

QST-R-20  
HIMAC-149

2020 年度量子医科学研究所  
重粒子線がん治療装置等  
共同利用研究報告書

2020 Annual Report of the  
Research Project with Heavy Ions  
at QST-HIMAC

2021 年 11 月  
November, 2021

量子医科学研究所  
〒 263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1  
Institute for Quantum Medical Science  
9-1 Anagawa 4-chome, Inage-ku, Chiba 263-8555, JAPAN





## 2020 年度 HIMAC 共同利用報告書 巻頭言

HIMAC は、2016 年 4 月に国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所へと移行し、さらなる展開を図っています。重粒子線治療の基礎・臨床研究を軸足に、HIMAC の多彩な高エネルギー重イオンビームの特徴を活かした物理・工学、放射線生物学等、基礎科学研究が推進され、異分野融合の新領域研究が展開できる場としても HIMAC の重要性はますます大きくなっています。今回、放医研関係者の皆様、課題採択・評価部会委員会の皆様の御協力のもとに、2020 年度 HIMAC 共同利用報告書を発刊することとなりました。

HIMAC 関係者による装置高度化、円滑な共同利用運営のもと、共同利用は年々活発になってきています。新機構への移行に伴い、共同利用旅費の支給が廃止され、消耗品費も大幅に削減された厳しい状況にあるものの、共同利用研究は順調に実施されてきました。この成果は、HIMAC 共同利用研究推進室の多大な御尽力と、共同利用研究者の皆様の深い御理解によるものであり、課題採択評価部会委員を代表して深く感謝申し上げます。

2020 年度は、新型コロナウイルスの世界的まん延の影響で後期の課題募集は行われず、海外の研究者の来訪もほぼ無い中、例年の半分程度の 68 課題が実施されました。その内、海外からの 2 課題は国内研究者や量研機構職員の協力によるものではなく、課題申請者自ら 2 週間の待機期間を経て実験が行われました。量研機構側では、千葉地区に病院が設置されているため実験実施者と病院スタッフや患者が接触しないよう使用できる通路や場所の制限、HIMAC の実験室や休憩室における仕切りの設置、立入人数の制限制限といった対策を講じました。その結果おかげさまで、ユーザーに一人も感染者を出さずにこの一年を乗り越えることができました。また、このような状況にもかかわらず、共同利用研究員として登録された人数は 696 人に達しました。

HIMAC の共同利用研究は重粒子線がん治療の研究拠点であることはのみならず、世界的にも類をみない高エネルギー重イオンビームの新領域開拓研究拠点として重要であり、また関連した若手研究者の育成のため更に発展されることを祈念致します。

2020 年度 HIMAC 共同利用運営委員会 課題採択評価部会・委員

東俊行



# 2020年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

## Operation of HIMAC in 2020

加速器エンジニアリング(AEC)

川島 祐洋、近藤 貴律、甲斐 聡

### Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2020 totaled 5467 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4197hours and 1750hours respectively. The unscheduled breakdown was 43hours in total.

2020 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2020 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2020 年度 HEBT 運転と新棟供給状況を図 2 に示す。

入射器運転時間(供給+調整)は約 5658 時間で、シンクロトロンへの供給は 5467 時間、他、待機、調整などの時間となっている。上記とは別に中エネルギーコースでの実験で 407 時間供給を行っている。シンクロトロンへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。主加速器では上シンクロトロン 4197 時間、

下シンクロトロン 1750 時間の供給を行った。ここでいう供給は、治療および実験供給の合算時間を示している。

HEBT(ビーム輸送系)から供給されるビームの利用形態としては、治療利用が水平+垂直コース(下 HEBT)123 時間となっている。下 HEBT の実験利用は 1550 時間、上 HEBT の実験利用は 770 時間となっている。下 HEBT は物理実験、上 HEBT は生物実験を主に供給し、その他、照射系での実験利用も含んだ時間を表している。

治療利用については上シンクロトロンより新治療研究棟へ供給しており供給時間は 2752 時間となっている。

ビーム調整(R&D)の時間は、共同利用研究で使われる新たなビーム条件の作成や既存ファイルの改善、治療用ファイルの整備に使われている。

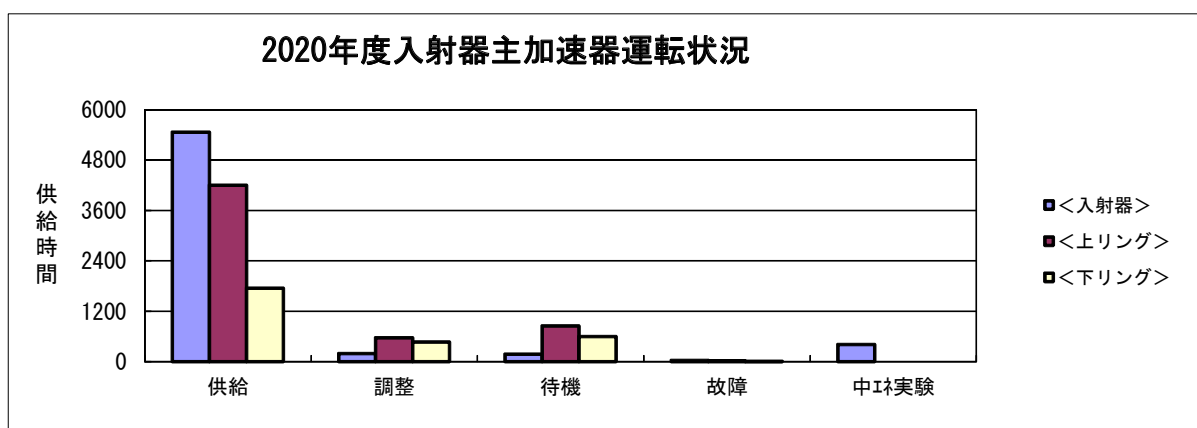


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。

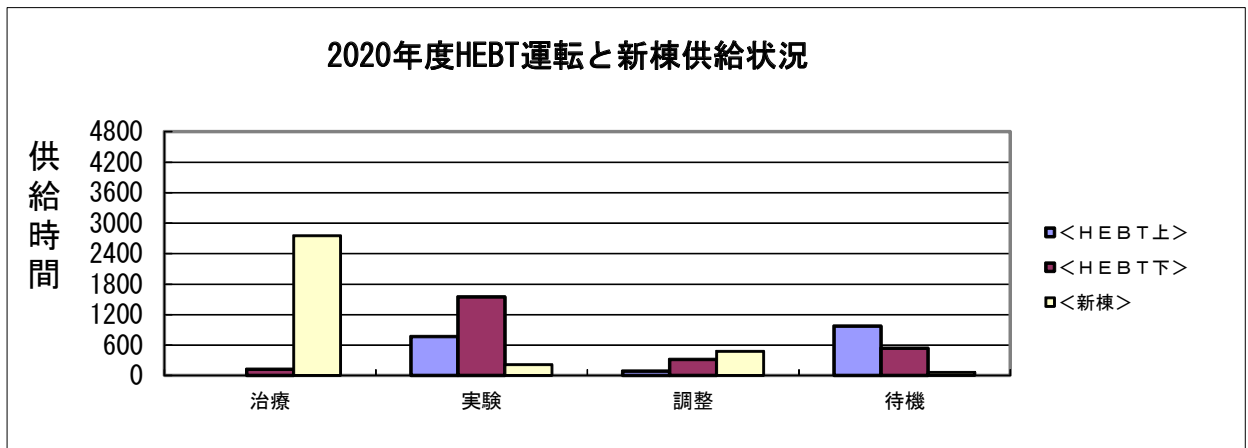


図 2. 高エネルギービーム輸送系 (HEBT) の運転状況と新棟供給状況

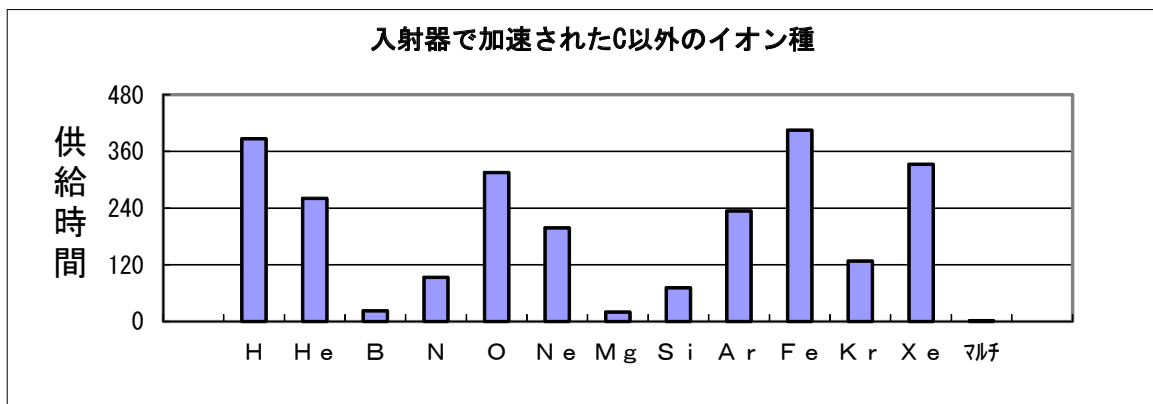


図 3. 入射器で加速されたC以外のイオン種

治療供給は通常火曜日から金曜日に実施、他に月曜日の供給を月 1～2 回行う。

ビーム供給のうち予定どおりに供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器、上下シンクロロン、HEBT を合わせて延べ 43 時間(約 0.8%)であり、高めの稼働率となっている。

図3に C イオンを除いたイオン種別の加速実績を示す。供給した全てのイオン種の加速時間を合算すると 7745 時間となる。HIMAC はタイムシェアリング運転を行っており、上リング、下リング、中エネルギーコースそれぞれに異なるイオン種を供給することが出来る。イオン種毎に積算した時間は、冒頭で述べた入射器運転時間より大きい値になる。

このうち主に治療照射や生物実験で利用される C イオンが約 5277 時間(68.1%)となっている。その他に加速されたイオン種は図3に示す通りである。

図3中の“マルチ”はマルチイオン供給の時間を表し、He、C、O、Ne のうち複数以上の供給を行った際の時間を計上している。

2020 年度は COVID-19 の感染拡大防止の為、運転シフト等も大幅に見直し、メンテナンス作業にも影響が出た。在宅勤務者も設けた為、不具合対応にも限られたメンバーの中で対応となったが、長期のマシン停止は無く稼働率は 99%程度であった。装置は前年同様経年劣化と見られる不具合が計算機、電源装置で多く発生しているが、部品の製造中止も多々あり代替品の検討、機器更新について予算内で効率的な保守を考えていかなければならない。

新棟実験に供給しているマルチイオンビーム(C,He,O,Ne)を PIG+HEC から HEC1 台で対応にシフトしている。課題であるビーム強度、切り替え時間の短縮といった要求に対応出来るよう、機器および制御系の更なる検討を進めていく。

今後とも幅広い利用要望に答えるべく供給可能なイオン種、エネルギーを増やしつつ、共同利用実験の成果に貢献したいと考えている。

加速器エンジニアリング (AEC)

# 2020 年度 HIMAC 共同利用研究の実施状況 Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC in FY2020

濱野毅<sup>A</sup>、甲斐聡<sup>B</sup>、近藤貴律<sup>B</sup>

## Abstract

Proposals of 98 were accepted in FY2020 at HIMAC. The beam time of 3093 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings reported this year was 68. More than 800 researchers, including 138 foreign researchers, participated in the project. Constant effort of maintenance and improvement of the experimental halls and devices support progress of the project.

## 1. 研究課題数

図1は、共同利用が開始された1994年度から、2020年度までの実施課題数の推移である。2020年度に実施された課題は68課題であった。1997年位からは120～160課題で推移していたが、2020年度は新型コロナウイルスの世界的蔓延の影響で、課題募集がI期だけ（採択は98課題）となってしまったことや実験をキャンセルしたため大幅な減少となった。

HIMAC 共同利用研究では、採択やマシンタイムを編成の都合から、全ての課題を（1）治療・診断班、（2）生物班、（3）物理・工学班、の3つに分けている。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発、診断方法の開発研究等を行なう。患者に対する治療は共同利用の範疇には入らずここでの報告の対象外である。興味のある方は、放医研のHP等をご覧いただきたい。生物班は細胞や動物等を照射対象とする課題を意味しており、その他の照射実験は全て物理・工学班に分類されている。

治療・診断班に関しては、重粒子線治療に限定されていることから、放医研以外の医療関係者の参加は少なく、課題数もそれほど多くはないところである。

共同利用が開始されたころは、生物課題の照射対象は培養細胞と小型哺乳類が中心であった。最近ではそれ以外の生物試料、

すなわち微生物や植物などを照射対象とする課題が入ってきた。またイオン種に関しても、当初はほとんどが炭素線だけであったが、その後は様々なイオン種（様々なLET）が使用されるようになってきた。大型の動物の利用に関しても時々問い合わせがあるが、付属施設や設備の関係で現在のところ実施は困難である。目的別では、宇宙科学への応用を目的とした生物実験が増加している事も最近の特徴である。

物理・工学は非常に広い分野を含む。近年は、放射線化学などの分野のユーザーの増加が目立っている。また、生物と物理・工学の両方にまたがるような内容の提案も見られるようになってきているのが特徴である。原子核物理の研究や半導体デバイスの放射線影響研究のように長年継続している研究も複数ある。

物理・工学の課題で、生物室の利用希望者が増加しているのも近年の特徴である。これは広がった一様照射野の使用を希望するユーザーが増えているためであり、一番簡便な方法として、生物室の照射野を利用している事による。こういった利用が増えていくようであれば、分類の方法の変更や、実験室の整備方針に関して再検討が必要になるかもしれない。

## 2. マシンタイム

加速器は基本的に月曜日の夜から土曜日の夜

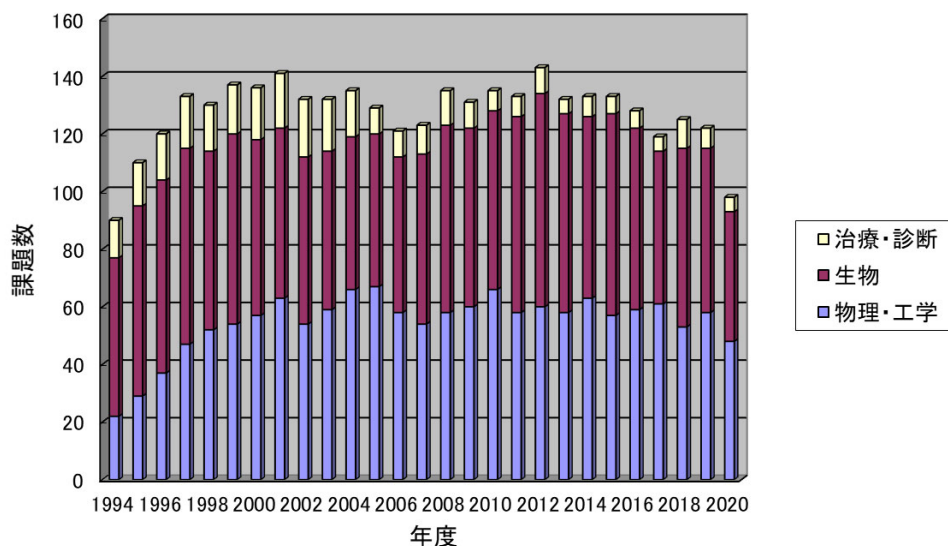


図1. HIMAC 共同利用研究課題数



まで 24 時間運転が行われている。原則、火曜日から金曜日の昼間は治療のためにビームが使われており、共同利用実験は、主として夜間と週末に実施されている。また月に一回程度は日曜日にも連続運転をしている。

2020 年度は前年度と同様、前後期でそれぞれ 1 ヶ月程度、試験的な昼間のマシンタイム提供も行った。

HIMAC 共同利用研究に提供されたマシンタイムの時間数を、年度毎に示したのが図 2 である。HIMAC ではシンクロトロリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。イオン源 3 台を利用すれば、それぞれの課題に違った種類のイオンを提供することが可能である。そのため複数の課題が平行して実施されている場合は、マシンタイムについては独立な時間として集計している。

2020 年度に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、延べ時間で合計 3093 時間であった。この他に治療照射のために 2752 時間（2019 年度からは主に上シンクロトロンのみを治療に用いている）が利用されている。加速器の運転状況については、運転報告を参照されたい。

2011 年 3 月の東日本大震災後、節電の要請があったために、平成 23 年 4 月の共同利用実験は全てキャンセルとなった。2011 年度のマシンタイムが前年、後年に比べて減少しているのは、そのためである。

2020 年度に共同利用研究に供されたマシンタイムの内訳は、生物関係が 309 時間、物理・工学関係で 2784 時間と大幅に減少した。これは前期マシンタイム期間中の緊急事態宣言を受けたマシンタイム提供の中止や利用者の所属機関の方針によるキャンセルの影響に依る。

ビームを切り替える際の加速器本体の調整時間等はこの時間には含まれていない。

物理工学の場合は、短い場合は一晩、長い場合は一週間程度、連続して利用されている。一方、生物実験の場合は、一課題あたりの利用時間が短い課題が多いので、一晩に複数の課題をスケジュールしている。生物実験に関しては、照射室でのビームの利用だけではなく、インキュベータやクリーンベンチなど付属施設の利用可能な時間による制限も大きい。これらは建物の増設を必要とするために、なかなか簡単に改善できないところに運営上の難しさがある。ここ 1~2 年、治療人数

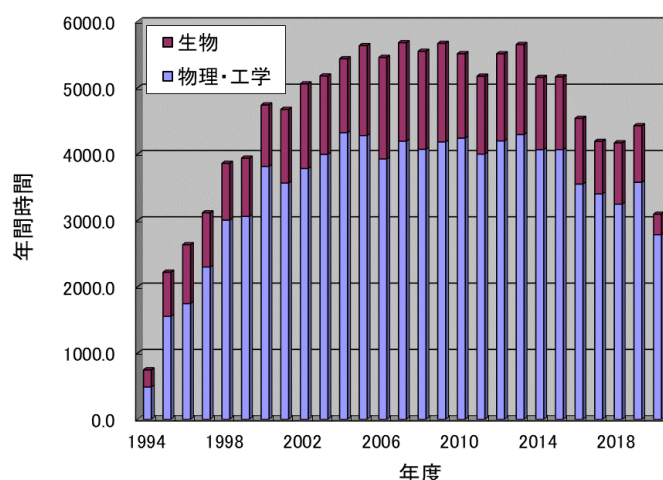


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

の増加に伴い、実験への供給開始時間が遅れており、実験に供する時間が以前に比べて減少しているが、まだ、実験の遂行に大きな支障となるまでには至っていない。

現在では、陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが供給可能となっている。これらは、PIG、10GHzECR、18GHzECR の 3 台のイオン源を利用して供給されている。また、SB コースを利用して、不安定核ビームの供給も行われている。

### 3. 研究成果

研究成果については次のような分類を行っている。原著は査読のある雑誌に掲載された論文、Proceedings は国際会議などで内容が刊行物として残されているものを対象としている。それ以外の発表で、アブストラクトのみの発表は口頭発表（ポスター発表の場合も含む）に分類、その他は、総説や単行本、依頼原稿などの出版物が主であり、更に学位論文や特許なども含んでいる。原著論文等については、投稿した段階（受理される前）の論文は含まれていないが、投稿が受理されて印刷中（現段階ではページ数が確定していない）の分も含まれており、これらは次年度に、ページ数が確定した後、もう一度掲載される事がある。このため、複数年にわたる累積数を計算するとき、単純に加算すると二重にカウントされる場合があるので注意して欲しい。また、発表年は年度ではなく、刊行された年に基づいて分類している。今回報告漏れの分については、次回の報告書に反映させていく予定であり、今後もリスト上の数が変わる可能性がある。

2020 年度の研究成果は巻末の研究成果一覧にまとめられているが、原著論文 49 篇、プロシーディングス 6 篇、口頭発表 123 篇、その他 16 篇が報告されている。

これらの研究成果を年毎にまとめて示したのが図 3 である。年毎の推移を見ると、1998 年頃からほぼ一定の数の成果が出ていたが、新型コロナウイルス蔓延の影響による学会発表数の減少が顕著である。

#### 4. 参加研究者数

2020 年度に共同利用研究員として戸迂路腐れた所外の研究者数は 696 名であった。2017 年度からサイクロトロン、静電加速器の利用者も共同利用研究員として登録することになったが、それらの利用者数は 30 人前後であり、従来の HIMAC の利用者が 700 人前後であったことを考えると例年よりやや減少したと言える。これ以外に、客員研究員や客員協力研究員の身分で参加さ

今期は 4 月、5 月の実験は緊急事態宣言の影響で実験が実施されず、実験サポートも在宅勤務が中心となり現場の整備などは停滞した。6 月以降、所内や移動の制約がない地域からの実験が再開され、こちらも現場の業務を再開していった。Q S T が示す感染防止対策が実施できる様、注意喚起の貼り紙、準備室や前室のパーティション作成を行った。さらに物理側では各準備室に消毒用エタノールの設置、生物実験室ではオペレータと実験者を隔離したまま条件確認できる様、ディスプレイを新設した。

再開後の実験対応として、物理・工学では、従前どおり電力、冷却水などを実験装置に供給すると共に、必要に応じてビームラインの大気開放を行い、実験装置がビームラインに接続できるよう対応している。また、2 次ビームライン機器（タ

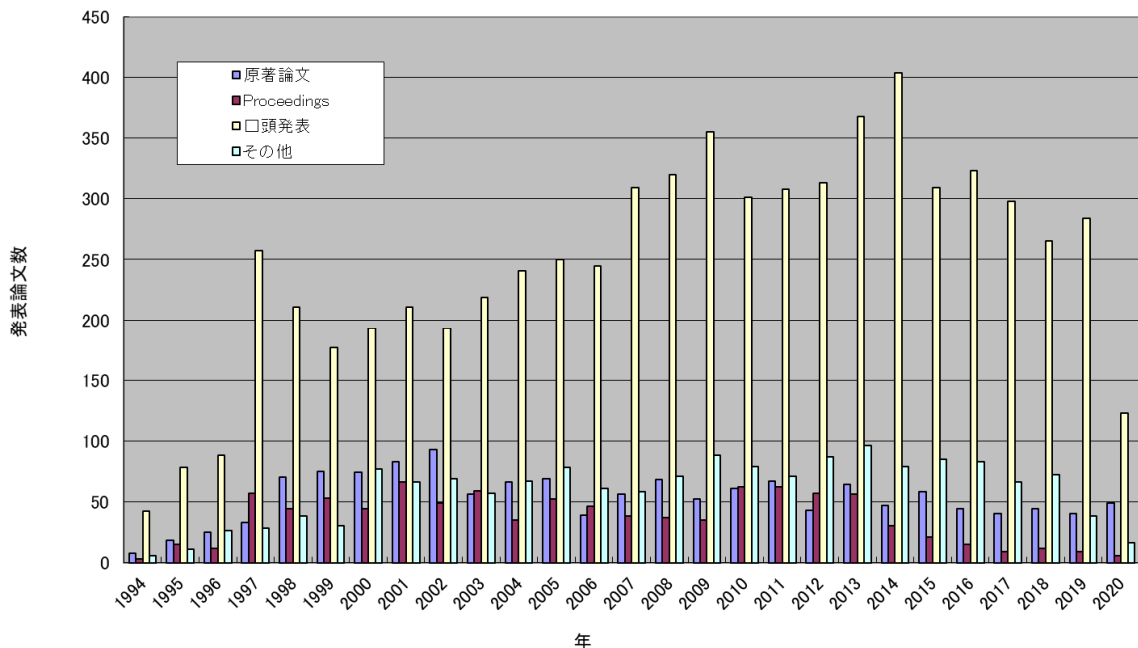


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

れている方が若干名おられる。

登録者の内、二割強の 138 人が海外在住者である。外国在住者が申請者になっている課題も 38 あった。これからも、国際的な利用は一定の割合を占めていくものと考えられる。ただし、2020 年度に関しては外国在住者による実験実施はほとんど行われなかった

#### 5. 共同利用研究への対応と実験室の環境整備

HIMAC 共同利用研究への対応、および実験室の環境整備について、AEC 実験サポートグループの仕事を中心に紹介する。

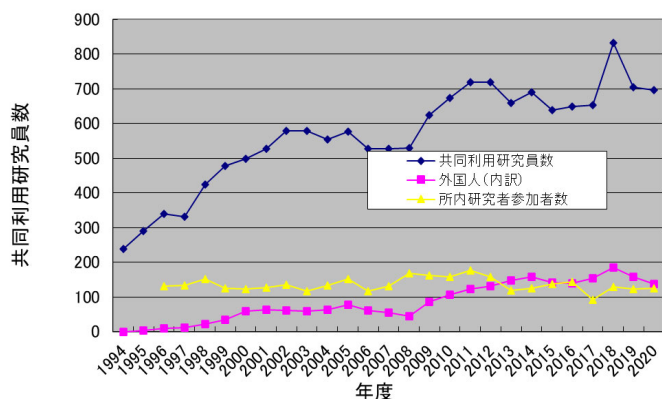


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

ーゲット等)の交換作業は、HIMAC 運転スケジュールの中で作業可能な日にちを選択して実施している。今期は地下中二階に共焦点顕微鏡設置作業があり、作業前準備、設置環境づくりなどを行った。

生物実験関係では、動物逃亡阻止の仕組み(ねずみがえし)に傷みが見られたため、修理改善を実施した。また制御用の計算機(機器制御計算機)がダウンした為、HDD 交換対応を行っている。実験者が利用する機器のうち、安全キャビネット、オートクレーブ、乾熱滅菌器などは、法令に遵守した点検を引続き実施している。設備の利用状況としては、実験実施状況に応じてインキュベータを休止させるなどの対応を行った。その他、実験機器の点検や修理の対応も引き続き実施している。

物理・工学、生物ともに、長期、短期の定期点検期間には、期間に応じて点検、整備、修理および共用品、消耗品の在庫確認などを実施し、設備、機器が有効活用できる環境整備に努めている。

マシンタイムスケジュールについて、特に生物実験で、各月の実験中止に伴うキャンセルの手続き、さらに追加要望のある実験者に時間配分案の提示を行った。また、新型コロナの影響が考えられる中、極力実験が実施される見込みをもってスケジュール編成を行った。

今後ともよりよい実験環境づくりを目指し、多くの研究結果が出されるように、支援を充実させたいと考えている。

---

A 量研機構物理工学部

B AEC



# 目次

## 治療・診断班 Clinical Study and Diagonosis

|        |       |   |    |
|--------|-------|---|----|
| 19L116 | 伊川裕明  | 頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究<br>Oral microbiota of osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer                          | 3  |
| 19L117 | 粕谷吾朗  | Dose simulation study using 4 dimensional CT comparing the condition of urine accumulation and the condition of urination for the patients with prostate cancer | 5  |
| 19L118 | 小藤昌志  | 鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究<br>Optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion radiotherapy             | 7  |
| 20L119 | 小此木範之 | 婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性<br>The relationship between late adverse events and LET values in Carbon-ion radiotherapy for Gynecologic Tumors           | 9  |
| 20L120 | 村田裕人  | 早期乳癌に対する重粒子線治療における照射技術の最適化<br>Optimization of irradiation techniques in carbon-ion radiotherapy for early-stage breast cancer                                   | 11 |

## 生物班 Biology

|        |       |   |    |
|--------|-------|---|----|
| 19J114 | 高橋豊   | 免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化<br>Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade  | 15 |
| 20J118 | 長谷川正俊 | 悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性<br>Efficacy of Combination of Heavy Ion Beams and Anti-VEGF antibody for Malignant Gliomas   | 17 |
| 18J129 | 小池学   | 重粒子線治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究<br>Fundamental research for the heavy ion particle therapy on the basis of the change of DNA repair ability in resistant cancer | 19 |
| 19J134 | 中島菜花子 | 炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析<br>Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy  | 21 |
| 20J142 | 河西美貴  | RAC 変異を有するトリプルネガティブ乳がんに対する PARP 阻害剤および重粒子線の感受性に関する研究  | 23 |
| 18J201 | 下川卓志  | 量子メ斯基盤研究：LET と生物効果の相関解析<br>Basic Biological Research for Quantum Scalpel  | 24 |

|        |                   |   |    |
|--------|-------------------|---|----|
| 18J202 | 本田陽子              | 重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明<br>The effects of heavy ion particle irradiation on aging and lifespan of the nematode <i>C. elegans</i>   | 26 |
| 18J203 | 原田浩               | 臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る<br>「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」<br>Analysis of the difference in radiation tolerability among organs;<br>toward the development of strategies against space radiation                             | 27 |
| 20J204 | 吉岡公一郎             | 「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」<br>—心臓交感神経除神経についての評価—<br>Assessment of cardiac sympathetic denervation  | 29 |
| 20J265 | 森田隆               | DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析<br>Effect of heavy ion particles to mouse ES cells with mutations of DNA repair genes at NIRS-HIMAC   | 31 |
| 19J298 | 高井伸彦              | 重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析<br>Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation   | 33 |
| 18J315 | 平山亮一              | 重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究<br>Basic research for histopathologic analyses of tumor oxygenation by heavy-ions   | 35 |
| 20J327 | 森田明典              | 細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討<br>Evaluation of cell death regulatory agents for protecting particle beam-irradiated mice  | 37 |
| 20J328 | 小林亜利紗             | COX-2 を指標とした炭素線誘発バystander 応答に対する線量および LET 依存性の解析<br>Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction  | 39 |
| 19J339 | Hada, Megumi      | Biological effects of mixed beam exposure in human fibroblasts  | 41 |
| 19J340 | Yoshikawa, Hiroto | Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation  | 43 |
| 20J342 | Zhou, Guangming   | Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects.   | 45 |
| 20J343 | 菓子野元郎             | 炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究<br>Analysis of the Induction of Delayed Reactive Oxygen Species with Heavy Ions at NIRS-HIMAC  | 47 |
| 20J344 | Yi, Xie           | Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Heavy   | 49 |
| 20J376 | 松本英樹              | 骨髄幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明<br>Elucidation of Maintenance Mechanisms for Tissue Regenerative Potential by Cell Competition in Damaged Murine Bone Marrow Stem Cells Irradiated with Heavy Ion Particles | 51 |

|        |                         |  |    |
|--------|-------------------------|--|----|
| 18J413 | 余語克紀                    | 重粒子線誘発の DNA 損傷を指標とした<br>アミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索<br>Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching<br>radioprotector candidates   | 53 |
| 20J421 | 鈴木雅雄                    | 量子メスマルチオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的<br>基礎研究<br>Fundamental studies for the quantum scalpel of cell-killing effect on<br>normal/tumor cell lines irradiated with different ion species and LET<br>values | 55 |
| 18J429 | 松本謙一郎                   | 重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の影響評価<br>An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by<br>Heavy-Ion (Carbon) Beam   | 57 |
| 19J433 | 中野敏彰                    | 重粒子線誘発 DNA 損傷構造の特徴と飛跡末端構造に関する研究<br>Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and<br>the structure of track ends   | 59 |
| 20J435 | Sawakuchi,<br>Gabriel O | Optimizing intensity modulated particle therapy via rational<br>combination of physical and biological approaches  | 61 |
| 20J437 | Takata, Kei-ichi        | DNA polymerase $\theta$ and repair of clustered DNA double-strand breaks<br>induced by accelerated heavy ions  | 63 |
| 18J468 | 平山亮一                    | 重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究<br>Basic research for biological effect by radiation quality under oxic and<br>hypoxic conditions   | 65 |
| 18J472 | 清水喜久雄                   | 重粒子線による突然変異生成の分子機構の解析<br>Molecular analysis of heavy ion induced mutations in the budding<br>yeast   | 67 |
| 18J487 | 津田雅貴                    | 重粒子線が誘発する DNA- タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復<br>機構<br>DNA-Protein Cross-Links Generated by Accelerated Heavy Ion Beams:<br>Mechanisms of Formation and Repair  | 69 |
| 18J501 | 下川卓志                    | 育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究<br>Optimization for ion beam breeding   | 71 |
| 20J503 | 松山知樹                    | 重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究<br>Development of cultivar identification method and plant breeding<br>using heavily ion-beams  | 73 |
| 18J505 | 高橋美智子                   | 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出<br>Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions   | 75 |
|        |                         | 物理・工学班 Physics and Engineering   |    |
| 19H005 | 米内俊祐                    | 重粒子線治療照射法に関する総合的研究<br>General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for<br>HIMAC Clinical Trial   | 79 |
| 19H028 | 岩田佳之                    | がん治療用加速器の総合的研究<br>Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy  | 81 |

|        |                                |   |     |
|--------|--------------------------------|---|-----|
| 18H093 | 福田光順                           | 重粒子線による核反応断面積の研究<br>Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams  | 83  |
| 18H095 | 新藤浩之                           | 半導体素子の放射線の影響に関する研究<br>Study of radiation effects on semiconductor devices   | 85  |
| 20H138 | 山内知也                           | 高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの確立<br>Physical and chemical criterions for the detection threshold of polymeric track detectors                                    | 87  |
| 20H189 | 寺沢和洋                           | 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答<br>Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions   | 89  |
| 18H212 | 久下謙一                           | 銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発<br>Development of minute-track-detecting system by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials          | 91  |
| 20H238 | 久保謙哉                           | 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究<br>Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam  | 93  |
| 20H248 | Pinsky,<br>Lawrence,<br>Steven | Advancing the Medipix Technology for Use In<br>Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications  | 95  |
| 18H262 | 為ヶ井強                           | 新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強と超伝導ギャップの同定<br>Enhancement of Critical Current and Identification of Gap Function in New Superconductors by means of Particle Irradiation | 97  |
| 20H285 | 山谷泰賀                           | 重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究<br>Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy  | 99  |
| 20H290 | 三原基嗣                           | 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発<br>Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use  | 101 |
| 18H296 | 森口哲朗                           | RI ビーム飛行時間検出器の開発 - 理研稀少 RI リングのための検出器 -<br>Development of time of flight detectors for RI beams   | 103 |
| 18H301 | 小林義男                           | インビーム・メスバウアー分光による孤立プローブ核の化学反応の研究<br>Study on chemical reactions of localized Mössbauer probes in solid gas matrices by means of in-beam Mössbauer spectroscopy    | 105 |
| 19H315 | 渡辺賢一                           | 治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発<br>Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy   | 107 |

|        |   |  |     |
|--------|---|--|-----|
| 19H320 | 眞正浄光  | 組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した<br>粒子線の線量分布測定<br>Research of dose distribution measurement for heavy ion beam using<br>BeO thermoluminescence slab dosimeter   | 109 |
| 20H335 | 清水森人  | 粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化<br>Accuracy Improvement of a Standard of Absorbed Dose to Water by<br>Evaluating a Heat Defect of Materials in Particle Beams | 111 |
| 18H341 | 藤原健   | シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する<br>研究<br>Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for<br>hadron beam<br>therapy               | 113 |
| 18H350 | 魚住裕介  | 重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定<br>Measurements of charged-particle-production cross sections from<br>heavy-ion reactions  | 115 |
| 19H356 | 越水正典  | 蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓<br>Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors  | 117 |
| 19H358 | Quentin, Raffy                              | Molecular studies of damages on biomolecules   | 119 |
| 20H373 | Benton, Eric R                              | Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry<br>and Characterization of the Space Radiation Environment                                       | 121 |
| 20H374 | Berger, Thomas/<br>Burmeister,<br>Sönke     | Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active<br>and Passive Detector Systems for Space Missions  | 123 |
| 20H376 | Shurshakov.<br>Vyacheslav.<br>Alexandrovich | Study of PIPS-dosimeters response for charged particles with different<br>LET values   | 125 |
| 20H377 | Ploc, Ondrej                                | Czech Payload for the BION M2 satellite  | 127 |
| 20H387 | 福田祐仁  | レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektro<br>メータの開発<br>Development of the energy spectrometer for characterization of laser-<br>accelerated ions                     | 129 |
| 18H395 | M Prezado,<br>Yolanda                       | Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of<br>concept  | 131 |
| 18H396 | 西畑洸希  | スピン整列不安定原子核を用いたベータ NMR の開発<br>Development of $\beta$ -NMR method using spin-aligned radioactive beam   | 133 |
| 18H397 | 幸村孝由  | 宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価<br>Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use  | 135 |
| 18H398 | 小平聡   | 月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究<br>Radiation shielding verification for space radiation near the moon  | 137 |
| 19H403 | 濱田敏正  | 重粒子線治療用ゲル線量計の研究<br>A study of Gel Dosimeters for Heavy-Ion Therapy   | 139 |

|        |      |   |     |
|--------|------|---|-----|
| 19H405 | 錦戸文彦 | 有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発<br>Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams  | 141 |
| 19H407 | 前山拓哉 | ナノコンポジットフリックゲル線量計の改良<br>Example of Report on the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC   | 143 |
| 19H408 | 稲庭拓  | 磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究<br>Studies for Magneto-Particle Therapy  | 145 |
| 19H409 | 牧野高紘 | 炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊研究<br>A Study of Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices  | 147 |
| 19H410 | 中川清子 | 有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果<br>Effect of heavy ion irradiation on oxidation of iodide by halogenated alkyl peroxy radicals  | 149 |
| 19H412 | 東俊行  | 結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起<br>Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions by periodic field in a crystal   | 151 |
| 19H416 | 保田浩志 | 腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発<br>R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor                       | 154 |
| 19H421 | 小林俊雄 | 極低物質質量ビームライン位置検出器の開発<br>Development of low-mass beam line position detector   | 156 |
| 19H426 | 上野恵美 | 炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価<br>An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam    | 158 |
| 19H427 | 牧野祐典 | 重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量<br>Quantification of hydrogen radicals generated by carbon-ion-beam in an aqueous sample using EPR  | 160 |
| 20H428 | 山口英俊 | アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発<br>Development of independent peer review technique of absorbed dose to water in particle beams using an alanine dosimeter                   | 162 |
| 20H432 | 勝良剛詞 | 重粒子線治療における正常組織圧排用スペーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明<br>Elucidation of the physical Characteristics of normal tissue displacement spacers and dental alloys in heavy ion radiotherapy | 164 |
| 20H433 | 黒澤俊介 | スキャニング法による粒子線リアルタイムモニタの実現可能性試験<br>Development of Real-time Dose Monitor for Particle Therapy with Scanning Method in HIMAC  | 166 |
| 20H434 | 中嶋大  | 宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性<br>Radiation Tolerance of an X-ray sensor onboard a micro-satellite developed for cosmic X-ray observation                                 | 168 |

|   |     |
|---|-----|
| 研究成果一覧 List of publications                   | 171 |
| 2020 年度共同利用課題一覧 List of Proposals in 2020     | 187 |
| 2020 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会 2020 Annual Meeting | 195 |





治療・診断班

Clinical study and Diagnosis



**頭頸部がん放射線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究**  
**Oral microbiota of osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer**  
**(19L116)**

伊川裕明<sup>a</sup>、小藤昌志<sup>a</sup>  
Hiroaki Ikawa<sup>a</sup> and Masashi Koto<sup>a</sup>.

**Abstract:**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the microbiota on the osteoradionecrosis of the jaw after carbon ion radiation therapy for head and neck cancer.

**Methods:** In this study, a next-generation sequencing strategy on 16S ribosomal RNA (16S rRNA) gene was employed to analyze oral microbiota of exposed and unexposed bone filed in patients with osteoradionecrosis after carbon ion radiation therapy. ANOSIM (analysis of similarities) analysis was performed to evaluate the differences in the microbiota among these sites. LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) analysis was performed to compare the microbiota characteristics.

**Results:** ANOSIM analysis indicated that a statistically significant difference was observed between the microbiota of the exposed bone compared with the non-exposed bone field. LEfSe analysis showed that the microbiota of the exposed bone was significantly enriched in bacterial species belonging to the Prevotella, Fusobacterium, and Treponema compared with non-exposed bone filed.

**1. 研究の目的とバックグラウンド:**

重粒子線治療は X 線や陽子線と異なる物理的・生物学的な特性から、放射線抵抗性の腫瘍に対して有効とされている。そのため、頭頸部腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）に対して 2018 年 4 月より保険が適用された(1)。

口腔がんに対する重粒子線治療において照射後に顎骨壊死が出現し、口腔内に顎骨の露出

を認めた症例は 21.1%～36.5%、腐骨除去術を要した症例は 11.8%～13.5%であったと報告されている(2,3)。重粒子線治療によって腫瘍の制御が図れたにも関わらず顎骨壊死や骨露出が出現した場合には、細菌感染による局所感染から深部への感染波及、膿瘍形成や全身状態の増悪へと繋がる。そのため、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌感染の制御について、予防対策が必要と思われる。

口腔領域の感染の多くは嫌気性菌や難培養性細菌を含む混合感染である事が知られている。従来の培養法や PCR 法では検出できる細菌数も限られ、既知の菌種のみが検出されるため、包括的に解析を行うことに限界があった。近年、培養に依存しない口腔内細菌叢の構成を解析する方法として、細菌の必須遺伝子である 16SrRNA 遺伝子を指標とした 16S rRNA 解析が報告されている。次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA 解析は従来は解析困難であった口腔細菌叢を構成する菌種を網羅的に解明することが可能となる。これまでに、慢性顎骨骨髓炎に対する細菌叢の報告はされているが(4)、重粒子線治療後の顎骨壊死部の細菌叢を解析した報告はない。

そこで、本研究の目的は、頭頸部がんに対する重粒子線治療において、顎骨壊死部の細菌叢の特徴を次世代シーケンサーを用いて明らかにすることである。

**2. 昨年度までに得られている結果:**

研究対象は、頭頸部腫瘍に対して当院で重粒子線治療が行われた症例のうち顎骨壊死が出

現した患者の口腔内細菌叢を研究対象とした。  
また他の疾患(骨粗鬆症に対するビスホスホネート投与等)によって顎骨壊死が出現したと考えられる症例は、今回の検討からは除外した。

研究対象症例に対し、①重粒子線照射野外、②重粒子線照射野内で腐骨露出部以外、③重粒子線照射野内の腐骨露出部の各 3 部位より細菌検体の採取を行った。昨年度はこれまでに、10 症例(各 3 検体)の全 30 検体の解析を行った。

解析方法は、各部位間において細菌叢の構造に統計学的有意な差の有無を調べるために ANOSIM(analysis of similarities)解析を行なった。各部位に存在する細菌種の相対存在量を比較するために、LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) 解析を行なった。その結果として、重粒子線照射野外および照射野内の腐骨非出現部位と比較して、腐骨露出部位の細菌叢はそれぞれの集団間に統計学的な有意差( $p < 0.05$ )を認めた。顎骨壊死部の細菌叢はその他の部位と比較して Bacteroidetes 門 (prevotella 属)、Fusobacterium 門 (fusobacterium 属)、Spirochaetes 門 (treponema 属) に属する細菌種が有意に豊富であることが認められた。

### 3. 今年度実施された分で、その課題の研究対象となった事例の内容と数：

今年度は、症例数をさらに増やすことを目的として、新たに 10 症例 30 検体の細菌採取を行った。今年度で、予定症例数である計 20 症例 60 検体のサンプル採取を完了することができた。

### 4. 結果としてまとめられた事柄：

これまでの報告では、昨年度に採取した 10 症例 30 検体のみであった。現在、今年度に採取した 10 症例 30 検体を合わせて、計 20 症例 60 検体の解析を行っている最中である。結果は来年度に報告することができるものと思われる。

### 参考文献：

1. 小藤 昌志, 出水 祐介, 齋藤 淳一, 末藤 大明, 辻 比呂志, 沖本 智昭, 大野 達也, 塩山 善之, 伊川 裕明, 根本 建二, 中野 隆史, 鎌田 正: 肉腫を除く頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 (J-CROS 1402 HN) 頭頸部癌, 43(3), 362 - 366, 2017-10, DOI:10.5981/jjhnc.43.362
2. Ikawa H, Koto M, Hayashi K, Tonogi M, Takagi R, Nomura T, Tsuji H, Kamada T. Feasibility of carbon-ion radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas. Head Neck. 2019;41:1795-1803.
3. Ikawa H, Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, Suefujii H, Okimoto T, Ohno T, Shioyama Y, Takagi R, Hayashi K, Nemoto K, Nakano T, Kamada T. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for nonsquamous cell carcinomas of the oral cavity. Cancer Med. 2019;8:5482-5491.
4. Goda A, Maruyama F, Michi Y, Nakagawa I, Harada K. Analysis of the factors affecting the formation of the microbiome associated with chronic osteomyelitis of the jaw. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O309-17.

### a. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

## HIMAC 共同利用研究報告書

Dose simulation study using 4 dimensional CT comparing the condition of urine accumulation and the condition of urination for the patients with prostate cancer

(19L117)

粕谷吾朗<sup>a</sup>

G. Kasuya

### ABSTRACT

The purpose of this study is to clarify the affection of bladder volume for the patients with prostate cancer treated with carbon-ion radiotherapy (CIRT). This study revealed that the change of the location at the center of CTV was less than 1mm between the two bladder condition of urine accumulation and urination, and there was no significant difference of DVH parameters. However, the positional change of CTV center at urine collection was significantly large compared with that at urination, which suggest that the additional respiratory margin is required in some cases.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

前立腺癌への炭素イオン線治療の線量分割は 51.6Gy(RBE)/12 回を標準治療として施行している。照射の際に膀胱体積や前立腺の呼吸性移動は治療に影響を与える可能性があるが、これまで具体的な評価はなされてこなかった。本研究の目的は、蓄尿時と排尿後にそれぞれ 4 DCT を用いた前立腺の呼吸性移動を評価し、それがもたらす各臓器への影響を定量的に評価することである。

### 2. 昨年までに得られている結果

本研究は今年度開始された研究である。

### 3. 今年度の研究内容

本研究は量研機構倫理委員会にて承認された前向き研究である（計画書番号 19-037）。51.6Gy(RBE)/12 回の重粒子線治療を受ける本研究に参加の同意を得た 20 名に対し、実治療で用いる CT simulation 撮影時に、(i)蓄尿時と(ii)排尿直後で 4DCT を撮影した。

QST病院の治療計画室にある治療計画装置（MIM maestro）を用いて、以下の 4 項目について計測/比較した。(i)と(ii)両画像の重ね合わせは、骨盤骨の fusion により行った。

① 膀胱体積

② (i), (ii)それぞれの全呼吸位相 (T0-T90) と呼気相周辺 (T30-T70) での CTV (前立腺+精囊) の重心移動量の比較

③ (i), (ii)それぞれの T50 (最呼気時) での CT 画像の重ね合わせによる CTV 重心の変化量

④ (i)の CT (T50) を用いた線量分布を (ii)の CT 画像 (T50) に重ね合わせたとき、それぞれ算出される以下の DVH パラメータ (直腸 D2cc、膀胱 D2cc, D5cc, D10cc、CTV V95%, V99%) を算出し、(i)と(ii)間での有意差検定を施行した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

①全 20 例について、蓄尿時(i)の膀胱体積は  $109.8 \pm 51.6\text{ml}$  で、排尿時(ii)の膀胱体積は  $56.5 \pm 38.4\text{ml}$  ( $p < 0.001$ )だった。

② 全呼吸位相と T30-T70 における CTV（前立腺+精嚢）の重心の移動量と p 値は以下の様になった。

表 1 CTV 重心の移動量

|         | T0-T90                   | T30-T70                  | p-value |
|---------|--------------------------|--------------------------|---------|
| 蓄尿時(i)  | $0.45 \pm 0.64\text{mm}$ | $0.19 \pm 0.19\text{mm}$ | 0.036   |
| 排尿時(ii) | $0.41 \pm 0.55\text{mm}$ | $0.17 \pm 0.15\text{mm}$ | 0.075   |
| p-value | 0.681                    | 0.765                    |         |

Wilcoxon 符号付順位検定

③ (i)における T50(最呼気時)の CT 画像を、(ii)の T50 で得られた画像に重ね合わせた時の CTV 重心の変化量は  $0.2 \pm 0.1\text{mm}$ だった。

④ (i)の CT (T50) で得た線量分布と、これを (ii)の CT 画像 (T50) に重ね合わせたときの線量分布から、それぞれ算出される以下の DVH パラメータ(直腸 D2cc、膀胱 D2cc, D5cc, D10cc、CTV V95%、CTV V99%) が算出された。

表 1 蓄尿時と排尿時での各 DVH パラメータの比較

|         |       | 蓄尿時             | 排尿時             | P      |
|---------|-------|-----------------|-----------------|--------|
| Rectum  | D2cc  | $45.0 \pm 7.3$  | $42.2 \pm 8.3$  | 0.165  |
|         | D2cc  | $50.5 \pm 3.7$  | $48.5 \pm 8.8$  | 0.113  |
| Bladder | D5cc  | $46.6 \pm 9.3$  | $44.0 \pm 12.6$ | 0.956  |
|         | D10cc | $39.3 \pm 13.3$ | $34.6 \pm 17.0$ | 0.723  |
| CTV     | V95%  | $99.5 \pm 0.8$  | $99.1 \pm 1.27$ | 0.365  |
|         | V99%  | $94.3 \pm 2.2$  | $95.3 \pm 2.9$  | 0.145* |

Wilcoxon 符号付順位検定 \*t-検定

#### 5 考察

膀胱蓄尿時に排尿時よりも膀胱体積が有意に多いことが確認された (①)。20 例において、蓄尿時と排尿時それぞれで、呼吸位相の違いによる CTV の重心移動量を比較したところ、蓄尿時には全呼吸位相は呼気時位相と比べて有意に大きく (②)、呼吸性マージンを必要とするケースの存在が示唆された。また、T50 での蓄尿時と排尿時の間の CTV 重心の位置変位は 1 mm 以下であり、膀胱体積変化による CTV 重心の移動は、臨床上軽微であると考えられた (③)。さらに、蓄尿時と排尿時の DVH を比較したところ、調査したすべての DVH パラメータにおいて有意差はなく、OAR や CTV に対して、膀胱容量の違いが治療効果におよぼす影響は軽微と考えられた (④)。

#### 6 結論

20 名の患者で、蓄尿時と排尿時における、CTV の重心位置の変化とそれぞれの呼吸性移動、ならびに DVH 評価を行った。膀胱容量の違いによる、CTV の重心位置変化は軽微で、DVH パラメータに有意な影響を及ぼさなかったが、蓄尿時の CTV 重心位置の変化は、全呼吸位相の場合では呼気時位相よりも有意に大きく、呼吸性マージンを必要とする場合があることが示唆された。しかしどのような場合にこれを要するのかについては、今後の検討を要する。

a 放医研病院 治療課

鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究  
Optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion  
radiotherapy (19L118)

小藤昌志、伊川裕明、金子崇

Masashi Koto, Hiroaki Ikawa, Takashi Kaneko

QST 病院

QST Hospital, National Institutes for Quantum and Radiological Sciences and Technology

## Abstract

**Background:** The purpose of this study is to determine the optimal irradiation field setting and prescribed dose for sinonasal mucosal melanoma in carbon-ion radiotherapy.

**Materials and Methods:** One hundred and thirty-five sinonasal mucosal melanoma patients treated with carbon-ion radiotherapy were investigated. 57.6 Gy (RBE) was applied in 118 patients and 64 Gy (RBE) in 17. A median gross tumor volume was 29.3cc. The extended clinical target volume (CTV) was defined as the volume including the entire anatomic site including the gross tumor, as well as the adjacent anatomical structures. Local recurrence was evaluated as follows: pattern 1: recurrence in the gross tumor volume (GTV), pattern 2: recurrence within the extended CTV except GTV, pattern 3: outside the extended CTV.

**Results:** A median follow up period was 36 months. Pattern 1 was observed in 20 patients, pattern 2 in 11, pattern 3 in 3, pattern 1+2 in 1, and pattern 2+3 in 1. Of the 21 patients with pattern 1, 20 were treated with a dose of 57.6 Gy (RBE) and 1 with 64 Gy (RBE). All pattern 2 recurrences were seen in the region where the irradiation dose was 40 Gy or less. Inadequately expanded CTV was a predictor of pattern 2 recurrence.

**Conclusion:** A dose of 64 Gy (RBE) to the gross tumor volume may be needed for good control, while microscopic tumor may be controllable with minimum 40 Gy (RBE) to the extended CTV. Use of an extended CTV in CIRT for irresectable sinonasal mucosal melanoma is recommended.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

頭頸部粘膜悪性黒色腫は稀な疾患であるが、全ての頭頸部腫瘍の中で最も予後不良な疾患であり、手術症例の治療成績も5年全生存率25–45%と報告されている。遠隔転移が多いことも予後不良な一因であるが、治療部位からの局所再発が多いことも原因の一つである。特に粘膜浸潤傾向が強く、腫瘍辺縁から2cmのマージンを取ることが推奨されているが、頭頸部領域で2cmのマージンを取るとは事実上不可能である。この疾患は放射線治療にも抵抗性であり、放射線治療例での報告では5年全生存率は10%程度である。そのため炭素イオン治療はこの疾患に対して期待される治療であり国内の4施設が参加した多施設後向き研究でも症例の多くが手術不能症例にも関わらず5年生存率45%と手術成績に匹敵する成績が得られている<sup>1)</sup>。

炭素イオン線治療においても手術方針と同様に他の頭頸部腫瘍の治療範囲と比較して広い照射野設定を行うが、照射範囲の拡大は有害事象のリスク増加の可能性がある。有害事象のリスク低下のため照射途中での照射野縮小が行われることがあるが、予防照射領域への必要線量などは明らかではない。今回の研究の目的はこれまでの頭頸部粘膜悪性黒色腫症例の局所再発部位と臨床情報、照射野設定、線量分布の関係を検討し、至適な照射野、線量設定を明らかにすることである。

## 2. 昨年度の研究内容

2001年7月から2018年2月までに当院にて化学療法併用の重粒子線治療が行われた鼻副鼻腔原発の粘膜悪性黒色腫症例135例（男性55例、女性80例、年齢中央値は66歳、腫瘍サイズは中央値29.3cc、T分類はT3:11例、T4a:100例、T4b:24例）重粒子線



治療の処方線量は 57.6 Gy (RBE)/16 回が 118 例、64 Gy (RBE)/16 回が 17 例) を対象とした。鼻副鼻腔の粘膜悪性黒色腫に対しては腫瘍の存在する解剖学的な部位に加えて、肉眼的に観察が困難である粘膜が連続する隣接する解剖学的部位を含める照射範囲を拡大 CTV とした。例えば腫瘍が右鼻腔に局限する場合でも右上顎洞、篩骨洞を含める。腫瘍が右鼻腔から右篩骨洞に存在する場合には右前頭洞、左篩骨洞、右上顎洞を含める。この拡大 CTV を全ての症例に当てはめ、再発パターンとして GTV からの再発 (パターン①)、拡大 CTV の GTV 外からの再発 (パターン②)、拡大 CTV 外からの再発 (パターン③) に分類した。局所再発形式のパターンと照射野設定、線量との関係についての初期解析データを報告した。

### 3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度のデータを更新し、また解析に時間軸を組み込んで評価を行い、予測因子について多変量解析を行った。

対象症例は昨年と同様の 135 例とした。照射野設定は上記の拡大 CTV 症例 90 例 (内後半縮小有:50 例)、不十分な拡大 CTV 症例 45 例であった。経過観察期間中央値は 36 ヶ月 (2-210 ヶ月)。局所再発は 36 例に認められた。

再発形式はパターン①が 20 例、パターン②が 11 例、パターン③が 3 例、パターン①+②が 1 例、パターン②+③が 1 例であった。3 年局所制御率 (パターン①②③) は 76%、3 年 GTV 制御率 (パターン①) は 82%、3 年拡大 CTV (GTV 除く) (パターン②) 制御率 95%、3 年拡大 CTV 外制御率 (パターン③) 96% であった。

パターン①の再発 21 例について多変量解析 (Cox 回帰分析) の結果、GTV、拡大 CTV が予後不良因子であった。線量は 20 例で 57.6 Gy (RBE) が用いられており、64 Gy (RBE) は 1 例のみであった。現在は全例で 64 Gy (RBE) の投与を行っている。拡大 CTV が予後不良因子となった理由として不十分な拡大 CTV の症例で GTV が小さかった可能性が考えられるが (拡大:40cc 不十分:15cc) 多変量解析では両因子とも予後因子として抽出された

パターン②の 13 例では、多変量解析の結果不十分な

拡大 CTV が予後因子であった。13 例中 12 例は拡大 CTV が不十分であり、1 例は拡大 CTV からの縮小を行った症例であった。全例 57.6 Gy (RBE) で治療されていたが 40 Gy (RBE) 以上の領域からの再発は明らかではなかった。

パターン③の再発 4 例に見られたが、全体の 3% であり、拡大 CTV の設定は妥当と思われた。

### 4. まとめ

GTV への線量については今後 64 Gy (RBE) の効果を見極める必要がある。拡大 CTV の設定は鼻副鼻腔悪性黒色腫の重粒子線治療において妥当である。GTV 以外の浸潤病変については 40 Gy (RBE) の線量で制御できることが明らかであり、有害事象との兼ね合いで拡大 CTV を途中で縮小する根拠が得られた。

### 参考文献

- 1) Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, et al.  
Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97:1054-1060. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.028.



# 婦人科腫瘍に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性

## The relationship between late adverse events and LET values in Carbon-ion radiotherapy for Gynecologic Tumors (20L119)

小此木範之<sup>a</sup>  
Noriyuki Okonogi

### Abstract

**Purpose:** We assessed whether LET (linear energy transfer) distribution can be specific factors for late rectal complications in C-ion RT.

**Materials and methods:** Overall, 134 patients with uterine carcinomas were registered. Of 134 patients, 132 who were followed up for >6 months were analyzed. The correlations between the relative biological effectiveness (RBE)-weighted dose based on the Kanai model or dose-averaged LET (LETd) and rectal complications were evaluated. Rectal complications were graded according to the RTOG/EORTC criteria.

**Results:** Nine patients developed grade 3 or 4 late rectal complications. Linear regression analysis found that D<sub>2cc</sub> in clinical dose was the sole risk factor for ≥grade 3 late rectal complications ( $p = 0.001$ ). The receiver operating characteristic analysis found that D<sub>2cc</sub> of 60.2 Gy (RBE) was a suitable cut-off value for predicting ≥grade 3 late rectal complications. Among 35 patients whose rectal D<sub>2cc</sub> was ≥60.2 Gy (RBE), no correlations were found between severe rectal toxicities and LETd *per se*.

**Conclusion:** We demonstrated that severe rectal toxicities were related to the rectal D<sub>2cc</sub> of the clinical dose in C-ion RT. However, no correlations were found between severe rectal toxicities and LETd *per se*.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

高 LET 放射線は、高率に複雑な DNA の二重鎖切断を引き起こすため、がん細胞に対しては高い効果を

発揮するが、組織の血流障害および繊維化が基礎となる晩期有害事象において、LET (linear energy transfer) 値がどの程度影響しているのかは明らかになっていない。腫瘍内の LET 値の調整を前提とした臨床研究の実施にあたり、晩期有害事象と LET 値の関係性についての基礎データは、治療計画の根幹をなす重要なデータとなり、重粒子線治療のさらなる発展に資するものと考えられる。そこで今回、婦人科腫瘍に対して重粒子線治療を行なった症例における、晩期有害事象と線量平均 LET 値 (LETd) の関係性を評価した。

### 2. 昨年度までに得られている結果

今年度から始めた研究であるため、昨年度までに得られている結果はない。

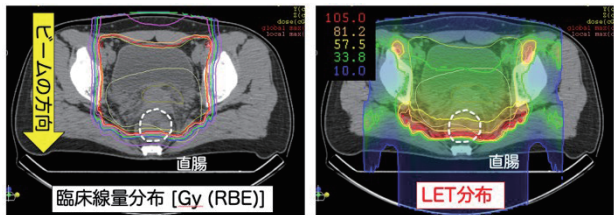
### 3. 今年度の研究内容

当院で、1995 年 6 月から 2010 年 3 月までに重粒子線治療を受けた、計 134 例の子宮頸癌および子宮体癌の患者を対象とした。134 例のうち治療後 6 か月以上の経過が追えた 132 例を対象とした。臨床線量[Gy (RBE)]、LETd 値、物理線量については、Xio-N を用いて計算・定量化した。任意の点 ( $r$ ) における LETd は下記の式で算出した。尚、 $D_i(r)$  は物理線量、 $n_i$  は照射回数、 $L_i(r)$  は LET 値を示す。

$$\bar{L}(r) = \frac{\sum_i [n_i \cdot D_i(r) \cdot L_i(r)]}{\sum_i [n_i \cdot D_i(r)]},$$

晩期有害事象と、臨床線量、LETd、あるいは物理線量との間に関連があるか検討した。晩期有害事象の確認には当院診療データベース (AMIDAS) で情報

を抽出した後、全例で診療録により整合性を確認した。尚、晩期有害事象は Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria に基づき分類した。臨床線量分布と LET 分布の一例を以下に示す。



4. 今年度の研究成果と解析結果

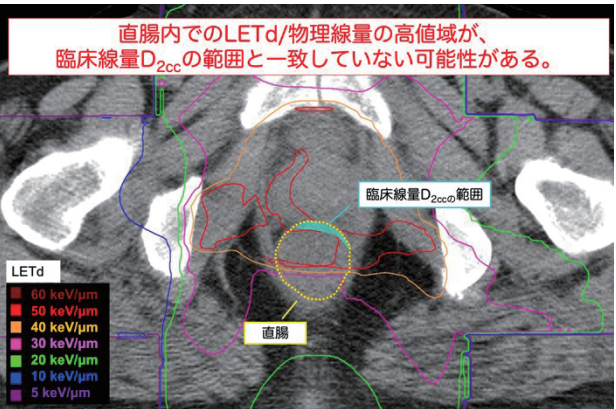
今年度は晩期直腸有害事象と、臨床線量、LETd、あるいは物理線量との関連性について評価した。解析した患者 132 名の治療後観察期間の中央値は 38 か月（幅：6-251 か月）であった。Grade 3 以上の晩期直腸有害事象は 9 例に認められた。

晩期直腸有害事象と臨床線量[Gy (RBE)]との関係において、Dose-volume histogram (DVH) を用いて解析を行なった。Grade 0-2 群と Grade 3-4 群との比較では、直腸 D<sub>2cc</sub> および D<sub>5cc</sub> で、Grade 3-4 群で有意に臨床線量が高かった（それぞれ p = 0.001、p = 0.030）。p 値の最も低かった D<sub>2cc</sub> におけるカットオフ値を Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis により行なった。その結果、直腸 D<sub>2cc</sub>=60.2 Gy (RBE) で ROC 曲線下面積 (AUC) が最大 (AUC=0.817) となった。

次に、直腸 D<sub>2cc</sub>>60.2 Gy (RBE) であった 35 症例で、LETd および物理線量と、晩期直腸有害事象との関連を検討した。各症例の直腸 LETd 値および物理線量を DVH を用いて解析したが、晩期障害の発生率、重症度ともに有意な関連性は見出せなかった。

ここまでの手法では排除しえない点として、下図

に示すように、直腸内での LETd/物理線量の高値域が、臨床線量での直腸 D<sub>2cc</sub> の範囲と一致していない可能性が挙げられる。



そのため、臨床線量での直腸 D<sub>2cc</sub> の範囲における、LETd および物理線量の最大値、平均値、最小値を解析した。結果を下表に示す。

|           | Grade 0-2<br>(n=28) | ≥Grade 3<br>(n=7) | p value |
|-----------|---------------------|-------------------|---------|
| LETd max  | 53.8±5.9            | 54.0±5.0          | 0.937   |
| LETd mean | 47.3±3.7            | 48.4±3.0          | 0.484   |
| LETd min  | 42.3±3.0            | 44.1±1.6          | 0.146   |
| 物理線量 max  | 30.4±1.8            | 30.1±1.1          | 0.685   |
| 物理線量 mean | 28.4±1.8            | 28.3±1.0          | 0.891   |
| 物理線量 min  | 25.7±2.4            | 25.8±1.9          | 0.921   |

いずれの項目においても有意差は認められなかった。

以上から、婦人科腫瘍に対して重粒子線治療を行なった症例において、晩期直腸有害事象と臨床線量との間で関連を認めたが、LETd あるいは物理線量との相関は認められないことが明らかになった。尚、本研究成果については、下記論文として投稿・受理されたことを併せて報告する。

Okonogi N, et al. Radiother Oncol. 2020;153:272-278.

以上

a. 重粒子線治療研究部/QST 病院

# 早期乳癌に対する重粒子線治療における照射技術の最適化

## Optimization of irradiation techniques in carbon-ion radiotherapy for early-stage breast cancer (20L120)

村田裕人<sup>a</sup>、小此木範之<sup>a</sup>、齊藤 収三<sup>b</sup>、前田 欽司<sup>b</sup>

H. Murata<sup>a</sup>, N. Okonogi<sup>a</sup>, O. Saito<sup>b</sup>, K. Maeda<sup>b</sup>

### Abstract

The purpose of this study was to compare the time required to complete a fixation device and tumor movement in the supine and prone positions for carbon-ion radiotherapy (CIRT) for breast cancer.

Breast cancer patients who underwent CIRT in QST hospital from 2017 to 2020 were included in the study. Tumor motion was defined as the amount of movement of the center of gravity of the clinical target volume (CTV) of the tumor on the treatment plan using 4-dimensional computed tomography (4D-CT). Mann-Whitney's U test was used for comparison between the two groups.

A total of 16 patients, 12 in the supine position and 4 in the prone position, were included in this analysis. The median time to complete a fixation device in the prone position was significantly shorter than that in the supine position (82.5 min vs 180 min,  $p<0.05$ ). The median tumor motion in the prone position was significantly smaller than that in the supine position (0.65 mm vs 1.30 mm,  $p<0.05$ ).

These results indicate that the prone position can lead to less burden on the patient and more accurate treatment.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

2020 年現在、「早期乳癌に対する重粒子線治療」は世界で唯一、QST 病院でのみ行われており、国内外から高い注目を受けている。これまでに、第 1 相臨床試験の結果が論文化され、治療の安全性が確認された他<sup>1)</sup>、治療後約 2 年までに腫瘍が完全に消失することなどがわかった<sup>2)</sup>。

治療後の経過や有害事象についての知見が蓄積されつつある中で、照射技術に関しては、さらに効率化・最適化の工夫の余地があることが分かってきた。照射体位（仰臥位か腹臥位）、位置照合マーカー（体内に埋め込むビジコイル）、固定具（乳房固定シェル）、治療計画（ビーム方向）、照射方法（呼吸同期に関する Gating）を最適化することで、治療精度の向上と効率化が図られ、より安全で正確かつ治療時間の短縮が期待され、重粒子線治療の更なる普及・発展に資するも

のと考えられる。

乳房は非常に柔らかく容易に形状が変化し、治療時の再現性が問題となる。特に重粒子線治療では飛程の変化を強く受けるので、治療精度を担保するために乳房を固定する特殊な固定具を用いる必要がある（図 1, 2）。早期乳癌に対する重粒子線治療の臨床試験が始まって以来、仰臥位での治療を行ってきたが、回転ガントリーが利用可能になったことにより、2019 年から腹臥位での治療が可能になった。しかし、それぞれの体位において、固定具作成に要する時間や、腫瘍の位置再現性に関する定量的評価は行われていない。

### 2. 昨年度までに得られている結果

今年度から始めた研究であるため、昨年度までに得られている結果はない。

### 3. 今年度の研究内容

2017 年から 2020 年に「早期乳癌に対する重粒子線治療」が施行された症例を対象とした。固定具作成に要する時間と、治療時の乳房の位置再現性について、仰臥位と腹臥位の 2 群間で比較した。腫瘍の位置再現性については、4-dimensional computed tomography (4DCT) を用いた治療計画上での、乳腺腫瘍の臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) の重心の移動量を比較した。両群間の比較には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

16 例が本研究の解析対象となった。12 例が仰臥位、4 例が腹臥位で治療を受けていた。

固定具作成時間は、仰臥位で中央値 180 分（幅：50–210 分）、腹臥位で中央値 82.5 分（幅：55–120 分）であり（図 3）、腹臥位での固定具作成で、有意に固定具作成時間の短縮を認めた ( $p=0.03$ )。

乳腺腫瘍の臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) の 4DCT における CTV 重心の移動量は、全呼吸相を対象とした場合、仰臥位で中央値 1.3 mm（幅：0.8–6.9 mm）、腹臥位で中央値 0.65 mm（幅：0.1–1.0 mm）

であり（図 4）、腹臥位において、有意に移動量の縮小を認めた。

さらに、実際の照射における Gating をかけた呼吸同期時における位相を対象とした場合、仰臥位で中央値 0.23 mm（幅：0.03–1.13 mm）、腹臥位で中央値 0.04 mm（幅：0.02–0.11mm）であり（図 5）、統計学的有意差を示した（ $p=0.03$ ）。

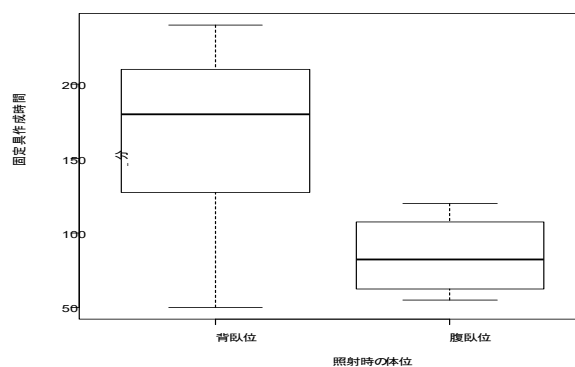
以上より、仰臥位よりも腹臥位の方が、固定具作成時間の短縮および CTV 重心の移動量の縮小が認められ、腹臥位での治療が、患者負担の低減およびより正確な治療につながる可能性が示唆された。



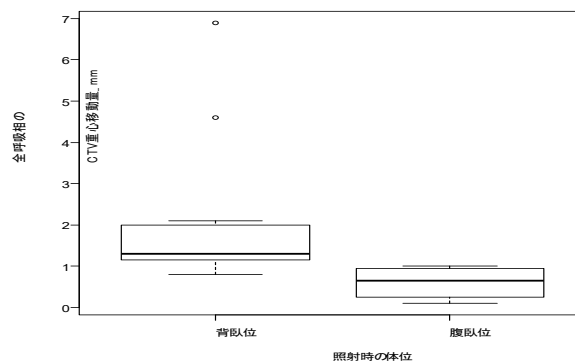
【図 1】仰臥位での固定具



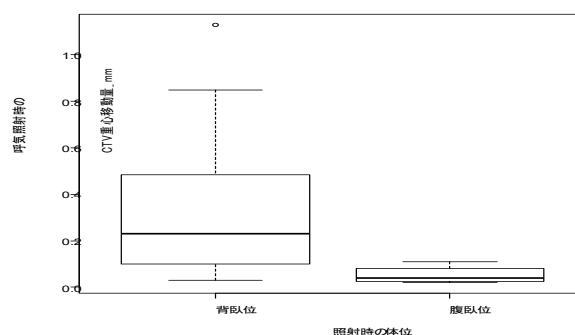
【図 2】腹臥位での固定具



【図 3】固定具作成時間



【図 4】全呼吸相の CTV 移動量



【図 5】照射時呼吸相の CTV 移動量

#### 【参考文献】

- 1) Karasawa K, Omatsu T, Arakawa A, et al. : A Phase I clinical trial of carbon ion radiotherapy for Stage I breast cancer: clinical and pathological evaluation. J Radiat Res. 2019 May 1;60(3):342-347.
- 2) Karasawa K, Omatsu T, Shiba S, et al. : A clinical study of curative partial breast irradiation for stage I breast cancer using carbon ion radiotherapy. Radiat Oncol. 2020 Nov 13;15(1):265.

- a. QST 病院 治療診断部治療課
- b. QST 病院 診療放射線技術室

生 物 班

Biology





## 免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化

### Optimization of combined therapy with carbon ion irradiation and immune checkpoint blockade (19J114)

高橋 豊<sup>a</sup>、勝木翔平<sup>a</sup>、伊吹依利子<sup>b</sup>、皆巳和賢<sup>b</sup>、中路拓<sup>c</sup>、  
下川卓志<sup>d</sup>、小川和彦<sup>b</sup>、小泉雅彦<sup>a</sup>

Y. Takahashi<sup>a</sup>, S. Katsuki<sup>a</sup>, Y. Ibuki<sup>b</sup>, K. Minami<sup>b</sup>, T. Nakaji<sup>c</sup>  
T. Shimokawa<sup>d</sup>, K. Ogawa<sup>b</sup>, M. Koizumi<sup>a</sup>

#### Abstract

The abscopal effect has been extensively investigated in some mice models. We have shown that both X-ray and carbon ion irradiation combined with the dual immune checkpoint blockade (Anti PD-L1 (P1) and anti-CTLA-4 (C4) antibodies) provided higher probability of the abscopal effect and prolonged overall survival in murine osteosarcoma model. We found that even single immune checkpoint blockade, C4, with carbon ion irradiation was still effective for both local and abscopal sites.

We next examined immune microenvironment changes after carbon ion irradiation with or without C4. Our results revealed that carbon ion irradiation at 5.3 Gy reduced regulatory T cells in irradiated tumors. Furthermore, addition of C4 to carbon ion irradiation significantly increased cytotoxic T cells compared with C4 monotherapy. We will further investigate the details on immune microenvironment change by carbon ion irradiation.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療では局所効果が得られるのみならず、照射野外の腫瘍の縮退（アブスコパル効果）が稀にみられることが報告されている。

PD-1 (P1)や CTLA-4 (C4)などの免疫チェックポイント分子を阻害する免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)と放射線の併用により、の出現により、ICI 単独療法に比べ、大きく奏功率が向上することが報告されている。

私たちもこれまでに X 線抵抗性である骨肉腫に着目し、2 種類の免疫チェックポ

イント阻害剤 (P1C4)と 10 Gy の X 線の局所照射、またはコロニーアッセイでそれと同等の生存率を与える炭素線 5.3 Gy 照射との併用により、高率にアブスコパル効果が得られ、転移の抑制、生存率の延長が得られることを見出した (Takahashi Y et al. PLoS One 12 (12), 2017, Takahashi et al. Oncotarget 2019)。

しかし、P1C4 と X 線および炭素線の併用を生存をエンドポイントとして比較した場合に統計的に有意な差はなかったが、炭素線の方が優れている傾向を示していた。

そこで、マウス骨肉腫細胞に 5.3 Gy または 8 Gy を照射し、腫瘍免疫に重要な役割を果たす Type I interferon に着目し、INF-β の遺伝子発現、および培養上澄中への放出を解析した。その結果、炭素線 5.3 Gy で高率に遺伝子発現が増加し、培養上澄への放出が惹起されていた。また Type I interferon を誘導する上流タンパクの発現も増加していた。

INF-β の放出は X 線 10 Gy では起こらず、16 Gy または 8 Gy x 3 fx まで線量増加をした場合にのみに誘導された。これらの免疫応答をエンドポイントとした場合、コロニーアッセイの RBE と異なる結果となっていることが明らかになった。

さらに、動物実験により、10 Gy の X 線照射と C4 の併用では局所効果、アブスコパル効果ともに効果が希薄であったのに対し、炭素線 5.3 Gy と C4 の併用では強い局所効果とアブスコパル効果がある効果が得られた。他方、X 線では 16 Gy または 8 Gy x 3fx まで線量増加が必要であった。(Takenaka W, Takahashi Y et al. Cancers 2020)。

## 2. 今年度の照射実験

以上のように C4 使用下では、コロニーアッセイで同じ生存率を与える線量を与えた場合には炭素線の方が局所効果、アブスコパル効果ともに有効であることが資される結果が得られた。

今年度はその原因を究明するために、治療後のマウスの照射腫瘍、非照射腫瘍の免疫細胞動態の研究を行った。いずれも 290MeV 炭素線を用い、SOBP 中心に細胞、またはマウスの腫瘍前面が来るように配置し、前期に 1 回の動物実験を行った。

当初は寡分割照射による免疫応答を検討する予定であったが、新型コロナウイルスによる影響を懸念し規模を縮小して、単回 5.3 Gy のマウスの照射実験のみ行った。また、後期に予定していた寡分割照射による動物実験は緊急事態宣言を受けて中止した。そのため、今期に行なった実験は Flow cytometry による炭素線及び炭素線と C4 の併用による免疫環境の変化の解析のみとなった。

具体的には図 1 に示すように、無治療群と炭素線照射群に対して照射 3 日後、9 日後に (図 1 (a))、C4 群と併用療法群に対して最終治療から 6 日後、11 日後 (図 1 (a)) に照射腫瘍および非照射腫瘍を摘出し、コラゲナーゼ処理後に Flow cytometry で活性化樹状細胞 (Dc)、細胞障害性 T 細胞 (CTL)、制御性 T 細胞 (Treg) の解析をおこなった。

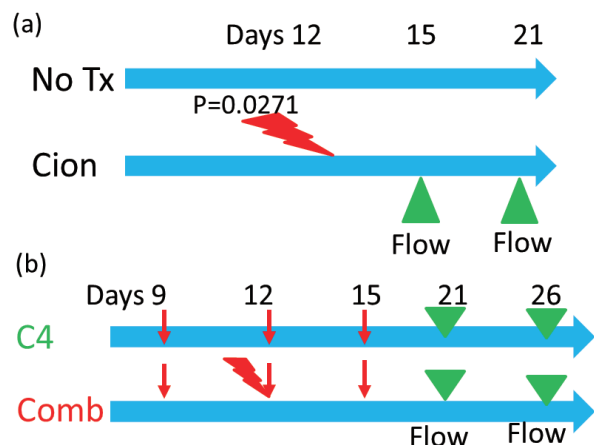


図 1. 照射腫瘍および非照射腫瘍の免疫環境の変化の実験スキーム。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験により、以下のことが明らかになった。

(1) 炭素線 5.3 Gy の照射により、照射腫瘍に対し Day 3 で一過性の制御性 T 細胞の減少がみられた。しかし、Day 6 では元のレベルに戻っていた。活性化 Dc, CTL、ヘルパー T 細胞に無治療群と比べて有意な変化はなかった。

(2) 同様に非照射腫瘍ではいずれの免疫細胞の変化は見られなかった。

(3) 一方、炭素線 5.3 Gy と C4 を併用することにより、C4 単独群と比較し、持続的な CTL の誘導がみられた。また、C4 単独では Treg の抑制効果は一時的であるのに対し、併用療法は持続的な Treg の抑制効果が得られた。

(4) 非照射腫瘍に対しては有意な変化なかったが、CTL が併用群でのみ増加している傾向があった。

今後はさらに CD8 depletion 実験を行うとともに、寡分割照射の影響を見る予定である。また、膵管癌モデルを用いた X 線と C4 の併用で画期的な結果が得られており、炭素線でも同様な研究を行う予定である。

a. 大阪大学大学院医学系研究科 生体物理工学講座

b. 大阪大学大学院医学系研究科 放射線治療学教室

c. 放医研放射線治療品質管理室

d. 放医研 重粒子線治療



## 悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性

### Efficacy of Combination of Heavy Ion Beams and Anti-VEGF antibody for Malignant Gliomas (20J118)

長谷川正俊<sup>a</sup>, 森英一朗<sup>b</sup>, 小此木範之<sup>c</sup>, 若月勝<sup>c</sup>, 三浦幸子<sup>a</sup>, 猪岡伸好<sup>a</sup>,  
大野達也<sup>d</sup>, 吉田由香里<sup>d</sup>, 石内勝吾<sup>e</sup>, 村上健<sup>e</sup>

M. Hasegawa<sup>a</sup>, E. Mori<sup>b</sup>, N. Okonogi<sup>c</sup>, M. Wakatsuki<sup>c</sup>, S. Miura<sup>a</sup>, N. Inooka<sup>a</sup>,  
T. Ohno<sup>d</sup>, Y. Yoshida<sup>d</sup>, S. Ishiuchi<sup>e</sup>, T. Murakami<sup>e</sup>

#### Abstract

To evaluate the efficacy of the combination of high-LET carbon ion beams and anti-VEGF antibody for high grade gliomas, an ependymoblastoma with wild-type p53 was transplanted to nude mice subcutaneously. Tumors were treated with 1) anti-VEGF antibody (bevacizumab 20mg/kg or 40mg/kg, Chugai), 2) 2Gy or 4 Gy of carbon ion beams (290 MeV/u, 6 cm spread-out Bragg peak), or 3) combination of 1) and 2). Tumor diameters were measured by calipers for 5 weeks to evaluate tumor regression and growth delay. Tumors were excised for histological examination 6, 48 hours or 6 weeks after the treatment. A part of each tumor was fixed in formalin and embedded in paraffin for immunohistochemistry (CD133, CD44, Nestin, p53, PTEN, Ki67, GFAP and CD31 expressions). RNA extraction, DNA microarray analysis, and hierarchical clustering was also performed.

#### 1. 研究の目的と背景

悪性神経膠腫は治療抵抗性で予後不良であり、特に膠芽腫においては、現在の標準治療（術後にテモゾロミドと放射線治療を併用）による生存期間中央値は2年未満である。重粒子線は空間的線量分布が良好でさらに生物学的効果比（RBE）が大きいことから、難治性腫瘍への有用性が期待され、治療抵抗性の幹細胞に対する有効性も議論されてきた。しかし、実際の臨床においては、悪性神経膠腫に対する重粒子線治療の有用性は未だに明確とは言えない。

これまでの HIMAC 共同利用研究において、平成 23 年度から 25 年度は、放射線抵抗性で再発への関与が大きいと考えられる細胞に関連して、重粒子線による細胞死と細胞の分化の関係、特に幹細胞の関与等を明らかにすることを目的に研究を行い、さらに 26 年度から 28 年度は、神経系腫瘍幹細胞に注目して研究を続けてきた。特に治療抵抗性の神経系腫瘍幹細胞等に対する重粒子線（高 LET の炭素イオン線）の影響について、細胞死、細胞生存、分化等に関与する遺伝子発現の変化を X 線と比較し、*in vivo* の腫瘍抑制にどのように反映するかを明らかにすることを目標として研究を続けてきたが、*in vivo* の実験ではその優位性を明らかにできていない。

近年、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）抗体

の膠芽腫に対する臨床的な有効性（無増悪生存期間延長等）が報告され、従来の標準治療に併用する有用性も期待されているが、有効性、有害事象等をさらに慎重に見極める必要がある。（Chinot OL. N Engl J Med 2014, Yang SB. Oncotarget 2017）

本研究は、放射線抵抗性の悪性神経膠腫に対する重粒子線の影響について、重粒子線治療の有効性とその効果的な併用療法、特に炭素イオン線と抗 VEGF 抗体の併用療法の有用性を解析して臨床応用することが目的である。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

一応、令和 2 年度からの研究（4 年目新規）で、それ以前にも関連する研究を実施してきた。

平成 28 年度までの研究では、組織レベルでの腫瘍細胞の形態、分化と放射線抵抗性の解明、p53 野生型および変異型腫瘍における X 線照射後、炭素線照射後の遺伝子発現解析を行い、分化とアポトーシス誘発に一定の相関があることを示した。照射後の組織検索と cDNA マイクロアレイ解析からは、p53 野生型の放射線感受性腫瘍では、重粒子線照射後も p53 シグナル伝達経路が関与するアポトーシス誘発に関連した遺伝子の発現は X 線照射後と同様の傾向であることを示した。また、同一腫瘍内で細胞の分化、感受性が異なる部位の遺伝子発現の相違をマイクロダイセクションで検討した。さらに p53 変異型の膠芽腫では、X 線照射後と炭素イオン線照射後に異なる遺伝子発現傾向を認め、p53, caspases, Fas, TNF の変動は明らかでなかったが、p53R2, p70S6K, TRAIL-R, NF-kB, IκBα, IAP, VEGF 等の変動が見られ、細胞死よりも細胞生存に関与する遺伝子発現が目立つ傾向を示唆した。幹細胞マーカーに関する検討では、X 線、炭素イオン線を照射した移植脳腫瘍において免疫組織化学等を行い、p53 野生型の上皮芽腫では、Nestin 強陽性、CD44、CD133 弱陽性、p53 変異型の膠芽腫では、CD44 強陽性、Nestin 陽性、CD133 弱陽性で、照射後に CD133 陽性率の上昇がみられ、幹細胞マーカー陽性細胞の放射線抵抗性が示唆された。Ki-67 labeling index (LI) は照射後に著しく低下し、8Gy 以上照射群で顕著だったが、16Gy 照射後でも再増大を示した腫瘍では Ki67 LI の再上昇を認めた。

平成 29 年度～令和元年度は、(1) *in vitro* では、神経膠腫細胞 (U-251 MG) に X 線照射を行い、上清の VEGF 濃度を ELISA で測定して、VEGF 濃度、mRNA の検討、抗 VEGF 抗体 (Ab00715-10.3, ABA) による腫瘍細胞の増殖抑制の検討を行い、1) 神経膠腫細胞からの恒常的な VEGF 分泌が示唆され、2) 照射後でも残存細胞における VEGF 分泌能力には影響が乏しく、3) VEGF の mRNA の定量でも転写量に X 線照射の影響は乏しく (Fig.1)、4) 抗 VEGF 抗体による有意な増殖抑制も認めなかった (Fig.2)。

(2) *in vivo* では、p53 野生型の上衣芽腫および p53 変異型の膠芽腫をヌードマウス皮下に移植して、①：抗 VEGF 抗体 Bevacizumab (中外) 20, 40mg/kg, ②：炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP), 2Gy, 4Gy 1 回照射, ③：X 線照射, ④：①, ②の併用, ⑤：①, ③の併用について、増殖遅延、遺伝子発現を比較検討したが、抗 VEGF 抗体単独での顕著な増殖遅延、抗 VEGF 抗体併用による炭素イオン線の効果増強については有意な結果を示すことはできなかった。

### 3. 今年度の研究内容

令和 2 年度は、コロナの影響で重粒子線照射実験は I 期が不可で II 期のみとなったが、既に実施した実験の解析も含めて、*in vivo* でヌードマウスに移植後の p53 野生型上衣芽腫について、①：抗 VEGF 抗体 Bevacizumab (中外) 20mg/kg, ②：X 線照射 2Gy, ③：①+②, ④：炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP) 2Gy, ⑤：①+④について、増殖遅延、遺伝子発現 (6h 後, 48h 後, cDNA アレイ解析等) を対照群と比較検討した。なお、CD133, CD44, Nestin, PTEN, p53, Ki-67, GFAP, CD31 の免疫組織化学は近日中に実施予定である。

### 4. 今年度実施結果と解析結果

(1) 増殖遅延：抗 VEGF 抗体単独での顕著な増殖遅延、抗 VEGF 抗体併用による炭素イオン線の効果の増強は微妙であったが、再度実施した増殖遅延の比較では、抗 VEGF 抗体併用による増強傾向を認めた (Fig.3, 4)。

(2) cDNA アレイ解析：X 線照射群、炭素イオン線照射群では遺伝子発現の有意な変化を認めたが (Fig.5)、抗 VEGF 抗体併用の影響は僅かのみであり、詳細については更に解析中である。

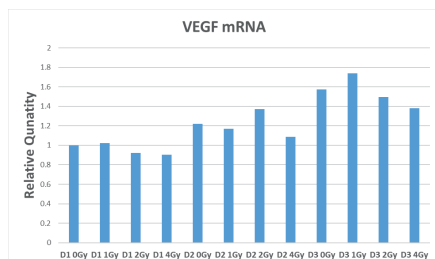


Fig.1. VEGF mRNA after 0, 1, 2, or 4Gy (*in vitro*)

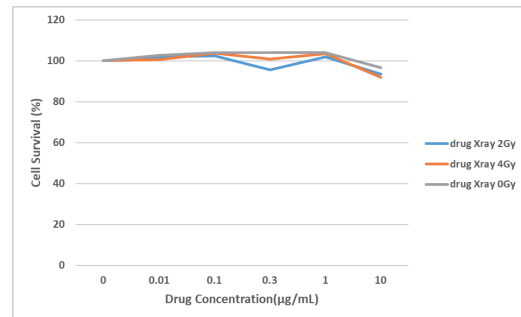


Fig.2. Survival after Combination (*in vitro*)

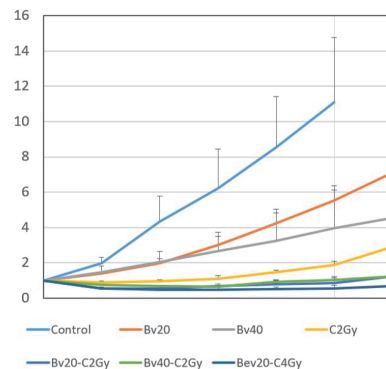


Fig.3. Relative Tumor Volume (*in vivo*)

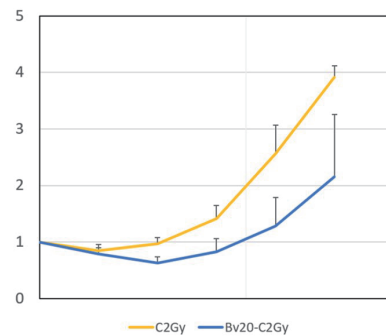


Fig.4. Relative Tumor Volume (*in vivo*)

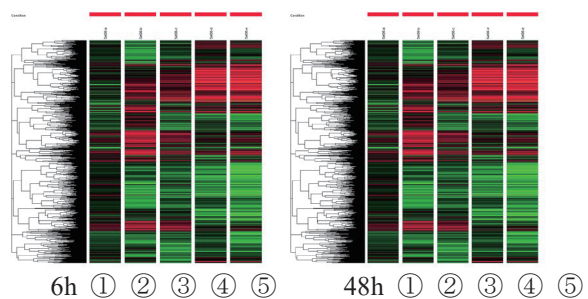


Fig.5. Hierarchical Clustering (ependymoblastoma)

- <sup>a</sup> 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学講座
- <sup>b</sup> 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
- <sup>c</sup> 量子科学技術研究開発機構
- <sup>d</sup> 群馬大学大学院医学系研究科
- <sup>e</sup> 琉球大学医学部 脳神経外科学

重粒子線治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究  
Fundamental research for the heavy ion particle therapy  
on the basis of the change of DNA repair ability in resistant cancer  
(18J129)

小池 学<sup>a, b</sup>、大森 さくら<sup>a, b</sup>、下川 卓志<sup>a</sup>、小池亜紀<sup>a</sup>

M. Koike<sup>a, b</sup>, S. Omori<sup>a, b</sup>, T. Shimokawa<sup>a</sup>, A. Koike<sup>a</sup>

## Abstract

Recently, many reports have suggested that the altered DNA repair ability is associated with treatment resistance of refractory cancers. It is essential to consider changes of DNA repair pathway to select a better treatment. In this research, we aim to elucidate the impact of altered DNA repair ability on cell killing effects of refractory tumor cells by carbon-ion (C-ion) beams. Until now, we have studied the cell survival of refractory cancer cells including human malignant pleural mesothelioma cells following C-ion beams irradiation or X-irradiation and investigated the DNA double-strand breaks (DSBs) formation. Additionally, we have established the cell line that knocked down (KD) of Ku70 gene, which is one of the most important non-homologous end-joining (NHEJ) factor, and found that Ku70 KD cells are more sensitive to X- and C-ion irradiation than control cells. Our findings show the impact of Ku70 knockdown on cell killing effects of refractory tumor cells by C-ion beams. We plan further detail studies in order to confirm these and to advance our understanding of these.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我が国では前立腺がん、頭頸部非扁平上皮がん、肺がん、骨軟部腫瘍などをはじめとする様々ながんに対する重粒子線治療が行われており、高い治療効果を上げている。従って、今後は、さらに多種多様な難治性がん治療にも重粒子線治療の適応拡大を進めることが期待されている。一方で、重粒子線治療の適応拡大を進めるためには培養細胞や動物モ

デルを用いた実験データを含む基礎データの提示が重要とされている。私たちは、これまで、ヒト悪性胸膜中皮腫、大腸がんや子宮頸がん細胞などを材料に DNA 修復研究を進めてきた。最近、治療抵抗性の難治性

がんで DNA 修復能が変化していることが多数報告されている。そこで本研究では、悪性胸膜中皮腫などの難治性がん由来細胞を用いて、重粒子線とエックス線の生物効果を比較する。さらに、重粒子線の難治性がん細胞殺傷効果に対する DNA 修復能の変化の影響とそのメカニズムを解明する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

本課題は 2018 年度第 II 期より開始し、2019 年度までは実験法と実験条件の確立を目指しました。

(1) 2018 年度は、まず初めにヒト悪性胸膜中皮腫細胞やヒト大腸がん細胞などの難治性がん由来細胞のエックス線感受性と重粒子線（炭素線）感受性をサバイバルアッセイにより解析しました。その結果、既存の報告との整合性が確認できたので、細胞培養や照射などの基本的な実験方法は確立できたと考えました。次に、エックス線あるいは炭素線照射 1 時間後、24 時間後の DNA 二本鎖切断損傷 (DSB) について、 $\gamma$ H2AX を指標に解析した結果、エックス線照射後の  $\gamma$ H2AX フォーカスと比較して、炭素線照射後の  $\gamma$ H2AX フォーカスは大きく、明瞭であることがわかりました。さらに、このリン酸化修飾を行う H2AX リン酸化キナーゼを同定するために、主要な DNA 損傷応答因子である ATM と DNA-PKcs の活性阻害実験を行いました。その結果、それぞれ単独の阻害剤処理ではコン

コントロールと変化は認められませんでした、両方の活性を阻害すると、 $\gamma$  H2AX フォーカスが著しく減少しました。さらに、DNA-PKcs 欠損大腸がん細胞を用いた解析でも、同様の結果が得られました。

以上の結果は、既存の報告の通り、エックス線に対して感受性の低いがん細胞に対して、炭素線の抗腫瘍効果が高いことを示します。また、炭素線の有効性は、 $\gamma$  H2AX フォーカス形成を指標にした解析でも確認できました。さらに、DNA 損傷応答因子 DNA-PK と ATM キナーゼの両方が本実験で観察した DSB 応答経路で働くことが示唆されました。

2018 年度までに得られた情報と確立した実験手法を元に、2019 年度は炭素線照射後の DSB 形成とその修復について理解するため、DNA 修復能が変化した細胞を用いて、DNA 修復能の変化が重粒子線の細胞殺傷効果に与える影響を検討しました。

(2) ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-1 と、相同組み換え修復 (HR) に重要な BAP1 遺伝子に変異を持つヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MESO-4 のエックス線感受性と炭素線感受性を解析した結果、MESO-1 に比較して MESO-4 はエックス線と炭素線に対する感受性が有意に高いことがわかりました (未公表)。次に、これら細胞株の DSB 形成と DNA 修復能を評価するために、照射前後の DSB フォーカス数を計測した結果、両細胞株でエックス線あるいは炭素線照射後のフォーカス数に差は認められませんでした (未公表)、24 時間後には炭素線照射後のフォーカス数が多いことがわかりました。

(3) まず、(2)の結果に基づいて、エックス線と炭素線に対する抵抗性の高かった MESO-1 細胞を材料に、非相同末端結合修復 (NHEJ) 機構で働くコア NHEJ 修復遺伝子 Ku70 の発現抑制細胞株を樹立しました。次に、エックス線感受性と炭素線感受性をサバイバルアッセイにより解析した結果、コントロールと比較

して、エックス線と炭素線に対して有意に感受性が高いことがわかりました (図 1)。この結果は、Ku70 遺伝子が悪性胸膜中皮腫細胞のエックス線や炭素線照射により生じた DSB の修復に極めて重要な役割を果たしていることを示唆しています。

### 3. 今年度の研究内容

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は炭素線 (290 MeV/n) のマシンタイムを 4 回 (2 時間/回) 配分して頂きましたが、新型コロナウイルス感染症への対応のためにマシンタイムをキャンセルさせて頂きました。そのため、新たな研究成果はございません。

尚、次年度以降に、これまでに得られた結果に基づいて、DSB フォーカス形成と DNA 修復能の変化の影響については、さらに詳細な検討を行いたいと考えています。また、樹立した Ku70 遺伝子の発現抑制細胞株などを用いてより詳細な解析を行い、重粒子線による難治性がん細胞の殺傷効果に対する DNA 修復能の変化の影響とそのメカニズム解明を目指したいと考えております。

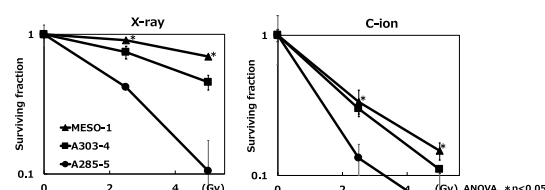


図1 コア NHEJ 修復遺伝子 Ku70 発現抑制ヒト悪性胸膜中皮腫細胞の放射線感受性

エックス線 (2.5 Gy, 5 Gy) あるいは炭素線 (2.5 Gy, 5 Gy) 照射 124 時間後の生存率 (A303-4: GFP shRNA 発現細胞株、A285-5: Ku70 shRNA 発現細胞株)。

a. 量研機構・放医研

b. 埼玉大・院・理工学



## 炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析

### Analysis of cellular and humoral immune responses after heavy ion therapy

(19J134)

中島 菜花子、武島 嗣英、下川 卓志、黒澤 ふき、長谷川 純崇、

NI. NAKAJIMA, T. TAKESHIMA, T. SHIMOKAWA, F. KUROSAWA, T. HASEGAWA

#### Abstract

Carbon-ion radiation therapy (C-ion RT) has the potential to provide tumor regression that is likely to involve the immune system. However, there are only few reports concerning immune responses after C-ion RT. Last year we found that tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes (CTLs) are induced after both X-ray and C-ion RT. We used the CTL-depleted B16F10-OVA-bearing mice and compared their tumor growth curves after X-ray RT at 5-12 Gy or C-ion RT at 3-10 Gy. We also demonstrated the therapeutic effects were diminished without CTLs after C-ion RT as well as X-ray RT. In this year, we irradiated human or mice tumor cells with high LET C-ion RT and analyzed the effects in the expression level of tumor immune-related factors expressed on the tumor cells. We confirmed that the expression of immune-related factors in tumor cells increased after C-ion RT. The enhancement of the immune-related factors expression correlated with phosphorylation levels of DNA damage response factors, and the treatment with inhibitors of DNA damage response factors abrogated the increased expression of tumor immune response factors. These results suggest that complex DNA damage induced by high LET carbon ion beam activates of tumor immunity.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

第4のがん治療法とされている免疫療法は、放射線治療との併用に適していると考えられている。放射線応答によって腫瘍免疫が修飾される一方で、腫瘍免疫が放射線の生物効果を高める相乗効果が期待されるためである。放射線は腫瘍細胞にDNA損傷を引き起こし、DNA損傷応答経路を活性化する。

DNA損傷応答により腫瘍細胞は細胞死に誘導され、細胞内の免疫関連因子が細胞外に放出されることで、腫瘍免疫が活性化される。加えて、DNA損傷応答経路は、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現する免疫因子の遺伝子発現を高め、腫瘍の免疫原性を高める。活性化された腫瘍免疫により転移抑制効果・アブスコパル効果が起こり、さらに放射線の制癌効果が増強される。高LET放射線である重粒子線照射は、同線量の低LET放射線（X線等）と比較して、高い効率で細胞死を引き起こすことと、DNA損傷末端が複雑な傷を形成するためにDNA損傷応答シグナルのレベルが高い。そのため、高LETの重粒子線はより効果的に腫瘍免疫の賦活化効果があると期待される。一方で臨床治療においては重粒子線と免疫療法との併用が検討されているが、治療プロトコルの基盤となる実験データが未だ十分でない。当課題では、重粒子線応答性の腫瘍免疫賦活化の分子メカニズムを総合的に解明することで、重粒子線治療と免疫療法の至適化・新規免疫療法の開発に資する基盤の構築を目指す。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

##### ・腫瘍細胞の免疫因子発現に対する重粒子線応答の影響（細胞実験）

放射線照射によって免疫原性を高める因子の腫瘍細胞上の発現増強が認められた。炭素イオン照射は同線量のX線と比較して2.5～3倍の効率で因子発現を増強した。また、PD-L1とその転写因子IRF1が重粒子線照射によりがん細胞において発現が亢進し、更にその亢進が1週間継続することを報告し

た。

・ 炭素イオン線の腫瘍抑制効果における腫瘍免疫の影響（担癌モデルマウス実験）

炭素イオン線（C-ion）治療における細胞傷害性 T 細胞（CTL）の関与を調べるために、B16F10-OVA 担癌マウスに抗 CD8 抗体（ $\alpha$ CD8）を投与して体内から CTL を除去した状態で X 線照射（5 Gy-12 Gy）、または炭素イオン線照射（3 Gy-10 Gy）を行った。X 線、炭素イオン線のいずれの線量でも  $\alpha$ CD8 を投与し CTL を除去した群では CTL が存在する通常のマウスよりも腫瘍が早く大きくなることがわかった。腫瘍が照射後 30 日目に 1000mm<sup>3</sup> に到達する線量は、X 線で 7.8 Gy、X 線+  $\alpha$ CD8 で 9.3 Gy（その比は 9.3/7.8=1.2）、C-ion で 5.2 Gy、C-ion +  $\alpha$ CD8 で 8.3 Gy（その比は 8.3/5.2=1.6）であり、C-ion のほうが X 線に比べて  $\alpha$ CD8 の有無で比が大きく、CTL に依存した放射線治療と言える。これは CTL 増幅を目的とした免疫治療法との併用は X 線よりも炭素イオン線のほうがより適している可能性があることを報告した。

3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

・ 細胞実験

マウスとヒト由来のがん細胞株、正常細胞株に対し炭素イオン線（290MeV/u）および X 線（20V, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl）を照射し、免疫原性関連因子および免疫チェックポイント因子の発現を LET、線量及び時間を変えて測定を行った。また、発現増加メカニズムを明らかにするため、DNA 損傷応答因子の活性化レベル（リン酸化レベル）を解析し、DNA 損傷応答関連の阻害剤処理下での免疫原性関連因子の発現増強効率を解析した。

・ 担癌モデルマウス実験

照射対象物は C57BL/6 マウスの右脚に移植した

B16F10 の腫瘍塊である。炭素イオン線（290 MeV/n、SOBP 6cm）を使用した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

・ 腫瘍細胞の免疫因子発現に対する重粒子線応答の影響（細胞実験） LET と線量を変えて腫瘍細胞に炭素線を照射し、腫瘍の免疫原性関連因子の発現を解析した。腫瘍の免疫原性関連因子の発現増強効率は、炭素線の LET 依存性に増加し、LET 50 keV/um 付近でピークを示した。同照射条件において、DNA 損傷応答因子のリン酸化を解析すると、一重鎖 DNA 損傷応答因子のリン酸化と免疫原性関連因子の発現と相関を示し、DNA 損傷応答因子の阻害剤によって、免疫原性関連因子の発現増強が阻害された。このことから、炭素イオン線による複雑な DNA 末端の損傷（Complex DNA damage）によるシグナル伝達経路によって、免疫原性の発現増強が誘導されていることが示唆された。免疫チェックポイント関連因子の発現においても、マウス及びヒト由来のがん細胞を用いて昨年度から更に解析を進め、PD-L1 と同様に発現が亢進する遺伝子、異なるタイミングで発現が亢進する遺伝子をそれぞれ複数個同定した。一部の遺伝子については、細胞膜上に発現していることを確認済みである。

・ 炭素イオン線の腫瘍抑制効果における腫瘍免疫の影響（担癌モデルマウス実験） B16F10 移植モデルを用いて炭素イオン線照射後の遺伝子発現解析を照射腫瘍及び非照射腫瘍で実施した。培養細胞での解析と同様に免疫関連遺伝子の発現が照射腫瘍において顕著に変動していた。さらにサイトカインなどの分泌タンパク質も経時的に変動していることが明らかになった。

# BRCA 変異を有するトリプルネガティブ乳がんに対する PARP 阻害剤 および重粒子線の感受性に関する研究

(20J142)

河西美貴、藤田真由美

M.Kawanishi, M. Fujita

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

種々の進行がんに対する放射線療法は、殺細胞性抗がん剤との併用が標準的に行われている。また、近年分子標的薬を用いた治療がめざましく進歩しているが、分子標的薬と放射線治療の併用についてのデータはまだ少ないのが現状である。本研究では、ホルモン剤や抗 HER2 抗体が有効でないトリプルネガティブ乳がんの治療に注目した。

癌細胞における DNA 修復は、腫瘍の放射線抵抗性の主要因である。したがって、PARP-1 を妨害し腫瘍細胞の DNA 修復を阻害することは、放射線治療の効果を高めるために合理的な方法と言える。

すべての高 LET 放射線の中で炭素イオンビーム(CIB)は、体内の優れた線量局在分布のために悪性腫瘍の治療において普及しつつあり、TNBC の新たな治療法の一つとして考慮してもいいと考えた。

ヒト膀胱癌細胞において重粒子線も感受性増強効果があるとの報告はある。しかし、乳癌における粒子線治療のための効果的な放射線増感剤は報告がなく、基礎研究として行う意義があると考えた。

## 2. 前年度までに得られている結果

今年度を開始した研究であるため、なし。

## 3. 照射対象物の種類と数・照射ビームの種類

照射対象物の種類と数:

2 つのヒトトリプルネガティブ乳がん細胞株、MDA-MB-231 (BRCA 野生型) および HCC1937 (BRCA 変異体)

照射ビームの種類:

HIMAC (生物照射室, 290MeV 炭素線 0, 0.5, 1, 1.5, 2 Gy (MONO, LET: 80Kev), X 線 0, 1, 2, 3, 4Gy(200kVX)を細胞に照射した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

本研究で使用する分子標的薬は、2018 年に国内で一部の乳がんへの使用が承認された (がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌) PARP 阻害剤 (オラパリブ) を選択した。

それぞれの細胞株に 0, 5, 25, 100, 300, 1000 nM/ml のオラパリブを投与、100nM 以上ではオラパリブの効果による殺細胞性に有意差

(HCC>MB) があり、先行研究における BRCA 変異細胞に対するオラパリブへの感受性が証明される形となった。一方で 5nM および 25nM の低濃度では有意差とまではいかなかった。低濃度の薬剤と X 線、重粒子線を組み合わせることで放射線感受性に寄与するかどうかを考察するため、照射併用群では 5nM および 25nM のオラパリブを選択した。

放射線照射とオラパリブの併用で、変異株 HCC では増感効果が確認された。HCC が MB よりもオラパリブに対する感受性が高いこと、X 線と炭素線ともに併用下で増感効果があることが確認された。

その効果は PARP の機能阻害により polymer が作られず、結果的に DNA 修復に障害が生じたためと予想した。

## 4. 来年度の予定

polyADP-Ribose (pADPr) は、PRAP によって合成されるポリマーで、DNA 修復に関与することが報告されている。通常、細胞内には低濃度の pADPr しか認めないが、放射線などによって DNA に損傷を受けるとそのレベルが劇的に上昇する。今年度と同様の照射をし、それらの細胞を放射線照射による pADPr の量を可視化するために高 pADPr 抗体を用いた染色を行い、上記の考察を確認する。

## <参考文献>

1. Chandra Bhushan Prasad, Shyam Babu Prasad, Suresh Singh Yadav. Scientific Reports volume 7, Article number: 12876 (2017)
2. Isozaki T, Fujita M, Yamada S., Int J Oncol . 2016 Jul;49(1):144-52.

