



NIRS-M-147  
HIMAC-039

平成 12 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  
2000 Annual Report  
of the  
Research Project with Heavy Ions  
at NIRS-HIMAC

2001 年 4 月  
April, 2001

放射線医学総合研究所  
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1  
National Institute of Radiological Sciences  
9-1 Anagawa 4-chome, Inage-ku, Chiba 263-8555, JAPAN



## 序

本共同利用研究報告書は、HIMAC 共同利用研究課題の平成 12 年度の活動報告をまとめたものです。

HIMAC が世界初のガン治療目的の重粒子線加速器施設として建設され、稼働を始めたのは平成 6 年でした。当初、3 部位においてスタートした臨床試験は、現在では対象部位を拡げ、年間約 200 人の患者に照射を行ない、これまでの治療患者総数も 950 人を超えるまでになりました。現在も、照射装置、照射方法の改良や、診断方法の研究開発に関しても、たゆまぬ努力が続けられており、数年後ぐらいには新しい癌の治療法として実用化に向かいたいと思っております。

一方、日本だけでなく世界的に見ても大変貴重な研究施設である HIMAC を広く利用してもらうために、HIMAC 共同利用研究が開始されましたのは、HIMAC 稼働後まもない平成 6 年 10 月でした。出来るかぎり施設を有効利用するために、所外の研究者にも広く開放する、研究内容は医療目的に限定せず幅広いテーマを受付ける、課題の採択は所外の研究者を中心とした研究課題採択・評価部会が行なう、など、国立研究所としては画期的なシステムが作られました。それ以来、毎年、400 人以上の所外の研究者を含む人達が 130 以上の課題を実施し、100 篇前後の論文が発表されるようになってきました。これらの結果の中には、直接あるいは間接的に臨床試験のサポートになっている部分も多くあります。臨床試験と共同利用研究の両輪が上手くかみあっているといえるのではないのでしょうか。

さて、放射線医学総合研究所は平成 13 年度から独立行政法人と組織替えを行ないました。この結果、大型施設の有効利用という観点から HIMAC の共同利用研究は更に重要性を増し、放医研の重要な業務として位置づけられました。極めて限られた人的、物的資源の中で、ますますの発展を期するためには、より効率的な運営が必要と考えられます。また開かれた運営体制などの長所は是非残さねばなりません。所外、所内の皆様の一層の御指導、ご協力をお願い致します。

平成 13 年 4 月 重粒子医科学センター長 村田 啓

序 (Preface)

2000(H12)年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況 (Status of NIRS-HIMAC)

HIMAC 共同利用研究の実施状況 (Summary of the Beam Time)

治 療 班 (Clinical study)

10C001	陽子線治療の臨床研究	3
	Clinical Study for Proton Beam Therapy	
10C003	重粒子線治療における肺癌のRBEの評価および再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究	5
	The Evaluation of RBE in Human Lung Cancer by Carbon Ion Therapy through the Processes of Reoxygenation and Accelerated Repopulation	
10C004	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	10
	Clinical Investigation Aiming at Optimization of Heavy Ion Particle Therapy Referring to Biological Effect of Carbon Beam and Dose Volume Histogram	
12C017	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究	13
	A Study on the Optimized Fractionation and Clinical Evaluation of Radiation Response in Carbon Ion Therapy for Hepatocellular Carcinoma	
12C018	重粒子線治療による肺傷害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究	16
	Clinical Study on the Evaluation on Pulmonary Damage by Heavy Particle Radiotherapy	
12C019	PULC (Probability of Uncomplicated Local Control) の臨床的有用性に関する検討—遅発反応のDVHの解析—	20
	Study for clinical utility of PULC—Analysis of DVH in late reaction—	
10C021	3次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析および治療計画最適化に関する研究	22
	Three-Dimensional Imaging Analysis for Optimization of the Treatment Planning in Heavy Ion Therapy	
10C022	PCC+FISH法を用いた新しい感受性試験の研究	25
	Chromosomal Aberrations Detected by PCC+FISH in Lymphocytes from Cancer Patients Given X-Rays or Carbon Beams	
11C023	放射線口腔粘膜障害の定量化とその修飾因子の研究	27
	Study of Quantitative Analysis and the Influence Factor on the Radiation Oral Mucositis	
11C024	小型肺癌に対する炭素線の1回照射法の研究	29
	The Study on One-Shot Irradiation of Carbon Ion Beam to the Early Lung Cancer	
12C025	重粒子線に於けるQuality of life (QOL) 調査に関する研究	32
	A quality of Life Research on the Patients Receiving Carbon Ion Beam Treatment	
12C026	頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化の研究	35
	Changes of the Tumor Volumes of Head and Neck Malignant Tumors Before and After Carbon Ion Therapy	

診 断 班 (Diagnosis)

- 10D002 重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究 .....39  
Pathological Analysis of Heavy Ion Radiation Effect
- 10D006  $^{12}\text{C}$  重粒子線治療による Autoactivation の臨床応用研究 .....43  
Clinical Application of Autoactivation PET Imaging Derived from C-12 Ion Radiotherapy
- 10D007 MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究 ..... 45  
The Cancer Functional Diagnosis and the Evaluation of Therapeutic Effects Using  
Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy
- 11D008 オートアクチベーション及び放射性薬剤( $^{18}\text{F}$ -FDG 及び  $^{11}\text{C}$ -methionine)の診断能向上に  
関する検討 .....47  
Radiochemical Analysis of Auto-activated  $^{11}\text{C}$ -Products and Study on the Mechanism for  
Accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -Methionine
- 12D009 ラジオアイソトープ標識抗テネascin C 抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適用  
腫瘍の選定 .....49  
Estimation of Therapeutic Efficacy and Potential of Carbon Ion Therapy for Tumor by  
Radioiodinated Anti-Tenascin- C Antibody Fab' Fragment
- 10D101 PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究 .....51  
Functional Diagnosis and Evaluation of Therapeutic Effects of Cancer Using PET

生 物 班 (Biology)

- 10B002 培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化に関する総合的開発研究 .....55  
Evaluation and Optimization of Therapeutic SOBP Beam by Cultured Cells
- 11B110 癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究 .....57  
The Basic Study of Heavy-Ion Radiotherapy Depend on Tumor Associated Genes
- 11B119 重粒子線による治療効果比に関する研究 .....59  
Experimental Studies on Therapeutic Gains of Heavy Particles
- 11B126 重粒子線による胸腺リンパ腫の発症とそのメカニズムの分子生物学的研究 .....61  
Molecular and Biological Analyses of Thymic Lymphomas Induced by Carbon Ions
- 12B127 腫瘍及び正常組織の微小環境に対する重粒子線照射の影響 .....63  
Effects of Heavy Particles Therapies to Microcirculation
- 12B128 ラジオアイソトープ標識抗テネascin C 抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適用  
腫瘍の選定 .....65  
Estimation of Therapeutic Efficacy and Potential of Carbon Ion Therapy for Tumor by  
Radioiodinated Anti-Tenascin- C Antibody Fab' Fragment
- 12B129 膵癌細胞株における重粒子線治療効果および細胞周期に対する影響 .....66  
Effectiveness and Impact on Cell Cycle of Carbon Beam Irradiation for Pancreatic Cancer  
Cell Lines
- 12B130 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 .....68  
Experimental Study on Therapeutic Effects of Heavy Ion Radiation Therapy for Malignant

Glioma Xenografts at NIRS-HIMAC

12B131	重粒子による乳腺発生に関する研究 .....71 Induction of Mammary Tumors by Carbon Ions
11B201	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—マウス後肢 正常組織の晩期障害における炭素線分割照射 .....72 Evaluation of Early and Late Skin Damage after Heavy-Ion Radiation—Evaluation of Late Normal Tissue Damage after Fractionated Irradiation with Carbon Beams in Mouse Hind Legs—
11B211	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 .....75 Effects of Heavy Ion Irradiation on Bone Metabolism and the Related Organs
12B212	急性膵島細胞死で見た重粒子線のRBE .....77 RBE of Heavy Ions (Carbon, Neon Proton) for Acute Cell Death of Pancreatic Islet Cells
12B220	重粒子線照射による放射性薬剤の腫瘍集積に関する検討 .....79 Changes in Tracer Kinetics by Heavy Ion Irradiation
12B221	重粒子線の骨代謝におよぼす影響 .....80 Radiation Effects of Heavy Ion Particles on Bone Metabolism
10B222	重粒子線の腸管に対する分割照射の研究 .....82 Response of Mouse Intestine to Carbon-12 Beams in Relation to Dose Fraction and Effects of Steroids on Radiation-Induced Intestinal Damages
10B223	中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討 .....84 Impairments of Central Nerve System and Cell Activity in the Mice after Irradiation with Carbon Ions
12B224	重粒子線による白血病の発症とその機序 .....86 Effects of Different Quality of Irradiation on Hematopoietic System in Mice : Comparison Between X-rays and Heavy Ion Particle Exposures
11B231	胎児期及び成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究 .....88 Immuno-Histochemical Study on the Effect of HIMAC Irradiation on the Brain of Fetal and Adult Rats
11B232	ラット小脳の発達に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較 .....90 A Comparison of Effects between Accelerated Heavy Ion Irradiation and X-Irradiation on the Development of Rat Cerebellum
12B234	胎生期マウス大脳皮質層構築期の遺伝子発現に低線量重粒子線照射が与える影響の解 析 .....92 Changes of Gene Expression in Embryonic Mouse Cerebral Cortex Exposed to Heavy Ions
12B235	重荷電粒子線による放射線宿酔動物モデルの作成 .....95 Development of an Animal Model for Heavy Ion Radiation-Induced Nausea and Vomiting
12B236	重粒子線による生殖細胞突然変異の研究 .....97 Germ-Cell Mutations Induced by Heavy Ion Beam
10B315	細胞周期 G <sub>0</sub> →S 期間における重粒子線の細胞進行に対する影響 ..... 99

Effects of Heavy Ion Beam on Cell Cycle Progression from G<sub>0</sub> to G<sub>1</sub>/S Phase

11B319	Effects of Radioprotectors (e.g. RibCys & Ascorbate) on Induction of Mutations in Cultured Cells by Carbon Beam .....	101
12B320	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル (重粒子線の線種および線質と障害からの回復) .....	104
	Repair from Heavy-Ion Induced DNA Damage Revealed by Differences of Radiation Quality and Ion-Species	
12B326	放射線防護剤によるマウス及びマウス血液細胞への高 LET 放射線からの防護効果の検討 .....	106
10B413	重粒子線による DNA 主鎖切断誘発機構の研究 .....	108
	Mechanism of DNA Strand-Break Induction by Heavy Ions	
11B414	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性 .....	110
	Sensitivity of Heavy-Ion Beam in Scid Cells	
12B416	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常 .....	112
	DNA Damage and Chromosome Aberration Induced by Heavy-Ion Beams	
10B418	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究 .....	114
	Specificity in Cell Cycle Regulations after Irradiation with Heavy-Ion Beams	
11B419	HPRT 欠損突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルの LET 依存性解明 .....	116
	LET Dependence for Hprt Mutation Spectrum Induced by Heavy Ions	
10B423	癌細胞および正常細胞に対する粒子線の効果及び酸化的ストレス関与致死機構の解明 .....	118
	Effects of High LET Particles on Culture Cells and the Oxidative Stress Related Mechanisms	
10B424	重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価 .....	121
	Contribution of Reactive Oxygen Species to the Inactivation of Cultured Mammalian Cells by Heavy Ions	
10B426	重粒子線の細胞周期への影響における種間比較 .....	123
	Comparison in Heavy Ion Irradiation Effects on Cell Cycle Between Cell Lines	
11B431	重粒子線の in vivo におけるラジカル反応惹起性と障害との関係 .....	125
	Induction of Radical Reactions by Heavy Ion Beam and Its Relation to Radiation Damage	
11B435	重粒子線と X 線によって誘発される p53 依存性および p53 非依存性アポトーシスの実験的検討 .....	127
	Experimental Study of p53-Dependent and p53-Independent Apoptosis Induced by Heavy Ion and X-Ray	
11B437	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究 .....	129
	Specificity in Response of Cell Membrane after Irradiation with Particles	
11B438	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に関与する分子制御機構 .....	131
	Heavy Ions Induced DNA Damage and Its Defense Mechanism	
12B439	神経膠腫細胞に対する重粒子線照射によって生じるラジカル反応の基礎的研究 .....	133
	ESR Analysis for OH Radicals in the Aqueous Solution containing Human Glioma Cell	

	Line U87MG Irradiated with Heavy Ions	
12B440	膠芽腫に対する重粒子線治療効果に関する基礎的研究 Radiosensitization of Glioblastoma Cells Against High LET Charged Particles	136
12B441	低線量重粒子線による RET 遺伝子組み換えの誘発	139
12B442	p53status の異なる 2 種類の細胞株を用いた重粒子線による放射線感受性に関する検討 Studies on Radiosensitivity by Heavy Ion Irradiation for Two Cell Lines with Different Status of p53	140
12B443	グリオーマ細胞株における重粒子線照射時のアポトーシス誘導レセプターシステムの関与 Involvement of Apoptosis-Inducing Receptor System in the Cytotoxicity of Heavy Charged Particle Radiation in Human Glioma Cell Lines	142
11B506	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：ネオン線のマウス造血幹細胞に対する影響 Effects of Heavy Ions on Hematopoietic System and Its Protection : Effects of Neon Beam on Hematopoietic Stem Cells in Mice	145
11B511	Studies on Cytogenetic Effects of Energetic Argon, Carbon, and Iron	147
10B514	哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響 Effects of Heavy-Ion Beams on the Reproductive Function in Mammals	149
11B516	カイコ生体反応による長期宇宙放射線暴露の総合的影響評価に関する予備的研究 Ground Experiments for Assessment of Long-Term Cosmic Radiation through Biological Responses of the Silkworm, Bombyx mori, in Space	155
12B517	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness Iron	157
11B601	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—ヒト膵癌樹立細胞による線量—生存率曲線の解明— Fundamental Study of the Effect of Carbon Ion Beam Irradiation for Pancreatic Cancer	159
11B602	重粒子線を用いた電気生理学的局所心筋切除術の開発 Development of Electrophysiological Resection Method of Local Myocardium Using Heavy Ion Radiation	161
10B603	重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異および染色体異常の定量 Mutation Induction and Chromosomal Change after Heavy-Ion Beam Irradiation	163
10B612	重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞応答の修飾に関する研究 Modification of Cellular Response by Changes in Microenvironment Caused by Heavy Ion-Induced Nitric Oxide Production	165
11B614	食道癌に対する重粒子線・X 線照射と遺伝子治療の併用効果の基礎的検討	167
11B615	PCC+FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究 Chromosome Damages in Peripheral Blood Lymphocytes Using PCC/FISH Analysis : Predictability of Normal Tissue Response	169

11B619	カーボンイオン大線量 1 回照射による眼球正常組織の照射効果の研究	171
	Radiation Effect of Carbon Beams on Rat Ocular Tissues	
11B620	被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及び X 線の慢性放射線障害予測法の開発	174
	The Exploit of Prediction Method for Chronic Radiation Damage of Heavy Ion and X-Ray by the Analysis of DNA Mutation of Irradiated Lymphocytes	
12B621	播磨シンクロトロンと HIMAC から供給される炭素線の生物効果の比較	176
	Inter-Institutional Comparison of Biological Effects of Carbon Ion Beams Between Harima Synchrotron and NIRS-HIMAC	
物理・工学班 (Physics and Engineering)		
10P004	重粒子線治療による 3 次元照射に関する研究	181
	Study on 3-Dimensional Irradiation for Heavy-Ion Therapy	
10P005	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	183
	General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System For HIMAC Clinical Trial	
10P006	重粒子線治療における放射線防護 II	186
	Radiation Protection for Heavy Ion Therapy at NIRS-HIMAC II	
10P009	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究	188
	Biophysical Investigations on the Initial Process of Heavy-Ion Impact	
10P014	相対論的多価イオン衝突による電子放出機構	190
	Electron Emission Mechanism at Highly Charged Ion Impact Collisions with Relativistic Energy	
10P015	二次粒子線の医学利用に関する研究	192
	Medical Application of Secondary Beams	
10P017	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究	194
	Dosimetry of Heavy Ion Beams for Radiotherapy	
10P018	線量評価のための重粒子線による核フラグメンテーションの研究	198
	Study on Nuclear Fragmentation of Therapeutic Heavy Ion Beam	
10P020	重粒子線による呼吸同期照射に関する研究	200
	Irradiation System of Heavy Ion Synchronized with a Patient's Respiratory Motion	
10P021	重粒子線効果の微細イメージング解析	202
	Minute Imaging Analysis of Heavy Particle Beam Effects	
10P026	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	204
	Study of Nuclear Moments and Solid State Physics with Polarized Unstable Nuclear Beams	
10P028	がん治療用加速器の総合的研究	206
	Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	
10P032	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果	209
	Nuclear Okorokov Effect of Heavy Ions with Relativistic Energy	
11P034	Fundamental Study on Heavy Ion Radiography—Density Resolution of Heavy Ion CT Based	



	on Reconstruction from Residual Range Distribution—	211
11P036	TLD シートによる重粒子場の 2 次元線量分布測定の研究 Two-Dimensional Dosimetry of Heavy Ion Beams with TLD Sheet	213
11P037	Light Ion Fragmentation	215
11P038	$\alpha$ -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出 (L- $\alpha$ -アラニン重水素化物の重粒子線照射) Radical-Formation for Irradiated $\alpha$ -Alanine And N-Acetylalanine with Heavy-Ion Beams(Partially Deuterated L- $\alpha$ -alanine Irradiated with Heavy Ion Beams)	218
10P043	重粒子線と高密度プラズマの相互作用 Interaction of Heavy Ions with High Density Plasma	222
12P045	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究 Ionization of Atomic and Molecular Targets in Energetic Fully Stripped-Ion Impact	224
12P048	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発 Development of the High Energy Heavy Ion Detector Using Ring Image Cherenkov Light	226
12P051	陽子/クラスターノックアウト反応による原子核構造の研究 Nuclear Structure Studies using Proton/Cluster-Knockout Reactions	228
12P052	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破砕反応の系統的研究 Systematic Study of Target Multi-Fragmentation Reactions Induced by GeV-Energy Light Heavy-Ion Beams	230
12P054	2 次ビームコース、及びこの医学利用に関する基礎研究 Secondary Beam Course for the Medical Use at HIMAC	232
10P055	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定 Double Differential Cross Sections for the Production of Secondary Neutrons from Heavy Ion Reactions	234
12P056	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線の基礎的研究 Basic Study of Heavy Particles in Cosmic Rays Using an Imaging Plate	236
12P057	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価 Study on Heavy Ion CT with Broad Beam and Fiber Scintillator Array	238
12P059	陽子用治療照射ポート開発研究 Development of a Irradiation Port for Proton Beam	240
12P060	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究 Study on the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams	242
10P063	入射核破砕反応で生成される多粒子状態 Multi-Particle Production in Projectile Fragmentation Proces	244
10P064	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究 Study on the Penetration through Matter of Neutrons Produced by Heavy Ions	246
10P065	Microdosimetry of Light Ions	248
10P066	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答	250

Development of New Semiconductor Ionization Detectors by Heavy Ion Beam

10P067	飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法の開発研究 .....	252
	Development of a New Tracking Method for Heavy Ion Beam	
10P069	重粒子線飛程の精密測定 .....	254
	Precise Measurement of Heavy-Ion Range in Water and Aluminum	
11P074	Identification of Essence of Bubble-Detector's Threshold .....	256
11P075	シリコン検出器テレスコープによる超鉄核同位体の弁別とその限界II .....	258
	The Discrimination and Its Limit of Trans-Iron Isotopes Using Silicon Detector Telescope	
11P077	重イオンによる放射化断面積の系統的測定 .....	262
	Systematic Measurement of Heavy-Ion Activation Cross Sections	
11P078	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定 .....	264
	Measurements of Projectile Fragmentation Cross-Section with Heavy Ion Beam	
11P080	中エネルギービーム照射室のためのブラッグピーク近傍イオンビーム生物照射装置の開発作製 .....	266
	Development of a Low Energy Ion-Beam Irradiation Apparatus for Biological Experiments at the Middle-Energy Experiment Port of HIMAC	
11P083	Charge Removal Cross-Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ions in Tissue-Like Targets .....	268
11P084	Calibrations of LIULIN-4 Type System at HIMAC with Heavy Ions .....	271
11P087	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究	
No.1	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究 .....	273
	R&D of Beam Dynamics, New Acceleration Cavity, and Beam Chopper Aimed for Beam Quality Improvement of Heavy Ion Accelerator	
No.2	遅い取り出し研究のための横方向位相運動の測定 .....	274
No.3	MA (軟磁性合金) コアを用いたビームチョッパーの開発 .....	275
	R&D of Beam Chopper with Magnetic Alloy Cores	
No.4	Beam Loss and Transverse Dynamics in HIMAC .....	276
11P088	原子核・原子核衝突に於ける閾値以下での $K^+$ 中間子発生機構に関する研究 .....	277
	Subthreshold $K^+$ Production in Nucleus-Nucleus Collision at NIRS-HIMAC	
12P090	衛星搭載用シリコンストリップ検出器の重イオン照射実験 .....	279
	Heavy Ion Irradiation of Silicon Micro Strip Detector for GLAST	
12P091	宇宙環境放射線測定器の粒子線に対する応答特性の評価 .....	281
	Characterization of Response for the Space Environment Radiation Detectors	
12P093	重粒子線による核反応断面積の研究 .....	283
	Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams	
12P094	Microdosimetric Study of Heavy-Ion Radiotherapy Field for the Evaluation of Radiation Quality and Dose .....	285

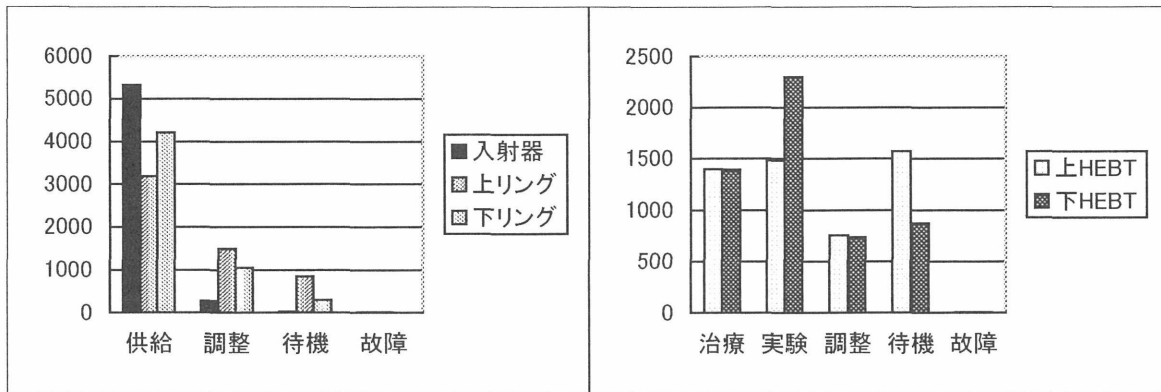
12P095	国際宇宙ステーション・日本実験モジュール搭載高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価 .....	287
	Study of the Radiation Effect on the High Definition Television Camera Image Device to be Installed in the International Space Station Japan Experiment Module(JEM)	
12P096	カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発 .....	289
	Development of new Method to measure Nuclear Ion Tracks by Color Photography	
12P097	プローブ走査型顕微鏡を用いた放射線損傷の微細構造の研究 .....	291
	Investigation for Minute Structure of Radiation Damage Using Probe Scanning Microscopy	
12P098	スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究 ...	293
	Study on Heavy Particle Identification Performance of a Cosmic-Ray Detector Aiming at the ISS	
12P102	高エネルギー中性子測定用大型シンチレータの応答関数の測定 .....	295
	Measurements of Response Function of Large Size Scintillator for High Energy Neutron	
12P103	ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究 .....	297
	Study of the Neutron Measurement by Phoswich Recoil Proton Detection Method	
12P104	宇宙放射線測定用小型線量計の重粒子線に対する応答特性の評価 .....	299
	Responses to Heavy Ions of Small Scale Dosimeters Selected for Space Radiation Dosimetry	
12P105	音響素子による重イオンビーム検出の試み .....	301
	Detection of Heavy Ions by an Acoustic Detector	
12P107	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers .....	303
12P108	宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープのエネルギー校正 .....	307
	Calibration of the Double Sided Si-Detector Telescope (DSSD Telescope) for Measuring LET-Distribution in Space	

研究成果一覧 (List of Publications)

H12 年度 HIMAC 共同利用研究申込課題一覧表 (List of Experiments in 2000)

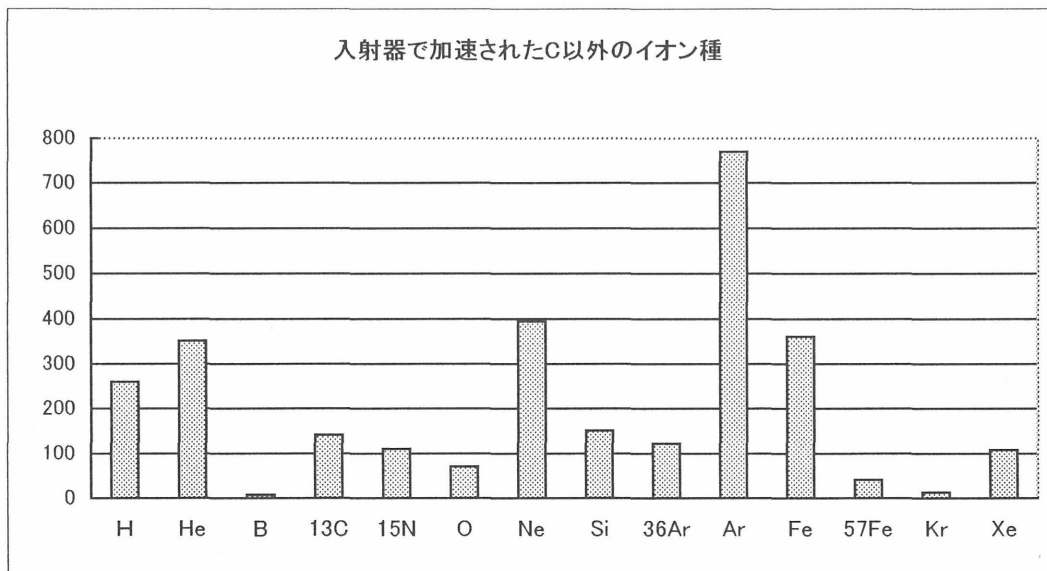
## 2000(H12)年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

HIMAC の 2000 年度の運転状況は、以下のグラフのとおりである。



運転時間は約 5650 時間で、ビーム供給は入射器 5330 時間、上リング 3170 時間、下リング 4200 時間を供給した。ビームの供給予定で供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器・上下シンクロトロン・ビーム輸送系を合わせて延べ 58 時間であった。調整 (R&D) の時間は、共同利用研究で使われる新たなエネルギーや治療用ファイルの整備に使われている。

イオン種別の入射器の加速時間は 7713 時間であり、昨年度より 533 時間多い。これもタイムシェアリング運転 (TSA) の運用により、上・下・中エネコースに異なったイオン種を供給できる効果である。このうち治療や生物照射で利用されるカーボンが 4808 時間 (62.3%) も、昨年度より 143 時間多い。その他に加速されたイオン種は以下のとおりである。



今後とも共同利用研究の優れた成果があがるよう、ビームの安定化、取出しリップルの改善等、安定で良質なビーム供給を目指したい。

加速器エンジニアリング(AEC) 佐野悦信

# HIMAC 共同利用研究の実施状況

村上健<sup>1</sup>

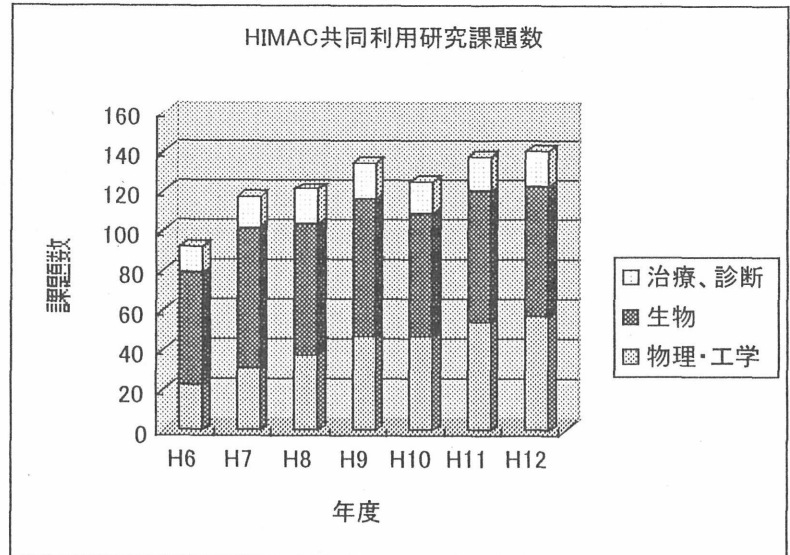
HIMAC 共同利用研究は、平成 6 年度秋の開始よりすでに 6 年に渡り実施されている。平成 12 年度までの実施状況を年度毎のデータ等を基に報告する。

## 1. 課題数

平成 12 年度に実施された課題数は全部で 141 課題であった。

HIMAC 共同利用研究では、便宜上課題を 4 つのカテゴリー（班）に分けている。すなわち、治療班、診断班、生物班、物理・工学班である。治療班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発等、診断班は診断方法の開発研究を行なう。生物班は細胞や動物等を照射対象とする課題を意味し、その他の照射実験は全て物理・工学班に分類される。

年度別の推移を見ると、右図に示すように、物理・工学関係が微増しているが、2 年目（平成 7 年度）に現在の水準にほぼ達している。



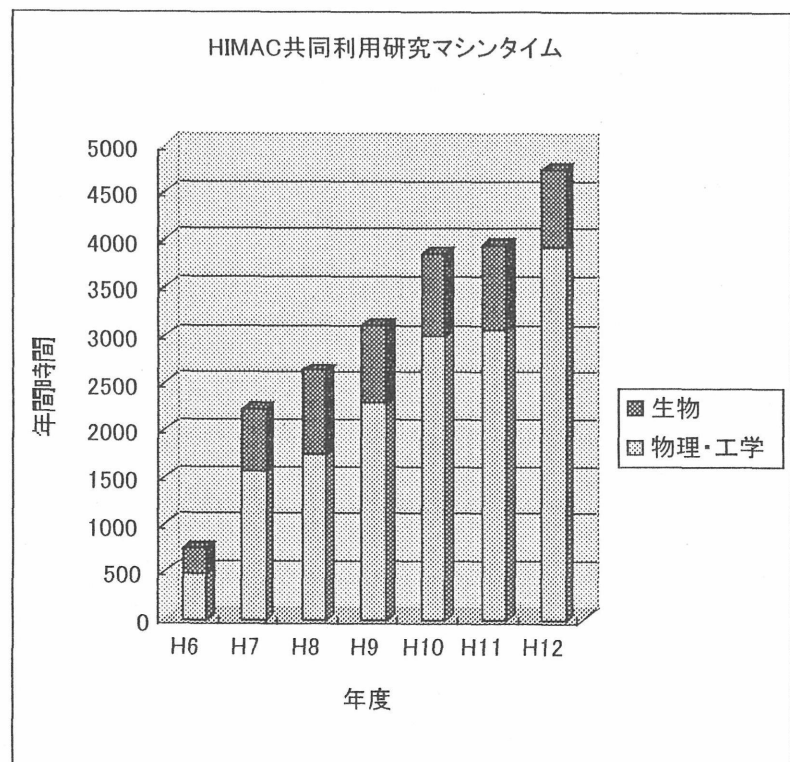
## 2. マシンタイム

平成 12 年度（2000 年度）に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、生物関係 810 時間、物理・工学関係 3900 時間（注 1-3）を越えている。

治療班、及び診断班に関しては、直接ビームを利用する事が必要な場合は、ビーム利用の部分を生物の課題として採択を行なっている。

HIMAC 共同利用研究に利用された時間数を、各年度毎に示したのが以下のグラフである。提供されているマシンタイムは着実に増加している。平成 11 年度から 12 年度への増加には、記録の取り方による見掛け上の増加が一部含まれる（注 4）。しかしその分を差し引いて、もかなりの増加が読み取れ、これらは月曜日の夜や週末の利用が効率的に行なわれたためと思われる。現在の様に月曜日の夜から土曜日の夜まで（注 5）の連続運転という制限下では、共同利用研究に利用できるマシンタイムはほぼ上限に達している。

利用されたイオンの種類は、生物実験は C が中心であるが、物理・工学は陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが利用されている。これらは、PIG、10GHzECR、18GHzECR の 3 台のイオン源を利用して供給されている。



(注1) 共同利用実験のために加速器を運転していた時間であり、実際にビームを照射室に導入している時間以外に準備や照射途中での実験者の作業時間を含む。但し、臨床試験用のビー

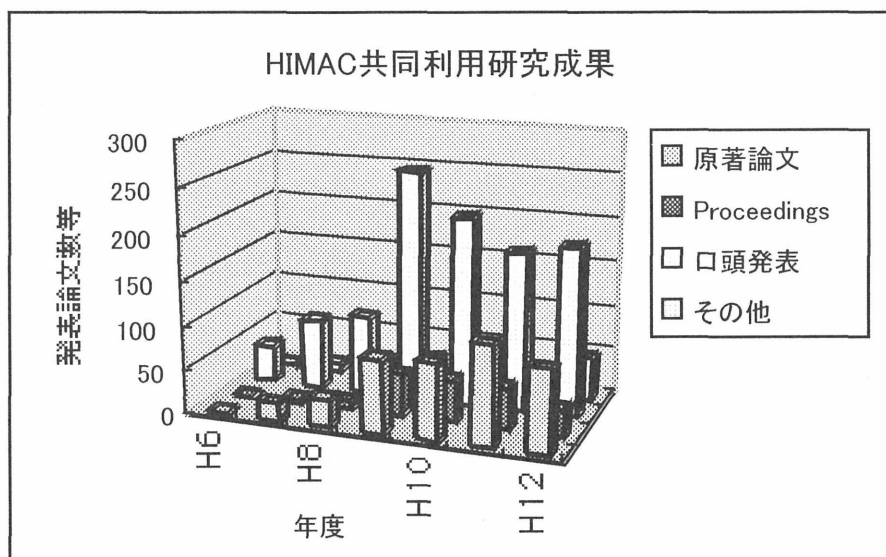
ムから切り替える際の加速器本体の調整時間や、生物室での線量測定的时间は原則として含まれていない。

- (注2) 臨床試験及びその実施のために必要な計測等の時間は含まれていない。
- (注3) HIMAC ではシンクロトンリングが 2 台あり、独立に二つの課題にビームを供給できる。二つの課題が平行して実施されている場合は、マシンタイムについても独立な時間として集計している。
- (注4) シンクロトンリングを使用する加速器の研究において、同一課題ではあるが上下リングを独立な測定を行ないながら同時使用している場合は、両方のマシンタイムを独立に加算した。平成 11 年度までは、一つのマシンタイムとして加算していたため、このずれが最大 170 時間程度含まれる。
- (注5) 日曜日、月曜日をまたぐ連続運転が平成 12 年度は 3 回行なっている。また、月に 1、2 回程度、日曜日の朝までの連続運転が行なわれた。

### 3. 研究成果

平成 12 年度 360 篇の研究成果が報告されている。内、原著論文は 90 編を越えている。平成 12 年度の成果は巻末の成果一覧を参照して欲しい。

各年度毎の推移を見ると、平成 9 年度から成果が目に見えて増加している様子が見える。平成 10 年度以降は口頭発表された件数が減少しているが、研究結果が論文としてまとめられたためと思われる。



### 4. 研究参加者数

平成 12 年度に共同利用研究員として研究に参加した所外の研究者数は延べ 466 人であった。その他、若干名が研究生、実習生、客員等の資格で参加した。

<sup>1</sup>放医研加速器物理工学部、共同利用研究推進室

治 療 班

Clinical study

# 陽子線治療の臨床研究

Clinical study for proton beam therapy  
(10C001)

中野隆史、古川重夫、柴山晃一、森田新六、前林勝也、辻 比呂志、金井達明、辻井博彦  
備がほぼ整ったと考えられる。

## Abstract

This year, 6 patients with ocular melanomas were treated with proton beam therapy. From 1996-2000, a total of 34 patients with ocular melanoma have been treated with proton beam therapy. Three eyes were enucleated due to glaucoma. 4 patients lost their eyesight. As for complication, 4 had glaucoma, 5 had retinal hemorrhage and two had cataract. The 4 year survival rate was 100% and local control rate was 97%

Through this activity, we have developed and accomplished special treatment system, which is applicable for carbon beam therapy. Additionally, we have accumulated substantial treatment experiences of this special organ. In conjunction of experimental research of carbon beam reaction of eye tissue, We are ready for carbon beam therapy for ocular melanoma.

## 1. 研究の目的及び年次計画

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

平成8年度から重粒子線臨床試行の一環としてぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療の臨床試行を技術的に支援する臨床研究を行っている。平成9年に開始されたラット眼組織のカーボンイオンによる生物効果のデータも集積され、平成12年度の眼球メラノーマの炭素イオン線治療の準

## 2. 研究成果

### I. プロトコール研究

サイクロトロン使用可能期間の制限から、年間4期で、1期は2週間であり、治療は週3-4回照射を行う体制を採っている。そして、治療期間を1-2週間に短縮した治療を行っている。投与線量はT1小腫瘍については総線量60Gy、中一大腫瘍については70Gyの照射を行うように腫瘍の大きさで層別化した治療を行っている。

今年度も昨年度に引き続き、放医研の眼球腫瘍の陽子線治療臨床班の活動に基づき、眼球悪性黒色腫の患者6名の治療を行った。

### II. プロトコール治療研究の成績

**患者と治療方法** 1996年から2000年までに34名のぶどう膜悪性黒色腫患者がプロトコールにより陽子線治療された。放医研のサイクロトロンにより得られる陽子線のエネルギーは70MeVであり、ビームの最大飛程が約36mmである。陽子線治療には垂直ビームポートを使用するので、患者は仰臥位に設定し、前方1門照射法により、週4回法2週間で、小腫瘍に12Gy/回で5回、それ以上の腫瘍に14Gy/回で5回、総線量60Gyと70Gyの照射を行った。治療計画には眼球のCT画像を用い、眼球強膜にマーカリングを逢着し、陽子線治療計画システムにより照射野、コリメータ、飛程を決定した。毎回の治療位置の照合はX線写真により0.5mm以内の精度で治療を行った。

**結果** 治療後6ヶ月以上観察した30例の患者の治療成績は全員生存中であり、



累積2～4年生存率は100%であった。腫瘍が増大し再発と考えられた患者は1名出現した。累積2～4年局所制御率はともに96.7%である。遠隔転移が1例に見られた。これまで3名が眼球摘出された。問題となる合併症としては網膜出血や剥離が12名、緑内障は4名、白内障が2名に認められた。0.1以上の視力が治療前に残存した患者25例では0.1以上の視力温存率は48%であった。6名が失明した。眼瞼皮膚の放射線による色素沈着や色素脱失は照射後数ヶ月で回復し、美容上問題のない程度となった。

**結論：** ようやく4年生存率と局所制御率がでたが、この成績は欧米の治療成績に勝るとも劣らないものである。重粒子線治療に向けて治療技術の開発と治療経験の蓄積が十分になされたと考えられる。

#### 参考文献

中野隆史. 眼球メラノーマの陽子線治療 シンポジウム 新しい放射線治療 日本癌治療学会 岐阜 1999年10月12日-14日

中野隆史、森田新六 ぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療. 眼腫瘍 箕田健生編 金原出版1999

Nakano, T. Morita, S. Furukawa, S., Kanai, T., Miyahara, Shibayama, K. Hiraoka, T. Abe, A., Ohono, T., Tusii, H. Proton beam therapy for ocular melanoma. J. JASTRO, 9,42-45,1998

Nakano, T. Kanai T. et al. Proton beam therapy for ocular melanoma: technical advancement and latest clinical results. PTCOG 1997, Chiba, Japan.  
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” 1996年5月京都国際会館

#### 研究成果

中野隆史、眼悪性黒色腫の陽子線治療経過。第6回眼腫瘍臨床研究班会議2000年8月千葉

中野隆史、眼悪性黒色腫の陽子線治療成績。第7回眼腫瘍臨床研究班会議2001年3月千葉

# 重粒子線治療における肺癌のRBEの評価および再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究

The evaluation of RBE in human lung cancer by carbon ion therapy through the processes of reoxygenation and accelerated repopulation

(10C-003)

宮本忠昭<sup>a</sup>、山本直敬<sup>a</sup>、西村英輝<sup>a</sup>、江沢英史<sup>a</sup>、伊藤浩子<sup>b</sup>、金輪雅一<sup>b</sup>、安川朋久<sup>c</sup>、高村大<sup>c</sup>、滝口恭男<sup>d</sup>、村山重行<sup>e</sup>、平賀一陽<sup>e</sup>

T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura, H. Ezawa, H. Itou, M. Kanawa, T. Yasukawa, M. Takamura, Y. Takiguchi, S. Murayama, K. Hiraga, .

## Abstract

The dynamics of clonogenic cells (clonogen) of IA human tumor grown in nude mice were studied after a single dose of irradiation, of which cells were originated from human lung cancer with histologically large cell and are usually kept in culture.

1. As a IA tumor was growing with decreasing the growth rate, it became radioresistant. These results were explained by tumor hypoxia due to poor vascular development.
2. The regrowth of a IA tumor after irradiation could be divided into the 4 phases. ① PLD repair, ② the lag phase before repopulation, of which period was dependent upon the dosage given, ③ anoxic repopulation under avascular or vascular poor circumstances, and ④ oxic repopulation under vascular rich circumstances.
3. The clonogen of a regrowing tumor (relapse or recurrence) after irradiation showed radioresistant compared to that of growing tumor before irradiation. Despite of vascular poor circumstances and the resultant hypoxic conditions, the regrowing tumor cells could proliferate rapidly more than the tumor cells before irradiation. Such clonogen might be primarily participate "accelerated repopulation" in fractionated irradiation.

## 目的

放射線や抗がん剤等外来性作用体の第一の標的は腫瘍の集落形成細胞 (clonogen) である。癌組織の諸条件下における clonogen の増殖動態あるいは外来性作用体の作用後の再増殖動態について従来の研究から得られた情報はかなり明らかにされている部分もあるが、なお断片的であり有機的に統一され、一貫した全体像を提示したものは少ない。因みに放射線照射後の 4R (repair, repopulation, reoxygenation, reassortment) は、照射後の腫瘍の clonogen の動態を説明するために重要な放射線生物学的な概念であり個々には詳しく研究されているが、4R が相互にどのように関連しあい腫瘍の再発に係わりあっている

のかを単一の腫瘍を対象にして経時的に解明した研究は乏しい。外来性作用体を用いた治療法の研究には腫瘍の clonogen の動態に対するこのような総括的な情報は不可欠である。当研究の目的は、放射線照射後の腫瘍の縮小と再成長を観察し、この過程と照合しつつ clonogen の動態の解析を行い、同腫瘍の再増殖機構を明らかにして分割法および抗がん剤との併用法の開発に役立てることにある。

## 材料及び方法

細胞及び腫瘍：細胞はヒト肺癌 (大細胞癌) の皮膚転移より樹立した細胞株 (IA) である。同細胞は、培養下 (F10/10%FCS/PC/SM) で Falcon dish の底面に付着し 24 時間の細胞倍化時間で分裂する。Cs 137 で 360cGy 全身照射したヌードマウス (SPF 下 4-5 週令、♂) の尾の背側の基部に 2 x 10<sup>6</sup> 個 / 50  $\mu$ l の単個細胞を移植すると約 12 日目に計測可能な腫瘍が全例に出現する。腫瘍は結合組織に乏しく血管が豊富で trypsin や collagenase 等を用いることなく欠による細切とサイズの異なる金属のメッシュを通すことにより単個細胞とすることが出来る。単個細胞は 4% の Erythrosin B 液で染色し白血球計算盤上で染色細胞 (E+) と未染色 (E-) 細胞のをそれぞれ数えた。E+ 細胞は全細胞の 40.2  $\pm$  10.9% であった。E- 細胞の Plating efficiency (PE) は 28  $\pm$  6.1% であった。培養細胞の PE は 43.9  $\pm$  7.1% であった。また低酸素下の細胞増殖は、5% CO<sub>2</sub> を含む 99.99999% の窒素ガスでプラスチックの容器を灌流させ、容器内に細胞を播種した dish を入れて培養した。細胞増殖曲線の作成は window counting 法により倒立顕微鏡下で観察した。この条件下で 1-2 日間培養し集落を形成させた後、クロニングを行い嫌気性下で増殖可能な細胞を分離した。放射線照射：放射線照射には島津信愛 7 号パンタック HF およびシールド型パンタック (200KeV/20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl フィルター) を用いて、線量率は 76cGy/min を採用した。低酸素下照射実験は 5x10<sup>6</sup> / dish 細胞を播種した dish を 5% CO<sub>2</sub> を含む 99.99999% の窒素ガスでプラスチックの容器を灌流させ 4 時間培養して酸素を消費させたあと照射を行い、トリプシンで単個細胞にして播種してコロニーを作らせた。ヌードマウスの照射は、3mm 厚の鉛の

容器に入れ背部の腫瘍のみを露出させ行った。  
ヌード腫瘍の体積は、定期的に腫瘍の長径と直行する短径を計測し $r = \text{長径} + \text{短径} / 2$ を算出し $V = 4/3 \pi r^3$ の式で求めた。

マウス当たりのclonogenの総数は、腫瘍から全細胞を集めE-の総細胞数を求め、得られたPEに希釈倍数をかけて求めた。照射時に同一サイズの腫瘍を有するマウスを揃え、照射後のマウス当たりのclonogenの総数を求めて経時の変化を比較した。照射後一定時間後に取り出して求めたマウス当たりのE-細胞の総数は腫瘍摘出時にマウスが実際に有していたclonogenの総数である。

形態学的観察：照射前あるいは照射後経時的に腫瘍を摘出しホルマリンで固定して組織標本とした。標本の染色は、H&E、Elastica van Gieson、鍍銀染色およびKi67抗体による免疫染色を行った。

## 結果

### 1 ヌード腫瘍の増殖および照射後再増殖曲線

ヌードマウスにIA細胞を移植後、腫瘍が出現して増大する過程を腫瘍のサイズ(2r)により小(S:small)、中(M:medium)と大(L:large)に区分して照射を行った。S=  $6.56 \pm 1.16\text{mm}$ 、M=  $10.87 \pm 2.26\text{mm}$ 、L=  $12.9 \pm 1.78\text{mm}$ であった。またそれぞれの腫瘍のVDT(volume doubling time)とPDT(population doubling time= $VDT(1-0.42(\% \text{ErythrosinB staining cells}))$ )は、S:36hrと20.88hr、M:42hrと24.36hr、L:108hrと62.64hrであった。

図1に、Sサイズ腫瘍に対する6Gy, 9Gy, 12Gyに対する再増殖曲線を示した。横軸は、照射後の日数、縦軸は、腫瘍サイズを立法ミリメートルで示した。また、図2には、S, M, Lサイズ別腫瘍に対して12Gy照射後の再増殖曲線を示した。照射を受けた腫瘍は、3日後迄速度は減少するものの成長を続ける。しかし、5日以降は反転して縮小に向かう。一定期間の縮小後再び反転して再増殖に向かう。再増殖曲線は、非照射腫瘍の増殖曲線にほぼ並行する。照射時から再増殖開始までの期間は、腫瘍サイズと照射線量に依存して延長する。また、Sサイズ腫瘍に対して12Gy照射をした群の一部は、消失して全く腫瘍が観察できなくなるものがある。この中には、そのまま再増殖しないで治癒するものもある。

図1 線量別腫瘍再成長曲線 (small tumor :S)

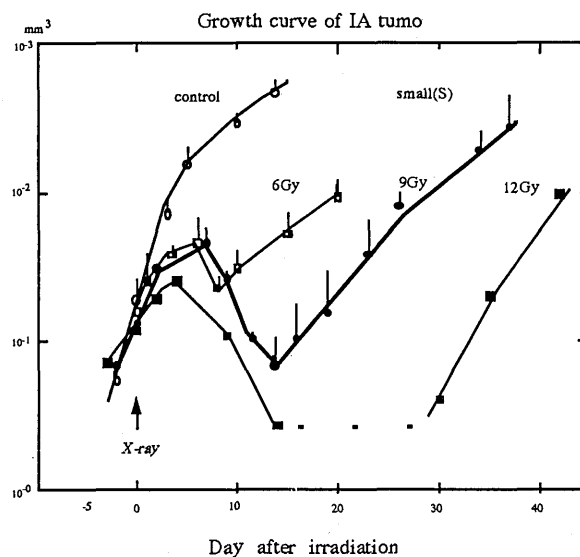
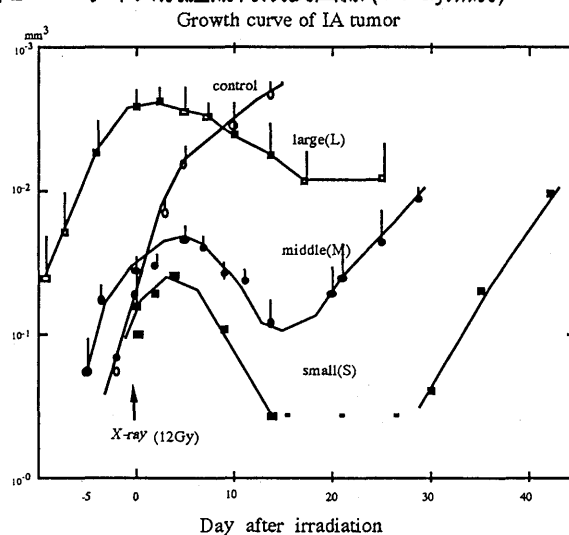


図2 サイズ別腫瘍再成長曲線 (12 Gy照射)



### 2 細胞生残率曲線

S, M, Lサイズの腫瘍に対して線量増加別に照射をした後、腫瘍細胞を採取して集落形成法にて細胞生残率曲線を求め図3に示した。S腫瘍のD0は、1.3Gy、M腫瘍のD0は、2.0Gy、L腫瘍のD0は、3.0Gyとなった。一方、腫瘍から細胞を取り出し、単個にした細胞に対するD0は、1.1Gy、直径2-3mmサイズのスフェロイド小結節に照射した後に単個にした細胞は、2.0Gyであり、無酸素下プラスチック容器内で培養した細胞のD0は、2.7Gyであった(図4)。以上のIN VIVO下とIN VITRO下での照射実験より得られた放射線感受性の結果を比較すると、腫瘍サイズの増加によるD0の増加、すなわち放射線感受性の低下は、低酸素細胞の増加に

より生ずると考えられる。

図3 細胞生残率曲線 (INVIVO 照射 - INVITRO assay)

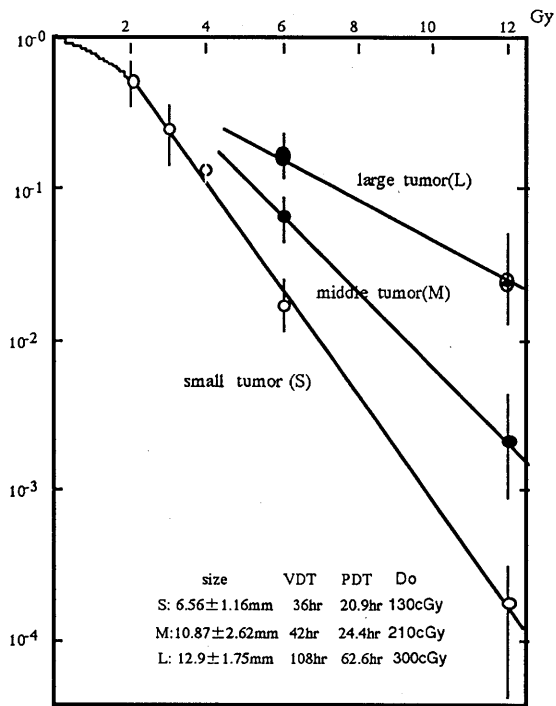


図4 細胞生残率曲線 (INVITRO 照射 - INVITRO assay)

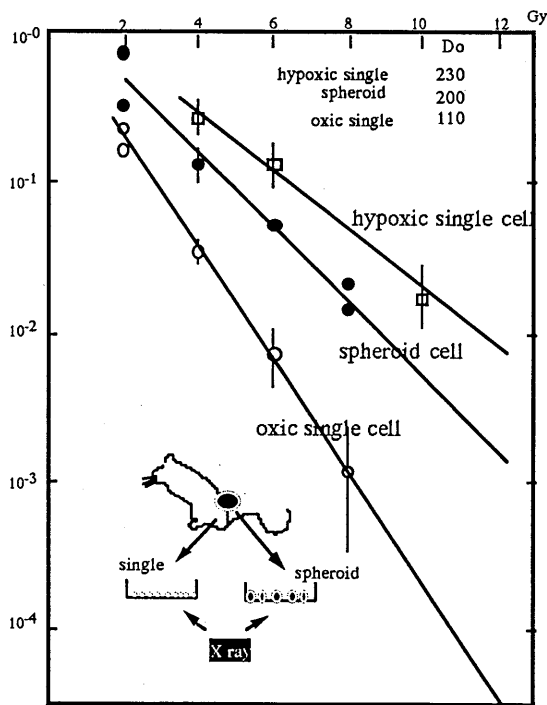
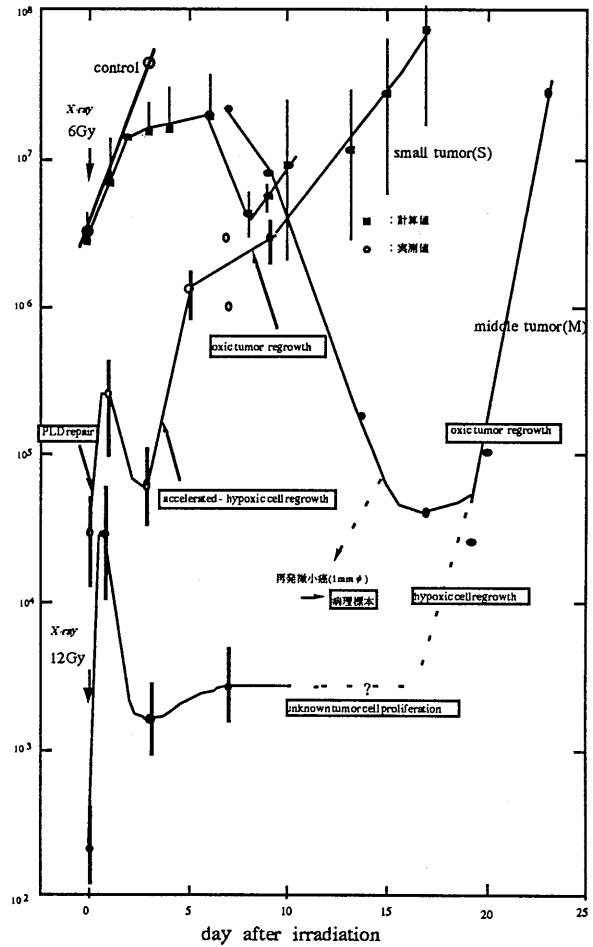


図5 Dynamic regrowth of clonogenic cell (clonogen) after irradiation

Regrowth curve of IA tumor clonogenic cells



### 3 照射後clonogenの動態

S腫瘍に対して6Gyと12Gy、M腫瘍に対して12Gy 照射後のマウス当たりの集落形成細胞総数

(clonogen) の経時的変化を図5に示した。

横軸は照射後の日数、縦軸はマウスあるいは腫瘍当たりの (clonogen) 総数である。

図5より、clonogenの動態を4期に区分する事が可能であった。

#### 第1期 (PLD 回復期)

照射直後(d=0)に一定の致死作用を受けたclonogenは第1日(d=1)までに急速に回復する。その後、反転して第3日(d=3)までに再び集落形成能を失う。

#### 第2期 (再増殖前の潜伏期)

腫瘍が縮小を始める第4日から5日以降にclonogen は線量に依存した一定期間の増殖停滞期を示す。この期はclonogenが分裂を繰り返しながら再増殖能力を有するclonogenを選択する過程と考えられる。

### 第3期 (嫌氣的再増殖期)

再増殖能力を獲得したclonogenは急速に増殖を再開する。この段階は血管の誘導は乏しく低酸素下の嫌氣的増殖増殖期と考えられる。

### 第4期 (好氣的再増殖期)

しかし、clonogenが約10<sup>5</sup>に達すると腫瘍血管が誘導されて好氣的増殖期に代わる。clonogenの増殖は減速して再発小腫瘍(S)で観察される体積倍化時間に次第に近づいてゆく。以降は可視的 腫瘍成長となりやがてMからLへと成長して行くと考えられた。

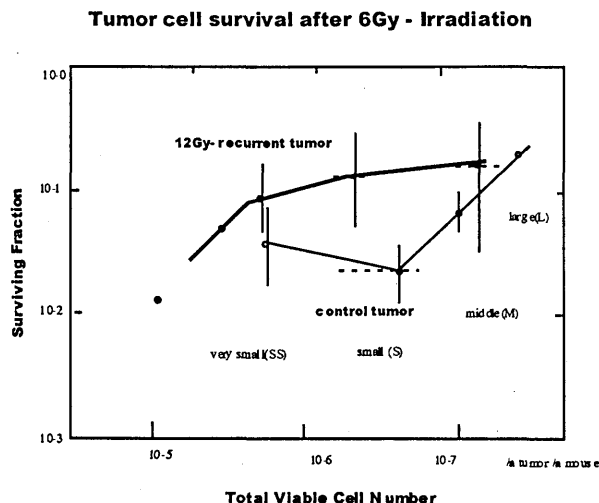
### 4 ヌード腫瘍増殖時の血管誘導と細胞分裂能に関する組織学的観察

IN VIVO腫瘍において、腫瘍を移植後経時的に摘出して鏡検すると、直径3mm以下の小腫瘍塊をなし、腫瘍細胞数が1-5x10<sup>5</sup>以下の腫瘍では、まだ新生血管の発生 (鍍銀染色標本) を見ないにもかかわらず沢山の分裂細胞 (Ki67 免疫抗体染色標本) が観察される。このことは、腫瘍内では嫌氣性下においても細胞分裂が盛んに行われている (嫌氣的再増殖期) ことを示している。しかし、腫瘍はこれ以上成長すると腫瘍内に血管を誘導して成長する。しかし、この時期の腫瘍 (好氣的再増殖期) の細胞分裂能は嫌氣性増殖期より低いことが観察された。

この現象は、照射後の再発腫瘍においてより顕著に観察された。因みに、再発後の腫瘍の血管誘導能は、同一サイズの照射前の腫瘍に比べて低いにもかかわらず細胞分裂能は、逆に亢進していた。しかも、腫瘍が増大に比べて血管誘導は低く、それにもかかわらず細胞分裂能の低下は僅かであった。

### 4 照射後の再発腫瘍と照射前腫瘍との放射線感受性の比較

照射前腫瘍と12Gy 照射後再発腫瘍との間の腫瘍の成長に依存した放射線感受性の変化と調べた。腫瘍の成長は、腫瘍サイズに対応したclonogenの総数を腫瘍の成長の時間軸に對置して目盛り図6に示した。図6 12Gy 照射後再発腫瘍と照射前腫瘍の6Gy 照射後の細胞生残率



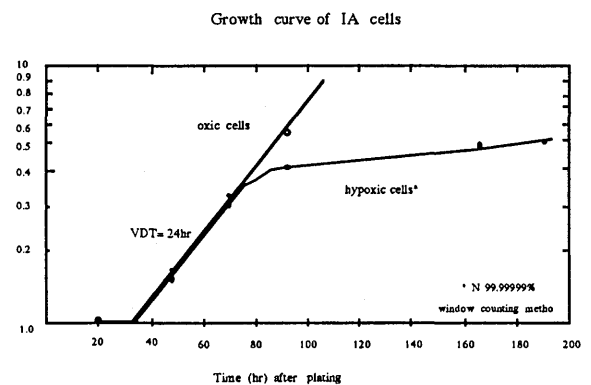
照射前腫瘍では、腫瘍サイズがSよりさらに小さいSS(3.886±0.79mm)では、放射線感受性が低下する傾向となった。

その後、腫瘍の増大とともに放射線感受性は図3に示すように低下した。ヌード腫瘍内のIA細胞の放射線感受性は、IN VITROに比べてD<sub>0</sub>で20cGyほど低く放射線抵抗性を示す。腫瘍が小さく血管誘導がないかあるいは乏しい時期は、さらに放射線抵抗性を示すことが予測される。図6の下の線はこれを示す結果と思われる。上の線は、再発腫瘍の腫瘍成長に伴う6Gy照射後の放射線感受性の経過を示している。照射前腫瘍に比べて同じサイズの腫瘍での著しく放射線抵抗性となる。このサイズの組織学的所見より当該腫瘍は、血管誘導が乏しいことが観察されることからより低酸素状態に、放射線抵抗性であると推察される。しかし、照射前腫瘍の放射線抵抗性が、腫瘍細胞の分裂能の低下を伴うのに対して再発腫瘍ではclonogenが低酸素状態にあるにもかかわらず盛んに分裂している。このように、再発腫瘍の放射線感受性の低下の原因は、分裂を続ける放射線抵抗性低酸素clonogenの選択的増大によると考えられる。

### 5 低酸素下の細胞増殖および細胞生残率

当腫瘍細胞が嫌氣性下で一定の再増殖を示すことは、IN VITROにおける細胞増殖の測定からも明らかにされた。その結果を図6に示した。低酸素下においても約60時間酸素下の細胞と同じ速度で分裂するが、それ以降は減速してプラトーとなった。

### 図7 酸素性および細胞増殖曲線 (INVITRO) 低酸素性



さらに注目すべきことは、培養IA細胞(IAC)には、500個に一つの割合で低酸素下に適合して集落を形成する細胞が含まれていることである。一方、ヌードマウスに腫瘍から採取した細胞は、低酸素下において、約5倍以上の100個に一つの割合でこのような細胞が含まれていることが判った。(表1) このことは、当細胞がIN VIVOの低酸素の環境においてにおいて選択的に増大していることを示している。このような細胞は、再発腫瘍の中にはさらに多く含まれることが示された。

表1 clonogenic IA cells in hypoxia\*

	IAc	IAtc	IATR
colony NO /104	13.6±2.8	117.5±38.1	313.0±176.3

IAc :culture, IAtc:mause tumor, IATR:mause tumor recurrence after 12Gy irradiation

\* N2: 99.99999 %plus 5%CO2 for 12 days

### まとめと考察

- 腫瘍は成長につれて急速に減速し、放射線感受性が低下する。この原因は主に腫瘍の血流障害にもとづく腫瘍細胞の低酸素状態によるものと考えられる。
- 腫瘍は照射後の第3日まで増大するが第4日から5日以降に縮小を始め一定の期間後に再び成長を開始して増大する。この過程における集落形成細胞 (clonogen) の動態は、以下の4期に区分する事が可能であった。第1期 (PLD回復期), 第2期 (再増殖前の潜伏期), 第3期 (嫌氣的再増殖期), 第4期 (好氣的再増殖期)。
- 腫瘍のclonogenは、培養細胞に比べて放射線抵抗性である。これはIN VIVOの環境がたとえ血液に灌流されていても低酸素状態であることを示している。ことに腫瘍の増殖の初期の血管が誘導される以前の小細胞集塊の状態の時は盛んに細胞分裂が行われているにもかかわらずより放射線抵抗性を示した。
- 照射後の再発腫瘍は、低酸素状態でも盛んに分裂する細胞を多く含み放射線抵抗性を示す。これらの細胞は、照射後に発生し分割照射中にも係わらず再発に関与する加速再増殖細胞集団 (accelerated repopulation) そのものと推定される。
- 低酸素状態でも盛んに分裂する細胞は、腫瘍細胞の中に一定の割合で含まれている。この細胞は、腫瘍の成長とともにIN VIVO腫瘍内で選択され増殖し加速再増殖細胞集団として放射線抵抗性の再発腫瘍の源となると考えられる。
- 低酸素下で分裂を続けるclonogenに対処するため、分割照射の適正なタイミングを明らかにする実験、重粒子線の感受性を調べる研究および適正な抗がん剤との併用実験の研究を行い新しい科学的な治療法の開発をする必要がある。
- がん細胞集団内に存在する低酸素状態に適合して増殖する細胞 (clonogen) 腫瘍の浸潤能および転移能の亢進、抗癌外来性作用体に対する抵抗性の獲得など癌の悪性化の機構を明らかにするに生物学的、遺伝学的研究が必要である。

### 発表

- 宮本忠昭、石井幸子：ヒト肺癌を用いた照射後のヌードマウス腫瘍の再増殖機構の解析—第1報：諸生物学的条件下での細胞生存率曲線との対比—、第58回日本癌学会総会記事、p722,1999
  - 宮本忠昭、石井幸子：ヒト肺癌を用いた照射後のヌードマウス腫瘍の再増殖機構の解析—第2報：低酸素下再増殖細胞および腫瘍の分裂、増殖動態—、第59回日本癌学会総会記事、p596,2000
  - Miyamoto T & S Ishi : Radioresistant proliferating clonogen in an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy. Radiotherapy & Oncology 58(Supplement 1), 391,2001
- <sup>a</sup> 放医研:重粒子治療センター  
<sup>b</sup> 放医研:医用重粒子物理・工学研究部  
<sup>c</sup> 千葉大学医学部呼吸器内科  
<sup>d</sup> 千葉市立病院  
<sup>e</sup> 国立がんセンター中央病院

# 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

(10C-004)

中野隆史、鈴木義行、佐藤眞一郎、前林勝也、今井礼子、佐方周防、金井達明

## Abstract

It has been five years before carbon beam radiotherapy for cervical cancer. For comparative dose distribution analysis between carbon beam and photon therapies, CT based brachytherapy treatment planning and dose distribution analysis system has been developing. This year, the treatment system was almost accomplished for routine usage.

Late reaction of intestine and rectum were evaluated by Dose Volume Histogram (DVH) of various organ in interest. The intensity of the late reaction by carbons was dose dependent, increasing with dose. However, Grade 4 complication were not associated with DVH values so strongly

## 1. 研究目的及び年次計画

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。

そこで、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. 平成12年度までの研究経過

- 1) 子宮頸癌重粒子線治療の局所制御と腫瘍容積との関連
- 2) 子宮頸癌重粒子線治療の放射線障害と線量分布の解析
- 3) 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

- 4) 腔内照射治療計画システムの開発

## 3. 本年度の研究成果

### 1) CT画像による子宮癌の腔内照射治療の最適化システム

中野隆史、佐方周防、佐藤弘、前林勝也、佐藤眞一郎、森田新六、辻井博彦

目的：CT画像の放射線治療計画への導入とコンピュータ治療計算装置による放射線治療の最適化は外部照射ではすでにIMRTにまで発展しているが、子宮癌の腔内照射では未だ一般化されていない。当院では高線量率腔内照射室にCT装置を設置し、毎回の腔内照射にCT画像を撮影し、それによる治療計画と線量計算を行うシステムを開発したので報告する。

CT装置：島津製CT装置で最小スライス厚1mm、スライス撮影時間\$秒。CT装置の寝台にスライダ板を設置し、患者はCT寝台のスライダ板に仰臥位をとり、CT撮影の後スライダ板ごと腔内照射用寝台に平行移動し、治療を行う構造である。

治療装置：腔内照射装置はマイクロセレクトロンで、CT/MRI画像両用の専用アプリケーションと治療計画・線量分布解析システム、オンラインデータ転送システムを開発した。

アプリケーション：これまでマイクロセレクトロンのCT用アプリケーションは一定の条件の患者しか適応できなかったため、1種類で色々な子宮条件に使える婦人科用CTアプリケーションを千代田テクノと共同開発した。金属を用いない構造でタンデムの子宮腔内長を3cmから8cmまで、オボイド間隔を2cmから4cmまで可変できるもので、MR画像撮影にも適用できる。

**治療計画装置：**治療計画システムは独自開発のもので、Windows上で作動し、エックス線写真とCT/MRI画像入力がオンラインで即時に行い、位置入力、線量計算、外部照射と腔内照射の合成線量分布、TDF分布、LQモデル効果分布などを容易に表示可能である。治療日の手順は以下のごとくである。まず、CT画像が撮影される。CT画像転送はデフォルト設定で最適化された条件でオンライン転送される。画像の表示最適条件や座標軸の調整などはデフォルト設定であらかじめ調整されているので、すぐ線源位置入力が開始できる。MRI画像はあらかじめ同じ体位で撮影されたものをコンピュータに転送しておき、座標条件が設定されている。専門治療医によりあらかじめ場合分け、パターン化された最適線量分布条件を自動的に読み込み、参照点が指定線量になるように線源位置と各線源位置の照射時間を決定し、線量分布をCT画像上に自動表示する。MR画像上にも線量分布の表示が同時に行われる。治療医は表示された線量分布や直腸、膀胱の参照線量を確認し、問題があれば、該当線源点の照射時間配分を変更することにより最適化を行う。

治療後に外部照射と腔内照射の重ね合わせを行い、合成物理線量分布、TDF分布、LQモデル効果分布を計算し、腫瘍、膀胱、直腸などの線量容積ヒストグラム(DVH)を作成し、今後の最適化のデータに用いる。

**結語：**腔内照射治療計画もCT/MRI画像に基づいた治療計画により、治療の個別化を図り、精度の高い治療方法を開発することが重要である。当院でもルーチンの腔内照射治療にシステム化された治療方法が使用可能となったので、個別化による線量分布の改善により局所制御の向上を期待したい。

また、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った。

## 2) 子宮頸癌重粒子線治療の晩期放射線反応と線量分布の解析

重粒子線治療後5年が経過し、晩期反応が徐々に発生している。今年も最新のデータに基づき、子宮頸癌の重粒子線治療後に晩期の消化管反応を起こした患者の線量分布の解析を行った。

**【対象・方法】**患者：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、照射を終了したプロトコール9304の患者27例で6ヶ月以上経過観察された症例である。FIGO臨床病期別にはIII期18例、IV期9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。

子宮頸癌の重粒子線治療における晩発反応は腸出血や直腸瘻などの直腸S状結腸の反応が主体であった。このことから、直腸S状結腸の反応と直腸S状結腸のDVHとの関係を検討した。

Grade 2以上の晩期腸管反応を示した患者とGrade 1の晩期腸管反応を示した患者、晩期反応が出現しなかった患者のDVHを比較した。しかし、晩期反応が出現した患者のDVHは全体のDVH分布の中でやや上方に偏位している印象があるが、有意な傾向ではなかった。一方、障害が発生した部位を検討すると、腫瘍などの浸潤で腸管が子宮に癒着していたと考えられる部分が多かったことから、高い線量が組織の弱い部分に照射されたためなど、DVHでは解析できない他の因子の関与が重要なかもしれない。

## 4. 参考文献

寺原敦朗、中野隆史、辻井博彦：DVHによる粒子線治療の臨床評価。癌と化学



療法25, 34-41, 1998.

鈴木義行 他. 子宮頸癌重粒子線治療における、DVHを用いた腸管障害の解析. 第58回日本医学放射線学会総会 (1999. 4. 6-8, 東京)

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.

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

#### 5. 成果発表

R. Imai, T. Nakano, M Suzuki, Y Suzuki, S Morita, and H Tsujii. The phase I&II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix. ICRO 2001, Melbourne Jan 2001.

Takashi Nakano<sup>1</sup>, Yoshiyuki Suzuki<sup>1</sup>, Tatsuya Ohno<sup>2</sup>, Kuniyuki Oka<sup>1</sup>. Impact of cell cycle regulation genes on radiation response in cervical cancer. International meeting of Radiation Biology 2000. Tribandrum India, May 2000.

今井礼子, 中野隆史, 前林勝也, 森田新六, 鈴木通也, 辻井博彦. 重粒子線治療が著効した巨大子宮頸癌の4症例. 日本放射線腫瘍学会総会. 2000年10月. 横浜.

T. Nakano, M Suzuki, A Abe, Y Suzuki, S Morita, J Mizoe, S Sato, T Miyamoto, T Kamada, H Kato and H Tsujii. The phase I&II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer J Sci Am* 1999 Nov-Dec;5(6):362-9

中野隆史 他. 子宮頸癌の放射線治療

指針に準じた治療による長期治療成績の分析と今後の課題. 日本放射線腫瘍学会第12回学術大会 (日本放射線腫瘍学会誌 11 : S104, 1999)

1 放医研、2 東京大学

# 肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究

A study on the optimized fractionation and clinical evaluation of radiation response in carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma  
(12C-017)

加藤博敏, 辻井博彦, 溝江純悦, 松岡祥介, 神立進, 吉川京燦, 古賀雅久, 大藤正雄  
H.Kato, H.Tsujii, J.Mizoe, Y.Matsuoka, S.Kandatsu, K.Yoshikawa, M.Koga, M.Ohto

## ABSTRACT

In this report, the grade of invasion of carbon-ion therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) was analyzed about 35 patients without recurrent HCC within one year after the start of the treatment. And the radical effect of it was assessed about 64 patients with localized HCC treated by carbon ion beams using the local control rate and the cumulative survival rate in comparison with the results of the liver resection reported in the public report. It is preliminary suggested that carbon-ion therapy is the minimal invasive and radical treatment of HCC.

### 1. 目的

今回は、肝細胞癌に対する炭素イオン線治療が肝および全身状態に及ぼす影響を、低侵襲性および根治性の観点から検討し、低侵襲・根治療法としての炭素イオン線治療の特徴を明らかにする。このことにより、炭素イオン線治療を適格に評価できる評価方法について考察する。

### 2. 対象

対象は、1995年6月より1997年3月までに行われた5週間15回照射法による治療例24例と、その後行われている短期照射法(3週間12回、2週間8回、1週間4回)による治療例53例のうち、腫瘍が局所に限局した症例(局所限局例)64例である。

### 3. 方法

#### ①低侵襲性の検討

全64例のうち、癌の再発による影響を除外するため、治療開始後1年以内に局所および他部位再発をきたさなかった35例(5週間15回照射法16例、3週間12回照射法12例、2週間8回照射法7例)を対象とした。炭素イオン線治療が肝機能および全身状態に対して及ぼした侵襲の程度を、治療前

後の Pugh スコア<sup>3)</sup>および PS (Performance Status)<sup>4)</sup>の経時的变化を用いて検討した。いずれも、観察期間内の最も悪い値を用いて評価した。肝機能に対する侵襲度を次のように定義した。すなわち、Pugh スコアが治療開始後に不変もしくは改善したものを無侵襲、1 上昇したものを軽度侵襲、2 上昇したものを中等度侵襲、3 以上上昇したものを高度侵襲とし、無侵襲と軽度侵襲を合わせて低侵襲と表現した。全身状態については、PS が治療開始後に不変であったものを低侵襲、1 上昇したものを中等度侵襲、2 以上上昇したものを高度侵襲とした。

#### ②根治性の検討(治療成績)

全64例について、Kaplan-Meir 法により累積局所制御率、累積生存率を算定し、累積生存率を肝切除の治療成績(日本肝癌研究会編・第14回全国原発性肝癌追跡調査報告)と比較した。

### 4. 結果および考察

#### ①低侵襲性の検討

患者への侵襲が小さく80%以上の患者のQOLが維持された。

表1に侵襲度についての結果をまとめた。Pugh スコアの変化からみた肝に対する侵襲度は、治療開始後3ヶ月以内では低侵襲が86%(無侵襲46%、軽度侵襲40%)、中等度侵襲が14%、高度侵襲が0%だった。3~6ヶ月では、それぞれ91%(62%、29%)、6%、3%だった。6~12ヶ月では、それぞれ85%(44%、41%)、9%、6%だった。また、PS の変化からみた全身状態に対する侵襲度は、治療開始後3ヶ月以内は低侵襲が89%、中等度侵襲が11%、高度侵襲が0%だった。3~6ヶ月は80%、17%、3%、6~12ヶ月は84%、16%、0%だった。

以上より、肝および全身状態に対する炭素イオン線治療の侵襲度は、治療開始後1年以内の全過程で、80%から90%の症例にとって低侵襲であった。

一方、侵襲が高度であったと評価されたのは、肝で6% (2例)、全身状態で3% (1例) だった。肝への高度侵襲が認められた2例のうちの1例は入院治療により回復し、現在20ヶ月生存中で外来にて経過観察を行っている。他の1例は、治療後に他院で行われた食道静脈瘤再治療後の出血が肝機能低下の直接の引き金となっており、照射が直接原因ではないと判断された。全身状態の評価で高度侵襲となった1例は本症例だった。

## ②根治性の検討 (治療成績)

対象全てが他治療後の無効・再発例もしくは他治療の治療効果が期待できないと判断された肝硬変合併肝細胞癌患者であることを考慮すれば、大変良好な治療成績である。

表2に腫瘍の累積局所制御率と累積生存率をまとめた。局所制御率は、1年94%、2年85%、3年85%、生存率は、1年95%、2年81%、3年61%だった。第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝癌研究会編)による最近(1988年~1997年)の肝切除の治療成績は、1年86.8%、2年77.2%、3年68.3%である。この検討から、局所再発は全て治療開始後2年までに出現し、それ以降は再発していないことが明らかとなった。また、肝切除例のうち肝硬変合併例はわずか54%であり、本研究の対象が全て肝硬変合併例であることを考慮すると、治療前診断を駆使して適応を局所限局例に限ることができれば、炭素イオン線治療によって手術に優るとも劣らない治療成績が得られる可能性が明らかとなった。

## 5. 結論

肝細胞癌に対する炭素イオン線治療は、患者に与える侵襲が低く、かつ、高い局所制御率と手術に匹敵する累積生存率を有する根治的な治療法である。本治療法の特徴は低侵襲性と根治性とを兼ね備えることであり、的確な評価にはこれらの視点を含んだ評価法によることが必要である。

## さいごに

今回の成績は、第I/II相臨床試験の結果であり、対象のほとんどが他治療後の無効例か再発例であったこと、および、有効治療線量を定めるdose escalation studyを行ったため、十分に安全と思われた比較的低い線量による治療成績が含まれることを

付記しておく。

## 文献

- 1) Tsujii H et al: Clinical results of fractionated proton radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:49-60,1992
- 2) Matsuzaki Y et al: A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 106(4):1032-41,1994
- 3) R.N.H.Pugh et al: TRANSECTION OF THE OESOPHAGUS FOR BLEEDING OESOPHAGEAL VARICES. BRIT.J.SURG. 60(8):646-649,1973
- 4) 癌治療効果判定基準作成委員会: 固形癌放射線療法直接効果判定基準 J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 27(9): 1687-1700. Sep. 1992

表1 侵襲度

	侵襲度	治療開始からの期間		
		0～3ヶ月	3ヶ月～6ヶ月	6ヶ月～12ヶ月
肝 (n=35)	無侵襲 軽度侵襲 中等度侵襲 高度侵襲 } 低侵襲	46	62	44
		40	29	41
		14	6	9
		0	3 (1例)	6 (2例)
		86	91	85
全身状態 (n=35)	低侵襲	89	80	84
	中等度侵襲	11	17	16
	高度侵襲	0	3 (1例)	0

数値は%である。

表2 治療成績

	1年	2年	3年
累積局所制御率(% (n=64)	94	85	85
累積生存率(% (n=64)	95	81	61

Kaplan-Meir 法による

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 on pulmonary damage by heavy particle radiotherapy  
(12C-018)

本間敏明<sup>a</sup>、萩谷政明<sup>a</sup>、中山美香<sup>a</sup>、松村壮<sup>a</sup>、内藤明日香<sup>a</sup>、上遠野賢之助<sup>a</sup>、  
森 豊<sup>b</sup>、内山真幸<sup>b</sup>、高村大<sup>c</sup>、羽石秀昭<sup>d</sup>、宮本忠昭<sup>e</sup>、山本直敬<sup>e</sup>、神立進<sup>e</sup>、吉  
川京燦<sup>e</sup>、西村英輝<sup>e</sup>、伊藤浩子<sup>e</sup>、熊谷和正<sup>e</sup>、守屋弘子<sup>e</sup>、外山比南子<sup>e</sup>、  
村山秀雄<sup>e</sup>

T.Homma, M.Hagiya, M.Nakayama, T.Matsumura, A.Naito, Y.Mori, M.Uchiyama,  
T.Takamura, H.Haneishi, T.Miyamoto, N.Yamamoto, S.Kandatsu, K.Yoshikawa,  
H.Nishimura, H.Itoh, K.Kumagaya, H.Moriya, H.Toyama, H.Murayama

Abstract

(Purpose) The purpose of this research is to investigate the changes in long term lung function after heavy ion particle irradiation in lung cancer patients without other pulmonary complications.

(Subjects) Fifteen patients with no other pulmonary complications who could undergo long-term pulmonary function tests were selected from 81 patients with lung cancer treated with heavy ion beams.

(Methods) Lung function parameters were compared using paired t-test before, six months and one year after irradiation.

(Results) There were statistically significant worsening of both the FEV1 and TLC at follow-up at 12 months of 6%, 5%, respectively ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  paired t-test). There were smaller decrease in the VC, DLCO and PaO<sub>2</sub> at 12 months of 3%, 2% and 4%, respectively, which were not statistically significant.

(Conclusion) Heavy ion particle irradiation for lung results in some loss of lung

function in lung cancer patient without other pulmonary complications. But the decrease of the DLCO due to heavy ion beams would be more less than that of conventional irradiation

研究目的と年次計画

当研究は、肺癌患者の重粒子線による肺反応を各種検査方法により定量的に解析して早期および晩期肺傷害を総合的に評価するとともに安全でQOLに優れた治療法に寄与することを目的としている。

平成12年度は

1) 肺の合併症を有する肺癌患者と正常肺の患者に対して肺機能検査および血液ガスデータを比較検討して重粒子線治療後の基礎肺疾患の有無による肺傷害を明らかにする。

2) 炭素線治療患者のCT画像上の線量分布上に肺の換気および血流シンチ画像の重ね合わせた統合画像を用いて、照射部位および周辺あるいは対側の正常肺の局所肺傷害を計測し、比較評価

できる局所肺機能評価装置およびシステムを作成する。

以上の課題について研究を行ってきた。今回課題1)について報告する。

#### 研究経過および成果

(対象) プロトコール9303および9701に基づき炭素線にて治療の行われた手術非適応、臨床病期I期の非小細胞肺癌患者81名のうち、肺癌以外に肺合併症を有せず追加治療なく比較的長期間肺機能を追跡しえた15名を対象とした。

(方法) 肺機能検査および血液ガス分析を重粒子線照射前、照射終了後6ヶ月および1年後に施行し、それらの値の変化を統計学的に検討した。

(結果) Table 1に対象者の特徴を示す。平均年齢は72歳、男性8名、女性7名であった。肺癌の組織型は腺癌11例、扁平上皮癌4例であった。治療として手術を選択しなかった理由は、手術拒否9例、心疾患4例、脳血管障害1例、高齢1例であった。平均の照射線量は、76.2GyEであった。

Table 2に肺機能の変化の推移を示す。重粒子線照射前の平均の1秒量は1940ml、肺活量は2590ml、全肺気量は4480ml、DLCOは12.9ml/min/torr/L、動脈血中の酸素分圧は87.1torrrであった。一秒量は照射6ヶ月後、1年後に照射前値に比べそれぞれ8%、6%の減少を認めこれは統計学的に有意であった( $p < 0.01$  paired t-test)。同様に全肺気量は4%、5%の減少をそれぞれ認めた( $p < 0.05$  paired t-test)。肺活量、DLCO、酸素分圧に関しては照射1年後にそれぞれ3%、2%、4%の低下を認めたがこれは統計学的有意差を認めなかった。

(考察) これまでの報告において重粒子線による晩期肺傷害は、肺機能指標や血液ガス指標に影響をおよぼさない軽微なものであると報告した<sup>1</sup>。しかしながら対象となった13名は背景となる肺合併疾患がそれぞれ異なっていた

(肺気腫4例、陳旧性肺結核7例、その他2例)。そのため今回肺癌以外に肺合併症を持たない患者15名を対象に再検討を行った。結果は肺機能検査および血液ガス検査の各指標とも照射前値と比べて10%を越えない比較的軽度の低下を照射6ヶ月後、12ヶ月後に認めた。とくに肺拡散能の低下は照射1年後に2%ほどであった。Abratt<sup>2</sup>は従来のX線を用いた放射線治療において一年後の肺拡散能の低下はおよそ14%であり、肺拡散能が重要な指標であると述べている。今回の検討において重粒子線による肺機能面に与える影響はやはり軽度であり特に肺拡散能に対する影響が従来の放射線治療と比べて軽度なものであることが明らかとなった。

#### (参考文献)

1 本間敏明、長谷川鎮雄、宮本忠昭 : 肺癌の重粒子線治療における肺傷害の定量的解析についての検討、日呼吸会誌、37、97-101 (1999)

2 Abratt RP, Willcox PA, Smith JA. The effective of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:915-919.

<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>千葉大学医学部呼吸器内科

<sup>d</sup>千葉大学工学部情報画像工学科

<sup>e</sup>放射線医学研究所重粒子治療センター

**Table 1. Patient characteristics**

	No.	(range)
<b>Age</b>	<b>mean</b>	<b>72 years</b>
<b>Sex</b>	<b>Male / Female</b>	<b>(54 - 85)</b>
		<b>8 / 7</b>
<b>TNM classification</b>		
	<b>T1N0M0</b>	<b>12</b>
	<b>T2N0M0</b>	<b>3</b>
<b>Histology</b>		
	<b>Adenocarcinoma</b>	<b>11</b>
	<b>Squamous Cell Carcinoma</b>	<b>4</b>
<b>Reason for non surgical approach</b>		
	<b>patient's refusal</b>	<b>9</b>
	<b>cardiac disease</b>	<b>4</b>
	<b>cerebrovascular disease</b>	<b>1</b>
	<b>an advanced age</b>	<b>1</b>
<b>Irradiation dose</b>		
	<b>Mean</b>	<b>76.2GyE</b>
		<b>(59.4 - 95.4)</b>

**Table 2. Changes in lung function at follow-up**

	<b>Presentation</b>	<b>6 months</b>	<b>p-Value*</b>	<b>12 months</b>	<b>p-Value*</b>
<b>FEV1 (ml)</b>	<b>1940</b>	<b>-8%</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>-6%</b>	<b>&lt; 0.01</b>
<b>VC (ml)</b>	<b>2590</b>	<b>-3%</b>	<b>NS</b>	<b>-3%</b>	<b>NS</b>
<b>FVC (ml)</b>	<b>2510</b>	<b>-2%</b>	<b>NS</b>	<b>0%</b>	<b>NS</b>
<b>TLC (ml)</b>	<b>4480</b>	<b>-4%</b>	<b>&lt; 0.02</b>	<b>-5%</b>	<b>&lt; 0.02</b>
<b>DLCO</b>	<b>12.9</b>	<b>-7%</b>	<b>NS</b>	<b>-2%</b>	<b>NS</b>
<b>(ml/min/mmHg)</b>					
<b>PaO<sub>2</sub> (torr)</b>	<b>87.1</b>	<b>-4%</b>	<b>NS</b>	<b>-4%</b>	<b>NS</b>

**FEV1** : forced expiratory volume in one second; **VC** : vital capacity;  
**FVC** : forced vital capacity; **TLC** : total lung capacity; **DLCO** :  
diffusing capacity for carbon monoxide; **PaO<sub>2</sub>** : partial pressure of  
oxygen in arterial blood; **NS** : Not significant.

