

量子メス開発に向けた取り組み

TOWARD THE DEVELOPMENT OF QUANTUM KNIFE

白井 敏之^{#,A)}, 岩田 佳之^{A)}, 水島 康太^{A)}, 野田 悦男^{A)}, 稲庭 拓^{A)}, 榊 泰直^{B)},
西内 満美子^{B)}, 近藤 公伯^{B)}, 野田 耕司^{A)}

^{A)} 量研・放医研, ^{B)} 量研・関西研

Toshiyuki Shirai^{#,A)}, Yoshiyuki Iwata^{A)}, Kota Mizushima^{A)}, Etsuo Noda^{A)}, Taku Inaniwa^{A)},
Yasunao Sakaki^{B)}, Mamiko Nishiuchi^{B)}, Kiminori Kondo^{B)}, Koji Noda^{A)}

^{A)} QST-NIRS, ^{B)} QST-Kansai

Abstract

QST has started a project to develop the next generation heavy ion radiotherapy machine, called as "Quantum Knife". It will be a very compact machine placed inside the hospital building. The present injector accelerator will be replaced by the laser driven ion accelerator and the synchrotron will be much more compact using the superconducting technology. It also adopts the multi-ion irradiation method to improve the tumor control, which uses not only the carbon beam but also multiple ion beams (He, C, O, Ne).

1. はじめに

国内では高齢化の進展により毎年約 100 万人の方が新たにがんを発症しており、医療技術の進歩にもかかわらず、依然としてがんの治療法の研究開発は重要な課題となっている。また、平均年齢の延長により、治療後の生活の質の維持や、医療経済への影響も社会にとって重要な課題となっている。2016 年 4 月 1 日に日本原子力研究開発機構の一部と放射線医学総合研究所(以下、放医研)が一緒になって誕生した量子科学技術研究開発機構(以下、量研)は、重粒子線がん治療や標的アイソトープ治療など臨床研究分野における研究実績と、加速器や超伝導技術、レーザー技術など多様で先進的な量子ビーム技術と研究開発能力を併せ持った組織であることから、これを活かして、「がん死ゼロの健康長寿社会」実現のための研究プロジェクトに着手した。

「がん死ゼロの健康長寿社会」の、「がん死ゼロ」を実現するためには、

- 原発腫瘍塊制御
- 転移巣制御
- 免疫機能温存
- 免疫機能活性

の 4 項目を実現する必要がある。従来から重視されてきた最初の 2 項目に加え、近年の研究により、がん免疫の重要性が認識されるようになってきた。後半の「健康長寿社会」を実現するためには、

- Quality of Life (QOL)
- がん感受性(普遍性)

といった項目が重要である。がん治療においても、仕事を継続できることや治療後の生活レベルを保てることは、近年の重要な社会的要請である。また、治療費の高騰をさけるためにも、普遍的な適応も重要な項目である。

量研(放医研)がこれまで取り組んできた重粒子線治療は、10,000 件を超える世界最大の実績を有しており、ブラッグピークと体内散乱の少なさに起因する、腫瘍へ

の高い線量集中性により、正常組織の損傷がすくないことから、高い QOL を維持できることが臨床データによっても示されている。さらに重粒子線の持つ高い生物効果は、酸素効果などの影響を受けにくく、放射線抵抗性のがんに対しても高い原発腫瘍塊制御を実現している。また、重粒子線がん治療は照射範囲が限定されていることから、これまでも免疫機能を温存すると考えられてきたが、最近の研究によると、免疫機能を活性化する可能性もあることがわかってきた。

Figure 1 は「がん死ゼロの健康長寿社会」に向けた上記 6 項目の要請を踏まえた量研のがんに対する治療戦略である。基本は原発腫瘍塊(固形がん)を QOL と腫瘍制御のよい次世代重粒子線がん治療で治療する。次世代重粒子線治療の大きな特徴は、副作用が軽微であることから他治療との併用も容易であることであり、分子標的薬や標的アイソトープ治療(転移がんにも有効)、および免疫制御療法との併用が可能となる。これらの作用機序が異なる 3 つの治療方法の組み合わせにより、あらゆるがんを克服できる可能性が大きくなる。

