

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

イオンビームの医療応用例 –イオン源を中心に–

- 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？

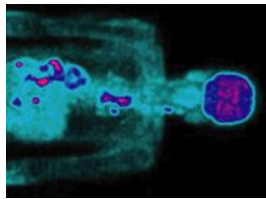
■ 病気を診断する

- 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

- 放射線を照射して医療器具を消毒する



- 輸血用製剤のリンパ球を不活性化する

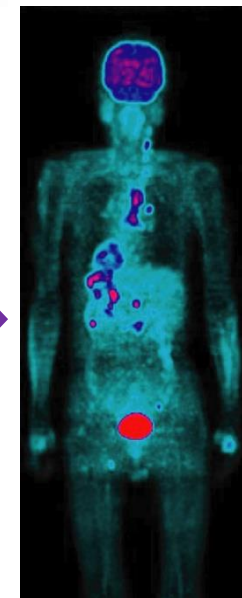
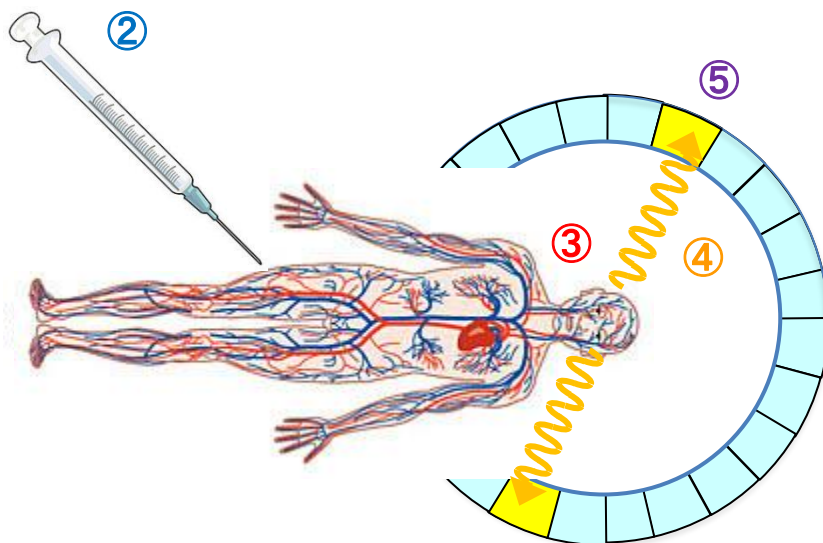
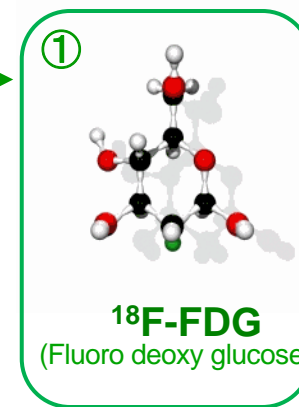
■ 病気を治療する

- 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)**



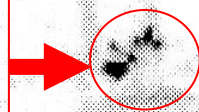
放射性薬剤をプローブに使う

- ① ブドウ糖をポジトロン放射性核(^{18}F)で標識する
- ② 体外から、標識したブドウ糖 (^{18}F -FDG) を注入する
- ③ 代謝が盛んな細胞は、 ^{18}F -FDGを集中して取り込む
- ④ ^{18}F がポジトロンを放出し、ポジトロンは電子と結合してガンマ線を放出する
- ⑤ 体外の検出器でガンマ線を観測し、体内の位置の分布を算出する



A

脊椎周辺に転移した前立腺がん



B

A. 新しい方法
男性ホルモンのリガンドによるイメージング

B. 従来の方法
ブドウ糖によるイメージング



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

頭部外傷のタウイメージング画像

健常対照

軽度反復性頭部外傷

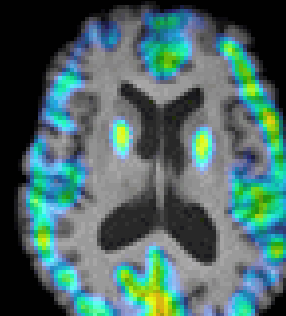
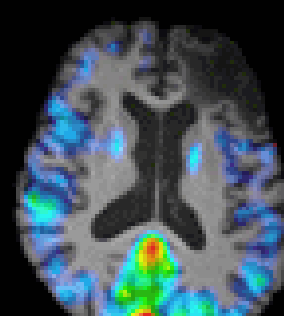
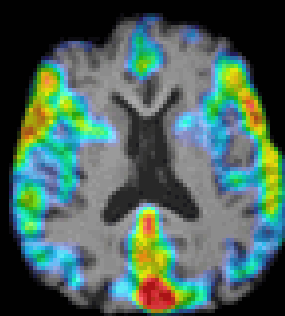
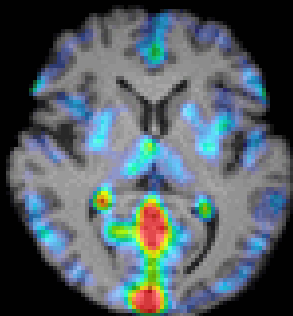
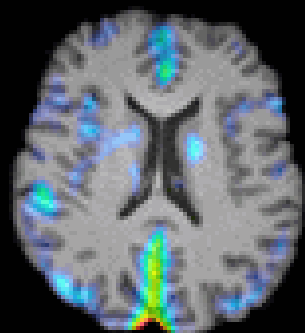
重度単発頭部外傷

遅発性脳障害
なし

遅発性脳障害
あり

遅発性脳障害
なし

遅発性脳障害
あり



結合能(BP_{ND})



50代 女性

50代後半 男性
元レスラー

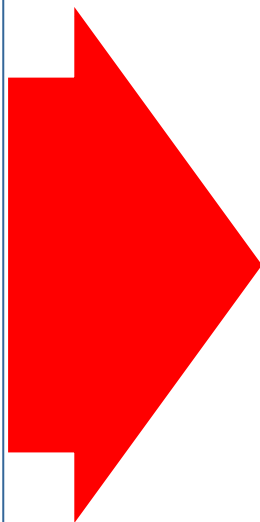
40代後半 男性
元ボクサー

40代半ば 男性
交通外傷

30代後半
交通外傷

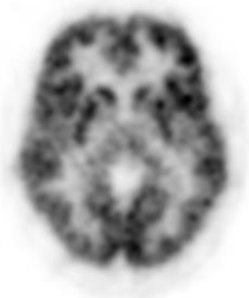
日本初の PET

QST(当時、
放医研)にお
いて
1977年
国内初の
PET用カメラ
を試作
1979年



ヘルメット型PET検出器の開発の流れ

コンセプト実証



Tashima, et al.
Phys Med Biol. 2019.

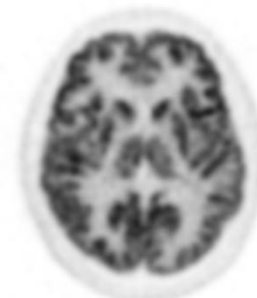
試作



画像がより細かく見やすく

Yoshida, et al.
Phys Med Biol. 2020.

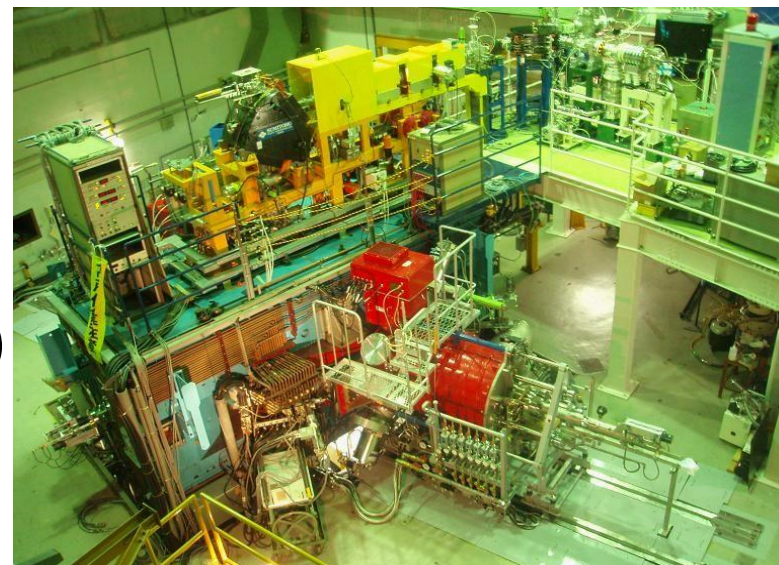
臨床機 (VRAIN)



医療機器承認・製造販売開始
by ATOX & QST. 2022.

