RI ビームがん治療用 ISOL システムの開発: 1 価 C-11 イオン生成実験
ON-LINE EXPERIMENT OF SINGLY-CHARGED C-11 ION PRODUCTION

片桐 健,* 涌井崇志，永津弘太郎，北條 悟，野田 章
Ken Katagiri, Takashi Wakui, Kotaro Nagatsu, Satoru Hojo, Akira Noda
量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
QST/NIRS

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 are planning to start 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 those elementary instruments, their performance and the on-line production experiment.

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 24 年目を迎え，10,000 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．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 10^{10} 個の ^{11}C イオンの生成・加速を目指して ISOL システムの開発を進めている．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 EBIS イオン源から構成される．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ことを計画している．CMPS では，ターゲットにプロトン照射を行い，生成された ^{11}C 分子と混入した不純物分子の分離を行う．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 μA) 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 ($\varepsilon_{sep} \simeq 60 – 70\%$) 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 に関しても，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．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，$\varepsilon_{CO_2^+} = 5.5\%$ もの効率を得られることが明らかになった [5]．

以上の進展を元に，これまでに開発した個々の機器を組み合わせ，1 価 ^{11}C イオンのオンライン生成実験を実施する予定である．本発表では，ISOL システムの要素機器の特徴，昨年度行われたこれら機器の改良・性能評価実験の結果，及び 1 価 ^{11}C イオンのオンライン生成実験に用いる 1 価 ^{11}C イオン生成システムを紹介する．

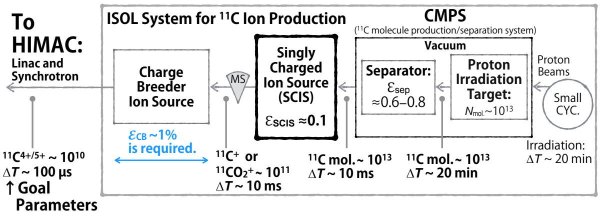

Figure 1: One of the possible schemes for ^{11}C ion production.

2． ISOL システムの要素機器

2.1 CMPS

2.1.1 ターゲットの検討

固体のプロトン照射ターゲットとして，ホウ素化合物

* katagiri.ken@qst.go.jp

Table 1: Proportion of collected ^{11}C molecules. Boron atoms were not enriched in either target (^{10}B/^{11}B = 19.9/80.1). He-carrier gases were used in both measurements. Energy of incident-proton beams was 18 MeV.

Target	Beam current × Irradiation time (μC)	Produced ^{11}C mol.	Residual in target (%)	Corrected ^{11}C mol. (%)	No. of corrected ^{11}C mol.
$NaBH_4$ [3]	1.94×10^4 (18 μA, 18 min)	$^{11}CH_4$	70.4%	29.3%	5.0×10^{12}
B_2O_3	1.92×10^4 (16 μA, 20 min)	$^{11}CO_2$	21.2%	**76.4%**	$\mathbf{1.4\times10^{13}}$

の水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_4$) を用いた場合には，生成された ^{11}C 原子を 29% の収集効率効率で得られることが実験的に確かめられている [3]．^{11}B(p,n)^{11}C 反応により生成された ^{11}C 原子は，ターゲット中に豊富に有る H 原子と結合し，揮発性の $^{11}CH_4$ 分子となる．そのため，固体ターゲット中に留まる ^{11}C 原子は少なくなり，この高い収集効率が達成されていると考えられる．一方で，この $NaBH_4$ 化合物をターゲットとして用いた場合には，その融点の低さ (およそ 400 度) と低い熱伝導率のために，ビーム照射中に融解してしまうことが問題となっていた．この対処法として，ビーム径拡大により入射プロトンビームの電流密度を下げることを検討し，そのために，新たに設置された放医研サイクロトロン施設 RI 生成用ビーム照射ポートには，拡大ビーム照射用の Wobbling beam 照射システムの設置を行った [6]．

