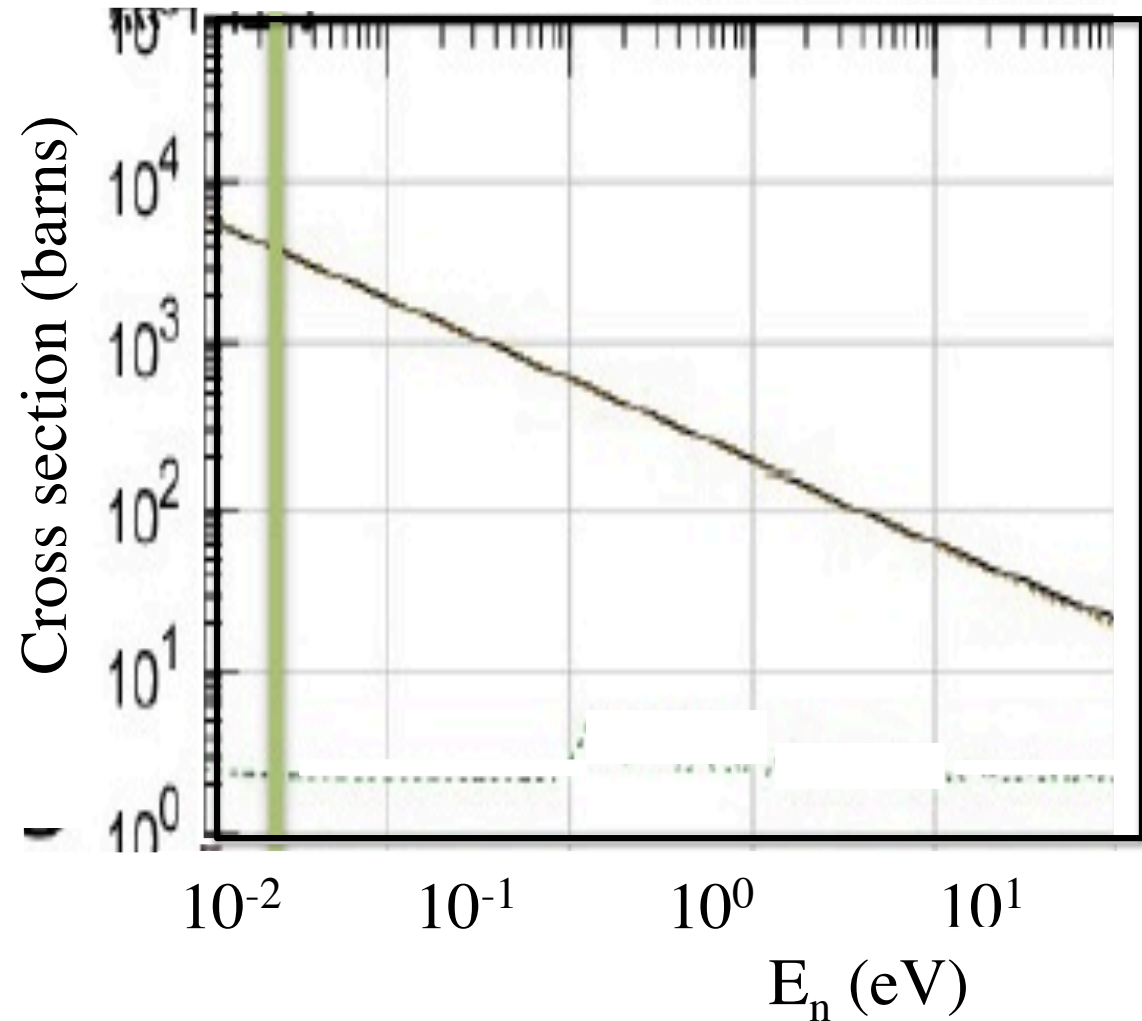


BNCT (Boron Neutron Capture Therapy)

熱中性子 (1/40 eV)