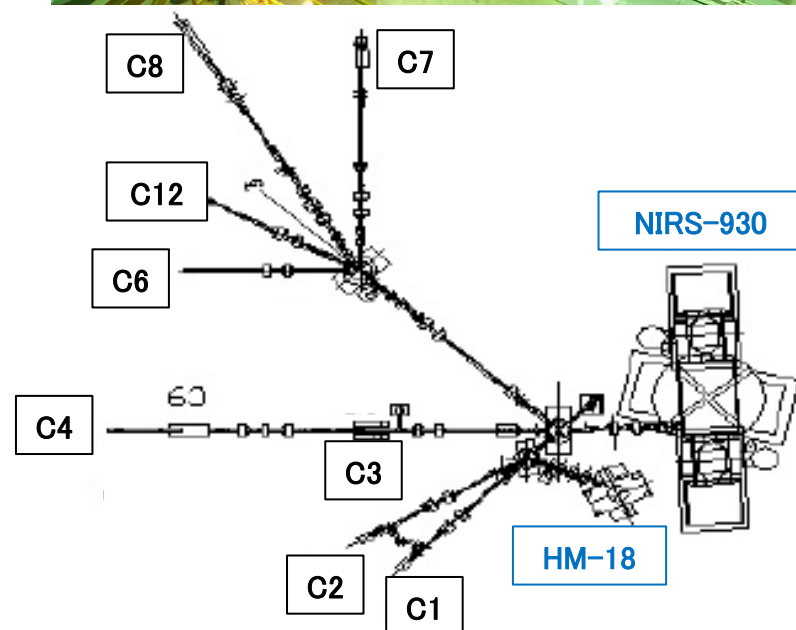
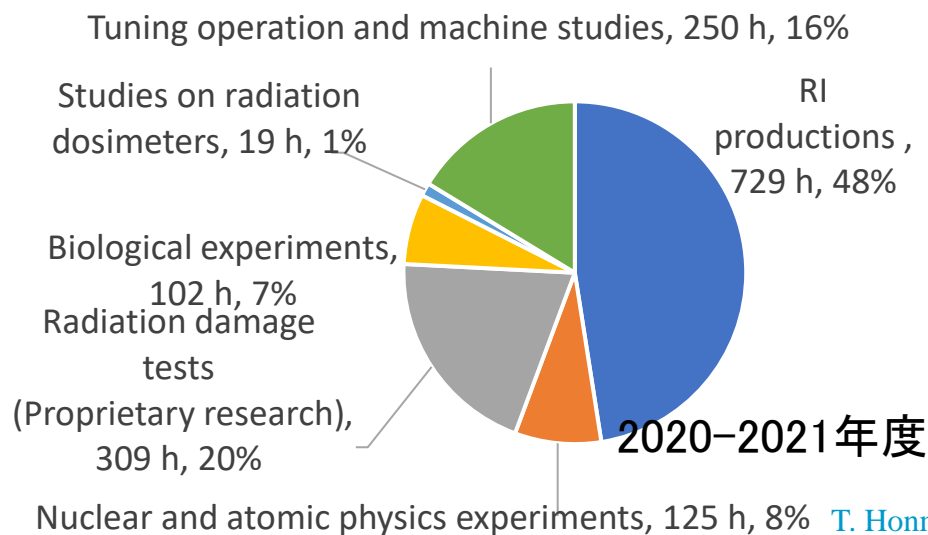
性能

- 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



主な用途

- RI生産 48%
- 実験照射(物理8%、生物7%等)



T. Honma *et al.*, Proc. 17th Int. Conf. Cyc. and their Appl., (2004), p. 154.



H⁻負イオン源

Self-ignition type PIG source

Beam intensity : H⁻ 200 μ A、

D⁻ 50 μ A

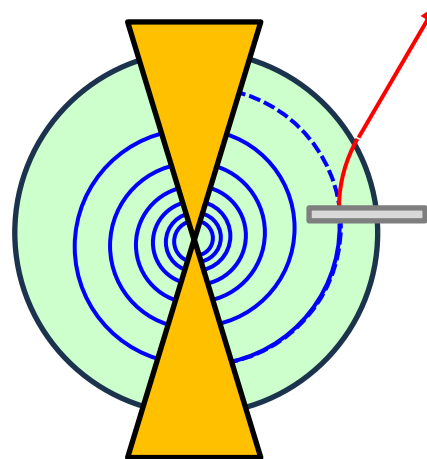
住友重機械工業提供



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

粒子線自身は
ほぼ直進する

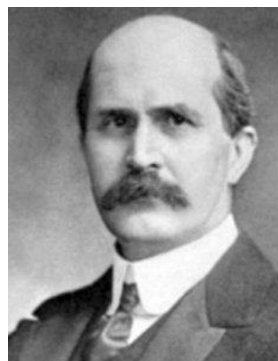
反応により粒子線の
個々のエネルギーが徐々に減衰

粒子線のエネルギーが0となる停
止位置近傍で特に大きなエネル
ギー付与

粒子線



粒子線のエネルギーが高いうちは電離等によ
るエネルギー付与は少ない



William Henry Bragg
(1862-1942)



Robert Rathbun Wilson
(1914-2000)

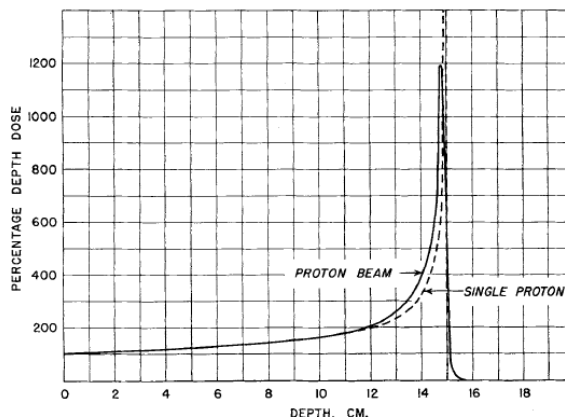


Fig. 2. The dotted curve shows the relative dose due to a single 140 Mev proton. The full curve shows qualitatively the depth dose curve for a beam of 140 Mev protons in tissue.

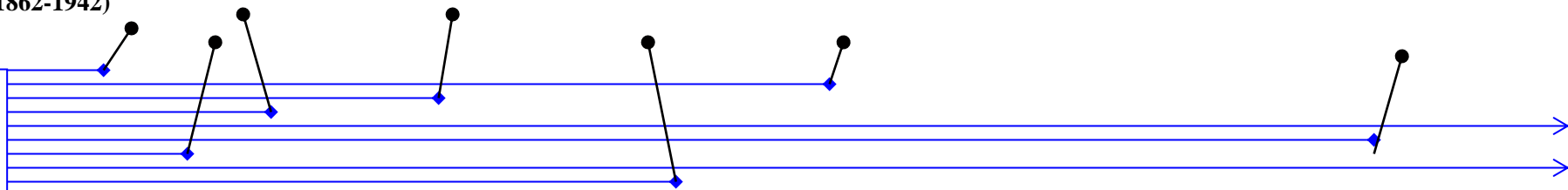
“If a depth of 15 cm were
required, then 140 MeV
protons would be needed.

...

Heavier nuclei, such as
very energetic carbon
atoms, may eventually
become therapeutically
practical. “

Robert R. Wilson, Radiology. 47
(5): 487, 1946.

光子線



光子線の数が多いうちの
エネルギー付与も多い

反応により光子線の
数とエネルギーが徐々に減衰

エネルギー付与は少なくなるが
少数の光子線はより奥まで進む

陽子線治療の歴史的動向

研究施設での

臨床研究

- 1954 LBNL
- 1957 Uppsala [230MeV Sync.]
- 1961 Harvard
- 1967 JINR
- 1969 ITEP
- 1975 NPI
- 1979 放医研
- 1983 高エネ研
- 1984 PSI
- 1989 Clatterbridge
- 1991 Orsay, Nice, Louvain
- 1993 NAC
- 1995 TRIUMF
- 1998 HMI
- 2002 INFN

Optivus

1991 Loma Linda

商用機の開発

IBA / 住友重機械

[230MeV Cyc.]

- 1998 柏
- 2001 Boston
- 2004 Bloomington
- 2004 Zibo
- 2006 Jacksonville
- 2006 Ilsan
- 2009 Oklahoma
- 2010 Philadelphia
- 2010 Warrenville
- 2010 Hampton
- 2011 Krakow
- 2012 Prague, Somerset
- 2013 Essen, Seattle
- 2014 松本
- 2015 Seoul, Taipei

日立

[250MeV Sync.]

- 2001 Tsukuba
- 2006 Houston
- 2014 札幌
- 2015 Memphis
- 2015 Rochester
- 2016 Pheonix
- 2019 Washington DC

三菱電機

[235MeV Sync.]

- 2003 静岡
- 2008 郡山
- 2010 指宿
- 2011 福井
- 2016 岡山
- 2017 大阪
- 2017 神戸

Varian (Accel)

[250MeV SC Cyc.]

- 2007 Villigen
- 2009 Munich
- 2014 San Diego
- 2016 Baltimore, Cincinnati
- 2018 Manchester, Delft, St.Petersburg, Atlanta
- 2019 New York

Mevion

[250MeV SC Syn-Cyc.]