この $NaBH_4$ の他，これまでに酸化ホウ素 (B_2O_3) の検討も行った．この B_2O_3 は，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 [7]．ターゲットに $NaBH_4$ を用いた場合に $^{11}CH_4$ 分子が生成 · 収集されることと同じ理由で，ターゲットに B_2O_3 を用いた場合には $^{11}CO_2$ 分子が生成 · 収集される．$NaBH_4$ の場合と同じ測定法 [3] により，入射ビームの電荷量 (ビーム電流 × 時間) をほぼ合わせた実験では，表 1 に示した通り，$NaBH_4$ の場合よりも更に高い 76% もの収集効率を達成した．また，この結果として 1.4×10^{13} 個の $^{11}CO_2$ 分子の収集が行えた．この優れた収集効率は，ビーム照射の熱によりターゲットが液化するために，ターゲット自体に穴が生じる様なことは無く，安定してプロトン照射が行えることが理由として考えられる．

以上の結果によれば，B_2O_3 をターゲットとして用いることが好ましいと考えられる．しかし，現段階で実験的に確かめられていない幾つかの懸念 (例えば，最後段の荷電増幅用 EBIS イオン源に $^{11}C^+$ 或は $^{11}CO_2^+$ イオンを入射した場合の荷電増幅効率の違い等) が存在するために，これら二つのターゲットを今後行うオンライン実験にて引き続き検討して行く予定である．

2.1.2 不純物分離 · 分子パルス発生装置

CMPS 内では，上記の ^{11}C 分子の生成と共に，生成された ^{11}C 分子と他の不純物分子の分離も行う．Figure 2(a) に CMPS の模式図を示す．CMPS には，不純物トラップ (輻射シールド) とメイントラップが備わる．これらの冷却トラップの温度を適切に調節することで，分子種ごとに異なる蒸気圧の温度依存性を利用して，不純物分子と収集目的の分子 (CH_4 或は CO_2) の分離を行う [4]．不純物トラップはクライオクーラーの 1st ステージに接続されると共に，ヒーターによる加熱でおよそ 100 K 程度に保たれる．不純物トラップには，収集目的の分子よりも蒸気圧の低い分子 (例えば H_2O やビーム照射により生じる高分子化合物等) を凝縮させる．メイントラップはクライオクーラーの 2nd ステージに接続されて 30 K 程度にまで冷却され，メイントラップ自体に電流を流すことで加熱を行う．メイントラップには，収集目的の分子とそれよりも蒸気圧の高い分子 (例えば，窒素，酸素，アルゴン) を一度凝縮させる．そして，温度を上昇させて行くことによって，不純物分子をメイントラップから気化させて排気し，最終的に目的の分子のみを残す．この状

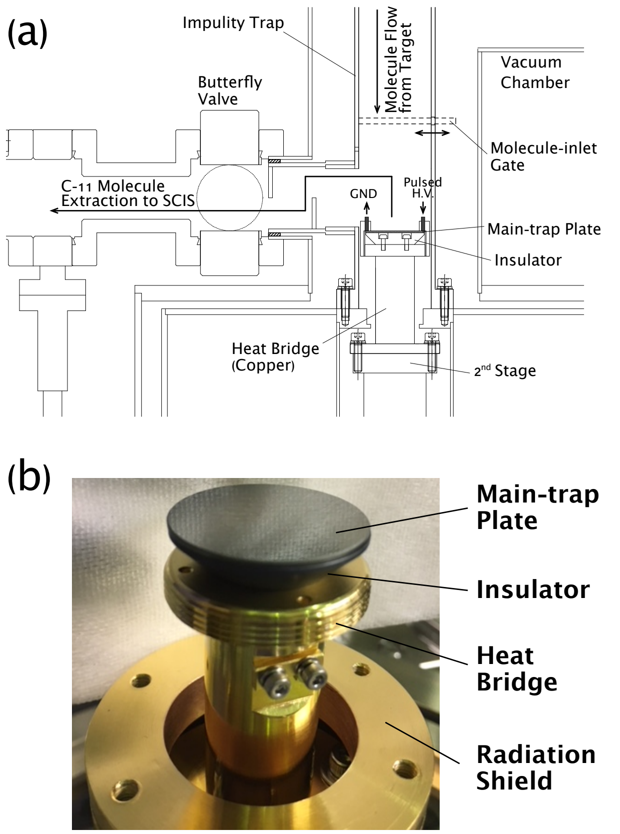

Figure 2: (a) Separation system in the CMPS, (b) Main-trap plate, insulator and heat bridge.

