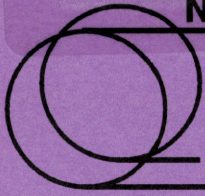


放医研 図書室



8 0 1 9 9 6 0 1 6

NIRS



HIMAC

NIRS-M-116

HIMAC-013

平成7年度
放射線医学総合研究所
重粒子線がん治療装置等
共同利用研究報告書

1996年6月



放射線医学総合研究所
〒263千葉市稲毛区穴川4-9-1

平成6年度に続いて、平成7年度の重粒子プロジェクト研究の共同利用研究成果がまとめられた。

研究開始から2年目の平成7年度は、各研究ともに研究の方向も定まり、研究体制とそれを支える研究支援体制も、すこしづつ整えられてきているように思われる。

昨年のように、研究成果が外部の評価委員も加わっている研究評価部会で報告されたが、概して昨年よりも研究内容が良くなっているとの印象を持たれた委員が多かったとのことであった。研究の中には、短期間では結果のでないものもあるが、各課題ともにそれなりの進展があったとの評価を頂いたので、責任者としてはひとまず安心というところである。

HIMACは医療用ばかりでなく、それを支える種々の基礎実験が可能ないように、医療を中心とした多目的研究用に作られているのであるから、今後は、重粒子線治療の基礎面のすべてを網羅するような研究課題の広がりをも、各研究応募者に期待するものである。

幸いに平成8年度も、昨年度に劣らず熱心に研究が実施されているので、数年後には独創的な研究成果が次々と得られるであろうことを期待したい。

重粒子線共同研究が大きな成果を上げることができるように、この研究報告書に目を通していただいて、所内外からのご批判・ご指導を切に希望するものである。

平成8年5月

重粒子治療センター長

森田 皓三

目 次

序

治 療 班

陽子線治療の治療研究	1
重粒子線治療の患者固定法と照射技術法の研究	3
重粒子線治療における至適照射法の研究	5
重粒子線治療の照射線量容積と腫瘍制御・正常組織障害との関係に関する臨床的研究	7
重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究	9
患者設定の際の画像照合法の研究	11
重粒子線治療の臨床研究計画法ならびに評価法の研究	13
重粒子線治療における生物学効果を考慮した治療計画法に関する研究	15
重粒子線治療における照射位置の3次元確認修正法の研究	17

診 断 班

癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子線治療による変化及び 予後との関連の研究	19
スパイラルCTによる小型肺癌集検の試み	22
画像によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究および画像診断法の 総合的システム化の研究	24
重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断 (神経伝達物質受容体の画像化)に関する研究	26

生 物 班

マウス神経芽腫骨・骨髄転移に対する重粒子線治療の基礎的検討	29
重粒子線照射による正常組織の障害と耐容性に関する生物学的研究	31
重粒子線照射による腫瘍再増殖動態の解析	33
マウスにおける重粒子線のRBEに関する研究	35
重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究	37
神経膠細胞の重粒子線感受性と細胞周期に関する研究	39
X線及び炭素イオン線、TNF β に対する細胞の応答の解析	41
高精度コロニー形成率測定法による重粒子線の生物効果の解析	43
重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究	44

治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発	46
腫瘍に対する生物効果線量分布を作成する技術に関する研究 (7B-112)	48
重粒子線照射による皮膚の耐容線量及び容積効果に関する研究 (7B-113)	49
移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化	51
皮膚における重粒子線照射後の早期及び晩期障害の評価に関する研究	53
齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響	55
重粒子線による中枢神経系の障害と修復の機序に関する病理学的研究	57
マウス正常組織における高LET放射線誘発突然変異の特性	59
小型熱帯魚(グッピー)における重粒子線の生物学的効果の研究	61
正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究	63
重粒子によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究	65
重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究	68
重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関する研究	70
成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線のRBE	72
重粒子線の消化管に及ぼす影響	74
脳の病理組織学的障害を指標とした癌治療の基礎的研究	76
腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学的研究	77
重粒子線のLETに対する細胞致死効果のスペクトル	79
酸素効果に及ぼす重粒子線のLETの影響	81
重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用	83
重粒子線によるヒト皮膚細胞応答の研究	85
染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物学的作用についての研究	87
重粒子線の間期死誘発のLET依存	89
磁場下における重粒子線の作用機構	91
重粒子線によるDNA損傷と修復のLET依存性	92
重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果及び突然変異誘発効果に関する研究	94
ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究	96
重粒子線の動物培養細胞致死作用に関与する活性酸素の研究	98
重粒子線照射による放射線損傷からの回復に関する研究	99
重粒子線の生物効果に関する基礎的研究	101
遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究	102
重粒子線による体細胞突然変異誘発における細胞周期依存性の解明	103
重粒子線照射によるcell cycle arrestに対するP53の関与	105
肝癌における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究	107
重粒子線の細胞周期への影響に関する研究	109

重粒子線誘発アポトーシスに関する研究	110
重粒子線によるDNA切断の誘発とその修復機構について	113
重粒子線に対する細胞の合成代謝系の応答	114
重粒子線照射によるがん培養細胞核DNA損傷度の定量化と 照射後に生成する生体内活性酸素種の同定と定量化	116
DNA損傷誘導性遺伝子の重粒子線による発現制御	118
放射線照射によるPCNA依存性DNA修復並びに PCNA-DNA複合体形成のLET依存性に関する研究	120
重粒子による乾燥DNA主鎖切断の誘発機構	121
宇宙生物学：宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究	122
重粒子線の線量率効果に関する研究	124
宇宙環境を想定した重粒子線の影響下における生物現象の実験的研究	126
高エネルギー宇宙重粒子線によるDNA損傷とその修復に関する基礎研究	129
哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線のRBE	131
重粒子線生物学に関する研究	132
分裂の盛んな臓器の腫瘍の発生（マウスの腫瘍発生）	134
放射線による遺伝子発現：X線と重粒子線との比較	136
疑似微小重力下における高エネルギー粒子線のリンパ球への影響	138

物理・工学班

重粒子治療計画法の開発に関する研究	141
重粒子線の照射初期過程における時間分解ESRイメージングによる研究	143
重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究	145
重粒子線による3次元照射に関する研究	147
重粒子線治療照射法に関する総合的研究	149
重粒子線治療における放射線防護	151
高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査	153
逆運動学による(p, 2p)準弾性散乱のテスト実験	155
重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究	157
重イオン核反応生成物の超微量元素分析	159
重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究	161
希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた 重イオン電離トラックの実験的研究	163
重イオン照射によるBi系超伝導体へのピンングセンターの導入	165
高エネルギー多価イオン衝突による励起・電離機構及び多価イオンの分光研究	167

高エネルギー多荷イオン衝突における励起・電離機構及び多荷イオンの分光学的研究(2) :

6MeV/amu-C ⁶⁺ 衝突による原子・分子の電離断面積の測定	168
二次粒子線の医学利用に関する研究	169
重粒子による生成二次粒子と核破碎生成物の媒質内分布	171
重粒子線の線量評価及び線量分布に関する研究	173
重粒子線による核フラグメンテーションの研究	175
粒子線の飛跡構造とTCP評価の生物物理学的研究	177
重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究	179
重粒子線効果の微細イメージング解析	181
重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究	183
宇宙放射線(重イオン)の遮蔽に関する基礎研究	185
²¹ Fの電器四重極モーメント測定のための ²¹ Fの生成及び偏極機構の研究	186
高温超伝導材料に対する重イオン照射効果	188
がん治療用加速器の総合的研究	190
高速マルチワイヤードリフトチェンバーのテスト	192
スペースシャトル又はスペース・ステーション用放射線モニターの開発と校正テスト	193
相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果	195

研究成果一覧

HIMAC共同利用研究マシンタイム使用実績

平成7年度はHIMAC共同利用研究も2年目に入り、1年を通してマシンタイムの利用が行なわれた。利用時間の合計は物理・工学班が1554時間、生物班が664時間にのぼった。昼間は臨床試行が行なわれているため夜間と週末の利用に限られていることを考えると、加速器の利用は順調であると言えるだろう。月別の使用時間を下図に示す。9月及び2月は加速器の定期点検時期と重なったために利用時間が減少している。

本年度のマシンタイムの組方の特徴は、
(1) 通常の週末の利用は土曜日の夜8時までであるが、日曜日の朝まで連続したマシンタイムを一部開始した。

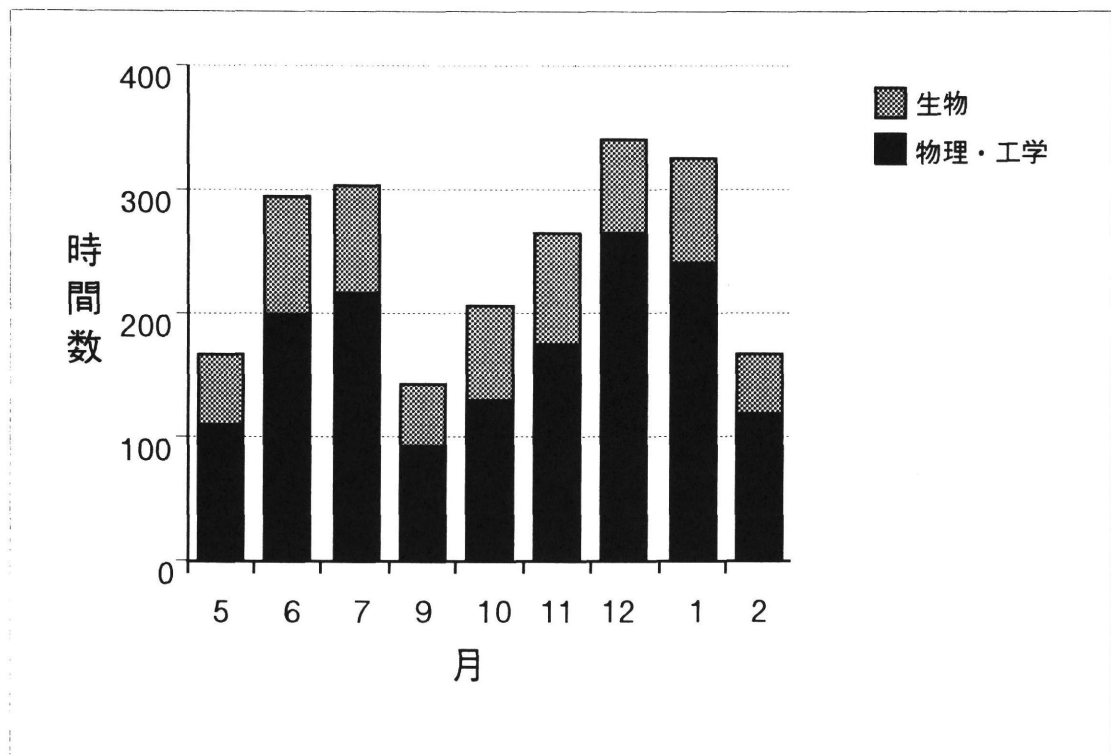
(2) 夜間に連続して同一の課題を実施したり、連続した週末を利用する事を行なった。この結果、準備に時間のかかる研究ではマシンタイム利用の効率が上がり好評であった。

(注1) 共同利用実験のために加速器を運転した時間であり、実際にビームを照射室に導入している時間ではない。

(注2) 臨床試行及び臨床試行実施のために必要な実験は含まれていない。

(注3) ビームの切り替え、加速器の調整時間、生物室での線量測定の時間は原則として含まれていない。

平成7年度共同利用実験 マシンタイム使用実績



治 療 班

陽子線治療の治療研究
Clinical study for proton beam therapy
(7C-001)

中野隆史、森田新六、古川重夫、中村譲、柴山晃一、石居、平岡武、金井達明、
遠藤真広、石川敦子、寺原敦朗

Abstract

Proton beam therapy for ocular melanoma has been undertaken from 1985. The treatment systems including patient head setting, eye gazing system, x-ray verification system were developed. By 1995, 47 ocular melanomas were treated with protons with 70 MeV. 5 year survival rate was 97% and local control rate was 89%. 76% of the eyes treated were preserved.

1) 研究の目的及び年次計画

眼球悪性腫瘍の重粒子線治療の予備段階として、陽子線による眼球悪性黒色腫の治療を行い、治療システムの開発や技術の開発・修練を行う。

平成8年度から重粒子線臨床試行の一環としてぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療の臨床試行を技術的に支援する臨床研究を行う。

2) 今年度の研究経過及び成果

放医研の陽子線はこれまで中性子線の医学利用に使われていたサイクロトロンにより加速するため実用の陽子線加速エネルギーは70 MeVであり、ビームの飛程が約38mmである。このため、治療患者は主に表在性の腫瘍に限られる。1985年までは予備実験として色々な部位の癌の再発や転移症例を中心に治療を行った。1985年からはこのビームを利用して眼球悪性黒色腫の陽子線治療を開始し、現在に至るまで47名の患者治療を行った。経過観察期間も漸く分析可能になってきたのでこの治療成績も含めて報告する。

*陽子線治療システム

初期は水平ビームポートと治療台のみで治療計画装置や専用の患者固定システムがなく、正確な照準および照射位置の確認法や再現性の良い患者固定装置がなく、さらに線量分布が表示できないなど、治療システムが不完全であり、優秀な線量分布を実現できる線質を十分生かせることができなかった。1987年に垂直照射ポートが完成し、仰臥位での治療が可能となった。1991年に不正形照射野での治療が実現した。陽子線治療の対象が絞られて

きたため、対象患者を陽子線治療が明らかに有効である眼球腫瘍を中心とする表在性の小腫瘍の治療専用装置に改良することになり、1992年4月よりX線照射野照合システムをポートに搭載した眼球腫瘍専用の照射装置に改良された。これにより眼球にタンタルムリングを縫着し、このシステムで患者の位置決めを行う事ができるようになり、精度と再現性が向上したため、照射野のマージンを3mmから2mmに少なくし、照射容積を減少させることができた。

II. 陽子線治療システム

この新しい陽子線システムの特徴は以下のとおりである。

1 CTによる治療計画システム

飛程の調節と特殊な形の腫瘍輪郭の抽出：
CT画像による飛程の計測により飛程の整形が可能となる。さらに凸凹不整な腫瘍輪郭を抽出し、正確な照射野が設定可能となった。ボストンのMGH、スイスのPSI、英国クラッターブリッジの眼球腫瘍の治療システムはCT画像を用いずに、リングの位置、眼底写真の腫瘍輪郭と超音波像の腫瘍の厚さを眼球モデルに移植し、これに基づいて治療計画を行うものである。このシステムの原理は、眼球にタンタルムリングを縫着手術の時、欧米人は脈絡膜の色素が薄いので透光により腫瘍の輪郭とリングの位置関係を強膜側から正確に計測できりため眼球モデルに位置情報を移植可能であり、さらに小さな腫瘍はCTでは描出不可能であることに基づいている。

しかし、日本人の脈絡膜は厚いため透光が困難でリングと腫瘍の位置が正確に測定できない。また、一般に腫瘍が大きい症例が多く、CT画像で腫瘍の輪郭が描出可能である。さらに、長所としてはCT画像によるビームの飛程調節ができる。眼瞼が照射野に入った場合の飛程計算ができるなどの理由により、我々はCTによる治療計画法を採用している。

2 X線照準システムの導入

位置決めの精度の向上と再現性の確認：
これまではライトローライザーで照射野の照準を行っていたが、位置の再現性に平均1mm最大3mmの誤差があり、照射野のマ

ジンを小さくできない、照射野の確認ができない、などの問題が残されていた。そこで、ハーバード方式と同様にX線管をビームポートに搭載し、眼球縫着リングをマーカーに再現性を0.5mm以下まで上げ、さらに照射野の確認が可能なシステムを構築した。

照射野の記録： これまではライナックグラフィーに当たる照射野を記録に残すものが無かったが、X線ポート写真を保存することで照射野の記録が可能となった。

患者のセットアップ時間の短縮： これまでのライトビームによる照準法では患者の頭部の固定精度に眼球位置の再現性の精度が依存している事があった。また皮膚マーカーや眼球の解剖をたよりに照射野の照準をせざるを得なかったので30分以上の時間がかかったが、リング縫着-X線写真による確認法により1患者当たり15分-20分で照射が終了可能となった。

3 チタンリングの使用

ほとんどの症例はハーバード大学で使用されているタンタルムリングを購入しマーカーに使用している。しかし、タンタルムはX線透過性が低いためX線ポート写真には好ましい材質であるが、CT画像を乱す欠点がある。我々はX線写真とCT画像の両者に適当なX線吸収値を持つチタンをリングとして2例に用いた所、CT画像を乱すことがなく、X線ポート写真にても判別可能であることを確認した。

Ⅲ. 陽子線治療方法

放医研のサイクロトロンにより加速された陽子線のエネルギーは70MeVであり、ビームの最大飛程が約36mmである。陽子線治療には垂直ビームポートを使用するので、患者は仰臥位に設定し、前方1門照射法で行った。照射方法は週1回法で、10Gy-14Gy/回、総線量50Gy-70Gy、治療期間4-5週間で治療した。治療計画には眼球のCT画像を用い、陽子線治療計画システムにより照射野、コリメータ、飛程を決定した。毎回の治療位置の照合にはX線写真により0.5mm以内の照合精度で治療を行った。

Ⅳ. 眼球悪性黒色腫患者の治療成績

1995年12月までに47名のぶどう膜悪性黒色腫患者が陽子線で治療された。うち1例は術前照射で46名が根治照射例であった。腫瘍の大きさと発生部位をみると、11例23.9%が小-中腫瘍で、35例76.1%が大-特大腫瘍患者

であった。さらに、視神経乳頭、黄斑、毛様体や光彩に浸潤しているものが28例60.1%も認められた。腫瘍の小さいものはほとんどが視神経乳頭に発生したものであった。18例39.1%のみが重要部位から離れているものであり、腫瘍径が大きいものの眼球保存ならびに視力保存の期待できる対象であった。

これらの患者の治療成績は5年生存率=97%、局所制御率=87.5%(35/40)、眼球保存率=77.5%(31/40)であり眼球摘出の原因は再発5名、失明3名、頭痛1名であった。

陽子線治療は腫瘍に限局して大線量を投与でき、眼球を温存して良好な治療成績を得られることから、ぶどう膜悪性黒色腫に対してはよい適応と考えられる。

参考文献

森田新六、中野隆史他 眼球メラノマーの陽子線照射。放射線治療システム研究 (suppl) 4:154-157,1987.

中野隆史、森田新六 他 眼球メラノサイトーマの陽子線治療。放射線治療システム研究 3:124-126,1986.

森田新六、恒元 博、佐藤眞一郎、中野隆史 他：放医研医用サイクロトロンによる陽子線治療。日本放射線腫瘍学会誌 1:145-153,1989.

Nakano,T., Morita,S., Sato,S., Tsunemoto,H., Kanai,T., Furukawa,S., Hiraoka,T.(1993) Proton beam therapy for ocular melanoma. International Congress of Radiation Oncology 1993.(Abstracts of International Congress of Radiation Oncology, p284)

Nakano, T. (1993) Proton beam therapy for ocular melanoma. Lecture at Massachusetts General Hospital, Harvard University.

森田新六、中野隆史 (1994) 1.3眼内腫瘍の陽子線治療。眼科学体系 8B 眼腫瘍, 増田寛次郎編, 中山書店, 東京, 29-36.

重粒子線治療の患者固定法と照射技術法の研究
Studies of patient's immobilization and irradiation methods
in heavy charged particle therapy
(7C-002)

松岡祥介、溝江純悦、鎌田正、遠藤真広、加藤博敏、古賀雅久、古川重夫、宮本忠昭、辻井博彦、森田皓三
Y.Matsuoka, J.Mizoe, T.Kamada, M.Endoh, H.Katoh, M.Koga, S.Furukawa, T.Miyamoto, H.Tsujii and K.Morita

Abstract

Preliminary reports of studies on patient's immobilization in heavy charged particle therapy, treatment planning system using MRI images, dose distribution simulated by charged particles conformation therapy and respiratory movement of target volume in lung cancer patients, have been described.

1. 研究目的

より精密な重粒子線治療を行うために、疾患の部位及び種類に応じた固定法、治療計画法、照射法を研究する。その為に、

- 1) 日常の重粒子線治療の結果をみながら、患者体位再現性の向上に関する研究を行う。
- 2) 3次元的に腫瘍進展範囲を精密に確認する為に、MRI画像(特に矢状断、冠状断)を使った治療計画の研究を行う。
- 3) 重粒子線の Conformation Therapy を研究する。
- 4) 呼吸同期がなされた照射方法を研究する。

2. 研究方法

1) 重粒子線の臨床試行症例の増加に伴い、患者固定の迅速化を目的に Universal Cast の使用を開始した。これにより、固定具作成時の大幅な時間短縮と作業の簡易化がなされた。サーモスプリント製のシェルと Universal Cast 使用した患者固定の状況を調べた。

2) MRI画像を使用した治療計画を行い、CT画像を使用した治療計画との比較を行う。

特に、線量分布をMRI画像上に3次元的に描出することにより、治療計画の修正項目(例えばビームの方向や形など)を容易に判断するための方法を研究する。

3) 光子線(10MeV X線)の Conformal Therapy(10門照射)を行った上咽頭悪性黒色腫の脳転移巣(右前頭葉)に於いて、重粒子線治療の Conformal Therapy(多門照射)のシュミレーションを行い、光子線治療と比較した。重粒子線治療のシュミレーションは、患者コリメーターと患者ボラスを使用する現行の方法での3門照射と、既製のコリメーター(直径3cmの Ring collimator)とレンジシフターで飛程距離を調整する新しく開発された方法(ボラス無使用)での4門、及び、8門照射を検討した。

4) 現在、呼吸移動を加味した治療計画を行っている肺腫瘍と肝腫瘍のうち、17例の肺腫瘍症例の腫瘍の大きさと、実際のターゲット容積の関連を調べた。

3. 結果

1) 固定: 1995年11月までに行われた1004回の照射について、その位置決めに必要な時間(患者固定および写真撮影に必要な時間を含む)を計測したところ、おお

むね、脳、頭頸部では、平均11分台で位置決めを終了できていた。一方、現在のよう
な固定を行っても、a)ピッチング、ロー
リング等が生じやすい、b)透視画像の画質不
良が著しい（特に側面、斜位等）c)骨格を
比較基準にしにくいd)呼吸の影響を受けや
すい肺、骨盤、腹部等では位置決め時間は
延長する傾向にあった。現在、可能なかぎ
り腫瘍近傍へのマーカー刺入を行うことに
より、精度向上と時間短縮を図っている。
また、呼吸同期による照射を開発中である。
2)MR I 治療計画：MR I 画像とCT画像
の取り込みをオンライン化した。通常の診
断用MR I 画像（8mmスライス厚）とCT
画像（5mmスライス厚）を使用した試験で
は、スライス厚が厚いため生じる誤差も大
きい印象である。また、MR IとCTの位
置合わせ法において、適当な参照点がない
ことが多く、今後スライス厚を薄くするか、
または、マーカーをいれる等の工夫が必要
と考えられた。
3)Conformation Therapy：転移性脳腫瘍の容
積は2.9mlと小さく、正常脳の容積は1306ml
であった。腫瘍、正常脳のDVH（Dose
Volume Histograms）を検討したところ、光
子線と重粒子線において腫瘍のDVHには明
らかな差は見られず、低線量域でC-ion照射
は光子線照射よりも照射領域が少なかった。
Ring collimator を用いたC-ion照射（ボーラ
ス無使用）は、患者コリメーター、ボーラ
スを共に用いたC-ion照射に比べて、低線量
域で照射領域がやや広いが大差は見られな
かった。Ring collimator を用いた照射は、脳
の小病変照射に適応できると考えられた。
4)肺腫瘍での呼吸移動：平成6、7年度に
おいて重粒子線治療が行われた肺癌17例の
PLANNING TARGET VOLUME(TARGE
VOLUME)とCLINICAL TARGET VOLUME
(TUMOR VOLUME)を検討した。現在、肺
癌の治療計画用CTは全例、呼気、吸気にて

撮影し、呼吸移動のある患者は呼吸移動
と腫瘍形状を加味したCT画像、ROIを合
成し、治療計画を行っている。実際に行
われた治療計画のTARGET VOLUMEと、
呼気CTにて患者の動きがないものとして
入力したTUMOR VOLUMEを比較した。
呼吸移動のある患者の腫瘍容積とターゲッ
ト容積の比（TUMOR / TARGETx100）は
平均 39.1%(15.6-46.7%)であり、呼吸移動
のない患者の縮小率は平均
84.2%(44.6-100%)であった。呼吸同期照
射は呼吸移動のある患者のTARGET
VOLUMEの縮小に有用であると言える。

4. 本研究は、日常の重粒子線治療と共
に進行する研究であるが、その内容が多
岐に渡ってきた。平成8年度からは、以
下のように分離して研究が行われる。

- 1)8C-002：重粒子線治療における患者固
定・再現法に関する研究
- 2)8C-011：MR I 画像による重粒子線治
療計画とその評価法の研究
- 3)8C-012：重粒子線治療の呼吸同期照射
法の臨床的研究

研究者の所属：重粒子線治療センター

重粒子線治療における至適照射法の研究

The optimal schedule of heavy iron radiotherapy on the biological basis (7C-003)

宮本忠昭^a、滝口恭男^a、青柳壽幸^a、高村大^a、富沢稔^a、安藤興一^a、村山重行^b、

磯野可一^c、宮沢幸正^c、松崎弘志^c

T.Miyamoto, Y.Takiguchi, H.Aoyagi, M.Takamura, M.Tomizawa, K.Andou, S.Murayama,

K.Isono, Y.Miyazawa and H.Matsuzaki

Abstract

To study on the optimal schedule of heavy particle therapy, RBE of human tumors and normal tissues are experimentally obtained. By using cultured human lung cancer cell lines, RBE at 80Kev LET of 290MeV carbon beam was determined to be 1.5-1.7, which values are equal to those of 30MeVd-Be fast neutron. The biological effect of adenocarcinoma of the lung in the spread-out bragg peak by clinically used ridge filter were also examined and found to be almost even except for the lower one at 80KeV.

研究の目的および年次計画

ヒト腫瘍および正常組織の重粒子線に対する感受性(RBE)を実験的にもとめ、至適分割法を研究する。平成6年度は、4種のヒト肺癌細胞に対しHIMACより射出される290MeV炭素線のLET(80KeV)および速中性子線のRBEを明らかにした。また正常肝組織のRBEを研究するため第1段階としてマウス用いた実験システムを開発した。平成7年度は、炭素線の各LETにおける肺癌細胞のdose-response曲線を求めて治療用の6cm幅のリッジフィルター内の生物学的線量分布の測定を行った。また、マウス正常肝組織に対する炭素線のRBEを測定した。平成8年度は、各組織別ごとに肺癌細胞の生物学的線量分布を明らかにするとともに、ヒト乳癌、大腸癌細胞のRBEを測定する。同時に、上記細胞の形態学、染色体、DNAの解析を行いました。気管支鏡およびPCNBより採取される細胞との比較研究を行い重粒子線に対する個別腫瘍のRBE: predictive assay法を開発する。9年度以降は、ネオン、シリコン、アルゴンのRBEを測定する。

今年度の研究経過および成果

1 6年度に引き続き290MeVの炭素線を6cmに拡大したリッジフィルターを用いて

ヒト肺癌細胞とマウス肝臓の照射を行い細胞生存率曲線とマウスの生存曲線よりRBEを求めた。

2 表-1に示すように、腺癌および2種の小細胞癌の80KeV炭素線に対するRBE(10% survival)は1.9(1.7), 1.7(1.7), 1.6(1.5)であった。()は速中性子線のRBEである。両者はほぼ一致した。これは、現在用いられている炭素線は肺癌に対して速中性子線に匹敵する効果を有していることを示している。この結果、肺癌に対する速中性子線の線量およびその線量での治療結果より炭素線の腫瘍制御率が予測されることが判った。今年度は、新たに5種のヒト肺癌細胞(扁平上皮癌: 2、腺癌: 2、大細胞癌: 1)を加えてリッジフィルター内の生物学的線量分布の測定を行った。腺癌株(HLC-1)では、13KeV, 40KeV, 50KeV, 50KeVで線量-効果曲線を求めて、各LETによるRBEを測定した(図-1)。その結果、現在用いているリッジフィルターで達成される生物学的線量分布は80KeVにおいて線量の不足が推定された。

3 正常肝臓の炭素線に対するRBEを測定するため、Balb/cマウスの肝臓を2/3部分切除を行い、図-2に示すように消化管を腹腔外に移動し、残存肝以外を遮蔽しX線、炭素線を照射し生存を追跡した。その結果、図-3に示すようにX線照射後、30日における50%致死線量(LD50/30)は、40Gyであり、炭素線は22.5Gyとなった。その結果、照射による急性肝傷害をendpointとしたRBE値は1.77となった。

研究発表

滝口恭男、宮本忠昭、高村大他 ヒト培養肺癌細胞のIN VITROにおける放射線感受性(X線、速中性子線、炭素線)第36回日本肺癌学会総会、1995.10、千葉

註1

^a a放医研重粒子治療センター、b大阪大学放射線科、c千葉大学第2外科

表1. X線(X)に対する速中性子線(FN)および290MeV炭素線(C)のRBE

Cell line (Histology)	X(200kV)	FN(d-30MeV)	C(80KeV)	
	Do/Dq/10% survival(Gy) (RBE) (RBE)			
IA-5 (Large)	1.05/0.20/2.60	0.65/0.05/1.40 (1.6) (1.9)		
MOR(Adeno)	1.70/0.35/4.20	1.05/0.10/2.45 (1.6) (1.7)	0.95/0.10/2.25 (1.8) (1.9)	
KUB (Small)	0.95/0.25/2.40	0.60/0.05/1.40 (1.6) (1.7)	0.60/0.05/1.45 (1.6) (1.7)	
KH (small)	0.85/0.50/2.20	0.55/0.07/1.35 (1.5) (1.6)	0.60/0.03/1.45 (1.4) (1.5)	

図1. Dose survival curve(HLC-1, adeno carcinoma)

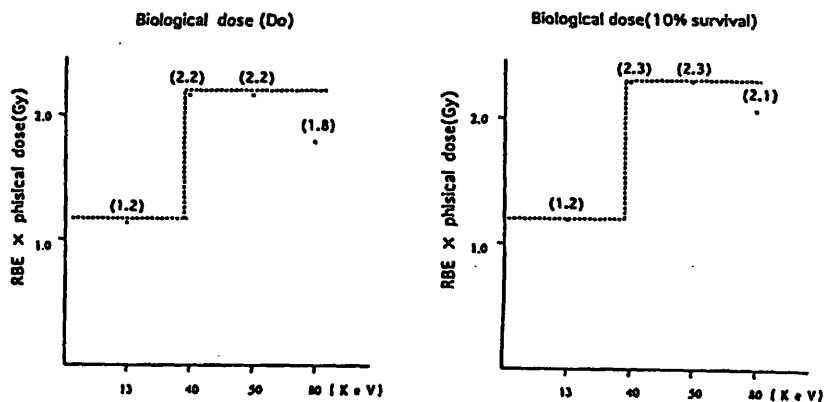


図2. 実験のシェーマ

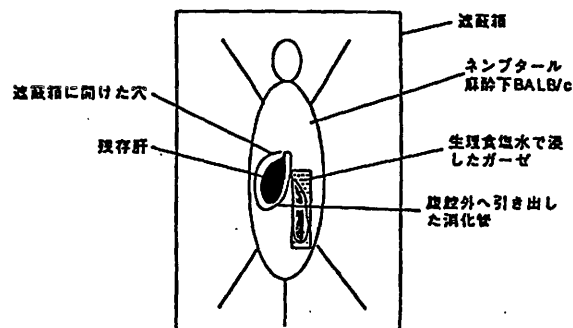


図3a. X線の30日死亡率

Mortality Rate (200KeV X-ray)

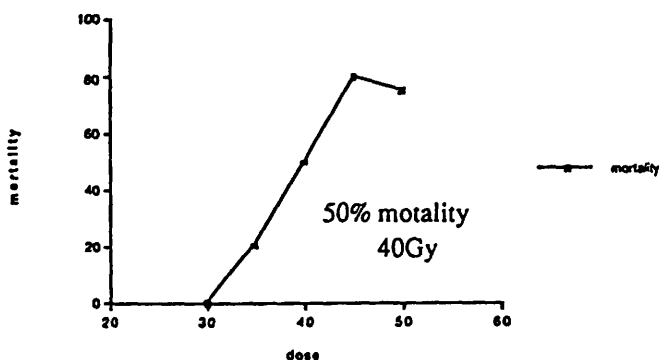
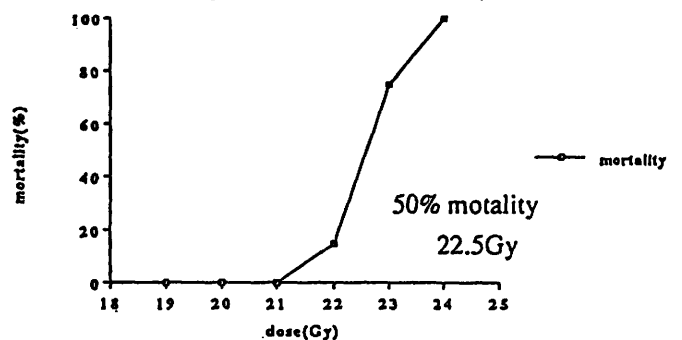


図3b. 重粒子線の30日死亡率

Mortality Rate (Carbon 290MeV)



重粒子線治療の照射線量容積と腫瘍制御・正常組織障害との関係に関する臨床的研究

Heavy ion radiation effect on tumor/normal tissues and dose volume relationship

(7C-004)

中野隆史 寺原敦朗 佐藤眞一郎 石川敦子 中村譲 佐方周防 田伏勝義 金井達明 早田勇 南久松真子

Abstract

Analytical system of heavy ion radiation effect on tumor/normal tissue has been made based on clinical data of patients with cervical cancer treated with photons and heavy ions. Local control was analysed by dose volume histogram of individual patients treated and dose volume irradiated with photons and carbon ions.

1. 研究目的及び年次計画

重粒子線治療に用いられるカーボンイオンの照射効果を臨床症例を用いて解析するために必要な方法を確立するとともに、その照射効果を検討する。重粒子線の照射効果は各組織の放射線感受性の相違、分割照射法や照射容積などに依存すると考えられている。そこで空間線量分布と分割照射法から、腫瘍の局所制御と放射線障害の予測を行う方法を開発研究する。特に子宮頸癌の放射線治療について腔内照射の線量分布から正常組織の生物効果を解析するモデルを完成させる。一方、X線治療ならびに中性子線治療患者の正常組織障害の線量効果関係の研究や子宮癌の放射線治療における染色体異常の線量効果関係の研究が進んでいるので、重粒子線治療患者についても同様な研究を行う。

平成7年度研究計画

- 1) 分割照射効果を加味した照射効果モデルの開発研究 a) 照射効果モデルの開発研究 b) 光子線治療患者の線量分布、分割法と再発・障害の治療データの解析研究 c) 照射効果モデル解析のための技術的研究
- 2) 重粒子線治療と慣用放射線治療の空間線量分布の比較研究
- 3) 照射線量容積とリンパ球の染色体異常の研究

光子線治療と重粒子線治療患者のリンパ球の染色体異常の発現と線量容積の関係の解析を行う。

平成8年度以降は以下の研究を行う。

- 1) 分割照射効果を加味した照射効果モデルの開発研究を行う。
- 2) 重粒子線治療の分割照射効果を加味した

生物効果分布計算法と腫瘍ならびに正常組織の照射効果モデルを開発する。

3) 重粒子線治療患者のデータをもとに線量分布や分割照射法から、腫瘍・正常組織の照射効果を解析し、腫瘍の局所制御と放射線障害の予測を行う方法を開発研究する。

4) 重粒子線治療患者の線量分布と再発・障害の治療データの解析研究。

5) 重粒子線治療の正常組織の早期・晩期反応の定量化の研究とその予測システムの開発研究。

2. 今年度の研究経過及び成果

昨年度からの継続研究

- 1) 子宮癌の腔内照射治療における局腫制御と線量分布の関連の研究

X線写真に保存したCT画像をイメージスキャナーでコンピューター画像としてMSDOSで利用可能にするシステムを利用して、放医研で治療され2年以上経過観察された子宮頸癌の腔内治療患者をDVH解析により検討した。その結果、局所再発例は腫瘍の2.4 Gy以下の線量容積が大きい症例に多く、局所制御された症例は2.4 Gy以下の線量容積が著しく小さかった。この結果から腔内照射の局所再発には腔内照射の線量分布が不十分なことが一因と考えられた。また、DVHの評価は一般に相対線量容積で分析される傾向が強いが、絶対線量容積の方が局所制御とより相関が強く、絶対線量容積での評価が重要と考えられた。

- 2) 子宮頸部腺癌の放射線治療成績の解析

これまで放医研で治療された子宮頸部腺癌の放射線治療成績を解析した。子宮頸部扁平上皮癌に比べて、腺癌の治療成績は劣っていた。また、腔内照射を高線量率線源で治療した患者の局所制御率は低線量率線源の場合に比べて低下していることが特徴的であった。高線量率腔内照射は腺癌には生物効果が低い可能性があることが判った。

本年度新規研究

- 1) 子宮癌の速中性子線治療成績の再評価
子宮癌の速中性子線治療成績の再評価を行

った。1975年の11月から1992年の12月までに236名の子宮頸癌が速中性子線により治療された。このうち、167名が扁平上皮癌で69名が腺癌・腺扁平上皮癌であった。扁平上皮癌は100例が新鮮症例で60例が再発例、7名が転移例であった。100例の新鮮例は97名が放射線治療単独例であったが、3例は術後照射例であった。1975年から1979年に子宮頸部扁平上皮癌を対象に58例の速中性子線治療例と68例の慣用治療例の無作為比較試験が行われた。

治療方法：ほとんどの患者は中性子線とX線を交互に用いるMixed beam治療法により週5回法でTDF80に相当する線量で治療された。外部照射の最後の2週間に両群とも高線量率腔内照射を週1回法で2回行った。A点線量は10から13 Gyが与えられた。

治療成績：速中性子線治療群とX線治療群の治療成績をCause specific survival rateでみると、ⅢB期は速中性子線治療群の5年、10年生存率はそれぞれ41.7%、41.7%で、X線治療群のそれは49.9%、38.8%であった。ⅣA期は速中性子線治療群の5年、10年生存率はそれぞれ31.1%、31.1%で、X線治療群のそれは39.0%、39.0%であった。ⅢB期、ⅣA期とも両群間に統計学的有意差は認められなかった。局所制御率についても両群間に有意差は認められなかった。

放射線障害：直腸・膀胱出血などの内科的治療を要する軽度の障害は速中性子線群では7名、X線群では6名認められた。外科的手術を必要とする高度の障害は速中性子線群では0名、X線群では2名で、いずれも直腸出血により人工肛門造設を行った。速中性子線群で2名、X線群で1名が共に小腸障害で死亡した。放射線障害では両群間に有意差は認められなかった。

子宮頸部扁平上皮癌以外にも頸部腺癌、子宮体癌、卵巣癌、膣・外陰癌などについてもMIX照射法による速中性子線治療を行ったが、中性子線治療の有効性を示すことができなかった。中性子線の線量分布が不良のために、MIX照射法を取らざるを得ず、治療全体に占める高LET粒子線の比率が少なかったことが主

因と考えられた。

2) 重粒子線治療とリンパ球の染色体異常の研究

子宮癌の重粒子線治療患者のリンパ球を照射前と1回照射後照射終了後に採取し、リンパ球の染色体異常の解析を行った。採取患者数は9名であり、現在、症例の蓄積に努めている。

現在解析された症例では、重粒子線による染色体異常の特徴は染色体異常を持つリンパ球数は余り多くはないが、異常のあるリンパ球では染色体異常数並びに強い染色体異常が観察されている。

3) 線量分布解析システムの開発

子宮頸癌の重粒子線治療効果をX線治療効果と比較検討する照射効果解析システムを継続して開発している。本年度は腔内照射線量分布の表示部分のプログラムを開発した。

3. 成果発表

{論文発表}

Terahara, A., Nakano, T., Ishikawa, A., Morita, S., Tsujii, H. (in press). Dose-volume histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*

Nakano, T., Arai, T., Morita, S., Oka, K. (1995) Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32,1333-1336.

中野隆史、寺原敦朗、石川敦子、森田新六、荒居龍雄、福久健二郎、中村譲(印刷中)高線量率腔内照射による子宮頸癌の治療成績と予後因子。癌の臨床。

寺原敦朗、中野隆史、石川敦子、森田新六(印刷中) Dose Volume Histogramによる子宮頸癌の腔内照射の線量分布の検討。日本放射線腫瘍学会誌。

{学会発表}

中野隆史他 日医放シンポジウム1994年
Nakano T. Korean Soci. for Thera. Radiol. Spring Symposium Special Lecture 1994.

中野隆史(1995)高線量率腔内照射法による子宮頸癌の治療。第25回日医放学会放射線による制癌シンポジウム。

石川敦子、吉川京、中野隆史、寺原敦朗、古賀雅久、鈴木和年、吉田勝哉、須原哲也、森田新六、辻井博彦、森田皓三(1995)子宮頸癌のstagingにおけるC-Methionine PETの有用性。第8回日本放射線腫瘍学会総会、(日本放射線腫瘍学会誌 7, suppl1, 176.)

重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究
Research and Development on Cancer Treatment Recording System
in HIMAC Radiotherapy
(7C-005)

佐藤眞一郎、福久健二郎
S. Sato and K. Fukuhisa

放射線医学総合研究所重粒子治療センター 医療情報室

Abstract:

Research and development on cancer treatment recording system in HIMAC radiotherapy has been continued. This year, logical data structure and code definition was established. Most of coding systems are international (i. e. ICD-10, ICD-O(2), ICRU-50, RTOG-Score) so that inter-facility compatibility is assured.

Medical imaging (i. e. X-CT, MRI) is another important information to be recorded. We already have a PACS-like system for various medical imaging modalities. On this system, some rules were applied for marking key-images for linking PACS-data to cancer treatment record management system.

1. 研究の目的および年次計画

放医研における重粒子線がん治療の成果が、長い将来にわたって適切かつ正確な評価を受けるためには、実行治療の内容とその結果が客観的・詳細に記録され、その記録を随時多角的に参照できることが必要不可欠である。さらに、本プロジェクトでは重粒子線を用いた治療は放医研で実行するが、適応決定までの診断作業と治療後の追跡作業は外部の医療機関との協力体制の下でおこなうという、変則的多施設共同診療研究体制を敷いている。

このような状況下での診療記録管理の最適化について研究をおこなう。

1995年度には、診療に際して発生する情報の記録に関して、直接診療にタッチしない第三者の立場からこれを監視監督し、記録されたデータを必要に応じて供給することを目的とした「医療情報室」が新設された。そして、その重要な課題の1つとして、診断に関する情報、放射線以外の治療に関する情報、治療効果（追跡調査を含む）に関する情報等に範囲を広げて検討を加え、放医研で現在運用されている病歴システムをベースとして「重粒子線を含めた放射線治療を中心としたがん集学的治療専門病院の持つべき理想の病歴情報システム」の構築をめざしてきた。

本年度は、昨年報告した放射線治療記録に引き続き、がん診療全般をカバーする病歴記録方式の詳細について検討するとともに、93年度補正予算で整備された医用画像管理システムを利用した、医用画像の病歴システムへの組み込みのための基礎的なソフトウェア開発を行った。

次年度以降は、治療計画装置で得られた線量分布シミュレーション結果を画像ととらえ、病歴データの一部として扱う等、さらに特化した部分の開発研究を行う予定である。

2. 今年度の研究経過および成果

(1). 病歴データ構造の検討

放医研病院には開設以来の病歴が簡易電子

カルテ形式のデータバンクとして存在しており、これを重粒子線治療等、最新の診療思想と今後の変化への対応を念頭に置いて改造することとした。作業の多くは概念や用語の定義および対応コード表の作成、既存の標準コード体系の検討と拡張であったが、コード体系の採用にあたっては、WHO、ICRU、RTOG、EORTC等の国際的な分類規準や勧告に従い、不足するものに関してはこれらの基本規準と矛盾しないような拡張を施した。

作業は実際の診療スタッフを交えたワーキンググループでの調整を行いつつ進められたが、諸般の事情により実際の計算機システムへのインプリメントは未完である。昨年度の研究開発により病歴レコードのオンライン処理ソフトウェアはとりあえず完成しているので、近い将来試験運用が可能になると期待される。

(2). 医用画像の病歴データとしての利用

1993年度の補正予算により研究所内にネットワークシステムが設置されたが、その一環として診療部門内に医用画像を統合して扱うことが可能なシステム(PACS類似システム)が整備された。このシステムは、従来「PACS」と呼ばれてきたもののデータフォーマット部分を強化拡張し、CTやMRIなどのいわゆる画像診断機器のみならず、内視鏡像や顕微鏡像などあらゆるモダリティから発生する画像を統合して扱えるようにし、さらにこのフォーマットおよび画像データファイルへのアクセス法を完全公開して、蓄積された画像データを種々のサブシステムから利用することを可能とした、汎用性の高いものである。すべての画像ファイルはACR/NEMA Ver. 2をDICOM3を意識して拡張したフォーマットで記録されている。これらの規格は画像として同定することまでは考えて作られているが、病歴記録の観点からは、さらに何らかの付加的な意味付けがなされている必要があ

る。具体的には、1人の患者の多数の画像のうち、キーになる画像にマークを付け、このマークを基にして医用画像システムと病歴システムとでデータリンクを張ることを考えた。このマークは臨床腫瘍学的観点から付けられるものであり、医用画像同定情報とは独立した概念によるものである。従って、マーク値を記録するエレメントを新たに設定し(実際には既存のエレメントを流用)、画像参照用端末上でマーキングをおこない、そのマークを検索キーとして検索が可能となるようにソフトウェアの拡張を施した。マークは6種類用意しており、異なった概念のマーキングが独立して行えるようになっている。これらのマークを実際に運用する際には厳格なルール設定が必要であり、今後の課題である。

3. 参考文献

・デジタル画像と通信規格;MIPS規格案-89:日本放射線機器工業会:1991年3月

4. 研究成果発表

・佐藤、福久他:がん診療病歴の一環となるPACSの構築:第15会医療情報学連合大会、1995年11月、名古屋市

患者設定の際の画像照合法の研究 (7C-006)

寺原敦朗^a、赤沼篤夫^b、中村譲^c、古川重夫^c、中川恵一^d、青木幸昌^d、
蓑原伸一^c、遠藤真広^c

Abstract

In the practice of radiotherapy there occurs very often that a radiation oncologist has to collate images obtained in the practices to diagnostic images. Moreover it is very essential a patient has to be reconstructed in a treatment room exactly as he was in the treatment planning. This reconstruction used to depend on the physician's visual judgment. Recently images are often employed for the purpose. Now the collation of images also depends on the visual judgment which accompanies considerable uncertainty. For objective collations the methods are being developed to correlate multiple reference points on computers, which is practically complicate and allows judgment errors in selecting reference points. A method of automatic image collation is studied here for the development.

1. 研究の目的および年次計画

原体照射に代表される高精度放射線治療が普及するにつれ、治療機寝台における患者位置決め精度が大きな問題の1つであることが指摘されている。この位置決め誤差は、治療計画用CT装置においてCT画像を取得し治療計画を作成した後、患者を治療計画用CT装置から治療機の寝台に移す際に生じる。

一方、これまで放射線治療における照合は、患者セットアップ後、治療の前に少量の治療ビームで照射野の透視画像を撮影して、シミュレーション写真との比較によってなされている。また、最近では、実際の超高圧X線治療ビームを用いて治療中に照射野画像を取得する研究も進んでいる。

また、患者の治療計画の作成に際して標準人体モデルと患者の診断画像を照合したり、患者の呼吸や心拍による臓器の変形を考慮する必要がある場合等では、画像の拡大・縮小、回転、歪み等を考慮しつつ最適な照合が行えることが望まれる。

以上に述べた事を踏まえ、現在、治療

計画用CT画像(診断画像)と治療機における照射野画像(治療画像)の2枚の画像を照合して照射位置を確定するための研究開発も行われ臨床応用されている。ここで用いられている画像照合の方法は、画像のエッジ抽出等を行い、医師が2枚の画像が最も良く重なるように調整を行うものであり、今後自動化あるいは半自動化が望まれる。

2. 今年度の研究経過および成果

2枚の画像の相対的な位置のずれを求めるためにそれらを照合したり、入力された画像の対象物体を同定する目的で、入力画像と複数のモデル画像とを照合する処理は、パターンマッチングと呼ばれ、多方面で応用されている。このようなパターンマッチングには、(1)2枚の画像から抽出した特徴量を比較する方法と、(2)2枚の画像を画素データレベルで直接比較する方法、に大別される。いずれの方法でも、与えられた評価関数を最小化する原理に基づいている。以下、それぞれの方法についてその特徴を簡単に説明する。

a) 抽出された特徴量による比較

本手法は、物体のコーナー、エッジ、あるいは輪郭線等の画像の特徴量を前処理により検出し、最小2乗法、弛緩法等により変換パラメータを決定するものである。本手法には、処理時間が短いという利点があるが、一方、問題点としては、特徴量の抽出が可能であるという保証が無い点にある。

b) 画素レベルにおける直接比較

特徴抽出を行わず、画素データレベルで直接比較する方法は、ノイズに強く高精度の照合が期待される。このような方法には、大別して相関法を用いた系統と最適化法を用いた系統がある。前者は2枚の画像の間の残差や相関計数等を計算して最も良く一致する画像変換パラメータを求めるものである。こうした方法には、確実性が高くまたアルゴリズムが簡単でハード化が容易である等の利点があ

る反面、処理時間に問題点がある。これに対し、後者の方法は、評価関数を最小化するパラメータの決定を最適化問題として捉えて計算を効率化するもので、ダイナミック・プログラミングや正則化法等の手法がある。以上、特徴法による比較にも画素レベルでの直接比較にも一長一短があるが、ここでは画素レベルで直接評価することとする。簡単のため、ここでは2次元で考える。

画像の回転、移動、拡大・縮小を行う座標変換はアフィン変換と呼ばれ、変換後の座標を x 、変換前の座標を y とすると、 $x = A \times y + b$ の形で表される。ここで、 A は回転および拡大・縮小を表す行列、 b は平行移動を表すベクトルである。治療画像に次の変換を行い、診断画像と照合することを考える。

- (1) 平行移動
- (2) 拡大・縮小
- (3) 回転
- (4) 画像の輝度

これらの内、座標変換に関連するのは(1)~(3)である。治療画像を $g(y)$ とし、これを変換した画像 $\Phi(x)$ を診断(治療計画)画像 $f(x)$ と照合する。この $\Phi(x)$ を $f(x)$ と最も一致する様に変換パラメータを決定するのであるが、患者の臓器の萎縮など変形が起きているときはアフィン変換のパラメータが位置によって一定でなく、位置の関数となる。最小にするべき目的関数 F すなわち、画像 f と Φ との各画素間の変動を最小にする最適値を求めるには F の導関数を求める必要がある。これにより各変換パラメータの微分係数がきまり最適化の手法を用いてパラメータを決めることができる。

治療画像の各画素点 (y) を中心として、非線形最小2乗法をとりて各パラメータを求めることにより、各画素点の変形を表現することができる。この際、各画素点から遠く離れた点までも2階程度の微分係数で十分表現できるとは限らない場合には、中心点からの距離に応じて重み付けをした目的関数を最小化する問題として解くことも考えられる。

以上、非線形最小2乗法を用いた画像照合の一般的な手法について述べたが、このような方法の大きな問題点の1つは最適化の際に局所解に陥る恐れがあるこ

とであり、以下にして、局所解を避けて真の解を得るかがこのような手法を成功させるポイントとなろう。

先に述べた手法は非線形最適化問題に帰着されることは前にも述べたが、局所解を避けて大域的な解が求まることを保証する手法は未だ存在せず、上に述べた手法をそのまま適用した場合に成功するかどうかは不明である。従って、ここでは段階的に画像照合の要求機能を高めて行くこととし、まず拡大・縮小および画像の輝度補正については考慮しない簡単な場合の画像照合の実証を行うこととする。

具体的な手法としては、上に述べたような目的関数を用いた非線形最小2乗問題を解くのではなく、2つの画像間の相互相関関数を求め、この相互相関関数の値が最大となる点、あるいはしきい値を超えた領域の中心点を2つの画像のずれと判断するものである。

2枚の画像の画素の輝度を、 $f(x)$ および $g(x)$ とすると、相関関数 $\phi(t)$ を計算し、これが最大となる (t) を2つの画像間のずれと考えることができる。しかし、この方法は、 $\phi(t)$ のピークが複数ある場合(2値画像同士の照合の場合には起こり得る)、信頼性に欠ける。このような場合には、 $\phi(t)$ が、あるしきい値を超えた領域の中心をずれの量とすることで軽減される。このようにして求めるずれは指定されたしきい値を超える $\phi(t)$ を用いて計算される。

以上に述べた方法により、同一の患部を示す、通常のCT画像とライナックCT画像の画像照合を行い、相関関数から両画像間のずれを求める方法の妥当性を検討した。

- a 放医研治療・診断部
- b 放医研障害・臨床研究部
- c 放医研重粒子センターシステム開発室
- d 東京大学放射線科

重粒子線治療の臨床研究計画法ならびに評価法の研究

(7C-007)

赤沼篤夫^a、寺原敦朗^b、森田新六^b、岡 邦行^b、向井 稔^b、中野隆史^b、
佐藤真一郎^c、中村 譲^d、古川重夫^d

Abstract

Nothing is allowed to employ clinically that is not scientifically proved that its application to human being is anticipated beneficial. Even the things are not routinely employed that are scientifically expected that their clinical applications is good for patients. Clinical trials have to be done in advance, which should prove the clinical benefits of new mode application. The methodology to prove the benefits in clinical trials has been controversial. The phase study is the currently accepted measure. But there are multiple obstacles in the phase study. The confidence limits are often discussed. But the problems in confidence of data should be discussed prior to statistics.

1. 研究の目的および年次計画

基礎研究と異なり臨床研究では任意に仮説を立てる事は許されない。科学的根拠のある期待に基づいて臨床研究計画は立てなければならない。この臨床研究計画は現在の社会が認める方法を用いる必要がある。科学的に臨床応用の可能性のある要素が発生した場合に、その要素を臨床に応用して人間性および社会性を満足する価値判断に基づいて、より有利であるかの実証である。多くの場合この価値判断は患者の生存率を基準として考えて居る。癌の治療に於いては生存率が最も重要な基準であろうが、それだけではない。場合によってはその他の価値の評価法が規定される。この評価は相対的な変数であり、臨床試行の目的関数と呼ぶべきでもあろう。この目的関数の一つが生存率であり、またPerformance Statusや痛み等である。これらの関数は統計量としての数値化される故にその信頼度も数値として表示される。故に目的関数は目的の値と信頼度の双方を算出する関数であるべきである。

目的関数を算出する変数も所定の評価法に基づいて算出され、より信頼性のある変数にするので各々作業関数と呼ぶべきである。作業関数の最も重要な物は診

断と治療である。この作業をどの様にして変数とするかが問題である。この変数すなわち作業関数を統計量として用いる場合には、その信頼性が問題であり、これをどの様にして高めるかの問題だけでなく、どの様に作るか、あるいは表現するかの問題も発生する。この作業関数を作る作業の精度すなわち作業パラメータ選択の問題や事例数の大きさ等の統計的問題を検討する必要がある。

昨年度は学習型のデータベースの概念の確立を前提として治療や診断の作業関数や結果の評価の関数在り方を検討した。

2. 今年度の研究経過及び成果

放射線治療データベースは、患者の生存意義と存在価値を高める為に、放射線治療をより効果的に行い、患者の生存率と生活の質の向上を図ることを目的としている。そのためには、治療方法の最適化をおこない、また生存期間等の予測が行える方法を備えていることが望まれるのであるが、まずは人体パラメータや病状パラメータのを得る為に診断結果の情報化を確立する必要があると同時に治療内容の情報化の確立を図る必要があるので治療データベースの作成を試みた。

これまでは診断治療の内容の分類と表現法がデータベース作成の最大の問題であり、曖昧な表現への対応も考慮されなけれなかつた。内容の分類は時と共に変化する物であり、これがコンピュータを利用した放射線治療データベースの普及が遅れている原因であると考えられる。放射線治療における治療計画の事前評価や新たな治療計画の開発のためには、過去の治療例に係わるデータ・情報を容易に分析可能な形態で保持しておかなければならない。このような観点から、臨床において利用可能な範囲をカバーし、かつ治療結果分析の観点から柔軟性、拡張性を持った放射線治療データベースの開発を狙いとして、本研究を実施した。

今年度はシステムの基本仕様を定めることを目的として実施した。まず、昨年

度に実施した腫瘍あるいはプロトコルを中心とした分析に加え、放射線治療に係わるより広い範囲にわたる分析を実施し、実用的に十分な領域をカバーしうるデータベース仕様を検討した。また、画像情報の扱いについても、治療計画器データとの関連を中心に、利用イメージを固め、これらの成果より、放射線治療データベースの基本仕様を定めることができた。

主要な成果は以下の通りである。

①概念分析

放射線治療に出現する概念を整理し、それらの関連をまとめた。図は放射線治療データベースが対象とする世界の概念ならびに概念間の関連を示したダイアグラムである。このダイアグラムにおけるモデル化の特徴は以下の通りである。

- ・ [治療記録] という抽象オブジェクトを定義し、治療に関するイベント情報や、一般的な記録をまとめた。
- ・ [イベント] クラスを設け、[治療]も時間事象として扱うものとした。
- ・ [患者] には、複数の腫瘍が対応可能であることとし、[治療記録]はその腫瘍毎に作成することとした。

②データベース項目の整理

図のオブジェクト・ダイアグラムの各クラスに対して必要な属性を定め、データベース仕様を定めた。また、腫瘍情報の表現についても肺腫瘍のほかに、乳腺腫瘍、脳腫瘍について整理し、データベース仕様を定めた。

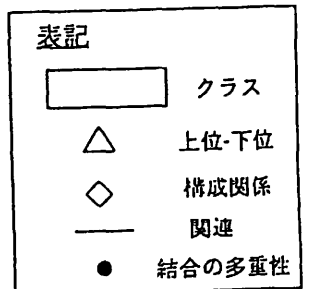
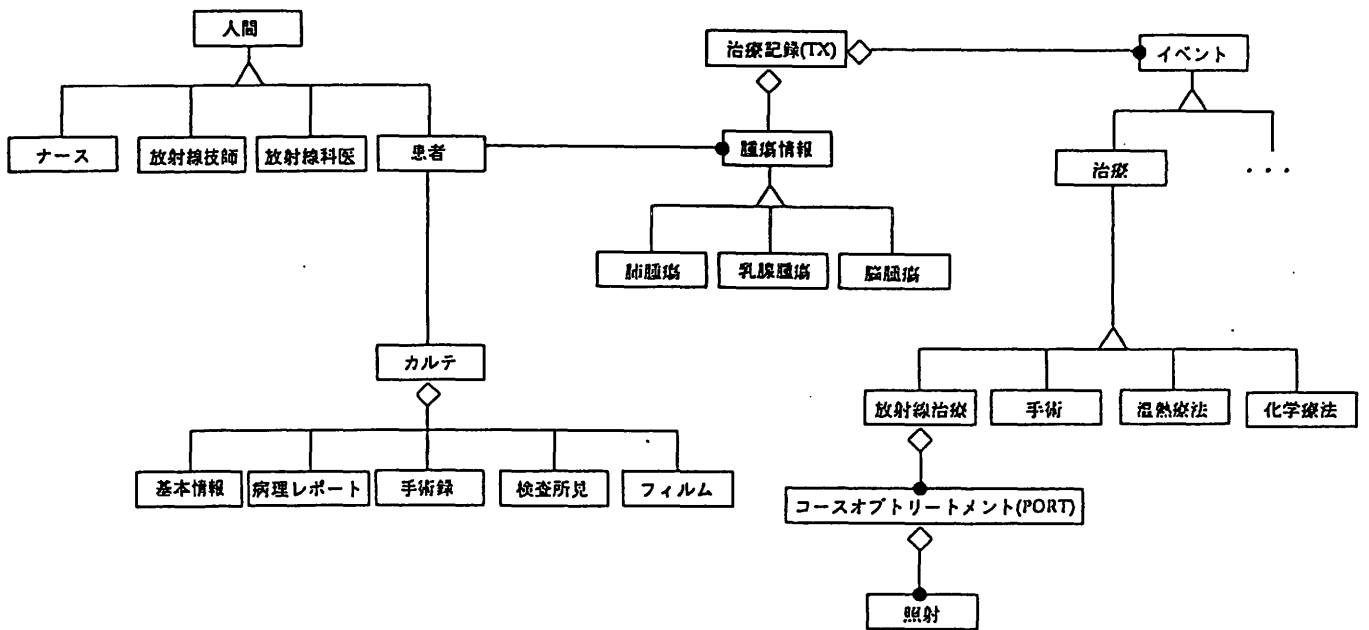
③画像情報の扱いの検討

治療計画器用CT画像を例にとり、データベース側でのデータ保持方式ならびにデータ活用イメージの検討を実施した。

④基本仕様の策定

以上の結果を踏まえ、放射線治療データベースの機能とデータベース構造を定めることができた。

- a 放医研障害・臨床研究部
- b 放医研治療・診断部
- c 放医研重粒子センター医療情報室
- d 同、システム開発室



放射線治療用データベース
オブジェクトダイアグラム

重粒子線治療における生物学効果を考慮した治療計画法に関する研究
(7C-008)

中村 譲^a、中野隆史^a、遠藤真広^a、田伏勝義^b、安藤興一^c、金井達明^a、寺原敦朗^a
(a)放医研重粒子治療センター b)埼玉県立がんセンター c)放医研第3研究グループ)

1. 研究の目的および年次計画

重粒子線の持つ特長を最大限に利用して効果的治療を実施するために患者体内の物理的線量分布に、照射した腫瘍および臓器の生物学および治療効果を考慮した治療計画の方法並びに実施した治療計画の適否を判定し評価する方法を確立し、臨床に利用できる治療計画装置として作成する。

重粒子線治療における生物学効果を考慮した治療計画を行う上で、治療生物モデルについてはいくつかの方法が提案されているが、主として光子についてである。速中性子線治療に関してはTDF(時間、線量、分割回数因子: time, dose and fractionation factor)による方法が提案され¹⁾、放医研速中性子線治療における治療計画および治療の評価に利用されたが、主として皮膚を対象としたものである。重粒子線治療に関する治療生物モデルに関するデータはないといってよい。今年度は生物学効果を考慮した重粒子線治療計画を行う上で、治療生物モデルとしてTDFを中心にその他のモデルも合わせ取り上げ、その適用方法およびそれらの関係等について検討する。また、生物学効果を考慮した治療計画装置の開発の前段階として、現在用いられている重粒子線治療計画装置(TITAN、Indigo 2)によって作成した線量分布等の治療計画データを医療情報ネットワークシステムを通じオンラインにより病院の治療計画装置(FOCUS)に転送し、線量分布を表示する試験システムを開発する。

今後は転送された治療計画データを用いて生物学効果を考慮した治療計画および実

施した治療計画の評価判定するシステム、さらには従来の放射線治療ないしはそれとの併用照射を含めた治療の治療計画も行えるシステムを作成する。

2. 今年度の研究経過および成果

本課題は7年度から開始された課題である。生物学効果を考慮した放射線治療計画に適した治療生物モデルに関しては速中性子線治療の際、TDFによる方法を提案し実施した経験があり、TDFによる方法は重粒子線治療にも適用できると考えている。その適用方法および評価方法についてTDF以外の治療生物モデルを含め検討した。

TDFはNSD(名目標準線量: nominal standard dose)から派生した概念で、NSD計算式が求まればTDF計算式も自動的に求められる。どちらも組織および腫瘍の多分割照射の効果を示し、耐容線量(tolerance)あるいは治療に対する照射回数、照射期間および線量との関係を示し、それらの関係を示すパラメータが分かれば、治療スケジュールや治療計画を容易に立てることができる。通常は正常組織の場合に使われている。治療計画の際TDF分布として表すと従来の線量分布と同じように利用でき、臨床治療に適した治療生物モデルの一つである。

一方、他の生物モデルにmulti-targetモデル、LQモデルなど上げられるが、これらの生物モデルは細胞等の1・2回照射の小分割照射の場合の細胞等に対する線量一生残率との関係を示している。放射線治療は多分割照射により実施されるので、これ

らの生物モデルで、例えばmulti-targetモデルに分割照射、増殖因子などのパラメータを加え治療に適した治療生物モデルとして作成する必要がある。文献等で報告された方法・データ²⁾を基に治療生物モデルとして採用できるか、またNSD-TDFとの関係についても検討した。NSD-TDFおよび他の治療生物モデルとも治療・生物データを基にパラメータが求められれば治療生物モデルとして利用できる。NSD-TDFに比べ他の治療生物モデルはパラメータの数も多く、より治療生物学効果を表すことが可能であるが、治療の際はある程度治療スケジュールも決められるので、その領域でのパラメータの精度と関係する。重粒子線は深さによってLET分布が異なり治療生物効果を論じる場合はそれらを考慮する必要があるが、今回は速中性子線と同じように高LET放射線と見なした。その場合分割照射による影響は少なく、治療生物モデルも少しは単純化することも予想されたが、臓器および腫瘍によっては変わった効果も想定され最終的には治療生物データによって評価されるものと考えている。

NSD-TDFはパラメータの数も少なく、また臨床の際TDF分布として利用することができるので治療生物モデルの第1候補に上げ、治療データおよび生物データからより臨床に適したパラメータを求め、システム化を図りたいと考えている。他の治療生物モデルについては治療計画した結果の表示法についてさらに検討し、よりよい方法があれば取り入れたいと考えている。

次に、生物学効果を考慮した重粒子線治療計画システムを作成する上で、重粒子線治療計画装置(TITAN)で作成した線量分布等の治療計画データを病院の治療計画装置(FOCUS)に転送し線量分布として表示する試験システムの作成を行った。

重粒子線治療計画装置(TITAN)で作成した線量分布等の治療計画データを転送用プログラムにより転送用データ、すなわち患者ID、患者CT画像データ、患者照射条件、照射野形状および線量分布等のデータに変換される。データの転送は医療情報ネットワークシステムを用いオンラインで病院内の治療計画装置(FOCUS)に転送する。転送された治療計画データは病院治療計画装置側のデータフォーマットに変換し格納する。治療計画装置FOCUSを起動すれば線量分布として表示される。FOCUS上ではCT画像の表示も含め、3次元線量分布として操作し表示することができる。本システムの構築により病院内外の治療計画装置間でデータフォーマットの交換により治療計画されたデータをオンラインにより転送し表示することが可能になった。また、それぞれの治療計画装置の特長を生かして利用することも可能である。今後は生物学効果を考慮した治療計画および治療計画の評価プログラムを組み込み治療計画試験システムとして作成することを計画している。

3. 参考文献

- 1)中村 譲: 速中性子線治療における生物学等価TDFによる治療計画法. 日医放会誌 38: 950-960, 1978.
- 2)Cohen, L.: Deviation of cell population kinetic parameters from clinical statistic data(Program RAD3). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4: 835-840, 1978.

4. 研究発表

- 1)Ellis-OrtonのNSD-TDFの概念と治療計画法. 癌・放射線療法'95(大川治彦編), 137-149, 篠原出版, 東京, 1995.

重粒子線治療における照射位置の3次元の確認修正法の研究

Study of 3 dimensional verification system in heavy charged particle therapy

(7C-009)

辻井博彦、森田皓三、森田新六、宮本忠昭、溝江純悦、中野隆史、松岡祥介、佐藤慎一郎、寺原敦郎、
遠藤真広、荻原伸一、柴山晃一、石居隆義、鶴岡伊知郎、佐藤弘史

H.Tsujii, K.Morita, S.Morita, T.Miyamoto, J.Mizoe, T.Nakano, Y.Matsuoka, S.Satoh, A.Terahara,
M.Endoh, S.Minohara, K.Shibayama, T.Ishii, I.Tsuruoka, H.Satoh

Abstract

Verification system using CT images in heavy charged particle therapy will provide the accurate information of radiation doses of target volume and surrounding normal tissues. To avoid the influences of respiration movements during the particle therapy, respiration-gated irradiation system including gated-CT were developed.

1. 研究目的

Bragg Peak を持つと言う重粒子線の特徴は、従来法に比べ、より精度の高い照射野の位置確認法と修正法を要求している。特に照射部と非照射部の各々に含まれる臓器の確認は重要である。この為、従来のX線透視画像やフィルム画像ではなく、より多くの情報を含むCT画像による位置確認法、及び、位置修正法を研究する。

2. 研究方法

1) CT画像による位置確認法

1.毎回の治療毎に、比較的動きの少ない解剖部位を使用した位置確認法を開発し、固定の確認を行う研究をする。治療計画時に参照解剖部位を入力し、位置確認時にその参照部位を確認する、いわゆるランドマーク法を研究する。その際の、使用可能な参照解剖臓器、CT画像のスライス厚などの研究を行う。

2.毎回の治療毎に、体内移動がみられる臓器(Target Volumeを含む)の移動位置とその位置での照射線量を確認する方法を研究する。体内移動が見られた臓器の線量を正確に把握する方法の開発は、当日の照射をどのように行うかの重要な決定因子となる。

2) 照射位置の修正法

CT画像により確認された位置のズレを修正し、

それを記録する方法を研究する。

1.基礎データとして、毎回の治療時の各臓器の動きをCT画像から確認する。毎回の照射で動きが必発の臓器に於いて、毎回のCT画像を使い、臓器の急性期、及び、晩期反応を正確に予測可能な方法を開発する。

2.照射位置修正時に、体の回転を必要とする時は、修正回転後に解剖の位置関係が変化しないような、座位や立位での照射時(水平CT装置設置予定のC室での照射等の時)に行う。

3. 研究結果

1)呼吸移動を示す臓器の存在する照射における呼吸同期照射法の開発を行った。呼吸信号は皮膚に装着した歪み計と、体表に装着した発光器からの赤外線を検知するセンサー殻の信号を使用した。治療計画CT時、重粒子線治療前の確認CT時、及び重粒子線治療時に、呼吸同期に従ったCT撮影と重粒子線治療が可能となるシステムを開発し、ファントム及び実際の症例で実行した。その結果、特に実際の患者において同期信号の取り出しが安定せず、装着部位や感知方法の改良が必要であった。

2)重粒子線治療時に撮影される確認CT画像に対して、より正確な照射線量を把握するために、照射予定のビーム条件での線量を確認CT画像上に表示する方法を研究した。これにより治療計画で示される線量より、より実際の線量が確認できることとなる。

研究者の所属：重粒子線治療センター

診 断 班

癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子線治療による変化及び予後との関連の研究

Pathological and molecular biological analysis of heavy ion radiation effect

12

(7D-002)

中野隆史¹、岡邦行¹、石川敦子¹、宮原信幸、樋口啓子²、大津祐司¹、新部英男²、

Abstract

Pathological and molecular biological analysis of heavy ion radiation effect of cervical cancer were undertaken. For radiation effect

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線治療臨床試行の対象患者の病理学的診断ならびに腫瘍の重粒子線による組織学的照射効果の解析を行うための基盤的研究を行う。具体的には

1. X線治療された子宮癌組織と重粒子線治療された腫瘍を病理組織学的に比較研究し、腫瘍別の照射効果の相違を研究し、重粒子線照射効果の先行指標を見いだす。

2. 重粒子線治療の組織学的な照射効果判定基準を確立するための研究を行う。

3. 局所制御率や遠隔生存率の比較研究により重粒子線治療に好適な対象疾患を病理組織学的に研究する。

2. 今年度の研究経過及び成果

本年度は重粒子線治療患者数がまだ数名であり、照射効果の解析ができないため、引き続き重粒子線治療の組織学的照射効果の比較対照となるX線照射効果の病理学的指標ならびに局所制御や予後の病理学的指標について重点的に研究した。

昨年からの継続研究

(1) X線治療を行った子宮頸癌患者の照射前の生検組織材料を用いて癌遺伝子C-erbB-2蛋白やP53蛋白の腫瘍発現と細胞増殖関連因子Growth Fraction、pMIとの関連や照射効果ならびに予後の相関について研究した。

この結果、癌遺伝子C-erbB-2蛋白を発現する子宮頸癌はGrowth Fractionが低く、pMIが高いことが明らかとなった。これによりこの遺伝子が発現する腫瘍は細胞回転が早く、細胞増殖が旺盛な一方で、休止期の細胞集団を多く含んでいることが示唆された。さらに予後解析によると、c-erbB-2癌遺伝子産物の発現陽性例の5年生存率は48.5%で、陰性例の68.7%に対し有意に予後不良であった。この

遺伝子の発現する腫瘍患者は局所制御率と生存率ともに対照患者に比べ有意に低いことが明らかとなった。

(2) アポトーシス関連蛋白のLeY抗原の子宮頸癌発現と照射中の変化や予後との解析をおこなった。LeY抗原の陽性率は70.5%で、強陽性が36.3%であった。5年ならびに10年累積生存率はLeY強陽性例がそれぞれ52.5%、52.5%で、陰性-弱陽性例は70.5%、65.8%であり、強陽性例は有意に予後不良であった。転帰解析からみると、強陽性例は局所制御と遠隔転移の両方において不良であった。照射初期のLeY抗原の発現の変化については、照射によりLeY抗原の発現が高まり、27 Gy時点では60%以上の腫瘍でほとんどの癌細胞が陽性となった。LeY抗原の発現とアポトーシスの関連は明らかでなかった。

本年度新規研究

1) 子宮頸癌の照射中のGrowth Fractionの変動に関する組織型との関連

腺癌と扁平上皮癌のGrowth Fractionについて比較検討した。

腺癌8例のGFの平均は29%で、扁平上皮癌62例のそれが38%であるのに比べ低い傾向がみられた。

照射中に起きるGFの変動を腺癌と扁平上皮癌で比較した。扁平上皮癌では照射後1週目にGFが53%と上昇し、照射3週目には26%と再び低下することが特徴的であった。一方、腺癌ではGF上昇が明らかでなく、1週目には20%と逆に低下傾向がみられ、3週目にはやや上昇し、34%となった。このことから腺癌と扁平上皮癌の間には照射中の細胞動態に相違があることが明らかとなった。

扁平上皮癌に起きるGFの上昇を我々は照射によるrecruitment現象として報告したが、今回は腺癌ではこの現象が起こりにくいことが明らかとなった。腺癌と扁平上皮癌との間でこの相違が放射線の感受性の相違と関係しているかどうかの検討を現在進めている。

2) 重粒子線照射中に起きる子宮頸癌の再酸化の研究

放射線照射中に腫瘍組織に再酸素化が起きることは古くから自明のことであるが、組織の酸素濃度の測定が困難であったこともあって放射線照射中の人癌の酸素濃度の変化についてはあまり検討されていない。今回X線照射患者と重粒子線治療患者について照射初期の腫瘍組織内酸素濃度の変動と病理組織学的変化の関連を検討した。細電極による組織内酸素分圧測定器を用いて子宮頸部腫瘍の5部位の深部5mm-10mmの組織の酸素分圧を測定し、平均値を求めた。

照射1週間から2週間で腫瘍内酸素濃度が上昇する患者が認められる一方、逆にその濃度が低下する患者も認められた。照射中酸素濃度が上昇する患者や一端上昇するもの低下するものも認められた。静脈圧より高値を示すものは病理組織学的に照射による腫瘍の壊死や脱落、組織内出血、炎症と関連があるものと推測された。

この研究は今だ症例数が少なく、解析ができる段階にない。臨床的には重粒子線治療ではX線照射に比べ、約1週間ほど肉眼的な腫瘍の縮小が早い印象を持っている。今後重粒子線とX線の照射効果の相違を酸素分圧やGrowth Fractionの変動の相違の点から検討していきたい。今後、症例を積みこの点を明らかにするとともに、照射中に起きるrecruitment現象との関連を検討する予定である。

3) 子宮頸癌の細胞自体の放射線感受性の検討も細胞動態の解析に平行して研究している。スーパーオキシサイドディスムターゼ(SOD)は照射により産生される活性酸素を不活化する事で放射線の防護に関連していると考えられている。腫瘍の感受性も腫瘍のSOD濃度に依存するのではないかと考え、子宮頸癌で検討した。子宮頸癌55例について抗Mn-SOD抗体を用いて免疫組織学的に腫瘍のMn-SODの発現と照射効果ならびに生存率の関連を検討した。Mn-SODは細胞質内に顆粒状に認められ、ミトコンドリアに一致するものと考えられた。腫瘍のMn-SOD陽性率は48%であった。Mn-SOD陽性腫瘍の5年生存率は42.5%であり、Mn-SOD陰性例の77%に比較して有意に不良であった。これは局所制御率の相違が原因であった。

これらの結果からMn-SODの腫瘍内発現は放射線の酸素効果を軽減することにより放射線感受性を低下させることにより放射線抵抗性の細胞内因子となる可能性があることが判つ

た。

3. 参考文献

- Nakano T, Oka K. *Cancer* 1993;72:2401-8.
Nakano T, Oka K. *Cancer* 1991;68:517-523.
Oka K, Nakano T, Arai T. *Cancer* 1993;72:160-4.
Nakano T, Oka K, Arai T. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1011-1019;1990.
Nakano T, Oka K, et al, *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:507-11.
Oka K, Nakano T, Arai T. *Gynecol Oncol* 1992;79:347-50.
Oka K, Hoshi T, Nakano T, Arai T. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:955-9.
Arai T, Nakano T, Oka K. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27,811-816.
Arai T, Nakano T, et al. *Cancer* 1992;69:175-80.
Arai T, Nakano T, Fukuhisa K, et al. *Cancer* 1991;67:398-405.
Nakano T, Oka K, et al. *In Vivo* 1993;7:257-64.
Nakano T, Oka K, et al. *Cancer* 1992;70:2839-44.
Oka K, Nakano T, Arai T. *Cancer* 1994;73,668-71.

4. 成果発表

{論文発表}

[C-erbB-2]

Nakano, T., Oka, K., Ishikawa, A., Morita, S.(in press) Immunohistochemical prediction of radiation response and local control in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer Detect.Prev.*

Oka,K., Nakano,T. and Arai,T.(in press) Expression of proliferation-associated antigens in cervical carcinoma:Correlations among various indexes. *Path. Res. Pract.*191

[Adenocarcinoma of the cervix]

Nakano, T., Arai,T., Morita, S., Oka, K.(1995) Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32,1333-1336.

[Apoptosis]

Nakano,T. et al. *Gynecol Oncol* 1996 in submission.

中野隆史、岡邦行、石川敦子、森田新六、辻井博彦(1995)Apoptosis関連Ley抗原の発現と子宮頸癌の放射線治療 癌の臨床 41,6,673-680.

[糖鎖抗原]

Ishikawa, A., Nakano, T., Terahara, A., Morita, S., Oka, K. (in press) Clinical evaluation of SCC and Ca19-9 in radiation therapy for cervical cancer. A comparative analysis between serum marker level and immunohistochemical marker expression. *Cancer Detect. Prev.*

[DNA analysis]

Higuchi H-K, Nakano T, et al. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* in submission.

[SPG]

Nakano, T., Oka, K., Hanba, K., Morita, S. Intratumoral administration of Sizofiran activates Langerhans cell and T-cell infiltration in cervical cancer. (in press) *Clinical Immunol. Immunopathol.* [S O D]

Nakano, T., Oka, K., Negative role of Mn-SOD expression of tumor cells in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer Research*, in submission

{学会発表}

Nakano, T., Oka, K. (1995) Prognostic factors in radiation therapy of cervical cancer. *Jakarta International Cancer Conference, Ministry of Health of the Republic of Indonesia, UICC.* (Abstract of Jakarta International Cancer Conference 1995, 37)

中野隆史(1995)高線量率腔内照射法による子宮頸癌の治療. 第25回日医放学会放射線による制癌シンポジウム.

中野隆史、石川敦子、寺原敦朗、森田新六、辻井博彦、森田皓三(1995)子宮頸癌の放射線治療における腫瘍増殖関連因子と予後との関係。第8回日本放射線腫瘍学会総会 (日本放射線腫瘍学会誌 7, suppl1, 148.)

石川敦子、吉川京、中野隆史、寺原敦朗、古賀雅久、鈴木和年、吉田勝哉、須原哲也、森田新六、辻井博彦、森田皓三(1995)子宮頸癌のstagingにおけるC-Methionine PETの有用性。第8回日本放射線腫瘍学会総会, (日本放射線腫瘍学会誌 7, suppl1, 176.)

¹放医研

²群馬大学

スパイラルCTによる小型肺癌集検の試み

A study of Lung-cancer screening with spiral volumetric CT

(7D-003)

松本 徹、志村昭光、宮本忠昭、吉川京燦、角南祐子、長尾啓一

T. Matsumoto

A. Shimura

T. Miyamoto

K. Ysohikawa

Y. Sunami

K. Ngao

山口 豊、栗山喬之、大和田英美、松本満臣、山本眞司、高木 博

Y. Yamaguchi

T. Kuriyama

H. Oowada

M. Matsumoto

S. Yamamoto

H. Takagi

Abstract

Recently in Japan, the first mortality from male cancers has been occupied by lung cancer. We have been actively using the mobile spiral CT system for establishing the effective diagnostic system to find lung cancer in the early stage.

A study with the mobile spiral CT system was performed from August to November 1996 on 1318 screeners at the secondary examination of lung cancer screening and various incidental and technical problems were studied.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究の目的は、治療の可能な小型肺癌を効率よく発見するための新しいモリタリとして、車載型らせんCT装置 (Lung cancer Screening CT: LSCT) を開発し、これを用いて集団検診を行う際の諸問題について検討することにある。また、このようにして発見された小型肺癌を効率よく重粒子線治療と連携させることも合わせて研究課題としている。

研究計画としては、(1) LSCTの基礎的、総合的開発研究、(2) LSCTの臨床的有用性評価研究、(3) 肺癌以外の疾患を対象にした多目的研究(4) 及びLSCTの開発研究として、これまでの経験を基に、改良型らせんCT搭載検診車を製作導入するための作業を行った。

2. 今年度の研究経過及び成果

(1) LSCTの基礎的、総合的研究

① LSCT検診情報システムの構築に関する研究
CT画像用CRT読影コンソールを導入し、放医研診療ネットワークとの接続等ハードウェアを整備し、CT画像およびこれに関連する問診データや読影結果をいかに入力・蓄積し、いかに必要に応じて検索・表示するか検討した。

② LSCT撮影技術に関する研究—極低線量撮影と画質の検討

無症状者も受診する集団検診ではX線被曝線量の軽減が必須であるが、画質の劣化とトレードオフの関係にある。らせんCT撮影時の使用電流を極低電流の3mAから140mAまで変化できるようにCT検出器を改造し、CT肺ファントムを撮影する実験を行った。その結果、3mA、10mm厚スライスで直径4mmの肺結節影まで観察できることを確認した。

③ らせんCTによる平静呼吸下スキャンでの病変検出能の検討

現在、LSCT撮影条件は、管電圧120kV、管電流50mA、スライス厚10mm、テーブル移動速度10mm/sec、スキャン時間26秒連続計測で行っている。26秒間の呼吸停止は受診者により困難な場合がある。そこで、呼吸性移動を模擬したファントムを作成し、平静呼吸下スキャン時における結節性病変の検出能と呼吸数、CT値低下および辺縁ノイズ増加との関係を明らかにした。

④ LSCTの被曝線量

LSCT開発に当たっての不可欠な基本構想の一つである被曝線量の軽減を図るた

め、現在使われている前述の検査条件での線量測定を行い、受診者のリスク・利益分析を行った。その結果、LSCTによる胸部検診時の実効線量は約3.5mSv、表面線量は7.6mGy（通常らせんCT検査時の約1/2-1/3）であった。また、男性は40歳以上、女性では45歳以上でリスクよりも利益の方が大きくなると予想された。

E. 肺癌診断支援システムの開発に関する研究

LSCTにより得られた大量のCT画像を読影する医師の負担を軽減するため、計算機を用いたCT画像診断支援システムの開発が必須である。そのための基礎技術として画像処理による肺野領域抽出アルゴリズムを開発し、その性能を評価した。

(2) LSCTの有用性評価研究

今年度の検診実績は以下の通りである。

総計1318人（H7.11.11現在）：内訳

「外来検診：467人、出張検診：783人

（うち、結核・肺癌検診369人、結核ハイ

リスク者検診349人、定期検診経年的受診者

65人、肺癌一次検診0人）、阪神・淡路大

震災医療支援：68人」

① 巡回検診の経験に基づくLSCTの改良に関する研究

試作車であるらせんCT搭載検診車を用いてCT検査を実施した経験に基づき、フィールドに向いて「出張」という形態をとり、「集団」検診として成立させる上での問題点について検討した。その結果、らせんCT装置と検診車は工学的にはほぼ完成されたものであったが、人間工学的な見地および検診の流れの観点からは多くの改善すべき点があることが明らかになった。また、受診者のプライバシー保護や守秘義務への配慮も必要であることが判明した。

② らせんCTの住民検診二次検査の試み

千葉県下6町村をモデル地区に設定し、同地区の一次検診で間接X線写真により要精検とされた症例342例を対象としてLSCT検診を行った結果、CT検診受診者

271人中、異常なし43人、精査不要191人、要観察24人、要精査13人となった。LSCTによる住民二次検査は、同乗医師が車内据え付けのCRT読影コンソールにCT画像を表示し、1次読影を施行しつつ結果説明まで行うことから、迅速な結果判明による医療サービスの向上が得られると共に、通常の胸部単純X線より精度の高い判定が可能であった。

③ LSCTの多目的応用に関する研究

A. 結核検診への応用

胸部間接写真により結核性有所見率を検討した結果、肺癌の対象となる40歳以降で、特に、男性で年齢との相関が高く、結核有所見率は40歳台5%、50歳台7%、60歳台15%、70歳以上では25%に達した。

LSCTの検診への導入は罹患率の減少傾向が頭打ちになっている結核検診の打開策の一つとしてその有用性は検討されるべきであるが、反面、現在の結核有所見者の多いことが肺癌スクリーニングの障壁になる可能性が示唆された。

B. LSCTの循環器病スクリーニングへの応用

LSCTにより肺癌二次検診を受診した180例に対して冠動脈の所見と冠動脈因子との関連について検討を加えた。

3. 研究発表

- 1)放射線科学38:237-244,1995
- 2)新医療1995.10:68-72
- 3)新医療1995.10:74-78
- 4)癌の臨床41:1561-1566,1995
- 5)日医放会誌55:172-179,1995
- 6)放射線医学物理15:129-140,1995
- 7)Med. Imag. tech.,13:340-352,1995
- 8)胸部CT検診研究会誌9篇印刷中
- 9)Rad. Prot. Dos.: in press.

-
- a. 放医研、b. 結核予防会千葉県支部
c. 千葉大保健管理センター、d. 千葉大肺研、
e. 都立医療技術短大、f. 豊橋技術科学大
g. (株)日立メディコ

画像によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
および画像診断法の総合的システム化の研究
The cancer functional diagnosis and the evaluation of therapeutic effects
using imaging techniques.

(7D-101)

吉川京燦, 井上 修^a, 吉田勝哉, 鈴木和年, 古賀雅久, 加藤博敏, 須原哲也, 村山秀雄, 松本徹, 溝江純悦, 遠藤真広, 宮本忠昭, 佐藤真一郎, 岡田淳一^b, 宍戸文男^c, 福田 寛^d
K.Yoshikawa, O.Inoue, K.Yoshida, K.Suzuki, M.Koga, T.Kato, T.Suhara, H.Murayama,
T.Matsumoto, J.Mizoe, M.Endou, T.Miyamoto, S.Sato, J.Okada, M.Shishido, H.Fukuda.

Abstract

The role of PET in clinical diagnosis of cancer and the evaluation of therapeutic effects were studied. About twenty hundred PET studies using C-11 methionine were carried out in recent two years. The usefulness of whole-body PET using C-11 methionine was studied. Metastatic lesions were detected successfully by C-11 methionine whole-body PET. C-11 methionine PET was able to reveal tumors successfully in almost patients bearing cancer. It seemed C-11 methionine PET has the high specificity in detecting cancer. Applications of PET in the management of cancer therapy is under discussion, including assessment of response to HIMAC therapy.

