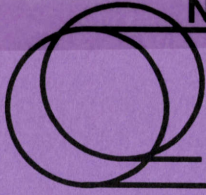


放医研 図書室



801997005

NIRS



HIMAC

NIRS-M-120

HIMAC-014



平成8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

1997年4月

放射線医学総合研究所  
〒263千葉市稲毛区穴川4-9-1

重粒子プロジェクト研究は、重粒子線治療の臨床試行と共同利用研究で構成されている。臨床試行は平成6年6月に開始されたが、共同利用研究が始まったのは10月である。当時、HIMACに限らず、共同利用として所外から研究課題や研究員を受け入れることは、放医研として初めての経験であり、少なからずとまどいもあった。それから、丁度2年半が経過したところである。

現在、重粒子線治療の臨床試行は順調に進んでおり、平成8年度末における治療患者総数も230名に達した。当初から、共同利用研究の課題採択に当たっては、重粒子線治療の臨床試行に関連する課題を最優先としながら、施設整備やマシンタイムの配分も行ってきた。その効果もあって、重粒子線治療の臨床試行には共同利用研究の成果が大いに反映されており、今後とも、臨床試行と共同利用研究が、重粒子プロジェクト研究の車の両輪としてうまくかみ合っていくことを期待する。

一方、重イオンをこのエネルギーまで加速できる装置は、国内にはHIMACの他に存在せず、医学、生物学以外の基礎的な分野からも深い関心が寄せられている。現在、臨床試行に直接関連する課題ではなくても、何れは深い関わりをもつこともある。共同利用研究では、時間の許す限り、広くこれらも取り込んでいきたいと考えている。平成8年度分のマシンタイムに関しては、ほぼ利用者の希望に添った適切な時間配分ができたと思っている。装置の運用の面においても、また、利用者においても共同利用に慣れてきたこともあり、効率的な利用ができた。したがって、前年度に比較すると、研究成果という観点から、多くの研究課題でかなり充実した報告が行われている。

既に、平成9年度の共同利用研究も始まったが、最近では国際的にもHIMACのビーム利用に高い関心が寄せられており、特に、重イオンビームによる宇宙環境のシミュレーション、重イオンビームの線量計測及び生物効果に関する国際相互比較等は、放医研としても今後、積極的に取り入れていかなければならない課題であろう。したがって、共同利用研究の成果を世界へ向けて発信する必要がある、この報告書も何れは英文にせざるを得ない時期もくるであろう。その第一段階として、今回から英文のアブストラクトを付けることを義務づけた。

今後、HIMACが重粒子線の医学利用のみならず、基礎的な科学分野においても世界の中核として機能するよう、また、重粒子プロジェクト研究の共同利用研究に益々磨きがかかるように、この報告書に対する、所内外の皆様のご意見、ご指導を賜りたく切にお願いする次第である。

平成9年4月

共同利用研究推進室長 河内清光

## 序

### 加速器の運転状況

#### 治 療 班

8C-001	陽子線治療の治療研究	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	3
8C-003	重粒子線治療におけるRBEの評価と至適分割照射法の研究	5
8C-004	重粒子線の生物効果と照射線量容積を考慮した治療法最適化の臨床研究	7
8C-005	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	10
8C-006	重粒子線治療における3次元的位置決め法に関する研究	12
8C-010	乳癌縮小手術と重粒子線照射（特に乳房温存両方に対する応用）	14
8C-011	MRI画像による重粒子線治療計画とその評価の研究	15
8C-012	重粒子線治療の呼吸同期照射法の臨床的研究	17
8C-015	重粒子線に対する肝癌細胞の放射線感受性に関する基礎的研究	19
8C-016	腹部臓器腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研究	21
8C-018	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究	23

#### 診 断 班

8D-002	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	27
8D-004	PETによる神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発	30
8D-101	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	33
8D-102	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	35

#### 生 物 班

8B-104	マウスにおける重粒子線のRBEに関する研究	37
8B-105	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	39
8B-106	重粒子線による悪性神経膠種治療機構に関する基礎的研究	41
8B-107	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	43
8B-110	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究	45
8B-111	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	47
8B-114	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化	49
8B-115	重粒子線照射と腫瘍の再酸素化現象	51
8B-116	重粒子線照射による正常組織及び腫瘍の増殖反応に関する研究	53
8B-117	重粒子線によるNOSの誘導に関する研究	55

8B-118	Mn-SOD遺伝子治療と重粒子線治療の併用に関する研究	57
8B-119	重粒子線による治療効果比に関する研究	59
8B-120	横紋筋肉腫に対する重粒子線治療の基礎的検討	61
8B-121	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究	62
8B-201	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	64
8B-202	中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究	66
8B-203	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響	68
8B-204	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	70
8B-205	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	72
8B-207	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	75
8B-209	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	77
8B-210	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	79
8B-211	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	81
8B-212	生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	83
8B-215	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	85
8B-216	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	86
8B-217	マウス杯および胎児に及ぼす重粒子線の影響	88
8B-218	重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発	90
8B-219	重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究	91
8B-301	重粒子線のLETに対する細胞致死効果のスペクトル	93
8B-302	酸素効果に及ぼす重粒子線のLETの影響	95
8B-303	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	97
8B-306	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	99
8B-307	重粒子線による間期死誘発のLET依存性	101
8B-308	がん治療の臨床試行に関連する研究	103
8B-311	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	105
8B-312	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	107
8B-314	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	109
8B-315	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	110
8B-316	細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果	112
8B-317	重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果	113
8B-318	アポトーシスを指標とした重粒子線作用のLET依存性	114
8B-319	炭素粒子線（290MeV/u）による哺乳類培養細胞の突然変異誘発に関する研究	116
8B-402	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	119
8B-404	重粒子線照射によるcell cycle arrestに対するp53の関与	120
8B-405	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	122
8B-406	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究	126

8B-407	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究	128
8B-409	重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答	130
8B-410	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	132
8B-413	重粒子による乾燥DNA主鎖切断の誘発機構	134
8B-414	重粒子線に対するScid細胞の感受性	135
8B-415	粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼC活性化とその機構に関する研究	137
8B-501	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	139
8B-502	重粒子線の線量率効果に関する研究	141
8B-503	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	143
8B-504	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	146
8B-505	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線のRBE	148
8B-506	重粒子線生物学に関する研究	150
8B-507	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	152
8B-508	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御	154
8B-510	宇宙放射線によるヒト培養細胞のDNA損傷の検出およびヒト染色体分析による宇宙放射線被曝影響の測定に関する研究	157
8B-511	高エネルギー粒子線 (C, Ne, Ar) の培養細胞に対する遺伝的影響と発癌作用	159
8B-512	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果	161

## 物理・工学班

8P-001	重粒子線治療計画法の開発に関する研究	163
8P-002	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	165
8P-003	重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究	167
8P-004	重粒子線による三次元照射に関する研究	169
8P-005	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	171
8P-006	重粒子線治療における放射線防護	173
8P-007	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査	175
8P-008	逆運動学による(p,2p)準弾性散乱のテスト実験	177
8P-009	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究	179
8P-010	重イオン核反応生成物の超微量元素分析	181
8P-011	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	183
8P-012	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	185
8P-013	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	187
8P-014	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	189

8P-015	二次粒子線の医学利用に関する研究	191
8P-016	重粒子による生成2次粒子と核破碎生成物の媒質内分布	193
8P-017	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究	195
8P-018	重粒子線による核フラグメンテーションの研究	197
8P-019	粒子線の飛跡構造とTCP評価の生物物理学的研究	199
8P-020	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究	201
8P-021	重粒子線効果の微細イメージング解析	203
8P-022	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究	205
8P-024	宇宙放射線(重イオン)の遮蔽に関する基礎研究	207
8P-026	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	209
8P-027	高温超伝導材料に対する重イオン照射効果	211
8P-028	がん治療用加速器に関する総合的研究	213
8P-032	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果	215
8P-033	スペースシャトル(STS-84)内での宇宙放射線量の実時間計測装置(RRMD)の重イオンによる事前テスト及び、立方体型テレスコープの開発	217
8P-034	重イオン線によるラジオグラフィの研究	219
8P-035	重粒子線照射のアスコルビン酸(ビタミンC)への影響	221
8P-036	TLシートによる重粒子線ビームプロファイルの測定	223
8P-037	Light Ion Fragmentation	225
8P-038	重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカルのESRによる研究	227
8P-039	イメージングプレートによる重イオントラックの測定	229
8P-040	高精度治療照射用ビームモニターの開発研究	231
8P-041	歯科用常温重合レジンの重粒子線照射による物理的性質の変化に関する研究	233
8P-042	重粒子線に対する固体線量計複合パッケージの応答特性に関する研究	235

## 研究成果一覧

## HIMAC運転状況

重粒子線がん治療装置、HIMAC、の1996年度の運転状況は、概略以下の如くであった。

運転時間は年間約4800時間で、週5日間24時間連続運転として40週運転したことに相当する。がん治療の臨床試行が、火曜から金曜の昼間の時間帯に行われていて、照射野確認・線量測定等を含めて、このうち半分近くの時間を用いて行われている。共同利用研究のためにビーム供給した時間は、延べ2700時間であった。

ビーム供給を予定していたが供給できなかった、加速器の「故障」時間は、入射の線形加速器及び上下二つのシンクロトロンを3系あわせて延べ280時間で、長期休止後の立ち上げ運転の週に起こっているものが多い。1時間以上のダウンで治療スケジュールに影響したものが5件、共同利用実験に対しては12件程度発生しているが、長くても4-5時間で復帰している。従って、このダウン時間と上記供給時間の比で見れば、利用者へのビーム供給は1%以下の障害発生率という、信頼度の高いものであったといえよう。

供給時間の内訳を加速イオンの種別でみると、炭素が3400時間余りで76%を占め、以下、ネオン9%、アルゴン8%、ヘリウム5%、シリコン2%の順である。この数字は炭素が圧倒的だが、臨床試行の推進のために週4日間は炭素ビームで運転しているという条件を考えると、ネオン、アルゴン等の重い粒子を加速することが多く、それらを利用する割合が高いと見るべきであろう。

利用者のニーズに応じていくために、ビーム強度の一層の安定化、上下リングでの異種イオン同時加速等の努力を続けており、今後とも共同利用研究の優れた成果があがるよう安定で良質なビームの供給を目指したい。

重粒子治療センター・運転課 重粒子運転室

## HIMAC共同利用研究マシンタイム使用実績

平成8年度（1996年度）のHIMAC共同利用研究マシンタイムの、月別の利用状況は以下のグラフのとおりである。通年の利用時間は、昨年に比し生物、物理・工学ともに200時間余り増加している。この理由としては、

- (1) 月曜日にビームを提供したことがあった、
- (2) 臨床試行終了後のコース切替、ビーム切替が極めてスムーズに行なわれた、ことなどが考えられ、加速器グループの努力が大きいことがあげられる。

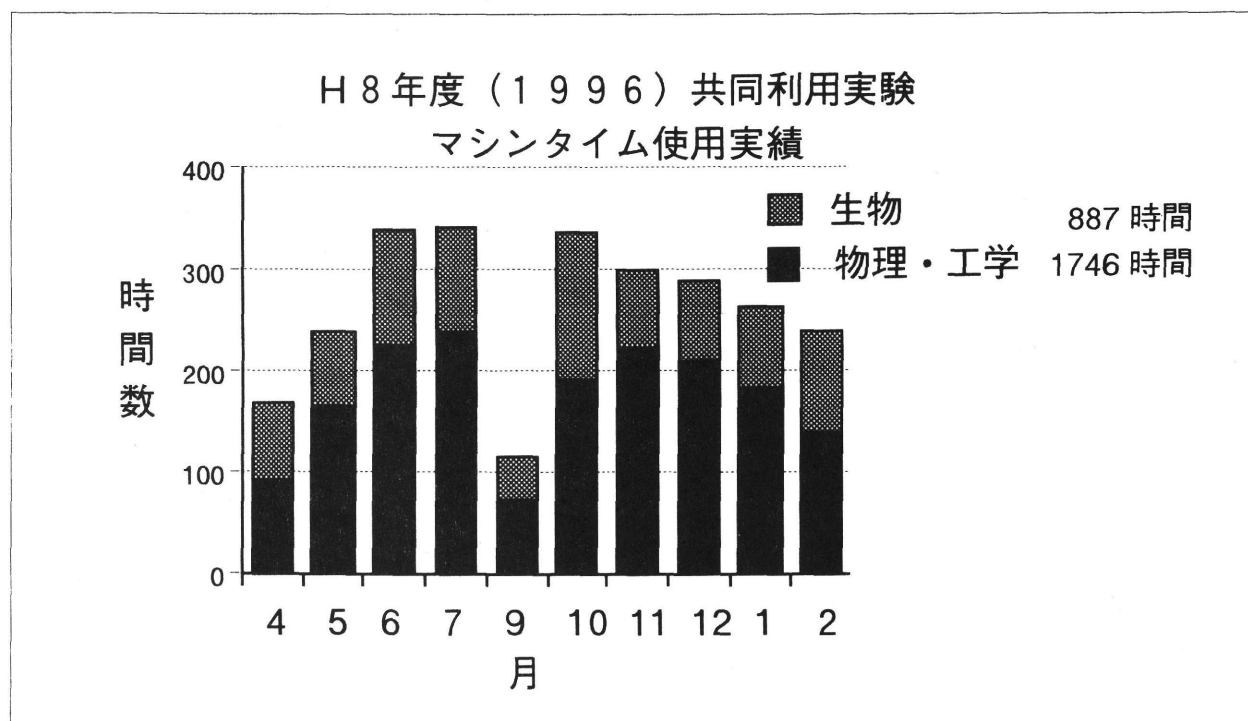
本年度のマシンタイムの組方の特徴は、

- (1) 生物室での短時間照射の物理・工学班の課題をまとめて実施するようにした、
- (2) C以外のビームを希望するユーザーのために、月曜日にビーム提供を行った、事などである。

（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。





治 療 班

陽子線治療の治療研究  
Clinical study for proton beam therapy  
(8C-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、石川教子、寺原教朗

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 have been developed. By 1996, 55 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. In 1996, the treatment protocol was changed. The patients were treated with 5 fractions over 1.5 weeks with total dose of 60 Gy for small tumor and 70Gy for medium and large tumors. A new version of treatment system was developed and utilized for the treatment planning, which substantially decreased planning burden.

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う、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

I. 治療方法の変更とプロトコール研究

今年度も眼球悪性腫瘍の患者8名の治療を行った。今年度からは放医研の眼球腫瘍の陽子線治療臨床班を結成し、プロトコールを作成し、プロトコールに則った治療を行った。また、これまで週1回の治療方法で行われてきたが、週3回照射を行う体制を整え、治療期間をこれまでの5-6週間から1-2週間に短縮した治療を実現した。また、これまで一律に70Gyの照射を行っていたが、新しいプロトコールではT1小腫瘍については総線量60Gy、中-大腫瘍については70Gyの照射を行うよう

に腫瘍の大きさに層別化した治療を行うこととした。

II. 治療システムの改良

頭部固定装置の改良：これまでに使われてきた頭部固定装置を小型化し、同じ固定具でMRI画像取得も可能な様に統一規格とした。治療計画システムの改良：これまで眼球モデルにおける眼球構造の抽出はマニュアル入力で行っていたが、CT画像から半自動的に直接眼球輪郭と眼球中心を取得し、レンズ、視神経乳頭、黄斑部などの眼球内構造物もCT画像から直接眼球モデルに吸収できるシステムとなった。また、線量計算や飛程の計算、リング位置の抽出、位置決め画像の作成も自動的にできるようになり、治療計画に要する時間や労力が著しく減少した。さらに、患者コリメータの作成も以前は専用のコンピュータに連動したフライスで切削を行っていたが、重粒子線治療のコリメータ加工工程に組み入れて行うシステムを実現した。

III. 眼球悪性黒色腫患者の治療成績

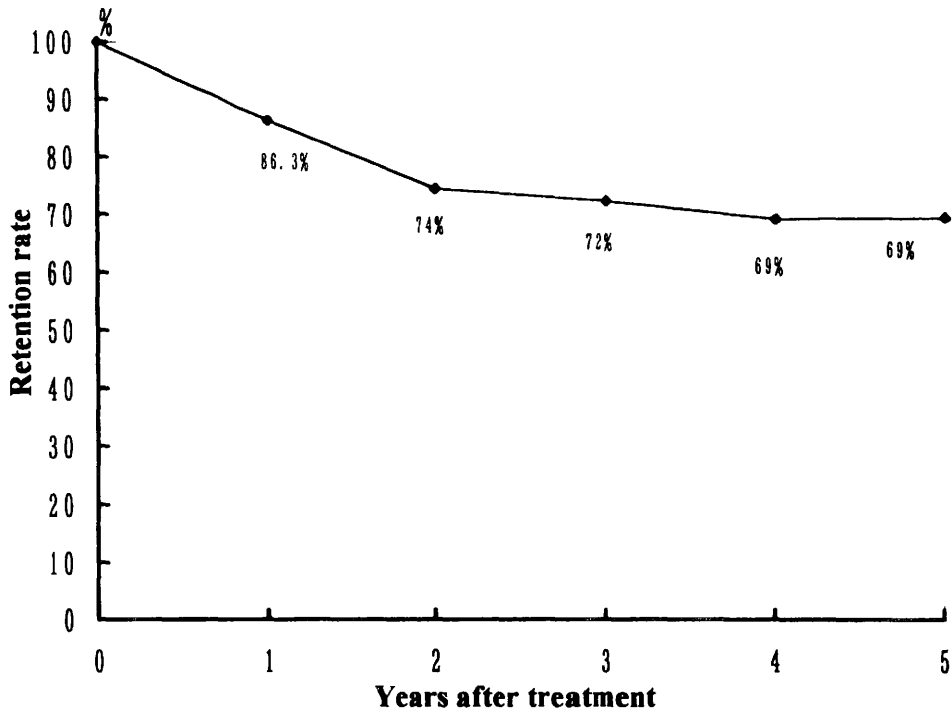
1996年12月までに55名のぶどう膜悪性黒色腫患者が陽子線で治療された。うち1例は術前照射で54名が根治照射例であった。腫瘍の大きさと発生部位をみると、12例が小-中腫瘍で、42例が大-特大腫瘍患者であった。さらに、視神経乳頭、黄斑、毛様体や光彩に浸潤しているものが60%も認められた。腫瘍の小さいものはほとんどが視神経乳頭に発生したものであった。

これらの患者の治療成績は5年生存率=94.5%、局所制御率=87.5%、眼球保存率=69.5%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。

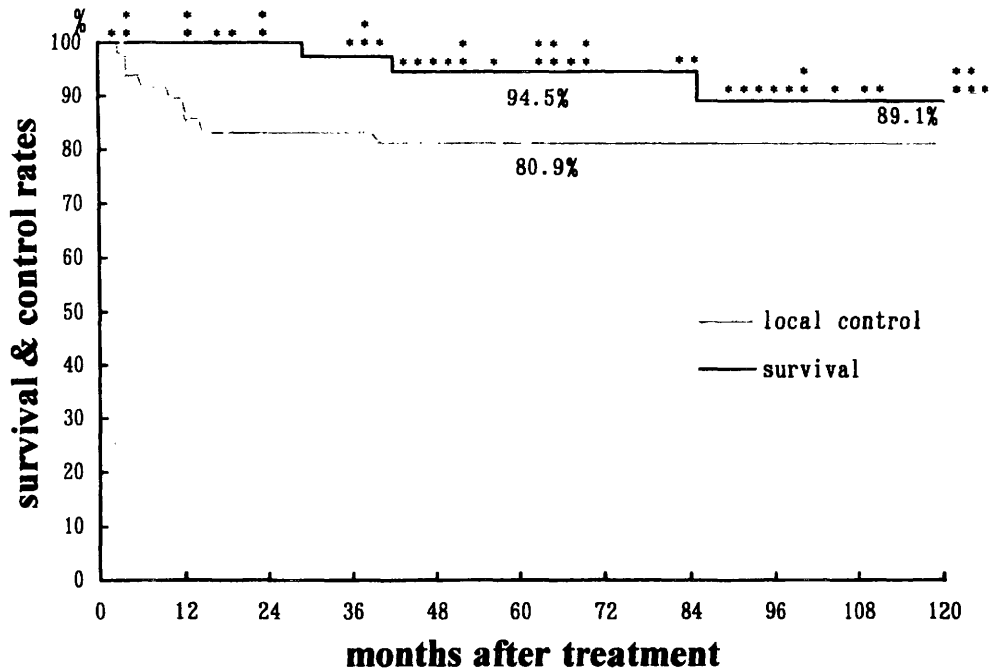
結論

陽子線治療は腫瘍に局限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。

### Retention of Eye after Treatment



### Survival and Local Control Rates of Ocular Melanoma Treated by Protons



# 重粒子線治療における患者固定・再現法に関する研究 (8C-002)

Research for Patient Immobilization and Positioning in

Heavy Charged Particle Therapy

鎌田正 溝江純悦 松岡祥介 中野 隆史 宮本忠昭 辻井博彦

T.Kamada J. Mizoe Y. Matsuoka T. Nakano T.Miyamoto H.Tsujii

## Abstract

Quality control in the treatment planning and delivery of radiotherapy has become a major issue. The aim of this study was to establish the appropriate immobilisation for the patient receiving heavy charged particle therapy and to assess the accuracy of positioning during the trials carried out in HIMAC.

### 1・研究目的

重粒子線治療の特徴はその生物学的な効果と優れた空間的な線量分布にある。この特徴を実際の照射において十分に発揮させるためには、水平/垂直固定ポートによる照射という条件下においても治療計画から照射終了までの間を通して照射対象となる患者(病変)を精度よく「固定」し、また「再現」してゆくことが必須である。

本研究の目的は、重粒子線治療の対象となる疾患病変において、至適な固定・再現法および位置決め法を開発研究し、その精度を評価してゆくことにある。

### 2・研究計画

重粒子線の臨床においては「固定」と「再現」の評価は、治療計画あるいは位置決めと不可分の関係にあり、これらを同時に考えて研究開発を進めて行くことが必要である。最終的には、各症例において照射の位置精度が如何に保たれているかが問題となるが、

具体的には、

- ・臨床において使用する固定具の持つべき

一般的条件の決定

- ・固定具の治療計画に与える影響について検討
  - ・種々の状況に対応可能な汎用固定具開発
  - ・CTだけではなく、MR、PETなど総合画像情報を直接治療計画に使用できるようにする異種画像の相互比較に対応可能な固定具の開発
  - ・固定精度の向上のための位置決め画像の画質向上改善および位置確認記録保管システムの開発
- 等の各項目に関する研究・開発を行う。

### 3・研究経過および成果

平成7年度には、

- ・汎用型固定具(頭部固定具、胸腹部仰臥位・伏臥位固定具)
  - ・全身を保持する開放型カーボンカプセルを開発試作し、その臨床応用を行った。
- 以下、その結果を部位別のまとめると

#### a.頭部および頭頸部

- ・ウレタン枕が厚すぎて撮像角度によっては簡単に治療計画CT(島津)有効視野からはずれる
- ・カプセル外径が大きいため、治療時と同じ体位、位置でのMRI検査に対応できない
- ・照射角度によってアクリルが照射野内で障害となる
- ・30度以上の回転は困難
- ・現在使用しているシェルは作成後に数mmの変形(縮み)が生じる
- ・psの悪い症例で移動量が多い
- ・回転角の固定がテープで不安定

## b. 躯幹部

- ・ 10 mm前後の位置の修正が必要となる症例が存在
  - ・ 治療時カプセル先端でのたわみ約3 mm
  - ・ 体型により汎用マットとフィットしない場合がある
  - ・ 回転時には開放型カプセルが使えない
  - ・ 閉鎖型でも30度以上の回転は困難
  - ・ 照射角度によりカプセルが照射野内で障害となる
  - ・ 位置修正移動量大きい
  - ・ カプセルサイズが大きく、治療計画CT(島津)の有効視野(直径43cm)からはずれる
  - ・ シェルが小さく固定が不十分
- などが経験された。

以上から平成8年度には、

- ・ 頭頸部アクリルカプセルについては、形状をMR対応可能なものとし、開放型カーボンカプセルへの固定可能なものとする。併せてウレタン枕も新たなものを開発する
- ・ 開放型カーボンカプセルによる回転を行うことを目的として分割型のカーボン枠を開発使用する
- ・ 複数(ダブル)シェル使用による固定範囲の拡大を行う
- ・ 下肢位置確認用スチロールの使用
- ・ より有効視野の大きな東芝CTでの治療計画を行う
- ・ 回転角度・部位により個別のマットを作成

等を行った。

この結果、

- ・ 頭頸部領域、特に脳・頭蓋底病変では、精度を損なうことなく、治療時とまったく同じ体位でのMR撮像が可能となり、MR画像のCT治療計画への応用が容易となった。
- ・ 分割枠により開放型カーボンカプセルにおいても回転による治療が可能となり、ほぼ完全にカーボンカプセルの交換が不要となった
- ・ また、一部の症例で修正量の大きな場合が経験されるものの全体にわたり、治療精度の向上が得られている。等の成果が得られた。

一方、今後の課題として最近では、線量増加に伴い多方向からの照射が必要とされており、そのような症例への汎用型固定具での対応には限界があると思われ、個別化も必要と思われる。また、位置決め画像についてもより一層の画質改善を図ることが、固定精度を維持・評価するために必要となることが認識されつつある。

## 4・研究業績

- 1) 放射線治療-治療計画・適応症・効果判定 - 粒子線照射 鎌田 正、辻井博彦 総合臨床、44:1962-1966,1995
- 2) 粒子線治療の進歩 鎌田 正、辻井博彦 癌と化学療法、22:1324-1329,1995
- 3) 重粒子線治療の現況 鎌田 正、辻井博彦 映像情報(M)、28:11179-1183,1995

---

放射線医学総合研究所重粒子治療センター  
治療診断部

# 重粒子線治療におけるRBEの評価と至適分割法の研究 The optimal schedule of heavy iron radiotherapy on the biological basis (8C-003)

宮本忠昭<sup>a</sup>、滝口恭男<sup>a</sup>、青柳壽幸<sup>a</sup>、村山重行<sup>b</sup>、松崎弘志<sup>c</sup>  
T.Miyamoto, Y.Takiguchi, H.Aoyagi, S.Murayama, and H.Matsuzaki

## Abstract

By using a ridge filter with 6cm SOBP of 290MeV carbon beam, a dose-response curve was obtained for several human lung cancer cell lines. The RBE increased to around 2.0 with increasing LET up to 80KeV and biological dose distribution in SOBP was found to be almost even. The low sensitive cells to carbon showed the low one to X ray. This was the same with high sensitive cells. There was not found to be any relationship between RBE and population doubling time varied from 20hr to 100 among these cell lines.

## 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。平成7年度に引き続き平成8年度は、治療用の6cm幅のリッジフィルター内の各組織別肺癌細胞の生物学的線量分布の評価を行うため炭素線の各LETにおけるdose-response曲線を求めた。平成9年度は、光子線と炭素線の併用効果の研究を行い効果的な併用タイミングを明らかにする予定である。平成9年以降は、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のpredictive assay法を開発する。また当実験システムを用いてネオン、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 290MeVの炭素線を6cmに拡大したリッジフィルターを用いて4種ヒト肺癌細胞の照射を行いdose-response曲線を求めた。当生存曲線より各LETにおけるRBEを求めた。結果を、表-1と図1に示す。各細胞株ともLETの増加に比例してRBEの増加が

見られた。

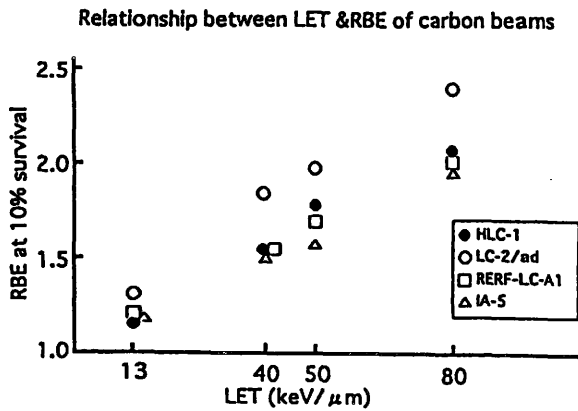
2 4種ヒト肺癌細胞の治療用の6cm幅のリッジフィルター内の生物学的線量分布を求めて図2に示した。80KeVで若干低い傾向は見られたが、ほぼ均一であることが明らかになった。

3 7種のヒト肺癌細胞に対するX線と炭素線(80KeV)のdose-response曲線から10%生存率を示す線量を求めてその結果を図3に示した。各細胞の両線源に対するの感受性よく相関した。すなわち、X線に感受性のものは炭素線にも感受性であり、抵抗性のものは抵抗性を示し炭素線に特異的に感受性を示す組織型は見られなかった。この傾向は、 $D_{01}$ で1Gy以上、 $D_{02}$ で0.5Gy以上の低感受性の細胞で明白に見られた。

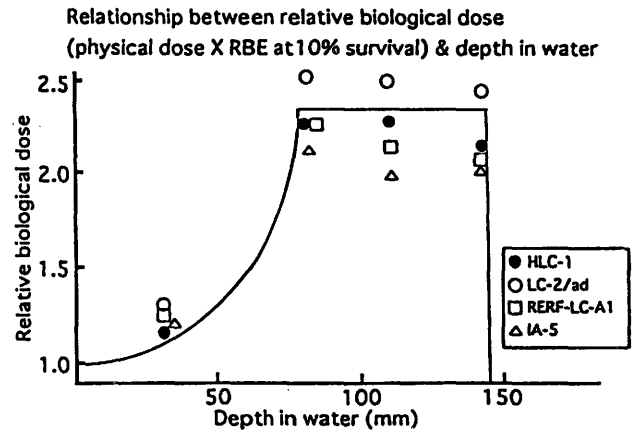
4 各細胞の細胞数倍加時間(population doubling time: PDT, <100hr)と10%生存率時のRBEと関係性を求めて図4に示した。RBE値はPDT増加と関係なく1.5-2.5の間に存在し細胞増殖に対する依存性は見られなかった。

<sup>a</sup>放医研重粒子治療センター、<sup>b</sup>大阪大学放射線科、<sup>c</sup>千葉大学第2外科

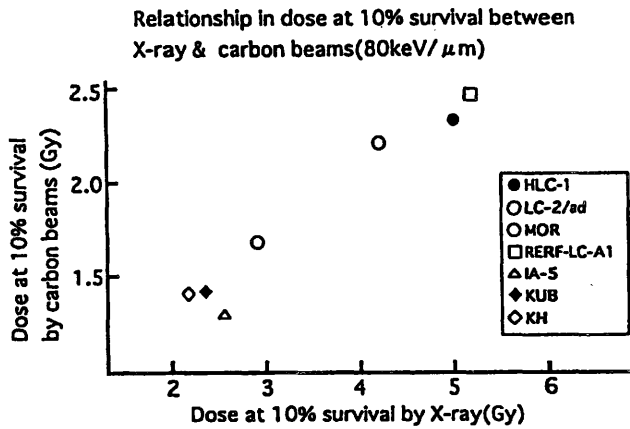
☒ - 1



☒ - 2



☒ - 3



☒ - 4

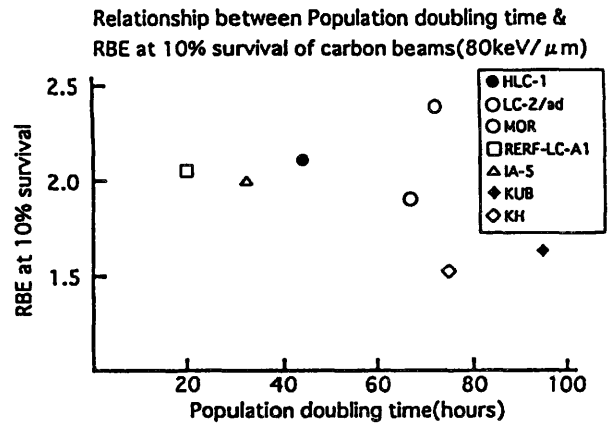


表 - 1

RBE of carbon beams(C),290MeV/u,6cm SOBP

Cell line (Histology)	X(200kV)	C(13keV/μm)	C(40keV/μm)	C(50keV/μm)	C(80keV/μm)
	Do/Dq/dose at 10% survival (Gy) (RBE at 10% survival)				
HLC-1	1.55/1.50/5.00	1.35/1.20/4.25	0.95/0.90/3.10	0.90/0.70/2.75	0.80/0.55/2.35
(Adeno)		(1.18)	(1.61)	(1.82)	(2.13)
LC-2/ad	1.20/0.30/2.90	0.90/0.20/2.30	0.65/0.10/1.60	0.60/0.05/1.45	0.50/0.05/1.20
(Adeno)		(1.26)	(1.81)	(2.00)	(2.42)
RERF-LC-A1	1.50/1.75/5.20	1.30/1.35/4.20	1.10/1.00/3.25	0.90/0.90/3.00	0.75/0.90/2.50
(Squamous)		(1.24)	(1.60)	(1.73)	(2.08)
IA-5	1.05/0.20/2.60	0.95/0.05/2.15	0.75/0.05/1.70	0.70/0.05/1.65	0.60/0.05/1.30
(Large)		(1.21)	(1.53)	(1.58)	(2.00)

中野隆史<sup>1</sup> 寺原敦朗<sup>1</sup> 中村譲<sup>1</sup> 佐藤眞一郎<sup>1</sup> 石川敦子<sup>1</sup> 佐方周防<sup>2</sup>  
田伏勝義<sup>3</sup> 金井達明<sup>1</sup> 早田勇<sup>1</sup> 南久松真子<sup>1</sup>

#### 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. Acute reaction of intestine was evaluated by frequency and intensity of diarrhea and these reaction by carbons were significantly smaller than those by photons. The dose volume histogram of intestine by carbons was significantly smaller than by photons. Chromosomal aberrations of lymphocytes of irradiated patients were analyzed according to radiation biologic effect. RBE of carbons for chromosomal aberrations of human lymphocytes seems to be approximately 3.

#### 1. 研究目的及び年次計画

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が進み、高LET放射線は臓器に対する生物効果が臓器の違いで大きく異なることが報告されている。たとえば中枢神経系ではRBEが4-5と考えられるに至っている。高LET放射線の生物効果を正確に把握することが重要と考えられている。

重粒子線治療においては高LET放射線の生物効果に加えて、空間線量分布が優秀なことから生物効果を評価するには照射容積の因子も考慮しなくてはならない。しかし、重粒子線治療では線量分布の評価は物理線量分布の他に生物効果を一部取り入れた有効線量分布で線量容積ヒストグラムなどで解析されて

いるものの、依然、分割照射に伴う効果は無視されており、さらに実際の照射効果を忠実に反映するかどうかも検証されていない。

そこで、重粒子線の照射効果については各組織の放射線感受性の相違、分割照射法や照射容積等の因子を組み込んだ独自の照射効果解析方法を確立しなければならない。

本研究では照射効果を解析するシステムを整備するとともに重粒子線治療患者の治療データの生物学的解析を行い、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の開発を目指す。

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

1) X線写真とCT画像とMRIの三者の画像に線量分布を表示できる腔内照射治療計画システムを開発した。各画像上の人体の構造からマーカーとなる3つの参照点を指示することで3者の医学画像に共通の3次元座標軸を設定する事ができる。また、3者の画像上の線源位置や線量分布は連携して表示される。このシステムより、相補的に各医学画像の長所を生かした線量分布の解析が可能となった。

子宮頸癌の腔内照射治療の線量分布と重粒子線治療の線量分布の臓器別比較がDVH法を用いて容易に行うことができるようになる。

#### 2) 子宮頸癌の重粒子線治療における消化管急性反応の解析

これまでに放医研で腔内照射と外部照射で治療された慣用放射線治療患者と炭素線の重粒子線治療患者について下痢の発生頻度、症状の強さと発生時期を比較検討した。また、DVH解析により下痢症状と線量分布との関連を検討した

X線照射患者は平均RTOG腸障害スコアが



照射開始後徐々に上昇し、照射開始4週後に0.9と上昇した。一方、カーボン照射群は腸障害の発生率が低く4週時点でも0.2と有意に腸管障害の発生頻度・程度が低かった(添付図1)。排便回数を指標とした、腸管の蠕動反応をみると、X線治療群は蠕動反応が徐々に上昇し、照射開始3週後には2.5回以上になったが、カーボン治療群は1.7程度であり、重粒子線治療の腸反応は明らかに低かった(添付図2)。

典型的な重粒子線治療患者を線量容積ヒストグラム(DVH)関係でみると小腸とS状結腸のDVHにおいてX線治療と比べて重粒子線治療の方が明らかにDVHが低下していた(添付図3)。膀胱と直腸については大きなDVHの相違が認められなかった。このことから、下痢や排便回数的大幅な減少には重粒子線治療の線量分布が良好なため、小腸や直腸より上方の結腸における照射容積が大きく減少したために得られたと推測された。

### 3) リンパ球の染色体異常における重粒子線治療とX線治療の効果の比較

子宮癌の放射線治療における染色体異常解析を行い、照射線量と染色体異常の相関が得られた。

照射後の末梢血中のリンパ球にみられた染色体異常の出現率の違いから、重粒子線(炭素線)とX線との効果の違いを、子宮頸癌患者で比較検討した。X線の外部照射と腔内照射の併用で治療(平均線量:55.1Gy)を受けた患者18名と、炭素線にて治療(平均線量:54.6Gy相当、RBE=3)を受けた患者8名を対象とした。各々の患者から、放射線治療後に末梢血を10ml採取し、リンパ球を培養した。その後、スライド標本を作製し、光学顕微鏡下で観察した。X線治療群と炭素線治療群では染色体異常の出現率(それぞれ、49.9、59.5/100細胞)に有意差はなかった。1細胞あたりの染色体異常の数の分布(それぞれ、0個:7

6.2%、66.8%、1個:9.7%、13.0%、2個:6.8%、9.1%、3個以上:7.3%、7.5%)にも両者の間で有意差はなかった。現行の重粒子線治療で用いられている炭素線でのRBE(=3)は、末梢血リンパ球でも近い値を示すことが推測された。

### 3. 参考文献

中野隆史. 粒子線治療. 重粒子線の空間線量分布の定量的評価-臨床. 日放腫会誌2, 123-126, 1990.

### 4. 成果発表

{論文発表}

Terahara A., Nakano T. et al. Dose-volume histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 549-554, 1996

{学会発表}

早田勇<sup>1</sup> 南久松真子<sup>1</sup>他. リンパ球の染色体異常における重粒子線治療とX線治療の効果: 日本放射線影響学会総会 1996年  
新部謙 早田勇 中野隆史 他. リンパ球の染色体異常における重粒子線治療とX線治療の効果の比較: 第18回群馬放射線腫瘍研究会 1997年1月

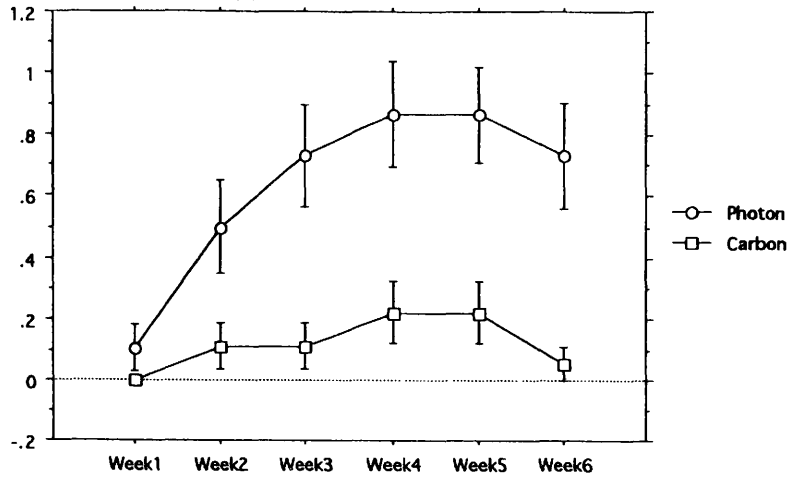
<sup>1</sup>放医研

<sup>2</sup>千葉がんセンター

<sup>3</sup>埼玉がんセンター

折れ線グラフ (群別)  
 群分け変数: カテゴリー RTOG Score  
 分割変数: RadKind  
 エラーバー:  $\pm 1$  標準誤差

図 1



折れ線グラフ (群別)  
 群分け変数: カテゴリー Bowel Movement / day  
 分割変数: RadKind  
 エラーバー:  $\pm 1$  標準誤差

図 2

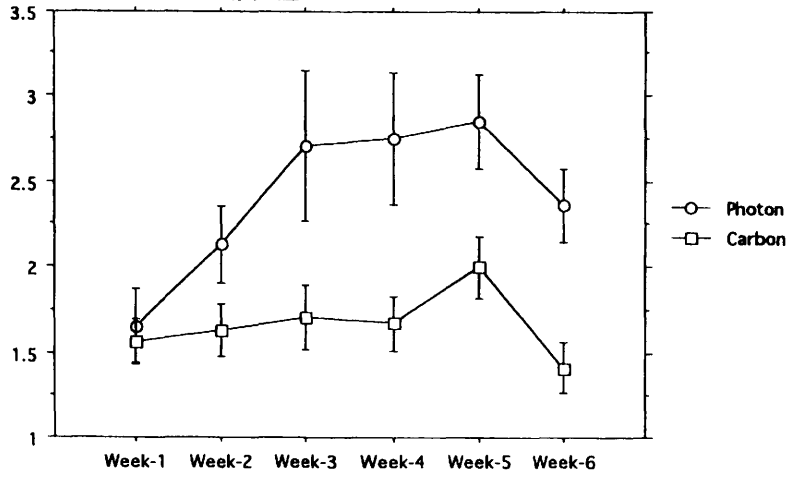
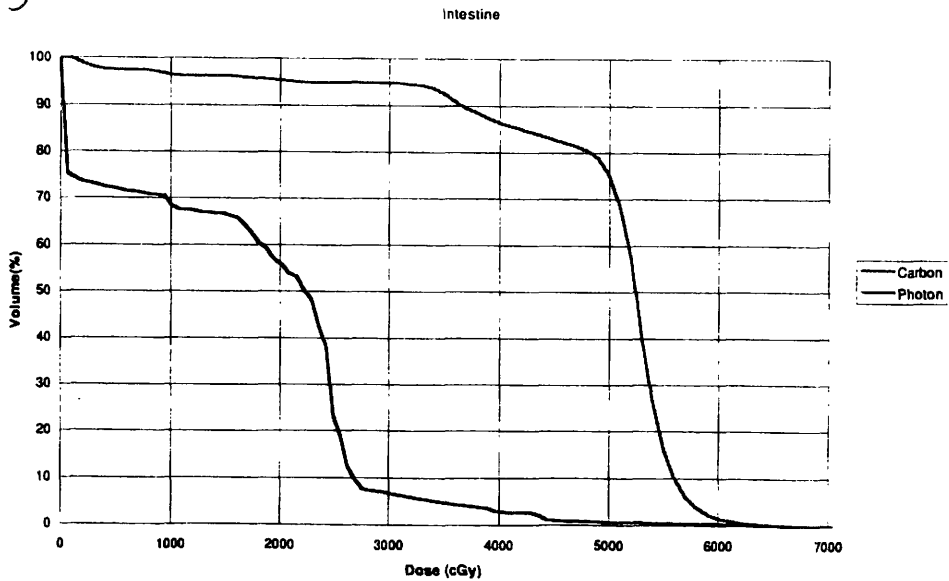


図 3



# 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 (8C-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.

Medical imaging (i.e. X-CT, MRI) is one of the most 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. This year, newly developed marking system was applied to some actual lung cancer cases received HIMAC radiotherapy. Number of marked images ranged from 0.2% to 1.1% of total number of registered images for each case. There were two different types of images, selected from previously registered ones and registered ones for marking. This means that it is important to design data flow model for operating both of conventional PACS and PACS for clinical course recording on the same hardware (network) 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す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

化についての研究をおこなってきた。

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。

しかしながら昨年度までの研究報告に対して、評価委員会から「目的から考えて、重粒子線治療に限定するのではなく、より広く腫瘍診療全般を視野に入れて医療情報室本来の業務として研究開発を進めるべきであり、重粒子プロジェクト研究の課題としてはふさわしくない」との指摘があり、十分な予算措置が施されなかったため、本年度は昨年報告した画像ベースの病歴レビューシステムの実運用に主眼を置いた。

なお、上記評価を真摯に受けとめ、本課題は本年度をもって終了することとした。

### 2. 今年度の研究経過および成果

#### (1). 医用画像ファイリングシステムの利用

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、病歴レビューの観点からは、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画像を検索することを考えた。

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、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。

本システムでは6種類までの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いる。現在は、診断医の観点で付与するもの、主治医（治療担当医）の観点で付与するもの、研究等の目的でレビューした第三者の観点から付与するもの、およびデータ管理用の4種類のマークを運用しているが、実際にマーキングされているのは重粒子線治療を施行した肺がん患者のキー画像の他にごく少数があるのみである。

肺がん患者について見ると、マークされている画像はX線CT画像（自動的に登録されたものを選別したもの）、気管支内視鏡像（検査時に半自動登録されたものうち、直接所見を有するものを選別したもの）、PET画像および線量分布図（ハードコピーをデジタル化し、必要部分を切り出したもの）、皮膚反応画像であり、同一患者の登録画像全体の0.2~1.1%であった。システム側から見ると、「とにかく登録した画像」の中から選別の上マークしたものと、マークされることを前提に入力・登録した画像の2種類あることになり、「いわゆるPACS」と「病歴PACS」とを同一のプラットフォーム上で運用する場合、データの総量およびデータ利用時の転送速度の両

面から十分な検討を加え、データ管理方式の設計を行わなければならないといえよう。

## (2). 課題総括

本課題で3年間にわたり、重粒子線がん治療記録の最適化について開発研究を行ってきた。病歴データは長期間にわたって保管利用されるものであり、また、共有されることにより質/量ともに豊かになるという性質がある。長期間共有を満足させるための一般的データ構造設計のためのノウハウは必ずしも多くはなく、このことは開発研究にあたって模索と苦労を余儀なくされた理由の1つである。一方、実運用に際しては、利用者に時間を越えたデータ共有に関して適切な認識を持たせることが必要不可欠であり、この点では本課題の成果は不十分であったといわざるを得ない。もっとも、この問題は1研究課題として扱う性質のものではなく、重粒子治療プロジェクト全体、ひいてはがん診療全体を視野に入れた総合的マネジメントとして推進してゆくべきものであろう。

## 3. 謝辞

本年度報告の題材となった肺がん治療患者の画像病歴ファイリングについては、本研究開発の主旨に理解を賜り、システムの積極的な利用とそれに基づく多くのご助言をいただいた、放医研治療診断部・青柳壽幸先生の絶大なるご協力があったことを付記し、同氏に深く感謝の意を表する。

## 4. 参考文献

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

## 5. 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回医療情報学連合大会、1995年11月、名古屋市  
・佐藤、福久：統合病歴システムを指向した医用画像管理システムの構築と現状：新医療、23(8)；39-43；1996年8月  
・佐藤、福久他：がん診療病歴の一環となるPACSの構築（第2報）：第16回医療情報学連合大会、1996年11月、千葉県

# 重粒子線治療における3次元的位置決め法に関する研究 (8C-006)

## Three dimensional verification system for heavy charged particle therapy

溝江純悦<sup>a</sup>、寺原敦郎<sup>a</sup>、辻井博彦<sup>a</sup>、遠藤真広<sup>b</sup>、簗原伸一<sup>b</sup>、古川重夫<sup>b</sup>、砂岡正良<sup>a</sup>、  
石居隆義<sup>a</sup>、中野隆史<sup>a</sup>、鎌田正<sup>a</sup>、松岡祥介<sup>a</sup>、加藤博敏<sup>a</sup>

J.Mizoe, A.Terahara, H.Tsujii, M.Endo, S.Minohara, S.Furukawa, M.Sunaoka,

T.Ishii, T.Nakano, T.Kamada, Y.Matsuoka, H.Kato

a)放医研・重粒子治療センター・治療診断部、b)放医研・重粒子治療センター・システム開発室

### Abstract

Recognition of tumor position by 3 dimensional images is important factor in heavy particle therapy which has sharply defined dose distribution for the target volume. CT verification system has been developed for more precise imaging than conventional X ray system. Analysis system of respiration movement during the treatment showed accurate gate irradiation of HIMAC.

### 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。この為に、現在行われているX線透視画像やX線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必要がある。又、呼吸移動を行うTarget Volume や周辺の正常組織の呼吸位相毎の位置確認は、今後、胸部、腹部、骨盤部と治療対象部位が拡大するに従い、その重要性は増す。特に、臓器の移動状況が把握可能となれば、放射線反応の予測がより正確となり、また、治療容積もより小さな容積となることから、効果的で安全な重粒子線治療が可能となる。

### 方法

#### 1. CT画像による位置確認法と位置の修正法

軟部組織が画像化され、かつ、3次元解剖表示が可能なCT画像上で位置確認を行う方法を研究する。又、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。

#### 2. 呼吸同期照射解析システム

肺腫瘍や肝腫瘍と言った胸腹部に存在する腫瘍に対する重粒子線治療を行う際には、基本的に全例において呼吸同期照射を行っている。患者体表面にセットしたLEDからの赤外線をレンズ系を通して半導体位置検出器で受け、LED位置の変動を検出することによって呼吸曲線を得ている。そのシステムによ

て取り出された呼吸位相曲線は、実際の呼吸同期に用いられると同時に、モニター上にも表示される。そこで、照射野位置確認に用いる透視画像上にこの呼吸位相曲線を同時に表示することによって、実際の治療体位における腫瘍の呼吸による移動と呼吸位相曲線との関係を観察することが可能となる。そこで、毎回の治療のセットアップ時に、この透視画像をビデオ録画して動画として記録に残している。しかし、それだけでは定量的な評価は出来ないため、今回この画像を定量的に評価するためのシステムを開発した。使用したシステムは、PowerMacintosh 8500/180であり、RAMを160MBまで増設、記憶装置として内蔵の2GBのハードディスクの他にさらに画像取込み用として4GBのハードディスクを増設、さらに640MBのMOを接続した。ビデオ画像情報をフルフレーム(30フレーム/秒)、解像度640×480ピクセルで取り込むために、画像取込み圧縮用のボードとしてBRAVADO 1000を装着した。ビデオの出力端子をこのBRAVADO 1000に接続し、画像取込み及び編集ソフトとしてはAdobe Premier 4.2Jを使用した。毎回の治療時に録画されたビデオ画像の中から、実際に腫瘍の動きが観察される部分を、腫瘍が良く見えるように画像の条件を調整しながら取込み、さらに必要な部分のみに編集して、最終的にはムービーファイルの形で保存した。30フレーム/秒、解像度640×480ピクセルの動画ファイルは、一秒当たり2MBほどの容量となるため、ディスク容量の節約のためにも、最終的なムービーファイルとする際には、10フレーム/秒にフレーム数を落として保存した。実際の画像の解析にはそれで十分であると思われた。保存したムービーファイルを使って、呼吸曲線と腫瘍の動きとの関係の解析を行った。Adobe Premier 4.2Jを使用して、ムービーを再生しながら、1/10秒毎に呼吸曲線の位置と腫瘍の位置情報を取り出す作業を行った。そのためのソフトとして、Point Recorderを用いた。これは、モニター上のポインターの位置を座標で表示し、さらに記録するためのソフトであり、呼吸曲線あるいは腫瘍内のマーカーなどの参照点にポインターを合わせることによってその位置情報を得て記録することが可能である。これに

より、時間軸に沿った呼吸曲線と腫瘍位置との関係を解析することが可能となった。

### 3. 頭頂部よりの照射

脳腫瘍において、周辺正常組織を少なくするための方法として、頭頂部よりの照射を行った。正確な腫瘍位置の確認の元、HIMAC治療計画装置を使用し

### 結果

#### 1. CT画像による位置確認法と位置の修正法

治療室C室に納入される水平CTのシステムとして検討され、納入予定である。

#### 2. 呼吸同期照射解析システム

現時点で、肝腫瘍の一症例について解析を施行中であるが、呼吸曲線の動きに比較して、実際の腫瘍の動きがやや遅れる傾向が認められた。また、呼吸

曲線によってゲートされた時間の範囲内での腫瘍の動きの程度は、日によってあるいは呼吸によってばらつきがあるが、5mmを越える場合もあることが確認された。今後、さらにゲートのかけ方とその範囲内での腫瘍の動きの程度の検討、また、一症例についての日による腫瘍の動きの違いや、症例間での動きの違いなども検討していく予定である。

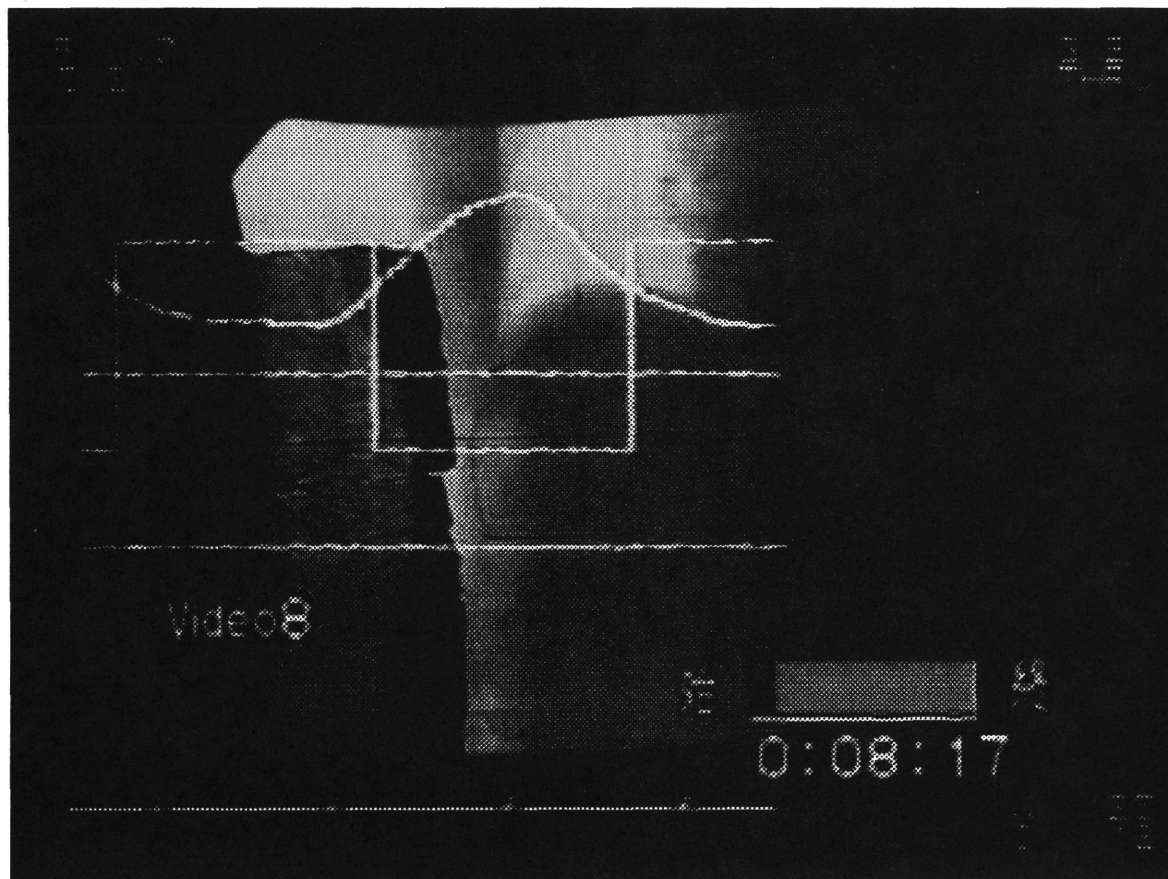
### 3. 頭頂部よりの照射

転移性脳腫瘍症例において、頭頂部よりの1門を加えた4門照射を行い、線量分布の改善を図った。

### 討論

現在のCT画像を中心とした位置決めは、の他に、MRIやPET画像を使用した3次元的位置決め法の開発が望まれる。

図：呼吸同期照射におけるモニター画面と呼吸曲線



## 乳癌縮小手術と重粒子線照射（特に乳房温存療法に対する応用）

### The limited operation combined with heavy ion particle radiotherapy for breast cancer (8C-010)

松崎弘志<sup>a</sup>、磯野可一<sup>a</sup>、宮沢幸正<sup>a</sup>、宮本忠昭<sup>b</sup>  
H.Matsuzaki, K.Isono, Y.Miyazawa and T.Miyamoto

#### Abstract

Nowaday, a breast conservative radiotherapy (BCT) comes to prevail in our country. Some of the type such as intraductal carcinoma are said to be radioresistant and restrict BCT, however. Using the 3 culture lines and one nude tumor established from human breast cancer, dose response curves were obtained against X ray and carbon beam (290MeV) and compared to determine RBE. In culture system, RBE at 80KeV in average was 2.17-2.89(2.15±0.18) whereas that at 50KeV was 1.72 in nude mice system. The RBE in breast cancer lines was tended to be higher than in lung cancer lines, suggesting the usefulness in the treatment of breast cancer with carbon beam.

#### 研究の目的および年次計画

現在、乳癌の治療はQOLを重視した温存療法が主流となり定着しつつある。温存には放射線による乳房照射が基本である。しかし、放射線抵抗性と云われる非浸潤性乳癌や一部にこの性格を有する乳癌に対する治療法の開発は温存療法の適応を拡大するために大切な研究課題である。本研究では、適応拡大を求め同乳癌患者より放射線抵抗性癌をヌードマウスおよび培養細胞実験系に移し重粒子線の実験的治療研究を行う。平成8年度は、手術材料より樹立した3種の培養細胞に対してcolony assay法によりまた1種のヌードマウス株に対してregrowth assay法により炭素線(80KeV)とX線に対する線量依存性曲線を求めてRBEに関する基礎的検討を行った。平成8年度は、炭素線の各LETにおける治療用の6cm幅のリッジフィルター内の乳癌細胞の生物学的線量分布の測定を行う。また、臨床においてヌードマウスの移植株を検討した症例が肺転移を併発し炭素線による治療を行った。この転移性肺癌の炭素線に対するレスポンスとヌードマウス坦癌腫瘍に対する炭素線の効果との比較研究を行う。平成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 In Vitro 実験

3種のヒト乳癌細胞培養株(OCUB-M, YMB, CRL1500)に対して290MeV炭素線を6cm SOBP用のリッジフィルターで拡大し、平均LET 80KeV/ $\mu$ mで0.5, 1, 2, 3, 4Gy照射しdose response曲線を求めた。対照として200kV X線にてdose response曲線を求めて両曲線を比較しDo, Dq, 10%生存率値でのRBEを求めた。

80KeVにおけるRBE(10% survival)は、2.17-2.89(2.59±0.37)であり、肺癌の2.00-2.42(2.15±0.18)より高値を示した。

##### 2 In Vivo実験

骨・軟骨化成を伴う乳癌よりヌード株を分離した。当腫瘍に対して上記リッジフィルターを用いて平均LET50KeV/ $\mu$ mの炭素線で1.3, 2.6, 5.3Gy照射しdose response曲線を求めた。対照として200kV X線にてdose response曲線を求めて両曲線を比較しDo, Dq, 10%生存率値でのRBEを求めた。

50keVにおけるRBE(10% survival)は、1.72で、肺癌の1.78±0.19と同等の数値を示した。以上の結果を下表にまとめた。

a. 千葉大学医学部第2外科

b. 放医研重粒子治療センター

# MR I 画像による重粒子線治療計画とその評価の研究 Planning System of Heavy Charged Particle using MR Images (8C-011)

溝江純悦<sup>a</sup>、遠藤真広<sup>b</sup>、伊藤浩子<sup>b</sup>、鎌田正<sup>a</sup>、松岡祥介<sup>a</sup>、古賀雅久<sup>a</sup>

J. Mizoe, M. Endo, H. Ito, T. Kamada, Y. Matsuoka, M. Koga

a)放医研、重粒子治療センター、治療診断部。b)放医研、重粒子治療センター、システム開発室

## Abstract

Planning system of radiotherapy using MR images has been developed. Three kinds of MR direction, which were trans-axial, coronal and sagittal, were utilized for the system. The contours delineated on MR images were translated on planning CT images. Simulation using HIMAC-patients data showed that there was some discrepancy between translated contours and reference contours used for HIMAC-radiotherapy practically. Slice thickness and slice space of MR images were considered as one of cause of discrepancy.

目的：重粒子線治療に於いて、精密に3次元的な腫瘍進展範囲を確認する為に、MR I 画像（特に矢状断、冠状断）を使用した治療計画法が有効である。MR I 画像に直接標的輪郭を入力し、作成された線量分布をMR I 画像で表示することにより、MR I 画像を使用した重粒子線治療の評価が可能となる。脳腫瘍、頭頸部腫瘍などにおいて、3方向に同等の分解能を持つMR I 画像は、CT画像と比較すると格段の診断能力を持ち、重粒子線治療の質の向上に結びつく。

方法と対象：CTデータ（治療計画用）、MR I データ（標的容積の輪郭入力済み）を解析用形式に変換し、MR I 画像上に標的体積の輪郭

を入力し、その後、治療計画用CT画像、及びMR I 画像を3次元表示し、各々の表面、及び内部の参照ポイントを取り、そのポイントを参考に、計算、及び視覚的に両画像の半透明合成を行い、合成後のMR I 画像上の輪郭データをCT画像のデータに変換・表示するシステムを作製した。重粒子線治療が行われた症例を対象に、本システムの動作を確認し、その評価をDVHs（Dose Volume Histograms）を使用して行った。

結果：MR I 上に入力された輪郭は、治療計画用CT画像上に投影されたが、実際の標的体積との比較では、僅かなズレが見られた。この主因として、使用したMR I 画像のスライス厚（6mm）と撮影間隔（10mm）が通常の診断用であったためと考えられる。

考察：変換された輪郭データを、直接的に治療計画に利用するには、現状の精度では不十分であると考えられる。精度を良くする方法として、治療計画に使用するMR I 画像の撮影法を研究する必要がある。

（学会発表）J. Mizoe. Treatment planning of heavy charged particle in NIRS. 8th Workshop of German-Japanese Radiological Affiliation. Bremen, July, 1996.

図：MR, CT画像への参照点の入力

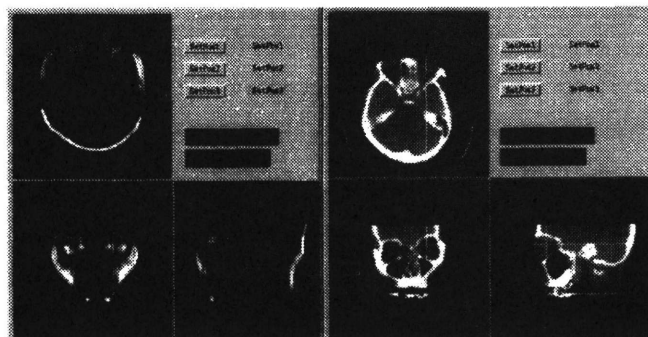




表-1

【乳癌継代株における290MeV炭素線のRBE】

	継代株	RBE (Dq) ( C/X)	RBE (D0) ( C/X)	RBE (10% survival)
in vitro	OCUB-M	0.00 / 1.75	2.06 (1.38 / 0.67)	2.89 (4.74 / 1.64)
	CRL1500	0.05 / 1.60	1.94 (1.01 / 0.52)	2.73 (3.66 / 1.34)
	YMB-1	0.00 / 0.70	2.15 (1.12 / 0.52)	2.17 (2.91 / 1.34)
in vivo	CMM-1	1.82 / 4.82	1.50 (3.27 / 2.18)	1.72 (12 / 6.96)

原著論文

磯野可一他：再発乳癌に対する治療法の検討 日本癌治療学会誌、25,2744(1990)

宮沢正幸他：当科における再発乳癌に対する治療法の検討、日本外科学会誌、95,121(1994)

宮沢幸正、窪澤 仁、磯野可一：著明な骨・軟骨化生を伴った乳癌の1例、千葉医学雑誌72,147-151(1996)

# 重粒子線治療の呼吸同期照射法の臨床的研究

Clinical Study of Respiration-gated Irradiation in Heavy Ion Therapy.

(8C-012)

松岡祥介<sup>a</sup>、溝江純悦<sup>a</sup>、鎌田正<sup>a</sup>、大坂康博<sup>a</sup>、加藤博敏<sup>a</sup>、青柳寿幸<sup>a</sup>、宮本忠昭<sup>a</sup>、辻井博彦<sup>a</sup>  
Y. Matsuo, J. Mizoe, T. Kamada, Y. Osaka, H. Katou, T. Aoyagi, T. Miyamoto, H. Tsujii

In order to achieve precise irradiation, and to spare a normal tissue surrounding a tumor of the thorax and abdomen in heavy ion therapy, respiration-gated irradiation was started. From June 1996 to January 1997, 36 patients were irradiated with carbon ions using respiration-gated irradiation. In this report, clinical method, practice, results and problems of this technique has been described.

## 研究目的

重粒子線治療の特徴は、病巣に局限した線量分布で治療が行なえること、高い生物学的効果の2つである。生物効果は腫瘍のみではなく、正常組織に対しても高く、腫瘍に集中した線量分布で照射を行なうことが重要なことである。重粒子線治療ではCTを用いた精度の高い治療計画、照射を行なっているが、胸腹部の照射では、呼吸運動を考慮した照射野の拡大と照射精度の低下が問題となる。その解決策として現在、呼吸運動に合せた照射方法である呼吸同期照射を行なっている。その臨床的方法、現状、問題点について述べる。

## 研究の経過と成果

### [呼吸同期照射施行例]

呼吸同期照射を1996年6月から開始し、1997年1月の間に呼吸同期照射を施行した症例は36例であった。その照射部位の内訳は、肺21例、肝13例、縦隔2例であった。

### [呼吸同期の装置と方法]

呼吸の運動のモニターにはセンサーとして赤外線LEDを、高精度位置検出素子(PSD)からなる光スポット位置計測ユニットを位置検出器として用いた。セ

ンサーを患者が仰臥位の時は胸部または上腹部皮膚に、伏臥位の時は背中皮膚に張り付けた。位置検出器は患者固定用カプセルの足元の所定の固定台に取り付け、センサーの動きをこの位置検出器により測定した。この情報をデジタル信号で呼吸同期装置本体に送り、センサーの相対的な動きと時間のカーブ(以下、呼吸カーブ)を記録しながら、呼吸運動をモニターした。この呼吸カーブ上に時間軸に平行にトリガーレベルである直線を設定し、呼吸カーブが呼気時にトリガーレベルに達した時に呼吸同期装置がトリガーを発生させるようにした。

### [治療計画用CTの撮影]

患者の固定、セットアップを照射と同じく、カーボン製患者容器上のユニバーサル又は患者個人用に作成した患者マットに仰臥位または伏臥位とし、ビーム射入側の体表面をシェルで固定した。治療計画用のCT画像も、呼吸同期装置を使い撮影した。トリガーがかかると、CTは1スキャンを撮影し、各トリガーの発生毎に撮影を行なう。トリガーレベルは、出切るだけ呼気側で、かつ1スキャン時間(1sec)がすべてトリガーレベル以下になるように設定した。殆どのスキャンは設定トリガーより呼気側で撮影することができ、呼吸同期を行なうことにより、頭足方向に連続性の良好なCT画像が得られた。

### [治療計画]

呼吸同期で撮影したCT画像を用いて3次元治療計画をおこなった。従来の治療計画と同じく、腫瘍に対して5-10mmの安全域をとり、後述する呼吸同期照射時のトリガーレベル以下での腫瘍の動きを考慮して頭足方向に5mm程度の安全域を設定した。

### [位置決め方法]

患者の位置決めは、患者セットアップ後に透視を行ない、同じ画面に写しだされた呼吸カーブを見ながら最大呼気時に腫瘍、金属マーカー、その他の基

準となる解剖学的構造の位置を確認した。最大呼気時の画像をテレビ画面に移し、治療計画で作成した Projection view または基準写真との位置のずれをデジタイザーで測定し、患者の位置のずれを修正した。①治療計画CT撮影、②位置合せ時透視像の撮影、③照射、の三者でトリガーレベル以下でのタイミング、時間を合せることが重要と思われた。

#### [呼吸同期照射]

トリガーレベルは少なくとも治計CT撮影時に設定したレベル以下で、呼吸カーブの縦軸を、およそ吸気：呼気=4:1に分けるように設定した。カーボンイオンは3.3sec周期でシンクロトン内で加速されており、一方、呼吸同期照射では、呼気時に呼吸カーブがトリガーレベル以下になったときにビームが照射室に導かれ、両者のタイミングが一致した時のみ照射が可能となる。照射を中断する、などの問題はなかったが、各患者の呼吸周期が照射時間の長さに大きく影響した。呼吸の状態を毎回の照射で一定にすることが困難な症例があった。

#### [呼吸運動による腫瘍の動き]

呼吸による腫瘍の動きを、呼吸同期照射の開始以前も含め、肺癌33例と肝癌17例を対象にして、主に照射前に撮影した呼気CTと吸気CT、または透視で測定した。頭足方向の動きの平均は、肺で7.4mm (0-30)、肝は15.6mm (0-25)であった。肺では肺野型の上葉、胸壁浸潤型、肺門近接型の腫瘍では0-3mmであったが、肺野型の中下葉の腫瘍は14.8mm (0-30)であり、部位により差が見られた。開始の初期を除き、胸腹部腫瘍の全例に対して呼吸同期を行なっているが、腫瘍の部位も考慮し適応を選択できる可能性があると考えられた。

#### [呼吸同期照射時の腫瘍の動きについて]

肺癌3例、肝癌5例について、照射位置合せ時の呼吸カーブと患者透視画像の両者を記録した透視ビデオ画像上で、呼気時トリガーレベル以下での腫瘍の動きを計測したところ、1つの呼吸カーブ内で、ビーム発射可能時の腫瘍の動きは3-5mmであり、安全域の設定の参考になると思われた。さらに異なる呼吸周期、毎回の照射での腫瘍の位置のずれのデータが必要と考えられた。

#### [呼吸同期照射による照射容積縮小の効果]

呼吸同期照射の開始以前は、呼気CTと吸気CTの2シリーズの撮影を行ない、呼吸による腫瘍の動きが無視できない症例に対してplanning targetの拡大、合成を行なった。その内、肺癌の8例について、呼吸運動を標的容積の拡大比：Planning target volume (PTV)/Clinical target volume (CTV)を検討した。CTVは平均24.0ml (3.9-55.9)、PTVは平均61.3ml (24.9-92.2)であり、拡大比は平均3.2 (1.6-6.4)であった。肝に約φ5cmの円柱状TARGET (115ml)を入力し、呼吸運動を2cmとして、2門照射の呼吸同期と非呼吸同期の照射の比較を行なった。肝のDVHで呼吸同期により線量の低下が認められ、肝の90%線量照射容積はそれぞれ約150ml、253mlで、50%線量照射容積はそれぞれ244ml、389mlであった。。

呼吸同期照射は肺、肝をはじめ、胸腹部の重粒子線治療にとって有効な方法であり、さらにデータを積み重ね、呼吸同期照射の施行の基準を整え、また、精度を上げる工夫を加える必要があると考えられた。

---

放射医研・重粒子治療センター、治療・診断部

## 重粒子線に対する肝癌細胞の放射線感受性に関する基礎的研究

Studies of radiosensitivity in human hepatoma cell lines  
for heavy charged particle therapy  
(8C-015)

税所宏光<sup>1)</sup>、傳田忠通<sup>2)</sup>、吉川正治<sup>1)</sup>、江原正明<sup>1)</sup>、加藤博敏<sup>3)</sup>、古澤佳也<sup>3)</sup>、宮本忠昭<sup>3)</sup>、  
辻井博彦<sup>3)</sup>、大藤正雄<sup>1)3)</sup>

H. Saisho<sup>1)</sup>、T. Denda<sup>2)</sup>、M. Yoshikawa<sup>1)</sup>、M. Ebara<sup>1)</sup>、H. Kato<sup>3)</sup>、  
Y. Furusawa<sup>3)</sup>、T. Miyamoto<sup>3)</sup>、H. Tsujii<sup>3)</sup>、M. Ohoto<sup>1)3)</sup>

1)千葉大学医学部第一内科、2)千葉県がんセンター、3)放射線医学総合研究所

### Abstract

For the purpose of applying in vitro radiosensitivity test to carbon ion therapy, we examined Nuclear damage assay (NDA), which was compared with MTT assay, in human hepatoma cell lines. Degenerative changes of nuclei were observed from 4 hours after irradiation in NDA. In order to estimate the radiosensitivity of the carbon ion beam, NDA was thought to be useful in comparison with MTT assay.

### 1. 研究目的

従来肝細胞癌は、放射線感受性の乏しい腫瘍とされてきた。放射線治療では根治線量を照射した例において、腫瘍縮小が得られない症例や、放射線治療後残存したと考えられる部位からの局所再発もしばしば見られる<sup>1)</sup>。これらの事実から、個々の腫瘍により、その放射線感受性が異なることが推測され、個々に適切な線量の決定が必要である。この点、生物学的効果が大きい重粒子線では、より高い抗腫瘍効果が期待され、個々の放射線感受性を無視しえる治療方法であるとされている。しかしながら、高い線量を照射した場合、非癌部に与える影響も無視できるものではなく、周囲に消化管等の放射線耐性の低い臓器が隣接した場合などは、線量を低く抑えなければならないことも推定される。一方、癌の治療における感受性試験は、化学療法の分野でその研究が盛んに行われているが、放射線領域では確立した方法がないのが現状である。本研究の目的は、従来確立されている化学療法における感受性試験を応用し、臨床材料を用いて放射線の感受性を判定する試験方法を確立するための基礎的検討である。今回の研究目的は、

MTT assay や nuclear damage assayにて検出可能な至適の放射線線量と照射後の至適培養時間を決定することである。

### 2. 研究方法

ヒト肝癌由来の培養細胞(HLE,HLF)に、<sup>12</sup>C 75keV/ $\mu$ mによる照射を行い、従来化学療法の感受性試験で確立されているMTT assay (succinate dehydrogenase inhibition test) と、癌細胞核の形態変化から感受性を判定する nuclear damage assayを行い比較検討する。線量は、1Gy、3Gy、10Gyと段階的に設定し、24,96,192,288,384時間の培養後、MTT assayを行う。NDAは、4,8,24,48,96,192時間培養後に行い、放射線感受性が判定可能な至適線量および培養時間を検討する。照射後24時間では、DNA ladderingによりアポトーシスを観察した。NDAは、RPMI1460を加え細胞塊浮遊液を作成後、培養し、pumping法により細胞を分散し、Giemsa染色を行い細胞核の形態変化を観察し、controlと比較検定した。MTT assayは、5段階の細胞濃度の浮遊液を作成し、MTT、DMSOを加え吸光度を測定した。DNAの ladderingは、DNAを抽出後TBEゲル泳動を行った。

### 3. 結果

1) NDA: HLE細胞では、3Gy以上の照射後4時間で、細胞核の形態的变化(細胞核の濃縮、崩壊、分葉化、染色性の偏り)が観察された(図1)。HLF細胞では、照射後4時間から細胞核の形態的变化が観察されたが、controlと比較して有意差は見られなかった。

2) MTT assay: HLE細胞では、各線量にて96時間以降から50%以下の低下が有意にみられ、10Gyで著明な変化が観察された。HLF細胞では、各線量にて、24時間以降から50%以下の低下が

みられ、とくに、3Gy以上照射後96時間培養した例で大きな変化が観察された(図2)。

3) DNA laddering: 照射後24時間培養後観察したところHLE、HLF共に1Gy、3Gy、10GyでDNAのfragmentationは観察されず、アポトーシスは生じていないと考えられた(図3)。

#### 4. 考案

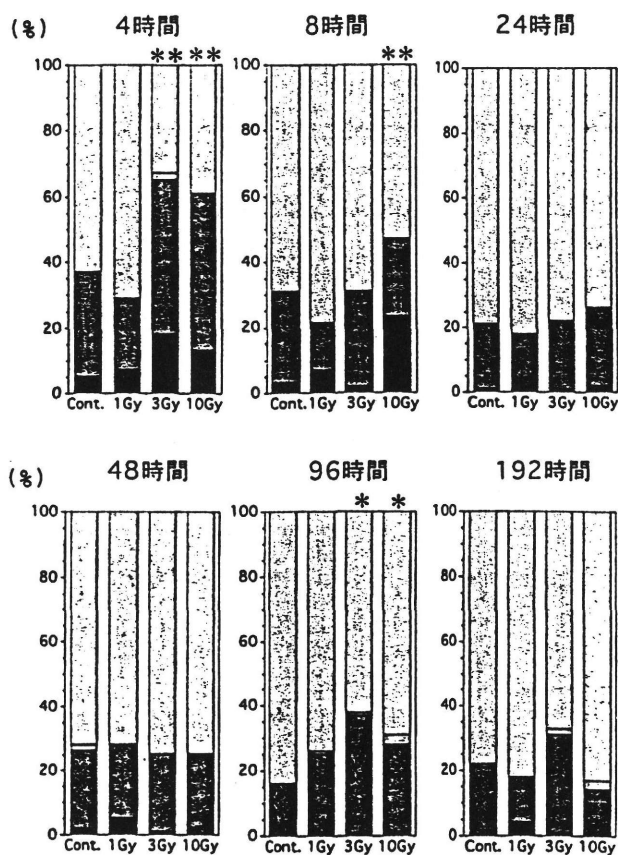
制癌剤感受性試験で用いられているNDAでは、MTT assayに比べ、短時間の培養(4-8時間)で、生検で得られる少ない細胞数でも判定可能であることが知られている<sup>2) 3)</sup>。今回の培養細胞を用いた検討では、重粒子線照射後においても、MTTに比べ細胞変化を比較的早い時期に観察することが可能であり、NDAが生検試料を用いた放射線感受性試験に応用できる可能性が示唆された。しかしながら、HLEおよびHLFの細胞核の形態学的変化は、今回検討した4時間以内にすでに生じている可能性もあり、今後多数の種

類の細胞で、照射後4時間以内の検討も必要と考えられた。

#### (参考文献)

- 1) 吉川正治、江原正明、大藤正雄、他。放射線療法と肝動脈塞栓療法併用による肝細胞癌の治療—とくに単独療法との比較による治療効果の検討—: 日誌 87(2) 225-234, 1990
- 2) Denda T, Saisho H, Yoshikawa M, et al. Chemosensitivity test for repeated arterial infusion chemotherapy by reservoir for unresectable HCC. Journal of gastroenterology and hepatology 10, 446-453, 1995
- 3) Tokita H, Tanaka N. In vitro cytological test for predicting response of human cancer to chemotherapy. Medicine and Biology 108: 341-344, 1984

図1 Nuclear damage assay (HLE)



\*\* 典型的变化(陽性)で有意差(p<0.05)あり。  
\* 退行性変化の合計(半陽性)で有意差あり。

図2 MTT assay (HLE)

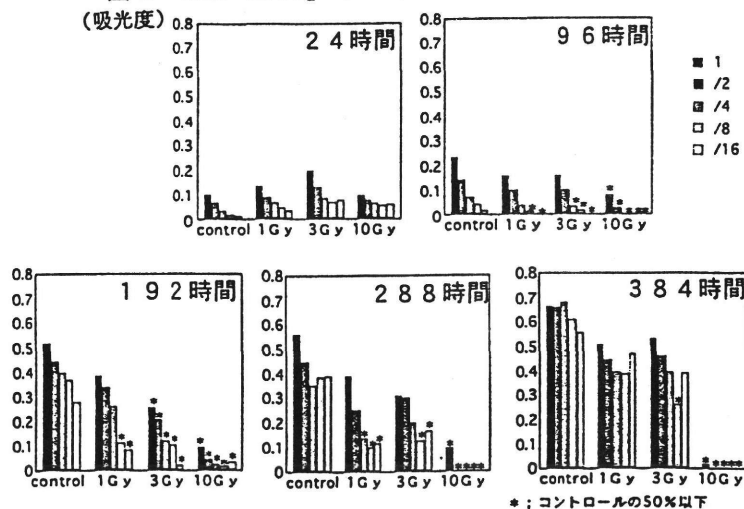
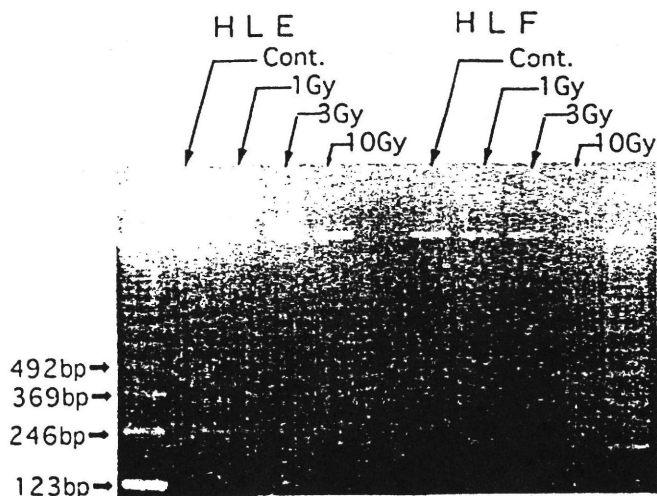


図3 DNA laddering



# 肝腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研究

## Early detection of the irradiated field of rat liver in heavy ion therapy

(8C-016)

森本直樹, 江原正明, 加藤博敏, 小島隆行, 藤田淳一, 古川重夫, 古澤佳也, 安藤興一,  
宮本忠昭, 大藤正雄, 辻井博彦, 税所宏光

N.Morimoto, M.Masaaki, H.Kato, T.Obata, J.Fujita, S.Furukawa, Y.Furusawa, K.Ando,  
T.Miyamoto, M.Ohto, H.Tsujii and H.Saisho

### Abstract

For the early detection of irradiated field of the liver in heavy ion therapy, we performed enhanced MRI with superparamagnetic iron oxide on partially irradiated rat liver. The area irradiated with X-ray and carbon ion beam could be detected a few days after the irradiation.

#### 1. 研究目的

分割照射による放射線治療では、確実な患者の固定と照射範囲の確認が非常に重要である。しかし実際の照射部位は、治療終了後にはじめて画像診断で確認されていた。治療開始早期に照射部位の判別が可能ならば、治療計画の修正により不測の放射線障害を未然に防ぐことができ、放射線治療にもたらす意義はきわめて大きい。本研究は、治療開始早期における照射領域の検出法の開発を目的とする。

#### 2. 方法

Wistar系雌性ラット(150-200g)を用い、肝右葉にX線の分割照射およびカーボンイオンビーム1回照射を行ない、一定時間後に組織特異性造影剤である超常磁性体酸化鉄粒子(superparamagnetic iron oxide: SPIO)を用いてMRIを撮像した。SPIOはラット尾静脈より10  $\mu$  mol/kgを静注した。MRI撮像条件は、First Field Echo法(TR/TE/Flip 36/10/15)(以下FFE)、Spin Echo法によるプロトン密度強調像(TR/TE 1800/30)(以下PWI)とした。近傍に固定したファントムの信号強度で除した値を用いて検討した。

【実験1】X線による分割照射。1回線量10Gyにて週3回の分割照射を行なった。目標総線量照射後、6時間後にMRIを撮像した。非照射群、総線量20、

30、40、50、60Gyの各群2匹ずつの6群について検討した。

【実験2】重粒子線1回照射。10GyE、20GyE、30GyE、40GyE、50GyE、60GyEを照射し、3日後にMRIを撮像した。

#### 3. 成績

【実験1】SPIO投与前のMRIでは、FFE、PWIとも照射域に変化はみられなかった。SPIO投与後も、非照射群では肝臓の左右に差は認められなかったが、照射群ではFFE、PWIで、照射部(右葉)は遮蔽部(左葉)よりも高信号に描出され、照射線量の増加に伴い描出は明瞭となる傾向がみられた。信号強度の実測値による検討でも同様の結果であった(Fig.1)。

【実験2】SPIOを投与することにより、MRI上照射部、遮蔽部の区別が可能となった。照射線量の増加に伴い描出は明瞭となり、信号強度の実測値による検討でも同様の結果であった(Fig.2)。

#### 4. まとめと考察

肝照射領域の検出法における造影剤を用いたMRIの有用性について検討した。SPIOは肝のKupffer細胞など網内系細胞(以下RES)に取り込まれMRI信号を低下させる陰性造影剤である。ラット肝によるX線分割照射および重粒子線1回照射実験において、SPIOを用いたMRIは、照射部位と非照射部位とを明瞭に描出できることが明らかとなった。X線分割照射、重粒子線1回照射とも照射開始より2-3日で照射領域の描出が可能であり、RESの障害が早期に描出されたと考えられる。今後、病理組織学的検討を加える予定である。

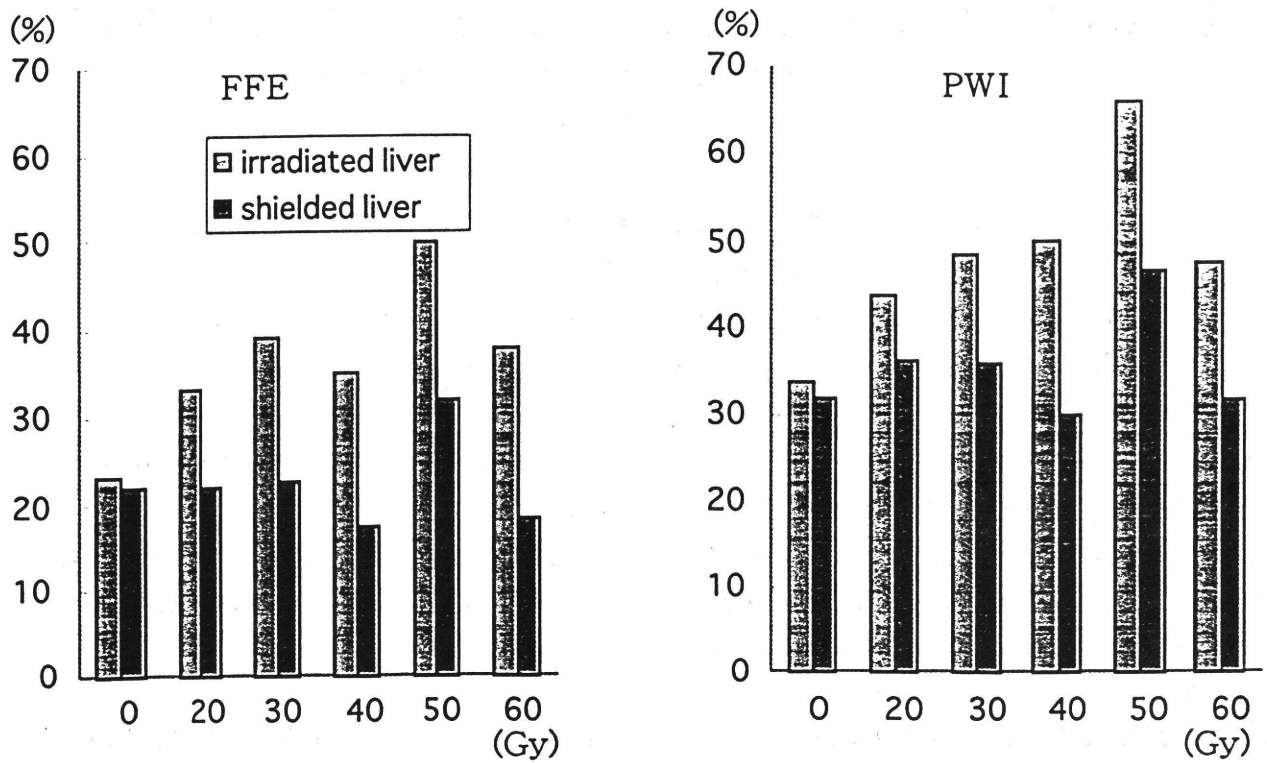


Fig.1 relative intensity post SPIO injection after fractionated X-ray irradiation

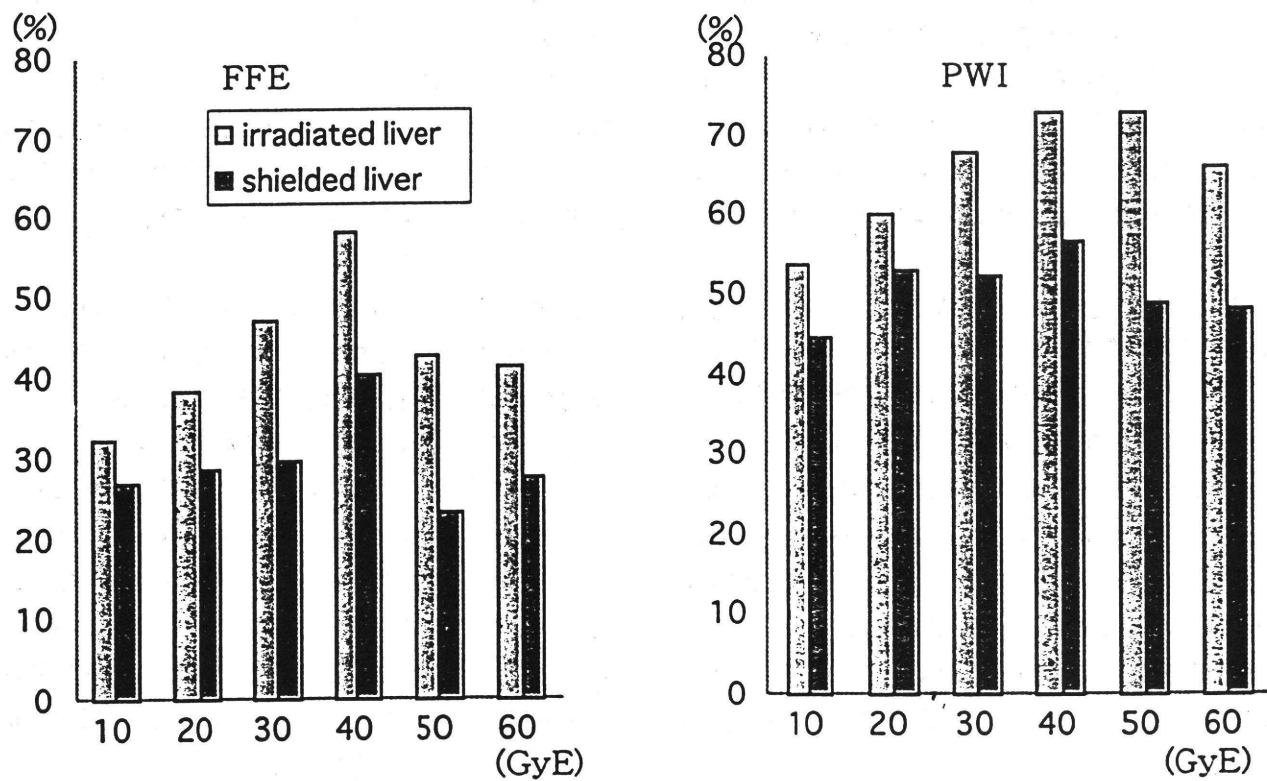


Fig.2 relative intensity post SPIO injection after carbon ion irradiation

# 重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究 Clinical study on the evaluation of pulmonary damage by heavy particle radiotherapy (8C-018)

長谷川鎮雄<sup>a</sup>、本間敏明<sup>a</sup>、井上雅樹<sup>a</sup>、大津格<sup>a</sup>、富岡真一郎<sup>a</sup>、萩谷政明<sup>a</sup>、川上憲司<sup>b</sup>、森豊<sup>b</sup>、高村大<sup>c</sup>、宮本忠昭<sup>d</sup>、青柳壽幸<sup>d</sup>、神立進<sup>d</sup>、吉川京燦<sup>d</sup>、伊藤浩子<sup>d</sup>、熊谷和正<sup>d</sup>、守屋弘子<sup>d</sup>  
S.Hasegawa, T.Honma, M.Inoue, I.Otsu, S.Tomioka, M.Hagiya, K.Kawakami, Y. Mori,  
M.Takamura, T.Miyamoto, H.Aoyagi, S.Kandatsu, K.Yoshikawa, H.Ito, K.Kumagaya, H.Moriya

## Abstract

The new research project of the evaluation of pulmonary damage on lung cancer patients by carbon beam started from Sep. 1996. In the first year, thirty of 44 patients were surveyed on pulmonary function test and blood gas analysis before and after irradiation. There was not observed to be any statistically significant changes in these indicators of whole lung. Nextly, the method to study the regional pulmonary damage using spect image of perfusion and ventilation sintigram in a combination of CT data are designed to be developed. The purpose of the study is to establish the more scientific grading score system of pulmonaly damage by radiation.

## 研究の目的および年次計画

放医研では現在、肺癌に対する重粒子線治療が行われている。放射線治療における肺傷害の研究は、沢山の報告がなされているが、いまだ定まった評価法は確立していない。これは、局所照射による影響がどの程度全肺の肺機能の低下に及ぶのか。急性期反応の強弱は晩期反応の発症とどのように関係しているのかなど基本的な命題について十分に解明されていないためである。

現在、肺機能検査法は局所的にはRIを用いた肺血流シンチ、換気シンチ法、全身的には肺機能測定、血液ガス測定などがある。また放射線傷害による肺傷害の評価は、臨床症状、胸部X線写真所見、治療法の選択などを目安に重傷度に応じてスコア化し半定量的に表示する方法が行われている。しかしながら、当評価法は局所的、全身的検査法の結果を関連させた上で作成された整合性のあるものとはいえない。

放射線による肺傷害の評価がこれまで困難であった第1の理由は照射野内の肺の容

積および線量を定量的に測定することが容易でなかったためである。しかし、CTを用いた3次元治療計画法が一般的になった現在、全肺容量に対する照射容量の割合、照射野内の放射線の量を定量的に評価こと(DVH法)が可能となった。重粒子線治療においては、全ての患者に対してCTによる3次元治療計画法が行われるので容積-線量評価が可能となる。第2の理由は、放射線の肺傷害による局所肺機能の変化を全肺の機能の変化に定量的に関連させる方法がなかったためと思われる。現在、肺血流及び換気シンチより全肺および局所のスペクト画像を得ることが可能となり、局所と全肺の機能を血流と換気の両面から検討することが可能となった。これらのデータから局所肺傷害を定量的に評価することにより全肺機能としての機能検査、血液ガスデータの変化を説明することができるであろう。その結果、肺癌の手術や放射線治療後の肺機能低下を事前に予測ことも可能と思われる。

当研究では重粒子線治療患者を対象に肺傷害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究を行い、放射線による肺傷害の定量的・総合的評価法を確立して安全でQOLの高い重粒子線による肺癌治療を目指す。

このため、重粒子線照射肺癌患者を対象に、照射前および照射後、定期的にCT撮影、肺血流シンチ、肺換気シンチおよびスペクト検査による局所反応の測定、呼吸機能検査、血液ガス分析による全肺機能の測定、呼吸器症状による臨床的スコア評価を行う。得られたデータを下記の研究項目に沿って年次的に分析し、重粒子線による肺傷害の総合的評価を行う。

<sup>a</sup>筑波大学臨床医学系、<sup>b</sup>東京慈恵会医科大学放射線医学講座、<sup>c</sup>小田原市立病院呼吸器科、<sup>d</sup>放医研重粒子治療センター



- (1) 照射肺の線量別容量 (DVH) 評価
- (2) CT所見に基づく局所肺反応のスコア化と評価
- (3) 肺血流・換気シンチのスペクト像による局所肺血量および換気量の評価
- (4) 肺機能検査、血液ガス分析による全肺機能の評価
- (5) 少数症例を対象にした肺機能障害の総合的評価法の開発研究。
- (6) 新しい臨床的肺傷害評価スコア法の提案と重粒子線による肺傷害の定量的再評価

今年度の研究経過および成果

1 現在までに44名の肺癌患者の重粒子線治療を行った。肺傷害に関しては、定期的にCT撮影、肺血流シンチ、肺機能、血液ガス測定を行い定性的な評価を行い臨床研究班会議に報告してきた。また、光子線、速中性子線治療患者に対して同様な諸検査を行い肺傷害の臨床的評価を行ってきた。

2 平成8年10月14日,第1回班会議を開き各班員より以下の報告がなされた。

- 1)重粒子線による肺癌治療について
- 2)重粒子線による肺癌の治療計画について
- 3)重粒子線治療患者の肺機能について
- 4)肺血流及び換気シンチ (テクネガス) について

以上の報告と討議に基づいて平成9年度以降の研究方針が討議された。

重粒子線照射患者の肺傷害の解析方法の手順を図1に示した。

3 重粒子線治療患者30名の肺機能、血液ガスの調査が行われた。その結果と評価を表1, 2, 3に示す。

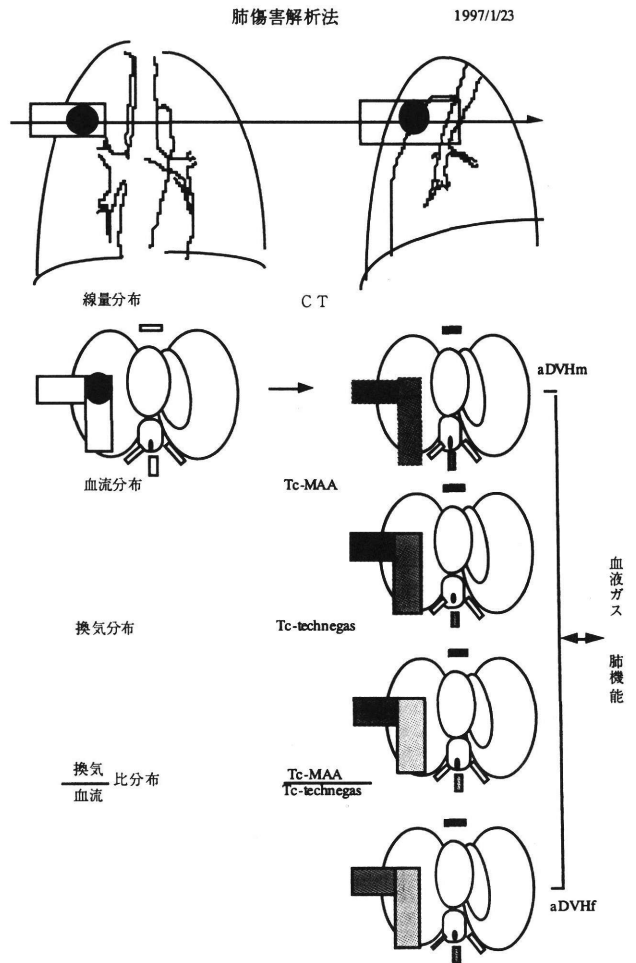


図-1

重粒子線治療による肺障害の定量的、総合的評価に関する臨床的研究。

重粒子線治療患者の肺機能について

表 1.対象のデータ(n=30)

	DATA
年齢	69.7±7.3
性別(M/F)	23/7
身長(cm)	159.6±6.9
体重(kg)	52.1±8.8
組織型(腺癌・扁平/その他)	13/16/1
Stage(I/IIIa/IV)	23/6/1
合併症(あり/なし)	13/7
線量(Gy)	66.3±7.1

表 2.対象のデータ(n=30)

	照射前	照射後
TLC(L)	4.93±1.33	4.86±1.24
FRC(L)	3.36±1.20	3.30±1.03
RV(L)	2.48±1.06	2.43±0.96
DLco(ml/min/torr)	9.99±4.87	10.02±5.02
%DLco(%)	67.9±28.7	69.4±30.7
DLVA(l/min/torr)	2.69±1.28	2.64±1.28
VC(L)	2.33±0.73	2.38±0.70
%VC(L)	78.6±22.6	80.0±20.6
FVC(L)	2.16±0.75	2.16±0.73
FEV1.0(L)	1.40±0.66	1.44±0.67
FEV1.0(%)	65.2±13.9	65.1±13.5
%FEV1.0(%)	64.8±27.8	66.0±28.3

表 3.対象のデータ(n=30)

	照射前	照射後
Hb(g/dl)	13.4±1.6	13.4±1.7
PaO2(torr)	81.7±13.1	79.4±11.2
PaCO2(torr)	42.1±5.1	42.6±4.1
pH	7.38±0.08	7.39±0.08
HCO3-(mEq/L)	27.1±2.1	26.8±1.9

まとめ

重粒子線照射前後の肺機能検査指標について、統計学的に有意差を認めなかった。

肺機能、血液ガス分析所見が変化しなかった理由として

- 1.もともと換気と血流は癌のため悪かったと思われる場所のため、照射による影響がでない。
- 2.重粒子線による肺のダメージ(線維化)はほとんどない。
- 3.重粒子線による肺のダメージはあっても、他の部位で代償する。
- 4.重粒子線による肺のダメージはあったが、気管支または血管などを閉塞していた癌の縮小による肺機能の回復もあり相殺された。
- 5.重粒子線による肺のダメージは小さく、誤差範囲である。
- 6.重粒子線による肺のダメージはあっても小さく検知不能である。

などの可能性が考えられる。

今後、さらに画像的、核医学的手法とともに局所肺機能を含め、総合的な検討が必要である。

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

(8D-002)

中野隆史<sup>1</sup>、大野達也<sup>1</sup>、新部謙<sup>1</sup>、岡邦行<sup>1</sup>、石川敦子<sup>1</sup>、宮原信幸、樋口啓子<sup>2</sup>、新部英男<sup>2</sup>、

Abstract

Pathological and molecular biological analysis of heavy ion radiation effect of cervical cancer were undertaken. Analysis of pathologic effect of 15 patients treated with C-ions suggested that C-ions generated faster radiation effect than photons. The reasons of this phenomena may be not due to apoptosis but faster death in the form of mitotic death. By carbon beam irradiation, tissue O<sub>2</sub> tension and p53 protein expression, p21 protein expression increased in 1 week after initiation of irradiation. However, degrees of increase in these parameters were similar to those of conventional photon treatment.

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、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

炭素線による子宮頸癌の重粒子線治療患者について照射効果を慣用X線治療と比較した。

1) 子宮頸癌重粒子線治療における初期照射効果-X線との比較

【目的】1995年4月から子宮頸部扁平上皮癌のPhase I / II studyが開始され、1996年6月までに11例の照射を終了した。

我々は、臨床所見から重粒子線の照射効果は従来の光子線治療に比べ早期から現われることを見いだした。そこで重粒子線治療患者11例の初期照射効果を従来の光子線治療と比較して明らかにし、その背景因子を病理組織学的検索を中心に検討した。

【対象・方法】対象は、1995年4月から1996年6月までに放射線医学総合研究所重粒子線治療センターで子宮頸部扁平上皮癌の重粒子線治療Phase I / II studyに登録され、照射を終了した患者11例である。FIGO臨床病期別にはIII期8例、IV期3例であった。比較対象群は1995年3月から1996年10月までに光子線治療を施行した子宮頸部扁平上皮癌患者22例である。FIGO臨床病期別にはIII期16例、IV期6例であった。重粒子線治療はカーボンイオンを用い、一回2.2~2.6 Gy (平均2.4 Gy)の光子等価線量、週4回法で総線量52.8~62.4 Gy (平均57.6 Gy)照射を施行した。光子線治療は10MV X線で全骨盤に対して一回1.8Gy週5回法で開始し、30.6Gy以後50.6Gyまでは中央遮閉をし、Co60による腔内照射を4回(A点線量20~24Gy)併用した。生検材料は重粒子線照射群、光子線照射群ともに照射前、照射開始1週後、3週後、終了の各時点それぞれ照射4~6時間後に採取した。重粒子線照射群と光子線照射群で比較検討した項目は、1) 治療前、3週後、終了時に施行した骨盤部CTから求めた子宮頸部面積の縮小率。2) Hema toxylin-Eosin染色を用い大星・下里分類に従って判定された組織学的照射効果。3) TUNEL法によるアポトーシスの検索とその頻度。4) Biotin-Streptavidin法によるp53蛋白、p21蛋白、Ki67蛋白の発現と腫瘍細胞に占める割合。5) さらに、重粒子線治療群8例と光子線治療群10例については治療前、1週後、終了時にポログラフィーを用いた腫瘍内酸素分圧も測定した。

【結果】治療前の子宮頸部面積の平均は重粒子線治療群38cm<sup>2</sup>、光子線治療群32cm<sup>2</sup>と前者の方が大きかった。面積の縮小率は、3週時

点で光子線治療群22%, 重粒子線治療群33%, 終了時点では、それぞれ51%, 54%であり、3週時点で既に重粒子線治療群の縮小率が大きかった。組織学的照射効果は1週時点でGrade IIB以上と判定された割合が光子線治療群は14%, 重粒子線治療群50%, 3週時点でそれぞれ48%, 90%, 終了時点でそれぞれ80%, 100%であり、1, 3週時点で既に重粒子線治療群が組織学的照射効果は優れていた。

治療前におけるアポトーシスの頻度は、光子線治療群は0.22%, 重粒子線治療群0.12%, 1週間後では、それぞれ1.20%, 0.56%と光子線治療群でむしろ多い傾向にあったが、両群間に有意な差はなかった。

治療前におけるp53蛋白の発現頻度は、光子線治療群は7%, 重粒子線治療群では4%, 1週間後では、それぞれ14%, 9%, また、治療前におけるP21蛋白の発現頻度は、光子線治療群は9%, 重粒子線治療群では12%, 1週間後では、それぞれ18%, 22%, と照射によってp53, p21蛋白の発現頻度は上昇したが、両群間に有意な差はなかった。

治療前におけるKi67の頻度は、光子線治療群は37%, 重粒子線治療群41%, 1週間後では、それぞれ55%, 59%と照射によってKi67蛋白の発現頻度は上昇し、growth fractionは大きくなったが、両群間に有意な差はなかった。

【結論】従来の光子線治療群に比べ、重粒子線治療群は照射効果が早期から現われることが医学画像や病理組織学的に明らかとなった。しかし、両者の照射効果の差異はアポトーシスによる細胞死が多くおきるからではなく、照射開始後早期に腫瘍細胞の分裂死が引き起こされ吸収されるなど別の要因による可能性が高いと考えられた。

## 2) 放射線誘発アポトーシスとBAX(Oncor) bcl-2(DAKO)の発現との関連

1995年3月から1996年10月までの子宮頸癌21例2期11例3期8例4期2例を対象に放射線誘発アポトーシスとBAX(Oncor) bcl-2(DAKO)の発現との関連を検討した。Apoptag in situ Apoptosis Detection Kit (Oncor)を用い、5000個以上の腫瘍細胞を数えインデックスを算出した。また免疫組織学的には抗BAX抗体(Oncor)と抗 bcl-2抗体(DAKO)を用いた。

結果：アポトーシスは照射前0.02%から9G

y時点で1.2%に有意に上昇した。照射前のBAX陽性率は\$ \$ %で照射により9Gy時点では60%に上昇した。しかし、bcl-2の陽性率は照射前が\$ \$ %で9Gy時点では\$ \$ %と有意な上昇は認められなかった。また、9Gy時点でBAX陽性9例中7例にアポトーシスがみられ、BAXとアポトーシスの間には有意な相関が認められた。

結論：子宮頸癌の放射線誘発apoptosisにはBAX蛋白の発現が重要な関連がある。

## 3) 重粒子線照射中に起きる子宮頸癌の再酸素化の研究

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。

重粒子線治療患者についても照射中に再酸素化が認められた。照射1週間の腫瘍酸素濃度の変化をみると、X線照射患者のそれに比べて有意の相違は認められなかった。臨床的には重粒子線治療ではX線照射に比べ、1週間目に腫瘍の縮小効果が認められ、2週間ほど肉眼的な腫瘍の縮小が早いことが確かめられたが、これは再酸素化が早期に起きるためではないと考えられた。

## 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) 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。

## 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62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った。

## 3. 参考文献

Nakano, T., Oka, K. Differential values of Ki-67 index and mitotic index of proliferating cell population: An assessment of cell cycle and prognosis in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer* 72, 2401-2408, 1993.

## 4. 成果発表

{論文発表}

Nakano, T., Oka, K., Negative role of Mn-SOD expression of tumor cells in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer Research*, 56, 2771-2775, 1996.

Takashi Nakano, MD, Kuniyuki Oka, MD, Atsuko Ishikawa, MD, Shinroku Morita, MD Correlation between c-erbB-2 oncogene and cell proliferation parameters in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer in press*

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.* 79, 79-86, 1996.