- 10μm 以下
- 高LET



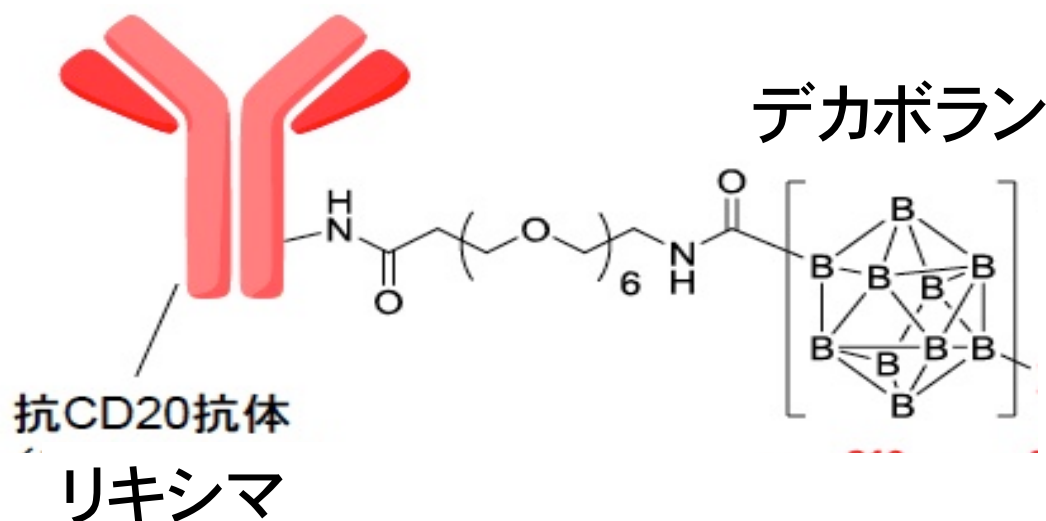
第三世代

^{10}B 集積度の向上 $\equiv$ 中性子強度の増強

^{10}B 集積度の向上 $\leftarrow$ Decaboranなど
集積の特異性 $\leftarrow$ DDS (抗体など)

^{10}B の特異的集積

1. ^{18}F ラベリングによるPETイメージング
2. $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}^*$ に伴う478keV γ 線によるイメージング