In a patient bearing brain tumor, we succeeded in imaging with PET the induced activity by heavy ion therapy of brain tumor. In the heavy ion therapy using C-12 ion beams, a few C-11 particles are generated. This fragmentation reaction is called as auto activation. A patient with brain tumor was scanned by PET soon after the C-12 beam irradiation, and the clear tomographic images were obtained successfully. The images seemed to have enough quality for the verification of positioning of the beams. We think that it should give us some useful informations for patients managements in HIMAC therapy.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線治療の成果を明らかにする為、がんの性状、浸潤範囲、転移の有無等の診断法、及び治療開始早期での効果判定法の研究が重要である。この目的の為にポジトロンCT診断法・磁気共鳴診断法の開発研究と、がん診断への応用が不可欠である。

PETによる悪性腫瘍の質的診断法の確立、浸潤範囲の同定、転移病巣の検出、および再発や放射線壊死の診断法の確立に関する研究と、またPETによる重粒子線治療の効果判定法を開発することを目的に治療前、治療後に腫瘍病巣を中心にPET検査を行い解析しCTやMR、病理学等のその他の診断法と比較検討する。この目的の為に、重粒子線治療

対象患者を中心に肺がんや脳腫瘍、頭頸部がん、肝がん等の腹部腫瘍、子宮がん等の骨盤腔腫瘍の治療前のがん病巣のPETによる代謝情報の解析を行い、悪性腫瘍の代謝情報の解析と診断への応用を検討する。また、治療後のがん病巣のPETによる代謝情報の変化の解析によって治療効果の判定や予後の予測診断の検討を行う。

2. 今年度の研究経過及び成果

平成6年度・7年度は放医研に新規に導入されたPET装置の性能評価および安定稼働のための調整整備、撮像条件の決定、画像処理方法の検討、評価法の検討など、本研究の基本となる項目の検討を行い、重粒子線治療の開始とともにPETによる臨床検査を開始した。平成7年末時点で延べ200検査余りの腫瘍PET検査が施行され、今後も引き続き症例の蓄積が期待される。

平成6年4月より新規に導入され使用可能となったPET装置の性能評価、調整、撮像条件、画像処理方法などの基本的検討では、装置の性能(計数特性、空間分解能、時間分解能、定量性等)に関しては導入前に予想された性能がほぼ確認された。画像再構成やデータ処理等のPETシステムソフト関係も平成8年度にはバージョンアップが予定されている。

腫瘍の局在や転移病巣の検出評価の目的にPET全身像が有用であり、その基礎的検討を行った。すなわち全身データの収集方法、収集時間、画像表示の方法等の検討を行った。PETによる全身検索は今まで主に¹⁸F-FDGによる有用性が報告されているが¹¹C-メチオニンによる全身像も有用であることが我々の検討で明らかになってきている。

再現性のあるPET検査を行うため、特に頭部の検査においては患者の固定法の検討を行

い、現在のところ満足のいく結果を得ているが、頭頸部領域および躯幹部への拡張が現在検討されている。重粒子線治療とPET間で再現性のある固定法の必要性が新たな問題として明らかになっており現在検討中である。

腫瘍の浸潤範囲、転移病巣の評価にはPET全身像の他に、MRIやCT像との比較が不可欠であるが、特にPETイメージと他の画像との重ね合わせ表示 (Correlation image) が有用である。現在のところ correlation image 作成のためのハードやソフトの整備が行われている。また、マニュアルによる correlation image の試験作成を行い有用性や問題点の検討を行った。

PETの臨床検査は前述したごとく、現在のところ平成7年末までに ^{11}C -メチオニン検査を主に200検査余り施行した。治療前検査では腫瘍の局在、良性悪性の鑑別、転移病巣の検出等を目的に検査を施行しており現在解析が行われている。今までのところまでの検討では ^{11}C -メチオニンの腫瘍描出能は大変良好で specificity が高い検査であることが示されている。肺がんにおけるリンパ節診断におけるPETの有用性の検討でも良好な結果が認められている。

治療効果の判定・残存腫瘍の評価等に関しては徐々に重粒子線治療の評価が進んでおりその結果をふまえた検討が可能になりつつあるがもうしばらく時間が必要と思われ、今後の検討が待たれる。

一方、 ^{12}C ビームを用いた重粒子線治療に特異的な全く新しいPETの応用として Autoactivation の検出があるが、ファントムや動物 (うさぎ) による基礎実験を経て、本年度初めて実際の臨床患者におけるPET画像化が成功した。今後さらに基礎的検討と臨床応用を進めていく予定である。

MRIでは、平成6年度に新規導入したMRI装置を用いて主に重粒子線治療前後の治療効果判定が行われており、組織分解能の良さを生かしてMRI検査は治療効果判定上、重要な判断材料となっている。今回は新たな磁気共鳴装置で可能になった呼吸同期撮影による腹部骨盤領域の撮像法の検討を行った。その結果以前より有用であった頭部、頭頸部に加え腹部・骨盤領域に於いても非常に良好な画像が得られるようになり、特に肝腫瘍に於いてはX線CTで描出し得なかった新たな病変がかなりの症例で検出され、MRIの結果従来の診断法で予測されていた治療方針に変更が加えられた症例が多数存在した。また骨盤領域では治療効果判定は内診上および病

理判定に加えMRI画像による治療効果判定が治療方針を決定しており、重要な検査となっている。

MRS装置に関しては本年度は ^1H または ^{31}P の脳腫瘍における質的診断や治療効果判定の有用性の検討を行っており、症例の蓄積による解析を待っている段階である。また ^1H や ^{31}P 以外の多核種の測定法の開発も行っており、まず ^1H や ^19F の商用核磁気共鳴装置による測定の為の基礎的検討、基礎実験を行っている。特に ^19F は一部の抗癌剤にとって重要な構成元素であり、将来癌化学療法の人体内の代謝、腫瘍に対しての有用性に関して重要な情報をもたらす可能性が大きいため、現在実用化に向けて検討中である。

3. 参考文献

Mosskin, M., et al., Positron emission tomography with ^{11}C -methionine of intracranial tumours compared with histology of multiple biopsies. Acta Radiologica Supplementum, 1986. 369 (157): 157-60.

4. 成果発表

1. 吉川京燦、古賀雅久、加藤弘敏、吉岡 大、神立 進、辻井博彦、須原哲也、吉田勝哉、鈴木和年. PET全身画像の腫瘍描出の評価. 映像情報MEDICAL 27:1205-1210,1995.

2. 吉田 弘、吉川京燦、今関恵子、吉田克彦、内田佳孝、幡野和男、宇野幸一、有水 昇. ^{11}C -methionine PETにおけるPatlak法とDARの関連 - 悪性リンパ腫症例における検討 - . 日本医学放射線学会雑誌 55:582-586,1995.

3. 吉川京燦、古賀雅久、須原哲也、吉田勝哉、井上 修、鈴木和年、松本徹、穴戸文男. ^{12}C 重粒子線照射によるAutoactivationのPETによる検出の基礎的検討. 第35回日本核医学会総会、1995.10.

4. 吉川京燦、古賀雅久、須原哲也、加藤博敏、吉田勝哉、松本 徹、辻井博彦、穴戸文男、岡田淳一. PET全身画像の腫瘍描出能の検討. 第54回日本医学放射線学会総会. 1995.4.

無印: 放医研

a: 大阪大学医学部

b: 成田日赤病院

c: 福島県立医科大学

d: 東北大学

重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断 (神経伝達物質受容体の画像化)に関する研究

Imaging of irradiation effects on neurotransmission system in brain
(neuro-receptor mapping).

(7 D- 1 0 2)

研究代表者 西村恒彦^a、井上修^a、小林薫^b、高井伸彦^c、中野貴之^c
藤田昌宏^a、岡田知也^a、古澤佳也^c、蒲原敦子^c、安藤興一^c

T.Nishimura, O.Inoue, K.Kobayashi, N.Takai, T.Nakano

M.Fujita, T.Okada, Y.Furusawa, A.Kabahara, K.Andou.

^a阪大(医) ^b日医大 ^c放医研

【Abstract】

Effects of proton irradiation on muscarinic acetylcholine receptor binding in rat brain were studied. The left side (irradiation side) of rat brain was irradiated with focused beam of 70 MeV of proton (0~30 Gy) under pentobarbital anesthesia (40 mg/kg). ³H-QNB binding both in vitro and in vivo were measured at 24 hr after the irradiation. In vivo binding of ³H-QNB in irradiated regions including striatum and cerebral cortex was dose-dependently (radiation dose) increased, whereas that in cerebellum was unaltered. On the other hand, in vitro binding of ³H-QNB determined by autoradiography was not changed, which suggested that in vivo receptor mapping has some potency to reveal change in neurotransmission system in brain by irradiation.

【研究の目的】

本研究は、放射線治療における種々の神経症状を情報伝達系のレベルで解明し、副作用の軽減の為の薬物治療の開発を目的とする。

【年次計画、今年度の研究経過および成果】

平成6年度

1) ¹²³I-RTIのラットにおける脳内動態を定量測定し、コンパートメントモデルを用いてドーパミントランスポーター、セロトニントランスポーターとの結合動態を解析した。その結果¹²³I-RTIは線条体におけるドーパミントランスポーターをインビボで測定するのに適したトレーサであることが判った。
2) ラットを用いて70 MeVのプロトンビーム(直径9.8 mm, 30 Gy)をラット脳の片側に照射し、24時間後および2週間後において、ドーパミンD₁レセプター、ドーパミントランスポーター、ムスカリン性アセチルコリンレセプターのインビボ結合をイメージングプレート法にて検討し、³H-QNBの集積が照射側で有意に増加することを見いだした。(Fig.1B)

平成7年度

- 1) ³H-QNBの集積の増加がレセプターとの特異結合の増加であることを解剖法により確認した。
- 2) ³H-QNBの脳皮質及び線条体における特異結合が、照射側及び対側共にプロトン照射量の用量依存的に増加することを認めた。一方小脳における特異結合は変化しなかった。(Fig.2)
- 3) 照射後ラット脳切片を作成し、インビトロでの³H-QNB結合を測定した結果、照射側と対側との間に有意な変化を認められなかった。従ってインビボにおける³H-QNB結合の増加がBmaxの変化によるものではなく、二分子結合速度定数(Kon)の増加によるものと推定された。(Fig.1A)
- 4) 照射による³H-QNB結合の増加には著明なリガンド濃度依存性が認められた。(Fig.3)(Fig.4)

以上の実験結果から、インビボレセプターイメージングは放射線照射によって生じる脳での微小な変化を鋭敏に検出できる方法であることが示唆され、将来PETを用いたヒトへの臨床利用の可能性がでてきた。次の2点が今後解明すべき重要な研究対象であると考えられる。

- (1) ³H-QNBのインビボ結合の増加は何を反映しているのか？(膜の過酸化、蛋白その他物質の変化?)
- (2) 放射線照射によって情報伝達機構の機能(伝達効率)はどのように変化しているか?

【今後の研究計画】

- (1) ³H-QNB / ¹¹C-NMPBとの併用によるレセプター結合の変化の機序解明および速度パラメータの画像化
- (2) 中枢神経系と心筋との比較検討
- (3) 分子生物学的手法による蛋白レベルでの変化の検索

(4) 照射後の経時変化

(5) 霊長類の頭部に照射（陽子または重粒子線）し、PETを用いた情報伝達系の測定

【発表論文】

1)

M.Fujita,S.Shimada,K.Fukuchi,T.Nishimura:Distribution of cocaine recognition site in rat brain in vivo and ex vivo autoradiography with [¹²³I] RTI-55.

J.Chemical Neuroanatomy 7:13-23,1994

2)

M.Fujita,H.Nishino,H.Kumazaki,S.Shimada,N.Tohyama,T.Nishimura:Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat.

Molecular Brain Research (in press)

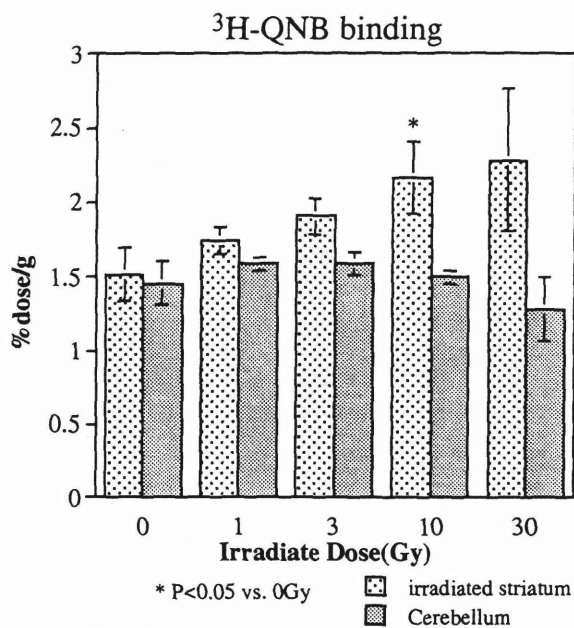


Fig. 2

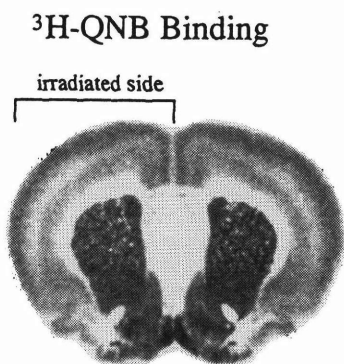


Fig. 1A In Vitro

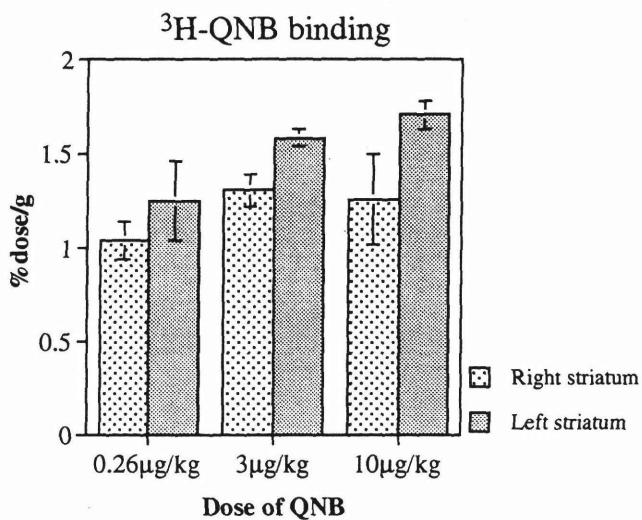


Fig. 3

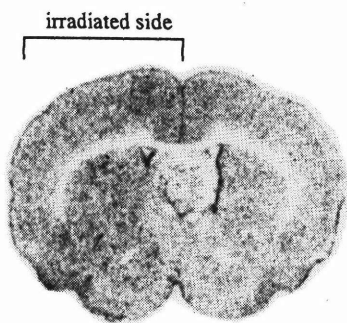


Fig. 1B In Vivo

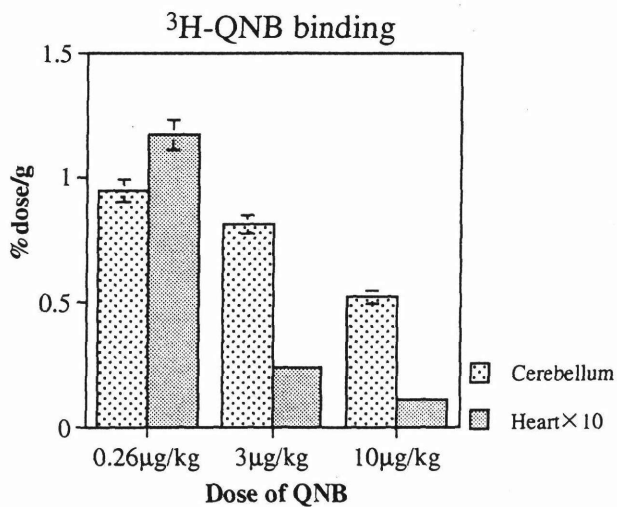


Fig. 4

生 物 班

マウス神経芽腫骨・骨髄転移に対する
重粒子線治療の基礎的検討
(7B-101)

Radiosensitivity of Bone Marrow Metastasis in
Neuroblastoma using Heavy Irons at NIRS-HIMAC

岩川真由美^a、安藤興一^b、小池幸子^b、陳 玉昭^b
M. Iwakawa, K. Ando, S. Koike, Yu-jan-Chen
a 筑波大臨医、b 放医研重粒子

Abstract

Bone and bone marrow metastasis was produced by injection of C-1300 murine neuroblastoma into A/J mice. Irradiation by C-beam at NIRS-HIMAC inhibited the tumorigenesis of bone marrow content with dose-response relationship. Irradiation at a grading dose of 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15Gy with carbon beam inhibited the development of new coming tumors induced by surviving tumor cells in bone marrow.

1. 研究の目的及び年次計画

小児悪性固形腫瘍で最も頻度の高い神経芽腫は、高い放射線感受性を持つことが基礎的に確認されているにも関わらず、現在、その治療は化学療法中心である。しかしながら、未だその生存率は低く、特に骨・骨髄等遠隔転移を持つ進行例ではこの数十年間、大きな進歩がない。そこで、本研究は、この難治性の神経芽腫骨・骨髄転移に対する重粒子照射効果を検討することを目的とした。臨床応用の段階的研究として、今年度は、我々が作成したマウス神経芽腫転移モデルを用いた。

2. 今年度の研究経過及び成果

方法と材料

動物：放医研SPF飼育中の8-10週齢雌性
A/Jマウス
腫瘍：マウス神経芽腫 C-1300
(C-1300NB)

重粒子線照射条件：HIMACで得られたC炭素線を用いた。エネルギー 290MeV/u、ビームの種類はSOBP 10cm、LET 51.40keV/m

方法：① C-1300NB の single cell suspension 10⁵個/0.5mlをマウス尾静脈から静注移植し、骨髄転移を作成。

②移植7日後、重粒子線照射を下腿に施行

③照射線量は、各群それぞれ、2.5、5、7.5、10、12.5、15Gyとした。

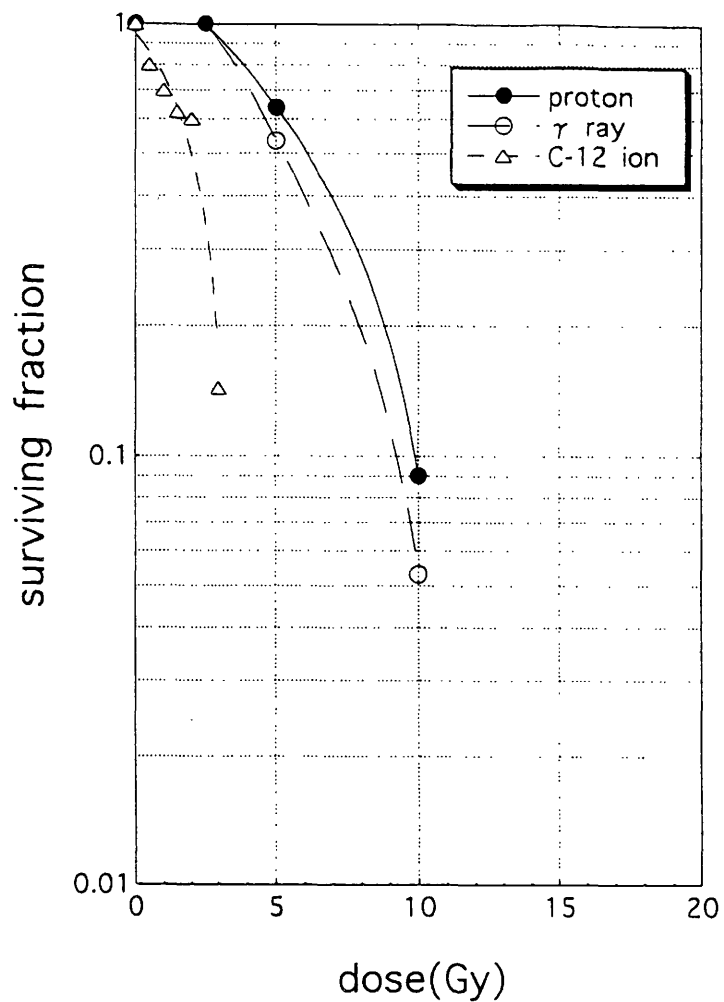
④照射12時間後、照射された骨髄内容を摘出し、新たなレシピエントマウスの腹部皮下に注入。腫瘍細胞の生残があれば腫瘍形成が経時的に観察される。

(tumor intake assay)

⑤既に検討した放医研SPF内、Cs r線照射効果及び筑波大学陽子線センター、陽子線照射効果と比較検討する。

結果

照射線量と surviving fraction の関係をCs r線、陽子線の結果と共にグラフに示す。



3. 成果発表

学会発表

小児外科における併用療法としての放射
線治療の新しい展開

第32回日本小児外科学会総会

1995.6.27

重粒子線照射による正常組織の障害と耐容性に関する生物学的研究 Normal Tissue Damage and Tolerance with Heavy Ions Beam Irradiation (7B-102)

阿部由直^a、立崎英夫^b、赤井沢隆^a、安藤壮一郎^c、小池幸子^c、安藤興一^c
Y. Abe, H. Tatsuzaki, T. Akaizawa, S. Ando, S. Koike and K. Ando

Abstracts

The fiscal year of 1995, we have done gut experiments using C-12 beams. To obtain RBE of the gut, we set endpoints as division delay and apoptosis. This experiments are progressing for histological observation. Another experiments to assay the lung damage are progressing. In this paper, we mentioned the results of the whole lung irradiation by gamma-irradiation.

1. 研究の目的及び年次計画

正常組織の重粒子線に対する障害についてガンマー線とのRBEならびに組織学的特徴について比較検討する。今年度は、炭素線のSOBPを用い、小腸腺窩における分裂遅延時間とアポトーシスおよび肺障害について検討した。

2. 今年度の研究経過及び成果

2.1 肺照射実験および実験計画

2.1.1 材料

雌マウス(C3H/He) 8-10週齢を用いた。

2.1.2 ガンマー線照射

マウスを専用のホルダーに固定し、コバルト60照射装置により全胸郭を照射した。線量はマウスの胸郭に埋めこんだTLDにて測定し、同一条件で照射した。5, 11.5, 13, 14.5 Gyを照射した。対照は非照射マウスとした。

2.1.3 重粒子線照射

マウスを専用のホルダーに固定し、炭素

線の6cm幅のSOBP(70KeV/um)ビームをHIMACにて水平方向で照射する。線量はHIMACにて測定した。照射線量は7, 6, 5, 4, 3, 1 Gyを照射した。

2.1.4 観察

照射後経時的に動物の観察を行い、容態の変化を見る。全身の状態が悪化し、死にそうになったら安楽死させる。その後、肺を摘出し、パラフィン切片と凍結切片を作成する。鏡検で肺臓炎と肺線維症の病像を確認する。

観察期間としては12から14ヶ月を予定している。

2.1.5 呼吸数の測定

照射後経時的に動物の呼吸数を測定し、容態の変化について客観的に判断する。障害が起きると呼吸数の増加が起きることが知られている。

2.1.6 エンドポイント

呼吸数と死亡率を用いる。これらを用いて、50%或る呼吸数あるいは、50%死亡率を求め、等効果線量isoeffect doseとする。

ガンマー線と重粒子線による等効果線量を比較することによりRBEを求める。

2.1.7 γ 線照射

線量効果(致死効果)と呼吸数の変動について図1と図2に示した。14.5Gyで致死効果が見られた。呼吸数も死亡する直前に増加する傾向があった。照射13ヶ月においてなされた解剖の結果からは、13Gy以下では、明らかな異常所見は見られなかった。

2.1.8 炭素線照射

照射装置が未熟であったために全肺に照射されなかった。しかし、これは既に改良されており、照射野の問題は今後生じないと考える。したがって、次年度以降に再照射を計画する。

2.2 小腸照射実験および実験計画

2.2.1 材料

雌マウス(C3H/He) 8-10週齢を用いた。

2.2.2 ガンマー線照射法

マウスを専用のホルダーに入れ、コバルト60照射装置により全身照射した。線量はマウスの腹部に埋めこんだTLDにて測定し、同一条件で照射した。2 Gyを照射した。照射後硫酸ビンクリスチン(VCR)を投与し、腺窩細胞の分裂を集め、照射3時間後に屠殺した。対照は非照射マウスとした。

2.2.3 重粒子線照射法

マウスを専用のホルダーに固定し、炭素線の二種類のSOBPビーム(70と35 KeV/ μm)をHIMACにて水平方向に全身照射した。線量はHIMACにて測定された。照射15分後にVCRを投与し、照射3時間後に屠殺した。この結果は、現在解析中である。

2.3 今後の研究

1) 肺照射

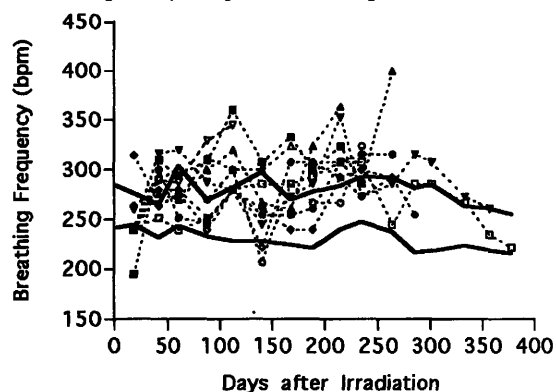
具体的に障害機序の同定とRBEを求める。

2) 小腸腺窩

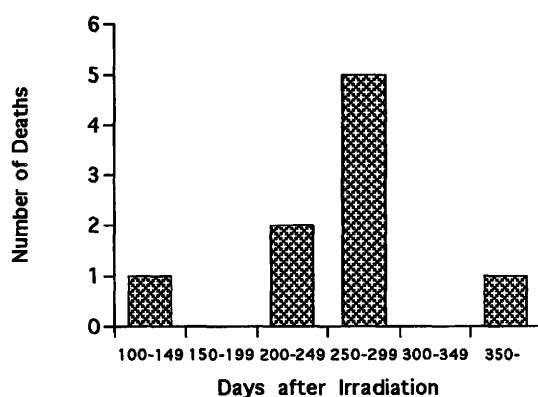
分割照射を行い、増殖のおこり方に重粒子線の特徴があるのかについて検討する。

a)東北大・加齢研・機能画像 b)筑波大・臨床医学 c)放医研・第3研究G

Breathing Frequency after a Single Dose of 14.5 Gy



Number of Dead Mice against Time after Irradiation



重粒子線照射による腫瘍再増殖動態の解析

Repopulation of an Experimental Tumor by Heavy Ion Beam Irradiation

(7B-103)

阿部由直^a、赤井沢隆^a、立崎英夫^b、安藤壮一郎^c、小池幸子^c、安藤興一^c

Y. Abe, T. Akaizawa, H. Tatsuzaki, S. Ando, S. Koike and K. Ando

Abstract

The fiscal year of 1995, we have done experiments with a single dose and 10 fractions irradiations to the mouse fibrosarcoma tumor using gamma-rays. Dose-volume curves after irradiation(s) were obtained and results were shown in this paper. We are planning to do this experiments using C-12 beams during next fiscal year.

1. 研究の目的及び年次計画

実験腫瘍に対する重粒子線の効果についてガンマー線とのRBEならびに増殖動態の差について比較検討する。

今年度は、腫瘍の照射実験のマシントイム当日、HIMAC不調のため施行できなかった。予定の実験の変わりに γ 線分割照射の予備実験を行ったので、これについて報告する。

2. 今年度の研究経過及び成果

2.1 実験および実験計画

2.1.1 材料

雌マウス(C3H/He) 8-10週齢を用いた。実験腫瘍はマウスの自然発生線維肉腫(fsa-II)を用いた。比較的初期継代の線維肉腫の単細胞浮遊液を作成し、 10^5 個をマウス右大腿皮下に移植した。腫瘍径が6-8mmの時点で以下の実験を行った。

2.1.2 ガンマー線照射法

マウスを専用のホルダーに固定し、コバルト60照射装置により右下肢を無麻酔下で照射した。照射は垂直に腹側方向から行われた。線量はTLDにて測定し、同一条件

で照射した。1回照射は10, 20, 30 Gyを照射した。分割照射では、1回線量を6 Gyとして、連続10分割を行った。対照は非照射マウスとした。

2.1.3 観察とエンドポイント

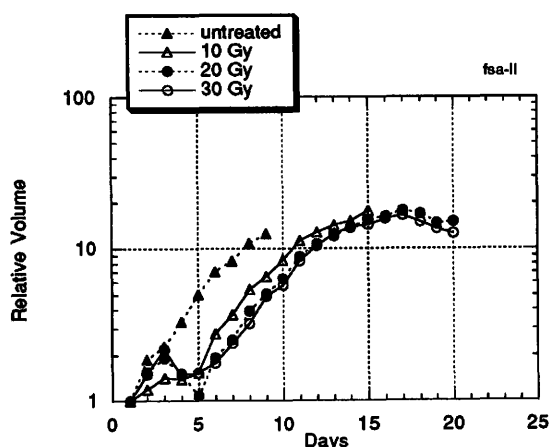
照射後毎日、動物の観察を行い、容態と腫瘍の三直径を測定した。容態が極端に悪化した場合または腫瘍径の一辺が2cm以上に達したときに安楽死させた。

縦横高さの三方向の積(体積)を用い、照射前の腫瘍の大きさと比較し作成した。これらを用いて、増殖遅延時間を算出した。

2.2 結果

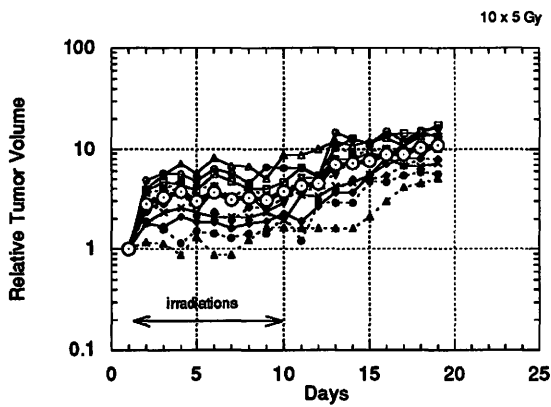
2.2.1 1回照射

1回照射の腫瘍成長曲線を図1に示す。



2.2.2 分割照射

分割照射の腫瘍成長曲線を図2に示す。



2.3 今後の研究

これらの実験結果をもとに、1) 重粒子線による腫瘍成長曲線の解析ならびに2) 腫瘍内での増殖動態について検討する予定である。

a)東北大・加齢研・機能画像 b)筑波大・臨床医学 c)放医研・第3研究G

マウスにおける重粒子線の RBE に関する研究

Study on RBE of Heavy ions in mice

(7B-104)

渡辺敦光^a, 荻生俊昭^b

H.Watanabe and T. Ogyu

^a 広大原医研予防腫瘍, ^b 放医研生理病理

Abstract

The effects of heavy ions and X-ray irradiation on tumorigenesis in B6C3F1 mice were examined. Six-week-old both sex animals were divided into 6 groups and exposed heavy ions, 50 cGy X-irradiation and non-irradiated control. They were sacrificed 13 months after the irradiation and autopsied under ether when body and major organ weights were measured. Body weights were increased in X-irradiated both sex mice as compared with heavy iron group. Pathological findings are now progressing.

1. 研究の目的及び年次計画

広大原医研で B6C3F1 マウスを用いカルフォルニウム中性子線 (^{252}Cf) やコバルト γ 線を用いて発癌効果を検討してきている^{1,2)}。その結果 Cf 照射の雄での肝腫瘍発生は 12.5cGy までの線量で直線的に増加し、それ以上の線量 (50-200cGy) では発生頻度が緩やかに増加し、12.5cGy に critical point を持つ 2 本の直線を思わせた。肝腫瘍の発生が急上昇する 12.5cGy までの直線での Co γ 線に対する Cf の RBE は雄では 15.2 であった。一方雌では線量依存性に肝腫瘍腫瘍が増加し、その結果による RBE は 2.5 であった。又、雌では卵巣腫瘍が 100cGy までの照射で増加した¹⁾。そこで次に Cf の線量率を変えて 50cGy を照射を行った。0.8cGy/min では 50% の動物に卵巣腫瘍は発生したが 0.05cGy/min では in vitro と異なり発生率は 18% と有意に減少した²⁾。そこで今年度は重粒子線並びに X 線を照射し B6C3F1 マウスの晩発効果を検討した。

2. 今年度の研究経過及び成果

材料と方法:

日本チャールスリバー(株)日野生産場産の B6C3F1 マウス 5 週齢を各々原医研並びに放医研に発送して貰い、各々の飼育場で 1 週間飼育し、放射線照射を行った。

重粒子線照射:

重粒子の照射条件は次の通りである。イオン C; エネルギー 290MeV/u; ビームの種類 SOBP 6cm; 動物の位置 SOBP の後端より 20cm; Ridge フィルター 56(Sr.0020); BF 116.42mm; LET 51.45keV/ μm ; の条件で雌雄各々 30 匹ずつ無麻酔で照射した。

X 線照射:

X 線照射条件は定格値 電圧 200 KV, 電流 25 mA; 半価層 1.18 mm Cu; 外部フィルター 0.5 mm Cu+ 1 mm Al; 線量率 1Gy/min; の条件で雌雄各々 30 匹ずつ無麻酔で照射した。照射日は重粒子と同じ日に行った。

実験群:

第 1 群: 重粒子線 50cGy 全身照射

第 2 群: X 線 50cGy 全身照射群

第 3 群: 非照射群 (第 1,2 群とロットが異なる)

移動:

重粒子照射マウスは照射後放医研重粒子動物飼育棟で飼育され、ペット扱いとして飛行機にて広大原医研に運ばれ飼育された。餌はオリエンタル MF 餌を水は水道水を自由に与え広島大学実験動物取り扱い基準により飼育された。

観察:

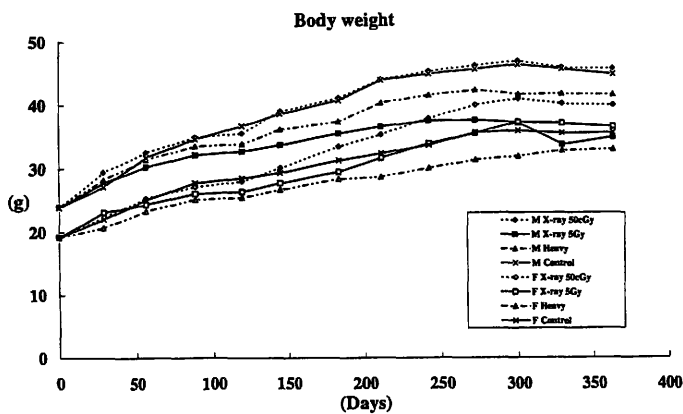
毎日通常の観察を行い、月に一度の割で体重測定を行った。

屠殺：照射後 13.5 カ月目に動物を屠殺した。体重、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣もしくは卵巣雌では子宮の重量を測定並びに観察した。ハーダー腺、甲状腺、乳腺、下垂体、膵臓、消化管の肉眼的観察を行った。現在全ての動物の屠殺が終わり、組織は中性フォルマリン液で固定し、HE 染色後病理診断を行う予定である。

結果

1). 体重の変化

体重の変移を図 1 に示す。重粒子は雌雄いずれも体重の減少を呈し、X 線 50cGy 照射雌群では体重の増大を呈した。



2). 屠殺時の体重並びに組織重量

重粒子群では雌雄いずれも X 線照射群並びに对照群に比べて体重は有意に減少した。(表 1)

臓器重量では雄では脾臓は对照群に比べて有意に重粒子群並びに X 線群は減少した。精巣重量は X 線群は重粒子群より有意に重く、雌の腎臓並びに子宮は对照群に比べ減少した。

Table 1. Body and organ weight

Group	No. of mice	Body (g)	Liver (g)	Kidney (mg)	Spleen (mg)	Testis or ovary (mg)	Uterus (mg)	Adrenal (mg)
Male								
Heavy	29	39.7±6.5	1.97±0.41	604±74	111±23	227±38		8±1
X-ray	30	45.8±3.2 ^a	2.11±0.42	619±64	122±23 ^a	247±14 ^b		8±2
Control	31	44.2±4.0 ^a	2.28±0.65	636±64	146±49 ^a	242±22		9±2
Female								
Heavy	30	33.6±4.6	1.46±0.21	367±28	145±77	27±16	365±158	10±2
X-ray	30	39.6±5.4 ^a	1.52±0.23	372±30 ^c	207±304	83±228	193±52 ^{a,c}	12±2
Control	31	36.0±4.1 ^a	1.55±0.19	413±25 ^a	147±33	32±10	527±216 ^a	12±2

a: Significantly different from heavy iron (P<0.01)

b: Significantly different from heavy iron (P<0.05)

c: Significantly different from control (P<0.01)

3). 腫瘍発生

表 2. に肉眼的に見た肝腫瘍発生を示す。本実験

Table 2. Incidence and number of liver tumor

Group	No. of mice	Incidence (%)	Size of tumor (mm)	No. of tumor /mouse
Male				
Heavy	29	7(24)	1.33±3.43	0.30±0.60
X-ray	30	4(13)	1.22±3.56	0.09±0.29
Control	31	9(29)	3.29±5.87	0.29±0.46
Female				
Heavy	30	0	0	0
X-ray	30	0	0	0
Control	31	0	0	0

では照射群と对照群ではロットが異なったため雄の对照群で多くの肝腫瘍が発生した。照射群間で比較すると重粒子線の方が X 線より肝腫瘍が多く発生した。雌では X 線群に卵巣に結節が多く認められた。その他ハーダー腺、骨、脾臓並びに胃に病変が少数例認められた。

本実験の病理学的な検索は現在進行中であるが、重粒子線は腫瘍発生に関し中性子線程弱く、X 線より強力ではないかと考えられる。

3. 参考文献

- 1) Takahashi, T., et al. Cancer Res., 52, 1948-1953, 1992.
- 2) Watanabe, H., et al. J. Radiat. Res., 34, 235-239, 1993.

重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究

Experimental Study on Therapeutic Effects of Heavy Ion Radiation Therapy for Malignant Glioma Xenografts in Nude Mice

(7B-105)

埜本勝司¹、巽祥太郎¹、伊地智昭浩¹、廣田佐栄子²、副島俊典²、辛嶋 博²、木村修治²、入江俊章³、古澤佳也⁴

K.Taomoto M.D.¹), S.Tatsumi M.D.¹), A.Ijichi M.D.¹), S.Hirota M.D.²), T.Soejima M.D.²), H.Karashima PhD.²), S.Kimura M.D.²), T.Irie PhD.³) and Y. Furusawa M.D.⁴)

【Abstract】

We examined therapeutic effects and histological changes of U-251MG human malignant glioma xenografts in two groups of nude mice. One group received the carbon ion single irradiation (10-30 Gy) using SOBP method, and the other group received X-ray irradiation (10-50 Gy) using 4 MeV Linac. Remarkable tumor reductions were recognized in all irradiated tumors in approximately 2 weeks after irradiation. Reduction rate of tumor volumes with HIMAC irradiation was higher than with Linac 50 Gy irradiation. The major histological findings was coagulation necrosis. Heavy particle radiation therapy might become a new effective treatment method for human malignant gliomas resistant to conventional radiation therapy.

【目的】

悪性脳腫瘍、とりわけ悪性 glioma の予後は極めて不良であり、放射線治療に対する期待は大きい、従来の X 線、コバルト等の放射線治療には抵抗性で腫瘍の局所 control は良くない。重粒子線はその線量分布及び生物学的効果から低LET放射線に抵抗性の腫瘍に治療効果が期待されている。脳腫瘍や頭蓋底腫瘍は重粒子線の線量分布の良さを最も利用しやすい疾患であり、良い治療対象である。我々はこれまで悪性 glioma の実験モデルを用いて放射線及び温熱療法、免疫療法等の集学的治療を実験的に検討してきたが、今回この共同利用研究に参加し、重粒子線による悪性 glioma の治療効果を実験モデルを用いて検討し、同時に重

粒子線の中枢神経系に及ぼす障害の有無、程度を検討したい。このような基礎的研究は、兵庫県に於て平成12年に設置が予定されている粒子線治療センターの基礎データにもなり得ると考えられる。

【平成7年度実験計画】

実験脳腫瘍に対する HIMAC1回照射の治療効果及び組織学的変化に関する Linac1回照射との比較検討

ヌードマウス皮下にヒト悪性グリオーマ細胞U-251MGを移植してヒトグリオーマ実験モデルを作成した後実験動物を、重粒子線照射と Linac照射の2群に分けて治療を行い、治療効果を検討する。治療効果の判定は、腫瘍体積の測定、病理組織学的検索により行う。

【実験方法】

(1) 実験動物への脳腫瘍の移植

重粒子線治療群 (N=55) はマシタイムが決定した時点で、照射実験日の約1ヶ月～1.5カ月前に放医研重粒子線治療生物実験施設で生後4週令のBALB/C-nuヌードマウスの両側背部皮下にヒト悪性グリオーマ細胞U-251MGを 1×10^6 個を移植した。

Linac照射群 (N=36) は兵庫県立成人病センターで同様に生後4週令のBALB/C-nuヌードマウスの両側背部皮下にヒト悪性グリオーマ細胞U-251MGを 1×10^6 個を移植した担腫瘍ヌードマウスに重粒子線治療と同じ期間を置いて照射した。

(2) 線照射条件

重粒子線：HIMAC生物照射室にて照射し

た。照射ビームは炭素290MeV/uで最大照射野10cm、bragg peakは6cm-SOBPを用いて腫瘍に対して接線照射を行った。LETは13 keV, 50 keV, 120 keVで主に120 keVを用いて照射線量は10、20、25、30Gy。

Linac：兵庫県立成人病センターの臨床用4 MeV Linac装置（NEC: NELAC1004型）を用いて腫瘍に対して接線照射を行った。照射線量は10、20、30、40、50 Gy。

(3) 腫瘍体積の経時的測定

週1回体重測定と腫瘍径の測定を行い腫瘍体積を計算した。

(4) 組織学的検索

H. E. 染色、

免疫組織：ApoTag PlusによるApoptosisの検討とMIB-1による細胞増殖能の検討、

【結果】

(1) ヌードマウス皮下移植ヒト悪性グリオーマに対する重粒子線照射とLinac照射による腫瘍体積変化の比較検討

ヌードマウス皮下腫瘍へのHIMAC 1回照射では照射後約2週で全例照射側に明らかな腫瘍縮小効果が認められた。照射側と非照射側の体積変化を比較すると照射側では1週目で平均30%2週目で60%の縮小を認めしたが、非照射側は1週目で平均2倍、2週目で約3倍の腫瘍増大を認めた。照射側でも消失しなかった腫瘍は1ヶ月後頃から再び増大を認めた。

しかしHIMACの1回照射線量の違いによる腫瘍縮小率には有意差を認めなかった。一方Linac1照射群は非照射側（1週目で平均170%、2週目で300%の増大）と比較すると腫瘍の増大を抑制（1週目で140%、2週目で140%、3週目で120%）したが、照射側でも明らかな腫瘍縮小は認めなかった。HIMAC照射に於ける治療前の腫瘍サイズによる腫瘍縮小効果の違いを検討するために腫瘍体積が150mm³より大と小の2群に分けて検討した。150mm³以下の腫瘍では1回の照射によりその半数以上が2週間で消失したが、150mm³以上の腫瘍では統計学的には有意差がないものの消失率は低い傾向を認めた。また腫瘍が残存した場合の腫瘍再増大に関しては1回照射線量の多い方が再増大までの期間がやや長い傾向が認め

られた。

(2) HIMAC照射側と非照射側におけるMIB-1およびApoTag免疫染色による腫瘍組織の増殖能とApoptosis誘導能の比較検討

H.E染色による組織学的変化は非照射側に比べ広範な壊死が目立ち、混在した残存腫瘍も核濃縮像を示すものが多かった。

HIMAC、Linac照射両群とも腫瘍の凝固壊死が主体であった。

MIB-1免疫組織染色による陽性率を比較すると照射側では平均14.1%非照射側では平均31.3の陽性率で、照射側で陽性率が低く、統計学的に有意差を認めた。

Apo Tag免疫染色による比較検討では照射側で14.7%、非照射側で3.2%の陽性率であり有意に照射側での陽性率が高かった。DNAのladderに関しては検討中のため、この結果だけでApoptosis誘導とは結論づけられないが、対照群とは有意に陽性率が異なる点は興味のある結果であり更に検討したい。

【結論】

今回の実験は、動物モデルによる第1段階の基礎実験であり、これから検討せねばならない点が数多くあるが、HIMAC照射は従来のLinac照射に比較して有意にヌードマウス皮下移植ヒト悪性グリオーマに対し腫瘍縮小効果を示した。重粒子線による悪性グリオーマの放射線治療は従来のLinac照射と比べ生物学的効果が高く、深部到達性が良いことからより有効な治療法の一つになると考えられる。

-
- 1) 兵庫県立成人病センター脳神経外科
 - 2) 兵庫県立成人病センター放射線科
 - 3) 放医研障害臨床
 - 4) 放医研重粒子治療センター

神経膠腫細胞の重粒子線感受性と細胞周期に関する研究 Cytotoxic and Cell Cycle Effect of Charged Particles on Glioblastoma Cell Lines (7B-106)

¹坪井康次、²安藤興一

¹Koji Tsuboi, ²Koichi Ando

¹筑波大学臨床医学系、Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

²放射線医学総合研究所、National Institute of Radiological Sciences

Abstract

Cytotoxicity and cell cycle delay after high LET carbon beam irradiation were analyzed on three glioblastoma (TK-1, U-251, A-172), one medulloblastoma (ONS-76) and one fibroblast (NB-1) cell lines. 290 MeV/u carbon mono-peak beams were generated at HIMAC facility. Selected LET's were 20, 40, 75 and 107 keV/ μm . ¹³⁷Cs gamma rays were used as comparative study. Relative biological effectiveness (RBE) at 10% survival ranged from 1.69 and 1.61 (20 keV) to 3.05 and 3.21 (107 keV) in gamma resistant U-251 and TK-1, respectively. Also, gamma sensitive ONS-76 and A-172 exhibited RBE from 1.74 and 1.52 (20 keV) to 2.85 and 3.04 (107 keV), respectively. NB-1 had the lowest RBE being 1.19 (20 keV) to 2.39 (107 keV). As LET increased, RBE showed a greater increase in gamma resistant glioblastoma cell lines than sensitive ones. *D*₀ values ranged from 119 cGy (A-172) to 244 cGy (TK-1) in gamma irradiations, but they became very close to each other as LET increased. *D*₀ values are in negative correlation with LET. Population of G-2 increased in proportion to dose after gamma irradiations. However, no positive correlation between dose and G-2 block are observed after carbon beam irradiation. Moreover, as LET increases, ratios of G-2 population became smaller. These results may indicate that high LET charged particles are not only more cytotoxic than low LET gamma rays but also interfere with post irradiation DNA repair by preventing G-2 block.

Introduction

It is known that glioma cells are resistant to gamma rays as compared to normal fibroblasts or glial cells (1) both in vivo and in vitro. Charged particles have several advantages on these gamma resistant deep seated tumors since they have; 1) high linear energy transfer (LET), 2) low oxygen enhanced ratio (OER), and 3) sharp Bragg peak ionization. With these characteristics, it is possible to obtain greater localization of energy to the targeted volume as well as greater cell-killing potency relative to surrounding normal brain tissue damage.

One of the major demands now is to collect basic data concerning cytotoxicity of the accelerated heavy ions on the glioma cells to obtain the basis of clinical utilization, which is the main purpose of this study. In addition, it is getting clear that radioresistance of cells is closely related to their repair mechanism and cell cycle change, and it is accepted that resistant cells show more G2-M block than sensitive counterparts (2,3). In this study, DNA histogram after irradiation of gamma or carbon beams were analyzed by flow-cytometric technique. Relationship between resistance and cell cycle change, and effect of high LET carbon beams on the cell cycle delay in glioblastoma cell lines were analyzed.

Materials and Methods

Irradiation: For comparative gamma ray irradiation, Gamma cell (¹³⁷Cs) was used with a dose rate of approximately 1.2 Gy/min. Accelerated carbon mono peak beams of 290 MeV/u were generated at the HIMAC facility in NIRS. Using appropriate thickness of binary filters, 20, 40, 75, 105 keV/mm of LET's were selected. Monolayer cells in 25 cm² flasks (Nunc) were situated in the track of the beams which were adjusted to cover the whole area of the bottom of the flasks using appropriate ridge filters.

Cytotoxicity assay: Cell survival was measured immediately after exposure to carbon beams or gamma-rays using a standard colony forming assay. Following irradiation, cells in the monolayer culture were trypsinized, counted and plated into 60 mm dishes for colony formation. The colonies were fixed and stained on day 20. Five replicate dishes were seeded for each dose point, and colonies containing more than 50 cells were scored as survivors.

Data analysis: The data points of survival fractions were fitted by the least square to the linear quadratic model:

$$\ln(S/S_0) = -\alpha D - \beta D^2$$

Relative biological effectiveness were measured by dose values equivalent to 10% survival on these linear-quadratic curves. For calculation of *D*₀ values, data points were fitted by the following multitarget model;

$$\ln(S/S_0) = -D/D_0$$

All curve fitting and calculations of parameters including *D*₀ were performed by DeltaGraph 3.5.3 (DeltaPoint CA USA).

Cell cycle analysis: Twelve to fourteen hours after irradiations, cells were fixed in 70% ethanol after washed by PBS twice. Fixed cells were resuspended in 1ml of PBS containing 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of propidium iodide (PI), and DNA histograms and populations of G2-M of each cell line were obtained by FACSORT (Beckton Dickinson) using cell cycle analysis software Lysis II (Beckton Dickinson) following manufacture's instruction.

Results and Discussion

Survival fraction: Survival fractions of gamma-rays are shown in figure-1. TK-1, U-251 (glioblastoma) were resistant to gamma-rays as compared to ONS-76 (medulloblastoma), NB-1 (fibroblast) and A-172 (glioblastoma). Representative survival curves after irradiation of carbon beams are shown in figure-2 and -3. While typical shoulders were noticed on gamma survival curves, carbon-beams-induced survival curves displayed negative exponential dose responses. And they became very close to each other as LET increased.

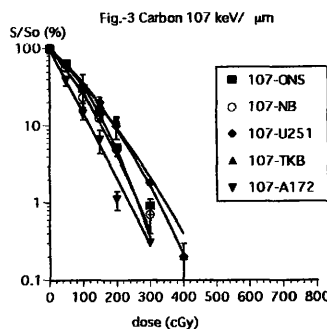
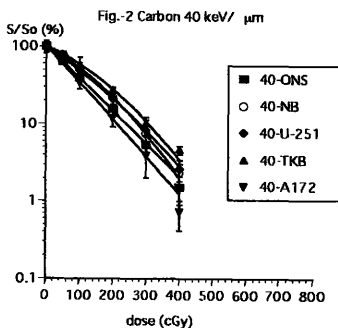
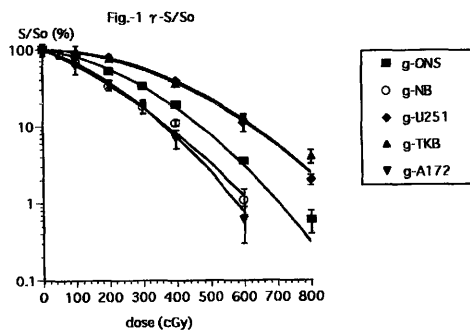
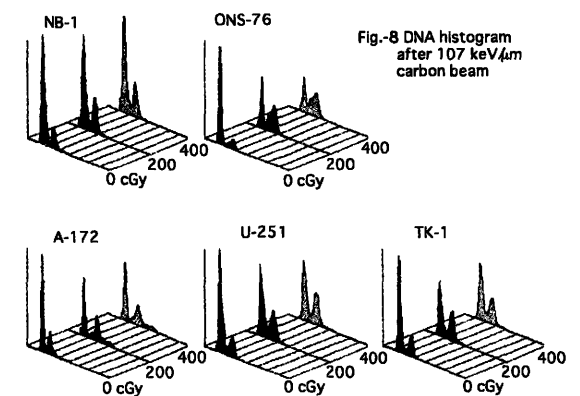
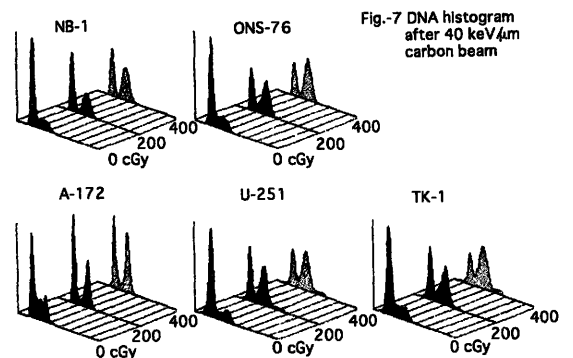
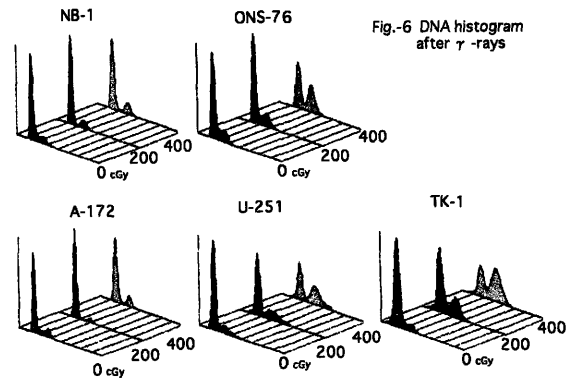
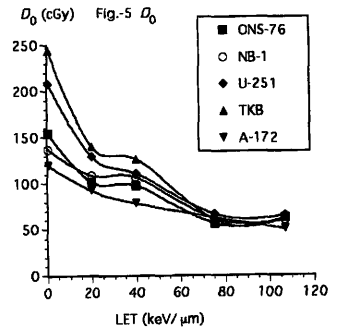
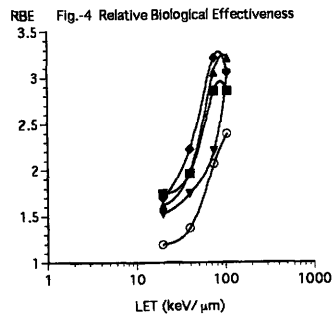
RBE: Relative biological effectiveness of carbon beams against gamma rays calculated from 10% survival on linear-quadratic model are shown in figure-4. While it ranges from 1.69 and 1.61 (20 keV) to 3.05 and 3.21 (107 keV) in gamma

resistant U-251 and TK-1, respectively, gamma sensitive ONS-76 and A-172 exhibited from 1.74 and 1.52 (20 keV/ μ m) to 2.85 and 3.04 (107 keV/ μ m), respectively. NB-1 showed the lowest RBE being from 1.19 (20 keV/ μ m) to 2.39 (107 keV/ μ m). Within a range of LET studied, maximum peak of RBE's were obtained in TK-1, U-251 and ONS-76 in LET between 75 to 107 keV/ μ m.

D₀: *D₀* values in function of LET are shown in figure-5, where LET of gamma was set to 0.5 keV/mm for the convenience. Although they ranged from 119 cGy (A-172) to 244 cGy (TK-1) in gamma irradiations, there was a LET dependent decrease, and they became very close to each other in 75 keV/ μ m. Minimum *D₀* were obtained in 75 keV/ μ m in TK-1 and U-251.

Cell cycle change: Increase of G2-M population in histogram was noticed 12-14 hours after each irradiation. Representative results of change in histogram before and after irradiations of gamma rays, 40 keV/ μ m, 107 keV/ μ m are shown in figures 6-8. There was a positive linear relationship between dose and increase of G2-M populations after gamma irradiation, and most remarkable change was noticed in gamma resistant TK-1. However, this post radiation G2 blocks does not increase in functions of LET, and no positive correlation between dose and G-2 block are observed after carbon beam irradiations. Moreover, as LET increases, occurrence of G-2 block became smaller when compared by increased ratios of G-2 population corrected by the value of non irradiated control.

These results may indicate high LET charged particles are not only more cytotoxic than low LET gamma rays but interfere with post irradiation DNA repair by preventing G-2 block which occurs after low LET radiations. With its sharp Bragg peak ionization and the characteristics presented here, accelerated carbon beam can be a very effective therapeutic modality if LET is selected appropriately.



1. Radiosensitivity, recovery and dose-rate effect in three human glioma cell lines. Young X, Darling JL, McMillan TJ, Peacock JH, Steel GG. *Radiotherapy and Oncology* 19:49-56, 1990
2. Prolonged cell cycle delay in radioresistant human cell lines transfected with activated ras oncogene and/or simian virus 40 T-antigen. Su LN and Little JB. *Radiation Research* 133: 73-79, 1993
3. The molecular basis for cell cycle delays following ionizing radiation: a review. Maity A, McKenna WG, Muschel RJ. *Radiotherapy and Oncology* 31: 1-13, 1994

X線及び炭素イオン線、TNF β に対する細胞の応答の解析
Characterization of cellular response to radiation
(X-rays, ^{12}C ion beam), and/or TNF β .
(7B-107)

鈴木 紀夫^a、平野 和也^a、康 芸^a、酒井 一夫^a、古澤 佳也^b、安藤 興一^b
Norio Suzuki, Kazuya Hirano, Yun Kang, Kazuo Sakai, Yoshiya Furusawa and Koichi Ando

Abstract

MUC1 mucin is a large and extended glycoprotein that is expressed apically in a wide variety of epithelial tissues. We have established an ELISA assay using anti-MUC1 MoAb to determine the amount of mucin in the HT29 human colon carcinoma cell line. After irradiation with X-rays (200 kVp) or ^{12}C ions (290 MeV/u, 80 keV/ μm) produced at Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), the level of MUC1 mucin increased in a dose dependent manner and the amount of MUC1 mucin was correlated to the degree of cell killing. TNF β potentiated the MUC1 mucin induction after irradiation. However, TNF β alone did not increase cell killing.

These results indicate that MUC1 mucin is a radiation-inducible glycoprotein, and suggest a possibility that the induction of this mucin may be used as an indicator to predict the radiation response.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究では放射線による細胞死に関与する分子の検索の中で、腫瘍の悪性度のマーカーとして使用されている高分子量糖蛋白質であるムチン分子 (MUC1 ムチン: MUC1 mucin) が放射線照射後、その「致死過程」で発現することがわかったのでその発現について調べることにした。MUC1 ムチンはCA19-9、CA125など広く用いられている腫瘍マーカー分子であり、腫瘍の悪性化に伴いその発現が上昇し、また転移能と相関することが知られている。また放射線に加えてサイトカインによる刺激を試みた。ここでは抗腫瘍性サイトカインであるTNF β を用いた。

年次計画:

本研究においては (1) X線によるMUC1 ムチン誘導およびTNF β の併用効果、(2) 粒子線によるMUC1 ムチン誘導およびTNF β の併用効果、(3) 細胞傷害度とMUC1 ムチン誘導の関係、以上の3点について調べた。

2. 今年度の研究経過及び成果

材料と方法:

細胞はヒト大腸癌細胞株HT29細胞を用いて、牛胎児血清を10%添加したHam's F12/DME (1:1)にて培養した。照射は島津深部治療用X線発生装置 (200kV-20mA, 0.5 mm Cu+ 1.0 mm Al フィルター) より得られるX線 (線量率1.0 Gy/min) あるいは医療用重粒子加速装置 (HIMAC) より得られる炭素線 (290 MeV/u, LET 80 keV/ μm , SOBP, 3 Gy/min)を用いた。細胞への致死効果はコロニー形成法で解析した。またMUC1 ムチンの発現量は細胞表面については抗MUC1抗体を用いたFlowcytometry法、培養上清中分泌量についてはELISA法で測定した。

結果:

1. X線によるMUC1 ムチン誘導

[Flowcytometry法]

大腸癌細胞株HT29細胞 (PI染色陰性画分) においてX線照射により細胞表面のムチン分子の発現が線量に依存して上昇することが判明した。1日目から4日目にかけて、細胞表面にMUC1 ムチンが誘導されることが明らかになった。(Fig. 1)

[ELISA 法]

24 well plate にHT29細胞を 1×10^5 cells/ml, 1 ml/wellまき、X線照射後、0~5日後培養上清を回収遠心後、サンプルとした。X線照射後3日後で、1Gy~6Gy照射されたHT29細胞はMUC1誘導が観察された。またTNF β 存在下でX線照射によりMUC1ムチンの誘導の誘導が増強された。(Fig.2)

以上いずれの方法でもX線照射により線量依存的にムチン誘導の増加が認められた。また照射後6時間後のTNF β 添加によりムチン誘導がさらに増強された。

2. 炭素線によるMUC1ムチン誘導

Flowcytometry 法 (Fig.1)、ELISA 法 (Fig.2) いずれも炭素線照射により線量依存的にムチン誘導の増加が認められた。また照射6時間後のTNF β 添加によりムチン誘導がさらに増強された。(Fig.2)

3. X線、炭素線の細胞致死効果の測定

X線、炭素線に対するDO値はそれぞれ1.44、0.9となった。TNF β (1000 U/ml) は照射後6時間後に添加した場合にコロニー形成を指標とした放射線感受性には影響しないことが判明した。(Fig.3)

考察：

1. 実験の結果、X線、炭素線いずれの場合も照射により、ムチン分子の産生、分泌が増加することが判明した。また炎症性サイトカインであるTNF β 存在でこのムチン誘導作用が増強されることも明らかになった。これはin vivoの照射時における生体内のサイトカインの影響を考える上で重要なデータである。

2. 同程度の生存率を与える線量では同程度のMUC1ムチンを産生していることから、「細胞の傷害度とムチン産生量には相関がある」ことが強く示唆された。

a 東大・医・放射線基礎医学教室
b 放医研

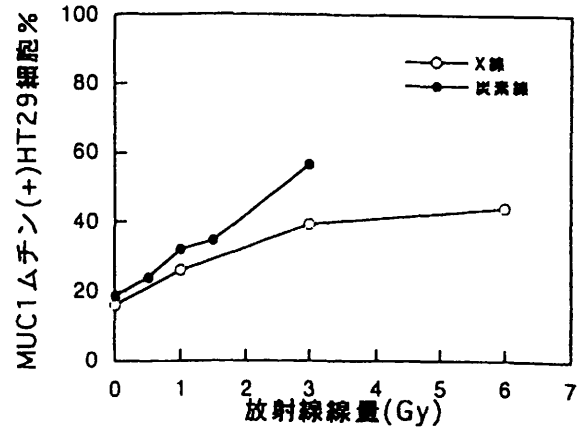


Fig. 1

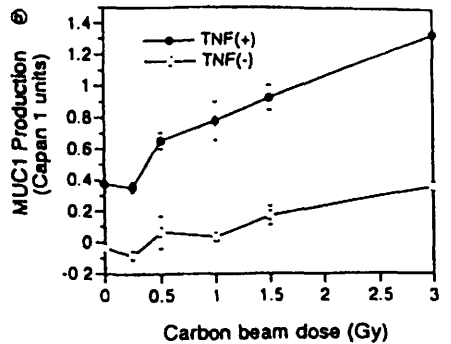
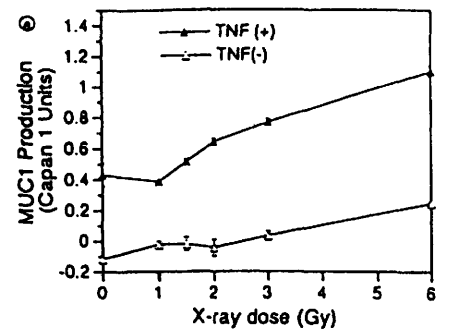


Fig. 2

Effects of X-rays and TNF on the MUC 1 Mucin Production (a), Effects of Carbon 12 beam and TNF on the MUC 1 Mucin Production(b)

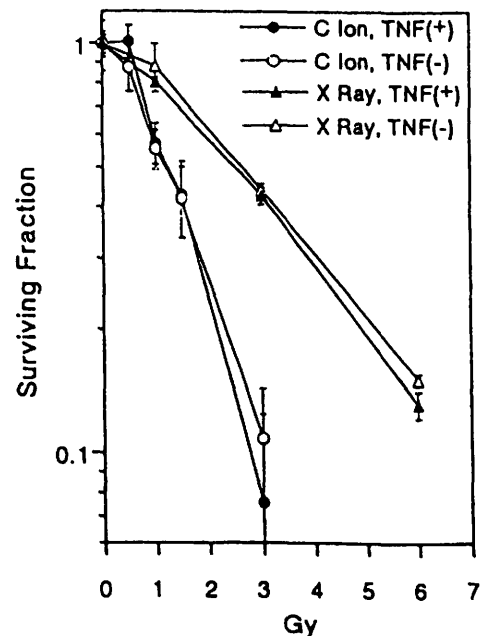


Fig. 3

Surviving Curve of HT29 Cells

高精度コロニー形成率測定法による重粒子線の生物効果の解析

Analysis of biological effects of heavy particles by highly accurate colony formation assay

(7B-109)

小野公二^a、安藤興一^b

K. Ono and K. Ando

【Abstract】

A cell position recorded colony formation assay assisted by microcomputer was used to detect the responses of SCCVII tumors to low dose irradiation. A significant decrease in the colony formation rate was observed, even at 1 - 3 Gy, this effect being dose dependent. Tumor cells irradiated *in vitro* showed higher radiosensitivity than those treated *in vivo*. These findings demonstrated that this colony formation assay was applicable to explore an accurate RBE value of heavy particles at 1 - 3 Gy region.

【研究目的】

固形腫瘍の放射線に対する反応を調べるには、比較的大きな一回線量を照射し、腫瘍の増殖遅延時間や治癒率を検索する方法、さらには細胞を単離してコロニー形成率を調べる *in vivo-in vitro* colony formation assay が用いられてきた。しかし、これらの方法では一般の照射治療で用いられている 2 Gy 前後の X 線一回照射の効果を評価するのは不可能である。従って、重粒子線のような高 LET 放射線治療に必要な固形腫瘍に対する RBE を正確に求めることは出来ない。高 LET 放射線の低線量における正確な RBE を求めるために、標準的 *in vivo-in vitro* colony formation assay の問題点を検討すると、(1)細胞計数の誤差、(2)細胞浮遊液の希釈の誤差、(3)ペトリ皿への蒔き込み時の誤差等が問題点として考えられた。そこで、ペトリ皿やフラスコの底面に付着した細胞の位置をマイクロコンピュータに記録し、培養後その位置に実際にコロニーが形成されたかどうかを調べる方法を考えた。この方法の基本は B. C. 大学の研究グループが低線量域の酸素増感比を培養細胞系で正確に求めるために開発したものである。本年度は光子線を用いて予備実験を行った。

【研究方法】

まず実験腫瘍(SCC VII)を担った C3H/He マウスに

1-3Gyのガンマ線を全身照射した。酵素処理によって腫瘍細胞を単離し、希釈した細胞浮遊液を T-25 フラスコに入れた。8-10時間後、フラスコ底面に付着した腫瘍細胞を位相差倒立顕微鏡で観察して、位置(X, Y座標)をマイクロコンピュータに記録した(～100カ所)。5-6日間の培養後、形成されたコロニーを固定・染色し、予め記録された位置を顕微鏡で観察して、コロニー形成の有無を検索した。

【結果】

(1)腫瘍細胞がフラスコの底面に付着する率は平均約85%であった。(2)固形腫瘍を照射した時の細胞生存率は1Gy(92%)、2Gy(85%)、3Gy(70%)であり、線量の増加に伴って生存率の有意な低下を示した。(3)*in vitro*の完全な有酸素条件下で照射された時の細胞生存率は1Gy(80%)、2Gy(63%)、3Gy(41%)であって、有酸素細胞と低酸素細胞が混合した固形腫瘍細胞よりも高い放射線感受性を示した。

【結論】

今回の研究で、コンピュータ支援によるコロニー形成率測定法を用いれば高精度で低線量域の細胞生存率を測定できる事が明らかになった。従って、本法を重粒子線の照射効果の解析に応用すれば、通常の分割照射治療における一回線量域の正確な RBE を求めることが出来ると考えられる。

^a京都大学原子炉実験所

^b放射線医学総合研究所

重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究

The basic study of HIMAC-hyperthermia treatment (7B-110)

大西武雄^a、高橋昭久^a、矢野友昭^b、松本英樹^c、王新江^a、大西健^d、辻孝^e、湯川修身^f
Ohnishi^a, T., A. Takahashi^a, T. Yano^b, H. Matsumoto^c, X. Wang^a, K. Ohnishi^d, K. Tsuji^e
and S. Yukawa^f

Abstract

The first study was compared heavy ion of a 6 cm SOBP of a 290 MeV/u Carbon-12 beam by HIMAC and X-ray on growth inhibition of human esophageal cancer transplanted in nude mice. This study showed the RBE values of ca. 2.0.

As the second study, the effects of the combination of 5 or 10 Gy of HIMAC irradiation and 42 or 43°C heating for 30 min on the tumor growth were examined. However, the combination did not influence the inhibition of the tumor growth.

1. 研究の目的および年次計画

γ 線と温熱との併用療法は現在一般に広く行われるようになり、かなりの治療効果が報告されてきている。しかし温熱処理を短期間に繰り返すと細胞は温熱耐性を獲得し、治療効果が下がることも報告されている。またこの療法が効果を持たない難治癌があることも知られている。

我々は難治癌に対する治療の向上のため、高LET線源の特徴的な修復のできないDNA損傷を引き起こすことでより効率良く癌細胞に致死をもたらすことが期待される重粒子線照射に注目し、温熱処理との併用による基礎研究が重要と考えた。

これまでに我々はヌードマウス移植癌に対する重粒子線単独による治療効果を報告している。本年度は実験腫瘍に対する重粒子線の効果についてX線との効果比ならびに増殖動態の差について比較検討するとともに、重粒子線と温熱療法の併用効果を検討する。

2. 研究経過および成果

[材料および方法]

(1)材料：動物は6週齢、雄、BALB/c AJcl-nuヌードマウス、腫瘍は食道癌患者から採取し、ヌードマウス皮下継代を行っているヒト食道中分化型扁平上皮癌株(ESO-2)を用いた。直径約3mm大に細切した腫瘍片をマウス左右大腿部皮下に移植し、14~18日目に腫瘍径は8-10mmの大きさとなる。

(2)重粒子線照射：腫瘍径が8-10mmの大きさになった時点でC/290 MeV/uによる照射を行った。照射線量は0, 2.5, 5, 10, 15および20 Gyとした。

(3)X線照射：腫瘍径が8-10mmの大きさになった時点で信愛号-250 (島津製作所SHT250M-3型)による治療を行った。照射線量は0, 5, 10, 15, 20および40Gyとした。

(4)温熱処理：重粒子線5および10Gy照射直後、マウスをFig.1のように器具に固定し、恒温槽MTU-3 (ADVANTEC社製)で42°Cおよび43°C、33分間温熱療法を行った。

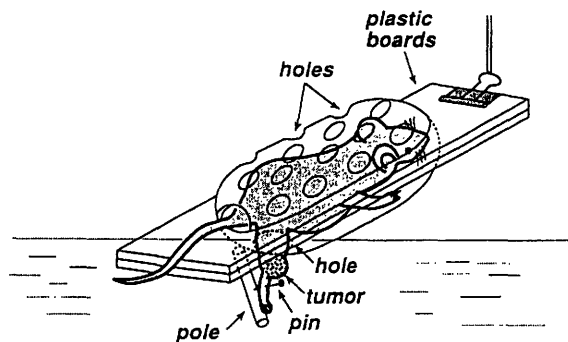


Fig. 1 Schema of experimental model of heat treatment.

(5)腫瘍径(長径および短径)の計測：治療時とその後週1回ノギスを用いて行った。

推定腫瘍重量 (TW) (mg)は

$$TW=L \times W^2 / 2$$

(L:長径mm、W:短径mm)の式にて算出した。

相対腫瘍重量 (RW)は

$$RW=TW_n / TW_0$$

(TW_n:各測定時推定腫瘍重量、TW₀:治療開始時推定腫瘍重量)の式にて算出した。

治療効果比は

$$T/C$$

(T:治療群の平均RW、C:対照群の平均RW)の式にて算出した。効果判定は治療群と対照群の間でRWの比較を行い、t検定でP<0.05の有意差が認められた場合、有効と判定した。

(6)腫瘍の組織学的観察:対照群および各処理群の4週後の腫瘍を摘出後、10%ホルマリン固定し、HE染色により細胞の致死形態を観察した。

[結果]

(1)重粒子線およびX線単独による治療: Fig.2に相対腫瘍重量からみた治療成績を示す。対照群では4週間後に腫瘍は約12倍に増大していた。HIMAC 2.5, 5および10 Gyの照射群では、4週間後に対照群に比べて治療効果比は76.0%, 45.9%および3.9%であった。一方、X線照射5, 10および20 Gy照射群では、4週間後に対照群に比べて治療効果比は56.8%, 42.5%および4.8%であった。また、4週間後のHE染色による観察結果から、癌細胞の消失する線量はHIMACで20 Gy、X線で40 Gyであった。以上の結果から、HIMACのRBEは約2であることがわかった。

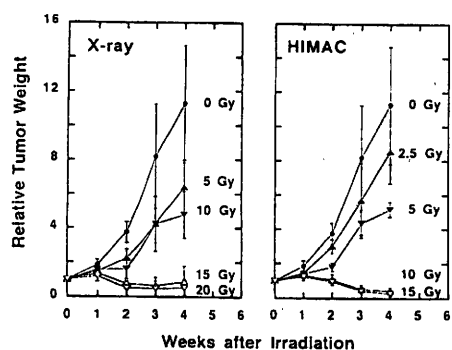


Fig. 2 RBE of HIMAC in growth depression of transplantable cancer.

(2)重粒子線および温熱療法併用による治療: Fig.3に相対腫瘍重量からみた治療成績を示す。HIMAC (5 および10 Gy 照射)と温熱療法 (42℃および43℃)との併用による治療においては、抗腫瘍効果の増強は得られなかった。

また、4週間後のHE染色による観察からも温熱との併用による組織学的変化は認められなかった。

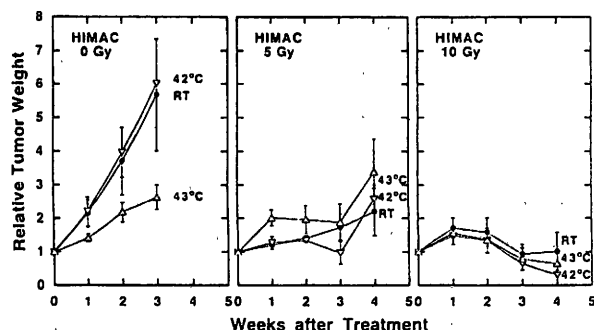


Fig. 3 HIMAC-hyperthermia.

3. 今後の研究

重粒子線および温熱療法併用による治療においては、5 Gy 以下の重粒子線と温熱療法43℃との併用による抗腫瘍効果を明らかにしたい。また、最近、癌抑制遺伝子産物p53の性状が癌治療の成績に影響することが報告されている。そこでp53の性状が明らかされている glioblastoma細胞を用いて重粒子線および各種放射線によるシグナルトランスダクションを検討するとともに、ヌードマウスに移植し、同様の実験を試みたい。

- a 奈良県立医科大学・生物学教室
- b 奈良県立巽病院・外科
- c 福井医科大学・放射線基礎医学講座
- d 奈良県立医科大学・第一生理学教室
- e 国立南和歌山病院・放射線科
- f 放医研・生物影響研究部

治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発

Correlation between radiosensitivity and rejoining of chromatin breaks on human cells
(7B-111)

鈴木雅雄^a、加瀬陽子^a、金井達明^b、安藤興一^a

M.Suzuki, Y.Kase, T.Kanai and K.Ando

Abstract

We have investigated that the relationship between cell death and chromatin damage on normal human cells and tumor cell lines irradiated by carbon-ion beams. We detected cell death by the colony forming assay and chromatin damage by the method of premature chromosome condensation (PCC). The results indicated that the cell death was closely correlate with the induction of non-repairable chromatin breaks. They suggest that the detection of non-repairable chromatin breaks by PCC method will be good for the predictive assay of radiosensitivity on tumor cells.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線によるがん治療において、がん細胞の重粒子線感受性を事前に把握しておくことは、治療計画を立てる上で重要な要素の一つとなる。本研究課題は、重粒子線によるがん治療の対象となるがん細胞の重粒子線感受性を細胞のクロマチン切断誘発とその再結合の動態との相関関係より、治療線量域で迅速かつ正確に測定する実験法を確立し、生物学的基礎データを集積することを目的として計画した。

研究計画としては、平成7年度に株化されたヒトがん細胞及びヒト正常細胞の治療用ビーム (290MeV/n 炭素イオンビーム) に対する細胞致死感受性を調べる。同時に平成7年から8年度にかけて上記の細胞に対するクロマチン切断誘発とその再結合を早期染色体凝縮法 (PCC法) を用いて検出し、細胞死の感受性との相関関係を検討する。平成9年度以降は、実際の患者さんからバイオプシーによって採取した腫瘍組織より

初代培養細胞系を確立し、そのサンプルに対して致死感受性とクロマチン切断誘発のデータを取り、先に集積した細胞株とのデータと比較検討する。さらに前述のPCC法に蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法 (FISH法) を組み合わせて、クロマチン損傷の検出感度の向上を計り、放射線感受性を細胞のクロマチン損傷として推定する実験法を確立する。

今年度は上述の実験計画に従い、細胞株として樹立されているヒトのがん細胞 (12種類) および正常細胞 (2種類) を用いて炭素イオンビームによる細胞死の感受性とPCC法によるクロマチン切断誘発を調べた。

2. 今年度の研究経過及び成果

実験には、ヒトがん細胞として、9種類の脳腫瘍由来細胞、2種類の肺がん由来細胞、1種類のメラノーマ、以上12種類のがん細胞を用いた。さらにヒトの正常細胞として、ヒト皮膚および肺由来の2種類の正常二倍体細胞を用いた。表1には用いた細胞系を一覧表としてまとめた。

細胞死は、コロニー形成法によって細胞の分裂死として検出した。クロマチン切断は、早期染色体凝縮法を用いて、G₁期における凝縮クロマチンの断片化より定量化した。クロマチン切断の再結合は、放射線照射後24時間炭酸ガスインキュベーター中で培養し、その後クロマチンを凝縮させる方法で調べた。

重粒子線は、HIMAC 290MeV/n の炭素イオン単一エネルギービームを用いた。照射は、低LETビーム (13.3keV/ μ m) と高LETビーム (75~80keV/ μ m) の2種類を

用いて行った。対照として、X線 (200kV) を用いた照射実験を行った。

表1. 実験に用いたヒト正常細胞およびがん細胞

Cell	General characteristics
NB1RGB ^a	normal human skin fibroblast
HFL-III ^a	normal embryonic lung fibroblast
LC-1sq ^b	lung, squamous carcinoma
A549 ^b	lung, adenocarcinoma
C32TG ^b	amelanotic melanoma
Marcus ^c	brain, astrocytoma
U251MG(KO) ^c	brain, astrocytoma
A172 ^b	brain, glioblastoma
ONS76 ^c	brain, medulloblastoma
KNS81 ^c	brain, glioma
KNS60 ^c	brain, glioma
Becker ^c	brain, astrocytoma
T98G ^b	brain, glioblastoma
SF126 ^c	brain, astrocytoma

a ; 理研細胞銀行より分譲を受けた
 b ; JCRB Cell Bank より分譲を受けた
 c ; (財)発酵研究所より分譲を受けた

図1は、X線による各細胞の10%生存率を与える線量 (D_{10}) に対して、2種類のLETの炭素イオンビームによる D_{10} 線量をプロットしたものである。この図より、各細胞の炭素イオンビームに対する感受性が2つのグループに分かれてくることが明らかにわかる。この結果は、炭素イオンビームに対する感受性は、X線に対する感受性からは一律に決まらないことを示唆するものである。次に、2つのグループからそれぞれ2つの細胞系を選択して、24時間の修復後のクロマチン切断誘発をPCC法で調べた。その結果より、

- (i) 調べた細胞系においては、X線による残存クロマチン切断頻度に対して炭素イオンビームによる頻度が一律に決まる。
- (ii) D_{10} 線量に対して残存クロマチン切断頻度をプロットすると、炭素イオンビームに関しては良い相関関係を示す。

ことがわかった。

今後は、クロマチン切断に関するデータを増やし、細胞死とクロマチン損傷の相関性に関する一般化を検討すると共に、クロマチン切断検出の実験的精度を向上させるために、PCC法に蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)法を組み合わせる実験系を導入し、データの蓄積を計る。さらに、実際の治療への応用の試みの第一歩として、患者さんよりバイオプシーによって採取した腫瘍組織片より初代培養細胞系を確立し、今まで取った細胞株でのデータと比較検討する。

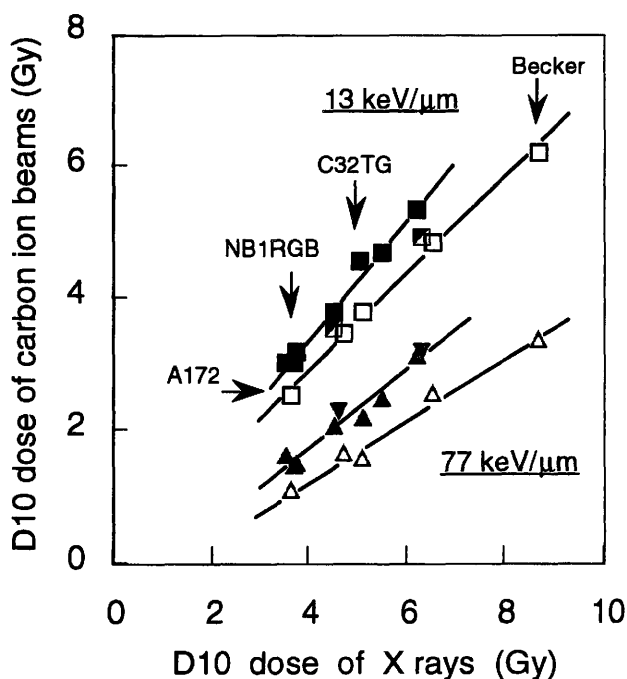


図1. X線の D_{10} 線量に対する炭素イオンビーム (13.3keV/ μ m, ~77keV/ μ m) の D_{10} 線量。

3. 成果発表

鈴木雅雄、他：HIMAC炭素イオンビームによる細胞死と染色体損傷の相関性、日本放射線影響学会第38回大会 (1995年11月、千葉)。

- a. 放医研第3研究グループ
- b. 放医研医用重粒子物理・工学

腫瘍に対する生物効果線量分布を作成する技術に関する研究(7B-112)

Biological dose distribution of heavy ion beams for tumor therapy

安藤興一^a、小池幸子^a、陳 玉昭^a、根本久美恵^a、小林信義^a、大淵 徹^a、安藤総一郎^a、清水わか子^a、宮原信幸^b

K.Ando, S.Koike, Y.Chen, K.Nemoto, N.Kobayashi, T.Ohfuchi, S.Ando, and W.Shimizu

Abstract

Reoxygenation of tumors after carbon ion irradiation was investigated using the NFSa fibrosarcoma transplanted into syngeneic C3H mice. Paired X ray irradiation assay indicated that tumors reoxygenated 1.5 days after irradiation with carbon ions while tumors irradiated by γ rays did 3 days or later. These results suggested that fractionation schedule of carbon therapy could be shortened than that of conventional radiotherapy.

1. 研究の目的:

重粒子線の分割照射効果に關与する因子として、腫瘍細胞の損傷回復、細胞増殖、細胞周期などのほかに再酸素化が考えられる。本研究では実験腫瘍を用いて、重粒子線照射後の再酸素化について調べ、低LET線と比較する事を目的とした。

2. 材料と方法

実験に用いた動物は生後12週ないし24週令のC3H雌雄マウスである。同系マウスにて自然発生した繊維肉腫NFSaの移植第18世代をマウス右下肢部皮下に移植し、約1週間後に直径8mmに達した時点で290 MeV/u炭素線あるいはCs-137 γ 線で、ネンブータル麻酔下にて照射した。一定時間の後、X線にて無麻酔下で照射した。このときマウスを2群に分け、うち1群は照射前15分を腫瘍近心部をゴム輪にて結紮して腫瘍全体を低酸素状態にした。他の1群は結紮しなかった。照射後ノギスにて腫瘍経を経時的に測定し、腫瘍体積を求め、腫瘍増殖曲線から腫瘍増殖遅延時間をもとめた。

3. 結果

ガンマ線30Gy照射後の再酸素化は3日目まで起こらず、4日から7日目に顕著に認められ、9日目で消失していた。(Fig.1)。290 MeV/u炭素線照射はガンマ線30Gyと同程度の増殖遅延をもたらす線量を用いた。すなわちLET=1.5 keV/ μ m では27 Gy、1.8 keV/ μ mでは25 Gy、4.3 keV/ μ mでは20 Gy、5.8

keV/ μ mでは18 Gyそして7.3 keV/ μ mでは16 Gyであった。いずれLETでも炭素線照射後1.5日ですでに再酸素化が出現した。再酸素化の消失は9日後であり、ガンマ線の場合と同様であった (Fig.2)。

Fig.1 Reoxygenation of the NFSa Tumors after γ Ray Irradiation

P.Fig.11/951203

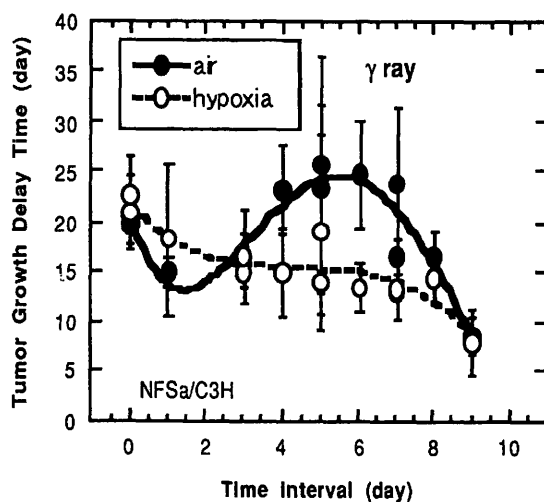
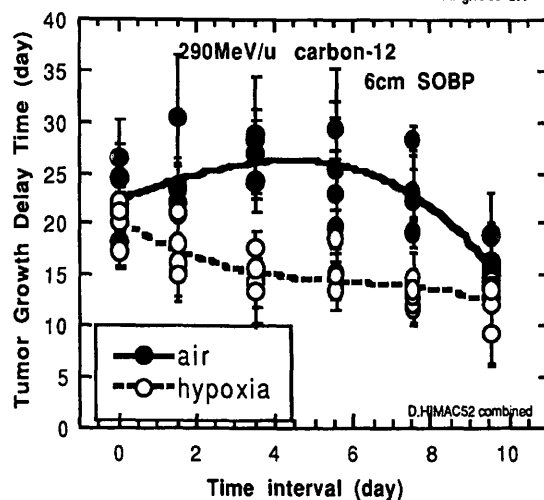


Fig.2 Reoxygenation of the NFSa Tumors after Carbon-12 Irradiation

P.Fig.10/951203



- a) 放医研 第3研究グループ、
b) 医用重粒子物理・工学研究部

重粒子線照射による皮膚の耐容線量および容積効果に関する研究(7B-113)

Tolerance dose for skin and volume effect of particle beams

安藤興一^a、小池幸子^a、陳玉昭^a、根本久美恵^a、小林信義^a、大淵徹^a、安藤総一郎^a、

清水わか子^a、松下悟^b

K.Ando, S.Koike, Y.Chen, K.Nemoto, N.Kobayashi, T.Ohfuchi, S.Ando, W.Shimizu and S.Matsushita

Abstract

We here investigated and reported carbon-dose responses of skin reaction after daily fractionation to mice legs with toe shielded. Leg skin received depilatory 7 days before initial irradiation. Isoeffective doses of γ rays increased with isoeffective levels and number of fractions. Alpha-beta ratio of leg skin after γ ray irradiations was obtained by up to 16 fractionations, and ranged from 44 Gy to 69 Gy. Alpha term increased with carbon LET up to 100 keV/ μ m while β term reached maximum at 40 keV/ μ m. Increase of isoeffective doses from 1 fraction to 2 fractions was maximum at 40 keV/ μ m while that from 2 fractions to 4 fractions decreased with LET. Survival curves for target cells responsible to leg skin reaction may downward bend at 40 keV/ μ m.

1. 研究の目的：

皮膚障害は重粒子線治療における正常組織障害を知る上で有用な情報を提供できる。重粒子線治療は分割照射を行っているが、分割線量と分割回数がLET毎に異なった効果をもたらすため、本研究では実験的に炭素線の分割照射効果について検討を行った。

2. 材料と方法

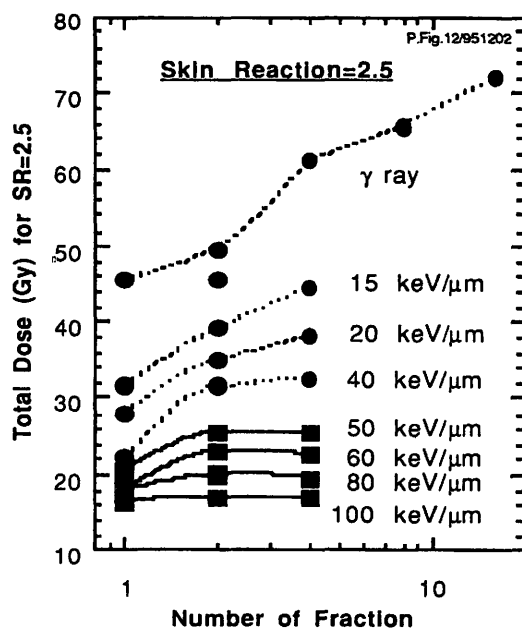
実験に用いた動物は生後12週ないし24週令のC3H雌マウスである。下肢部皮膚を脱毛剤にて脱毛し、6ないし7日後にネブタール麻酔下にて290 MeV/u炭素線あるいはCs-137 γ 線にて照射を開始した。照射は1日1分割ないし2分割であり、分割線量は固定した等分割照射とした。照射開始後8日目より皮膚観察を1日間隔で35日間行い、最大5.0までを含む10段階スコア法にて毎観察時に個体毎に点数をあたえた。得られた最高点数を含む5観察点を平均化し各個体の代表値とした。線量効果関係曲線からスコア2.5(乾性皮膚炎)をもたらす等効果線量を求め、解析を

行った。

3. 結果

290 MeV/u炭素線照射は最大4分割/4日までの分割照射を行った。分割回数と等線量との関係をFig.1に示す。

Fig.1 Isoeffective Doses for Skin Reaction after γ ray and 290MeV/u Carbon-12

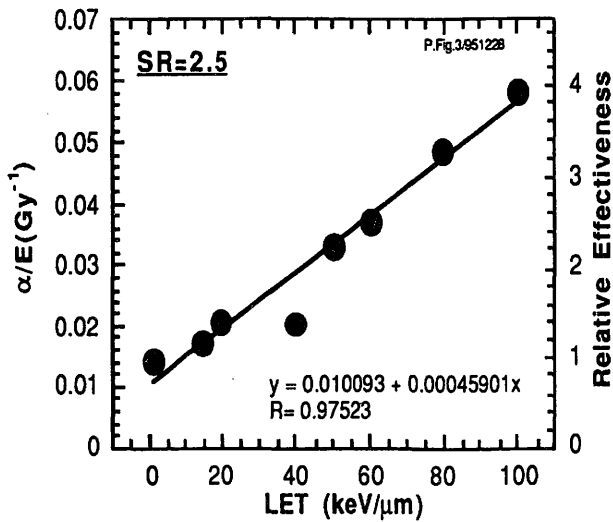


ガンマ線では分割回数の増大とともに総線量はほぼ線形に増大したが、炭素線では分割回数の増大は必ずしも総線量の増大をもたらさず、用いたLETでは最大の100 keV/ μ mではほとんど線量の増大は認められなかった。Feプロットで解析したところ、 α 値はLETとともに100 keV/ μ mまで線形増大したが、 β 値は40 Gyで最大となり、 α/β ratioは約40 Gyで最小となった

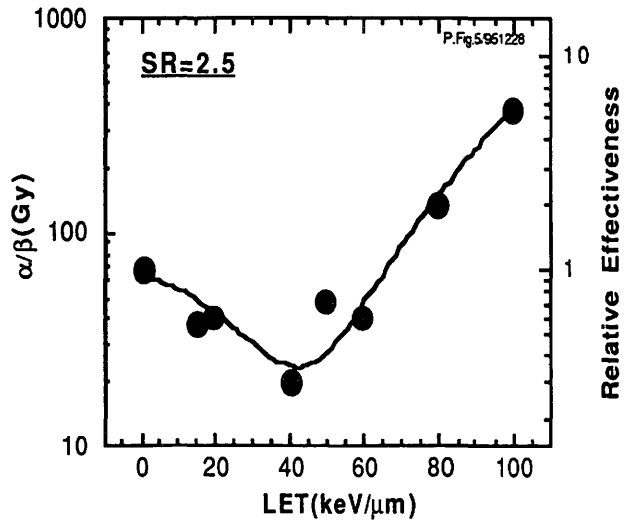
(Fig.2)。これらの結果から、1) ガンマ線の α/β ratioは既存の報告より数倍大きい、2) 分割回数が2回から4回へ増えると40 keV/ μ m以下のLETでは線量が増大したが、50 keV/ μ m以上では線量増大はほとんど認められない、3) 皮膚反応に参与する

細胞ないし細胞集団は中程度のLETに感受性が高く、細胞生存率曲線は大線量域で下方へ屈曲していると考えられた(Fig.3)。

Fig.2 alpha/E of Mouse Skin Reaction



alpha/beta of Mouse Skin Reaction



beta/E of mouse Skin Reaction

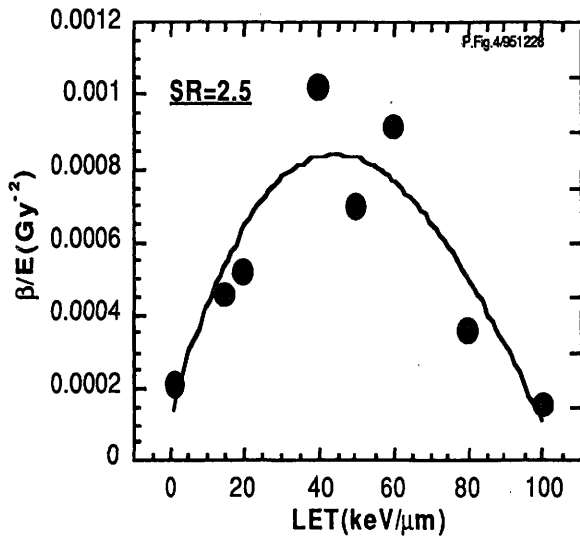
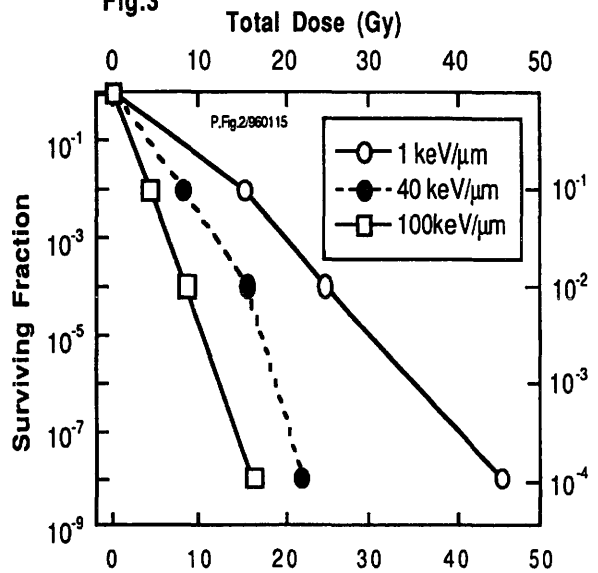


Fig.3



- a) 放医研 第3研究グループ、
b) 技術部・動植課

移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化

Radiation effects of heavy ion particles on mice with transplanted tumor cells.