Oka, K., Nakano, T., Hoshi, T. comparative analysis of response to radiation in cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinomas: MIB1 and PC10 labeling indexes. *Cancer* 77, 2280-2285, 1996

{学会発表}

Immunohistochemical prediction of radiation response and prognosis in cervical cancer. The second IAEA Research Coordination Meeting of "Radiation responsiveness criteria for human tumors as a determinant for therapeutic mod

# PET による神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発

## Mapping of neural cell and glia cell activity with PET

( 8 D—0 0 4 )

研究代表者 井上 修<sup>a</sup>、小林 薫<sup>a</sup>、中野 貴之<sup>a</sup>、安藤 興一<sup>b</sup>、  
小池 幸子<sup>b</sup>、古澤 佳也<sup>b</sup>、石田 淳一<sup>c</sup>、Antony Gee<sup>d</sup>

O. Inoue, K. Kobayashi, T. Nakano, K. Ando,

S. Koike, Y. Hurusawa, J. Ishida, A. Gee

<sup>a</sup>阪大(医)、<sup>b</sup>放医研、<sup>c</sup>福大(薬)、<sup>d</sup>Auhus PET Center

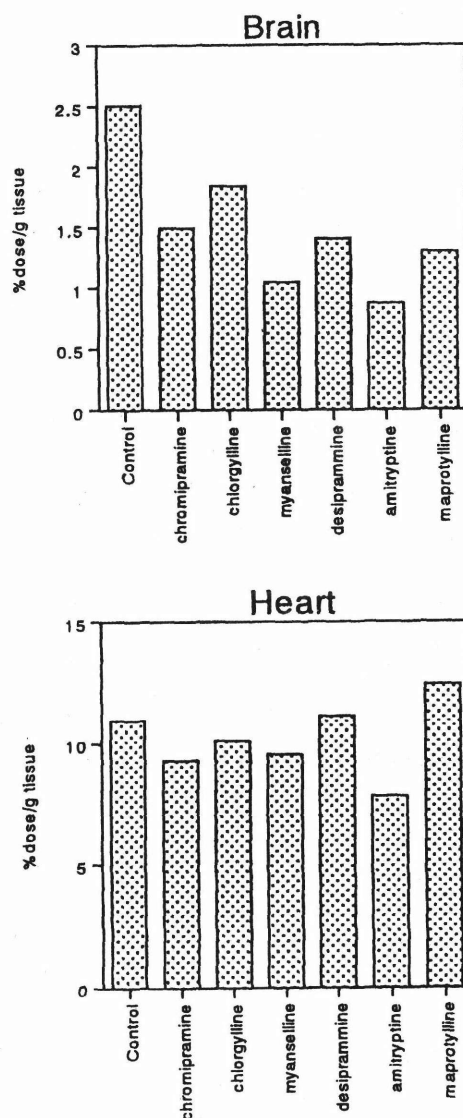
[Abstract] <sup>13</sup>N-labeled ammonia and <sup>11</sup>C-labeled two different basic amines with different pKa values were evaluated as selective radiotracer to measure neural and glial cell activity respectively. Brain uptakes of <sup>13</sup>N-ammonia were significantly altered by various kind of psychoactive drugs, which indicated that the converting rate of <sup>13</sup>N-ammonia to <sup>13</sup>N-amino acid might be regulated by neural-activity. The kinetics of two different <sup>11</sup>C-labeled amines (methamphetamine and bb-difluoro-methamphetamine) in pig brain were measured with PET. The ionic interaction seemed to be more important rather than hydrophobic interactions in the brain, and combined use of two different amines with different pKa values has high potency for the quantitative analysis of binding sites for basic amines in the brain.

### [研究の目的]

本研究は中枢神経系における神経細胞とグリア細胞との活動指標を弁別測定する方法を開発し、PET によるグリア細胞由来の脳腫瘍の質的診断や治療効果判定及び放射線照射によって生じる神経系の機能障害の診断に資することを目的とする。

### [今年度の研究経過及び成果]

本年度はグリア細胞に選択的なトレーサーとして <sup>13</sup>N-標識アンモニアを、また神経細胞に選択的な候補トレーサーとして <sup>11</sup>C-標識塩基性アミンに焦点を絞り動物を用いた基礎的検討を行った。<sup>13</sup>N-アンモニアに関してはマウス静注直後における脳と心筋における摂取率に及ぼす種々の向精神薬の影響を調べた。その結果 <sup>13</sup>N-アンモニアの脳の取り込みにおける律速因子として血流以外にグルタミン合成酵素によるアミノ酸への代謝変換速度が関与している事が示唆された。図

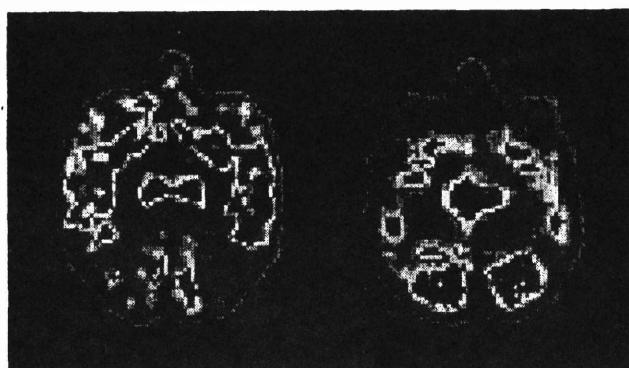


図—1

-1に $^{13}\text{N}$ -アンモニアの脳及び心筋摂取率に対する種々の抗うつ薬の効果を示すが、その他の向精神薬でも脳摂取率が著明に変化することから脳内での代謝変換速度が神経性の調節を受けている可能性が示された。またサル脳における $^{13}\text{N}$ -アンモニアの分布及び動態を $^{18}\text{F}$ FDGと比較測定した結果図-2に示すように脳内の分布像は両者間で明らかな差を認めた。

ヒトニューロblastomaをヌードマウスに移植した系における $^{13}\text{N}$ -アンモニアの腫瘍への集積は周囲の正常組織(筋肉)と比較しても約1/8と低値を示し、本トレーサーがグリア細胞に選択的である可能性が示唆された。また今後の定量解析を目的として、入力関数である血中放射能動態を正確に測定するための迅速なLC分析法を確立した。一方塩基性アミンと脳組織との相互作用を解明するためにpKa値の異なる2種類の $^{11}\text{C}$ -標識アミン、 $^{11}\text{C}$ -メタアンフェタミン(MAMP)、および $^{11}\text{C}$ - $\beta$ ジフルオロメタアンフェタミン(DiFMAMP)を標識合成し、ブタ脳の経時的な放射能動態をPETで計測した。同時に動脈血中の未代謝物を分析しコンパートメントモデルを用いて定量評価した。図-3に $^{11}\text{C}$ -MAMPと $^{11}\text{C}$ -DiFMAMPのブタ脳におけるトレーサー動態を示す。この結果から塩基性アミンと脳組織との相互作用には疎水性相互作用と比較してイオン性相互作用がより重要な因子であることが判明した。塩基性アミンの脳への集積機序を図-4に示すコンパートメントモデルに簡略化すると、イオン性の相互作用に関して、標的分子との結合活性を定量評価できることが示された。今後グリオーマ、ニューロblastoma、その他の腫瘍細胞について、塩基性アミンとの結合部位があるか否かについてインビトロ、インビボ両方の系について検討を行い同時に定量解析法を確立する必要がある。

これまで陽子線の片側線条体照射(30Gy)ラットにおいて $^3\text{H}$ -QNBのインビボ特異結合が増加することが報告されており、物性の異なる2種類の標識リガンドの併用により生体膜の損傷などを画像解析できず可能性を指摘してきた。本年度は60Gy照射ラット脳における $^3\text{H}$ -QNB、 $^{11}\text{C}$ -NMPBのインビボ結合を比較測定した結果、 $^3\text{H}$ -QNBで約40%の結合の増加を認めたとに対し $^{11}\text{C}$ -NMPBは約20%の増加を認め、 $^3\text{H}$ -QNBの方が測定感度に優れていることが判った。



$^{18}\text{F}$ FDG  $^{13}\text{N}$ NH<sub>3</sub>

図-2

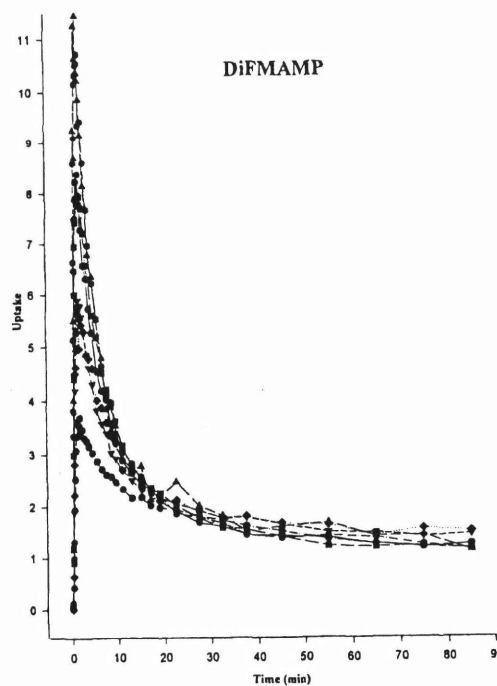
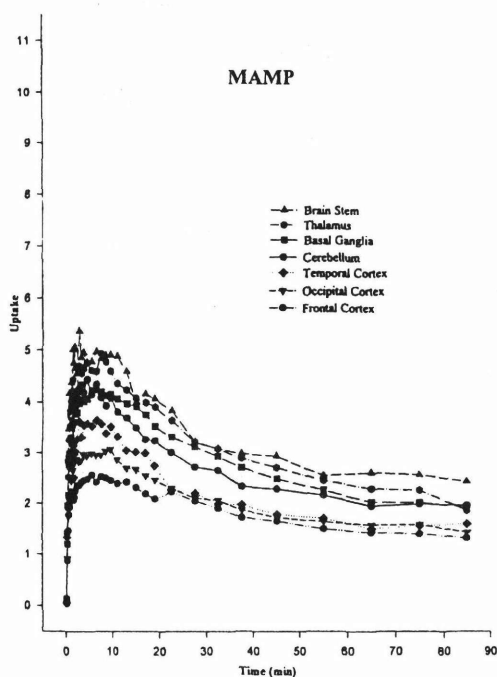


図-3



[今後の研究計画]

1.  $^{15}\text{N}$ -アンモニアの評価

- a) サルにおけるトレーサ動態の定量解析法の確立
- b) グリオーマ移植動物における  $^{15}\text{N}$ -アンモニア動態の測定
- c) グリオーマ移植動物における  $^{15}\text{N}$ -アンモニア動態に及ぼす照射の影響 (重粒子)

2. 標識アミンの評価

- a) ラット、サルにおけるトレーサ動態の測定とコンパートメントモデルによる定量解析法の確立 (代謝物分析法の確立を含む)
- b) グリオーマ、ニューロblastoma移植動物における  $^{14}\text{C}$ -アミンの動態測定
- c) グリオーマ、ニューロblastoma移植動物における  $^{14}\text{C}$ -アミンの動態測定に及ぼす照射の影響

3. 標識リガンドの併用による放射線障害の画像化

- a) 2種類の標識リガンド併用による速度因子 ( $K_{on}$ ,  $K_{off}$ ) の画像化
- b) 放射線照射のレセプター結合に及ぼす影響の経時変化
- c) 放射線照射ラット脳における神経伝達物質動態の測定 (マイクロダイアリシス)

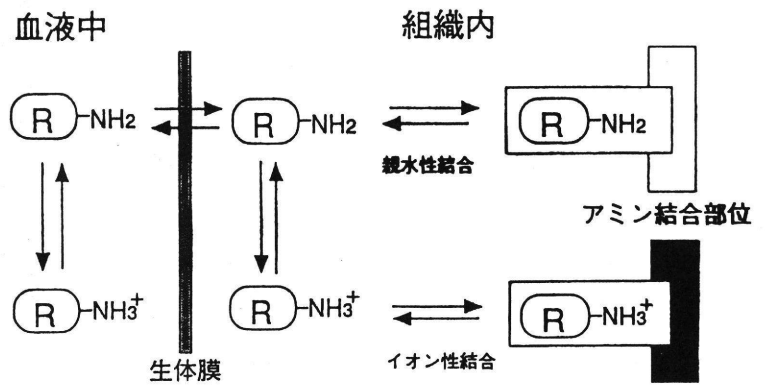


図-4

# 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システム化の研究

The cancer functional diagnosis and the evaluation of therapeutic effects using  
imaging techniques.  
(8D-101)

吉川京燦, 今井康則, 古賀雅久, 金井昌訓, 神立 進, 加藤博敏, 辻井博彦, 富谷武浩, 須原哲也,  
吉田勝哉, 鈴木和年, 村山秀雄, 遠藤真広, 井上 修<sup>a</sup>, 岡田淳一<sup>b</sup>, 穴戸文男<sup>c</sup>, 福田 寛<sup>d</sup>  
K. Yoshikawa, Y. Imai, M. Koga, M. Kanai, S. Kandatsu, H. Kato, H. Tsujii, T. Tomitani, T. Suhara,  
K. Yoshida, K. Suzuki, H. Murayama, M. Endo, O. Inoue, J. Okada, F. Shishido, H. Fukuda.

## Abstract

The role of PET in clinical diagnosis of cancer and the evaluation of therapeutic effects were studied. The change of C-11 methionine uptake in tumor between pretreatment and post-treatment of HIMAC was compared with clinical prognosis. It found that the prognosis of cases which showed high accumulation of C-11 methionine in tumor at pretreatment seemed to be poor. The cases which show high accumulation of C-11 methionine in tumor after treatment also seemed to have poor prognosis. In some cases, the amount of changes of tumor C-11 methionine uptake between before and after treatment was not correlated to prognosis. No changes of C-11 methionine uptake in brain tumor was observed in this study. It strongly suggested that some more study and another approach were needed to find out the metabolic reaction of brain tumor to HIMAC therapy.

## 1. 研究の目的及び年次計画

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、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。さらに、重粒子線治療により照射領域に生成される極微量のC-11の分布をPETによって画像化するAutoactivation法の臨床応用研究の基礎検討を行う。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

平成8年9月の時点で抗腫瘍効果（局所一次効果）および局所制御率が評価部会に報告された重粒子線治療臨床試行患者（平成6年6月から平成8年2月の間に重粒子線治療を受けた全101症例）のうち、治療後にPET検査を施行されPET評価の検討対象となり得た61症例について、PETによる重粒子線治療評価の基礎的検討を行った。治療開始1ヶ月前以内と治療終了後1ヶ月以内の2回検査を施行し得た症例を対象に評価した。腫瘍集積の評価は腫瘍部の集積を正常組織に対する比で表した（腫瘍正常組織比）。

治療前メチオニン集積率では中枢神経の平均が他部位と比べ3.2と低い値を示しており、またその分布も比較的狭い範囲に分布していた（分散は0.83）。一方、頭頸部と肺は平均も高く、また分散もそれぞれ10.0と28.5とばらついていていた。頭頸部の腫瘍が全体に高い値を示していたが、これは頭頸部の腺組織や口腔・咽頭粘膜などが生理的にも強い集積を示すことから、この部位原発の腫瘍もメチオニン集積の高い傾向があると考えられた。

治療後メチオニン集積率では中枢神経の平均は3.1で治療前とほとんど変化しておらず、分散は0.94で若干分布が広がっていた。他の部位では平均で、頭頸部5.6、肺5.6、子宮頸部4.5とそれぞれ減少していた。これを減少率でみると、治療前後メチオニ

ン集積変化率で中枢神経の変化率は平均1.00でほとんど変化していないことが分かる。一方、他の3部位は頭頸部0.60、肺0.87、子宮頸部0.49と減少していた。従って現在のところ中枢神経で重粒子線治療によるメチオニン集積率の変化がほとんど認められないことは非常に特異的な現象であると印象された。この点に関して、他組織とは異なった中枢神経特有のメチオニン代謝機序の関与の有無や重粒子線治療に対する中枢神経腫瘍の反応の違いなど今後の検討が必要である。

治療前に特に高いメチオニン集積を示した肺癌と歯肉扁平上皮癌の2症例は何れも予後不良で観察期間10.2および8.3ヶ月でそれぞれ死亡している。これらの症例は治療後メチオニン集積率も他と比べ高い値を示していた。一方、変化率でみると歯肉扁平上皮癌症例は0.89%と僅かの減少であったが、肺癌症例では0.49と良く減少していた。このことから、単に治療前後でのメチオニン集積率変化率の多寡では予後に関する推定は難しい可能性があり、治療前に非常にメチオニン代謝が高く、また治療後も十分低い値にまでメチオニン集積が減じないものは予後が悪い傾向がある可能性が考えられた。

頭頸部症例に関しては治療後のメチオニン集積の残存が高いものほど予後不良である可能性が推測された。また、予後良好なものは治療後のメチオニン集積率も低い傾向を示し、減少率も良好である傾向を認めた。

中枢神経症例では現在のところ死亡例と生存例の間でメチオニン集積率に一定の傾向を指摘できない。全体に重粒子線治療前後のメチオニン集積率の変化もほとんど認められない。先にも述べたが中枢神経特有のメチオニン代謝機序の関与の有無や重粒子線治療に対する中枢神経腫瘍の反応の違いなど今後の検討が必要と考えられ、メチオニン集積残存の機序・原因は不明であり今後の検討を要する。

子宮頸癌症例では重粒子治療により全体にはメチオニン集積が減少していたが一部に再発あるいは腫瘍残存が認められ、そのうち1例が死亡していた。この腫瘍残存症例では治療前後でメチオニン集積率は良く

減少していた。また、再発症例は治療後のメチオニン集積率はあまり減少しておらず高い残存を示していた。以上の結果から残存を示した症例はもう少し治療追加が可能であったら腫瘍がコントロールできた可能性も考えられた。また、子宮頸癌においても治療後のメチオニン残存が高い傾向のものは再発の可能性が考えられた。

今回の検討から

- ・治療前に高いメチオニン集積率を示すものは予後不良の可能性があった
- ・治療後もメチオニン集積率が高いものも予後不良の可能性があった
- ・治療前後のメチオニン集積率変化が大きく減少していることは必ずしも予後良好の指標とはなり得ない可能性がある
- ・中枢神経では重粒子治療によるメチオニン集積率変化はほとんど認められず、中枢神経特有のメチオニン代謝機序の関与の有無や重粒子線治療に対する中枢神経腫瘍の反応の違いなど今後の検討の必要性がある

という結果が示された。

Autoactivation法の臨床応用に関しては、本年度は重粒子線棟にPET装置の導入が果たされ、機器の物理特性評価とファントムを用いた照射実験に基づく基本実験が施行され良好な結果が得られた。

MRIに関しては肺癌の縦隔転移リンパ節描出能を評価するためCTおよびメチオニンPETを同時期に行い病理標本と対比し検討した。呼吸同期下のMRIはほとんどの症例でCTより明瞭にリンパ節を描出し、特に肺門リンパ節や気管近傍の扁平なリンパ節の描出に優れていた。CT、MRIおよびPETの診断能を比較するとMRIは最もsensitivityが良く、またspecificityはPETが特に優れていた。

- 
- a 大阪大学
  - b 成田日赤
  - 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)

(8D-102)

研究代表者 西村恒彦<sup>a</sup>、井上 修<sup>a</sup>、小林 薫<sup>a</sup>、高井伸彦<sup>b</sup>、中野貴之<sup>a</sup>  
岡田知也<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>、蒲原敦子<sup>c</sup>、安藤興一<sup>c</sup>

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

T.Okada, Y.Furusawa, A.Kabahara, K.Ando

<sup>a</sup>阪大(医) <sup>b</sup>福岡大(薬) <sup>c</sup>放医研

### [Abstract]

Effects of proton irradiation on neuro-receptor binding in rat brain or heart were studied. The left side of rat brain or the heart were irradiated with focused beam of 70MeV of proton (30~100) under pentobarbital anesthesia (40mg/kg). <sup>125</sup>I-Iomazenil binding in vivo was increased in irradiated region of cerebral cortex, compared with non-irradiated region at 24hours after proton irradiation (30Gy). <sup>3</sup>H-QNB binding in vivo was also increased in the irradiated heart at 22hours after irradiation (60Gy), as well as the increase of binding in the irradiated brain. Apomorphine induced behavior of rat whose brain were unilaterally irradiated were studied. The rotation directions were reverse between at 1day and at 7, 21, 28days after proton irradiation. It is suggested that neuro-receptor mapping has some potencies to detect early symptom of radiation injury.

### [研究の目的]

本研究は、放射線照射によって生じる種々の神経症状を情報伝達物質受容体を画像化することによって解明し、放射線治療の副作用の軽減のための防止法および薬物治療法の開発を目的とする。

### [年次計画と今年度の研究経過および成果]

#### 平成6年度・平成7年度

70MeVのプロトンビーム(直径9.8mm)をラット脳に片側に30Gy照射し、24時間後および2週間後におけるドーパミンD<sub>1</sub>レセプター(<sup>3</sup>H-SCH23390)、ドーパミントランスポーター(<sup>125</sup>I-RTI-55)、ムスカ

リン性アセチルコリンレセプター(<sup>3</sup>H-QNB)のインビボ結合をイメージングプレート法において検討し、これらのトレーサの集積が照射側において有意に増加することを認めた。

また<sup>3</sup>H-QNBの特異結合に関して大脳皮質・線条体においてはプロトン照射量の用量依存的に増加するが、小脳における特異結合には変化が認められなかった。

照射後のラット脳切片を用いて<sup>3</sup>H-QNBのインビトロ結合を調べたところ、照射側と対側の間で有意な差を認めなかったことより、プロトン照射による<sup>3</sup>H-QNBの結合の変化はインビボ固有のものであることが判った。

#### 平成8年度

1) ラット脳の片側にプロトンビームを100Gy照射し、1、7、14、21、28日後にapomorphine(0.5mg/kg)を腹腔内投与してラットの回転運動を1時間調べたところ、照射1日後ではラットが照射側方向に回転したのに対し、7、21、28日後においては対側方向への回転運動が認められた。(Fig-1)

2) プロトンビーム30Gyをラット脳に片側照射し24時間後の中枢性ベンゾジアゼピンレセプターリガンド<sup>125</sup>I-Iomazenilのインビボ結合においても対側と比較して照射側の大脳皮質で有意な増加を認めた。

(Fig-2)

3) プロトンビーム(直径20mm)60Gyをラット心臓に照射し、22時間後における<sup>3</sup>H-QNBのインビボ結合の変化を検討したところ、非照射群と比較して

照射群の心臓の<sup>3</sup>H-QNB結合量に約18%の増加が認められた。(Fig-3)

4) プロトンビーム30Gyを片側に照射し24時間後のラット脳において、虚血時に発現する蛋白ORP-150についてin situ hybridizationおよび免疫組織化学法を用いて検証したところ、照射側と対側との間にその蛋白およびmRNAの発現量には有意な差が認められなかった。

以上の実験結果より放射線照射は種々のレセプターのインビボ結合を増加させるが、この変化は照射後早期におこる現象であることが示唆された。放射線による生体分子の主な変化としては生体膜の過酸化が知られているが、本研究でのプロトン照射によるインビボレセプター結合の増加には生体膜の過酸化が重要な要因として働いていると考えられる。今後、膜の過酸化がインビボレセプター結合に及ぼす影響を検証していく必要がある。

また今回分子生物学的手法を用いてプロトン照射による生体分子(蛋白・mRNA)への影響を検討したが、変化がみられなかった。更に別の蛋白に関しても調べる必要があるが、分子生物学的手法と比較してインビボレセプターマッピングの方が放射線障害早期の変化を鋭敏に検出できる可能性があると考えられる。

一般に放射線照射による障害は照射後日時を経過して発生するが、早期の時点においてその生体内変化を検出し何らかの処置をすることで放射線障害を防止できる可能性がある。別なアプローチからの検討も含めて、インビボレセプターマッピング法の有用性について調べていく必要があると思われる。

3年間の本研究によりインビボレセプターイメージングは放射線照射により生じる種々の神経系の微小な変化を検出可能な方法であることが示唆され、将来PETやSPECT等の非侵襲的測定法を用いてヒトへの臨床応用が期待される。

Fig-1 片側脳プロトン照射ラットのapomorphine誘発回転運動

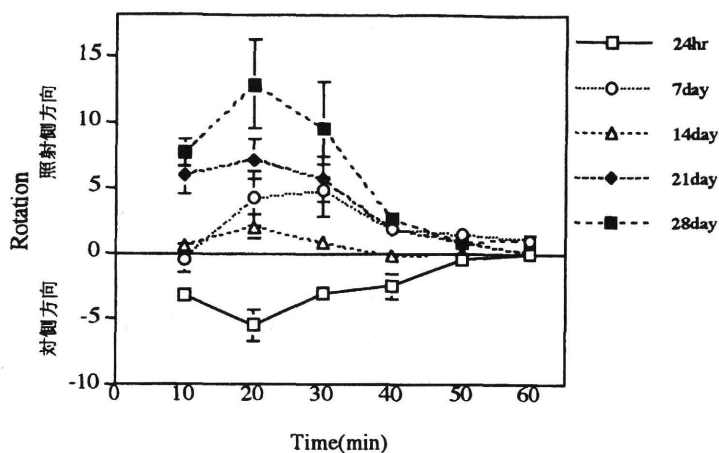


Fig-2 <sup>125</sup>I-Iomazenil binding

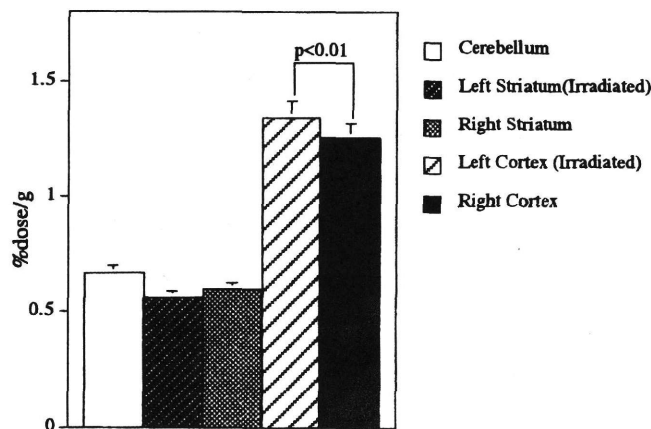
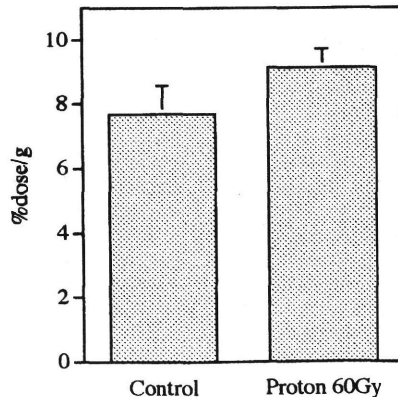


Fig-3 <sup>3</sup>H-QNB binding in rat heart



生 物 班

# 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

### (8B-104)

渡辺敦光<sup>a</sup>, 荻生俊昭<sup>b</sup>

H. Watanabe and T. Ogyu

**Abstract**The effects of heavy ions on tumorigenesis in B6C3F1 mice were examined. Six-week-old both sex animals were divided into 4 groups and exposed heavy ions 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 heavy iron female mice as compared with non-irradiated group. There are no differences of tumor induction between irradiated and non-irradiated animals.

#### はじめに

重粒子の癌に対する治療が放医研で進行している。これと平行して基礎的な研究も開始されている。我々はその生物班として、重粒子の生物影響を調べるために、腫瘍発生の X 線に対する生物学的効果比を研究して来た。今回は SOBP の distal end から上流 2cm の所に動物を置き照射したが、今回は proximal point から 2cm 上流に動物を置き照射し、distal end で照射した場合と比較した。

#### 材料と方法

動物は 6 週齢の両性の Crj:B6C3F1 マウスを用いた。粒子線は HIMAC の Carbon 290

MeV/u で、6cm の spread out beams (SOBP) を使用した。SOBP の proximal point から 2cm の上流にマウスへの入射の表面に entrance の物理線量は 0.375Gy、マウスの入射表面の物理線量は 0.439Gy で照射した。各性で照射群並びに非照射群を設け合計 4 群とし 1 群約 30 匹の動物を使用した。照射後 1 ヶ月後に放医研より原医研へ空輸されその後 12 ヶ月原医研で飼育した。動物は毎月体重を測定し、瀕死若しくは死亡した動物は剖検した。照射後 13.5 ヶ月後にすべての動物は屠殺した。屠殺時には体重、主要臓器重量を測定し、中性ホルマリンで固定し、組織切片を作成中である。

#### 結果

重粒子照射群では雄では照射 286 に日目、333 日に死亡した動物ではリンパ腫が発生した。非照射の雄では 295 日に死亡し、腹腔内に sarcoma が認められた。雌では 311 に死亡したが腫瘍は認められなかった。その他の動物は屠殺時まで生存した。体重は雄の場合非照射群は照射群より重

<sup>a</sup> 広大原医研環境変異,

<sup>b</sup> 放医研第 5 研究グループ

**Table 1 Mean survival and organ weight (Relative weight)**

Group	Mean survival (days)	Body (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Uterus (g)	Testis (g) or ovary (mg)	Adrenal (mg)	Spleen (g)
Heavy Male	403±28	44.7±4.7	2.41±1.12 (54.4±26.4)	0.64±0.07 (14.32±0.82)		0.25±0.02 (5.53±0.56)	86±11 (0.19±0.03)	0.37±1.08 (8.64±25.3)
Control Male	406±21	45.9±6.2	2.19±0.34 (46.6±7.3)	0.63±0.07 (13.48±1.54)		0.25±0.03 (5.28±0.72)	98±16 <sup>a</sup> (0.21±0.03)	0.14±0.09 (3.12±2.93)
Heavy Female	407±18	45.9±6.6	1.60±0.26 (35.1±4.8)	0.39±0.04 (8.67±1.28)	0.22±0.14 (4.66±2.78)	49±66 (1.02±1.26)	11±2 (0.25±0.06)	0.14±0.06 (3.20±1.68)
Control Female	411±1	39.2±4.4 <sup>a</sup>	1.55±0.14 (39.8±3.6)	0.39±0.02 (9.96±0.95)	0.47±0.20 <sup>a</sup> (12.29±5.47)	59±137 (1.54±3.57)	12±5 (0.32±0.13)	0.14±0.04 (3.73±1.26)

a: Significantly different from Heavy Female (P<0.01)

b: Significantly different from Heavy Male (P<0.01)

**Table 2 Incidence of tumor**

Group	Effective No of animal	No of tumor bearing animals	Hepatoma		Other tumor
			Incidence	Size	
Heavy Male	27	8(29.6)	6(22.2)	1.41±3.28	Lymphoma 2(7.4) Sarcoma 1(4)
Control Male	32	6(18.8)	5(15.6)	0.98±3.38	Sarcoma 1(3)
Heavy Female	30	4(13.3)	2(6.7)	0.44±2.16	Harderian 2(6.7)
Control Female	31	0	0		0

かった。しかし雌では照射群の方が非照射群に比べて有意に重かった。肝臓、腎臓は雄は雌に比べて重いが照射群並びに非照射群の間では差は認められなかった。精巣、卵巣は照射群並びに非照射群で差は認められなかった。雌の脾臓は差を認められないうが、雄では2例重量の重い症例があり、平均値が増加した。しかし両者間で差は認められなかった。副腎は雄が雌に比べて重いが、特に雄では重粒子群の副腎重量が非照射群に比べて有意に減少した。同様に子宮は重粒子群は非照射群に比べ約半分の重量に減少した。

肉眼的観察では雄の重粒子照射群では有効動物27匹中8匹(29.6%)の動物に腫瘍が認められた。非照射の雄では32匹中6匹(18.8%)に腫瘍が認められた。しかし両者

の間で統計的に有意の差は認められなかった。照射群ではリンパ腫が早期に2例出現した。肉腫がそれぞれ1例ずつ出現した。その他の腫瘍として、肝腫瘍が照射群では6例(22.2%)に、非照射群では5例に(15.6%)に出現した。大きさはそれぞれ1.41±3.28並びに0.98±3.38と、照射群が少し大きい傾向があった。雌では照射群は30匹中4例に(13.3%)に腫瘍が認められた。肝腫瘍が2例に、ハーダー腺腫瘍が2例に認められた。しかし非照射群では肉眼的に腫瘍は認められなかった。

### 結論

SOBPのproximal pointから2cm上流に動物を置き照射したが非照射動物群と発癌率に差は認められなかった。



## 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 rats at NIRS-HIMAC (8B-105)

峠本勝司<sup>1)</sup>、伊地智昭浩<sup>1)</sup>、廣田佐栄子<sup>2)</sup>、副島俊典<sup>2)</sup>、辛嶋 博<sup>2)</sup>、木村修治<sup>2)</sup>、入江俊章<sup>3)</sup>  
K.Taomoto M.D.<sup>1)</sup>, A.Ijichi M.D.<sup>1)</sup>, S.Hirota M.D.<sup>2)</sup>, T.Soejima M.D.<sup>2)</sup> H.Karashima PhD<sup>2)</sup>,  
S.Kimura M.D.<sup>2)</sup> and T.Irie PhD.<sup>3)</sup>

#### Abstract

Therapeutic effects of single irradiation with Spread-Out- Bragg-Peak (SOBP) carbon-ion or X-ray beam were examined on the intracerebral human glioma xenografts in nude rats. Therapeutic effects were judged by the tumor size measured with pre- and post-treated Gd-enhanced MRI and survival time. Mean survival time of control (untreated) group was 28 days. Mean survival times of single heavy ion radiation group (10, 20, 30, 40 Gy) after irradiation were 35, 27.7, 26, 13 days, respectively. Mean survival time of single Linac radiation group (10, 20, 30, 40 Gy) after irradiation were 34.5, 20, 13, 12 days, respectively. There was no significant differences of survival time between HIMAC and Linac group. Low radiation doses (10 Gy) group had longer survival time than high doses (40 Gy) group in both HIMAC and Linac irradiation modalities. Sizes of tumors in most of the cases were enlarged after irradiation by MRI. The brain edema and acute toxicity of surrounding tissues by single high dose irradiation was susceptible influenced on short survival time in 40 Gy irradiated group.

#### 1. 研究の目的及び年次計画

【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、従来の X 線、コバルト等の放射線治療には抵抗性である。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

果が期待されており、重粒子線による悪性 glioma の治療効果を検討する目的で我々は 1 昨年よりこの共同利用研究に参加し、今年度は主に脳内移植モデルを用い、腫瘍縮小効果の有無と中枢神経組織への影響を検討することを目的とした。この基礎的研究は、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 8 年度実験計画】

実験脳腫瘍に対する 1 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

#### 【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=40) はマシンタイムが決定した時点で、照射実験日の約 3 週間前に放医研重粒子線治療センター動物室又は当センター動物実験室で生後 4 週令のオス Fisher344/Icl-rnu ノードラット (体重 70-80g) をネンプタールで麻酔し、定位脳手術装置を用いて右前頭葉内 4 mm の深さにヒト悪性グリオーマ細胞 U-251MG を  $1 \times 10^6$  個を移植した。当センターで移植したノードラットに関しては重粒子線照射 1-3 日前に移植腫瘍の GD enhanced MRI を撮影し、腫瘍の部位大きさを確認し、放射線医学総合研究所に移送し、重粒子線照射を行った。Linac 照射群 (N=20) は兵庫県立成人病センターで同様に移植した担腫瘍ノードラットに重粒子線治療と同じ期間を置いて MRI 撮影を行い、腫瘍生着を確認後照射した。

##### (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 φ、bragg peak は 6cm-SOBP を用いた。LET は 100kev で照射線量は 10、15、20、25、30、40Gy。照射野は直径 10 mm で腫瘍部位を含む右大脳半球前半分が含まれた。

Linac : 兵庫県立成人病センターの臨床用 4 MeV Linac 装置 (NEC: NELAC1004 型) を用いて照射を行った。照射野は右大脳半球全体に及んだ。照射線量は 10、20、30、40、50 Gy。

### (3) 腫瘍体積の測定

両群とも照射前後で MRI 撮影により腫瘍の部位、大きさを確認した。Tumor volume は GD-enhanced lesion の最大長径と短径を求め次式にて求めた。Tumor volume = 長径 × 短径<sup>2</sup> / 2

### (4) 生存期間

照射後死亡までの期間を測定した。

### (5) 病理学的検討

死亡した時点で剖検し、脳全体をホルマリン固定した後 brain cutting を施行し、肉眼的に腫瘍の有無を確認後、パラフィン包埋切片を H. E. 染色し、組織学的に病変を検索した。一部に免疫組織学的検索を行った (MIB-1 による細胞増殖能の検討)。

### 【結果】

(1) ヌードラット脳内移植ヒト悪性グリオーマに対する重粒子線照射と Linac 照射による生存期間の比較検討

ヒト悪性グリオーマ細胞 U-251MG を  $1 \times 10^6$  個脳内移植したヌードラットは移植後平均 28 日 (24-35 日) で腫瘍死した (Control N=10)。HIMAC 1 回照射では 10 Gy 照射群 (N=10) の照射後平均生存期間は平均 35 日で最も長かった。20Gy 照射群 (N=9) は 27.7 日、30 Gy 照射群 (N=9) は 26 日で差はなく、40 Gy 照射群 (N=8) は 13 日で有意に生存期間が短かった。移植後の生存期間は 10 G

y 照射群 60 日、20 Gy 照射群 52 日、30 Gy 照射群 48 日、40 Gy 照射群 38 日で非照射のコントロール群 28 日と比較すればいずれも生存期間の延長を認めたが、1 回照射線量が多くなるにつれて生存期間は短くなっており、特に 40 Gy 照射群では大量照射による中枢神経系への毒性及び口腔粘膜などへの影響、等による急性期の放射線障害が示唆された。MRI による腫瘍縮小効果は明らかでなく、大部分は腫瘍増大ないし播種を認めた。腫瘍縮小ないし消失は 10 Gy 照射で 2 例認め 156 日、215 日の長期生存を認めた。30 Gy 照射群でも 2 匹 215 日の長期生存 (現在も生存中) 例がある。一方 Linac 1 回照射群の照射後生存期間は 10 Gy 照射で 34.5 日、20 Gy で 20 日、30 Gy で 13 日、40 Gy で 12 日であり HIMAC 照射群と同様の傾向を認めた。MRI ではいずれも腫瘍の増大が認められ、腫瘍消失を見たのは 20 Gy 照射の 1 例のみで 166 日生存した。10Gy 照射群では HIMAC 照射群の方が Linac 照射より照射後の生存期間は有意に長かったが、移植後からの生存期間ではいずれの照射線量においても有意差は認められなかった。

(2) HIMAC 照射側と非照射側における脳組織の病理学的変化および MIB-1 免疫染色による腫瘍組織の増殖能の比較検討  
HE 染色による病理組織学的検討では腫瘍はいずれも脳実質内及び蜘蛛膜下腔に浸潤しておりヒト悪性グリオーマの組織像をよく再現していた。照射による組織学的変化に関しては現在検討中である。



- 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

# 重粒子線による悪性神経膠腫治療機構に関する基礎的研究 Therapeutic Effect of Charged Particles on Glioblastoma Cell Lines (8B-106)

<sup>1</sup>坪井康次、<sup>1</sup>土田幸広、<sup>2</sup>安藤興一

<sup>1</sup>Koji Tsuboi, <sup>1</sup>Yukihiro Tsuchida, <sup>2</sup>Koichi Ando

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

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

## 【Abstract】

Therapeutic effect of high LET carbon monopeak beams were analyzed using three glioblastoma cell lines (A-172, U-251, TK-1). Cytotoxicity was measured by standard colony formation assay, erythrosin-B dye exclusion assay and LDH release assay. These methods were selected to evaluate radiation induced non-productive cell death which is essential for reduction of tumor cell population. In addition, morphological change of the nucleus was observed chronologically to detect apoptosis. Selected LET's were 20, 40, 80 keV/ $\mu\text{m}$  and dose of 10 Gy were irradiated uniformly on each cell line. Colony formation assay indicated that survival fractions decreased exponentially as dose increased, and this effect appeared to depend on the value of LET within the range studied. Although dye exclusion assay indicated that cell death index (CDI) increased chronologically in all cell lines, there was no correlation between CDI and LET values. Apoptotic cells were observed on the 4th day or later, but the ratio of apoptosis was appeared to be significantly low. LDH release assay showed no increase of LDH activity in the culture media during 7 days following carbon beam irradiations, while LDH of cell layers were increase gradually. This might indicate that these tumor cells can proliferate even after 80 keV/ $\mu\text{m}$  carbon beam irradiation. Thus, carbon beams can inhibit proliferation of glioblastoma cell lines, however, non productive cell death such as apoptosis is not likely to occur.

## 【研究目的】

悪性神経膠腫は $\gamma$ 線や抗腫瘍剤に対する感受性が低く、きわめて難治性の脳腫瘍である。in vitro においても悪性神経膠腫の培養細胞は正常のグリア細胞や線維芽細胞などに比べ $\gamma$ 線に対する感受性は低いことが報告されている。このような難治性脳腫瘍に対して重粒子線の効果が期待されているが、その理由は重粒子線の LET が高いのみならず、鋭い Bragg peak を持ち、酸素増感率(OER)が低いという特徴を持つため、理論的には照射範囲を限定し、かつ組織の酸素分圧に依存せずに高い生物学的効果を得ることができると考えられる。

我々はこれまでに膠芽腫に対する重粒子線の臨床応用にに向けた基礎的な裏付けを得るため、in vitro における膠芽腫細胞の重粒子線感受性を主としてコロニー形成能による生存率から検討してきた。しかし、臨床での脳腫瘍に対する治療効果判定では、増殖が停止するのみでは有効とはされず、腫瘍サイズの縮小が不可欠である。そこで、今年度の研究では従来のコロニー形成率に加え、照射後の腫瘍の縮小に対応すると考えられる細胞死を指標として、悪性神経膠腫に対する重粒子線の生物学的効果を検討した。

## 【対象】

悪性神経膠腫細胞株 U-251, TK-1, A-172 を対象として用いた。細胞の培養条件は平成7年度研究報告の中に記載してある。

## 【方法】

1. 照射：重粒子線の照射は放医研 HIMAC のビームタイムに従って生物照射室にて行なった。使用したビームは 290MeV/u の mono-peak carbon Beam で 20、40、80 keV/ $\mu\text{m}$  の LET を選択し、全て 10 Gy の照射を行った。今年度はこれまでに3回の照射実験を行うことができた。コントロールとしては筑波大学医学 RI 棟の Gammacell (<sup>137</sup>Cs) で同様に 10 Gy の  $\gamma$  線照射を行なった。

2. コロニー形成率：従来のコロニー形成法による生存曲線の作成法については昨年度の報告中に記載してある。

3. エリスロシン B 色素排除法

照射終了後 1、2、4、7、10 日目に付着細胞をトリプシンにてはがし、培養液中に浮遊してきた細胞と共に遠心分離後エリスロシン B の最終濃度が 0.05% となるよう PBS にて希釈し全細胞数及び染色された細胞(死細胞)数を求め、全細胞数に対する死細胞数の割合を Cell Death Index とした。同時に apoptosis の出現率を観察するために細胞の核を Hoechst 33342 (Calbiochem) にて染色し蛍光顕微鏡にて経時的に核の形態を観察した。

4. LDH Release Assay

照射終了後 1、2、4、7 日目に培養上清中の LDH 活性を測定し死細胞数の指標とした。LDH 活性測定には LDH 測定キット(極東製薬)を用いた。培養上清を 50 $\mu\text{l}$  ずつ 96-well microplate (Falcon) に移し、発色剤を 50 $\mu\text{l}$  加え、45 分間室温放置後反応停止液 100  $\mu\text{l}$  を加え microplate reader (MPR A4i, TOSOH) にて 540nm での吸光度を測定した。なお、生細胞数の指標として、付着細胞にラウリルジメチルアミノ酢酸ベタインを添加し、上記と同様の方法で LDH 活性を測定した。

## 【結果】

コロニー形成率による Survival Curve を Fig. 1 に示す。今回使用した LET の範囲では LET 依存性に Survival Fraction の減少を認めた。これらの詳細は前年度に報告した。

エリスロシン B 色素排除法による結果を Fig. 2 に示した。いずれの細胞でも照射後、時間の経過とともにほぼ linear に Cell Death Index (CDI) は上昇したが、その値は LET には依存せず、U251 では逆に  $\gamma$  線で最も高く、80 keV/ $\mu\text{m}$  では最

も低い結果となった。対象の非照射群ではいずれの細胞でも CDI は約 10% で一定であった (Fig. 2)。また、照射後の核の形態を Hoechst 33342 にて染色し経時的に観察した結果、いずれの LET でも照射後 4 日目以降で apoptosis を起こした細胞を認めることができたがその割合はきわめて少なかった。

LDH Release Assay では培養上清中の LDH の値は照射後 7 日まで測定したが、いずれの細胞株でも上昇は全く認められなかった (Fig. 3)。同時に測定した Cell Layer の LDH は、非照射対照群はいずれの細胞でも時間とともに上昇した。U251 では 4 日目でプラトーになっているがこれは細胞が Confluent になり増殖が抑えられた結果と考えられる。一方、照射群では A-172 はほぼ横這いで増殖は抑えられていると考えられるが、TK-1, U-251 では照射後も上昇を認め、細胞の増殖が続いていることが示唆された (Fig. 3)。

【考察】

各種電離放射線の腫瘍細胞に対する Cytotoxicity を定量化する指標としては一般にコロニー形成率を見る productive cell death が用いられている。しかし、in vitro でコロニー形成率が減少するという事は、in vivo で腫瘍という mass から見ると増殖が減少するという事で、臨床的には必ずしも有効とは判定されない。有効と判定されるためには mass の縮小が必須であることから考えると、そこには分裂を介さない apoptosis や necrosis といった細胞死による腫瘍細胞の減少がなくてはならない。エリスロシン B 色素排除法、LDH Release Assay では細胞死を細胞膜の透過性の変化または細胞膜の破綻から見ており、一方 apoptosis は基本的には核の形態の変化により判別される。これらの方法によりこのような non productive cell death が重粒子線ほどの程度起きるかを推定することがある程度可能であると考えられる。

今回、高 LET 炭素線は  $\gamma$  線に比べていわゆる productive cell death を起こす効果は有意に高いが、細胞膜の透過性の変化からみた non productive cell death には LET 依存性はないことが示された。さらに、逸脱酵素を定量するような指標では電離放射線照射後の細胞死は detect できない程度しか起きていない可能性が示された。同時に、高い LET で照射された後も腫瘍細胞の増殖は続いていることも示唆された。また、形態的に apoptosis と判定された細胞は少なく、膠芽腫では腫瘍細胞死全体に占める apoptosis の割合はかなり低いことが推察される。これらの結果は、同じ膠芽腫細胞株を用いた in vivo における重粒子線の抗腫瘍効果の報告とも一致することから、高 LET 重粒子線照射でも今回使用した線種と照射法では膠芽腫の増殖は抑制できるが、腫瘍サイズを縮小させるほどの生物学的効果は期待できない可能性が高い。

以上は、今年度行うことができた 3 回の照射実験の結果報告であり、今後、さらに回数を重ね、正確なデータを得ることが必要と考えている。さらに、重粒子線照射後の DNA double strand break の修復を阻害したときに膠芽腫細胞における細胞死の出現がどのように変化するかを検討する方針である。

【研究発表】

髄芽腫  $\gamma$  線感受性及び非感受性株の樹立 (第 14 回日本脳腫瘍病理研究会)

膠芽腫細胞の放射線誘発アポトーシスと細胞周期に関する研究 (第 5 回日本脳腫瘍カンファランス)

悪性神経膠腫細胞の放射線感受性における G2-block と修復遺伝子の解析 (第 5 回日本脳腫瘍カンファランス)

Fig. 1 colony-forming assay

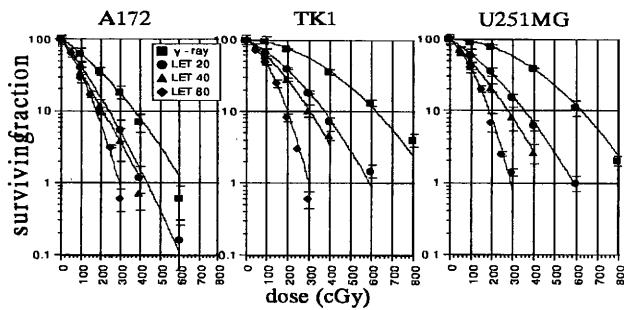


Fig. 2 cell death index

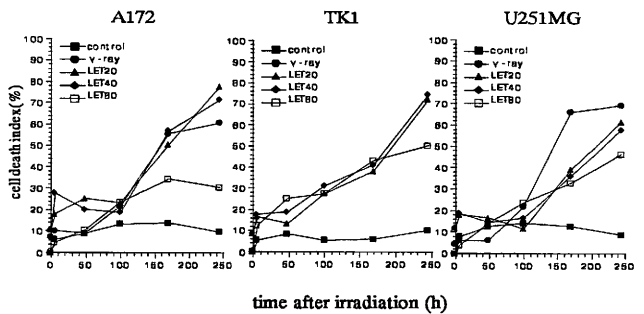
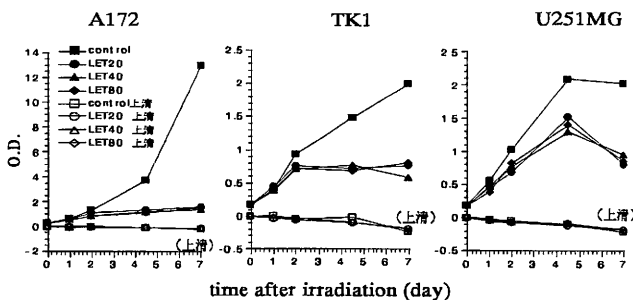


Fig. 3 LDH release assay



放射線 (X線、炭素線) に対する細胞の応答機構の解析  
細胞表面抗原の発現 -  
Characterization of cellular response to radiation ( $^{12}\text{C}$  ion beam)  
-Induction of cell surface antigens-  
(8B-107)

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

Abstract

MUC1 mucin is a large and extended glycoprotein present in a wide variety of epithelial tissues. We have established a FACS assay method to determine the amount of mucin in the HT29 human colon carcinoma cell line using anti-MUC1 MoAb. The amount of MUC1 mucin increased dose dependently reaching the maximum by 4 days after X (200kVp) or  $^{12}\text{C}$  ions (290MeV/u, 80 keV/ $\mu\text{m}$ ) irradiation. HT29 was also assayed for Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialyl Tn, Sialyl Le<sup>a</sup>, VLA3 $\alpha$ . The results indicated that MUC1 mucin, Sialyl Tn and Sialyl Le<sup>x</sup> were radiation-responsive and that these antigens may be used as indicators for radiation responses.

1. 研究の目的及び年次計画

最近、種々の癌における癌関連遺伝子産物の発現が示されてきている。ヒト癌の放射線治療において種々の癌遺伝子(産物)の発現が、治療効果とどのようにかかわっているか、また実際に治療に利用可能なモニター法について検討する必要がある。

そこで放射線に対する細胞の応答現象の一つとしてMUC1ムチン(mucin)をはじめとするいくつかの細胞膜抗原の誘導を調べた。MUC1は腫瘍マーカーとしても広く用いられ、特に腫瘍の悪性化にともない発現する分子であり、またインターフェロンなどのサイトカイン刺激や様々な環境ストレスに応じて誘導される点に特徴がある。これまでX線によるMUC1の誘導現象を細胞、細胞培養上清、細胞表面のMUC1発現

について、それぞれWestern blotting法、ELISA法、Flowcytometry法を用いて解析をおこなってきた。

年次計画:

本研究では高LETの $^{12}\text{C}$ 線をヒト大腸癌細胞株HT29培養細胞に照射し、X線の効果と比較した。また新たにいくつかの癌関連抗原(転移関連抗原)についても発現量を測定した。

材料と方法:

・材料

ヒト大腸癌細胞株HT29細胞は牛胎児血清を10%添加したHam's F12/DME (1:1)にて培養した。X線照射は島津深部治療用X線発生装置(200 kV-20 mA, 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)

炭素線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/ $\mu\text{m}$ , SOBP, 3 Gy/min)を用いた。

・方法

- 1) 細胞への致死効果はDye exclusion法で解析した。
- 2) MUC1ムチン他の発現量は細胞表面についてはモノクローナル抗体を用いたFlowcytometry法で測定した。

抗体:

抗MUC1(M.Y.1E12); 癌悪性化と相関

抗Sialyl Le<sup>x</sup> (FH6, KM93); 転移性と

相関する糖鎖抗原

抗Sialyl Tn (TKH2) ; 転移性と相関する糖鎖抗原

抗Sialyl Le<sup>a</sup> (BM1) ; アポトーシスと関係する糖鎖抗原

抗VLA3 $\alpha$  (SM-TI) ; 細胞接着分子

[結果]

1) <sup>12</sup>C線照射後、1日目から4日目にかけて、細胞膜表面にMUC1陽性細胞が増加し、4日目に最高レベルに達することがFlowcytometry法により判明した(Fig. 1)。<sup>12</sup>C照射後のMUC1発現パターンはXとほぼ同様であった。なお<sup>12</sup>C線3 GyとX線6 GyはHT29細胞においては同程度の生存率を与える線量であった (Fig. 2)。

2) Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialyl Tn, Sialyl Le<sup>a</sup>, VLA3 $\alpha$ について照射後7日目に抗原量を調べたところ、Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialyl Tn 抗原はMUC1と同様に照射後増加することが判明した。またSialyl Le<sup>a</sup>, VLA3 $\alpha$ は非照射でも発現しており、照射後の誘導はみられなかった (Fig.3)。

[考察]

炭素線の場合もX線と同様に照射後、細胞表面のMUC1分子が増加することが判明した。

Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialyl Tn抗原量の増加については今回はFlowcytometry法によるのみ測定した。図には示していないがこの効果はX線によっても観察された。今後他の測定法でも測定する必要がある。

またこれらの抗原の増加が他の細胞株でも観察されるかについても検討する必要がある。

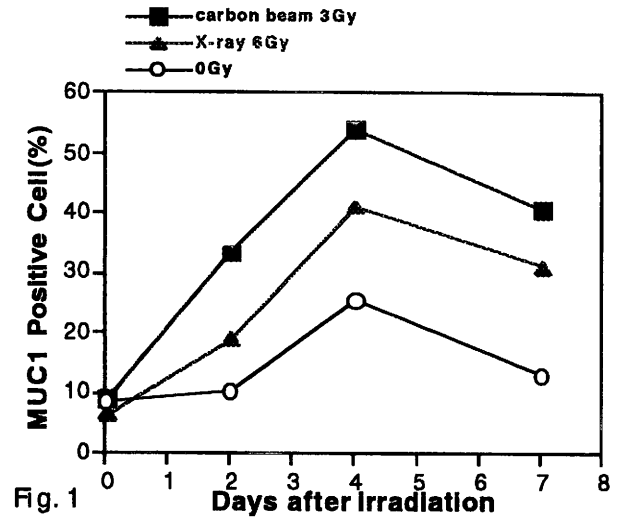


Fig. 1

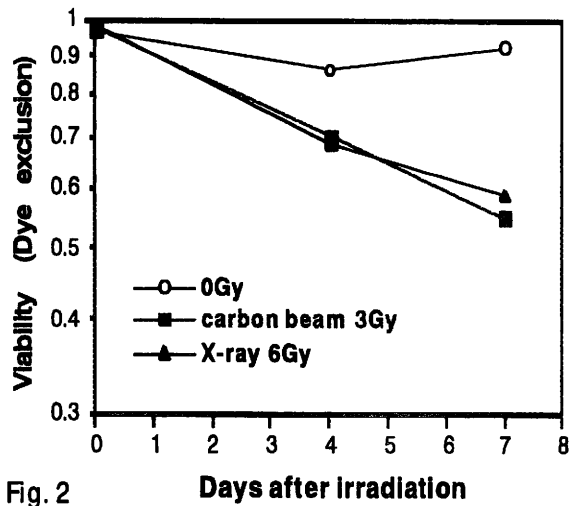


Fig. 2

種々の表面抗原の変化

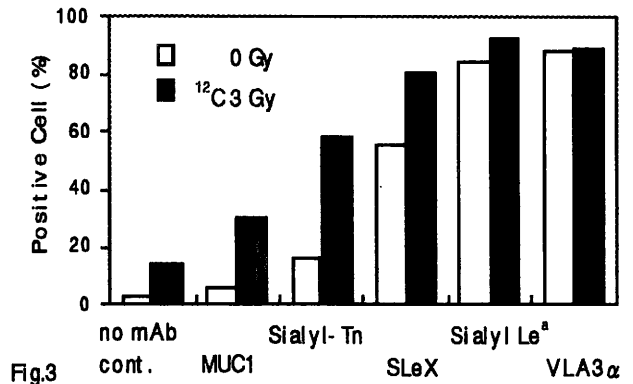


Fig.3

# 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 (8B-110)

大西武雄<sup>a</sup>、高橋昭久<sup>a</sup>、小林美咲<sup>a</sup>、大西健<sup>b</sup>、王新江<sup>a</sup>、玉本哲郎<sup>c</sup>、青木秀夫<sup>d</sup>、  
矢野友昭<sup>e</sup>、辻孝<sup>f</sup>、湯川修身<sup>g</sup>  
T. Ohnishi<sup>a</sup>, A. Takahashi<sup>a</sup>, M. Kobayashi<sup>a</sup>, K. Ohnishi<sup>b</sup>, X. Wang<sup>a</sup>, T. Tamamoto<sup>c</sup>,  
H. Aoki<sup>d</sup>, T. Yano<sup>e</sup>, K. Tsuji<sup>f</sup> and O. Yukawa<sup>g</sup>

### Abstract

As the first study, an obvious synergistic inhibition of tumor growth has been observed by C-beam irradiation followed by hyperthermia at 43°C for 30 min as well as the combination of X-rays and hyperthermia. We showed that the thermal enhancement ratio on tumor growth inhibition by C-beams or X-rays was about 1.6 or 1.5, respectively. The second study was compared C-beams and X-rays on growth inhibition of two human glioblastoma cell lines (U-87MG bearing the wild-type *p53* gene and A-7 bearing the mutant *p53* gene) transplanted in nude mice. This study showed that the values of RBE in tumor growth delay time on U-87MG and A-7 were about 1.9 and 2.1, respectively.

### 1. 研究の目的および年次計画

我々は難治癌に対する治療の向上のため、高LET線源に特徴的な修復不能なDNA損傷を引き起こす重粒子線照射に注目し、より効率良く癌細胞に致死をもたらすことを期待して、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炭素線の効果についてX線との効果比ならびに増殖動態の差について報告している。今回、我々はヒト食道癌移植系において、炭素線と温熱処理の併用効果を検討した。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神経膠芽腫細胞をヌードマウスに移植し、炭素線の効果についてX線との効果比を検討した。

### 2. 研究経過および成果

#### [材料および方法]

(1)材料：ヒト腫瘍細胞は①食道中分化型扁平上皮癌株(ESO-2)、②*p53*の性状が明らかにされている神経膠芽腫培養細胞(野生型*p53*; U-87MG、変異型*p53*; A-7)を用い、ヌードマウス(BALB/c AJcl-nu、6週齢、雄)の下肢皮下に移植した。腫瘍径が8-10mmの大きさになった時点で照射または温熱処理を行った。

(2)重粒子線照射：炭素線290MeV/u, LET 70 KeV/mm, 6cm-SOBPによる照射を行った。

(3)X線照射：200kVpのX線(島津製作所SHT250M-3型)を対照線源として用いた。

(4)温熱処理：放射線照射直後、マウスを器具に固定し43°C30分間恒温槽(MTU-3)で温熱処理を行った。

(5)腫瘍径(長径および短径)の計測：長径および短径をノギスを用いて測定した。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 $RW=TW_n / TW_o$ ( $TW_n$ :各測定時推定腫瘍重量、 $TW_o$ :治療開始時推定腫瘍重量)の式にて算出した。

#### [結果]

(1)炭素線および温熱療法併用：Fig.1に相対腫瘍重量からみた成績を示す。ヒト食道癌移植系において、X線と同様に炭素線の場合でも温熱との併用による癌増殖の抑制効果が認められた。Fig.2に各処理後4週間目の腫瘍相対重量から算出した重粒子線および温熱併用による腫瘍増殖抑制率の結果を示す。これよりTERはX線1.48、炭素線1.60を示した。

これらの結果から、従来からX線のDNA-損傷修復に温熱が作用していると考えられているので炭素線の場合も修復に作用しているという考えか、X線、炭素線のDNA-損傷修復以外のターゲットに温熱が作用している可能性とが示唆されると考えている。

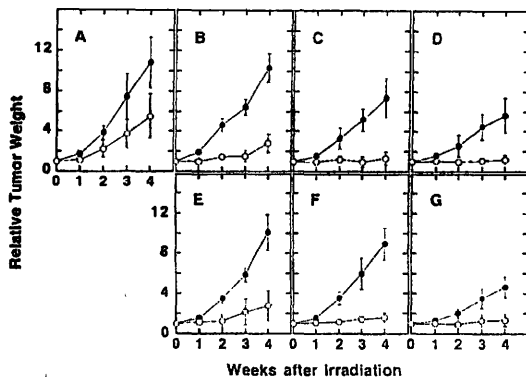


Fig. 1 Tumor growth curves for combination of radiation and/or hyperthermia. B-D, X-rays; E-G, C-beams. A, 0 Gy; B and F, 2.5 Gy; C and G, 5 Gy; D, 10 Gy; E, 1.25 Gy. ●, radiation alone; ○, combination of radiation and hyperthermia.

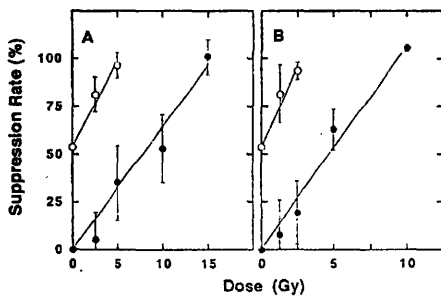


Fig. 2 Tumor growth suppression with (○) or without (●) hyperthermia at 4 weeks after X-ray or C-beam irradiation. A, X-rays; B, C-beams.

(2)炭素線及びX線単独による効果:

Fig.3に神経膠芽腫培養細胞移植系における相対腫瘍重量からみた炭素線またはX線単独による成績を示す。

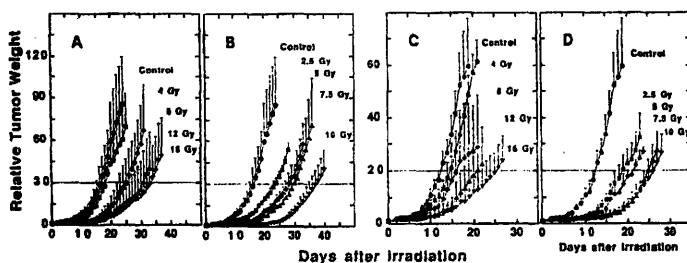


Fig.3 Tumor growth curves for radiation of X-rays or C-beams. A and B, U-87MG. C and D, A-7. A and C, X-rays. B and D, C-beams.

U-87MGおよびA-7の移植系では相対比がそれぞれ30、20になる線量毎の日数から、照射腫瘍の非照射腫瘍に対する腫瘍成長遅延時間を得た (Fig.4)。X線と炭素線での線量と腫瘍成長遅延時間の関係を直線で近似し、RBEを求めた。U-87MGおよびA-7の移植系ではRBEがそれぞれ1.86、2.14であった。またU-87MGおよびA-7の培養細胞においてはX線と炭素線の生存率に違いは認められず、37%になる値で比較したRBEは約2.5であった (Fig.5)。

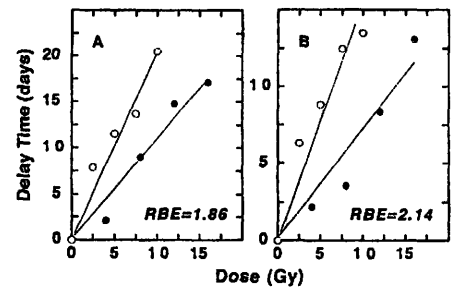


Fig.4 RBE of C-ion beams in growth depression of transplantable cancer. A, U-87MG. B, A-7. ○, X-rays. ●, C-beams.

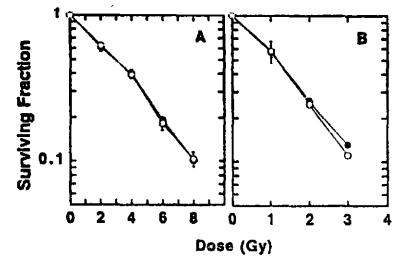


Fig. 5 Survival curve. A, X-rays. B, C-beams. ●, U-87MG. ○, A-7.

### 3. 今後の研究

今後p53の性状が明らかされている神経膠芽腫細胞の移植系で、炭素線および温熱併用による抗腫瘍効果を検討する予定である。また、炭素線および温熱併用による抗腫瘍効果のメカニズムについてp53を中心としたシグナルトランスダクションの誘導との関連性を併せて検討したい。

- a 奈良県立医科大学・生物学教室
- b 奈良県立医科大学・第一生理学教室
- c 奈良県立医科大学・腫瘍放射線学教室
- d 奈良県立医科大学・脳外科学教室
- e 奈良県立病院・外科
- f 国立南和歌山病院・放射線科
- g 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

(8B-111)

鈴木雅雄<sup>a</sup>、加瀬陽子<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、安藤興一<sup>a</sup>

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

## Abstract

We have studied that the correlation between radiosensitivity and induction of non-rejoining chromatin breaks on various human cells irradiated by carbon-ion beams. We detected cell death by the colony forming assay. Non-rejoining chromatin breaks were measured as to count the number of remaining chromatin fragments detected by the premature chromosome condensation (PCC) technique. The results indicated that the cell death was closely correlate to the induction of non-rejoining chromatin breaks on human cell lines. They suggest that the detection of non-rejoining chromatin breaks by the PCC method will be a good method for the predictive assay of radiosensitivity on tumor cells.

## 1. 研究の目的及び年次計画

放射線によるがん治療において、がん細胞の放射線感受性を事前に把握しておくことは、より効果的な治療計画を立てる上で重要な要素の一つとなる。特に、実験施設等の制約などから、生物学的な基礎データの集積が十分でない重粒子線によるがん治療に対しては、がんの組織の重粒子線感受性を簡便に知り得る生物学的な指標および実験法の確立が、重粒子線によるがん治療の最適化には必要不可欠であると考える。

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の修復性との相関関係より、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た。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した。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で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。

今年度は上記の実験計画に従い、昨年度より引き続き細胞の種類を増やし、樹立されたヒトのがん細胞 (14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法による再結合しない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、14種類のヒトがん細胞株 (11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)、および2種類のヒト正常細胞 (ヒト皮膚および肺由来の正常二倍体細胞) を用いた。このうちクロマチン損傷検出の実験には、6種類の細胞を用いてデータを集積した。

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、G<sub>1</sub>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CO<sub>2</sub>インキュベーター中で培養し、残存しているクロマチン切断を検出した。重粒子線は、HIMACにより加速された炭素イオンビーム(290MeV/n)を用いた。照射は、低LETビーム(13.3keV/μm)と高LETビーム(77±1.8keV/μm)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。

図1は、X線による各細胞の10%生存率を与える線量(D<sub>10</sub>)に対して、2種類のLETの炭素イオンビームによるD<sub>10</sub>をプロットしたものである。今年度新たに追加した細胞株のデータも含めて、各細胞系の炭素イオンビームに対するD<sub>10</sub>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。この微細構造と各細胞系でのクロマチン損傷の修復性との関連性を調べるために、図1中に示した6種類の細胞系(上のラインから3種、下のラインから3種)に対して、D<sub>10</sub>あたりに残存しているクロマチン切断数を取り、各放射線でのD<sub>10</sub>に対してプロットしたものが図2である。この結果から、クロマチン切断の修復性についても、図1と同様の微細構造が、同じ細胞株のグループについて存在することがわかる。これらは、細胞の放射線感受性とクロマチン切断の修

復性とが非常に密接に関係していることを明確に示唆するものである。

現在、これらの細胞株を用いた実験結果を基に、バイオプシーによって採取したがん組織より樹立した初代培養細胞を用いて、重粒子線に対する感受性と再結合されないクロマチン切断誘発との関連性を検討している。

- a: 放医研第3研究グループ
- b: 放医研医用重粒子物理・工学研究部

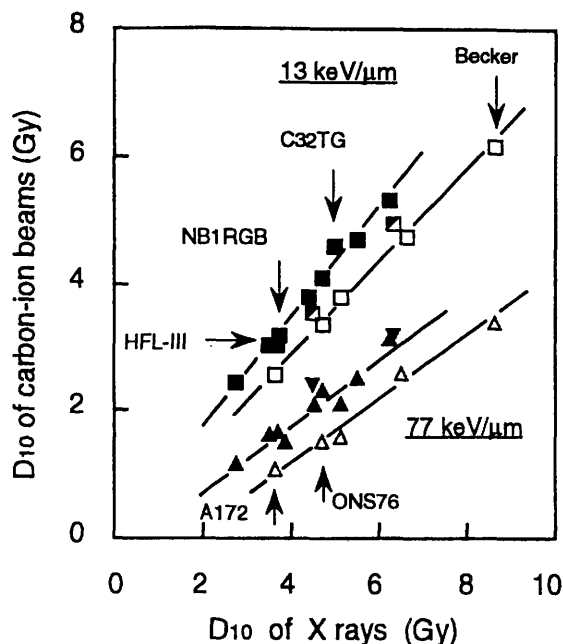


図1 16種類のヒト細胞株におけるX線に対するD<sub>10</sub>と炭素イオンビーム(13keV/μm, 77keV/μm)に対するD<sub>10</sub>の関係。

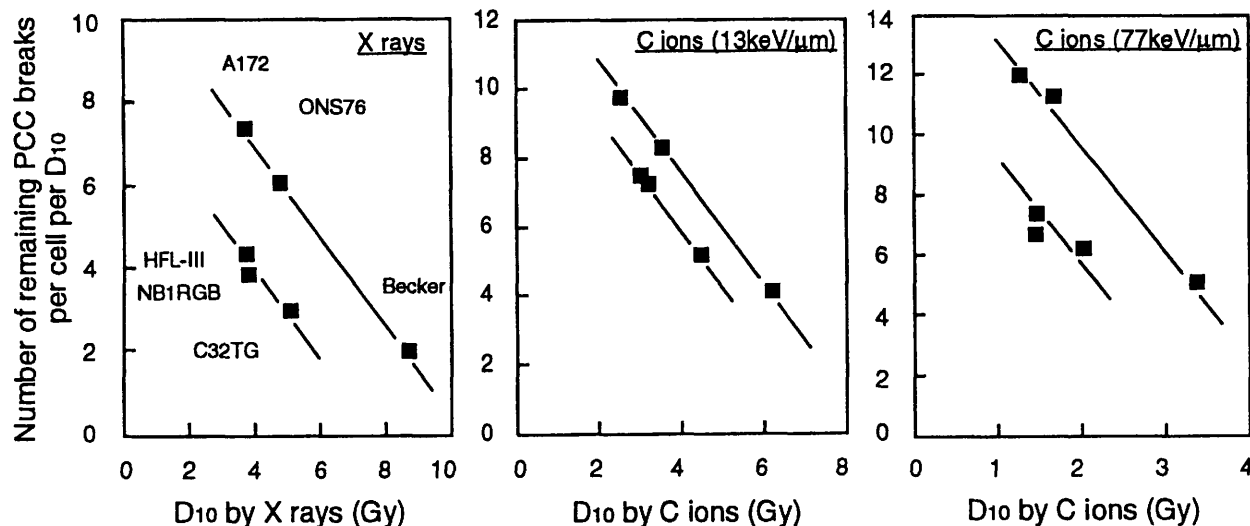


図2 6種類の細胞株におけるX線および炭素イオンビームに対するD<sub>10</sub>とD<sub>10</sub>あたり細胞あたりに残存しているクロマチン切断誘発との関係。

# 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 transplanted tumor cells in mice.

(8B-114)

玉野井逸朗<sup>a</sup>, 松本信二<sup>a</sup>, 後藤文史郎<sup>a</sup>, 上島久正<sup>a</sup>,  
石塚悟史<sup>b</sup>, 内海俊策<sup>b</sup>, 堀江利治<sup>c</sup>, 上野光一<sup>c</sup>

I. Tamanoi, S. Matsumoto, B. Goto, H. Joshima, S. Ishizuka, S. Utsumi, T. Horie and K. Ueno

## Abstract

Intradermal transplanted tumor cells (EL-4) on C57BL/6J mice were irradiated in the different depth of 5, 10 or 15 mm with 12Gy of heavy ion particles. Though the proliferation of EL-4 was not always suppressed in proportion to the irradiated depth, EL-4 tumor cells disappeared over 50 percents of mice by irradiation on day 3 after transplantation. These mice could live longer about one week than unirradiated control group. However, they died by the metastasis to liver. To pursue the relation of irradiation with cell cycle of tumor cells, EL-4 cells were examined with cytological methods. The chromosome number of EL-4 converged a set from 35 to 39. The number of metaphase in EL-4 cells was observed on days 3 and 6 after transplantation more than other days.

The radiation effects on mice with X-rays of 9 Gy and 4Gy were examined with PIXE analysis of the quantitative change of Rb administered orally in blood cells and plasma. The uptake of Rb into blood cells was higher at 15 min of oral administration on 3 days than 5 days after 9Gy. The highest uptake was observed on 7 days of 9 Gy. The groups of 4 Gy did not show much difference from control group. Rb may be a good indicator to show the physiological condition of animals.

## 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、マウスの皮内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

1. 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。
2. 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。
3. 照射後の細胞膜の質的、量的変化を電気泳動法、PIXE法で分析する。
4. 重粒子線およびX線照射あるいは抗ガン剤などの薬剤による消化器系への影響を調べるとともに、障害の指標を追究し、重粒子線照射の効果をあげることを目的とする。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

- 1) 移植された腫瘍細胞EL-4の重粒子線照射後の増殖状態、
- 2) EL-4の細胞学的分析、
- 3) 放射線照射・薬剤投与後の消化器系への影響を検討した。

- 1) 昨年までの実験結果から、重粒子線およびX線照射はEL-4腫瘍細胞移植後早いほど増殖抑制が大きいこと、移植後3日に12Gyおよび6Gy照射すると腫瘍が消失し、そのうちの一部は再発。再発しないものも体重が減少して死亡すること、死亡したマウスはいずれも肝臓に転移し、ある個体では腎臓にも転移あるいは腹水を生じるものも観察されることがわかった。今年度は移植3日後に重粒子線の深さを15mm, 10mm, 5mmと変え増殖抑制状態を調査した。深度による抑制効果の違いは現在までのところ必ずしも一致した結果が得られず、現在更に検討を続けているところである。しかしこれらの実験で3日後の照射で約半数以上が腫瘍を消失し、生存日数が延びたが、昨年と同様、体重が減少し、死亡した。死亡したマウスは、肝臓への転移、一部は腎臓への転移が認め

られた。そこで、より効果的な照射を行うため、EL4腫瘍細胞の細胞学的分析を試みた。

2) 現在使用しているEL-4腫瘍細胞の基本的な情報として染色体数の調査から始めた。その結果35-39本に収束することがわかった。さらに腹腔内に移植した腹水型EL-4で分裂中期の割合を移植後経日的に調べたところ、移植後分裂周期が同調し、3日と6日がピークになることが明らかになった。このことは、1)の照射時期が5日より3日の方が抑制効果がより大である理由を示すものと考えられる。今後は、固化したEL-4及び転移したものについて分析を試みたいと考えている。

3) 昨年までのPIXE分析で、照射によりマウス血球及び血漿中のK, Caが大きく変動することがわかったが、K, Caは生体内に存在しているため、生体内に少ない元素で分析することにした。そのため、周期律表でKと同族に位置するRbを使ってその動きにより障害の度合いを調べることにした。RbClを正常マウスに経口投与するとRbは腸管より血漿中に入るが、時間と共に血球中に入っていく。それとともに血球中のKが減少し、血漿中に増えていく。X線9 Gyを全身に照射したマウスでは、非照射対照に対する比でみると15分で大きく血球中に入り、特に照射7日後のマウスで大きいピークが認められた(図a)。これに対し血漿ではいくつかの波になり、後ほど対照との差が大きくなっていく(図b)。血球への取り込みは、3日より5日後の方がむしろ少なく7日で大きく取り込まれることから、放射線照射の障害は5日後にやや回復するが、7日では、むしろ造血管系への障害を示し大きくなるものと思われる。4 GyのX線全身照射では、血球は9 Gy程の変動はなく、ほとんど非照射対照と同じ取り込みのパターンを示した。このことは、Rbが血液細胞膜の放射線障害を微妙に反映しており、生体内の生理的状态を示す格好の元素として用いられうることを示唆するものと考えられる。現在放射線照射や薬剤などの消化器系影響について実験中である。

### 3. 参考文献

松本信二, 後藤文史郎, 粒子線生物学II;III,放射線科学 38, 298-305, 1995; 39, 375-381, 1996.

### 4. 成果発表

1.Changes of blood plasma element contents in X-

rays irradiated mice by PIXE analysis. I.Tamanoi et al., Int.J.PIXE, 5, (2 & 3), 85-95, 1995

2. PIXE studies on potassium and calcium in mouse blood plasma after transplantation of EL-4 tumor cells. I.Tamanoi et al., Int.J.PIXE, 5, (4), in press, 1995

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

4. 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

5. PIXE studies on intestinal tract damages of mice induced by radiation. I.Tamanoi et al., 2nd Int. Symp. on Bio-PIXE, Inst.High Energy Physics, Beijing, China, Aug., 1996

6. 放射線障害の分析としてのPIXE法 玉野井逸朗 他11名 PIXEシンポジウム, 京都大学, 10月, 1996年

7. 重粒子線照射による腫瘍細胞EL-4の増殖抑制 放射線影響学会第39回大会, 関西医科大学 11月, 1996年

\*放射線医学総合研究所, <sup>b</sup>千葉大学教育学部

<sup>c</sup>千葉大学薬学部

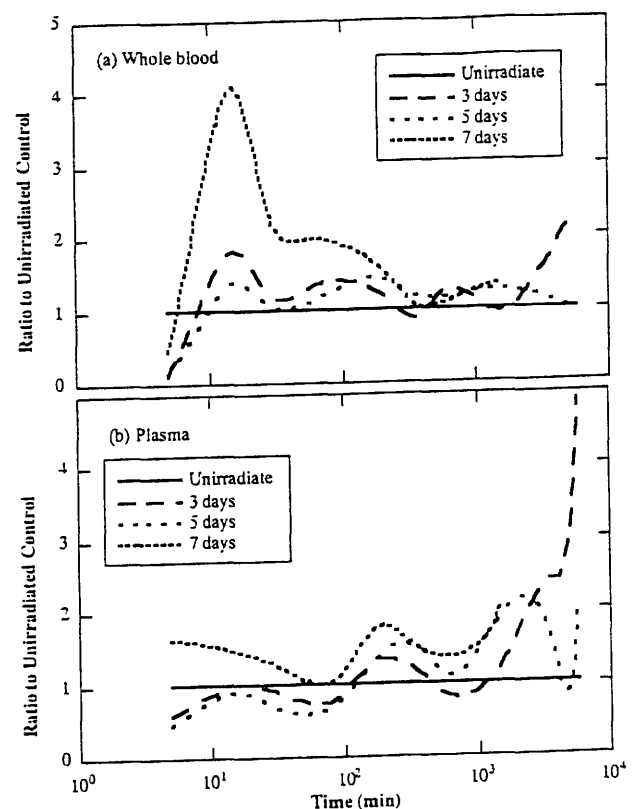


Fig. Rb contents in ratio of the irradiated to the unirradiated control mice.

## 重粒子線照射と腫瘍の再酸素化現象

# Reoxygenation of Murine Tumors after Carbon Beam Irradiation (8B-115)

笹井啓資<sup>a</sup>、大屋夏生<sup>a</sup>、平岡真寛<sup>a</sup>、小池幸子<sup>b</sup>、野島久美恵<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>、安藤興一<sup>b</sup>  
K. Sasai, N. Oya, M. Hiraoka, S. Koike, K. Nojima, Y. Furusawa, K. Ando

### Abstract

The time course of reoxygenation of experimental murine tumors (SCCVII and EMT-6) following carbon beam irradiation was evaluated using in vivo-in vitro colony assay. The tumors on the hind legs of mice received carbon beam (8 Gy, 73 keV/μm in LET, 290 MeV/u, 6 cm SOBP) or X-ray (13 Gy, 250 kVp) irradiation. After various intervals, hypoxic fractions were determined as the proportions of the surviving fractions of the tumors after test irradiation (16 Gy, X-ray) in killed mice to that in air-breathing mice. The SCCVII tumor was reoxygenized more rapidly after carbon beam irradiation than after X-ray irradiation. The reoxygenation patterns of the EMT-6 tumor after carbon beam irradiation and X-ray irradiation were similar.

### 1 研究の目的及び年次計画

悪性腫瘍の放射線治療の成績を左右する因子として腫瘍組織の放射線感受性があり、それに影響するものの一つが腫瘍組織の酸素分圧である。悪性腫瘍組織はある一定の割合 (Hypoxic fraction) で低酸素状態の腫瘍細胞を含む。この低酸素細胞は、通常の組織の約3倍放射線抵抗性である (Oxygen enhancement ratio = 3) ことが解明されている。そのため低LET放射線による治療では、この低酸素細胞の存在が治療成績を低下させる原因の一つであると考えられており、この現象を克服するため種々の工夫が試みられている。その中でも炭素線など高LET放射線は、Oxygen enhancement ratio が低く、低酸素状態の腫瘍細胞にも通常の細胞とほぼ同等に有効であると報告されている。従って重粒子線治療は低酸素腫瘍細胞を多く含む、すなわち Hypoxic fraction の高い腫瘍を治療するに当たっての有望な戦略の一つであると考えられる。

しかしながら、重粒子線照射後の再酸素化現象 (Reoxygenation)、すなわち照射後の Hypoxic fraction の変化は、現在のところまだ十分に解明されていない。近い将来、重粒子線治療を一般の臨床の場に普及させるに際して、この Reoxygenation の有無、程度、時間経過などを詳細に把握しておくことは、治療プロトコルや Fractionated regimen の最適化に必要であると考えられる。本研究は、マウスの実験腫瘍モデルを用いて炭素線照射における Reoxygenation を検討し、従来の X 線照射におけるそれと比較すること、最適な Fractionated regimen を確立することを目的とするものである。

### 2 今年度の研究経過及び成果

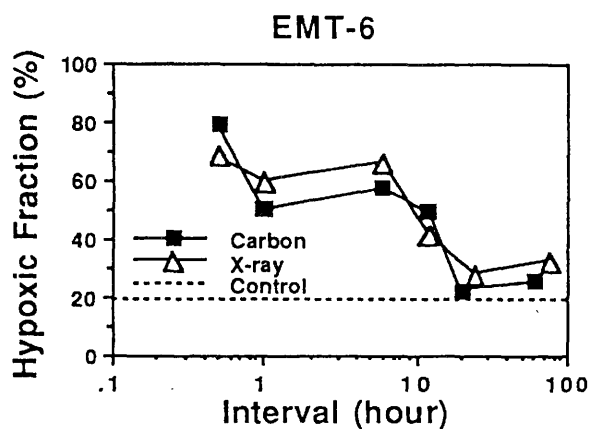
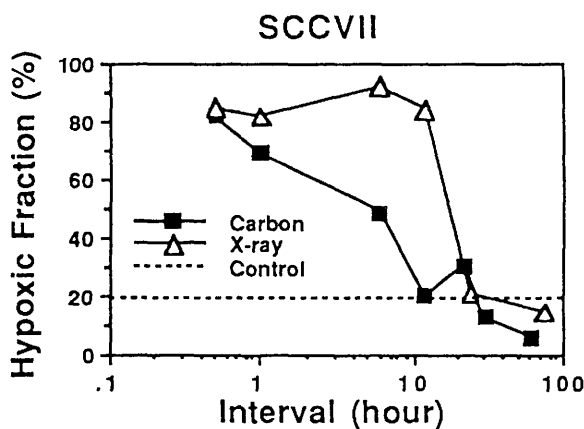
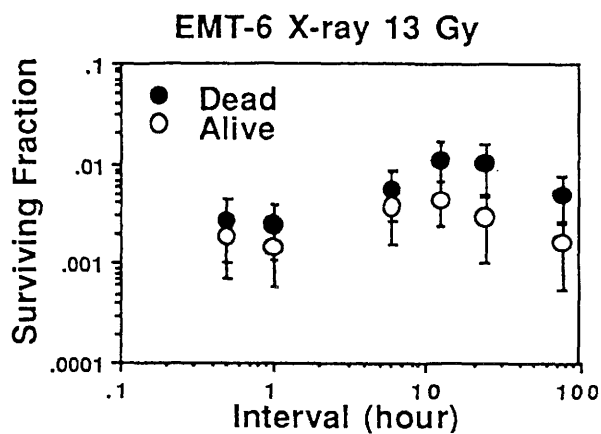
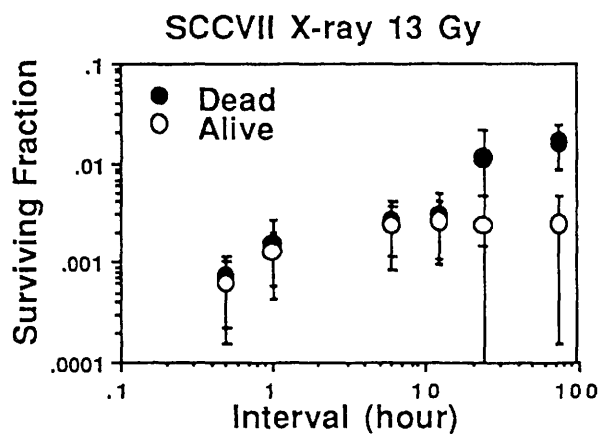
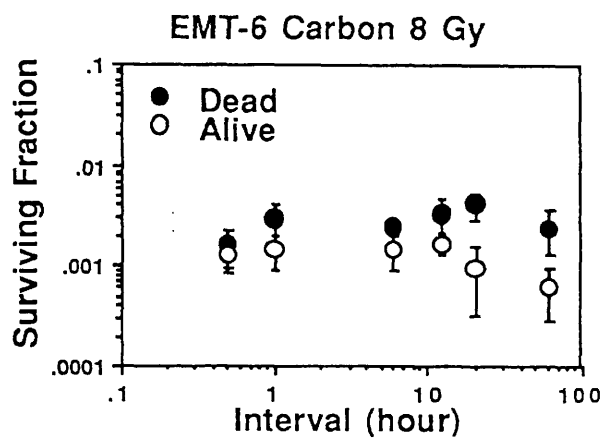
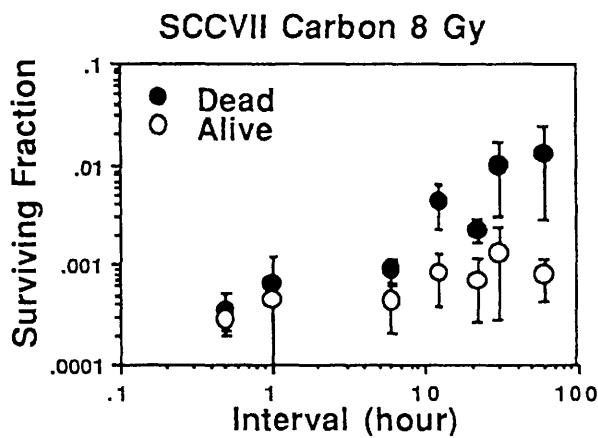
今年度の実験はマウスの実験腫瘍モデルを使用し、コロニー法で Hypoxic fraction を測定した。

実験腫瘍としては、SCCVII 及び EMT-6 の2種類で、比較的小さいものを用いた。前者は C3H/He マウス、後者は Balb/c マウスの右下腿皮下に移植し、約10日後に径約6-7mmに成長したものを使用した。

Priming irradiation はマウスを無麻酔でジグに固定し、LET 73 keV/μm、290 MeV/u、6 cm SOBP の炭素イオンビーム 8 Gy、及び 250 kVp X線 13 Gy を局所照射した。

その後、0.5、1、6、12、24、60 時間後に Test irradiation を施行した。Test irradiation は、一部は頸椎脱臼による屠殺直後、一部は生存したまま、250 kVp X線を 16 Gy 全身照射した。

Test irradiation 直後に腫瘍を切り出し、プロテアーゼ処理 (37 °C、40-60 分間) により単細胞浮遊液を得たのち、コロニー法 (培養時間約 10 日) にて Surviving fraction を求めた。屠殺後照射群と生存照射群の Surviving fraction の比から Hypoxic fraction を計算した。



実験結果を上図に示す。

SCCVII の Reoxygenation は炭素線照射後では 1 時間後より始まり 12 時間後に Control レベルに達した。X 線照射後では 12 時間後より始まり 24 時間後に Control レベルに達した。

EMT-6 の Reoxygenation は炭素線、X 線照射後とも 1 時間後より始まり 24 時間後に Control レベルに達した。Hypoxic fraction の低下は SCCVII に比べて緩徐であった。

SCCVII においては炭素線照射後の Reoxygenation は X 線照射後のそれに比べてより速やかに起こることが観察されたが、EMT-6 においては炭素線と X 線の間大きな差異は認められなかった。

今後さらに、異なる細胞種を用いて検討を加えたい。

<sup>a</sup> 京都大学医学部

<sup>b</sup> 放医研第 3 研究グループ

# 重粒子線照射による正常組織および腫瘍の増殖反応に関する研究 Proliferative Responses in Normal Tissues and Tumors induced by Heavy Ion Irradiation

(8B-116)

場崎潔、阿部由直<sup>a</sup>、立崎英夫<sup>b</sup>、赤井澤隆<sup>c</sup>、安藤総一郎、安藤興一<sup>d</sup>

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

## Abstract

The purpose of this research project is to estimate the proliferative responses in the normal tissues and tumors induced by heavy ion irradiation. This year, we conducted the gut experiments to estimate the RBE of 2 carbon beams: 40 KeV/um and 70 KeV/um. The end points of this study are 1) mitotic delay, 2) survival of highly apoptosis-sensitive cells, and 3) survival of crypt cells. For experiments (1) and (2), mice were irradiated and, 15min later, were administered vincristine sulfate intraperitoneally. They were sacrificed by cervical dislocation 3 hours after irradiation and jejunum were excised. The number of mitosis and apoptosis per crypt column were counted and mitotic delay time and survival of highly apoptosis-sensitive cells were calculated. For experiments (3), mice were sacrificed at 3.5 days after irradiation. Colonies were counted and survival were also obtained. RBEs were compared at the arbitrary isoeffect levels. The RBEs of carbon beam from 40 KeV/um and 70 KeV/um were in the range of 1.5 - 1.7 and 2.0 - 3.1, respectively.

研究の目的：腫瘍及び正常組織における重粒子線照射によって引き起こされる増殖反応を解明することを本研究の目的とする。

年次計画：本年度はマウスの小腸腺窩における重粒子線照射による影響を検討した。次年度以降は分割照射の影響について検討する予定である。

今年度の研究経過及び成果：

エンドポイントは、1) 分裂遅延時間、

2) アポトーシスに高感受性の細胞の生存率と3) 腺窩のコロニーを用いた。

## 【材料と方法】

実験1：SOBP 6cmの二つの炭素線 LET (40KeV/um と 70KeV/um)を用いて、雌 C3H/He マウスに全身照射した。LET (40KeV/um)では0.3 - 0.9 Gy、LET (70KeV/um)では0.2 - 0.9 Gyの範囲で一回照射した。照射15分後に硫酸ビクリスチン(0.8mg/kg)を腹腔内に投与した。投与2時間45分(照射後3時間)で、マウスを屠殺し小腸を摘出ホルマリン固定の後に切片を作成、ヘマトキシリンエオジン染色した。腺窩あたりの分裂細胞数とアポトーシス数を数えた。分裂細胞数から分裂遅延時間を求めた。アポトーシス数からアポトーシスに高感受性の細胞の生存率を求めた。コバルトとのRBEを算出した。

実験2：SOBP 6cmの炭素線(70KeV/um)を用いて、雌C3H/Heマウスに全身照射した。照射線量は、5.2 - 10.2 Gyの範囲で一回照射した。照射3.5日で、マウスを屠殺し小腸を摘出ホルマリン固定の後に切片を作成、ヘマトキシリンエオジン染色した。腸腺窩のコロニーを数え、腸管周囲当たりの生存率を求めた。X線とのRBEを算出した。

## 【結果と考察】

アポトーシスに高感受性の細胞の生存率(図1)のD0と50%生存率でRBEを算出した。結果は、炭素線のLET(40KeV/um)で1.7と1.5、LET(70KeV/um)では2.9と3.1であった。分裂遅延時間(図2)では、

LET (40KeV/ $\mu\text{m}$ ) で1.7、LET (70KeV/ $\mu\text{m}$ ) では2.3であった。

コロニー法 (図3) の50%生存率とD0では炭素線のLET (70KeV/ $\mu\text{m}$ ) は、それぞれ2.0と2.1であった。

マウス小腸腺窩の放射線感受性のパラメーターを用い炭素線ビームのRBEを求めた。炭素線のLET (40KeV/ $\mu\text{m}$ ) とLET (70KeV/ $\mu\text{m}$ ) のRBEの範囲はそれぞれ1.5 - 1.7と2.0 - 2.3であった。

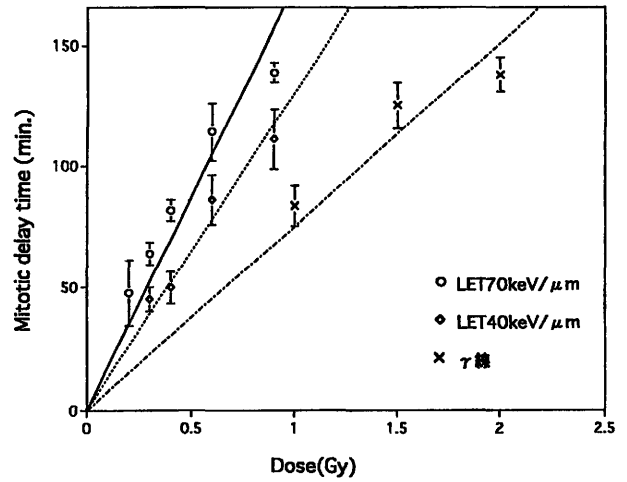


図2 照射線量に対する分裂遅延時間

a: 弘前大学医学部、b: 筑波大学臨床、  
c: 東北大学加齢研、d: 放医研

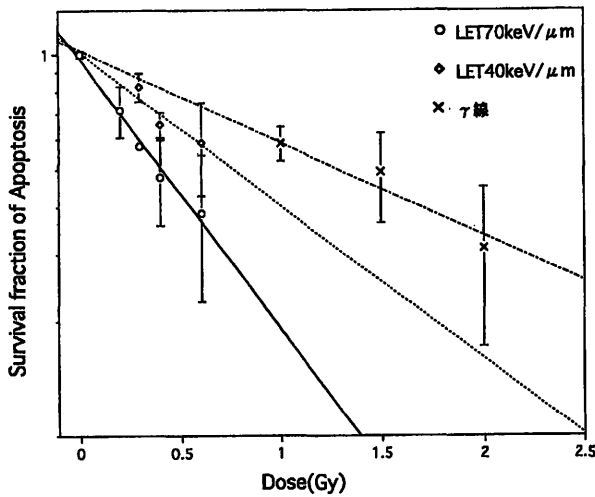


図1 アポトーシスに高感受性な細胞の生存率

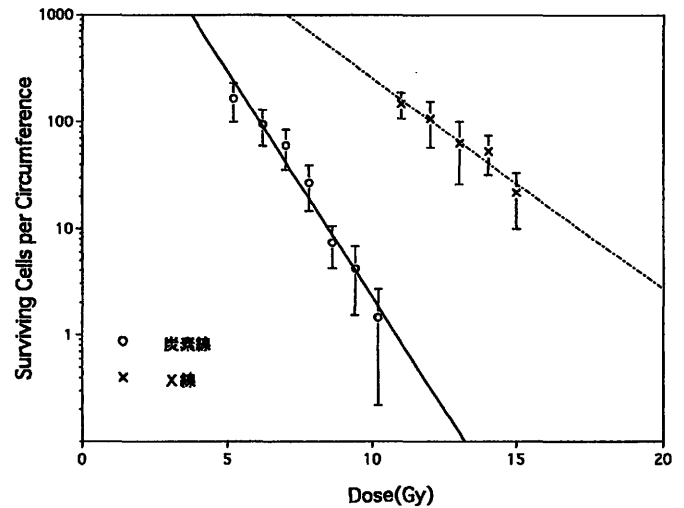


図3 線量に対する腸管1周あたりの生存細胞数



# 重粒子線によるNOSの誘導に関する研究

## Induction of Inducible NOS by C-beam in Human Glioblastoma cells (8B-117)

松本英樹<sup>a</sup>、林幸子<sup>a</sup>、塩浦宏樹<sup>a</sup>、加納永一<sup>a</sup>、大西武雄<sup>b</sup>、湯川修身<sup>c</sup>

H. Matsumoto, S. Hayashi, H. Shioura, E. Kano, T. Ohnishi and O. Yukawa

### Abstract

The kinetics of accumulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by carbon beam, X-ray and heat in two human glioblastoma cell lines, A-172 and T98G were examined using Western blot analysis. The accumulation of iNOS by X-ray or Heat was only seen in T98G cells. In addition, the accumulations of hsp72 and p53 were observed in the non-irradiated A-172 cells cultured together with the X-ray irradiated T98G cells. Our results suggest that NO may induce stress responses of cells through the intercellular signal transduction pathway.

### [研究の背景と目的]

放射線に対する細胞の応答機構、特にp53蛋白質をキ-蛋白質とした細胞周期調節とDNA修復との関連が明らかにされつつある。しかしながらこれらはDNA損傷をtriggerとしたモデルであり、放射線照射により産生されるラジカルをtriggerとしたモデルはこれからの解明が待たれるところである。中でも拡散性のガス状ラジカルであるNOの大量生成は直接或いは間接的にDNAを傷害し、発癌への関与が指摘されている。一方、NOは生体内において癌細胞を攻撃傷害する癌免疫のエフェクター因子としての役割を持つことが明らかになっているが、この攻撃を逃れた癌細胞はかえって悪性化に向かう可能性が考えられる。そこで本研究は、X線照射及び温熱処理を対照としながら、重粒子線照射された細胞におけるNitric Oxide Synthase (NOS) の活性化並びに周辺に存在する非照射細胞への間接的影響をp53蛋白質をキ-蛋白質とした細胞周期調節機構に注目して検討することを目的とする。

### [材料と方法]

- (1) 細胞：ヒト神経膠芽腫細胞(A-172及びT98G)を10%牛胎児血清を含むDMEM培地で培養し、実験に用いた。
- (2) 重粒子線照射：Nunc社製フラスコ内に播種した上記細胞にカーボン粒子線(6cm-SOBP, 70KeV)を1~5Gy照射した。

- (3) 温熱処理：Nunc社製フラスコ内に播種した上記細胞をフラスコごと44°Cの恒温槽へ15~20分間浸漬して行った。
- (4) X線照射：Nunc社製フラスコ内に播種した上記細胞にX線発生装置(HW-150, HITEX社製)を用いて約1.0 Gy/minの線量率で、1~10 Gy照射した。
- (5) 全蛋白質分画の調製：各処理後経時的に細胞を回収し、界面活性剤(NP-40/Deoxycholate/SDS)を含むBuffer中で凍結融解を繰り返し、遠心によって得られた上清を全蛋白質分画としてウェスタンブロットに用いた。
- (6) 高感度ウェスタンブロット法：40µg/レーンの蛋白質をSDS-ポリリカリミド電気泳動し、PVDF膜に転写した後、各種蛋白質に対する1次抗体処理、HRP結合2次抗体(HRP-Anti-IgG)処理を施し、BLAST(DuPont)ウェスタンブロット増感試薬を用いて4-クロロフトルを基質として発色・定量した。

### [結果]

- (1) ヒト神経膠芽腫細胞のカーボン粒子線、温熱及び放射線感受性：カーボン粒子線(1~5 Gy)、温熱(44°C, 0~60分)及び放射線(0~10 Gy)に対してA-172及びT98G細胞共にほぼ同様の感受性を示した。
- (2) カーボン粒子線(1~5 Gy)によるiNOSの蓄積誘導：現在検討中である。
- (3) 温熱(44°C, 15分)によるiNOSの蓄積誘導：A-172細胞においては処理の24時間後に僅かな蓄積(未処理細胞の蓄積量の約1.5倍)が認められた。T98G細胞においては処理の3時間後からiNOSの蓄積が認められ徐々にそのレベルは上昇し、24時間後に約3倍の蓄積が見られた。
- (4) 放射線(2.5~3.5 Gy)によるiNOSの蓄積誘導：ヒト神経膠芽腫A-172細胞においては放射線によるiNOSの顕著な蓄積誘導は見られなかったが、T98G細胞においては照射後3~10時間目までiNOSの蓄積量が徐々に増加し、そのレベルは約1.7倍に達したが24時間後にはやや減少した。

<sup>a</sup> 福井医科大学放射線基礎医学教室

<sup>b</sup> 奈良県立医科大学生物学教室

<sup>c</sup> 放射線医学総合研究所生物影響部門

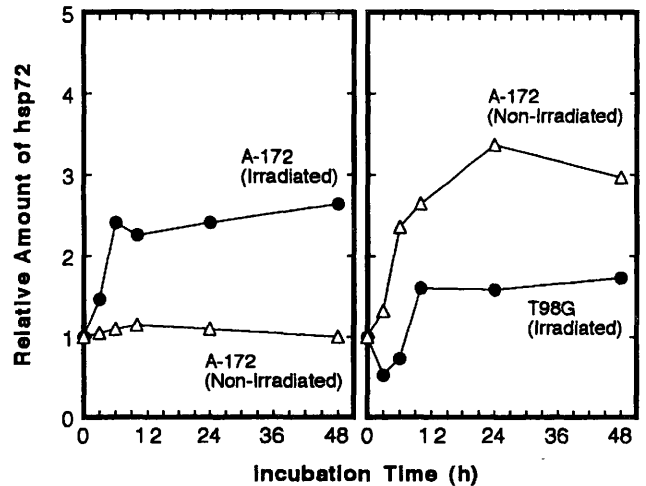
(5) 放射線照射細胞と共存させた非照射細胞におけるhsp72の誘導: X線照射されたT98G細胞のdish内に置かれたA-172非照射細胞においてのみ対照の約3倍のhsp72の蓄積が見られたが、それ以外の場合はhsp72の蓄積量の顕著な増大は観察されなかった(Fig. 1)。

### [考察]

NO合成酵素には現在3種類のアイソフォームがクローニングされている。神経細胞に存在し構成的に発現しているnNOS<sup>1)</sup>、血管内皮細胞に存在し構成的に発現しているeNOS<sup>2)</sup>、そしてマクロファージ・血管平滑筋細胞・グリア細胞に存在し細菌性毒素やサイトカインにより発現誘導されるiNOS<sup>3)4)5)</sup>である。これらの内、iNOSは細胞内外の環境因子に対するストレス応答の一つとして発現誘導されると考えられる。しかしながら重粒子線・温熱・放射線等によるiNOSの発現誘導の動態を抗iNOS抗体を用いたウェスタンブロットにより直接証明した報告は調べた限りにおいては見当たらない。そこで重粒子線を含め集学的癌治療時における細胞のストレス応答を考える上でiNOSの発現誘導の動態を明らかにしなければならぬと考え、本研究を開始した。同一細胞(グリア細胞)由来の2種類の癌細胞を用いて重粒子線・温熱・放射線によるiNOSの細胞内蓄積について検討した。

2種類の癌細胞(A-172及びT98G)において放射線及び温熱に対する応答様式が異なることが明らかになった。A-172細胞では温熱又は放射線によるiNOSの誘導が殆ど見られなかったが、T98Gでは温熱又は放射線による顕著なiNOSの誘導が見られた。これは放射線・温熱が直接iNOSの発現誘導に作用しているのではなく間接的に作用していることを示唆するものと考えられる。iNOSの発現はサイトカインやNFκBにより誘導されることが明らかにされており、細胞によりこれらの誘導動態が異なることを示唆するものとする。また最近、ForresterらによってNOにより蓄積誘導された野生型p53蛋白質がiNOSの発現を抑制することが明らかにされた<sup>6)</sup>。A-172及びT98Gのp53遺伝子のstatusはMatsumotoらによって明らかにされており<sup>7)</sup>、A-172は野生型、T98Gはexon7の137番目のコドンがチロニンからイロイシンに置換した変異型遺伝子を保有している。従って、A-172細胞では殆どiNOSの誘導が見られないのは、温熱或いは放射線により蓄積誘導された野生型p53蛋白質がiNOSの発現誘導を抑制している為であることが示唆される。

Fig. 1. Effect of iNOS induction by X-ray on hsp72 accumulation in human glioblastoma cells.



X線照射細胞と共存させた非照射細胞におけるギャップジャンクション等によらない細胞間シグナル伝達系を介したhsp72の誘導動態においてもA-172及びT98GのiNOSの誘導動態を反映する結果が得られた。この非照射細胞におけるhsp72誘導の一因としてX線照射されたT98G細胞から放出されるNOが考えられる。これはMalyshevらの報告により支持される<sup>8)</sup>。X線照射された細胞から放出される物質としては様々なものが考えられるが、サイトカイン等のどの細胞からも放出されると考えられる物質による可能性はX線照射されたA-172細胞と共存させた非照射細胞においてはhsp72の誘導が観察されなかったことから否定される。この様にX線照射された細胞のストレス応答によって細胞外に放出される物質がギャップジャンクション等によらない細胞間シグナル伝達系を介してX線照射されていない細胞にストレス応答をもたらすという現象は非常に興味あるものであり、今後更に検討する必要があると考える。

### [引用文献]

- 1) Bredt, D.S. et al.: *Nature*, 351: 714, 1991.
- 2) Marsden, P.A. et al.: *J. Biol. Chem.*, 268: 17478, 1993.
- 3) Xie, Q.W. et al.: *Science*, 265: 225, 1992.
- 4) Kanno, K. et al.: *Hypertension*, 22: 34, 1993.
- 5) Fijisawa, H. et al.: *J. Neurochem.*, 64: 85, 1995.
- 6) Forrester, K. et al.: *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 2442, 1996.
- 7) Matsumoto, H. et al.: *Cancer Lett.*, 87: 39, 1994.
- 8) Malyshev, I.Y. et al.: *FEBS Lett.*, 370: 159, 1995.

Mn-SOD遺伝子治療と重粒子線治療の併用に関する基礎的研究  
The Basic Study for Gene-Radiotherapy : Combination with Manganese  
Superoxide Dismutase Gene Therapy and Heavy Ion Irradiation  
(8B-118)

黒田昌宏<sup>a</sup>、浦野宗保<sup>b</sup>、川崎祥二<sup>c</sup>、安藤興一<sup>d</sup>  
M. Kuroda, M. Urano, S. Kawasaki, and K. Ando

Abstract

The objective of this study is to test the *in vivo* potential tumor suppressive effect of human manganese superoxide dismutase (MnSOD) in combination with radiation. Tumor cells studied were an *in vitro* line derived from a murine spontaneous fibrosarcoma, FSa-II, which expressed an undetectable MnSOD activity. These cells were transfected with pSV2-NEO plasmid (NEO line) or co-transfected with MnSOD plasmid plus pSV2-NEO plasmid (SOD line). The cell lines used was SOD-H, which expressed high MnSOD activities after transfection, and NEO as control. The SOD-H cell line was slightly more resistant to <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -ray than NEO cell line when irradiated *in vitro* in the presence of oxygen. However both SOD-H and NEO had the almost same radiosensitivity for 290MeV/u carbon beam at 80keV LET. These data were analyzed with the previous data including the TCD50, the radiation dose to control one-half of the irradiated tumors, with <sup>137</sup>Cs irradiation under hypoxic conditions, and *in vitro* cell survival data after the tumors were irradiated with <sup>137</sup>Cs under the same condition. This analysis predicted the TCD50 of NEO and SOD-H with carbon beam under oxic condition to be 7.1 Gy and 3.0 Gy, respectively.