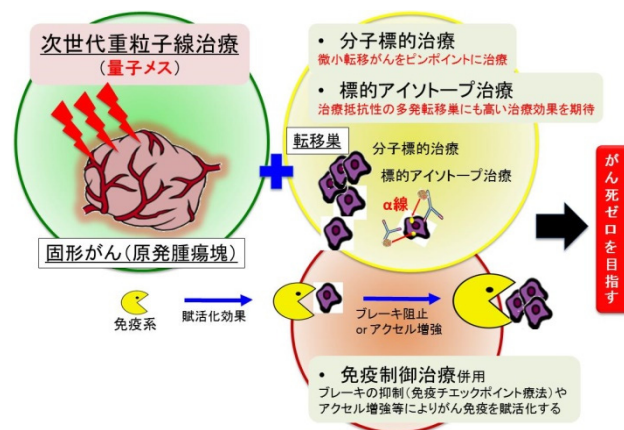


Figure 1: Strategy towards realization of "Healthy-longevity society with no cancer death" promoted by QST.

shirai.toshiyuki@qst.go.jp

しかしながら、重粒子線がん治療施設は世界的にも 10 施設しかなく(国内には 5 施設)、建設中の施設を含めても 15 施設にとどまっている。この主な理由は、小型化されたとはいえ依然として巨大な装置サイズ(Figure 2 参照)と、高額な装置費、専用建屋の建設費、多額な運用費用にある。また、この費用が高額の治療費の原因であり、国内での保険適用の障害にもなっている。この問題の克服のためには、病院施設内に設置可能な低コストの超小型治療装置が必須であり、それによって治療費をはじめとする各種費用の低減をはかる必要がある。また、重粒子線治療は一部疾患においては、手術に匹敵する成績を収めているが、腫瘍によっては、腫瘍塊の除去(局所制御)が完全ではなく、手術の代替を目指すためには、さらなる高度化が必要である。

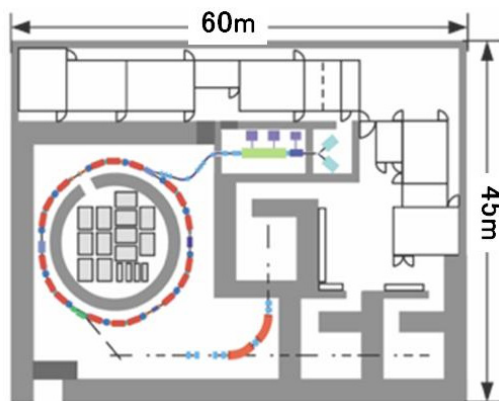


Figure 2: Layout of the heavy-ion radiotherapy facility.

ここで挙げたような課題を克服し、高度化・超小型化された次世代の重粒子線がん治療装置は、部位によっては外科手術に置き換わるポテンシャルを有していることから、量子ビームによる腫瘍除去手術になぞらえて、「量子メス」と呼ぶにふさわしいものである。現在の普及の障害となっている課題を克服し、普及させることによって、量研が描くがん治療戦略を実現することが、本プロジェクトの目的である。また、放射線治療装置はほとんどが輸入品であるが、国内企業が国際競争力をもっている重粒子線治療装置を、量子メスに進化させて国際展開することで、国際的競争力を高めることも重要な目的の一つである。

2. 重粒子線治療装置小型化

治療装置小型化のためには、15 m 程度の長さが必要としている入射器の小型化と、直径 20m 程度の大きさが必要としているシンクロトロンの小型化、そしてビーム輸送ラインや回転ガントリーの小型化を図る必要がある。

現在の入射器は、イオン源・RFQ 線形加速器・IH 線形加速器と、それぞれをつなぐビーム輸送ラインから成っているが、これらをすべて 1 つのレーザー駆動イオン加速器で置き換える。レーザー駆動イオン加速器では、ピーク出力が PW 級のレーザーパルスが薄膜上でマイクロンサイズに集光され、そこで発生する極相対論的な光電