(7B-114)

玉野井逸朗^a, 松本信二^a, 後藤文史郎^a, パクサノン・スポン^a, 上島久正^a,
堀江利治^b, 中丸典彦^b, 石堂宏一^b

I. Tamanoi, S. Matsumoto, B. Goto, S. Paksanont, H. Joshima, T. Horie, M. Nakamaru and K. Ishido

Abstract

Intradermal transplanted tumor cells (EL-4) on C57BL/6J mice were irradiated with total doses from 1Gy to 12Gy of heavy ion particles. The proliferation of EL-4 was suppressed in proportion to the irradiated doses and the time after transplantation. EL-4 cells were disappeared by the irradiation with 6Gy and 12Gy when the mice were used at day 3 of the transplantation. These mice lived longer about one week than unirradiated control group, but the metastasis to liver was observed. The element contents in blood plasma after irradiation with X-rays of 9Gy and 12Gy were analyzed with PIXE methods. While S and Cl were relatively stable, Ca and K increased just before death. An increase in Cu and a decrease in Fe were observed. The effects on small intestine after administration of methotrexate or irradiation with X-rays of 9Gy and 4Gy were examined with dextran (MW:19600) and phenol red (MW:354) by an everted sac method. Transmittance rate was the fastest at 3 days and returned to normal level at 5 days after irradiation without any relation with doses.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線照射によるがん治療を効果的に行うため、マウスの皮下に移植した腫瘍細胞に重粒子線を照射し、その後の増殖率を種々の条件下で比較検討する。また臓器への放射線障害をX線照射と比較するため、血液成分の元素分析を行う。さらに照射および抗ガン剤投与による消化器系への影響を検討する。

年次計画

7. マウスの皮下にEL-4を移植し、ある大きさまで増殖した腫瘍組織を照射し、その後の腫瘍の増殖率を、移植後の照射時期、線量及び飛跡の位置関係の関連で調べる。

8. 重粒子線照射による失活した腫瘍細胞、血液細胞などから血液中に流失した成分を検索する。

9. 照射後の腫瘍細胞膜における蛋白質の質的、量的変化を電気泳動法、PIXE法で分析する。

10. 重粒子線照射によるマクロファージ、好中球などの食作用能力への影響を調べるとともに、免疫能力を促進する薬剤や感作リンパ球の投与など免疫学的手法との組み合わせによる腫瘍細胞への重粒子線の効果を検討する。

2. 今年度の研究経過及び成果

1) 重粒子線照射による腫瘍細胞EL-4の増殖状態ならびに2) 血液成分の変化、3) 放射線・抗ガン剤の消化器系への影響を検討した。

1) C57BL/6JにEL-4移植後7日目に径20mm、深さ10mmの条件で、送料12Gy, 6Gy, 3Gyの重粒子線を照射した。12Gyで大きく増殖抑制が認められ、6Gy, 3Gyと線量に応じ抑制効果があったが、死亡時期は対照群と変わらなかった。照射の時期を早め移植後5日目に12Gy, 6Gy, 3Gy, 1Gy, X線で6Gy, 3Gy照射したところ、いずれも増殖抑制が認められ、特に6Gy, 12Gyで効果が顕著であった。しかし照射後4~6日後にふたたび増殖を始め、死亡した。再増殖の時期は重粒子線の方がX線の群より遅かったが、全部のマウスが死亡する時期には差がなかった。重粒子線1Gyでも抑制が認められ、X線3Gyの群とほとんど同じ抑制効果のあることがわかった。次に照射時期を早め、移植後3日目に12Gy, 6Gy, X線12Gyを照射したところ、12Gyで10匹中7匹(2匹再発)、6Gyで9匹中2匹(内1匹再発)、X線12Gyで10匹中1匹に腫瘍が消失した。非照射群よりも一週間前後延命したが、腫瘍が消失したマウスも間もなく体重が減少して死亡した(図1)。死亡したマウスにはいずれも肝臓に転移がみられ、一部には腎臓にも転移していた。今後は転移の問題も含め、生存率を高める効果的な方法を検討したい。

2) バンデグラフ加速器による血液成分の元素分析では、マウスの全身に致死線量12Gyおよび

9 GyのX線を照射し、経日的に照射後の血漿成分の変動を調べた。その結果、(1) S, Clは比較的安定しているのに対し、(2) K, Caは変動するが、死亡直前に対照より増加することがわかった。(3) またCuが増加、Feは減少、Zn, Niは変動が激しく、特にNiは系統によって変化が異なることがわかった

(図2)。これらの変化は、照射線量、マウスの系統によっても異なるが、死亡直前のCaの増加、照射後のFeの減少、Cuの増加などはいずれの場合も観察されることから、さらに重粒子線照射を含むいろいろな場合について実験し、PIXE法が診断法としてつかえるかどうか検討したい。

3) また抗ガン剤(Methotrexate:MTX)投与および放射線照射による消化器系への影響を反転腸管法を用い、デキストラン(分子量19600)、フェノールレッド(分子量354)の透過量を調べた。MTX(15 mg/kg)を2日間と4日間経口投与したマウスで調べたところ、4日の群でデキストラン、フェノールレッドともに透過速度が大きく増した。全身に9 Gy, 4 GyのX線照射したものについて調べたが、両照射群とも照射後3日をピークとして透過の速度が早まるが、5日には対照値に戻る(図3)、また4 Gyと9 Gyとの線量間での差は認められなかった。現在PIXE法でも検討中である。

3. 参考文献

松本信二, 後藤文史郎, 粒子線生物学II, 放射線科学 38, (8) 298-305, 1995

4. 成果発表

1. Elemental analysis of mouse hair by PIXE method. I.Tamanai et al., Int.J. PIXE, 4(1), 19-28, 1994

2. Possible characterization of mouse strains by plasma analysis with PIXE. K.Hoshikawa et al., Int.J.PIXE, 4(2&3), 97-105, 1994

3.Changes of blood plasma element contents in X-rays irradiated mice by PIXE analysis. I.Tamanai et al., Int.J.PIXE, in press, 1995

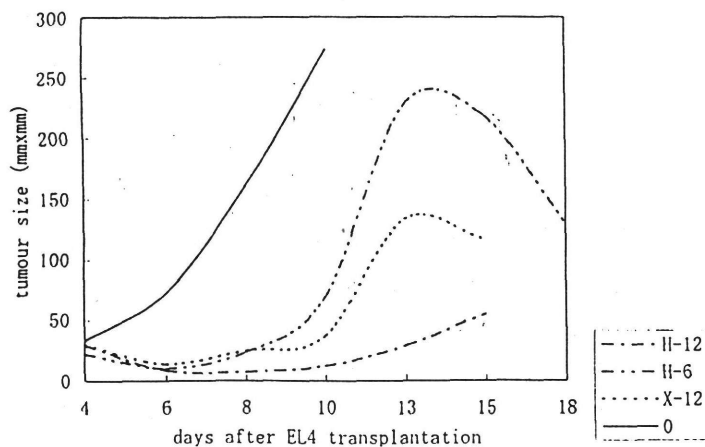
4. Element analysis of blood plasma of X-irradiated mouse with PIXE. I.Tamanai et al., 10th Int. Cong. Rad. Res., Cong. Proc. 1, 264, 1995

5.PIXE法によるX線全身照射後のマウス血漿成分の分析 玉野井逸朗 他7名 PIXEシンポジウム, 東京大学, 9月, 1995年

^a放射線医学総合研究所, ^b千葉大学薬学部

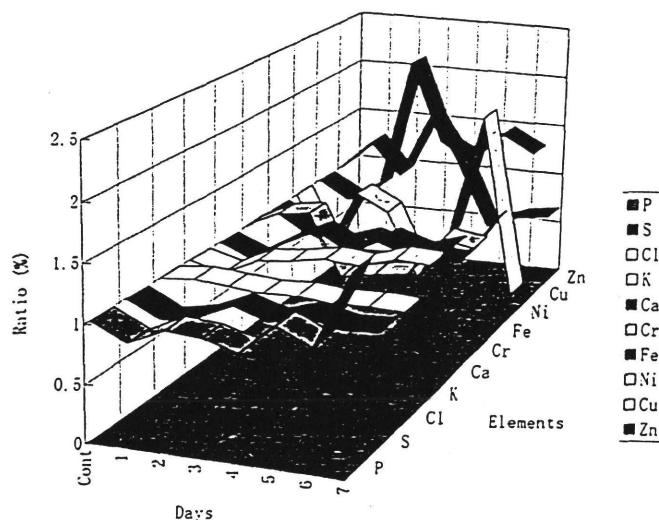
(図1)

Irradiation with heavy ions and X-rays (3 days after transplantation)



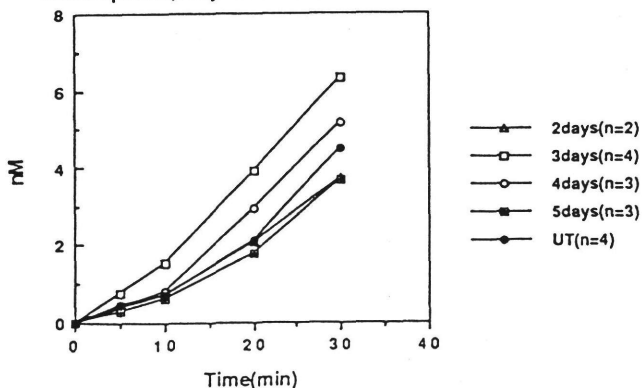
(図2)

Changes of Elements (12 Gy)



(図3)

Time course of Dextran(M.W.19600) absorption, 9Gy irradiation.



皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究 Evaluation of Early and Late Skin damage after Heavy-Ion Radiation (7B-201)

松下 悟^a、河野明広^a、安藤興一^b、小池幸子^b、根本久美恵^b、
陳 玉昭^b、松本恒弥^c

S. Matsushita, A. Kawano, K. Ando, S. Koike, K. Nemoto, G. Chin, T. Matsumoto

Abstract

Normal tissue damage is one of the most dose-limiting factors in clinical radiotherapy. Little is known yet concerning such damage induced by heavy-ion radiation. This study was conducted to investigate effects on damage of the skin and the surrounding tissues following fractionated carbon-12 beam radiation. The legs of C3H/He mice were irradiated by 4-fractionated doses of 290 MeV/u carbon-12 with a 6-cm width Spread-Out-Bragg-Peak (SOBP). LETs of 40, 60, 80 and 100 keV/ μ m of carbon-12 beams were used and total absorbed doses of 17.9-19.2 Gy (4.35-4.8 Gy/fraction/day) were provided to the skin. Skin reaction and skin shrinkage were observed after irradiation. The mice were killed at 9 weeks post-irradiation and histological sections of the legs were made to evaluate skin thickness, knee angle and muscular area. Severity of skin reaction and skin shrinkage seemed to depend on increasing LETs. Increased thickness of the skin tissues was observed in the legs received more than 80 keV/ μ m. In those skins, thickening of the epidermis with fibrosis of the dermis was involved. LET-independent decrease of knee angle and no changes in muscular area were found.

1. 研究の目的および年次計画

重粒子線治療において、正常組織の障害は治療計画や継続性を左右する最も重要な因子の一つである。外部照射では、皮膚やその周囲組織の障害が特に問題となるが、重粒子線によるそれらの障害に関する知見は乏しい。本研究は、動物実験によって皮膚およびその周囲組織の障害を明らかにすることにより、重粒子線の生物影響評価を行うとともに、治療の最適化を図ることを目的とする。従って、皮膚および周囲組織の障害が、重粒子線の線質、線量、線量率、照射容積、分割方法などの差異によりどのように変化するのかを、臨床的および病理学的方法¹⁾を用いて動物実験から究明する。さらに障害のRBE、進行過程、発生機序、病理発生、修復過程などを明確にし、他の正常組織障害との比較検討を行い、重粒子線による正常組織障害の本態を解明する。

今年度は、炭素線の分割照射と皮膚障害の関係についての検討を行った。

2. 今年度の研究経過および成果

3カ月齢のC3H/He雌マウスを使用した。照射部位は右後肢で、左後肢は非照射コントロールとした。皮膚反応と皮膚短縮の観察のため、照射部位照射前1週間目に市販の脱毛剤で脱毛し、2点

の入れ墨を行った。ビームはHIMACより得られた290 MeV/u炭素線の、深さ方向6 cmに広げた拡大ブラッグピーク(SOBP)を用い、2.6 cmの幅の照射野で4分割照射を行った(1回/日×4日)。照射ビームのLETは40、60、80、100 keV/μmの4種とし、総吸収線量は17.4~19.2 Gyとした(4.35~4.8 Gy/回)。照射後、皮膚反応と皮膚短縮を経時的に測定し、照射後9週目に解剖を行って両後肢を摘出後、照射部位の組織標本を作製した。組織標本より、照射部位の皮膚組織(表皮・真皮)の厚さ、膝関節角、筋断面積を計測した。

皮膚反応および皮膚短縮では、LET依存性に変化の程度が増加していた。皮膚組織の厚さは、LETが80 keV/μm以上のビームで照射を行った時、肥厚が認められた。それらの皮膚組織では、表皮層の肥厚が明らかで、さらに、真皮層の結合組織の増生も加わっていた。膝関節角はコントロールより狭くなっていたが、LET依存性は認められなかった。筋断面積は、いずれのLETによっても変化は認められなかった。分割照射による皮膚反応と皮膚短縮は、単回照射によるものより変化の程度は弱く、皮膚組織

の障害に対する分割効果が観察された。

以上、炭素線4分割照射後9週目の皮膚の障害は、組織学的レベルにおいてもLET依存性が認められた。

3. 参考文献

1) Matsushita S., Ando K., Koike S., Grdina D. J., Furukawa S.: 1994. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 867-872.

4. 成果発表

1) Matsushita S., Ando K., Koike S., Iizuka M., Hori N., Kanai T.: 1995. *Radiat. Res. Soc. -43rd Annual Meeting.* San Jose, CA, USA.

2) 松下、安藤、小池、根本、陳、河野: 1995. 日本放射線影響学会第38回大会、千葉.

3) 坪内、福津、五日市、村上、笠井、松下、古沢、大原、加納: 日本放射線影響学会第38回大会、千葉.

4) 石川、中野、寺原、蓑原、古川、金井、松下、小木曾、新部: 1995. 第15回群馬放射線腫瘍研究会、前橋.

^a放医研 技術

^b放医研 第3研究グループ

^c環境科技研

齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響

Effects of heavy ions on the histogenesis of the rodent brain

(7B-203)

伏木信次¹、田口泰子²
S. Fushiki and Y. Hyodo-Taguchi

Abstract

To evaluate the short and long-term effects of low-level irradiation of carbon ion beams on developing brain we have studied the fetal as well as mature cerebral cortex after whole-body irradiation of pregnant mice of 15 days of gestation, by using BrdU immunohistochemistry and transmission electron microscopy. Dying cells or dead cells were observed in the developing cortex 4 hours after irradiation and remained to be seen on one day after. The number of dead cells increased with increasing doses. Transmission electron microscopical examination showed nuclear condensation in the brains 4 hours after exposure, being consistent with apoptosis. Analyses on the pattern of distribution of BrdU-labelled cells in the cerebral cortex indicated that the low-level exposure to accelerated carbon ions resulted in less pronounced effects in terms of neuronal allocation in mature cerebral cortex than low-level X-irradiation.

1. 研究の目的および年次計画

重粒子線照射が哺乳類の脳組織形成過程に与える影響を組織・細胞・分子レベルで明らかにすることを目的として本課題を計画申請した。脳の組織発生過程は、細胞の増殖、分化、移動に代表される多様な事象から成り立っているため、多角的なアプローチが必要である。

本年度は主として子宮内被曝の系を対象として発生中期に照射した重粒子線の影響が胎児期から成熟期に至る過程でどのように推移するかを細胞死、組織構築に着目して解析する。さらに神経細胞の初代培養系への照射により、神経細胞分化に対してどのような影響が及ぶかを検討する。

2. 今年度の研究経過および成果

今年度の重粒子線照射は平成7年5月11日、7月26日、10月12日、12月8日、平成8年1月10日の計5回施行した。前3回は、妊娠マウス B6C3F1 (妊娠15日目) に照射、後ろ2回は培養初代神経細胞への照射を行った。

妊娠マウスは照射1時間前にあらかじめ5-bromodeoxyuridine (BrdU) を腹腔内注射したのち、アクリル製特注容器により固定し、0.25 Gy、0.5 Gy、1.0 Gy の炭素線 (290 MeV/u、6 cm SOBP、LET 50 keV/ μ m) を照射した。非照射対照群を設け、各実験群は照射4時間後、1日後、3日後、出生後2週、3週、8週の時点で4% paraformaldehyde にて浸透または灌流固定した。海馬中央部を通る前額断切片に抗 BrdU抗体による免疫組織化学を施し、大脳皮質におけるBrdU標識細胞の分布を解

析した。照射4時間後および1日後に関しては、2% paraformaldehyde + 0.2% glutaraldehyde 固定ののち、四酸化オスミウムによる後固定をおこないエポン包埋、超薄切片を作製、透過電子顕微鏡による観察を行った。

照射1日後の脳壁には多数のcell deathが観察され、その数は照射線量依存性に増加した。電子顕微鏡的にこれらの細胞にはクロマチンの凝縮がみとめられ、細胞内小器官や細胞膜は保持されていたことよりアポトーシスと判定された。

また、BrdU 標識細胞は成熟した大脳皮質では非照射群、ならびに照射群いずれにおいてもII-IV層に集積して分布した。しかし、標識細胞数は照射群においてはいずれの線量においても減少を示した。

重粒子線照射で得られた上記の結果は、すでに報告したX線・ γ 線照射の影響とは次の点で異なった。重粒子線照射では(1)低線量域においても細胞死が多数みられた、(2)長期的影響として大脳皮質構築への影響は軽微であった、しかし(3)神経細胞数の減少が明らかであった。

なお、初代培養神経細胞についてはチェンバースライドの蓋の直下に滅菌したゴム板をはさんだのちスライド全体を、照射用アクリル容器の中に入れて照射する方法を試みたところ不都合を生じなかった。結果は現在解析中である。

3. 参考文献

- 1) Fushiki, S., Matsushita, K. and Schull, W.J. : Decelerated neuronal migration of neocortical neurones in explant culture after exposure to radiation. *NeuroReport*, 5, 353-356, 1993.
- 2) Fushiki, S., Matsushita, K. and Schull, W.J. : Effects of low-doses of ionizing radiation on the developing brain - experimental studies, in vivo and in vitro. *Brain damage associated with prenatally environmental factors* (ed. by T. Seki), The Organizing Committee of the 6th International Symposium on Developmental Disabilities, 31-39, 1994
- 3) Fushiki, S., Matsumoto, K. and Nagata, A. : Neurite outgrowth of murine cerebellar granule cells can be enhanced by aniracetam with or without AMPA. *Neurosci. Lett.*, 199, 171-174, 1995.

4. 成果発表

伏木信次、田口泰子、木下周子：マウス中枢神経系の組織発生に対する放射線照射の影響(Ⅲ)大脳皮質形成期への重粒子線照射の短期的ならびに長期的影響、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.8

-
1. 京都府立医大・老化研・病態病理
 2. 放医研・生物影響

重粒子線による中枢神経系の傷害と修復の機序に関する病理学的研究 Histopathological Study on the Mechanisms of Radiation Injury and Its Repair of Central Nerve System Irradiated With Heavy Ion Particles

(7B-204)

桶田理喜^a、岡田 忍^a、松下 悟^b
R. Okeda, S. Okada and S. Matsushita

Abstract

Radiation injury of the central nerve system irradiated with heavy ion particles were experimentally studied.

Lower thoracic and upper lumbar cord (length; 3cm) of male Wistar rats were irradiated with ¹²C SOBP beam (dose rate; 3Gy/min). Each field received single exposure of 5, 10, 15, 20, 25 and 30Gy. In 15Gy abnormal gait were observed about 26 weeks after irradiation. In doses over 20Gy animals showed paralysis of hind limbs about 17 weeks after irradiation. Histologically vacuole formation in white matter was detected in 10Gy and necrotic area with cavity formation was observed mainly in lateral and posterior funiculi in doses over 15Gy. Duration of latent period and frequency and severity of lesion were dose dependent. The measurement of mean cross-sectional area per blood vessel in 15Gy revealed that blood vessels in irradiated animals dilated in gray matter, lateral, anterior and posterior funiculi respectively. Since similar lesions were observed in 30Gy of X ray irradiation, RBE for radiation injury of spinal cord of heavy ion particles was estimated approximately 2.

1. 研究の目的及び年次計画

放射線による中枢神経傷害については既にX線等で報告されているが、重粒子線については、どのような条件下でどのような傷害が生じるか、その発生機序は何か、さらにその傷害がどのような経過をたどるかについてはほとんどわかっていない。今後重粒子線が広く癌治療に用いられていく可能性を考えると、その中枢神経系に対する傷害を明らかにすることは臨床的にも重要である。本研究の目的は、動物に重粒子線による中枢神経傷害を実験的に作製し、これを病理組織学

的に検索することによってその病変と発生条件、発生機序を明らかにすることである。

平成6から8年度にかけてはラット脊髄において重粒子線による中枢神経傷害発生時の照射条件とその病変の性状及び分布に関して検討し、単回照射時の病変発生条件を決定した。平成8年度はこの結果に基づき、脳の構造がよりヒトに近いネコ大脳について、同様の検討を行う予定である。また、ラット脊髄におけるlate delayed typeの傷害の発現の可能性の有無、中枢神経傷害へのアポトーシスの関与についても検討していく予定である。

2. 今年度の研究経過及び成果

12週令のWistar系雄ラットを仰臥位に固定し、側腹部より上下方向1cm及び胸骨剣状突起を中心とした水平方向3cmの範囲(下部胸髄～上部腰髄)に¹²C 290Mevの10cmSOBPビームを5,10,15,20,25及び30Gy照射し、照射後16～26週で屠殺した。動物は4%パラホルムアルデヒド/0.1Mol PBで灌流固定した後、胸髄から腰髄を摘出し、定法に従って4μmのパラフィン切片を作製した。切片にはHE, PAM-HE, KB, Bodian, GFAP染色を施し、組織学的観察及び形態計測を行った。症状としては15Gyで照射後26週頃から歩行異常が、20Gy以上で照射後17週頃から後肢の麻痺が出現した。組織学的には10Gy以上で白質に空胞形成が観察され、15Gy以上で側索及び後索を中心に空洞状になった壊死巣が認められた。

Latent period、病変の発生頻度及び強さ等と線量の間には相関が認められ、同じ線量では経過が長いほど病変がより広範囲かつ高度に見られた(Table 1)。また、15Gyで血管(動脈、静脈、毛細血管を問わない)1個あたりの平均断面積を組織計測したとこ

ろ、非照射群に比べて灰白質、側索、前索、後索のいずれでも増加しており、照射によって血管の拡張が生じていることが示唆された (Fig. 1)。同じ条件で照射を行った場合、X線では同様の病変が観察されるのは30Gyであり、今回の結果から脊髄放射線傷害における重粒子線のRBEは約2と推察された。

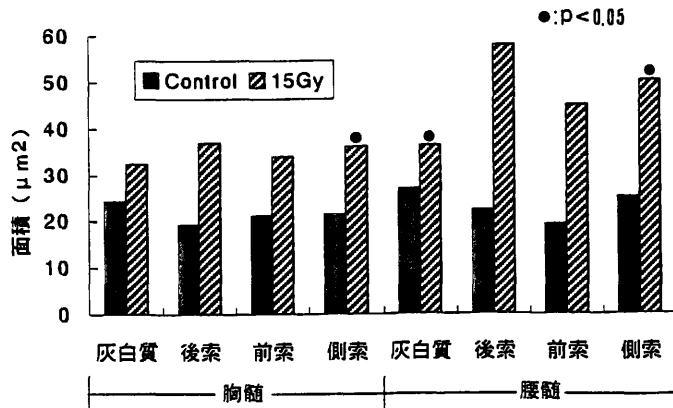
- a. 東京医歯大学難研神経病理
- b. 放医研動植課

Table 1 脊髄における病変の発生頻度および経時的変化
(±: Mild +: Moderate ++: Severe)

胸髄											
Dose(Gy)	0		5		10		15		20	25	30
Age(weeks)	35-38	37	32-33	37	28	31-33	35-38	29-32	30-33	29-31	
n	3	4	3	3	4	3	3	8	8	5	
Vacuole formation											
±			2		3	2		1	3	1	
+				2			2	3	1		
++						1		4	3	4	
Cystic spongiosis											
+									1		
++							1	2	2	4	

腰髄											
Dose(Gy)	0		5		10		15		20	25	30
Age(weeks)	35-38	37	32-33	37	28	31-33	35-38	29-32	30-33	29-31	
n	3	4	3	3	4	3	3	8	8	5	
Vacuole formation											
±			1		2		1	4	3	1	
+				2		2	1	2	2		
++						1	1	2	3	4	
Cystic spongiosis											
+							1	1			
++										2	

Fig.1 平均血管断面積



マウス正常組織における高LET放射線誘発突然変異の特性
Characteristics of Mutations Induced by High LET Radiation in Normal
Tissues of Mouse
(7B-205)

小野哲也^a、池畑広伸^a、細井義夫^a、久保田善久^b、高橋千太郎^b
T. Ono, H. Ikehata, Y. Hosoi, Y. Kubota, and S. Takahashi

Abstract

In order to obtain a clue to estimate long term effects of heavy ion radiation on normal tissues, we planned to examine induced mutations using transgenic mice which have been developed lately for mutation assay. X-ray of 4Gy induced a few mutations in both Muta- and Ingeno-mouse, but 50Gy resulted in about 5 times of mutation induction in spleen of Ingeno-mouse.

1. 研究の目的及び年次計画

正常組織に対する放射線の長期的障害を推測する指標のひとつとしてDNA上に誘発される突然変異があるが、この突然変異を定量的に解析することは難しく、ごく限られた遺伝子と組織についてのみ可能である。ところが近年大腸菌の遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが開発され、体内のほとんどの組織で突然変異が比較的容易に測定できるようになった。そこでこのトランスジェニックマウスを用いて突然変異誘発効果に対する重粒子線の特性を明らかにするのが本研究の目的である。

平成7年度の目的は①Muta-mouseにX線を照射し、どれ程の誘発がみられるかを明らかにすること、②Ingeno-mouseでのassay系を確立すること、③Muta及びIngenoを用い、重粒子線による突然変異

誘発頻度を調べること、の3点であった。

2. 今年度の研究経過及び成果

(1) MutaマウスでのX線誘発突然変異

4 GyのX線(200kV、10mA、1mmAl、0.5mmCu)照射後16週を経た時の脾では $(12.11 \pm 4.31) \times 10^{-5}$ であった。これは非照射のもの値 $(7.64 \pm 2.72) \times 10^{-5}$ の1.6倍である。同時に肝では非照射で $(7.89 \pm 1.38) \times 10^{-5}$ 、照射したもので $(12.76 \pm 2.12) \times 10^{-5}$ であり、やはり1.6倍の増加が見られた。ただしこれらの値は予期していた値よりも低く、データのばらつきを考えると満足できるものではない。

(2) IngenoマウスでのAssay系の確立

この系ではlacZを含むプラスミドpUR322がマウスゲノムに導入されており、それを切り出した後再結合して大腸菌に導入しなおして突然変異を調べる。この再結合の時人為的な変異を導入してしまう可能性がありアツセイを不安定にしている。この点をligationを4℃で行うことによりほとんど解消できることが分かった。この方法で調べると非照射のものでは約 1×10^{-4} の突然変異頻度が安定して得られるようになった。このIngenoマウスにX線を50Gy照射後3.5日経た時の脾の突然変異は約 5×10^{-4} に上昇した。現在この点をさらに確認すると同時に線量依存性、組織依存性について検討をしている。

(3) 重粒子線による突然変異誘発

Muta及びIngenoに対し290MeV/uの炭素線3 Gyを照射した後1週後の脾の突然変異を調べ始めているが、いずれも突然変異の誘発は今のところほとんどみられない。今後さらに線量を増やして検討してみる必要がある。

3. 研究成果

T. Ono, et al., *Mutat. Res.*,
338:183-188, 1995.

-
- a. 東北大・医・放基
 - b. 放医研・内ばく

小型熱帯魚（グッピー）における重粒子線の生物学的効果の研究
Heavy Ion Radiobiology of the Guppy, *Lebistes reticulatus*
: Effects on DNA Synthesizing Cells in Some Renewal Systems.
(7B-207)

大原 弘^a、宮地 緑^a、黒野 剛^a、山田隆治^a、古沢佳也^b
H. Ohara, M. Miyachi, T. Kurono, T. Yamada, and Y. Furusawa

Abstract

By using immunohistological technique those BrdU-incorporated cells stained with such monoclonal antibody were detected in some renewal tissues in both of the unirradiated and irradiated fishes. The DNA synthesizing cells in the epithelium of alimentary canals of unirradiated fishes were found to be almost randomly distributed as in those cells in the basal layers of epithelium. The one of the most active tissues undergoing DNA synthesis was those of epithelium in testes producing a bundles of sperms in testicular tubes. In contrast, a hematopoietic tissue of kidney was not so active in terms of BrdU incorporation, while gill showed moderate activity in frequency of the immuno-staining positive cells in the lining of gill arches. This result may allow the quantitative measurement of radiation inactivations in many of somatic tissues.

1. Plans of Studies in 1995

For the study of radiation induced inactivation effects in those of somatic tissues, the detection of S cells as an index of proliferation

activity in some renewal tissues like those of epithelia covering outer and inner surfaces of many organs and tissues may be useful. This is easily capable by using immuno-chemicals of staining a specific kind of cells like those of BrdU-incorporated cells. The effect of whole body irradiations can be easily explored if fishes were applied for thin paraffin sections of pathology. Then, the plan was to irradiate the fishes in age of about 3 months with 290 MeV carbon beams and 200 kVp of X-rays as a reference radiation to consider the effects of radiation in terms of LET dependent fluctuation and difference in ion species.

2. Results of Studies in 1995

The immuno-chemical staining for the BrdU-incorporated cells was applied for those pathological thin paraffin sections of the unirradiated control fishes. The results of pathological observations through the whole body sections were as followings. 1) The DNA synthesizing cells were found to be randomly distributed in the monolayer of cells

^a 岡山大学理学部、^b 放医研医用重粒子物理・工学研究部

of inner epithelium of alimentary canal, being clearly distinguished from the existence of crypt as in those of mammalia. 2) The densely stained layers of cells were found in the lobules of seminiferous tubule in which spermatogonium were under mitosis or reduction divisions. The lower part of sperm duct may not be stained because of differentiation of spermatocytes into spermatids or matured sperms. 3) Haematopoietic lymphoid tissues in kidney were not so densely stained in spite of expectation to be identified as a most possible target tissue for radiations. 4) Less frequently were found the stained cells in the respiratory epithelium of gill arches. The most differentiated muscle and brain cells were absolutely negative in the staining. 5) In the irradiated fishes the frequencies of stained cells were mostly reduced or disappeared in comparison with those of unirradiated control fishes. 6) A more precise measurement has not yet achieved so far till the end fiscal 1995.

3. Discussion

According to the previous studies in 1994 with 135 MeV carbon beams of Riken, the radiation induced death of individual fishes occurs within 20 days after irradiation. The degree of tissue damage inflicted by whole body irradiation was mostly exemplified in the outer existence of

tissue such as skin over the scales, buccal epithelium, and surface of gill arches. The alimentary, however, canals was looked to be remained as undamaged. Unduration of inner surface of alimentary canals seems not due to the result of cryptic cell differentiation but only due to simple unduration of mono-layered structure of cells like those of skin to cover body surface. This view is favored by the present results of pathological observations. Some quantitative analysis of DNA synthesizing cells can be expected in the studies of the fiscal year of 1996.

正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究
Response of Growth Stimulated Rat Hepatocytes
to Carbon Beam Irradiation

(7B-208)

村磯 知探^a

C. Muraiso

Abstract

In order to investigate the inhibitory effect of carbon beam irradiation on DNA synthesis, primary cultures of adult rat hepatocytes were treated with Epidermal Growth Factor (EGF) immediately after exposure at LET of about 120 keV/ μ m. [¹²⁵I]-UdR incorporation into DNA were 55% decreased at 5Gy and 60% at 10Gy. In contrast, X-ray irradiation caused 70% and 75% decrease of DNA synthesis at 5Gy and 10Gy, respectively.

At various times after treatment of EGF, total RNA was extracted by guanidinium/hot phenol method.

Northern blotting analysis of genes which play an important role of cell cycle progression are underway.

1. 研究目的

肝臓は一般に細胞増殖が活発に行なわれている臓器ではなく、放射線照射に対して感受性が低いとされているが、ひとたび虚血、物理的圧迫、薬剤投与などで損傷を受けたり、部分肝切除等により細胞が失われると、残った組織に対しHGF (Hepatocyte Growth Factor)や、EGF (Epidermal Growth Factor)などの増殖因子が速やかに供給され、細胞はG0期からG1期に移行し、細胞増殖が喚起される。初代培養肝細胞系においては、増殖刺激を受けてから24時間後にDNA合成の開始が観察される。

細胞周期進行の過程において、G0期からG1期への移行については*c-myc*, *c-fos*等のm-RNAの発現増強が見られ、G1期からS期への移行については *c-myc*, *c-fos*, *p53*等の発現増強が、さらにS期からM期へのDNA複製期には*Ha-ras*, *Ki-ras*といった *ras family* の発現増強が報告されており、それぞれの時期において細胞周期進行に関して重要な役割を果たしていると考えられる。また、再生肝においてはX線照射によりG1期からS期への移行に遅延が見られるという報告がある。以上より正常肝を用いて高LET放射線照射による細胞周期進行への影響に関して遺伝子発現の観点から検討することを目的とする。

平成7年度は、6年度以前に行なった理化学研究所リングサイクロトロンを用いた予備実験に基づいて、細胞増殖の誘導が容易な初代培養肝細胞系を用いて、EGFによって誘導されるDNA合成量に対する炭素線照射の影響を検討し、G0期からS期にかけての遺伝子発現の変動の解析に着手する予定である。

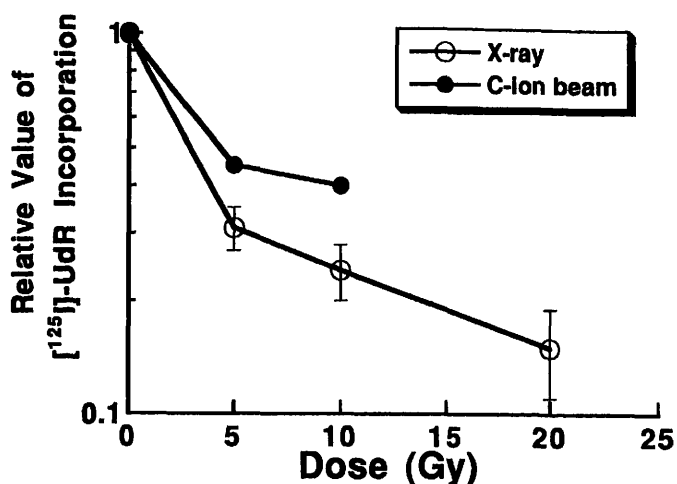
2. 今年度の研究経過及び成果

12週令のウイスター系雄ラット肝をコラゲナーゼ灌流法により分散させ、

初代培養肝細胞を得た。炭素線照射 (LET 98-145 keV/ μ m)を行なった後、直ちにEGFを添加して細胞増殖を開始させた。DNA合成量は、 $[^{125}\text{I}]\text{-UdR}$ の取り込み量によって測定した。

また、経時的に全RNAをグアニジンホットフェノール法を用いて抽出し、Northern Blottingを行なった。プローブとして*c-myc*, *c-fos*, *Ha-ras*, *Ki-ras*等を用いた。

DNA合成量の阻害に関しては、炭素線照射による阻害は5 Gy照射で55%、10 Gyで60%であった。これに対し、X線照射によって得られた結果は、5 Gy照射で70%、10 Gyで75%であった。以上より、炭素線照射によるDNA合成量の阻害はX線照射の場合に比べて軽微であって、以前に理化学研究所リングサイクロトロンによって得られた結果と同様の傾向を示した。これは高LET線照射影響の特性を反映している可能性もあるが、さらに例数を重ねる必要がある。mRNAの発現量の変動及び炭素線照射の影響については解析中である。



a 放医研生物影響

重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究

(7B-209)

大津裕司、古瀬 健、野田攸子、根本久美恵

1. 研究目的及び年次計画

高LET放射線の生物効果の線量反応関係は極めて低線量領域においても直線関係を示すと考えられているが、0.2Gy以下での実験データは少ない。我々の実験系では肝腫瘍が高LET放射線の低線量領域で、低LET放射線に比較して高い発現を見るので、本装置による高LETの重粒子線の効果を、肝腫瘍をはじめとするいくつかの腫瘍の誘発能を指標として明らかにすることは正常組織への重粒子線の生物影響評価に重要な意義をもつものと考えられる。

これまでに、ヴァンデグラフとサイクロトロン中性子線によるC57BLマウスの肝腫瘍を中心とする発がん効果とRBEを得ているが、さらに高いLETをもつ重粒子線について、その線量反応関係からRBEを得て、線質効果に関して、より深い知見を得ようとするものである。

また今後、宇宙活動の活発化とともに宇宙線の影響の予測などに理論的根拠を与えるデータとなりうる。さらにこの研究は、発がんを指標にして、それぞれの組織の線量反応関係の違いに関するデータを得ることによって、発がんのメカニズム解明の手がかりの一つともなりうると思われる。

年次	研究計画	使用希望装置等
平成8年度	700匹/12回の予定で照射を継続し、死亡したマウスについて剖検、組織標本作製を行い、顕微鏡観察により診断をする。データベースを作る。	重粒子線がん治療装置 生物照射室
平成9年度	死亡したマウスについて剖検し、組織標本を作成、顕微鏡検索する。結果の検討により補充的な照射を行う。	重粒子線がん治療装置 生物照射室
平成10年度	照射したマウスの飼育観察を続けるとともに、死亡したマウスの病理学的検索を行い、データ処理および解析を行う。	

これまでの研究経過

C57BL/6Jマウスの低LET放射線による発がんにおける特徴は、高線量域での胸腺リンパ腫の発生と、低線量域での抵抗性とされている。この系を用いて γ 線と二つの速中性子線の線質の違いによる発がん作用の違いを明らかにしてきた。

寿命短縮

この実験条件において統計的に有意な寿命短縮が認められたのは γ 線では3 Gy以上、二つの中性子線では1 Gy以上であった。線量反応関係をプロットすると2 MeV中性子線がやや短縮効果大きい、有意差ではなかった(図1)。 γ 線の効果と25%短縮線量で比較したRBE値は、2 MeV中性子線で3.5、13 MeVのそれで2.4であった。

腫瘍の発生

寿命短縮効果が有意でない γ 線1 Gyで増加傾向があった。5 Gy, 7 Gyの高線量ではC57BLマウスに特徴的な胸腺リンパ腫が発生し、それによる大幅な寿命短縮があった。

中性子線照射を受けたマウスには高率に肝腫瘍が発生し、低線量域において直線的線量反応関係を示した(図2)。この肝腫瘍に関する γ 線との比較で2 MeV速中性子線のRBEは3.3、13 MeV速中性子線のRBEは2.4となった。肺腫瘍はある線量以上になると発生率が低下するいわゆる細胞死の要素の大きい線量反応関係を示し、LETによってピークとなる線量が異なることを示した(図3)。ゼロからピーク線量までの各点を直線近似し、傾斜を比較すると、2 MeV中性子線で4.5、13 MeVで2.0となった。このほかに、 γ 線、両速中性子線照射群に下垂体腫瘍、副腎腫瘍、ハーダー氏腺腫瘍、甲状腺腫瘍等に増加傾向を認めた。

図1

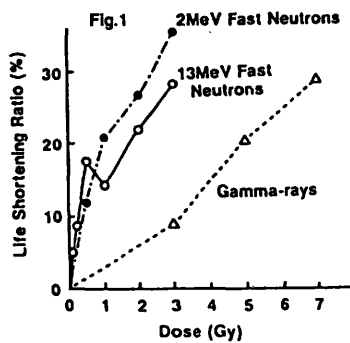


図2

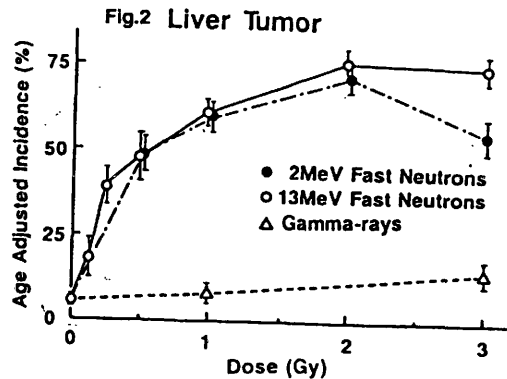
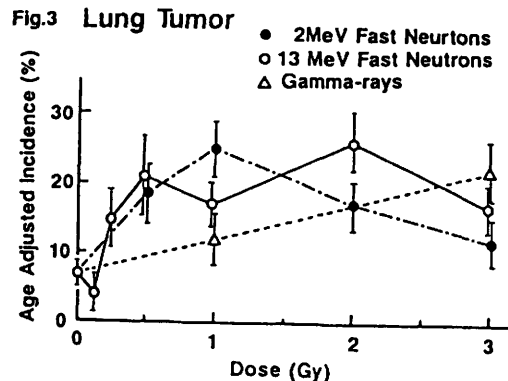


図3



2. 今年度の研究経過

重粒子線による照射は290 MeVカーボンイオンのSOBPビーム(照射野径20 cm)を用い、照射位置でのLETは60 keV/ μ mである。1994年10月生まれから1995年12月生まれまでのC57BL/6J SPF雄マウス(4週令)の約500匹について、10回に亘る照射を行い、非照射対照としての100匹、0.1 Gy、0.25 Gy、0.5 Gy、1 Gy、2 Gyの各群が配置された。1996年1月30日現在飼育観察中であり、これまでに10匹の死亡があり、内0.5 Gy群の1匹に、 γ 線では3 Gy前後で発生を見る胸腺リンパ腫の発生例を得た。潜伏期の長い肝腫瘍、肺腫瘍はまだ観察されていない。今後照射を積み重ね平成8年度には解析に必要な規模に持って行く予定である。終生飼育のため、照射終了後、最長で1000日の継続的観察を要する。

3. 参考文献

D.L. Preston et al. RERF TR/5-86, 1986

Y. Shimizu et al. RERF TR/5-88, 1988

R.L. Ullrich & J.B. Storer Radiation Research, 80:303-316, 1979

T. Furuse et al. in Low Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms. pp207-210, 1992

E.L. Alpen et al. Radiation Research, 136, 382-391, 1993

4. 成果発表

野田、大津、古瀬、小林、丸山、大原 日本放射線影響学会第35回大会(大津)1992

野田、古瀬、小林、大津 日本放射線影響学会第36回大会(東京)1993

古瀬、野田、根本、大津、白貝、安田 日本放射線影響学会第37回大会(福岡)1994

T. FURUSE, Y. NODA, H. OTSU, H. OHARA, T. MARUYAMA: 10TH ICRR(Wurzburg, Germany), 1995

重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究

Normal Lung Injury by Heavy Charged Particle Therapy (B-210)

中野隆史^a 石川敦子^a 寺原敦朗^a 蓑原伸一^a 松下 悟^b 古川重夫^a
金井達明^a 小木曾洋一^c 新部英男^d

T. Nakano, A. Ishikawa, A. Terahara, S. Minohara, S. Matsushita,
S. Furukawa, T. Kanai, Y. Ogiso and H. Niibe

Abstract

The correlation between irradiated dose of heavy particle beam and normal tissue complication probability have not been demonstrated clearly. To investigate dose-effect relationship on normal lung injury of rats by carbon-beam, a heavy-ion irradiation system for rats has been developed. The rats were irradiated 1-19Gy of carbon-beam to the left lung. After 6-7months from irradiation, histological findings were evaluated. In 17Gy group, apparent lung fibrosis were showed.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線は優れた線量分布と高い生物学的効果という特徴を有するがこの生物学的効果の定性・定量的解析はいまなお十分でない。とくに重粒子線治療の照射効果では照射容積を考慮した放射線障害の定量的研究が重要である。また照射方法の最適化のために腫瘍の局所制御と放射線障害の予測を行うことが必要となる。

このために実験動物を用いて重粒子線治療の照射効果を照射容積との関係で解析するとともに、線量分布と分割照射法から重粒子線の生物効果の理論を構築し照射効果のシミュレーションを行うことは多くの重要なデータを提供すると考えられる。

この目的の下に重粒子線による照射線量

容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究を施行する。

平成7年度は平成6年度に作成した重粒子線を用いたラット肺の実験系を使用してカーボンビーム1回照射による肺の照射実験を行いその容積効果を研究する。

2. 今年度の研究経過及び成果

(1) 平成6年度の照射実験からの継続

平成6年度に作成したラットを用いた照射実験装置を用いてラット肺障害の照射実験を施行したが、その経過観察期間を終了し組織学的な評価を行った。

(2) 照射実験

平成6年度の照射実験のデータを補足するために線量を変えてラット肺のカーボンビーム照射一回実験を施行した。

平成7年11月2日に生物照射室にて11週齢ウイスターラットを用い290MeVカーボンビーム(SOBP)による肺照射を行った。照射部位は右肺の片肺とし線量は3、7、11、15、19Gyの5群とした。各々の群は5匹とした。

照射野の調整には2×2cmの正方形コリメーターを用いた。ボースは用いなかった。

照射効果の評価として照射後6ヵ月にわたり肺線維症の観察をX線フィルムにて行うとともに、6ヵ月後に照射肺の組織学的変化を病理学的に検索することとした。

(3) 結果

照射から約7ヵ月後に組織の摘出および組織標本の作製を行った。一回線量が13Gy、17Gyの群では開胸時に被照射部位の色調の変化が肉眼的に明らかであった。光顕像では肺胞の破壊、肺胞上皮の細気管支上皮化、静脈周囲の強い線維化など従来の放射線線維症に類似した所見が認められ、とくに線量の多い群で顕著であった。

照射実験ではラットを腹腔内投与による全身麻酔下に固定し照射を施行した。照射線量は3、7、11、15、19Gyの5群とした。照射終了後、現在まで引き続き経過観察を継続中である。

(4)今後の予定

現在経過観察中の群について肺障害の出現・進行に伴う生理学的機能の変化を経時的に観察する。6ヵ月間の観察期間終了時には肺の組織標本を作成し血管障害及び線維化の拡がり・程度、照射野外への影響の有無等の評価を行い照射効果を組織学的に定量化し線量-効果曲線を作製する。

3.参考文献

(1)Kanazawa H., Rapacchietta D., and Kallman R. F.:Schedule-dependent Therapeutic Gain from the Combination of Fractionated Irradiation and *cis*-Diamminedichloroplatinum (II) in C3H/Km Mouse Model Systems:CANCER RESERACH 48, 3158-3164, 1988.

(2)木村 誠：放射線と抗癌剤の併用による肺病変に関する研究：北関東医学 31 (6) 407-421, 1981.

(3)Suga K., Uchisako H., Nishigauchi K., et al: Technetium-99m-HMPAO as a Marker of Chemical and Irradiation Lung Injury : Experimental and Clinical Investigations:J Nucl Med 35, 1520-1527, 1994.

(4)Yorke E.D., Kutcher G.J., Jackson A., et al: Probability of radiation-induced complications in normal tissues with

parallel architecture under conditions of uniform whole or partial organ irradiation: Radiotherapy and Oncology 26,226-237, 1993.

a放医研重粒子 b放医研動植課
c放医研内ばく d群大放

重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害評価に関する研究

Effects of Heavy Ion Irradiation on bone metabolism with the related organs in rats

(7B-211)

福田 俊^a、飯田治三^a、田口貞善^b、小河繁彦^b、山崎先也^b、千家弘行^b、岡本 啓^b、
家森幸男^b、奈良安雄^b、池田克己^b、佐藤利明^c、奥村秀雄^d、内藤善久^e

S.Fukuda, H.Iida, S.Tagucchi, S.Ogoh, S.Yamazaki, H.Senke, H.Okamoto, Y.Yamori, Y.Nara,
K.Ikeda, T.Sato, H.Okumura and Y.Naito

Abstract

Effects of heavy ion on bone and skeletal muscles in rats having normal metabolic bone and spontaneous osteoporotic bone by irradiation to locally the hind limbs were examined. The damages, decrease of bone mass accompanied with high turnover, mineral loss and fragility in bone of normal bone metabolic rats, but such changes were not observed in osteoporotic model rats. The degrees of damages in normal bone metabolic rats by heavy ion irradiation were less than those by X-ray irradiation. In this year, whole body irradiation was performed to clarify the differences in bone metabolism by local irradiation, age and sex differences, and mechanism on enhancement of calcification after irradiation.

1. 研究目的及び年次計画

目的：近年の骨代謝に関する研究技術の発展によって放射線感受性が低いとされている骨においても起こる障害を正確に計測できるようになり、研究や臨床分野が進展するなかで、放射線治療に伴って重度な骨粗鬆症が発症することが多く報告されるようになってきた。また、宇宙環境において最も明確に起こるカルシウム代謝異常や骨粗鬆症は、放射線と微小重力の相乗作用によると考えられている。放射線被曝によって起こる骨代謝障害は、被曝部位が四肢などのように骨と骨格筋に限局されるか、同時に副甲状腺、腎臓などカルシウム代謝調節器官が含まれる広い範囲かによって大きく異なる。また、年齢、性、骨粗鬆症の遺伝的要因の有無、栄養などによっても大きく修飾される。しかし、骨代謝障害とこれらの要因の関係については、ほとんど明らかにされていない。

本研究は、治療および宇宙において被曝

を受ける重粒子線が骨代謝に及ぼす影響を、照射部位や生体の修飾要因との関係を明らかにしながら検索し、X線照射の場合と比較検討することを目的としている。

年次計画：

- 1) 後肢の部分照射と全身照射によって、骨および骨格筋のみが被曝を受けた場合とこれらの臓器と同時に骨代謝に関連した臓器障害が関与した相乗的な影響を比較検討する。
- 2) 正常な骨代謝と骨粗鬆症の発現要因を持つ動物を用いて、遺伝的要因の関与に関して検討する。
- 3) 生体の修飾要因である年齢、性、骨代謝調節機能などによるの相違による影響差を検討する。
- 4) 放射線被曝後にみられる一過性の全身的な生体反応および長期的な影響、および障害予防方法について検討する。

2. 今年度の研究経過及び成果

1) 昨年度末に後肢に局所照射を行なった約50匹の正常骨代謝および骨粗鬆症モデルラットの骨代謝および骨格筋の検索を行なった。骨代謝の検索結果から、正常ラットでは骨代謝の高回転化による骨量の減少や石灰化不全が線量増加に伴って起こり、5Gyで有意な骨カルシウム含有量の減少と脆弱化がみられた。骨粗鬆症モデルラットでは骨量やカルシウム含有量の有意な変化なく、骨強度が増加した。すなわち、骨代謝が正常な場合には、線量の増加に伴って骨粗鬆症化が起こるが、遺伝的に低代謝回転型の骨代謝に対しては、低LETおよび低線量域では一過性に全身的な防御反応による骨代謝の亢進が起こる可能性が示唆された。骨格筋の影響は組織形態および酵素活性について検索したが、正常および骨粗鬆

症モデル動物ともに有意な影響は認められなかった。以上の結果を同一条件でX線照射した結果と比べると、重粒子線照射による骨および骨格筋への影響はX線照射よりも小さく、治療において低LETの重粒子線が通過する正常組織の障害は少ないと推察された。

2) 今年度は、(1)骨代謝に関連した臓器が照射を受けた場合の骨代謝に及ぼす相乗的な影響、(2)年齢による影響を検索する目的で、正常骨代謝および骨粗鬆症モデルラットおよび年齢が異なる(3,6,9,12,18か月齢)正常骨代謝ラット(合計約150匹)に全身照射を行なった。(3)同時に、照射後に起こる一過性の骨代謝あるいは石灰化亢進の検索を始めた。照射ラットの多くは飼育中であり、得られた材料は検索中である。これまでに得られた結果は、(1)全身照射による骨代謝障害は局所照射に比べて大きい、X線照射よりも小さい、(2)骨障害は加齢が進むと小さくなる、(3)照射後には少なくとも骨基質への石灰化が起こること、が認められている。

3. 参考文献

- 1) Yamori, Y., Fukuda, S., Tsuchikura, S., Ikeda, K., Nara, Y. and Horie, R.: Stroke-prone SHR (SHRSP) as a model for osteoporosis. Clin. & Exper. Hypertension. 13, 755-762, 1991.
- 2) Fukuda, S., Tsuchikura, S., Iida, H., Ikeda, K., Nara, Y. and Yamori, Y.: Further study on osteoporosis in SHRSP: Quantitative analyses by bone histomorphometry and serum biochemical constituents related to bone. Genetic Hypertension, 218, 421-423, 1992.
- 3) Tsuchikura, S., Fukuda, S., Iida, H., Ikeda, K., Nara, Y. and Yamori, Y.: Effects of antihypertensive agents on osteoporosis in SHRSP. Genetic Hypertension, 218, 417-419, 1992.
- 4) 福田 俊、家森幸男：骨粗鬆症モデル—自然発症モデルとしての脳卒中易発症高血圧ラット(SHRSP)—。疾患モデル動物—栄養学研究への応用。p133-168、1994。建帛社。
- 5) 福田 俊、飯田治三：ラットにおける副甲状腺および甲状腺へのX線照射による後肢骨の障害。日骨形態誌、

5, 47-51, 1995。

4. 成果発表

- 1) 田口貞善、岡本 啓、山崎先也、小河繁彦、千家弘行、家森幸男、福田 俊、土倉 覚、飯田治三：重粒子線がラット後肢骨格筋の単一線維SDH活性に及ぼす影響。第12回宇宙利用シンポジウムプロシーディング、107-110,1995.
- 2) 福田 俊、飯田治三、土倉 覚、家森幸男、奈良安雄、池田克己：骨粗鬆症モデルラット後肢への重粒子線局所照射が骨代謝に及ぼす影響。日本放射線影響学会第38回大会。1995.

^a放医研内部被ばく研究部、^b京都大学大学院、^c島根医科大学、^d愛媛大学医学部、^e岩手大学農学部

成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の R B E

RBE of heavy ions(carbon, proton) for chronogenecities of growing cartilage cells and for acute cell death of pancreatic islet cells.

(7 B-212)

坪内 進 (鈴鹿医療科学技術大学)、福津久美子、五日市ひろみ、村上正弘、古沢佳也、笠井清美、金井達明、小池幸子、安藤興一、松下 悟 (放射線医学総合研究所)、大原 弘 (岡山大学)、谷田貝文夫 (理化学研究所)、加納永一 (福井医科大学)

Abstract

Preliminary experiment of growing cartilage for dose response curve of chronogenic cells indicated that D_0 of the cells with 135 MeV carbon was roughly same as with 200 keV X-ray, and 30 MeV neutron. The curve shifted toward low dose in the sequence of carbon, neutron and x-ray. Tentatively obtained RBEs of neutron and 20 and 60 KeV-135 MeV carbons at one cell survival level per the tissue plate were 1.3, 1.4 and 1.8 respectively.

Also pilot experiments for dose response relations of pancreatic islet cells with carbon, 200 KeV x-ray and 70 MeV proton and 135 MeV carbon showed that D_{0s} of the cells were 70, 58, and 43Gy, respectively, indicating the effect of carbon was the least of the three beams. Provisionally calculated RBEs of proton and carbons were 1.4 and 0.82 respectively.

1. 研究の目的及び年次計画

正常及び腫瘍を含めて低増殖性もしくは非増殖性で放射線抵抗性組織の細胞の重粒子線による障害をin vivo, in situ の

条件で把握することを目指す。このため低い増殖能の細胞として低酸素性の成長軟骨細胞を用いコロニー法で、一方ほとんどもしくは全く増殖しない細胞として膵臓ランゲルハンス島細胞 (膵島細胞) を用い急性細胞死でもって検討する。

今年度の計画として軟骨の系ではLETが20及び60KeVの炭素線を用い検討する。一方膵島細胞の系では炭素線及び懸案の陽子線で実験を進める。いずれの系においても年間の実験回数及び一回のマシントイムの制限から本年度も依然として予備実験的側面は否めない。

2. 今年度の研究経過及び成果 (経過)

従来より膵臓ラ氏島の系では理研リングサイクロトロン of 炭素線、放医研のサイクロトロン of プロトン、中性子線等で粒子線照射を行い検討を行ってきた。一方マウス尾骨の成長軟骨細胞のコロニーの系では中性子線及びx線での仕事を行ってきた。今年度炭素線照射で検討する中で最初2回までの実験は照射野の問題からデータに不均一性が生じたことがあきらかになり、当初の問題は解決した。しかし、実験回数の少なさから十分なデータはこれからと言うのが実状である。一方膵島細胞の系では懸案の陽子線照射が実現した。

(成果)

軟骨コロニー

先に述べたように照射野の設定ミスによる2回の実験もありデータが不十分であるが生残コロニーの線量効果関係から炭素線の D_{01} はこれまでのx線及び中性子線のそれとほぼ変わりなく、各々が平行であり、線量の低い順に60KeVの炭素線、20KeVの炭素線、中性子、x線の順に位置する結果となった。これらから暫定的に求められるRBEは中性子では1.3、20KeVの炭素線では1.4、60KeVの炭素線では1.8と算出された。

臍島細胞死

昨年までの陽子線がx線及び炭素線と比較して低いRBE値をとるのと異なり今回の陽子線照射においては驚くべきことに炭素線及びx線より効果が強くでる結果が得られた。従って昨年までの陽子線照射では線量が十分に入射されていない可能性を否定できない。こうしたことから今回の結果についても慎重に扱うべきものと考え、今後の検討を待ちたい。こうした条件付きでの結果を5Gy/minの低線量率で比較してみると炭素線の D_{01} が70Gy、x線では58Gy、陽子線では今回43Gyとなった。従って炭素線のRBEは0.82、陽子線では1.4と算出された。

研究発表

1. 臍臓ランゲルハンス島(ラ氏島)の γ 線、陽子線、炭素線照射による急性細胞死。坪内 進、福津久美子、五日市ひろみ、村上正弘、古沢佳也、笠井清美、金井達明、小池幸子、安藤興一、松下 悟、大原 弘、谷田貝文夫、加納永一、日本医学放射線学会第34回生物部会、1995

2. 中性子線及び炭素線の成長軟骨コロニー形成でみたRBE。坪内 進、福津久美子、五日市ひろみ、村上正弘、古沢佳也、笠井清美、金井達明、小池幸子、安藤興一、松下 悟、大原 弘、加納永一、日本放射線影響学会第38回大会1995

重粒子線の消化管に及ぼす影響
Effect of Heavy Ion Beams on Alimentary Tract
(7B-214)

須藤久男^a、北本佳住^a、石関圭^a、中野隆史^b
H. Suto, Y. Kitamoto, K. Ishizeki, T. Nakano

Abstract

We observed the effect of heavy ion beams on mouse small intestine with a light microscope and a scanning electron microscopy (SEM). Damage to mouse small intestine has been assessed after 6 or 12Gy/whole abdominal heavy ion (Carbon 290MeV/u) irradiation from HIMAC in National Institute of Radiological Science. Morphological changes of the light microscopy and SEM showed varying amounts of structural damage according to the doses. Crypt count data showed that 6 Gy group revealed the strongest damage one day after irradiation and 12Gy group revealed severe damage without recovery after three days. The damage of 6Gy heavy ion irradiation corresponded with that of less than 12Gy X-irradiation on the mouse small intestine.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線の消化管に及ぼす影響は不明な点も多く、日常の診療においても放射線による消化管障害が問題となることがある。X線による消化管に及ぼす基礎的研究は詳細に検討されており、今後重粒子線の生物学的な影響を詳しく検討し、X線との生物学的な効果を比較検討することが重要なことである。

我々は、マウスを小腸上皮を用いて、顕微鏡及び電顕像で組織学的に検討した。

今年度は顕微鏡標本からcrypt count, 走査型電顕標本からvillous scoreを用いて消化管に及ぼす影響を検討した。

2. 今年度の研究経過及び成果

材料と方法：

動物は、6-8週齢のddY雄性マウスを用い、照射は、290MeV/u炭素線、10cmφのフィールド、6cmX10cmのコリメーター、6cm-SOBPの条件下で施行した。マウスの照射は一匹ごとに固定用箱を作製し、一回に3匹を全腹部に照射した。一群6匹のマウスを用い照射線量は6Gy、12Gyであり、照射後1, 3, 8日後に屠殺し、試料を採取した。

試料は幽門輪から約5cmのところ、肛門側に約10cm切り出し、顕微鏡用ではHE標本、および電顕用では走査型電顕標本を作製し、組織学的な変化を検討した。

検討項目は、小腸上皮の腺窩と絨毛の経時的な変化を顕微鏡像と走査型電顕像で検討し、また、Withersらのmicrocolony法、Carrらのvillous score法を用いて定量的に腺窩と絨毛の変化を検討した。

X線との効果比較は、200KV慣用X線装置と同様の実験を施行し、290MeV/u炭素線と効果を検討した。

結果：組織学的変化は、290MeV/u炭素線による6Gy群では、1日目に腺窩の破壊が強く、3日目に回復傾向が認められた。絨毛は3日目に障害が強く、8日目に回復が認められた。12Gy群では、1日目から腺窩の破壊が強く、回復は認められなかった。絨毛は経時的に障害が強く、回復は認められなかった。

crypt count, villous scoreの値は、表1, 2に示した通り、顕微鏡及び電顕像の変化と同様の傾向を示した。

重粒子線とX線との比較を図1, 2に示した。290MeV/u炭素線と200KV X線との物理学的線量の比較で、1日目のcrypt count、3日目

6Gy の villous score を指標にすると、炭素線は、X線12Gyより低い効果を示した。

表 1 CRYPT COUNT DATA

Crypt count per circumference		
		± SD
Control	149.3	± 4.6
6Gy 1day	26.9	± 13.4
3days	76.3	± 7.3
(7days	125.7	± 7.6)
8days	136.5	± 22.1
12Gy 1day	12.2	± 9.7
3days	0.3	± 0.7
(7days	0.0	± 0.0)
8days	—	—

表 2 VILLOUS SCORE DATA

Crypt count per circumference		
		± SD
Control	0.08	± 0.06
6Gy 1day	0.16	± 0.07
3days	0.81	± 0.43
(7days	0.18	± 0.07)
8days	0.05	± 0.15
12Gy 1day	0.24	± 0.15
3days	2.74	± 0.75
(7days	4.82	± 0.00)
8days	—	—

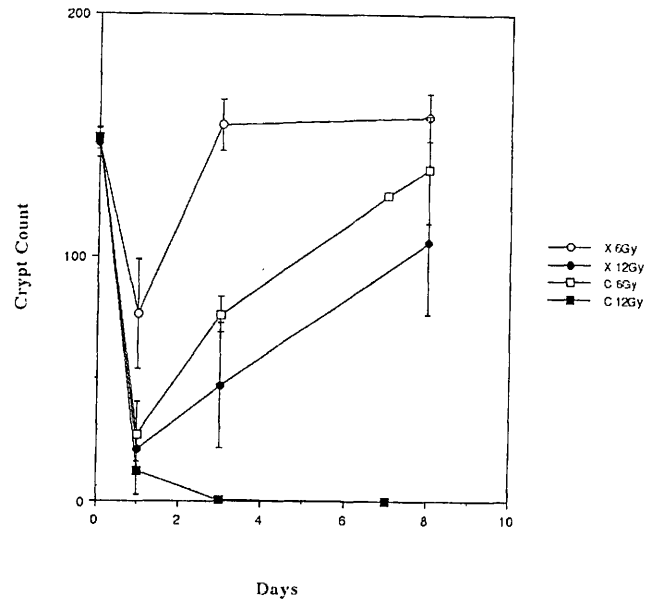


図 1 炭素線と X 線の CRYPT COUNT

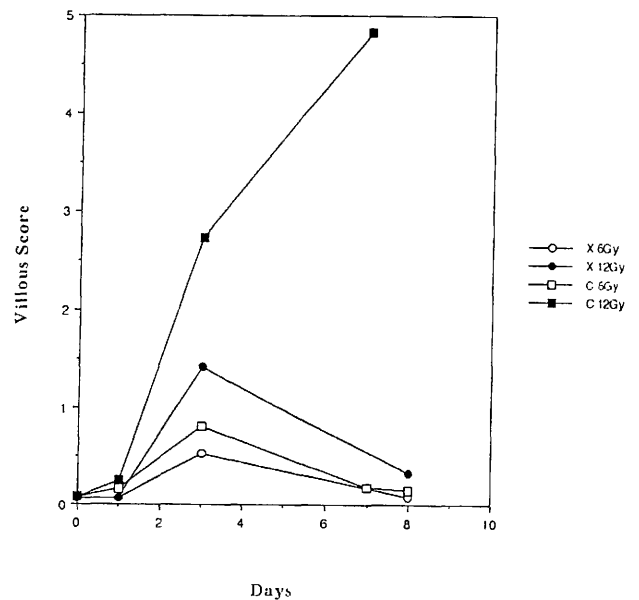


図 2 炭素線と X 線の VILLOUS SCORE

3. 今後の予定

重粒子線の消化管に及ぼす影響を組織学的に定量化すると共に、重粒子線と X 線の効果の相違を、透過型電顕を用いて更に、詳細に検討する予定である。

a 松戸市立 放

b 放医研 重粒子治療センター

脳の病理組織学的障害を指標とした癌治療の基礎的研究
Histological and cellular studies of central nervous system after heavy
particle irradiation.

(7B-215)

根本久美恵、安藤総一郎、小林信義、大淵徹、
陳玉昭、小池幸子、安藤興一

K. Nemoto, S. Ando, N. Kobayashi, T. Ohfuti, Y. Chen, S. Koike, K. Ando

Abstract)

We investigated biological effects of heavy particle irradiation on central nervous system using histological and cellular methods. C3H female mice received single doses of 290 MeV/u carbon ions. Whole brain was irradiated by 20 Gy of 100 keV/m. Spinalcord of 2 cm length received single dose of either 20 Gy of 50 keV/ μ m and 80 keV/ μ m. No behavioral change was observed 4 months after irradiation. Brain cells of new-born mice were primarily cultured. Identification of cultured brain cells is under investigation.

研究の目的)

脳腫瘍は、重粒子線治療の対象となっている。しかし、中枢神経系に対する重粒子線による障害については不明な点が多い。本研究は、重粒子線による脳腫瘍の選択的治療のための基礎データを蓄積するために行う。

年次計画)

平成7年度：成熟C3H/Heマウスの脳及び脊椎に対してHIMAC、炭素線による部分照射を行う、照射後の行動を観察するとともに、経時的に屠殺し組織標本作製し組織学的な変化について検討を行う。また、放射線の障害を受けや

すい細胞を同定するために脳の細胞の初代培養をおこなう。

平成8年度：マウスの脳及び脊椎についての部分照射を行い麻痺の出現率と線量、LETとの関係を調べる。初代培養と早期経代培養にて同定された中枢神経系の細胞に重粒子線を照射し細胞レベルにおける照射効果をコロニー形成法および生化学的指標にて判定する。また、サイトカインや細胞接着因子の遺伝子発現について調べる。

今年度の研究経過及び成果)

C3H/He雌マウスを12匹使用し前方、後方、左右両側方より直径8mmのコリメータを利用し20Gyで脳の部分照射をおこなった。また、脊椎照射は、20x10x8mmにコリメータをしぼり脊椎の3ポイントについてそれぞれ4匹について照射を行った。照射より観察を続けたところマウスは、照射部分の毛が脱毛しているが行動などには肉眼的な変化は観察されなかった。照射2カ月後より2匹ずつ屠殺し、組織標本作製し組織学的な変化について観察中である。また、マウスの胎児及び生後2日以内の新生児の脳を使用して中枢神経系のさいぼうの初代培養を行った。

腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学的研究

The Immunohistological Research of the Effects of Heavy Ions to radiosensitivity of Tumor Cells (7B - 216)

新部英男^a、高橋健夫^a、古田雅也^a、三橋紀夫^a、斉藤吉弘^a、早川和重^a、中野隆史^b
H.Niibe^a, T.Takahashi^a, M.Furuta^a, N.Mitsubishi^a, Y.Saito^a, K.Hayakawa^a and T.Nakano^b

群馬大 医 放射線医学教室^a、放医研重粒子 治療診断部^b

Dept of Radiol.& Radiol.Oncology, Sch of Med Gunma Univ^a, NIRS^b

Abstract

In order to evaluate the relationship between radiosensitivity of human tumors in vivo and the effects of heavy ions, three transplantable human tumors (ependymoblastoma, small cell carcinoma and glioblastoma) were immunohistologically studied following a single dose of X ray (200kV) and heavy ion (Carbon; 290MeV, SOBP6cm).

The irradiation dose was 10Gy of X ray and 10GyE of heavy ions. Apoptosis was frequently detected at 6 hours after irradiation.

Ependymoblastoma, which was most radiosensitive, showed many apoptosis. And there was no difference of frequency of apoptosis between tumors irradiated with X ray and those irradiated with heavy ion. The expression of p53 was similar among both groups.

1. 研究の目的及び年次計画

線質の異なるX線と重粒子線の腫瘍に対する効果の相違についてヒト実験腫瘍を用い、免疫組織化学的に検討することが研究目的である。アポトーシスが細胞死の重要な機構であることが、近年、関心を集めているが、われわれは以前から臨床における腫瘍の放射線感受性とアポトーシスとの間に強い相関があることに注目してきた。今回、照射後のアポトーシスを指標として線質の影響を検討する。検

討項目は(1)照射後早期のアポトーシスの出現頻度(2)各種癌遺伝子、細胞周期関連遺伝子の発現についてであり、ヌードマウスに移植した放射線感受性の異なる3腫瘍(上衣芽腫、小細胞癌、膠芽腫)についてこれらの因子を解析し、線質の相違との相関性を検討する。

2. 今年度の研究経過及び成果

ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍に対するX線照射群と重粒子線照射群の照射後早期反応の差異についてアポトーシスを指標として検討した。用いた腫瘍系は上衣芽腫、小細胞癌、膠芽腫の3腫瘍である。いずれもヌードマウス大腿に移植して大きさが200mm³を越えた時点で照射を施行した。照射はX線群と重粒子線群の2群を設け、X線照射はSTABILIPAN 2 (Siemens)を用い200kVX線、線量率0.86Gy/minで施行した。重粒子線はイオン種に炭素線を用い、エネルギー290MeV,SOBP 6cmで照射野の大きさは10cmΦで照射を施行した。いずれの群も無麻酔で照射を施行した。線量はX線群10Gy,重粒子線群は10GyE(RBE加味)を用いた。照射3、6、12、24時間後に腫瘍を摘出しホルマリン固定後、パラフィン包埋しHE標本を作成した。免疫染色はアポトーシスを認識するApopTag染色、癌抑制遺伝子であるp53染色をおこなった。

X線照射；上衣芽腫で照射後6時間後にアポトーシスが顕著に出現した。出現頻度は30%程度であり、その後時間とともに減少した。小細胞癌でも6時間後にアポトーシスが増加し約10%に認められた。これに対し膠芽腫では照射後ほとんどアポトーシスは認められなかった。ApopTag染色ではほぼHE標本で測定したアポトーシスの頻度とほぼ同様であった。p53染色では上衣芽腫が照射前陰性であったのが、照射6時間後、強陽性呈した。他の2腫瘍は照射前から強陽性であり照射後も同様であった。

重粒子線照射；10GyE照射6時間後、上衣芽腫でアポトーシスが最も多く出現したが、その照度はX線照射とほぼ同程度であった。膠芽腫ではX線群同様、照射後のアポトーシスはほとんど認められなかった。p53染色もX線照射群とほぼ同様の結果であった。

以上よりRBEを加味したequivalent doseの照射は明らかなアポトーシスの出現増加は認められなかった。

今後は物理線量を同じくした場合の早期反応について検討する予定である。

3.参考文献

- 1) 長谷川正俊、新部英男、他；ヌードマウス移植ヒト腫瘍の放射線感受性とアポトーシスに関する実験的検討.日放腫会誌.47-53,1995
- 2) 長谷川正俊、新部英男、他；Radiation-induced Apoptosisと癌関連遺伝子に関する免疫組織化学的検討.日医放会誌.779-780,1995

重粒子線の LET に対する細胞致死効果のスペクトル

II. 拡大ブラッグピークの生物学的効果の均一性

III. アポトーシス誘発の LET 依存性

LET-RBE Spectrum of Cell Killing by Heavy Ion Beams

II. Evaluation of Spread-Out Bragg Peak Beam Uniformity

III. LET dependency of Apoptosis Induction

(7B-301)

古澤佳也^a、蒲原敦子^a、斉藤瑞穂^a、金井達明^b

Y. Furusawa, A. Kamohara, M. Saito, and T. Kanai

To design spread-out Bragg-peak (SOBP) beams for heavy ion cancer therapy, LET-RBE spectrum for carbon beams had obtained with Chinese hamster V79 cells and human salivary ground tumor (HSG) cells. Ridge filters to make optional range of SOBP beams had been produced based on the spectrum, and its biological dose distributions were verified.

Samples were stacked in a body depth simulation chamber, and were exposed simultaneously. Uniformity of biological effectiveness for carbon 290 MeV/u SOBP beams were tested by the colony formation assay. The results from the biological experiments were compared with estimated biological effectivenesses that performed with the dose and the RBE-LET distribution in SOBP regions.

Good uniformity in the region for both 6 and 12 cm SOBP beams produced by ridge filters were obtained for both cell strains. The biological effectiveness at the entrance was, however, lower than that by estimations.

In addition, LET-RBE spectrum of apoptosis induction was investigated. The spectrum has peak at 110 keV/ μm , and the shape was similar to that of the cell killing.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線による癌治療では照射野内での物理的線量分布のみならず、その線質が重要な意味を持つ。粒子線の線質は、粒子種あるいは電荷や加速エネルギーなどによって異なり、X線や γ 線とは異なる特有のトラック構造に起因する空間的あるいは時間的線量分布の違いによって引き起こされると考えられる。この課題ではこういった粒子線の物理的パラメータと、その線質による生物効果の違いに関して理解

を深めるための研究を目的とする。

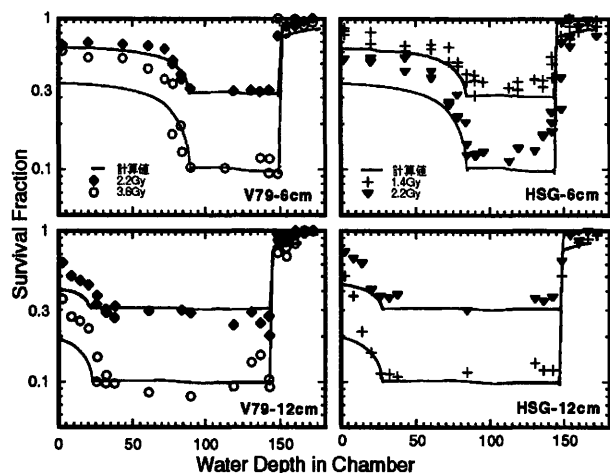
粒子線の線質、LET やトラック構造等の物理的パラメータの違いによる生物効果の違いが明確にされれば、重粒子線の生物効果における特殊性が説明でき、効果的な治療を行なうためのビーム設計や照射法の最適化を計ることが可能となる。

そのため、平成6年度以前では、細胞の増殖死を指標として炭素線ビームの LET-RBE 特性、を調べた。今年度は、その結果の LET-RBE スペクトルを基に設計された治療用 SOBP ビームが、予定通り正しく設計されているか、また設計法が適正であったかを検証するため、SOBP ビームの生物線量分布について詳しい検討を試みた。さらに、LET-RBE スペクトルの指標に、細胞のアポトーシスによる解析を加えて解析した。次年度は、炭素以外の粒子による拡大 SOBP ビームについて同様の検討を行い、治療ビームの最適化の指針を探る予定である。またマイクロゲル電気泳動法による、個々の細胞に対する DNA 損傷の解析を行って重粒子線の線質の特性の解明を行い、DNA 一本鎖切断検出による生物学的トラック構造の検出系を開発も試みる。さらに順次実験対象とする粒子種を可能な限り拡張し、同一 LET でも粒子種で異なる生物効果の違いを明らかにする事を試みる。

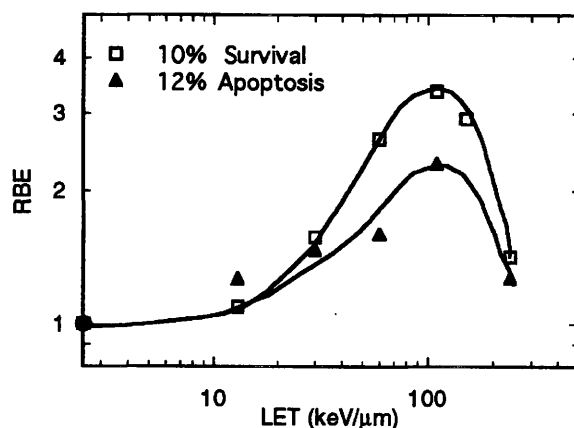
2. 今年度の研究経過及び成果

2.1. 治療用 SOBP ビームの検証

平成6年度より始まった重粒子線がん治療は、290 MeV/u の炭素イオンの6 cm 幅の SOBP ビームで開始された。その後、拡大幅が2、4、6、... 12 cm と様々なビームが設計され、エネルギーも現在は290 MeV/u の他、350、400、430 MeV/u が利用されている。特に本年度これらの新しいビームを治療に用いるに際し、V79、HSG 細胞を中心にして SOBP 内での生物効果の均一性について、リッジフィルターの検証を行った。細胞を付着させたポリスチレン板とルサイト板を、ビームの方向に従って交互に重ね合わせ、体内での深さ方向の位置を疑似させる照射容器を考案した。この容器を用いて、臨床試行と同じ線量測定法で、細胞の生存率が10あるいは30%となると考えられる線量を照射し、コロニー形成法で、各深さ位置に於ける細胞の生存率の深さ方向の分布を得た(下図)。実線は計算による予想生存率の分布であり、マークは測定した細胞の生存率である。SOBP の拡大部分では、計算による予想値と実験値がおよそ一致した。



この検証の結果から、現在行われているリッジフィルターの設計法は、調べた範囲内の炭素ビームの条件下では治療ビーム形成法として概ね良好であることが確認された。しかし入射部分では、計算値に対して実測値が高い生存率を示している傾向にあった。これは計算による生存率の推定は、10あるいは30%の生存率を与えるときの RBE を基準に計算されており、生存率曲線の肩の存在のため、高い生存率レベルでは、RBE が高くなることから、計算では重粒子線の効果を過大評価している可能性がある。



2.2. アポトーシスの LET 依存性

V79 細胞で重粒子線の照射により、DNA ラダーの形成、染色体凝縮、アポトーシス小体の出現が認められ、アポトーシスの誘発が起こることが示された。また細胞内 DNA 含量分布の測定から、重粒子線を照射された細胞に G2 ブロックが発生し、これは 110 keV/μm までは LET 依存性に強くなる傾向が認められた。アポトーシスの誘導率を 12%とする線量 (X線で D₁₀ に対応) を比較して RBE を求めた場合、増殖死の LET-RBE スペクトルと同様に、100-150 keV/μm で極大となる釣り鐘型の LET 依存性が示された(上図)。

a. 放医研第三研究 G、b. 放医研重粒子

酸素効果に及ぼす重粒子線の LET の影響

II. 同軸型酸素電極の開発と腫瘍内酸素分圧測定

Effects of Oxygen Pressure on Radiation Sensitivity of Tumors II. System Development and Measurement of PO₂ in Transplanted Tumors (7B-302)

古澤佳也^a、宮原信幸^b、扶川武志^c、岡浩太郎^c、谷下一夫^c、小池幸子^a、安藤興一^a
Y. Furusawa, N. Miyahara, T. Fukawa, K. Oka, K. Tanishita, S. Koike, and K. Ando

The micro-coaxial needle electrode according to Lübbers type is suitable for the measurement of PO₂ in vivo. The etched platinum wire was fused to a glass capillary, and metallic thin layers (Ta / Pt / Ag / AgCl) as the reference electrode were sputtered on the surface of the glass. The tip of the electrode was covered with double membranes (collodion / polystyrene). The electrode tip diameter was ranged 2-10 μ m. The electrode was automatically moved through the tissue in step of 10 μ m. A rapid forward movement of 30 μ m was immediately followed by backward movement of 20 μ m to minimize compression effects caused by forward motion of the needle electrode. Using an online computing system, PO₂ data were obtained. The system was tested in transplanted NFS tumor in a mice. Good depth resolution, response and reproducibility of the PO₂ electrode system was obtained.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線による癌治療では照射野内での物理的線量分布のみならず、線質とその分布が重要な意味を持つ。重粒子線の生物効果を大きく左右するパラメーターには、生物効果比(RBE)とともに酸素効果(OER)が重要である。OERは標的内での酸素濃度の分布とLETの分布の両者に依存して変化し、さらにLETに従ってRBEも変化しているため、腫瘍内部での生物効果の評価は複雑な分布となる。この酸素効果はLETのみならず、照射する粒子の種類によっても異なる可能性がある。治療効果を評価するためには、個々の粒子について、RBEとOERの分布から生物学的効果を決定す

ることが重要である。さらに、放射線照射を受けた低酸素状態の腫瘍組織は、再酸素化によって放射線による感受性が変化し、あるいは再酸素化によるラジカル発生などからも細胞の障害を引き起こすなど、複雑な様相を示す。この課題ではこういった粒子線のLETと酸素濃度によって大きく影響を受ける放射線生物効果に関する研究を行う。

培養細胞を用いた実験系では、照射する粒子の種類を変えてLETに対応するOERの変化を調べる。実験動物を用いた系では、腫瘍を移植し、腫瘍内の酸素濃度を測定した個体で、重粒子線照射後の腫瘍の再増殖を調べる。また腫瘍内の酸素濃度分布を測定するために、微小領域の酸素濃度を測定できる電極の開発を行う。

粒子線のLETや腫瘍内酸素濃度分布の違いによる腫瘍増殖抑制効果の違いや、再酸素化による感受性の変化などが明確にされれば、治療効果の予測が可能となり、また治療を行なうための治療ビームの設計が、個々の腫瘍の酸素濃度分布にあわせて行なうことを可能し、より一層の重粒子線によるがん治療の治療成績の改善を計るための資料となることを期待する。

2. 今年度の研究経過及び成果

生体の局所部位での酸素濃度を連続かつ直接的に測定するには、微小電極を用い

るのが有用であるが、従来の電極では測定電極と参照電極の微小化が困難であった。そこで同軸型微小酸素電極を作製し、またこの電極の位置制御を厳密に行うことを目的として、自動測定システムを開発した。このシステムを用い、同軸型微小酸素電極による腫瘍内酸素濃度の測定を行った。特に自動測定システムを用いた場合における腫瘍内深さ方向の酸素濃度分布について検討した。

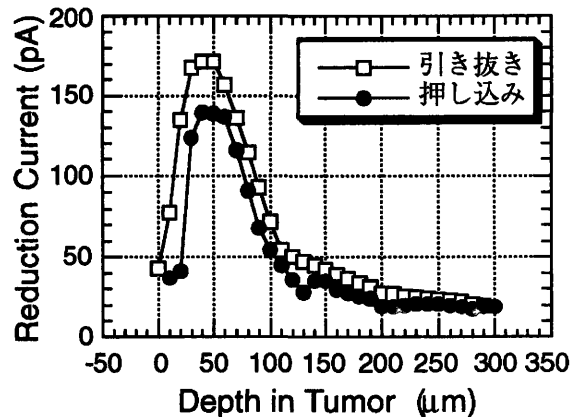
作製した同軸型微小酸素電極の測定原理はポーログラフイーである。この酸素電極は先端径が2-10 μm であり、参照電極を酸素測定部位近傍に配置することが可能であるため、生体組織内の微小領域での酸素測定に利用できる。この微小酸素電極を電極位置制御を1 μm 精度で厳密に行うことが可能なコンピュータ制御マイクロマニピュレータに搭載し、腫瘍内の酸素濃度分布を自動測定した。

基礎実験のための測定対象は NFS 腫瘍 (New Fibrosarcoma) を右脚に移植したヌードマウスを用いた。ヌードマウスにネンブータルで麻酔を施し、電極を腫瘍の中心方向に進め腫瘍表層から260 μm までの深さにおける酸素濃度を10 μm おきに自動測定した。

図に腫瘍の深さ方向に対する酸素濃度を反映した還元電流値の典型的な分布の結果を示す。測定は、 $\text{O}_2 = 0\%$ 、と21%のガスで飽和した生理食塩水に対してそれぞれ10 pA と400 pA の応答を示す電極を選んで用いた。腫瘍内の酸素濃度分布は、腫瘍表層で最も高く、表層から深くなるにつれ徐々に低下していく。特に腫瘍表層から150 μm より深い所では、酸素濃度はほぼ0になっていた。

電極刺入時(●)と後退時(□)での酸素濃

度分布に大きな相違がないことより、この自動測定システムは電極の位置制御と各位置でのデータ取得が再現性良く行われていることを示している。この自動測定システムにより、生体の局所部位での酸素濃度測定を微小酸素電極により厳密かつ簡便に行えるようになった。この装置による分解能と感度は、腫瘍内の酸素濃度分布を測定するためには十分な性能であり、次年度以降、移植腫瘍を用いた腫瘍増殖抑制の酸素効果依存性の測定に用いる予定である。



- a. 放医研・第三研究G
- b. 放医研・治療システム開発、
- c. 慶応大・理工

重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用

Effects of Heavy Ions on Multicellular spheroids

(7B-303)

大村素子^a, 窪田宜夫^b
M.Omura and N.Kubota

Abstract

We have studied the clonogenic cell survival, recovery of potentially lethal damage (PLD) in spheroids of human colon adenocarcinoma cells (HT-29) after irradiation with spread out Bragg Peak of a 290MeV/ μ carbon-ion beam. The reference radiation was ¹³⁷Cs γ -rays. Following γ -ray irradiation, PLD was repaired in HT-29 spheroids. Little or no repair was observed after carbon-ion beam. The demonstration of PLD repair in spheroids irradiated with X-rays and the absence of such repair after heavy ions have important implications in radiotherapy.