1. 研究の目的及び年次計画

(研究目的) Manganese superoxide dismutase(MnSOD)遺伝子を悪性腫瘍細胞に導入し発現させると、*in vivo* におい

て腫瘍形成能および転移能が著明に低下するという現象が現在までに明らかとなっている。この遺伝子導入に伴って腫瘍形成能が低下するという現象は、放射線治療と併用すると、*in vivo* においてその効果が増強する可能性を示唆している。この研究の目的は、MnSOD遺伝子導入に伴って、放射線、とくに重粒子線に対する治療効果が*in vivo* において効果的に増強されるかどうかを確認し、MnSOD遺伝子治療を放射線治療効果の増感のために臨床応用できるかどうか基礎的に検討するためのものである。

(現在までの研究の経緯) MnSODはミトコンドリアのマトリックスに存在する酵素である。悪性腫瘍細胞の多くでMnSODが低下しており、正常細胞が悪性腫瘍細胞にトランスフォームする初期の過程においてMnSODが低下する現象がひろく知られている。また、悪性腫瘍細胞にMnSOD遺伝子を導入してMnSOD活性を高めると、malignant phenotypeが回復し、*in vivo* において腫瘍形成能が低下する。このためMnSOD遺伝子は新しい癌抑制遺伝子と考えられている。我々はC3Hf/Sedマウスに自然発生した線維肉腫細胞であるFSa-IIにMnSODのcDNAを導入してMnSOD活性の高い遺伝子導入細胞(SOD-H)をクローニングした。対照としてベクターのみを導入した細胞(NEO)を用いた。SOD-Hでは、*in vivo* において腫瘍形成能および転移能が著明に低下(Cancer Res, 1993)した。さらに、この腫瘍形成能の低

下に伴って*in vivo*における低酸素下での $\gamma$ 線に対する放射線治療効果が著明に増強した(Cancer Res., 1995)。一方、MnSODには、酸素存在下で低LET放射線などにより産生されるフリーラジカルを除去する作用があるため、酸素存在下では*in vitro*においてMnSOD遺伝子導入細胞は放射線感受性が軽度低下する。重粒子線においては、一般的にフリーラジカルの産生は効果にあまり寄与していないと考えられており、酸素存在下においても放射線感受性が低下しない(Fig. 1、課題番号7B-315にて実験)。

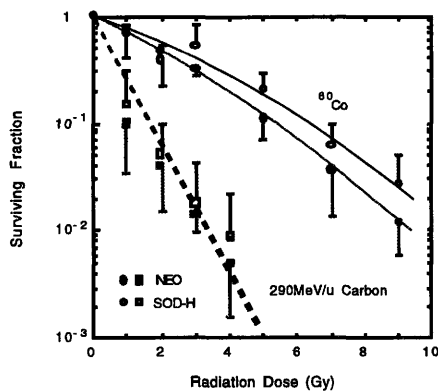


Fig. 1. Radiosensitivity for  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray and 290MeV/u Carbon beam (LET 80KeV, 6cm SOBP)

この生存率曲線を、Linear-quadratic modelに近似して得られた $\alpha$ 値、 $\beta$ 値と、これらの細胞の低酸素下での $\gamma$ 線に対するTCD50値(50%の腫瘍を治癒するのに必要な放射線線量、NEOのTCD50値(95%信頼区間)は47.5(42.7-52.9)Gy、SOD-Hは22.9(18.6-28.2)Gy)、および低酸素下で*in vivo*において $\gamma$ 線照射したあと*in vitro*での細胞生存率曲線における $\alpha$ 値、 $\beta$ 値を用いて計算した $^{60}\text{Co}$ の $\gamma$ 線に対する酸素存在下での照射時の予想TCD50値は、NEOが16.2Gy、SOD-Hが9.3Gy、290MeV/u炭素線に対する酸素存在下での照射時の予想TCD50値は、NEOが7.1Gy、SOD-Hが

3.0Gyであった。このように酸素存在下においても、SOD-Hの*in vivo*でのTCD50値はNEOと比して著明に低下し、特に290MeV/u炭素線に対しては半分以下に低下することが予測された。このように腫瘍形成能の低下により、重粒子線の治療効果が効果的に増強すると考えられる。

今年度と次年度をとおして、実際に*in vivo*において重粒子線治療とMn-SOD遺伝子治療を併用し、この有用性を検討する予定である。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

C3Hf/SedマウスにNEOとSOD-Hを移植し、酸素存在下において290MeV/u炭素線を照射し、TCD50法で解析する*in vivo*実験を行う予定である。平成9年1月に1回目の照射実験を行う予定であったが、平成9年1月現在、C3Hf/Sedマウスをハーバード大学マサチューセッツ総合病院から放射線医学総合研究所に輸入するための検査が当研究所で行われている段階で、実際の照射実験は平成9年度の第一期マシンタイムで開始できるみこみである。その後、結果の解析を待って平成9年度中に2回目の照射実験を行う予定である。

- 
- a. 岡山大学 医学部 附属病院 放射線科
  - b. 山の上病院(旧 米国ケンタッキー大学)
  - c. 岡山大学 医療技術短期大学部
  - d. 放射線医学総合研究所 障害臨床研究部

# 重粒子線による治療効果比に関する研究 Experimental Studies on Therapeutic Ratios of Heavy Particles (8B-119)

安藤興一<sup>a</sup>、小池幸子<sup>a</sup>、野島久美恵<sup>a</sup>、安藤総一郎<sup>a</sup>、大淵 徹<sup>a</sup>、浦野宗保<sup>b</sup>、陳 玉昭<sup>a</sup>、  
保田隆子<sup>a</sup>、塩山善之<sup>c</sup>、清水わか子<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>a</sup>、斉藤瑞穂<sup>a</sup>、山口 寛<sup>a</sup>

K.Ando, S.Koike, K.Nojima, S.Ando, T.Ohbuchi, M.Urano, Y.-J.Chen, T.Yasuda, Y.Shioyama,  
W.Shimizu, Y.Furusawa, M.Saito, and H.Yamaguchi

【ABSTRACT】 Effects of fractionated carbon ion irradiation were investigated on murine skin reaction and transplantable fibrosarcomas. A daily fractionation with equal dose each was delivered to the right hind legs of C3H female mice. An isoeffect dose to produce an averaged skin score of 3.0 (moist desquamation) was obtained in a dose response curve for each set of LET-fraction number. An increase in the number of fraction from 1 to 4 for LETs ranging from 15- to 40 keV/μm increased the isoeffect doses, whereas an increase in the number of fraction from 4 to 8 did not increase the isoeffect dose and showed rather a decrease. LETs ranging from 15- to 40 keV/μm showed straightforward increases in the isoeffect doses with the increase in the number of fraction. At 100 keV/μm, a highest LET in this report, showed no change of the isoeffect dose between 1 and 4 fractions, but increased the isoeffect dose in 8 fractions. The NFSa fibrosarcomas transplanted and growing in the right hind legs of syngeneic C3H male mice were irradiated with 74 keV/μm carbon ions. Survival curves assayed by lung colony method resulted in OER of 1.2, RBE(oxic) of 1.2 and RBE(hypoxic) of 2.4-2.6. Tumor control probabilities were determined 120 days after 5 daily irradiations with 74 keV/μm carbon ions. Comparing TCD50/120 doses between carbon ions and Cs-137 gamma rays resulted in RBE values of 2.0 for the single dose and 3.0 for the 5 fractionated doses.

【目的】重粒子線による腫瘍治療機構と正常組織障害について、既存の手法による定量的計測を行うとともに、新規解析手段を導入して、組織レベル・分子レベルでの定性的解析をする。腫瘍については、マウス移植腫瘍とヒト由来移植腫瘍を用いて、分割照射にともなう再酸素化・細胞周期の変化・増殖速度の変化を中心に検討する。正常組織については皮膚・肺・腸管・肝などの臓器毎に分割照射効果を調べ、組織レベルの障害とサイトカインや接着分子などの遺伝子発現との関係について解明する。

【年次計画】平成6年度と7年度の2年間に「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」および「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」を行った。その結果、皮膚に対する4分割照射では、等効果線量が100 keV/μmでは分割回数に依存しないが、中程度LET(40 keV/μm)以下では明らかな依存性が認められた。腫瘍では290 MeV/u炭素線照射による腫瘍治療率を上げ、また再酸素化が早く起こることを見いだした。本年度は新規課題として重粒子線分割照射効果に焦点を当てて、炭素線の特徴を明確化する。

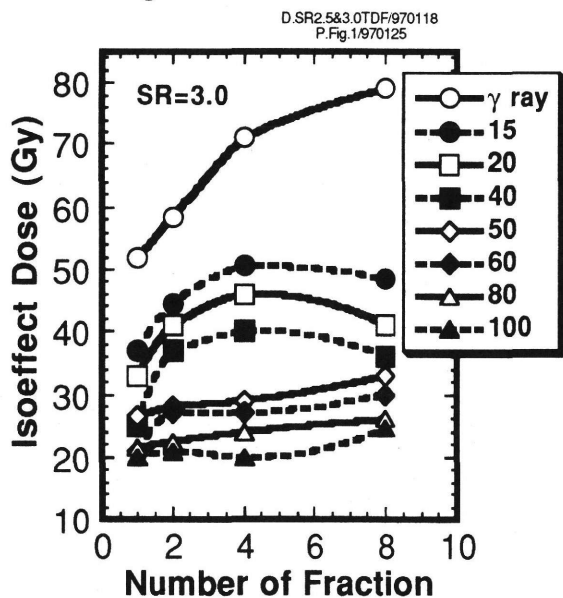
【今年度の研究経過及び成果】本年度は皮膚早期反応について8分割照射を行い、昨年までの4分割照射と異なる結果を得た。またマウス移植腫瘍の酸素効果比および分割照射効果について調べた。

【材料と方法】皮膚反応：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日後にネンブータル麻酔下にて290 MeV/u炭素線で照射した。照射は1日1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3.0(湿性皮膚炎)をもたらす等効果線量を求め、解析を行った。腫瘍：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16乃至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ガンマ線にて、マウスをネンブータル麻酔して照射した。細胞生存率を求める場合には、常酸素腫瘍細胞として、 $1 \times 10^6$ /mlの細胞浮遊液を作成し、照射した。コロニー形成は肺コロニー法を用いた。腫瘍治療率を求める場合には、照射後120日間の観察期間を用いた。

**【結果】**

1) 皮膚反応：290 MeV/u炭素線照射を8分割/8日まで分割照射した。昨年度行った4分割照射までの結果と併せて、分割回数と等線量との関係をFig.1に示す。ガンマ線では分割回数の増大とともに総線量は増大したが、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なかった。

**Fig.1 Skin Reaction**



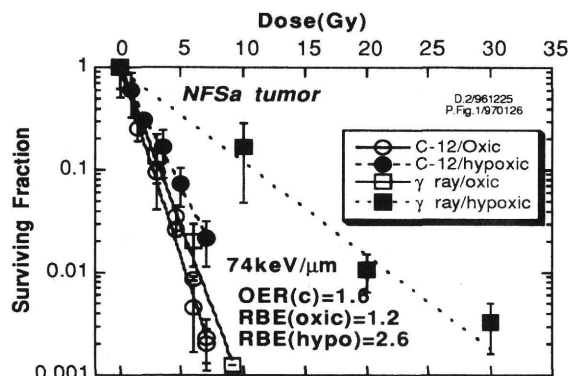
15 keV/μmから40 keV/μmまでのLETでは、1分割から4分割まで、分割回数の増大に伴い等線量が増加したが、8分割照射では等線量の増加が認められなかった。50 keV/μmから80 keV/μmまでのLETでは、分割回数の増大に伴い等線量が増加した。

100 keV/μmでは1分割から4分割までの等線量は不変だが、8分割照射で等線量の増加が認められた。統計的有意性については検討中である。等線量の飽和ないし低下が事実であるならば、その理由として、a) 比較的低いLETに高感受性な皮膚細胞小集団が含まれている可能性、b) 皮膚細胞の修復能が飽和した可能性、が考えられる。また100 keV/μm 8分割照射で認められた等線量増加の理由として、皮膚細胞の増殖・修復が促進された可能性が考えられる。いずれの理由にしろ、高LET線分割照射は、生体の複雑性を我々に示している。

2) 腫瘍：肺コロニー法で調べた細胞生存率曲線をFig.2に示す。74 keV/μm炭素線拡大ピークで1回照射した場合、常酸素細胞のD0値1.14 Gy, 外挿値1.07、低酸素細胞の

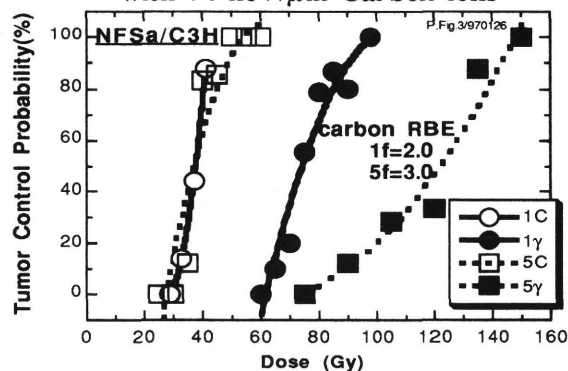
D0値1.91Gy, 外挿値0.87であった。ガンマ線1回照射では、常酸素細胞のD0値1.35 Gy, 外挿値1.11、低酸素細胞のD0値4.66Gy, 外挿値0.96であった。D0値の等効果線量とD10線量から求めると、74 keV/μm炭素線の酸素効果比は1.6ないし1.7であった。また、常酸素細胞の炭素線RBEは1.2、低酸素細胞の炭素線RBEは2.4ないし2.6であった。

腫瘍治癒をもたらす分割照射効果を74 keV/μm炭素線拡大ピークについて調べた。Fig.3に示す如く、炭素線5分割照射は1回照射と殆ど変わらない線量-治癒効果を示し、50%腫瘍治癒線量 (TCD50)はそれぞれ38.5 (36.9-40.1) Gyと37.2 (36.5-38.0) Gyであった。一方、ガンマ線5分割照射TCD50は116.9 (104.7-131.6) Gyであり、1分割照射TCD50の74.5 (70.0-78.9) Gyより1.6倍増加した。この結果、炭素線RBEは1回照射で2.0、5分割照射で3.0が得られた。



**Fig.2 Lung Colony Formation after Single Doses with 74 keV/μm Carbon ions**

**Fig.3 Tumor Control Probabilities after 5-daily fractionated Irradiation with 74 keV/μm Carbon ions**



- a 放医研
- b ケンタッキー大学
- c 九州大学

横紋筋肉腫に対する重粒子線治療の基礎的検討  
 HIMAC therapy for murine rhabdomyosarcomas  
 (8B-120)

岩川真由美<sup>a</sup>、安藤興一<sup>b</sup>、小池幸子<sup>b</sup>、陳玉昭<sup>b</sup>

Abstract

The RBE of irradiation with the spread out Bragg peak of HIMAC beam against transplantable human rhabdomyosarcoma in nude mice was 2.5.

1. 研究の目的及び年次計画

放射線治療効果が期待されている横紋筋肉腫に対する重粒子線照射効果を growth delay assay を用いて検討し、r-rayの結果と合わせRBEを求める。

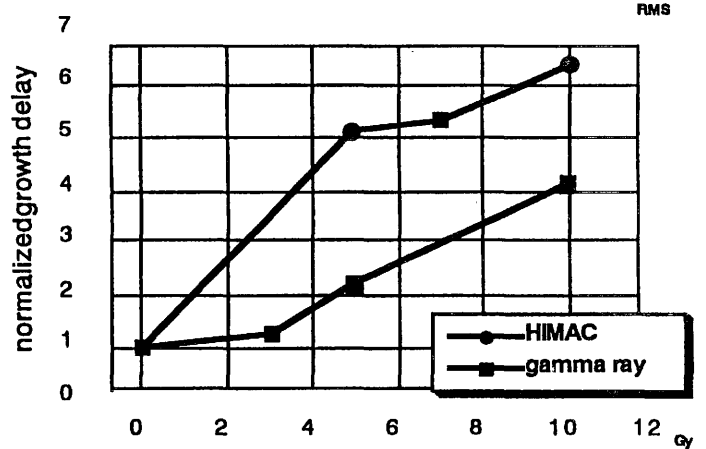
2. 研究方法

ヌードマウスに継代中のヒト横紋筋肉腫をヌードマウス大腿部皮下に移植し、炭素線にて重粒子線照射した。照射野は6cmSOBPの中に納めた。照射後、腫瘍径を測定し腫瘍体積を求めて、治療効果を判定した。assayは、一定の大きさに達するまでの期間を対照群と比較した tumor growth delay assay、及び一つ一つの腫瘍の growth curve をプログラム解析し更に予想曲線から、腫瘍が照射時の5倍の大きさに達する期間を TGA program を用いて求めた。更に治癒率を求めた。

3. 結果

HIMAC 5Gy, 7Gy, 10Gy 及び r-ray 3Gy, 5Gy, 10Gy を比較した。

Growth Delay Assay -TGA Assay-



照射後、HIMAC照射群では治癒が観察された。

Cure rate of RMS after HIMAC irradiation

	gamma ray	HIMAC
3Gy	0	0
5Gy	0	0
7Gy	0	11%
10Gy	0	17%

4. まとめ

ヌードマウス可移植系ヒト横紋筋肉腫に対するHIMAC照射効果は良好で、RBEはほぼ2.5であった。

a 筑波大学臨床医学系小児外科

b 放医研

# 膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究

## Fundamental study of effectiveness of carbon beam irradiation for pancreatic cancer

(8B-121)

國安芳夫<sup>a</sup>, 内山勝弘<sup>a</sup>, 石岡邦明<sup>b</sup>, 東 静香<sup>b</sup>, 古井 滋<sup>b</sup>, 安藤興一<sup>c</sup>

Y. Kuniyasu, K. Uchiyama, K. Ishioka, S. Higashi, S. Furui, K. Ando

### Abstract

In order to estimate the effectiveness of carbon beam for pancreatic cancer, *in vitro* colony formation assay of established cell lines of pancreatic cancer such as MIA PaCa-2, Panc-1, AsPc-1 and BxPC-3 was tried.

#### 1. 研究の目的および年次計画

目的：消化器系癌に対する重粒子線治療は肝癌を中心に研究が進んでいるが、膵癌については有効性が確認されていない。そこで、膵癌に対する重粒子線治療効果の有効性を基礎的検討から評価する。

年次計画：膵癌樹立株を用い、重粒子線照射ならびに X 線照射前後での *in vitro* colony formation assay 法、*in vivo* assay 法により線量-生存率曲線を作成する。

#### 2. 研究経過

1) 膵癌樹立株 MIA PaCa-2 細胞を培養し、酵素処理、pipetting 操作によって単離細胞化を試みた。しかし、一旦単離化されても時間の経過とともに細胞が aggregate し、このままでは colony formation assay には不適切で

あることが判明。

2) MIA PaCa-2 細胞に対し、0.25% trypsin+0.02% EDTA 液を使用し酵素処理を強力に行い単離化に成功したものの、細胞が増殖することなく死滅した。細胞同志が aggregate しやすいのがこの細胞の特徴であり、かつ、増殖に不可欠な因子であることが推測された。したがって、本研究に MIA PaCa-2 細胞を使用することを断念した。

#### 実験に用いたヒト膵癌細胞

Cell	Characteristics
MIA PaCa-2	Undifferentiated
Panc-1	Anaplastic
AsPC-1	Moderately differentiated
BxPC-3	Poorly differentiated

3) 次に、別の膵癌樹立株 Panc-1 細胞を培養し、MIA PaCa-2 細胞と同様の処理を行い単離細胞化を試みるも、aggregate しやすい性質や、無理に単離化すると死滅するなど MIA PaCa-2 と非常に類似した細胞であった。したがって、本研究には Panc-1 細胞も不適切と判断した。

4) さらに別の膵癌樹立株 AsPC-1, BxPC-3 細胞をそれぞれ培養し、通常



の酵素処理と pipetting 操作を行ったところ単離細胞化が可能であった。次に、単離細胞の colony formation を確認したところ AsPC-1 細胞においては plating efficiency (P.E.) がほぼ 90% の成績が得られた。しかし、何回か colony formation を試みたが P.E. は安定せず再現性を確認中である。一方、BxPC-3 細胞では P.E. が 2~5% 程度であった。したがって、いずれの細胞も単独では満足すべき colony formation を得ることが困難で、feeder cell を用いた方法が必要であると考えられた。

5) AsPC-1 細胞および BxPC-3 細胞それぞれに電子線にて吸収線量が 50Gy の照射を行い feeder cell とし、シャーレ内に  $10^3 \sim 10^6$  個の feeder cell を準備し、単離細胞化した AsPC-1 細胞、BxPC-3 細胞を撒き colony formation を観察した。

AsPC-1 細胞、BxPC-3 細胞ともに colony formation が確認できたが、feeder cell 数によりその P.E. は 0~90% と一定せず、feeder cell 数との関連を検討中である。

### 3. 今年度の研究の評価と今後の課題

1) 早急な AsPC-1 細胞および BxPC-3 細胞の colony formation 法の確立 (feeder 細胞が必要と思われる) および growth curve の確認。

2) Colony formation assay による低 LET 放射線照射での AsPC-1 細胞および BxPC-3 細胞の線量-生存率関係の解明。

3) 高 LET である carbon beam 照射での AsPC-1 細胞および BxPC-3 細胞の線量-生存率関係の解明。

4) Nude mouse を用いた  $TD_{50}$  法による線量-生存率関係の解明。

昭和大学藤が丘病院放射線科<sup>a</sup>, 帝京大学医学部放射線科<sup>b</sup>,  
放射線医学総合研究所<sup>c</sup>

# 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 (8B-201)

松下 悟<sup>a,b</sup>、安藤興一<sup>a</sup>、小池幸子<sup>a</sup>、有賀隆<sup>a,c</sup>、堀信一<sup>a,d</sup>、  
飯塚正之<sup>a,e</sup>、金井達明<sup>a</sup>、河野明広<sup>a</sup>、松本恒弥<sup>a</sup>  
S. Matsushita, K. Ando, S. Koike, T. Aruga, S. Hori, M. Iizuka,  
T. Kanai, A. Kawano, 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 neon-20 beam radiation. Neon-20 (135MeV/amu) was accelerated by RIKEN ring cyclotron. Irradiation doses were 22 and 30Gy. LETs of mono-peak beams and their water-equivalent penetration depth were 74.2, 100.3, 173.7, 232.2 KeV/ $\mu$ m and 14.3, 6.9, 2.0, 1.1mm, respectively. The right hind legs of C3H/He mice were placed in a doughnut-shaped radiation field with 2.5cm rim. The mice were killed and the hind legs were removed at one year after irradiation. Skin shrinkage, leg contracture, increased thickness of the skin tissue, and decreased knee angle and muscular area were observed in the irradiated legs. These changes seemed to be more severe in the legs received the beams of lower LETs or deeper penetrations. Furthermore, the changes after neon-beam irradiation seemed similar to those irradiated by carbon-beams of the same penetration depth.

## 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、分割方法などの違い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<sup>1)</sup>を用いて動物実験から明らかにする。さらに障害のRBE、進行過程、発生機序、病理発生、修復過程などを究明し、他の正常組織障害など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、ネオン線照射後の皮膚組織等の変化を調べ、炭素線照射後の変化との比較を行った。

## 2. 今年度の研究経過および成果

マウスは、放医研SPF施設で生産された3カ月齢のC3H/Heのメスを使用した。麻酔後、右後肢を2.5cmの照射野に入れ、

理研リングサイクロトロンで加速した135MeV/amuのモノピークネオン線を吸収線量22Gyと30Gyで照射した。照射は、ビームのLETが74.2、100.3、173.7、232.2KeV/μmの位置で行い、その時の等価水深は順に14.3、6.9、2.0、1.1mmであった。照射ビームは右後肢の外側面から内側面に向けて照射しており、後肢の径は約5mmなので、上記LETのビームのうち前2者は後肢を通過し、残りの2者は後肢の途中で止まるものであった。照射後、皮膚短縮と後肢短縮を測定し、照射後1年目に解剖を行って両後肢を摘出した。後肢は、固定中の自然短縮を避けるため厚紙にピンで止めてホルマリン固定し、ギ酸脱灰後、脛骨中央の横断面標本と膝関節を含む大腿骨と脛骨縦断面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、筋断面積を測定した。

さらに各測定値について、理研リングサイクロトロンで加速した135MeV/amuのモノピーク炭素線で22Gy照射した時の値との比較を行った。この時のビームのLETは22.0、42.8、72.1、98.8KeV/μmで、それぞれの等価水深は37.8、7.7、2.6、1.4mmであった。

ネオン線照射後（22Gy以上）、皮膚短縮、後肢短縮、皮膚組織の肥厚、膝関節の伸張不全、筋組織の萎縮傾向など正常組織における晩期障害が認められた。これらの障害は、LETが低く等価水深の深いビームによる照射ほど強く現れる傾向にあり、それは容積効果による変化と考えられた。ネオン線と炭素線による同一線量照射後の晩期障害を比較した場合、同等の等価水深のビームによる照射において、同等の障害が認められる傾向にあった。

### 3. 参考文献

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

### 4. 成果発表

1) 松下、安藤、小池、有賀、堀、飯塚、金井、河野：1996. 日本放射線影響学会第39回大会、豊中。

<sup>a</sup>放医研

<sup>b</sup>環境研

<sup>c</sup>千葉大医

<sup>d</sup>東大医

<sup>e</sup>上都賀総合病院

# 中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究

## Evaluation of Normal Tissue Complication in the Central Nervous System

(8B-202)

寺原敦朗<sup>a</sup>、阿部敦子<sup>a</sup>、中野隆史<sup>a</sup>、蓑原伸一<sup>b</sup>、松下悟<sup>c</sup>、古川重夫<sup>a</sup>、安藤興一<sup>d</sup>  
A. Terahara, A. Abe, T. Nakano, S. Minohara, S. Matsushita, S. Furukawa, and K. Ando

### Abstract

Experimental irradiation to the rat brain was performed with heavy ion to analyze radiation complications in the central nervous system. The left half of the brains of rats were irradiated with 290 MeV carbon beam using the most distal part of SOBP. The prescribed dose ranged from 5 to 40 Gy. While the follow-up period of 6 or 7 months, none of the rats developed obvious neurological deficit. There was no apparent difference in macroscopic findings between the irradiated brains and the unirradiated controls 6 or 7 months after the irradiation. We also plan to examine the irradiated brain histologically to evaluate the effect of radiation on normal brain tissue.

### 1. 研究の目的および年次計画

最近の放射線治療の一つの流れとして、特に中枢神経系においては、小さなターゲットに対して高い位置的精度をもって集光照射を行なういわゆるstereotactic radiotherapyが次第に広く行なわれるようになってきている。しかし、その際に線量、照射容積、線量分布、分割方法、線質、照射部位などの多数のパラメーターがどのようにその障害発生に関与しているかはいまだ未知の点が多く、障害発生の検出方法、判定評価方法にも未だ確立されたものは存在しない。

重粒子線は線量分布としては通常的光子線に比べてその集中性に優れ、照射容積と障害発生に関する研究には適したモデルであるといえる。そこで、動物実験によって、線量及び治療容積、照射部位、さらに線質、RBEの違いが、中枢神経系の正常組織の障害発生に与える影響を明らかにするための研究を行う。また、その際に中枢神経系の障害の評価方法についても検討を行う。そ

の成果を実際の臨床試行の際のデータに応用することにより、治療の最適化の一助になることが可能であるものと思われる。

平成6年度に開発及び整備を行った重粒子線を用いたラット照射用の実験系を使用して、平成6~7年度にラットの脳に対して重粒子線を用いた一回照射を行った。今年度は照射後の実験動物の経過観察および摘出標本の組織学的評価を行い、照射線量の異なる実験群間において放射線障害の発生率および発生様式を比較検討評価する。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

平成6年度にラットを用いた照射実験用装置を開発し、ラットの脳に対する一回照射を5, 10, 15, 20, 25Gyの5群に分けて行った。6カ月間の経過観察を行ったが、高線量照射群で照射野部に脱毛が観察されたのみで、明らかな片麻痺などの症状は見られなかった。その後に脳組織の摘出を行ったが、いずれの群においても左半脳の肉眼的な所見には対側の右半脳と比較して明らかな差は認められなかった。

平成7年度には、平成6年度の照射実験データを補足するために、同様の条件下に線量を変えて照射実験を行った。

ウイスターラットを用いた照射実験を1995年9月21日および11月2日に生物照射室にて行った。径2cmの円形のコリメーターにブロックを組み合わせて半円状の照射野を作成し、左半脳をターゲットとして照射を施行した。290MeVカーボンビームの6cm SOBPの終端部1cmを用い、ボーラスは使用しなかった。線量は一回照射で10, 20, 30, 40Gyの4群、各群3匹とした。

平成8年6月まで、6および7カ月間経過観察を行ったが、30Gy照射群で白内障を、

40Gy照射群で頭部の著しい脱毛を認めた程度で、明らかな片麻痺などの中枢神経症状は認められなかった。その後に脳組織を摘出し、肉眼的な観察を行ったが、明らかな左右差は認められなかった。

今後、前回照射分も含めて脳の組織標本を作成し、照射部位の照射による変化の有無やその程度などを組織学的に検討する予定である。

### 3. 参考文献

- 1) Brennan, K.M.; Roos, M.S.; Budinger, T.F.; Higgins, R.J.; Wong, S.T.; Bristol, K.S. A study of radiation necrosis and edema in the canine brain using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Radiat Res.* 134:43-53; 1993.
- 2) Lo, E.H.; DeLaPaz, R.L.; Frankel, K.A.; Poljak, A.; Phillips, M.H.; Brennan, K.M.; Woodruff, K.H.; Valk, P.E.; Steinberg, G.K.; Fabrikant, J.I. MRI and PET of delayed heavy-ion radiation injury in the rabbit brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20:689-96; 1991.
- 3) Chiang, C.S., McBride, W.H., Withers, H.R. Radiation-Induced Astrocytic and Microglial Responses in Mouse Brain. *Radiother Oncol.* 29:60-68; 1993.

<sup>a</sup> 放医研治療診断

<sup>b</sup> 放医研重粒子物理工学

<sup>c</sup> 放医研動植

<sup>d</sup> 放医研第3研究グループ

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 ion beams on the histogenesis and cytogenesis of rodent brain  
(8B-203)

伏木信次<sup>a</sup>、田口泰子<sup>b</sup>

S. Fushiki and Y. Hyodo-Taguchi

Abstract

To elucidate the possible cytotoxic effects of accelerated carbon beams on developing neurons, we attempted to irradiate cultured neurons obtained from embryonic murine cerebral cortices and to analyze the appearance of apoptotic cells after immunostaining for neuronal cytoskeletons combined with nuclear DNA staining. The ratio of apoptotic neurons in a total neuronal cell population increased with increasing doses exposed.

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、移動に代表されるような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。

本年度の研究では主として神経細胞の初代培養系を対象として重粒子線の影響を、神経細胞分化、細胞死に着目して解析することを目的とした。

2. 今年度の研究経過および成果

妊娠マウス B6C3F1 より帝王切開にて胎児を取り出し、大脳皮質ならび

に海馬組織を Hanks' balanced salt solution の中で切り出し髄膜を剥離除去した。そののち trypsin+EDTA 処理にて細胞を単離し細胞濃度を調整して poly-D-lysine でコートした chamber slide 上に蒔いた。培養液としては DMEM + 1% N2 supplement または DMEM + 10% FBS を用いた。培養開始後 6～7 日後に、chamber slide のふたの下にゴム板をはさんだのちアクリル製容器に固定し垂直に立てた状態で、0.25Gy、0.5Gy、1.0Gy の炭素線 (290 MeV/u 6 cm SOBP LET 50keV/ $\mu$ m) を照射した。

照射 8～10 時間後に細胞を 2% paraformaldehyde にて固定した。エタノールにて permeabilize ののち、神経細胞の細胞骨格蛋白タウまたは MAP2 に対する抗体で間接蛍光抗体法を施行、さらに Hoechst dye にて細胞核を染色した。

上記の二重染色標本を蛍光顕微鏡下で観察・写真撮影し核濃縮 (アポトーシス) を示す神経細胞をカウントした。

まずはじめに細胞核の蛍光染色と細胞質の免疫蛍光染色という二重染色の方法論の検討を繰返しその手順を確立した。

方法論の確立ののち照射実験材料について染色を施し計測した。これまでに得られた結果はおおよそ以下の通りであった。

大脳皮質神経細胞初代培養系では神経細胞のアポトーシス出現率は炭素線 0.25Gy では 2-3%、0.5Gy では 5-8%、1.0Gy では 10%以上であった。

なお、核染色との併用はしていないが、Apotag kit (Oncor)を用いた TUNEL 法により、核濃縮を示した細胞核が TUNEL 陽性を示すことを確認した。

今後は採取した領域によって神経細胞のアポトーシスの出現頻度が異なるかどうか、さらにまた培養グリア細胞では神経細胞と比べて重粒子線に対する障害のあらわれかたが違うかどうかを検討する予定である。

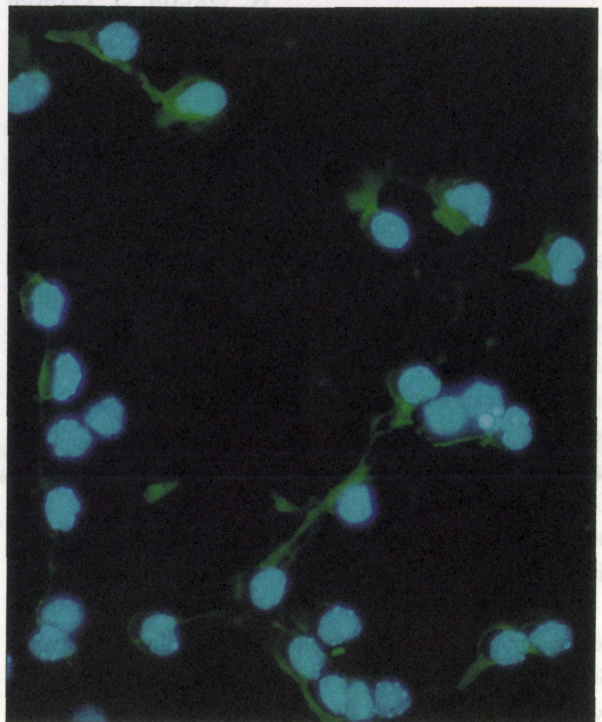
### 3. 参考文献

Fushiki, S., Matsushita, K., Yoshioka, H., Schull, W.J.: In utero exposure to low-doses of ionizing radiation decelerates neuronal migration in the developing rat brain. *Int. J. Radiat. Biol.*, 70, 53-60, 1996.

Fushiki, S., Kinoshita, C., Nagata, A., Tsutsumi, Y. and Nishizawa, Y.: A combined method for argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) and for glial fibrillary acidic protein (GFAP) in astrocytes of the human brain. *Histochem. J.*, 28, 523-530, 1996.

図1：炭素線を照射した培養神経細胞におけるアポトーシス。

抗タウ蛋白抗体による間接蛍光抗体法と Hoechst dye による核DNA染色を施した。視野の右方で FITC の緑色蛍光を細胞質にもつ神経細胞の核に濃縮(青白色点状蛍光)がみられる。



a 京都府立医科大学・老化研・病態病理学部門

b 放射線医学総合研究所

# 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 Nervous System Irradiated With Heavy Ion

(8B-204)

桶田理喜<sup>a</sup>、岡田 忍<sup>a</sup>、松下 悟<sup>b,C</sup>、河野明広<sup>C</sup>  
R. Okeda, S. Okada, S. Matsushita and A. Kawano

## Abstract

Radiation injury of the central nervous system irradiated with heavy ion particles was experimentally studied.

Lower thoracic and upper lumbar cord (length; 3cm) of male Wistar rats were irradiated with <sup>12</sup>C SOBP beam (dose rate; 3Gy/min). Each field received single exposure of 5, 10, 15, 20, 25 and 30Gy. Abnormal gait and hind limb paralysis were observed in 15Gy about 26 weeks after irradiation and in doses over 20Gy about 17 weeks after irradiation, respectively. Latent period for hind limb paralysis were 70.3weeks(w) < for 5Gy, 68.3w < for 10Gy, 39w < for 15Gy, 22.8w < for 20Gy, 18.7w for 25Gy and 18.0w for 30Gy. Histologically vacuolation in white matter was detected in 10Gy and destructive area with cavity formation was observed mainly in lateral and dorsal tracts in doses over 15Gy. Duration of latent period and frequency and severity of lesion were dose dependent. Since similar lesions were observed in 30Gy of X ray irradiation, RBE for white matter injury will be more higher. The measurement of mean cross-sectional area per blood vessel revealed that blood vessels in irradiated areas dilated. From the results of reconstruction using serial sections, a small vein usually existed in the center of small exudative foci. Immunoreactivity of SMI71, a monoclonal antibody against the endothelial protein at blood brain barrier, was decreased or lost in and around the white matter lesion.

## 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、傷害の発生条件、発生機序、経過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ることを考えると、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、照射を行った。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、急性期の変化、中枢神経傷害の発現と血液脳関門の関与についても検討した。今後はこれらについてさらに検討を継続するとともに、ネコの大脳における傷害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

### 1) ラット脊髄照射

【材料・方法】ケタールで麻酔した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<sup>12</sup>C 290Mevの10cmSOBPビームを皮膚から深さ2.5cmでのLETを70keV/μmとして、5, 10, 15, 20, 25及び30Gyを単回照射し、照射後16～26週で屠殺した。さらに5, 10Gyの一部についてはlate delayed typeの傷害について検討するため1年以上経過を観察した後屠殺した。15, 20, 25Gyの一部については後肢麻痺のLatent periodを求めるため、麻痺の発現まで飼育後屠殺した。30Gyについては照射後の急性期の変化の検討と白質病変発現までの経過を検討した。ラットは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。一部の動物については脊髄を長軸方向に左右2等分し、右側をアセトンドライアイスで凍結した。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。



20,25Gyの小病巣に関しては連続切片再構築により、病変と血管構築の関係について検索した。また、血液脳関門の変化をみる目的で、ラット血液脳関門の内皮細胞に存在するクハクを認識するモノクローナル抗体SMI71の免疫染色を行った。

【結果】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。後肢麻痺のLatent periodを同様の方法でX線30Gyを照射した際の値とともにTable 1に示した。

Table 1 Latent period for hind limb paralysis (week)

Dose(Gy)	Latent period	Range(n)
Heavy ion	5	70.3 <
	10	68.3 <
	15	39 <
	20	22.8 <
	25	18.7
	30	18.0
Xray	30	22.8
		17 ~ 39 < (10)
		16 ~ 20 (7)
		17 ~ 19 (5)
		18 ~ 29 (25)

30GyのLatent periodからRBEを求めると1.27<であった。30Gyでは後肢麻痺はほぼ必発であり、Latent periodも比較的ばらつきが少ないが、20,25Gyでは個体差が大きく、特に20Gyでは照射後18週で麻痺を示す例から39週の時点でも特に異常のない例まで様々であった。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。白質病変は後肢麻痺を示さなかった動物においても観察された。同じ条件で照射を行った場合、X線で同様の病変が観察されるのは30Gyであり、end point を白質病変とした場合、RBEはもっと大きくなるものと予想された。

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。血管の計測では、15Gyで照射後約6ヶ月の血管(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いた(Fig.1)。病変の好発部位である側索の平均血管断面積と線量との間には相関がみられ、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.2)。

連続切片再構築による検索から、小さな浮腫性破壊性病変の中心には多くの場合

Fig.1 Mean cross-sectional area of each part in thoracic cord(n=3)

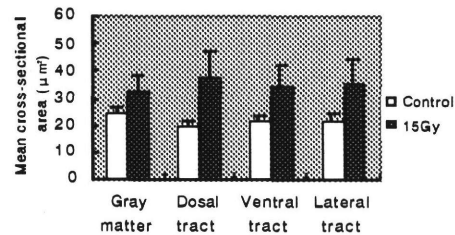
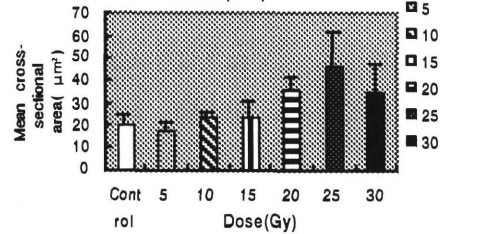


Fig.2 Change of mean cross-sectional area per vessel(n=3)



静脈が存在しており、ここがの透過性亢進の中心であろうと思われた。

SMI71に関しては、照射後17週以降に白質病変の初期像と考えられる比較的小さな壊死巣から大きな空洞化した壊死巣及びその周辺で染色性の低下、消失認められた。非照射部位については染色性はよく保たれており、白質病変が観察されなかった照射例では染色性に変化を認めなかった。30Gyの急性期(照射後8時間)から照射後8週までの脊髄については変化はみられなかった。

## 2) ネコ大脳照射

ケタールで麻酔した雄のSPFネコの大脳左半球に、 $^{12}\text{C}$ 290MeVの20cmSOBPビーム皮膚から深さ6cmでのLETを70keV/µmとして、15,20Gy各2匹ずつ単回照射した。照射約1ヶ月後に、脱毛、浸出液、か皮形成等の皮膚症状が観察されたが、15Gyでは約1年、20Gyでは約6ヶ月経過した時点においては特記すべき神経症状は認められていない。しかし、ラット脊髄での結果が示すように症状がなくても病変が形成されている可能性は十分に考えられるので、照射部を含めた脳を連続切片とその再構築によって検索する予定である。

- 東京医歯大・難研神経病理
- 環境研・生物影響研究部
- 放医研・実験動植物開発管理室

# 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

### (8B-205)

中村慎吾<sup>a</sup>、細井義夫<sup>a</sup>、池畑広伸<sup>a</sup>、小野哲也<sup>a</sup>、久保田善久<sup>b</sup>、高橋千太郎<sup>b</sup>  
S. Nakamura, Y. Hosoi, H. Ikehata, T. Ono, Y. Kubota, and S. Takahashi

#### Abstract

To obtain a clue to estimate long term effects of heavy ion radiation on normal tissues, we studied mutations induced by X-ray and C beam in spleen of Ingeno mouse. In both cases, almost linear dose response curves were obtained and the efficiencies of mutation induction were similar.

#### 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8年度の目標は①Ingenoマウスに高線量のX線及び粒子線を当て突然変異誘発を観察するには照射後何日目でDNAを調べればよいか、②線量依存性を確認し、X線と粒子線を比較する、という2点であった。

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

##### (1) 誘発突然変異の時間経過

前年度までの研究で放射線による突然変異検出のためにはMutaマウスは感度が低く、Ingenoマウスの方がよいことが分かったが、それでも明白な誘発効果を見出すには50~100Gyの線量が必要であることが分かった。そこで、Ingenoマウスを用いX線(200kV, 10mA, 1mm Al, 0.5mm Cu, 0.722Gy/min)100Gy照射後1.7日、3.5日後の突然変異頻度を調べた結果、1.7日目で約6倍の増加がみられ、3.5日目でもほぼ同じ値となった(図1)。したがって照射後3.5日で安定した値になると考えた。次に20, 50, 100Gy照射後3.5日での突然変異誘発を調べた結果、ほぼ直線的な上昇がみられた(図2)。

続いてC線(290MeV/u, 1.35Gy/min)50Gy照射後の突然変異の増を調べた所照射後約1.7日で増加し、その後は4.2日目まで変わらないことが分かった(図3)。次に20Gy, 50Gy照射後4.2日目でみられる突然変異頻度を調べたが、ほぼ直線的な増加がみられた(図4)。

これらのデータはまだ十分ではないが図2と図4から傾きを比較するとC線のRBEは1.2と計算された。今後の課題としては、上記のデータをより確実にするために実験を重ねることと、X線誘発突然変異の少ないことが示唆されている脳での突然変異誘発を調べたい。また、よ

り少ない放射線で突然変異誘発がみられる系も考える必要がある。

### 3. 研究成果

小野哲也、中村慎吾ら、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996. 11.  
 中村慎吾、小野哲也ら、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996. 11.

図1

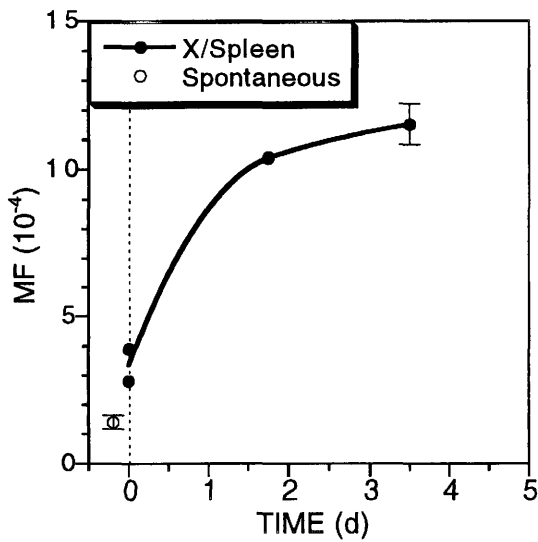


図2

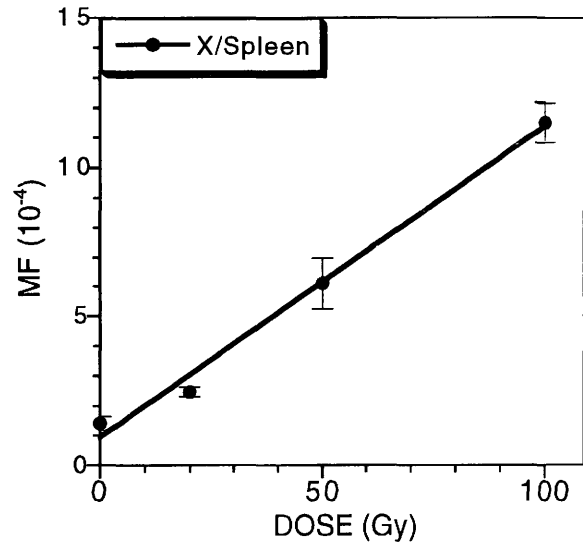


図3

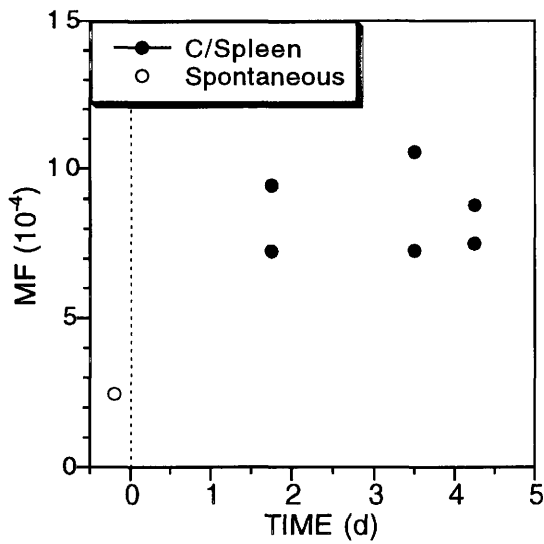
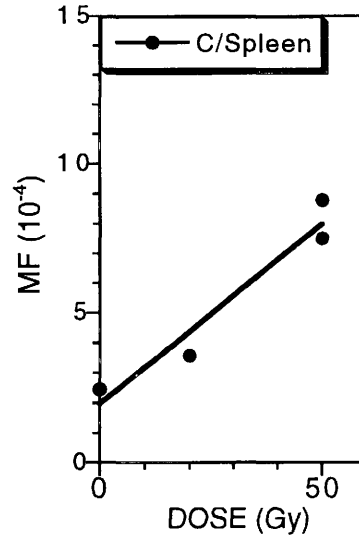


図4



a. 東北大・医・放基

b. 放医研・第4研究グループ

## 研究成果

(学会発表)

- ・小野哲也、中村慎吾、鈴木孝昌、祖父尼俊雄：lacZ/ $\lambda$ トランスジェニックマウス率丸における放射線誘発突然変異、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996.11.
- ・中村慎吾、一政祐輔、山本和生、井上浩明、小野哲也：Ingenomouseを用いてのX線誘発突然変異の解析、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996.11.

## 小型熱帯魚（グッピー）における重粒子線の生物学的効果

### The effects of whole body irradiation with carbon and neon ion beams on the survivals of tropical fish, Guppy.

(8B-207)

大原弘<sup>a</sup>、鉦山宗利<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>

H. Ohrara<sup>a</sup>, M. Kanayama<sup>a</sup>, and Y. furusawa<sup>b</sup>

A group of small tropical fishes of guppies, being consisted of 30 individuals were exposed to a whole body irradiation with carbon and neon beams produced by HIMAC to observe change in survivals of fish vs. dose and time after irradiation. The post irradiation death with 20 Gy was found to start nearly at day 6 with carbons but day 15 with neons. With more than 20 Gy of doses unusually the 100 % of death was achieved until day 15 with carbons but day 35 with neons. The change in the days for LD50 as a function of dose was also found to be leveled off differently with ions, namely, 10 days with carbons and 20 days with neons. This plateau in the mode of death was ranged between 20 and 200 Gy, which was mainly characterized by the intestinal death. These difference in the mode of death vs doses or survival time may be assigned to the difference of ion species.

#### 1. 研究の目的及び年次計画

粒子線による放射線障害を個体から器官・組織レベルで考えることを目的として、多量の飼育ならびに照射など実験飢えの取り扱いの便宜さ、材料供給・運搬などの経済性、全身標本などの条件から熱帯性胎生メダカ的一种であるグッピーを用いて放医研のHIMACにより得られるカーボン線の致死障害について調べている。

昨年までの観察から80Gyまでの照射線量では腸障害よりも腎臓における血球細

胞の減少、鰓呼吸および口腔上皮、体表上皮などの消失が組織不活化の顕著な兆候であると考えられる。しかし、腸障害を与える線量域は明らかではなかった。

今年度は、その線量域を明らかにする為に大線量域での照射実験を試みた。

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

今年度は一群30匹の成魚（年齢1年未満：雌雄込み）をカーボン（290MeV/u）2回とネオン（400MeV/u）1回の照射実験が可能となり、200～500Gyの大線量照射実験を行った。実験では、照射後20～25℃で餌は定期的に与えて、魚を飼育、放射線によって死亡する個体の頻度を線量および照射後の経過日時に関して調べた。

1) カーボン線の照射では20Gy以下の線量では放射線死は照射後6日以降に起こり、死亡率が100%に達することはなかった。死亡率曲線の勾配は線量に比例して増加した。一方、20Gy以上では個体は100%死亡するが、死は照射後6日から11日の数日間に分布する。それより多量の線量では放射線死は照射後6日以内に始まりいずれも数日以内に死亡は100%に達する。死亡頻度曲線は線量に依存して急勾配となる。

2) ネオン線野照射でも死亡率が100%に達する線量はカーボン線と同じく20Gyであった。しかし、照射後個体の死亡が始まるのはカーボン線より約10日遅く15日掛かり、同線量照射個体が全て死

ぬのにそれから更に20日掛かった。線量の増加に従い、死亡曲線の勾配は増加したが放射線死の始まる日時の短縮は顕著に起こらなかった。

3) 実験で得られた核線量域で計算されたLD<sub>50/30</sub>の変化は20Gyまで急激に減少するが、20~200Gyまではプラトー(10日)となる。一方、ネオン線の線量変化に対するLD<sub>50/30</sub>は20日でプラトーになり、200Gyを超過してから再び急激に減少する。この曲線の平坦化は明らかに腸死の線量域を示しているが、ネオン線のほうが明らかにカーボン線よりその線量域は広く、生存期間も10日ほど長い。

4) これらの実験結果は、二つの異なる粒子線で明らかに効果が異なる。これらの差は放射線の線質効果によるものと考えられる。

### 3. 発表等

なし

---

a.岡山大学理学部生物学科放射線生物

b.放医研・第三研究G

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  
Late Effects of Carbon-Ion Irradiation on C57BL Male Mice  
(8B-209)

古瀬 健<sup>a</sup>、野田攸子<sup>a</sup>、野島久美恵<sup>b</sup>、大津裕司<sup>c</sup>

T.Furuse, Y.Noda, K.Nojima and H.Otsu

Abstract

C57BL male mice were irradiated with carbon ion accelerated by NIRS-HIMAC to 290 MeV (LET=60KeV/ $\mu$ m). 1044 mice, to be planned, were already irradiated and under life-span observation. 77 mice died and were necropsied. Dose dependent increase of thymic lymphoma is observed.

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、0.2 Gy 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。

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 $\gamma$ 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。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 $\gamma$ 線ではGy以上、二つの中性子線では1 Gy以上であった。 $\gamma$ 線の効果と25%寿命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。寿命短縮効果が有意でない $\gamma$ 線1 Gyで腫瘍発生の増加傾向があった。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。この肝腫瘍に関する $\gamma$ 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。各線質ごとのピークまでの傾斜を比較して、2 MeVで4.5、13 MeVで2.0となった。このほかに、 $\gamma$ 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。

本研究における重粒子線によるマウス全身照射には、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/ $\mu$ mである。1994年10月生まれから1996年11月生まれまでのC57BL/SPF雄マウス（4週令）の1044匹について、11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、3 Gyの各群が配置された。1997年1月20日現在飼育観察中である。これまでに77匹の死亡があり、全例を解剖し、組織標本の作製を行った。 $\gamma$ 線では3 Gy以上で発生を見た胸腺リンパ腫の発生例は0.5 Gyから3 Gyにかけて線量依存性の発生を見つつある。潜伏期の長い肝腫瘍、肺腫瘍も一部観察されはじめている。

- a 放医研生物影響
- b 放医研第三研究グループ
- c 環境科学技術研究所

1997年1月22日現在

線量 (Gy)	マウス数	死亡数	胸腺リンパ腫数	肝腫瘍数
0	100	18	0	1
0.05	204	1	0	0
0.1	174	4	0	0
0.25	153	6	0	1
0.5	121	11	1	2
1.0	105	15	1	2
2.0	103	10	3	2
3.0	84	11	6	1

(腫瘍は主なものだけを記載)



# 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 Irradiation  
(8B-210)

阿部敦子<sup>a</sup> 中野隆史<sup>a</sup> 大野達也<sup>a</sup> 新部 讓<sup>a</sup> 寺原敦朗<sup>a</sup> 古川重夫<sup>a</sup>  
金井達明<sup>a</sup> 小木曾洋一<sup>b</sup> 新部英男<sup>c</sup>  
A. Abe, T. Nakano, T. Oono, Y. Niibe, A. Terahara, S. Furukawa,  
T. Kanai, Y. Ogiso and H. Niibe

## Abstract

To investigate dose-effect relationship by carbon-beam, and to make the RBE on rats' normal lung clear, heavy-ion irradiated rat lungs were analyzed histologically. As a control study, rats were irradiated 10-45Gy of photon beam to the left lung under general anesthesia. 6-7 months after irradiation, histological findings will be evaluated.

### 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8年度は平成6~7年度に施行した重粒子線を用いたラット肺の照射実験に対する対照実験としてX線を用いた照射実験を行

う。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

#### (1) 平成7年度の照射実験からの継続

平成7年度に施行したラット肺障害の照射実験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6~7年度に行った重粒子線による照射実験の対照実験としてラット肺のX線一回照射実験を施行した。

平成8年9月18、19、25日にX線棟 PANTAK-Sを用い11週齢ウイスターラット肺の200kV X線による照射を行った。照射部位は左肺の片肺とし線量は5、10、15、20、25、30、35、40、45Gyの8群とした。各々の群は4匹とした。

ラットはケタラルによる全身麻酔下にアクリル製の全身固定板に固定した。照射野を除く全身を鉛板で遮閉し脊髄や縦隔も保護した。

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) 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、カーボンビームによる照射効果との比較を行い、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放医研内ばく c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 and the Related Organs in Rats.

(8B-211)

福田 俊<sup>a,b</sup>、飯田治三<sup>a</sup>、田口貞善<sup>c</sup>、小河繁彦<sup>c</sup>、山崎先也<sup>c</sup>、千家弘行<sup>c</sup>、岡本 啓<sup>c</sup>  
S. Fukuda, H. Iida, S. Taguchi, S. Ogoh, S. Yamazaki, H. Senke, H. Okamoto

## Abstract

Effects of heavy ion irradiation to whole body on the bone metabolism in the different rat strains, Wistar-Mishima (WM) strain of the normal bone metabolism and SHRSP of low turn over bone metabolism as a model of senile osteoporosis, especially to clarify osteoporotic disorders with/without the genetic factor, were examined. Female rats, at the age of 3 months, were irradiated by HIMAC (290MeV carbon, LET:43.25KeV/ $\mu$ m) with doses of 0, 1.25 and 2.5Gy. In the results, there were no significant differences of the strength, calcium content of femur, serum calcium, PTH and calcitonin levels in both strains. The data of histomorphometric analysis in the secondary spongiosa area of the tibial proximal metaphysis indicated that, in the WM strain, the bone volume tended to be low at 2.5Gy, osteoid volume decreased significantly with increases of dose. The bone formation rate tended to decrease with increases of dose in both strains. The results indicated that the severe osteoporosis might not be induced by the heavy ion irradiation to the whole body, but the bone damages such as inhibition of osteoblast activity may induce in the rats of normal bone metabolism because of higher radiation sensitivity of osteoblast.

## 1. 研究の目的及び年次計画

目的：放射線被曝による骨代謝障害の関心領域は、宇宙放射線や癌などの治療による骨粗鬆症化の評価と防護方法の確立にある。従来、骨の放射線感受性は他の臓器に比べて低いとされていたが、最近癌治療に伴う重度の骨障害が報告されており、一方宇宙放射線による影響は不明である。骨代謝は副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ビタミンDなどの代謝調節ホルモン、腸管や腎臓におけるカルシ

ウム調節機能、骨格筋などの負荷刺激など全身的な機能バランスによって維持され、骨内に限局されていない。従って、放射線被曝を受ける部位、たとえば四肢のように骨、骨格筋、血管などに限局されるか、副甲状腺や腸管などの関連臓器を含む広い範囲に及ぶかによって骨代謝の障害は大きく異なる。また、発生する障害の程度は、年齢、性、遺伝、栄養などによっても大きく修飾される。しかし、放射線被曝に伴う骨障害とこれらの要因との関係は、ほとんど明きらかにされていない。

本研究は、重粒子線被曝による骨代謝への影響をその関連臓器と関連させながら、またX線などと比較することによって、宇宙放射線の影響および重粒子線照射の特徴である照射部位の限局による利点を比較評価し、骨やカルシウム代謝障害に対する物理的方法、栄養や運動などの生体制御による防護や予防方法の確立を目的としている。

## 年次計画：

- 1) 全身照射および部分照射による骨代謝への影響および重粒子線とX線による影響の相違を、それぞれ比較検討する。
- 2) 生体の修飾要因である年齢、性、遺伝的要因による障害、および微小重力など外的な修飾要因による相乗的な障害の相違を検討する。
- 3) これまでの実験で観察された重粒子線照射に特徴的な異所性石灰化について検討する。
- 4) 重粒子照射に伴う骨粗鬆症化に対する防護および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) 骨粗鬆症の遺伝的素因の有無による重粒子線全身照射の影響の検索を目的

とした、3カ月齢の雌の正常骨代謝および低代謝回転型骨粗鬆症自然発症ラットに、290MeV炭素線 (LET:42.35KeV/ $\mu$ m) を全身照射した。線量は0、1.25および2.5Gyとした。3カ月後に、骨の強度、カルシウム含有量、組織形態計測、血清生化学的測定、骨格筋分析を行なった。

実験結果：正常骨代謝および骨粗鬆症自然発症ラットともに、対照群に比べて照射群の体重、大腿骨の強度およびカルシウム含有量、血清中のカルシウム濃度、副甲状腺ホルモンおよびカルシトニン濃度に有意な差はみられなかった。脛骨近位端の第二次海綿骨領域の骨組織形態計測の結果、正常骨代謝ラットでは骨量が線量の増加に伴って減少傾向を、類骨量の有意な減少が認められた。石灰化標識面率は骨粗鬆症自然発症ラットにおいて減少傾向がみられた。骨形成速度は両系統において減少傾向がみられた。

以上の結果から、骨粗鬆症遺伝的要因の有無に関わらず重粒子線の全身被曝によって、2.5Gy以下では骨脆弱を現すような重度な骨粗鬆症化は起こり難いことが認められた。しかし、放射線感受性の高い骨芽細胞の活性低下による骨基質の形成や石灰化障害などの骨代謝の低下が骨代謝の活性に応じてみられ、正常代謝の方が大きい傾向にあった。

2) 昨年度に主に年齢および遺伝的要因による影響を検討するために、照射した動物の骨の検索を進めた。さらに、今年度は、性およびLETの相違による骨代謝への影響を検索する目的で、重粒子線の照射を行なった。

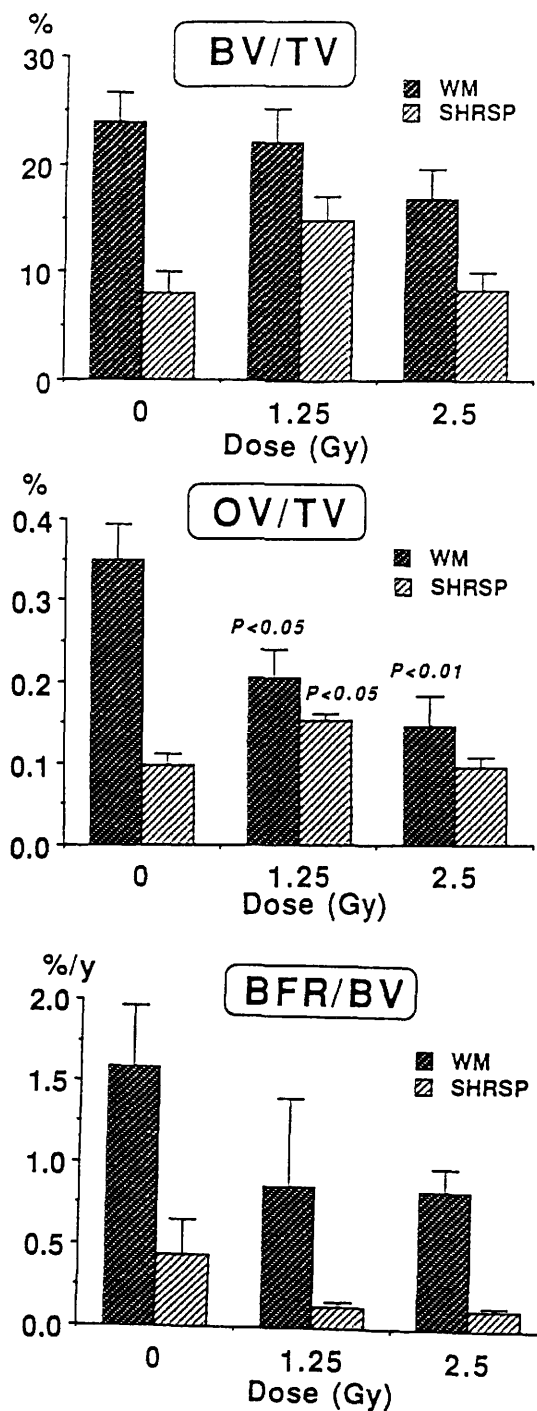
また、重粒子線の影響と比較検討する目的で、X線照射の影響に関する成果発表および宇宙環境における放射線と微小重力との相乗作用を検討する目的で、微小重力の影響を先行させるために体懸垂、尾懸垂およびクリノスタットによる骨代謝への影響研究、ならびに骨粗鬆症に対して骨形成効果が期待される栄養学的な検討も進めた。

### 3. 参考文献

1) 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。疾患モデル動物-栄養

学研究への応用。p133-168.1994.建帛社。

2) 福田 俊：頸部X線照射による全身的な骨代謝障害。p710-711,173,1995。



図：脛骨近位骨幹端の骨形態計測の結果。上図：骨量(BV/TV)、中図：類骨量(OV/TV)、下図：骨形成速度(BFR/BV), WM :正常骨代謝ラット、SHRSP:骨粗鬆症モデルラット

a.放医研内曝・防護、b.放医研第3G、c.京都大学大学院

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

(8B-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、河野明弘、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

Experiments of growing cartilage for dose response curve of chronogenic cells with 135 Mev carbon are still under way. Therefore we refer results of pancreatic islet cells.

Dose response relations in acute cell death of pancreatic islet was studied histologically at 5 hours after single or split dose irradiation of 3 weeks old male golden hamster with dose rates, 4-5Gy/min, of X-ray, proton and carbon beams. Results showed that Dos of the each three beams were 58Gy, 49Gy, and 70Gy, respectively. Estimated RBEs of proton and carbon beams from  $D_{010}$  values were 1.2 and 0.83. Low RBE of carbon beams with repeated experiments were consistent with the results of oocytes and lymphocytes in terms of the target for membrane, but not for DNA in clonogenic assay system. However, unexpected high RBE of proton beams needs still more experiments of proton and photo beams.

## 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(炭素線)、放医研のサイクロトロン(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。軟骨での昨年度の炭素線照射での照射野の問題は解決し、二回の実験を行ったが現在検討中につき今回は主として今年度重点的に検討した膵島細胞の系(炭素線及び特に陽子線照射)の結果について報告する。

## (成果)

### 軟骨コロニー

先に述べたように現在検討中につき昨年度の結果の暫定的に求められたRBEの値(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)のままである。

### 睥島細胞死

一昨年度までの陽子線がX線及び炭素線と比較して低いRBE値をとるのと異なり昨年度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。従って今年度は特に陽子線について実験を行った。昨年度まで結果を含め3回とも線量効果から陽子線が炭素線及びX線より効果が高いことが判明した。困惑した陽子線照射での結果を考察すると一つには深さ線量の点で陽子線の拡大ピークに3cmの制約があり、二つには照射野すなわち平面分布では想定する中心から少しのずれあること、三番目にはハムスターのサイズの不均一性、以上3つの要因により、当惑する低い効果が時として生じたものと解釈している。従って今年度の結果はまだ繰り返しの実験が必要ではあるがほぼ妥当なものと考えている。

データをまとめると炭素線の $D_{01}$ が70Gy、X線では58Gy、陽子線では今回49Gy(昨年度は43Gy)となった。従って炭素線のRBEは0.83、陽子線では1.2(昨年度は1.4)と算出された。今年度の陽子線の結果がX線の結果により近似しているため改めてX線又は $\gamma$ 線でのコントロールとしての正確なデータが必要となり、今後の検討すべき問題点の一つでもある。

### 研究発表

1. 睥臓ランゲルハンス島(ラ氏島)の急性細胞死— $\gamma$ (x)線、陽子線、炭素線照射による線量効果の比較検討 IV—  
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35回生物部会、  
1996、横浜

2. 睥臓ランゲルハンス島(ラ氏島)の急性放射線細胞死— $\gamma$ (x)線、陽子線、炭素線照射による線量効果の比較検討—  
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、河野明弘 大原 弘、谷田貝文夫、加納永一、  
日本放射線影響学会第38回大会  
1996、大阪

# 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.

( 8 B - 2 1 5 )

野島久美恵、安藤総一郎、小池幸子、安藤興一

K. Nojima, S. Ando, 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 290MeV/u carbon ions. The lumbar vertebra was irradiated with several doses. Paralysis appeared in their lower limbs after irradiation with a dose and time-dependent fashion. Primary cultured of new-born mice brain cells were irradiated by X-ray and carbon ion. We investigated radiation sensitive cells used cell surface antibody and flowcytometry, about several population of brain cells.

## 1. 研究の目的及び年次計画

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。

平成8年度： 成熟C3H/Heマウス腰椎に対してHIMAC、炭素線による部分照射を行う、照射後の下肢麻痺を観察し、線量依存性があるか検討した。

新生仔マウス脳の初代培養細胞を用い、X線及び重粒子線の脳の構成細胞に及ぼす放射線の選択的効果について検討した。

平成9年度： マウスの腰椎の部分照射による麻痺の出現率と線量、LETとの関係を調べる。

脳に部分照射を行ったマウスの行動異常につい

て動物自発運動測定装置を用いて観察する。

中枢神経系初代培養細胞にX線及び炭素線を照射し照射後の細胞動態の相異によりRBEを求める。また、LETにより、相異が認められるか等、さらに詳細に検討を加える。また、照射された細胞が産生していると思われるある種の増殖因子について検索する。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

C3H/He雌マウスの腰椎に炭素線(290MeV/U)を直径8mmのコリメーターを使用し部分照射を行った。照射後下肢麻痺の観察を続けた。10Gyで28週、20Gyで20週、30Gyで15週と今回の実験条件での下肢麻痺は、線量依存性に出現することが証明された。

仔マウスの脳を用いた中枢神経系初代培養細胞にX線及び炭素線を照射し、照射後MaC-1抗体、GFAP抗体を使用しフローサイトメトリーにより構成細胞の割合を測定した結果、MaC-1陽性細胞は照射によりかなり変動するが、GFAP陽性細胞は、顕著な変動はみられなかった。また、線量の低い側でMaC-1陽性細胞の増加が見られることより、細胞がある種の増殖因子を産出している可能性が示唆された。

野島久美恵、安藤興一、他(1996.4.)日本医学放射線学会第35回生物部会。

野島久美恵、安藤興一、他(1996.11.)日本放射線影響学会第39回大会。

放医研第3研究グループ

# 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

(8B - 216)

新部英男<sup>a</sup>、高橋健夫<sup>a</sup>、古田雅也<sup>a</sup>、桜井英幸<sup>a</sup>、長谷川正俊<sup>a</sup>、三橋紀夫<sup>a</sup>、斉藤吉弘<sup>a</sup>、大野達也<sup>a</sup>、中野隆史<sup>b</sup>

H.Niibe<sup>a</sup>, T.Takahashi<sup>a</sup>, M.Furuta<sup>a</sup>, H.Sakurai<sup>a</sup>, M.Hasegawa<sup>a</sup>, N.Mitsuhashi<sup>a</sup>, Y.Saito<sup>a</sup>, T.Ohno<sup>a</sup> and T.Nakano

群馬大 医 放射線医学教室<sup>a</sup>、放医研重粒子 治療診断部<sup>b</sup>

Dept of Radiol. & Radiol. Oncology, Gunma Univ Sch of Med<sup>a</sup>, Division of Radiation Med NIRS<sup>b</sup>

### Abstract

In order to evaluate the relationship between radiosensitivity of human tumors in vivo and the effects of photon and heavy ions, two transplantable human tumors with different radiosensitivities (ependyoblastoma 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 heavy ions. Apoptosis was frequently detected at 6 and 24 hrs after irradiation. For radiosensitive tumor (ependyoblastoma), the incidence of apoptosis was much higher after irradiation. 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. However, a three fold incidence of apoptosis was seen in radioresistant tumor (glioblastoma) after heavy ion irradiation. We suggest that the effect of heavy ion is similar to photon for apoptosis in radiosensitive tumor, but there is an advantage of heavy ion in radioresistant tumor for apoptosis in vivo.

### 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組織に対する照射効果の相違についてヒト腫瘍を用い、免疫組織化学的に検討することが研究目的である。RBEの差異がいかんか反映されるか組織学的に検討する。アポトーシスが細胞死の重要な機構であることが近年、明らかになったが、われわれは以前から臨床の場で腫瘍の照射効果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。そこで、照射後のアポトーシスの出現頻度を指標として線質のちがいによる影響を検討する。検討項目は(A)照射後のアポトーシスの出現頻度 (B)各種癌遺伝子、細胞周期関連因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腫瘍についてこれらの因子を解析する。

### 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。昨年度は重粒子線の照射線量にRBEを加味したequivalent doseを用いたが、今年度はX線と等しい物理線量を用いて実験を施行した。使用した腫瘍系は放射線感受性の高い上衣芽腫と放射線抵抗性の膠芽腫の2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200mm<sup>3</sup>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。いずれの群もマウスは無麻酔で照射を施行した。照射線量はX線群、重粒子線群いずれも10Gyとした。照射6、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染色さらにPCNA染色をおこなった。

#### (A)アポトーシス出現頻度によるX線と重粒子線の比較

X線照射；上衣芽腫で照射6時間後にアポトーシスが顕著に出現した。出現頻度は $34.5 \pm 7.85\%$ であり、その後時間とともに減少し、24時間後は $12.8\%$ であった。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ず6時間後 $1.35 \pm 1.68\%$ 、24時間後 $1.44 \pm 0.79\%$ 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X線同様に最も多く出現したが、6時間後 $32.5 \pm 7.04\%$ 、24時間後 $5.4 \pm 3.1\%$ でありX線と比較して差異は認められなかった。膠芽腫ではX線群同様、照射後のアポトーシスの頻度は低いものの6時間後 $4.4 \pm 2.47\%$ 、24時間後 $1.52 \pm 0.61\%$ であり照射後早期に重粒子群でアポトーシスの出現頻度が高かった。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。

#### (B)癌遺伝子、細胞周期関連因子の検討

p53遺伝子は上衣芽腫で野生型、膠芽腫で変異型であるが、放射線感受性の高い上衣芽腫ではX線群、重粒子群いずれにおいても照射前に陰性であったものが照射6時間ではp53蛋白の発現が増強したが、その程度は両群間で差は認められなかった。変異型p53を発現する膠芽腫は照射前の組織で強陽性であるが、照射6、24時間のいずれにおいてもX線群、重粒子群で強陽性であった。PCNA染色でも照射後6時間ではX線群と重粒子群で明らかな差は認められなかった。

以上より放射線感受性腫瘍においてはX線、重粒子線ともアポトーシスの出現頻度は差が認められず、p53の発現も差は見られなかった。しかし放射線抵抗性腫瘍においては照射6時間後のアポトーシスの出現が重粒子線の場合、多く認められた。このことから重粒子線照射はアポトーシスの観点からみると放射線抵抗性腫瘍において有用であると考えられた。

今後はアポトーシスのような照射後早期反応だけでなく、分裂死にも着目してX線と重粒子の作用機序の相違についてさらに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
- 2) N.Mitsuhashi, T.Takahashi, et al: A radioresistant variant cell line, NMT-1R, isolated from a radiosensitive rat yolk sac tumour cell line, NMT-1: differences of early radiation-induced morphological changes, especially apoptosis. Int J Radiat Biol, 69, 329-336, 1996.

# マウス胚及び胎児に及ぼす重粒子線の影響に関する研究 The Effect of Irradiation with High LET Heavy Ions on Fetal Hematopoiesis

(8B-217)

久保田善久<sup>a</sup>、高橋千太郎<sup>a</sup>

Y.Kubota and S. Takahashi

## Abstract

Recently we demonstrated that hematopoietic functions in fetus and offsprings from BDF1 mice administered with plutonium at early or mid-gestation were significantly impaired, but not in C3H mice. This strain difference seemed not to be attributable to plutonium distribution in fetal tissues but possibly to the radiosensitivity of fetal hematopoietic tissues to  $\alpha$ -irradiation. To confirm this conclusion we planned to investigate the effect of high LET heavy ions on fetal hematopoietic tissues. Mice were irradiated with high LET(50keV/ $\mu$ m) heavy ions at doses of 0, 1 and 2Gy on day 15 of gestation. In both strains of mice, offsprings were obtained from 0 and 1Gy irradiated mice, but not at all from 2Gy irradiated mice. At present the data on hematopoietic function of offsprings have not yet been obtained.

## 1. 研究の目的及び年次計画

妊娠の初期あるいは中期のマウスにプルトニウムを投与(30kBq以上/kg)すると胎児及び出生したマウスの造血器系が障害されること(造血幹細胞であるCFU-Sの減少)を英国のLord等が報告して以来、我々も同様の研究を開始し、プルトニウムの胎児造血器系に及ぼす影響にマウス

系統間で差異の認められることを明らかにしてきた。また詳細な代謝研究から、マウス系統差がプルトニウムの生体内分布によるのではなく、胎児造血器系の $\alpha$ 線感受性に起因する可能性が示唆された。プルトニウムによる胎児造血器系の障害は母体に投与されたプルトニウムが胚あるいは胎児に移行し、胚、胎児の造血器あるいは造血器系に分化する細胞、組織を $\alpha$ 線照射することにより生ずると考えられるが、急速に分化、成長する胚、胎児の組織にプルトニウムがどの程度沈着し、どの程度の線量を付与しているのかを正確に求めることは極めて困難であるという内部被ばく研究の本質が常に問題となる。もし高LET放射線の外部照射によりプルトニウム投与と同様にマウスの胎児造血器系に障害を誘発することができるならば、胎児造血器系の障害誘発に感受性を示す妊娠時期の特定及びその線量-効果関係を明らかにすることが出来ると考えられる。以上の理由から本研究は妊娠マウスに高LET放射線を照射し、その影響(胎児造血器系の障害発生)を調べることを目的とする。平成8年度はまず妊娠中期のマウスに高LET放射線を1あるいは2Gy照射し、出生児が得られた群では6ヶ月令まで飼育した後骨髄中の造血細胞数(CFU-S, CFU-C, CFU-F)

を算定する。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

今年度より全く新たに開始した研究のため予備的検討から始めなければならなかった。妊娠 BDF1 および C3H マウスを購入し、妊娠 15 日目に 0,1,2Gy の 3 群に分けて炭素粒子線 (LET50keV/ $\mu$  m) を照射した。出生マウスは母マウスに 4 週令まで哺乳させ、以後母マウスより離し、通常の飼育を継続した。1Gy 照射群では正常に分娩し、出生マウスの体重並びに外觀とも非照射マウスからの出生児と全く差異が認められなかった。一方 2Gy 照射マウスからは BDF1 および C3H マウスとも全く出生児が得られず、分娩以前に胎児が死亡吸収されたと考えられる。現在 0、1Gy 照射群の出生児の飼育を継続中で今年度末に CFU-S, CFU-C, CFU-F 等の造血機能を評価する予定である。

---

### a. 放医研・第 4 研究グループ

## 重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発

Development of non-invasive resection method of local myocardium using heavy ion radiation (8B218)

盛 英三、田中越郎、ミンハズモハメット、篠崎芳郎、前沢 博、古沢佳也\*、遠藤真広\*

Hidezo Mori, Etsuro Tanaka, Minhaz U. Mohammed, Yoshiro Shinozaki Hiroshi Maezawa, Yoshiya Hurusawa\*, Masahiro Endho\*

東海大学医学部 , \*放射線医学総合研究所

### Abstract

It is known that lethal ventricular arrhythmias develops in the late phase of myocardial infarction. These arrhythmias develops in the partially viable epicardial muscle within the infarcted region. The purpose of the present study is developing a non-invasive method for resecting local myocardium (partially viable) using heavy ion radiation. In 1996, we tried local radiation of left ventricle and skeletal muscles in the lower limb in 2 rabbits using carbon ion with an energy of 135 MeV/U and with a Bragg peak at 18 mm depth from the skin surface.

### 研究目的と平成8年度の年次計画

心筋梗塞症の慢性期の死因のひとつに突然死が挙げられる。この原因の大部分は心筋梗塞の領域内で斑状に生き残った心筋を発生源とする重症の心室性不整脈と考えられている。本研究の目的はこの斑状に生き残った心筋を重粒子線の照射により、非観血的に壊死に持ち込み（虚血心筋の非観血的局所切除）、重症心室性不整脈の発生を予防するための治療方法を開発することである。平成8年度は、家兎を実験対象として、生物照射室において炭素イオ

ン、135MeV/U の重粒子線の連続照射を行い、局所心筋壊死に要する線量を決定する。将来は呼吸同期照射、心拍同期および呼吸同期照射を試みる。またビーグル犬にあらかじめ冠動脈閉塞により慢性の心筋梗塞を作成したモデルを対象として、同様の重粒子線照射の効果を検討する。

### 平成8年度の研究結果

平成8年9月18日に放射線医学研究所において2匹の家兎(NZW)を用いて実験をおこなった。麻酔下で家兎の胸部(直径1 cm)と大腿部(直径2 cm)に重粒子線の照射をおこなった。加速粒子は炭素イオンでエネルギーは135 MeV/Uであった。心臓の筋肉の局所に線量を集中させるために、左側胸部の皮膚から照射を行い、深さ13-18 mmの範囲でブラッグピークを作るように設定した。事前の動物実験でこの深さに左室自由壁が含まれることを確認した。同様に大腿部深部の筋肉にも選択的な照射を試みた。照射線量は胸部、大腿部ともに一羽では5 Gy、他の一羽では30 Gyとした。

照射後東海大学へ動物を搬送し、40日後に動物を屠殺し、心筋及び大腿部の筋肉を摘出した。現在、組織標本の顕微鏡的評価、局所血流の定量(非放射性マイクロスフェア法)などを検討中である。

# 重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究 -コラーゲンスポンジ・スペーサーを用いて- Protection of Digestive Tracts from Heavy Ions Beams Using an Collagen-Sponge Spacer (8B219)

浅野武秀<sup>a</sup>、福長 徹<sup>a</sup>、加藤博敏<sup>b</sup>、保田浩志<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>  
T.Asano, T.Fukunaga, H.Katoh, H.Yasuda and Y.Furusawa

## Abstract

This study explored the usefulness of intraabdominal collagen-sponge spacer which protects digestive tracts from heavy ions beams.

The spacer was inserted easily between liver and duodenum of rabbit. The effect of separation, stability, absorption of this material was examined and absorbed doses were measured at the both sides of the spacer. Each results were obtained satisfactorily and this collagen-sponge was considered to be valuable for practical use of heavy ions irradiation.

## 1.目的

肝腫瘍に対しての重粒子線治療に際し、照射領域に含まれる消化管を分離・排除するためのスペーサーを開発し、治療の安全性の向上と適応の拡大をはかる。

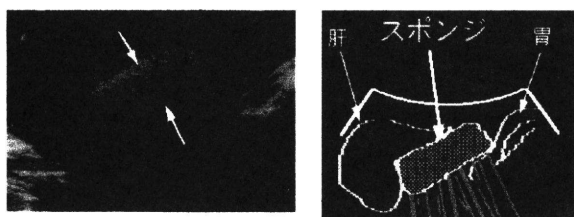
## 2.方法

(株)高研と共同開発したコラーゲンスポンジを白色家兎腹腔内（肝周囲）に留置、スペーサーとしての分離効果・安全性・吸収性を検討した。

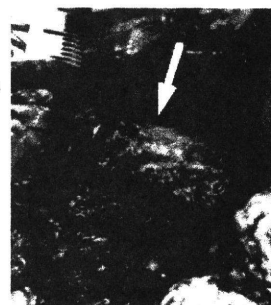
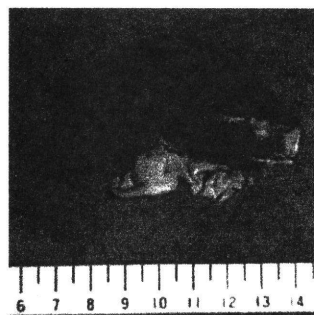
## 3.結果

### 1) 分離効果・安全性の確認

挿入直後のエコー所見



挿入20日後の開腹所見



摘出臓器肉眼所見

### 2) 生体内吸収試験

挿入後のCT像の経時的变化



⇐1週後



3週後⇒

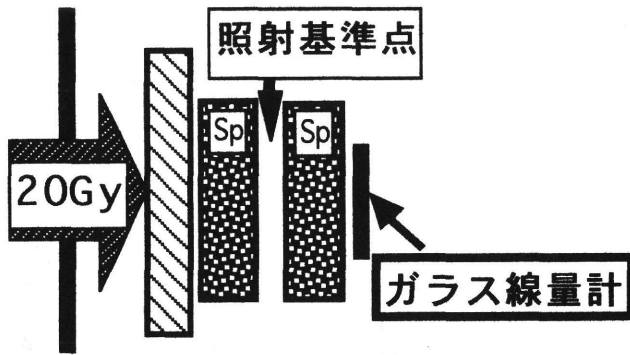


⇐21週後

### 体積変化

挿入時	(乾燥)	27.0cm <sup>3</sup>	
	(湿性)	33.0	100%
1週後	32.5	98.5	
3週後	25.9	78.5	
7週後	24.6	74.5	
14週後	17.8	53.9	
21週後	17.0	51.5	

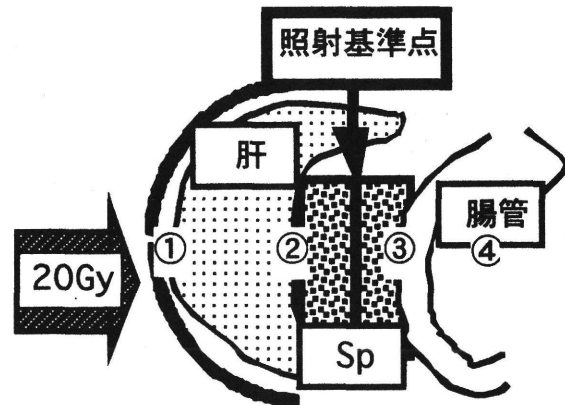
3) ファントムを用いた線量測定  
照射基準点前後にスパーサーを2枚(26mm厚)おき、前後の吸収線量を測定した。



スパーサー	前	20	Gy
	後	3.9	(19.5%)

なお、自由電離箱を用いた測定では、スパーサーの水等価係数は含有水分量により変動するが、0.81-0.99程度と考えられた。

4) 白色家兎20Gy照射時の線量測定



	Dose	%
①	28.0Gy	140.0
②	24.8	124.0
③	22.8	114.0
④	2.4	12.0

③点での吸収線量が高く、組織及びスパーサーの水等価厚の計算に誤差があったためと考えられた。

#### 4. 考察

千葉大学第2外科における肝細胞癌症例は(初発・再発病巣を含む)、1993年1月より1995年12月までの3年間で57病変であったが、このうち34症例(59.6%)で病変が肝表まで2cm以内で他臓器に近接していた。内訳は胃17例、十二指腸15例、大

腸15例、その他4例(重複含む)で、局所療法として重粒子線治療を考える際にはこれら消化管の照射領域からの分離が必要とされる。われわれは重粒子線治療の臨床応用に先立ち、コラーゲンスポンジを用いたスパーサーを開発臨床応用することでその安全性の向上と適応拡大をはかった。

スパーサーの開発には、①1-2cm程度の分離効果が1-2カ月保たれる②挿入が容易で安全③各種画像診断のさまたげにならない④適度な弾性があり、成型が容易⑤最終的には吸収され異物として残らないなどの条件が挙げられるが、本研究においてコラーゲンスポンジの有用性が示唆され、さらに家兎を用いた照射実験を追加し、臨床での安全な照射条件の設定法を検討したい。

a千葉大学第2外科

b放医研重粒子治療センター治療診断部

c放医研第三研究グループ

# 重粒子線の LET に対する細胞致死効果のスペクトル

## II-2. 拡大ブラッグピークの生物学的効果の体内分布の均一性

### LET-RBE Spectrum of Cell Killing by Heavy Ion Beams

#### II-2. Evaluation of Uniformity of Spread-Out Bragg Peak Beam in a Body (8B-301)

古澤佳也<sup>a</sup>、蒲原敦子<sup>a</sup>、斉藤瑞穂<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>  
Y. Furusawa, A. Kamohara, M. Saito, and T. Kanai

To design spread-out Bragg-peak (SOBP) therapy beams, LET-RBE spectrum for carbon beams had obtained with V79 and HSG cells. Ridge filters to make optional biological effects of SOBP beams had been produced based on the spectrum were verified.

Samples were stacked in a body depth simulation chamber, and were exposed simultaneously. Uniformity of biological effectiveness for SOBP beams having different energies and SOBP ranges were tested by the colony formation assay. The results from the biological experiments were compared with estimated values that performed with the dose and the RBE-LET distribution in the SOBP.

Uniformity of biological effectiveness in the SOBP beams produced by ridge filters showed not so bad results for all energies and widths of SOBP. That at the entrance and just at bottom of the beam range were, however, lower than that by estimations. The reason at the entrance was the higher RBE for the calculation that exact RBE for exposed cells due to difference of survival level. The reason at the bottom must be a technical problem of the simulation chamber and exposure methods.

#### 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、粒子種あるいはその電荷や加速エネルギーなどによって異なり、X線やγ線とは異なる固有のトラック構造に起因した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。

平成6年度以降、細胞の増殖死を指標として HIMAC により得られる 290MeV/u の炭素線単一(mono)LET ビームを用いて LET-RBE 特性を調べ、それ以前に調査した理研 RRC での 135MeV/u の炭素線による結果から、粒子の加速エネルギーの違いによる生物効果の違いは認められないことを明らかにした。平成7年度はこれらの結果から得られた細胞致死の LET-RBE スペクトルを基に設計された HIMAC 治療用 SOBP ビームのリッジフィルターが、予想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、出来上がったリッジフィルターによる SOBP ビームの生物線量分布について詳しい検討を行うために制作した細胞照射容器で、深さ毎の細胞生存率を測定した。SOBP ビームによる深度効果分布は、体表面とビーム終端付近で計算と異なった結果が得られたため、本年度はこの原因を究明するための実験を行った。来年度以降は本課題を 8B-302 の課題と関連させて、重粒子線の効果の深度分布を、酸素効果も含めた総合的な評価を行う。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

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(腫瘍サイズ)や加速エネルギー(最大到達深度)の異なったビームが必要となってきた。昨年度の研究ではこれらのうち290MeVの炭素線ビームに対応する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、吸収体としてのルサイト板を、ビーム方向に従って交互に重ね合わせ、体内での任意深さ方向の位置に置いた複数のサンプルを同時に照射する照射容器を考案し、これを用いて臨床試行と同じ照射法で照射して、体内の深さ位置に対する細胞の生存率の分布を得た。この結果、SOBPの拡大部分では、290、350、400、430MeV/uの炭素線SOBPビームについて種々の拡大幅のSOBPビームに対して、計算による予想値と実験値がおよそ一致し、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、ビーム終端部付近では計算より弱い効果しか見いだされなかった。本年度はこの原因を究明することを中心に検討し、さらに来年度より行う予定の酸素効果を加味した体内深度分布計測の為の予備実験を行った。

昨年度の報告で推測したように、計算による生存率の推定は、SOBPビームの拡大部分で10あるいは30%の生存率を与えよときのRBEを基準にして計算を行っていたが、入射部分では実際に細胞に照射されたビームのRBEより高いRBEを用いていることとなり、重粒子線の効果を過大評価していると評価された。またビーム終端

付近での効果の低下は、照射容器の構造上の欠陥があり、細胞が付着したポリスチレン板を挿入する間隙の一部にメEDIUMが溜まり、終端付近にビームが到達するまでに水等価深度に分布が出来て、一部の細胞はビーム終端よりも深い位置に相当する場所にあるのと同じ状況になったためと考えられた。このため容器と方法を改良して、深さ方向の分布測定の実験を開始した。

## 3. 発表等

古澤佳也, 他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第35回生物部会.

齊藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第35回生物部会.

古澤佳也, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会.

齊藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会.

---

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

## Effects of Oxygen Pressure on Radiation Sensitivity of Tumors

(8B-302)

古澤佳也<sup>a</sup>、齊藤瑞穂<sup>a</sup>、金井達明<sup>a</sup>

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

LER-OER spectra for several ion beams were obtained with V79 cells. In this study carbon 135 and 290 MeV/u, neon 230 and 400 MeV/u beams (HIMAC), and argon and iron beams of about 90 MeV/u beams (RRC) were used. The OER at low LET region was 3, and decreased with LET at around 50 keV/ $\mu$ m, came to be 2 at around 100-150 keV/ $\mu$ m then reached to be 1 at around 500 keV/ $\mu$ m. The spectra by ions shifted to higher LET region with atomic charge of ions. Resulting from preliminary experiment, The oxygen enhancement seems appears again at very high LET region (Fe 6000 keV/ $\mu$ m).

### 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。

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。

年次計画は、利用可能となる粒子種とエネルギーに併せて漸次可能な領域から細胞照射実験を行い、粒子種とLETによるOERの変化を調べる。次年度はさらに8B-301の課題の延長として、SOBPビームについても酸素効果を調べて単一LETビームのそれと比較すると同時に、腫瘍を想定してOERの体内深度分布を併せ考慮したSOBPビームの評価を行う。またいままでのモノレイヤー細胞の系にスフェロイド細胞の実験系を導入する予定である。

また昨年より行ってきた酸素電極の開発は来年度に実用的なものとして、移植腫瘍内酸素濃度を測定したマウスに適用を目指す。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

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 の変化を調べた。昨年度以前の実験でヘリウム-3 および炭素の 12MeV/u (放医研・医用サイクロトロン)、炭素およびネオンの 135MeV/u (理研・リングサイクロトロン) の酸素効果のデータがある。昨年度は炭素線で 290MeV/u 粒子 (HIMAC) の追加であったが、本年度はこれに炭素 135MeV/u およびネオン 230MeV/u と 400MeV/u (HIMAC) の粒子を加え、さらに理研・リングサイクロトロンの鉄およびアルゴンの約 90MeV/u の粒子を加えて酸素効果の変化を調べた。粒子の加速エネルギーによる LET-OER スペクトルの違いは見いだされていない。しかし粒子種によって同じ LET であっても異なる OER の程度が観察され、粒子が大きくなるに従って、OER のスペクトルは高 LET 側にシフトしていく傾向が見られた。さらに鉄粒子の 6000 keV/μm におよぶ超高 LET 領域では、数百 keV/μm で無くなった酸素効果が再び現れてくるように見える結果が得られた。正確な結果は繰り返し実験を必要とするが、そうであるならば、こういった超高 LET ビームはトラック構造の大きさが非常に大きく、細胞から離れた位置を通過した粒子の影響が周囲の細胞におよぶが、その細胞の位置では比較的低い LET 成分のビームとして影響を受けるためであろうと考えられる。

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予定であるがまだ実現できていない。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っておこなった。この電極は微小であるが故、未だ移植腫瘍内の深部の酸素濃度を

計るには強度が不十分であるため、実用化の開発を行っている。

### 3. 発表等

古澤佳也, 他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第 35 回生物部会.

斉藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第 35 回生物部会.

古澤佳也, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会.

斉藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会.

---

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

## Effect of Heavy Ions on Multicellular Spheroids

### (8B-303)

窪田宜夫<sup>a</sup>、大村素子<sup>b</sup>、鈴木雅雄<sup>c</sup>

N. Kubota, M. Omura, and M. Suzuki

#### Abstract

Previous work of a comparison of biological effects of carbon-ions and fast neutrons in spheroids and plateau phase human osteosarcoma cells showed that the extent of recovery from PLD was reduced after carbon ions. There was still, however, a substantial recovery from PLD in plateau phase MG-63 cells after neutrons and carbon-ions. On the other hand, little or no repair of PLD in spheroids of human colon carcinoma cells was observed after carbon-ion beam. Thus, we studied the recovery of PLD after irradiation with X-rays and carbon-ions in human tumor cell lines differing p53 status.

#### 研究の目的

これまで我々はヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドが、同じ細胞の単層培養と比較して、薬剤、放射線、温熱、あるいはこれらの併用に対して大きく異なること、そしてその原因はスフェロイド内の微小環境が、ヒトの癌の腫瘍内微小環境と類似しているためであることを報告してきた<sup>1,2,3)</sup>。

ヒトの固形腫瘍は単層培養細胞とは異なり、三次元的なcell-to-cell contactからなり、細胞増殖のkinetics、酸素の供給、栄養状態、pHなどのheterogeneityに富んでい

る。放射線、化学療法などの治療法はその制癌効果が癌細胞の外部環境に大きく左右されることが知られ、また薬剤はその腫瘍細胞層の浸透性が抗腫瘍効果にとって非常に重要な鍵を握っている。このような知見はin vitroの単層培養を用いた制癌研究には限界のあり、ヒト固形腫瘍のモデルを使った制癌研究の必要性を示唆している。現在までに種々の固形腫瘍モデルが提唱されてきたが、ヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドは、固形腫瘍のin vitro モデルとして現在、最も優れたものであると考えられる。

#### 研究の経過および成果

そこで我々はヒト骨肉腫由来のMG-63細胞およびヒト大腸の腺癌由来のHT-29細胞の多細胞スフェロイド<sup>4,5)</sup>を構築し、炭素線に対するスフェロイドの反応について解析を行い、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試みを行っている。その過程で我々はプラトー期のMG-63細胞はガンマー線照射に大きな潜在的致死障害の回復(PLDR)が観察されるが、炭素線照射後にもガンマー線よりは小さいが、まだ大きなPLDRが見られること、一方HT-29スフェロイドでは、炭素線照射後にはPLDRはほぼ消失することを見出した。文献的にも高LET放射線照射後のPLDRについては、ほぼ完全に消失するとしたものから、X線と同程度に見られ

るとしたものであり、高LET放射線のPLDRに関しては結論が得られていないのが現状である。放射線照射後の修復には癌抑制遺伝子であるp53が深く関わっていると考えられている。そこで我々はp53のstatusの異なるヒト骨肉腫細胞(MG-63, U-2OS)を用いて、プラトー期での低LET放射線と炭素線の細胞生存率曲線を求め、またPLDRについて解析を行った。また照射後のp53蛋白の細胞内蓄積をwestern blottingで調べた。結果はまだpreliminaryな段階であるが、p53がwildである細胞に比べ、変異型の細胞ではX線で大きなPLDRが観察され、そのようなPLDRは炭素線のような高LET放射線でも十分に抑制することはできないようである。

#### 参考文献

- 1) Kubota, N., et al.: J. Radiat. Res. 25: 215-224, 1984
- 2) Kubota, N., et al: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25, 491-497
- 3) Inada, T., Kubota, N., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25, 499-504, 1993
- 4) Omura, M., Torigoe, S., and Kubota, N.: Radiother. Oncol. (in press)
- 5) Kubota, N, Suzuki, M., Omura, M., et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33, 135-141, 1995

---

<sup>a</sup>茨城県立医療大学 保健医療学部

<sup>b</sup>横浜市立大学 医学部 (現 UCSD)

<sup>c</sup>放医研

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

(8B-306)

松原 升<sup>a</sup>、朱 新康<sup>a</sup>、大村素子<sup>a</sup>、栗原宏明<sup>a</sup>、鳥越総一郎<sup>a</sup>

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

鈴木雅夫<sup>b</sup>、古沢佳也<sup>b</sup>、金井達明<sup>b</sup>、窪田宣夫<sup>c</sup>

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. Chromosome aberration frequencies repeatedly investigated at various horizontal positions within and near the margin of the ir-

radiation portal showed rather flat and fairly symmetrical 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した。

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た。血液は内径 3.5mm の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 したビームの種々

<sup>a</sup> 横浜市大

<sup>b</sup> 放医研重粒子

<sup>c</sup> 茨城医療大

な位置において照射することにより、重粒子線の生物学的特性について調べた。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、検討した。

## 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の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、現在、最終的に検討中である。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) の方法により標本を作製した。

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<sup>60</sup>Co-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、深さ12.5 cm, 即ち、50 keV/umのLETのレベルにおいて、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(表1)。また、ビームの入口部における染色体異常頻度は低く、SOBP内における深さ方向における線量分布はほぼ平坦な分布を示された(図1)。一方、水平方向

でみると線量分布は繰り返し実験した結果、染色体異常頻度で分析してもほぼ平坦であった(図2)。ただし、照射野辺縁においてはややsharpさに欠けることが示唆された。

表1

RBE values at central portion of SOBP

Dicentric plus Rings	
0.1	5.9
0.2	2.5
0.4	2.3
0.8	1.8
1.0	1.6
2.0	1.4

図1

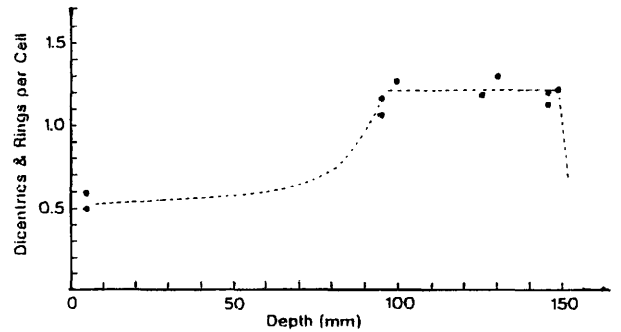
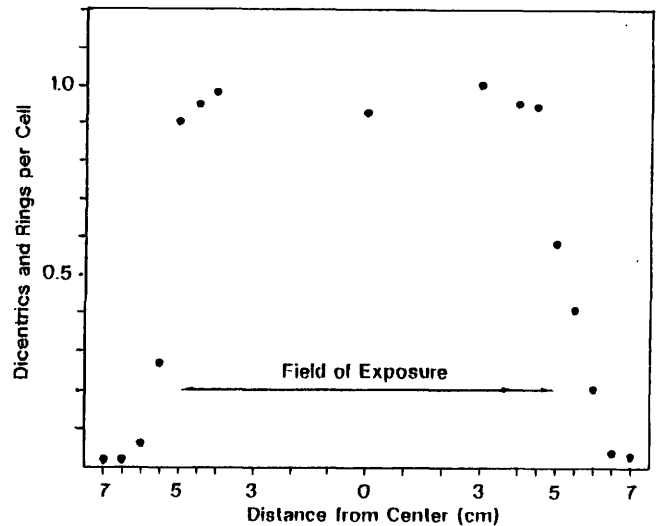


図2



# 重粒子線による間期死誘発のLET依存 LET Dependence of Interphase Cell-Death Induction by Accelerated Heavy-Ions(8B-307)

佐々木 弘<sup>a</sup>, 谷田貝 文夫<sup>b</sup>, 金井 達明<sup>c</sup>, 古澤 佳也<sup>c</sup>, 花岡 文雄<sup>b</sup>, 朱 衛国<sup>a</sup>, メナッティ パリナズ<sup>a</sup>

H. Sasaki, F. Yatagai, T. Kanai, Y. Furusawa, F. Hanaoka, W.-G. Zhu and P. Mehnati

The LET dependence of interphase cell-death induction was examined for CHO cells exposed to accelerated heavy-ions(C, Ne, Ar and Fe). The fraction of cells that underwent interphase cell-death was determined by observing individual cells with time-lapse photography as well as by counting the interphase death-initiated cells which were induced by caffeine. This fraction after exposure to X-rays increased linearly with dose larger than 10 Gy(threshold), whereas it increased at a higher rate without a threshold for high-LET heavy-ions. The RBE value relative to X-rays, as determined at 50% induction level, increased with LET, reached a maximum at an LET around 230 keV/ $\mu$ m and then decreased with further increase in LET. The range of LET values corresponding to maximum RBE was narrower for interphase death than for reproductive death(120-230 keV/ $\mu$ m). The inactivation cross-section reached a plateau value of 5-10  $\mu$ m<sup>2</sup>.

## 1. 研究の目的及び年次計画

放射線による培養哺乳動物細胞の死は増殖死(Reproductive Death)と間期死(Interphase Death)に分けられているが、局所的に著しい損傷を生じる高LET重粒子線は間期死を起こしやすい可能性がある。前年度までに、CHO細胞の間期死は照射後G<sub>2</sub>期に長時間(24 h以上)停止し巨大化した細胞で起き、カフェイン処理によりこれらの細胞に短時間内(約1時間)にアポトーシスが誘発されるのを見い出し、この現象を利用した間期死検出法(間接法)を用いてLETが10-340 keV/ $\mu$ mの重イオン(炭素、ネオン)による間期死誘発のLET依存を調べた。その結果、200 keV/ $\mu$ m付近のイオンが最も効果が大きく、これまで報告されている増殖死のLET依存(100 keV/ $\mu$ m付近でピーク)とは異なる傾向が認められた。今年度はアルゴン

及び鉄イオンを加えてLETの範囲を10-2000 keV/ $\mu$ mと広げ、より正確な微速度写真撮影による間期死割合の測定法(直接法)を併用してLET依存を検討した。また、コロニー形成性能を指標として増殖死のLET依存を調べ比較を行った。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

### 1) 間期死誘発の線量効果関係 (図1)

ネオン(LET:230 keV/ $\mu$ m)及びX線による間期死誘発の線量効果関係を示す。X線では10 Gy(しきい値)以上で直線的に効果が增大するが、ネオンではしきい値がなく単位線量当りの増加率(直線部分の勾配)もより大きい。なお間期死の割合は直接法(写真撮影)と間接法(カフェインによるアポトーシス誘発)により求めているが、線量が大きくなるに従い(X線で25 Gy, ネオンで10 Gy以上)両者の差が大きくなっている。その原因としては、線量が大きくなると細胞の周期移行が阻害されカフェインによりアポトーシスが誘発可能な状態に達するまでに時間がより(24時間以上)かかる為だと考えられる。

### 2) RBEのLET依存 (図2)

種々のLETの重イオンについて間接法による間期死誘発の線量効果曲線の直線部分より50%レベルに相当する線量を求め、X線の値との比からRBEを決定した(図2上)。RBE値はLETが200 keV/ $\mu$ mを越えたあたりで最大に達した後急激に低下し2000 keV/ $\mu$ m付近では1に近くなる。これに対し、コロニー生存率10%レベルで求めた増殖死のRBEはLET100-200 keV/ $\mu$ mとより幅広いLET域でピーク値を示している(図2下)。

<sup>a</sup>九州大学医学部放射線基礎医学教室、<sup>b</sup>理化学研究所、<sup>c</sup>放射線医学総合研究所

### 3) 不活化断面積のLET依存

間期死誘発の線量効果曲線(図1)の直線部分を外挿して誘発率63%に相当する線量(D<sub>37</sub>)を求め、式  $\sigma = 0.16 \times \text{LET}/D_{37}$  より不活化断面積( $\sigma$ )を計算した。不活化断面積はLETと共に増大しプラトー値(5-10  $\mu\text{m}^2$ )に達する。一方、増殖死の不活化断面積は約40  $\mu\text{m}^2$ となった。細胞致死の標的を細胞核と仮定するとCHO細胞の平均核断面積は約130  $\mu\text{m}^2$ なので、増殖死は平均3個、間期死は13-26個の重イオンの通過によって引き起こされることになる。

### 4) 考察

我々はこれまで比較的低線量(1-2 Gy)のアルファ線(<sup>241</sup>Am)を照射されたHeLa細胞で間期死がかなりの頻度で起きるのを微速度写真撮影により観察している(1)。CHO細胞を用いた本研究の実験結果も高LET重粒子線は低LET放射線と比較して細胞分裂を伴わない間期死(Interphase Death)を誘発しやすいことを示している。例えば、X線10 Gyでは間期死は殆ど起きないが(約3%)、コロニー生残率(約0.015)で同一の効果を示すネオン(LET: 230 keV/ $\mu\text{m}$ )の線量は3.5 Gyであるが、その間期死誘発率は約20%にも達する(図1)。

重粒子線による間期死誘発機構は今後解明すべき興味深い研究テーマがあるが、局所的な著しいエネルギー付与による損傷(LMDS: Locally Multiply Damaged Sites)(2)が関与している可能性が高い。最近、高LET重イオンによりDNAが小さな断片に切断されることが報告されている(3)。このような切断部位は再結合不能であり、チェックポイント制御機構にひっかかり細胞は長時間G<sub>2</sub>期に停止した後アポトーシスにより死んで行くことが想像される。

### 5) 参考文献

- (1) H. Sasaki, Cell killing and division delay in asynchronous and synchronized HeLa cells

irradiated with alpha particles or x rays.

Radiat.Res.99,311-323(1984).

- (2)D.J. Brenner and J.F. Ward, Constraints on energy deposition and target size of multiply damaged sites associated with DNA double-strand breaks. Int.J.Radiat.Biol.61,737-748 (1992).

- (3)B.Rydberg, Clusters of DNA damage induced by ionizing radiation: Formation of short DNA fragment. II.Experimental detection. Radiat.Res.145,200-209(1996).