**\* paired t-test.**



PULC (Probability of Uncomplicated Local Control)の臨床的有用性に関する  
検討—遅発反応の DVH の解析—

Study for clinical utility of PULC —Analysis of DVH in late reaction—  
(12C019)

溝江純悦<sup>a</sup>、辻井博彦<sup>a</sup>、鎌田正<sup>a</sup>、辻比呂志<sup>a</sup>、松岡祥介<sup>a</sup>、白土博樹<sup>b</sup>、  
朝倉裕史<sup>c</sup>、若勇充司<sup>c</sup>

J. Mizoe, H. Thujii, T. Kamada, H. Thuji, S. Mathuoka, H. Shirato, H. Asakura and M. Wakaisami

Abstract

DVHs analysis of radiation encephalitis and/or necrosis after carbon ion radiotherapy for head & neck malignancies with skull basis invasion was performed to determine the coefficients in NTCP calculation.

研究の目的

PULC 計算のためには、腫瘍の制御確率 (TCP: Tumor Control Probability) と各組織の NTCP (Normal Tissue Complication Probability) を計算する。  
$$PULC = TCP \times (1 - NTCP_1) \times (1 - NTCP_2) \times \dots \times (1 - NTCP_n)$$

: NTCP<sub>1</sub> ~ NTCP<sub>n</sub> は各組織の NTCP

$$NTCP = 1 - 1 / (1 + \exp(a + bD))$$

: D は線量、a, b は係数

各組織の NTCP を得るためには、計算に使用する係数を定める必要があり、遅発反応が見られた組織の DVH の解析が行われる。

研究経過および成果

炭素イオン線治療後の放射線脳炎・脳壊死の DVH を解析し、脳 NTCP 計算のための各係数を決定する。

頭蓋底浸潤を伴った頭頸部領域の悪

性腫瘍に対する炭素イオン線治療後には、放射線脳炎・脳壊死が発生することがある。1994年6月から行われている臨床試行では、今までに10例の部分的な放射線脳炎・脳壊死が発生しているが、いずれもその症状は軽微で入院加療や救済手術が行われた症例は無い。しかし、脳炎・脳壊死の発生はその部位によっては重篤な障害を来す可能性もあり、治療計画の段階でその可能性を把握することは重要である。

今回は、MRで確認された脳炎・脳壊死の DVH を得るために、治療計画装置 PINNACLE を用いた解析システムを構築した。

1. 治療計画 CT 画像は、MO から PACS へ転送され、RADWORK にて確認後 PINNACLE へ転送した。
2. 脳壊死が確認されている MR 画像は、PACS から RADWORK に転送され、使用するシーケンス (T1WI の Gd 使用画像) を確認後 PINNACLE へ転送した。
3. 炭素イオン線の線量分布は、重粒子線治療計画装置 (Dr.View) から PINNACLE へ転送した。
4. PINNACLE 上で CT と MR の Image Fusion 後、MR 画像上で Gd 造影されている脳炎 (脳壊死) 部分の ROI

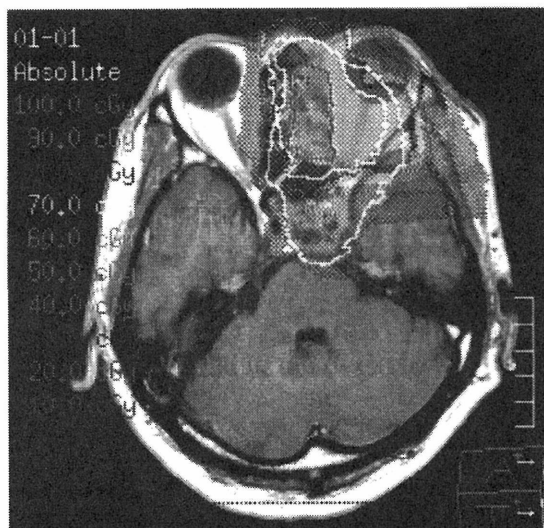
を設定し、DVHを作成した。

MR上にfusionされた炭素イオン線の線量分布図(図1)は、実用上問題の無い精度であった。得られたDVH(図2)は脳炎・脳壊死の線量を良く反映していた。この症例は、頭蓋底を破壊し腫瘍が左前頭葉に直接浸潤しており、さらに、左眼球の線量を軽減すべくパッチフィールド法で照射を行ったので、標的体積内に最高で140%の高線領域が生じた。関心領域(ROI)の70%は治療線領域内(腫瘍に接していた脳で標的体積に含まれた部分)であり、残りの30%はその周囲脳で、炎症が波及している部分と考えられた。

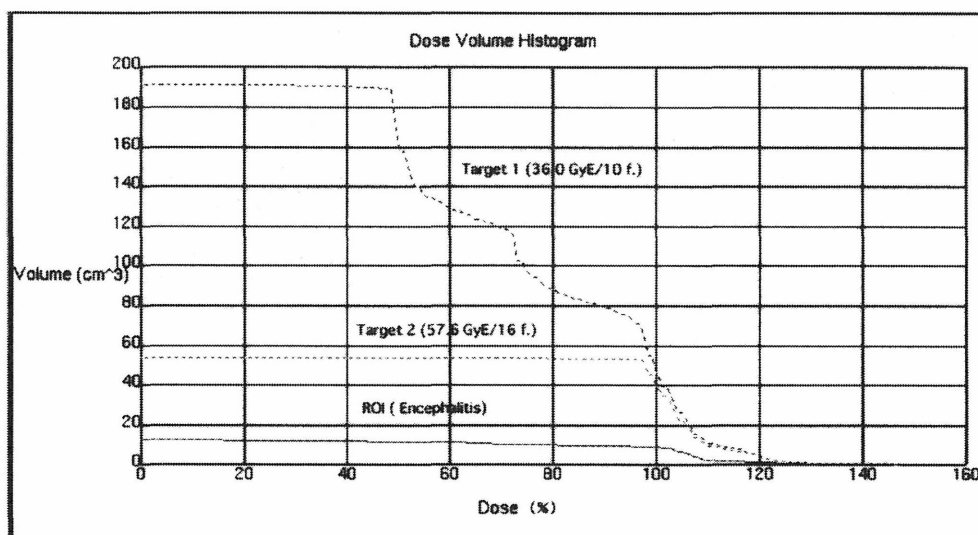
今回は、DVHを得るためのシステムの構築を行った。今後、症例数を増やし、各組織のNTCP計算のためのデータを準備・解析する。

#### 研究成果一覧

1. 溝江純悦、辻井博彦：重粒子線治療の立場から、癌の臨床、46、204-207 (2000)
2. 溝江純悦、辻井博彦：炭素イオンによる悪性腫瘍治療、JOHNS、17、85-88 (2001)



(図1)



(図2)

- a. 放医研 重粒子治療センター治療診断部
- b. 北海道大学 医学部
- c. 加速器エンジニアリング株式会社

# 3次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析および治療計画最適化に関する研究。(1) 肝癌重粒子線治療症例の肺障害に関する検討

Three-dimensional imaging analysis for optimization of the treatment planning in Heavy Ion therapy.

(10C021)

辻比呂志、鎌田正、溝江純悦、松岡祥介、辻井博彦

Hiroshi Tsuji, Tadashi Kamada, Jun-Etsu Mizoe, Yoshisuke Matsuoka, Hirohiko Tsujii

## Abstract

To assess the results of three-dimensional (3-D) irradiation, e.g. charged particle radio-therapy, it is required to establish the analysis method with 3-D data of dose distribution and actual clinical results. Dose-volume histogram analysis was introduced and is widely used for this purpose in conventional photon treatment. However, the results from photon treatment can not be converted directly into the high-LET charged particle radiotherapy. Purpose of this study is to establish the method using 3-D imaging for analysis of the clinical data of Heavy Ion therapy.

### 1. 目的

本研究では重粒子線治療前、治療後の CT、MRI などの画像を 3 次元的に解析することにより腫瘍や周辺正常臓器と照射領域（線量分布）との関係を詳細に検討し、Dose Volume Histogram (DVH) 等の手法を用いて重粒子線治療の局所効果や障害発生との関係を検討して照射技術の向上に結びつけることを目的とする。

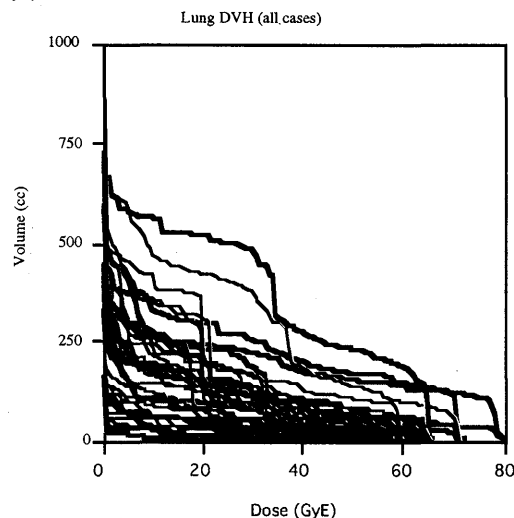
### 2. 研究経過および成果

肝癌重粒子線治療症例 37 例の肺障害について症例ごとの DVH を取得し、臨床的、画像的 (CT) な障害との関係を分析した。肺反応は晩期反応を end point とし、RTOG の scoring system と宮本らの方法を参考にした CT 所見による判定法を用いて評価した。標的線量は 49.5 ~ 79.5 GyE / 12 ~ 15 回分割で、照射門数は 3 例が 3 門照射で他は 2 門照射であった。

37 例中 Grade 1 以上の肺反応を認めた症例は 6 例、Grade II は 1 例のみであった。標的線量との関係では、線量増加に伴って陽性率が上昇する傾向が認められたが、3 門照射の 3 例 (54 GyE 1 例、66 GyE 2 例) では肺反応陰性であった。

CT 所見と RTOG スコアとの関係を見ると、RTOG スコア陽性例では全例、CT 上 Grade 2 以上の所見を呈していた。このことは CT 所見の有用性を示すと共に、肺実質の変化に加えて胸膜反応も臨床上重要であることを示している。

図 1



症例毎の DVH と肺反応の関係では、陽性例 (z 繊維化 Grade 2 以上、図 1 赤線) で肺の照射容積・線量が高い傾向が認められた。今後 NTCP などの障害予測モデルを用いて検討を加える必要があると考えられた。また肺実質だけではなく胸膜反応も関与していると考えられ、膜構造における分析法の確立が必要であると考えられた。

## (2) 骨軟部腫瘍重粒子線治療症例における皮膚反応に関する検討

### Abstract

Skin is one of the dose-limiting organs for charged particle radiotherapy of bone and soft tissue sarcomas, especially of the tumors in the pelvic region. Dose-surface histograms (DSHs) of 27 pelvic sarcoma patients who were treated with carbon ion beams at HIMAC between July 1996 and December 1999, were obtained from their dose distribution data.

Grade2 acute reactions were observed in 12 patients and Grade3 were observed in 6 patients who were treated with dose of 73.6GyE. DSHs of the patients with higher grade acute reactions tend to indicate higher skin dose and wider area and grade 2 or 3 acute reaction could be predicted by the existence of area irradiated more than 65GyE or 70GyE, respectively.

### 1. 目的

骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療においては、皮膚が線量を規定する組織の一つとなる。本研究では、皮膚反応と皮膚線量、皮膚照射領域の大きさとの関係を明らかにし、皮膚障害の予測を可能にすることを目的とする。そのために骨盤部の骨・軟部肉腫症例について皮膚の DSH を作成し皮膚反応との関係を分析・検討した。

### 2. 研究経過および成果

#### 2.1 対象と方法

対象は 1996 年 7 月から 1999 年 12 月までに HIMAC において治療された骨盤部の骨・軟部肉腫 27 例で、平均年齢 48 歳、男女比 17:10。組織型は骨肉腫 8 例、脊索腫 7 例、他ユースング肉腫、悪性神経鞘腫などが併せて 12 例であった。

照射に用いた門数は 2 門照射が 16 例、3 門照射 7 例、治療中の変更やパッチフィールドを用いた症例が 4 例であった。線量は、プロトコールに従って 4 週 16 回分割にて 52.8GyE から 73.6GyE まで段階的

に増加した。標的容積は 324cc から 1829cc で平均 900cc であった。

#### 2.2 結果と考察

急性期皮膚反応では grade1 が 9 例、grade2 が 12 例、grade3 が 6 例であった。晩期反応は grade1 が 20 例、grade2 が 2 例、5 例は観察不能で、grade3 以上の反応は認められなかった。

図 1、2 は全例の DSH 及び急性期皮膚反応の grade ごとに平均した DSH である。皮膚反応の強い症例で、線量が高く、照射範囲が広い傾向が見られた。

grade1 の症例では、皮膚が 65GyE 以上照射された症例はほとんど見られず、grade3 が観察されたのは 70GyE 以上の照射された症例のみであった。この結果、治療計画時に DSH を算出することによって急性期皮膚反応が予測できると考えられた。

図 1

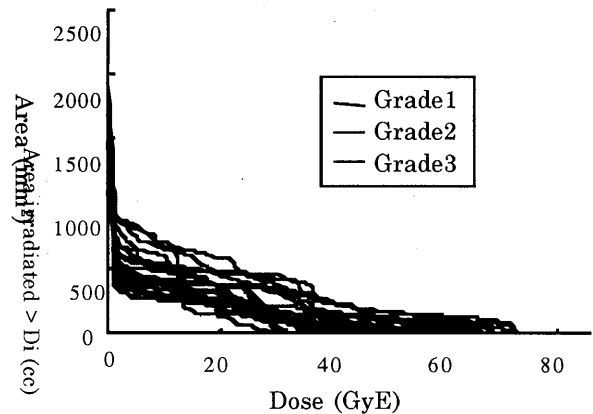
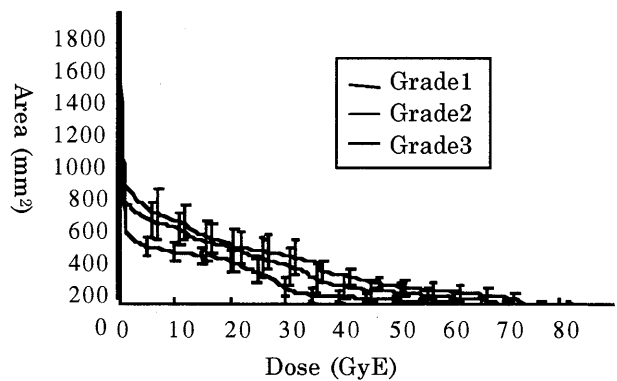


図 2



### (3) 頭頸部腫瘍重粒子線治療症例における皮膚反応に関する検討

#### Abstract

The dose-response analysis for skin reaction in C-ion therapy was performed in order to assess whether the RBE values being used in the clinical studies of HIMAC is proper or not. The analysis was made with 12 patients with head & neck tumors. As a result, RBE values being used for the treatment are proper enough at least for acute skin reactions.

#### 1. 目的

現在の炭素イオン線による臨床試験では標的体積内の生物学的効果が均一となるように線量分布を形成している。そのため、過去の速中性子線の治療経験や生物実験の結果から求められた LET と RBE の関係を使用している。本研究では、この LET と RBE の関係の妥当性を検証するため、頭頸部腫瘍症例を対象に皮膚線量と皮膚反応の関係を分析した。

#### 2. 研究経過および成果

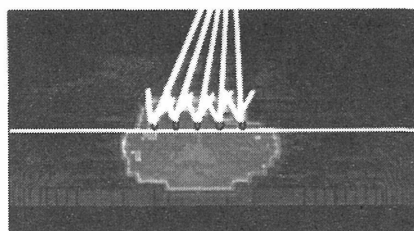
##### 2.1 対象と方法

対象は HIMAC において治療された頭頸部腫瘍症例の内、比較的高度の皮膚反応を示した 12 例で、平均年齢 65 歳、男女比 8:4。部位は甲状腺 6 例、鼻腔・副鼻腔 5 例、耳下腺 1 例であった。

皮膚反応は早期反応を end point とし RTOG の scoring system を用いて評価した。

最大皮膚反応を示した領域内からいくつかのポイントを定め、その部分の物理線量と LET を治療計画から取得した (図 1、2)。

図 1 皮膚の線量分布上の sampling points



物理線量を光子線で同等の反応を示す線量と比較して、その点における実際の皮膚の RBE を算出した。

同時に現在治療計画に用いられているその LET 値における RBE 値との比較を行った。

#### 2.2 結果と考察

実際の最大皮膚反応では grade2 が 11 例、grade1 が 1 例であった。

各 sampling point について物理線量分布および LET 分布から LET 値と物理線量を求めた。その 1 例を表 2 に示す。

表 1 ポイントごとの LET 値と物理線量 (症例 7)

	LET (keV/ $\mu$ )	物理線量 (Gy)
Point 1	46	23.4
Point 2	41	24.6
Point 3	40	24.9
Point 4	45	23.4
Point 5	50	22.7

一方、文献から 16 回分割で皮膚に grade 1 あるいは 2 の早期反応を生じる X 線の線量は、それぞれ 48.8Gy、56.0Gy と求められる。

この症例の場合、grade2 の反応を認めており、22.7~24.9Gy の炭素イオン線量と 56.0Gy の比により、皮膚の RBE 値は 2.25~2.47 となる。これに対して、現在治療に用いられている LET 値と物理線量の関係では、LET 値 40~50 における RBE 値は 2.25~2.49 としており、実際の皮膚反応から求められた RBE 値と良く一致していた。

全 12 症例について同様の分析を行った所、grade2 を示した 11 例中では全例 9% 以内 (内 10 例は 5% 以内) の誤差で、皮膚反応からの RBE 値と現在用いられている RBE 値が一致していた。一方 grade1 を呈した 1 例では皮膚反応から求めた RBE 値の方がやや低い値を示した (2.30 vs 2.00)。このことは炭素イオン線における線量効果曲線が X 線のそれより急峻な傾斜を示すことによるものと解釈できる。今後さらに部位、照射面積などの因子を含めて検討していく必要があると考えられた。

# PCC+FISH 法を用いた新しい感受性試験の研究

研究課題整理番号 (10C022)

Chromosomal Aberrations Detected by PCC+FISH in Lymphocytes from Cancer Patients Given X-rays or Carbon Beams

○山田 滋、李 玲華、Marco Durante、宮本忠昭、山本直敬、川田哲也、中野隆史、安藤興一、古沢佳也、馬嶋秀行、辻井博彦

重粒子治療センター・治療診断部、国際宇宙放射線医学研究センター

The purpose of this study is to investigate the normal tissue damage caused by X-ray or carbon-ion therapy. We measured chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes before, during and after the radiation treatment by using the novel technique of Interphase Chromosome Painting. Premature chromosome condensation(PCC) was induced in stimulated lymphocytes by incubation in calyculin A, and slides were hybridized in situ with whole-chromosome DNA probes specific for human chromosome 2 and 4 (FISH). Chromosome aberrations decreased after the end of radiotherapy. The number of fragment which is one type of chromosome aberrations decreased after treatment, but the number of reciprocal exchange did not decrease. In lung cancer patients treated with carbon-ion, chromosome aberrations increased as tumor dose and were dependent on target volumes. These results suggest that Interphase Chromosome Painting (PCC+FISH) is an efficient tool for biodosimetry of radiation treatment.

## 1. 研究の目的および年次計画

重粒子線治療はまだ臨床試験の段階であり、腫瘍に対する効果だけでなく、正常組織に対する障害の評価を的確に行うことが重要であり、有用な正常組織障害の指標が望まれた。一方放射線による障害の指標として、染色体障害の測定は鋭敏で低線量でも測定可能であり、信頼できる方法である。しかし従来の Conventional Colcemid Block を用いた方法では、目的とする細胞を観察可能な M 期に誘導する必要があった。今回我々が用いた“薬剤処理による

PCC+FISH 法”は①CalyculinA を用いることにより、従来困難とされていた細胞融合をしなくても簡便にすべての細胞周期の染色体の観察が可能となったこと、②また FISH 法にて目的の染色体を染色することにより従来観察困難であったトランスロケーション(転座)が容易に観察できるようになった点が特徴である。

昨年までの研究で、食道癌患者においては染色体障害出現率が照射野の大きさに依存すること、重粒子線である炭素線治療と従来の X 線治療とで染色体障害の差を比較すると、重粒子線治療患者の方が染色体障害の出現率が低いことが示された。また食道の急性期障害の程度と染色体障害の 1 種である complex-type exchange の出現率が相関していたことを示した。

今回は、放射線治療終了後の染色体障害の経過と肺癌患者の重粒子線治療による染色体障害の出現率を解析した。

## 2. 現在までの研究経過と成果の概要

【対象および方法】

1998 年 1 月より当センターで治療した食道癌 13 例(X 線治療 11 例、炭素線治療 2 例)、肺癌 22 例(炭素線治療 22 例)である。FISH の Probe としては Chromosome2 および 4 を選択した。染色体障害の指標としては Reciprocal Exchange (Translocation+Dicentric), Fragmentation, Complex Exchange (2 以上の染色体が 3 箇所以上で切れ結合する) の 3 つを測定し、検討した。

照射前にインフォームドコンセントを行い、患者の血液を治療前、中、後に採取する。これよりリンパ球を採取し、PCC+FISH 法にて染色体障害を解析した。

**【食道癌治療患者の治療後の染色体障害の変化】**

食道癌患者において、放射線治療終了後の末梢血リンパ球の染色体障害の出現率の経過を観察した。治療終了3ヶ月以内の染色体障害の出現率は低下するものが多かったが(図1)、低下率はかなり緩やかであった。3ヶ月以降の遅発性反応の時期では6例中5例は染色体障害が減少したが、1例増加が認められた(図2)。この症例は生活環境が十分に整っていないため、低栄養状態であった。

また染色体障害の分画(Reciprocal Exchange, Fragmentation, Complex Exchange)の照射終了後の経過を観察した(図3)。Fragmentは減少が著明であり、Reciprocal Exchangeは比較的長期にわたりあまり減少せず、障害が維持されていた。これよりReciprocal Exchangeは、幹細胞の障害か、あるいはメモリーT細胞のような長期間生存する細胞の障害であると思われる。

**【肺癌患者における標的体積と染色体障害の関係】**

重粒子線治療を受けた22例の肺癌にて、末梢リンパ球の染色体障害出現率と標的体積について検討を行った。標的体積が大きくなれば、染色体障害出現率は増加し、有意な相関関係が認められた。

CalyculinCを用いたPCC+FISH法は、重粒子線治療患者のモニターとしても有用であると期待された。

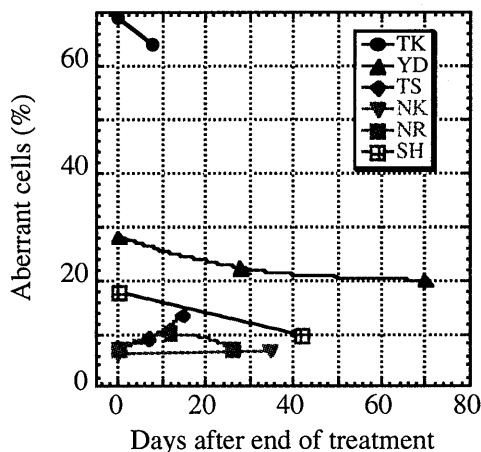


図1.照射終了後3ヶ月以内の染色体障害の変化

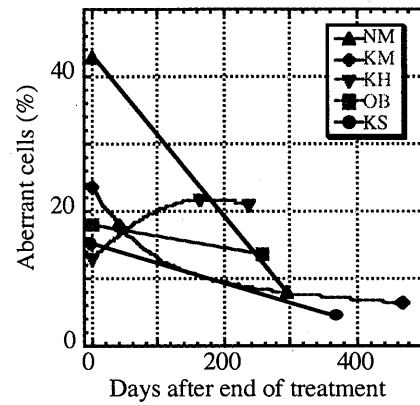


図2.照射終了後3ヶ月以降の染色体障害の変化

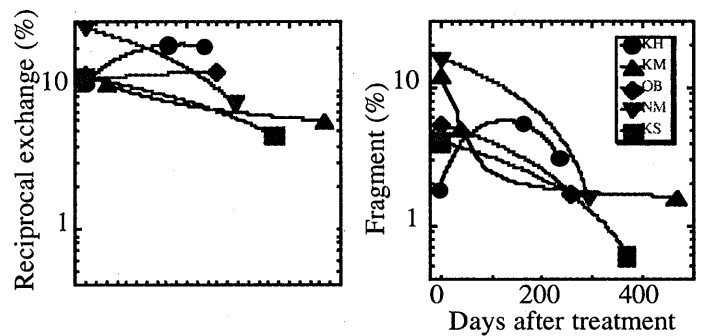


図3.Reciprocal ExchangeとFragmentの照射終了後以降の変化

**参考文献**

- 1) M.Durante, S.Yamada, K.Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano and H. Tsujii: X-ray VS. Carbon-ion tumor therapy: cytogenetic damage in lymphocytes. *Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 47:793-798, 2000
- 2)S.Yamada, M.Durante, K.Ando, Y.Furusawa, T.Kawata, H.Majima and H.Tsujii, Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity : *CANCER LETTERS* 150:215-221,2000
- 3)M.Durante, S.Yamada, K.Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano and H. Tsujii: Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods: *Phys. Med. Biol* 44 1289-1298, 1999
- 4)M.Durante, T.Kawata, T.Nakano, S.Yamada and H. Tsujii *Biodosimetry of Heavy Ions by Interphase Chromosome Painting Adv. Space Res.* 22:1653-1662, 1998

放射線口腔粘膜障害の定量化とその修飾因子の研究  
(第2報；重粒子線治療における口腔粘膜の晩期反応について)

Study of quantitative analysis and the influence factor on the radiation oral mucositis  
(Chronic response of the oral tissue in the heavy charged particle therapy)

(11C023)

外木守雄<sup>a</sup>、溝江純悦<sup>b</sup>、新谷純代<sup>b</sup>、辻井博彦<sup>b</sup>

M. Tonogi, J. Mizoe, S. Shinya and H. Tsujii

Abstract

Quantitative analysis and influence factors were examined concerning about the radiation oral tissue in the chronic phase of the carbon ion radiotherapy for head and neck malignancies. The injury response of the oral tissue showed 15% in them. Moreover, Dental infection, Oral cleaning and past chemotherapy were selected as an important factor in chronic response of the oral tissue.

緒言

重粒子線治療時の口腔粘膜の急性期反応について、第1報で照射開始1w後より全例に粘膜の色調の変化や疼痛が発現し39.2GyEでこれらの反応がピークとなり52.5GyEでやや軽減した後、再び憎悪し、その後、消失するパターンの二相性の反応を示すこと、これらは皮膚反応と比較して早期に消失すること、また、疼痛・顎運動・味覚・感覚・嚥下障害などの機能障害は照射終了後、早期に回復することを報告した。

今回、放射線治療後の長期経過例において、晩期反応は必発するものの、ほぼ同一の治療条件下でも、その反応は軽度なものから、腐骨形成をとめない実質欠損をきたしたものでさまざまであることに注目し、その修飾因子を追求することで晩期反応の予測が可能となれば、よりQOLを高めた放射線が可能となり、患者さんの苦痛軽減と安定した継続治療が得られるものと考え検討を行った。

対象と方法

1997年4月～2001年2月までの期間に、放医研にて炭素イオンによる重粒子線治療が行われた進行頭頸部腫瘍患者152例のうち、治療終了後一年を経過したもので、線量分布図より口腔粘膜に90%以上の照射域が確認された67例を対象とした。

これらの晩期有害反応のうち、顎骨壊死・腐骨形成をきたしたものが10例15%であり、この修飾因子を検討した。

対照群の内訳は、男性5例、女性5例で、年齢は47歳～73歳、平均53.6歳、原発部位は鼻腔・副鼻腔4例、口腔4例、咽頭2例で、組織学的には腺癌5例、悪性黒色腫3例、骨肉腫1例、扁平上皮癌1例であった。うち前治療として化学療法が8例に行われていた。重粒子線治療は炭素イオン2～4門で、治療線量は1群57.6GyE(1回線量3.6GyE)、2群64GyE(1回線量4.0GyE)で期間はともに16fr/4Wであった。

観察方法、評価方法；

口腔の変化は①晩期有害反応の現れた時期より経時的に観察、および画像記録を行い、RTOGのARMSCに従い分類した。また、②有害反応の修飾因子は年齢、性、原発腫瘍の部位、組織型、1回治療線量、総治療線量、皮膚反応、口腔粘膜部位、喫煙、糖尿病、心疾患、高血圧症、抗癌剤使用歴、照射域の手術歴、観血的処置の有無、残存歯、歯周炎の有無などを対象とした。

結果

1. 観察された晩期有害反応は  
(1)全例Grade2以下であったが、腐骨形成を伴う粘膜穿孔例は67例中10例にみられ、その発生率は15%であった。  
(2)部位別腐骨発生率(Grade2)は、上顎9/45例20%、下顎1/12例(8.3%) (総数67より)であった。  
(3)腐骨の発現時期は最短3ヶ月～最長18ヶ月で平均10.7ヶ月であった。
2. 有害反応の修飾因子について  
関連因子として(1)残存歯・歯周炎との関



連(2)放射線治療後の処置（口腔内）

(3)化学療法の有無を検討した結果、

(1)残存歯との関係では、

腐骨を形成した10例中10例、全例に放射線照射域周囲もしくは対顎に残存歯を認めた。これらは、いずれも失活歯であり、全例、軽度～中等度の歯周炎に罹患していた。また、全例、口腔内の清掃状態は不良であった

(2)放射線治療後の処置について

晩期有害反応が何らかの歯科的・観血的処置後に発生したと思われるものが4例みられた。

(3)化学療法の有無

腐骨を形成した群では8/10例、80%に化学療法の既往があり、Grade1以下の有害反応があった群では16/57、28%に化学療法が施行されていた。

## 討論

今回、観察された口腔粘膜晩期反応は全例 Grade 2 以下であったが、このうち、顎骨壊死・腐骨形成などの晩期有害反応を呈したものが15%あった。これは重粒子線治療終了後約3ヶ月で発現していたが、その修飾因子のひとつに、残存歯とその清掃が関与していることが示唆された。

これは、放射線治療後、疼痛や機能障害などから口腔内が不潔になりやすく、残存歯が歯周炎などに罹患して、易感染状態となっていることが推察され、これが治癒経過を遷延し、局所循環動態に影響を及ぼしたと考えられることから、口腔内を清潔に

保ち、感染源となる歯性疾患は放射線治療前より、検討する必要性が示唆された。

また、良好な経過中であつたにもかかわらず、何らかの歯科的・観血的処置などの侵襲が加わったことから局所の循環障害を引き起こし、腐骨が発生したと考えられるものがあつたことから、放射線治療後の歯科処置には、その施行時期、侵襲などを十分考慮すべきものと考えられた。

また、化学療法併用例に腐骨発生率が高いことから、抗癌剤との放射線増強作用は晩期反応には必ずしも良い結果をきたすものではないことが推察された。

今後、症例を増やし詳細な検討を加えたい。

## 研究発表

1. 溝江純悦、他：放射線皮膚障害の定量化とその修飾因子の研究、平成8年度放射線医学総合研究所年報、82（1998）
2. 溝江純悦、他：放射線皮膚障害の定量化とその修飾因子の研究、平成9年度放射線医学総合研究所年報、96（1999）
3. 外木守雄、他：放射線口腔粘膜障害の定量化とその修飾因子の研究（第1報；重粒子線治療における口腔粘膜の急性反応について）、平成11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、31（2000）

## 小型肺癌に対する炭素線の1回照射法の研究

The study on one-shot irradiation of carbon ion beam  
to the early lung cancer

(11C-024)

宮本忠昭<sup>a</sup>、佐方周防<sup>a</sup>、溝江純悦<sup>a</sup>、松岡祥介<sup>a</sup>、辻井博彦<sup>a</sup>、山本直敬<sup>a</sup>、西村英輝<sup>a</sup>、  
砂岡正良<sup>a</sup>、石居隆義<sup>a</sup>、義原伸一<sup>b</sup>、金井達明<sup>b</sup>、馬嶋秀行<sup>c</sup>、安藤興一<sup>c</sup>、遠藤貞広<sup>d</sup>、  
T. Miyamoto, S. Sakata, J. Mizoe, Y. Matuoka, H. Tujii, N. Yamamoto, H. Nishimura,  
M. Sunaoka, T. Ishii, S. Minohara, T. Kanai, H. Majima, K. Andou, S. Endou.

### Abstract

The carbon ion radiotherapy for the clinical stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) were investigated under 18 fractions per 6 weeks and 9 fractions per 3 weeks. Based on the tumor control rate by raising dose in the both fractionation, BED (biological effective dose) was calculated by applying LQ model. The resultant tumor control curve for single dose irradiation suggested that 32GyE achieved more than 95% local tumor control rate. On the other hand, a lung cancer was usually irradiated from 4 directions in the carbon ion radiotherapy. The 8 Gy per each direction would be lower than the threshold dose to produce the radiation fibrosis. As a result, the single dose irradiation (radio surgery) is considered to be the most promising treatment of stage I NSCLC because of the highest tumor control with the lowest lung injury.

#### 1 研究目的

当研究では、炭素線の優れた線量分布と高い生物効果を最大限に利用して、早期肺癌に対して究極の短期照射法である1回照射法の開発を目的とする。

#### 2 これまでの研究経過

##### 臨床研究の経過

1) 非小細胞肺癌に対する炭素線のフェイズ I / II 研究は、第1次(9303)において平成6年10月~10年8月の間に、18回/6週の分割の下で線量増加研究を行った。第2次(9701)は、平成9年10月から9回/3週の分割の下で線量増加研究を行い、平成11年3月に終了した。引き続き平成11年4月から9回/3週の分割の下で線量を72GyEに固定したフェイズ II 研究(9801)を開始し平成12年12月に終了した。上記二つの臨床研究により、炭素線の照射線量を規制する有害反応は、放射線肺臓炎であることが判った。

当反応の最大耐容線量は18回/6週の分割では、95.4GyEであり、9回/3週の分割では79.2GyEであった。後者の線量は前者の17%弱減相当であった。

2) 平成12年度は、非小細胞肺癌・病期 I (肺野末梢型) に対する炭素イオン線治療の4分割/1週間による第 I / II 相試験のプロトコールを作成した。ここで採用した総線量は、T1腫瘍に対して52.8GyE、T2腫瘍に対して60GyEとした。この総線量の60GyEは、9回/3週の最大耐容線量である79.2GyEの23%減に相当する。このように分割回数と照射期間の半減に伴う総線量の設定は、肺反応の最大耐容線量の約20%減を目安にした。

今年度は、視点を変えて第1次および第2次のフェイズ I / II 研究から得られた腫瘍制御率のデータに基づいて小分割照射時の適正腫瘍線量の推定を試みた。

#### 今年度の成果

##### 目的

高LET放射線の小分割照射は、一定の腫瘍制御効果を保ちながら照射期間の短縮が図れる利点があるが、有害反応の増加も防がねばならない。本研究では、異なる照射回数(日数)および1回線量の異なる照射スケジュールによって治療された症例の解析により、各種の分割回数における線量効果関係を推定し、最適な短期小分割照射法を開発することを目的とする。

##### 対象

対象とした症例は、プロトコール9303および9701に従って、炭素イオン線により治療された非小細胞肺癌の87例である。この症例の線量に対する腫瘍治療の割合を表1に示す。

##### 方法および結果

###### 1. 線量対治療の関連と $\alpha/\beta$ の最適値

分割パターンの異なる照射の効果を統一的に解析するには適当な効果指標が必要であり、ここでは、LQモデルより算出されるBED (Biological effective dose) を用いた。

$$BED = n d (1 + d / \alpha / \beta) \quad (1)$$

ここで、 $n$ : 分割回数、 $d$ : 1回線量、 $\alpha/\beta$ : 定数で表される。まず、この式より計算されるBEDと腫瘍制御の発生が最もよく関連するように、式中の定数  $\alpha/\beta$  を決定しなければならない。

ここでは、 $\alpha/\beta$  を適当に仮定し、全症例についてその  $n$  および  $d$  よりBEDを求め、続いてこのBED

と腫瘍治癒との相関係数を計算した。相関係数相関の従属変数が治癒の有無という離散型なので、双列相関係数および点双列相関係数を用い、この相関係数が最大となるような $\alpha/\beta$ を逐次近似法により決定した。結果を表2に示す。表には線量を指標としたときの同様の解析結果も示すが、いずれの相関係数によってもLQモデルの方が相関が大きく、最大の相関係数は $\alpha/\beta=15$ において得られた。また、これらの相関係数は、いずれも統計学的に有意であった。

## 2. BEDによる腫瘍制御の効果曲線

$\alpha/\beta$ を15として全症例のBEDを計算し、続いてBEDによって症例をクラス分けすれば、腫瘍制御の度数分布(表3)が得られる。この度数分布が、BED対腫瘍制御確率の効果曲線を表すとして、これをロジスティック分布に関数近似を行なった。結果を表3および図1に示す。

## 3. 種々の分割回数における腫瘍制御の効果曲線

BED対腫瘍制御の効果曲線が決まれば、(1)式を用い、あるBEDにおけるnとdの関係が求められる。よって、nを一定とし、ある範囲のBED(=腫瘍制御確率)に対するdを計算すれば、そのn(分割回数)での線量対腫瘍制御の効果曲線が得られる。このようにして求めた、分割回数が1、4、9、および18の場合の腫瘍制御確率曲線を図2に示す。

## 4. 有害反応に対する解析

正常組織に対する有害反応も同様の方法で解析ができ、線量対効果曲線を求めることが可能であるが、ここで用いた症例の皮膚の有害反応を対象とした場合、発生数が少なく相関係数推定の統計処理において有意な結果が得られなかった。皮膚線量対効果発生などを対象とし、他部位の治療結果と統合するなどの方法により症例数を増加し解析することが必要であろう。腫瘍制御および有害反応の双方の線量効果関係が求まれば、各照射スケジュールにおける適正な1回線量が決定できるであろう。

## 5. 1回照射の臨床的有用性についての見直し

図2の分割法別腫瘍制御曲線より、1回照射時の $\geq 95\%$ の腫瘍制御線量として32GyEが求められる。肺野型肺癌の重粒子線治療は基本的に4方向(4門)で行われている。この照射法における1方向(1門)照射線量は8GyE以下となる。重粒子線治療における晩期肺傷害は、照射終了後3~6カ月後に95%以上の症例において、局所肺浸潤とこれに続く肺の線維化反応が出現した。また、この閾値線量は経験的に10GyE近傍と推定している。このことは、照射後の瘢痕陰影が小さく、しかも治療病巣のきれいな治療になると思われる。

表1. 各プロトコールにおける、線量に対する症例数および腫瘍治癒の割合

プロトコール9303 (18Fr/6Wk) プロトコール9701(9Fr/3Wk)

線量(GyE)	制御数/ 症例数	線量(GyE)	制御数/ 症例数
59.4	1/5	68.4	3/3
64.8	4/7	72.0	16/17
72.4	14/19	75.6	7/7
79.2	5/6	79.2	5/5
86.4	10/10		
合計	34/47	合計	31/32

表2. 腫瘍制御と線量あるいはBED(LQモデル)間の相関係数

変数	対象	n	$\alpha/\beta$	相関係数	
				点双列	双列
線量	9303+9701	79	—	0.392(p<0.01)	0.573(p<0.001)
線量	9303のみ	47	—	0.458(p<0.012)	0.611(p<0.001)
BED	9303+9301	79	15	0.505(p<0.001)	0.738(p<0.001)

表3. BEDに対する症例数および腫瘍制御数

BED	症例数	局所制御	制御率(%)
~ 75	5	1	20.0
76 ~ 85	7	4	57.1
86 ~ 95	19	14	73.7
96 ~ 105	9	8	88.9
106 ~ 115	22	21	95.5
115 ~	17	17	100.0
合計	79	65	

上記データによるロジスティック関数近似。あるBED値、xにおける制御確率 $p(x)$ を

$$p(x) = \frac{1}{1 + \exp[(x - x_{50})/a]}$$

とする。ここで、 $x_{50}$ は50%効果量で79.8、aは曲線の傾斜を表す定数で9.69となった。

図1. 非小細胞肺癌のBED対腫瘍制御確率

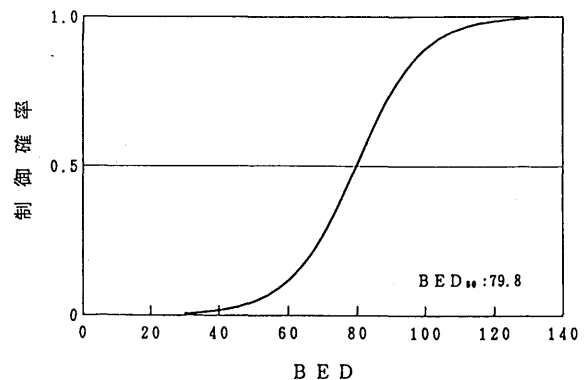
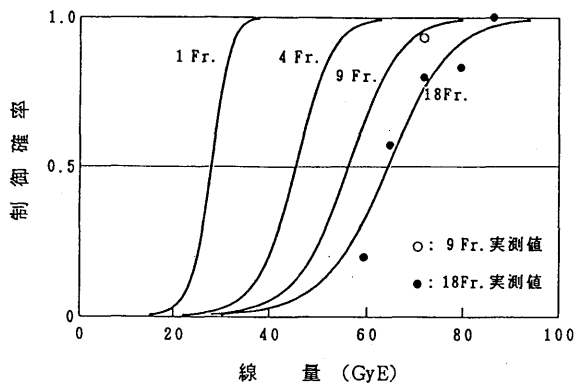


図2. 非小細胞肺癌の線量対制御確率



参考文献および成果発表

- 1) 宮本忠昭：重粒子線による肺癌治療は従来の放射線治療を凌駕するか。21世紀肺癌診療の展望—第12回肺癌学会ワークショップ記録集、貴和敏博、福島正博、土屋了介編、68-75、東北出版会、仙台、1998
- 2) 山本直敬、宮本忠昭、山口豊、大和田英美：非小細胞重粒子線治療後の抗腫瘍効果と肺障害について—切除例による病理学的検討—第39回日本肺癌学会総会、金沢、1998
- 3) 宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、辻井博彦、山口豊：肺癌の重粒子線治療、日本外科学会雑誌、100、729-734、1999
- 4) 西村英輝、宮本忠昭、山本直敬、山口豊、辻井博彦：肺癌重粒子線治療における肺傷害の評価—CT画像を中心に—第12回JASTRO、横浜、1999

<sup>a</sup> 放医研：重粒子治療センター

<sup>b</sup> 放医研：医用重粒子物理・工学研究部

<sup>c</sup> 放医研：国際宇宙放射線医学研究センター

<sup>d</sup> 放医研：治療システム開発室

# 重粒子線に於ける Quality of life(QOL)調査に関する研究

A quality of life research on the patients receiving carbon ion beam treatment.

(12C025)

鎌田正、溝江純悦、辻比呂志、松岡祥介、加藤 博敏

前林 勝也、宮本忠昭、森田 新六、辻井博彦

Tadashi Kamada, Jun-Etsu Mizoe, Hiroshi Tsuji, Yoshisuke Matsuoka, Hirotohi Kato,

Katsuya Maebayashi, Tada-aki Miyamoto, Shinroku Morita, Hirohiko Tsujii

## Abstract

Heavy-ion treatment using carbon ions appears to be safe and effective in the management of various malignant tumors, and it will provide better local control and may offer a survival advantage with a good quality of life.

In this study, a quality of life research on the patients receiving carbon ion beam treatment will be carried out to determine its role in the heavy ion clinical trials.

ないのが現状であり、限られた部位(骨・軟部腫瘍、前立腺癌等)において試験的な QOL 調査が行われているに過ぎず、重粒子線治療臨床試験においても QOL 評価を早急に実施することが望まれている。本研究は、重粒子線治療症例を中心に QOL について評価を行い、QOL を現在行われている重粒子臨床試験の評価指標とするためのデータ取得法ならびに解析法について明らかにすることを目的としている。

## 1. 研究目的

近年、癌治療においても患者の延命だけでなく、患者自身の治療後の生活の質、いわゆる QOL が重要視されている。最近では癌治療臨床試験の評価指標の一つとして QOL が生存期間と同等の重要性を持つとさえ言われるようになっていく。

重粒子線治療では、優れた抗腫瘍効果に加えて線量集中性の利点により、より低侵襲でかつ形態と機能を温存しての癌治療が可能となると期待され、本来、高い QOL を目指した治療と言える。しかし、現在までのところ、重粒子線治療においては抗腫瘍効果あるいは副作用の有無、生存期間等での評価しか行われてい

## 2. 研究計画

QOL は本来、患者本人の主観的なデータといえるものであるが、臨床試験等における客観的な評価指標とする場合の QOL は、疾患やその治療に対する身体的、心理的、社会的な患者の日々の反応を機能的にあらわす実用的表現型と定義できる。この定義に従い、現在までにいくつかの QOL 評価法が提案されているが、その殆どが欧米で作られたものであり、日本人への適応例はまだ少ない。また、QOL 評価の項目には疾患(部位)の特異性も考慮されるべきであるとされると同時に、いかに客観的なデータを定期的にかつ長期間にわたり取得し、また客観的な評価解析を行い得るかが重要である

とされている。

現在、QOL 評価に用いられている評価法の主なものを表1に示したが、まだ日本語での使用が可能な評価法は少ないのが現状である。本研究においては、日本語で使える基本的な QOL 評価モジュールであること、さらに各部位別の評価モジュールを持っていることなどを基本条件とした。その結果EORTCのQLQC—30日本語版を採用したが、わが国で広く使われている QOL 評価法である「がん薬物療法の合理的評価法に関する研究班」栗原班によるがん薬物療法における調査票も補助的に用いることとした。他に SF36 や FACT(G)の日本語版が完成しており、これらの使用の可能性についても検討する予定である。これらの評価法については、最終的には重粒子線治療症例すべてについて評価を行うことを目指す予定であるが、まず、平成12年4月より重粒子線第2相臨床試験が開始された骨・軟部腫瘍患者を対象としての調査を開始した。

### 3. 研究経過および成果

QOL 調査は、治療開始前、治療終了時、終了3ヶ月後、以後6か月、1年、2年の予定で行う。また、調査にあたっては、1) プライバシーの保護、2) 調査の結果が治療に不利益とならないことなどについて十分な説明を行い同意を得た。調査に用いるモジュールは、国際的に評価が確立している一般的 QOL 評価

法である EORTC-QLQ-C30 およびわが国で化学療法の QOL 評価法として広く採用されている栗原班調査票を用いた。なお、治療前後は、直接、対象患者に調査用紙を手渡して記入を依頼し、その後は郵送による調査を行った。また調査のスケジュールおよび回収データの管理は、患者毎にコンピューターを用いて行った。

平成13年2月末までに25症例が登録され、延べ72回の調査を行った。2症例が治療後、3ヶ月前後で再発あるいは死亡したため、その後の調査を継続できなかった他は、すべて調査を施行可能であった。

### 4. 参考文献

- 1) 鎌田 正 QOL を高めるための放射線療法、根治照射と対症療法—QOL からみたその選択基準。医学のあゆみ 158(10)639-641、1991
- 2) Aaronson NK et al: The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30; A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85: 365-376,1993.
- 3) 江口研二、栗原稔 他:がん薬物療法におけるQOL調査票. J Jpn Soc Cancer Ther 28(8): 1140-1144,1993.
- 4) Cella, DF et al: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 11:570-579 1993

---

放射線医学総合研究所

重粒子治療センター治療診断部

表1 主な QOL 評価法 一覧

評価法 (ref.)	臓器別	日本語版	概要
EORTC QLQ-C-30 (J Natl Cancer Inst 85: 365-376,1993)	○ ○	○ ○	ヨーロッパを中心に使用され各国語に翻訳されている 部位別目的別モジュールも豊富に存在。使用許可が必要
FACT(G) (J Clin Oncol 11:570-579, 1993)	○ ○	○ ○	米国中心に使用。8カ国語の翻訳、肺・脳などのモジュールあり
SF36 (Med Care 30:473-483, 1992)	○ ○	○ ○	米国中心に使用。前立腺モジュール(PCI)あり
WHOQOL-100 (Soc Sci Med46:1569-1585, 1998)	X ○	○ ○	日本を含む15カ国の共同研究
QOL-RTI (QOL Research 3:267-272, 1994)	X*	X*	*放射線治療におけるQOL調査を目的。日本語版頭頸部用 モジュール作成中
Daily Diary Card (QOL Research 4:343-352, 1995)	X X	X X	英国MRCで開発。主として肺癌の臨床試験での使用を目的
Q-TWIST (J Clin Oncol 7: 36-44 1986)	X X	X X	生存期間に自他覚症状をスコア化したものをかけて生存期間 (quality adjusted survival)を算出して、比較を行う
FLIC (J Clin Oncol 2: 472-483 1984)	X X	X X	北米を中心に使用、やや設問が難しい。総得点のみでの評価 詳細の分析が困難
がん薬物療法におけるQOL調査票 (J Jpn Soc Cancer Ther 28: 1140-1144,1993)	X ○	○ ○	「がん薬物療法の合理的評価法に関する研究」(栗原班)の調査票

頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化の研究  
Changes of the tumor volumes of head and neck malignant tumors  
before and after carbon ion therapy

(12 C 026)

大坂康博<sup>a</sup>、溝江純悦<sup>b</sup>、辻井博彦<sup>b</sup>

Yasuhiro Osaka, Jun-Etsu Mizoe, Hirohiko Tsujii

Abstract

Head and neck tumors were reduced the tumor volumes after carbon ion therapy. We scanned MRI all patient and measured the tumor volumes before and after therapy. We analyzed the patterns of tumor volume reductions and the ones of tumor recurrences. We also analyzed pathological differences of the reduction patterns.

Adenoid cystic carcinoma, malignant melanoma, papillary adeno carcinoma, acinic cell carcinoma and mucoepidermoid carcinoma were reduced the tumor volumes very slowly. They were taken one year or more becoming complete responses. Some tumors were reduced about 0.4 times compared with the tumor volumes before the therapy without recurrences.

Squamous cell carcinomas became complete responses within one year. Tumors that did not become complete responses within one year were recurrented.

研究の目的

悪性腫瘍に対する放射線治療では治療後も画像上腫瘍が残存していることが時々みられ、活性のある生きた腫瘍が残存し再び増大するのか、或いは時間と共に縮小してゆくのかを鑑別することは非常に困難なことがある。さらに、治療後かなり時間が経過しても消失しない場合などは残存と評価し、手術や

化学療法などを追加するべきとの意見もある。

今回の研究では炭素イオン治療後の腫瘍体積を測定し、再発の有無との比較検討を行い、経過観察における容積変化の意義を検討した。また比較的可能な組織型の症例も多数治療しているので組織型による腫瘍縮小の傾向も検討した。

研究経過及び成果

I) 対象

頭頸部腫瘍 I (9301)、II (9504)及び総合プロトコール(9404)にて頭頸部悪性腫瘍に対し炭素イオン治療した 53 例 (男性 27 例、女性 26 例、年齢 26~81 歳、平均 60.8 歳) を対象とした。

II) 方法

腫瘍体積の測定には MRI 画像を用いた。画像解析ソフト RADWORK を用い (一部フィリップス社の MRI 操作盤に装備されている画像面積測定ソフトを用いた) 各スライス毎に T1WI、T2WI、Gd 造影後の 3 画像を比較しながら腫瘍面積を測定しスライス厚を乗じてそのスライスの体積を算出、腫瘍の存在する全スライスに対し同様の作業を繰り返し加算することにより一検査における腫瘍体積を算出した。

各患者に対し治療前及び治療後全ての MRI 検査において腫瘍体積を測定した。

治療前の腫瘍体積を 1 として以後の腫瘍体積の残存率 (=残存腫瘍体積/治療前腫瘍体積) を計算し縦軸に、横軸を観察期間 (月) としたグラフを組織別に作成した。



### III) 結果

肉眼的に腫瘍同定可能だが画像的に同定不能な症例（口蓋部など）、治療後全身状態不良で MRI 撮影が出来なかった症例及び不完全治療症例を除き治療前後の 2 回以上検査を行っていた 47 例で腫瘍体積測定と解析が可能であった。全 350 検査の腫瘍体積を測定した。

一症例の測定回数は 2~23 回（平均 7.4 回）、観察期間は 1.3~76.5 月（平均 24.1 月）であった。

腺様嚢胞癌（16 例）は、完全消失（CR）が 3 例いたが CR にいたるまで 1 年以上かかっており 4 年近くたってから CR になることもあった。3 例が再発していたが 2 例が 1 年以内、1 例が 2 年以内の再発であった。又、腫瘍残存率が 0.2~0.4 のまま 4 年以上も再発していない症例もある点が特徴的であった（図 1）。

悪性黒色腫（6 例）は、2 年以上の長期生存 2 症例では腫瘍残存率が 0~0.5 の範囲に収まりながら再発せずに局所制御されていた（図 2）。

同様に乳頭状腺癌（2 例）、腺房細胞癌（2 例）、類粘液上皮癌（1 例）でも腫瘍が完全消失せずに残存しながらも 2 年以上経過しているが再発例はなかった（図 3）。

扁平上皮癌（10 例）は 1 年以内に完全消失した 2 例は再発せずに長期生存していたが、1 年経過しても画像上残存が見られた症例は再発していた（図 4）。

### IV) まとめ

腺様嚢胞癌、悪性黒色腫、乳頭状腺癌、腺房細胞癌、類粘液上皮癌は治療後 1 年以内に腫瘍が完全に消失しない例でも、その後、局所制御される可能性が高いが、扁平上皮癌は 1 年以内に完全消失しないと再発する可能性があるということが示唆された。

図 1 腺様嚢胞癌 — 局所制御 — 再発

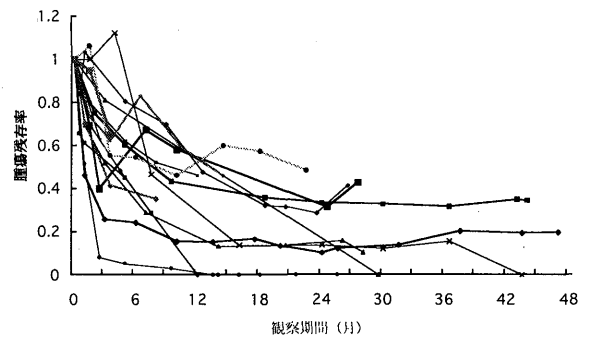


図 2 悪性黒色腫

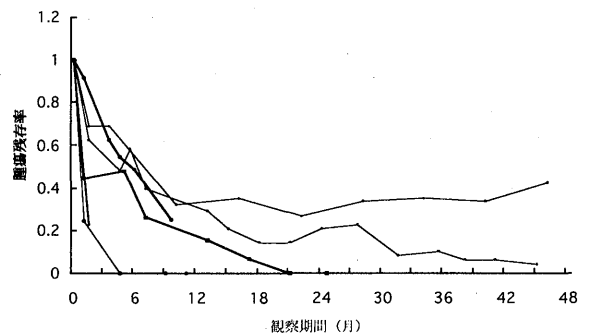


図 3 乳頭状腺癌、腺房細胞癌、類粘液上皮癌

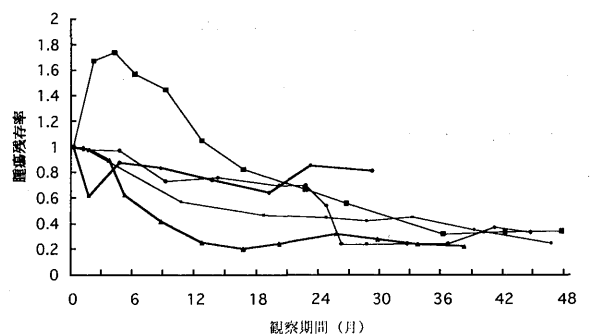
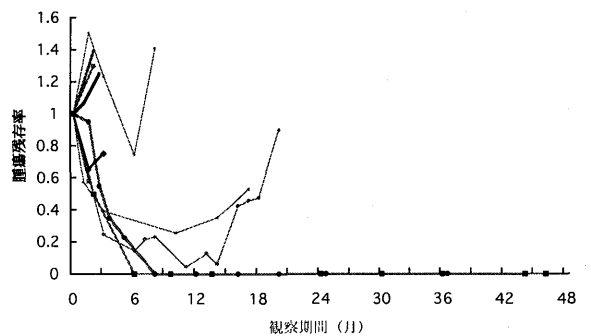


図 4 扁平上皮癌 — 局所制御 — 再発



a) 帯広厚生病院

b) 放射線医学総合研究所重粒子治療センター

診 断 班

Diagnosis

# 重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究

Pathological analysis of heavy ion radiation effect

(10D002)

中野隆史<sup>1</sup>、鈴木義行<sup>1</sup>、大野達也<sup>2</sup>、新部譲<sup>2</sup>、岡邦行<sup>3</sup>、宮原信幸<sup>1</sup>

## Abstract

C-ions are one of the high LET particles and possess low oxygen enhancement ratio. We investigated biological effect of carbon beam therapy on cervical cancer in terms of PO<sub>2</sub> pressure of tumor tissues, p53 status, p27 protein expression and p16 protein expressions. In conventional photon treatment, we proved poorer survival for p53 positive tumor, p27 negative tumor. However, there was no significant correlation between these protein expressions and prognosis of the patients treated with carbon beam therapy. Local control of oxygenated tumors showed better local control than hypoxic tumors in photon therapy. However, in carbon beam therapy, there was no significant difference between oxic and hypoxic tumors. We confirmed low OER effect of carbon beam therapy by patients tumor materials.

Analysis of pathologic effect of 27 patients treated with C-ions suggested that tumors with faster cell cycle speed indicated by Mitotic index of proliferating cell population (pMI) of 4 % or larger were liable to recur, indicating that tumors with faster cell cycle were difficult to control by carbon beam radiation.

## 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組織学的照射効果の解析とそのための基盤的研究を行う。具体的には

i. 子宮癌組織のX線治療効果と重粒子線治療効果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。

ii. 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。

iii. 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

1) 子宮頸部扁平上皮癌における p 27 と p 5 3 の腫瘍発現と放射線治療との関連

Oka K, Suzuki Y, Nakano T. Cancer 2000 Jun 15;88(12):2766-73

p27/Kip1は色々なcyclin-cyclin-dependent kinase complexes を抑制し、腫瘍の増殖を調節することが知られている。p53 遺伝子は癌抑制遺伝子として作用し、G1期からS期への細胞回轉進行を調節している。77名の子宮癌患者から治療前と照射中に202の生検組織を行い、p27とp53の遺伝子産物蛋白の発現を免疫組織学的に同定した。P53が免疫染色で高値を示した腫瘍についてはDNAを抽出し、p53がwild-typeかmutant-typeかPCRで検討した。

結果：p53蛋白とp27蛋白は核内に陽性であった。照射により、その陽性度が強くなった。P27の陽性率は照射前で20%であり、照射9Gyで16%に低下した。一方、p53蛋白陽性率は治療前が11%に対し、照射9Gy時点では15%と有意に上昇した。p53の陽性指数が高い腫瘍の患者は陽性指数が低い患者に比べて有意に予後が不良であった。一方、p27蛋白が高

率の腫瘍を持つ患者の予後は良好であった。P53が強度発現している腫瘍に対し、p53のエクソン5-8の遺伝子解析を行ったところ、照射前には遺伝子異常は見られなかったが、照射27Gy時点では5例中4例にエクソン5とエクソン7に異常が認められた。

結論 p27蛋白が陽性なものとp53蛋白が陰性なものが、予後良好な因子であり、照射中p27蛋白発現とp53蛋白の発現は相反する変化を示した。P53遺伝子の変異は27Gy時点の腫瘍に多数認められた。

**重粒子線治療の場合：**  
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、照射を終了したプロトコール9304の患者25例を対象に局所制御との関連を検討した。

陽性症例の判定はp53、p27蛋白ともに10%以上の陽性腫瘍細胞が認められる腫瘍を陽性例とするとp53陽性率は32%(8/25)であり、p27陽性率は68%(17/25)であった。25名のp53、p27蛋白の腫瘍発現と局所制御の関連を検討すると、p53蛋白陽性例の局所制御率は50%(4/8)、p53蛋白陰性例のそれは64.7%(11/17)であり、両者に有意差は認められなかった。p27蛋白陽性例の局所制御率は64.7%(11/17)で、p27蛋白陰性例のそれは50%(4/8)であり、有意差は認められなかった。

「結語」重粒子線治療では癌関連遺伝子などの腫瘍側因子の相違はあまり局所制御に関連していないことが示唆された。重粒子線治療では腫瘍の生物学的放射線抵抗性の相違が小さい事が確認された。

2) 子宮頸癌における照射9Gy時点の腫瘍の増殖分画と予後との関連について

Oka K, Suzuki Y, Nakano T. *Cancer* 2000 Oct 1;89(7):1526-31

75名の子宮頸癌患者から治療前と治療中9Gyの時点の合計150の子宮癌組織を採取し、MIB1抗体の標識率(Ki67インデックス)と予後の関係を検討した。Ki67インデックスは照射により増加した。治療前では38%であったものが、9Gy時点では、54%に上昇した。これはリクルートメント現象と考えられた。9Gy時点でKi67インデックスが高かった腫瘍の患者はそうでない患者に比べて、生存率と無病生存率で有意に医に予後良好であった。治療前と治療中9Gy時点のKi67インデックスの差が20%以上上昇したものは、そうでないものに比べ、優位に予後良好であった。しかし、局所制御とKi67インデックスとの関連には有意な相関が認められなかった。放射線治療においては子宮頸部扁平上皮癌で照射開始1週間における増殖分画が高い腫瘍は予後が良好であることが明らかとなった。これらの症例は局所再発や遠隔転移が多かったが、特に遠隔転移の頻度が高い傾向がうかがえた。

3) プロゲステロンとエストロジェンの受容体と子宮頸部腺癌の予後について

Suzuki Y, Nakano T, Arai T, Morita S, Tsujii H, Oka K. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jul 15;47(5):1229-34

1962年から1988年までに放射線治療された66名の子宮頸部腺癌の患者を対象にプロゲステロンとエストロジェンの受容体と子宮頸部腺癌の放射線治療における予後について免疫組織学的に検討した。

病期別には1期, 2期, 3期, 4期 それぞれ, 7, 17, 27, 15名であった。

エストロジェン受容体の陽性率は1

9%であった。エストロゲン受容体の発現と5年生存率や局所制御率には有意の相関が認められなかった。一方、プロゲステロン受容体の発現率は19%であった。プロゲステロン受容体と無病生存率には弱い相関があった。すなわち、プロゲステロン受容体の発現する腫瘍は

予後が良好であった。これには局所制御が関連していた。プロゲステロン受容体の腫瘍発現は子宮頸部腺癌の予後に何らかの関連があることが判った。

#### 4) 子宮癌の放射線治療における血清CYFRA 21-1の役割

Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, Abe A, Morita S, Tsujii H. **J Cancer Res Clin Oncol** 2000 Jun;126(6):332-6

サイトケラチン19の断片をCYFRA 21-1というが、これは悪性腫瘍患者の血清中に出現し、腫瘍マーカーとして知られている。子宮癌の血清CYFRA 21-1と扁平上皮癌のマーカーであるSCCとの相関について検討した。CYFRA 21-1は52%に陽性であった。臨床病期の進行につれてCYFRA 21-1の陽性頻度は上昇した。放射線治療効果の良好な患者はCYFRA 21-1が低下した。CYFRA 21-1とSCCには相関が認められたが、相反する症例も多数認められた。結論：CYFRA 21-1は子宮癌の放射線治療の経過観察に有用であった。

### 3. 成果発表

中野隆史 子宮癌の放射線治療における予後・局所制御の免疫組織学的先行指標。第回放射線影響学会、東京、2000年9月

中野隆史、鈴木義行、前林勝也、森田新六、辻井博彦。重粒子線治療における腫瘍の局所制御に対する酸素効果の

影響。第59回日本医学放射線学会総会 横浜 4月6日2000年

中野隆史。子宮癌の放射線治療における予後・局所制御の免疫組織学的先行指標。放射線影響学会総会 東京、2000年

T.Nakano, Y.Suzuki, T.Ohono, K. Maebayashi, S.Morita, H.Tsujii. Correlation between intratumoral pO<sub>2</sub> and local control in radiation therapy for cervical cancer.

ASTRO, Boston, Oct. 25. 2000

論文

Durante M., Yamada S., Ando K., Furusawa Y., Kawata T., Majima H., Nakano T. and Tsujii H. X-rays vs Carbon-ion Tumor therapy: Cytogenetic Damage in Lymphocytes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 Jun 1;47(3):793-8.

K Oka, Y Suzuki, T Nakano. Expression of p27 and p53 in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy alone: radiotherapeutic effect and prognosis. *Cancer* 2000 Jun 15;88(12):2766-73

Oka K, Suzuki Y, Nakano T. High growth fraction at 9 grays of radiotherapy is associated with a good prognosis for patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000 Oct 1;89(7):1526-31

Y Suzuki, T Nakano, T Ohno, A Abe, S Morita, H Tsujii. Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2000 Jun;126(6):332-6.

Y Suzuki, T Nakano, T Arai, S Morita, H Tsujii, K Oka. Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the

uterine cervix. Int. J. of Radiat. Oncol.  
Biol. Phys., 2000 Jul 15;47(5):1229-34.

T. Nakano, M Suzuki, A Abe, Y Suzuki, S  
Morita, J Mizoe, S Sato, T Miyamoto, T  
Kamada, H Kato and H Tsujii. The phase  
I&II clinical study of carbon ion therapy for  
cancer of the uterine cervix. Cancer J Sci  
Am 1999 Nov-Dec;5(6):362-9

<sup>1</sup> 放医研 <sup>2</sup> 群馬大学 <sup>3</sup> 水戸済生会病  
院

<sup>12</sup>C重粒子線治療によるAutoactivationの臨床応用研究  
Clinical application of autoactivation PET imaging  
derived from C-12 ion radiotherapy.  
(10D-006)

吉川京燦, 富谷武浩, 金澤光隆, 金井達明, 遠藤真広, 田村克巳, 古賀雅久, 加藤博敏  
神立 進, 溝江純悦, 辻井博彦, 吉田勝哉, 鈴木和年, 宍戸文男<sup>a</sup>, 福田 寛<sup>b</sup>  
K.Yoshikawa, T.Tomitani, M.Kanazawa, T.Kanai, M.Endo, K.Tamura, MKoga, H.Katoh,  
S.Kandatsu, J.Mizoe, H.Tsujii, K.Yoshida, K.Suzuki, F.Shishido and H.Fukuda.

Abstract

Clinical application of PET imaging of auto activation derived from C-12 ion radiotherapy was studied. We have introduced the patient fixation system for auto activation PET measurements. Using this fixation system, we can get PET images with the same patient positioning as with patient positioning of HIMAC therapy planning CT. It is very important to perform the PET measurements under exactly same patient positioning as HIMAC therapy to compare RI distributions.

We performed some clinical PET measurements and got superimposed images of PET and CT planning of HIMAC therapy patients. Cases in this study were malignant melanoma of the esophagus, original lung cancer, metastatic lung cancer from colon cancer, hepatocellular carcinoma and metastatic bone tumor from thyroid cancer. We tried to use two fitting methods. In the first method, fitting parameters calculated from phantom simulation studies were used for modifying PET emission images in order to make superimposed images of PET and CT planning. In the second method, automatic multi modality image registration method (AMIR method) of the Dr. View applications were used for the fitting. In the latter method, we fitted the transmission images of PET to planning CT images at the start, and then superimposed emission images on the planning CT images. Our fitting results were relatively good in both methods. It seemed that the fitting results of AMIR method were somewhat better in fitting error than phantom parameter method. We think the reason of this was insufficiency and immaturity of the measuring system for patient setup parameters

on the PET bed. We are planning to solve this problem next time.

1. 研究の目的

<sup>12</sup>C粒子線をターゲットに照射すると入射粒子とターゲット中の粒子との相互作用によって<sup>11</sup>Cが生成されることが知られている。生成された<sup>11</sup>Cはポジトロン放出核種であり、その分布はPETにて測定可能である。従って、照射する<sup>12</sup>C粒子線のターゲット内での分布と<sup>11</sup>Cの分布がある一定の関係で相関するなら重粒子線照射の結果生じる<sup>11</sup>Cの分布をPETにて画像化できれば<sup>12</sup>Cの分布を間接的に評価可能となり、重粒子線治療において非常に有用である。本研究は実際の重粒子線治療においてAutoactivationによる<sup>11</sup>C分布のPET画像化の臨床応用の可能性を検討し分布範囲の評価や定量的評価の可能性を探る。この目的のために測定プロトコルの検討、PET測定技術の検討、すなわち3次元収集の応用や患者固定法の検討などの測定技術の確立、および得られたPET情報の解析を行う。

2. 今年度の研究経過及び成果

前年度までの主な検討結果をまとめると

(1) 治療線量に相当する重粒子線照射によって生成する微量の<sup>11</sup>Cの分布がPETによって画像化可能であるか否かをファントムと動物(うさぎ)によって確認した。

(2) 重粒子線治療患者において臨床例での画像化に成功し、実際の治療線量においてもPETにて画像化可能であることを証明した。

(3) PET測定技術の検討で、新たに導入されたPET装置による3次元収集を用いることにより以前に比べて5~8倍前後の感度が得られることを示し、実際の臨床画像の向上に成功した。

(4) 全身各部位でのAutoactivationによ

る<sup>11</sup>C分布のPET画像化の可能性を検討した。脳腫瘍、肺癌、食道癌、肝癌、子宮頸癌の各症例で、何れの部位でも照射範囲にほぼ一致したRI分布がPETにて描出可能であった。

(5) ビーム入射部の体表面に比較的強いRI分布が描出されることを発見し、ファントム実験の結果入射部のtarget fragmentationによるものと推定された。

(6) 子宮頸癌症例では広い照射野に一致したRI分布が描出されたが腫瘍局所に限局したRI分布は認められず組織の豊富な血流によるRIの洗い出しの影響が強く示唆された。

(7) 肺癌症例ではビーム入射方向の対側の椎体にRI分布が確認された症例があった。肺癌のように周囲に極端に密度の差がある物質で囲まれているような臓器での<sup>12</sup>Cビームの分布の検討にAutoactivation法が有用である可能性が示された。

(8) 生きたウサギと死後のウサギを<sup>11</sup>Cビーム(二時粒子線)により照射しRI分布に対する代謝の影響を検討。同時に<sup>12</sup>Cビーム照射によるAutoactivationとの比較を行った。<sup>11</sup>Cビーム照射では、生体の照射によってPETで検出されるRIは、代謝の影響が全くない(死後のウサギ照射)状況下に比べると非常に局所からのwashoutが大きく、測定条件を補正したもとの評価では照射で生じたRIの約50%が代謝の影響で消失している可能性が示された。

(9) 患者固定装置の開発と作成を行った。本法で得られたPET画像の評価には治療計画CTとの正確な対比が必要で、特に治療時の体位を保ったままのPET画像測定の重要性が確認されPET測定用の患者固定装置の設計・開発を行った。

(10) 患者固定装置の改良。ファントム測定実験などを行った結果、位置精度の向上を目的とした改良およびPET精度管理用測定のための患者固定装置改良を行った。

(11) ファントムを用いたPET画像と治療計画CTとの画像対比基礎検討。正確にAutoactivation イメージと治療計画CTの対比(画像重ね合わせ)を実現するための両画像の基準線の一致、スライスギャップの調整、画像サイズ(X-Y平面内)の調整、画像スライス位置(Z軸方向)の調整

などに関する基礎データを得た。

#### ●本年度の研究経過

Autoactivation画像の臨床測定を実施し治療計画CTとの重ね合わせ画像作成を行い問題点や方法論の検討を行った。検討症例は食道悪性黒色腫、原発性肺癌、転移性肺癌(大腸癌術後)、肝癌、転移性骨腫瘍(胸椎転移)であった。何れも重粒子線照射終了直後(終了後7分49秒~12分43秒後)より40分間emissionデータ収集を行った(3D収集、2分/フレーム×20フレーム)。Emissionデータ収集後に連続してtransmissionデータ収集を行った。PET測定時は治療で用いた同一の固定具および固定シェルを使用してPETベッド上に患者設定を行った。設定後固定シェルのみ取り外して測定を実施した(PET装置上の制限のため)。

画像処理はPET画像および治療計画CTをワークステーションに転送し処理した。画像重ね合わせはファントム実験で得られたパラメータを適応して行う方法(パラメータ法)と、Dr.View(Ver5.5)の位置合わせアルゴリズムを応用して行う方法を施行した。Dr.Viewでは自動位置合わせ法(AMIR:Automatic Multimodality Image Registration法)を利用した。すなわちPETのtransmission画像と治療計画CTに対して輪郭抽出によるフィッティングを行い、その結果をemission画像に当てはめてautoactivation画像と治療計画CTの重ね合わせ表示を行った。このAMIR法による画像処理には1症例約1時間前後の計算時間を要したが比較的良好な画像が得られた。パラメータ法とAMIR法による結果を比較するとパラメータ法でやや誤差が大きかった。これはPET寝台への患者設定時に種々の位置パラメータを測定する必要があるが、固定シェルとPET寝台の関係、レーザーポインタの位置など、装置の制限で計測精度に問題があった為と解析された。この点に関して今後さらに改良を予定している。

今回比較的良好な重ね合わせ結果を得たが、実際の誤差の評価がまだ不十分である。今後誤差評価の方法の検討を含めてさらに検討が必要である。

a 福島県立医科大学

b 東北大学



MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究  
The cancer functional diagnosis and the evaluation of therapeutic effects using  
Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy.  
(10D-007)

古賀雅久<sup>a</sup>, 吉川京燦<sup>b</sup>, 小島隆行<sup>b</sup>, 溝江純悦<sup>b</sup>, 池平博夫<sup>c</sup>

M.Koga, K.Yoshikawa, T.Obata, J.Mizoe, H.Ikehira,

Abstract

The role of MRS in clinical diagnosis of cancer and evaluation of therapeutic effects were studied. Differential diagnosis of necrosis with regrowth of brain tumor is very difficult in recent Imaging method especially CT and MRI. we compared with <sup>1</sup>H-CSI and PET in some cases of gliomas and metastatic brain tumor. Choline signal elevation seen in brain neoplasms associated with increased cellular proliferation. Elevation of choline signal seemed most cases of regrowth of brain tumor, whereas defect of choline signal seemed in brain necrosis.

1. 研究の目的及び年次計画

MRI・MRS を用いたがんの質的診断法の臨床的有用性について、がんの一連の流れの上での位置づけを行い、また放射線治療の効果を早期に予測できるような新しい診断法の開発を目的として以下の研究を行う。

(1) MRS による脳腫瘍の放射線治療効果判定法の研究

MRS による質的診断や治療効果判定の有用性の確立。同時に PET 情報との相違を比較、2 者を合わせた代謝情報の分布の比較を行うことにより再発、壊死、出血など様々な変化を起こしている腫瘍内部の病態の把握が期待出来る。

(2) 多核種核磁気共鳴スペクトルおよび代謝画像の研究

<sup>13</sup>C において測定可能なグリコーゲンや脂肪酸、グルコースの測定ならびに MultiVoxel 法による代謝画像作成、<sup>19</sup>F におけるフッ素化合物の測定法の確立。

2. 今年度の研究経過及び成果

昨年度までの成果として、重粒子線治療を行った glioma 系脳腫瘍患者に <sup>1</sup>H-MRS を施行

しているが、腫瘍再発例 10 例中 9 例に MRS のコリン上昇が認められ、脳壊死症例 13 例中 10 例でコリン集積は減少していた。

腫瘍の再発・壊死に関する <sup>1</sup>H-MRS の Sensitivity 90%, Specificity 76%, Accuracy 83% と、<sup>1</sup>H-MRS のコリン集積の有無に関するグリオーマ系の脳腫瘍における再発・壊死の診断の Sensitivity はメチオニン PET 診断に次ぐ成績であり、CT や MRI による画像診断で判断不可能な症例に対しての治療効果判定で PET 検査と比較して遜色のない有用性が認められた。

しかし従来の装置で得られる情報は脳表近くを含めることの出来ない矩形の範囲、かつ任意 1 断面の評価に限定され、臨床的制約も多かった。事実、現在までの追跡調査の数症例で事前に予想された領域以外の再発が確認されている。

本年度より画像診断棟に新 MR 装置が導入され、マルチスライス <sup>1</sup>H-MRS が可能となった。マシンの調整などの為に研究期間が少なかったが、平成 12 年末までに約 6 症例の検査を行った。

前年度までの追跡患者 3 名を含む HIMAC 治療後患者 4 症例、術後再発疑い 2 症例（放射線治療前）を行っている。放射線治療後の 1 症例で従来の追跡対象でなかった患者 1 名は腫瘍の局在が脳表近くに存在していた為、従来の矩形による計測対象外であった症例である。これらの症例に対し、4 症例は 1 スライスで脳表近くまでの含む断面で良好な計測が得られている。また 2 症例には更に脳表を含みかつマルチスライスモードで計測している。

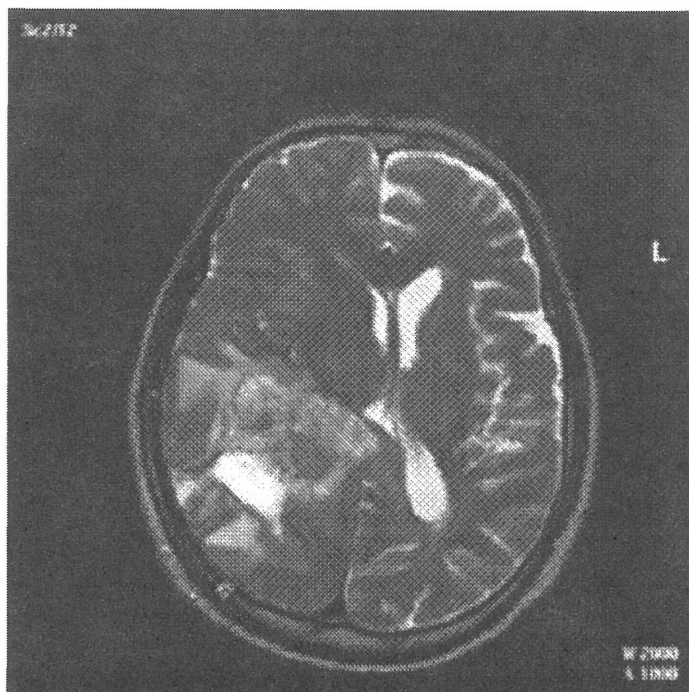
結果はいずれもコリン、クレアチニン、NAA、乳酸のイメージが脳全面において良好に得られ、従来矩形で脳中心部に限定されていた腫瘍の代謝情報が得られている。脳表近くの腫瘍に関しては僅かなコリンの上昇など一部腫瘍活性の残存が疑われ、明らかな再発とは言

えないが、嚴重にフォローアップを行うことになった。マルチスライスモードに関しても殆ど計測時間に影響を及ぼさず（いずれも約15分）ほぼシングルスライスと同じ結果が多断面にわたり得られており、ほぼ満足いく結果が得られている。

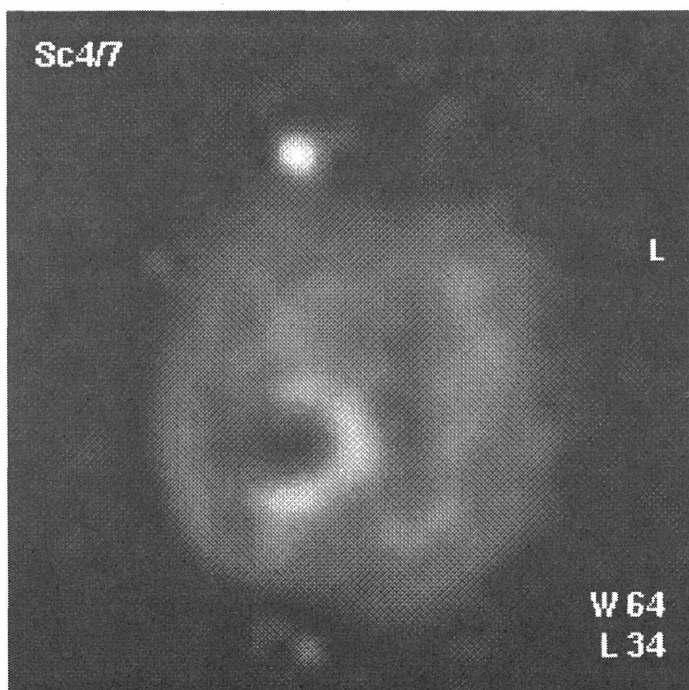
小脳の medulloblastoma の症例を除き、astrocytoma と Glioblastoma などのグリオーマ系の腫瘍は腫瘍活性の上昇に伴いコリンが増える傾向にあり、治療前および治療後で再発疑いの症例3症例ではコリンの上昇を認め、治療後脳壊死と思われる2症例ではコリンの上昇は画像上認められなかった。今後症例を重ね検討を続ける。

来年度以降は更に多くのスライスの MRS 同時測定による脳腫瘍の全体評価を行い、<sup>1</sup>H-MRS の脳腫瘍への有用性に関して再評価を行う予定である。

また超高速ダイナミック MRI により腫瘍血流と悪性度との関連が明らかになりつつあるので、これを併せて用い、腫瘍内血流とコリン動態との関連を明らかにする予定である。



Glioblastoma 治療前 T2WI MRI 画像



同上 コリン MRS 代謝画像

- a. 医療法人細波会 波多医院
- b. 放医研 治療診断部
- c. 放医研 高度診断機能ステーション

オートアクチベーション及び放射性薬剤 ( $^{18}\text{F}$ -FDG 及び  $^{11}\text{C}$ -methionine) の  
診断能向上に関する検討

Radiochemical Analysis of Autoactivated  $^{11}\text{C}$ -Products and Study on the Mechanism  
for Accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -Methionine  
(11D008)

井上 修<sup>a</sup>、荒野 泰<sup>b</sup>、上原知也<sup>b</sup>、小林 薫<sup>a</sup>、細井理恵<sup>a</sup>、桃崎壮太郎<sup>a</sup>、  
高井伸彦<sup>c</sup>、小池幸子<sup>c</sup>

O. Inoue, Y. Arano, T. Uehara, K. Kobayashi, R. Hosoi, S. Momosaki,  
N. Takai and S. Koike

・ Abstract

Radioactive compounds produced by  $^{12}\text{C}$  beam (270 MeV) irradiation (50 Gy) to water or plant oil as target materials were analyzed by evaporation method. The relative amount of volatile materials were dependent upon target materials (water: more than 80%, plant oil: less than 30%). Decay of radioactivity in irradiated sample was followed, and estimated half lives of all samples were 20 min.

In order to improve the sensitivity of FDG PET images in cancer diagnosis, the effect of pretreatment with rolipram, a selective PDE4 inhibitor, upon the biodistribution of  $^{18}\text{F}$ -FDG in tumor bearing mice was investigated. Male C3H mice bearing NF sarcoma were intravenously injected with  $^{18}\text{F}$ -FDG, and the time course of radioactivity concentrations in plasma, brain, heart, lung, liver, kidney, muscle and tumor were measured. Rolipram (3 mg/kg, i.p. 15 min prior to the tracer injection) significantly decreased  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in brain, heart and muscle, whereas no significant reduction of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake was seen in lung and tumor. The ratios of radioactivity in tumor to muscle or tumor to heart were significantly improved by rolipram. These results indicated that rolipram might be useful for clinical applications of  $^{18}\text{F}$ -FDG in cancer diagnosis.