- 2013 St. Louis
- 2015 Jacksonville, New Braunswick
- 2016 Cleveland
- 2018 Oklahoma, WashingtonDC

Various type of proton source

1
Duo-plasmatron

50
Cold cathode PIG

13
マイクロ波イオン源

7
2.45 GHz ECRイオン源

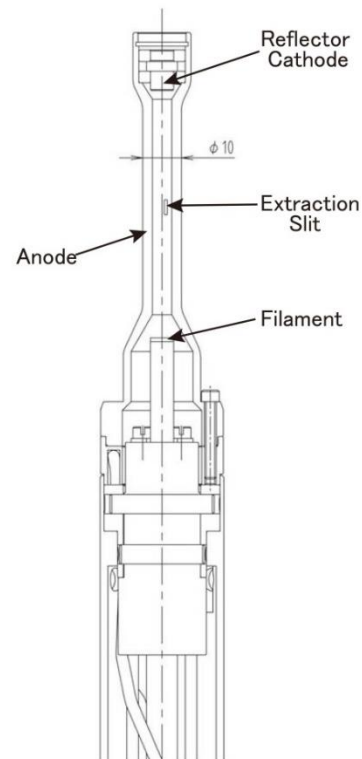
27
Cold cathode PIG

14
Cold cathode PIG

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.pmr.c.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⁺

粒子線自身は
ほぼ直進する

反応により粒子線の
個々のエネルギーが徐々に減衰

粒子線のエネルギーが0となる停
止位置近傍で特に大きなエネル
ギー付与

粒子線



粒子線のエネルギーが高いうちは電離等によ
るエネルギー付与は少ない

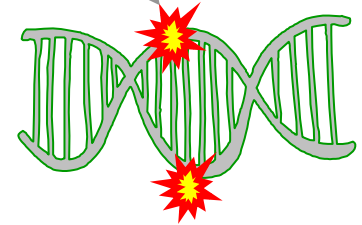


Robert Rathbun Wilson
(1914-2000)

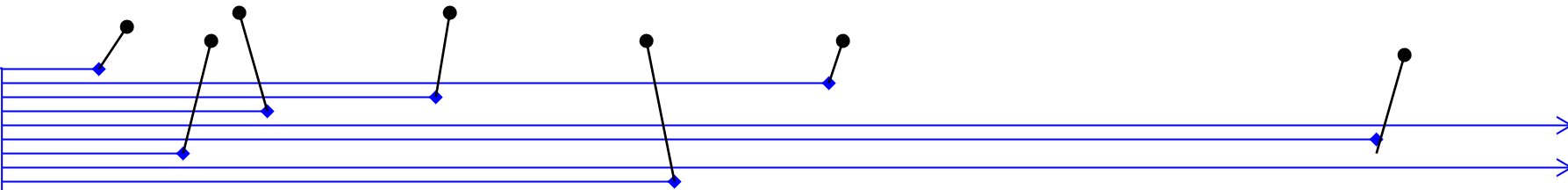
“the biological damage depends not only on the number of ions produced in a cell, but also upon the density of ionization. Thus the biological effects near the end of the range will be considerably enhanced due to greater specific ionization, the degree of enhancement depending critically upon the type of cell irradiated.”

Robert R. Wilson, Radiology. 47 (5): 487, 1946.

二次電子、ラジカ
ル等が細胞内DNA
を損傷



光子線



光子線の数が多いうちは
エネルギー付与も多い

反応により光子線の
数とエネルギーが徐々に減衰

エネルギー付与は少なくなるが
少数の光子線はより奥まで進む

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を流用
- 物理学研究の終了により研究中断

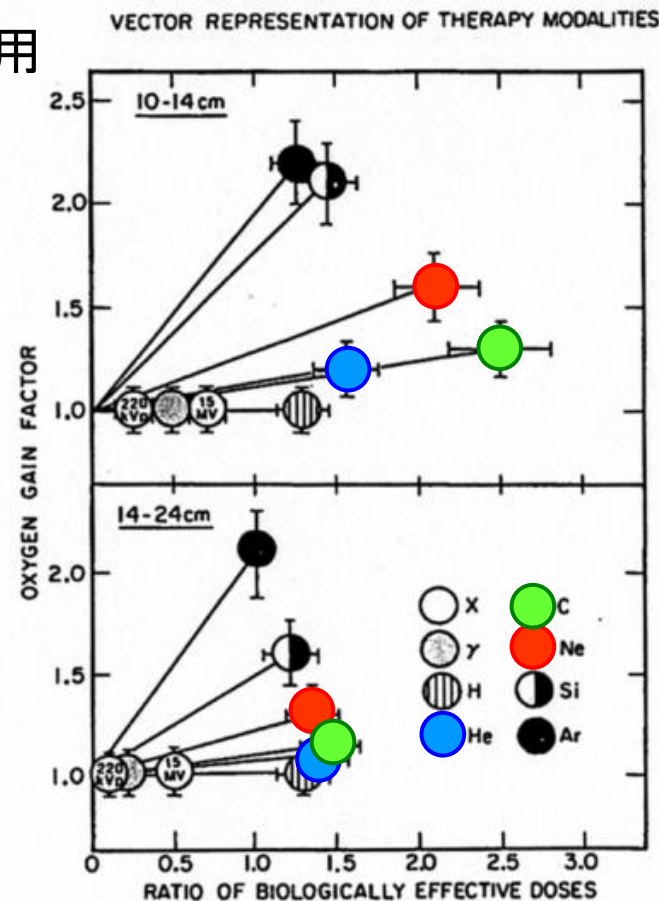
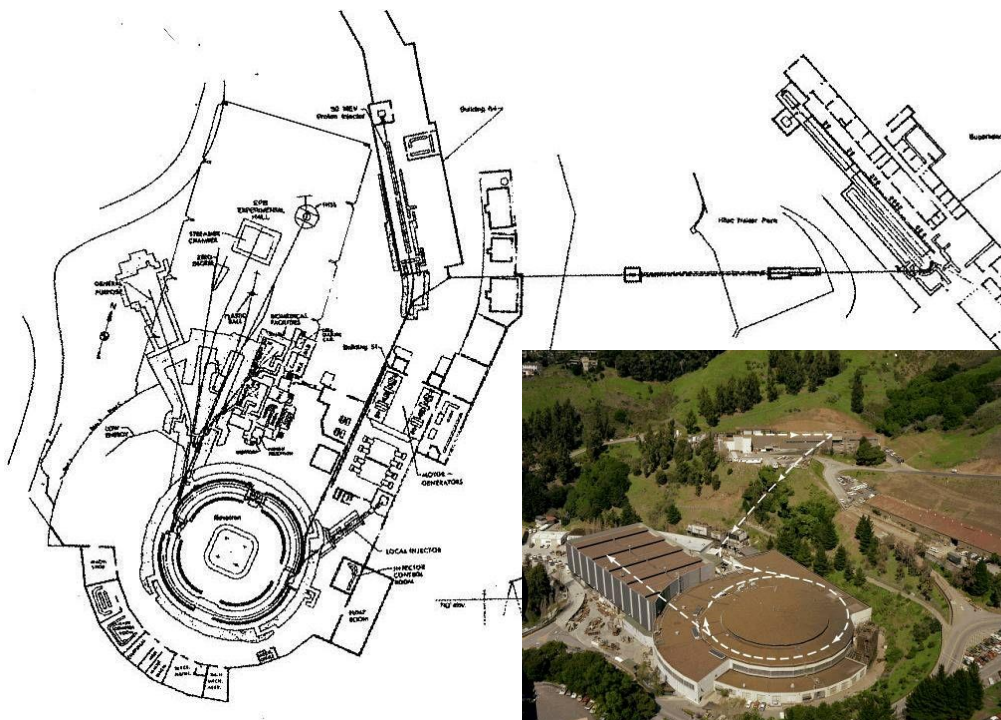
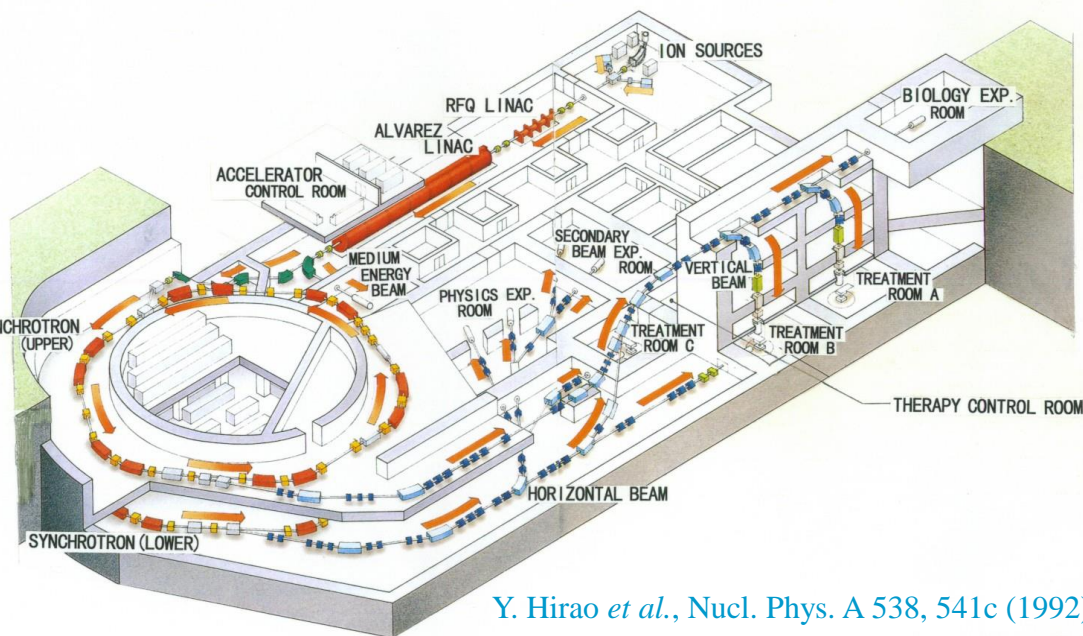


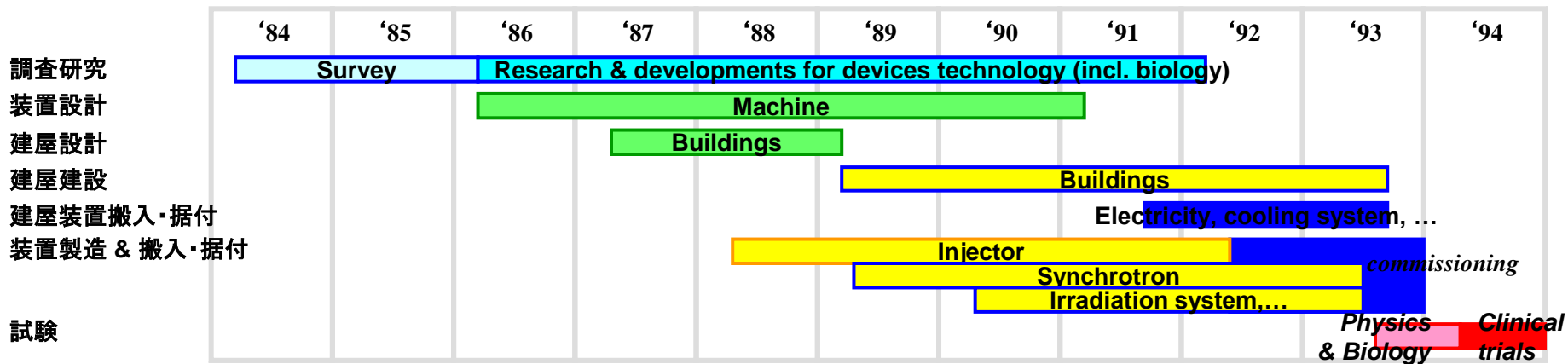
FIG. 31. Vector representation of low LET and high LET particle therapy modalities (as discussed in Section V in the text) for treatment of a small, shallow field (upper panel) and a large, deep field (lower panel).