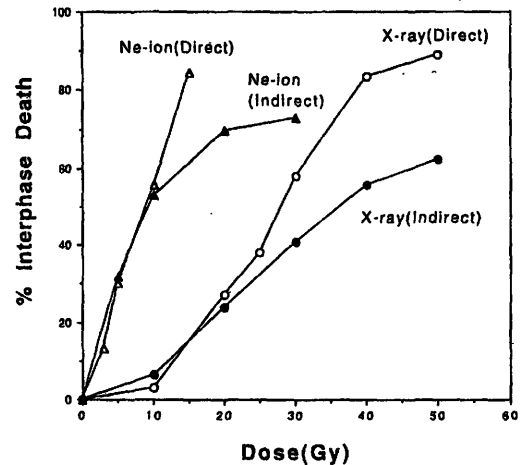


図1. 間期死誘発の線量効果関係

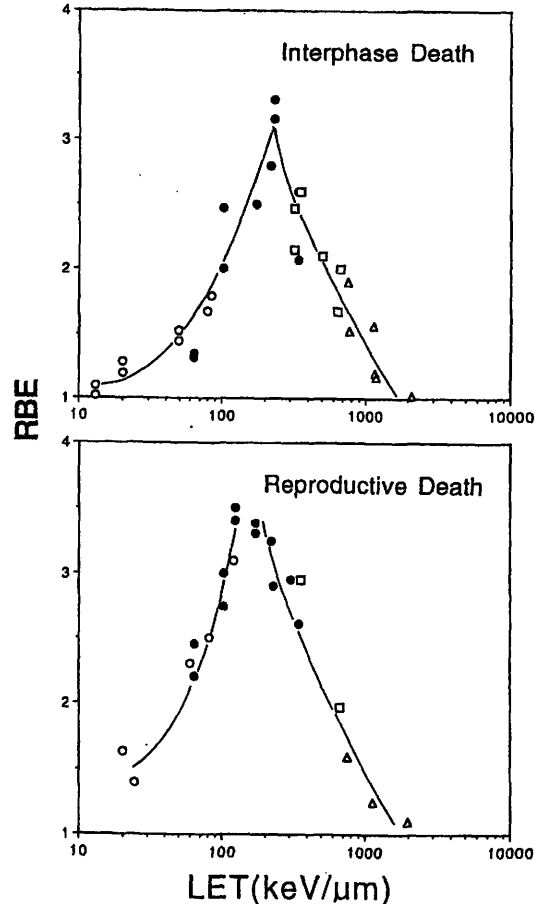


図2. RBEのLET依存



# 培養細胞における突然変異誘発を指標とした重粒子線およびX線の生物学的効果

Biological effects of Heavy-Ion Beams and X-rays on mutation induction of cultured cells.  
(8B-308)

川田 哲也<sup>a</sup>、茂松 直之<sup>a</sup>、伊東 久夫<sup>b</sup>、山下 昌次<sup>a</sup>、中山 俊威<sup>a</sup>、石橋 了知<sup>a</sup>、  
戸矢 和仁<sup>a</sup>、久保 敦司<sup>a</sup>、金井 達明<sup>c</sup>、谷田貝 文夫<sup>d</sup>

T.Kawada, N.Shigematsu, H.Ito, S.Yamashita, T.Nakayama, R.Ishibashi, K.Toya, A.Kubo,  
T.Kanai, F.Yatagai

## Abstract

In order to evaluate the biological effects of heavy-ion beams and X-rays on cultured cells, we investigated the cell-killing effects and mutation induction at the *hprt* locus. The heavy-ion beams we employed were carbon beams and neon beams. The cultured cells we used were V79 and RMG1. The heavy-ion beams showed much more powerful cell-killing effects than X-ray and an extremely higher frequency of mutation was observed with heavy-ion beams compared with X-rays. Both cell-killing effect and mutation induction were enhanced when the LET of carbon beams was increased from 20keV/ $\mu$ m to 80keV/ $\mu$ m. Neon beams and carbon beams showed nearly equal cell-killing effects at the same LET level. But when the carbon beams and neon beams were employed at the same level, neon beams had a much smaller mutation induction effect than carbon beams. The effects of fractionated irradiation (3 hr interval) on cell survival and mutation frequency were also investigated. When cells were irradiated by X-rays, cell survival was increased by fractionation, but the mutation frequency was not modified. On the other hand, when cells were irradiated by heavy-ion beams, survival curves were not affected, but mutation frequency was reduced.

## Introduction

Heavy-ion beams are expected to make a great contribution to cancer therapy. In cancer therapy, heavy-ion beams have several advantage over X-rays. Heavy-ion beams are known to have : 1) high LET, 2) low OER, 3) sharp Bragg Peak. But it is also said that heavy-ion beams cause higher mutation frequencies than X-rays. So it seems to be important to evaluate the mutation induction caused by heavy-ions.

## Materials and Methods

The cell-lines we used were V79 and RMG1. V79 was derived from Chinese hamster and RMG1 was derived from human-ovarian cancer. V79 and RMG1 were irradiated by heavy-ion beams generated by HIMAC facility in NIRS and Riken Ring Cyclotron or X-rays by MBR-

1520R(Hitachi-made). Cell survivals were calculated by colony assay. After one or two weeks of expression periods, the mutation frequencies at the *hprt* locus were calculated from the numbers of colonies formed in media supplemented with 6-thioguanine(10  $\mu$ g/ml).

## Results

Survival curves of V79 and RMG1 against the dose of heavy-ion beams and X-rays were shown in Fig.1(a,b). Carbon beams and neon beams had much more powerful cell-killing effects than X-rays. With the increase of LET of carbon beams, survival curves of V79 and RMG1 moved leftward. High LET carbon beams had more powerful cell-killing effects than low LET beams. When the carbon and neon beams were used at the same LET level, they showed nearly equal cell-killing effects.

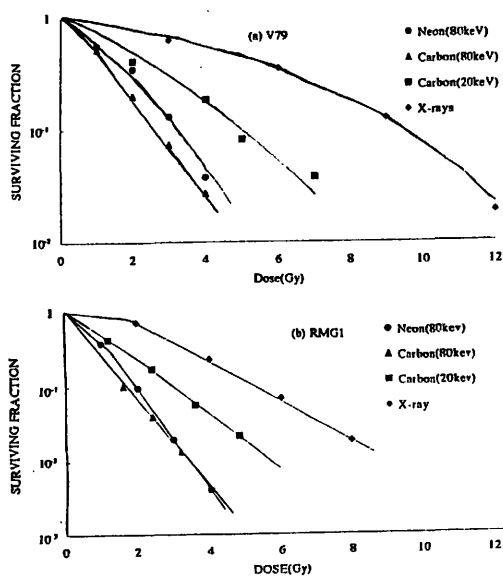
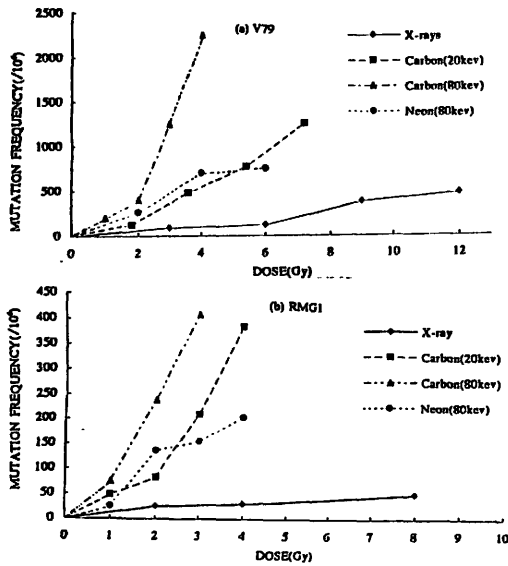


Fig 1 Survival curves

Mutation frequencies caused by carbon beams, neon beams and X-rays were shown in Fig.2(a,b). Compared with X-rays, heavy-ion beams resulted much higher mutation frequencies. As the irradiation dose of carbon beams increased, the rate of mutation frequencies further increased above a certain dose. Moreover when the LET of carbon beams was increased 4 times (from 20 to 80keV/ $\mu$ m), the mutation frequencies were enhanced.

On the other hand, neon beams caused less mutation frequencies under the same LET level.



Comparison of biological effects of V79 cells between single and fractionated irradiation, employing carbon beams and X-rays, were shown in Fig.3 and Fig. 4. Carbon beams had no significantly different effects on cell killing between single and fractionated irradiation, whereas X-rays had. When the carbon beam irradiation was fractionated, the mutation frequency was reduced although the survival curve was not affected. When X-rays was used, the mutation frequency was almost the same in each way.

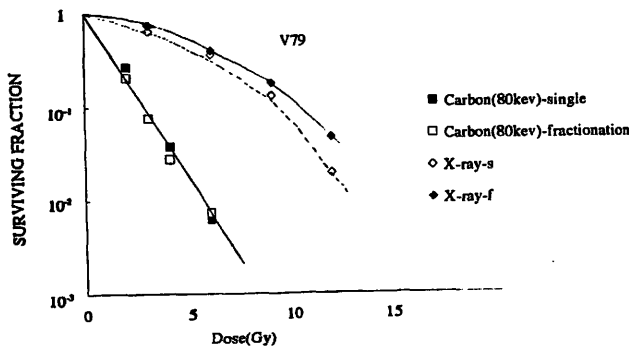


Fig.3 Survival curves for X-rays single, fractionated, carbon single and carbon fractionated irradiation.

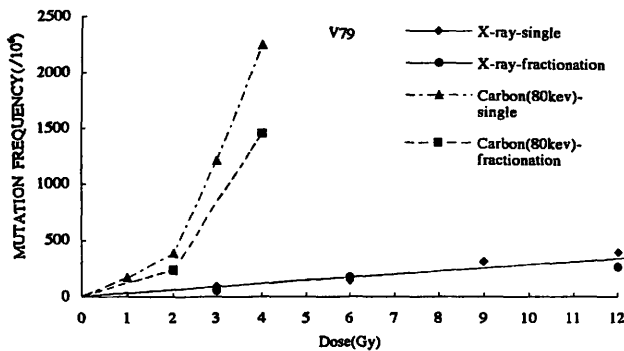


Fig.4 Mutation frequencies for X-rays single, fractionated, carbon single and carbon fractionated irradiation.

## Conclusions

We have evaluated the mutation caused by carbon beams, neon beams and X-rays with the use of V79 and RMG1. We concluded as follows.

(1) The mutation frequency was extremely higher for the cells which were irradiated with heavy-ion beams than with X-rays.

(2) The mutation frequency of V79 and RMG1 was increased when the LET of carbon beams was increased.

(3) The mutation frequency of V79 and RMG1 was less for neon than carbon beams, which suggests that neon is more favorable beam than carbon when high dose therapy is needed.

(4) When V79 was irradiated with heavy-ion beams, the fractionated procedure made it possible to reduce the mutation frequency without decreasing the cell-killing effects.

## Plans

We'll examine the mutation frequency caused by heavy-ion beams, including argon beams, with the use of other human cancer cell lines. Whether higher dose irradiation of heavy-ion beams increases the mutation frequencies will be also examined.

- a. 慶應義塾大学医学部放射線治療核医学科
- b. 千葉大学医学部放射線科
- c. 放射線医学総合研究所
- d. 理化学研究所

# 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 by heavy ions  
(8B-311)

鈴木雅雄<sup>a</sup>、加瀬陽子<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、安藤興一<sup>a</sup>  
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 by split dose irradiation of carbon-ion beams. The split dose irradiation for mutation induction experiment was carried out under the conditions of total dose, which obtained 10 to 20% of surviving fraction, divided by the number of fractions (1 to 5) in 24hr interval. The mutation induction by single dose irradiation was higher in 77keV/ $\mu$ m-beam irradiation than in 13keV/ $\mu$ m-beam irradiation. The RBE values relative to X rays at  $10 \times 10^{-6}$  level were 1.4 for 13keV/ $\mu$ m beams and 3.8 for 77keV/ $\mu$ m beams. The results of the mutation induction by split dose irradiation showed that the mutation frequency was the same level for fraction 1 (single dose irradiation) to fraction 5 except fraction 4 by both 13keV/ $\mu$ m- and 77keV/ $\mu$ m-beam irradiation.

## 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、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、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の集積を計るために計画した。

今年度は、ヒト皮膚由来の正常細胞を用いて、炭素イオンビーム一回照射並びに分

割照射による突然変異誘発効果を調べた。

さらに、昨年度までに得た一回照射並びに分割照射に対する細胞死の結果を基に、放射線を照射した全細胞数あたりの突然変異誘発率 (mutation risk) を検討した。

## 2. 今年度研究経過及び成果

正常皮膚由来細胞は、理研細胞開発銀行より分譲を受けたNB1RGB (RCB0222)を用いた。突然変異についてはHPRT遺伝子座をターゲットにして、6-TG耐性コロニーの生成頻度より誘発率を求めた。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(13.3 keV/ $\mu$ m)および高LET(77 $\pm$ 1.8keV/ $\mu$ 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。

図1には、炭素イオンビームおよびX線一回照射に対する、生存コロニーあたりの突然変異誘発の線量効果関係を示す。誘発率は、77keV/ $\mu$ mの炭素イオンビームが最も高く、次いで13keV/ $\mu$ mの炭素イオンビーム、X線の順となっている。10 $\times$ 10<sup>-6</sup>の誘発率を与える点でのX線に対するRBEの値は、77keV/ $\mu$ mの炭素イオンビームが3.8、13keV/ $\mu$ mの炭素イオンビームが1.4である。照射した全細胞数あたりの突然変異誘発率 (mutation risk) は、吸収線量が1.5Gyよりも低い線量域では、77keV/ $\mu$ m、13keV/ $\mu$ mの炭素イオンビーム、X線の順で高いが、1.5 Gyよりも高い線量域では3種類の放射線でほとんど差がなくなり、8 $\sim$ 10 $\times$ 10<sup>-6</sup>の値をとるようなデータを現段階で得ている。

図2は、炭素イオンビームの分割照射に対する突然変異誘発率を示したグラフである。プレリミナリーなデータではあるが、現段階で、以下のことがわかる。

- (i) 13keV/ $\mu\text{m}$ 、77keV/ $\mu\text{m}$ ともに4分割目の誘発頻度が、他に比べて約10倍低い(コントロールとほぼ同レベル)。
- (ii) 4分割以外は、13 keV/ $\mu\text{m}$ ではほぼ一定値(100 $\times 10^{-6}$ )を取り、77keV/ $\mu\text{m}$ では1分割目(一回照射)での誘発頻度が高く、その他の分割では13keV/ $\mu\text{m}$ 同様100 $\times 10^{-6}$ 程度の値を取る。

平成9年度は、X線および炭素イオンビームについて、分割照射の突然変異誘発効果のデータをさらに蓄積し、一回照射並びに分割照射に対するmutation riskを明確に示すことを目標に掲げ、現在実験を継続中である。

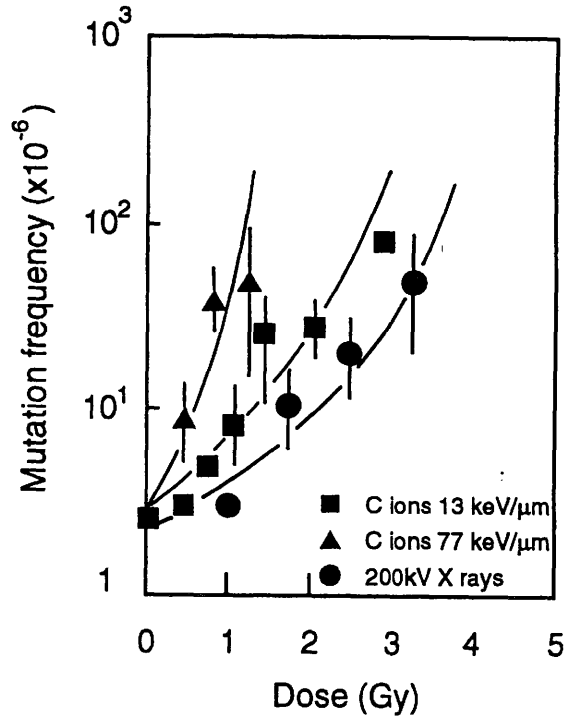


図1 炭素イオンビーム及びX線一回照射でのヒト皮膚由来正常細胞(NB1RGB)の突然変異誘発の線量効果関係。

- 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

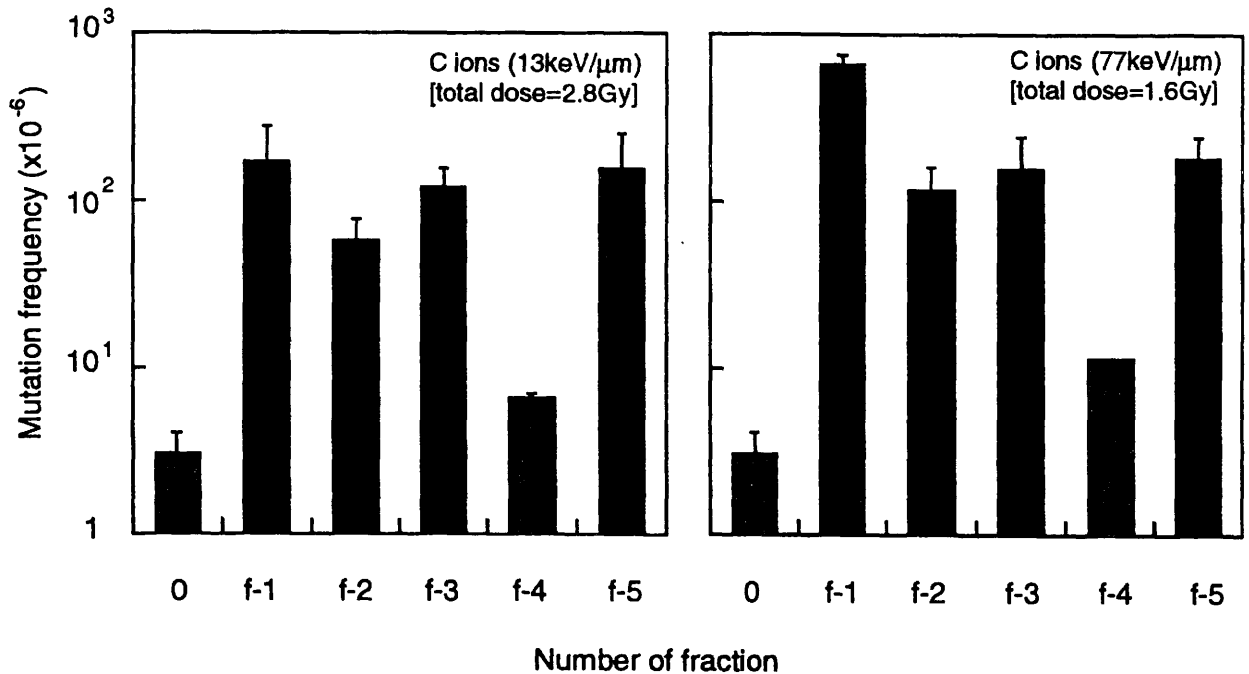


図2 炭素イオンビーム(13keV/ $\mu\text{m}$ , 77keV/ $\mu\text{m}$ )分割照射によるヒト皮膚由来正常細胞(NB1RGB)の突然変異誘発率。

## Dose-response studies on the induction of chromosomal aberrations in human blood lymphocytes

(8B-312)

大原弘<sup>a</sup>、岡崎倫枝<sup>a</sup>、鉦山宗利<sup>a</sup>、南久松真子<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>

H. Ohrara, N. Okazaki, M. Minamihisamatsu, and Y. furusawa

Human blood lymphocytes were irradiated with 400 MeV neon ion beams by using the cell irradiation system at HIMAC in November, 1996. Immediately after irradiation the irradiated blood samples were incubated in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere at 37°C with mitogen(PHA) and were prepared at 72 h for microscopic slides to observe the micronucleus formation at the anaphase of 1st post irradiation division by the treatment of the cells with cytochalasin B (3 μg/ml) at 48 h. Micronuclei were scored in cytokinesis-blocked cells to establish a dose-response relation between frequencies of micronucleus and dose of Ne-ion irradiation.

The micronucleus frequency in un-irradiated control blood cultures was approximately 10/100 cytokinesis-blocked cells, this value could not be satisfactorily evaluated because of deficiency of fully observed data. The observation, however, indicated that there was both linear and quadratic relation between neon dose and micronucleus formation in such same manner as already observed in the structural change for chromosomes. The number of micronuclei formed in a cytokinesis-blocked cells was increased as the irradiation dose increased. The dose-response increase for the one micronucleus formation showed a plateau at the dose of 3Gy. The more detailed observations as well as comparison with other different quality of radiations are in progress.

### 1. 研究の目的及び年次計画

ヒト血液の白血球を照射後PHAを加えて細胞分裂を誘発し、その第一回目の分裂で染色体異常を検索する研究は放射線の細胞に対する効果を知るには最も手早く効果的な方法であり、これによって得られたデータは放射線の障害または防護に関する知見に大きく貢献して来た。特に染色体異常誘発に関する線量効果曲線はあ

る種の放射線効果ばかりでなく、線質の異なる放射線相互の効果比較には最も適している。この観点からHIMACで得られる粒子線のイオン種ならびにLET依存性の効果を調べている。昨年度までは炭素線の効果について染色体異常のLET依存性を調べてきたが、本年度からネオン線の照射が可能となり、400MeV/uのネオン線について新しく実験を進める計画とし、また、観察指標として染色体異常の他に小核形成(micronucleus formation)に関する研究も進める事にした。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

今年度の照射実験は1996年11月に行い、400MeVのネオン線を採血した血液を照射する事ができた。

方法：照射には、30-2時間前に採血を行い、血液照射用容器に3-4ml分注後、細胞照射装置に設置し、数段階の照射線量(1-5Gy)をそれぞれ照射した。照射後、血液は1mlずつ培養用フラスコに分注、炭酸ガス培養器内で約52-56時間培養して染色体標本作製した。また、小核形成には照射後48時間にサイトカラシンB(3μg/ml)を加え、72時間目に標本とした。

結果：ここに、発表するデータは小核形成に関する結果で染色体異常、または参考放射線に関する結果は現在観察中である。

400MeV/uのネオン線のヒト白血球に

おける小核形成数は照射線量 (1-6 Gy) の増加に対して直線的に増加した。また、分裂当たりの小核数は線量と共に増加し、数個の小核が形成される場合もあった。1ヶの小核を生じる分裂 (2核細胞) 数は線量と共に3 Gyまで直線的に増加をしたが、その後減少に転じる様であり、それに代わって2ヶ以上の小核を生じる分裂が直線的に増加する。非照射培養細胞の分裂に生じる小核はこの実験では 10/2 核細胞であったが、この値は少し高すぎる。現在、他の観察を続けている。

### 3. 発表等

なし

- 
- a. 岡山大学理学部生物学科放射線生物
  - b. 放医研・第三研究G

# 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 Reactive oxygen species involved in the inactivation of cultured mammalian cells by heavy ions

(8B-314)

伊藤敦<sup>a</sup>、山橋修<sup>a</sup>、松浦富雄<sup>a</sup>、中野久子<sup>b</sup>、篠原邦夫<sup>c</sup>

A. Ito, O. Yamahashi, T. Matsuura, H. Nakano and K. Shinohara

## Abstract

The sensitivity of mouse lymphoma L5178Y to carbon ions with LET of 100keV/ $\mu\text{m}$  was examined with special reference to the involvement of  $^1\text{O}_2$ . The effects of replacement of medium with  $\text{D}_2\text{O}$ , which prolongs the lifetime of  $^1\text{O}_2$ , showed the slight enhancement of killing by carbon ions: The enhancement ratio between  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{D}_2\text{O}$  medium was about 1.1 on the  $\text{D}_{10}$  (dose which gives 10% survival) basis. From this result the contribution of  $^1\text{O}_2$  to the lethality by carbon ions was found considerably small.

## 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。本研究ではまず高 LET 放射線で G 値が上昇する  $\text{O}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}_2$  に着目し、これら活性種に対する感受性の異なる動物培養細胞の変異株の感受性を検討することを計画した。使用する細胞は、 $\text{O}_2$  の励起状態である  $^1\text{O}_2$  に抵抗性を示すマウス L5178Y の変異株 M10、および  $\text{H}_2\text{O}_2$  に抵抗性を示すヒト HL-60 の変異株 HP50-2、HP100-1 である<sup>1)</sup>。

昨年度は L5178Y と M10 の炭素ビームに対する感受性を 150kVp X 線と比較した。L5178Y の感受性 ( $\text{D}_{10}$ ) が X 線での 3.1Gy から炭素ビームで 1.32Gy と大きく減少したのに対し、M10 の感受性は X 線が 0.9Gy、炭素ビームでは 0.92Gy とほとんど変わらずむしろやや大きい値を示した。活性酸素の観点から M10 の致死に  $^1\text{O}_2$  に対する抵抗性が關与している可能性が残された。

## 今年度の研究経過及び成果

今年度は、 $^1\text{O}_2$  の致死に対する關与をさらに  $^1\text{O}_2$  の寿命を延長する  $\text{D}_2\text{O}$  の効果により検討した。また、HL-60 細胞の感受性の予備テストを行った。照射条件は炭素のモノプラグピーク、LET 100keV/ $\mu\text{m}$  である。図 1 に L5178Y における  $\text{D}_2\text{O}$  の効果を示す。 $\text{D}_2\text{O}$  存在下でわずかに生存率が低下することが判明した。 $\text{D}_{10}$  を指標とすると増強の程度は約 1.1 であった。一方、 $^1\text{O}_2$  が致死の主因とされるローズベンガルによるフォトダイナミック作用での  $\text{D}_2\text{O}$  による致死増強は 2.25 倍であった。この結果は炭素ビームによる致死作用において  $^1\text{O}_2$  の關与はあるが、かなり小さいことを示している。

HL-60 の感受性に関しては、L5178Y とほぼ同一という予備結果が得られているがさらに検討中である。

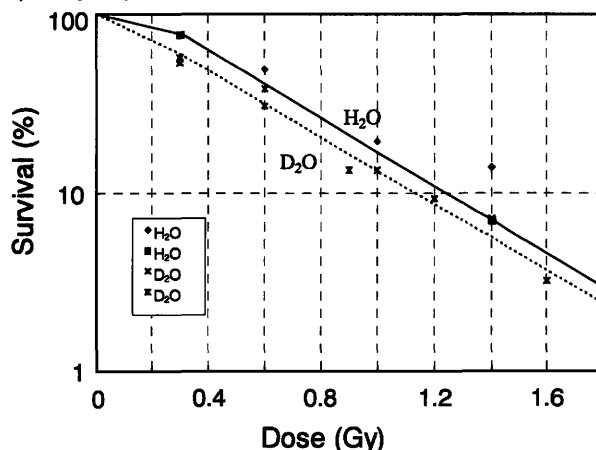


Figure 1. Effects of  $\text{D}_2\text{O}$  replacement on the lethal effects of carbon ions.

1) I. Kasugai and M. Yamada, *Leukemia Res.*, **13**, 757 (1989)

<sup>a</sup>東海大・工、<sup>b</sup>都臨床研・放、<sup>c</sup>東京大・医

# 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 (8B-315)

川崎祥二<sup>1)</sup>、渋谷光一<sup>1)</sup>、高 献書<sup>2)</sup>、黒田昌宏<sup>2)</sup>、平木祥夫<sup>2)</sup>、古澤佳也<sup>3)</sup>  
S. Kawasaki<sup>1)</sup>, K. Sibuya<sup>1)</sup>, X. S. Gao, M. Kuroda, Y. Hiraki and Y. Furusawa

## 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135、290MeV炭素線及び400MeVネオン線の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-、 $\gamma$ -線並びに中性子線と比較検討を加えた。

- 1 炭素線及びネオン線のいくつかのLETの重粒子線を照射しRBEとLETの関係を求める。
- 2 いろいろな条件下での細胞の感受性を比較する。
- 3 高LET放射線のPLDRを観察する。
- 4 G<sub>1</sub>期 (G<sub>0</sub>→S Progression) 間の細胞の放射線感受性とPLDRを観察する。

## 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%CO<sub>2</sub> +95%airの炭酸ガス培養器で培養した。G<sub>0</sub> 細胞は10% calf serumではconfluent条件で、1% calf serumでは4日間培養した。(G<sub>0</sub> 細胞はfresh serumの刺激により10時間後にS期に入る)。

PLDRを観察する場合は細胞を10<sup>5</sup>/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, 154 keVの290MeV及び150, 200 keVの炭素線 (HIMAC)、30, 200, 300, 400 keV の400 MeV のネオン線 (HIMAC)、中性子線 (放医研)、150keV X線及び<sup>60</sup>Co  $\gamma$ 線を使用した。

生存率 コロニー形成法を用いた。放射線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。

## 結果と考察

各種放射線に対する生存率から求めたD<sub>10</sub> とRBE

表1は照射した放射線の種類を左の列に示し、それに対する生存率曲線からそれぞれの放射線のLD<sub>10</sub>を求めた。RBEは<sup>60</sup>Co  $\gamma$ 線のLD<sub>10</sub>は7.82Gyと比較して求めた。RBEとLETの関係を図1に示す。LETが増加するとRBEも大きくなり炭素線では100 keV付近がピークとなり、その後、LETが増加するとRBEは減少する。ネオン線は炭素線に比較して少し右にシフトした曲線となった。

高LET放射線におけるPLDR

PLDRはLET13keVでは観察され、LETが増加するとPLDRは小さくなった。LET100keV付近までの炭素線ではPLDRが認められるがそれ以上のLETでは認められなかった。炭素線のLET140、200keVの生存率曲線は照射後12時間の生存率曲線は照射直後の曲線に比しむしろ感受性が増加した。

G<sub>1</sub>期での放射線感受性の変化

G<sub>0</sub>期細胞をトリプシンで処理し細胞の進行を開始させた後各時間に290MeV炭素線LET20keVを6.7Gy及び100 keVでは5.3Gy (生存率が10<sup>-3</sup>になる線量)、生存率の変化を観察した。20keVでは生存率が徐々に増加し10時間に最高となった。100keVではむしろ減少した。一方、1%血清で培養した細胞を血清刺激により細胞周期の進行を始めさせた集団の各時間の照射直後生存率と12時間後の生存率 (PLDR) を観察した。照射直後の生存率は刺激後徐々に増加した。PLDRも刺激後増加し8時間にプラトーとなった。

これらのことはPLDRはG<sub>1</sub>の中でDNA合成の始まる前6時間から始まり、DNA合成が始まる直前まで起きていることが示唆された。また、PLDRがほとんど認められない100keVの炭素線では20keVでPLDRが観察される時間でも生存率が減少することからPLDRが抑制されているものと推察される。



### G<sub>1</sub>期での放射線感受性の変化

炭素線のLET140、200keVの生存率曲線  
 線で照射後12時間の生存率曲線は照射直  
 後の曲線に比しむしろ感受性が増加し  
 た。G<sub>0</sub>期細胞をトリプシンで処理し細胞  
 の進行を開始させた後各時間に290MeV  
 炭素線LET20keVを6.7Gy及び100keVで  
 は5.3Gy (生存率が10<sup>-3</sup>になる線量)、生  
 存卒の変化を観察した。20keVでは生存  
 率が徐々に増加し10時間に最高となっ  
 た。100keVではむしろ減少した。

一方、1%で培養した細胞を血清刺激に  
 より細胞周期の進行を始めさせた集団の  
 各時間の照射直後生存率と12時間後の生  
 存卒 (PLDR) を観察した。照射直後の  
 生存率は刺激後徐々に増加した。PLDR  
 も刺激後増加し8時間にプラトーとなっ  
 た。

これらのことはPLDRはG<sub>1</sub>の中でDNA合  
 成の始まる前6時間から始まり、DM合成  
 が始まる直前まで起きていることが示唆  
 された。また、PLDRがほとんど認めら  
 れない100keVの炭素線では20keVで  
 PLDRが観察される時間でも生存卒が減  
 少することからPLDRが抑制されている  
 ものと推察される。

表1 生存率曲線LD から求めた重粒子線のRBE

放射線の種類	D <sub>10</sub> (Gy)	R B E
<sup>60</sup> Co γ線	7.82	1.00
150kV X-rays	6.20	1.26
neutron	3.20	2.44
Carbon(135 MeV)		
LET 150 keV	4.87	1.61
200	4.97	1.57
Carbon (290 MeV)		
LET 13 keV	5.55	1.41
20(confluent (1% serum (growing)	5.32	1.47
	4.50	1.74
	4.70	1.66
50	3.52	2.22
90	3.00	2.61
140	3.00	2.61
153	3.82	2.05
Neon (400 MeV)		
LET 30 keV	4.30	1.82
100	2.95	2.65
200	4.00	1.96
	3.35	2.33
300	4.35	1.80
400	4.65	1.67

### 発表等

川崎祥二、他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第35回生  
 物部会

川崎祥二、他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第9回学  
 術大会

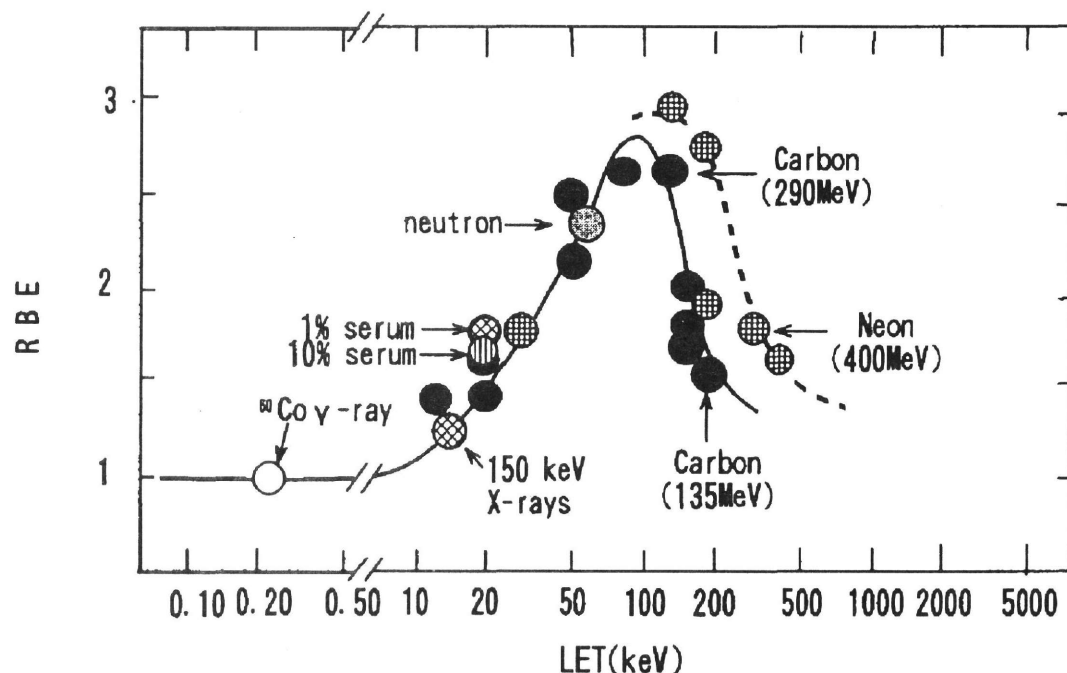


図1 RBEとLETの関係

# 細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果 Effects of Heavy Ion Irradiation on the Production of Cell Growth Factors (8B-316)

前澤 博<sup>a</sup> 古澤佳也<sup>b</sup>

H. Maezawa and Y. Furusawa

## Abstract

Aim of the present study was to investigate the effects of carbon-ion (HIMAC, 290MeV/n) irradiation on the production of hepatocyte growth factor (HGF) in culture of human skin normal fibroblasts. Concentration of HGF accumulated in medium for 24 and 72 hrs after irradiation was measured by EIA method. The concentration of HGF in medium for gamma-ray irradiation at 20Gy or carbon ion (100keV/um) at 5Gy was lower than that for unirradiation. HGF production for both irradiated and unirradiated fibroblasts was stimulated markedly by the addition of IL-1 (10ng/ml) in medium for 24hrs. Addition of IL-1 did not, however, improve the reduction of HGF production in cells after large-doses exposure of gamma-rays or carbon ions.

## 1. 研究の目的

本研究の目的はヒト由来線維芽細胞が産生する細胞増殖因子、特に肝細胞増殖因子 (HGF) と細胞外マトリックスとして重要なコラーゲンに注目し、光子線および重粒子線照射によりこれらの産生が亢進するか否かを知ることである。HGFは上皮細胞の増殖を促進し、創傷の治癒に関与していると考えられている。本研究は光子線および重粒子線による細胞応答を知り、かつ組織損傷の修復を考える上で重要な知見を与えうると考えられる。本研究は2年間を予定しているが、今年度はHGFの産生について、炭素イオン線照射

の効果を調べる。

## 2. 今年度の研究経過

定常期まで増殖したヒト皮膚由来線維芽細胞に単一ピーク炭素イオン線 (HIMAC、290MeV/n) を照射し、細胞から培地中に放出されたHGF量を酵素免疫学的アッセイ法により測定した。24および72時間の産生量をみると、40keV/ $\mu$ m、5Gyおよび100keV/ $\mu$ m、2Gyでは非照射細胞と同等、40keV/ $\mu$ m、2Gyでは増加、100keV/ $\mu$ m、5Gyでは減少する傾向がみられた。 $\gamma$ 線20GyではHGF産生量は減少した。HGF産生は大線量照射で抑制されるようである。

HGF産生はIL-1 $\alpha$ やPGE2などのサイトカインの刺激によりその産生が亢進する。IL-1 $\alpha$ を放射線照射 (5-30Gy) 後培地に添加し、24時間のHGF産生量に対する影響を調べた。IL-1 $\alpha$ の添加によって非照射および被照射細胞の両者ともHGF産生量は顕著に増加した。IL-1の存在下では、 $\gamma$ 線および重粒子線とも5Gy以上では線量依存的にHGF産生量が抑制された。IL-1 $\alpha$ 添加によって放射線被曝による線維芽細胞からのHGF産生能の抑制を改善することはできなかった。

HGF産生は低線量で亢進される可能性がある。 $\gamma$ 線の2Gyに相当する線量以下でのHGF産生に対する効果が興味深い。

## 3. 発表

1) 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、1996年。

<sup>a</sup>東海大医

<sup>b</sup>放医研第3研

# 重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果

## Mutation Induction in Mammalian Cells after Multifractional-dose Irradiation of Heavy Ions

### (8B-317)

前澤 博<sup>a</sup> 古澤佳也<sup>b</sup>

H. Maezawa and Y. Furusawa

#### Abstract

Aim of the present study is to investigate the mutation induction in mammalian cells after multifractional-dose irradiation of carbon ions. Cells were exposed to single doses or to 2-5 equal dose fractions separated by 24 hours. Total dose of each fractional-dose schedule was equal to that with single-dose irradiation. Preliminary results with NIH3T3 cells in the stationary phase showed that the mutation frequency in HPRT locus after 3-5 fractions at 100keV/μm was similar to that after single dose.

#### 1. 研究の目的

本研究は、炭素イオン線、ネオンイオン線などの重粒子線の多分割照射により哺乳類細胞に引き起こされる突然変異誘発効果を知ることを目的とする。研究の成果は重粒子線治療における正常組織障害のリスクを推定し、適切な治療法の開発のために重要である。本研究は4年間を予定し、本年度は炭素イオン線の単一ピークビームについて、線維芽細胞、ケラチノサイトを用い、HPRT遺伝子の変異を指標にして、1-5回の分割照射による突然変異誘発効果を比較検討する。

#### 2. 今年度の研究経過

1996年10月に5分割連続照射(24時間間隔)を行う機会を一度得た。ヒト皮膚由来線維芽細胞およびNIH3T3を用いたが、前者の細胞につ

いては細胞の維持にトラブルがありデータが得られなかった。定常期まで増殖したNIH3T3細胞に、1-5回分割照射を100keV/μmおよび14keV/μm炭素イオン線で行った。各LET毎に、総線量が一定になるように等線量分割照射を行った。例えば、100keV/μmについては、総線量1.8Gyで、1.8Gy x 1回、0.9Gy x 2回、0.6Gy x 3回、0.45Gy x 4回および0.36Gy x 5回の照射を行った。100keV/μmの場合、6TG耐性細胞出現頻度は分割照射スケジュールの違いによらずほぼ一定であった。14keV/μmでは1回照射(4Gy)に比べ、3、5回照射で低い突然変異出現頻度がみられた。

上記の結果は予備的なものであるが、14keV/μmと100keV/μmでは回復可能なSLDの有無に相違があり、前者ではHPRT遺伝子変異が分割照射により非変異型に修復されるため、突然変異頻度が減少するのかもしれない。分割照射突然変異誘発のLET依存性と分割照射回数依存性を明らかにするために、今後予定されているマシンタイムにおいてデータを蓄積する予定である。

<sup>a</sup>東海大医

<sup>b</sup>放医研第3研

# 重粒子線によるアポトーシスの LET 依存性

## LET dependency of Apoptosis by a Heavy-ion beam (8B-318)

山田武<sup>a</sup>、齊藤瑞穂<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>  
T.yamada, M. Saito, and Y. Furusawa

We studied apoptosis as a radiobiological effect due to heavy ions. V79 cells were irradiated by X-rays (as low-LET radiation) and 290 MeV/u carbon beams (from 13 to 240 keV/ $\mu$ m as LET) obtained from the HIMAC. Morphological changes of the cells, which indicate changes in apoptosis, were observed.

The number of globular-shaped cells (pre-apoptotic cells) due to X-ray exposure, as well as carbon beams, reached the maximum (about 40% of the total cells) after 38 hr of post-incubation. When caffeine was added (10 mM) into the media after 18hr of post-incubation, morphological changes started immediately, and the same maximum number of pre-apoptotic cells was found. The number of pre-apoptotic cells increased with the exposed dose, changed with an increase in the LET and showed "bell shaped" LET-RBE spectra. The maximum RBE at 12% apoptosis was 2.2 for 110 keV/ $\mu$ m carbon beams.

### 1. 研究の目的及び年次計画

アポトーシスという言葉が定義されて以来、研究は基礎研究に留まらず、ガン治療など臨床分野にも及んでいる。アポトーシスは不要細胞の排除による恒常性の維持に重要である一方、これが抑制される事によって癌が引き起こされる (Thompson 1995) とする説もある。近年、遺伝子分野では *bcl-2*、*p53* などのガン関連遺伝子がアポトーシスと密接に結びついているらし事などから、ガン研究においてもアポトーシスが注目を集めている。さらに、白血病細胞や、ガンの放射線治療の際にもアポトーシスが起こることが報告されるようになり治療の観点からも注目され始めた。

一方、重粒子線はその RBE が高いこと、OER が小さいこと、照射野を局限できる

ことなどから、新しい放射線治療法として期待されている。細胞の増殖抑制の RBE は LET に依存し、100–200 keV/ $\mu$ m のときに最大の効果 (古澤 1995) を及ぼしガン細胞に対し強力な増殖抑制効果を示す。しかしアポトーシスに対する重粒子線の効果についてはまだ明らかになっていない。

こういった背景から本研究では、放射線生物実験で一般的に用いられるチャイニーズハムスター由来の V79 細胞を用い、アポトーシスを指標として重粒子線の作用の LET 依存性を調べた。

来年度は低酸素条件下で、アポトーシスを指標として重粒子線の作用の LET 依存性、及び低酸素増感剤の有用性を調べる。さらに異なる細胞種でも検討を行う予定である。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

蛍光顕微鏡観察より、アポトーシス様の変化を示した細胞中に、複数の断片化した凝縮クロマチンが見られた。DNA の電気泳動よりラダーが検出され、これは 110 keV/ $\mu$ m の重粒子線では 3 Gy の照射から確認された。フローサイトメトリーによる解析より、アポトーシス小体と考えられる様々な DNA サイズを持つ細胞が見られた。これらアポトーシスに特徴的な変化から、V79 細胞にアポトーシスが誘導されることが示唆された。

アポトーシス細胞の形成効率 は放射線

の線量に依存し、X線でD10相当(コロニー形成法で生存率を10%に減少させる線量;7.3 Gy)の照射で12%の細胞にアポトーシスが誘発された。重粒子線では同じ線量に対して13、30、60、110、150、240 keV/ $\mu$ mでそれぞれ15、17、18、25、22、19%の誘発率が観察され、釣り鐘型のLET依存性が示された。

アポトーシスのRBEを誘発率(12%)を指標として求めた場合、最大値は110 keV/ $\mu$ mで2.2であり、D10を指標としたコロニー形成能喪失のRBEの3.4よりは低かった。しかしアポトーシスのLET依存性の形(釣り鐘型)は細胞死のそれと同じ形であった。

### 3. 成果発表

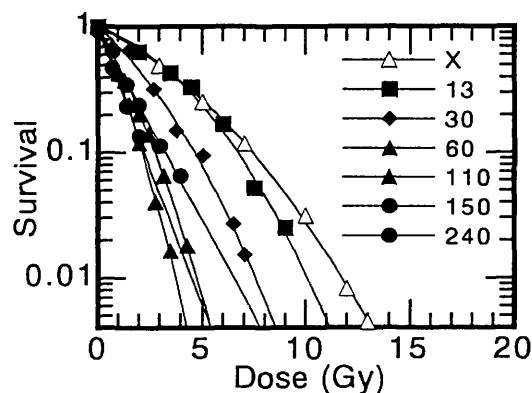
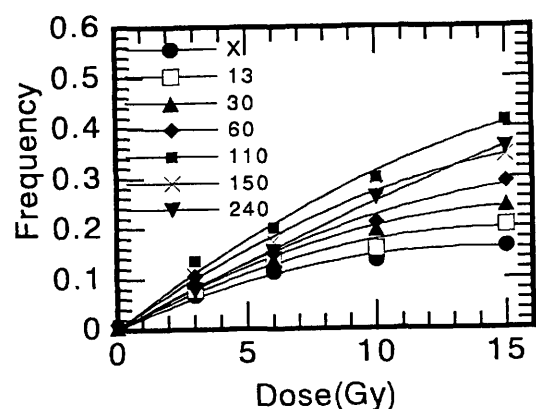
齊藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第35回生物部会.

古澤佳也, 齊藤瑞穂, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会.

齊藤瑞穂, 古澤佳也, 他 (1996.11.) 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会.

齊藤瑞穂 (1996.3) 卒業論文

a. 東邦大学大学院、b. 放医研第三研究G



# 炭素粒子線による哺乳類培養細胞の突然変異誘発に関する研究

Analysis of mutagenic actions of carbon in cultured mammalian cells (AL)  
(8B319)

チャールス ワルドレン\*、 ダイアン バニース\*、 上野昭子\*、 巽 紘一\*\*、  
C. Waldren\*, D. Vannais\*, A. Ueno\*, K. Tatsumi\*\*,  
古野 (福士) 育子\*\*, 法喜 (藤森) ゆう子\*\*, 古澤佳也\*\*\*  
I. Furuno-Fukushi\*\*, Y. Houki-Fujimori\*\*, Y. Furusawa\*\*\*

## Abstract

In vitro mutation assay, properly applied and interpreted, can predict carcinogenic potential. We have, therefore, measured the number and kinds of S1<sup>-</sup> mutants induced by different LET radiation in human x CHO hamster hybrid AL cells containing a single human chromosome 11. S1<sup>-</sup> mutants survive an antibody that kills wild-type cells which express the S1 antigen encoded by the MIC1 gene at 11p13. High LET radiation are more carcinogenic than low LET radiations.

We found that high LET HZE-Fe and nitrogen were more lethal and mutagenic per unit dose than low LET carbon, proton and gamma. But, mutant yields per D<sub>0</sub> for Fe, N, C, protons and gamma were 1200, 1080, 840, 2000 and 2000, respectively, implying that LET is irrelevant to mutant yield.

Molecular analysis of several hundred S1 mutants indicates that the higher LET irradiations are more potent producers of complex, unstable mutations. Molecular

analysis of mutants induced by carbon is under way.

## 1. 研究目的

ヒト・ハムスター雑種細胞に対する炭素粒子線の影響を致死及び突然変異を指標として調べるとともに適応現象の有無を検討する。

## 2. 研究過程と成果

In vitroの突然変異解析法を用いた研究は発癌性の予測に役立つことが期待される。そこで我々は異なるLETの放射線によりひきおこされる突然変異の量と質をヒト-CHO雑種細胞で調べてきた。この細胞はCHOの全染色体と1本のヒト染色体#11を持っており、その11p13上の遺伝子MIC1はS1抗原の働きを支配している。通常の細胞のS1にモノクローナル抗体と補体が加わると細胞は死ぬが、この遺伝子を失った突然変異細胞は生き残るので、このコロニーの数を使用線量に対してプロットすれば線量効果曲線を得ることができる。突然変異体の遺伝子型を調べるには突然変異細胞のコロニーを分離採取してDNAを抽出し、サザン及びPCR法で分析する。必要があれば細胞遺伝学的手法の

F I S Hも用いた。種々の異なったL E T放射能による致死及び突然変異誘発率に関して得られたデータは表1に示してある。CはH I M A Cを使用、1回だけの実験値。他の放射線の照射はカリフォルニア大バークレイ研究所及びコロラド州立大で行った数回以上の実験結果である。

高LET放射線 HZE- Fe とNitrogen (N) は低LET放射線のCarbon (C), Protons 及び $\gamma$ 線よりも致死効果、突然変異ともに大きい。しかし平均致死線量 (Do) 当りの突然変異誘発率はFe, N, C, Protons 及び $\gamma$ 線でそれぞれ1200、1080、840、2000、及び2000となり、LETに対して無関係なことが判った。Cの値が特に低いのは興味深い。我々は数百個に及ぶS<sub>1</sub>突然変異体のDNA 分子の分析を行った結果、高LET放射線は低LET放射線よりもDNA complex 及び不安定な遺伝子型をもつ突然変異体が多く生成されることを見出した。このような突然変異の質的変化は量的変化より以上に発がん性の予測のために重要であるかもしれない。C 照射により生成された突然変異の遺伝子型の分析は目下進行中である。更に我々は適応現象が突然変異において量の減少だけでなく質的にも変化がおこることを見出したので、この減少がC 照射においても見られるかどうかを分析中である。

### 3. 発表

1) C.A.Waldren, Mutational analysis in cultured human-hamster hybrid cells, in Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection. Vol.8. (F.J. de Serres, ed.) pp.235- 260. Plenum Publ Corp, New

York (1983).

2) C. Waldren, L. Correll, M.A. Sognier and T.T.Puck, Measurement of low levels of X-ray mutagenesis in relation to human disease. Proc. Natl. Acad.Sci. USA, 83, 4839- 4843 (1986).

3) T.K. Hei, E.J. Hall and C.A.Waldren, Mutation induction and relative biological effectiveness of neutrons in mammalian cells. Radiat. Res.,115, 281- 291 (1988).

4) S. McGuinness, M. Shibuya, A. Ueno, D. Vannais and C. Waldren, Mutant quantity and quality in mammalian cells (AL) exposed to cesium- 137 gamma radiation: effect of caffeine. Radiat. Res. 142, 247- 255 (1995).

5) A. Kronenberg, S. Gauny, K. Criddle, D. Vannais, A. Ueno, S. Kraemer and C. Waldren. Heavy ion mutagenesis: linear energy transfer effects and genetic linkage. Radiation and Environmental Biophysics, 34, 73- 78 (1995).

6) L.X. Zhu, C.A. Waldren, D. Vannais and T.K. Hei, Cellular and molecular analysis of mutagenesis induced by charged particles of defined LET. Radiat. Res. 145, 251- 259 (1996).

7) A.M. Ueno, D.B. Vannais, D.L. Gustafson, J.C. Wong and C.A. Waldren. A low, adaptive dose of gamma rays reduced the number and altered the spectrum of S<sub>1</sub>- mutants in human-hamster hybrid AL cells. Mutat. Res. 358, 161- 169 (1996).

表1 Cell Killing and Mutation Induction by Different LET Radiation

Radiation	LET(Kev/ $\mu$ m)	D <sub>0</sub>	MF/Gy	MF/D <sub>0</sub>
HZE-Fe	190	0.75	1600	1200
N	126	0.6	1800	1080
C	12	1.2	700	840
Proton	1.3	2	1000	2000
$\gamma$	1	2	1000	1000

\* コロラド州立大・放射線生物学教室

\*\* 放医研・生物影響研究部

\*\*\* 放医研・第3研究グループ



# 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

(8B-402)

谷田貝文夫<sup>a</sup>、笠井清美<sup>b</sup>、古澤桂也<sup>b</sup>、巽 紘一<sup>b</sup>、渡邊正己<sup>c</sup>、加藤武司<sup>d</sup>  
F. Yatagai, K. Kasai, Y. Furusawa, K. Tatsumi, M. Watanabe, and T. Kato

## Abstract

The human lymphoblastoid cells, WI-L2-NS and TK-6, were irradiated by C-ions (13 keV/ $\mu\text{m}$ ) of HIMAC to study the molecular characteristics of HPRT(-) mutations. Similarly to X-ray irradiation, the difference in radiosensitivity between these two cell lines was observed. Although analyses of genomic DNA and cDNA for the HPRT(-) mutant clones were not yet complete, we found relatively fewer exon skipping in contrast to the frequent recovery by 230keV/ $\mu\text{m}$  C-ion irradiation of human embryo cells.

## 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で炭素イオンの照射を行ない、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124keV/ $\mu\text{m}$ ではゲノムDNA上でエク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230keV/ $\mu\text{m}$ では、エクソン領域は保持されていた。後者の場合、エクソンがcDNA上で欠失(スキッピング)しているのでmRNAのスプライシング異常の可能性が高い。この可能性を検討するとともに、遺伝子レ

ベルにおける突然変異に関する新たな知見を得るために、HIMACの炭素イオン(13keV/ $\mu\text{m}$ )を利用してヒトリンパ芽球様細胞WI-L2-NS細胞およびTk-6細胞の照射を行ってきた。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いる。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

X線照射の場合と同様にHIMAC炭素イオン(13keV/ $\mu\text{m}$ )の場合も両細胞間に放射線感受性の差が生じ、HPRT (-) 突然変異の誘発率もX線の場合とほぼ同じ傾向であるという結果を得た。理研リングサイクロトロンによる他のLETでの同様の実験結果から、両細胞とも120keV/ $\mu\text{m}$ 付近に致死効果のRBEピークがあり、変異もおそらく同様の傾向と思われる。HPRT突然変異体のDNA塩基配列レベルでの解析は、ゲノムDNAのエクソン領域の多重PCRとcDNAのシーケンシングというj方法に加えて、イントロンも含めた遺伝子座領域全体についてのLong PCRも利用して進めている。現在のところ、HIMAC炭素イオン(13keV/ $\mu\text{m}$ )照射ではエクソンのスキッピングは高頻度には観察されていない。

a 理研細胞生理、b 放医研、  
c 長崎大薬学部、d 大阪大医学部

# 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 (8B-404)

井上俊彦, 大関修治<sup>1</sup>, 福島祥子, 唐勁天, 小泉雅彦, 井上武宏, 古澤佳也<sup>2</sup>, 笠井清美<sup>2</sup>  
To.Inoue, S.Ozeki, S.Fukushima, J-T,Tang, M.Koizumi, Ta.Inoue,  
Y.Furusawa and K.Eguchi-Kasai.

## Abstract

Wild-type p53 protein is a famous tumor suppresser gene product. And its induction by various DNA damaging agents is related to the cell cycle progression or programmed cell death. In this experiment, we compared the kinetics of the post-irradiation p53 protein expression and cell cycle kinetics for carbon ion beam with that of <sup>137</sup>Cs- $\gamma$  ray. TK6 cells have wild-type p53 and WI-L2-NS cells have mutated one.

The G2 arrest following carbon-ion irradiation was greater than that observed following exposure to  $\gamma$ -ray in both cell lines.

Wild-type p53 protein increased, but the mutated p53 protein level did not show any increase with irradiation. With the two forms of radiation, there was no significant difference with regard to the p53 protein expression.

The induction of apoptosis due to irradiation with carbon-ions were greater than that of  $\gamma$ -ray and %apoptotic cells in TK6 cells with wild-type p53 were larger than that in WI-L2-NS cells. It was suggested that p53 status might be related to the induction of apoptosis also in the case of particle irradiation.

## 1.研究の目的

放射線照射後の細胞周期変動は主に G1 あるいは G2 arrest として認められ、それは細胞の放射線感受性に影響を及ぼす因子の一つである。特に粒子線照射では LET 依存性に G2 arrest の増強が起こることなどがすでに報告されている。我々は、粒子線照射での細胞周期変動とそれに関与する

細胞周期関連遺伝子産物の一つである p53 蛋白の発現について  $\gamma$  線照射と比較検討することを目的とした。

## 2.今年度の研究成果

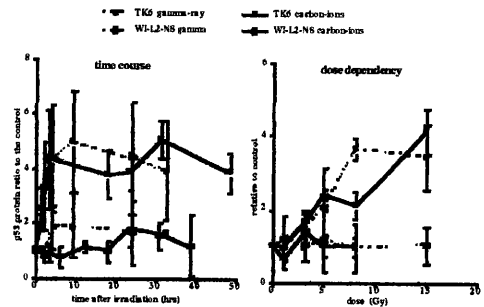
7 年度および 8 年度は 290MeV/n 炭素線照射 (LET 75keV/ $\mu$  m)後の p53 status の異なるヒトリンパ芽球系細胞(TK6, WI-L2-NS, HL60, AT)での細胞周期動態と p53 蛋白の誘導量の変化について調べた。細胞周期動態は炭素線照射によりいずれの細胞でも  $\gamma$  線に比較して G2 arrest の増強がみられた。p53 が関与しているといわれる G1 arrest については、薬剤や血清除去などに対して細胞が弱く、同調が得られなかったこと、また TK6 では p53、p21 に異常がないにも関わらず G1 arrest を起こさないことが判明したなどの理由により結果を得られなかった。

TK6 (wild-type p53) と WI-L2-NS (mutant-type p53; C to T transition at codon 237)の同一ドナー由来の 2 種の細胞で照射後の p53 蛋白量の変化を western-blot で調べたところ、TK6 では照射後 p53 蛋白の増加が認められ、線量依存性に増加したのに対し WI-L2-NS では照射による p53 蛋白の変動は認められなかった。p53 蛋白誘導については  $\gamma$  線と炭素線両照射群について著明な差を認めなかった。

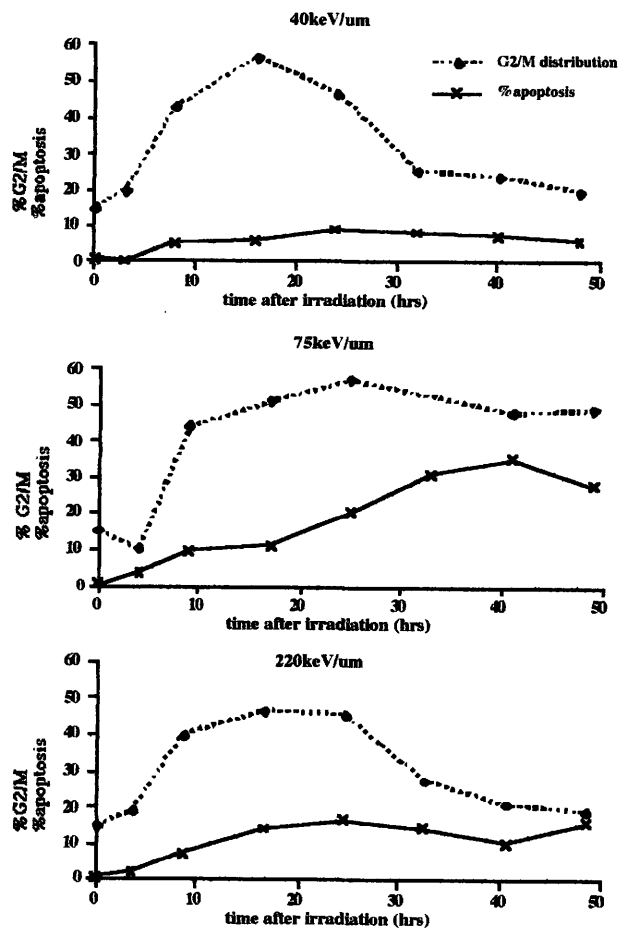
平成 8 年度は主に p53 が関与するといわれる放射線誘導アポトーシスについて TK6 と WI-L2-NS の 2 種の細胞を用いて  $\gamma$  線と炭素線照射群で調べた。固定細胞を H33342 で染色したものを蛍光顕微鏡で数えてアポトーシスの割合を求めた。TK6 で

は 1.5Gy 照射 48 時間後までの観察 (約 8 時間間隔) での最高値は  $\gamma$  線では約 10%、炭素線 (75keV/ $\mu$  m) では約 30% であり、炭素線照射の方がアポトーシスを起こしやすい。mutant-type p53 をもつ WI-L2-NS では、TK6 に比べアポトーシス誘導率は低く、1.5Gy 照射では  $\gamma$  線で 3%、炭素線 (75keV/ $\mu$  m) でも 5% であった。炭素線照射によるアポトーシスにおいても、その誘導経路に wild-type p53 の強い関与があることが示唆された。また LET を 40,75,220keV/ $\mu$  m に変化させると 75keV でアポトーシス誘導は最も高くなり RBE-LET 曲線と似た変化をすることが予想された。

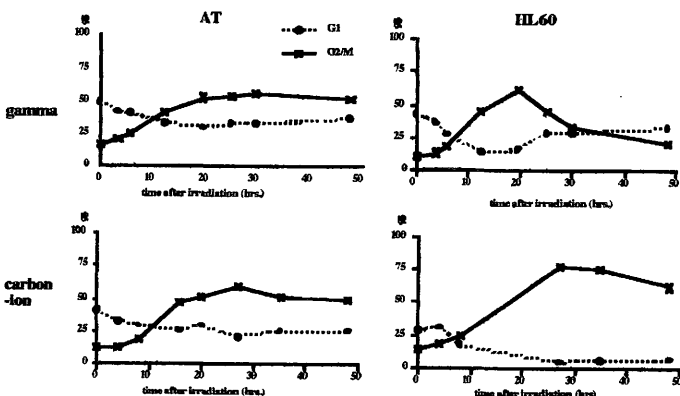
p53 protein induction after irradiation with  $^{137}\text{Cs}$  gamma-ray and 290MeV/n carbon-ions in TK6 and WI-L2-NS cells



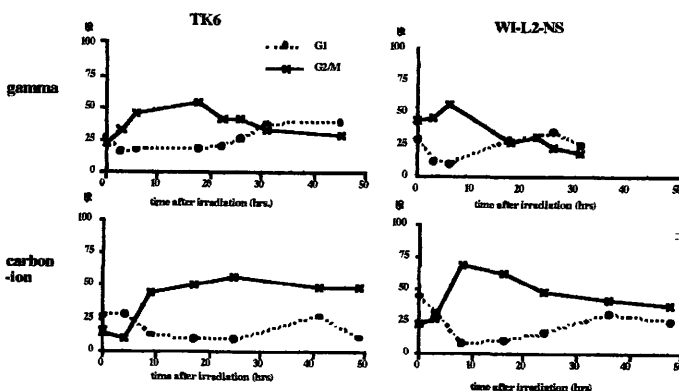
apoptosis induction and G2/M distribution after 1.5Gy irradiation with 290MeV/n carbon-ions



The cell cycle distributions after 3Gy irradiation with gamma-ray and carbon-ions



The cell cycle distributions after 1.5Gy irradiation with gamma-ray and carbon-ions



阪大バイオ集放治

1 阪大遺伝情報実験施設

2 放医研

# 肝癌における陽子線および重粒子線照射効果機序及び 治療効果予測法の研究 —ヒト樹立継代肝癌細胞に対する重イオン線照射実験—

(8B-405)

Studies on the mechanisms of human hepatocellular cells damage by heavy -ion

松崎靖司<sup>a</sup>、荒木眞裕<sup>b</sup>、笠井清美<sup>c</sup>  
Y. Matsuzaki, M. Araki, K. Kasai-Eguchi.

<sup>a</sup>:筑波大学臨床医学系,<sup>b</sup>:筑波大学医学研究科,<sup>c</sup>:放射線医学総合研究所

Abstract:

The aim of this study is to clarify the mechanism of cell damage by heavy ion particle irradiation for human hepatocellular carcinoma cell. Carbon ion was irradiated to Hep G2 and HLE/HLF. Using from 2 to 8Gy carbon ion(290MeV, 6cm-SOBP, 50KeV/μM), the analysis of histological changes, LDH release assay and DNA fragmentation assay were performed at 40, 108, 183, 232, and 377hrs after irradiation. Microscopically, the decreased number of irradiated cell and the appearance of atypisms of irradiated cell were recognized in a dose-dependent manner. The pathological change of irradiated HLE/HLF cells was appeared earlier than that of HepG2. The data of LDH release assay revealed same as the tendency mentioned above. DNA ladder was not found at all the same time. In conclusion, it is suggested that there is a possibility of the direct cell damage by heavy ion particle irradiation for human hepatocellular carcinoma cell.

## 【背景と目的】

陽子線医学利用研究センター(PMRC;つくば市)の陽子線照射装置は、1987年以来肝細胞癌(HCC)に対して臨床応用され、すでに120例あまりの照射を行ってきた。その結果、腫瘍の局所制御と肝機能の温存について優れた効果が認められている。一方、放射線医学総合研究所(放医研;千葉市)の重イオン照射装置(HIMAC)は、1994年より臨床応用が開始され、HCCに対しても治療が開始され現在進行中であり、新たな放射線治療の手段として注目を集めようとしている。HIMACは炭素の原子核を加速し照射するため、陽子線に比べてエネルギー効果が大きくなる。つまり生物学的効果が陽子線に比べ、かなり大きくなると考えられる。しかしいまだ、肝癌細胞における重粒子線照射効果、効果発現機序に関しての報告はない。

そこで、我々はCイオンのヒト肝癌細胞に対する効果の実験的検討を加えた。これまでの実験では細胞に対し、一律2Gyの照射を行ったが、今回は照射線量をいくつか設定し、線量によって効果に違いが出るかを検討した。

## 【方法】

- 1): 照射予定に合わせて細胞を調整し、筑波大学から放医研に細胞を搬入する。照射が終了したら再び筑波大学に細胞を持ち帰り、以後時間経過に従って細胞や培地を回収し、各々解析を行う。

## 2): 細胞培養

Hep-G2はATCCより頒布を受け、HLE, HLFはがん研究振興財団リサーチ・リソースバンク（細胞銀行）より提供を受けたヒト肝細胞癌の樹立継代細胞である（Hep-G2：15歳の白人男性由来，HLE/HLF：68歳の日本人男性由来）。3系統とも37℃, 5%CO<sub>2</sub>の培養器内でDulbecco's modified essential medium (DMEM)+ 10%Fetal bovine's serum (FCS)を用いた。細胞のpassageには0.25%trypsin+ 0.02%EDTAを使用した。

細胞は直径6 cmのプラスチックディッシュ（約27cm<sup>2</sup>）上で培養し、照射時にNunc社の1 52094カルチャーボトル（25cm<sup>2</sup>, 40cm<sup>2</sup>）を使用した。輸送・照射時はフラスコの口までmediumを満たし（40ml），キャップを密栓した。

## 3): 照射

照射は炭素290MeV，Bragg'speakは6cm-SOBP，LETは50KeV/μm。2Gy，4Gy，8Gy照射した。

## 4): 検討項目

今回assayを行うのは以下の項目である。

- a) 光顕
- b) LDH assay
- c) DNA fragmentation assay

光顕像は倒立顕微鏡で写真撮影を行った。

LDHは培地を回収して極東LDH試薬を使用して測定した。吸光度は550nmとした。

DNA fragmentationは採取した細胞をHMWバッファーで溶解し、RNase, proteinase K処理のあとイソプロパノールで処理してDNAを抽出し、2%アガロースゲルで電気泳動した。

以前の実験から、つくば・稲毛間の輸送自体が細胞に与える影響はないとみなした。

## 【結果】

### I: 1995年12月の実験

#### (1) 照射と細胞・培地回収

12月5日にHepG2をNuncボトルにseedingした。12月6日午後6時30分つくばを出発した。午後9時45分から照射を開始，10時15分に終了した。

照射後24時間，116時間，142時間，190時間，261時間，338時間，374時間にmediumないし細胞の回収を行った。

#### (2) 光顕での細胞形態

照射後190時間を越えると，細胞の異型が出現し，細胞質内に空胞が見られるようになる。変化は照射線量が多いものほど早期に，強く見られ，細胞が脱落して密度が低下する。

#### (3) LDH assay

HepG2	24h	116h	142h	190h	233h	261h	338h	374h
非照射群	0	3.5	0	0	0	11.5	0	0
2Gy照射群	0	0	0	0	0	15.5	52.2	6.5
4Gy照射群	0	0	0	0	105.8	34.3	27.3	0
8Gy照射群	0	0	0	0	42.3	0	0	0

(単位：Wroblewski)

#### (4)DNA fragmentation assay

浮遊細胞のDNA fragmentation assayを行ったが、全ての時点でladderは認めなかった。

### II:1996年7月の実験

#### (1)照射と細胞・培地回収

今回はHLE, HLFの2種類を使用し、7月2日にNuncleonボトルにseedingした。7月3日午後6時につくばを出発した。午後8時37分から照射を開始した。

照射条件は前回と同じ設定にした。2 Gy・4 Gy・8 Gy・非照射とも4本ずつにした。

照射後40時間、108時間、183時間、232時間、377時間にmediumないし細胞の回収を行った。

#### (2)顕微鏡での細胞形態

照射後108時間で照射線量の比例して細胞数の減少が見られ、細胞の異型も認められた。8Gy群は少数の異型な細胞だけになり、増殖しないが、2Gy・4Gy群は200時間を越えるころから細胞の増殖が見られるようになった。

#### (3)LDH assay

HLE	40h	108h	183h	232h	377h
非照射群	0	0	226.1	41.1	816.8
2Gy照射群	0	40.2	145.7	46.3	645.1
4Gy照射群	0	31.7	102.6	28.0	423.6
8Gy照射群	0	15.6	51.4	163.3	29.5
HLE	40h	108h	183h	232h	377h
非照射群	0	0	206.4	833.7	1123.9
2Gy照射群	0	29.5	117.2	33.9	513.5
4Gy照射群	0	34.6	9.1	185.9	575.6
8Gy照射群	0	28.0	17.8	563.2	3.1

#### (4)DNA fragmentation assay

浮遊細胞のDNA fragmentation assayを行ったが、全ての時点でladderは認めなかった。

### 【考察】

#### (1)顕微鏡での細胞形態

細胞数の減少・細胞異型の出現は照射線量に比例して認められた。HepG2に比べ、HLE/HLFでの変化が早期に出現しているが、細胞増殖速度の差によるもの（HLE/HLFの方がHepG2に比べ増殖が早い）と考えられた。

#### (2)LDH assay

LDHの合成は各種の細胞で認められているが、in vivoにおいては肝臓の重量が大きいいため、特異的ではないが血中LDHの上昇が肝障害の一つの指標として用いられている。

細胞膜障害の指標として測定したが、HepG2では200時間以降、HLE/HLFでは100

時間以降に上昇が見られ、光顕所見と一致する結果となった。ただ、照射線量や時間経過での特異的な変化は指摘できなかった。

HLE/HLFでは183時間以降、非照射群でもLDHの上昇が見られているが、これは細胞が<sup>3</sup>overconfluentになり一部細胞死するものが出たためと推測している。

### (3)DNA fragmentation assay

肝細胞癌は例えば胸腺細胞や卵巣腫瘍細胞に比較して放射線抵抗性があり、apoptosisが起こりにくいと指摘されている。今実験ではDNA fragmentation assayでの評価しか行っていないが、ladderは認められなかった。以前行ったFas抗原の測定でも有意な結果が見られなかったこととあわせ、ヒト肝細胞癌樹立細胞はapoptosisによらずnecrosisを粒子線照射により起こしていることが推察された。

ただし、検体として処理した細胞数が少数である可能性があること、短時間での検討を行っていないことから、apoptosisが全く見られないかどうかはさらなる検討が必要と考えられる。

### 【文献】

- 1) Apoptosis Occurs in Lymphoma Cells but Not in Hepatoma Cells Following Ionizing Radiation and Photodynamic Therapy Laukka MA et al. Dig Dis Sci 39 : 2467-2475 : 1994
- 2) Development of Apoptosis in Irradiated Murine Tumors as a Function of Time and Dose Stephens LC et al. Rad Res 135 : 75-80 : 1993
- 3) Fas-Mediated Apoptosis in Primary Cultured Mouse Hepatocytes Ni RZ et al. Exp Cell Res 215 : 332-337 : 1994
- 4) A New, Effective, and Safe Therapeutic Option Using Proton Irradiation for Hepatocellular Carcinoma Matsuzaki Y et al. Gastroenterol 106 : 1032-1041 : 1994

# 重粒子線の細胞周期への影響に関する研究 Effects of heavy ion beams on cell cycle (8B-406)

笠井清美<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、清水一範<sup>c</sup>、五日市ひろみ<sup>a</sup>、佐藤弘毅<sup>a</sup>  
K. Eguchi-Kasai, K. Sato, K. Shimizu, H. Itsukaichi

## Abstract

For the cancer therapy carbon ion beams, it is important to know the cell cycle progression for different cell types after irradiation because daily fractionated doses are given to both normal and tumor tissue. We studied the cell cycle progression in cells of normal or defect of dsb repair after irradiation with carbon ion beams. Asynchronous V79 cells were irradiated by carbon ion beam (LET  $\approx 30 \sim 250$  keV/ $\mu$ m) in monolayer. Data obtained by Flowcytometry showed that more than 50% of the cells accumulated at a G2/M phase from 4 to 10 h after carbon irradiation. The length of G2 arrest is dose dependent after X-irradiation. Three Gy of X-ray induced shorter and smaller G2 arrest than 2 Gy of 30 and 67 keV/ $\mu$ m carbon beams. Cells defects of dsb repair were stopped at G2/M phase longer than parent cells. These results showed that extent of dsb repair may related to the length of the G2 arrest.

## 1. 研究の目的及び年次計画

X線や $\gamma$ 線などの線エネルギー付与(LET)の小さい放射線では、一回照射より分割照射の方が照射間での回復により細胞致死効果が小さくなる(SLDR)が、LETの上昇とともにこの回復は小さくなると言われている。したがって粒子線による癌治療では、分割照射の効果のLET依存性の研究が重要なポイントとなる。

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、7年度にはX線、及び炭素線照射後の細胞動態のフローサイトメーターを用いた解析を開始した。以降は、細胞周期の進行に対する影響のLET依存性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、細胞周期調節タンパク群の発現、リン酸化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

我々は、昨年度までに重粒子線照射では、G2期停止効果がX線よりも強く現れ、これが分割照射時の致死効果増強の原因となる可能性のあることを示してきた。今年度は、G2期停止とその回復機構について

図1 V79照射後のG2/M期細胞の割合。

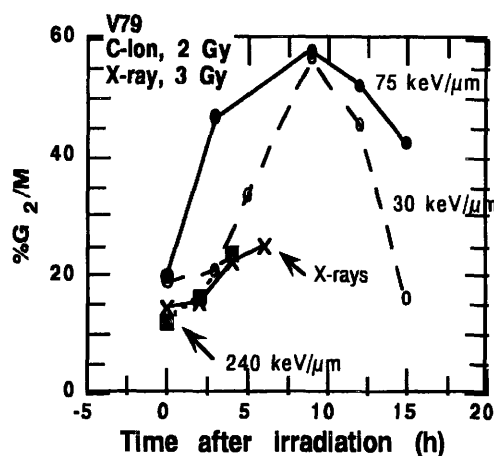
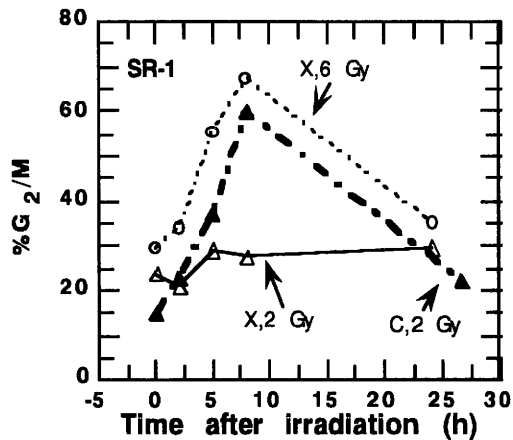




図2 SR-1 (DNA二重鎖切断修復正常) 細胞照射後のG<sub>2</sub>/M期細胞の割合。



調べる目的で、G<sub>2</sub> 期停止誘発における粒子線のエネルギースペクトルの効果を調べた。

放医研サイクロトロンにて加速されたカーボンイオン線 (LET=240 keV/μm)、HIMAC によるカーボンイオン線 (LET=30 - 75 keV/μm) を用いて、それぞれ 2 Gy を照射した後、細胞動態をフローサイトメーターを用いて解析した。V79 細胞に 2 Gy 照射後の細胞周期分布を時間を追って解析したところ、照射後 4 時間から 8 時間で G<sub>2</sub>/M 期の細胞割合はピークに達し、12 時間頃から減少を始めた。また LET が増加すると G<sub>2</sub>/M 期での停止が長くなった (図 1)。ガンマ線などの低 LET 放射線では V79 細胞について G<sub>2</sub> 期停止は 1 時間/Gy と報告されているので、高 LET 線では、G<sub>2</sub> 停止の効果が大きいと考えられた。マウス乳ガン由来の SR-1 細胞においても同様の傾向がみられた (図 2)。SR-1 から分離され DNA 二重鎖切断修復能を欠損する SX10 細胞では X 線、カーボンイオン線ともに G<sub>2</sub>/M 期での停止時間が長く、野生株とは異なり LET による違いはみられなかった (図 3)。24 時間経過後には野生株の SR-1 では X 線および粒子線照射群と

も非照射と同様の細胞周期分布を示したのに対し、DNA 二重鎖切断欠損細胞では両放射線照射群ともまだ G<sub>2</sub>/M 期に止まっていた (図 2 & 3)。一方既に、重粒子線では X 線などに比べて修復不能 DNA 二重鎖切断を多く生じることが示されている。これらの結果から G<sub>2</sub> 期停止の長さには、修復されずに残る DNA 二重鎖切断の量が関係すると考えられた。

### 3. 成果発表

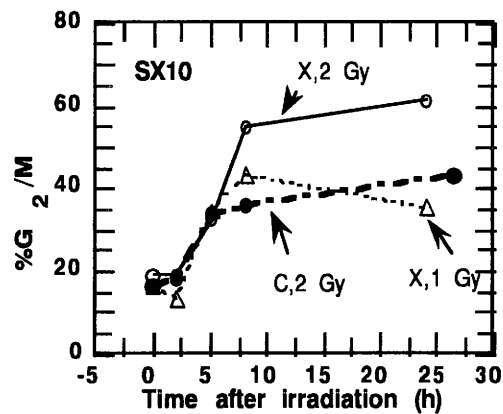
K. Eguchi-Kasai, et al.: The role of DNA repair on cell killing by charged particles, *Adv. Space Res.*, **18**, 109-118, 1996.

K. Eguchi-Kasai et al.: DNA repair and cell killing by charged particles, 31th COSPAR Scientific Assembly, Birmingham, 1996.7.

江口清美、他：日本放射線影響学会第 39 回大会、1996.11.

a 放医研・障害基盤、b 同・医用重粒子、c 同・治療センター

図3 SX10 (DNA二重鎖切断修復欠損) 細胞照射後のG<sub>2</sub>/M期細胞の割合。



# 重粒子線誘発アポトーシスに関する研究

Induction of apoptosis in mouse L5178Y and L5178Y-S leukemia cells  
by HIMAC carbon ion beams.

(8 B-407)

大山ハルミ<sup>1</sup>、五日市ひろみ<sup>1</sup>、阿部喜世子<sup>1,2</sup>、橋本滋成<sup>1,2</sup>、山田武<sup>2</sup>、古沢佳也<sup>3</sup>  
(放射線医学総合研究所、<sup>1</sup>障害基盤研究部、<sup>3</sup>第3研究グループ、<sup>2</sup>東邦大学、

H. Ohyama, H. Itukaichi, K. Abe, S. Hashimoto, T. Yamada, Y. Furuwawa  
(NIRS, Chiba and Toho Univ.)

## Abstract

L5178Y(LY) cells underwent mitotic death type apoptosis, whereas a radiosensitive mutant L5178Y-S(LY-S) cells showed delayed interphase death type apoptosis following X-irradiation. In the present study we examined apoptosis induction by HIMAC 290 MeV/u carbon ion beams in the both cell lines. Apoptotic changes such as cell volume reduction, chromatin condensation and cell cycle changes were determined 36 hr after irradiation. LY-S responded to carbon-ions, showing marked enlargement of cell size, almost similar to X-rays. LY cells showed a higher susceptability to carbon-ions compared to X-rays.

### 1. 研究の目的および年次計画

放射線誘発アポトーシスについては、古くから照射後短時間に生じる間期死型のアポトーシスについて、主として研究が行われてきた。しかし、最近では増殖死型、および遅発性間期死型のアポトーシスの存在も明らかになっている。本研究は、これら各種の放射線誘発アポトーシスに対する重粒子線照射の影響を、X線照射の影響と比較検討し、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。

昨年までの研究で、間期死型のアポトーシスを起こす胸腺細胞と、放射線高感受性胸腺リンパ腫細胞3SBの重粒子線誘発アポトーシスについて実験を行った。その結果、これらの細胞は共に、重粒子線照射では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、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(LY)細胞と、その変異株で遅延間期死型のアポトーシスを起こすL5178Y-S(LY-S)細胞についての実験を行った。

### 2. 本年度の成果

#### 【研究材料、方法】

細胞は、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、0.5-20Gyの照射を行った。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、およびFACSscan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。なお、測定は主として36時間後に行った。

#### 【結果】

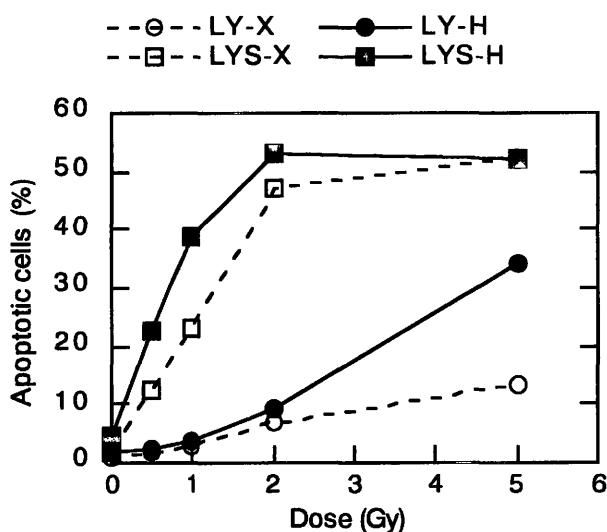
L5178Y細胞およびL5178Y-S細胞の細胞サイズ変化

L5178YおよびL5178Y-S細胞のアポトーシスの違いは、細胞サイズ測定により検出される。この点について、予備実験の結果を昨年の報告書に記載した。すなわち、L5178Y-S細胞は照射後も増殖するが、36時間後には、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線量依存性に検出された。一方、L5178Y-Sは、照射後、細胞分裂を起こすことなくM期停止を起こし、照射線量依存性に細胞サイズの増大を示すが、36時間で

は、小サイズのアポトーシス細胞も検出された。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、炭素線照射による効果が大きいことがわかった。一方、L5178Y-S細胞は、X線と同程度の効果が見られた。

#### アポトーシス発現率の変化

両細胞について、クロマチン凝縮を指標としてアポトーシス発現率の測定を行った。顕微鏡観察の結果、生きている細胞のみならずアポトーシス細胞も、線量依存性に大きい細胞が増加することが分かった。5GyまでのX線と重粒子線照射で、図のようなアポトーシス発現の違いが認められた。すなわち、5Gy照射後では、LYではとくに重粒子線による効果が大きく、それに比較して、LY-SではX線と効果に大差がなかった。なお、さらに高線量照射では、LYも細胞が大型化しLY-S型に近いアポトーシスを起こした。



#### および重粒子線照射後のL5178YおよびL5178Y-S細胞のアポトーシス

照射36時間後クロマチン凝縮細胞を測定した。

#### 細胞周期動態変化とアポトーシス

ヨウ化プロピジウムによるDNA染色後の測定で、LY-Sでは、炭素線とX線照射により、線量依存性に同程度の、正常な細胞周期各期のピークは激減と、アポトーシスによると考えられるG<sub>1</sub>以下のDNA量を示す粒子が検出された。一方LYでは、X線に比較して、炭素線ではより低線量で正常各期の細胞の減少とアポトーシスの増加が認められた。

#### 【考察と結論】

昨年までに調べた間期死型のアポトーシスを起こす胸腺細胞および胸腺リンパ腫細胞では、炭素線の効果は、X線に比較して、少なくとも高くはない。

今回は、増殖死型のアポトーシスを起こすLYとその細胞の感受性株で遅延間期死型のアポトーシスを起こすLY-Sについて調べた結果、各指標で判定して、LY-S細胞は、重粒子線とX線の照射効果がほぼ等しく、線量依存性の細胞サイズの増大と、アポトーシス細胞の増加が生じた。一方、LY細胞は照射後に細胞サイズ増加を起こすことなく、細胞分裂を繰り返してから増殖死型のアポトーシスを起こすが、炭素線照射はアポトーシス誘発効果が大きく、とくに、2Gy以上の照射で、LY-S型の細胞サイズ増大とアポトーシスの増加が観察された。

これらの結果から、抵抗性細胞のRBEが高く、感受性細胞では低けいのではないかと考えられ、その点について、今後、他の抵抗性細胞のアポトーシスについても検討したいと考えている。

#### 【発表】

五日市ひろみ、阿部喜世子、橋本滋成、古沢佳也、下川卓志、大山ハルミ、山田武：L5178YおよびL5178YSの重粒子線誘発アポトーシス、日本放射線影響学会第39回大会、1996。

# 重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答

## The cellular response of polyamine metabolism to heavy ion beam

(8B-409)

市村幸子<sup>a</sup>、根井充<sup>a</sup>、浜名康栄<sup>b</sup>

S. Ichimura, M. Neno, K. Hamana

### Abstract

The polyamines (putrescine, spermidine, and spermine) regulate cell cycle progression by mediating DNA and protein synthesis. It is tempting to speculate that polyamines affect to fix the cellular damages after irradiation. In fact the inhibitor of polyamine synthesis have radio-sensitizing effects in cells. In this study we examined the change of polyamine levels in HeLa S3 cells after C-ion beam and x-ray irradiation. The increase in DNA level of the irradiated cells is similar to that of non irradiated population until 36hr after irradiation. Subsequently, the remarkable depression of cell growth accompanying the increase of SSAT mRNA level was observed for both kinds of irradiation. Putrescine in irradiated cells remains lower level in spite of the remarkable increase in normal cells.

### 1. 研究の目的および年次計画

細胞は放射線等によって損傷を受けると細胞周期の異常をきたし増殖が低下する。ポリア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、増殖能の高いガン細胞はポリアミンレベルが高く、ポリアミンレベルは細胞の増殖能の指標にもなりうる。一方、ポリアミンは放射線感受性を規定する生体成分の一つでもあり、プ

トレシン合成酵素であるODCの阻害剤は細胞の放射線感受性を高める。本研究課題では重粒子線照射後の細胞内ポリアミン含量、ポリアミン合成代謝に関連する酵素のmRNA量、さらにDNA,RNA量の変動を調べた。

### 2. 今年度の研究経過および成果

HeLaS3細胞を10%FCSを含むE-MEM培地で培養し、対数増殖期初期の細胞に炭素イオンビーム(70Kev/mm, 5Gy)又は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経時的に抽出、精製した。DNA量はHoechst33258の蛍光でまたRNA量はハイブリダイゼーション後Bas2000を用いて測定した。ポリアミンはOPAを用いたHPLCによって測定した。

炭素イオンビーム照射でDNAの増加速度は若干減少するがほぼ2回分裂後に始めて顕著な細胞増殖の停止が観測された。この時、ポリアミン代謝に関与するスペルミン/スペルミジンアセチルトランスフェラーゼが転写レベルで活性化された。これに対してプトレシン含量は初期の段階から照射群では非照射群に比べて低いレベルにとどまっていた。増殖停止以前に既に細胞が抱えている損傷がプトレシンレベルに反映されていると言える。ポリアミン量の変化から推定する限り5 Gyの炭素イオンビームは

10 Gyのx線照射に対応した。

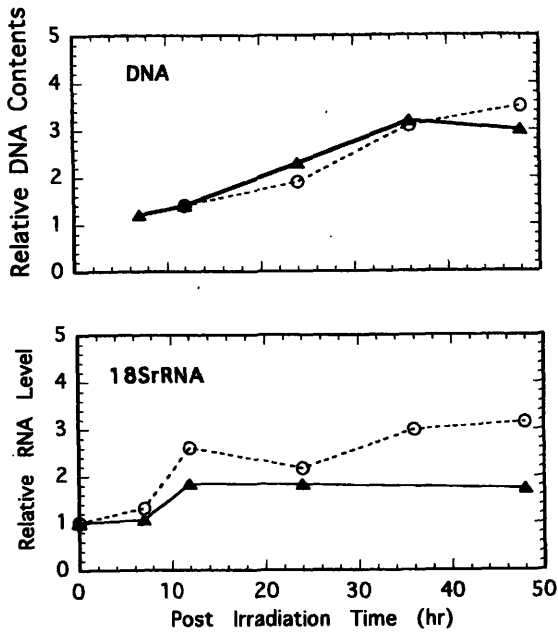


図1. Cイオンビーム照射後のDNAならびにRNA(18s rRNA)の増加 -----○----- 非照射 —▲— 照射

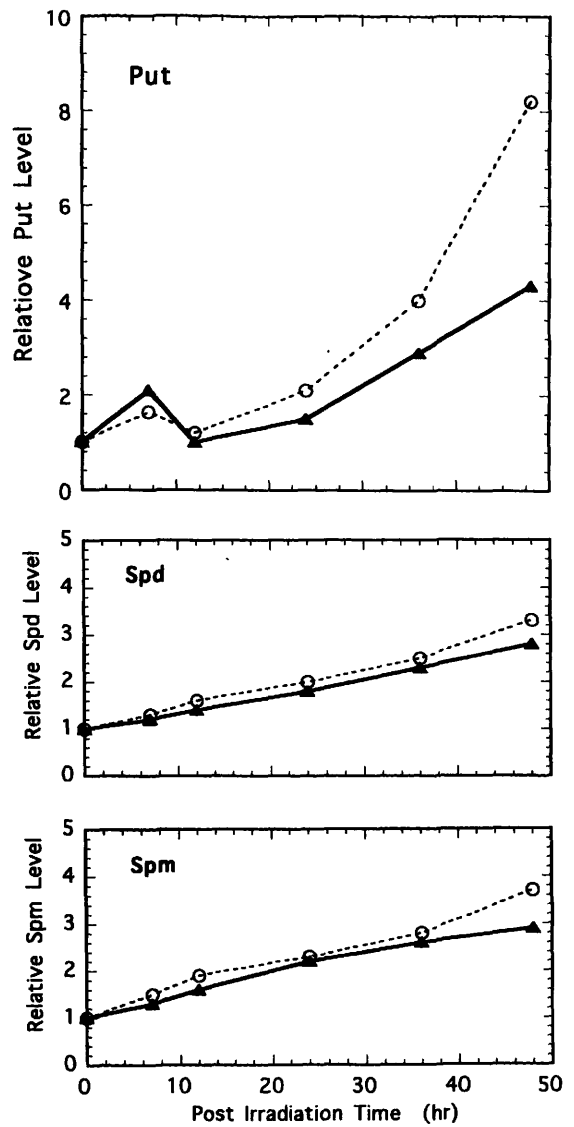


図2. Cイオンビーム照射後のポリアミン量の変化 put:プトリン, spd:スペルミジン, spm:スペルミン -----○----- 非照射 —▲— 照射

### 3. 成果発表

(1) 市村.根井.浜名:放射線による増殖停止に先立つ細胞内ポリアミン含量の変動.第39回日本放射線影響学会 1996.11.大阪

(2) S. Ichimura M.Nenoi and K.Hamana The decrease in the putrescine level of hela cells prior to the depression of growth by x-ray, C-ion beam and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment. Tokyo International symposium on polyamines.1996.10. 逗子

a. 放医研生物影響  
b. 群馬大学医学部

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 (Part II)

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 (Part II)  
(8B-410)

三好 憲雄<sup>a</sup>、古沢 佳也<sup>b</sup>、上田 順市<sup>c</sup>、小沢 俊彦<sup>c</sup>、福田 優<sup>a</sup>  
N. Miyoshi, Y. Furusawa, J. Ueda, T. Ozawa, M. Fukuda

**Abstract:**

The aims of this study 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 mouse leukemia [L5178Y] suspension or medium irradiated by a heavy ion (C12) using an electron spin resonance (ESR) instrument and spin trapping agent (5,5'-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide [DMPO]) after the irradiation. The irradiated cells were fixed with 70%-EtOH aqueous solution and the cells were stained by 30ug/ml acridine orange (AO) for 15min. The fluorescence intensity of AO-stained cells was analyzed by a flow cytometer.

In the results, we found that the DMPO-OH signal intensity in the cell suspension was 6.5-30% larger than that in the medium only solution at the any doses. Furthermore, it was found that the ratio (Red/Green) of the AO fluorescence intensities increased linearly with increasing of the dose until at 5Gy.

It was considered that the generation of OH radical in the cell suspension was related deeply to the nuclear DNA damage from these data of ESR and flow cytometer measurements.

**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<sup>4,5)</sup> (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<sup>1,2)</sup>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<sup>3,6)</sup>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) 平成8年度計画：

(i) 重粒子線照射によるマウス白血病由来培養細胞浮遊液系と培養液のみの系とでOHラジカルの生成量を炭素イオン重粒子線照射量を変えて比較する。

(ii) 照射したL5178Y細胞核DNAの損傷度の定量化を、組織細胞化学的な手法つまりフローサイトメトリーにより行なう。

(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。

平成9年度：(計画修正後)

(i) ヒト白血病由来培養細胞への重粒子線照射によるアポトーシス誘導と活性酸素との相関を細胞形態学的検出手法とESR測定装置を使用して明らかにする。

(ii) 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。

**今年度の研究経過及び成果**

(1) 実験方法

(i) ESR測定装置を使用した照射中の生成活性酸素種の同定と定量：マウス白血病由来培養細胞(L5178Y)浮遊液に、炭素(C12)の重粒子線(290MeV/u; LET=75KeV/um)を、スピントラップ剤 (DMPO)共存下で照射し、生成したラジカルアダクト(DMPO-OH)のシグナルをESR測定装置で計測した。浮遊細

胞共存溶液での照射効果と比較検討した。

(ii) 重粒子線照射後のがん培養細胞核DNAの損傷度を、我々が従来開発してきた組織化学的検出方法<sup>1,2)</sup>により外挿した。その検出方法を次に示す。(1)照射後70%エタノール水溶液にてL5178Y細胞を浮遊のまま固定して、福井医科大学に持ち帰る。(2)Dulbecco'sの緩衝液(pH=6.7)で細胞を洗浄する。(3)30°Cの2N-HCl水溶液で5分間の加水分解をする。(4)再び同じ緩衝液で洗浄する。(5)5 $\mu$ g/mlのアクリジンオレンジ(AO)水溶液で15分間の染色を行う。(6)三たび同じ緩衝液で洗浄後、フローサイトメリーで分析する。(7)AOの赤色蛍光強度(If630)と緑色の蛍光強度(If540)の二次元プロットで表示させて、その傾き(If630/If540)から細胞核DNAの損傷度として比較検討した。

## (2) 研究成果

(i) ESR測定装置を使用した照射中の生成活性酸素種の同定と定量：L5178Y細胞浮遊液系と培養液のみの系ではDMPO-OHラジカルアダクトの生成量に変化がFigs. 1, 2のように見られた。つまり、どの照射Doseでも培養細胞系の方が細胞の無い系よりも約6.5-30%=[(2.6-5.9)×10<sup>-7</sup>M]増大していた。また両系ともDose依存的に増大した。

Fig. 1. 1Gy/Med. 1Gy/Cell

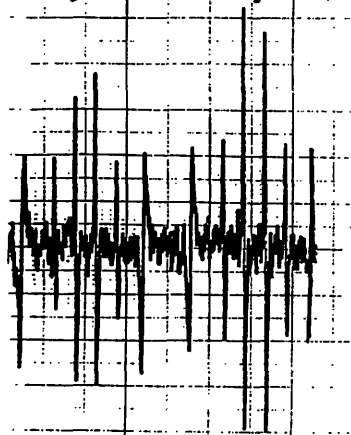
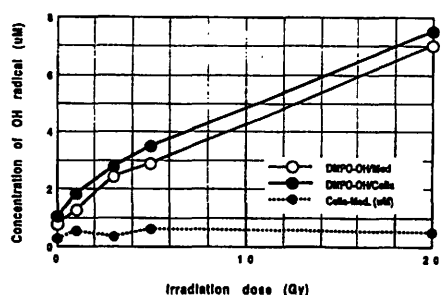


Fig. 2.

Dose-dependence on OH Radical Production with and without Cells

(0.2M-DMPO; L5178Y=10<sup>6</sup> cells/ml; C12 :290MeV/u; LET=75KeV/um)



(ii) フローサイトメリー法による細胞核DNAの損傷度の外挿：Figs. 3, 4から炭素イオン重粒子線照射によりDose依存的にL5178Y細胞核DNAの損傷は、細胞核を蛍光染色したAOの緑色蛍光強度に対する赤色蛍光強度比[Ratio(Red/Green)]が細胞の大きさの減少と共にDose依存的に5Gyまでは直線的に増大している(Fig. 4)ことから、進行していることが判明した。

Fig. 3.

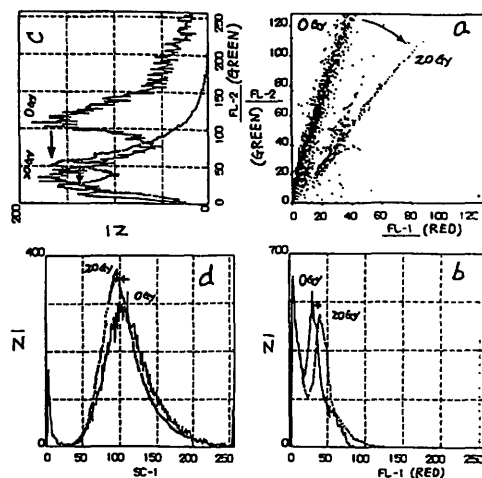
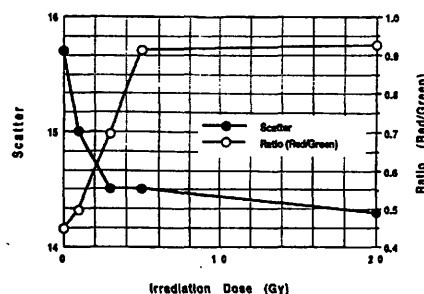


Fig. 4.

Dose-dependence on the Scatter and Ratio (Red/Green) of AO-Histogram

(Flow Cytometer:SD-20 type; AO-Stain/L5178Y Cells; 290MeV/u; 57KeV/um)



以上の事実から、細胞内で5Gyまでほぼ直線的に有意に増大したOHラジカル(5×10<sup>-7</sup>M)が、細胞核DNAに5Gyまで直線的に損傷を与えている事実がFig. 2とFig. 4から判明し、関連付けられた。

## 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) Pp. 116-117 (1995)
- 6) Miyoshi, N., Y. Furusawa, et al., 放医研7年度.

a. 福井医科大学第一病理学、b. 放医研重粒子、c. 放医研

# 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

(8B-413)

檜枝光太郎<sup>a</sup>、大崎朋也<sup>a</sup>、村山洋<sup>a</sup>、檜枝美和子<sup>a</sup>、富田雅典<sup>a</sup>、佐藤幸夫<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>

K. Hieda, T. Oosaki, H. Murayama, M. Hieda, M. Tomita, Y. Satou and Y. Furusawa

### Abstract

DNA strand breaks induced by 6-MeV/n  $C^{6+}$  (LET = 245 MeV/ $\mu\text{m}$ ) were investigated for plasmid pUC119 DNA in a vacuum. Cross sections for the induction of ssb and dsb were determined:  $4.41 \times 10^{-15}$  (ssb) and  $8.54 \times 10^{-16}$  (dsb)  $\text{m}^2$ . A high value (about 0.2) of the ratio (dsb/ssb) indicates that  $C^{6+}$  ions with 245 MeV/ $\mu\text{m}$  induced dsb with a high efficiency. We tried to detect oligonucleotides, which might be released from DNA through two closely located ssb.

### 1. 目的および年次計画

高いLETを持った重粒子イオン線は、いわゆるクラスター・ダメージを高い頻度で誘発し、そのために細胞の致死効率が高くなるといわれている。しかし、DNA主鎖切断に関するクラスター・ダメージの誘発を実験的に明確に示した例はない。そこで、その種のDNA損傷を実験的に定量しようというのが、本研究の最終目的である。末端のない閉環状超らせん構造DNAから遊離してくるオリゴヌクレオチドを定量すれば、両端に1本鎖切断(ssb)が1個ずつ生じたクラスター・ダメージを測定したことになる。具体的には、プラスミドDNA pUC119の閉環状(form1)から遊離してくるオリゴヌクレオチドをHPLCで分離・定量する。その基礎として、ssbおよびdsb(2本鎖切断)を、開環状(form2)と直線状(form3)への変化として、電気泳動法で定量する。

1996年度:基礎データとして、プラスミドDNAの主鎖切断の断面積を測定した。DNAから脱離してくるオリゴヌクレオチドのHPLCによる測定法を検討する。

1997年度:脱離してくるオリゴヌクレオチドを定量する系を確立する。主鎖切断の断面積とオリゴヌクレオチド誘発の断面積を比較し、DNAクラスター・ダメージ誘発機構を明らかにする。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

クラスター・ダメージの検出には大線量が必要なため、中エネルギービーム室において、6 MeV/nの $C^{6+}$ の照射実験を行った。乾燥DNAを真空中で照射した。

ssbおよびdsbの生成はフルエンスにほぼ比例して増加したので(図1)、直線回帰の勾配から作用断面積を計算した。3回の実験の再現性は良く、平均値

は $4.41 \times 10^{-15}$  (ssb)、 $8.54 \times 10^{-16}$  (dsb)であった。

クラスター・ダメージとしての、オリゴヌクレオチドの測定に関しては、予備的な検討を行った。カラムとしてTSK-GEL oligo DNA RP(東ソ)を用い、溶離液として0.1 M TEAA (pH 6.9)とアセトニトリルの混合液を使用し、アセトニトリル濃度を5%から25%に30分で上げる条件で行った。予備実験として、仔牛胸腺DNAを試料として照射した。照射後、蒸留水で復水し、エレクトロフォoresisで寸姿勢分を取り除いたものを、HPLC分析した。標準試料としてもちいた、オリゴdTの2から10量体に相当するところに一つの大きなピークが検出された。これがクラスター・ダメージに相当する物であるかどうかについては更に検討を進める必要がある。

今後、DNA主鎖切断切断しては、LET依存性を測定したい。また、クラスター・ダメージの定量方法に関する実験条件や解析法についてさらに詳細な検討を行い、測定法を確立し、クラスター・ダメージの作用断面積の確定値を出したい。

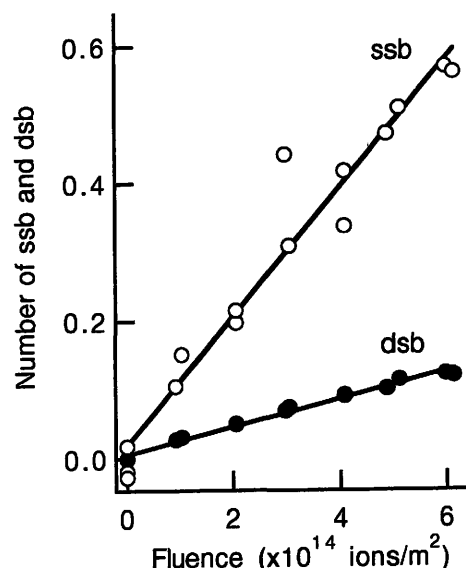


図1 6 MeV/nの $C^{6+}$ の照射によって誘発されるssbおよびdsb数のフルエンス依存性。

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



# 重粒子線に対するScid細胞の感受性

## Sensitivity of heavy-ion beam in scid cells

### (8B-414)

奥村 寛<sup>a</sup>、島崎達也<sup>a</sup>、井原 誠<sup>a</sup>、王 立紅<sup>a</sup>、大山ハルミ<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>、岡市協生<sup>a</sup>  
Y. Okumura, T. Simasaki, M. Ihara, L. H. Wang, H. Ohyama, Y. Furusawa and K.  
Okaichi

#### Abstract

We have studied the scid cell survival after irradiation with carbon-ion beam compared with wild type Balb/C and hybrid scid cells containing the fragment of human chromosome 8. Scid cells were sensitive to carbon-ion beam compared with normal cells or hybrid cells. We also observed that DNA double-strand breaks occurred after carbon-ion beam irradiation.

線をとり、感受性の差を調べた。また、重粒子線を照射後、DNA二本鎖切断が起こることをパルスフィールドゲル電気泳動法により調べた。さらに、重粒子線照射後のハイブリッド細胞におけるDNA-PK活性を測定した。

来年度は、より高LETの条件で照射して生存率を調べたい。また、重粒子線を照射した後、それぞれの細胞を一定時間培養し、PLD回復やDNA二本鎖切断の回復を調べたい。また、DNA-PK活性の変化を測定したい。

#### 1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線は、制癌において重要な戦略のひとつである。しかし、重粒子線によるDNA損傷とその修復過程については、まだよく分かっているとは言えない。Scid細胞は、DNA二本鎖切断の修復に欠陥があることが分かっている。このScid細胞を用いると、重粒子線によるDNA損傷の種類、特に二本鎖切断の占める割合を推定できると考えられる。また、Scidの原因遺伝子はDNA-PKであると推定されているが、DNA損傷におけるDNA-PKの役割もこれからより詳しく明らかになってゆくと思われる。重粒子線によるDNA損傷に、DNA-PKがどの様にかかわっているかを調べることは重要なことだと思われる。

Scid細胞は、X線に非常に感受性であった。一方、Scid細胞にヒト8番染色体を導入したハイブリッド細胞は、正常細胞と同じくらいにまでX線感受性が回復した。

今年度、Scid細胞とハイブリッド細胞、それから正常細胞 (Balb/C) それぞれに、290MeV/uの炭素線 (重粒子線) をLET50keV/ $\mu\text{m}$ で照射し生存率曲

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

Scid細胞、ハイブリッド細胞そして正常細胞に290MeV/uの炭素線をLET50keV/ $\mu\text{m}$ で照射し生存率を調べた。予備実験と2回の照射実験によりFig.1のような生存曲線を求めることが出来た。X線の場合と比べると、全ての細胞が重粒子線に感受性であった。また、Scid細胞は、重粒子線においてもハイブリッド細胞や正常細胞より感受性であった。さらに、ハイブリッド細胞は正常細胞と同じくらいの生存率を示した。このことより、重粒子線により生じる二本鎖切断の一部は、DNA-PK活性が正常なら修復可能であることを示していると考えられる。また、ハイブリッド細胞や正常細胞とScid細胞の感受性を比較した場合、重粒子線の場合とX線であまり差がなかった。このことは、DNA-PK活性に依存しているDNA修復がX線の場合と重粒子線の場合とあまり変わらないことを示していると思われる。今後、より高LETの照射条件でこれらの3種類の細胞の生存率を測定し感受性の比が変化するかど

うか調べたい。

次に、DNA二本鎖切断をパルスフィールドゲル電気泳動法により調べた。Scid細胞に290 MeV/uの炭素線をLET50keV/ $\mu\text{m}$ で照射し直後に細胞を集めアガロースに包埋後、proteinase Kで処理した。パルスフィールドゲル電気泳動を行ったところ、Fig. 2に示すように線量依存的にゲル中に泳動されてくるDNA切断片が増加した。今後、重粒子線を照射後、それぞれの細胞を一定時間培養し、DNA二本鎖切断の回復をパルスフィールド電気泳動法により

調べたい。

また、重粒子線照射後のハイブリッド細胞におけるDNA-PK活性を測定したが、現在までのところ顕著なDNA-PK活性の変化は観察できなかった。今後条件を変えてDNA-PK活性の変化を調べてゆきたい。

- a. 長崎大学医学部原研放射
- b. 放医研障害基盤
- c. 放医研第3研究グループ

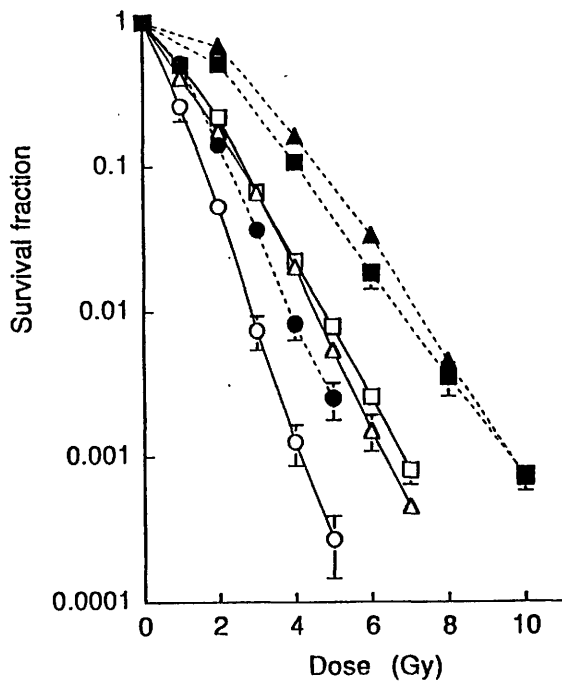


Fig. 1 Effects of carbon-ion beam (open symbols) or X rays (solid symbols) on scid cells (○, ●), hybrid cells (△, ▲) or Balb/c cells (□, ■).