# 量子メス基盤研究：LETと生物効果の相関解析

## Basic Biological Research for Quantum Scalpel

(18J201)

下川卓志<sup>1</sup>、小久保年章<sup>1</sup>、黒澤ふき<sup>1,2</sup>、鶴澤玲子<sup>1</sup>、武島嗣英<sup>1</sup>、長谷川純崇<sup>1</sup>、山田滋<sup>1</sup>  
T. Shimokawa<sup>1</sup>, S. Koike<sup>1</sup>, T. Kokubo<sup>1</sup>, F. Kurosawa<sup>1,2</sup>, S. Koike<sup>1</sup>, A. Akiko<sup>1</sup>, T. Takeshima<sup>1</sup>,  
S. Hasegawa<sup>1</sup>, S. Yamada<sup>1</sup>

### Abstract

The charged particle beam has an advantage that not only the quantity but also the quality of irradiation can be controlled by changing the LET (Linear Energy Transfer). It is known that high LET and low LET have different biological effects. Since high LET beam showed low OER (Oxygen Enhancement Ratio), high LET treatment might be more effective especially for low oxygen region in tumor. In the current charged particle beam therapy, the treatment has been planned based on the irradiation dose mainly, but it is expected that it will develop into treatment that takes into consideration the biological effect based on LET in the future.

In this study, to obtain basic biological data for future LET painting treatment, we evaluated normal tissue damages and antitumor effects of different LET irradiation. This year, we irradiated Fe-ion, Ar-ion and X-rays and will report LD<sub>50</sub> and TGD results of these experiments.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放医研で開始された重粒子線治療は、約25年経過し、これまでに1万例以上の治療を行ってきた。従来の放射線治療では治療困難であった疾患に対しても、その有効性を示してきた。2016年には切除非適応の骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療が公的保険の適用となるなど、その高い効果が認知され

てきた。さらに原子力研究開発機構の一部との統合によりQSTとなった現在、QSTが目指す「がん死ゼロ」の達成するには、次世代に向けた「量子がん治療」技術の開発と実現が急務となっている。そのために設立された未来ラボ：量子メス研究グループでは、照射機器の新規開発や照射方法の改良を含め、多様なアプローチを進めている。その中で、治療成績の向上に向けた改良計画の一つとして、局所制御率のさらなる向上と正常組織障害の低減にむけ、マルチイオン照射などによるlinear energy transfer (LET)分布の向上が研究されている。現状の治療においては照射標的内のLET分布については考慮されていないが、放医研稲庭らを中心にマルチイオンを用いたLET分布を考慮した照射方法が検討されている。しかしながら、マルチイオンを用いLET分布を向上させた場合における生物学的効果（抗腫瘍効果、正常組織への影響）や、LETの高低による生体内での抗腫瘍免疫応答の差異は明らかになっておらずLET paintingやマルチイオン照射を臨床応用するために、これらを解明することは喫緊の課題と言える。

本研究では、LET分布を変調させた場合の生物学的効果（抗腫瘍効果、正常組織への影響）の差異を明らかにし、量子メス実現のための基礎的データを確立し、さらに臨床応用することを目的とする。

### 2. 昨年度までに得られている結果

Cイオン照射による予備実験後、He, Ne, Si, Ar. Feイオン照射を用いて、全身照射による、LD<sub>50/10</sub>,



LD<sub>50/30</sub>の測定、およびマウス移植腫瘍に対する増殖抑制効果(TGD)の測定実験を行った。

### 3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

前期2回(Fe 500MeV/u, Ar 500MeV/u)、後期4回(Ar 500MeV/u, C 290MeV/u x3)の照射時間を配分されたが、コロナなどの影響により前後期各1回キャンセルとなった。マウス照射実験はそれぞれのビームの Plateau 領域を用いて行った。本年度も昨年に引き続き、i) 放射線の感受性の異なる2系統のマウス(C3H/He, C57BL/6J)に全身照射を行い、LD<sub>50/10</sub>, LD<sub>50/30</sub>の測定、ii)マウスの右下肢に同系統マウス由来のがん細胞を、または免疫不全マウス右下肢にヒト由来のがん細胞を移植し、照射による増殖抑制効果(tumor growth delay)の測定の2種類の実験を行った。I)の実験については対照実験としてX線を用いた解析も行った。

### 4. 今年度の解析結果のまとめ

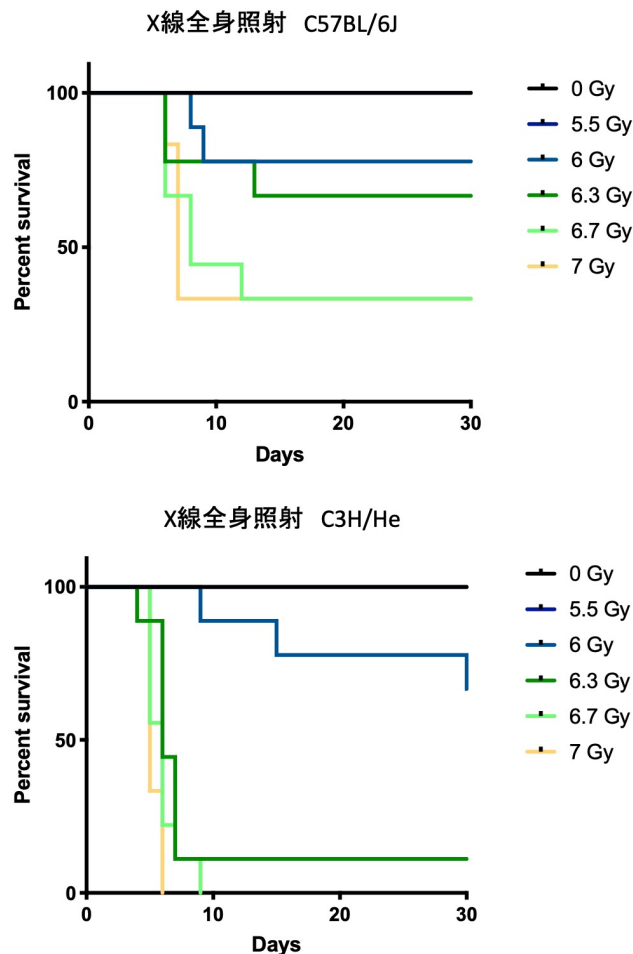
#### 結果1：全身照射によるLD<sub>50</sub>の評価

メスの8週齢C3H/HeおよびC57BL/6Jマウスに対し、線量を変えて全身照射を行った。1群3~9匹とし、照射後週3回体重の測定を行った。測定は30日間行い、各照射線量における生存率を決定した。その後は得られたデータを追加して検討し、決定した。昨年度までに実施済みの核種のうち、十分なデータが取得できていなかったFeイオンと基準となるX線でのLD50(図1)を測定した。X線の結果に基づいてRBEを計算したところ、LD<sub>50/10</sub>で<1.6、LD<sub>50/30</sub>で<1.3となった。系統差による若干の違いは認められたが、その変動の傾向は同じであった。

#### 結果2：がん細胞移植モデルによる評価

メスの7週齢C3H/HeまたはC57BL/6Jマウスの右下肢にがん細胞株(SCCVII, B16F10)を移植し、5~6日後に線量を変えて局所照射を行った。また、メスの5週齢BALB/c nu/nuマウスの右下肢にはヒ

ト膀胱がん由来のMIAPaCa-2がん細胞株を移植し、18~10日後に線量を変えて局所照射を行った。昨年度までに実施済みの核種のうち、解析結果が不



十分であると判断したFeイオンとArイオンにつ

**図1. X線照射後の生存率**

C57BL/6Jマウス(上)とC3H/Heマウス(下)にX線(200 kV, 20mA)を全身照射し、30日間観察を行った。

いて腫瘍増殖抑制効果を比較した。今度、RBEの計算には必要なX線の照射実験を行う必要がある。

これらの結果よりLET paintingによる高LET照射部位のコントロールは、癌周囲正常組織の障害の抑制及びより高い抗腫瘍効果が期待できることを明確に示している。

1. 量研機構・放医研  
NIRS, QST
2. 東邦大・院・理学研究科・生物分子科学専攻  
Toho U., Grad. School of Science.

重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明  
The effects of heavy ion particle irradiation on aging and lifespan  
of the nematode *C. elegans*  
(18J202)

本田陽子<sup>a</sup>、本田修二<sup>a</sup>、鶴岡千鶴<sup>b</sup>、柿沼志津子<sup>b</sup>  
Y. Honda<sup>a</sup>, S. Honda<sup>a</sup>, C. Tsuruoka<sup>b</sup> and S. Kakinuma<sup>b</sup>

## Abstract

Irradiation with iron particle have been shown to shorten lifespan of the nematode *Caenorhabditis elegans*. We have found that space environments downregulated hundreds of genes in *C. elegans* and that lifespans of deletion mutants of two of these genes were shorter than that of wild type. We investigated the effects of carbon and iron heavy ion particle irradiation on these mutants. The lifespans of these mutants were similarly shortened by iron particle irradiation to wild type. This result suggests that these genes are not involved in space radiation-related lifespan shortening.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境においては地上ではほとんど曝露されない高線エネルギー付与(LET)の放射線、特に重粒子線に、微小重力の下で曝露される。長期間の宇宙滞在が現実になってきているが、微小重力下での重粒子線の老化に及ぼす影響についての知識は少ない。重粒子線の炭素イオン照射でマウスの寿命が短縮するという報告がある(Kakinuma, S, et al 2004)が、重粒子線と微小重力両者の老化への影響は不明である。われわれは重粒子線の老化・寿命への影響とそれに重力がどのように関わるかを解明するため、炭素イオンと鉄イオンを種々の線量で線虫に照射し、寿命への影響を明らかにする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

線虫 *C. elegans* の野生体成虫を照射容器に入れ、それぞれ炭素イオンを 50、100、200、400、800Gy の線量で照射し、約 100 匹の寿命を測定した。その結果 400Gy 以上の線量で線量依存的な寿命の有意な短縮がみられた。鉄イオンについても同様に 50、100、

200、400、800、1000Gy の線量で照射を行い寿命を測定した。400Gy までは有意な寿命の短縮はみられず、800、1000Gy と線量依存的な寿命の短縮がみられた。

## 3. 今年度の研究内容

昨年度の研究で野生体の寿命を有意に短縮させた炭素イオンおよび鉄イオン 800Gy の線量を、宇宙環境で遺伝子発現低下し過重力で発現が増加する遺伝子の欠損変異体線虫遺伝子欠損変異体に照射し寿命を測定した。実験方法は以下の通りである。無菌状態で液体培地 CeMM とともに照射容器(培養用フラスコ)に約 3000 匹を密封し、炭素イオン線を 800Gy の線量で照射した。照射後線虫を研究室に持ち帰り、培養プレート 1 穴に 25 匹を入れ、全個体が死ぬまで毎日観察した。それぞれの実験群につき 4 穴を測定した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

線虫の野生体は炭素イオン線 800Gy の線量で平均寿命で 20%の有意な短縮が確認された。宇宙環境で発現が抑制され、欠損すると寿命が短縮する遺伝子の欠損変異体について、同線量の炭素イオン線で同様の短縮がみられ、遺伝子欠損の影響は認められなかった。

---

a. 早大先端生命医科学センター (Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University)

b. 放医研放射線影響研究部 (Department of Radiation Effects Research, National Institute of Radiological Sciences)

# 臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る 「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」

Analysis of the difference in radiation tolerability among organs;  
toward the development of strategies against space radiation  
(18J203)

原田 浩<sup>a</sup>、小林 稔<sup>a</sup>、鶴岡 千鶴<sup>b</sup>、柿沼 志津子<sup>b</sup>

Hiroshi Harada<sup>a</sup>, Minoru Kobayashi<sup>a</sup>, Chizuru Tsuruoka<sup>b</sup>, Shizuko Kakinuma<sup>b</sup>

## Abstract

Several lines of research have reported that radiation tolerability is different among organs; the notion is known as the so-called Bergonie-Tribondeau's law. However, it remains largely unclear how and why the efficiencies of both generation and repair of DNA damage are influenced by tissue microenvironments. In our project, we aim to analyze the diversity of the radiation-induced DNA damage responses among major organs by the use of genetically-engineered mice which enable us to monitor DNA double-strand breaks in real-time. In addition, we aim to identify novel gene networks responsible for the diversity. A goal of our project is to comprehensively understand the impact of space radiation on our body for the development of strategies to overcome space radiation.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境を積極的に活用しようとする試みは、居住空間の拡大のみならず、宇宙科学という複合的学術領域から新たな知見を得、そしてそれを「健康・長寿社会の実現」に昇華させる極めて重要な意味を持つ。そして宇宙科学の発展は、究極的に「サステナブルな世界（持続可能な世界）の構築」に繋がると期待される。しかしながら、宇宙空間ではオゾン層や大気などがいないため、我々のカラダは宇宙放射線に晒されてしまう。X 線等の単一線源を用いた過去の研究から、放射線に対する感受性の高い臓器などがベルゴニー・トリボンドーの法則として類推されているが、重粒子線や様々な線種を含む宇宙放射

線による生体への影響は完全には解明されていない。

我々はこれまでの研究を通じて、DNA 二重鎖切断部位 (DNA DSB) を可視化できる遺伝子改変マウスとして、DNA DSB に集積する特性を持つ p53 binding protein 1 の M ドメイン (53BP1M) と緑色蛍光タンパク質 EGFP の融合蛋白質を全身で発現する遺伝子改変マウス (EGFP-53BP1M ノックインマウスと命名) を作成した。また、細胞の放射線抵抗性を誘導する新規遺伝子 (IDH3、LY6e、UCHL1、PER2) を同定し、各遺伝子の臓器特異的コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製してきた。これらの成果を基盤に本研究で我々は、(1) EGFP-53BP1M ノックインマウスに宇宙放射線を模した放射線 (具体的にはまず鉄線) を照射し、放射線に強い臓器と弱い臓器を in vitro、in vivo 双方の実験を組み合わせで明らかにする。また、(2) 放射線抵抗性関連遺伝子の cKO マウスに放射線を全身照射し、遺伝子ノックアウトによって個体レベルの放射線感受性が低下する臓器・組織を絞り込む。もって、個体レベルの放射線抵抗性・感受性を予測するために、放射線感受性関連遺伝子の発現レベルを解析すべき臓器と遺伝子を同定する。

以上の研究を通じて我々は、宇宙環境の利用で想定される諸問題の中から、宇宙放射線被曝を克服する礎を築くことを目指す。

## 2. 昨年度までに得られている結果

EGFP-53BP1M ノックインマウスの各組織より樹立した不死化細胞に対して、Fe イオンビーム 4Gy を照射し、照射後の EGFP-53BP1M の foci 数を経時的に計測し、2 重鎖切断の経時的な変化について観察した。各条件につきおよそ 100 個程度の細胞核内の foci 数をカウントした。

その結果、実験間で EGFP foci の数や時間経過による変化に大きくばらつきがあったため、明確な傾向を見出すことが出来なかった。これは、樹立した不死化細胞が単一の細胞種に由来しないため、培養期間によって含まれる細胞の割合が変化したことや、培養期間が延びたことによって細胞の状態が変化したことなどが理由として考えられる。

また、EGFP-53BP1M ノックインマウスに Fe イオンビームを全身照射し、各組織における EGFP foci 数の計測を行って。

一昨年度の結果から、マウスによって EGFP-53BP1M の発現強度に強弱があることが分かった。この結果を踏まえ、FACS で末梢血単核球の EGFP 発現強度を比較し、EGFP の蛍光が強いマウスを使用することで自家蛍光と EGFP の蛍光を分離して解析することが出来るようになった。

解析の結果、組織によって照射後の EGFP-53BP1M foci の発生数や修復過程の違いが観察された。

### 3. 今年度の研究内容

53BP1M-EGFP マウスに対して 500MeV の Fe イオンビームを 4Gy 全身照射する実験を 1 回実施した。各実験で照射後のタイムコースを取るために 12 匹のマウスに対する照射を 1 回実施、計 12 匹のマウスに照射を行った。照射したマウスは照射後 1、3、6、9 時間後に 4%PFA を用いて灌流固定を行い、解剖、各臓器の取り出し切片を作成、EGFP の蛍光を観察、核内の EGFP foci 数を計測した。

### 4. 今年度の解析結果

昨年度に引き続き、FACS で末梢血単核球の EGFP 発現強度を比較し、EGFP の蛍光が強いマウスを選別し実験に用いた。EGFP 蛍光強度が高い EGFP-53BP1M ノックインマウスに Fe イオンビームを全身照射し、照射後 1、3、6、9 時間後に 4%PFA を用いて灌流固定を行った。固定を行ったマウスから、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胃、すい臓、腸を取り出し切片を作成、各組織における EGFP foci 数の計測を行い、昨年度に照射を行った実験結果の解析に加え、本年度に行った実験結果を解析し、昨年

の実験結果と比較し、再現性の確認などを行った。

解析の結果、昨年度の結果に対して概ね再現性が取れており、組織によって foci の発生数や修復過程について違いが観察されている。

例えば、脾臓では foci の数や foci が確認できる細胞の割合が他の臓器と比較して顕著に少ないことや、照射 9 時間ではすべての組織で foci 数が未照射群と同程度まで下がることなく、肺など一部組織では foci 数の減少もほぼ見られないことなどが確認できている。

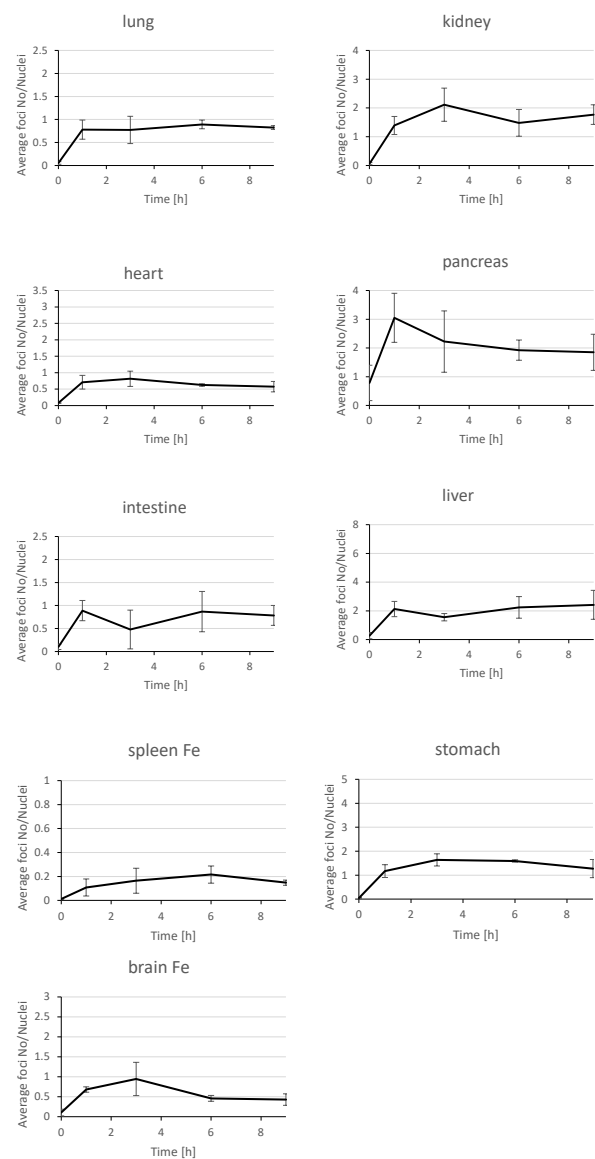


Fig. 本年度照射実験臓器別 EGFP foci 数

- 京大院 生命附属放生研 がん細胞生物学
- 放医研 放射線影響研究部



# 「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」

## —心臓交感神経除神経についての評価—

Assessment of cardiac sympathetic denervation (20J204)

網野真理<sup>1,2</sup>, 吉岡公一郎<sup>1</sup>, 斎藤俊輝<sup>1</sup>,

下川卓志<sup>3</sup>, 辻厚至<sup>4</sup>, 張明榮<sup>5</sup>, 脇坂秀克<sup>6</sup>, 永井裕司<sup>7</sup>

Mari Amino<sup>1,2</sup>, Kiocihiro Yoshioka<sup>1</sup>, Toshiki Saito<sup>1</sup>, Takashi Shimokawa<sup>3</sup>, Atsushi Tsuji<sup>4</sup>,

Zhang Ming-Rong<sup>5</sup>, Hidekatsu Wakizaka<sup>6</sup>, Yuji Nagai<sup>7</sup>

**Background:** We have shown that the upregulation of myocardial gap junctions may be a factor in the antiarrhythmic effect of heavy ion irradiation. In this study, we focused on the sympathetic nervous system and hypothesized that radiation could "denervate" the cardiac sympathetic nerve by causing reversible and minor damage to the heart. **Methods:** NZW rabbits were irradiated with a single dose of 15 Gy of carbon beam to the left ventricle using an accelerator (HIMAC, Chiba, Japan) (HC+THIR group, n=2). Rabbits without THIR were used as a control group (Cont group, n=2). Myocardial blood flow and sympathetic nerve distribution will be analyzed by Positron emission tomography (PET) of rabbit ventricle using two probes, 18F-FEDAC and 18F-FMeNER-d2. **Results:** In 18F-FEDAC, left ventricular uptake was uniform, suggesting that mitochondrial function, i.e., blood flow, may be maintained. In 18F-FMeNER-d2 of the radiation models, a decrease in accumulation in the anterolateral wall consistent with the irradiated area was observed, suggesting the possibility of denervation. **Conclusion:** It was confirmed that the quantitative analysis of myocardial mitochondrial function and sympathetic nerve function could be calculated as absolute values by PET.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

病態心における致死性心室不整脈 (VT/VF) の原因 (不整脈基質) には, 心筋の興奮伝導を司る心筋ギャップ結合の欠損や分布異常が関与する. また不整脈の発生と維持には自律神経修飾による交感神経緊張が寄与する. 我々は重粒子線による抗不整脈効果の機序として, 心筋ギャップ結合の亢進が一要因である可能性を明らかにしてきた. 今回新たに交感神経

に着目し, 放射線が心臓へ可逆的で軽微な障害を与えることで交感神経を“除神経”できるのではないかと仮説を立てた.

目的) 以下の2点について検討する.

- 1) 放射線による安全性の評価 ➡ 「負の作用」: 放射線組織障害に起因した心筋虚血の有無
- 2) 放射線による不整脈抑制効果の解明 ➡ 「正の作用」: 交感神経過増生が除神経されることにより、抗不整脈効果に寄与するという仮説を検証する.

### 2. 昨年度までに得られている結果

放射線が Cx43 蛋白の分化誘導を促す現象に着目し, 病態心に対する放射線照射は減少した Cx43 発現を回復させることを報告した (*Cardiovasc Res.* 2006). 冠動脈非選択的マイクロスフェア注入法によるびまん性の非貫壁性心筋梗塞 (non-transmural MI) ウサギを用い電気生理学実験による不整脈誘発試験では, 興奮伝導速度および活動電位持続時間の空間的不均一性が改善し, VT/VF 誘発率が低下した. これらの結果は, 重粒子線が Cx43 の発現亢進を介して心室筋細胞の電気結合を改善することで抗不整脈作用を発揮する可能性を示唆した.

続いて, 健常ウサギを用いて Cx43 発現に及ぼす THIR 線量依存性効果と心筋局所発現, および効果持続時間を明らかにした (*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010). 照射線量 5Gy, 10Gy, 15Gy の比較では, Cx43 発現は 10Gy 以上で有意に亢進し, 用量依存的増加を引き起こした. Cx43 は照射野である左室のみならず非照射野の右室まで 全周性に均一な亢進を示し, 効果発現は少なくとも 1 年間持続した.

つぎにビーグル犬を用いて, 左冠動脈選択的マイクロスフェア注入法による前側壁心筋梗塞 (MI) を作成し, 理化学研究所 (埼玉, 和光市)

において 290 MeV/u の炭素線 15Gy による単回照射を行った(*Pacing Clin Electrophysiol.* 2017). 体表加算平均心電図検査による心室遅延電位が THIR 施行群では改善し収縮能の改善傾向が見られた.VT/VF 易誘発率の低下と Cx43 発現の亢進は前述したウサギの実験と同様に有意であった.

その後、40 ヶ月齢の高齢ウサギを使用し、高脂質コレステロール食負荷にて交感神経過増生モデルを作成した. 交感神経マーカー(GAP43, TH) の免疫染色の結果から、重粒子線群においてはギャップ結合の回復と交感神経過増生の抑制が観察され、不整脈脆弱性の減少に寄与した可能性が示唆されている(*Heart Rhythm on revision.* 2021).

### 3. 今年度の研究内容

方法：NZW ウサギを使用し、加速器 (HIMAC, Chiba, Japan) を用いて、左室に対して炭素線 15Gy を単回照射した (HC+THIR 群, n=2). THIR を施行しないウサギを対照群として使用した (Cont 群, n=2). ウサギ生体位心に対して、以下の 2 種類のプローブを用いて Positron emission tomography (PET) を撮像し、心筋血流と交感神経分布について解析する.

#### <sup>18</sup>F-FEDAC

(N-benzyl-N-methyl-2-[7,8-dihydro-7-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-8-oxo-2-phenyl-9H-purin-9-yl]acetamide), (Translocator protein : TSPO) :

→ QST で開発されたプローブ. 重粒子線が細胞ミトコンドリア障害にもとづく虚血を惹起しないことを証明する.

#### <sup>18</sup>F-FMeNER-d2 (ノルエピネフリントランスポーター: NET)

→ 交感神経過増生領域における重粒子の除神経作用を証明する.

### 4. 今年度の研究結果

COVID-19 の影響による移動制限およびマシントライムの制約により、両群 2 例ずつ合計 4 例のみの検討となった.

<sup>18</sup>F-FEDAC : SUV 曲線は 4 匹において同様の傾向を示したが、照射群は非照射群に比較して撮像早期の取り込み量が多い. 後期の取り込み量はほぼ一致. FEDAC の SUV は 17 分画いずれにおいても均一である. 洗い出しのタイミングおよび洗い出し率のいずれも照射群で早い. 後期に及ぶまで照射群で洗い出し率が高い. 以上より、左室の取り込みが均一で、ミトコンドリア機能すなわち血流が維持されている可能性が示唆された.

<sup>18</sup>F-FMeNER-d2: SUV 曲線は、照射群では極めて類似した傾向を示したが、非照射群の 2 匹間で異なる結果となった(低酸素の影響が否定できず). 30 分を経過した時点では、非照射群に比較して照射群で取り込み量が低下した. FMeNER の 17 分画における取り込み量は、早期像ではばらつきが見られる. 30 分を経過した時点では比較的均一となった. 洗い出しのタイミングは照射群で速く始まり、30 分を経過した時点非照射群に比較して照射群で洗い出し率が有意に高値に見えた. 以上より、照射モデルでは照射領域に一致した前側壁の集積低下が観察され、除神経の可能性が考えられた.

※付随結果として、既存の SPECT 検査では描出不能な右室にも集積効果がみられ SPECT に比べて高精度の検出力が確認できた.

### 5. 結語

心筋ミトコンドリア機能および交感神経機能の定量解析を絶対値として算出できることが確認できた. 次年度前期では両群のウサギの数をさらに増やすことを予定している. なお今回得られた結果は健常心モデルに対する重粒子効果であるため、次年度後期マシントライムでは病態心を対象に検討することを目標としている.

#### 臨床的意義

不整脈疾患以外に心筋梗塞や心不全評価の新規トレーサーとして臨床応用できる可能性を示唆した. 不整脈放射線療法後の評価は心電図解析が一般的だが、高分解能 PET 画像解析との融合により病態心の改善度や放射線起因性副作用(心毒性)についても詳細な情報が得られるかもしれない.

東海大学循環器内科<sup>1</sup>, 重粒子線治療研究部<sup>2</sup>, 理工学部・粒子線照射効果研究グループ<sup>3</sup>, 分子イメージング診断治療研究部核医学基礎研究グループ<sup>4</sup>, 先進核医学基盤研究部<sup>5</sup>, 先進核医学基盤研究部イメージング物理研究グループ<sup>6</sup>, 脳機能イメージング研究部システム神経回路研究グループ<sup>7</sup>

Department of Cardiovascular Medicine Tokai University<sup>1</sup>, Kanagawa, Japan, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan<sup>2-7</sup>

成果報告 なし



DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析  
Effect of heavy ion particles to mouse ES cells with mutations of DNA repair  
genes at NIRS-HIMAC

(20 J 265)

吉田佳世<sup>a</sup>、小久保年章<sup>b</sup>、江口-笠井清美<sup>b</sup>、森田隆<sup>a</sup>

K. Yoshida<sup>a</sup>, T. Kokubo<sup>b</sup>, K. Eguchi-Kasai<sup>b</sup>, T. Morita<sup>a</sup>

### Abstract

It is important to estimate the influence of space radiation on the human body during long stays in space including missions to International Space Station (ISS), the Earth's moon, or Mars. In order to estimate radiation effects, we selected a way to expose mouse ES cells to the space environment in a frozen condition. We have been keeping the ES cells in ISS for about 52 months. We have got the second sample on February 23th in 2015 and will get the final samples in May of 2017.

This year we analyze the effects of space radiation to gene expression of mouse ES cells using Agilent Expression Array and chromosome aberration.

### (a) 研究の目的とバックグラウンド

宇宙放射線の影響を解析することは、長期的な有人宇宙飛行、有人火星探査などを想定する場合、リスクの評価および防御対策の策定に重要である。我々は、マウス ES 細胞を凍結させ、国際宇宙ステーションに打ち上げて、数年凍結保存した後、地上に戻し、放射線による細胞生存率の低下、DNA 損傷、染色体の異常、を調べ、長期滞在へのリスクを評価することを計画した。2013 年 3 月にマウス ES 細胞をスペース XII 号機で国際宇宙ステーション (ISS) に ES 細胞を打ち上げ、2014 年 5 月には、約 1 年経過し、宇宙放射線に被曝したサンプルが冷凍状態で回収された。さらに、2015 年 2 月には、1 年 11 か月保存された 2 回目の ES 細胞サ

ンプルが回収された。2016 年 5 月には、3 回目回収され、2017 年には 4 年目のサンプル回収された。これらのサンプルについて、宇宙放射線による DNA 損傷や染色体異常を検出し、その影響を考察する。

### (b) 前年度までに得られている結果

地上および ISS で細胞を培養後、固定し、展開する機器 (HANABI) でスライドガラス上に展開した。FISH プローブで第 1 染色体を緑、第 2 染色体を赤、第 4 染色体を黄色で染め、サイトビジョンのソフトを用いて染色体を観察した。標準として陽子線と鉄線を 0.2 Gy と 1.0 Gy で照射したサンプルを用いた。PADLES のデータから、吸収線量が永松らにより 52 カ月で約 0.57mGy と検出されているため、0.6 Gy を挟むようにした。

- (1) Fe イオン線では、0.2Gy では、染色体異常が低い、1.0Gy では多くの染色体異常がみられた。一方、プロトンでは、1Gy で多くの異常が細胞核中にみられた。
- (2) 長期 (52 カ月) 凍結保存したマウス ES 細胞を培養し、染色体の異常を観察した結果、野生型では、ISS と地上でも異常はなかった。一方、ヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損 ES 細胞では ISS で保存したサンプルに異常が見られた。
- (3) ヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損細胞では、23 か月保存より長期の 52 か月 ISS 保存により、染色体異常は増加し、経年的に DNA の異常が蓄積されていることが明らかとなった。
- (4) 宇宙放射線の LET 分布より、ISS 52 か月間の被ばく線量は、10keV/mm 以下は約 545mGy であり、10keV/μm 以上は 25mGy という結果であった。これらのことから、概算として、ISS での染色体異常は想定範囲内であると考えられた。

### (c) 今年度の研究内容

今年度の研究は、種々の粒子線をマウス ES 細胞に照射し、その影響を染色体異常、遺伝子発現などで解析し、宇宙放射線に被ばくしたサンプルとの比較を行った。マウス凍結 ES 細胞で、ヒストン H2AX 遺伝子の野生型、ヘテロ、ホモのノックアウト細胞について、再度 Fe 線 (500 MeV/n) で、0.2 Gy および 0.5 Gy, 1 Gy で照射実験も同様に行った。また同様の実験をプロトン (230 MeV/n) でも行った。さらに、アルゴンとケイ素による照射も行った。同時に、培養中の ES 細胞についても同様の照射実験を行った。2017 年 7 月に、宇宙保管 4 年目のサンプルの回収し、凍結保存したものと、地上でのコントロールとして保存した細胞についても解析を行った。

### (d) 今年度の研究成果と解析結果

本年度は、宇宙サンプルと地上での HIMAC 照射したサンプルについて、培養し、染色体解析を行った。ヒストン H2AX ヘテロ遺伝子欠損マウス ES 細胞に生じた染色体異常と宇宙で宇宙放射線を被ばくした同じ細胞に生じた染色体異常について質的相違を解析した。その結果、

(1) 陽子線では、不完全な染色体交換や、不完全な二動原体染色体が観察された。1 Gy 照射では、わずかながら、複雑な染色体交換もみられた。

(2) 鉄イオン線では、低線量から、不完全な染色体交換や単純な染色体交換、さらにわずかながら複雑な染色体交換も観察された。さらに線量を上げると、不完全な染色体交換は飛躍的に増加するとともに、複雑な染色体交換も飛躍的に増加した。不完全な二動原体染色体や、単純な染色体交換が見られた。比較的高い線量では、さらに、複雑な染色体異常が増え、不完全な染色体交換より多くなった。

(3) 宇宙から回収した ES 細胞について、染色体異常を解析した結果、わずかながら、ISS で凍結保存したサンプルでは、複雑な染色体異常や不完全な二動原体染色体が見られた。その後、単純な染色体交換と不完全な二動原体染色体がわずかながら、観察されるようになった。さらに長期間保存した細胞では、不完全な染色体交換が増加するとともに、単純な染色体交換および二動原体染色体が見られた。

これらの結果から、ISS においてヒストン H2AX 遺伝子ヘテロ欠損マウスが受けた宇宙放射線の影響には、複雑な染色体異常が少なく、複雑な染色体異常を多くともなう鉄イオン線による影響とは異なること、また陽子線も複雑な染色体交換よりも不完全な染色体交換の多いことなどから、宇宙放射線の影響は質的に陽子線に近いことを明らかにした。このことは、宇宙放射線のヒトへの影響のリスク評価に有用であると考えられた。

a 大阪市立大院医、動物実験施設、実験動物学  
b 量研機構・放射線医学総合研究所

謝辞

本実験は放射線医学総合研究所重粒子線共同利用研究、JAXA および日本宇宙フォーラムとの共同研究として実施された。

**重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析**  
Analysis of peripheral NMDA receptor affecting carbon-beam irradiation  
(19J298)

高井伸彦<sup>a</sup>, 大神正次<sup>a</sup>, 鶴澤玲子<sup>b</sup>, 平山亮一<sup>b</sup>, 中村沙織<sup>a</sup>, 大庭義史<sup>a</sup>  
N. Takai<sup>a</sup>, M. Ohgami<sup>b</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, S. Nakamura<sup>a</sup>, Y. Ohba<sup>a</sup>

**Abstract**

The intestinal crypt stem cells in gut have a high growth potential and radiosensitivity, it is dose-dependently reduced by heavy-ion irradiation and intestinal death occurs by arrest of epithelial cells supply in high dose area. The radiation to abdominal cancer, for example uterus and bladder, could give impairments not only on tumor but also on gut nearby target. Therefore, the development of radioprotective agents for gut may contribute to more effective and less harmful heavy-ion therapy. N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) is one of glutamate receptors and NMDAR antagonist has been reported to prevent the radiation-induced injuries in the central nervous system. Thus, we examined whether the peripheral NMDAR activation is a possible cause of gut injuries in mice irradiated with carbon-ion beam. We compared the dose-dependent change in the number of crypts after irradiation between treated MK-801 (0.1 mg/kg), a noncompetitive NMDAR antagonist, and untreated mice in order to confirm a MK-801 radioprotective effect on crypts. Compared with sham group, the number of crypts in MK-801 group was significantly increased at 12.0 Gy or over.

MK-801 administration experiment after carbon beam abdominal irradiation: MK-801 was administered 30 minutes after irradiation, and image analysis of intestinal villus length as well as the number of intestinal crypts was performed. By administering MK-801 30 minutes after irradiation, a difference in radiosensitivity was observed in Duodenum, Jejunum, and Ileum in the carbon beam 12 Gy irradiation group compared with the control group. In addition, Duodenum, which was the most sensitive, had a significant radioprotective effect in the group administered 30 minutes before irradiation and the group administered 30 minutes after irradiation, and a significant radioprotective

effect was also observed in Jejunum. Furthermore, when the area of the muscular layer (MsL) including the submucosal plexus and the intestinal plexus supporting the intestinal epithelial stem cells with NMDA receptors was measured, it was revealed that MK-801 protects the muscular layer loss.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

(a) 腸管クリプト幹細胞は、高い増殖能があり放射線感受性細胞の1つである。重粒子線の照射により、クリプト幹細胞は線量依存的に減少し、高い線量域においては腸管上皮細胞の供給が停止することにより腸管死を引き起こすことが知られている。腸管の放射線障害は、依然として腹部がんの放射線治療において注意しなければならない重要臓器である。N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体は、興奮性アミノ酸の受容体の一つであり、NMDA受容体の阻害剤が中枢における放射線障害を抑制したという報告がある。一方、末梢性 NMDA 受容体は、腸管の粘膜下神経叢 (Meissner's plexus) や腸筋神経叢 (Auerbach's plexus) に分布していることが報告されているが、その生理学的な役割や細胞障害の機序への関与は未だ解明されていない。

我々はこの NMDA 受容体が放射線による腸管障害の原因の一つではないかと考えており、NMDA 受容体阻害剤の一つである MK-801 を投与し炭素線照射によるクリプト幹細胞の生存実験を行ったところ、炭素線をマウス腹部に 12 Gy 照射した場合、MK-801 を投与していない群(sham)では、照射 84 時間後にクリプト細胞は約 90%以上減少しているが、MK-801 投与群では約 40%程度の減少に留めており、顕著な炭素線防護作用を見出してきた。今回、この研究課題「重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析」では、腸管防護作用に関与する末梢性 NMDA 受容体を、種々のトレーサー実験によって、NMDA 受容体の活性化が生じる線量及び活性化時期を調べることを第一目標とし、また種々の NMDA 受容体阻害剤を用いて、腸管防護薬の探索と最適な投与方法の開発を行うことを目的とする。



- (b) 2019 年度新規申請課題  
(c) マシントime 0 回 (2020 年度 未実施)

## 2. 昨年度までに得られた研究成果

炭素線をマウスに 12 Gy 全身照射した場合、NMDA 受容体阻害薬である MK-801 を投与していない群(sham)では、照射 84 時間後にクリプト細胞は約 90%以上減少しているが、MK-801 照射 30 分前投与群では約 40%程度の減少に留めており、顕著な炭素線防護作用を見出してきた。これは NMDA 受容体の活性化によって生じる  $Ca^{2+}$  イオンの異常流入を MK-801 が防いだ結果だと推察される。そこで腸管死につながる NMDA 受容体の活性化を検出するため、腸管 NMDA 受容体の *in vivo* 並びに *in vitro* 解析を実施したところ、 $^3H$ -MK801 トレーサーを用いた *in vivo* 解析により、照射 24-48 時間後に最大活性を示すことが認められた。この *in vivo* 結合実験による集積増大は、NMDA 受容体数(Bmax)、受容体親和性(Kd)、トレーサーと受容体の二分子結合定数(kon)などの要因が含まれているため、*in vitro* 結合実験によって詳細に Bmax 及び Kd を計測し、*in vivo* における集積増大の要因を明らかにする必要がある。

炭素線腹部照射後における MK-801 投与実験：NMDA 受容体阻害剤を、照射 30 分前または照射 30 分後に腹腔内投与した。MK-801 の腸管防護効果は、照射 84 時間後に摘出した腸管の HE 染色切片を作成したのち、クリプト生存細胞数、腸の絨毛長および筋層(MsL)の面積を計測することにより評価した。MK-801 を照射 30 分後投与し、腸管クリプト数だけでなく腸管絨毛長の画像解析を実施した。MK-801 を照射 30 分後投与したことにより、コントロール群に比べ炭素線 12Gy 照射群では、Duodenum(十二指腸)、Jejunum (空腸)、Ileum(回腸)において放射線感受性の違いが見られた。また最も感受性の高かった Duodenum は、照射 30 分前投与群、30 分後投与群においても有意な放射線防護作用が認められ、Jejunum においても有意な放射線防護作用が認められた。さらに NMDA 受容体のある腸管上皮幹細胞を支える粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層(MsL)の面積を測定したところ、筋層の脱落を MK-801 が防護していることが明らかとなり (fig.1)、NMDA 受容体による放射線防護効果の作用機序が明らかとなった。

## 3. 今年度の研究内容

照射対象物：C3H/HeMsNrsfICR mice ♀20 匹  
炭素線 (290 MeV/u, 20 keV/ $\mu$ m, 1 Gy/min)  
マシントime 0 回 (新型コロナ対応のため、マシントime をキャンセルした)

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

前年度までの受容体実験結果から、炭素照射 24-48h 後にかけて腸管壊死に関与する NMDA 受容体の活性化が生じていること、また NMDA 受容体阻害剤を照射 30 分前および照射 30 分後に投与することによっても、腸管クリプト数の低下を有意に防護することが明らかとなった。さらに NMDA 受容体のある腸管上皮幹細胞を支える粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層(MsL)の脱落を MK-801 が防護していることが明らかとなり (fig.1)、NMDA 受容体による放射線防護効果の作用機序が明らかとなった。今年度、新型コロナウイルスの対応のため照射実験は全て中止したが、凍結保存していた腸管照射サンプルを用いて、NMDA 受容体の活性化に不可欠な神経伝達物質 (興奮性アミノ酸) の含量の経時的変化を HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により測定を実施した。その結果、数種の興奮性アミノ酸の増大が、照射 30 分後から 84 時間後にかけて経時的に有意に増大していることが判明した

(Fig.2)。この結果は、照射領域の正常組織 (腸管) において細胞壊死に関わるグルタミン酸の増大が関与しており、それに引き続く反応として NMDA 受容体の活性化が生じていることが、粘膜下神経叢および腸筋神経叢を含む筋層の脱落に関与していることが明らかになった。今後、これらの結果をふまえ、MK-801 と等効果作用を示す Memantine の投与量を推定し、臨床適用拡大に向けた研究を行う予定であり、予備実験の結果では Memantine による防護効果も見られた。

NMDA受容体阻害剤による十二指腸の防護効果

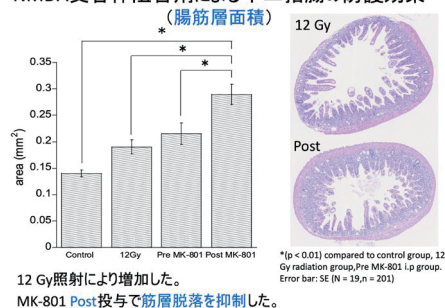


Fig. 1 炭素線腹部照射後の MK801 による腸筋層の防護効果

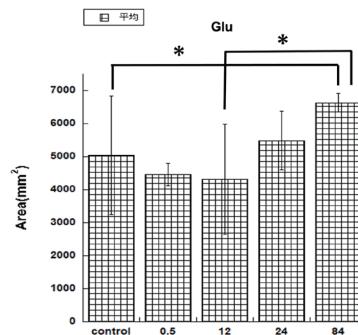


Fig. 2 炭素線腹部照射後の小腸 Glutamate 含量の経時的変化

a. 長崎国際大学薬学部

b. 量医研 (放射線がん生物学研究チーム)

重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究  
Basic research for histopathologic analyses of tumor oxygenation by heavy-ions  
(18J315)

鵜澤玲子<sup>a</sup>、高野勇貴<sup>a</sup>、長谷川純崇<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>  
Akiko Uzawa<sup>a</sup>, Yuki Takano<sup>a</sup>, Sumitaka Hasegawa<sup>a</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>a</sup>

Abstract

We investigated the change of hypoxic fraction in tumor after neon ions. SCCVII cells were transplanted into the right hind legs of syngeneic C3H/He female mice. Neon ions were accelerated by the HIMAC up to 400 MeV/n. Irradiation position was the center of a 6 cm SOBP beams. The dose-averaged LET of the 400 MeV/n neon ions with the center of SOBP was approximately 93 keV/μm. Neon ions were delivered to the tumors about 5 mm diameter. Slices of the tumor were prepared, then the frequencies of apoptosis-positive and Ki67-positive cells were determined. The SCCVII tumor reoxygenated 30 h after neon-ions, the degree was the largest than X-rays. The frequencies of apoptosis-positive and Ki67-positive cells were not depending on irradiation and radiation types. The involvement of cell death and cell proliferation in reoxygenation by neon-ions at 30 h seems to be small.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療にとって腫瘍内に存在する低酸素細胞は、治療抵抗性の一因になっており、解決しなければならない課題である。重粒子線は低酸素細胞に対し、有効な放射線の一つであることは我々の研究でも明らかになっている (Hirayama et al., *Mutat. Res.* 2013)。また、重粒子線の一つである炭素線は腫瘍再酸素化を加速し、X線やガンマ線などの光子放射線よりも早く再酸素化が誘導されることが報告されている (Ando K et al., *Int. J. Radiat. Biol.* 1999; Oya N et al., *J. Radiat. Res.* 2001)。

このように光子放射線と比べ、重粒子線では低酸素細胞に対する放射線感受性や腫瘍再酸素化現象が明らかに異なり、重粒子線特異的な生物効果が存在する。低酸素細胞に対する炭素線の有効性はDNA損傷生成ならびにその修復機構によって説明されているが (Hirayama R, et al., *J. Radiat. Res.* 2005)、再酸素化に対する重粒子線の作用機序は炭素線の物理・化学的作用だけでは十分説明できず、むしろ重粒子線照射後の腫瘍内における細胞応答などの微小環境変化が腫瘍再酸素化に深く関わっていると推測できる。そこで、腫瘍内低酸素分画の割合 (HF) と低酸素、血管新生ならびに腫瘍内代謝を反映するバイオマーカー発現の経時的变化を観察することで、X線とは異なる重粒子線による再酸素化の機構を放射線生物学ならびに放射線腫瘍学の観点から解明することが重要と思われる。

本課題は重粒子線によるマウスがん細胞ならびにヒトがん細胞の腫瘍内微小環境変化を明らかにし、

腫瘍再酸素化の機構解明を行う。前課題で遂行した細胞生存率から求めた腫瘍内低酸素分画の算出を継続し、腫瘍血管と低酸素マーカーによる腫瘍内低酸素領域の可視化を行い、腫瘍内低酸素分画の経時の変化と腫瘍内微小環境変化の関連性を明らかにする。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までに、6cmに拡大したNe-SOBPビームの中心位置で腫瘍細胞生存率が1%になる線量(8.2Gy)をマウス大腿部に移植したSCCVII腫瘍塊へ局所照射し、経時的に2回目の照射(X線)を行い、直ちに腫瘍細胞の生存率を求めることで、腫瘍内の低酸素分画の割合を算出した(Paired survival curve assay)。LET値はNe-SOBP中心でおおよそ93 keV/μmである。統計的な信頼度は十分ではないが、Paired survival curve assayによるHypoxic fraction (HF)の算出が行えた。腫瘍の病理解析を行った結果、照射後の腫瘍内血管数の変化については、X線とNe線では大きな変化はなかった。照射54時間までは、腫瘍内の単位面積あたりの血管数の増減はほとんど無いと考えられ、血管数の増減は再酸素化の原因として考えにくいことがわかった。

3. 今年度の研究内容

実験①: Paired survival curve assayを用いて、腫瘍内低酸素分画を経時的に調べ、Ne線照射による腫瘍再酸素化を定量し、統計的な評価を行う。合わせてX線のデータも統計的な信頼度が得られるよう、繰り返し実験を行った。

実験②: 照射後、腫瘍組織切片を作成し、腫瘍内のアポトーシス陽性細胞率と増殖細胞数の割合を調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験①: 昨年度よりも実験回数を増やしたことで、統計的な解析が可能になった。図1にX線ならびにNe線のD<sub>1</sub>線量を照射し、一定時間経過後に2回目のX線照射を行いHFを算出した。6, 18, 30と54時間後の腫瘍内のHFを示した。1回目の照射でD<sub>1</sub>線量を用いているので、腫瘍中の有酸素細胞はほとんど死滅しており、低酸素細胞だけが生き残っていると仮定している。X線とNe線照射ともに照射6時間後では再酸素化は見られていないが、Ne線照射

30 時間後には最大で 70%以上の低酸素細胞が再酸素化している。これは X 線照射とは有意な差として観察された ( $P<0.001$ )。X 線ならびに Ne 線照射 54 時間後にはそれぞれの HF の程度が逆転したが、両者に有意差は認められなかった ( $P>0.2$ )。

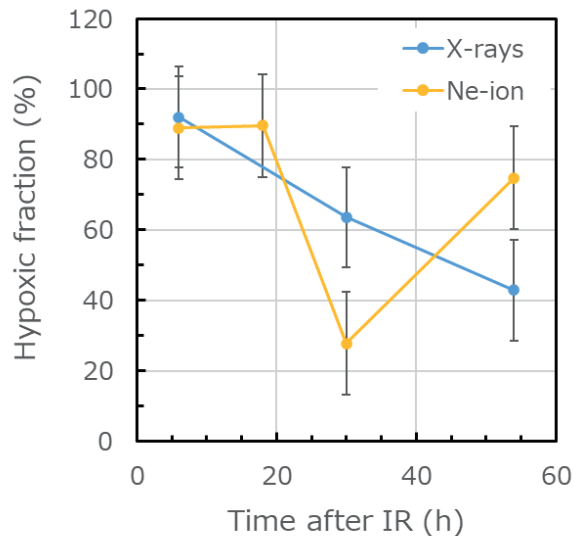


図 1 X 線ならびに Ne 線の  $D_1$  線量を腫瘍へ照射し、一定時間経過後に X 線照射を行い、Hypoxic fraction を算出した。Mean  $\pm$  s.e.

実験②: 図 2 に X 線ならびに Ne 線の  $D_1$  線量を照射し、一定時間経過後に腫瘍切片を作成、腫瘍面積あたりのアポトーシス陽性細胞と Ki67 陽性細胞の割合を算出し、細胞死と細胞増殖の経時的变化について調べた。アポトーシス陽性率は照射の有無にかかわらず 1%以下であり、アポトーシスを起こしている細胞はほとんど無かった。

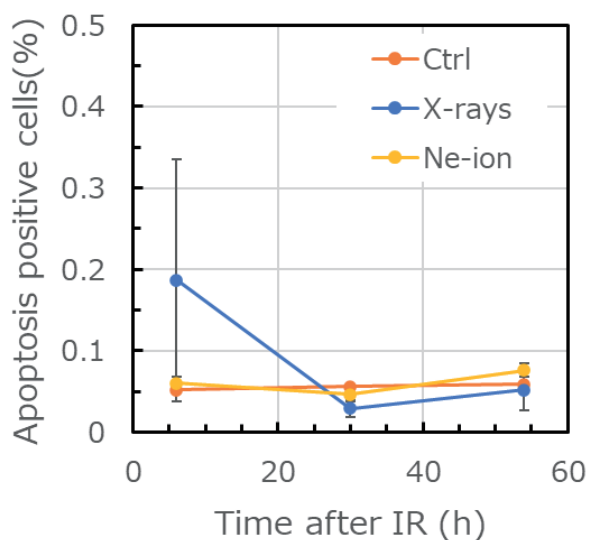


図 2 腫瘍面積に対するアポトーシス陽性細胞の割合。Mean  $\pm$  s.e.

細胞増殖マーカーである Ki67 陽性細胞の割合を求めたが、こちらも照射の有無にかかわらず、陽性細胞の割合は大きく変化しなかった。統計的には照射 54 時間の時点で非照射群と Ne 線照射群で  $P<0.05$  の有意差を確認した。

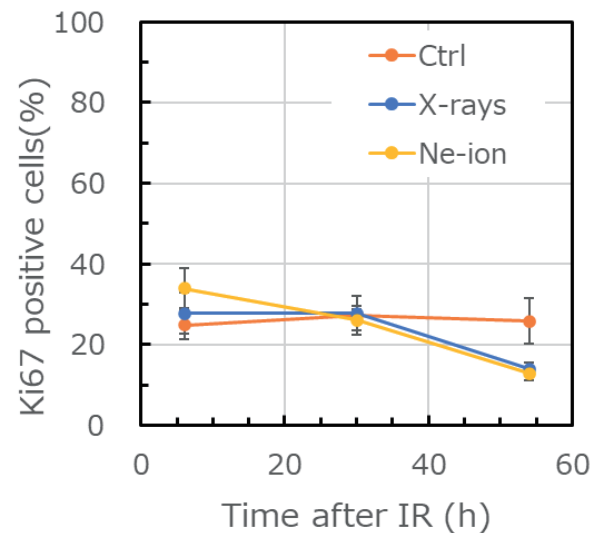


図 3 腫瘍面積に対する Ki67 陽性細胞の割合。Mean  $\pm$  s.e.

これらの結果から、照射 30 時間後にみられる X 線と Ne 線の再酸素化の機序については、腫瘍内の細胞死や細胞増殖などでは説明できないことがわかった。また昨年度までのデータを含めると、腫瘍内血管の増減も認められなかったため、Ne 線の早期再酸素化の機序についてはまだ不明な点が残ったままとなった。

a. 量研・量子医科学 (iQMS, QST)



# 細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討 Evaluation of cell death regulatory agents for protecting particle beam-irradiated mice (20J327)

森田明典<sup>a</sup>、王冰<sup>b</sup>、田中薫<sup>b</sup>、勝部孝則<sup>b</sup>、村上正弘<sup>b</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、西山祐一<sup>a</sup>、根井充<sup>b</sup>  
Akinori Morita<sup>1a</sup>, Bing Wang<sup>b</sup>, Kaoru Tanaka<sup>b</sup>, Takanori Katsube<sup>b</sup>, Masahiro Murakami<sup>b</sup>,  
Takashi Shimokawa<sup>b</sup>, Yuichi Nishiyama<sup>b</sup>, Mitsuru Neno<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tokushima University, <sup>b</sup>National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

## Abstract

Induction of cell death by high-LET heavy ion radiation ( $> 85 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) was reported being p53-independent *in vitro* but its p53 dependency was largely unknown *in vivo*. No countermeasures were available against high-LET heavy ion radiation injury *in vivo* at high doses. In the present work using mouse models for acute radiation syndrome, we clearly demonstrated that induction of cell death by high-LET heavy ion radiation involved at least partially a p53-dependent event, and pre-exposure administration of p53 regulatory agents could successfully protect bone marrow death induced by high-LET radiations from both carbon ions ( $14 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) and iron ions ( $189 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ), and efficiently reduce intestinal death induced by high-LET radiations from carbon ions ( $14 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ). These findings add new insights into the mechanisms underlying high-LET radiation-induced biological effects and suggest pharmaceutical regulation of p53 a novel approach to the protection of normal tissues in hadron therapy.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療を始めとする高精度放射線療法の進展は目覚ましく、線量集中性の向上によって高い治療効果が得られるようになった。しかしながら、高精度放射線治療が普及しつつある現在も依然として正常組織障害が処方線量の限界、すなわち耐容線量を決めている。

申請者らは、p53 標的創薬研究を推進し、p53 活性を制御することで正常組織の耐容線量を高めるいくつかの放射線防護剤を発見した。粒子線細胞死については、 $85 \text{ keV}/\mu\text{m}$  以上の高 LET 放射線では p53 依存性を示さないことが固形腫瘍由来培養細胞を用いて明らかにされているが、急性応答において感受性組織となる骨髄や腸管の放射線高感受性を再現できる適切な培養細胞系はなく、マウス個体の生存率および組織解析が最も適切な防護活性評価方法となる。

そこで本研究では、骨髄死に有効な「p53 阻害剤」としてオルトバナジン酸ナトリウム（バナデート、参考文献 1）を、また、腸死に有効な「p53 調節剤」として放射線抵抗性に関わる p53 標的遺伝子を上方制御する 5-クロロ-8-キノリノール（5CHQ、参考文献 2）を主として用い、重粒子

放射線に対するこれら化合物の有効性を検討する。尚、線質については、培養細胞を用いた感受性試験で p53 依存的な致死作用を示した炭素線（ $14 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ）と、p53 非依存的な致死作用を示した鉄線（ $189 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ）を対照として用い、マウス個体の骨髄や腸管における p53 制御による放射線防護の有用性を検討した。

## 2. これまでに得られている結果

炭素線照射試験（ $290 \text{ MeV/u}$ , mono-beam, LET  $14 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ）では、バナデートの防護効果について検討した。全身照射試験（ $6.0 \text{ Gy}$ ,  $6.5 \text{ Gy}$ ,  $7.0 \text{ Gy}$ ,  $7.5 \text{ Gy}$ ）と腹部照射試験（ $9 \text{ Gy}$ ,  $12 \text{ Gy}$ ,  $15 \text{ Gy}$ ,  $18 \text{ Gy}$ ）を 8 週齢の雌性 ICR マウス（各照射群 12 匹）に対して実施し、60 日生存率を観察した（図 1）。その結果、p53 阻害剤であるバナデートは、炭素線全身照射試験に対して高い有効性を示し、腹部照射試験では防護効果が認められなかった。

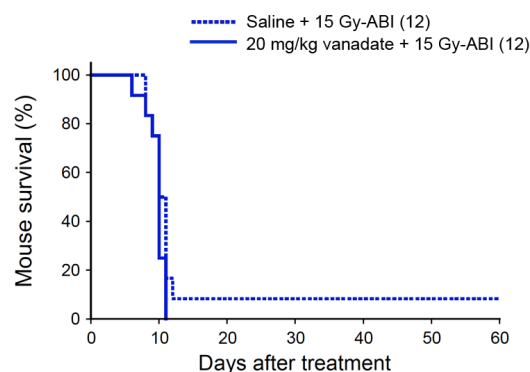
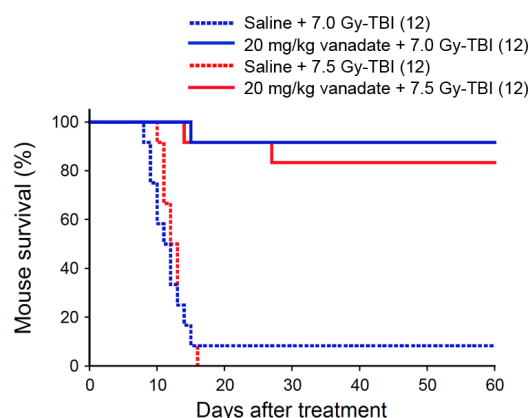


図 1 バナデートによる炭素線照射マウス防護効果

8 週齢の雌性 ICR マウスを用いた（括弧内は匹数）。バナデートは、照射 30 分前に 20 mg/kg 腹腔内投与した。骨髓死相当線量の炭素線を全身照射（total body irradiation; TBI）したマウスでは、7.0 Gy、7.5 Gy では溶媒投与群が 8.3%、0%の生存率に対し、バナデート投与群が 92%、83%生存し、有意な放射線防護活性を示した（ $p < 0.0001$ ）。一方、腸死相当線量の炭素線を 15 Gy 腹部照射（abdominal irradiation; ABI）したマウスでは、防護効果が認められなかった。

バナデートの鉄線全身照射試験については、昨年度実施した 1 群 12 匹の実験から、1 群 24 匹の実験に規模を拡大した照射実験を今年度実施し、60 日生存率について観察した（図 2）。

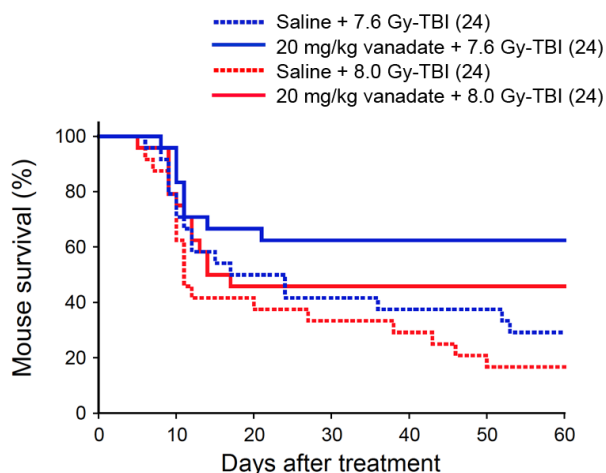


図 2 バナデートによる鉄線照射マウス防護効果

8 週齢の雌性 ICR マウスを用いた（括弧内は匹数）。バナデートは、照射 30 分前に 20 mg/kg 腹腔内投与した。7.6 Gy-TBI では溶媒投与群が 29%の生存率に対し、バナデート投与群が 63%生存し、溶媒投与群より高い生存率を示し（ $p < 0.05$ ）、8.0 Gy-TBI においても溶媒投与群が 17%の生存率に対し、バナデート投与群が 46%生存し、溶媒投与群より高い生存率を示した（ $p < 0.05$ ）。

鉄線による骨髓死では、炭素線障害に比べて救命率は低いものの p53 阻害によって制御できる骨髓細胞死があることが明らかとなり、鉄線のような 85 keV/μm を超える高 LET 放射線でも p53 制御による細胞死抑制が有効であると結論した。

以上の成果は、高 LET 放射線骨髓障害における p53 依存性細胞死の存在、および p53 阻害剤による骨髓障害抑制の有効性を示している。

次に p53 調節剤である 5CHQ の防護効果につ

いて検討した。炭素線 16.5 Gy 腹部照射試験を 8 週齢の雌性 ICR マウス（各照射群 36 匹）に対して実施し、60 日生存率について観察した（図 3）。

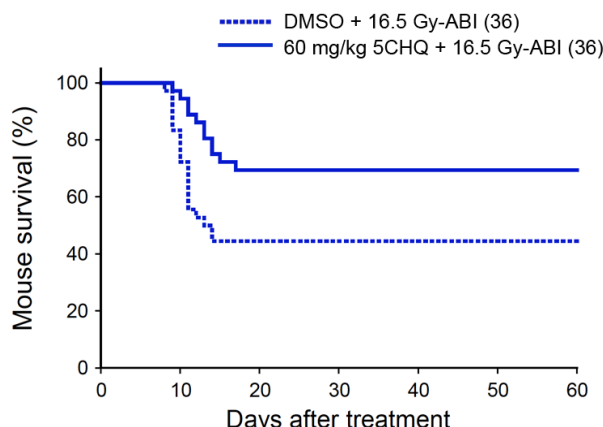


図 3 5CHQ による炭素線腹部照射マウス防護効果

8 週齢の雌性 ICR マウスを用いた（括弧内は匹数）。5CHQ は、照射 1 時間前に 60 mg/kg 腹腔内投与した。腸死相当線量の炭素線として 16.5 Gy を腹部照射したマウスでは、溶媒投与群で 44%、5CHQ 投与群で 70%生存し、5CHQ 投与マウスの方が溶媒投与群より有意に高い生存率を示した（ $p < 0.02$ ）。

図 3 に示したように 5CHQ は炭素線腸障害に対して有効性を示したが、鉄線腸障害に対する防護効果は認められなかった（結果非掲載）。

鉄線腸障害に対する 5CHQ の無効性は、p53 調節剤による腸死抑制の治療戦略の限界を示しているものと思われるが、5CHQ より強い活性を持った p53 調節剤の発見によって防護効果が改善される可能性もあるため結論は保留したい。

### 3. 今年度の研究結果と解析結果

新型コロナウイルス感染拡大による移動制限のため、今年度は粒子線照射実験を実施しなかった。

#### 参考文献

1. A. Morita, *et al. Cancer Res.* 70, 257-265, 2010.
2. A. Morita, *et al. Mol. Cancer Ther.* 17, 432-442, 2018.

a. 徳島大学

b. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

COX-2 を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量および LET 依存性の解析  
Analysis of dose and LET dependence of carbon ion induced bystander response by COX-2 induction  
(20J328)

Alisa Kobayashi (小林亜利紗)<sup>1</sup>, Yota Hiroyama (廣山陽太)<sup>1</sup>, Daisuke Ohsawa (大澤大輔)<sup>1</sup>, Nahathai Dukaew<sup>2</sup>  
Narongchai Autsovaprompon<sup>2</sup>, Tengku Ahbrizal Tengku Ahmad<sup>3</sup>, Jun Wang<sup>4</sup> Teruaki Konishi (小西輝昭)<sup>1</sup>

**Abstract** During radiation cancer therapy, heavy ion will penetrate the surface of the body before reaching the targeted cancer region, which results various LETs and doses of ions exposed in the patient's body. Therefore, radiation induced bystander effect of different LETs and doses should be taken into concern for radiation risks. The aim of our study is to evaluate the LET and dose dependence of bystander response, focused on cyclooxygenase-2 (COX-2) as one of the mediators for bystander effect. In this study, we used two LETs (13 keV/μm & 70 keV/μm) of 290 MeV/n carbon ion beam and LET 185 keV/μm of 500 MeV/n iron ion beam. As a result, COX-2 expression was observed in both carbon ion-irradiated cells and bystander cells, but not in cells irradiated with iron ions. The results of this study show that the bystander response induced by heavy ions is modulated by the LET.

**Research purpose and background** The purpose of this research project is to evaluate the dose and LET dependence of the bystander response in heavy ion irradiation. Previous study has reported that the impact of radiation-induced bystander effect depends on the radiation quality received by the irradiated cells [Autsovaprompon N et al, Int. J. Radiat. Biol., 2015]. In heavy ion cancer treatment, we expose non-target region to various quality of radiation in the process of reaching the cancer area, which is the target region. It is considered that the non-irradiated cells show a different bystander effect depending on the radiation quality received by the neighboring irradiated cells. Therefore, we evaluated the LET dependence of the bystander response from the expression of COX-2, which is one of the bystander factors. Furthermore, in order to investigate the expression pathway of COX-2, we also evaluated the radiation quality dependence of NF-κB activity, which is one of the transcription factors of COX-2.

**A brief summary of our research up to 2020** This project was started in the latter half of 2017, using carbon ions (290 MeV/n) and iron ions (500 MeV/n) to irradiate human lung cancer A549 cells with different LETs at doses showing the same survival rate. The purpose was to clarify the dose and LET dependence of the bystander effect. The same cell survival doses in these LETs were calculated from the survival rate, and we analyzed the COX-2 expression levels in the irradiated cells and bystander cells.

**2020 research content** The number of machine times in 2020 is as follows: carbon ion once (1) and iron ion twice (2). The purpose of this study was to irradiate A549 cells with different LETs and to clarify the

bystander effect at doses showing the same survival rate. In addition, in order to investigate the pathway of COX-2 expression, we used the A549-NFκB-Luciferase cell in which the NF-κB-Luciferase reporter gene was transfected into A549 cells. We measured the cell survival of these two cells and obtained same survival doses among different LET radiation. Then, COX-2 expression and NF-κB activity of irradiated and bystander cells were evaluated.

①: survival curve of cells irradiated by carbon ion (LET: 13 keV/μm & 70 keV/μm) and iron ion (LET:185 keV/μm)

The survival of A549 cells and A549-NF-κB-Luciferase cells irradiated with different types of radiation was determined by the colony formation assay, and the survival curve was obtained using the LQ model. The doses of α, β, D<sub>10</sub>, D<sub>1</sub> and RBE in each LET were calculated [Fig. 1, Table 1]. The responses of irradiated cells and bystander cells at doses showing the same cell survival effect obtained from this study was compared among the different LETs.

②: COX-2 expression in irradiated and bystander cells irradiated by carbon ion (LET:13 keV/μm & 70 keV/μm) and iron ion (LET:185 keV/μm)

A549 cells irradiated with different LETs at D<sub>10</sub> or D<sub>20</sub> doses were co-cultured with non-irradiated A549 cells, which were designated as bystander A549 cells. The co-culture time were 1, 4, 8 and 24 hours, before we measure the COX-2 response, the dose / LET dependence COX-2 protein expression level in the irradiated and bystander cells [Fig. 2]. Carbon ion (LET:13 keV/μm & 70 keV/μm) showed a significant increase of COX-2 in irradiated cells and bystander cells. On the other hand, no significant increase of COX-2 was observed in iron ion-irradiated cells and bystander cells.

③: NF-κB activity of irradiated and bystander cells irradiated by carbon ion (LET:13 keV/μm & 70 keV/μm) and iron ion (LET 185 keV/μm)

A549-NF-κB-Luciferase cells irradiated with different LETs were co-cultured with unirradiated A549-NF-κB-Luciferase cells, which were designated as bystander A549-NF-κB-Luciferase cells. The co-culture time were 1, 4, 8 and 24 hours. After that, the LET dependence of NF-κB activity in irradiated and bystander cells were measured [Fig. 3]. In irradiated cells, significant NF-κB activation was only observed in irradiated with carbon ions (LET:13 keV/μm). On the other hand, bystander cells irradiated with carbon ions showed NF-κB activation in both LET (LET:13 keV/μm & 70 keV/μm). However, no significant NF-κB activation was observed in iron ions (LET:185 keV/μm) for both irradiated and bystander cells.

Results

Table1. The  $\alpha$ ,  $\beta$ , 10%, 1% survival dose ( $D_{10}$ ,  $D_1$ ) and RBE for X-rays, carbon ions (LET: 13 keV/ $\mu$ m & 70 keV/ $\mu$ m), and iron ions (LET: 185 keV/ $\mu$ m) with A549 and A549-NF- $\kappa$ B-Luciferase cells

| cell                      |                        | $\alpha$ | $\beta$ | $D_{10}$ | $D_1$ | RBE( $D_{10}$ ) |
|---------------------------|------------------------|----------|---------|----------|-------|-----------------|
| A549                      | X-ray                  | 0.299    | 0.046   | 4.53     | 7.27  | 1.00            |
|                           | C290 13 keV/ $\mu$ m   | 0.303    | 0.068   | 4.00     | 6.30  | 1.13            |
|                           | C290 70 keV/ $\mu$ m   | 1.432    | -       | 1.61     | 3.22  | 2.82            |
|                           | Fe500 185 keV/ $\mu$ m | 1.757    | -       | 1.31     | 2.62  | 3.46            |
| A549-NF- $\kappa$ B-Lucif | X-ray                  | 0.273    | 0.037   | 5.01     | 8.05  | 1.00            |
|                           | C290 13 keV/ $\mu$ m   | 0.217    | 0.065   | 4.50     | 6.89  | 1.11            |
|                           | C290 70 keV/ $\mu$ m   | 1.208    | -       | 1.91     | 3.81  | 2.38            |
|                           | Fe500 185 keV/ $\mu$ m | 1.535    | -       | 1.50     | 3.00  | 3.02            |

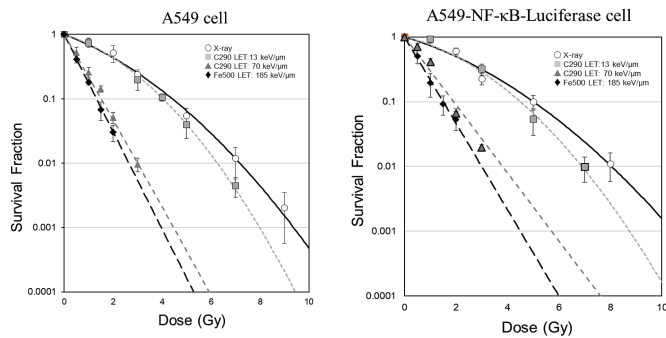


Figure1. Colony survival of A549 (left) and A549-NF- $\kappa$ B-Luciferase (right) cells irradiated with X-rays, carbon ions (LET: 13 keV/ $\mu$ m & 70 keV/ $\mu$ m), and iron ions (LET: 185 keV/ $\mu$ m).

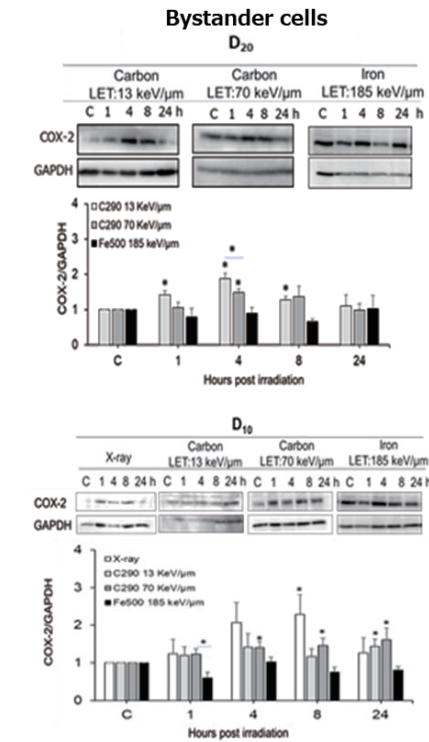
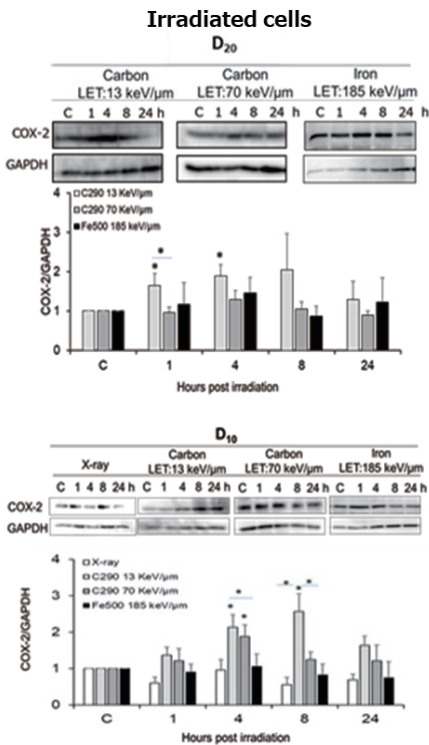


Figure2. COX-2 expression of irradiated and bystander A549 cells

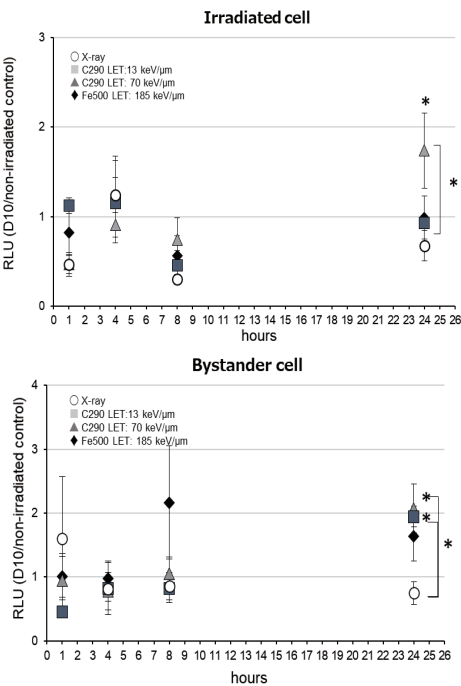


Figure3.NF- $\kappa$ B activity of irradiated (top) and bystander (bottom) A549-NF- $\kappa$ B-Luciferase cells ( $D_{10}$ )

- 1.量研, QST
- 2.チェンマイ大学, Chiang Mai University
- 3.マレーシア原子力庁, Malaysian Nuclear Agency
- 4.中国科学院, Chinese Academy of Sciences



# Biological Effects of Mixed Beam Exposure in Human Fibroblasts (19J339)

M. Hada<sup>a</sup>, A. Takahashi<sup>b</sup>, A.J. Nakamura<sup>c</sup> and R. Hirayama<sup>d</sup>

## Abstract

On future missions to Moon and Mars, exposure to galactic cosmic rays (GCR) and solar proton events is a significant concern for astronauts' health. High-LET heavy ions are particularly effective in causing various biological effects, including cell inactivation, genetic mutations and cancer induction. Although the effects of individual ion species on human cells have been investigated extensively, little is known about the effects of exposure from mixed beam irradiation. To address this, we exposed human fibroblasts cells to helium ions followed by C-ions and analyzed chromosomal damage using the whole-chromosome fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique during the first cell division after irradiation. We also studied repair kinetics of DNA double-strand breaks induced by mixed beam.

## 1. Background and objective

The yield of chromosomal aberrations has been shown to increase in the lymphocytes of astronauts after long-duration missions of several months in space (1-3). Chromosome exchanges, especially stable translocations, are positively correlated with lymphoma, leukemia and some solid tumors, and are therefore a potential biomarker of cancer risk associated with radiation exposure (2-5). Extensive studies have been carried out on the induction of chromosomal aberrations by low- and high-LET radiation in human lymphocytes, fibroblasts, and epithelial cells exposed *in vitro* (6-9). The results, which are consistent with computational model predictions, establish chromosome aberrations as an LET-sensitive tool for predicting damage from single ion exposures (10, 11). However, there is a lack of data on chromosomal aberrations induced by mixed field beams such as those expected in space. Such expanded studies with mixed beams with mission equivalent-low doses are needed to help assess radiation risks for astronauts.

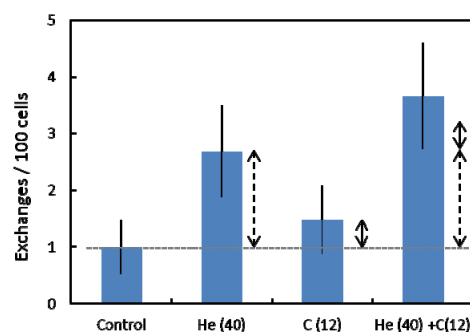
Our major objective in this study is to assess the effect of mixed beam on induction of CA in human fibroblast, whether additive or synergistic effect. We tested helium and carbon-ions (C-ions) (2 hr intervals between the exposures), with the beam ratio of the doses predicted to receive in 3 years Mars mission. Experimental results of the proposed investigation will provide the knowledge to develop and utilize mixed field irradiation protocol (GCR-simulation) and that can combine with single beam studies to validate and further improved cancer risk models for assessing the radiation risk to astronauts in future missions.

## 2. Summary of the previous years

### 2.1. Chromosome Aberration study

We exposed human 82-6 hTERT normal skin fibroblast cells to helium (He) (150 MeV/n) or C-ions

(290 MeV/n) with several doses to get dose response for each ion. For the mixed beam, cells were exposed to He followed by carbon-ions with 2 hr intervals. (Machine time: December 2, 2017). He (1 hr) and C-ion (1 hr). Combination of He and C-ion exposure showed more



than additive effect on frequency of CA (Fig. 1).

Fig. 1. Whole genome equivalent frequency of chromosome aberrations detected with 3 color FISH technique in human fibroblasts exposed to He- and C-ions. Data is presented as means  $\pm$  standard errors.

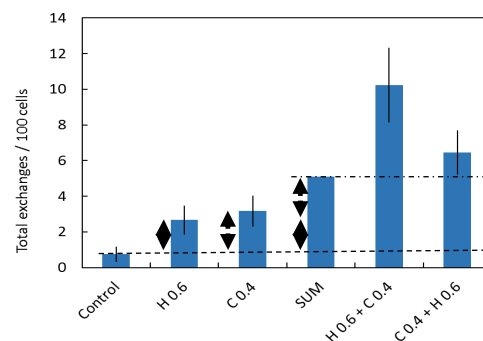


Fig. 2. Frequency of total CA per 100 cells in human fibroblast exposed 2-beam in 2 hr intervals.

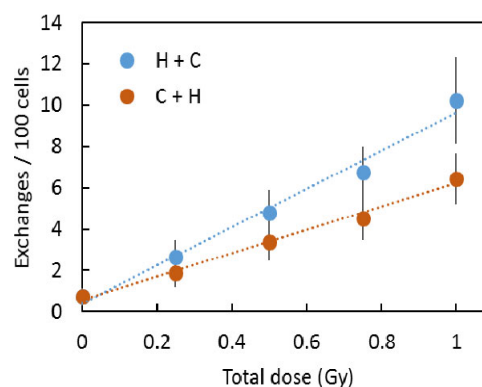


Fig. 3. Frequency of total CA per 100 cells in human fibroblast exposed 2-beam in 2 hr intervals.

We exposed human 82-6 hTERT fibroblast cells to H (160 MeV) or C-ions (290 MeV/n) with several doses to get dose response for each ion. For the mixed beam,

cells were exposed to proton followed by carbon-ions or carbon followed by proton with 2 hr intervals (Machine time: April 20, 2019). Combination of H (160 MeV) and C-ion (290 MeV/n) exposure showed more than additive effect on frequency of CA (Fig. 2). Proton exposure prior to C-ion induced more CA compare to C-ion exposure prior to proton (Fig. 3).

## 2.2. DNA repair study

Cells were exposed in chamber slides with 5 degree angle (Machine time: December 7, 2019). Cells were exposed in chamber slides with 5 degree angle and fixed at 1, 2, 4, 8 and 12 hrs after exposure. Chamber slides were stained with the antibody of DNA damage repair proteins,  $\gamma$ H2AX.  $\gamma$ H2AX foci imaging suggests C $\rightarrow$ H causes more complex DNA damage than H $\rightarrow$ C (Fig. 4).

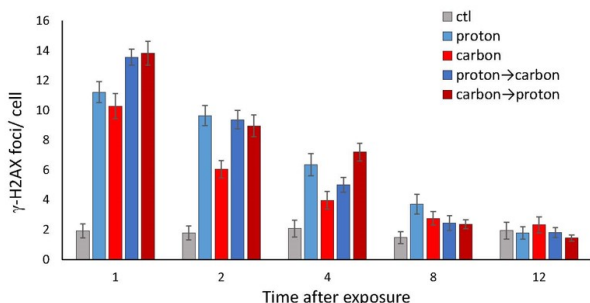


Fig. 4. Number of  $\gamma$ -H2AX foci per cell after exposure. Each data was calculated by counting  $\gamma$ -H2AX foci for 100 cells. Error bars indicate the standard error (n=1).

## 3. Activities in FY2020

We exposed human 82-6 hTERT normal skin fibroblast cells to proton (160 MeV) and carbon ions (290 MeV/n) with 2 hr intervals.

October 8, 2020

C (1 hr) – 2 hr interval - H (1 hr) – 2 hr interval - C (1 hr)

### Cell Survival study

Cells were plated 500 cells/T25flask 12 hr before exposure and exposed as Table 1 (Exp. 2). Cells were fixed at 2, weeks after exposure. Total 21 samples were collected.

Table 1. Exposure doses of H- and C-ion exposure for DNA repair study.

| Exposure          | Dose (Gy) |
|-------------------|-----------|
| Control           | 0         |
| H (160 MeV)       | 0.6, 1.0  |
| C (290 MeV/n)     | 0.4, 1.0  |
| H $\rightarrow$ C | 0.6 + 0.4 |
| C $\rightarrow$ H | 0.4 + 0.6 |

## 4. Results

### Cell survival study

Fig. 5 shows cell survival rate after 2 beam mix exposure.

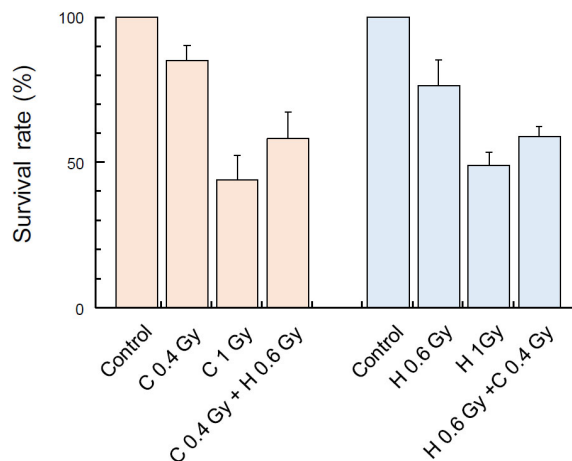


Fig. 5. Survival rate of human fibroblast exposed to 2 beams in 2 hr intervals.

Although CA is affected with the order of the exposure in the previous study, cell survivals was not affected the order of exposure and showed almost same survival rate in Carbon first of Proton first. In addition, cell survivals are almost same in iso-dose (1 Gy) of C and H.

## 5. References

- George, K.A. et al (2001) *Radiat. Res.* 156, 731-8.
- George, K.A. et al (2005) *Radiat. Res.* 164, 474-80.
- George, K.A. et al (2013) *Mutat. Res.* 756, 165-9.
- Alpen, E.L. et al (1993) *Radiat. Res.* 88, 132-43.
- Bonassi, S. et al (2008) *Carcinogenesis* 29, 1178-83.
- George, K.A. et al (2009) *Radiat. Res.*, 171, 752-63.
- Hada, M. et al (2011) *Mutat. Res.* 716, 76-83.
- George, K.A. et al (2013) *Radiat. Res.*, 180, 25-33.
- Hada, M. et al (2014) *Radiat. Res.* 182, 368-79.
- Plante, I. and Cucinotta, F.A. (2011) In Mode, C.B. (ed) *Medicine and Other Fields of Science* ISBN 978-953-307-427-6. InTech, Rijeka, Croatia. doi: 10.5772/15674
- Ponomarev, A.L. et al (2014) *Radiat. Res.* 181, 281-92.

<sup>a</sup>Prairie View A&M University, Radiation Institute for Science & Engineering, <sup>b</sup>Gunma University Heavy Ion Medical Center, <sup>c</sup>Ibaraki University, <sup>d</sup>QST NIRS



# Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation

(19J340)

H. Yoshikawa<sup>a</sup>, H Hirakawa<sup>b</sup>, and A. Fujimori<sup>b</sup>

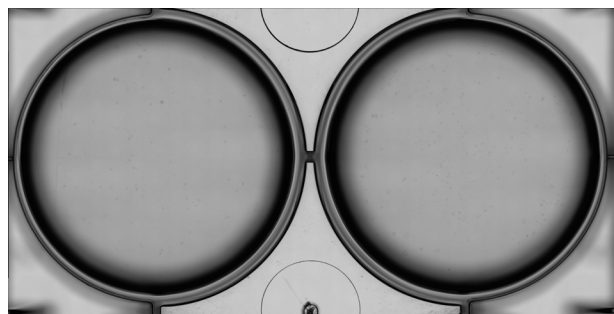
**Abstract:** We have been evaluating radiosensitivity of three feline oral squamous cell carcinoma cell lines by using megavoltage and kilovoltage photon beams and carbon ion beams. We have encountered multiple technical challenges but are steadily moving forward. Based on the preliminary data currently available, at least two of the three cell lines are relatively radioresistant to photon irradiation. Carbon ion radiotherapy seems to be more effective. We continue our project to collect more data.

**Background:** Feline oral squamous cell carcinomas (FOSCCs) are highly aggressive cancer that share many aspects (clinical, molecular biological) with human head and neck carcinomas. FOSCCs in clinical feline patients have been known to possess areas of hypoxia and this may be contributing to their poor treatment outcome. Even though ionizing radiation, most commonly megavoltage photon beams, has been used to treat the FOSCCs in the clinical situation, treatment outcome is grave and almost all cats die of local treatment failure.

**Objective:** This project is designed to investigate 3 established FOSCC cell lines for their radiobiological characteristics. As part of this project, RBE using carbon and iron beams will be assessed.

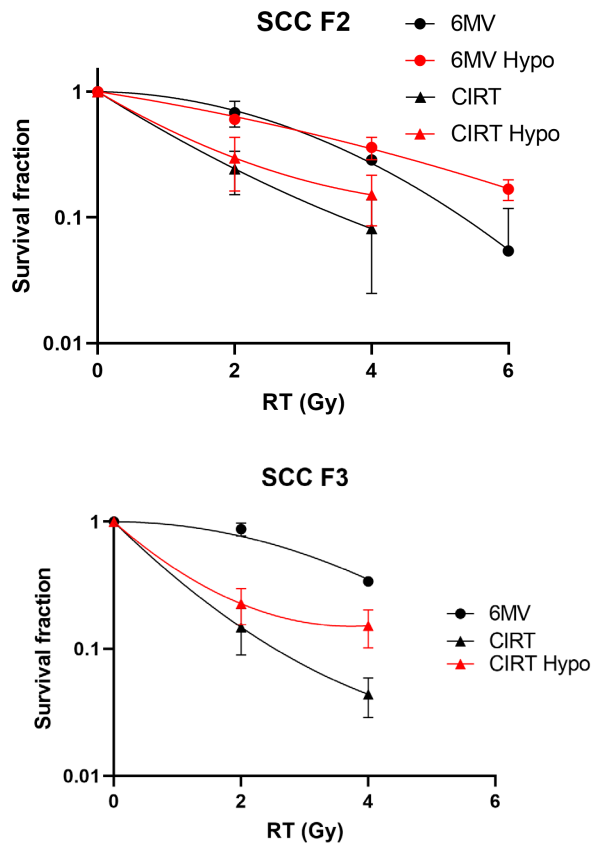
**Activities in 2019-2020:** In 2019 and 2020, we have tried to perform clonogenic assay using 3 different cell lines of FOSCC, by irradiating cells with 6 megavoltage photons (at NCSU) or carbon-ion beams. Carbon ion beam irradiation setup was 290 mega-electron voltage, SOBP 60 mm, and 15cm diameter. Hypoxic conditions were created by keeping the flasks in sealed container with a pack of O<sub>2</sub>-absorbing, CO<sub>2</sub> generating agent for 2 hours before irradiation. We realized that this duration (2 hours) is not adequate to reduce oxygen concentration in the

culture medium. Therefore, we had to modify our experiment protocols in 2020 and extended the incubation period to 5 hours to sufficiently reduce the oxygen level in the medium before irradiation. Also, we noticed that one of the cell lines, SCCF1, is extremely challenging for this assay since the colonies become very fragile and easily “peeled off” during cell fixation. Also, this particular cell line creates very irregularly-shaped colonies (non-round shape) that cells tend to spread out as they proliferate. We have tried different recipes for cell fixation, different types of culture plates etc without success. The only method that allowed us to observe intact colonies of SCCF1 was to use a special microscope to take photomicrographs of the entire well and combine them into one image so that we can count intact colonies (Figure 1: combined image of SCC1 culture).



**Figure 1: Combined photomicrograph of cancer cell colonies in a multi-well plate**

By using this microscope in late 2020, we were able to count the SCC1 colonies. However, unfortunately, this hinders data collection consistency since this method is available only at QST since cell irradiation with 6 MV photon beams needs to be performed at NCSU and no equivalent microscope is equipped at NCSU. We continue to strive to establish a better fixation method or gain access to this microscope at NCSU. Because of those reasons, we had to temporarily (at least for now) drop this cell line from further analysis until aforementioned hurdles can be cleared. With



a: North Carolina State University, College of Veterinary Medicine, Raleigh, NC USA  
b: Molecular and Cellular Radiation Biology Team Department of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, QST

**Figure 2: clonogenic assay of feline oral squamous cell carcinoma cell lines irradiated with 6 megavoltage photon (square) or carbon ion beam (triangles), under normoxic (black) or hypoxic (red) conditions.**

the remaining FOSCC cell lines, we are slowly gaining data but undoubtedly need additional beam time/experiments, not only with the carbon ion irradiation, but also with 6 MV photon and kilovoltage (KV) photon irradiation. Since we recently purchased a KV RT unit at NCSU, we started to perform the clonogenic assay with the KV irradiation, which will serve as a reference radiation for 6 MV and carbon ion RT. Based on the data available at this moment (with 6 MV and carbon ion), it seems like both of the remaining cell lines (SCCF2 and SCCF3) are relatively radioresistant to ionizing radiation but carbon ion irradiation seems more effective than 6 megavoltage photon beams. We will continue the current experiments to collect more data sets. As mentioned before, 6 MV and KV irradiation can be done at NCSU but carbon ion irradiation is hardly available for research use in the U.S. and we hope to be able to continue to use carbon ion beams at QST.

## Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects. (20J342)

G ZHOU<sup>b</sup>, H PEI<sup>b</sup>, L LIU<sup>b</sup>, B LI<sup>b</sup>, Y FURUSAWA<sup>b</sup>, R HIRAYAMA<sup>a</sup> T KONISHI<sup>a</sup>

**Abstract:** The dynamic interchange between monomeric globular actin (G-actin) and polymeric filamentous actin filaments (F-actin) is fundamental to cell motility and cytokinesis. However, there are few literatures elucidating the regulation of long noncoding RNAs (lncRNA) in  $\beta$ -actin dynamic. In the present study, we demonstrated that LNC CRYBG3, an ionizing radiation-inducible long non-coding RNA, directly binds with Bub3 and interrupts its interaction with CDC20 to result in aneuploidy. The 261-317 (S3) residual of the LNC CRYBG3 sequence is critical for its interaction with Bub3 protein. Overexpression of LNC CRYBG3 leads to aneuploidy and promotes tumorigenesis and metastasis of lung cancer cells, implying that LNC CRYBG3 is a novel oncogene. These findings provide a novel mechanistic basis for the pathogenesis of NSCLC after exposure to ionizing radiation as well as a potential target for the diagnosis, treatment and prognosis of an often fatal disease.

### Background and Objectives:

With increasing incidence and mortality, cancer is the leading cause of death and is a major public health problem. Lung cancer has the highest incidence and mortality rates in China<sup>[1]</sup>. Heavy ions, with its unique inverted depth dose distribution and higher relative biological effectiveness, will be a better way for radiotherapy<sup>[2]</sup>. In this study, we would like to study

the biological effects of heavy-ion in the sight of long non-coding RNAs.

### Activities and results in FY 2020:

■ We examined the metastasis of NSCLC both in vitro and in vivo after artificially modifying the expression level of LNC CRYBG3. We first established LNC CRYBG3 overexpression and knockdown lung adenocarcinoma A549 cell lines (sh1-4). The expression level of LNC CRYBG3 in the overexpressed cells was significant higher than in A549 cells that stably expressed control RNAs. A549 cells with the knockdown of LNC CRYBG3 expression showed significantly reduced cell proliferation compared with control group and, by contrast, overexpression of LNC CRYBG3 promoted cell proliferation (Fig. 1).

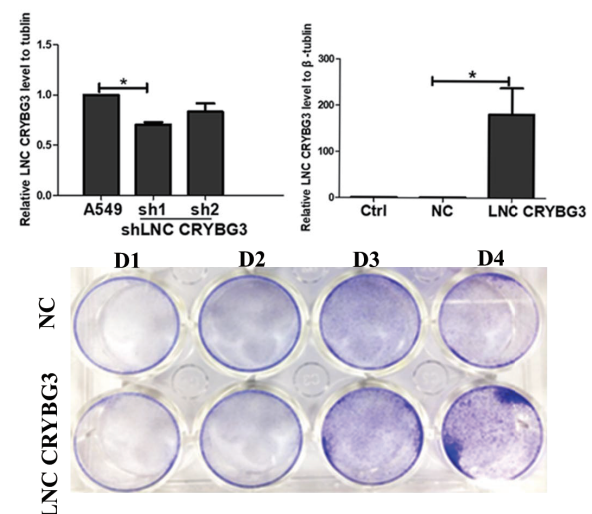


Figure 1 LNC CRYBG3 promotes NSCLC cells metastasis. (mean  $\pm$  SE, n=3).

■ Overexpression of LNC CRYBG3 induces

aneuploidy in immortalized lung epithelial cells.

As shown in Fig.2, we found that overexpression of LNC CRYBG3 induced chromosomal aberration in BEAS-2B cells. Furthermore, overexpression of LNC CRYBG3 and knockdown of Bub3 using shRNA resulted in aneuploidy compared with the control group [both of which have a synergistic effect. In order to confirm these findings, we examined the genomic instability of peripheral venous blood from 12 volunteers (22-24 years old, males) and exposed the whole blood samples *ex vivo* to 2.5 Gy of X-rays. Conventional chromosome assay showed that compared with the control group, X-ray induced chromosomal changes in peripheral blood lymphocytes and the proportion of aneuploidy significantly increased above controls. qRT-PCR assay showed that the expression of LNC CRYBG3 and Bub3 in peripheral blood lymphocyte increased significantly after X-ray irradiation ( $p \leq 0.05$ ). Therefore, we hypothesize that LNC CRYBG3 might act as an oncogene and its overexpression promotes tumorigenesis by inducing aneuploidy.

It's quite important for revealing the mechanism of heavy ions' lethal effects to tumor cells. Genome stability is likely to be a good starting point.

## References:

- [1] Chen WQ: Cancer statistics: updated cancer burden in China Preface. Chinese J Cancer Res 2015, 27(1):1-1.
- [2] Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T: Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. Cancer science 2010, 101(8):1834-1839.

<sup>a</sup>National Institute of Radiological Sciences, Japan

<sup>b</sup>Soochow University, China

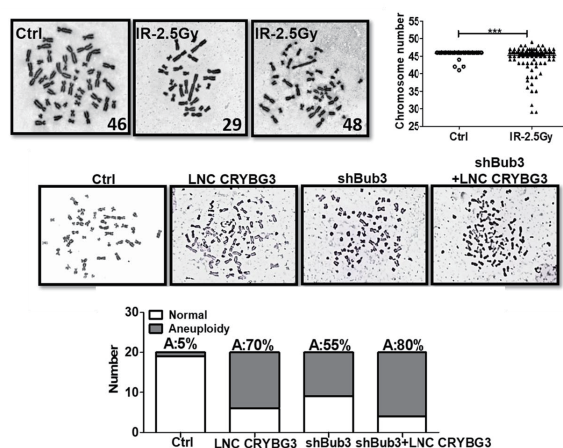


Figure 2 Overexpression of LNC CRYBG3 induces aneuploidy in immortalized lung epithelial cells..

炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究  
Analysis of the Induction of Delayed Reactive Oxygen Species with Heavy Ions at  
NIRS-HIMAC  
(20J343)

菓子野元郎<sup>a</sup>、鈴木雅雄<sup>b</sup>  
G. Kashino<sup>a</sup> and M. Suzuki<sup>b</sup>

Abstract

This study elucidates the mechanism by which delayed reactive oxygen species are involved in radiation injury in normal and cancer cells. We examined "delayed reactive oxygen species (delayed ROS)" that are produced over several days as the mitochondrial morphology becomes fragmented in irradiated cells (1). It has been clarified that delayed ROS are produced through the activation of Dynamin Related Protein 1 (DRP1) by radiation, but the mechanism has not been clarified. The purpose of this study is to clarify what targets by radiation lead to the activation of DRP1 and the induction of delayed ROS. In this year, we conducted an experiment comparing the generation of delayed ROS by X-rays and carbon beams and the mechanism of injury. As a result, it was found that in normal cells (HE cells), the induction level of delayed ROS after carbon beam irradiation was higher than that at the time of X-ray irradiation, and the contribution to damage was also high. Since it was suggested that the activation of ATM is involved as a mechanism, we would like to clarify the mechanism in the future.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、正常およびがん細胞の放射線障害において、遅発性活性酸素が関与する機構を解明するものである。我々は、放射線照射細胞において、ミトコンドリアの形態が断片化するのに伴い、数日後にかけて遅発的に生成する「遅発性活性酸素」に着目している(1)。遅発性活性酸素は、放射線が Dynamin Related Protein 1 (DRP1)を活性化することを介して生成することを明らかにしているが、その活性化機構は明確になっていない。放射線による如何なる標的が DRP1 の活性化、及び遅発性活性酸素の誘導につながるのかについて明らかにすることを目的としている。今年度は、X 線と炭素線による遅発性活性酸素の生成と障害機構を比較する実験を行った。

2. 今年度の研究内容

ヒト不死化線維芽細胞 BJ-hTERT (BJ 細胞) と HE49 (HE 細胞)、及びヒト大腸がん細胞 RKO に対して HIMAC による 290 MeV/n の炭素線 (LET=13.3 keV/μm) 6 Gy を照射し、照射直後からアスコルビン酸グルコピラノシル (AA-2G) を終濃度 2.5 mM で継続して処理した。照射 1, 2, 3, 7 日後に oxiorange 蛍光色素で染色後、蛍光分光光度計により細胞内酸

化度 (遅発性活性酸素量) を調べた。また、コロニー形成法により 6 Gy 照射による生存率を調べた。さらに、Western blot により ATM リン酸化と p53 発現量を調べた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は3回のマシントイムの割り当て(各1時間)を利用した。残りの割り当て分は新型コロナ対策でキャンセルとなった。はじめにヒト不死化 BJ 細胞で実験を実施した。その結果、炭素線照射でも X 線照射時と同様に 6 Gy 照射 2~3 日後にかけて、細胞内酸化度が非照射時の約 2 倍高くなることが観察された。次にヒト由来正常細胞の HE 細胞で実施した。その結果、炭素線 6 Gy 照射 2~3 日後にかけて、細胞内酸化度が非照射時の約 3~4 倍高くなることが観察され、これは X 線照射時よりもその誘導レベルが高かった。炭素線 6 Gy 照射 7 日後において、BJ 細胞では照射 3 日後と同程度に高いままであったが、HE 細胞では 3 日後よりもさらに高くなり、非照射時の約 8 倍にまで増加した。HE 細胞では X 線 6 Gy 照射 7 日後では、非照射時の約 5 倍であったので、炭素線照射の方が遅発性活性酸素の誘導能が高いことを示している。コロニー形成法による生存率の解析では、HE 細胞において X 線 6 Gy 照射よりも炭素線 6 Gy 照射の方が致死効果が顕著に高かったことから、HE 細胞では炭素線による遅発性活性酸素の高い誘導能が細胞致死と関係するかもしれない。また、BJ 細胞では、X 線と炭素線とで生存率に大きな違いは見られなかったが、遅発性活性酸素を抑制する抗酸化剤である AA2G 処理 (2) による防護効果が顕著にみられたので、遅発性活性酸素の誘導が X 線と炭素線による致死効果に寄与してことが示唆された。一方、がん細胞である RKO では、炭素線 6 Gy 照射 3 日後に細胞内酸化度が非照射時の約 6 倍まで高くなるものの、照射 7 日後では非照射時とほぼ変わらない程度にまで減少した。また生存率における AA2G 処理による防護効果も見られなかった。従って、現段階では種類のがん細胞株の結果ではあるが、がん細胞では遅発性活性酸素による影響は一時的であり、炭素線による細胞障害への寄与は小さい可能性が示唆される。では、どのように正常細胞において遅発性活性酸素が細胞障害に寄与するのだろうか? 正常細胞において遅発性活性酸素の誘導が長期間に及ぶ G1/S 細胞周期停止と関連すると考え、照射 1~7 日後の ATM の Thr1981 のリン酸化による



ATM の活性化、および p53 の蓄積を調べた。その結果、HE 細胞において、照射 3 日後と 7 日後で ATM の活性化（リン酸化）がみられ、さらに p53 の蓄積も見られた。この時期にみられた ATM の活性化と p53 の蓄積は、AA2G 処理により抑制されたことから、遅発性活性酸素がこれらの経路の活性化に関与することが明らかとなった。従って、遅発性活性酸素は、ATM 活性化を介して細胞障害に寄与することが示唆される。

次年度以降の HIMAC 実験では、HE 細胞において炭素線による遅発性活性酸素誘導能が高い理由の解明、及び炭素線による DRP1 や ATM の活性化機構の解明を目指した実験を行う予定である。

#### 参考文献

1. Kobashigawa et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011, 414(4):795-800
2. Kobashigawa et al. Radiat Res. 2015, 183(4):455-64

- 
- a. 奈良医大・RI
  - b. 放医研・放射線障害

# Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Heavy (20J344)

Yi Xie<sup>a</sup>, Jing Si<sup>a</sup>, Cuixia Di<sup>a</sup>, Chao Sun<sup>a</sup>, Hongyan Li<sup>a</sup>, Lu Gan<sup>a</sup>, Hong Zhang<sup>a</sup>, Bing Wang<sup>b</sup> and Takanori Katsube<sup>b</sup>

## Abstract

The purpose of this project is to elucidate the biological basis and molecular mechanisms of heavy ions in overcoming radiation resistance of cancer stem cells. Due to the outbreak of COVID-19, we did not do radiation experiments on HIMAC in 2020, so the contents of the annual report are not relation to radiation. This project has completed a series of studies on the induction, sorting, identification, cell activity, adhesion, metastasis and drug resistance of glioma stem cells in 2020. No relevant papers were published.

## 1. Background and objectives of the experiment

Malignant gliomas are an aggressive form of brain cancer in human, with a poor prognosis despite surgery, chemotherapy and ionizing radiation. Radiotherapy is a key treatment modality for brain tumors, but the efficacy is limited by tumor hypoxia, radiation-associated side effects and radioresistant cancer stem cells (CSCs) which result in unsatisfactory therapeutic outcome. As the newly emerging challenge in radiotherapy, CSCs have gained increasing interest among the researchers and clinicians. Given that there are few studies regarding the CSCs-heavy ion irradiation therapy, we herein aim to elucidate the biological basis and molecular mechanisms of heavy ions in overcoming radiation resistance of cancer stem cells, based on the physical properties of heavy ions and the biophysical basis of biological interactions, and cancer cells radiation resistance due to changes in some key genetic or molecular biological characteristics.

## 2. Summary of the 2020

### 2.1 Induction of glioblastoma cells into spheres

The U87 glioblastoma cell was provided by the Cell Bank of the Committee on Type Culture Collection, Chinese Academy of Sciences (Shanghai, China). Cells were cultured in low adhesion 6-well plate (20000 cells

/well) at 37 °C in a humidified 5% CO<sub>2</sub> atmosphere in stem cell culture medium (DMEM/F12 with B27, 20 ng/mL EGF, 20 ng/mL beta fibroblast growth factor, glutamine), and the cells were cultured until the ball was formed in figure 1a.