磁場が高密度、高エネルギーの電子線を発生し、これを使って固体薄膜ターゲットの裏面に強力な電荷分離状態を誘起する。これにより、薄膜裏面に存在する原子を一気に多価に電離すると同時に、核子あたり十数 MeV に達するイオンが効率よく発生する(Figure 3 参照)。この場合、イオンの発生と加速は厚さがマイクロン、あるいはサブマイクロンの固体薄膜プラズマ裏面で、ほとんど同時に引き起こされるため、入射器に必要なエネルギーまでの加速に要する長さはほとんど無視できる。むしろ入射器の大きさを決めるのは、その現象を引き起こすために必要なレーザー装置や集光チャンバーなど周辺装置の大きさと言える。レーザー加速入射器では、そのような周辺装置を十分小さく作ることで、5m 程度のサイズで核子あたり 4MeV/n の炭素イオンを生成する。

このような技術の実現のためには、シンクロトロン入射に必要とされる十分な量のイオンを想定される時間内に発生する現実的なスキームの決定は言うまでもなく、高繰り返し PW 級レーザー技術、高繰り返しターゲット技術、さらにはレーザー加速で発生したイオンをシンクロトロンにマッチングさせるビームライン技術といった各種技術の開発が必要である。量研関西研では、高強度極短パルスペタワットレーザー J-KAREN を保有しており、現状でも陽子線なら 43 MeV、鉄イオン線は核子あたり 16MeV まで加速している [1, 2]。今後は炭素線入射に必要な 1 レーザー照射あたり 10^8 個の 4MeV/u 以上の炭素イオンの加速と、その 10Hz 運転の実現に向けた取り組みをおこなう予定である。

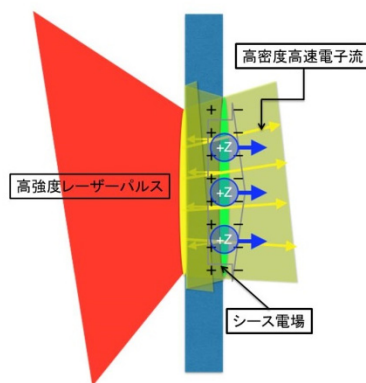


Figure 3: Schematic view of the laser driven ion acceleration.

一方のシンクロトロンに関しては、現在磁場が 1.5T 程度にとどまっている電磁石を超伝導化することにより、磁場を 4T まで増加させ、加速器のサイズを大幅に小型化する。Figure 4 にこの超伝導電磁石を使用したシンクロトロンのレイアウトと Optics を示している。直径は 7.5m になっており、従来の約 1/3(面積では約 1/10)まで小型化している [3]。この実用化にあたっては、機能結合型 90 度超伝導電磁石の開発が最大の課題である。病院に設置するため、大型液体ヘリウム設備を必要としない構成で、かつ 5 秒程度の加速時間を実現する必要がある。そのために、超伝導コイルの冷却には超伝導回転ガントリーでも実績のある 4K GM 小型冷凍機を使用するが、

超伝導線材を最適化するなど、交流損失の低減に努める必要がある。また、直線部の大部分を占めている遅い取出し装置の小型化も重要な課題であり、超伝導セプト電磁石の採用も検討している。

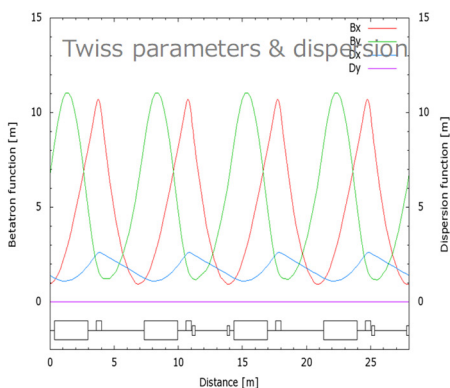
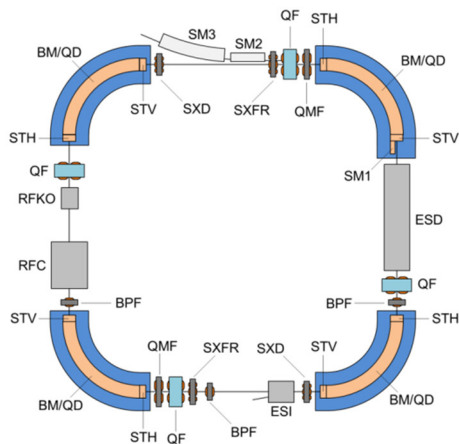


Figure 4: Layout of the superconducting synchrotron and the optics.