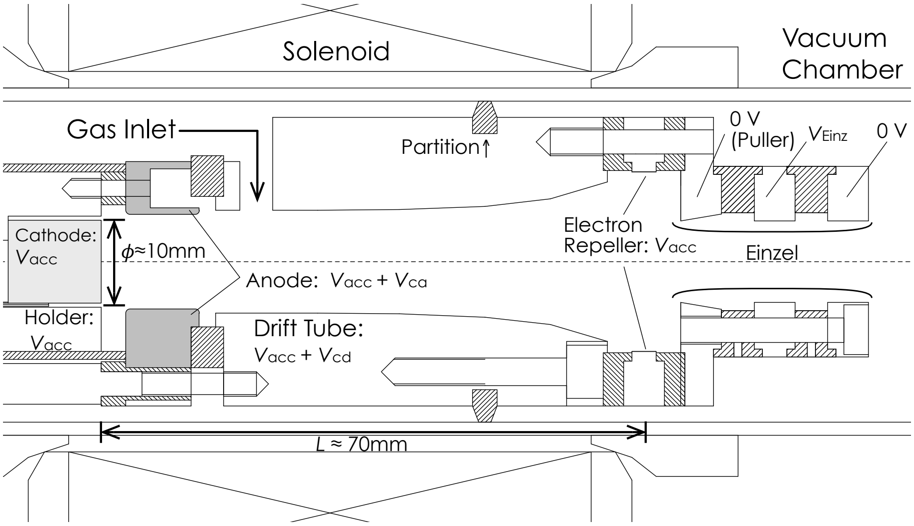

Figure 3: Singly-charged ion source (SCIS) [5].

態で，^{11}C 分子のパルス化·SCIS への供給の準備は整う．コンデンサーバングを利用したパルスパワー (充電電圧 ∼ 1 kV, エネルギー ∼ 10 J，放電の時定数 ∼ 1–10 ms) によりメイントラップの温度を急激に上昇 (温度上昇 ≃ 20 K) させることで，時間幅 ∼10 ms 程度のパルス化した ^{11}C 分子を発生させる．この際，“Molecule-inlet Gate”(プロトン照射中は開) を閉じ，“Butterfly Valve”(プロトン照射中は閉) を開けることで，パルス化した ^{11}C 分子を SCIS へと導入する．このパルス化システムを実現するために重要であるのは，メイントラップ及び絶縁体 (Fig. 2(b)) の材質である．分子凝縮のために冷却でき，尚かつパルス加熱を行うためには，以下の 3 つが要求される:

- メイントラップ及び絶縁体は低温時に高い熱伝導率を持つこと
- メイントラップは 1–10 kΩ 程度の抵抗を持つこと (但しコンデンサーバンクの静電容量は $C \simeq 1\ \mu$F)
- 絶縁体はメイントラップに比べて十分高い (100 倍程度) 高い抵抗率であること

これらの条件を満たす材料を，半導体を中心に検討を続けている．

2.2 SCIS

この 1 価イオン源には，限られた ^{11}C 分子の生成量から要求量を賄うために高いイオン化効率であること，また後段に EBIS イオン源を用いるために高い真空度で動作可能であることが要求される．これらの理由から，イオン源は電子ビームを用いた電子衝撃型とした．この 1 価イオン源の模式図を Fig. 3 に示す．熱陰極から取り出した電子はドリフトチューブに供給される．1 価イオンの生成効率を上げるために，電子ビームのエネルギーが 1 価イオン生成のイオン化断面積のピークに近い $E_{\rm EB}$ ∼100 eV となるように，ドリフトチューブの電位を設定する．イオン生成効率を向上させるためには，ドリフトチューブ内の実効電子電流を増加させる必要が有る．そのために，ドリフトチューブを通過した電子ビームは，電子リペラーにて反射されて，再度ドリフトチューブを通過する．これらのドリフトチューブを運動する電子によって，1 価イオンは生成される．