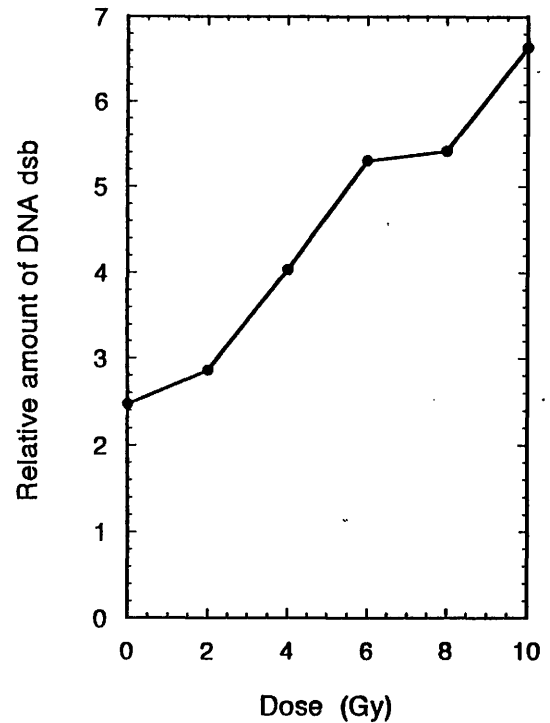


Fig.2 DNA double-strand breaks induced by carbon-ion beam.

# 粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼC活性化とその機構に関する研究

Study of the mechanism of protein kinase C activation as early cell response following irradiation with particles

(8B-415)

大関修治、福島祥子<sup>a</sup>、村山重行<sup>b</sup>、笠井清美<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>  
S.Ozeki, S.Fukushima, S.Murayama, K.Eguchi-Kasai and Y.Furusawa

## Abstract

Protein kinase C(PKC) is one of the important serine-threonine kinase in signal transduction. It has participations in cellular response to external stimuli. The participations of PKC in the regulation of gene induction, cell cycle, resistance, and apoptosis after irradiation are becoming obvious. PKC is activated in the process of phosphatidylinositol cycle, sphingomyelin cycle and tyrosine kinase. But, the activation process by radiation especially by particle irradiation remains unclear. We intend to establish the measurement of activated PKC just after irradiation and to elucidate the differences in kinetics of PKC induction between  $\gamma$  ray and particle irradiation.

## 1. 研究の目的及び年次計画

様々な刺激に対するシグナル伝達経路の解明への関心が高い。外界と接する細胞膜は放射線照射に対して物理的エネルギーを最初に受けるところでもある。従来、細胞膜への照射効果に関する研究は放射線科学(放射線生物、放射線生化学等)において多くなされてきた。しかし、今日、細胞膜を構成する脂質群は細胞内シグナル伝達を担う中心的成分として位置づけられ、従来の代謝研究から、シグナル伝達への研究へと様変わりしている。多くの細胞応答が様々な反応のクロストークの結果であることも明らかにされつつある。特に放射線照射は細胞内に同時多発的に多くの反応が誘導されることが、放射線照射効果の特徴であると考えられる。セリン-スレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼC(PKC)は様々な刺激後の細胞応答にとって重要な役割を担い、細胞周期、放射線感受性、細胞死等への関与が明らかにされつつある。既に10種以上のisozymeが知られており、組織特異的な分布を持ち、それぞれに活性化に必要な因子、基質の異なりをみせている。放射線照射後早期のPKC活性の上昇が報告されている。活

性はフォスファチジルイノシトールやスフィンゴミエリンサイクル等の脂質系やチロシンキナーゼの関与によるとの報告もある。本課題では照射直後でのPKC活性の測定とその機構について、 $\gamma$ 線と粒子線照射について比較検討することで、粒子線の特徴を探ろうとするものである。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

### 材料及び方法<sup>1)</sup>

放射線としては放医研：X線(200KeV)、陽子線(70MeV)、阪大：X線(10MV)、 $\gamma$ 線(Cs-137)を使用した。

HL-60(human promyelocytic leukemia)を使用した。細胞を0.1%FBSを含むRPMI1640培地にて一昼夜培養した後、マイクロチューブにペレット状( $2 \times 10^7$ )にした細胞を照射試料とした。照射後適時にlysis buffer(TEM含む0.5% Triton X-100)を加えて細胞を溶解した。ダウンス型ホモゲナイザーに試料を移して破碎し、30分、氷上にて静置した後、遠心し、上清をDEAE sepharose(DE-52)カラムにかけた。非結合性蛋白をTEM bufferで流出させた後、TEM buffer(含む0.2M NaCl)にてPKCキナーゼを回収した。遠心式濾過ユニットを利用して濃縮を行った後、測定用試料とした。

### PKC活性の測定<sup>2)</sup>

Mixed Micell法による

### 結果

#### 1) 試料中のPKCの確認

試料をカラムにかけた後の非結合蛋白の流出量を測定した(図1)。洗浄のためのbufferは5mlで十分であり、0.2M NaClを含むTEM bufferによる流出は2.5mlでほぼ回収することができる(図2)。濃縮後の試料について抗PKC抗体Ab1610(CHEMICON社)を使用したウェスタンブロットを行い、PKC標品(PROMEGA社)と比較をしてPKC成分を確認した。

#### 2) PKC活性の測定

PKC活性は細胞の増殖状態、TPA刺激により変化することが知られている。血清濃度を低下させた時と、長時間のTPA刺激を加えた時での活性を測定した(図3)。血清濃度の低下ならびにTPA刺激によるPKC活性の低下が観察された。

### 3) 照射による効果

図4に陽子線照射(10.4Gy:照射時間11秒)開始後の時間経過におけるPKC活性の変化を示した。

### 考察

照射直後におけるPKC活性の測定を試みた。低血清濃度での培養、あるいはTPAによる刺激の場合では測定可能であることが確認された。しかし、現在のところ照射直後における測定の再現性が極めて悪い。前者では代謝が安定し、PKC活性が維持されているのに対して、後者では応答の早いことによる不安定性がその要因かも知れない。条件を変えて検討中である。

### 3. 参考文献

- 1) Dennis E. Hallahan, et al. Cancer Res. 51: 4565-4569, 1991.
- 2) C. R. M. bell, et al. Methods in Enzymology. 124:353-359, 1986.

阪大・遺伝情報実験施設

- a. 阪大・医・集学放射線治療学
- b. 国立がんセンター
- c. 放医研

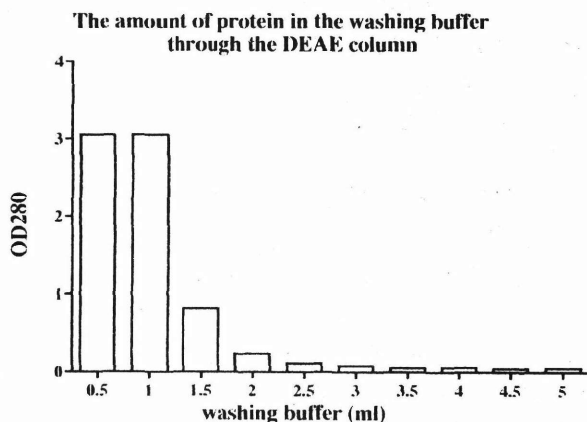


Fig.1

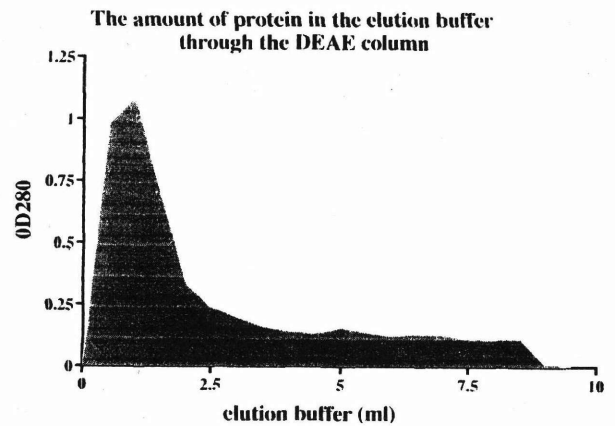


Fig.2

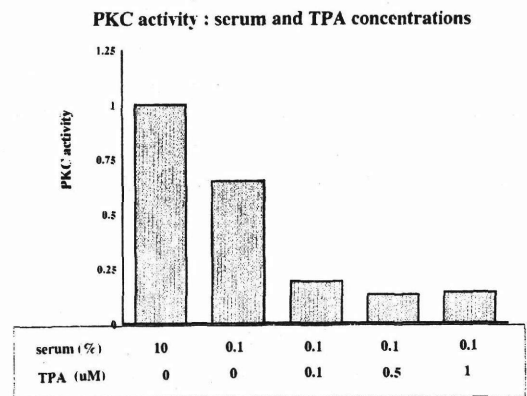


Fig.3

### PKC activity after irradiation with 70MeV proton beam

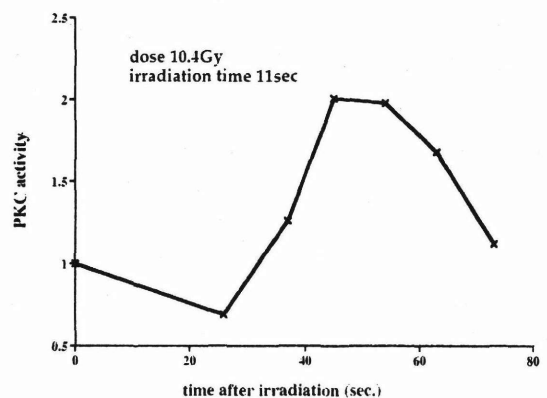


Fig.4

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

—成体トリ側脳室壁細胞の重粒子線照射の影響—

Space Biology: Simulation Using Heavy Ion to Find Biologic Effect of  
Cosmic Ray in Space

—Effects of Heavy Ion Irradiation on Lateral Ventricular Wall Cells  
of Adult Avian Brain—

(8B-501)

荒井興夫<sup>a</sup>、金子弘道<sup>a</sup>、阿部雅美<sup>a</sup>、明石真言<sup>b</sup>、蜂谷みさを<sup>b</sup>

O. Arai, H. Kaneko, M. Abe, M. Akashi and M. Hachiya

Abstract

Adult canary brains were irradiated with carbon ions (290 MeV/u, 3 Gy) at 1 hour after bromodeoxyuridine (BrdU) injections. In the lateral ventricular zone (VZ), apoptotic cell death increased and BrdU labelled cells decreased 1 day after irradiation. Six days after irradiation, migrating cells were found in the brain parenchyma. In the irradiation group, migrating distances from VZ were shorter and the velocities were lower than the control. As neurons continue to be produced in the adult canary forebrain, newly-generated neurons seem to be affected by heavy ion irradiation.

1. 研究の目的および年次計画

将来、ヒトおよび動物が宇宙空間に長期にわたって滞在するようになるとき、地上では減弱されている宇宙線の高エネルギー重荷電粒子が生物に何らかの影響を与えるのではないかと考えられる。しかし、この観点に立った実験的研究は少なく、特に中枢神経系に対する影響はよくわかっていない。そこで、HIMACによる重粒子線の中核への影響を調べることにした。

中核への影響は幼弱な脳や細胞に現れやすいと考えられるが、ここでは成体になっ

ても神経細胞の発生がある鳥類（カナリヤ）の成体脳に照射を行った。照射の影響は、神経細胞の発生源である側脳室壁細胞層やそこから移動する遊走細胞に注目することにした。

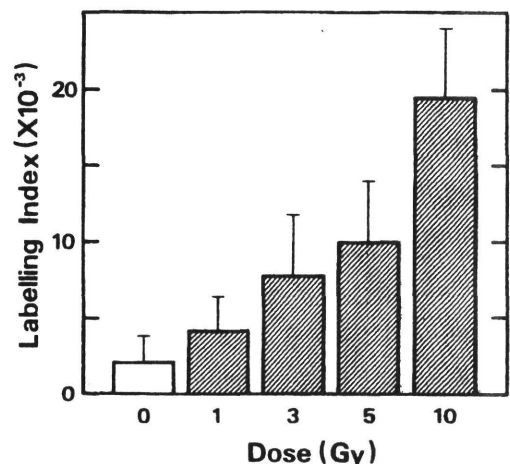
平成7年度までは推定される宇宙線照射量よりも高い線量（3～10 Gy）で実験を行い、平成8年度は低線量の～1Gyで行った。低線量の方はまだ解析が進んでいないので、前年度から継続して解析が続いている分について報告する。

2. 今年度の研究経過および成果

(1) 重粒子線照射による側脳室壁細胞層の細胞死（アポトーシス）

前年度に側脳室壁細胞層のアポトーシスについて0,1,3 Gyに線量依存性があることを報告したが、これに5,10 Gyを加えて線量依存性があることがわかった（図1）。

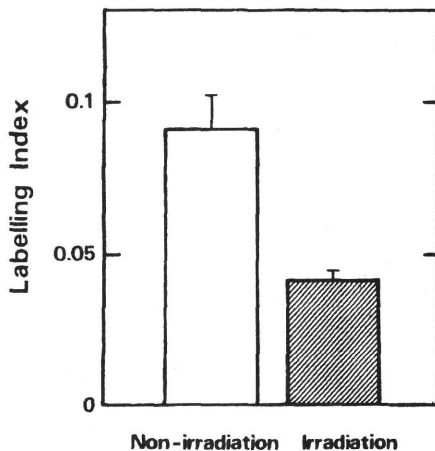
[図1]



(2) 重粒子線照射による側脳室壁細胞の発生率への影響

照射1時間前に BrdU (50mg/kg) を腹筋中に注入し、290MeV/u、線量率 3Gy/min (LET: 40keV) の炭素イオンで照射を行い、照射1日後に脳を灌流固定した。個体数は照射群、非照射群ともに4羽で、非照射群も照射群と同じように照射台に固定した。脳は7 $\mu$ mのパラフィン切片とし、抗 BrdU 抗体を用いて免疫組織学的染色を行った。カナリヤ脳アトラス A1.8~2.8 の前額断で140 $\mu$ m毎にサンプリングし、各切片の標識率 (Labelling Index) を平均した。その結果、細胞の発生率は重粒子線照射によって減少した (図2)。

[図2]

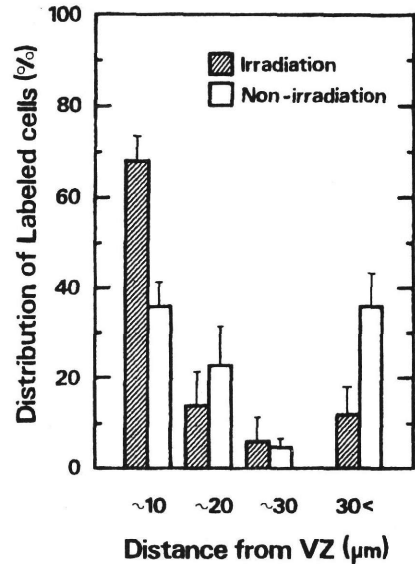


(3) 重粒子線照射による遊走への影響

照射6日後に脳を灌流固定した。BrdU 注入3日後までは BrdU 陽性細胞は側脳室壁細胞層にとどまるが、それ以降は脳実質内に BrdU 陽性細胞を認めることができる。脳実質内の BrdU 陽性細胞は側脳室壁から遊走した細胞である。側脳室壁からこれらの遊走した細胞の水平移動距離を計測した。その結果、非照射群の方が遊走細胞が多く、遊走距離の長いものが多かった (図3)。図3の横軸10 $\mu$ mの値は側脳室壁細胞層にとどまっている BrdU 陽性細胞の細胞を示し、照射群には遊走していない細胞が多いことを示している。それに比べて非照射

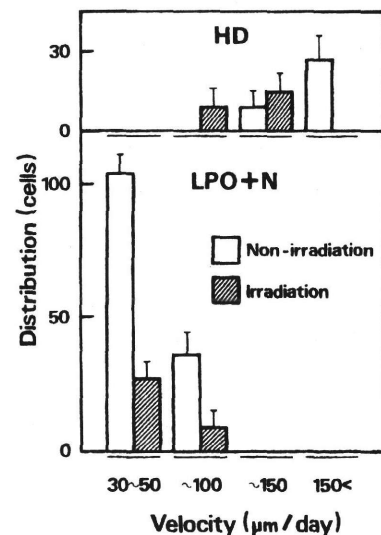
群は30 $\mu$ m以上遊走した細胞が多かった。

[図3]



遊走速度から見ると、非照射群は速いものも多く、HDの領域では150 $\mu$ m/日、をはるかに越すものがあった (図4)。重粒子線照射によって、遊走の何らかの過程に障害が生じたことが示唆される。

[図4]



### 3. 成果発表

Arai, O., Cell death of adult canary forebrain induced by heavy ion irradiation, Neurosci. Res., suppl. 20, S154, 1996.

- a. 獨協医科大学第2生理学
- 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  
(8B-502)

H. Tatsuzaki<sup>a</sup>, A. Kawano<sup>b</sup>, S. Matsushita<sup>c</sup>, Y. Abe<sup>d</sup>, M. Miyakawa<sup>a</sup>, and H. Fuji<sup>e</sup>  
立崎英夫<sup>a</sup>、河野明広<sup>b</sup>、松下悟<sup>c</sup>、阿部由直<sup>d</sup>、宮川牧子<sup>a</sup>、藤浩<sup>e</sup>

Abstract

Dose rate factor of LD<sub>50/30</sub> assay has studied on high LET carbon ion beams and low LET gamma rays. The dose rate factor is negligible between 1.0-1.5 Gy/min and 0.13-0.15 Gy 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 is main component of ionizing radiation and heavy charged particles also exist. These radiation characters 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<sub>50/30</sub> assay.

For evaluating the radiation hazard to human, indicative values like effective dose is used. An absorbed dose and modifying factors are necessary to calculate that kind of indicator (effective dose). There are not enough supporting data for some of these modifying factors. Dose rate factor for heavy charged particles is one of them. The dose rate factor of high LET, direct radiation can be

different from that of low LET, 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

FY1994 setting of irradiation machine and other experimental environment  
FY1995 preparatory experiment and starting real experiment  
FY1996 experiment  
FY1997 analysis

3. Progress in this financial year

(1) Second real experiment was performed.  
(2) Analysis of dying time was performed.

4. Progress report

Materials and methods  
Animals: 9 weeks old, female C3H/He Slc mice were used for this experiment.

<sup>a</sup>Inst. of Clinical Medicine, Univ. of Tsukuba, <sup>b</sup>NIRS, <sup>c</sup>Dept. of Radiobiology, Inst. for Environmental Sciences, <sup>d</sup>Inst. of Development aging and Cancer, Univ. of Tohoku, <sup>e</sup>Doctral course of Medicine, Univ. of Tsukuba

<sup>a</sup>筑波大学臨床医学系、<sup>b</sup>放射線医学総合研究所実験動植物開発管理室、<sup>c</sup>環境科学技術研究所生物影響研究部、<sup>d</sup>東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野、<sup>e</sup>筑波大学医学研究科

## 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/ $\mu$ . 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  $^{60}\text{Co}$  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 1.0-1.5 Gy/min and 0.13-0.15 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  $\text{LD}_{50}$  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  $\text{LD}_{50}$  was derived.

Median survival time of dead mice were compared for each radiation group and each dose group.

## Results

The results of experiments were shown in following tables.

Table 1

beam	$\text{LD}_{50}$ (Gy)	
	1st exp	2nd exp
carbon-HDR	5.7	5.6
carbon-LDR	6.0	5.5
cobalt-HDR	7.6	7.5
cobalt-LDR	8.1	7.8

HDR: high dose rate

LDR: low dose rate

Table 2

RBE		
	1st exp	2nd exp
	1.34	1.33

(for HDR condition)

Table 3

beam	dose rate factor	
	1st exp	2nd exp
carbon	1.06	0.98
cobalt	1.06	1.03

The dose rate factor is same for both radiations.

Median survival time of dead mice had no difference between carbon ion beam and cobalt-60 gamma rays.



# 宇宙環境下における粒子線の生物影響に関する研究

(8B-503)

吉川 勲<sup>a</sup>・星 正治<sup>b</sup>・高田 純<sup>b</sup>・遠藤 暁<sup>b</sup>

I. Yoshikawa, M. Hoshi, J. Takada and S. Endo

## 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 <sup>12</sup>C particles with compared to X-rays increased with LET values of <sup>12</sup>C 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, <sup>12</sup>C 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<sup>1)</sup>と翅毛モザイク突然変異<sup>2)</sup>—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7年度及び8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/ $\mu$ 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/ $\mu$ m 重粒子線の RBE は、約6、65keV/ $\mu$ m のそれは約4、そして13keV/ $\mu$ 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 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) 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.

(2) 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.

(3) 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.

(4) Yoshikawa, I., M. Hoshi and M. Ikenaga: Distinct difference in relative biological effectiveness of  $^{252}\text{Cf}$  neutrons for the induction of mitotic crossing over and intragenic reversion of the *white-ivory* allele in *Drosophila melanogaster*, *Mutation Research*, 357, 35-42, 1966.

(5) 吉川勲, 星正治, 高田純, 遠藤暁, 金井達明, 古澤佳也, 辻秀雄, 池永満生: 高LET放射線の染色体及び遺伝子突然変異に関するRBE, *宇宙生物科学*, 10, 226-227, 1996.

(6) 池永満生, 鈴木ひろみ, 韓振波, 吉川勲, 鈴木文男, 星正治, 鈴木雅雄, 古澤佳也, 金井達明: 重荷電粒子の生物影響, *宇宙利用シンポジウム (第13回) 論文集*, 104-106, 1996.

a)長崎大学医学部

b)広島大学原爆放射能医学研究所

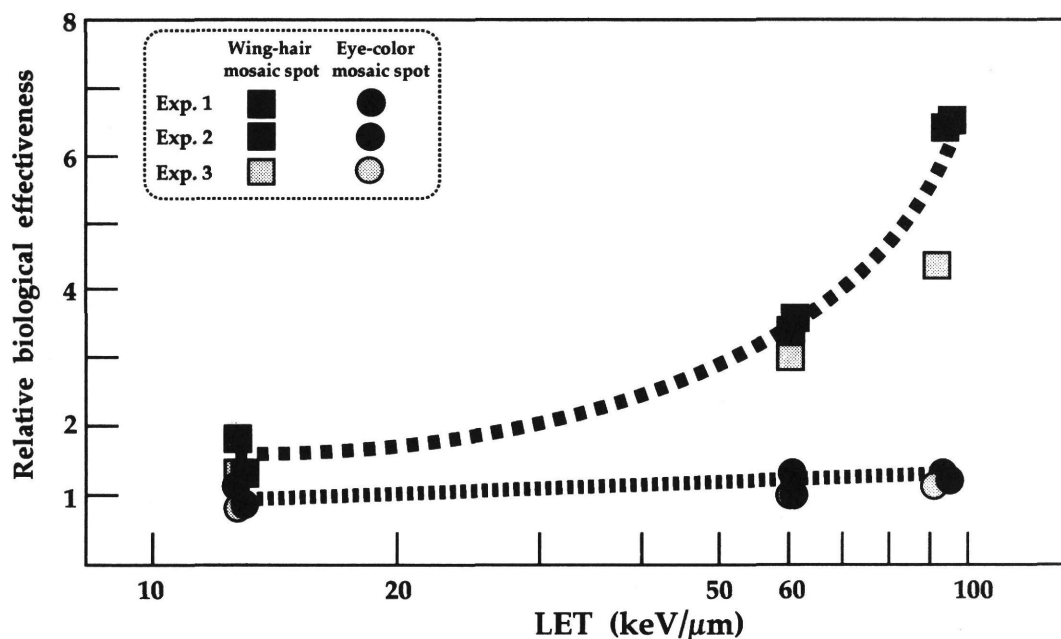


Fig. 1. RBE-LET relationships for somatic crossing over and reversion induction in *Drosophila* imaginal discs irradiated with C-12 ion beams.

# 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 (8B-504)

原田和樹<sup>a</sup>、帯屋有里乃<sup>a</sup>、今村正浩<sup>b</sup>、今村正人<sup>c</sup>、蜂谷みさを<sup>d</sup>、明石真言<sup>d</sup>

K. Harada, Y. Obiya, M. Imamura, M. Imamura, M. Hachiya and M. Akashi

### 1. Abstract

The human has to overcome the effect of high-energy cosmic heavy particles 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. Then, utilization of HIMAC which generates heavy particles is significant. In this study we investigated the relation between LET (linear energy transfer) and RBE (relative biological effectiveness) on radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* dry and wet cells using HIMAC synchrotron and AVF cyclotron. We recognized the peak in the figure of the relation between LET and RBE on *D. radiodurans* wet cells like the data of *Escherichia coli* cells. On the other hand, on the dry cells, the RBE value increased according to the increase of LET value from 100 keV/ $\mu$ 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殆ど判っていないだけに、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

宙での実験に限られる状況ゆえ、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* の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、HIMACの実験に用いた大腸菌細胞を、スペースシャトル「アトランティス号」(シャトル/ミール・ミッション4号機)に搭載して宇宙実験を実施した。また、原研高崎研のAVFサイクロトロンも併用して、宇宙実験で使用予定の *D. radiodurans* 細胞の重粒子線影響を調べ、生存率から、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

現在、宇宙実験の結果を解析中だが、大腸菌細胞のDNA修復能欠損突然変異株の中には、地上部対照コントロールに比べて宇宙サンプルの生存率が、有為に減少するという中間結果が得られている。

また、*D. radiodurans* MR<sub>1</sub> 野生株には、HIMACで照射する事に加えて、原研高崎

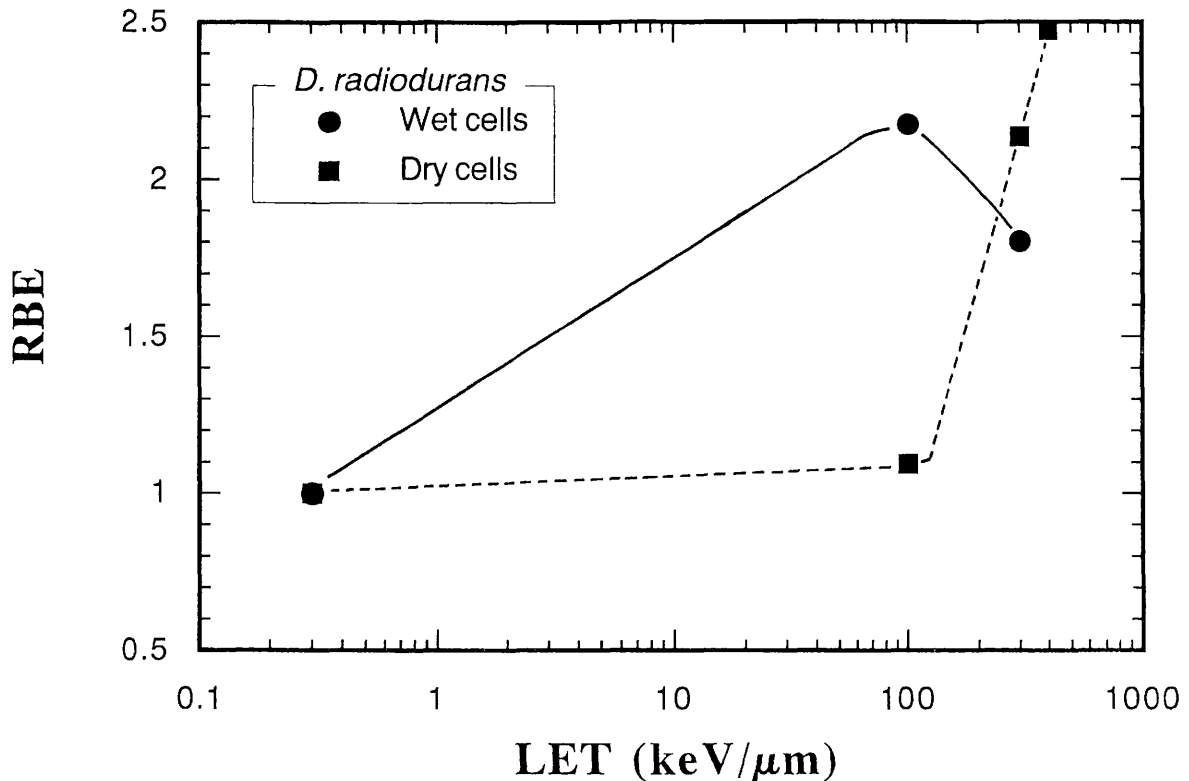


Fig. 1 The Relation between LET (Linear Energy Transfer) and RBE (Relative Biological Effectiveness) on *Deinococcus radiodurans* MR<sub>1</sub> Wild Type Strain.

研のTIARA 照射施設の AVF サイクロトロンを用いて、カーボンイオン ( $^{12}\text{C}^{5+}$ , 220 MeV、LET = 約 100 keV/μm)、ネオンイオン ( $^{20}\text{Ne}^{8+}$ , 350 MeV、LET = 約 300 KeV/μm)、酸素イオン ( $^{16}\text{O}^{6+}$ , 160 MeV、LET = 約 400 KeV/μm) を照射した。細胞の照射条件は、懸濁溶液状態と、宇宙実験で使用した時と同様にメンブレン・フィルター上に細胞を載せて乾燥させた状態だった。

*D. radiodurans* 細胞の生存曲線を描いた後<sup>1)</sup>、Fig. 1 に示す様に、D<sub>10</sub> 値から LET 値を横軸に、RBE 値を縦軸にした場合、懸濁細胞では大腸菌の場合と同様に<sup>2)</sup>、100 keV/μm あたりにピークが現れ、その時の RBE 値は約 2.2 であった。ところが、乾燥細胞の場合は、100 keV/μm あたりから RBE 値が増大し始め、少なくとも 400 KeV/μm までは増大し続けた。以上の結果から、*D. radiodurans* の懸濁細胞と乾燥細胞では、LET 値と RBE 値の関係のパターンが全く異なる事が示唆された。

#### 4. 謝 辞

原研高崎研 TIARA 照射施設の AVF サイクロトロンを使用するにあたり、バイオ技術研究室の渡辺宏先生、小林泰彦先生、菊地正博先生にご指導頂き厚く感謝致します。

#### 5. 参考文献

- 1) K. Harada and T. Nakano, Sensitivity to Heavy Ion Beams on Radioresistant Bacterium *Deinococcus radiodurans* Dry and Wet Cells, *PL G. W. J. C. Bull.*, **23**, 1996.
- 2) 原田和樹, 帯屋有里乃, 中野立央, 今村正浩, 今村正人, 蜂谷みさを, 明石真言, 平成 7 年度放射線医学総合研究所重粒子がん治療装置等共同利用研究報告書, 129-130 (1996).

<sup>a</sup> PL 女子短大植物研・分子生命

<sup>b</sup> 関西医大・放射線科

<sup>c</sup> 関西医大・第 3 内科

<sup>d</sup> 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 R B E  
RBE of Heavy Ions for Induction of *in vitro* Transformation  
in Mammalian Cells  
(8B-505)

池永満生<sup>a</sup>、鈴木ひろみ<sup>a</sup>、韓 振波<sup>a</sup>、鈴木文男<sup>b</sup>、鈴木雅雄<sup>c</sup>  
M. Ikenaga, H. Suzuki, Z. Han, F. Suzuki and M. Suzuki

Abstract

We have analyzed relative biological effectiveness (RBE) of accelerated <sup>12</sup>C ions for induction of *in vitro* morphological transformation of Syrian hamster embryo (SHE) cells. Although the data obtained so far are qualitative ones, they indicated that the RBEs of <sup>12</sup>C ions, compared with X-rays, for transformation induction were roughly 2.2, 5.6 and 7.4 at <sup>12</sup>C ions' LETs of 13, 50 and 100 keV/ $\mu$ , respectively.

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 R B E 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。

年次計画としては、およそ平成 10 年度までを予定している。

まず、平成 8 年度はシリアンハムスターの試験管内発癌系を用いて、L E T の異なる重粒子線による transformation の頻度を求める実験を重ねる。平成 8 年度は、L E T が 100 keV/ $\mu$  以下の重粒子について、定性的なデータを得ることに主力を置き、X 線との比較からおおよその R B E を推定する。

平成 9 年度は、平成 8 年度に得られた結

果をふまえて、100 keV/ $\mu$  以上の L E T の重粒子を含めて、多くの異なる L E T の重粒子について定量的なデータを取得して、重粒子の R B E を算出する。

平成 10 年度は、線量率効果を解析するために、分割照射による transformation 頻度の変動を調べる予定である。

2. 今年度の研究経過及び成果

1) 材料及び方法

妊娠 13~14 日目のシリアンゴールデンハムスターから胎児を取出し、常法<sup>1)</sup>に従って胎児由来細胞 (S H E 細胞) を調製した。

対数増殖期の細胞に種々の線量の炭素イオンビームを照射し、1 枚の dish 当りに数十~100 個のコロニーが生じるように適当に希釈した細胞を植え込んだ。異なる線量の各点につき 80 枚の dish (6cm) を使用し、これらの dish には予め 50 Gy の X 線を照射した S H E 細胞を feeder 細胞 ( $1 \times 10^4$  cells/dish) として植え込んだ。本研究では、13、50 および 100 keV/ $\mu$  の 3 種類の L E T の炭素イオンを照射した。

約 10 日間の培養の後に生じたコロニーを固定・染色し、すでに確立されている基準<sup>1,2)</sup>に従って、コロニーの形態的变化から transformation の頻度を求めた。また、標準放射線としては 250 kVp の X 線を用い、これとの比較から R B E を求めた。

2) 結果

本年度は、前期に 2 回、後期に 4 回、合計 6 回のマシンタイムの配分を受けた。しかし、最初の 5 月の実験は、主冷却水配管

表1 SHE細胞における炭素粒子線の細胞死及び形質転換に対するRBE

放射線	LET (keV/ $\mu$ )	致死効果		形質転換誘発	
		D <sub>37</sub> (Gy)	RBE	TF線量 (cGy)*	RBE
250 kVp X線	2.5	3.1	1.0	14	1.0
炭素粒子線	~13	1.9	1.6	6.3	2.2
	~50	1.1	2.8	2.5	5.6
	~100	0.8	3.9	1.9	7.4

\*生存細胞当り $5 \times 10^{-4}$ のtransformation 頻度を与える線量

の水漏れにより照射が24時間延期されたために細胞の増殖が進んで状態が悪くなり、transformantsが生じてこなかった。また、次の7月の実験では、原因は不明であるが、あたかも予定線量よりも1桁多い線量を照射したかの如く、細胞が死に過ぎたためにデータが得られなかった。従って、ここでは後期の4回の実験結果について述べる。

本研究では、それぞれのLETについて、4種類の異なる線量を照射した。用いた最小の線量はLETが13 keV/ $\mu$ の場合は10 cGy、LETが50および100 keV/ $\mu$ の場合は5 cGyであった。しかし、いずれのLETの場合も、これらの最小線量の照射によってtransformationの頻度は非照射のコントロールの頻度に比べて約10倍上昇したが、それ以上の高線量を照射しても頻度が更に上昇することはなかった。この10 cGy以下の低線量域におけるtransformationの頻度は、X線による頻度よりも大きく、LETが高いものほど急激な上昇がみられた。本来ならば、より低い線量についても実験を行うべきであったが、それは次年度に検討する予定である。

ともあれ、今回はtransformation頻度が用いた最小線量のレベルまでは直線的に増加すると仮定して、RBEを推定した。 $5 \times 10^{-4}$ の頻度を与える線量と比較した炭素粒子のRBEは、LETが13 keV/ $\mu$ の時に2.2、50 keV/ $\mu$ では5.6、100 keV/ $\mu$ では

7.4であった(表1)。これらのRBEの推定値は、かなりの誤差を含んでいると考えられるが、過去にマウスC3H10T1/2細胞<sup>3)</sup>やSHE細胞<sup>2)</sup>について報告されている重粒子のRBEに、おおむね近い値であった。

今後は、より低線量域について詳細な実験を行い、正確なRBEを求める予定である。

### 3. 参考文献

- 1) Watanabe, M., Horikawa, M. and Nikaido, O., Radiat. Res., 98: 274-283 (1984).
- 2) Suzuki, M., Watanabe, M., Suzuki, K., Nakano, K. and Kaneko, I., Radiat. Res., 120: 468-476 (1989).
- 3) Yang, T.C., Craise, L.M., Mei, M.T. and Tobias, C.A., Radiat. Res., 104: S177-S187 (1985).

<sup>a</sup>京大放生研、<sup>b</sup>広大原医研、<sup>c</sup>放医研第3研究グループ

# 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 (8B-506)

小島 栄一<sup>a</sup>、 田中 薫<sup>a</sup>  
E.Kojima and K.Tanaka

## Abstract

The effects of carbon beam(290MeV/u) which was produced by NIRS HIMAC on survival and hematopoietic stem cells in mice (ddY-SLC, male) were examined and compared between the group irradiated with X-rays(200 kVp). The RBE value for the femoral CFU-S in terms of  $D_{50}$  was 1.13. On the other hand, that for the splenic CFU-S was 1.79 in the terminal resistant portion of the survival curves. The RBEs for the survival of CFU-GM and CFU-Meg were 1.50-1.64 in the femur and spleen. The doses corresponding to LD50/30 of mice were estimated as 5.55 Gy and 6.35 Gy for the group irradiated with carbon beam and the group with X-rays, respectively, the RBE being 1.14 for LD50/30.

## 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と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<sup>1)</sup>。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た<sup>2)</sup>。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

炭素線のマウス多能性造血幹細胞(CFU-S)、顆粒球・マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)、および巨核球系前駆細胞(CFU-Meg)に対する不活化効果、ならびにマウス致死効果について調べた。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の中心部位置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あるいは20 cm、線量率はSOBP中心部(LET: 50 keV/ $\mu$ m)で1 Gy/分あるいは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、分取された骨髓細胞および脾細胞が外因性CFU-S、CFU-GM、CFU-Megなどのコロニー検定に供された。それらの線量-効果関係からRBEを求めた。また、マウスの照射後30日間に50%生存する線量 (LD50/30) について調べた。その結果、炭素線による骨髓由来のCFU-SのDo線量は0.68 Gyであり、X線によるそのDo線量は0.77 Gyであった。したがって、Do線量比から骨髓由来のCFU-Sに関する炭素線のRBEを求めると1.13となる。一方、脾臓由来のCFU-Sの線量-生存率曲線は低線量域ではほとんど一致し (Do = 0.54 Gy)、炭素線の効果は高線量域で現われ、そのRBEは1.79を示した。これに対して、ネンブタール麻酔下状態で照射を行った場合、骨髓由来のCFU-Sの炭素線 (理研リングサイクロトロン、135 MeV/u) のRBEは1.7を示した。CFU-GMに関するRBEは、骨髓および脾臓において、Do比でそれぞれ1.60 および1.50であった。CFU-Megについては、骨髓で1.64、脾臓では1.55を得た。造血系細胞の障害に起因するマウス個体の致死効果について調べた結果、炭素線とX線のLD50/30線量は、それぞれ5.55 Gy、6.35 Gyとなり、そのRBEは1.14を示した。これに対して、麻酔状態で照射した場合は、1.32であった。麻酔下状態でマウスを照射した場合、炭素線による造血系障

害に関するRBEが大きくなる可能性としては、血流低下、酸素分圧低下などによって造血環境が低酸素状態になり、照射時の麻酔の有無に関係無く、炭素線に対する感受性がほとんど変化しないのに比して、X線に対する感受性が低くなることから、そのRBEが大きくなると考えられる。以上の結果から、マウスの造血幹細胞および前駆細胞からみた炭素線の造血系障害に関するRBE値は、1.13-1.79の範囲にあること、そして造血系細胞の放射線障害に起因するマウス個体の致死効果に関するRBEは骨髓由来のCFU-Sのそれとほぼ一致することが分かった。また、検討した各造血系細胞のX線感受性 (Do) に対して炭素線のRBE値の関係をみると、X線に対する感受性が低い細胞集団ほど、そのRBEが大きくなる傾向が示された。

#### [参考文献]

- 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39回日本放射線影響学会講演要旨集、大阪、(1996)

## 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 (8B-507)

川瀬淑子<sup>a</sup>、蜂谷みさを<sup>a</sup>、明石真言<sup>a</sup>

Y. Kawase, M. Hachiya and M. Akashi

### Abstract

Previously, we have reported that myeloid leukemias are induced with high incidence by x-irradiation in RFM/Ms Nrs male mice. In this study, we compared effects of x-rays and heavy ion particle exposure on induction of myeloid leukemias in these mice. The incidence of myeloid leukemia in mice exposed to a single 3Gy x-ray irradiation was 13.5% (10 of 74) and that in mice exposed to the same dose heavy ion particle irradiation was 14.5% (9 of 62). However the incidence at one year was 8.1% in the x-ray group, whereas that in heavy ion group was 4.8%. In the mice with radiation-induced leukemia, those exposed to x-ray had a mean survival time of 319 days, whereas those exposed to heavy ion particle survived for 392 days. There were no significant difference of either incidence of myeloid leukemias or survivals between the two groups. Most of the radiation-induced leukemias in the two groups were M1 and M2, according to the FAB classification; no characteristic difference was observed among the types of leukemias. Our results show that whole body exposure to heavy ion particle induces myeloid leukemias as well as x-rays, while the kinetics were different.

### (1) 研究の目的及び年次計画

RFM/MsNrs ♂マウスはX線照射により放射線誘発骨髄性白血病が高頻度で発生する。同等線量の重粒子線照射マウスを終生飼育した結果、X線照射マウスと

比べて、白血病の発生に差異が現れるかを見ることを目的としている。マウスの照射は平成7年に、平成9年下半期にはその最終成果を発表する。

### (2) 今年度の研究経過及び成果

RFM/MsNrs ♂マウスを10週令で平成7年5月から12月にわたりX線及び重粒子線3Gy単一全身照射をを終了させた。その後マウスの観察を続け平成9年1月現在、両照射マウスの観察結果、無処置群、X線群、重粒子群でそれぞれ、35.2% (25/71), 81.3% (74/91), 68.9% (62/90) 死亡しており照射群の生存曲線を図.1に示した。2群の生存曲線は同様の型を示し、照射群間に有意差は認められなかった(表.1)。無処置群、X線群、重粒子線群の死亡マウスの生存日数はそれぞれ416±109, 359±119 (照射後)、353±113 (照射後)であった。骨髄性白血病マウスの発生率は無処置群、X線群、重粒子群ではそれぞれ0% (0/25), 13.5% (10/74), 14.5% (9/62)であり、発生率において照射群間に有意差はなかった。白血病マウスの生存日数はX線群では319±107 (n=10)、重粒子線群では、392±67 (n=9)であり全死亡マウス及び白血病マウスの生存日数において両照射群間に有意差はなかった。図.2に照射群から発生した白血病マウスの蓄積発生率を示した。白血病マウスの発生時期では、X線群では100日より400日まで平均的に発生しており(中央値:368日)、重粒子線群では200日より400日まで徐々に発生し、X線群に比べて遅れる傾向を示した(中央値:436日)。照射群より発生した白血病の病型のFAB分類を行った。その結果を表.2に示した。白血病マウスの病型の大半はM1, M2であった(X線群:60.0%, 重粒

<sup>a</sup>放医研放射線障害医療部

子線群：44.4%)。X線群では、M1, 2例、M2, 4例、その他が3例、重粒子線群では、M1, 1例、M2, 3例、M3, 1例、M5, 1例、M6, 1例、その他が2例であった。その他に分類した白血病は幹細胞レベルの未成熟な血球細胞異常の慢性骨髄性白血病である。病型の大半を占めたM1及びM2を合わせた例数で両群を比較したが両群に有意差はなかった。その他の重篤な血液疾患として急性リンパ性白血病が重粒子線群より2例あった。今回の研究結果は、全身重粒子線被曝により骨髄性白血病は、X線被曝と発生率、照射後の生存日数、病型に差はなく発生することを示している。しかしながら発生時期はX線群に比べて遅れて発生することも明らかになった。X線及び重粒子線を照射後、両線種間において赤血球、血小板の回復には差は認められず、白血球数減少のkineticsは同じであるが重粒子線の方が強い効果もち、好中球数減少は重粒子線に早く効果が現れている。これらの照射直後の急性の血球の回復動態が白血病発生時期にどのような効果を与えるか不明であり更に検討中である。

### (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.

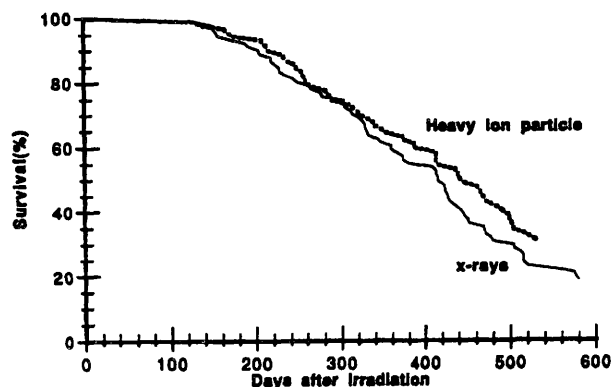


Fig. 1 Survival curves for RFM/MsNrs mice after irradiation

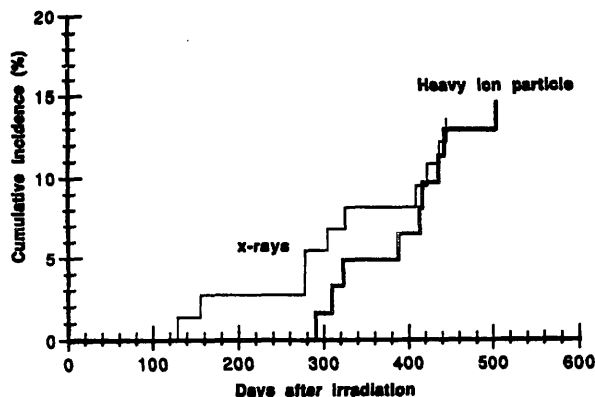


Fig. 2 Cumulative incidence of myeloid leukemias in RFM/MsNrs mice

Table 1. Frequency of Myeloid Leukemia and Mean Survival of Male RFM/MsNrs Mice After a Single Irradiation with 3Gy

Treatment	Frequency(%)	Mean survival (days, mean $\pm$ SD)	
		All Mice	Leukemia Mice
No treatment	0 (0/25)	416 $\pm$ 109 (n=25)	0 (n=0)
x-rays	13.5 <sup>(1)</sup> (10/74)	359 $\pm$ 119 <sup>(2)</sup> (n=74)	319 $\pm$ 107 <sup>(3)</sup> (n=10)
Heavy ion particle	14.5 <sup>(1)</sup> (9/62)	353 $\pm$ 113 <sup>(2)</sup> (n=62)	392 $\pm$ 67 <sup>(3)</sup> (n=9)

(1) Not significant ( $\chi^2$  test)

(2)(3) Not significant (Generalized Wilcoxon test)

Table 2. Classification of Radiation-Induced Myeloid Leukemia

FAB Classification	M1 <sup>(1)</sup>	M2 <sup>(1)</sup>	M3	M4	M5	M6	Others <sup>(2)</sup>	Total
x-rays	2	4	1	0	0	0	3	10
Heavy ion particle	1	3	1	0	1	1	2	9

<sup>(1)</sup> M1+M2 (x-rays: 6 cases, Heavy ion particle 4 cases) Not significant ( $\chi^2$  test)

<sup>(2)</sup> Myeloid leukemia classified into "others" included leukemias similar to chronic myeloid leukemia (CML).

線質の相違による抗酸化酵素遺伝子の発現及びその機序  
Differential expression of antioxidant enzyme genes by x-rays and a carbon beam:  
possible mechanisms  
(8B-508)

明石真言<sup>a</sup>、大沢宜明<sup>a</sup>、高田康成<sup>a</sup>、蜂谷みさを<sup>a</sup>  
M. Akashi, Y. Osawa, Y. Takada and M. Hachiya

Abstract

Irradiation induces damages to tissue through the increase in the formation of free radicals. We studied the effects of different qualities of irradiation on expression of antioxidant genes such as manganese superoxide dismutase (MnSOD), copper/zinc SOD (Cu/Zn SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and catalase in the human ovarian carcinoma cells SK-OV-3 and the mechanisms. To investigate the effects of different qualities of irradiation on gene expression, cells were exposed to either of them and Northern blotting analysis was performed. Irradiation with a carbon beam induced the higher levels of MnSOD mRNA than that with X-rays while both increased the levels of MnSOD transcripts in a dose-dependent manner. In contrast, neither X-rays or a carbon beam affected the levels of Cu/ZnSOD, GSH-Px, and catalase mRNA. More increased transcription of MnSOD was observed in cells exposed to a carbon beam as compared to cells treated with X-rays. Our results suggest that differential expression of MnSOD may be, at least, one of the mechanisms responsible for different sensitivity to different qualities of irradiation in these cells.

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O<sub>2</sub>・やOH・等の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8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、Antioxidant酵素の遺伝子の発現から検討した。平成9年度以降は、外来遺伝子導入も含めた方法で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

細胞は電子伝達反応として恒常的に過酸化水(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、活性酸素(O<sub>2</sub>・)、ヒドロキシラジカル(HO・)などのReactive oxygen intermediates(ROI)を産生するが、放射線に被ばくするとこれらの産生が高まり"oxidative stress"と言われる状態になる。このストレスに対し、生体はある種の蛋白質を産生する。free radicalsを消去する酵素群もそのひとつで、放射線に対する感受性に重要な役割を果たしている。今回、p53を欠くヒト卵巣腫瘍細胞株SK-OV-3を用いてX線と重粒子線による、抗酸化酵素(antioxidant enzymes)の遺伝子発現を比較した。細胞をX線もしくは重粒子線で両線種とも線量率2Gy/minで照射した。照射後4時間でRNAを抽出し、Northern Blottingを行った。Manganese superoxide dismutase(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<sub>2</sub>・)をH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>とO<sub>2</sub>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が、

X線に比べ重粒子線でその発現に大きな増加が認められた。これとは対照的に細胞質に存在するCu/Zn SOD、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を消去する glutathione peroxidase(GSH-Px)と catalase の発現には変化はなかった。一方、照射により TNF mRNA が誘導されることや TNF が、radioprotector として働くことが知られている。我々はこれまでに THP1 細胞で、放射線による Mn SOD の発現は TNF の産生を介していることを報告しているが、SK-OV-3 細胞においても照射により TNF mRNA が誘導されるか、また、線質により差が見られるかを調べた。X線では 10Gy まで有意な増加は見られず、20Gy で顕著な増加が見られた。重粒子線では低線量では変化が見られず、5Gy、10Gy、20Gy と線量に依存して増加が認められた。これらの結果は、X線と重粒子線では MnSOD と TNF mRNA の発現に差が見られること、またその発現機構が異なる事を示す。そこで、この発現機序について検討した。mRNA の発現は、RNA の合成、即ち転写と、この転写された RNA の破壊、つまり安定性により調節されており、この発現機序のひとつである転写率を Nuclear run-on 法により調べた。この方法は、MnSOD、TNF RNA のインビトロでの伸長を調べることで各々に特異的な RNA の転写率を調べる事ができる。10Gy 照射、1 時間後に細胞より核を精製し、サイクロフィリンは転写量が変化しにくいいためこのサイクロフィリンを基準に未処理細胞と比べた。X線、重粒子線照射ともに TNF、MnSOD 転写の増加が認められ、X線照射においては非照射に比べ MnSOD が約 2 倍に増加し、重粒子線では約 12 倍に増加、また TNF は X線 で 3 倍、重粒子線 で 4.5 倍に増加した。このことはどちらも重粒子線が X線 に比べ転写レベルで強く働くことを示し、このことは、重粒子線が X線 に比べ TNF、MnSOD の promotor に直接もしくは間接的に強く働く事を示唆している。

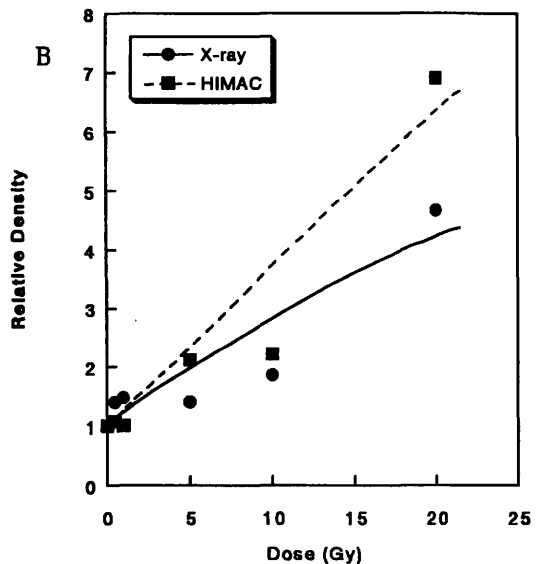
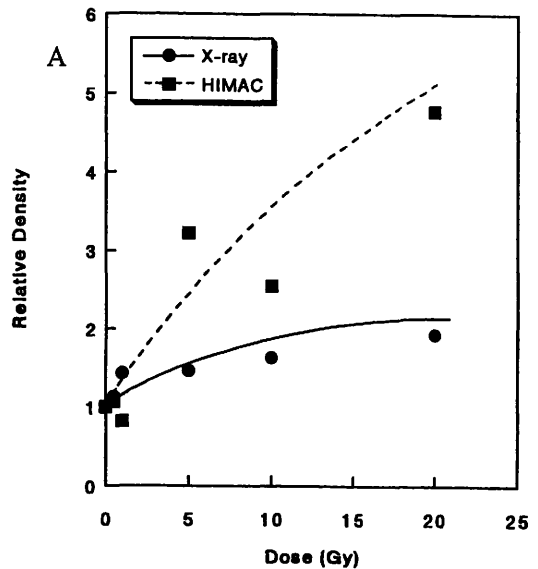
### 3. 研究発表

Akashi M, et al., Anti-cancer agent OK432 induces manganese superoxide dismutase in human granulocytes.

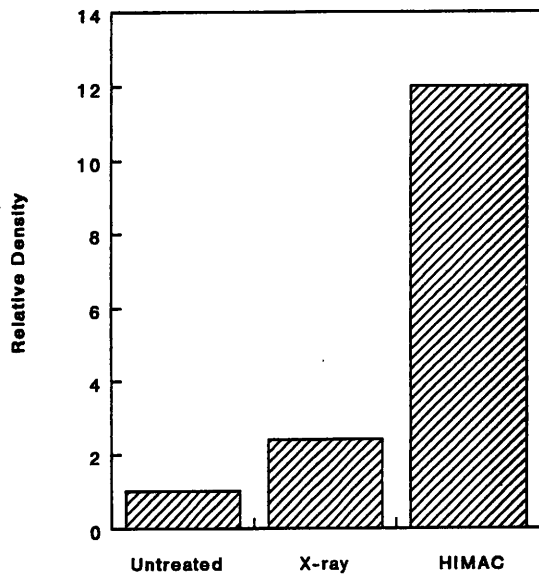
Int. J. Cancer : 68, 384-396 (1996)

蜂谷みさを 他、線質の相違による抗酸化酵素遺伝子の発現及びその機序。  
日本放射線影響学会第39回大会、1996

蜂谷みさを 他、放射線による MnSOD 遺伝子発現における TNF と過酸化水素の役割。  
第59回日本血液学会総会 発表予定



Dose-dependent effect of irradiation on levels of MnSOD (A) and TNF (B) mRNA in SK-OV3 cells. Cells were cultured for 4 hr after irradiation. Total RNA (15 mg/lane) was prepared and analyzed by formaldehyde-agarose gel electrophoresis and transferred to a nylon membrane. For a quantitative analysis, the relative density of bands of hybridization in different lanes was scanned by the LKB Ultro Scan XL Laser densitometer and the ratio of MnSOD/actin was in the control lane was assigned to the baseline level.



Transcriptional run-on analysis of MnSOD in irradiated SKOV3 cells. Cells were irradiated either X-rays or a carbon beam at 20 Gy; and 2 hr later, nuclei were isolated. Newly elongated  $^{32}\text{P}$ -labeled transcripts were hybridized to the linearized plasmid containing inserts of either MnSOD, cyclophilin, or the control plasmid, pUC19.

# 宇宙放射線によるヒト培養細胞の DNA 損傷の検出及びヒト染色体分析による宇宙放射線被ばく影響の測定に関する研究

## Study about detection of DNA damages in human culture cells irradiated with cosmic rays and measurement of bombardment effects by cosmic rays with human chromatin analysis (8B-510)

長岡俊治<sup>a</sup>、谷口佳隆<sup>b</sup>、遠藤澄世<sup>b</sup>、鬼塚拓男<sup>b</sup>、中野完<sup>a</sup>、志村まり<sup>a</sup>、奥野功一<sup>a</sup>、大西武雄<sup>c</sup>、藤高和信<sup>d</sup>

S.Nagaoka, Y.Taniguchi, S.Endo, T.Onizuka, T.Nakano, M.Shimura, K.Okuno, T.Ohnishi, K.Fujitaka

### Abstract

We have developed an in situ enzymatic post-labeling system to detect DNA strand breaks in irradiated mammalian cells. WI38 cells exposed to carbon ion beams (290 MeV/u, 100 keV/um) were fixed with methanol, and then treated with E. coli DNA polymerase I in the presence of [3H]-dATP. After labeling reaction followed by autoradiography, grains corresponding to tritium were observed under a light microscope. Cells exposed to 5 Gy showed more grains than non-irradiated cells. The grain number significantly increased in the dose dependent manner up to 40 Gy. Interestingly, the grain number of cells irradiated with 80 Gy was less than that irradiated with 40 Gy.

### 1.研究の目的および年次計画

宇宙環境が地上と異なる点のひとつに宇宙放射線の影響がある。この影響を測定するために現在開発運用されている計測器では物理化学的な量を測定している。しかし、宇宙では微小重力など他の環境要因があり、それらとの相互作用が放射線の生物への影響を修飾している可能性も示唆されている。従って人体に対する影響を明らかにするためには、生体材料を用いて判定する測定法の開発が望まれる。本研究は、宇宙放射線に被ばくした細胞の DNA レベ

ルでの損傷を検出する方法、および染色体分析により被ばく量を評価する方法を開発することを目的とし、そのための地上基礎実験を行った。

本年度は、まずヒト培養細胞の DNA の切断部位を酵素的にトリチウムで標識する系 (in situ enzymatic post-labeling) の最適化を試みた。特にバックグラウンドの低下に重点的に取り組み、固定法および標識反応条件等の検討を行った。次いで HIMAC を用いてヒト繊維芽細胞 WI38 に炭素イオンビームを照射し DNA 損傷の視覚的な検出を試みた。

### 2.今年度の研究経過および成果

#### in situ enzymatic post-labeling の方法

HIMAC による照射実験に先立ち、in situ enzymatic post-labeling の方法について各種検討を行った。特に固定剤の選択は重要であった。ホルマリン系の固定剤はバックグラウンドの低下には有効なもの、細胞がスライドから剥離しやすい、細胞の形態が変化し検出効率の低下を招くという欠点があった。一方アルコール系ではバックグラウンドの低下の効果は小さいものの、細胞の形態は良好で検出効率は高かった。

今回用いた基本的な方法は以下の通りである。

LAB-TEK チャンバースライド上で培養

した細胞に放射線を照射し、直ちにメタノール固定した。標識反応には大腸菌 DNA polymerase I あるいは TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) を用い、基質として dNTP (N=A,T,C,G) (Pol I の場合) あるいは dATP (TdT の場合) 存在下で反応を行った。トリチウム標識体として [3H]-dATP も添加した。オートラジオグラフィによって得られる grain は、光学顕微鏡下で観察した。形態が良好な細胞をランダムに 30 個選択し、核あたりの grain 数を数えた。

### 炭素イオンビーム照射実験

HIMAC により、290 MeV/u, 100 keV/um の炭素イオンビームを照射した。これまで条件検討を含めて実験を行い、現在までに DNA polymerase I による標識実験で結果が得られている。TdT による標識についてはまだ感度不足のため反応条件について検討中であり、次回の照射で結果が出る予定である。

Fig.1 は、DNA polymerase I による標識実験における、核あたりの grain 数の dose 依存性を示したものである。5 Gy 照射による DNA 損傷が検出され、40 Gy までは dose 依存的に grain 数が増加した。しかし、80 Gy では grain 数が低下した。DNA polymerase I は、相補鎖があって初めて DNA 切断部位を認識することができるので、ニックなど SSB を検出することになる。中性条件でのパルスフィールドゲル電気泳動の結果から、DNA の切断数は 80 Gy まで dose 依存的に増加していることを確認しているため、40 Gy と 80 Gy では質的に異なった DNA 切断が生じている可能性が考えられる。

Fig. 1 でわかるように本システムはまだバックグラウンドが高い。バックグラウンドは非酵素的な [3H]-dATP の取り込み

によるものと、非特異的な DNA 切断部位への酵素的な [3H]-dATP の取り込みによるものがある。現在これらの取り込みを抑制してバックグラウンドを低下させられないか検討を行っている。

また、細胞によって grain 数が大きく異なっていた。それが本当に DNA 損傷部位の数を反映するのか、細胞の形態の相違による grain の検出効率の差によるものなのか、現在のところ明らかになっていない。

トリチウムを用いる in situ enzymatic post-labeling の系はまだ改良する必要があり、現在さらに条件検討を行っている。

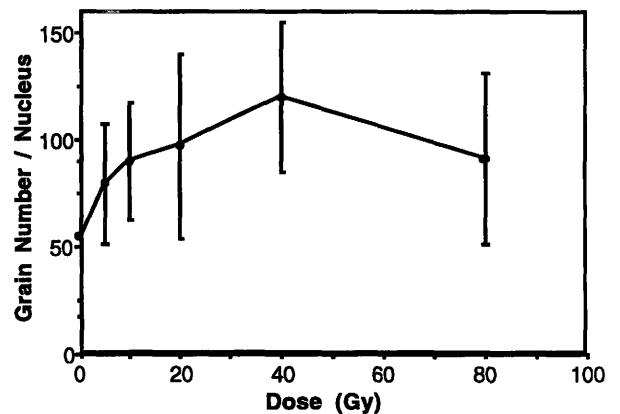


Fig. 1 炭素イオンビーム照射による WI38 細胞の DNA 損傷の検出 (DNA polymerase I で検出)

謝辞：本研究を実施するにあたり、放医研・古澤佳也主任研究官には助言をいただきました。お礼申し上げます。

- a 宇宙開発事業団
- b 東レリサーチセンター
- c 奈良医大
- d 放医研



# 高エネルギー粒子線(C,Ne,Ar)の培養細胞に対する遺伝的影響と発癌作用

## Quantitative Studies on Cytogenetic and Oncogenic Effects of Energetic Carbon and Neon Ions in Mammalian Cells (8B-511)

ヤン トレーシ、ディユランテ マルコ、古澤佳也、ジョージ ケリー、ホンルー ウー  
T. C Yang<sup>a</sup>, M. Durante<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>c</sup>, K. George<sup>a</sup> and H. Wu<sup>a</sup>

### Abstract

Mammalian cells that include mouse C3H 10T1/2 cells, human lymphocytes and human fibroblasts AG1522 were exposed to carbon and neon ions produced by HIMAC for the investigations of cytogenetic and oncogenic effects of high energy charged particles. The premature chromosome condensation (PCC) technique was applied to study the early damages to the chromosomes and the repair kinetics of chromatin breaks, in addition to the study of chromosome damages at metaphase. Chromosome aberrations were scored using the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique.

### Purpose

For the protection of astronauts as well as for the success of space exploration, the potential health risk of space radiation has to be assessed accurately. Among the various health effects of radiation, carcinogenesis is the most important one. Although some information is available for photons, very little human radioepidemiological data exist for cancer resulting from exposure to high-LET heavy particles, and the biological effects have to be estimated from experimental results on animals and cultured mammalian cells.

This investigation using the ion beam produced by HIMAC was focused on answering the following questions. 1) How effective are heavy ions in causing chromosomal aberrations and neoplastic transformation at various depths in tissue? 2) What are the RBEs for carbon, neon and silicon ions in causing lethal, cytogenetic and oncogenic effects in mammalian cells? and 3) How much and how fast can oncogenic and cytogenetic damages induced by heavy particles can be repaired.

### Results

Mouse C3H 10T1/2 cells have been exposed by 290 MeV carbon beams for the study of oncogenic transformation. Cells were exposed to the beam of three different LETs: entrance (13 keV/mm), 5 cm and 15 cm water equivalent shields (43 keV/mm). Cells were split immediately after irradiation in Chiba and were plated again for transformation in Houston. Figure 1 shows the survival curves for C3H 10T1/2 cells exposed to carbon ions.

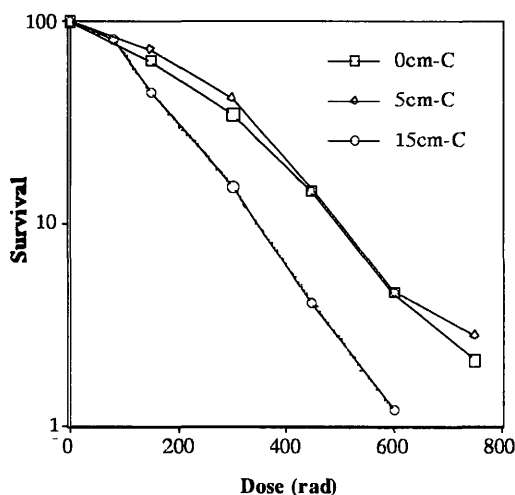


Figure 1. Mouse C3H 10T1/2 cells exposed to 290 MeV/u carbon ions.

Human lymphocytes were exposed to 290 MeV carbons at three different LETs -- entrance, 5 cm and 15 cm water equivalent shields -- for the study of chromosome damages due to high energy charged particles and the kinetics of DNA breakage repair. Using the PCC technique, cells were prematurely condensed and collected immediately after irradiation and at several time intervals post irradiation. Lymphocytes were also stimulated to grow immediately after irradiation and mitotic cells were collected at the first mitosis. Chromosome

aberrations were scored using the FISH technique with chromosome 2 and 4 specific probes. Figure 2 shows the dose response of induction of reciprocal exchanges involving Chromosomes 2 and 4. Human lymphocytes were also exposed to 400 MeV/u neon ions.

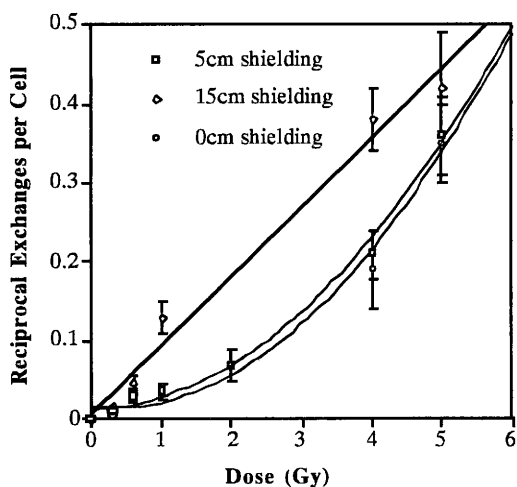


Figure 2. Metaphase chromosome exchanges scored using FISH with whole chromosome 2 and 4 probes in human lymphocytes exposed to 290 MeV/u carbon ions.

Normal diploid human fibroblast cells at G0/G1 phase were exposed to carbon and neon beams of several different LETs, and at several different dose rates. Cells were incubated at 37 °C for 24 hours for repair, and first mitotic cells were collected for the study of chromosome damages by the charged particles. Figure 3 shows the survival curves produced by carbon ions. The lower curve represents 80 keV/mm (290 MeV entrance beam), and the top two curves have a LET of 24 keV/mm, but with two different entrance energies of 290 MeV/u and 135 MeV/u. Figure 4 depicts the survival curves of human fibroblast cells exposed to 80 keV/mm carbon ions at four different dose rates -- 1 rad/min, 2 rad/min, 5 rad/min and 1 Gy/min -- for the study of the dose rate effect in the induction of chromosome aberrations. Little difference of survivals was found between the different dose rates.

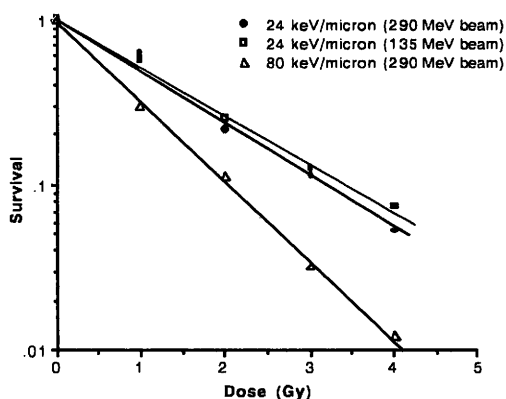


Figure 3. Human fibroblasts cells AG1522 exposed to carbon ions.

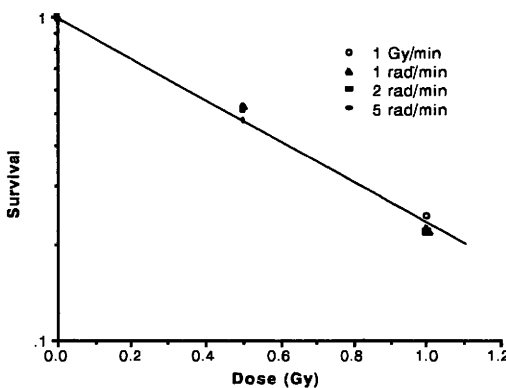


Figure 4. Human fibroblasts exposed to 80 keV/micron carbon ion at several different dose rates.

- a. NASA Johnson Space Center, USA
- b. University of Naples, Italy
- c. NIRS

## 凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果

Effects of heavy particle irradiation on freezed mammalian cells.

( 8 B - 5 1 2 )

野島久美恵、安藤興一、古澤佳也、鈴木雅雄

K. Nojima, K. Ando, Y. Furusawa, M. Suzuki

Abstract)

JEM experiment will be start at 2001 in space. Our group participate in this plan. We will examine effects of space environment on mammalian cells by three endpoints, i.e. colony forming ability, nucleus chromatin damage, mutation frequency. We will irradiate frozen cells with HIMAC heavy particles and then examine repair process under microgravity.

In 1996 we examined colony forming ability of L-5178Y and M10 cells. We also made cell box for irradiation in freezing condition.

### 1. 研究の目的及び年次計画

宇宙ステーションでの細胞照射実験の為の基礎データを集積する目的で、細胞を凍結した状態で重粒子線を照射し凍結状態での重粒子線照射の効果についてコロニー形成能、クロマチン損傷 (PCC)、突然変異の検索、等を指標にして非凍結細胞と比較し、宇宙実験に向けての実験条件について検討する。

平成8年度：1.使用細胞を決定し、培養液等、凍結保存用の溶液、細胞数、容器等の条件決めをする。

2.アッセイ系を確立し、それを使って炭素線 290MeV/U 照射による放射線感受性について検討する。

3.凍結細胞用照射容器を作製する。

平成9年度：1.凍結細胞用照射容器を使用して、凍結状態での照射効果について検討する。また、粒子種、LETの相異による細胞の放射線感受性の相異についても

検討する。

2.宇宙実験用の細胞保存容器、細胞数、凍結方法、融解方法等、の検討を行う。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

本研究は、平成8年度秋からの追加募集により参加した課題であり、本年度は、重粒子線を使用しての実験は、凍結細胞用照射容器が未完成のため L-5178Y, M10 細胞を使用し、我々のアッセイ系を使っての炭素線 290MeV/U を使用しての放射線感受性実験及び細胞凍結の条件決めなどの基礎実験を行った。また、凍結細胞用の照射容器の作製に取り組み本年度中には、実験出来るめどがたった。

野島久美恵、安藤興一、他 (1996.4.) 日本医学放射線学会第35回生物部会。

野島久美恵、安藤興一、他 (1996.11.) 日本放射線影響学会第39回大会。

---

放医研第3研究グループ

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

### (8P-001)

遠藤真広<sup>a</sup>、古山浩子<sup>a</sup>、蓑原伸一<sup>a</sup>、宮原信幸<sup>a</sup>、金井達明<sup>a</sup>、外村浩美<sup>a</sup>、東明男<sup>b</sup>、溝江純悦<sup>a</sup>、内山幸男<sup>c</sup>、森田皓三<sup>c</sup>

M.Endo, H.Koyama-Ito, S.Minohara, N.Miyahara, T.Kanai, H.Tomura, A.Higashi, J.Mizoe, K.Nisimura, Y.Uchiyama and K.Morita

#### Abstract

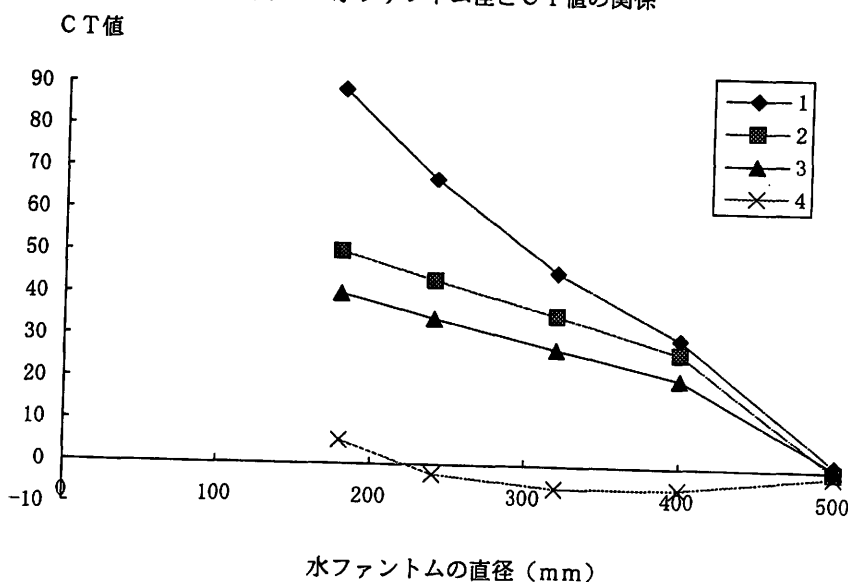
Full use of advantages of heavy ion needs a treatment plan which enables to concentrate sufficient dose to a target region and spare surrounding critical organs, and also needs accurate realization of the plan. The purpose of this study is to develop a system with which therapists can do such tasks easily. This year we enabled treatment planning of respiration-gated irradiation, display of skin dose distributions and made primarily comparison between photon and heavy ion treatment planning.

#### 1. 研究の目的

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、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。

図1 水ファントム径とCT値の関係



1. 標準  
 2. 新補償フィルター (1)  
 3. 新補償フィルター (1) にポリプロピレン較正  
 4. 新補償フィルター (2) にポリプロピレン較正

## 2. 本年度の研究経過及び成果

### 2. 1 概要

本年度は臨床試行3年目であり、年度末までに約125名(累積約230名)の患者の治療を行った。治療対象も当初予定した全て抜がった。特に呼吸同期の照射がルーチン的に行われようになり、治療計画もそれに対応した変更を行った。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を開発し、dose (surface) area histogramの検討も行った。さらに、同一の症例に対して、重粒子と光子の治療計画を別々に立て、その優劣を比較する研究を開始した。

### 2. 2 CT値の定量性を向上する研究

重粒子治療計画では、CT値を水等価厚に換算し体内飛程を計算する。この場合、同一物質のCT値が常に同じになることが前提となる。我々は水のCT値の変動が1%以内であることを前提としてきた。

呼吸同期撮影が可能な東芝のCT装置では最大視野(500mm径)において、上記の条件が成立しないことが、呼吸同期治療計画を行う過程で明らかになった(図1)。図に示すように標準的な条件で最大10%程度、主要な対象と等価な200-300mm径に限っても3%程度の変化が観察された。これは、X線のビームハードニングによるものであり、補償フィルターを変更することにより是正される。図はその結果を示していて、X線のスペクトルを高エネルギー側にシフトさせるフィルターの使用により、ほぼ実用範囲に納めることが可能となった。

## 3. 成果発表

1) M. Endo, H. Koyama-Ito et al.: HIPLAN-Heavy Ion Treatment Planning System at HIMAC. J. of JASTRO. 8:231-238, 1996

---

<sup>a</sup>放医研重粒子治療センター、<sup>b</sup>兵庫県庁、<sup>c</sup>愛知県がんセンター

# 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  
(8P-002)

塩谷優<sup>a</sup>、板垣吉晃<sup>a</sup>、Wang Peng<sup>a</sup>、八尋秀典<sup>a</sup>、峯岸安津子<sup>b</sup>、  
村上 健<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>、金井達明<sup>c</sup>  
M. Shiotani, Y. Itagaki, P. Wang, H. Yahiro, A. Minegishi,  
N. T. Murakami, Y. Furusawa and T. Kanai

## Abstract

Several organic radical cations were successfully generated and stabilized in solid matrixes by irradiation of 290 MeV  $^{12}\text{C}$  ion beams at a low temperature of 100K and subjected to ESR studies. Yields of the radical cations were found to correspond fairly well to the dose-depth profile of "Bragg curve". The results demonstrate that the ESR combined with low-temperature irradiation can provide a powerful method on the study of ionizing processes due to secondary electrons with high energy and high LET heavy particle irradiation.

## 1. 研究の目的および年計画

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。この研究の目的は、2次粒子の化学反応により生成する中性ラジカル種および正・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である。この研究課題は昨年より継続している。昨年度に行ったDL- $\alpha$ -Alanine結果を以下に簡単にまとめ、年次計画の初年度の成果に代える。

DL- $\alpha$ -Alanine錠剤をPMMA中にうめ込み、290MeV $^{12}\text{C}$ ビーム(生物照射室)室温照射を行った。生成した脱アミノ型 $\text{CH}_3\text{CHCOOH}$ ラジカル濃度のBragg-CurveはDoseプロファイルにはほぼ一致することがわかった。さらに、線量平均LETが20KeV/m $\mu$ 以上になると、生成ラジカルのG-値が減少し始めることが観測された。

## 2. 今年度の研究経過および成果

ラジカル生成は2次電子によるイオン化過程で生成する電子及びホールの化学反応に起因すると考えられる。このことを検証するために、ホールおよび電子と有機分子の反応で生成する正および負分子イオンラジカルを直接ESR法で観測することが必要である。分子イオンラジカルは短寿命不安定化学種であるので、低温での照射が必要である。昨年度は簡便な低温照射装置を自作し、正イオンラジカルの直接観測することに成功した。しかし、温度制御が悪く、生成した正イオンラジカルの一部が減衰し、絶体濃度の決定には至らなかった。そこで、本年度は低温照射装置に改良を加え(図1参照)、正イオンラジカル濃度の照射線量依存性をより精度良く測定することを試みた。

試料は、昨年度と同様  
1mol% Tetramethylethylene [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ : TME]の $\text{CFCl}_3$ 固溶体を用いた。  
100 $\pm$ 5 Kで290MeV $^{12}\text{C}$ ビーム照射(物理汎用照射室; 1,700Gy)した後、77KでESR観測を行った。ESRの超微細結合構造(13本線、1.72 mT)より観測スペクトルはTME $^+$ に帰属できる(図2)。観測したTME正イオンラジカルの積分スペクトルのDepthプロファイルを図3に示す。TME $^+$ 濃度(Spins/g)を水換算の深さに対してプロットしたのが図3ある。Doseプロファイルと比較すると、かなり良い一致が得られることがわかった。

以上、290MeV $^{12}\text{C}$ ビームの有機化合物への100K低温照射照射に伴うイオン化過程で生成するホールを化学反応により正イオンラジカルに転換し、その濃度をESR法により決定できた。来年度は、電子を負イオンラジカルに転換し、同様な実験を行いたい

3. 研究発表

- 1) "Free Radical Formation in DL- $\alpha$ -Alanine Polycrystal Irradiated by  $^{12}\text{C}$  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) "290MeV $^{12}\text{C}$  ビームを照射したDL- $\alpha$ -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 (金沢, 1995.10).
- 3) " $^{12}\text{C}$ イオン照射による初期イオン化過程の検出—低温ESR法の応用—", 板垣吉晃, Wang Peng, 八尋秀典, 塩谷優, 峯岸安津子, 村上 健, 第39回放射線化学討論会, pp. 155-156 (筑波, 1996.10).

- <sup>a</sup> 広島大学工学部  
<sup>b</sup> 神奈川大学総合理学研究所  
<sup>c</sup> 放射医学研究医用重粒子物理

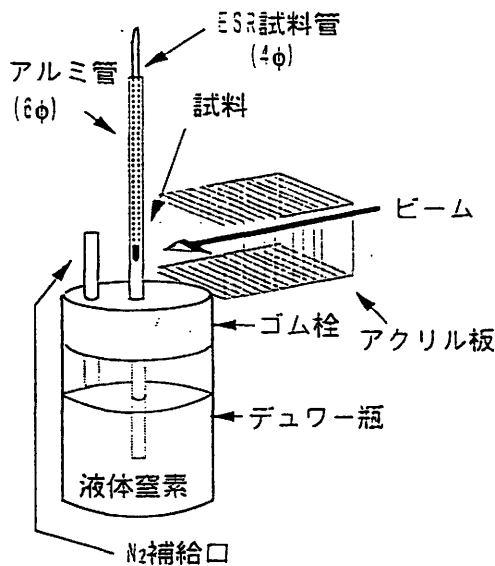


図1. 重イオンビーム低温照射装置(概略図).

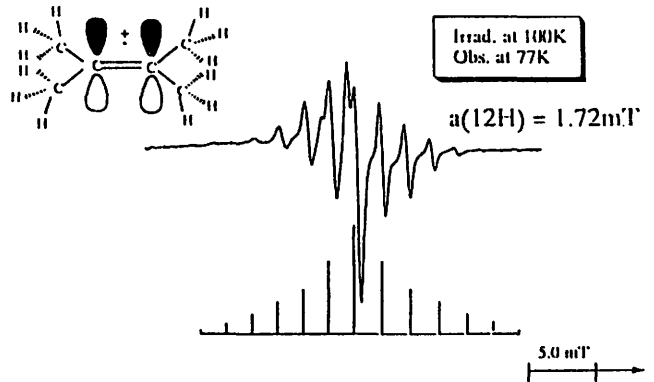


図2. 100Kでの290MeV $^{12}\text{C}$ イオンビーム照射で生成したTME<sup>+</sup>のESRスペクトル (1700Gy照射).  $\text{CFCl}_3$ マトリックス中、77K観測.

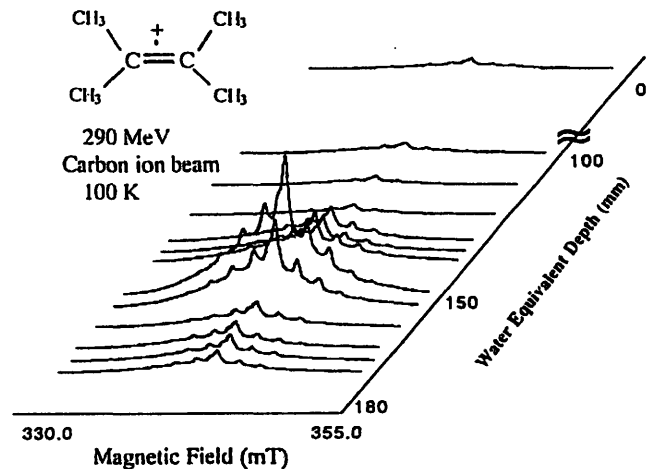


図3. TME<sup>+</sup>の積分スペクトルの入射距離依存性 (水換算).

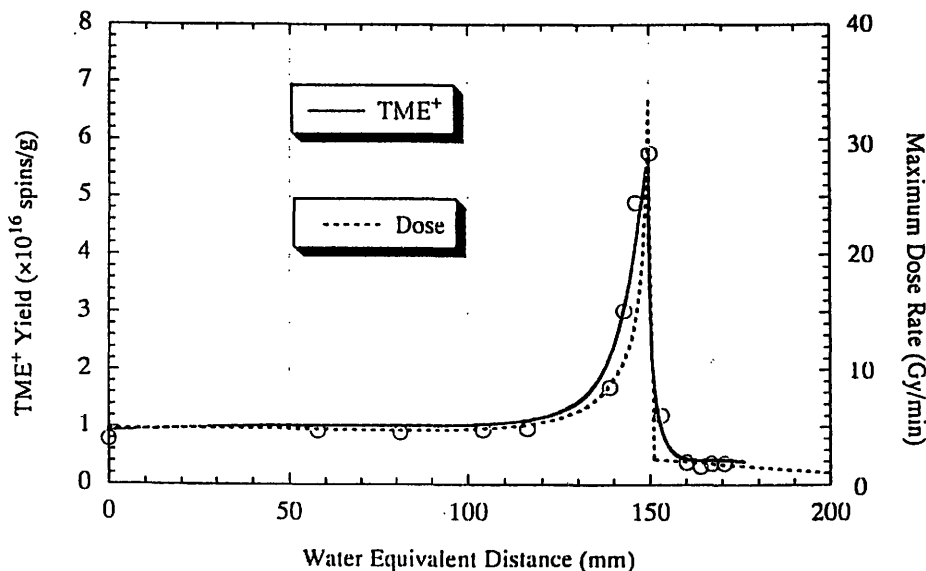


図4. TME<sup>+</sup>濃度の入射距離依存性 (水換算. 点線は照射線量率依存性を示す).



## 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 (8P-003)

小川雅生<sup>a</sup>、堀岡一彦<sup>a</sup>、中島充夫<sup>a</sup>、宮本修治<sup>b</sup>、高山賢一<sup>a</sup>、小林仁<sup>a</sup>、  
瀧沢成行<sup>a</sup>、福田一志<sup>a</sup>、Ulrich Neuner<sup>a</sup>

M.Ogawa, K.Horioka, M.Nakajima, S.Miyamoto, K.Takayama, H.Kobayashi,  
M.Takizawa, K.Fukuda and U.Neuner

### Abstract

Energy loss of 6 MeV/u Ar ions in a Z-pinch helium plasma has been measured using a TOF method. The Stark broadening diagnoses reveal the helium plasma density ranging from  $10^{17}\text{cm}^{-3}$  to  $10^{18}\text{cm}^{-3}$ . The Ar ions were detected by a MCP (Micro Channel Plate) after the 2 m long TOF. Unfortunately the MCP signals contaminated by the plasma light disturb the extraction of the energy loss although the MCP itself has achieved a time resolution of 0.1 ns.

### 1. 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目的として重イオンとプラズマの相互作用を調べる。プラズマの純度や密度の一様性を高めること、 $10^{19}\text{cm}^{-3}$ 以上のプラズマ密度を得ること、重イオンのエネルギーの関数として測定することなど、やるべきことは広範囲である。

今年度はヘリウムのZピンチ放電プラズマに6 MeV/uのアルゴンビームを照射し、TOF測定を行った。

### 2. 実験装置

放電コラムは長さ175 mm、内径27  $\phi$ であり、可動の2  $\phi$ アパーチャーと固定の2  $\phi$ アパーチャーではさまれている。プラズマ純度を高くするために、放電コラムは直径が100  $\phi$ の大型差動排気系により真空排気される。プラズマの軸対称性を高くするために、放電コラムは軸対称に配置された6本のケーブルにより電流が供給される。この改良の成果はZピンチ時のプラズマ軸の直線性に見ることができる。ヘリウムプラズマの電子密度はStrak幅測定から

求められ、 $10^{17}$ から $10^{18}\text{cm}^{-3}$ の密度が観測されている。

TOF測定におけるアルゴン粒子検出にはMCPが使用される。飛行距離は約2 mであり、実験装置は中エネルギー照射室においてトランシット直前までを占める。放電やビューワーなどの制御は測定準備室から遠隔操作される。

### 3. 結果

昨年度のZピンチプラズマ標的をセットしない実験ではMCP系は0.1 nsの時間分解能を示した。97年1月のマシンタイムにおける測定例を図1、2に示す。図1はプラズマを生成していない時に、6枚の1  $\phi$ アパーチャーを通過した後のビームを検出したものであり、昨年度のプラズマ標的装置なしの単純構成の実験の場合とほぼ同じである。しかし、図2の放電中の場合、MCP信号は大きく乱れている。この原因はプラズマ発光が直接・間接にMCPに届き、雑音を出しているためと考えられる。現在、この雑音に乱されたスペクトルの解析を進めている。

### 4. 結論

Zピンチプラズマのプラズマとしての特性は改良された。実験装置全体の軸も改善され、入射ビームが最後まで簡単に通るようになった。ただし、プラズマ発光によるMCPへの妨害が解決されておらず、この点が今後の課題である。

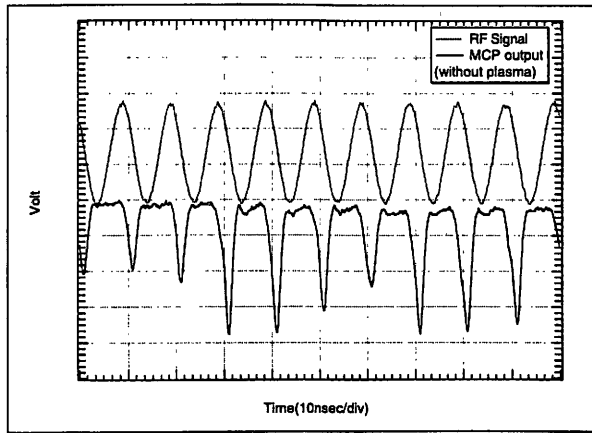


図1 Zピンチプラズマ放電がない場合の  
10 ns 毎のRF信号とマイクロパルス  
に対応したMCP信号

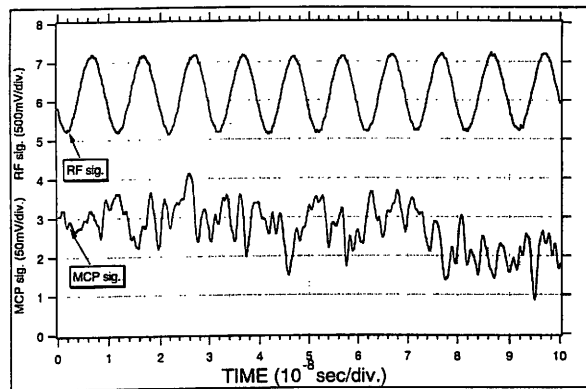


図2 放電中に観察したRF信号とMCP  
信号

### 発表論文など

M.Ogawa et.al.; Plasma-Beam Interaction  
Experiments at TIT, Proceedings of 11th Int.  
Con. on High Power Particle Beams, P<sup>A</sup>-4-90,  
Prague, Czech Rep., June 10-14, 1996

T.Hosokai et.al.; Development of plasma  
targets for interaction experiments at Tokyo  
Institute of Technology, Fusion Engineering and  
Design, 1996 in press.

小川雅生ほか；重イオンビーム相互作用実  
験の為のZピンチHeプラズマターゲット

# 重粒子線治療による3次元照射に関する研究 Study on 3-Dimensional Irradiation for Heavy-Ion Therapy (8P-004)

金井達明<sup>a</sup>、二見康之<sup>a</sup>、松藤成弘<sup>a</sup>、外村浩美<sup>a</sup>、東明男<sup>b</sup>  
T.Kanai, Y.Futami, N.Matsufuji, H.Tomura, A.Higashi

## Abstract

A broad beam three-dimensional irradiation system (BB3DI system) 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. In order to realize device controlling precisely, we introduce a procedure for switching the beam on/off within 1 ms owing to the technique of "RF-Knockout". The 3-dimensional irradiation using 290 MeV/n <sup>12</sup>C beam for a 7 cm diameter ball-shaped target in PMMA were carried out and we measured the two-dimensional physical dose distribution on a plane across the center of the target with a parallel plate ionization chamber. The results were compared with calculated planning distributions to be matched well.

## 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ブロードビーム法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た照射実験を続け、測定結果がより定量的に評価できるようになった。また、より正確な制御を実現するために前年度問題になっていた高速レンジシフタの制御法については、呼吸同期照射システムの研究に関して開発されたビームのRFノックアウト取り出し法を応用した制御を採用することにより解決した。更に、この制御法を用いることにより、呼吸同期照射とのリンクにめどがついた。今後

は実際に治療に応用する際に必要な事柄についての研究・諸開発を行う。その一つは日常的に簡単に3次元的な照射野を測定する方法を改良することであり、いま一つは3次元照射の治療計画法の開発である。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

ブロードビーム法による3次元照射（以下では、“BB3DI”と略す）を応用したシステムの実用化を実現するためには、まず照射中に移動する機器をどう高速に正確に制御するかが重要なポイントであった。その際問題になったのが、高速レンジシフタの次の照射スライス移るまでの遷移時間である。この時間をストレインゲージで実測した一例が図1である。

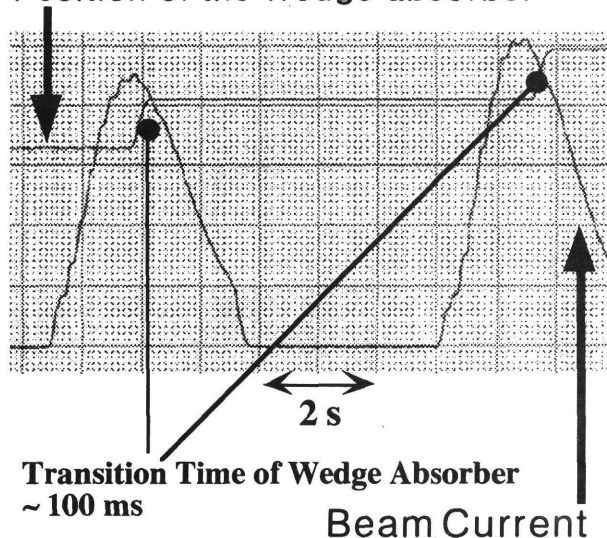


図1：高速レンジシフタの遷移時間

り、およそ100msというほぼスペック通りの移動時間が確認された。この時間中の照射をなくすことがBB3DIシステムにおいて正確な照射制御を行う上で重要である。このため、線量モニタシステムから得られる各照射スライスの予定線量照射完了タイミング信号を利用して、その後機器が次の照射スライスの位置にセットされるまでの時間ゲート信号を発生させ（inhibitゲート）ビームが照射されないようにする制御プロセスを構築した。その際ビーム取り出しの早いON/OFF制御には呼吸同期照射法システムで応用されているRFノックアウト方式[1]を用いた。これにより1ms以内のビームの停止・照射の制御が

可能になった。inhibitゲートを用いる制御システム

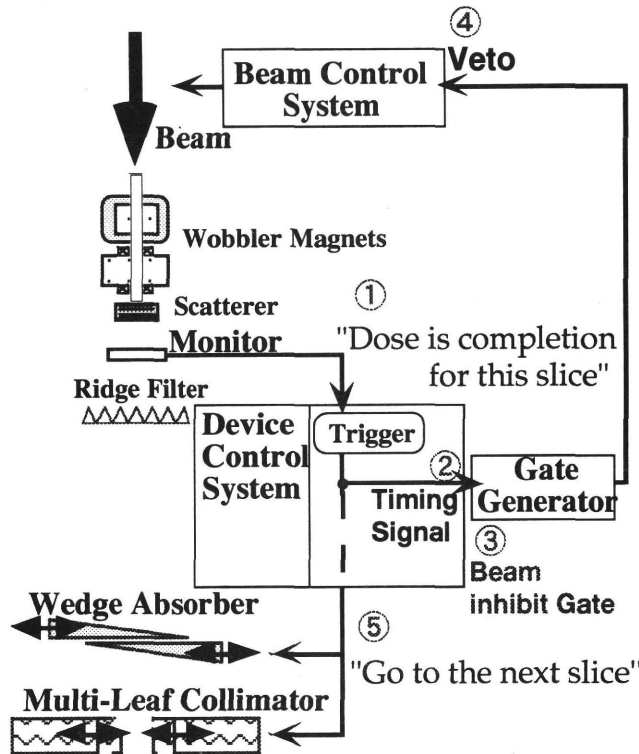


図2：inhibitゲートを用いる制御法

のブロックダイアグラムを図2に示す。この方法を用いることにより、各照射スライス毎の正確な照射のコントロールが可能になった。実際の照射実験の

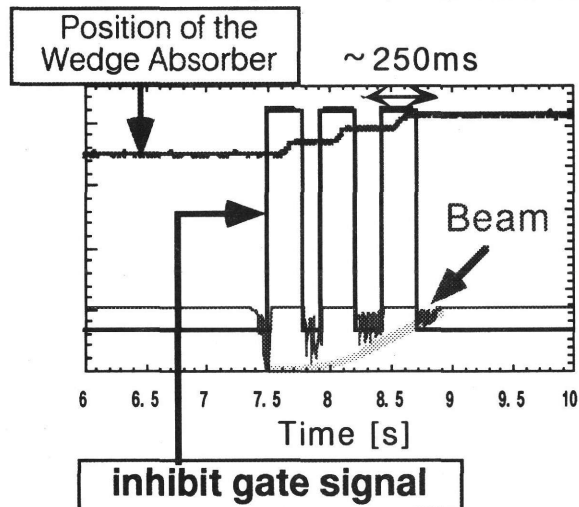


図3：照射禁止ゲート信号による制御

結果を図3に示す。この例では1ビームスピルの間に3回の機器移動が行われている。機器移動指令信号が発生して機器が移動を始めるまでの時間も考慮して、250msのinhibitゲートを用いることにより、機器移動の間の照射は行われていない。このゲート信号を呼吸同期照射システムのゲート信号と論理的に組み合わせることにより、移動するターゲットに対してもBB3DIが出来るよう更に改良予定である。

このシステムを用いてPMMA中の球形ターゲットに対してBB3DI照射を行い、この際の照射線量分布

を直径5mmの有感領域を持つ電離箱で測定した。測定はPMMA深さ毎にビーム軸を含む大円の平面を線量計を移動させて行った。その結果を図4に示す。

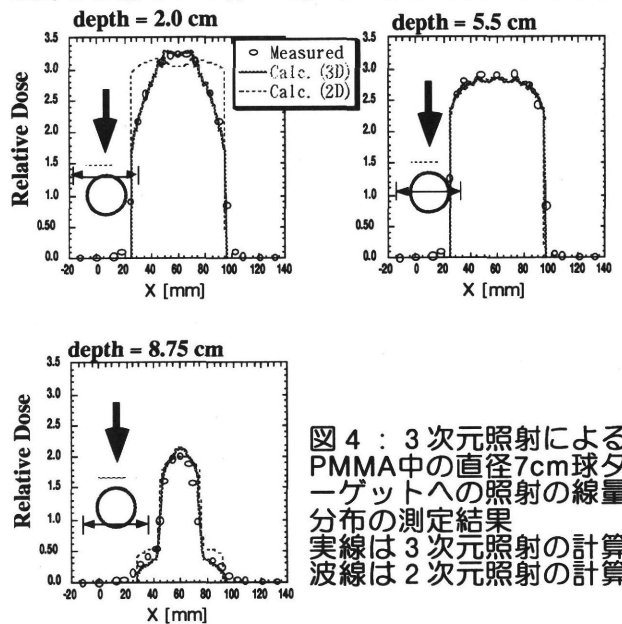


図4：3次元照射によるPMMA中の直径7cm球ターゲットへの照射の線量分布の測定結果  
実線は3次元照射の計算  
波線は2次元照射の計算

得られた分布は計画時に計算したものと良く一致することが分かった。

### 3. 参考文献

[1] Noda,K., Kanazawa,M., Itano,A., Takada,E., Torikoshi,M., Araki,N., Yoshizawa,J., Sato,K., Yamada,S., Ogawa,H., Itoh,H., Noda,A., Tomizawa,M. and Yoshizawa,M., "Slow Beam Extraction by a Transverse RF Field with AM and FM", Nucl. Instrum. Methods **A374** (1996) 296-277.

# 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 (8P-005)

金井達明<sup>a</sup>、松藤成弘<sup>a</sup>、外村浩美<sup>a</sup>、二見康之<sup>a</sup>、福村明史<sup>b</sup>、東明男<sup>c</sup>、  
駒見英明<sup>d</sup>、清田貴茂<sup>d</sup>、小野順玄<sup>d</sup>、河野俊之<sup>d</sup>

T. Kanai, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, A. Fukumura, A. Higashi,  
H. Komami, T. Kiyota, M. Ono and T. Kohno

## Abstract

We have investigated on the quality of the therapeutic beam and its scattering through the port to take most advantage of the superior physical characteristics of the heavy charged beam for radiotherapy in future clinical trials at HIMAC.

Biological effectiveness of the beam is expressed as a function of beam quality, i.e., not only LET but also the kind of the beam. We have developed a beam quality measurement system and measured the composition of the beam for several beam kinds. The response of this system was precisely investigated. We have also developed a prototype of tissue-equivalent gas flow counter with large uniform response area and a position-sensitive DE counter. Both the detectors showed promising results on test experiment. As for scattering of the beam, we have developed a code for estimating the widening of the beam through the port, and certified its effectiveness by measurement.

線質を明らかにする必要がある。本課題の目的は、これら問題点を明らかにし、より相応しい照射システムを構築していくことにある。

本年度は散乱評価について、照射野形成機器での散乱の大きさに関する計算コードを確立し、実際にHIMACの治療ポートでその有効性を確認した。線質については、昨年度までに $\Delta E-E$ カウンターテレスコープ法による粒子識別・線質測定システムを開発し、ビーム組成についてのデータを取得した。本年度はこの測定システムのこうエネルギー粒子に対する応答特性を高精度に調べた。またフラグメント粒子のLETスペクトルを測定するため、20mm×20mmの領域で均一な感度を有する組織等価ガスフロー型比例計数管の開発、試験を行った。更に、一樣照射野内でラテラル方向の線質分布を測定するため、位置敏感型 $\Delta E$ 検出器の開発、試験を行った。

来年度以降は、散乱について体内における散乱評価アルゴリズムを確立し、治療計画へ組み込むこと、線質については本年度開発した検出器を用いて線質の照射野内における分布や、フラグメント粒子毎のLETスペクトルを算出し、治療ビームの生体への影響を予測することを計画している。

## 1. 研究の目的及び年次計画

HIMACで行われている重粒子線を用いたがん治療臨床試行は、線量の局所集中性の面で在来の放射線治療を大きく凌ぐ優れた特性を有する。しかし、その物理的な特性は未だ完全には把握されておらず、最適な重粒子線照射法/治療計画法の確立には至っていない。

第一の解決すべき事柄は、治療ビームの照射野形成機器及び体内中での広がり(散乱)の定量的な評価である。決定臓器に隣接した腫瘍を照射する際には正しい評価が要求される。

第二点目は、治療ビームが体内で引き起こす核破砕反応によって生じるフラグメント粒子の影響(線質)である。生体組織が放射線に対して示す反応は、単にLETのみならず、入射粒子種にも依存するため、治療ビームの効果を正しく予測するためには

## 2. 今年度の研究経過及び成果

線質測定システムはプラスチックシンチレータとBGOシンチレータの $\Delta E-E$ カウンターテレスコープ法に基いて構成した。150MeV/u-He、290MeV/u-C、400MeV/u-Ne、490MeV/u-Siビームについて、体組織の模擬材としてPMMAを標的に選り、その厚みを適宜変更しながらビームの組成および測定システムの応答特性を調べた。図1に、 $\Delta E$ 検出器における入射粒子のLETと発光量との関係を示す。図から、Zが小さい粒子ほど発光量の差が大きいたことが分かる。この結果、水素やヘリウムなど原子番号が小さいフラグメント粒子を明瞭に識別するためには、本システムに用いたプラスチックシンチレータが望ましい特性を有していることが確認された。

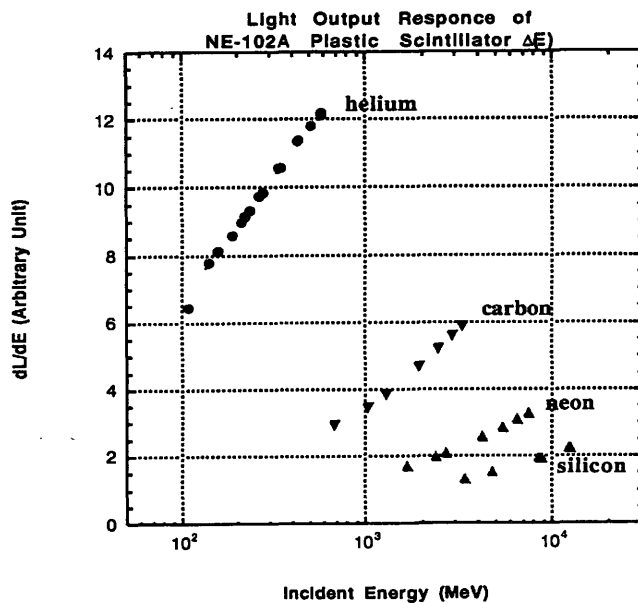


図1. ΔE検出器(NE-102A)の光出力特性

図2には、試作した比例計数管の応答特性の一例を示す。測定はφ1mmのコリメータで絞った290MeV/u-Cビームを用いて行った。この結果、有感領域両端で出力波高の上昇があるものの、中心部では20mm以上の領域で±5%以内の均一な応答が確認された。

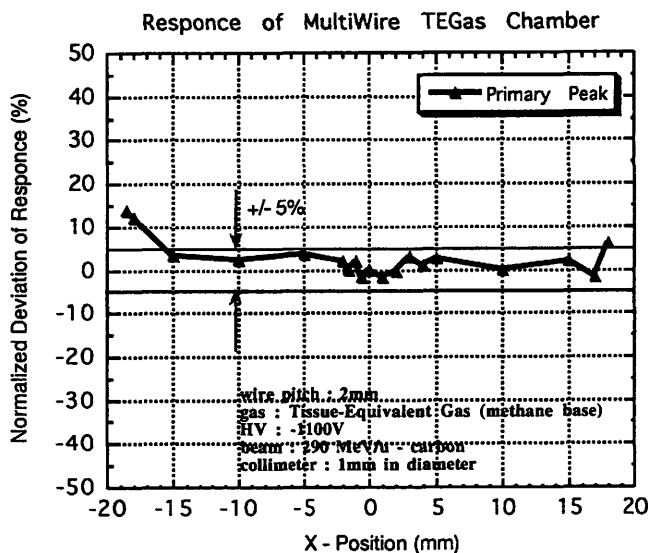


図2. 組織等価ガスフロー型比例計数管(試作)の応答特性

一方の位置敏感型ΔE検出器は長さ300mm、厚さ5mmのプラスチックシンチレータからなり、両端面に接続した2本の光電子増倍管の波高の比から入射位置を算出する。図3には、本検出器での測定結果から再構成したビーム形状を、X線フィルムで測定した形状と共に示す。両者の比較より、本検出

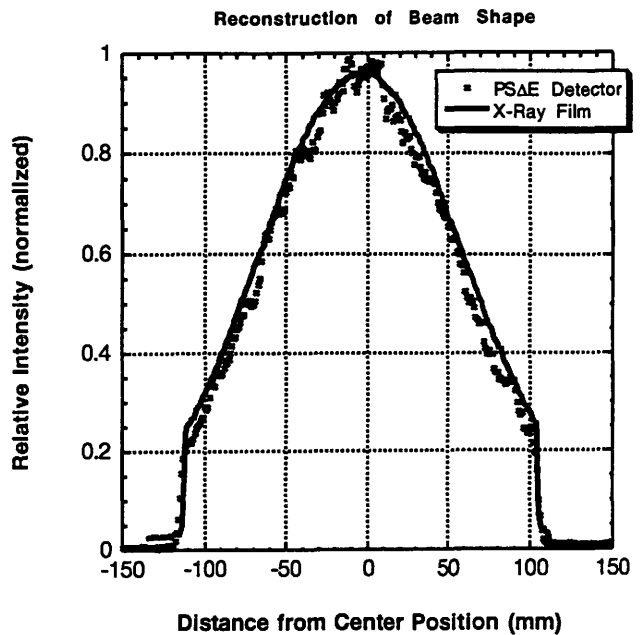


図3. 位置敏感型ΔE検出器(試作)によるビーム形状の測定結果

器を用いることでビームの入射位置情報を知ることが出来ることが確認できた。

### 3. 成果発表(一部)

[1] N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, A. Fukumura, A. Higashi, H. Komami, T. Kohno and T. Kanai:

Fragmentation Fluence of Heavy Charged Particle Therapeutic Beam in a Patient's Body.