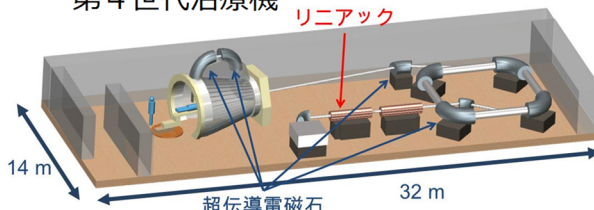
こうした超伝導技術は、ビーム輸送ラインや回転ガントリーの小型化にも有効であり、設計の最適化により従来の半分程度の長さにする。このようにして、装置全体を小型化することで、医療施設の一般病棟に設置することが可能となる。

また、研究開発の目的は、単なる小型化ではなく、下記の目的に向けたハードウェア・ソフトウェア開発をおこなう必要がある。

- 治療装置本体、建屋の小型化、低価格化
- 運転の自動化、故障予測による運用費の低減
- 長期メンテナンスの廃止による治療患者数の増加 (年間~240日稼働)
- 治療効率化による治療患者数の増加

この量子メスの開発は段階的に進めていく予定であり、まず従来の線形加速器を注入器として使用する第4世代治療装置を開発し、その後レーザー駆動イオン加速器との置き換えや、さらなる小型化を進めた第5世代治療装置に移行する計画である (Figure 5 参照)。

第4世代治療機



第5世代治療機

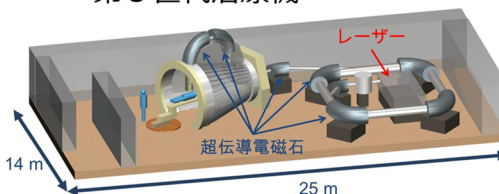


Figure 5: Layout of the 4th and 5th generation heavy-ion radiotherapy machine.

3. 重粒子線治療装置高度化

もう一方の治療高度化に向けては、重粒子線治療の最大の強みである高い生物効果を活用する。重粒子線の特徴は、そのビームエネルギーに応じて LET (Linear Energy Transfer, 飛跡に沿って単位長さ当りに局所的に与えられるエネルギー量) が異なることである。LET は生物効果に強く影響を与える物理量であるため、体内に入射した場合、深さ方向の位置によってイオンビームのエネルギーが変化するとともに、それがもたらす生物効果が異なってくる。これは、X線や電子線、陽子線にはない特徴であり、炭素線に代表される重粒子線治療では、生物効果がもっとも高い Bragg ピークの位置に腫瘍を合わせることで、腫瘍を効果的に制御するとともに、周辺の正常組織の障害を軽減している。Figure 6 は、そのことを模式的に示しており、Bragg ピークによって腫瘍への物理的な線量集中が得られるだけでなく、その位置での高い生物効果によっても、線量集中性が向上している。

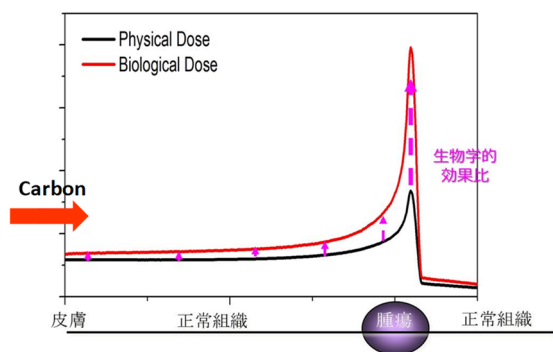


Figure 6: Schematic view of the biological effect of the carbon beam.