研究の目的

これまで我々は、固形腫瘍モデルとしてのスフェロイドが単層培養細胞と比較して、薬剤、温熱、放射線あるいはこれらの併用に対して特異的な感受性を示すことを報告してきた¹⁾。今回の研究目的は、重粒子線

に対して、スフェロイドおよび単層培養細胞が示す感受性を比較検討することによって、重粒子線の固形腫瘍に対する殺細胞効果のメカニズムを明らかにすることである。研究の経過および成果

使用した細胞はヒト大腸腺癌由来のHT-29細胞の対数増殖期単層培養細胞、および多細胞スフェロイドである。これまでの研究では、 γ 線に対しては、HT-29スフェロイドは、単層培養細胞と比べ明らかな放射線抵抗性を示し、SF=0.1を与える線量比は約0.62であった。今回の実験では、重粒子線のピークに到達する前の入射部の1点(LET=15KeV/ μ m)および拡大ブラックピーク内のLETが異なる3点(LET=43, 52, 80KeV/ μ m)の計4点における照射直後の放射線感受性を、スフェロイド、および対数増殖期にある単層培養細胞のそれぞれで調べた。いずれの点においてもスフェロイドと単層培養細胞の細胞生残率曲線は、ほぼ一致し同程度の感受性を示した。(Fig.1)

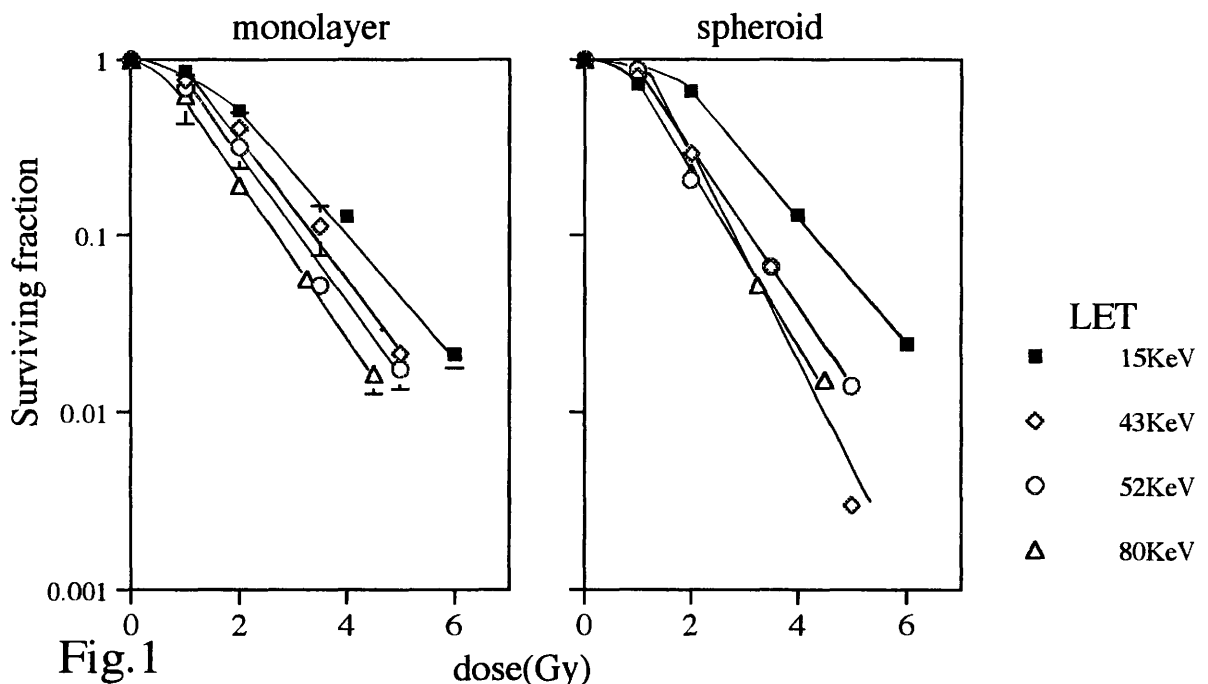


Fig.1

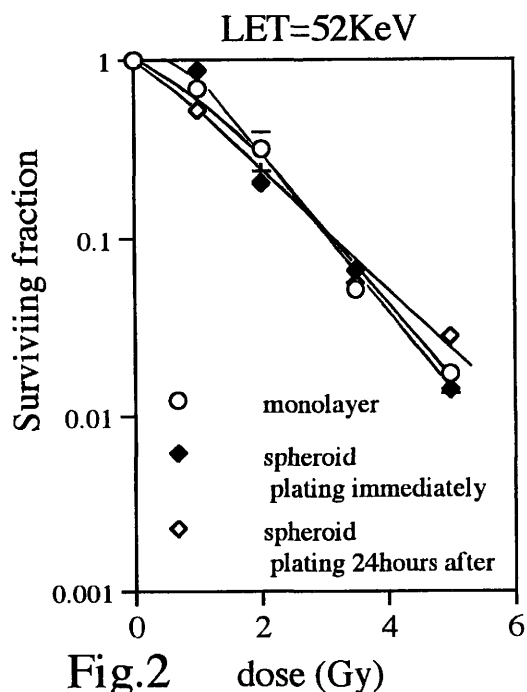
以上より、スフェロイドに対する重粒子線照射では、 γ 線照射で認められたような単層培養細胞との感受性の差を克服できること明らかになった。

γ 線照射においては、スフェロイドには照射後8時間までにはほぼプラトーに達する潜在致死損傷(PLD)の回復が認められ、SF=0.01を与える線量(10Gy)照射24時間後の回復率は約2.5倍であった。今回の実験では、重粒子線照射後のスフェロイドにおけるPLD修復を検討するために、照射直後と24時間後の細胞生残率を調べた。LETの異なる上記の4点のいずれの点においても、両者の細胞生残率曲線に明らかな差はなく、重粒子線照射では γ 線照射で観察されたような24時間後までのPLDの修復は認められなかった。(Fig.2)

以上の結果より、従来の放射線照射では、PLDが修復されるために、抵抗性を示すような固形腫瘍に、重粒子線照射が有用である可能性が示唆された。

また我々は理研カーボン線を用いた実験で、単層培養でプラトー状態にある骨肉腫細胞MG-63では、拡大ブラッピク内においても γ 線の半分程度の修復が認められることを報告している²⁾。いっぽう、KI-67抗体免疫染色標本から、HT-29スフェロイドは辺縁部を除いた大部分がG0期細胞で構成されていることがわかっている。細胞の種類は異なるが、同様にG0細胞で構成されていると考えられる単層培養のプラトー状態とスフェロイドのPLD修復の程度が異なることについては、スフェロイドの3次元の構造や内部環境が影響している可能性があり、興味深い。

上記のように、重粒子線照射と γ 線照射と比較したときに、スフェロイドの放射線に対する反応性が質的に変化するメカニズムに、apoptosisが関係しているかどうかを調べた。apoptosisは、oncor社のApopTag in situ detection kitを用いてFragmented DNAを検出する方法で検討した。まず、単層培



養細胞において、0.01の細胞生残率を与える線量を γ 線、重粒子線の上記4点でそれぞれ照射し、時間経過(照射後6,12,24,48時間培養)とapoptosisの出現の関係をみた。 γ 線、重粒子線の各点いずれにおいても、照射後24時間から48時間後に陽性細胞を約10%認めた。スフェロイドでも同様の検討を行ったが、照射後の時間、線量との関係は現時点では明らかでなく、今後の検討を要する。

今後の研究としては、スフェロイドに対する重粒子線の作用に関し、apoptosisやDNA修復酵素の発現といった多方向からのアプローチを考えている。

参考文献

- 1) N.Kubota et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25:491-497;1993.
- 2) N.Kubota et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33:135-141;1995.

a 横浜市立大学医学部放射線科
b 茨城県立医療大学
保健医療学部放射線技術科

重粒子線によるヒト皮膚細胞応答の研究

Responses of Human Skin Cells Irradiated with Heavy Ions

(7B-304)

前澤 博^a、秋庭健志^a、横田繁昭^a、古澤佳也^b

H. Maezawa^a, K. Akiba^a, S. Yokota^a, Y. Furusawa^b.

Abstract

Responses of SV40 transformed keratinocytes and normal fibroblasts which were driven from human skin were investigated after irradiation with carbon SOBP beam (290MeV/n). RBEs for killing on both cell lines after two split-dose irradiation at 100 keV/ μ m were larger than that after single-dose irradiation. Survivals of cells during five-fractional irradiation schedule at 14, 40 and 100 keV/ μ m decreased exponentially with the increase of the number of fractionations. It was suggested that the radiation sensitivity of both keratinocytes and fibroblasts did not change during five-fractional schedule of carbon ions. Effects of carbon ions on the mutation induction and the production of cell growth factors and collagen in cells had been studied preliminary.

1. 研究目的および年次計画

粒子線による組織障害の程度は組織内細胞の致死と、生残細胞の遺伝的あるいは一過性の各種機能および性質の変化に依存すると考えられる。本研究はヒト表皮ケラチノサイトと真皮線維芽細胞の致死感受性、遺伝的変化および細胞機能性分子の産生等に対する重粒子線の効果を知り、適切な治療方法の確立を目指している。

今年度は、炭素線 2 分割照射の致死 RBE の LET 依存性および多分割照射による細胞放射線感受性への影響について調べた。また突然変異誘発、および細胞増殖因子、コラーゲン等の機能性分子産生に対する炭素線の影響について予備的実験を行った。

2. 今年度の研究経過および成果

1) 炭素線 2 分割照射の RBE

コンフルエント状態に維持されたヒト皮膚由来のケラチノサイト (SV40 形質導入

細胞) および正常線維芽細胞を用い、2 分割照射時の RBE を調べた。炭素線 (290 MeV/n) SOBP ビームの entrance (14keV/ μ m) および proximal (\sim 40keV/ μ m)、middle (\sim 70keV/ μ m) および distal (100keV/ μ m) 部を用い 24 時間間隔で照射した。対照の放射線には Co-60 γ 線を用いた。10%細胞生残率を与える線量から RBE を求めると、entrance および proximal では RBE はどちらの細胞も 1.8 \sim 2.2 であった。distal において RBE は増大しケラチノサイトでは 3.8、線維芽細胞では 4.1 であった。50%生残線量でも同様に distal での RBE は他の LET に比べ増大した。今回の結果は、distal 部において、1 回照射時の RBE に比べ 2 分割照射時の RBE は大きくなることを示した。これは distal 部での 2 分割照射の場合、いわゆる回復可能な SLD が生成されないことによる RBE の増大であると考えられる。上記結果は腫瘍細胞近傍あるいは腫瘍細胞と混在した正常細胞に対する大きな重粒子線障害を考慮する必要性を示唆する。一方、entrance から proximal にかけて照射される正常細胞は比較的小さな RBE のため、腫瘍細胞の受ける大きな RBE と差別化が可能である。この LET では重粒子線治療の特質を分割照射により生かす事が可能となる。

2) 5 分割照射と細胞感受性

重粒子線の分割照射期間中に細胞の放射線感受性が変化するか否か調べるために、5 回等線量分割照射 (24 時間間隔) を行い細胞生残率を調べた。一回照射線量は生残

率がおよそ 50%となる線量 (Co-60, 2Gy 相当)とした。3種類のSOBPビーム (LET =14, 40 および 100keV/um) のいずれにおいても、ケラチノサイトおよび線維芽細胞の生残率は照射回数と共に指数的に減少した。従って、5回の照射期間中には細胞の感受性は変化しなかったと考えられる。5回以上の多数回の分割照射を行った場合に感受性の変化が起こるか否か興味がある。

3) 突然変異誘発

40keV/um の炭素線照射によりケラチノサイトに誘発された突然変異 (6 TG 耐性細胞) 頻度を調べた。Co-60 γ 線の場合と比較した場合、生残率あたりの突然変異

誘発率には有意差が認められなかった。異なる LET および多分割照射における突然変異誘発について今後検討を加える。

4) 細胞の機能性分子産生に対する効果

炭素 SOBP ビーム (100keV/um) 5 Gy 照射された線維芽細胞が産生する肝細胞増殖因子 (HGF) 量 (培養液中) は非照射および γ 線 5 Gy 照射細胞と比べ、照射後 24 時間および 72 時間目に減少していた。現在、HGF および細胞外マトリックスの照射細胞内での産生量の測定を行っている。機能性分子産生に関して今後更に研究を進める。

a 東海大、医 b 放医研、第三研究 Gr

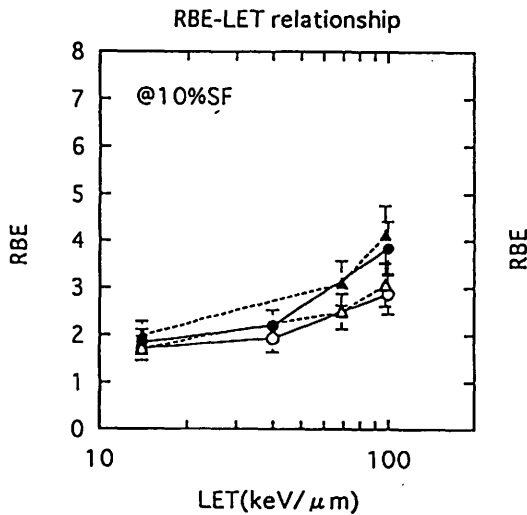


図1。2分割照射の致死RBEとLETの関係。

白丸：ケラチノサイト1回照射
 黒丸：ケラチノサイト2分割照射
 白三角：線維芽細胞1回照射
 黒三角：線維芽細胞2分割照射

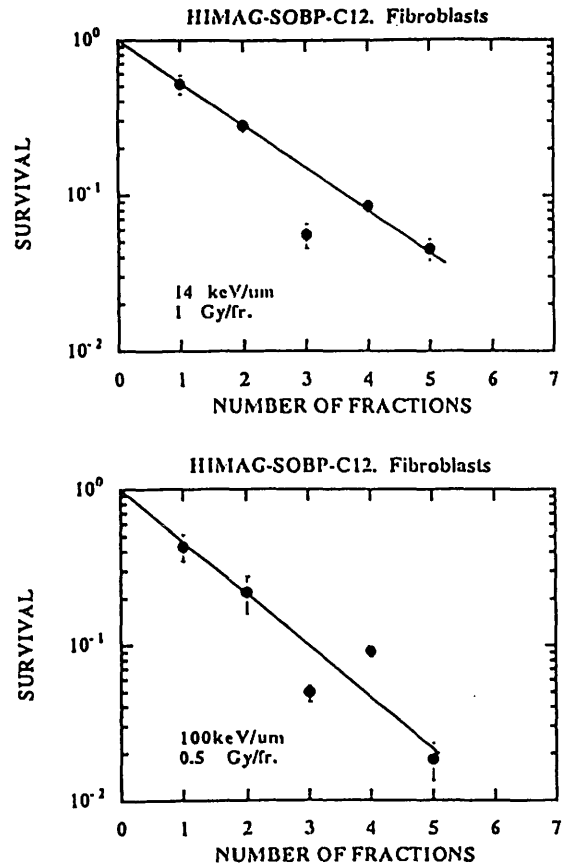


図2。線維芽細胞5分割照射時の分割回数と生残率の関係。

1回の照射線量は14keV/umでは1Gy、100keV/umでは0.5Gy。

染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物学的作用についての研究
Study about Biological Effects of Heavy Ion Beam based upon Radiation-induced
Chromosome Aberration Induction

(7B-306)

松原 升^a、朱 新康^a、大村素子^a、栗原宏明^a、鳥越総一郎^a

S. Matsubara, S. Shu, M. Oomura, H. Kurihara, S. Torigoe

鈴木雅夫^b、古沢佳也^b、金井達明^b、窪田宣夫^c

M. Suzuki, Y. Furusawa, T. Kanai N. Kubota

Abstract

Employing peripheral lymphocyte chromosome analysis, depth dose and horizontal dose distribution of heavy ion beam within and near the margin of radiation field was analyzed, and its relative biological effectiveness was evaluated at various points. Peripheral blood was drawn from young healthy male donor who had no history of exposure to ionizing radiation, except for routine chest X-ray examination. Heparinized blood placed in small plastic tubes was irradiated by 290 MeV carbon ion beam at numerous observation points. After the whole blood culture of 45 hours duration at 37 ° C chromosome aberrations were analyzed using dicentric and rings. Chromosome aberration frequencies against the depth such as the site of beam entrance, proximal, middle and distal position of SOBP, revealed fairly flat dose distribution of the modulated peak, and the value of RBE around 1.6. However, chromosome aberration frequencies investigated at various horizontal positions within and near the margin of the irradiation

portal showed rather irregular and asymmetrical distribution of chromosome aberration frequencies. The relationship between physical and biological dose distribution based upon chromosome aberration frequencies thus obtained is now on the process of further investigation.

1 研究目的および年次計画

生物学的線量計としての価値が確立している末梢リンパ球の染色体異常を指標にして重粒子線の生物学的効果比を求める。さらに、ビームの深部線量率およびビームに直角すなわち水平方向の線量分布や照射野辺縁近傍の線量分布を調べることにより、重粒子線治療の際の一助にすることを目的とする。

まず、染色体異常生成の線量効果曲線を求め、ガンマ線によるものとの比較から、重粒子線の生物学的効果比について調べる。血液は小さなプラスチックの試験管に密封して、ファントム中の種々の深さ、すなわち、spread out したビームのいろいろな

^a 横浜市大放

^b 放医研重粒子

^c 茨城医療大放

位置において照射することにより、重粒子線の生物学的作用について調べる。また、照射野の中心部のみでなく種々なる部位、特に、照射野辺縁における線量分布と生物学的効果比の変化などについても分析、検討する。

2 現在までの研究経過および成果

平成6年度は炭素ビーム、290 MeV のSOBPを10 x 10 cmの照射野で曝射した場合の深さ方向における線量分布を通常染色体分析方法で調べた。7年度は深さ方向の線量分布のみならず、ビームに水平な方向の線量分布やビーム辺縁近傍の線量分布も調べた。方法はヘパリンを加えた全血を小さなプラスチックの試験管に入れて照射した後、45時間の37°Cでの培養を行い、FPG (Fluorescence plus Giemsa)の方法により標本作製した。

得られた2動源体染色体異常と環状染色体異常の頻度を⁶⁰Co-ガンマ線による頻度と比較、検討した。照射した線量は原則として0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 Gyとした。炭素ビームの2動源体染色体異常と環状染色体異常誘発における生物学的効果比は、まだ、十分な数の細胞を分析していないが、1細胞あたり上記の異常を平均1個生ずる線量レベルにおいては約1.5、同様に10個の細胞当たり1個の異常をもたらすレベルにおける生物学的効果比は約5なる値が得られた。また、ビームの入口部における染色体異常頻度は低く、SOBP内における線量分布はほぼ平坦な分布を示すことが示された。一方、水平方向でみると線量分布は染色体異常頻度でみるかぎり、平坦ではなく、やや左右非対称な分

布を示し、照射野の辺縁部でのばらつきが顕著であり、重粒子線は照射野辺縁においてsharpさに欠ける可能性が示唆された。

重粒子線の間期死誘発のLET依存 Dependence of Interphase-Death Induction on LET of Accelerated Heavy-Ions (7B-307)

佐々木 弘^a, 古澤 佳也^b, 金井 達明^b, 朱 衛国^a

H. Sasaki, Y. Furusawa, T. Kanai and W.-G. Zhu

Apoptosis-induction assay was employed to elucidate the dependence of interphase-death induction on LET of carbon-ions(290 MeV/u) accelerated by HIMAC. CHO cells, which were destined to undergo interphase death after irradiation, remained in the G2 phase for an extended period before dying by apoptosis. Since caffeine induces apoptosis in these cells within a short period, the fraction of interphase death was estimated by counting round cells(detaching apoptosis-initiated cells) which appeared after the addition of caffeine. The effect for induction of interphase death became larger as LET of carbon-ions increased(RBE \approx 2.5 for 85 keV/ μ).

1. 研究の目的及び年次計画

放射線による細胞の死は増殖死と間期死に区別されている。X線の間期死を起こすには10 Gy以上の線量を必要とするが、LETが大きい重粒子線では局所的により重篤な損傷が生じるので間期死が起きやすい可能性がある。以前に行ったアルファ線を照射されたHeLa細胞の微速度写真観察結果(Radiat.Res.99:311,1984)はこれを支持する。本研究は高LET重粒子線による細胞死の特徴を明らかにするのを目的とする。細胞死のタイプの同定法としては微速度写真観察法が最も優れているが労力を要するので、先ず初年度(平成6年)は簡便な間期死の測定法の開発と重粒子線照射細胞への適応を試みた。その結果、間期死は照射後長期間G2期に停止し巨大化した細胞で見られ、それは細胞の核とDNAの断片化を伴うアポトーシスであり、間期死直前の細胞にカフェインを投与すると短時間内に細胞が丸くなりアポトーシスが開始するので丸い細胞の頻度から間期死を行う細胞の割合(%)を推定できることなどが明らかになった。

2年目の今年度(平成7年)は、この簡便法を用いLETが13-85 keV/ μ の炭素イオン

(290 MeV/u, 単一エネルギー)を照射されたCHO細胞での間期死の割合を測定して間期死誘発のLET依存を調べた。次年度(平成8年)はその他のイオン(アルゴンなど)を照射して、より高いLET(>100 keV/ μ)について検討する予定である。

2. 今年度の研究経過及び成果

CHO細胞にLETが13-85 keV/ μ の炭素イオンを種々の線量(5-40 Gy)を照射し24時間インキュベート後にカフェイン処理(10mM, 1 hr)を行った。この処理により間期死の運命にある細胞は丸くなりアポトーシスに陥るので、総数300-500個の細胞を観察してその内の丸い細胞の割合(% Apoptosis)を求めた。さらに、各LETについてアポトーシス誘発の線量効果曲線を描いた。1例をFig.1に示す。対照としてX線および放医研速中性子線の線量効果曲線も含めている。X線では間期死を起こすには10 Gy以上の線量を必要とするが、炭素イオンではLETが大きくなるに従い比較的低い線量でも間期死が起きることが判る。アポトーシスの割合(%)の最高値は炭素イオンでは約70%であるので、その半分の35%アポトーシス誘発線量の比からRBEを求めた。Fig.2に示すようにRBE値はLETの上昇とともに増大し、85 keV/ μ あたりでは約2.5となる。なお、理研(RRC)のネオンイオン(135 MeV/u)を用いて63-431 keV/ μ の範囲を調べた結果、200 keV/ μ を越えた付近でRBEはピーク値を示すようであり、次年度(平成8年)はアルゴンイオンなどを用いて100 keV/ μ 以上の高LET領域を調べてみたい。

^a 九大医学部放射線基礎、^b 放医研

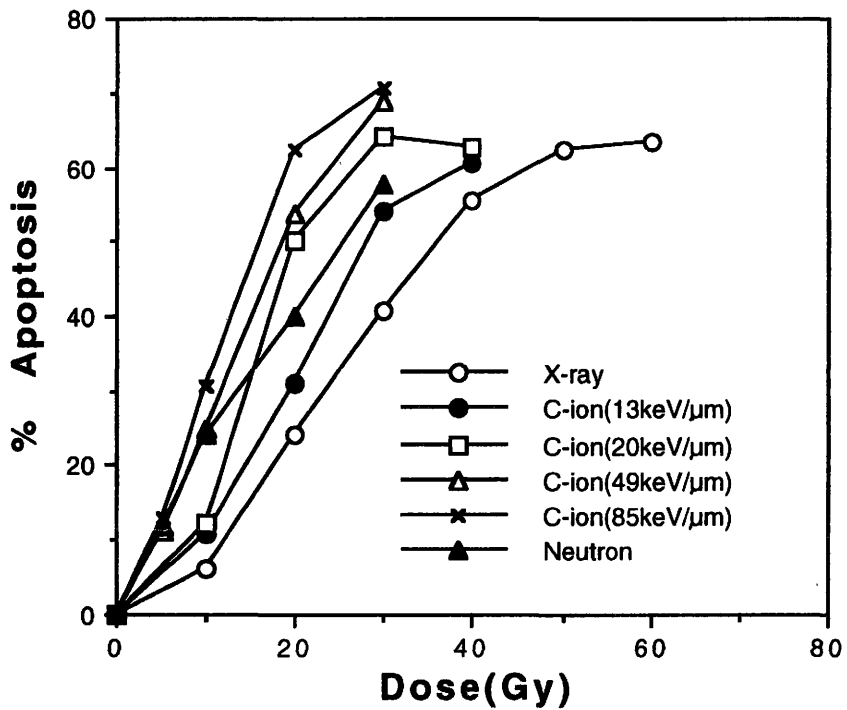


Fig.1 Dose-Response for Apoptosis Induction in CHO Cells Exposed to X-ray, Neutron and Accelerated Carbon-Ion.

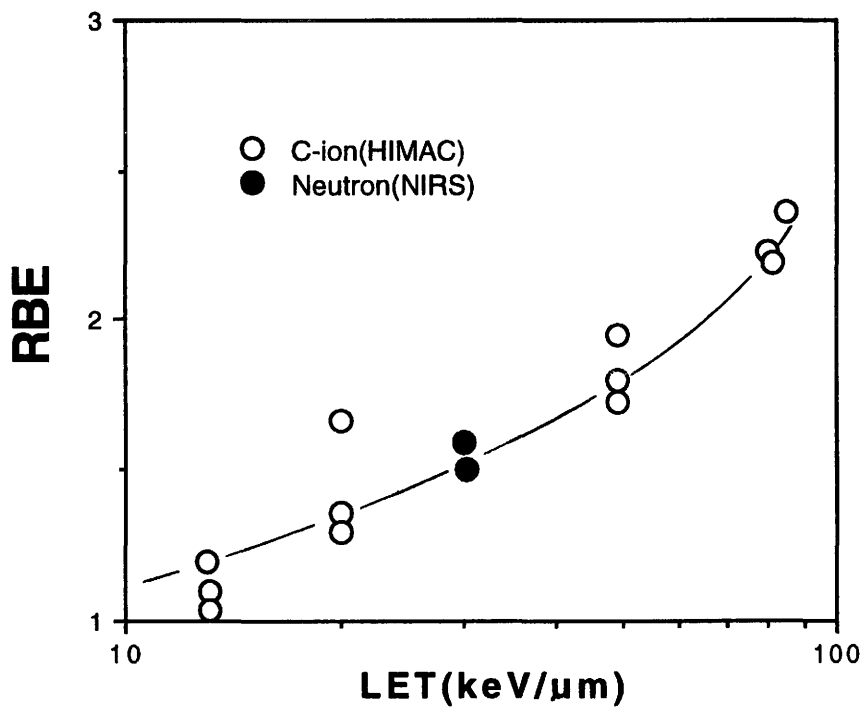


Fig.2 RBE vs LET Relationship for Apoptosis Induction in CHO Cells.

磁場下における重粒子線の作用機構

Mechanisms of heavy particle action on cells under magnetic fields (7B-309)

鈴木捷三^a、古澤佳也^b、山口寛^b、法村俊之^c、宮越順二^d、高辻俊宏^e
金沢光隆^b、野田耕司^b、蓑原伸一^b、鈴木雅雄^b、宮原信幸^b
S.Suzuki, Y.Furusawa, H.Yamaguchi, T.Norimura, J.Miyakoshi,
T.Takatsuji, M.Kanazawa, K.Noda, S.Minohara and N.Miyahara

Abstract

We examined the mechanism of neutron action on cells under both static and varying magnetic fields. Survival of Chinese hamster V79 cells irradiated with neutrons were lower under varying magnetic field than under static one. We postulate from the result that induced electromotive force by the former inhibits, if not all, the recombination of positive and negative ions caused by high LET radiation.

1. 研究の目的

磁場下で細胞を放射線で照射すると非磁場下でのそれと比較し、条件により放射線の効果に違いが出る。これは物理、化学、生化学、生物学的な複雑な過程を経ての現象と考えられる。すなわち、ローレンツ力や誘導起電力（変動磁場）による陰陽両イオンの再結合阻害やイオンの空間的分布の変化によるラジカル生成量の変化、また生体分子の配向などによる立体構造の変化、これらに伴う生化学反応速度、代謝などの変化が誘起される結果であろう。しかし、これらの因子の大小や効果への方向性は必ずしもはっきりしていない。変動磁場下では放射線の効果は⁶⁰Co γ 線の場合はほとんど影響を受けないが、中性子(43 MeV proton \rightarrow Be)では影響を受け、その効果は増強される。また静磁場では、両放射線とも磁場の影響を受けない、という実験結果は

物理学的因子である電子の陽イオンとの再結合阻害がこの増強効果に大きく関与していること、重粒子線では、イオン密度が高いことからさらに増強されることを示唆している。これらの結果は放射線作用機構の解明に寄与するのみならず、応用利用への寄与も期待される。

2. 今年度の研究経過および成果

本研究に欠くことの出来ない電磁石装置が経済的理由により調達出来なかったため、重粒子の実験は行うことが出来なかった。しかしながら、前述した中性子実験データの考察、文献検索、等を行って、次年度以降の研究に備えることにした。実験事実としては、チャイニーズハムスター-V79細胞をサイクロトロン中性子で照射すると変動磁場下の方が静磁場より生残率が低い、ということである。

この説明としては、変動磁場と静磁場の違いは、変動磁場の場合、周期的に磁束密度が変化すること以外に誘導起電流を生じ、この起電力がトラック近傍のイオンの再結合を減少させることにより、charged species を長寿命化し、フリーラジカルの生成量を増加させ、細胞の損傷を変動磁場下では大きくする、と考えられる。この推論が正しければ、重粒子では両磁場でさらに大きな差が出るのが予想される。

^a東大（現老人研）、^b放医研、^c産医大、^d京大、^e長崎大

重粒子線によるDNA損傷と修復のLET依存性

LET Dependence of Heavy Charged Particle-Induced DNA Damages and its Repair (7B-310)

渡辺 宏^a、小林泰彦^a、菊地正博^a、古澤佳也^b

H. Watanabe, Y. Kobayashi, M. Kikuchi and Y. Furusawa

Abstract

The relationship between RBE and LET was investigated using extremely radiation resistant bacterium, *Deinococcus radiodurans*. The radiosensitivities of this bacterium did not increase with increasing LET, consequently no RBE peak was observed in the range of ca.10 to 10,000 keV/ μ m.

1. 研究の目的及び年次計画

DNA 2重鎖切断を高効率で修復できる放射線抵抗性細菌(*D. radiodurans*)を用いて、粒子線のイオン種、LETなどの線質の違いによって起こるDNA損傷の質的特徴と、その修復反応機構を明らかにすることが本研究の目的である。

HIMACでは1つのイオン種で種々のLETをとることが可能であるので、イオン種の違いによる影響を除いて純粹にLET依存性を調べることができると同時に、充分大きな飛程を有したビームを取り出すことができるため、細胞を緩衝液に懸濁した状態で照射することができるという利点がある。そこで先ずイオン種としては炭素イオンに限定して、細胞懸濁液を種々のLETで照射し、放射線感受性のRBEとLETの関係を明らかにする。更に、イオン照射で起こるDNA損傷の修復系を解析するために、DNA 2重鎖切断の生成効率とその修復速度のLET依存性を測定し、修復反応の特徴を解析する計画である。

2. 今年度の研究経過及び成果

今年度はHIMACの利用に先立って、*D. radiodurans*の凍結乾燥細胞を原研TARAのサイクロトロンを用いて種々のLETを有する各種イオンビームで照射し、

RBEとLETの関係を調べた。図に示すように、イオン種が異なるために高LET領域ではフックが観察されるが、放射線感受性は約10~10,000keV/ μ mのLETの範囲で増大することはなく、一般の生物系で100 keV/ μ m付近で見られるRBEのピークは全く観察されなかった。

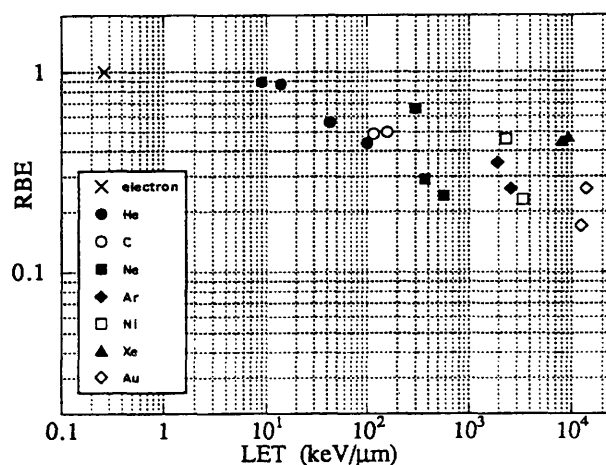


図1 RBEとLETの関係

これまでLETの増大に伴うRBEの増加は、DNA 2重鎖切断の収率が大きくなるためであると考えられてきた。しかし、近年DNA分析技術が進歩し、照射細胞内のDNA切断を測定してみると、RBEが最大となる100 keV/ μ m付近のLETでも必ずしもDNA 2重鎖切断が増大する訳では無いということが分かってきた。従って現在では、2重鎖切断が重粒子線照射での修復不可能な致死損傷ではなく、もっと複雑なクラスター損傷とでも言うべきものが致死原因であろうと想像されている¹⁾。クラスター損傷の実体はまだ解明されてい

a 原研高崎研、b 放医研重粒子

ないが、DNA 2重鎖切断、塩基損傷、DNAと蛋白質の架橋などが局所的に起こる損傷であると考えられている。

D. radioduransでは、すでにDNA 2重鎖切断を修復できることが分かっていたから、 γ 線で生じる2重鎖切断と重粒子線で生じる2重鎖切断に質的な違いが無いとすれば、LETを増大してもRBEの増大は起こらないと考えられた²⁾。事実、図に示すように今回の実験結果はこの仮定を実証している。しかし、重粒子線照射での致死損傷がクラスター損傷であると仮定するとD. radioduransではこのクラスター損傷さえも修復できることを実験結果は示唆している。従って、今後はクラスター損傷の実体を明らかにすると共に、本細菌での修復機構を究明することが重要な課題になると考えられる。

予備実験では、凍結乾燥細胞を用いて感受性の変化を測定した。高LET重粒子線の場合には、水の分解から生じるラジカルの生成のG値が γ 線などよりも著しく低くなるから、乾燥細胞と緩衝液懸濁細胞との間の感受性の違いはあまり大きくなると考えられる。しかし、実験的にその違いを測定する必要があるため、懸濁状態での放射線感受性をHIMACを使って測定するための検討を行った。

HIMACでの照射については、昨年度に続いて具体的な照射の可能性について検討した。D. radioduransの生存曲線は5~6 kGyの肩を持ち、指数関数的に生存率が減少する領域は、8~20kGyになる。従って少なくとも20kGyまでの線量が必要となる。500Gy/minの線量率が得られると仮定して、20kGy照射するには40分かかり、幾つかの線量区を取るとすると最低3時間の照射時間が必要となる。また、20kGyの照射試料はかなりの放射化が起こるので、クーリングが約1日必要であると考えられるなどの問題がある。沢山の実験計画を短時間のマシンタイムで消化しなければならな

現状では、本実験の実施は困難であると思われるので、初期の実験計画の見直しを行い、HIMACで実施可能な実験計画を策定する予定である。

3. 参考文献

- 1) D. T. Goodhead; Int. J. Radiat. Biol., 65, 7-17(1994)
- 2) M. Kikuchi, Y. Kobayashi, A. Tanaka, T. Shimizu and H. Watanabe; TIARA Annual Report, 2, 34-37(1992)

重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究

Cell death and mutation induction on human cells by split dose irradiation with heavy ions
(7B-311)

鈴木雅雄^a、加瀬陽子^a、金井達明^b、安藤興一^a

M.Suzuki, Y.Kase, T.Kanai and K.Ando

Abstract

We have investigated the effects of cell death on human tumor cell lines and mutation induction on normal human cells irradiated by split dose of carbon-ion beams. The split dose irradiation was carried out under the conditions of 5 fractions of the dose obtained 30 to 40% of surviving fraction in 24hr interval. The results indicated that the sensitivity of cell death didn't change with each split dose on tumor cell lines irradiated by carbon ions and X rays. In the case of normal cells, however, it changed by X-ray-irradiation. The frequency of mutation induction on normal cells by single dose irradiation of 75keV/ μ m carbon-ion beams was more effective than X rays and 13keV/ μ m carbon-ion beams. The RBE values relative to X rays at 10×10^{-6} level were 1.6 for 13keV/ μ m beams and 4.2 for 75keV/ μ m beams.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線によるがん治療を効果的に行うためには、重粒子線独自の分割照射法を確立する必要がある。本研究課題は、重粒子線治療における分割照射スケジュールの最適化を計るために必要な生物学的基礎データを集積することを目的として計画した。

本研究においては、がん細胞に対する致死効果と正常細胞に対する晩発影響の2つの生物学的エンドポイントより、がん細胞を効果的に殺しつつ同時に正常組織に対する影響を出来る限り軽減するような分割照射法を確立するための生物学的基礎データ集積を計る。

今年度は、昨年度に引き続き4種類の臓器・組織由来のがん細胞と皮膚由来の正常細胞を用いて、炭素イオンビーム分割照射

による細胞死の効果と、一回照射での正常細胞に対する突然変異誘発効果を調べた。

2. 今年度研究経過及び成果

分割照射による細胞死を調べるために、脳腫瘍由来細胞2種類、肺がん由来細胞1種類、メラノーマ1種類および正常皮膚由来細胞1種類を用いた。また正常細胞についてはHPRT遺伝子座をターゲットにした突然変異誘発を調べた(表1に用いた細胞系の一覧表を示す)。

表1 実験に用いた正常細胞およびがん細胞

Cell	General characteristics
NB1RGB ^a	normal human skin fibroblast
C32TG ^b	amelanotic melanoma, 6TG-r
A549 ^b	lung cancer, adenocarcinoma
T98G ^b	glioblastoma
KNS60 ^c	glioma

a: 理研細胞開発銀行より分譲を受けた

b: JCRB Cell Bank より分譲を受けた

c: (財)発酵研究所より分譲を受けた

細胞死は、コロニー形成法によって細胞の分裂死として検出した。突然変異誘発率は、HPRT遺伝子をターゲットにして、6チオグアニン耐性となったコロニー形成頻度より求めた。

重粒子線は、炭素イオン単一エネルギービームを用いて、低LET(13.3keV/ μ m)および高LET(76~78keV/ μ m)の2種類のビームで照射を行った。コントロールとして、X線(200kV)を用いた照射実験を行った。

分割照射については、各細胞系で各々のビームに対して、細胞生存率が30~40%となるような線量を1回の線量として設定し、24時間間隔で5日間照射（5回照射）を行うスケジュールで実施した。

図1には、分割照射による細胞死の線量効果関係を示す。正常細胞のX線の場合でのみ、分割回数が増えるに従って1フラクションあたりの致死感受性が、抵抗性となる方向へ変化することがわかる。また、一回照射での正常細胞の突然変異誘発の線量効果関係より、突然変異誘発頻度はX線よりも炭素イオンの方が高く、また炭素イオンでもLETの高い方が頻度が高いことがわかる。誘発率が 10×10^{-6} となるレベルでRBEを算定すると、13keV/ μm のビームで1.6、75keV/ μm のビームで4.2である。

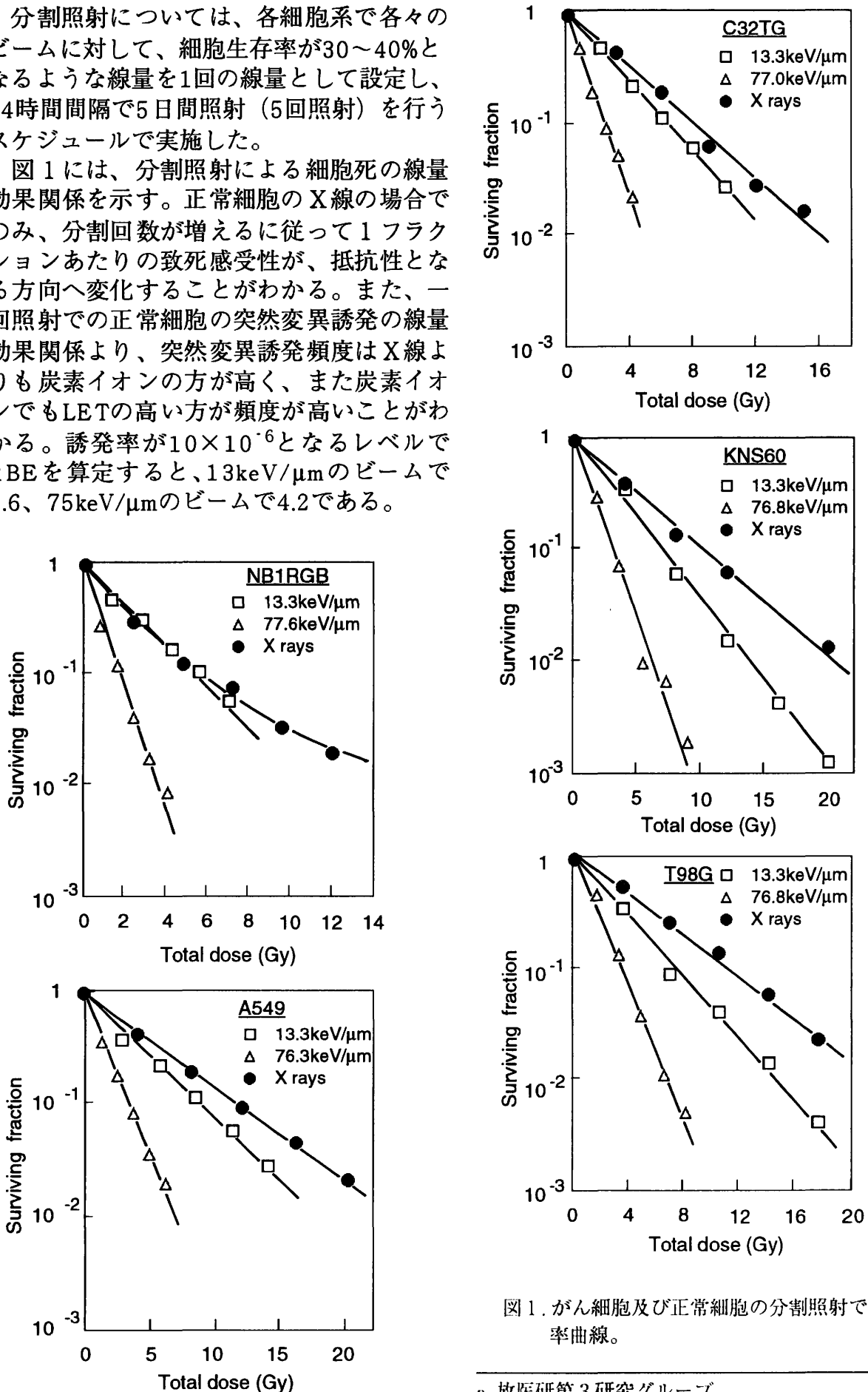


図1. がん細胞及び正常細胞の分割照射での生存率曲線。

a. 放医研第3研究グループ
b. 放医研医用重粒子物理・工学

ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究
Chromosome Aberrations Induced by Heavy Ion Beams:
Dose Response Frequencies by 290 MeV Carbon Beams
(7B-312)

大原 弘^a、南久松真子^b、五日市ひろみ^b、古沢佳也^c
H. Ohara^a, M. Minamihisamatsu^b, H. Itsukaichi^b, and Y. Furusawa^c

Abstract

The experimental dose response curves were fitted to the so-called linear-quadratic model for goodness to compare coefficients in terms of LET and ion species dependence. The obtained curve with the cells irradiated by 290 MeV carbon beams (LET=40.0 KeV/ μ m) of NIRS cyclotron, the HIMAC, was almost linear to show a typical characteristic of high LET radiations. This curve was found to be comparable to the dose response curves that were obtained with cells irradiated by 135 MeV carbon beams with different LETs of RRC cyclotron at Riken. The result, therefore, is in favor of the view that the response was quite dependent upon fluctuation of LET given by beams of radiation. Localization of cell damage may be inferred from those of microscopic observations, indicating that more than 10 % of metaphases among the irradiated cells were found to be remained undamaged even after 5 Gy of exposure with 290 MeV carbon beams.

Purpose of Studies in 1995

Recently, a relationship between dicentric yields and dose of such different qualities of radiations like X- and γ -rays, neutrons, protons and α -particles in different LETs has been reported to be fitted to a linear quadratic equation. Such response in aberration induction has been useful tool for analysis of a structural change or damage induced by radiation in a nucleus of mammalian cells. Particularly, aberration analysis in human peripheral lymphocytes is valuable means of estimating of individual's occupational and accidental exposure. In this study human lymphocytes were irradiated to establish a dose response with 290 MeV/u carbon beams produced by the HIMAC at NIRS.

Results of Studies in 1995

The observation of the metaphase plates irradiated with 290 MeV/u carbon beams (HIMAC) indicated that cellular aberrations were induced approximately in all or none. With the dose of 1 Gy approximately 65% of cells showed quite normal karyotype without any signs of aberration induction and nuclear

^a 岡山大学理学部、^b 放医研障害基盤部、

^c 放医研医用重粒子物理・工学部

damage during the 1st postirradiation division. Even with 4-5 Gy of irradiations still 20-30 % of metaphase plates were observed as being un-damaged. This means that a considerable fraction of cells were presumably prevented from a flux of ion beams. The energy deposition by those beams might be highly localized in the irradiation fields, so that such uneven distribution of aberrant cells could be resulted depending upon dose.

Carbon beams accelerated with energy of 290 MeV/u from HIMAC was examined for establishing a dose response of aberration induction in relative to that with 200 KeV of X-rays as a reference. Radiation qualities and the LET values given in each case were 22.4, 41.5, and 69.9 KeV/ μ m with 135 MeV/u carbons, 98.0 KeV/ μ m with 135 MeV/u from RRC and 40. KeV/ μ m with. The initial part of the dose effect curve increases its linearity as the beam LET increases.

Using these mathematical approximation, RBE may be calculated in various ways. For a example, RBEs of total aberration frequencies were 1.97 for 22.4 KeV/ μ m, 3.5 for 41.5 KeV/ μ m, and 4.4 for 69.9 KeV/ μ m relative to X-rays. They were 1.78 for 41.5 KeV/ μ m and 2.24 for 69.9 KeV/ μ m. RBEs, however, with neons were found to be some around 4.4. vs. X-rays. It has been recognized that the linear term can be largely depends on LET of radiations and that the dose-response with high LET radiations approximates

a linear relationship since high LET radiation cause one-track events predominately. The formation of chromosome aberrations in the cell nucleus by ionizing radiation also depends upon microscopic energy distribution. In the proton experiments with different LETs, it has been reported that the data is favoured by the prediction that linear term (α) should be proportional to LET. In the present study, at least, the results indicate that heavy ion predominates the linear term to change the upward concave into a kind of linear dose effect relation. According to Virsik and Harder (1981), overdispersion of aberration frequencies per cell can increase with probability of multiple aberrations per particle track traversal, typical for high LET, and the data with neutrons and α particles are found to agree with this theory. For meaningful interpretation of such biological effects of heavy ion radiations, the local distribution of energy deposition in small volumes has to be considered more carefully.

重粒子線の動物培養細胞致死作用に關与する活性酸素の研究 Involvement of reactive oxygen species in the inactivation of cultured mammalian cells by heavy ions (7B-314)

伊藤 敦^a、荒川深雪^a、松浦富雄^a、篠原邦夫^b

A. Ito, M. Arakawa, T. Matsuura and K. Shinohara

Abstract

The sensitivity of mammalian cells to carbon ions with an LET of 100keV/ μ m was examined with special reference to the involvement of reactive oxygen species in the inactivation of mammalian cells. M10, originally isolated as a radiosensitive mutant of L5178Y, was used for its resistance to $^1\text{O}_2$. The relative sensitivity between M10 and the wild type L5178Y was markedly decreased in the irradiation of carbon ions, in contrast to the case of low LET X-rays. This result strongly suggests that a different mechanism is operating in the inactivation by heavy ions. The results may be partly explained by the contribution of $^1\text{O}_2$ to the inactivation. The effects of modifiers of $^1\text{O}_2$ life-time are being examined.

研究の目的及び年次計画

本研究は低 LET 放射線の細胞傷害で主要な役割を占める間接作用を、重粒子線による高 LET 領域において評価することを目的とする。ラジカルの生成と再結合による新たな活性種の生成は電離密度に大きく依存するため、高 LET 領域では質的に異なった間接作用が起こっていることが予想される。そこで低 LET 放射線の間接作用の主体である $\cdot\text{OH}$ の寄与とそれ以外の活性酸素種の寄与を活性酸素に感受性の異なる動物培養細胞を用いて検討を行うことを計画した。

本年度は酸素の励起状態である一重項酸素($^1\text{O}_2$)に着目し、マウス L5178Y とその変異株 M10 の感受性を比較した。M10 は X 線高感受性として分離されたものであるが、我々は $^1\text{O}_2$ に対しては抵抗性を示すことを見いだした。また、 $\cdot\text{OH}$ の生成密度が小さいときも抵抗性になることを報告している (Ito and Shinohara, 1992)。

M10 の感受性と $^1\text{O}_2$ 防護剤 NaN_3 、および $^1\text{O}_2$ の寿命を延ばす D_2O の効果を組み合わせて $^1\text{O}_2$ の関与を推定する。

今年度の研究経過及び成果

まず、L5178Y と M10 の炭素ビーム(290MeV/u)に対する感受性の差の確立を試みた。照射はモノブラッグピーク、LET 100keV/ μ m の条件下で、1mm 厚の懸濁細胞用照射容器にて行った。数回の実験

から図 1 のような生存率曲線が得られた。10% 生存率を与える線量 D_{10} を求めると、L5178Y で 1.32Gy、M10 で 0.92Gy であり、感受性の比は 1.4 となった。図 2 は 150kVp の X 線の結果で、 D_{10} は L5178Y、M10 それぞれ 3.1Gy、0.9Gy で、感受性比は 3.5 であった。炭素ビーム照射において両株の感受性の差が顕著に縮まったことは、低 LET 放射線とは異なった致死の原因のあることが推測される。これらの結果を活性酸素の観点から解釈すると、M10 の $^1\text{O}_2$ 抵抗性が致死に寄与している可能性が考えられる。現在 $^1\text{O}_2$ 修飾剤の効果を検討中である。

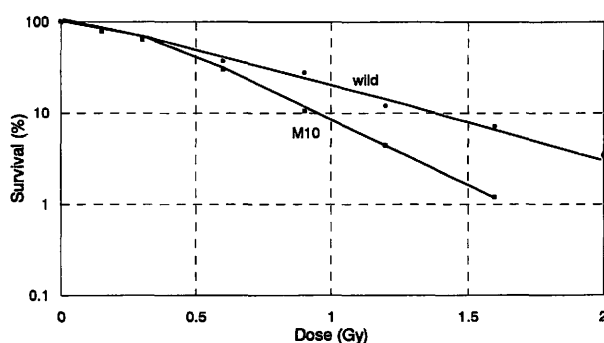


Fig. 1. Effects of carbon ions of 100 keV/ μ m LET on L5178Y and M10.

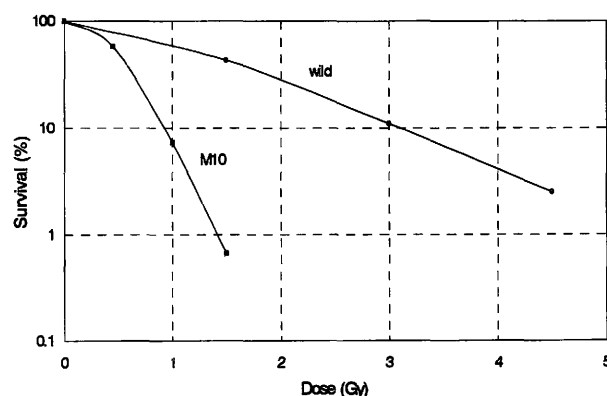


Fig. 2. Effects of 150kVp X-rays on L5178Y and M10.

参考文献

- 1) A. Ito and K. Shinohara, Free Radical Biology & Medicine, **13**, 299 (1992).

^a 東海大・工学部、^b 都臨床研・放射線医学

重粒子線照射による放射線損傷からの回復に関する研究 Repair of Potential Lethal Damage of NIH3T3 Cells Against Heavy Ion (7B-315)

川崎祥二¹⁾、渋谷光一¹⁾、高 献書²⁾、黒田昌宏²⁾、平木祥夫²⁾、古澤佳也³⁾
S. Kawasaki¹⁾, K. Sibuya¹⁾, X. S. Gao²⁾, M. Kuroda²⁾, Y. Hiraki²⁾ and Y. Furusawa³⁾

Abstract

Relative biological effectiveness (RBE) and repair of potential lethal damage (PLDR) of NIH3T3 cells against heavy ion were studied. RBE of 13, 20, 50, 90 and 140 keV of 290 MeV carbon obtained from LD₁₀ dose of dose response survival curves compared to ⁶⁰Co γ ray were 1.47, 2.22, 2.61 and 2.61 respectively. Magnitude of PLDR to 90 keV of 290 MeV carbon was smaller than that of ⁶⁰Co γ ray.

研究目的

放射線に対する潜在的致死損傷からの回復 (PLDR) は細胞の放射線感受性を左右する因子の一つである。X線に対して大きなPLDRを示すNIH3T3細胞を使用し、いろいろなLETの 290keV炭素線照射による生存率曲線から生物学的効果比(RBE)、PLDRを観察し、従来の放射線 X-、γ-線並びに中性子線と比較検討を加えた。

また、生体内 radical scavengerであるSOD 遺伝子導入細胞での生存率曲線からこの遺伝子の有効性を検討した。

材料及び方法

細胞 マウス線維芽細胞NIH3T3細胞を使用した。培養液は Dulbecco's modified Eagle medium に10%仔牛血清を加えた。培養は5%CO₂ +95%airの炭酸ガス培養器で培養した。PLDRを観察する場合は細胞を 10⁵/フラスコで播種し、7日後にplateau phaseの細胞を作成し実験に供した。
放射線 13, 20, 50, 90, 140 keVの290 MeV炭素線 (HIMAC)、中性子線 (放医研) 及び ⁶⁰Co γ線を使用した。
生存率 コロニー形成法を用いた。放射

線を照射後適度な細胞数を播種し、播種後8日に固定、染色し50細胞以上のコロニーを計測し生存率曲線を求めた。

実験結果

1 LETの異なる290MeV炭素線の生存率曲線

LET 20, 50, 90, 140 keVの290MeV炭素線並びに ⁶⁰Co γ線を照射し、生存率曲線を求めた (図1)。

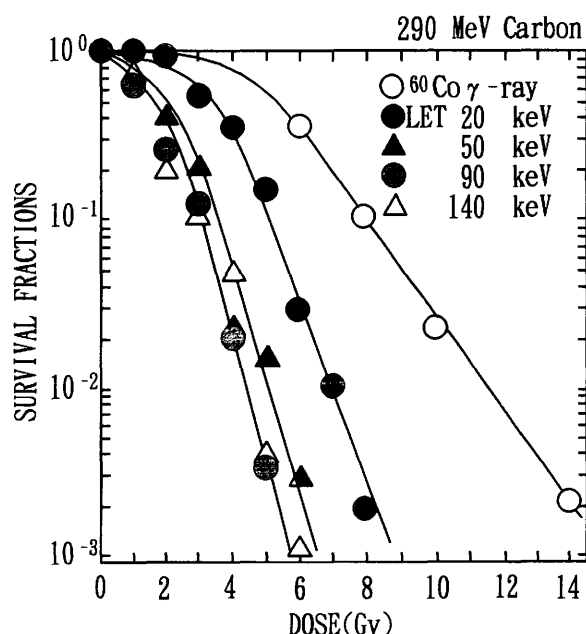


図1 各種keVの290MeV炭素線の生存率曲線

LETが20, 50, 90, 140 keVの290MeV炭素線、中性子線、⁶⁰Co γ線の生存率曲線からLD₁₀を求めると、それぞれ5.32, 3.52, 3.00, 3.00, 3.20, 7.82(Gy)であった。LD₁₀での線量比からRBEを算出すると表1の如くで、RBEはkeVが低いほど小さい。

表1 生存率曲線LD₁₀から求めた290MeV炭素線のRBE

放射線の種類	⁶⁰ Co γ線	neutron	290 MeV Carbon(keV)			
			20	50	90	140
RBE	1.0	2.44	1.47	2.22	2.61	2.61

図1の生存率曲線のLD₁₀から算出されたRBE(表1)とLETの関係を図示すると図2の如く横軸をlogにすると直線となった。90keVと140keVではほぼ同様の生存率曲線であった。中性子線の生存率曲線のLD₁₀から得られたRBEからLETを求めると70keV炭素線に相当した。

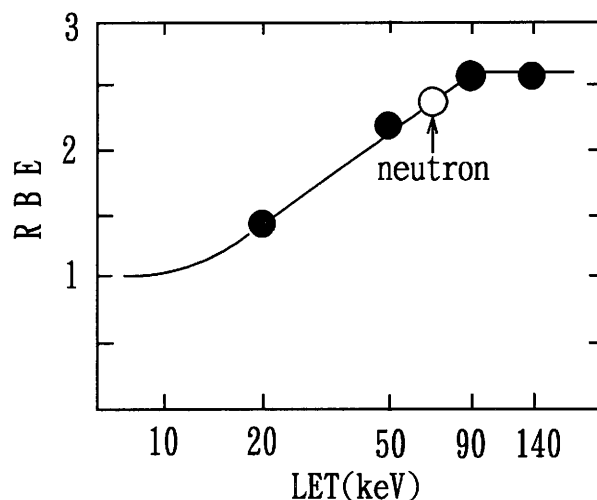


図2 RBEとLETの関係

2. 290MeV炭素線照射におけるPLDR

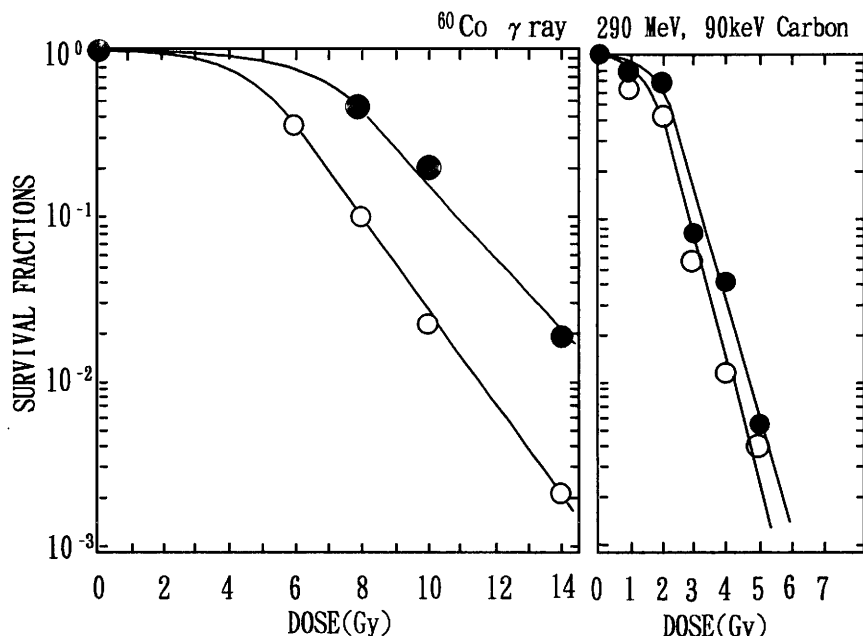


図3 ⁶⁰Co γ線と290MeV炭素線(90keV)のPLDR

- plating immediately after irradiation
- plating 12 hrs after irradiation

plateau phaseのNIH3T3細胞に⁶⁰Co γ線及び290MeV, 90keVの炭素線を照射し、照射直後と12時間後にトリプシン処理を行った。NIH3T3細胞のPLDRは照射直後から観察され、照射後4時間にはplateauになった。⁶⁰Co γ線では大きなPLDRが観察されるが、炭素線ではごく僅かな回復であった(図3)。PLDRの経時的観察では炭素線と⁶⁰Co γ線の間に差はなかった。

3. SOD遺伝子導入細胞の感受性

SOD導入細胞の290MeV炭素線に対する感受性を⁶⁰Co γ線と比較した。RBEはNIH3T3細胞とほぼ同じであった。また、炭素線ではSOD遺伝子導入による感受性の変化は認められなかった。

- 1) 岡山大学 医療技術短期大学部
- 2) 岡山大学 医学部 放射線医学教室
- 3) 放医研 医用重粒子

重粒子線の生物効果に関する基礎的研究

Studies on the Biological Effectiveness of Heavy Charged Particles

(7B-401)

佐々木正夫^a、高辻俊宏^b

M. S. Sasaki and T. Takatsuji

Abstract

Provisional to the understanding of biological effectiveness of heavy charged particles, we have developed a generalized track model for the LET-RBE relationship as a testable proposition. The model shows a reasonable fit to the chromosome aberrations frequencies in human peripheral blood lymphocytes exposed to accelerator-produced protons and alpha-particles.

Introduction

The relative biological effectiveness (RBE) of ionizing radiation strongly depends on the quality of radiation. The linear energy transfer (LET) and lineal energy (Y_D) have long been discussed as physical parameters which determine the RBE. However, recent advancement of the use of energy-controlled charged particles with various atomic mass evoked the problem of the use of such physical parameter in a unified concept of RBE. To approach to this problem, we developed a rather unified model for the LET-RBE relationship, which will be testable in the experiments with heavy charged particles.

Development of generalized track model

The frequency of chromosome aberration per one traversal of charged particle at low dose is roughly proportional to square of LET. But, it arrives at a peak in the LET range of around 100 keV/ μ m and decreases above 100 keV/ μ m. Our interpretation to

this phenomenon is as follows. Cell traversed by charged particles have chances to receive lethal damage related to the interphase death and the frequency may increase with increase on LET and number of the particles traversing. Assuming that such lethal damage may distribute among cells according to Poisson distribution, the probability that a cell has no damage is expected to be e^{-kLx} , where k is constant, L is LET, and x is number of charged particles traversing. From these assumption, the frequency of chromosome aberrations in surviving cells can be described as $Y = \alpha SD + \beta S^2 D^2$. In this equation, $S = e^{-kLx}$, α is approximately proportional to LET, β is nearly constant, and D is absorbed dose. The empirical LET-RBE relationship is naturally deduced from this model. The expected LET-RBE relationship also shows a convex shape to upward if we assume that cells which have no unstable chromosome aberrations and no directly lethal damage. And also, the expected LET-inactivation cross-section relationship is proportional to the square of LET at low LET region and saturate to cell nucleus cross-section at high LET region. The present model is consistent with the experimental data for the accelerator-produced protons and alpha-particles.

^a. 京都大学放射線生物研究センター

^b. 長崎大学R Iセンター

遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究
Studies on Expression of Molecular Damages Induced by Heavy-Ions
(7B-402)

谷田貝文夫^a、鈴木雅雄^b、古沢桂也^b、金井達明^b、渡部正己^c、加藤武司^d
F. Yatagai, M. Suzuki, Y. Furusawa, T. Kanai, M. Watanabe, and T. Kato

Abstract

The human lymphoblastoid cells, WI-L2-NS and TK-6, were irradiated by C-ions (13 keV/mm) of HIMAC to study the molecular characteristics of HPRT(-) mutations. The survival curves and mutation frequencies obtained with the above irradiation seemed to be reasonable from the comparison with such data obtained by different LET C-ions of RIKEN Ring Cyclotron.

1. 研究の目的及び年次計画

今までに、渡辺、鈴木らが中心になってヒト胎児初代培養細胞に対して、理研リングサイクロトロン¹の炭素イオン (LETが39, 68, 124, 230 keV/μm) の照射を行ない、得られたHPRT (-) 突然変異体について解析をすすめてきた。致死や突然変異のRBEピークを与えるLET 124 keV/μmではゲノムDNA上でエキソン領域が欠損しているHPRT (-) 変異体が多く得られたのに対して、LETの高い230 keV/μmでは、エキソン領域が保持されていた。これらLET 230 keV/μmで得られたHPRT(-)変異体の多くは、mRNAのスプライシング異常と考えられる可能性が高まってきた。この可能性を検討するとともに、遺伝子レベルにおける重粒子線

による分子損傷発現に関する新たな知見を得るために、HIMACの炭素イオンを利用してヒトリンパ芽球様細胞を用いて同様の分子レベルでの解析をすることを本研究の目的とする。

平成7年度はHIMACでは炭素イオン (13 keV/μm) によるWI-L2-NS細胞の照射を行ない、平成8年度はTk-6細胞の照射を行う。Tk-6細胞の由来はWI-L2-NS細胞と同じであるが、がん抑制遺伝子p53に変異点をもたず、また遺伝子発現の様子なども異なっており、X線やガンマ線照射などの場合と同様に重粒子線領域でも、これら2細胞間で致死や突然変異誘発に差が生じるか否か大変興味深い。

2. 今年度の研究経過及び成果

HIMACで炭素イオン (13 keV/μm) によるWI-L2-NS細胞の照射を行なったところ、放射線感受性だけでなくHPRT (-) 突然変異の誘発率もX線とほぼ同じであるという予備的結果を得た。理研リングサイクロトロンによる他のLETにおける実験結果ともつじつまが合うので、これから、いっしょにこれら変異体の分子レベルでの解析をすすめるところである。

a 理研細胞生理、b 放医研重粒子、
c 長崎大薬学部、d 大阪大医学部

重粒子線による体細胞突然変異誘発における細胞周期依存性の解明 Cell cycle dependence for mutation induction by heavy ion beam (7B-403)

田内 広^a, 笠井清美^b, 古澤佳也^c, 鈴木雅雄^c, 安藤興一^c, 遠藤 暁^a, 小松賢志^a

H. Tauchi, K. Eguchi-Kasai, Y. Furusawa, M. Suzuki, K. Ando, S. Endo, K. Komatsu

Abstract

Synchronized mouse L5178Y cells were exposed to lower (13.3keV/mm) and higher (50-80keV/mm) LET of carbon-290MeV/u beam at the G₂/M, G₁, G₁/S and S phase of the cell cycle. Then the surviving fraction and 6-thioguanine-resistant mutation frequencies were determined. Maximal mutation frequency was observed at G₂/M stage for the higher LET radiation, whereas that was observed at G₁ stage for the lower LET. These results suggest that G₂/M stage cells are hypersensitive for mutation induction by high LET radiation but not to low LET radiation.

1. 研究の目的および計画

重粒子線を用いた癌治療を行う上で、その晩発影響を評価することは重要である。重粒子線はその透過厚によってLETが変化するため、その影響評価ではLET依存性を見ることが必要である。ところで、我々は6-チオグアニン耐性突然変異における細胞周期依存性がγ線と中性子線では感受性のパターンが大きく異なることを報告している¹⁾が、これがLETの違いによるものなのかどうかは定かではないばかりか、重粒子線による突然変異や癌化における細胞周期依存性に関してはこれまでデータがほとんどなかったのが実状である。そこで、本研究では重粒子線を用いてマウスL5178Y細胞の6-チオグアニン耐性突然変異におけるLETおよび細胞周期依存性を調べ、高LET放射線による晩発影響の機構解明の手がかりを得ることを目的として実験を行った。

2. 実験方法

マウスL5178Y細胞はDoida & Okada²⁾による excess thymidine と colcemid を用いる方法でG₂/M期に細胞周期を同調させた。同調した細胞は37℃で培養し、同調後0, 1, 2, 4時間後のそれぞれG₂/M, G₁, G₁/S, S期で凍結して液体窒素中に保存した状態で放医研まで輸送した。凍結保存の影響は昨年度までに評価を行い、controlを含めて全体の生存率が通常の約80%程度に低下するものの、放射線照射実験の結果にはほとんど影響しないことを確認している。凍結した細胞は照射直前に解凍し、2×10⁶細胞を液層の厚さ1mmのアクリル容器に封入して室温で290MeV/uのcarbon beamを照射した。なお、照射したbeamのLETは13.3, 50.8, 76.5keV/μmで、細胞致死率をできるだけそろえるために、それぞれのLETにおける線量は1.2, 1.0, 1.0Gyとした。照射した細胞はmediumで約1×10⁵細胞/mlに希釈した後、可能な限り早急に(14時間以内)広大原医研まで輸送して、一部の細胞を用いて照射後の生存率評価を行った。また、残りの細胞は1週間のexpression cultureをおこなった後に6-チオグアニン耐性突然変異(hprt欠失突然変異)頻度を求めた。

3. 研究の経過と今後の計画

昨年度および今年度に計4回の照射実験を行い、その全てで同様の結果が得られた。図は突然変異実験の結果をまとめて示したものである。LETが13.3, 50.8,

76.5keV/ μ mと高くなるにつれて細胞周期依存性のパターンに変化が見られ、G₂/M期における突然変異誘発頻度が次第に高くなる傾向が認められた。これは我々が以前報告した γ 線と中性子による突然変異誘発の細胞周期依存性の違い、すなわちG₂/M期の細胞が²⁵²Cf核分裂中性子による突然変異誘発に非常に感受性であるのに、 γ 線に関してはそのような現象は認められないこと²⁾と一致する傾向を示しており、LETの変化が特にG₂/M期からG₁期にかけての突然変異感受性に大きく影響していることを示唆している。この現象がどのようなメカニズムで起こるのかは今のところ不明であるが、今後さらに照射実験を行ってmutantを集め、それらmutantのhprt遺伝子の解析を行ってゆく予定である。また今回得られた細胞周期依存性の結果は、重粒子線治療における晩発影響評価の基礎データとなるだけでなく、中性子をはじめとした他の高LET放射線による突然変異や癌化における逆線量率効果等の特異な現象の機構解明にも役立つものと思われる。

3. 参考文献

- 1) Doida, Y. and Okada, S., *Exp. Cell Res.*, 48: 540-548, 1967.
- 2) Tauchi, H., Nakamura, N., Sawada, S., *Int. J. Rad. Biol.*, 63: 475-481, 1993.

-
- a 広大原医研・放基
 - b 放医研・障害基盤
 - c 放医研・第3研究グループ

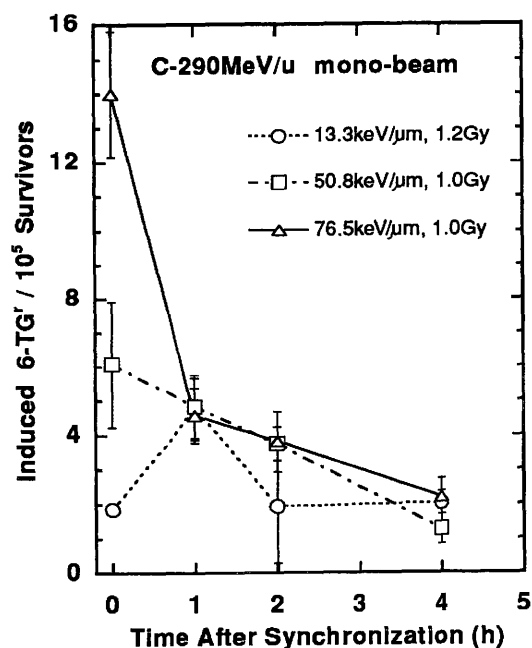


図: Carbon 290MeV/u mono beamによるL5178Y細胞の突然変異誘発におけるLETおよび細胞周期依存性。

重粒子線照射による cell cycle arrest に対する p53 の関与 P53 mediated cell cycle arrest after irradiation with heavy-ion beam

(7B-404)

井上俊彦¹、大関修治²、福島祥子¹、唐 勁天¹、山崎秀哉¹、
小泉雅彦¹、松村聡子³、村山重行⁴、井上武宏¹、笠井清美⁵

To.Inoue, S.Ozeki, S.Fukushima, J.T.Tang, H.Yamazaki,
M.Koizumi, S.Matsumura, S.Murayama, Ta.Inoue and K.Kasai

Abstract

Exponentially growing human lymphoblastoid cell lines with different p53 status were exposed to carbon-ion beam (290 MeV/n, LET ~ 75 keV/μm) and Cs-137 γ-ray to study the effect for cell cycle. They are TK6 (wild-type), WIL2-NS (mutant), HL60 (negative) and AT(L)6KY (unknown). Flow cytometry was used to analyze the cell cycle distribution at various times after irradiation. There was no marked difference in the degree of G2 accumulation between carbon beam and γ-ray, but delayed peak of G2/M was shown after irradiation with carbon-beam relative to γ-ray. G1 arrest could not be estimated for unsynchronized cells. We analyzed about the induction of p53 protein after the irradiation, too. Wild-type P53 protein (in TK6) increased according to irradiated doses, but not in mutated one (WIL2-NS). In the present study, there was no significant difference in the cell cycle kinetics and the induction of p53 protein with various doses, between carbon-ion beam and Cs-137 γ-ray

1. 研究の目的及び年次計画

放射線照射後の細胞応答として細胞周期の変動があり、その変動は放射線に対する感受性を変える。本課題は高LET放射線あるいは低LET放射線の照射で細胞周期がどのように影響され、そこにはどのような違いがあるのか、その違いは何によるものなのかを培養細胞を用いて、検討することを目的としている。平成8年度は引き続き、照射後の細胞周期の変動とp53および細胞周期関連物質について重イオン粒子線とγ線で比較検討していく計画である。

2. 今年度の研究経過及び成果

p53 status の異なる4種の細胞同調していないヒトリンパ芽球系細胞 (Table 1.) を用いて、炭素線 (290 MeV/n, LET ~ 75 keV/μm) 及びCs-137ガンマ線照射後の細胞周期とp53蛋白の誘導量の変化について、比較検討した。

Table 1.

cell line	p53 status	derivation
TK6	wild type	ATCC
WIL2	mutant	ATCC
AT	?	Kyoto Univ.
HL60	negative	Riken

初回 (平成6年度) および2回目の照射実験は細胞への運搬の影響があらわれ、また、照射後の観察期間が不十分であることがわかった。3回目はイオン源付近の故障で実験中止、4回目は予定の線量率を得ることができず、岡山大学グループのマシントimeを譲り受けるも予定の半分の実験にて打ち切った。このため、当初予定していた照射計画を遂行することができなかった

A. 細胞周期変動について

照射線量はAT、HL60に対し炭素線単一LETビームで3Gy、TK6、WIL2は1.5Gyであった。照射後48時間について、適宜、細胞をPIで染色後、flow cytometryにて細胞周期分布を求めた。

γ線照射では6~12時間で明らかにG2/M期の細胞分画で増加を認め、TK6、WIL2、HL60で60%となり24h以降回復傾向を示した。ATは48時間までG2/M分画へのゆっくりとした集積を認めた。炭素線照射ではG2期への集積の程度はγ線と変わらないが、G2/M期進入までの時間が長くなっているようであった。G2 blockに関しては、集積量とG2/M期進入までの時間延長についてLET依存性があるとされているが、これらのヒトリンパ芽球系細胞では、炭素線でdelayを認めたが集積量には著明な差を認めなかった。

細胞同調法はaphidicholinなどの薬剤やserum starvation等を試みたが、各細胞種とも非常にdamageを受けやすく、どの方法も良い同調率と生存率を得られなかったため同調せずに実験を行った。そのため、p53の関与するとされるG1 blockについては、評価できなかった。今後可能であればエルトリエーションなどの方法を試みる予定である。

B.p53蛋白の誘導について

照射後の細胞から蛋白を抽出し、抗p53抗体（PAb1801）でimmuno-blotを行った。

照射線量を8Gyまで増加させると、wild-type p53をもつTK6では非照射群と比較してp53蛋白が線量依存性に増加し、mutant-typeをもつWIL2では増加を認めなかった。この傾向は、 γ 線と炭素線で変わらなかった。経時的变化については1月24日に実験予定である。

これまでの実験結果では不十分でもあり、定量的にも明らかにし得ないが、特に細胞周期およびp53蛋白の誘導に関しては γ 線と炭素線で著しい違いを認めなかった。

今後、これまでの結果を定量的に確認していくとともに、同調処理後の細胞による検討と細胞周期に関係する蛋白（p53, サイクリン、mdm2等）について γ 線と重粒子線の細胞周期に与える影響について検討していく計画である。

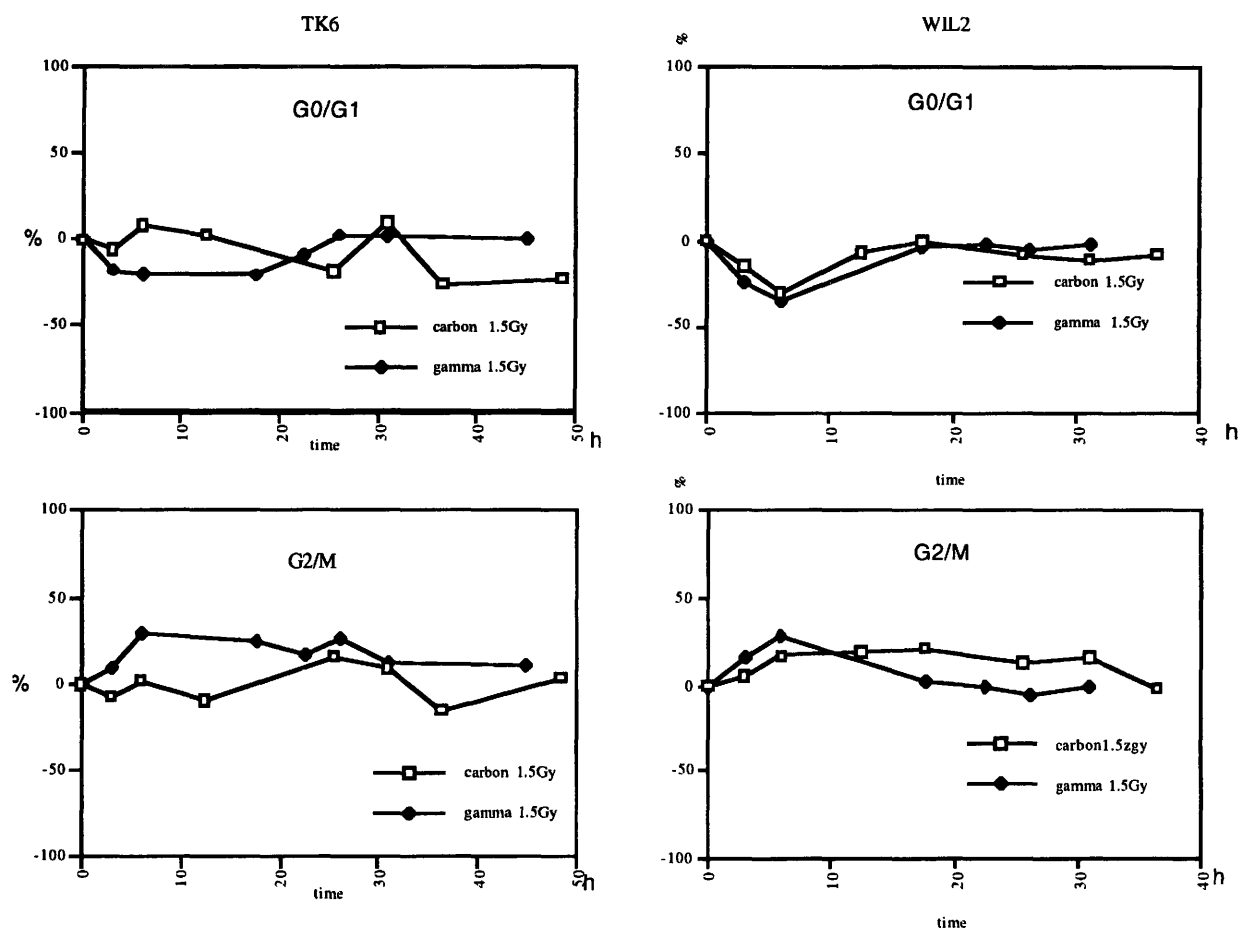
¹大阪大学集学放射線治療

²大阪大学遺伝情報実験施設

³大阪大学歯科放射線

⁴大阪大学放射線科

⁵放医研障害基盤



肝癌における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び 治療効果予測法の研究 (7B-405)

Mechanism of cell damage and the prediction of irradiation effect on proton beam and heavy ion particle irradiation for hepatocellular carcinoma

松崎靖司, 荒木真裕、千葉俊也*, 辻比呂志*, 奥村敏之*、**笠井清美
Y. Matsuzaki, M. Araki, T.Chiba, H.Tsuji, T.Okumura and K.Kasai
筑波大学臨床医学系消化器内科、*陽子線センター、** 放医研

Recently, we demonstrated that proton irradiation therapy is a safe and an effective treatment for hepatocellular carcinoma. However, the mechanism of cell damage is still unknown. The aim of this study is to clarify the mechanism of cell damage and the prediction of irradiation effect on proton beam and heavy ion particle irradiation for hepatocellular carcinoma. Carbon ion was irradiated to Hep G2 cell and human umbilical vein endothelial cell(HUVECs). Using 2Gy carbon ion(290MeV, 6cm-SOBP, 50.27KeV/ μ M), Ki-67 antigen, Fas antigen and LDH release assay unchanged from 24 hrs to 120hrs. DNA ladder was not found at 24 and 120hrs by DNA fragmentation assay. On the other hand, cell damage(reduction of cell number and cell atypism) was recognized after more than 200hrs, and these phenomenon was dose-dependent. In conclusion, it is suggested that there is a possibility of the elucidation for the mechanism of cell damage in the heavy ion particles therapy.

1. 研究の目的及び年次計画

我々は数年前から肝細胞癌に対する陽子線治療のPilot studyを開始し、その安全性と有効性を報告した(The Lancet, (II), 340, 1992, Gastroenterology, 106, 1994)。肝癌に対する陽子線療法は世界でも初めての試みであり、その臨床効果判定法や効果発現機序についてはいまだ未知な部分が多い。

そこで本研究では、肝癌に対する粒子線照射の基礎的検討を行うことにより、集学的治療が必要である肝癌の治療法の一つとしての本治療法の効果発現機序の解明を目的とする。

具体的な基礎的検討は、ヒト培養肝癌細胞(HepG2)及び臍帯静脈血管内皮細胞(HUVECs)を用いて重粒子線照射療法の細胞障害性とアポトーシスに関してである。

方法

Hep-G2はATCCより提供をうけ、37°C, 5%CO₂下で培養した。培地はDulbecco's modified essential medium(DMEM)を用い、10%牛胎児血清を加えた。HUVECsは産後直ちに臍帯より採取し、MCDB-ECGS溶液で培養した。細胞は6穴の3.5×10cmプラスチックディッシュ(Linbro,U.S.A.)に1穴あたり1.0×10⁵/cellsの細胞密度で播種した。

重粒子線はCイオン(290MeV, 6cm-SOBP, 50.27KeV/ μ M)を放医研HIMACにて照射した。照射時には、Nucleonのplastic dishよりseedingした。照射後、筑波大学臨床医学系に細胞を搬入し、DMEMの培地に交換したあと、一定の時間培養を続け、トリプシン-EDTAを用いて細胞を回収した。回収は、照射後24時間後、71時間後、86時間後、120時間後に行った。

感受性はLDH release assayを施行した。また、Flowcytometryにより、Ki-67抗原、を測定し、増殖抗原の阻害状況を検討した。Fas抗原をFlowcytometryにより測定し、さらにDNA fragmentation assayを行いアポトーシスの誘導を検討した。

2. 今年度の研究経過及び成果

(1): 第1回実験

2Gyの照射を施行した。

1) LDH release assay

Hep-G2, HUVECs、非照射群ともに、照射後より120時間後までLDHの値に変化は認めず、2Gyの照射では細胞障害は120時間後までには起こらなかった。

2) Ki-67抗原

Hep-G2照射群は、24時間後74%、120時間後37%であった。非照射群は、24時間後79%、120時間後32%であり照射群と差を認めなかった。

3) Fas抗原

Hep-G2照射群は、24時間後92%、120時間後92%であった。非照射群は、24時間後89%、120時間後93%であり照射群と差を認めなかった。HUVECs照射群は、24時間後88%、120時間後87%であった。

以上より、照射によりFas抗原の誘導は認められなかった。

4) DNA fragmentation assay

Fas抗原測定と同時間においてDNA fragmentation assayを施行した。Hep-G2, HUVECsともにDNA ladderは認められなかった。

(2): 第2回実験

今回は、Hep-G2に2, 4, 8Gyの照射を行い、72時間後と144時間後にassayを行った。その結果、細胞数の減少や細胞異型の出現は200時間以上で出現した。さらに、線量の多いほど変化が強いことが明らかとなった。

Ki-67, Fas, DNA fragmentationは現在測定中である。

今後期待される成果：

実験により観察される変化と臨症例における画像情報との対比から、肝組織に不可逆的な損傷をもたらす線量及びその分割回数を明らかにする。陽子線、重粒子線効果発現機序の解明が可能となると考えられる。

重粒子線の細胞周期への影響に関する研究 Effects of heavy ion beam on cell cycle (7B-406)

笠井清美^a、佐藤弘毅^b、村上正弘^a、五日市ひろみ^a
K. Eguchi-Kasai, K. Sato, M. Murakami, H. Itsukaichi

Abstract

Effects of carbon ion beam on cell cycle progression were examined using flow cytometry. Carbon ion beams with LET of more than 70 keV/ μ m caused bigger cell accumulation at G2/M phase than X-rays for Chinese hamster V79 and mouse SR-1 cells. For SX10 cells which is radiosensitive and defects of DNA double strand break repair showed similar response to carbon ion as that to X-rays.

1. 研究の目的及び年次計画

粒子線による癌治療では、分割照射の効果を予測することが重要なポイントとなる。このためには、粒子線の種類、LET等によるElkind repairの大きさや細胞周期による致死効果および同調効果の違いなどを総合的に調べる必要があるとらう。重粒子線などの高LET放射線照射による細胞周期への影響に関しては、(1)細胞周期による感受性の差が小さく、(2)G2停止効果は大きくなるといわれている。しかしながら、その分子機構はほとんど解明されていない。本研究は、重粒子線の細胞周期調節機構への影響を明らかにし、そのメカニズムを調べることを目的とする。

本研究は平成6年から5年間にわたって行われる予定である。6年度には、照射法と細胞周期同調法を検討した。以降は、細胞周期による致死効果の感受性の変動および細胞周期の進行に対する影響についてデータの収集を行う。また、カフェインなどの細胞周期調節阻害剤などの薬剤の影響、および細胞周期調節遺伝子の関与などについてもあわせて検討する予定である。

2. 今年度の研究経過及び成果

放射線医学総合研究所サイクロトロンお

よび理化学研究所リングサイクロトロンを用いて、チャニーズハムスター由来培養細胞V79における炭素イオン線照射後の細胞動態の解析を試みた。サイトフルオロメーターによる照射後の細胞周期分布の解析により、LET \approx 150 keV/ μ mおよび240 keV/ μ mの炭素線で照射後4時間でG2/M期にある細胞数の顕著な増加を認めた。この集積は同線量(2 Gy)のX線を照射した場合よりも大きかった。現在、HIMACを用いて、30 keV/ μ mおよび80 keV/ μ mの炭素線照射後の細胞動態を解析中である。

放射線感受性でDNA二重鎖切断修復を欠損したマウス由来培養細胞2種について放射線照射後のG2/M期集積を調べた。M10細胞ではX線照射後に野生株よりも大きな集積を認めた。一方、SX10細胞では集積は野生株よりも小さい傾向が見られた。SX10では65 keV/ μ mの炭素線照射後の集積もX線と同様であった。この2細胞はDNA二重鎖切断修復機構のうち異なる部分に異状があると考えられているので、DNA二重鎖切断修復機構と細胞周期調節機構との関連の解析に有用であると考えられた。

3. 成果発表

The role of DNA repair on cell killing by charged particles. K. Eguchi-Kasai, M. Murakami, H. Itsukaichi, et al. *Adv. Space Res.*, **18**, (1/2)109-118, 1996.

Interspecific complementation between mouse and chinese hamster cell mutants hypersensitive to ionizing radiation. K. Sato, D. J. Chen, K. Eguchi-Kasai, et al. *J. Radiat. Res.*, **36**, 38-45, 1995.

Biological effects of active oxygen on an X-ray-sensitive mutant mouse cell line (SL3-147). M. Murakami, K. Eguchi-Kasai, K. Sato: *Mutat. Res.*, **336**, 215-221, 1995.

^a放医研・障害基盤、^b同・科学研究官

重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
Apoptosis in thymocytes and 3SB thymoma cells induced
by HIMAC carbon ion beams.
(7B-407)

大山ハルミ¹、福田幸弘¹、下川卓志¹、五日市ひろみ¹、山田武²、古沢佳也³、安藤興一³
(放射線医学総合研究所、¹障害基盤研究部、³第3研究グループ、²東邦大学、
H. Ohyama, Y. Fukuda, T. Shimokawa H. Itukaichi, T. Yamada Y. Furuwawa and K. Ando
(NIRS, Chiba and Toho Univ.))

Abstract

X-irradiation induced apoptosis in thymocytes and radiosensitive 3SB thymoma cells shortly after exposure. In this study we have examined the effects of HIMAC 290 MeV/u carbon ion beams for induction of apoptosis in thymocytes and 3SB. Apoptotic changes such as cell volume reduction and chromatin condensation in thymocytes occurred similarly but in lesser extent by carbon ion irradiation. Changes in cell cycle distribution and induction of apoptosis in 3SB following exposure were also lower after carbon beam irradiation. Present results suggest that high LET irradiation has lesser effects for induction of apoptosis in radiosensitive cells compared with sparsely ionizing irradiation.