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。

- 1994年世界初の重粒子線がん治療専用施設
- HeからArを生成
- 水中飛程30cm: Si 800MeV/u
- LBL開発のワブラー照射法を採用



面積: 60 x 120 m
 建設費: 326億円
 (建屋 146億円)
 (装置 180億円)



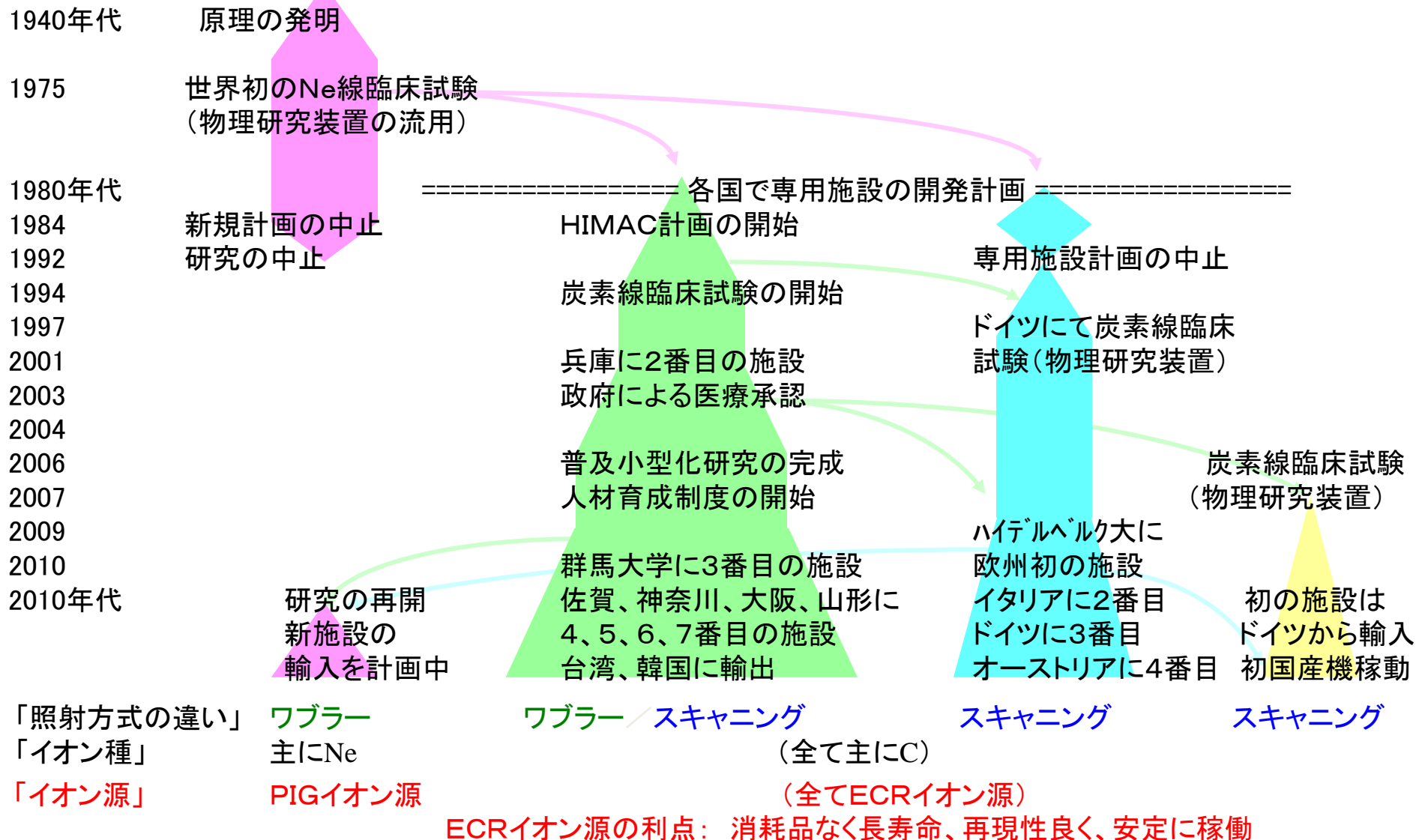
重粒子線がん治療の歴史的動向

アメリカ

日本

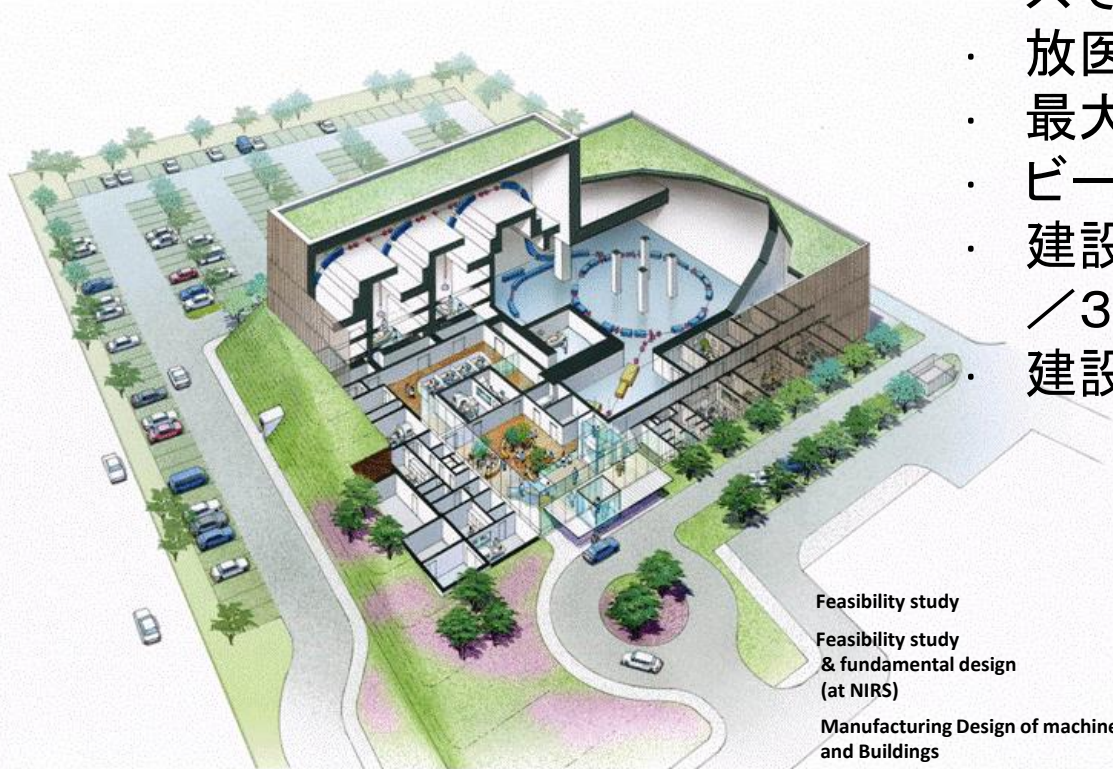
欧州

中国



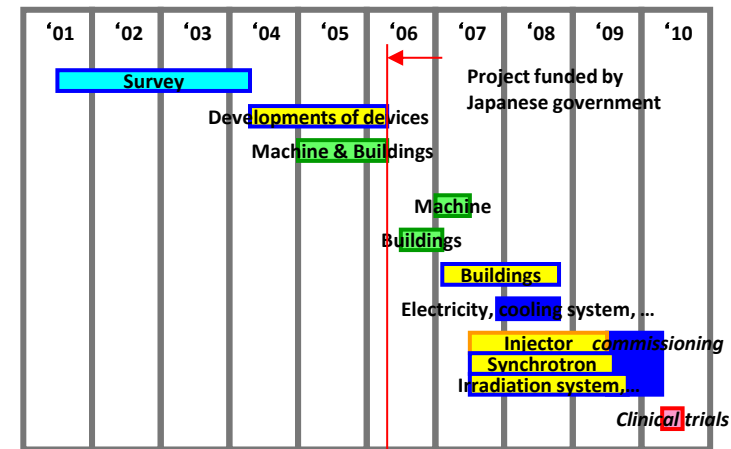
日本における普及小型実証機の位置づけ

- ・ 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 1×10^9 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



- Feasibility study
- Feasibility study & fundamental design (at NIRS)
- Manufacturing Design of machine and Buildings
- Construction of Buildings
- Installation of Utilities
- Manufacturing & installation of machine
- Clinical trials