・ 研究の目的

$^{12}\text{C}$ -重粒子線によるオートアクチベーションで生成した  $^{11}\text{C}$  の分布画像は既に PET を用いて得られているが、これを診断技術として展開させるには生成する  $^{11}\text{C}$  標識化合物の化学形の分析や代謝等の生体内動態の把握が必要不可欠である。また  $^{11}\text{C}$ -メチオニンによるがんの画像情報の診断的価値を向上させる上で、重粒子線照射部位における  $^{11}\text{C}$ -メチオニンの残存集積を明らかにすることが重要である。さらに  $^{18}\text{F}$ -FDG の心筋への集積を低下させる方法を開発し、肺がんの診断能の向上をはかる。

・ 研究経過及び成果

オートアクチベーションに関する昨年度の検討で、ラット脳に  $^{12}\text{C}$ (270MeV)を 150Gy 照射した

時に生成する  $^{11}\text{C}$  の放射能は約  $1\mu\text{Ci}$  程度と極めて少ないことが判った。化学的分析の結果、生成物には揮発性成分を含むこと及び、不揮発性成分の大部分は中性の水溶性物質で分子量は比較的小さい成分であることが推定された。Vivo の系では複雑な因子が、影響すると考えられたので、本年度は照射対象物質として、水、脂質、ブドウ糖溶液等の単純な系に変え、また容器の材質についてもガラスとプラスチックとについて、 $^{12}\text{C}$  照射により生成する核種の同定、放射能の定量を行った。その結果ガラス容器(40ml)では 50Gy の照射で約  $6\mu\text{Ci}$ 、プラスチック容器(70ml)では  $20\mu\text{Ci}$  の放射性物質が生成することが推定された。また、水に照射すると 80~90%の揮発性成分が認められたが、植物油の照射では、揮発性成分含量は 20~30%と少なくなることが判明した。4 種の照射試料について、それぞれ崩壊曲線を作成し、半減期測定法により核種の同定を行った結果、図-1 に示すように生成する放射能の 99%以上は  $^{11}\text{C}$  であることを確認した。次年度は生物試料(ラット脳、肺、肝、血液)に  $^{12}\text{C}$  を照射し、放射性物質の生成量、簡単な化学的性状の分析等を行い、オートアクチベーションの診断技術に対する基礎的な知見をまとめたい。

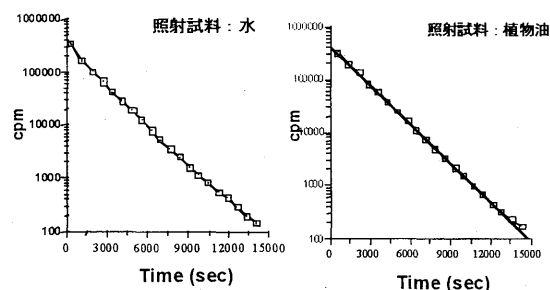


図-1  $^{12}\text{C}$  照射後の放射能減衰曲線

$^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{11}\text{C}$ -メチオニンは PET による腫瘍の診断に最も利用されている放射性薬剤である。今年度は  $^{18}\text{F}$ -FDG の心筋への取り込みを抑制する手

段として、PDE4の選択的阻害剤であるロリプラムを投与する方法を用いて基礎実験を行った。雄性 C3H マウスに線維肉腫を移植し、腫瘍径が 8~10mm に成長した段階で実験に使用した。<sup>18</sup>F-FDG を担がんマウスの尾静脈より投与し、経時的に血漿、脳、肺、心筋、肝、腎、筋肉、腫瘍における放射能濃度を測定した。ロリプラム (3mg/kg) はトレーサ投与 15 分前に腹腔内に投与した。図-2 に血漿、脳、心筋、肺、筋肉、腫瘍における<sup>18</sup>F-FDG の経時的動態を示す。ロリプラム投与により、<sup>18</sup>F-FDG の血漿中濃度は有意に増加したが、脳、心筋、筋肉では著明に減少し、また肺、腫瘍では有意な変化を認めなかった。

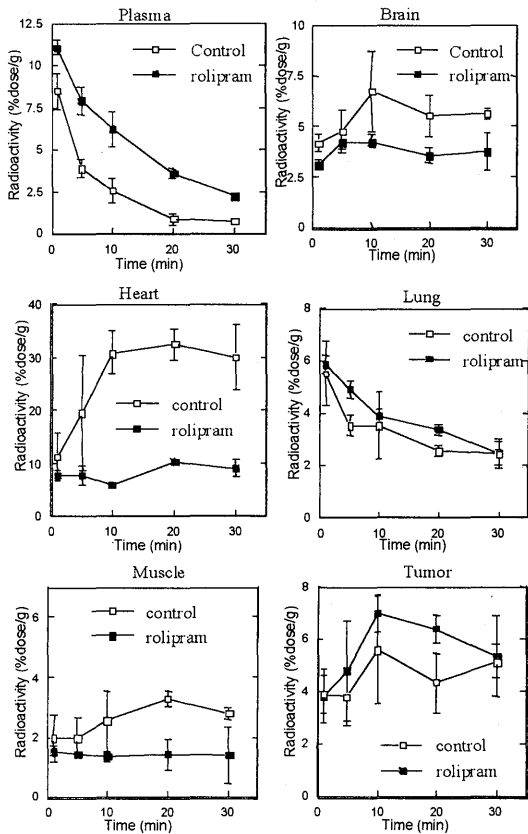


図-2 <sup>18</sup>F-FDG の担がんマウスにおける経時的動態に及ぼすロリプラムの影響

すなわち、PDE4の阻害により細胞内の cAMP が上昇すると考えられるが、この cAMP の増加により脳、心筋、筋肉における糖代謝が著明に抑制される結果を得た。一方、腫瘍における糖代謝にはあまり抑制が認められず、結果として図-3 に示すように投与 30 分後における腫瘍/組織比の著しい改善を図ることができた。ロリプラムは抗うつ薬として開発された経緯があり、臨床研究も進められていたことから、ヒトに対する安全性は既に確立しているものと考えられる。しかし、腫瘍の増殖と cAMP の関連については未解明の問題も残されており、今後の検討を要する。

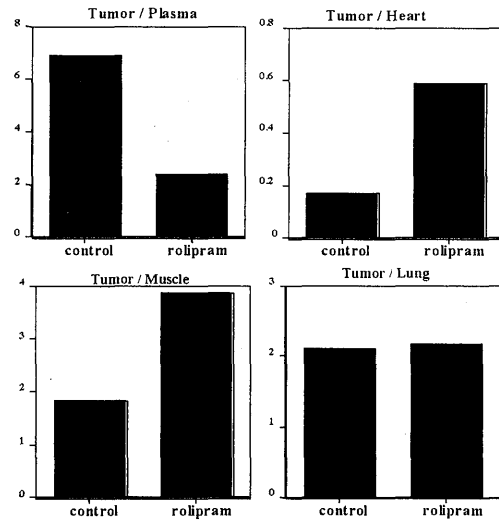


図-3 <sup>18</sup>F-FDG の腫瘍/組織比 (<sup>18</sup>F-FDG 投与 30 分後)

一方、脳、心筋における糖代謝量と cAMP との関係については cAMP 誘導体の直接微量注入法を適応して基礎的な検討を行っている。現在の所、グルコーストランスポーターによる組織への移行過程、ヘキソキナーゼ(HK)によるリン酸化の過程いずれも cAMP により著明に抑制される所見を得ている。特に、HKの活性調節に cAMP が関与しているという報告はこれまでになく、糖代謝の短期調節機構を探る上で興味深い。また腫瘍におけるプロテインキナーゼ A は治療上の標的分子の一つとされており、腫瘍における糖代謝の制御に関しても今後検討を進めたい。

- a. 大阪大学医学部
- b. 千葉大学薬学部
- c. 放医研国際宇宙

ラジオアイソトープ標識抗テネイシン C 抗体を用いる重粒子線治療の  
効果判定と適用腫瘍の選定  
Estimation of therapeutic efficacy and potential of carbon ion therapy for tumor  
by radioiodinated anti-Tenascin-C antibody Fab' fragment

(12D-009)

荒野 泰<sup>1</sup>, 上原知也<sup>1</sup>, 宮本重彦<sup>1</sup>, 中田英夫<sup>1</sup>, 安藤興一<sup>2</sup>,  
吉田利通<sup>3</sup>, 井上 修<sup>4</sup>, 入江俊章<sup>5</sup>  
Y. Arano<sup>1</sup>, T. Uehara<sup>1</sup>, S. Miyamoto<sup>1</sup>, H. Nakata<sup>1</sup>, K. Ando<sup>2</sup>,  
T. Yoshida<sup>3</sup>, O. Ioue<sup>4</sup>, T. Irie<sup>5</sup>

Abstract

Tenascin-C is an extracellular matrix glycoprotein upregulated in various pathological processes such as wound healing, cancer invasion or inflammation. In this study, we examined the possibility of radioiodinated anti Tenascin-C antibody Fab' fragment (<sup>125</sup>I-TN-C) for estimating therapeutic efficacy of carbon ion therapy (270 MeV, 25 Gy) to C-10 glioma xenografts in nude mice. In addition, since radioiodinated 3-[<sup>125</sup>I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine (<sup>125</sup>I-IMT) is currently being used as a diagnostic reagent of brain tumor, therapeutic effects of ion therapy was also estimated using the radiopharmaceutical. After carbon beam irradiation of left leg of nude mice without tumor, the damage of irradiation site was increased with times. The uptake of <sup>125</sup>I-TN-C in irradiation site was also increased (irradiation site-to-non-irradiation site = 4.15±0.95). At 10 and 20 days post-carbon ion therapy, however, no significant differences were observed between the tumor site and control leg. The radioactivity levels in the tumor were lower than those in the blood. On the other hand, <sup>125</sup>I-IMT accumulated in tumor but not in irradiation site. The tumor-to-blood and the irradiation site-to-non-irradiation site ratios of the radioactivity were 5.96±1.00 and 1.57±0.70, respectively. These results suggested that <sup>125</sup>I-TN-C may not be suitable for estimating therapeutic efficacy of carbon ion therapy, whereas <sup>125</sup>I-IMT may be a promising reagent for estimating therapeutic effects of carbon ion therapy.

目的

テネイシン C は、細胞接着などに関わる細胞外マトリックスに存在する糖タンパク質であり、治癒、癌の湿潤、炎症などの様々な病理学的状態に一過性に発現することが知られている。米国においては、glioma の治療に放射性ヨウ素で標識した抗テネイシン C 抗体が使用され、良好な結果をあげている。本研究では、C-10 グリオーマ細

胞をモデル腫瘍細胞に用いて、テネイシン C に対する単クローン抗体を用いた放射免疫化学的手法により、癌の重粒子線治療前後におけるテネイシン C の癌、主要組織や血液中の放射能変化の検討から、癌の重粒子線治療効果の評価に対する抗テネイシン抗体の有用性を評価した。また、現在脳腫瘍診断薬剤として研究が進められている人工アミノ酸 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine についても、癌の重粒子線治療効果の評価に対する可能性を検討した。

方法

ヌードマウス (Balb c/c nude mice, 日本クレア)に、C-10 glioma 細胞を左脚に  $1 \times 10^6$  個移植し、7-8 日間飼育した。腫瘍の大きさとして 7-8 mm になったところで重粒子線 (炭素線: 290 MeV/u, 6 cm-SOBP) を左脚にのみ照射した。この時の LET および WC 値はそれぞれ、60 keV/u, 3 mm に設定し、腫瘍部位に 25 Gy になるように照射した。対照として、腫瘍を移植していないヌードマウスの左脚に重粒子線を照射した。この時の LET および WC 値もそれぞれ、60 keV/u, 1 mm で左脚に 25 Gy になるように照射した。

重粒子線照射後、5, 10, 14 日後、または、10 日、20 日後に放射性ヨウ素で標識した抗テネイシン抗体の Fab' フラグメント(<sup>125</sup>I-TN-C)をマウスの尾静脈より投与した。投与 6 時間後に断頭し、血液を採取後、各臓器を取り出し、秤量し、γ カウンターにて放射能を測定した。<sup>125</sup>I-IMT については、重粒子線照射後 10 日後、マウス尾静脈より投与し、3 時間後に断頭し、採血後、各臓器を取り出し、秤量およびγ カウンターによる放射能測定を行った。

結果・考察

腫瘍を移植していないヌードマウスの左脚に重粒子線を照射したところ、照射後 5 日目では皮膚の変化はほとんど見られなかった。また、<sup>125</sup>I-TN-C をマウス尾静脈から投与したところ (Table 1), 照射足である左脚と反対足

である右脚への放射能集積量は同程度であり、共に血液中の放射能に比べて低かった。しかし、重粒子線を照射後 10 日目及び 14 日目では、照射足の皮膚に瘡蓋の発現が観察された。 $^{125}\text{I-TN-C}$  を投与した結果、反対足に比べ、照射足である左脚への放射能集積傾向が観察され、照射後 14 日目では、反対足との比として  $4.15 \pm 0.95$  まで増加した。他の組織においては、有意な変化は見られなかった。重粒子線の照射後の日数と  $^{125}\text{I-TN-C}$  の集積との関係から、重粒子線による炎症反応は照射後すぐ生じるのではなく、ある程度の日数を要することを示唆する。また、照射 10 日、14 日後と経時的に照射足への  $^{125}\text{I-TN-C}$  の集積が見られたことから、経時的な炎症の増加が生じたと考えられる。

次に、C-10 glioma 細胞を移植したヌードマウスを用いて検討した。重粒子線照射 10 日後、腫瘍細胞は縮小し、重さは  $0.04 \pm 0.01$  g であったのに対し、重粒子線未照射群では  $2.94 \pm 0.14$  g であり、重粒子線治療の効果が顕著に見られた (Table 2)。 $^{125}\text{I-TN-C}$  をマウスに投与し、6 時間後の放射能分布の検討を行った (Table 3)。重粒子線照射群において、腫瘍細胞への放射能集積は観察されず、血液比として  $0.66 \pm 0.18$  であった。一方、重粒子線未照射群においても、腫瘍細胞への取り込みは血液放射能レベルより低かった。また、重粒子線照射 20 日後においても同様の結果を示した (Table 3)。

Glioma 細胞ではテネイシン-C の発現が報告されているが、今回用いた C-10 glioma 細胞では、対照群に比べて  $^{125}\text{I-TN-C}$  の有意な集積が見られず、テネイシン-C の発現が認められなかったと考えられる。テネイシン-C の発現量は未分化度が高いほど多いことから、今回用いた C-10 glioma 細胞が第 5 世代目であることも原因の一つに考えられる。今回の検討では、重粒子線に対する感受性の高い腫瘍細胞として C-10 を選択したが、今後、様々な腫瘍細胞についてさらに検討を行う予定である。しかし、重粒子線による炎症にはテネイシン-C が発現し  $^{125}\text{I-TN-C}$  の集積が増加したことから、癌の重粒子線治療の判定には用いることは困難と考えられた。テネイシン C については、今後、重粒子線に対する感受性の観点から検討を進めることを計画している。

人工アミノ酸である IMT は欧米において glioma など

の脳腫瘍診断薬として臨床応用への研究がなされている。そこで、重粒子線による脳腫瘍の治療効果の判定に対する IMT の有用性を C-10 glioma 細胞を移植したヌードマウスを用いて検討した。ヌードマウスによる  $^{125}\text{I-IMT}$  の体内分布実験の結果、 $^{125}\text{I-IMT}$  は腫瘍への経時的な集積傾向が見られ、投与 3 時間後では、血液比として  $5.96 \pm 1.00$  になった。担癌ヌードマウスに重粒子線を照射後 10 日目に  $^{125}\text{I-IMT}$  を投与し、3 時間後の体内分布を検討した (Table 4)。腫瘍組織は採取が不可能なほど縮小しており、放射能測定は困難であった。一方、腫瘍細胞を移植していないヌードマウスに重粒子線を照射した群 (Table 5) では、皮膚において瘡蓋の様な炎症反応が見られたが、 $^{125}\text{I-IMT}$  の集積は照射足及と非照射足との比において、 $1.57 \pm 0.70$  と、ほぼ同程度であった。これらの結果から、IMT は重粒子線の照射により発生する炎症部位には集積せず、腫瘍細胞にのみ集積すると考えられる。今回用いた重粒子線の照射線量は腫瘍細胞が完治すると考えられる 25 Gy である。そのため、照射後 10 日目では腫瘍が完全退縮して、 $^{125}\text{I-IMT}$  の集積を評価できなかった。従って、照射後、癌細胞が残存してる日数での  $^{125}\text{I-IMT}$  の取り込み、さらにはより低線量照射での  $^{125}\text{I-IMT}$  の取り込みを検討することで、重粒子線治療効果の判定薬剤としての本薬剤の可能性を評価するよう計画している。

## 結論

抗 TN-C 抗体を用いた腫瘍の重粒子線治療効果の判定は、抗 TN-C 抗体が炎症部位への集積を示すため不適切と考えられることから、今後は、重粒子線に対する感受性の観点からの検討を計画している。一方、IMT は、炎症部位への集積を示さず C-10 グリオーマ細胞への集積を示すことから、重粒子線による腫瘍の治療効果判定薬剤としての可能性が示された。今後、重粒子線の照射量を変化させたときの集積量及び、他の腫瘍における検討を行うように計画している。

1) 千葉大学薬学部, 2) 国際宇宙放射線医学研究センター, 3) 三重大学医学部, 4) 大阪大学医学部, 5) 高度診断機能研究ステーション

PETによるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究  
Functional diagnosis and evaluation of therapeutic effects of cancer using PET  
(10D-101)

吉川京燦, 田村克己, 今井康則, 松野典代, 古賀雅久, 金井昌訓, 神立 進, 辻井博彦  
須原哲也, 吉田勝哉, 鈴木和年, 井上 修<sup>a</sup>, 穴戸文男<sup>b</sup>, 福田 寛<sup>c</sup>

Kyosan Yoshikawa, Katsumi Tamura, Yasunori Imai, Noriyo Matsuno, Masahisa Koga,  
Masakuni Kanai, Susumu Kandatsu, Hirohiko Tsujii, Tetsuya Suhara, Katsuya Yoshida,  
Kazutoshi Suzuki, Osamu Inoue<sup>a</sup>, Fumio Shishido<sup>b</sup>, and Hiroshi Fukuda<sup>c</sup>

Abstract

Positron emission tomography (PET) can demonstrate increased metabolic demand as visual images, and it provides alternative information for diagnosis which can be used to complement morphological observations. We studied usefulness of methionine-PET and FDG-PET to distinguish between radiation necrosis and recurrence of brain tumor after irradiation. The recurrent mass lesions of brain tumor usually reveal as enhanced area in MRI using Gd-DTPA. Some necrotic lesions caused after irradiation in brain also show Gd-DTPA enhancement in MRI. It is often very difficult to distinguish between them. We studied twenty one patients with brain tumor using C-11 methionine and FDG by PET. They were received carbon beam ion therapy and show some unusual findings in brain MRI or CT study in the course of their following up period. From 16.8 GyE to 52.8 GyE dose of the beam were irradiated them. All patients were followed clinically more than one year or for five and half year at the maximum until the clinical status of the patient, recurrence or radiation necrosis, found clearly out. There were six CR cases, nine recurrent cases and six radiation necrotic cases. It seemed that we could not distinguish recurrence from radiation necrosis by FDG-PET. But the population of cases were very small in the study, we need more time and cases for this point to clarify. Methionine-PET seemed to be able to distinguish between recurrence and radiation necrosis. When we classified our cases in two groups using cut off value 2.1 (TMR), sensitivity was 80 %, specificity was 70 % and accuracy was 73.3%, respectively. If we used reduction ratio of methionine accumulation in the lesion which is a ratio calculated from TMR value divided by pretreatment accumulation value. When we classified our cases in two groups using cut off value 0.7 of reduction ratio, sensitivity was 100%, specificity was 71 % and accuracy was 83.3 %, respectively. We concluded that the methionine-PET might be useful for detecting recurrent lesion after irradiation therapy from

radiation necrotic lesion.

1. 研究の目的及び年次計画

本研究はがんの機能診断法の一つとしてPETを重点とした研究を行っている。炭素イオン線の病巣への線量集中性が高いという特徴は必然的にそれに見合う治療領域設定の高精度化が要求され、それを支える高度な診断精度が要求される。これに対し最新のCT・MRI技術を駆使するのは当然であるがPET (Positron Emission Tomography) 診断から得られる機能情報はこの観点に関しても大変有用であると期待される。また、重粒子線治療の成果を明かにする為、がんの性状、浸潤範囲、転移の有無等の診断法、治療開始早期での効果判定法および予後診断等の研究が重要である。この目的の為にポジトロンCT診断法の開発研究とがん診断への応用研究を行い、重粒子線治療に関連してCTやMR、病理学的診断法・免疫学的診断法などの他の診断法との比較検討を行い、PETを用いたがんの質的診断法の臨床的有用性について、がんの一連の診断の流れの中での位置づけを行い、また放射線治療の効果を早期に予測できるような新しい診断法の開発を目的とする。

2. 今年度の研究経過及び成果

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

#### ●11C-メチオニンPETの有用性の検討

- ・重粒子治療対象患者における腫瘍検出率
- ・メチオニン全身PETの有用性
- ・肺癌の肺門・縦隔リンパ節診断の検討
- ・肺癌リンパ節診断におけるPETとSPECT (TlおよびGa) の比較検討
- ・肺癌の重粒子治療前評価と治療後リンパ節転移出現に関する検討
- ・CTなど形体画像診断との再発評価比較
- ・治療終了早期の効果判定、予後評価におけるPETの有用性
- ・脳腫瘍PETと造影MRI所見との対比
- ・メチオニンPETによる食道癌診断の検討
- ・放射線治療後の脳腫瘍再発と radiation necrosisの鑑別について

#### ●FDG-PETの有用性

- ・原発肺癌のFDG全身像による検出能
- ・肝癌の評価
- ・脳腫瘍でメチオニンPETとの比較
- ・肝癌の治療効果評価および再発診断

#### ■今年度の主検討－放射線治療後の脳腫瘍再発と radiation necrosisの鑑別

放射線治療後の脳腫瘍において再発と放射性壊死の鑑別は臨床上重要であるが、MRI、CTでは鑑別困難なことも多い。そこで、再発と放射性壊死の鑑別におけるメチオニンPET、FDG-PETの有用性を検討した。放射線治療前後、その後再発鑑別のためにメチオニン、FDG-PETを施行し、半定量的 (TMR、SUV) に評価して、再発群と放射性壊死群間で比較検討した。また、再発鑑別時のPET診断の正診率を求めた。対象は重粒子線照射 (16.8～52.8GyE) を受けた脳腫瘍21例で、その内訳は malignant glioma 13例、astrocytoma 5例、metastatic tumor 3例であった。放射線壊死・再発の最終評価は臨床上の総合評価によった。すなわち治療後1年以上、最大5年6ヶ月経過観察を行い臨臨床的評価および画像診断 (MRI、

CT) をによって、CR 6例、再発9例、放射性壊死6例と診断し、PET所見と対比検討した。まず、PETによる適切な半定量評価の指標 (FDG、メチオニン) を選択する為に比較評価を行った。TMRではFDG検査で値の変化範囲が狭く、鈍い指標であった。メチオニン検査では値の変化範囲が広く、鋭敏な指標であった。SUVではFDGで値の変化範囲が広く、鋭敏な指標であり、メチオニンで値の変化範囲が狭く、鈍い指標であった。従って、FDG検査ではSUVが鋭敏な指標であり、メチオニン検査ではTMRがより鋭敏な指標と考えられた。検討の結果、脳腫瘍再発と壊死の評価に関してFDG-PETでは明らかな傾向を指摘し得なかったが、症例数の影響も考えられ今後の検討を要すると思われた。メチオニンPET検査では、MET集積減少の割合は再発例で小さく、放射性壊死では大きい傾向にあった。再発鑑別時のメチオニン集積散布図、変化率散布図から、再発と放射性壊死のCUT OFF 値をそれぞれ、2.1、0.7とし、再発鑑別時に施行したメチオニンPETを対象に正診率を求めた。CUT OFF 値 2.1 (TMR) を用いたメチオニン集積率による再発診断能は sensitivity 80 %、specificity 70 %、accuracy 73.3%であった。CUT OFF値0.7を用いたTMR集積変化率による再発診断能は sensitivity 100%、specificity 71%、accuracy 83.3%であった。治療前に対するメチオニン集積率変化による再発診断能のsensitivityが非常に良好であることが示唆された。

a 大阪大学  
c 東北大学

b 福島県立医科大学



生 物 班

Biology

# 培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化に関する総合的開発研究 Evaluation and optimization of therapeutic SOBP beam by cultured cells (10B-002)

古澤佳也<sup>a</sup>、青木瑞穂<sup>a</sup>、香川一史<sup>b</sup>、村上昌雄<sup>b</sup>、安藤興一<sup>a</sup>、金井達明<sup>c</sup>、宮原信幸<sup>d</sup>  
Y. Furusawa, M. Aoki, K. Kagawa, M. Murakami, T. Kanai, N. Miyahara

1) Evaluation of RBE of a proton 190 MeV 60 mm SOBP beam and a carbon 320 MeV/u 60 mm SOBP beam, and the uniformity of biological dose in the spread-out part of the SOBP beam also has measured by using HSG cells at a particle therapy facility in Hyogo-prefecture has performed as well as HIMAC. The RBE for the proton beams at different depth varied from 1.01 to 1.07 for all depth measured at 10% and 50% survival level, and the biological doses of the beam measured by the Cell-Stack chamber to an exposure of 3.3Gy showed approximately 30% of survival, and was also very uniform.

2) Evaluation of RBE at high dose region for the carbon 140 MeV/u 25 mm SOBP beam for eye-melanoma treatment at HIMAC has also performed. The RBE value measured by the HSG cells at 0.01% survival level varies ranging 1.66-1.87 at the proximal, middle, and distal positions of the SOBP. The value was very similar to that reported previously by using HMV-I melanoma cells, also similar to an estimated value when the ridge filter was designed. An very sharp cut off of the penumbra was also determined by a biological Cell-Stack method.

## 1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線治療では照射野内での生物学的線量分布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 $\gamma$ 線とは異なる固有のトラック構造に起因した線量分布の違いによっても生物学的効果の違いが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生物効果の違いに関して治療用に設計された SOBP ビームの生物学的線量分布の検証と、治療の高度化の為の新しいビームの提案を行う事を目的とする。

以前より治療用リッジフィルターの開発に必要な生物効果の LET 依存性を明らかにし、これによって設計された SOBP ビームの検証を行って深部生物線量の均一性を確認してきた。一昨年度は、眼のメラノーマ治療のための高線量域での RBE の求

め方について提案を行った。昨年度は、HIMAC の初期の治療で予定された分割法が変化し、小分割回数一回大線量照射に変わりつつある現実を考慮して、現在のリッジフィルターによる生物線量分布が大線量ではどの様になるかについて検討した。さらに国立ガンセンター東病院陽子線治療施設の治療ビームの平坦度の検証と RBE 決定のための実験データの比較参照データを得るための実験を行った。

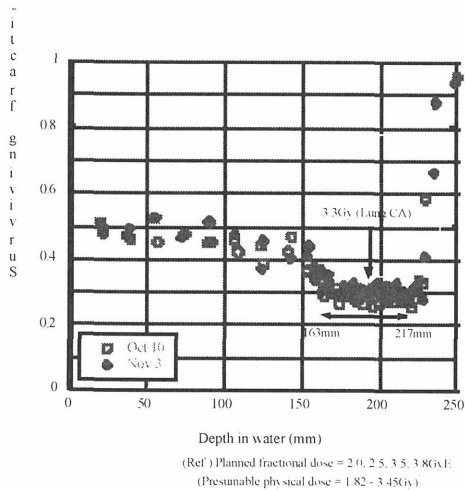
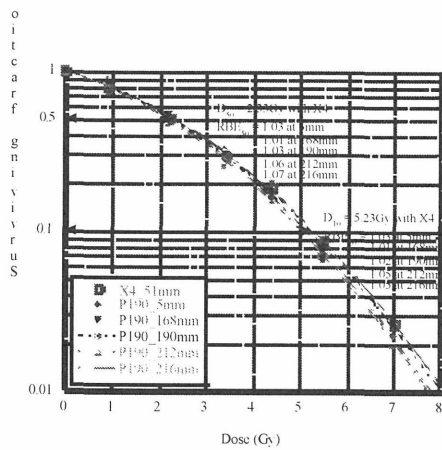
## 2. 今年度の研究経過及び成果

本年度は兵庫県立粒子線医療センターの陽子線と炭素線のビームについて、同様の検証と治療 RBE 推定のための実験を双方の施設を使って行い、また、眼の悪性黒色腫治療のため治療照射室 A において炭素線 140MeV/u-25mm SOBP ビームについて、高線量域での細胞生存率を求め、RBE の推定を行うと共に、ポーラス及びコリメーターによるビームの切れについて実験を行った。

### 2.1. 兵庫陽子線ビーム

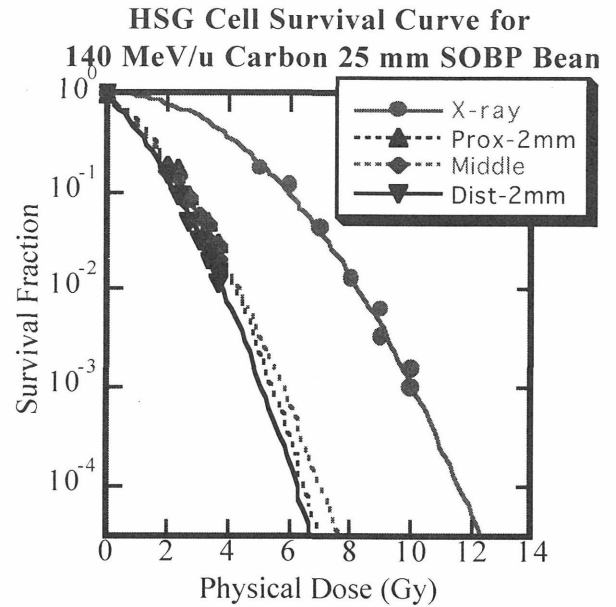
照射室 B に設置されている 60mm-SOBP ビームを得るための炭素線 320 MeV/u 用バイナリーフィルターを用い、SOBP ビームに依る HSG 細胞の生存率曲線を、入射端より深度 5mm、SOBP 中 168mm、190mm (SOBP 中心)、212mm、216mm の位置に於いて得た。それぞれの位置における 4MeV ライナック X線に対する RBE はそれぞれ、10% 生存率に対して 1.03、1.01、1.02、1.05、1.05、50% 生存率に対して 1.03、1.01、1.03、1.06、1.07 であり、Cell-Stack を用いた 3.3Gy 一回照射による深さ生存率分布は、約 30% の生存率で、均一な生物線量分布が得られていることが示された。炭素

線ビームの評価については放医研 HIMAC との比較のためのデータを得たが、最終的結論を出すための完全な解析はまだ終了していない。

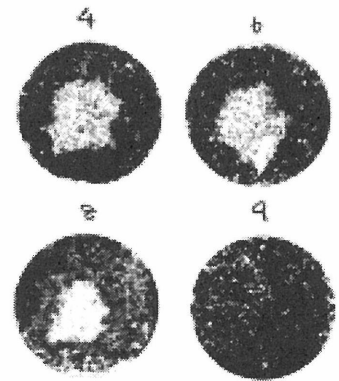


## 2.2. 眼腫瘍治療ビーム

眼のメラノーマの治療が来年度早々に計画されている。この治療では一回照射線量が凡そ細胞の生存率を四桁程度落とす線量が見込まれており、従来の生存率レベルでの RBE は適用できない。この高線量域での臨床 RBE を推定するための基礎データとして、黒色腫由来の HMV-1 細胞とそのスフェロイドを用いた高線量域 RBE 推定法を提案していたが、HIMAC での他の部位の治療における RBE の推定と互換性を計るため、HSG 細胞を用いた RBE を調べた。マシンタイムが限られており十分なデータは得られなかった。これは SOBP ビームに対する生物線量を照射する予定が、治療線量の照射を行ってしまったため、1%以下の生存率での



データが得られなかった。しかし、これを外挿すると生存率を四桁下げる線量で SOBP の中心及び SOBP の前後端から 2mm 入った部分で RBE は 1.66-1.87 であり、当所リッジフィルターの設計に用いた値と酷似していた。Cell-Stack 法を利用して深さ毎のビームの平面内分布を HSG 細胞を用いて調べた (写真)。



照射時には複雑な形状のポーラスと患者コリメータを用いた。写真の 4,6,8,9 はそれぞれスタック上の深さが 18、26、34、38 mm に対応するもので、ポーラスの形状を良く表していると考えられる。

## 3. 発表

Ando, K., et al (2001) Biological effectiveness of 235 MeV Proton beams at the National Cancer Center Hospital East. J Radiat Res **4** **2**(1) (in press).

a.放医研・国際宇宙, b.兵庫県・健康福祉部, c.放医研・重粒子, d.放医研・治療シス開

## 癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究

### The basic study of heavy-ion radiotherapy depend on tumor associated genes (11B-110)

大西武雄<sup>a</sup>、大西健<sup>a</sup>、高橋昭久<sup>a</sup>、玉本哲郎<sup>b</sup>、浅川勇雄<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>

T. Ohnishi<sup>a</sup>, K. Ohnishi<sup>a</sup>, A. Takahashi<sup>a</sup>, T. Tamamoto<sup>b</sup>, I. Asakawa<sup>b</sup> and Y. Furusawa<sup>c</sup>

#### Abstract

To examine whether combination therapies of radiation and hyperthermia is p53-dependent, we analyzed tumor growth inhibition, accumulation of apoptosis-related proteins and incidence of apoptosis by using transplanted human tongue carcinomas with different p53 genes into nude mice. Human tongue squamous cell carcinoma cells (SAS) transfected with mutant p53 gene (SAS/mp53) and the neo gene (SAS/neo) and were transplanted by a trocar into the thigh of each nude mouse. When the mean diameter of tumors reached to 5-6 mm, heat treatment was performed. Tumor regrowth was evaluated when the RW reached 5-fold against the control group. In addition, apoptosis-related proteins and apoptotic cells in the sections were measured by staining using immunohistochemical methods. SAS/mp53 tumors showed more heat-resistant than SAS/neo tumors. Synergistic enhancement of tumor regrowth delay was observed by combination of X-rays at 2 Gy or C-beams at 1 Gy with hyperthermia (42°C, 20 min) in SAS/neo tumors, but not SAS/mp53 tumors. The incidence of apoptosis by the combined with hyperthermia and X-ray or C-beam treatments was very high in SAS/neo tumors compared with that in SAS/mp53 tumors. These results indicate that the thermal-enhancement of tumor growth inhibition of a transplanted human tongue carcinomas was p53-dependent, and might be deeply correlated with the induction of apoptosis.

#### 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向上のため、重粒子線による修復不能の DNA 損傷と温熱処理による活性タンパク質の失活というターゲットの異なる損傷を引き起こし、より効率良く癌細胞に致死をもたらすことを狙い、基礎研究をすすめている。

最近、癌抑制遺伝子 p53 の性状が癌治療の成績に左右されることが報告されているので、重粒子線と温熱との併用に及ぼす p53 の影響について明らかにすることを目的とした。我々はこれまでに培養細胞レベルで、X 線と温熱併用による殺細胞効果は正常型 p53 細胞のみ相乗的であることを明らかにしている。しかし、重粒子線による高 LET 放射線と温熱併用では p53 の性

状に関わらず相加的な殺細胞効果しかないことを確かめている。

そこで、本年度は p53-status のみが異なるヒト舌癌細胞をヌードマウスに移植して、炭素線と温熱併用または X 線と温熱併用による抗腫瘍効果について p53 の性状との関連性を検討した。

#### 2. 研究経過および成果

##### [材料および方法]

(1)材料：p53 の表現型が正常なヒト舌扁平上皮癌細胞株 (SAS) にコントロールベクター及び変異型 p53 を導入した細胞をヌードマウス (BALB/c AJcl-nu, 6 週齢, 雄) の下肢皮下に移植した。腫瘍径が 4-6mm 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 290 MeV/u, LET 70 KeV/μm, 6cm-SOBP で 1 Gy 照射した。

(3)X 線照射：150kVp の X 線 (島津製作所 HF160) を対照線源として、2 Gy 照射した。

(4)温熱処理：放射線照射直後、マウスを器具に固定し、42°C で 20 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) より算出した。

相対腫瘍重量 (RW) は

$$RW=TW_n / TW_o$$

(TW<sub>n</sub>:各測定時推定腫瘍重量、TW<sub>o</sub>:治療開始時推定腫瘍重量) より算出した。

相対腫瘍成長遅延日数は相対腫瘍重量が5倍に到達するまでの放射線処理群の腫瘍成長遅延日数を2種の細胞間の増殖速度を補正して算出した。

(6)免疫組織染色：放射線照射後48時間目に腫瘍を摘出しホルマリン固定後、プレパラートを作製した。アポトーシス関連タンパク質の腫瘍内発現を確認するため、活性型 Caspase-3 抗体 (Pharmingen, San Diego, CA USA) 及び PARP の 85kDa 断片抗体 (Promega Co., WI, USA) を用い、

HISTOFINE SAB-PO(R) kit (Nichirei Co., Tokyo)で免疫染色した。また、アポトーシスは、ApopTag *in situ* Detection Kit® (Intergen Co., NY, USA)を用い、出現頻度を測定した。

[結果]

Fig.1 に経日的な相対腫瘍重量変化を示す。ヒト舌癌移植系において、p53 の性状に関わらず、X線 2 Gy、炭素線 1 Gy および温熱 42°C で 20 分間処理では抗腫瘍効果を認めなかった。一方、正常型 p53 移植腫瘍のみ X線と同様に炭素線の場合でも温熱との併用による顕著な腫瘍増殖の抑制が認められた (Fig. 1A & C)。変異型 p53 移植腫瘍では放射線と温熱併用による明らかな腫瘍増殖の抑制は認められなかった (Fig. 1B & D)。

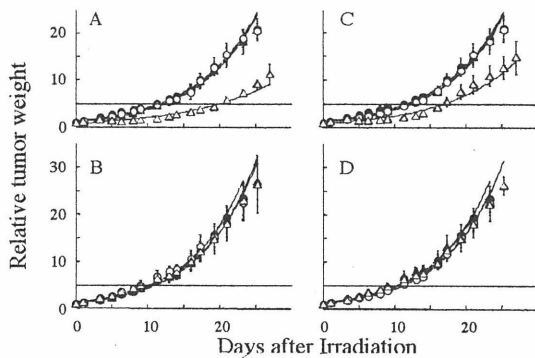


Fig.1. Tumor growth curves of transplantable human tongue carcinomas in nude mice. A and B, the combination of X-rays at 2 Gy and/or hyperthermia at 42°C for 20 min; C and D, the combination of C-beams at 1 Gy and/or hyperthermia at 42°C for 20 min. ●, non-treated group; ○, hyperthermia alone. ▲, radiation alone; △, the combination of radiation and hyperthermia. A and C, SAS/*neo* tumors; B and D, SAS/*mp53* tumors. The error bars indicate standard deviations. n=5 mouse per groups.

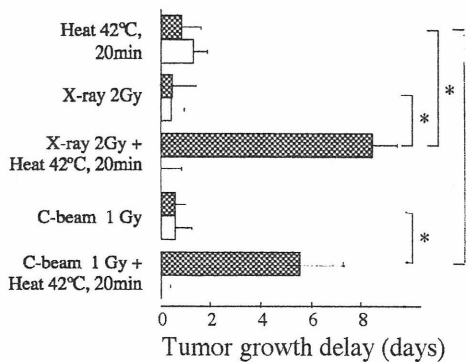


Figure 2. The delayed period when the RW reached 5-fold against the control group between SAS/*neo* tumors (closed column) and SAS/*mp53* tumors (open column). The error bars indicate standard deviations. \*, indicates a highly significant difference ( $P < 0.01$ ) by Student's *t*-test.

SAS/*neo* の移植腫瘍の相対腫瘍重量が 5 倍に到達するまでの日数は、X線と温熱併用により 8.2 日遅延した。また、炭素線と温熱併用では 5.8 日遅延した (Fig. 2)。

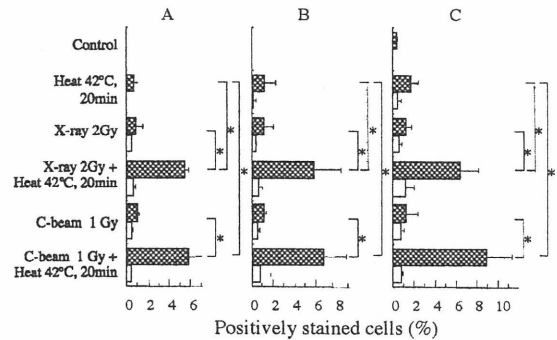


Figure 3. The rate of cells positively stained for active form of Caspase-3 (A), 85kDa fragment of PARP (B) and apoptosis (C) between SAS/*neo* tumors (closed column) and SAS/*mp53* tumors (open column). The error bars indicate standard deviations. \*, indicates a highly significant difference ( $P < 0.01$ ) by Student's *t*-test.

正常型 p53 腫瘍および変異型 p53 腫瘍内のアポトーシス関連タンパク質の Caspase-3 および PARP 断片の頻度と、アポトーシスの出現頻度を調べた (Fig.3)。p53 の性状に関わらず、X線 2 Gy、炭素線 1 Gy および温熱 42°C で 20 分間処理では Caspase-3 と PARP 断片化およびアポトーシスの顕著な出現を認めなかった。一方、正常型 p53 移植腫瘍のみ X線と同様に炭素線の場合でも温熱との併用によって顕著な Caspase-3 と PARP 断片化およびアポトーシスの出現が認められた (Fig. 3)。

以上の結果から X線と同様に、炭素線と温熱併用治療において p53 遺伝子が正常型の時に、Caspase-3 が活性化され、アポトーシスが起こりやすいことが明らかとなった。したがって、p53 遺伝子型を検索することが炭素線と温熱併用治療の先行指標として有用であることが示唆された。

3. 今後の研究

今後さらに p53 を中心としたシグナルトランスダクションを含めて、X線と同様に重粒子線と温熱の相乗作用の機序について明らかにしていきたい。

- a 奈良県立医科大学・生物学教室
- b 奈良県立医科大学・腫瘍放射線学教室
- c 放医研・国際宇宙放射線研究グループ

# 重粒子線による治療効果比に関する研究 Experimental Studies on Therapeutic Gains of Heavy Particles (11B-119)

安藤興一<sup>a</sup>, 小池幸子<sup>a</sup>, 大平知佐<sup>a</sup>, 野島久美恵<sup>a</sup>, 古澤佳也<sup>a</sup>, 高井伸彦<sup>a</sup>, 物部真奈美<sup>a</sup>,  
李 玲華<sup>a</sup>, 青木瑞穂<sup>a</sup>, 扶川武志<sup>a</sup>, 山田 滋<sup>a</sup>, 馬嶋秀行<sup>a</sup>, 清水わか子<sup>a</sup>,  
K.Ando, S.Koike, C.Ohira, K.Nojima, Y.Furusawa, N.Takai, M.Monobe, R.Lee, M.Aoki,  
T.Fukawa, S.Yamada, H.Majima, W.Shimizu

## [ABSTRACT]

The NFSa fibrosarcomas, transplanted in the right hind legs of syngeneic C3H male mice and grew to reach 8 mm in diameter, were irradiated with various LET of carbon ions. Equal doses were daily delivered for up to 6 days. Growth delay by 15 days here designated TGD15 was calculated from the tumor regrowth curve, and used as the isoeffect dose. Skin of the right hind legs was also irradiated with carbon ions. Skin reaction scores for each group were plotted against dose, and the isoeffect dose to produce score 3.0 was calculated. The RBE of carbon ions relative to Cs-137  $\gamma$  rays depended on the LET and the number of fractions. The RBE(skin) ranged from 1.4 to 1.7 for 20 keV/ $\mu$ m, from 1.5 to 2.3 for 40 keV/ $\mu$ m and from 2.5 to 2.9 for 80 keV/ $\mu$ m, respectively. The RBE(tumor) ranged from 1.3 to 1.5 for 20 keV/ $\mu$ m, from 1.8 to 2.3 for 40 keV/ $\mu$ m and from 2.4 to 3.0 for 80 keV/ $\mu$ m, respectively. When the therapeutic gain was designated the quotient of RBE(tumor) divided by RBE(skin), the therapeutic gain for 42 keV/ $\mu$ m was larger than that for 77 keV/ $\mu$ m whereas the therapeutic gain for 20 keV/ $\mu$ m was unity or less. The RBE of carbon ions depended on dose such that the RBE decreased with an increase of dose. The dose dependence of RBE for 20 keV/ $\mu$ m was same between the skin reaction and the tumor growth delay. However, the dose dependence of RBE for 42 and 77 keV/ $\mu$ m was more prominent for the skin reaction than the tumor growth delay, suggesting that a large dose per fraction would be appropriate for carbon-ion therapy.

【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。マウス移植腫瘍とヒト由来移植腫瘍を用いて、分割照射に伴う再酸素化・細胞周期の変化・増殖速度の変化を中心に検討する。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11年度までに得た結果は下記の通りである。第一に、40 keV/ $\mu$ m炭素線のRBEが早期皮膚反応よりも腫瘍増殖遅延効果の方でより大きくなり、治療効果比が高いことが示唆された。第二に、

腸管に対して20 keV/ $\mu$ m炭素線を複数回照射すると抵抗性が誘導されることが判明した。【今年度の研究経過及び成果】本年度は腫瘍と皮膚に対する炭素線均等線量分割照射のデータ追加を行い、治療効果比の高いLETについてさらに検討する。また、腸管クリプト細胞の分割照射効果について分割回数を増やしてデータを追加する。

## 【材料と方法】

腫瘍：実験に用いた動物は生後12ないし24週令のC3H雌雄マウスである。同系マウスに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

290MeV/u炭素線あるいはCs-137ガンマ線にて、ネブタール麻酔下にて毎日1回、連日照射した。照射後、腫瘍径をノギスにて計測し、腫瘍増殖曲線から計算にて増殖が15日間遅延する線量(TGD15)を求めた。

皮膚反応：実験に用いた動物は生後12週ないし16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、4ないし5日後に照射した。照射はネブタール麻酔下にて1日1分割であり、連日行った。290 MeV/u炭素線あるいはCs-137ガンマ線で照射した。

照射後皮膚反応を調べ、得られた線量効果曲線からスコア3.0(湿性皮膚炎)をもたらす等効果線量を計算で求めた。

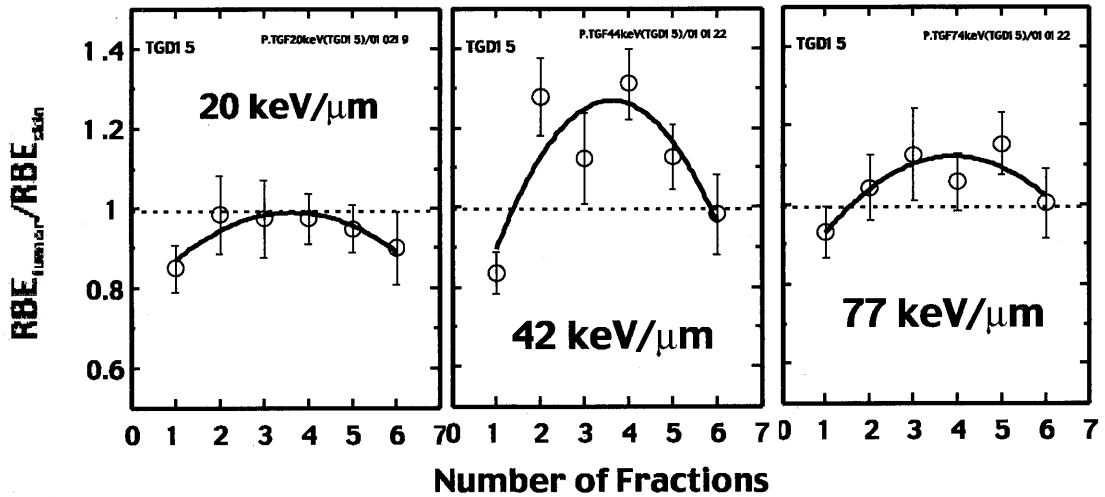
腸管クリプト：実験に用いた動物は生後12週ないし16週令のC3H雌マウスである。専用容器に無麻酔にて固定した一群4匹のマウスに全身照射を行い、4時間間隔にて最大12回反復した。照射3.5日後に腸管を摘出しホルマリン固定後組織切片を作成し、顕微鏡下にて空腸jejunum横断面におけるクリプト陰窩数を計測した。

## 【結果と討論】

### 1. 分割照射回数とRBE

皮膚反応で調べた炭素線RBEはLET並びに分割照射回数に依存していた。20 keV/ $\mu$ m炭素線RBEは1.4から1.7の範囲にあり、6分割照射で最大となった。40 keV/ $\mu$ m炭素線

Fig.1 Therapeutic gain of carbon ions

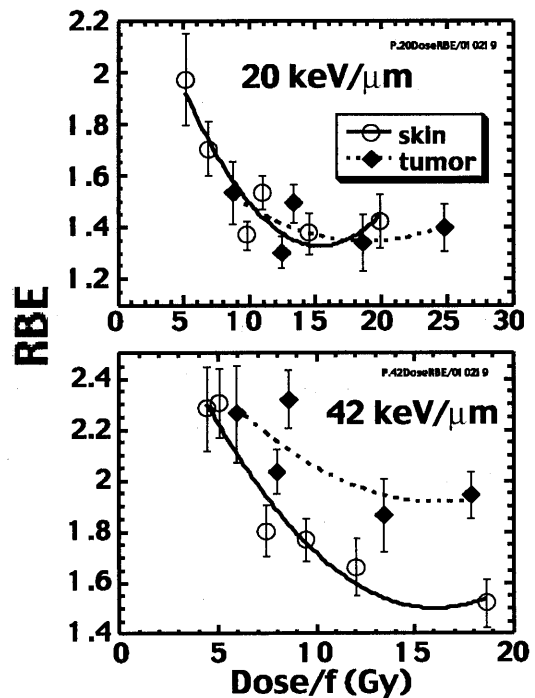


RBEは1.5から2.3の範囲にあり、2分割照射のRBEは1回照射のRBEよりも小さかった。80 keV/μm炭素線RBEは2.5から2.9の範囲にあり、6分割照射で最大となった。一方、腫瘍増殖遅延で調べた炭素線RBEも皮膚と同様にLET並びに分割照射回数に依存していた。20 keV/μm炭素線RBEは1.3から1.5の範囲にあり、6分割照射で最大となった。44 keV/μm炭素線RBEは1.8から2.3の範囲にあり、6分割照射で最大となった。74 keV/μm炭素線RBEは2.4から3.0の範囲にあり、1回照射から4分割照射までは分割回数とともに増大したが、4分割照射から6分割照射までの間では増大せず一定であった。

2. 分割照射回数と治療効果比  
腫瘍と皮膚について求めた炭素線RBEを比較することにより、治療効果が高いLETと分割照射回数を調べた (Fig. 1)。RBE(tumor)をRBE(skin)で割った値、Therapeutic gain, を縦軸、分割照射回数を横軸にとってある。20 keV/μm炭素線ではtherapeutic gainは0.9から1.0の範囲であり、1回照射で最小値 (0.85) を示した。42 keV/μm炭素線 (腫瘍で44 keV/μm, 皮膚で40 keV/μm) ではtherapeutic gainは0.8から1.3の範囲であり、1回照射では0.84であるが2から5分割照射では1.1以上となり明らかに高い治療効果比を示した。77 keV/μm炭素線 (腫瘍で74 keV/μm, 皮膚で80 keV/μm) ではtherapeutic gainは0.9から1.2の範囲であり、1回照射では0.93であるが2から5分割照射では1.0以上の治療効果比を示した。

3. 線量とRBE  
毎回の分割照射に用いる線量とRBEとの関係を腫瘍と皮膚について比較した。全てのLETでRBEは線量依存性を示した。42 keV/μm炭素線については、小線量では腫瘍と皮膚の間に差はないが、線量が大きくなると腫瘍のRBEが皮膚のRBEより大きくなっていった (Fig. 2)。腫瘍と皮膚の間に認められた線量依存性の違いが治療効果比に反映されている、と考える。

Fig.2 Dependence of RBE on dose



a 放医研

# 重粒子による胸腺リンパ腫の発症とそのメカニズムの分子生物学的研究

## Molecular and Biological Analyses of Thymic Lymphomas Induced

### by Carbon Ions

(11B-126)

柿沼志津子、島田義也、野島久美恵、馬嶋秀行、物部真奈美、西村まゆみ、

中田有紀子、石原弘、田中泉

S. Kakinuma<sup>a</sup>, Y. Shimada<sup>b</sup>, K. Nojima<sup>a</sup>, H. Majima<sup>a</sup>, M. Monobe<sup>a</sup>, M. Nishimura<sup>b</sup>,

Y. Nakata<sup>b</sup>, H. Ishihara<sup>c</sup>, I. Tanaka<sup>c</sup>

Biological effects of heavy ions have been extensively investigated using HIMAC synchrotron, and generally large RBEs for mutation induction have been shown. One of the major concern to heavy particles is its carcinogenic potential. We here investigated induction of thymic lymphomas (TLs) of B6C3F1 female mice by carbon-ions or X-rays. Beginning at 5 weeks of age, B6C3F1 mice were exposed weekly to 1.6 Gy whole body carbon-irradiation or X-irradiation for 4 consecutive weeks. The LET of carbon ions was 60 keV/ $\mu$ m and spread-out Bragg-peak was within 6 cm. Incidence of and latent period for the induction of TLs were similar between carbon-ion-induced and X-ray-induced TLs (Fig. 1). Furthermore, FACS analysis revealed little difference in the expression of surface antigens. However, distinct difference between these two tumors was found in size of TLs; weight of carbon-induced TLs was a half of that of X-ray-induced TLs (250 mg and 486 mg, respectively).

#### (1) 研究の目的及び年次計画

重粒子線 (高 LET 放射線) による発がん研究のデータは、まだ十分に蓄積されていない。そこで、本研究では、マウスを用い、重粒子線による胸腺リンパ腫(TL)の発症メカニズムを低 LET 放射線や化学物質による発がんのメカニズムと比較することによって、重粒子線発がんの特徴を解明し、さらに、重粒子線の発がんリスクの評価に寄与することを目的とする。昨年、致死

率を指標とした LD50/30 と RBE について報告した。今年度は、B6C3F1 マウス (雌) に X 線または 290MeV 炭素線 (1.6 Gy) を 1 週間に 1 回の 4 分割照射 (Kaplan 法) し、TL の発生頻度および発生した TL の細胞学的性質に線質の相違が影響するかどうかを検討した。

#### (2) 今年度の研究経過及び成果

B6C3F1 マウス (雌) に 290MeV 炭素線 (LET60keV/ $\mu$ m)(1.6 Gy) または X 線 (1.6 Gy) を 1 週間おきに 4 回分割照射し、TL の発生について検討した。1.6 Gy 照射では、TL の発生率は炭素線では 68.4%、X 線では 76.3%、潜伏期間はそれぞれ  $216.8 \pm 8.4$  日、 $218.9 \pm 7.9$  日であり、差は見られなかった (Fig. 1)。TL 発生時におけるマウスの体重は炭素線では  $22.2 \pm 0.14$  g、X 線では  $24.5 \pm 0.44$  g でありわずかながら炭素線を照射したマウスの方が体重が少ない傾向がみられた。一方、発生した TL の重さは、炭素線では  $250.3 \pm 17.5$  mg、X 線では  $486.1 \pm 36.0$  mg であり明らかに炭素線誘発 TL の方がサイズが小さいことが示された ( $p < 0.01$ )。

発生した TL 細胞の FACS 解析から、分化した細胞に発現する CD3 の発現率は、炭素線誘発 TL では 66.7%、X 線誘発 TL では 71.4% であり、発生したリンパ腫は分化型であると考えられた。また、CD4、CD8 の発現率は、CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>タイプがそれぞれ 54% と 62% で有意な差はなかった。さ



らに、胸腺リンパ腫の発生に関連するといわれている TL2 の発現率は、炭素線では 42%、X 線では 58% であり、両者に差はなかった。一方化学発がんの TL は、CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>タイプが 79%、TL2 の発現が 100% であり、比較的均一なことを考えると、炭素線や X 線誘発 TL は、やや不均一な分化抗原発現パターンを示すといえる。以上の結果より、線質の異なる炭素線または X 線により発生した TL は基本的に類似しているが、TL のサイズでは有意な差が認められた。以上の結果から、炭素線も X 線も標的となる細胞のサブセットは同じであるが、TL で活性化された細胞増殖関連分子が異なることを示唆するものと思われる。

今回解析した胸腺リンパ細胞は、分子生物学的解析および生化学的解析のために保存した。これまで X 線誘発胸腺リンパ腫についてがん遺伝子、がん抑制遺伝子の突然変異の解析を現在進めており、今後は炭素線による胸腺リンパ腫誘発におけるメカニズムの特徴について明らかにしていきたい。

### (3) 発表

- 1) Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, T. Takeuchi, T. Ogiu, G. Suzuki, Y. Nakata, S. Sasanuma, K. Mita and T. Sado: Characteristic association of K-ras gene mutation with loss of heterozygosity in X-ray-induced thymic lymphomas of B6C3F1 mice. *Int. J. Radiat Biol.* 2001, In press.
- 2) I. Tanaka and H. Ishihara: Enhanced expression of the early retrotransposon (ETn) in C3H mouse-derived myeloid leukemia cells. *Virology*, **280**, 107-114 (2001)
- 3) Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, M. Okumoto, T. Shiroishi, K. H. Clifton and S. Wakana: Radiation-associated loss of heterozygosity at the Znf11a1(Ikaros) locus on chromosome 11 in murine thymic lymphomas. *Radiat. Res.*, **154**: 293-300 (2000)
- 4) H. Ishihara, I. Tanaka, M. Furuse and K. Tsuneoka: Increased expression of intracisternal A-particle RNA in regenerated myeloid cells after X-irradiation in C3H/He inbred mice. *Radiat. Res.*, **153**, 392-397 (2000)

放射線医学総合研究所

- a. 国際宇宙放射線医学研究センター
- b. 第3研究グループ
- c. 第1研究グループ

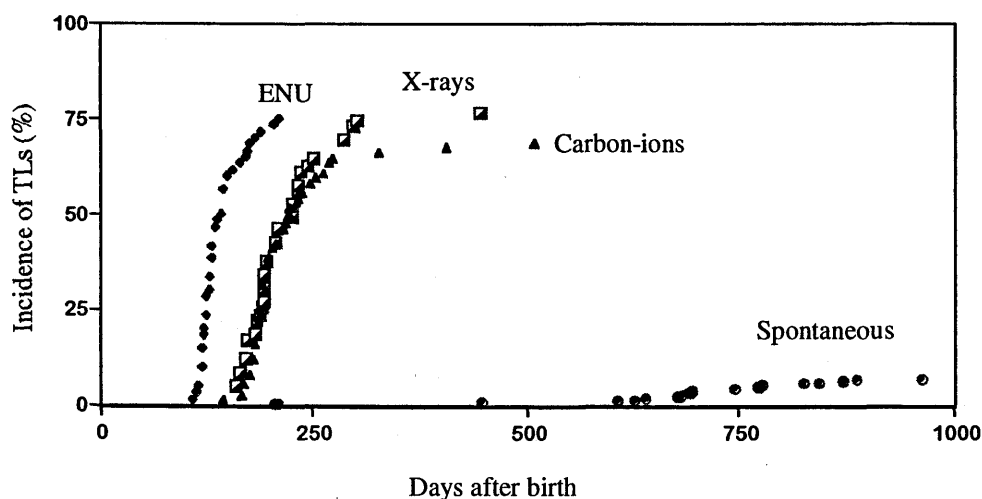


Fig. 1. いろいろな発がん因子による胸腺リンパ腫の発生

# 腫瘍及び正常組織の微小循環に対する重粒子線照射の影響

## Effects of Heavy Particles Therapies to Microcirculation

(12B127)

谷下一夫<sup>a</sup>, 岡浩太郎<sup>a</sup>, 扶川武志<sup>a,b</sup>, 佐藤武彦<sup>a</sup>, 本間恭二<sup>a</sup>, 安藤興一<sup>b</sup>, 小池幸子<sup>b</sup>

K. Tanishita, K. Oka, T. Fukawa, T. Satoh, K. Honma, K. Ando and S. Koike

### Abstract

The partial pressure of oxygen (pO<sub>2</sub>) plays critical roles in tumor biology and various therapies. Hypoxia stimulate angiogenesis and induce tumor cell apoptosis. Hypoxic tumor cells have been widely known to be resistant to photon irradiation and to some types of chemotherapy. It is important to understand the factors determining the pO<sub>2</sub> in tumors at the microscopic level. These factors include the oxygen supply to tumor, which depends on the flow rate and the arrangement of microvessels within the tumor, and the rate of oxygen consumption by the tumor. We measured the pO<sub>2</sub> distribution and visualized the 3D architecture of microvessel networks in tumor tissues, which implanted into the flank or the hind foot of mice. Oxygen levels are higher found in NFSa Fibrosarcomas implanted into the flank than the hind foot. The median pO<sub>2</sub> of hind foot was 3 mmHg, and that of the flank was 14 mmHg. The vasculature in the hind foot is scarce, while that into the flank is abundant. These results indicate that tumors of the same cell line can exhibit variations in their tumor vasculature and tissue oxygenation.

### 【目的】

腫瘍と正常組織の微小循環に対する重粒子線の影響を定量し、組織・分子レベルで解析する。酸素や栄養は、細胞の機能維持や成長などに必要不可欠なものであり、広域循環系を通じて微小循環域へ輸送され細胞へと運ばれる。正常組織では、細胞の需要に見合う血管が配置され、需要と供給のバランスがとれている。一方、腫瘍組織では、自身の高い増殖能を保つために多くの酸素を必要とするが、その高い増殖に血管の供給は追いつかないため、需要に比べ供給が低い。そのため、腫瘍組織内には低酸素状態の細胞が多く存在する。低酸素状態におかれた腫瘍細胞は、血管内皮増殖因子(VEGF)などを放出し、血管新生を引き起こすことが知られている。酸素や血管構築は、腫瘍の増殖や転移に影響を与える。

酸素や血管はまた、治療にも影響を及ぼす因子である。放射線治療では、細胞の放射線感受性は酸素によって増感されるために、腫瘍内に存在する低酸素細胞が治療の妨げとなる。酸素は血管から細胞へと輸送されるために、腫瘍組織内の血管構築は腫瘍の酸素状態を決定づけ、放射線に対する応答に影響を与える因子である。また、分割照射中には再酸素化が起きるため、照射により腫瘍内の微小循環も変化すると考えられている。また、抗がん剤治療では、腫瘍内の血管は薬剤の輸送路でもある。ゆえに腫瘍の微小循環は、癌の進行やさまざまな癌治療の効果に対して重要な役割を果たす。そのため、癌治療の効率よく行う上で、広く行われている放射線と抗がん剤の併用療法や重粒子線治療での微小循環への影響を調べることは重要である。

### 【今年度の研究経過及び成果】

今年度は、微小循環のさまざまな因子の中でも特に重要な酸素と血管について、照射前の腫瘍ではどのような状態にあるかを、高い空間分解能で調べた。

### 【材料と方法】

腫瘍：雌雄の C3H マウス (12-20 週齢) を用いた。同系マウスに自然発生した線維肉腫 NFSa (16 世代) を、マウス右下肢部筋肉内もしくは側腹部皮下に移植し、腫瘍直径が約 8 mm に成長した時点で、酸素分圧測定および血管構築の可視化を行った。

酸素分圧測定：先端径が約 10  $\mu\text{m}$  で、反応時間が 1 秒以下の同軸型微小酸素電極を自作し、計測に用いた。マウスをネンブタールで麻酔、固定し、微小酸素電極をコンピュータ制御のマイクロマニピュレータに搭載し、腫瘍の中心方向に 40  $\mu\text{m}$  刻みで計測した。

血管構築の可視化：加温した FITC ゼラチン溶液を心臓より注入し、注入後冷却しゼラチンをゲル化させた(血管鑄型)。腫瘍内部およびその周辺の正常組織を切り出した試料を共焦点レーザー顕微鏡で血管構築を観察した。

【結果と討論】

同じ腫瘍細胞を同じ方法で移植したにもかかわらず、下肢部筋肉内と側腹部皮内とは、血管構築と酸素分圧分布には大きな違いがあった。

腫瘍表層から中心方向に深くなるにつれて、酸素分圧は徐々に低下していった。腫瘍表層付近での(表層から 0.5 mm まで) 酸素分圧の低下は、下肢部腫瘍と側腹部腫瘍と同じ傾向にあったが、それより深いところでは、両者で異なった。計測した下肢部腫瘍のほとんどで、腫瘍表層より深くなるにつれてさらに酸素分圧は低下し、腫瘍表層から 1.5 mm 以上の深い部分では、5 mmHg 以下の低酸素状態にあった。一方、側腹部腫瘍では、腫瘍ごとにばらつきが大きかったが、酸素分圧値が 5 mmHg 以下に低下することはまれだった。下肢部および側腹部腫瘍の低酸素細胞の割合を調べたところ (N=5)、下肢部腫瘍は、平均酸素分圧値は 14 mmHg (中央値: 3 mmHg) で、腫瘍の 46% が 2.5 mmHg 以下の著しい低酸素状態であった。一方、側腹部腫瘍は、2.5 mmHg 以下はわずかに 3% しか存在しなかった (平均酸素分圧値: 21 mmHg, 中央値: 14 mmHg)。X 線やガンマ線に対する細胞の放射線感受性は、酸素分圧が低いところで大きく変化し、特に、2.5 mmHg 以下の放射線感受性は、30 mmHg での半分以下になる (30 mmHg 以上はほぼ一定)。そのため、下肢部腫瘍は X 線やガンマ線に対して、非常に抵抗性の腫瘍であると考えられるが、側腹部腫瘍は、あまり抵抗性を示さないことが予想される。

腫瘍内の血管構築は、酸素分圧同様に移植部位により大きく異なった。下肢部腫瘍は、腫瘍の周囲にある筋組織中にはほぼ均一に直線的に伸びた血管が存在したが、腫瘍内部にはほとんど血管が存在しなかった。一方、側腹部腫瘍は、腫瘍内に複雑に湾曲した血管が豊富に存在した。血管径も数  $\mu\text{m}$  の細い毛細血管のようなものから、50-100  $\mu\text{m}$  の細動脈ぐらいの大きさをもつ血管も存在した。このように血管構築の違いが腫瘍内の酸素分圧の違いを生んでいると考えられる。

移植部位により同じ腫瘍細胞でも血管構築が異なり、それにより微小循環域での酸素輸送も異なることがわかった。この違いは、さまざまな癌治療に対して同じ腫瘍細胞であっても、違う応答を示すことを示唆している。今後は、この 2 つの腫瘍モデルを用いて、腫瘍内の酸素濃度に影響度の大きい X 線やガンマ線と影響の小さい重粒子線とで、照射後の応答にどのような違いが見られるかを確かめる。また、照射後の酸素分圧分布の変化や血管構築の変化も調べる。腫瘍血管構築や腫瘍内酸素分圧など、腫瘍の微小循環は、癌治療において考慮すべき因子であり、治療を行う前に調べることで、治療の効果を予測することに役立たせることができる。

a: 慶大・理工, b: 放医研・国際

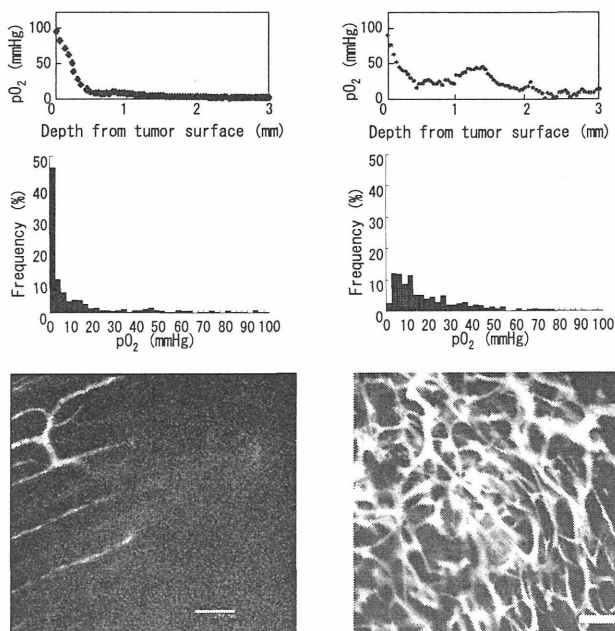


Fig. 1. Comparison of the pO<sub>2</sub> profiles and the tumor vasculature in the implantation site. The leg NFSa Fibrosarcomas are very hypoxia and poor vasculature (left), while the flank tumors are higher average pO<sub>2</sub> than the leg tumors and rich vasculature (right).

Upper: pO<sub>2</sub> profiles.  
Middle: pO<sub>2</sub> histograms  
Lower: Tumor vasculatures.  
Bar = 0.1 mm.

ラジオアイソトープ標識抗テネイシン C 抗体を用いる重粒子線治療の  
効果判定と適用腫瘍の選定

Estimation of therapeutic efficacy and potential of carbon ion therapy for tumor  
by radioiodinated anti-Tenascin-C antibody Fab' fragment

(12B-128)

荒野 泰<sup>1</sup>, 上原知也<sup>1</sup>, 宮本重彦<sup>1</sup>, 中田英夫<sup>1</sup>, 安藤興一<sup>2</sup>,  
吉田利通<sup>3</sup>, 井上 修<sup>4</sup>, 入江俊章<sup>5</sup>

Y. Arano<sup>1</sup>, T. Uehara<sup>1</sup>, S. Miyamoto<sup>1</sup>, H. Nakata<sup>1</sup>, K. Ando<sup>2</sup>,  
T. Yoshida<sup>3</sup>, O. Ioue<sup>4</sup>, T. Irie<sup>5</sup>

(課題 12B128 は、課題 12D009 の重粒子線照射の部分を実施したものである。)

膵癌細胞株における重粒子線治療効果および細胞周期に対する影響

Effectiveness and impact on cell cycle of carbon beam irradiation for pancreatic cancer cell lines (12B129)

松井芳文<sup>a</sup>、山田滋<sup>b</sup>、浅野武秀<sup>a</sup>、剣持敬<sup>a</sup>、落合武徳<sup>a</sup>、安藤興一<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>、辻井博彦<sup>b</sup>

Y. Matsui<sup>a</sup>, S. Yamada<sup>b</sup>, T. Asano<sup>a</sup>, T. Kenmochi<sup>a</sup>, T. Ochiai<sup>a</sup>, K. Ando<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, H. Tsujii<sup>b</sup>

<abstract>

We investigated the radio-sensitivity and impact on cell cycle of carbon beam irradiation and X-ray for pancreatic cancer cell lines. Three genetically different pancreatic cancer cell lines (MIAPaCa, SUI2, Bx-Pc) were cultured exponentially in RPMI1640+5% FBS and X ray (150KeV/ $\mu$ m) and carbon beam (290MeV/u, LET (linear energy transfer) 13, 50, 80keV/ $\mu$ m、SOBP(spread-out Bragg peak) 6cm) irradiation were performed. Surviving fraction and flowcytometric cell cycle check point were studied. Radio-sensitivity was different in three cell lines, however high LET were effective in three cell lines. G2/M arrest were obtained in three cell lines and further examination seemed to be needed to analysis the relationship between the sensitivity and intensity of G2/M arrest.

<はじめに>

膵癌は消化器固形癌の中でもその予後は悪く重粒子線治療はその予後改善を期待できる一つの方法である。今回、膵癌細胞株に

てその治療効果を検討した。

細胞株；それぞれ genotic status 異なる膵癌細胞株、MIAPaCa (膵管内乳頭腺癌由来)、SUI2, Bx-Pc(浸潤性膵癌由来)を用いた。

照射法；照射は炭素線(290MeV/u, LET (linear energy transfer) 13, 50, 80keV/ $\mu$ m、SOBP(spread-out Bragg peak) 6cm)およびX線(150KeV/ $\mu$ m)を0~8 Gyにて施行。細胞株はRPMI1640+5% FBSに培養しexponential phaseの状態にて実験に供した。検討項目；1) doubling timeは増殖曲線より求め、2)survival rateはclonogenic forming assayにておこない、D10 (10% survival dose)を算出、各LETでの生物学的効果の相違を検討。3)cell cycle analysisは75%アルコールにて固定後 propium iodideにて染色、flow cytometerにて検討した。

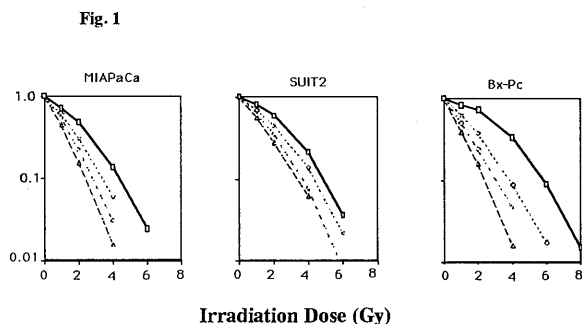
<結果>

doubling time

MIAPaCa, SUI2, Bx-Pcのそれぞれのdoubling timeは20.5, 13.8, 19.3時間と増殖速度に相違が認められた。

survival analysis

生存曲線は図 1 に、D10 の値は表 1 に示す。D10 値は炭素線においては LET 80, 50, 13 keV/μ それぞれに於いて、SUIT2 3.2 Gy, 3.6 Gy, 4.4 Gy, MIAPaCa 2.4 Gy, 2.8 Gy, 3.4 Gy、Bx-Pc は 2.4 Gy, 3.5Gy, 3.9Gy と三種の細胞株にてほぼ同等の効果を呈したが、X線照射においては MIAPaCa は 4.4 Gy, SUIT2 は 5.1Gy, Bx-Pc においては 5.9 Gy と異なる感受性を呈した。



RBE 効果はいずれもの細胞株において高 LET での重粒子線の有用性が確認された。

Tab. 1) Value of RBE at D10 in various condition

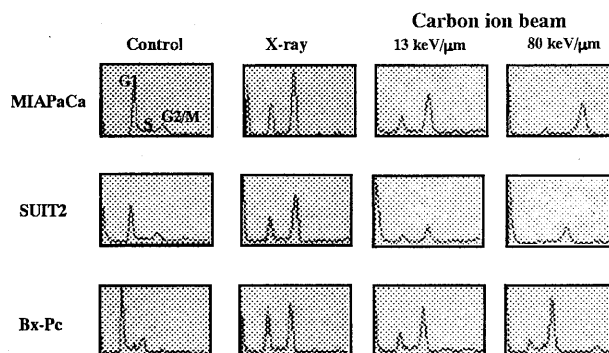
	MIAPaCa	SUIT2	Bx-Pc
X-ray	4.4 Gy	5.1	5.9
<b>Carbon ion beam</b>			
13 keV/μm	3.4	4.4	3.9
50 keV/μm	2.8	3.6	3.5
80 keV/μm	2.4	3.2	2.4

cell cycle analysis

cell cycle の観察においては、X線照射およ

び重粒子線照射においてすべての細胞株に G2 arrest が観察された。放射線の感受性と G2 arrest は相関するようにも観察され今後の詳細なる検討が課題であると考えられた。

DNA histogram 20 hr after irradiation at a dose of 6 Gy



<結語>重粒子線治療は X 線に比し生物学的効果は高く、肺癌治療の新たな modality として期待できる治療法の一つと考えられる。また、その細胞周期における特性を考慮し、adjuvant chemotherapy をも開発研究する必要があると考えられた。

a 千葉大学第二外科

b 放射線医学総合研究所

# 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 at NIRS-HIMAC

(12B-130)

埜本勝司<sup>1)</sup>、澤 秀樹<sup>1)</sup>、辛嶋 博<sup>2)</sup>、入江俊章<sup>3)</sup>

K.Taomoto M.D.<sup>1)</sup>, H.Sawa M.D.<sup>1)</sup>, S.Hirota M.D.<sup>2)</sup>, H.Karashima PhD<sup>2)</sup>, and T.Irie PhD.<sup>3)</sup>

#### Abstract

Therapeutic effects of single irradiation with Spread-Out- Bragg-Peak (SOBP) carbon-ion 290 MeV beam and <sup>12</sup>C ion radiation therapy combined with anti-VEGF monoclonal antibody were examined on the intracerebral human glioma xenografts in nude rats. Major results of our studies were as follows: (1) The mean survival of <sup>12</sup>C ion single irradiation group was 42.4 days, while that of combined therapy with <sup>12</sup>C ion RT and post-RT anti-VEGF MAb administration was 57.7 days (p= 0.0013). (2) At 48 hr post-administration, the MAb concentration in the normal brain cortex, deep white matter, basal ganglia, and brain stem was below 5.7 ng/mg protein. However, in the tumor it was 229 ng/mg protein, This indicates that MAb could penetrate the tumor vasculature to the brain and accumulate in the area of the tumor. Combined therapy consisting of carbon ion beam irradiation and anti-VEGF MAb may constitute a powerful therapeutic tool in the treatment of malignant gliomas. The biological effectiveness of the combination treatment may be enhanced by penetrating high linear energy transfer radiation and the anti-angiogenic activity of MAb.

#### はじめに

悪性グリオーマの治療として重粒子線照射と血管新生阻害剤を併用する新しい治療実験を始めて2年が経過した。併用方法を変えることにより生存期間に差が出てくることが判明したが、今年度は後期のみの実験であったため、昨年行った実験の追試と血管新生阻害剤の腫瘍内濃度

を検討した。

#### 【研究計画】

ヌードラット脳内移植ヒトグリオーマモデルに対する 290 MeV Carbon-ion 単独照射と照射と抗 VEGF 中和抗体の併用療法との治療効果の比較検討

#### 【実験方法】

(1) 実験動物への脳腫瘍の移植  
成人病センター無菌動物室で飼育した athymic nude rats Fischer344/ Jcl-r-nu (5 weeks age)の右前頭葉脳内に (深さ 3.5mm)定位的に U-251 MG  $1 \times 10^6$  個の細胞を定位脳手術装置を用いて移植し移植後 14 日目に腫瘍の生着を Gd-DTPA 造影 MRI T1 Weighted image にて確認した。

#### (2) 照射条件

実験計画では位置決め装置を使用する予定であったが、今回も使用不可能であったため従来のように HIMAC 生物照射室にてネンブータル全身麻酔下に照射した。照射ビームは炭素 290MeV/u で 5mm-SOBP を用いて照射を行った。新しく作成された照射用アクリル箱の中央部に厚さ 4mm の鉛 colimeter 貼り付け、その中央部に直径 10mm の孔開けて、右前頭葉の移植部位を合わせ、LET は深さ 4-6mm で 100 kev cut off となるように設定し 1 回の照射線量は 20 Gy (各々 n=10)とした。併用治療群として同時に同じ条件で移植したヌードラットに重粒子線照射 2 時間前に抗 VEGF 中和抗体 1000  $\mu$  g を腹腔内投与 (n=10) した。照射後毎週 1 回抗 VEGF 中和抗体 1000  $\mu$  g を計 5 回

腹腔内投与し、両群の生存期間を比較した。

(3) 抗 VEGF 抗体の腫瘍内濃度測定：MRI にて腫瘍が 5mm 以上に増大したラットに抗 VEGF 中和抗体を 15mg/kg 腹腔内投与し、48 時間後屠殺して腫瘍及び組織内濃度を ELISA 法により測定し、正常脳組織と比較検討した。

(4) 組織学的検索：

H.E.染色と免疫組織として MIB-1 抗体による増殖能、抗 Factor VIII 抗体による新生腫瘍血管の検討を ABC 法で行った。

【結果】

(1) Kaplan-Meier 法による生存期間は HIMAC 単独照射群  $42.4 \pm 4.7$  日、抗 VEGF 投与群  $57.7 \pm 11.7$  日で両群間に有意差を認めた ( $P=0.0013$ ) (Fig.1)。照射野の失敗による早期死亡は 1 例も認めなかった。両群とも全例腫瘍死で、一部にクモ膜下への播種を認めた。(2) 抗 VEGF 併用治療群で、抗体の組織内濃度を測定したところ、腫瘍内は平均  $22.91 \text{ ng/mg protein}$  であったのに対し、大脳皮質は  $4.59 \text{ ng/mg protein}$ 、大脳白質は  $5.77 \text{ ng/mg protein}$ 、大脳基底核は  $1.43 \text{ ng/mg protein}$ 、小脳  $1.16 \text{ ng/mg protein}$ 、脳幹  $1.49 \text{ ng/mg protein}$  であった (Fig.2)。(3) Factor VIII 免疫染色で重粒子線単独照射よりも抗体併用治療群で有意に血管数の減少を認めた。

【考察及び結論】

今回は位置決め装置や動物用 CT を利用して、更に精度の高い照射を行う予定であったが、装置が利用できず前回と同じ照射精度にとどまった。以前に使用していたタングステンタイプの multi leaf コリメータよりも厚さ 4mm の鉛のコリメータの方が、頭部を正確に固定しやすい利点はあったが、頭皮からの目測であるため精度は位置決め装置に比べれば劣ると考えられる。抗 VEGF 中和抗体照射前後の併用は今回の追試でも明らかに生存

期間の延長を認め、その平均生存も前回の実験結果と殆ど同じで高い再現性を認めた。また抗体の組織内移行は、正常脳組織より腫瘍に 5~10 倍高濃度に入っており、Factor VIII 免疫染色でも血管数の減少が認められることより血管新生抑制に関与していることが示唆された。今後照射精度を高めることにより、くも膜播種による照射野外の腫瘍発育などを抑制できる可能性があり、血管新生抑制剤との併用により、従来の治療に抵抗性であった悪性グリオーマに対する新しい治療戦略の一つとして期待される。

1) 兵庫県立成人病センター脳神経外科 (Dept. of Neurosurgery, HMCA)

2) 三菱電機株式会社医用加速器プロジェクトグループ (New Energy system Department, Energy & Industrial system Center, Mitsubishi Electric Corporation)

3) 放医研高次機能診断(NIRS)



Kaplan-Meier法  
 累積生存率曲線：Survival  
 打ち切り変数：<なし>  
 群分け変数：group

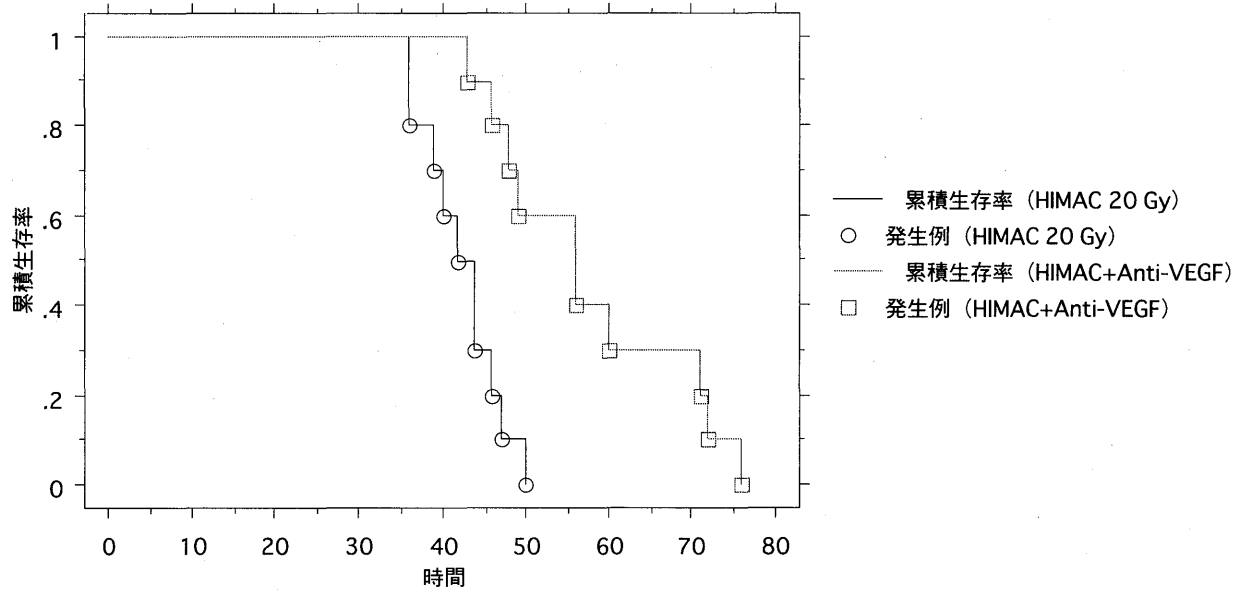


Fig.1

## Anti-VEGF Concentration

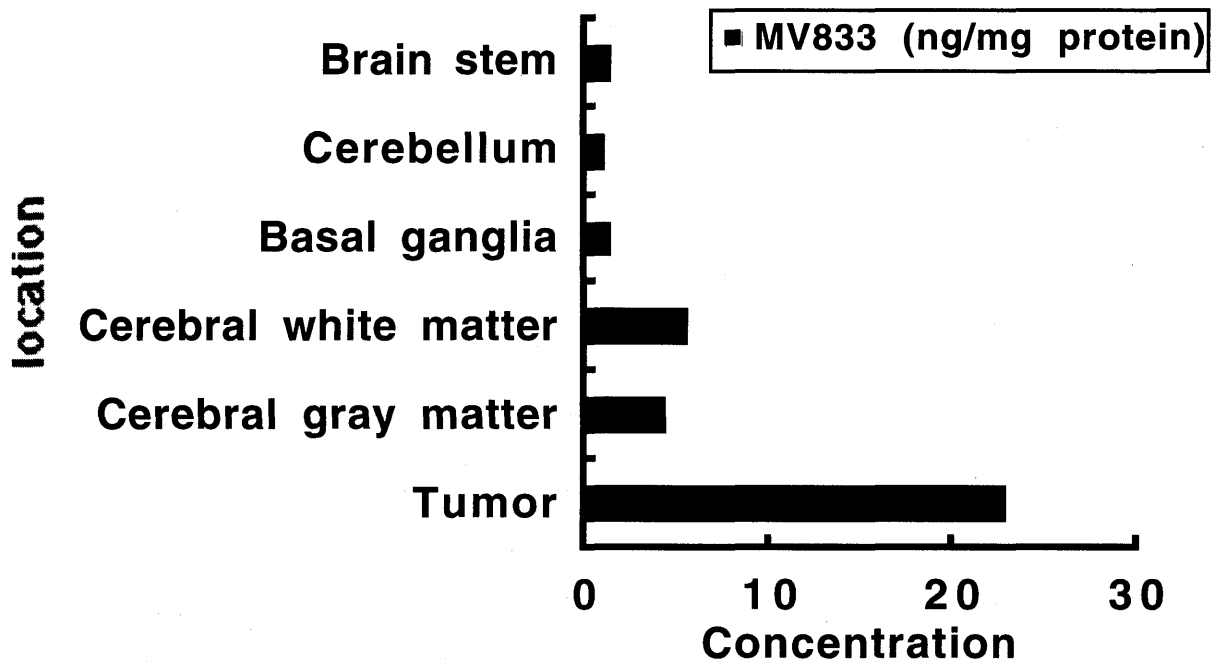


Fig.2

# 重粒子による乳腺発生に関する研究 Induction of Mammary Tumors by Carbon Ions

(12B-131)

島田義也、西村まゆみ

Y. Shimada<sup>a</sup> and M. Nishimura<sup>a</sup>

We are planning to examine the effect of heavy ions for the induction of mammary tumors in rats. We irradiated rats with 1 and 2 Gy of carbon beams in this January. The rats are scheduled to be autopsied after 8, 12, 16 weeks after irradiation for the existence of mammary microcarcinoma. Unfortunately, since the first autopsy will be carried out in this coming March, we are unable to report any experimental data at this moment.