### 2.2 Screening of glioma cancer stem cells

The cells were cultured for about 10-15 generations and then used for magnetic bead sorting. There results of screening was that CD133<sup>+</sup> stem cells can reach 79.467% of the total stem cells in figure 1b.

### 2.3 Identification of glioma cancer stem cells

The identification of glioma cancer stem cells measured by expressions of Sox2, Nestin and CXCR4. The sequences of primers were Sox2 F-CACCGC TACGACGTGAGC, R-CCCTGGAGTGGGAGGAAG; CXCR4 F-GGATACGTGGACCCTTCTGG, R-TGTC GATGACACTGACGCAAA; Nestin F-ACAAGGAAA GTCAAAGGAATCTG, R-TGGTCCTTCTCCACCGT ATC. PCR reaction conditions: Cycle 1 (1X): 95 °C for 5 minutes. Cycle 2 (40X): 95.0 °C for 10 seconds, 60°C for 30 seconds. Cycle 3 (71X): 60.0 °C-95.0 °C for 30 seconds. Increase set point temperature after cycle 2 by 0.5 °C. The results were that mRNA expressions of Nestin, CXCR4 and Sox2 in CD133<sup>+</sup> U87 cells were significantly increased compared with CD133<sup>-</sup> U87 cells in figure 1c.

### 2.4 The activity, migration and adhesion of cells

The activity of cells was measured by CCK-8, The OD value of the sample was read by the microplate reader. The final value = Measured value- Blank value, CCK-8 results showed that there was no difference in cell activity between CD133<sup>-</sup> and CD133<sup>+</sup> in figure 1d. Cellular migration were detected by transwell. The migration ability of CD133<sup>-</sup> cells was higher than that of CD133<sup>+</sup> glioma cells in figure 1e. Cell adhesion were

---

<sup>a</sup>IMP-CAS, China; <sup>b</sup>NIRS, QST, Japan.

determined by CCK-8, The percentage of adhesion cells (%) = OD measurement-OD control/OD100 × 100%, The adhesion ability of CD133<sup>+</sup> U87 cells was weaker than that of CD133<sup>-</sup> cells in figure 1f.

### 2.5 Sensitivity of glioma cells to cisplatin

Sensitivity of glioma cells to cisplatin were measured by CCK-8, The drug concentrations were 0, 0.635, 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 ug/ml. The sensitivity of

CD133<sup>+</sup> and CD133<sup>-</sup> to cisplatin is similar in figure 1g. The reason may be that our CD133<sup>+</sup> cells are not cultured with serum, and the cells cultured without serum grow slowly and are more sensitive. Based on the obtained results on migration and adhesion, irradiation of CD133<sup>+</sup> and CD133<sup>-</sup> cells with X-rays and carbon ions will be performed, and the cellular activity, migration and adhesion will be measured in year 2021.

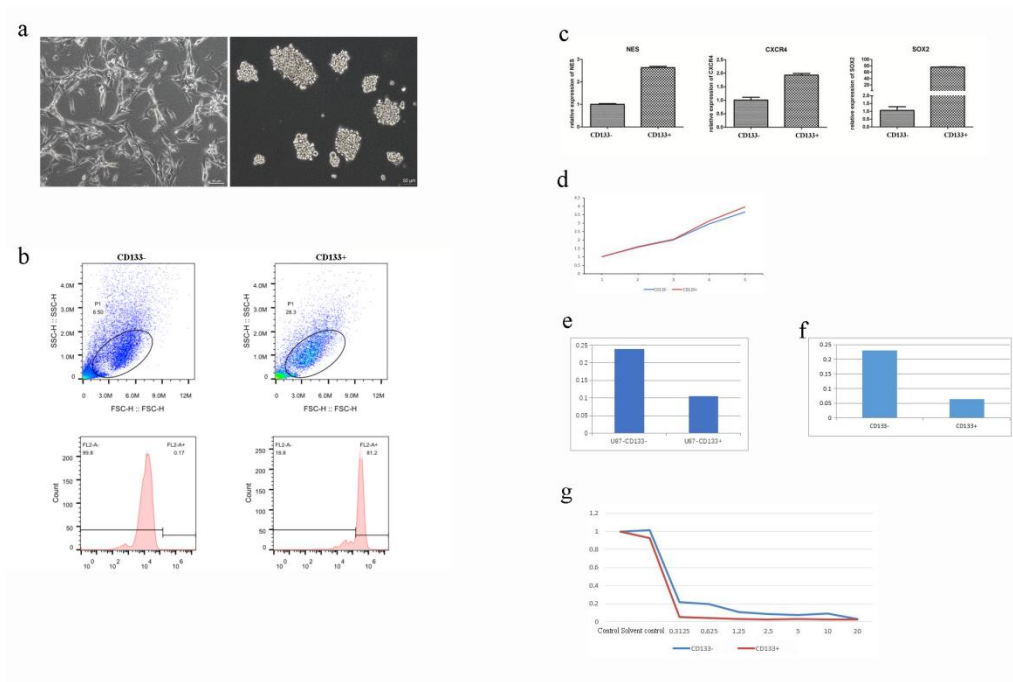


Figure 1. Summary of the experiments

骨髓幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明  
Elucidation of Maintenance Mechanisms for Tissue Regenerative Potential by Cell  
Competition in Damaged Murine Bone Marrow Stem Cells Irradiated with Heavy  
Ion Particles  
(20J376)

松本英樹<sup>a</sup>、鶴澤玲子<sup>b</sup>、平山亮一<sup>b</sup>  
H. Matsumoto<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>

**Abstract**

**PURPOSE**

To elucidate maintenance mechanisms for tissue regenerative potential by cell competition in damaged murine bone marrow stem cells irradiated with carbon ion beams.

**MATERIALS AND METHODS**

C57BL male mice (C57BL/6J Jcl, 6 ~ 7 weeks old) were used. The mice were irradiated with accelerated carbon ion beams (290 MeV/u) at 0.01 to 10 Gy, but mice were put out of Bragg's peak. The bone marrow cells were prepared 1, 7 and 14 days after the irradiation. These cells were cultured in the MethoCult medium for 7 days to allow bone marrow stem and progenitor cells to form colonies. Then the surviving fractions were obtained by counting the number of colonies to analyze recovery kinetics of bone marrow cells.

**RESULTS**

On Day 1, the dose-survival curve showed the low-dose hyperradiosensitivity and the increased radioresistance at 0 to 0.3 Gy. Survival rates at 5 and 10 Gy were 10% and 1%, respectively. On Day 7, likewise on Day 1, the dose-survival curve showed the low-dose hyperradiosensitivity and the increased radioresistance at 0 to 0.3 Gy. Survival rates at 5 and 10 Gy were 10% and 1%, respectively. On Day 14, the dose-survival curve showed slightly the low-dose hyperradiosensitivity and the increased radioresistance at 0 to 0.1 Gy. Survival rates between 0.1 and 3 Gy were almost 100%, indicating that damaged bone marrow stem cells were recovered. However, Survival rates at 5 and 10 Gy were 60% and 10%, respectively.

**DISCUSSION**

These findings suggest that DNA damage response after irradiation with carbon ion beams does not evoked in the damaged bone marrow stem cells, and that the damaged stem cells may be excluded by cell competition, then the intact stem cells may be renewed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、照射装置の進歩・照射方法の工夫により、強度変調放射線治療（IMRT）および画像誘導放射線治療（IGRT）のみならず、粒子線がん治療も普及が進み、放射線がん治療の症例数は増加してきているが、これらの方法による放射線がん治療では、腫瘍の周辺の正常組織に低線量被ばく域が存在している。17J376「重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明」の課題において、重粒子線がん治療における正常組織の被ばくの安全性を担保することを目的として、炭素線がん治療時における正常骨髓幹細胞および前駆細胞の被ばく線量を生物学的に推定した結果、炭素線照射された正常マウスの骨髓幹細胞はDNA損傷修復を行わず、細胞競合により損傷幹細胞を排除し、新たな幹細胞を再生していることが示唆された。この現象の詳細なメカニズムを解明するために新規課題20J376「骨髓幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明」を提案し、実施した。

2. 昨年度までに得られた結果

ICR マウスをブラッグピーク手前の平坦部で 1.0 ~ 5.0 Gy となるように単回全身照射した後、1、7 および 14 日目に大腿骨から骨髓細胞分画を調製し、MethoCult 培地（GF M3434 培地）で培養した後、形成されたコロニー数から骨髓幹細胞/前駆細胞の生存率を求め、骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量を求めた。

(1) 照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 1 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 中央の線量の 40% ~ 60% であることが確認された。

(2) 照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

照射 7 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量は SOBP 中央の線量が 1 および 2 Gy では照射線量の 10% 以下となり、3 ~ 10 Gy では照射線量の 30% ~ 40% であることが確認された。

(3) 照射 14 日後の骨髓幹細胞/前駆細胞の推定被ばく線量

SOBP 中央の線量が 1 ~ 5 Gy までは 0 Gy となり、骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が示唆された。10 Gy での推定被ばく線量は 1.1 Gy であり、SOBP 線量が 10 Gy 以上では照射 14 日後においても損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞の残存が確認された。

以上の結果より、照射 7 日後では骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が認められず、照射 14 日後には正常骨髄幹細胞/前駆細胞が再生されて回復していることが示されたが、SOBP 中央での線量が 10 Gy 以上の場合には 14 日後においても損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞の残存が確認され、損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞においては損傷修復が行われていない可能性が示唆された。

### 3. 今年度の研究内容

損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞の細胞競合による排除に一酸化窒素 (NO) の関与を解明するために、最終的には NO 合成酵素欠損 C57BL マウスを用いることを計画しているので、正常マウスとして C57BL マウス (6 ~ 7 週齢、雄) を用いた。

#### (1) マウスへの炭素線照射

C57BL マウスをブラッグピーク手前の平坦部に配置して炭素線 (290 MeV/u, mono) を 0.01 ~ 10.0 Gy 単回全身照射した。照射に際しては、マウスを拘束バッグに収納して、アクリルボードにテープで固定した。

#### (2) 骨髄細胞の調製

照射後 1、7 および 14 日目にマウスから大腿骨を摘出し、Iscov's DMEM 培地を用いて骨髄細胞分画を調製した。

#### (3) MethoCult 培地を用いたコロニー形成法による生存率の解析

調製した骨髄細胞分画を MethoCult 培地 (GF M3434 培地) で培養し、7 ~ 10 日後に形成されたコロニー数を計数し、骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率を解析した。

### 4. 今年度に得られた研究成果

#### (1) 照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 1 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、5 Gy で 10%、10 Gy で 1%の生存率であった (図 1)。

#### (2) 照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 7 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、照射 1 日後と同様に 0 ~ 0.3 Gy において低線量超高感受性を示し、その後指数関数的に生存率が低下し、5 Gy で 10%、10 Gy で 1%の生存率であった。照射 7 日後であるにも拘らず、損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞がほとんど回復していないことが示された (図 1)。

#### (3) 照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率

照射 14 日後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線は、0 ~ 0.1 Gy において、わずかな低線量超高感

受性を示し、0.1 ~ 3 Gy での生存率は 100%となり、5 Gy で 60%、10 Gy で 10%の生存率であった (図 1)。

以上のことから、少なくとも照射 14 日後に漸く骨髄幹細胞/前駆細胞の回復が認められ、損傷した骨髄幹細胞/前駆細胞が徐々に排除され、新生された骨髄幹細胞/前駆細胞に置き換わることによって骨髄組織の再生が行われていることが示唆された。

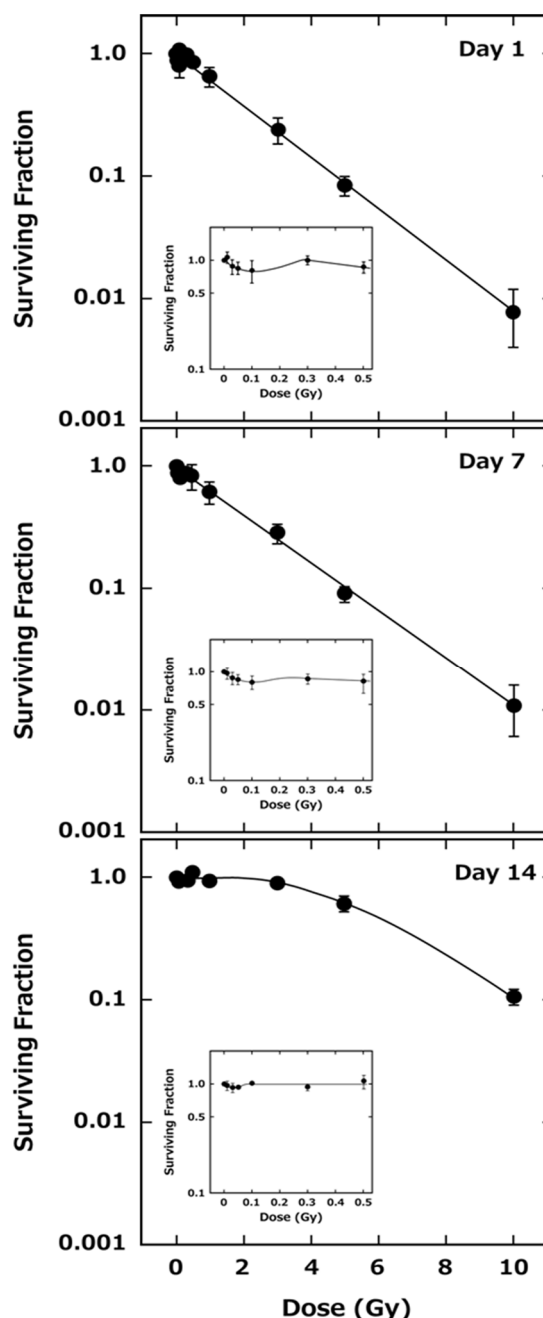


図 1. 炭素線照射後の骨髄幹細胞/前駆細胞の生存率曲線からみた骨髄組織の回復

a. 福井大学医学系部門放射線基礎医学分野  
b. QST 量子医科学研究所



# 重粒子線誘発の DNA 損傷を指標とした アミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索

Study of DNA damage induced by heavy ion beam for searching radioprotector candidates  
(18J413)

余語克紀<sup>a</sup>、松本謙一郎<sup>b</sup>、平山亮一<sup>b</sup>  
K. Yogo<sup>a</sup>, K. Matsumoto<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>

## Abstract

D-methionine (D-Met), a dextrorotatory isoform of the amino acid L-methionine (L-Met), can prevent oral mucositis and salivary hypofunction in mice exposed to radiation. With the aim of finding the effective radioprotector in addition to methionine, the authors have investigated the effects of selected amino acids and amino acid derivatives which might have radioprotective functions against therapeutic carbon ions. In the present study, we employed selenomethionine (SeMet), a selenium (Se) analogue of methionine in which sulfur is replaced with selenium. Radiation is known to cause injury to normal tissue by triggering DNA damage in cells. Thus, this study investigated whether SeMet affects radiation-induced events at the DNA level. We selected plasmid DNA assays to examine this effect in vitro, as these assays are highly sensitive and allow easy detection of DNA damage. Samples of supercoiled pBR322 plasmid DNA mixed with SeMet were prepared and irradiated with a Bragg peak beam of carbon ions (~290 MeV/u) with a 6 cm spread. DNA strand breaks were detected by the change in the form of the plasmid and were subsequently quantified by agarose gel electrophoresis. We found that SeMet yielded approximately equivalent protection from carbon-ion-induced DNA damage as L-Met. These findings imply that SeMet have good potentials as radioprotectors preventing DNA damages in normal tissues in carbon ion therapy.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療は、高齢化が進むわが国のがん治療で有効であり、照射技術の高精度化とともに高線量を投与できるようになった。しかし、腫瘍への投与線量は、いぜん正常組織への障害が限界となり、治療効果は必ずしも十分でなく、臨床使用に耐える正常組織の放射線防護剤の開発が待たれる。我々は副作用の少ない放射線防護剤としてアミノ酸が有用ではないかと考えた。

とくに D-メチオニンは低 LET 放射線照射または白金含有抗癌剤による治療の過程で正常組織に生じる粘膜炎・聴器障害などの予防または軽減効果が報告されている。さらに、D-メチオニンが重粒

子線照射によって発症するマウスの口腔粘膜・唾液腺障害に対して有効な放射線防護効果を示すとの報告がある(J272 課題)。しかし、放射線防護効果の作用機序は不明であり、先行研究(15J413 課題)では、重粒子線誘発の DNA 損傷に対する D-メチオニンの保護効果の検討を行った(1)。本研究では、さらに研究を発展させ、重粒子線誘発の DNA 損傷に対する保護効果を一つの指標として、D-メチオニン以外にも有望なアミノ酸、およびアミノ酸誘導体がないかどうか探索することを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、メチオニン以外の他の代表的なアミノ酸に着目し、データを固めることにした。アミノ酸は、側鎖に硫黄を持つシステイン(Cys)、環状構造を持つトリプトファン(Trp)、バリン(Val)、アラニン(Ala)をテストした(すべて L 体)。放射線保護効果を、重粒子線による DNA 分子の切断能力の違いとして定量化し、比較した(2)。

重粒子線誘発の SSB に対する保護効果は、Ala < Val < Met < Trp < Cys の順であった。DSB に対する保護効果は、Ala < Val < Met ~ Trp ~ Cys であった。SSB および DSB に対する G 値とアミノ酸の scavenging capacity (OH ラジカルとの反応定数 × アミノ酸濃度)との間に相関が見られた。OH ラジカルとの反応定数は Buxton *et al.*, Journal of Physical and Chemical Reference Data **17**, 513 (1988)から引用した。これらのデータは、重粒子線誘発のプラスミド DNA 損傷に対するアミノ酸の保護効果が、OH ラジカルの消去作用で説明できることを示唆している。メチオニン以外の他の代表的なアミノ酸では、システインとトリプトファンがメチオニンと同等かそれ以上の放射線保護効果を示し、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。

トリプトファンは、他のアミノ酸に比べ、グアニン塩基ラジカルに対する chemical repair の能力が高いことが知られている。一つの仮説として、重粒子線照射によって塩基損傷が密に生じること(クラスター損傷)で、二本鎖損傷に至る過程があると考え、トリプトファンが、この過程を効果的に抑えている可能性がないかを検証した。トリプトファンの追加データを取得し、システインとの詳細な比較を行った。しかし、残念ながら、トリプトファンが、DSB を強く抑えていると言えるような、有為な結果は、プラスミ

ドアッセイでは得られなかった。溶液条件を変えてみたが、同様の結果であった。ここまでの研究成果を論文として投稿中である (2)。

### 3. 今年度の研究内容

本年度は、メチオニンの誘導体であるセレノメチオニンに着目し、研究を開始した。セレノメチオニンは、メチオニンの側鎖にある硫黄(S)の代わりにセレンウム(Se)を持つメチオニンである。天然由来のアミノ酸であり抗酸化作用を示す。

放射線保護効果を、重粒子線によるDNA分子の切断能力の違いとして定量化し、比較した。プラスミドDNA(supercoiled pBR322 plasmid DNA)と各種薬剤を混合したバッファー溶液を 0.5ml エッペンチューブに封入して重粒子線照射を行った。照射は、マウス実験と同じ条件(HIMAC: 290MeV/u, 6cm-SOBP Middle, LET 50keV/ $\mu$ m) で実施した。バッファー溶液は、10 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EDTA (TE)、もしくはリン酸緩衝溶液(PBS, pH 7.5)を用いた。アミノ酸濃度は、TE の場合;17 mM、PBS の場合;0.17 mMとした。

効果判定は、放射線によるプラスミド DNA の form 変化をDNA電気泳動により分離し定量化して行った。DNA 二本鎖切断(DSB)は直線状、一本鎖切断(SSB)は開いた環状、切断なしは超らせん状 DNA のバンドとなるため、照射前後のそれぞれの割合を算出した。

照射線量に対して、超らせん状 DNA の割合の変化、および直線状DNAの割合の変化のグラフを作成した。それぞれの直線の傾きから、一本鎖損傷に対するG値と二本鎖損傷に対するG値を求めた。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンは、SeMet の添加あり/なしで変化した。線量増加とともに超らせん状 DNA の割合が減り、DNA 一本鎖損傷が増加したが、SeMet の添加で抑えられた(Fig.1 上)。また、線量増加とともに直線状 DNA の割合が増え、DNA 二本鎖損傷が増加したが、SeMet の添加で同様に抑えられた(Fig. 1 下)。同様の結果は、PBS 溶液中でも再現した。

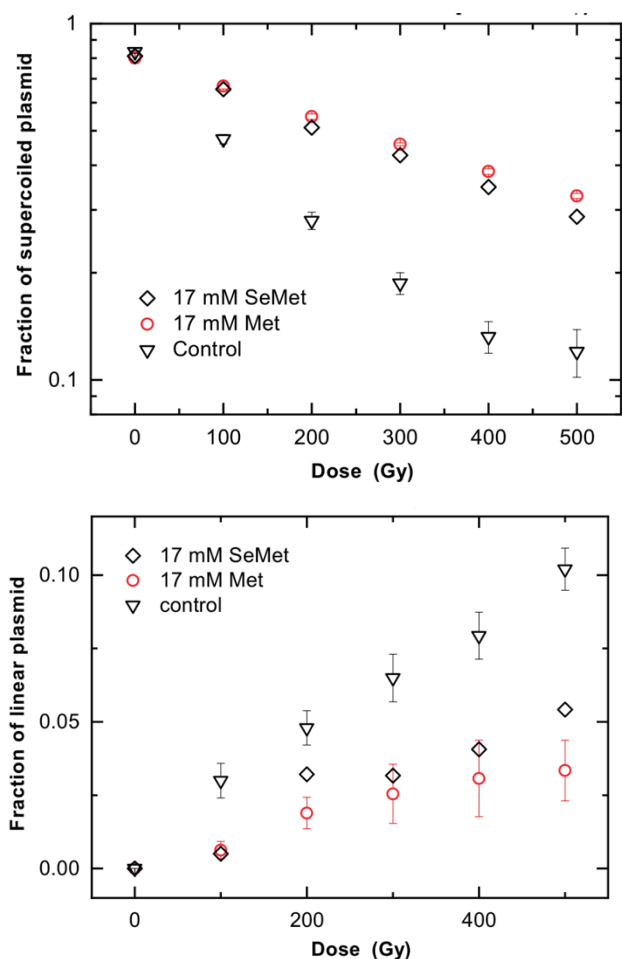
DSB および SSB に対する protection factor の結果から、SeMet は、Met と同程度の放射線防護効果を示した。重粒子線誘発の DNA 損傷に対して、セレノメチオニンの保護効果は、メチオニンと同程度であり、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。

### 5. まとめ

今年度は、メチオニン誘導体であるセレノメチオニンに着目し、実験を行った。重粒子線誘発のDNA 損傷に対して、セレノメチオニンの保護効果

はメチオニンと同程度であり、有望な放射線防護剤の候補と考えられる。来年度は、これらのデータを固めて成果として発表したい。

1. K. Yogo et al., Potential mechanisms for Protective Effect of D-Methionine on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions, *Radiat. Res.* (2020) 193 (6): 513–519.
2. K. Yogo et al., Protective Effect of Amino Acids on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions, *Radiat. Res.* (2021), under minor revision.



**Figure 1.** Damage yields for plasmid DNA irradiated in the presence of selenomethionine (SeMet) in TE buffer. Upper panel: Loss of supercoiled plasmid as a function of radiation dose. Lower panel: Increase in linear plasmid as a function of radiation dose.

a. 名古屋大学大学院医学系研究科

b. 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門

**量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究**  
Fundamental studies for the quantum scalpel of cell-killing effect on normal/tumor cell lines  
irradiated with different ion species and LET values.

(20J421)

鈴木雅雄、崔星

M. Suzuki, S.Sai

We have been carrying out fundamental studies on normal/tumor cells irradiated with different ion species and LETs for the quantum scalpel of the QST project. Our final goal is to find fundamental effects of multi-ion irradiations for realizing efficient irradiation conditions both increased cell-killing effect against tumor cells and reduced late effects, such as gene mutation, against normal cells and to identify the best way for heavy-ion radiotherapy.

From our studies using microbeam radiations of heavy ions at Takasaki Ion Accelerators for Advanced Radiation Application (TIARA) in QST and X rays at Photon Factory (PF) in High Energy Accelerator Research Organization (KEK), we set up a hypothesis as follows;

“When cytoplasm is irradiated beforehand with low-LET secondary radiations from the track of projectiles, cellular damage by following irradiation to cell or cell nucleus is reduced by unknown cellular response (Radio-adaptive response).”

This year we focused on ion-species and LET dependent cell-killing effects using different ion species. Normal human fibroblasts were irradiated with heavy-ion beams, such as helium (2.4keV/μm), carbon (13keV/μm) and neon (30keV/μm) ions, for presence or absence of gap-junction inhibitor. The preliminary results show that the cell-killing effect tends to be effective with the gap-junction inhibitor depending on LET.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子放射線によるがん治療の最適な治療スケジュール構築のためには、重粒子線の(分割)照射効果を明らかにした上で、生物効果を加味した独自の(分割)照射法を確立することが必要不可欠である。しかしながら、高 LET 重粒子線に対する生物影響のうち特に低 LET 放射線に対して高い細胞致死効果の誘導メカニズムには未だに不明な点が多く、また、重粒子線照射可能な実験施設の制約や実験施設ごとに異なるビームの特性のわずかな違いが生物効果へ大きく反映されるため、高 LET 放射線に対する放射線基礎医学的效果の一般化された見解が得られているとはいえないのが現状である。

また現在の量研機構の中期計画の中で、QST 革新プロジェクト・量子メス研究プロジェクトでは、炭素イオンをはじめとしてヘリウム・酸素・ネオンイオンを用いたマルチイオンビームによるがん治療の基礎・臨床研究を進めおり、核種の異なるイオンビームの生物効果の実験データ収集が必要不可欠となっている。

本研究課題は、現在 QST で進められている量子メスマルチイオンによる新しいがん治療の基礎研究と位置付け、ヒト由来癌細胞株とそのコントロール細胞としてのヒト正常細胞を標的生物試料として、炭素イオンによるがん治療の更なる高度化及び炭素以外の核種(ヘリウム・酸素・ネオン)のイオンビームによる新たながん治療の可能性を明らかにすべく、ヒトがん細胞株の致死効果とヒト由来正常細胞の致死効果と晩発効果(遺伝子突然変異)の二面から、よりよくがん細胞を殺傷しつつ正常細胞への悪影響を最小限度に抑える量子メス照射法(イオン種・エネルギー・分割法など)を確立するに必要不可欠な生物学的基礎実験データを集積することを目的として計画した。

## 2. 前年度までに得られている結果のまとめ

### (1) 24 時間間隔の連続(分割)照射に対する致死効果

炭素イオン(290MeV/n)、酸素イオン(350MeV/n)、ネオンイオン(400MeV/n)、シリコンイオン(490MeV/n)を用いて、単一照射で細胞生存率が 30-50%となるように一回線量を設定し、その線量を 24 時間間隔で 3 日間連続照射したときの致死感受性の変化をコロニー形成法による細胞増殖死として調べた。得られた結果から、何れのイオン種・LET・細胞腫に対しても 3 回の連続照射による細胞生存率は指数関数的に減少し、連続照射の間に致死感受性の変化は起こらなかった。

### (2) 0 から 3 時間の短時間分割照射に対する致死効果からの回復(Elkind recovery)

国内の公的な細胞バンクより供給されたヒト唾液腺癌細胞株(HSGc-C5、HeLa 細胞に置換)とヒト皮膚由来正常線維芽細胞(NB1RGB)を用いて、単一照射で細胞生存率が 5-7%となるような線量を 0-180 分の任意のインターバルで等線量二分割したときのコロニー形成法で見た細胞増殖死の回復現象(Elkind recovery)を調べた。がん細胞に対してはヘリウム(2.3keV/μm)、炭素(11・13・21・55keV/μm)、酸素(21keV/μm)、ネオン(30keV/μm)、シリコン(55keV/μm)の 5 イオン種、8 エネルギー、正常細胞に対してはヘリウムイオン(LET 2.3keV/μm)、炭素イオン(13, 55keV/μm)、シリコンイオン(55keV/μm)の 3 イオン種、4 エネルギー、を用いた。



ヒト正常細胞のElkind recovery 曲線は、低 LET ビーム（ヘリウム 2.3keV/μm、炭素 13keV/μm）では、100-120 分のインターバルをピークにした顕著な生存率の上昇が認められたが、高 LET (55keV/μm) では、核種（炭素とシリコン）に関係なく、ほとんど分割照射による回復が起こらないことが判った（図 1）。がん細胞は正常細胞同様ヘリウムイオン（2.3keV/μm）、炭素イオン（11-21keV/μm）では、120 分のインターバル付近をピークに顕著な生存率の上昇が認められたが、高 LET である炭素イオン（55keV/μm）、ネオンイオン（30keV/μm）、シリコンイオン（55keV/μm）では、前者ほどの大きなピークは現れなかった。また、酸素イオンは LET が 21keV/μm ではあるが同等な炭素イオンの曲線とは大きく異なり、大きな Elkind recovery は観察されなかった（図1）。以上の結果は、現在進めている QST 革新プロジェクト・量子メス研究プロジェクトの研究課題の一つである、炭素以外の核種による新たながん治療の可能性を示唆する生物学的基礎実験データであると認識している。

### 3. 今年度の研究内容及び結果

高崎量子応用研究所の重イオンマイクロビーム及び高エネルギー加速器研究機構の X 線マイクロビームを用いた研究成果から、以下のような仮説を得ている。

【仮説】：細胞質に低 LET 放射線のエネルギー付与が起こった場合、それに引き続く細胞核に生じた放射線損傷を軽減する何らかの細胞応答が働き、細胞集団の致死効果を軽減する（放射線適応応答の獲得）

この仮説の誘導メカニズムに細胞間のシグナルのやり取りによる細胞応答（バイスタンダー効果）が関与しているとすると、それを抑制することによって、重粒子線による細胞致死効果を増強することが可能となる。そこで今年度は、重粒子線によるがん治療の高度化を達成する一つの方法として、上記の細胞応答に対してギャップジャンクションを介した細胞間情報伝達機構によるバイスタンダー効果に焦点を当て、ギャップジャンクション特異的阻害剤（40 μM of gamma-isomer of hexachloro-cyclohexane）を併用した時の致死効果を調べた。新型コロナによる緊急事態宣言で当初の予定の実験が出来なかったが、プレミナリーではあるが図 2 に得られた結果を示す。

2021 年度は新型コロナの影響が不確定な要素ではあるが、炭素イオンによるがん治療の更なる高度化及び炭素以外の核種（ヘリウム・酸素・ネオン）のイオンビームによる新たながん治療の可能性を明らかにすべく、生物学的基礎研究を継続する。

放医研放射線障害治療研究部粒子線基礎医学研究 G

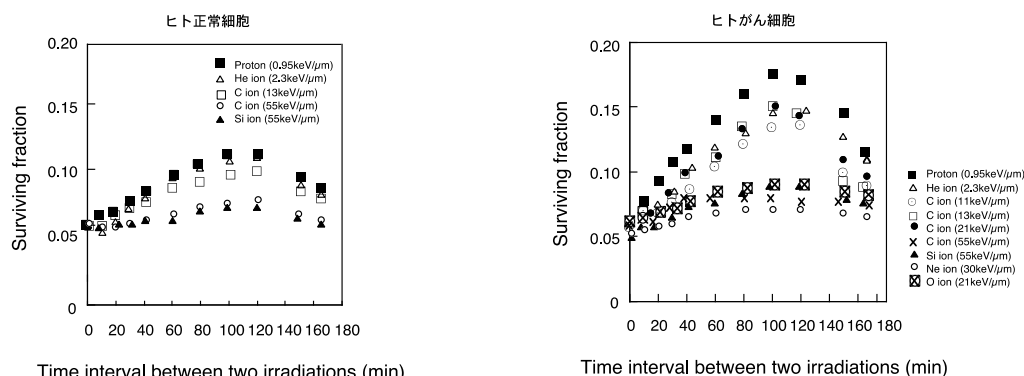


図1. ヒト由来がん細胞及び正常細胞に対する Elkind recovery 曲線のイオン種・エネルギー依存性。プロトンのデータはサイクロترون棟で実施した実験結果を示す。

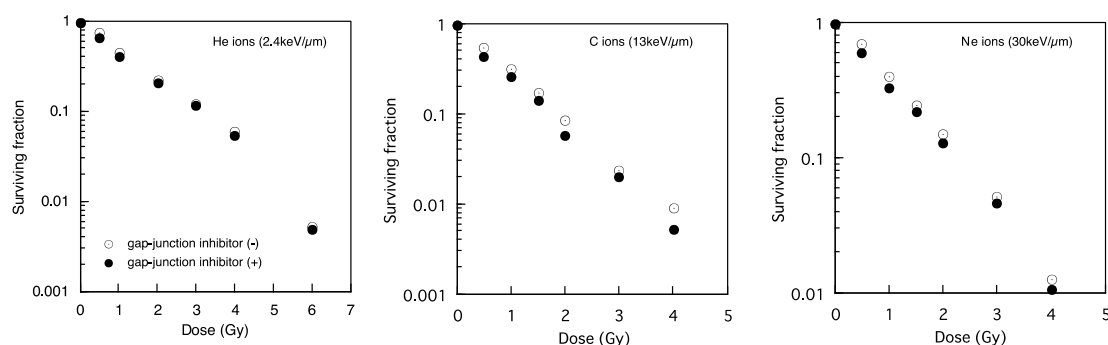


図 2. ヘリウム(2.4keV/μm)、炭素イオン(13keV/μm)、ネオンイオン(30keV/μm)に対するヒト正常細胞(NB1RGB)の細胞致死効果に及ぼすギャップジャンクション特異的阻害剤の影響。

## 重粒子(炭素)線で誘発される過酸化水素の影響評価

An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam (18J429)

松本 謙一郎、上野恵美、青木伊知男

Ken-ichiro Matsumoto, Megumi Ueno, Ichio Aoki

### Abstract

Effect of oxygen and LET on the yields of hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) in water irradiated by ionizing radiation was investigated. The radiation-induced hydroxyl radical ( $\bullet\text{OH}$ ) generation in an aqueous solution was reported to occur in two different localization densities, the milli-molar (relatively sparse) and/or molar (markedly-dense) levels. The internal distance of sparse  $\bullet\text{OH}$  generations is  $\sim 7$  nm, and  $\bullet\text{OH}$  are likely unable to interact each other. However, in the markedly-dense  $\bullet\text{OH}$  generation atmosphere,  $\bullet\text{OH}$  are generated with a molecular distance of 0.9 nm or less, and two  $\bullet\text{OH}$  can react to give  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

An aliquot of ultra-pure water was irradiated by 290-MeV/nucleon carbon-ion beams at the Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC, NIRS/QST, Chiba, Japan). Irradiation experiments were performed under aerobic or hypoxic ( $<0.5\%$  oxygen) conditions, and several LET conditions (13, 20, 40, 60, 80, or  $>100$  keV/ $\mu\text{m}$ ).  $\text{H}_2\text{O}_2$  generation in irradiated samples was estimated by three methods. The amount of  $\text{H}_2\text{O}_2$  generated per dose was estimated and compared.

$\text{O}_2$ -independent  $\text{H}_2\text{O}_2$  generation increased with increasing LET. On the other hand, the  $\text{O}_2$ -dependent  $\text{H}_2\text{O}_2$  generation decreased with increasing LET. This suggests that the markedly-dense  $\bullet\text{OH}$  generation is increased with LET, sparse  $\bullet\text{OH}$  generation is decreased with LET.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線の生物影響を考える上では、ヒドロキシラジカル ( $\bullet\text{OH}$ )、スーパーオキシド ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ )、および過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) の3種の活性酸素種 (ROS) が重要と考えられる。重粒子線でもこれらの ROS の生成が確認されており、LET に依存して極めて高密度の  $\bullet\text{OH}$  生成の割合が増加することがわかってきた。 $\bullet\text{OH}$  が極めて高密度に生成すると、 $\bullet\text{OH}$  同士の

反応が可能となり、酸素を必要としない  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、更には  $\text{O}_2^{\bullet-}$  の生成を可能にする。高 LET 放射線では  $\text{H}_2\text{O}_2$  の G 値が大きいことが知られている。

セレン (Se) はグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) の活性中心を構成する元素で、Se が欠乏すると GSH-Px の活性が失われ、 $\text{H}_2\text{O}_2$  や脂質過酸化物の分解が行えなくなる。そこで、本研究では、Se 欠乏モデルマウスを作成して  $\text{H}_2\text{O}_2$  の影響を調べる。Se 欠乏マウスに重粒子線を照射し、得られたデータを解析し、特に  $\text{H}_2\text{O}_2$  が主に影響することによって生じる酸化的組織障害のタイミングを明らかにしようと試みた。

### 2. 昨年度までに得られている結果

Se 欠乏マウス頭部に重粒子線を照射し、MR レドックスイメージング法により得られた脳内のレドックス状態の変化を解析し、特に  $\text{H}_2\text{O}_2$  が主に影響することによって生じる酸化的組織障害のタイミングを明らかにしようと試みた。しかしながら、雌のマウスで X 線照射後のレドックス変化パターンと炭素線照射後のパターンの違いが見られたが、正常マウスと Se 欠乏マウス間ではパターンの顕著な違いは見られなかった。また雄のマウスでは、X 線照射と炭素線照射を比較した場合も、正常マウスと Se 欠乏マウスを比較した場合も、放射線照射後のレドックス状態の変化のパターンに共通性は見いだせなかった。30 日生存率を観察したところ Se 欠乏マウスでは X 線への感受性が高かったが、炭素線照射では正常マウスよりも生存率が高い結果が得られた。予想に反して、 $\text{H}_2\text{O}_2$  の生成により生じると思われた放射線影響の顕著な増大が Se 欠乏マウスにおいては観察できなかった。

### 3. 今年度の研究内容



水中における過酸化水素の生成量を大気下と低酸素条件でそれぞれ測定し確認した。また紫外線は  $\text{H}_2\text{O}_2$  を分解し  $\cdot\text{OH}$  を生じるので、正常マウス下肢に炭素線を照射した時に生じる下肢の短縮に対して、炭素線照射直後の紫外線照射が何らかの影響を与えるか否かを観察した。

### 過酸化水素生成量の測定

ミリ Q 水を酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300  $\mu\text{L}$  を封入した。低酸素の照射条件では、試料水を封入したポリエチレン袋を更に酸素非透過性（シリカ蒸着ナイロン/ポリエチレン製）の袋に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。炭素線 (290 MeV/nucleon) を 64 Gy 照射し、試料水中に生成した  $\text{H}_2\text{O}_2$  量を測定した。照射した試料水 90  $\mu\text{L}$  に 1 M の DMPO 水溶液 10  $\mu\text{L}$  を添加して、UVB を 12000  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  の条件で 5 分間照射し、試料中に生じた DMPO-OH を EPR で測定した。予め作成した検量線に基づいて DMPO-OH 量から  $\text{H}_2\text{O}_2$  量を求めた。

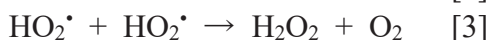
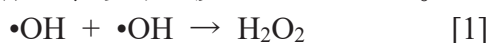
### 下肢短縮に対する UVB 照射の影響

8 週齢に至った各マウスを HIMAC 生物照射室に移動し、麻酔下で保定し、炭素線 (SOBP = 6 cm, BF = 0 or 117 mm) を 32 Gy 左下肢に照射した。更に UVB を 3870  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  で 5 分間照射した。照射後はマウスを保定から直ちに解放して飼育ケージに戻した。その後、週に 1 回、25 週にわたり下肢の長さを測定した。

### 4. 今年度の結果と解析結果

$\text{H}_2\text{O}_2$  の生成量を大気下と低酸素条件でそれぞれ測定した結果（図 1）、大気下における  $\text{H}_2\text{O}_2$  の生成量（黒）は、LET の増加とともに減る傾向が見られた。しかしながら低酸素条件下での  $\text{H}_2\text{O}_2$  の生成量（薄灰）は、LET の増加とともに増加していた。

低酸素条件での酸素非依存的な  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成は、以下の反応と思われる。



式 1 の反応が起こるには 2 つの  $\cdot\text{OH}$  が極めて近い距離で生成しなければならないので、低酸素条件での  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成は  $\cdot\text{OH}$  が極めて密に生成する環境で生じると考えられ、これは同時に LET が高くなると  $\cdot\text{OH}$  が極めて密に生成する環境が増えることを示している。また極めて密に生成する  $\cdot\text{OH}$  から  $\text{H}_2\text{O}_2$  が生じていることを考えると、生じる  $\text{H}_2\text{O}_2$  の初期濃度も極めて高い状態で生じると予想できる。H426（研究代表者：上野）の研究の過程でも、放射線による酸素非依存的な  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成過程では高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  をクラスター状に生じる可能性が示されている。

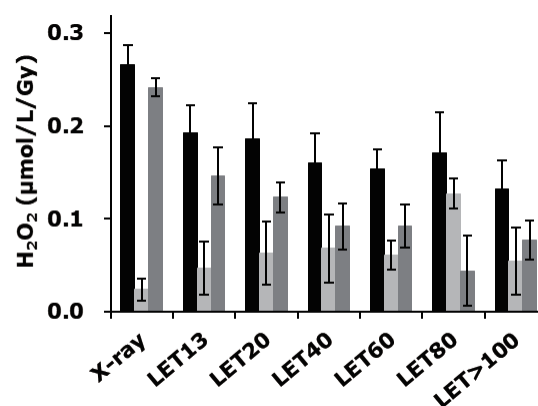


図 1. X 線または炭素線を照射した水中での過酸化水素生成量。

大気下での  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成量から低酸素条件での  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成を差し引いたものは酸素依存的な  $\text{H}_2\text{O}_2$  の生成で（濃灰）、これは LET の増加とともに低下した。生体内では酸素非依存的な  $\text{H}_2\text{O}_2$  生成が主に生じると思われ、これらは局在して比較的高濃度で生じていると考えられる。GSH-Px は低濃度の  $\text{H}_2\text{O}_2$  を処理することはできるのだろうが、高密度の  $\text{H}_2\text{O}_2$  を処理することはできないため、Se 欠乏マウスを用いた場合に顕著な炭素線の影響の増大が見えなかったと思われる。

マウス下肢の短縮の大きさは、非照射の右下肢と照射した左下肢の長さの差を短縮長  $\Delta S$  として評価した。下肢短縮が指数関数的に生じると仮定し、フィッティングにより最大短縮長  $\Delta S_{\text{max}}$  と短縮時間  $T_s$  を求めた。UVB を照射すると  $\Delta S_{\text{max}}$  は増加し、 $T_s$  が短縮する傾向が見られた。しかし有意差は得られなかった。

Study on the structure of DNA damage induced by heavy ion beam and the structure of track ends

(19J433)

中野敏彰<sup>a</sup>, 赤松憲<sup>a</sup>, 鹿園直哉<sup>a</sup>, 森林健悟<sup>a</sup>, 小林正規<sup>b</sup>, 奥平修<sup>b</sup>, 平山亮一<sup>c</sup>

T. Nakano, K. Akamatu, N. Shikazono, K. Moribayashi, M. Kobayashi, S. Okuhira, R. Hirayama

**Abstracts**

Ionizing radiation causes ionization and excitation along its track. Therefore, when Ionizing radiation hits DNA, it generates a locally multiply damaged site in DNA. This type of damage is called clustered DNA damage. Clustered DNA damage is comprised of DNA single or double-strand breaks (SSB or DSB), and inter-strand crosslink lesion (ICL), and a combination of SSB and Base damage (BD), or a combination of BD and BD, within one or two helical turns of DNA. However, the information on the structural complexity, repair ability, and biological consequences of clustered DNA damage remains very limited, since there is a lack of an experimental method to analyze the complexity of clustered DNA damage. So, we focus on the problem of the characterization and repair mechanisms of complex clustered damage by heavy ionizing radiation.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

重粒子線を用いた放射線治療では、高いブラックピークを利用する事で従来の X 線、γ 線と比べて患部以外の正常細胞への影響を軽減することができるため治療効果が高いと言われている。その主な理由は、高 LET 放射線によって生じる細胞への損傷、とりわけ DNA 分子に対する複雑な損傷は修復されにくく細胞死を誘導しやすいことにあると考えられるが、具体的な知見はまだ少ない。

高 LET 放射線ではクラスター損傷部位 (DNA の 1~2 ヘルカルターンに 2 つ以上の損傷が存在する) や 2 本鎖切断 (DSB、クラスター損傷の一種) が生じやすいとされているが、実際に放射線、特に重粒子線、で生じるクラスター損傷がどのように誘発されるのか、またクラスター損傷領域の損傷数、化学構造・立体構造・屈曲運動性などの静的・動的な実体については殆ど明らかにされていない。クラスター損傷の実体を明らかにするためには、まず損傷構造、特にクラスター損傷部位の構造を調べるための方法を開発する必要がある。我々はすでに、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を利用した方法により、損傷のひとつである塩基欠損部位 (AP) の局在性を調べる方法を開発し、乾燥 DNA 薄膜試料 (厚み: 約 1μm) において炭素イオンビ

ーム (高崎 TIARA, 4.4 MeV, LET: 760 keV/μm) では、近接した AP がトラック内に生じることを見出している (赤松ら, Radiat.Res. 2015)。FRET とは 2 つの蛍光分子等の間で生じるエネルギー移動現象のひとつであり、そのエネルギー移動の最大距離は 10 nm 程度で、クラスター DNA 損傷の定義域と一致する。本分析法により、AP のクラスター損傷に関して、その「損傷間平均距離」が得られる。しかしながら、これまで行ってきた異分子間 (hetero-) FRET は、実験の煩雑さ、感度などに問題があったことから同種分子間 (homo-) FRET 法を新たに開発した。同じ損傷を標識する場合は homo-FRET のほうが有利なので、現在は homo-FRET を中心に研究を行っている。

また、もう一つの方法として AFM (原子間力顕微鏡) によるクラスター損傷の「可視化」を行う。方法はすでに確立しており、これまでにプラスミドに生じたクラスター損傷を AFM で可視化することにより、比較的 LET の低い X 線よりも高 LET である Fe 線の方がクラスター損傷の生成量が増加することを明らかにした。このことから、クラスター損傷は LET の増加に比例してクラスター損傷量も増加すると結論づけた。今後はこれらの解析方法を応用し、細胞から抽出した DNA に含まれるクラスター損傷を可視化、定量する。一方、クラスター損傷誘発機構に関しては、重粒子線の飛跡付近に極めて高いエネルギーが付与されることに強く関連することが予想されている。我々はこれまでに水をターゲットにして重粒子線照射によって生ずる個々の水分子イオンや二次電子の動きを精密にシミュレーションし、LET 増加に伴い水分子イオンにより二次電子は飛跡付近に捕獲されやすくなることを見出した。しかしながら、その実験的検証はできていない。重粒子線照射後水中で生じる音波の発生は局所的に付与されたエネルギー量に依存すると考えられる。本研究課題では、重粒子線飛跡付近のエネルギー付与に関する実験的知見を得るために、音波強度が LET にどのように依存するかを明らかにして、我々のシミュレーション結果の妥当性を調べる。

**2. 昨年までに得られている結果**

**(1)重粒子線によるクラスターDNA損傷の実体解明**

HIMAC 利用実験 (Fe)、高崎 TIARA (He, C, Ne, Ar) 及び Co-60 ガンマ線 (京大複合原子力科学研究所) を用いて DNA 照射実験を行い、FRET により損傷局在性を調べてきた。なお DNA 試料には、乾燥 DNA 薄膜及び細胞模擬条件下 (0.2M Tris 溶液) を用いた。その結果以下のことが分かった。

①低 LET 標準線源である Co-60 ガンマ線では、AP 損傷

の分布は両試料ともほぼランダムであった。

②重粒子線では、乾燥 DNA 薄膜の場合は LET 依存的にクラスター損傷が生じやすい傾向が見えたが、一方、細胞模擬条件下では、Ne, Ar(各々、~500, ~1900 keV/μm)のように十分 LET が高い場合にのみ高い損傷局在性を確認することができた。

### (2)重粒子線による DNA 損傷の解析方法の特徴解明

放射線が DNA に誘発する局所的な多重損傷(クラスターDNA 損傷)は、放射線の生物影響と密接に関係していると考えられている。これまでに DNA 損傷部位をバイオチン/アビジン標識し、原子間力顕微鏡(AFM)で可視化分析する方法が確立され、プラスミド DNA の試験管内照射でクラスターDNA 損傷が生成することが示された。一方で、細胞における DNA 損傷分析では照射細胞からゲノム DNA を単離し、数 kbp に切断後、損傷部位をバイオチン/アビジン標識し AFM で観察する必要がある。しかし、細胞の照射に用いる線量が低いため損傷を含まない DNA 断片の割合が非常に多くなり損傷の AFM 観察が難しい。本研究では、AFM 観察を目的として損傷を含む DNA を選択的に濃縮する方法を検討する必要があった。

## 3. 今年度の研究内容

### (1)重粒子線によるクラスターDNA損傷の実体解明

高 LET 放射線によって生成されるクラスター損傷の実体を明らかにすることを目指し、そのために HIMAC の重粒子を使用する。

照射DNA試料としては、細胞内環境により近い状態(ラジカル消去能が細胞内と同等(Gulston, M., et.al., Nucleic Acids Res. 30(2002)3464など))にした水溶液を用いる。DNA水溶液照射は厚みが1、及び0.5mmのサンプルホルダーに試料を封入して行う。重粒子の種類としては、低LET線源(Co-60ガンマ線)との違いが期待できるFeでの照射を行う。

今年度は、クラスター損傷の一種、2本鎖切断DSBの複雑性をFRETを用いて分析・解析するため、まずDSB末端をもつDNAフラグメントを分取する方法の開発を行う。DNAにはpUC19(超らせん、form I)を用いる。放射線照射したDNA試料からアガロース電気泳動によって直鎖状DNA(form III)を分取する。

実験においては、赤松、中野がDNA試料を用意し、平山と共にHIMACにて照射を行う。

### (2) 重粒子線による DNA 損傷の解析方法の特徴解明

本研究では avidin が biotin に対して極めて高い親和性を示すことに着目し、損傷 DNA を biotin で標識後、avidin で濃縮する方法を検討した。まず、PCR でモデル基質を調整し streptavidin beads で回収した結果、biotin を持つ DNA のみを選択的に回収できた。これらの結果から、損傷 DNA のモデルである biotin を持つ DNA の選択的濃縮の確立に成功した。また、クラスターDNA 損傷修復データを取得するため、TK6 培養細胞(ヒトリンパ細胞)を、X 線および Fe イオンビームで 0, 20, 40, 60Gy 照射し、DNA を精製した。DNA 損傷を EndoIII 及び OGG1 で処理後、バイオチン標識したクラスターDNA 損傷を AFM 観察し、その頻度 (/Mbp) とサイト内の損傷数を求め、LET との関連を調べた。また、X 線および Fe イオンビームで照射

し(40 Gy)、照射後 0, 1, 6, 18 時間で細胞を回収した。各時間におけるクラスター損傷頻度(損傷/Mbp)とサイト内の損傷数、離散損傷頻度(損傷/Mbp)を求めた。

### (3)重粒子線による音波・気泡測定

重粒子線飛跡付近のエネルギー付与後の熱膨張に関する実験的な検証はこれまでほとんどなされていない。我々は重粒子が照射された時に圧力変化として発生することが予想される音波や気泡に着目している。今年度は、気泡の測定系を立ち上げる。具体的には、ターゲットとする水を入れる水槽を設計し、超音波診断装置を用いて気泡の測定を行う。測定には LAN ケーブルを準備し、シグナル検出のリアルタイム測定を可能とする。重粒子線が水中でエネルギー損失をする際、周辺の水の温度が沸点を超えてマイクロバブルが発生することが考えられるが、本実験においては、超音波診断装置から発する超音波と共鳴して発生する気泡の観察が可能かを調べていく。重粒子線照射実験においては、小林、奥平、鹿園、中野、森林が実験装置のセットアップを行い、平山と共に照射を行う。

## 4. 今年度の研究結果と解析結果

### (1)重粒子線によるクラスターDNA損傷の実体解明

局在化した DNA 損傷の一形態として複雑 DSB 末端の分析研究を行っている。年度末に Fe 照射(2.5kGy)を一回行うことができた。FRET による DSB 複雑性分析には 10nM オーダーの DSB を含む DNA 溶液が 0.2mL 以上必要なので、引き続き照射物からの form III 分取を行っている。

### (2) 重粒子線による DNA 損傷の解析方法の特徴解明

DNA 損傷修復野生型を用いて X 線及び Fe イオン線での損傷の複雑度を解析し、線質により生じる DNA 損傷の種類が異なる事、またそれぞれの DNA 損傷の修復速度には差があり、修復のされやすさが違うため、生体内に長期間存在するタイプの DNA 損傷が存在する事が詳細に明らかとなった。

今後 DNA 修復欠損細胞を用いることにより、生じた損傷の修復機構を判断できる。この結果から、DNA 損傷と離散損傷の修復速度の違い、およびサイト内損傷数の違い(損傷密度)によるクラスターDNA 損傷の修復速度調べる。

### (3)重粒子線による音波・気泡測定

気泡測定に関しては、超音波診断装置を用いた測定系を立ち上げた。非照射の対照実験では、水槽の壁の材質を検討し、ノイズが少ない条件を見つけ出すことができた。水に鉄イオンを照射したところ、ブラッグピーク付近に微細なシグナルをリアルタイムの画像でモニターすることができた。このシグナルはビーム照射時特異的に生ずるものであり、鉄イオンのエネルギー付与によって発生したマイクロバブルに由来すると考えている。今後はシグナルが得られる線量率、ビーム深度の詳細を調べるとともに、他のイオン種でシグナルが観察されるかどうかを調べる予定である。

### 所属：

- a. 量研 量子生命
- b. 千葉工大 惑星探査研究センター
- c. 量研 量子医科学



# Optimizing intensity modulated particle therapy via rational combination of physical and biological approaches (20J435)

G. O. Sawakuchi<sup>a,\*</sup>, C. H. McFadden<sup>a</sup>, D. B. Flint<sup>a</sup>, S. J. Bright<sup>a</sup>, A. Kobayashi<sup>b</sup>, D. Ohsawa<sup>b</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup> and T. Konishi<sup>b</sup>

## Abstract

The goal of this project is to evaluate the role of deficiencies in DNA repair pathways on particle therapy (PT) response. We have exposed four cell lines (H1299, H460, AsPC-1, PANC-1 and Panc 10.05) to 6 MV x-rays, protons (100 MeV: 9.9 keV/μm), and C-ions (290 MeV/u: 13.5, and 61.4 keV/μm) for clonogenic cell survival assessment. Cells were also treated with DMSO or inhibitors of DNA-PKcs, RAD51 or ATR. The response of the cell lines was then characterized in terms of the relative biological effectiveness (RBE). Our data on RBE indicated that different cell lines respond widely differently to PT beams. We further demonstrated that DNA repair deficiencies play a major role in the response of cell lines to PT beams. Results shown here was recently published in Flint et al 2021.<sup>1</sup>

## 1. Introduction

Current PT in clinical practice uses proton or carbon- (C) ion beams. Ion beams such as C-ions inherently produce very high microscopic energy depositions at the tumor location and hence are characterized by high linear energy transfer (LET). Recent studies have investigated the relevance of homologous recombination (HR) and non-homologous end joining (NHEJ) as a function of LET.<sup>2-8</sup> We hypothesize that the DNA repair status of cells is a hallmark of PT response. Our long-term goal is to develop a clinical framework in which PT response could be predicted based on the DNA repair status of the tumor.

## 2. Activities and results in FY 2019

### 2.1 Irradiations

We performed experiments with C 290 MeV/u (13.5 and 60.5 keV/μm) beams at HIMAC. For reference, we also exposed the same cell lines to 9.9 keV/μm protons and 6 MV x-rays at the MD Anderson.

### 2.2 Cell lines

We used H1299, H460, AsPC-1, PANC-1 and Panc 10.05 cell lines treated with DMSO or 0.1 μM of inhibitors of DNA-PKcs (NU7441), RAD51 (B02) and ATR (AZD6738). Cell lines have been authenticated and tested for mycoplasma contamination prior shipping to HIMAC.

### 2.3. Clonogenic cell survival

Cells were seeded 24 h prior to irradiation in 6 well plates, and 8 h prior to irradiation, media was removed and replaced with media containing the inhibitor or DMSO vehicle. After 24 h of incubation with the inhibitor or vehicle, the media was removed and replaced with fresh media. Cells were not washed to minimize disturbance to attached cells. Cells were then irradiated (0 to 8 Gy). After incubation for 7-14 days, cells were fixed, stained and colonies with ≥50 cells were counted. Experiments were performed at least in duplicate.

## 2.4. Results

We treated cells with DNA repair inhibitors to reduce their capacity for DNA repair. While this did not result in significant differences in the COVs of the DNA repair deficient cells compared to the DNA repair proficient cells at any particular radiation quality (Fig 1A-C), the cells with modulated DNA repair capacity generally had greater variations in  $D_{10\%}$  across all radiation qualities ( $P=0.0065$  for  $COV_{D_{10\%}}$ ), and even for particles alone ( $P=0.0127$  for

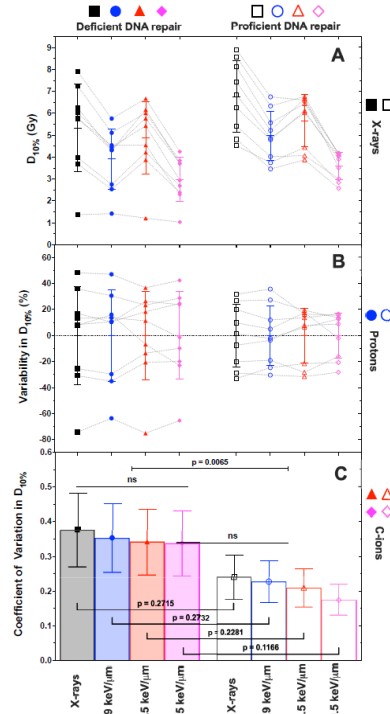


Fig 1. (A) The intrinsic radiosensitivity (dose at 10% survival fraction,  $D_{10\%}$ ) for cell lines deficient in DNA repair (treated with DNA repair inhibitors) (solid symbols) or proficient in DNA repair (not treated with DNA repair inhibitors) (open symbols) exposed to 6 MV x-rays (black), 9.9 keV/μm protons (blue), and 13.5 (red) and 60.5 keV/μm C-ions (magenta). Each point represents an individual cell line's response, with the dashed lines relating an individual cell line's response across radiation qualities. The vertical lines and horizontal bars show the standard deviation and mean of each group. (B) Relative variation in intrinsic radiosensitivity (percentage difference relative to the mean  $D_{10\%}$  value for each group at each radiation quality). (C) Coefficient of variation in  $D_{10\%}$ .<sup>1</sup>

$COV_{D_{10\%}}$ ) which we confirmed by one-tailed Z-transform tests combining the z-scores for the comparisons at each radiation quality. These data suggest that DNA repair capacity is an important factor affecting the variability in radiosensitivity across all radiation qualities.

These data also show that there are no significant differences in the relative variability in intrinsic cellular radiosensitivity between radiation types, regardless of whether the cells are deficient or proficient in DNA repair. Even by combining the power of all the comparisons between particles of any LET and photons and performing a one-tailed Z-transform test, these data still do not show

lesser relative variability among cells exposed to particles versus photons, whether they are deficient in DNA repair ( $P=0.3473$  for  $D_{10\%}$ ) or proficient in DNA repair ( $P=0.2171$  for  $D_{10\%}$ ). This suggests that the relative importance of DNA repair in the variability in radiosensitivity does not decrease with increasing LET across the radiation qualities used in this work.

The  $RBE_{D10\%}$  values of the cells deficient in DNA repair are plotted in Fig 2A with their corresponding relative variability (Fig 2B) and COVs (Fig 2C). Although we could not generally detect significant differences between the COVs at any particular radiation quality, the COVs were generally higher in the cells deficient in DNA repair (Fig 2C), which we confirmed via a one-tailed z-transform test combining the z-scores for comparisons made between the repair proficient and deficient cells' COVs in RBE at each radiation quality ( $P = 0.0280$  for  $RBE_{D10\%}$ ). Also, for the DNA repair deficient cells, when comparing the relative variability between radiation qualities, although we could not detect significant differences at any particular radiation quality, the COVs in the  $RBE_{D10\%}$  tend to be larger for high LET (60.5 keV/ $\mu$ m C-ions) than for the lower LET (9.9 keV/ $\mu$ m protons and 13.5 keV/ $\mu$ m C-ions) (Fig 2C). To confirm this, we performed a one-tailed Z-transform test, combining the z-scores for the comparisons between the 60.5 keV/ $\mu$ m condition and the 9.9 and 13.5 keV/ $\mu$ m conditions, which revealed that the high LET condition has greater relative variability than the lower LET conditions ( $P = 0.0159$  for  $RBE_{D10\%}$ ).

### 3. Conclusions

Together, these data show that even for higher LET radiation, modulating a cell's capacity for DNA repair increases the variability in their RBE in addition to their intrinsic radiosensitivity. This implies that variations in cellular DNA repair capacity may still strongly influence how the cellular radiosensitivity response varies with

particle LET, even for high LET radiation.

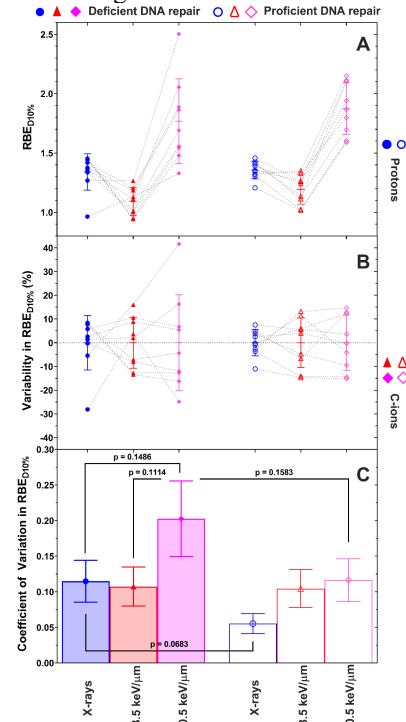


Fig 2. (A) RBE at the dose for 10% survival fraction ( $RBE_{D10\%}$ ) for cell lines deficient in DNA repair (treated with DNA repair inhibitors) (solid symbols) or proficient in DNA repair (not treated with DNA repair inhibitors) (open symbols) exposed to 9.9 keV/ $\mu$ m protons (blue circles), and 13.5 (red triangles) and 60.5 keV/ $\mu$ m C-ions (magenta diamonds) relative to their 6 MV x-ray response. Each point represents an individual cell line's response, with the dashed lines relating an individual cell line's response across radiation qualities. The vertical lines and horizontal bars show the standard deviation and mean of each group. (B) Relative variability in RBE (percentage difference relative to the mean  $RBE_{D10\%}$  value in each group for each radiation quality). (C) Coefficient of variation in  $RBE_{D10\%}$ .<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Physics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; <sup>b</sup>National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology, Chiba, Japan.

\*Data shown here was recently published in Flint et al 2021, Med. Phys. <https://doi.org/10.1002/mp.14878>.

1. Flint DB, Bright SJ, McFadden CH, et al. Cell lines of the same anatomic site and histologic type show large variability in intrinsic radiosensitivity and relative biological effectiveness to protons and carbon ions. *Medical Physics* 2021;accepted:2020.06.19.161497.
2. Olsson G, Czene S, Jenssen D, Harms-Ringdahl M. Induction of homologous recombination in the hprt gene of V79 Chinese hamster cells in response to low- and high-LET irradiation. *Cytogenet Genome Res* 2004;104:227-31.
3. Grosse N, Fontana AO, Hug EB, et al. Deficiency in Homologous Recombination Renders Mammalian Cells More Sensitive to Proton Versus Photon Irradiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2014;88:175-81.
4. Liu Q, Ghosh P, Magpayo N, et al. Lung Cancer Cell Line Screen Links Fanconi Anemia/BRCA Pathway Defects to Increased Relative Biological Effectiveness of

Proton Radiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2015;91:1081-9.

5. Gerelchuluun A, Manabe E, Ishikawa T, et al. The Major DNA Repair Pathway after Both Proton and Carbon-Ion Radiation is NHEJ, but the HR Pathway is More Relevant in Carbon Ions. *Radiat Res* 2015;183:345-56.
6. Fontana AO, Augsburger MA, Grosse N, et al. Differential DNA repair pathway choice in cancer cells after proton- and photon-irradiation. *Radiother Oncol* 2015;116:374-80.
7. Liu Q, Underwood TSA, Kung J, et al. Disruption of SLX4-MUS81 Function Increases the Relative Biological Effectiveness of Proton Radiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2016;95:78-85.
8. Ma H, Takahashi A, Yoshida Y, et al. Combining carbon ion irradiation and non-homologous end-joining repair inhibitor NU7026 efficiently kills cancer cells. *Radiation Oncology* 2015;10:225.



# DNA polymerase $\theta$ and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions (20J437)

Geunil Yi<sup>1,2</sup>, Yubin Sung<sup>1</sup>, Hirokazu Hirakawa<sup>3</sup>, Takamitsu Kato<sup>4</sup>, Akira Fujimori<sup>3</sup>, Kei-ichi Takata<sup>1 & 2</sup>

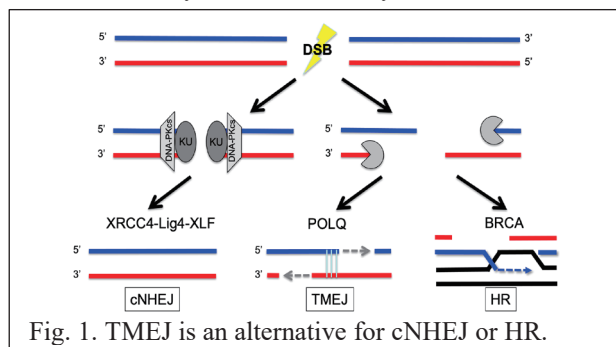
## Abstract

Radiotherapy using high linear energy transfer (LET) radiation creates complex DSBs and efficiently kills tumor cells. DNA polymerase theta (POLQ) may be important to repair complex DSBs, as it is a critical enzyme in DSB repair, and it efficiently bypasses apurinic/aprimidinic (AP) sites and thymine glycol (Tg), which may exist together with DSBs after high LET radiotherapy. The results from proposed research will enhance current knowledge of the mechanisms by which high LET radiation-induced complex DSBs are repaired.

## Background

There are three major pathways for repairing DSBs: BRCA-mediated homologous recombination (HR), canonical nonhomologous end joining (cNHEJ) and DNA polymerase  $\theta$  (POLQ)-mediated end-joining (TMEJ) (Fig. 1). TMEJ is initiated by end resection that generates 3' single-stranded DNA (ssDNA) tails. We and others discovered that POLQ is a key factor in TMEJ. POLQ has a unique biochemical ability to extend a primer that is very weakly annealed to template DNA with many mismatches. This activity is critical for the joining of two incompatible resected DNA ends. TMEJ is retained as a genome protective mechanism in most of the eukaryotic lineage. Some cancers with defects in homologous recombination rely on POLQ for survival.

Radiotherapy using high linear energy transfer (LET) radiation efficiently kills tumor cells. It is well established that high LET radiation results in lower cell survival per absorbed dose than low LET radiation. DSBs induced by high LET radiation are clustered lesions (complex DSBs), which include additional DNA damage near DSB, such as abasic (AP) site and thymine glycol (Tg). It is reported that DNA end resection is important for the repair of complex DSBs. Since TMEJ is activated after DNA end resection and POLQ can bypass an AP-site and a Tg, we hypothesize that TMEJ is important to repair complex DSBs induced by accelerated heavy ions.

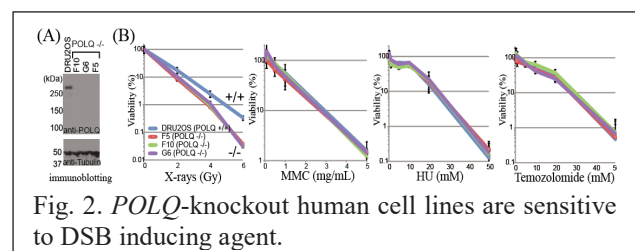


## Summary of previous results

We have developed new tools to test this hypothesis, including POLQ knockout human cell lines and purified recombinant POLQ. We expect that POLQ knock out cell lines show hypersensitivity to high LET radiation and that recombinant POLQ can join two resected DNA ends that contain an AP-site or TG near DSB in vitro. This proposal is highly innovative, because it focuses on previously unexplored aspects of DSB repair that address current knowledge gaps of whether TMEJ is important to repair DNA damage induced by high LET radiation.

## *POLQ*<sup>-/-</sup> human cells are hypersensitive to X-ray irradiation.

We confirmed POLQ knockout by immunoblotting. In agreement with previous mouse studies, the *POLQ* knockout human cell lines are selectively sensitive to DSB-inducing agents including x-ray (Fig. 2).



## Activities and results in FY 2020

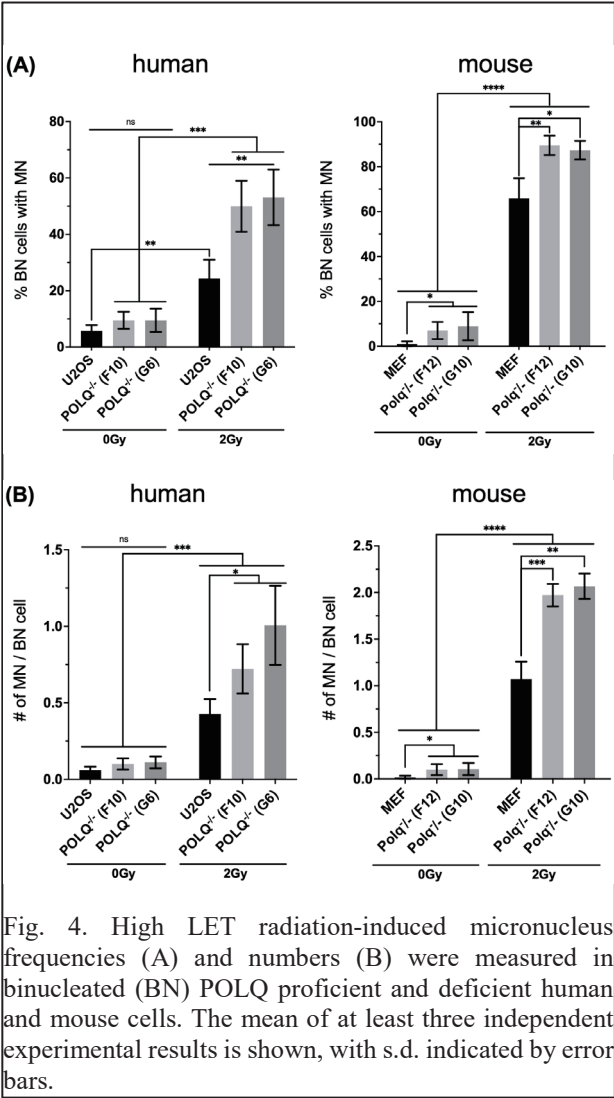
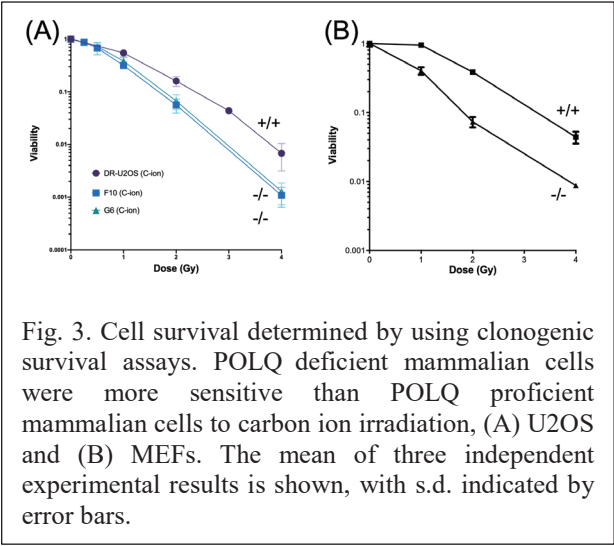
### Inactivation of POLQ sensitizes mammalian cells to high LET radiation.

POLQ is necessary to prevent cell death and chromosome breaks caused by a double-strand break-inducing agent. To test the role of POLQ in repair of high LET radiation-induced DNA damage, POLQ-deficient mammalian cells were examined for sensitivity to carbon ion irradiation in comparison with wild-type cells. The POLQ-deficient U2OS cells or MEFs were hypersensitive to carbon irradiation (Fig. 3).

### POLQ deficiency influenced high LET radiation-induced DNA damage levels.

Micronuclei (MN) are extra-nuclear bodies that contain unrepaired chromosome fragments that were not incorporated into the nucleus after cell division. MN were measured in POLQ proficient and deficient U2OS cells. Frequencies and numbers of micronuclei were increased

in  $POLQ^{-/-}$  U2OS after carbon ion irradiation (Fig. 4).



### Summary, Discussion and Future plan

Our results demonstrated that the DNA polymerase  $POLQ$  is important to protect mammalian cells against high LET induced DNA damage and to prevent chromosome breaks

after high LET irradiation. A defect in  $POLQ$  leads to carbon ion radiation sensitivity in human and mouse cells. Upon carbon ion irradiation, the percentage of cells with MN and the number of MN per cell significantly increased for  $POLQ^{-/-}$  cells in comparison to  $POLQ^{+/+}$  cells. Based on these results from FY 2020, we will perform following experiments in future.

(i) TMEJ is an important alternative for cNHEJ or HR (Fig. 1). We expect that depletion of cNHEJ or HR factors in  $POLQ^{-/-}$  cells further sensitize mammalian cells to high LET irradiation. In future experiments, knocking out or down of  $LIG4$ ,  $BRCA2$ ,  $CtIP$  will test their genetic relationships with  $POLQ$ .

(ii) We expect to detect persisting resected DNA ends in  $POLQ^{-/-}$  cells especially in  $G_1$  cells. Recent evidence has indicated that DNA end resection is required in  $G_1$  phase to repair complex DSBs. Since HR is inactivated in  $G_1$  and resected DNA ends inhibit cNHEJ, TMEJ may be important to process resected DNA ends in  $G_1$  phase. To address the question RPA retention assay will be performed after high LET irradiation.  $G_1$  cells will be identified on the basis of their DNA content assessed by PI staining and the absence of EdU incorporation.

(iii) We expect to detect  $POLQ$ -associated mutation signatures (ID6 and SBS3), characterized by short insertions and deletions in a specific range of microhomologies, in the cells exposed to high LET radiation. By analyzing 82 COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) signatures, we recently found that  $BRCA$ -mutated cancers with a higher level of  $POLQ$  expression have a greatly enhanced representation of the small insertion and deletion signature 6 (ID6), as well as single base substitution signature 3 (SBS3) (1).

### References

1. Hwang T, Reh S, Dunbayev Y, Zhong Y, Takata Y, Shen J, McBride KM, Murnane JP, Bhak J, Lee S, Wood RD, Takata K. Defining the mutation signatures of DNA polymerase theta in cancer genomes. *NAR Cancer*. 2020;2(3):zcaa017. Epub 2020/09/05. doi: 10.1093/narcan/zcaa017. PubMed PMID: 32885167; PMCID: PMC7454005.

1 Center for Genomic Integrity, Institute for Basic Science, Ulsan 44919, Republic of Korea. 2 School of Life Sciences, Ulsan National Institute of Science and Technology, Ulsan 44919, Republic of Korea. 3 National Institute of Radiological Sciences, National Institutes of Quantum Science and Technology, Chiba 263-8555, Japan. 4 Department of Environmental & Radiological Health Sciences, Colorado State University, Colorado 80523 6 USA.

重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究  
Basic research for biological effect by radiation quality under oxic and hypoxic conditions  
(18J468)

平山亮一<sup>a</sup>、鶴澤玲子<sup>a</sup>、劉 翠華<sup>a</sup>、高野勇貴<sup>a</sup>、伊藤敦<sup>b</sup>、松藤成弘<sup>a</sup>、長谷川純崇<sup>a</sup>  
R. Hirayama<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>a</sup>, C. Liu<sup>a</sup>, Y. Takano<sup>a</sup>, A. Ito<sup>b</sup>, N. Matsufuji<sup>a</sup>, S. Hasegawa<sup>a</sup>

Abstract

Chinese hamster ovary (CHO) cells were exposed to C-, Si-, Ar- and Fe-ions with linear energy transfer (LET) values ranging from 55-438 keV/μm under oxic and hypoxic conditions. The oxygen concentrations used were oxic (air) and hypoxic (95% N<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>). The D<sub>10</sub> values were calculated from survival curves under oxic and hypoxic conditions, respectively. Under oxic and hypoxic conditions, we could not see the large difference of D<sub>10</sub> values in the all LET values. Furthermore, we could not also see the difference of contributions of OH radical-mediated indirect action of heavy-ions. Some data is currently being analyzed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

研究代表者は今まで有・低酸素状態の哺乳動物培養細胞における重粒子線生物効果を放射線作用別（直接作用と間接作用）に解析し、DNA修復欠損細胞を用いて重粒子線の大きい RBE（生物学的効果比）や小さい OER（酸素増感比）のメカニズムを放射線化学ならびに生物学的に明らかにしてきた。生物効果は LET に依存して変化するが、同一 LET 値においても粒子種の違いにより生物効果が異なることも報告されている。そこで本課題は、前課題で使った CHO 細胞を用いて、同一 LET における粒子種の違いが及ぼす感受性の相違について評価する。さらに、細胞致死における放射線の間接作用の寄与率を調べ、生物効果と重粒子線の線質の関連性を明らかにすることを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

実験：RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

実験で使用する粒子種（mono ビーム）ならびに LET 値を表 1 にまとめた。LET 値は PHITS コードにより計算した。各 LET で複数の粒子種を使用し、CHO 細胞の細胞生存率曲線を大気下ならびに低酸素下（< 0.24 mmHg、0.034%以下）で求めた。ただし、全ての LET、核種で繰り返し実験が終了してはいない。

表 1 LET 値と粒子種

| Dose-averaged<br>LET<br>(keV/μm) | 粒子種と初期加速エネルギー<br>(MeV/n)   |
|----------------------------------|----------------------------|
| 55                               | C290, Si490                |
| 90                               | C290, Si490, Ar500         |
| 196                              | C290, Si490, Ar500, Fe500  |
| 438                              | Si490, Ar500, Fe500, Fe200 |

3. 今年度の研究内容

今年度は前課題で不足していた繰り返し実験を実施し、データの精度を高めた。

実験：RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

全ての LET、核種での繰り返し実験を行い、生存率のデータを取得した。また、細胞致死における OH ラジカルによる間接作用の寄与率を調べ、同一 LET 値における放射線感受性、放射線作用の寄与率の粒子種依存性について明らかにした。特に低酸素下での実験を中心に行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験：RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

LET 値を 55、90、196 ならびに 438 keV/μm にした場合での粒子種の違いによる細胞生存率曲線を作成し、LQ モデルから 10%細胞生存率（D<sub>10</sub>）の値を求め、LET 依存性と粒子種依存性を図 1（Oxic）と図 2（Hypoxic）にまとめた。これらの結果から、照射時の酸素濃度にかかわらず、粒子種依存性はどの LET 領域においても見られなかった。細胞致死に対する間接作用の寄与率を図 3（Oxic）と図 4（Hypoxic）にまとめた。図 4 のデータに関しては、一部データが不足しているが、傾向としては Oxic 実験と同じで放射線感受性同様に細胞致死における間接作用の寄与率においても、粒子種依存性は見られていない。

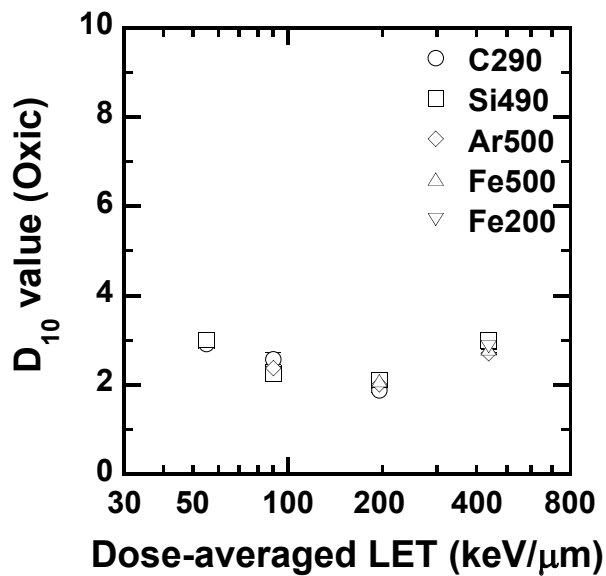


図 1. 大気下照射における CHO 細胞の 10%細胞生存率 ( $D_{10}$ ) の LET 依存性と粒子種依存性。Mean  $\pm$  s.e.

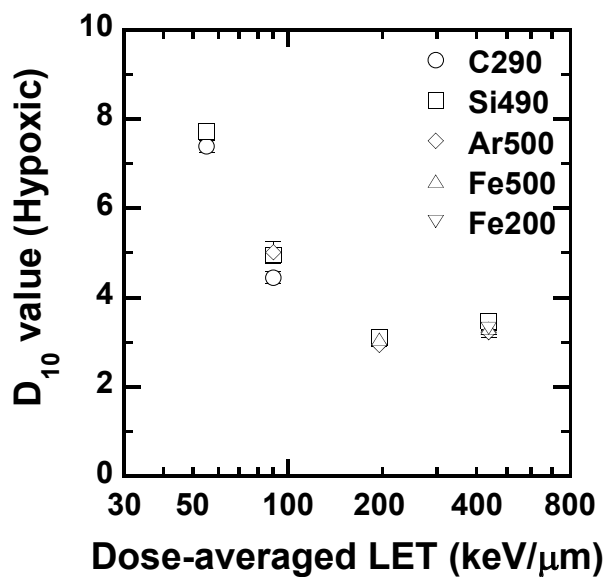


図 2. 低酸素下照射における CHO 細胞の 10%細胞生存率 ( $D_{10}$ ) の LET 依存性と粒子種依存性。Mean  $\pm$  s.e.

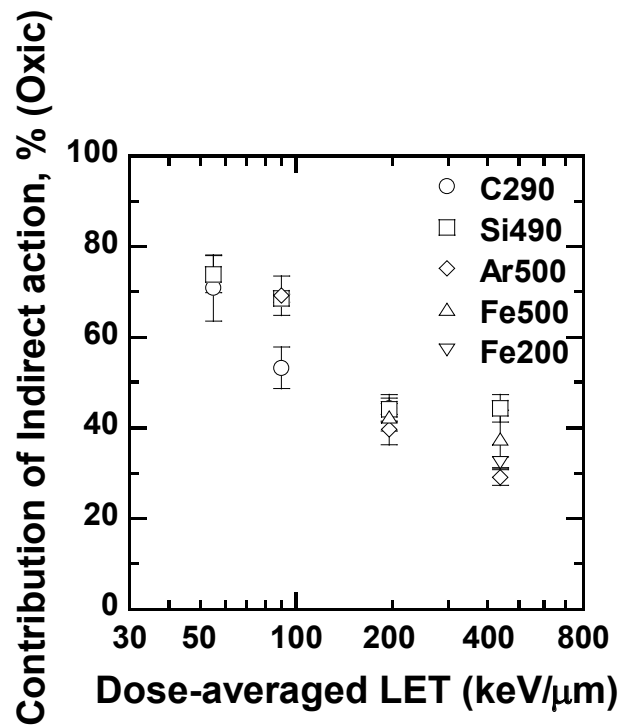


図 3. 大気下照射における CHO 細胞の細胞致死に対する間接作用の寄与率の LET 依存性と粒子種依存性。Mean  $\pm$  s.e

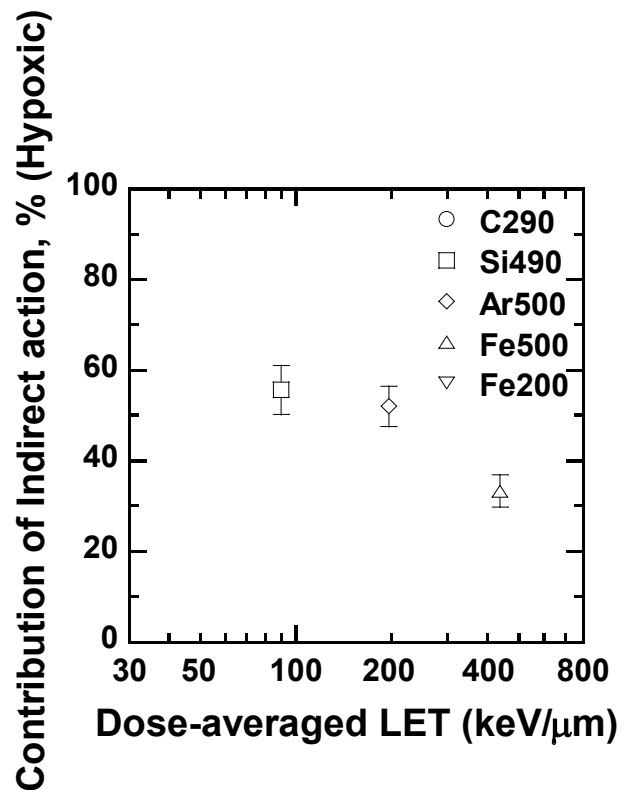


図 4. 低酸素下照射における CHO 細胞の細胞致死に対する間接作用の寄与率の LET 依存性と粒子種依存性。Mean  $\pm$  s.e

a. 量研・量子医科学 (iQMS, QST)

b. 東海大・工 (Sch. Eng., Tokai Univ.)

## 重粒子線による突然変異生成の分子機構の解析

Molecular analysis of heavy ion induced mutations in the budding yeast.

(18J472)

松尾陽一郎<sup>a</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、清水喜久雄<sup>c</sup>

Y.Matuo<sup>a</sup>、T.Shimokawa<sup>b</sup>、K.Shimizu<sup>c</sup>

### Abstract

Our research group has been studying ion-beam induced mutation of the budding yeast, S288c (*RAD*<sup>+</sup>) as model of eukaryote cell. In cases of ion-beam irradiations, several features of deep interest can be observed, contrasting with the low-LET radiations such as gamma-rays. The yeast cells were irradiated with carbon ions (<sup>12</sup>C<sup>5+</sup>; 290 MeV) with the dose 50 to 200 Gy. Carbon ion beam was generated from synchrotron in HIMAC.

When we analyzed the survival rate with different radiations, the survival rate was reduced along with the LET. While the mutation frequencies were enhanced along with the LET. The mutation frequency increased consistently with LET. This result indicates the high LET ion beam is more mutagenic than low LET ion beam. In the research project of this year, we examined the survival rate and mutagenesis rate of the double-strand break repair gene inactive strain ku70 by non-homologous end joining repair (NHEJ) by irradiation with carbon particle beam (290 MeV, LET13 keV /  $\mu$ m). Our results suggest that NHEJ suppresses mutagenesis caused by particle beam irradiation.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、がん治療をはじめとする医学応用や遺伝子資源の開発などの分野において、ガンマ線と比較して粒子線の有効性が明らかになっている。ガンマ線と比較して、粒子線が物質中を通過するとき、その飛跡に沿って密にイオン化を起し局所的にエネルギーを付与する。このため細胞の生死および突然変異誘発にとって極めて重要となる DNA の損傷が、粒子線照射の場合、構造的異性や空間分布を持つことが推測される<sup>1)</sup>。我々は、出芽酵母(*S.cerevisiae*)S288c 株

の細胞や DNA を対象として、生存率・突然変異率や核酸の代謝に関与する *URA3* 領域での突然変異スペクトルを評価、線種の異なる放射線間で比較し、粒子線の特徴について明らかにすることを目的として研究を行ってきた。

### 2. 昨年度までに得られている結果

出芽酵母細胞(S288c 株)をセルロースフィルター上に配置し、重粒子線がん治療装置(HIMAC)においてネオン粒子線(Total energy: 400 MeV, LET: 31 keV/ $\mu$ m)を照射した出芽酵母細胞について、5-FOA を含む選択培地を用いて、*URA3* 遺伝子の変異体(*ura3*)を選択し、突然変異誘発率を得た。これまでに得られている炭素粒子線(290 MeV, LET : 13, 50 keV/ $\mu$ m)を照射した場合の結果と比較した。Fig. 1 に炭素およびネオン粒子線を照射した場合の *URA3* 突然変異誘発率を示す。炭素粒子線については LET の上昇に伴って *URA3* 突然変異誘発率が上昇し、かつ 100 Gy で突然変異率が最大となる傾向がみられた。一方、ネオン粒子線については、LET が 13 keV/ $\mu$ m の炭素粒子線と比較して突然変異誘発率は低いことが示された。

また、相同組み換え修復(HR)による二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *rad52* に対する炭素粒子線(290 MeV, LET13 keV/ $\mu$ m)照射による突然変異誘発率を評価した。*rad52* は自然突然変異誘発率(0 Gy)が野生株より約 40 倍高いことがわかった。また突然変異誘発率のピークが 10 Gy と、野生株の結果と比較して低線量側となった。これは *rad52* が野生株と比較して放射線感受性が高く、突然変異誘発率も高いためであると考えられる。なお *rad52* について、10 Gy での生存率は約 80 %であった<sup>2)</sup>。

### 3. 今年度の研究内容



**1)突然変異誘発率の解析** 非相同末端結合修復(NHEJ)による二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *ku70* に対する炭素粒子線(290 MeV, LET 13 keV/μm)照射による生存率を評価した。*ku70* は野生株の感受性と類似し、HR が不活性である *rad52* 株と比較して低感受性であることが分かった。この結果は NHEJ の有無が炭素粒子線照射に対する生存に対して、HR と比較して関与しないことを示唆している。

また、NHEJ による二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *ku70* に対する炭素粒子線(290 MeV, LET13 keV/μm)照射による *ura3* の突然変異誘発を評価した。結果を Fig.2 に示す。野生株と比較して、未照射の条件で 100 倍ほど突然変異誘発頻度が高く、照射によって突然変異誘発頻度は上昇することが明らかとなった。HR による二本鎖切断修復遺伝子不活性株 *rad52* の結果と比較すると、NHEJ が不活性であるほうが未照射および炭素粒子線照射の場合、突然変異誘発頻度は高いことが示された。出芽酵母においては NHEJ よりも HR が修復に用いられていることが知られているが、突然変異誘発の抑制には NHEJ が欠かせないことを示唆している。

**2)シーケンス解析による変異誘発スペクトルの解析** 炭素粒子線(290 MeV, LET:50 keV/μm, 100 Gy)を照射した酵母細胞の野生株を 5-FOA 添加培地で培養し、*ura3* 突然変異体を 17 サンプル得た。PCR 法を用いて *URA3* 領域を含む塩基配列を増幅し、シーケンス解析を行った。*Saccharomyces* GENOMEDATA-BASE の *URA3* 領域の塩基配列と解析結果を比較することで、誘発された突然変異の位置と変異の種類を特定した。結果から、G:C→T:A、A:T→T:A の置換変異、および塩基の挿入及び、欠失変異はガンマ線照射の場合<sup>3)</sup>よりも炭素粒子線照射において誘発されやすい傾向であることが示された。

- 福井大学 学術研究院工学系部門 原子力安全工学分野
- 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
- 大阪大学放射線科学基盤機構 附属ラジオアイソトープ総合センター

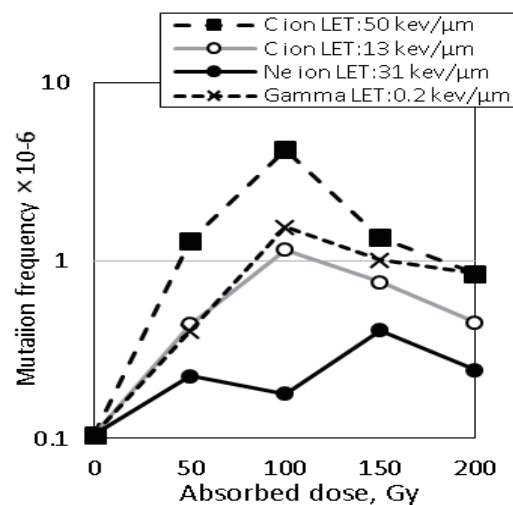


Fig.1 炭素、ネオン粒子線及びガンマ線照射による野生株での *ura3* 突然変異誘発率

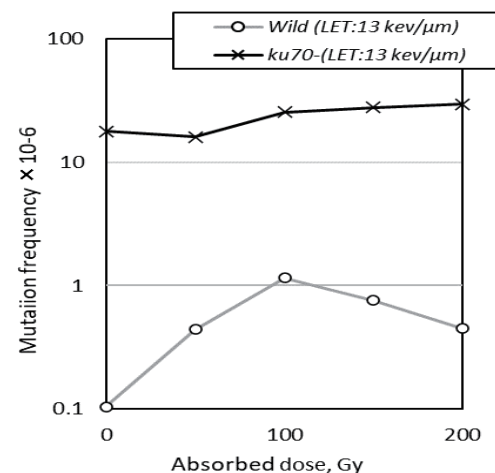


Fig.2 炭素粒子線(LET:13keV/μm)を照射した場合の NHEJ 修復遺伝子不活性株での *ura3* 突然変異誘発率

## 参考文献

- [1] J. A. Sikorsky, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 355, 431–437 (2007).
- [2] Y. Matuo, et al., *Mutation Research*, 810, 45-51 (2018).
- [3] Y. Matuo, et al., *Quantum beam Science*, 3, 14 (2019).

重粒子線が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構  
DNA-Protein Cross-Links Generated by Accelerated Heavy Ion Beams: Mechanisms of  
Formation and Repair  
(18J487)

津田雅貴<sup>a</sup>, 井出博<sup>a</sup>, 北舩海斗<sup>a</sup>, 中野敏彰<sup>b</sup>, 平山亮一<sup>c</sup>, 鵜澤玲子<sup>c</sup>  
M. Tsuda<sup>a</sup>, H. Ide<sup>a</sup>, K. Kitamasu<sup>a</sup>, T. Nakano<sup>b</sup>, R., Hirayama<sup>c</sup>, and A. Uzawa<sup>c</sup>

## Abstract

DNA is constantly associated with proteins and forms chromatin in eukaryotic cells. When cells are irradiated with ionizing radiation, DNA and protein radicals are generated in chromatin. Decay of DNA radicals by themselves gives rise to DNA lesions such as base damage, DNA single-strand breaks, and DNA double-strand breaks. In contrast, recombination between DNA and protein radicals yields DNA-protein cross-links (DPCs). The biological consequences and repair mechanisms of base damage, DNA single-strand breaks, and DNA double-strand breaks have been extensively studied. However, those of radiation-induced DPCs have not been clarified. The human lymphoblastoid TK6 cells provide large collection of isogenic DNA-repair deficient clones (TK6 mutant library). Heavy-ion beams produced more DPCs than X-rays. Our purpose is to find the genes involved in the repair of DPCs by comparing the sensitivity to X-ray and Fe-ion beams.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線は細胞の DNA に様々な損傷を誘発する。誘発される損傷としては、塩基損傷, DNA 一本鎖切断, DNA 二本鎖切断 (DSB) が知られており, これらの損傷の複製・転写に対する影響や修復機構が明らかにされている。細胞の DNA は, DNA の構造, 機能制御, 代謝に関わるタンパク質と結合し, クロマチンを形成している。したがって, 放射線照射された細胞では, DNA および結合タンパク質に反応性の高いラジカルが発生し, これが結合タンパク質および DNA とそれぞれ再結合することにより, DNA-タンパク質クロスリンク (DPC) が生成する。DPC に含まれるクロ

スリンクタンパク質はかさ高く, 立体障害により複製・転写装置の進行あるいは修復タンパク質の DPC 部位への接近を阻害し, 細胞に重篤な影響を与えると考えられる。しかし, DPC と他の放射線誘発 DNA 損傷の生物影響の比較は行われていない。さらに, 放射線誘発 DPC の修復機構もよく分かっていない。

近年, DPC を除去する酵素 SPRTN が同定された。様々な研究グループから, DNA にトラップされたタンパク質を分解し, DPC 修復に貢献することが報告された。また, 当研究グループでは, DNA 末端に結合した DPC(トポイソメラーゼ等)の除去にチロシル-DNA ホスホジエステラーゼ(TDP)が重要な役割をしていることを報告した(Tsuda M et al, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2020) (Tsuda M et al, DNA Repair, 2020)。しかし, SPRTN や TDP が放射線誘発 DPC の修復機構に関与するのか不明である。

これまで, ゲノム編集を用いてヒト TK6 細胞の遺伝子破壊やその表現型解析を行われてきた。DNA 修復に関わる遺伝子を欠損したミュータント細胞を 40 種作製してきた(TK6 ミュータントライブラリー)。一つの親株から多数の遺伝子欠損細胞を作製しているので, 効率よく分子間機能的相互作用を網羅的に解析できる。

本研究では, DPC の修復に関与する遺伝子を, TK6 ミュータントライブラリーを用いて同定する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

ゲノム編集を用いて SPRTN 遺伝子を欠損した細胞を作製し, X 線または鉄イオン線に

対する感受性を調べた。その結果、SPRTN 遺伝子破壊細胞は、X 線に対して感受性を示さないが、鉄イオン線に対して感受性を示すことが分かった。この結果は、SPRTN は重粒子線が誘発する DNA 損傷の修復に関与する可能性を示唆する。

### 3. 今年度の研究内容

野生型 TK6 または SPRTN 遺伝子破壊細胞、TDP1/TDP2 遺伝子破壊細胞、SPRTN/TDP1/TDP2 遺伝子破壊細胞を X 線または鉄イオン線で照射し、感受性をメチルセルロースを用いたコロニー形成法で評価した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

SPRTN 遺伝子破壊細胞は、X 線に対して感受性を示さないが(図 1A)、鉄イオン線に対して感受性を示した(図 1B)。この結果は、昨年度に得た実験結果と一致する。一方、これまでの報告から、SPRTN 遺伝子破壊マウス細胞や線虫は DPC を作る薬剤(エトポシドやホルムアルデヒド)に対して感受性を示すことがわかっていた。これらの報告と一致して、SPRTN 遺伝子破壊ヒト TK6 もこれらの薬剤に対して感受性を示した(図 1C と D)。したがって、SPRTN は放射線誘発 DPC の修復に関与する可能性がある。

TDP には、TDP1 と TDP2 の 2 種類が存在することが分かっている。TDP1 は DNA3' 末端に結合した DPC を除去する活性がある(3'-TDP 活性)。TDP2 は DNA5' 末端に結合した DPC を除去する活性がある(5'-TDP 活性)。最近、当研究グループは、3'末端に DPC を生成する抗がん剤であるカンプトテシンを用いて、3'-TDP 活性の詳細を解析してきた。その結果、TDP1/TDP2 二重遺伝子欠損細胞は、各一重遺伝子欠損細胞と比べて高いカンプトテシン感受性を示すことを明らかにした。この結果は、TDP2 は、3'-TDP 活性も持つことを意味する(Tsuda M et al, DNA Repair 2020)。そこで、本研究では、重粒子線誘発 DNA 損傷の修復において、SPRTN と TDP との関係性を明らかにするために、ゲノム編集を用いて SPRTN/TDP1/TDP2 三重遺伝子欠

損細胞を作製し、X 線および鉄イオン線に対する感受性を調べた。その結果、三重遺伝子欠損細胞は、SPRTN 遺伝子欠損細胞や TDP1/TDP2 二重遺伝子欠損細胞と比べて高い鉄イオン感受性を示した(図 1B)。一方、これらの細胞は、X 線に対してほとんど感受性を示さなかった。この結果は、鉄イオン線が誘発する DNA 損傷の修復に SPRTN や TDP が関与する可能性を示唆する。さらに、SPRTN および TDP が関与する DNA 修復経路は独立して存在する可能性を示唆する。

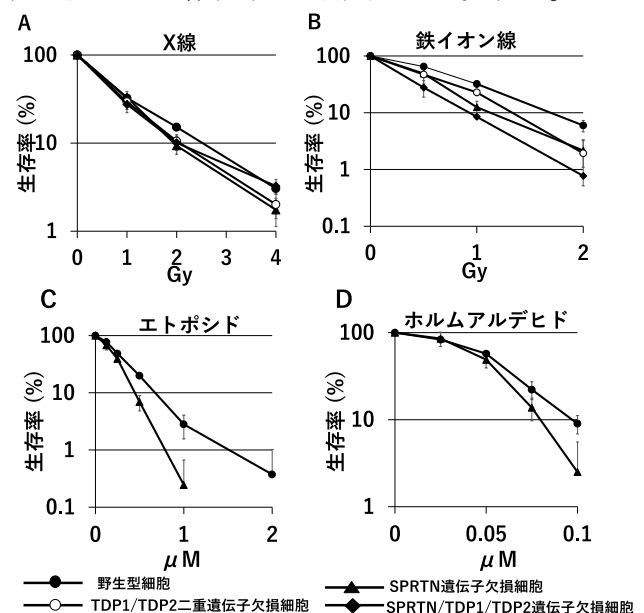


図 1: X 線(A), 鉄イオン線(B), エトポシド(C), およびホルムアルデヒド(D)に対する野生型 TK6 細胞と遺伝子破壊細胞の感受性試験

DPC 生成は、常酸素細胞に比べ低酸素性細胞が多いことが明らかになっている。2019 年度に、SPRTN が重粒子線特異的に作られる DNA 損傷の修復に関係することを示唆するが、酸素濃度に依存しない DNA 損傷である可能性があることを報告した。今後は、これらの二重遺伝子欠損細胞や三重遺伝子欠損細胞を用いて低酸素環境下における鉄イオン線および X 線感受性を解析したいと考えている。さらに、SPRTN がどのような DNA 損傷を標的に修復を行なっているのかを明らかにしていきたい。

<sup>a</sup> 広島大学大学院統合生命科学研究科

<sup>b</sup> QST 関西光科学研究所量子科学研究部

<sup>c</sup> QST 放医研重粒子線治療研究部

# 育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究 Optimization for ion beam breeding

18J501

下川卓志<sup>a</sup>, 西原昌宏<sup>b</sup>, 富永晃好<sup>c</sup>, 小田切正人<sup>d</sup>, 宮原平<sup>e</sup>, 杉本貢一<sup>f</sup>, 耳塚孝<sup>g</sup>, 肥塚崇男<sup>h</sup>  
T. Shimokawa<sup>a</sup>, M. Nishihara<sup>b</sup>, A. Tominaga<sup>c</sup>, M. Otagiri<sup>d</sup>, T. Miyahara<sup>e</sup>, K. Sugimoto<sup>f</sup>, T. Mimitsuka<sup>g</sup>, T. Koeduka<sup>h</sup>

## **Abstract**

Radiation is able to induce several types of mutations. Therefore, it is a useful method for breeding, which has resulted in the successful establishment of valuable breeds from different organisms and species. Ion beam is expected to become more effective tool for the breeding, because it has unique biological characters such as induction of mutations with high frequencies. However, the use of ion beam for breeding is still limited.

The principle aim of this project is developing ion-beam breeding to become a commonly-accepted method. We organized a collaborative system with breeding researchers to share the basic results of radiation effect. This year, seven collaborative groups have joined this project and we have irradiated 85 samples including seeds, pollen, grafts, fungi and germ cells of fish.