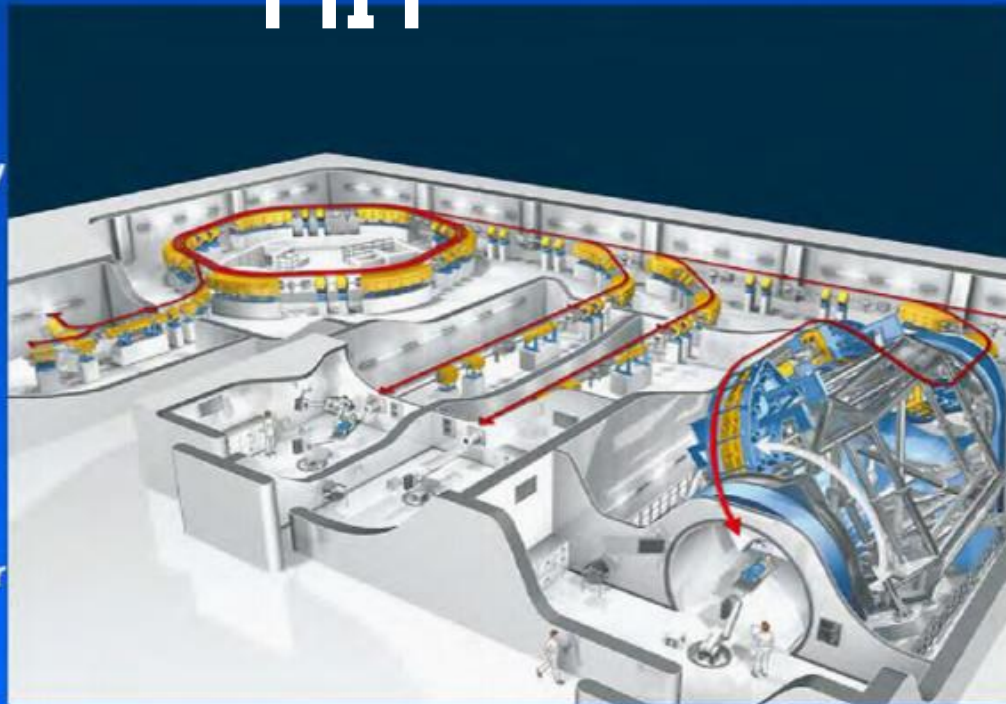
**Gunma University
Heavy ion
Medical
Center**



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

Heidelberg Ion Therapy Center HIT

- 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+D-infrastructure



- 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ン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

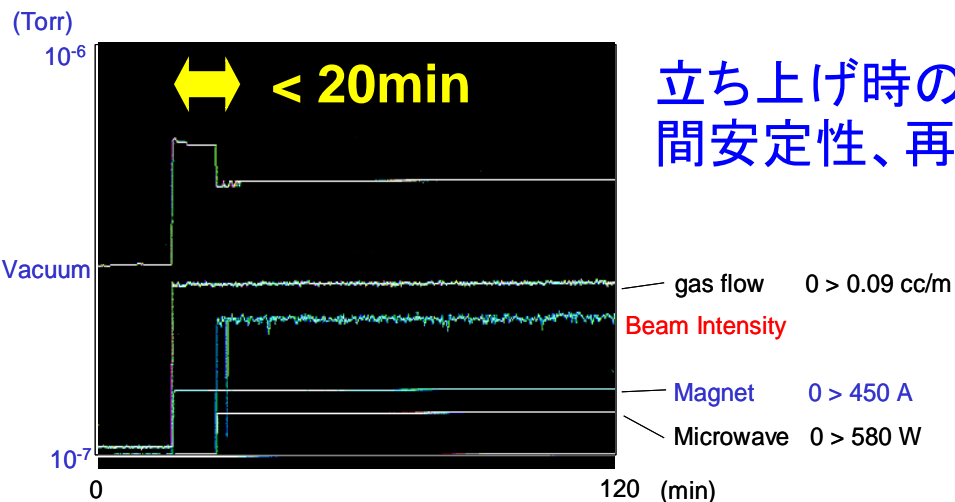
Th. Haberer, Heidelberg Ion Therapy Center in PAC09

ECRイオン源の安定性と寿命

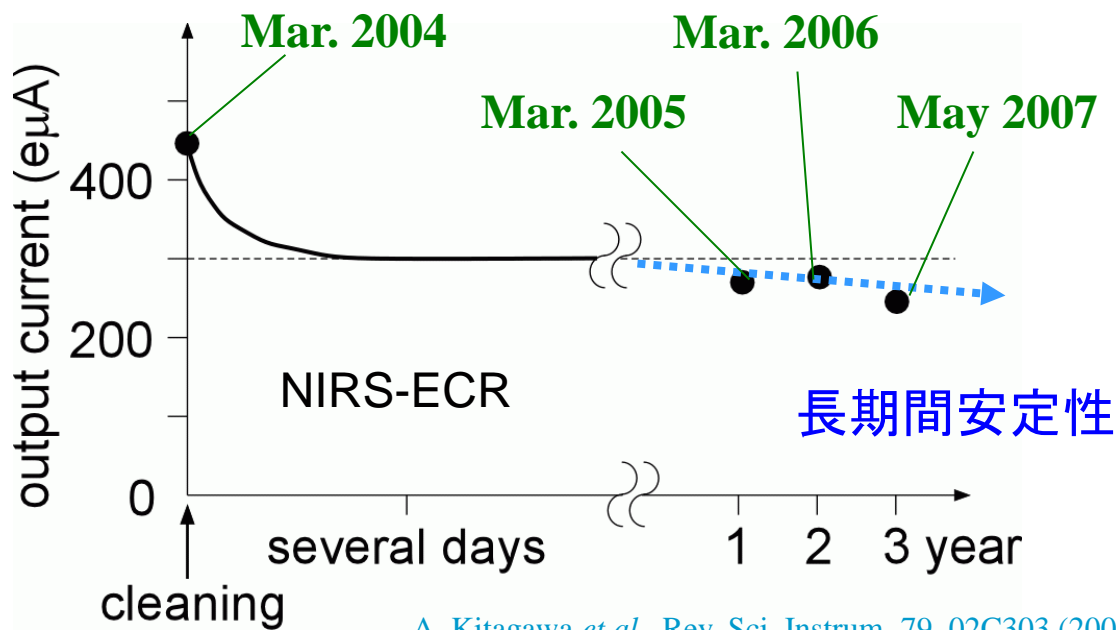
特にCイオン生成時の汚れは、問題となる可能性あり



Variation in the beam intensity after starting the ECRIS



A. Kitagawa *et al.*, Rev. Sci. Instrum. 67, 1996 (1996)



A. Kitagawa *et al.*, Rev. Sci. Instrum. 79, 02C303 (2008)

- 飛程: 25cm

最大ビームエネルギー

[ワブラー法]

400MeV/u for C

[ペンシルビームスキャンニング法]

350MeV/u for C

- 線量率: 5GyE/分

at 15x15cm (22cm 直径)

最大ビーム強度

[ワブラー法]

1×10^9 pps for C $\sim 50 \mu\text{A}$

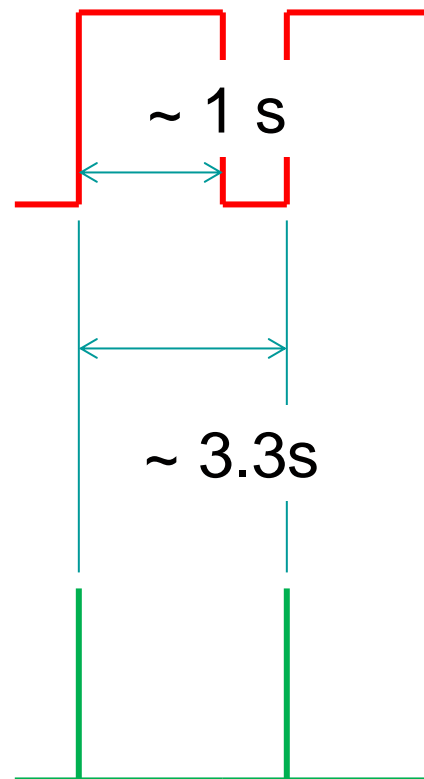
[ペンシルビームスキャンニング法]