## (1) 研究の目的及び年次計画

乳腺は放射線被ばくで発がんしやすい組織である。重粒子線(高LET放射線)による胸部の治療や、女性のアストロノートが増えていくことを考えると、重粒子線による乳腺発がんリスクは今後の放射線防護課題の一つである。しかし、発がん研究のデータは、まだ十分に蓄積されているとはいえない。そこで、本研究では、ラットを用い、重粒子線による乳腺腫瘍の発生の経時変化と発生率を調べる。最終的には、X線の結果と比較し、乳がんにおける重粒子線のRBEを求める。

### 平成12年度

乳腺発がん実験の基礎データを得るために、ウイスター系の雌ラットに1 Gyと2 Gyの炭素線を照射した。8、12、16、20週後にラットを屠殺、乳腺組織のホルマウントを作成し、マイクロカルチノマ(微小癌)の発生頻度を経時的に測定する。

### 平成13年度

上記の実験で微小癌が発生した場合は、0.2~4 Gyの範囲で線量効果関係を作成する。

上記の実験(炭素線単独照射)で微小癌がでてこないときは、女性ホルモン処理やアルキル化剤などとの複合により、重粒子線による乳がん発生の系を確立し、次年度への実験の準備とする。

## (2) 今年度の研究経過及び成果

Wistarラット(雌、8週齢)に290MeV炭素線(LET50keV/μm)を1 Gyと2 Gy照射し、通常の条件で飼育している。8、12、16、20週後にラットを屠殺し、乳腺組織のホルマウントを作成し、マイクロカルチノマ(微小癌)の発生頻度を測定する。

平成13年の6月には、乳腺の微小癌発生の経時変化が明らかとなる予定である。

## (3) 発表

- (1) Okochi, E., Watanabe, E., Shimada, Y., Takahashi, S., Wakazono, K., Shirai, T., Sugimura, T., Nagao, M. and Ushijima, T. (1999) Preferential induction of guanine deletion at 5'-GGGA-3' in rat mammary glands by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Carcinogenesis* 20: 1933-1938.
- (2) Watanabe, N., Okochi, E., Hirayama, Y., Shimada, Y., Yanagihara, K., Yoshida, M., Takahashi, S., Mochizuki, M., Sugimura, T., Nagao, M. and Ushijima, T. (2001) Single nucleotide instability without microsatellite instability in rat mammary carcinomas. *Cancer Res.* In press.

a.放射線医学総合研究所・第3研究G

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  
—マウス後肢正常組織の晩期障害における炭素線分割照射効果—  
—Evaluation of Late Normal Tissue Damage after Fractionated Irradiation  
with Carbon Beams in Mouse hind Legs—

(11B-201)

松下 悟<sup>a</sup>、河野明広<sup>a</sup>、安藤興一<sup>b</sup>、小池幸子<sup>b</sup>、佐藤義子<sup>a</sup>、入谷理一郎<sup>c</sup>、大平知佐<sup>c</sup>

S. Matsushita, A. Kawano, K. Ando, Y. Sato, R. Iritani, T. Ohira

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.

In the present study, normal tissue damage after fractionated irradiation with Carbon-beams was investigated. The right hind legs were irradiated by single or fractionated doses of 290MeV/u Carbon-12 with a 6-cm width Spread-Out-Bragg-Peak (SOBP). Fractionated irradiation was done every 24 hours with Top-up doses at the last day. Experimental groups were as follows; LET=20 keV/ $\mu$ m: 5.19Gyx4, 11.38Gyx2, 20.5Gyx1 and Top-up dose (7-19Gy). LET=100keV/ $\mu$ m: 3Gyx4, 5Gyx2, 10.5Gyx1 and Top-up dose (5-15Gy).

Skin shrinkage, thickness of the skin tissue and knee angle were measured. Effect of fractionated irradiation with 290MeV/u Carbon beams was observed in skin shrinkage and thickness of the skin tissues, though poor effect in knee angle. Those facts indicate the difference of sensitiveness between the skin tissue and the bone tissue.

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1つである。外部照射では、皮膚やその周辺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、皮膚および周辺組織の障害が、重粒子線の線質、線量、線量率、照射容積、分割方法などの差異によりどのように変化するかを、臨床的および病理学的方法を用いて動物実験から究明する。さらに障害のRBE、進行過程、発生機序、病理発生、修復過程などを明確にし、他の正常組織障害との比較検討を行い、重粒子線による正常組織障害の本態を解明する。

2. 研究成果及び成果

今年度は、炭素線の正常組織における晩期障害に対する分割照射効果を明らかにするため、マウスの後肢に炭素線を分割照射し、さらに Top-up 線量を照射して、照射後1年後の形態計測的变化を調べた。

マウスは放医研のSPF施設で生産された1年齢のC3H/Heメスを使用した。マウスを全身麻酔後、右後

肢の外側面から内側に向けて 2.5cm の照射野で、放  
 医研 HIMAC より得た炭素線 (290MeV/μm、  
 6cm-SOBP) を照射した。分割照射は 24 時間間隔で  
 行い、最終日に Top-up dose を照射した。照射群は、  
 LET が 20keV/μm では、5.19Gy×4 回+Top-up  
 dose (7, 10, 13, 16, 19Gy)、11.38Gy×2 回+Top-up  
 dose (7~19Gy)、20.5Gy×1 回+Top-up dose (7~  
 19Gy)。また LET が 100keV/μm では、3Gy×4 回  
 +Top-up dose (5, 7.5, 10, 12.5, 15Gy)、5Gy×2 回  
 +Top-up dose (5~15Gy)、10.5Gy×1 回+Top-up  
 dose (5~15Gy) を設けた。比較のための単回照射群  
 は、15keV/μm: (5~40Gy)、100keV/μm: (12~  
 24Gy) を設けた。照射後 1 年間定期的に、増田らの  
 入れ墨法により皮膚短縮率を求めた。また、照射後 1  
 年目にマウスを解剖して右後肢を摘出後、自然短縮を  
 防ぐためピンで厚紙にとめてホルマリン固定・ギ酸脱  
 灰後、照射部位の横断面組織標本と膝関節を含む後肢  
 縦断面の組織標本を作成して検鏡した。横断面標本か  
 ら、照射部位の皮膚の幅約 1mm にわたる平均の厚さ  
 を求め、縦断面標本から大腿骨と頸骨が形成する膝関  
 節後面の角度を測定した。

その結果、以下の結論を得た。

#### 1) 照射後 1 年間の皮膚短縮

・いずれの LET、分割照射条件においても、照射後  
 2~4 ヶ月目に皮膚短縮率が強く現れ、その後の短縮  
 率は穏やかであった。

#### 2) 照射後 1 年目の皮膚短縮

・LET 20keV/μm で皮膚短縮率が 50% のレベルの場  
 合、分割照射の方が単回照射より Isoeffect dose が増  
 加した。さらに、分割照射の増加に伴って Top-up dose  
 が増加し、単回照射に対する Isoeffect total dose (I.D.)  
 ratio が減少して分割照射効果が見られた。

・LET 100keV/μm で皮膚短縮率が 35% レベルの場  
 合、分割照射の方が単回照射より Isoeffect dose が増  
 加した。しかし、分割回数の増加に伴って Top-up dose  
 は減少し、単回照射に対する I.D. ratio は増加してい  
 った。

#### 3) 皮膚厚

・LET 20keV/μm で皮膚厚が 170 μm のレベルの場  
 合、分割照射の方が単回照射より Isoeffect が減少し、  
 分割照射効果が見られた。

ところが、分割回数が増加しても Top-up は一定の  
 ままで、I.D. ratio の変化はなかった。

・LET 100keV/μm では皮膚の明瞭な肥厚は見られ  
 なかった。

#### 4) 関節伸張角

・LET 20keV/μm で角度が 100° のレベルの場合、  
 1 回+Top-up 照射を除いて分割照射と単回照射の間  
 で Isoeffect dose の差はなかった。1 回+Top-up 照射  
 では、Isoeffect dose は単回照射より減少し、I.D. ratio  
 が増加した。

・LET 100keV/μm では単回照射および分割照射と  
 もに、膝関節の伸張不全は見られなかった。

#### 5) まとめ

Table 1 に各エンドポイントのグラフから導いた同  
 一レベルにおける分割照射時の Isoeffect total dose  
 と単回照射時の Isoeffect dose を示す。

#### 3. 参考文献

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

Table 1. Isoeffect Total Dose and Ratio

Endpoint	Level	Total Dose and [ratio*]							
		Carbon - 15keV/ $\mu$ m	Carbon - 20keV/ $\mu$ m			Carbon - 100keV/ $\mu$ m			
			Single	20.5Gyx1f+ $T_{up}$	11.38Gyx2f+ $T_{up}$	5.19Gyx4f+ $T_{up}$	Single	10.5Gyx1f+ $T_{up}$	5Gyx2f+ $T_{up}$
Skin shrinkage	35%	18.5Gy	—	—	32.2Gy (20.76+11.44) Gy [0.80]	15.3Gy	26.5Gy (10.5+16) Gy [0.58]	23.5Gy (10+13.5) Gy [0.65]	21.5Gy (12+9.5) Gy [0.71]
	50%	25.5Gy	29.9Gy (20.5+9.4) Gy [0.85]	34.0Gy (22.76+11.24) Gy [0.75]	36.0Gy (20.76+15.24) Gy [0.71]	20.8Gy	—	—	—
Thickness of skin	170 $\mu$ m	17.0Gy	34.0Gy (20.5+13.5) Gy [0.5]	34.0Gy (22.76+11.24) Gy [0.5]	34.0Gy (20.76+13.24) Gy [0.5]	—	—	—	—
Knee angle	100 °	36.0Gy	27.5Gy (20.5+7.0) Gy [1.31]	38.0Gy (22.76+15.24) Gy [0.95]	36.0Gy (20.76+15.24) Gy [1.00]	—	—	—	—

\*Ratio: ratio between isoeffect total dose to isoeffect dose by single irradiation,  $T_{up}$ : Top-up dose

4. 成果発表

1) 松下、河野、安藤、小池、佐藤、入谷、大平： 2000.  
日本放射線腫瘍学会第 13 回学術大会、新潟。

a 放医研 人材・研究基盤部

b 放医研 国際宇宙放射線医学研究センター

c サイエンス・サービス

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  
(11B211)

福田 俊<sup>a</sup>、長谷川正午<sup>a</sup>、飯田治三<sup>b</sup>  
S. Fukuda, S. Hasegawa and H. Iida

Abstract:

In order to determine the effects of heavy ion radiation to bones after exposure to whole body or locally to hind limb in rats, two experiments were carried. In the experiment 1, the effects of one time exposure of heavy ion (C, 290MeV, LET: 50KeV/ $\mu$ m) with doses of 1.25, 2.5 and 5 Gy to whole body of female wistar rats, 9 months old, were compared to those by five divided exposures of the same doses at interval of 1 day, and 1 week. Decreased bone mineral density (BMD) and area by one time exposure reduced by divided exposure 3 months after exposure. In the experiment 2, heavy ion radiation (C, 290MeV, LET: 40KeV/ $\mu$ m) with doses of 1.25, 2.5 and 5 Gy was exposed to locally hind limb of male wistar rat, 3 months old. The results indicate that decreases in BMD, bone volume, trabecular thickness and increase in osteoid volume in the trabecular bones of proximal metaphysis of the tibia and decrease in bone strength of the femur were observed 3 months after exposure.

1. 研究の目的

宇宙環境での長期滞在に伴う放射線被曝によって生じる骨障害の解明と評価および予防方法の検討を以下の条件を考慮しながら行う。(1) 宇宙放射線の全身被ばくによって起こる骨障害と、副甲状腺などの骨およびカルシウム代謝関連臓器の調節機能との関連も含めた動物個体レベルでの検討、(2) 宇宙放射線の影響に他の要因が加わった場合の障害の変化、(3) 線量、LET、照射部位などの照射様式、年齢、性、遺伝的要因などの生体修飾要因の影響を X 線照射の場合と比較しながら検討する。

2. 成果および研究経過

本年度は以下の2つの実験を行った。

(1) 分割全身照射による影響。  
9ヶ月齢の雌 Wistar ラット 50頭を10群に分け、9群に重粒子線 (C-290MeV, LET50KeV/ $\mu$ m) を無麻酔下で照射した。総線量は 1.25、2.5、5.0 Gy とした。各線量 (n=15) 群を1回照射、毎日1回5日連続、毎週1

回5週連続照射の3群に分けた。残り1群は対照群とした。照射3ヶ月後に脛骨を摘出し、骨密度測定装置(pQCT)で骨密度および断面積を測定した。

結果：海綿骨密度は1回照射群では線量の増加に従って減少したが、分割照射群では減少はみられなかった。また、海綿骨面積/全断面積は1回照射群で2.5 Gy以上で大きくなったが、分割照射群では変化しなかった。皮質骨密度および強度は1回照射群では変化せず、分割照射では増加傾向を示したが、骨厚は1回照射では減少傾向にあった。連続1回/日と1回/週群間の比較では、それぞれの結果は、後者の方が大きな変化を表す傾向がみられた。すなわち、海綿骨と皮質骨での影響は異なり、海綿骨では分割照射によって1回照射の骨密度や形態の変化を軽減、皮質骨では増加させた。これらの詳細な検討は組織計測によってさらに検討する予定である。

## (2) 後肢骨局所照射の影響

骨代謝関連臓器の影響を少なくし、骨への直接照射によって骨代謝への影響を明らかにする目的で、重粒子線(C-290 MeV, 40 KeV/ $\mu$ m、線量：1.25, 2.5, 5.0 Gy)を後肢骨へ局所照射し、3ヶ月齢の雄ラットの後肢骨に1回照射し、3ヶ月後に脛骨と大腿骨の骨密度および脛骨近位骨幹端の形態計測、大腿骨の骨強度測定を行った。

結果：大腿骨および脛骨ともに骨密度は海綿骨で線量の増加に伴って減少し、皮質骨では変化しなかった。大腿骨の骨強度は線量の増加に伴って減少を示した。脛骨近位骨幹端の形態計測の結果、骨量および骨梁骨幅の減少(5 Gy :  $p < 0.05$ )、骨梁骨間距離および類骨量の増加、そして骨吸収窩の深さの減少(2.5, 5.0 Gy)がみられた。すなわち、重粒子線の後肢骨局所照射によって、骨格筋や血管の影響は考慮すべきであるが、放射線感受性が高い海綿骨領域では骨密度の減少および骨構造の粗が線量依存的に重症化した。高線量では骨形成と骨吸収系ともに障害を受け、骨代謝活性の低下がみられ、骨形成<骨吸収のバランスにより、これらの障害が増大したと推察された。

宇宙放射線の影響は長期低線量・率被ばくによって生じるので、さらに低い線量および長期影響に関して、また全身と局所照射による障害の差について、また骨障害の予防に関する検討を行っていく予定である。

---

a:放医研、国際宇宙放射線医学研究センター、b:内部被ばく防護研究部

## 急性膵島細胞死でみた重粒子線のRBE

RBE of heavy ions (carbon, neon, proton) for acute cell death of pancreatic islet cells

(12B-212)

坪内 進<sup>a</sup>、福津久美子<sup>b</sup>、五日市ひろみ<sup>b</sup>、村上正弘<sup>b</sup>、古沢佳也<sup>b</sup>、笠井清美<sup>b</sup>、金井達明<sup>b</sup>、小池幸子<sup>b</sup>、安藤興一<sup>b</sup>、河野明弘<sup>b</sup>、松下 悟<sup>b</sup>、大原 弘<sup>b</sup>、谷田貝文夫<sup>c</sup>、加納永一<sup>d</sup>

S. Tsubouchi, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, M. Murakami, Y. Furusawa, K. Kasai, T. Kanai, S. Koike, K. Ando, A. Kawano, S. Matsushita, H. Oohara, F. Yatagai, and E. Kano

### Abstract

At this fiscal year, first of all this project was designed to obtain RBE of 290MeV carbon and 400MeV neon beams for acute cell death of pancreatic islets of golden hamster (Mesocricetus auratus) in the condition of in vitro system. This new trials, however, resulted in ill success possibly in terms of physiological conditions of this In vitro system. As the limited chance of experiments, this new trial was tentatively shelved for the time being. In return for this problems in vivo experiments for low LET region (32.5KeV/u) of neon beams was performed. This results together with those previously obtained for 200KeV x-ray, 70MeV proton, 290MeV carbon (60KeV/u), and neon (100KeV/u) beams were reconsidered. Dose response relations (25, 50, 100, 150, and 200Gy respectively) in acute cell death of pancreatic islets studied histologically after whole body irradiation of 3 weeks young male golden hamster with lower LET neon beams (32.5KeV/u). Results indicated that Do of neon beams (32.5KeV/u) was 49Gy. Previously obtained

Do data for 200KeV x-ray, 70MeV proton, 290MeV carbon (60KeV/u), and neon (100KeV/u) beams were 38Gy, 35-40Gy, 75Gy, and 150-250Gy respectively. From these data estimated RBE of neon (100KeV/u and 32.5KeV/u), carbon (60KeV/u), and proton beams were 0.19-0.25, 0.78, 0.51, 0.95-1.1, respectively. Therefore the order of radiosensitivities of islets cells with these various heavy ion beams was dependent on the order of each LET value irrespective of beam species.

### 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。このため極めて低い増殖能の細胞として膵臓ランゲルハンス島細胞(膵島細胞)を用い急性細胞死を指標にして重粒子線での線量効果関係から感受性を求める。前年度までの経過から炭素線の60KeV/uの条件でのデータがほぼ確実となり、更に昨年度は新たにネオン線での100KeV/uでの条件でのデータがパイロットではあるが得られた。この上にたって今年度の計画として in vivo 照射では種々の LET が設定できないため懸案であった in vitro の



システムで種々の LET を用い検討することを計画した。同時にネオン線(100KeV/u)での in vivo の再実験及び in vivo での比較的低い LET (炭素線は 15KeV/u, ネオン線は 30KeV/u) で実験することも企図した。

## 2. 経過

残念ながら当初の計画はマシンタイムの制約と坪内の力量的限界からわずかな実験しか今年度は計画できず、メインにしようとした in vitro での実験照射を炭素線、及びネオン線で初めて行ったがまだ条件設定が確立されていないことからデータがでず、最後の 1 回の照射で in vivo の低 LET での実験をネオン線で初めて行うに留まった。

## 3. 成果

経過に述べたように今年度に報告できるデータは 32.5KeV/u の低 LET ネオン線を用いた in vivo の結果のみに留まった。従って今年得られたこの結果と前年度までの結果と併せて報告する。

方法は離乳直後の約 30-40g の生後 3 周令の雄ハムスターに全身照射し、照射開始後 5 時間後に屠殺し、膵臓の組織標本から急性細胞死を指標に各線量での膵島細胞の生残率を求め、Do、及び RBE を算出した。

今回 32.5KeV/u の低 LET ネオン線で 25、50、100、150、200Gy の照射を行い 2 匹ずつのパイロット実験であったが膵島細胞の感受性は Do が 49Gy の結果を得た。すなわち X 線での 38Gy に近い値であった。以上が今年度得られたささやかなデータである。

昨年度までの X 線 (200KVp)、陽子線 (70MeV)、炭素線 (290MeV、LET は 60KeV/u)、ネオン (400KeV、LET は 100KeV/u) 線での Do の値は各々 38Gy, 35-40Gy,

75Gy, 150-200Gy であるから今回の 32.5KeV/u のネオン線は X 線及び陽子線に近い値である結果となった。従って X 線を基準とした RBE は陽子線が 0.95-1.1、100KeV/u の炭素線が 0.51、32.5KeV/u のネオン線が 0.78、100KeV/u のネオン線では 0.19-0.25 となる。

以上からこの膵島細胞の系では重粒子の種類と言うより重粒子の LET に依存して高 LET になるほど感受性は低下するものと解釈できる。

従って炭素線ビームの入り口付近の 15KeV/u を用いれば更に X 線陽子線に近い感受性のデータが得られるものと予測される。

## 4. 研究発表

1. 坪内 進、河野明弘、松下 悟、大原弘、ハムスター膵臓ランゲルハンス島細胞死で見た陽子線、炭素線、ネオン線の効果、日本医学放射線学会代 39 回生物部会学術大会、横浜、2000,4.

<sup>a</sup> 鈴鹿医療大

<sup>b</sup> 放医研

<sup>c</sup> 理研

<sup>d</sup> 福井医大

重粒子線照射による放射性薬剤の腫瘍集積に関する検討  
Changes in Tracer Kinetics by Heavy Ion Irradiation  
(12B220)

井上 修<sup>a</sup>、荒野 泰<sup>b</sup>、上原知也<sup>b</sup>、細井理恵<sup>a</sup>、桃崎壮太郎<sup>a</sup>、  
高井伸彦<sup>c</sup>、野島久美恵<sup>c</sup>

O. Inoue, Y. Arano, T. Uehara, R. Hosoi, S. Momosaki, N. Takai and K. Nojima

(課題 12B220 は、課題 11D008 の重粒子線照射の部分を実施したものである。)

# 重粒子線の骨代謝におよぼす影響

## Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism (12B221)

澤尻昌彦<sup>a</sup> 飯塚 正<sup>b</sup> 向後隆男<sup>b</sup> 溝江純悦<sup>c</sup>

M.Sawajiri, T. Iizuka, K. Kohgo, J. E. Mizoe

### Abstract

Experiments with single-dose irradiation of rats bone were performed. These experiments were conducted to investigate the effects and damage of a single carbon-12 beam and gamma-ray radiation on the bone. The legs of the Wistar rats were irradiated by single doses of 15, 22.5, and 30Gy. The rats were sacrificed using the following intervals: 1, 2, 3, 5, and 7 days and, at 4, 12, 18, 24, and 36 weeks after irradiation, and bone changes after irradiation were observed. Bone volume in the control group was almost unchanged during the period of the investigation, whereas bone volume in the heavy-ion irradiated group increased more than that in the control group with an increase in the number of osteoclasts until the fourth week after irradiation, and the trabeculae in the heavy-ion irradiated rats were thick and contained cartilage. The osteoclasts in the heavy-ion-irradiated rats were much smaller than in the control group. Four weeks after irradiation, the bone volume in the gamma ray irradiated rats was less than that in the control rats. The results suggest that the heavy-ion-irradiated rat show remarkable functional deterioration of osteoclasts. It is suggested that heavy-ion irradiation has a stronger biological effect than gamma ray irradiation of bone.

### 1. 目的

骨組織への重粒子線の影響、特にガンマ線の影響との差異を明らかにするために、ガンマ線、重粒子線の照射による骨量と骨芽細胞数、破骨細胞の形態・分布の変化など骨動態を中心に、骨代謝の平衡失調と骨壊死に関する要因について組織学的、組織計量学的検索を行った。

### 2. 材料と方法

Wistar 系雄性幼若ラットを重粒子線照射群、ガンマ線照射群および非照射群の3群に分け、照射群には脛骨近位骨幹端部に炭素粒子ビーム、ガンマ線をそれぞれ15Gy, 22.5Gy, 30Gy 一回照射した。照射後、経時的に屠殺、通常に従いパラフィン切片を作成し、病理組織学的検索および組織計量学的検索により骨系細胞数と骨量の計測を行った。観察場所は脛骨近位骨幹端部軟骨層板直下の二次海綿骨とした。

### 3. 結果

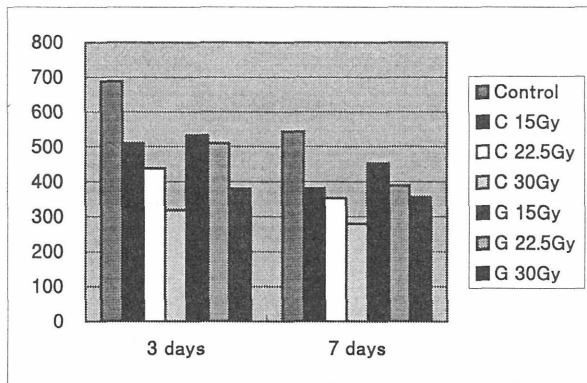
組織学的には、照射直後では、著明な変化は認められなかったが照射後2日目から、両照射群で骨髄細胞の減少が認められ、破骨細胞が骨梁表面に多数認められた。骨端軟骨の厚みは減少して、軟骨細胞の配列は不規則になった。骨梁の幅は増大し、骨梁辺縁は石灰化した骨基質で取り囲まれ、内部に軟骨が認められた。

照射後5日目から1週間目では、両照射群で骨梁は、肥厚し短くなっていた。重粒子線照射群では骨髄細胞の減少と骨髄の線維化がみられ、血管腔は狭窄し、肥厚した骨梁の辺縁は石灰化した骨基質からなり、内部には軟骨が認められた。ガンマ線照射群では線維化は認められなかった。

4週目から12週目では、重粒子照射群に肥厚した骨梁と骨梁内部に軟骨がみられ、骨髄腔は線維化し、血管腔はほとんどみられなかった。ガンマ線照射群では骨梁の消失は大きく、骨髄は脂肪化が多く認められた。ガンマ線照射群では骨梁の消失は大きくなり、骨髄は造血細胞と脂肪によって満たされた。

組織計量学的には、照射後1日目では、照射群で非照射群とほぼ同数の破骨細胞が認められた。1日目以降、照射群で破骨細胞数は増加したが、3日目から5日目に急激に減少し対照群の半数程度となった。両群照射後4週目以降の観察では、線量の増加に従って破骨細胞数は減少した。照射後3日、7日目の破骨細胞の大きさはグラフ1に示すように照射線量の大小

きいものほど小型で、重粒子線照射群の破骨細胞の方が小型であった。

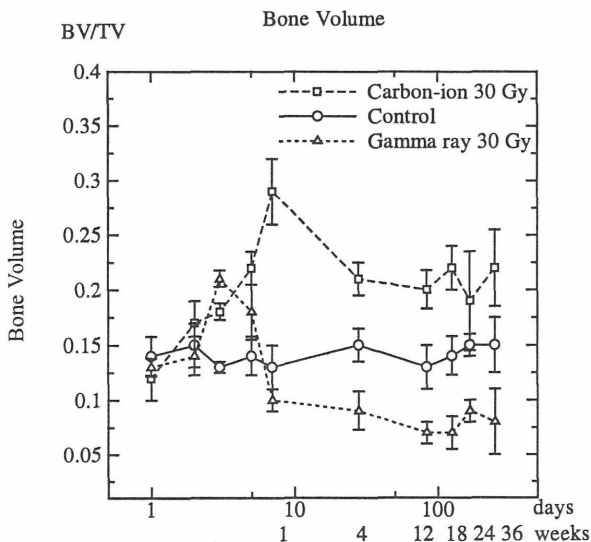


グラフ1

### Size of osteoclasts

骨芽細胞数は対照群では成長に伴う増加を示したが、照射群では、著しい減少を示し、線質による差は認められなかったが、線量による差異を認めた。骨量の計測結果はグラフ2に示すように非照射群では骨量はほぼ一定の値を示した。ガンマ線照射群では5日目まで、重粒子線照射群では1週目まで増加した。その後、重粒子線照射群では非照射群よりも大きな値を示し、ガンマ線照射群では非照射群よりも小さな値を示し、一定となった。

グラフ2



## 4. 考察

破骨細胞は造血幹細胞に由来し、血中に循環する Late Pre-Osteoclast は、既に相当分化したものであって、放射線の影響は主として、前駆体の段階で作用するとされている。破骨細胞の増加については、前駆体に比べ放射線にやや抵抗性とされる pre-

osteoclast が照射による消滅を免れても成熟が阻害され、個々の破骨細胞に骨吸収機能の低下が生じ、骨吸収能を補うため未成熟な破骨細胞が数多く出現したと考えられる。

重粒子線照射群では骨髄が線維化して血管が消失していたが、ガンマ線照射群では線維化が見られず、血管、骨髄細胞が見られ、血液循環が示唆された。ガンマ線照射群では照射後5日間は骨量が増加し、骨梁内部には軟骨がみられたが、その割合は重粒子線照射群よりも少なく、その後、骨梁が消失して、骨量は減少した。重粒子線照射群ではガンマ線照射群に比べ有意に骨量が多く、ガンマ線照射と異なった反応を示した。

重粒子線照射群では、非照射群よりも骨量が増加しているが、照射された骨芽細胞の骨形成能が亢進する可能性は低く、破骨細胞の成熟が阻害され小型化し、骨吸収機能が低下したためであると考えられる。肥厚した骨量の内部には軟骨を含み、破軟骨細胞による軟骨吸収機能の低下があった可能性を示唆している。また、ガンマ線照射に比べ破骨細胞がより小型化していることから、重粒子線照射が破骨細胞および破軟骨細胞の成熟に大きな影響をおよぼした可能性が考えられた。重粒子線照射はガンマ線と異なる反応を引き起こし、重粒子線の骨代謝におよぼす影響はガンマ線と異なることが示され、今後の研究の課題としたい。

## 5. 今後の研究

炭素線に変わりネオン線を過量に実験動物に照射して病的状態を作り出しその経時的変化を観察し、前年度までに得られた、ガンマ線及び炭素線による障害のとの相違点を明らかにすることによって重粒子線による障害発生線量の推定と予防方法の検討を行う。さらに間葉細胞にガンマ線、炭素線、およびネオン線を照射の後、骨髄細胞と共培養を行い破骨細胞の成熟におよぼす影響を比較検討する予定である。

- a. 広島大学歯学部歯科放射線学講座
- b. 北海道大学歯学部口腔病理学講座
- c. 放射線医学総合研究所

# 重粒子線の腸管に対する分割照射の研究

10B222

Response of Mouse Intestine to Carbon-12 Beams in Relation to Dose Fraction and Effects of Steroids on Radiation-Induced Intestinal Damages

○山田 滋、李 玲華、安藤興一、小池幸子、野島久美恵、馬嶋秀行、辻井博彦  
放医研、治療診断部

S. Yamada, R. Lee, K. Ando, S. Koike, K. Nojima, H. Majima, T. Nakano, and H. Tsujii (National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan).

Dose-fractionation regimes for HIMAC therapy of tumors are ultimately determined by the responses of normal tissues of patients. The survival of mouse jejunal crypt cells after multiple doses of carbon beams has been measured with microcolony technique. Effects of fractionated irradiation on jejunal crypts was studied by 3 fractions with 4-hours inter-fractional interval. Fractionated irradiation elevated survival of crypt cells. Steroid are currently used to treat radiation enterocolitis in humans. Intraperitoneal steroids or saline were given one hour before irradiation. Steroid protected jejunal crypt cells against damages by carbon beams after whole body and abdominal irradiation. Also steroid protect intestine against atrophy.

## 1. 研究の目的と意義

本研究では、重粒子線による腸管への分割照射の影響を明確にするとともに、腸管の障害に対するステロイドの防護効果を検討することを目的とする。

放射線による食道潰瘍等の消化管潰瘍は、難治性であり進行すれば出血、穿孔等の重篤な病態を引き起こすこともある。一方従来 high-LET の分割照射の効果は X 線等の low-LET に比べて低いとされていた。しかし、実際に臨床症例で検討すると同じ線量でも分割回数の少ない群に消化管潰瘍の発生が高い傾向が認められた。high-LET に対する分割照射の基礎的研究は皮膚ではあるが、消化管ではほとんどない。

今回マウス腸管を用い、その分割照射に対する影響を新しい方法を用い検討し、さらに実際に臨床で投与されている抗炎症作用を有するステロイドで、それらの障害を抑制できるか否かを検討する。

マウス腸管の障害の指標としては Crypt cell survival を用いる実験を行う。さらにステロイドを投与時期、期間、量、種類を変えて投与し、その防護効果を検討することにより、ステロイドの臨床における投与法を確立する。

前回までに以下のことを報告した。

! 17,50KeV/ $\mu$ m炭素線照射において、3分割照射によりクリプト細胞生存率に分割効果が認められた。またその分割効果はLETが高い程小さくなる傾向が認められた。

" Methylprednisolone 100mg/kg の投与にて、17,50KeV/ $\mu$ m炭素線照射ともにクリプト細胞生存率に対する防護効果が認められた。その防護効果は3分割照射および17KeV/ $\mu$ m (低LET) で高かった。

# Methylprednisolone 100mg/kg の投与にて、17,50KeV/ $\mu$ m炭素線照射ともに腸管死(LD50/7)に対する防護効果が認められた。その防護効17KeV/ $\mu$ m (低LET) で高かったが、分割回数に関しては、クリプト細胞生存率とは逆に分割回数の少ない方が(1回照射)高かった。

\$ 腹部単独照射でも Methylprednisolone 100mg/kg の投与にて、クリプト細胞生存率に対する防護効果が認められた。

% Methylprednisolone 100mg/kg の投与は、腫瘍の増殖には修飾作用を示さなかった。

今回は、腹部単独照射に対する影響と、腸管の長さについて検討をおこなった。

## 2. 研究経過と成果の概要

C3H マウスに対し、290MeV/n 炭素線の拡大

C3H マウスに対し、290MeV/n 炭素線の拡大ピーク(SOBP)を用い、1 回照射を施行した。照射 3.5 日後に空腸を摘出し、Crypt Cell Survival を測定した。ステロイド投与の修飾作用を検討するため、Metylprednisolone 100mg/kg を照射 1 時間前に腹腔内投与した。LET は 17,50KeV/ $\mu$ m にて炭素線を用い施行した。

腹部のみを照射するためコリメーターの幅を 2cm にし、マウスをネンブタールにて麻酔し固定板に固定した。ステロイド投与にて 17,50KeV/ $\mu$ m で全身照射における DMF は前回の報告より 1.27,1.15 であった。腹部照射では 1.13,1.09 とともに全身照射時よりも減少した。これらのことより、crypt cell survival は腸管局所だけでなく、全身の反応を反映している反応であり、ステロイドは全身・局所両者に作用し、防護効果を示すと考えられた。

次に照射後の小腸の長さを LET 17,50KeV/ $\mu$ m 炭素線照射において 1 回照射で測定し、さらにステロイドを投与した際の修飾効果を求めた。小腸の長さは、十二指腸も含め回盲部までとした。

LET が高い方が、小腸の萎縮は強くなった。この傾向は Crypt cell survival の結果と類似していた。またステロイドによる防護効果は 17KeV/ $\mu$ m (低 LET) では有意差はなかったが認められた。しかし、50KeV/ $\mu$ m (高 LET) では認められなかった。

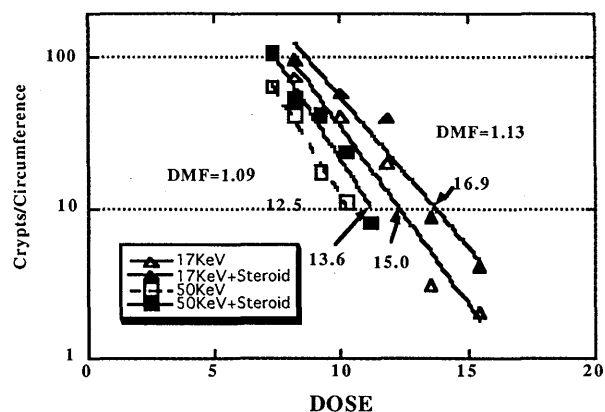


図1 腹部単独 1 回照射における  
Crypt Cell 生存率

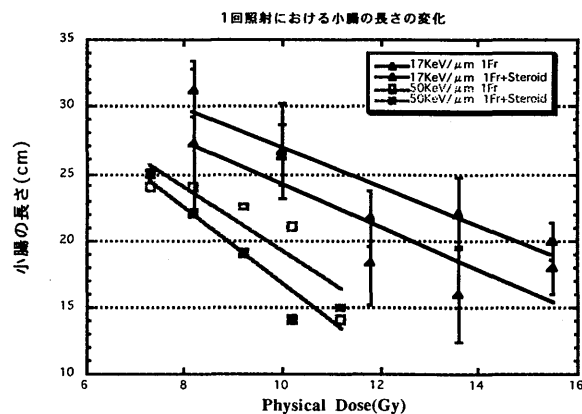


図2 照射後の腸管の長さ

中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討  
Impairments of central nerve system and cell activity in the mice  
after irradiation with carbon ions

(10B-223)

野島久美恵, 高井伸彦, 小池幸子

K. Nojima, N. Takai, and S. Koike.

Abstract

We investigated delayed and early consequences of brain damages caused by carbon ions. Brain of ddy male mice was locally irradiated with 290 MeV/u carbon ions. A Spread-Out-Bragg-Peak of 5-mm width was used to locally irradiate brain. At 36 hr after irradiation, mice irradiated with 1~10Gy showed marked deficits in water maze working memory task compared with age-matched controls. The impairment of the working memory expressed when the location of platform was moved from the standard position to non-standard position after mice memorized the location of the standard position.

1. 研究目的

放射線による脳及び中枢神経系組織に与える効果については今だ解決されていない点が多い。その要因として脳を構成する細胞が、細胞の種類によって放射線感受性に大きな相違があることがあげられる。そこで中枢神経系構成細胞の放射線感受性の相違を確認し、また中枢神経系に対しての炭素線照射による放射線影響が、記憶などの高次脳機能にどのような影響を与えるかについて検討することを目的とする。

2. 今年度の成果

昨年度までは、細胞レベルでの重粒子線の照射効果について検討してきたが、今年度は、個体レベルを中心にし、高次機能への影響について詳細に検討を加えた。

また、宇宙放射線による影響を推定するための Fe500MeV/u の 5 mm SOB P ビームを作製した。

昨年度までマウス頭部に C-290MeV/u の炭素線 30Gy を部分照射し、誘発される学習・記憶の早期ならびに晩発性放射線障害を検討した。

その結果、晩発期において参照記憶および作業記憶に著明な障害が発現しており、また組織学的検討を行った結果、記憶に重要であると考えられる海馬 CA1~3 領域の神経細胞数の減少が認められ、記憶障害と組織障害との関連性を示すことが出来た。

今年度は炭素線照射線量をさらに低く設定し、一旦記憶を獲得したマウスに対して、1~10Gy の局所照射を行い早期の記憶障害について検討を行った。結果として、1~10Gy 局所照射によって、短期記憶に分類される作業記憶に障害が発現することが判明した(図 1)。

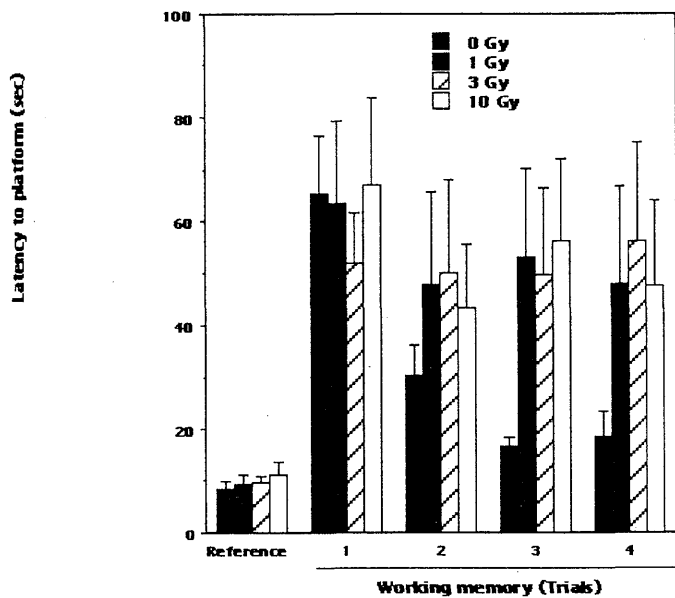


図1 炭素線 (1~10Gy) 照射により誘発される早期(36 時間後)の記憶障害  
縦軸はゴール到達時間, 横軸 Reference は照射後の記憶の保持能力を示しており, 1~4 はゴール位置を変更した際の照射後の Trial 数を示している.

図1より, Reference に示されるマウスの記憶の保持過程は, 炭素線 1~10Gy 照射により障害されないことが示された. しかしゴール位置を変更し作業記憶を検討した際, コントロール群 (0Gy) は Trial を重ねるごとに新たなゴール位置に到達する時間は短縮され, 3 試行目にはゴール獲得基準である 20 秒以内に到達したが, 照射群は 2~4Trial において, コントロール群よりもゴール到達時間が有意に増加していることが示された. さらに記憶障害と海馬神経細胞との関連について組織学的検討を行ったが, 照射群のコ

ントロール群との間に有意な変化は観察されなかった.

以上の結果から, 炭素線による脳局所照射(1~10Gy)は新規の記憶の形成過程に障害を与えるものの, 一旦形成また獲得した記憶には影響しないことが判明した. また記憶障害(作業記憶)と海馬神経細胞数との間に, 関連性が認められないことから, 脳機能の障害は細胞などの形態学的な変化だけでは測定することが出来ないことが推察された.

### 3. 発表

成果一覧に記載

放医研 (国際宇宙放射線医学研究センター)



## 重粒子線による白血病の発症とその機序

Effects of different quality of irradiation on hematopoietic system in mice:  
comparison between x-rays and heavy ion particle exposures  
(10B224)

川瀬淑子<sup>a</sup>、渡辺敏明<sup>b</sup>、明石真言<sup>a</sup>

Y. Kawase, T. Watanabe and M. Akashi

<sup>a</sup>Div. of Radiat Health, Natl Inst of Radiol Sci, <sup>b</sup>Dept. of Hygiene & Preventive  
Medicine, Univ. of Yamagata School of Medicine

### Abstract

Previously, we have reported that myeloid leukemias are induced with high incidence by x-irradiation in RFM/MsNrs male mice. In this study, we compared effects of x-rays and heavy ion particle exposure on induction of myeloid leukemias in those mice. The incidence of myeloid leukemia in mice exposed to a single 3 Gy x-ray irradiation was 11% (9/91), that in mice exposed to the same dose heavy ion particle carbon irradiation was 10% (9/90), and neon irradiation was 4.5% (7/156). In the mice with radiation-induced leukemia, those exposed to x-ray had a mean survival time of  $387 \pm 105$  days, while those exposed to carbon or neon beam survived for  $464 \pm 68$  and  $368 \pm 112$  days (mean  $\pm$  SD). There were no significant difference of either incidence of myeloid leukemias or survivals between x-rays and carbon irradiation groups. No characteristic difference was observed among the types of leukemias according to the FAB classification. Our results show that whole body exposure to heavy ion particle induces myeloid leukemias as well as x-rays.

### (1) 研究の目的

放射線は正常細胞に transformation を誘発させ、自律的増殖を引き起こす。放射線治療では、正常組織の被ばくを避けることは難しく、特に放射線の感受性の高い骨髄への影響を知ることは臨床的に大切である。これまでに、3 Gy X線全身一回照射を RFM/MsNrs ♂マウスに行い、高頻度に骨髄性白血病が発生する事を調べてきた。今回、重粒子線 (炭素線及びネオン線) による骨髄性白血病の発生に与える影響を X線と比較した。X線、炭素線、ネオン線をそれぞれ 3 Gy 全身一回照射し、各照射群から発生する白血病の発生率、発生時期、生存日数、ヒト骨髄性白血病分類 (FAB 分類) による病型を解析した。平成 12 年度は、ネオン線照射群及び X線照射群より発生した白血病マウスの凍結保存の脾臓細胞を同系マウスに移植し、それぞれの骨髄性白血病マウスの骨髄細胞もしくは脾臓細胞の染色体を分析し、X線照射群から発生した骨髄性白血病の核型とネオン線照射群の骨髄性白血病の核型と比較した。

### (2) 今年度の研究経過及び成果

今年度は、これまでにX線及びネオン線 3 Gy 照射群より発生した骨髄性白血病マウスの凍結保存脾臓細胞を解凍し medium で洗い同系マウスに白血病細胞を尾静脈より移植し、脾腫等白血病特有の兆候を確認し、頸椎脱臼により屠殺し、末梢血血球数のカウント、末梢血塗抹標本、骨髄細胞のサイトスピン標本等のライト・ギムザ染色、PO 染色を行い白血病を診断し、マウスの脾臓もしくは骨髄細胞（大腿骨、脛骨）を使い、G バンド法により骨髄性白血病マウスの核型分析を行っている。本来、primary leukemic cell で核型分析をしたかったが、死期に入った RFM/Ms 系白血病マウスの骨髄細胞が繊維化していたり dry tap で細胞回収、培養がしにくいこと、またネオン線照射より発生した白血病マウスが少なかったこと（7/156: 4.5%）もあり、primary leukemic cell の分析を切り換え、移植マウスの細胞で実行した。X線照射群より発生した白血病マウス細胞（2例）、ネオン線照射群より発生した白血病マウス細胞（3例）を現在、分析中である。

#### 成果発表

1. 川瀬淑子ら、放射線被ばく治療薬としての TPO の晩発影響. 第 63 回日本血液学会総会口頭発表予定. 2001.4
2. 川瀬淑子ら、線質の相違によるマウス骨髄性白血病の発生: X線及び重粒子線（炭素線とネオン線）日本放射線影響学会 42 回大会口頭発表. 1999. 9.
3. 川瀬淑子ら、X線被ばくマウスにおける TPO の血球回復動態に及ぼす効果. 日本放射線影響学会 41 回大会口頭発表. 1998. 12.
4. 川瀬淑子ら、線種の相違から見たマウス放射線誘発骨髄性白血病: X線及び重粒子線の比較. 日本放射線影響学会 40 回大会口頭発表. 1997. 11.
5. 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 38 回大会口頭発表. 1995. 11.
6. Kawase Y. et. al. Effect of human recombinant granulocyte colony-stimulating factor on induction of myeloid leukemias by X-irradiated in mice. Blood. 82:2163, 1993.

胎児期及び成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究  
Immuno-histochemical Study on the Effect of HIMAC Irradiation on the  
Brain of Fetal and Adult Rats  
(11B231)

高橋千太郎、久保田善久、孫学智 (放医研、第4研究グループ)

S. Takahashi, Y. Kubota, X. Sun

Abstract

Histological and ionic changes were investigated in rat brains after the irradiation of 290 MeV/ $\mu$  carbon beam of HIMAC at doses of 10-100 Gy for adults and 0.05-3 Gy for pregnant. Histological examination showed that necrotic tissue damage, hemorrhage in thalamus, and hyperplasia of blood vessel was induced at 8 or more weeks after 100Gy irradiation. The latency period became longer with lower doses of radiation. X-ray fluorescent analysis demonstrated a decrease in the concentration of K and P, and an increase in the concentrations of Cl, Fe, Zn in the damaged regions, but no significant changes was observed before 8 weeks after irradiation. Screening for the changes in gene expression using Clontech Atlas Rat c-DNA Expression Array (588 rat c-DNAs in total) indicated that the genes for glutathione S-transferase, MAP kinase kinase 2, secretogranin II precursor, proliferating cell nuclear antigen, Ras-GRF, and AP endonuclease were up-regulated, and nur 77 early response protein was down-regulated in the irradiated hemisphere compared with contra-lateral hemisphere

1. 研究目的

免疫組織学的並びに分析化学的な手法に

より HIMAC の重粒子線により誘発される成体並びに胎児の脳における放射線障害の発生機構について検討し、一般的な放射線誘発脳障害との比較を行うことを目的とする。また、HIMAC の重粒子線照射では、比較的限局された部位に高線量を与えることが可能なことから片側性に脳を照射したり、海馬などの特定部位のみを照射して障害を与えるようなモデル実験動物の作成の可能性を明らかにすることを目的とする。

2. 研究経過

平成 11 年度より実験を開始した。本年度は、引き続き、成体に関しては右半球のみの照射方法の確立、線量評価、長期間経過後の組織障害の解析に重点をおいて2回の照射を行った。胎児影響に関しては、大脳の発達に及ぼす影響を検討することとし、11B232 の井上班の小脳に関する研究と並行して照射を行なった。照射方法の確立と線量評価に関しては概ね、当初の目的を達し、学会発表を終え、論文を投稿中である。また、組織障害の解析は、影響が照射後長期間を経て発現するため、現在、病理標本の作成解析途上である。また、陽性対照群として、X線の照射や大脳動脈閉塞による虚血の影響と比較した。

3. 実験方法

胎児照射は、共同実験用として野島久美恵氏らが作成したラット全身照射ホルダーを用いた。0.05 -3.0Gy の線量で、SD 系ラットを妊娠 13.5 日に照射し、妊娠 18 日および生後 7,14 日に、脳を取り出し免疫組織学的に検索した。免疫染色の主なものは、

GFP、TUNEL、MD である。成体ラット (SD 系、年令 12-16 週令) の照射は、動物をケタラル・セラクター混液にて麻酔した後、固定板に垂直に吊り下げ、リーフコリメータを使って大脳右半球のみを照射した。照射は 5mmSOBP のビームを使用し、10, 20, 30, 50, 100Gy の照射を行った。照射後、経時的に、と殺し、大脳を常法にしたがって組織切片とし、種々の免疫組織化学的染色により組織の異常を観察した。また、一部の動物については、組織を薄切後 24 時間凍結乾燥し、蛍光 X 線分析装置の面分析機能を用いて組織中のイオン変動を測定するとともに、mRNA を抽出し、発現している遺伝子について市販のマクロアレーを用いて検索した。

#### 4. 結果と考察

##### (胎児の脳への影響)

X 線で影響が強く現れる妊娠 13.5 日の胎児の脳では、炭素線照射により X 線照射で見られるのとはほぼ同様の構造発生異常が認められた。現在のところ脳の構造異常に関しては HIMAC の粒子線照射にのみ特徴的な異常は見つかっていない。X 線による脳の発達障害では、神経細胞の脳室側から皮質側への移行阻害とそれに伴う異所性灰白質の出現が特徴であった。

##### (成体の脳における影響)

10-100Gy 照射された動物について、照射後の歩行様態や尾部牽引時の旋回反応等から照射の神経学的な影響について、昨年度からの観察例を含め、経過を観察中であ

る。50 及び 100Gy の照射群で照射後早期に歩行異常や旋回などの神経学的異常を呈する個体が観察された。これより低い線量では、このような神経症状の発現時期が照射後 15 週以降となり、その症状も軽微であった。組織学的には、図 1 に示したように、照射部位での組織の壊死、周辺部での血管の拡張、視床付近での出血が特徴的であった。これらの観察結果は、また、従来の X 線照射に伴う組織損傷と近似していた。

蛍光 X 線による照射部位のイオン状態のモニターでは、照射後短時間で健常側と照射側の大脳組織において有意なイオン組成の変化は認められなかった。このことは、陽性対照群とした大脳動脈閉塞による虚血病変と極めて対照的であり、HIMAC 照射では虚血病変と異なり照射後短時間では、神経細胞死が顕著に出現しないことが推察された。Atlas Array (c-DNA 数=588) を用いた検討では、照射を受けた患側で、健常側に比べ glutathione S-transferase, MAP kinase kinase 2, secretogranin II precursor, proliferating cell nuclear antigen, Ras-GRF, and AP endonuclease の発現の増大が、nur-77 early response protein の発現低下が認められた。

#### 5. 謝辞

HIMAC の照射に関して放医研国際宇宙医学研究センター、野島久美恵氏、高井伸彦氏のご指導を賜りましたことに感謝します。

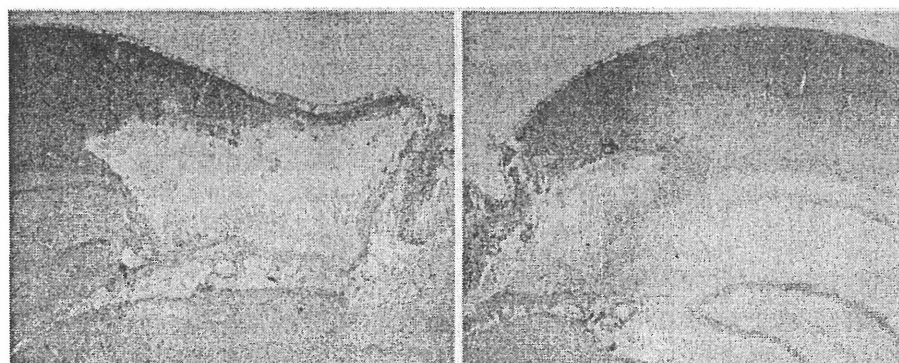


図 1 右脳半球に HIMAC の 100Gy を受けたラットの大脳皮質と海馬。照射側では、広範な組織の壊死とその周辺部での血管増生がみられた (図の左)。図の右は反対 (健常) 側である。

ラット小脳の発達に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較  
A Comparison of Effects between Accelerated Heavy Ion Irradiation  
and X-Irradiation on the Development of Rat Cerebellum  
(11B232)

井上 稔<sup>a</sup>、高橋千太郎<sup>b</sup>、久保田義久<sup>b</sup>、早坂 静<sup>a</sup>、村田善晴<sup>a</sup>  
M. Inouye, S. Takahashi, Y. Kubota, S. Hayasaka and Y. Murata

Abstract

The purpose of the present experiment is to compare the effects of 290 MeV/u carbon-ion irradiation and X-irradiation at very low doses on the cell mortality of developing rat cerebellum. Pregnant rats were exposed to either carbon-ion irradiation or X-irradiation at single doses of 10, 20, 30, 50, 100 or 200 mGy on day 21.0 of gestation (3 rats for each treatment group). Additional 3 pregnant rats were sham-treated. Their fetuses were removed 6 hr after exposure and processed for light microscopy. Sagittal sections of the cerebellum were examined for cell death in the external granular layer. The incidence of dead cells among 2,000-4,000 external granule cells of the primordial culmen was calculated. Even 20 mGy irradiation of both species resulted in cell mortality significantly higher than that of the sham-group. With increasing dose the cell mortality was linearly raised. The formula of the regression line of the cell mortality as a function of carbon-ion absorption dose (20 - 200 mGy) was  $y[\%] = 0.0251x[\text{mGy}] + 0.0656$  ( $r^2 = 0.968$ ); that as a function of X-ray dose was  $y[\%] = 0.0181x[\text{mGy}] + 0.0659$  ( $r^2 = 0.906$ ). Thus, the present experiment showed that the effect of carbon-ion irradiation is similar to that of X-irradiation on cell mortality, and 1.39 times (0.0251/0.0181) stronger than that of X-irradiation.

ラットが妊娠末期～新生仔期の発生段階に低LET放射線に被曝すると、発生中の小脳外顆粒層に細胞死が起こることが知られている<sup>1,4)</sup>。本研究の目的は、放射線の急性傷害としての小脳外顆粒層の細胞死を指標として、炭素イオン線とX線の影響を

比較して、宇宙での高エネルギー重粒子線被曝の影響を推定するものである。

宇宙放射線は、電磁波や、多種類の原子核などの粒子から成っている。重い原子核による重粒子線の割合は、陽子線やヘリウムイオン線に比べて少ないが、与えるエネルギーが高いことから、宇宙放射線の生体影響のうち半分程度は重粒子線の影響によると考えられている。宇宙船搭乗員の被曝線量率は、最大1 mSv/日であると報告されている。そこで、X線やγ線のような低LET (linear energy transfer) 電磁放射線に対して感受性が高く、極めて低線量の被曝でも光学顕微鏡的に検出可能な細胞死が現れる未分化神経細胞を用いて mGy レベルの重粒子線の影響を検討した。我々は、ラットの脳原基の外顆粒細胞が、炭素イオン線被曝によっても同様の細胞死を起こすことを確認しているので (Inouye et al. 1999)、今回はこれを計数し、炭素イオン線とX線のあいだの線量-効果関係を比較した。

方 法

重粒子線として、エネルギー 290 MeV/u、LET 50 keV/μm、6-cm spread out Bragg peak の炭素イオン線を用いた。X線は、140 kVp、5 mA、0.5mm Cu + 0.5 mm Al フィルターを使用した。Slc:Wistar ラット (SPF) の妊娠 21 日に、炭素イオン線あるいはX線を 10 mGy、20 mGy、30 mGy、50 mGy、100 mGy および 200 mGy 照射した。発達中の小脳外顆粒層に放射線による細胞死が最も多く観察されるのは照射 6 時間後であるから<sup>1,4)</sup>、それぞれ 6 時間後に胎児を取り出して固定した。小脳を切り出し、正中部の矢状断パラフィン切片 (厚さ 3 μm) を作製してヘマトキシリン-エオシン染色を施し、倍率 750 倍の光学顕微鏡下に、1 例につき虫部山頂原基の外顆粒細胞 2,000 ~ 4,000 を観察して細胞死の頻度を計数した。

Table 1. The incidence of dead cells among 2,000-4,000 external granule cells of the primordial culmen of the cerebellum.

	Sham		X-rays		Carbon-ions	
Dose	0	10 mGy	20 mGy	10 mGy	20mGy	
Fetuses	13	15	14	13	15	
Mean	0.294 %	0.299 %	0.407 %*	0.288 %	0.541 %*	
Range	0.101 - 0.449	0.137 - 0.460	0.166 - 0.599	0.195 - 0.461	0.295 - 0.846	

\* Significantly different from the sham group ( $p < 0.05$  by both Mann-Whitney U test, and by Student's t test after arcsin transformation of the variables to approximately normal distribution).

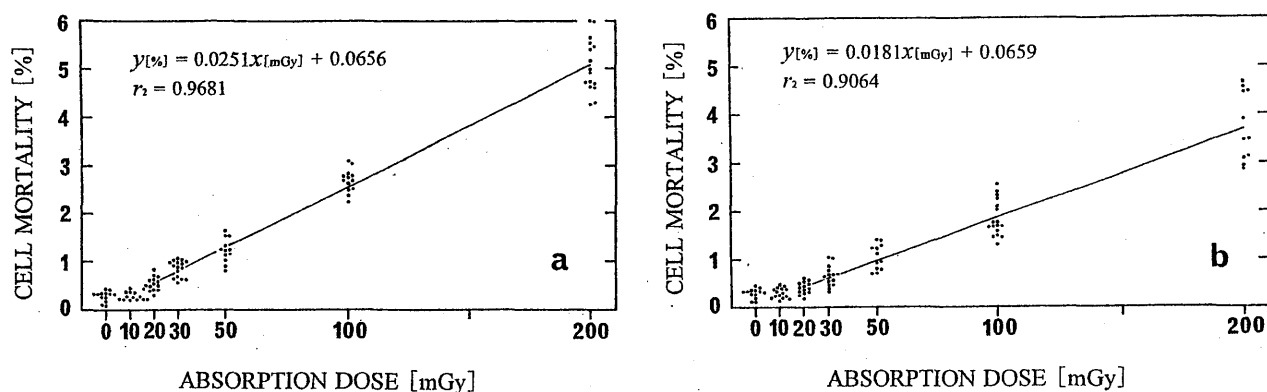


Fig. 1. The incidence of dead cells among external granule cells of the primordial culmen of the cerebellum, and the regression lines as a function of carbon-ion irradiation dose (a) and as a function of X-irradiation dose (b).

### 結果と考察

炭素イオン線、X線ともに20 mGy以上の照射による細胞死頻度は対照より有意に高くなった (Table 1)。炭素イオン線20 mGy以上の、吸収線量と細胞死頻度との線量-効果関係は直線回帰でき、細胞死頻度 [%] を  $y$  として、吸収線量 [mGy] を  $x$  とした回帰直線の式は、 $y = 0.0251x + 0.0656$ 、 $r^2 = 0.9681$  となった (Fig. 1a)。いっぽうX線20 mGy以上の吸収線量と細胞死頻度との回帰直線は、 $y = 0.0181x + 0.0659$ 、 $r^2 = 0.9064$  となった (Fig. 1b)。このことから、低線量の炭素イオン線が、発達中の小脳外顆粒細胞に急性死を引き起こすという影響は、X線の影響と極めて似ていることが明らかとなった。しかし、炭素イオン線とX線それぞれの線量-効果関係を表す、2つの回帰直線の傾きの比は、 $0.0251 \div 0.0181 = 1.39$  となり、この影響では、炭素イオン線がX線の1.39倍強い影響をもつことが示された。本実験結果は、X線のような低LET放射線が中枢神経の発達に及ぼす

影響について検討された多くの研究結果から、重粒子線の影響を推定する有効な資料となる。

### 引用文献

- 1) Inouye M, Kameyama Y. J Radiat Res 24: 259-269, 1983.
- 2) Inouye M., Kajiwara Y, Hirayama K. J Toxicol Environ Health 33:47-56, 1991.
- 3) Inouye M, Tamaru M, Kameyama Y. Int J Radiat Biol 61:669-674, 1992.
- 4) Inouye M, Yamamura H, Nakano A. J Radiat Res 36:203-208, 1995.

### 成果発表

- 1) Inouye M, Hayasaka S, Takahashi S, Kubota Y, Murata Y. Environ Med 43:69-71, 1999.
- 2) Inouye M, Takahashi S, Kubota Y, Hayasaka S, Murata Y. J Radiat Res 41:303-311, 2000.

a 名大環境医学研

b 放医研第4研究グループ

胎生期マウス大脳皮質層構築期の遺伝子発現に  
低線量重粒子線照射が与える影響の解析  
Changes of Gene Expression  
in Embryonic Mouse Cerebral Cortex exposed to Heavy Ions

(12B-234)

伏木 信次<sup>a</sup>, 矢追 毅<sup>a</sup>, 野島 久美恵<sup>b</sup>

S. Fushiki<sup>a</sup>, T. Yaoi<sup>a</sup> and K. Nojima<sup>b</sup>

**Abstract**

To elucidate the effects of heavy ions on the development of murine cerebral cortex in terms of gene expression, we have attempted to study changes of gene expression in irradiated fetal brains by using a novel 2-dimensional electrophoresis method for cDNA, called RLCS (Restriction Landmark cDNA Scanning).

At first, we obtained the RLCS profiles from the fetal mouse brains exposed *in utero* to 0.5Gy of X-ray. In X-irradiation, total numbers of RLCS spots showing some changes was 13,274, nine of which showed up-regulation, whereas 14 down-regulation. We are now underway for cloning those spots to identify genes involved.

In the next step, we plan to obtain the RLCS profiles from the fetal mouse brains exposed *in utero* to 0.5Gy of carbon beams and compare the profiles with those for X-irradiated fetal brains.

Comparative studies on gene expression between fetal brains exposed to X-rays and those to carbon beams would provide valuable information in evaluating biological effects of different sources of radiation.

**研究の目的**

これまでに我々は、胎生期の低線量電離放射線照射が大脳皮質の神経細胞移動に抑制的

影響を及ぼすこと、さらにこの影響は大脳皮質の細胞構築異常として生後も永く残ることをこれまでに明らかにしてきた。一方、低線量重粒子線照射では移動抑制効果よりも細胞死を誘導する効果の方が優勢であるという、予備的知見を得ていた。そこで、マウス胎仔脳に対する低線量重粒子線照射が及ぼす生物学的影響、とりわけ大脳皮質層構造構築期にある神経細胞への影響について、遺伝子発現状態の変化に着目して、低線量電離放射線照射の場合と比較することを目的とした本研究に着手した。

**今年度の研究成果**

**材料と方法**

妊娠 14.5 日目の雌マウス (C57/BL6) を対象とする重粒子線全身照射を HIMAC 炭素線 (290MeV/u, LET50keV/ $\mu$ m) を用いて、線量 0.5Gy で施行した。1回の照射においては、3~5 匹の妊娠マウスを用いた。また、電離放射線照射群についても線量 0.5Gy で同様に施行した。またコントロールとして非照射群を用意した。

照射後 6 時間の時点で取り出したのち液体窒素にて迅速凍結した胎仔全脳から、AGPC 法によって total RNA を抽出し、Dynabeads (dT)<sub>25</sub> を用いて、poly(A)<sup>+</sup>RNA を調整した。次に、照射群と非照射群の遺伝子発現状態を

比較するため、cDNA2次元電気泳動法に基づくRLCS法によって遺伝子発現プロファイルを作成した。まず、poly(A)+RNAを鋳型にして、ビオチン修飾と制限酵素 *Not I* 認識配列を5'末端に導入したオリゴ(dT)プライマーをもちいて、Gubler and Hoffman法によって2本鎖cDNAを作製した後、ランドマークとする6塩基認識制限酵素によって消化し、切断端を特異的にRI標識した。次に、poly(A)を含む最も3'端のcDNA断片のみを回収し、チューブ型アガロースゲル電気泳動にて1次元目のサイズ分画を行った。その後、5塩基認識制限酵素 *Hinf I* にて、分画されたcDNAをゲル中で消化し、非変性ポリアクリルアミドゲルにて、2次元目の電気泳動を行った後、X線フィルムに露光した。このようにして作製されたプロファイルでは、1 cDNA種が1 spotとして提示される。そして、各 spotのシグナル強度は1 cDNA種の発現量を反映するので、X線照射群および非照射群のプロファイル間で、シグナル強度の異なる spotを、照射によって発現変動する遺伝子の候補として検索した。

## 結果

今年度は、照射による遺伝子発現状態を比較するためのRLCSプロファイルを、X線照射群・非照射群について作製した。1次元目制限酵素としては25種類が利用可能であるが、今年度は、うち10種類を用いた。プロファイル像の一例を図1に示す。HIMAC照射群については、プロファイル作製に必要な十分なRNAサンプルを調整し保存している。

2群間での比較の結果、表に示すように、胎生14.5日目のマウス全脳において発現している1万3274 cDNA種について、全部で

23 cDNA種が低線量X線照射によって変動することを見出すことができた。このうち発現が上昇するものが9種、低下するものが14種であった。図2に、これら変動する spotの例を示す。

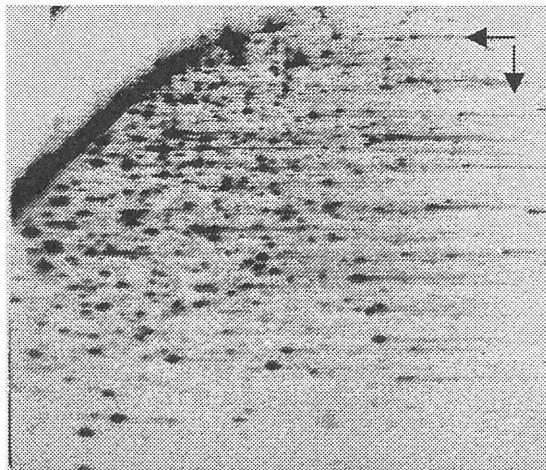


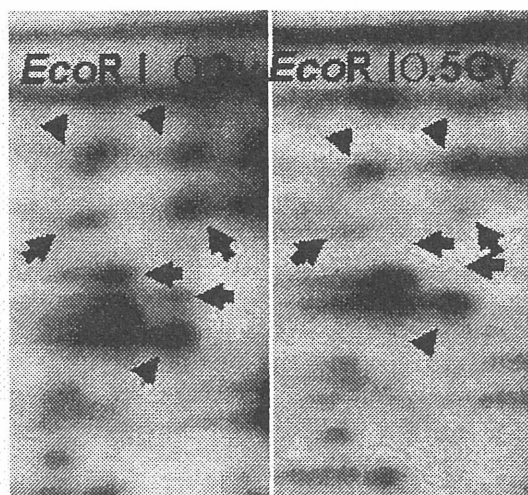
図1. 胎生14.5日マウス全脳（非照射群）におけるRLCS profile。水平方向は1次元目。垂直方向は2次元目。用いた制限酵素は、それぞれ *Nco I* と *Hinf I*。

表. 胎生14.5日目マウス全脳のRLCS profileにて検出された全 spot 数および低線量X照射に応答する spot 数

1D Restriction Enzyme	The Number of Up-regulated Spots	The Number of Down-regulated Spots	Total Number of Spots on each Profile
<i>Avr II</i>	1	1	1215
<i>Bam HI</i>	0	0	788
<i>Bgl II</i>	0	0	1319
<i>BspE I</i>	2	1	1141
<i>BspH I</i>	2	0	1372
<i>BsrG I</i>	0	0	1217
<i>EcoR I</i>	2	4	2007
<i>Hind III</i>	0	6	1806
<i>Nco I</i>	1	1	1204
<i>Nhe I</i>	1	1	1205
<b>total</b>	<b>9 (0.07%)</b>	<b>14 (0.11%)</b>	<b>13274</b>



図2. *EcoR*I によるプロファイルで検出された、X線照射によって発現抑制のかかる spot . 矢印が変動する spot を、矢頭は変動していない spot を示す.



## 考察

近年になって、大脳皮質層構造異常を示す、いくつかの自然発症マウスの遺伝子変異が相次いで報告され、大脳皮質の神経細胞移動は、胎生期におけるある種の遺伝子群の機能発現によって制御されていることが明らかになりつつある。このことから、低線量電離放射線照射の神経細胞移動抑制効果は、遺伝子発現状態の変化に基づくものであることが予想される。そこで、本研究は、RLCS 法と呼ばれる分子生物学的手法により、発現変動する遺伝子を網羅的に検索し、それらの変動を低線量重粒子線照射と比較しようとするものである。このような遺伝子レベルの解析は、生体への重粒子線影響評価の新しいアプローチであり、これを通じて、LET の異なる放射線の低線量照射における生物学的影響の違いを、多くの遺伝子群における発現状態の差異という形で分子レベルの変化に還元し得るかどうかの評価が可能となろう。

今年度は、優に1万種を超える遺伝子の発現状態をプロファイル化し、まず比較対照の基礎となる低線量X線照射による変化を評価した。本モデル系における包括的な遺伝子発現状態の評価は、今回の報告が初めてである。ここでは、全発現遺伝子中の0.2%が低線量X線照射により変動すると見積もられた。私たちは、末梢神経系の損傷修復過程での遺伝子発現変動をRLCS法で解析し、最も大きな変化を示した術後5日目まで全発現遺伝子中の1.3%を占めたことをすでに報告した。これに比し本実験系で変動する遺伝子種は格段に少ない。その理由は二つ想定される。一つは、用いた線量では細胞死を引き起こさう程の強い刺激が細胞に加わっていないということであり、二つ目は、放射線照射により移動を抑制される大脳皮質神経細胞は脳全体からすれば一部であるが、ここでは全脳をサンプルとしているため、見かけ上、変化している遺伝子数を過小評価している可能性がある。

今後は、細胞死を誘導する効果が優勢であるHIMAC照射群のプロファイルを複製し、3群間での比較を行い、LETの異なる放射線の低線量照射によりもたらされる生物影響の違いに対応する遺伝子種が存在するか否かを、まず明らかにする。次に、RLCS法では、spotに対応するcDNA断片のクローニングが容易に行えることから、異なる線量の低線量照射によって発現制御を受ける遺伝子がどのような機能を担った遺伝子であるかの解明をめざす。また、同定された遺伝子群を放射線影響の観点からどのように応用できるかについても、今後、検討を進めたい。

<sup>a</sup>京都府立医大・老化研・病態病理

<sup>b</sup>放医研・国際宇宙

# 重荷電粒子線による放射線宿酔動物モデルの作成

Development of an animal model for heavy ion radiation-induced  
nausea and vomiting

(12B235)

大和谷 厚、山本浩一

A. Yamatodani and K. Yamamoto

## Abstract

In the research of nausea and vomiting using experimental animals, rats and mice were not used because they do not vomit. We have previously reported that pica, an eating disorder evaluated by the kaolin consumption, was a behavioral index of nausea and vomiting in rats. We have also observed mice show pica after administration of emetogenic agents. The aim of this study was to establish an animal model of radiation-induced nausea and vomiting using pica in mice.

Mice were placed in the cage with free access to kaolin and food pellets. To quantify the exact kaolin consumption, we prepared kaolin pellets mixed with 0.5% carmine, a dye not absorbed from gastrointestinal tract. We collected feces of each mouse individually for three days after total body irradiation (TBI) at 12Gy and determined carmine excreted in feces by spectrophotometry. The kaolin consumption was calculated by the carmine contents in the feces. TBI caused significant increase in kaolin consumption. These results indicated that radiation-induced pica could be a behavioral index of radiation-induced nausea and vomiting in mice.

## 1. 研究目的とこれまでの研究経過

放射線治療において放射線照射から約 1 時

間後に生じる悪心・嘔吐などの上部消化器症状を放射線宿酔と呼ぶ。この症状は致死的ではないが、ときに治療拒否を訴えるほどの患者に耐え難い苦痛を与える。陽子線を含めた重粒子線は X 線と違い、優れた空間線量分布を有するために、正常組織への影響を最小限に抑えつつ、深部に存在する病変に対して線量を集中させることができる。しかし、臨床研究で粒子線治療においても放射線宿酔が現れる。放射線宿酔は放射線によって上部消化管粘膜内に存在するクロム親和性細胞から遊離したセロトニンが近傍の 5-HT<sub>3</sub> 受容体と結合することにより発症すると考えられているが、詳細な機序は未だ明らかになっていない。放射線宿酔の予防法・治療法を検討する上で、動物を用いる基礎実験が不可欠であるが、実験に汎用されるラットやマウスなどの齧歯類動物は嘔吐しないため、この領域の研究には用いることは少なかった。しかし、ラットに抗癌剤・催吐作用のある薬物を投与するとカオリンなどの通常の餌としては異常なものを摂取する行動（パイカ）が現れることが知られている。そこで、重粒子線による放射線宿酔を齧歯類を用いて研究するために、まず X 線照射後のカオリン摂取量をラットの放射線宿酔の指標として応用できるか否かを検討した。

8 週齢 Wistar 系雄性ラット（日本 SLC）をカオリン・餌・水が自由に摂取できる個別ケ

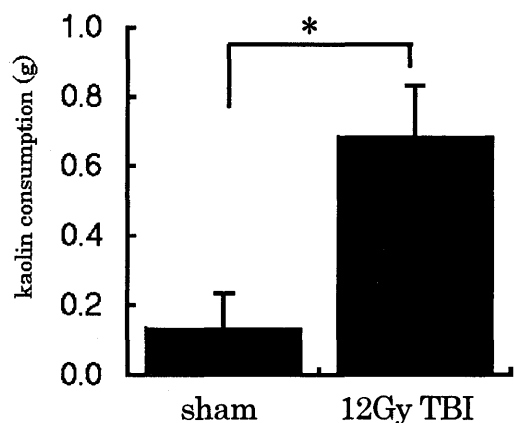
ージ内に收容し、7 時点灯-19 時消灯の明暗サイクル下で飼育した。購入翌日より約1週間 X 線照射用ホルダーでの拘束環境に馴化させ、リニアック（三菱電機：EXL-6SP）からの4MV X 線で全身照射（2-8Gy）と、腹部と頭部に照射野を限局する部分照射（4Gy）を行い、照射前後のカオリン摂取量の比較を行った。さらに、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬（オンダンセトロン 2 mg/kg）の放射線照射 30 分前投与が4Gy の全身照射によるパイカ行動を抑制するか否か検討した。この結果、全身照射により線量に依存したカオリン摂取量の増加が見られた（sham: 0.05±0.03g, 2Gy: 0.38±0.09g, 4Gy: 1.27±0.32g, 8Gy: 3.55±0.58g）。部分照射では両群ともカオリン摂取量は照射後に増加したが、その増加は頭部照射では軽微にとどまり、腹部照射でより顕著に現れた（頭部: 0.06±0.01g, 腹部: 0.37±0.05g）。また、オンダンセトロンの前投与は照射によるカオリン摂取量の増加を有意に抑制することができた（対照: 1.49±0.33g, オンダンセトロン: 0.75±0.11g）。

## 2. 今年度の研究経過と成果

ラットと同じマウスも抗癌剤などによりパイカが現れ、制吐剤の投与によりパイカを抑制できたことから、今年度はマウスが放射線宿酔のモデル動物となりうるか否かについて検討した。動物モデルとしてマウスを用いることができれば、受容体など情報伝達系が欠損した遺伝子改変マウスを利用することができ、放射線宿酔の発症メカニズムを分子レベルで解明することが期待できる。しかし、抗癌剤であるシスプラチンや催吐作用のあるアポモルヒネを用いた予備実験においてマウスのカオリン摂取量はラットの約 1/4 と極めて少なかったため、摂取量の正確な測定は極めて困難であった。そこで、体内に摂取されても吸収されずに糞便中に排出される赤色色素であるカルミンを配合したカオリンペレットを作成し、催吐性刺激後の糞便からカルミンを

抽出し、抽出液の吸光度を測定することにより精度よくかつ簡便にカオリン摂取量を定量する方法を提案し、マウスにおける放射線照射後のパイカを定量した。

8 週齢 ICR 系雄性マウス（日本 SLC）にリニアックからの X 線 12Gy を全身に照射した後、カルミンを 0.5% 配合して作成したカオリンペレットと餌を自由に摂取できるケージに收容した。照射後3日間の糞便を全て回収し、0.15M 水酸化ナトリウム溶液で糞便からカルミンを抽出し、抽出液の 550 nm における吸光度を測定し、カオリン摂取量を推定した。この結果、コントロール群では 0.13±0.09g であったカオリン摂取量は X 線照射群では 0.68±0.14g と X 線照射によって有意に増加することを認めた（図 1）。以上の結果より、糞便中のカルミンを測定する方法を用いることにより、マウスにおける放射線宿酔の研究が可能であることが確認できた。今後、実際に重荷電粒子線をマウスに照射し、パイカの線種・線量依存性や照射部位を頭部・腹部に限局して照射部位依存性の確認を行う予定である。



\* p < 0.05

Fig.1 Kaolin consumption in mice

**重粒子線による生殖細胞突然変異の研究**  
**Germ-cell mutations induced by heavy ion beam**  
**(12B-236)**

清野 洋<sup>a</sup>、島田 敦子<sup>b</sup>、野島 久美恵<sup>c</sup>、嶋 昭紘<sup>a,b</sup>

Y.Seino, A.Shimada, K.Nojima, and A.Shima

**Abstract**

Adult males of the Medaka fish (*Oryzias latipes*) the HNI strain (wild type: +/+; +/+; +/+; +/+; +/+) exposed to 4.75 Gy or 8.07 Gy of 290MeV/u carbon ion beam (LET 13keV/um) were mated with non-irradiated females of the T5 strain (tester: *b/b; i<sup>b</sup>/i<sup>b</sup>; lf/lf; wl/wl; gu/gu*).

Dominant lethal (DL) rate, Total mutation (TM) rate, which includes lethal mutants, and Viable mutation (VM) rate in the F1 embryos were examined. Based on these data, tentative RBE values were calculated using our own gamma-ray data as references.

**1) 研究の目的**

重粒子線は高 LET 放射線であり、その生物学的効果は一般に  $\gamma$  線や X 線などの低 LET 放射線と比べて大きいことが知られている。培養細胞を用いた細胞致死率・突然変異率や、個体レベルでの発ガンや放射線障害については比較的多数の報告がある一方で、遺伝的・継世代的影響をもたらす生殖細胞に対する影響についての報告は少ない。

本研究は生殖細胞に生じた突然変異が特定座位法により高い精度で検出でき、且つ  $\gamma$  線や ENU などの変異原についてデータ蓄積があるメダカ (*Oryzias latipes*) を用いて、重粒子線により生殖細胞に誘発される突然変異について基本的な理解 (線量効果関係・RBE 値等) を構築することを目的としている。

**2) 実験材料及び実験方法**

細胞培養用プラスチックフラスコ (50ml) に HNI 系統 (野生型近交系、+/+; +/+; +/+; +/+; +/+) の雄メダカ成魚を 4 匹ずつ入れ、HIMAC 生物照射室で重粒子線を全身照射した。照射翌日より T5 系統 (テスター系統、*b/b; i<sup>b</sup>/i<sup>b</sup>; lf/lf; wl/wl; gu/gu*) の雌メダカと交配させ、F1 胚を得た。体色に関する 5 つの遺伝子座について、F1 胚の表現型スクリーニングを行い、\*優性致死率・総突然変異率・生存突然変異率を求め、 $\gamma$  線によるデータと比較し RBE を算出した。

\*メダカ特定座位法では、従来からマウス等の特定座位法で用いられている生存突然変異 (Viable mutation: VM) に加え、総突然変異 (Total mutation: TM) という新たな指標が導入されている。これはメダカの場合、標識遺伝子座に生じた突然変異が胚の段階で検出可能であることから、発生途中で優性致死 (Dominant lethal: DL) となる変異個体も含めた突然変異を指す。

**3) 今年度の経過と今後の予定**

今年度は 290MeV/u 炭素線の MONO ビーム入射平坦部 (LET13keV/um) を用いた。第 1 回目のマシンタイムでは HNI 系統の雄 40 匹に 8.07Gy、第 2 回目は同 36 匹に 4.75Gy を照射した。各照射実験で得られたデータを Table.1 に示す。照射後 1-3 日に得られた F1 胚を精子期照射、4-9 日を精細胞期照射、30 日以降を精原細胞期照射とする。

Dose	Observed embryo	Dominant lethal(DL)		Total mutation(TM)		Viable mutation(TM)		
		Dead embryos	DL rate	Total mutants	TM rate( $\times 10^{-3}$ )	Viable mutants	VM rate( $\times 10^{-3}$ )	
0Gy	(Historical data)	27,870	700	0.0251	4	0.0363	0.00834	
4.75Gy	Sperm	893	290	0.353	42	10.4	1	0.377
	Spermatids	1,600	394	0.225	64	8.56	6	1.06
	Spermatogonia	2,348	304	0.112	32	2.98	3	0.031
8.07Gy	Sperm	1,081	630	0.605	121	24	0	0
	Spermatids	2,331	940	0.457	176	17.6	4	0.717

\*8.07GyのSpermatogoniaはサンプル不足のためデータ無し

Table.1 290MeV/u 炭素線(LET 13keV/um)

得られたデータのうち、優性致死率及び総突然変異率について線量効果関係を $\gamma$ 線と比較し、線形回帰計算から RBE 値の概算を試みた(Fig.1)。精子・精細胞期照射群については、優性致死率の RBE 値(1.1~1.2)と比較して総突然変異率の RBE 値(1.5~2.1)は高かった。以上のことから、重粒子線は低 LET 放射線である $\gamma$ 線とは異なった生殖細胞突然変異誘発作用をもたらすことが示唆された。来年度以降は

① 290MeV/u 炭素線の低線量域についてのデータ収集と、より正確な RBE 値の算出

② 突然変異体 DNA の分子生物学的解析  
 ③ SOBP ビームを用いての突然変異率・優性致死率の LET 依存性の解析  
 等をテーマとして研究を進めていく予定である。

- a. 東大・院・新領域
- b. 東大・院・理学系
- c. 放医研・国際宇宙

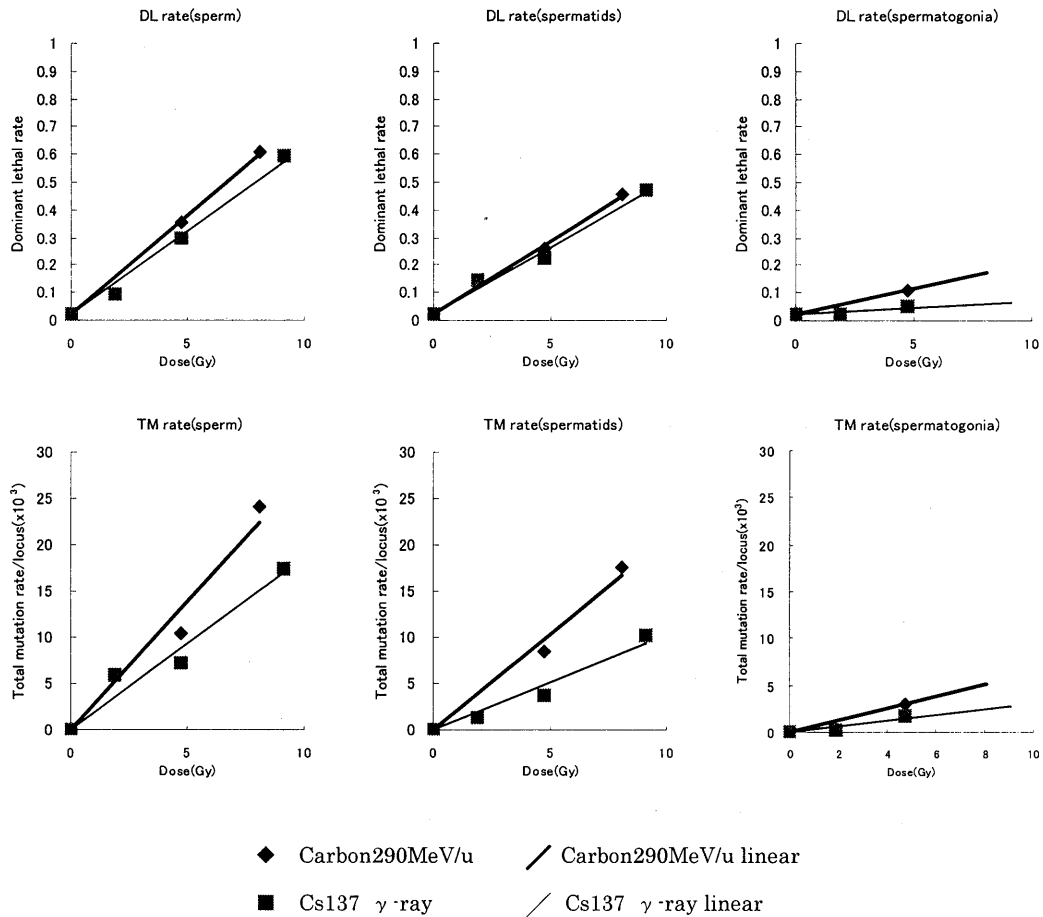


Fig.1 線量効果直線

# 細胞周期G<sub>0</sub>→S期間における重粒子線の細胞進行に対する影響

## Effects of Heavy Ion Beam on Cell Cycle Progression from G<sub>0</sub> to G<sub>1</sub>/S Phase

(10B315)

川崎祥二<sup>1)</sup>、川崎淳一<sup>2)</sup>、松本英樹<sup>3)</sup>、大原 弘<sup>2)</sup>、加納永一<sup>3)</sup>、澁谷光一<sup>1)</sup>、  
浅海淳一<sup>4)</sup>、黒田昌宏<sup>5)</sup>、平木祥夫<sup>5)</sup>、古澤佳也<sup>6)</sup>

S. Kawasaki<sup>1)</sup>, J. Kawasaki<sup>2)</sup>, H. Matsumoto<sup>3)</sup>, H. Ohara<sup>2)</sup>, E. Kano<sup>3)</sup>, K. Shibuya<sup>1)</sup>,  
J. Asami<sup>4)</sup>, M. Kuroda<sup>5)</sup>, Y. Hiraki<sup>5)</sup>, Y. Furusawa<sup>6)</sup>

When random population cells were exposed to radiation, disturbance of cell progression was observed; specially G<sub>2</sub>-block was largest magnitude in cell cycle. G<sub>2</sub>-block was 12 hours in NIH3T3 cells. On the other hand, G<sub>0</sub> cells were made by serum deprivation of 2% calf serum for 6 days. G<sub>1</sub>/S phase cells were 11 hours after fresh medium containing 10% calf serum. When G<sub>1</sub>/S border cells were exposed to 6Gy of X-rays or 4.3 Gy of carbon beam, entry time were no change. However, when cells of 0, 4, 7 hours after the serum stimulation were exposed to 6Gy of X-rays or 4.3 Gy of carbon beam, moving out to S stage were delayed about 2 hours. Effects of X-rays of 6 Gy was about similar magnitude to that of 4.3 Gy of carbon beams of LET 13 keV/μm.