1. 研究の目的および年次計画

腫瘍細胞の放射線細胞死の研究は、従来、増殖死について行われてきた。最近、これまで不明であった増殖死の少なくとも一部が、アポトーシスであることが明らかになり、放射線治療とアポトーシスの関連が注目されている。

本研究では、アポトーシスの判定基準を用いて、放射線感受性の異なる正常細胞および腫瘍細胞の重粒子線照射効果を調べ、X線照射の効果と対比する。もって、重粒子線の生物効果の特質の解明に資することを目的とする。

昨年度は、胸腺細胞と放射線高感受性胸腺リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスについて、予備的実験を行った。これらの細胞は共に、照射後短時間に間期死型のアポトーシスを起こすが、重粒子照射で

は、X線よりむしろ照射効果が低いという予期しない結果が得られ、報告した。

本年度は、両細胞について、重ねて検討し、さらに、増殖死型のアポトーシスを起こすことが報告されているL5178Y細胞と、その変異株L5178Y-S細胞についての基礎的実験を行った。

2. 本年度の成果

【研究材料、方法】

細胞は、Wistarラットの胸腺細胞、X線高感受性マウスのリンパ腫細胞3SB、マウス白血病細胞株L5178Y細胞およびその放射線高感受性変異株L5178Y-S細胞を用いた。重粒子線は炭素イオン単一エネルギービーム、LET 80keV/μmで照射を行った。細胞は浮遊細胞用1mm液厚のルサイト照射容器を用い照射した。アポトーシスの判定はCoulter Multisizerによる細胞サイズ分布測定、Hoechst 33342染色によるクロマチン凝縮の観察、DNA断片化の測定、およびFACScanによる細胞周期およびアポトーシス細胞の測定を行った。

【結果】

(1) 胸腺細胞のアポトーシス

胸腺細胞はアポトーシスに伴い急速な細胞体積縮小を示し、一方、ネクローシスにより徐々に細胞体積の増加を生じる。照射4時間目の細胞サイズで判定し、X線照射10Gy照射により正常細胞のピークが低下し、小サイズのアポトーシス細胞のピークが高くなる。また、100Gy照射では、ネクローシスを起こし、細胞サイズ分布のピークが大きい側にシフトする。重粒子線では、これらの変化がいずれもX線照射に比

べ、低い傾向が認められた。また、重粒子線照射により、DNA断片化およびクロマチン凝縮は20Gyまで線量依存性の増加が認められ、50、100Gyでは次第に低下した。X線のクロマチン凝縮で判定したアポトーシス誘発効果と比較し、重粒子線10Gyではアポトーシス誘発効果がやや低い。X線100Gyではネクローシスを起こし、アポトーシスが低下するが、重粒子線ではアポトーシスが強く、ネクローシスを起こす線量が上昇していると考えられた。すなわち、これらの指標でも、重粒子線はX線と比較し、線量効果が低い傾向が認められ、昨年報告した結果が確かめられた。

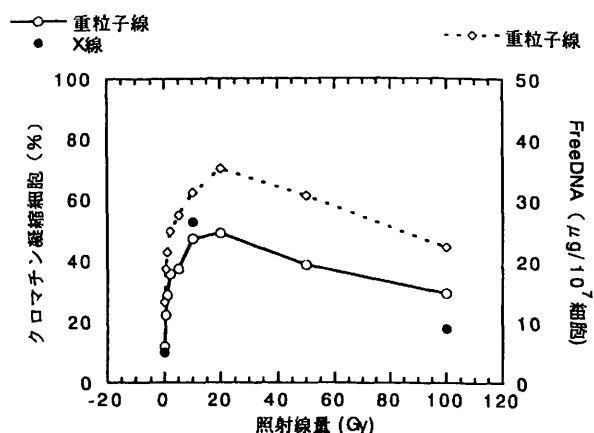


図1. 重粒子線およびX線照射による胸腺細胞のアポトーシスに伴う変化
照射4時間後のクロマチン凝縮細胞(%)と、DNA断片化によるFree DNA

(2) マウス胸腺リンパ腫細胞3SB細胞株のアポトーシス発現の細胞周期依存性

3SB細胞はX線照射によるD₀が0.3Gyというきわめて放射線高感受性の細胞であり、胸腺細胞よりはるかに低線量で間期死型のアポトーシスを起こす。この細胞は、X線および紫外線照射により、アポトーシス誘発の細胞周期依存性が異なることをこれまで明らかにしている。そこで、重粒子線の細胞周期とアポトーシス誘発に対する効果を調べた。

X線照射後4時間で約50%の細胞がアポトーシスを起こす0.5Gyを選び、重粒子線の効果と比較した。その結果、照射後経時的6時間までの細胞周期各期細胞の変動、

およびアポトーシス発現の解析を行った結果、X線照射と同傾向ではあるが、重粒子線の効果が低いことが確かめられた(結果省略)。

(3) L5178Y細胞およびL5178Y-S細胞のアポトーシス

L5178Y細胞の放射線誘発アポトーシスについては、Tsuchiuraらにより、増殖死型であることが報告されている。私たちは、L5178Y細胞の放射線高感受性変異株L5178Y-S細胞について検討し、後者は、遅発性間期死型のアポトーシスを起こすことを見いだした。

この両者のアポトーシスの違いは、細胞サイズ測定により端的に示される。すなわち、L5178Y-S細胞は照射後細胞増殖し、24時間以降、次第にアポトーシス発現に伴い正常な細胞サイズのピークが低下し、小サイズのアポトーシス細胞のピークが出現するようになる(図2a)。しかし、L5178Y-Sでは、照射後、細胞分裂を起こすことなくM期停止を起こし、照射線量、照射後の時間依存性の細胞サイズ増大を示し、24時間以降、アポトーシス細胞の発現と共に小サイズのアポトーシス細胞が検出される(図2c)。この系で、照射効果を比較すると、L5178Yは、X線照射に比較して、重粒子線照射により正常細胞ピークの著しい低下が認められた(図2b)。一方、L5178Y-S細胞は、重粒子線の効果は軽度であった(図2d)。

L5178Y細胞およびL5178Y-S細胞についての実験は、まだ、一回であり、予備実験の域を出ないが、本実験の結果から、X線抵抗性の細胞に対しては重粒子線の効果が大きく、感受性細胞は逆に低いのではないかと考えられる。

考察と結論

これまでの実験で、重粒子線の効果は、きわめて放射線高感受性に起こるアポトーシスについては、X線に比較して、少なくとも高くはない。

高LET放射線の効果が1以下となるのは、照射線量が照射容器中で均等でないことに起因する可能性もある。しかし、放射線感受性が高い細胞についてはRBEが1以下で、放射線感受性の低い細胞では、RBEが

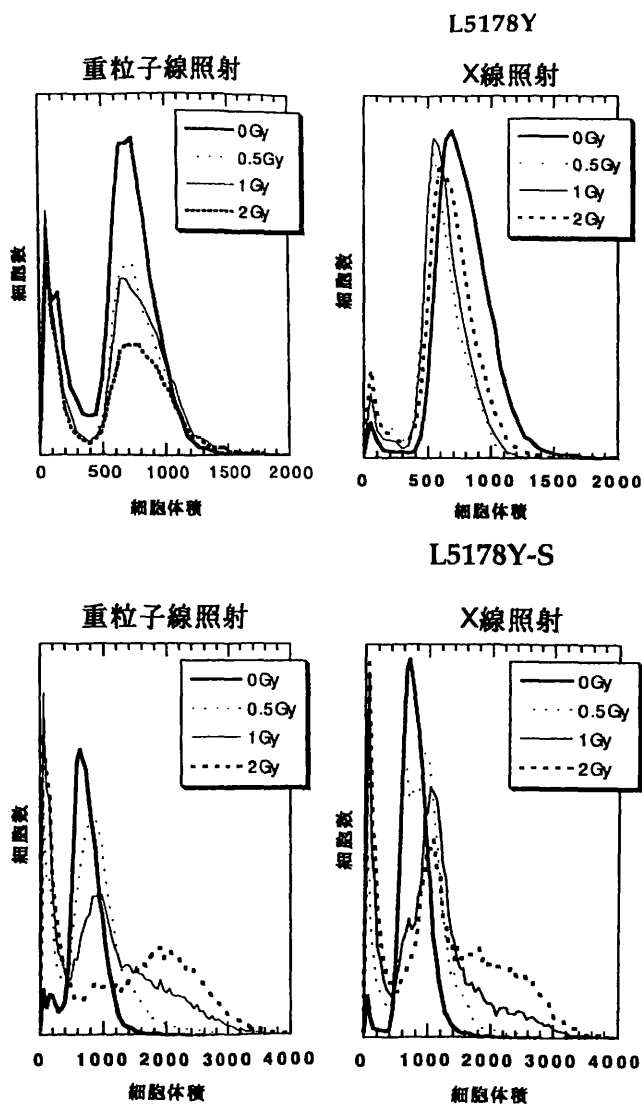


図2. X線および重粒子線照射後のL5178YおよびL5178Y-S細胞の細胞サイズ変化

照射24時間後の細胞サイズ分布を、Coulter Multisizerにより測定した。

高くなるのではないかと考えられる。抵抗性細胞のRBEが高く、感受性細胞では低ければ、重粒子線治療を指針を考える上に大きな影響を持つと考えられる。今後、抵抗性細胞のアポトーシスについても検討したい。

重粒子線照射実験では、X線照射実験と比較して、照射準備ほか細胞を培養条件の外におく時間が長いなど実験値にばらつきが多い傾向がある。また、照射条件（カー

ボン単一エネルギービーム、L ET 80 keV/mm) の条件では今後、これまで得られた結果を、さらに確認すると共に、あと数種の細胞について検討したいと考えている。

発表

Takeshi Yamada and Harumi Ohyama
Characteristics of radiation-induced apoptosis in thymocytes. Proc, 10th ICRR (in press)

Harumi Ohyama and Takeshi Yamada
Tear-drop assay for detection of apoptotic DNA fragmentation.

Proc. 10th International Congress of Radiation Research, I, 141, 1995

Yukihiro Fukuda, Takashi Shimokawa, Harumi Ohyama and Takeshi Yamada:
UV-C and X-rays induced apoptosis in thymoma cells in different phases of the cell cycle. Proc. 10th ICRR, I, 144, 1995.

Yukihiro Fukuda, Takashi Shimokawa, Harumi Ohyama and Takeshi Yamada:
UV-C and X-rays induced apoptosis in thymoma cells in different phases of the cell cycle. 10th ICRR Germany, Wurtzburg, 1995, 8

Yukihiro Fukuda, Takashi Shimokawa, Harumi Ohyama and Takeshi Yamada:
UV-C and X-rays induced apoptosis in thymoma cells in different phases of the cell cycle. 10th ICRR Germany, Wurtzburg, 1995, 8

福田幸弘、清水一範、大山 ハルミ、山田武：重粒子線誘発アポトーシスの細胞周期依存性、日本放射線影響学会第38回大会、1995、11、千葉

五日市ひろみ、下川卓志、森雅彦、村上正弘、大山ハルミ：高感受性マウス L5178Y-S細胞の放射線誘発アポトーシス、日本放射線影響学会第38回大会、1995、11、千葉

重粒子線によるDNA切断の誘発とその修復機構について

Induction and repair of DNA double strand breaks induced by heavy ion beam

(7B-408)

村上正弘^a、佐藤弘毅^b、笠井清美^a、福津久美子^a、根井充^c、曾我文宣^d
M. Murakami, K. Sato, K. Eguchi-Kasai, K. Fukutsu, M. Neno, F. Soga

Abstract

The increase in the number of DNA double-strand breaks was enhanced by chromatin-proteolysis treatment before X- or neon beam irradiation (1). We are planning to do further experiment about this mechanism using carbon beam generated with HIMAC.

1. 研究の目的および計画

重粒子線を含めた電離放射線の細胞致死効果を考える場合、放射線誘発DNA切断とその修復機構の研究は重要な課題の一つである。この課題はマウス培養細胞に対する重粒子線のDNA二重鎖切断誘起とその修復及びクロマチン構造との関連について研究する事を目的とする。

2. 研究の経過と今後の計画

我々はこれまで、理化学研究所のリングサイクロトロン (Ne-ion)を用いて、実験を行ってきた(1)。重粒子線を照射した場合X線照射実験と同様に、DNA二重鎖切断修復能が正常なマウスL細胞では、パルスフィールドゲル電気泳動法による解析により、DNA切断修復が認められたが、DNA二重鎖切断修復欠損細胞 (SL3-147)では修復はほとんど認められなかった。次に電離放射線誘発DNA二重鎖切断とクロマチン構造の関連を調べるために、未処理の細胞とタンパク質消化後のクロマチンに対するX線照射を行いDNA二重鎖切断を比較した。タンパク質消化を行うために、細胞をまずアガロースプラグに埋め込み固形化させた後、プロテイナーゼKでタンパク質消化を行った。そして、そのアガロースプラグをX線照射し、パルスフィールドゲル電気泳動法によりDNA二重鎖切断を解析した。SL3-147細胞での未処理細胞照射では、X線30 Gyで5.7 Mbp付近に明瞭なバンドが認めれさらに、1.9Mbp付近の移動度までスミアなDNA切断片の分布が認められた。これらのスミアなDNA断片は

80 Gyではさらに数が増加した。一方、タンパク質消化後のX線照射では30 Gy, 80 Gyともに、未処理細胞照射よりも顕著にDNA切断片は増加し、80 Gyでは5.7 Mbp付近のバンドは減少し、1.9Mbp付近のバンドが顕著に増加した。

このように、クロマチン構造を破壊した後に、X線照射を行うとDNA切断数は顕著に増加することが分かった。

次に、同様の実験をNeイオン照射に変えて行った。Neイオンの照射はLET=60keV/ μ mとLET=200keV/ μ mで照射線量は30 Gy, 60 Gy, 80 Gyで行った。X線照射時と同様に、両LETとも線量依存的にゲル中に泳動されてくるDNA切断片は増加し、クロマチン構造を破壊した後照射したものでは、やはりDNA切断数が顕著に増加した。DNA切断片の分子量分布にX線照射時との大きな違いは認められなかった。このように、X線、Neイオン照射ともに、クロマチン構造を破壊すると顕著に放射線誘発DNA切断が増えることが明らかになった。この結果を元にして、放射線医学総合研究所HIMACにおいて、クロマチン構造を破壊したサンプルをCイオン照射し、得られたDNA切断片、特に5.7Mbp付近のDNAバンドを解析し、切断片の構造、染色体上での分布、切断端の解析等を行いDNA修復との関連を調べる計画である。今年度はサンプル照射は行ったが、研究代表者長期海外出張のため解析は今後行う予定である。

3. 参考文献

1) Murakami, M., et al., J. Rad. Res., (in press).

a放医研・障害基盤

b放医研・科学研究官

c放医研・養訓

d放医研・医用重粒子

重粒子線に対する細胞の合成代謝系の応答

The cellular response of polyamine metabolism to heavy ion beam (7B-409)

市村幸子^a、根井充^b、古沢佳也^c、根本久美恵^c、笠井清美^d、浜名康栄^e
S. Ichimura, M. Neno, Y. Furusawa, K. Nemoto, K. Kasai, K. Hamana

Abstract

The polyamines (putrescine, spermidine, spermine) and key enzyme controlling their synthesis (ornithine decarboxylase) are critical for many cell growth processes including stress response. Exponentially growing HeLa cells were irradiated by C-ion beam (70 Kev/mm, 5Gy) and the polyamine and DNA contents were measured at various post irradiation time. The irradiated cell population possessed nearly equal level of spermidine and spermine but lower level of putrescine in comparison to those of nonirradiated cell population. The growth rate decreased slightly by irradiation although the irradiated cells were not viable at confluent state.

1. 研究の目的及び年次計画

細胞は放射線等によって損傷を受けるとチェック機構を働かせてG1停止やG2停止を起こし細胞周期の異常をきたす。ポリアミン(プトレシン、スペルミジン、スペルミン)は細胞周期に依存し細胞の増殖能を規定する多価カチオンでストレス応答物質でもある。さらに、増殖能の高いガン細胞はポリアミンレベルが高くポリアミン合成阻害剤はガンの治療薬としても注目されている。従って、放射線によるガン治療に於いては細胞内ポリアミン量の変化を把握する事が重要である。平成6年度はポリアミン分析を外部に依頼していたが本年度ポリアミン分析機を購入出来、信頼性の高いデータが得られるようになった。7年度までの実験で、HeLa細胞の場合照射後のポリアミン代謝系の変化ならびに細胞増殖が炭素イオンビームとX線で異なることを見出した。8年度では複数の細胞種で同様の実験を行い炭素ビームの特徴を明らかにしたい。

2. 今年度の研究経過及び成果

HeLaS3細胞を10%FCSを含むE-MEM培地で培養し、対数増殖期の細胞に5Gyの炭素イオンビーム(70Kev/mm)またはX線を照射した。照射後速やかに37Cで培養を継続し、DNA, RNAおよびポリアミンを時間を追って抽出した。非照射群でも照射室への運搬その他の条件は照射群と同一にした。DNAならびにRNAはTRIZOL(GIBCO)を用いてまたポリアミンは凍結融解ならびに低張処理により破壊した細胞からTCAで抽出しOPAを用いたHPLCにより測定した。

炭素ビーム照射では少なくとも2回分裂までは細胞の増殖能に大きな変化は見られず(図1),confluentになってから急激に細胞死がみられた。スペルミジン、スペルミンレベルも増殖期の間、照射群、非照射群で差はなかったが、プトレシンレベルは照射によって減少した(図2)。プトレシンレベルの減少にもかかわらず、合成酵素であるオルニチン脱炭酸酵素のmRNA量は照射によって増加していた。従って照射後細胞は正常に近い分裂能を有しているかに見えるが実はプトレシンレベルの低い不活発な状態にあり2回分裂後あるいはconfluentでは生存出来ないと考えられる。X線の場合にも類似の現象が観察されるが、照射による増殖の遅れはより顕著でありまたプトレシンレベルの減少は一時的であった。さらにオルニチン脱炭酸酵素のmRNA細胞内含量は非照射群と変わりなかった。

3. 成果発表

市村 他、重粒子線ならびにX線照射によるHeLa細胞内ポリアミン含量の変動、日本ポリアミン研究会第12回研究発表会、1996.1. 宇都宮

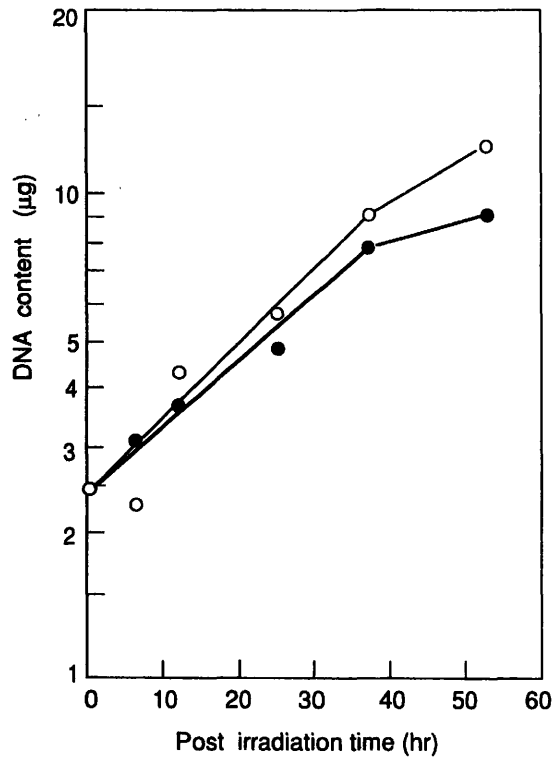
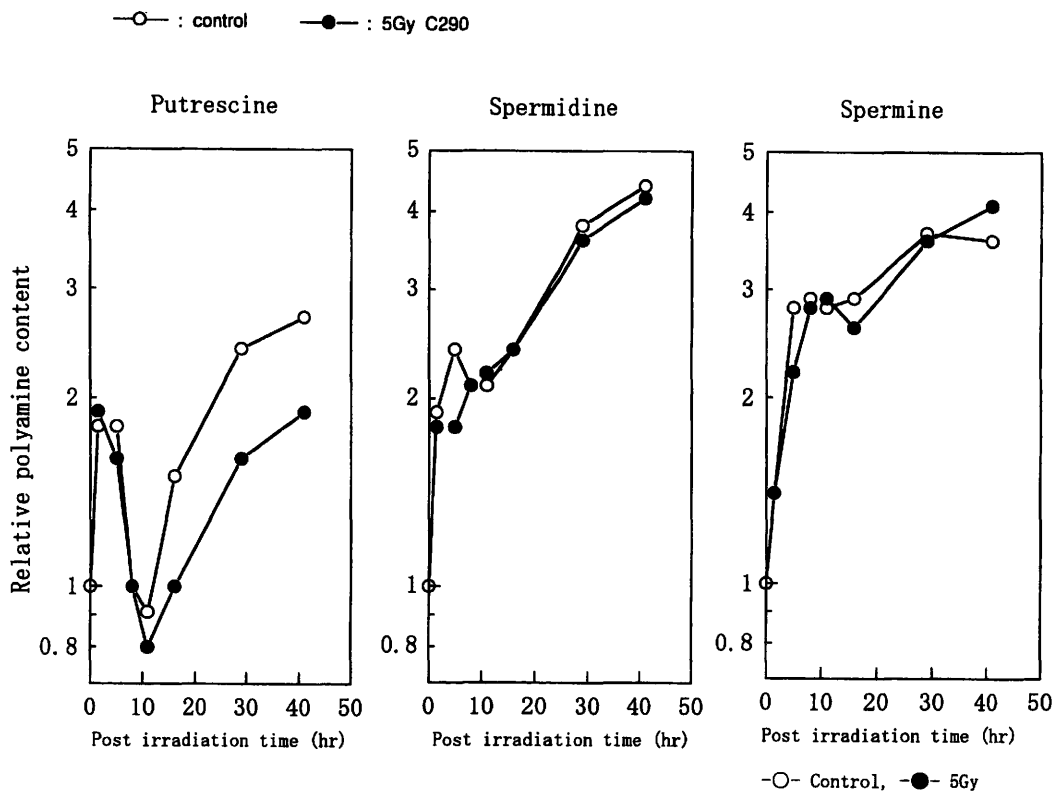


図1 (左) 照射後のDNA量の増加
照射後37°Cで培養を継続し、細胞の増殖を25cm²bottle 中全細胞のDNA量で表わした。

図2 (下) 照射後のポリアミン量の増加
図1と同様にbottle中全細胞に含まれるポリアミンの総量を非照射の初期値を1としてプロットした。



- a 放医研生物影響
- b 放医研養訓
- c 放医研重粒子
- d 放医研障害基盤
- e 群馬大学

重粒子線照射によるがん培養細胞核 DNA 損傷度の定量化と
照射後に生成する生体内活性酸素種の同定と定量化

Quantitative Analysis of the Nucleus Damaged DNA of A Cultivated
Cancer Cell Irradiated by Heavy Ion and
Quantitative Detection of the Active Oxygen Species in the Cells After
Irradiation
(7B-410)

三好 憲雄^a、古沢 圭也^b、上田 順市^c、小沢 俊彦^c、福田 優^a
N. Miyoshi, Y. Furusawa, J. Ueda, T. Ozawa, M. Fukuda

Abstract:

The aim of these studies are (1) quantitative analysis of the nucleus damaged DNA of a cultivated cancer cell irradiated by heavy ion and (2) quantitative detection of the active oxygen species in the cells after the heavy ion irradiation.

We examined the detection of the active oxygen species in the cell (a human melanoma [HMF]) suspension irradiated by a heavy ion (C¹²) using an electron spin resonance (ESR) instrument and spin trapping agents (2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone hydrochloride [TMP] and 5,5'-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide [DMPO]) after the irradiation.

In the results, we found that OH radical adduct of DMPO-OH signal was dose-dependently generated by the irradiation (0-20Gy). Furthermore, the DMPO-OH signal intensity in the cell suspension was weaker than that in the biomimetic sodium dodecyl sulfate [SDS] aqueous solution.

It was considered that the generation of OH radical was presented by the heavy C¹² ion irradiation although the OH radical adduct signal might be quenched in the cell suspension.

研究の目的及び年次計画

(1) 研究の目的

重粒子線のがん治療のメカニズムは、まだ詳細には明らかにされていないので、従来より高エネルギー物理学研究所にて研究してきた成果（単色X線照射によるがん培養細胞核DNAの損傷度の定量化とAuger電子発生後のESRによる活性酸素ラジカル種の同定）と比較検討しながら、(i) 初期のラジカル生成の同定をESR計測により検討し、さらに(ii) 後期反応後のがん培養細胞核DNAの損傷度を組織化学的な蛍光顕微測光法により明らかにすることにより、重粒子線のがん治療の改善策(例えば腫瘍親和性のある重粒子線の増感剤の検索)と確立を計る。

(2) 年次計画

平成7年度:

(i) ヒト悪性黒色腫由来の培養細胞(HMF)に重粒子線を照射し、そこで生成した活性酸素ラジカルを、スピントラップ剤で捕捉したラジカルアダクトのシグナルをESR計測装置で、測定する。

(ii) 重粒子線に対する増感剤を検索する。

平成8年度:

(i) 重粒子線照射によるHMF細胞核DNAの損傷度の定量化¹⁾を、組織細胞化学的な手法、つまり蛍光顕微測光法²⁾により、検討する。

(ii) 重粒子線照射により、HMF細胞浮遊液内で生成した、中間体である活性酸素種の生成量と、細胞核DNAの損傷度との相互関係を明らかにする。

(iii) ビームラインに直接ESRを導入計画のあるグループと合流して、活性酸素種生成の初期の素過程を、リアルタイムで計測できるように、ソフト面で議論し、実現に持って行く。(本課題は、新しいグループの計画進行に依存する。)

平成9年度:

(i) 重粒子線の照射効果が、従来の放射線照射の効果と、どのような面で有利な治療法として、改善し、確立できるかを、(1)ESR計測から得られる反応初期過程の中間体の解明や、(2)蛍光顕微測光法による反応最終過程である細胞核DNAの損傷度の定量化の結果から、比較検討する。

(ii) 重粒子線照射に対する増感剤の検索結果から、実際の癌治療応用への適用、特に実験腫瘍動物への適用と治療効果の判定を行なう。

今年度の研究経過及び成果

(1) 研究経過

(i) HMF細胞浮遊液に、炭素の重粒子線を、スピントラップ剤(TMP, DMPO)共存

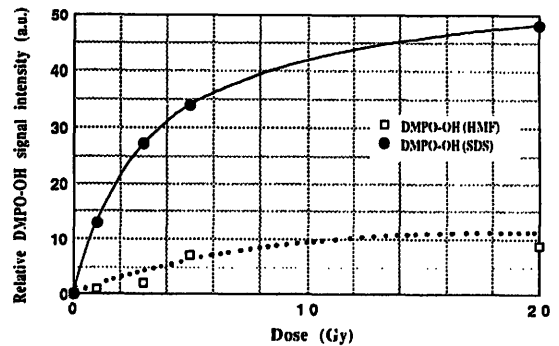
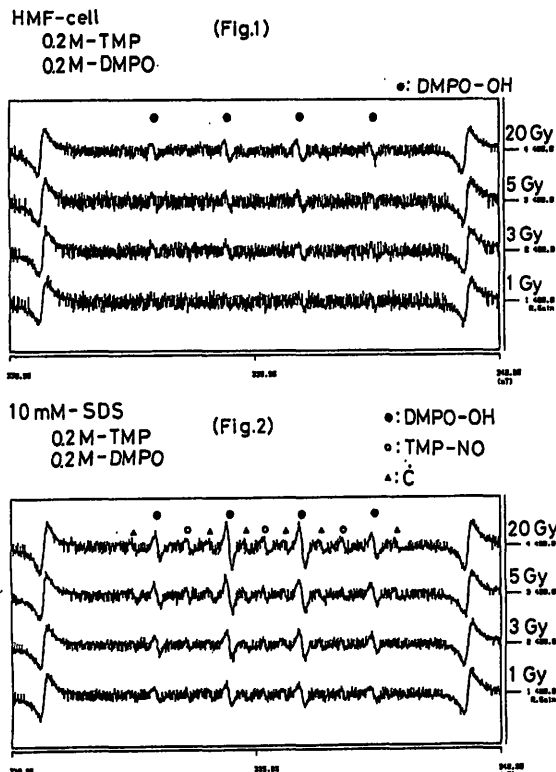
下で照射し、生成したラジカルアダクト (TMP-NO³, DMPO-OH, DMPO-OOH)のシグナルをESR測定装置で計測した。尚、細胞浮遊液をモデル化した、陰性イオン界面活性剤(SDS)や陽性イオン界面活性剤 (Cethyl trimethyl ammonium bromide [CTAB])水溶液でも、細胞系と同様な計測を行ない、HMF細胞浮遊液系での活性酸素種の動態を、比較検討した。

(ii) 炭素の重粒子イオンに対する増感剤の検索のため、従来増感剤として使用されているヘマトポルフィリンオリゴマー (HpO)⁴)やチミジンアナログである Bromo deoxy uridine (BrdU)⁵)をHMF細胞に取り込ませ、重粒子線照射後にESR計測を行ない、HpOの増感作用の有無を、検討した。

(iii) 励起一重項酸素の捕捉剤である NaN₃や1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO)の添加効果も検討した。

(2) 研究成果

(i) Fig. 1と2に示すように、HMF浮遊細胞系(Fig. 1)とSDS界面活性剤水溶液系(Fig. 2)での、DMPO-OHのシグナル(Closed circle)強度に対する、重粒子線照射のDose依存性(Fig. 3)は、照射Doseの増大と共に、どちらの系もOHラジカルの生成量が増加しているが、HMF細胞浮遊系では、SDS溶媒系のDMPO-OHのシグナル強度の飽和値に比



(Fig. 3) Dose-dependence of Heavy Carbon-12 Ion in HMF Cell Suspension and SDS Solution

較して、約20%以下であった。(DMPO-OHの強度は、Dose=0の未照射時のノイズを差し引いている。)

以下、照射とESR計測から得られたいくつかの知見を列挙する。(a) HMF細胞系では、ノイズが大きい。(b) CTABの溶液系でもSDSと同じ傾向が、得られた。(c) HMF細胞系では、弱いDMPO-OHのシグナルだけで、他のTMP-NOやDMPO-OOHのシグナルは得られなかった。

以上の結果から、炭素イオンの重粒子線照射により、CTABやSDS界面活性剤水溶液では、OHラジカルの他にも、励起一重項酸素やカーボンセンターラジカルが、わずかながら検出できたが、HMF細胞浮遊系ではOHラジカルのみの検出が、確認できた。

(ii) HpOやBrdUの増感効果は、HMF細胞系やCTAB界面活性剤水溶液中では、ESR計測結果からは、有意差としては検出できなかった。

(iii) NaN₃の添加効果でも、HMF細胞系やCTAB界面活性剤水溶液中では、有意差として検出できなかった。しかし、DABCOの添加では、DMPO-OHシグナルを減弱させたことから、DABCOは励起一重項酸素の捕捉剤だけではなく、OHラジカルの捕捉剤として作用していることが、考えられた。

参考文献

- 1) Miyoshi, N. and M. Fukuda, *Histochem.*, 84: 561-565 (1986).
- 2) Fukuda, M., N. Miyoshi, et al., *Histochem.*, 84: 556-560 (1986).
- 3) Miyoshi, N., V. Misik, et al., *Radiat. Res.*, 143: 194-202 (1995).
- 4) Miyoshi, N., K. Ishiguro, et al., *Photon Factory Activity Report*, 7: 98 (1990).
- 5) Miyoshi, N., M. Fukuda, et al., *ibid.*, 6: 96 (1989)

DNA損傷誘導性遺伝子の重粒子線による発現制御
Transcriptional Regulation of DNA-damage-inducible Genes
by Heavy Ions

(7B-411)

根井充^a、市村幸子^b

M.Nenoi and S.Ichimura

Abstract

The purpose of this research is to establish the framework of the fundamental knowledges on regulation of DNA-damage-inducible genes by heavy ions. In this report we show that the transcription of the polyubiquitin gene UbC of HeLa cells is enhanced by irradiation with 5Gy of the carbon ion beam (70keV/ μm). We previously observed that the UbC gene is evidently induced by UV light, but not by X-rays. Therefore the present observation, although preliminarily, suggests that the carbon ion beam used in this study is much more similar in action of gene regulation to UV light rather than X-rays. We speculate that DNA damages produced by a direct action of radiation can be more effective initial targets for the following intracellular signal transduction cascade leading to the enhanced transcription of the UbC gene.

1. 研究の目的及び計画

電離放射線をはじめ、様々な物理的あるいは化学的なストレス因子は細胞に亜致死的なDNA損傷を引き起こし、様々な遺伝子の発現を誘導する。そしてこれに起因して損傷の修復、反復するDNA損傷誘発に対する抵抗性の獲得あるいはアポトーシス等、細胞および組織レベルでの防御機構が発現する。従って電離放射線に対する細胞・組織レベルでの適応応答、あるいは致死機構を理解するためにはDNA損傷誘導性遺伝子の調節機構およびその機能を明らかにする

ことが非常に重要である。

重粒子線は従来の低LET放射線と比べて修復不能なDNA損傷を相対的に多く生成することが知られており、生成されるDNA損傷が低LET放射線と質的に異なっていると考えられる。従って重粒子線によって生成されるDNA損傷が種々のDNA損傷誘導性遺伝子の発現誘導をもたらすかどうかについては不明であり、これを明らかにすることは放射線の遺伝子発現制御機構を解明する上で、および重粒子線による癌治療の最適化において意義深い知見となる。

ヒトのポリユビキチン遺伝子UbCは紫外線により、またc-jun遺伝子は紫外線およびX線により転写が増強されることが明らかにされている遺伝子である。本研究は、ヒト培養細胞(HeLa細胞)を用いて、重粒子線によるこれら遺伝子の発現動態を解明し、紫外線やX線照射による遺伝子誘導機序と比較することを目的とする。また、c-jun遺伝子の発現を制御する5'調節領域の重粒子線照射後のクロマチン構造変化をインビボフットプリント法で調べることにより、これまで紫外線、X線照射の実験で蓄積されているその発現誘導機構との相異性と類似性を明らかにする。一連の放射線誘導遺伝子の重粒子線照射による発現動態を調べることは、重粒子線生物学を従来の放射線生物学の枠組みの中に構築するための基礎的知見として重要であり、本研究はその一環として位置づけられる。

本年度は70keV/ μm の炭素イオンビームで

照射したHeLa細胞のユビキチン遺伝子の発現量の変化をノーザン法により調べた。重粒子線照射後のc-jun遺伝子の発現、およびクロマチン構造変化については次年度以降分析を行う予定である。

2. 研究経過及び成果

Nunc培養フラスコ(25cm²)で培養した対数増殖期のHeLa細胞を70keV/μmの炭素イオンビームで5Gy照射し、160分、37°Cでインキュベートした後、全RNAをLiCl/urea法により分離してノーザン解析を行った。UbC遺伝子のコード領域(ユビキチンタンパク質のコード配列を9個タンデムにリピートしている)を含む2511bpのDNA断片をランダムプライマー法でRI標識してプローブとして用いた結果を図1に示す。各レーンとも等量の細胞数から抽出した全RNAを泳動しているが、臭化エチジウム染色した28Sおよび18SのrRNA量もほぼ等量であった。一見してUbB遺伝子(3つのユビキチンをタンデムにコードしている)の転写産物量は炭素イオンビーム照射により変化が無いが、UbC遺伝子転写産物は顕著に増大していることがわかる。この結果は254nmの紫外線を照射した場合に観察されたものと同様である。しかしUbC遺伝子は紫外線では安定に発現増強がおこるものの、X線ではおこらないことを我々のグループではこれまでに観察している。本結果はLETの観点からは紫外線と全く線質を異にする重粒子線で逆に紫外線と類似の観察がされたことを意味している。その原因については現在検討中であるが、X線が水分子の放射線化学的反応を介する間接効果が最も重要であるのに対して、紫外線と重粒子線はDNA分子に直接損傷を与える点において共通しており、このことから直接作用によって生ずるDNA損傷がUbC遺伝子発現増強に至るシグナル伝達過程のイニシャルターゲットとなっているのかもしれないと考えられる。

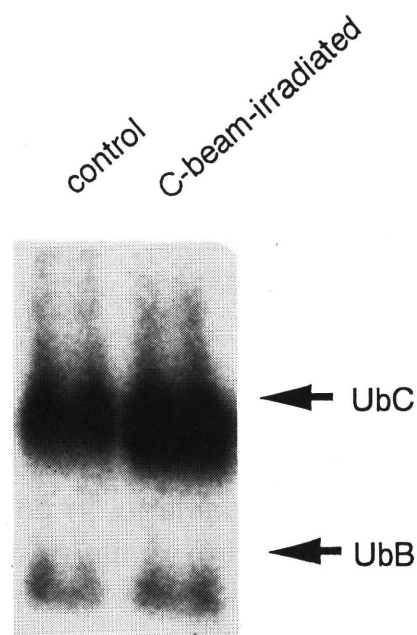


図1 70keV/μm、5Gyの炭素イオンビームによるユビキチン遺伝子の発現増強効果

^a放医研養訓、^b放医研生物影響

7 B - 4 1 2

放射線照射によるPCNA依存性DNA修復並びにPCNA-DNA複合体形成のLET依存性に関する研究

Effect of LET on PCNA-dependent Repair of Ionizing Radiation Induced DNA Damage

三浦雅彦^a、安藤興一^b

Abstract

We previously reported that proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is involved not only in nucleotide excision repair, but also in repair of X-ray-induced DNA damage. In an effort better understanding the role of PCNA in repair of ionizing radiation-induced DNA damage, the effect of LET on PCNA-dependent repair was examined using high LET beams from NIRS-HIMAC. A preliminary experiment showed that both 100kVp X-rays and 100 keV /um carbon ion beams induced similar patterns of PCNA-DNA complex formation in quiescent human diploid fibroblasts as detected by an immunohistochemical method. Further quantitative analysis would be required to reveal the effect of LET on the repair.

目的：放射線によって誘導されるPCNA-DNA複合体の形成、並びにPCNA依存性のDNA修復が、LETの違いによってどのような影響を受けるかを検討する。

研究経過：割り当てが1回のみであったため、実験は、100keV/um 炭素ビーム20 Gyまたは100kVp X線20 Gyを、正常ヒト線維芽細胞に照射した直後にメタノール固定を行い、抗PCNA自己抗体AKを用いて免疫染色することで、DNAと結合したPCNA複合体を検出しただけにとどまった。結果は、両者ともに核全体がほぼ一様に染まる典型的な像を示し、顕著な違いはとくに認められなかった。蛍光量の定量や、照射後のPCNA消失時間に与える影響を検討する必要がある。

^a東医歯大歯放

^b放医研重粒子

重粒子による乾燥DNA主鎖切断の誘発機構

Mechanism of the induction of DNA strand breaks by carbon ions (7B-413)

檜枝光太郎^a、中村恭志^a、富田雅典^a、檜枝美和子^a、原岳広^a、佐藤幸夫^b、古澤佳也^c
K. Hieda, T. Nakamura, M. Tomita, M. Hieda, T. Hara, Y. Satou and Y. Furusawa

Abstract

DNA strand breaks induced by carbon ions were investigated for plasmid pUC119 DNA. Preliminary results on cross sections for the induction of ssb and dsb were determined from 13 to 244 keV/μm.

1. 目的および年次計画

乾燥プラスミドDNAに、加速重粒子イオンを照射して誘発される1本鎖切断(ssb)、2本鎖切断(dsb)および遊離してくる塩基、ヌクレオチド、モノヌクレオチド、オリゴヌクレオチド(以下塩基等と省略する)を同時測定して、重粒子特有の照射効果を明らかにするとともに、そのメカニズムを解くことを目的とする。具体的には、プラスミドDNA pUC119の閉環状(form1)が、ssbで開環状(form2)、dsbで直線状(form3)へ変化するので、これらを電気泳動法で分離し定量する。また、DNAから遊離してくる塩基等をHPLC法で分離定量する。

1995年度後期：予備的実験として、プラスミドDNAの主鎖切断の断面積をいくつかの代表的なLETで求める。

1996年度：DNAの主鎖切断の断面積のLET依存性を系統的に求めるとともに、脱離してくる塩基等を定量する系を確立する。

1997年度：主鎖切断の断面積と脱離塩基等の断面積を比較し、DNA主鎖切断の機構を明らかにする。

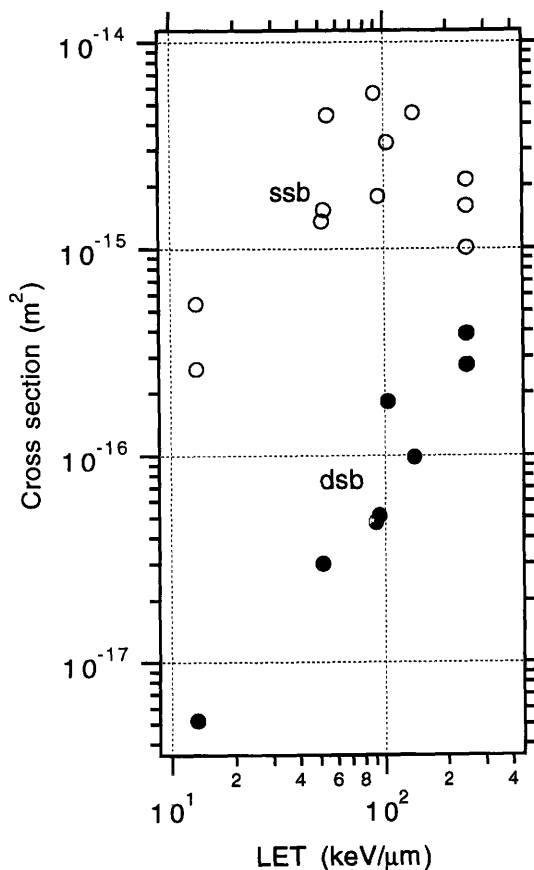
2. 今年度の研究経過及び成果

生物試料照射室において、290および135 MeV/nの炭素イオンの照射実験を行った。通常生物試料に比較して、DNAの場合は大線量が必要になるため、ビームの広がりや狭くして、線量率を上げた。たとえば290 MeVではワッシャーを20mmとしたところ50 Gy/minが得られ

た。中核ビーム室において、6 MeV/nの炭素イオンの照射実験を行った。

ssbおよびdsbの生成はほぼ線量に比例して増加したので、直線回帰の勾配から作用断面積を計算した。作用断面積のLET依存性を下図に示した。断面積は同じLETでもかなりのばらつきがあるが、LETの増加に伴って、dsbは比例関係よりも強く増加し、ssbは10⁰ keV/mm付近に山がある傾向を示した。

今後、実験条件の設定や解析法についてさらに詳細な検討を行い、作用断面積の確定値を出したい。とりあえず、本年度の目的である、来年度の本格実験の予備実験としては十分な成果を上げられた。



a 立教大学理学部、b 放医研重粒子、
c 放医研第3研究グループ

宇宙生物学：宇宙空間を想定した粒子線の影響下における 生物現象の実験的研究

Space Biology: Simulation Using Heavy Ion to Find Biologic Effect of Cosmic Ray in Space

—Cell Death of Adult Canary Brain Induced by Heavy Ion Irradiation— (7B-501)

荒井興夫^a、金子弘道^a、阿部雅美^a、明石真言^b、蜂谷みさを^b

O.Arai, H.Kaneko, M.Abe, M.Akashi and M.Hachiya

Abstract

Adult canary brains were irradiated with carbon ions of 290 Mev/u with radiation doses of 1 and 3 Gy. It was investigated whether cell death of stem cells in lateral ventricular zone of adult canary brain was induced by heavy ions. The cell death (apoptosis) was investigated with DNA end labelling method. The number of cell death were dependent on radiation doses of carbon ions. Neurons generated in the lateral ventricular zone migrate, and are incorporated into the vocal control nucleus which has completed already in the adult brain. Old neurons are replaced by newly generated neurons in the nucleus. Accordingly, the cell death in the lateral ventricular zone may give damage to the vocal control nucleus.

1. 研究の目的及び年次計画

宇宙空間は宇宙線、太陽微粒子、捕捉放射線など、多量の放射線が降り注ぐ環境にある。地上では大気や地磁気によって宇宙線の影響は減弱されているが、将来人類が長期間にわたって宇宙空間に滞在するようになるとき、宇宙放射線の生物への影響が危惧される。特に高エネルギー重荷電粒子による生物への影響はわかっておらず、HIMAC によるシミュレーション実験の成果が期待される。

ここでは高エネルギー重粒子線が生物に

及ぼす影響のうち、器官形成や発生に関する作用を問題とした。特にその器官として脳を扱い、中枢形成にどのような影響があるかを重イオン照射によって調べることにした。

実験動物として用いる鳥は、成体になってからも神経細胞の発生があり、なおかつ完成された中枢に神経細胞が遊走し、古い細胞と交代して中枢を維持するという特徴をもつ。神経細胞の発生源は側脳室壁にある細胞層で、ここには幹細胞がある。幹細胞など発生初期の未熟な細胞は放射線の影響を受けやすく、その作用には幹細胞のアポトーシスがある。側脳室壁細胞層の幹細胞に重粒子線による著名なアポトーシスが起るならば、中枢の形成維持に影響が生じるかもしれない。この中枢（発声中枢）は鳥のさえずり（歌）に関係するので、重イオン照射によって神経細胞発生が抑制されると神経細胞の遊走先の発声中枢にも障害がおき、さえずりに変化を与えるという行動機能的な影響も期待できる。従って平成7年度には鳥脳に重粒子線を照射して、側脳室壁細胞のアポトーシスを調べることにした。

2. 今年度の研究経過及び成果

前年度まで検疫の問題で鳥の照射が行えなかったが、今年度後半に許可され、1回照射することができた。ここではその研究経過を報告する。2回目の照射は2月に行

う予定である。

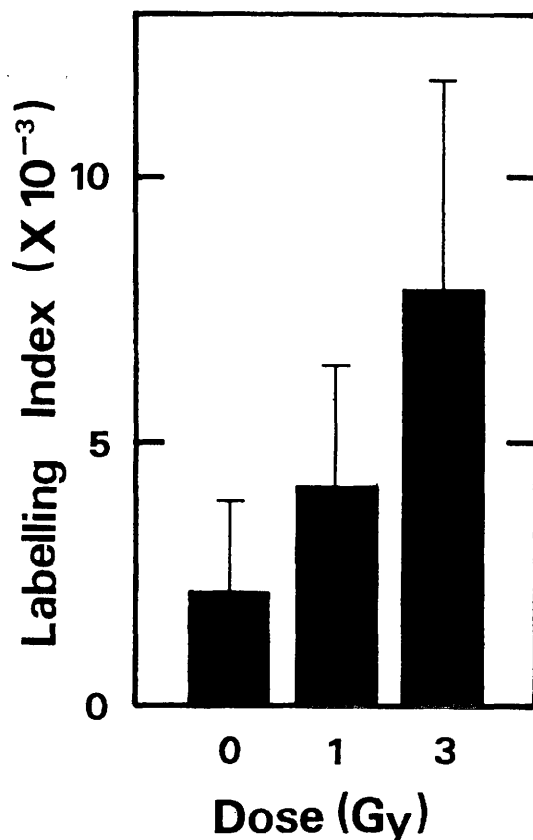
(1) 重粒子線照射： アクリル板にカナリヤ（鳥）を固定し、頭頂部の方向から照射した。重粒子線（Carbon, 290MeV/u）の照射線量は1, 3 Gy とし、LET は40KeV/ μ m とした。

(2) 細胞死（アポトーシス）の検出： アポトーシスの指標として DNA 末端標識法によって7 μ mパラフィン切片組織上で断片化DNAを検出した。観察部位はカナリヤ脳アトラス A2.4~A2.0 の側脳室壁細胞層である。ここは神経細胞の発生が特に著しいところである。

(3) 実験結果と考察： 7 μ m切片上の側脳室壁細胞層の細胞数は600~1000cellsで、そのうち標識細胞数は最大8cellsで非常に少なかった。しかし、側脳室壁細胞層の標識率（labelling index）を調べると図のように線量依存性が見られた。個体数及び標識細胞数が少ないので誤差が大きかったが、今後照射線量を増加させて、重粒子イオンによる側脳室壁細胞のアポトーシス線量依存性を明らかにしたい。しかし、マウス胎児脳では0.25 Gy という低線量で大脳壁母細胞層に壊死が多数見られたという報告¹⁾もあるので、線量、LET、壊死について、十分な検討を加えていきたい。

(4) 参考文献

1) 伏木信次、田口泰子：齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子の影響、平成6年度放医研重粒子線がん治療等共同利用研究報告書、p.52-53、1995.



重イオン照射による成体鳥脳の側脳室壁細胞のアポトーシス誘導

^a 獨協医大第2生理

^b 放医研障害臨床

Dose rate effects of heavy charged particles
重粒子線の線量率効果に関する研究
(7B-502)

H. Tatsuzaki^a, S. Matsushita^b, Y. Abe^c, M. Miyakawa^a, and H. Fuji^d

立崎英夫^a、松下悟^b、阿部由直^c、宮川牧子^a、藤浩^d

Abstract

Dose rate factor of LD_{50/30} assay has studied on high LET carbon ion beams and low LET gamma rays. As preliminary data, the dose rate factor between 1.5 Gy/min and 0.15 cGy was same for both radiations.

1. Objects of research

Radiation protection in space becomes more and more important as long term space missions increase. In space environment, a high energy proton beam is main component of ionizing radiation and heavy charged particles also exist. These are different from ground environment.

A carcinogenesis is most important factor in the management of the ground occupational exposure. Not only stochastic effects but also deterministic effects are important in space radiation protection, because the amount of exposure is relatively high in space. Within many organs, bone marrow is important as the target of deterministic effects. We studied bone marrow function using LD_{50/30} assay.

For evaluating the radiation hazard to human, some kind of indicator like effective

dose is used. We need an absorbed dose and modifying factors to calculate that kind of indicator (effective dose). Some of these modifying factors do not have enough supporting data. Dose rate factor of heavy charged particles is one of them. The dose rate factor of high LET and direct radiation can be different from that of low LET and indirect radiations (x-rays or gamma rays). This study aims to reveal that kind of dose rate factor. In higher dose rate range like 0.1 to 1 Gy/min, the dose rate factor is said to be brought about by the repair of DNA damages. Since charged particle radiation has different effect to the repair from conventional radiation, dose rate factor can be different for charged particles in this dose rate range.

2. Yearly program

- 1994 setting of irradiation machine and other experimental environment
- 1995 preparatory experiment and starting real experiment
- 1996 experiment
- 1997 experiment
- 1998 analysis

^aInst. of Clinical Medicine, Univ. of Tsukuba, ^bNIRS, ^cInst. of Development aging and Cancer, Univ. of Tohoku, ^dDoctral course of Medicine, Univ. of Tsukuba

^a筑波大学臨床医学系、^b放射線医学総合研究所動植管理課、^c東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野、^d筑波大学医学研究科

3. Progress in this financial year

(1) measurement of Co-60 gamma ray unit was performed for several dose rate condition.

(2) preparatory experiment for seeking proper experiment dose was performed.

(3) first real experiment was performed. The result is following.

Materials and methods

Animals: 9 weeks old, female C3H/He Slc mice were used for this experiment.

Radiation

The charged particle irradiation was performed using synchrotrons at Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba. The radiation beams used is middle portion of spread out Bragg peak (SOBP) from a 290 MeV/u C-ion beam. This SOBP is produced by rotating range modulator. The flatness of SOBP is adjusted biologically so as to get 10% survival of V79 cells uniformly. The LET value of the beams were around 50 keV/ μ . The flux was collimated to a 20 cm X 20 cm beam with collimating blocks before reaching the objective.

Standard irradiation as control was performed by gamma-rays from a ^{60}Co unit. The mice were put in tube like cases made of acryl with the thickness of 5 mm to acquire proper build up in a gamma ray irradiation. The gamma ray irradiation was performed at the same time in the day as carbon ion irradiation.

The dose rate was 1.5 Gy/min and 0.15 Gy/min. They were irradiated without anesthesia. The single-dose irradiation was carried out at six to eight dose levels and each group contained five to 10 mice.

Observation and data analysis

The LD_{50} was used as an end point.

The mice were raised in the temperature of 23°C, with the moisture of 55%, under 14 hours blight/ 10 hours dark condition. They were observed once a day and checked survival for 30 days. These data were fitted by probit analysis and the LD_{50} was derived.

Results

The results of first experiment were shown in following tables.

Table 1

beam	LD_{50} (Gy)
carbon-HDR	5.7
carbon-LDR	6.0
cobalt-HDR	7.6
cobalt-LDR	8.1

HDR: high dose rate

LDR: low dose rate

Table 2

beam	dose rate factor
carbon	1.06
cobalt	1.06

The dose rate factor is same for both radiations. We are planning to confirm these data.

宇宙環境を想定した重粒子線の影響下における
生物現象の実験的研究

(7B-503)

吉川 勲^a・星 正治^b

I. Yoshikawa and M. Hoshi

Abstract

Somatic reversion at the *white* locus and somatic recombination of *multiple wing hairs (mwh)* and *flare (flr)* genes in *D. melanogaster* were quantitatively examined after larval irradiation with carbon beam (290 MeV/u) as heavy ions and X-rays. The reverse eye color mutation from *white-ivory (wi)* to wild type (*w⁺*) is associated with the loss of a 2.9kb DNA fragment duplicated in the *white* locus on the X-chromosome. The formation of mutant spot on the wing blades is resulted from recombination at wing anlage cells in larvae trans-heterozygous for the mutations *mwf* and *flr* on the 3rd chromosome. The results showed that frequencies of both mosaic spots increase linearly with exposure doses in any radiation. In producing the mosaic spots of wing hair resulting from mitotic crossing over, RBEs for ¹²C particles with compared to X-rays increased with LET values of ¹²C particles. Higher LET (around 90 keV/μm) particles were very effective as about 6 times or more. In lower LET range as around 13keV/μm, the estimated RBE values are less than 2. In contrast, ¹²C particles showed no LET dependent and to be almost equal efficient in comparison with X-rays for induction of the mosaic spot of eye color caused by 2.9-kb loss in the white locus.

1. 研究の目的及び年次計画

宇宙空間は、無重力とともに地上に比較して多量の放射線が降り注ぐ環境である。この空間におけるヒトの生存には、宇宙放射線の影響が最も憂慮される。地上では地磁気と空気層によって遮断されている宇宙線のうちHZE（高エネルギー重荷電粒子）は、X線やガンマ線に比較して生物効果が大きく、遺伝を含めた生体への影響が特に危惧される。

ショウジョウバエの突然変異実験系は、高等真核動物の系の中で最も高感度な系の1つであり、宇宙線を想定した重粒子線の遺伝的効果（突然変異の種類と誘発量）を詳細に明らかにすることできると期待される。

本研究の目的は、重粒子線の遺伝的影響をショウジョウバエの2つの体細胞突然変異検出系—眼色モザイク突然変異¹⁾と翅毛モザイク突然変異²⁾—を用いて、X線やガンマ線に比較した相対的生物効果比

(RBE)と線量率効果に焦点をあて、明らかにすることである。

平成6年度及び7年度は、直線的エネルギー付与率(LET)の異なった重粒子線のRBEをX線を標準線源として調べた。

2. 研究経過及び成果

突然変異検出方法の概略：ショウジョウバエ幼虫（3日令）に重粒子線を照射し、成虫個体の複眼及び翅において、遺伝子レベルと染色体レベルの突然変異を同一個体によって調べた。遺伝子レベルの突然変異は、white-ivory色の複眼中に2.9kbDNAの欠失で生じる赤色モザイクスポットによって、また、染色体レベルの突然変異は、相同染色体の交叉による多翅毛遺伝子（劣性）のホモ形成で生じる多翅毛モザイクスポットによって検索する。

重粒子線照射の概略：重粒子線（Carbon-12, 290MeV/u）のLETは、13, 65, 95 keV/ μ mとし、X線（200KV, 20mA）ともども照射線量は、0.5～6 Gyとした。

実験結果：これまで得られた結果は、以下の通りである。

(1) 重粒子線及びX線とも、2つの突然変異に関する線量-効果関係は直線的である。

(2) 眼色モザイクスポット（遺伝子レベルの突然変異）の単位重粒子線々量当たりの頻度は、X線のそれと等しく（RBE \approx 1），LET依存性は見られなかった。

(3) 翅毛モザイクスポット（染色体レベルの突然変異）では、LET依存性が認められた。95keV/ μ m重粒子線のRBEは、約6, 65keV/ μ Mのそれは約4, そして13keV/ μ mのそれは2以下であった。

第1図に、RBE-LET関係を示す。

考察：明確なLET依存性の違いは、それぞれの突然変異にいたる最初のDNA障害の違いを反映していると考えられる。すなわち、翅毛スポットの生成は、DNAの2重鎖切断の細胞周期G2における組換え修復の結果であり、眼色スポットの生成は、単鎖切断と繰り返し配列の環状対合部分の交叉による結果であると考えられる。

3. 参考文献

- 1) Green, M.M., T. Todo, H. Ryo and K. Fujikawa: Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 83, 6667-6671, (1986)
- 2) Graf, U., F.E. Wurgler, A. Katz, H. Frei, H. Juon, C.B. Hall and P.G. Kale: Environ. Mutagen., 6, 153-188, (1984).

4. 成果発表等

(1) 池永満生, 原隆二郎, 吉川勲: 宇宙飛行でショウジョウバエに誘発される突然変異—1992年のFMPT宇宙実験を中心に—放射線医学物理, No. 43, 1-20 (1994).

(2) 池永満生, 原隆二郎, 吉川勲: FMPT実験結果の概要, HZEおよび宇宙放射線の遺伝的影響—ショウジョウバエに生じた突然変異, 日本航空宇宙学会誌, 42, 632-635 (1994).

(3) Yoshikawa, I., M. Hoshi, Y. Furusawa, K. Kanai, H. Tsuji and M. Ikenaga: LET dependency of intragenic and chromosomal mutation inductions in *Drosophila* irradiated with accelerated

heavy ions. 10th International Congress of Radiation Research, Germany, 1995.

(4) Ikenaga, M., I. Yoshikawa, M. Kojo, T. Ayaki, H. Ryo, K. Ishizaki, H. Yamamoto and R. Hara: Mutations induced in *Drosophila* during space flight. 10th International Congress of Radiation Research, Germany, 1995.

(5) 吉川勲, 星正治, 古澤佳也, 金井達明, 辻秀雄, 池永満生: 染色体及び遺伝子突然変異誘発の重粒子線LET依存性, 日本放射線影響学会第38回大会, 千葉, 1995.

a) 長崎大学医学部

b) 広島大学原爆放射能医学研究所

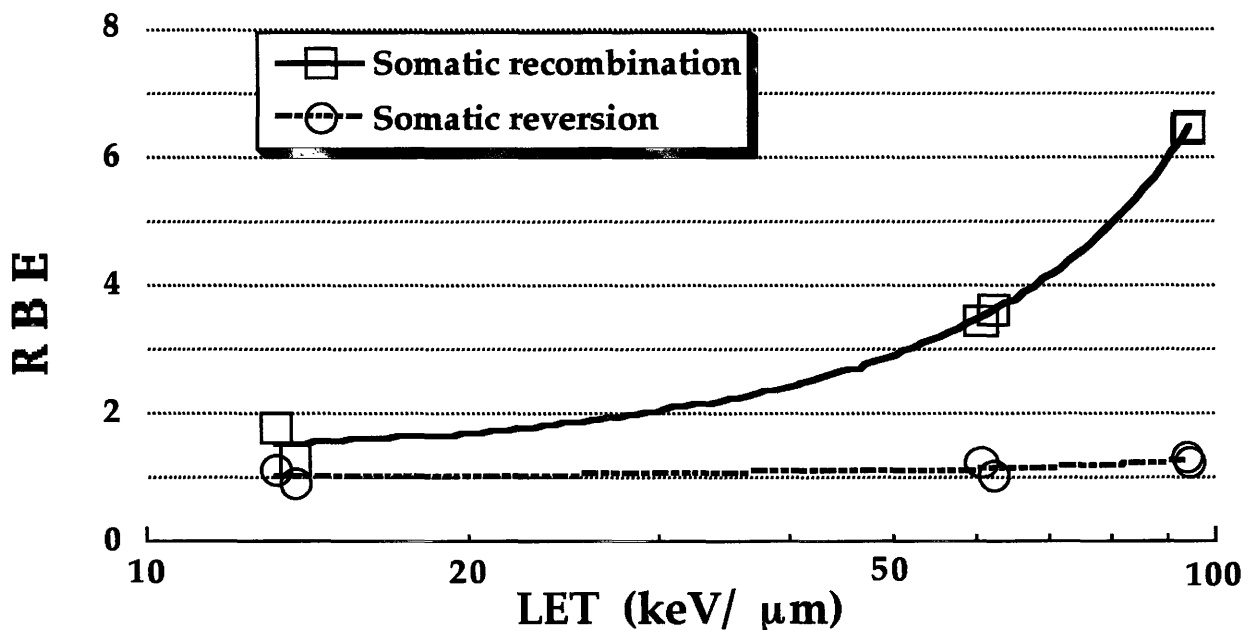


Fig. 1. Relationships between RBE and LET of ^{12}C ion beams for somatic recombination and reversion inductions in *Drosophila* imaginal discs.

高エネルギー宇宙重粒子線による DNA 損傷とその修復に関する 基礎研究

Basic Study on DNA Damage Caused by High Energy Cosmic Heavy Particles and Its Repair on Prokaryotic Cells (7B-504)

原田和樹^a、帯屋有里乃^a、中野立央^a、今村正浩^b、今村正人^c、蜂谷みさを^d、明石真言^d
K. Harada, Y. Obiya, T. Nakano, M. Imamura, M. Imamura, M. Hachiya and M. Akashi

1. Abstract

The human has to overcome the effect of high-energy cosmic heavy particle radiation in space for extended periods of space exploration. As experiments in space have been limited up to now, simulated experiments conducted on earth are important. For this, utilization of HIMAC which generates heavy particle radiation is significant. In this study we investigated the relation between LET (linear energy transfer) and RBE (relative biological effectiveness) on prokaryote, *Escherichia coli* using mainly carbon ion beams. We recognized the peak in the figure of the relation between LET and RBE on *E. coli* wild type strain, though it is generally said that prokaryote does not have the peak of RBE. The LET value of the RBE peak is about 120 keV/ μ m.

2. 研究の目的及び年次計画

人類が宇宙へ進出する際に、乗り越えなければならない障害が二つある。一つは微小重力環境であり、もう一つは宇宙空間に存在する高エネルギー宇宙重粒子線であるが、その宇宙重粒子線は、宇宙空間で生物に及ぼす影響が全く判ってないだけに、重要な問題点である。

宇宙飛行士の放射線防御システムを、将来、バイオ技術によって開発する事が望まれるが、まずは、宇宙重粒子線が生物にどのような影響を及ぼすか、そのメカニズムを調べる事が先決である。そのためには、宇宙での実験が限られる状況ゆえ、地上部で

のシミュレーション実験が大変重要となり、そこにHIMACを利用する意義が存在する。

本課題では、平成10年度までをめぐり、大腸菌野生株と DNA 修復能欠損突然変異株群の細胞やプラスミド pKmK8 DNA 等を用いて、宇宙空間に存在する各種の重粒子線を HIMAC で発生させて、その重粒子線が及ぼす影響を、致死、DNA 損傷、突然変異における DNA 分子の塩基配列上での変化等で調べる。また、大腸菌や放射線高抵抗性細菌 *Deinococcus radiodurans* 細胞内に起こった重粒子線損傷の DNA 修復過程に、宇宙空間の微小重力がどのような影響を及ぼすか、その基礎実験も行う。

本年度は、シャトル/ミール・ミッション4号機 (S/MM#4) で実際にスペースシャトルに搭載予定の大腸菌細胞を用いて、炭素 (C) イオン照射の影響を中心に、線エネルギー付与 (LET) と生物効果比 (RBE) の関係を調べた。

3. 今年度の研究経過及び成果

使用した大腸菌細胞は、KMBL3835 株 (DNA 修復能では野生株) と KY385 株 (*recA⁻*) である。これら大腸菌細胞の HIMAC での照射は昨年度に初めて実施し、野生株の KMBL3835 株が、KY385 株に比べて抵抗性を示し、これら 2 株は、 γ 線照射、HIMAC での照射、TIARA での照射の順に感受性が大きくなる事が判明した。

今年度は、KMBL3835 株と KY385 株に、京都大学原子炉実験所の原子炉から発生する BNC (boron neutron captured) ビーム

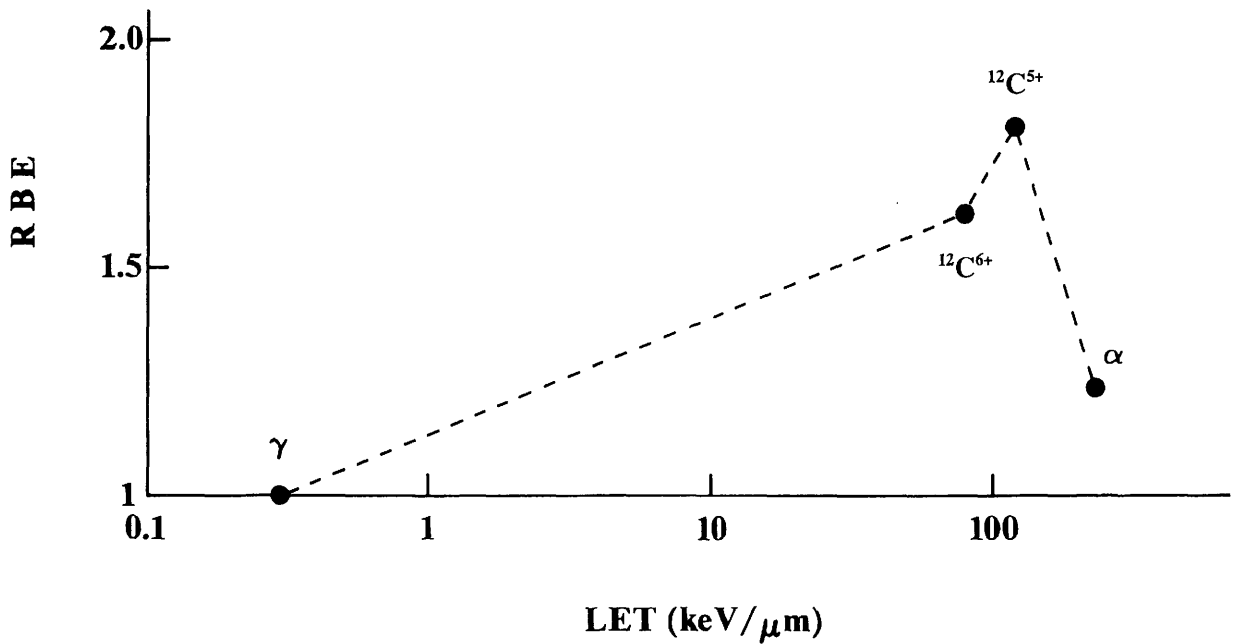


Fig. 1 The Relation between LET (Linear Energy Transfer) and RBE (Relative Biological Effectiveness) on *Escherichia coli* KMBL3835 Strain.

(主成分は α 粒子) 照射も加えて、生存曲線の D_{10} 値から、LET と RBE の関係を調べた (Fig. 1)。

HIMAC では、290 MeV/u で LET = 80 keV/μm の炭素 (¹²C⁶⁺) イオン (Mono Beam) を照射し、日本原子力研究所高崎研究所の TIARA 照射施設では、エネルギー 220 MeV で LET = 121 keV/μm の炭素 (¹²C⁵⁺) イオンを照射した。

Fig. 1 の結果は、大腸菌 KMBL3835 株に関してである。一般的に、原核細胞では、LET を横軸、RBE を縦軸にした場合、ピークは存在せず、100 keV/μm あたりを越えると徐々に RBE 値が減少すると言われているが¹⁾、今回の実験結果で、我々はピークの存在を LET = 120 keV/μm あたりで確認した。しかしながら、KY385 ミュータント株においては、ピークは認められなかった。

上記の結果と今後の研究継続は、HIMAC の様な最新加速器が整備されていない時代に調べられた LET と RBE の関係の通説を覆す事になるかもしれない。

4. 参考文献

1) 近藤宗平, 分子放射線生物学, 学会出版センター, 173-176 (1972).

5. 研究成果

1) M. Imamura, K. Akagi, Y. Tanaka, M. Imamura, K. Harada, Y. Obiya, H. Watanabe, N. Mizuma, M. Hachiya and M. Akashi, Effect of Heavy Ion Beams from Cyclotron (TIARA) and Synchrotron (HIMAC) on *Escherichia coli* DNA Repair Deficient Mutants, in "Radiation Research 1895-1995", (ed. by U. Hagan, H. Jung and C. Streffer), Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg, Germany, p. 445 (1995).

^a PL 女子短大植物研・分子生命

^b 関西医大・放射線科

^c 関西医大・第3内科

^d 放医研・障害・臨床

哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線のRBE
RBE of Heavy Ions for Induction of *in vitro* Transformation
in Mammalian Cells

(7B-505)

池永満生^a、綾木 仁^a、韓 振波^a、明石真言^b

M. Ikenaga, H. Ayaki, Z. Han and M. Akashi

Abstract

We are planning to analyze relative biological effectiveness (RBE) of heavy ions for induction of *in vitro* transformation in mammalian cells. However, since the first experiment using the NIRS-HIMAC will be carried out on this coming February, we are unable to report any experimental result at this moment.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究の目的は、哺乳類培養細胞の *in vitro transformation* 系を用いて、放射線発癌に関する重粒子のRBEを求めることである。西暦 2,001年頃から利用が可能になると考えられている宇宙基地アルファ計画においては、微小重力や宇宙放射線の影響を調べるための種々のライフサイエンス実験が予定されている。我々の研究も、すでに第一次選定課題として採択されている。本研究は、この宇宙実験のための地上予備実験の一貫として計画したものである。

年次計画は以下の通りである。

平成7年度

試験管内発癌実験を行うための基礎データを得るために、ハムスター細胞にLETの異なる炭素イオンを照射して、生存率とLETの関係を求める。

平成8年度

平成7年度の結果をふまえて、LETの異なる重粒子線による試験管内発癌の頻度を求める実験を重ねる。X線またはガンマ線との比較から、重粒子のRBEを求める。なお、平成8年度

は定性的なデータが得られれば良しと考えており、定量的なデータは平成9年度に取得する予定である（まだ申請はしていない）。

2. 今年度の研究経過及び成果

本年度のNIRS-HIMACを利用した最初の実験を本年2月に行う予定なので、現時点では「研究成果は得られていない」、ということになる。本来ならば、昨年夏頃から実験をスタートさせる予定であったが、諸般の事情で遅れたことを申し訳なく思っている。

平成8年度からは、真剣に取り組む所存であり、ご理解を頂きたい。

^a京大放生研、^b放医研障害・臨床

重粒子線生物学に関する研究 Studies on Heavy Ion Biology

(重粒子線の造血組織に対する影響および防護に関する研究)
Effects of Heavy Ions on Hematopoietic System and Its Protection
(7B-506)

小島 栄一^a、 田中 薫^a
E.Kojima and K.Tanaka

Abstract

The effects of carbon beam(290MeV/u) which was produced by NIRS HIMAC on hematopoietic stem cells in mice were investigated and compared between the group irradiated with X-rays(200 kVp). Exogenous CFU-S in bone marrow showed exponential type of survival curves for both the carbon beam and X-rays. The RBE value in terms of D_{01} was 1.2. The results also indicated that the RBE obtained for endogenous CFU-S was 1.2.

1. 研究の目的及び年次計画

正常造血組織に対する重粒子線の影響に関する研究は、重粒子線による癌治療の際の造血系障害の評価、そして宇宙空間における粒子線の生体への影響評価などの基礎的研究として重要な意義を有している。本研究は、各種重粒子線のマウス造血系細胞に対する効果およびその修飾について検討し、重粒子線による造血系障害の防護および治療に役立ち得る基礎的知見を得ることを目的とする。

これまで、理研のリングサイクロトロンで発生させた135 MeV/uの炭素線による造血系障害について、X線(200 kVp)に

よる不活化効果と比較して、その生物学的効果比(RBE)に関する研究を行ってきた。平成6年から、放医研HIMACの発生装置を使って、炭素線の造血組織に対する効果について検討している。

2. 今年度の研究経過及び成果

炭素線のマウス造血系細胞に対する不活化効果について、1) 骨髄および脾臓由来の外因性脾コロニー形成細胞(CFU-S)、2) 内因性CFU-Sなどを指標として検討した。動物はddY-SLC系雄マウス(8-12週齢)を使用し、炭素線の照射は、290 MeV/uのエネルギーをもつ炭素イオンビームを用いた。マウスは、アクリル製照射用箱に入れられ、アルミ製レンジモジュレーターによって、6 cm幅に拡大したSOBPの中心部位にアクリル板上に固定されて、全身一回照射された。照射野の直径は10 cm、線量率はSOBP中心部(LET: 50 keV/ μ m)で約3 Gy/分である。対照としてのX線照射は、200 kVp, 20 mA, 線量率0.7 Gy/分の条件で行った。照射直後、マウスから大腿骨および脾臓を摘出して、氷冷した培地中に保存し、その数時間後に、採取された骨髄細胞および脾細胞は、外因性CFU-Sなどのコロニー検定に供された。また、照射9日後にマウス内因性CFU-Sについても調べ

た。それらの線量-効果関係から炭素線のRBEを求めた。その結果、炭素線による骨髓由来の外因性CFU-SのDo線量は0.71 Gyであり、X線によるそのDo線量は0.85 Gyであった。したがって、Do線量比から骨髓のCFU-Sに関する炭素線のRBEを求めると1.2となった。一方、脾臓由来のCFU-Sの場合は、その線量-生存率曲線は両者の間に差が無く、ほとんど一致していた ($Do \approx 0.5$ Gy)。これに対して、ネブタール麻酔下状態で照射を行った場合、骨髓および脾臓由来のCFU-Sの炭素線（理研リングサイクロトロン、135 MeV/u）のRBEは、それぞれ、1.7 および1.4を示した。また、内因性CFU-Sに関するRBEは、iso-effect 線量比で見ると、1.2を示し、麻酔下状態で照射した場合には、そのRBEは1.5とやや大きくなった。これらの結果は、炭素線による造血幹細胞の不活化効果に関するRBEは、1.2であり、麻酔下状態で照射した場合は、RBEがやや大きくなることが分かった。このことは、炭素線に対する造血幹細胞の感受性が、照射条件としての麻酔の有無にかかわらず、ほとんど変わらないことから、麻酔下条件においては、マウスの造血環境が低酸素状態になり、X線に対する造血幹細胞の放射線感受性が低くなることを示唆している。現在、GM-CFC, Meg-CFC などについても、分化度、細胞系列の相違の観点から検討中である。

[研究発表]

- 1) 坪井 篤、小島栄一、田中 薫、金井 達明：炭素線による造血系障害のRBEに関する研究。日本医放会誌、第55巻4号、247-252 (1995).
- 2) 小島栄一、田中 薫、古澤佳也：第38回日本放射線影響学会、千葉、1995.11.

a. 放医研障害基盤

分裂の盛んな臓器の腫瘍の発生（マウスの腫瘍発生）

Effects of different quality of irradiation on hematopoietic system in mice: comparison between x-rays and heavy ion particle exposures.

(7B-507)

川瀬淑子^a、蜂谷みさを^a、明石真言^a

Abstract

Myeloid leukemias are induced with high incidence by x-irradiation in RFM/MsNrs male mice. In this study, we studied effects of either x-rays or heavy ion particle exposure on the counts of peripheral blood cells in these mice. Mice were subjected to a single exposure (1-3Gy) of whole body either x-rays or carbon-12 beam irradiation. A similar rapid reduction of the counts of leukocytes and neutrophils was observed in both groups following irradiation; the nadir was on day 2. However, the number of leukocytes in mice irradiated with a carbon beam was significantly lower than that in mice irradiated with x-rays. In contrast, the absolute neutrophil count (ANC) was minimal on day 14 following x-irradiation while ANC showed the lowest on day 2 after irradiation with a carbon beam. Our results suggest that irradiation with a carbon beam induces a rapid reduction of ANC and a strong suppression of leukocytes count as compared to x-ray irradiation.

(1) 研究の目的及び年次計画

これまでに、3Gy X線照射により RFM/MsNrs ♂マウスの放射線誘発骨髄性白血病の発生、性質、病型、寿命をみてきた。同等線量の重粒子線照射マウスを終生飼育した結果、X線照射マウスに比べて白血病の発生に差異が現れるかをみることを目的とする。照射後、白血病発生までに約6か月の期間がかかり、最終結果を得るまでに約2年を要する。平成7年12月までに照射を終了し発生経過を追跡中である。平成9年上半期にはその成果を発表する予定である。

(2) 今年度の研究経過及び成果

RFM/MsNrs ♂マウスにX線及び重粒子線単一全身照射し照射後マウスが死亡せず観察できる線量を調べ、同時に白血球、好中球、赤血球、血小板の抑制及び回復動態を観察した。マウスにX線、重粒子線を各々1Gy, 2Gy, 3Gy照射し、経時的に尾静脈採血による血球数算定、ライト染色塗末標本検鏡による好中球数算定をした。照射条件は重粒子線照射で、イオン種、炭素線、エネルギー：290MeV/u、LET：50KeV/ μ m、SOBPビーム、照射野：20cm ϕ 、線量率：1Gy/min、X線照射では、200kV、20mA、0.5mmAl + 0.5mmCu filters、Focus Sample Distance：56cm、線量率：0.61Gy/minで行った。図1に、X線照射及び重粒子線照射マウスの照射後の白血球の変化を示した。各点は、6-8匹の平均値で非照射マウスの白血球数を100%として表した。X線照射群では、照射後2時間に一過性の増加が認められたが、各線量とも、照射後2日に極底値を示し、1Gy群でcontrolの44%、2Gy群では、38%、3Gy群では、21%と線量依存性を示した。その後15日より回復を始め、50日では、1Gy群だけ回復した。一方重粒子線では、同様に2日目に線量依存的な最低値が認められた。表1は、白血球が最も下がった時 (Day2) のX線と重粒子線間における白血球数を比較したもので、重粒子線の方に有意に強い抑制効果が示された。図2は、好中球数の照射後の変化をみたもので、照射後2時間で、X線、重粒子線共、一過性の増加が認められた。X線では、好中球数は、最低値は14日目に認められた。これに対して重粒子線では、最低値が2日目に現われた。好中球数の最も下がったX線のDay14と重粒子線のDay2の好中球数は両線種間に有意差は認められなかった。これらのことから、白血球数減少

^a放医研障害・臨床

のkineticsは同じであるが各線量では重粒子線の方が強い効果をもち、好中球数減少は重粒子線に早く効果が現れることがわかった。一方赤血球数、血小板数減少及びその回復には両線種に差は認められなかった。

なお、終生飼育のためのX線3Gy照射マウス、91匹、重粒子線3Gy照射マウス、90匹、非照射マウス、71匹の白血球発生経過を観察中である。

(3) 成果発表

1.川瀬淑子ら：マウス末梢血から見た急性放射線造血障害：X線及び重粒子線照射後の白血球、血小板の回復動態、日本放射線影響学会第38回大会口頭発表1995.11. (千葉)

2.Kawase Y, et.al.:Effect of human recombinant granulocyte colony-stimulating factor on induction of myeloid leukemias by X-irradiation in mice. Blood.82:2163, 1993.

図.1 白血球の回復動態

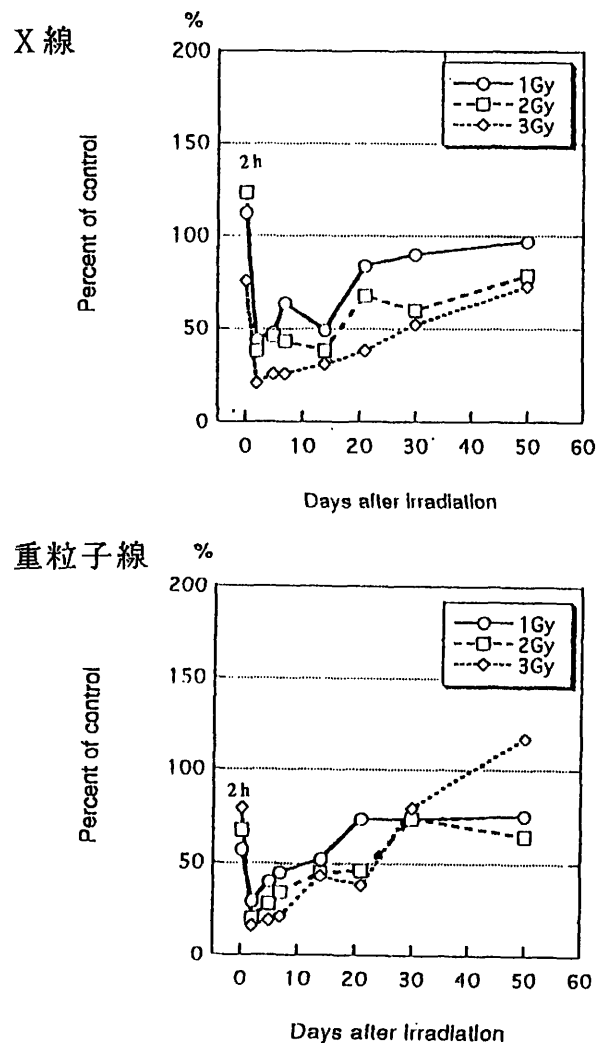


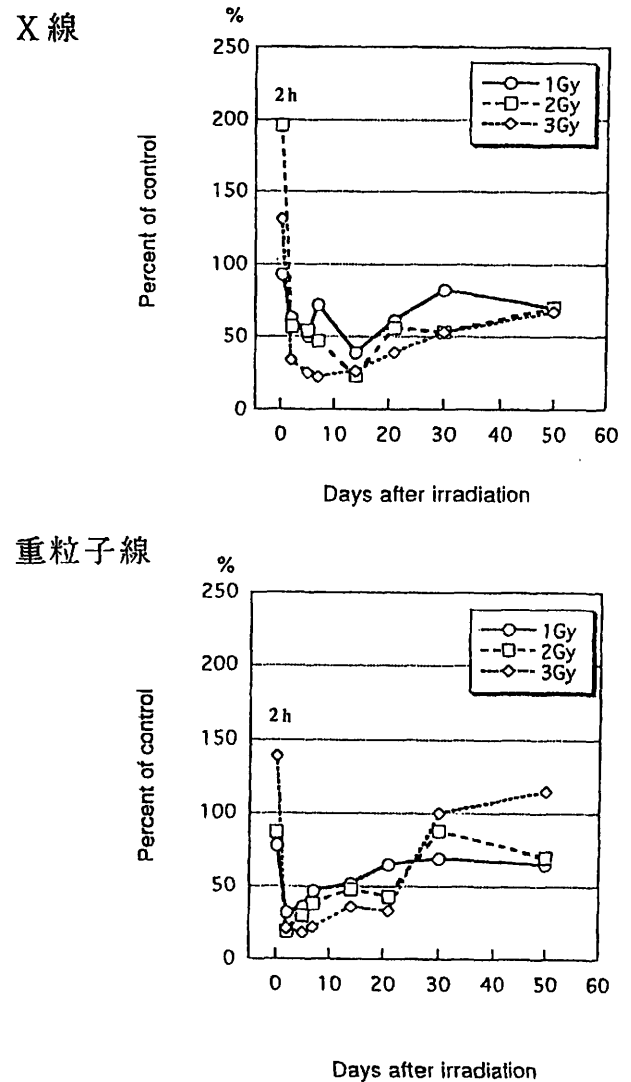
表.1 最低値白血球数の比較 (照射2日後)

	X線	重粒子線	p値
1Gy	45±9 ^{1) 2)}	29±6	<0.01
2Gy	38±9	20±3	<0.001
3Gy	21±5	17±4	<0.05

1) 対照を100として%で表す。

2) 平均値±標準偏差

図.2 好中球の回復動態



放射線による遺伝子発現：X線と重粒子線との比較

Induction of Gene Expression by Irradiation : Comparison of X-ray and Carbon Beam
(7B-508)

明石真言^a、大沢宜明^a、川瀬淑子^a、蜂谷みさを^a

M. Akashi, Y. Osawa, Y. Kawase and M. Hachiya

Abstract

Manganese superoxide dismutase (MnSOD) is an enzyme which is involved in scavenging superoxide radicals. We studied the effects of different qualities of irradiation on the survivals of the human ovarian carcinoma cells SK-OV-3 and the mechanisms for the sensitivities. The surviving fraction of the cells at 6-8 Gy following x-irradiation was significantly lower than that of cells irradiated with a carbon beam. To investigate the mechanisms for the different sensitivity to irradiation, the mRNA levels of MnSOD and catalase, which converts H₂O₂ to H₂O and O₂, were determined. Irradiation with a carbon beam induced the higher levels of MnSOD mRNA than X-rays while both increased the levels of MnSOD transcripts in a dose-dependent manner. In contrast, the levels of catalase mRNA were not affected by either of irradiation. Our preliminary results suggest that differential expression of MnSOD may be, at least, one of the mechanisms responsible for different sensitivity to different qualities of irradiation.

1. 研究の目的及び年次計画

宇宙空間は、地上とは異なった粒子線の影響下にある事が想定されている。21世紀にはこの空間を利用した研究が発展することが期待される一方、細胞、組織、動物を用いた基礎研究の要求度も必然的に増加する。最近の研究では、放射線により誘導される遺伝子、また抑制される遺伝子が報告されている。この研究課題では当研究所が所有する重粒子線を始めとする様々な粒子線から受ける生体への影響を遺伝子発現から実験的に考察する。同時に、線質の差に対する感受性の高い系を見いだすことも

^a 放医研障害・臨床

目的とする。

当面の目標は、X線もしくはγ線と重粒子線の生物影響の差を明らかにし、同時にその機序を解明することにある。放射線による障害や悪性転換にはO₂⁻やOH⁻のfree radicalsが重要な役割を果たしていると考えられている。一方では、この外部からのストレスに対し、生体はある種の蛋白質を産生する。free radicalsを消去する酵素群はそのひとつで、これらの酵素群は放射線に対する感受性や抵抗性にも関係している。Tumor necrosis factor (TNF)も放射線により腫瘍細胞を含む様々な細胞で発現され、放射線によるcytotoxicityにおける役割が注目されている。平成7年度は、培養腫瘍細胞株を用いてX線と重粒子線(炭素線)の放射線に対する感受性とこの感受性の相違をきたす機序を、Manganese superoxide dismutase (MnSOD)等の遺伝子発現から検討した。平成8年度以降は、TNFの産生の関与も含めたこの機序をさらに追及し、正常組織と腫瘍組織、もしくは腫瘍細胞種間の相違等を明らかにする。

2. 今年度の研究経過及び成果

使用した細胞は、ヒト卵巣腫瘍由来の細胞株SK-OV-3で、この細胞はp53を欠くが、一般にその発現がp53に依存していると考えられているp21/WAF1が³、protein kinase C (PKC)の活性化により誘導される性質をもつ。この細胞のX線と重粒子線に対する感受性を比較した。両線種とも線量率2 Gy/minで照射した。図1に示す様に、1, 2 Gy照射では両線質間のsurvival fractionに有意な差が認めれなかったが、6, 8, 10

Gy では重粒子線に比較し x 線照射に有意に強い感受性を示した ($p < 0.01$)。この感受性の相違の機序を明らかにするために、両線種により発現する遺伝子を比較した。MnSOD は、ミトコンドリアに存在する Mn を持った酵素で、放射線等により増加する superoxide radical (O_2^-) を H_2O_2 と H_2O に変え、放射線に対する抵抗性を増すことが知られている。また、放射線照射は O_2^- のみならず OH^- の産生も増加させる。Catalase はこれら産生された H_2O_2 や OH^- を水に変換する酵素で、放射線に対する抵抗性と言う観点からは見落とすことが出来ない。細胞を各線量で照射 4 時間後に RNA を抽出し、Northern blotting を行い遺伝子発現を見た。0.5 もしくは 1 Gy 照射では、両線種とも MnSOD RNA の発現誘導は認められなかった (図 2)。これに対して、重粒子線 10 Gy 照射では、非照射細胞に比べて約 4 倍の発現が認められ、20 Gy 照射では約 6 倍の発現が観察された。これに対して X 線照射群では、20 Gy にいたる各照射群で有意な発現増加は見られなかった。Catalase の発現は、両線種とも有意な増加は認められなかった。MnSOD の RNA 増加の機序を調べるために、nuclear run-on assay を行ったが、転写レベルでは有意な増加は認められなかった。

今回の結果は、ヒト卵巣腫瘍由来の細胞株 SK-OV-3 を X 線と重粒子線にて同線量で照射した場合、cytotoxic な効果は X 線に強く、この機序には MnSOD の発現の差にある可能性を示している。即ち、重粒子線は MnSOD の発現誘導を x 線より強く誘導し、この MnSOD が速やかに O_2^- を除去することが一因であるらしい。この他にも、放射線により産生が増加する free radicals を消去する酵素にはいくつかある。cytosol に存在する Cu/Zn SOD や glutathione peroxidase などが考えられる。現在これらの結果を検討中であるが、放射線による障害は細胞の核

というよりミトコンドリアの方が大きいと考えられており、MnSOD の発現は治療効果と放射線に対する障害を考える上で重要である。現在、増加する MnSOD やサイトカインの中和抗体もしくは、antisense 等を用いて阻害する実験を行っている。また、今回の検討では重粒子照射により p53 を欠く細胞を用いているが、p53 の status を考慮した研究も将来視野にいらる必要がある。

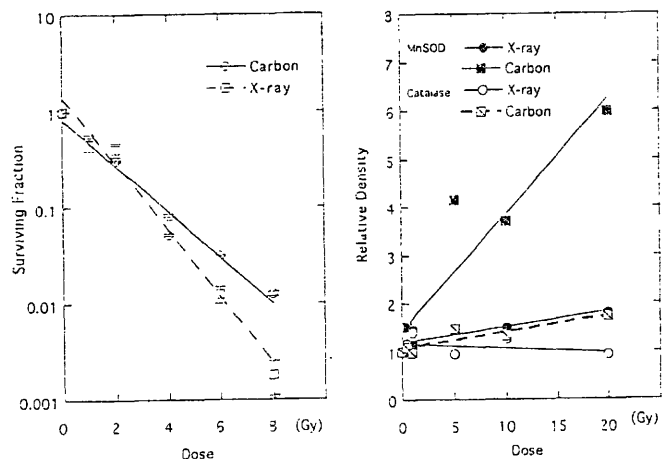


図 1. ヒト卵巣癌細胞 SK-OV-3 における X 線もしくは Carbon 照射に対する感受性。照射後 8 日間培養し surviving fraction を算出した。非照射細胞の plating efficiency は、70% であった。

図 2. MnSOD と Catalase mRNA の発現。X 線もしくは Carbon で照射、4 時間培養後 total RNA を抽出し Northern Blotting を行った。RNA レベルの定量化は Densitometry によった。

3. 成果発表

1. Akashi, M. et al. Activator of Protein kinase C induces WAF1 expression: evidence which does not require p53. The American Society of Hematology: 37th Annual Meeting. Seattle, WA, USA 1995.
2. Akashi, M. et al. Irradiation increases manganese superoxide dismutase mRNA levels in human fibroblasts: possible mechanisms for its accumulation. *J Biol Chem* 270:15864-15869, 1995
3. Akashi, M. et al. Irradiation induces WAF1 expression through a p53-independent pathway in KG-1 cells. *J Biol Chem* 270:19181-19187, 1995
4. Hachiya et al. Role of TNF in induction of MnSOD in the monocytic cells THP-1. *J Biol Chem* in press 1996

疑似微小重力下における高エネルギー粒子線のリンパ球への影響

Effects of heavy ions on lymphoblastoid cells in the system mimicking microgravity.