4×10^8 pps for C $\sim 20 \mu\text{A}$

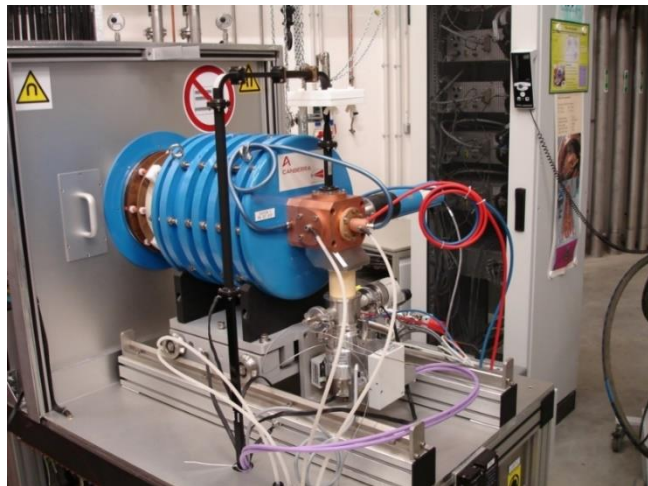
シンクロトロン

線型加速器

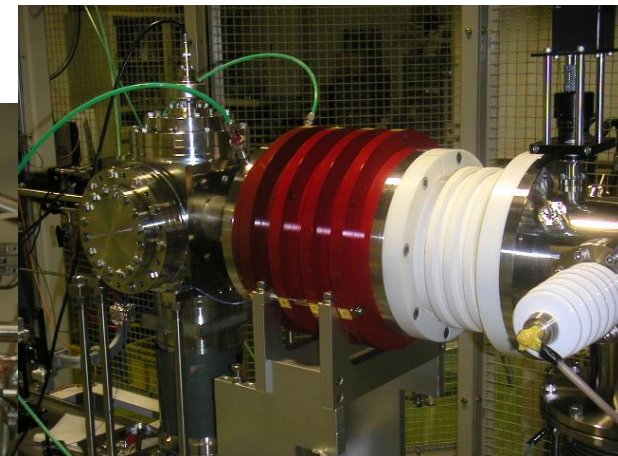
イオン源



患者の呼吸に同期させて、呼気のフェーズで照射を行うため、パルス幅、間隔は不定期となる。
ビーム強度が大きければ、照射を短時間で終わられる。



KeiGM



Kei2 source

HIMAC, 群馬, 佐賀,

神奈川, 大阪, 山形, ソウル, 台北

Heidelberg, CNAO, Marburg, Kiel,
Shanghai, MedAustron

Supernanogan

価数: C^{4+}

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: CO_2

Kei series

価数: C^{4+}

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

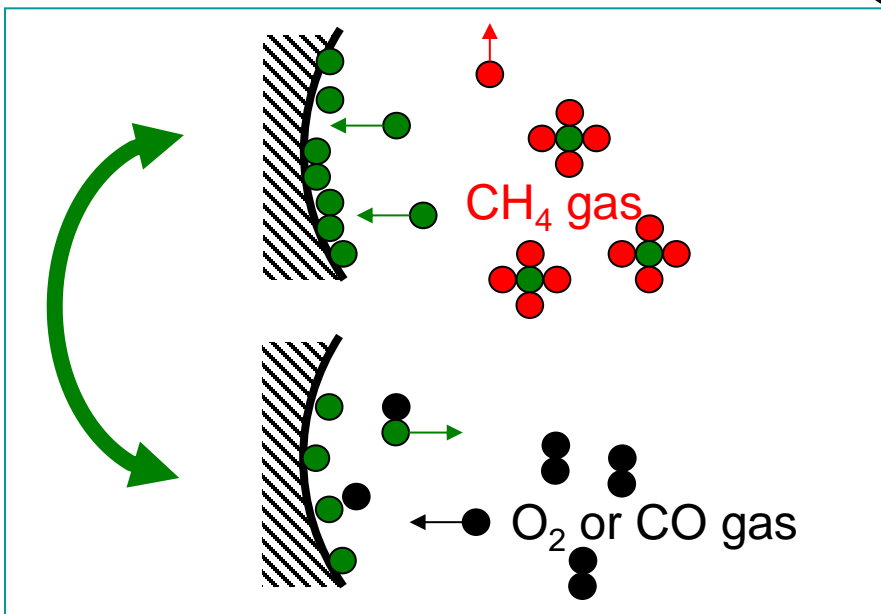
運転モード: パルス運転

引き出し電圧: 30 kV

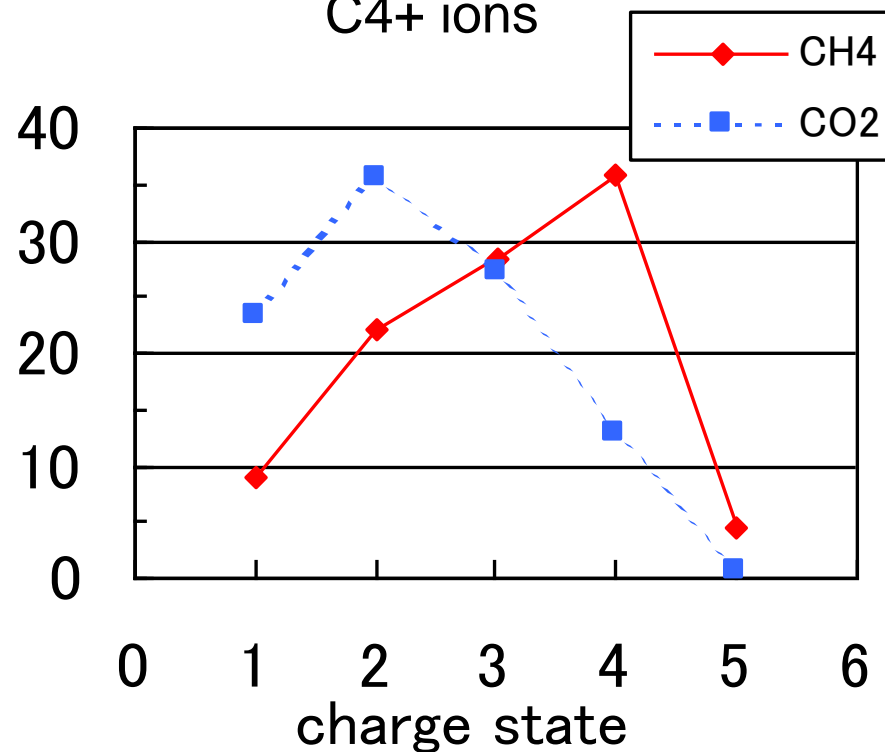
イオン化ガス: CH_4

	Kei series	Supernanogan
ガス	CH ₄	CO ₂
強度	高い	低い
汚れ	多い	少ない
安定	悪い	良い

安定動作には構造の工夫が必要

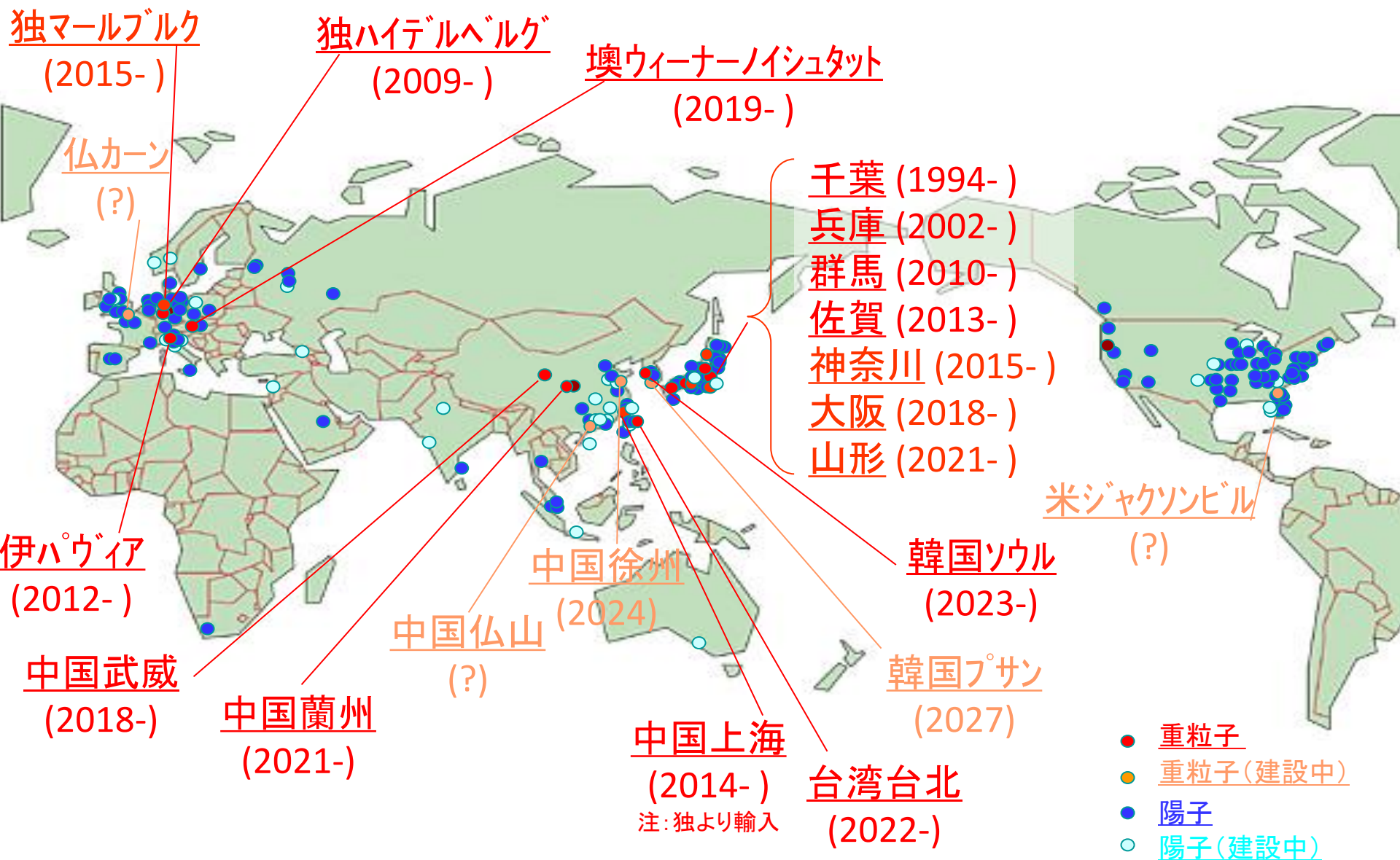