目的 細胞は放射線を照射されると細胞周期の進行が大きく変動することは良く知られている。特に、G<sub>2</sub>期に見られるG<sub>2</sub>ブロックは最も大きく現れる、しかしながら、放射線障害からの回復はG<sub>1</sub>期に起きることが報告されている。我々はNIH 3T3細胞を用いG<sub>0</sub>細胞を作成した。この細胞は血清刺激によりより11時間後にはS期に到達する。ここでは細胞周期のG<sub>0</sub>からS過程で放射線を照射し、S期に進入する細胞を測定し、この過程における周期進行の乱れ乱れが生じるかどうかを検討した。

間の細胞をG<sub>1</sub>/S期細胞とした。放射線 今回は150kVp X線 6Gy、及び290 MeV炭素線 (13keV/μm)4.3Gyを照射した。図1に示すようにG<sub>0</sub>からG<sub>1</sub>/S期の各時間に放射線を照射した。G<sub>0</sub>細胞を血清刺激後4、7、11時間に放射線を照射し 血清刺激後11時間を0時間として各時間の細胞をエタノール固定した。放射線照射は室温で行うためそれぞれの実験に非照射のcontrol群を付した。フローサイトメトリー 固定細胞はPI染色後EPICS Profile IIにてDNAヒストグラムを求めた。得られたヒストグラムから細胞周期の分画を算出した。

材料及び方法 細胞 マウスNIH3T3細胞を使用した。培養 培養液にはDMEM+10%CSにて継代培養した。G<sub>0</sub>細胞は2%CSにて6日培養した。G<sub>0</sub>細胞を10%CSにて刺激後11時

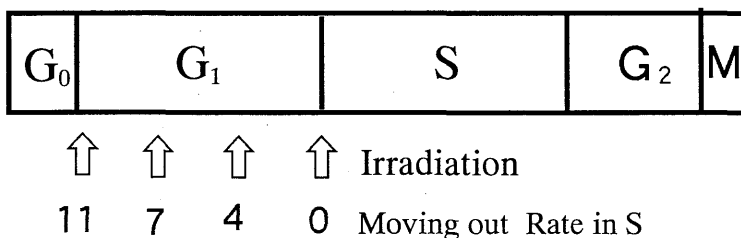


Figure 1 Protocol of experiments of disturbance of progression from G<sub>0</sub> to G<sub>1</sub> induced with irradiation

結果

1 random population における150kVp X線6 Gyの影響 random population に6Gyを照射すると強いG<sub>2</sub>Blockが観察され、照射12時間後に解除された。

2 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>/S期における150kVpX線の影響 血清刺激後0、11時間にX線6.0Gyを照射し、細胞のS期への移行率を観察した。0時間(G<sub>0</sub>細胞)照射ではS期への移行がcontrolと比較して約2時間遅れていた。11時間(G<sub>1</sub>/S期)の場合では移行の遅延は認められなかった。

3 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>/S期における炭素線の影響 炭素線4.3Gyを血清刺激後4、7、11時間に照射すると4、7時間に照射すると約2時間の遅延が認められたが、11時間(G<sub>1</sub>/S期)では遅延は観察されなかった (図1-3)。

考察

G<sub>0</sub>からS期への進行過程での放射線の作用を観察した。G<sub>1</sub>/S期にX線、炭素線を照射すると両者共に遅延は起こらなかった。しかしながら、G<sub>1</sub>/Sボーダーより4時間、7時間前に照射すると約2時間の遅延が観察された。X線6Gyと炭素線4.3Gyはほぼ同程度の効果で逢った。一方、G<sub>1</sub>期の進行遅延はG<sub>2</sub>-Blockに比して小さかった。

- 1) 岡山大学医学部医用放射線科学、
- 2) 岡山大学大学院理学研究科生体制御科学、
- 3) 福井医科大学放射線基礎医学、
- 4) 岡山大学歯学部歯科放射線学、
- 5) 岡山大学医学部放射線医学
- 6) 放射線医学研究所国際宇宙放射線医学研究センター

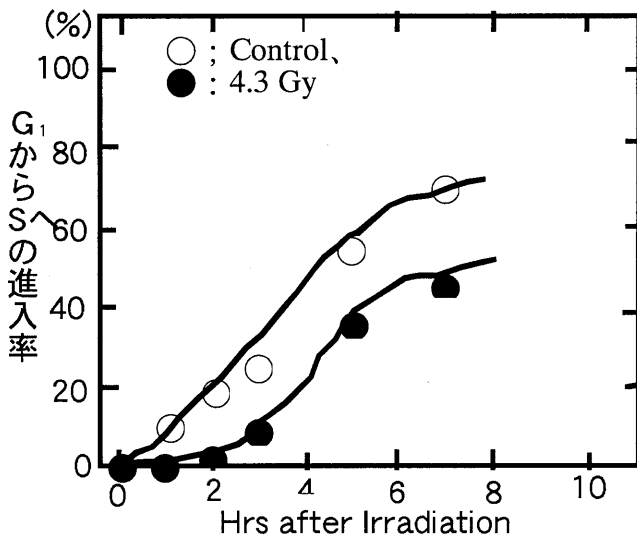


Figure 3 Rate of moving out from G<sub>1</sub> to S phase exposed to 4.3Gy of 290MeV carbon beam(LET 13 keV/μm) in NIH3T3 cells. Cells at 4 hrs after stimulation of 10 per cent serum were irradiated.

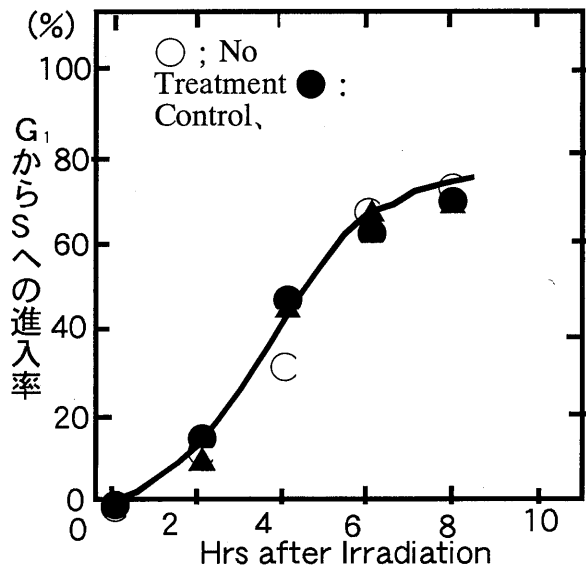


Figure 2 Rate of moving out from G<sub>1</sub> to S phase exposed to 4.3Gy of 290MeV carbon beam(LET 13 keV/μm) in NIH3T3 cells. Cells at 11 hrs after stimulation of 10 per cent serum were irradiated.

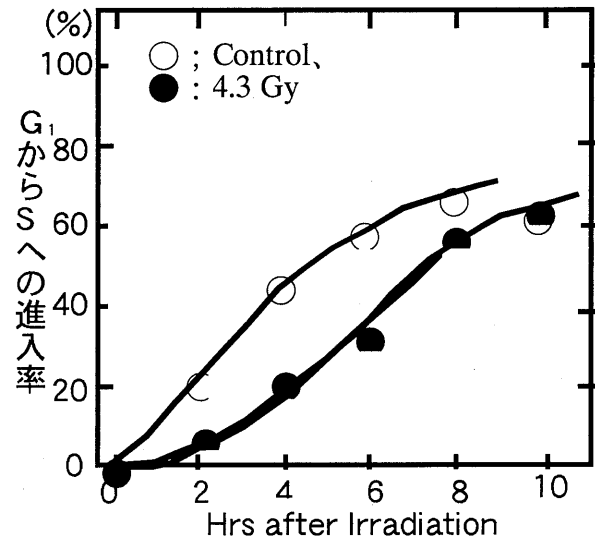


Figure 4 Rate of moving out from G<sub>1</sub> to S phase exposed to 4.3Gy of 290MeV carbon beam(LET 13 keV/μm) in NIH3T3 cells. Cells at 7 hrs after stimulation of 10 per cent serum were irradiated.

## Effects of Radioprotectors (e.g. RibCys & Ascorbate) on Induction of Mutations in Cultured Cells by Carbon Beams

Experiment number: 11B 319

CA Waldren<sup>a</sup>, A Ueno<sup>a</sup>, D. Vannais<sup>a</sup>, Y Zhang, K. Tatsumi<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, JC Roberts<sup>c</sup>

**Abstract:** Several radical scavenging chemicals including dimethylsulfoxide (DMSO), n-acetylcysteine (NAC), ascorbate (AsA) and RibCys [2,S-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-(R)-ca-riboxylic acid] were evaluated for their ability to alter the genotoxicity (lethality and mutagenicity) of high LET carbon beam (290 MeV/:, LET = 100 KeV/ $\mu$ m). Of these, AsA (5 mM) appeared to be the most promising in that it reduced mutant yields without affecting survival. NAC and RibCys also showed promise. The maximum reduction in mutant yield with the protocols used for AsA was about 50%. Asa effectively reduced mutation even when added after irradiation. Our working hypothesis is based on work of Koyama et al. <sup>1</sup> who found that IR, in their case X-rays could induce stable organic radicals, which were inactivated by AsA, which were especially important for mutagenicity, and, by implication, the carcinogenicity of ionizing radiation.

The objectives of these experiments was to determine the effect of various radical scavengers including dimethylsulfoxide (DMSO), n-acetylcysteine (NAC), ascorbate(AsA) and of RibCys [2,S-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-(R)-ca-riboxylic acid] on the lethality and mutagenicity of carbon beam (290 MeV/:, LET = 100 KeV/:m). These experiments are important because travelers in space will be exposed to radiations of about this LET, and they will provide data to help predict possible risk of secondary tumors in patients who have been treated with these kinds of radiations.

### Requisite properties of protective chemicals include:

1. Tolerated by humans at doses that reduce radiation-induced mutation.
2. Reduce the yield of mutants ( $M_F$ ) by more than it increases survival.

Our earlier work carried out at HIMAC and elsewhere indicated that all of the chemicals mentioned above provided at least some level of

protection against radiation-induced mutation, but that RibCys and AsA best met the requirements listed above.

Mutagenicity and lethality, collectively termed 'genotoxicity' was measured in human-hamster hybrid  $A_L$  cells as described <sup>2-12</sup>. These cells contain a normal set of Chinese hamster (CHO) chromosomes plus a single human chromosome 11. Chromosome 11 encodes genes for human cell surface antigens that provide useful markers of mutation. The principal marker used is the *CD59* gene which encodes the human surface antigen CD59. (Note this antigen has previously been called  $a_1$ , S1 and MIC1). Inactivation by mutation of the *CD59* gene or of CHO genes involved in expression of the CD59 antigen renders  $CD59^-$  mutant cells impervious to killing by anti CD59 monoclonal antibody E7.1 + rabbit serum complement which kills all  $CD59^+$  wild-type cells. Mutant fractions ( $M_F$  = number of  $CD59^-$  colonies) number of cells inoculated) are determined simply by counting the number of colonies that form in the presence of E7.1 + complement at each dose of radiation. The mutant yield ( $M_Y$ ) of a particular agent is the initial slope of the curve obtained by plotting  $M_F$  vs dose. Yields of radiation-induced  $CD59^-$  mutants are 100 - 300 times greater than for other commonly used genetic loci such as HPRT. The increased sensitivity is because of the difference in the size of mutations that can be detected at the two loci, and not due to any inherent mutagenic hypersensitivity of  $A_L$  cells. The  $CD59^-$  phenotype can result from mutations ranging in size from one or a few base pairs of DNA to deletions of more than 140 mbp, whereas mutations at the HPRT locus larger than about 1 mbp (mega base pair) are lethal to cells so affected and are not, therefore, detected as mutants. The capacity to detect both small and large mutations is especially important to studies with high LET radiation which is known to produce both intragenic and chromosomal mutations, especially the latter, and because mutations of all sizes are involved in carcinogenesis. The relatively high yield of  $CD59^-$  mutants also facilitates detection of changes in the numbers and kinds of mutants that might be caused by antimutagens.

Two protocols were used for exposure to radiation (IR) and antimutagen: (1) pre-during-post protocol and (2) post-only protocol.

Protocol 1) Incubate 4 hr. Add drug—Incubate 1 hr—IR—Incubate 1 h-- remove drug and re-incubate

Protocol 2) Incubate 4hr—IR, Incubate 3 hr—Add



drug—Incubate 16 hr, remove drug and re-incubate

As shown in Fig. 1, AsA had little effect on survival of  $A_L$  cells exposed to LET = 100 carbon. The curves were the same for Protocols #1 and #2. As shown in

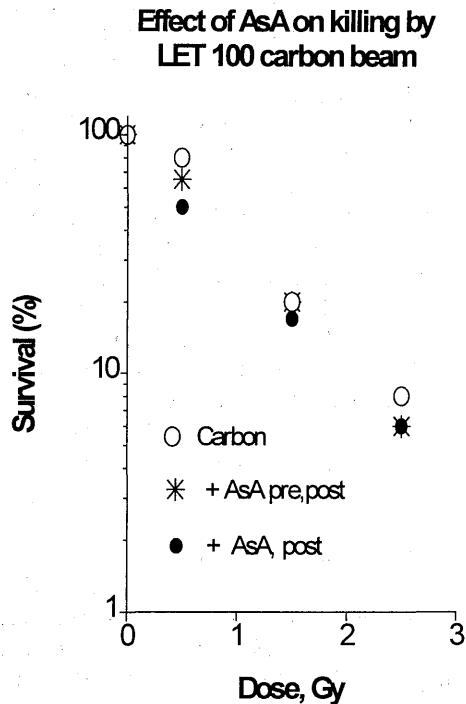


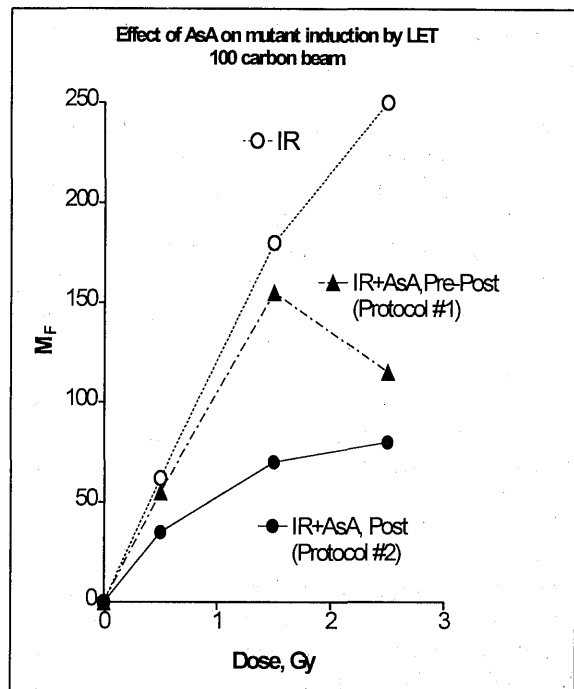
Figure 1. Survival curve of  $A_L$  cells irradiated with Carbon beam (LET, 100) in the presence and absence of AsA (5mM). The survival was the same when AsA was added by Protocol #1 or Protocol #2

As a working hypothesis we explain the above results based on the results of Koyama et al.,<sup>1</sup> who showed that ionizing radiation can induce long-lived radicals which are mutagenic and which can be neutralized by AsA, but not by DMSO (dimethyl sulfoxide). The half life of these stable organic radicals, as measured by electronic spin resonance (ESR), was >20h. Our results support the hypothesis suggested by Koyama et al. that these radicals appear to be more mutagenic than lethal, whereas hydroxyl radicals which are readily scavenged by DMSO (dimethyl sulfoxide), are be more lethal than mutagenic.

Other explanations such as IR-induced mutagenic repair or alterations in cell cycle progression are possible and are being investigated.

Also supported by NIH/NCI36447, NASA NSCORT W19133.

Fig. 2, Protocol #2 (post AsA only) was more effectively reduced mutation than Protocol #1. An interpretation of this result stemming directly from work of Koyama et al., is that IR induces long-lived radicals that can be neutralized by AsA.



Mutant dose response curves for  $A_L$  cells irradiated with Carbon beam (LET, 100). (□) Carbon alone; (▲) Asa (5mM), Protocol #1; pre-post. (●) Asa (5mM), protocol #2, post addition.

Future plans include using fractionated low doses of carbon, other regimens of AsA exposure, and combinations of AsA plus other chemicals such as NAC or DMSO will be employed to try to maximize mutant induction. We hope also to carry out ESR measurements to measure levels of long-lived organic radicals in cells irradiated with various antimutagens.

<sup>a</sup>Department of Radiological Health Sciences, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523 (USA). <sup>b</sup>Division of Biology & Oncology, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 9-1 Anagawa-4, Inage-ku, Chiba 263, Japan. <sup>c</sup>Department of Medicinal Chemistry, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112 (USA).

## Reference List

1. S. Koyama, S. Kodama, T. Matsumoto, T. Miyazaki, M. Watanabe, *Mutation Res.* 421, 45-54 (1998).
2. C. A. Waldren and I. Rasko, *Radiat. Res.* 80, 224 (1980).
3. C. A. Waldren, in *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*, Vol. 8., F. J. de Serres, Ed. (Plenum Publ Corp, New York, 1983), Chap. 8, pp.235-260.
4. C. Waldren, L. Correll, M. A. Sognier, T. T. Puck, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 83, 4839-4843 (1986).
5. C. A. Waldren et al., *Mutation Res.* 425, 29-46 (1999).
6. T. K. Hei, S. X. Liu, C. Waldren, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 95, 8103-8107 (1998).
7. L.-J. Wu et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 96, 4959-4964 (1999).
8. T. K. Hei, L. X. Zhu, C. A. Waldren, *Molecular Mechanisms in Radiation Mutagenesis and Carcinogenesis* 1-6 (1993).
9. A. Kronenberg et al., in *Molecular Mechanisms in Radiation Mutagenesis and Carcinogenesis*, K. H. Chadwick, R. Cox, H. P. Leenhouts, J. Thacker, Eds. (EC), Luxembourg, 1994).
10. H. Zhou et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 97, 2099-2104 (2000).
11. A. B. Wilson et al., *Somat. Cell Mol. Genet.* (2000). In press
12. Waldren, C. A., Ueno, A., Vannais, D. B., Kraemer, S. M., Lenarczyk, M., Zhang, Y., Kronenberg, A., Davies, A., and Hei, T. K. A brief look at some *in vitro* tests of genotoxic effects of ionizing radiation: Experience with the A<sub>L</sub>-CD59 assay. Moriarty, M., Mothersill, C., Seymour C., Edington, M., Ward, JF., Fry, RJM. *Radiat Res: 2, Congress Proceedings (11th Int Congress of Radiation Research, Dublin, Ireland, (1999), 527-530. 2000. Lawrence, Kansas, Allen Press, Inc.*

# 重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル (重粒子線の線種および線質と障害からの回復)

## Repair from Heavy-Ion Induced DNA Damage Revealed by Differences of Radiation Quality and Ion-Species (12B-320)

古澤佳也<sup>a</sup>、青木瑞穂<sup>a,b</sup>、内海博司<sup>c</sup>、大塚健太郎<sup>d</sup>、月原一浩<sup>d</sup>、  
檜枝光太郎<sup>d</sup>、船田文<sup>e</sup>、佐藤一史<sup>e</sup>、高倉かほる<sup>e</sup>

Y. Furusawa, M. Aoki, H. Utsumi, K. Ootsuka, K. Tsukihara,  
K. Hieda, A. Funada, K. Sato, K. Takakura

To determine radiobiological mechanisms and repair efficiencies of DNA double-strand breaks as (dsb) a function of LET and/or ion-species, HSG (human salivary gland tumor) and DT40 (chicken leukemia B) cells were exposed to heavy-ion beams obtained from HIMAC. The LET dependences of cell killing on the knockout mutant cells of DNA-dsb repair genes (*ku70*<sup>-/-</sup>, *rad54*<sup>-/-</sup>, *ku70*<sup>-/-</sup>*rad54*<sup>-/-</sup>, and the parent DT40), and that of PLDR and SLDR in HSG cells were investigated.

LET dependencies of repair from DNA-dsb in DT40 cells showed a big difference revealed by the difference in presence or absence of sister chromatid and repair genes in the cell. A usual LET-RBE relationship was observed in repair sufficient cells, but no peak of RBE was found in repair deficient cells. This suggests that the peak of the RBE caused by misrepair of DNA dsb. LET dependency of SLDR on HSG cells determined by X-ray following exposure of different high-LET as primary irradiation was difficult to find. This may caused that the SLD in the cell produced by the penumbra of the ion-beam.

### 1. 研究の目的および年次計画

重粒子線による癌治療では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。重粒子線の線質は加速された粒子の種類またはその有効電荷および加速エネルギーによって異なり、さらに重粒子線特有のトラック構造による時間的および空間的線量分布の違いが生物効果に影響すると考えられる。また重粒子線が体内を通過する過程で発生する二次粒子も生物効果に寄与し、これらは細胞内で複雑に分布する。また線質によって DNA の初期損傷が量・質ともに異なり、損傷の固定や修復が異なるため、重粒子線の生物効果を評価するためには、可能な全ての粒子についての生物効果が明らかにされている必要がある。この課題ではこういった粒子線の物理的パラメータと、その線質の違いによる生物効果(致

死、増殖抑制、アポトーシス、DNA 損傷やその修復など)の違いに関して研究を行う事を目的としている。尚、この課題は4年目に相当すると判断されたため、LET-RBE、-OER に関しては発表論文としてまとめ[1-3]、本年度より未解決の部分を新規課題(12B320)「重粒子線の線種および線質と障害からの回復」として改め、特に本年度は課題申請書の研究計画(2)「修復と RBE」について重点的に研究を行った。平成13年度はこれを継続すると共に、LET の異なるビームの相乗効果とトラック構造と生物効果の関係に注目した研究を行う予定である。

### 2. 今年度までの研究経過および成果

研究計画(1)「LET-RBE、-OER」に基づき、昨年度までに<sup>3</sup>He-、<sup>12</sup>C-、<sup>20</sup>Ne-ion、について粒子種によって異なる LET 依存性を細胞致死[1]とアポトーシス[2]に関して明らかにしてきた。さらに<sup>28</sup>Si-、<sup>40</sup>Ar-、<sup>56</sup>Fe-ion にイオン種を拡張して RBE と酸素効果の LET 依存性を明らかにした[未公表]。またこれらの結果から LET と RBE の関係をフィットさせる関数を提案し、この関数の3つのパラメーターが加速粒子の原子番号又は質量数であらわせる事を明らかにした[3]。

研究計画(2)「修復と RBE」に関して、2種類の DNA 二本鎖切断修復遺伝子をノックアウトさせた鶏白血病 B 細胞株を用いて修復による RBE の LET 依存性を検討した結果、DNA の初期損傷から生物効果のエンドポイントの間に横たわる修復機構のブラックボックスの中身が説明出来るようになりつつある。亜致死損傷(SLD)や潜在的致死損傷(PLD)と呼ばれ実体が不明確であった損傷の分子レベルでの

理解が進み、PLD は全ての二本鎖切断であり、SLDR はそのうち相同染色体が存在する場合の二本鎖切断であること、浸透圧処理などで観察される早い潜在的致死損傷回復(PLDR)は相同組換修復(homologous recombination; HR)による回復であり、コンフルエントな細胞で見られる遅い PLDR は非相同末端結合修復(non-homologous end-joining; NHEJ)によることなどが明確になってきた[5]。細胞の致死の機構には DNA 二本鎖切断修復 ; HR と NHEJ が大きな役割を果たすが、修復の効率は HR で非常に高く NHEJ では低く、またそれらの間に競合があること、放射線感受性の細胞周期依存性の原因は姉妹染色分体有無と HR 修復系の働きが関与する事などが示唆された。また LET 依存性に関して通常みられる RBE の極大は DNA 二本鎖切断の誤修復によって形成される事が示され、古典的放射線生物学の考えを一步前進させる結果が得られている。来年度は DT40 細胞の FISH プローブが開発されたので、染色体レベルでの修復について実験を行う予定であり、11B419 課題 (分担者、代表 ; 田内) で用いる同細胞の HPRT 遺伝子による突然変異スペクトルの研究と併せてこれらの DNA 二本鎖切断修復の LET 依存性の研究を進展させる予定である。

さらに、腫瘍細胞 HSG を用いた PLDR と SLDR の LET 依存性の検討を始めた。PLDR についてはコンフルエント条件を巧く作ることが出来なかった。SLDR については、教科書的には高 LET では修復が無い小さいと記述されているが、これは高 LET 放射線では生存率曲線は直線となって SLDR を観察するための生存率曲線の肩が無くなるため検出不能となる。このため2度目の放射線として低 LET の X 線を用い、最初に重粒子線で照射した時に出来た損傷の SLDR を検出する事を試みた。結果はまだ不十分で、さらに詳細な検討が必要であるが LET が 13~400keV/ $\mu$ m の重粒子線および X 線の照射によって出来ると考えられる SLD に対して、2度目の照射による X 線の生存率曲線の肩ははじめから X 線のみ照射した場合の肩の大きさの約 80%であって、最初の放射線(重粒子線または X 線)による SLD の LET 依存性は観察されなかった。これは

Katz らの表現を借りて、ion-kill の起こった部分(トラック構造の core に相当する部分によって起こった損傷)ではほとんどが致命的で回復は困難であり、修復処理によって変化は起こらない。また gamma-kill の起こった部分(penumbra の相当する部分による損傷に起因する部分)では X 線と同じように修復が可能であると考えれば説明可能である。

研究計画(3)の「相乗効果」については一昨年の予備実験の結果から、まずは比較的低エネルギー(100-200MeV/u)の Fe-ion でより詳細に実験を行う必要が示唆されていたが、本年度は Fe-200MeV/u のマシンタイムが少なく、また実験を行う余裕が無かったため、来年度以降に持ち越される事になった。

一方、放医研で計画されているマイクロビームの予備試験として、日本原子力研究所高崎研究所の共同利用で重粒子線マイクロビームの実験を開始したが、拡大ランダムビームを CR39 トラックデテクター上の細胞に照射し、その生物効果と通過粒子数の関係を検出する系の開発を行った。非常に予備的ではあるが系自体はほぼ完成し、データを得ることが可能であることが判ったので、来年度の研究計画に盛り込んだ。

### 3.発表

- [1] Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., *et al.* (2000) Inactivation of Aerobic and Hypoxic Cells from Three Different Cell Lines by Accelerated  $^3\text{He}$ -,  $^{12}\text{C}$ - and  $^{20}\text{Ne}$ -Ion Beams. *Radiat Res* **154**: 485-496.
- [2] Aoki, M., Furusawa, Y., and Yamada, T. (2000) LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells. *J Radiat Res* **41**: 163-175.
- [3] Furusawa, Y., Aoki, M., Kanai, T., *et al.* (2000) A method to estimate cell killing induced by heavy ions as a function of ion species and LETs. In: *Exploring Future Research Strategies in Space Radiation Sciences*. pp.104-109, Iryokagakisha, Tokyo.
- [4] Furusawa, Y. (2001) LET and repair of DNA double-strand break. *Jpn J Cancer Clin* **47**(1): 13-16 (in press).
- [5] 内海博 (2000) 古典的放射線生物学を分子レベルでどこまで語れるか? -電離放射線の生物影響とDNA 2重鎖切断の修復機構-。放射線生物研究 **35**: 268-283.

放医研・国際宇宙<sup>a</sup>、千葉大院・自然<sup>b</sup>、京都大・原子炉<sup>c</sup>、立教大・理<sup>d</sup>、国際基督教大・教養<sup>e</sup>

放射線防護剤によるマウス及びマウス血液細胞への高 LET 放射線からの  
防護効果の検討  
(12B-326)

野島久美恵

K.Nojima

Abstract)

In this study, we investigated whether a similar phenomenon is induced by a dose of 3 Gy X-rays which damages the hematopoietic tissue and induces leukemia at maximal incidence(30%) within 2 years after irradiation. We investigated effects of hematopoietic cell damage after whole-body irradiation. WBC number were

decrease 2 days after irradiation, its recovered control level from 20days after irradiation. GM-CFU in bone marrow and in spleen were decrease 2 after irradiation, and its recovered from 10 days after irradiation and its reached control level were from 14days after irradiation.

But this results shown a tendency to determine a radiation effects of hematopoietic cell recovery in mice, because it was only one examination.

## 1. 研究の目的及び年次計画

宇宙環境や原子力施設における放射線事故により生物に影響を及ぼす放射線の中には高 LET 放射線が含まれている。これらの高 LET 放射線が生物に与える影響は  $\gamma$  線や X 線などより大きいことが報告されている。また、放射線に被ばくした生体の造血細胞やリンパ球は放射線の線量に応じて減少することが知られている。このような放射線による血球細胞の減少を軽減するために各種の放射線防護剤による

生物効果を検討することを目的とする。

平成12年度は、C3Hマウスに炭素線を1 Gy、3 Gyそれぞれ1回照射し照射後、経日的にマウスを屠殺し、血球細胞の増減および造血幹細胞(GM-CFU)の増減について検討を行った。

## 2. 現在までの研究経過と成果の概要

我々は、C3HマウスがX線照射1回照射により線量依存性に骨髄性白血病を発症することを見いだした。(Rad.Res.1991)このとき白血病の発症率が最も高かったX線3 Gyに着目し、照射後の単球・顆粒球造血幹細胞(CFU-GM)の動態について検討を行った結果、照射後1日目でコントロールの5%以下まで下がりその後照射後10日目まではほとんど回復しない。照射後10日目以降急激に回復し始め14日目でコントロールレベルまで回復することがわかった。12年度は、HIMACの炭素線(LET13 keV/ $\mu$ m)を用いて、C3Hに3 Gy、1 Gyをそれぞれ1回照射し、照射後の血中の白血球や、脾臓、骨髄中の造血幹細胞の回復動態について、経日的に観察した。

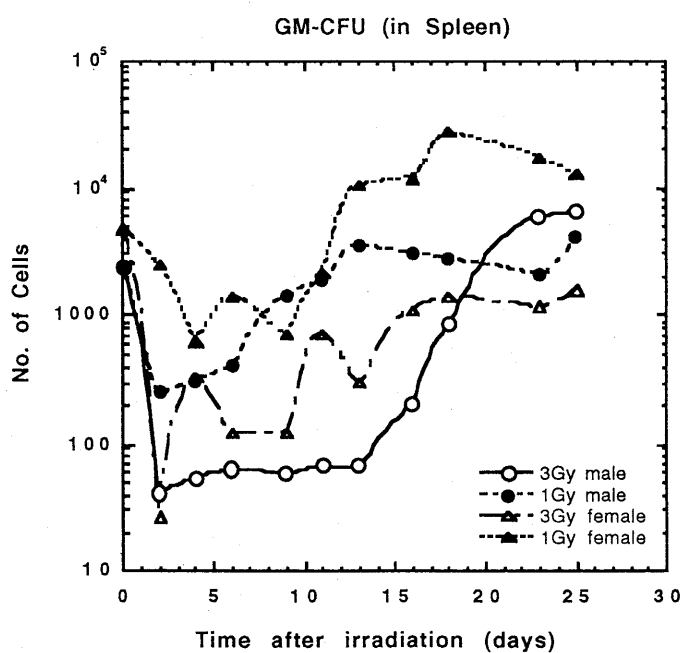
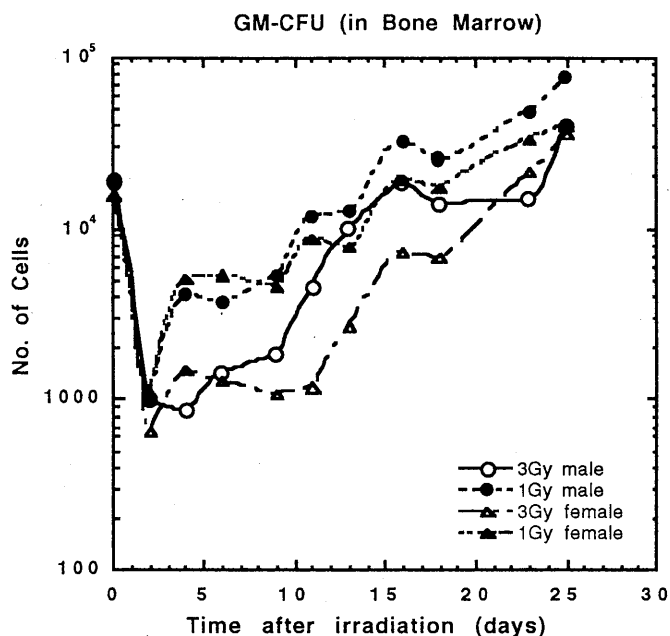
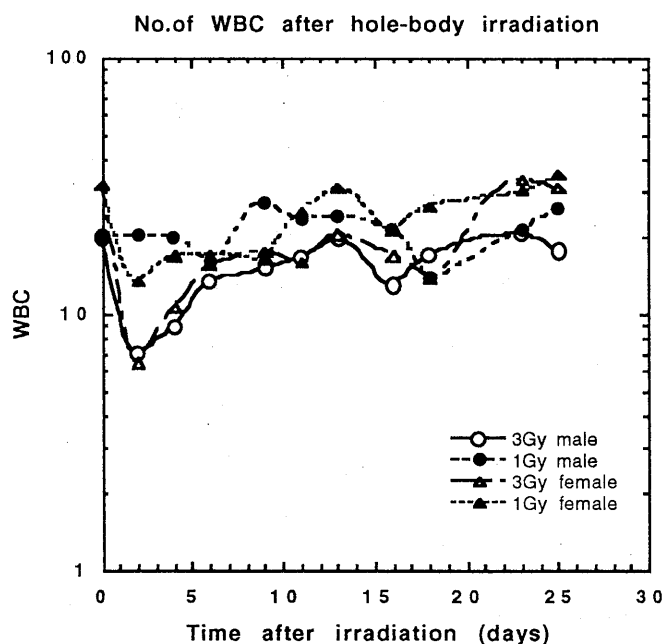
結果は、まだ1回分(各2匹ずつ)のデータしかないので、傾向がつかめた程度である。白血球数は雄、雌とも3 Gy照射後一過性に低下し、正常レベルに回復するのは照射後20日目以降である。骨髄細胞中や脾臓細胞中のGM-CFUの数も同様の回復傾向を示す。1 Gy照射では、白血球数

の変化はさほど顕著に認められなかった。しかし、骨髄細胞中の GM-CFU は照射後低下し回復は 3 Gy より早く始まり照射 14 日目にはコントロールレベルに達する。脾臓細胞中の GM-CFU の数の回復動態も骨髄細胞とほぼ同じ傾向を示すが、雄に比べて雌の方が放射線による障害が軽度であるような傾向であった。年度末に追加実験を行って、3 月中に 2 回目のデータが出る予定である。

### 3. 発表

初年度につき成果発表に至るまでのデータが十分にそろっていなかった。

放射線医学総合研究所国際宇宙放射線医学研究センター



# 重粒子線による DNA 主鎖切断誘発機構の研究 Mechanism of DNA strand-break induction by heavy ions

(10B-413)

小西輝明<sup>a</sup>、檜枝光太郎<sup>a</sup>、佐藤幸夫<sup>b</sup>、安田仲宏<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>  
T. Fujisaki, K. Hieda, T. Takemura, M. Tanikoshi, H. Yamashita, Y. Sato,  
N. Yasuda, K. Amemiya and Y. Furusawa

## Abstract

High-LET heavy ions are more efficient than low-LET radiation in the induction of DNA double-strand breaks (dsb). The ratio of dsb to single-strand breaks (ssb) is higher for densely ionizing radiation than for sparsely ionizing radiation. However, even for Fe ions with LET of several thousands keV/ $\mu\text{m}$ , dsb/ssb ratios not exceeding a few tenths have been reported. We have measured this ratio in solution DNA exposed to carbon ions at positions near the Bragg peak. Carbon Ions with 6 MeV/n from the Medium-Energy Beam Course at the NIRS were extracted into air through a thin metal foil. The particle fluence was directly measured by CR39 track detector. Closed circular pBR322 plasmid DNA was used, and dsb and ssb were quantitated by electrophoretic separation and ethidium bromide staining of the DNA. Our results indicate the dsb/ssb ratio is about 2 for carbon Ions close to the Bragg peak.

## 1. 研究目的

ブラッグピーク近傍で DNA 主鎖切断の作用断面積を測定した。一般に、重粒子線の生物効果はイオン固有効果と二次電子効果に分けることができる。二次電子効果は通常の高 LET 放射線と本質的に同じ効果を示すはずである。そこで、イオン固有効果が最も高い比率を占めると予想されるブラッグピーク近傍の生物効果を測定した。しかし、重粒子線治療で利用されている高エネルギーイオンビームのブラッグピーク付近では、原子核破碎にともなう二次粒子の混入が無視できず、目的とした粒子の効果を純粋に調べることができない。そこで、核破碎がほとんど起きない程度にエネルギーが低い中エネルギーイオンビーム照射室の重粒子を用いることとした。

1999年度は乾燥 DNA に関して測定を行ったが、2000年度は水溶液 DNA に関しての実験を

行った。ブラッグピーク近傍ではイオンの飛程が数 10  $\mu\text{m}$  程度と短いので、試料の厚みを極力小さくする必要がある。薄い水溶液試料を作成するには特別な工夫が必要となる。本年度は本研究の基礎となる、10  $\mu\text{m}$  という薄い水溶液試料の作成法の開発をまず行った。Dsb 作用断面積はブラッグピーク近傍では、ssb の2倍となり、高い dsb 誘発作用があることが分かった。

## 2. 方法

イオンとしては、中エネルギーイオンビーム照射室で得られる 6MeV/n C イオンビームを用いた。イオンを金属薄膜を通して大気中に引き出し、空気をエネルギー吸収材として、空気電離箱までの距離（空気層）を変えてブラッグ曲線を測定した。IC/SEM（Ionization chamber / Secondary electron monitor）のピークから 50%線量が減少する地点を原点とし、上流方向を-Xmm として、DNA 照射位置を定義した。

薄い DNA 試料は以下のように作成した。pBR322 プラスミド DNA、10  $\mu\text{m}$  ラテックスビーズ、ラジカル補足剤としての 1M DMSO を低融点アガロースに溶かし、カバーガラスと 5  $\mu\text{m}$  マイラーで挟んで薄く延ばした。試料の広がり面積から、厚みはほぼ 10  $\mu\text{m}$  であると推定した。照射は乾燥防止のためにあるマイラー越しに行った。照射 DNA 試料はアガロースゲル電気泳動法で分析し、主鎖切断を定量した。

粒子線束（フルエンス）の絶対値は、固体飛跡検出器（CR39）にイオンを照射し、エッチング後原子間力顕微鏡（AFM）で測定して求めた。各照射点におけるエネルギーおよび LET は、粒子の飛程から、TRIM-2000 [J. F. Ziegler, 2000] を用いて

算出した。

### 3. 結果

炭素 (C) イオンを照射した水溶液 DNA の dsb および ssb 誘発のフルエンス依存性の一例を図 1 に示した。Dsb, ssb とともにフルエンスとともに直線的に増加した。図から明らかなように、Dsb の生成は ssb の 2 倍程度とこれまでにない結果を示した。Dsb および ssb 誘発断面積はこの図の直線の傾

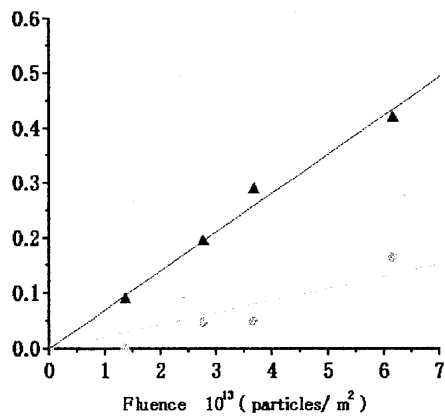


図 1 -11.4mm 位置で炭素 (C) イオンを照射した水溶液 DNA の dsb (▲) および ssb (●) の誘発のフルエンス依存性

きとなる。図 2 に断面積と照射位置の関係を示した。図 3 は dsb/ssb 比および LET を空気層に対してプロットした結果である。dsb/ssb 比はブラッグピーク近傍で急激に増加し約 2 まで上昇する事が分かった。

- a 立教大学
- b 放医研 医用物理・工学研究部
- c 放医研 国際宇宙放射線医学研究センター

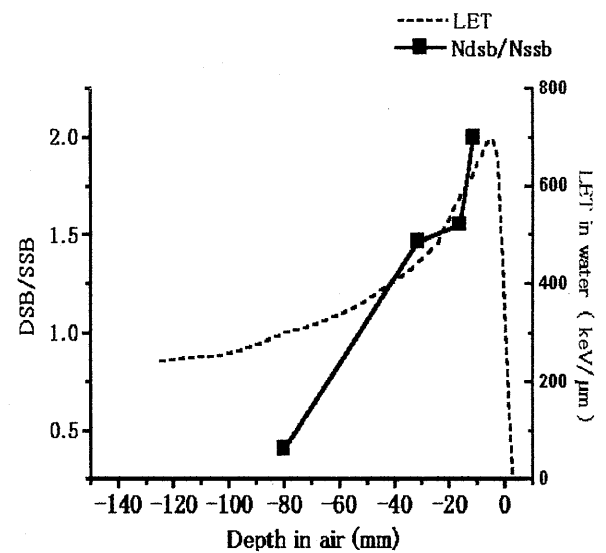


図 3 dsb/ssb 比率と LET の照射位置依存性。

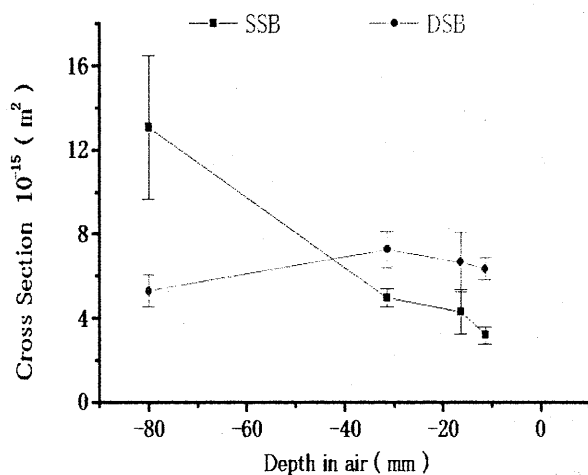


図 2 各種照射位置における dsb (●) および ssb (■) の作用断面積



重粒子線に対する Scid 細胞の感受性  
Sensitivity of heavy-ion beam in scid cells

(11B-414)

奥村 寛<sup>a</sup>、竹下哲史<sup>a</sup>、森田直子<sup>a</sup>、井原 誠<sup>a</sup>、岡市協生<sup>a</sup>、  
島崎達也<sup>b</sup>、青木瑞穂<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>

Y. Okumura, S. Takeshita, N. Morita, M. Ihara, K. Okaichi,  
T. Simasaki, M. Aoki and Y. Furusawa

Abstract

We analyzed radiosensitizing effects by heat treatment (44°C, 15 min) for scid cells, which lack DNA-PK, irradiated with high LET radiations. As control cells, a hybrid cell line, which was introduced a segment of No. 8 chromosome of human and recovered DNA-PK, was used. For high LET radiations, C-ions (50 keV/μm) were used.

We also studied the sensitivity of heavy-ion beam combined with wortmannin (20 μM). The wortmannin sensitized hybrid cells and scid cells and made radiosensitivity the same.

1. 研究の目的

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り、X線に非常に感受性である。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。この scid 細胞とハイブリッド細胞を用いると、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 の原因遺伝子が DNA-PK であることが最近分かったが、DNA 損

傷における DNA-PK の役割はこれからさらに詳しく研究されてゆくと思われる。今後、重粒子線による癌治療をする場合に、重粒子線の作用機構を分子生物学的に解析して、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必要があると考えられる。

2. 今年度の研究経過及び成果

今年度は、各細胞の温熱処理後の重粒子線に対する感受性を解析した。DNA-PK は熱に感受性で、44°C 15 分間の温熱処理により失活する。表 1 に、44°C 15 分間の温熱処理による熱増感比を示した。温熱処理により、scid 細胞もハイブリッド細胞も重粒子に高感受性になった。特に、DNA-PK を持たない scid 細胞が温熱処理に非常に高感受性であることが分かった。scid 細胞では、DNA-PK 以外に温熱処理に感受性を持つ DNA 損傷修復系があることが考えられる。また、温熱処理による RBE の変化を解析し、表 2 に示した。温熱処理により、RBE は小さくなった。特に、scid 細胞の方がより小さくなった。これは、X線に対する scid 細胞の熱増感比が大きかったことによる。

また、wortmannin (20 μM) を照射前、2 時間処理して放射線感受性を調べ、解析した。図 1 には X線を照射したものを、図 2 には重粒子線を照射したも

のを示す。scid 細胞はあまり増感されなかったが、ハイブリッド細胞は大きく増感された。増感された結果、scid 細胞とハイブリッド細胞の放射線感受性はほぼ同じとなった。その傾向は、X線と重粒子線と同じであった。wortmannin は、DNA-PK 以外の修復機

構を阻害していると考えられる。

- 
- a. 長崎大学医学部原研放射
  - b. 熊本大学 RI 総合センター
  - c. 放医研国際宇宙放射線

表 1. 熱増感比

	scid 細胞	ハイブリッド細胞
X線	2.28	1.42
重粒子線	1.75	1.31

表 2. 温熱処理による RBE の違い

	scid 細胞	ハイブリッド細胞
非処理	1.64	1.75
温熱処理	1.25	1.6

図 1. X線

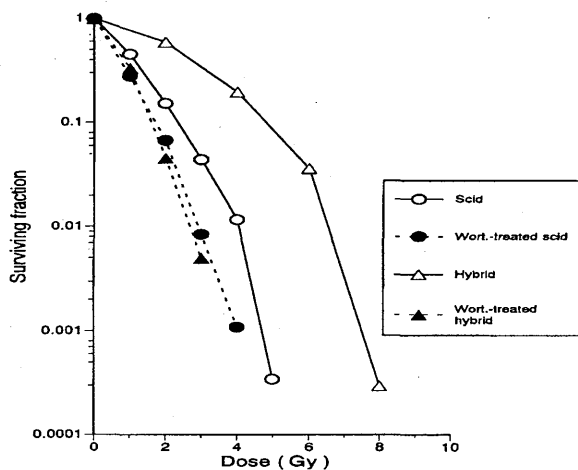
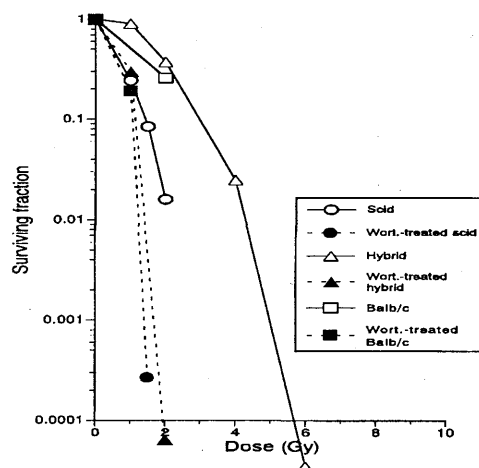


図 2. 重粒子線



# 重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常

DNA damage and chromosome aberration induced by heavy-ion beams

(12 B 416)

高倉かほる<sup>1)</sup>、青木瑞穂<sup>2)</sup>、後藤英介<sup>3)</sup>、古澤佳也<sup>2)</sup>

K. Takakura, M. Aoki, E. Gotoh and Y. Furusawa

## Abstract

The purpose of this study is to investigate the DNA damage and chromosome aberration induced by the irradiation with heavy-ion beams such as C, Si and Fe ions, and to know the relation between the damage and cell killing. The study done until the last year shows the DNA strand breaks are not concerned to cell killing directly but chromosome aberration are important on cell killing. In this study, the LET dependences of reproductive death of HSG cells were obtained both in the cases with and without 12 hrs incubation under non-FBS medium. The LET dependence of DNA strand breaks with 12 hrs incubation under non-FBS medium was obtained also. These results confirm our hypothesis that quality of DNA damage is directly related to cell killing but quantity of the DNA damage is not so important. To clarify this point further, FISH analysis for chromosome aberration are examined using X-rays as preparative experiment.

## 1、研究の目的

前年度までの研究では、重粒子線が誘起する細胞死と DNA 損傷との関係を明らかにすることを目標に実験を行った。この結果、DNA 損傷、例えば、一本鎖断二本鎖切断などの損傷は、細胞死とは直

接関係なく、むしろ染色体損傷、特に修復を反映する交換型染色体異常が、細胞死と密接に関係することが示唆された。このことを踏まえて本年度は、DNA 損傷と染色体異常との関係を更に詳細に調べることを目ざして研究をすすめた。用いた細胞は、ヒト耳下腺ガン細胞、HSG 細胞である。

## 2、今年度の研究経過及び成果

### 2-1、細胞の増殖死の LET 依存性について

前年度までの研究課題の中では、細胞の増殖死を LET 依存性の観点から調べ、LET の増大とともに増殖死が増大していくことが認められた。この LET 依存性の傾向は、照射直後コロニーアッセイの分析を行った場合も無血清培養液中で 12 時間の培養時間において、コロニーアッセイによる増殖死を調べた場合でも、ほぼ同じであった。しかしながらこの場合の LET 値は、120 keV/μm までであったので、今回の実験では、LET 値の領域を広げて、これらの LET 依存性をきちんと調べることから始めた。図 1 に示したのは、その結果であり、照射後すぐにコロニーアッセイ法で増殖死を調べた場合と（黒実線）、照射後 12 時間無血清培養した後、コロニーアッセイ法で増殖死を調べた場合（灰色実線）とである。LET の増大とともに RBE は増大し、150 keV/μm あたりでピークを持ち、その後

は、LETの増大とともに、むしろ減少していく様子が見られた。これらの結果は、前年度までに得たLET依存性の結果と矛盾しない結果であった。しかし、12時間の無血清培養をした場合としない場合で、LETの低い領域では、その両者に明らかなRBEの違いがあり、無血清培養の後RBEが減少しているのが見られたのに対して、LETが150 keV/μm以上になると、両者の差はほとんどなくなり、12時間の無血清培養によっても、細胞の増殖死はほとんど回復しなくなるという、興味深い結果が得られた。

### 2-2、DNA二本鎖切断のLET依存性について

重粒子線によりHSG細胞中に形成される二本鎖切断については、定電圧電気泳動法により、LET依存性について調べた。前年度までの研究の中で、LETの広い領域(500 keV/μm)に渡って測定が行われ、照射直後の培養時間を置かない場合の分析では、120 keV/μmまでのLETの増大に対して、DNA二本鎖切断はその収率がほとんど一定であることがわかっている。しかし、12時間無血清培養後の二本鎖切断の分析については、データがあまりたくさん得られていなかった。そこで、本年度は、12時間無血清培養後の二本鎖切断について、定電圧電気泳動法により、調べることを試みた。この結果、120 keV/μmまでのLET値では12時間の培養時間を経ると、二本鎖切断はそのほとんどが見かけ上、なおってしまっているということが確認された。この結果は前回までの実験結果とほぼ同様の結果である。このように、DNA二本鎖切断のLET依存性と、細胞の増殖死のLET依存性は、照射直後の分析でも、照

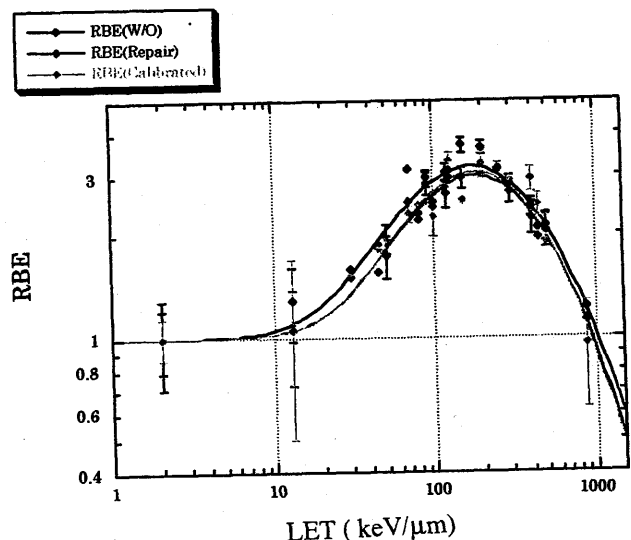
射後12時間の無血清培養を行ったあとの分析でも、非常に異なるものとなり、DNAの二本鎖切断の量で、細胞死を説明することは難しいことが明らかになった。

### 2-3、染色体の損傷のLET依存性について

これに対して、染色体損傷のLET依存性、特に、交換型染色体損傷のLET依存性は、細胞の増殖死のLET依存性と良い対応を示すことが、前年度までの研究でわかっている。このため、本年度は、重粒子線照射による染色体損傷の微細構造をみることを目指して、FISH法による損傷の検出を計画し、X線照射サンプルを用いて、予備実験を行った。来年度は、重粒子線照射された細胞の染色体サンプルを用いて、FISH法による分析を行いたいと考えている。

- 1) 国際キリスト教大学教養学部理学科
- 2) 放医研、国際宇宙放射線医学研究センター
- 3) 国立感染症研究所、遺伝子資源

図1、  
HSG細胞の増殖死のRBE  
におけるLET値依存性



# 重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究 Specificity in cell cycle regulations after irradiation with heavy-ion beams (10B-418)

井上俊彦、大関修治<sup>a)</sup>、松村聡子、Xing Shuo、福島祥子<sup>b)</sup>、井上武宏、古澤佳也<sup>c)</sup>、笠井清美<sup>d)</sup>  
To. Inoue, S. Ozeki, S. Matsumura, S. Xing, S. Fukushima, Ta. Inoue, Y. Furusawa and K. Eguchi-Kasai.

## Abstract

We examined the differences in expression of Cdc2, Cyclin B, Cdc25B and Cdc25C proteins after irradiation with  $\gamma$  ray and carbon ion beams. The G2-M transition is regulated by phosphorylation / dephosphorylation of Cdc2 and its states are detected as three different migrating isoforms by western blotting method. Our analysis showed that total Cdc2 protein increased gradually following both irradiation. In the case of  $\gamma$  irradiation, the slower migrating isoform (27-63% of each total protein) of Cdc2 reached the level of 3.7 times in comparison with unirradiated cells after 12 hours and then decreased gradually. The faster migrating isoform (37-73% of each total protein) peaked at the level of 1.8 times after 30 hours and persisted at this level until 40 hours. Following irradiation with carbon ion beams, the slower isoform (51-66% of each total protein) peaked at the levels of 2 times after 12 hours and kept this level until 40 hours. The faster migrating isoform (21-31% of each total protein) reached the peak level of 2.8 times after 30 hours. The middle migrating isoform (8-18% of each total protein) reached the peak level after 12 hours.

There were no significant differences in Cyclin B, Cdc25B and Cdc25C.

## 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 停止として認められ、細胞の放射線感受性に影響を及ぼす因子の一つである。特に粒子線照射の場合 LET 依存性に G2 停止が増強されることが報告されている。 $\gamma$ 線や高 LET 放射線によって細胞周期はどのように影響され、両者の間

にはどのような違いがあるのか、また、その機構はどのようにして生ずるのかを培養細胞を用いて探ることを目的にしている。

今回は、Cdc2, Cyclin B, Cdc25B および Cdc25C における照射後の変動について定量的な検討を加えた。

## 2. 実験方法

照射試料としてリンバ芽球系細胞 (TK-6) を使用し、照射装置として $\gamma$ セル (Cs-137、線量率 1.2Gy/m) および放医研・重粒子線がん治療装置 (炭素線 290MeV/n、75keV/ $\mu$ m、線量率 3-4 Gy/m) を使用した。照射線量は 1.5Gy である。照射した細胞を適時、採取して IP バッファーで可溶化し、その上清を測定試料とし、SDS-PAGE 後、抗体を用いたウェスタンブロット法で目的とする物質を検出した。また、細胞周期は細胞を 70%アルコールで固定した後、propidium iodide (PI) で染色し、フローサイトメータ (FACScan) による DNA 量から細胞周期分布を求めた。照射後の因子の変動については NIH イメージにより数値化した。

## 3. 結果

### (1) Cdc2

照射後、いずれの照射でも時間とともに増加していた。リン酸化状態によって3つのアイソフォーム (faster-migration isoform, middle-migration isoform, slower-migration isoform) に分かれて検出されるが、 $\gamma$ 線照射に比べて炭素線照射ではリン酸化の進んだアイソフォームが多かった。リン酸化の進んでいない faster-migration isoform は $\gamma$ 線照射後、全体の 37~73%、炭素線照射で 21~31%であり、いずれも 30 時間後に最大となった。炭素線照射で見られる middle-migration isoform は 8~18%存在し、

12 時間後に最大であったリン酸化の進んだ slower-migration isoform は、 $\gamma$ 線照射で 27~63%、炭素線照射で 51~66%であり、12 時間後に最大となったが、炭素線照射においては減少するのが遅れていた。

(2) Cyclin B, Cdc25B, Cdc25C

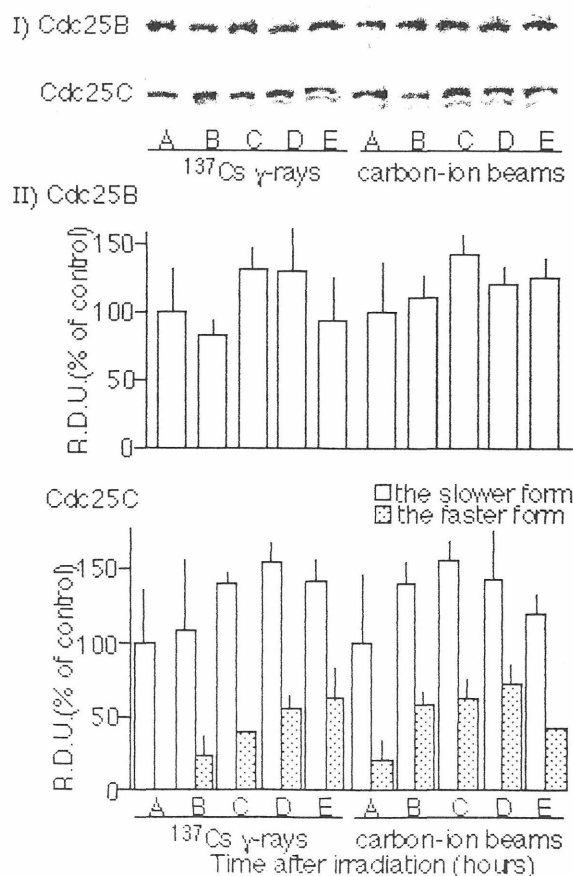
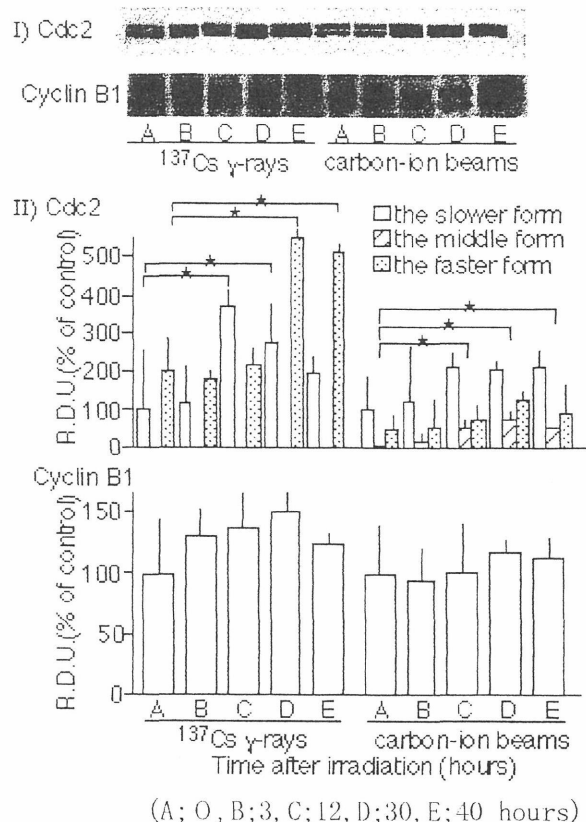
$\gamma$ 線照射と炭素線照射において、特にいちじるしい違いはなかった。

G2 から M 期への移行において Cdc 2 の活性化に関わるリン酸化状態が重要であるが、 $\gamma$ 線照射に比較して炭素線照射の場合にリン酸化の進んだアイソフォームの増加とともに、それらの減少が遅れていた。このことは Cdc 2 の活性化が遅れていることを意味し、炭素線照射において G2 停止の延長をもたらす要因の一つと考えられる。先に、炭素線照射における Wee1 の増加を報告しているが、放射線損傷における Cdc 2 のリン酸化に関わる Wee1 と Myt1 との役割の差、低 LET 放射線と高 LET 放射線における G2 停止機構の違いは明らかではない。

今後は遺伝子レベルでの検討も加えていくことで、放射線種の違いによる G2 停止機構における作用点の違いを明らかにしていきたいと考えている。

阪大・医・集学放射線

- a) 阪大・遺伝情報実験施設
- b) 日大・医・放射線
- c) 放医研・第3研究グループ
- d) 放医研・傷害基盤



# HPRT欠損突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルのLET依存性解明 LET dependence for Hprt mutation spectrum induced by heavy ions

(11B-419)

田内 広<sup>a</sup>, 笠井清美<sup>b</sup>, 古澤佳也<sup>c</sup>, 安藤興一<sup>c</sup>, 松浦伸也<sup>a</sup>, 小松賢志<sup>a</sup>

H. Tauchi, K. Eguchi-Kasai, Y. Furusawa, K. Ando, S. Matsuura, and K. Komatsu

## Abstract

A new version of hyper-sensitive detection system for somatic mutation by radiation is under construction. The system uses *Hprt* deficient mouse fibroblast cells which carrying a normal human X-chromosome. To prevent the spontaneous loss of whole human X-chromosome, a neo selection marker was transfected into the mouse-human X hybrid cells. The system must be useful to detect wide spectrum of *Hprt*-deficient mutation even if it affects on the important genes in nabor of *Hprt*.

## 1. 研究の目的および計画

重粒子線を用いた癌治療を行う上で、その晩発影響を評価することは重要である。重粒子線はその透過厚によってLETが変化するため、その影響評価ではLET依存性を見ることが必要である。我々は6-チオグアニン耐性突然変異における細胞周期依存性が $\gamma$ 線と中性子線では感受性のパターンが大きく異なることを報告し、さらにHIMACを用いて重粒子線による突然変異や癌化における細胞周期依存性を調べた結果、この現象が、放射線のLETの違いに起因していることを明らかにした<sup>1)</sup>。一方、これまで我々が用いてきたマウス細胞の突然変異検出系は細胞に内在する*Hprt*遺伝子を対象としているため、*Hprt*を含む大きな領域で欠失が生じると細胞は致死となり、突然変異体としては検出されないことが考えられる。実際、これまで明らかにしたG2/M期での高LET放射線照射では、生存率に対して突然変異誘発率が異常に高いこ

とがわかっており、致死と変異誘発機構の関係を明らかにすることは、突然変異誘発の細胞周期依存性の機構を解明する上でも大変有用である。そこで本研究では我々が開発中のヒトX染色体を導入したハムスター細胞による突然変異高感度検出系を用いて重粒子線による6-チオグアニン耐性突然変異誘発におけるLET依存性を調べる。我々の系は、*Hprt*欠損ハムスター細胞にヒト正常X染色体を導入することで、*HPRT*遺伝子を含むヒトX染色体の変異と細胞の致死を完全に分離しているため、これによって従来の実験系では致死となっていたような大きな欠失をも検出することが可能である。従ってそれら突然変異体の遺伝子を解析することにより、細胞の致死と突然変異の関係をあきらかにし、高LET放射線による晩発影響の機構解明の手がかりを得ることを目的としている。

平成12年度は実験系の問題点克服のため検出システムの改良を行った。

## 2. 実験方法

昨年度までの実験に用いた*Hprt*欠損ハムスター繊維芽細胞に微小核移入法を用いてヒトX染色体を移入した細胞では、突然変異体の一部のクローン(約10%程度)ではX染色体の大半が欠落してしまっていることが判明した。これはハムスター細胞がセレクションバイアスのかかっていない条件下ではヒト染色体を排除しやすいという性質を持っていることが一つの原因と考えられ、expression培養期間中にHATが使えないことに起因していると思われる。今年度はこの問題を解決するために、ホストをマ

ウスに変更し、導入ヒトX染色体をneo選択マーカーで標識して、X染色体の欠落を防止したシステム構築を試みた。ヒトX染色体導入マウスA9細胞にpSV2neoをトランスフェクションし、neo耐性クローンについてneoマーカーがヒトX染色体上にあるかどうかをPCRによって検討した。得られたneo耐性クローンからゲノムDNAを抽出し、ヒト特異的繰り返し配列であるAluのプライマーのみ、あるいはAluとneoマーカー上のプライマーとの間でPCRを行った。PCR反応産物はアガロースゲル電気泳動してバンドパターンの比較を行った。

### 3. 研究の成果

pSV2neo導入A9+human X細胞を95クローン拾い、Alu-neo間でのPCRによりバンドパターンの変化を調べた。その結果、図に示したようにneo-Aluの組み合わせによりAluのみのバンドパターンが変化するクローンが6クローン得られた。現在これらのクローンについて、FISH法によりX染色体上のneoマーカーを確認中である。確認が出来れば、これらのクローンはそのまま新たな高感度検出系として今後の実験に使用可能と思われる。一方で、各種DNA修復遺伝子との関連も調べるために、遺伝子ノックアウトが容易なニワトリDT40細胞を用いた突然変異検出系の作製も試みている。現在までにHprt<sup>+</sup>/-細胞の作製と、ヒトX染色体導入法の検討が終了した。今後はHprt<sup>-</sup>/-細胞を作成し、その細胞にヒトX染色体を導入する計画である。

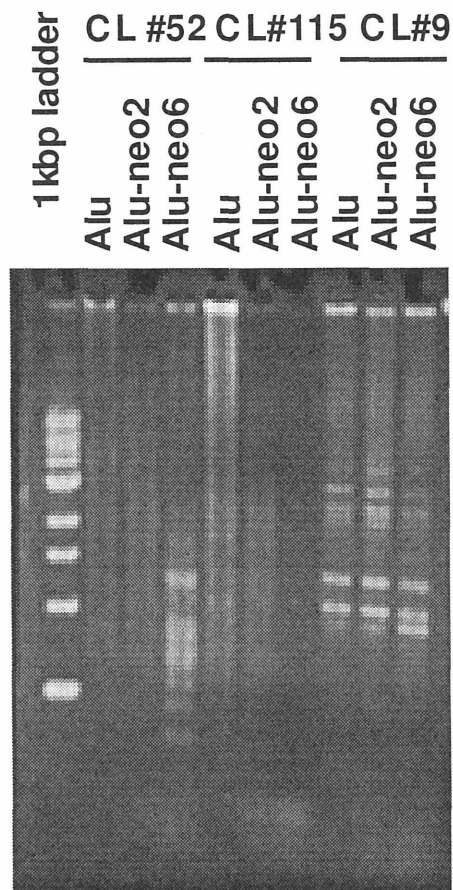


図1 neo導入マウス-ヒトX染色体ハイブリッド細胞のAlu-neo間でのPCR。大半のクローンは右のごとくAluのみとneo-Aluとの間でバンドパターンに変化は見られないが、95クローン中6クローンは左のようにバンドパターンに変化が認められ、neoマーカーがヒトX染色体に載っているものと思われる。

### 文献

- 1) Tauchi, H., Endo, S., Eguchi-Kasai, K., Furusawa, Y., Suzuki, M., Matsuura, S., Ando, K., Nakamura, N., Sawada, S., Komatsu, K., *J. Radiat. Res.* 40Supplement, 45-52, 1999.

- a. 広島大・原医研・放射線基礎
- b. 放医研障害基盤
- c. 放医研第3研究グループ



# 癌細胞および正常細胞に対する粒子線の効果

## 及び

### 酸化ストレス関与致死機構の解明

## Effects of high LET particles on Culture Cells and the Oxidative Stress Related Mechanisms

(10B-423)

馬嶋秀行<sup>a</sup>、山口千鶴<sup>a</sup>、柿沼志津子<sup>a</sup>、鈴木雅雄<sup>a</sup>、藤高和信<sup>a</sup>

H. Majima, C. Yamaguchi, S. Kakinuma, M. Suzuki, K. Fujitaka,

Radiobiological effects of  $^{12}\text{C}$  ion-beams accelerated by synchrotrons at NIRS were examined in this study. The biological effects following the irradiation were determined by colony formation methods to obtain survival curves as a function of dose. The cell line used in this study is 143B, a human osteosarcoma cell line which is extremely resistant to low LET x-ray irradiation. The cells without mitochondria DNA from the 143B was established from the cells (Rho 0 cells) were extremely sensitive to X-rays. The cells to which normal mitochondria are brought (87wt) are in middle range in the sensitivity. The effects of  $^{12}\text{C}$  ion-beams with different LET, i.e., 13 and 77 keV/ $\mu\text{m}$  were examined in the three cell lines. The Rho 0 cell sensitivity to 13keV/ $\mu\text{m}$  beam was the highest and followed by 87wt and 143B. The sensitivity to 77 keV/ $\mu\text{m}$  of Rho 0 was also the highest, although they were not substantial in the sensitivity differences among the three cell lines, suggesting mtDNA lacking Rho 0 cells might be a small capability in double strand DNA repair.

### 1. 研究の目的

#### 1) はじめに

放射線の細胞に対する効果は、細胞核 DNA に対する効果、のみではなく、細胞内 redox status、anti-oxidative response、シグナルトランスダクション系、DNA トランスクリプション系の変化を伴う複雑な様相を示し、この結果として、細胞死がおこることが明らかにされつつある。一方、細胞の致死にはネクローシスとアポトーシスの2つの形態があることが知られている。放射線によってもこの2つの致死形態最近の知見では、アポトーシスに

ミトコンドリアが重要な役割を果たしていることが唱えられ、これらは総称してミトコンドリア関連死 (mitochondria mediated cell death) と呼ばれている。ミトコンドリア関連死では、ミトコンドリアの膜電位の減少あるいは変化、細胞内カルシウムの上昇、通常ミトコンドリアに存在するチトクローム c の放出が報告され、我々はさらに、ミトコンドリアに存在する MnSOD over expressed 細胞でアポトーシスが抑制されることを明らかにしている。また、酸化ストレスによりミトコンドリア DNA (mtDNA) に突然変異を多く発生し、老化、および、アルツハイマー、パーキンソン、ALS 等、多くの神経疾患でやはりミトコンドリアの障害がみつかっている。すなわち、酸化ストレスとミトコンドリア障害の関連が浮きぼりにされてきている。このほか、ミトコンドリアには、前述のアポトーシスの前駆体であるチトクローム c をはじめ、

apoptosis-inducing factor (AIF)、また、caspase 前駆体が存在し自らの細胞の致死に機能している。

#### 2) 放射線障害とミトコンドリア

放射線を細胞に照射すると細胞は致死にいたる。この原因は細胞核 DNA の切断に由来することがわかっている。放射線によるこの DNA 切断は、放射線の直接電離による直接効果と、細胞内核 DNA 近傍の水分子の電離、ラディカル化を引き起こし、DNA にアタックする間接効果による。放射線生物学では、これらの分子機構、及び DNA 切断の修復機構の研究が分子生物学手法を用い、現在解明を目指し行われてきている。新しい知見では、放

射線が DNA のベースの過酸化も引き起こし、これが、原因で DNA に障害を引き起こすことも明らかにされている。最近では、これらの細胞核をターゲットとする研究の他、細胞質にも種々の変化をきたすこと研究成果が報告されつつある。

これらには、放射線によるシグナルトランスダクションの変化、サイトカインの誘発、脂質、蛋白質の過酸化、及びミトコンドリア障害も報告されている。特に mtDNA は核 DNA と比較し酸化ストレスに対し感受性が高いことが報告されている。放射線による細胞の障害は、細胞核における変化と、細胞質における変化の両方がおこり、これらの最終結果として細胞障害がおこることがイメージされる。前述のスーパーオキシドが放射線致死でも関連することも考えられる。

## 2. 研究経過及び成果

我々はミトコンドリアに障害を有する細胞における放射線感受性を調べた。本研究では、ミトコンドリア DNA の存在しない mtDNA (-)細胞を用いた。ミトコンドリア内膜の電子伝達系が存在し酸素下で ATP 合成が行なわれている。この電子伝達系は Complex I から V および ATP synthase、ANP translocator から構成されている。一方、ミトコンドリアには DNA はこれらの蛋白質のうち 13 の蛋白質をコードしている。mtDNA (-)細胞は、ミトコンドリア電子伝達系障害故に老化あるいは神経障害疾患の究極のモデルになりうる。mtDNA 欠損細胞において放射線感受性が変化すれば、ミトコンドリアが放射線感受性の変化、すなわち細胞致死機構に関連していることを示唆しよう。

mtDNA 欠損細胞の作成法は古く King より確立された。ミトコンドリア欠損細胞 (Rho 0)、およびその親 (正常ミトコンドリア+細胞) (143B) を調べた。実験にはさらに Rho 0 細胞に正常ミトコンドリア移入した細胞 (87wt) を用いた。143B 細胞、及び Rho 0 細胞の倍加時間は各々  $15.3 \pm 1.1$ 、 $21.5 \pm 1.7$  時間と Rho 0 細胞の方

が増殖が遅い。

親株であるヒト由来骨肉腫細胞株 (143B) およびその細胞から mtDNA の欠損細胞 Rho 0 である。また、ミトコンドリア DNA 欠損細胞に、正常ミトコンドリアを戻し入れた細胞 (87wt) を併せて用い比較した。X 線、13、ないし 77 keV/ $\mu$ m の 290 MeV/u 炭素線に対する生存率をもとめ、放射線感受性を調べた。

### 2.1. mtDNA の欠損した細胞における低 LET X 線感受性

X 線では、143B 細胞が大きな抵抗性を示したのに対し、Rho 0 細胞は比較的大きな高感受性を示した。また、87wt 細胞はその中間の感受性を示した。

### 2.2. mtDNA の欠損した細胞における高 LET 炭素線感受性

LET 13 keV/ $\mu$ m に対する感受性は、各々の細胞とも、やや X 線に対する感受性より大きく示されたが、その感受性の順序は 3 細胞間で変化を示さなかった。一方、LET 77 keV/ $\mu$ m に対する感受性を調べると 3 細胞間で差異が小さくなる結果が得られた。

## 3. 終わりに

mtDNA の存在しない mtDNA (-)細胞が放射線に対し感受性が高いことを示した。mtDNA (-)細胞に正常ミトコンドリアを導入した細胞では細胞の感受性の低下、すなわち回復が認められた。mtDNA は、先に述べたように電子伝達系の一部の構成蛋白質をコードしているため、電子伝達系から発生するスーパーオキシド量を増大している可能性がある。これらは、放射線による致死効果が mtDNA によりも決定されることを示している。また、これらは、放射線感受性決定の機序には、ミトコンドリア内活性酸素が深く関係している可能性を示している。また、X 線高感受性であった mtDNA (-)の高 LET 線に対する感受性はさらに高感受性になったが、それほど変わらない結果を示した。これに対し、親株の高 LET 線に対する感受性

は著しく増大する結果を示し、mtDNA (-)の高 LET 線に対する感受性と比較し、さほど変わらない結果を示したのは興味深い。高 LET 線が効率よく2重鎖切断をひき起こすことを考えあわせると、mtDNA (-)細胞では、x線でも2重鎖切断をひき起こしやすくなっていることが推察される。

いずれにせよ、本研究は核以外のミトコンドリアが放射線感受性を変化させることを、X線、及び炭素高 LET 線で示した。x線照射により mtDNA が障害をうけることも知られている。今後、ミトコンドリアと核との連携について研究したい。

#### 4. 発表

Hideyuki Majima, Terry D. Oberley, Katsutoshi Furukawa, Mark P. Mattson, Hsiu-Chuan Yen, Luke I. Szwedra and Daret K. St. Clair: Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death. J. Biol. Chem., 273:8217-8224, 1998.

H.J. Majima, M. Suzuki, C. Yamaguchi, J. -P. Cao, H. Nakagawa, N. Ikota, D.C. Wallace, H.-C. Yen, K. Nojima, S. Ando, K. Ando, K. Fujitaka, T. Ozawa: mtDNA-Less cells are more sensitive to the damage by X-rays. 5th Annual Meeting of the Oxygen Society, (Washington D.C. / U.S.A.) 一般口演、November 19-23, 1998.

Yong Xu, Anuradha Krishnan, X. Steven Wan, Hideyuki Majima, Che-Chung Yeh, Gabriele Ludewig, Edward J. Kasarskis, and Daret K. St Clair: Mutations in the promoter reveal a cause for the reduced expression of the human manganese superoxide dismutase gene in cancer cells, Oncogene, 18:93-102, 1999.

Yong Xu, Kelley K. Kinningham, Madhav N.

Devalaraja, Che-Chung Yeh, Hideyuki Majima, Edward J. Kasarskis and Daret K. St. Clair :An intronic NF- $\kappa$ B element is essential for induction of the human manganese superoxide dismutase gene by tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$ , DNA and Cell Biology, 18:709-722, 1999.

---

a.放医研国際宇宙放射線医学研究センター

# 重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価

## Contribution of Reactive Oxygen Species to the Inactivation of Cultured Mammalian Cells by Heavy Ions

(10B424)

伊藤敦<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、佐野智久<sup>a</sup>、村山千恵子<sup>b</sup>、中野久子<sup>c</sup>、篠原邦夫<sup>d</sup>、古澤佳也<sup>e</sup>

A. Ito, R. Hirayama, T. Sano, C. Murayama, H. Nakano, K. Shinohara, and Y. Furusawa

### Abstract

An irradiation system for suspension cell culture under hypoxic condition was developed. The purpose is to irradiate a large quantity of cell culture under hypoxic condition for DNA product analysis. Suspension culture of human leukemia HL-60 was incubated under the flow of the mixture of 95% N<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> for 40 minutes. After incubation cells were led to irradiation chambers directly with no contact to atmosphere, and then irradiated with carbon and silicon ions. Gas flow was maintained during irradiation. LET dependence of OER for cell inactivation was obtained by using D<sub>10</sub>, a dose to give 10% survival. OER began to decrease in the higher LET region than 50 keV/μm, and went down to 1.2 at the LET of 300 keV/μm. The results were very similar to the previous results for attached cells such as Chinese Hamster V79, indicating that the present system is useful for hypoxic irradiation of suspended cells.

### 研究の目的及び今年度の計画

高 LET 領域における水由来ラジカルおよび再結合等による新たな活性分子種の生成は、低 LET 領域とは大きく異なることが知られている。たとえば、初期ラジカル等の生成に関して、 $\cdot\text{OH}$ ,  $e_{\text{aq}}^-$ ,  $\cdot\text{H}$  収量の減少、 $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{HO}_2\cdot$  収量の増大が報告されている<sup>1, 2, 3)</sup>。細胞に関して Chapman らは Chinese Hamster V79 細胞致死作用に対する $\cdot\text{OH}$  捕捉剤 DMSO の効果を調べ、LET が約 180keV/μm の C ビームによる V79 細胞の不活性化が 2M DMSO で約 56%防護されることを報告した<sup>4)</sup>。この結果は、高 LET でも間接作用が依然として致死の 1/2 程度を占めることを示唆している。また、ラジカル生成と酸素効果の間には密接な関係があることが議論されており、特に粒子トラックに沿って分子状酸素が形成されるモデル (oxygen-in-the-track model)<sup>5)</sup> は今後解決されるべき重要な課題である<sup>6, 7)</sup>。本研究では重粒子線による高 LET 領域での細胞死に関わるラジカル種とその寄与を、ラジカル捕捉剤や活性酸素に感受性の異なる培養細胞変異株を用いて酸素存在下および低酸

素下の条件で比較検討する。さらにこれらの結果を DNA の酸化的損傷の化学分析のデータと比較し、最終的に重粒子線生物作用における間接作用を評価することを目的とする。

今年度の計画：

平成 11 年度は、細胞死に対する $\cdot\text{OH}$  捕捉剤 DMSO の保護作用を検討し、濃度無限大における保護率を推定することにより、間接作用の割合の LET 依存性を求めた。その結果、440 keV/μm の高 LET においても間接作用が 50% 余り寄与していることが判明した。

今年度の研究経過及び成果

高 LET におけるラジカル形成と酸素効果との関連を、DNA に生じた酸化的損傷を指標に検討する目的で、低酸素下用の照射システムを開発した。これまで、付着細胞用の低酸素下照射容器はすでに利用されていたが、DNA 産物分析のためには大量の細胞 (10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup> cells) が必要となる。そこで、今回は浮遊細胞用のものを開発した。基本的には、細胞懸濁液を振とうさせながら 95% N<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> を細胞に緩やかに吹き付ける。なお、これらのガスは滅菌水に通して水分飽和の状態ですべて細胞容器へと供給される。条件は、N<sub>2</sub> 流量が 200cc/min、CO<sub>2</sub> が 10cc/min で、40 分間の振とうを行った。図 1 に N<sub>2</sub> 置換システムを示す。三角

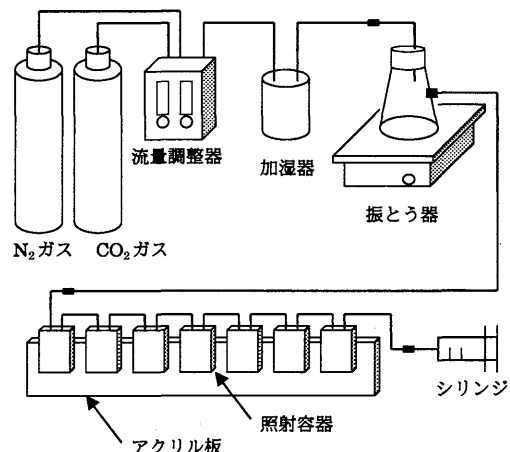


図 1. 浮遊細胞用 N<sub>2</sub> 置換システム

フラスコ内で  $N_2$  置換された細胞懸濁液はシリンジによって空気に触れることなしに直接照射容器内に導入される。照射容器は重粒子入射側が硬質ガラス、背面がステンレス製で、細胞液が入る間隙は 1mm である。これらはそのまま重粒子照射ホルダーにセットし照射できる点が特徴である。このシステムを用いて HL-60 細胞に炭素ビーム LET 100keV/ $\mu\text{m}$  を照射したデータを図 2 に示す。ついで 10% 生存率を与える線量  $D_{10}$  をもとに OER を計算し、OER-LET カーブを求めた (図 3)。LET が 20 から 50 keV/ $\mu\text{m}$  まではほぼ 3 であったが、LET が増加するにつれて、OER は減少し、LET 300 keV/ $\mu\text{m}$  において約 1.2 となった。この曲線は、Furusawa らによる付着細胞の結果<sup>8)</sup>とよく類似しており、開発したシステムが、低酸素下実験に使用できるものであることがわかった。今後、本装置を用いて低酸素下照射試料からの DNA の抽出、分析を試みたい。

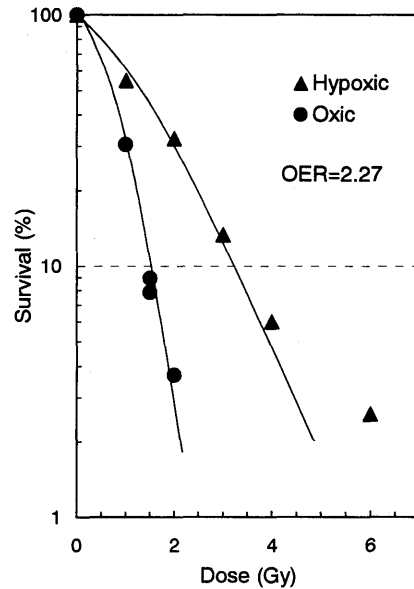


図 2. 炭素ビーム (LET 100keV/ $\mu\text{m}$ ) による大気下および低酸素下での HL-60 細胞不活性化

#### 文献

- 1) A. Appleby and H.A. Schwarz, J. Phys. Chem., **73**, 1937 (1969).
- 2) J.A. LaVerne and R.H. Schuler, J. Phys. Chem., **87**, 4564 (1983).
- 3) G. Baldacchino et al., Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., **B146**, 528 (1998).
- 4) J.D. Chapman et al., Rad. Environm. Biophys., **16**, 29 (1979).
- 5) K.F. Baverstock and W.G. Burns, Radiat. Res., **86**, 20 (1981).
- 6) Z. Stuglik, Radiat. Res., **143**, 343 (1995).
- 7) B.D. Michel and K.M. Prise, Int. J. Radiat. Biol., **69**, 351 (1996).
- 8) Y. Furusawa et al., Radiat. Res., **154**, 485 (2000).

#### 成果発表

草野陽介、伊藤敦 (東海大・工)、中野久子 (都臨床研)、古澤佳也 (放医研)、篠原邦夫 (東大・医)、“重粒子線の細胞に対する作用における OH ラジカルの関与”、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000 年 9 月。

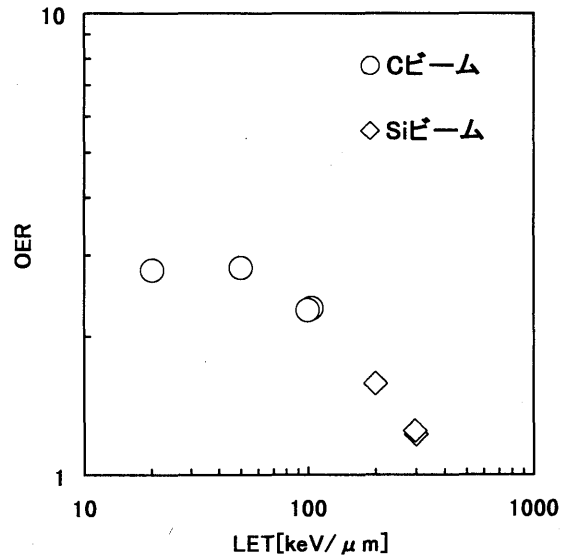


図 3. 細胞不活性化 OER の LET 依存性

<sup>a</sup> 東海大・工

<sup>b</sup> 東海大・医

<sup>c</sup> 東京都臨床研

<sup>d</sup> 東京大・医

<sup>e</sup> 放医研・国際宇宙放射線医学研究センター

# 重粒子線の細胞周期への影響における種間比較

## Comparison in heavy ion irradiation effects on cell cycle between cell lines

(10B-426)

江口-笠井清美<sup>a</sup>

K. Eguchi-Kasai

### Abstract

We studied the cell cycle progression in cultured rodent and human cells after irradiation with heavy ion beams. Asynchronous Chinese hamster V79 cells and human normal fibroblasts NB1RGB were irradiated with carbon ion beam (LET  $\approx$  30 - 250 keV/ $\mu$ m) and Si ion beam (245 keV/ $\mu$ m) in monolayer. FCM data showed that more than 80% of the V79 cells were accumulated in G2/M phase from 4 to 12 h with a peak around 5 to 6 h after irradiation of carbon ion beams. The maximum value and the width of the peak increased with irradiation dose. Relative biological effectiveness (RBE) of G2 arrest, calculated from the half value width of the peaks, increased with LET up to 170 keV/ $\mu$ m. RBE values for LET higher than 77 keV/ $\mu$ m were bigger than those for the cell inactivation. V79 cells showed no G1 arrest. In contrast, NB1RGB showed long G1 arrest and smaller peak of G2 population compared with V79 cells. They have gone to G1 phase after long stay at G1 to G2 phase after irradiation after irradiation by even low LET C beams.