## **1. 研究目的とバックグラウンド**

$\gamma$ 線や UV、化学物質などの変異原を用いた従来の突然変異育種技法に比べ、重イオンビームを用いた育種は、変異発生頻度の高さと誘導される変異の種類の多様さが際立っており、現在では有用な手技として認識されている。この分野を牽引してきた理研や旧原研高崎研では、イオンビームを利用した新品種をいくつも樹立し、すでに市場に出すことに成功しているが、その数は限定的である。さらに、光子線育種品種を含めて、身近にある多くの品種が放射線を用いて樹立されたこ

とは一般社会だけでなく研究者の間でもあまり知られていない。そのため、このように大きな利点を持ちながらも、育種研究においてイオンビームを含む放射線利用は主流とはいえない。

現在、コロナ渦においても HIMAC における育種研究目的での研究は精力的に行われている。HIMAC 共同利用研究においても、イオンビームの有効性だけでなく、HIMAC の深い照射野が育種研究においても高い利便性と利点を有することが示されている<sup>1)</sup>。しかしその結果が得られるまでに長い年月かかる育種研究では、他の研究とは事情が異なる実施上の問題がいくつか存在する。第一に、様々な生物材料に応じた照射法を確立し、利用する必要がある。加えて、育種系実験で得られる多種多様な生物への照射影響データの共有化も研究推進には必要であり、そのための標準実験系の構築も必要である。

そこで、これらの問題について検討を進めつつ、育種目的での HIMAC 利用を効率的に推進する目的で、本課題を実施している。

## **2. 昨年度までに得られている結果**

15J501 では、初年度 (H27) 6 グループの種子や休眠枝など 22 サンプル、次年度(H28)は同じく 6 グループより送られてきた 28 サンプル (種子 7、休眠枝 5、培養物 2、藍藻類 11、菌類 3)、最終年度(H29)は 8 グループより送られてきた 56 サンプルに対し、BF=0 で 1-400Gy を照射し、発芽率または生存率に関するデータを収集した。初年度の実験結果に基づき、基本条件として 400Gy



まで照射線量を拡大することにより、ほぼすべての対象で照射の影響を確認することができている。

18J501 として、初年度は 6 名の課題分担者より送られてきた 35 サンプル（種子 50、培養個体 3、藍藻類 3、菌類 3）に対し、BF=0 で 1-600Gy を照射し、その影響について発芽率などを指標に測定した。

### 3. 今年度の研究内容

前期 6 回 (Fe 500MeV/u, Ar 500MeV/u, Ne400MeV/u, C290MeV/u x3)、後期 12 回 (Fe 500MeV/u x3, Ar 500MeV/u x2, Si 400MeV/u x2, Ne 400MeV/u x2, C 290MeV/u x3)の利用時間の配分を受けた。

報告書提出時点までで、7 名の課題分担者（共著者）より送られてきた 85 サンプル（種子類 55、花粉 6、培養個体 4、穂木 2、鉢 10、微生物 2、魚類卵子/精子 6）に対し、BF=0 で 1-600Gy を照射し、返送後、各分担先でその影響について発芽率などを指標に測定した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

本年度はコロナ渦による影響が心配されたが、J501 の実施形態ではヒトの移動を伴わないため、大きな影響を受けずに実施できた。

種子を対象とした照射実験は、4 グループにより行われた。昨年度より継続して参加している静岡大 富永らからは、コマツナ種子への照射実験の結果が報告された。3 種の変異株（花巨大化、雄性不念、花卉雄蕊化）の解析を進め、変異遺伝子候補の同定や遺伝子発現の変化を認めた。なおこれらの結果は学位論文として発表された。他の 3 グループ（千葉大 宮原ら、筑波大 杉本ら、山口大 肥塚ら）は現在放射線感受性について検証を進めており、現時点での中間報告がされた。

花粉及び培養物への照射は 2 グループにより行われた。静岡大 富永らからは花色変異株の解析結果が、岩手生工研 西原らからは花粉の受粉実験及び昨年度以前に行った照射培養物による葉片再分化からの花形変異体の成果が報告された。

穂木を対象とした照射実験は、今年度も 1 グループが実施した。昨年度以前に行った照射については岩手生工研の西原ら、秋田果樹試験場 上田らから生育状況の報告がされている。

藻類、微生物を対象とした照射実験は、岩手生工研 西原ら、東レ 耳塚らにより実施され、感受性について検討された。また昨年度照射により獲得された藻類の変異株については早稲田大学の櫛田らによって変異同定が進められ、学会発表並びに学位発表が行われた。

今年度は照射対象を魚類生殖細胞まで広げ、理研 小田切らにより放射線感受性試験を行った。変異株取得にむけた大規模照射も行ったが、残念ながら地震による広域停電の影響を受けほとんどの稚魚が死亡してしまったため、R03 年度に改めて実施予定である。

一昨年より運用を始めた FileMaker による実施記録の管理システムは、利便性向上を目指して引き続き改良をすすめている。

- 
- a. 量研機構・放医研・物理工学部
  - b. 岩手生物工学研究センター・園芸資源研究部
  - c. 静岡大学・農学部・地域フィールド科学教育研究センター
  - d. 理化学研究所・光量子工学研究センター
  - e. 千葉大学大学院・園芸学研究科
  - f. 筑波大学・つくば機能植物イノベーションセンター
  - g. 東レ株式会社・先端融合研究所
  - g. 山口大学大学院・創成科学研究科



重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究  
Development of cultivar identification method and plant breeding using heavily  
ion-beams.

(20J503)

松山知樹<sup>a</sup>、小田切正人<sup>a</sup>、齋藤洋太郎<sup>a</sup>、古川浩二<sup>b</sup>、下川卓志<sup>c</sup>

T. Matsuyama<sup>a</sup>, M. Otagiri<sup>a</sup>, Y. Saito<sup>a</sup>, K. Furukawa<sup>b</sup> and T. Shimokawa<sup>c</sup>

## Abstract

Mutation induction by ion-beam irradiation is a general-purpose technique used for plant breeding because it has a high LET. On the other hand, some of irradiated plants are phenotypically indistinguishable but have the mutations in their genomic DNA. We will use them and demonstrate the development of 'DNA marks' for cultivar identification, especially in vegetative crops. The following steps allow for mutated cultivar identification and may apply to cultivar identification of various crops after ion-beam irradiation: 1) The investigation and selection of stable morphological characteristics. 2) Detection of DNA mutations by modified random arbitrary primed PCR in non-coding regions; for example, repeated sequences or retrotransposons. In the present study, we have applied to citrus for cultivar identification and mutation breeding.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

農林水産物の安全・安心に係る信頼確保のための品種識別については、環境要因に左右されない DNA マーカーによる取組が有効である。しかし、栄養繁殖作物では、枝変わりのような小さな変異でも品種となるため、原品種と区別できる DNA マーカー作出は非常に難しい。この状況を打開するために、イオンビーム照射後、ゲノム DNA の非遺伝子領域からの変異検出を行って来た。これまでに、キクでは、我々が報告した変異検出法により、イオンビーム照射

で育成された品種群の識別を実現した<sup>1)</sup>。サトイモでもイオンビーム照射後の多芽体から育成された植物体群に、キメラ/モザイクのない変異体があり、同様の手法により変異検出を行った事例を報告した<sup>2)</sup>。これらの DNA 多型マーカーは、品種内識別レベルの変異検出を実現しており、最初から地域や国ごとに違う系統を配布することで産地判別マーカーにもなり得る。この一連の研究フローを「DNA マーキング」とした。本研究では、DNA マーキングの栄養繁殖性作物のうち木本作物での事例を示すため、カンキツへの展開を図ると同時に変異体の育種利用についても検討する。

## 2. 今年度の研究内容

カンキツ類には、1つの種子から複数の実生が生じる多胚性のものがあり、それらは多くが母系のクローンである。本研究では、その多胚性である四季成り性のシキキツ、ウンシュウを供試した。まず、葉形形質が優性となるカラタチやバンペイユを人為交配し、雑種胚を除いたシキキツのクローンの実生を用意し、地上部への照射を行ってきた。当初、照射区は炭素イオンビーム (290 MeV/u、LET13– 20 keV/μm) 10、20、30、40、50、60、75、100、200 Gy としたが、今年度は鉄イオンビーム照射 (Fe500) も行なった。これまで同様、根のダメージを避けるため、シャーレの照射野に向けて芽を伸ばし、一方で、コリメータを調整し照射野を遮断した領域に根を張らした試料を調整した。これにより、シキキツについては 50Gy 照射区において、一度枯れた

実生から新芽の再生があり、この試験区の照射体プールから矮性傾向のある変異体群を得た。本年度はこれらの DNA 多型解析や形質調査と同様の手法によるウンシュウミカンへの照射を行った。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

得られた照射植物体群から既報の手法<sup>1)</sup>に基づく改良 RAPD 法を用いた DNA 多型検出を行ったところ、4 系統で多型パターンを検出した。このうち 2 系統については交雑胚由来、枯死隣、残りの 2 系統 (D1 と D2) については突然変異候補とし、本年は特に D1 の解析を進めた。これらはカラタチ・ヒリュウを台木とする接ぎ木により系統の増殖を行った。形態上の矮性傾向は接ぎ木された植物体群でも観察されており、静岡大学フィールドサイエンスセンターにも移し、形態・形質調査を進めている (図 1 左)。D1 では、矮性傾向の他に、葉が緑色が濃くなっている点、丸みを帯びている点で (図 1 右)、倍加が起きている可能性が考えられたため、野生型を基準にフローサイトメーターによる分析を行ったところ、DNA 量の増加が認められた。これまでに、どの枝の葉でも同じ結果を得ており、倍加に関する変異について、照射を受けた地上部でのキメラ／モザイクの回避を示唆するデータを得ている。

### 4. 今後の展開

D1 は、引き続き栽培・形態調査を行い、倍数性についての分析を進める。同時に、接ぎ木による増殖体群においても解析し、一回の照射でキメラ／モザイクを回避した変異誘発の知見を収集する。また、栽培を進め花器・果実形成を目指す。同時に、ウンシュウミカンでも同様の手法での変異を誘発しており、汎用性を示す意味でも栽培・分析を進めていく。

#### 参考文献

- 1) Shirao T, Ueno K, Abe T and Matsuyama T: Development of DNA markers for identifying chrysanthemum cultivars generated by ion-beam irradiation. *Molecular Breeding*31: 729 - 735, 2013
  - 2) Matsuyama T, Watanabe M , Murota Y, Nakata N, Kitamura H, Shimokawa T , Ebisuzaki T, Wada S, Sato S, Tabata S : Efficient mutation induction using heavy-ion beam irradiation and simple genomic screening with random primers in taro (*Colocasia esculenta* L. Schott). *Scientia Horticulturae* 272: 109568, 2020
- a. 理化学研究所  
b. 株式会社 向山蘭園  
c. 放射線医学総合研究所



図 1 矮性・葉形変異 (D1 系統)

左：温室における接ぎ木増殖、右：濃緑色・丸みを帯びた葉

# 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions (18J505)

飯野友実<sup>a</sup>、矢野裕聖<sup>a</sup>、下川卓志<sup>b</sup>、高橋美智子<sup>a</sup>  
T. Iino, Y. Yano, T. Shimokawa<sup>b</sup> and M. Takahashi<sup>a</sup>

## Abstract

Many important mechanism of plant has been elucidated using transgenic plants and mutants in the research area of plant nutrition. We also have produced the transgenic plants tolerant to Fe-deficiency or Ni-excess. However, mutants are more useful because they are applicable to the cultivation in the field soon. In addition, more useful mutants are required to clarify the detailed mechanism of plant as for plant nutrition.

To produce the useful and novel stress-tolerant plant efficiently, plants were irradiated under Ni excess conditions. New Ni tolerant line was screened from the Ne400 60Gy irradiated *Arabidopsis thaliana* in this study. This mutant showed significant Ni excess tolerance though concentration of Ni was high in roots.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はこれまでに、遺伝子導入技術により鉄欠乏耐性植物やニッケル過剰耐性植物を作出してきた (Takahashi et al. 2001, Kim et al. 2005)。また、種子照射や突然変異誘発化合物による変異体の解析により、植物栄養学分野において重要なメカニズムの多くが解明されてきた。近年、放医研の共同利用研究によりシュウクロース濃度を高めた培地によりアントシアニン合成を誘導した状態で重イオンビームを照射することで、これまでにない花色の変異体を高い効率で得ることができるという新手法が報告された (Hase et al. 2010)。これはアントシアニン合成系の遺伝子発現系が働いている条件下で照射することで、アントシアニン合成に関連した遺伝子の発現系に効率よく変異導入が行われたことを示唆した。

本研究ではこの方法を植物栄養学分野に応用し、栄養過剰ストレスまたは栄養欠乏ストレス条件下で各栄養ストレスに応答する遺伝子群の発現系に高い効率で変異を導入する。これにより各栄養ストレス耐性に寄与する遺伝子の発現が強化された植物を作出する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

### (1) シロイヌナズナ実生への Ne400 照射

以前の研究課題において得られたニッケル過剰耐性変異体は全て、ニッケル過剰培地で生育させた実生に Ne400 を 60Gy 照射した区のみから選抜された。そこで、2018 II 期の照射実験では、ニッケル過剰条件に於ける照射条件を Ne400 60Gy に絞り、新たに変異系統群を作成した。

2018 II 期の照射実験で得られた変異系統群を用い

て、2019 年度にニッケル過剰耐性系統を選抜した結果、新たに Ni 過剰耐性変異体が選抜された (図 1)。この変異体 60Gy-1 は地上部と地下部の Ni 濃度が有意に低いことがわかった (図 2)。



図 1. Ni 過剰条件下で生育したナズナ (播種後 9 日目)  
0Gy : WT, 60Gy-1 M3 : Ne60Gy 照射変異体

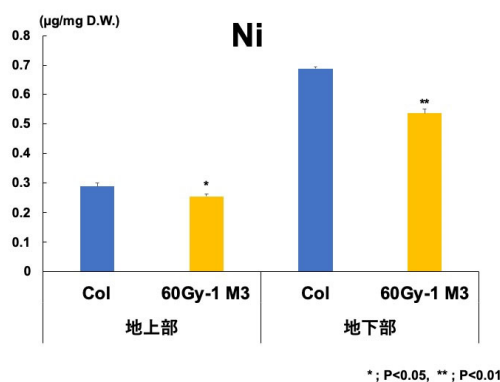


図 2. 地上部と地下部の Ni 濃度

### (2) イネ実生への Ne400 照射

2018 II 期の照射実験において鉄欠乏条件下におけるイネ実生 (日本晴) への Ne400 照射条件を検討した。その結果、草丈に基づく生育度からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 25~40Gy であることが示唆された。しかしながら、収穫後の穂重からは鉄欠乏条件下のイネ実生への Ne400 の照射適線量は 15~30Gy であることが示唆された。

2018 II 期の照射実験で得た日本晴変異系統群について鉄欠乏耐性系統の選抜を行うために行った予備実験で、コシヒカリの方が日本晴より鉄欠乏に耐性であることが示唆された。このためコシヒカリを用いることにより、より美味しく、より鉄欠乏に強いイネの作出が期待される。そこで 2019 年度の照射実験において、コシヒカリを用いて照射適線量の再検討を行った。その結果、鉄欠乏ストレス条件下 (-Fe) で照射した実生と通常条件下 (control) で照射した実生の生育 (草丈) に差は見られず、20Gy~30Gy が適線量と考えられた (図 3)。現在、作出した変異系統群を用いてアルカリ土壌による鉄欠乏耐性系統の選



抜を行なっている。その結果、これまでに日本晴とコシヒカリの両品種で複数の耐性系統が選抜されている。図4に耐性系統の例を示す。

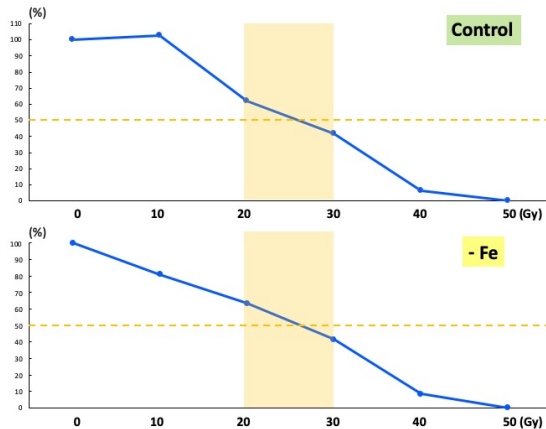


図3. Ne400 照射量と生育度 (コシヒカリ)



図4. アルカリ土壌を用いた鉄欠乏耐性系統選抜4週間後の植物 (左: 日本晴 (0Gy) と変異体、右: コシヒカリ (0Gy) と変異体)

### (3) イネ種子への Ne400、Fe500 照射

以前の研究課題においてイネ種子 (日本晴) への照射条件はすでに検討しており、Fe500 では 40-60Gy、Ne400 では 300Gy 前後が適線量と推察された。しかしながら、2019 年度の照射実験において、日本晴とコシヒカリの2品種を用いて再度種子照射の検討を行うと、図5に示す結果になった。

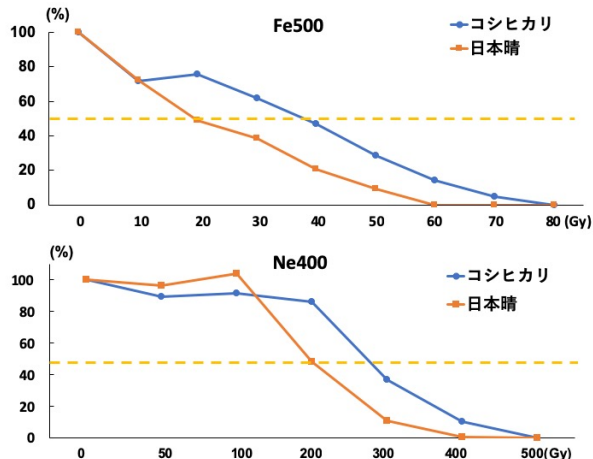


図5. Fe500 (上) および Ne400 (下) 種子照射イネの生育度

Fe500 では、20Gy 以上でコシヒカリが日本晴より生育度が高く、コシヒカリでは 30~50Gy、日本晴では 10~30Gy が適線量であることがわかった。Ne400 では 200Gy 以上でコシヒカリが日本晴より生育度が高く、コシヒカリでは 200~300Gy、日本晴では 200Gy 前後が適線量であることがわかった。

### 3. 今年度の研究内容

今年度は HIMAC 生物照射室で、イネ (*Oryza sativa* L. cv. Nipponbare と Koshihikari) 種子を材料に、重イオンビーム (ネオン: Ne400 MONOΦ10) を照射し、変異体群を作成した。ニッケル過剰培地で発芽させたシロイヌナズナの実生への Ne60Gy 照射を行って (2019 年度) 得た変異体群の選抜、生育測定、金属元素濃度の解析を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

変異体 3 4 7 系統をニッケル過剰条件で選抜し、新たな耐性系統を 4 系統、感受性系統 2 系統得た。図6に播種後5日のナズナ実生を通常条件(control)とニッケル過剰条件で14日間生育させた結果を示す。60Gy-2 は control においても生育が 0Gy を上回ったが、Ni 過剰条件において有意に耐性を示した。また、地下部の Ni 濃度が有意に高かった (図7)。



図6. Control (左) および Ni 過剰条件で生育したナズナ (右)

0Gy : WT、60Gy-2 : Ne60Gy 照射変異体

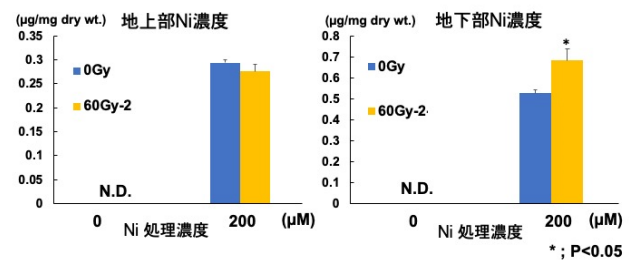


図7. 地上部と地下部の Ni 濃度

### 参考文献

Takahashi M. et al. Nature Biotech. 19, 466-469 (2001)  
Kim S. et al. Plant Cell Physiol. 46, 1809-1818 (2005)  
Hase, Y. et al.. Plant Biootechnol. 27, 99-103 (2010)

- a. 宇都宮大学農学部 ; Utsunomiya University, Fac. of Agriculture  
b. 量研機構 放射線医学総合研究所; NIRS, QST

物理・工学班  
Physics and Engineering





## 重粒子線治療照射法に関する総合的研究

### General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC Clinical Trial (19H005)

米内俊祐、Sung Hyun Lee、浦郷由佳<sup>i</sup>、兼松伸幸、菊田駿<sup>ii</sup>、日下部和希<sup>ii</sup>、坂間誠、相馬陽平<sup>iii</sup>、  
袖山梨花子<sup>iii</sup>、韓樹林<sup>ii</sup>、福田茂一、増田峻我<sup>ii</sup>、松本真之介、水島康太、水野秀之 ほか  
S. Yonai, S. Lee, Y. Urago<sup>i</sup>, N. Kanematsu, S. Kikuta<sup>ii</sup>, K. Kusakabe<sup>ii</sup>, M. Sakama, Y. Souma<sup>iii</sup>,  
R. Sodeyama<sup>iii</sup>, S. Han<sup>ii</sup>, S. Fukuda, R. Masuda<sup>ii</sup>, S. Matsumoto, K. Mizushima, H. Mizuno *et al.*

H005 is aimed at conducting experimental studies to further improve ongoing carbon-ion radiotherapy (CIRT) and develop multi-ion radiotherapy at QST-HIMAC. This year, much effort was put on the issues to clarify the physical characteristics of the therapeutic beams and on dosimetry study: Estimating the biological effects of He, C, O, and Ne ions by measuring the microdosimetric spectra with silicon-on-insulator microdosimeter, development of logfile based Monte Carlo calculation method for Patient-Specific QA in CIRT, development of time resolved dosimetry for scanning carbon beams, precise evaluations of the beam quality conversion factor on routinely-used various ionization chambers and the ion recombination correction factor on Advanced Markus and Farmer chambers and so on.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は量子科学技術研究開発機構 QST-HIMAC で行っている重粒子線がん治療の高度化に資するため、加速器から供給されるビームの特性を明らかにするための研究開発や治療用ビームを評価するための線量評価法の研究開発、治療関連システムのコミッショニングを行うことを目的とする。治療ビームを用いた実験によって治療の高精度化・最適化に必須となる情報を取得する。

#### 2. 前年度の主な結果

- ・円筒形電離箱の実効中心の評価
- ・イオンビームの新しい純度監視方法に関する実験的検証
- ・炭素線及びマルチイオン照射における治療室内中性子線量測定 など

#### 3. 今年度の研究内容と成果

今年度取り組んだ研究テーマは以下の通りである。

- ・SOI 検出器を用いた He, C, O, Ne ビームの生物効果の評価
- ・炭素線治療における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発
- ・時間微分線量の測定に関する研究
- ・電離箱線量計の線質変換係数、イオン再結合補正係数に関する研究
- ・多層シンチレータを用いた放射線 3 次元線量分布オンライン測定法の開発
- ・重粒子線治療ビームの LET 分布測定法の開発
- ・GAFchromic EBT3 フィルムを用いた患者 QA 方法に関する研究
- ・新 QA ファントムに関する研究

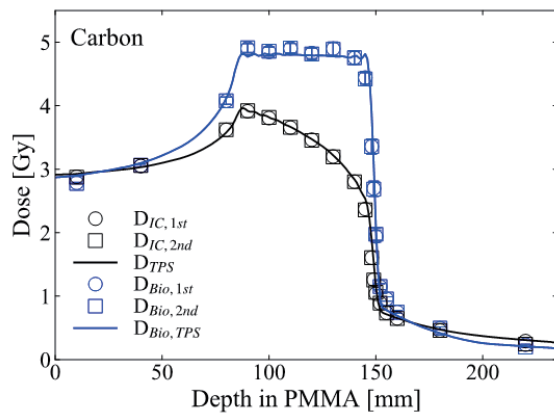
本稿では 2 つの研究テーマについて報告する。

【SOI 検出器を用いた He, C, O, Ne ビームの生物効果の評価】

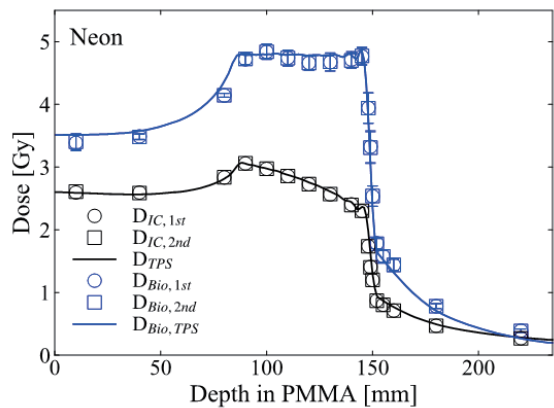
QST-HIMAC で臨床適用を進めているマルチイオン治療に関連して、silicon-on-insulator (SOI) マイクロ線量計を用いた Lineal energy 分布測定を基に、

Microdosimetric kinetic model (MKM) のパラメータを導出し、生存率、RBE、生物線量 (RBE-weighted dose) といった生物効果を評価することを目的とする。

測定は、QST-HIMAC 新治療研究棟治療室で He, C, O, Ne ビームについて行った。結果の例として、図 1 に炭素およびネオンビームについて本研究で得られた HSG 細胞 (human salivary gland tumor cell) に対する生物線量と治療計画装置の比較を示す。SOI 検出器を用いて予測した生物線量はターゲット内で治療計画装置を良く再現することを実証した。



a) 炭素ビーム



b) ネオンビーム

Fig. 1 本研究で得られた HSG 細胞 (human salivary gland tumor cell) に対する生物線量と治療計画装置の比較 (D<sub>IC</sub> は電離箱による測定値、D<sub>Bio</sub> は生物線量、TPS は治療計画装置の出力を表す。)

【炭素線治療における患者 QA のための照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算法の開発】

IMRT や粒子線治療など複雑な形状の照射を作成可

能な放射線治療では、患者個々の線量分布検証 (患者 QA) が品質保証・品質管理の観点から重要である。QST-HIMAC のスキニングビームを用いた炭素線治療では、患者 QA として、患者 CT 上で計算された治療計画ビームを水ファントムに置き換えて計算した線量分布を二次元イオンチェンバーによる測定値と解析法で比較することで行っている。しかしながら患者 QA 測定には時間と労力がかかるため、治療患者数の増加に伴い、治療の品質を担保したまま、効率的に実施することが必要である。これを解決するために、陽子線・光子線治療においては、照射ログファイルを使用したモンテカルロ計算を用いた患者 QA が提案されている。本研究の目的は、QST スキニングシステムにおける患者 QA のためのログファイルを使用したモンテカルロ計算法を開発することである。

今年度、開発した計算法に対して実験的検証を行った。結果の例として図 2 に横方向線量分布の比較結果を示す。計算値は測定結果を基にした補正を考慮している。計算と実験値は非常に良く一致しており、開発した計算法が今後患者 QA のために使用される可能性を示した。

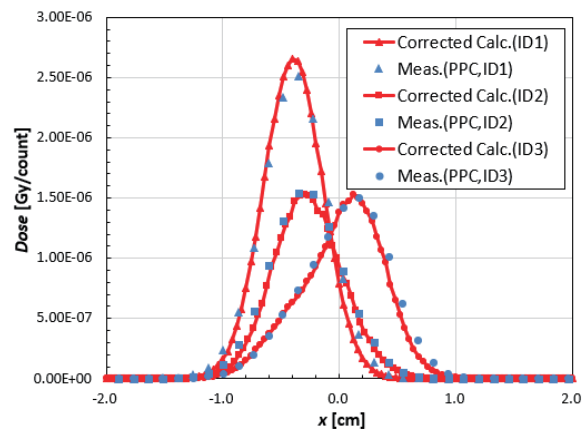


図 2 : 各ビームエネルギーに対する水深さ 6mm における横方向線量分布の計算値と測定値の比較 (ID1, 2, 3 はビームエネルギーの違いを示す。)

QST、i 都立大、ii 千葉大、iii 東邦大

がん治療用加速器の総合的研究  
Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy  
(19H028)

水島康太、岩田佳之、稲庭 拓、佐藤眞二、村松正幸、Lee Sung Hyun、阿部康志、坂田洞察、  
水野秀之、中路拓、坂間誠、河野良介、鈴木雅雄、白井敏之

K. Mizushima, Y. Iwata, T. Inaniwa, S. Sato, M. Muramatsu, H. S. Lee, Y. Abe, D. Sakata,  
H. Mizuno, T. Nakaji, M. Sakama, R. Kono, M. Suzuki, and T. Shirai

## Abstract

A new therapeutic technique using several ion species in a single treatment session, *multi-ion irradiation*, is being studied for optimizing the physical dose as well as dose-averaged LET distributions in a patient. To fulfill requirements of the multi-ion irradiation, the accelerators have to produce and accelerate various ion species, and those ions have to be quickly changed and subsequently provided to the treatment rooms. In this report, accelerator development for the multi-ion irradiation is described.

## 1 研究の目的とバックグラウンド

本研究課題は、粒子線がん治療の高精度化、高効率化を図るため、HIMAC 加速器の総合的研究を行うことを目的としている。昨年度より、複数の異なるイオン種を用いた照射技術（マルチイオン照射）に関する基礎研究を続けている。マルチイオン照射では、低酸素状態など放射線抵抗性の腫瘍領域に対し、LET が高く OER が低い重いイオンを照射し、逆に放射線感受性が高い正常組織と腫瘍の境界領域には、LET が低い軽いイオンを照射する。これにより、線量分布制御のみならず、線質（LET）分布の制御も可能となることから、更なる治療効果の向上が期待できる[1]。本稿では、マルチイオン照射に向けた HIMAC 加速器の高度化に関する研究開発の進捗を述べる。

## 2 昨年度までに得られている結果

昨年度までは、マルチイオン照射実現に向けたイオン生成・加速に関する要素技術開発を主として行ってきた。HIMAC の 18GHz ECR イオン源（NIRS-HEC）を利用し、イオン種切り替えの短時間化や多価イオンビームの強度増加を目指したイオン源のガス配管改造やパラメータ最適化を行った。これらにより、十分なイオン強度を確保しつつ、イオン切り替え時間の短縮を図ることができた[2]。また、イオン種ごとにわずかに異なる静止質量の影響を加速 RF 周波数により補償する手法を実証し、シンクロトロン電磁石は同一の運転パターンで全イオン種を加速・出射できることを示した[3]。その結果、シンクロトロンの運転パターン切り替えにかかる時間が短縮化されるだけでなく、日々の磁場パターン調整も大幅に簡略化することが可能と

なった。

## 3 今年度の研究成果

マルチイオン照射のコミッショニング開始に先駆け、使用される全イオン種に対応して新たに用意されたシンクロトロンのユニバーサル運転パターン調整や、HIMAC 加速器制御システムのマルチイオン対応化改造等が行われた。以下、それぞれに関する成果を述べる。

### 3.1 シンクロトロンのユニバーサル運転パターン調整

マルチイオン照射では4つのイオン種（ $^4\text{He}^{2+}$ 、 $^{12}\text{C}^{6+}$ 、 $^{16}\text{O}^{8+}$ 、 $^{20}\text{Ne}^{10+}$ ）が使用される。イオン源で生成されたイオン（ $\text{He}^{2+}$ 、 $\text{C}^{2+}$ 、 $\text{O}^{3+}$ 、 $\text{Ne}^{4+}$ ）を線形加速器で 6 MeV/u に加速後、炭素薄膜によりフルストリップのイオン（ $\text{He}^{2+}$ 、 $\text{C}^{6+}$ 、 $\text{O}^{8+}$ 、 $\text{Ne}^{10+}$ ）に荷電変換される。それらは質量電荷比  $A/Z$  が等しいため、線形加速器より下流機器の運転パラメータはイオン種によらず共通化できる。従って、シンクロトロン電磁石も全イオン種に対して同一励磁パターン（ユニバーサルパターン）で運転が可能となる。

マルチイオン照射用に新たに作成された運転パターンでは、これまで同様にパルス内エネルギー可変型運転方式を用いることを前提としており、いずれのイオンも最大 430 MeV/u まで加速された後に段階的な減速・出射が可能となっている。炭素線治療用パターンとの主な違いは、250 MeV/u 以下の領域がより細かいエネルギーステップとなっていることで、飛程が長い He ビームでも深さ方向に 3 mm ピッチ（水中換算）で飛程制御できるように変更されている。

前年度までに、シンクロトロンへのビーム入射、加速に関するパターン調整は完了しており、高周波加速空洞の RF 周波数パターン補正による静止質量補正もイオン種にあわせて適用された。本年度は、出射にかかわるビーム調整から開始し、現状の炭素線治療条件と互換性を保てるように各エネルギーでのビームサイズ・軌道の調整を行った。さらに、4 イオン種をそれぞれ新治療棟回転ガントリー照射室まで輸送し、アイソセンターでスポットビームの二次元分布形状を測定しながら、高エネルギービーム輸送ライン（HEBT）上にあるエミッタンス調整用散乱体の角度調整を行った。4 種のイオンビームに対するスポットサイズ測定結果を図 1 に示す。各エネルギーに対して、スポットビームの

X-Y 方向サイズを目標範囲 (平均値 $\pm 10\%$ 以内) に収められたことを確認し、シンクロトロンとビーム輸送ラインの調整は完了となった。

現在は、マルチイオン照射用に新たに準備されたリップルフィルタ[4]を照射ポートに組み込み、治療計画コミッショニングに向けた4種イオンビームの線源データ測定や半導体 (Silicon-On-Insulator) 検出器を利用した線質分布の検証[5]等を行っている。

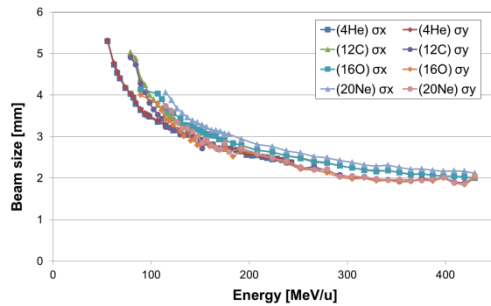


図 1 回転ガントリー照射室アイソセンターで測定したスポットビームの水平・垂直方向サイズ(1 $\sigma$ )。

### 3.2 HIMAC 加速器制御システムのマルチイオン化改造

マルチイオン照射の実用化に向け、患者ごとの治療計画データに記述されたイオン種にもとづいて、イオン源・加速器・照射装置が自動的にイオンビームを切り替えてイオン生成・加速・照射を実行するための機能追加を各制御システムに対して行った (図 2)。

マルチイオン照射では、イオン源 1 台 (NIRS-HEC) のみで全イオン種を供給する運用となるため、照射イオンに合わせたイオン源ガスや線形加速器とあわせた運転パラメータの切り替えが自動的に行われる。前述した通り、マルチイオン運転でシンクロトロンに入射されるイオンの質量電荷比  $A/Z$  はすべて 2 であるため、ビーム輸送系を含む電磁石の励磁パターンは切り替えの必要がなく、高周波加速空洞の RF 周波数パターンのみを切り替えて静止質量差の影響を補正する。

本システム改造にあわせて、イオン源ガスをパルス状に噴射するガスパルシング技術も実用化しており、イオン種切り替え後の出力強度の立ち上がりをさらに早められ、各イオンビーム照射間を 1 分以内に収められる見込みとなった。

### 3.3 ヘリウムビームの純度検証

NIRS-HEC イオン源から  $\text{He}^{2+}$  を生成する条件では低エネルギービーム輸送ライン (LEBT) での輸送効率が極めて低く、十分なビーム強度が得られていなかった。輸送効率が低い原因として、空間電荷効果による影響を考え、効率改善に向けた調整を行ったものの大きな改善は見られなかった。そのため、本年度からは  $\text{He}^{1+}$  での供給とする方針に切り替え、加速後  $\text{He}^{2+}$  ビームの純度検証を行った。電離箱とファラデーカップを用いた検証方法[6]による測定結果を図 3 に

示す。昨年度まで使用していた PIG イオン源供給のヘリウムビームと比較して、不純物イオンの有意な混入は確認できず、十分なビーム強度を確保できることを示せた。

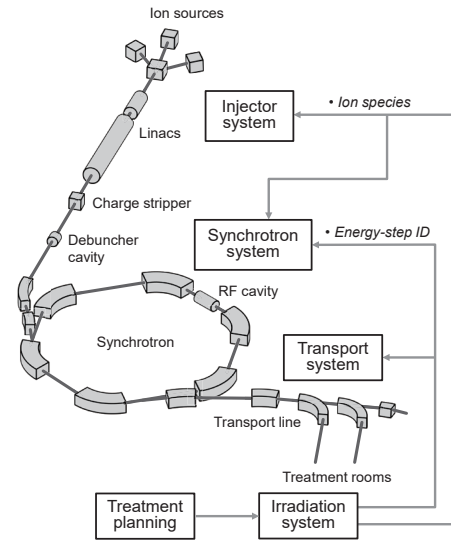


図 2 マルチイオン照射運用に向けて改造された加速器制御システムのブロック図。

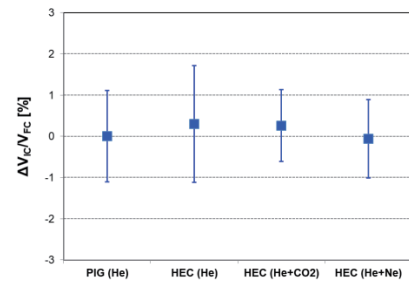


図 3 電離箱とファラデーカップを用いた  $\text{He}^{2+}$  ビームの純度検証結果。PIG 供給や He ガス単体や  $\text{CO}_2$ 、Ne ガス混入条件と比較。

## 4 まとめ

本年度はマルチイオン照射に向けた主に加速器の高度化に関する基礎研究を行った。次年度以降も引き続き、マルチイオン照射の臨床利用に向けた応用研究を続けて行く計画にある。

### 参考文献

- [1] T. Inaniwa et al., Phys. Med. Biol. 62 (2017) 5180-5197.
- [2] 大内章央他、第 16 回日本加速器学会年会 proceedings、WEPI037, pp. 550-553, 2019.
- [3] K. Mizushima et al., Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 459 (2019) 115-119.
- [4] T. Inaniwa et al., Phys. Med. Biol. 66 (2021) 055002.
- [5] S. H. Lee et al., Phys. Med. Biol. 66 (2021) 045017.
- [6] K. Mizushima, et al., Rev. Sci. Instrum. 91, 0233309 (2020).



# 重粒子線による核反応断面積の研究 Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams (18H093)

福田光順<sup>a</sup>, 西村太樹<sup>d</sup>, 田中聖臣<sup>a</sup>, 福留美樹<sup>a</sup>, 高山元<sup>a</sup>, 木村容子<sup>a</sup>, 大谷優里花<sup>a</sup>, 阪井俊樹<sup>a</sup>,  
徳田恵<sup>a</sup>, 三原基嗣<sup>a</sup>, 松多健策<sup>a</sup>, 高津和哉<sup>b</sup>, 生越瑞揮<sup>b</sup>, 野口法秀<sup>b</sup>, 武智麻耶<sup>b</sup>, 大坪隆<sup>b</sup>,  
泉川卓司<sup>e</sup>, 高橋弘幸<sup>d</sup>, 菅原奏来<sup>d</sup>, 森口哲朗<sup>f</sup>, 原山朔弥<sup>c</sup>, 鈴木健<sup>c</sup>, 山口貴之<sup>c</sup>,  
福田茂一<sup>g</sup>, 佐藤眞二<sup>g</sup>, 北川敦志<sup>g</sup>

M. Fukuda, D. Nishimura, M. Tanaka, M. Fukutome, G. Takayama, Y. Kimura, Y. Ohtani,  
T. Sakai, M. Tokuda, M. Mihara, K. Matsuta, K. Takatsu, M. Ogose, N. Noguchi, M. Takechi,  
T. Ohtsubo, T. Izumikawa, H. Takahashi, S. Sugawara, T. Moriguchi, S. Harayama, T. Suzuki,  
T. Yamaguchi, S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

## Abstract

Charge changing cross sections ( $\sigma_{CC}$ ) for Be isotopes  $^{7,9,10,11,12}\text{Be}$  on  $\text{CH}_2$ , Be, C and Al targets have been precisely measured at  $\sim 170\text{A MeV}$  for the proton distributions in these nuclei to analyze the detailed relation between  $\sigma_{CC}$  and the proton-density radius. The  $\sigma_{CC}$  for Sn isotopes  $^{111-126}\text{Sn}$  have been also measured for the same purpose. The transmission method was employed using plastic, PPAC, Si, NaI(Tl), and CsI(Tl) counters. Nucleon removal cross sections for B, C and N isotopes have been investigated for neutron skin and neutron halo structure in the isomeric state in  $^{16}\text{N}$ .

## 研究目的

核子当たり数10～数100 MeV のエネルギー領域での核反応断面積( $\sigma_R$ )測定は不安定核の核子密度分布を研究するための良い手段であることが解ってきた<sup>1)</sup>。我々は、反応断面積と核子密度分布を結びつける手段として用いるGlauber計算を確かなものとするために、安定核  $^{12}\text{C}$  やさらに、密度分布が比較的良好にわかっている不安定核  $^{11}\text{Be}$  などについて反応断面積をHIMACにおいて系統的かつ精密に測定してきた。その結果、改良した Glauber 計算により補正なしでこのエネルギー領域の反応断面積を非常によく再現できることが明らかになった<sup>2)</sup>。

本研究ではその結果を利用し、不安定核の核子密度分布を精度よく決定することにより不安定核の核構造を明らかにすること、またさらに、不安定核中の陽子・中性子分布を実験的に独立に導出する方法の開発、反応断面積に関連した物理量の新研究方法の開発、など核表面密度に関する発展的課題の追求を目的としている。

## 前年度までの結果

前年度までは以下のようなテーマについて研究を行った。

- ①  $^{16}\text{N}$ アイソマー状態を含むビームの1中性子剥離チャネルの測定
- ② Na, Mg同位体チェーンの荷電変化断面積測定・解析
- ③  $^{16-19}\text{N}$ の反応断面積( $\sigma_R$ )と $^{16}\text{N}$ アイソマーの $\sigma_R$ データの解析
- ④ より大きな質量数の核種へ対応するための高時間分解能TOF検出器開発、を行った。

## 今年度の研究内容

今年度はまず、前年度までに測定した  $^{13-15}\text{B}$ ,  $^{14-16}\text{C}$  の核子剥離断面積についてデータ解析を行った。中性子剥離断面積と中性子スキン厚には関係があるはずとの先行研究をもとに、それら両者の関係に着目して解析を進めた。その結果、中性子だけが剥がれる全断面積  $\sigma(\Delta\text{N})$  と1陽子剥離断面積  $\sigma(-1p)$  の比を取ると、図1に示すように中性子スキン厚の理論値と非常に良い相関があることがわかった。この相関には明確な標的依存性が見られるが、標的半径が大きいほど傾きが大きくなる傾向は定性的には理解できるため、今後定量的な分析を進めたい。

一方、 $\sigma(\Delta\text{N})$  と荷電変化断面積 $\sigma_{CC}$ の比をとると、それぞれの核種でほとんど標的には依存しなくなる。そこ

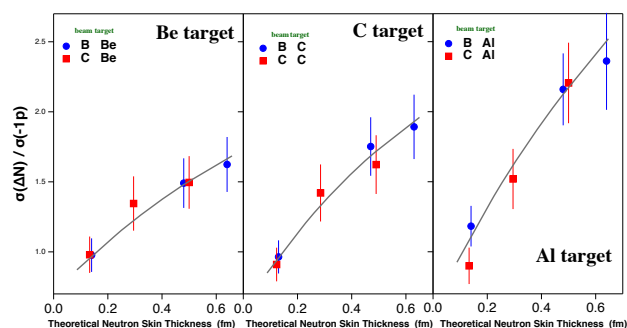


図1  $\sim 70\text{A MeV}$  で測定された  $^{13-15}\text{B}$ ,  $^{14-16}\text{C}$  の  $\sigma(\Delta\text{N})$  と  $\sigma(-1p)$  の比を標的ごとに中性子スキン厚理論値に対してプロットしたもの。実線はガイド。



# 半導体素子の放射線の影響に関する研究

## Study of radiation effects on semiconductor devices

(18H095)

新藤 浩之<sup>a</sup>, 水田栄一<sup>a</sup>, 高橋 美沙<sup>a</sup>, 岩田 愛実<sup>a</sup>,

島田修<sup>b</sup>, 岡本弘樹<sup>b</sup>, 金子貴博<sup>b</sup>, 月野晃久<sup>b</sup>, 岩田 佳之<sup>c</sup>, 村上 健<sup>c</sup>

H. Shindou<sup>a</sup>, E. Mizuta<sup>a</sup>, M. Takahashi<sup>a</sup>, M. Iwata<sup>a</sup>,

O. Shimada<sup>b</sup>, H. Okamoto<sup>b</sup>, T. Kaneko<sup>b</sup>, A. Tsukino<sup>b</sup>, Y. Iwata<sup>c</sup>, and T. Murakami<sup>c</sup>

### Abstract

Semiconductor devices such as Si, SiC, and GaN, should be considered the radiation effects, if those devices will be used in space environment. JAXA have performed radiation tests in space and commercial devices to investigate a radiation tolerance and failure mechanisms. Conventional Silicon (Si) semiconductor devices have been studied enough, however new advanced compound semiconductor materials such as SiC and GaN have not been enough. In addition, such devices are more sensitive to the radiation. It is important to investigate the mechanism of the radiation effects.

In this paper, we report electrical characteristics and radiation test results of GaN power FETs (Field-Effect-Transistors) manufactured by EPC. GaN power FETs are key devices at power supply system in satellites and rockets.

### 1. 研究目的

人工衛星やロケット等の宇宙で使用される電源用部品にも、地上用と同じく小型化・低消費電力化、更には高周波利用が可能なのが求められている。電源系部品の低消費電力化が進むと、太陽電池パドルや蓄電池等の電源コンポーネントが小型軽量化され、衛星全体の小型軽量化あるいは衛星重量を維持したまま観測装置（ミッション機器）の増加や高機能化が可能となる。低消費電力化の効果が大きいほどその影響も大きくなり、特にロケットによる打ち上げ能力の制限で重量や体積に大きな制約がかかる人工衛星においては小型化・低消費電力化による波及効果が大きい。

宇宙航空研究開発機構(以下 JAXA)では、宇宙用の電源用部品として DC/DC 等に用いられるパワー MOSFET 等の国内開発を進めてきた。しかし、SiC や GaN といった化合物半導体はワイドバンドギャップのため高耐圧・大電力化が魅力であるが、過去

に報告したように、放射線起因の劣化・破壊により未だに Si を使用せざるを得ない状況である（参考までに、図 1 に材料ごとの理論損失曲線を示す）。そこで、JAXA では宇宙用化合物半導体デバイスの開発を目指し、化合物半導体デバイスの劣化モード及びメカニズムの調査を実施した。重粒子 1 個の入射により破壊する Si デバイスとは異なり、SiC デバイスでは徐々に劣化していくモードが過去の研究より分かってきた。しかし、GaN デバイスではどちらのモードも確認されており、まだサンプル数が少ないためにその原因は未解明である。デバイス材料に起因するのか構造に起因するのか等は様々なデバイス、条件にて放射線試験を行うと同時にシミュレーションにより調査していく必要がある。今回は GaN デバイスの重粒子線角度照射による劣化・破壊モード調査を実施した。

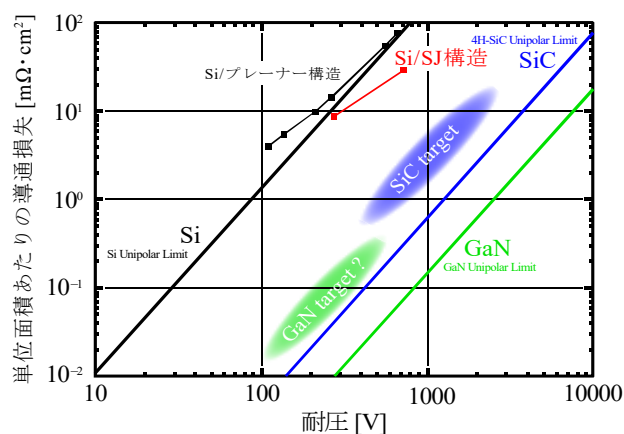


図 1 宇宙用パワーデバイスの導通損失と材料毎の理論損失曲線

### 2. 今年度の研究成果

#### 2-1. 評価サンプル

本研究では GaN デバイスの重粒子線角度照射による劣化モード調査のため、横型 GaN-FET (EPC2012) により照射試験を実施し評価を行った。耐圧  $V_{DS}$  =

200 V、ドレイン電流  $I_D = 3$  A、オン抵抗  $R_{DS(on)} = 100$  m $\Omega$ であり、パッケージは DIP24pin を使用した。

## 2-2. 放射線核種

宇宙用部品は非常に高い放射線耐性が要求され、特に電源部品は高い重粒子耐性が要求される。その理由は、電源部品の故障モードが Single Event Gate Rupture(SEGR)と Single Event Burn-out(SEB)という恒久損傷が発生するものだからである。その高い放射線耐性の確認を行うため、試験では Xe を用いることが多い。

今回は表 1 に示す Xe 粒子を用いた。HIMAC では非常に長い飛程の重粒子線を飛ばせるため、エピ層が厚いパワーデバイスには勿論、水平照射を実施することに非常に適している。水平照射時は飛程の長い 10251 MeV の Xe を、それ以外の角度では 4166 MeV の Xe を照射した。また、フラックスは約 7000 ions/cm<sup>2</sup>/s、フルエンスは  $3 \times 10^5$  ions/cm<sup>2</sup> とし試験を実施した。

表 1 使用核種

| Ion Species | Energy [MeV] | LET@チップ表面 [MeVcm <sup>2</sup> /mg(GaN)] | Range [ $\mu$ m(GaN)] |
|-------------|--------------|---|-----------------------|
| Xe          | 4166         | 28.8                                    | 188                   |
| Xe          | 10251        | 16.4                                    | 663                   |

## 2-3. 照射試験結果

GaN-FET への角度照射方向は「垂直照射 (Vertical)」、「垂直を基準に水平方向に 60 度」、「図 2 に示す横及び縦からの水平照射 (Horizontal)」の 4 種類でそれぞれ 2 サンプルずつ試験を実施した。図 3 に GaN-FET の照射方向の違いによる照射中のリーク電流  $I_{DS}$  の挙動を示す。図 3 から分かるように、「垂直照射」、「垂直を基準に水平方向に 60 度」での照射では定格電圧までの印加において未破壊という結果が得られた。「水平照射」においては、

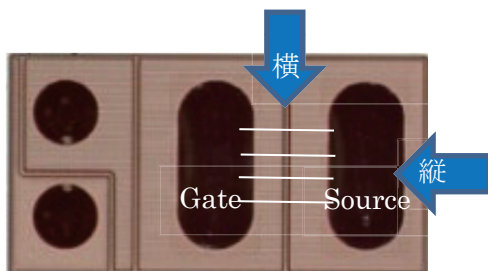


図 2 GaN-FET の Xe 粒子角度照射結果

Gate-Source を横切る横方向からの照射では 2 サンプルとも 180V において破壊が見られたのに対し、Gate-Source と同じ縦方向では未破壊という結果が得られた。

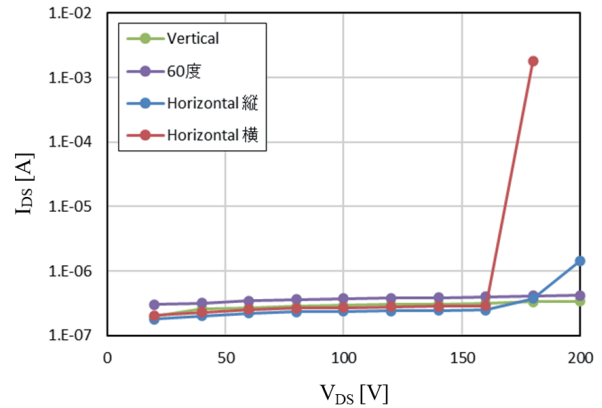


図 4 GaN-FET の照射中リーク電流  $I_{DS}$  の角度依存

以上の結果より、水平照射では、Gate-Source に対して垂直か並行かでも劣化のしやすさが変動するため、デバイス構造が放射線耐性に大きく寄与していることが確認できた。また、一般的に LET が高い重粒子線ほどデバイスの劣化は早いことが確認されていることから、照射方向により LET の異なる粒子を用いているため一概に比較は出来ないが、横型構造の本サンプルでは水平方向照射の方が劣化は早く、放射線垂直照射の耐性は高いことが分かった。

## 3. まとめと今後の予定

今回は横型 GaN-FET への重粒子線角度照射による劣化モード調査のため、Xe 粒子照射試験を実施した。その結果、Gate-Source を横切る照射方向が特に SEB 耐性に弱いことが確認できた。以上より、水平照射による放射線耐性を上げるために Gate-Source 間の電界緩和や重粒子線入射確率の低下が可能なデバイス構造が重要であることが分かった。

今後はそのような構造のデバイスを試作し、シミュレーションと並行して実証していく必要がある。引き続き HIMAC を利用し、重粒子線照射による劣化モードの特定とメカニズム解明を進める予定である。

最後に、HIMAC を用いた実験をさせて下さる QST 放射線医学総合研究所様に厚く御礼申し上げます。

- 宇宙航空研究開発機構 研究開発部門  
Research and Development Directorate, JAXA
- 菱栄テクニカ(株) Ryoei Technica Corporation
- 量子科学研究開発機構 放射線医学総合研究所  
NIRS, QST



高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの確立  
Physical and chemical criterion for the detection thresholds of polymeric track detectors  
(20H138)

山内知也<sup>a</sup>、岡田智暉<sup>a</sup>、田中俊裕<sup>a</sup>、橋本勇史<sup>a</sup>、林勇利<sup>a</sup>、  
金崎真聡<sup>a</sup>、楠本多聞<sup>b</sup>、北村尚<sup>b</sup>、小平聡<sup>b</sup>、バリオンレミ<sup>c</sup>

T. Yamauchi<sup>a</sup>, T. Okada<sup>a</sup>, T. Tanaka<sup>a</sup>, Y. Hashimoto<sup>a</sup>, Y. Hayashi<sup>a</sup>,  
M. Kanasaki<sup>a</sup>, T. Kusumoto<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, and R. Barillon<sup>c</sup>

## Abstract

Modified structure along ion tracks in PET, PC, PI and PADC has been studied by means of FT-IR spectrometry, as well as the response as etched track detectors, paying a special attention on latent track structure in both sides of the detection thresholds. Radial Electron Fluence around Ion Tracks (REFIT) and Numbers of Interactions induced by Secondary Electrons (NISE) have been proposed as physical parameters to describe the thresholds.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

高分子系のエッチング型飛跡検出器は1960年代から利用されている歴史のある受動型放射線検出器であるが、十数 MeV のプロトンに対して感度を有するポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) は、宇宙放射線計測や大型加速器・原子炉周辺の中性子線量計測に現在も利用されている。また、高強度レーザー駆動イオン加速実験では、ほとんどの放射線検出器が窒息する電磁パルスや、高強度の電子線や X 線との混成場であっても (< 10 kGy)、特定のイオンのみを弁別し得る検出器として、PADC のみならず、検出閾値が高いポリエチレンテレフタレート (PET) やポリイミド (PI) 樹脂 (Kapton 等) が、それぞれの長所を生かしつつ活用されている。高分子系飛跡検出器は、原子核乾板や蛍光核飛跡検出器 (FNTD) と比較すると検出感度は劣るものの、明確な閾値を有し特定のイオンだけを検出するところが逆にアドバンテージとなり、大面積への展開が容易であり、エッチピットの有無という形で明確な結果が得られ、安価に使用できるという利点がある。

我々は検出感度と分子配列との関係を明らかにし、任意の応答特性 (検出閾値と感度) を有する検出器の開発を目標にして、

それぞれの検出器中に形成されるイオントラック構造を系統的に評価してきた。ここ数年間は飛跡検出器の根本とも言えるトラックエッチング速度  $V_t$  が、バルクエッチング速度  $V_B$  より大きくなり、エッチピットが生れる閾値を決定づける損傷の具体的な構造に関心を払ってきた。この視点は化学的クライテリオンの確立につながるものである。一方で、閾値は歴史的にはイオントラックの化学構造ではなくて、初期電離や限定エネルギー損失、局所線量といった物理的パラメータを用いて議論されてきた。近年のシミュレーション技術の発展は、10 eV 以下の低いエネルギーの二次電子を考慮に入れた計算も可能にしている。例えば、Geant4-DNA を用いると、イオン種や阻止媒質の組成は限られるものの、電子飛跡構造を再構成することが可能であり、閾値となる条件での 2 次電子のヒット数が評価できる。これにより、シミュレーションに基づいた物理的クライテリオンの議論が可能になっている。ヒット数の重要性に気付かされたのは PADC の次のような特性であった。PADC では、イオントラックの半径方向に 2 つ以上の繰り返し構造が損傷を受けるとエッチピットが生まれる。また、繰り返し構造内のエーテルは単一の電子によって損傷を受けるが、カーボネートエステルは隣接するエーテルが損傷を受けた後にしか損傷を受けない。

## 2. 昨年度までに得られている結果

エッチング型飛跡検出器の検出閾値について、イオンの垂直入射方向からエッチングした際にエッチピットが発生する点であるとする定義を改めて与えた。PET について閾値における検出感度はイオン種 (B, C, N, O, Ar, Kr) によって異なり、原子番号が



大きいほど低くなることを見出した。Kapton についても、同様な傾向を確認した (Al, Si, Kr, Xe, U)。PADC に対するプロトンと He、C イオンの閾値は、それぞれ、17 eV/nm、37 eV/nm、55 eV/nm としていたが、閾値における感度は原子番号が PADC の場合には閾値における検出感度は原子番号とともに高くなった。

PET については、各種官能基が損失する G 値に明確なステップ状の変化があり、これが検出閾値と関係することが示唆された。PET は製造によって感度が異なることも明らかになっており、薄膜が必要な分光分析と一定の膜厚が必要なエッチングテストとで同一の素材が使用できない問題があった。PADC については、イオントラックに沿ってヒドロキシル基が生成しており、その密度によって感度が記述する可能性を指摘していた (化学的クライテリア)。

新しい物理的指標として、イオンの軌跡を軸とする円柱の側面を通過する 2 次電子の面密度として定義する、イオントラック内径方向電子フルエンス (REFIT) を提案した。PET と PADC の閾値に対して適用の妥当性を検討した。

### 3. 今年度の研究内容

1) 中エネルギー照射室において、大気中で高分子材料 (PADC、PC、PET) に He、B、C、N、O、Si イオンを照射した。B イオン照射は PET の閾値周辺に見られるステップ状の潜在飛跡構造変化の関係を見るため実施した。PAT 中イオントラック構造評価のために ATR 法も利用した。PC の閾値を決定する分析を新たに開始した。

2) 物理照射室 PH1 において、大気中で 400 MeV/u Ne イオン、180 MeV/n Si イオン、500 MeV/u Fe イオンを PADC 薄膜と同シートに照射した。1 回のマシンタイムでフルエンスを十分に確保することが可能なペンシルビームを用いてイオントラックの構造分析が可能になるように、赤外線分光分析に直径 1 mm のコリメータ利用し、従来のブルードなビームを用いた実験と整合性のある結果が得られるかどうかの検討を行った。PADC 薄膜は透過法を用いた分析に用いた

が、重ねて照射した PADC シートは ATR 法を用いて分光分析を行った。先に 135 MeV/u C イオン照射していた PADC シートのスタックを用いて検出閾値を求めるエッチングテストを実施した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

PADC の閾値について検討を進めたところ、溶出厚が数十  $\mu\text{m}$  に達してもピット半径が 1  $\mu\text{m}$  程度にとどまり、ほとんど成長しないエッチピットが新たに確認された (135 MeV/u C)。 $V_t > V_B$  となっている領域が断片的にイオントラック上に形成されていると見られ、ラウンドアウトした球面形状のピット上に新たな小さなピットが生まれている様子が確認された。閾値についてのより詳細な検討が必要になっている。

PET の 13  $\mu\text{m}$  厚の試料を用いて、エッチングテストを行うとともに、これを 2  $\mu\text{m}$  にまで薄くした薄膜を用いてイオントラック構造を分析した。G 値のステップ状の変化と閾値との関係が明らかになっている。厚さ 13  $\mu\text{m}$  の試料に閾値周辺の幾つかの入射エネルギーでイオン照射した後に ATR 法による分光分析を行い、矛盾しない結果が導かれている。

PADC の感度を記述するための物理的指標として、ある半径内の相互作用の数を意味する、2 次電子の相互作用数 (NISE) を導入し、その妥当性について検討した。

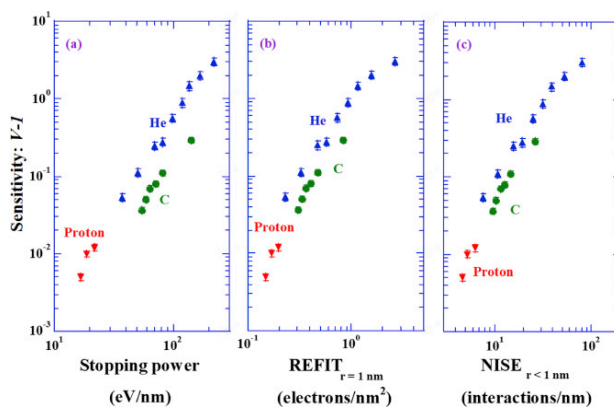


Fig. 1. Track response data for PADC as functions of (a) the stopping power, (b) REFIT, and (c) NISE. Kusumoto et al., *Radiat. Meas.* 138, 106445 (2020)

a. 神戸大    b. 量研    c. ストラスブール大

## 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答

Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions  
(20H189)

寺沢和洋<sup>a,c</sup>、岸本祐二<sup>b</sup>、佐々木慎一<sup>b</sup>、高橋一智<sup>b</sup>、俵裕子<sup>b</sup>、齋藤究<sup>b</sup>、  
身内賢太郎<sup>d</sup>、永松愛子<sup>c</sup>、勝田真登<sup>c</sup>、梶田大輔<sup>c</sup>、中手直哉<sup>c</sup>、中村裕広<sup>c</sup>、  
松本晴久<sup>c</sup>、藤田康信<sup>c</sup>、谷森達<sup>c</sup>、窪秀利<sup>e</sup>、明石小百合<sup>g</sup>、福山誠二郎<sup>g</sup>、  
河本泰成<sup>f</sup>、岩本慎也<sup>f</sup>、寺門康男<sup>f</sup>、北村尚<sup>h</sup>、小平聡<sup>h</sup>、  
K. Terasawa<sup>a,c</sup>, S. Akashi<sup>g</sup>, Y. Fujita<sup>c</sup>, S. Fukuyama<sup>g</sup>, S. Iwamoto<sup>f</sup>, M. Katsuta<sup>c</sup>, Y. Kishimoto<sup>b</sup>,  
H. Kitamura<sup>h</sup>, S. Kodaira<sup>h</sup>, Y. Komoto<sup>f</sup>, H. Kubo<sup>c</sup>, D. Masuda<sup>c</sup>,  
H. Matsumoto<sup>c</sup>, K. Miuchi<sup>d</sup>, A. Nagamatsu<sup>c</sup>, Y. Nakamura<sup>c</sup>, N. Nakate<sup>c</sup>, K. Saito<sup>b</sup>,  
S. Sasaki<sup>b</sup>, K. Takahashi<sup>b</sup>, T. Tanimori<sup>e</sup>, H. Tawara<sup>b</sup>, Y. Terakado<sup>f</sup>

### Abstract

Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC) has been performed inside the Japan Experimental Module of the International Space Station for one year and four months as a space dosimeter. The 3-dimensional tracks and energy distributions were obtained by the irradiation of protons and heavy ions in the beam line at HIMAC after the return on the ground.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙放射線被曝線量を実測するための LET スペクトロメーターの開発を行っている。宇宙放射線中の銀河宇宙線は、水素原子核（陽子）から鉄原子核（鉄より重い粒子はフラックスが大きく下がる）まで広く分布し、宇宙飛行士に主たる定常的な被曝を与える。これらは、数百 MeV/n 付近にエネルギー分布のピークを持つことから、検出器開発において、銀河宇宙線の模擬粒子として、HIMAC から供給される粒子が適している。

それらの荷電粒子に、主に 2 次粒子としての中性子が加わり、被曝線量の内訳として、荷電粒子 8 割、中性子 2 割という結果もあるが<sup>1,2)</sup>、中性子の寄与は周辺の物質質量に大きく依存し、実測対象のエネルギー範囲が狭いことや、測定精度の悪さから (factor 2 程度)、未だ確固たる実測例はなく、荷電粒子と共に中性子の実測も必要である。

これまでの実測は、スペース・シャトルや国際宇宙ステーション (ISS) 等において、NASA が標準検出器として採用している、Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC)<sup>3)</sup>や国産の Real-time Radiation Monitoring Device-III (RRMD-III、Si 位置検出器の組み合わせ)<sup>1)</sup>等で行われてきた。

これらの検出器の特徴として、TEPC は生体組織等価ガス・物質で構成されていることから、中性子に感度を持つが、位置検出を行っていないため、直接的な LET の実測はできず、入射粒子の一樣等方性を仮定し、平均の経路長を使用した近似 LET を利用している。従って、大きな系統誤差 (円筒形で 51%) を生み、実質的に、宇宙滞在期間は半減し、National Council on Radiation Protection -142 (NCRP-142) 等の勧告・推奨 (検出器依存で  $\sigma = 30\%$  以内)<sup>4)</sup>を達成できていない。

一方、RRMD-III は荷電粒子に対する測定精度

は十分であるものの、中性子に対する感度は相対的に低い。そこで、両線量計の特徴 (生体組織等価性と位置有感性) を盛り込んだ PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber) の開発を本研究で開始した<sup>5)</sup>。

原理的には、気体の 3 次元飛跡検出器 (Time Projection Chamber、TPC) で、入射粒子の検出器内での付与エネルギー測定と位置検出から実現できる。電極として、ストリップ電極の一種である、Micro-Pixel Chamber ( $\mu$ -PIC)<sup>6)</sup>を用い (比例計数管として働く各ピクセルからエネルギーと位置情報を得る)、検出器内部を生体組織等価物質で構成する。

本研究において、これまでにまだ行われていない  $\mu$ -PIC を用いた検出器の (重) 荷電粒子に対する応答を調べ、ISS 等での軌道上実証を行い、最終的には長期安定運用可能な線量計として、宇宙船内でのインフラ化を目指す。

### 2. 昨年度までの取り組みと結果

まず、面積が  $100 \times 100 \text{ mm}^2$  の大きさの既存の  $\mu$ -PIC を用いた検出器に対して、初めて重粒子を照射した結果、阻止能の計算と比較して妥当な付与エネルギーの平均値を得た<sup>7)</sup>。続いて、搭載性を考慮した小型電極 (有効面積が  $25 \times 25 \text{ mm}^2$  の  $\mu$ -PIC) を新たに開発し、原子番号が小さく低 LET で、より測定条件の厳しい He ビーム、H ビームについても検出に成功した。更に導電性の生体組織等価プラスチックで作られたドリフトケーシングを開発し、検出器全体で生体組織等価性を高めた。

線量計測のためには既存の高位置分解能は不要であるため、 $400 \mu\text{m}$  ピッチの電極で隣合う 4 本を接続し、x-y 面でそれぞれ 64 本あるストリップの読み出しを 16ch (全体で 32ch) とした。

研究開始当初、経験のある Ar ベースのガスを使用していたが、メタンベースの生体組織等価ガ

a. 慶應義塾大学・医学部 (Keio Univ.)

b. 高エネルギー加速器研究機構・放射線科学センター (KEK)

c. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

d. 神戸大学大学院・理学研究科 (Kobe Univ.)

e. 京都大学大学院・理学研究科 (Kyoto Univ.)

f. 明星電気 (株) (Meisei Electric Co. LTD.)

g. (株) エイ・イー・エス (AES Co. LTD.)

h. 放射線医学総合研究所 (NIRS)

ス (CH<sub>4</sub>: 64.4%、CO<sub>2</sub>: 32.4%、N<sub>2</sub>: 3.2%の混合ガス)の使用も開始し、いずれの場合も、前述の30%以内の精度を達成できる見込みとなった<sup>8,9)</sup>。

また、搭載化に向け実機を想定した Bread Board Model (BBM) の製作を検出部について行い、その後、Flight Model (FM) を製作し、同等の測定精度を達成、ついに、2016年12月にHTV-6号機でISSへ打ち上げを果たし、約1年4ヶ月に渡り、Japan Experimental Module (JEM) 与圧部内での実測の継続に成功した<sup>10)</sup>。初期データからLET分布、放射線カウンターのグローバルマップ等を取得し、過去の実測例との比較も行った。

更に、地上へのFMの回収を果たし、ガス封入後、2年経過後の基礎データ、 $\mu$ -PICのゲインマップ取得も行った。

### 3. 今年度の研究内容

地上からの打ち上げ前のガス封入から3年半以上経過しており、火星への往復を想定すると、3年以上、安定動作させることが検出器開発の一つの目安となる。打ち上げとISS内での宇宙放射線への暴露、更に地上への帰還を経て、検出器自身の不具合や劣化が懸念される中での陽子・重イオンに対する信号

取得、再・真空引きとガス封入後の、打ち上げ前のガス封入後と同等の性能が得られるかの評価、生体組織等価ガスより、移動電子の速度が速く、より長期の安定動作を目指した、Arベースガスを使用した信号取得を一部行った。

並行して、受動型線量計 (Passive Dosimeter for Lifescience Experiments in Space: PADLES、熱蛍光線量計 TLD と固体飛跡検出器 CR-39 の組み合わせ) を PS-TEPC の筐体表面に設置し、のデータ校正のための照射も行った。

### 4. 今年度の研究成果・解析結果と今後

3年半以上、ガス交換を行っていない状態で、Proton 230 MeV に対する信号取得に成功した。更に、ガス置換後の照射については、打ち上げ前と同等の性能を得ることができた。Fig.1 に Proton 230 MeV に対する3次元飛跡と付与エネルギー分布 ( $\sigma \sim 30\%$  未満) を示す。また、Arベースガス (Ar: 90%、C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>: 10%) を封入し、Fe 500MeV/n を照射した結果、 $\sigma \sim 4\%$ 程度を達成し、生体組織等価ガス使用と同等の結果を得た。

来年度以降、FM については、真空引き・ガス入れ換え後のデータ取得を引き続き行い、更に、PS-TEPC については、現在、試作中の改良型 $\mu$ -PIC (より低電圧で高ゲイン) の試用や長期運用を目指した、Arベースガス等の異なるガス種の試用を継続し、PADLES 等については、宇宙飛行士への携行線量計やエリアモニタ等として継続使用するための校正データの取得を行う予定である。

### 謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクト、並びに宇宙環境利用科学委員会研究班 WG/RT より継続して研究を行っております。また、高エネルギー加速器研究機構の共同開発研究課題として研究を行っております。ここに感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 2) H. Matsumoto et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 321.
- 3) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.*, 139 (1994) 344.
- 4) NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, (2002).
- 5) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 6) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 7) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 8) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2011-8 (2011) 189.
- 9) Y. Kishimoto et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A732 (2013) 591.
- 10) Y. Kishimoto et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, 59 (2020) 016333.

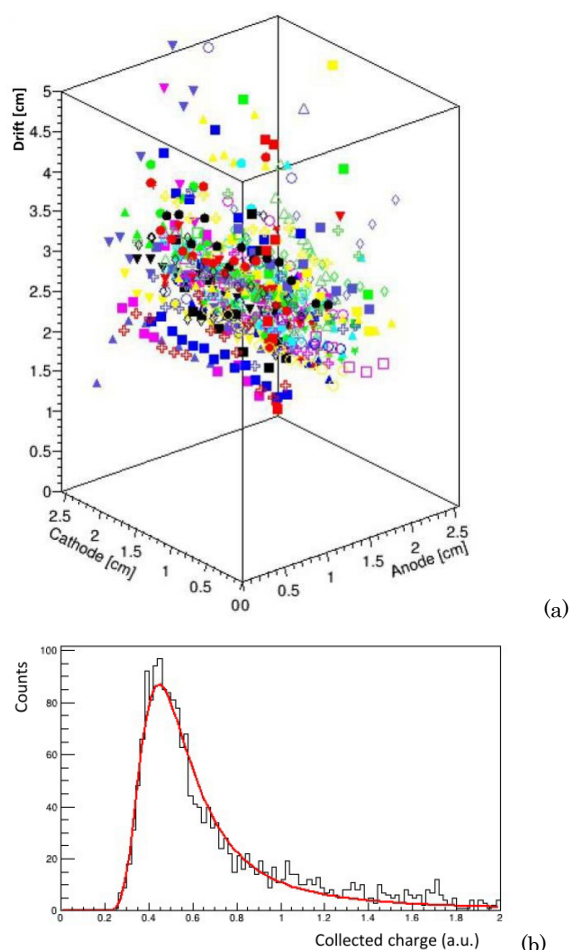


Fig.1 (a) Reconstructed 3-dimensional tracks and (b) the distribution of deposit energy obtained by the irradiation of protons with the energy of 230 MeV after re-filling with fresh gas.



銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発  
Development of minute-track-detecting system  
by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials  
(18H212)

久下謙一<sup>1</sup>, 佐伯加奈<sup>2</sup>, 白石卓也<sup>3</sup>, 中 竜大<sup>3</sup>, 小平 聡<sup>4</sup>

Ken'ichi Kuge<sup>1</sup>, Kana Saeki<sup>2</sup>, Takuya Shiraishi<sup>3</sup>, Tatsuhiro Naka<sup>3</sup>, Satoshi Kodaira<sup>4</sup>

#### Abstract

Sensitivity to radiation at silver-salt photographic materials used as nuclear emulsion plates was analyzed. In order to identify high-energy particles or eliminate the noise due to  $\beta$  or  $\gamma$  ray relationships between the energy loss and crystal sensitivity on nuclear emulsion plate were investigated. We prepared a cryostat to expose plates at low temperature and compared the sensitivity at low temperatures such as liquid-nitrogen temp. Sensitivity at carbon and argon ions had the different temperature dependence. Plane radiation-source with uniformly-distributed radio isotopes were prepared to expose  $\beta$ -ray quantitatively.

#### 1. 研究の目的と背景

銀塩写真感光材料は放射線にも感度を有し、高い空間分解能と三次元記録が可能な特性により、原子核乾板として放射線飛跡検出に用いられている。

原子核乾板では、高エネルギー粒子に感光したハロゲン化銀微結晶を現像により銀原子に還元して、現像銀粒子像で飛跡を可視化する。このとき粒子の同定のための情報としてエネルギー付与が重要である。ハロゲン化銀の感光は一定量のエネルギーを受け取ると生じるが、その過程は光と放射線異なる。高エネルギー粒子の場合、1個の粒子がハロゲン化銀微結晶を通過した際に付与するエネルギーがある一定量を超えると感光する。1個のハロゲン化銀微結晶が感光するのに必要なエネルギーを結晶感度と定義した。種々の放射線のエネルギー付与特性と結晶感度の関係が明らかになれば、粒子の同定や、飛跡のシグナルとノイズとなる $\beta$ 線や $\gamma$ 線の区別に用いることができる。昨年来 HIMAC でエネルギー付与の異なる重粒子を照射して、

結晶感度を測定してきた。

ハロゲン化銀の感光過程は低温では常温と異なることが知られている。高エネルギー粒子による感光においても異なると考えられ、その差異を用いることで粒子の弁別やノイズ除去がさらに容易になることが考えられる。しかしながら、放射線による低温での感光過程については、まだほとんど調べられていない。

#### 2. 本年度の研究内容

原子核乾板を低温にして重粒子線を照射できるクライオスタットを作製し、液体窒素温度までの低温で照射して、結晶感度を求めた。

また重粒子以外の放射線と比較するために、 $\beta$ 線や $\gamma$ 線での照射を定量的に行える、均一に放射性同位元素(RI)が分布した面線源の作製を行った。

#### 3. 実験方法

直径 70nm のハロゲン化銀微結晶からなる原子核乳剤を塗布した原子核乾板を用いた。これらの原子核乾板を重ねて遮光パッキングした試料を、ドライアイス、冷却機、液体窒素でそれぞれ冷却して、HIMAC で C ion(290 MeV/n; 2回)と Ar ion(500 MeV/n; 2回)を、 $10^4 \sim 10^7$  ions/cm<sup>2</sup> のイオン密度で照射した。合計 21 パックの試料に照射した。照射後の写真乾板を現像し、得られた飛跡像を解像度の高い落射光学系の光学顕微鏡で観察して、飛跡の 1  $\mu$ m あたりの現像銀粒子数である Grain Density (GD)を求めた。

昨年の研究報告<sup>1)</sup>で述べた方法で、直径 70 nm のハロゲン化銀微結晶を感光させるために必要な高エネルギーイオンの Pass Length を算出し、

各イオンのハロゲン化銀中での  $dE/dx$  からエネルギー付与量を求め、これを結晶感度とした。

インクを内部のタンクに直接注入するタイプのインクジェットプリンタを用い、 $^{14}\text{C}$  からなるグルコースを添加した希釈インクを注入した。多量のインクを吸収できる印刷製版用フィルム(三菱製紙、ピクトリコ)に、このインクで  $10 \times 10 \text{ mm}$  の正方形のパッチを印刷した。同じフィルムに連続して印刷し、1 回から 40 回まで印刷回数の異なる 10 パッチからなる線源を作製した。写真フィルム(富士フィルム、電子顕微鏡フィルム)をこの線源に重ねて 90 時間室温で露出し、現像して黒化濃度(OD)を測定した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

クライオスタートに保持した原子核乾板に、室温と、ドライアイス、冷却機による冷却、液体窒素で得た低温で、C イオンと Ar イオンを照射して、結晶感度を求めた。室温での感度を1として規格化したものを、各温度について Fig. 1 に示す。低温では室温より感度が低下し、液体窒素温度では飛跡が検出できなかった。ドライアイスによる  $-25^\circ\text{C}$  では C イオンと Ar イオンでの室温と比較した結晶感度が異なっており、感光過程の違いが出ていると思われる。ただ、冷却機による  $-60^\circ\text{C}$  では再び同程度の感度となっており、現在この解析を進めている。

印刷した RI 線源で露出した写真フィルムの、印刷回数ごとの OD を Fig. 2 に示す。印刷パッチ

内での OD 分布は均一で、RI が均一に分布した線源が得られた。印刷後の日数経過により OD が低下した。これは印刷回数が多いとインクが時間とともに周囲にしみ出してパッチが広がり、RI 密度が低下したことが考えられる。改善策を検討するとともに、この線源での露出の温度依存性を求める。

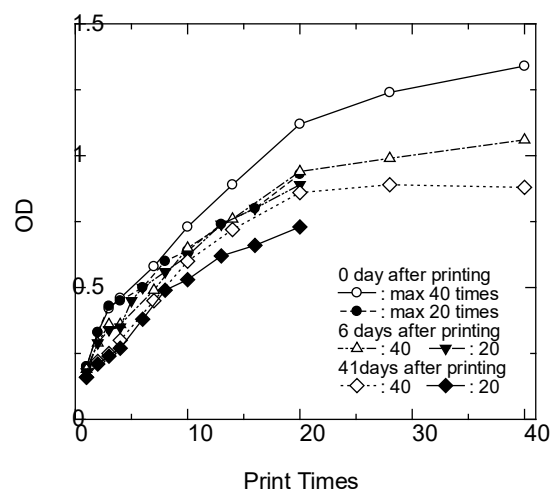


Fig. 2 Relationships between print times and OD after 0, 6 and 41 days of the printing by RI containing ink. Two printing sources whose maximum printing times were 20 and 40 were used.

#### 参考文献

1) 久下謙一, 佐伯加奈, 白石卓也, 中 竜大, 小平 聡, 2020 HIMAC 共同利用研究報告書、18H212 (2020).

1. 千葉大学アイソトープ実験施設
2. 東邦大学理学研究科
3. 東邦大学理学部
4. NIRS

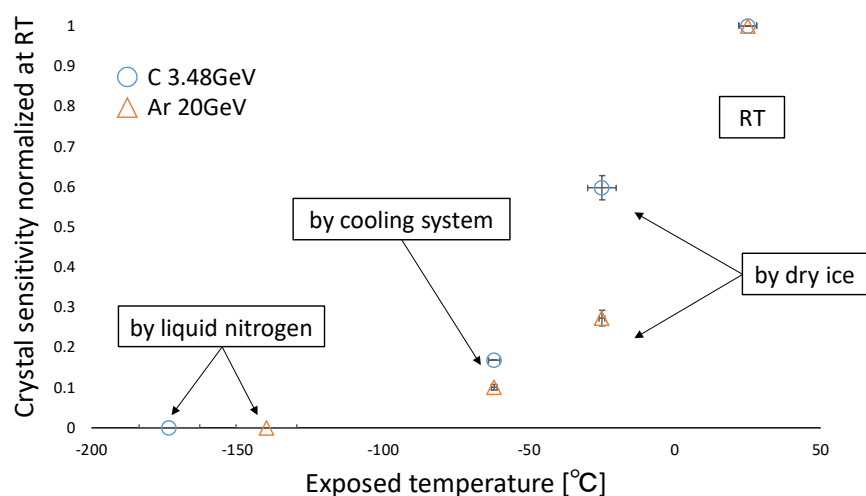


Fig. 1 Temperature dependence of crystal sensitivity at nuclear plate with ultra-fine crystal emulsion for the exposure of carbon ion of 290 MeV/n (blue circles) or argon ion of 500 MeV/n (red triangles) Plates were cooled down with dry ice, cooling system or liquid nitrogen, respectively.



# 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (20H238)

久保謙哉<sup>a</sup>, 小林義男<sup>b,c</sup>, 山田康洋<sup>d</sup>, 三原基嗣<sup>e</sup>, 佐藤渉<sup>f</sup>, 宮崎淳<sup>g</sup>, 長友傑<sup>c</sup>,  
佐藤祐貴子<sup>d</sup>, 喜地雅人<sup>b</sup>, 濱野健太郎<sup>b</sup>, 佐藤眞二<sup>h</sup>, 北川敦志<sup>h</sup>  
ICU<sup>a</sup>, 電通大<sup>b</sup>, 理研仁科センター<sup>c</sup>, 東理大<sup>d</sup>, 大阪大<sup>e</sup>, 金沢大<sup>f</sup>, 東京電気<sup>g</sup>, 放医研<sup>h</sup>  
M. K. Kubo<sup>a</sup>, Y. Kobayashi<sup>b,c</sup>, Y. Yamada<sup>c</sup>, M. Mihara<sup>d</sup>, W. Sato<sup>e</sup>, J. Miyazaki<sup>f</sup>, T. Nagatomo<sup>g</sup>,  
Y. Sato<sup>d</sup>, M. Kiji<sup>b</sup>, K. Hamano<sup>b</sup>, S. Sato<sup>h</sup> and A. Kitagawa<sup>h</sup>  
ICU<sup>a</sup>, Univ. Electro-Comm.<sup>b</sup>, RIKEN Nishina-Center<sup>c</sup>, Tokyo Univ. Sci.<sup>d</sup>, Osaka Univ.<sup>e</sup>,  
Kanazawa Univ.<sup>f</sup>, Tokyo Denki Univ.<sup>g</sup>, NIRS<sup>h</sup>

## Abstract

Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  were measured to investigate the chemical and physical states of  $^{57}\text{Fe}$  produced via the decay of  $^{57}\text{Mn}$  in alkali and alkaline earth halides at various temperatures. A highly energetic  $^{57}\text{Mn}$  ion beam at the HIMAC was implanted into the samples. Mössbauer spectroscopy was applied to elucidate the behavior of the extremely dilute impurity  $^{57}\text{Fe}$  atoms and to clarify the local environment of the probe implanted in the simple halides.

## 1. Introduction

In-beam Mössbauer spectroscopy using highly energetic  $^{57}\text{Mn}$  ion which decays into  $^{57}\text{Fe}$  with a half-life of 87 s, is a useful probe for studying chemical, physical and magnetic behaviors of extremely dilute Mn and Fe atoms in solid materials that have no solubility to these elements. We have continuously been studying the emission Mössbauer spectrometry at HIMAC employing a  $\beta$ - $\gamma$  anti-coincidence measurement and applied it to various solids, e.g., MgO, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and LiH [1-5].  $^{57}\text{Mn}$  ions with an energy of 240.4 MeV are implanted into a sample. The 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray from the daughter  $^{57}\text{Fe}$  is detected. We have been investigating simple binary compounds consisting of small atomic number elements since the low penetrability of the 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray from  $^{57}\text{Fe}$  limits the sample with low  $\gamma$ -ray absorption.

Alkali and alkaline metal fluorides show fluoride ion ( $\text{F}^-$ ) electric conductivity [6]. Some derivatives of fluoride compounds are candidates for high-capacity battery material. Iron is known as one of the

impurities unintentionally introduced in device preparation processes. It is essential to understand the chemical and physical states of the impurity iron in metal halides. Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  in halides sensitive to local jump of ions and ion movement will provide insights on the fluoride ionic conductivity of metal halides. We chose calcium fluoride ( $\text{CaF}_2$ ) as the typical sample material for fluoride ion battery material. For comparison, we also studied alkali halides, sodium fluoride ( $\text{NaF}$ ), sodium chloride ( $\text{NaCl}$ ), and potassium chloride ( $\text{KCl}$ ) to an investigation of chemical forms and local environments of the probe  $^{57}\text{Fe}$  atoms in halides. Last few years, we obtained low temperature Mössbauer spectra of metal halides and found a few iron species. This year we collected data to investigate the ion movement in metal halides further.

## 2. Experiment

A commercially available  $\text{CaF}_2$  single crystal of 20 x 20 x 2 mm<sup>3</sup> was placed in a furnace and measured Mössbauer spectra at 373K and 635K to complement the data previously obtained. A specially designed parallel plate avalanche counter (PPAC) measuring conversion electrons emitted from the first excited state of  $^{57}\text{Fe}$  produced by an incoming Mössbauer  $\gamma$ -ray from the sample enabled a high efficiency and selectivity to the 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray. Four plastic scintillation counters were placed around the sample for the detection of  $\beta$ -rays emitted from  $^{57}\text{Mn}$ . One of them placed just in front of the PPAC also functioned as the  $\beta$  -  $\gamma$  anti-coincidence counter to reduce the background caused by energetic electrons from  $^{57}\text{Mn}$   $\beta$ -decay [1]. The elapsed time between

the  $\beta$ -ray and the Mössbauer  $\gamma$ -ray was also registered to investigate possible time-course changes of chemical and physical states of  $^{57}\text{Fe}$  from the time of the production from  $^{57}\text{Mn}$ . Data accumulation required for about 6 - 17 hours of beam time depending on temperature, which affected the recoil-less factor and spectrum complexity. Other halide samples were measured similarly at various temperatures.

### 3. Results

The Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  in  $\text{CaF}_2$  measured at 373K showed a small peak width change that could be attributable to fluoride ion jump around the  $^{57}\text{Fe}$  probe nucleus. A detailed data analysis is in progress to systematically interpret the Mössbauer spectra obtained over the whole temperature range.

Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  in  $\text{NaF}$  are shown in Figure 1. The spectra are analyzed with three components; one singlet and two doublets. The blue-colored singlet peak at the center comes from the  $^{57}\text{Fe}$  at the  $\text{Na}^+$  ion site surrounded by six  $\text{F}^-$  ions symmetrically and shows no quadrupole splitting. The component is the most stable to dominate at higher temperatures. The red doublet with a small quadrupole splitting is assigned to  $^{57}\text{Fe}$  at the  $\text{Na}^+$  site with one nearest neighbor  $\text{F}^-$  ion vacancy. The green doublet component having the largest quadrupole splitting is attributable to be  $^{57}\text{Fe}$  at the  $\text{Na}^+$  site with two neighboring  $\text{F}^-$  ion vacancies opposite each other to the  $^{57}\text{Fe}$  at the site with a large electric field gradient. The figure exhibits the fact as temperature increases, the vacancies around  $^{57}\text{Fe}$  disappear gradually.

Similar three components: one singlet and two doublets are also observed in  $\text{NaCl}$ . The  $^{57}\text{Fe}$  sites are assigned as one defect-free site and anion vacancy sites. The  $^{57}\text{Fe}$  populations at the defect sites in  $\text{NaCl}$  are smaller than those in  $\text{NaF}$  at a similar sample temperature. This tendency is interpreted that the anion defects are easily formed in metal halides with the lighter halide anion  $\text{F}^-$ .  $\text{KCl}$  has a heavier cation and anion than  $\text{NaF}$  and  $\text{NaCl}$ . The temperature dependence of Mössbauer spectra of  $\text{KCl}$  reveals that the population at the defect-free

singlet cation site is highest among the three alkali halide because the largest lattice parameters of  $\text{KCl}$  best fit the large  $\text{Fe}$  iron without significant lattice distortion.

### References

- [1] T. Nagatomo et. al, Nucl. Instr. and Meth. B 269, 455-459 (2011).
- [2] Y. Kobayashi et al., Hyperfine Int., 198, 173-178 (2011).
- [3] T. Nagatomo et al., Hyperfine Int., 204, 125-128 (2012).
- [4] J. Miyazaki et al., J. Radioanal. Nucl. Chem., 303, 1155-1158 (2015).
- [5] Y. Sato et al., Hyperfine Int., 237, 74-81 (2016)
- [6] S. P. Choudhuri and G. K. Bichile, Solid State Comm., 64, 993 (1987).

- a. 国際基督教大 (International Christian Univ.)
- b. 電通大先進理工 (Univ. Electro-Comm.)
- c. 理研仁科センター (Nishina Center, RIKEN)
- d. 東京理科大学 (Tokyo Univ. of Sci.)
- e. 阪大院理 (Osaka Univ.)
- f. 金沢大理 (Kanazawa Univ.)
- g. 東京電機大 (Tokyo Denki Univ.)
- h. 放医研 (NIRS)

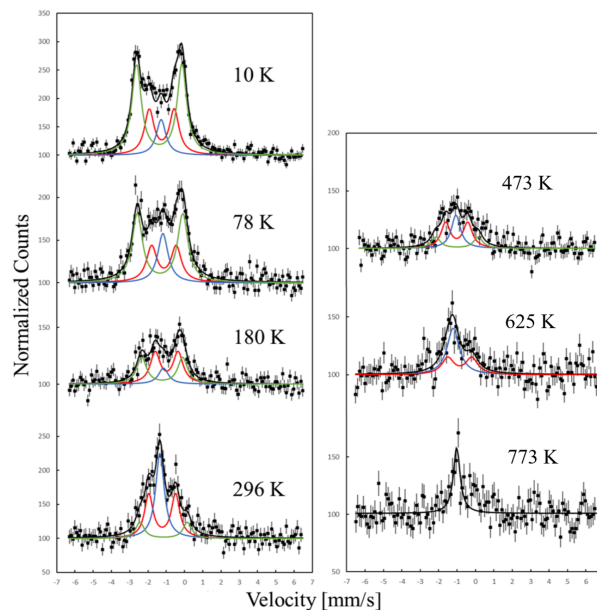


Figure 1. In-beam emission Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$  obtained on  $^{57}\text{Mn}$  implantation in  $\text{NaF}$  between 10 K and 773K. The isomer shift is given relative to  $\alpha$ - $\text{Fe}$  at room temperature. The sign of velocity is opposite to the conventional absorption experiment.

## Annual Report

### Advancing the Medipix Technology for Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications (20H248)

L. Pinsky,<sup>a</sup> S. George,<sup>a</sup> L. Tlustos,<sup>b</sup> P. Christodoulou,<sup>c</sup> S. Kodaira,<sup>d</sup> & H. Kitamura<sup>d</sup>

<sup>a</sup> University of Houston, Houston, Texas, USA, <sup>b</sup> Institute of Experimental and Applied Physics (IEAP) in Prague, Czech Republic, <sup>c</sup> CERN, Geneva, Switzerland, and <sup>d</sup> NIQRST, Chiba, Japan.

#### Abstract

The COVID-19 pandemic along with the change in NASA plans to restrict their focus to work on items that are critical to the most current and upcoming missions, have impacted the timeline for our project. Specifically, the introduction of the next generation of the Timepix detectors, the Timepix2 in the near term, and the Timepix4 in the longer term. Again, due to the travel restrictions imposed due to the pandemic we were not able to use the previously allotted beam-times during the fall and into winter 2021. The longer-term goals remain the same, namely continuing the characterization of the Timepix2, and eventually the measurement of the light fragments from heavy ion interactions. While the initial data already taken at HIMAC with the first version of the Timepix2 has been published, we have chosen to wait for the availability of the beam time to study the re-spin version of the Timepix2 with 500 $\mu$ m sensors and to study the effect that these energy depositions have on the “Backside Pulse” seen in the sensor bias voltage.

#### Summary of the Project's Status and Future Plans

For the next session scheduled for late July this summer, our plan is to exercise the new re-spin of the Timepix2 detector chip, for its' effect on the Adaptive Gain front-end pre-amps. For that we have been allotted the beams of Argon at 650 MeV/A and Silicon at 230 MeV/A, each having similar initial Lineal Energy Transfer (LET) of  $\sim 153$  &  $151$  keV/ $\mu$ , respectively. By rotating the detector plane, we can examine the change in charge collected along the lengthening track pixels, and with the same data, determine the calibration curve parameters. In addition, as noted above, we can study the effect that these energy depositions have on the “Backside Pulse” seen in the sensor bias voltage. That function will diminish with the total charge deposition, and lead us to the next future beamtime request, the 100 MeV/A Neon beam, starting with an initial LET of  $\sim 135$  keV/ $\mu$ .

For the near-term future, we plan to study the Helium tracks in detail in our future planned measurements due to its' significant presents among the light fragments from heavier ions' inelastic interactions. (See the recent article: “*Are Further Cross Section Measurements Necessary for Space Radiation Protection or Ion Therapy Applications? Helium Projectiles*,” J. Norbury, et al., **Frontiers in Physics**, vol. 8, pp. 1-30, 2020). We have reference data from proton beams with which to compare our HIMAC Helium data, and to use those data for comparison with the effects on the Adaptive Gain feature at these lower LETs.

Note that generally most of our requested beams are to be faint beams to simulate the single event effects on the Backside-Pulse measurements. The future requests will depend on the results of this run, and in the 2-year time frame, we hope to be able to begin to take the new Timepix4 to HIMAC to at least demonstrate the feasibility to measure all the fragments, or at least the charged fragments from intermediate energy inelastic heavy Ion interactions.

新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強と超伝導ギャップの同定  
Enhancement of Critical Current and Identification of Gap Function  
in New Superconductors by means of Particle Irradiation  
(18H262)

為ヶ井強<sup>a</sup>、卞 舜生<sup>a</sup>、李 文杰<sup>a</sup>、小林優斗<sup>a</sup>、任 統<sup>a</sup>  
T. Tamegai<sup>a</sup>, S. Pyon<sup>a</sup>, W. J. Li<sup>a</sup>, Y. Kobayashi<sup>a</sup>, T. Ren<sup>a</sup>

## Abstract

Effects of point defects generated by 3 MeV proton irradiation in 2H-NbSe<sub>2</sub> single crystals were studied by comparing it with effects of heavy-ion irradiation. A strong peak effect is induced by introducing a small density of point defects. The peak field ( $H_p$ ) shifts systematically toward lower field by increasing the proton dose. This behavior of  $H_p$  as a function of irradiation dose is opposite to the case of samples with splayed columnar defects.

## 1. Introduction

In most of superconductors, the critical current density ( $J_c$ ) decreases as a function of applied magnetic field ( $H$ ). However, occasionally,  $J_c$  increases with  $H$ , and such a phenomenon is called “peak effect”. In clean superconductors, including 2H-NbSe<sub>2</sub>, peak effects are observed just below the upper critical field ( $H_{c2}$ ) above which the superconductivity is completely destroyed [1]. This phenomenon was commonly understood by softening of vortex lattice near  $H_{c2}$  [2]. However, it was later re-interpreted as a transition from an ordered phase at low  $H$  to a disordered phase at high  $H$  [3]. In clean superconductors, the order-disorder transition is first-order and involves hysteretic behavior [4]. On the other hand, another kind of peak effect has been reported in 2H-NbSe<sub>2</sub> when columnar defects (CDs) are introduced by irradiating heavy ions at an angle from the  $c$ -axis, and the external field is applied parallel to CDs [5].

In order to get some insight into the mechanism of peak effects in 2H-NbSe<sub>2</sub>, point defects (PDs) are introduced by irradiating energetic protons. Similar to cases of cuprates [6] and iron-based superconductors [7], introduction of PDs increases  $J_c$  and induce pronounced peak effect. We find that the peak field ( $H_p$ ) is systematically suppressed by increasing the proton dose. This behavior makes a sharp contrast with the increase of  $H_p$  in NbSe<sub>2</sub> with increasing the density of CDs [8]. We also

confirmed the presence of hysteretic behavior of minor hysteresis loops suggesting the coexistence of ordered and disordered phases below the peak field.

## 2. Experiments

2H-NbSe<sub>2</sub> single crystals were prepared by the iodine vapor transport method from high-purity starting materials [9]. 3 MeV proton irradiation was performed at NIRS-HIMAC in Chiba. Before the irradiation, 2H-NbSe<sub>2</sub> single crystals were cleaved to thin plates with a thickness  $\sim 15$   $\mu\text{m}$  along the  $c$ -axis, which is less than half of the projected range of 3 MeV proton in 2H-NbSe<sub>2</sub> of  $\sim 35$   $\mu\text{m}$ . Magnetization of the sample was measured by using a commercial SQUID magnetometer (MPMS-XL5, Quantum Design).  $J_c$  was evaluated from the magnetization using the extended Bean critical model.

## 3. Results and discussion

Figures 1 shows the evolution of superconducting transition temperature ( $T_c$ ) as a function of 3 MeV proton dose. The  $T_c$  is linearly suppressed by increasing the dose, from 7.2 K in the pristine sample down to 4.2 K at a dose of  $10 \times 10^{16}$  ions/cm<sup>2</sup>. Similar strong suppression of  $T_c$  has been reported in electron irradiated NbSe<sub>2</sub>, where  $\sim 8.3\%$  change of  $T_c$  after irradiation of electrons by 2.4 C/cm<sup>2</sup> is reported [10]. It should be noted that strong suppression of  $T_c$  is

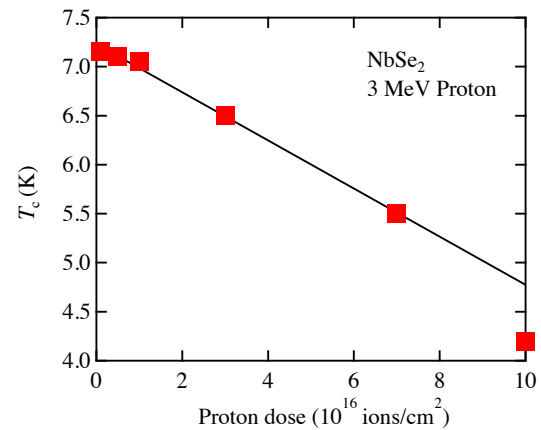


FIG. 1: Superconducting transition temperature ( $T_c$ ) as a function of 3 MeV proton dose in 2H-NbSe<sub>2</sub>.



not consistent with the Anderson theorem, which predicts little effect on  $T_c$  by nonmagnetic disorder in isotropic  $s$ -wave superconductors [11]. However, anisotropy of the gap function as evidenced from the nonlinear increase in specific heat with  $H$  may explain this behavior [12]. It should also be noted that the change in lattice constants due to introduction of defects is too small to explain the strong suppression of  $T_c$ .

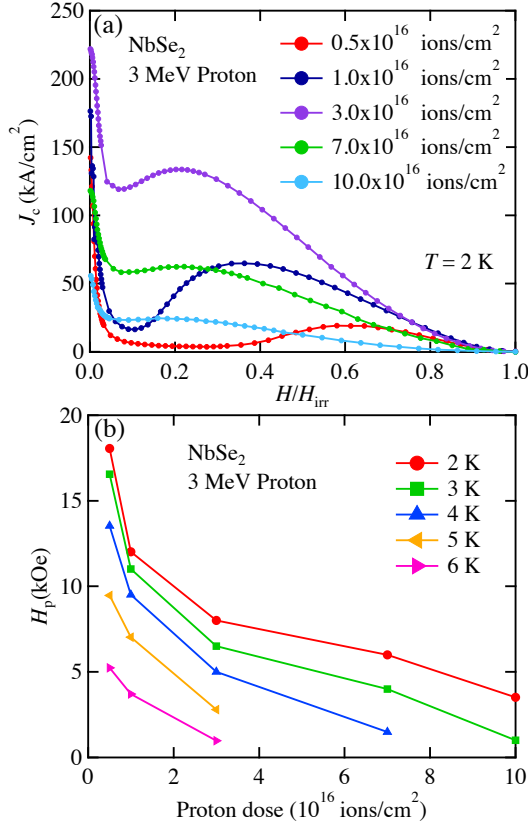


FIG. 2: (a) Critical current density as functions of normalized magnetic fields at  $T = 2$  K in 2H-NbSe<sub>2</sub> for different doses of 3 MeV proton irradiations. (b) Peak field as functions of 3 MeV proton dose in 2H-NbSe<sub>2</sub>.

$J_c$  at  $T = 2$  K as functions of magnetic field ( $H$ ) normalized by the irreversibility field ( $H_{irr}$ ), where  $J_c$  is suppressed to zero, are shown in Fig. 2(a). As is expected, with increasing the proton dose,  $J_c$  tends to increase, reaching over 200 MA/cm<sup>2</sup> at low fields. At the same time, peak effect shows up even at a low dose of  $0.5 \times 10^{16}$  ions/cm<sup>2</sup>.  $H_p$  as functions of 3 MeV proton dose at different temperature are plotted in Fig. 2(b).  $H_p$  decreases steadily as the proton dose is increased together with broadening of the peak. Such a suppression of  $H_p$  with increasing the density of PDs is contrary to the case of CDs. When the CDs are introduced symmetrically about the  $c$ -axis from two directions and the external field is applied along the  $c$ -axis, a broad

peak effect shows up, similar to the case of tilted CDs, and  $H_p$  increases with increasing the density of CDs [8].

In order to confirm the nature of the peak effect, minor hysteresis loops with different minimum fields were measured, in addition to the ordinary major hysteresis loop. Both minor and major hysteresis loops at  $T = 5$  K in 3 MeV proton-irradiated 2H-NbSe<sub>2</sub> at a dose of  $1.0 \times 10^{16}$  ion/cm<sup>2</sup> are shown in Fig. 3. When the direction of the field sweep is reversed at minimum fields lower than  $H_p$ , prominent undershoots of the hysteresis curve are observed, indicating the coexistence of ordered and disordered phases. As the proton dose is increased further, the magnitude of undershoot diminished (not shown), and eventually it disappears.

In summary, we confirmed that peak effects induced by PDs and CDs in 2H-NbSe<sub>2</sub> have different origins.

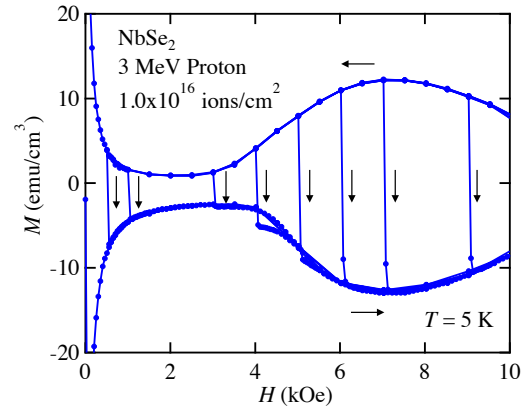


FIG. 3: Magnetic field dependence of magnetization for 3 MeV proton-irradiated 2H-NbSe<sub>2</sub> at  $T = 5$  K for different histories of magnetic field. Arrows indicate the direction of field sweep.

## References

- [1] W. Desorbo, Rev. Mod. Phys., **36**, 90 (1964).
- [2] A. B. Pippard, Philos. Mag. **19**, 21 (1969).
- [3] Y. Paltiel *et al.*, Nature **403**, 398 (2000).
- [4] S. Kokkaliaris *et al.*, Phys. Rev. Lett. **82**, 5116 (1999).
- [5] S. Eley *et al.*, Sci. Rep. **8**, 13162 (2018).
- [6] L. Civale *et al.*, Phys. Rev. Lett. **67**, 648 (1991).
- [7] T. Tamegai *et al.*, Supercond. Sci. Technol. **25**, 084008 (2012).
- [8] W. J. Li *et al.*, J. Phys.: Conf. Ser., to be published.
- [9] M. Naito *et al.*, J. Phys. Soc. Jpn. **51**, 219 (1982).
- [10] K. Cho *et al.*, Nat. Commun. **9**, 2796 (2018).
- [11] P. W. Anderson, J. Phys. Chem. Solids **11**, 26 (1959).
- [12] M. Nohara *et al.*, J. Phys. Soc. Jpn. **68**, 1078 (1999).

<sup>a</sup>. 東京大学工学系研究科物理工学専攻

重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究  
Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy  
(20H285)

山谷泰賀<sup>a</sup>、A. Mohammadi<sup>a</sup>、H. G. Kan<sup>a</sup>、田久創大<sup>a</sup>、寅松千枝<sup>a</sup>、錦戸文彦<sup>a</sup>、佐藤眞二<sup>a</sup>、  
田島英朗<sup>a</sup>、辻厚至<sup>a</sup>、脇坂秀克<sup>a</sup>、吉田英治<sup>a</sup>、稲庭拓<sup>a</sup>、  
T. Yamaya<sup>a</sup>、A. Mohammadi<sup>a</sup>、H. G. Kan<sup>a</sup>、S. Takyu<sup>a</sup>、C. Toramatsu<sup>a</sup>、F. Nishikido<sup>a</sup>、S. Satoh<sup>a</sup>、  
H. Tashima<sup>a</sup>、A. Tsuji<sup>a</sup>、H. Wakizaka<sup>a</sup>、E. Yoshida<sup>a</sup>、T. Inaniwa<sup>a</sup>、

## Abstract

The OpenPET geometry is our original idea to visualize a physically opened space. One of our targets is in-beam PET, which is a method for *in situ* monitoring of particle therapy. We expect the OpenPET will be the first practical 3D geometry to be realized, as conventional systems using positron cameras are basically limited to 2D imaging. In this year, we researched a ridge filter design for dose estimation of SOBP beams for dose estimation with the OpenPET, washout analysis of tumor mouse and comparison between optical imaging with a optical and OpenPET imaging. In the SOBP beam imaging, we obtained 3 cm SOBP in PET images in a water phantom. In the washout experiment, we obtained different wash out speeds in tumor tissues and normal organs of a mice. In the optical imaging, we obtained differences of 0.0 mm, 0.5 mm, 0.9 mm between Cerenkov and luminescence images with different momentum acceptances (1%, 2% and 4%)

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は、世界初の開放型 PET 装置「OpenPET」のアイデアを 2008 年に提案し<sup>[1]</sup>、その応用の一つに粒子線治療における照射野イメージングの実現を目指している。2013 年までは小型の OpenPET 試作機 (Fig. 1(a)-(e))を用いてイメージングの実証実験を行い良好な結果を得ることに成功した。2014 年からはヒトサイズの試作機の開発を開始し、2014 年度には 2 リングタイプのヒトサイズ DROP (dual-ring OpenPET)の実証実験 (Fig. 1 (f))、2015 年度には 1 リングタイプのヒトサイズ SROP (single-ring OpenPET)の実証実験 (Figs. 1 (g),(h)) を行い良好な

結果を得ることに成功した。その後も照射野イメージングに必要な要素技術開発を進めている。近年では、Fig. 1(i)に示すような Whole gamma imager (WGI) と名付けた、OpenPET の内側に新たな検出器リングを追加することで、コンプトンカメラの原理による付加的な情報を得るイメージング手法の照射野イメージングへの応用研究も進めている。今年度は、

- (1) OpenPET を用いた線量分布推定の研究
  - (2) 動物を用いた washout 効果の研究
  - (3) Optical/PET のための要素技術研究
- に関する研究を行った。

## 2. 前年度のまとめ

昨年度の大きく分けて 3 つの実験テーマを行った。OpenPET を用いた線量分布推定の研究では、BIO ルームで安定核を用いたインビーム PET イメージングに関する研究を行った。その結果、安定核ビーム +SOBP 6cm で PET 画像を取得し、ブラッグピーク付近に陽電子放出核種の分布を得ることに成功した。O-15 を用いたインビーム PET イメージングでは、運動量分布の異なる <sup>10</sup>C を PMMA ファントムに照射した際に得られる PET 画像のブラッグピーク位置の違いについて評価を行った。光学イメージングとの比較実験測定では、SB1 コースにおいて <sup>11</sup>C と <sup>16</sup>O をファントムに照射し PET/Cerenkov/luminescence の 3 つの画像を同時に取得した。その結果、PET/Cerenkov 画像はほぼ同じ位置に、それらに対し luminescence 画像は 5.6 mm(<sup>11</sup>C)と 2.5 mm(<sup>16</sup>O)ずれた位置にブラッグピークが現れた。

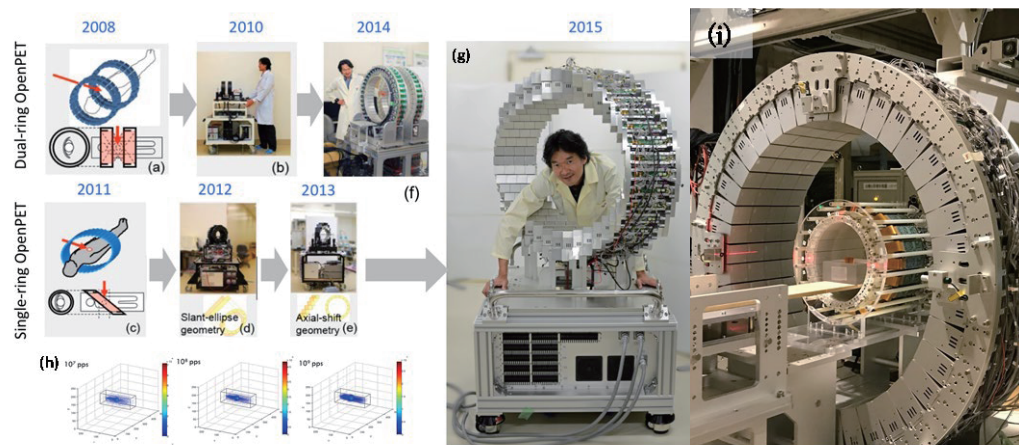


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015(g), in-beam imaging obtained by whole-body SROP (h) and in-beam 3-gamma imaging with a prototype WGI system.