(7 B - 5 0 9)

湯川修身^a、中島徹夫^a、巽 紘一^a

O. Yukawa, T. Nakajima and K. Tatsumi

(Abstract)

Experiments in space flights have so far demonstrated that the space environment can alter metabolism and signaling systems in living cells. But space experiments can't be performed very often and have several limitations as to the experimental conditions. It is, therefore, necessary to establish a simulating system on the ground for researching into effect of space environment on living cells. Two main factors of space environments are microgravity and space radiation. It is possible to study effect of each space condition on the cells by using parabolic-flight system, Clinostat, etc., to acquire microgravity and using accelerator, etc., to simulate space radiation. In fact, each of them has substantial effects on physiological conditions in the cells. But a system for testing the dual effect on the cells has not been developed. We are trying to mimic space environments by irradiating cultured cells in high density medium. Irradiation of lymphoblastoid cells in Ficoll-paque (manufactured by Pharmacia) is considered to be feasible. Density condition of Ficoll-paque is adjusted to be close to the microgravity in the space.

1) 研究の目的及び年次計画

今までのスペースラブやスペースシャトル等で行われた生物科学実験は、宇宙における生体の変化、障害に関する知見を増やすことでこれからの宇宙時代を迎えるに多くの克服すべき課題があることを示した。しかし、宇宙で実際に実験できる機会は多くなく、さらに詳細な検討を宇宙空間で行うには設備にも制約があり、実用的になるにはまだ時を要する。宇宙の特殊環境因子としては微小（無）重力環境であること、さらに宇宙放射線にさらされていることが大きな因子として挙げられる。これらの因子をいかに模倣して地上モデルを構築するかがこの課題の趣旨である。

平成7年度はそのようなモデル系の試案を考え、地上実験のモデル系として適当かどうかをこれまでの宇宙実験のデータを集め、検討し実際に実験を実行段階にのせることを目的とした。

2) 今年度の研究経過及び成果

微小重力の生物に対する影響については実際の宇宙における実験によってデータが集積されている。X線、陽子線、重粒子線の生物効果を調べることは放射線生物学、臨床

のデータにつながるだけでなくそれ自体が宇宙での生物影響効果の基礎ともなるものである。しかし、二つの因子を考慮した実験系を組むには、より宇宙環境に近い状態にして同時に照射実験を行うことが必要となる。落下施設、航空機の放物線飛行、またクリノスタットの使用による微小重力環境の設定はこの場合適切とは思えない。それは相加効果の実験（しかも放射線照射との間にかなりの時間がかかるであろう）であり理想的ではない。放射線照射を微小重力下で行うには他にどのような系が考えられるか。今回我々は、浮力を利用した系、具体的には浮遊細胞（ヒトリンパ球）を高密度液（フィコール）中に常時浮遊している状態に保つことを考えそれを試行モデルとした。選考理由としては、1) これまでに実際の宇宙空間でのヒトリンパ球の活性化の抑制に関する研究などのデータが蓄積されていること、2) リンパ球においては体液からのリンパ球の分離の際に用いられる高密度溶液があること、3) リンパ球の培養細胞に関する知識、技術が既に当研究班では修練されていることが挙げられる。

現在、実験はまだ開始段階で照射も最近試行されたばかりであるが、ヒトリンパ球を極めて微小重力環境に近い状態にするための密度の試算や、実際の高密度溶媒の毒性の検査などを行っている。より宇宙環境に近い疑似微小重力環境の構築とその検定が必要であるが、陽子線、重粒子線の照射実験も随時行っていく予定である。

参考文献

1. 遺伝 “特集—宇宙生物学” 1994年10月号（48巻10号）pp8-70
2. Cogoli, A. et al. : Science, 225, 228-230 (1984)
3. De Groot, R.P. et al. : Journal of Cell Science, 97, 33-38 (1990)
4. Sonnenfeld, G. and Miller, E.S. : Journal of Leukocyte Biology, 54, 253-258 (1993)

放射医研・生物影響

物 理 · 工 学 班

重粒子治療計画法の開発に関する研究

Development of Heavy Ion Treatment Planning Method (7P-001)

遠藤真広^a、古山浩子^a、蓑原伸一^a、宮原信幸^a、金井達明^a、外村浩美^a、東 明男^b、溝江純悦^a、西村克之^c、伊藤 彬^d、稲邑清也^e、西台武弘^f、高井通勝^g

M.Endo, H.Koyama-Ito, S.Minohara, N.Miyahara, T.Kanai, H.Tomura, A.Higashi, J.Mizoe, K.Nisimura, A.Ito, S.Inamura, T.Nishidai and M.Takai

Abstract

Full use of advantages of heavy ion needs a treatment plan which enables to concentrate sufficient dose to a target region and spare surrounding critical organs, and also needs accurate realization of the plan. The purpose of this study is to develop a system with which therapists can do such tasks easily. It is about 5 year projects which started in 1994. This year we improved our system to correspond to clinical requirements. The improvements include addition of several functions to treatment planning system, establishment of compensator/collimator fabrication system in our institute, and addition of simulator function to patient positioning system.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線はその優れた線量分布と生物効果のため、治療成績の向上と正常組織の障害の減少を目的とした高精度な治療を行うことが可能である。しかし、その可能性を十分に活かすためには、病巣領域を的確に決め、そこに線量を集中する治療計画を行い、それを忠実に再現する治療を実施する必要がある。本研究はそのような治療計画法を開発することを目的として、5年程度の期間にわたり、病巣領域の抽出、線量分布の計算と測定、ビーム整形、患者の位置決め、生物効果および治療領域の照合などの側面から多面的に進める。臨床試行を円滑に進める観点から操作性の向上及び計算処理の高速化

などについても研究を進める。さらに、本研究の成果を後続の粒子線治療施設の建設と運用面に活かすとともに、光子治療の高精度化という形で一般の放射線治療に還元することも目的とする。

2. 本年度の研究成果及び成果

2. 1 治療計画装置の機能向上

本年度は臨床試行2年目であり、年度末までに82名(累積103名)の患者の治療を行った。治療対象も前年度の頭頸部、脳腫瘍、肺以外に腹部(肝)、骨盤部(子宮及び前立腺)が加わり、これに対処するため、治療計画装置の照射パラメータファイルの拡張を行った。

治療計画装置は治療患者データの解析にも用いられている。この需要に対処するため、以下に述べるような機能拡張を行った。第一に、照射効果を解析するため、dose volume histogram(DVH)の計算を可能とした。また、皮膚への照射効果を解析するため、皮膚線量分布の計算と表示法、特にdose (surface) area histogramの検討を行った。さらに、従来の生物等価線量分布と物理線量分布の他に、LET分布と2次粒子の発生分布の計算も可能にした。

2. 2 補償フィルター/患者コリメータ製作システム

補償フィルター及び患者コリメータは治療ビームの整形のために、治療計画の結果をもとに患者毎に製作される。従来は製作法を指導した工場に全数、発注していたが、今年度は検査体制を確立するとともに、所内にも製作システ

ムを整備し、特に早い納品が要求される治療計画の変更に対応した。

2. 3 患者位置決めシステム

HIMACでは、患者位置決めフィルムに代えてX線TVを用いる方法を採用している。これは、位置決めに必要な時間の短縮を意図したものである。本年度は、このシステムを治療シミュレーターとして使用する際の機能を強化するとともに、画像取得条件の検討を進め必要な全ての部位に対して、実用可能な画像を得ることを可能とした。

以上のような改良の結果、治療システムの有用性は大きく向上した。これらの技術移転も開始され、治療計画装置のGUIが光子治療で

採用された。

3. 成果発表

- 1) 宮原信幸、遠藤真広他：重粒子治療における補償フィルター／患者コリメータ自動作成。放射線医学物理 15:9-13(1995)
- 2) 遠藤真広、古山浩子、養原伸一：重粒子治療における3次元画像の役割。Med Imag Tech 13:221-226(1995)

^a放医研重粒子治療センター、^b兵庫県庁、^c茨城県立医療大、^dがん研、^e大阪大学医学部、^f京都府立医療短大、^g浜松医大

重粒子線の照射初期過程における時間分解 ESR イメージングによる研究

ESR Study of Radiation Chemistry by Irradiation with Heavy Ion Beams
(7P-002)

塩谷優^a、八尋秀典^a、板垣吉晃^a、中井敏浩^a、峯岸安津子^b、
土橋宣昭^c、中川公一^c、村上健^d、古澤佳也^d、金井達明^d
M. Shiotani, H. Yahiro, Y. Itagaki, T. Nakai, A. Minegishi, N. Tsuchihashi,
K. Nakagawa, T. Murakami, Y. Furusawa, and T. Kanai

Abstract

ESR studies were carried out for radicals generated by irradiation with ^{12}C ion beams as functions of dose and LET. The yields of DL- α -Alanine neutral radical (CH_3CHCOOH) generated by the room temperature irradiation were found to correspond fairly well to the dose-depth profile of "Bragg curve". Furthermore, several organic radical cations were successfully generated and stabilized in solid matrixes by a low temperature irradiation at 110K. The radical cation yields were also correlated with the dose-depth profile.

1. 研究の目的

高LETの重粒子イオンを高エネルギーで照射するとノックオンによる反跳粒子及び主に電子からなる2次粒子が生成する。2次粒子の化学反応により生成するラジカル種、特に正・負イオンラジカル種を直接ESR法で観測することによりイオン化過程つき実験的情報を得ることを目的とした。さらに、ラジカル生成量の射照線量およびLET依存性を調べることを目的とした。

2. 今年度の研究経過および成果

1) ラジカル生成と線量依存性

合成高分子 (PTFE (Polytetrafluoro-ethylene) 等)、DL- α -Alanine および グラニュー糖等の ^{12}C ビーム室温照射によるラジカル生成とその線量依存性をESR法により調べた。PTFEの室温空気中照射ではパーオキシラジカル ($[-\text{CF}_2-\text{CF}(\text{OO}\cdot)-\text{CF}_2-]$) の生成が確認できた。また、生成ラジカル量は線量に比例して増加することを見出した (線量は 2,000Gy 以下)。さらに、被照射 DL- α -Alanine (生成ラジカルは脱アミノ型の CH_3CHCOOH) および グラニュー糖に生成したラジカル量と線量も線形関係にあることがわかった。

2) DL- α -Alanine の Bragg-Curve

DL- α -Alanine 錠剤を PMMA (Polymethyl-metacrylate) 板中にうめ込んだ試料を、生物照射室において、 ^{12}C ビーム室温照射を行った。

ビームの PMMA への入射距離 (水換算) の関数として生成したラジカル (脱アミノ型 CH_3CHCOOH ラジカル) 濃度を求めた (図 1)。ラジカル濃度の Bragg-Curve は Dose プロファイルにほぼ一致することがわかった。ラジカル濃度ピークの高さが少し低く観測されているが、これは試料の厚さ (1mm) が Bragg-Peak 前後の Dose の鋭い変化に対応できないためと考えられる。Bragg-Peak 後のラジカル生成は ^{12}C 核破碎で生成する H^+ 、 He^{2+} 等の軽核による照射効果に帰属できる。図 2 は生成ラジカルの G-値を線量平均 LET に対してプロットしたものである。LET が $20\text{KeV}/\mu\text{m}$ 以上になると、G-値が減少し始めることが観測された。これは ^{12}C の媒質内減速により媒質に供与されるエネルギーが増加し、トラック内に生成する電子とホールの再結合の確率が増加することに起因すると考えられる。

3) イオン化過程の直接検出

ラジカル生成は 2 次粒子、特に 2 次電子によるイオン化過程で生成する電子 (ホール) の化学反応に起因すると考えられる。そこで、ホールまたは電子との反応で生成する正または負イオンラジカル種を直接ESR法で観測することを試みた。正・負イオンラジカルは短寿命反応活性化学種である。そこで、低温照射を行い、生成するイオンラジカルを安定化し、ESR観測を行うことを試みた。

液体窒素を冷媒とする低温照射用装置を用いて実験を行った (図 3 の概略図参照)。実験室内の放射化汚染を防ぐために、液体窒素の消費量を最小限にするよう工夫した。このような簡単な装置により、 $110 \pm 10\text{K}$ の温度が 10 分間以上安定に得られ、多くの有機化合物系で正・負イオンラジカルの観測に成功した。以下に観測に成功した正イオンラジカルの一例を示す。

1mol% の Tetramethylethylene [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$] を含むハロカーボン (CFCl_3) を 110K で ^{12}C ビーム照射 (物理汎用照射室; $1,700\text{Gy}$) した後、 77K で ESR 観測を行った。分解能の高いスペクトルが観測でき、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ の正イオンラジカル^{1,2)} に帰属できた。なお、電

子は電気陰性度の大きい CFCl_3 に捕捉され CFCl_3 の負イオンラジカルとなり安定化されるが、異方性スペクトルのため見掛けの強度は弱く、正イオンラジカルの同定は明瞭である。生成した $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ の正イオンラジカル濃度(相対量)を水換算の深さに対してプロットしたのが図4である。Bragg-Curveプロファイルが現われていると考える。実験データ数を増やし、Doseプロファイル等との詳細な比較を行うことが今後の課題である。

以上のように、低温照射実験に成功した。 ^{12}C ビーム照射に伴うイオン化過程で生成するホルの反応で生成した正イオンラジカルを直接検出できたことは大きな成果と考える。

3. 参考文献

- 1) "Radical ionic systems - Properties in condensed phases", A. Lund, M. Shiotani, (eds), Kluwer Academic Publisher (Dordrecht), pp. 1-496 (1991).
- 2) "ESR of radical ions", M. Shiotani, H. Yoshida, *CRC handbook of Radiation Chemistry* (ed. Y. Tabata), Chap. VIII.C, CRC Press, pp. 440-67 (1991).

4. 研究発表

- 1) "Free Radical Formation in *DL*- α -Alanine Polycrystal Irradiated by ^{12}C Ion Beams", A. Minegishi, M. Shiotani, N. Tsuchihashi, T. Ozawa, T. Murakami, T. Kanai, and Y. Furusawa, *Tenth International Congress of Radiation Research*, pp. 09-11, Wurzburg, Germany (1995).
- 2) " ^{12}C ビームを照射した*DL*- α -Alanine Bragg-Curve", 峯岸安津子, 塩谷優, 村上健, 古澤佳也, 金井達明, 第38回放射線化学討論会, pp. 47-48 (1995).

- a 広島大学・工学部
- b 神奈川大学・総合理学研究所
- c 福島県立医科大学
- d 放射医学研究・医用重粒子物理

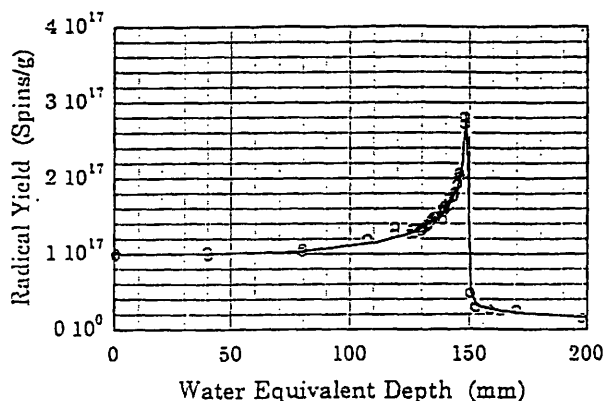


図1. *DL*- α -Alanineラジカル量の入射距離依存性(水換算). ^{12}C ビーム室温照射.

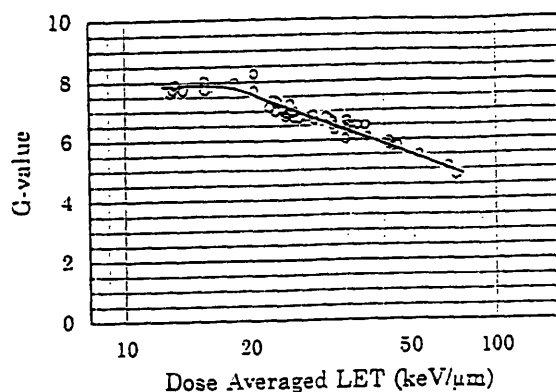


図2. *DL*- α -Alanineラジカル量のLET依存性. ^{12}C ビーム室温照射.

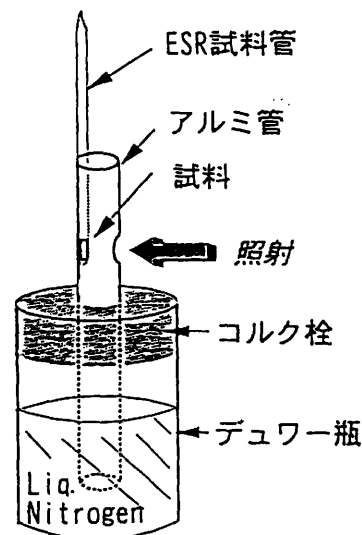


図3. 低温照射装置の概略図

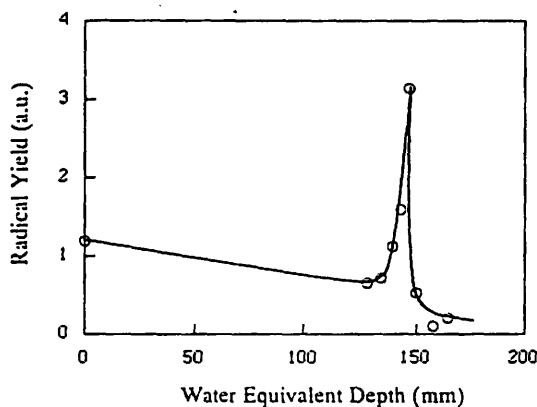


図4. $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 正イオンラジカル濃度(相対量)の入射距離依存性(水換算). ^{12}C ビーム照射.

重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究

Experimental Study of Interaction between Heavy Ions and Plasma (7P-003)

小川雅生、堀岡一彦、青木尊之、中島充夫、藤井浩太郎、宮本修治*、細貝知直、
幕内秀和、岩瀬修、中村匡志、遠藤剛

東京工業大学 綜合理工 創造エネルギー専攻

M.Ogawa, K.Horioka, T.Aoki, M.Nakajima, K.Fujii, S.Miyamoto*, T.Hosokai,
H.Makuuchi, O.Iwase, T.Nakamura and T.Endo

Department of Energy Sciences, Tokyo Institute of Technology

Abstract

A z-pinch plasma target has been tested on a beam line of HIMAC. Electromagnetic noises caused by discharge were low enough for the accelerator system and MCP particle detectors. The MCP detector system achieved a time resolution of 0.1 ns.

1. 研究目的

重イオン加速器技術への応用および高エネルギー密度状態の基礎物理を調べることを目的として、重イオンとプラズマの相互作用を調べる。取り扱うプラズマの純度や密度の一様性を高めること、プラズマ密度を 10^{19} cm^{-3} 以上の高密度とすること、相互作用する重イオンのエネルギーを MeV/u から keV/u の領域で変化させ、エネルギーの関数として計測すること等、測定は精密化の時代に入っている。

今年度は水素ガスが使用できる環境が整っていないので、装置系の整備と計測技術の開発に重点を置く。エネルギーが 6 MeV/u の C と Ne を入射ビームとし、中エネルギー照射室で実験を行う。空気を放電ガスとし、放電が実験室に及ぼす影響を無視できるレベルまで減少させる対策をする。MCP 検出器を用いた TOF 測定が可能になる目標として、MCP 系の時間指定能力が 0.1 ns を切るための条件を作り出す。この理由は TOF 時間差が 0.1 ns を越えて計測可能となるのは、飛行距離が 2 m で、Ar ビームの場合であることによる。

2. z ピンチ放電プラズマ標的

プラズマの純度を高くするために、中性ガス成分を速く排気することをねらい、真空

排気管の直径が 100ϕ の大型の差動排気系を製作した。長さ 175 mm の放電コラムの片方には可動アパーチャーを追加し、合計 6 枚の 2ϕ スリットのアライメントを達成している。コンデンサーに蓄えた電気エネルギーを放電により開放するプラズマ生成法では、放電が繊細な粒子検出器系や加速器系の回路に雑音を出すことが心配された。火花放電対策や絶縁対策などにより、実用に耐えるレベルまで雑音を押さえることができた。

東工大においてプラズマ診断を行い、放電の時間・空間変化、密度の時間変化などの測定を行った。図 1 に放電における発光をストリーク・カメラで観察した例を示す。放電管の内径は 27ϕ であり、 $2 \sim 3 \mu\text{s}$ の間に計測可能なプラズマが生成されている。現在は 1 台の 4 kJ コンデンサーによりプラズマを生成しており、得られる水素プラズマの密度は 10^{17} cm^{-3} オーダーである。Stark 幅測定からプラズマ密度を求める解析が進行中である。計算機シミュレーションを併用しつつ、複数のコンデンサーからエネルギーを供給することにより、 10^{18} cm^{-3} 以上の密度を得ることが計画されている。

3. MCP 高速粒子検出系

プラズマが生成している時間は約 $1 \mu\text{s}$ であり、その間にプラズマ条件は時事刻々と変化する。その変化を 10 ns 毎に入射するビームパルスを用いて測定する。MCP の信号を 1 GHz 帯域のデジタル・オシロスコープに直に入れ、ビームパルス毎の遅れを測定した。入射ビームパルス自身が $2 \sim 3 \text{ ns}$ の時間幅を持つために、MCP 出力は 2

～3 nsの幅を持つ。ビームのマイクロパルスがGauss型とは異なる構造を持つために、時刻の同定は簡単ではない。現在までのところ、図2に示すように、時系列データを微分する方法で処理を行い、0.1nsの時間指定を得ている。

4. 結論

放電による雑音を実用レベルまで押さえることが実現できた。MCP系については、一応、当初目標の時間分解能0.1nsを得ることができた。次年度は実際に水素ガスを導入し、ArビームについてTOF測定を行いたい。

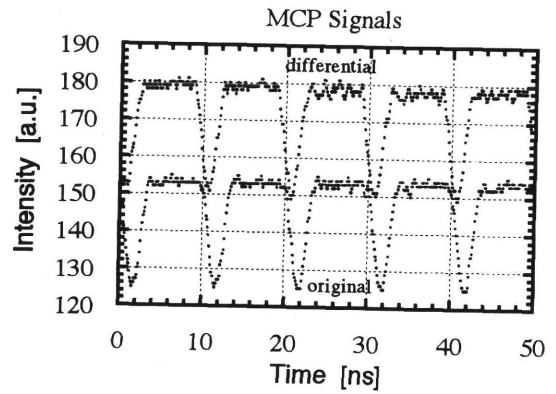


図2 MCP信号の時間変化。10ns毎のマイクロパルスに対応したピークが観察される。上側は時間指定を求めるための微分波形である。

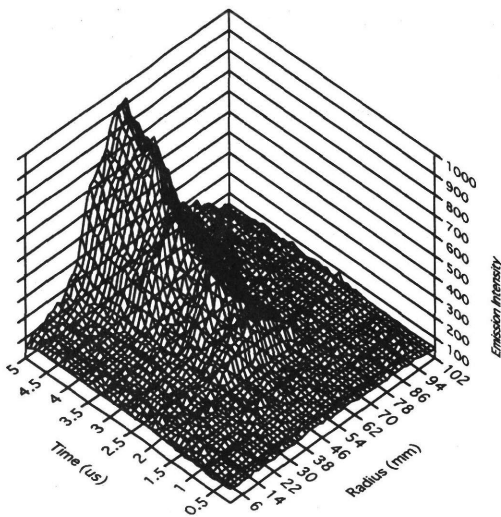
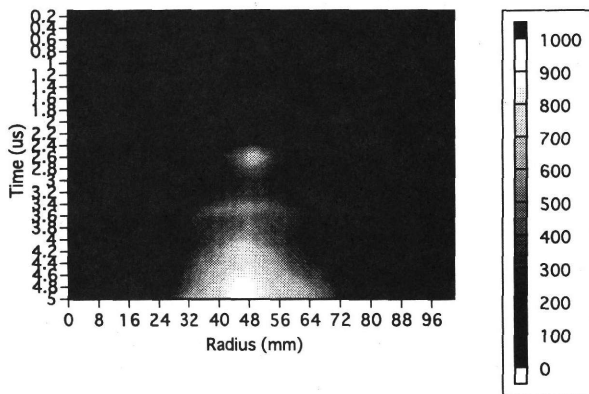


図1 ストリークカメラで観察した放電状態の時間変化

*姫路工業大学 高度産業科学技術研究所

重粒子線による3次元照射に関する研究

Study on 3-Dimensional Irradiation for Heavy-Ion Therapy

(7P-004)

金井達明^a、二見康之^a、松藤成弘^a、外村浩美^a、東明男^b、宮原信幸^a
T. Kanai, Y. Futami, N. Matsufuji, H. Tomura, A. Higashi and N. Miyahara

Abstract

A three-dimensional irradiation system using the broad beam method was installed at HIMAC facility for heavy-ion radiation therapy. The thickness of wedge absorbers and the shape of the radiation field made by multi-leaf collimator were changed during irradiation to sweep the Bragg peak only in a target area. Several preliminary tests were performed using 290 MeV/n ^{12}C beam. The 3-dimensional irradiation for a ball and a cylinder shaped targets in 7 cm diameter were carried out and the wedge absorbers and the multi-leaf collimator were controlled satisfactorily. Dose distributions of 10, 8, 6, 4, 2 cm SOBPs made by superimposing 5 mm width SOBPs were obtained. To check the function of the wedge absorbers, amount of dose in each slice and penumbra on 2D mode were measured. Results were agreed with those planned by calculations.

1. 研究の目的及び年次計画

放射線治療においては患部に線量を集中させることが大切で、治療成績の向上に直結する。生物学的効果が強く線量分布の良さを兼ね備えている重粒子線に対しては、線量を患部に均一に集中させ、周囲の正常組織への線量を極力少なくすることが特に重要である。このため本研究では、重粒子線の鋭いブラッグピークをわずかに拡大したものをターゲットの深部方向に走査し、同時に多葉コリメータの開度をターゲットだけに限定されるよう3次元的に照射するシステムを開発している。このアイデアに従って設計された3次元照射システムの性能評価を行い、これが重粒子線治療に有効であることを実証していくことがこの研究の目的である。

今年度は治療ポートBに設置された3次元照射システムを用いて実際に照射実験を開始した。照射結果をより定量的に評価できるように多次元の線量分布測定システムの開発を行った。次年度以降は3次元的に照射野を測定する方法を改良し、高速レンジシフタの改良など高度化をはかる。さらに治療計画法の開発や呼吸同期照射とのリンクなどを探っていく。

2. 今年度の研究経過及び成果

3次元照射システムは、現在使われて

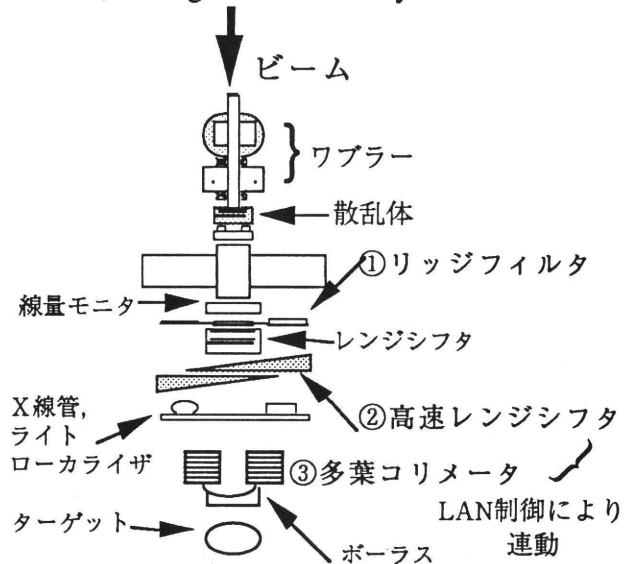


図1：3次元照射照射システム

いる2次元照射のシステムに①5 mm-SOBP用リッジフィルタ②高速レンジシフタ③多葉コリメータを加えた構成(図1)になっている。テスト実験によって現状の装置の性能がかなり把握できた。まずシステム全体の動作確認は ϕ 7 cm球・円筒状の照射野を作って、蛍光板をTVカメラでモニタすることで行い、計画されたものとほぼ一致した発光が得られた

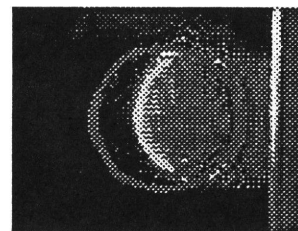


図2： ϕ 7 cm球状ターゲットへの3次元照射

円内がターゲット全体、弓状に1スライスの照射が行われている。

(図2)。照射野の中央に置いた線量計による深部線量分布の測定からは、実際に2次元照射で用いられるSOBP 2 ~ 10 cmの照射野を作ってみて線量分布を測定し、計算と比較した。その結果システムテイクスとしてよく再現する結果が

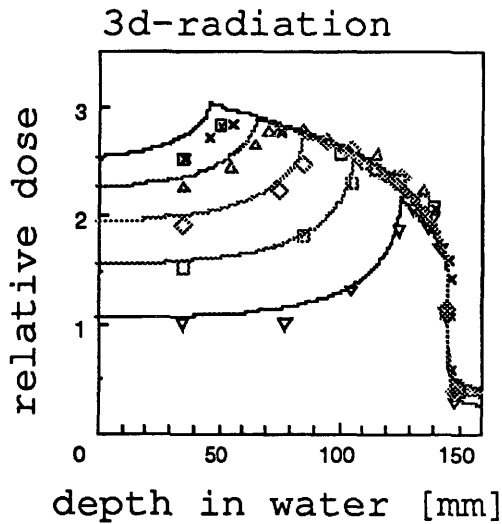


図3：3次元照射による深部線量分布の測定結果

得られた(図3)。但し、部分的な形状なども考慮した詳細の定量的な評価を3次元的に行うこと必要で、これは開発中の多次元線量計システムが8年度には使用可能になるので、多次元的な線量分布の測定及びこれを用いた照射野形成の計画へのフィードバックが可能になる。形成された照射野のペナンプラを評価するためにまず停止している高速レンジシフトの寄与をX線フィルムを用いて調べた。図4にその結果を示し、計算との比較を行っている。今後はこれが3次元モード

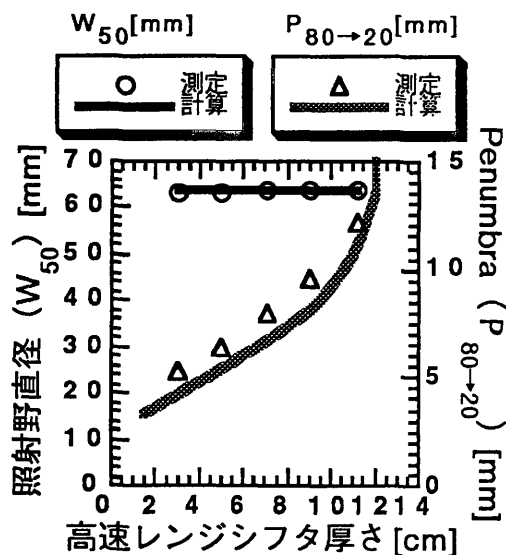


図4：照射野直径とペナンプラに対する高速レンジシフトの寄与

で動作したときのペナンプラを測定し、これをいかにコントロールするかが課題である。システム高度化をはかるためには各機器の高速で正確な制御が不可欠であるが、一番のネックとなる高速レンジシフトの動作について重点的に調べた。その結果150ms程度のモニタで調べた場合には動作は正確に設定通りに動作されていることが確認された(図5)。この

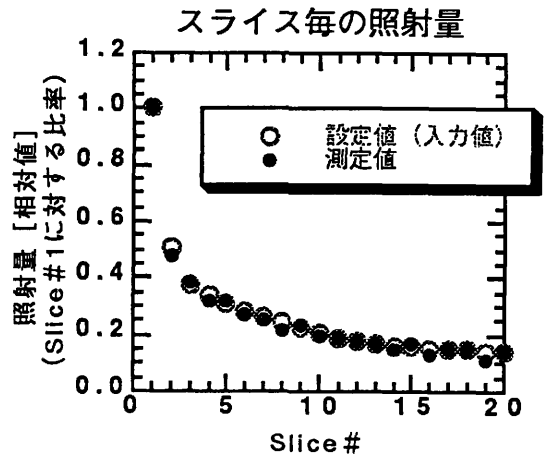


図5：高速レンジシフトの動作確認(スライス毎の照射量)

点は、さらに1桁以上の高速動作が要求されることになるので、高速応答の高速レンジシフト動作モニタ及びビームスピルモニタを整備し、高速レンジシフト装置自体の改良を行うことが課題となっている。さらに、システムの評価とともに患者毎の線量校正に必要な多次元線量計を開発し、これを使ってシステムを高度化させる。

3. 成果発表

[1] Futami, Y., Tomura, H., Matsufuji, N. and Kanai, T., "Development of 3-Dimensional Irradiation System for Heavy-Ion Radiation Therapy", in Proc. of 10th Sympo. on Accelerator Science and Technology, Hitachinaka, October, 1995, p442-444.

^a放医研重粒子、^b兵庫県

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 (7P-005)

金井達明^a、松藤成弘^a、外村浩美^a、二見康之^a、
福村明史^b、東明男^c、河野俊之^d
T. Kanai, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami,
A. Fukumura, A. Higashi and T. Kohno

Abstract

In HIMAC therapy beam, fragment particles caused by spallation reactions between primary beams and lucite range shifter are included. We measured these fragment particles to investigate the qualities of the therapy beam. Measurement system was based on DE-E counter telescope method, composed of plastic scintillators, a proportional counter, a Si detector and a BGO scintillator. Incident beams were sufficiently unified and spread out by wobbler magnets, scatterer and ridge filter. Measurements were carried out for 290 MeV/u and 400 MeV/u carbon beam with changing the thickness of the range shifter variously.

Experimental data revealed that fragment particles were well identified by the differences of Z or A. Fluence and LET spectra for each element of fragments were derived and compared with the calculational expectations.

1. 研究の目的及び年次計画

現在 HIMAC で行われているガン治療臨床試行では、治療ビームとして高速の重粒子（炭素）線を用いている。この治療において、(1) 各種エネルギーの重粒子線が可能となる深部線量分布の測定、エネルギー及び飛程調整後の照射野形成パラメータなど事前に治療計画に入力できる形で提供する、(2) ポーラス・コリメータなどの多様な照射条件下での詳細な線量分布を測定する、(3) 治療計画において(2)の結果を一般化した線量計算法を開発する、(4) 治療ビームの線質を明らかにして生物学的反応との対比を明らかにしていく、などの治療照射の総合的高精度化が必要である。

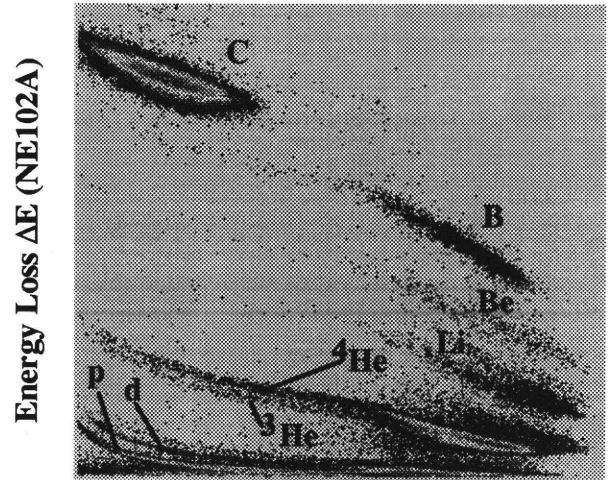
本研究では実際の治療で必要となってきたおのおののテーマに関して順次研究成果をまとめて治療に応用していく。(1)に関しては、現在までの 290, 350 及び 400 MeV/u の利用から、400 (垂直)、430 MeV/u (水平) での治療パラメータを整備し、単一エネルギー運用での問題点を明らかにして治療の効率化を図る。(2)では一次元、二次元の線量分布測定装置を開発し、線量分布を測定する。(3)ではペナンプラの理論解析を元に、体内での正確な線量分布の計算コードを開発する。(4)では臨床試行に用いられている 290、400 MeV/u の炭素をはじめ、ネオン、ヘリウムなどを入射ビームに選び、ターゲットとなる PMMA のレンジシフタとの核破砕反応から放出されるプロジェクトイルフラグメント粒子のフルエンス、LET スペクトル等の線質を測定する。

2. 今年度の研究経過及び成果

(1) 350 (垂直)、400 (水平) MeV/u の照射データの整備に続き、400 (垂直)、430 (水平) MeV/u での照射データの整備を行った。(2)一次元の線量分布測定装置として、256ch の比例計数管を開発した。一次元・二次元のデータ収集装置を開発した。(3)ペナンプラの解析を行い、計算コードを開発した。(4)本年度は、昨年度得られた知見に基づき、 ΔE 検出器として新たにプラスチックシンチレータを用い、水素やヘリウムなどの軽フラグメント核種まで精度良く識別した。また、メタンベースの組織等価ガスを流した比例計数管を用いて、細胞に付与される LET の測定を行った。この線質測定については下記に詳述する。

2-1. 標的厚の関数としてのフラグメントフルエンスの測定

図1に、290 MeV/u 炭素ビームを入射した場合のプラスチックシンチレータと BGO シンチレータによる $\Delta E-E$ 二次元散布図の一例を示す。この例から、炭素から水素までのフラグメント粒子が、それぞれ高さの異なったバンドとして明瞭に識別されている事が分かる。



Residual Energy E (BGO)

図1 290 MeV/u-carbon ビームを PMMA(120.7mm)に入射したときの、 $\Delta E-E$ 法による粒子識別の様子

それぞれのバンドに含まれるイベント数から、各フラグメント核種の生成率をターゲットの厚みを適宜変更して求めた。図2には、一例として同じく 290 MeV/u 炭素ビーム入射を入射した時の結果を示す。図中、実験値の比較対象として、Sihver ら[1]が開発した線量分布計

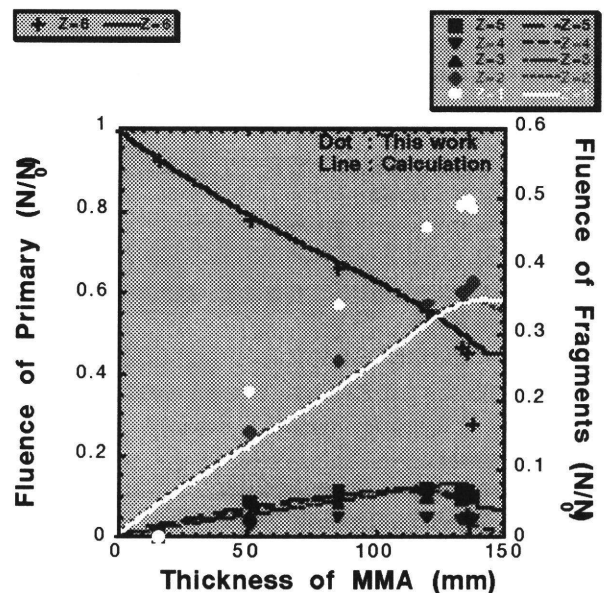


図2 290 MeV/u 炭素ビーム入射によるフラグメント粒子の生成率

算コードによる計算結果を併記した。この結果、水素以外の核種については実験値、計算値共に非常に良い一致が認められる。しかし、水素のフラグメントについては実験値が計算値を大きく上回る傾向にあることが分かる。この傾向は他の入射エネルギー、ビーム種の場合にも共通して確認された。

2-2. フラグメント粒子の LET スペクトルの測定

2-1で確立された粒子識別の手法に基づき、比例計数管の出力信号を各フラグメント核種毎に識別することで、LET スペクトルを核種ごとに得た。図3は290MeV/u炭素ビーム入射における、フラグメント粒子の LET スペクトルの一例である。

一連の LET スペクトルの測定結果から、全付与線量の内フラグメント粒子の占める割合は、290MeV/uの6cm-SOBP炭素ビームで4割を越えるなど、特にSOBPビームにおいて無視し得ないものとなる事が確認された。

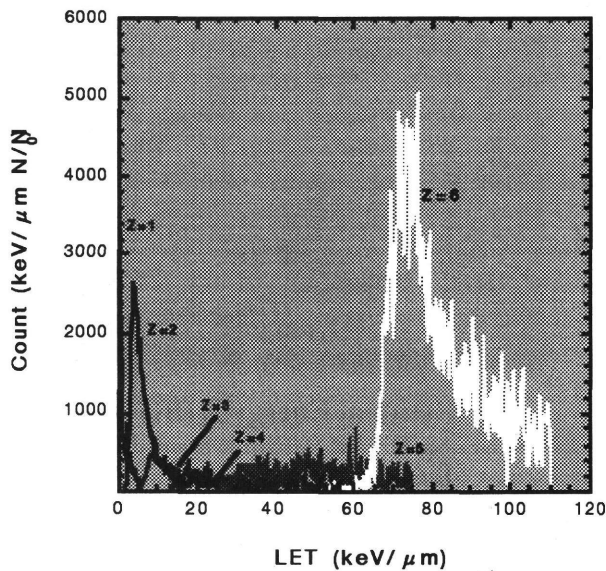


図3 290MeV/u-carbon(60mmSOBP)の飛程終端近傍における LET スペクトル

3. 参考文献

[1] L. Sihver, D. Schardt and T. Kanai, to be published.

4. 研究発表

(1)外村浩美、金井達明、遠藤正広、曾我文宣、松藤成弘、宮原信幸、
 蓑原伸一、古山浩子、河内清光：

HIMAC 治療ポートにおける半影の測定

第69回日本医学放射線物理学学会大会、名古屋、1995.4

(2)外村浩美、金井達明、遠藤正広、松藤成弘、蓑原伸一、宮原信幸、
 古山浩子、河内清光：

HIMAC 治療ポートの半影

第12回日本医学物理学学会研究発表会、小金井、1995.7

(3) N. Matsufuji, T. Kanai, H. Tomura, T. Kohno, A. Fukumura, F. Soga and K. Kawachi :

Measurement of Heavy Ion Beam Qualities.

10th ICRR '95, Würzburg, Germany, 1995. 8

(4) H. Tomura, T. Kanai, M. Endo, N. Matsufuji, F. Soga, N. Miyahara, S. Minohara, H. Koyama and K. Kawachi :

Analytical Results of Penumbra in HIMAC.

10th ICRR '95, Würzburg, Germany, 1995. 8.

(5) H. Tomura, T. Kanai, M. Endo, N. Matsufuji, F. Soga, N. Miyahara, S. Minohara, H. Koyama-Itoh and K. Kawachi :

Analysis of Penumbra Measurement in HIMAC Clinical Port.

5th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine, Darmstadt, Germany, 1995. 8.

(6)松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福村明史、河野俊之、
 河内清光：

HIMAC 治療ビームの線質測定

第10回加速器科学研究発表会、ひたちなか、1995.10

(7)松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、河内清光、福村明史、
 河野俊之：

HIMAC 治療ビームの線質測定

第38回日本放射線影響学会大会、千葉、1995. 11

a 放医研 医用重粒子物理・工学研究部

b 放医研 放射線科学研究部

c 兵庫県 保健環境部

d 東京工業大学大学院 総合理工学研究科

重粒子線治療における放射線防護

Radiation Protection for Heavy Ion Therapy at NIRS-HIMAC

(7P-006)

隈元芳一^a、白貝彰宏^a、野田 豊^a、金井達明^b、佐藤幸夫^b、村上健^b
Y. Kumamoto, A. Shiragai, Y. Noda, T. Kanai, Y. Sato and T. Murakami

Abstract

For the radiation protection at the HIMAC facility, neutron dose equivalents in and around the experimental room and dependence of Thermoluminescent dosimeters(TLD) on LET were measured. An Andersson-Braun rem-counter and a modified AB rem-counter in which lead was used as a moderator were used. The neutron dose equivalent behind 50cm iron + 380cm concrete has shown a little dependence on the charge of ions and a great dependence on the energy of ions. A TL element response of $Mg_2SiO_4:Tb$ TLD phosphor to monoenergetic carbon beams has shown a similar dose-TL yield relationship as that of Co-60 gamma-rays and given a smaller TL yield with an increasing LET. The responses to low doses were theoretically analyzed as a function of LET.

1. 研究の目的および年次計画

本研究の目的は重粒子線治療に関連する放射線防護に関する研究を行うことである。この目的に沿って今年度は、施設の遮蔽に関する基礎研究として、レムカウンタ、放射化法、エッチピット法を用いて中性子線量当量を測定した。また、熱ルミネッセンス線量計による人体内線量当量の測定のための重粒子線に対する熱ルミネッセンス素子のLET依存性を測定した。今後は中性子線量に関しては遮蔽体の厚さを変えた測定と、これに必要な高フルエンス率の粒子数を計測するための電子回路の開発を行う。また、臓器線量に関してはフィントム内の線量測定を行う。

2. 今年度の研究経過および成果

(1) 中性子線量当量の測定

先年度に引き続き、種々の測定器を用いて中性子線量当量の測定を行った。エッチピット法に関しては、ボロン10とポリカーポネイトを対向させたものを検出部として用いる。これをレムカウンターの減速材部

の中心に設置し、検出器として用いた。感度は、Ra-Be中性子線源を用いたとき $2.2\text{pits}/\mu\text{Sv}$ であった。重粒子線施設における中性子をコンクリート後方において測定した結果はレムカウンタと同じ線量を与えた。

通常のアンドリソン-ブラウン型のレムカウンタ(AB-カウンタ)の感度は100MeVの中性子に対しては3MeV中性子に対するものの約10%になる。C. Birattariは高エネルギー中性子に対しても線量当量に対応した計測をするために減速材に鉛の円筒を追加した測定器を開発した。我々は米国のHealth Physics Instrumentsからこれを購入し測定に使用した(MAB-カウンタ)。入射ビームに対して0度方向、鉄50cm、コンクリート380cm、入射面100cm x 100cmの後方における測定結果を図1に示す。

遮蔽対が厚いのでターゲット直後の中性子の線量当量とは異なるであろう。遮蔽体

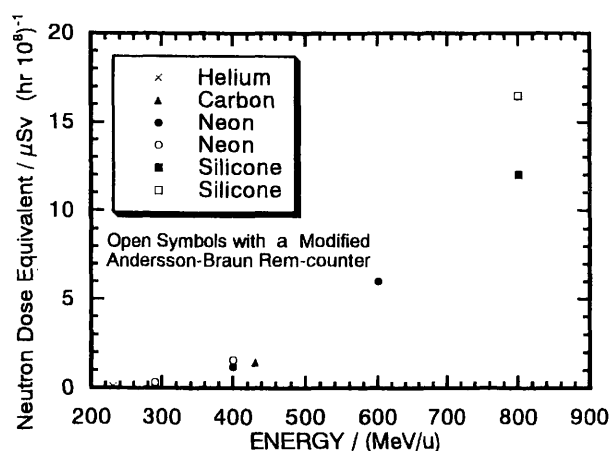


Fig. 1. The neutron dose equivalent behind ion 50cm + concrete 380 cm at 0 degrees.

^a放射線科学研究部 ^b医用重粒子物理・工
学研究部

後の中性子線量は、荷電粒子の電荷にはあまり依存しないが、エネルギーに大きく依存することが分かる。今後は、MAB-カウンタを用いてコンクリートの厚さを変えた減弱測定実験を行う予定である。

また、荷電粒子の計数回路の基礎実験および平行平板型電離箱の電圧飽和特性の測定を行った。

(2) 熱ルミネッセンス素子のLET依存性

TLDによる線量分布の予備的な測定を行ったところ、TLDのレスポンスにLET依存性のあることがわかった(1994年度報告集)。今年度はTLDの応答特性を調べ、その理論的解析を試みた。

TLD素子 $Mg_2SiO_4:Tb$ の線量応答曲線を図2に示す。Co-60ガンマ線およびCの290 MeVの単色エネルギービームを用いたLETが13 keV/ μm と75 keV/ μm での結果である。どの放射線に対しても高線量域でsupralinearityを示したが、LETが大きいほどその程度が小さいようである。また低線量域ではlinearなレスポンスを示すが、LETが大きいほど単位線量当たりのレスポンスは小さくなる。低線量域ではCo-60ガンマ線と13 keV/ μm のCビームに対するレスポンスは誤差の範囲で一致した。

TLD素子の放射線損傷の有無を検討中であるが、13 keV/ μm と194 keV/ μm のビームでの0.1から5 Gy程度の線量での5回の繰り返し照射測定ではレスポンスに変化はなかった。また、13 keV/ μm と75 keV/ μm のビームでの50 Gyまでの1回照射でもレスポンスに変化はなかった。レスポンスの変化は、測定後アニールし、Co-60ガンマ線を0.1 Gy照射することによって調べた。

以上の結果から、放射線損傷は無視できるものとし、TLD素子中のトラック内での捕獲中心によるキャリアの捕獲飽和を考慮することにより、低線量領域でのTLDレスポンスのLET依存性を説明できることがわかった。単位線量当たりのレスポンスは、低LETでは一定になり、高LETではLETに逆比例する。

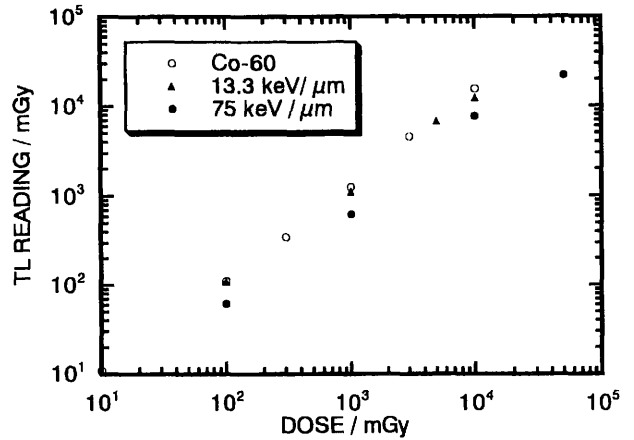


Fig. 2. The LET and dose dependence of TLD elements for carbon ions.

3. 成果発表

1) 隈元芳一、野田 豊、丸山隆司、竹下美津恵、プラスチック・シンチレータによる高エネルギー中性子の測定、第69回日本医学放射線物理学会、名古屋、1995.4.

2) 隈元芳一、野田 豊、佐藤幸夫、金井達明、村上健、ホロン-10-エッチピット法による中性子線量当量測定、第70回日本医学放射線物理学会大会、弘前、1995.9.

4. 参考文献

1) C. Birattari et al., Intercomparison of the response of dosimeters used in high energy stray radiation fields, Radiat. Prot. Dosis., 51, 87, 1994.

2) L. Li, S. Ban et al., Neutron energy response of a modified andersson-Braun rem counter, KEK Internal 95-8, 1995.

高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査

Isomer Search by means of Heavy Ion Induced High Energy Reactions

(7P-007)

森川 恒安^a, 郷農 靖之^a, 御手洗 志郎^a, 小田原 厚子^a, 静間 俊行^a, 木寺 正憲^a,
土田 英夫^a, 柴田 雅隆^a, 井手口 栄治^b, 村上 健^c

T. Morikawa, Y. Gono, S. Mitarai, A. Odahara, T. Shizuma, M. Kidera,
H. Tsuchida, M. Shibata, E. Ideguchi, and T. Murakami

Abstract

Isomer-search experiments were carried out by using the fragmentation reaction. A ^{181}Ta target was bombarded by a ^{12}C beam at a beam energy of 290 MeV/u. A catcher of plastic scintillator was set at 20 cm downstream of the target. Plastic-Ge (delayed) coincidence technique was used to detect the γ rays emitted from the catcher. A thick lead shield was necessary to shield the Ge detector from the background probably originated from the secondary particles produced by high-energy γ rays from the primary target. In the coincidence spectrum, a few γ -ray peaks could be observed. A number of γ -ray peaks were also observed in the activity measurement after the irradiation. Analysis of these γ -ray spectra is in progress.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究では高エネルギー重イオン反応における核異性体生成率の実験的な研究を目的としている。従来、高エネルギー重イオンによる核破碎反応においては生成される不安定核への角運動量移行は無視されてきた。しかしながら、破碎反応の過程では角運動量 0 に組んだ核子対が破壊されるため、個々の核子の担う(単一粒子的な)角運動量により生成核がある程度大きな角運動量をもつことが期待される。したがって種々の核異性体の生成も当然期待されることになるが、これまでのところ

このような研究はあまりなされておらず、比較的軽い核についての報告 [1,2] があるのみである。今年度は、前年度準備した実験用標的箱をもちいて実際にビーム照射をおこない γ 線の測定をおこなった。次年度は、今年度の実験で得られた結果をもとに効果的な γ 線測定の手法を確立したうえで、破碎反応により生成した原子核からの γ 線の測定を目指す。

2. 今年度の研究経過及び成果

昨年度制作した実験用標的箱をもちいて今年度は半日の実験を二度おこなった。厚さ $5\mu\text{m}$ の ^{181}Ta 標的を ^{12}C 290 MeV/u ビームで照射し、約 20 cm 下流に配置した穴空きのプラスチックシンチレータからなる捕獲膜と γ 線検出器をもちいて γ 線の測定を試みた。

これまでのところ明らかになったのはまず、反応が通常の核融合反応とは異なる高エネルギー反応であるため ^{181}Ta 標的からのバックグラウンドの遮蔽が極めて重要であるという点である。図 1 に示すのはビーム照射時に NaI(Tl) 検出器で測定した γ 線スペクトルで、50 MeV をこえる高エネルギーの連続スペクトルが観測されている。

実際に Ge 検出器をもちいた測定では検出器の計数率が低いにもかかわらず、極めて大きなキャリア電流が検出器内に発生し、シンクロトロンからのビームがでているときには Ge 検出器が安定な動作をしなくなるという

問題が発生した。これは Ge 検出器内部あるいはその近傍で高エネルギー γ 線によって生成された二次粒子によるものと考えられる。

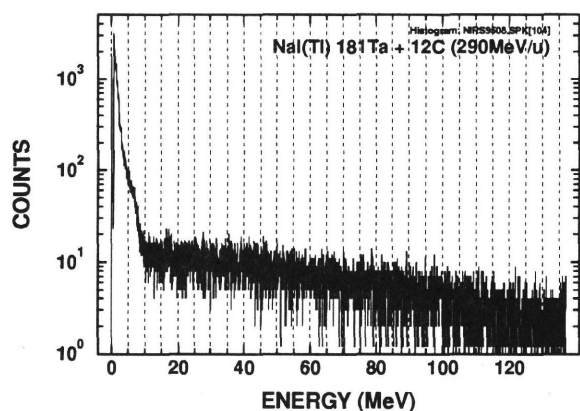


図 1. NaI(Tl) によるスペクトル。

この問題を解決するために Ge 検出器と Ta 標的との間に鉛の遮蔽ブロックを用意し、測定が可能となるような遮蔽の条件を、ブロックに対する Ge 検出器の位置を変えながら調べた。しかしながら、これまでのところ時間的な制約もあり、最適な遮蔽の条件を見いだすには至っておらず、現状ではパルスあたり $\sim 10^7$ 個のビーム強度のもとで Ge 検出器を捕獲膜にちかづけることができない。

一方、Ge 検出器が使用可能な程度にまでビーム強度を絞った状態で、検出器と捕獲膜との間の (遅延) 同時計数法により、反応生成核についての情報を得るための γ 線の測定をおこなった。測定したスペクトルを図 2 に示す。

遅延スペクトル中には $^{72}\text{Ge}(n,n')$ 反応のピークが観測されているが、プロンプトスペクトル中にはビーム起源と考えられる 512 keV, 804 keV 等の γ 線が見えている。またビーム照射直後に測定した γ 線スペクトルには短寿命生成核の β 崩壊に起因すると考えられる多数のピークが観測されている。現在、これらのピークの起源等について解析中である。

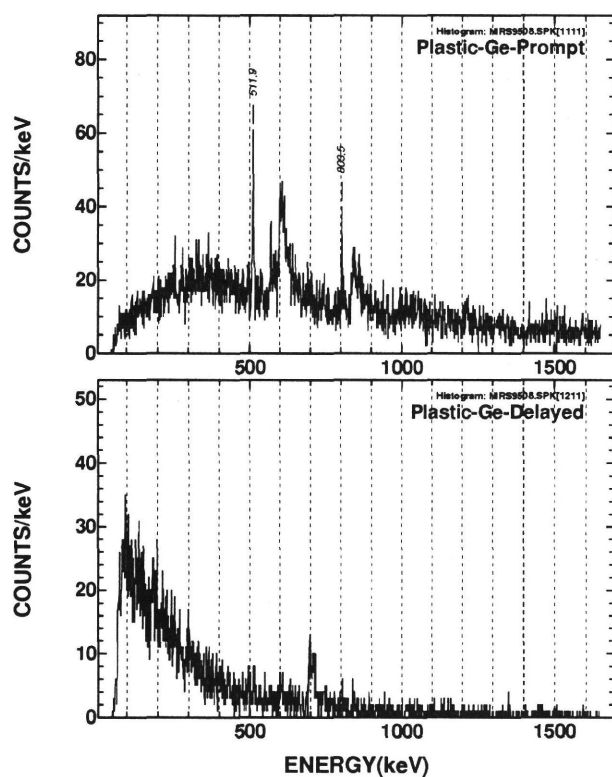


図 2. Plastic-Ge 同時計数による γ 線スペクトル。

References

- [1] W.D.Schmit-Ott et al., Z.Phys. **A350**(1994)215.
- [2] J.L.Uzureau et al., Phys.Lett. **B331**(1994)280.

^a九大理, ^b理研サイクロ, ^c放医研重粒子

逆運動学による (p, 2p) 準弾性散乱のテスト実験 (7p-008)

小林俊雄¹、伊藤祥子¹ (理研)、三木敬大郎² (甲南大)、高田栄一³ (放医研)

1. 研究の目的

高エネルギー重イオンビームと水素標的の反応から実験室系で約45度に放出される2個の陽子を測定することにより 標的陽子が重イオン中の陽子を叩出す $A_r(p,2p)$ 準弾性散乱反応を調べている。この反応は高エネルギー陽子を用いた(p,2p)反応を逆運動学で行っている事にあたり 2次原子核ビームを用いた場合には不安定核中の単一粒子軌道の情報を得る有用な方法になると思われる：この方法では2個の陽子のエネルギーの和から 叩出された陽子が占めていた軌道の束縛エネルギーを 又陽子間の角度相関から軌道角運動量を知る事ができる。現在 この新しい測定方法の確立の為に1次重イオンビームを用いてテストを行っている。

2. 年次計画

平成6年度：検出器系の準備と製作。

平成7年度：軽い原子核ビーム (炭素) を用いたテスト実験。

主にバックグラウンドの調査や入射エネルギーの最適化。

平成8年度：テスト実験の継続と重いビームへの拡張。

3. 今年度の研究経過

PH2コース第一焦点に置かれた図1の様な実験配置で $p(^{12}\text{C},2p)X$ 反応の測定を入射エネルギー230 MeV/nucleonで行った。

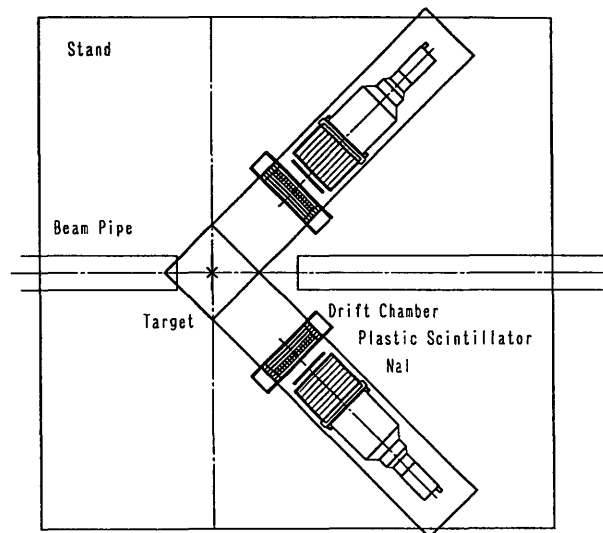


図1：実験の配置

粒子強度はtripletの下流でビームを直接plastic scintillatorで数える事によりモニターし測定は約 6×10^5 /spill (spill幅約150msec)程度の強度で行った。 ^{12}C ビームとポリエチレン標的中の水素の準弾性散乱から実験室系45度(重心系90度)付近に放出される2個の陽子は ドリフトチェンバー (XX' YY' 4層 有効領域13cmx13cm)、プラスチックシンチレータ (13x13x0.5cm) とNaI (直径6インチ 厚さ5インチ) からなる2つのアームで検出され それぞれ 粒子通過位置、エネルギー損失と全エネルギーが測定される。標的としては 約 0.2g/cm^2 厚のポリエチレンと炭素標的を用い その差から陽子

標的の成分を抜き出す。 2つのアームの同時計測率は0.2g厚ポリエチレンで約30/spill程度あった。

陽子の粒子識別は $\Delta E-E$ で行ったが 図2に見られる様に陽子のエネルギーはNaIを突き抜け始める200 MeVまで伸びている。 この実験で標的は空气中に置かれた為 真空窓等からのバックグラウンドはポリエチレン標的からの約18%程度あった。又ポリエチレン中の炭素による反応は約64%程度でかなり多い。 図3にポリエチレン標的から炭素標的を差し引いた後の陽子標的からの2個の陽子の全エネルギー分布を示した。 準弾性散乱からの陽子の場合には230-15 MeV付近にピークのある分布になるはずであるが この測定分布はその場合よりも遥かに広い。 どうも炭素ビームがばらばらに壊れてしまうような反応からの陽子が主な成分の為と考えられる。

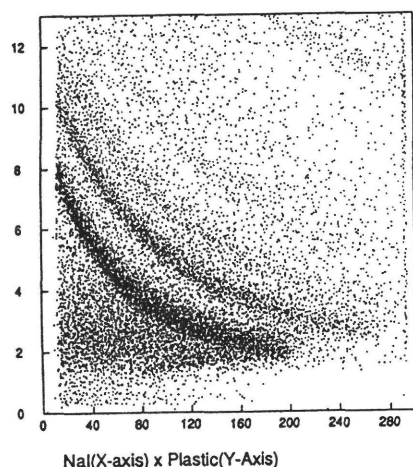


図2： $\Delta E-E$ による粒子識別

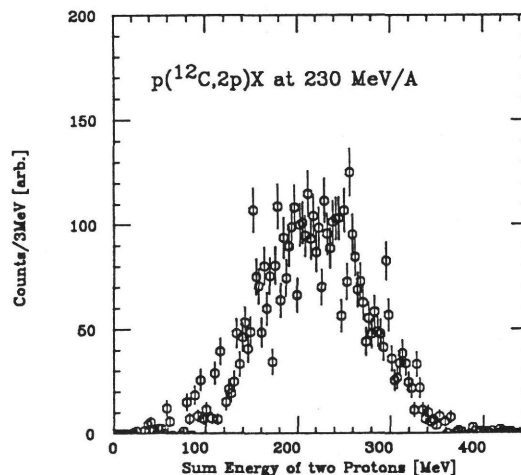


図3：2個の陽子の全エネルギー分布

4. 今後の予定

こんどのテスト実験で

(1) ビームと標的中の炭素の反応。

(2) ビームが水素標的と反応して準弾性散乱以外の反応を起こす反応。

が観測したい準弾性散乱反応に比べてかなり多いことがわかった。 これらの反応を減らす為には 前方に放出された残留核の測定が考えられる。 $p(^{12}\text{C},2p)$ 反応を例にとると

残留核である ^{11}B は projectile fragmentとして前方に放出される。 この粒子はkinematic focussingの為前方0度付近に集中するので かなり高い効率で検出することが可能である。

実際には磁気分析器が無い場合 反応しない高強度のビーム粒子の中から 荷電が1減った粒子を検出する事になり 高計数率に耐えられる検出器系を開発する必要がある。

又この目的には 引き出しビームが debunched beamでかつ 時間的に長いspill構造であると非常な助けとなる。

陽子のエネルギー分布は20MeVから200 MeV程度までの非常に広い分布である為 2個の陽子の全エネルギーを正確に求めるには NaIのエネルギー校正も重要になってくる。 今回の測定では NaIの上下にplastic scintillatorを置いて宇宙線で行ったが 測定点としては約80 MeV(electron equivalent)の1点しかなく あまり役にたたなかった。 NaIのエネルギー校正としては 陽子ビームによる $p(p,2p)p$ 反応と $^{12}\text{C}(p,p)^{12}\text{C}$ が最も適している。 H_2^+ の利用も考えられるが当面は難しそうなので 理研の135と230 MeV陽子ビームで NaIのエネルギー校正を予定している。

次年度の予定としては NaIのエネルギー構成の後 もう一度標的の下流でのprojectile fragmentの同時計測を含めた測定を行い 色々なbackgroundをどの程度減らすことができるかを確認して 次のステップに進む予定である。

重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究

Biophysical Investigations at the Initial Process with Heavy-Ion Impact

(7P-009)

佐藤幸夫, 宮原信幸, 荒木夏治, 東明男, 藤田雄三^a, 野田豊^b, 曾我文宣

Y.Sato, N.Miyahara, N.Araki, A.Higashi, Y.Fujita, Y.Noda and F.Soga

放医研重粒子, ^a東大核研, ^b放医研放射線科学

Abstract

The most fundamental problem concerning radiation biology is the behavior of ejected electrons from irradiated materials, particularly H₂O molecules. No data based on the use of fast heavy-ions has yet become available, and only a few experiments in the low-energy region have been reported. We are planning to measure the energy and angular distributions of secondary electrons with 6 ~ 800 MeV/n heavy-ion impact by a technique in which a water-molecule jet crosses the beams. The present status of preparing the water-vapor jet, detector, electrostatic analyzer and data-taking system is briefly described.

1. 研究の目的及び年次計画

生体に打込まれた重イオンの生物効果初期過程は, DNAに対する重イオン自身(が持つ大きな電荷)と二次電子(含高次の電子)の二つの影響の合計で決る。後者の影響領域は, 細胞核中の重イオン軌跡の廻りに高エネルギー電子飛程を半径(>数10nm)として考慮する程度の大きな領域まで考えなければならない。このためには, 重イオン衝撃による水分子からの二次電子放出の基礎データが必要となる(文献-1)。しかし, 重イオンのデータは少なく, 特にMeV/n以上のデータは存在しない。我々の実験目的は, 6 ~ 800 MeV/nの重イオンエネルギー領域において水分子から放出される二次電子の二重微分断面積及び角度依存性を対粒子(電荷)特性及びエネルギー特性として測定することである。実際の重イオン治

療で用いられる拡大 Bragg-peak に相当するエネルギーが 1~50 MeV/n程度であることから, この領域での電子放出データは特に興味ある対象である。

平成6年から本実験用の chamber を製作し, 1)水分子ビーム試験, 2)検出器(MCP)及び平行平板型静電analyzerの試験, 3)回路系試験及びデータ収集系の構築等を進めてきた。

2. 今年度の研究経過及び成果

核研 SF-cyclotronを用いて生成した⁶³Ni(0~65keVのβ⁻)を電着したβ-sourceを接着剤で薄くモールドして密封化し(20~30μCi), 電子源として用いた。先ず, 核研の空芯(β線スペクトロメータ)施設で, この電子源及びMCPを用いて低エネルギー電子(10~3000eV)に対するMCPの検出効率を測定した; 結

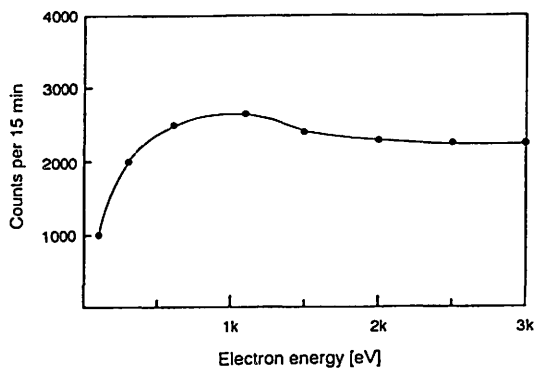


Fig.1. Response function of MCP vs. electron energies.

果は図-1 に示す。1keV付近に小さいピークを持ち、それ以上のエネルギー領域でほぼフラットである；ここでの検出効率は開口率 (OAR) で決る 60%に近い値である。1keV以下ではエネルギーと共に効率は減少するため、この領域での低エネルギー電子の測定のためには数100Vの予備加速が必要であることが分った。

次にこの β -source 及び MCP を電子源及び detectorとして chamber に組込み、90° 静電 analyzer 及び回路系の試験を行なった。計算機による電子軌道解析の結果、analyzerには入射電子エネルギーの 70% の電圧を印加すれば良いことが分っている。回路構成は、プリアンプ (Tennelec) とメインアンプで増幅した電子信号を PHA (pulse hight analyzer) で解析するというものである。2段型 MCP の gain が大きいため、SN比は非常に良いが出力パルス波高が広く分布することが分った。そのため、一層のノイズ減らし対策を行なっている。

以上の単体試験及び前年度に行なった水分子ビーム (図-2) の長時間試験結果を踏まえ、核研で開発された CAMAC data-taking system (KODAQ) を基本と

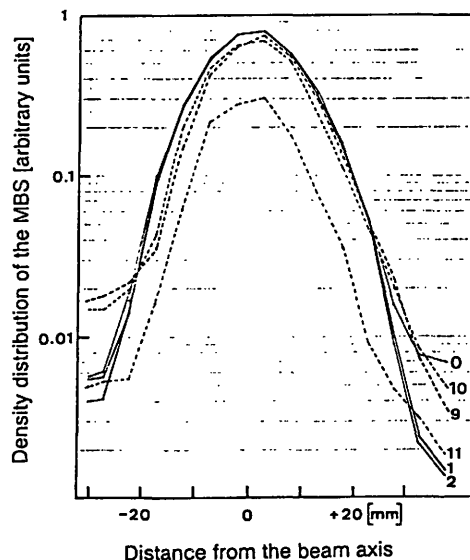


Fig.2 Transverse distribution of water-vapor density in the interaction area. Times [hr] after vapor ON are indicated. Presumably, the differences in both the distribution and density are due to ice buildup at the nozzle.

する類似の system の製作を開始した。更に、角度分布を測定するための回転機構にサーボシステムを導入し測定的全自動化を行なう改良作業に着手した。

最初の重イオンビームを用いる予備実験として、 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 程度の炭素薄膜を用いる (二次電子放出量がかかなり多い) ことを計画している。これにより、衝突過程で予想される electron-loss peak 等幾つかのピークが実際に見えるかどうかを含めて実験装置全体に関する総合的試験を行なう予定である。

Reference

- 1) M.E.Rudd, Y.-K.Kim, D.H.Madison and T.J.Gay, Reviews of Modern Physics, **64**, 441(1992).

重イオン核反応生成物の超微量元素分析

Ultramicro elements analysis of heavy-ion-induced nuclear reaction products (7P-010)

柴田貞夫^a、阿部道子^a、藤高和信^a、古川雅英^a、湯川雅枝^a、野田 豊^a、金井達明^a、村松康行^a、
内田滋夫^a、渡利一夫^a、安部文敏^b、大久保嘉高^b、安部静子^b、古川路明^c、篠原 厚^c、
今村峯雄^d、柴田誠一^d、馬場 宏^e、斎藤 直^e、高橋成人^e、横山明彦^e
S. Shibata, M. Abe, K. Fujitaka, M. Furukawa, M. Yukawa, Y. Noda, T. Kanai, Y. Muramatsu,
S. Uchida, K. Watari, F. Ambe, Y. Ohkubo, S. Ambe, M. Furukawa, A. Shinohara,
M. Imamura, S. Shibata, H. Baba, T. Saito, N. Takahashi and A. Yokoyama

Abstract

High energy heavy-ion-induced nuclear reaction produces many radioactive nuclides on both target and projectile. The determination of the mass distribution of these products provides significant information for the radiation protection. Preliminary studies were carried out by gamma-ray spectrometry and mass spectrometry.

1. 研究の目的及び年次計画

高エネルギー重イオン核反応(100MeV/u以上)においては、一般に標的核や入射粒子のフラグメンテーション、またはマルチフラグメンテーションの反応機構が優勢であるといわれ、多数の放射性核種を含む生成物を広い質量域に生成する。これらの重イオン核反応による破碎核や分裂核の生成量(反応断面積、質量分布)を放射線測定、高感度質量分析、放射化学分析を併用して求め、生体構成物質、微量必須元素あるいはシールドなどの放射化に起因する線質と線量の評価に寄与するとともに、治療時の放射線効果のより精密な評価を可能にする。

本年度は、金属ブロックや箔を標的とする予備的な照射実験を行いつつ、照射装置の設計、制作を行った。これと並行して理研リングサイクロトロン(RRC)で照射した試料について質量分析を行った。

次年度以降は、照射装置を用いて、重イオン核反応生成物の収率分布を高感度質量分析を主として用い、ビーム核種、ビームエネルギー、ターゲット核種の影響を調べる。これらの結果より各元素について重イオン核反応に起因する放射線の線質と線量の評価を行う。

2. 今年度の研究経過及び成果

2-1. 質量分析用試料照射

今年度は照射条件を考える上で、HIMACのビームカレントがRRCに比して小さいことから、他の実験グループのパラサイティングを行うことを計画した。ターゲットには錫を選び、10mm×10mm×500mmのブロックに加工して8本×8本に積み上げビームダンパー直前に設置して数回の照射を行った。さらに重ねて照射を行う予定である。

2-2. 照射装置の設計・制作

照射装置は今後の照射実験の条件を考慮し、700mm×380mm×355mmのチャンバー内に上下に動くターゲットスタンドと左右に動くマルチターゲットホルダーを設置し、主として平板試料の照射が行えるようにした。また、排気装置とファラデーカップが付属し減圧下の照射とビームのモニターが出来るようになっている。

2-3. 放射能測定

2-3-1. 照射実験

HIMACにおける本プロジェクトでの初期の実験として、照射系のテスト等も兼ね、RCC実験のエネルギー的拡張を行った。

実験はThick Target-Thick Catcher法による放射化学的手法を用い、照射については物理・汎用照射室PHIコースにて290MeV/uと400MeV/uの¹²Cビームによって行った。平均カレントは、290MeV/uでは8.1E08 pps(0.13nA)で、400MeV/uでは1.5E09 pps(0.24nA)であった。生成した核種は非破壊γ線測定により得られたスペクトルをBOBコードで解析し、同定・定量した。

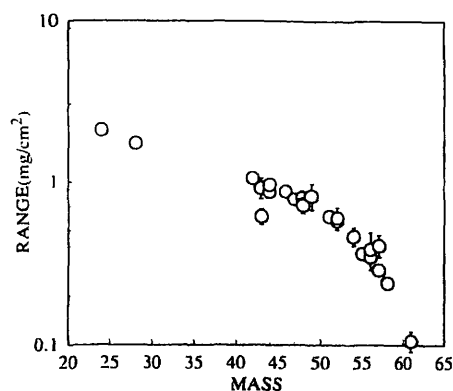


図1:反跳生成物の平均飛程

2-3-2. 平均反跳飛程

平均反跳飛程に関して得られた予備的結果を図1に生成物の質量数に対して示した。一般に、このエネルギー領域では、反応による残留核への運動量移行量はエネルギーとともに減少し、入射エネルギー 25GeVあたりから高エネルギー領域では最低値に達し、いわゆるLimitting behaviorを示す。図2は銅ターゲット系での平均の運動量移行量をこれまで得たデータの上にプロットしたものである。HIMACで得られるエネルギー領域は変化の様子を決めるために重要な領域であることが分かる。400MeV/uのデータ解析を急ぎ、RRCで得た結果(^{14}N ビームによる)とともに、変化の様子を議論する。

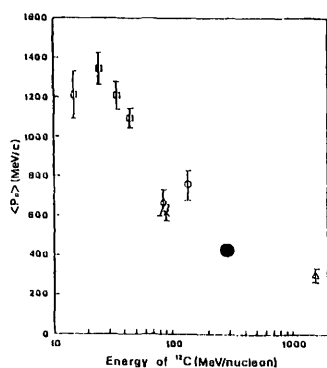


図2:運動量移行の入射エネルギー依存性

2-3-3. 生成断面積

生成断面積については、照射ビーム量の絶対値の校正等の問題もあるが、図3に結果の一例として290MeV/uの場合の $^{197}\text{Au} + ^{12}\text{C}$ 反応における集積収率を質量数に対してプロットしたものを示した。これは放射壊変で流れ込んだ先の核種の断面積を選んで示した図で、近似的に質量分布となっている。このように標的核質量からの差に対して対数的に変化する質量分布が得られたが、これは標的核フラ

グメンテーションに特徴的な形である。

また、400MeV/uの場合については金ターゲットとアルミキャッチャーによるスタックを照射して、これらの金属箔を溶解しその中からAu同位体とPt同位体を化学分離する試みを行った。これらのターゲット周辺の生成物は質量移行やクーロン励起解離の影響を見る上で非常に重要である。化学分離した元素について沈殿物としてろ紙に集め、 γ 線スペクトロメトリーを行った。現在のところ初歩的な解析結果であるが、金の同位体は191から198までの質量数の生成物が確認され、白金については184から193までの分布が確認された。

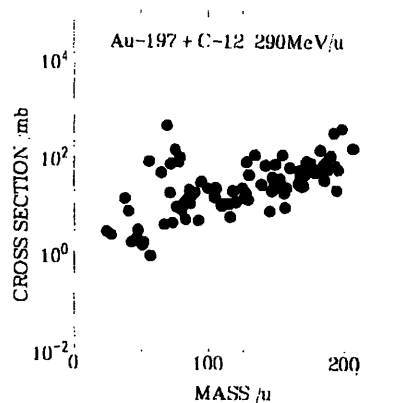


図3:核反応生成物の集積収率

2-4. 質量分析

一方、必要とされる照射量を確認する目的で、RCC(^{14}N :135MeV/u)で照射した金を那珂湊支所東海施設に搬送して質量分析を行った。結果の一部を図4に示すが、マトリックス中の不純物量の測定やバックグラウンドの補正等がなされていないため定量的な解釈を行うにはさらに検討を要する。

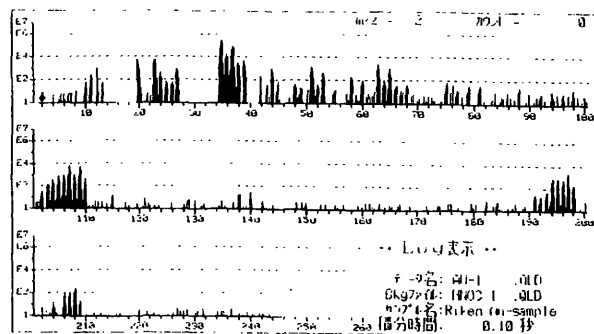


図4:ICP-MSスペクトル(核反応生成物-溶媒)

なお、本研究は理研のマルチトレーサー研究と密接な関連をもって遂行している。

重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究 Production of a new isomer using a heavy ion beam and the study of its decay mode

(7P-011)

菅原昌彦^a, 草刈英栄^b, 猪狩嘉延^b, 照井和志^b, 村上健^c, 河野俊之^d
M. Sugawara, H. Kusakari, Y. Igari, K. Terui, K. Murakami and T. Kohno

Abstract

Preliminary experiments were made aiming to produce and identify a new isomer using an intense pulsed heavy ion beam with the energy of 6 MeV/A provided by the injector of the HIMAC.

1. 研究の目的及び年次計画.

平成6年度に引き続き、重粒子線がん治療装置入射器からの核子当たり6 MeVに加速された重粒子ビームを用いて、新たな核異性体を発見するための基礎的な実験を行った。平成6年度の研究から、通常のGe検出器を用いたγ線の測定では、強いプロンプトγ線によるパルスのパイルアップで、前置増幅器+主増幅器の測定回路系が、ビームがoffになった後も一定時間回復しないが、1 ms程度の寿命を持つアイソマーであれば観測できることが分かった。図1に¹⁸³Reの1 msアイソマーから放出される194.1 keV γ線のdecay curveを示す。ビームに近い部分がパイルアップの影響で直線からずれていることを除けば、ほぼ、1 msの半減期を示していることが分かる。

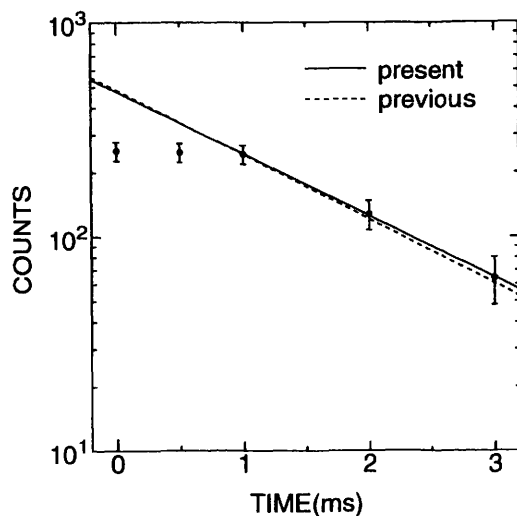


図1. ¹⁸³Reの1msアイソマーから放出される194.1keV γ線のdecay curve

そこで、今年度はトランジスターリセットタイプのGe検出器を用いて、さらに短い寿命(具体的には、サブmsからμs領域)のアイソマーの検出を目指しながら、同時にms領域での新しいアイソマーの探索も行った。また、これまでの測定は数台のMCAを用いて行ってきたが、リストモード測定のためのCAMACを使ったデータ収集系の整備も合わせて進めた。

2. 今年度の研究経過及び成果

今年度は以下に示すターゲットとビームの組み合わせによる実験を行った。

- ① ^{nat}Pt(2.7mg/cm²)+¹²C
^{nat}Pb(3.4mg/cm²)+¹²C
^{nat}In(7mg/cm²)+⁴He
^{nat}Mo(2.6mg/cm²)+⁴He
- ② ¹⁶⁵Ho(4.4mg/cm²)+²²Ne
- ③ ^{nat}Pd(12mg/cm²)+⁴⁰Ar
^{nat}In(7mg/cm²)+⁴⁰Ar
- ④ ^{nat}In(7mg/cm²)+²²Ne

①ではビームパルスの幅、強度、Ge検出器の位置、シールドの配置、タイムゲートの幅、delay等を変えて、種々の測定条件のチェックを行った。

②では、¹⁶⁵Ho(²²Ne,4n)¹⁸³Ir₁₀₆反応により、近隣のN=106核で多く観測されている長寿命のKアイソマーの探索を行ったが、ms領域の寿命を持つアイソマーの存在を示すデータは得られなかった。

③は、Arビームを用いた最初の実験であり、①の場合と同様な種々の実験条件のチェックを行った。

④ではトランジスターリセットタイプのGe検出器を用いて、ビームoffの後どのくらいの時間測定回路系が回復しないかのチェックを行った。その結果、プリアンプの出力はビームoffの後、数μs程度で回復するが、主増幅器の出力のベースラインに若干のDC成分が残ることが分かった。

た。今後主増幅器の改良をする必要がある。④の測定の結果、 ^{131}La の $I^\pi(11/2^-)$, 半減期0.17msのアイソマーのdecayを観測することに成功した。図2にタイムゲートの幅をそれぞれ2msと0.5msに設定して測定した γ 線スペクトルを示す。ゲート幅2msのスペクトルでは ^{131}La のアイソマーからの γ 線(169,197keV)と一緒に ^{132}Ce の半減期13msのアイソマーからの γ 線(325,533keV)も見えているが、ゲート幅を0.5msにすると ^{132}Ce からの γ 線は弱くなっていることが分かる。

また、CAMACによるデータ収集系の整備もほぼ完成し、今年度最後のビームタイムでonlineのテストをする予定である。

- a. 千葉工大自然
- b. 千葉大教育
- c. 放医研重粒子
- d. 東工大総理工

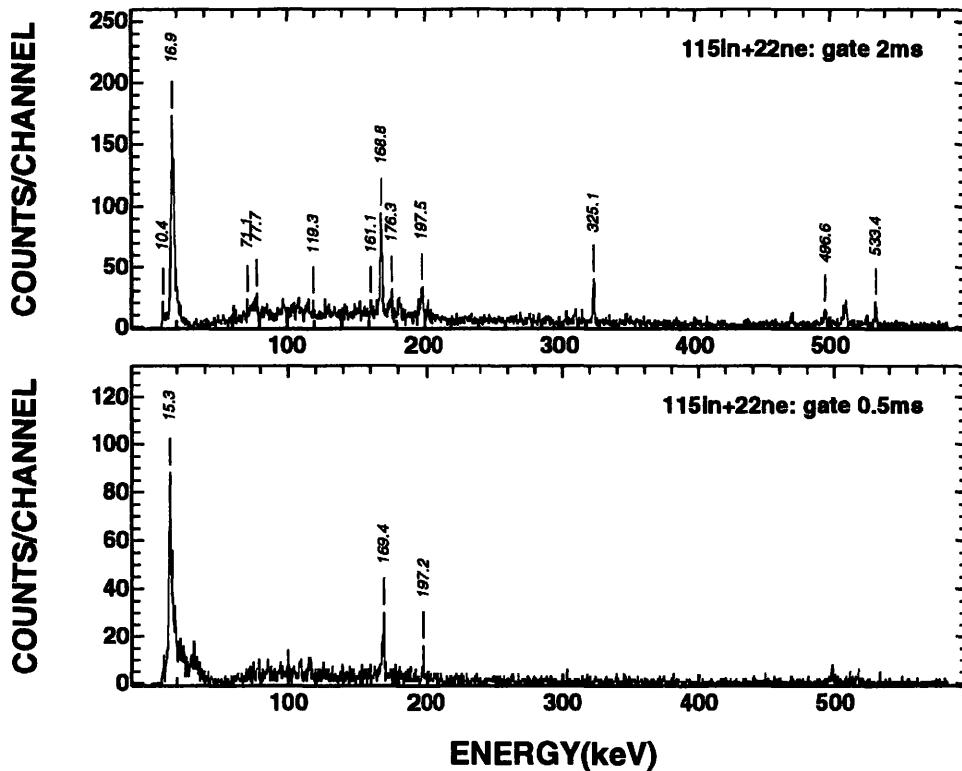


図2. $^{nat}\text{In}(7\text{mg}/\text{cm}^2)+^{22}\text{Ne}$ 反応においてタイムゲートを設定して測定したスペクトル

希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた 重イオン電離トラックの実験的研究

Experimental Study on Heavy Ion Track Structure with Proportional Scintillation Imaging Chambers and Track Detectors (7P-012)

鈴木昌世^a、増田公明^b、道家忠義^c、岡田宏之^d、曾我文宣^e、村上健^e
M.Suzuki, K.Masuda, T.Doke, H.Okada, F.Soga, and K.Murakami

Abstract

We have measured the spatial distribution of the secondary electrons generated by C^{6+} ions (290 MeV/u) in argon/triethylamine gas mixture at 1 atm, by using a proportional scintillation imaging chamber that has a cylindrical volume for the secondary electron equilibrium and a gatable image-intensifier-associated CCD camera sensitive to UV single photons. The results obtained in the last fiscal year clearly demonstrate that the present system is well functioning as expected, although a careful background subtraction has to be carried out in the observed the spatial distribution of the secondary electrons.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究は、重イオンが生物体に及びす影響を解明する過程に於て重要な初期条件と認識される電離トラックの空間的構造を、希ガス比例蛍光飛跡検出器及び相補的に固体飛跡検出器 (CR-39) を用いて実験的に解明することを目的とする。共同利用研究の第二年度に当たる本年度は、初年度に製作した希ガス比例蛍光飛跡検出器の実機を実際に稼働させ、電離トラックの空間構造を実測することを目標とした。

2. 今年度の研究経過と研究成果

【実験装置】図1に希ガス比例蛍光飛跡検出器の実機を示した。同機は、2次電子平衡を達成する円筒型領域 (直径60 cm、長さ150 cm)

と、平衡に達した2次電子の空間分布に従って比例蛍光を誘導する円板状メッシュ電極対領域 (直径60 cm、間隔10 mm) から構成される。充填ガスは、アルゴン (97%) + トリエチルアミン (3%) 混合ガス (1気圧) である。2次電子の空間分布を再現する比例蛍光画像は、同機の外部に設置された超高感度CCDカメラによって計測される。同機の入射及び出射窓には、プラスチック・シンチレーター (直径2 mm ϕ 、長さ5 mm) が置かれ、重粒子が同機を通過する位置を限定し、且つ超高感度CCDカメラが電子シャッターを開閉するタイミングを制御する。

【計測手法】本実験に於ては、4 kV/cm程度の強電場下で十分な蛍光強度を誘導した上で高感度CCDカメラを単一光子有感領域にて動作させ、比例蛍光画像を「2次元単一光子計数法」にて計測した。この手法では、“統計的ゆらぎ”で決定される程度までに画質を向上させられる。

【観測結果】図2に観測された2次電子の空間分布を掲げる。予想通り、重粒子が形成する飛跡中心部(Core)の急峻なピーク (半値幅5 mm以下) が観測され、計測が適切に行われたことを示唆した。また急峻なピークの外側には飛跡周辺部(Penumbra)も観測されたが、飛跡周辺部に対応する画像は、比例蛍光の位置不均一性、或は他の重粒子飛跡の偶発的混入も影響していると考えられ、その除去が来年度の課題となろう。

3. 参考文献

- 1) M.Suzuki and T.Takahashi, Proceedings of "International Conference on Evolution in Beam Application," p. 397, November 5-8, 1991, Takasaki, Japan.
- 2) M.Suzuki et al., RIKEN Accel. Prog. Rep. 27(1993)98.