### 1. 研究の目的

放射線照射による細胞周期進行の停止はよく知られており、DNA 障害の修復に関係があると考えられてきており、ひいては放射線感受性との関係を示唆する研究もあるが、はっきりした証拠はない。高 LET 放射線では細胞周期の G2 期での停止効果が大きいことが知られているが、これまでの研究は主に齧歯類の培養細胞を用いて行われており、またそのメカニズムも明確ではない。一方ヒト正常細胞では G1 停止が存在すると言われており、ガン化細胞では G1 停止のキーとなる p53 に変異が見られると言う報告がある。これまでのローレンスバークレーなどにおける研究に用いられてきた齧歯類の培養細胞では p53 が正常型でないものが殆どであり、G1 停止の研究には適切ではなかった。本研究は重粒子線の細胞周期進行への影響をヒト正常細胞で調べ、これまでに得られた齧歯類細胞での結果と比較することを目的とする。

### 2. 研究経過及び成果

#### 2.1. 材料と方法

**細胞** チャイニーズハムスター V79、およびヒト繊維芽細胞 NB1RGB を用いた。

**照射** 放射線は HIMAC にて加速した C 線 (細胞位置での LET $\approx$ 77-250 keV/ $\mu$ m) および Si 線 (LET $\approx$ 245 keV/ $\mu$ m)、比較に X 線を用いた。

**細胞動態解析** 照射後 5 $\mu$ M BrdU を培養液に添加し、1 から 34 時間培養した細胞をアルコール固定した。その後、FITC 標識抗 BrdU 抗体とプロピジウムイオダイドの二重染色を行ない、フローサイトメーター (EPICS XL, Beckman Coulter) を用いて細胞ごとの全 DNA 量と BrdU の取り込み量を相対測定した。得られたデータはソフトウェア (CELLQuest および ModFit LT (Becton Dickinson)) を用いて細胞動態を解析した。

**細胞周期調節関連タンパク質の検出** サイクリン B1 はエタノール固定後、FITC 標識抗サイクリン B1 抗体染色を行い、フローサイトメーターを用いて検出した。

#### 2.2. 結果と考察

**V79 細胞の細胞周期における照射の効果** X 線、C 線、Si 線照射後、細胞は 4 時間後から G2/M 期に集積し始め、約 6 時間後にピークに達した後、減少した。ピークの幅と最大値は、線量の増大に応じて増加し、最大値は 80% に達した (Fig. 1)。そこで、ピークの半値幅を指標として求めた G2/M 期の長さは、どの放射線においても線量に対して直線的に増加し、その傾きは、LET とともに増大した。LET 240 keV/ $\mu$ m 以上では G2 停止からの回復が遅れ、半値幅の算出ができなかった。この直線から 170 keV/ $\mu$ m 迄の範囲で G2 停止効果の RBE を求めたところ、77 keV/ $\mu$ m 以上の LET で急激な上昇が認められ、致死効果の RBE 増大よりも大きかった (Fig. 2)。また 200 keV/ $\mu$ m 以上で G2 停止の回復が非常に小さかったことを考慮すると、細胞致死効果の RBE に見られるようなほぼ 100 keV/ $\mu$ m 以上で見られる RBE の低下は無いようである。このことから、細胞致死効果と G2 停止の長さとの間には少なくとも重粒子線の場合は直接の関係は無いものと思われる。なお、V79 細胞の p53 は異常型で、正常な機能を有しないことが知られており、この研究でも X 線、C 線、Si 線全てにおいて G1 期停止は認められなかった。

**ヒト正常繊維芽細胞由来培養細胞の細胞周期における照射効果** NB1RGB 細胞について、X 線、C 線、Si 線照射後の細胞動態を調べたところチャイニーズハムスター (V79) 細胞と同様に線量に依存

した G2 停止が観察された。ピークに達するのは照射後約 10 時間であり、V79 よりも長時間を要した。同調の程度については、照射後 10 数時間まで V79 細胞程の顕著な停止は認められず、最高で Si 線 2 Gy 照射時の 50%であった(Fig. 1)。これは細胞倍加時間が V79 よりも長いこと、および V79 には見られない G1 停止の存在に起因すると考えられる。NB1RGB は C 線および Si 線照射 2~5 時間後から G1 期から S 期への流入減少が認められたことから、G1 停止が存在すると考えられた(Fig.3)。G1 停止にも LET 依存性が認められた。なお、この細胞では p53 は正常型であると報告されている。NB1RGB 細胞では 77 keV/μm C 線照射でも G2 停止からの回復が遅く、ピークの半値幅は計算できなかった。このように NB1RGB は V79 よりも細胞周期への影響に関して感受性が高かった。しかし、Si 線では両者の差は小さかった。Si 線照射後の NB1RGB 細胞は膨潤化し、低密度で増殖を停止した。これは細胞倍加時間が V79 よりも長いことに起因していると考えられる。照射 10 時間後、BrdU 取り込み細胞が G1 期に観察されることから、細胞は G1 期まで達した後には増殖を停止すると考えられた。

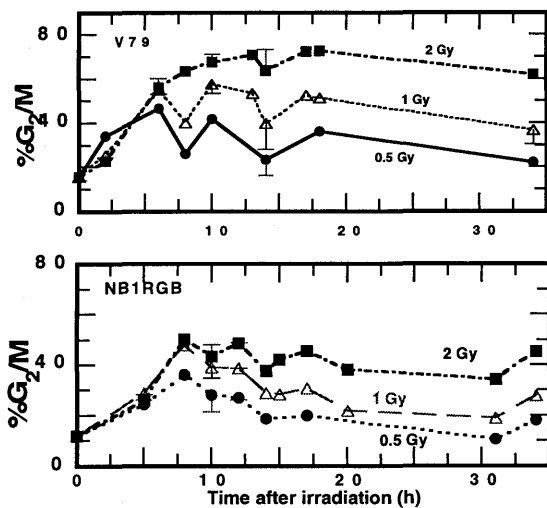


Fig. 1. Kinetics of G2 population after irradiation with C ions (77 keV/μm) and Si ions (245 keV/μm) for V79 (upper panel) and NB1RGB (lower panel).

**サイクリン B1 の発現** V79 細胞では、G2 期から M 期への移行に働くサイクリン B1 は、C 線照射 6 時間後および Si 線照射後 8 時間の G2/M 期細胞集団での発現を確認した。NB1RGB 細胞では照射 8 時間後の G2/M 期細胞に大量のサイクリン B1 の発現が認められた。照射 34 時間後には、G2/M 期に細胞の集積は見られるがサイクリン B1 の発現は見られなかった。

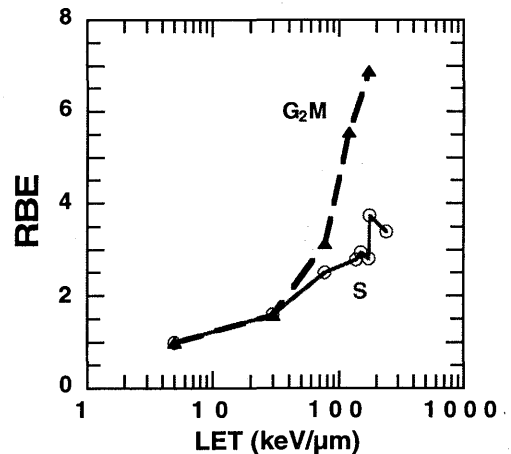


Fig. 2 RBEs of heavy ions for G2 arrest (triangle) and cell inactivation (circle) of V79.

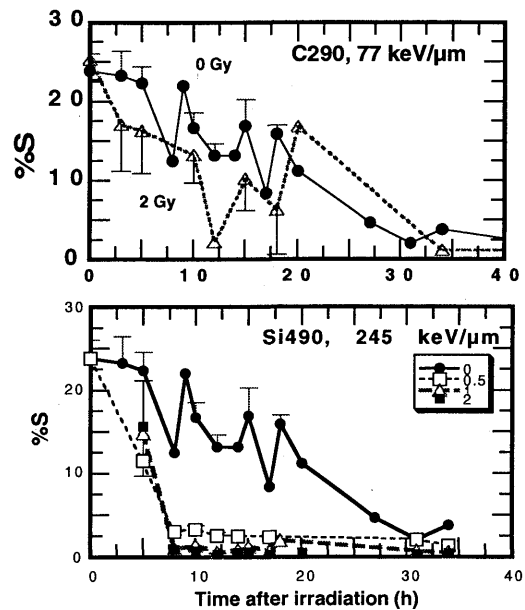


Fig. 3. Kinetics of S population after C (upper panel) and Si (lower panel) irradiation of human normal fibroblasts, NB1RGB.

### 2.3. 成果発表

細胞周期チェックポイントに対する重粒子線の効果、江口清美、村上正弘、金井達明、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

-----  
a 放医研・障害基盤

## 重粒子線の *in vivo* におけるラジカル反応惹起性と障害との関係

### Induction of Radical Reactions by Heavy Ion Beam and Its Relation to Radiation Damage

(11B431)

竹下啓蔵<sup>a</sup>、馬嶋秀行<sup>b</sup>、小澤俊彦<sup>a</sup>

K. Takeshita, H. Majima, and T. Ozawa

#### Abstract

We examined the relation of oxidative stress to liver damage caused by whole body irradiation of heavy ion beams (290 MeV/u carbon beams) to mice to clarify the mechanisms of damage. *In vivo* ESR was measured at the upper abdomen of mice immediately after intravenous injection of an aqueous solution of nitroxyl redox probe, 3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine-N-oxyl, which is known to be converted to an ESR-silent form by reaction with oxygen radicals and other reducing compounds. ESR signal decay rate of probe (spin clearance) increased 1-2 h after irradiation of 60 KeV/ $\mu$ m carbon beams at 7.5 Gy, but no more increase was observed at 15 Gy. The dose-dependence of spin clearance was similar to that of liver homogenate TBARS measured on 4th day after irradiation, suggesting that an increase of spin clearance mainly results from induction of radical reaction in liver. When mice were irradiated with 60 KeV/ $\mu$ m or 15 KeV/ $\mu$ m beams at 7.5 Gy, the decreases of body weight and liver weight and the increases of serum GOT and liver TBARS for 15 KeV/ $\mu$ m-irradiated group were smaller than those for 60 KeV/ $\mu$ m-irradiated group. Similarly, the increase of spin clearance measured 1-2 h after irradiation of 15 KeV/ $\mu$ m beams was much smaller than that after irradiation of 60 KeV/ $\mu$ m beams.

#### [目的]

重粒子線は病巣への優れた線量分布と高い生物学的効果が得られるため、難治がん治療に有効な治療法として期待されている。しかし、重粒子線照射は正常組織へも少なからず影響を及ぼすと考えられ、その障害メカニズムを知ることは、重粒子線治療にとって極めて重要な課題である。電離放射線の障害メカニズムの一つとして・OHなどの酸素ラジカルの生成が知られている。本研究では重粒子線の障害メカニズムを明らかにする目的で、*in vivo*における酸素ラジカル生成をニトロキシルラジカルをレドックスプローブとして用いた生体計測電子スピン共鳴 (*in vivo* ESR) 法により調べた。*In vivo* ESRにより実験動物で非侵襲的に測定したニトロキシルラジカルのシグナル消失速度 (スピנקリアランス) は様々な酸化ストレスで増加する事が報告されている<sup>1,3</sup>。今回、重粒子線照射後のスピנקリアランスの変化と肝障害の程度を測定することにより、重粒子線による障害とラジカル反応惹起との関係を調べた。本年度は重粒子線照射後のスピנקリアランス増加と酸化ストレスとの関係、並びに LET を変えた場合のスピנקリアランスと肝障害指標に及ぼす影響を調べた。

#### [実験方法]

放医研重粒子がん治療装置を用いマウ



ス (ddY, 雄性, 4 週齢) に重粒子線を照射した。重粒子線は 290 MeV/u 炭素線の Bragg Peak をリッジフィルターにより 6cm 幅に広げて LET 15 keV/ $\mu$ m あるいは 60 keV/ $\mu$ m で照射した。

マウスをペントバルビタールナトリウムにより麻酔したのち、尾静脈より 280 mM 3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-N-oxyl を 50  $\mu$ L 投与し、直ちに上腹部を L-band ESR 分光計 (JEOL) により測定した。シグナル強度の時間に対する片対数プロットの直線部分の傾き (/min) をスピנקリアランスとした。また、血清 GOT および肝ホモジネートのチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) を測定した。

#### [結果・考察]

スピנקリアランスの増加と酸化ストレス 昨年度 60 keV/ $\mu$ m の重粒子線をマウスに照射したところ、照射直後に上腹部スピנקリアランスの増加が見られた。これと酸化ストレスとの関係を調べるために照射線量を変えたときのスピנקリアランスの変化を脂質過酸化指標である TBARS の変化と比較した。照射 1-2 時間後の上腹部スピנקリアランスは重粒子線を 7.5 Gy 照射することにより sham 照射の場合の 1.2 倍程度に増加したが、照射線量を 7.5 Gy から 15 Gy へ増加した場合には sham 照射と 7.5Gy 照射の違いほどは増加しなかった。一方、照射 4 日後の肝ホモジネートの TBARS を測定したところ、スピנקリアランスと似た線量依存性が見られた。このことから、上腹部スピנקリアランスの増加と肝の酸化ストレスとの関係が推測される。照射後のスピנקリアランスの増加が TBARS の増加に先だって現れることから、スピנקリアランスの増加は肝の過酸化が起こる前段階のラジカル反応の惹起を

見ている可能性が考えられる。この点については今後抗酸化剤投与のスピנקリアランス増加への影響を調べることにより明らかにしていく予定である。

肝障害指標とスピנקリアランスの LET 依存性 重粒子治療の際には患部組織には高 LET 放射線が照射され、Bragg Peak より手前の低 LET 放射線は正常組織に照射される。両者の肝障害並びにスピנקリアランスに及ぼす影響の違いを 60 keV/ $\mu$ m と 15 keV/ $\mu$ m の重粒子線を 7.5 Gy マウスに全身照射することにより調べた。それぞれの LET で照射 4 日後の障害指標を測定したところ、低 LET 放射線の体重の減少、肝重量の減少、血清 GOT の増加及び肝ホモジネート TBARS の増加は高 LET 放射線によるそれらの半分程度であった。一方、上腹部のスピנקリアランスは 15 keV/ $\mu$ m では 60 keV/ $\mu$ m に比べてはるかに低く、低 LET 放射線では酸化ストレスは低いものと思われる。

#### [参考文献]

1. N. Phumala, T. Ide, and H. Utsumi, Free Radic. Biol. Med. 26, 1209-1217, 1999.
2. Y. Miura, K. Anzai, S. Urano, and T. Ozawa, Free Radic. Biol. Med. 23, 533-540, 1997.
3. J.-Y. Han, K. Takeshita, and H. Utsumi, Free Radic. Biol. Med. 30, 516-525, 2001.

<sup>a</sup> 放医研第 1 研究グループ

<sup>b</sup> 放医研国際宇宙放射線医学研究センター

# 重粒子線とX線によって誘発される p53 依存性および p53 非依存性 アポトーシスの実験的検討

Experimental Study of p53-Dependent and p53-Independent Apoptosis

Induced by Heavy Ion and X-ray

(11B435)

長谷川正俊<sup>a</sup>, 三橋紀夫<sup>a</sup>, 野島久美恵<sup>b</sup>, 今井礼子<sup>a,b</sup>, 前林勝也<sup>b</sup>,  
桜井英幸<sup>a</sup>, 山川通隆<sup>a</sup>, 鈴木義行<sup>a</sup>, 新部英男<sup>a</sup>, 中野隆史<sup>a</sup>  
M. Hasegawa, N. Mitsuhashi, K. Nojima, R. Imai, K. Maebayashi,  
H. Sakurai, M. Yamakawa, Y. Suzuki, H. Niibe, and T. Nakano

## Abstract

The purpose of the present study was to evaluate the effects of heavy ion on the induction of p53-dependent and p53-independent apoptosis in radiosensitive tumors and radioresistant tumors. Two human tumors heterotransplanted to nude mice were irradiated with Carbon beams (290MeV/u, 70keV/ $\mu$ m) or 200 kV X-rays. Tumors were examined 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, or 24 hours after 10 Gy or 2 Gy irradiation. Hematoxylin and eosin staining (H. & E.) and TUNEL was performed to evaluate apoptosis. The incidence of apoptosis induced by carbon beams increased markedly following irradiation in the radiosensitive tumor (PNET, p53 wild-type), but the time-course and the incidence was slightly different from those induced by X-rays. In contrast, the radioresistant tumor (glioblastoma, p53 mutant type) showed a little increase in the incidence of apoptosis following irradiation, but that induced by carbon beams was more than that by X-rays.

## 1. 研究目的

DNA 傷害性アポトーシスの多くは p53 に依存性で、特に放射線感受性腫瘍において高率に誘発されるアポトーシスの多くが p53 依存性といわれているが、種々の誘因によって誘発される p53 非依存性アポトーシスも知られている。本研究の目的は、p53 status 及び放射線感受性とアポトーシス誘発との関係について、重粒子線とX線の相違を明らかにすることである。

p53 野生型で非常に高感受性の ependymoblastoma を用いた昨年度までの研究では、X線、カーボンの両者で照射から6時間後に、高率なアポトーシスの出現とともに、多数の核に p53, p21 の発現を認め、さらに一部の細胞質には活性型 caspase-3 の発現も認めた。一方、p53 変異型で抵抗性の glioblastoma では、X線、カーボンの両群でアポトーシスがわずかに増加したが、p53, p21, Bax, 活性型 caspase-3 の発現には有意な変化を認めなかった。なお、アポトーシスの大部分は TUNEL および single stranded DNA 染色で陽性だった。重粒子線の RBE は組織型や指標によって、必ずしも一定とは限らない。これらの腫瘍（特に高感受性腫瘍）において、照射後6時間と24時間のアポトーシスのみで比較した限りでは、photon と比較して重粒子線の RBE が必ずしもそれほど大きくないことも示唆されたが、経時的変化の相違を反映している可能性も否定できなかった。

本年度は、以上の経過を考慮して、p53 野生型と変異型腫瘍における、放射線誘発アポトーシス出現の経時的変化について重粒子線とX線を比較することを目的に実験をおこなった。

## 2. 研究経過及び成果

### 【材料と方法】

腫瘍：ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍2種を使用。

PNET (primitive neuroectodermal tumor) :

p53 wild-type, radiosensitive

Glioblastoma : p53 mutant-type, radioresistant

動物：ヌードマウス(BALB/cA JcL-nu), 6-10 週齢。  
 照射：10Gy または 2Gy, 1 回照射を以下のような条件で行った。

1. X-ray: 200 kV, 1mmCu filter, 40cm distance, 86cGy/min (Stabilipan 2, Siemens) (群馬大学)
2. Carbon beam: 290MeV/u, 70keV/ $\mu$ m, 100cGy/min, 6 cm-Spread-Out Bragg Peak (SOBP) (放医研)

標本作製：照射から 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 15, 18, 24 時間後に腫瘍を摘出し、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作製して、H.E. 染色, TUNEL 染色 (ApopTag kit; Intergen)をおこなった。個々の標本で、非壊死部の腫瘍細胞 1,000 個 (100 個 X 10 視野) について、アポトーシスの頻度を算出した。

【結果】

p53 野生型で比較的高感受性の PNET では、X線、カーボンの両群ともに照射後明らかなアポトーシス誘発を認め、p53 変異型で放射線抵抗性の glioblastoma と比較して有意に高率だったが、p53 野生型で非常に高感受性の endymoblastoma と比較すると相対的には低率であった(Fig.1)。PNET における経時的变化は、X線、カーボンで類似のパターンを示したが、カーボン照射後の方が多少ピークが早くなる傾向を認めた(Fig.2)。従って、X線照射後のピークである 6 時間後で比較する限りでは、X線群の方がカーボン群よりもわずかに高率となったが、3~5 時間後の比較ではカーボン群の方が高率で、全体的な経時的变化からみるとやはりカーボンによって誘発されるアポトーシスの頻度が高くなり、RBE は 1 よりも大きいことが示唆された。

一方、p53 変異型で放射線抵抗性の glioblastoma では前述のように他腫瘍と比較して相対的に低率ではあるが、やはりアポトーシスの誘発を認めた。ピークも他ほど明確ではなかったが、X線との比較では相対的に高率に認められ、感受性腫瘍の場合よりも RBE がさらに大きいことが示唆された。

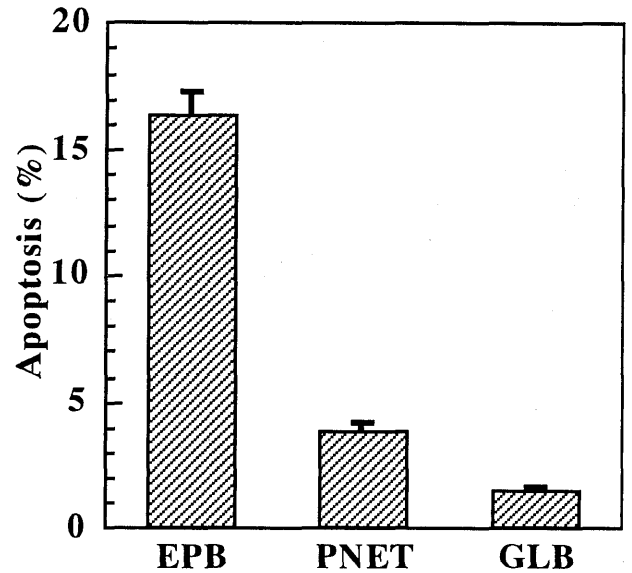


Fig.1 Apoptosis induced by carbon beams; 6 hours after 10 Gy irradiation. EPB: ependymoblastoma, PNET: primitive neuroectodermal tumor, GLB: glioblastoma.

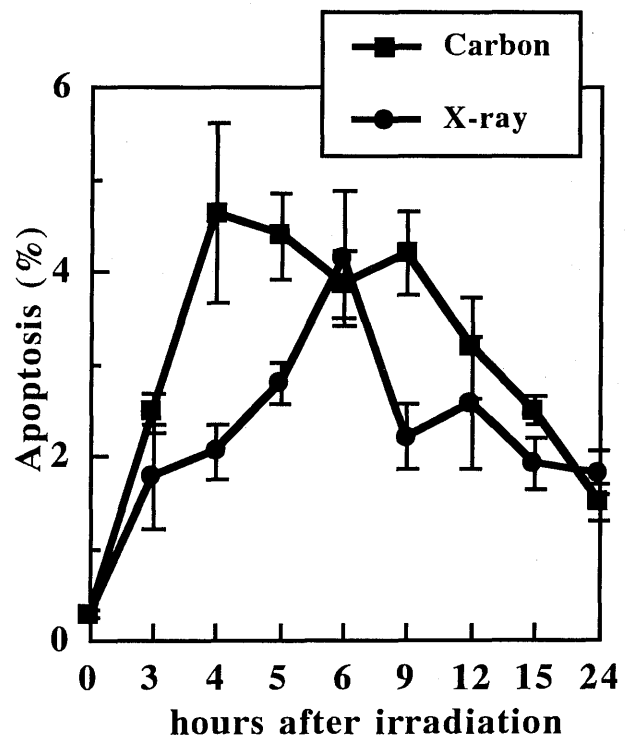


Fig.2 Apoptosis induced by carbon beams in the PNET; time-course study following 10 Gy irradiation.

<sup>a</sup> 群馬大学医学部放射線医学教室

<sup>b</sup> 放医研重粒子

# 粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究

## Specificity in response of cell membrane after irradiation with particles (11B-437)

大関修治、松村聡子<sup>a)</sup>、Xing Shuo<sup>a)</sup>、福島祥子<sup>b)</sup>、井上武宏<sup>a)</sup>、井上俊彦<sup>a)</sup>、笠井清美<sup>c)</sup>、古澤佳也<sup>d)</sup>  
S.Ozeki, S.Matsumura, S.Xing, S.Fukushima, Ta.Inoue, To.Inoue, K.Eguchi-Kasai and Y.Furusawa

### Abstract

Our previous reports showed the increase of diacylglycerol just after irradiation with  $\gamma$  ray and carbon ion beams. In this report, we show the quantitative results using image analyzer. Increase in diacylglycerol was dependent on the irradiation doses and was larger with irradiation of  $\gamma$  ray than with carbon ion beams.

### 1. 研究の目的

様々な刺激に対するシグナル伝達経路の解明への関心は高い。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場所でもある。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）において多く成されてきた。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た。多くの細胞応答が様々な反応の相互作用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。放射線によるDNA損傷は細胞応答に重要であるけれども、照射効果は細胞内に誘起される様々な反応のクロストークの結果であることが明らかにされつつある。特に放射線は細胞内で同時多発的に極めて多くの反応をおこすことが、照射効果の特徴ではないかと考えられる。セリンースレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼC (PKC)は細胞周期、細胞死等において重要な位置にあり、放射線照射後早期にPKC活性の上昇が報告され

ているが、その活性化機構に関する研究は極めて少なく、高LET放射線による研究はほとんど行われていない。これまで照射直後におけるPKC活性化に至る細胞膜応答の予備的基礎実験を行ってきたが、本課題では、これまでの成果にもとづき、従来の低LET放射線に比較して重粒子線照射の特異性を示すであろうと考えられた細胞膜応答に関わる酵素活性、セカンドメッセンジャーについて質的、量的な差を明らかにしていくことを目的としている。

### 2. 実験方法

実験材料としてHL-60 (human promyelocytic leukemia)を使用した。照射前処理として細胞を0.1%血清RPMI1640培地にて一昼夜培養した後、マイクロチューブに $4 \times 10^7/50 \mu\text{l}$ に入れたものを照射試料とした。照射はこれまでと同様、マイクロチューブを発泡スチロールに張り付け、後部から冷却材を使って低温下で行った。照射線量は炭素線 (290MeV/u, 75keV/ $\mu\text{m}$ )および $\gamma$ 線 (Cs-137)にて5ないし10Gyである。

照射後、試料を37°Cのウォーターバスに浸し、一定時間ごとに試料採取を行った。得られた試料は既に報告した薄層クロマトグラフィにて脂質の検出を行い、FluorChemIS-8000 (Alpha Innotech Corporation)にて比較をおこなった。

### 3. 結果

$\gamma$ 線を5ないし10Gyを照射したとき、対照である非照射試料に対して照射後30秒および60秒で、それぞれ1.13、1.37および1.25、1.47となり、照射後の時間経過とともに増加し、照射線量に応じてDGの増加が認められた。また、炭素線照射

の場合には10Gy照射したとき、それぞれ1.12、1.14となり、 $\gamma$ 線照射に比べて、炭素線照射におけるDGの変化は少なかった。ただ、照射前におこなわれる細胞培養条件（0.1%血清含む培地でほぼ一昼夜の培養）は細胞の増殖停止に微妙な影響を与えることから、測定値の信頼性を高めるためには、さらなる検討が必要である。

先の予備実験によれば、総量としてのPIの変化は $\gamma$ 線照射に比べて炭素線照射の場合において、より大きいのではないかと見られていることから（平成10年度報告書）、PIサイクルに対する作用点が異なっているのではないかと考えられる。

	Dose (Gy)	After irradiation		
		0	30	60 sec.
$\gamma$	5	1	1.13±0.21	1.37±0.29
	10	1	1.25±0.06	1.47±0.17
Carbon	10	1	1.12±0.1	1.14±0.16

Variation of DG content after irradiation with  $\gamma$  ray and carbon ion beams

阪大・遺伝情報実験施設

- a) 阪大・医・集学放射線
- b) 日大・医・放射線
- c) 放医研・障害基盤
- d) 放医研・第3研究グループ

# 重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に関与する分子制御機構

## Heavy ions induced DNA damage and its defense mechanism

(11B438)

坂本勝美、藏 忍、吉村康秀、江頭明典、メヘナティバリナズ、續 輝久

K.Sakamoto, S.Kura, Y.Yoshimura, A.Egashira, P.Mehnatl and T.Tsuzuki

### Abstract

Oxygen radicals can be produced by irradiation as well as by normal cellular process, and damage the chromosomal DNA, resulting in the induction of mutation and carcinogenesis. Among oxidative DNA damage, 8-oxoG plays an important role in carcinogenesis. Organisms are equipped with defensive mechanism consisting of MTH1, MYH, OGG1 to counteract such mutagenic effects of 8-oxoG. In the present study, we investigated the interval changes of mice (6-weeks old) organs weight after whole body irradiation with carbon beam (290MeV/u) to determine the date of autopsy. Shortly after irradiation the weights of thymus and spleen decreased and both of these tissues were found to regenerate within 14 days after irradiation. Based on this result we are planning to analyse the mutation frequency of the *MTH1*<sup>+/+</sup> and *MTH1*<sup>-/-</sup> mouse at this 14 days.

### [目的]

放射線によるゲノムへの荷重は、被曝個体においては発がん、子孫に対するものとして

遺伝的影響があると考られる。これらをもたらす代表的なDNA損傷としては鎖切断以外に酸化損傷を含む各種の塩基損傷が考えられ、それらの修復不全が突然変異や発がんにつながる可能性がある。様々な酸化損傷のなかでも8-oxoGはその高い変異原性により注目されている。生体は酸化的DNA損傷を防止・修復する酵素群(MTH1, MYH, OGG1)を保持している。放射線による酸化損傷と突然変異・発がんのかかわりを明らかにするためにはそれらを防止・修復する酵素群を欠損するマウスを作出し実験に用いることを考え、すでに8-oxoGの防止・修復に関与するこれら3つの酵素群の遺伝子を欠損したマウス系統を樹立してきた。

本研究では我々が樹立した遺伝子欠損マウス系統を用いて重粒子線による突然変異の解析を行い、放射線によるゲノム荷重の中でも主として酸化損傷の関与に焦点を絞って取り組み、そのような荷重回避の分子制御機構を考察したい。塩基に生じた突然変異は2回のDNA複製を経た後固定される。今年度は損傷を受けた後に生じる突然変異の検出時期を決定するため、コントロールの野生型マウスに対して炭素線を照射し、各臓器における損傷と回復の時間的経過を調べた。

---

九大大学院医学研究院・  
医学生物物理学講座・  
基礎放射線医学分野

[実験]

6週令のC57BL/6JにHIMAC炭素線 (290 MeV/u, LET 50keV/ $\mu$ m) を0, 2, 4Gyの全身照射を行った。照射後0, 2, 7, 14日目に各線量につき5匹ずつのマウスを屠殺、体重測定を行った後に臓器を摘出し、胸腺、脾臓、肝臓、腎臓の重量を測定した。同じ実験を雌雄両方について行った。

[結果]

①体重、臓器重量の変化(図1)

体重：雄では2, 4Gy照射マウスの体重が非照射マウスのそれより若干減少した。雌では顕著な差は見られなかった。

胸腺：2Gy, 4Gyとも照射マウスでは胸腺の重量が照射後2日目で著しく減少(非照射の約1/4)したが、その後増大し14日目には非照射群の2/3にまで回復していた。

脾臓：2Gy照射群では脾臓の重量は照射後2日目に非照射マウスの脾臓重量の1/2にまで減少したが、それ以後増大し、14日目にはほぼ非照射群と同じになった。4Gy照射群では7日目の時点では明らかな重量の回復が認められなかったものの14日目には非照射マウスとほぼ同じ重量にまで回復した。

肝臓、腎臓：2, 4Gy照射マウスと非照射マウスで臓器重量に大きな差はみられなかった。

以上の結果はこれまでに九州大学で行ったX線照射の結果ともほぼ一致した。

この結果から炭素線照射により誘発される突然変異を検出する時期として、照射後14日目が適していると判断した。次年度についてはMTH1遺伝子欠損マウスに突然変異検出マーカーを導入したマウスに炭素線を照射し、照射後14日目の個体における突然変異を解析したいと考えている。

②MTH1遺伝子欠損マウスの自然発がん

SPF飼育条件下で1年半を経過した時点でのマウス個体における自然発がんを検討したところ肺、胃、肝いずれかの臓器における腫瘍の発生はMTH1<sup>-/-</sup>マウスにおいて統計学的に有意に上昇していた。

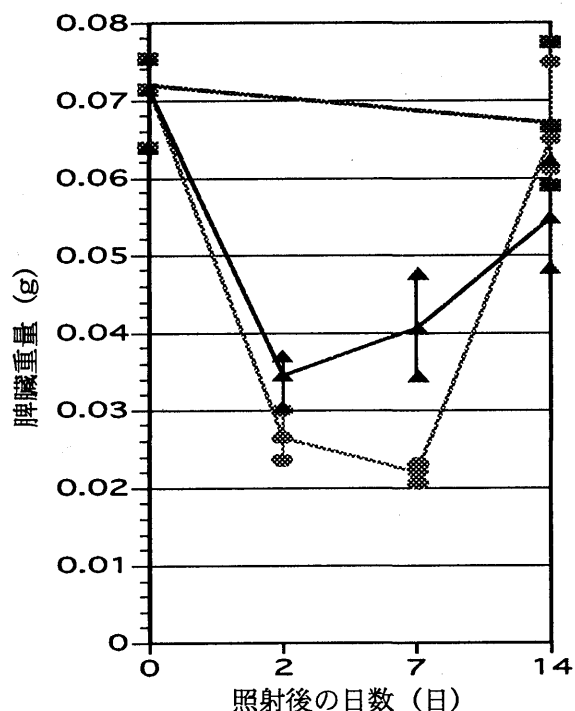
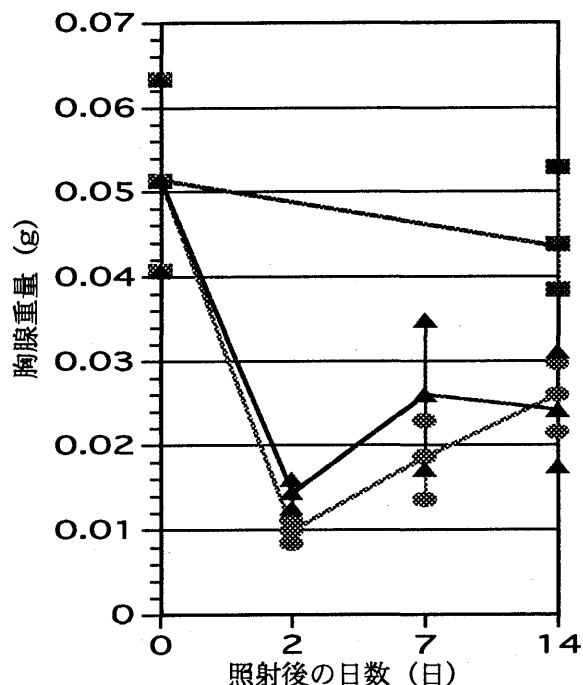


図1 炭素線照射後の雄C57BL/6Jマウスの臓器重量変化. 上図：胸腺, 下図：脾臓  
■,非照射群; ▲,2Gy照射群; ●,4Gy照射群

神経膠腫細胞に対する重粒子線照射によって生じるラジカル反応の基礎的研究  
ESR analysis for OH radicals in the aqueous solution containing human glioma cell line U87MG  
irradiated with heavy ions  
(12B-439)

盛武敬、坪井康次、安西和紀\*、安藤興一\*、能勢忠男、  
Takashi Moritake, Koji Tsuboi, Kazunori Anzai, Koichi Ando and Tadao Nose  
筑波大学臨床医学系脳神経外科、\*放射線医学総合研究所

### Abstract

**【Purpose】** This study was to quantify hydroxyl radicals (OH·) which are generated when aqueous solutions are decomposed by high linear energy transfer (LET) ion beams using DMPO spin trapping method. We also made a quantitative comparison among various ions and x irradiation in terms of signal intensity of spin adduct DMPO-OH.

**【Materials and methods】** First, culture media (MEM) containing DMPO (200mmol/L) were irradiated with C, Ne, Si, Ar and Fe-ion beams at a dose of 20Gy with a LET range of 20-500 keV/ $\mu$ m. ESR spectra were analyzed immediately after each irradiation by a compact ESR spectrometer. Next, MEM containing DMPO and  $1.0 \times 10^6$  cell/ml of U87MG cells (human glioblastoma cell line) were irradiated with C-ion beam at a dose of 20Gy with a LET of 20keV/ $\mu$ m followed by continuous ESR analysis. We also performed x irradiation at a dose of 20Gy to compare with the yield of OH radicals for heavy-ion irradiation.

**【Results】** The yield of OH radicals that had been trapped by DMPO was dependent on LET and on species of charged particles, and had a logarithmic relationship to LET. The DMPO-OH signal decayed by the first-order reaction, and the initial signal intensity for C-ion irradiation with a LET of 20keV/ $\mu$ m was roughly estimated as 80% of that for x irradiation. Other ion particles showed that the generation of OH radicals were about 50-80% of that for x radiolysis.

### Introduction

There are two ways of damage to cellular DNA resulting from interaction with ionizing radiation. The first is direct-type damage, resulting from direct ionization of the DNA. The second is indirect-type damage. We reported that the hydroxyl radical, which is the most responsible for indirect-type damage, is generated in MEM irradiated with C (290MeV/u) -ion beam (1).

In this report, we focus on the yield of OH radicals at ambient temperature, comparing different heavy-ion particles: C, Ne, Si, Ar and X-ray as the function of LET. Also, the DMPO-OH signal decay was observed continuously, and the initial yield of OH radicals from the decomposition of water with and without U87MG cells was estimated.

### Material and methods

#### Cell lines and Chemicals:

Glioblastoma cell line U87MG was used as material. The cell culture conditions are described in a previous report (2). A spin-trapping agent, 5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) was obtained from LABOTEC (Tokyo, Japan). As the control sample, DMPO was dissolved at a final concentration of 200mmol/L in Eagle's minimum essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal calf serum and 100 U/ml penicillin, 100mg/ml streptomycin. U87MG cells were suspended in MEM with a final cell concentration of  $1.0 \times 10^6$  cell/ml, and DMPO was added just before each irradiation with the same final concentration. These samples were put in cell suspension containers (inner thickness of 1.0 mm) and were saturated with air at room temperature (approximately 26 °C) before irradiation.

#### Heavy ion-irradiation:

Mono-peak C (290MeV/u), Ne (400MeV/u), Si (490MeV/u), Ar (500MeV/u) and Fe (500MeV/u) -ion beams were used for irradiations. These beams were generated at Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC) at National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Two identical samples in containers were irradiated at a dose of 20Gy with various LETs in the range of 20-600keV/ $\mu$ m. Dose rate was ranged 3.8-32.4Gy/min.

#### X-irradiation:

Samples in dishes (inner diameter of 4.0cm) were irradiated using x-ray generator operated at 200kV and 20mA at a dose of 20Gy with a dose rate of 5.8Gy/min.

#### ESR measurements:

Immediately after irradiation, samples were transferred to disposable quartz flat cells and ESR spectra were measured exactly 10 min after each irradiation. For the measurement of OH radical, Free Radical Monitor (JES-FR30, JEOL, Tokyo, Japan) was used at the following conditions; magnetic field:  $335.5 \pm 5.0$ mT, power: 4.0mW, modulation frequency: 9.40GHz, modulation width: 0.079mT, time constant: 0.30sec, sweep time: 4.0min. In order to obtain relative signal intensity, sample signal intensity was divided by the internal standard signal intensity made by MnO.

### Results and Discussion

To examine the detailed effects of LETs, we performed experiments with C-ion irradiation as a function of LET. The DMPO-OH signal intensity decreased logarithmically as the LET increased, as shown in Fig.1.

Next, we examined the effect of different species of ion on the intensity of DMPO-OH signal at various LETs. Though Ne-ion showed a dip at 100keV/ $\mu$ m, the others



had a logarithmic relationship to LET, as shown in Fig.2. As the LET for Fe-ion beam had not been calculated, we demonstrated its signal intensity as the function of depth in water in Fig.3.

Both medium containing DMPO with and without U87MG cells were irradiated at a dose of 20Gy with LET value of 20keV/ $\mu$ m, and the signal intensity of DMPO-OH was observed continuously at 90 seconds interval. The data have been fitted by exponential function to a straight line, as shown in Fig.4. The signal intensity of DMPO-OH decayed by the first-order reaction, so that the initial DMPO-OH signals in the medium with and without U87MG cells were estimated as 1.43 and 1.24 respectively. There was no significant difference between those initial signal intensities.

As compared to the C-ion radiolysis, x irradiation was performed under the conditions mentioned above. The initial intensities of DMPO-OH in the medium with and without U87MG cells were estimated as 1.73 and 1.74 respectively, as shown in Fig.5. These initial intensities indicated that roughly 80% of OH radicals for x radiolysis of water were generated by C-ion radiolysis with LET value of 20keV/ $\mu$ m.

In conclusion, the present results concerning heavy-ion and x radiolysis of water showed the following: First, the yield of OH radicals that had been trapped by DMPO had a logarithmic relationship to LET. Second, the yield of OH radicals was dependent on LET and on species of charged particles. Third, the generation of OH radicals by heavy-ion radiolysis was roughly estimated as 50-80% of that for x radiolysis.

## References

1) 盛武 敬、坪井康次、土田幸広、安西和紀、安藤興一、能勢忠男: ESRを用いたヒト神経膠腫培養細胞の抗酸化能と重粒子線耐性に関する検討 平成11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 pp.146-153 放射線医学総合研究所 2000

2) Bastida E, Ordinas A, Jamieson GA: Differing platelet aggregating effects by two tumor cell lines: absence of role for platelet-derived ADP. Am J Hematol 11:367-378,1981

## Figure legend

Fig.1: The signal intensity of DMPO-OH as a function of LET for carbon-ion (290MeV/u) irradiation. The absorbed dose was 20Gy. Each data point represents the mean  $\pm$  SD.

Fig.2: The signal intensity of DMPO-OH as a function of LET. The absorbed dose was 20Gy.

Fig.3: The signal intensity of DMPO-OH as a function of depth in water for Fe-ion (200MeV/u) irradiation. The absorbed dose was 20Gy. Each data point represents the mean  $\pm$  SD.

Fig.4: Time dependence of DMPO-OH signal decay. MEM containing DMPO (200mmol/L) without U87MG cells (●) and with U87MG cells ( $1.0 \times 10^6$  cell/ml) (○) were irradiated with carbon-ion (290MeV/u) beam at a dose of 20Gy with LET value of 20keV/ $\mu$ m.

Fig.5: Time dependence of DMPO-OH signal decay. MEM containing DMPO (200mmol/L) without U87MG cells (●) and with U87MG cells ( $1.0 \times 10^6$  cell/ml) (○) were irradiated with x-ray at a dose of 20Gy

Fig. 1

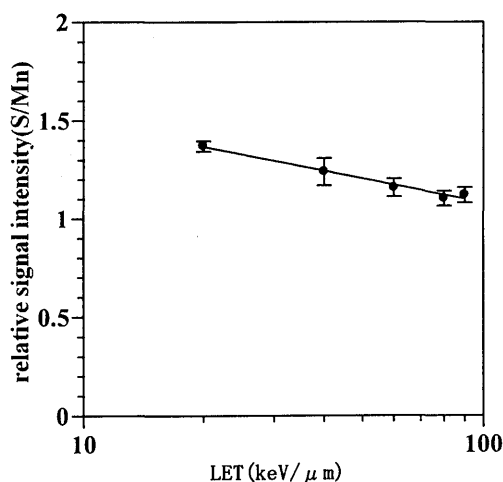


Fig. 2

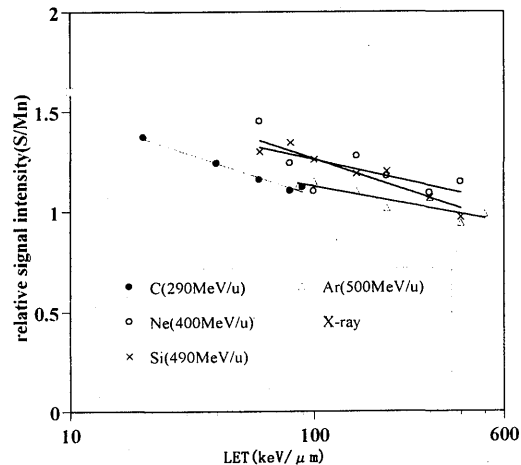


Fig. 3

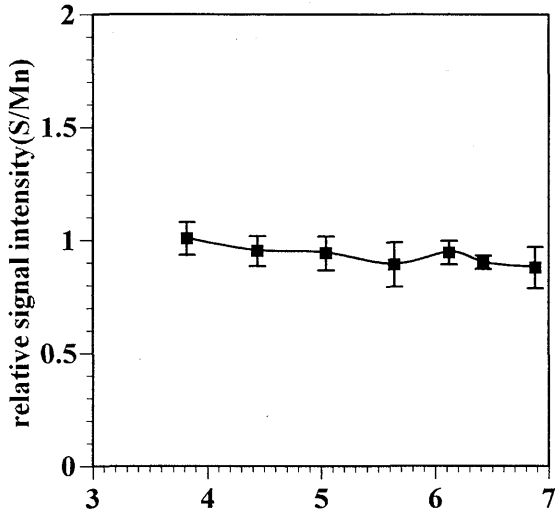


Fig. 4

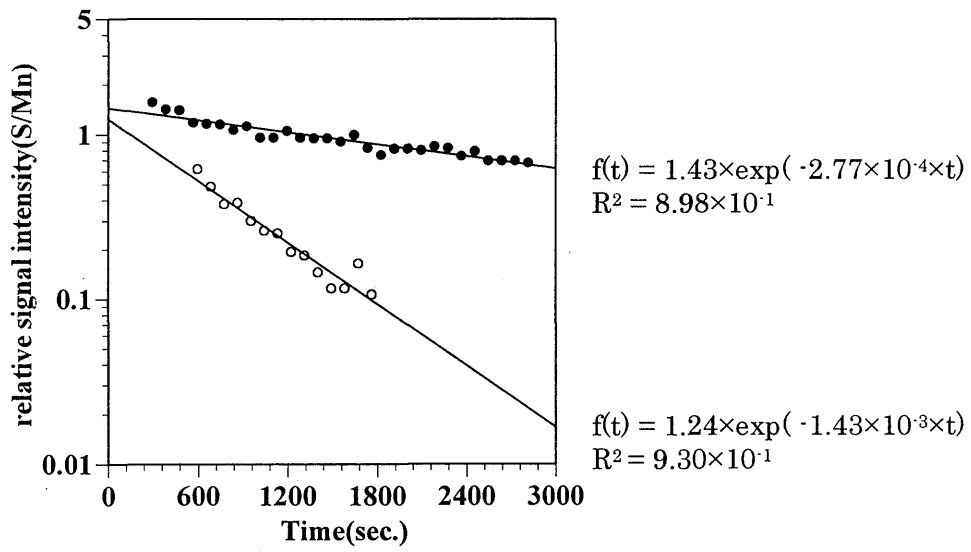
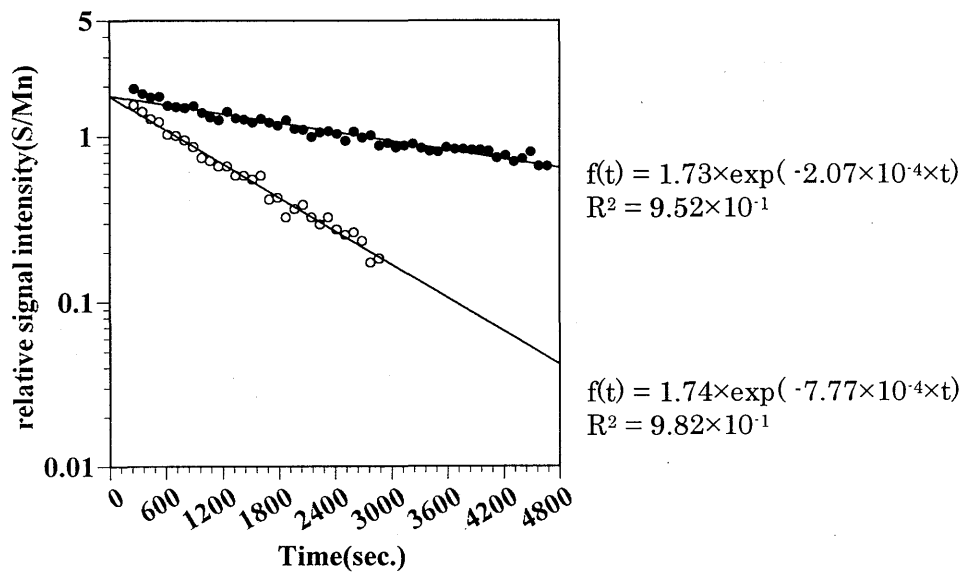


Fig. 5



# 膠芽腫に対する重粒子線治療効果に関する基礎的研究

Radiosensitization of glioblastoma cells against high LET charged particles  
(12B-440)

坪井康次、盛武 敬、能勢忠男、安藤興一\*

Koji Tsuboi, Takashi Moritake, Tadao Nose and Koichi Ando  
筑波大学臨床医学系脳神経外科、\*放射線医学総合研究所

## Abstract

【Purpose】: Effects of wortmannin and pentoxifylline on the sensitivity of glioblastoma cell lines against high LET carbon beams were analyzed on the basis that wortmannin inhibits the activity of a repair enzyme DNA-PK while pentoxifylline inhibits a cell cycle promoter cdc2 and post-radiation G2-block.

【Materials and methods】: Glioblastoma cell line U87MG (p53 wild type) and TK-1 (p53 mutant) were used as materials. Human skin fibroblast NB1RGB was used as a control. Gamma irradiation was performed as control and 290 MeV/u carbon mono-peak beam was generated at HIMAC of NIRS. Wortmannin was added to the culture media at a final concentration of 10  $\mu$ M. Following irradiations, cells were incubated for 1, 3 and 5 days in the same media before fixation for flow-cytometry analysis. Pentoxifylline was added at a final concentrations of 0.25, 0.5 and 1 mM to the culture media and prepared in the same way. Fixed cells were analyzed by FACScaliber™ and obtained DNA histograms were analyzed by Modfit™. Standard colony formation assay was used to evaluate the effect of wortmannin on the gamma sensitivity of glioblastoma cell lines.

【Results and discussion】: Wortmannin significantly sensitized glioblastoma cells against gamma rays in clonogenic survival assay, that was compatible with the results of our previous analyses on DNA-PK expression in these cell lines. Furthermore, wortmannin inhibited the appearance of G2-block after carbon beam irradiations. However, there was no effect on the induction of apoptosis on DNA histograms. Pentoxifylline had no effect on post-irradiation cell cycle change in NB1RGB and U87MG, while slight inhibition of G2-block was observed in TK-1 that has mutated p53. Also pentoxifylline did not increase apoptosis in these cell lines in DNA histogram analyses. We are planning to do further evaluation on the radiosensitization of glioblastoma cells using wortmannin and pentoxifylline.

## 【目的】

我々はこれまで高LET炭素線に対するの膠芽腫細胞の感受性を検討してきた(1, 2, 3)。照射後の細胞周期の解析では、G1 blockの消失と、著しいG2 blockの出現が認められた。さらに、膠芽腫細胞では高LET炭素線照射後に遅延型かつ増殖型の細胞死が起きていることが示されたが、細胞死が遅延する最も大きな要因もG2-blockであることが示唆された(2)。一方、5種類のガンマ線感受性の異なる膠芽腫細胞にお

いてはそれらのDNA-PKの発現と感受性とは負の相関関係にあることを観察した。そこで、本研究では膠芽腫細胞の重粒子線抵抗性を抑え、重粒子線の治療効果を上げることを目的として、重粒子線照射後に起きる細胞周期の変化を解析し、pentoxifyllineとwortmanninの重粒子線感受性に及ぼす効果を明らかにすることを旨とした。

## 【対象、方法】

対象: 対象は、正常線維芽細胞NB1RGBと膠芽腫細胞株TK-1 (p53 mutant)、U87MG (p53 wild-type)である。これらの細胞の特徴についてはすでに明らかにされている(2)。また、ガンマ線感受性の検討にはさらに膠芽腫細胞株M059J、M059Kを対象として用いた。

細胞の照射: すでに報告されている条件(1, 2)で上記細胞を培養し、対照としては筑波大学医学RIセンターのGammacel™を使用してガンマ線照射を行った。線量率は約1.2Gy/minであった。炭素線はHIMACにてMono-peak 290 MeV/uの炭素線ビームを用いて10 Gyの照射を行った。選択したLETは約10、20、40、80 keV/ $\mu$ mである。

細胞周期の解析 (Flow-cytometry): 炭素線照射前後の細胞をすでに述べた方法(1, 2)で経時的に固定して、PIにて染色後、FACScaliber™を用いてDNA histogramを得た。定量的解析にはModfit™を用いた。Clonogenic Survival Assay: 標準的なコロニー形成法を行った。

## 【結果と考察】

1) 膠芽腫細胞のガンマ線感受性に対するwortmanninの影響: PI-3 kinaseの阻害物質であるwortmanninはDNA-PK, ATMなどの作用を抑制することから腫瘍細胞の炭素線感受性は上昇すると考えられた(4)。そこで、wortmanninを照射約30分前に最終濃度10  $\mu$ Mとなるように培地中に添加してガンマ線を照射し、同じ培地を用いてコロニー形成法にてSurvival Assayを行った。この実験のコントロールとして用いたDNA-PK活性が欠如した膠芽腫細胞株M059Jではwortmanninの感受性に対する影響は認められなかったが、その他の膠芽腫細胞株では、10  $\mu$ M wortmanninは有意にガンマ線に対する感受性を増加させることが明らかになった(図-1)。これらの結果はすでにわれわれが報告した各細胞株におけるDNA-

PK活性の程度と矛盾しなかったが、wortmanninを添加しても、M059Jほどの感受性を示す膠芽腫細胞株はなく、その他の修復因子の関与が示唆された。

2) 炭素線照射後の細胞周期と細胞死に対するwortmanninの影響: 照射約30分前にwortmanninを最終濃度10  $\mu$ Mとなるように培地中に添加して炭素線を照射した。照射後はそのままの状態で1, 3, 5日間 incubationした後細胞を固定し、Flow-cytometryにてDNA histogramを解析した。その結果、wortmanninは膠芽腫細胞株でG2-blockを始めとする照射後の細胞周期の変化を有意に抑制することが明らかになった。特にp53変異株であるTK-1における抑制効果が大きく、それに対して線維芽細胞NB1RGBではほとんど変化は認められなかった(図-2)。一方、sub G0-G1に出現する細胞死の量にはwortmanninによる明らかな影響は認められなかった。1)の結果と考えると、TK-1ではwortmanninはPI3 kinaseの活性を抑制することでその下流にあるcdc2を抑制した可能性があるが、その結果、apoptosisを誘導する効果よりも増殖能を抑制するにとどまったと考えられる。このような効果が、p53変異株であるTK-1で著しく、p53野生株であるU87MGやNB1RGBに対しては少なかったことは興味深い。ただし、炭素線照射後のコロニー形成法によるSurvival Assayに対するwortmanninの影響はまだ検討していないので今後の課題である。

3) 炭素線照射後の細胞周期と細胞死に対するpentoxifyllineの影響: Caffeineと同様にcdc2抑制物質とされるpentoxifyllineは、照射後に見られるG2-blockを解除し腫瘍細胞の放射線感受性を高めると考えられることから膠芽腫細胞の炭素線感受性を上昇させる可能性があるとして予想した(5)。そこで、照射約30分前にpentoxifyllineを最終濃度0.25, 0.5, 1.0 mMとなるように培地中に添加して照射し、照射後はそのままの状態で1, 3, 5日間 incubationした後、細胞を固定し、細胞周期の変化を解析した。その結果、線維芽細胞NB1RGBとU87MGでは照射後の細胞周期の変化に対する影響はどの濃度でも認められず、またsub G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>に出現する細胞死も増加しなかった。それに対し、TK-1では0.5 mM、1.0 mMで若干のG2-blockの抑制が認められた(図-3)。以前我々は100 mM Caffeineがガンマ線照射後のG<sub>2</sub> blockを著明に抑制し、細胞死も増加させることを観察したが、Pentoxifyllineでは濃度は異なるがそれほど

の効果は認められない結果となった。今後はさらにコロニー形成法によるSurvival Assayでpentoxifyllineの効果を検討する予定である。

#### 【参考文献】

1. Tsuboi K, Tsuchida Y, Nose T, Ando K: Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell lines in vitro. Clonogenic survival and cell cycle analysis. *Int J Rad Bio* 74:71-79, 1998
2. Tsuchida Y, Tsuboi K, Ohyama H, Ohno T, Nose T and Ando K: Cell Death Induced by High-LET Carbon Beams in Human Glioblastoma Cell Lines. *Brain Tumor Pathology* 15: 71-76, 1998
3. 坪井康次、土田幸弘、能勢忠男、安藤興一: 神経膠芽腫の重粒子感受性 「重粒子線治療の基礎と臨床」 pp69-75医療科学社 2000
4. Kubota N, Okada S, Inada T, Ohnishi K, Ohnishi T: Wortmannin sensitizes human glioblastoma cell lines carrying mutant and wild type TP53 gene to radiation. *Cancer Lett* 161:141-7, 2000
5. Li YX, Weber-Johnson K, SunLQ, Paschoud N, Mirimanoff RO, CouckePA: Effect of pentoxifylline on radiation-induced G<sub>2</sub>-phase delay and radiosensitivity of human colon and cervical cancer cells. *Radiat Res* 149:338-342, 1998

図-1 : wortmanninのgamma survival curveに対する影響

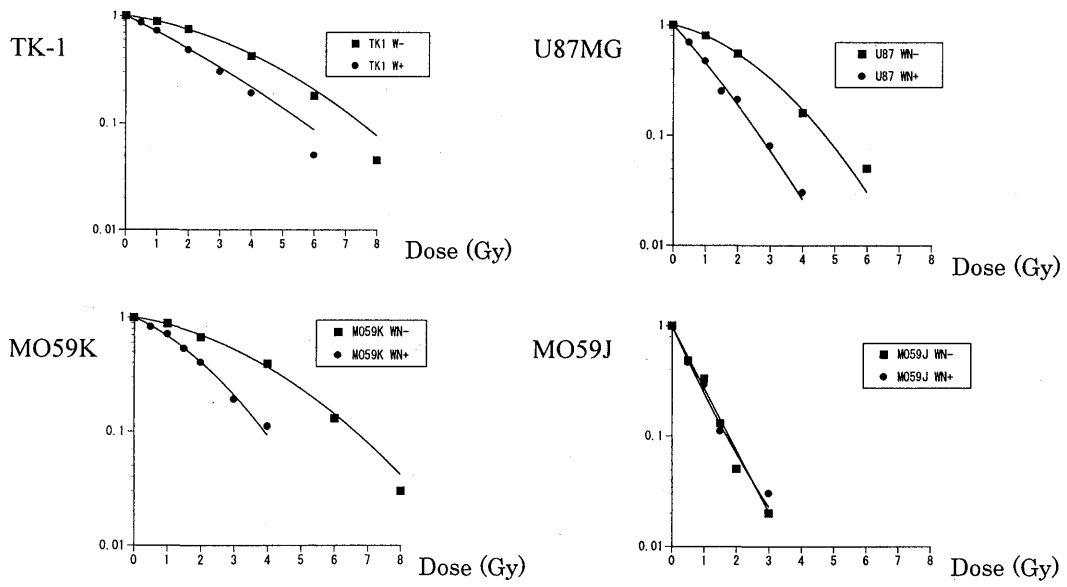


図-2 : wortmanninのG2-blockに及ぼす影響 (40 keV/μm carbon 照射後)

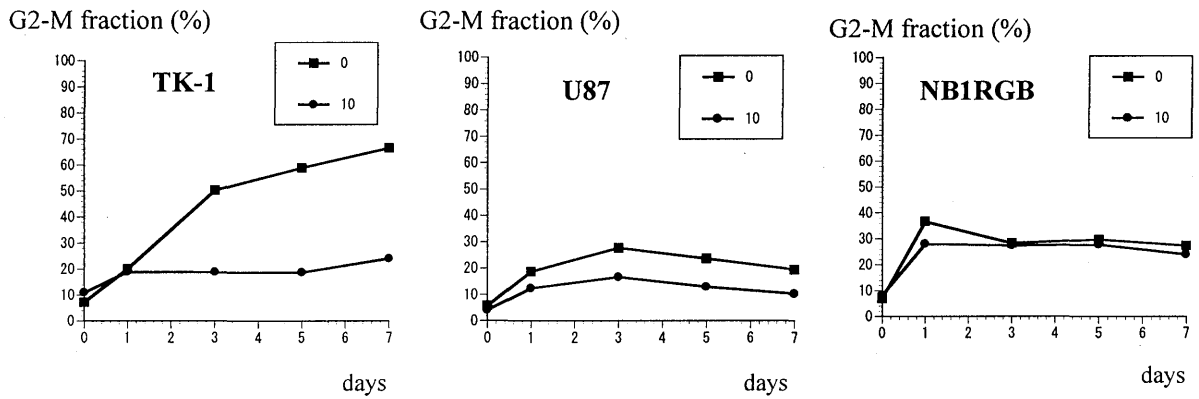
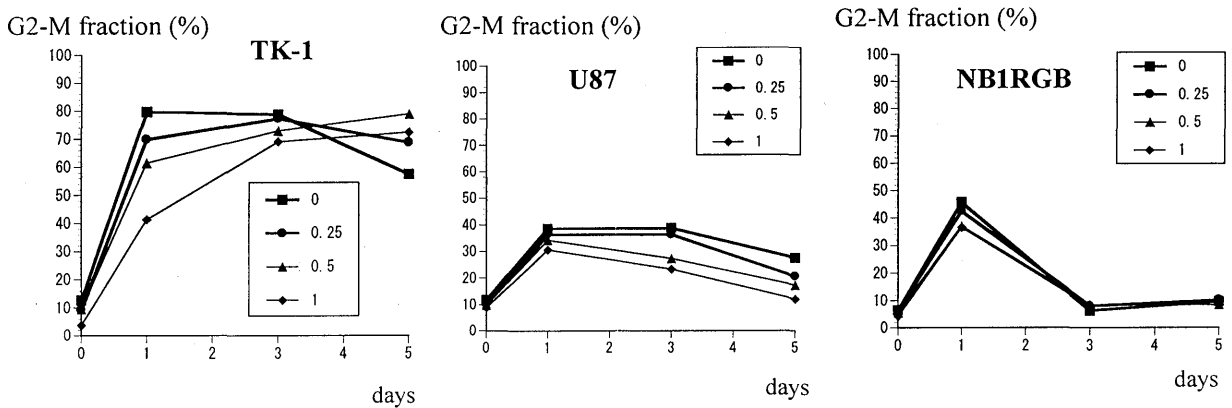


図-3 : pentoxifyllineのG2-blockに及ぼす影響 (40 keV/μm carbon 照射後)



HIMAC 共同利用研究報告書  
低線量重粒子線による RET 遺伝子組み換えの誘発  
(12B441)

石坂幸人、志村まり  
Y. Ishizaka and M. Shimura

Abstract

Effects of heavy ions on RET recombination was examined by using reverse transcription/PCR method. A human thyroid carcinoma cell line, 8505C, was exposed to low doses of carbon-source heavy ion (290 MeV/ $\mu$ M) and cultured up to 10 passages. During cultures, a chimeric transcript composed of H4 and RET kinase domain generated by an intrachromosomal recombination was monitored. Independent experiments of irradiation followed by RT-PCR revealed that heavy ion even at 0.1, 0.05 and 0.01 Gy induced RET activation. Since it has been supposed that heavy ions are important especially in a space environment, the present study suggested that RT-PCR detecting RET recombination is a sensitive method for monitoring biological effects of space radiation.

【目的】 RET 遺伝子は染色体 10 番に位置する癌遺伝子で、ヒト乳頭状甲状腺癌で組み換えによる活性化が検出されている<sup>1,2)</sup>。またチェルノブイリ放射能漏れ事故の後、ベラルーシで頻発した小児の甲状腺癌で、RET 遺伝子組み換えによる活性化が検出された<sup>2,3)</sup>。一方、2 週間から 6 ヶ月間、宇宙空間に滞在した宇宙飛行士の末梢白血球細胞で高頻度に染色体異常が検出された<sup>4,5)</sup>。即ち、宇宙放射線による生物学的影響を高感度にモニタリングするためのシステムを確立することは、宇宙空間に居住する期間が長期化すると考えられる 21 世紀の宇宙医学において、究めて重要であると考えられる。本研究では、宇宙放射線の一つである重粒子線による生物効果を高感度に検出するためのアッセイ法確立に向け、低線量重粒子線による RET 活性化の検出を試みた。

【方法】線源としては、炭素 290MeV/ $\mu$ m を用いた。ヒト甲状腺癌細胞株、8505C を種々の線量にて照射した後、Passage 10 まで継代し、それぞれの段階で調整した RNA を RT-PCR に供した。RET 遺伝子組み換えは、RET キナーゼドメインの 5' 側のイントロンで生じることが知られており<sup>1,2)</sup>、これまでに 5' 側に置換される配列として 5 種類以上の遺伝子が知られている。今回は、その中で最も頻度の高い H4 遺伝子との組み換え体を対象とした。具体的には、キメラ点を挟んでそれぞれ 5' 側の H4 遺伝子、3' 側の RET キナーゼドメインの部位にプライマーを設定し、Nested PCR 法にて、キメラ RNA を検出した。

【結果と考察】0.1, 0.05 及び 0.01 Gy のいずれの照射においても Passage 10 までの間に活性型 RET を検出した。組み換えが生じる時期は Passage 5 又は 6 からが多く、遺伝子組み換えが生じるためには、何回かの細胞分裂が必要であることが示唆された。今回用いた線量は、100 mGy 前後であり、宇宙飛行士が被爆した線量 (90 mGy) とほぼ同等の線量である<sup>3,4)</sup>。今回用いた RT-PCR 法は、 $10^6$ 個に 1 個の細胞に存在する活性型 RET を検出することが可能であることから、宇宙放射線の生物学的影響を解析するための高感度検出系と考えられる。今後 H4 以外の遺伝子との組み換え体検出のためのシステムを整え、微小重力の遺伝子組み換えに与える影響を明らかにして行きたいと考えている。

【参考文献】

- 1) Ishizaka Y. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **179**, 1331, 1991.
- 2) Ishizaka Y. et al., *Oncogene* **6**, 1667, 1991.
- 3) Nikiforov Y.E. et al. *Cancer Res.* **57**, 1690, 1997.
- 4) Testard I. et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **70**, 403, 1996.
- 5) Obe G. et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 429, 1999.

p53status の異なる 2 種類の細胞株を用いた重粒子線による放射線感受性に関する検討

**Studies on radiosensitivity by heavy ion irradiation for two cell lines with different status of p53 (12B442)**

前林勝也<sup>1</sup>, 今井礼子<sup>1</sup>, 長谷川正俊<sup>2</sup>, 三橋紀夫<sup>2</sup>

K. Maebayashi<sup>1</sup>, R. Imai<sup>1</sup>, M. Hasegawa<sup>2</sup>, N. Mitsuhashi<sup>2</sup>

**Abstract:** Recently, a correlation between p53 tumor suppressor genes and photon beam irradiation induced apoptosis has been extensively reported. In this study, we evaluated radiosensitivity of 120 keV Xray and 70keV C-ion for two rat yolk sac tumor cell lines that were difference in their radiosensitivity (radiosensitive cell line with wild-type p53 is NMT-1 and radioresistant cell line with mutant-type p53 is NMT-1R). Radiation induced apoptosis recognized in NMT-1 cell line for both beams and NMT-1R cell line for C-ion irradiation. In both cell lines, radiosensitivity of C-ion irradiation is higher than that of photon beam irradiation.

【研究の目的】 临床上, 放射線治療単独で局所制御が困難な症例はいまだ多くみられ, その理由として悪性腫瘍本来の放射線抵抗性が原因の一つとして考えられている。また, 光子線による放射線感受性に関する最近の多くの報告では, 放射線感受性の評価を照射後早期のアポトーシスで説明し, さらに, p53 がん抑制遺伝子 (以下 p53) を中心としたシグナル伝達機構で解釈している報告が多い。しかし, 重粒子線は高 LET であり, 低 LET である X 線・ $\gamma$  線など

の光子線にくらべ高い生物学的効果を示すことから, 現在まで光子線に対して放射線抵抗性といわれてきた腫瘍にも高い抗腫瘍効果が期待されている。そこで, 今年度は同一起源で p53 の status の異なる 2 種類の培養細胞株を用いて, 光子線と重粒子線に対する放射線感受性の違いを明らかにする。さらに次年度以降, 光子線による感受性の先行指標として多くの報告がみられる p53 を中心としたアポトーシス・細胞周期関連因子のシグナル伝達機構において, 重粒子線照射によってどのような違いが現れるのか検索し, 今後の臨床的に大きな課題となるであろう光子線に対しては抵抗性を示し, 重粒子線に対しては感受性を呈する悪性腫瘍の決定を目的とする。

【今年度の研究経過および成果】

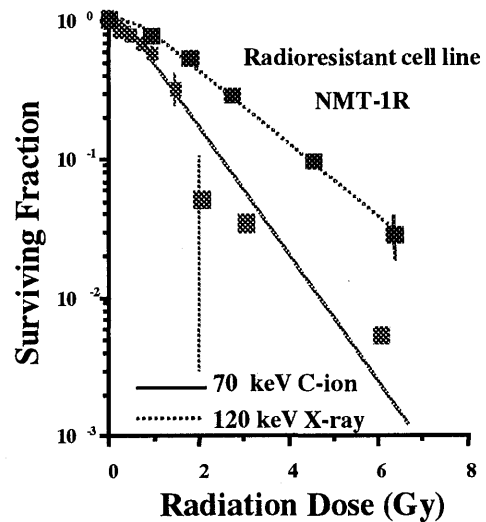
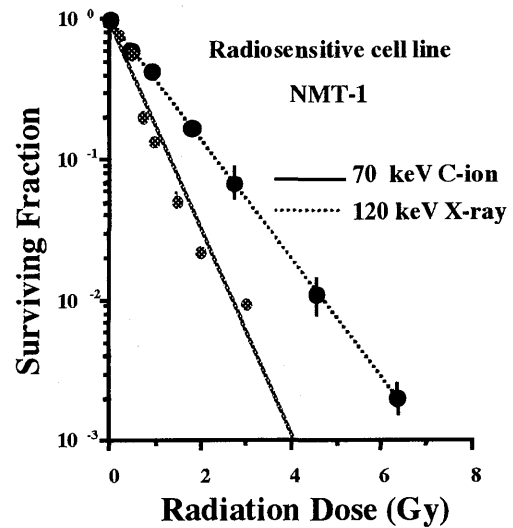
今回, 実験に用いた 2 種類の細胞は, 三橋らがすでに報告しているラット卵黄囊腫瘍細胞由来の培養細胞株であり, 放射線感受性株の NMT-1 と NMT-1 に 6.37Gy を 10 回照射して得られた放射線抵抗性株 NMT-1R である。p53 の status は, 光子線に対して感受性を示す NMT-1 は wild-

type, 抵抗性を示す NMT-1R は mutant-type である。

120keV の X 線ならびに 70keV の炭素線を用いて実験を行い, 放射線感受性はコロニー形成法によって細胞生残率曲線を作成し検討した。また, アポトーシスによる細胞死の確認には照射 24 時間後の DNA を用いてアガロースゲル電気泳動で検討した。

結果は, X 線ならびに炭素線による放射線感受性の違いを  $D_0$  値で比較すると, 光子線に対して高感受性株である NMT-1 ではおよそ 1.7 倍, 抵抗性株である NMT-1R では約 1.6 倍の強い重粒子線照射による抗腫瘍効果が認められた。また, これらの培養細胞株における照射 24 時間後のアポトーシスは, 高感受性株である NMT-1 では X 線ならびに炭素線ともに明瞭なラダー形成として認められた。しかし, 抵抗性株である NMT-1R では炭素線照射後のみにあまり明瞭ではないがラダー形成を認め, 光子線に対する抵抗性株である NMT-1 の炭素線による抗腫瘍効果の増強は, アポトーシスによる細胞死も関連している可能性が示された。

この 2 種類の細胞株に関しては, 光子線による感受性の違いが炭素線による感受性の違いとしても認められ, 繰り返す光子線の照射により抵抗性を獲得した腫瘍に対しても重粒子線の抗腫瘍効果が高いことが確認された。



1. 放医研 治療・診断部
2. 群馬大医学部 放射線医学教室



## グリオーマ細胞株における重粒子線照射時のアポトーシス誘導レセプターシステムの関与 (12B-443)

### Involvement of apoptosis-inducing receptor system in the cytotoxicity of heavy charged particle radiation in human glioma cell lines

岩立康男<sup>1</sup>、溝江純悦<sup>2</sup>、堺田司<sup>1</sup>、日和佐隆樹<sup>3</sup>、瀧口正樹<sup>3</sup>、山浦晶<sup>1</sup>、辻井博彦<sup>2</sup>

Yasuo Iwadate<sup>1</sup>, Jun-Etsu Mizoe<sup>2</sup>, Tsukasa Sakaida<sup>1</sup>, Takaki Hiwasa<sup>3</sup>, Masaki Takiguchi<sup>3</sup>, Akira Yamaura<sup>1</sup>, Hirohiko Tsujii<sup>2</sup>

千葉大学医学部脳神経外科<sup>1</sup>、放射線医学総合研究所重粒子治療センター<sup>2</sup>、千葉大学医学部第一生化学<sup>3</sup>

Department of Neurosurgery<sup>1</sup> and Biochemistry<sup>3</sup>, School of Medicine, Chiba University<sup>1</sup>; Division of Diagnosis and Treatment, Heavy Charged Particle Center, National Institute of Radiological Science<sup>2</sup>

#### Abstract

To verify the involvement of death receptor/ligand system on the sensitivity of the glioma cells to heavy charged particle radiation, we examined apoptosis induction rates and the expression of Fas and DR5 after carbon beam radiation. After carbon radiation, apoptosis was most effectively induced in U-373 cells which carried mutant p53. In these cells, Fas expression was increased after carbon radiation, whereas those of other cell lines were decreased or unchanged. The expression of DR5 was not detected in all cell lines examined. These results suggest that apoptosis caused by carbon radiation may be mediated, in part, by the Fas/FasL system in human glioma cells.

#### 1) 研究の目的

代表的脳腫瘍であるグリオーマは光子線や抗癌剤に対する感受性が低いことが知られており、その最悪性形であるグリオブラストーマはこれらの治療に抵抗性で予後は極めて不良である。近年、腫瘍細胞に内在する遺伝子変異により、種々の治療に対する反応性が個々の腫瘍で異なることが明らかとなってきた。治

療成績全体の向上には、従来の治療法に対する反応性の低い腫瘍をいかに治療するかという点が問題となる。我々はこれまでに、重粒子線がグリオーマ細胞に対し通常の光子線照射よりも高い生物学的効果を有し、その効果は p53 への依存性が低いことを示してきた。重粒子線によるアポトーシス誘導の分子メカニズムを解明することは、その治療効果を最大限に引き出し、また有害事象を最低限に抑えるために必要である。近年、光子線や抗癌剤による細胞死の誘導においては、tumor necrotizing factor (TNF) ファミリーに属する Fas/FasL 系および TRAIL/DR4, DR5 系の発現が増強する場合があることが示されている。すなわち、治療を受けた細胞は、death receptor と ligand の双方を発現増強させることにより、autocrine 的あるいは paracrine 的に死を遂行している可能性が考えられる。今回の研究では、重粒子線治療における細胞死においてもこのアポトーシス誘導レセプターシステムが関与しているかどうかを検討す

る。光子線においても同様の実験を行い比較検討することにより、重粒子線治療の生物学的効果の特異性を明らかにする。

## 2) 研究経過および成果

### Cytotoxicity assay

細胞は p53 遺伝子野生型の U-87、U-138 と同変異型の U-251、U-373 の 4 種類を用いた。これらの遺伝子型については PCR-SSCP および sequencing により確認済みである。照射は、subconfluence の状態にて行い、290MeV/n 炭素線を用いた。Standard colony forming assay による細胞の生存率は、炭素線に対し比較的耐性の群 (U-87、U-251) と比較的感受性の高い群 (U-138、U-373) の 2 群に分けられた。また、照射後 96 時間後に Flow cytometry を用いて sub-G1 peak を測定することにより、apoptosis 細胞の定量化を行った (Fig.1)。apoptosis 細胞分画と colony assay の結果はよく相関した。最も高率に apoptosis が誘導されたのは U-373 細胞であり、他の高感受性株である U-138 に比べても約 2 倍の誘導率が認められた。これに対し、炭素線に対する感受性の比較的低かった U-87 と U-251 はいずれも低率の apoptosis 誘導にとどまった。

### Western Blot analysis

炭素線照射 12 時間後に細胞全分画のタンパクを抽出し SDS-PAGE にかけて後、各種抗体を用いて、p53 および Fas, DR5 の発現を検討した。各バンドはイメージアナライザーを用いて定量化した。P53 は U-87 と U-138 ではそれぞれ、6.3 倍と 2.1 倍の発現増強が認められたが、U-251 と U-373 では治療後も変化を認めなかった (Fig.2)。

Fas は baseline において U-87 と U-373 で

Fig.1 Flowcytometric analysis of apoptosis after carbon beam radiation for human glioma cell lines.

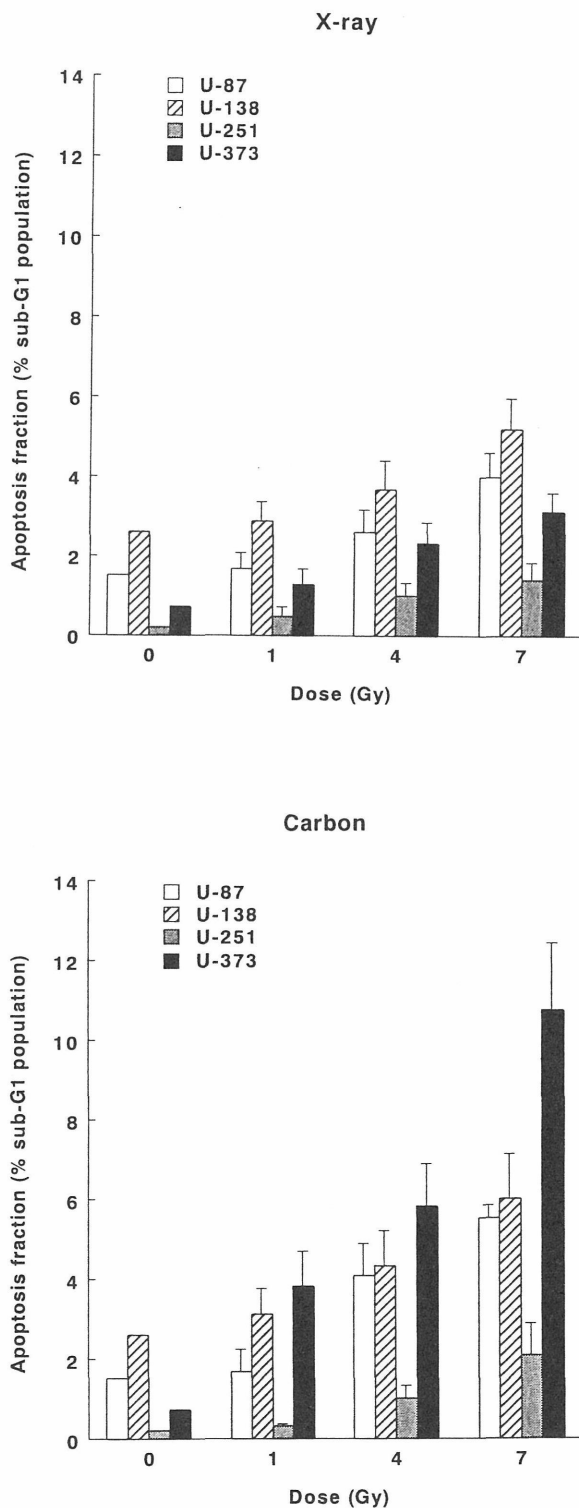
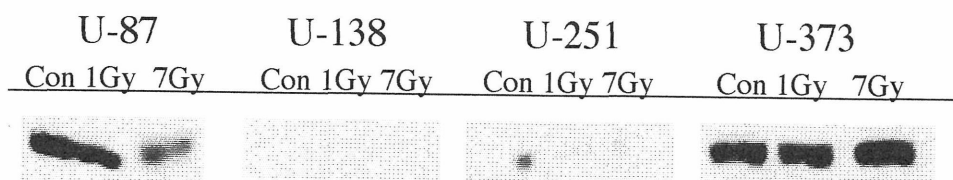


Fig.3 Fas expression



は強い発現を、U-138 と U-251 では弱い発現を認めた(Fig.3)。炭素線照射後は、U-87、U-138、U-251 のいずれにおいても Fas の発現が減少したが、U-373 においては増強が認められた(Fig.4)。これは、治療後のアポトーシス誘導量と相関しており、この U-373 という細胞においては炭素線照射後の Fas の発現がアポトーシス誘導の重要なメカニズムになっている可能性が示唆された。DR5 は、今回の検討では、いずれの細胞株においても発現が認められなかった。

### 3) 今後の予定

今後は、X 線照射後の変化も同様に検討するとともに、Fas-L, TRAIL の発現、effector caspase の活性化ならびに Fas-L 添加時、可溶性 Fas 細胞外ドメイン添加時の炭素線の殺細胞効果も検討する予定である。また、これらの death receptor が p53 により発現誘導されることから、p53 遺伝子導入株を用いて重粒子線の殺細胞効果の特徴をより詳細に検討する予定である。

### 4) 文献

Iwadate Y, Mizoe J, Osaka Y, Yamaura A, Tsujii H : High LET carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild type p53. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in press

Fig.2 Fold increase in p53 expression.

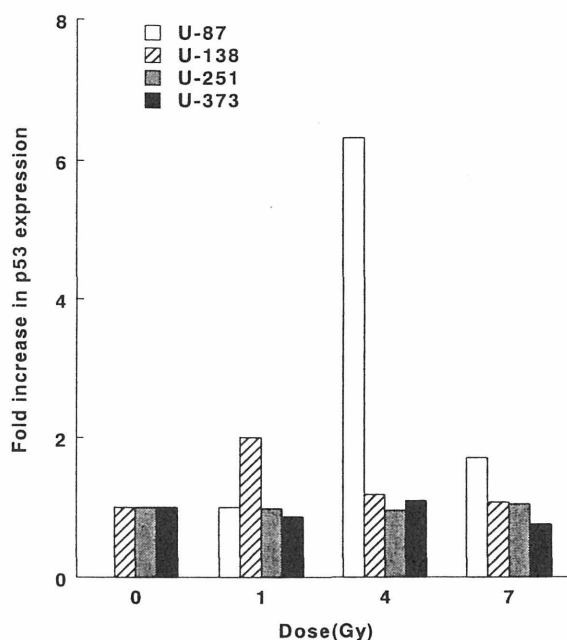
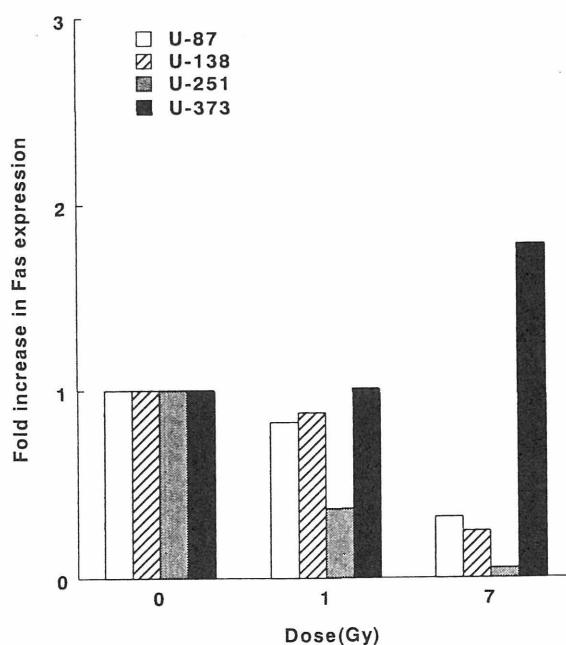


Fig.4 Fold increase in Fas expression



# 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：

ネオン線のマウス造血幹細胞に対する影響

## Effects of Heavy Ions on Hematopoietic System and Its Protection：

Effects of Neon Beam on Hematopoietic Stem Cells in Mice

(11B-506)

田中 薫 a、小島 栄一、江口-笠井 清美 a、相沢 志郎 a、

K. Tanaka, E. Kojima, K. Eguchi-Kasai, and S. Aizawa

### Abstract

The effects of neon beam on survival of mice and inactivation of blood cells were examined and compared with those of X-rays. The mice(ddY-SLC, male) were exposed to the 400 MeV/u neon beam in 6cm SOBPs at the dose rate of about 1.3Gy/min or 200kVp X-rays at 0.7Gy/min with graded doses. Selected LET of the beam at the sample was 100keV/ $\mu$ m. The lethality of mice, the kinetics of blood cells and body weights were checked for 30 days after irradiation. The doses corresponding to LD50/30 of mice for the group irradiated with neon beam or the group with X-rays were estimated as 5.1Gy and 5.9Gy, respectively. The RBE was 1.15. But the results of neon beam showed wide variations. The kinetics of the blood cells were almost similar each other, while that of the body weights showed the difference between neon beam and X-rays.