### 3. 今年度の研究内容

#### 3.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

本年度は、PH2 コースでも SOBP を持つ  $^{12}\text{C}$  ビームを使用した OpenPET の線量分布推定の検証実験を行えるようにするための基礎研究を行った。SOBP が約 3 cm なるようにデザインをされたリッジフィルタ(RF)を作成し、その有無での線量分布の違いを比較した。実験は PH2 コースで行った。水ファントムの 60cm 前に RF を設置し水中線量計を用いて線量分布の測定を行った。測定ではエネルギーが 350 MeV/u、強度が約  $10^7$  pps の  $^{12}\text{C}$  ビームを用いた。

#### 3.2 動物を用いた washout 効果の研究

粒子線治療の照射ビームと粒子線と、患者体内での原子核破砕反応により発生する陽電子放出核の生物学的洗い出し効果が、治療ビーム照射に対する腫瘍応答性を示すという可能性が議論されている。そこで本研究では腫瘍組織の状態と生物学的洗い出し効果の関連性について調べることを目的とし、担癌ヌードラットに対して  $^{11}\text{C}$  ビームを照射し、in-beam PET 撮像を行った。そして入射ビームの生物学的洗い出し速度を算出した。4 匹のヌードラットの左肩（皮下組織）に C6 グリオーマ細胞を移植し  $^{11}\text{C}$  ビームによる照射実験を行った。まず、 $^{11}\text{C}$  ビームを腫瘍組織（左肩）に照射し、照射と同時に PET 測定を開始した。 $^{11}\text{C}$  が十分に減衰した後、同様に正常組織（右肩皮下組織）に対する照射実験を行った。

#### 3.3 Optical/PET のための要素技術研究

実験は SB1 コースで行った。アクリルファントム ( $10 \times 10 \times 9.9 \text{ cm}^3$ ) に、 $^{16}\text{O}$  (430 MeV/u) を 60 mm 厚の Be ターゲットに当て生成した  $^{15}\text{O}$  (247 MeV/u) イオンビームを、momentum acceptance(M.A)を 1%, 2%, 4% に変えながらそれぞれ 8 分間照射し -5℃ に冷却された CCD カメラ (Bitran, BS-40L、日本) を用いて luminescence と Cerenkov 映像を測定した。ブラッグピークの位置を 50mm 未満に調整するために、25mm の厚さの PMMA レンジシフターを使用した。Cerenkov 画像はオフライン状態で、luminescence 画像はインビーム状態で測定を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

#### 4.1 OpenPET を用いた線量分布推定の研究

RF の有無による水ファントム内の線量分布の違いを Fig. 2 に示す。黒のデータが RF 無しの場合、赤のデータが RF を水ファントムの 60 cm 前に置いた場合である。図から、RF を置いた場合に 3 cm の SOBP が現れていることが分かる。一方で SOBP 終端にオーバーシュートが観測されており、その原因の究明が課題として残っている。

#### 4.2 動物を用いた washout 効果の研究

得られた PET 画像の 1 例を Fig. 3 に示す。3 匹のラットの照射実験で、正常組織と比較し腫瘍組織において早い洗い出し速度が得られた。これは腫瘍組織中の新生がん血管壁の血管透過性が亢進している

作用が反映されたと考えられる。また、1 匹のラットにおいては腫瘍内部に組織の壊死が生じている様子が観察され、血流不足により生物学的洗い出し速度が遅くなる様子が観察された。本実験により、生物学的洗い出し効果を定量評価することで、診断の指標として利用できる可能性が示された。

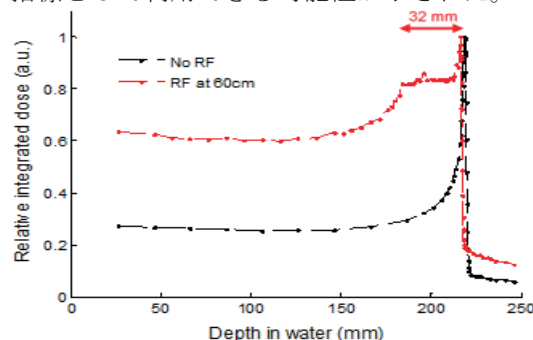


Fig. 2 Comparison of relative integrated dose in water without and with the RF at 60 cm distance from the water phantom wall in the beam line.

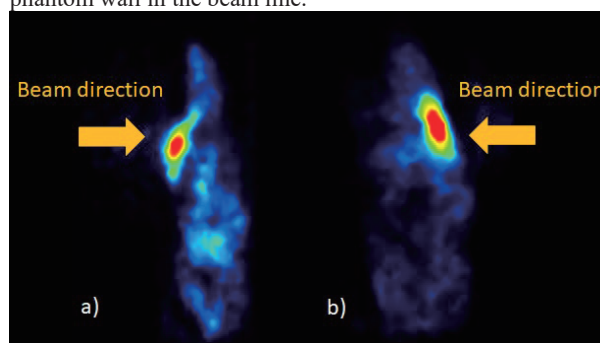


Fig. 3 Examples of PET imaging of tumor tissue and normal organ of a mouse.

#### 4.3 Optical/PET のための要素技術研究

重粒子の粒子のトラックは、発光画像に映像化されることができた重粒子の停止位置は Cerenkov イメージで映像することができる (Fig. 4)。luminescence 映像と線量のピーク位置の差は、M.A 1%, 2%, 4% でそれぞれ 0.0 mm, 0.5 mm, 0.9 mm であった。Cerenkov 映像の FWHM は M.A によって線型的に増加した。

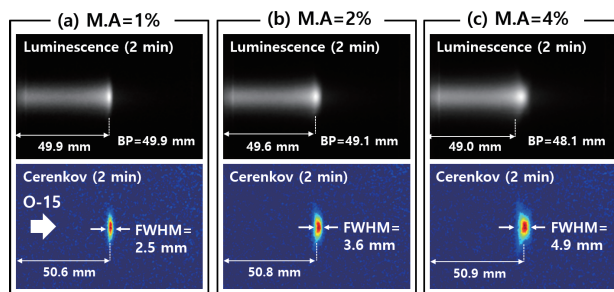


Fig. 4 Optical imaging results of  $^{15}\text{O}$  ion beam with different momentum acceptances of (a) 1%, (b) 2%, and (c) 4%.

#### 参考文献

[1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.

#### a. 量研機構



# 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発 Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use (20H290)

三原基嗣<sup>a</sup>、大谷優里花<sup>a</sup>、木村容子<sup>a</sup>、松多健策<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、高山元<sup>a</sup>、福留美樹<sup>a</sup>、  
泉川卓司<sup>b</sup>、野口法秀<sup>c</sup>、生越瑞揮<sup>c</sup>、佐藤弥紗<sup>c</sup>、高津和哉<sup>c</sup>、大坪隆<sup>c</sup>、高橋弘幸<sup>d</sup>、西村太樹<sup>d</sup>、  
百田佐多生<sup>e</sup>、奥村寛之<sup>e</sup>、長友傑<sup>f</sup>、小沢顕<sup>g</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、北川敦志<sup>h</sup>、佐藤眞二<sup>h</sup>  
M. Mihara<sup>a</sup>, Y. Otani<sup>a</sup>, Y. Kimura<sup>a</sup>, K. Matsuta<sup>a</sup>, M. Fukuda<sup>a</sup>, G. Takayama<sup>a</sup>, M. Fukutome<sup>a</sup>, M. Fukutome<sup>a</sup>,  
T. Izumikawa<sup>b</sup>, N. Noguchi<sup>c</sup>, M. Ogose<sup>c</sup>, M. Sato<sup>c</sup>, K. Takatsu<sup>c</sup>, T. Ohtsubo<sup>c</sup>, H. Takahashi<sup>d</sup>, D. Nishimura<sup>d</sup>,  
S. Momota<sup>e</sup>, H. Okumura<sup>e</sup>, T. Nagatomo<sup>f</sup>, A. Ozawa<sup>g</sup>, T. Minamisono<sup>a</sup>, A. Kitagawa<sup>h</sup>, and S. Sato<sup>h</sup>

## Abstract

Spin polarized short-lived nuclear beams developed in this research project were applied to the materials science research by means of the beta-ray detected nuclear magnetic resonance ( $\beta$ -NMR) technique. The NMR spectrum of  $^{17}\text{N}$  ( $I^\pi = 1/2^-$ ,  $T_{1/2} = 4.173$  s) in water was measured with the resolution of 9ppm FWHM. The temperature dependence of spin-lattice relaxation times of  $^{19}\text{O}$  ( $I^\pi = 5/2^+$ ,  $T_{1/2} = 26.9$  s) in  $\text{Y}_2\text{O}_3$  stabilized  $\text{ZrO}_2$  and  $^{12}\text{B}$  ( $I^\pi = 1^+$ ,  $T_{1/2} = 20$  ms) in diamond was measured. A new compact  $\beta$ -NMR equipment made of a Halbach array permanent magnet was tested and an NMR spectrum of  $^{19}\text{O}$  in  $\text{TiO}_2$  was clearly observed.

## 1. 研究目的

従来の核磁気共鳴 (NMR) に比べ、 $\beta$  線検出を利用することにより約  $10^{10}$  倍もの高い検出感度を示す  $\beta$ -NMR 法は、物質内部における不純物原子・イオンの局所構造、電子状態あるいは動的性質などの探索において、他の実験手法では得られない貴重な情報の提供を可能にする。重イオン核反応を利用して、様々な元素のスピンの偏極不安定核ビームの生成法を開発し、 $\beta$ -NMR 法による物質科学研究を行うことが本研究の目的である。

## 2. 昨年度までに得られている結果

- 短寿命核  $^8\text{Li}$ ,  $^{12}\text{B}$ ,  $^{9,15}\text{C}$ ,  $^{12,17,18}\text{N}$ ,  $^{19}\text{O}$  のスピン偏極ビームを生成した。
- 水の中の  $^{12,17}\text{N}$  の  $\beta$ -NMR スペクトル測定より、2 種類の異なる化学種が形成されていることを示した [1]。2019 年度は高分解能化のための測定法の改良と化学シフト参照試料の探索を行った。
- 人工ダイヤモンド単結晶中  $^{12}\text{B}$  の NMR スペクトルの温度変化を測定し、50–100 K の領域でスペクトル形状が変化している可能性を示した。

## 3. 今年度の研究内容

2020 年度は、以下に示す実験を実施した。実験は HIMAC の SB2 コースに  $\beta$ -NMR 装置を設置して行った。

- 水の中の  $^{17}\text{N}$  の高分解能 NMR スペクトル測定。
- $\text{Y}_2\text{O}_3$  安定化  $\text{ZrO}_2$  (YSZ) 中  $^{19}\text{O}$  のスピン-格子

緩和時間  $T_1$  の測定。

- 人工ダイヤモンド単結晶中  $^{12}\text{B}$  の  $T_1$  測定。
- ハルバッハ配列永久磁石を用いた小型  $\beta$ -NMR 装置の性能試験。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### 4-1. 水の中の $^{17}\text{N}$ の高分解能 NMR スペクトル

水の中の  $^{17}\text{N}$  の NMR スペクトルの高分解能化を図った。図 1 に示すように、2019 年以前に測定したスペクトルの分解能 (FWHM) は約 200ppm であった [1]。2 本の共鳴線のうち、低周波数側のピークについて分解能 9ppm で測定した。得られたスペクトルは、分解能から予想される線幅よりもやや広がっているように見えていることから、singlet ではなく、 $^{17}\text{N}$  核と水素核  $^1\text{H}$  によるスピン-スピン結合により doublet や triplet などに分裂している可能性を示唆している。さらなる高分解能化によりスピン-スピン結合による分裂が観測できれば、水に打ち込んだ窒素が水素と化学結合状態を形成していることの明確な証拠となる。現時点での分解能は RF 磁場強度で決まっている。静磁場の非一様性は 1ppm 以下に抑えられているため、RF 磁場強度を下げることでさらなる高分解能化は可能であり、今後明らかにできると期待している。

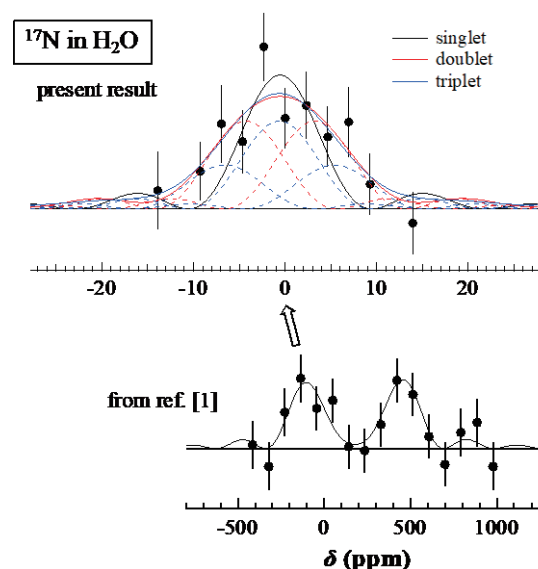


図 1. 水の中の  $^{17}\text{N}$  の NMR スペクトル。

#### 4-2. YSZ 中 $^{19}\text{O}$ のスピン-格子緩和時間測定

固体酸化物形燃料電池 (SOFC) の電解質材料として利用されている高酸素イオン伝導体、 $\text{Y}_2\text{O}_3$  安定化  $\text{ZrO}_2$  (YSZ) 単結晶中における  $^{19}\text{O}$  の  $T_1$  の測定を行った。結果を、先行研究の安定同位体  $^{17}\text{O}$  NMR 法で得られた  $T_1$  [2] とともに図 2 に示す。図の黒い曲線は、 $^{17}\text{O}$  の  $T_1$  から求められた酸素イオンの拡散パラメータを用いて、 $^{19}\text{O}$  の場合にスケリングした  $T_1$  の温度依存性であり、今回の実験値をよく再現していることがわかる。この結果は、試料外部からビームとして注入した  $^{19}\text{O}$  が YSZ 中の酸素置換位置に留まり、母体の酸素イオンと同様に振る舞っていることを強く示唆している。高価な同位体濃縮試料を必要とする  $^{17}\text{O}$  NMR 法に代わり、 $^{19}\text{O}$   $\beta$ -NMR 法が新たな SOFC 材料の酸素イオン伝導特性評価法として有望であることが示された。

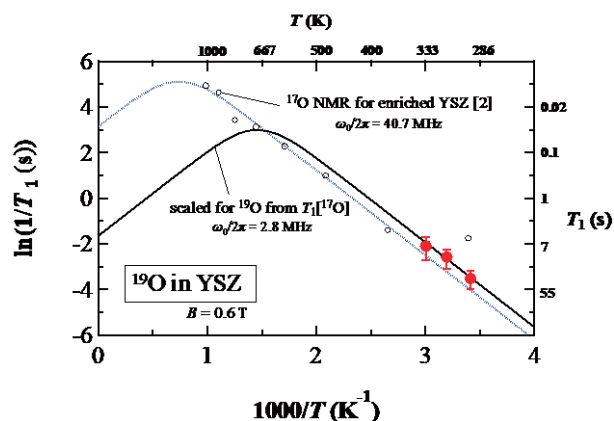


図 2. YSZ 中  $^{19}\text{O}$  のスピン-格子緩和時間。

#### 4-3. ダイヤモンド中 $^{12}\text{B}$ の $\beta$ -NMR

人工ダイヤモンド単結晶中  $^{12}\text{B}$  の  $T_1$  測定を行った。図 3 に示す通り、 $T_1$  は今回測定した 15–300 K の範囲では温度によらず一定の値を示した。2019 年度までに取得した NMR スペクトルの温度依存性と共に、さらに高温側でのデータを蓄積すれば何らかの考察を与えることが出来ると期待している。

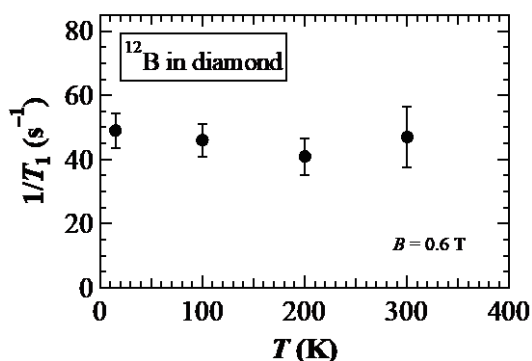


図 3. ダイヤモンド中  $^{12}\text{B}$  のスピン-格子緩和時間。

#### 4-4. 永久磁石を用いた小型 $\beta$ -NMR 装置の開発

$\beta$ -NMR 分光法を様々な加速器施設で測定できる環境をつくるために、非常に小型で運搬が容易な  $\beta$ -NMR 装置を新たに作成し、その性能試験を行った。図 4 に示すような、ネオジウム永久磁石からなる円筒形ハルバッハ配列磁石を用いた。この磁石は、外径 84 mm、内径 40 mm、幅 25.4 mm、重さ約 1 kg と非常に小型ながら、円筒内部にほぼ一様な約 0.5 T の静磁場が生じている。円筒内部には、試料、RF コイルおよび直径 1 mm のシンチレーションファイバーを合計 128 本並べた  $\beta$  線検出器が収められている。偏極  $^{19}\text{O}$  ビームを用いて性能試験を行った結果、図 4 に示す NMR スペクトルが得られ、問題なく動作することが確認できた。

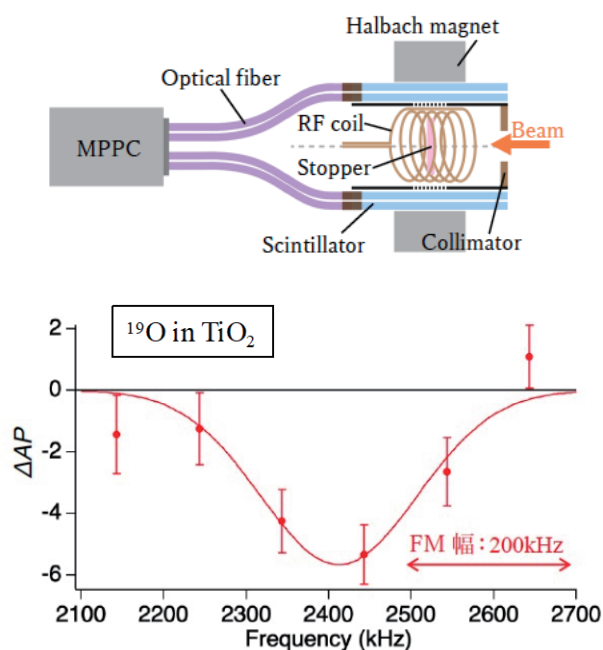


図 4. ハルバッハ配列永久磁石を用いた小型  $\beta$ -NMR 装置の概略図 (上) と  $^{19}\text{O}$  ビームを用いて測定した NMR スペクトル (下)。

#### 参考文献

- [1] M. Mihara et al., *Hyperfine Int.* **240**, 113 (2019).
- [2] T. Viehhaus et al., *Solid State Ionics* **177**, 3063 (2006).

- a. 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- b. 新潟大学研究推進機構 (IRP, Niigata Univ.)
- c. 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- d. 東京都市大学 (Tokyo City Univ.)
- e. 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- f. 理化学研究所 (RIKEN)
- g. 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- h. 量子科学技術研究開発機構 (QST)



RI ビーム飛行時間検出器の開発 - 理研稀少 RI リングのための検出器 -  
Development of time of flight detectors for RI beams  
(18H296)

森口哲朗<sup>a</sup>、山口貴之<sup>b</sup>、Sarah Naimi<sup>c</sup>、小沢顕<sup>a</sup>、富田啓介<sup>a</sup>、要直登<sup>a</sup>、矢野朝陽<sup>a</sup>、林実香<sup>a</sup>、  
梶木大輔<sup>b</sup>、濱川大貴<sup>b</sup>、原山朔弥<sup>b</sup>、大津美沙紀<sup>b</sup>、鈴木健<sup>b</sup>、George Hudson-Chang<sup>c</sup>、向井もも<sup>c</sup>、  
長江大輔<sup>d</sup>、鈴木伸司<sup>e</sup>、西村太樹<sup>f</sup>、高橋弘幸<sup>f</sup>、阿部康志<sup>g</sup>、北川敦志<sup>g</sup>、佐藤眞二<sup>g</sup>

T. Moriguchi<sup>a</sup>, T. Yamaguchi<sup>b</sup>, S. Naimi<sup>c</sup>, A. Ozawa<sup>a</sup>, K. Tomita<sup>a</sup>, N. Kaname<sup>a</sup>, A. Yano<sup>a</sup>, M. Hayashi<sup>a</sup>,  
D. Kajiki<sup>b</sup>, D. Hamakawa<sup>b</sup>, S. Harayama<sup>b</sup>, M. Otsu<sup>b</sup>, T. Suzuki<sup>b</sup>, G. Hudson-Chang<sup>c</sup>, M. Mukai<sup>c</sup>,  
D. Nagae<sup>d</sup>, S. Suzuki<sup>e</sup>, D. Nishimura<sup>f</sup>, H. Takahashi<sup>f</sup>, Y. Abe<sup>g</sup>, A. Kitagawa<sup>g</sup>, S. Sato<sup>g</sup>

Abstract

We have been developing novel detectors for the RIKEN Rare-RI Ring. We have tested a time-of-flight detector, a position-sensitive detector using an MCP with a delay-line anode, a  $\delta$ -ray detector and a position-sensitive wedge-shaped scintillation detector in this fiscal year. Properties of these detectors were measured using  $^{84}\text{Kr}$  beam at  $E = 200$  and  $400\text{ A MeV}$  and fragments produced by irradiating  $^{84}\text{Kr}$  beam at  $E = 400\text{ A MeV}$  on a Be target.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理化学研究所において稀少な不安定核 (Radio Isotope: RI) の質量測定を行う「稀少 RI リング」プロジェクト[1]が進行中である。稀少 RI リングでは、RI のリング内飛行時間とリング上流部での速度により質量を決定する。 $10^{-6}$ 以下の誤差での質量の決定を目的としている。今年度は、リング上流ビームラインで使用する薄膜を利用した飛行時間検出器と位置検出器、リング内で使用する周回モニター、ビームのリング内への入射軌道調整のための位置検出器の開発および性能試験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

下記の検出器について性能評価を行った。得られた結果は下記の通りである。

①BE-MCP: 安定動作する電磁場設定 (磁場約 117 ガウス、電場約 340 V/mm) で  $^{84}\text{Kr}$  200 A MeV を照射し、薄膜のほぼ全面 ( $\phi 40\text{ mm}$ ) で検出効率約 90 %、時間分解能  $\sigma < 50\text{ ps}$  が得られた。電磁場設定変更前と性能が変わらないことを確認できた。また、 $^{84}\text{Kr}$  400 A MeV,  $^{40}\text{Ar}$  290 A MeV の核破砕反応により生成した 2 次ビームを用いて検出効率の原子番号 ( $Z$ ) 依存性を調べた。昨年度で BE-MCP の開発を終了し、投稿論文として発表した[2]。

②DL-E-MCP: 位置分解能改善のために、検出器内の DL-MCP 位置を変更した。また、アライメントのずれなどに起因する位置精度の改善のために、位置校正用マスクを薄膜直前に設置した。 $^{84}\text{Kr}$  200 A MeV を用いた性能試験から、得られた位置分解能は垂直方向で  $\sigma = 2.4\text{ mm}$ 、水平方向で  $\sigma = 2.9\text{ mm}$ 、垂直方向の位置精度は約 0.8 mm で、垂直方向の性能が向上した。静電場の強さの最適化や、ワイヤグ

リッド状の電極の製作方法を工夫してたわみをなくすことで、性能を向上できる余地があることがわかった。

③ $\delta$ 線を利用した周回モニター: ビームの周回モニターとしてリング内に設置する検出器である。ビーム通過により薄膜 (Al, 3  $\mu\text{m}$ ) から放出される二次電子 ( $\delta$ 線) を、ビームを遮らないように配置したプラスチックシンチレータで捉える。これまでに稀少 RI リングで使用する検出器を 2 台製作し、時間分解能 0.5ns(MPPC 読み出し), 0.3ns(PMT 読み出し)を得た。理研のビームタイムで周回測定に成功した。

④ファイバーシンチレーション検出器: リング内壁に設置する位置検出器として、プラスチックシンチレーター (厚さ 5 mm) と波長変換ファイバー (長さ 2 m) を組み合わせた検出器を製作し試験した。ファイバー両端に設置した MPPC (Multi-Pixel Photon Counter) での信号読み出し時間差より検出位置を導出した。位置分解能約 0.4cm、時間分解能約 76 ps、検出効率約 99%を得た。

3. 今年度の研究内容

①BE-MCP90: 開発を終えた BE-MCP を応用させ、飛行時間測定だけでなく位置検出器としての利用を目指す。これはビームが薄膜通過時に前方と後方に放出される 2 次電子の飛行時間の差がビーム通過位置と相関することを利用する。この相関の傾きは磁場に依存する。 $^{84}\text{Kr}$  200 A MeV を用いて、位置分解能の磁場依存性を調べた。

②DL-E-MCP: 今年度、ワイヤグリッド状の電極をより強く張ることであわみを無くし、電場をより一様にさせた。また、スペーサーを工夫することでより強い静電場を印加できるようになった。改良後、 $^{84}\text{Kr}$  200 A MeV を用いて位置分解能と時間分解能の印加電圧依存性の測定を行なった。

③ $\delta$ 線を利用した周回モニター: 理研で使用している実機の性能評価に基づいて新規検出器を製作した。 $^{84}\text{Kr}$  200 A, 400 A MeV を用いて試験した。プラスチックシンチレータ (100×100 mm<sup>2</sup>)からの信号取り出しには光電子増倍管 (PMT) と MPPC を使用した。また、二次電子放出用薄膜をビームに対して 30 度に配置し、薄膜には Al 6  $\mu\text{m}$  を用いた。

④楔形プラスチックシンチレーション検出器：楔形のプラスチックシンチレータにより、ビーム通過位置に応じて光量が変化することを利用した位置検出器である。リングに入射するビームの軌道調整に用いる。高さ 50 mm、幅 120 mm、厚さ 2～10 mm の楔形プラスチックシンチレータ側面にライトガイドを通して光素子（MPPC または PMT）を取り付けた検出器を製作した。位置校正のために検出器のすぐ上流に複数の穴を開けたコリメータおよび PPAC、検出器の下流にフィンガー検出器を設置し、 $^{84}\text{Kr}$  200 A MeV を照射して位置分解能の評価を行った。

⑤多価イオン荷電状態変化の測定：多価イオンを荷電平衡状態に達しない薄膜に通した時、ある電荷状態が共鳴的に占有されるという理論計算がある。これを利用すると理研のウランビームのような電荷状態が混ざった 1 次ビームを効率よくダンプできる可能性がある。本年度テストとして  $^{132}\text{Xe}^{44+}$  (250A MeV) を銅箔を通して電荷状態を測定した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

①BE-MCP90：磁場を 39, 49, 60 Gauss と変化させ位置分解能を測定したところ、いずれの場合でも大きな違いはなく、 $\sigma \sim 1.7 \text{ mm}$  であった。磁場の一様性を改善することで位置分解能の向上が期待される。今年度は MCP の有効サイズによる制限から薄膜上の一部分でしか評価ができなかったが、今後はより広い範囲において調べる必要がある。

②DL-E-MCP：得られた位置分解能の印加電圧依存性を図 1 に示す。6 mm スペースを用いることで放電することなく安定して 7 kV を印加することができた。これにより電場がより強くなり、位置分解能を X（垂直）方向と Y（水平）方向共に  $\sigma = 2 \text{ mm}$  以下にすることができた。時間分解能も  $\sigma = 120 \sim 150 \text{ ps}$  が得られ、昨年度に比べて改善した。検出器をコンパクト化することで、二次電子の飛行に起因する不定性を抑えることができ、さらなる性能の向上が期待される。

③δ線を利用した周回モニター：ビーム試験の結果、光素子 MPPC では効率 77%、時間分解能  $\sigma \sim 265 \text{ ps}$ 、PMT(R7600)では効率 99%、 $\sigma \sim 243 \text{ ps}$  であった。効率も時間分解能も光量に比例した相対出力値とスケールする事が分かった。PMT 読み出しの結果が特に良く、今後周回周期測定のみならずビームライン検出器としての可能性を示す事が出来た。

④楔形プラスチックシンチレーション検出器：ビーム試験の結果、PMT(R7600)読み出しでは、位置分解能 0.9 mm, MPPC 読み出しでは分解能 1.4 mm を得た。シンチレータが厚いところでは MPPC が飽和している現象が確認されたが、今後使用するビームのエネルギー損失を考慮して設計すれば十分実機として対応できる事が分かった。また、PMT 読み出しではフォーカスビームに対して、時間分解能 75 ps を得た。TOF ストップ検出器としての性能も示す事が出来た。

⑤多価イオン荷電状態変化の測定：電荷状態の異なるビームを検出するために④で開発した位置検出器を用いた。図 2 に結果を示す。銅箔は 2, 5, 10, 20, 50  $\mu\text{m}$  を用いた。理論計算とよく一致している。

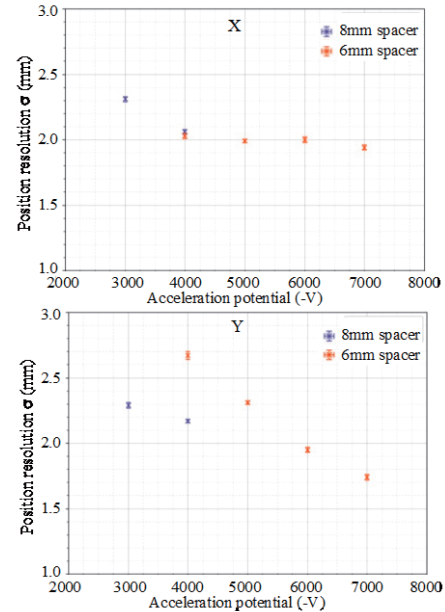


図 1 DL-E-MCP の位置分解能の印加電圧依存性。

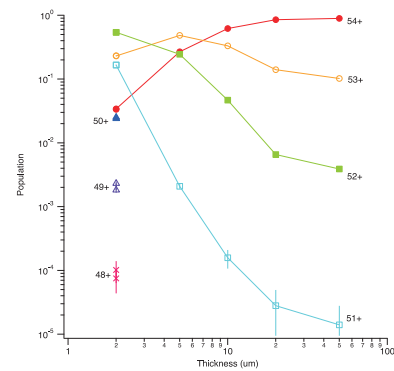


図 2  $^{132}\text{Xe}^{44+}$  (250A MeV) の銅箔通過後の荷電状態。

#### 参考文献

- [1] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).
- [2] S. Suzuki et al., Nucl. Intr. Meth. A 965, 163807 (2020)

- 筑波大学 数理工学科学研究科  
Univ. of Tsukuba
- 埼玉大学 理工学研究科  
Saitama Univ.
- 理化学研究所 仁科加速器科学研究センター  
RIKEN
- 九州大学 理学院  
Kyushu Univ.
- 中国科学院  
IMP
- 東京都市大学 理工学部 自然科学科  
Tokyo City Univ.
- 放射線医学総合研究所  
NIRS

# インビーム・メスバウアー分光による孤立プローブ核の化学反応の研究 Study on chemical reactions of localized Mössbauer probes in solid gas matrices by means of in-beam Mössbauer spectroscopy (18H301)

小林義男<sup>a</sup>, 山田康洋<sup>b</sup>, 久保謙哉<sup>c</sup>, 三原基嗣<sup>d</sup>, 佐藤 渉<sup>e</sup>, 長友 傑<sup>f</sup>, 宮崎 淳<sup>g</sup>,  
佐藤方実<sup>a</sup>, 糸屋 匠<sup>a</sup>, 渡辺裕夫<sup>a</sup>, 岡澤 厚<sup>h</sup>, 佐藤眞二<sup>i</sup>, 北川敦志<sup>i</sup>  
Y. Kobayashi<sup>a</sup>, Y. Yamada<sup>b</sup>, M. K. Kubo<sup>c</sup>, M. Mihara<sup>d</sup>, W. Sato<sup>e</sup>, T. Nagatomo<sup>f</sup>, J. Miyazaki<sup>g</sup>,  
M. Sato<sup>a</sup>, T. Itoya<sup>a</sup>, Y. Watanabe<sup>a</sup>, A. Okazawa<sup>b</sup>, S. Sato<sup>g</sup>, and A. Kitagawa<sup>g</sup>

<sup>a</sup>電通大院, <sup>b</sup>東京理科大, <sup>c</sup>ICU, <sup>d</sup>大阪大院理, <sup>e</sup>金沢大院理, <sup>f</sup>理研, <sup>g</sup>北陸大薬,  
<sup>h</sup>日大医, <sup>i</sup>放医研 HIMAC

<sup>a</sup>Univ. Electro-Commun., <sup>b</sup>Tokyo Univ. Sci., <sup>c</sup>ICU, <sup>d</sup>Osaka Univ., <sup>e</sup>Kanazawa Univ., <sup>f</sup>RIKEN, <sup>g</sup>Hokuriku Univ.,  
<sup>h</sup>Nihon Univ., <sup>h</sup>NIRS

## Abstract

The in-beam Mössbauer spectroscopy using a short-lived  $^{57}\text{Mn}$  ( $T_{1/2} = 89$  s) implantation is one of useful methods to *in-situ* characterize the oxidation states and final lattice positions of “localized”  $^{57}\text{Fe}$  probes produced after the nuclear decay in solid. In this period, the chemical products of  $^{57}\text{Fe}$  atoms in solid  $\text{SF}_6$  at 7 K by the in-beam Mössbauer spectroscopy and the *ab initio* density function theory (DFT) calculations. The Fe species were assigned to  $\text{FeF}_2$ ,  $\text{FeF}_3$  and  $\text{FeF}_4$ , respectively.

## 1. The purpose and background

In-beam Mössbauer spectroscopy is a unique experimental technique in which a short-lived Mössbauer probes is introduced directly into a gas matrix and online Mössbauer spectra are measured to directly obtain local information on the electronic state and coordination environment of the reaction products of the probe atom. At HIMAC, we have successfully measured  $^{57}\text{Fe}$  Mössbauer spectra by ion implantation of  $^{57}\text{Mn}$  ( $T_{1/2} = 89$  s) into a gas matrix maintained at low temperature.

After  $^{57}\text{Mn}$  nuclei produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between a primary  $^{58}\text{Fe}$  beam ( $E = 500$  MeV) and  $^9\text{Be}$  target were electromagnetically separated and optimized by a two-bend achromatic RI separator, they are implanted directly into a gas matrix sample. The in-beam Mössbauer spectra were measured using a parallel-plate avalanche counter

(PPAC), that is a gas-filled resonance detector. The PPAC detects internal conversion electrons emitted after Mössbauer resonance of the  $^{57}\text{Fe}$ -enriched stainless-steel absorber. A plastic scintillator was placed in front of the PPAC, in order to reduce the large background caused by the  $\beta$ -ray signals emitted from  $^{57}\text{Mn}$  by the  $\beta$ - $\gamma$  anticoincidence measurement. The density functional theory calculations were performed in order to interpret the experimental results. The ORCA program was used for the DFT calculations.

## 2. Previous results obtained since last year

We performed the in-beam Mössbauer spectroscopy using some compounds containing hydrogen such as  $\text{LiH}$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4$ , and  $\text{C}_2\text{H}_2$ , and  $\text{H}_2\text{O}$  (ice) as implantation targets. The Mössbauer spectra obtained in the  $\text{CH}_4$  matrix were determined on the basis of DFT calculations for two structural isomers of  $[\text{Fe}(\text{CH}_4)_2]^+$ , one with monovalent  $\text{Fe}^+$  ions bound to the edges of two tetrahedra of  $\text{CH}_4$  and the other with  $\text{Fe}^+$  bound to the faces of two tetrahedra of  $\text{CH}_4$ . Three reaction products were observed in the in-beam Mössbauer spectra with  $\text{C}_2\text{H}_4$  as a matrix. They were determined to be  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ ,  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]^+$ , and  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$  with the excited state of  $\text{Fe}^+$  ( $S=3/2$ ). In the Mössbauer spectrum of  $^{57}\text{Mn}$  implanted into  $\text{C}_2\text{H}_2$ ,  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_2]^+$ ,  $[(\text{C}_2\text{H}_2)\text{FeCCH}_2]^+$ , and  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_2)_4$ , were produced, respectively. In the experiment obtained by the implantation of  $^{57}\text{Mn}$  into ice, four chemical Fe species,  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ ,  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ ,  $\text{FeOH}(\text{H}_2\text{O})_3^+$ , and

In response to the growing hydrogen society, the reaction of transition metal elements with hydrogen has attracted much attention as a promising material for hydrogenation catalysts and hydrogen storage alloys. In the experiment using solid H<sub>2</sub> as a sample, the formations of [Fe(H<sub>2</sub>)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>, [Fe(H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> and [HFeH]<sup>+</sup> were confirmed.

### 3. Experiments in FY2020

Solid H<sub>2</sub> shows a remarkable quantum nature in terms of nuclear spin and rotational quantum numbers. The ratio of ortho-H<sub>2</sub> to para-H<sub>2</sub> is 3 at R.T, but the fraction of para-H<sub>2</sub> in the lowest rotational state  $J = 0$  increases at low temperature. In para-H<sub>2</sub>, the nuclear magnetic moment disappears, and the electric quadrupole moment is zero. The study of the nature of quantum of solid H<sub>2</sub> will provide a basic understanding of not only chemistry but also materials science and catalysis. Unfortunately, due to the lack of manpower and cancellation of beam-time under the influence of “Covid19”, the preparation for the para-H<sub>2</sub> experiment did not progress at all. We changed the original plan and the experiment was hurriedly carried out using SF<sub>6</sub> as the sample.

### 4. Results and discussion in FY2020

SF<sub>6</sub> is a colorless and non-toxic gas that is chemically stable even under normal temperature. From the chemical point of view, SF<sub>6</sub> is one of the most typical hypervalent compounds and has a unique resonance structure. Chemical reactions with highly excited atoms are important for understanding chemical bonding.

The <sup>57</sup>Fe in-beam Mössbauer spectrum implanted into solid SF<sub>6</sub> at 9 and 65 K is shown in Fig. 1(a) and (b), respectively. The spectrum was analyzed with two components, Singlet A and Doublet B. Since SF<sub>6</sub> is a chemically stable inert matrix, we expected that it would show similar spectra as the noble gas matrix. However, from the Mössbauer parameters obtained in this experiment (isomer shift  $\delta = -0.81(2)$  mm/s), we assigned Singlet A to high-spin divalent Fe<sup>2+</sup>. Doublet B ( $\delta = -0.56(3)$  mm/s; quadrupole splitting  $\Delta E_Q =$

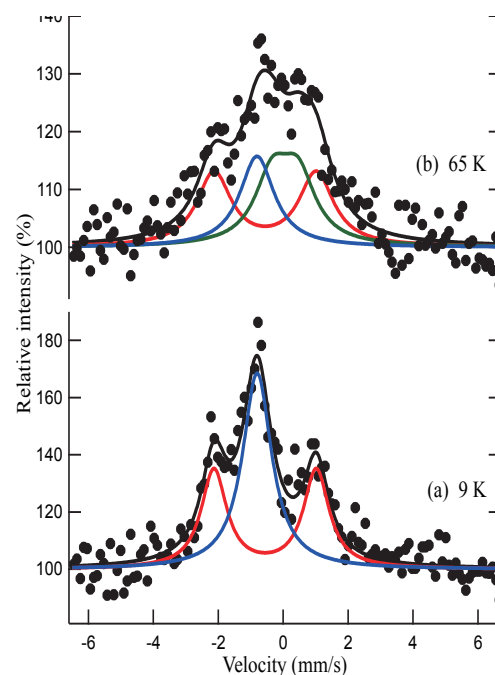


Fig. 1. In-beam Mössbauer spectra for <sup>57</sup>Fe implanted into solid SF<sub>6</sub> at (a) 9 K and (b) 65 K. The blue, red, and green lines denote singlet A, doublet B, and doublet C, respectively.

3.15(6) mm/s) was assigned to FeF<sub>3</sub>. The intensity of the peak in the Mössbauer spectrum at 65 K (Fig. 1(b)) was reduced to 60% of the intensity measured at 9 K due to a decrease in the recoil-free fraction, which is consistent with the previously reported parameters for the monomeric FeF<sub>3</sub> molecule. Now, we think that the formation of Doublet C observed at 65 K is related to the annealing effect, in which thermally stable species are stabilized at higher temperatures, and that the diffusion of F atoms may have affected the formation and stability of Doublet C. The isomer shift values of Doublet C were assigned as FeF<sub>4</sub> since they are in the same region as Fe tetravalent Fe<sup>4+</sup> [1].

### References

- [1] Y. Yamada, Y. Sato, Y. Kobayashi, T. Ando, N. Takahama, K. Some, M. Sato, M. Mihara, M. K. Kubo, W. Sato, J. Miyazaki, T. Nagatomo, J. Kobayashi, A. Okazawa, S. Sato, A. Kitagawa, *Hyp. Int.*, **241** (2020) 15. doi.10.1007/s10751-019-1655-y.



治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発  
Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy  
(19H315)

渡辺賢一<sup>a</sup>、金子和樹<sup>a</sup>、山崎淳<sup>a</sup>、瓜谷章<sup>a</sup>、平田悠歩<sup>b</sup>  
K. Watanabe<sup>a</sup>, K. Kaneko<sup>a</sup>, A. Yamazaki<sup>a</sup> and A. Uritani<sup>a</sup>, Y. Hirata<sup>b</sup>

## Abstract

We are developing a small-size dosimeter combining an radiation induced luminescence materials, such as an optically stimulated luminescence (OSL) element and scintillator, and an optical fiber. In this study, we evaluated various properties of the small-size dosimeter for use in the carbon-ion radiotherapy. We discuss the applicability of ZnS scintillator instead of the BaFBr OSL element. The ZnS scintillator showed smaller quenching effect for high LET particles compared with the BaFBr OSL element. We additionally confirmed that the small-size dosimeter using ZnS scintillator showed no influence of the volume effect or self-shielding effect. In addition, we fabricated the position sensitive small-size dosimeter with four different sensitive points on the optical fiber axis. Four optical fiber type probes were bundled and sifted with the 10 mm interval. We checked the response of the position sensitive dosimeter.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々の研究グループでは、放射線治療中のオンライン線量モニタリングを実現すべく、小型線量計の開発を進めている。従来の放射線治療においては、事前の線量見積りで事実上十分な精度で線量を評価できていたが、粒子線によるスポットスキニング法等の非常に細かな線量分布を実現可能な照射法の開発が進んでおり、線量評価が十分な精度で実施できているかを確認することが望まれている。特に、前立腺治療では、患部の中を通る尿道を避けて照射することで、その線量を抑えることが提案されているが、実際に線量が抑えられているかを実測して確認する技術の確立が求められている。そこで我々は、放射線治療中の線量を体内でオンラインモニタリング可能な小型線量計の開発を進めている。

本課題では、小型線量計の荷電粒子の高 LET 領域における線量計応答特性評価試験や炭素線治療中の線量モニターに適用すべく改良を加えていく。

## 2. 前年度までの成果

これまでに、線量計ヘッド部の製作工程を確立し、直径 1 mm 以下のヘッド部を製作することが可能となっている。BaFBr:Eu の OSL 素子を用いた線量計で炭素線に対する応答評価試験を実施し、ブラッグピーク付近の高 LET 領域において本線量計の蛍光効率が低下する消光現象を確認した。また、照射するイオン種や蛍光体の組成などを変えて実験を行い、消光現象がどのようなパラメーターに依存するか調査を行ってきた。加えて、蛍光効率の低下を補正すべく、種類の異なる放射線誘起蛍光体間の蛍光効率低下の度合いの違いを用いる手法を提案した。

昨年度は、新たな消光現象の評価手法としてマイクロドジメトリ計算を用いた蛍光効率変化のモデル化を行った。また、スキニング照射場における小型線量計の使用を目指した模擬試験を行った。

## 3. 今年度の研究内容

今年度は、これまで使用してきた BaFBr の OSL 素子に代わり ZnS シンチレータを用いた線量計について、炭素線に対する性能評価を行った。また、多点でのデータ取得を目的として、光ファイバ上に 4 点の有感部を有する線量計を作製し、その応答評価を行った。

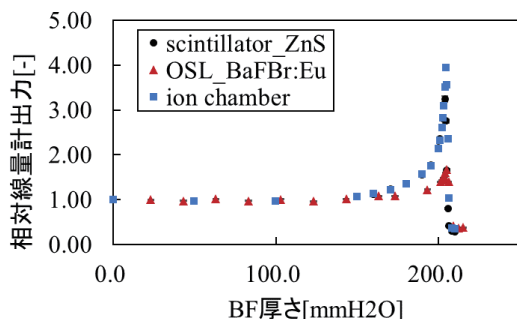
## 4. 今年度の研究成果と解析結果

生物照射室において、ZnS 線量計に対して 350 MeV/u 炭素線を照射し、高 LET 放射線に対する消光現象の程度を確認した。バイナリフィルタ (BF) の厚さを変更することで、Fig. 1 に示す単一エネルギー炭素イオンに対するブラッグカーブを得た。

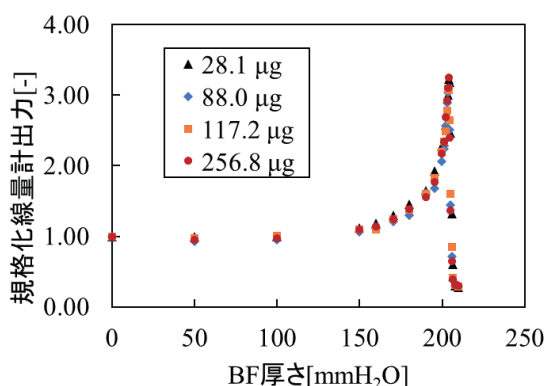
先行研究で使用していた BaFBr:Eu の OSL 素子よりも ZnS シンチレータの方が消光の程度が小さくなることが分かった。また、光ファイバの炭素線に対する発光を測定したところ、ZnS の発光に比べて十分に小さくなることを確認した。

次に、ZnS 線量計の有感部体積による自己遮蔽の影響を確認することを目的として、実験を行った。光ファイバの先端に塗布する ZnS の重量を 28~250  $\mu\text{g}$  の範囲で変化させ、ブラッグカ

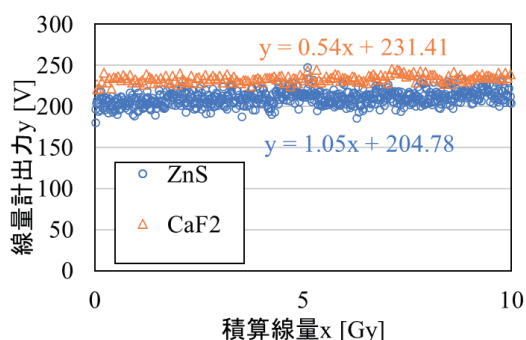
ープ形状の影響確認をした結果を **Fig. 2** に示す。ブラッグカーブ形状はZnS 重量にかかわらず同様であった。この結果より、28~250  $\mu\text{g}$  の範囲ではZnS の体積効果による影響はみられないことを確認した。



**Fig. 1** Comparison of shapes of dosimeter output depth profiles obtained from BaFBr: Eu OSL and ZnS scintillation. Signal intensities are normalized at 0 mm depth.



**Fig. 2** Dosimeter output depth profiles obtained from dosimeters with various sensitive volumes.



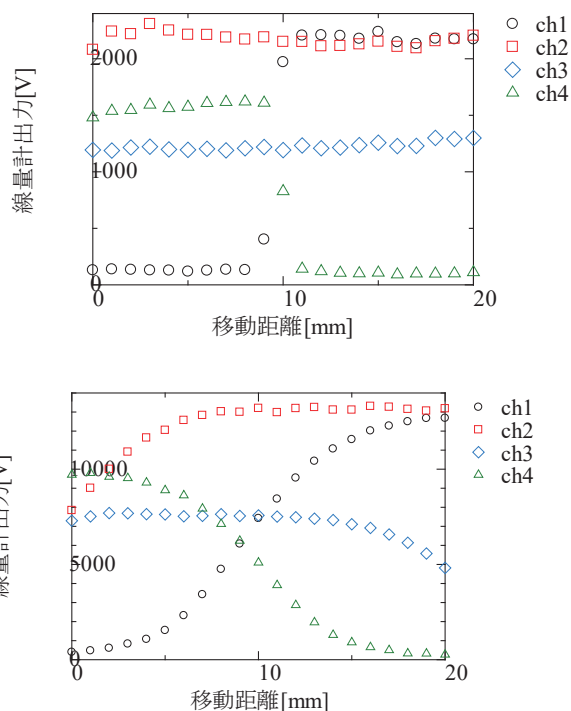
**Fig. 3** Radiation tolerance of ZnS and  $\text{CaF}_2$  dosimeters.

さらに、線量計の放射線耐性について実験を行った。現在の治療では1回に数 Gy 程度の線量照射が行われている。このため、この範囲内で線量計出力に変化がないか、確認を行う必要がある。実験では、線量計をブラッグピーク近傍である水中深さ 181 mm の位置に置き、350

MeV/u 炭素線を積算線量 10 Gy となるように照射した。ZnS 線量計と  $\text{CaF}_2$  線量計の比較を行った結果を **Fig. 3** に示す。ZnS、 $\text{CaF}_2$  共に 10 Gy までは有意な出力の低下はみられなかった。

最後に、多点での線量情報取得のため、光ファイバ上に複数の有感部を有する線量計を作製し応答評価を行った。この線量計は 4 本の ZnS 線量計を、有感部が 10 mm 間隔で並ぶように先端部をずらして束ね、固定したものとなっている。

この線量計を 30 mm 径の 350 MeV/u 炭素線ビームに対して垂直方向に移動し、その出力変化を取得したし結果を **Fig. 4** に示す。ファントム入射前およびブラッグピークの位置での結果を併せて示す。4 つの線量計の応答を組み合わせることで、30 mm 径の炭素ビームのプロファイル計測を効率的に行うことが可能となる。今回は、20 mm のスキャンで各々 10 mm の重複した上で、全長 50 mm 分のプロファイルを取得している。炭素線ビームの径方向のプロファイルが、ファントム入射前に比べてブラッグピーク位置では広がっていることを確認された。



**Fig. 4** Dosimeter output when moving the probe position in the perpendicular direction to the carbon ion beam with 30 mm diameter. (Top) 0 mm depth, (Bottom) 118 mm depth

a. 名古屋大学大学院工学研究  
b. 日本原子力研究開発機構

組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した  
粒子線の線量分布測定

Research of dose distribution measurement for heavy ion beam using BeO  
thermoluminescence slab dosimeter.

(19H320)

眞正浄光<sup>a</sup>, 古場裕介<sup>b</sup>, 張維珊<sup>b</sup>, 王良健<sup>a</sup>, 菅原理<sup>a</sup>, 田中誠也<sup>a</sup>, 杉岡奈津美<sup>a</sup>, 中村柚月<sup>a</sup>,  
吉田実加<sup>a</sup>, 近江和希<sup>a</sup>, 佐々木瑛麻<sup>a</sup>, 藤井陸<sup>a</sup>, 若林源一郎<sup>c</sup>, 川路康之<sup>d</sup>, 福田茂一<sup>b</sup>  
K.Shinsho<sup>a</sup>, Y.Koba<sup>b</sup>, W.Chang<sup>b</sup>, R.Oh<sup>a</sup>, S.Sugawara<sup>a</sup>, M.Tanaka<sup>a</sup>, N.Sugioka<sup>a</sup>, Y.Nakamura<sup>a</sup>,  
M.Yoshida<sup>a</sup>, K.Ohmi<sup>a</sup>, E.Sasaki<sup>a</sup>, R.Fujii<sup>a</sup>, G.Wakabayashi<sup>c</sup>, Y.Kawaji<sup>d</sup>, S.Fukuda<sup>b</sup>

## Abstract

We developed a measurement system of 2D dose distribution using thermoluminescence detector (TLD) based on Cr-doped alumina ceramic TLD ( $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ ). The TLD is reusable and has high spatial resolution. In addition, we are also investigating a simple LET distribution measurement method using TLD. The method uses two TLDs. One uses  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ . The other uses a TLD showing different LET dependency from  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ . However, the other TLD has not been determined.

In this study, we investigated BeO ceramic TLD (BeO) different from  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$ .

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療の治療効果をより高めるために LET painting の検討が始まっている。この照射法は照射野内の RBE や OER の分布を把握することが必要であるが実測することはできないため、間接的に導かなければならない。この方法は各ビームの LET の情報を取得し、モンテカルロシミュレーションなどの計算結果および細胞学的実験結果から導く必要があり、LET 情報の取得には

膨大な時間が必要である。新たな LET 検証法として、LET 依存性の異なる 2 つの TLD セラミックスを用いて発光の違いを利用した方法が考えられている。これまで調査を行ってきた  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$  セラミックス板は再現性が良く、高空間分解能をもち高感度である利点がある。また、LET 依存性を明らかにしている。この  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:Cr}$  セラミックス板と異なる LET 依存性をもつ TLD として  $\text{Mg}_2\text{SiO}_4\text{:Tb}$  の調査を行う予定であったが、セッターとの親和性が強く板状の蛍光体として取り出すことが困難であることが判明したため、実施できなかった。代わるものとして組織等価性が高い BeO セラミックス板を検討し、本研究にて線量応答性や LET 依存性などの基礎特性の調査を行った。

## 2. 昨年度までに得られている結果

BeO セラミックス板の粒子線に対する基礎特性を明らかにするため、陽子線、He イオン線、C イオン線に対する線量応答特性の調査を行った。その結果、いずれの粒子線に対しても 160°C、270°C 付近に同一のグローピークが 2 つ観測された。加えて、グローピーク強度比が線量・粒子の種類によって異なることが明らかとなった。また、粒子

線に対する線量応答性が優れており、吸収線量と熱蛍光量が比例関係にあることが明らかとなった。一方で、粒子線の種類によって直線の傾きが異なることから、粒子依存性や LET 依存性の影響が考えられた。

### 3. 今年度の研究内容

昨年度までの結果として、BeO セラミックス板の粒子線に対する線量応答性を明らかとした。新たな LET 検証法を行うためには、BeO セラミックス板の詳細な LET 依存性の調査が必要である。そこで、陽子線に対する PDD(深部量百分率)測定を行い、BeO セラミックス板の詳細な LET 依存性を調査した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に BF の深さを変えて陽子線を照射した時の BeO セラミックス板のグロー曲線を示す。LET が大きくなると低温側のグローピーク強度が高温側と比較して相対的に高くなることが明らかとなった。線量が大きくなった時も同様の傾向が見られたことから、電離密度が高くなると低温側のグローピークに関連する捕獲準位に優先的に電子がトラップされる可能性が示唆された。図 2 に BeO セラミックス板の LET による TL 効率を示す。陽子線に対する BeO セラミックス板の TL 効率は、 $4 \text{ keV}/\mu\text{m}$  以下ではほとんど変化しないことが明らかとなった。これらのことから、陽子線治療の領域では BeO セラミックス板のグロー曲線の形状は LET や線量に依存するものの、グロー曲線の面積(総 TL 量)は、線量に比例するため、組織等価性の高い、高空間分解能の陽子線の線量分布測定検証ツールとしての有用性が高いことが示された。

今後は、高 LET( $8 \text{ keV}/\mu\text{m}$  以上)に対す

る BeO セラミックス板の LET 依存性を調査し、より詳細な LET 依存性を明らかにしていきたい。また、グロー曲線の形状変化について LET と線量の関係を詳細に調査し、メカニズムの解明を進めていきたい。

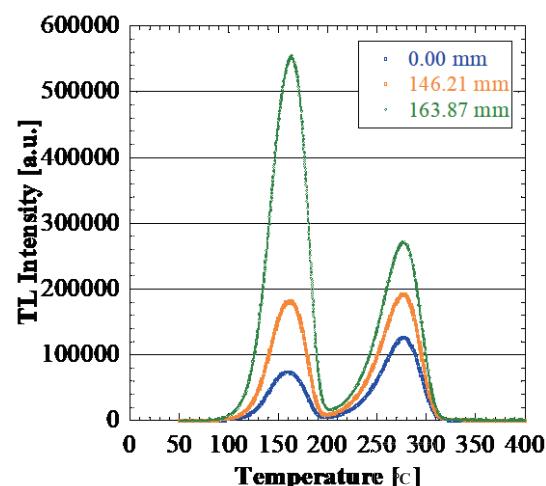


図 1 深さを変化させた時の BeO セラミックス板のグローピーク形状比較

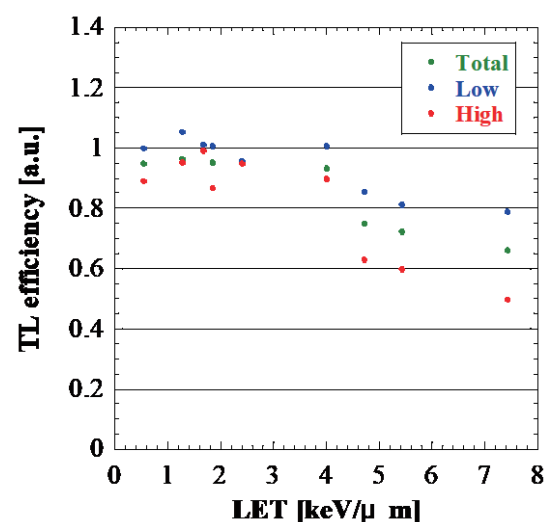


図 2 BeO セラミックス板の LET による TL 効率

- a. 首都大学東京
- b. 量研機構放医研
- c. 近畿大学
- d. 純真学園大学



粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化  
Accuracy Improvement of a Standard of Absorbed Dose to Water by Evaluating a Heat  
Defect of Materials in Particle Beams  
(20H335)

清水森人<sup>a</sup>、後藤颯汰<sup>a</sup>、武田正勝<sup>a</sup>、山口英俊<sup>a</sup>、森下雄一郎<sup>a</sup>、石井隼也<sup>a</sup>、田中隆宏<sup>a</sup>、加藤  
昌弘<sup>a</sup>、黒澤忠広<sup>a</sup>、坂間誠<sup>b</sup>

M. Shimizu<sup>a</sup>, S. Goto<sup>a</sup>, M. Takeda<sup>a</sup>, H. Yamaguchi<sup>a</sup>, Y. Morishita<sup>a</sup>, J. Ishii<sup>a</sup>, T. Tanaka<sup>a</sup>, M.  
Kato<sup>a</sup>, T. Kurosawa<sup>a</sup> and M. Sakama<sup>b</sup>

Abstract

A heat defect of graphite in carbon beam was evaluated by a comparison between a metal calorimeter and a graphite calorimeter measurement. The heat defect at the plateau region of the 400 MeV/u mono-energy carbon beam was constant. The heat defect at the SOBP center of the 290 MeV/u carbon beam was larger than the value at the plateau region.

1. 研究の目的とバックグラウンド

外部放射線治療において、患部への投与線量の不確かさが大きいほど腫瘍制御率が減少し、正常組織の有害事象の発生率が増加することが知られており、投与線量の不確かさを軽減するための様々な取り組みが行われている[1]。投与線量の不確かさは治療の前後に実施する水吸収線量計測や治療計画、患者位置の設定など様々な要因からなる。高エネルギー光子線・電子線を用いた外部放射線治療においては、グラフアイトカロリメータを用いた水吸収線量標準が開発され、高エネルギー光子線・電子線で相対標準不確かさ 0.5 %以下で直接校正された電離箱線量計を用いて水吸収線量を計測することで、放射線治療施設における水吸収線量を相対標準不確かさ 1 %以下で決定できるようになり、その他の不確かさ要因に対して水吸収線量計測の不確かさは十分に小さくなった。

一方、炭素線治療における水吸収線量計測の相対標準不確かさは依然として 3 %となっているため、産業技術総合研究所は水またはグラフアイトカロリメータを用いた水吸収線量計測によって決定した炭素線の水吸収線量を用いて、炭素線場において電離箱線量計を直接校正する技術の開発に取り組んでいる。しかし、炭素線によって物質に付与されたエネルギーのうち、放射

化学反応に消費されるエネルギーである「熱欠損」に関するデータが不足しており、カロリメータによる水吸収線量計測の不確かさを抑えることができない。

そこで、本研究では熱欠損の影響が無視できると考えられる金属カロリメータとグラフアイトカロリメータ、水カロリメータの比較測定によって、熱欠損の評価を行い、炭素線の水吸収線量計測の高精度化に取り組むこととした。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究は 2014 年度から継続している課題である「カロリメータによる粒子線水吸収線量標準および第 3 者出力線量評価技術の開発 (17H335)」の継続課題である。これまでに、均一な物理線量分布の SOBP を持つ 290 MeV/u 炭素線(uSOBP)および 400 MeV/u 単一エネルギー炭素線(mono)のプラトー領域における水吸収線量を水カロリメータを用いて計測し、電離箱線量計を校正する技術の開発に取り組んできた。水吸収線量の測定および電離箱線量計の測定の不確かさは相対標準不確かさで 0.4 %程度に抑えられているが、熱欠損補正の相対標準不確かさが 1 %であるため、この不確かさを抑えるため、本研究課題に取り組むこととなった。

3. 今年度の研究内容

今年度は炭素線場における金属カロリメータとグラフアイトカロリメータの比較測定に取り組んだ。図 3 にグラフアイトカロリメータの外観と金属カロリメータの概略図を示す。カロリメータのコアおよびジャケット、シールドには温度センサーやヒーターとなるサーミスタが取り付けられており、ジャケットとシールドの温

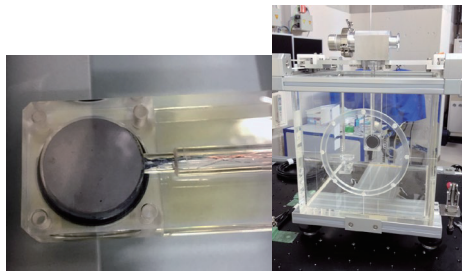


図1 グラファイトカロリメータの外観（上）と金属カロリメータの概略図（下）。グラファイトカロリメータの場合はコアの材質がグラファイトとなる。

度をPID制御してコアを準断熱状態に保っている。ここに放射線を照射し、コアの温度変化を測定することで、金属カロリメータのコアが吸収した吸収線量 $D_M$  [Gy]を決定することができる。

金属カロリメータとグラファイトカロリメータに同じ条件で放射線を照射すれば、グラファイトカロリメータの吸収線量 $D_G$  [Gy]との関係から、熱欠損補正 $k_{def}$ を次のように決定できる。

$$k_{def,G} = \frac{1}{1 - h_G} = \frac{M_G C_M \Delta T_M}{M_M C_G \Delta T_G} \left( \frac{D_G}{D_M} \right)_{MC} \quad (1)$$

ここで、 $M$ および $C$ はそれぞれコアの質量[kg]、比熱容量[J K<sup>-1</sup>]を示す。 $\Delta T$ は放射線照射時のコアの温度上昇であり、 $h$ はコアが吸収したエネルギーのうち放射化学反応に消費されたエネルギーの割合である。式中の( )の下付添え字MCは( )内の値がモンテカルロシミュレーションによる計算値であることを示す。各変数の下付添え字のM、Gはそれぞれ金属カロリメータおよびグラファイトカロリメータの値であることを示す。式(1)から熱欠損を決定するには、各カロリメータの吸収線量比 $D_G/D_M$ を測定とは別に取得する必要がある。今回は簡易的な考察として、MSTARによって求めた、銅の質量阻止能に対するグラファイトの質

量阻止能の比 $(S/\rho)_{G,M}$ をそのまま吸収線量の比 $D_G/D_M$ とした。

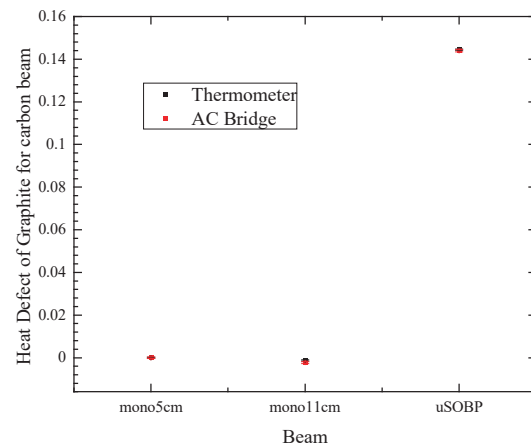


図2 炭素線に対するグラファイトの熱欠損補正（速報値）。深さ5 cmにおける熱欠損を無視できると仮定して、熱欠損補正を0とし、熱欠損補正の変化をプロットした。値が大きいほど熱欠損が大きい。SOBPにおける熱欠損の値は相対標準不確かさ10%と見積もっている。

Mono ビームのプラトー領域の深さ5 cmおよび11 cm、uSOBP ビームのSOBP中心で比較測定を行った結果からグラファイトの熱欠損補正の評価結果を図2に示す。

図から分かるように mono ビームの炭素線については、深さによらず熱欠損の値はほぼ一定であることが分かった。これは炭素線の平均エネルギーが十分高く、LETが大きく変化していないためである。一方で、uSOBP ビームのSOBP中心ではLETがプラトー領域よりも大きいため、熱欠損が大きくなる傾向が確認できた。ただし、平均エネルギーの見積もり方によって熱欠損の値は3%から15%の範囲で変化するため、相対標準不確かさを10%と見積もった。今後、放医研のグループと共同で $D_G/D_M$ の導出に取り組み、相対標準不確かさ0.3%以下の熱欠損を決定することを目指す。

#### 参考文献

- [1] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy, Human Health Series No. 31, IAEA, Vienna, 2016.
- [2] H. Paul and A. Schinner, “Empirical stopping power tables for ions from 3Li to 18Ar and from 0.001 to 1000 MeV/nucleon in solids and gases”, Atomic Data Nucl. Data Tables 85 (2003) 377.

<sup>a</sup>. 産業技術総合研究所 分析計測標準研究部門

<sup>b</sup>. QST 病院

# シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究 Scintillating Glass GEM for high resolution dose imaging detector for hadron beam therapy (18H341)

藤原健<sup>a</sup>、古場祐介<sup>b</sup>、三津谷有貴<sup>c</sup>、中村吏一郎<sup>d</sup>、川原秀斗<sup>d</sup>、張維珊<sup>b</sup>、前畑京介<sup>e</sup>  
T. Fujiwara<sup>a</sup>, Y. Koba<sup>b</sup>, Y. Mitsuya<sup>c</sup>, R. Nakamura<sup>c</sup>, S. Kawahara<sup>d</sup>, W. Chang<sup>b</sup>, K. Maehata<sup>e</sup>

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療の Quality Assurance (QA)には主に電離箱（走査型、アレイ型）を用いた線量分布測定が一般的に使用されている。これは重粒子線のブラッグピーク付近の高 LET 領域では、その高いエネルギー密度ゆえに、気体検出器以外の放射線検出器ではクエンチ現象と呼ばれる効果により、応答の線形性が失われるためである。一方、電離箱には測定時間、空間分解能に課題があり、線形性を維持したまま測定の効率化と高空間分解能化という2つの点で改善が求められている。特に近年、治療実績が向上しているスポットスキニング治療では、空間的に急峻な線量変化を与えられる反面、アレイ型の電離箱の空間分解能ではその急峻な変化に追従できず、治療計画と QA の測定結果に差異が生まれることがあり、問題となっていた。本研究では、スポットスキニングの急峻な変化に追従するのに十分な空間分解能と応答速度を有しつつ、線量測定において LET 依存性がなく線形性のある線量分布測定システムの開発を目的としている。

## 2. 本年度の取り組み

我々は GEM と呼ばれる増幅型ガス検出器と蛍光ガスに着目して、二次元の線量計開発に取り組んでいる。これまでの我々の研究でガラス製 GEM (Glass GEM) を用い、ガスの電離と二次的な発光を組み合わせることで、電離箱同様、LET 依存性が極めて低く、かつ高い空間分解能を有する検出器を開発しており、本年度は COVID-19 によるパンデミックのため、計画していた共同利用実験を行うことができなかった。したがって、これまで得られたデータの解析を行うと共に、シミュレーションコードを用いた検証を行った。

### 2.1 Glass GEM

まず、Glass GEM と呼ばれる電子増幅器<sup>(1)</sup>を従来の GEM とアノード電極を用いる構造から、アノードを密着させた Micro-well 型 Glass GEM という新しい方式を考案、新しい検出器構造を採用することでノイズとなるチェレンコフ光の混入がなくなり滑らかなブラッグピーク測

定が可能になった。また、増幅型のガス検出器は放電によるノイズ混入や損傷が問題となるが、昨年度から Glass GEM 基板の性能向上に取り組み、電極の形成プロセスを見直すことで従来の Glass GEM と比べて電極が平滑になり増幅度と安定性が大幅に向上した。

### 2.2 ガスチャンバー

ガスチャンバーは電離ガスを封入し、放射線とガスの相互作用を利用するガス検出器の重要なコンポーネントである。正確なブラッグピークを測定するためにはガスの電離層をいかに平坦で、かつ狭い電離層を安定して保つかが重要になる。ドリフト領域が凸凹のあるカソードで覆われている場合、カソードと GEM 間の電場に不均一性が生じたり、カソードに対して垂直に入射する粒子のドリフト長さの分布に一樣性がなくなったりする。その結果、付与線量に対する各 GEM 細孔の応答性にばらつきが発生し、チャンバーの応答性を悪化させることが考えられていた。そのため、これまで我々が開発を進めてきた Glass GEM 検出器は、反応一樣性を保つ目的で、平坦度の高い分厚めの放射線窓兼カソードを使用していた。しかし重粒子線治療では高エネルギー粒子を扱うため、ビームがカソード部分と衝突することで2次粒子が生成していることが考えられる。測定対象のビームの線量を正確に測定するためには、人体に由来しない2次粒子は出来るだけ少なくする必要がある。そこで本研究では先行研究で使用されていた 2 mm 厚さの放射線窓 (50  $\mu\text{m}$  厚さ Cu 被膜の 2 mm 厚 Epoxy 板) を使ったチャンバーを改良し、1 mm 未満の Al カソード (20  $\mu\text{m}$  厚さのアルミ蒸着フィルム) を用いたチャンバーを試作した。図 1 に比較した2種類のカソードを用いたチャンバーの構造を示す。どちらのチャンバーにも線量の計測中は Ar/CF<sub>4</sub> が標準気圧で常時供給されており、そのガスの構成は Ar : CF<sub>4</sub> = 90 : 10 を選択している。カソードはグラウンド (0 V) に接続し、Glass GEM の両面には高電圧を印加して高い電位差を生じさせる。ドリフトギャップで発生する電離電子を



ラ側)の電位は GEM の上面(放射線窓側)の電位よりも高い。

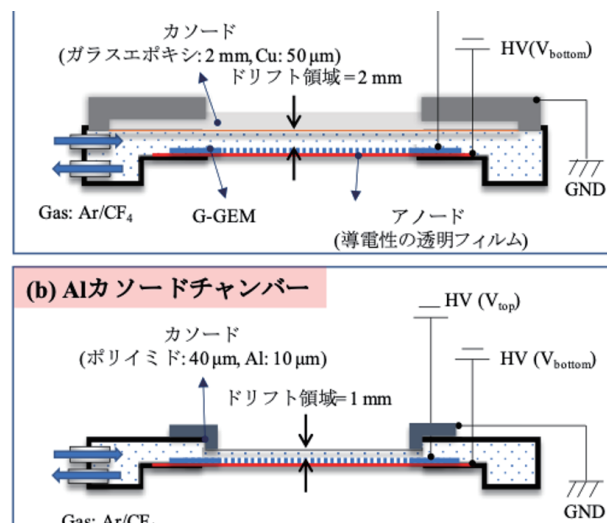


図 1. 改良した検出器の概要。

### 3. 得られた結果

本研究で開発した Scintillating Glass GEM で得られた代表的な測定結果を図 3 に示す。グラフは検出器の入射面の前に水等価のポリエチレンブロックを配置することで、それぞれの体内深さの線量を再現している。Scintillating Glass GEM では CCD カメラの画像のピクセル値をプロットすることで、各深さの応答を検証している。QA に用いられているイオンチェンバーとの比較では、入射窓材の違いからピーク位置(深さ)に差異はあるが、値はほぼ遜色のない(誤差<2%)結果が得られた。フラグメントテールの線量も標準電離箱と同等の測定結果が得られるようになった。

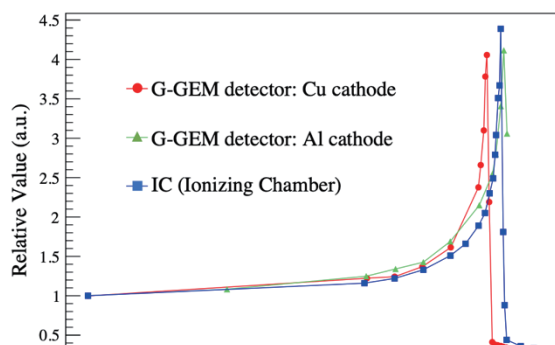


図 2. カソード材の 290 MeV/u 炭素線のモノピークの測定結果

をプロット)。電離箱同等の値を示した。

また、モンテカルロ計算コードを用いて、カソード材の違いによって生じる二次粒子が与える影響の違いを検証した。図 3 に示すように改良した Glass GEM 基板によって信号に対する二次粒子の寄与が減少し、より正確な線量分画が測定可能になることが示唆される結果となった。

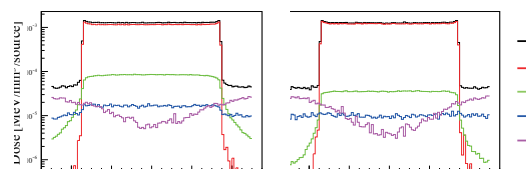


図 3. 本研究で開発した 2 種類のカソード材を用いた Scintillating Glass GEM 検出器を用いた際の二次粒子の影響をモンテカルロシミュレーションコード PHITS を用いて検証した結果。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

Scintillating Glass GEM によって、重粒子線治療の線量測定に要求される簡便な測定法、少ない LET 依存性といった性能を満たすことが本研究によって示された。また、粒子線治療の現場で行われているスキャンニング法においては、SOBP ではなくモノエネルギーのピークを高速でスキャンしているため、ブラッグピークの測定が必要である。こうした目的のためにもブラッグピークを正確に再現できるような二次元線量計の開発が必要であるため、今後はガスの組成を見直して He 等のガスを用いて測定することを考えている。またカソード材が与える影響はシミュレーションでも実測定も有意な差が観察されたため、今後カソード材の材質や厚みなどの最適化に取り組む。

また、治療現場にはガスボンベを持ち込むことは望ましくなく、チャンバー内のガスを密封した状態でのオペレーションが求められるたり、密封チャンバーの開発に取り組んだが、ガスチャンバー本体からのアウトガスによりゲインが低下するという別の問題も出てきた。これまでの測定結果からガスフローの状態では十分な性能がでていたので、ガスチャンバー内のジオメトリーはそのままとし、今後はガスチャンバーの材質を PEAK 材等のアウトガスの少ない材質に変更して一日でも早い実用化を目指していく。

a. 産総研、b. 放医研、c. 東大、d. 九大、e. 帝京大



## 重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定

### Measurements of charged-particle-production cross sections from heavy-ion reactions (18H350)

魚住裕介<sup>a</sup>、掛林達樹<sup>a</sup>、片山杜萌<sup>a</sup>、山田瑞貴<sup>a</sup>、唐島英旦<sup>a</sup>、近藤瞭<sup>a</sup>、古田稔将<sup>a</sup>、  
山口雄司<sup>b</sup>、佐波俊哉<sup>c</sup>、Zviadi Tsamalaidze<sup>d</sup>、Petr Evtoukhovitch<sup>d</sup>、濱野毅<sup>e</sup>  
Y. Uozumi<sup>a</sup>, T. Kakebayashi<sup>a</sup>, T. Katayama<sup>a</sup>, M. Yamada<sup>a</sup>, H. Karashima<sup>a</sup>, R. Kondo<sup>a</sup>,  
T. Furuta<sup>a</sup>, Y. Yamaguchi<sup>b</sup>, T. Sanami<sup>c</sup>, Z. Tsamalaidze<sup>d</sup>, P. Evtoukhovitch<sup>d</sup>, T. Hamano<sup>e</sup>

#### Abstract

Evaluations of doses to healthy tissues due to secondary charged particles in carbon-ion therapy are essential for the risk evaluation of second malignancy induction. The first purpose of this work is to obtain energy-angle double- differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. Secondly, we will improve accuracy of a nuclear reaction model by using the obtained DDX data. We have developed a measurement system including a vacuum chamber and counter telescopes. Experiments were carried out with a carbon-ion beam of 180 MeV/u from HIMAC, and DDXs have been determined for 13 reactions of different charged particle productions from protons to carbon on two target nuclei of  $^{12}\text{C}$  and  $^{27}\text{Al}$ . Measured laboratory angles were 20 and 40 degrees.

#### 1. Purpose and background

In the carbon-ion therapy, one of the most important aspects is the associated dose imparted to healthy tissues. This unwanted dose deposition originates from secondary particles due to nuclear reactions. The secondary particles can travel large distances and deposit doses to organs located far from the primary treatment target, which could lead the late occurrence of secondary cancers. Evaluations of unwanted doses to healthy tissues are essential for the risk evaluation of second malignancy induction.

Since it is essential to provide accurate out-of-field dose calculations, high accuracy is required to a model of heavy-ion reactions. Development of an accurate model

needs energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of charged particle productions. Although several data have been obtained by some groups, their measured angle ranges were focused within very forward angles.

Along the above context, we conduct experiments for energy-angle double- differential cross sections (DDXs) of charged particles induced by  $^{12}\text{C}$  ion beams at NIRS-HIMAC. With the obtained data, a nuclear reaction model will be developed.

#### 2. Summary of last year

In the last year, we developed new detectors of Si-Si-CsI(Tl) counter telescopes to detect charged particles from Li to C. Light particles are detected with Si-Si-GSO(Ce)-PWO detectors. Experiments were carried out for C-induced reactions at 100 MeV/u at the PH2 beam line, and we determined DDXs for productions of charged particles at four laboratory angles from 15 to 60 degrees.

#### 3. Research of this year

We have started DDX measurements with the C-ion beam of the higher energies 180 MeV/u. The C-ion beam energy was 100 MeV/u in the last year.

For the experiments, we prepared a vacuum chamber and detectors, and installed them at the PH2 beam line. Measurements of DDXs were carried out with a 180-MeV/u C- ion beam and three target nuclei of  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}$  and  $^{59}\text{Co}$ . We used two different detectors: one is the Si-Si-GSO(Ce)-PWO detectors for light ion

measurements. The other is the Si-Si-CsI(Tl) counter telescopes for particles heavier than Li ions.

The photo of the experimental setup with two Si-Si-CsI(Tl) detectors is shown in Fig. 1. The chamber is of 300-mm diameter. The targets were placed at its center. Two Si-Si-CsI(Tl) detectors were located in the vacuum chamber at two laboratory angles of 20 and 40 degrees. Energies of emitted particles were measured by these detectors. The particle identification was made by the dE-E technique. A thin plastic scintillator detector was used to determine the number of incident C-ions at downstream of the chamber.

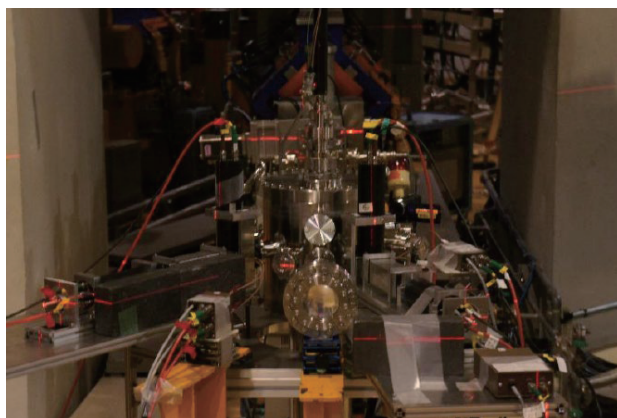


Fig. 1 Experimental setup at PH2.

We obtained DDX spectra for 180-MeV/u C induced reactions on two targets of  $^{12}\text{C}$  and  $^{27}\text{Al}$  in terms of emitted particles of 13 particles from protons to carbon. As examples, preliminary DDX spectra of  $(^{12}\text{C}, d x)$  and  $(^{12}\text{C}, ^7\text{Be} x)$  reactions on targets of  $^{27}\text{Al}$  and  $^{12}\text{C}$  at 100 MeV/u are shown in Fig. 2 and 3, respectively.

### 3. Summary

We made heavy ion measurements with a 180-MeV/u C-ion beam in addition to a remeasurements with 100-MeV/u  $\alpha$  beam. By using scintillator detectors and a vacuum chamber, we performed measurements for charged particle production DDXs with a 100-MeV/u C beam on two targets of  $^{12}\text{C}$  and  $^{27}\text{Al}$ . DDXs were obtained for produced particles of 13 ions from protons to carbon.

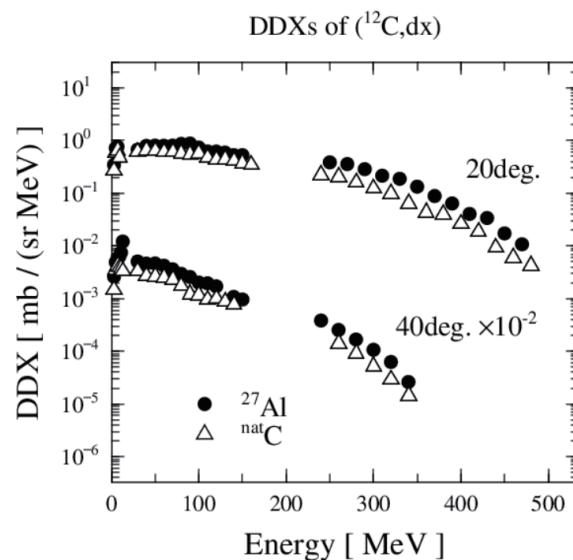


Fig. 2 Preliminary DDXs for the  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, d x)$  reaction at 180 MeV/u.

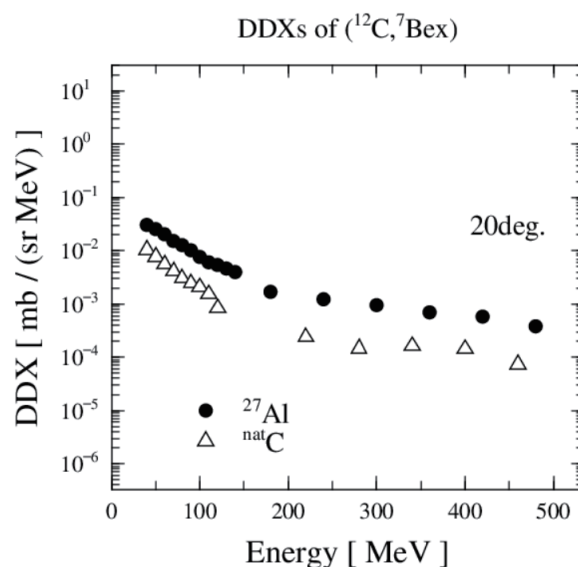


Fig. 3 Preliminary DDXs for  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}(^{12}\text{C}, ^7\text{Be} x)$  reaction at 180 MeV/u.

- 
- a 九大院工
  - b 原子力機構
  - c 高エネルギー加速器研究機構
  - d ドウブナ原子核研究所
  - e 放医研

蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓  
Development of Control Technique of LET Effects in Storage Phosphors  
(19H356)

越水正典<sup>a</sup>、小宮基<sup>a</sup>、岡田豪<sup>b</sup>、古場裕介<sup>c</sup>、藤本裕<sup>a</sup>、柳田健之<sup>d</sup>、浅井圭介<sup>a</sup>  
M. Koshimizu<sup>a</sup>, H. Komiya<sup>a</sup>, G. Okada<sup>b</sup>, Y. Koba<sup>c</sup>, Y. Fujimoto<sup>a</sup>, T. Yanagida<sup>b</sup>, K. Asai<sup>a</sup>

Abstract

We analyzed the LET effects on the thermoluminescence (TL) properties of Dy-doped  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  ceramics with different Dy concentrations. TL was measured after irradiations of 150 MeV/n He at 10 Gy of water equivalent quantity with different LETs using binary filters. The TL intensity decreased rapidly at 10-15 eV/nm for all samples. The LET dependence of the TL intensity was analyzed using Birks equation, which is often used for the LET dependence of scintillation light yield. The obtained Birks parameters for different Dy concentrations indicate that the LET dependence was weaker for the sample with higher Dy concentration.

(a) 研究の目的とバックグラウンド

放射線入射により、即時に、あるいは後の外部刺激により、蛍光を生じる材料（放射線誘起蛍光体）は、放射線計測に幅広く利用されている。前者はシンチレータと呼ばれ、リアルタイムでの放射線検出に用いられる。検出信号に基づいて、入射した放射線のエネルギーやタイミングの情報が得られる。一方、後者では、蛍光を誘起するための外部刺激として熱や光が用いられ、対応する材料はそれぞれ熱蛍光体および輝尽蛍光体と呼ばれる。これらは線量の計測やそのイメージングに用いられている。本研究では、これらのうち後者のものを対象とする。

これらの放射線誘起蛍光体を用いた重粒子線計測では、一般に、 $\gamma$  線やX線の場合よりも発光量が低い。これは、重粒子線の線エネルギー付与 (LET) が高いためである。これは、単位飛跡長さあたりの付与エネルギーとして定義される。高い LET でのエネルギー付与では、電子励起状態が密に生成され、電子励起状態間の相互作用が、消光につながると考えられている。しかしながら、その相互作用の様相や

消光の基礎過程については、ほぼ解明されていないと言っても過言ではない。

本研究では、LET に依存した蓄積型蛍光体の応答特性を、この相互作用が生じる機構やそのタイミング、あるいは電子励起状態の挙動を、多様な材料を対象として調査し、最終的には材料物性と関連づけて解明することを目的とする。

(b) 昨年度までに得られている結果

Tb, Dy, あるいは Ce 添加  $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$  ガラスについては、LET にあまり依存しない熱蛍光グローブカーブが得られた。ガラスのようなランダムネットワークにおける電子や正孔の捕獲においては、その構造のランダムさ故に、異なる LET における捕獲サイトの違いについてはそれほど生じないことが明らかとなったと考えている。また、応用の側面からは、この特性を利用し、 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$  核反応を用いた中性子計測も可能であると着想し、中性子計測用熱蛍光体開発に実際に成功した。

無添加 BeO については、同一粒子の照射においては、Binary Filter の厚さで調整した LET に応じた変化が観測され、高い LET で低温側のグローブピーク強度が相対的に低くなるという結果が得られたものの、異なる粒子種の LET に渡っての観測の場合においては、一貫した傾向ではなく、粒子種依存性の観測される結果となった。

また、カルシウムホウ酸塩系については、無添加および Tb 添加試料において、またカルシウムとホウ素の比率の異なる試料において実験を行った。無添加の系については、熱蛍光グローブカーブの形状は、LET に対する依存性が非常に低かった。一方で、Tb 添加試料においては、135 MeV/n C のデータは未解析であるものの、X 線と 160 MeV H の比較において、高 LET ほど低温側のグローブピーク強度が相対的に

高い傾向が観測されている。熱蛍光強度としては、 $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックスで最大であったため、今年度にはこのセラミックスを対象とした研究を進めた。

(c) 今年度実施された分で、照射対象物の種類と数、測定された物理量など、およびビームの種類

照射対象物の種類と数（測定した物理量など）

- ・異なる濃度で Eu 添加を添加した  $\text{CaF}_2$  セラミックス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）
- ・Dy あるいは Ce を添加した  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックス（異なる LET での熱蛍光グローカーブ）

照射ビームの種類：150 MeV/n He

(d) 研究目的に対するそれらの解析結果のまとめ

160 MeV/n の He ビームを、BF の厚さを変化させて LET を変化させながら照射した。10 Gy での照射後の、2% Dy 添加  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックスの熱蛍光グローカーブを図 1 に示す。360 K 付近にグローピークが観測され、また、410 K 付近においてもショルダーが観測された。このグローピーク形状については、Dy 添加濃度が 0.25、0.5、および 1% のものでも同様であった。

図 2 に、異なる Dy 添加濃度の  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックスについて、360 K 付近のグローピーク強度の LET 依存性を示す。LET については、無添加の  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  を対象とし、空気中でのエネルギー損失を無視した体系にて SRIM コードにより推算した。なお、グローピークでの TL 強度について、最低の LET (BF 厚さ 0 に対応) での値で規格化したものを示す。この材料系における Dy 濃度依存性はそれほど顕著ではなく、LET 依存性はほぼ同様の傾向であった。15 eV/nm を超えたあたりで急速に TL 強度の低下する結果が得られた。

プロットの点数は少ないものの、より定量的に解析するため、熱蛍光強度の LET 依存性について、シンチレータの場合によく用いられる Birks の式

$$\frac{dL}{dx} = L_0 \frac{\frac{dE}{dx}}{1 + kB \frac{dE}{dx}}$$

を用いて解析した。ここで  $dE/dx$  が LET であり、 $kB$  が LET 依存性を表す物性定数である。図 2 の LET 依存性についてのこの式でのフィッティング結果は良好とはいえないが、敢えてフィッティングしたところ、Dy 添加濃度として 0.25%、0.5%、1%、2% の試料についてそれぞれ、0.032、0.031、0.020、0.016 nm/eV となり、添加 Dy 濃度が高濃度なほど LET 依存性が緩やかであることが示された。

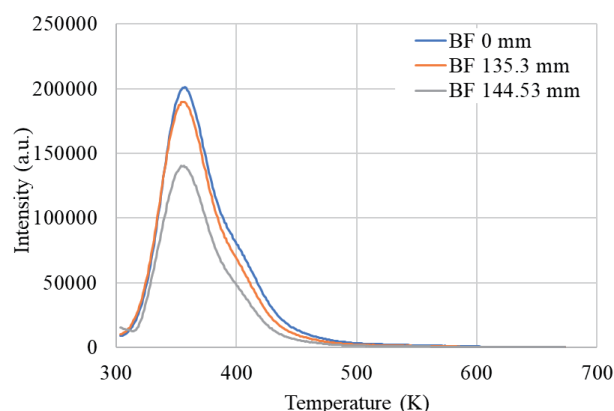


図 1 160 MeV/n の He ビームを異なる BF 厚さで 10 Gy 照射後の、2% Dy 添加  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックスの熱蛍光グローカーブ

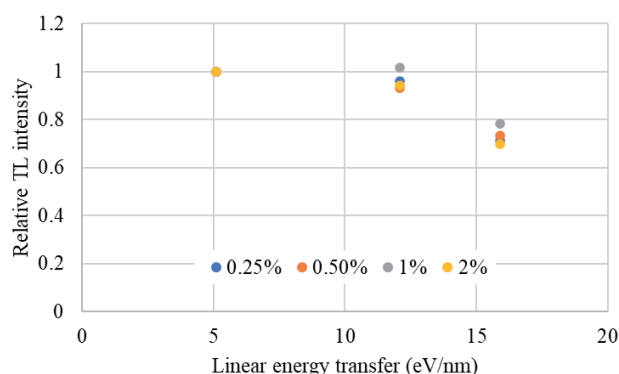


図 2 異なる Dy 添加濃度の  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  セラミックスの 360 K 付近のグローピーク強度の LET 依存性

a: 東北大院工、b: 金沢工大、c: 放医研、d: 奈良先端大

a: Tohoku Univ., b: KIT, c: NIRS, d NAIST



## Molecular studies of damages on biomolecules (19H358)

Q. Raffy<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, T. Kusumoto<sup>b</sup>, R. Barillon<sup>a</sup>, T. Yamauchi<sup>c</sup>

a) Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), 23 rue du Loess, BP 28, 67037 Strasbourg Cedex 2, France

b) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, 4-9-1 Anagawa, Inage, Chiba 263-8555, Japan

c) Faculty of Maritime Sciences, Kobe University, 5-1-1 Fukaeminami-machi, Kobe 658-0022, Japan

**Abstract:** This report summarizes the results obtained with beam times in 2020. We quantitatively evaluated yields of hydroxyl radicals and hydrated electrons produced by water radiolysis under He (LET 30 eV/nm) and C ions (LET 300 eV/nm). These results will help understanding the roles played by the main water radiolysis products on damages to biomolecules. The yields are measured under He and C ions around Bragg peak energies at 74 ns. The obtained results are compared to previous ones obtained using high-energy ion beams.

### Introduction

This project is part of a HIMAC proposal that was accepted in 2019, on the damage induced by accelerated ions on biomolecules. It is known that proteins and DNA in the cell are damaged by any ionizing radiations via direct and indirect actions. The purpose of this study is to elucidate the roles played by water radiolysis products. To do so, we, in a first step, quantitatively evaluate yields of hydroxyl radical and hydrated electron at 100 ns under heavy ions.

### Results and discussion

**Hydroxyl radical yields:** Hydroxyl radicals most efficiently react with biomolecules among the water radiolysis products. Thus, the determination of hydroxyl radicals is very important for understanding the effectiveness of indirect action. In the present study, we studied He and C ions, with LETs of 30 and 370, respectively, at medium energy port. To evaluate hydroxyl radical yields, we used a combination of KBr with 1.24 mM and HCOONa with 4.25 mM. Recent experiments have shown that these probes are less sensitive to dose-rate than fluorescent probes used before in this project.

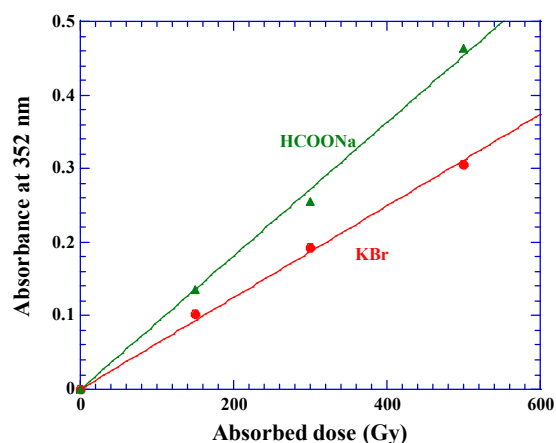
The radiolytic yield of hydroxyl radical,  $G(\text{HO}^\bullet)$ , can be estimated from hydrogen peroxide formed as follows :

$$G(\text{HO}^\bullet) = G(\text{H}_2\text{O}_2)_{\text{Formate}} - G(\text{H}_2\text{O}_2)_{\text{KBr}}$$

At these concentrations of chemicals,  $\text{HO}^\bullet$  is scavenged at a time scale of about 74 ns. The chemical system was used with  $^{137}\text{Cs}$  Gamma rays, as a benchmark, and a yield of 2.9 species/100eV was obtained, close to that found in the literature of 2.7 – 2.8 Species/100eV.

For ions, 13 mL of the solutions were quickly circulated in the irradiation cells for homogeneous irradiations with He and C ions around the Bragg peak energy. The cell is 1 cm thick, so that ions completely stop in the solution at these energies. Solutions irradiated were analyzed using a UV-Visible spectrometer, after reaction with potassium iodide KI, to quantify  $\text{H}_2\text{O}_2$  generated. Concentration in hydrogen peroxide was evaluated by measuring the absorbance at a wavelength of 352 nm and using calibration curves.

Figure 1 represents the evolution of the absorbance with the absorbed dose of C ions (circles: KBr, triangles:  $\text{HCOONa}$ ). The absorbance increases monotonically with the



**Figure 1** Changes in absorbance at 352 nm of KBr and  $\text{HCOONa}$  irradiated with C ions.

absorbed dose. We can determine the G value of hydroxyl radicals from the difference in the slope (Table 1). The G values acquired in this study are smaller than previous ones [1] at same LET values. A relatively large discrepancy is seen in He ions. Previous studies were done using high-energy ion beams with energies higher than 100 MeV/u, thereby the spatial distribution of secondary electrons around ion tracks is far from the present ones. Namely, a

dense continuous column can be expected around the Bragg peak, resulting in more efficient radical-radical reactions leading to lower G value. This influence becomes significant with decreasing LET. Additionally, the influence of dose rate is not negligible. Generally, yields of hydroxyl radicals could decrease with increasing dose rate due to radical-radical reactions between different ion tracks, whose density becomes high with increasing dose rate in very short time scale. To obtain holistic views about the difference in G values due to energies of incoming ions and dose rate, further studies, which are ongoing using a combination of experiments with

**Table 1 G values of hydroxyl radicals under He and C ions with LETs of 30 and 370 eV/nm respectively.**  
simulations, are crucial.

|    | Present | Previous |
|----|---------|----------|
| He | 0.67    | 1.4      |
| C  | 0.66    | 0.8      |

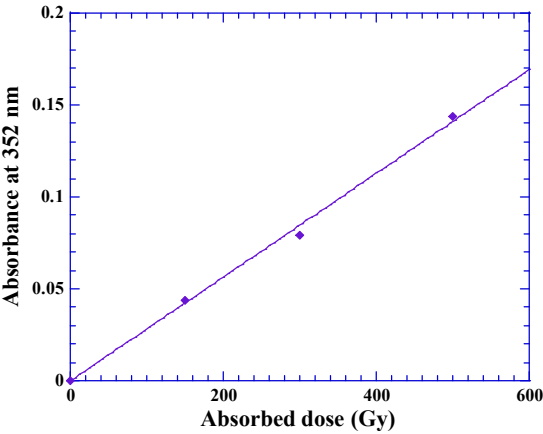
**Hydrated electron yields:** As for hydroxyl radical yields, we shot C ions (LET = 390 eV/nm) to mixture solutions of 1.4 mM NaNO<sub>3</sub> and 7 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>3</sub>, which corresponds also to a scavenging time capacity of 74 ns. As hydrated electron  $e_{aq}^-$  reacts quickly with oxygen molecules dissolved in water, we replaced the dissolved oxygen by bubbling Ar gas. Under these conditions,  $e_{aq}^-$  reacts with NO<sub>3</sub><sup>-</sup> to give nitrite NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, which is quantified using Griess reactant. After irradiation, and reaction of the nitrites, we analyzed the absorbance of UV-Visible spectra at 540 nm (Figure 2).

The absorbance increases monotonically with the absorbed dose. From the slope of the fitting line, we can evaluate the G value of hydrated electron as 0.58 /100 eV. This value is also smaller than that of previous ones of 0.8 /100 eV under high-energy Ar ions of similar LET. Previous experiments were done using high-energy ion beams (100 MeV/u), so that the discrepancy would come from differences in the spatial distribution of secondary electrons. Around the Bragg peak energies, water radiolysis species are abundantly produced along ion tracks due to high ionizing density. So radical-radical reactions occur more frequently than with high-energy region. Thus, the G value of hydrated electron under lighter ions is smaller than that of heavier ones at the same

LET. To validate this point, we have to evaluate the yield of hydrogen peroxide, which is produced by reactions between hydroxyl radicals.

### Conclusions and prospects

We evaluated the G values of hydroxyl radicals and hydrated electrons under medium



**Figure 2 Changes in absorbance at 540 nm of mixture solutions of NaNO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>HPO<sub>3</sub> with KBr and HCOONa irradiated with C ions.**

energy heavy ions with close to Bragg-peak energies, for the first time with the probes described, for our teams. The obtained results were lower than the previous ones measured with high-energy ions of same LETs. This discrepancy would come from the difference in the spatial distribution of secondary electrons. To obtain a holistic view, we will evaluate yields of hydrogen peroxide. We will also follow the behavior of water radiolysis products with time using solutions with different concentrations.

In further steps, we will examine yields of biomolecules (methionine, tryptophan and peptides) damaged by indirect action under heavy ion irradiations, identify and quantify radiolysis products. Comparison of the yields of biomolecules products with that of water radiolysis species will give insights on the mechanisms of degradation involved. This will be also of great interest for the development of a Monte Carlo simulation code.

### References

- [1] Maeyama T. et al., *Radiat. Phys. Chem.* **80** (2011) 535-539.
- [2] Yamashita S. et al., *Radiat. Phys. Chem.* **77** (2008) 1224-1229.

### Acknowledgements

We thank staffs of HIMAC for operation and technical supports during the experiments.

# Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment (20H373)

Eric Benton<sup>1</sup>, Bryan Hayes<sup>1</sup>, Jack Miller<sup>2</sup>, and Satoshi Kodaira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oklahoma State University, Dept. of Physics, Stillwater, Oklahoma, USA

<sup>2</sup>Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, USA

<sup>3</sup>National Institute of Radiological Problems, Chiba, Japan

## Abstract

The Active Tissue Equivalent Dosimeter (ATED) is a portable radiation detector for use in measuring the lineal energy spectrum, Absorbed Dose, and biologically-weighted Dose Equivalent of the ionizing radiation environment present in the atmosphere at aircraft altitudes. The instrument is based on a gas-filled tissue equivalent proportional counter designed to simulate a  $\sim 2 \mu\text{m}^3$  biological cell such that the sensitivity of the detector to ionizing radiation is similar to that of human tissue. We used ATED at HIMAC to develop a method to measure the propensity of different materials to produce secondary neutrons while undergoing irradiation with heavy ions.

## Introduction

ATED is a compact, portable, low cost tissue equivalent proportional counter (TEPC) designed for use on a range of different platforms including manned spacecraft, unmanned satellites and space probes, high altitude balloon flights and on commercial, civil (business) and military aircraft. It is also suitable for use in heavy ion accelerator beams such as HIMAC. In January 2020, we developed a new method for assessing the propensity of materials to produce secondary neutrons due to charged particle interactions using ATED.

This method described here is designed to measure only secondary neutrons produced in different target materials. This is achieved through placing the detectors off-axis of the beamline. The vast majority secondary particles that will reach the detectors will be photons and neutrons. Our detectors are not sensitive to photons so only the neutron component is measured. In this way, materials of different

depths and atomic composition can be tested for their propensity to produce secondary neutrons.

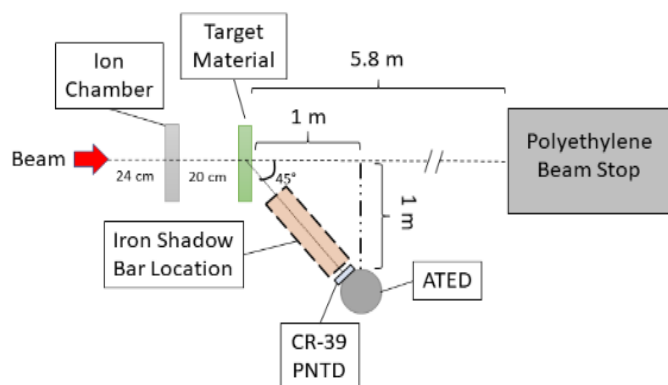


Figure 1: Geometry of the off-axis experimental setup. ATED and the CR-39 PNTD are located  $45^\circ$  off the beamline from the target material.

## 2. Description of Experiment

The off-axis geometry of this experiment allows for the discrimination of secondary particles vs. primary particles of the beam. The magnitude of absorbed dose determined from measurements is then directly related to the propensity to create secondary neutrons. **Figure 1** shows the geometry of the off-axis experiment.

ATED was located  $45^\circ$  off the beamline from the target material. This formed a right triangle with sides of 1 m x 1 m. A polyethylene beam stop was located 5.8 m from the target material. For subtraction of background, a 60 cm long iron shadow bar was placed between the detectors and the target material. An ion chamber placed at the end of the beam pipe was used for normalization and comparisons between beams of different energy and species.

Although many different secondary particles were created in this experiment, we can assume

that only secondary neutrons were being measured for two reasons. First, any secondary charged particle at this angle will not have sufficient energy to reach the detector. Second, neither CR-39 PNTD nor the ATED are sensitive to photons created in the target material.