従来の炭素線治療では、このような生物効果を考慮して、照射領域全体のがん細胞の生存率が一定 (すなわ

ち生物線量が一定)になるように線量計算をおこない、照射してきたが、生物効果自身は照射領域内で一様ではなく、腫瘍中心部の生物効果が必ずしも最大にはならないことが知られている。Figure 7 上図の例では、LETの最大値が $100\text{keV}/\mu\text{m}$ であるのに対し、腫瘍中心部では $45\text{keV}/\mu\text{m}$ 程度になっている。そこで、量子メスでは腫瘍の悪性度の高い部分を重く生物効果の高いイオン(例えば酸素)で照射し、その周辺部を炭素で、正常臓器に近い部分を軽いヘリウムで照射することを提案している (Figure 7 下図参照)。我々はこれをマルチイオン照射と呼んでいる。これにより放射線に弱い消化器に近い部分の LET を下げる一方で、腫瘍中心部の LET を $100\text{keV}/\mu\text{m}$ まで上げることが可能となる。この結果、腫瘍中心部の低酸素状態の細胞に対する生物効果は約2倍になることが予想される [4]。

このように、腫瘍の状態に合わせて、線量だけでなく、生物効果も積極的に最適化することにより、単純に線量を増加させるよりも効果的に、低酸素状態などの放射線抵抗性のがん領域に対する治療効果の向上が期待できるとともに、周辺正常組織への障害を緩和でき、超短期治療(日帰り1回治療)の実現性が高まると考えられる。

レーザー研究者だけでなく、臨床医、生物研究者を含めたチームを作っている。また、研究機関だけではこの目標達成は困難であるため、重粒子線治療装置および関連装置の医療機器としての製造販売実績をもつ企業が、共同で研究開発を行う必要がある。そのため、量研と住友重機械、東芝、日立製作所、三菱電機の4社は、平成28年12月13日付けで、第5世代重粒子線がん治療装置(量子メス)の開発協力に関する包括的協定を締結した。この協定を元に、5者は量子メス技術を実際に開発するための協議を進めているところである [5]。今後、10年間を目途に開発をおこない、社会への導入を進めていきたいと考えている。

参考文献

- [1] H. Sakaki *et al.*, Proceedings of this conf., (2017).
- [2] M. Nishiuchi *et al.*, Proceedings of this conf., (2017).
- [3] K. Mizushima *et al.*, Proceedings of this conf., (2017).
- [4] T. Inaniwa *et al.*, Phys. Med. Biol. Vol.62, p.5180 (2017).
- [5] <http://www.qst.go.jp/information/itemid034-001357.html>

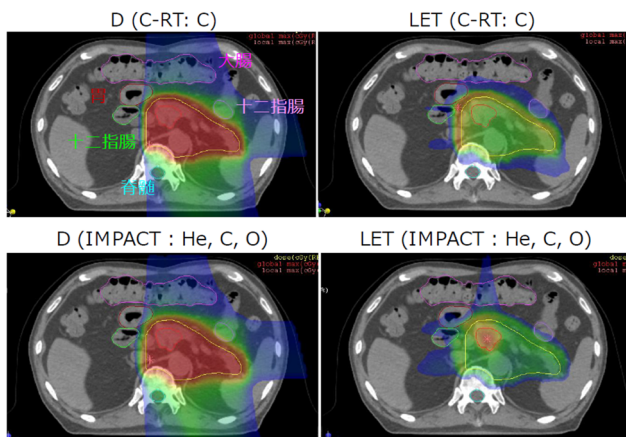


Figure 7: Biological dose distribution (Left) and the LET (Linear Energy Transfer) distribution of the tumor target (right). Upper figures show the results of carbon irradiation and lower figures show the multiple ion irradiation (He, C, O).

4. 今後について

これまで述べてきたように、量子メスの主要技術は、高速イオン切替え技術と生物効果最適化による複数イオン照射(マルチイオン照射)と、超伝導技術、レーザー加速技術による重粒子線がん治療装置の小型化と低価格化である。これにより、腫瘍の状態に合わせて、より高い治療効果と副作用の低減を実現するとともに、病院内への設置を可能にし、国内外への普及展開をはかるものである。

また、量子メスを実現するための研究開発は、要素技術開発から要素技術の統合、医療機器承認、臨床試験までを含むものであるため、量研では加速器研究者や