### 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のため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不活化効果とその修飾要因について検討し、重粒子線による造血系障害の防護および治療に役立つ基礎的知見を得ることを目的とする。

これまで、放医研 HIMAC の重粒子線発生装置を使って、炭素線のマウス造血組織に対する影響を調べてきた。平成 10 年度からは、ネオン線を使って、同様にマウス造血組織への効果について検討してきたが、今年度は、マウスの生残率や末梢血への効果等についてさらに検討を行った。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

ネオン線によるマウスの致死効果の指標である LD50/30(照射後 30 日間に 50% が生存する線量) について検討をおこなった。また、末梢血中の赤血球、白血球、血小板数の変化についての検討も行った。同時に、マウスの体重の変化についても調べた。

[方法]動物は、ddy-SLC 系雄マウス(8-10 週齢)を使用し、ネオン線の照射は、400MeV/u に加速したネ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、アクリル板上に固定して、アルミ製レンジモジュレーターによって 6cm

の深さに拡大した SOBP の中央部位置 (LET: 100keV/ $\mu$ m) で、全身一回照射をおこなった。照射野の直径は 20cm で、線量率はおよそ 1.3Gy / 分であった。対照としての X 線照射は、200kVp、20mA、線量率約 0.7Gy / 分の条件で行った。ネオン線あるいは X 線を照射後、30 日間のマウスの生存率を調べ、LD50/30 を算出した。また、照射後の末梢血中の血球数についても、外腸骨動静脈から採血し、Sysmex K-1000 を使って調べた。同時に、マウスの体重の測定も行った。

[結果および考察] 造血系細胞の障害に起因して生じるマウスの致死効果の指標である LD50/30 について調べた結果、ネオン線(おそらく線量率 1.3Gy/分前後と思われる場合)と X 線の LD50/30 の線量は、それぞれ 5.1 Gy、5.9Gy となり、その値から求めた RBE 値は 1.15 であった。なお、この結果は、以前我々が、炭素線でのマウス個体の致死効果より得られた RBE とほぼ一致した。また、5.0Gy 照射後 30 日間の末梢血中の血球数の動態について調べたが、照射後に見られる白血球数の一時的な上昇が、X 線に比べてネオン線の方が高く、その時期が早いほかは、赤血球数と血小板数の変化のパターンに大きな違いは見られなかった。しかし照射後の体重の変化をしてみると、ネオン線では照射後明らかな体重の減少が見られたのに対し、X 線ではそういった減少はほとんど見られず、両者の間に、違いが見られた。また、今回一番問題だったことは、ネオン線では、マウスの致死効果について、実験結果に大きなバラツキがあったことで、ネオン線と X を線それぞれの LD50/30 に近い線量で比べてみると、ネオン線(4.9Gy)では、各

回の生存率に 0~100% までのバリエーションが見られたが、それに対して、X 線(6.0Gy)では、20~40% とバラツキの幅は小さかった。

[まとめ]

ネオン線のマウス個体の致死効果に関する RBE 値は、1.15 であった。しかし、実験ごとの結果に大きなバラツキが見られた。また、ネオン線照射後の血球数の変化には、X 線との間に大きな差は見られなかった。一方、照射後の体重の変化には、差が見られた。

[参考文献]

田中 薫、小島栄一、相沢志郎：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、平成 11 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、163-164,2000.

a 放医研障害基盤

# Studies on Cytogenetic Effects of Energetic Argon, Carbon, and Iron

(11B511)

K. George<sup>a</sup>, H. Wu<sup>a</sup>, T. Kawta<sup>a</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, and F. Cucinotta<sup>a</sup>

## Abstract

Human lymphocytes were exposed to argon and iron ions produced by HIMAC for the investigations of cytogenetic effects of low doses of shielded high-energy charged particles. In addition analysis of complex type chromosome damage was investigated after exposure to carbon ions. Chromosome damage was studied at first mitosis after exposure. Premature chromosome condensation (PCC) technique was applied to compare yields of carbon induced complex chromosome rearrangements. Chromosome aberrations were scored using the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique.

## Purpose

With the advent of the International Space Station, the duration of manned space flights has increased considerably and it has become especially important to accurately assess the potential health risk of exposure to space radiation. Among the various health effects of radiation, carcinogenesis is the most important one. An association between the frequency of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes and the risk of cancer has been substantiated by epidemiological studies. 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 at various depths in tissue? And 2) what is the most effective method for analyzing complex type

chromosome rearrangements induced by heavy ions?

## Results

Human blood was exposed to 550 MeV/u argon and 500 MeV/u iron beams either with or without 5cm of water equivalent shielding. Lymphocytes were stimulated to grow in culture and metaphase cells were collected at first mitosis after irradiation. Figure 1 shows total aberrations in human lymphocytes after exposure to argon ions measured using FISH with chromosome specific probes for chromosomes 1 and 2. Figure 2 shows total aberrations in chromosomes 1 and 2 in human lymphocytes after exposure to iron ions. Argon and iron irradiated cells shielded with 5cm of water contained a higher frequency of chromosome aberrations than non-shielded cells. The difference in the yields of exchanges in shielded

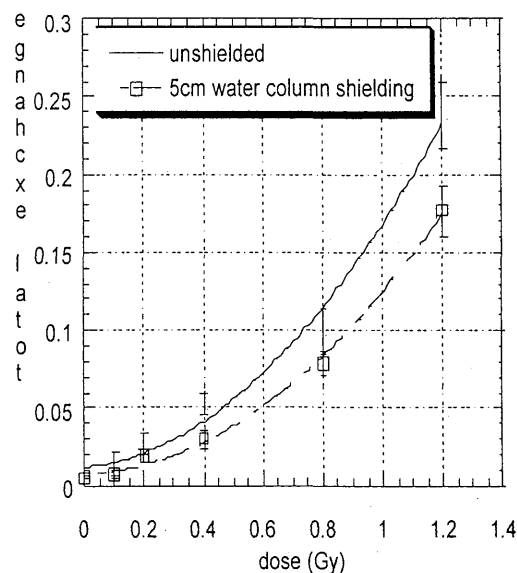
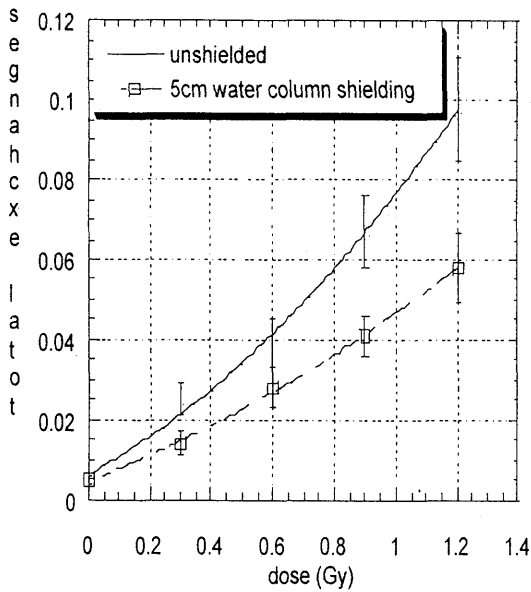
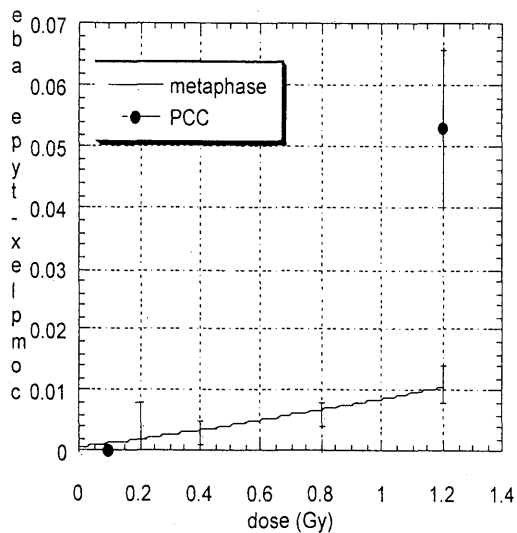


Figure 1. Total exchanges in chromosomes 2 and 1 after exposure to 550 MeV/u argon particles



**Figure 2.** Total exchanges in chromosomes 2 and 1 after exposure to 500 MeV/u iron

and unshielded samples was greater for the iron-irradiated cells than the argon-irradiated cells. Results indicate that tissue depth, simulated by the water shielding in this case, may increase the frequency of chromosome damage in human lymphocytes.



**Figure 3.** Complex exchanges in chromosomes 1 and 2 after exposure to 290 MeV/u carbon particles.

Isolated human lymphocytes were irradiated with 0.1 – 1.2 Gy of 290 MeV/u carbon particles. Cells were simulated to grow in culture and metaphase cells were collected at first division after exposure. In addition chemically induced PCC were collected at the same time as metaphase cells. Complex chromosome damage was analyzed using FISH with a combination of probes for chromosomes 1 and 2. Results are shown in figure 3.

The frequency of complex type damage was much higher in PCC than metaphase after 1.2 Gy of carbon particles, although samples were collected at the same sample time. Since PCC samples contain cells at G2 phase as well as metaphase, this indicates that cells with complex damage can undergo extended cell cycle delays or undergo apoptosis before reaching metaphase.

### Publications

1. Kawata, T. *et al*: High-LET radiation-induced aberrations in prematurely condensed G2 chromosomes of human fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* **76**; 929-937 (2000)
2. George, K. *et al*: High- and low-LET induced chromosome damage in human lymphocytes: a time-course of aberrations in metaphase and interphase. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**; 175-183 (2001)
3. Kawata, T. *et al*: Dose-response of initial G2-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**; 165-174 (2001)

a. NASA Johnson Space Center, USA  
b. NIRS

哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響  
Effects of heavy-ion beams on the reproductive function in male mammals  
(10B514)

渡辺敏明<sup>a</sup>, 加藤智也<sup>a</sup>, 蜂谷みさを<sup>b</sup>, 明石真言<sup>b</sup>  
T. Watanabe, T. Kato, M. Hachiya and M. Akashi

Abstract

Heavy-ion beams induce greater biological effects, such as mutagenesis and cell-killing, than X-rays. However, there are few reports on mutagenic effects of heavy-ion beams on male germ cells in vivo so far. Therefore, this study was conducted to evaluate the genotoxic damage of the testes and reproductive effects of heavy-ion beams on spermatogenesis. Male mice were irradiated with varying doses (0.075–6.0Gy) of carbon ion accelerated by NIR-HIMAC to 290MeV (LET, 50keV/ $\mu$ m; 6cm-SOBP) in the whole body. X-rays were also applied at a dose of 1.5Gy.

In mice irradiated with carbon ion, dose-related decrease in testis and epididymis weight were induced. Sperm examination revealed that the sperm count, sperm motility and motion rates significantly decreased. For morphological analysis of sperm, a significant increase in abnormal sperm heads was observed in high frequency. Also the rate of induced dominant lethals increased dose-dependently in male mice irradiated with carbon-ion beams, and heavy-ion beams induced DNA damages and chromosome abnormalities during spermatogenesis. The histological changes in testes depend on the dose of a carbon-ion beam and the time after irradiation in young and mature males.

From these findings, the relative biological effectiveness (RBE) of the heavy-ion beams to X-rays irradiation on spermatocyte ranges from 2 to 4.

1. 研究の目的と意義

重粒子線は、現在、前立腺や子宮などの難治性がんの治療に応用されている。がん細胞に対する傷害作用については、これまでに多くの報告がある。しかしながら、正常組織に対する影響は特定の器官に限られている。とくに哺乳動物を用いて、重粒子線の生殖細胞や生殖機能に及ぼす影響については、ほとんど検討されていない。これまでに、重粒子線がラット胎児に小頭症を誘発することやマウス精原細胞に対して細胞傷害作用のあることが報告されているに過ぎない<sup>1,2)</sup>。このため、重粒子線が配偶子形成において染色体や遺伝子にどのような影響を与えているのか、また、この結果、受精や胎児の発育がどのように障害されているのか明らかではない。

そこで、本研究では、環境因子に対して感受性が高い精子形成過程において、重粒子線がどのような影響を持っているのかを検討し、重粒子線による生殖障害についての基礎的知見を得ることを目的とした。

なお、宇宙空間では、重粒子線が放射線被曝線量の大部分を占めている。また、粒子が高エネルギーであることや遮蔽が困難であることが知られている。このため、これからの宇宙開発においては、環境放射線として重粒子線の許容線量を含めて生体影響評価が求められている。とくに次世代への重粒子線の生殖影響を知ることは、重要な意義がある

2. 研究の経過

これまでの研究経過として、平成10年度においては、雄性マウスの生殖生理機能における重粒子線の影響を、優性致死および精子の形態や運動性を指標として検討を行った。優性致死法は、精子形成過程における染色体や遺伝子の突然変異を検出することが可能である。



平成 11 年度においては、精子形成における重粒子線の染色体に及ぼす影響について、細胞遺伝学的方法を用いて検討を試みた。また、重粒子線照射の精巣への影響について、経時的に病理組織学的に観察を行った。

平成 12 年度においては、フローサイトメトリーを用いて、精巣細胞の DNA に対する重粒子線の影響を経時的に解析した。また、幼若動物を用いて、重粒子線照射による精巣形成への影響を病理組織学的に検討した。

なお、本年度は、本研究の最終年度であり、3 年間の研究成果を総括して報告する。

### 3. 研究の成果

#### 3.1. 材料と方法

使用した動物は、成熟した 9 週齢あるいは幼若な 4 週齢の ICR/Jcl 雄性マウスである。これらの動物に HIMAC で加速された重粒子線を全身に 1 回照射した。重粒子線の照射条件は、炭素イオンビーム (290MeV/u, LET50keV/ $\mu$ m, 6cm-SOBP) で、照射線量は 0.075–6.0Gy とした。対照として、X 線 1.5、3.0Gy を照射した。

優性致死は、Bateman の方法に従って行った。精子の形態および運動能については、精巣上部から精子を採取し、精子運動能解析装置 (HTM-IVOS) を利用して分析を行った。

精子産生細胞の染色体標本は、Meredith の方法を改良した著者らの方法を用いて、染色体異常の有無を観察した。また、重粒子線による DNA 障害については、フローサイトメトリーで解析を行った。

重粒子線照射 2、4、6 週後に屠殺し、摘出した精巣の一部をブアン溶液で固定した。パラフィン切片を作製した後、HE 染色をして病理組織学的に観察した。また、必要に応じて、TUNEL 染色をして、アポトーシスの誘発を確認した。

得られたデータは、パーソナルコンピュータの統計ソフト (StatView Ver. 4.5) を用いて解析した。

#### 3.2. 結果と考察

1. 優性致死率をみると、重粒子線 3.0Gy で

は 67%と、X 線の約 1.2 倍であった (図 1)。とくに精子期に相当する第 1 週目では、すべての照射線量において、X 線に比べ重粒子線の影響が高かった。精母細胞および精原細胞期にあたる 4 週目以降では、重粒子線 3.0Gy 以上の照射で生存胎児は得られなかった。

2. 精巣重量の変化を経時的にみると、重粒子線 1.5Gy および X 線照射では、照射 4 週後に著しく低下したが、6 週後までには回復していた。しかし、重粒子線 3.0Gy 照射では遅減し、6 週後には非照射の約 40%となり、回復はみられなかった。つまり、重粒子線照射によって、精原細胞が著しく障害を受けているのかもしれない。なお、精巣の重量は、0.075Gy 照射でも有意に低下していた。

3. 精子の生存率および運動能については、重粒子線の照射量の増加に依存して、運動率や移動速度などの減少が観察された (表 1)。重粒子線 0.75Gy 照射でも有意な減少がみられた。精巣上部尾部における精子数をみると、重粒子線の照射量に依存して、減少した。重粒子線 0.75Gy では、非照射マウスの約 67%と、有意な低下がみられた。

4. 重粒子線照射 6 週間後、雄マウスにおける異数性異常の頻度は、精原細胞および精母細胞ともに、照射線量 3.0Gy 以下では増加しなかった (表 2)。しかし、6.0Gy 照射群では、精母細胞で低数性の異常が有意に増加した。また精原細胞においては倍数性の異常が観察され、9 個のうち 3 個が三倍体であった。

5. 重粒子線照射 6 週間後、精原細胞と精母細胞の割合をみると、対照群では精原細胞の割合は 38.5%であるのに対して、照射群では平均 68%と有意に高率になっていた (表 3)。しかし、線量反応関係はみられなかった。このように重粒子線照射マウスにおいては、精原細胞および第一精母細胞の割合が高くなっていた。これは、回復過程における精原細胞の活発な増殖によるものと示唆される。

6. 重粒子線照射量に依存して、DNA 量 2n の割合に変化は認められなかったが、n および 4n の割合が減少し、n 以下の割合が増加した (図 2, 3, 4)。これは、重粒子線照射によって、多数

の DNA 障害が誘発されているものと推察される。また、これらの細精管において、アポトーシス誘発の有無を免疫組織化学染色によって観察している。

7. 組織学的観察では、重粒子線照射によって、4週後には精細管における精細胞およびセルトリ細胞の脱落が顕著にみられた(図5)。6週後にはこれらの細胞はほとんど消失し、精細管では空泡形成や硝子様変化がみられた。また間細胞が著しく増殖していた。この組織学的変化は、9週齢の成熟個体と4週齢の幼若個体で、大きな違いは見られなかった。

以上の結果、マウスの精子形成過程のすべてのステージにおいて、重粒子線による致死突然変異の誘発が認められた。とくに精原細胞は重粒子線に対して高い感受性が認められた。このことは、精巣重量および組織学的変化とも一致していた。重粒子線照射6週間後、精巣においては精原細胞が増殖し、回復がみられている。また重粒子線の照射線量に依存して、精子の運動能の低下も観察された。なお、精子形成において、重粒子線によるDNA障害の誘発が観察されたが、染色体異常の誘発は顕著ではなかった。

これら重粒子の効果は、X線に比べて大きく、精子産生細胞におけるRBEはおおよそ2-4と推定される。

#### 4. 研究成果発表

1) Watanabe, T., Kato, T., Sakurada, K., Wakabayashi, I., Hachiya, M., and Akashi, M. (1999) Effects of heavy-ion beams on sperm morphology and motility in mice. *Cong. Anom.*, 39: 165. (Abstract)

2) Kato, T., Watanabe, T., Sakurada, K., Wakabayashi, I., Hachiya, M., and Akashi, M. (1999) Mutagenic effects of heavy-ion beams on spermatogenesis in mice. *Cong. Anom.*, 39: 164-165. (Abstract)

3) 加藤智也, 渡辺敏明, 若林一郎: 医療用重粒子加速器 HIMAC を用いた重粒子線照射の哺乳類生殖生理機能に与える影響. 第24回医学部・工学部交流セミナー, 米沢, 1999.12.

---

a 山形大学医学部衛生学

b 放射線医学総合研究所

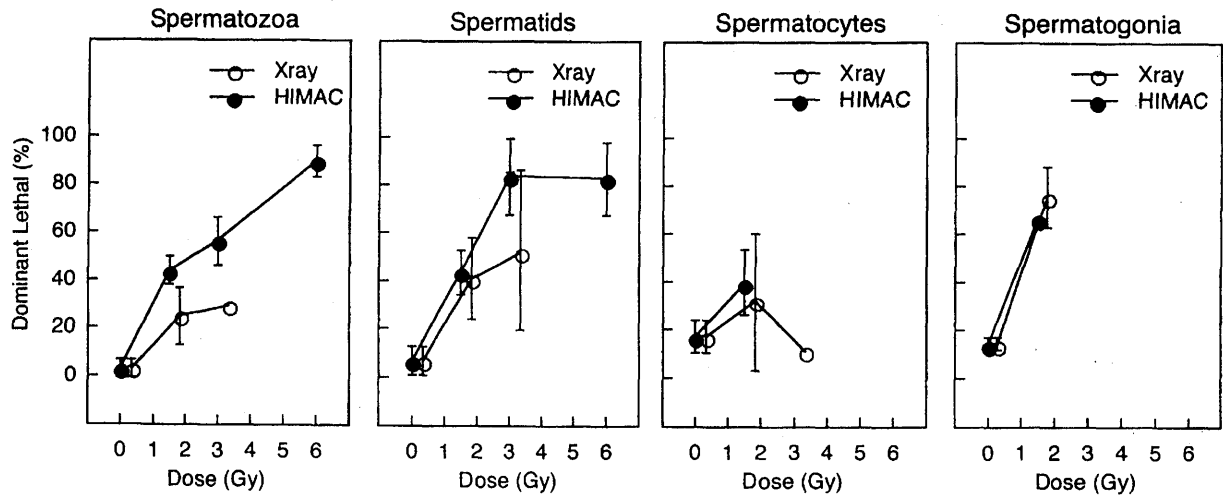


図1 重粒子線照射雄マウスにおける優性致死突然変異

表1 重粒子線照射マウスにおける精子数および精子運動能

	Control		HIMAC				X-rays
	0	0.075	0.15	0.75	1.5	3	1.5
Males irradiated	9	6	6	5	5	6	6
Motility(%) <sup>b</sup>	87.3±4.06 <sup>a</sup>	89.7±3.04	89.8±2.94	70.2±11.0**	52.8±12.2**	18.5±9.51**	74.0±12.0*
Progressive(%) <sup>c</sup>	37.0±8.41	45.3±8.57	38.9±6.79	21.0±12.3*	6.40±6.06**	1.43±1.29**	23.4±13.0*
Path velocity(μm/s) <sup>d</sup>	154±14.7	164±13.1	154±10.8	123±22.8**	91.8±17.5**	85.3±9.79**	129±18.7*
Sperms(x10 <sup>6</sup> ) <sup>e</sup>	30.9±6.49	28.8±7.27	24.1±2.76	20.9±6.96*	16.6±5.13**	8.47±2.45**	23.1±6.47*

<sup>a</sup>mean ± S.D., <sup>b</sup>精子運動率、<sup>c</sup>良好精子運動率、<sup>d</sup>基準点移動速度、<sup>e</sup>左側精巢上体、\*p<0.05、\*\*p<0.01.

表2 重粒子線照射マウスの精子形成過程における染色体異常

Doses(Gy)	Stages	No. of cells	Hypoploidy	Hyperploidy	Polyploidy
0	mitosis	223	2(0.9)	1(0.4)	2(0.9)
	meiosis I	286	4(1.4)	2(0.7)	0
	meiosis II	123	1(0.8)	1(0.8)	0
0.75	mitosis	545	1(0.2)	1(0.2)	0
	meiosis I	230	4(1.7)	0	0
	meiosis II	157	3(1.9)	0	0
1.5	mitosis	532	2(0.4)	3(0.6)	1(0.2)
	meiosis I	329	2(0.6)	0	0
	meiosis II	202	2(1.0)	1(0.5)	0
3.0	mitosis	972	7(0.7)	4(0.4)	0
	meiosis I	200	3(1.5)	0	0
	meiosis II	67	0	1(1.5)	0
6.0	mitosis	194	3(1.4)	1(0.5)	9(4.6)*
	meiosis I	195	10(5.1)*	0	0
	meiosis II	121	7(5.8)*	1(0.8)	0

( ):%. \*p<0.05(Fisher's exact probability).

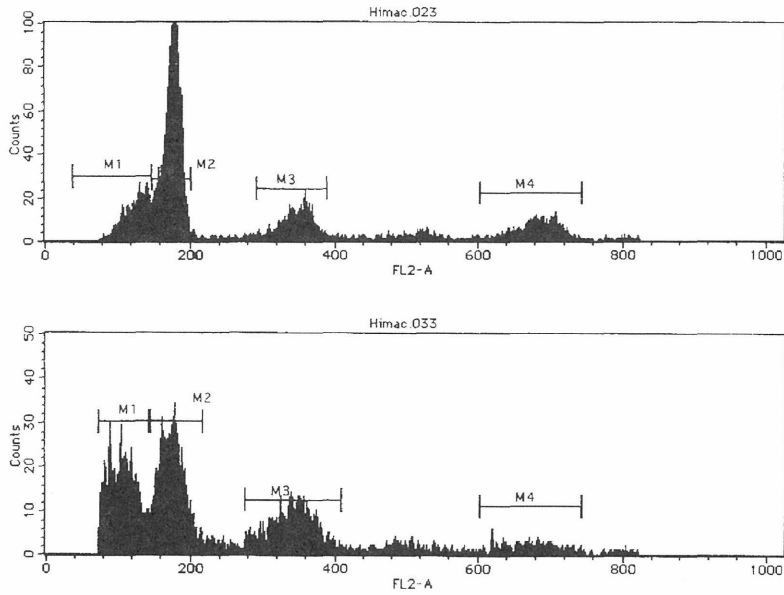


図2 重粒子線照射マウスにおける精巣 DNA 量の変化 (上段、対照 ; 下段、重粒子照射)

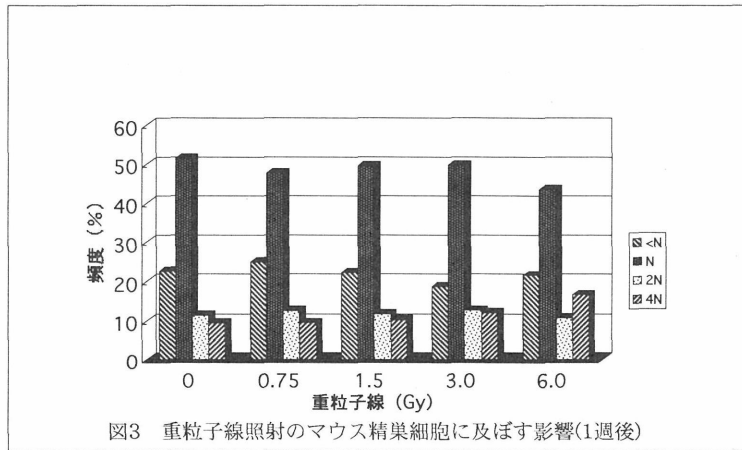


図3 重粒子線照射のマウス精巣細胞に及ぼす影響(1週後)

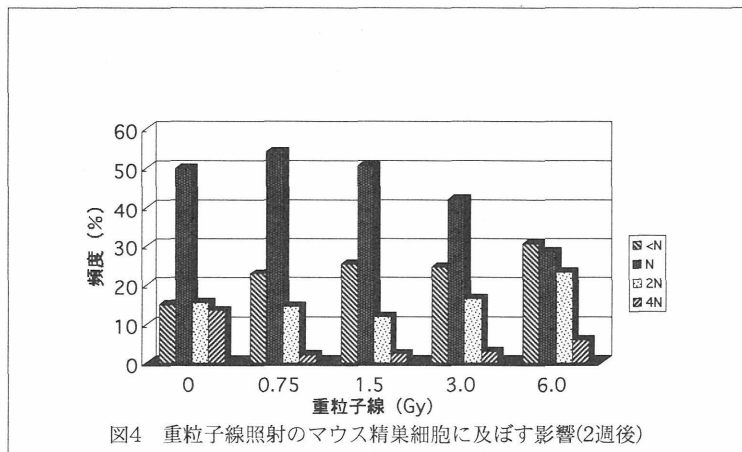


図4 重粒子線照射のマウス精巣細胞に及ぼす影響(2週後)

表3 重粒子線照射マウスの精巣における精子産生細胞の割合

Doses(Gy)	No. of cells	Mitosis	Meiosis I	Meiosis II	Meiosis I/II
0	970	373(38.5)	396(40.8)	201(20.7)	1.97
0.75	1,336	803(60.1)*	336(25.1)	197(14.7)	1.71
1.5	1,446	766(53.0)*	417(28.8)	263(18.2)	1.59
3.0	2,334	1,797(77.0)*	395(16.9)	142(6.1)	2.78*
6.0	983	802(81.5)*	130(13.2)	51(5.2)	2.55

():%. \* $p < 0.01$  ( $\chi^2$ -test).

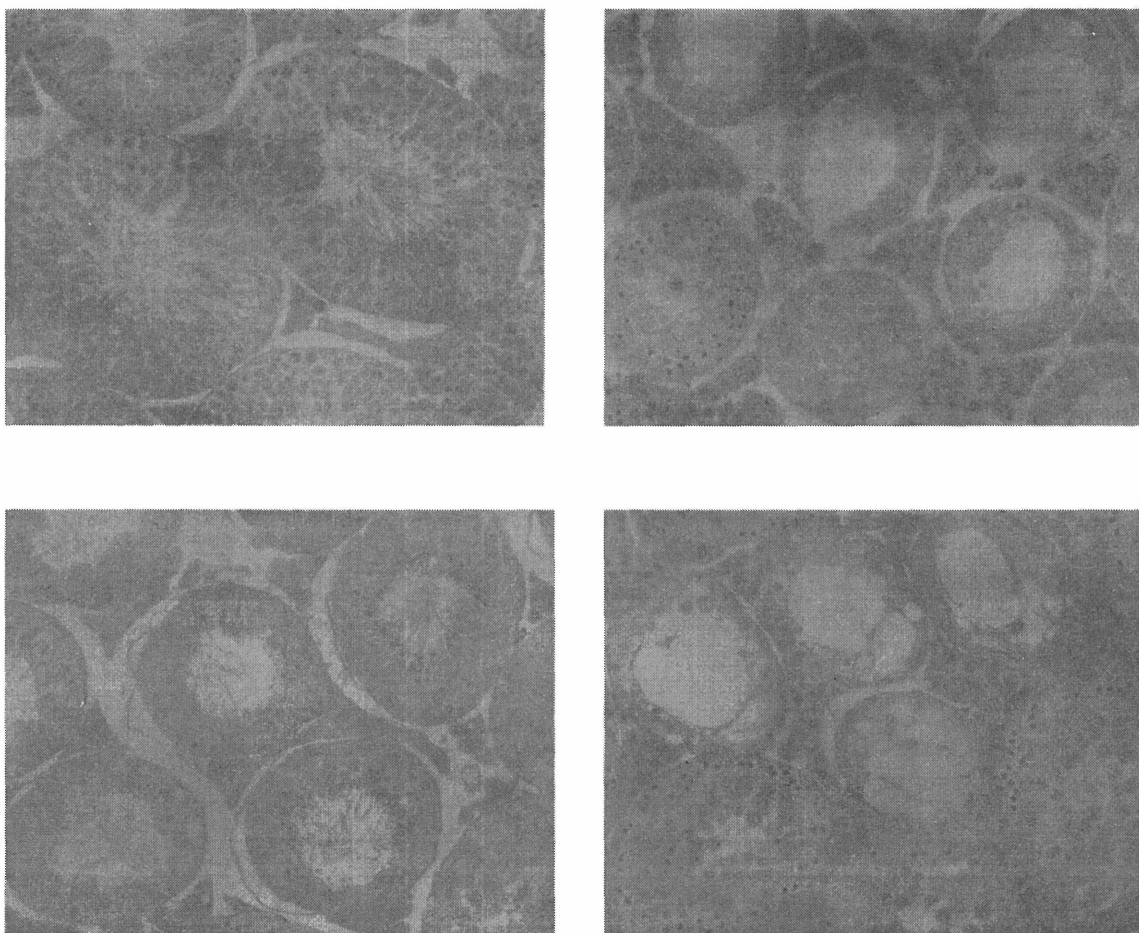


図5 重粒子線(3Gy)照射マウスの精巣の病理組織学的変化

(右上、対照；右下、照射2週後；左上、4週後；左下、6週後)

# カイコ生体反応による長期宇宙放射線暴露の総合的 影響評価に関する予備的研究

## Ground Experiments for Assessment of Long-term Cosmic Radiation through Biological Responses of the Silkworm, *Bombyx mori*, in Space (11B516)

古澤壽治<sup>a</sup>、小谷英治<sup>a</sup>、杉村順夫<sup>a</sup>、長岡俊治<sup>b</sup>、永松愛子<sup>c</sup>、馬嶋秀行<sup>d</sup>、野島久美恵<sup>d</sup> (<sup>a</sup>京都工芸繊維大学、<sup>b</sup>藤田保健衛生大学、<sup>c</sup>宇宙開発事業団、<sup>d</sup>放射線医学総合研究所)

T. Furusawa<sup>a</sup>, E. Kotani<sup>a</sup>, Y. Sugimura<sup>a</sup>, S. Nagaoka<sup>b</sup>, A. Nagamatsu<sup>c</sup> and H. Majima<sup>d</sup>, K. Nojima<sup>d</sup> (<sup>a</sup>Kyoto Institute of Technology, <sup>b</sup>Hujita Health University, <sup>c</sup>National Space Development Agency of Japanc, <sup>d</sup>National Institute of Radiological Sciencesd)

(Abstract) Induction of skin somatic cell mutagenesis of the silkworm *Bombyx mori* by carbon (290MeV/u) and neon (400MeV/u) was investigated by using the *P<sup>s</sup>* gene responsible for skin colour as a marker. Detected mutagenesis on *Bombyx* skin epidermal cells was indicated to be induced by the carbon ion irradiation and it was also shown that the temperature condition causes higher polyol accumulations in the eggs during early diapausing stage decrease the mutation rate, suggesting that several kind of polyol such as sorbitol and glycerol may be related to decrease the effects of ionic particle in *Bombyx* cells. The neon beam irradiations to the *Bombyx* eggs during the diapause stage in the condition with no changes of polyol contents in the eggs, show the dose-equivalent and LET-dependent effects. Irradiation at LET=150 KeV/ $\mu$ m caused highest mutation rate, suggesting that mutation by ionic particle with higher LET could be precisely detectable by the irradiation to diapausing *Bombyx* eggs.

[目的] 微小重力条件での重粒子線を含む宇宙放射線が飛び交う宇宙環境の生体への影響については未知の部分が多い。宇宙ステーション事業が始まるに際し、人類を含めた生物に対する長期宇宙環境の安全性評価基準を策定する事が必要と考えられる。カイコ胚は、発生初期にほぼ完全な細胞分裂停止状態で休眠するため、飼育に留意せずとも卵を6ヶ月以上宇宙滞在させる事が容易である。X線照射の結果、休眠維持期では体細胞突然変異出現率が線量依存的に得られることや、休眠開始期の温度条件による卵内蓄積ソルビトール量により変異率に差が生じることが明らかになっている<sup>1,2)</sup>。しかしカイコ休眠卵に対する重粒子線影響はまだ明らかでない。本研究では、卵への重粒子線照射による体細胞突然変異の出現率や休眠開始期の温度条件が及ぼ

す突然変異への影響を調べるため、カイコ休眠卵への炭素およびネオン線を照射した。既に平成12年度にシリコン、アルゴンそして鉄線の照射を行ったが、現在試料のカイコは解析中あるいは休眠覚醒処理中である。

[研究経過および成果]

(方法)

[1. 体細胞突然変異検出] カイコ皮膚の黒色化を司る優性の *P<sup>s</sup>* 遺伝子をマーカーとして用いた。*P<sup>s</sup>/p* ヘテロ接合体卵に放射線を照射した場合、*P<sup>s</sup>* に突然変異を受けた染色体を持つ皮膚真皮細胞が *p* の形質である白色斑点状のクチクラを産生する。この斑点を体細胞突然変異として検出した。

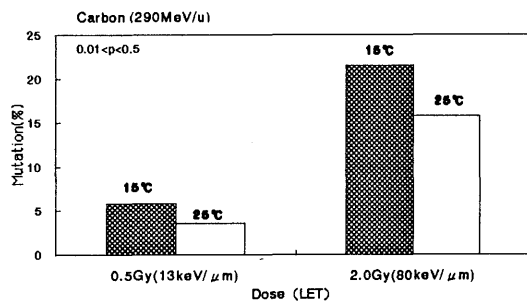
[2. 休眠開始期への照射] 休眠開始期の過程、すなわち産卵後から冷蔵開始するまでの15日間を25℃および15℃にて保温した休眠卵を用意し、産卵後15日目にHIMACにより炭素線を照射した。

[3. 休眠維持期への照射] 産卵後15日間25℃にて保温した後、0℃に15日間保温し、この間に重粒子線を照射した。この間の胚の休眠プロセスは完全に停止し、また卵内蓄積ポリオール量にも違いが生じないため、各照射の日時が異なっても常に同じ生理状態の卵を用いていたことになる。照射後休眠覚醒の為に5℃で二ヶ月の冷蔵処理を行った。

[4. 白色斑点の検] 孵化幼虫は5齢3日目まで飼育し、表皮の白色斑点を検出した。休眠卵の場合、白色斑点を2つ以上有する個体は現れなかったこと、また照射する卵胚細胞数(約15,000)が個体によって大きく差がないことから、全個体数における斑点含有個体数を体細胞突然変異率とした。

(結果) 検定卵を産卵後25℃および15℃で15日間保温した後、13および80KeV/ $\mu$ mの炭素線をそれぞれ0.5Gyおよび2.0Gy照射した(Fig.1)。この結果、15℃に比べて25℃の体細胞突然変異検出率が有意に低下すること

が明かとなった。温度による体細胞突然変異検出率の変化はすでにX線を用いた解析でも同様の結果が得られている。25℃および15℃区の卵 100 粒あたりのソルビトール量はそれぞれ5.65  $\mu$  molesと3.23  $\mu$  molesであった。休眠開始期の卵ではソルビトールの他グリセロールなどの耐凍性ポリオールが蓄積する。代謝過程の温度によりこれらポリオールの蓄積量に変化する。従って炭素線による体細胞突然変異に対しても、卵内の蓄積物質量により差が生じることが明らかになった。生物体内におけるポリオールがこのような重粒子線影響の軽減化を及ぼすことは現在までに報告のないところである。



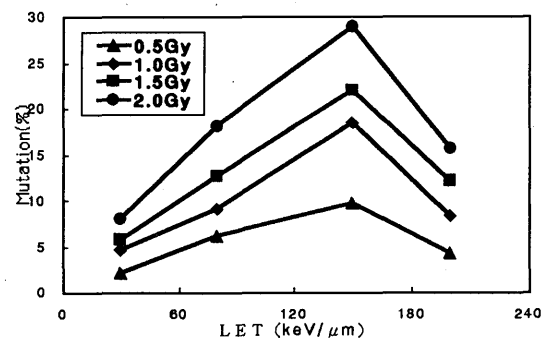
(Fig.1) Somatic cell mutagenesis on epidermal cells of the Bombyx larvae derived from eggs, which were irradiated with ionic carbon (290MeV/u) at the diapausing stage stored in the different temperature conditions (25 and 15°C).

蓄積物質の影響を受けにくい条件で重粒子の効果を厳密に調べるために、25℃で15日間保温により完全にポリオール蓄積を終えた後、0℃保護により人為的に生理条件の変化を抑えた卵を用いて、ネオン照射による皮膚体細胞突然変異を解析した。炭素による解析も行ったが、個体死が多く低LET区にデータに信頼性が乏しかったため、さらに検討の余地がある。一方ネオン線(400MeV/u)を用いた解析では、LET=30~150KeV/μmの範囲で線量依存およびLET値依存的な突然変異率が検出された。同じ休眠卵にX線を1Gy照射した場合の体細胞突然変異を1とした場合にこれに対する同線量ネオン線の生物学的影響効果比(RBE)をFig.2に示した。RBEの比較から、全ての照射区においてX線よりも高いRBEを示すことが明かとなった。またLET=200KeV/μm照射区では150KeV/μmに比較して突然変異出現率が大きく減少した。従ってカイコ休眠卵を用いたP<sup>s</sup>遺伝子をマーカーとする系では、最も強い突然変異影響を与えるLET値のピークが150KeV/μm付近にあるものと考えられる。

(考察) 本報告で用いたP<sup>s</sup>をマーカーに用いた系では、明らかにLET依存的な突然変

異検出が示された。P<sup>s</sup>はカイコ第2染色体のテロメア近傍の0.0位に存在することが、これまでの遺伝学的調査から明らかになっている。また突然変異を受けて機能不全化したP<sup>s</sup>遺伝子のホモ接合体が生育可能であったことから、この座位の突然変異あるいは完全な欠落が致死的でないことは明白である。こうしたことから、染色体の2本鎖DNA損傷を伴う重粒子線照射の複雑な効果のLET依存性を調べる上でP<sup>s</sup>は適した遺伝子マーカーであると考えられる。

これまでのショウジョウバエ個体の羽体毛遺伝子をマーカーとした系およびハムスター胚由来細胞の突然変異検出では、最も高い突然変異誘発をもたらすLET値のピークは100KeV/μm前後であった。一方、カイコ休眠卵を用いた場合では150KeV/μmであった。従ってこの系では、さらに高いLETの重粒子線が及ぼす効果を調べる上で有効であると考えられる。200KeV/μmで突然変異検出が低下するのは、全体的な染色体の遺伝子の損傷が激しくなり過ぎたため、致死的效果が高まった結果であるといえる。LETピークが高くなった理由として、恐らく休眠中の照射であるため多くの染色体が非常に放射線に対して安定な状態にあったことも考えられる。こうした特性から、カイコ休眠卵を用いたP<sup>s</sup>をマーカーとする宇宙環境評価実験は、長期の宇宙滞在が可能であることに加え、高LETの宇宙線の影響検出にも適している特性を有することが示唆された。



(Fig.2) Somatic cell mutagenesis on epidermal cells of the Bombyx larvae derived from diapausing eggs in irradiated with ionic neon beam (400MeV/u).

[文献]

- 1) 小谷ら。(2000) 京都工芸繊維大学地域共同センター報告 Vol9, 7-12.
- 2) Kotani, E., et al. (2000) Biological Science in Space Vol.14, 176-177.

# Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness (12B517)

M.Durante<sup>a</sup>, M.Belli<sup>b</sup>, L.Tallone<sup>c</sup>,  
Y.Furusawa<sup>d</sup>

## Abstract

A research program in space radiobiology has been recently funded by the Italian Space Agency (ASI) and is under way in collaboration with NASA and NIRS. The program is focused on the effect of the shielding on the biological effects of heavy ions. In the past year, we have performed two experiments with high-energy iron ions accelerated at the HIMAC accelerator. Chromosomal aberrations, delayed reproductive death, and DNA double-strand breaks have been measured in human cells exposed to the direct <sup>56</sup>Fe beam (200 MeV/n or 500 MeV/n) or after shielding with PMMA (lucite) or aluminum. Preliminary results demonstrate that shielding of heavy ions enhances the biological effectiveness of the primary beam.

## 1. Objectives of the experiment

The exposure of astronauts to the cosmic radiation poses a major risk to space flights, especially the interplanetary missions. One of the major problems in estimating health risk for astronauts is the uncertainty of the actual particle distribution at the point of exposure of crew members, or actually at the site of specific organs inside the body.

For terrestrial radiation workers, additional protection against radiation exposure can be provided through increased shielding. However, high-energy particle radiation in space is very penetrating. A thin or moderate shielding is generally efficient in reducing the equivalent dose, but as the thickness increases, shielding effectiveness drops. This is the result of the production of a large number of secondary particles,

including neutrons, caused by nuclear interactions of the galactic cosmic rays (GCR) with the shielding. These particles have generally lower energy, but can have higher quality factors than incident primary cosmic particles.

Our research program is focused on the effect of the shielding on the biological effects of heavy ions. Both experiments and models are included in the program. Experiments aim to determine genetic effects of heavy ions with or without shielding. Mathematical models, based on Monte Carlo codes, will be used to interpret the biological results. The final goal is to get a feasible model able to predict the radiation-induced biological damage in space, given the free-space radiation field and the space vessel shielding. The grant is supported by the Italian Space Agency (ASI), and involves Italian Radiation Biophysics Groups (Universities of Milan and Naples, National Institute of Health in Rome), in collaboration with NASA (USA), NIRS (Japan), CERN (Switzerland), Brookhaven National Laboratories (USA), and TERA (Italy).

## 2. Activities and results

The 1<sup>st</sup> HIMAC experiment was performed in April 2000. We exposed human lymphocytes and fibroblasts to Fe 200 MeV/n and 500 MeV/n beams. The Fe 500 MeV/n beam was also shielded with 56.6 mm PMMA (65.8 mm water-equivalent). These same beams were also used in the 2<sup>nd</sup> run in January 2001, but this time a 30 mm Al shielding was also used. Shielding thickness was selected to have a residual range (after the shielding) similar to the residual range of the 200 MeV/n unshielded beam. A summary of the beams used is presented in Table I.

Human peripheral blood lymphocytes were isolated from whole blood on a Ficoll gradient by centrifugation, and exposed at room temperature in RPMI medium. Immediately after exposure, cells were stimulated to grow in medium supplemented with 2% phytohaemagglutinin. Following 48 h incubation at 37 °C, chromosomes were prematurely condensed by 1 h incubation in

<sup>a</sup> University "Federico II", Naples, Italy

<sup>b</sup> National Institute of Health, Rome, Italy

<sup>c</sup> University of Milan, Italy

<sup>d</sup> NIRS, Chiba, Japan



50 nM calyculin A. Cells were finally harvested, and chromosomes were spread on microscope slides. Fluorescence *in situ* hybridization on chromosomes 1, 2, and 4 was used to score aberrations. Slides were observed at an epi-fluorescent microscope, and all kind of aberrations (mostly translocations, dicentrics, deletions, and complex-type exchanges) we scored. In Fig. 1 we show the fraction of lymphocytes displaying aberrations in chromosomes 1, 2, or 4 following exposure to iron ions or X-rays.

Run	<sup>56</sup> Fe beam energy (MeV/n)	Shield material	Shield Thickness (mm)	Residual Range (mm)
4.2000	200	-	-	8.4
1.2001	200	-	-	7.7
4.2000	500	-	-	74.3
1.2001	500	-	-	72.6
4.2000	500	PMMA	56.6	8.5
1.2001	500	PMMA	56	7.7
1.2001	500	Al	30	7.7

Table I. Beams used in HIMAC runs. Residual ranges were slightly different between the two runs, and shield thickness was modified accordingly.

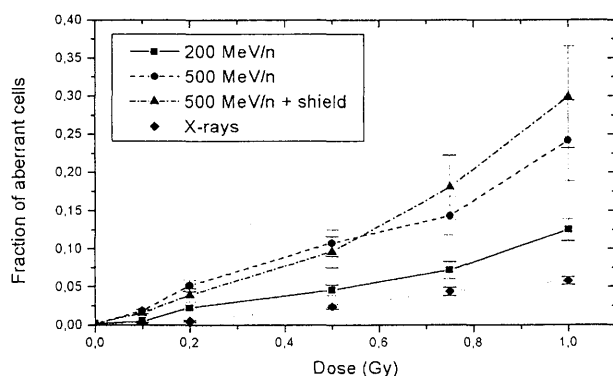


Figure 1. Fraction of lymphocytes with aberrations in chromosomes 1, 2, or 4 as a function of the dose at the sample position. Experiment of April 2000.

It is noted in this figure that chromosomal aberrations were induced at similar frequency by direct and shielded beam as a function of the dose absorbed by the sample. Both high-energy beams were more efficient than the 200 MeV/n beam, which was slightly more effective than X-rays. However, we measured a 1.75-fold increased dose-rate after the shielding as compared to the direct beam. Therefore, to achieve the same dose, less iron ions are required when shielding is used. The biological effectiveness per incident iron particle appears to be substantially increased by the shielding, in comparison to the unshielded beam and to the slower beam with the same residual range.

Results for delayed reproductive death of human AG1522 fibroblasts performed with PMMA shielding display a similar trend. In these experiments, clonogenic survival is measured immediately after exposure, and following 15 days growth at 37 °C, i.e. the replating efficiency of irradiated survivors is compared to the controls. Again, these data suggest an increased effectiveness per incident iron particle in the presence of the shield. Analysis is under way for the experiments performed in January 2001, where Al shield was used (Table I), and the yield and size spectrum of DNA double-strand breaks in human AG1522 fibroblasts was measured.

Overall, these data represent a databank of information on the biological effectiveness for incident heavy ion which can be used to test risk models for radiation in space.

### 3. Acknowledgements

This research work is supported by Italian Space Agency (ASI). The excellent cooperation of the HIMAC crew and colleagues of the NIRS-ISRL is gratefully acknowledged.

# 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

## －ヒト膵癌樹立細胞による線量－生存率曲線の解明－

### Fundamental study of the effect of carbon ion beam irradiation for pancreatic cancer

(11B-601)

内山勝弘<sup>a</sup>, 國安芳夫<sup>b</sup>, 松岡 伸<sup>a</sup>, 大石園美<sup>a</sup>, 石岡邦明<sup>c</sup>, 東 静香<sup>c</sup>,  
古井 滋<sup>c</sup>, 齋藤正好<sup>d</sup>, 伊東久夫<sup>d</sup>, 安藤興一<sup>e</sup>

#### Abstract

In order to estimate the effect of carbon ion beam irradiation for pancreatic cancer, in vitro colony formation assay of AsPC-1 ( a established cell line of pancreatic cancer ) was tried. The relationship between the LET of carbon ion beam irradiation (290MeV/u, mono peak) and the dose-surviving rate was studied. The radiation doses were 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, and 3.0Gy. While, those of X-ray (200kVp) irradiation were 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, and 8.0Gy. The 10% surviving fraction (SF) by X-ray irradiation was 3.6Gy. The 10% SF by 80 keV/ $\mu$ m LET carbon ion beam irradiation was 1.84Gy, that by 100 keV/ $\mu$ m LET carbon ion beam irradiation was 1.38 Gy. Relative biological effects (RBE) were 1.96 with 80keV/ $\mu$ m LET, 2.61 with 100keV/ $\mu$ m LET.

#### 1. 研究の目的および年次計画

目的：膵癌についても肝細胞癌と同様に、重粒子線照射治療が試みられている。したがって、膵癌に対する重粒子線照射の効果についての基礎的検討

が急務な課題になっている。本研究ではヒト膵癌樹立細胞株を用いて重粒子線照射の効果を評価することを目的にした。

年次計画：ヒト膵癌樹立細胞株 AsPC-1 を用い、重粒子線照射ならびに X 線照射での in vitro colony formation assay 法により吸収線量－生存率曲線を作成し、重粒子線の LET と生存率の関係を解明する。また、AsPC-1 細胞に対する重粒子線照射の効果に apoptosis の発現が関与するかどうかについての検討を行う。

#### 2. 本年度の研究成果

1)既報のごとく 250kVp X 線 150Gy 照射した AsPC-1 細胞を feeder 細胞にした in vitro colony formation assay 法を用いて、carbon ion beam (290MeV/u, mono-peak)照射での線量－生存率曲線を作成した。Carbon ion beam の LET については①80keV/ $\mu$ m、②100keV/ $\mu$ m、での検討を行った。吸収線量については 0.5Gy、1.0Gy、1.5Gy、2.0Gy、2.5Gy および 3.0Gy で行った。基準放射線照射は 200kVp の X 線照射を行った。吸収線量については 1.0Gy、2.0Gy、4.0Gy、6.0Gy および 8.0Gy で行った。

2) 重粒子線照射での線量-生存率曲線についてみると、1) LET: 80keV/ $\mu$ m では 10% SF が 1.84 Gy、2) LET: 100keV/ $\mu$ m では 10% SF が 1.38 Gy であった。

3) X線照射での線量-生存率曲線については既報のごとく 10% SF は 3.60 Gy であった。

4) 線量-生存率曲線からみた AsPC-1 細胞に対する重粒子線照射効果の評価

基準放射線に対する生物学的効果比 (RBE) は①80keV/ $\mu$ m では 1.96、②100keV/ $\mu$ m では 2.61 であった。

ヒト膵癌樹立細胞株を用いた本研究の結果からは、膵癌に対しても重粒子線照射は効果が得られる可能性があるかと推測された。

5) 重粒子線照射における apoptosis 発現に対する preliminary study

100keV/ $\mu$ m carbon ion beam 照射での AsPC-1 細胞に対して TUNEL 法による核の抗体染色による apoptosis 発現についての検討に加えてフローサイトメトリー法による計測も試みた。TUNEL 法においては、control 群で細胞内の核に染色陽性を呈する所見は認められなかったが、重粒子線を 3.0Gy 照射群においては細胞内の核に

染色陽性の所見も散見され、apoptosis の発現を示唆する可能性が考えられた。フローサイトメトリー法においては 3.0Gy 照射群において細胞サイズ縮小細胞を確認できた。

### 3. 来年度の研究目標

1) Mono peak の carbon ion beam での 120keV/ $\mu$ m 照射による AsPC-1 細胞の線量-生存率関係を解明し、6cm-SOBP での結果と対比し carbon ion beam 本来の生物学的効果について検討する。

2) 重粒子線照射後の細胞に apoptosis が発現するかどうかについて、Tunnel 法に加えて電気泳動法、フローサイトメトリー法など諸種の方法を用いて定量し RBE を明らかにする。

帝京大学医学部附属

市原病院放射線科 a,

昭和大学藤が丘病院放射線科 b,

帝京大学医学部放射線科 c,

千葉大学医学部放射線科 d,

放射線医学総合研究所 e

# 重粒子線を用いた電気生理学的局所心筋切除術の開発

## Development of electrophysiological resection method of local myocardium using heavy ion radiation

(11B602)

田中越郎<sup>a</sup>、盛英三<sup>a,b</sup>、吉岡公一郎<sup>a</sup>、藤倉寿則<sup>a</sup>、八反尚一郎<sup>a</sup>、  
杉尾芳紀<sup>a</sup>、石過孝文<sup>a</sup>、佐藤江利子<sup>a</sup>、篠崎芳郎<sup>a</sup>、古沢佳也<sup>c</sup>

E. Tanaka, H. Mori, K. Yoshioka, H. Fujikura, N. Hattan,  
Y. Sugio, T. Sekka, E. Sato, Y. Shinozaki, and Y. Furusawa

### Abstract

It is known that lethal ventricular arrhythmias develops in the late phase of myocardial infarction. These arrhythmias develops often in the partially viable epicardial muscle within the infarcted region. The purpose of the present study is developing a noninvasive method for resecting local myocardium (partially viable) using heavy ion radiation. In 2000, we tried local radiation of left ventricle in the heart in ten rabbits using carbon ion with an energy of 290MeV/u, 6 cm-SOBP and with a Bragg peak at 20-30 mm depth from the skin surface. The radiation dose was 92 Gy, which caused muscle necrosis one month after radiation.

One month after the irradiation, in normal rabbits autoradiographic analysis with <sup>125</sup>I-metaiodobenzylguanidin (MIBG) (0.25 mQi) revealed that severe denervated area was created homogeneously in the antero-septal region transmurally but not in any other part of the heart. Histological necrosis was further confined in the outer one-third of the antero-septal region. Contractile function evaluated by echocardiography and regional myocardial blood flow by microsphere method were not different in the antero-septal region from any other part at the left ventricle. General condi-

tions and blood indices of the irradiated animals were well maintained until the time of sacrifice. Ischemic rabbits were created by microsphere (15  $\mu$  m in diameter) plugging. In ischemic rabbits, VT/VF was induced by the program stimulation test in non-irradiated hearts but not in irradiated ones.

These results indicated that subepicardial ablation by heavy ion beam produced a regional homogeneous denervation without deterioration in local flow and contraction. In ischemic heart models, heavy ion irradiation might be having anti-arrhythmic effect. Thus, this method could be applied to treatment for arrhythmic foci due to heterogeneities in sympathetic denervation.

### 研究の目的

心筋梗塞症の慢性期には、しばしば致死性の重症心室性不整脈が発症する。この少なくとも一部は以前に発症した心筋梗塞の領域内で斑状に生き残った心筋が原因となって起こると考えられている。さらに、心筋梗塞症の慢性期にしばしば発症する突然死の原因の大部分もこの斑状に生き残った心外膜側の虚血心筋を発生源とする重症心室性不整脈と考えられている。また、重症狭心症発症の大きな原因

の1つに心外膜側を走行する交感神経心臓枝の関与が考えられている。この場合の治療には心外膜側の交感神経の徐神経denervation、すなわち開胸手術による心臓表面の心筋焼灼術が試みられているが、この治療法は効果は高いものの侵襲度が強くその適応は非常に限られている。

本研究の目的は局所心筋への重粒子線の照射により、重症心室性不整脈症に対し斑状に生き残った心筋を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全く新しい治療方法を開発すること、および難治性重症狭心症に対し心臓表面の交感神経の限局的徐神経により難治性重症狭心症に対する全く新しい治療方法を開発すること、である。

#### 今年度の研究経過及び成果

平成11年度までに、正常家兎（NZW、体重約4 kg）を用いて実験を行った。ネブタールにより麻酔後、固定版に家兎を仰臥位に固定した。家兎の胸部の2 x 2 cmの範囲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290 MeV/Uで6 cm-SOBPを用いた。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2～3 cmまでの範囲でブラッグピークを作るように設定した。照射線量は9.2 Gyとした。この照射実験により左心室自由壁の心外膜側心筋に局限した心筋壊死の作成に成功した。さらに<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine（MIBG, 0.25 mCi）を用いて交感神経活動性の解析により、重粒子線による心臓局所交感神経の徐神経が行われていることも明らかにした。

平成11年度は心不全を作成した家兎10羽を用いて同様の照射実験を行った。まず麻酔下でカテーテルを左心室内に挿

入し、同時にバルーンカテーテルを下行大動脈内に挿入し、バルーンをふくらませた状態で直径15 μmのプラスチック製マイクロスフェア<sup>2.8 x 10<sup>5</sup></sup>個を左心室内に投与すなわち冠動脈に準選択的に投与することにより、微小血管性心筋虚血による慢性心不全を作成した<sup>1)</sup>。2週間後に前年度までと同様な方法で左心室自由壁の心外膜側心筋に対して重粒子線の照射を行い、照射終了後東海大学に搬送した。心不全作成4週間後にウレタン麻酔下で開胸し、不整脈誘発試験（VT/VF program stimulation test）を行った。対照には心不全を作成した非照射の家兎を用いた。照射を行わなかった家兎（対照群）では心室性不整脈（心室頻拍もしくは心室細動）を誘発できたが、重粒子線の照射を行った家兎では心室性不整脈は誘発できなかった。すなわち重粒子線による不整脈誘発阻止の効果を確認できた<sup>2)</sup>。

以上の結果より、重粒子線は、(1) 心室壁心筋の部分的焼灼（局所心筋の選択的焼灼）が可能であり、(2) 心室壁の交感神経の徐神経が可能であり、(3) 心室性不整脈の治療手段としての可能性が期待できた。

#### 参考文献

1. E Tanaka et al, Amelioration of microvascular myocardial ischemia by gene transfer of vascular endothelial growth factor in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 (4): 720-728, 2000.
  2. E Tanaka et al, Local denervation without massive myocardial damage produced by accelerated heavy ion irradiation as a possible anti-arrhythmic therapy. *Circulation* 102 (18) II-800, 2000
- a 東海大学医学部  
b 国立循環器病センター研究所  
c 放射線医学総合研究所

# 重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異および染色体異常の定量

## Mutation Induction and Chromosomal Change after Heavy-ion Beam Irradiation

(10B603)

茂松直之<sup>1)</sup>、井原寛子<sup>1)</sup>、川田哲也<sup>1)</sup>、戸矢和仁<sup>1)</sup>、山下昌次<sup>2)</sup>、伊東久夫<sup>3)</sup>、古沢桂也<sup>4)</sup>

N. Shigematsu, N. Ihara, T. Kawata, K. Toya, S. Yamashita, H. Ito, and K. Furusawa

1)慶應大放 2)国立埼玉放 3)千葉大放 4)放医研

### 【Abstract】

We have studied the prediction assay of radiation induced secondary malignancy by using *in vitro* human cell lines. Previously, we reported the comparison of the mutation induction (*hprt* locus) by heavy ion beams and X-rays when cells were irradiated. In this report, we described the chromosomal aberration (dicentric and fragment) of human lymphocyte taken from patients before and after total body irradiation (TBI). Bloods were drawn several times during the TBI and lymphocytes were isolated, and then observed by Giemsa-staining. We also took lymphocytes from patients before TBI, and then they were irradiated under the same schedule of TBI, and evaluated in the same assay. The dicentric frequencies and fragment numbers were well related with radiation dose both *in vivo* (TBI) and *in vitro* studies (figure 1.2). Our experimental results indicated that this assay system would be applicable to lymphocytes from patients who receive heavy ion beam irradiation therapy.

### 【研究目的】

細胞に対する重粒子線照射後、遺伝子突然変異が高率に発生することをこれまで報告してきた。今後はさらに臨床に近いモデルとして、X線および重粒子線照射後にヒトリンパ球に発生する染色体異常を、*in vitro*、*in vivo*で定量することを目的とした。今年度は主にX線を用いた実験を行った。1.全身被曝線量がほぼ正確に把握できる全身照射(TBI)を利用して、線量と染色体異常発生との関係を検討した。2.TBIを行う前に、患者さんからリンパ球を採取し*in vitro*でも同様に照射して、染色体異常の発生頻度を定量し、TBIによる*in vivo*のデータと比較を行った。現在は、重粒子線照射による染色体異常発生頻度の定量を行っている。将来的にはこの手法をもちいて、放射線治療によっておこる二次発癌など、晩期放射線合併症の発生を予測、評価できるのではないかと考えている。

### 【方法】

#### 全身照射(TBI)

TBIは、一回2Gyの照射を、朝夕2回、3日間、計12Gy施行する。なお照射の翌日から大量抗癌剤の投与が行われ、翌週に骨髄移植が施行される。今回は8名の全身照射症例の染色体異常の定量を行った。男性4名、女性4名、年齢は30歳から52

歳で平均40.5歳。急性リンパ性白血病(ALL)2名、急性骨髄性白血病(AML)2名、慢性骨髄性白血病(CML)3名、骨髄異形成症候群(MDS)1名。

#### 実験プロトコール

##### 1.照射プロトコール

TBI:まず、照射前に患者さんから*in vitro*およびコントロール(0Gy)の実験用に10mlのヘパリン採血をした。この後、患者さんにはTBI第一回目の照射が2Gy施行された。その直後にヘパリン採血を行い、幼若化のためのPHAを加え培養した。同じ日の夕方、TBI第二回目の照射が2Gyおこなわれた。これで4Gy照射終了となり、一回目と同様に採血、培養を行った。同じように、6Gy、8Gy……と、各照射終了後に採血、培養を行った。

*in vitro*照射:TBI前に採血した血液を1mlずつ7本のカルチャーフラスコに分けた。0Gy、すなわち、照射を行わないものは、すぐにPHAを添加して培養した。その後、患者さんのTBIのスケジュールにあわせて実験用X線照射装置で2Gyずつ照射していった。このようにして合計線量が2Gy、4Gy、6Gy……となったあとそれぞれPHAを加えて培養した。

##### 2.培養条件、標本作製

採血した末梢血からリンパ球の染色体標本作製した。ヘパリン採血した全血2.5mlを培養液50mlに加え照射後PHA-Pを500 $\mu$ l加え、5%CO<sub>2</sub>存在下で48時間培養した。培養液の組成はRPMI-164040ml、fetal bovine serum10ml(最終濃度20%)。培養後、コルセミド500 $\mu$ lを加え1時間半培養後、PBSで遠心したのち低張処理を行った。これをカルノア液(メタノール:酢酸=3:1)で固定し細胞浮遊液とした。あらかじめアセトン、塩酸/エタノールで洗浄後、カルノア液につけて4 $^{\circ}$ Cに冷却しスライドグラスに15 $\mu$ lの細胞浮遊液を滴下し70 $^{\circ}$ Cの蒸気で再固定後冷風乾燥し、染色体標本とした。

##### 3.染色、鏡検

標本はMay-Gruenwald Giemsa染色を行ったのち顕微鏡で観察した。TBI、*in vitro*、の各線量ごとに2枚から10数枚作成し、顕微鏡下で染色体46本を確認できたものについて50個以上の細胞核を観察し、各種染色体異常の数をカウントした。

### 【結果】

#### 線量効果関係

照射線量と染色体異常頻度(観察された染色体異常数を数えた細胞数で除した値)の関係をグラフ

で示した。TBIと *in vitro* で dicentric の染色体異常頻度を全症例の平均値で比較して図 1 に示した。照射線量の増大に伴い dicentric の発生頻度は、TBIと *in vitro* でほぼ同様の増加傾向を示していた。

図 2 に fragment の発生頻度を TBIと *in vitro* で比較して示した。TBI、*in vitro* とも同様の線量依存性の増大傾向を示して増加していた。

【まとめ】

被曝線量の推定の際に行われる biodosimetry は、その多くを広島、長崎の原爆被爆者からのデータに負っていたが、その結果は非常にばらつきがある。この大きな要因は推定線量の誤差と考えられる。この推定線量は主に爆心地からの距離をもとに様々なパラメータが考慮されて求められているが、あくまで推定にすぎず TBI におけるような精度は望めない。また、広島・長崎では 4Gy 以上の高線量被曝者は死亡している可能性が高いので、全身被曝時の高線量域における染色体異常と線量の関係は得られない。TBI は分割照射ではあるが、今回 12Gy まで検討した結果、高線量域においても、増加の傾きがやや緩やかになり染色体に起きている全てのイベントを観察できなかった可能性も考えられるものの、その頻度は線量依存性に増加していることがわかった。以上の理由から今回の TBI のように、正確な線量が判明している上での染色体異常の定量は、今後、biodosimetry を様々な場面に応用していく上でも重要であり、さらに高線量域においても利用可能と考えられた。

また、TBI、すなわち生体での被曝と *in vitro* でのリンパ球照射における染色体異常の発生頻度を比較した結果、ともに照射線量に伴い増加しており、得られた Dose - response curve の傾きも同様の傾向がみられた。このことから、*in vitro* の実験は、生体内リンパ球が受けた被曝の影響をかなり忠実に再現できると考えられた。

現在、ヒトリンパ球に重粒子線を照射した際の染色体異常発生頻度を定量している。データ数がまだ不十分であり、今回は提示しないが、X線照射に比較してはるかに多くの染色体異常頻度を呈している。

リンパ球に残った染色体異常が直接発ガンに結びつくというデータはないが、広島・長崎のデータでは、放射線被曝と白血病の発生に、明らかな相関が認められていることを考えると、今後、X線および重粒子線治療を行った患者さんのリンパ球染色体異常のデータを蓄積することは、発ガンとの関係を検討していく上で理想的なモデルとなる可能性がある。

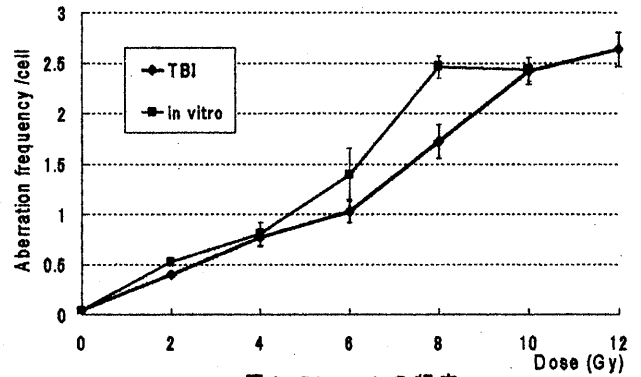


図 1 Dicentricの頻度

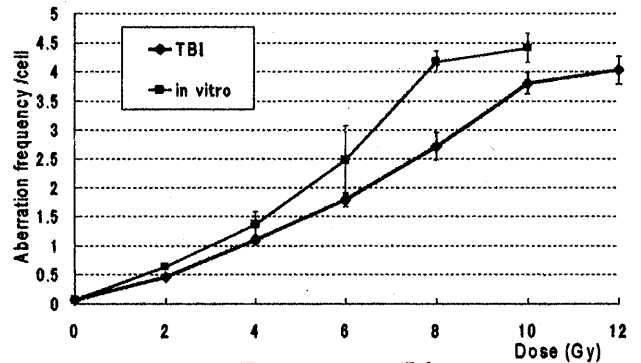


図 2 fragmentの頻度

# 重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞応答の修飾に関する研究

## Modification of Cellular Response by Changes in Microenvironment Caused by Heavy Ion-Induced Nitric Oxide Production (10B-612)

松本英樹<sup>a</sup>、林 幸子<sup>a</sup>、畑下昌範<sup>a</sup>、加納永一<sup>a</sup>、大西武雄<sup>b</sup>、湯川修身<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>  
H. Matsumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, E. Kano, T. Ohnishi, O. Yukawa, Y. Furusawa

### Abstract

**PURPOSE:** To investigate whether nitric oxide (NO) excreted from tumor irradiated with accelerated carbon ion beams or X-rays modulates growth of tumor at an opposite leg in the same mouse. **MATERIALS AND METHODS:** Human squamous cell carcinoma (SAS) with identical genotype except for *p53* status was used as an *in vivo* model for radiotherapy against cancer. Tumor growth delay assay were performed in mice bearing tumors after irradiation with accelerated carbon ion beams (7.5 Gy, 290 MeV/u, 70 KeV/μm, 6 cm-SOBP) or X-rays (15 Gy, 150 KVp). Immunohistochemical analysis of apoptosis was performed in tumors 4 days after irradiation. **RESULTS:** A significant inhibition of tumor growth was observed by irradiation either with accelerated carbon ion beams or with X-rays. Surprisingly, a significant inhibition of tumor growth was observed in the non-irradiated wild-type *p53* (*wtp53*) tumor at an opposite leg, when the mutant *p53* (*mp53*) tumor was irradiated either with accelerated carbon ion beams or with X-rays. This inhibition of tumor growth in the non-irradiated tumor was abolished by administration of NO-specific scavenger, c-PTIO, prior to irradiation. In the X-rays experiment, it is suggested that this inhibition of tumor growth results in an induction of apoptosis in the non-irradiated *wtp53* tumor. **CONCLUSIONS:** NO excreted from the irradiated donor *mp53* tumor either with accelerated carbon ion beams or with X-rays could induce apoptosis in the recipient *wtp53* tumor, resulting in the inhibition of tumor growth. These findings indicate the importance of an intercellular signal transduction pathway initiated by NO in cellular response to radiation.

### 【研究の背景と目的】

がん細胞の各種制がん要因に対するストレス応答により分泌される細胞産生物質への二次的な応答が集学的がん治療におけるがん細胞の致死感受性に大きく影響することが予想される。NO ラジカルは生体内にお

いて二面性を有することが報告されている。つまり、ある時は Cytoprotective substance として細胞を保護し、またある時は Cytotoxic substance として細胞致死作用を有することが明らかにされている。そこで本研究は、X 線照射を対照とし、重粒子線照射された腫瘍の非照射腫瘍への間接的影響（バスタンダー効果）を、ヌードマウス移植腫瘍を用いて、腫瘍増殖遅延及び免疫組織学的手法によるアポトーシス誘導を指標として検討することを目的とした。

### 【材料および方法】

- (1) 材料：ヒト舌扁平上皮癌細胞株 (SAS) にコントロールベクター及び変異型 *p53* を導入した細胞をヌードマウス (BALB/c AJcl-nu, 6 週齢、雄) の両下腿皮下にそれぞれ移植した。腫瘍径が 4-6mm の大きさになった時点で照射した。
- (2) 重粒子線照射：炭素線 290 MeV/u, LET 70 KeV/μm, 6cm-SOBP で 7.5 Gy 照射した。
- (3) X 線照射：150kVp の X 線 (島津製作所 HF160) を対照線源として 15 Gy 照射した。
- (4) 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。推定腫瘍体積 (TV) (mg) =  $L \times W^2 / 2$  (L:長径mm, W:短径mm) として算出し、相対腫瘍体積 (RV) =  $TV_n / TV_o$  (TV<sub>n</sub>:各測定時推定腫瘍重量、TV<sub>o</sub>:治療開始時推定腫瘍重量) として算出した。
- (5) 免疫組織学的検討：照射後 4 日目の腫瘍を摘出し、ApopTag *in situ* Detection Kit® (Intergen Co., NY, USA) を用いてアポトーシスの出現を検討した。

### 【研究経過と成果】

#### 1. X 線照射実験

#### (1) X 線照射による腫瘍増殖遅延

15 Gy の X 線照射により *wtp53* 及び *mp53* 腫瘍何れにおいても顕著な腫瘍増殖遅延が観察された。が *wtp53* 腫瘍の方がより顕著であった。また NO ラジカル特異的スキャベンジャーである c-PTIO の照射前投与により



wtp53 及び mp53 腫瘍何れにおいても X 線照射による腫瘍増殖遅延が抑制された。

(2)非照射腫瘍における腫瘍増殖遅延

15 Gy の X 線を照射した mp53 腫瘍の反体側の wtp53 腫瘍においてのみ統計学的に有意な腫瘍増殖遅延が観察された。また NO ラジカル特異的スポンジャーである c-PTIO の照射前投与によりこの腫瘍増殖遅延は消失した。(Fig. 1)。

(3)アポトーシス誘導の免疫組織学的検討

① X 線照射によるアポトーシス誘導：15 Gy の X 線照射により wtp53 腫瘍においてのみアポトーシス陽性細胞が顕著に観察された。また NO ラジカル特異的スポンジャーである c-PTIO の照射前投与によりこのアポトーシス誘導は抑制された。

② 非照射腫瘍におけるアポトーシス誘導：15 Gy の X 線を照射した mp53 腫瘍の反体側の wtp53 腫瘍においてのみアポトーシス陽性細胞が検出された。また NO ラジカル特異的スポンジャーである c-PTIO の照射前投与によりこのアポトーシス誘導は抑制された。

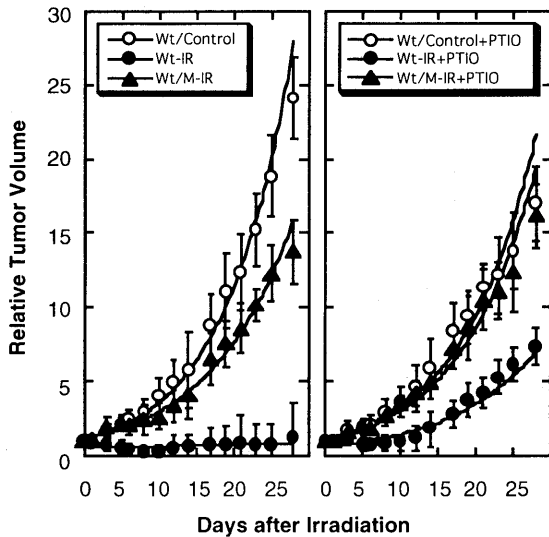


Fig. 1. Tumor growth delay assay after irradiation with X-rays.

2. カーボン粒子線照射実験

(1)カーボン粒子線照射による腫瘍増殖遅延

7.5 Gy のカーボン粒子線照射により wtp53 及び mp53 腫瘍何れにおいても顕著な腫瘍増殖遅延が観察された。が wtp53 腫瘍の方がより顕著であった。また NO ラジカル特異的スポンジャーである c-PTIO の照射前投与に

より wtp53 及び mp53 腫瘍何れにおいてもカーボン粒子線照射による腫瘍増殖遅延が抑制された。

(2)非照射腫瘍における腫瘍増殖遅延

7.5 Gy のカーボン粒子線を照射した mp53 腫瘍の反体側の wtp53 腫瘍においてのみ統計学的に有意な腫瘍増殖遅延が観察された。また NO ラジカル特異的スポンジャーである c-PTIO の照射前投与によりこの腫瘍増殖遅延は消失した (Fig. 2)。

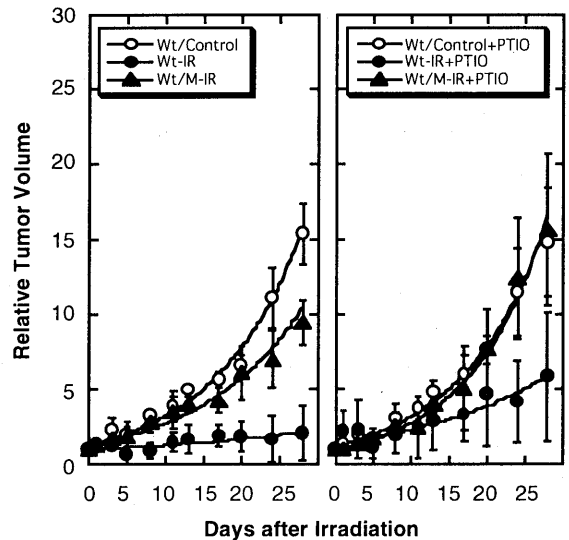
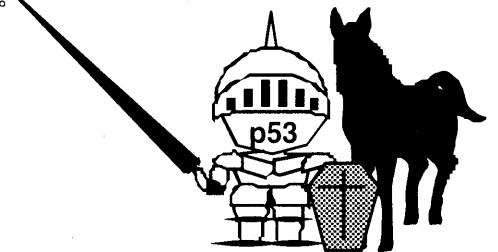


Fig. 2. Tumor growth delay assay after irradiation with accelerated carbon ion beams.

以上の結果より、培養がん細胞において我々が見出した NO ラジカルをインヒターとする細胞間シグナル伝達系がバスター効果を生発する一因子であるという事実が、ヌードマウス移植腫瘍においても確認された。

今後さらに検討を進め、ヌードマウス移植腫瘍を用いた実験系でのメカニズムを明らかにし、重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割を明らかにしていきたいと考えている。



- a. 福井医科大学放射線基礎医学教室
- b. 奈良県立医科大学生物化学教室
- c. 放医研

# 食道癌に対する重粒子線・X線照射と遺伝子治療の併用効果の基礎的検討

(11B614)

島田 英昭<sup>1)</sup>、大平 学<sup>1)</sup>、清水 孝徳<sup>1)</sup>、岡住 慎一<sup>1)</sup>、松原 久裕<sup>1)</sup>、鍋谷 圭宏<sup>1)</sup>、  
落合 武徳<sup>1)</sup>、山田 滋<sup>2)</sup>、日和佐 隆樹<sup>3)</sup>

## Abstract

[ Purpose] The purpose of this study was to investigate the effect of combined therapy between p53 adenoviral vector (Adp53) and heavy ion radiation on the cultured esophageal squamous cell cancers.

[Material and method] Two types of esophageal squamous cell carcinoma cell lines; T.Tn and YES5 were used in this study. Clonogenic assay of each cell line after treatment with irradiation of X-ray and heavy ion beam and infection of Adp53 were performed.

[Result] Combined therapy of Adp53 and heavy ion beam demonstrated higher cell killing effect on esophageal squamous cell carcinoma cell lines than Adp53 gene therapy alone.

## 1. 研究の背景と目的

食道癌に対する重粒子線照射は放射線医学総合研究所にて平成8年4月から平成11年2月までphase1、2の臨床試験が行われ、良好な抗腫瘍効果を認めた。しかし局所制御線量と臓器耐用線量の差が少ないために難治性潰瘍、瘻孔形成などの合併症が認められた。我々は合併症を減らし、なおかつ、高い抗腫瘍効果を得るための併用療法として、千葉大学第2外科にて臨床試験が開始されたp53遺伝子治療に注目した。本研究では以上のことを背景としてp53遺伝子治療（以下Ad-p53）と重粒子線・X線照射との併用効果の基礎的検討を行うことを目的とした。

また重粒子線照射後のアポトーシス経路について神経膠芽腫などでは研究がなされているが食道癌では未だ報告がない。照射後のアポトーシス関連蛋白（p21、BAX、p16、p33、Bcl-2など）の発現を検討し、食道癌における重粒子線照射後のアポトーシス経路を解明し、またそれぞれの遺伝子治療と重粒子線との併用効果についても検討する。

## 2. 年次計画

平成12年度はAd-p53、重粒子線（炭素線）、X線それぞれ単独での殺細胞効果の検討とAd-p53と重粒子線の併用効果の検討を

in vitroで行い、また照射後のp53、p21蛋白の発現をwestern blot法を用い検討した。

平成13年度は単独あるいは併用での効果をin vivoで検討し、またp53以外のウイルスベクターとの併用効果も検討する予定である。

## 3. 今年度の研究経過及び成果

材料及び方法：

食道癌cell lineはともにp53 mutated typeであるT.TnとYES5を使用した。重粒子線は290Mevのカーボンイオン線を使用した。

単独での殺細胞効果はcolony forming assayにて検討した。照射線量は、重粒子線はLET 50keV/ $\mu$ mで1、2、3、4、5Gyに、X線は2、4、6、8、10Gyに分けて照射した。Ad-p53はMOIを10、30、100、300に調整したウイルス液に浸し、1時間放置後にmediumを加え、その後は同様にcolony forming assayを施行した。

重粒子線とAd-p53の併用実験はまず照射3時間前にAd-p53を投与する群と、照射3時間後にAd-p53を投与する群に分け、照射終了、あるいはAd-p53投与終了後に同様にcolony forming assayを施行した。LETは13keVと50keVを使用した。

またT.Tnにおいて重粒子線・X線照射後に直後、3時間後、6時間後に細胞を回収しWestern blot法にてp53、p21蛋白の発現を解析した。

結果：

重粒子線、X線単独ではそれぞれ線量と殺細胞効果は相関した。またAd-p53単独ではMOIと殺細胞効果は相関した。重粒子線とAd-p53の併用実験ではLET13keVにおいて照射3時間前にAd-p53を投与した群ではYES5もT.TnもそれぞれAd-p53単独のものに比しMOIの上昇に伴い良好な殺細胞効果を認めた。照射3時間後にAd-p53を投与した群ではMOIの上昇に相関して、T.Tnでは殺細胞

効果が増強したがYES5では変化しなかった。(図1、図2) 次にLET50keVではT.Tn、YES5ともにAd-p53単独群よりは殺細胞効果の増強を認めるがMOIの上昇に相関した殺細胞効果の増強は明らかではなかった。(図3、図4)

T.Tnにおける重粒子線・X線照射後の蛋白発現は、X線照射では経時的にp21発現の増大を認めたが、重粒子線照射ではp21発現の経時的増大を認めず、アポトーシス経路の違いが示唆された。

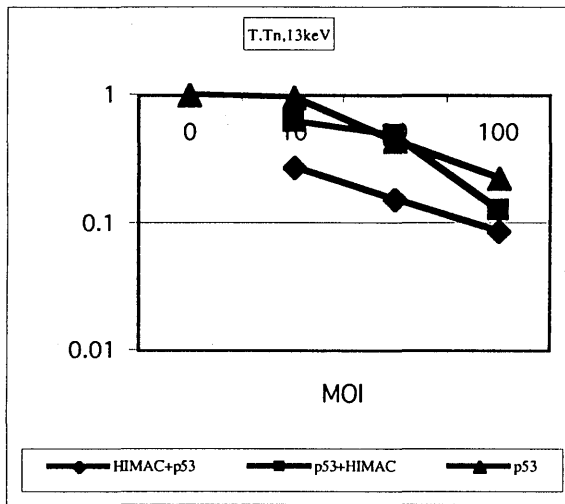


図1

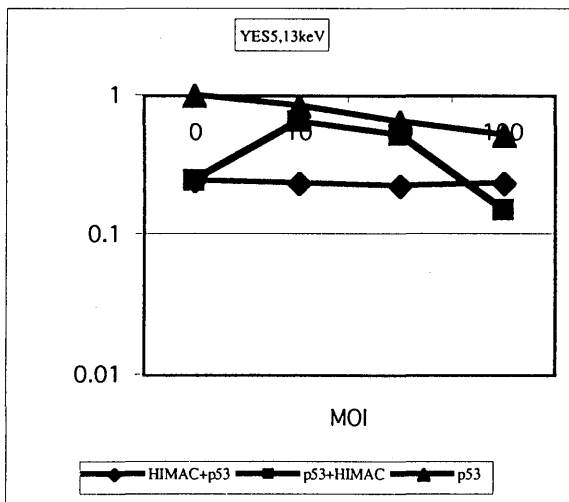


図2

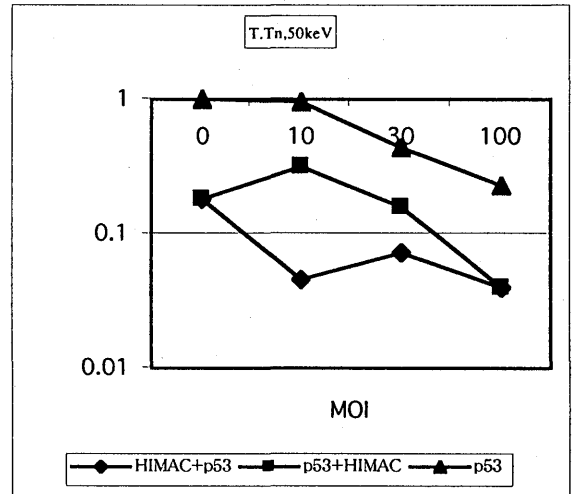


図3

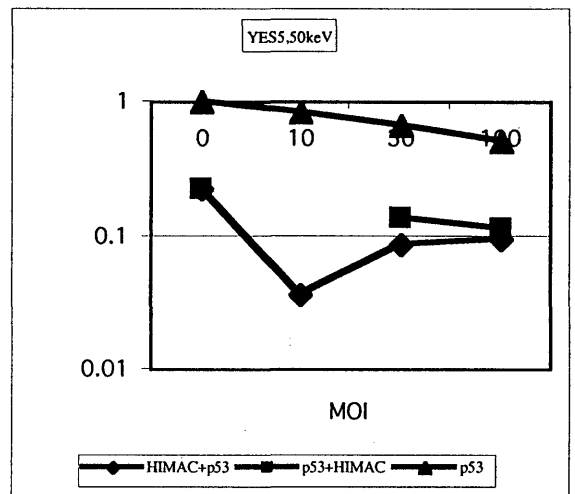


図4

### 成果一覧

(学会、及び研究会口頭発表等)

○大平 学、島田 英昭、清水 孝徳、岡住 慎一、松原 久裕、鍋谷 圭宏、落合 武徳、山田 滋、日和佐 隆樹：食道癌に対するp53遺伝子治療と重粒子線・放射線照射の併用療法の基礎的検討、千葉大学第2外科例会、千葉、2000.12.

# PCC + FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究

## Chromosome damages in peripheral blood lymphocytes using PCC/FISH analysis: Predictability of normal tissue response

(11B615)

山田滋<sup>a</sup>、李玲華<sup>b</sup>、安藤興一<sup>b</sup>

S. Yamada, R. Lee, K. Ando

### Abstract

The purpose of this study is to investigate repair capacity of peripheral blood lymphocytes (PBL) *in vitro* irradiated with carbon ions by two fractions. We measured chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes by using the techniques of fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and chemical induced premature chromosome condensation (PCC). There was little difference of the chromosomal damage induced by 50 keV/ $\mu$ m carbon-ion beams between single fraction and two fractions, while it was found that PBL repairs the chromosomal damages induced by 13 keV/ $\mu$ m carbon-ion beams during fractionation.