2nd International Symposium on Hadrontherapy, Villigen and Geneva, Switzerland, 1996.9

[2] 駒見英明、金井達明、松藤成弘、外村浩美、二見康之、東明男、河野俊之:

高エネルギー重イオンに対するシンチレータ及びシリコン半導体検出器の応答測定

日本原子力学会1997年春の年会、東京、1997.3

[3] 小野順玄、金井達明、松藤成弘、外村浩美、二見康之、東明男、河野俊之:

位置敏感型エネルギーロス検出器の開発

日本原子力学会1997年春の年会、東京、1997.3

- a. 放医研・重粒子 b. 同・放射線科学  
c. 兵庫県・保健課 d. 東工大・総理工

# 重粒子線治療における放射線防護

## Radiation Protection for Heavy Ion Therapy at NIRS-HIMAC

(8P-006)

隈元芳一<sup>a</sup>、野田 豊<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、佐藤幸夫<sup>b</sup>、村上 健<sup>b</sup>、白貝彰宏<sup>a</sup>  
Y.Kumamoto, Y.Noda, T.Kanai, Y. Sato, T.Murakami and A.Shiragai

Abstract -To obtain data for the future beam facility design, the neutron shielding experiment was carried out. A so-called broad energy range Anderson-Braun rem-counter developed by C. Birattari which measures neutron dose equivalents to 1000 MeV was used. Neutrons were produced by transporting beams on a copper, carbon or lead target. Neutron dose equivalent, attenuation length and angular distribution were measured for 230 MeV/n carbon, 400MeV/n carbon and 800 MeV/n silicon beams.

### 1. 研究の目的と経過

重粒子線による治療施設の将来の設計、改良のためには、遮蔽データが必要である。本研究においては新しい型のレムカウンタを用いて種々の測定を行った。この測定器はC. Birattariらによって開発され(1)、広いエネルギー領域において、比較的良い精度で中性子の線量当量を測定できるレムカウンタである。種々の粒子の種々のエネルギーのビームを金属ターゲットに当てて発生した中性子の線量当量、角度分布およびコンクリートによる減弱効果を測定した。

過去2年間は、既存の施設のままで測定できる範囲の測定を行った。通常型レムカウンタ、プラスチックシンチレータの放射化を用いて、遮蔽壁外における中性子線量当量の測定を行った。また、患者の臓器線量を求めるために熱ルミネッセンス素子の重イオンにたいする線量効果、LET依存性を生物ポートにおいて測定した。

今後は、コンクリートと鉄の組み合わせによる遮蔽効果の測定、熱ルミネッセンスによる臓器線量の測定を行う予定である。

### 2. 研究経過および成果

今年度より1m x 1m x 0.5mのコンクリートブロックが使用できるようになったので、コンクリートの厚さを変えつつ中性子線量の減弱効果を測定した。ウインドウフィルムから空中に出てきたビームを金属ターゲットに当て、発生した中性子線量を広領域

レムカウンタで測定した。ウインドウとターゲットの間に平行平板型の電離箱を配置し、荷電粒子の粒子数をモニターした。

### 前方方向線量当量

ターゲットより1mの点における前方方向の中性子線量当量を測定した。直径が25cmの測定器を用いているので、この測定器の張る立体角内の平均の線量である。結果を図1に示す。

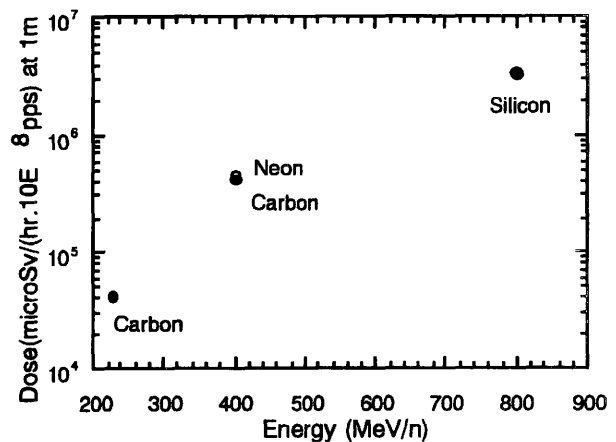


図1. 前方方向、ターゲットより1mの点における線量当量

### 角度分布

長さ1mの鉄をシャドウ・コーンとして使用し、散乱線の寄与を除いた線量当量の角度分布を求めた。まず始めに、ターゲットと測定器の間に長さ1mの鉄を、測定器がターゲットから見て隠れる様に配置し、散乱線による線量当量を測定した。次に、鉄を除いて測定した(図2)。散乱線の寄与の割合は0度で1%、30度より後では約25%である。これまでも言われてきたことであるが、高エネルギー粒子によって発生した中性子は前方に非常に強いことが分かる。Si800MeVのほうがC400MeVの場合よりも前方に強い分布を示している。

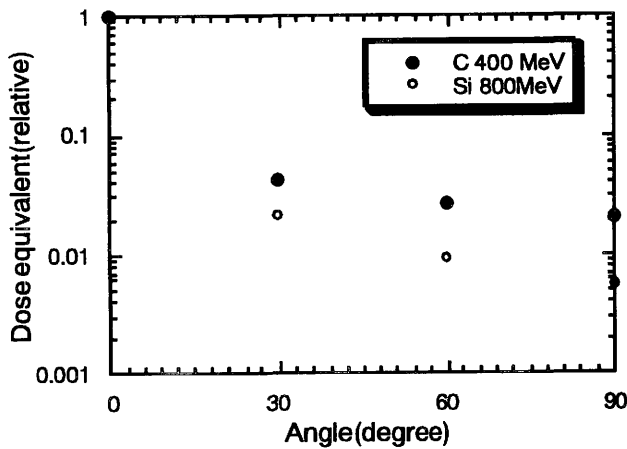


図 2. 中性子線量当量の角度分布

### 減弱実験

図 3 に示すような配置で、コンクリートブロックを用いてナロービーム条件での測定を行ったが、ターゲットと測定器の間に置くコンクリートブロックの位置によって、測定値が異なった。例えば、ブロックを A に置いた時を 1.0 とすると、B に置いた時は、1.4 であった。これはブロックと測定器の距離によって、前方散乱された中性子が測定器に入る量が異なるためと判断された。

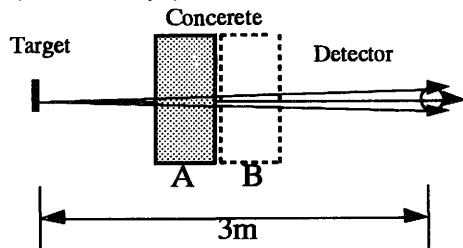


図 3. ナロービーム配置における中性子の減弱測定

このため、ブロードビームでの減弱係数を求めるのに遮蔽壁を利用することとした。部分遮蔽をさらに左右に 1m ずつブロックを足して壁内面を広く覆うようにした。この部分遮蔽の後方と遮蔽壁後の線量当量を測定し、距離の補正をして、計算によって減弱計数を求めた。2 つの点での中性子の線質が大きく異ならないと仮定した。図 4 に結果を示す。

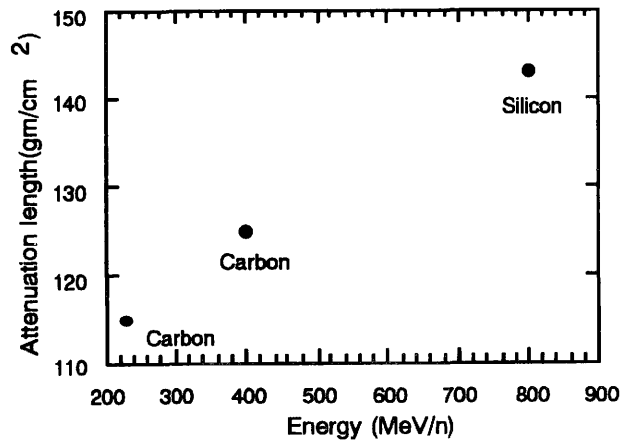


図 4. 中性子にたいするコンクリートの減弱厚さ

### ターゲットの種類

ターゲットによる中性子の発生量の違いを 400 MeV の炭素イオンを用いて測定した。ターゲットと測定器の間に 50 cm のコンクリートブロックを置いた。ターゲットは銅、炭素、鉛で、このイオンの飛程より少し厚い。線量当量の比は、炭素、銅、鉛にたいして 1.0, 0.48, 0.33 であった。原子番号が大きいほど（密度が大きいほど）線量当量が小さいことは C100 MeV にたいする中性子スペクトルについての中村班による測定でも示された (2)。

中性子の発生量はエネルギーの増加と共に、大きく増加するが、高いエネルギーで使用する時間が短いときは、この最大条件で、遮蔽計算をすることは、過大に壁を厚くすることになり経済的でない。

- 1) R. Birattari, et al., Measurements and characterization of high energy neutron fields, Nucl. Instr. and Meth. A338, 534-543 (1994)
- 2) 中村尚司、ほか重粒子による生成 2 次粒子と角破碎生成物の媒質内分布、平成 7 年度放射線医学総合研究所重粒子がん治療装置等共同利用研究報告書、7P-016.

a 放医研・放射線科学研究部

b 放医研・医用重粒子物理・工学研究部



# 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 (8P-007)

森川 恒安<sup>a</sup>, 郷農 靖之<sup>a</sup>, 御手洗 志郎<sup>a</sup>, 木寺 正憲<sup>a</sup>, 土田英夫<sup>a</sup>, 柴田 雅隆<sup>a</sup>,  
渡邊 寛<sup>a</sup>, 三宅 麻美<sup>a</sup>, 小田原 厚子<sup>b</sup>, 井手口 栄治<sup>c</sup>, 村上 健<sup>d</sup>, 江田 茂<sup>d</sup>

T. Morikawa, Y. Gono, S. Mitarai, A. Odahara, M. Kidera, H. Tsuchida,  
M. Shibata, H. Watanabe, M. Miyake, E. Ideguchi, T. Murakami, and S. Kouda

## Abstract

Isomer-search experiments were carried out by using the fragmentation reaction. A  $^{181}\text{Ta}$  target was bombarded by a  $^{12}\text{C}$  beam at a beam energy of 290 MeV/u. A very strong background caused by such as fast/slow neutrons from the beam dump was observed in the  $\gamma$ -ray spectrum. In order to reduce this background,  $\gamma$  rays were measured by the combination of a 1 mm thick target and a low-intensity beam of  $\sim 10^5$  pps. The  $\gamma$ -ray activity was also measured after the irradiation. The population of  $^{178}\text{Ta } J^\pi = (7)^-$  isomer was observed in both the in-beam spectrum and the activity spectrum. In the in-beam spectrum, X-ray peaks were observed around 45 ~ 50 keV, indicating the possible population of  $A = 150 \sim 160$  nuclei. Analysis of these  $\gamma$ -ray spectra is still 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核反応における高スピン核異性体の探査実験として、高エネルギー反応における角運動量移行、核異性体生成のメカニズムについての知見を得ることを目的としている。

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、生成される破碎片への角運動量の移行は小さいと考えられてきた [1]。しかしながら、重い核の破碎反応の過程では  $\pi h_{11/2}$  や  $\nu i_{13/2}$  などのいわゆる high- $j$  軌道上の核子対が破壊されるため、これらの核子が整列した単一粒子的な高スピン状態が形成される可能性がある。 $N = 83$  領域核や  $A = 170 \sim 180$  領域の Hf や W 同位体などに見られる高スピン核異性体はこのような核子の整列による高スピン状態であり、これらは通常の高エネルギー重イオンによる核融合反応で生成することができる。

原子核破碎反応におけるこれらの核異性体生成についての研究はこれまであまりなされておらず、比較的軽い核についての報告 [2,3] があるのみである。一方、Ta などの重い核を標的にした破碎反応による  $A = 150 \sim 160$  領域核の生成については J.P. Dufour らによる CERN での実験の報告 [4] があるが、核異性体についてはふれられていない。

今年度は昨年度に続き、インビームでの  $\gamma$  線測定が可能な条件を得るために検出器の遮蔽、プラスチックカウンタの改良、ビーム調整の方法について検討、改良をおこない、インビーム及びオフビームで、破碎反応で生成した原子核からの  $\gamma$  線測定をおこなった。

## 2. 今年度の研究経過および成果

今年度からは高エネルギー  $\gamma$  線などのバックグラウンドや高計数率に強いトランジスタリセットタイプのプリアンプを内蔵した Ge 検出器を使用するとともに、プラスチック捕獲膜をテレスコープ化するなど、散乱槽の改良をおこなった。またビームハローをできるだけ小さくするために 10 mm $\phi$  の穴あきの ZnS 板を用意しビーム強度を最大 ( $\sim 10^9$  pps) にしたとき ZnS が光らないようにビームスポットをつくった。さらにこのとき下流側に配置した 20mm $\phi$  の穴あきプラスチック捕獲膜の計数ができるだけ小さくなるようにビーム調整をおこなった。ターゲット近傍からのビームハローによるバックグラウンドはこれにより大幅に改善された。

上記の改善を施しても、ビーム強度を大きく ( $\sim 10^8$  pps) したときの Ge 検出器の計数率は約 100 kHz あった。この計数率は検出器を散乱槽から遠ざけたとき約 250 kHz まで増加した。このことから、バックグラウンドの大部分は散乱槽下流約 4 m に置いたビームダ

ンプからのものであると考えられた。Ge 検出器では中性子に起因する猛烈なバックグラウンドが観測された。アルミニウム材(ビームダンプ, 散乱槽, Ge 検出器エンドキャップ)との  $(n, \alpha), (n, p), (n, \gamma)$  反応や Ge 検出器内部のインジウム電極での  $^{115}\text{In}(n, \gamma)^{116\text{m}}\text{In}$  反応, Ge 結晶中での  $^{74}\text{Ge}$  の中性子捕獲反応などによる強い  $\gamma$  線ピークがスペクトル中に見られた。Ge 検出器を厚さ約 20 cm の鉛で囲った場合, 今度はその鉛との  $(n, XpYn)$  反応に起因するとおもわれるバックグラウンドが大きくなった。現状のセットアップのもとでは, ビーム量を増やしたとき Ge 検出器での  $\gamma$  線測定が困難であると考えられた。

このため, 厚いターゲット( $\sim 1$  mm) と弱いビーム強度( $\sim 10^5$  pps) の組み合わせでターゲット位置での  $\gamma$  線測定をおこなうことにした。厚いターゲットをもちいたためプラスチック捕獲膜により核破砕片を捕らえることはできなくなったが, 捕獲膜に到達した入射粒子や入射核破砕片などの時間信号を particle- $\gamma$  同時計数の基準のタイミングとして利用した。バックグラウンドを抑えるため Ge 検出器の周囲には鉛などの遮蔽材は配置しなかった。このときの計数率は Ge 検出器が 20 ~ 25 kHz, プラスチックが 30 ~ 40 kHz であった。particle- $\gamma$  同時計数によるインビームの測定と,  $\gamma$  線シングルスによるビーム照射後のアクティビティの測定をおこない, 現在データを解析中である。

アクティビティの測定ではターゲットの  $^{181}\text{Ta}$  から数個の核子を剥ぎ取った  $A = 170 \sim 180$  領域核の崩壊からの  $\gamma$  線が観測された。図 1 に示すように  $\gamma$  線多重度の比較的大きなものとして  $^{178}\text{Ta}$  の  $J^\pi = (7)^-$   $T_{1/2} = 2.36$  時間の核異性体の  $\beta$  崩壊に伴い生成した  $^{178}\text{Hf}$  核の  $E_x = 1147$  keV  $J^\pi = 8^-$  核異性体からの  $8^- \rightarrow 8^+ \rightarrow 6^+ \rightarrow 4^+ \rightarrow 2^+ \rightarrow 0^+$  のカスケードが観測された。より高スピンの核異性体の生成については, Hf 近傍の変形核領域では, 異なる核どうしではほぼ同じエネルギーの  $\gamma$  線が多数存在し, それらがダブルレットやトリプレットのピークをなすため, 今回のシングルス測定からだけでは確実な同定はできなかった。

インビームでの particle- $\gamma$  測定から S/N がかなり悪いものの, 上記の  $^{178}\text{Ta}$  の  $J^\pi = (7)^-$  状態の上に立つ回転バンドのメンバの  $\gamma$  線とおもわれるピークが観測された。一方, これまでの解析では  $A = 150 \sim 160$  領域核からの  $\gamma$  線ピークはハッキリと

は同定できていないが, この領域の核の生成を示唆するデータは得られている。図 2 は particle- $\gamma$  の時間スペクトルのアクシデンタル領域にゲートした  $\gamma$  線スペクトルであるが 45 ~ 50 keV の X 線のエネルギー領域にいくつかのピークが重なり合った比較的巾の広い構造が見られる。アクティビティのスペクトルではこれらのピークが弱いことや, 同時計数の time window が  $1\mu$  秒だったことなどから, これらのピークは  $T_{1/2} = 10\mu$  秒 ~ 数秒程度の  $\beta(\text{EC})$  崩壊または核異性体崩壊の内部転換などに伴う X 線ではないかと考えられる。

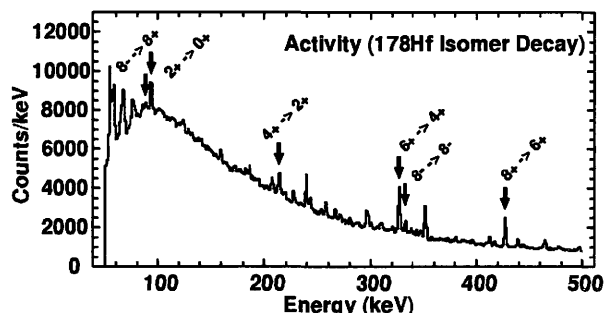


図 1. アクティビティによる  $\gamma$  線スペクトル。矢印は  $^{178}\text{Ta}$  核異性体の  $\beta$  崩壊にともなう  $^{178}\text{Hf}$  の  $\gamma$  線。

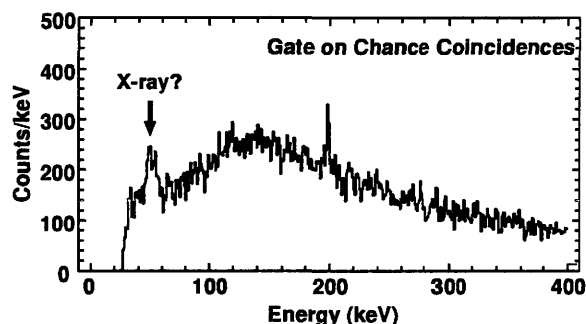


図 2. 時間スペクトルのアクシデンタル-コインシデンスの部分でゲートしたインビーム  $\gamma$  線スペクトル。

## References

- [1] T. Shibata et al., Nucl. Phys. A308(1978)513.
- [2] W.D. Schmit-Ott et al., Z. Phys. A350(1994)215.
- [3] J.L. Uzureau et al., Phys. Lett. B331(1994)280.
- [4] J.P. Dufour et al., Phys. Lett. B109(1982)265.

<sup>a</sup>九大理, <sup>b</sup>西日本工大, <sup>c</sup>理研サイクロ, <sup>d</sup>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

## Feasibility Study of (p,2p) Proton-Knockout Reaction with Inverse Kinematics (8P-008)

小林俊雄<sup>a</sup>、伊藤祥子<sup>a</sup>、三木敬太郎<sup>b</sup>、高田栄一<sup>c</sup>

T. Kobayashi, S. Ito, K. Miki, and E. Takada

### Abstract

We have performed a feasibility study of the (p,2p) proton-knockout reaction with inverse kinematics, intended for future experiments using secondary nuclear beams. The proton-knockout reaction from  $^{12}\text{C}$ ,  $p(^{12}\text{C},2p)\text{Fx}$ , was studied using a 230MeV/A  $^{12}\text{C}$  primary beam on a polyethylene (proton) target. It was shown that such a reaction can be studied with reasonable energy-resolution and S/N ratio using a simple scintillator-based two-arm telescope.

### 1. 目的

安定線から離れた原子核の構造を調べる上で重要な物理量の一つに 核子が占めている単一粒子軌道の情報 (束縛エネルギー、運動量分布、角運動量等) がある。従来この種の情報は核内核子を電子や陽子で叩出す(e,ep)や(p,2p)反応によって研究されて来た。このうち(p,2p)反応に関しては 2次原子核ビームと陽子標的を逆運動学で用いる事ができればベータ崩壊核を含む全ての原子核を研究対象にする事が可能となる。この実験には核子のフェルミ運動より充分高い入射エネルギーの原子核ビームが必要で 国内ではHIMACが唯一の実験施設となっている。近い将来の2次原子核ビームを用いる実験の為に 逆運動学による(p,2p)反応のfeasibility studyを 1次 $^{12}\text{C}$ ビームと陽子標的を用いた $p(^{12}\text{C},2p)\text{Fx}$ 反応により行った。

### 2. 年次計画

- 94年度：検出器系の準備と製作。
- 95年度： $p(^{12}\text{C},2p)$ 反応の測定と検出器の改良。
- 96年度： $p(^{12}\text{C},2p)\text{Fx}$ 反応の測定。

### 3. 実験のセットアップ

重イオンビーム中の陽子とポリエチレン標的中の陽子の準弾性散乱から実験室系 45度付近に放出される2個の高エネルギー陽子は 図1のように ドリフトチェンバー (XX'YY'XX'YY'の8層)、プラスチック

クシンチレータ (5 mm厚)、NaI (直径6インチ 厚さ5インチ) からなる2アーム検出器で検出され そのエネルギーと運動量が測定される。この測定量から弾き出された核子の分離エネルギーと運動量が求められる。又今年度は前方に2枚のプラスチックシンチレータを加え (p,2p)反応で生成される(A-1)体系の残留核やそれからの崩壊粒子も測定した。この方法により残留核の崩壊モードを調べる事ができる。

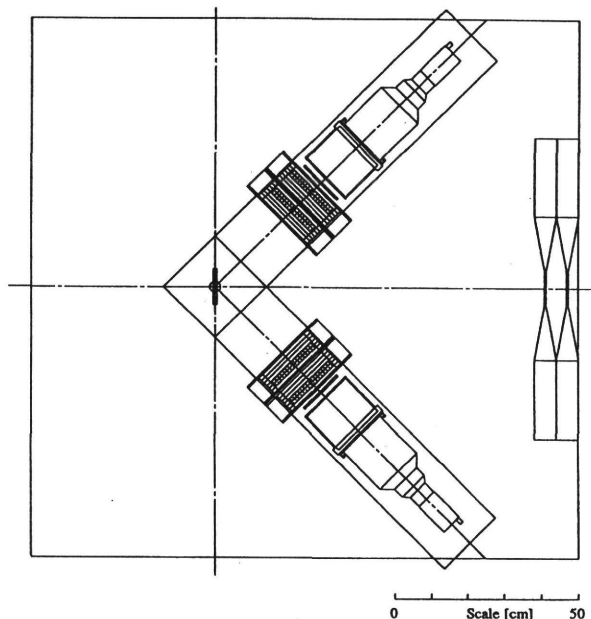


図1：実験のセットアップ

### 4. 今年度の研究経過

昨年度に行ったテスト実験での問題の一つに 測定器のエネルギー校正の問題があった。それですぐ 理研で230MeV陽子ビームによるp(p,2p)反応からの2個の陽子を用いて 検出器系のエネルギー校正を行った。これから核子分離エネルギーと核子運動量の分解能として それぞれ 1.2MeV(rms)と3.5MeV/c(rms) が得られた。

HIMACでは 230 MeV/Aの1次 $^{12}\text{C}$ ビームと 0.2g/cm<sup>2</sup>厚のポリエチレンと炭素標的の組合わせを用い  $^{12}\text{C}$ ビームからの陽子-knockout反応、 $p(^{12}\text{C},2p)$ を測定した。図2に陽子分離エネルギー分布を示す。左側にポリエチレン標的 (丸印) と炭素標的 (実線) からのそれぞれの寄与、右側に差引後の陽子標的から

の寄与を示した。 $^{12}\text{C}$ 標的からの $p_{3/2}$ 陽子knockout過程は16MeVの鋭いピークに、 $s_{1/2}$ 陽子knockout過程 ( $s$ -hole state) は35MeV付近の中広いピークに対応している。最初のピークの中から陽子分離エネルギーの分解能は約1.9MeV(rms)である。図1 (A,A')は2個の陽子だけの測定で まだかなりポリエチレン中の炭素のバックグラウンドがある。

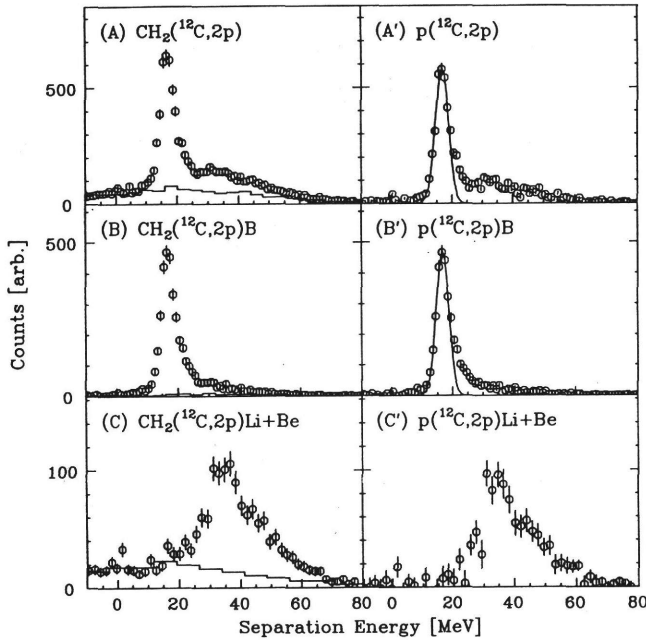


図2 :  $p(^{12}\text{C},2p)$ 反応の陽子分離エネルギー分布。

陽子分離エネルギー分布を前方にビーム速度で放出される粒子荷電 (原子番号) により分類して図2 (B,C) に示した。前方粒子がB同位体 ( $Z=5$ ) の時は $p_{3/2}$ 陽子knockout過程に Li ( $Z=3$ ) と Be ( $Z=4$ ) 同位体の時は $s_{1/2}$ 陽子knockout過程に対応している事がわかる。このように $(p,2p)$ 反応での前方粒子の同時測定はdeep-hole状態を選択的に研究するのに適している事がわかった。又前方粒子の測定はポリエチレン標的中の炭素によるバックグラウンドを減らす事にも寄与している。

二つの異なる軌道にある陽子の運動量分布を図3に示した。統計は余り良くないが  $s_{1/2}$ 陽子に比べ  $p_{3/2}$ 陽子の零運動量付近は分布の確率が小さくなっている事がわかる。このように粒子の軌道角運動量 $L=0$ と $L=1$ の差も観測する事ができた。

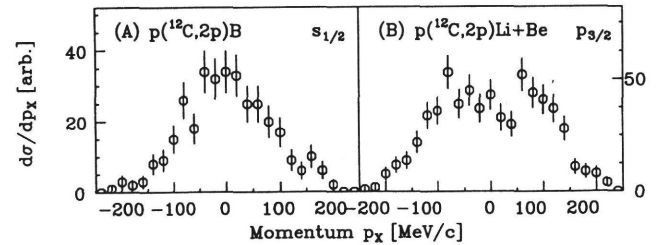


図3 :  $^{12}\text{C}$ 中の陽子の運動量分布

## 5. 結論

この一連のテスト実験から 比較的簡単なシンチレータ検出器を使っても 入射エネルギー約200MeV/核子領域の重イオンビームと陽子標的の組み合わせによる $(p,2p)$ 反応を 程々のエネルギー分解能とS/N比で測定できる事がわかった。従って2次原子核ビームを用いれば ベータ崩壊核を含む安定線から離れた原子核中の陽子の単一粒子軌道状態の情報を引き出す事が可能である事が証明され 初期の目的はほぼ達成された事になる。

## 6. 2次ビームを用いた実験に向けて

2次原子核ビームを使って実験する場合 1次ビームを使う場合と違い 2次ビームのエネルギーを約1MeV/核子(rms)の精度で決定する必要がある。その為に2次ビームコースのF1に位置検出器を置く予定であるが そこでの計数率が高い事もあり 技術開発が必要だと思われる。次にその開発を行う予定にしている。

1. 理化学研究所 リニアック研
2. 甲南大学 理学部
3. 放医研 重粒子部

# 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 (8P-009)

佐藤幸夫, 東明男<sup>a</sup>, 西本悦子, 武藤豪<sup>b</sup>, 藤田雄三<sup>c</sup>, 荒木夏治<sup>d</sup>, 曾我文宣  
Y.Sato, A.Higashi, E.Nishimoto, S.Muto, Y.Fujita, N.Araki and F.Soga  
放医研, <sup>a</sup>兵庫県保健部, <sup>b</sup>KEK, <sup>c</sup>東大核研, <sup>d</sup>日立造船(株)

### Abstract

Concerning the apparatus for the measurement of secondary electrons, some tests have been carried out at NIRS-HIMAC. Target was a thin carbon foil ( $60\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Part of ejected electrons with 6MeV/n carbon-beam impact are detected by a chevron type multi-channel plate (MCP), after analyzing through an electrostatic analyzer. A data-taking system has also been tested by using a  $^{63}\text{Ni}$  source at the INS iron-free  $\beta$ -ray spectrometer facility.

### 1. 研究の目的及び年次計画

研究目的は, 1)重イオン衝撃による水分子からの二次電子放出に関する二重微分断面積と角度分布測定, 及び 2)DNA, 細胞等の生物試料における高LET重粒子線の影響調査である。

本年度は, 既に製作した装置及び電子計測システムが target からの二次電子を旨く検出しているかを総合的にチェックした後, 一部を改造する作業を行なった。平行して, 自動計測システムの構築及び  $^{63}\text{Ni}$ の連続 $\beta$ 線を用いたデータ収集試験を東大核研の空芯 $\beta$ 線施設で実施した。又, 生物試料照射時のビーム強度モニタとして, 低ガス圧・低電圧下で動作する電離箱の開発に着手した。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

#### 2-1. 二次電子測定システム

昨年度, chamberのフランジ(SUS)を6MeV/n重イオンのビームダンプとして

試験を開始したが, これが高計数率の $\gamma$ 線或いはX線に依るとされる「charge-up or pile-up」等のノイズ源となって電子信号が見えなかったと推定された。

本年度は, ビームダンプを chamber から600mm離す(図-1)と共に材質を軽粒子のカーボングラファイトに変え, 且つ600mmの空間に鉛ブロックを積んでノイズ軽減化を計った。ビーム試験の結果分った事は以下の通りである。

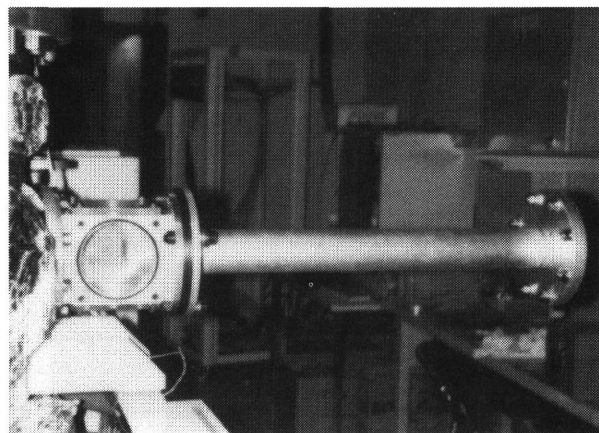


図-1. 新ビームダンプと新ビームモニタ

- 新ビームダンプからのノイズは十分小さい (図-2)。

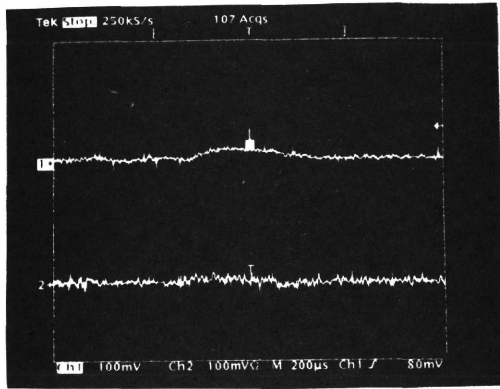


図-2. MCP信号(下)とビーム(2 $\mu$ A, 200 $\mu$ s)信号(上)。Targetは外してある。

- アラインメントが悪く、10mm $\phi$  targetとして用いた 60 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>の炭素薄膜をマウントする 20mmx20mmアルミフレームにビームが当る。Analyzer入口に蓋をしても (X線か $\gamma$ 線によると思われる) 波高の揃ったパルス列 (DCノイズ) のようなものが観測される (図-3)。この信号は上流でビームを止めれば観察されないのので、上記targetフレームからの影響と考えられる。
- 可能な限り、MCP廻りを遮蔽する必要がある。

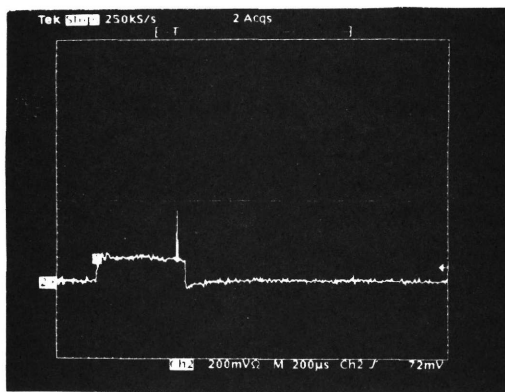


図-3. Targetが装着された時の MCP信号。  
I<sub>beam</sub>=2 $\mu$ A, analyzer電圧=0。

本年度後半からは、アラインメントをやり直すと共に、MCP周辺を5~10mm程度の鉛で遮蔽する改造を行なった。又、90°静電analyzerに関して以下の改良を行なっている。

- スリット開口部にメッシュを貼り、電場勾配を改善した。
- 通過電子の運動量幅を計算機シミュレーションで求めた $\rightarrow \Delta P/P = \pm 5\%$ であった (スリット幅=10mm)。
- ビームライン (target) に近づけ、立体角を大きくした。

### 2-2. 6MeV/n重イオン用電離箱

この電離箱は、高LET領域の生物実験用強度モニタ (図-4) であるので：1) 薄い膜 (試作機では 2 $\mu$ m-polypropylene) を装着する必要がある；2) 低ガス圧動作の必要がある。検討の結果、0.01~1 Torr程度のガス圧動作を基本設計とした。

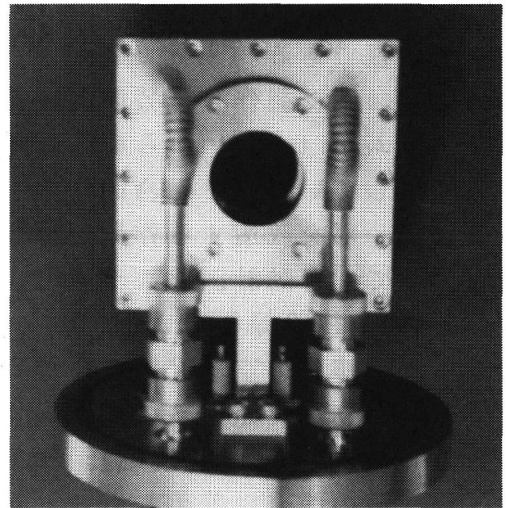


図-4. 試作した高LET重イオン用電離箱

3. 成果発表：Y.Sato, A.Tanaka, Y.Furusawa, S.Matsumoto, T.Murakami, F.Soga, K.Takeo and Y.Fujita, *Rev. Sci. Instrum.* **67**(1996) 2000-2004.

# 重イオン核反応生成物の超微量元素分析

## Ultramicro elemental analysis of heavy-ion-induced nuclear reaction products

### ( 8P-010 )

柴田貞夫<sup>a</sup>、野田 豊<sup>a</sup>、藤高和信<sup>a</sup>、古川雅英<sup>a</sup>、湯川雅枝<sup>a</sup>、金井達明<sup>a</sup>、村松康行<sup>a</sup>、内田滋夫<sup>a</sup>、  
 安部文敏<sup>b</sup>、安部静子<sup>b</sup>、岩本正子<sup>b</sup>、古川路明<sup>c</sup>、篠原 厚<sup>c</sup>、大久保嘉高<sup>d</sup>、  
 馬場 宏<sup>e</sup>、斎藤 直<sup>c</sup>、横山明彦<sup>e</sup>  
 S. Shibata, Y. Noda, K. Fujitaka, M. Furukawa, M. Yukawa, T. Kanai, Y. Muramatsu, S. Uchida,  
 F. Ambe, S. Ambe, M. Iwamoto, M. Furukawa, A. Shinohara, Y. Ohkubo,  
 H. Baba, T. Saito and A. Yokoyama

#### Abstract

Nuclear reactions induced by high-energy heavy ions were investigated radiochemically. Metal targets were bombarded with C-12 or Ar-40 ions. After the irradiation, the samples were assayed by the gamma-ray spectrometry, and the cross sections of produced nuclides, average recoil ranges of the reaction products and mass distributions of Au, Pr, and Ir were determined.

#### 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、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砕核や分裂核の生成量を放射線測定、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、照射装置を用いて金属箔を標的とする照射実験を行いつつ装置の性能を評価した。また誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)が導入された。

次年度以降は、理研リックサイクロトロン(RRC)で照射した試料について質量分析を行うとともに、HIMACでの重イオン核反応生成物の収率分布を、ビーム核種、ビームエネルギー、ターゲット核種の影響について調べる。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

前年度に、ビームターゲット直前に設置して照射を行った錫ブロック(10mm×10mm×500mm)8本×8

本の一部について放射性核種の減圧加熱分離を行った。解析途中であるが、得られたγ線スペクトルをFig. 1に示す。

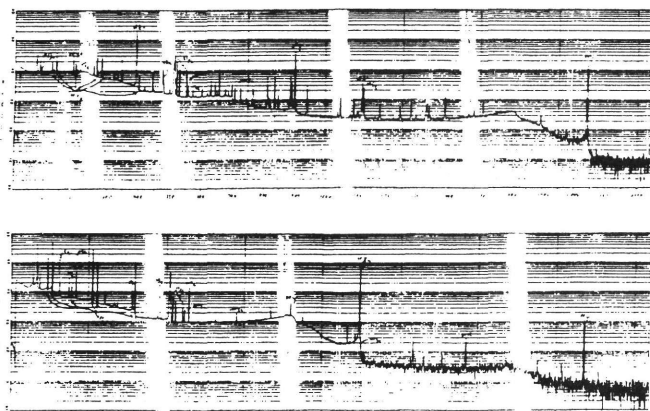


Fig. 1 HIMAC 照射Snのγ線スペクトル  
 上段：加熱前の錫ブロック  
 下段：1000℃, 1時間加熱後の6M塩酸洗液

##### 2-2. 照射装置の概要

照射装置は700mm×380mm×355mmのファノン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

中高エネルギー領域における核反応ではフラグメンテーションが有力な反応機構であるとされている。特に10 GeV近傍のエネルギー領域になると質量分布は変化しなくなるのに対し、運動量移行は飽和値に達していないことが報告されており、両者の関係は興味深い。この様相と反

応機構の関連性を探るために、金属ターゲットと  $^{12}\text{C}$ (180, 230, 400MeV/u),  $^{40}\text{Ar}$ (290, 650MeV/u) を用いた照射実験を行った。ターゲット箱またはキャッチャーに捕獲された  $\gamma$  線放出核種について  $\gamma$  線  $\pi^0$  外周トリーによる定量を行い、質量分布や平均反跳飛程を得た。

### 2-3-2. 平均反跳運動量の分布

結果の一例として金ターゲット系での400MeV/u の場合の運動量移行をFig. 2に、銅ターゲット系での生成残留核の質量数に対する平均運動量の分布をFig. 3に示した。

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増加とともに減少する。また、ターゲット質量に近付くと急激に減少し、離れたところでは質量の減少とともに緩やかに増加する。核破碎生成物部分の平均反跳運動量のビーム依存性を、RRC で得た結果とともに整理すると相対論的効果を考慮したビームの速度が高くなるとビーム依存性はなくなり、高エネルギー領域でほぼ最小かつ一定になり、いわゆるLimiting behaviorを示す。

### 2-3-3. 生成断面積

このように重核をターゲットとする高エネルギー重イオン核反応は、広範囲の質量に渡って多種類の核種を生成する。これらはフラグメンテーション生成物として一纏めにして論じられたが、ターゲット近傍の生成物にはクローン励起が関与しているとの報告がある。そこで、金ターゲットに対し、 $^{12}\text{C}$ イオンとの衝突で生成するターゲット近傍の生成物に注目して調べた。入射エネルギー180MeV/uまたは、400MeV/uの $^{12}\text{C}$ イオンでターゲットスタックを照射後、化学分離を施し、 $\gamma$ 線 $\pi^0$ 外周トリーによって金、白金、イリジウムの同位体を定量した。

金同位体についての測定結果をFig. 4に示した。破碎反応の系統性や軽イオン誘起反応の測定値と比較検討した結果、金以外の同位体の生成は系統性によってほぼ説明がつくが、金同位体についてはクローン励起が影響している可能性があることがわかった。

### 2-4. 質量分析

重イオン核反応生成物の収率分布を高感度質量分析を行うためのICP-MSは導入されたばかりであるが、定量のための元素毎の検出率等の補正法に関して検討している。

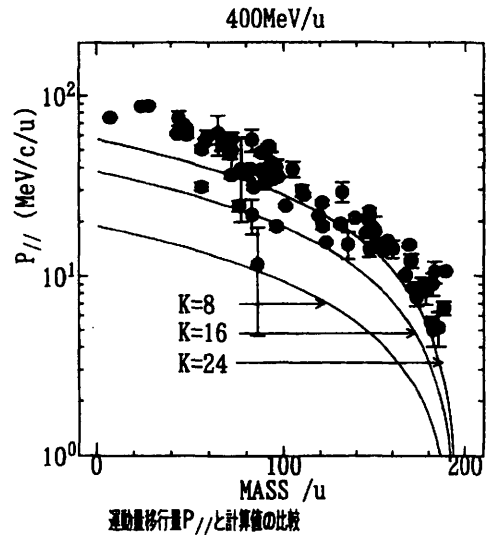


Fig. 2 運動量移行の質量依存性。  
K: Morrisseyの経験式パラメータ

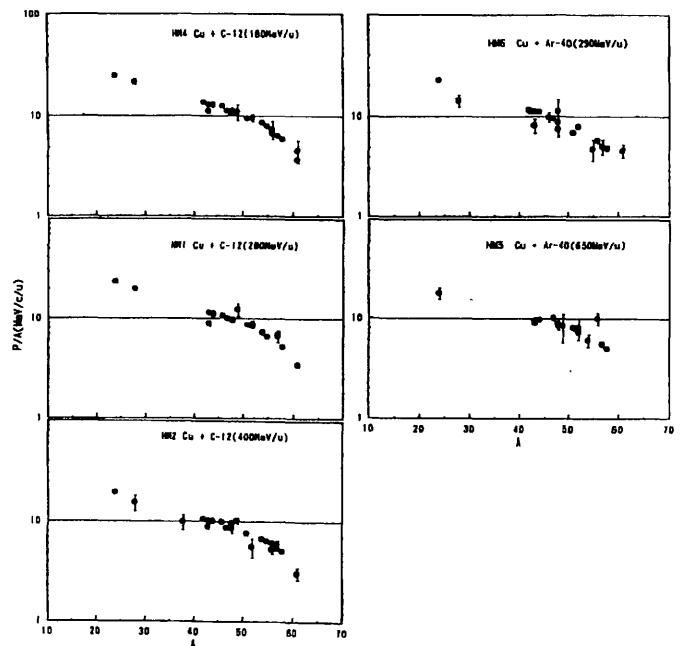


Fig. 3 反跳核の平均運動量の質量分布

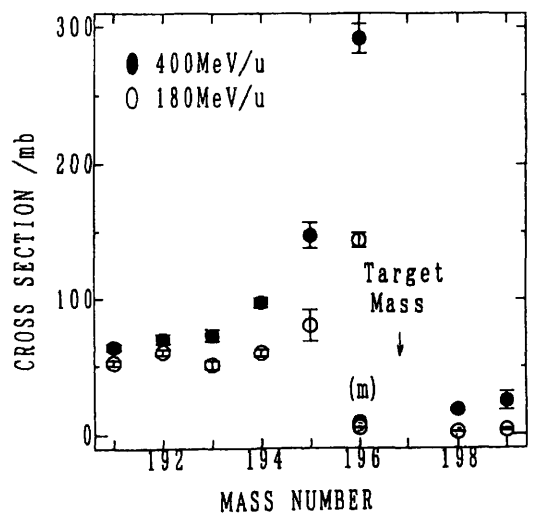


Fig. 4 金の同位体分布。

a. 放医研 b. 理研 c. 名大 d. 京大 e. 阪大



# 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 (8P-011)

菅原昌彦<sup>a</sup>, 草刈英栄<sup>b</sup>, 猪狩嘉延<sup>b</sup>, 照井和志<sup>b</sup>, 村上健<sup>c</sup>, 河野俊之<sup>d</sup>  
M. Sugawara, H. Kusakari, Y. Igari, K. Terui, K. Murakami and T. Kohno

## Abstract

A data acquisition system using the VAX station and the CAMAC was developed to measure a lifetime of the order of ten  $\mu$ s invoking a Ge detector with the Transistor Reset Preamplifier (TRP Ge) under a relatively high background caused by an intense pulsed heavy ion beam from the injector of the HIMAC. To check the performance, the lifetimes of the known isomers in  $^{135}\text{Pr}$  ( $105 \mu$ s) and  $^{177}\text{Re}$  ( $50 \mu$ s) were measured. Also a sophisticated catcher system with a hole at the center, the radius of which is controllable like a stop of the camera, was developed and tested. A new main amplifier system controlled by the trigger pulse of the beam will be necessary to make it possible to measure a lifetime of the order of  $\mu$ s.

## 1. 研究の目的及び年次計画.

本研究は、HIMAC入射器からの重イオンビームを用いて、新たな核異性体を発見することを目的としている。

平成8年度は、平成7年度の実験でその有効性が明らかになった、Transistor Reset Preamplifierが付いたGe検出器（以下略してTRPGeと呼ぶ）を用いて、 $10 \mu$ s orderの寿

行った。図1に測定に用いた回路系のブロックダイアグラムを示す。時間測定のためにTDCではなく、20MHzのClock GeneratorとLatching Scalarの組み合わせを用いている。これは、ビームパルス間で複数のイベントが発生した場合にも対応できるようにするためである。

また、これまでは主にターゲットからの $\gamma$ 線を測定してきたが、今年度新たに、中央部分の穴の径をステッピングモーターを使って外部からコントロールできるようにしたCatcher Systemを作り、そのテストも行った。

しかし、今後 $\mu$ s orderの寿命測定を可能にするためには、ビームパルスに同期した信号で動作を外部からコントロールできるような主増幅器を作ることが必要である。

## 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  $^{nat}\text{Sb}(0.699\text{mg}/\text{cm}^2)+^{12}\text{C}$   
 $^{nat}\text{Sb}(0.699\text{mg}/\text{cm}^2)+^{20}\text{Ne}$   
 $^{165}\text{Ho}(4.4\text{mg}/\text{cm}^2)+^{20}\text{Ne}$
- ②  $^{nat}\text{In}(7\text{mg}/\text{cm}^2)+^{22}\text{Ne}$   
 $^{nat}\text{Sb}(0.699\text{mg}/\text{cm}^2)+^{22}\text{Ne}$

①ではビームパルスの幅を $100 \mu$ s以下に調整し、 $^{121}\text{Sb}(^{12}\text{C}, 2n)$ ,  $^{123}\text{Sb}(^{12}\text{C}, 4n)$ 反応で生成される $^{131}\text{La}$ の半減期 $170 \mu$ sのアイソマー、 $^{121}\text{Sb}(^{20}\text{Ne}, \alpha 2n)$ ,  $^{123}\text{Sb}(^{20}\text{Ne}, \alpha 4n)$ 反応で生成される $^{135}\text{Pr}$ の半減期 $105 \mu$ sのアイソマー、 $^{165}\text{Ho}(^{20}\text{Ne}, \alpha 4n)$ 反応で生成される $^{177}\text{Re}$ の半減期 $50 \mu$ sのアイソマー等の測定を行った。測定は、図1の回路系を用いて行われ、off-line sortingの結果の1例を図2に示す。図2には $^{135}\text{Pr}$ について測定した場合の $\gamma$ 線のエネルギースペクトルと、半減期 $105 \mu$ sのアイソマーからの崩壊 $\gamma$ 線204keVの時間スペクトルを示した。この崩

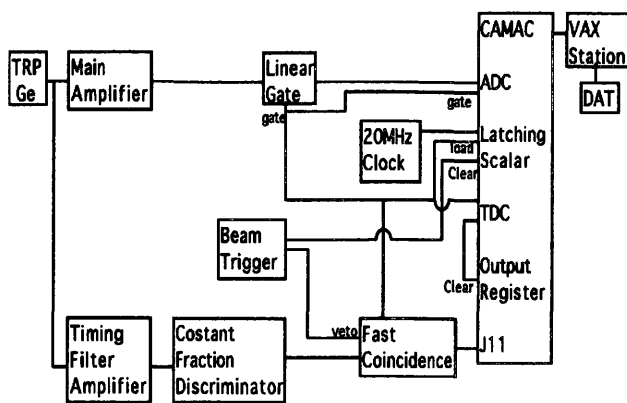


図1. 寿命測定に用いた回路系の模式図

命を測定するために、VAX stationとCAMACを用いたデータ収集系の整備を

壊曲線のスロープは半減期 $T_{1/2}=108\pm 16\mu s$ に対応し、従来の結果ときわめて良い一致を示している。

②では、 $^{115}\text{In}(^{22}\text{Ne},p4n)$ 反応で生成される $^{132}\text{Ce}$ の半減期13msのアイソマー、 $^{121}\text{Sb}(^{22}\text{Ne},p2n)$ 、 $^{123}\text{Sb}(^{22}\text{Ne},p4n)$ 反応で生成される $^{140}\text{Nd}$ の半減期 $600\mu s$ のアイソマー等を用いて、1. で述べたCatcher Systemの有効性を調べた。図3に $^{140}\text{Nd}$ の半減期 $600\mu s$ のアイソマーからの $\gamma$ 線収量が、Catcher中心の穴の直径とともに変化する様子を示す。穴の直径が15mm以下ではビームによるBackgroundのために測定回路系のdead timeが増加し収量が減少することが分かる。

以上の実験の結果、 $10\mu s$  orderの寿命を持つアイソマーを発見するための基礎的な方法は確立されたので、今年度最後のマシンタイムでは、 $^{58}\text{Ni}+^{20}\text{Ne}(120\text{MeV})$ の組み合わせで生成すると期待される、 $^{70,72}\text{As}$ 、 $^{72}\text{Br}$ 等の奇奇核( $\pi g_{9/2} \otimes \nu g_{9/2}$ )配位に基づくアイソマーの探索を行う予定である。

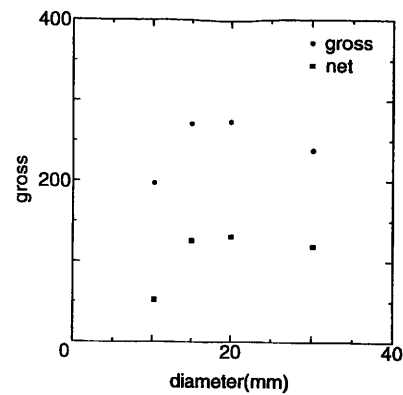


図3.  $^{140}\text{Nd}600\mu s$  isomerからの崩壊 $\gamma$ 線強度のcatcher中心部の穴の大きさによる変化

また、1. でも述べたように、 $\mu s$  orderのアイソマーを探索するためには今後、主増幅器をビームのTrigger pulseに同期して働かせるように改造する必要がある。

- 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

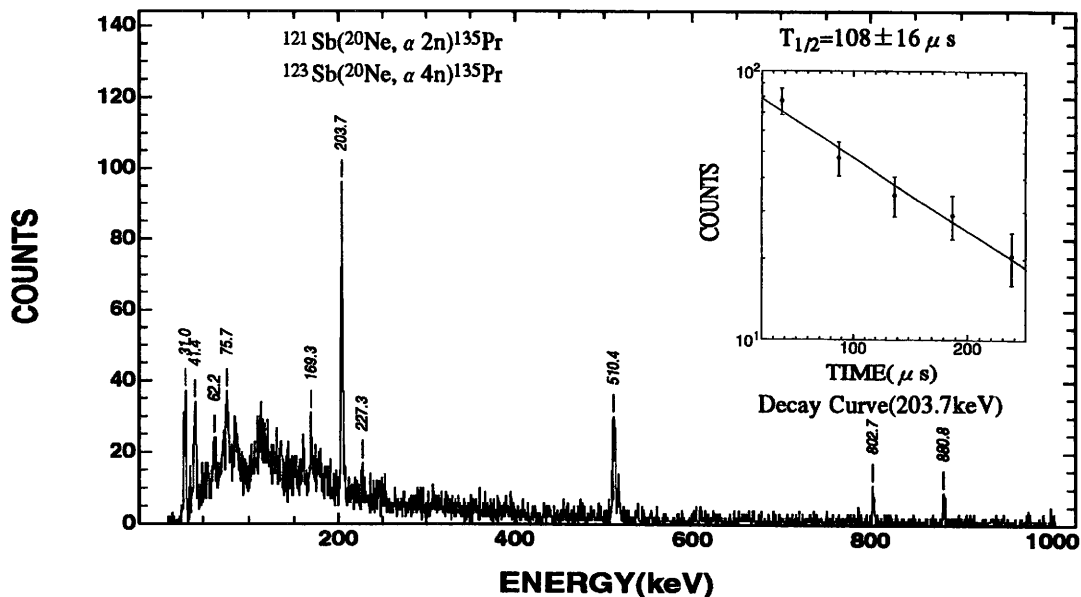


図2.  $^{nat}\text{Sb}+^{20}\text{Ne}(120\text{MeV})$ の組み合わせの場合の $\gamma$ 線エネルギースペクトルと $^{135}\text{Pr}$  105  $\mu s$  isomerからの崩壊 $\gamma$ 線のDecay Curve

# 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 a Proportional Scintillation Imaging Chamber and Track Detectors (8P-012)

鈴木昌世<sup>a</sup>、増田公明<sup>b</sup>、岡田宏之<sup>c</sup>、村上健<sup>d</sup>、曾我文宣<sup>d</sup>

## Abstract

We have constructed a proportional scintillation imaging chamber to measure the spatial distribution of the secondary electrons generated by  $C^{6+}$  ions ( $290\text{MeV/u}$ ) in argon + triethylamine gas mixture at 1 atm. The chamber has a cylindrical volume to ensure the secondary electron equilibrium condition and a gatable image-intensifier-associated CCD camera to optically measure the density of the secondary electrons. The experimental results indicated that the ionization track generated has the core-penumbra structure with the core radius and the penumbra radius of  $\sim 5\text{ mm}$  and  $\sim 20\text{ mm}$ , respectively.

## 1. はじめに

本研究は、重イオンが生物体に及びず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している。共同利用研究の最終年度に当たる本年度は、製作した希ガス比例蛍光飛跡検出器(実機)を稼働させ、Cイオン ( $290\text{MeV/u}$ ) が形成する電離トラックの空間構造を計測することを目指した。

## 2. 実験装置と計測手段

図1に希ガス比例蛍光飛跡検出器と計測システムの概要を示した。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。

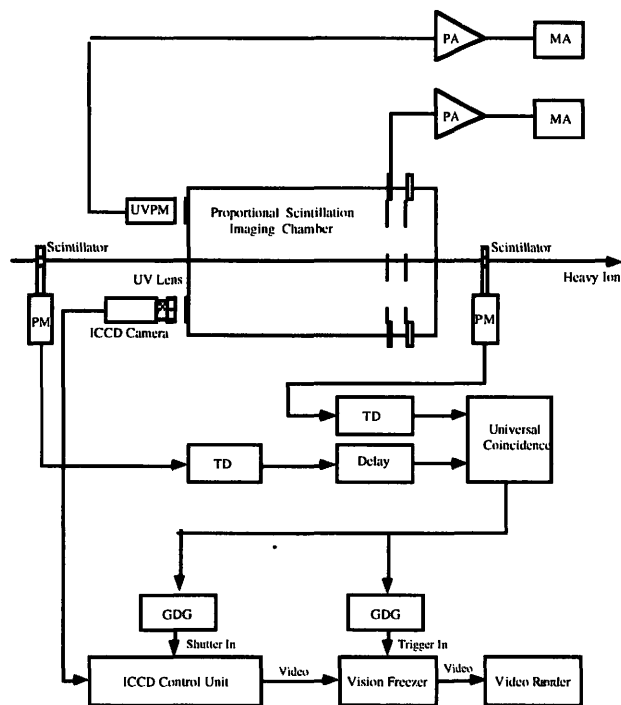


図1 希ガス比例蛍光飛跡検出器と計測システム

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  $\phi$ 、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。

本実験に於ては、 $4\text{ kV/cm}$ 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。他の重粒子飛跡の偶発的混入を除去し、

単一の重粒子飛跡を計測している条件を整えるために、微弱なビームを使用し、多重現象をアンチコインシデンスで除去するなどの工夫を施した。

### 3. 研究結果と成果

図2に観測された2次電子の空間分布を掲げる。重粒子が形成する飛跡には中心部(Core, 半径5 mm程度)と周辺部(Penumbra, 半径20 mm程度)とが認められる。Coreの半径は、2次電子の熱化過程が加わり、電離トラック形成直後のCoreの大きさを保存していないと考えられる。一方、2次電子の熱化過程に鈍感なPenumbraの半径は、J. L. Magee and A. Chatterjee [ J. Phys. Chem. 84 (1980) 3529 ]の理論値に近い。こうした結果は、本共同利用研究員らが理化学研究所リングサイクロトロンに於いて行ったAr (95MeV/u)及びN (135MeV/u)に関する実験 [M.Suzuki et al., Proceedings of 4th International Conference on Position-Sensitive Detectors, The University of Manchester, 9-13 September, 1996, to be published in Nucl. Instr. and Meth.]と合致し、重粒子が形成する電離トラックには2重構造(Core-Penumbra Structure)が存在することを実験的に

支持する成果と考えられる。今後、蓄積したデータ一解析を総合的に行い、より詳細な電離トラック構造の描像を得る予定である。

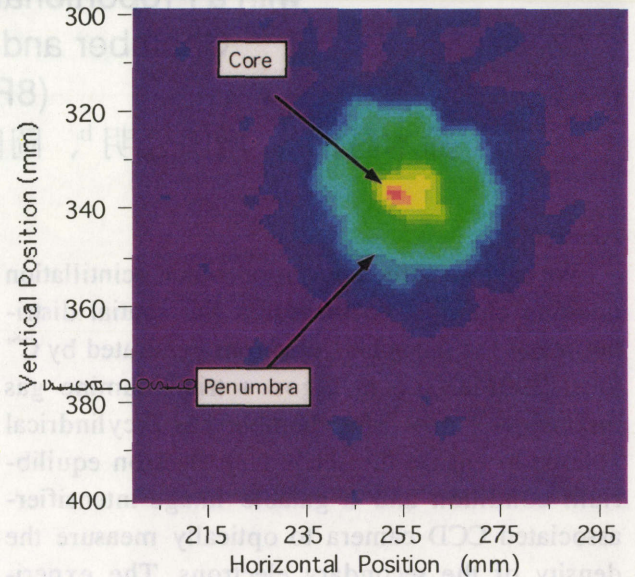


図2 観測された2次電子の空間分布

- a 放射光研究所・実験部門
- b 埼玉衛生短期大学・一般教養
- c 早大・理工研
- d 放医研・重粒子

# 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

Effect of Heavy Ion Irradiation on Superconducting Properties of the Bi-2212 Tape  
(8P-013)

高田 潤<sup>a)</sup>, 長江正寛<sup>a)</sup>, 草野圭弘<sup>b)</sup>, 山本幹男<sup>c)</sup>, 安田仲宏<sup>c)</sup>, 村上 健<sup>d)</sup>

J. Takada, M. Nagae, Y. Kusano, M. Yamamoto, N. Yasuda, K. Murakami

## Abstract

Bi-2212(Bi<sub>2</sub>Sr<sub>2</sub>Ca<sub>1</sub>Cu<sub>2</sub>O<sub>z</sub>) Ag-tape samples prepared through the melt-growth method were irradiated with high energy <sup>40</sup>Ar and relatively low energy <sup>12</sup>C ions. The effects of these heavy ion irradiation on superconducting properties of the samples were studied mainly by DC magnetic measurements.

The irradiation of <sup>40</sup>Ar and <sup>12</sup>C ions was found to enlarge the hysteresis loops of the Bi-2212 tape samples in comparison with those of unirradiated samples. Thus, the irradiation brought the introduction of pinning centers into the tape samples.

## 1. 研究の目的および年次計画

高温酸化物超伝導体の中で実用化が最も期待されている物質に Bi 系 2212 相と 2223 相がある。Bi-2212 相は形式組成 Bi<sub>2</sub>Sr<sub>2</sub>Ca<sub>1</sub>Cu<sub>2</sub>O<sub>z</sub> と表わされ、超伝導転移温度 T<sub>c</sub> は約 80K を示す。現在線材化に向けてこの超伝導体の銀シース材または銀テープ材の研究が進められている。しかし、この超伝導体材料は磁束のピンニング力が弱いため、高い温度(約 40K 以上)で使用するためには強力なピンニングセンターの導入が必要とされる。ピンニングセンターとしてはこれまで Au<sup>(1)</sup>や Fe<sup>(2)</sup>イオンなどを用いて導入した微細照射欠陥が有望と報告されているが、これらは中程度以下の比較的低いエネルギーのイオン照射である。その上それらはほとんど Bi 系 2212 の単結晶材を用いたもので、実用材に近い銀テープ材についての照射の研究はほとんどない。

本研究は従来行われていない Bi-2212 相の銀テープ材への高エネルギーの粒子照射によるピンニングセンターの導入を試み、超伝導特性の優れた材料の開発を目指したものである。昨年度までは、主として Bi-2223 相ペレット状多結晶試料に 400MeV/u C または 100~200MeV/u Ar を 10<sup>8</sup>~10<sup>10</sup>ions/cm<sup>2</sup>、照射角度 0~20deg で照射し、照射条件と超伝導特性を検討した。その結果 150MeV/u Ar イオンを照射角度 0deg(垂直入射)で 10<sup>9</sup>ions/cm<sup>2</sup>照射した場合超伝導特性の向上と微細構造の変化が認められ、ピンニングセンターが導入されたと判断された。今年度は照射粒子として 100~200MeV/u の高エネルギーの Ar と 8.5~31MeV/u の低エネルギーの C を Bi-2212 相銀テープ試料に照射し、その試料の超伝導特性(磁化ヒ

ステリシスループの大きさ ΔM, 不可逆磁場 H<sub>irr</sub>)を評価して、照射によるピンニングセンターの導入を検討した。

## 2. 今年度の研究経過および成果

### 2.1 実験方法

照射試料として、部分熔融法で銀テープ上に 2212 相を成長させたテープ材(3mm×7mm×20μm)を作成した。このテープ材を照射軸に垂直に配置し、100~200MeV/u の <sup>40</sup>Ar については 1×10<sup>9</sup>~8.4×10<sup>11</sup>ions/cm<sup>2</sup>、8.5~31MeV/u の <sup>12</sup>C については 10<sup>9</sup>~10<sup>12</sup>ions/cm<sup>2</sup> 照射した。得られた試料の超伝導特性(ΔM, H<sub>irr</sub>)を SQUID 磁化測定により評価した。

### 2.2 結果と考察

#### (1) Ar 照射

Fig. 1 に代表的な結果として、未照射試料●と 150MeV<sup>40</sup>Ar を 8.4×10<sup>11</sup>ions/cm<sup>2</sup>照射した試料○の磁化 M - 磁場 H 曲線を示す。照射材のヒステリシスループの面積が未照射材の面積よりも大きいことがわかる。特に低磁場側で照射の効果は大きい。この結果は Ar 照射により超伝導特性が向上したことを示している。

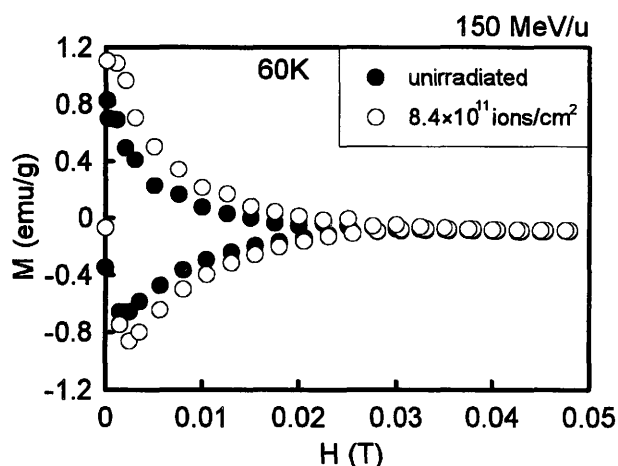


Fig. 1 External magnetic field dependence of magnetization at 60K for unirradiated (●) and irradiated (○) samples : 150MeV/u<sup>40</sup>Ar with a fluence of 8.4×10<sup>11</sup> ions/cm<sup>2</sup>.

Fig. 2 に, Fig. 1 のヒステリシスループから読み取った  $\Delta M$  ( $H=0.01T$ ) および不可逆磁場  $H_{irr}$  の Ar 照射量依存性 ( $150MeV/u$ ) を示す.  $\Delta M$  は  $1.0 \times 10^{11} ions/cm^2$  以下の照射では未照射材の  $\Delta M$  と変化はないが,  $8.4 \times 10^{11} ions/cm^2$  照射すると  $\Delta M$  は明らかに増加していることから, 多量の照射により, 臨界電流 ( $\Delta M$  に比例) が増加することを見出した. しかし,  $H_{irr}$  は照射前後で有為な変化が認められなかった. これらの結果はこの条件の Ar 照射で導入した欠陥はピニングセンターとしては弱いことを示唆している.

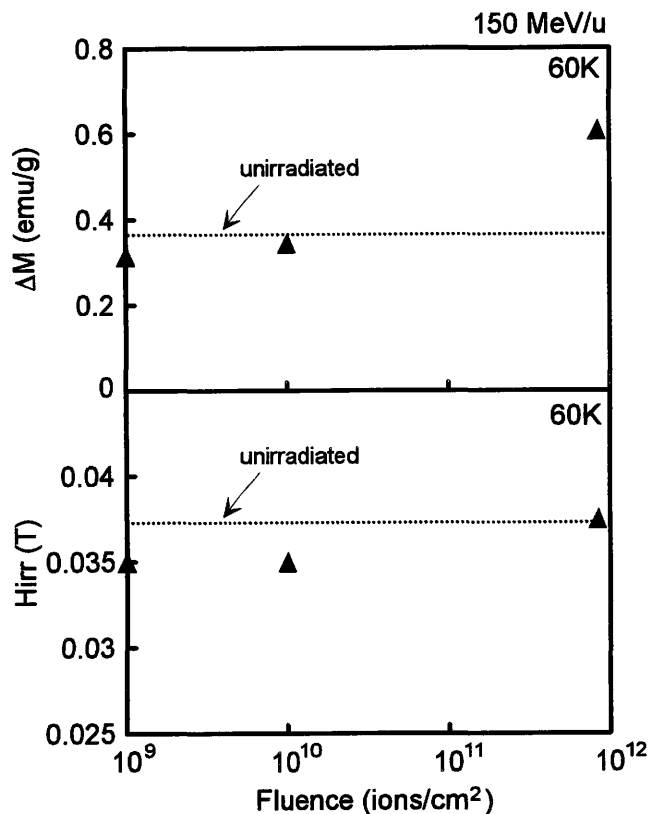


Fig. 2 Variation of  $\Delta M$  and  $H_{irr}$  at 60K with the fluence for  $150MeV/u$   $^{40}Ar$  irradiated samples.  $\Delta M$  was determined from hysteresis-loops at 0.01T.

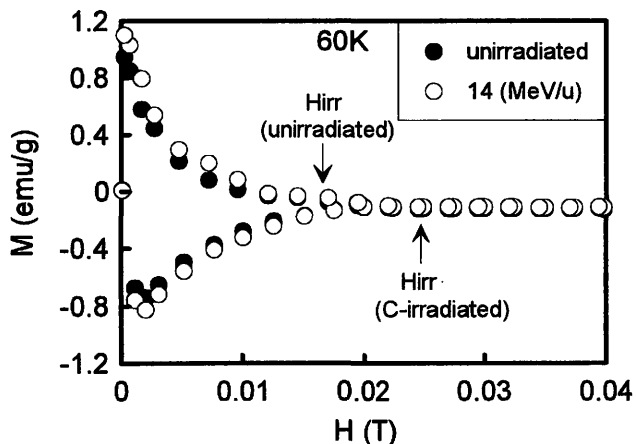


Fig. 3 External magnetic field dependence of magnetization at 60K for unirradiated ( $\bullet$ ) and irradiated ( $\circ$ ) samples:  $14MeV/u$   $^{12}C$  with a fluence of  $3.2 \times 10^{11} ions/cm^2$ .

#### (2) C 照射

Fig. 3 は  $14MeV/u$   $^{12}C$  を  $3.2 \times 10^{11} ions/cm^2$  照射したテープ試料と未照射試料の M-H ヒステリシスループを示している. 照射試料では未照射試料と比較するとループの面積または  $\Delta M$  が大きく, 更に  $H_{irr}$  ( $\downarrow$ ) もわずかではあるが明らかに増加していることを見出した. つまり, 低エネルギーの C の照射もピニングセンターの導入には有効であると判断される.

今後照射により導入された構造欠陥の直接観察 (高分解能電子顕微鏡による) を行うと共に, Bi-2212 相テープ材への Ar または C 照射の最適条件を明らかにし, 強力なピニングセンターの導入を試みる.

#### 参考文献

- (1) L. Civale et al., *Physica C* **208** (1993) 137.
- (2) Y. Sasaki et al., *Mater. Trans. JIM* **37** (1996) 902.

a)岡大・工、b)倉敷芸科大・芸、c)放医研・放射線科学、d)放医研・医用重粒子物理・工学

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研究  
**Mechanisms of Excitation and Ionization by Relativistic Heavy Ion Impact**  
(8P-014)

(1) 相対論的エネルギー重イオン衝撃におけるRECCの研究

Experimental investigations of RECC in relativistic heavy ion impact

俵 博之<sup>a</sup>、東 俊行<sup>b</sup>、伊藤 高臣<sup>b</sup>、小牧 研一郎<sup>b</sup>、  
北川 敦志<sup>c</sup>、高田 栄一<sup>c</sup>、松尾 崇<sup>d</sup>、戸沼 正雄<sup>e</sup>

H. Tawara, T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, A. Kitagawa,

E. Takada, T. Matsuo and T. Tonuma

Abstract

X-rays from radiative electron capture into discrete state (REC) and into continuum state (RECC) have been observed in relativistic heavy ion impact on thin Be and C foils. It has been found that most of the important features of REC and RECC X-rays can be reproduced in a simple model. Preliminary secondary electron emissions in such collisions have also been investigated.

研究目的及び年次計画

相対論的エネルギーを有する重イオンと物質との衝突における相互作用の基本機構を解明するために、衝突で生じる2次粒子(イオンおよび電子、X線)を測定し、それらのデータを基に、生体治療などへの応用を効果的に行うに当たっての理解を深めるための基礎資料・情報を提供する。

具体的には、本研究では、シンクロトロンから得られる、数10 MeV/amuから数100 MeV/amuにわたる広い範囲のエネルギーをもつ各種重イオンを標的に照射し、衝突で生じる2次粒子・X線の生成特性を調べ、衝突パラメータ依存性を測定し、かつ、衝突機構の実験的・理論的解明をめざす。

H7: REC及びRECCに関する予備実験

H8: REC及びRECCの測定(全X線収量、エネルギー分布及び角度分布)及び理論的研究

H9: 2次電子のエネルギー分布および角度分布の測定

今年度の研究経過及び成果

H8年度には次の研究テーマを探索した:

a) HIMACからの75-290 MeV/amuのいろいろなイオンビーム( $C^{6+}$ ,  $Ne^{10+}$ ,  $Si^{14+}$ ,  $Ar^{18+}$ )と薄膜との相互作用で発生する離散状態および連続状態への電子捕獲にともなう放射過程(radiative electron capture: REC; radiative electron capture into continuum: RECC)に関する測定・解析を行い、入射イオン、入射エネルギー依存性およびそれらの角度依存性などを

系統的に測定し、併せて、理論的解析も行い、比較的よい一致をえ、国際学会発表のほか、一部はすでにPhysical Review Aに投稿、出版された。現在総括的な解析を精力的にすすめており、その論文を準備中である。

b) HIMACからの75, 150 MeV/amuの $C^{6+}$ イオンビームとBe薄膜との衝突で生じる2次電子の予備測定、特にbinary encounter過程で放出される電子のエネルギーの放射角度依存性を測定した。正確な入射立体角などの決定、散乱電子の影響・除去はまだ充分ではないが、大体の目安がついたところである。

(学会発表)

1) 東俊行、小牧研一郎、山崎泰規、伊藤高臣、槇瓦介、二宮史郎、俵博之、北川敦志、高田栄一、村上健、島邦博、松尾崇、戸沼正雄: 日本物理学会(金沢大、April, 1996): 相対論エネルギー領域における連続状態への放射性電子捕獲

2) T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, H. Tawara, A. Kitagawa, E. Takada, K. Murakami, K. Shima, T. Matsuo and T. Tonuma: 8-th International Conference on Physics of Highly Charged Ions (Ohmiya, September, 1996) TU-32: RECC and REC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies 原著論文など

3) H. Tawara, T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, T. Matsuo, T. Tonuma, K. Shima, A. Kitagawa and E. Takada, Phys. Rev. A vol.55, no.1, 808 (1997): X-rays from radiative electron capture into continuum states in relativistic heavy ion collisions

4) T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, H. Tawara, T. Matsuo, T. Tonuma, K. Shima, A. Kitagawa, E. Takada, T. Murakami and A. Warczak, Phys. Scripta (accepted, 1997): RECC and REC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies

a) 核融合研、b) 東大総合、c) 放医研重粒子、d) 東京医歯大、e) 理研

# 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重イオン衝撃による原子・分子の電離断面積 (8P-014)

## Net ionization cross sections of atoms and molecules by 6 MeV/amu heavy ion impact.

松尾崇<sup>a</sup>, 牧野佐平<sup>b</sup>, 河野俊之<sup>b</sup>, 佐野睦<sup>e</sup>, 神山博史<sup>b</sup>, 戸沼正雄<sup>c</sup>, 俵博之<sup>d</sup>, 北川敦志<sup>e</sup>, 村上健<sup>e</sup>

T. Matsuo, S. Makino, T. Kohno, M. Sano, H. Kamiyama, T. Tonuma, H. Tawara, A. Kitagawa, T. Murakami

### Abstract

We measured the net ionization cross sections of rare gases, diatomic molecules and hydrocarbons in 6 MeV/amu heavy ion impact. The measured cross sections were compared with the Born calculations as well as CTMC calculations in order to study the ionization mechanisms in the high energy region.

### 研究の目的及び年次計画

高速の重イオンと原子・分子の衝突におけるイオン化の全断面積、および2次イオンの生成部分断面積を測定することにより、重イオン衝撃によるイオン化のメカニズムの研究を行う。これにより、衝突素過程の理解および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。平成8年度までに主要な測定装置が完成し、中エネルギーコースにおいて、希ガス、簡単な分子を標的にしてイオン化断面積の絶対値測定を開始した。平成9年度以降は、炭化水素等の複雑な分子を標的にしてイオン生成の全断面積を求めるとともに、質量分析装置を用いて2次イオンの種類別の強度を測定し、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。

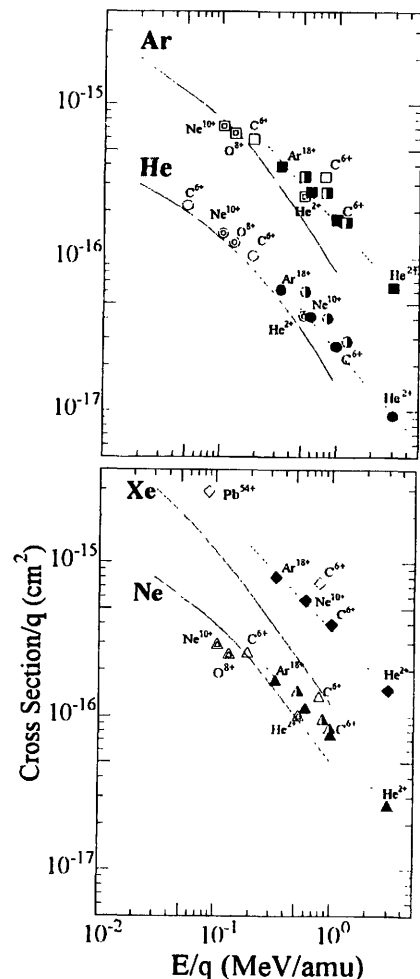
### 実験方法

入射イオンビームは、スリットにより径1.5 mmの細いビームに整形された後衝突箱にはいる。衝突箱には平行平板の電極が取り付けられており、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ラトロンを使って絶対値を測定した。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圧の関数として測定することにより、イオン化断面積を求めることができる。

### 結果および考察

入射粒子として、 $\text{He}^{2+}$ ,  $\text{C}^{6+}$ ,  $\text{Ne}^{10+}$ ,  $\text{Ar}^{18+}$ を用い、希ガス(He, Ne, Ar, Kr, Xe)標的について系統的に断面積を調べた。結果を図に示してある。グラフの横軸は入射イオンのエネルギー $E$ をその電荷数 $q$ で割った値、縦軸は断面積を $q$ で割った値をとってある。今回の結果は黒印(●, ■, ▲, ▼, ◆)で示してある。また、Classical Trajectory Monte Carlo (CTMC)法<sup>1)</sup>による計算結果を実線で示してある。

CTMC法は、図の関係は入射粒子の種類や電荷によらず、標的の種類だけによって決まる曲線に乗ることを示唆している。今回の実験結果は、いずれの標的においてもよく直線上に乗っている。また他の実験結果をあわせて考えると、CTMC法の予測を支持する傾向がうかがえる。つまり標的だけによって決まる曲線上に測定データが集まる傾向がある。しかしながら、He, Neなどの簡単な構造の標的では、断面積の絶対値が計算結果と比較的によく一致するが、重い標的になるとその違いが大きくなる。特にエネルギーの高い領域において顕著である。この領域ではBorn近似による計算結果が実験値に近い結果をあたえる。現在、2-3原子分子および簡単な炭化水素系分子についての測定結果を解析中である。



(1) Schlachter et al. Phys. Rev. A23, 2331 (1981)

a: 東医歯大難研, b: 東工大総理工, c: 理研にアック, d: 核融合研, e: 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 Radioactive Beam

(8P015)

富谷武浩<sup>a</sup>、金澤光隆<sup>b</sup>、吉川京燦<sup>c</sup>、松藤成弘<sup>b</sup>、和田康弘<sup>d</sup>、福村明史<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>

T. Tomitani<sup>a</sup>, M. Kanazawa<sup>b</sup>, K. Yoshikawa<sup>c</sup>, N. Matsufuji<sup>b</sup>, Y. Wada<sup>d</sup>,

A. Fukumura<sup>a</sup> and T. Kanai<sup>b</sup>

### Abstract

$^{11}\text{C}$  autoactivity distribution induced by  $^{12}\text{C}$  beams was measured accurately by use of low density target material ( $0.32\text{ g/cm}^3$ ), which spatially enlarges the distribution by a factor of 3 and, in effect, FWHM spatial resolution can be improved from 8 mm to 2.6 mm. The measured  $^{11}\text{C}$  distribution is significantly different from the one calculated with Sihver's code. Preliminary measurement with a newly installed PET in 3-dimensional data acquisition mode was tested. The efficiency could be increased by a factor of  $\sim 8$  and the image quality could be improved accordingly.

### 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値の分布をもとに、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 (PET) で分布を測定する方法が考えられる。陽電子放出二次粒子線はその飛程終端で陽電子を放出し、陽電子消滅に伴う対ガンマ線をPET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。もう一つの方法は一次粒子線の標的内で起こる核破砕反応で発生した陽電子放出核種の飛程終端分布を同じくPETで測定する方法がある。<sup>[1-5]</sup> この場合、二次粒子線の運動量は広がりを持つ事、一次粒子線のエネルギーの一部が中性子に付与され、二次粒子エネルギーは反応位置に依存するため、飛程終端位置は広がりを持つ事から、前者に比べ精度が悪い。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ればよく簡便に実施できる利点がある。

この研究では、1. 物体中の重粒子線飛程終端のPET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PET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. 今年度の研究経過及び成果

平成8年度には自己放射化で生じる陽電子放出核種の飛程終端分布の低密度標的を用いた精密測定と、同じく飛程終端分布の新規導入のPETを用いて三次元データ収集モードによる測定を行った。

#### 自己放射化放射能分布の精密測定

平成6年度に一次粒子線 $^{12}\text{C}$ から生じる二次粒子線 $^{11}\text{C}$ の飛程終端分布の測定を行ったが、PETの位置分解能が実質的に半値幅にして8 mm程度とそれ程よくない事、照射線量を治療線量とし、実際に得られる画質の検討を目的としていた為、測定精度が悪かった。本年度は、低密度の肺等価物質を用いて二次重粒子線の飛程を空間的に拡大し、線量を増し、統計のよい測定を行い、projectile fragmentation と target fragmentation の分布を精密測定した。

照射試料には京都科学社製の肺等価物質(商品名"タフランク・ファントム"、比重0.32)を使用した。PETの位置分解能は見かけ上、水等価の半値幅にして2.6 mmとなる。照射試料の形状は5 cm x 5 cm x 20 cmの直方体で、ビームを長手方向に入射し、ビームの終端が試料中に収まるようにエネルギー・ディグレーダーで飛程を調節した。厚さ5 cmのシンチュウ・

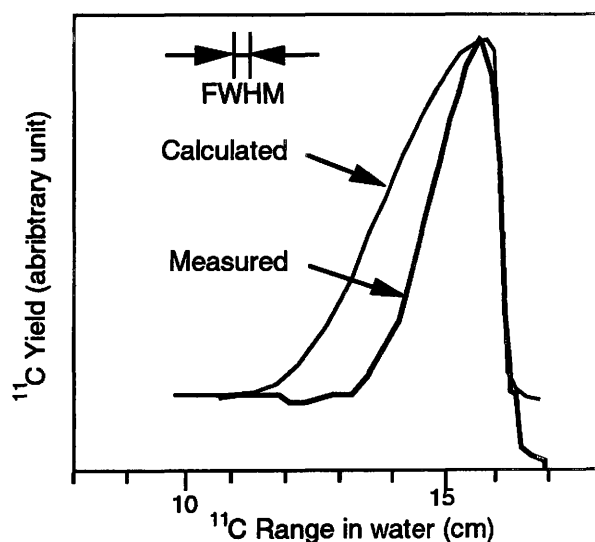


図1  $^{12}\text{C}$  ビームの自己放射化で生じた $^{11}\text{C}$  の分布測定結果。比較の為、Sihverのコードによる計算値を示して有る。

ブロック2個を用いてビームの幅5mmとし、これと垂直な方向はコリメートせず、幅5cmの試料全体を照射した。照射線量は $^{11}\text{C}$ の半減期20.39分を考慮し、照射時間で規定し、30Gy照射した。 $^{11}\text{C}$ 分布の中央のプロファイルを図1に示す。比較のため、Sihver<sup>(6)</sup>のコードを用いて計算した計算値を示してある。計算にはtarget fragmentationは含まれていないので、計算値のカーブは平坦部分だけ上方にシフトして示してある。図の上部にポジトロンCT装置の位置分解能を示してある。

両分布の広がりには有意な差があり、原因はfragmentation反応の角分布のパラメータの選択に問題があると思われるが、未検討である。

測定結果のもう一つの問題は、target fragmentationによるとと思われる平坦部分の大きさがSihverの半理論式から予測した値よりもだいぶ大きい、この理由は現在、説明ができていない。

使用した肺等価物質は通常、線量測定に用いられている。試料の密度を決定するため、試料を秤量したところ、重量の経時的変化が見られた。これは素材が発泡性プラスチックであり、水分の吸着によるものと思われる。試料をデシケーターで乾燥後、経時変化を測定したところ、数日の範囲で最大6%程度の重量変化が認められ、単調増加せず、環境湿度に依存すると思われる。水吸着の性質から表面から内部に向かって水吸着は一様ではないと推測され、この材料の使用に当たっては注意が肝要である。

#### 自己放射化放射能分布の三次元PET測定

平成8年度には重粒子線棟の地下2階の処置室に新型のポジトロンCTが設置され、三次元データ収集が行え、検出効率が向上し、位置分解能も向上しているので、重粒子線の自己放射化法の基礎的実験を再度行い、治療照射した患者の自己放射化分布測定に備える計画だったが、装置の感度校正用の $^{68}\text{Ge}$ 線源の使用許可が大幅に遅れ、11月下旬に使用許可が下り、装置

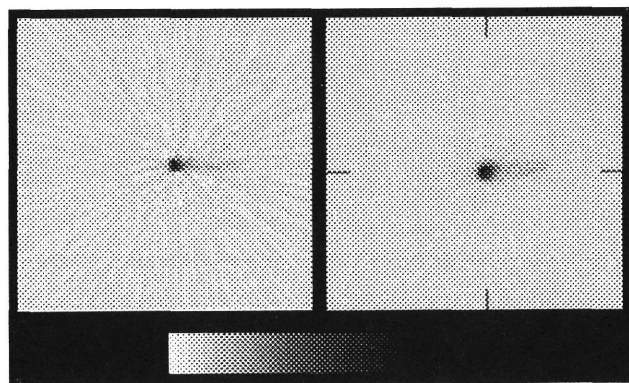


図2  $^{12}\text{C}$ ビーム照射で生成された $^{11}\text{C}$ 自己放射化放射能分布。左図は二次元データ収集、右図は三次元データ収集で測定した。

の調整、12月に特性試験、1月のマシン・タイムで第1回の自己放射化の実験を行った。

新PET装置で三次元データ収集モードで測定した単色 $^{12}\text{C}$ ビームを照射して生じた $^{11}\text{C}$ 自己放射化放射能分布を図2に示す。以前に同一条件で行った二次元データ収集モードで得た分布を比較のため示す。これから三次元データ収集モードによる効率の増加により、明らかに画質が改善されている事が分かる。また、位置分解能が改良された事により、画像が鮮明になっている。

今後は拡大プラグ・ピークを用いた照射実験、照射野を広げ、実際の治療線量照射した場合の画質の検討を行い、治療照射した患者の自己放射化放射能分布測定に備える予定である。

### 3. 参考文献

1. C. A. Tobias, E. V. Bento, M. P. Capp, A. Chatterjee, M. R. Cruty, and R. P. Henke: "Particle radiography and autoactivation," *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 3:35-44, 1977.
2. C. A. Tobias, J. I. Fabrikant, E. V. Benton, W. R. Holley: "Projection Radiography and tomography in 'Biological and medical research with accelerated heavy ions at the BEVALAC 1977-1980.' LBL-112200, 1980, pp.335-346.
3. W. Enghard, W. D. Fromm, H. Geissel, H. Keller, G. Kraft, A. Magel, P. Manfrass, G. Munzenberg, F. Nickel, J. Pawelke, D. Schardt, C. Scheidenberger and M. Sobiella: "The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter," *Phys. Med. Biol.*, 11:2127-2131, 1992.
4. T. Tomitani, M. Sudo, S. Minohara, T. Kohno, E. Takada, Y. Sato, T. Kanai: "Measurement of the distribution of autoactivation in Lucite block." *Proceedings of the Second Workshop on Physical and Biological Research with Heavy Ions*, NIRS-M-90/HIMAC-003, pp.7-8, 1992.
5. T. Tomitani, K. Yoshikawa, M. Kanazawa, Y. Wada and T. Kanai: "Preliminary measurements of autoactivation of  $^{12}\text{C}$  beams with a commercially available PET," in *Proceedings of NIRS International Seminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting*, NIRS-M-103/HIMAC-008, pp.125-130, Nov., 1994.
6. L. Sihver, C. H. Tsao, R. Silberberg, T. Kanai and A. F. Barghouty: "Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ( $Z_1 \leq 26$ ) and nucleus-nucleus reactions ( $Z_1$  and  $Z_2 \leq 26$ )," *Phys. Rev.* 47:1225-1236, 1993.

<sup>a</sup> 放医研放射線科学、<sup>b</sup> 同重粒子、<sup>c</sup> 同治療・診断、<sup>d</sup> 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 (8P-016)

中村尚司<sup>a</sup>、黒沢忠弘<sup>a</sup>、金ウンジュ<sup>a</sup>、中尾徳晶<sup>b</sup>、柴田徳思<sup>b</sup>  
T.Nakamura, T.Kurosawa, U.Kim, N.Nakao, T.Shibata  
上養義朋<sup>c</sup>、中西紀喜<sup>c</sup>、福村明史<sup>d</sup>、隈元芳一<sup>d</sup>  
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 helium ion of 100 and 180MeV/nucleon, carbon ions of 100, 180 and 400MeV/u and neon ions of 400MeV/u. The energy spectra were measured at emission angles of 0, 7.5, 15, 30, 60 and 90 degree 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 400MeV/u 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、二次粒子のうちで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く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)100-400MeV/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 ターゲット中に生成された核破碎放射性生成物を測定する。

(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]生成二次粒子分布の測定

物理汎用実験室内のビームライン PH2 を用いて実験を行った。Fig.1 に示すようにビームライン終端の窓の外側に C, Al, Cu, Pb ターゲットを置いた。使用したビーム粒子の種類・エネルギー、ターゲット厚、測定角度を Table.1 に示す。ターゲットは大きさ 10cm×10cm で、厚さは入射イオンビームが完全に吸収されるようにしている。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 (dE カウンタ) として 15cm×15cm で厚さ 5mm の NE102A プラスティックシンチレータ 3 個を、中性子検出器 (E カウンタ) として 12.7cm 直径×12.7cm 厚の NE213 有機液体シンチレータ 3 個を用いた。E カウンタの前面に dE カウンタを置き、それをターゲット後方 5m のビームライン高さに設置して Table.1 に示す角度に対して測定を行った。また室内散乱の寄与も考慮するために、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バー (10cm×10cm、長さ 60cm) を置いた測定を 90 度の角度で行った。現在まで行ってきた実験の結果、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 プラスティックシンチレータを置き (Fig.1)、その出力をスタート信号とする TOF 法を行うこととした。このため、ビーム強度は 10<sup>5</sup>pps 程度と低く抑えざるをえなかった。また、中性子とガンマ線の弁別を低発光量でも行えるように、測定回路の一部を改良

した。得られた結果の一部を Fig.2 に示す。図は 180MeV/u の C イオンを C ターゲットに入射させたときの中性子エネルギースペクトルである。これから、0 度方向では入射ビームの核子当りエネルギーの約 2 倍となる 370MeV に至る中性子が放出されていることが分かる。この実験では、測定回路の改良前で、下限エネルギーが 20MeV 程度まで測定することしかできなかったが、新しい測定では 5MeV 程度まで下げられることが確認できており、今後これらの再実験を行っていきたいと考えている。

[2] 核破碎生成核種分布の測定

290, 400MeV/核子の C, Ne イオンビームを  $10^8$ pps の強度で厚さ 5mm の銅板をそれぞれ 6 枚及び 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させる厚さである。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。銅箔中に生成した  $^{61}\text{Cu}$  と  $^{44}\text{Sc}$  の分布を見ると、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、二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, 400MeV/u 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。

Table. 1: ターゲット及び測定位置

入射粒子とエネルギー [MeV/nucleon]	ターゲット厚さ [cm]	測定角度 [度]
C 100	C[2] Al[1] Cu[0.5] Pb[0.5]	0, 7.5, 15, 30, 60, 90
C 180	C[6] Al[4] Cu[1.5] Pb[1.5]	0, 7.5, 15, 30, 60, 90
C 400	C[20] Al[15] Cu[5] Pb[5.5]	0, 7.5, 15, 30, 60, 90
He 100	C[5] Al[4] Cu[1.5] Pb[1.5]	0, 7.5, 15
He 180	C[16] Al[12] Cu[4.5] Pb[4.5]	0, 7.5, 15, 30, 60, 90
Ne 400	C[11] Al[9] Cu[3] Pb[3]	0, 7.5, 15, 30, 45, 60, 90

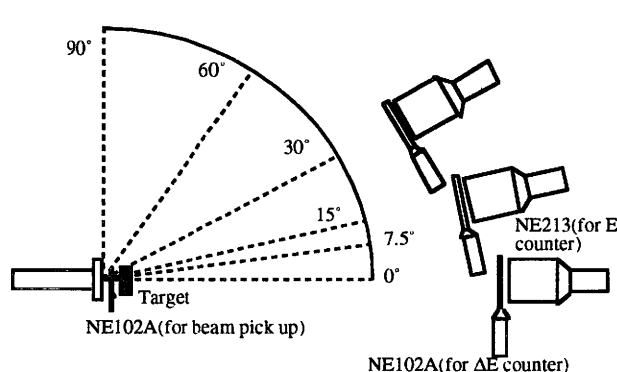


Fig. 1: 実験体系図

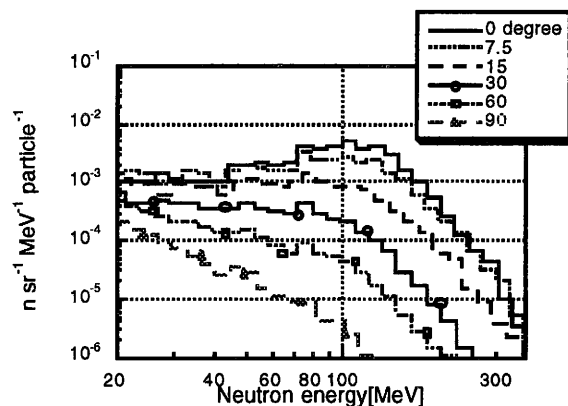


Fig. 2: 中性子エネルギースペクトル (180MeV/u C イオン、C ターゲット)

- a 東北大 CYRIC
- b 東大核研
- c 理研
- d 放医研放射線科学

# 重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究

(8P-017)

平岡 武<sup>a</sup>、小俣 要<sup>a</sup>、福村明史<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、佐方周防<sup>c</sup>、ハンスビクセル<sup>d</sup>  
井上俊彦<sup>e</sup>、池上和律<sup>f</sup>、西沢博志<sup>f</sup>

T. Hiraoka, K. Omata, A. Fukumura, T. Kanai, S. Sakata, H. Bichsel

T. Inoue, K. Ikegami and H. Nishizawa

## Abstract

We prepared five ionization chambers with different wall and build up cap material for measurement of absorbed dose. The chamber readings were converted to absorbed dose to water according to the JARP protocol. The range of variation of the dose estimated for all chambers was  $\pm 0.8\%$  for the 290MeV/u carbon ion beam.

The new type of the depth dose monitor has been developed. This monitor consists of a scintillating fiber block and a CCD camera. The Bragg curve of the carbon ion beam were measured. The results of this measuring system were in good agreement with that of the ionization chamber by correcting the scintillating intensity dependent on the stopping power of the heavy ion.

## 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。

これら研究内容は相補的な関係にあるから、平行して研究を進めてきたが、吸収線量の評価精度の向上に役立っている。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、シンチレーションファイバブロックによる線量分布の測定、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も利用した。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

### I.円筒型電離箱による絶対線量評価

現在、放射線治療のリファレンス線量計のために色々なファーマ型電離箱が市販されている。これらは、壁材や中心電極の材質やその直径がそれぞれ異なっている。ここでは壁材質として、ルサイト、ナイロン、カーボン、A-150、C-552、また中心電極として、アルミニウム、A-150、C-552による6本の電離箱を用いて、陽子線とカーボンイオン線の吸収線量の絶対測定を行った。中心電極の半径は1mmから3mmと多少の差があるが、形状としてはほぼ同型の電離箱である。空洞ガスは全て空気を使用した。70 MeV陽子線の照射はUn-modulated beamの表面位置で、また290 MeV/uカーボンイオン線の照射はUn-modulated

<sup>a</sup>放医研放科 <sup>b</sup>放医研重粒子

<sup>c</sup>千葉がんセ放治 <sup>d</sup>ワシントン大

<sup>e</sup>阪大医学部 <sup>f</sup>三菱電機

beamの表面位置と、拡大 Breagg peak (SOBP)の表面と深さ117 mmで行った。

各電離箱の電荷測定は正負の両極性の平均値を測定した。極性効果は最大0.61%で、ほとんどは0.2%以下であった。 $^{60}\text{Co}$ ガンマ線に対しても同様の結果であった。前記した線量評価法により、まず $A_c$ と $A_w$ を各電離箱について評価した。この計算に対しての定数のほとんどはAndreoraらの値を使用した。測定結果はつぎの如くであった。それぞれの照射位置での測定値の平均値に対して、陽子線の場合0.5%以内で一致した。カーボンイオン線については前記した3測定点に対してそれぞれ、0.6%、0.6%、0.8%であった。このように最大でも0.8%の一致を得たことは、吸収線量評価式や使用した種々の物理定数の妥当性を物語っている。

## II. シンチレーションファイバブロックによる線量分布の測定

従来、重粒子線の深部線量分布測定には多くの手間と時間が必要であった。短時間かつ高精度に深部線量分布を得ることを目的とし、シンチレーションファイバをブロック状に組み立てた検出器と、CCDカメラを用いた測定装置を試作した。本測定装置を用い、エネルギー290MeV/uのカーボンビームのブラッグカーブを測定し、電離箱の値と比較検討した。

図1は試作した深部線量測定装置の概念図である。シンチレーションファイバをブロック状に組み立てた検出器にカー

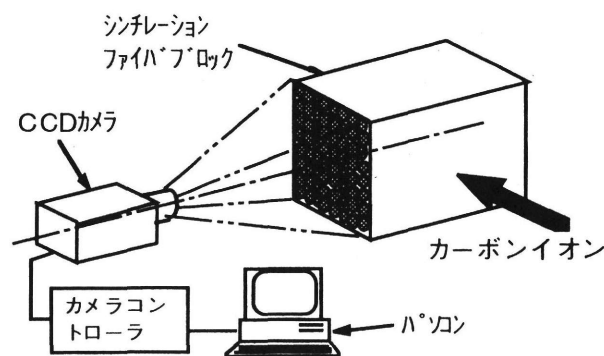


図1 深部線量測定装置の概念図  
ボンイオンを入射させ、ファイバブロック

ク端面の輝度分布をCCDカメラで取り込み、パソコンで画像処理を行う構成である。

HI MACより出射される290MeV/uのカーボンビームを用いて、本測定装置と平行平板型電離箱の2つの方法で測定を行った。ビームは単色ビームおよびSOBPビームの2種類について測定した。

単色ビームについて、図2に本測定装置で測定した輝度分布(生データ)および補正した結果を電離箱の値と比較して示す。生データではブラッグピーク付近でシンチレータの発光量が低下していることがわかる。これは、発光量にLETの依存性があることが原因である。発光量のLET依存性についての補正を行った結果、電離箱による測定値と良く一致した。

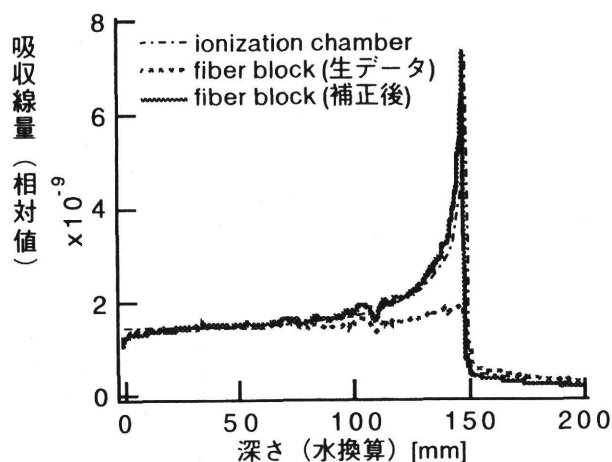


図2 測定結果

## 3. 成果発表

- 1) Hiraoka, T., Omata K., Fukumura A and Takeshita M.: Dosimetry of charged particle beams determined with several Farmer type ionization chambers with different wall materials, 1st Korea Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, Korea, 1996. 9  
Stopping powers and ranges for heavy ions, Jpn. J. Med. Phys., Vol. 15, 91-100, 1995
- 2) Hiraoka, T and Bichsel H.: Stopping powers and ranges for heavy ions, Jpn. J. Med. Phys., Vol. 15, 91-100, 1995
- 3) Hiraoka, T., Omata K., Fukumura A and Takeshita M.: Saturation characteristics and polarity effect for very small ionization chambers. Medical Physics, 22, 1541, 1995
- 4) Bichsel, H. and Hiraoka, T.: Precise measurements of the energy losses of heavy ions, Workshop on Heavy Particles in Biology and Medicine, Aug. 23-25, GSI, Germany, 1995

# 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 (8P-018)

福村明史<sup>a</sup>、平岡武<sup>a</sup>、富谷武浩<sup>a</sup>、  
金井達明<sup>b</sup>、村上健<sup>b</sup>、松藤成弘<sup>b</sup>、外村浩美<sup>b</sup>、二見康之<sup>b</sup>、  
河野俊之<sup>c</sup>、中村尚司<sup>d</sup>

A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani,  
T. Kanai, T. Murakami, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami,  
T. Kohno and T. Nakamura

## Abstract

Projectile fragmentation causes an attenuation of the primary heavy ion beam in a target. Because only a fraction of the high-LET primary particles reaches the Bragg maximum without fragmentation, this effect should be taken into account for the depth-dose calculation and the estimation of the biological effect in the deep-seated tumor volume. Using  $\Delta E$  type scintillator, we have measured the attenuation of 290 MeV/u carbon beam and 400 MeV/u carbon and neon beams as a function of thickness of a target material, which is a kind of compounds including main elements of living bodies. We also selected several metals as target materials. The measured attenuation data show that it is appropriate to select PMMA and polyethylene as a material of the range shifter and the bolus respectively in our carbon beam therapy. From the analysis of the measured attenuation data, we obtained the total charge-changing cross sections. We compared some of them with both other existing data of measurement and the semi-empirical calculation. The good agreement is found.

## 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定量的に把握することは、重粒子線の吸収線量や線量分布並びに生物学的効果を考える上で重要である。そこで本研究では主要生体構成元素等に対する重粒子線の減衰率や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、昨年度までに得られた経験をふまえ、290MeV/u及び400MeV/uのカーボンビーム並びに400MeV/uのネオンビームを用い、多種のターゲットに対し、一次粒子の減衰をターゲット厚の関数として取得し、またこの解析により核反応断面積データを得た。次年度以降ではさらにイオン種、エネルギーおよびターゲット種を順次拡大しデータセットの拡充をはかる一方、二次粒子発生率や角度分布の取得に段階的に着手していく計画である。

なお、昨年度中村グループ(7P-016)と協力して行

ったイメージングプレートによる重イオントラックの測定は、今年度は新規課題(8P-039)として独立した。

## 2. 今年度の研究経過および成果

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。実験体系はFig.1に、実験に用いられたターゲットは、Table 1に示す。

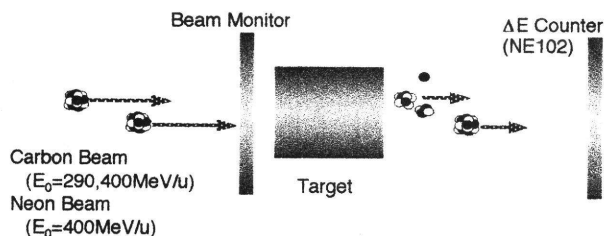


Fig.1 : Schematic view of experimental arrangement

Fig.2には、ネオンビームに対して $\Delta E$ 型シンチレータによって得られた波高スペクトルの一例を示す。図中右方の鋭いピークは、一次粒子であるネオンイオンの $\Delta E$ 検出器中でのエネルギー損失を表しており、そのピーク面積は、ネオンイオン数に相当する。したがってピーク面積を上流のモニターから得られる入射一次粒子数で規格化し、さらにターゲット厚の関数としてプロットすると、各ターゲットに対し、

Table 1: List of materials used as targets

Target material	Symbol
Water	H <sub>2</sub> O
Polyethylene	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>
Polymethylmethacrylate	(C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>
Graphite	C
Polytetrafluoroethylene	(CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>
Calcium Fluoride	CaF <sub>2</sub>
Aluminum	Al
Copper	Cu
Lead	Pb

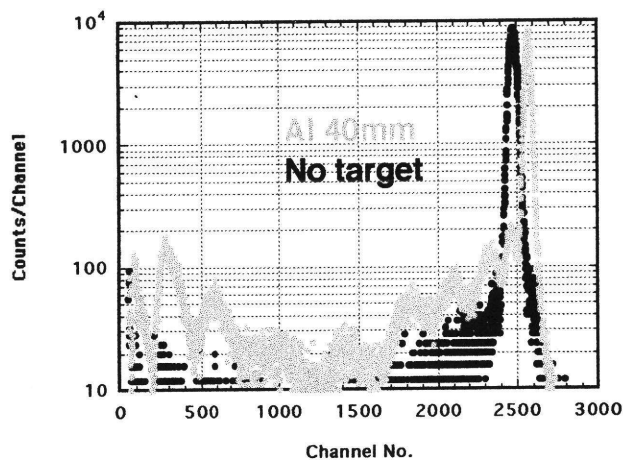


Fig. 2 Pulse height spectra obtained by  $\Delta E$  scintillator for 400 MeV/u Ne

一次粒子の減衰率が得られる。

Fig. 3には、水、ポリエチレン、ルサイト中の400MeV/uのカーボンビームの減衰を示す。昨年度実施した290MeV/uの場合と同様に、400MeV/uの場合もこれら三者に対する減衰率はよく一致している。したがってポリエチレンおよびルサイトは核フラグメンテーション反応の観点からも水等価で、治療用のポーラスやレンジシフトの材料として適当であることがわかる。さらにこのことは治療領域ではあまりエネルギーによらないということが確認できた。

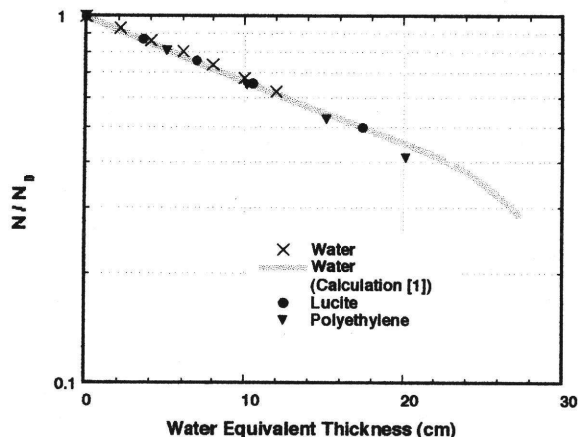


Fig. 3 Attenuation of 400 MeV/u Carbon Beam in Water, Lucite and Polyethylene

次に上記のようにして得られたグラフの傾きから断面積を以下の式を用いて求めた。

$$\sigma_{AZ} \text{ (barn)} = 10^{24} \lambda \cdot A_t / N_A$$

ここで、 $\sigma_{AZ}$ は Total charge-changing cross section、 $\lambda$ はグラフの傾きで平均自由行程( $\text{g}/\text{cm}^2$ )の逆数、 $A_t$ はターゲット物質の分子量もしくは原子量、 $N_A$ はアボガドロ数である。Fig. 4にはカーボン粒子に対するポリエチレンターゲットの断面積を粒子のエネルギーの関数として示す。横方向の誤差棒

は、実験誤差ではなく厚いターゲットの通過前後における粒子のエネルギー範囲を示す。我々の実験値は、現存するLBLおよびGSIの実験値[2, 3]ならびに半経験式の結果[1]とよく一致している。これまでこの領域の断面積データには数に限りがあり、多種類のターゲットに対し、断面積のデータセットが得られたことは有意義である。

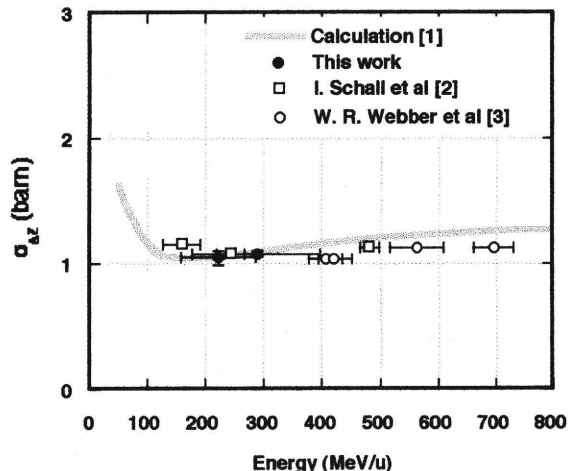


Fig. 4 Total charge-changing cross section of carbon beam in polyethylene

なおPMMAの断面積については、直接PMMAをターゲットとして実験を行う以外に、次式のように水、ポリエチレン及びグラファイトの断面積を組み合わせることもできる。

$$\sigma(\text{PMMA}) = 2 \sigma(\text{H}_2\text{O}) + 2 \sigma(\text{CH}_2) + 3 \sigma(\text{C})$$

このようにして組み合わせにより求められたPMMAの断面積は、例えば400MeV/uのカーボンビームの場合、 $6.61 \pm 0.09$  (barn)であり、予想に違わず直接測定によって求められた $6.48 \pm 0.05$  (barn)と実験誤差の範囲内で一致した。したがって今後、生体構成元素に関するターゲットのデータを拡充すれば、生体中の構成元素の割合がわかる場合、そこでの断面積の推定が可能になるものと思われる。

## References

- [1] Sihver L et al., Total reaction and partial cross section calculation in proton- nucleus and nucleus-nucleus reaction, Phys. Rev., 1993: C47: 1225-1236
- [2] Schall I, Schardt D et al., Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams passing through thick absorbers, Nucl. Instr. and Meth., 1996: B117: 221-234
- [3] Webber WR, Kish JC, Schrier DA, Total charge and mass changing cross sections of relativistic nuclei in hydrogen, helium and carbon targets, Phys. Rev. 1990: C41: 520-532

放医研・<sup>a</sup>放科・<sup>b</sup>重粒子、<sup>c</sup>東工大総合理工、<sup>d</sup>東北大サイクロ



# 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

(8P-019)

松本信二<sup>a</sup>, 後藤文史郎<sup>a</sup>, 佐藤幸夫<sup>a</sup>, 曾我文宣<sup>a</sup>, 船越浩海<sup>b</sup>, 玉野井逸朗<sup>a</sup>, 竹尾漢治<sup>c</sup>

S. Matsumoto, B. Goto, Y. Sato, F. Soga, H. Funakoshi, I. Tamanoi and K. Takeo

### Abstract

The track structure of heavy ion beam has been studying with 6 CMeV/amu carbon from the injector linac of heavy ion medical accelerator in Chiba. The investigation was for the understanding of basic mechanism of to estimate tumor control probability based on obtained biophysical parameters. An irradiation chamber was designed to expose various cells and DNA molecules with heavy ion particle beams. The chamber was coupled with the extracted beam from the terminal of the injector linac. The specimens were irradiated in an atmospheric condition with the beams after passing through the double sheets of Havar foil (5.59  $\mu$ m). Sheets of aluminum foil were set to cover the specimen if the irradiation energy was necessary to reduce. *S. pombe* cells were incubated on a medium supported by a slide glass. The sets were irradiated and examined under a microscope. The cell elongation caused by G2 block was analyzed.