- a 放射光研究所・実験部門
- b 埼玉衛生短大・一般教養
- c 早大・理工研
- d 早大・理工総研
- e 放医研・重粒子

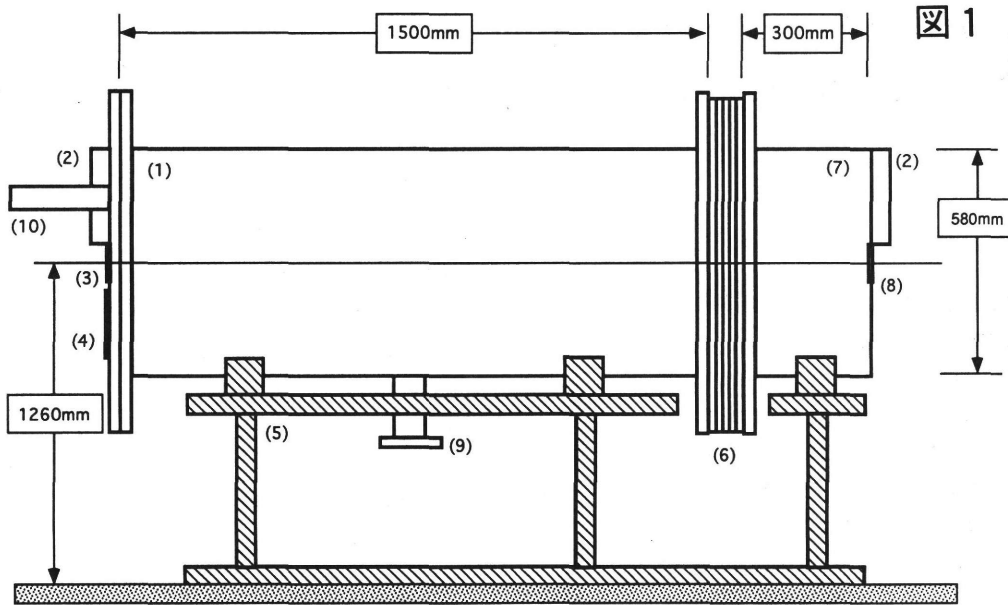


図1 比例蛍光飛跡検出器 (実機)

- | | |
|--------------------|----------------|
| (1) 二次電子平衡生成容器 | (6) 平行平板電極群 |
| (2) シンチレーション検出器支持台 | (7) 二次電子緩衝容器 |
| (3) 重粒子入射窓 | (8) 重粒子出射窓 |
| (4) 光学窓 | (9) 排気・ガス供給管 |
| (5) 架台 | (10) 光電子増倍管支持台 |

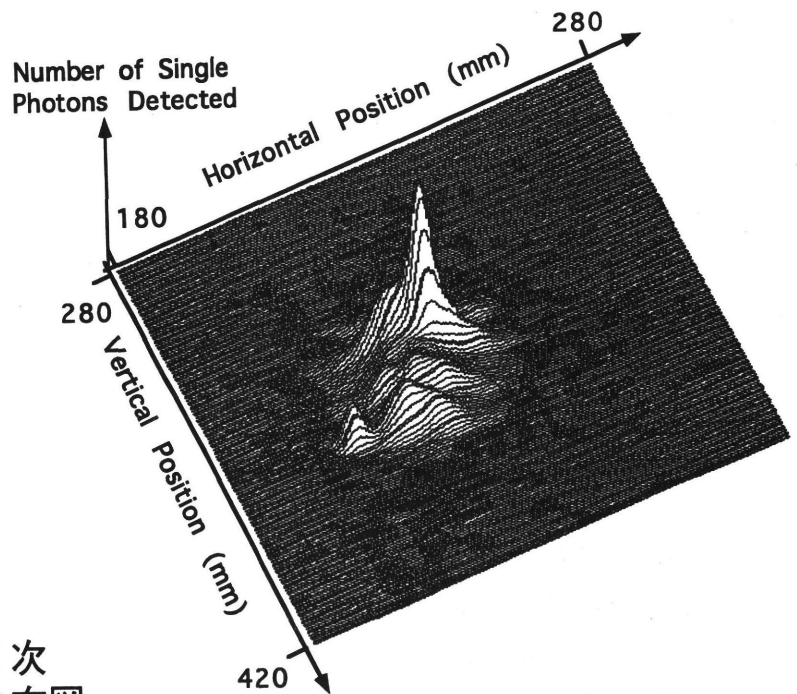


図2 観測された2次電子の空間分布図

重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピンニングセンターの導入

Effects of Heavy Ion Irradiation on Superconducting Properties of the Bi-2212 and 2223 Phase
(7P-013)

高田 潤^{a)}, 長江正寛^{a)}, 草野圭弘^{b)}, 池田靖訓^{c)}, 高野幹夫^{c)}, 山本幹男^{d)}, 村上 健^{e)}

J. Takada, M. Nagae, Y. Kusano, Y. Ikeda, M. Takano, M. Yamamoto and K. Murakami

Abstract

The 2212($\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_z$) and 2223 ($\text{Bi}_{1.8}\text{Pb}_{0.4}\text{Sr}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_{3.2}\text{O}_z$) phases were irradiated with high energy heavy ^{12}C and ^{40}Ar ions. The effects of heavy ion irradiation on superconducting properties of these phases were studied mainly by DC magnetic measurements.

By irradiation with high energy heavy ^{40}Ar ions, hysteresis loops of the 2212 tape and the 2223 phase became larger than those of unirradiated samples, indicating that the pinning center was introduced into the 2212 and 2223 crystals.

1. 研究の目的および年次計画

Bi 系超伝導体(Bi-2212 および 2223 相)は超伝導転移温度がそれぞれ 80K, 110K と高いため, 超伝導線材等の応用に最も有望な材料であると考えられている。超伝導体を実用化するためには, 超伝導体内に侵入している量子化された磁束線をピンニングする必要がある。有効なピンニングセンターとして, 不純物, 格子欠陥が考えられている。しかし, Bi 系超伝導体においては現在まで有効なピンニングセンターが見い出されていない。

本研究は, Bi 系超伝導体単結晶, 多結晶及びテープ線材について重イオン照射を行い, 格子欠陥や局所的な非晶質化を導入することにより, ピンニング力を向上させることを目的としている。

今年度は, 照射イオン種, 照射エネルギー, 照射量, 照射角度を変化させ, ピンニングセンターの導入に有効な照射条件を見出すことを目的として実験を行った。

2. 今年度の研究経過及び成果

2.1 実験方法

照射には銀テープ上に部分熔融法により作製した2212相($\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_z$)線材(3mm×7mm×20 μm)および固相反応法により作製した2223相($\text{Bi}_{1.8}\text{Pb}_{0.4}\text{Sr}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_{3.2}\text{O}_z$)多結晶(直径10mm, 厚さ1mm)を用いた。これらの試料を照射軸に対して0~20°傾斜させ, 400MeV ^{12}C および100~200MeV ^{40}Ar を $10^8\sim 10^{11}$ ions/cm²照射した。得られた試料のピンニング力を磁化測定(SQUID)により評価し, 微細構造変化を透過型電子顕微鏡により検討した。

2.2 結果と考察

400MeV ^{12}C を $1.5\times 10^8\sim 1.0\times 10^{11}$ ions/cm²照射した試料では超伝導特性に変化は認められなかった。他方, ^{40}Ar の照射はBi-2212相および2223相に対し

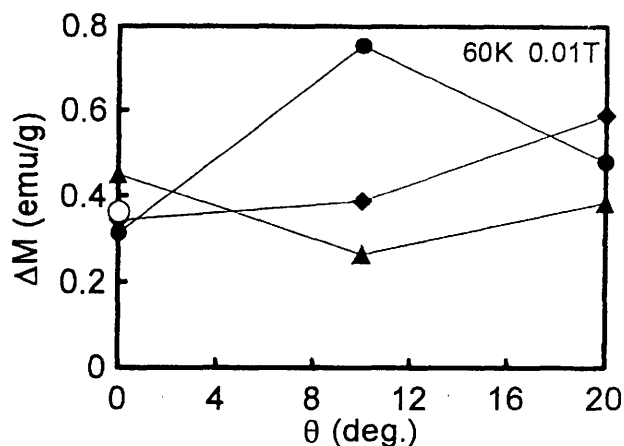


Fig.1 Variation of ΔM at 60K with irradiation angle for 100MeV ^{40}Ar irradiated 2212 tapes. ΔM was determined from hysteresis-loops at 0.01T. ○: unirradiated sample, ▲: 10^8 ions/cm², ●: 10^9 ions/cm² and ◆: 10^{10} ions/cm².

て明瞭な効果があることを見出した。以下にそれらの詳細を述べる。

Fig.1に、2212相テープ線材を0~20°傾斜させ、100MeV⁴⁰Arを10⁸~10¹⁰ions/cm²照射した試料の60Kの磁化曲線から求めた0.01TでのΔMの照射角依存性を示す。ΔMはBeanモデルより臨界電流密度(J_c)に比例するため、ピンングセンターが導入されたか否かはΔMの変化から判断することができる。10⁸ions/cm²照射した試料(a)では照射によるΔMの増加は認められないが、照射量が10⁹ions/cm²以上の試料(b)および(c)では照射角0deg.以外で照射によるΔMの増加が認められた。特に、10⁹ions/cm²(b)、θ=10deg.の照射によってΔMは約2倍に増加することは注目される。これより、照射量10⁹ions/cm²以上での欠陥濃度が磁束のピン止めに適していると考えられる。

Fig.2に、2223相多結晶体を0~20deg.傾斜させ、150MeV⁴⁰Arを10⁸~10¹⁰ions/cm²照射した試料の77K、0.03TでのΔMの変化を示す。10⁸および

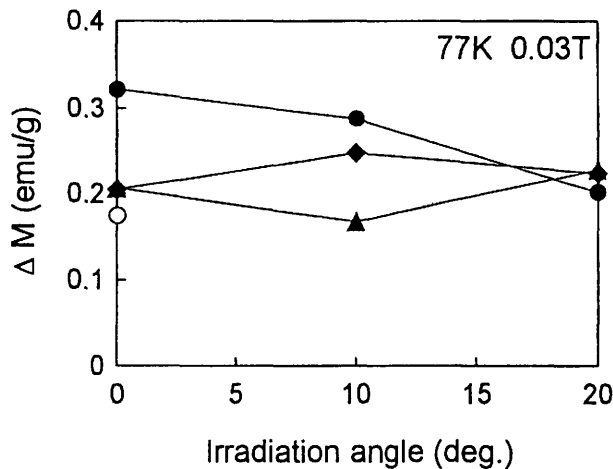


Fig.2 Variation of ΔM at 77K with irradiation angle for 150MeV⁴⁰Ar irradiated 2223 phases. ΔM was determined from hysteresis-loops at 0.03T. ○ : unirradiated sample, ▲: 10⁸ions/cm², ●: 10⁹ions/cm² and ◆: 10¹⁰ions/cm².

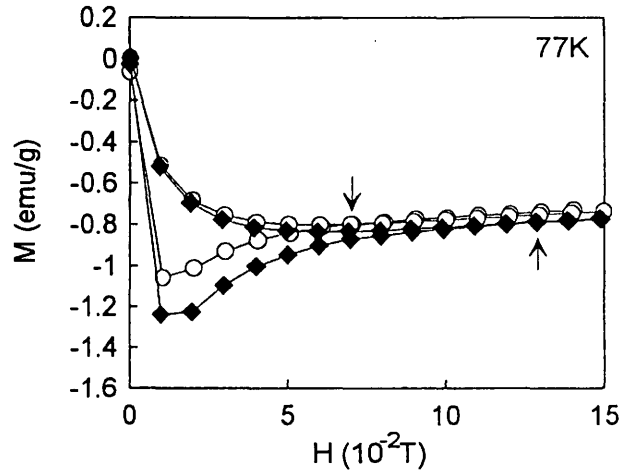


Fig.3 External magnetic field dependence of magnetization at 77K for unirradiated (○) and irradiated (◆) 2223 samples : 150MeV⁴⁰Ar with a fluence 10⁹ions/cm².

10¹⁰ions/cm²照射した試料のΔMに著しい変化は認められない。しかし、照射角0deg.で10⁹ions/cm²照射した試料のΔMは、照射前の試料のΔMの約2倍に大きくなっている。この試料のヒステリシス・ループをFig.3に示す。図より、ΔMが増加していることが明らかである。さらに注目すべきは、照射によって非可逆点(図中矢印)が著しく高磁場側にシフトしていることである。これらの結果は、重イオン照射により2223結晶中にピンングセンターが導入されたことによると推測される。現在、これらの試料の微細構造変化を透過型電子顕微鏡観察により検討している。

今後さらにイオン種、照射量および照射角について詳細に検討し、さらに有効なピンングセンターの導入を試みる。

- a)岡大・工, b)倉敷芸科大・芸, c)京大・化研, d)放医研・放射線科学, e)放医研・重粒子

高エネルギー多価イオン衝突による励起・電離機構および多価イオンの分光研究 (7P-14) (1)

RECC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies

東 俊行^b 俵 博之^a 伊藤高臣^b 小牧研一郎^b 山崎泰規^b 北川敦志^c 高田栄一^c 松尾 崇^d 島 邦博^e
戸沼正雄^f A.Warczak^g

T.Azuma, H.Tawara, T.Ito, K.Komaki, Y.Yamazaki, A.Kitagawa, E.Takada, K.Shima, T.Tonuma, A.Warczak

We have observed X-ray spectra for high energy heavy ion collision with foil targets. Ion beams of C, Ne and Ar with energy up to 290MeV/amu have been accelerated, and been passed through target foils; Be, C.

In the present work we concentrated to observe RECC (radiative electron capture into continuum states). RECC is produced by target electrons scattered from projectile nucleus. An emitted photon was detected by a HPGe detector which was placed perpendicular to the beam direction. RECC was clearly observed in the energy region below an edge energy. The observed edge energy was consistent with rough estimates taking the kinematic conservation into account.

研究の目的及び年次計画

イオン・原子衝突において放出されるX線には、線スペクトルとして、標的や入射イオンからの内殻電離による特性X線、放射性電子捕獲 (REC: Radiative Electron Capture)、さらに核反応による γ 線が、挙げられる。一方連続X線は、主に、Primary Bremsstrahlung (PB)およびSecondary Electron Bremsstrahlung(SEB)からなる。PBは、束縛状態への放射性電子捕獲(REC)にならって、連続状態への放射性電子捕獲(REC into Continuum: RECC)と呼ばれたり、あるいはQuasi-free Electron Bremsstrahlung、Radiative Ionizationなどの名称をつけられている。

RECCは入射粒子の核によって散乱された標的電子によって作られる。入射粒子の速度が標的電子の速度に比べて十分に大きければ、標的電子は静止していると見なしてよい。入射粒子上の座標系で考えれば、入射粒子は $T_e = (\gamma - 1)m_e c^2$ の運動エネルギーを持った標的電子に衝突される。ここで、 c は、光速、 m_e は電子静止質量、 $\gamma = 1/(1 - \beta^2)^{0.5}$ 、 $\beta = v/c$ (v :入射粒子速度)である。このとき、標的電子最大 T_e までのエネルギーをもつ制動放射光子を放出する。これがRECCの正体であり、入射粒子のエネルギーが高くなると、連続X線における寄与が大きくなる。

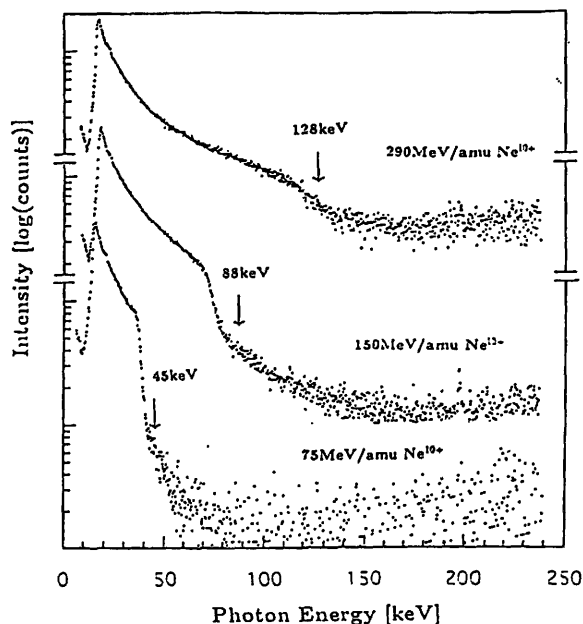
昨年度、我々は、高エネルギーイオンビームが標的フォイルを通過したときに放出するX線の予備的測定を行った。このなかで、パルスビーム特性の把握、これに伴う検出器のパイルアップ回避、バックグラウンドの測定、さらにファラデーカップの開発による絶対強度測定等を行った。これらを通じて、RECC過程が、HIMACで利用可能な核種、及びエネルギーからみて十分な断面積を持つことを確認した。今年度はこれを踏まえて、RECCを系統的に測定した。

今年度の研究経過及び成果

今年度利用したビームは、75~290MeV/amuのC, Ne, Arである。標的フォイルとしては Be (厚さ

$\Delta t = 0.25$ mm), C ($\Delta t = 0.1$ 及び 0.2mm)を選んだ。X線はビームに対して90度方向に設置したHPGe検出器で測定した。ビーム強度は、検出器系のパイルアップを避けるため 10^6 pps台以下に落とした。この絶対強度は測定チェンバーの下流に設置されたイオン化チェンバー及びファラデーカップで測定された。

Fig.1に75,150,290MeV/amu Ne^{10+} ビームをBe ($\Delta t = 0.25$ mm) 標的に衝突させたときの、バックグラウンドを差し引いたX線スペクトルを示す。



このように、しきいエネルギー以下のところにRECCが明確に観測された。なおこのしきいエネルギーより高エネルギー側に見える成分はSEBに起因している。RECCで放出される光子のしきいエネルギーを、運動学的保存則より、Beの1s電子の結合エネルギーを当てはめて計算した。この値(図中に示す)は、それぞれの入射エネルギーに対して、実験値とたいへん良い一致を見せている。さらに詳しく見ると、しきいエネルギーでの肩の形状は、標的電子のコンプトンプロファイルのドップラー広がりを反映しているはずである。

現在、実験データの詳細な解析を進めており、このしきいエネルギー付近の形、さらにRECC収量の入射イオンのエネルギー依存性、価数依存性、及び標的核種依存性等を評価している。

a 核融合研 b 東大院総合文化 c 放医研重粒子理工 d 東京医科歯科大難治研 e 筑波大加速器センター f 理研リニアック g Krakow Univ.

高エネルギー多荷イオン衝突における励起・電離機構および多荷イオンの分光学的研究(2): 6MeV/amu-C⁶⁺ 衝撃による原子・分子の電離断面積の測定 (7P-014)

Net ionization cross sections of atoms and molecules

by 6 MeV/amu-C⁶⁺ ion impact.

松尾崇^a、水谷雅一^b、牧野佐平^c、河野俊之^c、戸沼正雄^d、俵博之^e、北川敦志^f、村上健^f

T. Matsuo, M. Mizutani, S. Makino, T. Kohno, T. Tonuma, H. Tawara, A. Kitagawa, T. Murakami

Abstract

We have constructed an experimental apparatus for the measurement of ionization cross sections of gaseous targets under energetic ion impact. The apparatus consists of an ion-beam monitoring system and a target gas cell, in which a pair of parallel-plate electrodes are located for the measurement of net currents of secondary ions and electrons produced in the collisions. Using this measurement system, net ionization cross sections were determined for rare gas targets such as He, Ne, Ar, Kr and Xe.

研究の目的及び年次計画

重イオンと気体状の原子・分子の衝突におけるイオン化の全断面積、およびいろいろな2次粒子の生成断面積を測定することにより、衝突素過程の研究を行う。これにより、重イオン放射線作用の微視的機構の解明に寄与することを目的としている。

測定装置は、生成イオン・電子の全電流測定装置、2次イオン質量分析装置、からなっている。前者は昨年度に完成し、今年度より中エネルギーコースにおいて、希ガスを標的にして2次イオン生成断面積の測定を開始した。

平成8年度は、2原子分子、炭化水素等を標的としてイオン生成の全断面積を求めるとともに、質量分析装置の製作を行なう予定である。9年度以降は、これらの装置を用いて2次イオンの種別の強度を測定し、いろいろな衝突系について部分断面積を求めていく予定である。

実験方法および結果

加速器からの入射C⁶⁺イオンビームは、スリット(図1、A1)により径1.5mmに切られた後衝突箱に入る。衝突箱には平行電場をつくるための電極があり、電位をかけることにより、衝突によって生成するイオン、電子をそれぞれ集めるようになっている。衝突箱内の標的ガス圧はバロトロンを使ってその絶対圧を測定した。入射イオンと2次イオンの強度比をカレントインテグレータで測定し、その強度比を標的ガス

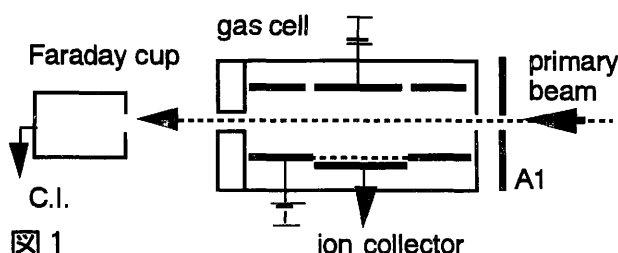


図1

圧の関数として測定することにより、イオン化断面積を測定することができる。

図2には、イオン強度比(2次イオン/入射イオン)と標的ガス圧との関係の例を示してある。測定した圧力範囲内でこの関係はよく直線上にのることがわかる。今回の衝突領域の長さは40mmであり、圧力から計算される平均自由行程より十分短い。これらのことから、今回の衝突系はsingle collisionの条件を満たしていると考えられる。

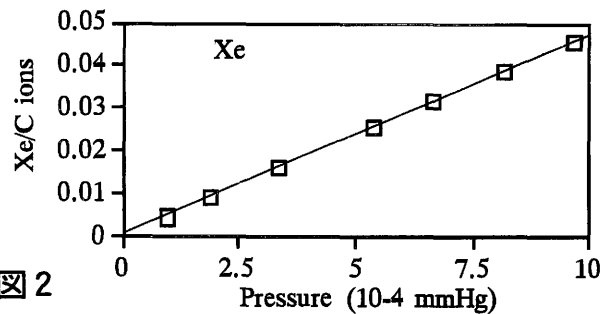


図2

イオン生成の総断面積(net ionization cross section)を計算し、グラフにしたものを図3に示してある。比較のために、同様の装置を用いて測定された1.05MeV/amuの結果を示してある。今回の衝突エネルギー領域では、イオン化断面積が急速に減少し始める領域である。減少のしかたは、高エネルギーに対する漸近形(E⁻¹)よりもやや緩やかである。断面積の値は標的が重くなるにつれて増加するが、理論値とのずれは重くなるにつれて顕著になる。

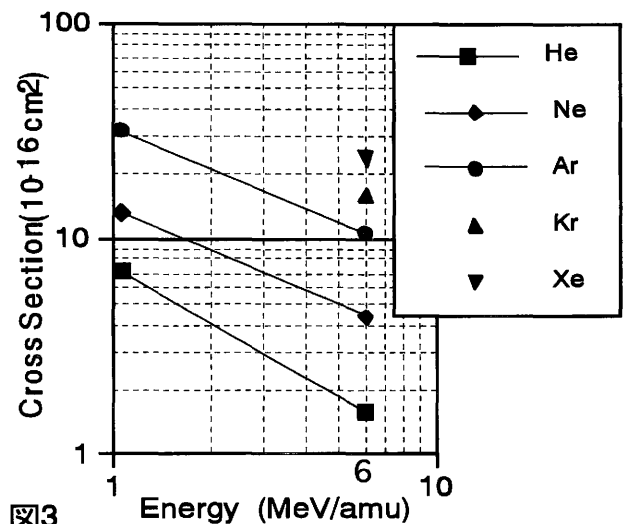


図3

a: 東医歯大難研, b: 分子研, c: 東工大総理工, d: 理研, e: 核融合研, f: 放医研重粒子,

二次粒子線の医学利用に関する研究

Medical Application of Radio Active Beam

(7P-015)

富谷武浩^a、金澤光隆^b、吉川京燦^c、吉田勝哉^d、和田康弘^e、福村明史^a、金井達明^b
T. Tomitani^a, M. Kanazawa^b, K. Yoshikawa^c, K. Yoshida^d, Y. Wada^e, A. Fukumura^a and T. Kanai^b

Abstract

On the basis of the preliminary physical experiments of the auto activation of ^{12}C beams last year, we performed the study on rabbit experiments. After irradiation of ^{12}C beams, the induced ^{11}C activity was measured with a PET in dynamic data acquisition mode. Metabolic half-life of ^{11}C turned out to be 70 to 90 minutes in thigh muscle, which is fairly longer than the physical half-life of ^{11}C and affirms such imagings. Further we proceeded to the imaging of the auto activity induced in the patients after heavy ion therapy. We succeeded in imaging clearly the deposited activity in the head and neck region, while that around lumbar did not form distinct images. The reasons of the latter case are not clear at present and further investigations are needed.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線治療計画はX線CTより得られるX線CT値の分布を元に、重粒子線の水中飛程に換算して行われる。人体中の複雑な構造、組成よりなる部位の治療計画の検証手段が有れば、その信頼性を向上できる。一つの方法として重粒子線の核反応で得られる陽電子を放出する二次粒子線を生成、分離して利用し、ポジトロンCTで測定する方法が考えられる。陽電子放出二次粒子線は飛程終端で陽電子を放出し、陽電子消滅に伴う対 γ 線をポジトロンCTにより計測し、放射性二次粒子の飛程終端分布を測定できる。もう一つの方法として一次粒子線の核破砕反応により自己放射化した陽電子放出核種の飛程終端分布を同じくポジトロンCTで測定する方法が考えられる。後者は一次粒子線のエネルギーの一部が中性子に付与され、その量は反応位置に依存し、飛程終端は広がりを持ち、前者に比べ精度が悪い。しかし、前者が二次粒子線の生成分離装置を要するのに対し、後者は治療照射により生じる自己放射化放射能の分布測定するのみで、簡便に実施できる。

この研究では、1. 物体中の重粒子線飛程終端のポジトロンCTによる測定値と理論値との一致を確かめる、2. 治療計画のベースになる計算法に基づいて計算されたアイソセンター位置とポジトロンCTによる測定値との一致をテスト照射で確認する、3. 線量分布の推定、4. 放射性二次粒子線による治療と線量分布の検証などの研究を目指す。

2. 今年度の研究経過および成果

平成7年度は自己放射化法の研究と二次粒子線生成装置に用いる二次粒子線の識別測定器の実験的検討の2課題について研究した。

ウサギを用いた自己放射化放射能の代謝測定

平成6年に自己放射化の基礎実験を行ったのに引き続き、本年度は自己放射化で生じた陽電子放出核種の生体内代謝の検討を行った。生成陽電子放出核種は組織、血液、骨を問わず無差別的に分布する。血液中のそれは速やかに全身に広がる。組織中のそれは緩やかに代謝し、代謝速度は組織により異なると予想される。代謝の測定にはウサギを用いた。対象臓器は大きい事が望ましく、脳、肝臓、筋肉などが考えられる。ウサギの脳は細長く、霊長類にくらべ相対的に小さく、不適当である。肝臓は大きさは適当だが、位置の特定が難しい。外部から部位を確認できる点から大腿部筋肉を選択した。毛を剃り、表皮を露出させ、照射部位を確認した。幅2cmの ^{12}C の拡大プラグ・ピークを直径2cmの穴を有する真鍮製のコリメータで絞りと、麻酔下のウサギに照射した。照射後、約5分後に別棟にあるポジトロンCT装置で ^{11}C を動態計測した。第1の代謝測定の実験では10Gyを照射した。第2の実験では、現在、治療に用いられている一回分割線量である1.9Gyを照射し、イメージングの可否を検討した。

第2の実験の自己放射化放射能のイメージの一例を図1左に示す。体輪郭を示すため、同じ部位の透過イメージを図1右に示す。図1左のイメージから、放射能は微量で、かなり統計が悪いにもかかわらず比較的明瞭に放射能集積がイメージングできる事が分かる。その理由は血中の放射能濃度が低く、コントラストが良いためと思われる。

動態解析は経時的に測定されたデータから加算画像を形成し、各スライスごとに関心領域を設定し、タイム・スライス画像の三次元的な関心領域内の画素値を合計し、図2のごとく一次元時系列データとし、半減期を推定し、第1の実験では68分、第2の実験では87分で、ともに ^{11}C の物理的半減期20.34分に比べ、じゅうぶん長い事が判明した。前者の場合は1スライスのデータからでも生物学的半減期を推定できるが、後者の場合は統計が悪いため推定できなかった。

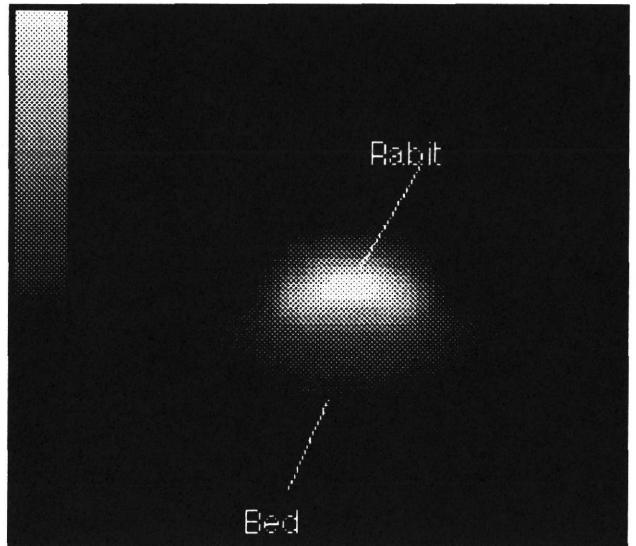
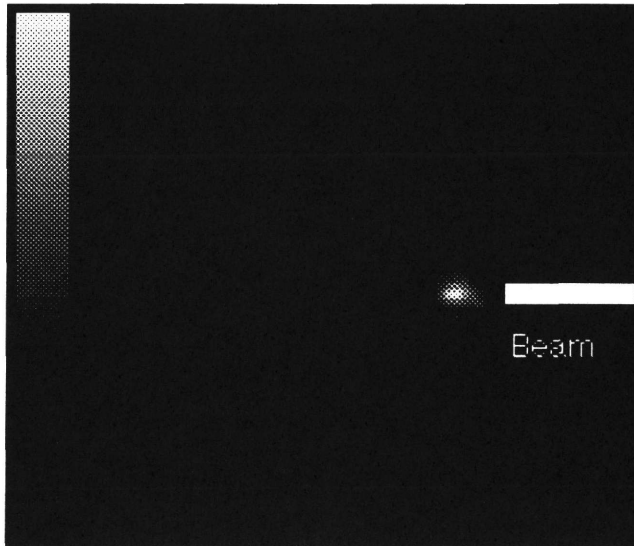


図1 左図：ウサギの大腿部筋肉に ^{12}C ビームを1.9 Gy照射して生じた ^{11}C 放射能をポジトロンCT装置で測定したイメージ。右図：同部位の透過イメージ。

重粒子線治療後の自己放射化放射能分布測定

ウサギの実験結果を踏まえ、倫理委員会の承認を得た後、 ^{12}C ビームを1.9 Gy照射した患者の自己放射化放射能の測定を頭頸部、腰部の症例につき試行した。頭頸部の症例では照射部位のイメージングに成功した。腰部の症例では照射部位に明瞭な放射能集積を観測できなかったが、その理由は現在不明で、今後の検討を要す。

自己放射化放射能イメージはコントラストが高い反面、血中濃度が低いため、体輪郭がはっきりせず、透過イメージにより体輪郭を知る必要がある。自己放射化放射能は外部線源に比べ微弱なので、エミッション測定直後に同一のポジショニングで透過データを測定できる。治療計画画像との位置合わせ法の開発が今後の重要課題である。

二次粒子線識別装置用全エネルギー測定器の開発

二次粒子線生成には望みの二次粒子を短時間に同定、選別する必要がある。 ΔE -E検出器は簡便な利点がある。E検出器としてGe製半導体検出器がエネルギー分解能の良い事、LET依存性が少ない事などの利点があるが、低温冷却の必要性、高価などの欠点がある。シンチレーション・カウンターの得失はGe製半導体検出器のそれと相補的である。重粒子線測定では蛍光量はじゅうぶんなので、BGO (5 cm x 5 cm x 4 cm)、CsI (TL) (6 cm x 6 cm x 20.5 cm) の2種のシンチレータをフォト・ダイオード (PD、受光面28mm角、空乏層厚さ300 μm) に組み合わせにつき、特性の予備試験を行った。290MeV/uの ^{12}C に対するエネルギー分解能 (FWHM) はBGOで0.8%、CsI (TL) で0.4%であった。CsI (TL) の蛍光効率が高いので、 ^{137}Cs 、 ^{60}Co などの γ 線のスペクトル測定を試

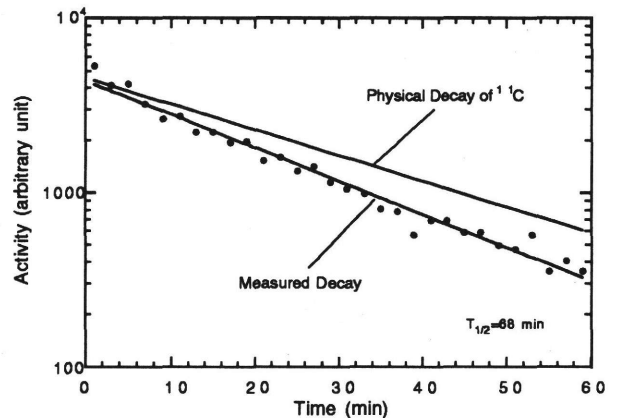


図2 ウサギ大腿部筋肉内の ^{11}C のタイム・アクティビティー・カーブ。

みたが結晶が大きく、集光特性が悪いためか、全吸収ピークは観測できなかった。波高値、エネルギー分解能のPDのバイアス依存性は10V以上では、ほぼ一定になり、40Vまでは漏洩電流の増加による分解能の劣化は見られなかった。以上より、PIN-PDを用いたシンチレーション検出器の実用性を確認できた。

3. 研究発表

- 1) 富谷武浩、金澤光隆、吉川京燦、福村明史、佐藤幸夫、金井達明、曾我文宣、和田康弘：“ ^{12}C ビームの自己放射化により生じた ^{11}C のPETによる三次元分布測定”、第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4.
- 2) 富谷武浩、金澤光隆、吉川京燦、吉田勝哉、和田康弘：“重粒子線自己放射化放射能のウサギ筋肉内代謝測定”、第70回日本医学放射線物理学大会、大鰐、1995.9.

^a 放医研放射線科学、^b 同重粒子、^c 同治療・診断

^d 同障害・臨床、^e シーメンス旭メディテック

重粒子による生成二次粒子と核破碎生成物の媒質内分布

Measurement of Heavy-Ion Produced Secondary Particles and Target Spallation Products

(7P-016)

中村尚司^a, 黒沢忠弘^a, 金ウンジュ^a, 中尾徳晶^b, 柴田徳思^b

T.Nakamura, T.Kurosawa, U.Kim, N.Nakao, T.Sibata

今村峯雄^b, 上糞義朋^c, 中西紀喜^c, 福村明史^d, 隈元芳一^d

M.Imamura, Y.Uwamino, Y.Nakanishi, A.fukumura, Y.Kumamoto

Abstract

Secondary neutrons and light charged particles such as protons, deuterons and alpha particles, were produced from thick targets of carbon, aluminum, copper and lead which were bombarded by carbon ions of 100, 290 and 400 MeV/nucleon. The energy spectra were measured at emission angles of 0, 7.5, 15, 30, 50, 80, and 120 deg with the TOF method using three NE102A plastic dE counters and three NE213 organic liquid E counters. The distribution of radionuclides produced in thick copper target bombarded by 290 and 400 MeV/nucleon carbon ions were obtained by measuring the gamma-ray activities with a Ge detector after about 1 hour irradiation.

1. 研究の目的及び年次計画

高エネルギー重イオンによる二次粒子の生成と核破碎生成物に関するデータは現在非常に乏しいが、二次粒子のうち特に中性子はその透過力が大きいことから高エネルギー加速器の遮蔽設計にとって、またターゲット中の核破碎生成物は誘導放射能評価にとって極めて重要な情報である。本研究はまた研究代表者が行った本施設の二次中性子生成評価とそれに基づき遮蔽設計の妥当性を検証することも目的としている。研究は次の2つからなっている。

(1) 100 - 500 MeV/核子の重イオン (He, C, Ne, Ar) を C, Al, Cu, Pb の4種の厚いターゲット (入射イオンを吸収する厚さ) にあてて生成される二次荷電粒子、中性子、ガンマ線の角度微分エネルギースペクトル及び Cu, Pb ターゲット中に生成された核破碎放射性生成物分布を測定する。

(2) 二次中性子の遮蔽体 (コンクリート、鉄) 透過後のスペクトル線量分布を測定する。

2. 今年度の研究経過及び結果

[1] 2次生成粒子分布の測定

物理汎用実験室内のビームライン PHI を用いて平成7年11月13 - 18日及び平成8年1月16 - 20日の2回実験を行った。Fig. 1 に示すようにビームライン終端の窓の外側の空気中にC (密度 1.77g/cm³), Al, Cu, Pb ターゲットを置いた。ターゲッ

トは大きさ10cm x 10cmで、厚さはTable 1 に示すように入射重イオンビームが完全に吸収されるようにした。今回の実験に用いたのは100, 290, 400 MeV/核子の¹²C⁶⁺イオンであり、そのうち290 MeV/核子についてはCターゲットの実験だけを行った。

二次粒子検出器としては、Fig. 1 に示すようにベトカウンター (dEカウンタ) として15cm X 15cmで厚さ5mmのNE102Aプラスチックシンチレータ3個を、中性子検出器 (Eカウンタ) として12.7cm直径 X 12.7cm厚のNE213有機液体シンチレータ3個を用いた。Eカウンタの直前にdEカウンタを置き、それをターゲット後方1.3mのビーム高さの位置に置いて、Table 1 に示す角度に対して測定を行った。またこのビームライン軸上の後方1.8mの位置にはコンクリートの補助遮蔽体が設置されていて、そこからの後方散乱の寄与を評価するために、ターゲットと検出器の間に直接線を遮るための鉄のシャドーバー (10cm X 10cmで長さ60cm) を置いた測定を120度の角度で行った。

平成6年度に於ける様々な予備実験の結果、測定は入射ビームをスタート信号とするビームトリガーTOF法が最適であることが分かったので、ターゲットの直前にビームピックアップのための0.5mm厚、3cm直径のNE102Aシンチレータを置き (Fig. 1), その出力をスタート信号とした。このためビーム強度は10³ - 10⁵ ppsと低く抑えざるをえなかった。

得られた結果の一部をFig. 2, Fig. 3に示す。図は100MeV/核子¹²Cイオン入射により生成された中性子エネルギースペクトルであり、前者は0度方向に於けるC, Al, Cu, Pbターゲット放出中性子スペクトル、後者はCターゲットからの中性子スペクトルの角度変化を示す。Fig. 2からターゲットが軽い核ほど中性子のエネルギースペクトルが硬いつまり高エネルギー中性子が多いこと、また200MeVに至る中性子が放出されていることが分かる。図から得られたスペクトルの下限が20MeVとかなり高かったので、今後はこの下限をもっと低くした再実験を行う予定である。Fig. 3より中性子放出分布が非常に前方性が大きく、30度以上ではカウント数が少なすぎてマシンタイムの都合上有意な結果が得られなかつ

た。これについても今後もっと時間をかけた再測定を行う予定である。

(2) 核破碎生成核種分布の測定

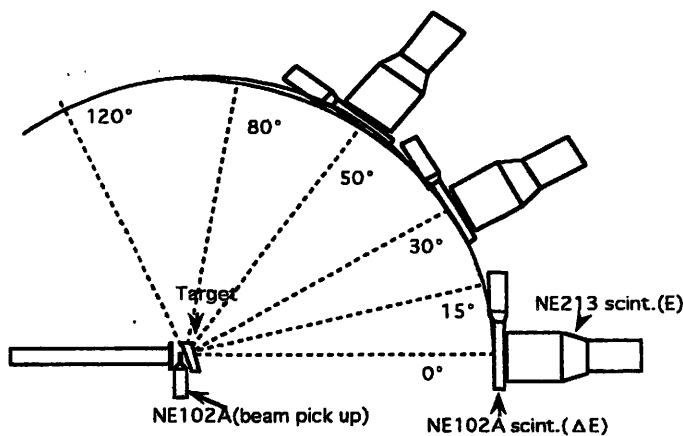
290, 400 MeV/核子の¹²C⁺イオンビームを10⁸ppp 1/2Hzの強度で、厚さ5mmの銅板をそれぞれ6枚および10枚重ねたターゲットに1時間照射した。これは1次ビームを完全に停止する厚さである。この銅板の間に厚さ0.1mmの銅箔をはさみ、照射後取り出してGe検出器でガンマ線を測定した。現状では測定は比較的短時間でしか行っていないので、半減期15時間までの14核種が同定されている。Fig.4に銅箔中に生成した⁶¹Cuと⁴⁴Scの分布を示す。前者は比較的しきい値の低い反応のため、断面積が大きく、2次粒子によっても生成されることが多く、分布は入口よりも奥で高くなっていて、1次ビームの停止後においても生成量は緩やかにしか減少しない。後者は反応のしきい値が高く、ほとんど1次ビームによって生成されている。また290, 400 MeV/核子のビームの結果を比べると、分布は深い位置まで延びているが、比放射能はあまり変わっていないことが分かる。

^a 東北大サイクロトロンRIセンター

^b 東大核研

^c 理研

^d 放医研放射線科学



放医研 実験体系

Fig.1

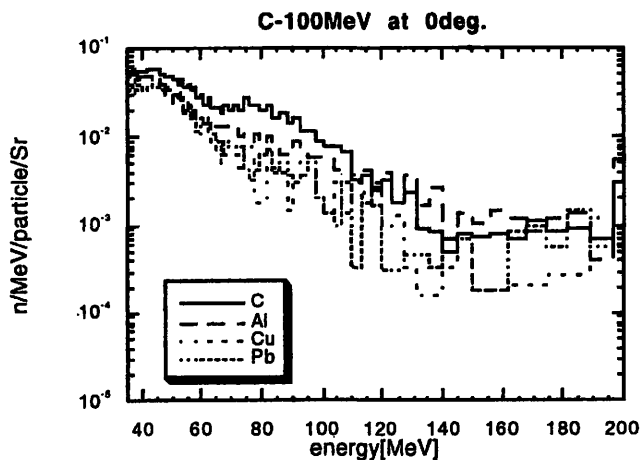


Fig.2

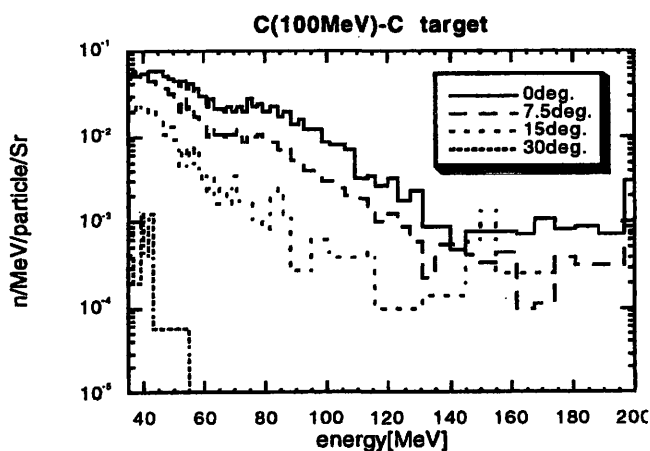


Fig.3

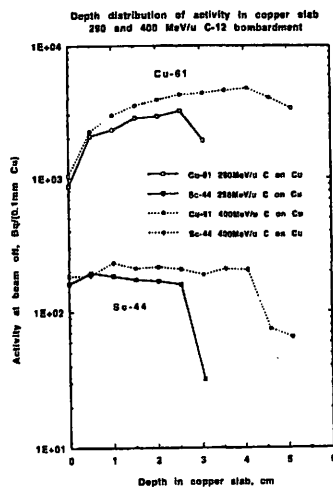


Fig.4

Table 1 ターゲットの厚さと測定角度

加速エネルギー (MeV/nucleon)	ターゲット厚さ (cm)				測定角度 (degree)
	C	Al	Cu	Pb	
100	2	2	1	1	0,7.5,15,30,50,80,120
290	12	---	---	---	
400	20	15	5	5.5	0,7.5,15,30,60,90

重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究

(7P-017)

平岡 武^a、小俣 要^a、福村明史^a、金井達明^b、佐方周防^c、ハンスビクセル^d
T. Hiraoka, K. Omata, A. Fukumura, T. Kanai, S. Sakata and H. Bichsel

Abstract

We report here about our recent energy loss measurements for 290 MeV/u carbon ions from HIMAC. The ion beam traversed an absorber of thickness and residual range of the ions is measured with a water container of adjustable thickness gauge. The energy loss in many elements relative to the energy loss in water was preliminary evaluated.

1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線治療の基礎となる吸収線量を正確に評価することは、重粒子線による生体への線量・効果関係を明らかにする上でも重要である。しかし、現状での吸収線量の絶対評価精度は6%程度と考えられる。そこで、まずは種々の測定法から吸収線量の評価精度を速中性子線や陽子線と同じ4%程度にする必要がある。また、生体内での線量分布の評価法やインビボドシメトリの開発も、治療にとって欠くことのできない照射技術の一つである。従って、当面次の研究を推進する必要がある。(1)重粒子線治療のための生体組織の吸収線量を正確に評価するための諸方法を研究し、精度の良い安定な測定法を開発する。(2)重粒子線の人体不均質組織中の線量分布測定法および計算法を開発する。(3)重粒子線の吸収線量の算定に役立つ阻止能やW値などの基礎データを評価・蓄積し、またインビボドシメトリを確立する。

重粒子線治療の開始に伴い、今年度は電離箱による線量評価法に関する基礎特性やその解明の研究を中心に進めることと、元素物質の吸収体に対する阻止能の測定、熱量計による吸収線量の測定にも着手した。

これら現状に於いて最も信頼のできる吸収線量評価法を確立することにより、近く重粒子線治療を開始する予定のGSIとの線量相互比較に備える。

2. 今年度の研究経過及び成果 元素物質の阻止能の測定

吸収線量を評価する場合必ず必要となる物理因子の一つである阻止能を、290MeV/uカーボンイオンビームを用いて種々の元素物質に対して測定を行った。阻止能は飛程と逆数の関係にあることから、水タンクの厚さを1 μ mの分解能で正確に可変できる装置“飛程計器”を試作し、水だけの飛程測定と吸収体通過後の飛程を測定して阻止能をもとめた。この方法は既に放医研サイクロトロン70 MeV陽子線に対して測定し、精度の高い簡単で有効な方法として確かめられている。

この装置へのビームの入射窓と出射窓は4mm厚さの石英ガラスで、飛程測定の検出器には1cm直径3mm厚さの電離空洞を有する外挿型電離箱を用いた。吸収体には原子番号13のアルミニウムから82の鉛まで12種類の金属を選び、直径5cmのそれらを飛程計器の直前にセットする構造になっている。吸収体は全て99.9%以上の純度の元素を用い、厚さは2種類用意し水中での残余飛程がそれぞれ30mmと60mmとなるようにした。

測定は1995年1月から7月に行い、各測定には最初・中間・最後と3回の水だけの測定を行い、カーボンイオンビームのエネルギー安定度のチェックをした。図1にその結果を示すが、5月前後の実験シリーズで値が完全に分かれている。xの1mm変化はエネルギーが1MeV/u変わったことに相当する。

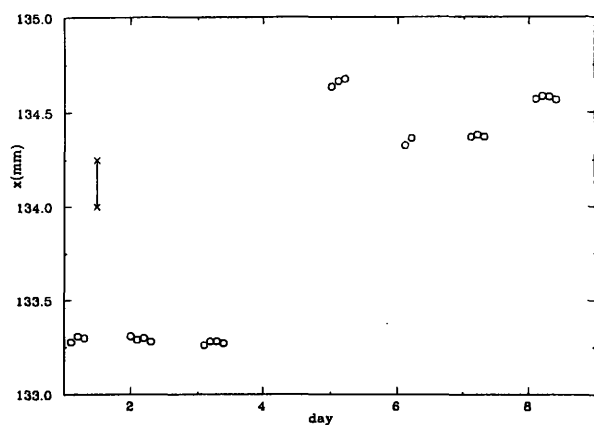


図 1

現状では我々はビームの輸送を完全に近似するようなアルゴリズムを持っていない。したがって、絶対的な飛程-エネルギーの関係を決定することは出来ない。しかし、水と吸収体での相対的なエネルギー損失は求めることができ、計算値とこれを比較することができる。計算の過程は先ず、吸収体がないときの測定値から入射エネルギー T_0 を決定し、次に吸収体を入れた測定から、吸収体によるエネルギーの減少 T_1 の平均値を求めた。そこで吸収体に対する飛程差 R_a はその吸収体に対して計算した飛程の内挿から求まる。そして比 $r=t/R_a$ が測定の結果として得られる。ここで t は吸収体の厚さである。 r を繰り返して求めればこの方法の精度を見積ることができる。表 1 に結果を $\delta=r-1$

element	Z	No.	$\delta(\%)$	σ	second	series
Al	13	8	0.37	± 0.02	9	0.37 ± 0.05
Si	14	4	-0.04	± 0.06		
Ti	22	4	1.04	± 0.06		
Fe	26	3	1.16	± 0.07		
Ni	28	3	0.84	± 0.04		
Cu	29	4	0.88	± 0.05	3	0.87 ± 0.03
Zn	30	3	1.05	± 0.04		
Mo	42	3	1.12	± 0.04		
Ag	47	4	1.33	± 0.08		
Sn	50	3	0.5	± 0.19		
W	74	4	1.7	± 0.20		
Pb	82	4	0.74	± 0.04		

表 1

として%で示してある。吸収体の2種類の厚さの結果はまとめて一つとしてある。各々の元素に対して、測定回数、 δ の平均値、その標準偏差 σ が示してある。Alと

Cuは基準物質として用いたため多くの測定を行ったが、前記したように途中でのエネルギー変化のため、二つに分けて示してある。WとSnの値を除けば、 σ の平均値は $\pm 0.05\%$ である。

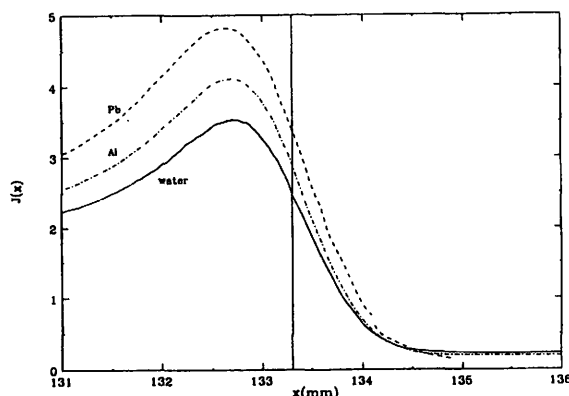


図 2

種々の吸収体によるブラッグ曲線の測定の結果興味ある現象が見られる。図 2 は等しいモニターセットに対する水、Al、Pbの電離曲線が70%とになる深さを133.3mmに規格化して示してある。xが134.5mmを越えた位置での電離量は吸収体にほとんど依存しない。これは、ここでの電離へ寄与する粒子はカーボンイオンであることを示唆している。これに対してブラッグピークでの電離の寄与は吸収体に強く依存している。

ここでのデータ解析には吸収体の違いによる(1)多重散乱、(2)エネルギーストラッグリング、(3)イオンのフラグメンテーションの補正が行われていないが、今後正確な補正データを基に最終的な阻止能評価を行い、現在測定している化合物や混合物に対する阻止能評価にも応用する。

3. 成果発表

1) Hiraoka, T and Bichsel, H.: Stopping powers and ranges for heavy ions, Jpn. J. Med. Phys., Vol. 15, 91-100, 1995

2) Bichsel, H. and Hiraoka, T.: Precise measurements of the energy losses of heavy ions, Workshop on Heavy Particles in Biology and Medicine, GSI-Darmstadt, 23-25 Aug., 1995

^a放医研放射線科学、^b放医研重粒子物理・工学

^c千葉県がんセンター、^dUniv. of Washington

重粒子線による核フラグメンテーションの研究 Study on Nuclear Fragmentation of Heavy Ion Beam (7P-018)

福村明史^a、平岡武^a、富谷武浩^a、
金井達明^b、村上健^b、松藤成弘^b、外村浩美^b、二見康之^b、
河野俊之^c、中村尚司^d、山寺亮^d、ディーター・シャート^e

A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani,
T. Kanai, T. Murakami, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami,
T. Kohno, T. Nakamura, A. Yamadera and D. Schardt

Abstract

Projectile fragmentation in beam-shaping devices for heavy-ion therapy causes an attenuation of the primary particles and may disturb the depth-dose distribution which is essential in the treatment planning. We have measured the attenuation of 290 MeV/u carbon beam and 400 MeV/u carbon and neon beams due to projectile fragmentation in the target material such as water, polyethylene, PMMA, graphite, aluminum or copper. Using the measured attenuation data, we deduced the total charge-changing cross section for both beams. The obtained cross section data are in good agreement with both other experiments and the semi-empirical calculation. In addition, we preliminarily carried out the international dosimetry intercomparison for carbon beam with GSI. We also irradiated the imaging plates with heavy ion beams to test their performance as position and energy sensitive detector.

1. 研究の目的および年次計画

高エネルギー重粒子線は媒質内走行中にその媒質を構成する原子核との間で核相互作用を起こし、次第に軽い二次粒子へと破碎される。重粒子線の線エネルギー付与 (LET) は、粒子の持つ電荷の二乗に依存することから、この核フラグメンテーションを量的におさえることは、重粒子線の吸収線量や生物学的効果を考える上で重要である。そこで本研究では重粒子線に対する主要生体構成元素等の核フラグメンテーション断面積を実験的に取得することを主たる目的としている。

本年度は、昨年度得られた経験をふまえ、イオン種およびターゲット種類を順次拡大しながら、一次粒子の減衰データや核反応データを取得した。またドイツ重イオン科学研究所 (GSI) よりシャート博士を共同利用研究員として招き、平岡グループ (7P-017) と協力してカーボンビームに対する吸収線量相互比較の予備実験を実施した。さらに中村グループ (7P-016) と協力してイメージングプレートに対する重粒子線の照射実験に着手し、位置検出器や ΔE 検出器としての応用について検討した。

2. 今年度の研究経過および成果

2-1 : 核フラグメンテーションによる一次粒子の減衰および全断面積データの取得

ターゲット通過後に生き残った一次粒子の割合を、ターゲット厚の関数としてプロットすることにより、そのターゲットに対する一次粒子の減衰率を求めた。用意したターゲットは、水、ポリエチレン、ルサイト、グラファイト、アルミニウム及び銅の6種類で、各々に対し290MeV/uのカーボンビームならびに400MeV/uのネオンビームを照射した。一部のターゲットには400MeV/uのカーボンビームも照射した。

図1には水、ポリエチレン及びルサイト中での290MeV/uカーボンビームの減衰を一例として示す。

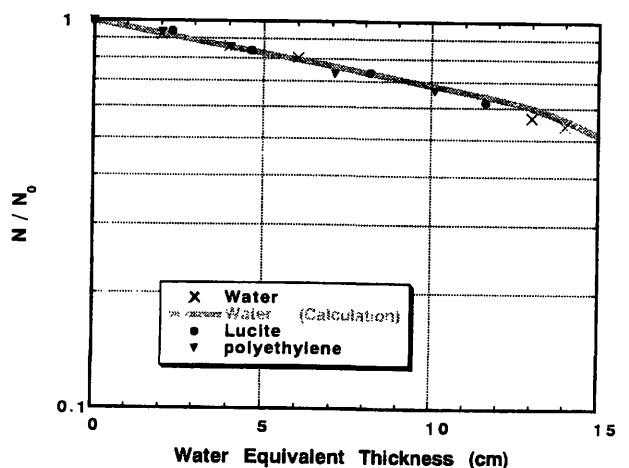


図1 : 水、ポリエチレン、ルサイト中での290MeV/uカーボンビームの減衰

この例では三者におけるカーボン粒子の減衰率はほぼ同等であることが示されている。すなわちポリエチレンやルサイトの厚さを、水等価厚 (治療計画で用いられる) で表示した場合、飛程のみならず一次粒子の減衰率に対してもこれらが水等価であることがこの実験で明らかになった。この結果、核フラグメンテーション反応の観点からもポリエチレン、ルサイトが治療用のポラスやレンジシフタの材料として適当であることが確かめられた。

図2には、カーボンビームの水に対する減衰率から求めた、Total charge-changing cross sectionの一例を示す。この図では計算値[1]や他の実験値[2]も示してあるが、本実験との間で良い一致が得られている。他のターゲットについても同様の結果が得られた。

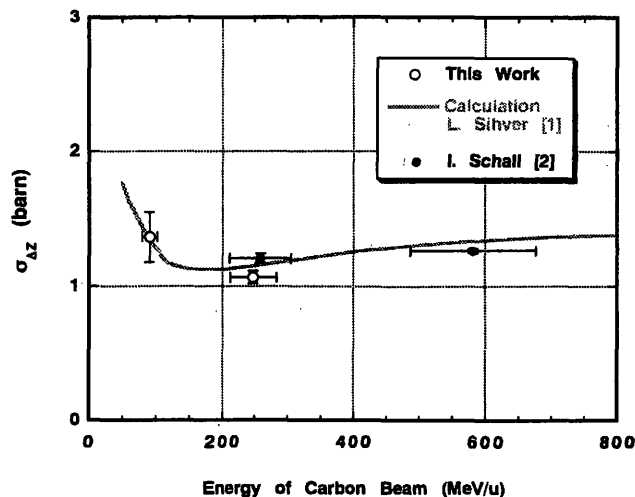


図2：水の水のカーボンビームに対するTotal charge-changing cross section

2-2：カーボンビームに対する吸収線量の相互比較

放医研の組織等価壁式空気電離箱と、GSIで用いられているルサイト壁の空気電離箱の双方を、同一条件でカーボンビームに照射し、吸収線量の相互比較を試みた。

4つの照射条件（290、400MeV/uでリッジフィルターあり、なし）に対して放医研とGSIのそれぞれのプロトコルで独立に線量評価を行ったところ、約4%程度の相違が見られた。一方GSIの電離箱にも放医研のプロトコルを適用した場合、この差は1%程度に減少し、良好な結果が得られた。

現在のところ重粒子線に対する微分型w値のデータが乏しく、両プロトコル間で異なるw値を採用しているため、このような結果が得られたと考えられる。

2-3：イメージングプレートに対する照射実験

位置検出器あるいはΔE検出器としてのイメージングプレートの応用の可能性を調べるため、試験照射を実施した。

図3はイメージングプレート上に現れた発光量分布を示しているが、カーボン粒子の一個一個のトラック像が観察できる。さらに1トラック当たりの発光量は、入射粒子のLETが増加するにつれ増加する傾向がみられた。

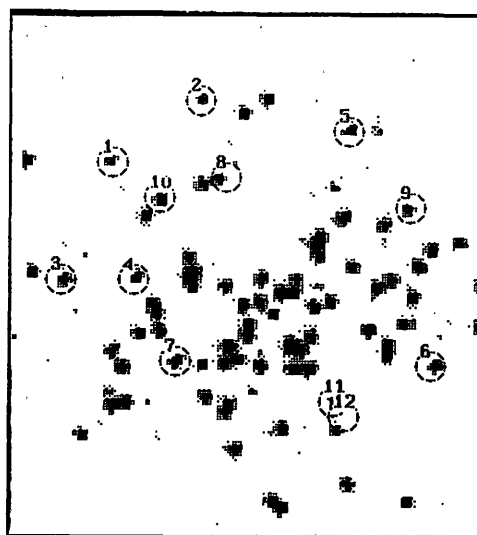


図3：イメージングプレート上に現れたカーボン粒子のトラック像（約1cm²の像を拡大）

3. 参考文献

- [1] L. Sihver, D. Schardt and T. Kanai, to be published.
- [2] I. Schall, Ph. D thesis, Technische Hochschule Darmstadt (1994)

4. 研究発表

- 1) 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、蓑原、外村、松藤、河野、中村：
核フラグメンテーションによる高エネルギーカーボン粒子の減衰。
第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4
- 2) 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、蓑原、松藤、外村、二見、河野、中村：
核フラグメンテーションによる高エネルギーネオン粒子の減衰。
第70回日本医学放射線物理学大会、弘前、1995.9
- 3) A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, H. Tomura, N. Matsufuji, T. Kohno and T. Nakamura:
Attenuation of Therapeutic Heavy-ion Beam Due to Projectile Fragmentation.
PTCOG XXIII, Cape Town, South Africa, 1995.10
- 4) 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、蓑原、松藤、外村、二見、河野、中村：
治療用重荷電粒子の核反応断面積の測定
1995年核データ研究会、東海、1995.11

a放医研放射線科学 b同重粒子 c東工大総合理工
d東北大サイクロ eGSI

粒子線の飛跡構造とTCP評価の生物物理学的研究

Biophysical Studies on Track Structure and its Application to TCP Evaluation

(7 p - 0 1 9)

松本信二^a, 後藤文太郎^a, スポーン^c, 竹尾漢治^b, 佐藤幸夫^a, 曾我文宣^a, 玉野井逸朗^a

S. Matsumoto, B. Goto, Suporn Paksanont, K. Takeo, Y. Sato, F. Soga, I. Tamanoi

Abstract

The track structure of heavy ion beam has been studying with 6 MeV/amu carbon from the injector linac of heavy ion medical accelerator in Chiba. The investigation was proposed for understanding of basic mechanism of cell inactivation to estimate tumor control probability based on biophysical parameters. Preliminary experiment concerning the core size of particle trajectory has been carried out with a discrimination method of hole created by beam traverse. We irradiated spores and examined with dye molecule penetration if any hole was produced in the membrane by particles across the membrane. We confirmed the penetration of a dye molecule of under a microscope. For further steps, an equipment is designed and installed to irradiate biological samples under an atmospheric condition.

1. 研究目的

放射線の細胞レベルでの生物影響は放射線物理学的考察によりかなりの部分理解できるようになってきた。この側面は細胞の持つDNAを修復する能力が高く、DNAのかなり限定された損傷が生物影響をもたらすことが分かってきたからである。修復されずに残る損傷として、DNAの主鎖中の炭素、酸素原子の内殻電離に端を発するオージェ効果そのものであるとの主張もある。主要な課題として、DNAの局所的な多重損傷の形成確率を放射線物理学に基づき推定すること、この多重損傷が引きがねとなって細胞分裂を停止させる機構の解明がある。後者の状態でも細胞の成長は続くので、異常に大きくなった細胞となり以後の失活率に影響を及ぼす。飛跡に沿って、DNAの多重損傷の確率を求めることにより、TCP（腫瘍の治癒確率）の推定が物理的仮定のみで可能となるようにしたい。

2. 年次計画

上記の状況に鑑み、DNA照射に基づく電子線、軟X線の測定及び細胞の巨大化現象の画像解析を行いたい。電子のエネルギー損失の式から、発生する電子の内、数百eVのエネルギーの電子によ

るものが重要であろう。そのためには発生する低エネルギーの電子のスペクトルを測定する必要がある。測定の容易さから、炭素、酸素などの生体高分子の基礎的要素の特性X線を測定する。X線の生成断面積が大きくなることから核子あたり数MeV以下の入射エネルギーの重粒子線を用いる。1996年度

引き続き中エネルギー室の照射装置の改良を進める。生体高分子を大気中で照射するとともに、発生する軟X線を測定できる装置としたい。真空チェンバー内に筒状に大気圧の試料を入れ、粒子線用窓としてハーバー・フォイルを用いる。この枚数を増減して照射エネルギーを変える。炭素ビームなどで照射し、発生する軽元素からの特性X線を測定する。これらとの対比でDNAの構造変形を電気泳動法で測定する。細胞の異常成長については光学顕微鏡を用いた画像解析を行う。

このため照射用の試料槽及びX線検出器の平成8年度の配備を希望しております。次年度以降の計画として紫外光の測定も行いたい。

1997年度

極薄DNA試料からの重粒子線照射による2次電子の測定を行う。入射エネルギーを変化させることにより、2次電子のエネルギースペクトルの変化を追う。

1998年度

これらの基礎データを用いて、染色体のギャップ間隔(20nm位)を一辺とする立方体中に生ずる2次電子によるエネルギー損失量があるしきい値を超える確率を計算する。この値と腫瘍細胞の失活率(TCP、腫瘍制御率)との対応を確認する。

希望共通備品:

X線及びガンマ線用半導体検出器 一式
波長分散型光検出器

3. 研究経過

HIMAC棟の中エネルギービーム室で炭素の6MeV/uのビームを使用して、個々の粒子線の実効的コアサイズ(粒子線による直接的電離、励起により実際に影響の及ぶ範囲、y-z面における)を測定する実験を行った。種々の胞子の膜

面に重粒子線を通過させ、その孔を通過する色素を検知する方法により行った。

コアサイズの実験の結果、含水量の低い生体試料であっても、真空中に置くと安定したデータが得られないことが分かった。このため中エネルギー室に大気中で照射できる装置の必要性を痛感した。ハーバ・フォイルを粒子線通過用のフィルターとして、試料を包んだケースを真空箱中に入れる装置を製作した(下図)。ヴァンデグラープによる陽子線の実測データ及び炭素ビームの場合の推定値を下に示す。500 μ Aの照射電流に耐性であり、照射は多くの場合に p A レベルであるので使用に耐える。分裂酵母の照射実験を開始した。重粒子線の損傷による細胞の分裂阻止により、細胞が超巨大化するという新現象を発見した。

ハーバ・フォイルによるエネルギー損失

Thickness	2.2 μ m
Energy Loss (proton at 2.01 MeV)	150 keV
Energy Loss (carbon at 6 MeV/amu, 72MeV)	1800 keV

参考文献

松本信二, 後藤文史郎, 粒子線生物学(II), 放射線科学 38, 298-305, 1995
研究成果

1. Elemental analysis of mouse hair by PIXE method. I.Tamanoi, K.Oohasi, S.Matsumoto, Z. Murakoshi & T.Matsumoto. Int.J. PIXE, 4(1), 19-28, 1995.
2. Possible characterization of mouse strains by plasma analysis with PIXE. K.Hoshikawa, I.Tamanoi, A. Nakamura, M.Kachi, K.Oohashi & S.Matsumoto. Int.J. PIXE, 4(2&3) 97-105, 1995.
3. Application of 6MeV/n heavy-ion beams to biophysical experiments. Y. Sato, A. Tanaka, Y. Furusawa, S.Matsumoto, T. Murakami, F. Soga, K. Takeo and Y. Fujita, Review of Scientific Instruments 1996 (in press).

^a放射線医学総合研究所, ^b千葉大学真核微生物研究センター, ^cMahidol Univ.

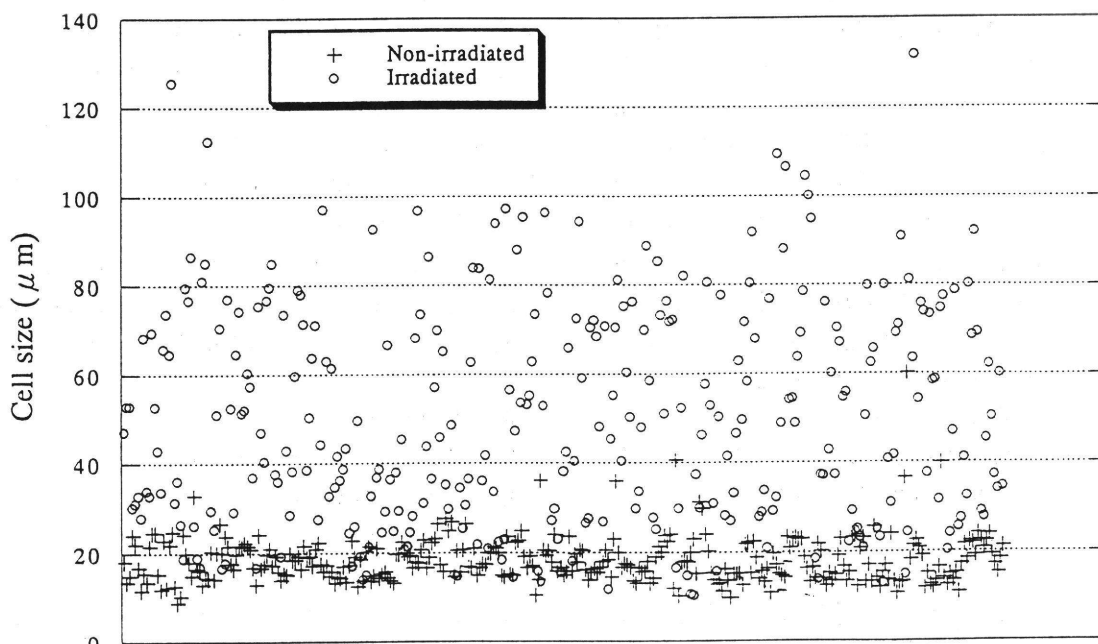
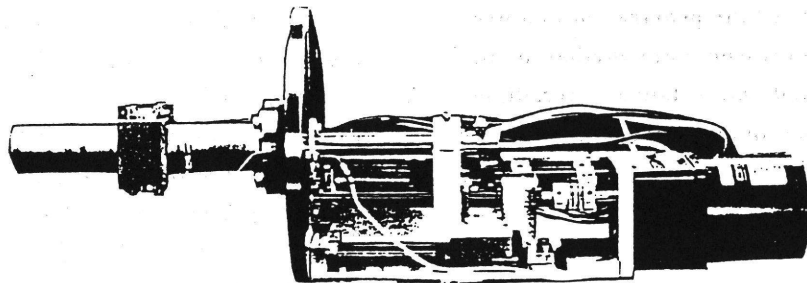


図. カーボンイオン照射 (42.5 粒子/ μ m x μ m) 12 時間後の細胞サイズ。照射された細胞 (o) と照射されなかった細胞 (+)。

重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究

Irradiation System of Heavy Ion Synchronized with a Patient's Respiratory Motion (7P-020)

蓑原伸一^a、野田耕司^a、金沢光隆^a、取越正己^a、高田栄一^a

守屋正^b、田川憲男^b、米田隆弘^b、遠藤健^b、尹維理^b

S.Minohara, K.Noda, M. Kanazawa, M.Torikoshi, E.Takada, T.Moriya, N.Tagawa, T.Yoneda, T.Endo, W.Yin

a:放医研 重粒子物理工学、b:東京都立大 電気工学科

Abstract : The target such as a lung or liver cancer is moving by autonomous respiration. Therefore to concentrate the dose on the target only, the irradiating method coincident with a patient's respiratory motion is very effective. We are developing the irradiation system of heavy ion synchronized with a patient's respiratory motion in HIMAC. We succeed experimentally the beam extraction coincided with a respiratory phase. And the X-ray CT scanner was improved to scan synchronized with a respiratory motion in order to make an accurate treatment planning based CT images. Further we are going to study the prediction of respiration using multivariate auto-regressive model for the purpose of optimizing the timing of irradiation.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究では、重粒子線治療における照射線量分布の高精度・高集中化を目的に、呼吸で動く標的（肺がん、肝臓がん等）の移動に同期させて照射する方法（呼吸同期照射）の開発・研究をおこなう。なお本重プロ研究の開始後、放医研では呼吸同期照射の臨床化を早期に実現することになり、現在システム全体の開発整備が進められている。従って、本研究はこれにリンクし、特に基礎的な部分に重点をおいて研究を進めて行きたいと考えている。

2. 今年度の研究経過及び成果

HIMACでの呼吸同期照射法の基本的な考え方は、呼吸センサーによって胸腹部体表面の動きを検出し、この呼吸曲線から呼気位相にあわせたゲート信号を生成してビーム取り出しを制御し、呼気のタイミングでビームを照射するというものである。これは筑波大学で臨床利用されている方式に同じである。

(1) ビーム制御システム

実際のビーム制御は HIMAC 独自のシステムとなる。HIMACのシンクロトロンは一定のパルスパターンで運転されるので、ビーム取り出しが可能な

期間は制限され、任意のタイミングで取り出すことはできない。呼吸曲線に基づくビーム要求のタイミング（ゲート信号）と、シンクロトロンからの取り出し可能なタイミング（Flat-top）が一致した時、シンクロトロンからビームを取り出し、照射を行う。このためには、取り出しの速いON/OFF制御が必要であり、RF-knockout方式を開発した。図1にファントムを用いた呼吸同期照射でのビーム取り出しの結果を示す。期待されるタイミングでのビーム照射に成功した。炭素ビームを用いて HIMAC 治療室の水平ポートでは 290 MeV/u 及び 400 MeV/u、垂直ポートでは 290 MeV/u 及び 350 MeV/u のビームで同様の結果を得ている。

(2) 呼吸検出用センサー

呼吸センサーとしては、(a)患者へのセットが簡単であること、(b)センサー出力と標的の移動とに相関があること、(c)センサー出力が照射中に安定しているとともに照射毎の再現性があること、(d)患者への不快感が少ないことなどが要求される。現在、我々は2種類のセンサーで実験を進めている。1つは歪センサーで、筑波大学の陽子線同期照射で臨床使用されているタイプである。このタイプはテープで患者体表面に張り付ける。我々の経験では、テープで張り付ける際の張力によってセンサー出力が変わったり、動きに対し非線形な出力になるため、再現性良くルーチンに使用するには熟練を要するよう思われた。また太った被験者で出力が不安定になりやすかった。もう一つは半導体位置検出器（PSD）である。患者体表面に取り付けたLEDからの赤外線をレンズ系を通して PSD で受け、LED位置の変動を直接アナログ出力する。体表面の動きに対して線形であり、レンズ系の利用に依拠した高い位置分解能を有する。ただし患者照射条件下では PSD の設置場所が制限されるため、ルーチンの臨床利用のためには設置方法を工夫する必要がある。また照射室環境での耐放射線性については現在のところ知られていない。

(3) フィルムによる線量分布測定

図2に動態ファントムでの線量分布測定の結果の例を示す。往復運動をするファントム上にフィル

ムを置き、同期照射した場合と非同期照射の場合、及び固定（動きなし）照射の場合とについて、フィルム黒化度から側方の線量分布を比較した。移動量が大きいほど同期照射の効果が大きく、線量分布の改善を実験的に示すことが出来た。現在、これらの実験結果を基に、ゲートタイミングの決め方と治療計画でのマージンの設定方法について検討を進めている。

(4) 呼吸同期CTの開発

呼吸同期照射の治療計画用として、CT撮影も呼吸同期で行えるようにCT装置（東芝X Force）の改造をおこなった。呼気止めでのCT撮影に基づく治療計画も考えられるが、実際の患者で自然呼吸の呼気のタイミング（ビーム照射のタイミング）で呼気止めさせるのは難しい。同期照射に用いるのと同じセンサー/ゲート信号システムを用いて、自然呼吸状態の呼気位相でCT画像が得られるようになった。ただし1スライスの撮影に1秒を要するので、呼気相であってもその間の呼吸移動は考慮する必要がある。

(5) 呼吸曲線の予測に関する研究

現在ゲート信号は、呼吸曲線にしきい値レベルを設定して生成している。しかしこの方法では、呼気時の最も動きの少ないタイミングに正確にゲートを生成しているわけではない。そこで順次呼気状態を予測しながら、最適なタイミングでゲート信号を

生成することを目的に、呼吸曲線予測に関する基礎的研究も進めている。今年度は呼吸曲線の周期と振幅に関係した4つのパラメータによる多次元自己回帰モデルによる方法を試み、その呼吸予測の有効性を示すことが出来た。今後このアルゴリズムをより適応的なものに修正しつつ、臨床応用への研究を進めていく予定である。

成果発表

- (1) 蓑原、野田 他：HIMACによる呼吸同期照射、日本医学物理学会第12回研究発表会(1995.7)
- (2) Minohara, Noda, etc. : Irradiation System of Heavy Ion Coincident with a Patient's Respiratory Motion, 23th PTCOG in Cape Town (1995.10)
- (3) Noda, Minohara, etc. : A treatment beam control system for irradiation gated by respiration of a patient, 10th Symp. on Acc. Sci. and Tech. (1995.10)
- (4) 米田、遠藤 他：多次元自己回帰モデルを用いた呼吸波形の予測、電子通信情報学会 MBE 研究報告 (1996.1)
- (5) 尹、田川 他：超音波画像を用いた臓器位置の自動追跡手法、電子通信情報学会 PRU 研究報告 (1996.2)
- (6) 遠藤、米田 他：多次元自己回帰モデルを用いた適応的な呼吸情報の予測、電気学会全国大会 (1996.3 予定)

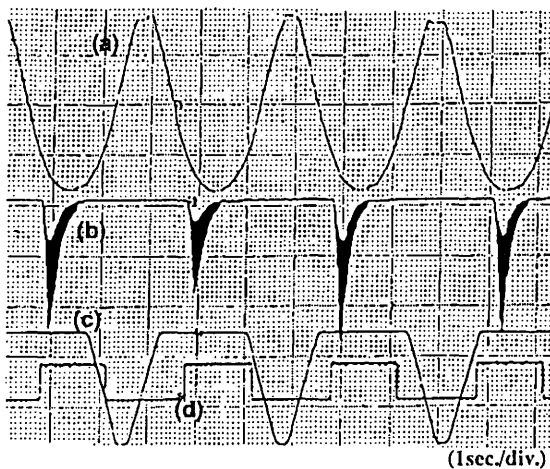


Fig. 1 400MeV/u carbon beam extraction coincident with a modeled respiratory motion (a) Signal of respiratory sensor (b) Signal of dose monitor in the beam port (c) Voltage pattern of bending magnet on the synchrotron ring (0.3Hz) (d) Timing signal generated corresponding with the expiratory phase.

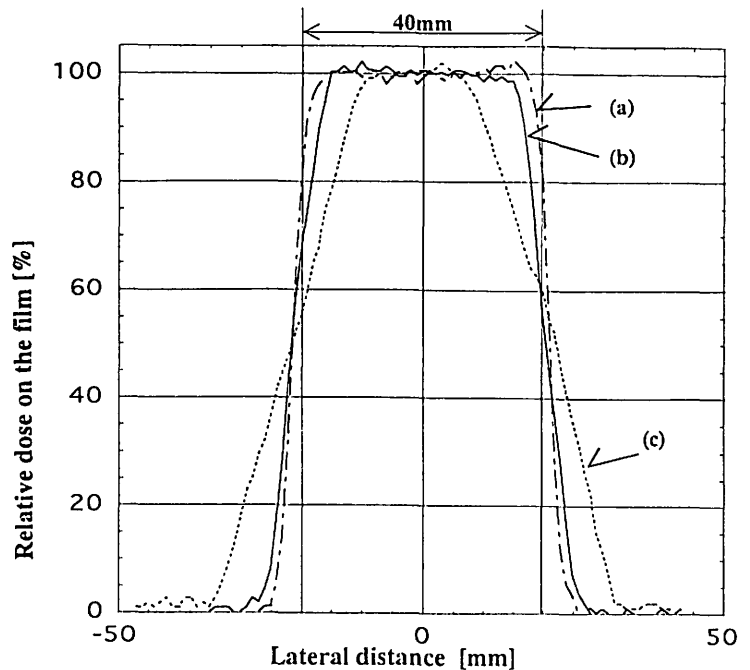


Fig. 2 Lateral dose distribution in 290MeV/u carbon beam Stroke length=22mm, Cycle=15/min, Collimator width=40mm (a) Fixed phantom ; P80-20 \approx 2.5 mm (b) Gated irradiation to moving phantom ; P80-20 \approx 5.5 mm (c) Ungated irradiation to moving phantom ; P80-20 \approx 15 mm

重粒子線効果の微細イメージング解析

Minute Imaging Analysis of Heavy Particle Beam Effects

(7P-021)

山本幹男^a、金井達明^b、石榑信人^c、安田仲宏^{a,f}、長坂英俊^{a,f}、古川章^e、
宮原信幸^b、早田勇^e、土居雅広^d、平澤雅彦^a、蔵野美恵子^a、古角智子^a、西川正子^a、
貝塚洋志^{a,g}、高橋浩之^g、中村正^h、小倉紘一ⁱ、

M. Yamamoto, T. Kanai, N. Ishigure, N. Yasuda, H. Nagasaka, A. Furukawa, N. Miyahara, I. Hayata, M. Doi,
M. Hirasawa, M. Kurano, T. Kokado, M. Nishikawa, Y. Kaizuka, H. Takahashi, T. Nakamura and K. Ogura

Abstract: This is a feasibility study to apply an atomic force microscope (AFM) to observe and analyze etch pits on CR-39 plastic nuclear track detectors. More than $10^7/\text{cm}^2$ etch pits density can be observed by this method. This method can apply to the flux measurements during carbon ion cancer treatments, because the density order of the ion particles is $10^6/\text{cm}^2$. It is impossible to do with ordinary optical microscope.

1. 研究の目的及び年次計画

研究目的 重粒子線による治療などの医学利用を効果的に推進するためには、各種の重粒子線照射の作用やその効果を、実際の線量などの条件で微細に正確に把握し、解明・評価することが肝要である。

しかし現状では、実際のがん治療の高線量での効果を微細に観察する手法が存在しないが、本法はその可能性があり、それを実証する。

本研究は、重粒子線の作用や効果を、原子間力顕微鏡(AFM)により、光学顕微鏡以下のナノスペースで微細にイメージングし解析する新しい方法を開発し、それを利用して、飛跡構造、エネルギー付与、また効果を実験的に解明し、上記の目的に寄与しようとするものである。

本研究で開発される方法は宇宙線の観測へも利用でき、また、重粒子線顕微鏡の方法開発の基ともなる波及効果をもたらす。さらに、材料照射への作用・効果の解明にも役立つ。

重粒子線を検体へ入射させ、入射に垂直な面ならびに平行な面に関する作用をナノ・メートル領域でイメージングする方法を開発し、飛跡構造、エネルギー付与、生体への効果などを実験的に明らかにする。

1. 原子間力顕微鏡(AFM)による微細なエッ

チピット像のイメージング法の開発。

2. AFM像を画像処理・自動画像計測する手法とソフトウェアの開発。

3. データ解析とLET解析法の開発。

4. 微細な飛跡構造の解析。

5. 生体への効果の解析。

年次計画

1~3年目：CR-39プラスチックの薄片を束ねた検出器で、上記1~3について研究。

4~5年目：上記4~5を含め研究。

1年度目は、以下の成果を得ている。

1. CR-39に135MeV/nの炭素イオンの飛跡をごく短い時間(数分)のエッチングのみで原子間力顕微鏡(AFM)にて観察できることを実験的に示した。

2. 本法では100粒子/ $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ ($10^8/\text{cm}^2$)程度の高密度な粒子の打込みの観察ができることを明らかにした。

2. 今年度の研究経過及び成果

目的 本年度は、以下に重点をおいた。

1. AFM像を自動画像処理し、エッチピットの各パラメータを自動計測する方法の開発。

2. LETと換算可能な飛跡生成感度(Sensitivity)を炭素粒子に関し求める。

3. AFMで取扱うエッチピットは、光学顕微鏡で取扱うピットの約百分の1の大きさである(表1)。これらが相似であるかはいか知る。

表1 方法の比較

観察 顕微鏡	照射密度		エッチング (時間)	エッチピット	
	細胞($100 \mu\text{m}^2$)当り	cm^2 当り		直径(μm)	深さ(μm)
光学	~0.01	~ 10^4	数~数十	>5	>1
(治療に必要)	約2	2×10^6			
原子間力	~100	~ 10^8	0.1	<0.5	<0.1

CR-39の照射 固体検出器として、CR-39プラスチック小片(10×10mm²×0.85mm厚)を10枚ずつ重ねたスタックを用意した。

HIMAC生物照射系にて、135, 290, 350, 400MeV/核子の単一エネルギー炭素イオンビームを、実際のがん治療条件(～2×10⁶/cm²)より数十倍高密度(約10⁸/cm²)に照射した。

エッチング 通常の光学顕微鏡での観察には2時間程のエッチング時間を要するが、本法では80℃ NaOH 27% 水溶液中で6～20分間のみエッチングした。

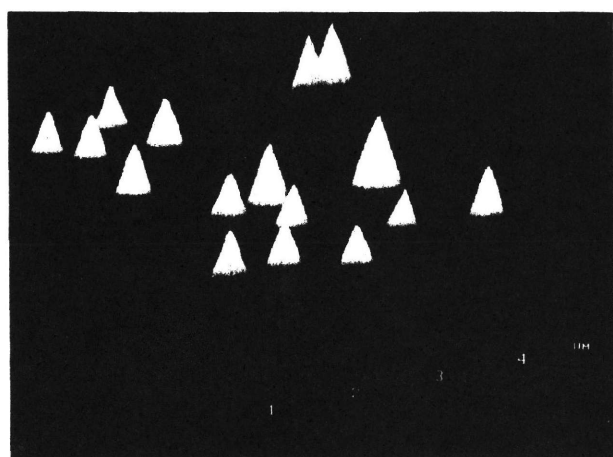


図1. AFM像(視野4.5×4.5μm²)
縦軸は深さの逆転表示(0.4μm²/目盛)
C-135MeV/nを10⁸/cm²照射、エッチング6分間。ブラックピークに近い(#49)CR-39 BARYOTRAK。

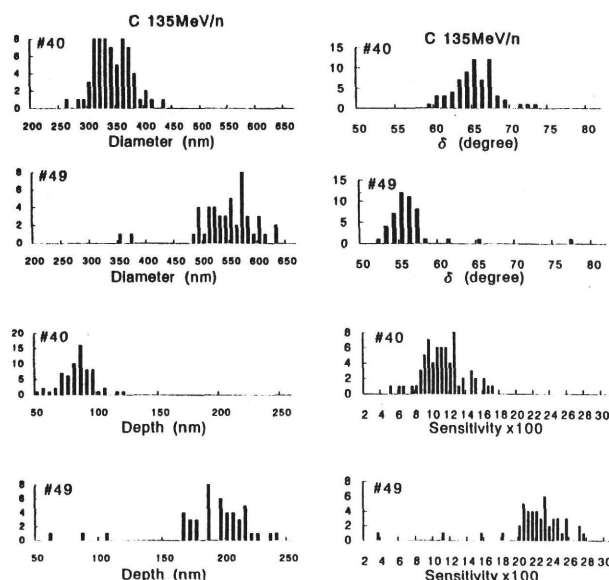


図2. ヒストグラムデータの比較
#49はブラックピーク付近、#40は7.7mm手前のCR-39

AFM観察 CR-39をAFMにてタッピングモードにてスキャンした(図1)。

解析 コンピュータによるエッチピットの自動解析アルゴリズムを開発した。それによる各パラメータと飛跡生成感度の比較を図2に示す。

飛跡生成感度 AFMで取扱うエッチピットは、光学顕微鏡で取扱うピットの約百分の1の大きさである。これらが相似であれば、飛跡生成感度は一致するはずである。しかし、感度は図3にプロットしたようにAFMの方が低い。

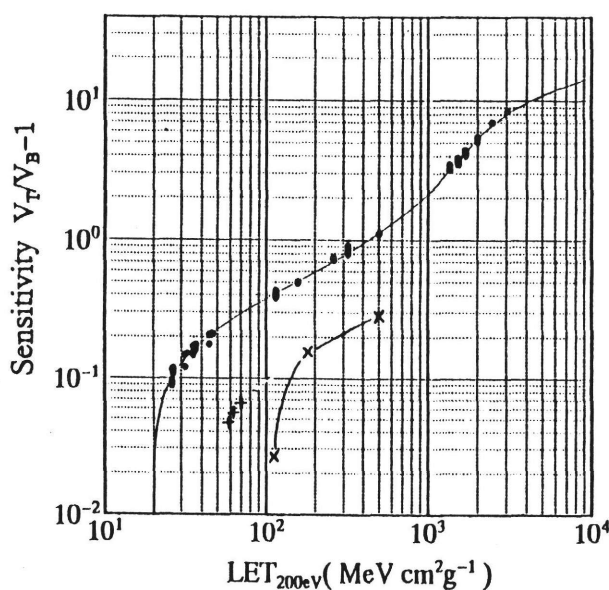


図3. LETと飛跡生成感度の関係

まとめ

1. 上記の研究を行った結果、AFMで扱う微小なエッチピットと光学顕微鏡で扱う約百倍大きなピットとは相似でなく、飛跡生成感度が前者が低いことが判明した。これは表面効果によるものと示唆される。

2. LETの校正や再現性の確認などがなされれば、資料を実際の患者中に入れ、治療条件での微細な照射分布の測定という、今までにない手段となりうる。

成果

山本 他：原子間力顕微鏡による微小核飛跡の解析。放射線, 21 No.4: 89-101, 1995.

その他 学会発表 8 件

放医研・^a放射線科学、^b重粒子、^c内曝、^d安解、^e障害基礎、^f東邦大物理、^g東大システム量子工、^h早大理工、ⁱ日大生産工

重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究
 Radiation Chemistry of Biological Effects
 Induced by Irradiation with Heavy Ion Beams
 (7P-022)

吉田陽一^a、勝村庸介^b、堂前雅史^b、千歳範壽^b、左志華^b、
 土肥宏一^b、上田清隆^b、古澤孝弘^b、柴田裕実^c、村上健^d
 Y. Yoshida, Y. Katsumura, M. Domae, N. Chitose, Z. Zuo,
 K. Dohi, K. Ueda, T. Kozawa, H. Shibata and T. Murakami

Abstract

Pulse radiolysis system using ion beams from HIMAC is reported. Microscopic measurements are carried out to determine the yield as a function of LET. The yield of $(\text{SCN})_2^-$ and its concentration dependence are investigated.

1. 研究の目的及び年次計画

水溶液に対する放射線の効果は放射線化学だけでなく、工学、生物学、医学の分野の基礎研究としても重要なテーマである。現在までに、 γ 線や電子線については、 e_{aq}^- 、H、OH などの水の分解生成物の収量及び反応が様々な条件で調べられてきた。しかし、重粒子線についての研究は少なく、しかもほとんどが酸性溶液を対象としている。そこで、本研究グループでは、HIMAC の重イオンビームを用いて中性溶液での分解生成物の収量をパルスラジオリシス法で測定することを目的としている。分解生成物の LET 依存性および時間変化の測定結果をもとに放射線作用のメ

カニズムを検討するのが本研究の目指すところである。

2. 今年度の研究経過及び成果

実験は Fig.1 に示す照射ポートを中エネルギービーム照射室に取り付け He^{2+} を導入して行った。24MeV He^{2+} 粒子の水中での飛程は約 $500\mu\text{m}$ と非常に短いので、試料がウィンドウに直接接触するようにセルが作られている。収量はウィンドウに平行にレーザー光を通し、その強度変化で測定する。このとき、ウィンドウからの距離が変わると LET が変わるために生成物の収量が変わると考えられる。ウィンドウは $10\mu\text{m}$ のハーバー箔製なので、歪みを防ぐために後ろ側からステンレスのメッシュで支えた。ビームはステンレスの穴の部分からのみ試料に照射される。また、微小領域を測定するために分析光を凸面鏡で拡大して、その一部分の光のみを分析した。実験では主にウィンドウから $100\mu\text{m}$ 以内の領域を通る光を分析している。

昨年度の問題点としては、He-Ne レーザーが弱くて測定が困難であったこと、分析光の位置を制御するのが難しく光路長の評価ができないことなどがあった。そこで、今年度は Ar^+ レーザーを導入し、

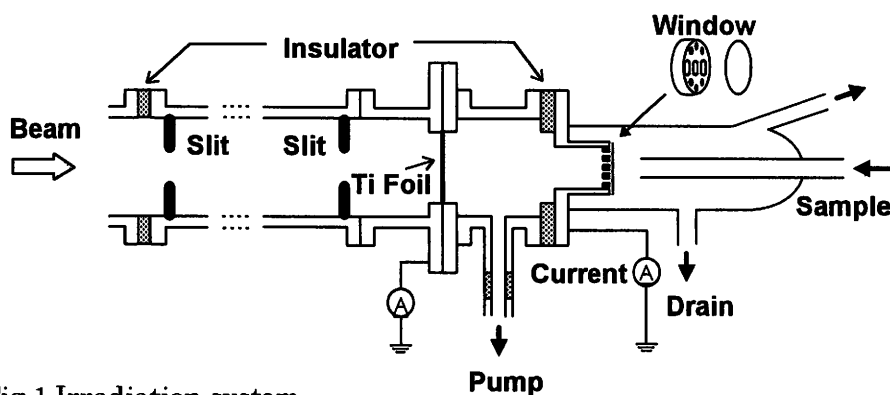


Fig.1 Irradiation system.