The charge state distributions with various gases at optimized C4+ ions



A. Kitagawa *et al.*, Rev. Sci. Instrum. 71, 1061 (2000).

世界の重粒子線・陽子線施設

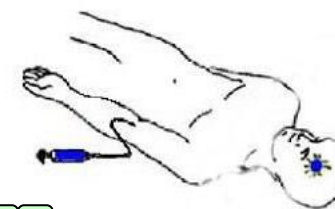


重粒子線の弱点と核医学治療

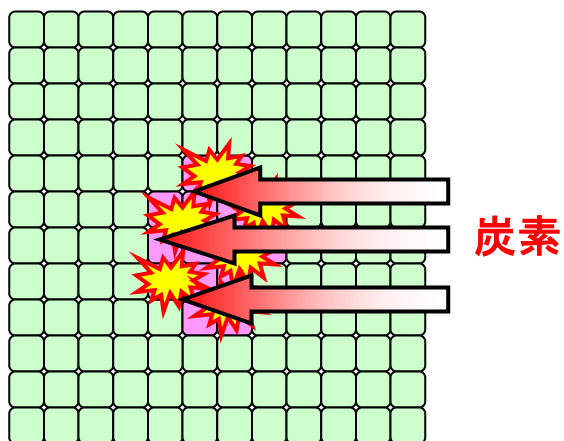
重粒子線治療の不得意ながん

- 体の中にちらばってしまったがん
- 不規則に動いている臓器のがん

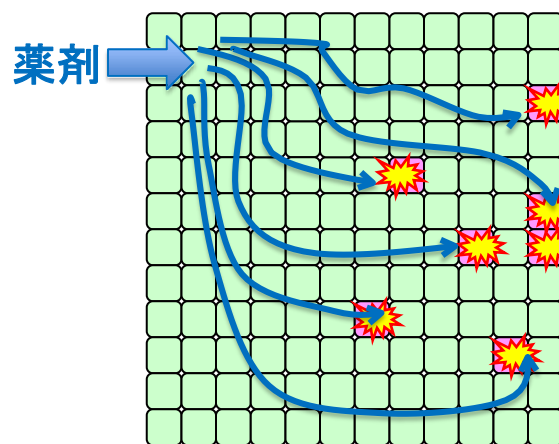
→ 核医学治療が効果的



重粒子線がん治療



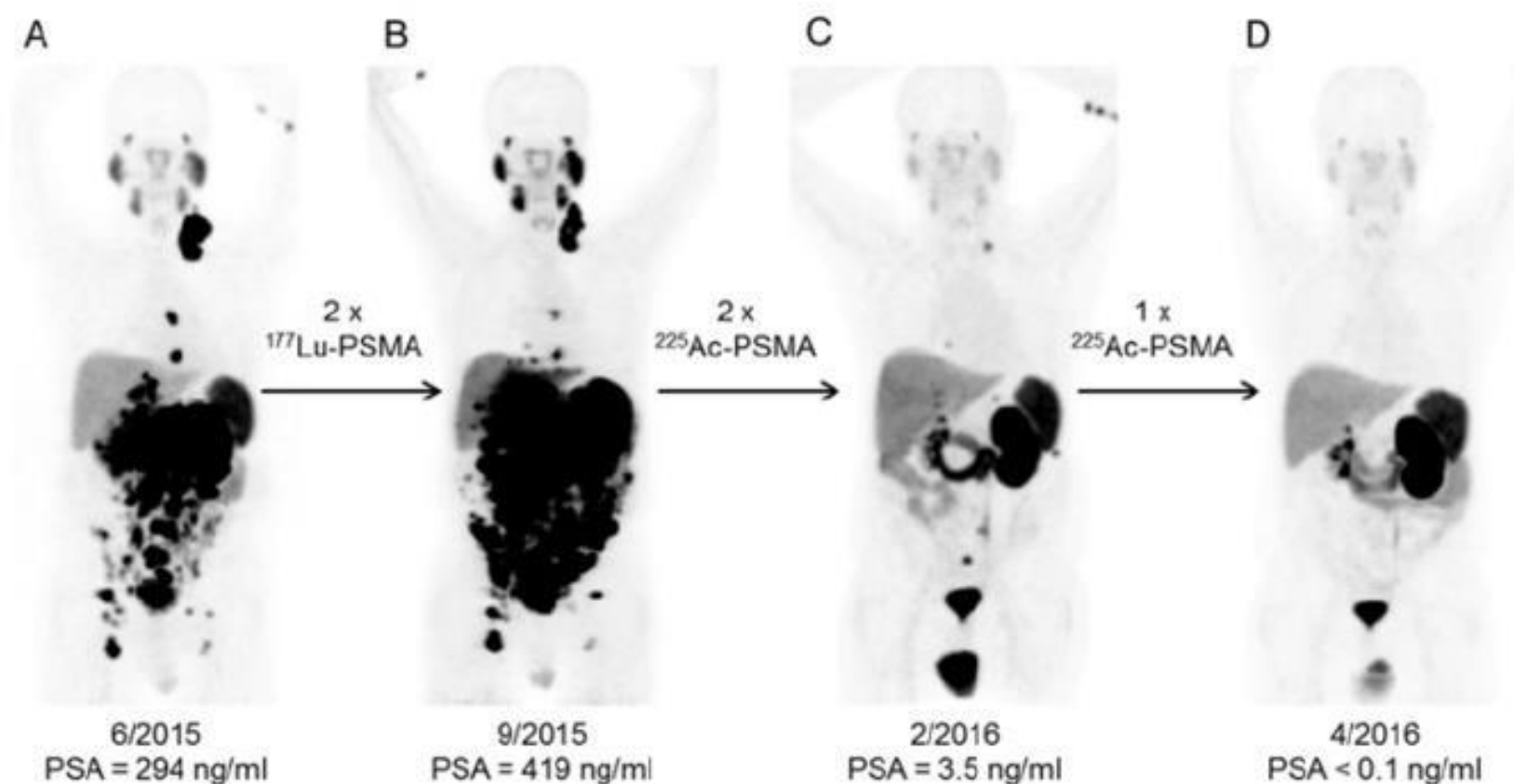
核医学治療



PETと同様にかんに集まって留まる薬剤を注射して、がん細胞の中で放射線が発生させてがん細胞を殺す

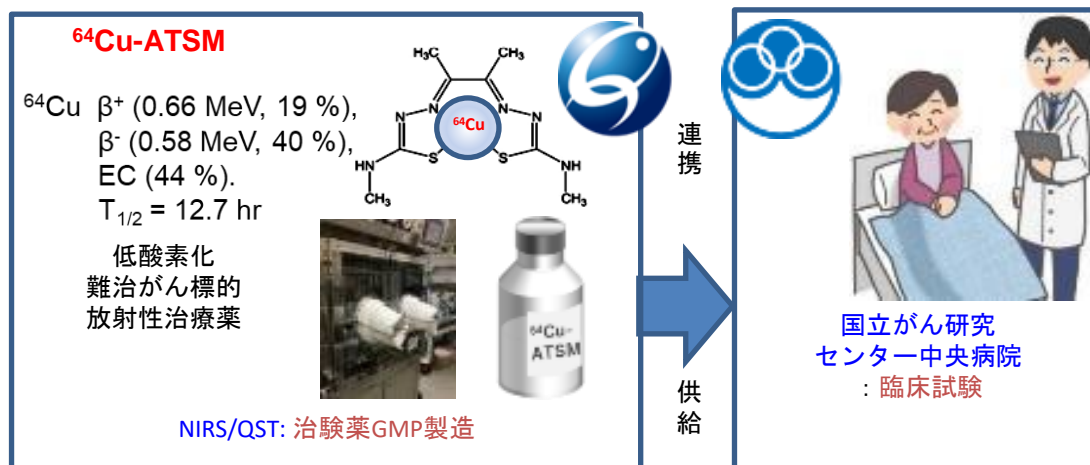
ハイデルベルク大での α 核種による治療成績

アクチニウム(半減期10日) ^{225}Ac -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 ^{177}Lu -PSMA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。



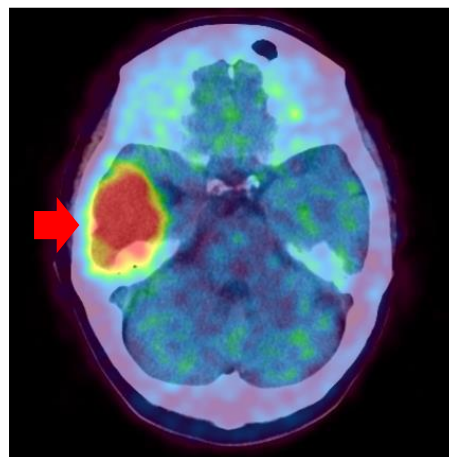
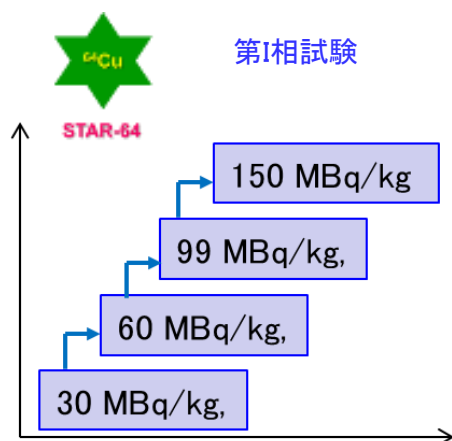
C. Kratochwil, J.Nucl.Med. 57, 1941 (2016).