この SCIS により高いイオン生成効率を得ることを目指して，電子ビーム · 取り出しイオンビームの軌道を PIC 法により解析し，その結果をもとに内部電極形状の検討 · 設計が行われた [8]．また，この SCIS を製作し，非放射性の ^{12}CH$_4$ ガスを用いて ^{12}C$^+$，^{12}CO$_2$ ガスを用いて ^{12}CO$_2^+$ を生成し，その生成効率の測定を行った．その結果，^{12}C$^+$ は 0.5%，^{12}CO$_2^+$ は 5.5% の生成効率が得られ，上記の必要条件をみたすことが判明した [5].

さらなる性能向上を狙って，ビーム取り出し後の輸送系の改良も行った．この改良後におけるイオン生成効率の測定結果を Fig. 4 に示す．測定の方法は前回の実験 [5] と同様である．実際の ISOL システム (Fig. 1)

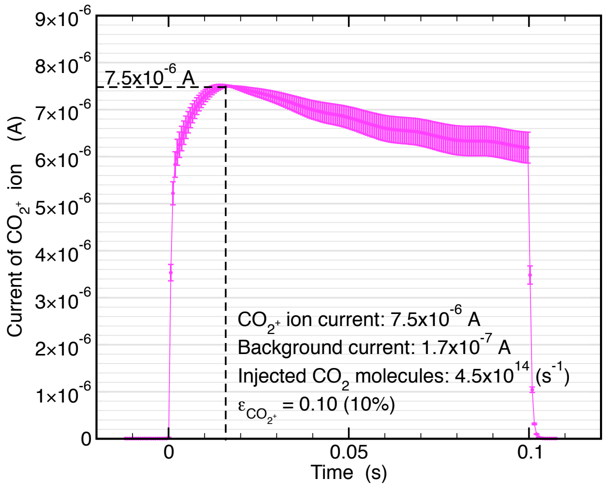

Figure 4: Current of ^{12}CO$_2^+$ ions produced with the modified SCIS. A mass-separation system [5] was used for the measurements. Experimental details for the IPE for each ion species will be given elsewhere [9].

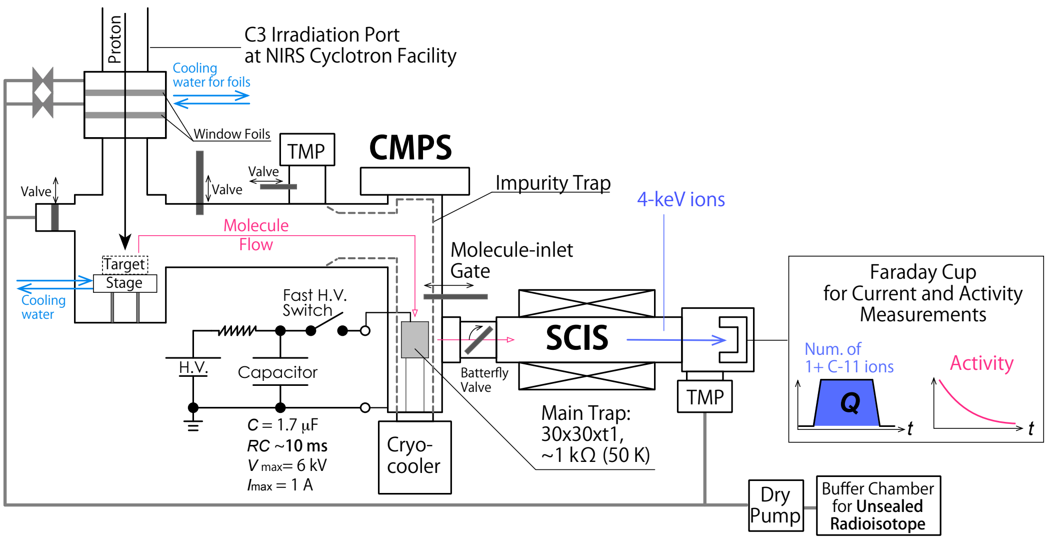

Figure 5: Experimental setup for online $^{11}C^{+}$-ion production.