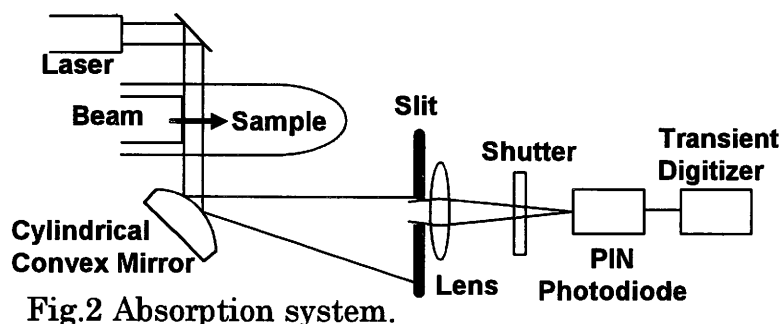
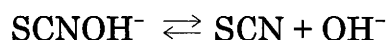
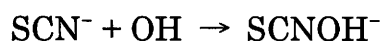


Fig.2 Absorption system.

分析光の強度を約 100 倍にすることができた。また、ステンレスのメッシュの穴の形状を円から短冊状に変えたことによって光路長 5mm を常に確保できるようにした。さらに、昨年度は円筒状の試料セルを用いていたが、光の通る部分を平面にしたことによって分析光の位置が把握し易くなった。

パルスラジオリシスでは短いパルス幅で高線量のビームが求められる。昨年度は最短で 100 μ s 程度であったためにパルス内での生成物の減衰が大きかった。今年度は 1 μ s のパルスが使えるようになり、試料の選択の幅は広がったと考えられる。ただし、十分な線量を確保するためには現段階では 10 μ s 程度のパルス幅が必要であり、やはり減衰が無視できない。収量の時間変化から実際の生成量を求める方法を検討中である。

実験で得られた吸光度の時間変化を Fig.3 に示す。試料は 10mM KSCN 水溶液であり、N₂O ガスで飽和させたのち照射した。ビームのパルス幅は(a):10 μ s、(b):5 μ s であり、線量はそれぞれ 4.7krad、2.3krad である。電子線を用いた実験から、SCN⁻ は水の放射線分解で生じる OH と反応することが知られている。



生じた(SCN)₂⁻が Ar⁺レーザーの 488nm の光を吸収する。この(SCN)₂⁻は低線量の電子線では主に 2 次反応で減衰することが

報告されているが、Fig.3 の結果は 1 次でも 2 次でもない特異な減衰を示している。また、SCN⁻ の濃度を変えることによって減衰が変わることも観測された。得られた時間変化から捕捉された OH の量を求める

うえでも(SCN)₂⁻の反応は重要であり、今後も調べていく予定である。

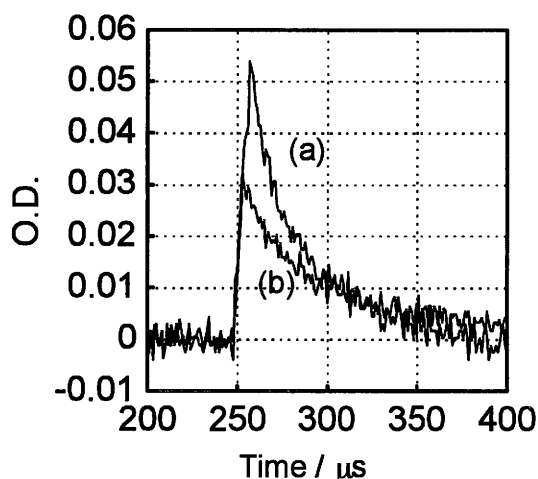


Fig.3 Measured timeprofile at the irradiation of 10mM KSCN with 24 MeV He²⁺.

3. 成果発表

- 1) Y. Katsumura, N. Chitose, M. Domae, K. Ishigure and T. Murakami: "Ion Beam Pulse Radiolysis System at HIMAC", 19th Miller Conference Radiation Chemistry (Cervia / Milano, 1995.9)
- 2) 千歳、勝村、堂前、貝塚、広石、太田、土肥、石樽、古澤、柴田、吉田、村上: "HIMAC のイオンビームを用いたパルスラジオリシスシステムの構築"、第 38 回放射線化学討論会 (金沢、1995.10)
- 3) N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, K. Ishigure and T. Murakami: "Ion Beam Pulse Radiolysis System at HIMAC", 7th International Symposium on Advanced Nuclear Energy Research (高崎、1996.3 予定)

^a 阪大産研、^b 東大工、^c 東大原総セ、

^d 放医研重粒子

宇宙放射線（重イオン）の遮蔽に関する基礎研究
Basic studies on the shielding characteristics
of terrestrial and lunar materials
(7P-024)

藤高和信^{a)}、中村尚司^{b)}、大石晃嗣^{c)}、Stuart L.Huston^{d)}、G.D.Badwar^{e)}

K.Fujitaka, T.Nakamura, S.L.Huston and G.D.Badwar

Abstract

Experiments on shielding characteristics of "regolith(lunar soil)" was intended. However, as foreign colaborators who had the lunar material could not come due to their tight schedule, experiments were postponed.

1.研究の目的及び年次計画

人類の宇宙活動が益々盛んになり、月・惑星ミッションが現実化してきた。数10年以内に月面基地の建設が予想されるため、磁場が無く宇宙線の強い月面における放射線遮蔽に関する基礎的データを取得しておく必要がある。そのため地上から持ち込む建材と、月面物質で作る建材の、特に重粒子に対する遮蔽特性をコンピュータ数値計算及び照射実験で得ることを目的とする。地上物質としてはアルミニウムを、月面物質としてはレゴリス（月面土壌）疑似物質を使用する。計算はBRYNTRON、HZETRON、HERMES等の既製のコードで行ない、そのベンチマークのための実験をHIMACを利用して行なう。アルミニウムを選んだのは宇宙服がアルミニウムを主材料とするためであり、レゴリスを選んだのは月面基地の建物がレゴリスを材料とするコンクリートでできると予想されるためである。

2.今年度の研究経過及び成果

平成7年12月までに米国人研究者が来所して実験を行なう予定でスケジュールを立て、旅費を確保してあったが、NASAの都合により12月来所が無理になった。3月を代案として提案されたが3月ではマシンタイムが取れないため、次年度以降に延期し、平成7年度の来所旅費も辞退した。改めて双方の都合を確認の上スケジュールを立て直す予定である。予定通り行かなかったのは残念であり、関係者に迷惑をかけたことをお詫びする。

a.放医研第3研究グループ

b.東北大学サイクロトロンRIセンター

c.清水建設宇宙開発室

d.McDonnell Douglas Aerospace

e.NASA Johnson Space Center

^{21}F の電気四重極モーメント測定のための ^{21}F の生成及び偏極機構の研究
Study on Production and Polarization of ^{21}F for Electric
Quadrupole Moment Measurement

(7P-026)

松多健策^a、福田光順^a、野尻洋一^a、南園忠則^a、北川敦志^b、取越正己^b、谷垣実^a、
大西崇^a、佐々木誠^a、三宅徹^a、南園啓^a、高橋豊^a、坂本道夫^a、大坪隆^c、福田茂一^d、
J.R. Alonso^e、G.F. Krebs^e、T.J.M. Symons^e

K. Matsuta, M. Fukuda, Y. Nojiri, T. Minamisono, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Tanigaki,

T. Onishi, M. Sasaki, T. Miyake, K. Minamisono, Y. Takahashi, M. Sakamoto,

T. Ohstubo and S. Fukuda, J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons

Abstract

HIMAC, the heavy ion synchrotron, is a powerful tool which provide secondary beams of unstable nuclei for various field of studies. To establish this technique of unstable nuclear beams, production and the polarization of the nuclei have been studied for ^{20}F and ^{21}F using a 100 A MeV ^{22}Ne beam. Clean production was confirmed for these two isotopes through measurement of beta-ray time spectra. A polarization of 1.1(5) % was also confirmed for ^{20}F through β -NMR detection.

1. Research goals

The goal of the present research is a systematic study of the electric quadrupole (Q) moments of unstable nuclei. The Q moment is a good probe to study nuclear structure, especially of the recently discovered proton or neutron halo, as it depends only on the radial wave function of the outer nucleons[1]. Despite such importance, Q moments for most of the unstable nuclei are unknown, primarily because of the difficulty in producing them in sufficient quantity and purity. However, recent developments in the production of unstable nuclei, through the projectile fragmentation process in high energy heavy ion collisions, removed such limitations. We can now measure Q moments of all the mirror doublets and some of the other unstable nuclei in p and sd shells.

Once Q moments are determined, such unstable nuclei are likely to be good probes to the internal fields in various materials. Such understanding would provide unique opportunities in solid state physics research,

because we could then use almost unlimited combinations of hosts and impurities.

2. Research plans

For quadrupole moment measurements of unstable nuclei and the subsequent solid state physics research, β -NMR technique is a powerful tool. In addition to the production and the polarization technique, purification of the unstable beam is critical to the present study. So the early operation of the secondary beamline in the HIMAC is urged.

Before completion of the construction of the secondary beamline, we will concentrate on the nuclei which can be produced as a main product of a collision. Among such cases, the Q moment of ^{21}F will be the first one to be measured.

After the secondary beamline is built, we will start measuring the Q moments of mirror doublets in the sd shell, i.e., ^{21}Na , ^{23}Mg , ^{25}Al , ^{27}Si , ^{31}S , ^{33}Cl , ^{35}Ar , ^{37}K , and ^{39}Ca . Then, using these nuclei as probes for the internal field, electronic structure in various crystals will be studied.

In addition, measurement of the beta-ray angular distribution from spin oriented nuclei is also planned for the study of weak interaction and non-nucleonic degrees of freedom in nuclei.

4. Results from the recent experiment.

In the latest experiment, we studied production and polarization of $^{21}\text{F}(I^\pi=5/2^+, T_{1/2}= 4.32 \text{ s})$ and $^{20}\text{F}(I^\pi=2^+, T_{1/2}= 11.0 \text{ s})$ as a step toward the measurement of the Q moment of ^{21}F . These nuclei were produced through 100

A MeV $^{22}\text{Ne} + \text{Be}$, Cu and Au collisions at the HIMAC. Typical beam intensity was 8×10^7 ppp (particle per pulse). This relatively low intensity was due to the machine condition, and ten times more beam intensity is normally expected. Energy loss in the 188 mg/cm² thick Be target (or Cu, Au whose thickness gave same energy loss) was 5 A MeV. Reaction products impinging from the target at the reaction angle θ of around 2° were selected by a defining slit and were collected by the triplet Q magnets, which have an acceptance of ± 10 mr(x) \times ± 20 mr(y). The secondary beam was then slowed by a thickness controllable energy degrader and implanted into a catcher, for the succeeding beta-ray observation. This range analysis separates out unwanted nuclei in the secondary beam. For this catcher, single crystals of CaF₂ and NaF approximately 0.5 mm in thickness were used.

Beta rays emitted from the stopped nuclei were then detected by two sets of plastic scintillation counter telescopes placed above and below the catcher relative to the reaction normal. To reject unwanted gamma-ray background, beta rays were observed after the 50 ms (short spill) beam was off. The typical beta-ray count rate observed was 150 cps. To identify beta-emitting nuclei, beta-ray time spectra were observed. To allow long beta-ray counting time, the ion source for the injector of the HIMAC was inhibited for about 40 sec. Typical time spectra thus obtained are shown in Fig. 1. Since the ranges for ^{20}F and ^{21}F were slightly different, either ^{20}F or ^{21}F can be selected by slightly tuning the energy degrader. For the

thinner degrader setting, ^{20}F was dominant, as shown in Fig. 1-a. ^{21}F was dominant for the thicker setting as shown in Fig. 1-b.

Next, we observed NMR of ^{20}F by means of beta-ray asymmetric emission (β -NMR) to measure the polarization. To maintain polarization and to enable use of NMR, the catcher was placed in a strong external magnetic field (H_0) of 6.5 kOe. An rf oscillating magnetic field (H_1) was applied perpendicular to H_0 to induce transitions between magnetic sub levels. For efficient detection of the polarization effect, the NMR technique of adiabatic fast passage (AFP) was used, where the rf frequency is swept across the resonance frequency to invert the polarization. As a result, a polarization of 1.1(5) % was observed for ^{20}F implanted in NaF in the case of a Be target selecting the reaction angle (1.5°) and the high energy side of the distribution.

In the next step, the polarization of ^{21}F will be measured and the Q moment of ^{21}F will be thereby determined. Since a ten times more intense ^{22}Ne beam is expected, such measurement should be possible.

[1] T. Minamisono et al., Phys. Rev. Lett. 69 (1992) 2058.

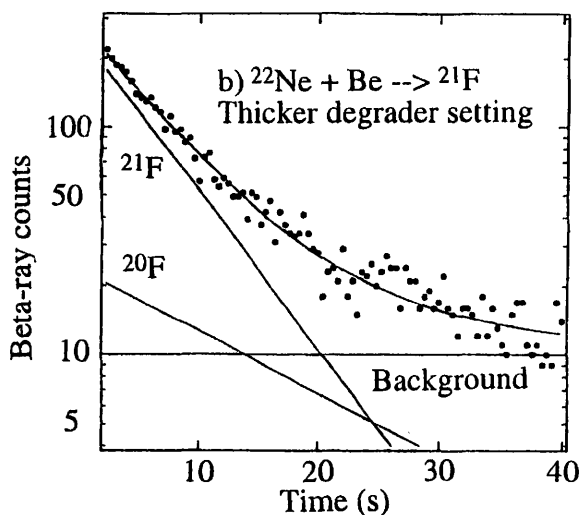
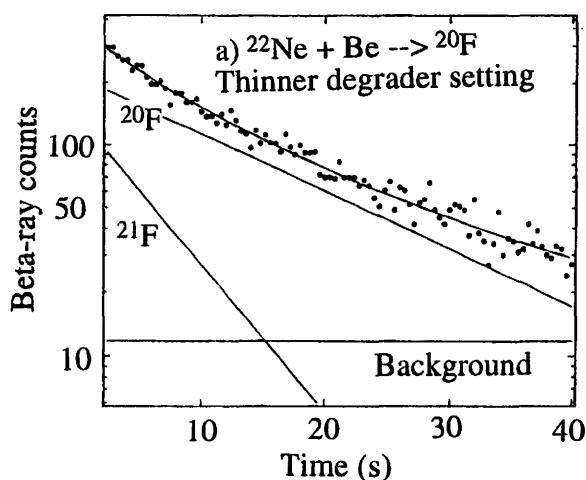


Fig. 1 Beta-ray time spectra for two different degrader settings.

- a. 阪大理学部
- b. 放医研重粒子
- c. 新潟大理学部
- d. 理研リニアック研
- e. LBL

高温超伝導材料に対する重イオン照射効果 Heavy-ion Irradiation Effects on Magnetic Flux Pinning in Superconducting Material, $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ (7P-027)

寺澤倫孝^a、三田村徹^a、樊曉駿^a、小原孝夫^b、上田光一^b、椿野晴繁^a、
山本厚之^a、村上健^c、松本信二^d

M.Terasawa, T.Mitamura, X.Fan, T.Kohara, K.Ueda, H.Tsubakino, A.Yamamoto,
T.Murakami and S.Matsumoto

Abstract

Polycrystalline superconductor, $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ was irradiated by high energy Ar ion beam. Superconducting properties were measured by superconducting quantum interference device (SQUID). Higher magnetic irreversibility was observed in ion-irradiated specimens than unirradiated specimens, indicating that pinning centers were introduced by high energy heavy ion beam irradiations.

1. 研究の目的および年次計画

1-1 研究の目的

第2種超伝導物質である酸化物高温超伝導体はかなり高い臨界温度を持つことから、電磁石をはじめ各種電気機器への適用が期待されている。しかしながら、超伝導体に電流を流したときに発生する磁界からのローレンツ力により、量子化磁束が移動し誘導起電力を生じるため、臨界電流密度(J_c)が低下する。特に酸化物高温超伝導体ではコヒーレンス長が非常に短いため、量子化磁束を保持する(ピン止め)エネルギーは小さく、エネルギー障壁は熱的に容易にジャンプできることになる。実用化を考えた高温超伝導体の臨界電流密度の向上のためには、高温、高磁場で有効なピン止め中心(ピンニングセンター)の導入が不可欠である。こうした量子化磁束のピン止め機構の解明は応用面からのみならず超伝導機構に関する基礎的側面からも興味ある問題である。

これまでにピンニングセンターの導入法として、イオン、中性子、電子線照射などにより格子欠陥を導入する方法が報告されている。最近になって、高エネルギー重イオン照射によってイオン飛跡に沿って形成されるコラム状欠陥が強力なピンニングセンターとして作用することが報告されている。我々もすでに高エネルギーXeイオン照射で照射欠陥を導入することにより臨界電流密度が向上することを確認している。

本研究は、高エネルギー重イオン照射による高温超伝導体の臨界電流密度の向上にとって、重イオンの種類、エネルギー、照射量がどのように関連するかを明らかにし、ピン止め機構の解明を目的とする

ものである。

ピンニングセンターとなるコラム状欠陥の生成は、高エネルギー重イオンと標的試料原子との電子的相互作用により形成される。電子的相互作用は試料物質の阻止能に関係し、阻止能は同一物質に対しては原子質量単位当たりのイオンエネルギーが同じとき原子番号の大きいイオンほど大きな値を持つ。有効なピンニングセンターとなるコラム状欠陥は標的物質中での阻止能が2keV/Angstrom以上で生成されるという報告がある。我々は酸化物超伝導体の一つである $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ に高エネルギー重イオンをいろいろなエネルギーおよび照射量で照射し、それによる量子化磁束のピンニングセンターの導入で臨界電流密度の向上が観測されるかどうかについて調べ、磁束のピンニング機構について解明することを目的とし本実験を計画した。

1-2 年次計画

初年度はまず放医研の重イオン加速器(HIMAC)のビームラインを用いた照射実験に関して、予備的照射を行い、照射イオン種およびイオンフルエンス等のイオンビームに関する諸条件、試料形状、試料配置等の試料に関する諸条件などの照射条件設定を調べる。次年度以降実際の照射実験を行う。計画では3年を予定している。

2. 今年度の研究経過および成果

2-1. 酸化物高温超伝導試料

酸化物高温超伝導試料としてLa系の多結晶 $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ を用いた。試料は焼結法により作成した。作成した試料について測定された臨界温度は35Kである。照射試料として焼結した素材から $\sim 7(\text{H}) \times 3(\text{D}) \times 0.3(\text{T})\text{mm}^3$ の形状に切り出したものを試料として用いた。

a 姫路工大、工、 b 姫路工大、理、
c 放医研重粒子、 d 放医研環境化学

2-2. 重イオン照射の条件

重イオン照射のイオン種およびエネルギーを決定するために、計算機コード TRIM に付属している阻止能および飛程を求める計算機コードを用いた。今回の照射に用いた Ar イオンに対する $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ の計算で求めた電子的阻止能を Fig. 1 に示す。有効なコラム状欠陥を生成するためのエネルギーといわれている $2 \text{ keV}/\text{Angstrom}$ 以上の阻止能の値には達していない。しかしながら、ピニングセンターを形成する欠陥として、コラム状欠陥のみが極めて有効であるのかどうか、またコラム状欠陥が有効であるとしても $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ 試料に対して $2 \text{ keV}/\text{Angstrom}$ 以上の阻止能がコラム状欠陥形成に必要なのかどうかは実際に実験で確かめる必要があると考えられる。このような理由から我々はイオンエネルギーとピニングセンターの形成との関係を系統的に調べることがを計画した。

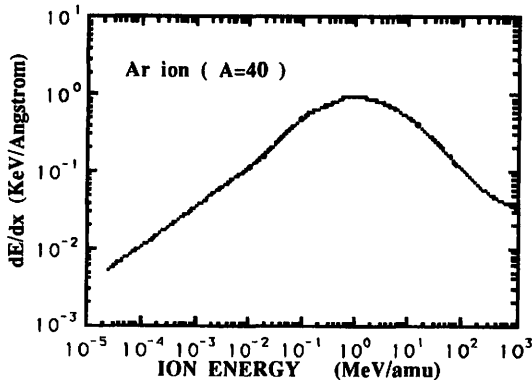


Fig. 1 Electronic stopping power of $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ to Ar (A=40) ion, calculated by TRIM code.

2-3. 実験結果

HIMAC によって加速した $650 \text{ MeV}/\text{amu}$ の Ar イオンを用い、試料の多結晶 $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ に照射した。このエネルギーのイオンは試料の 0.3 mm の厚みを十分に貫通する。物質中でのエネルギー損失を考慮し、適当な吸収材を用いることにより異なるエネルギー照射に対応する試料の作成を試みた。入射ビームに対して 3 枚の試料を重ね、その後ろに 100 mm のアクリル棒を置き吸収材とし、さらにその後ろに 3 枚の試料を重ねた。この方法でビーム入射側の 3 枚の試料は $\sim 650 \text{ MeV}/\text{amu}$ 、アクリル棒の後側の 3 枚の試料は $\sim 320 \text{ MeV}/\text{amu}$ のエネルギーの照射が行われた。試料中のエネルギー減衰による阻止能の変化は無視できるので、1 回の照射で 2 種類のエネルギー照射に相当する試料をそれぞれ 3 個作成した。

これまでに測定を終了した結果から、中間的な考察を行う。照射試料と未照射試料について、SQUID 測定を行い、結果を比較した。温度 5 K でイオンビ

ームの入射方向と平行に 2.0 T の磁場を印加した場合の SQUID 測定の結果を一例として Fig. 2 に示す。

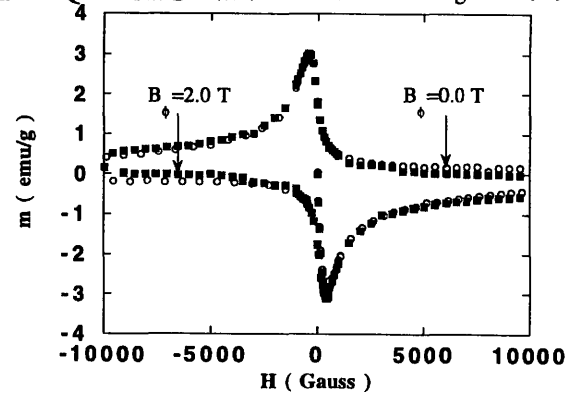


Fig. 2 Magnetization curves of $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ before ($B_0=0.0 \text{ T}$) and after ($B_0=2.0 \text{ T}$) irradiated by Ar (A=40, $E_{\text{irr}}=650 \text{ MeV}/\text{amu}$) ion, measured at 5 K .

図で○は未照射試料、■は $650 \text{ MeV}/\text{amu}$ の Ar イオンを $1.0 \times 10^{11}/\text{cm}^2$ 照射した試料である。2 つの M-H 履歴曲線に顕著な差が見られないのは、照射によって生成された欠陥がそれほどピニングセンターとして強力なものではないことを示すものであろう。これらの試料について、温度 20 K および 30 K での SQUID 測定 of M-H 曲線の履歴曲線から求めた磁気不可逆性の温度依存性を、照射、未照射試料について比較したものを Fig. 3 に示す。照射した試料は 5 K で約 1.4 倍の磁気不可逆性を示しており、履歴曲線で大きな変化は見られていないものの、照射によりピニングセンターが形成されたことを示している。他の照射試料についての測定結果は、現在検討中である。

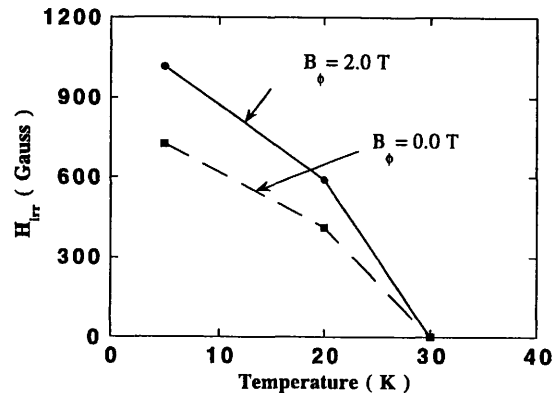


Fig. 3 The irreversibility lines of $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ before ($B_0=0.0 \text{ T}$) and after ($B_0=2.0 \text{ T}$) irradiated by Ar (A=40, $E_{\text{irr}}=650 \text{ MeV}/\text{amu}$) ion.

次回からはエネルギー吸収材の利用やイオンの加速エネルギーを変えることによって、ピニングセンターの形成の阻止能依存性を明らかにすること、また照射イオンビームの方向をいろいろに変化させ (スプレー照射) た場合の方向依存性を調べることでよりピニング機構に関し考察する予定である。

がん治療用加速器の総合的研究

Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy

(7P-028)

山田聰, 熊田雅之, 高田栄一, 金沢光隆, 取越正己, 野田耕司, 北川敦志, 佐藤眞二, 小川博嗣, 吉沢潤, 保坂将人^a, 荒木夏治, 板野明史^b, 野田章^c, 佐藤健次^d, 河野俊之^e, 本間寿広^f, 平本和夫^g, 松田浩二^g, 田所昌宏^g

S.Yamada, M.Kumada, E.Takada, M.Kanazawa, M.Torikoshi, K.Noda, A.Kitagawa, S.Sato, H.Ogawa, J.Yoshizawa, M.Hosaka, N.Araki, A.Itano, A.Noda, M.Sekiguchi, T.Kohno, T.Honma, K.Hiramoto, K.Matsuda, M.Tadokoro
放医研重粒子物理工学、a:分子研、b:兵庫県保健環境部、c:京大化研、d:阪大RCNP、e:東工大総理工、
f:東北大RIサイクロトロンセンター、g:(株)日立製作所エネルギー研

Abstract

Study for increasing an accuracy and an efficiency of the irradiation in the heavy ion therapy and for widening the scope of the biological and the physical experiment has been carried out. The report describes the development of HIMAC accelerator system.

1. 研究の目的と年次計画

本研究は、粒子線がん治療をより高精度、高効率にするため、また粒子線治療の基礎である生物・物理実験の幅を広げるために、HIMAC加速器の高度化を図ることを目的としている。同時に粒子線がん治療専用加速器全般の要素技術に関する開発研究を行なう。

本研究では、(a)治療照射の高精度化のための呼吸同期照射、ビームスピルの改善、2次ビーム利用、ガントリーの開発、(b)治療照射の効率化のための入射器系のタイムシェアリング加速、シンクロトロンのパターン変更の高速化、HEBT系のビーム輸出の自動化、(c)生物・物理実験の幅を広げるためのFeを中心としたArより重いイオンの加速、ストレッチャーリングやビーム冷却技術を用いたビーム性能の改善、(d)将来のがん治療専用加速器の開発のためのシンクロトロンのパルス毎の変換エネルギー化、シンクロトロンの小型化のためのRF空洞の小型化、超伝導電磁石の開発等を中心に研究を進めて行く予定である。

2. 今年度の研究経過及び成果

2-1 呼吸同期照射

(1) ビーム制御システムの開発研究

粒子線治療に不可欠な呼吸同期照射を実現するために、加速器のビーム制御システムを開発している。呼吸同期照射では、標的部位が照射野に入った期間(照射許可期間)だけにビームを取り出し、それ以外はビーム取り出しを停止する事が重要である。このような観点から以下の3点について開発研究を行った。

(a)不規則な呼吸に従うトリガー信号に対する速い応答を持つビーム取り出し法:周波数と振幅に変調を施したRF-KO法を開発した。ビームテストの結果、本取り出し法は、1ms以下の応答速度、通常の共鳴取り出しに比べ約1/3の水平方向ミックスと同程度(85%)の取り出し効率が得られる事が確認された。

(b)照射線量率を最大とする運転パターン:照射許可期間とビー

ム取り出し可能期間との重なりが最大とするためには、各々の期間が独立事象で一定ビーム強度の照射が無限に続く場合には、シンクロトロンの運転パターンは取り出し可能期間のデューティが50%の場合となる。一方、ビーム強度を無限に上げられる場合では、デューティを無限大にした時、照射線量率を最大にすることができる。これらから、現在HIMACシンクロトロンで、最大線量率を与える運転パターンは、繰り返し周期3.3秒、取り出し可能期間1.4秒である。

(c)ビームアポルトティングシステム:照射許可期間とビーム取り出し可能期間がずれた場合、高エネルギービームがリング内にばらまかれ不要な放射化を招く事になる。これを避けるために、ビームを入射エネルギーまで減速することを試みた。その結果、約80%の減速効率を得た。

(2) 高デューティビームの生成

直流ビームが得られれば、照射線量率は常に最大となる。そこで、HIMACの特徴の一つである2リング運転を活かして、高エネルギービーム輸送系のULラインとVLラインの接点に設置されたパルス対応偏向電磁石を利用してビーム合流テストを行った。このビームテストは、0.3Hz運転の400MeV/nのCビームをRF-KO法によって取り出す事で行われた。その結果、各リングとパルス対応偏向電磁石間のスプリング電磁石を調整するだけで生物照射室アイソセンターに各リングからのビームを輸送する事ができ、Fig.1に示すように約85%以上のデューティが得られた。

(3) 多重入射効率の測定

(1)で述べたように、ビーム強度を大きく増加させることができれば、1リングでも治療照射中に直流ビームを得る事ができる。一方、ビーム強度は空間電荷効果が支配的になるまでは入射ビーム強度に比例する。そこで、RF捕獲効率も含めた多重入射効率の入射ビーム強度依存性を調べた。その結果、He²⁺ビームで300μAを越えると入射効率が低下しはじめ、600μAでは約30%に低下する事が判った。また、チョップドビームを用いた多重入射におけるパルスレス測定した結果、設計値に比べ入射ビームのエミッタンスが1/3であることからバンプ軌道の減衰率が大きすぎることが判った。そこで現状の2/3の減衰率に設定することで、入射効率を約50%増加させることができた。さらに空間電荷効果を緩和するために、多重入射に伴うビーム強度の増加に従ってチューンを上げる高速チューンシフターの開発を行なっている。

2-2 ビームスピルの改善

HIMACの治療照射ではワブラー電磁石を用いて最大径22cmの均一ビーム照射野を得る設計である。一方、取り出しビーム強度の時間構造が大きいと照射野の均一度を劣化させる。そこで取り出しビームスピルの改善が成されてきた。

(1) 主電源の電流リップルの低減

ビームスピルは主としてQF電流リップルが影響する事は良く知られた事である。しかしながら、BM電流リップルも加減速補正用6極電磁石を通じてチューンを動かす事から、その影響も小さくない事が判った。そこで加減速補正用6極磁場を下げる事とBM電源にアティブフィルタを設置することでスピルのリップルを20dB以上低減することができた。またQF電源のアティブフィルタの入力部に100,300,600,1200Hzのバンドパスフィルタを設け、これらのノイズ成分を反転し入力することで、リップル低減を図った結果、100Hz成分は更に10dB、1200Hz成分も20dB低減することができた。代表的なビームスピルをFig.2に示す。

(2) ビームスピル制御システムの開発

ビームスピルのリップルを低減し、スピルの全体的構造を矩形にするために、ビームリップルモニターで得られる情報を補正用4極電磁石にフィードバックする方法と繰り返し制御を応用してフィードフォワードする2種類のスピル制御システムの開発が始められ、現在パラメータの最適化を行なうための試験を行なっている。

(3) RF-KO法によるリップル低減

現在のRF-KO法ではFMを施すことでRF周波数に帯域を持たせているために、FMの繰り返し周波数に起因したスピルリップルが生じる。これを低減するために、180度位相の異なるFM信号を合算する方法とカラードノイズによって周波数帯域を持たせる方法を試験している。両方法ともにリップルを大幅に改善できる事が確認された。さらに改善するためにスピル信号をフィードバックする事を計画している。

2-3 2次ビームコースの建設

治療照射においてイオンの停止位置を正確に把握するために、 ^{11}C 等のポジトロンエミッターを用いた診断・治療技術開発のための2次ビームコースの建設が開始された。本コースは角度アクセプタンス26mrad、運動量アクセプタンス5%を得るようビーム光学設計を行なった。現在、第一焦点面までの機器の設計・製作を行なっている。

2-4 入射器のタイムシェアリング加速

上下リング及び中エネルギー実験室の各々に異なるイオンを供給できれば、治療や実験の効率が大幅に向上する。そこで入射器のタイムシェアリング加速の開発を行なっている。現在、Fe等のより重いイオンの生成を考えた18GHz ECRイオン源、パルス対応のソレノイドや合流電磁石の設計・製作を行なっており、H9年度末に完成する予定である。

2-5 ビームモニターの開発研究

リングにおける入射、加速、取り出し中のプロファイルを観測することはビーム力学上興味深い事である。そこでMCPを用いた非破壊型ビームプロファイルモニターの開発を行なっている。本モニターはマスタートリガーから10ms毎のプロファイルを観測する事ができる。同時に治療照射中にビームをモニターする目

的でMCP型プロファイルモニターも試験されている。

現在ビーム輸送系で使われている多線比例計数管型プロファイルモニターのセンサー部を大気中に設置することでもビームプロファイルを観測できる事が確認された。同時に、治療照射への影響は無視できる事も確認され、今年度末に各治療ポートに設置される予定である。

高周波捕獲や加速の状況を把握するためにバンチモニターの開発を開始した。これまでの予備試験では、捕獲時の電圧の立ち上がり方やノイズによるバンチ波形の歪みが観測され、入射ビーム強度がばらつく事が分かった。

本研究は加速器エンジニアリング(株)の熟練した加速器運転を始めとする多くの御協力のもとに行なわれたものです。

3. 成果発表

Paper Contributed to the 10th Symposium on Accelerator Science and Technology, Oct.25-27, 1995, Hitachi-Naka, NIRS-M-110, HIMAC-10, editors, S.Yamada, M.Torikoshi.

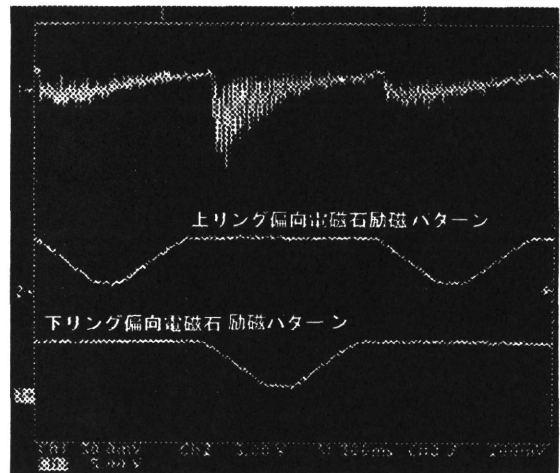


Fig. 1 ビーム合流による高デューティビーム。

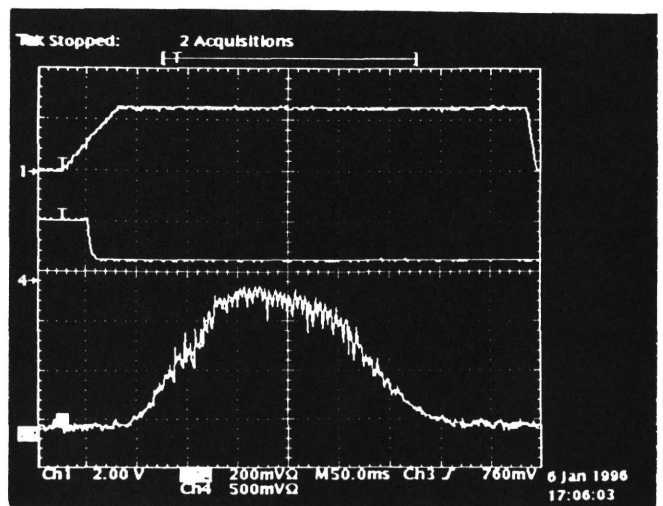


Fig. 2 代表的なビームスピル。290MeV/n,Cビーム

高速マルチワイヤードリフトチェンバーのテスト
High Rate Multi-Wire Drift Chamber for Heavy Ion Detection
(7P-029)

宇都宮弘章^a, 山上宗隆^a, 三木敬大朗^a,
久保野茂^b, 田中雅彦^b, 松山芳孝^b, 村上健^c
H. Utsunomiya, M. Yamagami, K. Miki

S. Kubono, M.H. Tanaka, Y. Matsuyama, T. Murakami

Abstract

We tested a prototype multi-wire drift chamber built for the study of Coulomb breakup of ^{16}O with beams of α and ^{12}C at 100 MeV/A. The first report of the test results has been presented in the literature. An experimental proposal of the Coulomb breakup of ^{16}O at 135 MeV/A based upon the satisfactory performance of the chamber is submitted to RIKEN. A further test is scheduled aiming at the measurement of drift time distribution and position resolution.

中間エネルギー領域での ^{16}O クーロン分解反応実験では、 $0^\circ - 5^\circ$ の最前方角に放出される α - ^{12}C 分解片を、 10^6 cpsの物理的バックグラウンド下で精度よく同時測定することが要求される。このため、KEKで素粒子物理実験(π^+ ビームのモニタリング等)に使われている高速マルチワイヤードリフトチェンバー(MWDC)をモデルとして、テスト器を製作した。重イオン検出のため、検出器ガスとしてヘリウム(He:50%)+エタン(C_2H_6 :50%)+メチラールを採用した。

HIMACからの100 MeV/Aの α と ^{12}C ビームを用いて、テスト器の性能として、最適動作電圧、検出効率、波高分布、スペースチャ

ージ効果を調べた。この結果はすでに文献[1]に報告されている。

テストの結果、この高速MWDCは目的の分解反応の測定条件をクリアすることが判明した。この結果をもとに、このテスト器をスケールアップし、理研SMART磁気分析装置の第2焦点面検出器として用いる、 ^{16}O 非共鳴分解実験プロポーザルが、理研に提出された[2]。

今後、ドリフト時間分布と位置分解能の測定を行う予定である。

文献

[1] H. Utsunomiya *et al.*, Mem. Konan Univ. Sci. Ser., 42 (1) 45 (1995).

[2] 宇都宮弘章等, "天体熱核 $^{12}\text{C}(\alpha, \gamma)^{16}\text{O}$ 反応の ^{16}O 非共鳴分解による研究", 理研PAC No. R221n(6A).

^a甲南大理

^b東大核研

^c放医研重粒子

スペースシャトル又はスペース・ステーション用放射線モニターの 開発と校正テスト

Development of radiation monitor for on-board Space Shuttle or space station and its calibration test

(7P-031)

道家忠義^a、菊池順^a、林孝義^a、高島健^a、坂口貴男^a、高橋賢一^a

T. Doke, J. Kikuchi, T. Hayashi, T. Takashima, T. Sakaguchi, K. Takahashi

Abstract

During the space mission, human may be exposed to ionizing radiations higher than ones working on the ground. In space, so it is important to measure the precise radiation dose. Since the passive type detectors such as nuclear track detectors (CR-39 or TLD) can show the results only after the space mission flight, the real time measurement for space radiation has been strongly required. Several types of RRMD (Real time Radiation Monitoring Device) are developed and one of them was tested by 290 MeV/n ^{12}C beam at HIMAC. The basic characteristics of detectors of the RRMD which is used for STS-79 Space Shuttle are obtained. On the basis of the results, the detectors to be used for the RRMD were selected.

1. 研究の目的及び年次計画

近年、宇宙空間における、人間の長時間にわたる活動の機会が増えてきた。宇宙における放射線環境は主に、銀河宇宙線、太陽宇宙線及び、地球磁場で捕捉されている電子・陽子から構成されている。このような環境においては、地上にいる一般労働者が経験するよりもはるかに高い LET 粒子を体内に受けることになる。長時間の宇宙での生活を安全に行うためには、この放射線を正確に測定、評価することが必要となる。

宇宙放射線のうち、銀河宇宙線と太陽宇宙線は陽子からウランまでの全ての原子核を含んでいるが、大部分は鉄までの元素で構成されている。これら宇宙粒子線が人間の体を通じたときの生体組織に与える効果は、LET によって評価される。我々はこの LET 分布を測定することによって生物への放射線効果の評価をすることができる。従来は、宇宙放射線の量は、主に熱蛍光線量計 (TLD) や固体飛跡検出器

(CR-39) などのパッシブ検出器で測定されて来た。残念ながらこの方法では、宇宙空間で測定した後、地上に戻ってきて処理、解析するまで結果はわからない。また、太陽フレアのように急に放射線量が増加する様子も測定できない。しかしながら実際に宇宙空間で長期生活をする際には、宇宙空間でリアルタイムに放射線量を測定することが重要である。そこで、リアルタイムに放射線量を測定する方法が必要になってきた。我々はスペースシャトル内の LET 分布の実時間測定のために RRMD (Real time Radiation Monitoring Device) を開発してきた。1994年に打ち上げられたスペースシャトル (IML-2 実験) は 2枚の PSD (2-dimensional Position Sensitive Detector) と 1mm, 2mm 厚の SSD が 1枚ずつ、そして 4枚の 3mm 厚の SSD で構成されたテレスコープで 5 keV/ μm 以上の LET 粒子の実時間計測に成功した (図 1)。

ところで、1994年に打ち上げたモデルは、前面にある PSD 2枚でコインシデンスを取ったため、背面から入射した粒子に関しては、全てのディテクターを突き抜けたものは取れるが、PSD 2枚までに止まったものは取ることが出来なかった。SSDの厚さの関数としてとられた線量は PSD1、PSD2、SSD 1mm、2mmの所までは殆ど減少していないことから、背面からの寄与はせいぜい数%以下と推定された。これは軌道上、ブラジルアノマリーからの寄与が小さいことによると思われる。しかしながら、軌道が変わることによって、この値は大きく変わる可能性がある。実際、1996年に打ち上げ予定のスペースシャトルの巡航する軌道は赤道に対する傾斜角の 28.5° から 51.6° への増大と、高度の 300km から 400km への増加のため、ブラジルアノマリーの寄与の増加が期待され、低エネルギー陽子の寄与が高くなると思われる。

^a早稲田大学理工学総合研究センター

本共同利用研究では、1994年に打ち上げたタイプを基に、より広いエネルギー範囲と背面入射粒子の観測を可能にし、大きな Geometric Factor を持つテレスコープの開発を行った(図2)。このテレスコープは3枚の PSD と2枚の SSD で構成されており、3.5 keV/μm 以上の LET 分布の測定を目的としている。また、コインシデンスの方法も改良されている。このテレスコープは1996年8月に打ち上げが予定されている。

我々は全 LET 分布の測定を目標としているが、これまでのテレスコープでは 0.2 keV/μm から 3.5 keV/μm の範囲の LET 分布を測定することが出来ない。そこで我々は、浜松フォトンクスで開発された新しいストリップ電極型で2次元位置検出可能な SSD (DSSD) の使用を考案した。このディテクターでは表で Y-position を、裏で X-position を得ることができる。この検出器を用いて設計した我々のテレスコープでは、0.2 keV/μm 以上の LET 粒子が観測できる。このテレスコープは1997年に打ち上げ予定であり、このための検出器の基本性能テストと、FM モデルの総合試験が計画されている。

2. 今年度の研究経過及び成果

1996年に打ち上げ予定のテレスコープに関して、それを構成する検出器群の性能テストが、昨年6月に HIMAC からの 290 MeV/n ¹²C のビームを使用して行われた。このビーム実験の結果を基に採用された検出器のエネルギー分布及び位置分布を図3に、性能の一覧を表1に示す。このテレスコープでは、我々の観測するエネルギー範囲は 3.5 keV/μm 以上であり、これを満足する検出器群をセレクトすることに成功した。

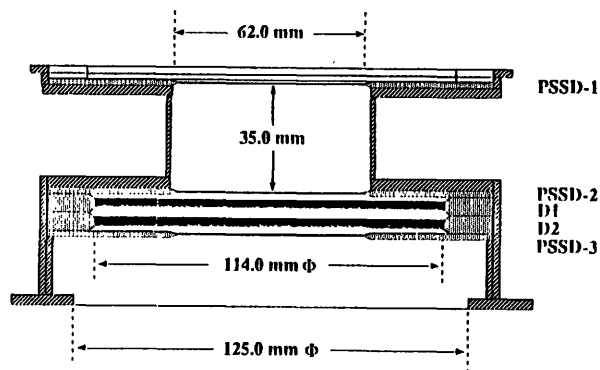


図2 1996年に打ち上げ予定のRRMD

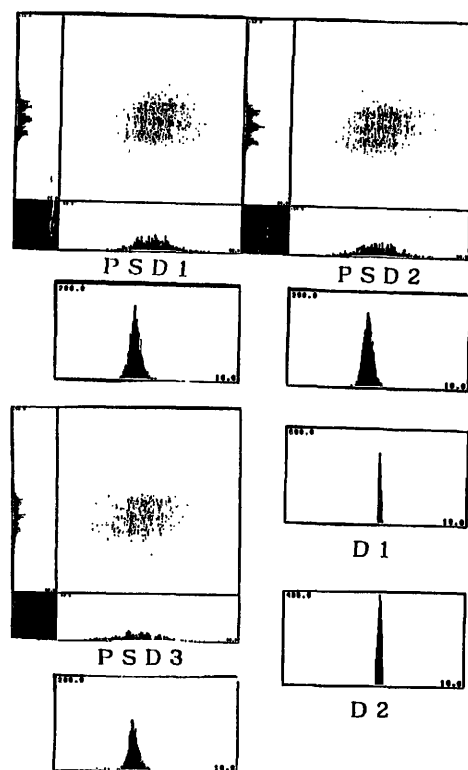


図3 セレクトされた検出器群のエネルギー分布及び、位置分布

表1 セレクトされた検出器群の性能

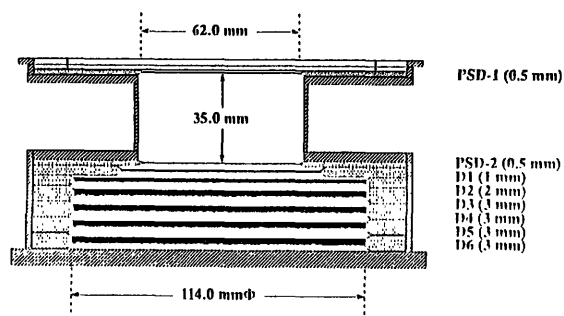


図1 1994年に打ち上げられたRRMD

	Energy Resolution	
	Peak(MeV)	FWHM(MeV)
PSD1	12.7	0.13
PSD2	12.7	0.13
D1	74.4	1.89
D2	79.1	1.94
PSD3	12.7	0.14

	Position Resolution	
	X-position (σ:mm)	Y-position (σ:mm)
PSD1	1.08	1.17
PSD2	2.58	3.05
PSD3	1.48	2.85

相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果 Nuclear Okorokov effect in the relativistic channeled heavy ions (7P-032)

小牧研一郎^a 山崎泰規^a 東俊行^a 伊藤高臣^a
村上健^b 高田栄一^b 北川敦志^b

Abstract

It has been predicted that channeled ions have a possibility to be excited in nuclear levels by the periodic potential in a single crystal, which is called Resonant Coherent Excitation (RCE). The channeling of heavy ions with relativistic energy requires a beam with very small divergence. A typical critical angle for the channeling is of the order of 0.1mrad.

In this year, we tried to develop a beam with small divergence by applying a collimator with a small hole (1mm in diameter) for 290MeV/u carbon ions. A discrimination between carbon ions and their fragments passing through the collimator was achieved by an SSD for ΔE measurement located 6.5m downstream of the collimator, while their divergences were detected by a position-sensitive SSD placed just behind the SSD for ΔE . We have obtained a well-collimated beam suitable for the channeling.

1. 研究目的

単結晶中をチャネリングする速度 v のイオンは、周期 d のポテンシャルを振動数 $\nu (=nv/d)$ の振動電磁場として感じる。この振動数がイオンの内部状態の励起エネルギー ΔE と一致するとき、イオンは共鳴的に励起される。この現象はオコロコフ効果、あるいは干渉性共鳴励起と呼ばれ、1965年にオコロコフによって理論的に予言された。原子準位の励起は実験的に確認されているが、原子核の励起は未だ確認されていない。相対論的エネルギーのイオンが入射する場合、共鳴励起の条件は、

$$n \gamma \beta h c / d = \Delta E \quad (n=1, 2, 3, \dots)$$

となる。

基底状態からの励起エネルギーが小さく、共鳴励起が可能となる核種としては、 ^{57}Fe (14.4keV)、 ^{169}Tm (8.4keV) などが考えられる。例えば、 ^{57}Fe を Si 結晶の $\langle 110 \rangle$ 軸 ($d=3.84\text{\AA}$) でチャネリングさせる場合、HIMACで可能となるのは4次の共鳴励起であ

り、ビームのエネルギーは463MeV/u、チャネリングの臨界角は0.35mradとなる。励起されたイオンは走行しながら、脱励起をする際に光を放出する。我々の研究では走行中のイオンから放出される γ 線を計測することによって干渉性共鳴励起を確認する予定である。

2. 今年度の研究経過

相対論的重イオンによるチャネリングには、前述のように非常に平行度の良いビームが必要となる。今年度、我々は Si 結晶でのチャネリング実験用の平行ビームの開発を行った。

測定系はビームの上流側から鉄製コリメーター、 ΔE 測定用 SSD、位置検出用 SSD と配置した。コリメーターと位置検出用 SSD との距離は650cm、 ΔE 測定用 SSD と位置検出用 SSD との距離は4cmである。

コリメーターで絞られた290MeV/uの C^{6+} ビーム、およびCイオンのコリメーター衝突時にできる分裂生成物のエネルギー損失を ΔE 測定用 SSD で、位置の拡がり位置検出用 SSD で測定した。 ΔE 測定用 SSD は厚さ500 μm 、有効面積450mm²、エネルギー分解能は33keVであり、位置検出用 SSD は厚さ200 μm 、有効面積400mm²、位置分解能は0.25mmである。

290MeV/uのCイオンの鉄ターゲットでの飛行は約3cmであるため、コリメーターは長さ5cm、直径3cm、穴の内径が1mmの円柱形のものを使用した。

また、2つのSSDからの信号はリストモードでADCに取り込んだ。

3. 研究成果

(I) 結果

ΔE 測定用 SSD でのエネルギー損失の分布は図. 1 のようになった。メインピークの位置は10.20MeV、ピーク幅は1.38MeVであった。

位置検出用 SSD で得られた2次元の位置分布の半値幅からメインピークの位置の拡がりは1.5mm \times 3.0mmと求められた(図. 2)。

図. 1 においてメインピークにゲートをかけると、それらの信号は図. 2 において中心付近に見えるメインピークに対応しているため、これらはCの信号と考えられる。一方、図. 1 において

2 MeV付近にある小さなピークにゲートをかけると、それらの信号は図. 2において位置検出用SSD全面に散らばって見える分裂生成物に対応している。

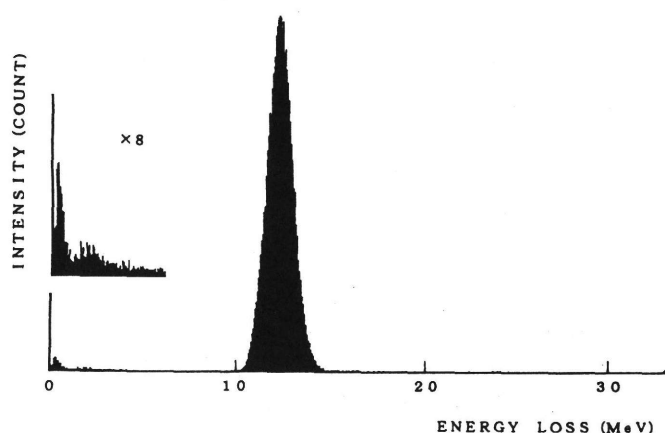


図. 1 ΔE測定用SSDでのCおよび分裂生成物のエネルギー損失の分布

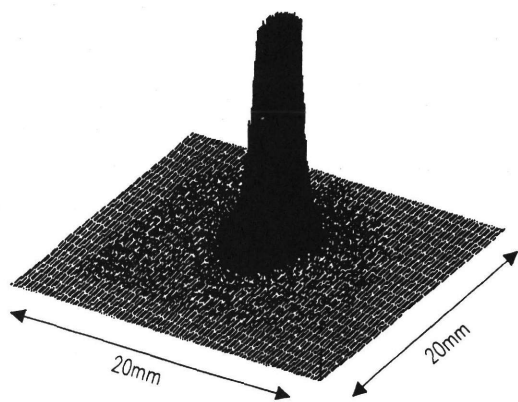


図. 2 位置検出用SSDでのCおよび分裂生成物の2次元位置分布

(II) 考察

相対論的エネルギー領域でのベータの阻止能公式から求めたエネルギー損失の計算値は12.25MeVである。Cのエネルギーピーク位置の実験値は計算値と比べると17%程度低くなって

いる。この原因の一つとしては、Cとの衝突によって生成された高速電子がSSDから飛び出す効果が考えられる。近似的な計算から、この効果によって、10%程度のエネルギー損失の減少が起こることになる。

Cビームのエネルギー損失のピーク幅の原因としては、

- 1) エネルギーストラグリング
- 2) コリメーターをかすめてエネルギーを落としたCビームの影響

などが考えられる。CのΔE測定用SSDでのエネルギーストラグリングの計算値は、相対論補正の入ったボーアの式より1.33MeVである。従って、SSDでのCのエネルギー損失のピーク幅は主にエネルギーストラグリングが原因と考えられる。

コリメーターと位置検出用SSDとの距離およびSSDで検出された位置の広がりから、幾何学的に求められるビームの最大角度は

$$\theta_{\text{MAX}} = \tan^{-1}(2/6500) = 3.1 \times 10^{-4} \text{ (rad)}$$

である。従って、チャネリングの臨界角よりも角度広がりの小さい、平行度の良いビームを得ることが出来た。

(III) 問題点

位置検出用SSDでビームの広がりを測定したが、この測定法では複数の分裂生成物が同時にSSDに入射した場合、SSDはそれらの重心を入射物の位置として認識する。従って、Cと思われている信号の中にも分裂生成物が含まれている可能性があるため、それらがどの程度寄与しているのかを調べる必要がある。

4. 年次計画

今年度、290MeV/uのCビームを使って平行度の良いビームを開発してきた。来年度の計画としては、

(I) NeあるいはArの平行ビームを同様な方法で開発する。

(II) 試料結晶を取り付けるゴニオメーターをビームラインに設置し、Cビームでのチャネリング実験を行う。

研究成果一覽

研究成果一覧

(List of publications, Papers presented at meetings.)

1. T.Nakano:(1994) Present situation and future prospects of high dose rate remote after loading intracavitary radiotherapy for cervical cancer. 12th annual spring conference, Korean Society of therapeutic Radiology.
2. T.Nakano, et al.: Gynecol Oncol 1996 in submission. Prognostic significance of Ley expression in cancer of the uterine cervix.
3. 中野隆史: 高線量率腔内照射法による子宮頸癌の治療、第25回日医放学会放射線による制癌シンポジウム、1995.
4. 中野隆史、岡 邦行、石川敦子、森田新六、辻井博彦: Apoptosis関連Ley抗原の発現と子宮頸癌の放射線治療、癌の臨床 41,6,673-680, 1995.
5. T.Nakano, K.Oka, A.Ishikawa, S.Morita: Immunohisto-chemical prediction of radiation response and local control in radiation therapy for cervical cancer. Cancer Detect. Prev.
6. T.Nakano, T.Arai, S.Morita, K.Oka: Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32,1333-1336, 1995.
7. K.Oka, T.Nakano, T.Arai: Expression of proliferation-associated antigens in cervical carcinoma. Correlations among various indexes. Path. Res. Pract.191
8. 石川敦子、吉川 京、中野隆史、寺原敦朗、古賀雅久、鈴木和年、吉田勝哉、須原哲也、森田新六、辻井博彦、森田皓三: 子宮頸癌のstagingにおけるC-Methionine PETの有用性、第8回日本放射線腫瘍学会総会、日本放射線腫瘍学会誌 7, suppl1,176. 1995.
9. 佐藤、福久、他: がん診療病歴の一環となるPACSの構築、第15回医療情報学連合大会、名古屋、1995.11.
10. 中村 譲、他: Ellis-OrtonのNSD-TDFの概念と治療計画法、癌・放射線療法' 95, (大川治彦、編)、137-149, 篠原出版、東京、1995.
11. 吉川京燦、古賀雅久、加藤弘敏、吉岡 大、神立 進、辻井博彦、須原哲也、吉田勝哉、鈴木和年: PET全身画像の腫瘍描出の評価、映像情報MEDICAL 27,1205-1210, 1995.
12. 吉川京燦、古賀雅久、須原哲也、加藤博敏、吉田勝哉、松本 徹、辻井博彦、穴戸文男、岡田淳一: PET全身画像の腫瘍描出能の検討、第54回日本医学放射線学会総会、1995.4.
13. 吉川京燦、古賀雅久、須原哲也、吉田勝哉、井上 修、鈴木和年、松本 徹、穴戸文男: ^{12}C 重粒子線照射によるAutoactivationのPETによる検出の基礎検討、第35回日本核医学会総会、1995.10.
14. 吉田 弘、吉川京燦、今関恵子、吉田克彦、内田佳孝、幡野和男、宇野幸一、有水 昇: ^{11}C -methionine PETにおけるPatlak法とDARの関連-悪性リンパ腫症例における検討-、日本医学放射線学会雑誌 55,582-586, 1995.
15. M.Fujita, S.Shimada, K.Fukuchi, T.Nishimura: Distribution of cocaine recognition site in rat brain in vivo and ex vivo autoradiography with [^{123}I] RTI-55. J.Chemical Neuroanatomy 7,13-23,1994.
16. M.Fujita, H.Nisino, H.Kumazaki, S.Shimada, N.Tohyama, T.Nishimura: Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. Molecular Brain Research.
17. 田口貞善、岡本 啓、山崎先也、小河繁彦、千家弘行、家森幸男、福田 俊、土倉 覚: 重粒子線のラット後肢骨格筋の単一筋線維SDH活性に及ぼす影響、第12回宇宙利用シンポジウム(日本学術会議)東京、1995.7.
18. 田口貞善、岡本 啓、山崎先也、小河繁彦、千家弘行、家森幸男、福田 俊、土倉 覚、飯田治三: 重粒子線がラット後肢骨格筋の単一線維SDH活性に及ぼす影響、第12回宇宙利用シンポジウム

プロシーディング、107-110, 1995.

19. 福田 俊、飯田治三、土倉 寛、家森幸男、奈良安雄、池田克己：骨粗鬆症モデルラット後肢への重粒子線局所照射が骨代謝に及ぼす影響、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
20. 鈴木雅雄、加瀬陽子、古澤佳也、金井達明、安藤興一：HIMAC炭素イオンビームによる細胞死と染色体損傷の相関性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
21. 鈴木雅雄、加瀬陽子、古澤佳也、金井達明、簗原伸一、浦原敦子、安藤興一：重粒子線がん治療用ビームの生物学的線量分布均一性の検討：日本医学放射線学会、第34回生物部会学術大会、名古屋、1995.4.
22. 浦原敦子、古澤佳也、金井達明：HIMAC治療用炭素線拡大ビームの拡大ブラッグピーク内での均一性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
23. S.Matusita, K.Ando, S.Koike, M.Iizuka, N.Hori, T.Kanai : Radiat. Res. Soc. -43rd Annual Meeting. San Jose, CA, USA. 1995.
24. 松下 悟、安藤興一、小池幸子、根本久美恵、陳 玉昭、河野明広：マウス後肢におけるHIMAC炭素線分割照射後の正常組織障害の評価、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
25. 小池幸子、清水わか子、根本久美恵、陳 玉昭、加瀬陽子、小林信義、大淵 徹、安藤総一郎、安藤興一：290MeV/u炭素線拡大ブラッグピークの腫瘍治療効果、第8回日本放射線腫瘍学会学術大会、日本放射線腫瘍学会誌 Vol.7, Supplement 1, 1995.11
26. 小池幸子、陳 玉昭、安藤興一、根本久美恵、安藤総一郎、小林信義、大淵 徹、清水わか子：マウス移植腫瘍に対する290MeV/u炭素線照射の治療効果、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11
27. 安藤興一、小池幸子、陳 玉昭、根本久美恵、安藤総一郎、小林信義、大淵 徹、清水わか子：マウス皮膚反応に関する290MeV/u炭素線の分割照射効果、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11
28. 根本久美恵、小池幸子、陳 玉昭、安藤総一郎、大淵 徹、小林信義、安藤興一：治療用350MeV/u炭素線6cm拡大ピークの照射方法と効果との関係、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
29. 陳 玉昭、小池幸子、根本久美恵、安藤興一：炭素イオン線分割照射による皮膚の耐容線量に対する検討、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11
30. 安藤興一：重粒子線の生物効果、第25回放射線による制癌シンポジウム、新潟、1995.6
31. 石川、中野、寺原、簗原、古川、金井、松下、小木曾、新部：第15回群馬放射線腫瘍研究会、前橋、1995.
32. 前沢 博、秋庭健志、母里知之、猪口貞樹、谷田貝文夫、金井達明、半田 宏：炭素およびネオン粒子線に対するヒト皮膚細胞の放射線感受法、日本医学放射線学会、第34回生物部会学術大会名古屋、1995.7.
33. 前沢 博、秋庭健志、今宮 聡、母里知之、猪口貞樹、古澤佳也、半田 宏：ヒト皮膚細胞致死に対するHIMAC-SOBP炭素イオン線の分割照射効果、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
34. 佐々木 弘、谷田貝文夫、古澤佳也、金井達明、花岡文雄、朱 衛国：重粒子線の間期死誘発のLET依存、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11
35. 斉藤瑞穂、富岡義典、山田 武、大富美智子、安藤興一、古澤佳也：重粒子線による細胞接着能喪失とそのLET依存性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11
36. 伏木信次、田口泰子、木下周子：マウス中枢神経系の組織発生に対する放射線照射の影響（III）大脳皮質形成期への重粒子線照射の短期的ならびに長期的影響、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
37. T.Ono, et al, Mutat. Res, 338.183-188, 1995.
38. T.Furuse, Y.Noda, H.Otsu, H.Ohara, T.Maruyama : 10th ICRR Wurzburg, Germany, 1995.

39. 坪内 進、福津久美子、五日市ひろみ、村上正弘、笠井清美、松下 悟、古澤佳也、大原 弘、加納永一：中性子線および炭素線の成長軟骨コロニー形成で見たRBE、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
40. 坪内 進、福津久美子、五日市ひろみ、村上正弘、古澤佳也、笠井清美、金井達明、小池幸子、安藤興一、松下 悟、大原 弘、谷田貝文夫、加納永一：脾臓ランゲルハンス島（ラ氏島）の γ 線、陽子線、炭素線照射による急性細胞死、日本医学放射線学会第34回生物部会学術大会、1995.7.
41. 坪内 進、福津久美子、五日市ひろみ、村上正浩、古澤佳也、笠井清美、金井達明、小池幸子、安藤興一、大原 宏、谷田貝文夫、加納永一：脾臓ランゲルハンス氏島（脾島）の急性放射線細胞死、 $-\gamma(x)$ 線、陽子線、炭素線による線量効果の比較検討 II一、日本医学放射線学会第34回生物部会学術大会、名古屋、1995.7.
42. K.Eguchi-Kasai, M.Murakami, H.Itsukaichi, et al : The role of DNA repair on cell killing by charged particles. *Adv.Space Res.*,18,(1/2)109-118,1996
43. K.Sato, D.J.Chen, K.Eguchi-Kasai, et al : Interspecific complementation between mouse and chinese hamster cell mutants hyper-sensitive to ionizing radiation. *J.Radiat. Res.*,36,38-45,1995.
44. M.Murakami, K.Eguchi-Kasai, K.Sato : Biological effects of active oxygen on an X-ray-sensitive mutant mouse cell line(SL3-147). *Mutat. Res.*,336,215-221, 1995.
45. T.Yamada, H.Ohyama : Characteristics of radiation-induced apoptosis in thymocytes. *Proc, 10th ICRR(in press)*
46. H.Ohyama, T.Yamada : Tear-drop assay for detection of apoptotic DNA fragmentation. *Proc. 10th International Congress of Radiation Research,I, 141, 1995.*
47. Y.Fukuda, T.Shimokawa, H.Ohyama, T.Yamada : UV-C and X-rays induced apoptosis in thymoma cells in different phases of the cell cycle. *10th ICRR Germany, Wurtzburg, 1995.8.*
48. 福田幸弘、清水一範、大山ハルミ、山田 武：重粒子線誘発アポトーシスの細胞周期依存性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
49. 五日市ひろみ、下川卓志、森 雅彦、村上正弘、大山ハルミ：高感受性マウスL5178Y-S細胞の放射線誘発アポトーシス、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
50. 市村、他：重粒子線ならびにX線照射によるHeLa細胞内ポリアミン含量の変動、日本ポリアミン研究会第12回研究発表会、宇都宮、1996.1.
51. 池永満生、原 隆二郎、吉川 勲：宇宙飛行でショウジュウバエに誘発される突然変異—1992年のFMPT宇宙実験を中心に—放射線医学物理、No.43,1-20, 1994.
52. 池永満生、原 隆二郎、吉川 勲：FMPT実験結果の概要、HZEおよび宇宙放射線の遺伝的影響—ショウジョウバエに生じた突然変異、日本航空宇宙学会誌、42,632-635. 1994.
53. M.Ikenaga, I.Yoshikawa, M.Kojo, T.Ayaki, H.Ryo, K.Ishizaki, H.Yamamoto, R.Hara : Mutations induced in *Drosophila* during space flight. *10th International Congress of Radiation Research, Germany, 1995.*
54. I.Yoshikawa, M.Hoshi, Y.Furusawa, K.Kanai, H.Tsuji, M.Ikenaga : LET dependency of intragenic and chromosomal mutation inductions in *Drosophila* irradiated with accelerated heavy ions. *10th International Congress of Radiation Research, Germany, 1995.*
55. 吉川 勲、星 正治、古澤佳也、金井達明、辻 秀雄、池永満生：染色体及び遺伝子突然変異誘発の重粒子線LET依存性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
56. M.Imamura, K.Akagi, Y.Tanaka, M.Imamura, K.Harada, Y.Obiya, H.Watanabe, N.Mizu-ma, M.Hachiya, M.Akashi : Effect of Heavy Ion Beams from Cyclotron (TIARA) and Synchrotron (HIMAC) on *Escherichia coli* DNA Repair Deficient Mutants, in "Radiation

- Research 1895-1995” , (ed.by U.Hagan, H.Jung and C.Streffer), Universitatsdruckerei H. Sturtz AG, Wurzburg, Germany, p.445. 1995.
57. 坪井 篤、小島栄一、田中 薫、金井達明：炭素線による造血系障害のRBEに関する研究、日本医放会誌、第55巻4号、247-252, 1995.
 58. 小島栄一、田中 薫、古澤佳也：放医研HIMAC炭素線によるマウス造血組織への影響、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
 59. 斉藤瑞穂、富岡義典、山田 武、大富美智子、安藤興一、古澤佳也：重粒子線による細胞接着能喪失とそのLET依存性、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
 60. 川瀬淑子、他：マウス末梢血から見た急性放射線造血障害、X線及び重粒子線照射後の白血球、血小板の回復動態、日本放射線影響学会第38回大会口頭発表、千葉、1995.11.
 61. Y.Kawase, et al : Effect of human recombinant granulocyte colony-stimulating factor on induction of myeloid leukemias by X-irradiation in mice. Blood. 82,2163, 1993.
 62. M.Akashi, et al : Activator of Protein kinase C induces WAF1 expression. evidence which does not require p53. The American Society of Hematology. 37th Annual Meeting. Seattle, WA, USA 1995.
 63. M.Akashi, et al : Irradiation increases manganese superoxide dismutase mRNA levels in human fibroblasts, possible mechanisms for its accumulation. J.Biol.Chem.270, 15864-15869, 1995.
 64. M.Akashi, et al : Irradiation induces WAF1 expression through a p53-independent pathway in KG-1 cells. J Biol Chem 270, 19181-19187, 1995.
 65. Hachiya, et al : Role of TNF in induction of MnSOD in the monocytic cells THP-1. J Biol Chem in press 1996.
 66. 森本真哉、井上貴和、向 和彦、横山明彦、斎藤 直、馬場 宏、大楽知久、室山俊浩、篠原厚、柴田貞夫：高エネルギー領域重イオン核反応生成物の核電荷分布、質量分布、日本科学会春季年会、1996.3.
 67. M.Yamamoto, T.Kanai, N.Ishigure, A.Furukawa, M.Doi, I.Hayata, T.Kokado, M.Nisikawa, M.Kurano, H.Nagasaka, H.Shibuya, K.Ogura : Analytical method for Minute Etch Pits of particle tracks using Atomic Force Microscope, Medical Imaging Technology, Vol.13 no.4, 1995.
 68. 山本幹男、金井達明、石樽信人、古川 章、早田 勇、長坂英俊、小倉絃一：原子間力顕微鏡による微小核飛跡の解析、放射線、Vol.21, No.4, 1995.
 69. M.Mizutani, T.Matuo, K.Shima, H.Tawara, T.Tomuma, A.Kitagawa, T.Murakami : Net ionizations cross section of rare gases by 6MeV/amu-C⁶⁺ ion impact, 原子衝突協会Progress Report 1995.
 70. 松尾 崇、水谷雅一、牧野佐平、河野俊之、戸沼正雄、俵 博之、北川敦志、村上 健：6MeV/amu-C⁶⁺イオンによる希ガスの電離断面積、日本物理学会第51回年会、金沢、1996.3.
 71. 伊藤高臣、小牧研一郎、山崎泰規、東 俊行、村上 健、高田栄一、北川敦志、取越正己：相対論的重イオンビームによるチャネリング実験の為の平行ビームの開発、第51回年会、金沢、1996.3.
 72. H.Utsunomiya, T.Yamagata, M.Yamagami, K.Miki, S.Kubono, M.H.Tanaka, Y.Matsuyama, H.Sakurai, T.Murakami : A High Rate Multi-Wire Drift Chamber For Heavy Ion Detection, Mem.Konan Univ., Sci.Ser., 42(1)45~59(1995)
 73. 中村尚司、山寺 亮、馬場 護、岩崎智彦、松山成男、柴田徳思、今村峯雄、上養義朋、秦和夫、神野郁夫、平山英夫、伴 秀一、田中俊一、中島 宏、田中 進、宇野喜智、高田真志、金 琅珠、紺野敦子、黒澤忠弘、吉岡正博、清住武秀、名内泰志、佐波俊哉、作屋義昌、中尾徳晶、柴田誠一、田辺英治、小野慎二、坂本幸夫、中根佳弘、高田 弘、明午伸一郎、中西紀喜、

- 藤田 新、中島諄二、隈元芳一、福村明史：高エネルギー粒子線の物質内挙動と輸送現象に関する研究—TIARAを中心とするハドロン加速器遮蔽基礎データに関する研究—平成5、6、7年度科学研究費補助金、総合研究(A)研究成果報告書、研究課題番号：05302074, 1996.
74. 千歳範壽：パルスラジオリシス法と拡散モデルを用いた水溶液のイオン照射効果の研究、修士論文、東京大学大学院工学系研究科システム量子工学専攻、1996.
 75. 宮原信幸、遠藤真広、他：重粒子治療における補償フィルター/患者コリメータ自動作成、放射線医学物理 15.9-13. 1995
 76. 遠藤真広、古山浩子、簗原伸一：重粒子治療における3次元画像の役割、Med Imag Tech 13.221-226. 1995.
 77. H.Maezawa, T.Akiba, S.Imamiya, T.Mori, S.Inokuchi, Y.Furusawa, H.Handa : Killing of Human Skin Cells after Carbon Ion Fractionated Irradiation at HIMAC :第8回日本放射線腫瘍学会学術大会、日本放射線腫瘍学会誌 Vol.7, Supplement 1 November 1995.
 78. A.Minegisi, M.Shiotani, N.Tsuchihashi, T.Ozawa, T.Murakami, T.Kanai, Y.Furusawa:Free Radical Formation in DL- α -Alanine Polycrystal Irradiated by ^{12}C Ion Beams, Tenth International Congress of Radiation Research, PP. 09-11, Wurzburg, Germany, 1995.
 79. 峯岸安津子、塩谷 優、村上 健、古澤佳也、金井達明：290MeV ^{12}C ビームを照射したDL- α -Alanine Bragg-Curve, 第38回放射線化学討論会、PP.47-48, 1995.
 80. Y.Futami, H.Tomura, N.Matuhuji, T.Kanai : Development of 3-Dimensional Irradiation System for Heavy-Ion Radiation Therapy. in Proc. of 10th Sympo. on Accelerator Science and Technology, p-442-444. Hitachinaka, October, 1995.
 81. 外村浩美、金井達明、遠藤正広、曾我文宣、松藤成弘、宮原信幸、簗原伸一、古山浩子、河内清光：HIMAC治療ポートにおける半影の測定、第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4.
 82. 外村浩美、金井達明、遠藤正広、松藤成弘、簗原伸一、宮原信幸、古山浩子、河内清光：HIMAC治療ポートの半影、第12回日本医学物理学研究会発表会、小金井、1995.7.
 83. H.Tomura, T.Kanai, M.Endo, N.Matufuji, F.Soga, N.Miyahara, S.Minohara, H.Koyama, K.Kawachi : Analytical Results of Penumbra in HIMAC. 10th ICRR '95, Wurzburg, Germany, 1995.8.
 84. H.Tomura, T.Kanai, M.Endo, N.Matufuji, F.Soga, N.Miyahara, S.Minohara, H.Koyama-Itoh, K.Kawachi: Analysis of Penumbra Measurement in HIMAC Clinical Port. 5th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine, Darmstadt, Germany, 1995.8.
 85. N.Matufuji, T.Kanai, H.Tomura, T.Kohno, A.Fukumura, F.Soga, K.Kawachi: Measurement of Heavy Ion Beam Qualities. 10th ICRR '95, Wurzburg, Germany, 1995.8.
 86. 松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福村明史、河野俊之、河内清光：HIMAC治療ビームの線質測定、第10回加速器科学研究発表会、ひたちなか、1995.10.
 87. 松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福村明史、河内清光、河野俊之：HIMAC治療ビームの線質測定、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
 88. 金井達明、松藤成弘、二見康之、外村浩美、古澤佳也、浦原敦子：He, C, Ne, Ar治療ビームの比較検討、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
 89. 今村正浩、原田和樹、帯屋有里乃、渡辺 宏、水間長代、蜂谷みさを、明石真言、大西武雄、赤木 清、田中敬正：大腸菌のDNA修復能欠損株におけるカーボン重粒子線の影響、日本放射線影響学会第38回大会、千葉、1995.11.
 90. 隈元芳一、野田 豊、丸山隆司、竹下美津恵：プラスチック・シンチレータによる高エネルギー中性子の測定、第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4.
 91. 隈元芳一、野田 豊、佐藤幸夫、金井達明、村上 健：ボロン-10-エッチピット法による中性子線量当量測定、第70回日本放射線物理学大会、弘前、1995.9.

92. 富谷武浩、金澤光隆、吉川京燦、福村明史、佐藤幸夫、金井達明、曾我文宣、和田康弘： ^{12}C ビームの自己放射化により生じた ^{11}C のPETのよる三次元分布測定、第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4.
93. 富谷武浩、金澤光隆、吉川京燦、吉田勝哉、和田康弘：重粒子線自己放射化放射能のウサギ筋肉内代謝測定、第70回日本医学放射線物理学大会、大鵬、1995.9.
94. T.Hiraoka, H.Bichsel: Stopping powers and ranges for heavy ions, *Jpn. J. Med. Phys.*, Vol.15,91-100, 1995.
95. H.Bichsel, T.Hiraoka: Precise measurements of the energy losses of heavy ions, Workshop on Heavy Particles in Biology and Medicine, GSI-Darmstadt,23-25 Aug., 1995.
96. 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、簗原、外村、松藤、河野、中村：核フラグメンテーションによる高エネルギーカーボン粒子の減衰、第69回日本医学放射線物理学大会、名古屋、1995.4.
97. 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、簗原、松藤、外村、二見、河野、中村：核フラグメンテーションによる高エネルギーネオン粒子の減衰、第70回日本医学放射線物理学大会、弘前、1995.9.
98. A.Fukumura, T.Hiraoka, T.Tomitani, T.Kanai, T.Murakami, S.Minohara, H.Tomura, N.Matsufuji, T.Kohno, T.Nakamura : Attenuation of Therapeutic Heavy-ion Beam Due to Projectile Fragmentation. PTCOG XXIII, Cape Town, South Africa, 1995.10.
99. A.Fukumura, T.Hiraoka, T.Tomitani, T.Kanai, T.Murakami, S.Minohara, N.Matufuji, H.Tomura, Y.Futami, T.Kohno, T.Nakamura: Measurement of Nuclear Reaction Cross Sections of Therapeutic Heavy Charged Particles. JAERI-Conf 96-008 PROCEEDINGS OF THE 1995 SYMPOSIUM ON NUCLEAR DATA.248-253.
100. 福村、平岡、富谷、小俣、竹下、金井、村上、簗原、松藤、外村、二見、河野、中村：治療用重荷電粒子の核反応断面積の測定、1995核データ研究会、東海、1995.11.
101. 簗原、野田、他：HIMACによる呼吸同期照射、日本医学物理学会第12回研究発表会、1995.7.
102. S.Minohara, K.Noda, et al. : Irradiation System of Heavy Ion Coincident with a Patient's Respiratory Motion, 23th PTCOG in Cape Town, 1995.10.
103. K.Noda, S.Minohara, et al. : A treatment beam control system for irradiation gated by respiration of a patient, 10th Symp. on Acc. Sci. and Tech. 1995.10
104. 米田、遠藤、他：多次元自己回帰モデルを用いた呼吸波形の予測、電子通信情報学会MBE研究報告、1996.1.
105. 遠藤、米田、他：多次元自己回帰モデルを用いた適応的な呼吸情報の予測、電気学会全国大会、1996.3.
106. 尹、田川、他：超音波画像を用いた臓器位置の自動追跡手法、電子通信情報学会PRU研究報告、1996.2
107. Y.Katsumura, N.Chitose, M.Domae, K.Ishigure, T.Murakami : Ion Beam Pulse Radiolysis System at HIMAC, 19th Miller Conference Radiation Chemistry, Cervia/Milano, 1995.9.
108. N.Chitose, Y.Katumura, M.Domae, K.Ishigure, T.Murakami : Ion Beam Pulse Radiolysis System at HIMAC, 7th International Symposium on Advanced Nuclear Energy Research, 高崎、1996.3.
109. 千歳、勝村、堂前、貝塚、広石、太田、土肥、石樽、古澤、柴田、吉田、村上：HIMACのイオンビームを用いたパルスラジオリシスシステムの構築、第38回放射線化学討論会、金沢、1995.10.
110. S.Yamada., M.Torikoshi.: NIRS-M-110, HIMAC-10, Paper Contributed to the 10th Symposium on Accelerator Science and Technology, Hitachi-Naka, Oct. 1995.
111. 黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義明、中西紀喜、福村明史、隈元芳一、村上健、：重粒子線によるターゲットからの生成二次中性子の測定、日本原子力学会春の年会、大阪、

1996.3.

112. 山寺亮、谷口真吾、中村尚司、福村明史：イメージングプレートによる高エネルギー重粒子の測定、日本原子力学会春の年会、大阪、1996.3.

平成7年度重粒子線がん治療装置等共同利用 課題一覧表（治療、診断）

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
宮本忠昭	7C-001	宮本忠昭	速中性子線及び陽子線治療による治療研究
松岡祥介	7C-002	松岡祥介	重粒子線治療の患者固定法と照射技術法の研究
宮本忠昭	7C-003	宮本忠昭	重粒子線治療における至適分割照射法の研究
中野隆史	7C-004	中野隆史	重粒子線治療における各治療粒子線による腫瘍別、臓器別の治癒・障害確率の研究
佐藤眞一郎	7C-005	佐藤眞一郎	重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究
寺原敦朗	7C-006	寺原敦朗	患者設定の際の画像照合法の研究
赤沼篤夫	7C-007	赤沼篤夫	重粒子線治療の臨床研究計画法ならびに評価法の研究
中村譲	7C-008	中村譲	重粒子線治療における生物学的効果を考慮した治療計画法に関する研究
辻井博彦	7C-009	辻井博彦	重粒子線治療に於ける照射位置の3次元確認修正法の研究
磯野可一	7C-010	宮本忠昭	乳癌縮小手術と重粒子線照射
中野隆史	7D-002	中野隆史	癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子治療による変化及び予後因子との関連の研究
松本徹	7D-003	松本徹	スパイラルCTによる小型肺癌集検の試み
吉川京燦	7D-101	吉川京燦	画像によるがんの機能的診断と治療効果判定法に関する研究および画像診断法の総合的システム化の研究
西村恒彦	7D-102	吉川京燦	重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断（神経伝達物質受容体の画像化）に関する研究
福田寛	7D-103	吉川京燦	PETによるがんの代謝特性診断及び治療効果予測法の開発

平成7年度重粒子線がん治療装置等共同利用 課題一覧表 (生物)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
岩川眞由美	7B-101	安藤興一	マウス神経芽・骨髄転移に体する重粒子線治療の基礎的研究
阿部由直	7B-102	安藤興一	重粒子線による正常組織の障害と耐容性に関する生物学的研究
阿部由直	7B-103	安藤興一	重粒子線照射による腫瘍再増殖動態の解析
渡辺敦光	7B-104	荻生俊昭	マウスにおける重粒子線のRBEに関する研究
峠本勝司	7B-105	入江俊章	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究
坪井康次	7B-106	安藤興一	神経膠種細胞の重粒子線感受性と神経周期に関する研究
鈴木紀夫	7B-107	安藤興一	放射線(重粒子線)、サイトカインに対する細胞の応答機構及び致死過程の解析
向井稔	7B-108	向井稔	重粒子線とBRM(biological response modifier)の併用療法の基礎的研究
小野公二	7B-109	安藤興一	高精度コロニー形成率測定法による重粒子線の生物効果の解析
大西武雄	7B-110	湯川修身	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
鈴木雅雄	7B-111	鈴木雅雄	治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発
安藤興一	7B-112	安藤興一	腫瘍に対する生物効果線量分布を作成する技術に関する研究
安藤興一	7B-113	安藤興一	重粒子線照射による皮膚の耐容線量及び容積効果に関する研究
松本信二	7B-114	松本信二	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
松下悟	7B-201	松下悟	皮膚における重粒子線照射後の早期及び晩期障害の評価に関する研究
寺原敦朗	7B-202	寺原敦朗	中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究
伏木信次	7B-203	田口泰子	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響
桶田理喜	7B-204	松下悟	重粒子線による中枢神経損傷と修復の機序に関する病理学的研究
小野哲也	7B-205	高橋千太郎	マウス正常組織における高LET放射線誘発突然変異の特性
大原弘	7B-207	古澤佳也	小型熱帯魚(グッピー)における重粒子線の生物学的効果の研究
村磯知採	7B-208	村磯知採	正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究
古瀬健	7B-209	古瀬健	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
中野隆史	7B-210	中野隆史	重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究
福田俊	7B-211	福田俊	重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害の評価に関する研究
坪内進	7B-212	松下悟	生長軟骨細胞コロニー及び急性脾臓細胞死で見た重粒子線のRBE
井上達	7B-213	根本久美恵	p53欠失造幹細胞の細胞動態を指標とした重粒子線におけるRBEの検討
須藤久男	7B-214	中野隆史	重粒子線の消化管に及ぼす影響
根本久美恵	7B-215	根本久美恵	脳の病理組織学的障害を指標とした癌治療の基礎的研究
新部英男	7B-216	中野隆史	腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学的研究
古澤佳也	7B-301	古澤佳也	重粒子線のLETに対する細胞致死効果のスペクトル
古澤佳也	7B-302	古澤佳也	酸素効果に及ぼす重粒子線のLETの影響
窪田宜夫	7B-303	鈴木雅雄	HIMAC重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用に関する研究
前澤博	7B-304	古澤佳也	重粒子線によるヒト皮膚細胞応答の研究

平成7年度重粒子線がん治療装置等共同利用 課題一覧表 (生物)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
馬嶋秀行	7B-305	古澤佳也	ヒト腫瘍細胞に対する重粒子線およびX線のMix Beamの効果
松原升	7B-306	鈴木雅雄	染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物作用についての研究
佐々木弘	7B-307	古澤佳也	重粒子線を照射された細胞の増殖阻害動態とチェックポイントの制御機構
伊東久夫	7B-308	古澤佳也	がん治療の臨床試行に関連する研究
鈴木捷三	7B-309	古澤佳也	磁場下における重粒子線の生物作用機構
渡辺宏	7B-310	古澤佳也	重粒子線によるDNA損傷とLET依存性
鈴木雅雄	7B-311	鈴木雅雄	重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究
大原弘	7B-312	古澤佳也	ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究
溝江純悦	7B-313	溝江純悦	分子放射線治療 (Molecular Radiotherapy) の研究
伊藤敦	7B-314	古澤佳也	重粒子線の動物培養細胞致死作用に関与する活性酵素の研究
川崎祥二	7B-315	古澤佳也	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
佐々木正夫	7B-401	笠井清美	重粒子線の生物学的効果に関する基礎的研究
谷田貝文夫	7B-402	笠井清美	遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究
田内広	7B-403	笠井清美	重粒子線による体細胞突然変異の細胞周期依存性の解明
井上俊彦	7B-404	笠井清美	重粒子線照射による cell cycle arrest に対する p53 の関与
松崎靖司	7B-405	笠井清美	肝臓における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究
笠井(江口)清美	7B-406	笠井清美	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究
大山ハルミ	7B-407	大山ハルミ	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
村上正弘	7B-408	村上正弘	重粒子線によるDNA切断の誘発とその修復機構について
市村幸子	7B-409	市村幸子	重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答
三好憲雄	7B-410	上田順市	重粒子線の生物学的初期過程と重粒子線損傷のメカニズム
根井充	7B-411	根井充	DNA損傷誘発性遺伝子の重粒子線による発現機構
三浦雅彦	7B-412	安藤興一	放射線照射によるPCNA依存性修復並びにPCNA-DNA複合体形成のLET依存性
檜枝光太郎	7B-413	古澤佳也	重粒子線による乾燥DNA主鎖切断の誘発機構
荒井興夫	7B-501	明石真言	宇宙生物学：宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
立崎英夫	7B-502	松下悟	重粒子線の線量率効果に関する研究
吉川勲	7B-503	辻秀雄	宇宙生物学：宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
原田和樹	7B-504	明石真言	高エネルギー宇宙重粒子線によるDNA損傷とその修復に関する基礎研究
池永満生	7B-505	明石真言	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線のRBE
小島栄一	7B-506	小島栄一	重粒子線生物学に関する研究 (宇宙生物学)
川瀬淑子	7B-507	川瀬淑子	宇宙生物学：宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
明石真言	7B-508	明石真言	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
湯川修身	7B-509	湯川修身	疑似微小重力下における高エネルギー粒子線のリンパ球への影響

平成7年度重粒子線がん治療装置等共同利用 課題一覧表 (物理・工学)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
遠藤真広	7P-001	遠藤真広	重粒子線治療計画法の開発に関する研究
塩谷優	7P-002	村上健	重粒子線の照射初期過程における時間分解ESRイメージングによる研究
小川雅生	7P-003	村上健	重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究
金井達明	7P-004	金井達明	重粒子線による三次元照射に関する研究
金井達明	7P-005	金井達明	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
隈元芳一	7P-006	隈元芳一	重粒子線治療における放射線防護
郷農靖之	7P-007	村上健	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査
小林俊雄	7P-008	高田栄一	逆運動学による(p,2p)準弾性散乱のテスト実験
佐藤幸夫	7P-009	佐藤幸夫	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
柴田貞夫	7P-010	柴田貞夫	重イオン核反応生成物の超微量元素分析
菅原昌彦	7P-011	村上健	重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究
鈴木昌世	7P-012	村上健	希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた重イオン電離トラックの実験的研究
高田潤	7P-013	山本幹男	重イオン照射によるBi系超伝導体へのピンニングセンターの導入
俵博之	7P-014	高田栄一	高エネルギー多荷イオン衝突による励起・電離機構および多荷イオンの分光学的研究
富谷武浩	7P-015	富谷武浩	二次粒子線の医学利用に関する研究
中村尚司	7P-016	隈元芳一	重粒子による生成2次粒子と核破砕生成物の媒質内分布
平岡武	7P-017	平岡武	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
福村明史	7P-018	福村明史	重粒子線による核フラグメンテーションの研究
松本信二	7P-019	松本信二	粒子線の飛跡構造とTCP評価の生物物理学的研究
蓑原伸一	7P-020	蓑原伸一	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
山本幹男	7P-021	山本幹男	重粒子線効果の微細イメージング解析
吉田陽一	7P-022	村上健	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究
藤高和信	7P-024	藤高和信	宇宙放射線(重イオン)の遮蔽に関する基礎研究
南園忠則	7P-026	北川敦志	21Fの電気四重極モーメント測定のための21Fの生成及び偏極機構の研究
寺澤倫孝	7P-027	村上健	高温超伝導材料に対する重イオン照射効果
山田聡	7P-028	山田聡	がん治療用加速器に関する総合的研究
宇都宮弘章	7P-029	村上健	高速MWDCのテスト
道家忠義	7P-031	村上健	スペースシャトルまたはスペース・ステーション用放射線モニターの開発と校正テスト
小牧研一郎	7P-032	村上健	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果