Measurements of lineal energy spectra by ATED and the corresponding dose distributions for different target materials were obtained on January 28-31, 2020. The target materials included aluminum, high density polyethylene (HDPE), copper, and polypropylene doped with 20% by weight silicon carbide (PPSiC20). The aluminum, HDPE and copper served as baselines of radiation shielding. HDPE is the ideal radiation shielding material because of its high hydrogen concentration. Copper is the worst radiation shielding material tested and serves as an upper limit. Aluminum is widely used in aerospace and is thus included. The beams used were 400 MeV/n carbon, 800 MeV/n silicon, and 650 MeV/n iron.

### 3. Results

In order to ensure that the measured signals from the experiment come from only the target material, an iron shadow bar was used. When in place, this shadow bar effectively shields the detector from secondary particles coming off of the target material. This measurement is subtracted from the nominal measurement (without shadow bar). The resulting spectrum is the contribution from only the target material. The subtraction of the shadow bar measurement eliminates ambiguity about secondary particles coming from other sources in the experimental setup like the beam stop.

**Figure 2** shows the relative dose distribution of 5g/cm<sup>2</sup> aluminum target in an 800 MeV/n silicon beam. Also shown is the relative dose distribution for no target in the beamline. The shadow bar reduced the total absorbed dose by 83.25%. It was then subtracted from the normal measurement as shown in red. The no target run illustrates that the beam will attenuate though the target material and produce a different background.

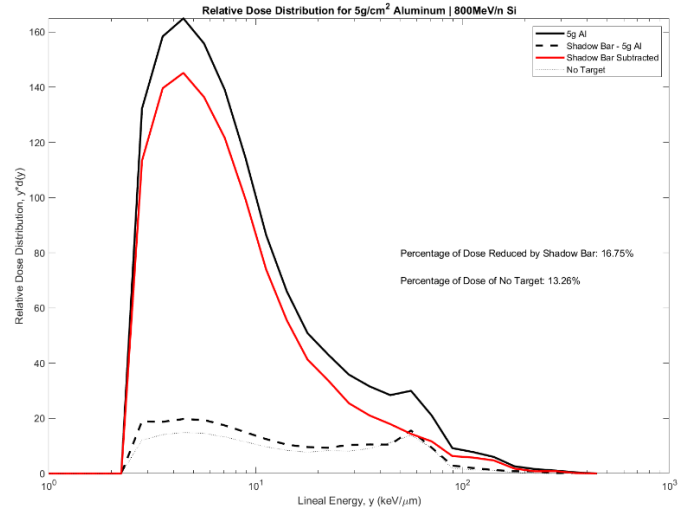


Figure 2: The relative dose distribution of 5g/cm<sup>2</sup> aluminum with and without a shadow bar for a 800 MeV/n Si beam.

The no target measurement is not suitable for a background subtraction. At around 25 keV/μm the no target contribution to absorbed dose is higher than the shadow bar measurement. This is due to the beam reaching the beam stop with more kinetic energy than if there were a target material.

The shadow bar measurement was repeated for each measurement. The percentage of reduction of total absorbed dose in each run by the shadow bar is shown in **Table 1**. In general, the use of the iron shadow bar reduced absorbed dose by about 10% to 20% from the nominal measurement. Each measurement from here will have its corresponding shadow bar measurement subtracted.

Table 1: Reduction of Dose due to use of the iron shadow bar

| Beam         | Target (depth of 5g/cm <sup>2</sup> ) | Reduction of Dose |
|--------------|---------------------------------------|-------------------|
| 400 MeV/n C  | Aluminum                              | 9.49%             |
| 400 MeV/n C  | HDPE                                  | 10.34%            |
| 400 MeV/n C  | Copper                                | 12.07%            |
| 800 MeV/n Si | Aluminum                              | 16.75%            |
| 800 MeV/n Si | HDPE                                  | 20.34%            |
| 800 MeV/n Si | Copper                                | 15.30%            |
| 800 MeV/n Si | PPSiC20                               | 18.13%            |
| 800 MeV/n Si | No Target                             | 13.26%            |
| 650 MeV/n Fe | Aluminum                              | 11.96%            |
| 650 MeV/n Fe | HDPE                                  | 14.80%            |
| 650 MeV/n Fe | Copper                                | 10.41%            |
| 650 MeV/n Fe | PPSiC20                               | 12.64%            |
| 650 MeV/n Fe | No Target                             | 12.68%            |



# Space Radiation Dosimetry—Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions (20H374)

T. Berger<sup>a</sup>, S. Burmeister<sup>b</sup>, J. Steinhagen<sup>b</sup>, K. Marsalek<sup>a</sup>, B. Przybyla<sup>a</sup>, Y. Uchihori<sup>c</sup>, H. Kitamura<sup>c</sup>, S. Kodaira<sup>c</sup>

## Abstract

In preparation of manned exploration missions as for example to the Moon and to Mars and for radiation protection on board of the International Space Station (ISS) several dosimetry experiments are currently ongoing and planned. All of the developed instruments have different aims and therefore different abilities based on the mission they are going to be applied on. The aim of the **HIMAC Research Project 17H374** is to characterize and compare the different new developed instruments.

## 1. Introduction and COVID-19

In the frame of the HIMAC Research Project **17H374** six beam times have been performed from June 2017 up to February 2020. Unfortunately, all further beamtimes in 2020 and 2021 had to be cancelled due to the COVID-19 situation and related travel restrictions. Nevertheless, the development of relevant hardware was still ongoing at DLR and CAU, Germany. Therefore, we would like to provide an overview of accomplished hardware development in the last year.

## 2. Hardware development

### 2.1 MTR-III Hardware

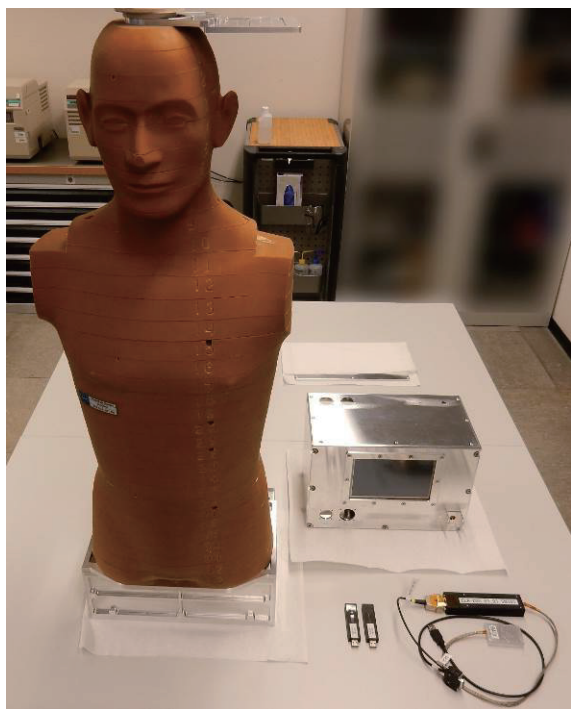


Figure 1: The MTR-III EQM with the phantom and the On-Board Computer (OBC) + radiation detectors.

The development of the EQM model of the MATROSHKA-III hardware for the ISS was ongoing. Figure 1 shows the relevant phantom with the Interface Box and the OBC system including the two MiniPix and DLR-DOS systems. Further on the EQM hardware of the DOSTEL 3D instrument is provided in Figure 2.

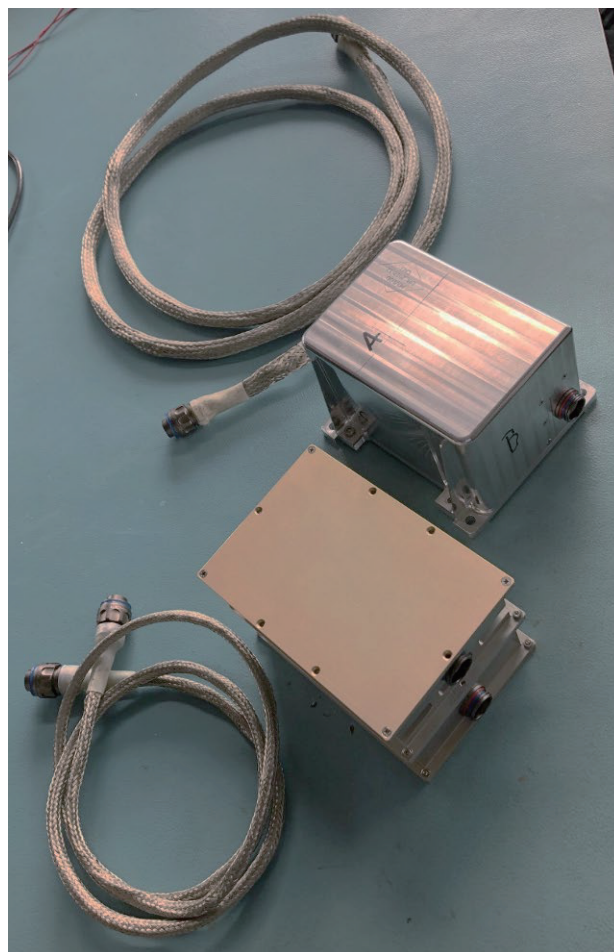


Figure 2: The EQM model of the DOSTEL 3D instrument for the MTR-III hardware.

Development for the MTR-III hardware is still ongoing and the aim for the experiment is to finalize the EQM design by the end of 2021.

### 2.2 EAD-MU-O for the NASA Artemis I mission

The EAD-MU-O will be one instrument flying as part of the NASA Artemis I mission to the Moon. This flight will take place by the end of 2021 or early 2022. Based on the testing and instrument comparison at HIMAC the final design of the Flight Model was approved and is currently being built for the NASA Artemis I mission. Figure 3 shows the final Protoflight model (PFM) which is equivalent to the Flight Model of the EAD-MU-O.



Figure 3: EAD-MU-O Protoflight models

### 2.3 MARE for the NASA Artemis I mission

The MARE experiment (<https://www.dlr.de/me/mare>) will fly two female phantoms on the NASA Artemis 1 mission to measure the radiation load for a mission to the Moon (see Figure 4).



Figure 4: MARE phantoms inside Orion © NASA/LM/DLR

M-42 detectors will be embedded within the two female phantoms to determine the radiation dose for the flight to the Moon and back within the Artemis 1 Mission.

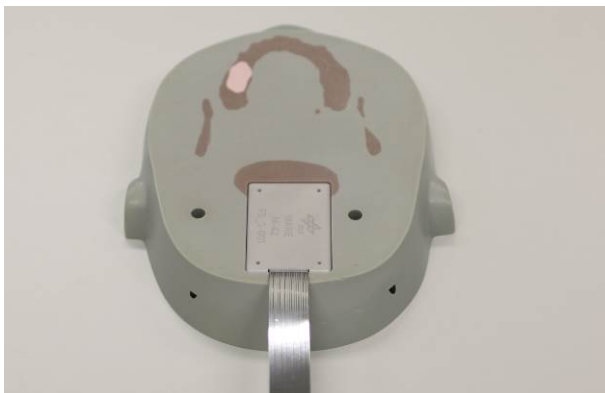


Figure 5: M-42 embedded in the phantom head.

Figure 5 shows an example of one M-42 detector embedded in the head of the phantom to determine relevant organ doses within the phantom. MARE will

measure not only the dose two phantoms (Helga & Zohar), but will also determine the properties of a newly developed radiation protection vest (AstroRad). While Helga will fly unprotected during the mission Zohar will wear the AstroRad vest. Relevant radiation detectors will be embedded in both phantoms to determine experimentally the shielding properties of the vest while at the same time measure the organ doses for both phantoms. Relevant hardware tests as for example vibration (Figure 6) have been performed in the year 2020 (still before the COVID-19 restrictions started in Germany).

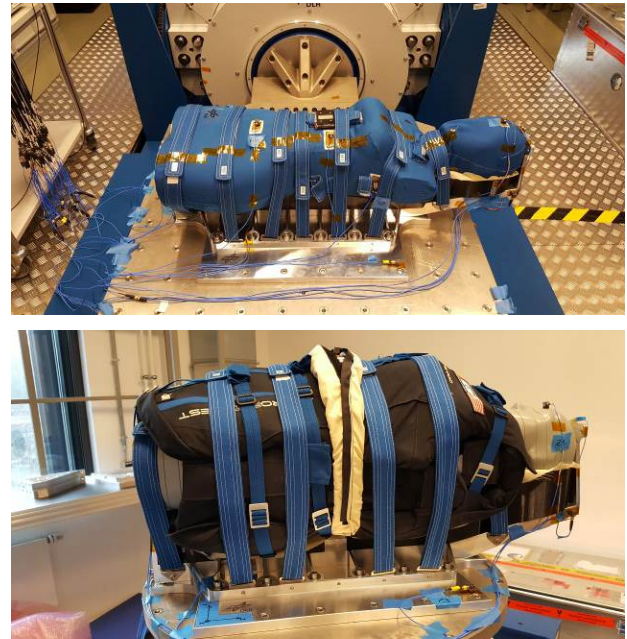


Figure 6: MARE Phantom Helga (upper figure) and Zohar with AstroRad vest (lower figure) during vibration tests at DLR Institute for Space Systems in Bremen, Germany.

### 3. Conclusion and Outlook

The last year (2020) and also the current year (2021) have shown us how fast our nominal work was influenced by the COVID-19 situations. Traveling abroad (as for the beamtimes in Japan) was either not possible at all or so heavily restricted, that it was not feasible. Also, most of our scientists were forced to work at home (home office) which put a lot of pressure especially on those who had to develop, built and test hardware to be launched to space. Development times and schedules were heavily influenced and hardware delivery times had to be adjusted. Nevertheless, we were able to further develop, construct and built hardware to be flown onboard the International Space Station as well as for the NASA Artemis I mission, though HIMAC runs for the flight hardware had to be postponed or we had to rely on results from the EQM models due to the fact, that travel was not possible. We really hope, that the situation will change and will allow us to travel to Japan again and enable further runs at HIMAC.

<sup>a</sup>DLR, Germany; <sup>b</sup>CAU, Germany; <sup>c</sup>NIRS, Japan.

# Study of PIPS-dosimeters response for charged particles with different LET values (20H376)

K.O. Inozemtsev<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, T. Kusumoto<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>b</sup>, V.A. Shurshakov<sup>a</sup>,  
I.S. Kartsev<sup>a,c</sup>, M.Yu. Karganov<sup>d</sup>, G.M. Plaksin<sup>c</sup>, O.A. Ivanova<sup>a</sup>,  
A.E. Lishnevskii<sup>a</sup> and R.V. Tolochek<sup>a</sup>

## Abstract

In FY2020, the analysis and systematization of experimental data performed. The main results from FY2017-FY2019 used to develop the novel concept for the dosimetric instrument onboard a spacecraft.

## 1. Background and objectives of the experiment

### 1.1. Background

One of the most hazardous factors of human-crewed space flights is the radiation impact. Biological objects in a space flight expose to the primary and secondary components of space radiation. Conventionally, the cosmic radiation consists of light particles of different energies (from 1 GeV to a few MeV) with relatively small linear energy transfer (LET) and galactic cosmic rays (GCR) heavy nuclei with large values of LET and residual ranges. The GCR heavy ions are responsible for the general radiation damage to vital structures of biological objects. However, they are hardly discernible at the high background of trapped particles onboard. In addition to the primary components, another source of heavy ions in space flight is secondary radiation originated mainly in nuclear fragmentation events with high-energy protons. These secondary radiations consist mainly of nuclear fragments with large values of LET and small residual ranges. Thus, the impact of secondaries on different biological objects can be comparable with effects caused by GCR.

Etched track detectors (ETD) made from PADC are convenient for registration, both long-range and short-range particles of space radiations. ETD enables to carry out reliable secondary flux measurements onboard using appropriate track scanning and data processing.

In such experiments, the thermo-luminescent dosimeters (TLD) and silicone detectors must evaluate the dose from primary space radiations.

Before carrying out the measurement onboard, thorough calibrations of all the detectors required.

### 1.2. Objectives

The main objective of this project is calibrations of passive (TLD, ETD) and active silicone detectors, and the study of secondary radiation originated in the bulk of ETD under the impact of high-energy protons.

The use of such detectors makes it possible to obtain dosimetric information enough for the detailed assessment of radiation effects in various biological objects after space flight.

This project featured the study of swift heavy ions and protons effects on the DNA fragmentation of

lyophilized human lymphocytes (HL) and mouse bone marrow cells (BMC) and aimed at clarifying the medical risks of long-term space travel.

## 2. Summary of the previous year(s)

FY2020 was the fourth year of the experiment, the beam time not allocated due to the epidemiological situation.

The experimental schedule in previous years was as follows:

FY2017: TLD, ETD calibrations; BMC, HL exposure.

FY2018: TLD, “Dose Rate Instrument” (DRI) active silicone dosimeter calibrations.

FY2019: DRI and “DoseR” (trade name IRD-023M) active silicone dosimeters calibrations.

## 3. Activities and results in FY2020

### 3.1. DNA fragmentation studies

The effects of DNA fragmentation in HL and BMC were studied depending on the LET (for swift heavy ions) and dose (for accelerated protons). Ions with higher LET values increased fragmentation of the DNA chain of both BMC and HL cells. An increase in the absorbed dose of protons from 0.1 to 0.25 Gy led to more intensive fragmentation. However, the further dose increase to 0.5 Gy (equivalent to 2 years of space travel onboard ISS in 2014-2016) led to a weakening of DNA fragmentation. This data can help to clarify the degree of medical risks during long-term space missions [1].

### 3.2. ETD sensitivity studies

The “TASTRAK” ETDs sensitivity determined with alternative methods as a function of ion LET. The track scanning required different geometrical parameters such as track ellipse axes, track pit projection on detector surface, etc. A new method for determining ETD sensitivity and starting point of etched track through the track ellipse axes (and the track pit depth) developed and tested [2]. The different methods yield inconsistent results, so the appropriate calibrations were helpful to analyze the tracks of cosmic particles after exposition onboard ISS [3].

The LET spectrum due to the target nuclear fragments obtained onboard the ISS verified with the high-energy proton beam results from the HIMAC experiment [3, 4].

In general, the analysis showed that different approaches for nuclear track scanning could help to evaluate the contribution of target nuclear fragments to the total dose and dose equivalent of cosmic radiation onboard a spacecraft. These secondaries contribute



about 20-30 % to the dose equivalent, which is pretty similar to those observed in the radiological treatment plans with high-energy protons at HIMAC.

### 3.3. TLD sensitivity studies

The sensitivity of NaLi:Mg,Ti TLDs measured for heavy ions and protons with different LET values. Determined are the dose limits at which the effect of hypersensitivity occurs [4].

These data help planning long-term internal/external dosimetric measurements with TLDs onboard a spacecraft.

### 3.4. Active silicone dosimeters calibrations

New active silicone dosimeters such as “Dose Rate Instrument” (DRI) and “DoseR” (trade name IRD-023M) with Passivated Implanted Planar Silicon (PIPS) detectors are calibrated and tested with high-energy protons and heavy ions at HIMAC. Experimental results verified by DLR M-42 silicone dosimeter proven credible for aviation and space flights dosimetry [5].

These data help design new PIPS dosimeters for future space missions.

### 3.5. Dosimetric support conceptions and instruments for the future space missions

Due to the upcoming end of the ISS operation in 2024, the Russian space agency is about to conduct further international biomedical research onboard the high-latitude space station (inclination  $> 80^\circ$ ) and high-altitude satellites (such as BION-M2 and Vozvrat-MKA, at 800 km orbit). At such trajectories, the dose distributions will be highly anisotropic (with considerable time and spatial variations) at various points inside and outside space vehicles. These aspects impose specific requirements to the instrumentation and methods intended for radiation measurements. The total dose payloads can be 20-50 % higher than those obtained at ISS orbit, so a better understanding of radiation impact on biological structures of the human body is essential at doses close to the astronaut career limit.

To solve this problem, proposed are the two types of devices with PIPS detectors, having some advantages against the conventional silicon detectors [5].

Having analyzed HIMAC project results from FY2017-FY2019, we propose the primary concept for LET spectrometry with three modules of coupled PIPS detectors with different local shielding. Measurement of LET distributions from various particles at different depths should provide the simulation of self-shielding of the selected representative points in the human body. The instrument should feature a block of passive detectors (both TLDs and ETDs) to verify data and measure the LET distributions from secondary charged particles, such as target nuclear fragments. This concept will be reliable from the point of view of space radiobiology and radiation protection. Additional calibrations (stimulating radiation loads at different space flight trajectories) of the detectors will allow the

radiation measurements in a high-altitude (high-latitude) orbit.

## 5. Plans for the next years

After producing hardware for the new active instruments for joint experiments onboard spacecraft, appropriate modifications and final calibrations will be of high priority. The general tests at HIMAC kindly required in FY2021-FY2022.

## Acknowledgments

This study is kindly supported by the *Quantum Medical Science Directorate* of the *National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology* (QST-QMSD) under the Memorandum with IBMP RAS.

## References

- [1] Alchinova I.B., Polyakova M.V., Pronina I.V., Karganov M.Yu., Inozemtsev K.O., Kodaira S.: The study of DNA fragmentation under the impact of swift heavy ions and protons. Proceedings of the 3<sup>rd</sup> All-Russian conference on astrobiology: “Exobiology: From past to the future” (Pushino city, Moscow Region, Russia, October 5-9 2020), ISBN 978-5-6045305-0-4, pp. 82-85 [In Russian].
- [2] Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Kodaira S., Shurshakov V.A.: On the consistency among different approaches for nuclear track scanning and data processing. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A, 887, 133-137 (2018).
- [3] Inozemtsev K.O., Kodaira S., Kusumoto T., Kitamura H., Stradi A., Szabo J., Ambrozova I., Shurshakov V.A.: Etched track detector methods for the identification of target nuclear fragments in cosmic radiation and accelerator proton beams. Radiation Measurements, 140, 106505 (2021).
- [4] Inozemtsev K.O.: The development of the method for separate measurement of long-range and short-range particles of space radiation employing etched track detectors. Ph.D. Thesis [in Russian], Inst. Biomedical Problems of RAS, Moscow (2019). DOI:10.13140/RG.2.2.10512.15362
- [5] Kartsev I.S., Inozemtsev K.O., Shurshakov V.A., Plaksin G.M., Kodaira S., Marsalek K., Przybyla B., Berger T.: Experimental verification of PIPS-detector dosimeters for measurements in mixed radiation fields. Engineering physics, 1, 19-29 (2021) [In Russian].

<sup>a</sup> Inst. Biomed. Problems of RAS (IBMP RAS, Moscow, Russia), <sup>b</sup> QST (Chiba, Japan), <sup>c</sup> SNIIP-PLUS Co. Ltd. (Moscow, Russia), <sup>d</sup> Inst. Gen. Pathology and Path. Physiol. (Moscow, Russia)



# Annual Report for FY2020 (April 2020 - March 2021)

## Czech Payload for the BION M2 satellite (20H377)

O. Ploc<sup>a</sup>, M. Kákona<sup>a,b</sup>, I. Ambrožová<sup>a</sup>, M. Sommer<sup>a,b</sup>, J. Šlegl<sup>a,b</sup>, M. Lužová<sup>a,b</sup>,  
S. Kodaira<sup>c</sup>

### Abstract

This project is an extension of the previous project CZENDA - the Czech Experimental Novel Dosimetry Assembly, which was successfully closed. The upgraded project called “Czech Payload for the BION M2 satellite” was agreed to continue in FY2020 and also in FY2021.

The exposures of the Czech Payload for the BION M2 satellite to heavy-ion beams at HIMAC are essential for development of the new dosimetry methods and for significant improvement of the existing dosimetry methods.

### 1. Introduction

Main goal of the Czech payload for the BION M2 satellite is to measure the time-resolved LET spectra, absorbed dose, dose equivalent rates received during the BION M-2 recoverable satellite mission to support the on-board biological experiments. At the same time, since it is a recoverable module, the BION M2 satellite mission is a unique opportunity to test new dosimetry methods and compare their results with well-established passive dosimeters like CR39 (Ambrozova et al. 2011, Ambrozova et al. 2017, Kodaira et al. 2014). Further, the fact that the new methods lead to the evaluation of the dosimetry quantities with higher accuracy and have lower power consumption is promising also for their use in other space missions at low Earth orbit and deep space.

In FY2020, we had no experiments at HIMAC due to COVID-19 pandemic. We focused on analysis of data acquired in experiments in previous FY2019 using active dosimetry components of the Czech payload for the BION M2 satellite: SPACEDOS, SpacePIX, and CTED.

### 2. Materials and methods

The progress was done on the physical box for the whole instrumentation of the Czech Payload for the BION M2 satellite, see Figure 1.

SPACEDOS is an open source silicon PIN diode dosimeter based on the AIRDOS airborne dosimeter [Kákona et al. 2021]. The technology is similar to the Liulin detectors [Dachev et al. 2009] but with a new innovative electronic design. It is a low-power-consumption battery-operated absorbed-dose-in-silicon spectrometer. It contains a silicon PIN diode (Hamamatsu S2744-09) as a sensor, analogue signal processing electronics and an acquisition unit with a data logger.

Compact Tissue Equivalent Dosimeter (CTED) measures the single-event LET in tissue-equivalent material because each track length is recorded in contrast to the tissue-equivalent proportional counter which is frequently used for LET spectra evaluation.

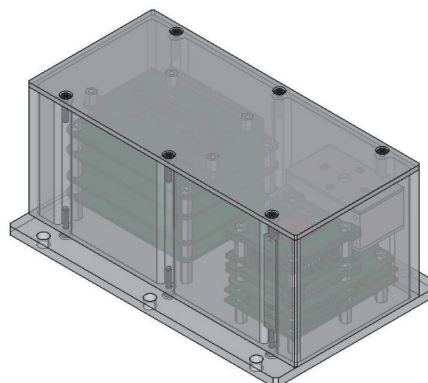


Fig.1 Design of the new device of the Czech Payload for the BION M2 satellite.

CTED is composed of the pixel planar detectors surrounding the plastic scintillator. CTED uses particle tracking through a plastic scintillator to obtain accurate measurements of the LET spectrum while TEPC uses a constant, mean chord length. Stripe detectors in telescopic configuration are used as pixel detectors for evaluation of the exact particle track length.

Originally, we planned to use Timepix [Stoffe et al. 2015, Granja et al. 2016, Pinsky 2011] for BION M2 satellite but now, we prefer to use and test in space a new pixel detector technology SpacePIX which contrary to Timepix has only one chip and significantly lower power consumption. This advantage enables combining several chips in a telescopic configuration and measuring the Bragg curve of a decelerating charged particle in order to evaluate its original energy.

### 3. Preliminary results in FY2020

#### 3.1. Energy calibration of AIRDOS and SPACEDOS dosimeters

Feasibility of energy calibration of AIRDOS dosimeter at HIMAC was previously studied. Energetic calibration is a measurement of response to real ionising particles originating in radioactive nuclides or particle accelerators. Summary of ions used for the calibration is in table 1. Reference values of energy depositions in silicon used for the calibration curve (see Fig.2) was calculated using the SRIM code.

Table 1. Table of ions used for AIRDOS energy calibration. Edep is the deposited energy in 0.3 mm of silicon calculated using SRIM code.

| Source name  | Origin  | E <sub>dep</sub> [MeV] |
|--------------|---|------------------------|
| He150        | HIMAC Helium 150 MeV/u  | 1.3                    |
| He150 + BF 1 | HIMAC Helium 150 MeV/u with filter equivalent to 127.68 mm H <sub>2</sub> O | 2.8                    |
| He150 + BF 2 | HIMAC Helium 150 MeV/u with filter equivalent to 142.02 mm H <sub>2</sub> O | 4.7                    |
| p+           | U-120M Protons 35 MeV (31 MeV in place of detector)                         | 1.0                    |
| p+ (3 + 4)   | U-120M Protons 35 MeV with Al filters (3.14 mm of Al and 2000 mm of air)    | 1.7                    |
| Pu           | Calibration alpha source with <sup>239</sup> Pu and <sup>241</sup> Am       | 5.2                    |
| Am           | Calibration alpha source with <sup>239</sup> Pu and <sup>241</sup> Am       | 5.5                    |

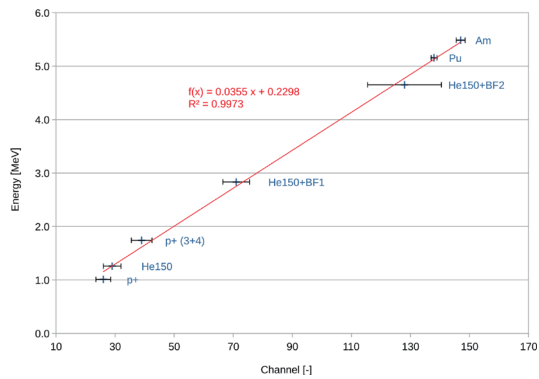


Fig. 2 Example of calibration of the AIRDOS dosimeter using values in Table 1.

### 3.2 Timepix

The work deals with the application of Timepix detectors for determination of dosimetric quantities in mixed radiation fields in space and related problems. This year, the progress was in the advanced calibration of Timepix detectors in the saturation area.

Linear response of the Timepix detector is expected up to deposited energy of about 750 keV per pixel. In the energy region above this value up to approximately 1700 keV, the advanced wide-range per-pixel calibration was developed and verified by HIMAC measurements. The results were presented at a scientific conference in 2019 and a related paper is in preparation.

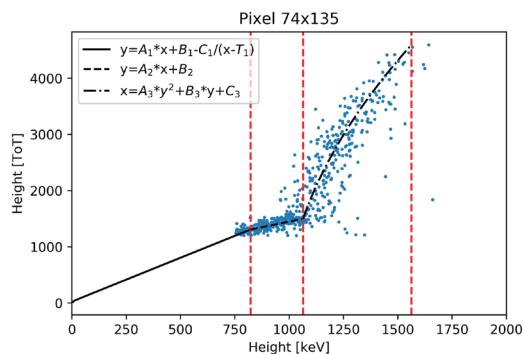


Fig. 3 Wide range per-pixel calibration.

### 3.3 Compact Tissue Equivalent Dosimeter

A new type of LET spectrometer CTED is under development for the Czech payload of the BION M2 space mission.

Plastic scintillator - the first part of this hybrid instrument - was exposed to the beam at HIMAC BIO, see Fig. 4.

Specifically, the pulse shape discrimination technique (PSD) and energy quenching was studied using the HIMAC beams.

Second part of CTED is the stripe detectors in the telescopic configuration. Their function is as the x-y coordinate discriminator of the incoming particles. The HIMAC beams were used for testing the angular sensitivity.

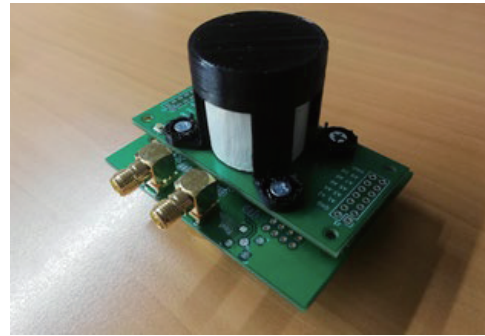


Fig. 4 Plastic scintillator tested for CTED

## 4. Conclusions

HIMAC experiments allowed us to perform energy and angular calibrations and tests of the individual parts (detectors) of the Czech Payload for the BION M2 satellite. The further work is testing the completed device together with all individual components in the HIMAC beams.

Development of hybrid silicone/plastic detector is under process. Evaluation of hypothesis of particle characterisation with plastic scintillator was proved.

Obtained results have direct implication to further design of space devices and have overlap to other branches of science, namely biological and medical research.

## Acknowledgment

The work was supported by HIMAC project H377 and by the CRREAT project (number CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000481) funded from EU Operational Program Research, Development, and Education.

## References

- Ambrozova, I. (2011) Rad. Prot. Dosim. 144, 605–610; doi: 10.1093/rpd/ncq305.2
- Ambrožová, I. et al. (2017) Rad. Meas. 106, 262–266; doi: 10.1016/j.radmeas.2016.12.004.
- Dachev, T. P. (2009). Characterization of the near Earth radiation environment by Liulin type spectrometers. Advances in Space Research, 44(12), 1441–1449.
- Kákona, M. et al. (2021). AIRDOS—open-source PIN diode airborne dosimeter. Journal of Instrumentation, 16(03), T03006.
- Kodaira S. et al. (2013) Rad. Meas. 49: 95–102.

<sup>a</sup>Nuclear Physics Institute of the CAS, Czechia,

<sup>b</sup>Faculty of Nuclear Sciences CTU in Prague, Czechia,

<sup>c</sup>National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometa の開発  
Development of the energy spectrometer for characterization of laser-accelerated ions  
(20H387)

福田 祐仁<sup>a</sup>, 金崎 真聡<sup>b</sup>, 神野 智史<sup>c</sup>, 浅井 孝文<sup>a,b</sup>, 小平 聡<sup>d</sup>, 郡 英輝<sup>e</sup>,  
時安 敦史<sup>f</sup>, 安部 勇輝<sup>g</sup>, 南 卓海<sup>g</sup>, 岩崎 滉<sup>g</sup>, 蔵満 康浩<sup>g</sup>

Y. Fukuda<sup>a</sup>, M. Kanasaki<sup>b</sup>, S. Jinno<sup>c</sup>, T. Asai<sup>a,b</sup>, S. Kodaira<sup>d</sup>, H. Kohri<sup>e</sup>,  
A. Tokiyasu<sup>f</sup>, Y. Abe<sup>g</sup>, T. Minami<sup>g</sup>, H. Iwasaki<sup>g</sup>, Y. Kuramitsu<sup>g</sup>

## Abstract

Two different new concepts in GeV-scale ion spectroscopy have been investigated using 100-230 MeV proton beams from HIMAC. Multilayered range filters based on emulsion cloud chambers (ECC) have demonstrated the ability to record full traces of protons and visualize their deflections due to multiple Coulomb scattering, that allowed to estimate GeV-scale proton energy with less than 11 % uncertainty. In addition, a multi-stage scintillator-based particle counters showed a perspective on real-time measurements of GeV-scale ions, as well as the capability of separating ions by energy and mass based on time-of-flight and dosimetry methods. These diagnostic concepts would be essential for better understanding of GeV-scale ion acceleration mechanisms with high-power lasers such as J-KAREN-P, that could contribute for the development of all-optical next-generation particle accelerators.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々の研究チームで独自に開発したマイクロメートルオーダー水素クラスターターゲット、及び、ナノメートルオーダーグラフェンターゲットを用いたレーザーイオン加速では、高純度なサブ GeV 級のプロトン、及び、炭素線が発生することが理論・シミュレーション研究によって示唆されている。実験では、発生するイオンのエネルギースペクトルや空間分布を評価することが最重要課題であるが、X 線や電子線が同時発生するレーザーイオン加速実験では、イオン計測に適用可能な検出器に限られる。我々は、これまでに、このような混成放射線場においてもイオンのみに感度を有する固体飛跡検出器 CR-39 を用いたサブ GeV 級のレーザー加速イオンの特性評価が可能なエネルギー spektrometa の開発を行ってきた。本研究では、レーザー加速イオンのエネルギー spektrometa や空間分布等の特性を明らかにすることを目的とし、①リアルタイム性を特徴とするプラスチックシンチレータ、及び、②コンパクトさを特徴とする原子核乾板、を用いたサブ GeV 級のイオン計測体系の開発を行う。なお、

本研究では、100 MeV 以上の陽子線及び重イオンに対して±10 %程度のエネルギー分解能を持つ測定系の構築を目指している。

## 2. 昨年度までに得られている結果

これまでに我々は、レーザー加速陽子線検出器開発の第一フェーズとして、エッチング型の固体飛跡検出器である CR-39 と適切な減速材 (polytetrafluoroethylene) を交互に重ねたスタック型エネルギー spektrometa の開発を行った [1]。CR-39 は、レーザー駆動イオン加速実験においてイオンと同時に発生する電子線や X 線に感度を示さないという特性を有する。HIMAC にて、100, 160, 230 MeV の陽子線を照射した結果、レーザー加速イオン検出器として十分な分解能を有していることが明らかとなり、開発に成功した [2]。一方、第二フェーズとして、コンパクトさを追求した新たな計測手法として、同じくエッチング型の原子核乾板と散乱体を交互に重ねた Emulsion Cloud Chamber (ECC) 内での多重クーロン散乱 (MCS = Multiple Coulomb Scattering) 量からイオンのエネルギーを計測する手法の開発に着手しており [3]、100 MeV 級陽子線の散乱角度に関する基礎データの取得を行ってきた。

## 3. 今年度の研究内容

### ① シンチレータを用いたイオン計測器開発

レーザー加速陽子線検出器開発の第三フェーズとして、2020 年度から、レーザーイオン加速実験における多種混合イオンのリアルタイム計測を可能にする手法開発に着手した。この計測は単一粒子計数法を基本原理としており、図 1(a) のように、ビーム軸上に配置された 3 台のシンチレーション検出器を用いて飛行時間計測と線量測定を同時に行う。これにより得られた粒子 1 つ 1 つの速度およびエネルギーから粒子の核種を特定し、核種毎にエネルギー分析を行うことが出来る。計測の秘訣は、個々のシンチレータの素材とサイズにあり、それに本研究チームの独自性がある。今年度 (2020 年度) の実験では、計測の原理実証とエネルギー較正を目的と



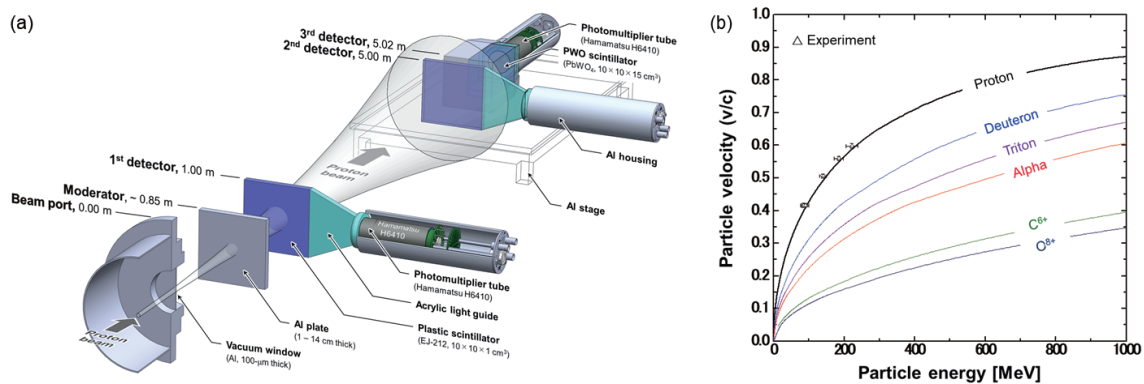


図 1 (a)シンチレータを用いた高エネルギー複合イオンのリアルタイム計測器の設計概念，  
(b)HIMAC で得られた陽子線の数値およびエネルギーの測定結果

し、物理汎用照射室 PH1 にて、230 MeV の陽子線をアルミ製のモデレータを用いて適度に減速しながらデータ取得を行った。

#### ② 原子核乾板を用いたイオン検出器開発

ECC の構成は全体の厚さが 2 cm 程度に収まるように、散乱体を厚さ 0.5 mm のタングステン、層数を 25 層とした。物理汎用照射室 PH1 にて、ECC に 100, 230 MeV ( $\sim 10^4$  protons/cm<sup>2</sup>) の陽子線を照射し、多重クーロン散乱量に関する基礎データの取得を行い、Geant4 によるシミュレーションの検証を行った。次に、検証済みの Geant4 を用いてサブ GeV 級陽子線の ECC 内での MCS を模擬し、その散乱角度データを説明変数として、非線形重回帰分析を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

#### ① シンチレータを用いたイオン計測器開発

実験の結果、30 – 230 MeV の陽子線に対して非常に良い精度で速度・エネルギー計測が行えることが確認された。粒子速度、及び、エネルギーの測定誤差はそれぞれ  $\pm 1\%$  ( $\sigma$ )、 $\pm 6\%$  ( $\sigma$ ) であり、得られた測定精度は 100 MeV 以上の陽子や重陽子、三重陽子、 $\alpha$  線、さらには炭素や酸素といった核種を弁別するのに十分なものであった (図 1 (b))。レーザーイオン加速の研究において、サブ GeV 級のイオンに焦点を当てたリアルタイム計測の概念は世界でもまだ検討されておらず、本研究の成果はその先駆けとなるものである。特に、レーザーは陽子を含む様々な核種を複合的に加速するため、核種弁別機能をもつ計測手法は極めて重要であり、本研究チームの開発する計測手法がレーザーイオン加速の研究に有益であることが HIMAC での照射実験を通して実証された。

#### ② 原子核乾板を用いたイオン検出器開発

Geant4 によるシミュレーションの結果は、実際にプロトン照射した ECC 内における多重クーロン散乱量を再現することが明らかとなった。非線形重回帰手法として、機械学習の一種である

ガウシアンカーネルを用いたサポートベクトル回帰を採用し、入射陽子線のエネルギー推定を行った結果を図 2 に示す。横軸は実際の入射エネルギー、縦軸は散乱角度から予想したエネルギーを示している。エネルギー分解能は標準偏差 ( $1\sigma$ ) で 6 %@150 MeV, 11 %@200 MeV, 10 %@250 MeV, 8 %@300 MeV という結果が得られた。まとめると、原子核乾板の技術に応用したコンパクトなサブ GeV 級レーザー加速陽子線計測の原理検証に成功したと言える。

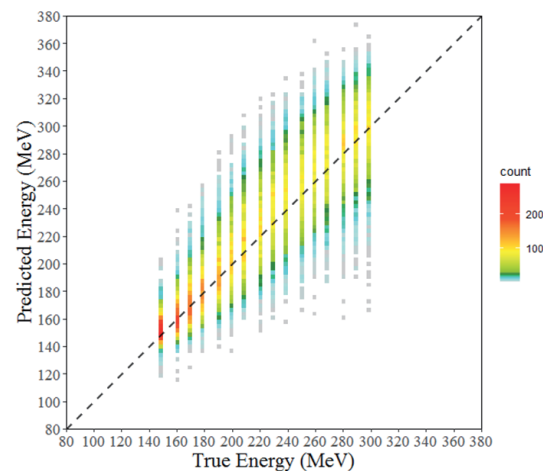


図 2 ECC 内での MCS 過程を利用した入射陽子線のエネルギー予測結果

#### 参考文献

- [1] M. Kanasaki et al., Progress in Ultrafast Intense Laser Science XV, (2020) 133 - 147.
- [2] M. Kanasaki et al., High Energy Density Phys. **37** (2020) 100852.
- [3] T. Asai et al., High Energy Density Phys. **32** (2019) 44.

<sup>a</sup>QST 関西研・光量子科学研究部, <sup>b</sup>神戸大院・海事, <sup>c</sup>東大院・工, <sup>d</sup>QST 放医研計測・線量評価部, <sup>e</sup>大阪大・核物研, <sup>f</sup>東北大・電子光理学研, <sup>g</sup>大阪大院・工



## “Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept” (18H395)

R. Hirayama<sup>1</sup>, T. Shimokawa<sup>1</sup>, N. Matsufuji<sup>1</sup>, T. Inaniwa<sup>1</sup>, J. Bergs<sup>2</sup>, O. Seksek<sup>3</sup>, D. Labiod<sup>4</sup>, I. Youseef<sup>5</sup>, I. Martinez-Rovira<sup>5</sup> and Y. Prezado<sup>4</sup>

1. *QST, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan*

2. *Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

3. *IMNC, Centre National de la Recherche Scientifique, France*

4. *Institut Curie, France*

5. *ALBA synchrotron, Cells, Spain*

Heavy ions, like Neon, offer a reduced oxygen effect, which is an advantage for the treatment of hypoxic tumors. The combination of heavy ions with minibeam radiation therapy might avoid the adverse tissue response in normal tissues observed in pioneer clinical trials in the 70s. This might allow a renewed and optimized use of these ions for therapy.

### I. Background

Radiotherapy (RT) is one of the most frequently used methods for cancer treatment (above 50% of patients will receive RT). Despite remarkable advancements, the dose of tolerances of normal tissues continues being the main limitation in RT. **Finding novel approaches that allow increasing normal tissue resistance is of utmost importance.** This would make it possible to escalate tumour dose, resulting in an improvement in cure rate. With this aim, we propose **a new approach, called hadron minibeam radiation therapy (HADRONMBRT)**, which combines the prominent advantages of heavy ions for RT and the remarkable tissue preservation provided by the use of the spatial fractionation of the dose as in as in minibeam radiation therapy (MBRT) [1,2]. The dose delivery methods employed in MBRT constitute a rupture with standard RT. In fact, MBRT uses a combination of spatial fractionation of the dose and submillimetric (500-700  $\mu\text{m}$ ) field sizes, since the irradiation is performed by using an array (“comb”) of parallel thin beams (“teeth”). The dose profiles in MBRT consist of peaks and valleys. The ratio between these two magnitudes is called peak-to-valley dose ratio (PVDR) and it is an important indicator of tissue response.

High PVDR values with low valley doses (below the tolerance dose for a seamless irradiation) are required to favor tissue sparing [3].

Due to their increased linear energy transfer, heavy ions, like oxygen or neon, provide a reduced oxygen enhancement effect. This could benefit the treatment of hypoxic tumors, which remains one of the major challenges in radiotherapy (RT). However, clinical results with a few patients performed with argon in 1979 and with silicon in 1982 leading to adverse late tissue results, make the use of those beams to be discontinued. Nevertheless, the gain in tissue sparing that might be provided by the use MBRT might allow profiting from the remarkable effectiveness of very heavy ions. This could offer a new hope for aggressive hypoxic tumors, whose treatment with conventional methods is very limited. The advantageous dose distributions obtained our recent Monte Carlo (MC) studies [4,5] support the further exploration of this avenue.

A first experiment was performed at HIMAC from the 20<sup>th</sup> to the 21<sup>st</sup> of October 2018 (36 h). This first experiment was devoted to evaluate dosimetrically and in vitro Ne ions minibeam radiation therapy. See report 2019. A second experiment took place in January 2020 (21<sup>st</sup> to 23<sup>rd</sup>), and was devoted to both in vitro and in vivo experiments in NeMBRT.

### II. Experiment performed in 2020

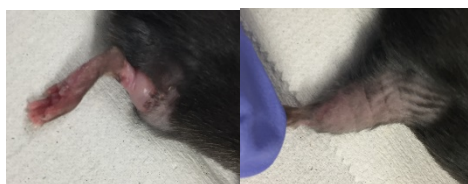
The experiment was divided in two main parts:

1. In vivo experiments
2. In vitro studies

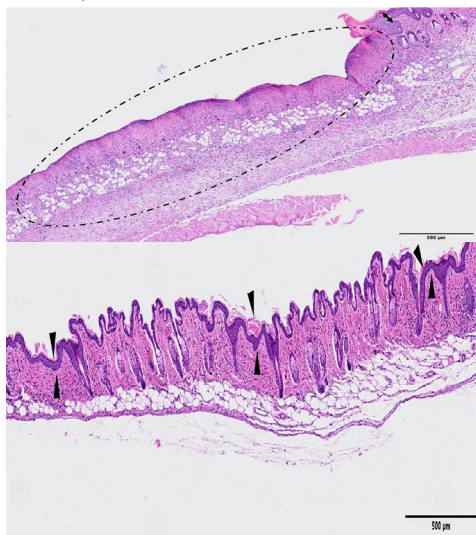
A beam of Ne ions, 230 MeV/u was used.

## II.1 In vivo: mice' legs irradiation

We irradiated three groups of animals (legs) to compare the skin response: i) one group received broad beam (BB) conventional irradiation (20 Gy, N=8); ii) a second group received Ne MBRT with the same mean dose (20 Gy, N=8); iii) a third group received NeMBRT with peak dose equal 20 Gy (N=8). The animals were to be followed for 4 weeks. 6 out of 8 animals in the BB group had to be sacrificed as they reached damage scores 4-5 2 weeks after irradiation while in the MBRT groups only dermatitis is observed (score 1-1.5). See Figure 1. The histology studies confirmed these results. See figure 2. This suggest a clear gain of NeMBRT in terms of normal tissue sparing.



*Figure 1. Mice's legs exposed to 20 Gy mean dose in BB irradiations and in MBRT.*



*Figure 2. Up: BB irradiations. a large area of the skin presented extensive epidermal necrosis (encircled), with abundant inflammatory infiltration and loss of annexa. Down: MBRT. Minimal damage, with only multifocal areas of epidermal hyperplasia (minimal), arrows.*

**This is the first worldwide experimental demonstration of the advantage of NeMBRT and might open the door to a renewed use of heavy ions for therapy. A paper has been published.**

## II.2. In vitro experiments

BJ human foreskin fibroblasts (ATCC® CRL-2522™) were irradiated with 2, 4, 6 or 8 Gy of Neon ions (230 MeV/u) in a broad beam (conventional) or in minibeam configuration. Clonogenic tests (ongoing), apoptosis/necrosis evaluations (ongoing), infrared analysis (ongoing) and cytokines expression.

After BB irradiation there is no effect on IL-6 expression. After MB irradiation there is a dose dependent increase in IL-6 expression with a 4.5-fold increase at 8 Gy compared to the control after 24 hours. After 48 hours, this effect is much less pronounced but the same trend is seen. See figure 3. This may be due to a downregulation of IL-6 at 48 hrs after irradiation. IL-6 is reported to be involved in wound healing and can induce radiation resistance and reduced lethality in mice [6]. The different pattern in terms of cytokine (IL6) expression observed might be related to different cell signalling (linked to bystander effects). Further investigations are needed. The results of the infrared (IF) analysis from 2018 indicate a higher DNA damage in the BB irradiations, which is coherent with the results observed in vivo. The ongoing IF will allow to distinguish biochemical changes in the peak valley regions.

## References

- [1] Dilmanian, F.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 9709–9714 (2006).
- [2] Prezado, Y. et al. Rad Research 184, 314–21 (2015).
- [3] Dilmanian, F.A. et al. Neuro. Oncol. 4, 26–38 (2002).
- [4] Peucelle, C. et al. Med. Phys. 42, 5928–5940 (2015).
- [5] González, W et al. Med. Phys. 2018
- [6] Lin Zq et al. J. Leukoc Biol. 73, 713–21, 2003

スピン整列不安定原子核を用いたベータ NMR の開発  
Development of  $\beta$ -NMR method using spin-aligned radioactive beam  
(18H396)

西畑洗希<sup>a,b</sup>, Gladkov Aleksey<sup>a</sup>, 上野秀樹<sup>a</sup>, 市川雄一<sup>a</sup>, 高峰愛子<sup>a</sup>, 山崎展樹<sup>a</sup>, 佐藤智哉<sup>a,c</sup>,  
田島美典<sup>a</sup>, 川田敬太<sup>a,d</sup>, 土井一步<sup>a,e</sup>, 三條真<sup>a,e</sup>, 小林航<sup>a,e</sup>, 矢田智昭<sup>a,e</sup>, 佐々木悠輔<sup>a,e</sup>,  
浅河拓光<sup>a,e</sup>, 旭耕一郎<sup>a</sup>, 三原基嗣<sup>f</sup>, 足立 智輝<sup>b</sup>, 河本 彩帆<sup>b</sup>, 北川敦志<sup>g</sup>, 佐藤眞二<sup>g</sup>  
H. Nishibata<sup>a,b</sup>, A. Gladkov<sup>a</sup>, H. Ueno<sup>a</sup>, Y. Ichikawa<sup>a</sup>, A. Takamine<sup>a</sup>, H. Yamazaki<sup>a</sup>, T. Sato<sup>a,c</sup>,  
M. Tajima<sup>a</sup>, K. Kawata<sup>a,b</sup>, K. Doi<sup>a,e</sup>, M. Sanjo<sup>a,e</sup>, W. Kobayashi<sup>a,e</sup>, T. Yada<sup>a,e</sup>, Y. Sasaki<sup>a,e</sup>,  
T. Asakawa<sup>a,e</sup>, K. Asahi<sup>a</sup>, M. Mihara<sup>f</sup>, T. Adachi<sup>b</sup>, A. Kawamoto<sup>b</sup>, A. Kitagawa<sup>g</sup>, S. Sato<sup>g</sup>

### Abstract

The present experiment aims at developing a new method to measure ground-state nuclear moments of far-unstable nuclei for nuclear structure study. This method uses  $\beta$ -detected nuclear magnetic resonance ( $\beta$ -NMR) combining with spin-aligned beam and enables us to measure nuclear moments of nuclei of which the polarization cannot be produced. To demonstrate and develop this method, we have performed the experiment using a spin-aligned  $^{13}\text{B}$  produced at the SB2 beam line. In the experiment, we have successfully demonstrated the  $\beta$ -NMR with the spin-aligned beam.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

安定核やその周辺核と比べて、中性子数が極端に多い(または少ない)原子核の構造はどのように変化しているか、ということは近年の原子核研究における重要な課題の一つとなっている。特に中性子が極端に多い中性子数 20 付近の原子核について、その基底状態で球形が予測されていたにもかかわらず、軸対称に変形が実験的に示唆されるなど安定核で得られた知識では説明できない構造が報告されている[1]。そのような構造を詳細に調べるためには、それぞれ原子核内の核子の軌道運動(単一粒子軌道)や原子核の軸対称な変形の運動状態に感度がある磁気双極子( $\mu$ )モーメントおよび電気四重極( $Q$ )モーメントを測定する必要がある。

これまでの研究では、不安定原子核の基底状態の電磁気モーメントを測定はベータ線検出核磁気共鳴(ベータ NMR)とスピン偏極した不安定原子核と組み合わせて行われてきた。スピン偏極不安定原子核

は、入射核破碎反応や核子ピックアップ反応などの原子核反応を用いて生成される。安定核から遠く離れた原子核を生成するためには、核子あたり数百 MeV のビームと数 cm 以上の標的を組み合わせなければならないが、このような高エネルギーと厚い標的の組み合わせではスピン偏極を生成は困難である。そのため、中性子過剰の多くの原子核では、基底状態の電磁気モーメントは測定されていないままとなっている。

上記のような理由で、安定核から離れた原子核ではスピン偏極生成は困難であるが、スピン整列(ある軸に対し対称にスピンの揃った状態)については近年理化学研究所の不安定核生成分離装置 BigRIPS を用いた生成法が開発され、既に長寿命励起状態の電磁気モーメント測定に用いられている[2]。そこで、本研究ではこのスピン整列原子核とベータ-NMR を組み合わせて、基底状態の電磁気モーメントを測定できないかと考えた。

本研究で提案する新たなモーメント測定法について説明する。提案する手法では、スピン整列した原子核を静磁場中に配置された単結晶基板に埋め込む。単結晶は、原子核の打ち込み位置で電場勾配が生じるものを選ぶ。すると、原子核の  $Q$  モーメントと電場勾配の相互作用により、ゼーマン分離が非均等となる。高速断熱通過法(AFP 法)により、この非均等となった分離エネルギーに相当する振動数を通して振動磁場(RF)を掃印する。すると部分的にスピン分布を反転させることができ、これによりスピン整列からスピン偏極に転換することができる。スピン整列原子核のベータ崩壊ではベータ線放出の空間的異方性を生じないが、スピン偏極原子核から

のベータ線は偏極の向きに対してベータ線放出が非対称になる。そのため、印加する RF の周波数を変えながら、ベータ線の非対称度の変化を観測することで共鳴周波数を決定することができる。ゼーマン分離の大きさは  $\mu \cdot Q$  モーメントに依存しているため、共鳴スペクトルから分離エネルギーを決定することにより打ち込んだ不安定核の電磁気モーメントを決定できる。

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度、スピン整列  $^{13}\text{B}$  を用いて上記の手法の実証実験を行い、初めてスピン整列核を用いたベータ NMR スペクトルを取得することに成功した。そのスペクトルから決定した  $^{13}\text{B}$  電磁気モーメントは、過去の文献値[3]と誤差の範囲内で一致した。

## 3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度行った実験と同じ振動磁場設定を用いて昨年度の実験の追試を行う。加えて、振動磁場の強度や  $^{13}\text{B}$  の埋め込み位置などの最適化を行い、ベータ線非対称度が最大となるところを探す。その後、振動磁場の掃引周波数の幅を狭くしたデータも取得する。

## 4. 今年度の研究結果と解析結果

二次ビームライン SB2 を用いて、スピン整列  $^{13}\text{B}$  を生成し実験を行った。実験では、100MeV/u まで加速した  $^{15}\text{N}$  ビームを F0 焦点面に配置した 1 mm 厚の Be 標的に照射し、不安定原子核  $^{13}\text{B}$  を生成した。生成された  $^{13}\text{B}$  を 2 つの双極磁石および F1 焦点面に配置した楔形エネルギー減衰板(中心厚 3 mm の Al、角度: 6 度)を用いて分離した。加えて、 $^{13}\text{B}$  をスピン整列させるために F1 焦点面に配置された運動量スリットにより  $^{13}\text{B}$  の運動量分布の  $(p - p_0)/p_0 = +3.5 - +4.5\%$  ( $p_0$  は  $^{13}\text{B}$  の運動量分布の中心運動量)を選択した。その後、スピン整列  $^{13}\text{B}$  をベータ NMR の実験装置が配置されている F3 まで輸送し、 $\text{TiO}_2$  単結晶基板に打ち込んだ。得られたビーム強度は F3 で  $\sim 100$  pps であった。

本実験で得られたスピン整列  $^{13}\text{B}$  の NMR スペクトルを図 1 に示す。今年度の実験では、

[設定 1] 広範囲測定: RF 掃引周波数幅  $\pm 84$  kHz

[設定 2] 精密測定: RF 掃引周波数幅  $\pm 20$  kHz

の 2 種類のスペクトルを測定した。設定 1 は昨年度の実験と同様の周波数設定である。

設定 1 の測定では昨年と同様に  $3067 \pm 84$  kHz および  $3394 \pm 84$  kHz で共鳴が観測され、昨年度の結果を再現した。さらに、 $^{13}\text{B}$  の  $\text{TiO}_2$  の埋め込み位置および RF 強度を最適化することで昨年度よりもおよそ 2 倍の大きさの共鳴信号を観測できた。

設定 2 では、設定 1 で共鳴が得られた周波数範囲をさらに 7 点に分割した精密測定を行った。得られたスペクトルから  $\nu_L = 3223 \pm 8$  kHz、 $\nu_Q = 327 \pm 17$  kHz と決定することができた。これらの値は  $^{13}\text{B}$  の文献値[3]と誤差の範囲内で一致している。以上の結果から計算される  $\mu$ 、 $Q$  モーメントの相対誤差はそれぞれ  $\pm 0.3\%$ 、 $\pm 5\%$  となり、これは中性子過剰原子核の構造の議論には十分な測定精度である。以上より本研究で開発したスピン整列核を用いたベータ NMR 法は十分中性子過剰核の電磁気モーメント測定に利用可能であることが実証できた。

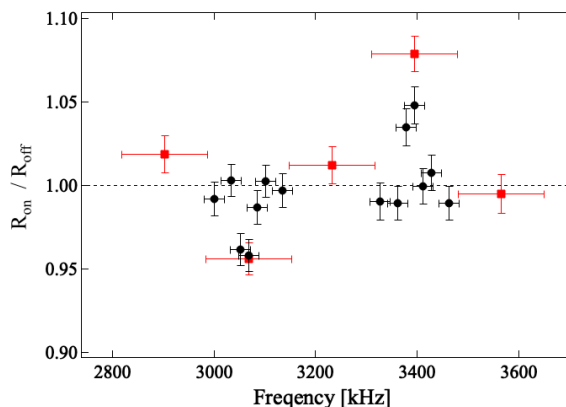


図 1 スピン整列  $^{13}\text{B}$  から得られた NMR スペクトルでそれぞれ設定 1 (■)および設定 2 (●)の結果を示す。縦軸は整列の軸に対して 0 度と 180 度に配置したベータ線検出器のカウント数の比について、RF をかけた時とかけていない時の R の二重比を取ったものである。横軸のエラーバーは掃引周波数の幅を示す。

[1] O. Sorlin and M.-G. Porquet, Prog. Part. Nucl. Phys.

61, 602 (2008).

[2] Y. Ichikawa et al., Nature Physics **8**, 918 (2012).

[3] T. Nagatomo et al., Nucl. Phys. A **746**, 509c (2004).

a 理化学研究所・仁科加速器科学研究センター

b 九州大学

c 東京工業大学

d 東京大学・CNS

e 法政大学

f 大阪大学

g 放射線医学総合研究所



宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価  
Evaluation for the radiation resistance of X-ray detector in space use  
(18H397)

幸村孝由<sup>a</sup>、萩野浩一<sup>a</sup>、林田光揮<sup>a</sup>、北島正隼<sup>a</sup>、角町駿<sup>a</sup>、土居俊輝<sup>a</sup>、藤森蒼天<sup>a</sup>、前川航輝<sup>a</sup>、  
大野顕司<sup>a</sup>、根岸康介<sup>a</sup>、鎌田敬吾<sup>a</sup>、有元誠<sup>b</sup>、鶴剛<sup>c</sup>、田中孝明<sup>c</sup>、森浩二<sup>d</sup>、濱野毅<sup>e</sup>、北村尚<sup>e</sup>、  
T. Kohmura<sup>a</sup>, K. Hagino<sup>a</sup>, M. Hayashida<sup>a</sup>, M. Kitajima<sup>a</sup>, S. Tsunomachi<sup>a</sup>, T. Doi<sup>a</sup>, A. Fujimori<sup>a</sup>,  
K. Maekawa<sup>a</sup>, K. Negishi<sup>a</sup>, K. Ohno<sup>a</sup>, K. Negishi<sup>a</sup>, K. Yarita<sup>a</sup>, M. Hayashida<sup>a</sup>, M. Kitajima<sup>a</sup>,  
M. Arimoto<sup>b</sup>, T. Tsuru<sup>c</sup>, T. Tanaka<sup>c</sup>, K. Mori<sup>d</sup>, T. Hamano<sup>e</sup> and H. Kitamura<sup>e</sup>

## Abstract

We have developed X-ray CMOS detector on board future Astronomical X-ray Observatory. The X-ray detector on board satellite is known to be damaged by the collision of cosmic-ray proton from Sun in space. Once, the detector is damaged in space, the performance of X-ray detector such as energy resolution, gain, dark current, is getting worse by time. Therefore, it is important to evaluate the radiation hardness of X-ray CMOS before launch.

In this year, we evaluated the tolerance to single event upset (SEU). Although the SOI-CMOS used in XRPIX is expected to be less sensitive to the SEU, it is necessary to measure the SEU cross section, and quantitatively evaluate the SEU tolerance of XRPIX. We measured the cross-section of SEU of the shift register on XRPIX by irradiating heavy ion beams with linear energy transfer (LET) ranging from 0.0220 MeV/(mg/cm<sup>2</sup>) to 66.5 MeV/(mg/cm<sup>2</sup>). From the SEU cross-section curve, the saturation cross-section and threshold LET are successfully obtained to be  $7.9^{+1.6}_{-3.9}$  MeV/(mg/cm<sup>2</sup>) and  $3.4^{+2.5}_{-0.8} \times 10^{-10}$  cm<sup>2</sup>/bit, respectively. Using these values, the SEU rate in orbit is estimated to be  $\sim 0.03$  event/year primarily due to the secondary particles induced by cosmic-ray protons. This SEU rate of the shift register on XRPIX is negligible in the FORCE orbit.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は天体が放射する X 線を観測することを目的とした固体(シリコン)放射線検出器 (XRPIX) の開発を行っている。

半導体からなる X 線検出器は、高エネルギーの放射線が入射すると、絶縁酸化層中や、絶縁酸化層とシリコン界面に電荷が蓄積する Total Ionized Dose (TID) 効果や、半導体結晶内にトラップが生じ、光電子がトラップによって失われる格子欠陥によって、性能が劣化することが知られている。例えば、X 線 CCD を宇宙環境下で使用すると、陽子や重粒子からなる宇宙線によって生

じる格子欠陥によって、結果として電荷転送非効率 (Charge Transfer Inefficiency ; CTI) が悪化する。また暗電流も増加し、X 線 CCD の分光性能は経年的に劣化することが知られている。2005 年に打ち上げた「すざく」衛星では、搭載した X 線 CCD のエネルギー分解能が継時的に劣化し、打ち上げた直後から 3 年で 20% 程度にまで悪化した。そこで、我々が開発した X 線 CCD では、検出した光電子を電荷転送する前に、予め人工的に電荷を CCD 素子に注入し、格子欠陥を埋める手法 (電荷注入法) を用いて、CTI の悪化を抑制し、エネルギー分解能の劣化の程度をある程度抑制することに成功した。

一方、X 線 CCD に替わる次世代の宇宙 X 線用検出器と位置づけ、新たに X 線 CMOS (X-Ray Pixel ; 以降、XRPIX と呼ぶ) を開発しており、2020 年代中頃に観測を開始することを目指している。XRPIX はシリコンウェハ上に薄い絶縁酸化膜を形成させ、その上にトランジスタなどの電気回路を形成する SOI (Silicon On Insulator) 技術を用いて、センサー部と読み出し部を絶縁酸化膜 BOX (Buried OXide) で区切ったモノリシック型ピクセル検出器である。SOI を用いた放射線検出器 (SOI 検出器) の放射線損傷は、単独の粒子入射によって引き起こされる Single Event Effect に対しては、バルク部の損傷から受ける影響を絶縁酸化層で遮断できるため、バルク CMOS に比べ XRPIX の方が小さい。ただし、絶縁酸化層中や、絶縁酸化層とシリコン界面に電荷が蓄積する TID 効果による長期的損傷の影響は CMOS に比べ大きいと考えている。一方、X 線 CCD と駆動方法が異なる XRPIX は、電荷転送をしないため格子欠陥の影響は小さいと考えている。ただし、XRPIX はエネルギー分解能などの性能を向上させるために回路層のデザインなどを修正しながら、まさに開発を進めているところであり、実用化のために放射線耐性の評価も考慮しながら、デザインの最適化を行いたい。そこで、本研究では、開発中の XRPIX に対し、宇宙線と同等のエネルギーをもつ陽子等の粒子線を照射

し、放射線損傷の程度を定量的に評価する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

本研究は、2019 年度（平成 30 年度）後期から採択された実験課題である。

2019 年度は、空乏層内にある Buried P-Well と回路層内のコンパレータとの間で起きる電気的な干渉を抑え、エネルギー分解能を改善させるために、回路層と空乏層の間にある絶縁層に、新たにシリコンの電極を埋め込んだ

「Double-SOI 構造」を採用し XRPIX6C に対し、総照射量 9krad（軌道上 90 年相当）まで照射を行い、照射量に応じてエネルギー分解能などの性能評価を行った。評価結果は、9krad 照射後でもエネルギー分解能の優位な劣化が見られず、Double SOI 構造を採用した XRPIX6C が高い放射線耐性を有することを実証することができた。

2020 年度は、素子の暗電流を抑えるために CMOS 回路部に新たに固定電位層（PDD 構造）を設けた新型の XRPIX6E に対して、40krad まで陽子線を照射し、2019 年度に評価を行った XRPIX6C に比べ、リーク電流、読み出しノイズ、エネルギー分解能の劣化が抑制されていること分かり、分光性能の向上と、放射線耐性の向上を両立しながら、着実に XRPIX の開発を進めていることを確認することができた。一方、これまでの放射線損傷は TID に着目した評価だけであったが、実際に SEE についての定量的な評価は行っていない状況であった。

## 3. 今年度の研究内容

表 1 に示すように、今年度は 10 月に中エネルギー実験室と物理汎用実験室でのマシンタイムを配分頂いた。放射線耐性の評価に用いた素子は、XRPIX6E である。

| 期間      |             | 核子 | エネルギー   | 対象物     |
|---------|-------------|----|---------|---------|
| 2020 年度 | 10/21－10/24 | H  | 6 MeV   | XRPIX6E |
|         | 10/15－10/19 | He | 100 MeV |         |
|         |             | Si | 400MeV  |         |
|         |             | Kr | 200MeV  |         |
|         |             | Xe | 200MeV  |         |
|         |             | Fe | 6MeV    |         |
|         |             | Xe | 6MeV    |         |

今年度のマシンタイムでは、昨年度に引き続き XRPIX6E を用いて、①PDD 層のピニング電圧を調整することで、XRPIX6E のリーク電流を抑制させ分光性能を向上させることができるか、②LET の粒子線を照射し、XRPIX の SEE 耐性（Single Event Upset (SEU) と SEL(Single Event Latch Up)）の評価を行った。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

ここでは以下の 2 点について報告する。

### ① PDD 層のピニング電圧による放射線損傷の抑制

図 1 はピニング電圧毎のエネルギー分解能の損傷両依存性の結果を示す。損傷量に応じて、分光性能が劣化することが見られるものの、ピニング電圧を調整することで、分光性能の劣化を抑制できることが分かる。

図 2 はエネルギー分解能の X 線エネルギー依存性を表す。エネルギー分解能  $\Delta E$  は次式に示すように、X 線のエネルギーに依存する項（ファノノイズ  $FE$ 、ピクセルのゲインのバラツキ  $\sigma_{gain}$ ）とエネルギーに依存しない項（ $\sigma_{inde}$ ）からなる関数で表せる。

$$\Delta E = 2.355W \sqrt{\left(\frac{FE}{W}\right) + \sigma_{inde}^2 + \left(\frac{\sigma_{gain}E}{W}\right)^2}$$

図 2 の測定データに対し、上式でモデルフィットした結果、得られた値を以下の表に示す。この結果から、分光性能の劣化は、エネルギーに依存しない読み出しノイズなどに起因することが分かった。

|                 | 0 krad             | 40 krad            |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| $\sigma_{gain}$ | $0.57 \pm 0.12\%$  | $0.56 \pm 0.22\%$  |
| $\sigma_{inde}$ | $17.7 \pm 1.2 e^-$ | $25.2 \pm 1.6 e^-$ |

### ② XRPIX の SEE 耐性の評価

左の表に示す様々な LET を持つ粒子を照射することで図 3 に示すワイブルカーブを得た。この結果から、LET 閾値を  $7.9^{+1.6}_{-3.9}$  MeV/(mg/cm<sup>2</sup>) と決めた。また、飽和断面積（ $3.4 \times 10^{-10}$ ），XRPIX のシフトレジスタのビット数（ $1 \times 10^4$ ），観測視野の立体角は  $2\pi$  [sr] と仮定し、SEU の頻度が、軌道上 10 年間で  $2 \times 10^{-6}$  events であることが分かった。

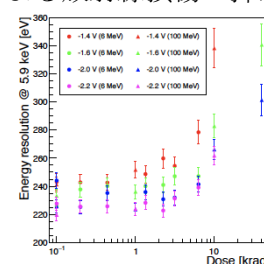


図 1. XRPIX6E の分光性能の損傷量依存性。横軸が損傷量、縦軸は分光性能（エネルギー分解能）。

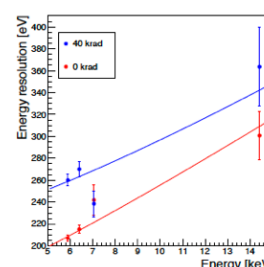


図 2. 粒子線照射前と照射後の分光性能の X 線エネルギーの依存性

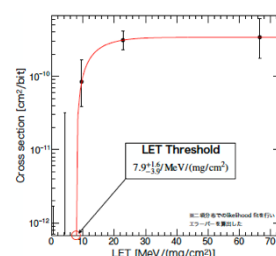


図 3. ワイブルカーブ。横軸が LET、縦軸が断面積

<sup>a</sup> 東京理科大学理工学部物理学科

<sup>b</sup> 金沢大学理工研究域数物系

<sup>c</sup> 京都大学大学院理学研究科物理学専攻

<sup>d</sup> 宮崎大学工学部電子物理工学科

<sup>e</sup> 放射線医学総合研究所

# 月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究

Radiation shielding verification for space radiation near the moon

(18H398)

小平 聡<sup>A</sup>, 内藤 雅之<sup>A</sup>, 楠本 多聞<sup>A</sup>, 北村 尚<sup>A</sup>, 草野 広樹<sup>A</sup>, 内堀 幸夫<sup>A</sup>, 御子柴 稜<sup>B</sup>, 遠藤 稔明<sup>B</sup>,  
清野 直樹<sup>B</sup>, 山中 昌弘<sup>B</sup>, 萩原 裕介<sup>B</sup>, 児玉 浩<sup>B</sup>, 松尾 忍<sup>B</sup>, 鷹見 保博<sup>B</sup>, 秋山浩庸<sup>C</sup>, 西村渉<sup>C</sup>

S. Kodaira<sup>A</sup>, M. Naito<sup>A</sup>, T. Kusumoto<sup>A</sup>, H. Kitamura<sup>A</sup>, H. Kusano<sup>A</sup>, Y. Uchihori<sup>A</sup>, R. Mikoshiba<sup>B</sup>, T. Endo<sup>B</sup>, N.  
Kiyono<sup>B</sup>, M. Yamanaka<sup>B</sup>, Y. Hagiwara<sup>B</sup>, H. Kodama<sup>B</sup>, S. Matsuo<sup>B</sup>, Y. Takami<sup>B</sup>, H. Akiyama<sup>C</sup>, W. Nishimura<sup>C</sup>

## Abstract

Ion beam experiments with major space radiation elements, H, He, O, Si and Fe are conducted to investigate radiation shielding by composite materials. These materials are expected to be used not only as for parts and fixtures of space modules due to their mechanical strength but also their space radiation shielding feature. Low Z materials containing hydrogen are effective for shielding protons and heavy ions due to a high stopping power and large fragmentation cross section. The stopping power of the composite materials represent is intermediate between that of aluminum and polyethylene, which are typical structural and shielding materials used in space.

## 1. はじめに

宇宙放射線環境は、陽子から鉄に至る様々な荷電粒子で構成される特異的な放射線場であり、特に重粒子成分は大きなLET（線エネルギー付与）を持つので、生体や集積回路等に大きな影響を及ぼす。宇宙放射線が宇宙機構造物や人体等の原子核との相互作用により、入射粒子よりも軽い粒子や中性子等の二次粒子が発生する。有人宇宙活動の拠点は、現在の国際宇宙ステーションから月軌道ゲートウェイや月面基地へと移行しつつある。月近傍はより過酷な放射線環境であり、長期間の滞在による被ばく線量増加が懸念されているため、積極的に遮へい対策を検討しておく必要がある。本研究では月近傍の過酷な宇宙放射線環境において効果的な遮へい材料の検討を目的とした。

## 2. 遮へい材料の検討

宇宙放射線を効果的に遮へいするためには、主成分である一次粒子を効果的に遮へいしつつ、二次粒子の発生確率を低減する必要がある。遮へい性能を決定する物理量パラメータ（阻止能と二次粒子生成断面積）により、遮へい材料候補の分類を行った。この指標において、従来の宇宙機構造

体に用いられているアルミニウムは遮へい効率が非常に悪い。ポリエチレンは遮へい効率が高い既存材料の一つであるが、遮へい目的のみの宇宙への物資輸送は非現実的であるほか、加工性や安定性の問題から構造体としての利用は困難である。そこで本研究では、表1のような炭素あるいは炭化ケイ素を含む複合材料に着目した。ここでカテゴリAの材料は2019年度より、カテゴリBは2020年度後期より検討を始めたものである。Geant4モンテカルロシミュレーション（v4.10.04.p02）とHIMAC重イオン加速器を用いた宇宙線模擬ビーム試験の両面から候補材料の遮へい性能を検証した。ビーム試験については、カテゴリBならびにカテゴリAで未実施のイオン種について実施した。

表1. 複合材料一覧

| カテゴリ | 照射試料       | 比重   | 材料            | 強化剤  | 樹脂重量率 |
|------|------------|------|---------------|------|-------|
| A    | アルミニウム(Al) | 2.70 | ----          | ---- | ----  |
| A    | ポリエチレン(PE) | 0.94 | ----          | ---- | ----  |
| A    | PE SiC     | 1.36 | PE            | SiC  | 53%   |
| A    | PP SiC20   | 1.36 | ポリプロピレン (PP)  | SiC  | 53%   |
| A    | PP SiC40   | 1.81 | PP            | SiC  | 30%   |
| A    | PP C       | 1.17 | PP            | C    | 62%   |
| B    | CF/PI      | 1.43 | ポリイミド         | 炭素繊維 | 70%   |
| B    | CF/PEEK    | 1.62 | ポリエーテルエーテルケトン | 炭素繊維 | 33%   |
| B    | CF/PP      | 1.31 | PP            | 炭素繊維 | 33%   |
| B    | CF/Epoxy   | 1.57 | エポキシ樹脂        | 炭素繊維 | 34%   |

## 3. 2020年度進捗状況

重粒子成分は宇宙放射線の実効線量当量の約50%を占めるため、重粒子成分の遮へいは全体の線量低減に効果的と考えられる。遮へいの原理としては、遮へい材料中で宇宙放射線を停止させる



方法と核破碎反応を利用して線量寄与が小さい軽核に破碎させる方法の2つが考えられる。CR-39固体飛跡検出器と $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ -OSL線量計を組み合わせた受動型検出器を各材料とスタックし、材料通過前後のLETスペクトルと線量変化を測定した。

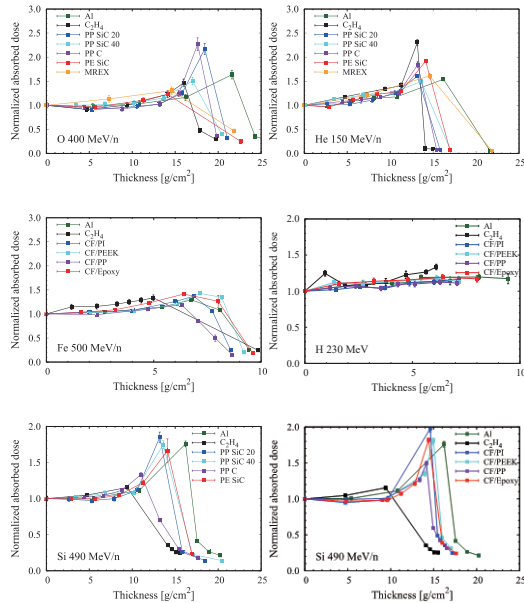


図1. 各ビームで得られた遮へい材料厚さに対する相対線量の変化

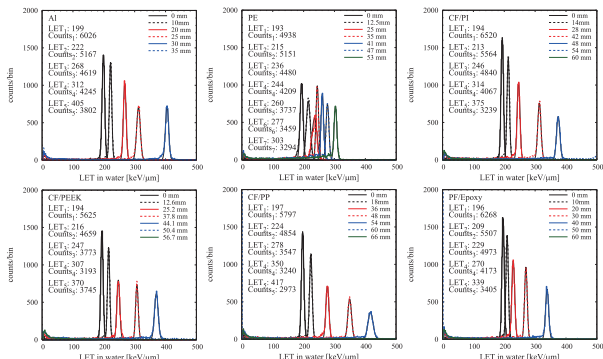


図2. 各材料の任意の厚さ通過後のLETスペクトルの変化 (Fe500照射)

図1は各イオンビーム試験で得られた遮へい材料厚さに対する相対線量の変化を示しており、ブラッグピーク位置の浅深がその遮へい材料中でのイオンビームの止まりやすさ・にくさを表している。系統的にアルミニウムは止まりにくく、ポリエチレンが止まりやすく、複合材料はその中間程度であることが分かる。図2のように、核破碎反応による鉄粒子数の減少変化の様子が得られている。この核破碎のし易さが重粒子線の遮へい効果の一つである。一方で、物質通過に伴ってLET値が増加している。試験ビーム粒子数とLETの変化をまとめたものを図3に示す。粒子数減少とLET

増加が同程度であり、物理線量は粒子数とLET値の積に比例するため、相対的な線量変化としては図1のように平坦（ブラッグピーク付近を除く）になっている。実際の宇宙放射線は平均エネルギーが高く、相対論的速度にあるため、同程度の物質通過後のLET増加は起こらないため、核破碎反応による粒子数減少が優勢となり、遮へい効果を示すようになる。核破碎反応による粒子数減衰に伴う $5 \text{ g/cm}^2$ の厚さにおける遮へい効果を計算すると、複合材料はアルミニウムに比べて最大で80%高い遮へい性能が得られることが分かった。さらに昨年度で検証した陽子・鉄ビーム試験結果と同様に、今回新たに追加した酸素とシリコン試験結果についてもシミュレーション結果とよく一致した(図4)。今後、実験結果に基づいた宇宙機モデル構造を複合材料に置換した場合の遮へい効果について検討を進める予定である。

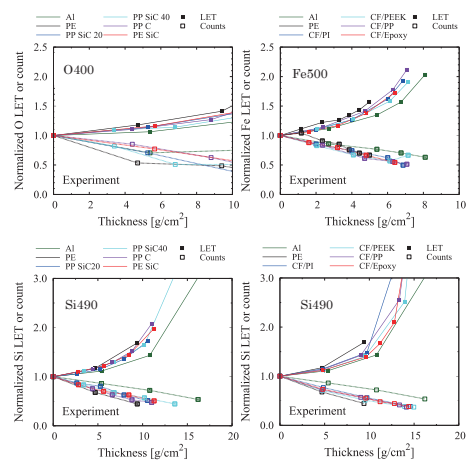


図3. 各材料厚を関数とした粒子数とLETの変化

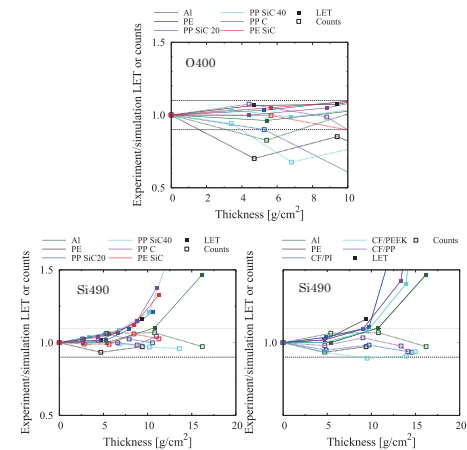


図4. ミュレーションと実験値の比 (酸素とシリコンの結果)

- A) 量研
- B) 三菱重工業 (株)・防衛・宇宙セグメント
- C) 三菱重工業 (株)・総合研究所



# 重粒子線治療用ゲル線量計の研究

A study of Gel Dosimeters for Heavy-Ion Therapy

(19H403)

濱田敏正<sup>a,b</sup>、川村拓<sup>a,c</sup>、吉井裕<sup>d</sup>

Toshimasa Hamada<sup>a,b</sup>, Hiraku Kawamura<sup>a,c</sup>, and Hiroshi Yoshii<sup>d</sup>

## Abstract

This study was carried out to investigate the LET dependence of polymer gel dosimeters by irradiating carbon-ion beams. PAGAT polymer gel dosimeters were fabricated with different amounts of the monomer (acrylamide, AAm), the cross-linker (*N,N*-methylenebis(acrylamide), BIS), and the gelling agent (gelatin). After irradiating the 290 MeV/u carbon beam, magnetic resonance imaging (MRI) measurements of the samples were performed to obtain the spin-spin relaxation rate R2 to assess the dose-response. Using higher amount of BIS than that of AAm, the responses of the dosimeters were improved.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

がんの放射線治療の治療計画検証のための3次元ポリマーゲル線量計の研究が行われており、主に医療用リニアックから照射される6 MV, 10 MV X線や、定位手術的照射におけるCo-60線源からの $\gamma$ 線を測定対象としている。ポリマーゲル線量計の測定原理は次の通りである。1) 放射線照射により発生するヒドロキシラジカル等のラジカル種が開始剤となり、ゲル線量計内のモノマーが放射線重合して3次元網目構造を有するポリマーが生成する。2) ポリマー近傍の水は自由水とは緩和時間が異なる。MRIを用いてゲル線量計の照射部位や近傍のT2緩和時間を2Dまたは3Dで測定し、緩和速度R2に変換する。3) 別途作成した線量応答曲線によりR2を線量に換算して線量分布を得る。

従来のポリマーゲル線量計に重粒子線のような高LET放射線を照射した場合、ラジカルが集中的に発生することによる感度低下が観測されることが知られている [1]。

本研究は、ポリマーゲル線量計の化学組成と炭素線照射時の感度との相関を把握し、重粒子線用ゲル線量計を開発することを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

ポリマーゲル線量計 PAGAT について、モノマー（アクリルアミド, AAm）、架橋剤（*N,N*-メチレン-bis-アクリルアミド, BIS）、ゲル化剤（gelatin）の含量を変化させたサンプルを作製し、炭素線照射の初期検討を行った。モノマーおよび架橋剤を増量すると感度が向上する傾向が見られた。

## 3. 今年度の研究内容

化学組成と感度との相関をさらに調べるため、精製水に所定量の AAm、BIS、gelatin を加熱溶解し、角型 PET ボトル（角柱部分 126 mm）に充填して PAGAT サンプルを数種類作製した。全てのサンプルに脱酸素剤であるテトラキス-(ヒドロキシメチル)ホスホニウムクロリド（THPC）を 10 mM 添加した。

HIMAC にて 290 MeV/u 炭素線を照射したのち 3T-MRI 測定結果からサンプル縦断面の R2 分布データを得た。Bragg ピークの R2 に関する線量応答曲線と、Bragg 曲線を作成して評価した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

水槽中、Bragg peak が底面から 90 mm 付近にくるようにゲル線量計を配置し底面から各 Entrance 線量 0.5, 1, 3, 5, 7 Gy で照射した（図 1）。

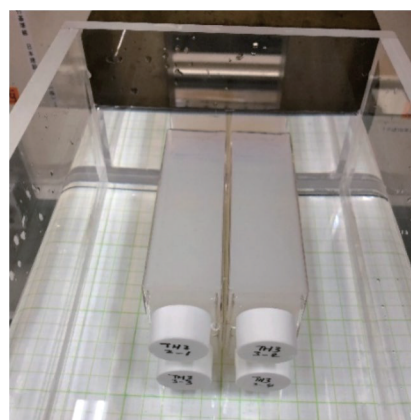


図 1 サンプル配置

Bragg ピーク R2—線量応答曲線を示す(図2～5)。

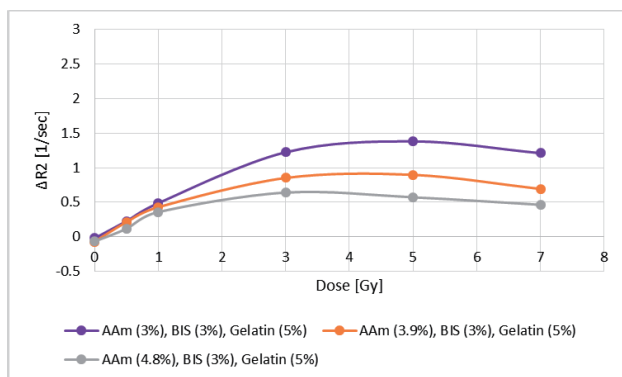


図2 AAm 添加量検討

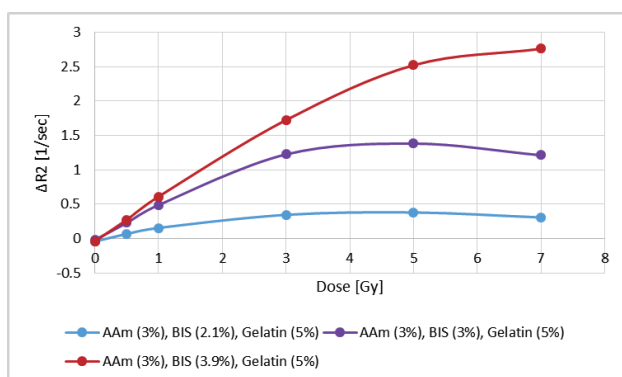


図3 BIS 添加量検討

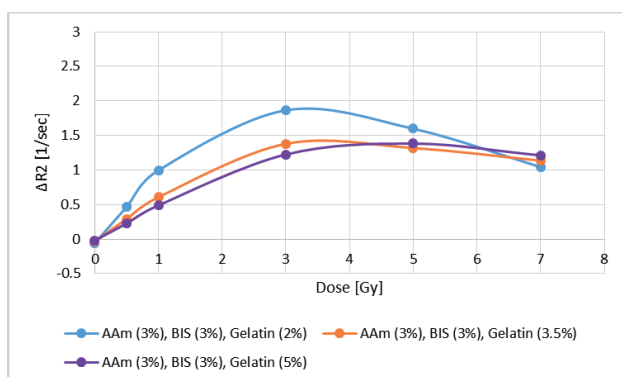


図4 Gelatin 添加量検討

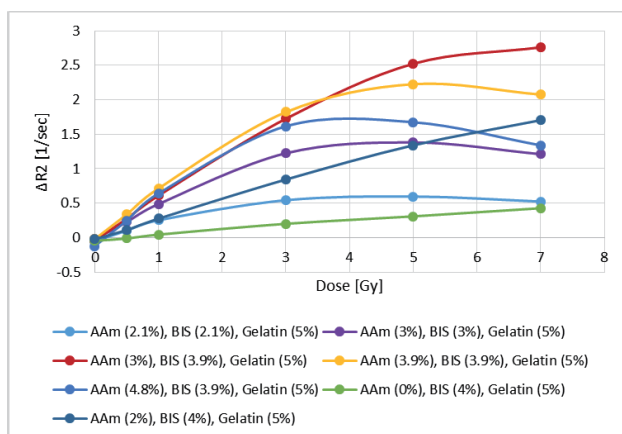


図5 AAm, BIS 添加量検討

標準的な PAGAT の組成は AAm (3%), BIS (3%), Gelatin (5%)、THPC (5—10 mM)および精製水である。

AAm の添加量を増やすと感度低下し、BIS を増量すると感度が向上した(図2, 図3)。Gelatin 含量を変えた場合は良好な結果が得られず、5—7 Gy 照射での感度低下が見られた(図4)。AAm よりも BIS の添加量を増やした組成である AAm (3%) / BIS (3.9%) / Gelatin (5%)にて、応答曲線の直線性が向上した。一方、AAm 未添加の場合は感度が低かった(図5)。

標準的な PAGAT と BIS を 3.9%に増量した改良品の Bragg 曲線を示す(図6)。

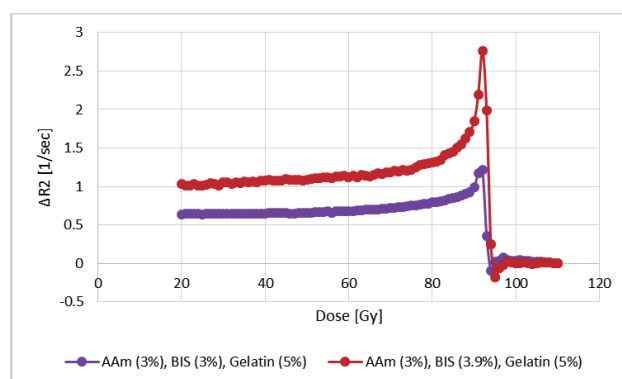


図6 標準的な PAGAT と改良品の Bragg 曲線

重粒子線照射により発生したラジカル種は、目的とするラジカル重合反応の開始剤として作用する他、ラジカル種同士の再結合等による停止反応で消費される。PAGAT の化学組成はX線を照射する条件で最適化されていると思われるが、モノマーと架橋剤の添加比については、X線の場合と炭素線の場合とで至適な比率が異なると考えられる。

## 参考文献

[1] T. Maeyama, N. Fukunishi, K.L. Ishikawa, T. Furuta, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, *Radiation Physics and Chemistry* **2015**, 107, 7-11

- 理研 (RIKEN)
- 日産化学 (Nissan Chemical Corporation)
- 群馬県立県民健康科学大学 (Gunma Prefectural College of Health Sciences)
- 量研 (QST)

# 有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発 Feasibility study of organic single crystal semiconductor detector for heavy ion beams (19H405)

錦戸文彦<sup>a</sup>、高田英治<sup>b</sup>、岡田ロドリゴ勇司<sup>b</sup>、田久創大<sup>a</sup>、Hangyu Kan<sup>a</sup>、山谷泰賀<sup>a</sup>  
F. Nishikido<sup>a</sup>, E. Takada<sup>b</sup>, Y. Okada<sup>b</sup>, S. Takyu<sup>a</sup>, H.G. Kan<sup>a</sup>, T. Yamaya<sup>a</sup>,

## Abstract

Organic semiconductors were thin, flexible, printable and inexpensive devices. Therefore, radiation detectors using OPDs are expected to be highly suitable for carbon therapy dosimeters. We are developing and evaluating single crystal organic semiconductor detectors for heavy ion beams. The detector used in this experiment consisted of rubrene and 4HCB single crystals. The size of a sensing area of the rubrene crystal was  $200\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ . The thickness of the rubrene was  $1\ \mu\text{m}$ . The size of the 4HCB crystal was  $5\ \text{mm} \times 2\ \text{mm} \times 2\ \text{mm}$ . The both crystals were mounted on a ABS board and into a vacuum chamber during the irradiation. The experiment was performed in the PH2 course of HIMAC. The energy of the  $^{12}\text{C}$  beam was  $290\text{MeV/u}$ . The beam intensity was tuned from  $10^8$  particles per second (pps) to maximum. Beam size of  $^{12}\text{C}$  the was  $\sim 1\ \text{cm}$  at the detectors. As a result, we succeeded measurement of induced charge by carbon beam irradiation with all the organic detector in vacuum condition.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

有機半導体は薄型軽量、安価に作製が可能であり、形状の変換性が高く大型化も容易であるという特徴を持っている。また、最近ではインクジェットプリンタを用いて素子を作成することも可能となっており、微細かつ複雑な加工も容易に出来るようになってきている。基本的な振る舞いは通常のフォトダイオードと同じと考えられるため、放射線検出器に利用することが期待できる。特に生体等価物資のみで構成されているという特徴は、粒子線治療における線量計として有用であると考えられる。

過去の研究課題(H370)では有機半導体の一種である有機フォトダイオード(P3HT:PCBM)を用いて炭素線の測定を行って来た。しかし炭素線照射による誘起電流を観測することには成功したが、ブラッグピーク周辺で信号の低下が起こっており、高いLET依存性を持つことが示唆された。その一つの理由として、使用した素子は厚みが  $200\ \text{nm}$  程度と非常に薄く壊れやすいためバイアスを掛けることが困難であり、無バイアスで測定を行っていたことが挙げられる。

そこで本課題では、有機半導体放射線検出器の性能向上を目的として、PCBM:P3HT などのバルクヘテロ型有機半導体と構造の異なる有機半導体である、有機単結晶半導体を用いた炭素線用の検出器の開発を行う。有機単結晶半導体は、単結

晶であるためバルクヘテロ型の素子よりも均一な素子が作成しやすいことや、フォトダイオードとして作成しないため雑音源となる可視光に感度が低い、バイアス電圧をかけた測定が容易であるなどの理由から、より良い特性が得られることが期待できる。

## 2. 前年度のまとめ

昨年度はルブレ単結晶((5,6,11,12-テトラフェニルナフタセン)を用いた試作検出器の開発を行い、その基礎特性の評価を行った。0.1 秒おきにルブレで得られた電荷を収集した結果、電離箱と同様な HIMAC の 3.3 秒周期のスピル構造を観察することに成功した。また、100V までの電圧の印加が可能であり、電荷の収集効率も向上しているという結果が得られた。また、ブラッグカーブの測定の測定も行った結果、P3HT と比較してブラッグカーブ付近で 1.5 倍程度信号が増加しており、LET 依存性が改善していることがわかる。一方で、リファレンス用の電離箱と比較すると依然としてピーク付近で出力が下がっており、LET 依存性が残っているという結果が得られており、改良の余地が残されていることが分かった。

## 3. 今年度の研究内容

今年度はルブレ単結晶を用いた検出器との特性評価を行った。過去に、有機素子を用いた測定の場合、有機素子内で直接炭素線を検出しているのではなく、素子の周囲の空気が電離し、その電荷を収集しているのではないかと指摘がなされている。そこで本年度は真空チャンバを準備し、真空状態でも測定を行った。また、それに加えて別の有機半導体放射線検出器の候補である 4HCB(4-ヒドロキシアノベンゼン)の基礎特性の評価も前倒しで行った。4HCB の特徴は P3HT やルブレよりも大型化が容易であり、高電圧にも耐性がある等がある。

ルブレ素子の作成には PVT (Physical vapor transport)法を用い、サイズが  $200\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$  程度、厚さが  $1\ \mu\text{m}$  以下になるように単結晶を作成した。Fig. 1 に作成したルブレ検出器の例を示す。ABS 樹脂の上にルブレ単結晶を設置、ルブレ単結晶の両側に金電極を蒸着し、金電極に銅線を銀ペーストで取り付け、バイアス電圧の付加・出力信号の取り出しを行った。測定中は 10V の電圧をル

ブレンに印加した。4HCB 結晶のサイズは 5 mm × 2 mm × 2 mm (Fig. 1)であり、黒色の ABS 基板上(10 mm × 10 mm × 1 mm)に設置した。信号の読み出し用のワイヤーは銀ペーストを用いて素子の両端に取り付けた。実験では 5V の電圧を 4HCB 素子に掛けながら測定を行った。

実験は PH2 コースを用い、炭素線を有機素子に直接入射させその出力を測定した。炭素線はエネルギー290MeV/n、サイズは直径約 1cm、ビーム強度は  $10^8$  pps から最大強度の間で調整した。Fig. 2 に実験セットアップを示す。有機半導体からの出力は IF コンバータを通し、CAMAC スケアラを用いてデータの記録を行った。Clock generator から 0.1 秒毎のクリア信号を送ることにより、0.1 秒当たりの収集電荷量が記録されることになる。

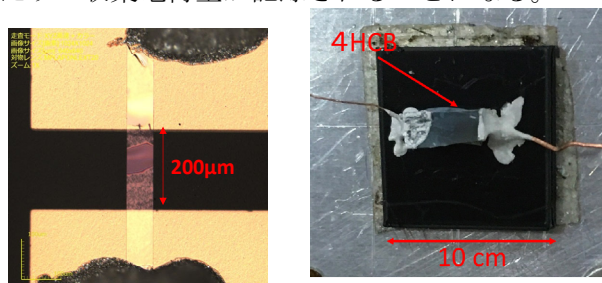


Fig. 1 rubrene (left) and 4HCB(right) detector used in experiments.

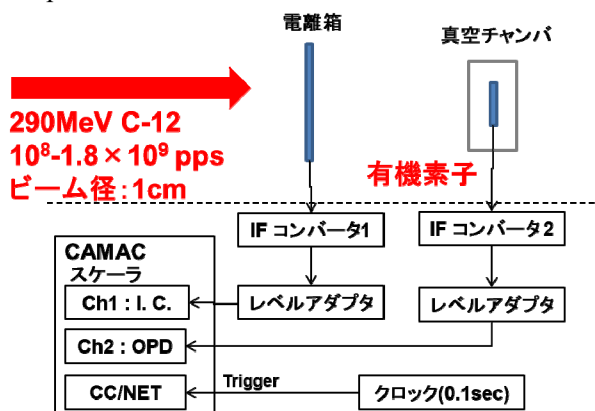


Fig. 2 block diagram of data acquisition system.

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 3 と 4 に P3HT 検出器とルブレン単結晶検出器からの出力電荷を示す。真空チャンバー内で測定を行い、大気中と真空状態での信号の比較を行った。大気状態・真空状態のどちらの場合でも HIMAC の 3.3 秒周期のスパル構造を再現できていることが分かる。このことから暗電流・信号成分共に低下しているものの、依然として信号成分は検出できており、間違いなく有機半導体検出器自身からの信号が得られていることが示唆された。一方で LET 依存性の問題はまだ残っているという結果となった。

Fig.5 に真空状態で0.1 秒毎に 4HCB 検出器で得られた収集電荷量を示す。図に示される通り、他の素子と同様に HIMAC の 3.3 秒のビームスパル

構造が観察可能である。また、ビームの入射が無い部分の出力電荷は有機半導体からの 4HCB からの暗電流の成分である。4HCB の場合でも炭素線による信号は得られており、加えて 500V 程度までの電圧がかかることも確認できており、2021 年度はより詳細な特性を測定する予定である。

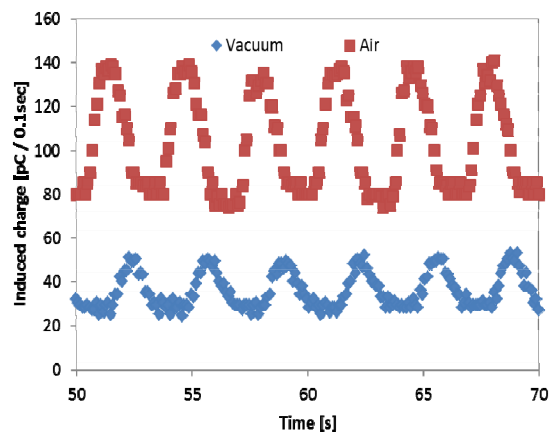


Fig. 3 Collected charges obtained with the P3HT detector for  $^{12}\text{C}$  beam.

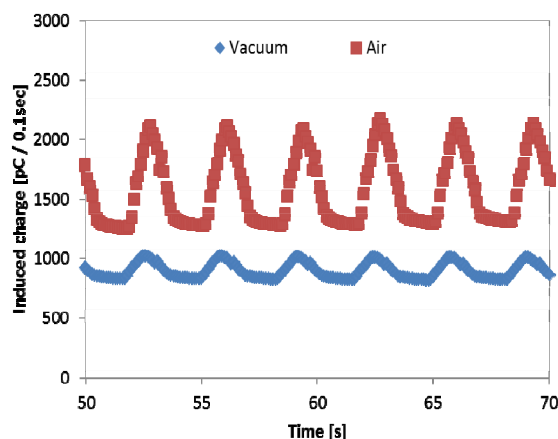


Fig. 4 Collected charges obtained with the rubrene detector for  $^{12}\text{C}$  beam.

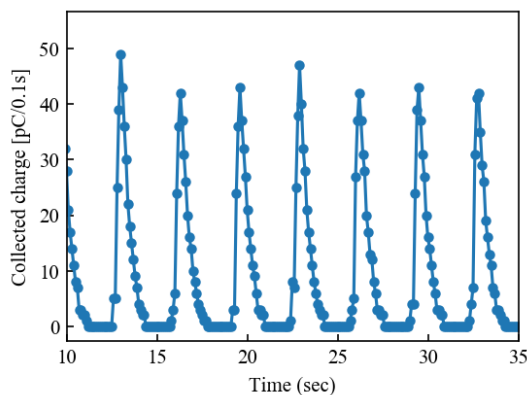


Fig. 5 Collected charges obtained with the 4HCB detector for  $^{12}\text{C}$  beam in vacuum condition.

a. 放医研、b.富山高専



# ナノコンポジットフリッケル線量計の改良 Example of Report on the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC (19H407)

前山拓哉<sup>a,b</sup>、福西暢尚<sup>b</sup>、石川顕一<sup>c</sup>、福田茂一<sup>d</sup>  
T. Maeyama<sup>a,b</sup>, N. Fukunishi<sup>b</sup>, K. L. Ishikawa<sup>c</sup> and S. Fukuda<sup>d</sup>

## Abstract

NC-FG (nanocomposite Fricke gel) dosimeter is a 3D dosimeter for carbon ion beam without LET dependence. we investigate the radiological property of nanocomposite Fricke gel (NC-FG) 3D dosimeter with further high LET irradiation and improvement method of sensitivity by addition of fluorescence probe.

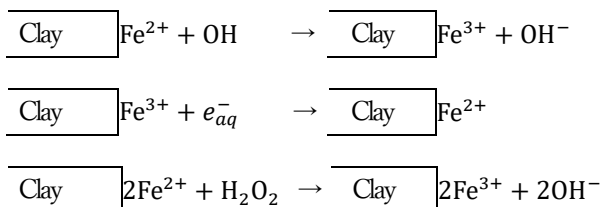
## 1. 研究の目的とバックグラウンド

多くの線量計において、線エネルギー付与 (LET) の増加に起因する線量計の感度の低下(線量応答の飽和)が生じる。この現象は線質効果 (LET 効果)と呼ばれるが、鋭い線量ピークを持つ重粒子線の線量分布を測定しようとする、例えば、フィルム線量計の場合は、物理線量分布と異なり、ブラッグピークが鈍った形になる。重粒子線の LET 効果を無視できる 2 次元以上の線量分布測定法の開発が求められており、我々は放射線誘起の化学反応の観点から、LET 効果抑制の可能性を検討し、LET に非依存な線量応答を有する化学線量計の開発を進めている。

近年、化学線量計の一群であるゲル線量計が注目されている。ゲル線量計は水を主成分とした生体に近い組成であり、放射線治療における治療計画の立案から固定、照射までの一連の手順をがん患者の治療を模擬した形で用いることができる 3 次元線量計であり、放射線誘起の化学反応量を吸収線量に対応付けることによって積算の線量情報を読み取ることができる。ゼラチンなどのゲル化剤と放射線感受性の化合物から調製され、照射された領域のみに放射線誘起の反応が進行し、その生成物がゲル中に一時的に保持される。その時の放射線誘起の化学反応を任意に制御することができれば、LET 効果の制御が可能となる。実際に、我々の研究グループでは炭素線やアルゴンビームにおいて、LET に非依存な線量応答を示すナノコンポジットフリッケルゲル(NC-FG)線量計を報告している[1, 2]。

NC-FG 線量計は図 1 に示す反応機構を有しており、LET の非依存の感度特性は OH ラジカルと水と電子によりそれぞれ酸化・還元反応が進行することによって与えられる。この反応メカニズムからもわかるように、線量に対応づける酸化反応量は少なく、定量に数百 Gy もの線量が必要となってしまう。放射線治療への実用化を考えると線量測定に高感度化が必要不可欠である。また、NC-FG のより詳細な特性評価において、使用可能な LET の範囲を明確にす

ることも必要である。そこで、本研究では NC-FG 線量計のさらなる改良として、NC-FG 線量計の高感度化ならびに高 LET 領域まで広げたの時の特性評価を目的として研究を進めた。



$$G(\text{Fe}^{3+})_{\text{Clay}} \cong G(\text{OH}) + 2G(\text{H}_2\text{O}_2) - G(e_{aq}^-)$$

Figure 1. Reaction scheme of NC-FG

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までに、非常に高い LET を有する Fe 500 MeV/u を用いての特性評価を進めており、ブラッグピークでの感度低下は見られず、むしろ、感度が増加する様子が得られている。また、NC-FG の測定可能なレンジが数 100 Gy からと治療線量域での線量分布測定が困難な欠点に対する NC-FG 高感度化を目的とした研究も進めた。

## 3. 今年度の研究内容

NC-FG の高 LET 領域に対する評価の継続として Xe 290 MeV/u を用いて、特性評価を進めた。その他の実験条件等は昨年度の報告書を参照されたい。また、Kr 400 MeV/u を用いて、NC-FG の高感度化に向けた実験を進めた。具体的には、ラポナイト XLG 1.5 wt%からなるゲルに Ar 脱気条件下で 0.5 μM 硫酸第二鉄アンモニウムを添加した NC-FG ゲルに対して、蛍光プローブであるジヒドロロードミン 123 (DHR123)を 100 μM 添加したゲル線量計 (Fe<sup>2+</sup>-DHR123 蛍光ゲル線量計)を調製し、キャップ付き石英セルに封入した。調製したサンプルはキュベットの底を入射面とし、表面線量で 10, 20, 40, 60, 80 Gy を積算照射し、毎回の照射後に、励起光 465 nm を持つ蛍光ゲルスキャナー (iMeasure 社製 GELSCAN-3) を用い焦点距離 6 mm、分解能 0.25 mm/pixel で撮像した。撮像画像から 16 bit Green 成分画像を分離して、ImageJ software (National Institutes of Health) により解析を行った。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

Xe 290 MeV/u 照射時の NC-FG の感度特性を評価した結果については他の網羅的にイオン種を変更した結果とともにまとめて論文に投稿する予定である。下記には NC-FG 高感度化を目的とした研究の解析

結果について示す。まず、例として、照射後のゲル線量計を蛍光スキャナーで撮像すると Figure 2 に示すような画像を得ることができる。



Figure 2. Captured images of NC-FG added DHR123 that irradiated by heavy ion beam.