で運転される際には CMPS から供給されるパルス化ガスが供給されるが，このイオン化効率測定ではマスフローコントローラーにより一定のフローレート (R_{MFR} = $4.5{\times}10^{14}$ s^{-1}) で連続的に $^{12}CO_2$ ガスを導入している．イオンがパルス化しているのは，電子ビーム取り出しにゲート (0.1 s) をかけているためである．イオン化効率の導出に必要なバックグラウンド電流は，ガスシリンダー–マスフローコントローラー間のバルブを閉じて測定している．この結果の示す通り，$^{12}CO_2^+$ の生成効率で $\varepsilon_{\mathrm{SCIS}}$ ≃10% まで増加させることに成功した．

3． 1 価 ^{11}C イオンのオンライン生成実験

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，1 価 ^{11}C イオンオンライン生成実験の計画も進めている．この実験では，これまでに開発された機器を統合し，放医研サイクロトロン施設の垂直ビーム照射ポートにて供給されるプロトンビームを照射することで，オンラインで 1 価 ^{11}C イオンを生成しその生成量の測定を行う．Figure 5 にその実験系の模式図を示す．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，^{12}C 原子を含むイオンと ^{11}C 原子を含む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を元に，目的の $^{11}CO_2^+$ イオン，もしくは $^{11}C^+$ イオンの生成効率の導出を行う．

現在この 1 価 ^{11}C イオンオンライン生成システムの構築がサイクロトロン施設の垂直ビーム照射ポートにて進められており，本年度内には実験が開始される予定である．

4． 結論

これまでに，RI ビームがん治療の実現を目指して，^{11}C イオン生成用の ISOL システムの開発を進めてきた．プロトン照射ターゲットはおよそ 10^{13} 個の ^{11}C 分子を生成することが可能であり，不純物分離・分子パルス生成分離装置は $\varepsilon_{\mathrm{sep}} \simeq 1$ の効率を持ち，さらにその下流の一価イオン源 (SCIS) は，$\varepsilon_{\mathrm{SCIS}} \simeq 0.1(10\%)$ の効率を備えることが明らかになっている．以上の結果から，治療に必要な 10^{10} 個の ^{11}C イオンを ISOL システムから供給するためには，最後段の EBIS 型荷電増幅器には 1% の効率が要求されることになる．EBIS 型の荷電増幅器の変換効率は，炭素イオンのような低い質量数・荷電数のイオンであっても，数 % 程の値を得られることが報告されている [10]．したがって，本研究で提案している ISOL システムの実現は期待できる．

一方で，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，1 価 ^{11}C イオンオンライン生成実験の計画も進めている．この実験に用いるシステムの構築がサイクロトロン施設の垂直ビーム照射ポートにて現在進められており，本年度内には実験が開始される予定である．

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．

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 *et al.*, Proc. of the 14th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Sapporo, Japan, 2017, pp.

1193 (WEP115).

[6] K. Katagiri *et al*., Proc. of the 12th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Tsuruga, Japan, 2015, pp. 1380 (THP130).

[7] J. Steinback, E. Loesel, K. Guenther, R. Brueckner, G.J. Beyer, Appl. Radiat. Isot. 40, 625 (1989).

[8] K. Katagiri *et al*., “Singly charged ion source designed using three-dimensional particle-in-cell method”, submitted to Rev. Sci. Instrum..

[9] K. Katagiri *et al*., “Ion production efficiency of singly charged ion source for radioactive carbon ion production”, to be submitted.

[10] F. Wenander, J. Instrum. 5, C10004 (2010).