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。



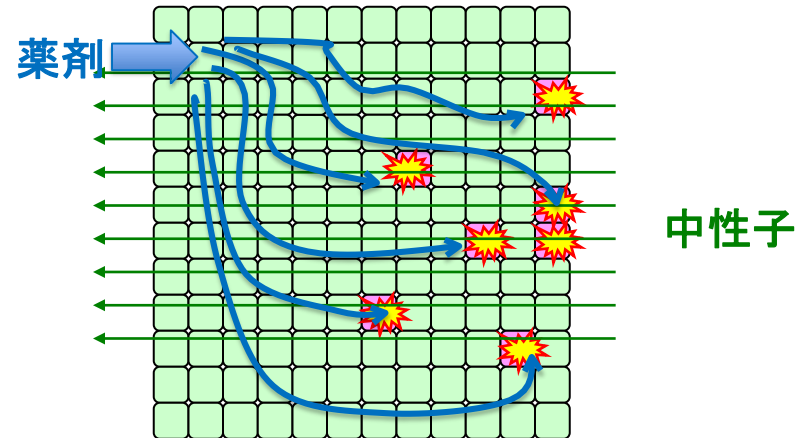
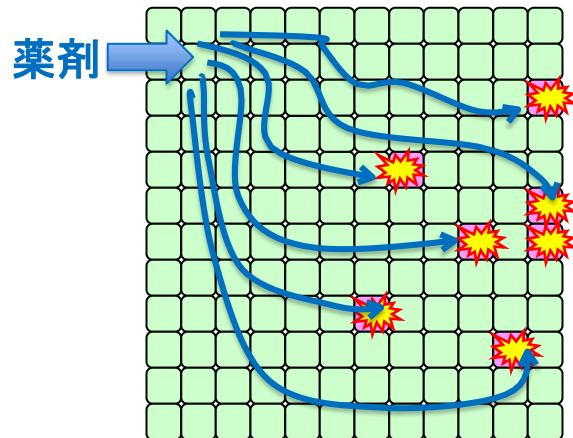
ホウ素中性子捕獲療法(BNCT)

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

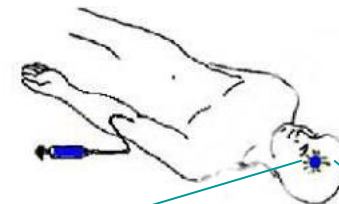
- ・薬剤は初めは放射性ではない
- ・加速器で照射した中性子が、放射線を出す場所と時間を制御する



Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

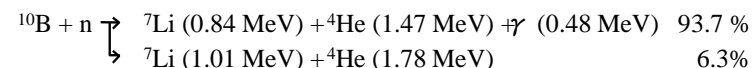
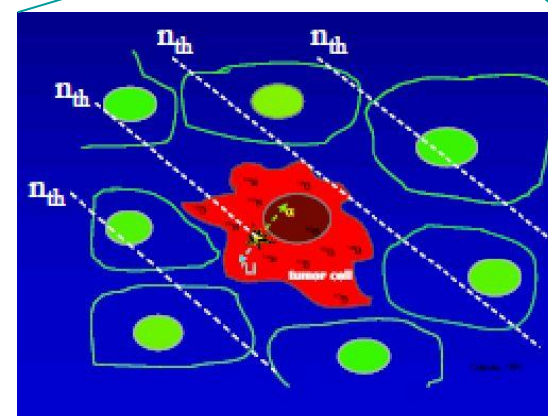
ホウ素中性子捕獲療法の手順

1. ^{10}B 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 $^{10}\text{B}(n, \alpha) ^7\text{Li}$ 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



がん細胞だけを破壊できる

●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 ^{10}B 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 ^{10}B in tumor tissue.

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

●線量の推定

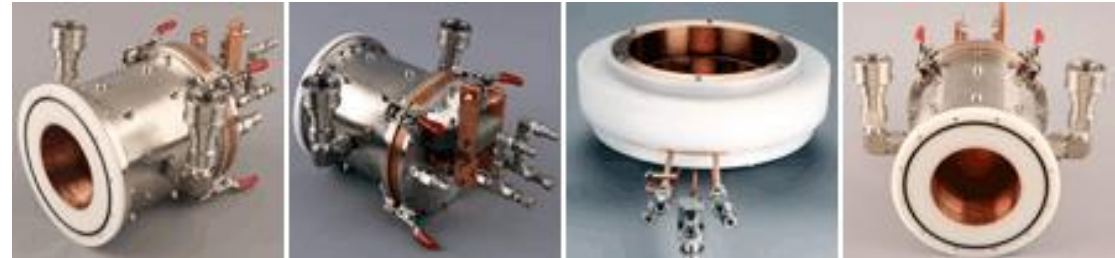
- Number of BNC in cell \Rightarrow 103 captures / cell
 - typical number of boron: $n_{\text{B}} = 5.9 \times 10^9$ / cell
 - typical neutron fluence: $\phi = 4.6 \times 10^{12}$ neutrons / cm^2
 - cross section of capture: $\sigma = 3.8 \times 10^3$ b
- Biological dose \Rightarrow 67 GyE
 - Energy deposition per cell: $\Delta E = 2.31$ MeV
 - mass of cell: $m = 2.15 \times 10^{-9}$ g
 - compound factor & relative biological effectiveness: $\varepsilon = 3.8$

K.Kawachi, private communication

● 必要なイオンビーム強度

Proton beam energy	Intensity	Accelerator	ion source
0.1 - 0.4 MeV	over 1 A	Ion source	
2 - 3 MeV	10 mA	Linac, Tandem, Dynamitron?	Duo plasmatron multi cusp
30 - 70 MeV	500 μ A	Cyclotron	PIG or multi cusp

T. Yonai, private communication.



住友重機械工業提供

Specifications of accelerator

Type	: Cyclotron
Ion	: H ⁻
Energy	: 30 MeV
Beam current	: 2 mA
Heat load	: 60 kW
Irradiation field mm	: 250 mm × 250

Specifications Ion source

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

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

材料改質手法

一般的なイオンビームの材料改質には、

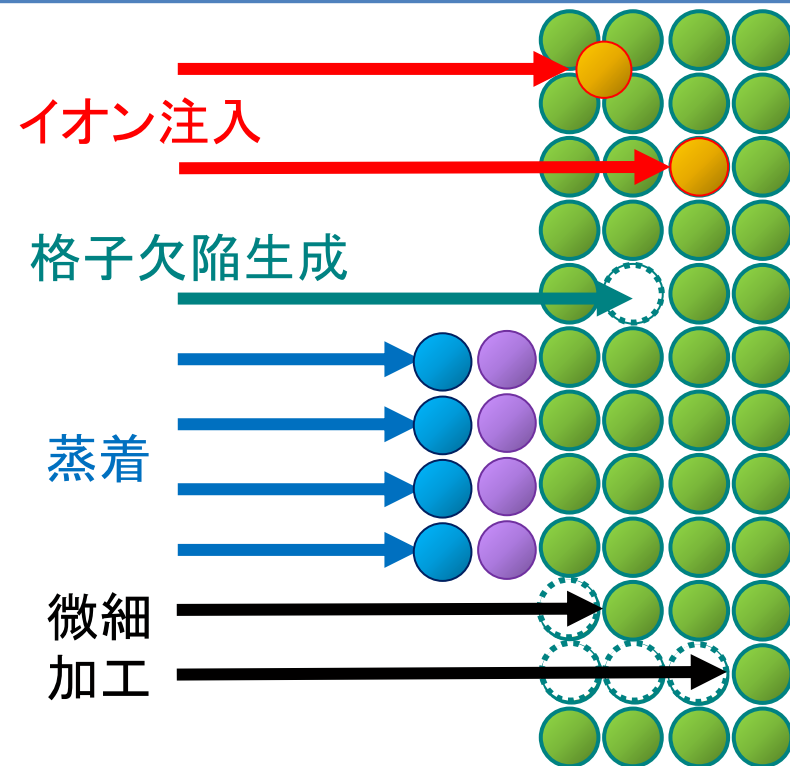
- ① イオン注入
- ② 格子欠陥生成
- ③ 蒸着
- ④ 微細加工

などの手法が用いられる。

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。

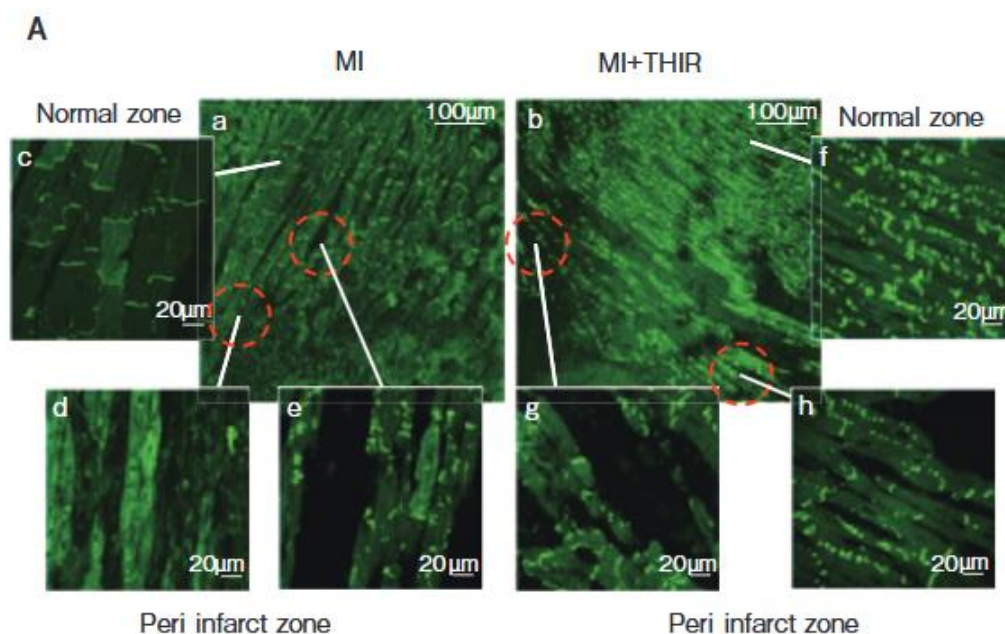


研究動機

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。



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。

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無い
- 将来を担う人材に危惧がある