次に、 $\text{Fe}^{2+}$ -DHR123 蛍光ゲル線量計の各照射線量における線量分布は Figure 3 (a) のようになり、未照射のサンプルの蛍光強度分布を差し引くことで得られる蛍光強度分布は Figure 3 (b) となる。この Figure 3 (b) の分布に対して、入射表面線量で割ると Figure 3 (c) になる。これらの図から、シャープなブラッグピークを確認することができる。特に、Figure 3 (c) から、それぞれの分布は良い一致を示しており、線形的な線量応答を有していることを理解できる。Figure 3 (d) に入射表面線量当たりの蛍光強度の増加率と電離箱測定から得られる物理線量分布とを比較したものを示す。 $\text{Fe}^{2+}$ -DHR123 蛍光ゲル線量計は物理線量分布よりもピークがシャープになっている様子が得られており、一般的な線量計が示す LET 増加にともなう感度の低下が、本ゲル線量計では生じていないことが分かった。

同条件での実験は行っていないが、鉄イオンを含まない、 $100 \mu\text{M}$  DHR123、 $2.5 \text{ wt\%}$  からなる DHR123 蛍光ゲル線量計 [3, 4] はピーク位置で感度が減少し、ブラッグピークがはっきりしない様子を確認できている。つまり、NC-FG に蛍光プローブを加えることで、LET 依存性が少ない特性を得ている。この要因について、次のように考えている。まず、通常の DHR123 蛍光ゲル線量計では水の放射線分解により生じる OH ラジカルと DHR123 が反応し、蛍光物質であるローダミン 123 (RD123) を生成する。この時の感度特性、つまり RD123 の収率「 $G(\text{RD123})$  と表記する」は  $G(\text{OH})$  に比例するため、LET 増加に伴い減少する  $G(\text{OH})$  と同じように  $G(\text{RD123})$  も感度が低下していく。 $\text{Fe}^{2+}$ -DHR123 蛍光ゲル線量計では、 $\text{Fe}^{2+}$  が過酸化水素を分解し、OH ラジカルを生成するフェントン反応として働くため、

$$G(\text{RD123}) \propto G(\text{OH}) + G(\text{H}_2\text{O}_2) \cdots (1)$$

となると考えられる。この時、 $G(\text{H}_2\text{O}_2)$  は LET 増加に伴い増加するため、 $\text{Fe}^{2+}$ -DHR123 蛍光ゲル線量計における  $G(\text{RD123})$  の LET 依存性が改善すると推測している。

## 5. まとめ・今後の予定

NC-FG に蛍光プローブを加えた  $\text{Fe}^{2+}$ -DHR123 蛍光ゲル線量計では、NC-FG の読み取り方法が MRI 測定のみに限られていた現状に対して、より高感度な蛍光測定法を用いた測定が可能となり、MRI-based NC-FG より約 10 倍高感度化(数 10 Gy から測定)に成功した。今後、LET 依存性が改善する原因について詳細な反応メカニズム、物理線量分布との比較並びに、他のイオン種(炭素線照射など)での調査が必

要であるが、重粒子線治療への実用化が期待される。

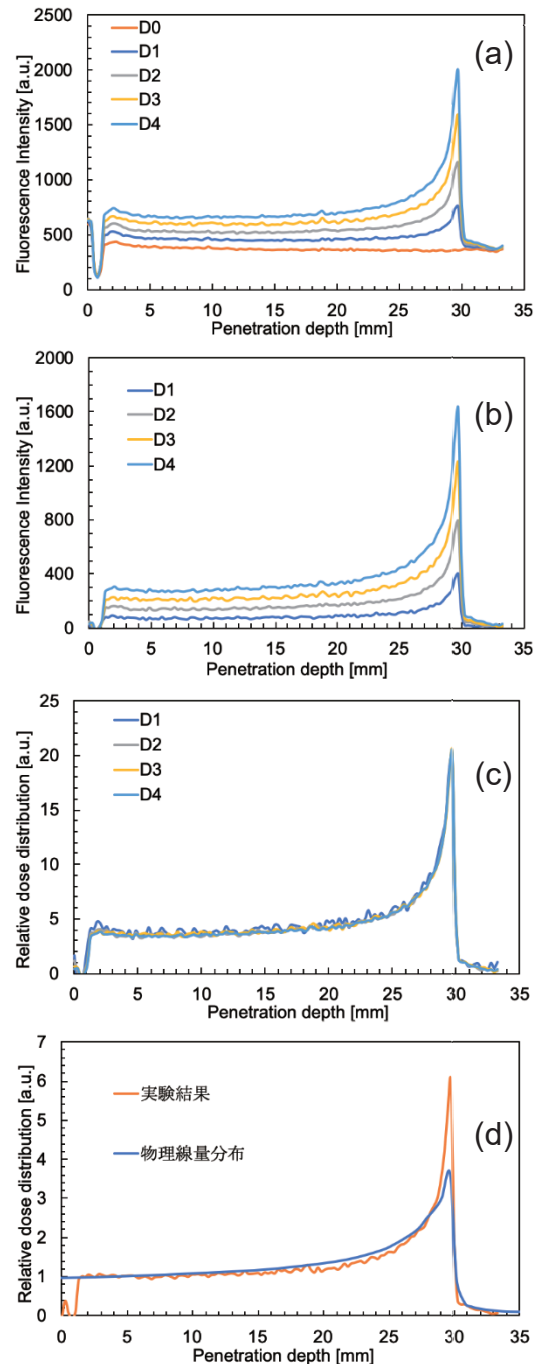


Figure 3. (a) The fluorescence intensity distribution of NC-FG added DHR123 under Kr 400 MeV/u irradiation. (b) After baseline subtraction. (c) The delta fluorescence intensity. (d) Comparison of delta fluorescence intensity and physical dose distribution obtained by ionization chamber.

## 参考文献

- [1] T. Maeyama, Radioisotopes, **68**, 267-276 (2019).
- [2] T. Maeyama, et al., J Phys Chem B, **121**, 4238-4246 (2017).
- [3] A. Mochizuki, T. Maeyama, et al., RSC Advances **10** 28798-806 (2020)
- [4] Y. Watanabe, T. Maeyama, et al., Phys. Med. Biol. **65** 175008 (2020)

- a. 北里大・理、b. 理研・仁科セ、c. 東大院工  
d. 放医研・重粒子

# 磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究 Studies for Magneto-Particle Therapy (19H408)

稲庭 拓、鈴木雅雄、岩田佳之、佐藤眞二、水島康太、下川卓志、阿部康志、坂田洞察、長谷川純崇、  
中島菜花子、平山亮一、鶴澤玲子、松本謙一郎、中西郁夫、小平聡

T. Inaniwa, M. Suzuki, Y. Iwata, S. Sato, K. Mizushima, T. Shimokawa, Y. Abe, D. Sakata, S. Hasegawa, N. Nakajima, R. Hirayama, A. Uzawa, K. Matsumoto, I. Nakanishi, S. Kodaira

## Abstract

We have investigated the effect of a longitudinal and a perpendicular magnetic fields on biological effectiveness of carbon-ion beams. Exposure of human cancer and normal cells to the longitudinal magnetic fields of  $B_L = 0.3$  and  $0.6$  T significantly increased the biological effectiveness of carbon-ion beams, while exposure to the perpendicular magnetic fields of the same strengths did not alter significantly the biological effectiveness. These phenomenon can be used to increase the tumor control probability of radioresistant tumors in the future. However, the underlying mechanisms for the findings have been still unclear. In this study, we conducted physical, chemical, and biological experiments to explore the underlying mechanisms and to investigate the feasibility of the treatments using the observed phenomenon, namely a magneto-particle therapy.

## 1 研究の目的とバックグラウンド

申請者等は、粒子線照射時に、粒子線の進行方向と平行に  $0.6$  T 程度の外部磁場を掛けると粒子線の細胞殺傷効果が有意に増強され[1]、粒子線の進行方向と直交する方向に外部磁場を掛けても細胞殺傷効果に変化がない[2] ことを細胞照射実験で確認した。しかしながら、この現象のメカニズムについては解明されていないのが現状である。そこで本研究課題では、(A) 外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の確認、(B) 外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象の機序解明、(C) 外部磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象を用いた新たな治療法（磁気粒子線治療: Magneto Particle Therapy）の実現、を目指した総合的研究を推進する。本稿では、本年度の研究開発の進捗を述べる。

## 2 昨年度までに得られている結果

本研究は、2019 年度から続く 2 年目の研究課題である。昨年度までに、平行磁場による粒子線細胞殺傷効果の増強現象（平行磁場効果）に関連して、①  $0.6$  T 程度の外部磁場では、粒子線の物理的な飛跡構造に有意な変化は現れないこと、② 平行磁場の有無によって、炭素線照射により生じる  $\text{mmol/L}$  レベルの  $\text{OH}$  ラジカルの生成密度に有意な変化は生じないこと、③ 平行磁

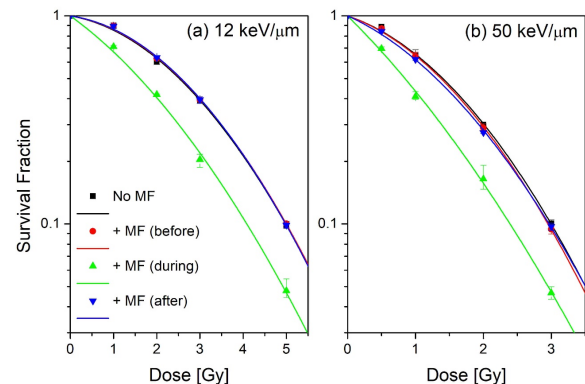


図1 0.3 T の平行磁場を、炭素線（左: 13, 右: 50 keV/μm）照射の直前、最中、直後に印加した場合の HSGC-C5 細胞の生残率。

場効果は、炭素線照射中に平行磁場を印加した場合に発現し、照射前後に印加しても発現しないこと（図1）、④ 平行磁場効果は、過剰細胞殺傷効果が現れる高 LET 放射線でも発現すること、などを確認した。

## 3 今年度の研究成果

平行磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強現象の機序解明に向け、物理的、化学的、生物学的な実験を行った。また、磁気粒子線治療の実現可能性を検討するための動物照射実験を行った。以下に、本年度の研究成果の一部について報告する。

### 3.1 細胞内 DNA 損傷の観察・評価

平行磁場による重粒子線の細胞殺傷効果の増強現象が、DNA 損傷および修復経路への影響によるものかを調べることは重要である。そこで、細胞に最も重篤な損傷であり細胞死に影響する DNA 二重鎖切断と、重粒子線によって誘導される“複雑な”DNA 二重鎖切断の生成およびその後の修復に平行磁場が影響するかを調べた。平行磁場有り、無し の条件下でヒト正常細胞（NBIRGB）に対して、350 MeV/u の炭素線（12 keV/μm）と鉄線（222 keV/μm）を照射した。照射により細胞核内に生じた DNA 損傷を  $\gamma$  H2AX（DNA 二重鎖切断マーカー）およびリン酸化 RPA（複雑な DNA 損傷マーカー）で免疫蛍光染色することで、細胞核内の DNA 損傷マーカーの量・



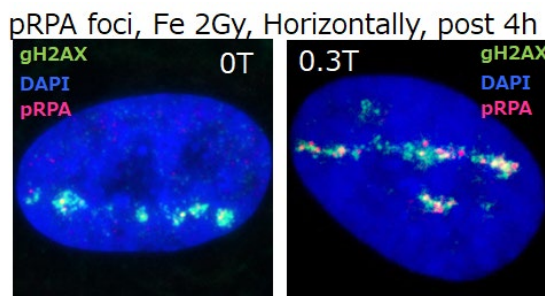


図2 磁場なし（左）、平行磁場 0.3 T（右）の条件下で鉄線を照射することで生じた複雑な DNA 損傷を、照射 4 時間後に pRPA で蛍光染色して得られた画像。

局在・動態を解析した。重粒子線照射によって生じる DNA 初期損傷は、平行磁場の有無によって影響されなかった。しかし、重粒子線照射後の DNA 修復効率は、平行磁場によって遅くなる傾向があり、高線量（4 Gy, 8 Gy）では有意な遅延が見られた。また、重粒子線による複雑な DNA 損傷（RPA リン酸化量）は平行磁場によって有意に増加した。一例として、NB1RGB に対して鉄線 2 Gy を照射し、照射 4 時間後に pRPA で蛍光染色した細胞核の画像を図 2 に示した。これらの結果から、平行磁場によって、重粒子線誘導性の複雑な DNA 損傷が増えることにより、DNA 修復効率が低下し、細胞生残率が下がったと考えられる。

### 3.2 細胞死に占める間接効果の寄与率測定

平行磁場による細胞殺傷効果の増強が、直接効果または間接効果のどちらによって引き起こされているかを定量的に評価するため、濃度の様々に異なる DMSO (OH ラジカルの捕捉剤) 溶液中で培養したヒト癌細胞 (HSGc-C5) に対して、平行磁場有り、無しの条件下で、350 MeV/u の炭素線を照射する実験を行った。様々な濃度の DMSO 溶液中で照射された細胞の生残率をコロニー形成法で定量することで、

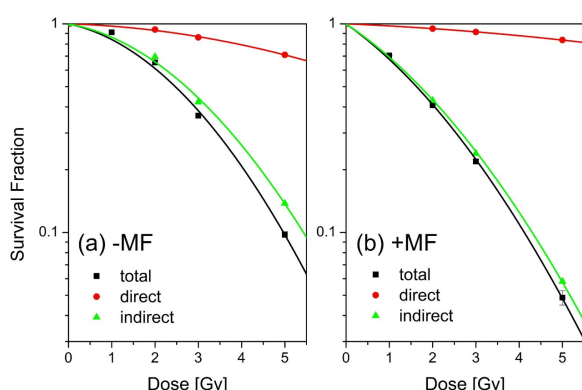


図3 磁場なし（左）、平行磁場 0.6 T（右）の条件下で、HSGc-C5 細胞に 350 MeV/u の炭素線を照射したときの細胞生残率（黒）と、そこに占める直接効果（赤）と間接効果（緑）の寄与割合。

DMSO 濃度無限大 (OH ラジカルによる間接効果の寄与を完全に除去した状態) での細胞生残率（直接効果のみの寄与）を推定した。その結果、図 3 に示した通り、平行磁場による細胞殺傷効果の増強現象において、間接効果が支配的な役割を果たしていることが分かった。昨年度までの研究成果により、粒子線照射で生じる mmol/L レベルの OH ラジカルの生成密度は、平行磁場によって有意に変化しないことが確認されている。これらの実験結果から、外部磁場によって OH ラジカルの不対電子のスピンの向きに偏極が生じ、ラジカル結合障害が起こり、結果的に反応性の高い OH ラジカルの寿命が延びた可能性が考えられる。

### 3.3 動物照射実験

細胞実験で観測された平行磁場効果が、動物実験でも再現するか、また、どの程度の効果があるかは、磁気粒子線治療を開発する上で根幹となる情報である。そこで、足に腫瘍を移植したマウスに対して 350 MeV/u の炭素線 (3, 6 Gy) および 350 MeV/u の鉄線 (2, 4 Gy) を照射し、平行磁場の有無による腫瘍増殖抑制効果 (tumor grows delay) の変化を観測した。図 4 に HIMAC SB1 コースにおける動物照射実験の様子を示した。各照射条件での腫瘍サイズの変化を照射日からの経過日数の関数として調べた。炭素線照射では、平行磁場による有意な腫瘍増殖抑制効果は見られなかった。しかし、鉄線の 4 Gy の照射では、平行磁場無しの条件では 20 日を過ぎて腫瘍サイズが増大していったのに対して、平行磁場 0.6T を印加した場合には、40 日を過ぎてても完全に腫瘍の増殖が制御された。

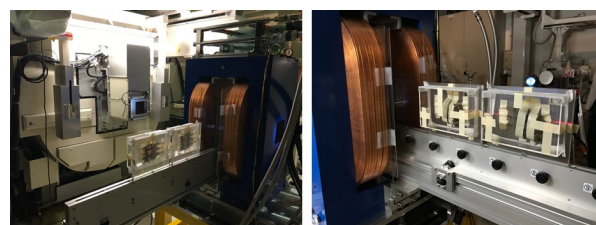


図4 HIMAC SB1 コースにおける動物照射実験の様子。2 重ソレノイド電磁石の間に設置されたサンプルチェンジャーにマウスを固定し、連続的に照射を実施する。

### 3 まとめ

本年度は外部磁場による粒子線の細胞殺傷効果の増強メカニズムを探るための基礎研究を行った。次年度以降も引き続き、本現象の機序の解明と磁気粒子線治療の実現に向けた研究を続けて行く所存である。

#### 参考文献

- [1] T. Inaniwa, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **95** 720-4 2019.
- [2] T. Inaniwa, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **95** 1346-50 2019.



# 炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊研究 A Study of Heavy Ion Induced Destructive Damages on SiC Power Devices (19H409)

牧野 高紘<sup>a</sup>、原田 信介<sup>b</sup>、大島 武<sup>a</sup>、米内 俊祐<sup>a</sup>  
T. Makino<sup>a</sup>, S. Harada<sup>b</sup>, T. Ohshima<sup>a</sup>, and S. Yonai<sup>a</sup>

## Abstract

Bias voltage dependence of malfunction for Silicon Carbide (SiC) Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistors (MOSFETs) by heavy ions was measured to reveal a mechanism of single event destructive effects on three types of SiC MOSFETs. Trench gate MOSFETs fabricated in AIST operated with higher bias voltage than a commercial and a planer gate MOSFET fabricated by AIST SiC MOSFETs under the heavy ion irradiation.

## 1. 研究背景と目的

炭化ケイ素 (SiC) をはじめとしたワイドバンドギャップ半導体は超低損失な次世代パワーデバイスや次世代の宇宙や原子力・加速器施設用の耐環境・極限エレクトロニクスへの応用が期待されている。我々は、SiC 半導体デバイスの放射線照射効果の解明と耐放射線強化技術に関する研究・開発を推進している。特に単一イオンの入射が半導体デバイスを破壊に導く現象 (シングルイベント現象) について研究を進めており、なかでも MOS (Metal Oxide Semiconductor: 金属-酸化膜-半導体) 構造を有するデバイスにおける単一イオン誘起破壊現象に注目している。

我々はこれまで、MOS キャパシタを用い、単一イオンが誘起する電荷が引金となり酸化膜が破壊に至る現象を詳細に観察し、酸化膜厚、酸化プロセスと入射イオンの線エネルギー付与 (LET) の関係を明らかにしてきた [1]。また、SiC ショットキーダイオードを用いた実験より、イオン誘起破壊は、デバイスの動作領域の厚さ (エピタキシャル膜厚) とイオンの飛程の関係に依存することも見出している [2]。しかしながら、近年開発著しい SiC パワー MOS トランジスタにおける単一イオン誘起破壊現象の完全な解明には至っていない。そこで、本研究では、同じ性能を持つが、構造の異なる複数の SiC パワー MOSFET を用い、それらのイオン誘起破壊耐圧を調べることで、単一イオン誘起破壊現象の解明を図ることを目的にイオン照射試験を行った。

## 2. 今年度の研究内容

今年度は、共同研究を行っている産業技術総合研究所で開発した SiC 製プレーナー型ゲート IE-MOSFET (Implantation Epitaxial MOSFET)、トレンチ型ゲート IE-UMOSFET (Implantation Epitaxial UMOSFET)、市販の MOSFET を対象とし、シンクロトロンからの重イオンビーム入射に伴うイオン誘起破壊現象の電圧依存性観測を試みた。

ソース-ドレイン間の電圧状態がイオン誘起破壊現象にどのような影響を与えるかを検証するため、オフ状態の MOSFET に Xe 290 MeV/u を照射し、ドレイン-ソース間のリーク電流をモニタした。イオン照射中、ゲート・ソース電圧を 0V とし、ソースメジャーユニットを用いドレイン側を正にバイアスしつつ、ゲート・ソース-ドレイン間の電流をモニタした。一定量のイオン照射の後、バイアスを上昇させ再度同様の照射・測定を行った。リーク電流が 1mA に達した電圧を破壊電圧と定義した。

## 3. 実験結果

図 1 に Xe 290MeV/u イオン照射における、リーク電流のオフ電圧依存性を示す。横軸はゲート・ソース-ドレイン間印加バイアスを表している。プレーナーゲート、市販品ともに 600V 印加状態での照射において 1mA 破壊を示した。一方、トレンチゲートでは 600V を超える照射においても破壊が見られなかった。

## 4. まとめ

SiC MOSFET のリーク電流をモニタしながら、重イオンビームを照射し、イオン誘起破壊のオフ電圧依存性を観察した。それぞれのデバイスの定格電流が 650V であるのに対して、Xe 290 MeV/u 照射下ではプレーナーゲート、市販品ともに 600V で破壊した。一方、トレンチゲートでは 600V を超える照射においても破壊が見られなかったことから、イオン誘起破壊現象がゲート構造に依存する現象であることを示唆する結果を得たと言える。

# 参考文献

- [1] M. Deki et al., Nucl. Instrum. Meth. B vol. 319, pp. 75-78, (2014).
- [2] T. Makino et al., Mater. Sci. Forum 821-823pp. 575-578, (2015).

# 謝辞

本研究の一部は、共同研究体「つくばパワーエレクトロニクスコンステレーション(TPEC)」の事業として行われた。

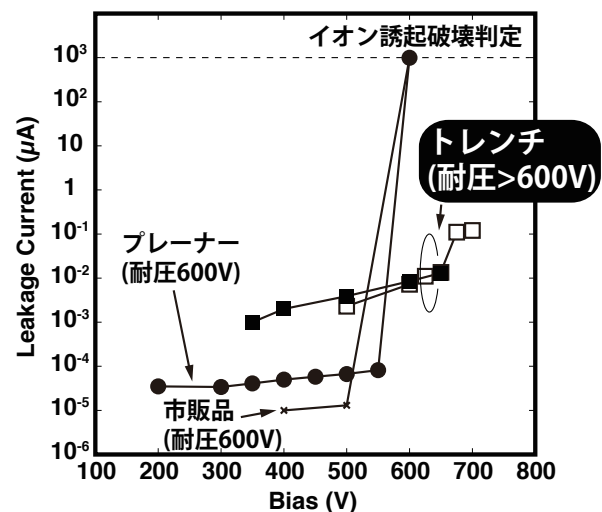


図1 イオン照射時 MOSFET リーク電流のオフ電圧依存

- a. 量子科学技術研究開発機構
- b. 産業技術総合研究所

有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果  
Effect of heavy ion irradiation on oxidation of iodide by halogenated alkyl  
peroxyl radicals  
(19H410)

中川清子<sup>a</sup>、村上 健<sup>b</sup>  
S. Nakagawa<sup>a</sup> and T. Murakami<sup>b</sup>

Abstract

It is known that  $I_3^-$  is produced through oxidation of iodide by halogenated alkyl peroxyl radicals in the mixture of aqueous KI and  $CCl_4$  dissolved 2-propanol. The solution is gelled by hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC). In this study, the gel system was irradiated by C-ion (400 MeV/u) and Ne-ion (400 MeV/u) for the use of gel dosimeter. The LET dependence on the yield of  $I_3^-$  was estimated.

1. 研究の目的とバックグラウンド

四塩化炭素含有 2-プロパノールとヨウ化カリウム水溶液の混合溶液に  $\gamma$  線照射すると、有機ハロゲンパーオキシドを介してヨウ化物イオンが効率的 (G 値 : 9.4) に酸化され  $I_3^-$  が生成する<sup>1)</sup>。生成した  $I_3^-$  は、360 nm および 295 nm に吸収があり、10 Gy の照射で黄色の着色が見られ目視でも照射が確認できる。また、酸素の除去が不要で線量率効果がない<sup>1)</sup> ため、線量計へ応用できると考えられる。

一方、医療用に開発が進められている線量計は、拡散、酸素の除去、線量率の影響、反応系の不安定要素等、それぞれの課題があり、開発半ばである。そこで、有機パーオキシドを利用したヨウ化物イオンの酸化反応を用いたゲル状線量計の開発を検討した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) をゲル剤として使用したところ、 $\gamma$  線照射では、線量に比例して吸光度が増加しており、溶液のみならずゲル状試料でも十分な酸化効率 (G 値 : 5.9~6.9) を得られることが確認できた。

放射線治療では重イオン照射の役割が増加し、ゲル線量計の開発において、重イオン照射用の線量計としての感度を評価することが重要である。そこで、四塩化炭素含有 2-プロパノールとヨウ化カリウム水溶液の混合溶液およびこれにヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を添加してゲル状にした試料に重イオンを照射し、イオンの侵入深度にお

ける  $I_3^-$  の生成量から線量応答性を測定し、線量計としての感度を評価する。

2. 昨年度までに得られている結果

ヨウ化カリウム水溶液 (10mM) および四塩化炭素含有 2-プロパノール (60mM) を等量ずつ混合し、HPMC を 0.15g 添加した系で、C および Ne イオンビームの入り口からブラッグピーク手前の領域で、線量応答性を確認したところ、LET の増加に伴って、 $I_3^-$  の G 値が減少傾向であった。一方、 $\gamma$  線および X 線照射での線量応答性を詳細に検討した結果、ヨウ化カリウム水溶液 (7.5mM) を 2mL と四塩化炭素含有 2-プロパノール (90mM) を 1mL 混合した方が安定かつ高感度な線量応答性を示す事がわかった。今年度は、後者の系を用いた。

3. 今年度の研究内容

分光光度計用のセル中に試料を調整し、HIMAC の生物照射室で、炭素イオン (400 MeV/u) およびネオンイオン (400 MeV/u) を照射した。LET は試料の中心部において、11, 20, 27, 36, 53, 190 (C), 31, 52, 85, 160, 600 (Ne) eV/nm、照射線量は試料の手前で 20~90 Gy であった。すべての照射において、吸収スペクトルの測定方向と直行する方向から照射した。

照射の前後で、紫外可視吸収スペクトル (200~600 nm) を測定し、差スペクトルから  $I_3^-$  の生成量を見積もった。

4. 今年度の研究成果と解析結果

炭素イオンおよびネオンイオン照射で生成する  $I_3^-$  の 360 nm の吸光度を線量に対してプロットする (図 1~2)。線量は、吸収スペクトルを測定するセルの中心部での値に補正した。いずれの条件でも、線量に比例して、 $I_3^-$  の生成量が増加していることがわかる。プロットの傾きから、 $I_3^-$  生成の G 値が求められ、

LETに対してプロットする(図3)と、LETの増加に伴って、 $I_3^-$ 生成のG値が減少することがわかる。また、同じLETでは、炭素イオンより重いネオンイオン照射で、 $I_3^-$ 生成効率が大きい。この系では、2-プロパノールのヒドロキシアルキルラジカル、 $(CH_3)_2COH$ によって四塩化炭素が還元されて生成する、 $CCl_3$ ラジカル経由で有機ハロゲンパーオキシドが生成し、 $I^-$ を酸化する<sup>1)</sup>ため、反応の起点はラジカルである。LETが同じ場合、重イオン照射でイオントラック半径が大きく活性種が拡散しやすいため、ラジカル生成のG値が大きい<sup>2)</sup>事と対応していると考えられる。

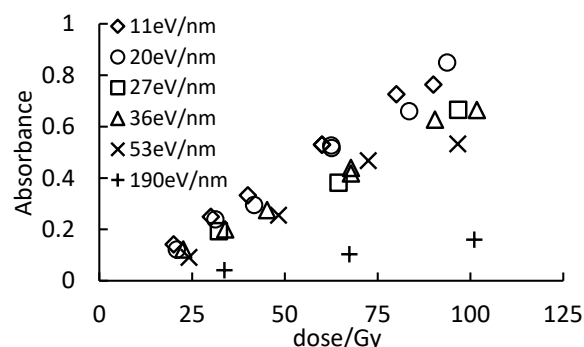


図1 炭素イオン照射における360nmの吸光度の線量依存性

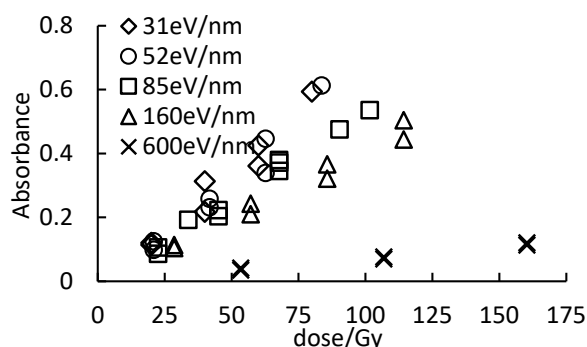


図2 ネオンイオン照射における360nmの吸光度の線量依存性

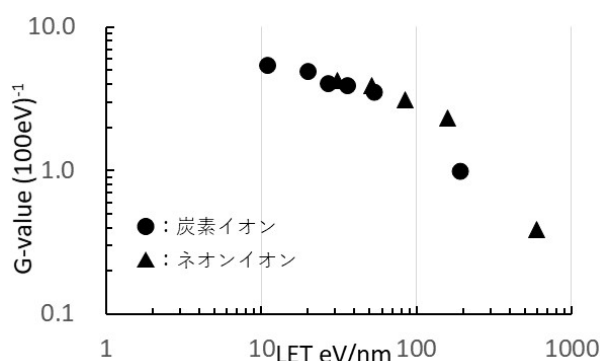


図3  $I_3^-$ 生成のG値のLET依存性

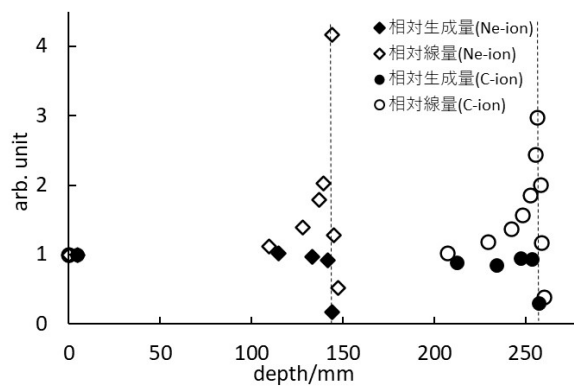


図4  $I_3^-$ 生成の侵入深さ分布

参考文献 1) I. Stefanic, et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 5, 2783-2789 (2003).

2) 例えば、S. Yamashita, et al., Radiat. Phys. Chem., 77, 439-446 (2008).

a 都産技研

b 放医研加速器物理



結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起  
Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions  
by periodic field in a crystal (19H412)

東俊行 <sup>a,b</sup>, 木村直樹 <sup>a</sup>, Kiattichart Chartkondchana<sup>a</sup>, 原山朔弥 <sup>c</sup>, 中野祐司 <sup>d</sup>, 中井陽一 <sup>e</sup>,  
小牧研一郎 <sup>a</sup>, 高田栄一 <sup>f</sup>, 村上健 <sup>f</sup>  
T. Azuma <sup>a,b</sup>, Y. Ueno <sup>a</sup>, N. Kimura <sup>a</sup>, K. Chartkondchana <sup>a</sup>, S. Harayama <sup>c</sup>, Y. Nakano <sup>d</sup>,  
Y. Nakai <sup>e</sup>, K. Komaki <sup>a</sup>, E. Takada <sup>f</sup>, T. Murakami <sup>f</sup>

**Abstract**

We investigated three-dimensional resonant coherent excitation (3D-RCE) of highly-charged heavy ions induced by a periodic electric field due to the arrays of the atomic strings or planes in a thin Si crystal. The travelling ions are coherently excited in the energy region up to the hard x-ray on its way through the target crystal. In 2020, we focused on interference effects on a single transition from multiple crystalline planes. In addition to experimental confirmation of the interference under different conditions, we developed theoretical description to explain the observation. Thus, we found that the key concept is emergence of the two-dimensional RCE (2D-RCE) behavior under the simultaneous multiple 3D-RCE conditions.

**1. Background of the research**

When energetic ions pass through a crystal, they experience periodic fields by atomic planes as temporally oscillating fields. If the frequency of the oscillating field matches ion's internal energy, the ions are excited. This process is called resonant coherent excitation (RCE). Taking an advantage of high-energy heavy ions supplied at HIMAC, the three-dimensional RCE (3D-RCE) technique using the periodicity of the array of the *atomic planes* has been available. 3D-RCE opened the opportunity to investigate and control electronic quantum states of heavy ions, and high-precision spectroscopy with a good efficiency.

When the ions travel in a crystal at a velocity  $v$ , the resonance condition for the transition energy  $\Delta E$  is represented by

$$\Delta E = h\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{v} \\ = \frac{h\gamma v}{a} (\sqrt{2}(k \cos \varphi + m \sin \varphi) \cos \theta + l \sin \theta)$$

where  $h$  is Planck's constant,  $\gamma$  is the Lorentz factor,  $a$  is the lattice constant and  $G$  represents the reciprocal lattice vector specifying the corresponding atomic planes. The reciprocal lattice vector  $G$  is specified by the  $(k, l, m)$  Miller indices, i.e.,  $G = kA^* + lB^* + mC^*$  when the base vectors of the reciprocal are expressed as  $A^* = (-1, 1, 0)/a$ ,  $B^* = (0, 0, 1)/a$ , and  $C^* = (1, 1, 0)/a$ , respectively. The resonance condition of 3D-RCE is satisfied by tuning two independent angles of the incident ions with respect to the atomic plane,  $\theta$  and  $\varphi$ , respectively. Tilting the crystal with respect to the crystal corresponds to scanning the oscillating frequency of the crystal electric field.

Experimentally, the RCE process can be observed through the measurements of (i) the charge-state distribution of the emerging ions from the thin crystal, or (ii) de-excitation x-ray yields. In the former method, the surviving probability after passing through the crystal is suppressed by RCE because of the larger ionization cross-sections of the excited states.

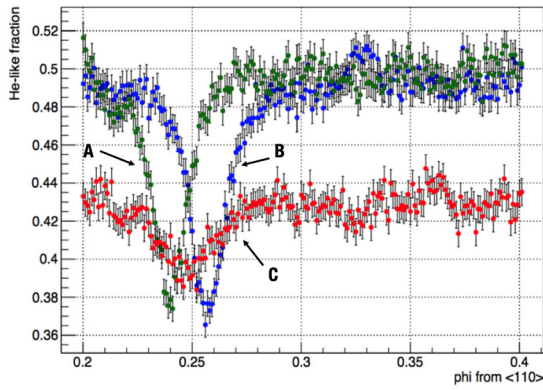
In 2020, employing the technique (i), we elucidated very unique and characteristic behavior of the interference effects in RCE, in a sharp contrast to the interference observed in photon.

**2. Summary of results obtained prior to 2020**

(2-1): Observation of interference effect from multiple crystalline plane

Under the simultaneous multiple 3D-RCE condition, we observed significant enhancement or depression of the resonance depending on different conditions. We used the  $1s^2-1s2p$  transition of He-like  $\text{Ar}^{16+}$  ions to observe such interference effect. We carefully chose the measurement condition so that the RCE conditions by  $(k, l, m) = (0, 8, 0)$  atomic plane and  $(1, -1, -2)$  atomic plane are satisfied simultaneously when  $(\theta, \varphi) = (8.85^\circ, 0.25^\circ)$ .

Figure 1 shows a resonance profile obtained by scanning angle  $\varphi$  while keep  $\theta$  constant. The vertical axis is the fraction of the survived He-like ions after passing through the crystal. Green (A) ( $\theta=8.83^\circ$ ) and Blue (B) ( $\theta=8.87^\circ$ ) lines indicate the reduction of the surviving fraction of He-like ions due to the RCE only from the (1,-1,-2) atomic plane at  $\varphi \sim 0.25$ . Here, He-like fraction decreases from 50% to 38%. On the other hand, Red (C) ( $\theta=8.87^\circ$ ) line shows 6-8% lower baseline due to the RCE from the (0,8,0) atomic plane, and at  $\varphi \sim 0.25$ , additional effect from the (1,-1,-2) atomic plane was observed. Note that the decrease of the He-like fraction is only  $\sim 4\%$  and it is smaller than the case of the



**Figure 1:** Observed resonance profile of He-like Ar  $1s^2-1s2p$  transition. Vertical axis is the fraction of the survived He-like ions. See the text for A, B and C.

other two. This indicates the interference effect of transition probability by the two electric fields from two atomic planes, originating from their different polarization and phase.

#### (2-2): Spectroscopy of the $2p3p$ state of $\text{Ar}^{16+}$

By the ladder-type double excitation ( $1s^2-1s2p-2p3p$ ), we observed several peaks which are expected to be the  $1s2p-2p3p$  transition with the limited statistics.

#### (2-3): Triple excitation of $\text{Ar}^{16+}$ ( $1s^2-1s2p-2p3d$ )

We attempted to observe triple excitation of He-like  $\text{Ar}^{16+}$  ( $1s^2-1s2p-1s3d-2p3d$ ). First, we excite ions to  $1s2p$  by the collisional excitation with atoms in the crystal target and subsequently excite them by the double-resonance RCE process.

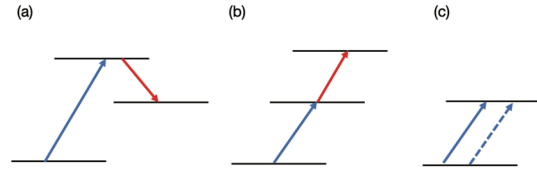
### 3. Target and the utilized beam in 2020

We performed experiments using two allocated beam times of Jun.18-21 and Oct.29-Nov.1, where the condition is the same;  $1\text{ }\mu\text{m}$ -thick Si crystal was irradiated by a 465 MeV/u He-like  $\text{Ar}^{16+}$  beam.

### 4. Works and Results in 2020

#### 4-1: Observation of interference effect from multiple crystalline plane

In 2020, we repeated the observation in 2019, and confirmed the behavior. In addition, by changing the resonance condition, we also observed drastic suppression of the resonance under the simultaneous excitations.



**Figure 2:** Three different types of resonance by two oscillating electric fields originating from crystal periodicity. (a) double resonance:  $\Lambda$  type (b) double resonance: ladder type (c) the present case.

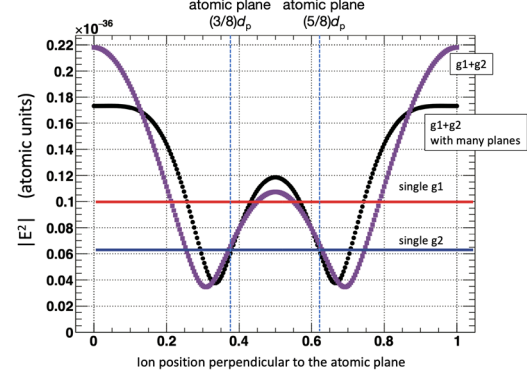
For years, we have investigated the double resonance, as shown in Fig.2 (a) and (b), where we observed two different transitions by two different oscillating fields from atomic planes. In contrast, we can satisfy the resonance condition where a single excitation occurs using two different oscillating fields simultaneously as shown in Fig.1 (c). The two fields should have the same frequency, while it is allowed to have different polarizations in amplitude and direction with phase difference. Therefore, interference of transition amplitudes should take place. This character of waves is very common in the optical region. Naively, we would expect the phenomenon similar to circular polarization by two different linearly-polarized lights. However, we realized that, although each different oscillating field is treated by the concept of photon, virtual photon, in 3D-RCE, the 2D-RCE nature emerges under such interference condition, and a careful treatment is required.

In 2020, we developed a theoretical framework to interpret this observation. One may notice that, for the same transition energy  $\Delta E$ , the resonance conditions by a different set of Miller indices ( $k_l$ ,

$l_1, m_1$ ) and  $(k_2, l_2, m_2)$ , where  $\mathbf{g}_1 = (g_1^x, g_1^y, g_1^z) = k_1 A^* + l_1 B^* + m_1 C^*$  and  $\mathbf{g}_2 = (g_2^x, g_2^y, g_2^z) = k_2 A^* + l_2 B^* + m_2 C^*$ , can be satisfied simultaneously by choosing the angles  $(\theta, \varphi)$  carefully. Here, we remark that, by taking a difference of  $\Delta E = \hbar \gamma \mathbf{g}_1 \cdot \mathbf{v}$  and  $\Delta E = \hbar \gamma \mathbf{g}_2 \cdot \mathbf{v}$ , we get  $0 = (\mathbf{g}_2 - \mathbf{g}_1) \cdot \mathbf{v}$ . This leads to two important facts. Firstly, in such condition, the planar channeling condition is satisfied for an atomic plane with a Miller index with  $\mathbf{h} \equiv \mathbf{g}_2 - \mathbf{g}_1 = (k_2 - k_1, l_2 - l_1, m_2 - m_1)$ . Here,  $\mathbf{h}$  specifies the direction perpendicular to the atomic plane, and  $\mathbf{h} \cdot \mathbf{v} = 0$  means that the atomic plane is parallel to the ion velocity vector  $\mathbf{v}$ , which is the definition of the planar channeling.

We also point out that the resonance condition  $\Delta E = \hbar \gamma \mathbf{g}_n \cdot \mathbf{v}$  is satisfied for any plane with a Miller index represented by  $\mathbf{g}_n = \mathbf{g}_1 \pm n\mathbf{h}$ , again because of  $\mathbf{h} \cdot \mathbf{v} = 0$ . This means that, under the multiple resonance in the planar channeling condition, contributions from the infinite number of the atomic planes have to be taken into account in principle, and this is exactly the definition of the 2D-RCE, where the reciprocal lattice vector is represented by  $\mathbf{g} = \mathbf{G}_{k,l} + m\mathbf{h}$ . Thus, we reach a general statement that the condition simultaneously satisfying two 3D-RCEs for the same transition energy inherently fulfills the 2D-RCE condition. It leads to the characteristic property that resonance probabilities depend on the ion's position between the channeling plane, which is generally applied for 2D-RCE, in contrast to 3D-RCE where no impact-parameter dependence remains and the projectile is treated as a plane wave from viewpoint of quantum mechanics.

Therefore, we calculated the position-dependent electric field which the travelling ion feels. The two atomic planes are defined by  $(k, l, m) = (0, 8, 0)$  and  $(1, -1, -2)$ , respectively. The atomic plane for the planar channeling is specified by  $\mathbf{h} = (-1, 9, 2)$ . The obtained square of the electric field, which is considered to be proportional to the excitation probability, is shown in Fig. 3. These of the single plane  $\mathbf{g}_1$  and  $\mathbf{g}_2$  have no position dependence, as is the nature of the 3D-RCE. On the other hand, the sum of them has large dependence, and by taking account of many contributing atomic places, the dependence changes significantly. It is apparent



**Figure 3:** The square of the electric field  $|E|^2$  of the Fe case. The x-axis is the ion position in the plane divided by the distance between the channeling planes,  $|\mathbf{h}|$ .  $|E|^2$  from  $\mathbf{g}_1$  plane (blue),  $\mathbf{g}_2$  plane (red),  $\mathbf{g}_1 + \mathbf{g}_2$  planes (purple),  $\mathbf{g}_n$  planes with  $n$  ranging from -25 to 25 (black) are indicated, respectively.

that the contribution of the sum is large compared to those of  $\mathbf{g}_1$  and  $\mathbf{g}_2$  at the region away from the atomic plane, i.e., the channel center, while the sum is similar to those of  $\mathbf{g}_1$  and  $\mathbf{g}_2$  in the region close to the plane. In reality, the trajectory of the channeling ions is not straight along the atomic plane, but oscillates between the atomic planes. Furthermore, we have to consider de-channeling effects, where the ions traverse the atomic planes. It is clear that the convoluted effect has to be considered, and thus, we are now studying these behaviors with a Monte Carlo type calculation.

#### 4. Outlook

From the theoretical side, we need to study the trajectory dependence of the traveling ions more precisely to reach the final conclusion. To study the influence of the interference on the wave function nature of the excited states by this RCE scheme, we plan to measure the angular distribution of the emitted X-rays from the RCE excited states.

- 理研・東原子分子物理,
- 東京都立大理,
- 埼玉大理,
- 立教大理,
- 理研・仁科センター,
- 放医研

腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発  
R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal  
tissues surrounding a tumor  
(19H416)

保田浩志<sup>a</sup>、Tano Jolan E.<sup>a</sup>、水野秀之<sup>b</sup>  
H.Yasuda<sup>a</sup>, J. E. Tano<sup>a</sup>, H. Mizuno<sup>b</sup>

Abstract

A newly developed gel dosimeter composed of polyvinyl alcohol (PVA), glutaraldehyde (GTA), potassium iodide (KI), etc. was irradiated with mono-energy 150 MeV/u helium and 490 MeV/u silicon beams at HIMAC. As observed for carbon ions, the absorbance of the PVA-GTA-I dosimeter showed good linear dose response over the range of 1 to 40 Gy for both ions. The Bragg peak positions identified with the PVA-GTA-I dosimeter agreed well to the measurements by the ion chamber, while significant LET dependencies were observed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、放射線治療を受ける患者の腫瘍部周辺の正常組織が受ける三次元線量分布を、実際の医療現場において迅速かつ簡便に可視化する技術の開発・実用化を目指すものである。

QOL の高いがん治療法として粒子線治療の一層の普及を図るには、腫瘍部への正確な照射に加えて、腫瘍部周辺の正常組織が受ける損傷を可能な限り減らすことが望ましい。これを確実に行うには、腫瘍の位置・大きさだけでなく、その周辺にある臓器・組織の形状も考慮し、患者毎に体内の三次元線量分布を詳細に予測・検証することが求められる。

そこで、筆者らは、複雑な人体形状に柔軟に対応できる三次元線量評価技術としてゲル素材を用いた手法に着目し、照射前においては透明度（可視光の透過率）や化学的安定性に優れ、照射後は数～数十

Gy の範囲において線量に応じた明瞭な色の変化が現れ、かつ低毒性で再利用のできる新素材を開発し実用化するための研究を進めてきた。

本研究では、上記の要件を満たすものとして、polyvinyl alcohol (PVA) を主成分とし、これに glutaraldehyde (GTA)、potassium iodide (KI)、fructose、glucono- $\delta$ -lactone 等を適量添加した独自のゲル素材（以下「PVA-GTA-I 線量計」という。）を対象に、粒子線治療で用いられるイオンビームに対する応答特性を明らかにし、臨床応用への可能性を示すことに取り組んでいる。

2. 前年度までに得られている結果

本研究は 2019 年度半ばから開始した課題で、同年度下半期に、組成を変えた 3 種類の PVA-GTA-I 線量計を～40 Gy の 290 MeV/u の炭素線ビーム（mono）で照射する実験を行った。その結果、照射する線量が増えるに従って着色が濃くなり、10 Gy 以上では視認で容易に色の変化が識別でき、線量と吸光度の間には良好な線形関係が観られること、その傾きにはエネルギー／LET 依存性があること等が確認された。

なお、同線量計については、研究代表者の所属機関（広島大学）において、LINAC の X 線や <sup>137</sup>Cs 線源の  $\gamma$  線に対しても、放射線治療の線量域（～70 Gy）において吸光度が線量に比例して増加すること、又、照射後一定の条件でアニール処理をすることにより再利用できるようになることを確認している。



### 3. 今年度の研究内容

今年度には、PVA を約 10%含む PVA-GTA-I 線量計（以下「当該素材」という）を作製し、これを透明な PMMA 製の光学セルに入れたものを試料として、HIMAC 生物照射室にて 150 MeV/u の He イオンおよび 490MeV/u の Si イオンを用いて照射実験を行った。

照射は、バイナリフィルタ（BF）を入れない状態（E1）と、12cm 前後の BF を入れてエネルギーを落とした状態（E2）の 2 段階のビームを用いて、それぞれ 6 段階の線量（1, 2, 4, 10, 20, 40 Gy）で実施した。

照射した試料は研究代表者の所属機関に郵送し、照射から 192 時間（8 日）後に分光光度計（NanoDrop OneC™ UV-Vis spectrometer, Thermo Fisher Scientific Inc., USA）で吸光度の測定を行った。また、一部の試料について、ブラッグピーク近辺の着色を光学スキャナで測定し、その時間的安定性を調べた。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

He と Si の両イオンビームについて得られた当該素材の吸光度と線量の関係を Fig.1 に示す。どの条件においても線形の線量応答が観られ、エネルギー／LET の変化が小さい場合には、放射線治療の線量

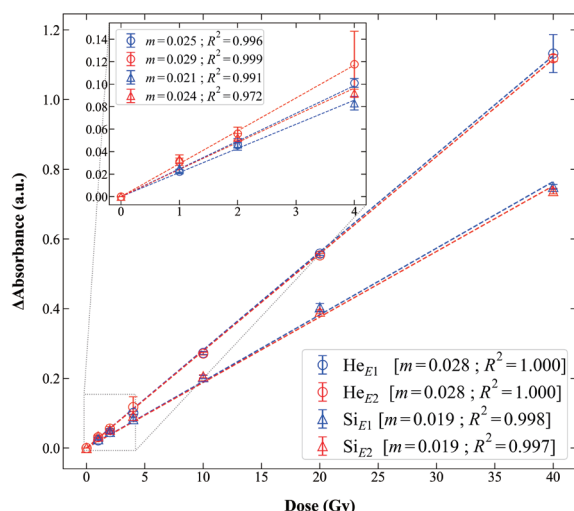


Fig.1. Dose-responses of the PVA-GTA-I dosimeters irradiated with He ion (symbol: ○) and Si ion (symbol: Δ) with different energies: E1 (blue) and E2 (red). The inset graph shows the magnified view of the low-dose region (~4 Gy). Linear fitting was applied to all sets of data using the equation  $y = mx + y_0$ .

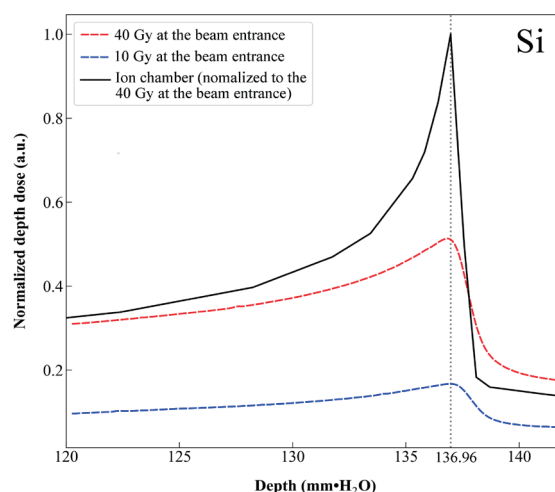


Fig.2 Depth-dose profiles of the PVA-GTA-I gel dosimeters (dashed lines) irradiated with 40 Gy (red) and 10 Gy (blue) Si ions at the beam entrance in comparison with the measurements for beam calibration by using the ion chamber (black solid line).

域において PVA-GTA-I 線量計を用いて軟組織の線量を評価できるものと判断された。

一方、炭素イオンの場合と同様に、線量応答の傾きには顕著なエネルギー／LET 依存性が観られ、エネルギーが下がる（LET が高くなる）と単位線量当りの吸光度の増加が小さくなることが確認された。また、炭素イオンを含め、飛程がほぼ同じ異種イオンのビームで得られた線量応答の傾きはほぼ等しくなった。このことは、当該素材の吸光度と線量の関係から粒子種に関係なくビームの飛程を評価できる可能性を示唆している。

ブラッグピーク近辺での応答については、当該素材の着色からピーク位置を正しく視認できること、着色分布は数週間安定していること等が確認できた。一方、線量応答のデータ（Fig.1）等から予想された通り、ピークの形状は線量に合致せず、相当のエネルギー／LET 依存性が認められた（Fig.2）。

今後（来年度）は、当該素材の粒子線治療への適用を図るため、炭素イオンの拡張ブラッグピーク（SOBP）ビームを用いた照射実験を行うとともに、熱処理に利用したエネルギー／LET 依存性の補正方法についての検討を行う。

a. 広島大学原爆放射線医科学研究所

b. 量子科学技術研究開発機構 QST 病院

# 極低物質質量ビームライン位置検出器の開発 Development of low-mass beam line position detector (19H421)

小林俊雄<sup>a</sup>, 大津秀暁<sup>b</sup>, 西村美月<sup>b</sup>, 松村理久<sup>c</sup>, 高田栄一<sup>d</sup>  
T. Kobayashi<sup>a</sup>, H. Otsu<sup>b</sup>, M. Nishimura<sup>b</sup>, R. Matsumura<sup>c</sup>, E. Takada<sup>d</sup>

## Abstract

We have tested the response of low-pressure cathode-readout drift chambers for low-mass beam-line position detectors using Ar and Xe beams at 290 MeV/u.

## 1. 動機

昨年度より、HからUにわたる広い質量領域のRIビーム用の低物質質量位置検出器として低圧力カソード読出型drift chamber (LPKDC)の開発とビーム試験を行っている。主な目的は、標的上流の位置検出器の物質質量を減らし包括反応測定などでのs/n比を改善することである。

## 2. 昨年度 (FY2019) の結果

昨年度のマシンタイムは2月中旬にあり年次報告に詳細を含められなかった為、昨年度の結果を簡単にまとめる。

LPKDC2台の上流と下流に位置分解能を得る為のreference chamberを設置し、230 MeV H、290 MeV/u C, Ar, Xe beamを強度5 ~ 1000 k/spillで照射した。KDCは、drift距離5 mm、half gap 5 mm、strip pitch 7 mm (KDC1)と8 mm (KDC2)であり、微分時定数16 nsのASDからの論理信号を0.5 ns/binのmultihit TDCで測定した。検出器用ガスとして圧力50 ~ 150 Torrのイソブタンを用いた。論理信号幅(TOT)を電荷比較(CRM)法で解析し位置情報を得た。

ビーム強度約10 k/spill (~10 k/s)におけるKDC2Xの位置検出効率(●)と位置分解能(◆)のHV依存性を図1に示す。

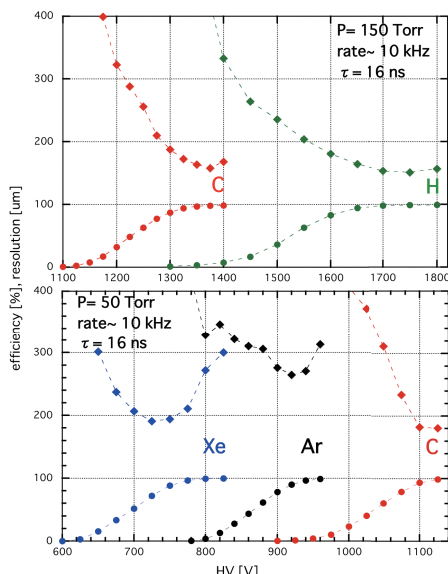


図1：位置検出効率と位置分解能のHV依存性

位置検出効率と位置分解能のビーム強度依存性を図2に示す。

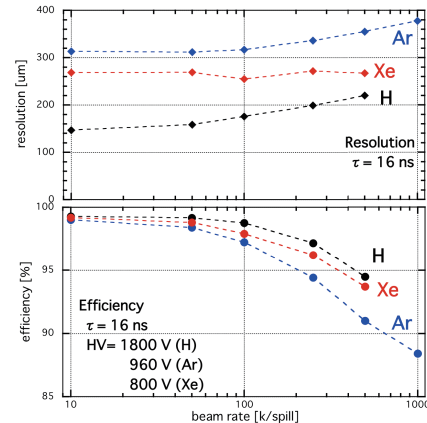


図2：位置検出効率と位置分解能のビーム強度依存性  
なおKDC1は50 k/spill以上のビーム強度で $\mu$ A以上の定常電流が流れ、正常に動作しなかった。

これから、

- (1) H(z=1)とC(z=6)に対する性能は、ほぼ満足できる。Cに対するガス圧力は50 Torrで十分である。
- (2) Ar(z=18)とXe(z=54)に関しては、
  - \* HやCよりも位置分解能が悪い、
  - \* 効率が100%に達する前に位置分解能が劣化する、
  - \* Arの位置分解能がXeより悪い。
- (3) 高強度での位置検出効率低下は改善の必要がある。

## 3. 今年度 (FY2020) の結果

今年度は以下の2点の変更を行った上で、2021年1月に初年度とほぼ同じsetupで測定を行った。  
\* KDC1の構造を改良し表面リークの低減を図った。  
\* 動作電圧の低下などの為にKDC用ASDの時定数を16 nsから80 nsへ変更した。

ビームは290 MeV/u Ar, Xeを用い、強度5~1000 k/spill (ほぼk/sに対応)で測定した。ビームサイズはx, y方向とも $\sigma \sim 2$  mmであった。組立方法の改善によりKDC1は1 M/spillの強度までプラトー領域でも安定に動作した。又ビームタイム開始の1時間前に1台のreference chamberのanodeが突然切れHVがかからなくなったが、約4.5時間で修理ができ、実質測定時間は約2時間減で済んだ。以下ではKDC4面 (KDC1X,Y, KDC2X,Y) のうちKDC2Xに対する動作特性を示す。

### (3-1) ASD時定数依存性

KDC用ASDの時定数を16 nsから80 nsに長くする事により、KDCの動作HVは約130V低下した。高圧電源の電流は約70Vで2倍に増えることから、高強度での動作はかなり楽になった。

図3にXe 50 TorrでのTOT最大幅を示す。80 nsの場合は16 nsの約3倍あり、位置分解能は改善する反面、高強度での効率は低下すると予想される。

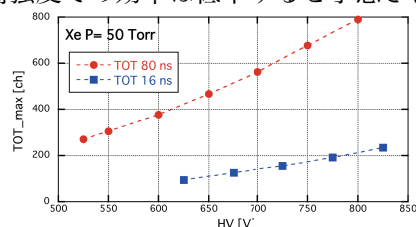


図3：TOTのASD時定数依存性

### (3-2) 位置検出効率, 位置分解能の圧力, HV 依存性

ビーム強度約10 k/spillにおけるKDC2Xの位置検出効率(◆)と位置分解能(●)のガス圧力(P)と高電圧(HV)依存性を図4に示す。

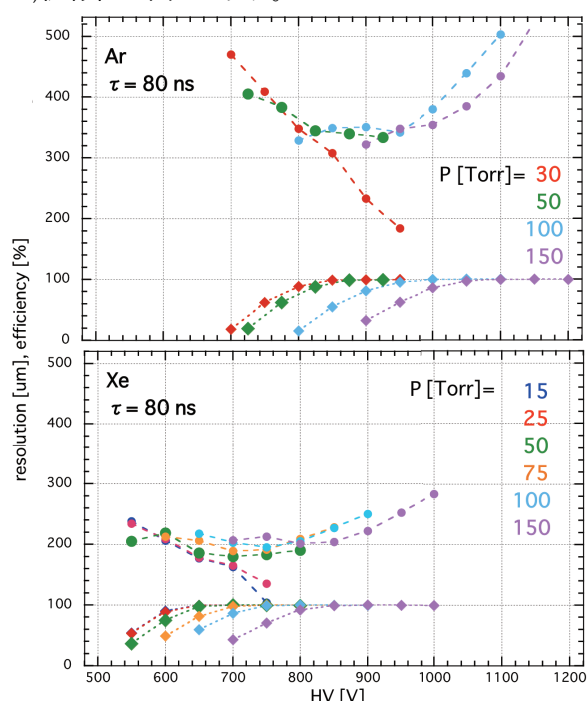


図4：位置検出効率と位置分解能の圧力, HV 依存性

ASD時定数を80 nsにする事により、ガス圧力を調整すれば位置検出効率が100%に達するまで位置分解能が良くなる条件は見出すことができる。しかし位置分解能が最良の動作点でもArの分解能がXeより悪い。前年度同様Arのデータは何かおかしいが理由ははっきりしない。又Xeに対する分解能はASD時定数により大きな改善は見られなかった。

圧力50 Torrでは位置分解能はHV増加によりほぼ一定値に近づくが、15-30 Torrでは位置分解能はHV増加により単調に減少し、Arでは180  $\mu\text{m}$ 、Xeでは100  $\mu\text{m}$ に達した。

### (3-3) ビーム強度依存性

圧力50 Torr、低ビーム強度での位置検出効率がほぼ100%のHVにおいて、KDC2Xの位置検出効率と位置分解能のビーム強度依存性を図5に示す。昨年度のデータとの比較はビームサイズがかなり違う為に難しいが、TOTが約3倍長くdead timeが大き

い割には高強度耐性があると言える。しかし約1 M/spillでの位置検出効率が約90%まで低下する為、強度耐性の改善が必要である。

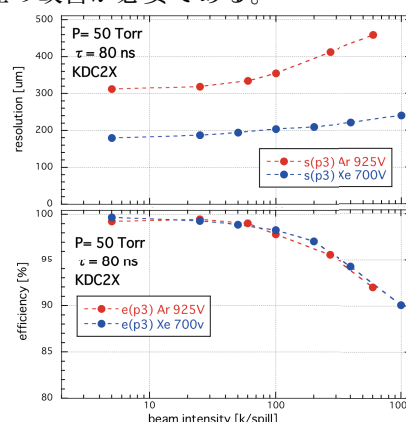


図5：位置分解能と位置検出効率のビーム強度依存性

## 4. 現状

\*2台の低圧カソード読出drift chamber (LPKDC)の動作特性を、230-290 MeV/u H, C, Ar, Xeビームを用いて調べた。LPKDCのパラメータは、anode 20  $\mu\text{m}$   $\phi$ 、drift距離 5 mm、half gap 5 (5.8) mm、strip pitch 7-8 mm、イソブタン圧力15-150 Torr、ASD時定数16, 80 nsである。

\*印加高電圧、ガス圧力、ASD時定数を調整することで、エネルギー損失で約3000倍の差があるH-Xeビームに対し、ほぼ100%の位置検出効率と150-200  $\mu\text{m}$  (rms)の位置分解能を得る事ができた。

\*HとCに対してはほぼ実用可能な動作特性を得た。

\*Ar, Xeに対してはCと同じ程度の位置分解能しか得ることができず、又Arの位置分解能がXeよりも悪い事もあり、まだ未理解の部分が残る。又、ArやXeに対し圧力15-50 Torrでのさらなる動作特性の最適化が必要である。

\*高強度ビームに対しては約1 M/sで位置検出効率が約90%まで下がり、改善の必要がある。

\*これまで使用している低圧力小型セルdrift chamberは、H-Uビーム、強度1 MHzまでのbunched beamに対して、位置分解能120-40  $\mu\text{m}$ 、検出効率>99%を持つ事を考えると、現在のLPKDCは直ちに代用機にはならない。

\*2台のLPKDCのパラメータ(strip pitch/half gap比やdrift距離)は、読出チャンネル数も考慮した比較的大型機のパラメータを踏襲している為の問題点が多い事は事実である。上記のパラメータをビーム用小型機に最適化した試作機を製作し、位置検出効率、位置分解能、動作電圧、高強度耐性などが改善されるかどうか試験を続ける予定である。

- 東北大学,
- 理化学研究所,
- 埼玉大学
- 放射線医学総合研究所



# 炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価

## An Assessment of Biological Effects of Hydrogen Peroxide Induced by Heavy-Ion (Carbon) Beam (19H426)

上野恵美、中西郁夫、松本 謙一郎

Megumi Ueno, Ikuo Nakanishi, Ken-ichiro Matsumoto

### Abstract

Density of hydroxyl radical ( $\bullet\text{OH}$ ) and hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) generated in water irradiated by carbon-ion beam was estimated under aerobic and hypoxic conditions. TBARS induced in an oil or liposome suspension samples were measured.

For  $\bullet\text{OH}$  detection, a concentration series of DMPO water solutions (0.49–2278 mM) were irradiated by 32 Gy carbon-ion beam. For detection of  $\text{H}_2\text{O}_2$  cluster, a concentration series of TEMPOL water solutions (0.76–1661  $\mu\text{M}$ ) were irradiated 0.5–256 Gy carbon-ion beam according to the concentration of TEMPOL. For TBARS estimation, oil or liposome suspension samples were irradiated 256 Gy.

Intermolecular distance of sparse  $\bullet\text{OH}$  induced by X-ray was estimated as 7.1 and 8.8 nm under aerobic and hypoxic condition, and that by 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon-ion beam was 6.3 and 7.9 nm under aerobic and hypoxic condition, respectively. Intermolecular distance of dense  $\bullet\text{OH}$  may be different between aerobic and hypoxic condition, but details could not be evaluated from this experiment. Internal distance between  $\text{H}_2\text{O}_2$  clusters was estimated as 59.0, 17.7 and 19.5 nm induced by X-ray, and 20 and 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon-ion beam under aerobic condition, respectively. However, those were estimated as 80.4, 108.9 and 97.9 nm under hypoxic condition for X-ray, and 20 and 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon-ion beam, respectively. No increase of TBARS was observed in oil or lipid membrane after 256 Gy irradiation of X-ray, and 20 and 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon-ion beam.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線が水中を通過する時、水分子を電離、分解し、ヒドロキシルラジカル ( $\bullet\text{OH}$ ) が生成する。その局所濃度を測定し、mmol/L レベルの比較的疎な生成と、mol/L レベルの極めて密な生成があるこ

とを報告した (23B483)。mol/L レベルの極めて密な  $\bullet\text{OH}$  の分子間距離は 0.9 nm 以下で、 $\bullet\text{OH}$  同士の反応が可能となり酸素非依存的な過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) の生成が予想された。

細胞の内部は脂質膜構造が複雑に入り組んでおり、その中で生成する各活性酸素種 (ROS) の寿命も分布も分子種によって異なる。そのため、偏在した ROS の局所濃度 (密度) を考慮した定量と反応解析を行うことが重要である。中でも  $\text{H}_2\text{O}_2$  は脂溶性の高い分子であるため、その分布と脂質との反応を詳しく調べる必要がある。またそれに加えて、生体内の酸素濃度は正常細胞の中でもそれほど高くはないことを考慮する必要がある。

そこで本研究では、反応の場として水溶液、多重膜リポソーム懸濁液あるいは O/W エマルジョンを用いて、その中で、放射線の線質 (LET) と線量当たり生成する各 ROS の定量と ROS により引き起こされる酸化反応の定量評価とその酸素依存性の評価を行う。

### 2. 昨年度までに得られている結果

高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  雰囲気に関与する TEMPOL の還元反応は、低酸素条件下において増加した。また高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  雰囲気は高密度の  $\bullet\text{OH}$  生成に由来して発生していると考えられるので、クラスター状に高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  が放射線の軌跡上に点在して発生すると想定して、その距離を測定することを試みた。X 線では 40–50 nm の距離間隔で高濃度  $\text{H}_2\text{O}_2$  クラスターが生じていると評価できた。20 keV/ $\mu\text{m}$  の炭素線では、その間隔は 21–26 nm と予想され、80 keV/ $\mu\text{m}$  の炭素線では 60–70 nm と予想されたが、データのばらつきが大きく異なるデータの蓄積を必要としていた。



### 3. 今年度の研究内容

炭素線を照射した水溶液中における・OH 生成について、大気下と低酸素 (< 0.1% O<sub>2</sub>) 条件下で比較を行った。

高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスターの検出とクラスター間距離の測定を行い、照射条件および測定条件の見直しを行うとともに、結果を大気下と低酸素条件下で比較した。

炭素線を照射したリポソーム膜脂質中に生じる TBARS 量の測定を行った。

#### ・OH 生成密度の評価

濃度の異なる (0.49~2278 mM) DMPO の水溶液を調製し、酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300 μL を封入した。低酸素の照射条件では、DMPO 水溶液を封入したポリエチレン (PE) 袋を更に酸素非透過性の袋 (シリカ蒸着ナイロン/PE 製) に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。試料に炭素線 (290 MeV/nucleon) を照射した後、EPR で測定し、試料中の DMPO-OH の生成量を求めた。DMPO-OH 生成量を、試料溶液中のもともとの DMPO 密度に対してプロットして得られる 3 相の曲線の変曲点から・OH の生成密度を解析した。

#### 高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスター間距離の評価

濃度の異なる (0.76~1661 μM) TEMPOL の水溶液を調製し、酸素透過性のポリエチレン製の袋に約 300 μL を封入した。低酸素の照射条件では、TEMPOL 水溶液を封入した PE 袋を更に酸素非透過性の袋に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。試料に炭素線 (290 MeV/nucleon) を照射した後、EPR で測定し、試料中の TEMPOL の還元量を求めた。照射線量は試料中の TEMPOL 濃度に応じて、TEMPOL の還元量がもとの TEMPOL 量の 30%以下に収まるように 0.5~256 Gy の間で調整した。TEMPOL の還元量を、試料溶液中のもともとの TEMPOL 密度に対してプロットして得られる 2 相の曲線の変曲点から高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> クラスターのクラスター間距離を解析した。

#### 油脂中 TBARS の評価

油脂あるいはリポソーム懸濁液を酸素透過性の PE 製の袋に約 300 μL を封入した。低酸素の照射条件では、試料を更に酸素非透過性の袋に酸素吸収剤および酸素指示薬とともに密封した。試料に炭素線 (290 MeV/nucleon) を照射した後、TBARS を測定した。

### 4. 今年度の結果と解析結果

X 線が生成する比較的疎な・OH の分子間距離は大気下で 7.1、低酸素下では 8.8 nm と評価できた。80 keV/μm の炭素線では大気下で 6.3、低酸素条件では 7.9 nm と評価できた。極めて密な・OH の生成を示すプロットの値が低酸素条件で若干低くなることから、極めて密な・OH の生成にも何かしらの酸素の影響があると思われるが、本実験系ではその詳細は分らなかった。

高濃度過酸化水素雰囲気に関与する TEMPOL の還元反応は低酸素条件下において有意に増加した。この反応に基づいて高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 雰囲気を検出し、またその距離を測定することを試みた。X 線では大気下において 60 nm の距離間隔で高濃度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 雰囲気が生じていると思われる結果が得られた。炭素線では、前年度のデータからはこれより広い距離を予想していたが、解析条件および照射条件を再検討した結果、大気下において 20 nm 程度と予想された。低酸素条件下では、X 線では距離が 80 nm と若干広くなり、またクラスターのボリュームが小さくなるためにクラスターあたりに反応できる TEMPOL の数が減ると予想される結果が得られた。炭素線では、低酸素条件でのクラスター間距離が約 100 nm かそれ以上と予想される結果が得られた。

油脂試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中の TBARS 量に変化は見られなかった。脂質過酸化生成物である TBARS が検出されるためには、TBARS として脂質分子から切れだされる必要があると思われるが、脂質分子への放射線照射だけではそこまで反応が進んでいない可能性がある。

## 重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量

Quantification of hydrogen radicals generated by carbon-ion-beam in an aqueous sample using EPR (19H427)

牧野祐典、上野恵美、中西郁夫、松本 謙一郎

Yusuke Makino, Megumi Ueno, Ikuo Nakanishi, Ken-ichiro Matsumoto

### Abstract

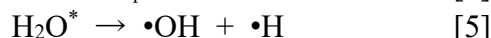
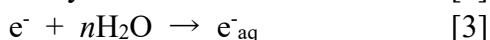
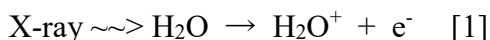
Hydrogen radicals ( $\bullet\text{H}$ ) generated during irradiating to aqueous solutions were quantified by an electron paramagnetic resonance (EPR) spin-trapping technique using a spin-trapping agent, 5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO). The  $\bullet\text{H}$  could be generated by reaction of hydrated electron ( $e^-_{\text{aq}}$ ) and hydrogen ions ( $\text{H}^+$ ), which were generated simultaneously with hydroxyl radical ( $\bullet\text{OH}$ ) from ionized water ( $\text{H}_2\text{O}^+$ ). Therefore, the local density of  $\bullet\text{H}$  may be the similar amounts of  $\bullet\text{OH}$ .

A concentration series of DMPO aqueous solutions (0.49 mM ~ 1700 mM) was prepared. The sample solutions were irradiated 32 Gy of 20 keV/ $\mu\text{m}$ , or 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon-ion beam. Signal intensities of DMPO-H caused in the sample were measured by X-band EPR spectrometer. The profiles observed by plotting concentrations of DMPO-H against the DMPO density (reciprocal of the intermolecular distance of DMPO) were analyzed.

When X-ray or carbon-ion beam was irradiated to DMPO aqueous solutions under aerobic condition, the profile of DMPO-H generation showed 2-phase and have an inflection point at 160  $\mu\text{m}^{-1}$  or 125  $\mu\text{m}^{-1}$ , respectively. The intermolecular distance of  $\bullet\text{H}$  generated by X-ray or carbon-ion-beam in water was estimated as 6.3 or 8.0 nm, respectively. Under hypoxic condition, DMPO-H generation profile showed plateau over the DMPO density more than 100  $\mu\text{m}^{-1}$  and the molecular distance of  $\bullet\text{H}$  was estimated as 10 nm for either X-ray or carbon-ion beam irradiation.

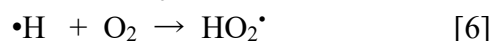
### 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線により水分子が電離 (式 1-4) あるいは励起 (式 5) され、 $\bullet\text{OH}$  と  $\bullet\text{H}$  が生じる。



重粒子線を照射した水溶液中にはヒドロキシルラジカル ( $\bullet\text{OH}$ ) と同時に水素ラジカル ( $\bullet\text{H}$ ) が観察され、 $\bullet\text{H}$  は水分子由来であることが報告されている<sup>1</sup>。

X 線、 $\gamma$  線、あるいは炭素線によって水中に生成する  $\bullet\text{OH}$  については、mmol/L レベルの比較的疎な生成と、mol/L レベルの超高密度の生成があることを既に報告した (23B483)。 $\bullet\text{H}$  は溶存酸素と反応してヒドロペルオキシラジカル ( $\text{HO}_2\bullet$ ) を生じ (式 6)、更に  $\text{HO}_2\bullet$  は水中でスーパーオキシド ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) と平衡しており、ポピュレーションの大きい  $\text{O}_2^{\bullet-}$  へ変換される (式 7)。



そのため  $\bullet\text{H}$  は、放射線の酸素効果に深くかかわっていると考えられる。高 LET 放射線でも酸素効果はゼロではなく<sup>2</sup>、炭素線がん治療の高度化を考えた場合には、酸素効果は無視できない。

本研究では、酸素効果に深く関わる  $\bullet\text{H}$  の生成の状態を調べた。

### 2. 昨年度までに得られている結果

X 線を照射した時に水中に生じる  $\bullet\text{H}$  および  $\bullet\text{OH}$  を DMPO でスピントラップし、X-band EPR で測定した。DMPO-H は DMPO-OH に比べて不安定で、減衰速度が速く、更に試料中の DMPO 濃度によってその減衰速度が変化した。試料中の DMPO 濃度が濃くなるほど、DMPO-H の減衰速度が速くなった。また、DMPO-H の EPR シグナルは 1:1:2:1:2:1:2:1:1 の 9 本に分裂し、1:2:2:1 と比較的シンプルな DMPO-OH に比べるとシグナル/ノイズ比が小さく、得られた  $\bullet\text{H}$  の定量値は比較的ばらつきが大きかった。DMPO-H の生成

量を DMPO の密度に対してプロットすると 2 相の曲線が得られ、その変曲点が  $160 \mu\text{m}^{-1}$  付近に観察されたことから、 $\bullet\text{H}$  の局所濃度が  $6.8 \text{ mmol/L}$  程度でありその分子間距離は  $6.3 \text{ nm}$  程度と予想できた。またプロットが  $\bullet\text{OH}$  の物とほぼ重なっており、その生成量は  $\bullet\text{OH}$  と同等で  $150 \text{ nmol/L/Gy}$  程度であった。しかし、 $\bullet\text{OH}$  の生成に見られるような 3 相目が観察されず、極めて密な  $\text{mol/L}$  レベルの  $\bullet\text{H}$  生成は確認できなかった (図 1)。

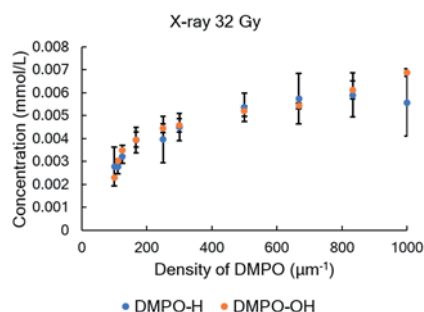


図 1. 試料溶液中 DMPO 密度と X 線照射による DMPO-H および DMPO-OH 生成量の関係

### 3. 今年度の研究内容

$0.49 \text{ mM} \sim 1700 \text{ mM}$  の DMPO 水溶液を調製し、各水溶液に、大気あるいは低酸素条件下で、X 線（実効エネルギー： $80 \text{ keV}$ ）を  $8 \text{ Gy}$ ,  $16 \text{ Gy}$  または  $32 \text{ Gy}$ 、また炭素線（ $290 \text{ MeV/nucleon}$ ）を  $\text{LET} = 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$  または  $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$  の条件でそれぞれ  $32 \text{ Gy}$  照射した。水溶液中に生じた DMPO-OH の量を DMPO の密度に対してプロットした曲線の変曲点に基づいて  $\bullet\text{H}$  の生成密度を評価した。

### 4. 今年度の結果と解析結果

DMPO 水溶液に X 線を照射した場合は、DMPO 濃度が  $210 \text{ mM}$  より大きくなると DMPO-H の減衰速度が速くなったが、低酸素条件下では、DMPO 濃度に関わらず減衰速度は一定だった。炭素線の場合、DMPO-H 減衰速度はばらつきが大きく、DMPO 濃度に応じた規則性は見出せなかった。

正味の DMPO-H の生成量を求めるためには、各 DMPO 濃度での減衰に応じた測定値の補正が必要不可欠である。照射後

の DMPO-H の減衰を一次減衰と仮定した。照射中の DMPO-H 濃度は、照射線量に正比例するゼロ次の増加と、照射後と同様の一次減衰が同時に生じて変化すると考えられる。照射後の DMPO-H の減衰速度、 $k_{\text{EXP}}$ 、照射後の DMPO-H の減衰曲線を照射終了時 ( $t = 0$ ) に外挿して求めた照射終了時の DMPO-H 濃度、 $C_{0\text{EXP}}$ 、照射時間、 $T_{\text{irrd}}$ 、から、照射中の減衰を無視した正味の DMPO-H の生成量、 $C_{0\text{NET}}$ 、を求めた。

X 線の線量を変えて実験を行った際、線量に応じて DMPO-H 生成量は変化した、図 1 に見られるような 2 相のプロットの形状には変化はなかった。

LET が  $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$  および  $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$  の重粒子線を照射した場合は、DMPO-H 量の DMPO 密度に対するプロットの  $125 \mu\text{m}^{-1}$  付近に変曲点が見られた。このことから炭素線が水中に生成する  $\bullet\text{H}$  の分子間距離は約  $8.0 \text{ nm}$  程度と評価でき、濃度に換算すると  $3.2 \text{ mmol/L}$  であった。

低酸素条件下で X 線および炭素線を DMPO 水溶液に照射した場合、DMPO 密度が  $100 \mu\text{m}^{-1}$  付近から既に DMPO-H の生成量はプラトーに達しているように思われ、低酸素条件下で生成する  $\bullet\text{H}$  の分子間距離は、X 線でも炭素線でも  $10 \text{ nm}$  以上であると思われる結果が得られた。低酸素条件下では大気下に比べて  $\bullet\text{OH}$  の生成密度も低めに、また分子間距離も広めに評価された。

DMPO-OH の場合は生成プロファイル上に密な生成を示す 3 相目が見られたが、DMPO-H の場合は X 線においても炭素線においても 2 相のプロファイルを示しており、 $\text{mmol/L}$  レベルの疎な  $\bullet\text{H}$  の生成のみが確認できた。

炭素線においても疎な  $\bullet\text{H}$  の生成が生じ、その生成量は  $150 \sim 200 \text{ nmol/L/Gy}$  と評価できた。この疎な  $\bullet\text{H}$  の生成が高 LET 放射線においても酸素効果を生み出すと考えられる。

### 参考文献

1. Moritake T, et al. *Radiat. Res.* **159**, 670–675, 2003.
2. Hirayama R, et al. *Radiat. Res.* **171**, 212–218, 2009.



## アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発

### Development of independent peer review technique of absorbed dose to water in particle beams using an alanine dosimeter

(20H428)

山口英俊<sup>a</sup>, 石井隼也<sup>a</sup>, 後藤聡汰<sup>a</sup>, 武田正勝<sup>a</sup>,

清水森人<sup>a</sup>, 森下雄一郎<sup>a</sup>, 加藤昌弘<sup>a</sup>, 黒澤忠弘<sup>a</sup>, 坂間誠<sup>b</sup>

H. Yamaguchi<sup>a</sup>, J. Ishii<sup>a</sup>, S. Goto<sup>a</sup>, M. Takeda<sup>a</sup>,

M. Shimizu<sup>a</sup>, Y. Morishita<sup>a</sup>, M. Kato<sup>a</sup>, T. Kurosawa<sup>a</sup> and M. Sakama<sup>b</sup>

#### Abstract

The National Metrology Institute of Japan (NMIJ) is developing independent peer review technique for particle radiation therapy. Alanine dosimeter is a useful dosimeter for postal dosimetry because of its stable signal after irradiation. In this study, the alanine dosimeters were irradiated with 290 MeV/u uSOBP, sSOBP and mono-energy carbon ion beams in a solid phantom.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

国際原子力機関 (IAEA) が 2007 年に発行したレポート [1] では、放射線治療において第三者による出力線量評価を実施することが治療の品質管理のために必要不可欠であると述べられている。IAEA や諸外国の出力線量評価実施機関においては、熱蛍光線量計 (TLD) や光刺激ルミネッセンス (OSL) 線量計などを用いて、リニアックからの高エネルギー光子線等に対する出力線量評価が実施されている。日本では炭素線を含む粒子線治療が盛んであるが、炭素線に対する出力線量評価は実施されていない。

アラニン線量計は C,H,N,O といった原子から成り、TLD や OSL に比べて水に近い実効原子番号を持つ。また、照射後の信号が非常に安定であり、信号の読み取りによって信号が消失しないという特徴がある。

以上のように、アラニン線量計は出力線量評価のような郵送線量測定に有用であり、産総研では、炭素線治療の出力線量評価技術を確立するために、アラニン線量計を用いた線量測定法の開発を行っている。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

本研究課題は 2020 年度に採択された課題であるが、別の研究代表者が 2014 年度から継続している課題である「カロリメータによる粒子線水吸収線量標準および第 3 者出力線量評価技術の開発 (17H335)」から独立した研究課題であり、昨年度までにも実験を進めてきた。これまでの簡易的な空中照射用の治具を使った実験では、sSOBP の中心、uSOBP の中心、モノビームのプラトー領域の三種類のビームに対してアラニン線量計の校正曲線を得た。

#### 3. 今年度の研究内容

昨年度から今年度に渡って、水等価な固体ファントム中にアラニンペレットを固定して照射を行った。1 回の照射につき 4 つのアラニンペレットを並べて照射した。照射野の中心から左右に等しい距離に電離箱とアラニンペレットを同時に並べて照射できるように加工した固体ファントムを用いた。検量線を得るために、1, 5, 10, 20, 25, 30, 40 Gy の 7 点の線量を照射した。sSOBP の中心、uSOBP の中心、モノ



ビームのプラトー領域の三種類のビームを照射し、それぞれのビームに対して校正曲線を得た。電離箱とアラニンペレットが固定されている位置の線量分布の不均一性の影響をなくすために、線量を分割して左右反転して照射を行った。例えば、10 Gy アラニンペレットに照射したい場合、アラニンペレットを右側、電離箱を左側に固定し 5 Gy を照射し、左右反転して再度 5 Gy を照射する、といった方法で照射を行った。アラニンペレットに照射された線量は、電離箱の指示値から求めた。

tool for quality improvement : Quality Assurance Team for Radiation Oncology (QUATRO) 2007.

<sup>a</sup> 産業技術総合研究所計量標準総合センター

<sup>b</sup> 放射線医学総合研究所

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

アラニン線量計に sSOBP の中心, uSOBP の中心, モノビームのプラトー領域で 1, 5, 10, 20, 25, 30, 40 Gy を照射し得られた検量線を図 1 に示す。モノビームの検量線の傾きが最も大きい結果となった。また、今回の結果では、uSOBP の検量線の傾きが sSOBP の検量線の傾きより大きい結果となった。一昨年までの結果では、uSOBP の検量線の傾きは sSOBP の検量線の傾きよりもわずかに小さかった。この結果の原因は現在調査中である。

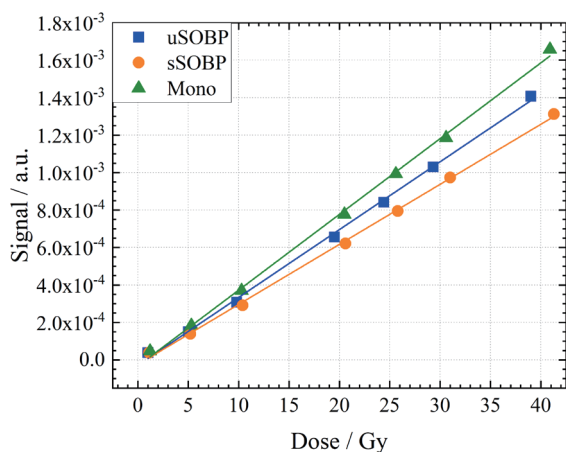


図 1 アラニン線量計の炭素線水吸収線量に対

#### 参考文献

[1] International Atomic Energy Agency ,  
Comprehensive audits of radiotherapy practices : a

## 研究課題

重粒子線治療における正常組織圧排用スペーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明  
Elucidation of the physical Characteristics of normal tissue displacement spacers  
and dental alloys in heavy ion radiotherapy

研究課題整理番号 20H432

参加した研究者の名前、所属機関名 勝良剛詞、新潟大学医歯学総合病院 歯科放射線科  
水野秀之、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構, QST 病院

宇都宮悟、新潟大学医学部保健学科・大学院保健学研究科 放射線技術科 洗口  
Kouji Katsura. Department of Oral Radiology, Niigata University Medical and Dental  
Hospital, Japan

Hideyuki Mizuno. QST Hospital, National Institutes for Quantum and Radiological  
Science and Technology

Satoru Utsunomiya. Department of Radiological Technology, Niigata University  
Graduate School of Health Sciences

## 英語抄録

The purpose of this study is to clarify the effect of spacers and dental alloys on the dose intensity distribution.

We used Au, Au-Ag-Pd, Ag, Ti as dental alloy, and TPO, EVA, PET as dental spacer. The thickness of all material was 10 mm.

The Bragg peak became shallower than baseline in the order of Au, Au-Ag-Pd, Ag, and Ti. This reason was thought to be the difference between the effective atomic number and the density. On the other hand, the Bragg peak became shallower than in the order of PET, EVA, and TPO. However, the Bragg peak of all spacers became deeper than baseline. The reason for this phenomenon is not well understood at the present time.

## 研究内容と成果（物理・工学）

### （a）研究目的と背景

重粒子線治療は線量分布に優れていることから重要臓器の多い口腔・頭頸部領域の治療に適しており、治療精度向上のための患者固定用マウスピース型スペーサーは必須であり、加えて正常組織を圧排するような形態を付与し有害事象を極力少なくする工夫がされている。しかし、スペーサーによる線量強度変化に関する研究はないことから、スペーサーの素材の違いによる実際

の線量強度変化は解明されておらず、現在利用されている水等価厚もあくまで理論値であり実測値から導かれた値ではない。本研究により、スペーサーの素材の違いによる線量強度変化の特徴を示すことができれば、重粒子線治療の精度はさら向上すると考えられる。また、照射野に含まれる歯科用合金は金属アーチファクトの問題や線量強度の与える影響が大きいことが懸念されており原則除去されているが、スペーサー同様に実際にどの程度影響があるか明らかにされていない。したがって、本研究の目

的は、市販のスペーサーと歯科用合金の材質の違いによる線量強度への影響を明らかにすることとした。

(c) 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

照射対象物：

歯科用金属；金合金（Au） x 1、金銀パラジウム合金（Au-Ag-Pd） x 1、銀合金（Ag） x 1、チタン合金（Ti） x1、10 mm 厚（ただし、Ag は 3 mm 追加）。

歯科用スペーサー（高分子合成樹脂）；ポリオレフィン（TPO） x 1、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂（EVA） x 1、ポリエチレンテレフタレート（PET） x 1、10 mm 厚。

照射ビームの種類；

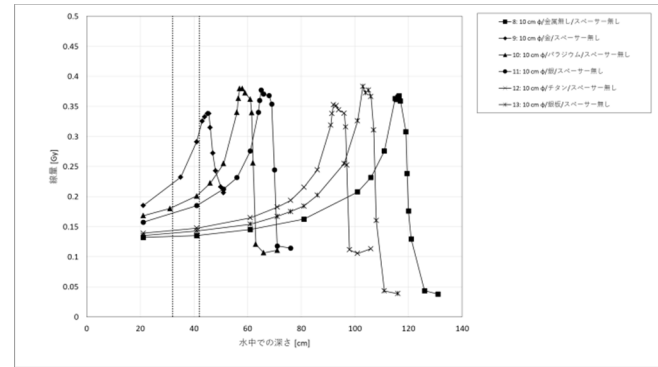
C イオン 290 MeV/n、SOBP 60 mm（照射野 10 cmφ）、SOBP 5 mm（照射野 7 cmφ）

線量測定：

平行平板電離箱（Classic Markus）

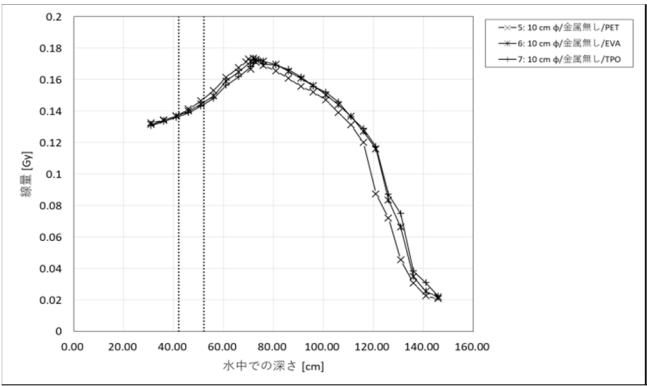
(d) 解析結果

1) 歯科用金属による線量強度変化（SOBP 60）



ブラッグピークの位置は、Au、Au-Ag-Pd、Ag、Ti の順で浅くで浅くなり、これは実効原子番号と密度の差であることが考えられた。また、同じ材質でも厚みが薄いとブラッグピークの位置は金属のないブラッグピークに近づき、この位置移動は厚に反比例していた。

2) スペーサーによる線量強度変化（SOBP 5）



ブラッグピークの位置は、PET、EVA、TPO の順で浅くで浅くなり、これは歯科用金属の結果と同様であった。EVA と TPO は base line とほぼ変わらず、TEP が若干浅くなった。

3) 各材質の阻止能比

| 阻止能比 |          |      |      |      |      |      |
|------|----------|------|------|------|------|------|
| Au   | Au-Ag-Pd | Ag   | Ti   | PET  | EVA  | TOP  |
| 6.20 | 4.74     | 3.96 | 1.24 | 0.44 | 0.28 | 0.13 |

# スキャニング法による粒子線リアルタイムモニタの実現可能性試験

## Development of Real-time Dose Monitor for Particle Therapy with Scanning Method in HIMAC

黒澤俊介<sup>1</sup>、張 維珊<sup>2</sup>、古場 裕介<sup>2</sup>、吉野 将生<sup>1</sup>、沼倉 隼人<sup>3</sup>、山路 晃広<sup>1</sup>、門叶 冬樹<sup>3</sup>、  
岩井 岳夫<sup>3</sup>、小野 拓也<sup>3</sup>、錦戸 文彦<sup>2</sup>

1 東北大学、2QST 放医研、3 山形大学

Shunsuke Kurosawa<sup>1</sup>, Weishan Chang<sup>2</sup>, Yusuke Koba<sup>2</sup>, Masao Yoshino<sup>1</sup>, Hayato Numakura<sup>3</sup>, Akihiro Yamaji<sup>1</sup>,  
Fuyuki Tokanai<sup>3</sup>, Takeo Iwai<sup>3</sup>, Takuya Ono<sup>3</sup>, Fumihiko Nishikido<sup>2</sup>

1: Tohoku University, 2: QST NIRS, 3: Yamagata University

**Abstract**— Dose verification in beam is highly required in particle therapy, and we have developed an electron-tracking Compton camera (ETCC) for in-beam monitoring the two dimensional gamma-ray distribution to find Bragg peak. In this year, we have developed a compact-size type ETCC with the same setup of a gaseous detector and scintillator. Additionally, simulation study has been operated for checking the sensitivity for the ETCC.

**Index Terms**— Electron tracking Compton camera, Particle therapy, Scintillator

### I. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療において、実際に粒子線を照射時の実際のブラッグピーク位置が、狙った位置と一致したかどうかを確認する方法は現在まで確立されておらず、正常な細胞に損傷を与えているといった医療事故の可能性もあることから、当該治療におけるリアルタイム線量モニタの開発を行うことが本研究の目的である。

線量モニタ実現のためには、粒子線が人体に入射されたときに原子核反応によって生じるガンマ線をとらえることで、実際のブラッグピークの位置を確認する方法が検討されている。そのうち電子陽電子対消滅線(511 keV)を Positron Emission Tomography (PET)カメラで観測する方法が提案されているが[1-3]、たとえば陽子線治療の場合、ブラッグピークと511keVのガンマ線は一致しない。さらにPETでは治療中(粒子線照射中)のリアルタイムで撮像が、高計数率のために困難であるという問題がある。

ブラッグピークにトレースしたガンマ線は0.8MeV程度以上の即発ガンマ線であり、このガンマ線の撮像を行うことが、線量リアルタイムモニタの実現には必須である。

電子飛跡検出型コンプトンカメラ(ETCC)はガンマ線撮像カメラのひとつであり、入射したガンマ線がコンプトン散乱を行い、その反跳電子のエネルギーと3次元飛跡を測定するガス検出器部分(Time Projection Chamber, TPC)と散乱ガンマ線のエネルギーと位置を測定するシンチレータからなる。特にガ

ス検出機では3次元電子飛跡の取得が可能であることから、入射ガンマ線の到来方向の誤差が扇型(図1の(A)と指示した塗りつぶし部分)に制限することが可能になった。そして、原理的にはガンマ線1イベントのみで到来方向を決定できるため、絶対線量をモニタすることが可能である。さらに、およそ2 MeV程度までのガンマ線のイメージングが可能のため、線量リアルタイムモニタへの利用が強く期待されている。

これまでに予備実験として、研究代表者の黒澤らは、2010年にETCCを用いて、大阪大学核物理研究センターにて140 MeVの陽子線(~2pA)を人体に見立てた水槽に照射させて、生じるガンマ線分布を見ることに成功した[4]。

しかしながら、予備実験当時(2010年)ETCCは、実際の粒子線治療時のような高い計数率環境下での撮像は難しいという状況があった。

その後、高計数でもイメージングが可能のようにデータ取得方法の改良が進み、2010年に比べて100-1000倍の粒子線線量の環境下でもイメージングが可能になった。さらに、山形大学医学部東日本重粒子センターでも、重粒子線治療が2020年度から開始される予定(当時)であり、現体制で本格的なETCCを用いた線量リアルタイムモニタの開発を行

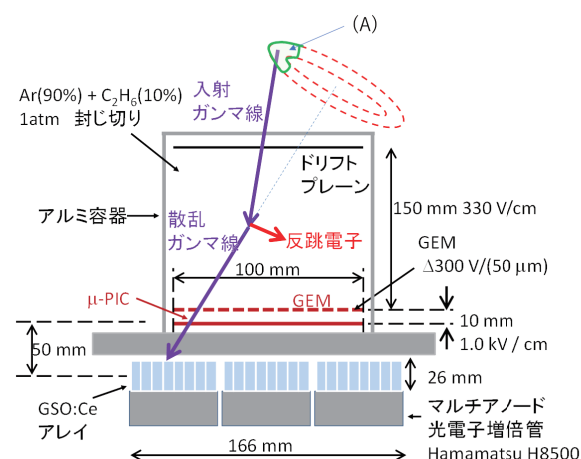


図1 電子飛跡型コンプトンカメラ (ETCC) のセットアップ



うことになった。そして、2018年には、炭素線、290 MeV/u,  $10^6$  cps 以上と実際の治療時と同程度のエネルギー、炭素線量での撮像を、最短3分で取することに成功している。

ただし、近年の粒子線治療においては、スキヤニング法による治療が主流となりつつあるが、スキヤニング法に則した粒子線での撮像テストはまだ行っていない。本カメラの実用化のためには、スキヤニング法によるビームでの撮像テストが必須であることから、今回スキヤニング法、ないしはそれに準ずる方法による ETCC による撮像テストを実験の目的とした。

ただし、当方らの立場として、スキヤニング法での治療現場にて、開発したカメラのテストが、難しかったことから、当該方法を模擬したビームが利用可能な HIMAC にて実験を行うこととした。

## II. 今年度の実施内容

### 1) 小型化・可搬型化

HIMAC で実験するにあたり、機器の小型化・軽量化、可搬型への改造を行う必要があったため、これらの対応を行った。この小型化については、実用化の観点からも必要なプロセスである。具体的には、読み取り回路、電源系統、データ保存、制御系の小型化を実施した。また、排熱対策、熱を出さない回路系の構築（省エネ化）といった点についても対応を進めた。

その結果、図2のように、これまでの半分程度のサイズまでの小型化に成功した。そして、サイズは高1.5m、幅と奥行は両者とも0.7m程度になった。

HIMAC 実験時などでの、スムーズな輸送、および、すぐに現地で立ち上げられるように、可搬型への対応も行った。

なお、ガス検出器部分とシンチレータのサイズや配置などはそのままであるため、検出効率などの基礎特性には2018年度の実験時と同様である。

サイズについては、特に電源部分を中心に、さらなる小型化が可能であるが、HIMAC の実験スケジュールと信頼性の観点から次年度以降の課題とした。

### 2) シミュレーション

ETCC の検出効率、感度といった性能などを正しく評価するためのシミュレーション環境の構築も進めた。具体的には PHITS[5]を用いて、粒子線をファントムに照射したときに発生する即発ガンマ線や中性子線などのエネルギーと位置（飛跡）について、HIMAC 等で2019年までに取得した実データと比較して、実データを再現できるような、コードの構築を進めた。加えて、ETCC を入れ込んだコードの構築を進めた。

シミュレーション構築を進める中で、ノイズの内訳や将来の ETCC の配置などについても議論を行うことができた。

### 3) HIMAC での実験について

今年度は、physics in BIOC として BIOC コースでの照射を予定していたが、残念ながら新型コロナウイルスの影響で、緊急事態宣言が出てしまい、HIMAC での実験は実施できなかった。

今後については、山形大学医学部東日本重粒子センターが始動し、当該施設でもテストが可能になった点、シミュレーション研究から得られた知見などをも踏まえて、実用化できる検出器の開発を加速させる。

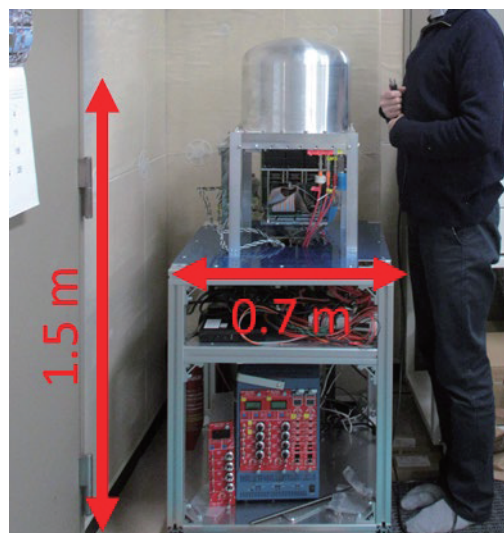


図2 小型化・可搬型にした ETCC の写真

## III. 結果・まとめ

今年度は、新型コロナウイルスの影響があり、HIMAC での実験ができず、目的であったスキヤニング法に準ずる方法での撮像試験は出来なかった。ただし、検出器周りの充実が図れたとともに、シミュレーション研究についても進めることができた。

## REFERENCES

- [1]. G. Bennett, *et al.*, “Visualization and transport of positron emission from proton activation in vivo” *Science*, vol.200, p. 1151, (1978).
- [2]. K Parodi and W Enghardt, “Potential application of PET in quality assurance of proton therapy” *Phys. Med. Biol.* **45**, N151 (2000).
- [3]. T. Yamaya *et al.*, “OpenPET: a novel open-type PET system for 3D dose verification in particle therapy” *J. of Phys.: Conf. Series* vol. 777 p. 012023, (2016).
- [4]. S. Kurosawa, *et al.*, “Scintillation properties of Ce:(La,Gd)<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>O<sub>7</sub> at high temperatures,” *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Res. A*, vol. 772, pp. 72-75, (2015).
- [5]. T. Sato, *et al.* “Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02”, *J. Nucl. Sci. Technol.*, 2018, <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1419890>

**宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性**  
**Radiation Tolerance of an X-ray sensor onboard a micro-satellite**  
**developed for cosmic X-ray observation (20H434)**

中嶋 大<sup>a</sup>、中村 彰太郎<sup>a</sup>、光野 皓<sup>a</sup>、平賀 純子<sup>b</sup>、由比 大斗<sup>b</sup>、北村 尚<sup>c</sup>

H. Nakajima<sup>a</sup>, S. Nakamura<sup>a</sup>, H. Kouno<sup>a</sup>, J. S. Hiraga<sup>b</sup>, D. Yuhi<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>c</sup>

**Abstract**

We have been developing an X-ray sensor for cosmic X-ray observation. Our primary mission is GEO-X that aims to image Earth's magnetosphere using charge exchange (CX) X-ray emission. The satellite will be put into an orbit that passes the vicinity of the Moon and observe the CX emission from the distant place for the first time. To fulfill the goals, the requirement for the detector is the spectroscopic performance that resolve CX lines as well as the radiation tolerance up to 10krad. Then we have tested our primary candidate of the focal plane sensor, CMOS chips, especially in terms of total ionizing dose with 100MeV proton beam. The anomalous pixels appeared and induced false lines in the spectra. However, the line spread function recovered after eliminating the pixels. Energy resolution after the elimination is 207eV (FWHM) even after the irradiation of 20krad, which ensures us spectroscopy in the orbit throughout the mission lifetime.

**(a) Objectives and background**

Extra-solar X-ray astronomy has been progressed with remarkable advance of the onboard telescopes and instruments. Recent large observatories carry X-ray CCD cameras as focal plane detectors. However, X-ray CCDs have limited time resolution of several seconds because we need to transfer and read out the charges from whole pixels ( $\sim 1$  M pixels) with low noise. It results in severe background noise by incoming visible light and/or infrared during the exposure. To conquer the limitation, we are developing new X-ray imaging spectrometer utilizing scientific complementary MOS (CMOS) sensors. Recently CMOS has been improved in terms of noise performance; Typically, they have readout noise and dark current of a few electrons per second and per pixel even at room temperature, which makes up possible to operate the sensor in photon counting mode. In fact, several applications have been already realized in a rocket experiment, e.g., FOXSI3 that observes solar X-rays. Einstein Probe, X-ray wide-eld

survey mission will also carry CMOS sensors. Recently polarimetric performance has been verified and a future mission is being established.

Our primary application of the CMOS camera is micro-satellite mission GEO-X, the aim of which is the first high-resolution X-ray imaging spectroscopy of the Earth's magnetosphere. Relatively recent discovery of solar wind charge exchange (SWCX) emission have stimulated research of Earth's magnetosphere. Simulations have demonstrated that SWCX emission is sufficiently bright to image the cusps and magnetosheath regions. Using ultra-light X-ray telescope and compact detector, GEO-X will see the magnetosphere from the distant place for the first time and capture variation of structures in response to solar activities

**(b) Specifications of experiments in this fiscal year**

To estimate the radiation tolerance of the thin sensor especially in terms of total ionizing dose (TID), we irradiate the sensor with 100MeV proton. Our primary candidates for the flight sensor are backside illumination type CMOS sensors called GSENSE (400BSI TVISB, 400BSI UV) manufactured by Gpixel Inc. The two sensors have common specifications such as the pixel sizes of  $11\mu\text{m}$  square and pixel format of  $2048 \times 2048$ . The former has thicker wafer compared with the other. Fig.1 show  $^{55}\text{Fe}$  spectra obtained with the sensors before the irradiation. Both sensors are cooled down to  $-15^\circ\text{C}$ .