### 1. 研究の目的

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程度理解できるようになってきた。細胞のDNA修復能力は非常に高く、修復が容易な損傷はほとんど修復されているものと思われる。修復不可能な損傷として、確率的には、2本の対向染色体上に約50くらいの損傷が集中する必要がある。本研究においては、細胞失活に直結するDNA多重損傷の生成確率を物理的基礎過程から直接導出することを目指す。この確率より重粒子線の飛跡に沿った、腫瘍の部位におけるTCP（腫瘍の治癒率）を照射量から求められるようにする。

### 2. 年次計画

細胞失活率の推定法確立において、重要な点は重粒子線照射にともなう生体試料からの特性X線、及び電子の発生確率およびそのエネルギー分布である。これらに基づくDNA多重損傷の形成とこ

の多重損傷からシグナルを得て、分裂を停止させる機構（修復の程度を規定している）が重要となる。1997年度

中エネルギービーム室の整備を引き続き進める。照射用のチェンバーを新たに設置し、DNAちゅうの軽元素からのX線測定を目指す。このため、X線測定用の検出器およびビーム・モニターように半導体検出器を配備する。試料は真空中及び大気圧中で照射可能とする。DNA試料及び細胞試料を予定している。特に入射エネルギーを可変としてブラッグピークにおける照射を可能とし、このエネルギーにおける特性X線及びDNA損傷の形態を詳細に調べる。

### 1998年度

粒子線の影響を物理的に考察すると、高いLETによるDNA損傷が多重に局所的に生成されることに起因する場合とDNA中の軽元素のk軌道電子の捕獲による場合とが重大な要因であると推定される。この両者を区別するには入射エネルギーを変えた照射を行うのが一つの方法である。前者は粒子の停止エネルギー直前(0.25MeV/u)、後者は0.8MeV/uにそれぞれの極大値がある。入射エネルギーをフィルターを通じてエネルギーを減衰させて照射を行う。あるいはスライドグラス上に試料を塗布し、このスライドグラスをビームに対して、例えば170度方向に配置し、空気のエネルギー損失を利用してスライドグラス上の各位置が種々の入射エネルギーに対応するようにする。このような方策により入射エネルギーを精細に変化させた照射を行い、それに基づく物理学的あるいは生物学的測定を行う。

### 3. 研究経過および成果

中エネルギービームを用いて生体関連物質の照射を容易ならしめるため、試料ホルダーおよび試料を入れる鞘状の容器を作り、これを真空照射容器に入れる方法を採用した。この容器にビームを導くため2.2 $\mu$ mの厚さのハーバー・フォイルをビー

ム入り口に貼った。このチェンバーを用いて、胞子の照射を行った。この粒子線通過に伴う膜面に形成された孔のサイズを蛍光物質の通過確率より測定した。粒子線の2次元的作用断面積を測定する基礎となる方法である (Rev. Sci. Instr. 発表)。

この照射容器の経験を基に、多数の試料が迅速に照射できるような照射槽を設計、製作した。今回は5.59 μmのハーバーフォイルを2枚使用した。

今後の研究計画遂行のため、高分子や細胞などの生体試料を効率よく照射できる試料照射装置を設計製作した。特徴は水分を含む試料を照射する必要から大気照射を可能にすること、多数の試料が効率よく照射できること、照射エネルギーを可変にすることができることなどである。ビームを大気中に導くためハーバー・フォイルを2枚使用し、さらに、万一これらが破損しても大気を遮断するために小さい体積の鞘状の試料容器とした。

これを用いて炭素ビームを6MeV/uで照射しその後の細胞生残率および細胞成長を顕微鏡下で調べた。図から読みとれるようにある場合には10倍にも伸張することが分かった。更に、アルミニウムフォイルを用いたエネルギーを減少させた実験においては、プラグピークに近づくにつれ膜面の直接的な破壊が観察されている。

仕様

1. 試料ホルダー

- A. フィルター (25mm) 用, 12連
- B. スライドガラス (76x26mm) 用, 4連

2. エネルギー減衰用フィルター

アルミニウム・フォイル (15 μmの間隔で10枚)

3. 大気圧用フィルター

ハーバー・フォイル (5.59 μm) x 2枚  
(付) ハーバ・フォイルによるエネルギー損失

Thickness	Energy Loss (C at 6MeV/u, 72MeV)
2.2 μm	150 keV/u, 1.8 MeV
5.59 μm	381 keV/u, 4.573 MeV

参考文献

松本信二, 後藤文史郎, 佐藤幸夫他: 粒子線生物学 II; III, 放射線科学 38, 298-305, 1995; 39, 375-381, 1996.

成果発表

1.Changes of blood plasma element contents in X-rays irradiated

mice by PIXE analysis. Int.J.PIXE, 5, (2 & 3), 85-95, 1995

2. PIXE studies on potassium and calcium in mouse blood plasma after transplantation of EL-4 tumor cells. Int.J.PIXE, 5, (4), in press, 1995

3.Survival rates of yeast cells along the beam path of high-energy particles. Proc. 10th ICRR 1,447 (1995)

4. Application of 6MeV/n heavy-ion beams to biophysical experiments. Rev. Sci. Instr. 67(5) 2000-2004, 1996

5. PIXE studies on intestinal tract damages of mice induced by radiation. Int. J. PIXE 6 in press, 1996

6. 粒子線の生物照射とPIXE, PIXEシンポジウム, 京都大学, 10月, 1996年

7. 重粒子線照射による腫瘍細胞EL-4の増殖抑制 放射線影響学会第39回大会, 関西医科大学 11月, 1996年

\*放射線医学総合研究所, †東京医科歯科大学 ‡千葉大学真核微生物研究センター

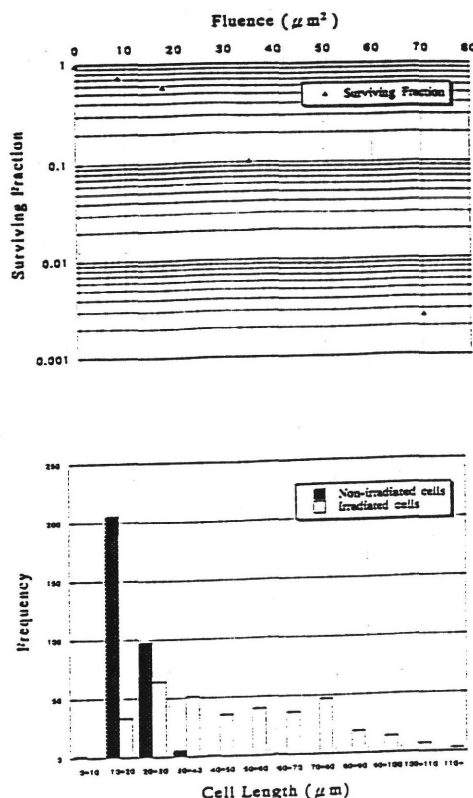
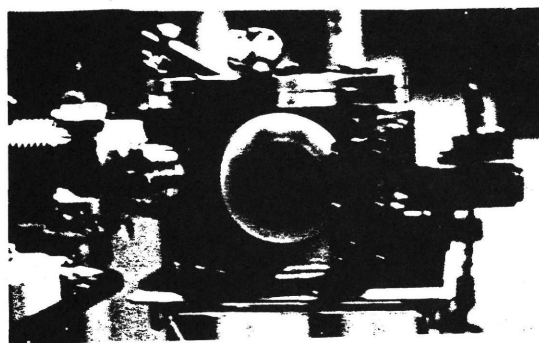


図1. 炭素ビーム照射による生残率と12時間後の細胞サイズ (42.5 particles/μm²の照射)

# 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

(8P-020)

養原伸一<sup>a</sup>, 野田耕司<sup>a</sup>, 金沢光隆<sup>a</sup>, 金井達明<sup>a</sup>

米田隆弘<sup>b</sup>, 山田 有喜<sup>b</sup>, 田川憲男<sup>b</sup>, ケルマンシャヒ バフマン<sup>b</sup>, 守屋正<sup>b</sup>

S. Minohara, K. Noda, M. Kanazawa, T. Kanai

T. Yoneda, Y. Yamada, N. Tagawa, B. Kermanshahi, T. Moriya

**Abstract:** In this paper, the relation between a motion of organs and a respiratory signal is analyzed to improve the irradiation system synchronized with a patient's respiratory motion. Based on the obtained results, it has been found that a target in organs moves through a 1-dimensional straight-line in the ultrasonic images and its position on the line is in proportion to a respiratory signal. This means that it is possible to use a respiration to estimate the target's position more effectively. Additionally, a method of adjusting an ultrasonic sensor is developed so as to observe the same ultrasonic images when planning and/or proceeding treatment. This helps to analyze the data in off-line just before treatment to realize a real-time monitoring of motion of organs.

### 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）の変動に同期させて照射する方法（呼吸同期照射）の開発・研究を行なう。なお放医研では本共同研究の成果を含めながら、臨床化のための開発・整備が進められ、平成8年2月に患者への最初の重粒子線呼吸同期照射に成功した。その後、全治療室に呼吸同期照射システムを整備し、現在は全ての肺・肝がん患者の重粒子線治療に呼吸同期照射を利用している。本共同研究では臨床の現状をにらみつつ、より安全かつ安定した高い治療精度を達成するための基礎的な部分に重点をおいて研究を進めていく予定である。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

本年度は現状の呼吸同期照射法をより効果的なものに改善することを目的とし、超音波画像による臓器の動きの解析ならびにその実時間モニタに関する基礎的研究を中心に行なった。

### (1) 呼吸曲線と臓器変位の関係

臓器は呼吸に依存して概周期的に変位する。そこで呼吸信号と臓器の動きの定量的な関係を明らかにすれば、治療時にかん部位の位置を呼吸信号の観測値から推定でき、画像処理によるがん部位の実時間追跡処理が容易になる。超音波画像上の特徴的な輝度パターンを持つ部位を標的とし、その位置を呼吸数周期分にあわせて画素単位で検出・追跡した結果を図1に示す。

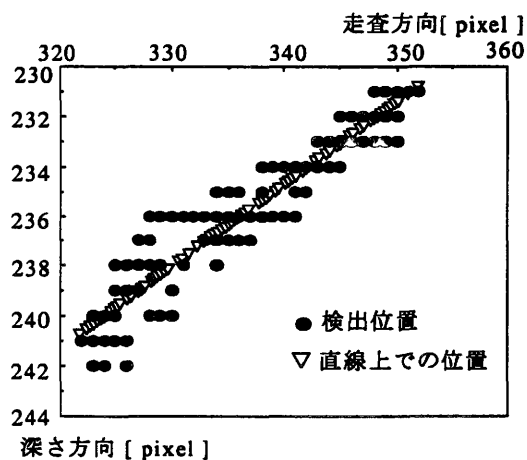


図1 標的部位の画像上での軌跡

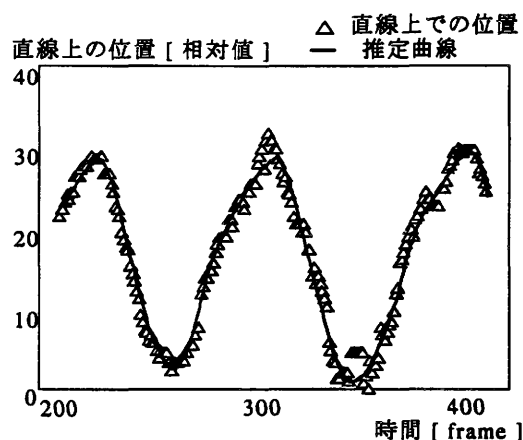


図2 標的部位の時間的変位

横軸は超音波のスweep方向、縦軸は深さ方向を画素単位で表す。図中、黒丸が検出位置、三角がこれらに当てはめた直線上への投影を表す。他の画像についても同様の実験を行ない、常にほぼ直線運動として近似できることを確認した。この直線上での位置を時間波形として表示したものが図2の三角である。

さらに臓器の変位と呼吸信号との相関が非常に強いことから、変位は呼吸波形のスケール倍で表現できると仮定し、そのスケールを最小二乗法でデータから求めた。結果得られた波形(呼吸信号のスケール倍の波形)が図中の実線で示したものである。これより変位は呼吸波形から精度良く推定できることが確認できた。なお、現在3次元的な変位の解析を行なっている。

### (2) ロボットによる超音波探触子の制御

上述の解析は治療計画時に行なうことになるため、治療時にも同じ画像が得られるように超音波探触子のあて方を調整しなければ有効ではない。治療計画時には、注目している標的をモニターするために最適な探触子のあて方は医師が決定することになる。この場合、探触子の体表面上の位置はマーカ等によって記録することができるものの、探触子を押しあてる向きについては定量的な記録が困難である。治療時には照射室に人間が滞在することはできないため、ロボットマニピュレータによって探触子を設置する必要があり、その際、治療計画時と同じ画像が得られるようにマニピュレータを制御しなければならない。(図3参照。2枚の扇型が現在得られている断層像と目的とする断層像を示している。)

ここで、画像輝度値の類似度を直接評価するような方法では膨大な計算量を要し、実用的ではない。そこで、目標としている設置状態で観測される断面と現在観測している断面が交差している直線をまず検出し、これをもとに幾何学的な計算(詳細は省略)によって目標断面が得られる向きに探触子を回転させる手法を開発した。この方法では交差直線をいかに正しく求めるかが最終的な精度を大きく左右する。図4に示す画像上の $r$ 方向の1次元信号の類似度を

計るために、今回はパターン形状に関する特徴を利用するフーリエ位相相関法を用い、また呼吸による各点の輝度値の概周期性(図4中の周期波形)も利用することによって、比較的信頼性の高い結果が得られた。今後、本手法の有効性を定量的に評価する必要がある。

### 成果発表

- (1) 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, 電気学会論文誌(投稿中)
- (2) 米田, 鈴木 他: 重粒子線治療への適用を目的とした呼吸との相関に基づく肝臓内部変位の推定, 日本エムイー学会大会(1997.4 発表予定)
- (3) 山田, 田川 他: 重粒子線治療のための超音波画像を用いるがん部位位置合わせ手法, 日本エムイー学会大会(1997.4 発表予定)

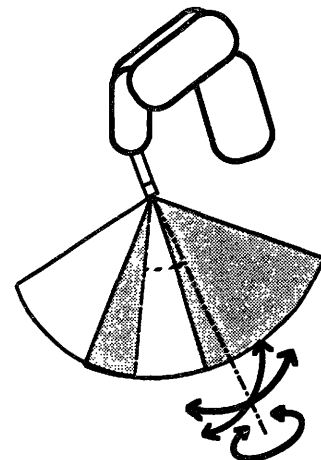


図3 ロボットによる探触子制御

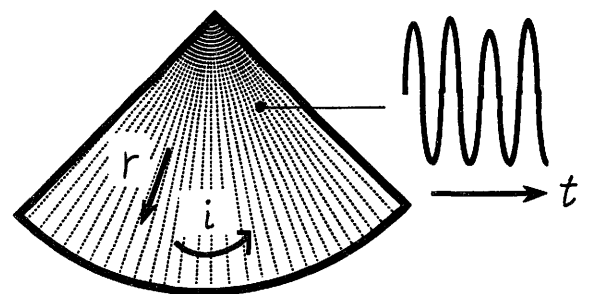


図4 超音波画像の分解

- a: 放医研 医用重粒子物理工学  
b: 東京都立大 電気工学科

# 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

(8P-021)

山本幹男<sup>a</sup>、安田仲宏<sup>a</sup>、山岸みのり<sup>e,a</sup>、貝塚洋志<sup>f,a</sup>、蔵野美恵子<sup>a</sup>、古角智子<sup>a</sup>、  
金井達明<sup>b</sup>、石樽信人<sup>c</sup>、古川章<sup>d</sup>、宮原信幸<sup>b</sup>、小倉紘一<sup>g</sup>

M. Yamamoto<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>a</sup>, M. Yamagishi<sup>e,a</sup>, Y. Kaizuka<sup>f,a</sup>, M. Kurano<sup>a</sup>, T. Kokado<sup>a</sup>,  
T. Kanai<sup>b</sup>, N. Ishigure<sup>c</sup>, A. Furukawa<sup>d</sup>, N. Miyahara<sup>b</sup>, and K. Ogura<sup>g</sup>

### Abstract

This is a feasibility study to apply an atomic force microscope (AFM) to the quantitative analysis for minute etch pits on CR-39. The value of bulk etch which was removed during chemical etching process on a CR-39 was measured directly using AFM. The growth curves of the Si track diameter and length were obtained by AFM and optical microscope.

### 1. 研究の目的

重粒子線によるがん治療などを効果的に推進するためには、重粒子線照射を治療条件下で評価することが必要である。現状では、治療条件の高線量下で個々の飛跡を微細に観察し精密に評価できる可能性のある手法は本法以外にない。

本研究は CR-39 固体飛跡検出器を原子間力顕微鏡で観察することにより、飛跡構造を解析し CR-39 に対するエネルギー付与を明らかにし、治療照射条件下での効果評価法を開発しようとするものである。

本法が確立されればこれ以外にも、スペースシャトル内での宇宙線の観測、細胞レベルの解析を必要とする生物照射実験、あるいは材料照射実験における照射材料、のナノメートル領域での線量等の評価にも応用が考えられる。

### 2. 年次計画

1~3年目には、CR-39を重ねた検出器を用い、1) 原子間力顕微鏡 (AFM) による微小エッチピット像のイメージング法の開発、2) AFM 画像を

画像処理、自動計測する手法とソフトウェアの開発、3) 飛跡構造の解析、を行なう。4~5年目には、4) 本方法を照射線量評価に反映させる手法の検討。5) 生体への効果の解析、他領域への応用への検討を行なう。

前年度までに 135~400 MeV/u の炭素イオンの飛跡を数分のエッチングのみで観察できることを示した。また、 $10^8$  particles/cm<sup>2</sup> 程度の高密度照射においても本方法が有効であり十分観察に耐えることを明らかにした。一方で、後述の飛跡生成感度を核飛跡 (エッチピット) の頂角より計算した結果、光学顕微鏡による測定方法より顕著に低くなっており、飛跡生成構造が光学顕微鏡による測定領域と異なるためなのか、原子間力顕微鏡による定量的な分析法を確立していないためなのか明示する課題を残した。

### 3. 今年度の研究経過及び成果

本年度は主に、1) 原子間力顕微鏡による定量的な分析法を確立すること、2) 従来の測定法である光学顕微鏡の方法との比較、に重点をおいた。

1) エッチング時間を段階的に 10 分、20 分 … 300 分と光学顕微鏡の測定領域まで増やしていくことにより、原子間力顕微鏡による測定と光学顕微鏡による測定が、矛盾なくつながることを示した。また、原子間力顕微鏡では、エッチピットの成長の様子を細かくとらえることができた。原子間力顕微鏡で取り扱うエッチピットが、光学顕微鏡で取り扱うもの (この領域では、相似形でエッチピットが成長すると考えられている) を単に縮小

したものではないことをしめすものでエッチング開始当初は特に深さ方向の進行が遅く、エッチピット自体も徐々に鋭い形に成長する様子を初めてとらえたものである。図1はエッチング時間(10分、20分…60分)が異なるエッチピットのプロファイルを表したものである。

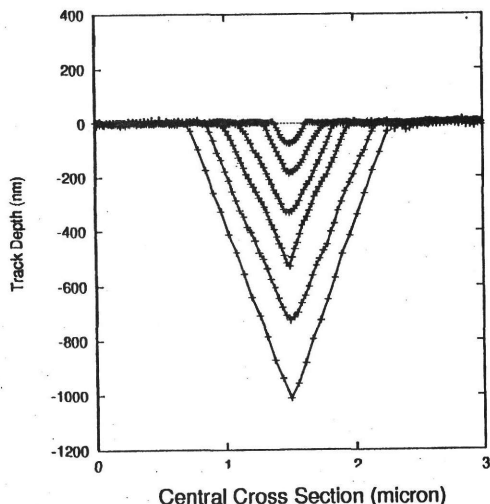


図1 エッチピット成長の様子。

2) エッチングによって生成する核飛跡のエッチピットの径( $D$ )、深さ( $L$ )等、及びエッチングによって削り取られる表面の深さ(バルクエッチ量)( $B$ )は、CR-39の照射粒子に対する感度を与えるが、前年度からの課題のひとつである深さ情報を用いて計算する場合に感度を低く見積もってしまうことの理由付けを行なうことができた。図2は、 $Rel$ と感度の関係を示すグラフで、光学顕微鏡により測定した感度と原子間力顕微鏡で測定した感度を比較して、エッチング時間の短いところでは前年の結果同様、感度は低くなっているが、エッチング時間が長くなるほど光学顕微鏡によるものに近付いている。

3) これらと同時進行で定量的な分析法を確立するための方法として、バルクエッチ量の測定を行なった。CR-39をエッチングの際に接着剤で部分的にマスクすることでエッチングされる部分とされない部分をつくり、バルクエッチ量を段差としてAFMで測定する手法を確立した。マスク法を用いてAFMにより測定されたバルクエッチ量(段差)を図3に示す。従来法ではバルクエッチ量を $^{255}Cf$ などの fission fragment のエッチピットの径で近似して使用されていたが、この方法が

AFMの測定領域にも適応できることも判明した。

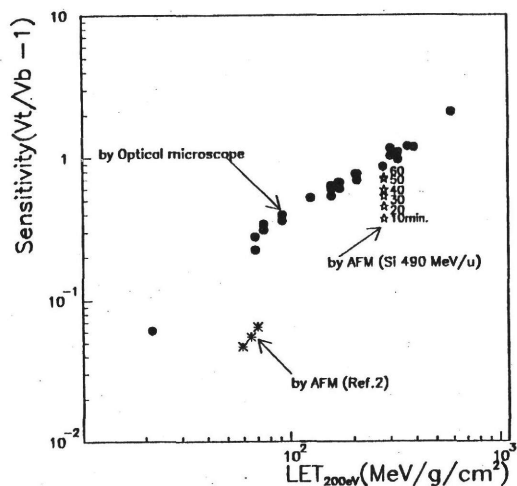


図2  $LET_{200eV}$ と飛跡生成感度の関係。

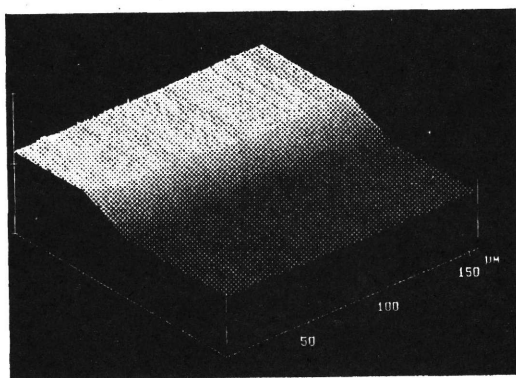


図3 段差として測定されたバルクエッチ量。

#### 4. まとめ

エッチピット成長の過程を細かく観察することに成功し、これまで相似形を保ったまま成長すると信じられていたが、表面付近では深さ方向の成長が遅いことが判明した。CR-39における感度測定において鍵となる測定量であるバルクエッチ量の精密測定法を確立した。今後、LETの較正や再現性の確認、統計量をあげるための工夫に取り組む予定である。

#### 5. 本年度の成果

- 1) 18th International Conference on Nuclear Track in Solids, EGYPT, oral presentation.
- 2) M. Yamamoto, N. Yasuda *et al.*, Radiation Measurements, in press.
- 3) その他、学会発表等 8 件

放医研<sup>a</sup>放射線科学、<sup>b</sup>医用重粒子物理、<sup>c</sup>内部被曝防護、<sup>d</sup>障害基盤、<sup>e</sup>東邦大理、<sup>f</sup>東大システム量子工、<sup>g</sup>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

(8P-022)

吉田陽一<sup>a</sup>、勝村庸介<sup>b</sup>、千歳範壽<sup>b</sup>、堂前雅史<sup>c</sup>、左志華<sup>b</sup>、土肥宏一<sup>b</sup>、村上健<sup>d</sup>  
Y. Yoshida, Y. Katsumura, N. Chitose, M. Domae, Z. Zuo, K. Dohi and T. Murakami

### Abstract

Experiments of ion beam pulse radiolysis were carried out to determine the yields of the products of water radiolysis. Aqueous potassium thiocyanate (KSCN) solutions were irradiated with 10  $\mu$ sec pulses of 21 MeV  $^4\text{He}^{2+}$  ions from HIMAC, and the yield of  $(\text{SCN})_2^-$  formed by the reaction between OH and  $\text{SCN}^-$  were measured. The  $\text{SCN}^-$  concentration was varied from  $5 \times 10^{-4}$  to 0.35 M, which corresponds to OH lifetimes of 200 to 0.3 ns, respectively. The yields were substantially smaller than those in the electron beam pulse radiolysis, which shows that the intratrack reactions are more important for the radiolysis of helium ions. The data also suggest that the initial species are produced more densely for helium ions than electrons.

### 1. 研究の目的及び年次計画

生物体や原子炉など水が多量に存在する系に対して放射線が照射される際には、水の放射線分解生成物の作用が重要である。このとき、反応する分解生成物の量を知る必要があるが、そのためには、照射直後からの分解生成物の量や分布の時間変化を理解することが不可欠である。今までに、電子線や $\gamma$ 線については多くの実験が行われ、特に $e_{aq}^-$ についてはパルスラジオリシス法を用いて数十ピコ秒から収量が測定されている。しかし、重粒子線照射における生成物の時間変化についてはほとんど測定されていない。そこで、本研究グループでは、HIMACのイオンビームを用いたパルスラジオリシス法で分解生

成物の収量を測定することを目的とする。この実験から分解生成物の時間変化を調べ、さらに将来的には、イオンビームのトラック構造を検討することを目指している。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

実験では中エネルギービーム照射室で $\text{He}^{2+}$ を照射した。実験装置は図1に示されているように基本的には昨年度と同じであり、ウィンドウに最も近い部分 100  $\mu\text{m}$ での生成量をレーザー光の吸収から求めた。試料への入射エネルギーは 21 MeV、測定部分の平均 LET は水で 35 eV/nm と計算される。今年度の変更点は 2 点ある。1つは分析光を照射部通過前にスリットで切るようにしたことであり、これにより光路調整が容易になった。もう1つは線量評価が可能になったことである。線量はウィンドウ全体に到達する電荷から計算するが、ビームが均一でない場合には分析光の通る部分のみに到達するビーム量が必要になる。そこで、CTA フィルムに照射して

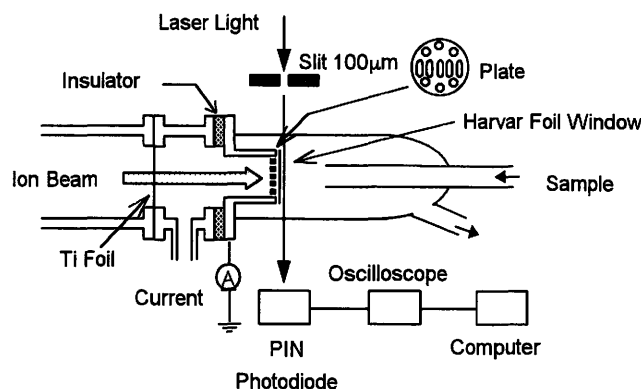


図1. 実験装置

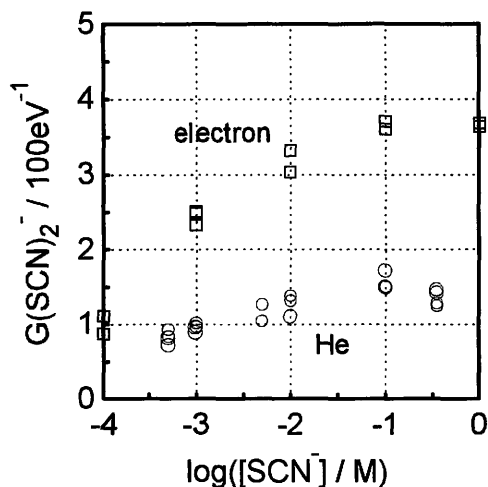


図 2. 酸素溶存 KSCN 水溶液中での  $(\text{SCN})_2^-$  の収量。□: 28 MeV 電子線, ○: 21 MeV He イオン。

その吸光度変化を走査型分光光度計で測定した。これによりビームの空間分布がわかり、分析している部分の線量を評価できるようになった。

パルスラジオリシスでは短いパルス幅で強度の高いビームが求められる。しかし、現段階では分析可能な強さの信号を得るために  $10\mu\text{s}$  程度のパルス幅が必要であり、パルス内での生成物の減衰が問題となっていた。これについては、パルス直後の減衰が主に 2 次反応を示すので、パルス内での減衰も 2 次反応が支配的と考えて減衰前の生成量を求めた。

実験に用いた試料は KSCN 水溶液である。KSCN 水溶液では OH と  $\text{SCN}^-$  の反応で生成する  $(\text{SCN})_2^-$  が  $475\text{ nm}$  付近に吸収をもつ。これを  $\text{Ar}^+$  レーザーの  $488\text{ nm}$  の光で測定した。 $(\text{SCN})_2^-$  の収量と KSCN の濃度の関係を図 2 に示す。各濃度  $[\text{SCN}^-]$  における  $(\text{SCN})_2^-$  の収量は、反応速度定数を  $k$  で表すとき、照射後  $(k[\text{SCN}^-])^{-1}$  の時刻での純水中の OH の収量を表すことが知られている。 $\text{SCN}^-$  の場合、速度定数は  $k = 1.1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  であるから、図は  $100\text{ ps}$  から  $1\text{ }\mu\text{s}$  程度の時間領域に相当する。図には電子線照射の結果も合わせて示している。この図で、濃度が  $0.1\text{ M}$  以上 (すなわち、 $k[\text{SCN}^-]$  が  $10^9$  以上) に

については後述の問題があるが、全体に  $\text{He}^{2+}$  イオン照射で収量が小さいのが明らかである。水の分解生成物の初期収量は線種に依らず一定と考えられているので、この実験結果からイオンのほうがトラック反応で失われる量が多いことが確認できる。一方で、初期収量が同じならば高濃度で値が近づく傾向を示すはずだが、図 2 では見られない。この理由の 1 つとして、初期のトラック内で  $(\text{SCN})_2^-$  が高濃度に生成した場合に一部がトラック内反応で失われていることが考えられる。この傾向がイオン照射で著しいということは、電子線よりもイオンビームのトラックで分解生成物が高密度に存在することを表していると推測できる。

今後は OH の収量についての解析を進めるとともに、もう 1 つの重要な生成物である  $\text{e}_{\text{aq}}^-$  についての実験を行う予定である。

### 3. 成果発表

- 1) N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, K. Ishigure and T. Murakami: "Pulse radiolysis of aqueous solutions with helium ion beams", International Workshop on Interfacial Effects in Quantum Engineering Systems (水戸、1996.8)
- 2) 千歳、勝村、左、土肥、石樽、堂前、村上: "HIMAC のイオンビームを用いたパルスラジオリシス II - チオシアン酸イオンの濃度と収量の関係 -", 第 39 回放射線化学討論会 (筑波、1996.10)
- 3) N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, Z. Zuo, K. Ishigure and T. Murakami: "Radiolysis of aqueous solutions with pulsed ion beams", The 7th China-Japan Bilateral Symposium on Radiation Chemistry (Chengdu, 1996.10)

<sup>a</sup> 阪大産研、<sup>b</sup> 東大工、<sup>c</sup> 産創研、

<sup>d</sup> 放医研重粒子



# 宇宙放射線（重イオン）の遮蔽に関する研究

## Basic studies on the shielding characteristics of terrestrial and lunar materials

(8P-024)

藤高和信<sup>a</sup>、中村尚司<sup>b</sup>、大石晃嗣<sup>c</sup>、S. L. Huston<sup>d</sup>、  
G. D. Badhwar<sup>e</sup>、保田浩志<sup>a</sup>、高田真志<sup>a</sup>、内堀幸夫<sup>a</sup>  
K. Fujitaka, T. Nakamura, K. Oishi, S. L. Huston,  
G.D. Badhwar, H. Yasuda, M. Takada, Y. Uchihori

### Abstract

Optimization of shielding materials is important to protect humans from space radiation. This study examined the effectiveness of aluminum shielding by focusing the fragmentation pattern of heavy nuclei.

### 1. 研究の目的および年次計画

宇宙を舞台にした人類の活動は確実に広がってきている。21世紀初頭には宇宙ステーションでの宇宙飛行士の長期滞在が予定されており、月や火星へのミッションも現実化してきた。磁場が弱く高エネルギー重荷電粒子線に曝される宇宙空間で長期間滞在するためには、宇宙粒子線から人体を防護するための適切な遮蔽が不可欠である。しかし、高エネルギー粒子線が遮蔽材を通過する際の破碎反応（フラグメンテーション）のプロセスにはまだ不確かな点が多い。そこで、本研究では、遮蔽材として利用の可能性がある物質に重粒子線ビームを照射し、遮蔽効果を確認するとともに、発生するフラグメント粒子による被ばく線量の増大の程度について考察する。得られた結果は、荷電粒子線の被ばく線量算定用コードの入力データとしての利用をはかるとともに、遮蔽材の質および量の最適化をはかるための基礎データとして提供する。

### 2. 今年度の研究経過および成果

遮蔽材として、宇宙船の壁材等に広く利用されているAlを選んだ。また、人の線量評価を念頭に、5 cm厚（骨髄深さに相当）の組織

等価物質（京都科学、タフウォーターファントム）も用いた。遮蔽効果の評価には、ガラス線量計（東芝硝子、SC-1）および固体飛跡検出器（フクビ、CR-39）を用いた。HIMAC生物照射室において、Alの厚さを変化させながら290MeV/u炭素線ビームを同じ粒子数（入射位置で0.01Gyずつ）照射した（図1）。ガラス線量計は照射後2日目に読み取り、<sup>137</sup>Cs- $\gamma$ 線相当の吸収線量を評価した。CR-39は、6N NaOHで60°C、12hrでエッチングし、光学顕微鏡（ $\times 1000$ ）によってエッチピットを観察した。0、1.58、17.4 g cm<sup>-2</sup>厚さのAlで遮蔽した場合における、組織等価物質表面と深さ5 cmでのエッチピットの形状分布を図2に示す。Alを遮蔽材として用いた場合、本実験条件で観察されるフラグメント粒子はわずかであると判断できる。また、ガラス線量計の測定値から、飛程終端以後数cmでの低LET 2次放射線による寄与を正確にとらえる必要性が示唆された。

### 3. 研究発表

- 1) 藤高和信：宇宙環境の放射線防護、非破壊検査、45-4, 264-269, 1996.
- 2) 保田浩志、藤高和信：宇宙天気シンポジウム、豊橋、1997.1.

<sup>a</sup>放医研・第3研究G、<sup>b</sup>東北大学・サイクロトロンRIセンター、<sup>c</sup>清水建設宇宙開発室、<sup>d</sup>McDonnell Douglas Aerospace、<sup>e</sup>NASA Johnson Space Center

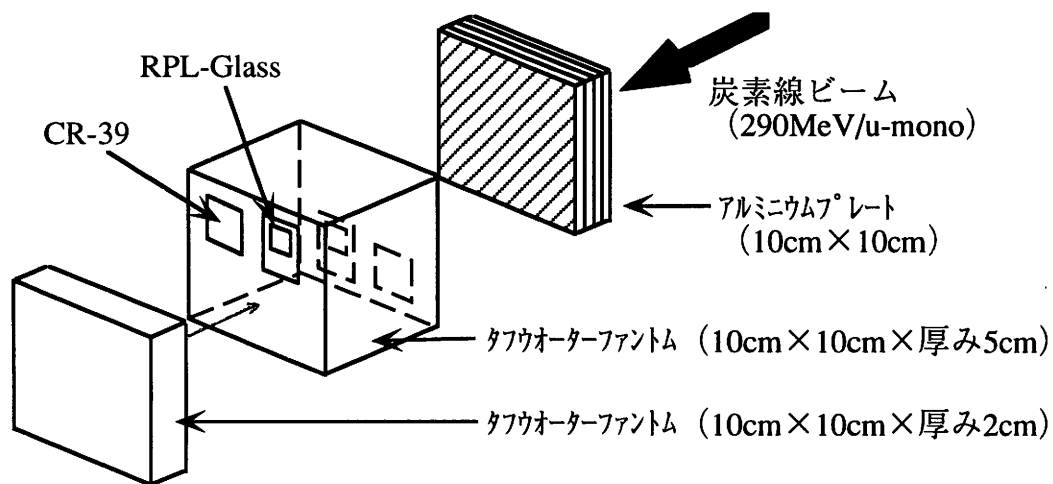


図1 照射実験の概略.

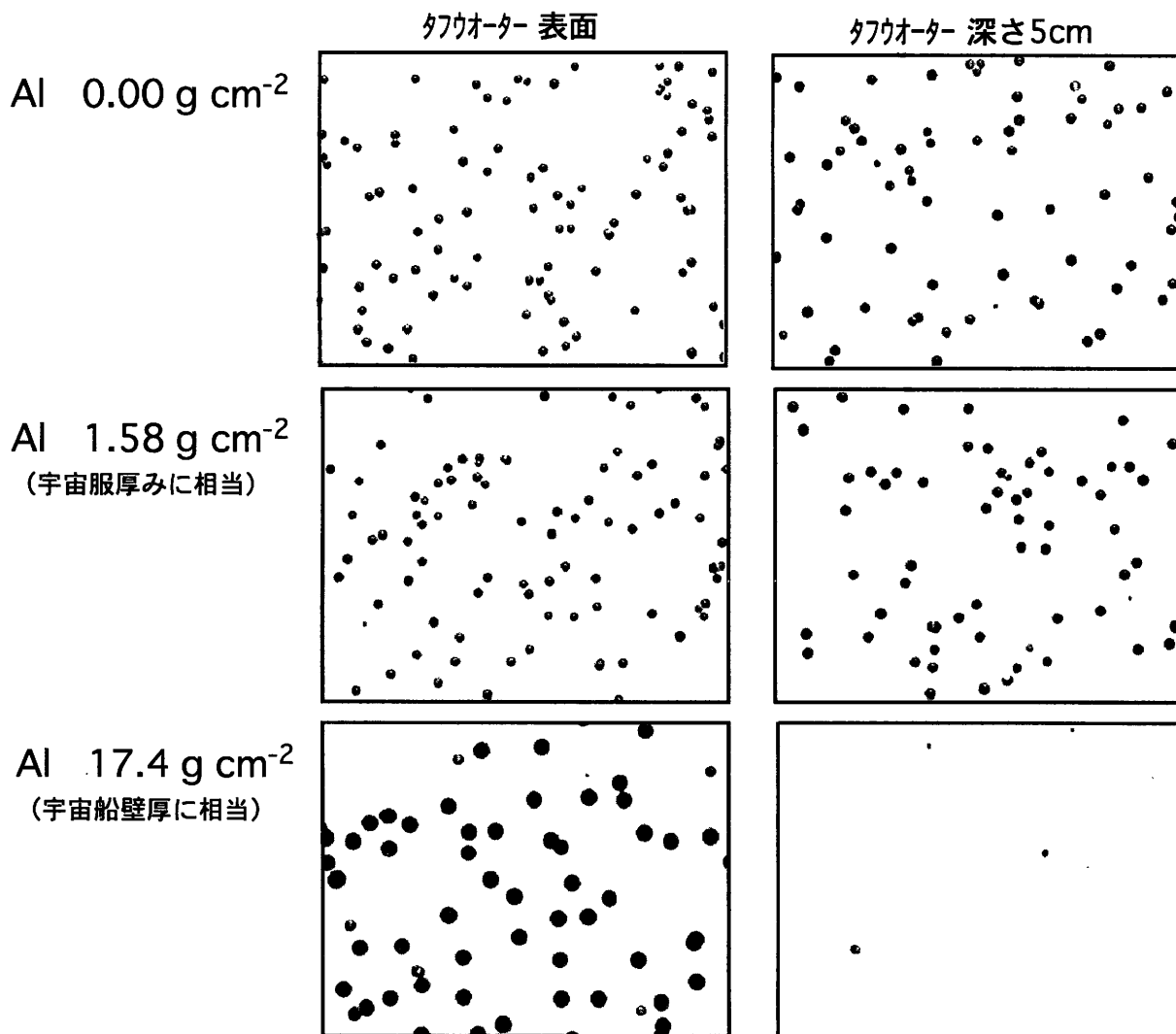


図2 異なる厚さのAlおよび組織等価物質を通過したCビーム (290MeV/u、mono) によって形成されたCR-39上のエッチピット.

# 短寿命 $\beta$ 放射性核 $^{21}\text{F}$ の電磁気モーメント Electromagnetic Moments of Short-Lived $\beta$ Emitter $^{21}\text{F}$

(8P-026)

松多健策<sup>a</sup>、大西崇<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、野尻洋一<sup>a</sup>、北川敦志<sup>b</sup>、取越正己<sup>b</sup>  
佐々木誠<sup>a</sup>、山口貴之<sup>a</sup>、三宅徹<sup>a</sup>、佐藤和則<sup>a</sup>、南園啓<sup>a</sup>、谷垣実<sup>a</sup>、大坪隆<sup>c</sup>、大隅文江<sup>a</sup>、  
村元康人<sup>a</sup>、大井伸哉<sup>a</sup>、福田茂一<sup>d</sup>、百田佐多生<sup>d</sup>

J.R. Alonso<sup>e</sup>、G.F. Krebs<sup>e</sup>、T.J.M. Symons<sup>e</sup>

K. Matsuta, T. Onishi, M. Fukuda, T. Minamisono, Y. Nojiri, A. Kitagawa,  
M. Torikoshi, M. Sasaki, T. Yamaguchi, T. Miyake, K. Sato, K. Minamisono,  
M. Tanigaki, T. Ohstubo, F. Osumi, Y. Muramoto, S. Oui, S. Fukuda, S. Momota,

J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons

## Abstract

HIMAC, the heavy ion synchrotron, is a powerful tool which provides secondary beams of unstable nuclei for the various field of studies such as the study of nuclear moments. In the present experiment, the magnetic moment and the quadrupole moment of  $^{21}\text{F}$  were determined as  $\mu=3.9194(12) \mu_N$  and  $Q=110(22)$  mb (based on  $Q(^{19}\text{F}^*)=110(22)$  mb).

## 1. Research goals

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]. Once  $Q$  moments are determined, such unstable nuclei will be good probes to the internal fields in various materials for the solid state physics research.

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.

As a step toward the systematic study of the  $Q$  moments, the electromagnetic moments of  $^{21}\text{F}(I^\pi=5/2^+, T_{1/2}=4.32\text{ s})$  have been measured in the present experiment.

## 2. $\mu$ and $Q$ moments of $^{21}\text{F}$

The  $^{21}\text{F}$  nuclei were produced through 100A MeV  $^{22}\text{Ne} + \text{Be}$  collisions at the HIMAC. Typical beam intensity was  $8 \times 10^8$  ppp (particle

per pulse). Energy loss in the 190-mg/cm<sup>2</sup> thick Be target was 5A MeV. Reaction products impinging from the target at 1.5° were separated by the rigidity analyzer composed of a dipole magnet and two sets of Q magnets. The momentum window was set to  $\Delta p/p=1.5\pm 0.5\%$ . The secondary beam was then slowed by a thickness controllable energy degrader and implanted into a catcher placed in a strong external magnetic field ( $H_0$ ) of 8.0 kOe, to maintain polarization and for the succeeding  $\beta$ -NMR.

Beta rays emitted from the stopped nuclei were 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 100-ms (short spill) beam was off. The typical  $\beta$ -ray counting rate was 300cps. To allow long  $\beta$ -ray counting time, the ion source for the injector of the HIMAC was inhibited for about 12 sec.

To identify various fragments  $\Delta E$ - $E$  plastic counter telescope was placed 2.4 m apart from each other, which allows us measuring the time of flight (TOF) of the fragments. Typical  $\Delta E$ -TOF map was obtained as shown in Fig. 1 and resultant  $\beta$ -ray time spectrum is shown in Fig. 2. It is clearly shown that various fragments were produced in the collision and were successfully separated by the rigidity analyzer, resulting in fairly good purity of the  $^{21}\text{F}$  beam.

We observed NMR of  $^{21}\text{F}$  by means of  $\beta$ -ray asymmetric emission ( $\beta$ -NMR). For efficient detection of the polarization effect, the NMR technique of adiabatic fast passage (AFP) was

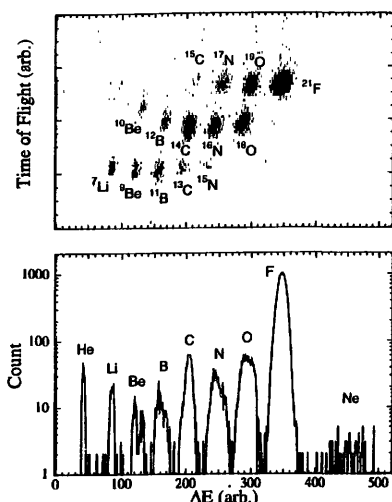


Fig. 1.  $\Delta E$ -TOF map and Z distribution.

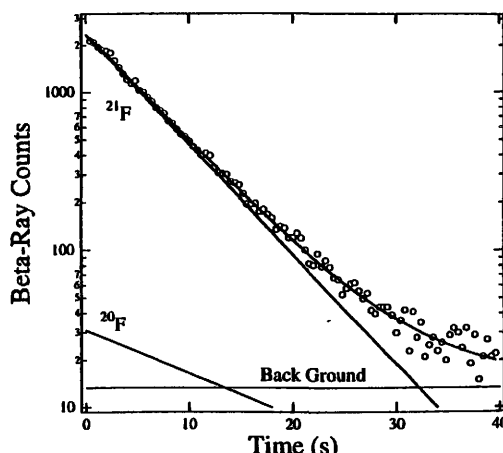


Fig. 2. Typical  $\beta$ -ray time spectrum.

used, where the frequency of the rf oscillating magnetic field ( $H_1$ ) is swept across the resonance frequency to invert the polarization. As a result, NMR spectrum for  $^{21}\text{F}$  implanted in NaF single crystal was observed as shown in Fig. 3-a. From the spectrum,

$$|\mu| = 3.9194(12) \mu_N$$

is determined.

The  $\nu_Q$  spectrum for  $^{21}\text{F}$  implanted in  $\text{MgF}_2$  ( $c//H_0$ ) were obtained by the modified NMR technique, so called NNQR, as shown in Fig. 3-b. From the spectrum,

$$|eqQ(^{21}\text{F in MgF}_2)/h| = 9.940(93) \text{ MHz}$$

$$\text{and } |Q| = 110(22) \text{ mb}$$

were obtained based on  $Q(^{19}\text{F}^*) = 110(22) \text{ mb}$ . The shell model value from the OXBASH code for the  $Q$  moment of  $^{21}\text{F}$  ( $Q=76 \text{ mb}$ ) is considerably smaller than the present data, while that for the magnetic moment ( $\mu=3.852 \mu_N$ ) is fairly consistent with the present data. This may indicate enhancement ( $\sim 40\%$ ) of the  $Q$  moment

by the possible neutron halo. It is important for the better understanding of the halo structure of this nucleus to measure the moments of the mirror partner  $^{21}\text{Mg}$  and to include core polarization effect in the theoretical calculation.

### 3. Research plans

The  $Q$  moments of mirror doublets in the sd shell, i.e.,  $^{21}\text{Na}$ ,  $^{23}\text{Mg}$ ,  $^{25}\text{Al}$ ,  $^{27}\text{Si}$ ,  $^{31}\text{S}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Ar}$ ,  $^{37}\text{K}$ , and  $^{39}\text{Ca}$  will be systematically studied with this established technique, in the near future. Using these nuclei as probes for the internal field, electronic structure in various crystals will be studied. Measurement of the  $\beta$ -ray angular distribution from spin oriented nuclei such as  $^{20}\text{F}$  and  $^{20}\text{Na}$  is also planned.

[1] T. Minamisono et al., Phys. Rev. Lett. 69 (1992) 2058.

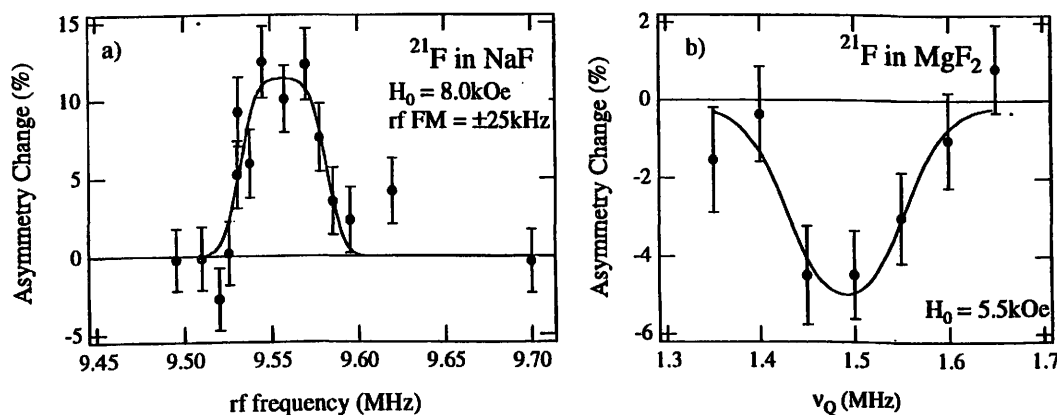


Fig. 3. NMR spectra.

- 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

Swift heavy ion irradiation effects on Magnetic Flux Pinning in Superconducting Material,

polycrystalline  $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$

(8P-027)

寺澤倫孝<sup>a</sup>、三田村徹<sup>a</sup>、樊 曉駿<sup>a</sup>、小原孝夫<sup>b</sup>、上田光一<sup>b</sup>、椿野晴繁<sup>a</sup>、山本厚夫<sup>a</sup>、村上健<sup>c</sup>、松本信二<sup>c</sup>

M.Terasawa<sup>a</sup>, T.Mitamura<sup>a</sup>, X.Fan<sup>a</sup>, T.Kohara<sup>b</sup>, K.Ueda<sup>b</sup>, H.Tsubakino<sup>a</sup>, A.Yamamoto<sup>a</sup>, T.Murakami<sup>c</sup> and S.Matsumoto<sup>c</sup>

## Abstract

Polycrystalline superconducting material,  $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ , was irradiated by 290 MeV/u Ar ions to introduce magnetic flux-pinning centers. From magnetic hysteresis loop measurement by a superconducting quantum interference device (SQUID). In ion irradiated specimens, critical current density was enhanced a little more than unirradiated ones, suggesting that the ion-induced defects functioned as the pinning center. These ion induced defects are not columnar ones, because the ion energy is too high and the electronic stopping power is too low to create the columnar defect. The nuclear stopping power is necessary to be taken in account to evaluate the defect creation.

## 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有することから、電磁石をはじめ各種の電気機器への応用が期待されている。

第2種超伝導体は超伝導領域に無数の非常に細い管状の糸からなるノーマル領域を含む混合状態を示す。混合状態では外部磁界は量子化された磁束（渦糸）としてこのノーマル状態領域を貫いている。これらの渦糸は超伝導体に電流が流れるとき発生する磁界との相互作用で移動し、そのとき渦糸の運動によって誘導起電力が生じ、臨界電流密度( $J_c$ )が低下する。特に酸化物超伝導体ではコヒーレンス長が非常に短く、量子化磁束を保持するピン止めエネルギーが小さいため、磁束はピン止めのエネルギー障壁を熱的に容易にジャンプ出来る。酸化物高温超伝導体の実用化を図るためには、この臨界電流密度の低下につながる磁束の移動を有効に抑えるピン止め中心（ピンニングセンター）を導入することが不可欠であることが認識されている。また、磁束のピン止め機構を調べることにより、第2種超伝導機構の基礎的理解を進める上で、重要な知見をもたらしてくれると期待できる。

一般に格子欠陥はピンニングセンターとして有効に働くことが知られている。イオン、中性子、電子線照射によりピンニングセンターとなる欠陥を導入することによって、臨界電流密度の向上が出来ることが報告されている。

特に最近、高エネルギー重イオン照射による電子的相互作用により、イオンの飛跡に沿って生成されるコラム状欠陥が、強力なピンニングセンターとなることが報告されてきた。我々もこれまで重イオン照射を用いた酸化物高温超伝導体の臨界電流密度の向上に関係する研究を行ってきた<sup>1-3)</sup>。本研究も、高温超伝導体の電流密度の向上と高エネルギー重イオン照射との関係を、イオン種、エネルギー、照射量の点から解明し、磁束のピン止め機構についての知見を得ることを目的としている。と同時に、これまで実験的にはまだ確かめられていない高エネルギー重イオンと物質の電子的相互作用および核的相互作用について調べることも目的としている。

ピンニングセンターとしてのコラム状欠陥は、高エネルギーイオンに対する標的物質の電子的相互作用（阻止能）の大きさがおよそ  $2 \text{ keV}/\text{\AA}$  以上で生成されると報告されている。こうしたコラム状欠陥の生成機構についての理解はまだ確実ではない。本報告では、La系酸化物超伝導体の多結晶試料を用いて、放医研重粒子加速器 HIMAC でアルゴンイオンを加速し、これによって試料中に有効なコラム状欠陥が生成されるか、またそれが臨界電流密度の向上にどれだけ有効であるかを検討している。

### 1-2 年次計画

本年度は計画の2年度に当たる。昨年度は、予備的照射として、照射イオン種、フルエンス、試料形状等の実験の諸条件を調べた。本年度は実際に照射した試料について、量子干渉磁束計(SQUID)を用いて磁化ヒステリシス測定を行い、臨界電流密度の向上について調べた。予定では3年計画であり、磁束のピンニングセンターの和高エネルギーイオンと物質の相互作用についても考察したい。

## 2. 今年度の研究経過および成果

### 2-1 酸化物高温超伝導体試料

昨年度と同様、試料は焼結法によって作成したLa系酸化物高温超伝導体  $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$  多結晶を用いた。作成した試料の臨界温度  $T_c$  は 38K であった。照射には  $\sim 7(\text{h}) \times 3(\text{d}) \times 0.3(\text{t}) \text{ mm}^3$  の形状に切り出したものを用いた。

### 2-2 重イオン照射の条件

重イオンは HIMAC により加速した  $^{40}\text{Ar}^{8+}$  イオン (290MeV/u) を用いた。試料の電子的阻止能はこのエネルギーのイオンに対しシミュレーションコード TRIM95 による計算では 0.05 keV/Å であり、コラム状欠陥生成に必要とされる  $\sim 2$  keV/Å よりかなり低い。試料の電子的阻止能の最大値は Ar イオンのエネルギーが 1 MeV/u のところで  $\sim 1$  keV/Å をもつ。今回、イオンエネルギーをアクリル樹脂により 290MeV/u から徐々に減衰させ、電子的阻止能を段階的に上げる方法を用いて照射イオンのエネルギーを調整した。

照射は室温で行い、照射イオンのフラックスは  $1.5 \times 10^8$  pps、フルエンスは  $4.3 \times 10^{12}/\text{cm}^2$  とした。

### 2-3 実験結果

照射した試料について SQUID による磁化ヒステリシス測定を行った結果の一例を Fig. 1 に示す。図で未照射試料は一番中の曲線、外に向かって 286.7 および 71.5 MeV/u のエネルギーでフルエンス  $4.2 \times 10^{12}/\text{cm}^2$  の照射をした試料で得られた磁化ヒステリシス曲線がそれぞれ対応する。未照射と照射試料を比較すると、わずかに照射効果が現れている。

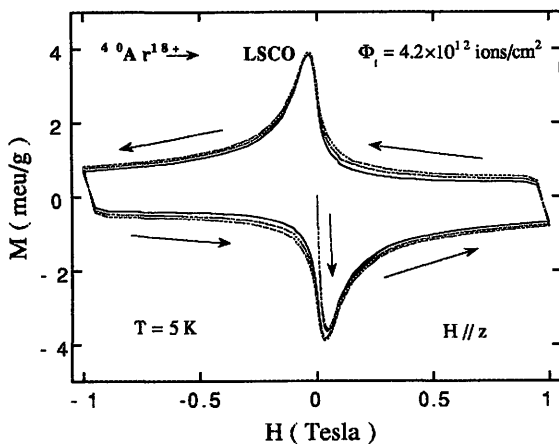


Fig.1  $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$  多結晶の磁化ヒステリシス曲線

Fig. 2 は、同じ試料に対し Xe イオン照射 ( $26 \text{ MeV/u}$ ,  $3 \times 10^{11}/\text{cm}^2$ ) で得られた臨界電流値の向上を比較したものである。Xe イオン照射での臨界電流値の向上は今回の Ar イオン照射に比べおよそ 15 倍であり、Xe イオン照射では格段に磁束のピンニング効果が現れているのがわかる。

照射に用いた Xe イオンはコラム状欠陥を生成できる電子的阻止能の値をもっているが、今回照射した Ar イオンはそれより 1 桁小さい電子的阻止能である。したがって照射によってコラム状欠陥が生成される可能性がきわめて低い。しかしながら、わずかに臨界電流値の向上が見られており、磁束のピンニングセンターが照射によって形成されたことが示されていると見ることができる。照射イオンのエネルギーから考えると、入射イオンのブレークアップや核反応などが十分に起こり得るので、このピンニングセンターの由来がどのようなものかは、現段階では断定できない。

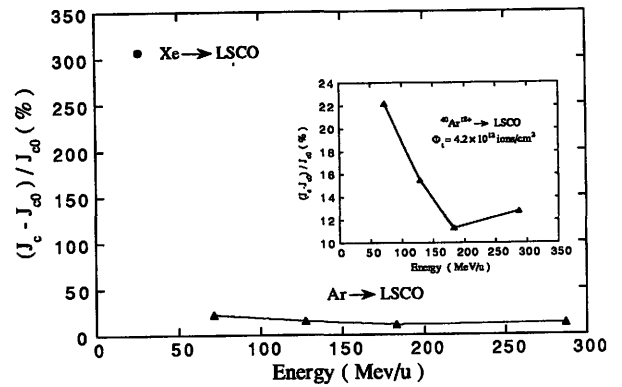


Fig.2 Xe イオン照射と Ar イオン照射における臨界電流密度の向上比較

。しかしながら、試料中の標的原子が照射 Ar イオンとの核的相互作用ではじき出され、コラム状欠陥を生成するに適当なエネルギーを付与されたことによるものとも考えることも可能である。たとえば入射 Ar イオンが試料中の La 原子と核的相互作用により La 原子を格子から直衝突ではじき出したとすると、はじき出された La 原子のエネルギーは  $14.3 \text{ MeV/u}$  となり、コラム状欠陥を生成できる大きさの電子的相互作用をもつ。直衝突ではない斜め衝突の場合ではさらに電子的阻止能がおおきくなる照射した Ar イオンのフルエンスに対応するはじき出し原子の数は、およそ  $2 \times 10^8/\text{cm}^2$  程度と計算でき、Xe イオン照射の  $1/1000$  程度のコラム状欠陥生成が推定され、Fig. 2 のオーダーを与えるものとなる。

電子的相互作用は、最大値の両側の異なるイオンエネルギーのところで同じ値を与える。しかし同じイオンで同じ電子的阻止能をもつ場合でも、エネルギーが異なると速度効果が現れ、生成される欠陥量が異なるとの報告もあり、このような GeV 領域の高エネルギーイオン照射における照射効果については、核的相互作用のからみもふくめて実験的に十分明らかにされていない。こうした GeV 領域の高エネルギーイオンの照射効果と高温超電導体のピン止め機構との関連を明らかにすることは今後の課題である。

### 参考文献

1. M.Terasawa et al., Trans.Mat.Res.Soc.Jpn
- 2.M.Terasawa et al.,Physica C,(1996) (in press)
- 3.M.Terasawa et al., Physica C, 235-240(1994)2803

# がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy (8P-028)

山田聰<sup>a</sup>, 熊田雅之<sup>a</sup>, 高田栄一<sup>a</sup>, 金沢光隆<sup>a</sup>, 取越正己<sup>a</sup>, 野田耕司<sup>a</sup>, 北川敦志<sup>a</sup>, 佐藤眞二<sup>a</sup>,  
小川博嗣<sup>a</sup>, 荒木夏治<sup>b</sup>, 板野明史<sup>c</sup>, 河野俊之<sup>d</sup>, 野村俊文<sup>d</sup>, 平本和夫<sup>e</sup>, 田所昌宏<sup>e</sup>  
S. Yamada, M. Kumada, E. Takada, M. Kanazawa, M. Torikoshi, K. Noda, A. Kitagawa, S. Sato,  
H. Ogawa, N. Araki, A. Itano, T. Kohno, T. Nomura, K. Hiramoto, M. Tadokoro

## Abstract

HIMAC accelerator system has been studied and developed in order to increase an accuracy and an efficiency in the heavy ion therapy, and to widen the scope of the biological and the physical experiment. The paper reports 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、(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系のビーム軸出しの自動化、(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パルス毎の可変エネルギー化、シンクロトロン小型化のための無同調RF空洞の開発等を中心に研究を進めている。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

### 2-1 呼吸同期照射のためのビーム制御システム

肺がんや肝臓がんの治療照射法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た。本システムは、主として、(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：応答速度1ms以下のRF-KO取り出し法、(b)照射線量率を最大とする運転パターン：3.3s周期、ビーム取り出しデューティ55%、(c)不要な放射化を避けるためのビーム減速によるビームアポーターリングシステムから構成されている。

<sup>a</sup>: 放医研重粒子, <sup>b</sup>: 日立造船(株), <sup>c</sup>: 兵庫県庁,  
<sup>d</sup>: 東工大総理工, <sup>e</sup>: 日立製作所(株)

基礎試験の後、'97年6月から治療照射に用いられている。

### 2-2 シンクロトロンでの入射特性

ビームの大強度化によって、治療照射期間にビームを直流化する事が可能となり呼吸同期照射の効率化を図ることができる。また2次ビーム利用実験や材料照射実験においても非常に有益である。しかしシンクロトロンでは、 $\text{He}^{2+}$ で $10^{11}$ pppを越えると加速開始までの数10msの間でのビーム損失が大きくなる。この原因の一つは空間電荷効果によるベータatron振動のチューンの移動と広がりと考えられる。そこで設定動作点と蓄積粒子数及びその時間変化との関係を測定する事でチューンの動きを推定した。現在データ解析中であるが、共鳴線を横切る前後でのビーム強度の変化から、コスティング・ビームでのビーム損失は次のような過程で生じる事が判った。(1)動作点は、多重周回入射時(約200 $\mu$ s)に空間電荷効果によって設定動作点から共鳴線を横切りながら移動するが短時間のためにビーム損失は少ない。(2)その後、徐々に強度が低下するに従い、動作点は設定値に向かって移動しはじめ、数100ms後、再び共鳴線を通る際にビーム損失が生じる。更にRFの印加によってバンジが形成されると、電荷密度の増大に伴うチューン移動量の増大及びバンジ形状に従った電荷分布によるチューンの広がりが増大によってビーム損失は急激に大きくなると考えられる。

### 2-3 ビームスピルの改善

治療照射ではワフラー電磁石と散乱体を用いて最大径22cmの均一照射野を得ているが、取り出しビーム強度の時間構造(スピル・リップル)が大きいと照射野の均一度を劣化させる。またスピルリップルはカウンター実験での効率低下を招く。そこで取り出しビームスピルの改善を行っている。

#### (1) 主電源の電流リップルの低減

昨年度での試験結果に基づき、BM電源にアクティブフィルタ(AF)を設置し、QF電源のAF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システムを実用化した。またビーム情報量を QF 電源にフィードバックすることで、スピル構造を矩形にすると同時にリップルを低減する試験を行っている。

加速器実験ではビーム強度を  $10^5$ pps 程度に下げするためにフィードバックによるスピルリップル低減は困難となる。このような場合でもリップルを低減できるように、スピル情報を繰り返し制御によって補正 4 極電磁石にフィードフォワードするスピル制御システムの開発を行っている。

## (2) 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。さらにスピル信号をフィードバックする事でスピルの全体構造をほぼ矩形にする事ができた。

## 2-4 COD 補正

水平(12 台)及び垂直(11 台)の静電型位置モニターと同数の補正用ステアリング電磁石を用いて、フラットベース直流運転での COD 補正試験を行った。本試験では、各ステアリング電磁石の励磁量と各位置モニターでの COD の変化量との関係からステアリングの補正量を決めた。この補正を数回繰り返す事で、水平及び垂直方向の COD を、それぞれ最大 10mm 程度から  $\pm 2$ mm 及び  $\pm 1$ mm まで抑える事ができ、またビーム強度を最大 20% 程度増強できる事が判った。

## 2-5 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、 $^{11}\text{C}$  等のポジトロンエミッターによる診断・治療技術開発のための 2 次ビームコースの建設を行っている。本コースは、角度及び運動量クセプトランスが各々  $\pm 13$ mrad 及び  $\pm 2.5\%$  を得るように設計されている。現在、スイカ電磁石を含めた第一焦点面までの機器がアライメントされた。

## 2-6 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するために、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。本開発では主として、Fe 等のより重いイオン生成用の 18GHz ECR イオン源及び上下リングビーム振り分け部までの電磁石のパルス化とその制御系の改造からなる。現在、 $\text{Ar}^{8+}$  で 1mA を目標に 18GHz ECR の基礎試験が進められている。またパルス電磁石への置き換えは今年度終了し、制御系の改造後、来年度末にはタイムシェアリング加速が実用化される予定である。

## 2-7 ビーム輸送系自動ビーム軸出しシステムの開発

エネルギー変更時間を短縮し治療照射の効率化を図るために、ビーム輸送系のビーム調整時間の短縮を行っている。高エネルギービーム輸送系でのビーム調整時間は、磁場測定及びビーム光学計算に基づく偏向及び 4 極電磁石の励磁電流の設定(運転ファイルのロード)とステアリングとプロファイルモニターによるビーム軸出しの時間によって決まっている。そこでビーム軸出しの自動化を行った。本システムでは、予めステアリングの励磁量とプロファイルモニターでのビーム中心位置の変化量の関係を求めている。これを用いてビーム中心がプロファイルモニターの中心に一致するようにステアリングの励磁磁場を決めている。基礎試験に基づき、リングからのビーム出射系での軸出しの自動化を含めた最終的な設計を行っている。

## 2-8 ビームモニターの開発研究

現在、リップルモニターとして 0.2mm 厚さプラスチックを用いているが、100MeV/n 以下のビームでは多重散乱によるミックス増大が無視できない。そこでセトロンを用いたリップルモニターを開発している。本モニターは、ビームがアルミ箔(数  $\mu\text{m}$ )を通過する際に生成される 2 次電子を捕集しセトロンで信号増幅するものである。これまでの試験の結果、プラスチックと同程度のビーム時間構造を観測することができた。また通過粒子数の約 4% の 2 次電子を捕集できている事が判った。2 次電子捕集電極の改造により捕集効率を向上させた後、ビーム輸送系に組み込み実用化すると同時にセトロンの寿命を測定する予定である。

本研究を遂行するにあたり加速器エンジニアリング(株)の方々に加速器運転だけではなく実験での御協力をお願い致しました。改めて感謝致します。



# 相対論重イオンビームによる核オコロコフ効果 Nuclear Okorokov effect in the relativistic channel heavy ions (8P-032)

小牧研一郎<sup>a</sup>、山崎泰規<sup>a</sup>、東俊行<sup>a</sup>、伊藤高臣<sup>a</sup>

村上健<sup>b</sup>、高田栄一<sup>b</sup>、北川敦志<sup>b</sup>、佐野睦<sup>b</sup>、取越正巳<sup>b</sup>

K.Komaki, Y.Yamazaki, T.Azuma, T.Ito, T.Murakami, E.Takada, A.Kitagawa, M.Sano, and M. Torikoshi

## Abstract

Channeled ions have a possibility to be excited in either nuclear or atomic levels by a periodic potential in a single crystal, which is called a Resonant Coherent Excitation (RCE). With a well-collimated parallel beam, we performed channeling experiments, and succeeded in observing the atomic RCE phenomena. 390MeV/u  $Ar^{17+}$  ions passed through a Si crystal of 75micron in thickness. Under the (011) planer channeling condition, we changed the angle between the beam and the crystal as a parameter, and measured the charge state distribution after passing through the crystal. Under the resonance condition the crystal potential excites an electron in the 1s state of Ar to the n=2 states which is more easily stripped by the target electrons. Thereby, a fraction of  $Ar^{17+}$  to the total intensity is reduced. Clear resonance peaks which splitted to several lines due to the Stark effect induced by the strong electric field in the crystal were observed.

## 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  $d$  の結晶ポテンシャルを振動数  $\nu (= \gamma \beta c / d)$  の振動電場として感じる。この振動数はイオンの内部状態の励起エネルギー  $\Delta E$  と (1) 式のように一致するとき、イオンは共鳴的に励起される。

$$n = \Delta E d / (\gamma \beta hc) \quad (n: \text{整数}) \quad (1)$$

この現象は干渉性共鳴励起、或いは最初に予言した人物の名前にちなんでオコロコフ効果と呼ばれる。現在原子準位の励起は実験的に確認されているが、オコロコフが初めに予言した原子核の励起はいまだ確認されていない。これは励起エネルギーが原子核の場合一般に高く、実験的に困難であることが、主な原因である。我々は、放医研の高エネルギー重イ

オンを使って、この励起の観測を目的とする。

## 2. 今年度の研究経過および成果

8年度前半では、前年度開発した厚さ 5cm 内径 1mm の鉄製コリメーターを用いた 290MeV/u  $C^{6+}$  の平行ビーム (角度広がり約 0.1mrad) を使って、実際にチャネリング実験を行った。試料となる結晶に Si 半導体検出器自身を用い、その内部に付与されるエネルギーを測定した。さらにビーム下流に 2 次元位置検出型の半導体検出器も配置することにより、結晶通過後のビームの広がりも同時計測した。結晶をゴニオメーターにマウントして角度をスキャンし、 $\langle 110 \rangle$  軸及びいくつかの面のチャネリング現象を観測することが出来た。図 1 に示すように、付与エネルギーは軸チャネリング下でランダム条件の約 1/2 に減少することがわかる。これは条件下ではイオンは結晶中の電子密度の小さいところを通過することを反映しているためである。

この結果を踏まえて、8年度後半には、まず原子準位の干渉性共鳴励起として、 $Ar^{17+}$  (1 電子系) の 1s、2p 準位間の励起の観測を試み成功した。前述の装置に加えて、結晶後方に電磁石を設置し結晶通過後の Ar イオンの電荷分布を同時に測定した。2p 準位に励起された電子は軌道半径が大きく束縛エネルギーも小さいため、より電離し易い。従って共鳴励起条件下では電子を剥がされた  $Ar^{18+}$  の強度が相対的に増加する。

Ar の 1s2p 準位間のエネルギーは 3.3keV であるので、 $\langle 110 \rangle$  軸チャネリング下で実際に共鳴をおこすビームエネルギーは、(1) 式から、 $n=1$  の場合、約 402MeV/u と計算され、HIMAC で利用出来るエネルギーである。これは振動電場をフーリエ展開した際の 1 次成分を使うものであり、強い共鳴が期待される。従来、重イオン加速器エネルギーの制限から、重イオンでは高次成分による弱い励起しか可

能でなく、本実験で初めて Ar の 1 次共鳴の観測を試みた。しかし共鳴を探すために加速器のエネルギーを短時間に变化させるのは困難なので、我々は、エネルギーを少し下げ 390MeV/u とし、[011]軸を含む(011)面内で結晶の角度を振り、面チャネリング下での 1 次の共鳴励起を観測した。このときの共鳴条件は、

$$\sqrt{2} k \cos \theta + l \sin \theta = \Delta E a / (\gamma \beta hc)$$

(k, l: 整数) (2)

となる。実験結果は図 2 に示すとおり、k, l の組み合わせによって 3 箇所の鋭い共鳴線が観測された。さらにそれぞれは結晶中の電場によって Stark Splitting しており、いくつかのピークに分裂している。このような微細構造は今回初めて完全に分離して観測されたもので、たいへん注目される結果である。

### 3. 年次計画

来年度は、

- 1) 本年度成功した原子干渉性共鳴励起の測定をより統計を上げて本格的に行うこと、および結晶厚をより薄くした場合を測定する。
- 2) 励起準位にあがった電子がイオン化される場合ではなく、元の準位に戻る際に放出される X 線の測定を行う。これは最終目標である励起核からの  $\gamma$  線の測定に繋がる予定である。

### 4. 成果発表および論文

1) 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、取越正巳：日本物理学会（金沢大、4月、1996）：相対論的重イオンビームによるチャネリング実験のための平行ビームの開発

2) 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、取越正巳、佐野睦：日本物理学会（山口大、10月、1996）：相対論的重イオンビームによるチャネリング

3) T.Ito, T.Azuma, K.Komaki, Y.Yamazaki, T.Murakami, E.Takada, A.Kitagawa, M.Torikoshi, and M.Sano: Physica Scripta (accepted,1996) and 8th Int.

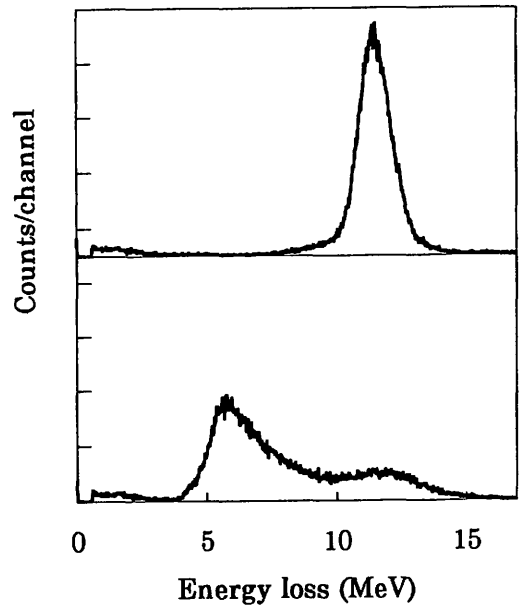


図 1 Si 半導体内での付与エネルギー：（上）ランダム入射、（下）<110>軸チャネリング

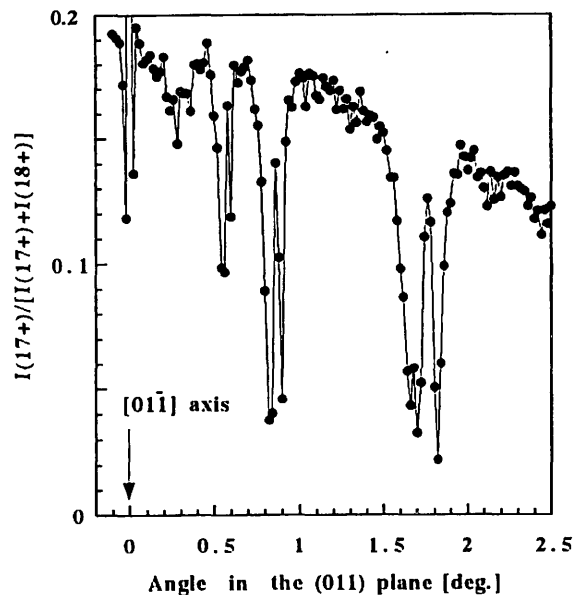


図 2 (011) 面内で結晶とビーム間の角度を変化させたときの結晶通過後のイオンの電荷分布

a 東大院総合 b 放医研重粒子理工

# スペースシャトル(STS-84)内での宇宙放射線量の実時間計測装置(RRMD)の 重イオンによる事前テスト及び、立方体型テレスコープの開発 Pre-flight test of RRMD (Real-time Radiation Monitoring Device) on-board Space Shuttle STS-84 with heavy ions, and the development of Cubic type telescope for space radiation dosimetry (8P-033)

道家忠義<sup>a</sup>、菊池順<sup>a</sup>、林孝義<sup>a</sup>、鳥居祥二<sup>b</sup>、田村忠久<sup>b</sup>、高島健<sup>a</sup>、  
坂口貴男<sup>a</sup>、高橋賢一<sup>a</sup>、寺沢和洋<sup>a</sup>、甲野祥子<sup>a</sup>、村上健<sup>c</sup>  
T. Doke, J. Kikuchi, T. Hayashi, S. Torii, T. Tamura, T. Takashima,  
T. Sakaguchi, K. Takahashi, K. Terasawa, S. Kono and T. Murakami

## Abstract

The RRMD(Real-time Radiation Monitoring Device) has been developed for on-board Space Shuttle STS-84, and tested by the exposure of Si 700MeV/n at HIMAC in July. The telescope was evaluated to have the capability of measuring LET particles from 0.2 keV/μm to 400 keV/μm. In December, the new cubic type telescope for ground calibration test was fabricated and also tested by Ar 650 MeV/n. Also, the device for neutron monitoring, consisting of scintillation fiber, was developed, and its basic test was carried out in January. The basic characteristics of these telescope was obtained, and the next stage of development is now running.

## 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陽子で構成されている。これらの宇宙粒子線が人間の体を通過したときの生体組織に与える効果は、その粒子による LET から推定することができ、生物への放射線効果の評価をすることが可能である。

宇宙放射線環境においては、地上にいる放射線作業従事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。特に、長期間の宇宙での生活を安全に行うためには、急激な放射線環境の変化への対応、定期的な健康管理を実施するために、この放射線量を実時間で精確に測定することが必要である。

今年度は今年 5 月に打ち上げ予定の RRMD-III テレスコープの最終性能試験、無方向性の生体等価物質で覆われた立方体型テレスコープの開発、シンチレーションファイバーを用いた、中性子線の検出のための 3 次元飛跡検出器のテストを行った。

## 今年度の研究経過及び成果

### (1) RRMD-III の最終性能試験

昨年の 7 月に、今年の 5 月に打ち上げ予定の RRMD-III (図 1) について、最終性能試験を行った。このテレスコープは 0.2 keV/μm から 400 keV/μm までの LET 粒子を観測するが、特に、最小電離粒子による寄与を測定することを大きな目

的としている。入射粒子として、Si 700 MeV/n

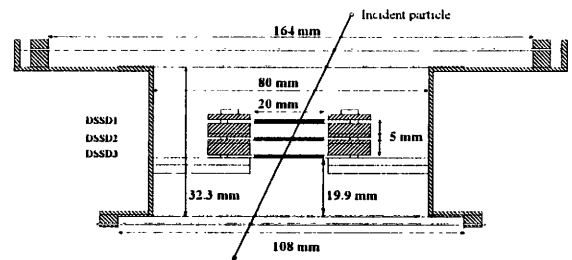


図 1 RRMD-III の外観図

を用い、直接照射での測定と、アクリルターゲットを照射して生成されるフラグメント(主成分は陽子とヘリウムイオン)の測定を行った。さらに、前面と背面の両方から粒子を入射し、入射角度も 2 種類変えて行った。このテレスコープで得られた透過粒子のスペクトルを図 2 に示す。理論的に得られる Landau 分布に近いスペクトルの形が見られるが、その半値幅は理論的に予想される値よりも大きかった。この原因として、検出器本体と共にテレスコープ内部に収められた後段信号処理回路を保護するためにビーム照射時に回路部の正面に置いた鉛

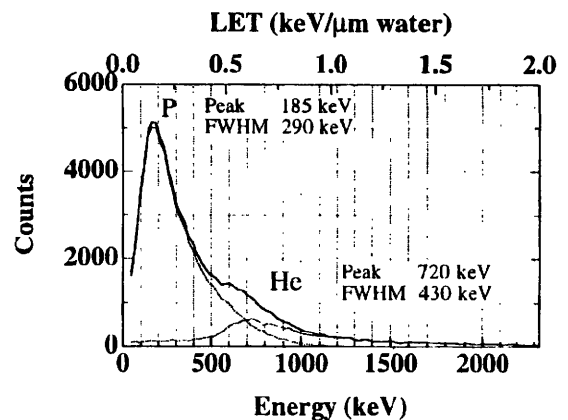


図 2 RRMD-III で得られた透過粒子のスペクトル

のブロックから生成されたフラグメントが検出器に入射したためと考えられる。その結果として、入射角度の分布は 0-50° まで一様になっていた。これらの結果と併せて最小電離粒子に対する検出器の乏しい位置分解能のために、スペクトルが広がったと推定される。

解析の結果、このテレスコープで計測される線量の誤差は±10%よりも小さく、実際のスペースシャトル内での計測に十分な性能を発揮することが確認された。今年5月の打ち上げによって、最小電離粒子を含む LET 粒子の実時間での計測が期待される。

## (2) 立方体型テレスコープの開発

人体の内部に対する宇宙放射線による影響を評価するために、無方向性の生体等価物質で覆われた立方体型テレスコープの開発を行った。このテレスコープはほぼ全方向から入射する粒子が計測出来るように設計されている。このための地上実験用のモデルを製作し(図3)、昨年12月に Ar 650 MeV/n を用いて、最初のテストを行った。その際に、入射角度を少し変え、生体等価物質で覆ったときと、覆わないときの違いを調べた。また、Ar を直接入射させた場合と、アクリルターゲットに当ててフラグメントを入射させた場合のデータを取得した。無方向性の生体等価物質で覆い、フラグメントを入射

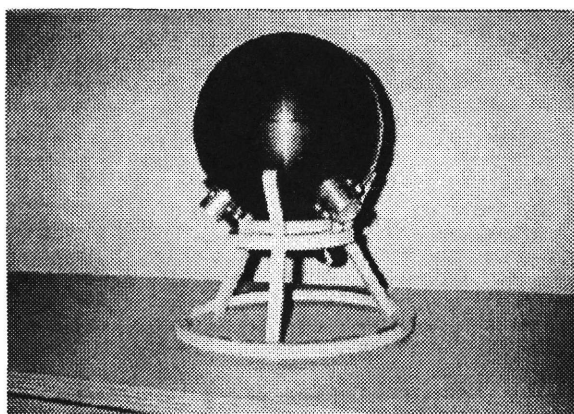


図3 立方体型テレスコープの外観図

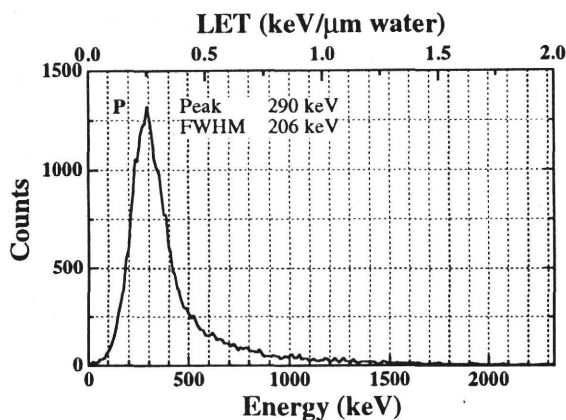


図4 立方体型テレスコープで得られたスペクトル

させた場合のスペクトルを図4に示す。この立方体型テレスコープは6枚の検出器によって構成され、その後段信号処理回路数はかなり多い。そのため生体等価物質内の回路を簡略化するため、プレアンプ部のFET周辺部分だけテレスコープの内部に入れ、残りは外に配置した。昨年末の実験においては、この改造の際にプレアンプ部のフィードバック容量の結線位置を間違えたため、十分な位置検出を行うことが出来なかった。次年度にはこの問題を解決し、

実際のフライトモデル設計の段階にまで到達したいと考えている。

## (3) シンチレーションファイバーを用いた中性子線計測のための3次元飛跡検出器のテスト

宇宙放射線のうち、中性子による人体への寄与は、主に宇宙船壁や船内物質を1次荷電粒子が通過する際、生成される反跳粒子であると考えられる。このような同時に通過する1次荷電粒子と中性子による反跳粒子を区別するためには、3次元でその飛跡を追跡して、検出器中央部で生成したことを確認する必要がある。このため、我々は3次元で飛跡を追跡できる検出器であるシンチレーションファイバースタックを製作し、テストした。シンチレーションファイバーからの蛍光はイメージンテンシファイアで増幅され、画像データとして処理される取得されたデータの内、陽子による飛跡を図5に、中性子による飛跡を図6に示す。図6においては、シンチレーションファイバースタック内で陽子が中性子によって反跳され、外に飛び出している様子がよく分かる。

このシンチレーションファイバーで構成される検出器は次年度はHIMACで実験を行わず、他のエネルギーの明確な中性子源を使用して実験し、中性子検出エネルギーの下限を決定したいと考えている。

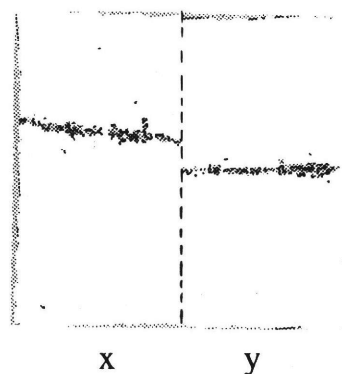


図5 シンチファイバーで見られた陽子の飛跡

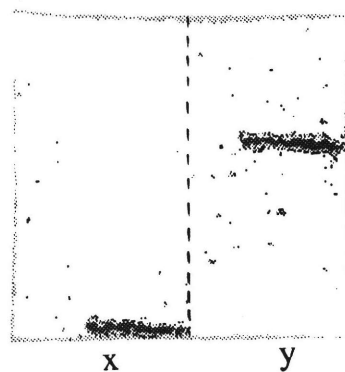


図6 シンチファイバーで見られた中性子の飛跡

- a 早稲田大学理工総研
- b 神奈川大学理学部
- c 放医研重粒子

## Basic Study on Heavy Ion Radiography

Tetsuo Inada, Katsuyuki Nishimura, Hitoshi Satoh,

Yasuyuki Futami<sup>+</sup>, Hiromi Tomura<sup>+</sup>, Naruhiro Matuhuji<sup>+</sup>, Tatsuaki Kanai<sup>+</sup>, Kiyomitsu  
Kawachi<sup>+</sup> Akio Higashi<sup>++</sup>

Ibaraki Prefectural Univ. Dept. Radiological Sci.

<sup>+</sup>National Inst. Radiological Sci., Res.Center of Charged Particle Therapy

<sup>++</sup>Charged Particle Treatment, Public Health Dep., Hyogo Prefectural Government

### Abstract

Efficacy study on heavy ion radiography was performed in comparison with conventional X-ray radiography. Horizontal beam of carbon ion accelerated up to 400 MeV/nucleon has been used throughout this work at a therapy room. The slight differences in soft tissue and the structure of low Z material such as Burger phantom in water are visualized by carbon ion radiography on the usual X-ray film placed at the falling edge of Bragg peak, while those can not be detected by X-ray. However, MTF curve obtained with high Z test chart plate for carbon ion fell bellow that for X-ray, since X-ray was better in detecting high Z variation and in scattering problem.

### Aim and annual program of this research

The improved physical dose distributions of heavy ion beam are made possible in applying to the better medical imaging by the relatively small amount of multiple scattering and by the rapid fall-off of dose with depth beyond the end of the Bragg peak. These physical characteristics of heavy charged particle make possible the accurate assessment of inhomogeneities better than conventional radiation.

[1996] Estimations on;

a) Contrast resolution with density

difference,

b) Modular transfer function and

c) Radiographic exposure dose.

[1997] Studies on;

a) Radiographic characteristics of various detector,

b) Radiography of various testing materials,

c) Dynamic radiography of small blood vessel model.

### Research progress of the year

1.Method: Carbon ion beam accelerated up to 400 MeV/nucleon has been used throughout this work. The beam shaping and irradiation control device system has been arranged on the horizontal beam line in the No.2 therapy room. The beam has been scattered out at the entrance of the room to form a uniform field by the use of high Z material, a combination of tantalum and lead. The uniformity is within  $\pm 3\%$  and the field size is larger than  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ . Sensor materials used in this work are the diagnostic X-ray film (HRS) with screen (HR4) placed in usual cassette and the enveloped film (XTL) for industrial use which has been used as a stack of 10 envelopes. X-rays of 50kV are used as control radiation. Burger acrylate phantom (Kyoto Chemical Co.) and X-ray test chart (Kyokko Type-1) are used as the imaging quality test samples. The Burger phantom has 35 holes of 5 different diameter ranging

from 0.8 mm to 13.0 mm and of 7 different depth ranging from 0.1 mm to 7.5 mm. The X-ray test chart 12 different MTF level ranging from 0.0 to 10.0 line pairs per mm.

## 2. Results:

### a) Contrast study on Burger phantom

The overall resolution or visibility indicates that it is superior on carbon radiography (C-HRS and C-XTL) to X-ray radiography (X-HRS) for the small and/or shallow holes. From the contrast variation at 13 mm diameter holes of various depth to background surrounding hole against the acrylate equivalent thickness of film stack, the higher contrast indicates the optimal position for film setting to meet the position on falling-off part of Bragg peak and the flat top suggests the wide latitude for detecting the density variation covering considerable range. Contrast study of carbon radiography for different phantom-film distances shows the non-significant difference from 0 to 5cm and hereafter the most of studies have been done on the carbon images radiographed mainly at the phantom-film distance of 5 cm. The variation of contrast or optical density of carbon beam radiography has been observed at hole of 13 mm diameter with various depths of hole for different film or screen, compared with that of X-ray radiography on HR4 film with double screens. The best contrast is the case for carbon radiography on HR4 film with dual screens, while the worst one the X-ray radiography on the same film situation. Data have been compiled for the optical density of 6 enveloped films(XTL) out of 10 stacked enveloped films versus thickness of acrylate energy degrader. The superposition of the optical density of each enveloped film was done showing the quite good agreement each other, by estimating the acrylate equivalent thickness of one enveloped film to be 0.47 mm.

### b) MTF variation on X-ray test chart

Radiographs of MTF test chart were taken both by heavy ion beam with X-ray film for industrial use(XTL) and 50 kV X-rays with screen - film(HR4-HRS) system. The test chart was placed in front of the film with the distance D of 0.0, 0.5 and 1.0 cm. Acrylate plates were filled between film and test chart. The MTF(modulation transfer function) variation has been observed against the spatial frequency(Lp/mm) of X-ray test chart with the parameter of film - chart distance. The test chart used here is the standard type for resolution test on X-ray sensitization system, covering the spatial frequency from 0.5 to 10.0 lines per mm. The result points out the better resolution for carbon radiography in short film-phantom distance within 1 cm in spite of the better resolution for every film - test chart distance. However, the best MTF obtained on carbon radiography is not attainable on that of X-ray. The comparative result on MTF versus spatial frequency for the close distance shows that the MTF of carbon radiography on cassette film falls rapidly down to be ambiguous for the higher spatial frequency. This indicates the use of fluorescent screen makes the MTF of carbon radiography seriously worse for the increased spatial frequency. This may be caused by scattered particles from the chart made of high Z material.

## 3. Conclusion

The slight differences in soft tissue and the structure of low Z material such as Burger phantom set in acrylate blocks are noticed by carbon ion radiography on the usual X-ray film placed at the falling edge of Bragg peak, while those can not be detected by X-rays. However, MTF curve obtained with high Z test chart plate for carbon ion fell below that for X-ray.

# 重粒子線照射のアスコルビン酸(ビタミンC)への影響

## Effects of Heavy Ion Irradiation on Ascorbic Acid (Vitamin C)

### (8P-035)

中川 公一<sup>a</sup>、岩泉 正基<sup>a</sup>、佐野 睦<sup>b</sup>、村上 健<sup>b</sup>、保田 浩志<sup>c</sup>、古沢 佳也<sup>c</sup>

K. Nakagawa, M. Iwaizumi, M. Sano, T. Murakami, H. Yasuda, and Y. Furusawa

#### Abstract

We have studied effects of C and He ion beam irradiation on ascorbic acid (AsA) and sucrose using electron paramagnetic resonance (EPR) technique. Featureless weak signal of the irradiated AsA solid sample was observed. The results indicated that AsA solid did not form stable free radical. In addition, EPR signal was reduced to 40 % for AsA radical in cerebrospinal fluid (CSF) after the irradiation.

For sucrose, stronger EPR signals were observed after the irradiation. The EPR signal intensities were proportional to the dose.

#### 1. 研究目的

生体内でさまざまな予防効果を示すアスコルビン酸(ビタミンC, AsA)が重粒子照射でどのような中間体を経由するか、その過程などを研究すること。特に、脳脊髄液(CSF)のAsAについて検討した。AsAに加えて、線量計として利用が考えられているスクロースについて重粒子照射の線量計としての有用性を検討するとともに、生ずるスクロースの照射中間体の詳細を研究すること<sup>1)</sup>。

#### 2. 研究方法

L-アスコルビン酸とスクロースは市販のものをそのまま用いた。脳脊髄液(CSF)は検査終了後のものを用いた。AsAとスクロースはテフロンチューブ(O.D. 2.5 mm, I.D. 2.0 mm)に、CSFはヘマトクリット毛細管

(O.D. 1.75 mm, I.D. 0.9 mm)に入れて照射した。また、スクロースはEPRチューブ(O.D. 5 mm, I.D. 3.7 mm)に入れても照射した。照射で生じたラジカルはEPR(電子常磁性共鳴)装置で室温にて測定した。

#### 3. 結果及び議論

脳脊髄液(CSF) 毛細管に入れたCSFをHe (150 MeV)ビームで約10Gy照射すると照射前に観測されたアスコルビルラジカルは照射後に約40%減少した。これは、照射によりラジカルが分解したのか、還元されてアスコルビン酸に戻ったのかは現段階では明らかでない。

アスコルビン酸 AsAの個体試料に10GyのHeビームを照射すると図1の強度の弱いEPRスペクトルが得られた。同一の照射実験で

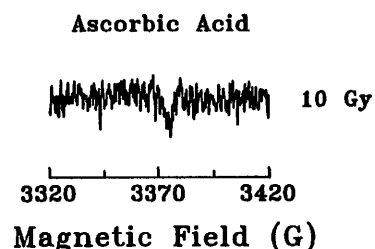


Fig. 1. EPR spectrum of AsA solid irradiated by He ion beam. Dose was indicated.

得られたスクロースの信号は両者のS/Nを考慮に入れておよそ5.5倍強かった。AsAの信号強度はきわめて弱く超微細構造は得られなかった。従って、AsAの個体試料はスクロースに比べ安定なラジカルになりにくい

と考えられる。

スクロース EPR石英管に入れたスクロースをC(290 MeV)ビームで照射し、得られたラジカルの信号は大別して2種類である。一つはスクロース由来のラジカルで、もう一つは石英管由来のラジカルである(図2(A)と(B))。

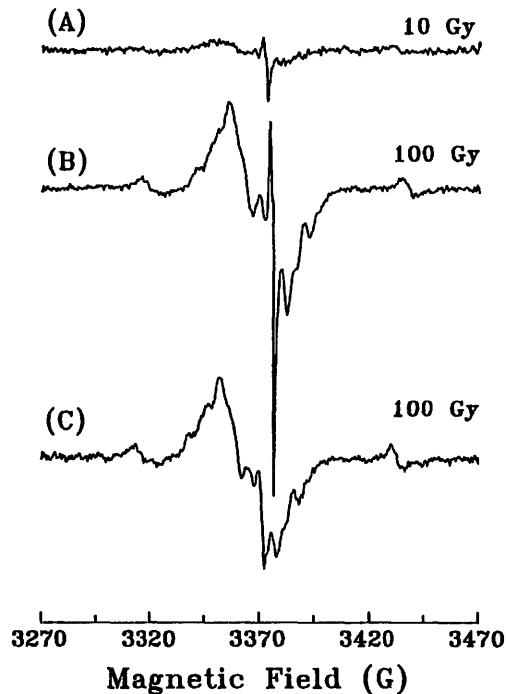


Fig. 2. EPR spectra of amorphous sucrose irradiated by C ion beam. (A) and (B) were taken shortly after the irradiation. (C) is the same sample of (B), but it has been taken 1 year later.

スクロース由来のラジカルは、ブロードでしかも数種類の超微細構造が考えられる。一般に、粉末のEPRスペクトルは中心に対し対称性を示すが、得られたスペクトルの中心部は非対称でラジカルのかさなりか、あるいはg-値の異方性によるためと考えられる。スクロース由来の信号強度は、1年を経過してもほぼ同じであった(図2(B)と(C))。

石英ガラスからの信号は、中心の鋭いピークで1年後にはほとんど観測されなかつ

た(図2(C))。尚、1Gyの線量ではスクロースと石英のどちらの信号もノイズ程度であった。

照射量(Gy)と照射によって生じたラジカル強度は、図3に示すように直線関係が得られた。また、このような直線関係はHe(150 MeV)の照射でも得られた。

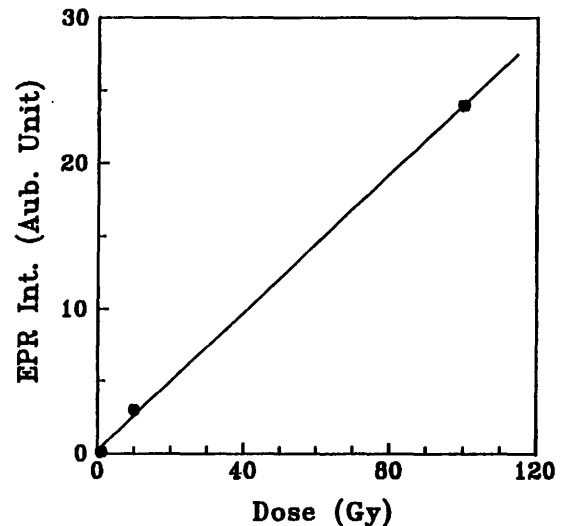


Fig. 3. The relation between EPR signal intensity of amorphous sucrose irradiated by C ion beam and the dose.

#### 4. 謝辞

本研究を始める上でご助言下さった神奈川大の峰岸博士に感謝する。

#### 5. 文献

1) 中島敏行: 被爆線量, 砂糖で. Isotope News, 11月号: 2-7 (1994).

- a. 福島県立医大放射性同位元素研究施設
- b. 放医研重粒子
- c. 放医研第三研G



# TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定 Measurements of heavy particle beam profiles with TL-sheets (8P-036)

岩田和朗<sup>a</sup>、和田俱典<sup>b</sup>、久我清<sup>c</sup>、山本勳<sup>c</sup>、宇都文昭<sup>a</sup>、吉村均<sup>a</sup>、金井達明<sup>d</sup>  
K. Iwata, T. Wada, K. Kuga, I. Yamamoto, F. Uto, H. Yoshimura and T. Kanai

## Abstract

We have studied the response of a thermoluminescent (TL) sheet ( $\text{BaSO}_4:\text{Eu}$ ) to heavy ion particle beams from HIMAC and measured these beam profiles with the TL-sheets. In the cases of 150MeV/u helium, and 290MeV/u carbon, the analyzed results from TL-sheets were fitted with the calculation of the energy loss to the electrons comprising the material ( $\text{BaSO}_4:\text{Eu}$  and Teflon). By using 2-dimensional digital readout system, the beam profiles with or without bolus could be easily measured. In addition, the depth dose distributions were preliminarily measured and the results were discussed.

## 1、研究の目的及び年次計画

放射線治療の質の向上に正確な線量分布測定は重要である。この研究の目的は、TL-シートを用いて各種重粒子線場の線量分布を正確で簡便に計測するためである。TL-シートは約 $30\mu$ の $\text{BaSO}_4$ 粉末とテフロン(CnFn)を均一に混ぜ(重量比: 50%-50%)、厚さ0.2mmまたは0.4mmのシート状にしたものである。TL-シートのワーキング・レンジは大きく、少なくとも0.002 - 5000cGyの範囲で直線性を保ち、TL-シート固有の空間分解能は 8.1 line pairs/mmである<sup>1)</sup>。TL-シートは任意のサイズが製造可能であり、それを切断して使用する。

今年度は、TL発光に関する入射粒子の原子番号依存性を見る。2次元ビームプロファイルよりビームの一様性、コリメータによる半影の広がり、ボラス形状の確認を行う。試験的に水中での深部線量の分布測定を行う。

## 2、今年度の研究経過及び成果

### (1) TL発光に関する入射粒子の原子番号依存性

He 150MeV/uおよびC 290MeV/uをTL-シートに垂直照射しTL光子数をカウント後<sup>2)</sup>、TL発光に関する入射粒子の原子番号依存性を検討した。実験結果はBethe-Blochの計算値と良く一致した(図1)。今後、他の重粒子線に対しても検討を重ねて行きたい。

### (2) ビームプロファイルの測定

ビームの一様性、半影の広がりの確認実験のため、C 290MeV/uをTL-シートに垂直に照射し、2次元読み取り装置(図2)で読み取った。生物照射室の最大照射野径10cmのビーム一様性は、TL光子数の平均値300.7に対してばらつき $\sigma=9.3(3.1\%)$ であった。また、コリメートされたビームの半影が確認できた(図3)。

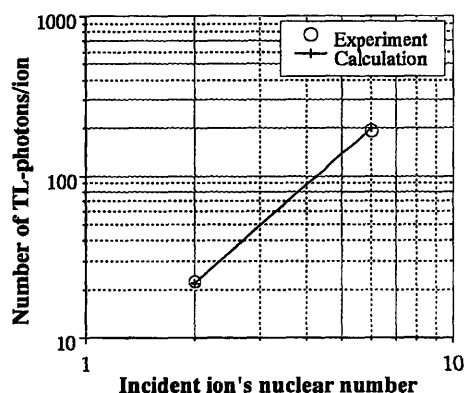


図1、TL発光に関する入射粒子の原子番号依存性

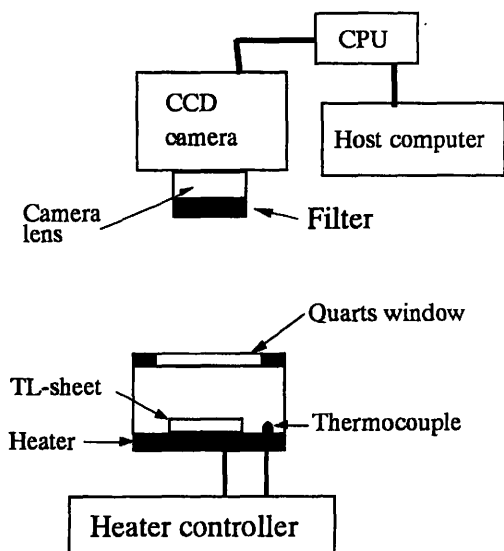


図2、TL-シートの2次元読み取り装置

### (3) ボーラス形状確認実験

六角形のボルト／ナットを通過したC 290 MeV/u をTLシートに平行に照射した。ボルト／ナットの形状に対応したTL光子分布が得られた(図4)。ボーラス形状確認にTLシートは簡便であり臨床現場での使用に有用であることが示唆された。

### (4) 水中での深部線量測定

水中のTLシートにHe 150MeV/uを斜めに照射し、TL光子分布を求めた(図5)。放医研の平行平板型電離箱とTLシートの結果を比較したところ、Bragg ピークの位置は一致したが、一方、ピーク点と入射点のTL光子数の比は1.9で、電離箱の阻止能比約6倍に比べ小さくなった。C290MeV/uに対しても、TLシートから得られたBraggピークはZieglerの計算値や電離箱の結果より低くなった。この原因は、平行平板型電離箱では標的から30cm以上離れた空気中で阻止能を測定しており、標的物質から発生する2次電子または核子の影響は極めて小さく、一方、TLシートは測定素子自身(BaSO<sub>4</sub>とテフロン)や水から発生する2次電子または核子の影響を受け、吸収線量に近い量を測定していると考えられる。

今回までの実験では原因を特定できなかった。今後の課題として是非明らかにしたい。

### 参考文献

- 1) Iwata, K., et al., Cancer Detect. and Prevent. 19(4), 367-373, 1995
- 2) Yamamoto, I., et al., Nucl. Instr. and Meth. A256, 567, 1987.