・既に実用化され

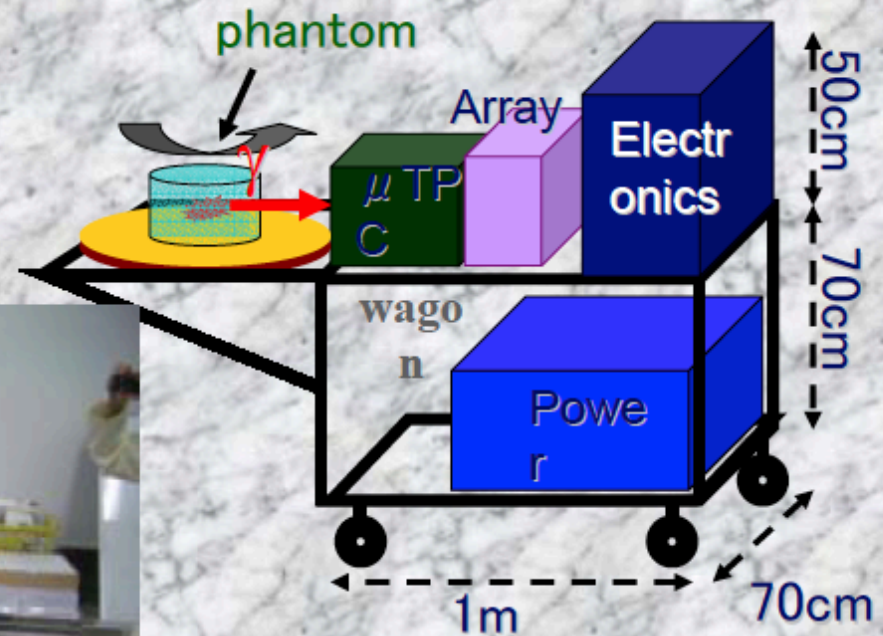
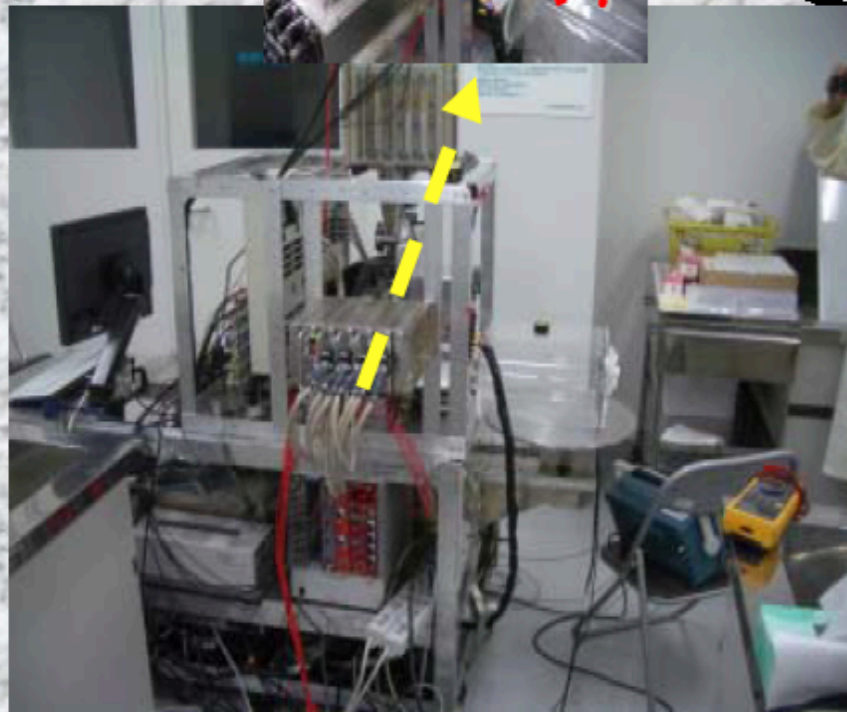
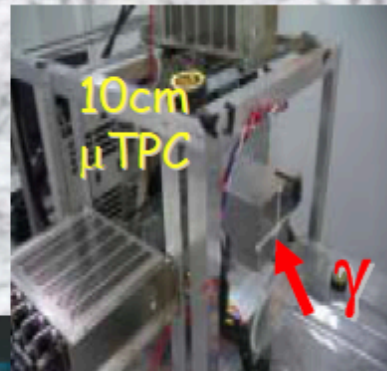
抗体 $\Rightarrow$ β 線を利用

- ・ゼヴァリン (^{90}Y -抗CD20抗体): B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ベキサール (^{131}I -抗CD20抗体): B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ ^{177}Lu -DOTA-[Tyr3]-octreotate (ソマトスタチンアナログ): 神経内分泌腫瘍



Mobile Compton Camera

10cm μ TPC+Pixel Array



10cm μ TPC to 30cm μ TPC in 2006

BNCT 治療

中性子浴 (?)

^{10}B 薬剤集積度の検査

中性子照射

HOT

COLD

HOT

COLD

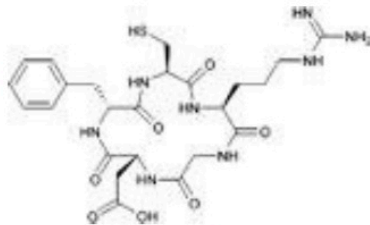
^{10}B DDS 薬剤製造の研究

1. がんターゲティング分子の利用

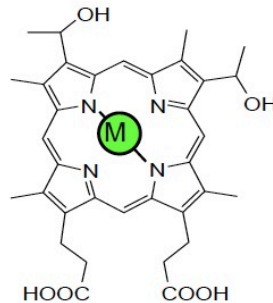
化学研究



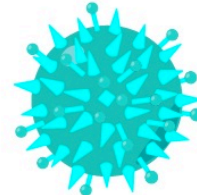
抗体



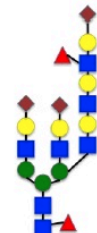
ペプチド



ポルフィリン



ウイルス用粒子



糖鎖

2. がんターゲティング分子の高機能化

抗体-糖鎖複合体、ペプチド-糖鎖、ポルフィリン-糖鎖、ウイルス用粒子-糖鎖