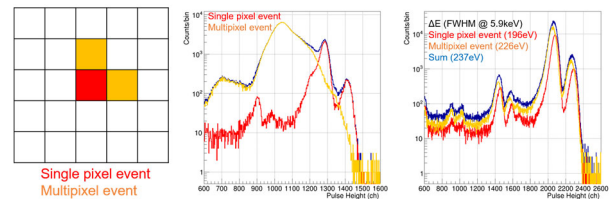


Fig. 1. (Left) Definition of the single and multipixel event. The thresholds of the pulse heights for center and surrounding pixels are set separately. (Center)  $^{55}\text{Fe}$  spectrum obtained with GSENSE 400BSI TVISB. (Right) Same as the center panel but with GSENSE 400SQBSI. The energy resolutions for each kind of events are shown in full-width at half maximum.

We discriminate events in terms of the extent of the signal charges as shown in the left panel of Fig.1. Pulse height (PH) difference between single and multipixel events are considerably large for the sensor with thick depletion layer, which implies charge loss inside the thick wafer. On the other hand, the difference is relatively small for the thin sensor (right panel of Fig.1). The energy resolution of the thin sensor is 196 eV (FWHM) for the single pixel events. This is comparable performance as that of the conventional CCDs that are cooled down to  $\sim -100^\circ\text{C}$ . Another note is that the lower limit of the energy band for the thin sensors is 0.4 keV that almost satisfies the observation band of GEO-X.

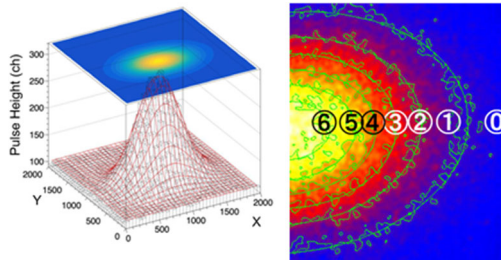


Fig. 2. (Left) Dark frame image of 400BSI UV showing the increase of the dark current after the radiation damage of 1010 protons in total. (Right) Definition of the analyzed regions in the dark frame image.

Considering the possible orbit of GEO-X mission, we assume the TID of 10krad throughout the mission. Then we irradiate the sensors with  $10^{10}$  protons  $\text{cm}^{-2}$ . To evaluate the radiation tolerance in the pixel array, the beam size and its position was set to be 2mm  $\times$  3mm at the center of the array. After the damage, dark current increased around the beam center as shown in the left panel of Fig.2. We investigate the imaging and spectroscopic performance as a function of TID by extracting the events from separate regions defined in the right panel of Fig 2. The change of the energy resolution is shown in Fig.3, in which the performance does not change up to  $\sim 5\text{krad}$  and the slight degradation around 10krad. The dark current and the readout noise exhibit the same trend. This data helps us to design the thickness and composition of the camera body. As for the imaging performance, some anomalously “hot” pixels appear even with the light dose below 2krad. The influence of the pixels can be seen in the left panel of the Fig. 4. Because the amounts of the dark current in the pixels fluctuate, the false events are detected in single pixel events and appears as the extraordinarily narrow lines. Therefore, we eliminate them from the event

extraction process. The right panel of Fig. 4 show how the spectroscopic performance is recovered after the elimination. Energy resolution after the elimination is  $207 \pm 8$  eV (FWHM) for single pixel events.

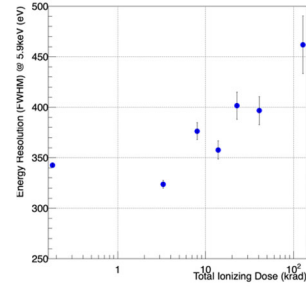


Fig. 3. Energy resolution as a function of total ionizing dose. Note that the value is derived from the summed spectra for all events (single pixel event and multi pixel events)

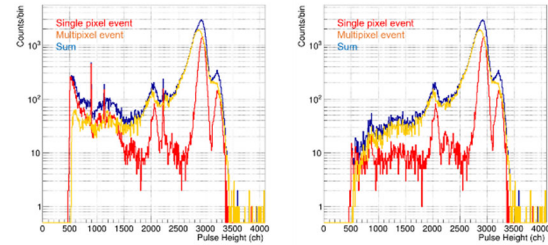


Fig. 4. (Left)  $^{55}\text{Fe}$  spectrum obtained from the damaged region (region 1-6). (Right) Same as left panel but the anomalously hot pixels are eliminated.

Although we need to carefully evaluate the lower discrimination after the elimination, the thin sensors are found to be prospective candidates for our mission.

### (c) Summary of the results

Imaging and spectroscopic performances of backside illumination CMOS sensors are reported. X-rays from  $^{55}\text{Fe}$  are successfully detected. The energy resolution of thin sensor is comparable with that of CCDs, which ensures the availability of this sensor. The radiation tolerance is evaluated for TID. After eliminating the anomalous pixels, the change of energy resolution is found not to change drastically. Lower limit of the spectra should be investigated further by tuning the analysis parameters.

<sup>a</sup> 関東学院大学理工学部

Faculty of Science and Engineering, Kanto Gakuinn University

<sup>b</sup> 関西学院大学理工学部

Department of Physics, Kwansei Gakuin University

<sup>c</sup> 放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences





研究成果一覽  
List of Publications



## 研究成果一覧 (List of Publications)

(複数の課題で参照されている論文の末尾には\*を付加)

### 原著論文等 (Original Papers)

(19J134)

Helm A, Tinganelli W, Simoniello P, Kurosawa F, Fournier C, Shimokawa T, Durante M: Reduction of Lung Metastases in a Mouse Osteosarcoma Model Treated With Carbon Ions and Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 109, 594-602 (2021).

Nakajima NI, Yamauchi M, Kakoti S, Liu C, Kato R, Permata TBM, Iijima M, Yajima H, Yasuhara T, Yamada S, Hasegawa S, Shibata A: RNF8 promotes high linear energy transfer carbon-ion-induced DNA double-stranded break repair in serum-starved human cells. *DNA Repair* 91-92, 102872 (2020).

Iijima M, Okonogi N, Nakajima NI, Morokoshi Y, Kanda H, Yamada T, Kobayashi Y, Banno K, Wakatsuki M, Yamada S, Kamada T, Aoki D, Hasegawa S: Significance of PD-L1 expression in carbon-ion radiotherapy for uterine cervical adeno/adenosquamous carcinoma. *J Gynecol Oncol* 31, e19 (2020).

(20J327)

Morita A, Wang B, Tanaka K, Katsube T, Murakami M, Shimokawa T, Nishiyama Y, Ochi S, Satoh H, Neno M, Aoki S: Protective effects of p53 regulatory agents against high-LET radiation-induced injury in mice. *Front Public Health* 8, 601124 (2020).

(18J413)

Yogo K, Murayama C, Fujisawa Y, Maeyama T, Hirayama R, Ogawa Y, Matsumoto K, Nakanishi I, Yasuda H, Ishiyama H, Hayakawa K: Potential mechanisms for Protective Effect of D-Methionine on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions. *Radiat Res* (2020) 193, 513-9 (2020).

Yogo K, Murayama C, Hirayama R, Matsumoto K, Nakanishi I, Ishiyama H, Yasuda H: Protective Effect of Amino Acids on Plasmid DNA Damage Induced by Therapeutic Carbon Ions. *Radiat Res* 196, 197-203 (2021).

(20J421)

Suzuki M, Uchihori Y, Kitamura H, Oikawa M, Konishi T: Biologic impact of different ultra-low-fluence irradiations in human fibroblasts. *Life* 10, 154 (2020).

Kim EH, Kim MS, Takahashi A, Suzuki M, Vares G, Uzawa A, Fujimori A, Ohno T, Sai S: Carbon-Ion Beam Irradiation Alone or in Combination with Zoledronic Acid Effectively Kills Osteosarcoma Cells. *Cancers* 12, 698 (2020).

Sai S, Kim EH, Vares G, Suzuki M, Yu D, Horimoto Y, Hayashi M: Combination of carbon-ion beam and dual tyrosine kinase inhibitor, lapatinib, effectively destroys HER2 positive breast cancer stem-like cells. *Am J Cancer Res* 10, 2371-86 (2020).

Koom WS, Sai S, Suzuki M, Fujimori A, Yamada S, Tsujii H: Superior effect of the combination of carbon-ion beam irradiation and 5-fluorouracil on colorectal cancer stem cells in vitro and in vivo. *OncoTargets Ther* 13, 112625-12635 (2020).

(20J432/436/438)

Cortese M, de Haas A, Unterbusch R, Fujimori A, Schütze T, Meyer V, Moeller R: *Aspergillus niger* spores are highly resistant to space radiation. *Front Microbiol* 11, 560 (2020).

Pacelli C, Cassaro A, Aureli L, Moeller R, Fujimori A, Onofri S: The Responses of the black fungus *Cryomyces antarcticus* to high doses of accelerated Helium ions radiation within Martian regolith simulants and their relevance for Mars. *Life* 10, 130. (2020).

Hespeels B, Penninckx S, Cornet V, Bruneau L, Bopp C, Bauml V, Redivo B, Heuskin AC, Moeller R, Fujimori A, Lucas S, Van Doninck K: Iron ladies - how desiccated asexual rotifer *Adineta vaga* deal with X-rays and heavy ions? *Front Microbiol* 11, 1792 (2020).

Zammuto V, Rizzo MG, De Plano LM, Franco D, Guglielmino S, Caccamo MT, Magazù S, Fujimori A, Giudice AL, Guglielmin M, McAlpin KR, Moeller R, Gugliandolo C: Effects of heavy ion particle irradiation on spore germination of *Bacillus* spp. from extremely hot and cold environments. *Life* 10, 264 (2020).

Aureli L, Pacelli C, Cassaro A, Fujimori A, Moeller R, Onofri S: Iron ion particle radiation resistance of dried colonies of *Cryomyces antarcticus* embedded in Martian regolith analogues. *Life* 10, 306 (2020).

(20J435)

Flint DB, Bright SJ, McFadden CH, Konishi T, Ohsawa D, Turner B, Lin SH, Grosshans DR, Chiu H-S, Sumazin P, Shaitelman SF, Sawakuchi GO: Cell lines of the same anatomic site and histologic type show large variability in intrinsic radiosensitivity and relative biological effectiveness to protons and carbon ions. *Med Phys* 48, 3243-3261 (2021).

(18J501)

Matsuyama T, Watanabe M, Murota Y, Nakata N, Kitamura H, Shimokawa T, Ebisuzaki T, Wada S, Sato S, Tabata S: Efficient mutation induction using heavy-ion beam irradiation and simple genomic screening with random primers in taro (*Colocasia esculenta* L. Schott). *Sci Hortic* 272,

- 109568 (2020).\*
- (18J503)  
Matsuyama T, Watanabe M, Murota Y, Nakata N, Kitamura H, Shimokawa T, Ebisuzaki T, Wada S, Sato S, Tabata S: Efficient mutation induction using heavy-ion beam irradiation and simple genomic screening with random primers in taro (*Colocasia esculenta* L. Schott). *Sci Hortic* 272, 109568 (2020).\*
- (19H005)  
Lee SH, Mizushima K, Sakata D, Kohno R, Sakama M, Iwata Y, Shirai T, Pan VA, Tran LT, Rosenfeld AB, Suzuki M, Inaniwa T: Microdosimetric study for helium-ion beam using fully 3D silicon microdosimeters. *J Phys Conf Series* 1662, 012022 (2020).  
Lee SH, Mizushima K, Kohno R, Iwata Y, Yonai S, Shirai T, Pan VA, Bolst D, Tran LT, Rosenfeld AB, Suzuki M, Inaniwa T: Estimating the biological effects of helium, carbon, oxygen, and neon ion beams using 3D silicon microdosimeters. *Phys Med Biol* 66, 045017 (2021).\*  
Matsumoto S, Yonai S: Evaluation of neutron ambient dose equivalent in carbon-ion radiotherapy with energy scanning. *Radiation Protection Dosimetry* 191, 310-318 (2020).  
Matsumoto S, Yonai S: Evaluation of neutron ambient dose equivalent in intensity-modulated composite particle therapy. *Radiation Protection Dosimetry* 193, 90-95 (2021).
- (19H028)  
Lee SH, Mizushima K, Kohno R, Iwata Y, Yonai S, Shirai T, Pan VA, Bolst D, Tran LT, Rosenfeld AB, Suzuki M, Inaniwa T: Estimating the biological effects of helium, carbon, oxygen, and neon ion beams using 3D silicon microdosimeters. *Phys Med Biol* 66, 045017 (2021).\*
- (18H093)  
Tagami S, Tanaka M, Takechi M, Fukuda M, Yahiro M: Chiral G-Matrix Folding-Model Approach to Reaction Cross Sections for Scattering of Ca Isotopes on a C Target. *Phys Rev C* 101, 014620 (2020).  
Fukuda M, Tadano N, Yamaoka S, Tanaka M, Ohno J, Nishimura D, Takechi M, Wakabayashi R, Du H, Fukuda S, Izumikawa T, Kanbara N, Kanke Y, Kitagawa A, Matsuta K, Mihara M, Miura S, Momota S, Murooka D, Nagumo J, Ohtsubo T, Oikawa H, Sato S, Shimaya J, Takeuchi Y, Suzuki S, Suzuki T, Tanaka Y, Yamaguchi T: Possibility to Employ Nucleon Pickup Cross Sections to Look into Nucleon Momentum Distributions in Nuclei. *JPS Conf Proc* 32, 010044 1-3 (2020).
- (19H138)  
Kusumoto T, Barillon R, Okada S, Yamauchi T, Kodaira S: Improved criterion of the mechanism for forming latent tracks in poly (allyl diglycol carbonate) based on the number of interactions induced by secondary electrons. *Radiat Meas* 138, 106445 (2020).
- (20H189)  
Kishimoto Y, Sasaki S, Takahashi K, Terasawa K, Miuchi K, Katsuta M, Nagamatsu A, Fuse T, Mori K: Detector performance of the position-sensitive tissue-equivalent proportional chamber for space dosimetry onboard the international space station. *Jpn J Appl Phys* 59, 016003 (2020).
- (20H238)  
Sato Y, Yamada Y, Kobayashi Y, Kubo MK, Mihara M, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Ando T, Takahama N, Some K, Sato M, Sato S, Kitagawa A: In-beam Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Mn}$  implanted into lithium aluminum hydride. *Appl Radiat Isotopes* 170, 109582 (2021).
- (18H262)  
Park A, Veshchunov I, Mine A, Pyon S, Tamegai T: Effects of 6 MeV proton irradiation on vortex ensemble in  $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$  revealed through magnetization measurements and real-space vortex imaging. *Phys Rev B* 101, 224507 (2020).  
Li WJ, Tamegai T, Pyon S, Takahashi A, Miyawaki D, Kobayashi Y: Effects of 800 MeV Xe Irradiation on  $2\text{H-NbSe}_2$  Single Crystals. *J Phys Conf Series* 1590, 012003 (2020).  
Kobayashi Y, Pyon S, Takahashi A, Tamegai T: Effects of Point Defects Introduced by Co-doping and Proton Irradiation in  $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$ . *J Phys Conf Series* 1590, 012014 (2020).
- (20H285)  
Kang H, Yamamoto S, Takyu S, Nishikido F, Mohammadi A, Akamatsu G, Sato S, Yamaya T: Energy spread estimation of radioactive oxygen ion beams using optical imaging. *Phys Med Biol* 65, 235002 (2020).  
Chacon A, James B, Tran TL, Guatelli S, Chartier L, Prokopovich D, Franklin DR, Mohammadi A, Nishikido F, Iwao Y, Akamatsu G, Takyu S, Tashima H, Yamaya T, Parodi K, Rosenfeld A, Safavi-Naeini M: Experimental investigation of the characteristics of radioactive beams for heavy ion therapy. *Med Phys* 47, 3123-32 (2020).  
Toramatsu C, Mohammadi A, Wakizaka H, Seki C, Nishikido F, Sato S, Takahashi M, Karasawa K, Hirano Y, Yamaya T: Biological washout modelling for in-beam PET: rabbit brain. *Phys Med Biol* 65, 105011 (2020).  
Mohammadi A, Tashima H, Iwao Y, Takyu S,



- Akamatsu G, Kang H, Nishikido F, Yoshida E, Chacon A, naeini MS, Parodi K, Yamaya T: Influence of momentum acceptance on range monitoring of  $^{11}\text{C}$  and  $^{15}\text{O}$  ion beams using in-beam PET. *Phys Med Biol* 65, 125006 (2020).
- (18H296)  
Nagae D, Abe Y, Okada S, Omika S, Wakayama K, Hosoi S, Suzuki S, Moriguchi T, Amano M, Kamioka D, Ge Z, Naimi S, Suzaki F, Tadano N, Igosawa R, Inomata K, Arakawa H, Nishimuro K, Fujii T, Mitsui T, Yanagisawa Y, Baba H, Michimasa S, Ota S, Lorusso G, Litvinov YA, Ozawa A, Uesaka T, Yamaguchi T, Yamaguchi Y, Wakasugi M: Development and operation of an electrostatic time-of-flight detector for the Rare RI storage Ring. *Nucl Instr Meth A* 986, 164713 (2021).
- Suzuki S, Ozawa A, Kamioka D, Abe Y, Amano M, Arakawa H, Ge Z, Hiraishi K, Ichikawa Y, Inomata K, Kitagawa A, Kobayashi T, Li HF, Matsumoto T, Moriguchi T, Mukai M, Nagae D, Naimi S, Omika S, Sato S, Tajiri Y, Wakayama K, Yamaguchi T: Efficiency and timing performance of time-of-flight detector utilizing thin foils and crossed static electric and magnetic fields for mass measurements with Rare-RI Ring facility. *Nucl Instr Meth A* 965, 163807 (2020).
- (18H301)  
Yamada Y, Sato Y, Kobayashi Y, Ando T, Takahama N, Some K, Sato M, Mihara M, Kubo MK, Sato W, Miyazaki J, Nagatomo T, Kobayashi J, Okazawa A, Sato S, Kitagawa A: In-beam Mössbauer spectra for  $^{57}\text{Mn}$  implanted sulfur hexafluoride. *Hyperfine Interactions* 241, 15 (2020).
- (19H320)  
Shimomura R, Koba Y, Chang W, Koshimizu M, Fujimoto Y, Kawamoto H, Maruyama D, Matsumoto K, Ushiba H, Andoh T, Shinsho K: Thermoluminescence Efficiency and Glow Curves of Cr-doped  $\text{Al}_2\text{O}_3$  Ceramic TLD for a Wide Linear Energy Transfer Range. *Radiat Meas* 134, 106356 (2020).
- (18H341)  
Fujiwara T, Koba Y, Mitsuya Y, Nakamura R, Tatsumoto R, Kawahara S, Maehata K, Yamaguchi H, Chang W, Matsufuji N, Takahashi H: Development and characterization of optical readout well-type glass gas electron multiplier for dose imaging in clinical carbon beams. *Physica Medica* 82, 72-8 (2021).
- Nakamura R, Fujiwara T, Koba Y, Mitsuya Y, Chang W, Tatsumoto R, Kawahara S, Maehata K: The cathode glass gas electron multiplier detector for carbon beam dose imaging. *J Nucl Sci Technol* 581, 933-40 (2021).
- (19H358)  
Baba K, Kusumoto T, Okada S, Ogawara R, Kodaira S, Raffy Q, Barillon R, Ludwig N, Galindo C, Peaupardin P, Ishikawa M: Quantitative estimation of G-values of water radiolysis species under heavy ions (He, C and Fe) around Bragg peak energies using Geant4-DNA. *Scientific Rep* 11, 1524 (2021).
- (20H376)  
Inozemtsev KO, Kodaira S, Kusumoto T, Kitamura H, Stradi A, Szabo J, Ambrozova I, Shurshakov VA: Etched track detector methods for the identification of target nuclear fragments in cosmic radiation and accelerator proton beams. *Radiat Meas* 140, 106505 (2021).
- (20H377)  
Kákona M, Šlegl J, Kyselová D, Sommer M, Kákona J, Lužová M, Štěpán V, Ploc O, Kodaira S, Chroust J, John D, Ambrožová I, Krist P: AIRDOS—open-source PIN diode airborne dosimeter. *JINST* 16, T03006 (2021).
- (18H395)  
Prezado Y, Hirayama R, Matsufuji N, Inaniwa T, Martínez-Rovira I, Seksek O, Bertho A, Koike S, Labiod D, Pouzoulet F, Polledo L, Warfving N, Liens A, Bergs J, Shimokawa T: A Potential Renewed Use of Very Heavy Ions for Therapy: Neon Minibeam Radiation Therapy. *Cancers* 13, 1356-70 (2021).
- (18H398)  
Naito M, Kodaira S, Ogawara R, Tobita K, Someya Y, Kusumoto T, Kusano H, Kitamura H, Koike M, Uchihori Y, Yamanaka M, Mikoshiba R, Endo T, Kiyono N, Hagiwara Y, Kodama H, Matsuo S, Takami Y, Sato T, Orimo S: Investigation of shielding material properties for effective space radiation protection. *Life Sci Space Res* 26, 69-76 (2020).
- (19H408)  
Patera V, Prezado Y, Azaiez F, Battistoni G, Bettoni D, Brandenburg S, Bugay A, Cuttone G, Dauvergne D, France G, Graef C, Haberer T, Inaniwa T, Incerti S, Nasonova E, Navin A, Pullia M, Rossi S, Vandevoorde C, Durante M: Biomedical research programs at present and future high-energy particle accelerators. *Front Phys* 8, 380 1-16 (2020).
- Inaniwa T: Advancement of microdosimetric kinetic model in heavy-ion radiotherapy. *J Phys Conf Series* 1662, 012014 1-5 (2020).
- Sakata D, Belov O, Bordage M-C, Emfietzoglou D, Guatelli S, Inaniwa T, Ivanchenko V, Karamitros M, Kyriakou I, Lampe N, Petrovic I, Ristic-Fira A, Shin W-G, Incerti S: Fully integrated Monte

Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA. Scientific Rep 10, 20788 1-13 (2020).

(19H426)

Matsumoto K, Ueno M, Nyui M, Shoji Y, Nakanishi I: Effects of LET on oxygen-dependent and -independent generation of hydrogen peroxide in water irradiated by carbon-ion beams. Free Radic Res 55, 714-9 (2021)

Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Heavy-ion beam-induced reactive oxygen species and redox reactions. Free Radic Res 55, 450-460 (2021).

#### 会議のプロシーディング等 (Proceedings)

(19H028)

水島康太他: 放医研 HIMAC の現状. 第 17 回日本加速器学会年会プロシーディングス, 968-71 (2020).

(18H095)

Takahashi M, Nakada Y, Mizuta E, Shindou H, Senzaki J, Takeyama A, Makino T, Ohshima T, Kuboyama S: Behavior of Leakage Current in SiC MOS Capacitors Introduced by Heavy Ions. Proc The IEEE Nuclear & Space Radiation Effects Conference (2020).

(20H189)

Terasawa K, Fuse T, Katsuta M, Ikeda N, Kishimoto Y, Kitamura H, Kodaira S, Komiyama T, Kubo H, Masuda D, Matsumoto H, Miuchi K, Nagamatsu A, Saito K, Sasaki S, Takahashi K, Tanimori T, Tawara H: Present status of development for the domestic space dosimeters. Space Utilization Research 35, (in press).

Terasawa K, Kishimoto Y, Miuchi K, Nagamatsu A, Sasaki S, Takahashi K: Present status of space dosimetry and its prospect. Space Utilization Research 34, 1-3 (2020).

(18H350)

Yoshida K, Yamaguchi Y, Imamura R, Kakebayashi T, Yamada M, Fukuda Y, Katayama T, Sanami T, Iwamoto Y, Matsufuji N, Koba Y, Tsamalaidze Z, Evtoukhovitch P, Uozumi Y: Charged Particle Emission Reactions by 100-MeV/u  $^{12}\text{C}$  Ions. Proceedings of the 2019 Symposium on Nuclear Data, 137-42 (2020).

(19H397)

Hayashida M, Kohmura T, Hagino K, Oono K, Negishi K, Yaritha K, Kitajima M, Tsuru TG, Tanaka T, Uchida H, Kayama K, Kodama R, Mori K, Takeda A, Nishioka Y, Hida T, Yukumoto M,

Arai Y, Kurachi I, Hamano T, Kitamura H, Kawahito S, Yasutomi K: Proton radiation hardness of x-ray SOI pixel detectors with pinned depleted diode structure. Proc the SPIE 11454, 114540P (2020).

#### 学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(20L119)

小此木範之: マルチイオン照射に向けた臨床データの検証. 量子メス オンライン研究会 2020, 千葉, 2020.6.

(19J114)

Takahashi Y: Carbon ion irradiation with immune checkpoint blockade for osteosarcoma. PTCOG 2020, Web, 2020.9.

高橋豊: ステージIVのがんに打ち勝つ放射線治療の確立を目指した生物研究. 第144回語ろう会 (教育講座), Web, 2020.12.

高橋豊, 玉利慶介, 皆巳和賢, 瀬尾雄二, 磯橋文明, 小泉雅彦, 小川和彦: 基礎的観点からみた腫瘍免疫に対する放射線の役割. 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会, Web, 2020.10.

Katsuki S, Takahashi Y, Tamari K, Minami K, Seo Y, Isohashi F, Ogawa K, Koizumi M: Neoadjuvant X-ray irradiation improves immune microenvironment in both local and distant tumors in PD-L1 therapy for murine osteosarcoma. The 4th International Cancer Research Symposium, Web, 2021.2.

(18J129)

小池学: DNA 修復機構と重粒子線がん治療の高精度化と適応拡大. 昭和大学学士会後援セミナー, 昭和大学旗の台キャンパス, 2020.2.

小池学: 天然記念物「チャボ」はなぜ短足なのか〜身近な生き物の謎解きで「病気の原因解明や治療法開発」に挑む〜. 千葉市科学フェスタ 2020 [大人が楽しむ科学教室 2020], 千葉市科学館, 2021.3.

(19J298)

高井伸彦: 脳腫瘍の放射線治療に伴う副作用の機序の解析. 令和2年度第21回学術研究報告会, 長崎国際大学, 2021.2.

(20J328)

小林亜利紗, テングウアーマッド テングウアブリザルファリザル, 大澤大輔, 小西輝昭: 直接作用・間接作用比はバイスタンダーA549細胞のCOX-2発現経路を調節する. 日本放射線影響学会 第63回大会, Web, 2020.10.

(17J376)

Maeda M, Maeda M, Matsumoto H, Tomita M, Kume K: Irradiation sequence in combined

- radiation exposure modifies the cellular radiosensitivity. 日本放射線影響学会第 63 回大会, 福島, 2020.10.
- (17J421)  
鈴木雅雄, 稲庭拓, 宇佐美德子, 佐藤眞二, 野田章, 村松正幸, 岩田佳之, 兼松伸幸, 白井敏之, 野田耕司: The enhancement of cell-killing effect irradiated with carbon-ion beams by applying longitudinal magnetic field relate to cellular response via gap-junction mediated cell-cell communication. 第 79 回日本癌学会学術総会, 広島, 2020.10.
- Suzuki M: The enhancement of cell death irradiated with carbon-ion beams by applying longitudinal magnetic field relate to gap-junction mediated cell-cell communication. 日本放射線影響学会第 63 回大会, 福島, 2020.10.
- (18J429)  
松本謙一郎, 上野恵美, 中西郁夫: 炭素線による水中における酸素非依存的な過酸化水素の生成. 第 73 回日本酸化ストレス学会/第 20 回日本 NO 学会 合同学術集会, Web, 2020.10.\*
- Matsumoto K, Nyui M, Ueno M, Nakanishi I: Oxygen independent generation of hydrogen peroxide in water irradiated by carbon-ion beam. 27th Annual Conference of the Society for Redox Biology & Medicine (SfRBM 2020), Society for Redox Biology & Medicine, Web, 2020.11.
- (19J433)  
中野敏彰, 笹沼博之, 津田雅貴, 廣田耕志, 赤松憲, 川西優喜, 武田俊一, 井出博, 田野恵三: SPRTN は azadC によって導入された DPC の修復機構に関与している. 日本環境変異原学会, 沼津, 2020.11.
- 中野敏彰, 笹沼博之, 津田雅貴, 廣田耕志, 鹿園直哉, 川西優喜, 武田俊一, 井出博, 田野恵三: DNA タンパク質クロスリンク損傷修復における SPRTN の関与 Involvement of SPRTN in DNA protein cross-link damage repair. 日本分子生物学会, Web, 2020.12.
- 中野敏彰, 赤松憲, 鹿園直哉, 平山亮一, 玉田太郎, 廣本武史: 細胞への放射線照射によって DNA 中に生じた損傷の可視化. 量子生命科学会, Web, 2020.12.
- (18J468)  
Flint DB, Bright SJ, McFadden CH, Konishi T, Ohsawa D, Kobayashi A, Shaitelman SF, Sawakuchi GO: A Phenomenological Model to Predict Carbon Ion Radiosensitivity and RBE On the Basis of a Cell Line's Photon Radiosensitivity. 2020 AAPM Annual Meeting, Vancouver BC, 2020.7.
- (18J468)  
Hirayama R, Takano YTA, Uzawa A, Hasegawa S: Micronucleus formation by X-ray in CHO cells in hypoxia. 日本放射線影響学会第 63 回大会, Web, 2020.10.
- (18J472)  
丹羽啓太, 松尾陽一郎, 清水喜久雄, 泉佳伸: 放射線照射による出芽酵母の突然変異誘発に関する研究. 日本放射線安全管理学会第 19 回学術大会, Web, 2020.12.
- 山口雅, 松尾陽一郎, 清水喜久雄, 泉佳伸: ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)を用いた放射線による DNA 損傷評価手法の開発. 日本放射線安全管理学会 第 19 回学術大会, Web, 2020.12.
- 松尾陽一郎, 泉佳伸, 下川卓志, 清水喜久雄: 炭素およびネオン粒子線照射による出芽酵母の突然変異誘発の解析. 日本放射線影響学会第 63 回大会, Web, 2020.10.
- (18J487)  
津田雅貴, 北舛海斗, 山本あかね, 諸角涼介, 井出博: DNA にトラップされたトポイソメラーゼ 1 の除去機構. 第 45 回中国地区放射線影響研究会, Web, 2020.8.
- 井出博, 中野敏彰, 津田雅貴, 瀬畑敬文, 久保山政弥: 酸化剤による DNA-タンパク質クロスリンク損傷生成. 日本放射線影響学会第 63 回大会, Web, 2020.10.
- 津田雅貴, 北舛海斗, 中野敏彰, 井出博: チロシル-DNA ホスホジエステラーゼ 2(TDP2)は DNA にトラップされたトポイソメラーゼ 1 を修復する. 第 49 回日本環境変異原学会, 沼津, (Hyb), 2020.11.
- 津田雅貴, 北舛海斗, 山本あかね, 中野敏彰, 井出博: チロシル-DNA-ホスホジエステラーゼ 2 が関与する新規な DNA 二本鎖切断修復経路. 日本放射線影響学会第 63 回大会, Web, 2020.10.
- (18J501)  
富永晃好, 細口知椰, 八幡昌紀, 下川卓志: ガーベラ花色変異体における GRAS-Di®技術を用いた DNA マーカーの作出, 日本 DNA 多型学会 第 29 回学術集会, 東京, 2020.11.
- 松山知樹, 小田切正人, 齋藤洋太郎, 齋藤徳人, 北村尚, 下川卓志, 八幡昌紀, 戎崎俊一, 和田智之: カンキツ突然変異誘発と DNA 多型解析. 日本 DNA 多型学会 第 29 回学術集会, 東京, 2020.11.\*
- 櫛田和花奈, 戸井田一磨, 山本宏輝, 藤田祐一, 下川卓志, 岩崎秀雄: 糸状性シアノバクテリア *Leptolyngbya boryana* の運動に関与する新規遺伝子の同定と解析. 第 15 回日本ゲノム微生物学会年会, Web, 2021.3.
- (17J503)  
松山知樹, 小田切正人, 齋藤洋太郎, 齋藤徳人, 北村尚, 下川卓志, 八幡昌紀, 戎崎俊一, 和田智之: カンキツ突然変異誘発と DNA 多型解析. 日本 DNA 多型学会第 29 回学術集会, 東京, 2020.11.\*



(19H005)

Urago Y, Sakama M, Matsufuji N, Saitoh H: A Fano cavity test on Geant4 to simulate ionization chambers in carbon-ion beams. 第 119 回日本医学物理学学会学術大会, Web, 2020.5.

Urago Y, Sakama M, Saitoh H: Determination of the beam quality correction factors for carbon-ion beams by Monte Carlo simulations and measurements. AOCMP-SEACOMP 2020, Phuket, 2020.12.

(18H093)

田中聖臣, 武智麻耶, 本間彰, 福田光順, 西村太樹, 鈴木健, 森口哲朗, 安得順, Aimaganbetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi B, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 神田直人, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu Z, Kuk Y, 日下健祐, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 大坪隆, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: Ca 同位体の中性子剥離全断面積測定. 日本物理学会第 75 回年次大会, Web, 2020.3.

福田光順, 田中聖臣, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 西村太樹, 武智麻耶, 泉川卓司, 大坪隆, 生越瑞揮, 北川敦志, 坂上護, 佐藤眞二, 鈴木健, 高橋弘幸, 富田瑞樹, 野口法秀, 福田茂一, 本間彰, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 茂住圭一, 山口滉太, 山口貴之, 横田健次郎: p-sd 殻領域中性子過剰核の陽子・中性子剥離断面積の比較. 日本物理学会第 75 回年次大会, Web, 2020.3.

高橋弘幸, 西村太樹, 菅家悠生, 福田光順, 千葉順成, 福田茂一, 福留美樹, 濱川大貴, 泉川卓司, 梶木大輔, 北川敦志, 三原基嗣, 茂住圭一, 野口法秀, 生越瑞揮, 大坪隆, 坂上護, 佐藤眞二, 鈴木健, 武智麻耶, 田中聖臣, 富田瑞樹, 若林諒, 山口滉太, 山口貴之, 横田健次郎: 重イオンビームの粒子識別に用いるイオンチェンバーの性能評価. 日本物理学会第 75 回年次大会, Web, 2020.3.

沖本直哉, 福田光順, 福留美樹, Kehl R, 若林諒, 三原基嗣, 松多健策, 山口滉太, 本間彰, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 野口法秀, 片山美稀, 成瀬彩夏, 吉村暢也, 生越瑞揮, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 鈴木健, 山口貴之, Maulen M, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 泉川卓司, 小沢顕, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志, 田中聖臣:  $^{16}\text{N}$  アイソマー状態の中性子剥離断面積. 日本物理学会第 75 回年次大会, Web, 2020.3.

福留美樹, 福田光順, 沖本直哉, Kehl R, 若林諒,

三原基嗣, 松多健策, 山口滉太, 本間彰, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 野口法秀, 片山美稀, 成瀬彩夏, 吉村暢也, 生越瑞揮, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 鈴木健, 山口貴之, Maulen M, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 泉川卓司, 小沢顕, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志, 田中聖臣:  $^{16}\text{N}$  の一中性子剥離反応による  $^{15}\text{N}$  の運動量分布測定. 日本物理学会第 75 回年次大会, Web, 2020.3.

田中聖臣, 武智麻耶, 本間彰, 福田光順, 西村太樹, 鈴木健, 森口哲朗, 安得順, Aimaganbetov AS, 天野将道, 荒川裕樹, Bagchi S, Behr KH, Burtebayev N, 親跡和弥, 杜航, 藤井朋也, 福田直樹, Geissel H, 堀太地, 星野寿春, 伊五澤涼, 池田彩夏, 稲辺尚人, 猪股玖美, 板橋健太, 泉川卓司, 上岡大起, 神田直人, 加藤郁磨, Kenzhina I, Korkulu GZ, Kuk Y, 日下健祐, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 長江大輔, 中村翔健, Nassurlla M, 西室国光, 西塚賢治, 大甕舜一朗, 大西康介, 大竹政雄, 大坪隆, 王恵仁, 小沢顕, Prochazka A, 櫻井博儀, Scheidenberger C, 清水陽平, 杉原貴信, 炭竈聡之, 鈴木伸司, 鈴木宏, 竹田浩之, 田中悠太郎, 田中良樹, 和田太郎, 若山清志, 八木翔一, 山口貴之, 柳原陸斗, 柳澤善行, 吉田光一, Zholdybayev TK: 荷電変化断面積における荷電粒子蒸発効果. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

福田光順, 田中聖臣, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 西村太樹, 武智麻耶, 泉川卓司, 大坪隆, 生越瑞揮, 北川敦志, 坂上護, 佐藤眞二, 鈴木健, 高橋弘幸, 富田瑞樹, 野口法秀, 福田茂一, 本間彰, 松多健策, 三原基嗣, 宮田恵理, 茂住圭一, 山口滉太, 山口貴之, 横田健次郎: p-sd 殻領域中性子過剰核の陽子・中性子剥離断面積と中性子スキン. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

福留美樹, 福田光順, 沖本直哉, Kehl R, 若林諒, 三原基嗣, 松多健策, 山口滉太, 本間彰, 武智麻耶, 富田瑞樹, 茂住圭一, 野口法秀, 片山美稀, 成瀬彩夏, 吉村暢也, 生越瑞揮, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 鈴木健, 山口貴之, Nassurlla M, 藤居朋也, 横田健次郎, 坂上護, 泉川卓司, 小沢顕, 森口哲朗, 百田佐多生, 佐藤眞二, 福田茂一, 北川敦志, 田中聖臣:  $^{16}\text{N}$  の核構造と一中性子剥離反応による  $^{15}\text{N}$  の運動量分布. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

高橋弘幸, 西村太樹, 菅家悠生, 福田光順, 千葉順成, 福田茂一, 福留美樹, 濱川大貴, 泉川卓司, 梶木大輔, 北川敦志, 三原基嗣, 茂住圭一, 野口法秀, 生越瑞揮, 大坪隆, 坂上護, 佐藤眞二, 菅原奏来, 鈴木健, 武智麻耶, 田中聖臣, 富田瑞樹, 若林諒, 山口滉太, 山口貴之, 横田健次郎: 重イオンビームの粒子識別に用いるイオンチェンバーの性能評価(II). 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

Fukutome M, Fukuda M, Tanaka M, Nishimura D, Takechi M, Ohtsubo T, Izumikawa T, Suzuki T,



- Yamaguchi T, Mihara M, Matsuta K: One neutron removal cross sections for the  $^{16}\text{N}$  isomeric state. The 8th Asia-Pacific conference on Few-Body problems in Physics (APFB2020), Kanazawa, 2021.3.
- 福田光順: 重イオンビームによる断面積測定と核半径・密度分布・核変形. ELPH 研究会 C028「電子散乱による原子核研究-原子核の電荷密度・陽子・中性子の分布と半径-」招待講演, Web, 2021.3.
- (18H095)
- Takahashi M, Nakada Y, Mizuta E, Shindo H, Senzaki J, Takeyama A, Makino T, Ohshima T, Iwata Y, Kuboyama S: Behavior of Leakage Current in SiC MOS Capacitors Introduced by Heavy Ions. The IEEE Nuclear & Space Radiation Effects Conference, Santa Fe, 2020.12.
- 高橋美沙, 仲田祐希, 水田栄一, 新藤浩之, 先崎純寿, 武山昭憲, 牧野高紘, 大島武, 岩田佳之, 久保山智司: SiC MOS キャパシタへの重イオン照射によるリーク電流の挙動. 先進パワー半導体分科会第7回, Web, 2020.12.
- (20H138)
- 田中俊裕, 楠本多聞, 岡田智暉, 林勇利, 橋本勇史, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 検出閾値近傍におけるポリエチレンテレフタレータの損傷構造評価. 第81回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.
- 岡田智暉, 田中俊裕, 橋本勇史, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: PADC 検出器に対する重イオンの検出閾値. 第81回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.
- 林勇利, 岡田智暉, 橋本勇史, 田中俊裕, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也: PADC 検出器中高エネルギーイオントラックの構造分析. 第81回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.
- 橋本勇史, 岡田智暉, 田中俊裕, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 固体飛跡検出器としてのポリカーボネートの検出閾値の決定. 第81回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.
- 橋本勇史, 岡田智暉, 田中俊裕, 林勇利, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 固体飛跡検出器としてのポリカーボネートの検出閾値の決定 2. 第68回応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.
- 林勇利, 岡田智暉, 橋本勇史, 田中俊裕, 楠本多聞, 金崎真聡, 小平聡, 山内知也: PADC 検出器中の高エネルギーイオントラックの構造分析(2). 第68回応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.
- 田中俊裕, 楠本多聞, 岡田智暉, 林勇利, 橋本勇史, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: 検出閾値近傍におけるポリエチレンテレフタレータの損傷構造評価. 第68回応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.
- (20H189)
- 寺沢和洋, 佐々木慎一, 岸本祐二, 高橋一智, 永松愛子, 身内賢太郎: 宇宙放射線線量計測器 PS-TEPC の長期運用のための取り組み. 第35回宇宙環境利用シンポジウム, Web, 2021.1.
- 寺沢和洋: 宇宙放射線被曝線量実測～宇宙滞在者の見えない命綱～コロナ禍は疑似宇宙?. MoonVillage 第6回勉強会 (JAXA), Web, 2020.12.
- 岸本祐二: 宇宙船内用線量計 PS-TEPC. 大学共同利用機関シンポジウム 2020, Web, 2020.10.
- 寺沢和洋: 宇宙放射線被曝線量計測の現状と将来. 日本マイクログラフィティ応用学会 (JASMAC-32), Web, 2020.10.
- (18H212)
- 佐伯加奈, 中竜大, 白石卓也, 梅本篤宏, 小林龍太, 久下謙一, 佐藤修, 浅田貴志, 小平聡, 星野靖: 超微粒子原子核乾板 NIT における荷電粒子のエネルギー損失量と速度に対する潜像形成効率の評価. 日本写真学会 2020 秋季大会, Web, 2020.12.
- 久下謙一, 鈴木弘行: インクジェットプリンターを用いた均質放射線線源の作製. 日本写真学会 2020 秋季大会, Web, 2020.12.
- 佐伯加奈, 中竜大, 白石卓也, 梅本篤宏, 小林龍太, 久下謙一, 佐藤修, 小平聡, 星野靖: エマルジョン暗黒物質探索実験 NEWSdm(3)～低バックグラウンド化へ向けた結晶感度の温度依存性評価～. 日本物理学会第75回年次大会, Web, 2020.3.
- (17H238)
- 喜地雅人, 濱野健太郎, 高濱矩子, 佐藤方実, 小林義男, 久保謙哉, 山田康洋, 三原基嗣, 佐藤渉, 長友傑, 岡澤厚, 佐藤眞二, 北川敦志: アルカリハライドにイオン注入した  $^{57}\text{Fe}/^{57}\text{Mn}$  インビーム・メスバウアースペクトル. 日本放射化学会第64回討論会(2020), Web, 2020.9.
- (18H262)
- Ren T, Tamegai T, Pyon S: Growth and characterization of iron-based superconductor  $(\text{Ba}_{1-x}\text{Rb}_x)\text{Fe}_2\text{As}_2$  single crystals. 日本物理学会秋季大会, Web, 2020.9.
- Ren T, Tamegai T, Pyon S: Critical current density and vortex dynamics in pristine and irradiated  $(\text{Ba}_{1-x}\text{Rb}_x)\text{Fe}_2\text{As}_2$ . 日本物理学会第76回年次大会, Web, 2021.3.
- Wang J, Ito N, Pyon S, Nishizaki T, Sun Y, Kitano H, Tamegai T: Anisotropic critical current densities in  $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$  and  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$  with splayed columnar defects. 日本物理学会第76回年次大会, Web, 2021.3.
- 為ヶ井強, 小林優斗, 卞舜生, Wang T, Mu G, 岡安悟, 一瀬中:  $\text{CaKFe}_4\text{As}_4$  と  $\text{KCa}_2\text{Fe}_4\text{As}_4\text{F}_2$  における磁束状態. ワークショップ「超伝導物質・トポロジカル物質」, つくば市 (Hyb),

2021.3.

(20H290)

木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 大谷優里花, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 高橋弘幸, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢顕, 北川敦志, 佐藤眞二: ハルバツハ配列磁石を用いた小型  $\beta$ -NMR 装置の開発. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.

大谷優里花, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 木村容子, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Aleksey G, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢顕:  $^{19}\text{O}$  の偏極ビーム生成と固体燃料電池研究への応用. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.

木村容子, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 大谷優里花, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 高橋弘幸, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢顕, 北川敦志, 佐藤眞二: ハルバツハ配列磁石を用いた小型  $\beta$ -NMR 装置の開発. 令和 2 年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VII」, Web, 2021.1.

三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 大谷優里花, 木村容子, 福留美樹, 高山元, 南園忠則, 西村太樹, 高橋弘幸, 泉川卓司, 大坪隆, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 百田佐多生, 小沢顕, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二: 溶液中の  $\beta$ -NMR 分光のための高分解能化について. 令和 2 年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VII」, Web, 2021.1.

大谷優里花, 三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 木村容子, 高山元, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 佐藤弥紗, 高津和哉, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Aleksey G, 北川敦志, 佐藤眞二, 百田佐多生, 奥村寛之, 森口哲朗, 小沢顕: 酸化物形燃料電池材料 YSZ 中  $^{19}\text{O}$  の偏極緩和時間の温度依存性. 令和 2 年度京大複合研専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 VII」, Web, 2021.1.

三原基嗣, 松多健策, 福田光順, 若林諒, 沖本直哉, 福留美樹, 大谷優里花, 木村容子, 泉川卓司, 野口法秀, 生越瑞揮, 大坪隆, 西村太樹, 高橋弘幸, 菅原奏来, Aleksey G, 石山博恒, 北川敦志, 佐藤眞二, 森口哲朗, 小沢顕, 杉山純: 電池材料研究のための高偏極リチウム及び酸素同位体ビーム開発. 新学術領域研究「宇宙観測検出器と量子ビームの出会い-新たな応用への架け橋」領域研究会, Web, 2020.7.

(18H296)

Naimi S: Development of a large-area position-sensitive detector for the Rare-RI Ring at

Riken. TCHoU workshop, Web, 2021.3.

Naimi S: Status of R3 and new in-ring detectors.

NucAR collaboration meeting, Web, 2020.10.

濱川大貴: 稀少 RI リングのためのプラスチックシンチレータを用いた位置検出器の開発. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

梶木大輔: 稀少 RI リングにおける周回周期の測定のためのデルタ線検出器の性能評価. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

Hudson-Chang G: Position Sensitive Detector Development for use in the Rare Radio-Isotope Ring. CNS summer school, Web, August 2020.8.

(19H315)

金子和樹, 平田悠歩, 山崎淳, 吉橋幸子, 渡辺賢一, 瓜谷章: 光ファイバを用いた人体挿入可能な小型線量計の製作方法に関する検討. 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.

金子和樹, 山崎淳, 吉橋幸子, 渡辺賢一, 瓜谷章: 光ファイバ型線量計作製の自動化およびその性能評価. 日本原子力学会 2021 年春の年会, Web, 2021.3.

(19H320)

菅原理, 古場裕介, 張維珊, 田中誠也, 中村柚月, 杉岡奈津美, 若林源一郎, 眞正浄光: 陽子線に対する BeO セラミックス板の TL 効率の LET 依存性. 第 68 回応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.

菅原理, 古場裕介, 張維珊, 下村理紗, 中村柚月, 杉岡菜津美, 眞正浄光: 異なる粒子線に対する BeO セラミックス板の熱蛍光の線量応答特性. 次世代放射線シンポジウム 2020, Web, 2020.8.

田中誠也, 中村柚月, 菅原理, 古場裕介, 張維珊, 眞正浄光: 陽子線、He イオン線に対する  $\text{MgF}_2$  の熱蛍光特性. 次世代放射線シンポジウム 2020, Web, 2020.8.

(18H341)

藤原健, 古場祐介, 三津谷有貴: Well 型 Glass GEM を用いた陽子線イメージング. 応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.

(18H350)

掛林達樹, 魚住裕介: 重粒子線がん治療に関する炭素イオン反応二重微分断面積の測定. バイオメディカル・ファジィ・システム学会, 福岡, 2020.10.

(19H356)

小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 浅井圭介, 岡田豪, 木村大海, 柳田健之, 古場裕介, 若林源一郎: X線、粒子線、および中性子線の線量測定素子開発を企図した  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体の熱蛍光特性評価. 第 10 回日本セラミックス協会 MFD 研究会, 仙台, 2020.3.

小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 木村大海, 岡田豪, 古場裕介, 柳田健之, 浅井圭介:

X 線および重粒子線照射による  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5:\text{Tb}$  焼結体の熱蛍光特性. 第 67 回応用物理学会春季学術講演会, 中止, 2020.3.

河村一朗, 川本弘樹, 木村大海, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 小川原亮, 須田充, 柳田健之, 浅井圭介: 中性子照射による  $\text{Ce}^{3+}$  ドープ  $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$  ガラスの熱蛍光特性. 第 67 回応用物理学会春季学術講演会, 中止, 2020.3.

河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 浅井圭介, 木村大海, 柳田健之, 岡田豪, 古場裕介, 小川原亮, 須田充:  $\text{Ce}^{3+}$  ドープ  $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$  ガラスにおける中性子線照射後の熱蛍光. 日本セラミックス協会 2020 年年会, 中止, 2020.3.

小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 浅井圭介, 岡田豪, 木村大海, 柳田健之, 古場裕介: X 線および粒子線照射による  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5:\text{Tb}$  焼結体の熱蛍光特性. 日本セラミックス協会 2020 年年会, 中止, 2020.3.

小宮基, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 木村大海, 岡田豪, 古場裕介, 柳田健之, 浅井圭介:  $\text{Tb}^{3+}$  ドープ  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体における X 線及び重粒子線照射後の熱蛍光特性. 第 36 回希土類討論会, 中止, 2020.5.

小宮基, 河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介: X 線, 粒子線, および熱中性子照射後の  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5:\text{Ce}$  焼結体の熱蛍光特性. 第 40 回電子材料研究討論会, Web, 2020.11.

小宮基, 河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介:  $\text{Dy}^{3+}$  添加  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体における X 線, 粒子線, および熱中性子照射後の熱蛍光特性. 第 35 回研究会「放射線検出器とその応用」, Web, 2021.3.

小宮基, 河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 浅井圭介, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎: 中性子計測素子開発を企図した  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5:\text{Dy}$  焼結体の熱蛍光特性評価. 第 12 回日本セラミックス協会マテリアル・ファブリケーション・デザイン研究会ハイブリッドセミナー, 仙台市 (Hyb), 2021.3.

小宮基, 河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎, 浅井圭介: X 線, 粒子線, および熱中性子照射による  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5:\text{Dy}$  焼結体の熱蛍光特性. 第 68 回応用物理学会春季学術講演会, Web, 2021.3.

小宮基, 河村一朗, 川本弘樹, 藤本裕, 越水正典, 浅井圭介, 岡田豪, 古場裕介, 若林源一郎:  $\text{Dy}^{3+}$  ドープ  $\text{Ca}_2\text{B}_2\text{O}_5$  焼結体における X 線, 粒子線, および熱中性子照射後の熱蛍光特性. セラミックス協会 2021 年年会, Web, 2021.3.

(17H387)

浅井孝文, 金崎真聡, 神野智史, 北川暢子, 首藤信通, 小平聡, 山内知也, 小田啓二, 森島邦博, 福田祐仁: Emulsion Cloud Chamber を利用したレーザー加速プロトン計測手法の開発. 第 15 回先進原子力科学技術に関する連携重

点討論会, Web, 2020.8.

金崎真聡, 浅井孝文, 坂本溪太, 神野智史, 小平聡, 小田啓二, 山内知也, 桐山博光, 福田祐仁: 固体飛跡検出器 CR39 によるレーザー加速陽子線のエネルギースペクトル計測手法. 第 15 回先進原子力科学技術に関する連携重点討論会, Web, 2020.8.

浅井孝文, 金崎真聡, 神野智史, 北川暢子, 首藤信通, 小平聡, 山内知也, 小田啓二, 森島邦博, 福田祐仁: 原子核乾板スタック内での多重クーロン散乱過程を利用したサブ GeV 級レーザー加速陽子線評価手法の開発. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

金崎真聡, 浅井孝文, 神野智史, 檜原崇正, 蔵満康浩, 山内知也, 小田啓二, 福田祐仁: 固体飛跡検出器におけるエッチピット成長挙動に基づくレーザー加速イオンの特性評価. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

浅井孝文, 金崎真聡, 神野智史, 北川暢子, 首藤信通, 小平聡, 山内知也, 小田啓二, 森島邦博, 福田祐仁: Emulsion Cloud Chamber を用いたサブ GeV 級レーザー加速陽子線計測. 日本物理学会 2020 年秋季大会, Web, 2020.9.

浅井孝文, 金崎真聡, 神野智史, 北川暢子, 首藤信通, 小平聡, 山内知也, 小田啓二, 森島邦博, 福田祐仁: Emulsion Cloud Chamber を利用したレーザー加速プロトン評価手法の開発. 光・量子ビーム科学合同シンポジウム 2020, Web, 2020.9.

郡英輝: 核物理研究における高エネルギー粒子計測. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.

蔵満康浩: 宇宙物理とレーザーイオン加速. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.

Kuramitsu Y: Development of relativistic ion detector for laser experiments. Symposium on Data Driven Plasma Science, 2020.11.

(18H397)

森浩二, et al: 軟 X 線から硬 X 線の広帯域を高感度で撮像分光する小型衛星計画 FORCE の現状 (11). 日本天文学会春季年会, Web, 2021.3.

鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 松田真宗, 天野雄輝, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀, 新井康夫, 倉知郁生, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 三枝紀嵐, 米村修斗, 安藤大雅, 石田辰徳, 前野立樹, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田 光揮, 北島正隼: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 46: 現在の到達点と今後の開発. 日本天文学会春季年会, Web, 2021.3.

林田光揮, 幸村孝由, 萩野浩一, 北島正隼, 角野駿, 土居俊輝, 藤森蒼天, 前川航輝, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 松田真宗, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 米村修斗, 三枝紀嵐, 安藤大雅, 石田辰徳, 前野立樹, 新井康夫, 倉知郁生, 北村尚, 川人祥二, 安富啓太, 上野宗孝, 尾崎正伸, 中嶋大: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 47: X 線 SOI ピクセル検出器の SEE 耐



- 性評価. 日本天文学会春季年会, Web, 2021.3.
- 中澤知洋, et al: 広帯域 X 線の高感度観測衛星 FORCE: 2020 年度のミッション部および衛星システム検討の進化. 日本物理学会第 76 回年次大会, Web, 2021.3.
- 中澤知洋, et al: 広帯域 X 線の高感度観測衛星 FORCE: ミッション提案とサイエンス目的の深化. 日本物理学会秋季大会, Web, 2020.9.
- 武田彩希, 武田彩希, 森浩二, 西岡祐介, 日田貴熙, 行元雅貴, 米村修斗, 三枝紀嵐, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 新井康夫, 倉知郁生, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田光揮, 北島正隼: 宇宙 X 線観測向け SOI ピクセル検出器における Pinned Depleted Diode 構造の改良. 日本物理学会秋季大会, Web, 2020.9.
- 北島正隼, 幸村孝由, 萩野浩一, 大野顕司, 根岸康介, 鎌田敬吾, 林田光揮, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 日田貴熙, 行元雅貴, 米村修斗, 三枝紀嵐, 新井康夫, 倉知郁生: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 42: Double-SOI 構造を導入した X 線 SOI ピクセル検出器の X 線に対する放射線耐性の評価. 日本天文学会秋季年会, Web, 2020.9.
- 林田光揮, 幸村孝由, 萩野浩一, 大野顕司, 根岸康介, 鎌田敬吾, 北島正隼, 高田吉基, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 日田貴熙, 行元雅貴, 米村修斗, 三枝紀嵐, 新井康夫, 倉知郁生, 濱野毅, 北村尚, 川人祥二, 安富啓太: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 43: 新規構造を導入した X 線 SOI ピクセル検出器の放射線耐性の評価(2). 日本天文学会秋季年会, Web, 2020.9.
- 行元雅貴, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 三枝紀嵐, 米村修斗, 安藤大雅, 石田辰徳, 前野立樹, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 児玉涼太, 新井康夫, 倉知郁生, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田光揮, 北島正隼, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 44: PDD 構造に改良を加えた X 線 SOI ピクセル検出器の性能評価. 日本天文学会秋季年会, Web, 2020.9.
- 児玉涼太, 鶴剛, 田中孝明, 内田裕之, 佳山一帆, 天野雄輝, 森浩二, 武田彩希, 西岡祐介, 行元雅貴, 米村修斗, 三枝紀嵐, 新井康夫, 倉知郁生, 幸村孝由, 萩野浩一, 林田光揮, 北島正隼, 川人祥二, 安富啓太, 亀濱博紀: SOI 技術を用いた新型 X 線撮像分光器の開発 45: X 線 SOI ピクセル検出器の軟 X 線性能. 日本天文学会秋季年会, Web, 2020.9.
- (19H407)  
溝口孝大, 橋本健人, 阿部澄絵, 岩澤星弥, 綿貫陸, 中村美葉, 水上慎也, 渡邊祐介, 福西暢尚, 石川顕一, 福田茂一, 前山拓哉: ナノコンポジットフリッケル線量計の MRI 三次元線量データ取得の試み. 第 9 回 3D ゲル線量計研究会, Web, 2020.11.
- 吉田和輝, 前山拓哉, 渡邊祐介, 水上慎也: 蛍光ゲル線量計の光安定性の評価と新規分散剤の検討. 第 9 回 3D ゲル線量計研究会, Web, 2020.11.
- 井上幹太, 渡邊祐介, 前山拓哉, 水上慎也, 寺崎剛史, 林慎一郎, 村石浩, 五味勉, 下野哲範: 高線量率小線源治療における蛍光ゲル線量計を用いた線量分布測定. 第 81 回応用物理学会秋季学術講演会, Web, 2020.9.
- Maeyama T, Mochizuki A, Fukunishi N, Ishikawa KL: Preliminary investigation of nanoclay gel-based fluorescent gel dosimeters under carbon ion beam. 8th Asia Pacific Symposium on Radiation Chemistry (APSRC2020), Web, 2020.4.
- (19H408)  
Matsumoto K, Nakanishi I, Abe Y, Sato S, Muramatsu M, Kohno R, Sakata D, Mizushima K, Mizuno H, Inaniwa T: Effect of longitudinal magnetic field to the linear particle beam track on yields of hydroxyl radical and hydrogen peroxide in water. 20th Biennial Meeting of SFRR International (SFRR-I 2021), Web, 2021.3.
- (19H410)  
中川清子: トリクロロメチルパーオキシドによるヨウ化物イオン酸化反応の線量率影響の改善とイオンビーム照射効果. 第 63 回放射線化学討論会, Web, 2020.12.
- (19H412)  
上野恭裕, 木村直樹, Kiattichart C, 中井陽一, 中野祐司, 小牧研一郎, 高田栄一, 村上健, 東俊行: 複数の結晶面を用いたコヒーレント共鳴励起における遷移確率の干渉現象 II. 日本物理学会 2000 年秋季大会, Web, 2020.9.
- (19H426)  
松本謙一郎, 上野恵美, 中西郁夫: 炭素線による水中における酸素非依存的な過酸化水素の生成. 第 73 回日本酸化ストレス学会/第 20 回日本 NO 学会 合同学術集会, Web, 2020.10.\*
- (20H428)  
Yamaguchi H, Shimizu M, Morishita Y, Okudaira K, Oguchi H: Development of postal dosimetry service using an alanine dosimeter in Japan. The 19th International Conference on Solid State Dosimetry, Hiroshima 2020.9.
- (20H428)  
中嶋大, 中村彰太郎, 光野皓, 平賀純子, 由比大斗, 江副祐一郎, 石川久美: 宇宙軟 X 線観測用 CMOS カメラの開発(2). 応用物理学会, Web, 2020.9.
- 中嶋大, 野田博文, 林田清, 林田清, 富田洋, 森浩二, 森浩二, 田中孝明, 内田裕之, 鶴剛, 松本浩典, 岡島崇, 林多佳由, SOONG Y, 吉田



- 鉄生, 石田学, 前田良知, 村上弘志, 山内誠, 廿日出勇, 信川正順, 信川久実子, 幸村孝由, 萩野浩一, 小林翔悟, 平賀純子, 内山秀樹, 山岡和貴, 尾崎正伸, 堂谷忠靖, 常深博: X線分光撮像衛星 XRISM 搭載軟 X線撮像装置 Xtend の開発の状況(7), 日本物理学会, Web, 2021.3.
- 中村彰太郎, 中嶋大, 光野皓, 平賀純子, 由比大斗, 江副祐一郎, 石川久美: 宇宙軟 X線観測用 CMOS センサの分光性能と放射線耐性. 応用物理学会, Web, 2021.3.
- 鎌田恭彰, 平賀純子, 吉田明弘, 由比大斗, 中嶋大: CMOS イメージセンサーにおける X線撮像分光性能の評価. 応用物理学会, Web, 2021.3.
- 総説、出版、その他 (Books, etc.)**
- (19J114)  
高橋 豊:基礎的観点からみた腫瘍免疫に対する放射線の役割. JASTRO newsletter 4(138), 22-24 (2020).
- (18J129)  
小池学: DNA 修復機構と重粒子線がん治療の高精度化と適応拡大. 昭和学士会雑誌 (ISSN2187-719X(Print)) 第80巻・別冊, 44 (2020).
- (18J203)  
Furukawa S, Nagamatsu A, Neno M, Fujimori A, Kakinuma S, Katsube T, Wang B, Tsuruoka C, Shirai T, Nakamura AJ, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Harada H, Kobayashi M, Kobayashi J, Kunieda T, Funayama T, Suzuki M, Miyamoto T, Hidema J, Yoshida Y, Takahashi A: Space Radiation Biology for "Living in Space". BioMed Res Int. 4703286 (2020).
- (19J298)  
大神正次, 高井伸彦: 重粒子線治療に伴う副作用の予測と軽減技術. Precision Medicine 2020 年 4 月号がん診療の副作用マネジメント Management of adverse effects of cancer therapy, 北陵館 (2020).
- (18J429)  
Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Heavy-ion beam-induced reactive oxygen species and redox reactions. Free Radic Res (2021).
- Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Quantification of radiation-induced reactive oxygen species and its generation density. 放射線生物研究 55, 303-321 (2020).
- (18J468)  
福士政広, 波戸芳仁, 萩原雅之, 横田繁昭, 平山亮一, 加藤真介, 佐藤斉, 井上一雅: 第1種放射線取扱主任者試験マスター・ノート 4th edition,

メジカルビュー社, 123-172 (2021).

- (18J487)  
Sasanuma H, Yamada S, Tsuda M, Takeda S: Restoration of ligatable "clean" double-strand break ends is the rate-limiting step in the rejoining of ionizing-radiation-induced DNA breakage. DNA Repair 93, 102913 (2020).
- 津田雅貴, 井出博: DNA にトラップされたトポイソメラーゼの除去機構. 細胞 52(9), 53-56 (2020).
- 井出博, 津田雅貴: 塩基除去修復. 産科と婦人科 87(10), 1127-1132 (2020).
- (17H138)  
岡田智暉, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 山内知也: PADC 検出器中高エネルギーイオントラックの構造と検出閾値. 神戸大学大学院海事科学研究科紀要 17, 67-75 (2020).
- (20H189)  
Kishimoto Y: Development of an advanced dosimeter in mixed-radiation fields, position-sensitive tissue-equivalent proportional chamber (PS-TEPC). KEK Annual Report 2019, 72-73 (2020).
- (18H296)  
Crane R, Naimi S, Hosoi S, Mukai M, Li HF, Abe Y, Nagae D, Hamakawa D, Inada Y, Kajiki D, Sakaue M, Tou WB, Yokota K: Performance of a none-isochronous position-sensitive detector for the Rare-RI Ring. RIKEN Accelerator Progress Report 2019 53, 117 (2020).
- (20H376)  
Alchinova I.B, Polyakova MV, Pronina IV, Karganov MY, Inozemtsev KO, Kodaira S: The study of DNA fragmentation under the impact of swift heavy ions and protons. Proceedings of the 3rd All-Russian conference on astrobiology: "Exobiology: From past to the future" (Pushino city, Moscow Region, Russia, October 5-9 2020), ISBN 978-5-6045305-0-4, pp. 82-85[In Russian]
- (19H426)  
Matsumoto K, Ueno M, Shoji Y, Nakanishi I: Quantification of radiation-induced reactive oxygen species and its generation density. 放射線生物研究 55(4), 303-321 (2020).
- 学位論文 (Theses)**  
(以前の未掲載分も収録)
- (19J298)  
島田真弥, 高井伸彦: 放射線治療時に生じる腸管障害に対する NMDA 受容体阻害剤の防護効果. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2021).

富永咲季, 高井伸彦: 脳腫瘍放射線治療時に生じる副作用に関する調査研究. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2021).  
河津華乃, 高井伸彦: 放射線脳壊死モデルマウスに対するイベルメクチンの効果. 卒業研究, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2021).

(18J487)

富川日向子: 低酸素条件下で X 線が誘発する DNA 損傷の修復機構 —DNA 修復欠損細胞パネルを用いた解析. 卒業研究, 広島大学理学部 (2020).

(18J501)

桐田和花奈: 糸状性シアノバクテリア *Leptolyngbya boryana* の運動に関与する新規遺伝子の同定と解析. 修士論文, 早稲田大学大学院先進理工学研究科 (2020).

川岸寛明: 紫ニンジン<sup>①</sup>の重イオンビーム育種の条件検討と共発現解析. 卒業研究, 千葉大学園芸学部 (2020).

細口知椰: イオンビーム照射によるガーベラの育種に関する研究. 修士論文, 静岡大学大学院総合科学技術研究科 (2020).

荻原実里: イオンビーム照射で得られた *Brassica rapa* における big flower 変異体の形態的特徴と原因遺伝子の推定. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2020).

梶塚あやか: イオンビーム照射で得られた *Brassica rapa* における雄性不稔変異体の形態的特徴と遺伝子発現解析. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2020).

村岡史隆: イオンビーム照射で得られた *Brassica rapa* における花卉白色化変異体の遺伝子発現解析と原因遺伝子の推定. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2020).

清水聖樹: 中性子照射で得られた *Brassica rapa* における花卉雄蕊化変異体の形態的特徴と遺伝子発現の解析. 卒業研究, 静岡大学農学部 (2020).

(18J505)

飯野友実: Ne イオンビーム照射による Ni 過剰耐性および Ni 過剰感受性系統シロイヌナズナの作出. 卒業研究, 宇都宮大学農学部 (2021).

(19H005)

浦郷由佳: 炭素線治療ビームに対する電離箱線量計の線質変換係数に関する研究. 修士論文, 東京都立大学東京大学院人間健康科学研究科 (2020).

袖山梨花子: 眼球脈絡膜悪性黒色腫に対する炭素線治療における GAFchromicEBT3 フィルムを用いた患者 QA 方法の構築と実現可能性について. 修士論文, 東邦大学大学院理学研究科物理学専攻 (2020).

(18H093)

生越瑞揮: Ni 同位体の陽子標的荷電変化断面積

についての研究. 修士論文, 新潟大学理学部物理学科 (2021).

高山元: Be 同位体の荷電半径と中性子分布半径. 卒業研究, 大阪大学理学部物理学科 (2021).

高津 和哉: <sup>12,13</sup>B,<sup>11</sup>C,<sup>12,13</sup>N の荷電変化断面積測定. 卒業研究, 新潟大学理学部物理学科 (2021).

(20H138)

岡田智暉: PADC 飛跡検出器中の高エネルギーイオントラックのトラック構造と検出閾値. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2021).

千葉昌寛: ポリエチレンテレフタレート検出器中イオントラックの検出閾値近傍における構造分析. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).

濱野拳: ポリカーボネート薄膜中に形成されるイオントラック内損傷密度の初期面密度依存性. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科 (2020).

(18H212)

茂木俊介: 超微粒子原子核乾板における再現像処理を利用した光学応答感度の向上. 卒業研究, 東邦大学理学部 (2021).

森崎紘明: 超微粒子原子核乾板中における局在表面プラズモン共鳴を利用した多波長解析による粒子識別. 卒業研究, 東邦大学理学部 (2021).

(17H238)

喜地雅人: アルカリハライドにイオン注入した <sup>57</sup>Fe/<sup>57</sup>Mn インビーム・メスバウアースペクトル. 修士論文, 電気通信大学大学院情報理工学研究科 (2020).

(18H262)

小林優斗: 鉄系超伝導体におけるピン止め中心導入による臨界電流密度の向上. 修士論文, 東京大学工学系研究科物理工学専攻 (2020).

多屋奏一: 12442 型鉄系超伝導体 KCa<sub>2</sub>Fe<sub>4</sub>As<sub>4</sub>F<sub>2</sub> への粒子線照射による臨界電流密度の向上. 卒業研究, 東京大学工学系研究科物理工学専攻 (2020).

八木亮嘉: 従来型超伝導体 NbSe<sub>2</sub> における点欠陥とピーク効果の関係. 卒業研究, 東京大学工学系研究科物理工学専攻 (2020).

(20H290)

木村容子: ハルバツハ配列永久磁石を用いた小型  $\beta$ -NMR 装置の開発. 卒業研究, 大阪大学理学部物理学科 (2021).

(18H296)

濱川大貴: 稀少 RI リングのためのプラスチックシンチレータを用いた位置検出器の開発. 修士論文, 埼玉大学理工学研究科 (2021).

梶木大輔: 稀少 RI リングにおける周回周期測定のためのデルタ線検出器開発. 修士論文,

埼玉大学理工学研究科, (2021).

(18H341)

中村吏一朗: 高度放射線医療に向けた局所線量評価手法に関する研究. 博士論文, 九州大学 (2020).

(18H350)

掛林達樹:  $180\text{MeV/u } ^{12}\text{C}$  ビーム入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定. 修士論文, 九州大学大学院工学府エネルギー量子工学専攻 (2020).

近藤瞭: 炭素入射荷電粒子生成反応データの解析に関する研究. 卒業研究, 九州大学工学部エネルギー科学科 (2020).

(20H377)

Kanoka M: Research on cosmic rays on board aircraft using a newly developed PIN diode detector. Dissertation Thesis, Czech Technical University in Prague (2020).

(20H387)

檜原崇正: 固体飛跡検出器とトムソンパラボラによるレーザー加速重イオンの計測. 修士論文, 大阪大学大学院工学研究科 (2021).

田口智也: 機械学習を用いた固体飛跡検出器解析. 卒業研究, 大阪大学工学部 (2021).

(18H397)

林田光揮: 固定電位層を導入した X 線天文衛星用 X 線 SOI ピクセル検出器の放射線耐性評価. 修士論文, 東京理科大学大学院理工学研究科物理学専攻 (2020).

(19H407)

吉田和輝: 蛍光ゲル線量計の新規添加剤による光安定性の向上及び高機能化. 卒業研究, 北里大学理学部化学科 (2020).

(20H434)

中村彰太郎: 超小型衛星搭載宇宙 X 線観測用 CMOS センサの開発. 卒業研究, 関東学院大学, (2020).

光野皓: X 線 CMOS image センサの放射線損傷に対する紫外線照射の効果. 卒業研究, 関東学院大学 (2020).

## プレス発表 (Press Release)

(18J129)

小池学: 「千葉市科学館の大人が楽しむ科学教室 (3月6日開催) で講演しました」 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 QST ホームページ ニュース

<https://www.qst.go.jp/site/qms/49325.html> (2021).

## 学会賞 (Awards, etc.)

(18J468)

平山亮一: 低酸素環境下における光子ならびに重粒子放射線が与える生物効果の機構解明. 2021 年日本アイソトープ協会奨励賞 (2021).





# 2020 年度共同利用課題一覧

## List of Proposals in 2020



2020 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

|        |       |       | 治療・診断班   |
|--------|-------|-------|--|
| 整理番号   | 申請者   | 所内対応者 | 課題名  |
| 19L116 | 伊川裕明  | 伊川裕明  | 頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究                                   |
| 19L117 | 粕谷吾朗  | 粕谷吾朗  | 呼吸同期法を用いた前立腺癌に対する炭素イオン線 4 回照射法の実現に向けた Dose volume histogram analyses |
| 19L118 | 小藤昌志  | 小藤昌志  | 頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究                                      |
| 20L119 | 小此木範之 | 小此木範之 | 婦人科主要に対する重粒子線治療における晩期有害事象と LET 値の関係性                                 |
| 20L120 | 村田裕人  | 村田裕人  | 早期乳癌に対する重粒子線治療における照射技術の最適化   |

( 5 課題 )

## 2020 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

## 生物班

| 整理番号   | 申請者                             | 所内対応者 | 課題名   |
|--------|---------------------------------|-------|---|
| 19J114 | 高橋豊                             | 下川卓志  | 免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化   |
| 20J118 | 長谷川正俊                           | 村上健   | 悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗 VEGF 抗体併用の有効性  |
| 20J120 | Park, Woo Yoon                  | 下川卓志  | Role of Fused toes homolog (FTS) and Notch signaling in cancer stem cell survival by carbon ions in cervical cancer cells               |
| 18J129 | 小池学                             | 小池学   | 重粒子治療に資する難治性がんの DNA 修復能の変化を指標とする基礎研究  |
| 19J134 | 中島菜花子                           | 中島菜花子 | 炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析   |
| 19J136 | Skvortsova, Ira-Id              | 平山亮一  | Radiation-induced ferroptosis as a tool to combat metastatic breast cancer  |
| 20J141 | Rodriguez-Lafrasse, Claire, Mrs | 中島徹夫  | Study of the stealth-bomber effect of carbon ions at the molecular, cellular and immune levels in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma |
| 20J142 | 河西美貴                            | 藤田真由美 | BRCA 遺伝子変異乳癌の PARP 阻害剤および放射線併用時の感受性に関する研究   |
| 18J201 | 下川卓志                            | 下川卓志  | 量子メス基盤研究：LET と生物効果の相関解析   |
| 18J202 | 本田陽子                            | 鶴岡千鶴  | 重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明  |
| 18J203 | 原田浩                             | 鶴岡千鶴  | 臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」   |
| 20J204 | 吉岡公一郎                           | 下川卓志  | 重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発   |
| 20J265 | 森田隆                             | 小久保年章 | DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析   |
| 19J298 | 高井伸彦                            | 鶴沢玲子  | 重粒子線感受性に影響を与える末梢性 NMDA 受容体の解析   |
| 19J307 | Eun, Ho, Kim                    | 鶴沢玲子  | The identification of miRNA-17 and miR-214 as Carbon-ion radiosensitizer on osteosarcoma  |
| 18J315 | 平山亮一                            | 平山亮一  | 重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究   |
| 20J327 | 森田明典                            | 王冰    | 細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討   |
| 20J328 | 小林亜利紗                           | 小林亜利紗 | COX-2 を指標とした炭素線誘発バースタンダー応答に対する線量および LET 依存性の解析  |
| 18J330 | KATO, Takamitsu                 | 藤森亮   | Metal Ions modify high LET radiation effects  |
| 18J333 | Park, Woo Yoon                  | 下川卓志  | Radioprotective effect of peptide YPs to C-ions in normal and cancer cells  |
| 19J339 | Hada, Megumi                    | 平山亮一  | Biological effects of mixed beam exposure in human fibroblasts  |
| 19J340 | Yoshikawa, Hiroto               | 藤森亮   | Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation                          |
| 20J342 | Zhou, Guangming                 | 小西輝明  | Neoplastic Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells by Low Dose/Low Dose Rate Heavy ions                                      |
| 20J343 | 菓子野元郎                           | 鈴木雅雄  | 炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究  |
| 20J344 | Yi, Xie                         | 王冰    | Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Carbon Heavy Ions                               |
| 20J376 | 松本英樹                            | 鶴沢玲子  | 骨髄幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明   |



2020 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

| 整理番号   | 申請者                      | 所内対応者 | 課題名  |
|--------|--------------------------|-------|--|
| 18J413 | 余語克紀                     | 平山亮一  | 重粒子線による DNA 損傷形成における水和水の役割<br>量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究  |
| 19J419 | 山下真一                     | 平山亮一  | 重粒子線による DNA 損傷形成における水和水の役割   |
| 17J421 | 鈴木雅雄                     | 鈴木雅雄  | 量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究  |
| 18J427 | SAFAVI-<br>NAEINI, Mitra | 平山亮一  | Performance Evaluation of Neutron Capture Enhanced Particle Therapy(NCEPT)                                       |
| 18J428 | LACOMBE,<br>Sandrine     | 平山亮一  | Effect of radiation quality and oxygen on the radio-enhancement by nanoparticles.                                |
| 18J429 | 松本謙一郎                    | 松本謙一郎 | 重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の影響評価   |
| 19J432 | MOELLER,<br>Ralf         | 藤森亮   | Response of probiotic microorganisms to heavy ion radiation (PRO-RAD)  |
| 19J433 | 中野敏彰                     | 平山亮一  | 重粒子線誘発 DNA 損傷の特徴と飛跡末端構造に関する研究  |
| 20J434 | Pluth, Janice            | 平山亮一  | Defining dose-dependent repair Pathway Choice and Cell-tuype Specific Repair Kinetics Following Carbon Treatment |
| 20J435 | Sawakuchi,<br>Gabriel O  | 大澤大輔  | The role of base excision repair in the response to particle beams   |
| 20J436 | Ralf, Moeller            | 藤森亮   | Accumulated doses and microbial mutagenesis from ionizing radiation exposures (ADMMIRE)                          |
| 20J437 | Takata, Kei-<br>ichi     | 藤森亮   | DNA polymerase theta and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions          |
| 20J438 | Marta,<br>Cortesao       | 藤森亮   | Fungal spore resistance to cosmic radiation (AstroMold-1)  |
| 18J468 | 平山亮一                     | 平山亮一  | 重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究   |
| 18J472 | 清水喜久雄                    | 下川卓志  | 重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の解析   |
| 18J487 | 津田雅貴                     | 平山亮一  | 重粒子線が誘発する DNA- タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構   |
| 18J501 | 下川卓志                     | 下川卓志  | 育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究   |
| 20J503 | 松山知樹                     | 下川卓志  | 重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究   |
| 18J505 | 高橋美智子                    | 下川卓志  | 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出  |

( 45 課題 )

2020 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

|        |                          |       | 物理工学班   |
|--------|--------------------------|-------|---|
| 整理番号   | 申請者                      | 所内対応者 | 課題名   |
| 19H005 | 米内俊祐                     | 米内俊祐  | 重粒子線治療照射法に関する総合的研究  |
| 19H028 | 岩田佳之                     | 岩田佳之  | がん治療用加速器の総合的研究  |
| 18H093 | 福田光順                     | 北川敦志  | 重粒子線による核反応断面積の研究  |
| 18H095 | 新藤浩之                     | 岩田佳之  | 半導体の放射線の影響に関する研究  |
| 20H138 | 山内知也                     | 小平聡   | 高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオンの確立<br>Physical and chemical criterions for the detection threshold of polymeric track detectors        |
| 20H189 | 寺沢和洋                     | 小平聡   | 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答  |
| 18H212 | 久下謙一                     | 小平聡   | 銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の超解像顕微鏡法による検出システムの開発  |
| 20H238 | 久保謙哉                     | 北川敦志  | 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究   |
| 20H248 | Pinsky, Lawrence, Steven | 小平聡   | Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications |
| 18H252 | 執行信寛                     | 濱野毅   | 生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定   |
| 18H262 | 為ヶ井強                     | 北村尚   | 新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流増強とギャップ関数の同定  |
| 20H285 | 山谷泰賀                     | 山谷泰賀  | 重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究  |
| 20H290 | 三原基嗣                     | 北川敦志  | 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発  |
| 18H296 | 森口哲朗                     | 北川敦志  | RI ビーム飛行時間検出器の開発 —理研稀少 RI リングのための検出器—   |
| 18H301 | 小林義男                     | 北川敦志  | インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究   |
| 19H315 | 渡辺賢一                     | 濱野毅   | 治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発  |
| 19H320 | 眞正浄光                     | 福田茂一  | 組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した粒子線の線量分布測定   |
| 20H335 | 清水森人                     | 坂間誠   | 粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線量標準の高精度化  |
| 18H341 | 藤原健                      | 張維珊   | シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究   |
| 18H349 | 青木茂樹                     | 小平聡   | 原子核乾板による核種電荷測定のための校正データの収集  |
| 18H350 | 魚住裕介                     | 濱野毅   | 重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定   |
| 19H356 | 越水正典                     | 濱野毅   | 蓄積型蛍光体における LET 効果の制御技術の開拓   |
| 19H358 | Quentin, Raffy           | 小平聡   | Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions  |
| 20H373 | Benton, Eric R           | 小平聡   | Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment                   |

2020 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

| 整理番号   | 申請者   | 所内対応者 | 課題名   |
|--------|---|-------|---|
| 20H374 | Berger,<br>Thomas,<br>Burmeister,<br>Sönke  | 小平聡   | Space Radiation Dosimetry - Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions - Extended                   |
| 20H376 | Shurshakov,<br>Vyacheslav,<br>Alexandrovich | 小平聡   | Study of PIPS-dosimeters response for charged particles with different LET values   |
| 20H377 | Ploc, Ondrej                                | 小平聡   | Czech Payload for the BION M2 satellite   |
| 20H387 | 福田祐仁  | 小平聡   | レーザー加速イオン特性評価のための高精度エネルギー spektrometers の開発   |
| 18H395 | M Prezado,<br>Yolanda                       | 平山亮一  | Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept  |
| 18H396 | 西畑洗希  | 北川敦志  | スピン整列不安定核原子核を用いたベータ NMR の開発   |
| 18H397 | 幸村孝由  | 北村尚   | 宇宙 X 線観測用 X 線検出器の放射線耐性の評価   |
| 18H398 | 小平 聡  | 小平聡   | 月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技術に関する研究   |
| 19H403 | 濱田敏正  | 吉井裕   | 重粒子線治療用ゲル線量計の研究   |
| 19H405 | 錦戸文彦  | 錦戸文彦  | 有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発  |
| 19H407 | 前山拓哉  | 福田茂一  | ナノコンポジットフリッケルゲル線量計の改良   |
| 19H408 | 稲庭拓   | 稲庭拓   | 磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究  |
| 19H409 | 牧野高紘  | 米内俊祐  | 炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の研究  |
| 19H410 | 中川清子  | 村上健   | 有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果   |
| 19H412 | 東俊行   | 村上健   | 結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起   |
| 19H414 | Hajdas,<br>Wojciech                         | 北村尚   | Test of the Heavy Ion Telescope of the Radiation Monitor for the ESA LGR space mission  |
| 19H416 | 保田浩志  | 水野秀之  | 腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発<br>R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor |
| 19H421 | 小林俊雄  | 高田栄一  | 極低物質質量ビームライン位置検出器の開発  |
| 19H426 | 上野恵美  | 松本謙一郎 | 炭素線が水溶液試料、O/W エマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価   |
| 19H427 | 牧野祐典  | 牧野祐典  | 重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカルの定量   |
| 20H428 | 山口英俊  | 坂間誠   | アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発  |
| 20H432 | 勝良剛詞  | 水野秀之  | 重粒子線治療における正常組織圧排用スパーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明  |
| 20H433 | 黒澤俊介  | 張維珊   | スキャニング法による粒子線リアルタイムモニタの実現可能性試験  |
| 20H434 | 中嶋大   | 北村尚   | 宇宙 X 線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射線耐性  |

( 48 課題 )





2020 年度 HIMAC 共同利用研究  
成果発表会  
2020 Annual Meeting



# 「2020年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表（案）」

日時：2021年6月7日（月）～6月10日（木）

開催方式 Web開催

| 日付    | 6月7日(月曜日)     | 6月8日(火曜日)       |
|-------|---------------|-----------------|
| 時間    | 治療・診断         | 生物(1日目)         |
| 10:00 |               | 挨拶、9:50 - 10:00 |
|       |               | 課題番号 114-201    |
|       |               | 10:00 — 10:40   |
|       |               | 休憩              |
| 11:00 |               | 課題番号 203-468    |
|       |               | 11:10 — 12:10   |
| 12:00 |               | 事務連絡            |
|       |               | 12:10 — 12:20   |
|       |               | 昼休み             |
| 13:00 |               | 12:20 — 13:20   |
|       | 治療・診断班成果発表    | 課題番号 413-472    |
| 14:00 | 13:00 — 14:00 | 13:20 — 14:30   |
|       |               | 休憩              |
| 15:00 |               | 課題番号 487-505    |
|       |               | 14:40 — 15:30   |
|       |               |                 |

| 日付    | 6月9日(水曜日)       | 6月10日(木曜日)      |
|-------|-----------------|-----------------|
| 時間    | 物理・工学(1日目)      | 物理・工学(2日目)      |
| 10:00 | 挨拶、9:50 - 10:00 |                 |
|       | A 治療            | E 宇宙観測の為の測定器    |
|       | 10:00 — 11:00   | 10:00 — 11:10   |
| 11:00 | 休憩              | 休憩              |
|       | B 治療II          | F 様々な検出器の開発     |
|       | 11:10 — 12:10   | 11:20 — 12:20   |
| 12:00 | 昼休み             | 昼休み             |
|       | 12:10 — 13:10   | 12:20 — 13:20   |
| 13:00 | C 放射線と化学反応      | G 原子核の研究と検出器の開発 |
|       | 13:10 — 14:10   | 13:20 — 14:30   |
| 14:00 | 休憩              |                 |
|       | D 加速器ビーム利用の新展開  |                 |
| 15:00 | 14:20 — 15:20   |                 |
|       |                 |                 |

「2020年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、治療・診断班」

日時： 2021年6月7日（月）13時00分～13時50分  
場所： Web会議

| 口頭発表          |        |       |   | 報告書<br>ページ |
|---------------|--------|-------|---|------------|
| 6月7日(月)       |        |       |   |            |
| 13:00 - 13:10 |        |       | セッション準備   |            |
| 13:00 - 13:10 | 19L116 | 伊川裕明  | 頭頸部がん重粒子線治療患者における顎骨壊死部の口腔細菌叢に関する研究                                    | 3          |
| 13:10 - 13:20 | 19L117 | 粕谷吾朗  | 呼吸同期法を用いた前立腺癌に対する炭素イオン線4回照射法の実現に向けた<br>Dose volume histogram analyses | 5          |
| 13:20 - 13:30 | 19L118 | 小藤昌志  | 頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する最適な照射野、線量設定に関する研究                                       | 7          |
| 13:30 - 13:40 | 20L119 | 小此木範之 | 婦人科主要に対する重粒子線治療における晩期有害事象とLET値の関係性                                    | 10         |
| 13:40 - 13:50 | 20L120 | 村田裕人  | 早期乳癌に対する重粒子線治療における照射技術の最適化  | 13         |

※一課題の発表時間は7分、討議3分を予定

要旨集は <https://www.qst.go.jp/site/qms/50110.html> からダウンロードできます。  
要旨集のプログラムから発表順番等が若干異なります。



# 「2020年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、生物班」

日時： 2021年6月8日（火）9時50分～15時10分  
場所： Web会議

6月8日（火）

9:50 - 10:00

開会の挨拶

口頭発表

報告書  
ページ

課題番号 114-201

10:00 - 10:10

セッション準備（座長：長谷川純崇）

10:10 - 10:20

19J114

高橋 豊

免疫チェックポイント阻害剤と重粒子線照射の併用の最適化

18

10:20 - 10:30

20J118

長谷川正俊

悪性神経膠腫を標的とした重粒子線と抗VEGF抗体併用の有効性

21

10:30 - 10:40

19J134

中島菜花子

炭素線照射による腫瘍免疫応答の解析

23

10:40 - 10:50

20J142

河西美貴

BRCA遺伝子変異乳癌のPARP阻害剤および放射線併用の感受性に関する研究

26

10:50 - 11:00

18J201

下川卓志

量子メス基盤研究：LETと生物効果の相関解析

27

11:00 - 11:10

休憩

課題番号 203-468

11:10 - 11:20

セッション準備（座長：小久保年章）

11:20 - 11:30

18J203

原田 浩

臓器間のDNA損傷耐用能の違いから迫る「宇宙放射線克服ストラテジーの基盤構築」

30

11:30 - 11:40

20J204

吉岡公一郎

重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発

33

11:40 - 11:50

20J265

森田 隆

DNA 修復遺伝子の変異による哺乳動物細胞への重粒子線の影響の解析

35

11:50 - 12:00

18J315

平山亮一

重粒子線による腫瘍再酸素化の病理組織学的評価による基礎研究

38

12:00 - 12:10

18J468

平山亮一

重粒子線特異的な生物効果と放射線線質効果に関する基礎研究

41

12:10 - 12:20

下川、小久保

生物世話人より

12:20 - 13:10

昼休み

課題番号 413-472

13:10 - 13:20

セッション準備（座長：下川卓志）

13:20 - 13:30

18J413

余語克紀

重粒子線誘発のDNA損傷を指標としたアミノ酸およびアミノ酸誘導体の放射線防護剤の探索

44

13:30 - 13:40

20J328

小林亜利紗

COX-2を指標とした炭素線誘発バイスタンダー応答に対する線量およびLET依存性の解析

47

13:40 - 13:50

20J343

菓子野元郎

炭素イオン照射による遅発性活性酸素の生成機構に関する生物学的基礎研究

50

13:50 - 14:00

18J429

松本謙一郎

重粒子（炭素）線で誘発される過酸化水素の影響評価

53

14:00 - 14:10

19J433

中野敏彰

重粒子線誘発DNA損傷の特徴と飛跡末端構造に関する研究

56

14:10 - 14:20

18J472

松尾陽一郎

重粒子線によるDNA損傷と突然変異誘発機構の解析

59

14:20 - 14:30

休憩

課題番号 487-505

14:30 - 14:30

セッション準備（王冰）

14:30 - 14:40

18J487

津田雅貴

重粒子線が誘発するDNA-タンパク質クロスリンク損傷の同定と修復機構

62

|               |        |       |                                      |    |
|---------------|--------|-------|--------------------------------------|----|
| 14:40 – 14:50 | 18J501 | 下川卓志  | 育種目的でのHIMAC利用の効率化・至適化を目指した基礎研究       | 66 |
| 14:50 – 15:00 | 20J503 | 松山知樹  | 重粒子線による植物品種識別と突然変異育種に関する研究<br>(次ページ) | 69 |
| 15:00 – 15:10 | 18J505 | 高橋美智子 | 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出            | 72 |

・講演時間は発表7分、討議3分を予定しています。

## 発表会開催日に発表ができなかった課題

コロナ禍でマシンタイムが実行出来なかった課題

開催後日に録画発表した課題

|   |        |                     |  |     |
|---|--------|---------------------|--|-----|
|   | 18J129 | 小池 学                | 重粒子治療に資する難治性がんのDNA修復能の変化を指標とする基礎研究   | 76  |
|   | 18J202 | 本田陽子                | 重粒子線が線虫の老化と寿命に及ぼす影響とその機構解明   | 79  |
|   | 19J298 | 高井伸彦                | 重粒子線感受性に影響を与える末梢性NMDA受容体の解析  | 80  |
|   | 20J327 | 森田明典                | 細胞死制御剤による粒子線防護効果のマウス個体レベルでの検討  | 83  |
| ※ | 19J339 | Hada/Megumi         | Biological effects of mixed beam exposure in human fibroblasts   | 86  |
| ※ | 19J340 | Yoshikawa/Hiroto    | Radiobiological assessment of feline oral squamous cell carcinoma cell lines with different types of radiation | 89  |
|   | 20J342 | Zhou Guangming      | Neoplastic Transformation of Human Bronchial Epithelial Cells by Low Dose/Low Dose Rate Heavy ions             | 92  |
|   | 20J344 | Yi Xie              | Molecular Mechanisms underlying Overcoming Radiation Resistance of Cancer Stem Cells by Carbon Heavy Ions      | 95  |
| ※ | 20J376 | 松本英樹                | 骨髓幹細胞の重粒子線障害に対する細胞競合による組織再生能維持機構の解明  | 97  |
| ※ | 20J421 | 鈴木雅雄                | 量子メスマルチイオンによるがん治療の可能性を探るための生物学的基礎研究  | 100 |
|   | 20J435 | Sawakuchi Gabriel O | The role of base excision repair in the response to particle beams   | 103 |
| ※ | 20J437 | Takata/Kei-ichi     | DNA polymerase theta and repair of clustered DNA double-strand breaks induced by accelerated heavy ions        | 106 |

※ 録画発表: 日時は別途相談

要旨集は <https://www.qst.go.jp/site/qms/50110.html> からダウンロードできます。

要旨集のプログラムから発表順番等が若干異なります。

「2020年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、物理・工学班」

日時： 2021年6月9日（水）9時50分～6月10日（木）14時20分

場所： Web会議

6月9日（水）

9:50 \_ 10:00

開会の挨拶

報告書  
ページ

10:00 – 11:00 セッションA

治療 I

(座長：水島康太)

セッション準備

10 分

19H005 米内俊祐

重粒子線治療照射法に関する総合的研究

10 分

112

19H028 水島康太

がん治療用加速器の総合的研究

10 分

115

20H285 山谷泰賀

重粒子線照射野イメージングのためのOpenPET装置開発に関する研究

10 分

118

19H315 渡辺賢一

治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発

10 分

121

19H403 濱田敏正

重粒子線治療用ゲル線量計の研究

10 分

124

11:00 – 11:10

休憩

10 分

11:10 – 12:10 セッションB

治療 II

(座長：米内俊祐)

セッション準備

10 分

19H320 眞正浄光

組織等価型酸化ベリリウムセラミックスの熱蛍光特性を利用した粒子線の線量分布測定

10 分

126

19H408 稲庭拓

磁気粒子線治療の実現に向けた基礎研究  
腫瘍部周辺組織が受ける線量分布の迅速な検証に用いる測定系の研究開発

10 分

129

19H416 保田浩志

R&D of a monitoring system for rapid verification of dose distribution in normal tissues surrounding a tumor

10 分

132

20H428 山口英俊

アラニン線量計を用いた粒子線の出力線量評価技術の開発

10 分

135

20H432 勝良剛詞

重粒子線治療における正常組織圧排用スパーサーと歯科用合金の物理学的特性の解明

10 分

138

12:10 – 13:10

昼休み

13:10 – 14:00 セッションC

放射線と化学反応

(座長：福田茂一)

セッション準備

10 分

20H138 山内知也

高分子系飛跡検出器の閾値に対する物理的・化学的クライテリオン確立

10 分

141

19H410 中川清子

Physical and chemical criterions for the detection threshold of polymeric track detectors

10 分

148

19H426 上野恵美

有機ハロゲンパーオキシドによるヨウ素酸化反応の重イオン照射効果

10 分

148

19H426 上野恵美

炭素線が水溶液試料、O/Wエマルジョン試料、あるいはリポソーム懸濁液試料中に生成する活性酸素種の定量とそれによって生じる酸化反応量の評価

10 分

151

|                   |        |  |   |             |
|-------------------|--------|--|---|-------------|
| 19H427            | 松本謙一郎  | 重粒子線が水溶液中で生成する水素ラジカル定量                         | 10 分                                      | 154         |
| 14:00 – 14:10 休憩  |        |  |   |             |
| 14:10 – 15:10     | セッションD | 加速器ビーム利用の新展開<br>(座長：片桐健)<br>セッション準備            | 10 分                                      |             |
| 18H262            | 為ヶ井強   | 新規超伝導体における粒子線照射による臨界電流<br>増強とギャップ関数の同定         | 10 分                                      | 160         |
| 18H301            | 小林義男   | インビーム・メスバウアー分光法による孤立ブ<br>ローブ核の化学反応の研究          | 10 分                                      | 163         |
| 19H356            | 越水正典   | 蓄積型蛍光体におけるLET効果の制御技術の開拓                        | 10 分                                      | 166         |
| 19H409            | 牧野高紘   | 炭化ケイ素パワー半導体のイオン誘起破壊現象の<br>研究                   | 10 分                                      | 170         |
| 順番変更              | 20H238 | 久保謙哉   | 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウ<br>アー分光法による物質科学の研究 | 10 分<br>157 |
| 6月10日(木)          |        |  |   |             |
| 10:00 – 11:00     | セッションE | 宇宙観測の為の測定器<br>(座長：涌井崇志)<br>セッション準備             | 10 分                                      |             |
| 18H095            | 新藤浩之   | 半導体の放射線の影響に関する研究                               | 10 分                                      | 173         |
| 20H189            | 寺沢和洋   | 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答                           | 10 分                                      | 176         |
| 18H397            | 幸村孝由   | 宇宙X線観測用X線検出器の放射線耐性の評価                          | 10 分                                      | 181         |
| 18H398            | 小平聡    | 月近傍の過酷な宇宙放射線に対応可能な遮へい技<br>術に関する研究              | 10 分                                      | 184         |
| 20H434            | 中嶋大    | 宇宙X線観測に向けた超小型衛星搭載センサの放射                        | 10 分                                      | 187         |
| 11:00 – 11:10 休憩  |        |  |   |             |
| 11:10 – 12:10     | セッションF | 様々な検出器の開発<br>(座長：小平聡)<br>セッション準備               | 10 分                                      |             |
| 18H212            | 久下謙一   | 銀塩写真感光材料に記録された微細飛跡の<br>超解像顕微鏡法による検出システムの開発     | 10 分                                      | 190         |
| 20H335            | 清水森人   | 粒子線に対する物質の熱欠損評価による水吸収線<br>量標準の高精度化             | 10 分                                      | 193         |
| 20H387            | 福田祐仁   | レーザー加速イオン特性評価のための<br>高精度エネルギー spektrometer の開発 | 10 分                                      | 196         |
| 19H405            | 錦戸文彦   | 有機単結晶半導体を用いた重粒子線検出器の開発                         | 10 分                                      | 200         |
| 19H407            | 前山拓哉   | ナノコンポジットフリッケル線量計の改良                            | 10 分                                      | 203         |
| 12:10 – 13:10 昼休み |        |  |   |             |
| 13:10 – 14:20     | セッションG | 原子核の研究と検出器の開発<br>(座長：高田栄一)<br>セッション準備          | 10 分                                      |             |
| 18H093            | 福田光順   | 重粒子線による核反応断面積の研究                               | 10 分                                      | 206         |
| 18H296            | 森口哲朗   | RIビーム飛行時間検出器の開発 – 理研稀少RIリ<br>ングのための検出器 –       | 10 分                                      | 211         |
| 18H350            | 魚住裕介   | 重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定                          | 10 分                                      | 215         |



|        |      |                            |      |     |
|--------|------|----------------------------|------|-----|
| 18H396 | 西畑洸希 | スピン整列不安定核原子核を用いたベータNMRの開発  | 10 分 | 218 |
| 19H421 | 小林俊雄 | 極低物質質量ビームライン位置検出器の開発       | 10 分 | 221 |
| 20H290 | 三原基嗣 | 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発 | 10 分 | 224 |

・講演時間は講演7分＋質疑応答3分

### 発表会開催日に発表ができなかった課題

コロナ禍でマシンタイムが実行出来なかった課題

開催後日に録画発表した課題

|   |        |                                     |   |      |     |
|---|--------|-------------------------------------|---|------|-----|
|   | 20H248 | Pinsky/Lawrence/Steven              | Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications |      | 228 |
|   | 18H341 | 藤原 健                                | シンチレーティングGlass GEMを用いた炭素線線量分布測定に関する研究   |      | 231 |
| ※ | 19H358 | Quentin Raffy                       | Molecular studies of damages on biomolecules under irradiation by accelerated ions  | 10 分 | 145 |
|   | 20H374 | Berger, Thomas / Burmeister, Sönke  | Space Radiation Dosimetry - Energetic Particle Detection with Active and Passive Detector Systems for Space Missions - Extended       |      | 234 |
| ※ | 20H373 | Benton, Eric R                      | Active Tissue Equivalent Dosimeter for Space Crew Dosimetry and Characterization of the Space Radiation Environment                   | 10 分 | 179 |
|   | 20H376 | Shurshakov/Vyacheslav/Alexandrovich | Study of PIPS-dosimeters response for charged particles with different LET values   |      | 237 |
|   | 20H377 | Ploc Ondrej                         | Czech Payload for the BION M2 satellite   |      | 240 |
|   | 18H395 | M Prezado /Yolanda                  | Heavy ion minibeam radiation therapy: dosimetry and a first proof of concept  |      | 243 |
| ※ | 19H412 | 東 俊行                                | 結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起   | 10 分 | 246 |

## 2020 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

| 氏名     | 所属略称  |        |                                  |
|--------|---|--------|----------------------------------|
| 浅井 圭介  | 東北大学  | 小藤 昌志  | QST 病院                           |
| 浅野 まき  | 加速器エンジニアリング   | 小林 亜利紗 | 国立研究開発法人 量子医学・医療部<br>門放射線医学総合研究所 |
| 東 俊行   | 理化学研究所  | 小林 俊雄  | 東北大学                             |
| 伊川 裕明  | QST 病院  | 小林 義男  | 電気通信大学大学院 情報理工学研究<br>科           |
| 伊藤 正俊  | 東北大学  | 榮 武二   | 筑波大学                             |
| 稲庭 拓   | National Institute of Radiological<br>Sciences, QST | 坂間 誠   | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 今井 礼子  | 量子科学技術研究開発機構  | 酒見 泰寛  | 東京大学                             |
| 上野 恵美  | 放射線医学研究所  | 佐々木 武仁 | 東京医科歯科大学名誉教授                     |
| 上野 秀樹  | 理化学研究所  | 佐藤 眞二  | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 魚住 裕介  | 九州大学・理学研究院物理学部門                                     | 柴田 裕実  | 大阪大学産業科学研究所                      |
| 内堀 幸夫  | 量子科学技術研究開発機構  | 清水 森人  | 産業技術総合研究所 分析計測標準研<br>究部門         |
| 浦郷 由佳  | 量子科学技術研究開発機構  | 白井 敏之  | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 遠藤 暁   | 広島大学  | 眞正 浄光  | 東京都立大学                           |
| 大津 秀暁  | 理化学研究所  | 新藤 浩之  | 宇宙航空研究開発機構 研究開発部門                |
| 小川 和彦  | 大阪大学  | 杉浦 彰則  | 量研                               |
| 小此木 範之 | QST 病院  | 関口 仁子  | 東北大学大学院理学研究科                     |
| 小俣 要   | 量子科学技術研究開発機構  | 高橋 昭久  | 群馬大学重粒子線医学研究センター                 |
| 笠井 清美  | 量子科学技術研究開発機構 量子医科<br>学研究所                           | 高橋 美沙  | JAXA                             |
| 菓子野 元郎 | 奈良県立医科大学  | 高橋 美智子 | 宇都宮大学                            |
| 粕谷 吾朗  | QST 病院  | 高橋 芳浩  | 日本大学                             |
| 片桐 健   | 量子科学技術研究開発機構  | 立花 泰彦  | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 勝良 剛詞  | 新潟大学 歯科放射線科   | 為ヶ井 強  | 東京大学                             |
| 兼松 伸幸  | 量子科学技術研究開発機構  | 辻 比呂志  | QST 病院                           |
| 鎌田 緑子  | 量子科学技術研究開発機構  | 津田 雅貴  | 広島大学大学院総合生命科学研究科                 |
| 川島 祐洋  | 加速器エンジニアリング (AEC)                                   | 寺沢 和洋  | 慶應大学 /JAXA                       |
| 河西 美貴  | 東京女子医科大学病院  | 中川 清子  | (地独)東京都立産業技術研究センター               |
| 川村 拓   | 群馬県立県民健康科学大学  | 中嶋 大   | 関東学院大学 理工学部                      |
| 北川 敦志  | 量研  | 中島 菜花子 | QST                              |
| 北村 尚   | 量子科学技術研究開発機構  | 波戸 芳仁  | KEK                              |
| 久下 謙一  | 千葉大学  | 錦戸 文彦  | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 久保 謙哉  | 国際基督教大学教養学部   | 西畑 洸希  | 九州大学                             |
| 熊谷 忠房  | 国立研究開発法人量子科学技術研究開<br>発機構                            | 野元 昭弘  | 国立研究開発法人量子科学技術研究開<br>発機構 QST 病院  |
| 小泉 雅彦  | 阪大保健学科  | 長谷川 正俊 | 奈良県立医科大学                         |
| 幸村 孝由  | 東京理科大学  | 濱田 敏正  | 理化学研究所                           |
| 小久保 年章 | 量子科学技術研究開発機構  | 濱野 毅   | 量子科学技術研究開発機構                     |
| 越水 正典  | 東北大学  | 原田 浩   | 京都大学                             |
| 小平 聡   | 量子科学技術研究開発機構  | 平山 亮一  | 量子科学技術研究開発機構 量子医科<br>学研究所        |

|       |  |
|-------|--|
| 福田 茂一 | QST 病院   |
| 福田 光順 | 大阪大学大学院理学研究科   |
| 福田 祐仁 | QST 関西研  |
| 前山 拓哉 | 北里大学   |
| 牧野 高紘 | QST 高崎   |
| 松葉 俊哉 | 量子科学技術研究開発機構   |
| 松本謙一郎 | 放射線規制科学研究部   |
| 松山 知樹 | 理化学研究所   |
| 三浦 厚  | 量子科学技術研究開発機構   |
| 水島 康太 | 量子科学技術研究開発機構   |
| 水野 秀之 | QST 病院   |
| 三原 基嗣 | 大阪大学大学院理学研究科   |
| 村上 健  | 量子科学技術研究開発機構   |
| 村田 裕人 | 埼玉県立がんセンター   |
| 村松 正幸 | 量子科学技術研究開発機構   |
| 森 康晶  | QST 病院   |
| 森口 哲朗 | 筑波大学   |
| 保田 浩志 | 広島大学   |
| 山内 知也 | 神戸大学   |
| 山口 英俊 | 産業技術総合研究所  |
| 山田 滋  | QST 病院   |
| 山谷 泰賀 | National Institute of Radiological Sciences (NIRS-QST) |
| 楊 叶   | 量子科学技術研究開発機構   |
| 余語 克紀 | 名古屋大学医学系研究科総合保健学専攻                                     |
| 吉井 裕  | 量子科学技術研究開発機構   |
| 米内 俊祐 | 量子科学技術研究開発機構   |
| 涌井 崇志 | 量子科学技術研究開発機構   |
| 渡辺 賢一 | 九州大学   |
| 王 冰   | 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所                                  |