<sup>a</sup>奈良医大・医、<sup>b</sup>岡山大・理

<sup>c</sup>岡山理大・工、<sup>d</sup>放医研・重粒子

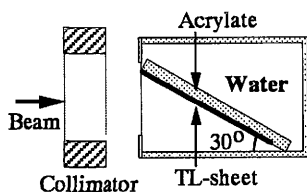


図5、水中のHe 150MeV/u によるTL光子分布

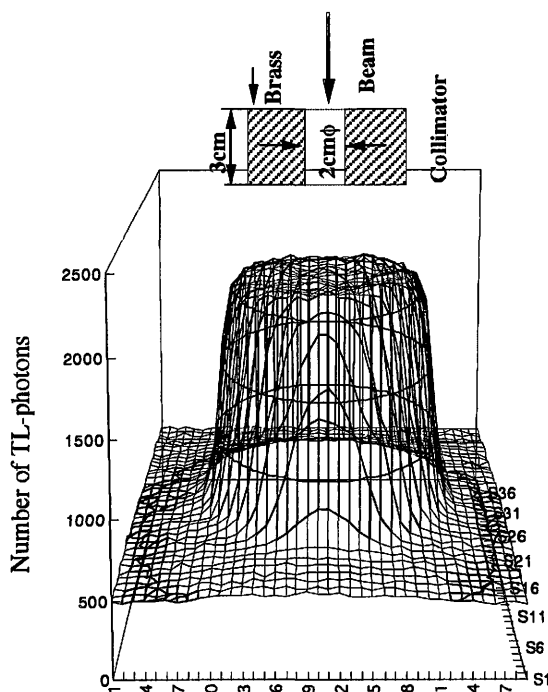
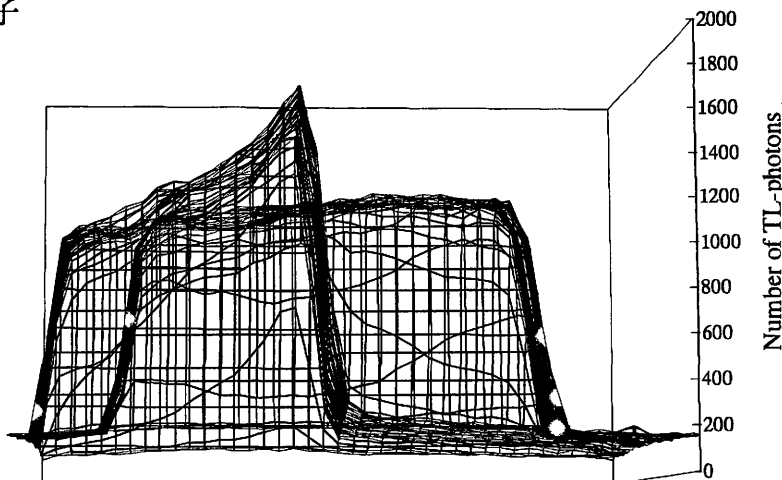


図3、コリメートされたC 290MeV/u ビームプロファイル

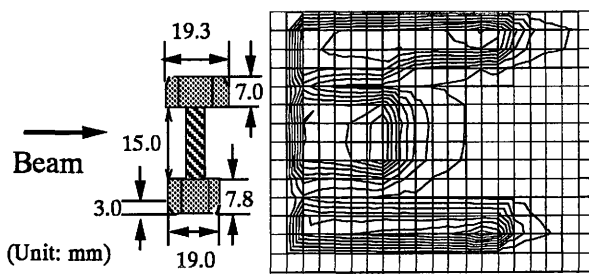


図4、ボーラス通過後のC 290MeV/u によるTL光子分布

# Light Ion Fragmentation (8P-037)

J. Miller<sup>a</sup>, L. Heilbronn<sup>a</sup>, T. Murakami<sup>b</sup> and C. Zeitlin<sup>a</sup>

## Abstract

We will measure the fragmentation of 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  in thin and thick targets of polyethylene, carbon and aluminum. These data will contribute to our understanding of the interactions of the heavy ion component of the galactic cosmic radiation (GCR) in spacecraft shielding materials and human tissue. The energy range is near the peak of the GCR spectrum, and there is a need for fragmentation data at these energies for development of models of radiation transport, for understanding the effects of space radiation on humans and for calibration of radiation detectors for use in manned space flight. Charged fragments will be identified by their energy loss in a stack of silicon detectors.

## Background

Knowledge of the physical and biological effects of high energy heavy ions has important implications for the human exploration of space. The principal source of high energy heavy ions ( $Z > 1$ ) in nature is the GCR, which consists mostly of hydrogen ions, with small components of helium and heavier nuclei, electrons and positrons. The Earth's magnetic field deflects or traps many charged particles, but on future space missions crew members will spend many months either outside the geomagnetic field or in the high inclination ( $51.6^\circ$ ) orbit of the International Space Station, where the protective effects of the geomagnetic field are smaller than in the typical space shuttle orbit. Although the GCR will be attenuated and fragmented by electromagnetic and nuclear interactions in shielding material (aluminum spacecraft walls and lunar or martian soil, for example), crew members will still be exposed to considerable radiation from both primary and secondary nuclei (the products of nuclear fragmentations in shielding and tissue).

For many biological endpoints, the maximum biological effectiveness of densely ionizing radiations is observed in the range of linear energy

transfer (LET) between 100 and 200 keV/ $\mu\text{m}$ , which corresponds to particle energies near the peak of the GCR heavy ion spectrum. Moreover, while light to moderately heavy nuclei ( $Z \leq 26$ ) comprise only about 1% of the GCR flux, ions with  $Z > 1$  have much higher LET than do protons of comparable velocities, and therefore the radiation dose per particle is quite high. Shielding material and tissue with thicknesses on the order of the nuclear mean free path for primary GCR nuclei will modify the incident GCR flux. Since it will be impractical to empirically determine the radiation field under all foreseeable conditions, it is important to develop accurate models of heavy ion transport in matter.

Thin target cross section data and thick target fluence measurements are essential for, respectively, input to and verification of the transport models, and there are significant gaps in the fragmentation cross section data base for relatively light projectiles. Furthermore, heavy ion beams used in accelerator radiobiology experiments will inevitably have some impurities as a result of interactions in beamline elements and in the target. The degree of inhomogeneity in beam composition and energy will depend to a great extent upon the composition and thickness of the target, and accurate knowledge of the true radiation field at depth in the biological sample can be critical for correct interpretation of the results of radiobiology experiments.

## Experiment

Over the past several years our group has made a series of measurements of cross sections and fragment fluence spectra produced by 670 MeV/u  $^{20}\text{Ne}$  ions in water [1] and 510 MeV/u [2,3] and 1080 MeV/u  $^{56}\text{Fe}$  nuclei in matter. The results have been applied to estimates of biological effect, to validation of heavy ion transport codes and to beam characterization for biological experiments [2,4,5]. In the present experiment (February 1997) we will extend these measurements to light ion projectiles, specifically 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$ . We will

begin by measuring fragments near the beam axis, where projectile fragments are concentrated. In subsequent experiments, we plan to extend the measurements to other light ion projectiles, and to measure high transverse momentum projectile fragments, which may make a non-negligible contribution to the radiation dose when scattering and shielding geometry are taken into consideration.

The detection system consists of a stack of silicon detectors of varying thickness for particle identification. This system is based on the concept of measuring both differential energy loss and total energy for charged particles. (An earlier version is described in Ref. [6].) The system can be quickly reconfigured for use with different beams and beam energies. Particles of sufficiently low velocity and/or high charge will stop in the stack, allowing identification by comparing differential and total energy loss. Figure 1 shows a schematic of the detector configuration for this experiment.

## References

1. W. Schimmerling, J. Miller, M. Wong, M. Rapkin, J. Howard, H. G. Spieler, and B. V. Jarret, The fragmentation of 670A MeV Neon-20 as a function of depth in water. I. Experiment, *Radiat. Res.* **120**, 36 (1989).

2. C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, W. Schimmerling, L. W. Townsend and J. W. Wilson, The Fragmentation of 510 AMeV  $^{56}\text{Fe}$  in

Polyethylene. II. A Comparison Between Data and a Model Calculation. *Radiat. Res.*, **145**, 666 (1996).

3. C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, K. Frankel, W. Gong and W. Schimmerling, The Fragmentation of 510 AMeV  $^{56}\text{Fe}$  in Polyethylene. I. Fragment Fluence Spectra. *Radiat. Res.* **145**, 655 (1996).

4. M. R. Shavers, K. Frankel, J. Miller, W. Schimmerling, L. W. Townsend and J. W. Wilson, The fragmentation of 670 AMeV Neon-20 as a function of depth in water. III. Analytic multi-generation transport theory, *Radiat. Res.* **136**, 1 (1993).

5. M. R. Shavers, S.B. Curtis, J. Miller and W. Schimmerling, The fragmentation of 670A MeV Neon-20 as a function of depth in water. II. One-generation transport theory, *Radiat. Res.* **124**, 117 (1990).

6. C. Zeitlin, K. A. Frankel, W. Gong, L. Heilbronn, E. J. Lampo, R. Leres, J. Miller and W. Schimmerling, A Modular Solid State Detector for Measuring High Energy Heavy Ion Fragmentation Near the Beam Axis. *Rad. Meas.* **23**, 65 (1994).

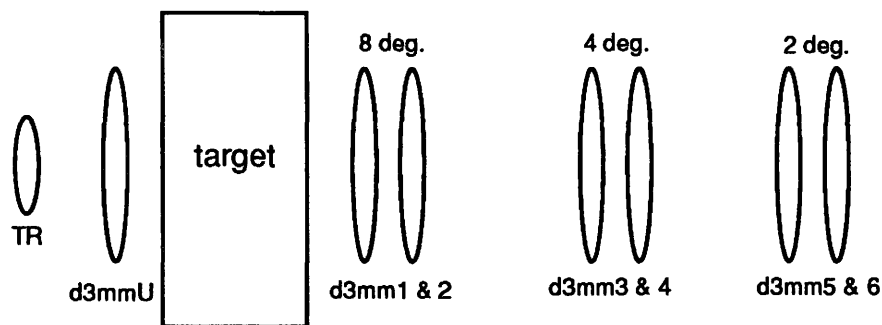


Figure 1. Solid state detection system for measurements of the fragmentation of 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$ . All detectors are silicon. The beam direction is from left to right. The trigger detector "TR" is 1.91 cm in diameter,  $300\ \mu\text{m}^2$  in thickness. All other detectors are 2.54 cm in diameter, 3 mm thick. "8 deg.", "4 deg." and "2 deg." are the angular acceptances of the downstream detectors

<sup>a</sup>Lawrence Berkeley National Laboratory

<sup>b</sup>National Institute of Radiological Sciences

# 重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカルのESRによる研究

ESR Study of Radicals Produced in Biochemical Materials by Irradiation with Heavy Ion Particles.

( 8 P - 0 3 8 )

峯岸安津子<sup>a</sup> 村上 健<sup>b</sup> 金井達明<sup>b</sup> 古沢佳也<sup>b</sup> 佐野 睦<sup>b</sup>  
Atsuko Minegishi, Takeshi Murakami, Tatsuaki Kanai, Yoshiya Furusawa,  
and Mutsumu Sano.

## Abstract

ESR study was carried out for alanine radicals produced by irradiation with 135MeV/u and 400 MeV/u <sup>12</sup>C ion beams at room temperature as functions of dose and dose-averaged LET. The yields of the radicals(CH<sub>3</sub>CHCOOH) were found to correspond fairly well to the dose-depth profiles of the Bragg Curves and the G-values of the radicals decrease with increasing LET in both cases.

## 1 研究の目的

物質に重粒子線を照射すると、重粒子およびそのfragmentsによりエネルギーを与えられた分子は、イオン化あるいは励起状態を経てラジカルを生成し、分子損傷に移行する。生体関連モデル物質に生成するラジカルの挙動を、重粒子線入射の深さ、Dose、Dose-averaged LET、照射温度(77K、室温)に関して検討することを目的とする。生物照射室での照射が必要。治療照射、生物照射のための基礎資料を提供したい。

## 2 今年度の研究経過および成果

### 1) アラニン室温ラジカル生成と線量、LET依存性

昨年度の<sup>12</sup>C 290MeV/u照射<sup>1, 2)</sup>に引き続き、PMMAブロック中に配置したD, L- $\alpha$ -alanine 錠剤(厚さ1mm)に対する<sup>12</sup>C 135MeV/u, 400MeV/uの室温照射を行った。アラニンの室温ラジカル生成量(脱アミノ型CH<sub>3</sub>CHCOOHラジカル)とビームのPMMA入射距離の関係を図1に示す。このカーブはDoseのBragg curveにほぼ一致するが、ピーク高が低く、試料の厚さ(1mm)がピーク前後のDoseの鋭い変化を平均化するためと考えられる。Dose-averaged LETの対数に対するラジカル生成のG値は、図2に示すように、LETの増加に伴い直線的に減少する。

アラニンの77K  $\gamma$ 線照射で、イオン化により陽イオンラジカル<sup>3)</sup>、負イオンラジカル<sup>4)</sup>が生成し、昇温によりこれらが室温ラジカルに変換することが知られている。図2のLETの増加に伴う室温ラジカルの減少は、高LETにおいて大量に生成した高密度の電子とホールが再結合し、残存し得たものが、陽イオンラジカル、負イオンラジカル形成を経て室温ラジカルとして捕捉されたものと解釈される。

アラニンの室温ラジカルの特異的な安定性が、今回の実験を可能にした。

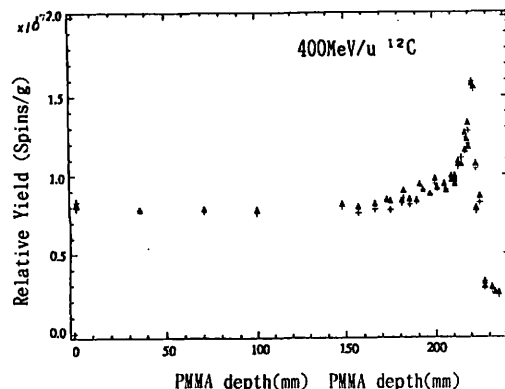
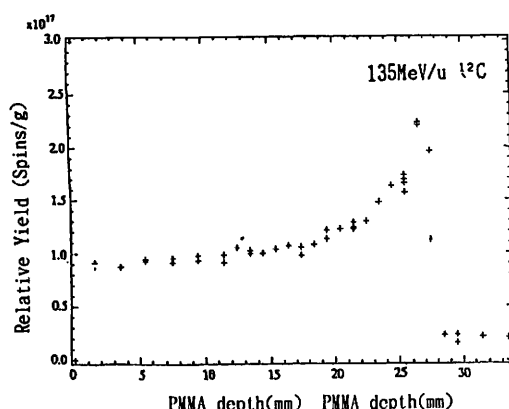


図1 アラニンの室温ラジカル生成量とビームのPMMA入射距離の関係

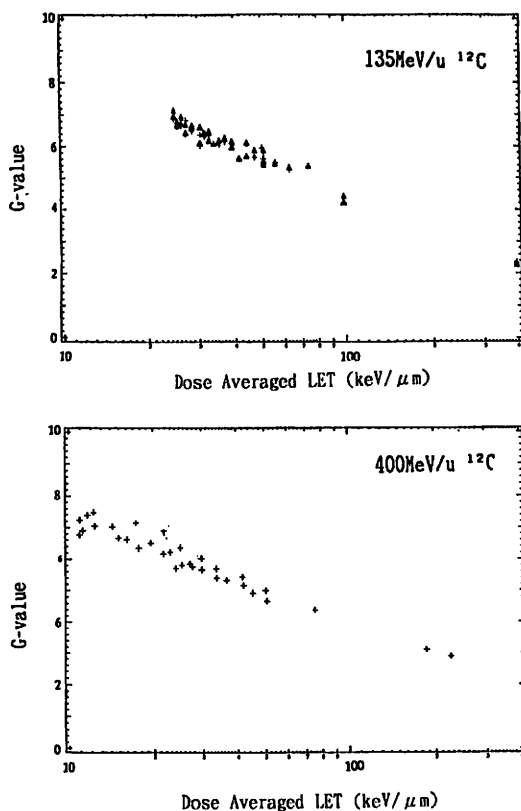


図 2 Dose-averaged LET に対する ラジカル生成の G 値

2) 低温における生体関連物質の重粒子線照射のための照射装置の製作

一般的には、室温でのラジカルの寿命は短く、低温で安定化したほうが ESR による研究をしやすい。77K での照射では、イオンラジカルを捕捉

すことができる (He 温度のほうが望ましい)。また 77K-室温間の任意の温度での照射は、種々の段階でのラジカル生成を期待出来る。この低温照射装置は目下製作中であるが、今年度の実験には間に合わなかった。

3 参考文献

- 1) 峯岸, 塩谷, 村上, 古沢, 金井 第 38 回放射線化学討論会要旨 pp 47-48 (1995)
- 2) 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).
- 3) Minegishi, et al., J. Chem. Phys., 56, 2481 (1972), J. Phys. Chem., 81, 1688 (1977).
- 4) Minegishi, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 1271(1967), Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 1549 (1967).

4 研究発表

”重粒子線照射によるアラニンラジカル生成の Bragg Curve と Dose-Averaged LET”  
 峯岸安津子, 塩谷 優, 村上 健, 古沢佳也, 金井達明, 松藤成明, 佐野睦 第 39 回放射線化学討論会要旨, pp 53-54 (1996).

- a 神奈川大学 総合理学研究所
- b 放射線医学総合研究所 医用重粒子

# イメージングプレートによる重イオンのトラックの測定 Measurement of Heavy Ion Tracks by using Imaging Plate (8P-039)

山寺亮<sup>a</sup>  
A.Yamadera

谷口真吾<sup>a</sup>  
S.Taniguchi

中村尚司<sup>a</sup>  
T.Nakamura

福村明史<sup>b</sup>  
A.Fukumura

## Abstract

The tracks of Carbon ions up to 290 MeV/nucleon and Neon ions up to 400 MeV/nucleon were measured by Imaging Plate(IP). We obtained the Bragg curves of Carbon and Neon in PMMA by measuring PSL(Photo-Stimulated Luminescence) per track. We calculated  $dE/dx$  of heavy ions for PMMA and compared with the measure PSL.

## 1 研究の目的および年次計画

従来イメージングプレート (IP) は放射線種の弁別できないとされてきた。しかし、当研究グループは IP に低密度の放射線を照射したときにはその飛跡ができることに着目し、粒子1つ1つに対する発光量 (PSL) を比較することにより、 $\alpha$ 線と $\gamma$ 線は IP による粒子弁別が可能であることを見出した。本研究の目的は様々な放射線に対する IP の特性を飛跡を測定することにより評価することであり、HIMAC では炭素、ネオンイオン及び  $\alpha$  粒子を IP に照射し実験データの収集を行なった。

## 2 今年度の研究経過および結果

生物照射室で、炭素、ネオン及び  $\alpha$  粒子を照射した。このときの実験体系を Fig.1 に示す。炭素、ネオン、 $\alpha$  粒子はそれぞれ 290、400、180 MeV/u に加速し、様々な厚さのア

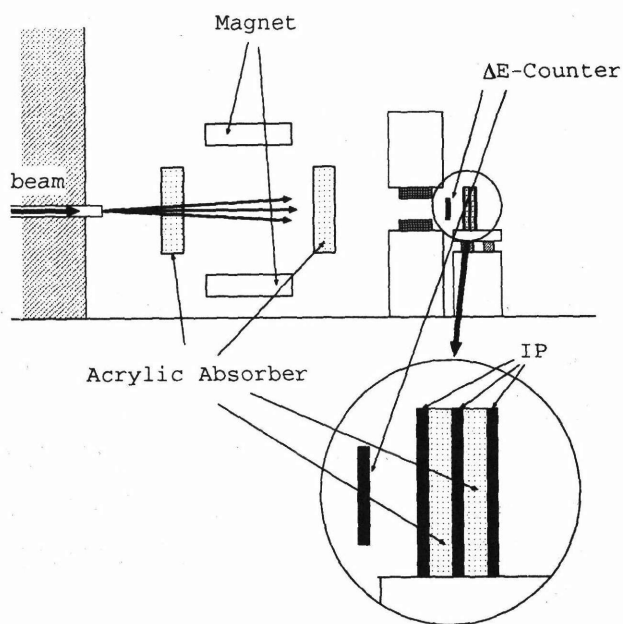


Fig.1 : 実験体系

クリル製の吸収体を IP との間に狭んで粒子を減速しながら照射を行なった。電磁石は絞られてきたビームを均一に広げるためのもので、それをさらに真鍮のコリメーターで 4 cm × 4 cm のビームにして IP に照射した。ΔE カウンターは IP に入射する粒子数を測るためのもので、粒子数は約 60 particle/cm<sup>2</sup> にした。また、3 枚の IP と 2 枚のアクリル吸収体を交互に置いて同時に照射し、1 回の照射で 3 点の深さのデータを得られるようにした。

Fig.2 は重イオン照射後の IP の像である。大きな点が重イオンの飛跡で小さな点は  $\gamma$  線

<sup>a</sup> 東北大 CYRIC

<sup>b</sup> 放医研放射線科学研究部



Fig.2 : 炭素照射後の像

によるものである。図は両方とも炭素の飛跡であるが、左の像は飛程付近(128mm)、右は飛程よりも深いところ(180mm)のものである。

Fig.3,4 は吸収体の厚さと重イオンの飛跡1つ当りの発光量の関係である。誤差棒の付いた点が実験値で、実線は計算値である。実験(all)は粒子の飛跡全体にわたり減速材の厚さを1cmずつ増やし測定したもので、実験(peak)はブラッグピーク付近を減速材の厚さを2mmずつ増やし細かく測定したものである。実験値と計算値はピークの値で規格化してある。

Fig.5にはグラフの横軸に阻止能、縦軸に発光量を取り発光量を阻止能の関係を示した。ほぼ直線関係が得られた。

### 3 研究発表

- 山寺他、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、'96原子力学会春の年会
- 谷口他、イメージングプレートによる重イオンの飛跡の測定、'96原子力学会秋の年会
- A.Yamadera et al, Measurement of Heavy Ion Tracks by Using Imaging Plate, '97 Health Physics of Radiation-Generating Machines

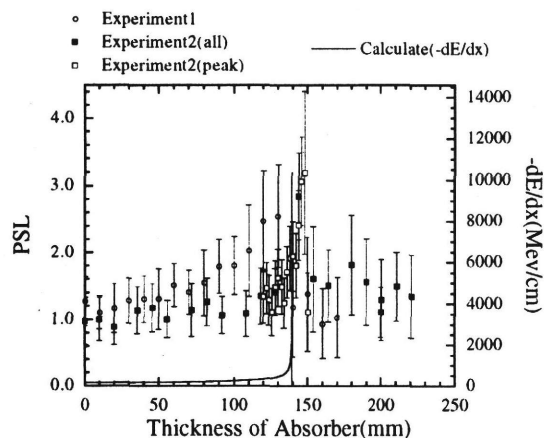


Fig.3 : 炭素の発光量と深さの関係

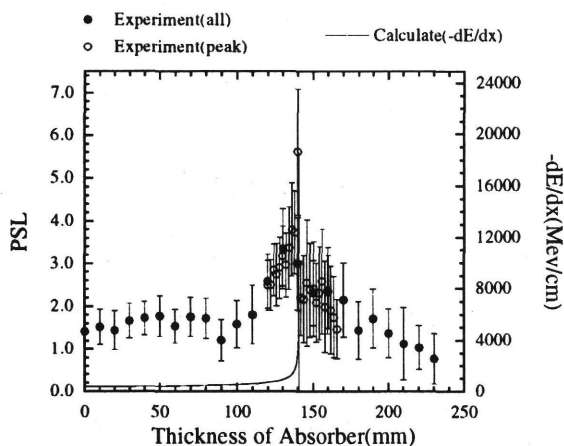


Fig.4 : ネオンの発光量と深さの関係

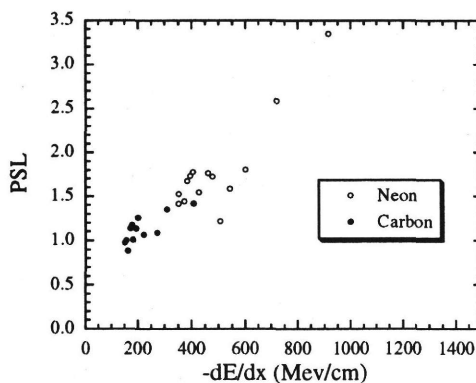


Fig.5 : 阻止能(計算値)と発光量(実験値)の比較



# 高精度治療照射用ビームモニタの開発研究 High Precision Beam Monitor for Clinical Irradiation

(8P-040)

野田章<sup>a</sup>、井上信<sup>a</sup>、岩下芳久<sup>a</sup>、浦壁恵理子<sup>a</sup>、白井敏之<sup>a</sup>、金沢光隆<sup>b</sup>、取越正巳<sup>b</sup>、  
野田耕司<sup>b</sup>、山田聰<sup>b</sup>、田所昌宏<sup>c</sup>、西政嗣<sup>c</sup>、藤田雄三<sup>d</sup>  
A. Noda, M. Inoue, Y. Iwashita, E. Urakabe, T. Shirai, M. Kanazawa,  
M. Torikoshi, K. Noda, S. Yamada, M. Tadokoro, M. Nishi and Y. Fujita

## Abstract

A parallel plate ionization chamber (PPIC) has been developed as a proto type of highly precise beam monitor for the time structure measurement. It is to be used at scanning irradiation in heavy ion therapy to make very accurate dose distribution. The characteristics of the PPIC are investigated using the C<sup>6+</sup> (290 MeV/u) beam. Time structure of C<sup>6+</sup> beam extracted with RF-KO is found to be measurable up to 1500Hz with the PPIC system.

## 1. 研究の目的

粒子線がん治療において、走査型照射は将来の高精度の照射野形成の手段として、大きな期待が寄せられている。この走査型照射を実現するためには、ビームのスピルの平坦化が最大の開発課題であり、我々はビーム強度の時間変化を検出し、ビームの強度に応じて走査速度を変化させることにより、照射強度分布の一様性を実現する手法の開発を目指している。ビーム強度の時間構造を知るためのモニターとしては、プラスチックシンチレーターが主として用いられてきたが、ビームによる放射線損傷によりその出力が時間を経ると共に劣化する問題点が存在する。本研究においては $10^5 \sim 10^9$ ppsの広範囲なビーム強度において正確なビームスピルが検出可能で、長時間の安定性も良いモニターとして、P-10ガスをを用いた平行平板型電離箱(PPIC)の開発を進めてきた。

## 2. 年次計画

平成8年度には、(1)PPIC本体及び信号処理回路の試作(2)種々のガス圧におけるプラトー特性の測定(3)RFKOを用いた遅い取り出しビームを用いた種々の周波数成分を有するビーム信号の時間構造に対する応答特性の測定(4) $10^5 \sim 10^9$ の範囲にわたるビーム強度に対するリニアリティーの測定(5)モニター特性のC、Ar及びNe等のイオン種

依存性の測定を予定している。

平成9年度には前年度の成果を発展させ、PPICをマルチストリップ型に改造し、ビームの時間構造と併せて、プロファイルも検出可能なものとする。これを用いた拡大照射野のビームプロファイルの測定も試みる。

平成10年度には本モニターからの信号によるフィードバックを用いた、ビーム走査型の拡大照射野形成法の試験を行う。

## 3. 今年度の研究経過及び成果

イオンビームモニタの種類として平行平板型電離箱(PPIC)を選び、プロトタイプを製作し、ビーム試験を行ってきた。

検出器に対する要請としては

- (1)絶対線量測定が高精度に行える
- (2)線量の時間による変動が検出できる
- (3)実際の応用に際しては、測定は患者の上流で行うため、ビームの吸収、散乱が起りにくいよう可能な限り少ない物質で構成できる
- (4)実際のビームコース上に占める物理的長さも短い
- (5)照射時間短縮のための高強度ビームに対しても測定が可能である

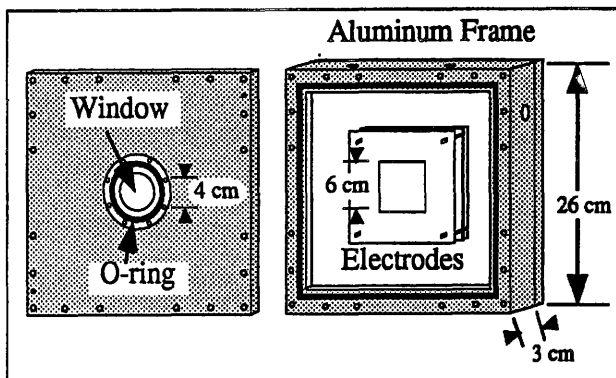


図1 PPICの外観図

- 京都大学化学研究所
- 放医研重粒子
- 日立製作所日立研究所
- 東京大学原子核研究所

の諸条件が満たされる事を念頭に置いて試作した。PPICの外観図を図1に示す。

(3)、(4)の実現のため、アルミニウムの外枠に窓を作り、電極も $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ のアルミニウムを3mmのポリプロピレンに蒸着したものを用いた。次年度以降には、走査型照射のためにプロファイル測定できるように、電極を短冊状に切り分けてそれぞれを読み出せるようにする予定である。測定原理からは、通過ビームによる測定器中のガスのイオン化により生成した電子を電場をかけて電極にあつめて電気信号として読み出すため、測定器自体では、線量に比例するビームのエネルギー損失に比例した信号が得られる。(5)を実現するために少ない積分時間に対応した増幅率を得られるアンプと、カウンターガスの圧力の制御系も開発した。

実験は、物理汎用照射室のPH1ラインにおいて、放医研からリップルモニターの信号とイオンチェンバー等を(1)(2)を検討するために借用して行った。PPICの特性を調べるため、再結合をしなくなる Ionization Mode に到達する印加電圧を調べた。その一例として、760Torr P-10 gasで測定したプラトーカーブを図2に示す。ビーム強度の較正を行うため、放医研のイオンチェンバーの信号で除した形で示した。図3にRF-KOの周波数1500 Hzで取り出した、強度 $1.0 \times 10^8 \text{ pps}$ の $\text{C}^{6+}$ ビームの時間構造をPPICとリップルモニターで測定したものを示した。PPICの電極間5.1mmに1000Vを印加し、760 Torr P-10 gasをカウンターガスとして用いている。リップルモニターの信号はコントロールルームを経由して実験室に送られているため、ノイズが大きく、単純比較は出来ないが、kHz orderの時間応答は実現出来たと考えている。

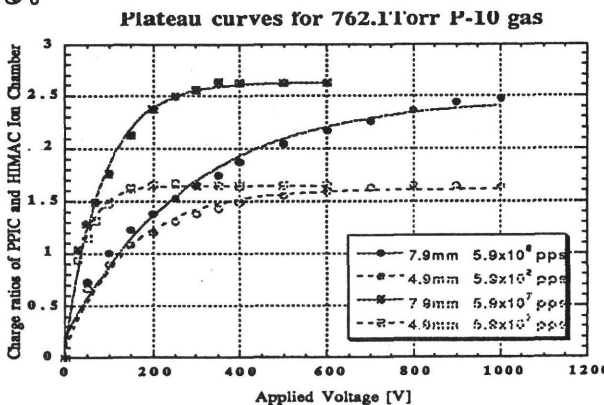


図2 PPICのプラトーカーブ

現在までにCビームを用いて、上述のプラトーカーブの測定及び時間構造の測定を、大気圧の空気及び1気圧から10 Torrまで減圧したP-10ガスを充填したPPICで行った。ビーム強度については $10^6 \sim 10^9$ の範囲で特性が測定できている。ビームの時間構造に関しても、200 Hzから1.5 kHzまで十分な応答速度で観測出来ている。今期には1、2月にAr及びNeのマシントイムが予定されているので、同様のデータの測定をこれらのイオン種に対しても行い、PPICの動作特性のイオン種依存性を得ることが出来ると考えている。

以上、当初目指した、遅い取り出しビームの時間構造を観測できるモニターはほぼ予定通り開発できたと考えている。来期は年次計画通り、マルチストリップ構造のPPICによるビームプロファイル観測に重点を置くことになると考えている。

これらの研究成果は、平成8年10月の日本物理学会秋の分科会(於佐賀大学)で口頭発表を行い、京都大学化学研究所原子核科学研究施設アクティビティレポートで発表の予定である。(別紙研究成果一覧参照)。

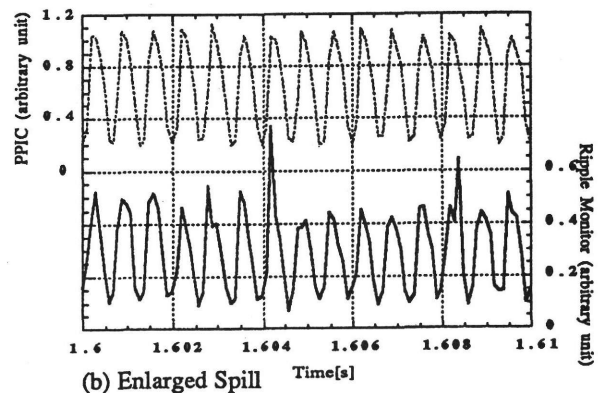
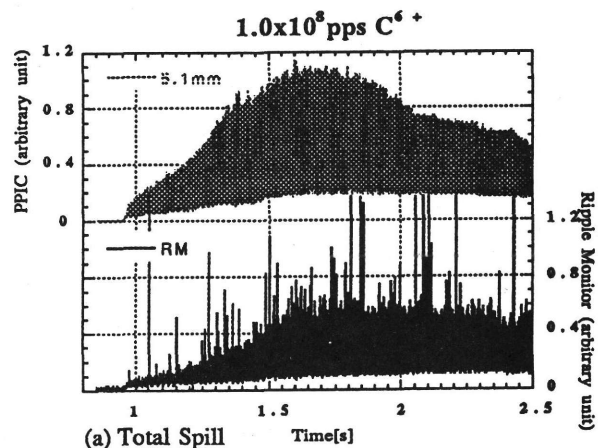


図3 PPIC (上) とリップルモニター (下) による遅い取り出しビームの時間構造

# 歯科用常温重合レジンの重粒子線照射による物理的性質の変化に関する研究

Improvement in the physical properties of dental resin by heavy ions radiation.

(8 P - 0 4 1)

滝波修一<sup>a</sup> 八幡英子<sup>a</sup> 中村太保<sup>a</sup> 亙理文夫<sup>b</sup> 溝江純悦<sup>c</sup> 村上 健<sup>d</sup>

S.Takinami H.Yahata M.Nakamura F.Watari J.E.Mizoe T.Murakami

<sup>a</sup> 北海道大学歯学部歯科放射線学教室

<sup>c</sup> 放医研.治療診断部

<sup>b</sup> 北海道大学歯学部歯科理工学教室

<sup>d</sup> 放医研.医用重粒子物理・工学研究部

Heavy ions radiation was applied to resin and the changes in the degree of hardness of the resin were investigated with the aim of improving the physical properties of dental resin. With 640Gy of heavy ions radiation, the degree of hardness increased by 40% in the normal temperature polymerized resin and in the photo-polymerized resin. The physical effect of heavy ions radiation was 2 times that of gamma ray radiation. Although the mechanism remains to be clarified, it was confirmed that an increase in the degree of hardness of the resin can be obtained by heavy ions radiation. It is thought that resin reinforced by heavy ions radiation will have future clinical application.

X線CTのmetal artifact除去/減少を最終目的とする研究の一環として、歯科用金属の代用となるものとしてレジンに注目した。

しかし、歯科用レジンに金属と比較して、硬度/対摩耗性において劣っているため、実用化にはこれらの性質の向上が放射線照射で、どの程度達成可能であるかを確認する必要がある。

平成八年度の目的

レジンに重粒子線照射を行い、その硬度変化を測定/評価する。

方法

レジンにはオルソクリアー(PMMA)と光重合レジン(Bis-GMA)のfillerを抜いたものを使用した。

PMMA:poly methylmetacrylate

Bis-GMA:comonomer of bisphenol A and glycidyl methacrylate

レジンの試験片は(a)φ10mm、厚さ2.5mmのもの、(b)φ10mmで長さ17cm及びφ5mmで長さ20cmの棒状の試験片を作製し、(a)を線量のピークと1/2線量の位置に、(b)をビーム方向で予想されるピークを含む位置に固定してアクリル製の水槽に入れた。

試験片(a)は#2000のサンドペーパー.1μと

0.5μのアルミナで研磨し、硬度測定は島津社製マイクロヴィッカーズ硬度計にて、加重25g.加重時間10秒の条件で測定し、硬度換算式により硬度を算出した。また、(b)は重粒子線照射後に厚さ2.5mmで照射方向と平行に切断し、同様の研磨を行い、照射方向に沿って0.5mm毎に硬度を測定.算出した。

また、FT-IR法により照射前後のスペクトルを比較して、レジンの化学結合の変化を評価した。

今年度は顕微法のうち、反射法により原子間結合のスペクトルを計測・比較した。

重粒子線は290MeVの<sup>12</sup>Cイオンである。

今回の実験では、LET最大部分での変化を中心に観察するために試験片の設置場所を、最大飛程部にした。

結果

PMMA-試験片(a)では640Gyの照射によりVHNは10.8から14.2へと約40%上昇し、640Gyのγ線照射での13.1までの上昇に優っていたが、レジン自体が柔らかく、測定限界される既成の表内にはいらないため、誤差範囲内の差と考えられた。(Fig.1)

Bis-GMA-試験片(a)では640Gyの照射によりVHNは25.4から35.3へと約40%上昇し、640Gyのγ線照射での30.3までの上昇にとどまり、2倍の効果が観察された。(Fig.2)

Bis-GMA-試験片(b)でも同程度の硬度の上昇が観察され、飛程と線量/LETの変化に伴い硬度の変化が観察された。(Fig.3)

FT-IR法(顕微法:反射法)で、重粒子線によるレジンの硬度上昇の機序を確認するため640Gy照射部分とコントロールとのスペクトルを比較したが、ほぼ同一のスペクトルであって、差異は認められなかった。(Fig.4)

考察

ここまでの実験結果から、第一段階の目的である、放射線照射によりレジンはその

硬度を増すことが確認された。

重粒子線の効果は $\gamma$ 線の効果の2倍程度であったが、所期の硬度上昇(50-100%)は得ることが出来ず、40%程度にとどまった。

しかし、40%の硬度上昇が耐摩耗性などの実際的使用に関わる物理的性質として判定した場合には大きなものであることは容易に推定されると考えられる。

硬度上昇と線量との関係ではFig.3で示したよりややなだらかなピークを示していることから硬度上昇はLETよりも線量に依存していると考えられた。

FT-IR法によるスペクトルの比較では決定的な相違は確認できなかったが、透過法やKBR法での追試でなんらかの差を表現できるのではないかと期待している。

それは、硬度上昇が残留monomerの反応にしては大きすぎることに、特にBis-GMAのpolymerには多くの二重結合があり、その結合からの架橋構造形成が期待できるからである。

また、文献検索では、MGy単位の放射線照射によるレジンの劣化や補強繊維からの分離が確認されているが、レジン自体の分子レベルでの変化については明確な記載はみられなかったもので、それを明らかにするにはFT-IR法が適当であると思われるからである。

#### 今後の計画

今年度の段階では、試験片の作成・研磨・硬度測定などの実験系の確立が中心であった。以後の本格的な研究のために、以下の項目を想定している。

1. 照射方法については、現実的応用に向けて、線量の安定した5-10cm付近に試験片を設置して行う。
2. 試験片の照射による体積変化の測定と耐摩耗性試験の実施。耐摩耗性試験は実験系を確率している。
3. 試験片の強化方法の検討。  
実際には、シラン加工したガラス繊維を予定している。
4. 歯科の臨床応用へむけての具体的方法の検討。

VHNの変化(PMMA Resin)

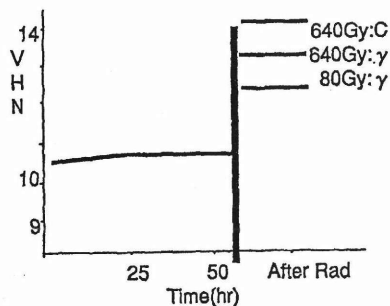


Fig. 1

VHNの変化(Bis-GMA Resin)

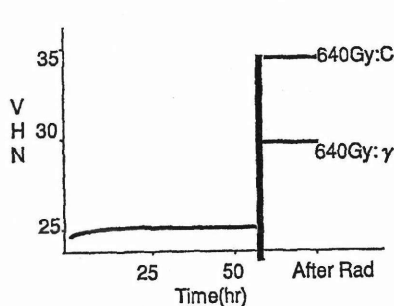


Fig. 2

LET : 硬度  
Bis-GMA Resin

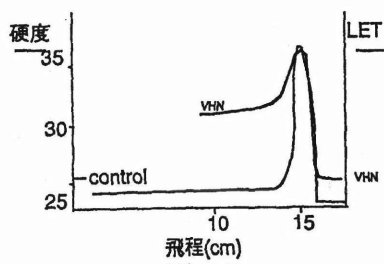


Fig. 3

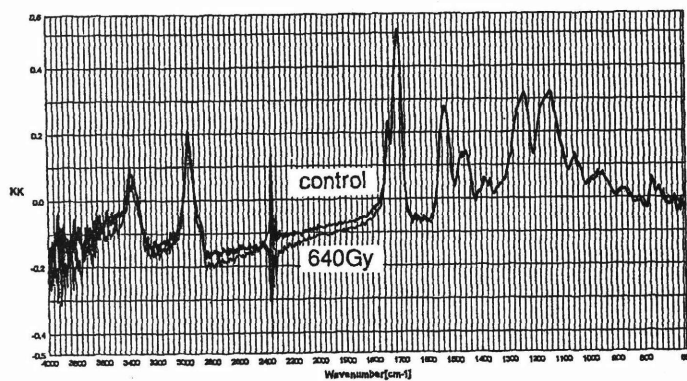


Fig. 4

# 重粒子線に対する固体線量計複合パッケージの応答特性に関する研究 Responses of Packaged Solid State Dosimeters to Heavy Ion Beams (8P-042)

保田浩志<sup>a</sup>、藤高和信<sup>a</sup>、高田真志<sup>a</sup>、内堀幸夫<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>a</sup>、  
野島久美恵<sup>a</sup>、福村明史<sup>b</sup>、金井達明<sup>b</sup>、村上 健<sup>b</sup>、佐野 睦<sup>b</sup>  
H. Yasuda, K. Fujitaka, M. Takada, Y. Uchihori, Y. Furusawa,  
K. Nojima, A. Fukumura, T. Kanai, K. Murakami, M. Sano

## Abstract

In space, various types of charged and non-charged particles exist and those balance changes dynamically. The personal dosimetry technique applied to astronauts needs to be suitable to such a peculiar environment. This study tries to construct a better personal dosimetry system by combining several existing dosimeters.

## 1. 研究の目的および年次計画

本研究は、宇宙飛行士の個人被ばく線量を簡易かつ正確に把握するためのシステムの開発を目的としている。宇宙空間には重粒子線を含む多様な線種・エネルギーの放射線が混在し、太陽活動や宇宙船の壁厚等によってそのバランスが大きく変化するため、採用する個人線量計には、線種やエネルギーの変化に柔軟に対応できる特性が要求される。そこで、本研究では、既に開発・利用されている複数の固体線量計の重粒子線に対する応答特性を実験的に確認し、荷電・非荷電粒子線が混在する宇宙空間での有効性について検討する。なお、ここで検討対象とした固体線量計は、来春ロシア宇宙ステーションミールに搭載して線量計測を行う予定になっている。

本研究では、個人線量測定用に市販されている以下の固体線量計：

- 1) 熱ルミネッセンス線量計 (TLD)
  - ・  $Mg_2SiO_4$  (化成オプトニクス)
  - ・  $BeO$  および  $CaSO_4$  (松下電器)
- 2) 蛍光ガラス線量計 (RPL-Glass)

- ・ SC-1 (東芝硝子)
- 3) 固体飛跡検出器 (SSTD)
  - ・ CR-39 (フクビ)
- 4) 電子スピン共鳴吸収線量計 (ESRD)
  - ・ 蔗糖 (和光純薬)

を対象とし、HIMAC生物照射室においてHe、C、Neビームを照射した。粒子種、エネルギーおよび線量による応答変化を確認するため、エネルギー4段階×線量3段階で照射を行った(表1)。照射したTLDおよびRPL-Glassの読み取りは2日後に行い、 $^{137}Cs$  -  $\gamma$  線で得られた校正曲線から吸収線量を評価した。SSTDは、6N NaOHで60℃、12hrでエッチングし、光学顕微鏡(×1000)によってエッチピット径を計測した。ESRDについては、専用のESR装置でspin数を求めた。

## 2. 今年度の研究経過および成果

図1に、He、C、Neそれぞれのビームに対するRPL-Glassの応答を示す。校正は $^{137}Cs$  -  $\gamma$  線で行った。どの場合においても、電離箱による計測値から算定した吸収線量よりも小さい評価値が得られた。エネルギー(LET)依存性も明らかであり、電離密度の上昇に伴っ

表1. 照射条件

Nuclide	Type	LET <sub>∞</sub> in water	Dose (air)
Helium	mono	20, 40, 60, 80 keV $\mu m^{-1}$	
Carbon	mono	14, 40 keV $\mu m^{-1}$	10, 50, 100 mGy
	SOBP	14, 42 keV $\mu m^{-1}$	
Neon	mono	31, 60, 80, 100 keV $\mu m^{-1}$	

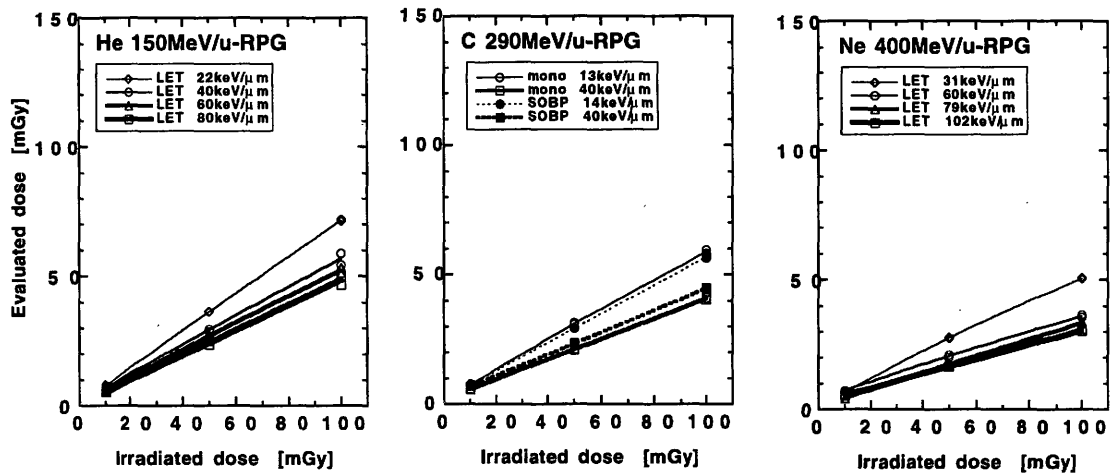


図1. 蛍光ガラス線量計のHe、C、Neビームに対する応答；図中のLET値は入射するビームの水に対する $L_w$ の計算値。

て捕獲中心が飽和することが示唆されている。同様の傾向はTLDやESRD（蔗糖）でも認められた。これらの結果から、ルミネッセンス線量計で得られた評価値は、粒子線の電離密度の違いに応じて補正する必要があると考えられる。そこで、CおよびNeビームで得られたCR-39エッチピットの径（算術平均）とRPL-GlassおよびTLDの相対評価値（線量計による評価値と空気吸収線量の比）の関係を調べたところ、エッチピットが大きくなるにしたがい、ほぼ直線的に線量計の応答が低下する傾向が示された（図2）。LET幅の広いSOBPビーム（図3参照）でも同様の関係が見られることから、応答特性の異なる固体線量

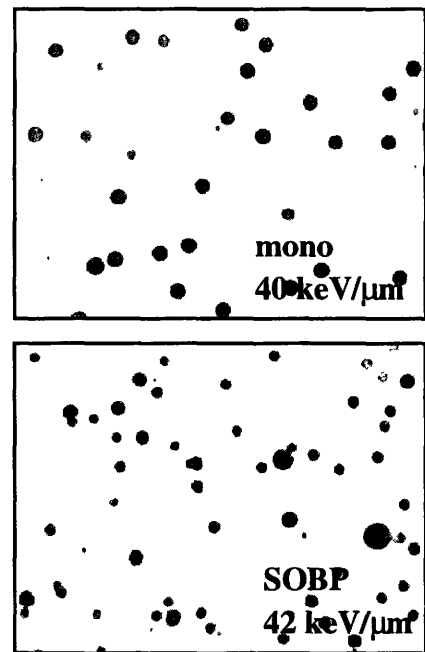


図3. 炭素線 mono および SOBP ビームを照射したCR-39のエッチピット（範囲 $0.16 \times 0.12$ mm）；図中の数値は、水に対するLET値（線量平均した $L_w$ の計算値）を示す。

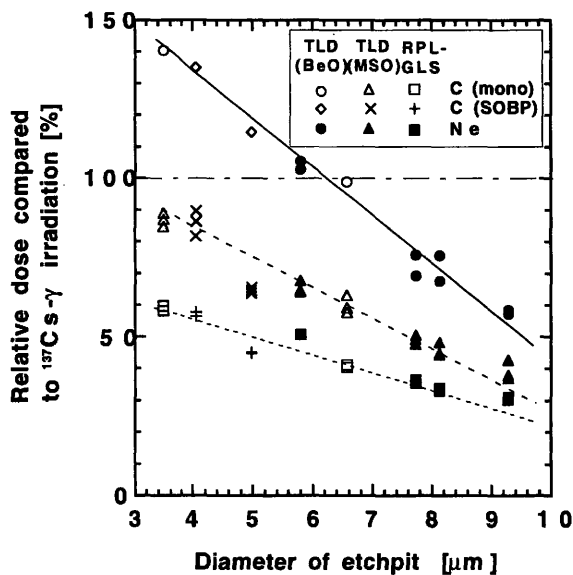


図2. RPL-Glass および TLD の相対評価値（ $^{137}\text{Cs}-\gamma$ 線 で校正）とCR-39上のエッチピット径（算術平均値）との関係。

計を組み合わせる方法により、エネルギーレベルを区分して個人線量を評価できる可能性が指摘できる。

#### 4. 研究発表

- 1) 保田浩志、他：第42回日本宇宙航空環境医学会総会、つくば、1996.11.
- 2) 保田浩志、他：日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.

<sup>a</sup>放医研・第3研究G、<sup>b</sup>放医研・放射線科学、  
<sup>c</sup>放医研・医用重粒子

# 研究成果一覽

## 研究成果一覽

### 原著論文等 (List of publications)

- M. Akashi, et.al. : Anti-cancer agent OK432 induces manganese superoxide dismutase in human granulocytes. *Int. J. Cancer* **68**, 384-396 (1996).
- T. Azuma, T. Ito, K. Komami, H. Tawara, T. Matsuo, T. Tonuma, K. Shima, A. Kitagawa, E. Takada, T. Murakami, and A. Warczak : RECC and REC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies, *Phys. Scripta* (accepted, 1997).
- K. Eguchi-Kasai, M. Murakami, H. Itsukaichi, K. Fukutsu, T. Kanai, Y. Furusawa, K. Sato, H. Ohara, and F. Yatadai : The role of DNA repair on cell killing by charged particles, *Adv. in Space Res.* **18**, 109-118 (1996).
- M. Endo, H. Koyama-Ito, and S. Minohara : HIPLAN-A Heavy ion treatment planning system at HIMAC, *J. of JASTRO* **8**, 231-238 (1996).
- A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, T. Kohno, and T. Nakamura : Attenuation of therapeutic heavy-ion beams in various thick targets due to projectile fragmentation, *Proceedings of 2nd International Symposium on Hadrontherapy* (to be published)
- A. Fukumura, Y. Futami, N. Matsufuji, M. Takada, T. Murakami, and Y. Noda : Simple range-measurement method using visible scintillation light, *Proceedings of 2nd International Symposium on Hadrontherapy* (to be published).
- Y. Futami, H. Tomura, N. Matsufuji, A. Higashi, M. Fujita, T. Kanai, S. Minohara, K. Noda, M. Kanazawa, M. Torikoshi, N. Shinozaki, E. Takada, N. Miyahara, H. Koyama-Ito, M. Endo, M. Sato, S. Kouda, A. Kitagawa, M. Kumada, T. Murakami, Y. Sato, S. Yamada, Y. Hirao, and K. Kawachi : Status and Developments of Irradiation System for Heavy-Ion Radiotherapy at HIMAC, *Proceedings of 6th Symp. on Accelerators for Nuclear Science and Their Applications*, Chengdu, China, (in press, 1996).
- G. H. Hartmann, H. J. Brede, A. Fukumura, O. Hecker, T. Hiraoka, C. Jacob, O. Jaekel, A. Kriessbach, and D. Schardt : Results of a small dosimetry comparison with carbon-12 ions at GSI Darmstadt, *Proceedings of 2nd International Symposium on Hadrontherapy* (to be published).
- T. Hosokai et.al. : Development of plasma targets for interaction experiments at Tokyo Institute of Technology, *Fusion Engineering and Design* (in press, 1996).
- T. Ito, T. Azuma, K. Komami, Y. Yamazaki, T. Murakami, E. Takada, A. Kitagawa, M. Torikoshi, and M. Sano : Channeling with 292MeV/u C<sup>6+</sup> ions in Si crystal, *Physica Scripta* (accepted, 1996).
- T. Inada, K. Nishimura, H. Satoh, Y. Futami, H. Tomura, N. Matsufuji, T. Kanai, K. Kawachi, and A. Higashi : Heavy ion radiography, *Japanese J. Med. Phys.* (to be published).
- T. Kobayashi, S. Ito, A. Ozawa, K. Miki, and E. Takada : A detector system for (p,2p) proton-knockout reactions with normal and inverse kinematics, *Nuclear Instrument and Method* (submitted for publication).
- S. Makino, T. Matsuo, T. Kohno, M. Mizutani, M. Sano, T. Tonuma, H. Tawara, A. Kitagawa, and K. Murakami : Net ionization cross section of rare gases in fast fully stripped heavy ion impact, *Phys. Scripta* (accepted, 1997).
- N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, A. Fukumura, A. Higashi, H. Komami, T. Kohno, and T. Kanai : Fragmentation Fluence of Heavy Charged Particle Therapeutic Beam in a Patient's Body. *Proc. Of the 2nd International Symposium on Hadrontherapy* (in press).
- T. Nakano, K. Oka : Negative role of Mn-SOD expressin of tumor cells in radiation therapy for cervical cancer, *Cancer Research* **56**, 2771-2775 (1996).
- T. Nakano, K. Oka, A. Ishikawa, and S. Morita : Correlation between cerbB-2 oncogene and cell proliferation parameters in radiation therapy for cervical cancer, *Cancer* (in press).
- T. Nakano, K. Oka, K. Hanba, S. Morita : Intratu moral administration of Sizofiran activatesLangerhans cell and T-cell infiltration in cervical cancer, *Clinical Immunol. Immunopathol.* **79**, 79-86 (1996).
- H. Namba, T. Irie, K. Fukushi, M. Iyo, T. Hashimoto and K. Ando : Time courses of changes in cerebral blood flow and blood-brain barrier integrity by focal proton radiation in the rat, *Neurological Research* **18**, 83-86 (1996).
- K. Noda, M. Kanazawa, A. Itano, E. Takada, M. Torikoshi, N. Araki, J. Yoshizawa, K. Sato, S. Yamada, H. Ogawa, H. Itoh, A. Noda, M. Tomizawa, and M. Yoshizawa : Slow beam extraction by a transverse RF field with AM and FM, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **374**, 269-277 (1996).



- K. Oka, T. Nakano, T. Hoshi : Comparative analysis of response to radiation in cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas : MIB1 and PC10 labeling indexes. *Cancer* 77, 2280-2285 (1996).
- M. Ogawa et.al. : Plasma-beam Interaction Experiments at TIT, Proceedings of 11th Int. Con. on High Power Particle Beams, Prague, Czech Rep. (1996).
- Y. Sato, A. Tanaka, Y. Furusawa, S. Matsumoto, T. Murakami, F. Soga, K. Takeo, and Y. Fujita : Application of 6MeV/n heavy-ion beams to biophysical experiments, *Rev. Sci. Instrum.* 67, 2000-2004 (1996).
- I. Tamanoi, A. Nakamura, K. Hoshikawa, M. Kachi, K. Oohashi, B. Goto, H. Joshima, and S. Matsumoto : PIXE studies on potassium and calcium in mouse blood plasma after transplantation of EL-4 tumor cells, *Int. J. PIXE* 5(4) (in press, 1996).
- H. Tawara, T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, T. Matsuo, T. Tonuma, K. Shima, A. Kitagawa, and E. Takada : X-rays from radiative electron capture into continuum states in relativistic heavy ion collisions, *Phys. Rev. A* 55, 808 (1997).
- A. Terahara, T. Nakano et.al. : Dose-volume histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 35, 549-554 (1996).
- T. Tomitani, K. Yoshikawa, M. Kanazawa, K. Yoshida, Y. Wada, T. Kanai, A. Fukumura, Y. Imai, T. Suhara, H. Kato, M. Koga, S. Kanadatsu, H. Yoshioka, and H. Tsujii : Imaging of  $^{11}\text{C}$  distribution in patients induced by autoactivation of  $^{12}\text{C}$  beams, the Proceedings of the Second International Symposium on Hardron Therapy (in press).
- M. Tomizawa, T. Miyamoto, H. Kato, and H. Ohtu : Comparative RBE evaluation of carbon and X-ray irradiated murine liver after partial hepatectomy, *Radiation Res.* (in submission).
- S. Uehara, M. Miyoshi, K. Andou, S. Koike, K. Masuda : Early skin shrinkage, late skin contraction and leg contracture of mice exposed to two equal reactions of neutron, *J. Jpn. Soc. The. Radiol. Oncol.* 8, 21-27 (1996).
- A. Yamadera, S. Taniguti, T. Nakamura, and A. Fukumura : Measurement of heavy ion tracks using an imaging plate, *Health Physics of Radiation-Generating Machines* (Proceedings of the 30th Midyear Topical Meeting, Health Physics Society, 223 (1997).
- K. Yoshikawa, T. Tomitani, M. Kanazawa, K. Yoshida, Y. Wada, T. Kanai, Y. Imai, T. Suhara, H. Kato, M. Koga, S. Kanadatsu, H. Yoshioka, and H. Tsujii : The initial imaging of C-11 distribution yielded by auto activation of C-12 beams in the heavy ion therapy, *J. Nucl. Med. Tech.* 24, 167-168 (1996).
- I. Yoshikawa, M. Hoshi, and M. Ikenaga : Distinct difference in relative biological effectiveness of  $^{252}\text{Cf}$  neutrons for the induction of mitotic crossing over and intragenic reversion of the white-ivory allele in *Drosophila melanogaster*, *Mutation Research* 357, 35-42 (1996).
- K. Yoshikawa, T. Tomitani et.al. : The initial human PET imaging of C-11 distribution yielded by autoactivation of C-12 beams in the heavy ion therapy, *J. Nucl. Med. Technol.* 24, 167-168 (1996).
- 池永満生、鈴木ひろみ、韓振波、吉川勲、鈴木文男、星正治、鈴木雅雄、古澤佳也、金井達明 : 重荷電粒子の生物影響、宇宙利用シンポジウム (第13回) 論文集、104-106 (1996).
- 井原誠、岡市協生、島崎達也、小松賢志、奥村寛 : ヒト8番染色体断片を持つScidマウス由来線維芽細胞の温熱感受性とDNA-PK活性、長崎医学会雑誌、71巻、352-354 (1996).
- 佐藤幸夫、福久、他 : 統合病歴システムを指向した医用画像管理システムの構築と現状、新医療、23(8)、39-43 (1996).
- 田口貞善、岡本啓、小河繁彦、山崎先也、千家弘行、福田俊、飯田治三、重粒子線照射とagingの骨格筋線維の組織化学特性及び骨強度への影響、第13回宇宙利用シンポジウムプロシーディング、92-95 (1996).
- 福田俊、飯田治三 : 重粒子線全身照射がラットの骨代謝に及ぼす影響、日本骨形態計測学会誌、6、287-291 (1996).
- 藤高和信 : 宇宙環境の放射線防護、非破壊検査、45-4、264-269 (1996).
- 宮沢幸正、窪澤仁、磯野可一 : 著名な骨軟骨化生を伴った乳癌の1例、千葉医学雑誌、72、147-151 (1996).
- 安川朋久、山口豊、青柳壽幸、吉川京燦 :  $^{11}\text{C}$ -メチオニンPETによる肺癌の肺門、縦隔リンパ節転移診断、肺癌、36、919-926 (1996).
- 吉川勲、星正治、高田純、遠藤暁、金井達明、古澤佳也、辻秀雄、池永満生 : 高LET放射線の染色体及び遺伝子突然変異に関するRBE、宇宙生物科学、10、226-227 (1996).
- 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、電気学会論文誌、(投稿中)

## 学会及び研究会発表

(Papers presented at meetings)

- K. Ando, S. Koike, C. YuJau, K. Nemoto, S. Ando, T. Ohbuchi, N. Kobayashi, W. Shimizu and N. Miyahara : Expedited reoxygenation in a murine fibrosarcoma after carbon ion radiation, 44th annual meeting of the Radiation Research Society, Chicago, 1996.4.
- N. Araki, K. Noda, E. Takada, K. Sato, A. Itano, M. Kanazawa, S. Sato, Y. Sato, Y. Yamamoto and E. Hishitani : A beam spill control system with VME computer, Int. Workshop on Control System for Small and Medium Scale Accelerators, Tukuba, 1996.11.
- T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, H. Tawara, A. Kitagawa, E. Takada, K. Murakami, K. Shima, T. Matsuo, and T. Tonuma : RECC and REC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies, 8-th International Conference on Physics of Highly Charged Ions, Ohmiya, 1996.9.
- N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, K. Ishigure, and T. Murakami : Pulse radiolysis of aqueous solutions with helium ion beams, International Workshop on Interfacial Effects in Quantum Engineering Systems, Mito, 1996.8.
- N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, Z. Zuo, K. Ishigure, and T. Murakami : Radiolysis of aqueous solutions with pulsed ion beams, The 7th China-Japan Bilateral Symposium on Radiation Chemistry, Chengdu, 1996.10.
- M. Endo, H. Koyama-Ito, S. Mionhara : HIPLAN-A Heavy ion treatment planning system at HIMAC, 1st Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, 1996.9.
- A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani, T. Kanai, T. Murakami, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, T. Kohno, and T. Nakamura : Attenuation of therapeutic heavy-ion beam due to projectile fragmentation, 1st Korea-Japan Joint meeting on Medical Physics, Seoul, Korea, 1996.9.
- A. Fukumura, T. Hiraoka, T. Tomitani, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura : Attenuation of therapeutic heavy-ion beams in various thick targets due to projectile fragmentation, 2nd International Symposium on Hadrontherapy, Villigen and Geneve, Switzerland, 1996.9.
- A. Fukumura, Y. Futami, N. Matsufuji, M. Takada, T. Murakami, and Y. Noda : Simple range-measurement method using visible scintillation light, 2nd International Symposium on Hadrontherapy, Villigen and Geneve, Switzerland, 1996.9.
- Y. Futami, H. Tomura, N. Mastufuji, A. Higashi, and T. Kanai : Development of three-dimensional irradiation system, First Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, Korea, 1996.9.
- Y. Futami, H. Tomura, N. Matsufuji, A. Higashi, T. Fujita, T. Kanai, S. Minohara, K. Noda, M. Kanazawa, M. Torikoshi, N. Shinozaki, E. Takada, N. Miyahara, H. Koyama-Ito, M. Endo, M. Sano, S. Kouda, A. Kitagawa, M. Kumada, T. Murakami, Y. Sato, S. Yamada, Y. Hirao, and K. Kawachi : Status and developments of irradiation system for heavy-ion radiotherapy at HIMAC, 6th Sympo. on Accelerators for Nuclear Science and Their Applications, Chengdu, China, 1996.10.
- B. Goto, S. Matsumoto, S. Paksanont, and H. Funakoshi : Cell growth and proliferation in fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) at a transitional temperature from permissible to non-permissible for growth, 14th Int. Cong. Biometeorology, Ljubljana, Slovenia, 1996.9.
- G. H. Hartmann, H. J. Brede, A. Fukumura, O. Hecker, T. Hiraoka, C. Jacob, O. Jaekel, A. Kriessbach and D. Schardt : Results of a small dosimetry comparison with carbon-12 ions at GSI Darmstadt, 2nd International Symposium on Hadrontherapy, Villigen and Geneve, Switzerland, 1996.9.
- T. Hiraoka, K. Omata, A. Fukumura and M. Takeshita : Dosimetry of charged particle beams determined with several Farmer type ionization chambers with different wall materials, 1st Korea Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, Korea, 1996.9.
- S. Ichimura, M. Neno and K. Hamana : The decrease in the putrescine level of hela cells prior to the depression of growth by x-ray, C-ion beam and H2O2 treatment, Tokyo International symposium on polyamines, Zushi, 1996.10.
- T. Inada, K. Nishimura, H. Satoh, T. Kanai, K. Kawachi and HIMAC Crew : Heavy ion radiography, First Korean-Japan joint meeting on medical physics, Seoul, Korea, 1996.9.
- T. Ito, T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki, T. Murakami, E. Takada, A. Kitagawa, M. Torikoshi and M. Sano : Channeling with 290 MeV/u C<sup>6+</sup> ions in Si crystal, 8th Int. Conf. on Phys. of Highly

- Charged Ions, Omiya, 1996.9.
- M. Kanazawa, K. Noda, E. Takada, M. Sudou, A. Itano, M. Kumada, K. Sato : COD measurement and correction system in HIMAC synchrotron, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- M. Kanazawa, E. Takada, K. Noda, N. Araki, M. Kumada, S. Minohara, S. Sato, M. Torikoshi, S. Yamada, A. Itano, N. Tsuzuki, K. Maeda : Beam deceleration in the operation of the beam extraction with a patient respiration, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- M. Kumada, E. Takada, K. Noda, M. Kanazawa, S. Sato, N. Araki, K. Sato, S. Matumoto, and T. Aoki : Evaluation of ripple of the power supply to a beam spill during a third order resonant extraction in HIMAC, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- M. Kumada, E. Takada, K. Noda, M. Kanazawa, S. Sato, N. Araki, K. Sato, S. Matumoto, T. Aoki : The HIMAC very low ripple synchrotron part, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- Y. Kumamoto, A. Shiragai, Y. Noda, T. Kanai, Y. Sato, and T. Murakami : Radiation protection studies in the heavy ion therapy facility at NIRS, 1st Korean-Japan Meeting on Medical Physics, Seoul, 1996.9.
- S. Makino, T. Matsuo, T. Kohno, M. Mizutani, M. Sano, T. Tonuma, H. Tawara, A. Kitagawa, and K. Murakami : Net ionization cross section of rare gases in fast fully stripped heavy ion impact, 8th International Conference on Physics of Highly Charged Ions, Ohmiya, 1996.9.
- N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, A. Fukumura, A. Higashi, H. Komami, T. Kohno, and T. Kanai : Fragmentation fluence of heavy charged particle therapeutic beam in a patient's body. 2nd International Symposium on Hadrontherapy, Villigen and Geneve, Switzerland, 1996.9.
- S. Matsumoto and B. Goto : Biological solar UV-doses and seasonal changes of the ozone layer, 14th Int. Cong. Biometeorology, Ljubljana, Slovenia, 1996.9.
- J. Mizoe : Treatment planning of heavy charged particle in NIRS, 8th Workshop of German-Japanese Radiological Affiliation, Bremen, 1996.7.
- N. Miyahara and M. Endo : Compensator / patient collimator fabrication system at HIMAC, 1st Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, 1996.9.
- T. Murakami, S. Yamada, A. Kitagawa, M. Muramatsu, K. Noda, H. Ogawa, Y. Sato, E. Takada, K. Tashiro, and J. Yoshizawa : Status of the HIMAC injector, XV Int. Linac Conf., Geneva, Switzerland, 1996.8.
- T. Murakami, H. Tsujii, Y. Furusawa, K. Ando, T. Kanai, S. Yamada, and K. Kawachi : Medical and other applications of high-energy heavy-ion beams from HIMAC, International Workshop of Interfacial Effects in Quantum Engineering System, Mito, 1996.8.
- T. Nakano : Immunohistochemical prediction of radiation therapy for cervical cancer, International CME programme in Clinical radiation biology, Trivandrum India, 1997.1.
- T. Nakano : Immunohistochemical prediction of radiation response and prognosis in cervical cancer, The second IAEA Research Coordination Meeting of "Radiation responsiveness criteria for human tumors as a determinant for therapeutic modality planning", IAEA RCM, Vienna, 1996.8.
- K. Noda, S. Minohara, M. Kanazawa, E. Takada, N. Araki, M. Torikoshi, S. Sato, M. Kumada, H. Tomura, T. Kanai, H. Ogawa, and S. Yamada : Performance of a respiration-gated beam control system for patient treatment, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- T. Okada, A. Kitagawa, S. Yamada, M. Muramatsu, S. Sato, M. Yamamoto, H. Sakamoto, T. Kimura, T. Fukushima, S. Shibuya, K. Uno, X. H. Zhou : Proc. 7th Symp. on Beam Engineering of Advanced Material Syntheses, Tokyo, 1996.11.
- M. Suzuki, M. Watanabe, Y. Kase, T. Kanai, and F. Yatagai : LET dependence of cell death, mutation induction and chromosome damage irradiated by accelerated carbon ions, Solar-Terrestrial predictions Workshop '96, Hitachi, 1996.1.
- M. Suzuki, Y. Kase, T. Kanai, and K. Ando : Correlation with cell death and induction of non-rejoining PCC breaks by carbon ion beams, 31st COSPAR Scientific Assembly, Birmingham UK, 1996.7.
- E. Takada, N. Araki, A. Itano, M. Kanazawa, K. Kawachi, A. Kitagawa, M. Kumada, T. Murakami, M. Muramatsu, K. Noda, H. Ogawa, S. Sato, Y. Sato, K. Tashiro, M. Torikoshi, S. Yamada, and J. Yoshizawa : Status report of HIMAC accelerator facility, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- T. Takahashi, M. Furuta, H. Niibe, T. Nakano, et.al. :

- Early effect of heavy ion irradiation for human tumors, JRS meeting, Yokohama, 1996.4.
- I. Tamanoi, B. Goto, S. Matsumoto, S. Paksanont, H. Joshima, K. Shima, and T. Ishihara : PIXE studies on intestinal tract damages of mice induced by radiation, 2nd Int. Symp. on Bio-PIXE, Beijing, 1996.8.
- I. Tamanoi : PIXE analysis of elemental contents in mice by Van de Graaff accelerator Seminar at Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 1996.8.
- T. Tomitani, K. Yoshikawa, M. Kanazawa, K. Yoshida, Y. Wada, T. Kanai, Y. Fukumura, Y. Imai, T. Suhara, H. Kato, M. Koga, S. Kandatsu, H. Yoshioka, and H. Tsujii : Imaging of  $^{11}\text{C}$  distribution in patients induced by autoactivation of  $^{12}\text{C}$  beams, Second Int. Symp. on Hardron Therapy, Villigen and Geneva, Switzerland, 1996.9.
- T. Tomitani, M. Kanazawa, K. Yoshikawa, Y. Wada, H. Tomura, N. Matsufuji, K. Yoshida, and T. Kanai : PET Imaging of auto activity induced from heavy ion therapy, First Korea-Japan Joint Meeting on Med. Phys., Seoul, Korea, 1996.9.
- H. Tomura, T. Kanai, Y. Futami, N. Matsufuji, and A. Higashi : Dependence of Depth-Dose Distribution on the radiation condition, 1st Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, Seoul, Korea, 1996.9.
- M. Torikoshi, M. Kanazawa, K. Noda, H. Ogawa, Y. Sato, E. Takada, and S. Yamada : Performance of high energy beam transport system of heavy ion medical accelerator, HIMAC, 5th European Particle Accelerator Conference, Barcelona, 1996.6.
- M. Torikoshi, M. Kanazawa, S. Kouda, A. Kitagawa, T. Murakami, K. Noda, Y. Sato, E. Takada, J. Yosizawa, Y. Futami, A. Higashi, T. Kanai, N. Matsufuji, H. Tomura, and S. Yamada : Secondary beam courses in HIMAC for applications of medicine and nuclear physics, Int. Workshop on Non-Nucleonic Degree of Freedom Detected in Nucleus, Osaka, 1996.9.
- H. Yasuda : A decision-making for radiological protection in a semi-natural radiation environment, The 4th Japan-Russia Joint Workshop on Radiation Safety, Moscow, 1996.9.
- M. Yamamoto, N. Yasuda, Y. Kaizuka, M. Yamagishi, T. Kanai, N. Ishigure, A. Furukawa, M. Kurano, N. Miyahara, M. Nakazawa, T. Doke, and K. Ogura : CR-39 sensitivity analysis on heavy ion beam with atomic force microscope, 18th Int. Conf on Nucl Tracks in Solid, Cairo, Egypt, 1996.9.
- K. Yoshikawa, T. Tomitani, M. Kanazawa, K. Yoshida, Y. Wada, T. Kanai, Y. Imai, T. Suhara, H. Kato, M. Koga, S. Kandatsu, H. Yoshioka, and H. Tsujii : The initial imaging of C-11 distribution yielded by auto-activation of C-12 beams in the heavy ion therapy, The Soc. of Nucl. Med. 43rd Ann. Meeting, Denver, Co., 1996.6.
- 青柳壽幸、古賀雅久、吉川京燦、他： $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ -SPECTおよび $^{11}\text{C}$ -メチオニンPETによる肺癌リンパ節診断、第55回日本医学放射線学会、横浜、1996.4.
- 阿部由直：分割照射中の再増殖に対する放射線治療について、日本放射線影響学会（シンポジウム）、大阪、1996.11.
- 東俊行、小牧研一郎、山崎泰則、伊藤高臣、横瓦介、二宮史郎、俵博之、北川敦志、高田栄一、村上健、島邦博、松尾崇、戸沼正雄：相対論エネルギー領域における連続状態への放射性電子捕獲、日本物理学会、金沢大、1996.4.
- 安藤興一：正常組織の放射線感受性に関する先行指標、第55回日本医学放射線学会、横浜市、1996.4.
- 安藤興一：重粒子線による生体変化、第33回理工学における同位元素研究発表会、東京、1996.7.
- 安藤興一、陳玉昭、小池幸子、野島久美恵、安藤総一郎、大淵徹、小林信義、松下悟、浦野宗保：重粒子炭素線照射後の早期再酸素化、第55回日本癌学会、横浜、1996.10.
- 安藤興一、小池幸子、陳玉昭、金井達明、古澤佳也、野島久美恵、安藤総一郎、小林信義、大淵徹、清水わか子：炭素線加速エネルギーとビーム拡大様式が皮膚障害に与える影響、日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、京都、1996.11.
- 池永満生：宇宙放射線は本当に恐ろしいのか、日本宇宙生物科学会第10回大会、京都、1996.9.
- 池永満生、鈴木ひろみ、韓振波、吉川勲、星正治、鈴木文男、鈴木雅雄、古澤佳也、金井達明：重粒子線の相対的生物効果比（RBE）を変動させる生物的要因、環境科学会1996年年会、東京、1996.9.
- 石川敦子、中野隆史、寺原敦朗、古川重夫、金井達明、新部英男、辻井博彦：重粒子線照射によるラット正常肺組織の障害、日本医学放射線学会総会、横浜、1996.4.
- 板垣吉晃、Wang Peng、八尋秀典、塩谷優、峯岸安津子、村上健： $^{12}\text{C}$ イオン照射による初期イオン化過程の検出—低温ESR法の応用—、第39回放射線化学討論会、筑波、1996.10.
- 市村、根井、浜名：放射線による増殖停止に先立つ細胞内ポリアミン含量の変動、第39回日本放射

- 線影響学会、大阪、1996.11.
- 五日市ひろみ、阿部喜世子、橋本滋成、古澤佳也、下川卓志、大山ハルミ、山田武：L5178YおよびL5178Y-Sの重粒子線誘発アポトーシス、日本放射線影響学会第39回大会、1996.11.
- 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、取越正巳：相対論的重イオンビームによるチャネリング実験のための平行ビームの開発、日本物理学会、金沢大、1996.12.
- 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、取越正巳、佐野陸：相対論的重イオンビームによるチャネリング、日本物理学会、山口大、1996.10.
- 井原誠、岡市協生、島崎達也、小松賢志、奥村寛：ヒト8番染色体断片を持つScidマウス由来線維芽細胞の温熱感受性、原子爆弾後障害研究会、長崎、1996.6.
- 今村正浩、赤木清、田中敬正、帯屋有里乃、原田和樹、蜂谷みさを、明石真言、小林泰彦、渡辺宏、大西武雄：カーボン重粒子を照射された原核細胞における線エネルギー付与と生物効果比の関係の新知見、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜、1996.4.
- 今村正浩、中野立央、原田和樹、赤木清、田中敬正、水間長代、小林泰彦、渡辺宏：放射線高抵抗性細菌に対するイオンビーム効果、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 上島久正：X線照射後の胎児肝臓赤血球造血能の経時的变化、放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 浦壁恵理子、井上信、岩下芳久、金沢光隆、白井敏之、取越正巳、田所昌宏、西政嗣、野田章、野田耕司、山田聰、藤田雄三：平行平板電離箱によるHIMACの遅い取りだしビーム強度の時間構造の測定、日本物理学会1996年秋の分科会、佐賀、1996.10.
- 江口清美：重粒子線照射の細胞周期への効果、第26回放射線による制癌シンポジウム、長崎、1996.6.
- 江口清美、五日市ひろみ、村上正弘、金井達明、清水一範、佐藤弘毅：重粒子線照射による細胞周期進行の乱れ、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 大野達也、中野隆史、他：子宮頸癌の放射線治療におけるアポトーシスの免疫組織学的検討、日本放射線腫瘍学会、大阪千里、1996.11.
- 大野達也、中野隆史、他：子宮頸癌の重粒子線治療の免疫組織学的検討、群馬放射線腫瘍学会、群馬県太田市、1997.1.
- 大屋夏生、笹井啓資、平岡真寛、小池幸子、野島久美恵、古澤佳也、安藤興一：マウス実験腫瘍における炭素線照射後の再酸化化-Colony Assayによる検討一、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 岡田忍、桶田理喜、陳奇、松下悟：重粒子線のラット脊髄傷害作用、第85回日本病理学会総会、東京、1996.4.
- 岡本啓、小河繁彦、川崎先也、千家弘行、飯田治三、福田俊、田口貞善：重粒子線照射が成熟期および老齢期のラット骨格筋組織化学特性に及ぼす影響、日本運動生理学会第4回大会、名古屋、1996.7.
- 小川雅生、他：重イオンビーム相互作用実験の為にZピンチHeプラズマターゲット、日本物理学会、講演予稿集第4分冊、1996.10.
- 小野順玄、金井達明、松藤成弘、外村浩美、二見康之、東明男、河野俊之：位置敏感型エネルギーロス検出器の開発、日本原子力学会1997年春の年会、東京、1997.3.
- 小野哲也、中村慎吾、鈴木孝昌、祖父尼俊雄：lacZ/ $\lambda$ トランスジェニックマウス辜丸における放射線誘発突然変異、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996.11.
- 小俣要、佐方周防、平岡武、福村明史、竹下美津恵：固体熱量計による吸収線量の測定（第3報）-HIMAC重粒子線の測定一、第71回日本医学放射線物理学会大会、横浜、1996.4.
- 蒲原敦子、古澤佳也、斉藤瑞穂、安藤興一、金井達明：HIMAC治療用炭素線SOBPビームの生物効果、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 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.
- 川崎祥二、渋谷光一、黒田昌宏、平木祥夫、古澤佳也：重粒子線照射による放射線損傷からの回復、日本放射線学会第35回生物部会学術部会、横浜、1996.4.
- 川崎祥二、渋谷光一、黒田昌宏、平木祥夫、大原弘、古澤佳也：重粒子線照射によるNIH3T3細胞のPLDR、第21回中国地方放射線影響研究会、三原、1996.7.
- 川崎祥二、渋谷光一、黒田昌宏、平木祥夫、大原弘、古澤佳也：重粒子線照射によるNIH3T3細胞のPLDR、日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、京都、1996.11.
- 黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義朋、中西紀喜：重粒子による生成二次粒子の測定、日本原子力学会春の年会、1996.3.
- 黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義

- 朋、中西紀喜：重粒子による生成二次粒子の測定、日本原子力学会秋の年会、1996.9.
- 黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義朋、中西紀喜：重粒子による厚いターゲットからの生成二次中性子の測定、核データ研究会、1996.
- 小池幸子、陳玉昭、安藤興一、野島久美恵、小林信義、大淵徹、安藤総一郎、宮原信幸：重粒子線照射後の腫瘍再酸素化、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 小池幸子、安藤興一、陳玉昭、有賀隆、堀信一、飯塚正之、金井達明、谷田貝文夫：皮膚短縮障害に関するネオン線と炭素線照射の比較、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 康芸、平野和也、酒井一夫、入村達郎、鈴木紀夫：Flowcytometryによるヒト腫瘍細胞表面のMUC1ムチンの定量、日本放射線影響学会、大阪、1996.11.
- 古賀雅久、吉川京燦、他：肺腫瘍<sup>11</sup>C-メチオニンPETとMRIの術前リンパ節描出能の比較、第36回日本核医学会総会、京都、1996.9.
- 小河繁彦、田口貞善、福田俊：重粒子線照射がラット骨格筋の組織化学特性に及ぼす影響、日本体育学会第47回大会、千葉、1996.9.
- 小河繁彦、田口貞善、岡本啓、山崎先也、福田俊：重粒子線照射がSHRSP骨格筋の酸化系酵素活性に及ぼす影響、日本運動生理学会第4回大会、名古屋、1996.7.
- 小島栄一、田中薫：重粒子生物学研究班会議、千葉、1996.2.
- 小島栄一、田中薫、古澤佳也：炭素線のマウス造血幹細胞に対する影響、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 小林俊雄、伊藤祥子、三木敬太郎、高田栄一：陽子と炭素ビームを使った<sup>12</sup>C(p,2p)反応、日本物理学会春年会、名古屋、1997.3.
- 駒見英明、金井達明、松藤成弘、外村浩美、二見康之、東明男、河野俊之：高エネルギー重イオンに対するシンチレータ及びシリコン半導体検出器の応答測定、日本原子力学会1997年春の年会、東京、1997.3.
- 斉藤瑞穂、大富美智子、山田武、古澤佳也、大山ハルミ：重粒子線によるアポトーシスのLET依存性、日本医学放射線学会第35回生物部会、横浜市、1996.4.
- 斉藤瑞穂、古澤佳也、大山ハルミ、山田武：低酸素細胞放射線増感剤PR-350による放射線誘発アポトーシスの検討、日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、京都、1996.11.
- 坂内忠明、村松康行、吉田聡、内田滋夫、柴田貞夫、安部静子、安部文敏：マルチトレーサー法を用いたキノコへの無機元素の移行に関する研究、第33回理工学における同位体研究発表会、東京、1996.7.
- 佐藤眞一郎、福久健二郎、石井隆義、古賀雅久、森田皓三、堀口真寿、安達文夫：癌診療歴システムの一環となるPACSの構築、第15回医療情報学連合大会論文集、122-123、1996.11.
- 佐々木弘、谷田貝文夫、金井達明：X線および重粒子線による間期死に伴うアポトーシス、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜、1996.4.
- 佐々木弘、谷田貝文夫、金井達明、古澤佳也、花岡文雄、朱衛国、メヘナテイ・パリナズ：重粒子線による間期死誘発のLET依存（続報）、日本放射線影響学会、大阪、1996.11.
- 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.
- 佐藤、福久、他：がん診療病歴の一環となるPACSの構築（第2報）、第16回医療情報学連合大会、千葉市、1996.11.
- 篠原厚、室山俊浩、横山明彦、森本真哉、斉藤直、大久保嘉高、柴田貞夫、小島貞男、安部文敏、馬場宏、古川路明：Cuの中高エネルギー重イオン核反応における残留核への運動量移行、第40回放射化学討論会、和光、1996.10.
- 柴田貞夫、野田豊、安部静子、岩本正子、前田はるか、安部文敏：マルチトレーサーを用いた固液吸着挙動の多元素同時解析(2)非イオン性高分子吸着体および繊維状活性炭、第40回放射化学討論会、和光、1996.10.
- 鈴木雅雄：PCC法によって検出したクロマチン損傷をがん細胞の放射線感受性の先行指標として用いる試み、公開ワークショップ「放射線治療向上のための生物学的基礎臨床研究の将来検討」、東京、1996.1.
- 鈴木雅雄、加瀬陽子、安藤興一、金井達明：炭素イオンビームによる致死感受性と染色体切断の修復性との相関性、日本医学放射線学会第35回生物部会、横浜、1996.4.
- 鈴木雅雄：クロマチン損傷と放射線感受性の相関性、第26回放射線による制癌シンポジウム、長崎、1996.6.
- 鈴木雅雄、加瀬陽子、金井達明、安藤興一、渡辺正己、谷田貝文夫：重粒子線で誘発されるクロマチン切断誘発のLET依存性、日本宇宙生物科学会第10回大会、京都、1996.9.
- 鈴木雅雄、加瀬陽子、金井達明、中野隆史、安藤興一：PCC法によるクロマチン損傷検出法を重粒子線がん治療に対するプレディクティブアッセイとして用いる試み、日本放射線影響学会第39

- 回大会、大阪、1996.11.
- 須藤久雄、石関圭、北本佳住、中野隆史：重粒子線のマウス小腸上皮に及ぼす影響、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 高橋昭久、矢野友昭、松本英樹、王新江、大西健、辻孝、湯川修身、大西武雄：ヒト食道癌移植モードマウスにおける重粒子線照射の基礎的研究、日本医学放射線学会第35回生物部会、横浜、1996.4.
- 高橋昭久、矢野友昭、松本英樹、辻孝、大西武雄：ヒト食道癌移植系におけるCarbon-ion beamsとHyperthermiaの併用による癌増殖に対する抑制効果、日本癌学会第55回総会、横浜、1996.10.
- 高橋昭久、大西武雄、小林美咲、王新江、大西健、玉本哲郎、青木秀夫、古澤佳也、湯川修身：ヒト神経膠芽腫培養細胞における炭素線と温熱の併用に及ぼすp53 statusの影響、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 高橋健夫、古田雅也、長谷川正俊、斉藤吉弘、大野達也、三橋紀夫、新部英男、中野隆史：マウス可移植性ヒト腫瘍に対する重粒子線の早期効果に関する検討、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 滝口泰男、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、千葉、1995.10.
- 田口貞善、小河繁彦、岡本啓、飯田治三、福田俊：重粒子線照射と単一線維SDH活性、第73回日本生理学会、福井、1996.4.
- 田口貞善、岡本啓、小河繁彦、山崎先也、千家弘行、福田俊、飯田治三：重粒子線照射とagingの骨格筋線維の組織化学特性及び骨強度への影響、第13回宇宙利用シンポジウム、東京、1996.7.
- 田口貞善、岡本啓、山崎先也、小河繁彦、千家弘行、飯田治三、福田俊：重粒子線の照射線量の違いがラット骨格筋の酸素化学特性に及ぼす影響、宇宙生物科学会、京都、1996.9.
- 高橋健夫、古田雅也、新部英男、中野隆史、他：マウス可移植性ヒト腫瘍に対する重粒子線の早期効果に関する検討、日本医学放射線学会生物部会学術大会、横浜、1996.4.
- 玉野井逸朗、松本信二、後藤文史郎、上島久正、今関等、島邦宏、石原豊行、大島弘行、石井聡、堀江利治、中丸典彦、石堂宏一：放射線障害の分析としてのPIXE法、第14回PIXEシンポジウム、京都、1996.10.
- 玉野井逸朗、松本信二、後藤文史郎、上島久正、W.Thanomsak、S. Paksanont、X. Chang、堀江利治、中丸典彦、石堂宏一：重粒子線照射による腫瘍細胞EL-4の増殖抑制、放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 玉本哲郎、吉村均、岩田和朗、堀川典子、玉田俊明、福神敏、宇部文昭、大石元、打田日出夫：プロトン照射されたグリオブラストーマ細胞におけるWaf1の誘導、日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、京都、1996.11.
- 千歳、勝村、左、土肥、石樽、堂前、村上：HIMACのイオンビームを用いたパルスラジオリシス(陽イオン酸イオン)の濃度と取量の関係一、第39回放射線化学討論会、筑波、1996.10.
- 陳玉昭、安藤興一、岩川真由美、小池幸子、堀信一：マウス神経芽腫転移モデルを用いた肝転移完成時の腫瘍細胞の変動、第5回がん転移研究会、東京、1996.4.
- 辻孝、森脇要、王新江、高橋昭久、大西武雄、大西健、松本英樹：HIMACおよび中性子照射によるWAF1蛋白の誘導、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜、1996.4.
- 坪井康次：髓芽腫 $\gamma$ 線感受性及び非感受性株の樹立、第14回日本脳腫瘍病理研究会、
- 坪井康次：膠芽腫細胞の放射線誘発アポトーシスと細胞周期に関する研究、第5回日本脳腫瘍カンファレンス、
- 坪井康次：悪性神経膠腫細胞の放射線感受性におけるG2-blockと修復遺伝子の解析、第5回日本脳腫瘍カンファレンス、
- 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、大原弘、谷田貝文夫、加納永一：膵臓ランゲルハンス氏島(膵島)の急性放射線細胞死、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 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：膵臓ランゲルハンス島(ラ氏島)の急性細胞死 $\gamma$ (X)線、陽子線、炭素線照射による線量効果の比較検討、日本医学放射線学会第35回生物部会、横浜、1996.4.
- 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、河野明弘、大原弘、谷田貝文夫、加納永一：膵臓ランゲルハンス島(ラ氏島)の急性細胞死 $\gamma$ (X)線、陽子線、炭素線照射による線量効果の比較検討、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 外村浩美、金井達明、東明男、二見康之、松藤成弘：散乱体法による半影の評価1、第13回日本医学物理学会、大阪、1996.7.

- 中野隆史、森田新六、他：眼球悪性黒色腫の陽子線治療、日本放射線腫瘍学会総会、京都、1996.11.
- 中野隆史、森田新六、他：眼球悪性黒色腫の陽子線治療、第100回日本眼科学会総会抄録シンポジウム“眼球腫瘍の治療”、京都国際会館、1996.5.
- 中野隆史：重粒子線の照射効果、日本放射線影響学会シンポジウム、大阪府千里、1996.11.
- 中野隆史：子宮頸癌の放射線治療の照射効果に関する免疫組織学的指標教育講演、群馬放射線腫瘍学会、群馬県太田市、1997.1.
- 中村慎吾、一政祐輔、山本和生、井上浩明、小野哲也：Ingenomouseを用いてのX線誘発突然変異の解析、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996.11.
- 中村譲、古川重夫、田伏勝義、坂下邦雄、砂岡正良、平岡武：放医研速中性子線の線量分布の骨による影響、第71回日本医学放射線物理学大会、横浜、1996.4.
- 新部譲、早田勇、中野隆史、他：リンパ球の染色体異常における重粒子線治療とX線治療の効果の比較、第18回群馬放射線腫瘍研究会、1997.1.
- 野島久美恵、安藤興一、小林信義、安藤総一郎、大淵徹、小池幸子、陳玉昭：放医研治療用炭素線6 cm拡大ピークにおける分割照射及び混合LET分割照射による生物効果、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.1.
- 野島久美恵、安藤興一、他：日本医学放射線学会第35回生物部会、1996.4.
- 野島久美恵、安藤興一、小林幸子：マウス脳に対する重粒子線照射効果、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 場崎潔、阿部由直、立崎英夫、赤井澤隆、安藤総一郎、小池幸子、安藤興一：炭素線ビームによる小腸線窩の分裂遅延とアポトーシス、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 蜂谷みさを、他：線質の相違による抗酸化酵素遺伝子の発現及びその機序、日本放射線影響学会第39回大会、1996.
- 早田勇、南久松真子、他：リンパ球の染色体異常における重粒子線治療とX線治療の効果、日本放射線影響学会総会、1996.
- 早田勇、南久松真子、鈴木晴子、鈴木美夕紀、中野隆史、新部譲、大野達也、阿部敦子、河内清光：重粒子線治療を行った子宮がん患者のリンパ球にみられた不安定型染色体異常、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 姫井健吾、黒田昌宏、山本道法、小野英里香、平木祥夫、渋谷光一、川崎祥二、浦野宗保、古澤佳也：Mn-SOD遺伝子導入による悪性腫瘍細胞の放射線抗癌剤感受性の変化（第二報）
- 平岡武、小俣要、福村明史、竹下美津恵、ハンス・ビクセル：290MeV/uカーボンイオンビームのエネルギー損失、第71回日本医学放射線物理学大会、横浜、1996.4.
- 平岡武：陽子線の線量評価と相互比較、粒子線治療を目指した線量測定の実験研究会、大阪、1996.10.
- 平野和也、康芸、酒井一夫、入村達郎、鈴木紀夫：ヒト大腸癌細胞株における放射線（X線および $^{12}\text{C}$ ）線によるMUC1ムチンの誘導、日本癌学会総会、横浜、1996.10.
- 福島祥子、大関修治、唐勁天、松村聡子、小泉雅彦、井上武宏、井上俊彦、古澤佳也、笠井清美：p53 statusの異なる同ドナー由来ヒトリンパ球系細胞での陽子線照射によるアポトーシス誘導、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 福島祥子、唐勁天、山崎秀哉、小泉雅彦、井上武宏、井上俊彦、大関修治、村山重行、松村聡子、江口清美：重粒子線と陽子線によるp53蛋白の誘導について、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 福田俊、飯田治三：重粒子線全身照射がラットの骨代謝に及ぼす影響、第16回日本骨形態計測学会、新潟、1996.8.
- 福村明史、平岡武、小俣要、竹下美津恵、河内清光、金井達明、D. T. L. Jones、A. N. Schreuder、J. E. Symons、E. Pedroni、R. Ferrand、A. G. Molokanov：陽子線吸収線量の国際相互比較、第71回日本医学放射線物理学大会、横浜、1996.4.
- 二見康之、金井達明、松藤成弘、外村浩美、東明男、宮原信幸：HIMACにおける重粒子線治療のための3次元照射システムの開発、日本医学物理学第13回研究発表会、吹田、1996.7.
- 古澤佳也、蒲原敦子、斉藤瑞穂、安藤興一、金井達明：HIMAC治療用炭素線SOBPビームの生物効果、日本医学放射線学会第35回生物部会学術大会、横浜市、1996.4.
- 古澤佳也、蒲原敦子、斉藤瑞穂、安藤興一、金井達明：治療用HIMAC炭素線SOBPビームの生物学的体内線量分布の評価、日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、京都、1996.11.
- 古澤佳也、他：日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、1996.11.
- 松尾崇、水谷雅一、牧野左平、河野俊之、戸沼正雄、俵博之、北川敦志、村上健：6MeV/amu  $\text{C}^{6+}$ イオンによる稀ガスの電離断面積、日本物理学会、金沢大、1996.4.
- 松下悟、安藤興一、小林幸子、有賀隆、堀信一、飯塚正之、金井達明、河野明弘：ネオン線照射後のマウス後肢正常組織の晩期障害の形態学的評



- 価、日本放射線影響学会第39回大会、豊中、1996.11.
- 松原升、朱新康、大村素子、栗原宏明、鳥越総一郎、鈴木雅雄、古澤佳也、金井達明、窪田宣夫：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、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会、千葉、1996.
- 松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福村明史、東明男、河野俊之：重粒子治療ビームのフラグメントフルエンスの測定、第72回日本医学放射線物理学学会、横浜、1996.4.
- 松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福村明史、東明男、河野俊之：重粒子治療ビームのフラグメントフルエンスの測定、第13回日本医学物理学学会、大阪、1996.7.
- 松本信二、後藤文史郎、今関等、玉野井逸朗：粒子線の生物照射とPIXE、第14回PIXEシンポジウム、京都、1996.10.
- 峯岸安津子、塩谷優、村上健、古澤佳也、金井達明、松藤成明、佐野睦：重粒子照射によるアラニンラジカル生成のBragg CurveとDose-Averaged LET、第39回放射線化学討論会、1996.
- 森川恒安、他：HIMACでの高エネルギー重イオン反応による $\gamma$ 線核分光実験、文部省科研費重点領域‘ストレンジネスを含む原子核’-理研放射線研-ジョイントシンポジウム、“ガンマ線分光が拓く21世紀の核物理”、和光（埼玉）、1996.12.
- 森川恒安、他：HIMACでの高エネルギー重イオン反応による $\gamma$ 線核分光実験、文部省科研費重点領域‘短寿命核ビームの化学’研究会、短寿命核ビームの科学’96、田無、1997.1.
- 森川恒安、他：HIMACの高エネルギー重イオンビームによる核異性体探査実験、日本物理学学会第52回年会、名古屋、1997.3.
- 森本真哉、井上貴和、向和彦、横山明彦、斉藤直、馬場宏、大楽和久、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、日本化学会第70春季年会、東京、1996.3.
- 森本真哉、荒木宏一、真田潤、井上貴和、向和彦、横山明彦、斉藤直、馬場宏、大楽和久、室山俊浩、篠原厚、大久保嘉高、柴田貞夫：高エネルギー重イオン核反応C+Au系の運動量移行、第40回放射線化学討論会、和光、1996.10.
- 宮原信幸、遠藤真光：補償フィルター切削加工条件の最適化、日本医学物理学学会第13回研究発表会、大阪、1996.7.
- 保田浩志、藤高和信：宇宙天気シンポジウム、豊橋、1997.1.
- 保田浩志、藤高和信：宇宙放射線リスク管理に関する基礎的検討、第13回宇宙利用シンポジウム、東京、1996.7.
- 保田浩志、藤高和信：各種固体線量計の荷電粒子線に対する応答特性、第42回日本宇宙航空環境医学学会総会、つくば、1996.11.
- 保田浩志、藤高和信、高田真志、金井達明、村上健：個人被ばく管理用積算型固体線量計の荷電粒子混在場における有効性に関する考察、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.
- 保田浩志、藤高和信：宇宙放射線の生体リスク評価における線量計測上の課題、宇宙天気シンポジウム、名古屋、1997.1.
- 安田仲宏、山本幹男、山岸みのり、貝塚洋志、石樽信人、宮原信幸、古川章、金井達明、小倉紘一：原子間力顕微鏡を用いたCR-39の核飛跡エッチピット生長初期過程の研究、第44回応用物理学関係連合講演会、船橋市、1997.3.
- 山田有喜、田川憲男、B.Kermanshahi、守屋正、蓑原伸一：重粒子線治療のための超音波画像を用いるがん部位位置合わせ手法、日本エムイー学会大会、松本、1997.4.
- 山田有喜、田川憲男、B.Kermanshahi、守屋正、蓑原伸一：超音波画像の交差線探索に基づく3次元位置合わせ手法、電子情報通信学会技術報告MBE96-146、35-40、東京、1997.3.
- 山本幹男、安田仲宏、山岸みのり、貝塚洋志、金井達明、石樽信人、宮原信幸、古川章、小倉紘一：原子間力顕微鏡によるCR-39の核飛跡エッチピット生成感度の変化解析、第44回応用物理学関係連合講演会、船橋市、1997.3.
- 横山明彦、森本真哉、井上貴和、真田潤、荒木宏一、斉藤直、馬場宏、柴田貞夫、篠原厚、室山俊浩：高エネルギー $^{12}\text{C}$ イオンによる標的核類似生成物の定量、第40回放射線化学討論会、和光、1996.10.
- 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.
- 吉川京燦：PETの臨床応用-悪性腫瘍の治療効果判定-、第33回理工学における同位元素研究会発表会、東京、1996.7.
- 米田隆弘、鈴木俊夫、田川憲男、守屋正、蓑原伸一：重粒子線治療への適用を目的とした呼吸との相関に基づく肝臓内部変位の推定、日本エムイー学会大会、松本、1997.4.
- 米田隆弘、遠藤健、田川憲男、守屋正、蓑原伸一：多次元自己回帰モデルを用いた呼吸波形の予測、電子情報通信学会技術報告MBE95-155、熊

本、1996.1.

渡辺敦光、荻生俊昭、正岡良之、莊司俊益、加藤修：重粒子線並びにX線照射によるマウスの発癌性について、日本放射線影響学会第39回大会、大阪、1996.11.

### 学位論文 (Theses)

伊藤高臣：相対論的炭素イオンによるシリコン結晶内でのチャンネルング、修士論文、東京大学 (1996).

斉藤瑞穂：重粒子線によるアポトーシスのLET依存性、卒業論文、東邦大学 (1996).

照井和志：パルス重粒子線による非常に長い寿命の核異性体の生成とその崩壊モードの研究、修士論文、千葉大学 (1996).

牧野左平：6MeV/amu 重イオン衝突による希ガス、分子の電離断面積、修士論文、東京工業大学 (1996).

中村尚司：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、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、1996.3.

平岡武、川島勝弘：d(30)+Be速中性子線の線量評価、放医研における速中性子線治療、NIRS-R-29、43-48 (1996).

松本信二：入門講座「粒子線生物学3」放射線科学、39、375-381 (1996).

村上健：重イオンビームの科学への応用、化学と工業、49、pp.1410-1412 (1996).

山本幹男：原子間力顕微鏡による微細重イオン飛跡のイメージング、日本原子力学会誌、38、710-713 (1996).

吉川京燦：重粒子線治療におけるPET腫瘍診断の役割と展望、ISOROPE NEWS. 505, 2-6 (1996).

### 出版、その他 (Books, etc.)

O. Arai : Cell death of adult canary forebrain induced by heavy ion irradiation, Neurosci. Res., suppl. 20, S154 (1996).

S. Yamada and K. Ando : The role of topoisomerasell in multidrug resistance, Multidrug resistance in Cancer Cells, ed. by S.Gupta and T.Tsuruo, pp.137-149, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, (1996).

安藤興一、金井達明、古澤佳也、小池幸子、根本久美恵：重粒子線の生物効果、放医研シンポジウムno.26 放射線生物影響とリスクのモデル化 稲葉次郎小林定喜編、NIRS-M-106、pp.47-53 (1995).

安藤興一：重粒子線の生物効果、がんに克つ驚異のHIMAC、森田皓三編 pp.58-68 ミオシン出版、東京、(1996).

井上俊彦：積層型プラスチックシンチレータによる重イオン粒子線深部線量測定装置の試作、平成7年度～平成8年度科学研究費補助金基盤研究(A)(2)研究成果報告書、1996.3.

江口清美、大原弘：重粒子線照射の細胞周期進行への効果、癌の臨床、43、201-204 (1997).

黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義朋、中西紀喜：Cイオンによる生成中性子スペクトルの測定、原子核研究、Vol.41 No.3、65-69 (1996).

佐藤眞一郎、福久健二郎：統合病歴システムを指向した医用画像管理システムの構築と現状、新医療、23(8)、pp.39-43 (1996).

平成 8 年度重粒子線がん治療装置等共同利用 申込課題一覧表（治療、診断）

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
中野隆史	8C-001	中野隆史	陽子線治療の治療研究
鎌田正	8C-002	鎌田正	重粒子線治療における患者固定・再現法に関する研究
宮本忠昭	8C-003	宮本忠昭	重粒子線治療におけるRBEの評価と至適分割照射法の研究
中野隆史	8C-004	中野隆史	重粒子線の生物効果と照射線量容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
佐藤眞一郎	8C-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
溝江純悦	8C-006	溝江純悦	重粒子線治療における 3 次元的位置決め法に関する研究
赤沼篤夫	8C-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
磯野可一	8C-010	宮本忠昭	乳癌縮小手術と重粒子線照射（特に乳房温存両方に対する応用）
溝江純悦	8C-011	溝江純悦	MRI画像による重粒子線治療計画とその評価の研究
松岡祥介	8C-012	松岡祥介	重粒子線治療の呼吸同期照射法の臨床的研究
税所宏光	8C-015	加藤博敏	重粒子線に対する肝癌細胞の放射線感受性に関する基礎的研究
江原正明	8C-016	加藤博敏	腹部臓器腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研
長谷川鎮雄	8C-018	宮本忠昭	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究
中野隆史	8D-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
井上修	8D-004	鈴木和年	PETによる神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発
吉川京燦	8D-101	吉川京燦	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
西村恒彦	8D-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

平成8年度重粒子線がん治療装置等共同利用 申込課題一覧表 (生物)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
安藤興一	8B-001	安藤興一	脳腫瘍及び中枢神経系に対する重粒子線照射効果に関する総合研究
古澤佳也	8B-002	古澤佳也	治療用リッジフィルターによるSOBPビームの生物線量分布の検証
渡辺敦光	8B-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	8B-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	8B-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	8B-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研究
大西武雄	8B-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	8B-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
玉野井逸朗	8B-114	玉野井逸朗	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
笹井啓資	8B-115	安藤興一	重粒子線照射と腫瘍の再酸化現象
阿部由直	8B-116	安藤興一	重粒子線照射による正常組織及び腫瘍の増殖反応に関する研究
松本英樹	8B-117	湯川修身	重粒子線によるNOSの誘導に関する研究
黒田昌宏	8B-118	安藤興一	Mn-SOD遺伝子治療と重粒子線治療の併用に関する研究
安藤興一	8B-119	安藤興一	重粒子線による治療効果比に関する研究
岩川眞由美	8B-120	安藤興一	横紋筋肉腫に対する重粒子線治療の基礎的検討
國安芳夫	8B-121	安藤興一	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
松下悟	8B-201	河野明広	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	8B-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	8B-203	田口泰子	齶歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響
桶田理喜	8B-204	河野明広	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	8B-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	8B-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
村磯知探	8B-208	村磯知探	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	8B-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
石川敦子	8B-210	石川敦子	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	8B-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	8B-212	河野明広	生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
野島久美恵	8B-215	野島久美	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	8B-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
久保田善久	8B-217	久保田善	マウス杯および胎児に及ぼす重粒子線の影響
盛英三	8B-218	遠藤真広	重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発
浅野武秀	8B-219	加藤博敏	重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究
古澤佳也	8B-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	8B-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	8B-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
松原升	8B-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	8B-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

平成8年度重粒子線がん治療装置等共同利用 申込課題一覧表 (生物)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
伊東久夫	8B-308	古澤佳也	がん治療の臨床試行に関連する研究
鈴木雅雄	8B-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
大原弘	8B-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
伊藤敦	8B-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	8B-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
前澤博	8B-316	古澤佳也	細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果
前澤博	8B-317	古澤佳也	重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果
山田武	8B-318	古澤佳也	アポトーシスを指標とした重粒子線作用のLET依存性
C.A.Waldren	8B-319	巽紘一	炭素粒子線 (290MeV/u) による哺乳類培養細胞の突然変異誘発に関する研
谷田貝文夫	8B-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
井上俊彦	8B-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	8B-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
笠井清美	8B-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	8B-407	大山ハル	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
市村幸子	8B-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	8B-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
檜枝光太郎	8B-413	古澤佳也	重粒子による乾燥DNA主鎖切断の誘発機構
奥村寛	8B-414	大山ハルミ	重粒子線に対するScid細胞の感受性
大関修治	8B-415	笠井清美	粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼC活性化とその
荒井興夫	8B-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
立崎英夫	8B-502	河野明広	重粒子線の線量率効果に関する研究
吉川勲	8B-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
原田和樹	8B-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	8B-505	鈴木雅雄	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	8B-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	8B-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
明石真言	8B-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
長岡俊治	8B-510	藤高和信	宇宙放射線によるヒト培養細胞のDNA損傷の検出およびヒト染色体分析によ
Tracy Yang	8B-511	古澤佳也	Quantitative Studies on the Oncogenic and Cytogenetic Effects of
野島久美恵	8B-512	野島久美恵	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果

平成8年度重粒子線がん治療装置等共同利用 申込課題一覧表 (物理・工学)

代表者	整理番号	所内対応者	課題名
遠藤真広	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-006	隈元芳一	重粒子線治療における放射線防護
郷農靖之	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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
高田潤	8P-013	安田仲宏	重イオン照射によるBi系超伝導体へのピニングセンターの導入
俵博之	8P-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
富谷武浩	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-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	8P-026	北川敦志	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
寺澤倫孝	8P-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	8P-028	山田聡	がん治療用加速器に関する総合的研究
小牧研一郎	8P-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
道家忠義	8P-033	村上健	スペースシャトル(STS-84)内での宇宙放射線量の実時間計測装置(RRMD)
稲田哲雄	8P-034	河内清光	重イオン線によるラジオグラフィの研究
中川公一	8P-035	村上健	重粒子線照射のアスコルビン酸(ビタミンC)への影響
岩田和朗	8P-036	村上健	T L-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
J. Miller	8P-037	村上健	Light Ion Fragmentation
峯岸安津子	8P-038	村上健	重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカルのESRによる研究
山寺亮	8P-039	福村明史	イメージングプレートによる重イオントラックの測定
野田章	8P-040	取越正己	高精度治療照射用ビームモニターの開発研究
滝波修一	8P-041	村上健	歯科用常温重合レジンへの重粒子線照射による物理的性質の変化に関する研
保田浩志	8P-042	保田浩志	重粒子線に対する固体線量計複合パッケージの応答特性に関する研究