### 1、研究の目的及び年次計画

重粒子線治療の臨床施行が 1994 年より開始され、優れた治療効果が得られているが、まだ未知の部分が多く、時として思わぬ正常組織障害に悩まされることも少なくない。これより、照射前に短時間で信頼度の高い感受性試験の情報が望まれた。

以前より様々な感受性試験が施行されてきたが、臨床応用されるまでに至っているものは、ほとんどない。染色体異常を用いる感受性試験は鋭敏であるが、判定に必要な M 期の細胞を得るのが困難であった。また、cell fusion による premature chromosome condensation (PCC) は技術的に困難である事と、判定に用いる Chromatin fragmentation が元々 Chromatin が多いがん細胞では測定できないなどの問題点があった。一方、新しく

開発された PCC + FISH 法 (1) は、Calyculin A を用いて化学的に高頻度の PCC を誘発させ、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) によって Translocation を調べることで信頼度の高い結果が得られ、簡便で確実に染色体異常を調べる事が可能となった。

本研究では、この手法を用い、重粒子線によるリンパ球の染色体異常を測定し、造血器・皮膚・消化管等の正常組織障害との関連を検討し、感受性試験としての有用性を検討する事を目的とする。

通常放射線治療は、分割照射によって治療が行われるが、分割照射によるリンパ球の染色体異常の形成や修復に対する影響を調べるために、昨年度に引き続き、今年度においても *in vitro* にてリンパ球分割照射実験を行う事を計画した。

### 2、研究経過及び成果

今年度の炭素線マシンタイムにおいては、採血後の正常成人リンパ球を *in vitro* にて二分割照射し、分割照射効果が G0 期リンパ球の染色体異常誘発に影響するかどうか調べた。全血からリンパ球を単離し、RPMI 培養液を加えた。リンパ球をチューブに入れ、炭素線(290 MeV/u, SOBP, 14 および 50 keV/ $\mu$ m)を 24 時間間隔で二分割照射した。一回目の照射は採血 5 時間後、二回目の照射は採血 29 時間後であった。照射後、PHA を加え 24 時間培養し、40ng/ml Colcemid を加えた。更に 23 時間後に 50 nM Calyculin A を加えることにより、PCC 処理を行った。FISH のプローブとし

て、Chromosome 2 及び 4 を選択し、対照として DAPI 染色を行った。染色体異常の指標として、Reciprocal exchanges (Translocations, Dicentrics, Incomplete exchanges), Fragments, 及び Complex-type exchanges (2 本以上の染色体が 3 カ所以上で切断する) を測定し、これらを一つでも観察されるリンパ球を染色体異常とし、観察したリンパ球に対する頻度で示した。

Fig1 にリンパ球の染色体異常頻度を示した。異常頻度は線量の増加と共に増加し、各 LET、各分割照射において線量依存性が認められた。次に、LET 14 keV/ $\mu\text{m}$  と 50 keV/ $\mu\text{m}$  の一回照射による異常頻度を比較した。2 Gy 照射時では、50 keV/ $\mu\text{m}$  照射による異常頻度が 0.46、14 keV/ $\mu\text{m}$  では 0.29 で、その比は約 1.6 であったが、線量が増加するにつれて、その比は小さくなっていき、5 Gy 照射時においては約 1.0 とほぼ同じ値を示した。異常頻度をそれぞれ二次式に外挿し線量依存曲線を描かせると、5 Gy で両曲線は交差した。この傾向は、Reciprocal exchange 誘発頻度 (Data not shown)、Fig2 の Complex-type exchange 誘発頻度にも同様にみられた。

また、炭素線一回照射と二分割照射を比較した。14、50 keV/ $\mu\text{m}$  共に分割照射したリンパ球の異常頻度は減少傾向を示したが、50 keV/ $\mu\text{m}$  照射した群の減少は比較的小さく有意差は認められなかった。他方 14 keV/ $\mu\text{m}$  照射群は、分割照射による減少が大きく有意差が認められた。特に、この傾向は、Fig2 の Complex-type exchange 誘発頻度に顕著にみられた。50 keV/ $\mu\text{m}$  照射による Complex-type exchange 誘発頻度は一回照射で 0.44、分割照射で 0.38 で、その比は約 1.2 であったが、14 keV/ $\mu\text{m}$  では一回照射で 0.48、分割照射で 0.21 で、その比は約 2.2 であり

14 keV/ $\mu\text{m}$  照射群に高い分割効果が認められた。これらの結果から、染色体異常頻度の線量依存曲線が LET の値によって異なること、また、LET の低い群が染色体異常の修復が高い事が示された。

Fig 1 染色体異常頻度

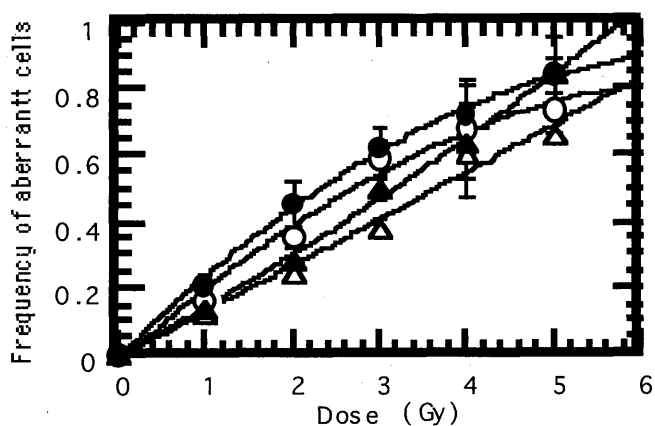
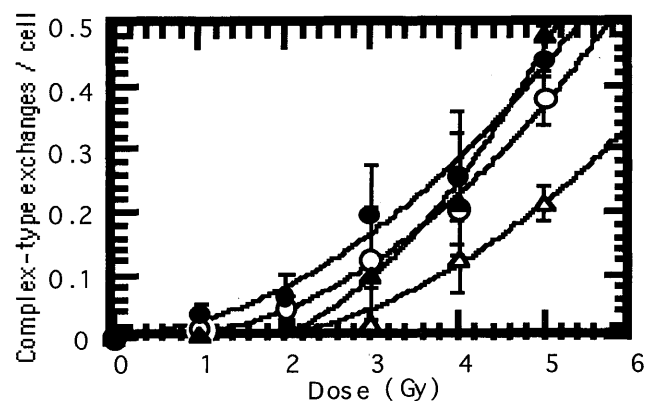


Fig 2 Complex-type exchange 誘発頻度



記号説明、●:50 keV/ $\mu\text{m}$  一回照射、○:50 keV/ $\mu\text{m}$  二回照射、▲:14 keV/ $\mu\text{m}$  一回照射、△:14 keV/ $\mu\text{m}$  二回照射

### 3、参考文献

(1) M. Durante et al., Int. J. Radiat. Biol. 1998, vol. 74, no. 4, 457-462

a, 放医研、治療診断部

b, 放医研、国際宇宙放射線医学研究センター

# カーボンイオン大線量1回照射による眼球正常組織の照射効果の研究

## Radiation effect of carbon beams on rat ocular tissues

(11B-619)

中野隆史、溝田淳 谷合真理子 佐藤 栄寿 河野 明広 鈴木 義行 馬嶋 秀行 金井達明

### Abstract

**Objectives** : Since carbon beam effect on the eye tissue is not fully known, we studied the influence of carbon beam irradiations on the retina and crystalline lens in comparison with those of proton beam irradiations.

**Methods** : 8 week-old Wister rats were used in this study. Right eyes were exposed with carbon ( $^{12}\text{C}$ ) particles or proton beam beams at different single doses (carbon=1, 2, 4, 8 and 16Gy; proton=4, 8, 16 and 24 Gy) under general anesthesia. Animals without irradiation were used as controls. The opacity of crystalline lens were evaluated with a surgical microscope and electroretinograms (ERGs) were recorded to evaluate retinal function at 1, 3, 6 and 12 months after the irradiation.

**Results** : At 1 month after the carbon beam irradiations, rats irradiated with 8 and 16Gy had significantly high incidence of cataract, and at 3 months all rats with 16Gy had mature cataract. At 6 months, 4/6 rats with 8Gy of carbon beam had mature cataract. At 12 months almost all rats irradiated with 4, 8 and 16Gy had mature cataract. While, almost all rats with 16 and 24Gy of proton beam irradiation showed mature cataract at 12 months. At 1 month after the carbon and proton beam irradiations, there were no significant changes in the amplitudes of both the a- and b-waves in any dose. At 3 months after the irradiation, with 16Gy of carbon beam the amplitudes of the b-waves decreased significantly compared with control, but with proton beam irradiations there were no significant changes in the amplitudes. At 6 months, the amplitudes of the b-wave with 8 and 16Gy of carbon beam decreased significantly, and with 16 and 24Gy proton beam irradiation showed significant decrease compared with control. As for the a-wave, with 16Gy of carbon beam the amplitude decreased significantly compared

with control. At 12 months, the amplitudes of the b-wave with 4, 8 and 16Gy of carbon beam and 8, 16 and 24Gy of proton beam decreased significantly, and of the a-wave with 16Gy of carbon beam and 16 and 24Gy of proton beam showed significant decrease.

**Conclusions** : The influence of carbon beam irradiations on crystalline lens was about 2 time larger than proton beam irradiations. The retinal damage by carbon beam irradiations was as almost equal as proton beam irradiations to the extent of the irradiation dose for human retina.

### 研究の目的

#### 重粒子線治療の予備実験の準備

1998年9月の眼腫瘍の班会議で眼球悪性黒色腫の炭素線治療開始に当たり、実験動物で眼球組織の炭素線に対する効果を確認する必要があるとの認識に立ち、ラットを用いた実験を開始した。

#### 実験目的

平成13年4月から眼球悪性黒色腫のカーボンイオン治療を始めるための予備実験として大線量1回照射による眼球正常組織の反応をみる。

### 研究経過及び研究成果

#### 実験材料 :

8週令のWister Rat、メス 330匹

#### 実験方法 :

重粒子線に関しては、1, 2, 4, 8, 16Gy照射群とControl群を各30匹×6群=計180匹とし、陽子線に関しては、4, 8, 16, 24Gy照射群とControl群を各30匹×5群=計150匹とした。

エンドポイント：照射後1, 3, 6, 12ヶ月において角膜、水晶体、網膜視神経の障害を観察する。1ポイントは6匹で生理学的検索後、屠殺し、組織学的検討をする。

#### 観察組織と観察方法

Retina	H&E	電顕	晩期反応
	ERG		早期と晩期反応

Cornea H&E 電顕 早期と晩期反応  
Lens 白内障 細隙燈検査  
Optic nerve H&E 晩期反応

重粒子線照射は2回に分けてH11年2月と6月に、陽子線照射はH11年12月に行われた。タングステンの13mm直径の照射コリメータを作成し、眼球以外の口腔や脳の照射を極力避ける努力を行った。SOBPは20mmの最小のレンジフィルターを用いた。

## 結果

### 1. 水晶体に関して

重粒子線照射1ヶ月ですでに8, 16Gy照射群では対照と比較して有意に白内障のスコアは高い値を示しており、照射3ヶ月では16Gy群では全例が成熟白内障となっている。照射6ヶ月では対照群においても軽度白内障が観察されるようになり、8Gy群においても観察したラットの半数が成熟白内障を示していた。さらに12ヶ月になると4Gy群でも成熟白内障を示すラットが半数にのぼった。一方、陽子線照射では6ヶ月で24Gy群の約半数が成熟白内障を呈し、12ヶ月になると16Gy群でも半数以上が成熟白内障となっていた(図1)。

### 2. 網膜に関して。

対照においては刺激強度 - 6.6logNDFあたりを閾値としてb波が出現し、b波の振幅は刺激強度 - 1.8logNDFにて飽和し、その後徐々に低下していった。a波に関しては、刺激強度 - 4.2logNDFにて出現し、刺激強度 - 1.8logNDFまで徐々に振幅は増大し、その後刺激強度の上昇とともに振幅は減弱した。16Gy照射群においてもa波b波の閾値はほぼ同様の値となっている。しかしa波の振幅は対照と比較してあまり変化がみられないが、b波の振幅はいずれの刺激強度においても減弱した。ここで、a-, b-波とも飽和する刺激強度の - 1.8logNDFで8, 16Gyの波形を経時的にみると、8Gy照射群では6ヶ月で16Gy照射群では3ヶ月からb-波の振幅の低下がみられた。刺激強度 - 1.8logNDFの平均振幅および標準誤差を検討してみると、1ヶ月後では重粒子線、陽子線ともに振幅の変化は無かった。3ヶ月後より、重粒子線16Gy群においてb-波の振幅低下が見られ、6ヶ月後になると8Gy群でも有意に低下しており、またa-波の減弱も認めた。陽子線照射では6ヶ月後より16, 24G

y群でb-波の振幅低下が見られるが、a-波では変化が無い。12ヶ月後になると重粒子線照射4, 8, 16Gy群、陽子線照射8, 16, 24Gy群でb-波の有意な減弱が見られ、a-波も重粒子線16Gy群、陽子線16, 24Gy群で減弱していた(図2)。

## 考按

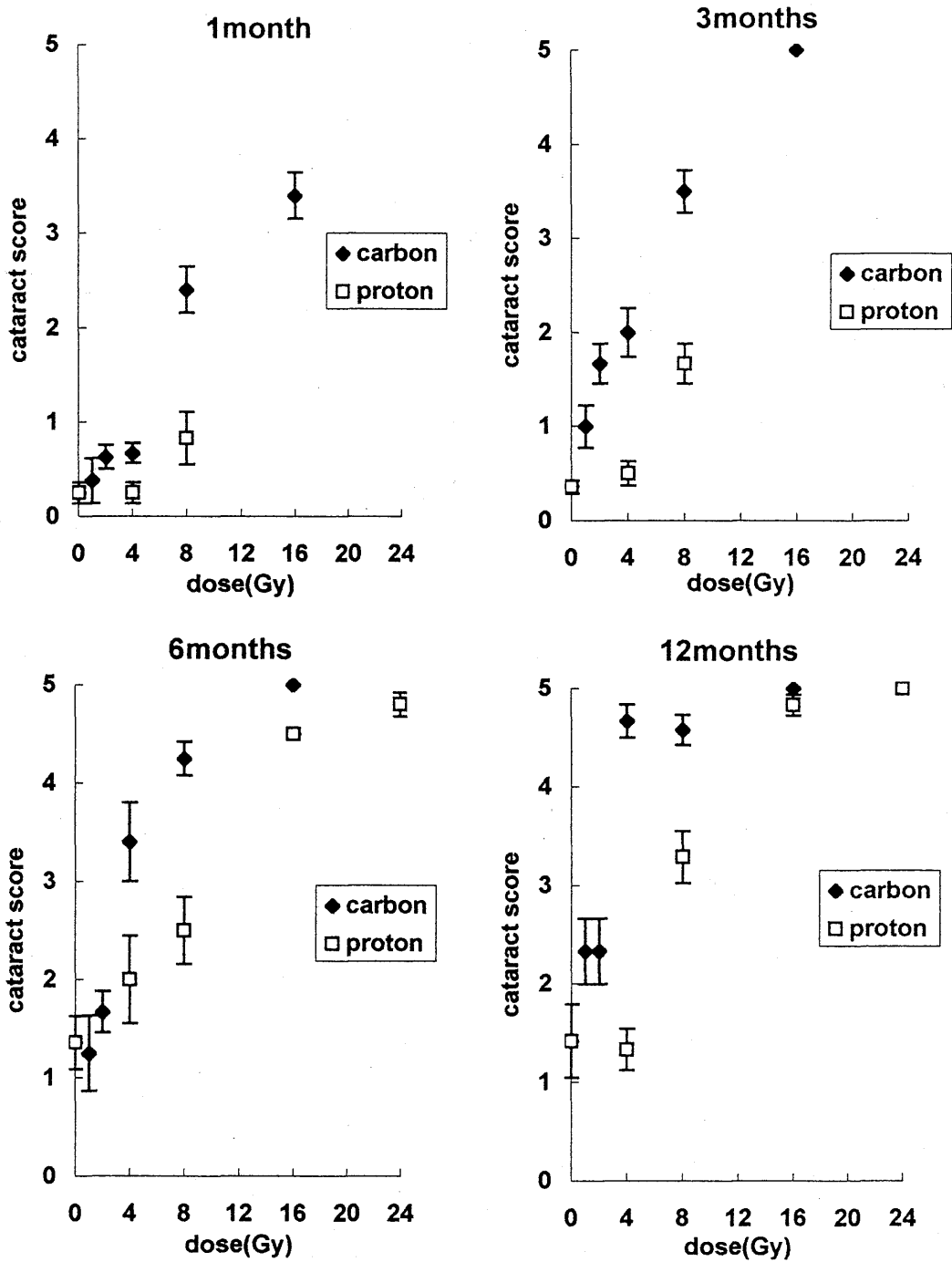
カーボンイオンによる脈絡膜悪性黒色腫の治療に関しては、その臨床応用に際して、適正な照射条件を決定するために、正常組織に対する影響を知ることが不可欠のことであり、そのために本実験を行った。白内障に関しては本結果より、陽子線と比較して約2倍程度の影響があると考えられる。X線照射では、10~15Gyで生ずるといわれているが<sup>2</sup>、本研究の結果から考えて、照射後6ヶ月で4Gy照射でも有意に高率に白内障が生じているため、カーボンイオンの重粒子線の水晶体に及ぼす影響はX線と比較しても2~3倍あると推測される。また網膜に関しては、今回の結果では、陽子線とほぼ同等の線量で障害が現れた。X線の影響が網膜に出現するのに最低30~35Gy必要だといわれているが、今回の研究において8GyでもERGにおいては網膜障害が出現したと考えられることから、X線と比較した場合には、カーボンイオンの重粒子線は4倍程度の影響があると考えられた。またERGの変化はb-波の振幅の低下が主となっており、a-波の振幅に関しては顕著な差はみられていない。このことは一般にいわれているようにX線による網膜症は網膜の循環障害によって生ずるといふことと矛盾しない結果となった。

今回の研究においては、全線量を1回で照射したため、実際に分割して照射した場合と比較するとより障害が強く出ていると思われる。今後分割照射などの研究により、より安全にかつ効果的にカーボンイオンの重粒子線を照射する条件を決定することができるものと考えられた。

## 参考文献

1. Merriam GR, Focht EF. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. Trans Am Ophthalmol Soc 60, 35-52(1962)
2. 関根高子. Linacによる角膜水晶体の変化. 日眼会誌 74, 753 - 758, 1970.

☒ 1 irradiated group / control group  
(cataract score)





被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及びX線の慢性放射線障害予  
測法の開発

The exploit of prediction method for chronic radiation damage of heavy ion  
and X-ray by the analysis of DNA mutation of irradiated lymphocytes  
(11B-620)

久山順平、斉藤正好\*、安田茂雄、伊東久夫 安藤興一\*\*

J. Kuyama, M. Saitoh, S. Yasuda, H. Ito and K. Ando  
千葉大放射線科 千葉大医学部附属放技校\* 放医研\*\*

Abstract

Based upon the result acquired last year with T-cell activation method, the measurement of spleen T cell colony formation was tried. Through various culture condition were examined, however, the optimal condition for T cell colony formation could not be established. By the culture experiment using M3434 made by stem Co. in carried out hematopoietic progenitor cells in bone marrow, the frequency of damaged hprt gene was lower than the detection limit. At least, there was no confirmation of higher prevalence of hprt gene induced by heavy ion beams in comparison with that of spontaneous mutation.

研究目的・経過状況・成果

目的:放射線による遺伝子損傷の検討は、in vitro での照射に関しては無数の報告があるが、in vivo 照射での報告は、世界的にも殆ど皆無である。遺伝子損傷に関しては、修復や異常をきたした細胞の除去のメカニズムの解明が進み、今後はより臨床での照射に対応した in vivo 照射の検討が必要になると考えられる。我々はマ

ウス全身照射時の脾臓リンパ球の hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (hprt) 遺伝子の損傷の頻度を、6 チオグアニン(6 TG)を添加した培養液を用いて検出する方法で確認することを意図して、まず昨年、hprt 遺伝子の損傷が存在しながら、viability や増殖能は保たれている細胞の存在する時間的エリアおよび放射線量のエリアの確認を行った。平成12年度はその結果にもとづき、

検討1 脾臓リンパ球を軟寒天培地で培養し、遺伝子障害の実際の頻度を確認することを目指した。6~7 週齢の balb/c マウスに 0.2~1.0Gy の 290MeV/u 炭素粒子重粒子照射後、1ヶ月間まで飼育後、脾臓リンパ球を分離し培養を行った。培養には 0.5% と 0.3% の 2層からなる寒天培地に RPMI1640、不活化血清、IL-2、ConA を混和し、1週間から3週間の観察を行った。しかしこれまで様々な刺激物質投与のタイミング・濃度を試みたが、残念なことに十分な T 細胞の colony の形成は認めていない。

検討2 そこで脾臓 T リンパ球での検討とは別に、やはり 6~7 週齢の balb/c マウスに 0.2~1.0Gy の 290MeV

u炭素粒子重粒子照射後、1週・2週・1ヶ月と飼育後骨髓細胞を抽出し StemCell 社のメチルセルロース培地 M3434 を用いて骨髓細胞での hprt 遺伝子の損傷頻度を測定する検討を並行して行った。この培地での1週間の培養の後に発育 colony 数を実体顕微鏡を用いてカウントした。この骨髓細胞の検討で得られた結果は (1)6TG(-)培地で発育する colony 数は、照射1週後の骨髓細胞では照射量の影響が認められるが、2週以後にはもはや control 群と差違を認めない。昨年の脾臓 T リンパ球での検討で得られた、照射の影響により急速に重量を減じた脾臓は照射2週間以後、また急速に重量を回復するが、これは照射の影響を受けていない正常細胞の回復である、という結果と一致するものと考えられた。(2)6TGを加えた StemCell 社 M3434 培地では、基本的な培養条件である 15000 個 / ml・dish (diameter 33mm) という細胞数では colony は照射の有無・照射量に関わらず全く発育しなかった。即ち今回の検討では、290MeV/u 炭素粒子重粒子照射による hprt 遺伝子の損傷頻度は、少なくとも自然変異に対して有意の上昇を示さなかった。

以内) の hprt 遺伝子損傷の頻度を、脾臓 T 細胞、骨髓細胞の両者において確認する。

2001 年度は、今年度に得られた結果をもとに、照射後、より早期 (1 週間

播磨シンクロトロンと HIMAC から供給される炭素線の生物効果の比較  
Inter-institutional Comparison of Biological Effects of Carbon Ion Beams  
Between Harima Synchrotron and NIRS-HIMAC

(12B621)

菱川良夫<sup>a</sup>、村上昌雄<sup>a</sup>、香川一史<sup>a</sup>、佐々木良平<sup>b</sup>、西村英輝<sup>b</sup>、高橋豊<sup>c</sup>、  
安藤興一<sup>d</sup>、古澤佳也<sup>d</sup>、野島久美恵<sup>d</sup>

Y. Hishikawa, M. Murakami, K. Kagawa, R. Sasaki, H. Nishimura, Y. Takahashi,  
K. Ando, Y. Furusawa, and K. Nojima

**Abstract**

Biological effects of carbon ion beams are compared between Harima synchrotron and NIRS-HIMAC. Proton and carbon beams at Harima showed biological effects as expected. HSG cell survival curves after carbon ion irradiation at both facilities corresponded at the points of dose-averaged LET = 46.6keV/μm.

**目的**

平成 13 年 4 月に開院予定の兵庫県立粒子線治療センター(仮称)に設置された播磨シンクロトロンから供給される炭素線の生物効果を HIMAC と比較して、兵庫県で行う炭素線治療の安全性と有効性を推定する。

**研究の経過状況**

研究の開始に先立ち、平成 12 年 4 月に兵庫県と放医研との間で「粒子線治療に係わる共同研究協定書」を交わした。

放医研国際宇宙研の安藤室長以下の研究者の全面的な協力のもとに、同年 6 月より放医研 HIMAC 生物ポートの 290MeV 炭素線/6cm SOBP, 10 月より兵庫県 B 室水平ポートの 320MeV 炭素線/6cm SOBP, 同室 190MeV 陽子線/6cm SOBP の計 3 種類の粒子線について生物効果の測定を開始した。

RBE 算出の基準とする光子線としては、

兵庫県の医療用ライナック治療装置から得られる 4MV X 線を使用した。

実験系としては、(1) ヒト唾液腺癌細胞 HSG の生存率曲線、(2) 予定した深さで生物効果が得られることの確認(HSG 細胞のスタック照射)、(3) マウス全身照射 3.5 日後の空腸の生残クリプト計数、(4) マウス右後肢皮膚反応スコアの 4 項目を用いた。

HSG 細胞株と培地は放医研国際宇宙研と同一のものを使用し、マウスは同一業者(日本エスエルシー)から購入した同一週齢の雌マウス(C3H/Heslc)を使用した。実験器具や手法も両施設間で極力統一した。

兵庫県の粒子線治療装置は平成 12 年 5 月に治療室でのビーム取り出しが可能になり、9 月末には炭素と陽子のそれぞれについて最初のリッジフィルターが完成し、SOBP ビームによる生物照射試験が可能になった。

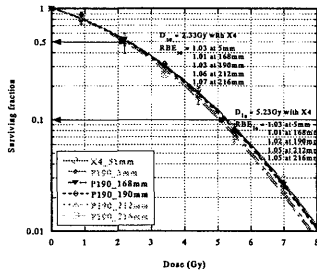
HIMAC 生物ポートでの生物照射実験と並行して、兵庫県でも 10 月から 12 月までの間に計 10 回、のべ 22 日間の生物照射試験を行った。兵庫県のすべての生物照射試験について放医研研究者(マウス皮膚: 安藤室長、マウス腸管、野島主任研究官、細胞: 古澤主任研究官)の来所と指導を受けた。

平成 13 年 2 月末までに兵庫県の生物照射試験を終了し、比較対照すべき放医研 HIMAC 炭素線のデータを取り終えた。

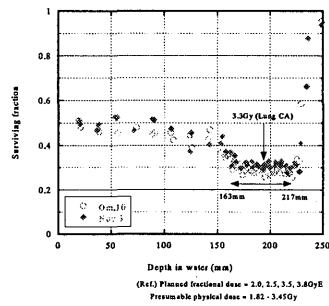
## 結果

### 1. 兵庫県の陽子線の生物学的性質

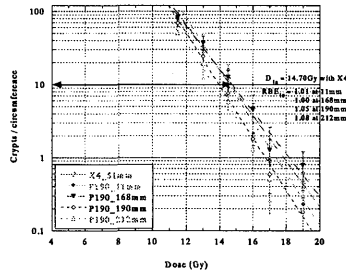
#### (1) HSG 細胞生存率曲線



#### (2) HSG 細胞のスタック照射



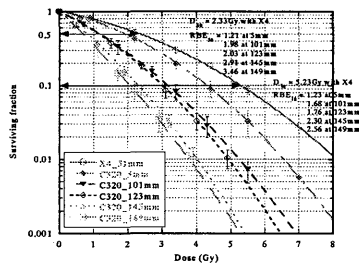
#### (3) マウス全身照射後の空腸クリプト計数



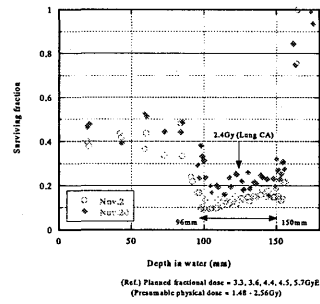
全測定を通じ RBE=1.01~1.08 の範囲内。

### 2. 兵庫県の炭素線の生物学的性質

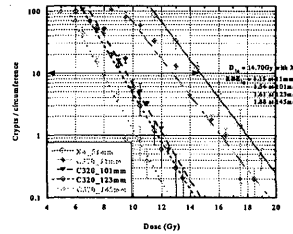
#### (1) HSG 細胞生存率曲線



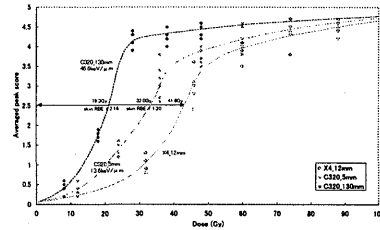
#### (2) HSG 細胞のスタック照射



#### (3) マウス全身照射後の空腸クリプト計数



#### (4) マウス右後肢の皮膚反応スコア

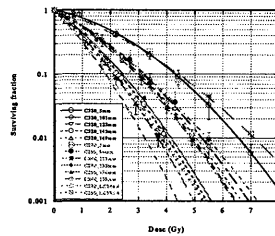


HSG 細胞の  $D_{10}$  レベルで RBE=1.23~2.56。

腸管の  $D_{10}$  レベルで RBE=1.15~1.88。

皮膚スコア 2.5 で SOBP 中心の RBE=2.16。

### 3. 放医研と兵庫県の炭素線生物効果比較



LET=46.6keV/ $\mu\text{m}$  で HSG 生存率が一致。

- a 兵庫県県民生活部
- b 神戸大学医学部放射線医学教室
- c 大阪大学医学部保健学科
- d 放医研国際宇宙放射線医学研究センター

物理 · 工学班

Physics and Engineering

# 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

(10P-004)

二見康之、金井達明、遊佐顕、松藤成弘、西村友宏<sup>a</sup>、遠藤真広

Y.Futami, T.Kanai, K.Yusa, N.Matsufuji, T.Nishimura<sup>a</sup>, M.Endo

**Abstract** A broad beam three-dimensional irradiation uses a multileaf collimator to define the field shape at a depth in the patient. A range shifter moves the field depth during an irradiation so that the 3D conformation can be realized using the broad beam. In order to apply to the clinical treatment, the optimum condition for the 3D-irradiation, such as wobblers radius and thickness of the scatterer for lateral flatness and the design of the ridge filter for depth-dose distribution, were studied and these results were fed back to the treatment planning system. For  $^{12}\text{C}$  290MeV/nucleon beam (at horizontal or vertical line), the uniformity within  $\pm 3\%$  of the fields with 100 mm in diameter was secured for the range-shift 0 ~ 100 mm. Using this planning-system, we planed some cases of numerical-phantom with an analytical target such as sphere or cross-shape. The data was transferred to the control-system, and then tests of irradiation were done. The realized dose-distribution was measured using a multi-layer ionization chamber, which can acquire a depth-dose distribution in one. The results were compared with that planned, so that the system was checked and evaluated.

### 1. はじめに

重粒子線の広いビームを用いた三次元照射法（以下“BB3DI”）<sup>[1]</sup>を治療応用し、一連の治療手続き全体がスムーズな日常運用にたえるシステムとするためには、システムハードウェアの構築<sup>[2]</sup>、各エネルギーの照射野条件毎に応じた照射パラメータの整備などを行なってきており、個々の患者条件に応じた具体的な設定値を決める治療計画システム<sup>[3]</sup>を完成させるとともにこれを使った確認の実験的研究を着手した。

### 2. 治療計画システム整備

#### 2. 1. 適用範囲

BB3DIにおける側方分布の平坦度確保は全ての照射スライス（irradiation slice）<sup>[1]</sup>に対して行なわれなければならないため、一般に、レンジシフタ値依存となる。制御系からの要請により照射スライス毎に変化させられるのはワブラ電磁石のみであり、散乱体はそのビーム ID の照射の全照射スライスに対してひとつの値でなければならない。しかしながら、散乱の影響が少ない $^{12}\text{C}$  290MeV/nucleon においてはある適用範囲で、ひとつの散乱体、ワブラ電流の組み合わせで照射野が確保されていることをX線フィ

ルムを使った実験で確認し、この条件を治療計画システムに実装した。適用条件とは、エネルギーは 290 MeV/n のみ、照射野直径 110 mm 以下、全ての照射スライスのレンジシフタ設定値が 0~100 mm の範囲にあることであり、その際の照射野条件は、水平コース：（散乱体 0.7 mm, ワブラ値 x: 261.4, y: 287.4）、垂直コース：（散乱体 1.1 mm, ワブラ値 x: 310.1, y: 347.0）であった。この範囲を越えるものに適用する場合は、実験確認で承認された条件取得とともに条件選択のロジックを修正する必要がある。また、ひとつのビーム ID 内でワブラ値を変化させた場合、その強度の違いによる相対重率補正を行なわなければならない。

#### 2. 2. BB3DI オプション

BB3DI 用のオプションが入った版は HIPLAN7.1 からであり、ビーム設計コマンド TrgetProjection までは従来の 2D 照射と共通である。TrgetProjection において“3D”をチェックすることにより BB3DI オプションが呼び出される。但し、上記適用範囲内で

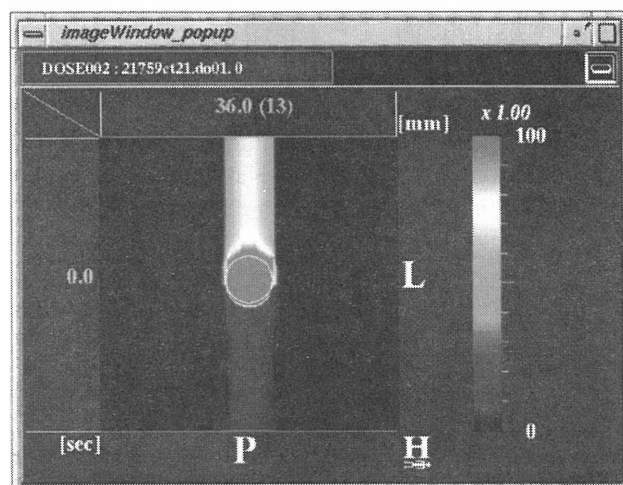


図 1：線量計算結果（球形数値ファントム）

ある他、多葉コリメータ、患者ボラス、バイナリ型レンジシフタの使用が選択されていなければ、2D 照射の計画としてビーム設計の計算を行なう。このオプションの動作には、リッジフィルタの登録表（ridgefilter\_b3d.tbl）と BB3DI 用照射条件の登録表（radcond\_b3d.tbl）が所定の場所に置かれている必要がある。計算結果は治療計画システムのカーネルを

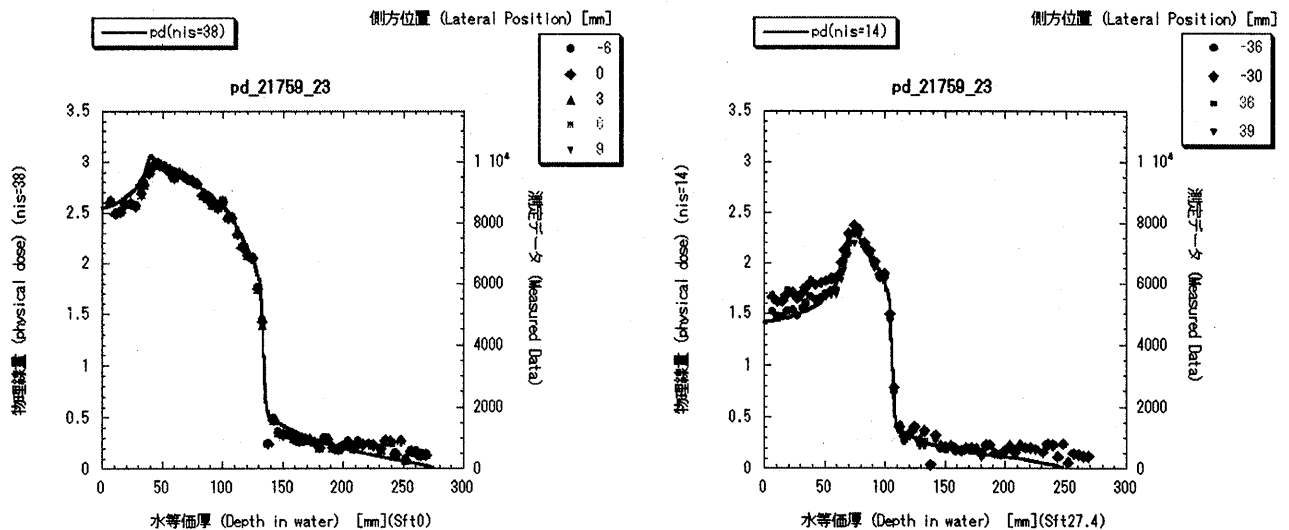


図 2：測定結果（十字形数値ファントム）

通じて保存されるが、最適化ログや深部線量分布等 BB3DI 特有のパラメータが一時領域に出力される。線量計算コマンド CalculateDose は TrgetProjection に基づいて実行されるため、特に 2D/3D の切替えを指定する必要はない。BB3DI の場合、選択されたリッジフィルタに対するミニピークの登録データから TrgetProjection で最適化された結果に基づいて、CT 面上の線量値を評価することによって計算される。結果の一例を図 1 に示す。その際、輪郭抽出や領域複数化の処理を CT 枚数×照射スライス数毎に行なわれるためそれだけ 2D よりも処理時間がかかることが問題で、この部分の改良が今後の課題である。

### 2. 3. 数値ファントムの計画及びその確認実験

BB3DI オプションを用いて計画を立て、実際に患者ボラス作成、治療計画データ転送など、日常運用のルートで照射機器の設定を行なう条件で線量分布測定の実験を行なった。計画は水中に水のターゲットを配した数値ファントムを用い、ターゲット形状としては球、直方体、十字形の 3 種を試した。線量分布測定には開発された多層電離箱を用いることが出来たため、一度に深部分布を得ることが出来、測定時間が短縮された。図 2 は測定結果の一例であり、十字形数値ファントムの測定結果を示している。十字形においては、2 種類の SOBP 幅が両立しなければならないが、飛程終端、2 つの SOBP 領域の相対値、各々のプロキシマル深さ等が計画相対値である実線を再現している。測定結果は比較的大きなラテラルペナンプラを示し、多葉コリメータ開度設定の最適な条件を探るためにも、今後はターゲット形状およびそのパラメータを変化させた同様の測定をすることにより、詳細の検討および線量絶対値に関する研究が必要となる。また、それと平行して、適用エネルギー及び照射野を拡大するための基礎データ取得が、治療計画システムの条件決定ロジックの

改良と併せて必要となる。

### 3. まとめ

治療応用への一環として得られた BB3DI 照射野パラメータを治療計画システムへ実装した。このシステムを用いて数値ファントムの計画を立て、線量分布測定を行なった。相対分布形状は計画を再現した。今後の課題としては、分布詳細及び線量絶対値の確認実験及び適用エネルギー・照射野拡大の条件取得、治療計画ロジック改良、線量分布計算速度の向上などがあげられる。

### 4. 参考文献

- [1] Futami, Y., et al., "Broad-beam three-dimensional irradiation system for heavy-ion radiotherapy at HIMAC", Nucl. Instrum. Methods, **A430** (1999) 143.
- [2] Kanai, T., et al., "Study on 3-Dimensional Irradiation for Heavy-Ion Therapy", NIRS-HIMAC 1997 Annual Report **HIMAC-020** (1998) 331.
- [3] Futami, Y., et al., "Study on 3-Dimensional Irradiation for Heavy-Ion Therapy", NIRS-HIMAC 1999 Annual Report **HIMAC-026** (2000) 202.

<sup>a</sup>AEC

# 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

(10P005)

金井達明、遊佐 颯、溝田 学、宮原信幸、二見康之<sup>o</sup>、松藤成弘、蓑原伸一、浦壁恵理子<sup>a</sup>、  
新保宗史<sup>b</sup>、山下晴男<sup>c</sup>

T.Kanai, K. Yusa, Mizota, N. Miyahara, Y. Futami, N. Matsufuji, S. Minohara, E. Urakabe,  
M. Shinbo, and H. Yamashita

#### Abstract

In the clinical trials of the heavy-ion radiotherapy, it is required to develop a system which can measure dose distribution in patient body. The system should be stable and simple to measure the dose distribution. A multi-layer ionization chamber was still developed for this purpose.

In order to improve clinical results of proton therapy for eye melanoma, carbon beam therapy for the tumor has been investigated. The irradiation system was prepared for the eye treatment with carbon beam.

#### 1. 研究の目的及び年次計画

HIMACの炭素線を利用した重粒子線治療の臨床試行に関連する治療照射系の効率化・高精度化を目指し、最適な重粒子線治療法の確立することが重粒子線治療臨床試行の目的である。本研究では、重粒子線治療臨床試行を行いつつ治療に必要な新しい照射パラメータの決定や、現治療法の効率化をすすめより多くの患者を治療できるように治療システムを見直し、また現治療をより高度化するなか呼吸同期照射、多門照射、3次元照射などの新しい照射法を可能にするための照射系システムの改良を行なっていく。

臨床試行開始直後から、治療対象患者の拡大のために、照射エネルギーの追加に伴う照射ポートデータの整備、呼吸同期照射システムの開発・3次元照射システムの開発など治療システムの改善、新機能の追加などを行ってきた。

また、シミュレーション・システムを使用し新しい患者位置決め法の開発や短時間で高精度な線量分布の測定法の開発・患者毎線量分布確認法の開発を行なった。治療照射の重粒子線強度が増強されたことを受けて照射系の問題点をチェックし治療に実用することを実現した。重粒子線を用いた眼治療の損得を検討し、有効な場合には眼治療ポートを建設し臨床試行まで行う。

これらの新しい改善を実現し治療の効率化を図るために照射制御システムの計算機本体および制御ソフトを全面的に改良した。

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

##### 新治療照射システムの運用に伴う照射系試験

運用開始から使用されてきた照射制御システム、及びモニター制御システムは、計算機の急激な発達に取り残されメンテナンスなどの運用面でメーカーのサポートに徐々に問題が出始めてきた。そこで、旧システムにおいて、1) サポートが困難になってきた計算機を最新のものに交換する、2) 制御ソフトウェアの改良をおこなう、3) 新しい照射法に対応できるシステムにする、4) 多層電離箱をルーチンの治療に取り入れて運用できるようにする、を目標に、平成11年度に照射系照射制御システムの全面改訂を行った。

平成11年度の全面改訂を受けて11年度末に新システムに入れ替えた。平成12年度は新システムのもとに治療を行いながら新システムの不具合のテストを行ってきた。

##### 運用型多層電離箱の開発

多層電離箱は深部線量分布を一度に測定する目的で開発されている。検出器は2種類の回路用両面多層基板(FR4)で構成されている。一つはバイアス用基板、もう一つは信号読み出し基板である。信号読み出し基板の表面には3mm x 3mmの電極がある。またこれらの基板はエネルギー吸収体として機能する。基板の密度が約2g/mm<sup>3</sup>であるので基板の厚さとバイアス用基板の信号読み出し基板の隙間(空気)の厚さを等しくすると全体として水等価になる。

##### 今年度の進捗状況

昨年度まで多層電離箱とその読み出し回路の試作してきた。今年度は運用に用いる為の検出器と読み出し回路を開発した。検出器自体の原理、仕様は基本的に試作機と同じである。読み出し回路については回路定数を変更し1.5Gyまで計測可能になった。

##### 安定性

信号のふらつきは吸収線量換算で1mGy未満である。メインモニタのプリセット値10000カウントで0.2Gyから0.6Gy(SOBPの中心)が期待できるので安定性に関しては問題ない。



### 線量測定精度

水中で測定した線量分布と比較した数例の結果を見ると、1%程度の誤差である。現在のシステムはバックグラウンドを考慮していないので、各チャンネル毎にバックグラウンドを差し引けば更に精度が上がると期待される。

### 問題点、課題点

多層電離箱で測定した深部線量分布を水中で測定した深部線量分布と比較すると多層電離箱で測定した深部線量分布の方がレンジ終端付近で形がなまってしまうことに気付いた。原因として基板材質の不均質、信号読み出し基板の内部構造不均質が考えられる。この問題はレンジの確認など多層電離箱の適用範囲を制限するものなので改善されるべきである。

### 眼治療のための照射条件

炭素線を使った眼の治療を行っていくための治療プロトコルの作成のために様々な治療効果の解析を行った。放医研では1978年より陽子線による眼メラノーマの放射線治療が行われている。現在に至るまで治療結果は良好であるが依然として特に大きな腫瘍に対しては相対的に小さい腫瘍よりは良好ではない。大きな腫瘍の治療を目的に、陽子線よりさらにLETの高い炭素線をもちることにより治癒確率の増大を期待して炭素140MeV眼メラノーマ治療照射装置の開発研究を進めている。

#### 2-2-1 照射装置の開発

放医研の眼の陽子線治療では患者体位の安定性がよいこと理由から垂直ビームラインで眼の治療を行ってきた。炭素線の場合でも同様に垂直ビーム使用のHIMAC-A治療室を眼の治療にも使用することとした。

多葉コリメータに3cm x 3cmの照射野を確保できる照射筒を着脱できるようにして容易に通常の照射から眼の照射に移行できるようにした。拡大Braggピークの設計や位置きめ時のFCR画像の使用以外は陽子線治療ポートでの治療手順を踏襲した。

### 拡大Braggピークの作成

重粒子線による小分割大線量の照射はあまり経験がない。特に、眼の治療の場合はもっぱら陽子線の治療であったので全く経験がない。拡大BraggピークおよびRBEの設定に関しては炭素線の他の部位に対するものと全く同じプロトコルを採用した。

RBEの決定や拡大Braggピークの設計にはHSG細胞の生残率を基本にした。眼の治療プロトコルでは1回14GyE、5回照射をスタートにして10%ずつ線量増大していく臨床試行を行う。ここで14GyEは陽子線相当の線量である。炭素線のRBEは他の部位と同様に80keV/μmの深さでRBE=3とした。そこで、拡大Braggピークの設計では80keV/μmの深さ物理線量が14GyEの1/3=4.66Gyになるように生残率レベルを調節した。この生残率が拡大Braggピ

ーク全域で一定となるように拡大Braggピークを設計した。

物理線量分布は飛程の所に極端な高い線量分布になった。ピークは拡大Braggピークの始まりとみなせた。

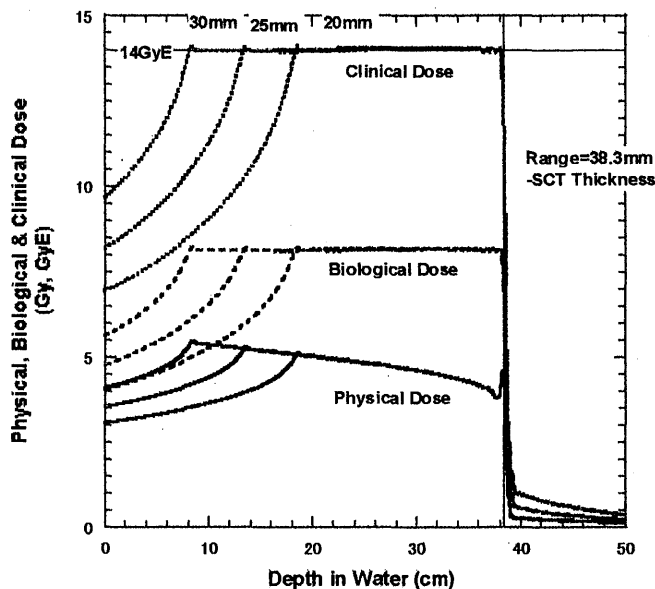
拡大Braggピークの設計と共に、140MeV/nの炭素線を一様に照射するためのワブラー電磁石のパラメータや炭素線の水中飛程の測定を行った。利用できる140MeV/n炭素線の飛程は38.6mmであった。

各拡大BraggピークのRBEは下記のようになった。

SOBP幅 (mm)	物理線量 (Gy)	臨床RBE	臨床線量 (GyE)
20	4.677	2.99	14
25	4.787	2.92	14
30	4.895	2.86	14

計画した拡大Braggピークは下図に示す。

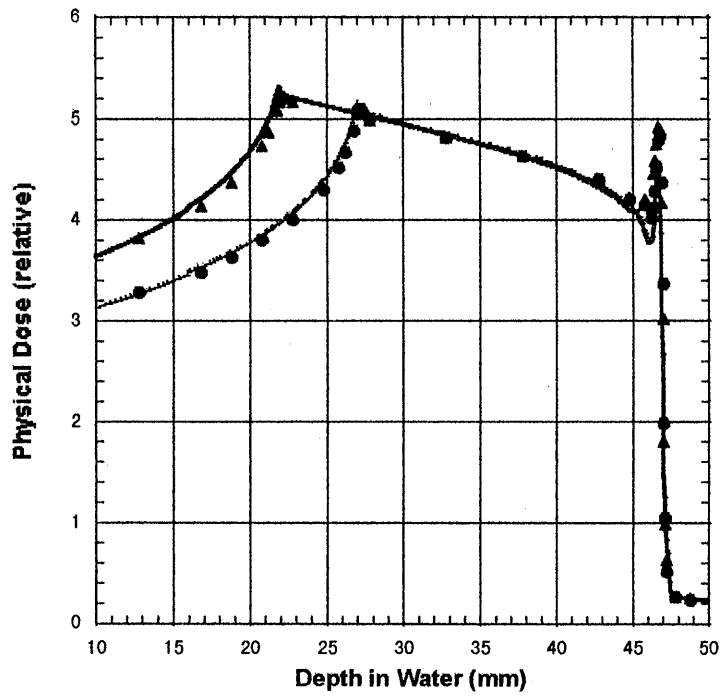
Design of SOBP for Eye-melanoma  
C140 MeV/n



拡大Braggピークを形成するにあたって有効な飛程と十分な強度を確保するために、散乱体の厚さを0に設定した。このため、リッジ・フィルターの設計にあたってはリッジ・フィルターでの散乱を考慮する必要が出てきた。リッジ・フィルターでの散乱による強度の減少を考慮に入れて設計し測定した物理線量分布を下記に示す。

この拡大Braggピークと照射筒を使用して平成13年度には世界ではじめて炭素線による眼の治療を行う。

SOBP 20,25 mm for Eye treatment  
(C140 MeV/n)



- 
- a 京大
  - b がんセンター東病院
  - c 静岡県

重粒子線治療における放射線防護 II  
Radiation Protection for Heavy Ion Therapy at NIRS-HIMAC II  
(10P-006)

野田 豊<sup>a</sup>、隈元芳一<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、佐藤幸夫<sup>b</sup>、村上 健<sup>b</sup>  
Y.Noda, Y.Kumamoto, T.Kanai, Y.Sato and T.Murakami

Abstract

This research has been carried out to obtain data for the shielding of heavy ion facilities. In the present work, the  $y$ -distributions and the target activation were measured. The  $y$ -distribution was measured with a 2 inch Rossi-type proportional counter. The counter was filled with a propane-based tissue-equivalent gas at a pressure of 2.02 kPa, corresponding to a tissue sphere of 2 $\mu$ m in diameter. The  $y$ -distributions behind concrete blocks 100 cm thick as a function of angles by bombarding a Cu-target with 800 MeV/u Si ions. The detector was covered by polyethylene blocks 10 cm thick. Angular distributions of lineal energy, average lineal energy and quality and counts per incident particles were calculated. Also, the  $y$ -distributions behind concrete blocks 50 cm and 100 cm thick, with and without polyethylene coverings. The activation of copper, aluminum and lead target were measured after the 30 min. bombardment with an ionization chamber and a scintillation counter. Although the neutrons yield was 1.48, 1.00, and 0.61 for Al, Cu and Pb, the activation was least for Al.

1. 研究の目的

本研究は放医研重粒子線がん治療装置の放射線防護に関する問題について物理的方法による研究を行うことを目的とする。本研究テーマの下に高エネルギー重粒子線によって発生する放射線の遮蔽体後方の中性子ガンマ線混在場での線質の測定と、重粒子線を照射した金属ターゲットの放射化の測定を行った。

2. 研究成果

2.1. 組織等価球形比例計数管による $y$ 分布の測定  
Siイオンを銅に衝突させたとき発生する中性子およびガンマ線による混在放射線場でのLETカウンタによる $y$ 分布を測定した。測定器は2インチのロッシ型低圧球形比例計数管（シングルワイヤー型：LET-2-sw）を用い、計数管に充填したガスはプロパンベースの組織等価ガスで、2.02 kPaに充填減圧し、直径2 $\mu$ m径の組織等価球として用いた。マイクロドジメトリーとしての付与エネルギー分布（ $y$ 分布）から頻度平均 $\bar{Y}_F$ 、線量平均 $\bar{Y}_D$ および平均線質係数 $\bar{Q}_F$ を求めた。測定結果スペクトルとして、頻度分布 $f(y)$ より線量分布 $d(y)$

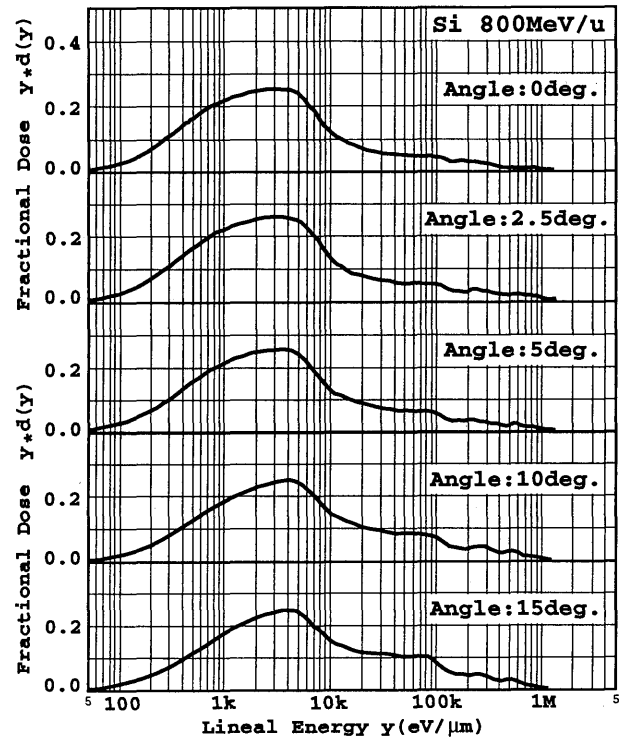


Fig.1. The angular dependence of the  $y$ -distributions behind concrete blocks in phantom. The copper target was bombarded by 800MeV/u Si ions.

600MeV/u Si ions				
Angle	$\bar{Y}_F$ (keV/ $\mu$ m)	$\bar{Y}_D$ (keV/ $\mu$ m)	$\bar{Q}_F$	Counts/ Particle
0-deg	4.442	65.80	9.67	2.49e-2
5-deg	1.194	26.39	4.42	6.26e-3
15-deg	0.689	9.56	2.67	1.41e-3
30-deg	0.762	17.36	3.17	4.14e-4
60-deg	0.976	27.88	4.91	9.01e-5
90-deg	0.911	43.28	7.39	3.97e-5

Target-Detector:200cm in air no concrete block

800MeV/u Si ions				
Angle	$\bar{Y}_F$ (keV/ $\mu$ m)	$\bar{Y}_D$ (keV/ $\mu$ m)	$\bar{Q}_F$	Counts/ Particle
0-deg	0.953	21.69	3.49	1.24e-3
2.5-deg	0.968	24.38	3.64	1.03e-3
5-deg	1.012	26.23	3.88	5.94e-4
10-deg	1.179	33.31	4.67	2.00e-4
15-deg	1.234	31.53	4.95	8.60e-5

Target-Detector:225cm behind 1m concrete block

Table.1. Angular distributions of lineal energy, average lineal energy and quality factor and counts per incident particles.

を求め、その分布面積を1に正規化したLineal energy  $y$ による線量分布曲線  $y \cdot d(y)$ を示した。

### 2.1.1 遮蔽体後の角度におけるy分布

前年度報告した600MeV/u Siイオンの角度による大きな変化が得られたy-分布（遮蔽体なし）について、銅ターゲットに800MeV/u Siイオンを衝突させ、コンクリートブロック1mを通過した後での角度（0、2.5、5、10、15度）によるy分布を測定した（Fig.1.）。また、頻度平均と線量平均と平均線質係数をTable.1.に示す。上段は遮蔽体のない600MeV/u Siイオンの値を示した。

### 2.1.2 遮蔽体通過後のy分布

銅ターゲットに800MeV/u Siイオンを衝突させ発生した放射線が50、100cmのコンクリートブロックを通過した後でのy分布をファントム（約10cmポリエチレンブロック）の有無で測定した（Fig.2, Fig.3）。

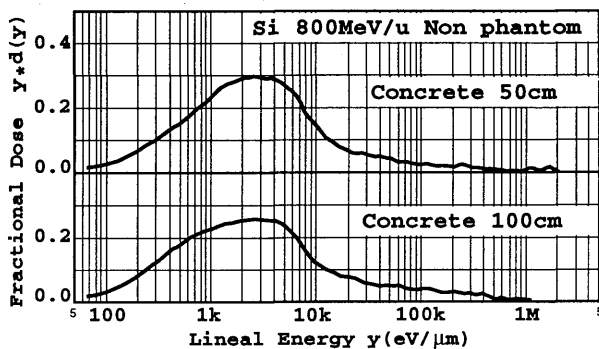


Fig.2. The y-distributions behind a concrete blocks in air. The copper target was bombarded by 800MeV/u Si ions.

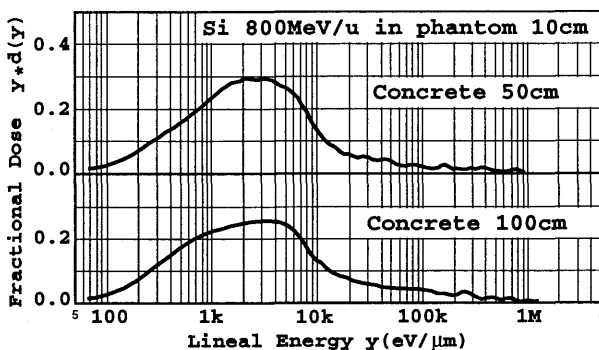


Fig.3. The y-distributions behind concrete blocks in phantom. The copper target was bombarded by 800MeV/u Si ions.

### 2.2 ターゲットの放射化

重粒子を衝突させた金属ターゲットの放射化を電離箱およびシンチレーション計測器で測定した。検出器とターゲットのビーム入射面との距離は5cmである。アルミニウム、銅、鉛を800MeV/u Siで30分間照射し、直後からのガンマ線線量を時間の関数として測定した。粒子数は積算 $10^{11}$ 個である。結果はバックグラウンドを差し引いて表す（Fig.4）。直後の線量は鉛、銅の順に多く、アルミニウムの場合は鉛の約10分の1である。

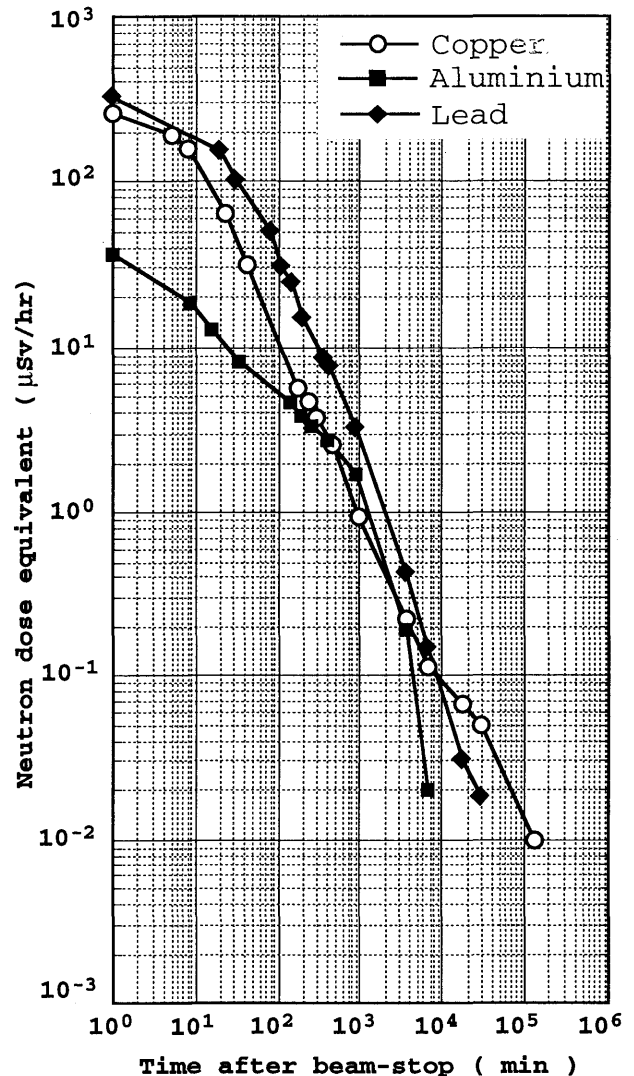


Fig. 4. The gamma-radiation dose after the 30 min . bombardment by 800 MeV/u Si ions on different targets with a total of  $10^{11}$  particles. The doses at one minute are extrapolated ones. The distance between the detector surface and the target was 5cm.

アルミニウムでは4日後に検出できなくなった。銅の場合は、90日後でも $0.01 \mu\text{Sv/hr}$ であった。中性子線量の比はアルミニウム、銅、鉛で1.48、1.00、0.61である。アルミニウムは中性子発生量は比較的多いが、放射化は少ないことを確認した。

- a. 放医研、放射線科学研究部
- b. 放医研、医療重粒子物理・工学研究部

# 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 on the Initial Process of Heavy-Ion Impact

(10P009)

佐藤幸夫、大澤大輔<sup>a</sup>、川内秀貴<sup>b</sup>、本間寿広、曾我文宣

Y.Sato, D.Ohsawa<sup>a</sup>, H.Kawauchi<sup>b</sup>, T.Honma and F.Soga

放医研,<sup>a</sup>京大、<sup>b</sup>理科大

### Abstract

Some improvements have been made for two experiments using the NIRS-HIMAC injector linac and the NIRS-930 isochronous cyclotron. The former concerns a beam-attenuation technique down to a particle density of  $10^5/\text{cm}^2$  on the target, and the latter a measurement of the DDCS (doubly differential cross section) of electron emission from water vapor with the impact of fast heavy ions.

### 1. Introduction

“What kind of DNA damage is related to the lethality of a cell?” is a highly important question in not only radiation biology, but also practical cancer therapy. For this, the track structure is the key point from the viewpoint of physics, and basic experiments using DNA and cells are necessary from a biological perspective. As a physical approach, we have challenged to obtain the DDCS of electron emission from water vapor by heavy-ion impact. In parallel to this experiment, we have supported some biophysical experiments (P104, P097, B413, and B420) in the high-LET region.

In 2000, much effort was made mainly for two experiments. One was to measure the DDCS of electron emission from water vapor with 6 MeV/n  $\text{He}^{2+}$  ions, and the other was a preliminary development for DNA and cell experiments, in which the primary purpose was to realize a low particle density with good homogeneity on the target (20 mm $\phi$ ).

### 2. Electron emission from water vapor

The maximum electron energy (at 0 degree) is about 12 keV for 6 MeV/n heavy-ion impact and 30 keV for the case of 15 MeV/n. These binary electrons are ejected in the forward direction

through the classical Rutherford scattering process. Due to recent improvements in both the vacuum and electronics (pre-acceleration was changed to zero from 500 V, as shown in Fig.1), an almost constant and low background (BG) has so far been attained (2-3 cps) for wide electron energies of between 5 and 12000 eV under the condition of beam ON and water-vapor jet OFF. The low-BG characteristic is related to a good SN ratio, which enables us to effectively measure such high-energy (and low-yield) electrons.

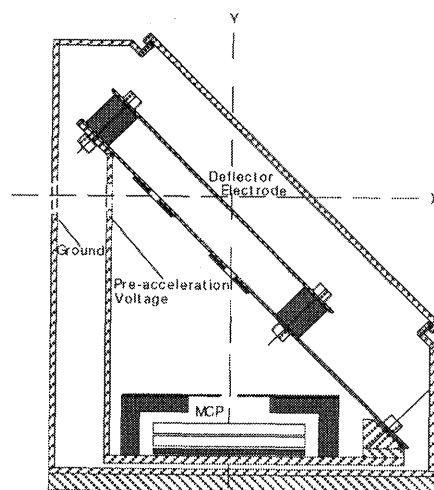


Fig.1 Sectional view of the electrostatic analyzer and the detector (MCP).

Although a pre-acceleration technique has been widely used and is effective to collect low-energy electrons, it (several hundred V) seems not adequate to obtain the DDCS at electron energies of 5-100 eV with high accuracy; the obtained DDCS values with pre-acceleration between 500 and 0 V were quite different at this electron-energy region.

As the next step, it is necessary to again measure the detection efficiency of MCP at such a

high-energy ( $\geq 3$  keV) region, which has not yet been made. A new apparatus for this purpose has been designed, which will be installed in the near future. Since the maximum voltage to the analyzer reaches 20 kV (for 30 keV electrons), some existing connectors (SHV type) and cables will also be replaced.

In order to obtain reliable DDCS values, it is necessary to precisely know the density of water molecules in the interaction area. This measurement for a water-jet was started again using a nude ionization-gauge in the two perpendicular directions (longitudinal and transverse). Although only a transverse result was already obtained, it seems not to be satisfactory regarding precision. The absolute density can be obtained using a flow-rate of  $H_2O$  and the measured (relative) distribution by a calculation.

An automatic counting system was also designed and installed, by which the data-taking process becomes faster than before, and it requires only one person. The next plan is to measure the DDCS of electron emission from water molecules with 11.25 and 15.0 MeV/n  $He^{2+}$  ions from the cyclotron.

### 3. Beam attenuation and spreading

In the experimental cave of the HIMAC linac course, 0.8-6.0 MeV/n heavy ions are now used for various experiments. Particularly, since biophysical materials are normally set in an atmosphere condition, they are exposed to heavy-ion beams behind a thin metal foil (vacuum window with 20 mm in diameter and 6  $\mu m$  in thickness). The range of 6 MeV/n heavy-ions is on the order of 0.1 mm in water (10 cm in air), depending on the ion species. By using the energy absorption of heavy ions in the air, various LETs along the Bragg curve can be selected even for one ion species.

Beam spreading is realized by adjusting the triplet Q-magnet located about 3 m upstream of the target in the cave, and beam attenuation is obtained by both using some attenuators and setting the

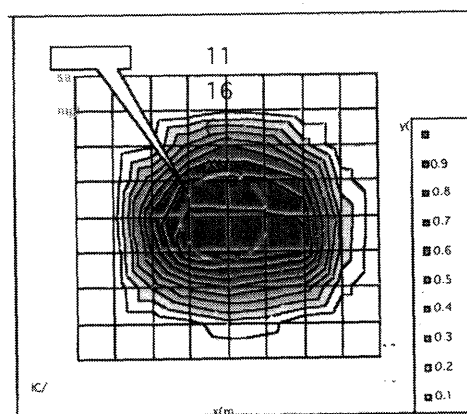


Fig.2. Beam profile measured by a small ion chamber by the Rikkyo group. Within about 10 mm $\phi$ , the uniformity of the dose is  $\pm 10\%$ .

solenoid coils just upstream from the RFQ linac to be near zero. The finally obtained particle density by these methods was decreased down to the order of  $10^5$  from  $10^{11}$  per  $cm^2$ , which was observed by a CR-39 detector [1], as shown in Fig.2. For such a low-intensity beam, the SEM (secondary emission type) monitor can't be used [2]. The development of a new monitor system is very important for biophysical experiments using such a low-intensity beam, which will be a primary subject next year.

### 4. Track structure

In 2000 we started a calculation of the radial dose distribution along a heavy-ion track. The code being used is KURBUC, which has been developed for electron transport by Drs. S.Uehara and H.Nikjoo [3]. Our final goal is to directly obtain the radial dose distribution by using the measured DDCS values.

### References

- [1] Y.Yamamoto and N.Yasuda, et al, HIMAC-026 (2000) 215-216.
- [2] Y.Sato, A.Higashi, D.Ohsawa, Y.Fujita, Y.Hashimoto and S.Muto, Phys. Rev A, **61**, No.5, (2000) 052901 (6 pages).
- [3] S.Uehara, H.Nikjoo and D.T.Goodhead, Phys. Med. Biol., **37** (1992) 1841-1858.

相対論的多価イオン衝突による電子放出機構  
 Electron Emission Mechanism at Highly Charged Ion Impact  
 Collisions with Relativistic Energy  
 (10P-014)

東俊行<sup>a</sup>, 俵博之<sup>b</sup>, 小牧研一郎<sup>c</sup>, 山崎泰規<sup>c,d</sup>, 伊藤高臣<sup>c</sup>, 高林雄一<sup>c</sup>,  
 村上健<sup>c</sup>, 高田栄一<sup>e</sup>

T. Azuma<sup>a</sup>, H. Tawara<sup>b</sup>, K. Komaki<sup>c</sup>, Y. Yamazaki<sup>c,d</sup>, T. Ito<sup>c</sup>, Y. Takabayashi<sup>c</sup>,  
 T. Murakami<sup>e</sup>, and E. Takada<sup>e</sup>

**Abstract**

Interactions of relativistic heavy ions with solid targets have been investigated through measurements of the energy spectra of convoy electrons. For thinner targets, the width of the convoy electron peak was found to decrease with increasing target thickness. Moreover, the peak width for Fe<sup>23+</sup> incidence was narrower than for Fe<sup>24+</sup> and Fe<sup>25+</sup> incidences. These results clearly demonstrate that the convoy electron spectrum reflects the initial state distribution of the emitted electrons.

**1. Purpose**

The energy and angular distributions of the electrons emitted in ion-solid collisions have been studied extensively. The energy spectrum of the electrons emitted at 0° has a peak at the energy corresponding to the same velocity as the incident ion. These electrons are called convoy electrons, which are produced in Electron Capture to the Continuum (ECC) and Electron Loss to the Continuum (ELC) processes. In the present experiment, the relativistic heavy ions were used as a projectile ions, where ELC process is dominant. In such a high energy region, the experiments on convoy electrons are limited. The purpose of this study is to reveal the initial state dependence of the spectra of convoy electrons produced in the relativistic heavy ion collisions.

**2. Results**

We have measured the energy spectra of convoy electrons emitted in collisions of 390 MeV/u hydrogenlike Ar<sup>17+</sup> ions with carbon foils with thicknesses from 25 to 8700 μg/cm<sup>2</sup> [1]. The thickness and its inhomogeneity of the carbon foil were evaluated by measuring the energy loss of 6 MeV/u proton passed through the foil at the tandem accelerator at University of Tsukuba. The electron spectra were measured with a magnetic analyzer with a 105 mm central orbit radius and a 90° deflection angle. We used a silicon surface

barrier detector (SSD) with a depletion layer of 5 mm as an electron detector. Two slits of 5 mm in thickness and 5 mm in inner diameter were placed at the exit of the magnet and also in front of the detector. These slits determine the acceptance angle ( $\Delta\theta \sim \pm 1^\circ$ ) and the momentum resolution ( $\Delta p/p \sim \pm 0.02$ ) of the electron analyzer.

Figure 1 shows the full width at half maximum (FWHM) of the convoy electron peak as a function of target thickness. For the targets thicker than 3000 μg/cm<sup>2</sup>, the peak width increased with increasing target thickness, which is considered to be due to multiple collisions with the target atoms. On the other hand, the width of the convoy electron peak was found to decrease as the target thickness increases from 25 to 500 μg/cm<sup>2</sup>. This phenomenon reflects the evolution of the projectile excited state distribution inside the foil, since the energy spectrum of the ELC electron varies depending on the initial state of the emitted electron. Similar feature was observed by Gibbons *et al.* in the lower energy region [2]. They measured the angular distribution of the convoy electron as a function of target thickness, and observed that its distribution evolves rapidly with target thickness.

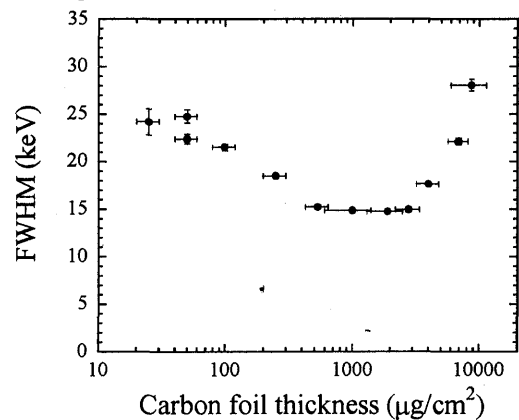


Fig. 1. Full width at half maximum (FWHM) of the convoy electron peak for 390 MeV/u Ar<sup>17+</sup> ions incident on carbon foils.

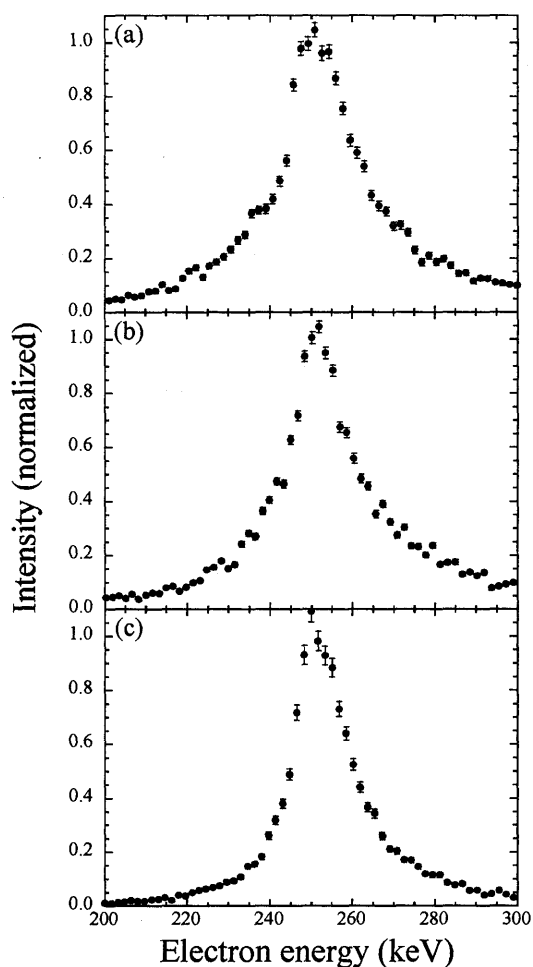


Fig. 2. Energy spectra for 460 MeV/u (a)  $\text{Fe}^{25+}$ , (b)  $\text{Fe}^{24+}$ , and (c)  $\text{Fe}^{23+}$  ions incident on  $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  carbon foil. The intensities are normalized to unity at the peak positions.

In order to observe the initial state dependence of the electron spectra more clearly, we have measured the energy spectra of the electrons emitted in collisions of 460 MeV/u  $\text{Fe}^{23+}(1s^22s)$ ,  $\text{Fe}^{24+}(1s^2)$ , and  $\text{Fe}^{25+}(1s)$  ions with carbon foils with thicknesses from 50 to  $1900 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . In the case of  $\text{Fe}^{24+}$  and  $\text{Fe}^{25+}$  incidences, the contribution of the 1s electron to the convoy electron production is dominant for a thin target. On the other hand, in the case of  $\text{Fe}^{23+}$  incidence, the loosely bound 2s electron plays an important role in the convoy electron production. The energy spectra measured for  $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  carbon foil are shown in Fig. 2. The peak width for  $\text{Fe}^{23+}$

incidence is narrower than for  $\text{Fe}^{24+}$  and  $\text{Fe}^{25+}$  incidences, which reflects the momentum distribution of the initial state. Convoy electrons are low energy electrons in the projectile frame. These electrons are produced in the soft collision with the target atom, where the longitudinal momentum transfer is negligible compared to the transversal momentum transfer. Accordingly, the longitudinal momentum distribution of the initial state is not destroyed, and projected onto that of the continuum. Theoretically, it was shown that the width of the ELC peak for 2s is narrower than for 1s [3]. The observed result is in line with this theory.

Recently, the convoy electron spectra have been calculated based on the classical transport theory (CTT) [4]. In this theory, the electron trajectory is calculated classically taking into account the elastic and inelastic collisions inside solid targets in order to obtain the energy and angular distributions of the electron. The spectra calculated by the CTT is in good agreement with experiment.

### 3. Summary

We have measured the energy spectra of the electrons ejected at  $0^\circ$  in collisions of 390 MeV/u  $\text{Ar}^{17+}$  and 460 MeV/u  $\text{Fe}^{23+,24+,25+}$  ions with carbon foils. By the use of high energy ions and thin foils, we have observed the convoy electron spectra reflecting the initial-state momentum distribution. The experimental results are reasonably explained by the CTT simulation over a wide range of thicknesses.

### References

1. Y. Takabayashi, T. Ito, T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki, H. Tawara, M. Torikoshi, A. Kitagawa, E. Takada, and T. Murakami, *Physica Scripta*, T80, 249 (1999).
2. J. P. Gibbons *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* 67, 481 (1991).
3. J. Burgdörfer, M. Breinig, S. B. Elston, and I. A. Sellin, *Phys. Rev. A* 28, 3277 (1983).
4. M. Seliger, K. Tökési, C. O. Reinhold, J. Burgdörfer, Y. Takabayashi, T. Ito, T. Azuma, K. Komaki, and Y. Yamazaki, *Physica Scripta*, to be published.

- 
- a. 都立大理, b. カンザス州立大,  
c. 東大院総合, d. 理研, 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 Secondary Beams

(10P015)

富谷武浩<sup>a</sup>、金澤光隆<sup>b</sup>、吉川京燦<sup>c</sup>、浦壁恵理子<sup>d</sup>、水野秀之<sup>e</sup>、北川敦志<sup>b</sup>、  
井関 康<sup>f</sup>、須田 充<sup>b</sup>、福村明史<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、松浦 元<sup>g</sup>

T. Tomitani<sup>a</sup>, M. Kanazawa<sup>b</sup>, K. Yoshikawa<sup>c</sup>, E. Urakabe<sup>d</sup>, H. Mizuno<sup>e</sup>, Y. Iseki<sup>f</sup>,  
A. Kitagawa<sup>b</sup>, M. Suda<sup>b</sup>, A. Fukumura<sup>a</sup>, T. Kanai<sup>b</sup> and H. Matsuura<sup>g</sup>

### Abstract

In the application of positron emitting secondary beams to the verification of heavy ion treatment planning, pencil beams and an on-line positron camera will be used to check the range inside the object. Beam momentum must be broadened appropriately to lessen the peaking of dose due to Bragg peak. This causes range spread and an optimal momentum spread exists. Range spread and yield of the secondary beams as a function of momentum slit width were measured.

Positron emitting secondary beams will be applied to treatment, in which spot scanning irradiation method was developed to make better use of precious secondary beams. To demonstrate the characteristics of this technique, pencil beams were scanned according to character pattern and the deposited activity distribution was imaged with PET resulting in clear images of the character pattern, which demonstrate the feasibility of spot scanning.

### Introduction

The accuracy of dose distribution in heavy ion therapy depends on the range estimation of ions in the target medium. Heavy ion range is estimated from the measured CT number by looking up a measured conversion table. The range of heavy ion is simply a function of the electron density of the medium. Since CT number is related to photoelectric effect, coherent scattering and incoherent scattering, it is a complicated function of electron density and atomic number. This leaves some ambiguities in the conversion and some sorts of experimental checking means are needed. With  $\beta^+$  emitting ion beams, we can measure their end-points by measuring annihilation pair  $\gamma$  rays with a PET or a positron camera. In NIRS, the secondary beam generator/separator was built in 1999 and phantom experiments had been performed since the end of 1999. We are intending to use  $\beta^+$  beams in two ways, test irradiation to check the range prior to treatment and the treatment with  $\beta^+$  beams.  $^{11}\text{C}$  beams were selected for experiments.

### Measurement of range spread with PET

For the checking of range prior to treatment, the dose must be small compared with the treatment. For the assessment of the end-point of the beams, range spread must be small or at least comparable to the spatial resolution of PET or positron camera. However, if energy spread is too small, peak dose of the Bragg curve is quite high, which limits the allowable dose and the number of particles may be too small. There is an optimum momentum spread that minimizes the spatial accuracy of the beam end-point assessment with given allowable dose for checking purpose. This optimization was investigated before on the assumption that the range distribution is Gaussian. In reality, the range distribution is far from Gaussian, so that the range spread was measured with PET.

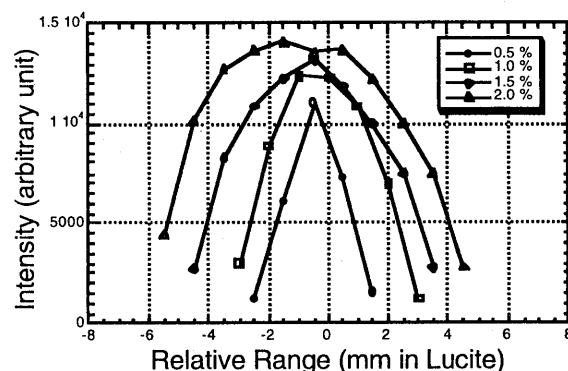


Fig. 1. Range spread as a function of momentum slit width.

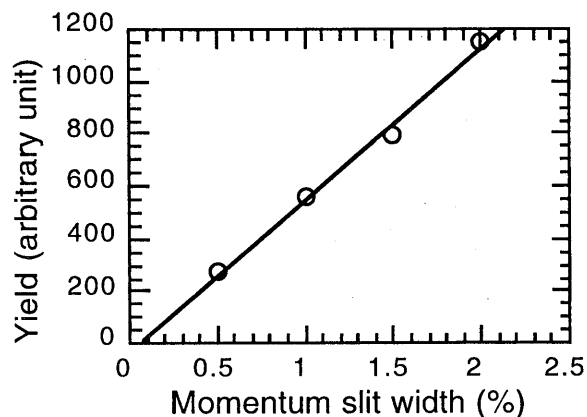


Fig. 2. Efficiency as a function of momentum slit width.

Spatial resolution of PET is not good enough to measure the range accurately, so that a stack of PMMA sheets of 1 mm thick separated by 8–14 mm was used. The measured range spread as a function of momentum slit width is shown in Fig. 1. Apparently the distribution is not Gaussian. The yield of the secondary beams as a function of momentum slit width is shown in Fig. 2.

### Test on spot scanning irradiation

For direct treatment with  $\beta^+$  secondary beams, the intensity of the secondary beams is 0.5 ~ 1% of the primary beams, so that the beam utilization must be high so as not to prolong irradiation time. For this reason, spot scanning was adopted in place of broadened beams with ridge filter. The latter method was adopted in the  $^{12}\text{C}$  beam treatment. To test this spot scanning system, the beam was scanned to form a stack of characters, "HIMAC" as shown in the upper drawing in Fig. 3. The images are shown in the lower photos in Fig. 3. The images in the upper row indicate the slices of the end-point and the images in the lower row indicate the slices midway between characters. Both width and thickness of the characters are one beam spot. Spot size at iso-center is 9 mm FWHM in diameter. The size of characters is 66 x 66 mm. Number of particles per spot is  $8.8 \times 10^6$ . Time needed for irradiation was 325 seconds. The step size is 3 mm, which has been proven sufficient to achieve good uniformity by both calculation

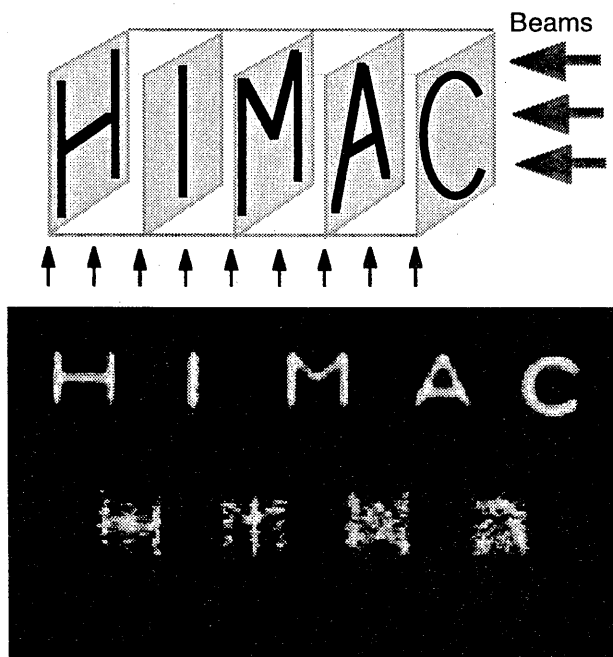


Fig. 3. Upper drawing shows schematically the layout of character set, "HIMAC." Small arrows indicate the position of slices. Lower images are PET images of the character set.

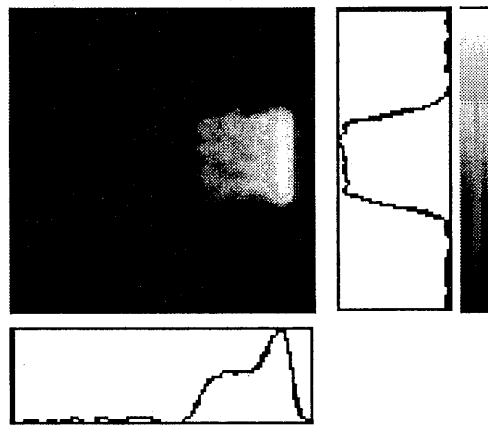


Fig. 4.  $^{11}\text{C}$  images deposited by spot scanning of cubic irradiation field.

and measurement. Details of the spot scanning system are reported in 12P054.

A PMMA block was irradiated by  $^{11}\text{C}$  spot scanning to form parallelepiped irradiation field that was optimized in view of uniformity and cut-off characteristics at the side edges and at the distal end of the irradiation field. PET images are shown in Fig. 4. Irradiation volume is a parallelepiped of  $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$ .

### Conclusion

Irradiation field generated by spot scanning was tested with PET on a character set and a parallelepiped irradiation field. The former test indicates that characters are clearly visible and separation between slices is good. The latter test indicates that the  $^{11}\text{C}$  activity distribution coincides with the designed one, if finite spatial resolution of PET is taken into account.

### Publications

1. T. Tomitani, M. Kanazawa et al. "Application of  $^{11}\text{C}$  beam to the verification of heavy ion treatment planning," Pacificchem2000, Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 2000.
2. M. Kanazawa, T. Tomitani et al. "Irradiation system with RI beam for cancer therapy," Pacificchem2000, Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 2000.
3. E. Urakabe, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, K. Noda, T. Tomitani, M. Suda, Y. Iseki et al., "Spot scanning using radioactive  $^{11}\text{C}$  beams for heavy-ion radiotherapy," to be published in Jap. J. Appl. Phys.

<sup>a</sup>NIRS, Div. of Rad. Res., <sup>b</sup>NIRS, Div. of Acc. Tech & Eng., <sup>c</sup>NIRS, Div. of Rad. Med., <sup>d</sup>Inst. Chem. Res., Kyoto U., <sup>e</sup>Saitama Cancer Center, <sup>f</sup>Toshiba Coor., <sup>g</sup>Siemens-Asahi Med. Tech. Ltd.

# 重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究 Dosimetry of Heavy Ion Beams for Radiotherapy (10P-017)

平岡 武<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>  
入船寅二<sup>e</sup>、大谷浩樹<sup>e</sup>  
T. Hiraoka<sup>a</sup>, A. Fukumura<sup>a</sup>, T. Kanai<sup>b</sup>, S. Sakata<sup>c</sup>, H. Bichsel<sup>d</sup>  
T. Irifune<sup>e</sup> and H. Ohotani<sup>e</sup>

## Abstract

An absolute measurement of absorbed dose for 290 MeV/u carbon ion beam was carried out with a graphite cored calorimeter and a graphite walled ionization chamber. The volume of the cavities was determined with the geometrical determination by measuring diameter and depth and determination of volume by weighing the cylinder before and after filling it with water. Absorbed dose measurements were also made with several commercial ionization chambers whose calibration is traceable to the national standardizing laboratory. The absorbed dose to water for heavy ion beams, which were determined with two absolute and a calibrated method, shows good agreement

## 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5%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様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。したがって、次の研究を推進することが重要である。(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し、またインビボドシメトリを確立する。(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・蓄積する。

## 2. 研究経過及び成果

今まで重粒子線の吸収線量の算定は、国家標準にトレーサブルの照射線量で校正された電

離箱を用いて行われた。今年度は、熱量計による吸収線量の絶対測定、電離箱体積の測定から空洞理論による線量の絶対測定、および数種の空洞電離箱によるICRUの線量評価式からの線量、を比較検討した。

### (1) 熱量計による吸収線量評価

吸収線量の絶対測定で最も精度の高い測定法は熱量計による方法である。しかし、放射線の照射により生ずる微量の熱量を測定しなければならないため、測定装置の製作や測定に多大な労力を必要とする。我々は低原子番号のグラフィートを吸収体とした熱量計を試作し、重粒子線の線量評価の精度向上へ利用した。

図1に試作した熱量計の吸収体部分を示す。吸収体は直径25mmで厚さ4mmのグラフィイト製で、同じ材質のジャケットの中心に保持されている。吸収体のコア部の質量は3.6200gで、3本のサーミスタの質量0.0270gをアラルダイトで埋め込んだ全質量は3.6574gである。コア部の120度おきに3本のサーミスタをそれぞれ深さ約3mmの位置に埋め込み充填剤としてアラルダイトを用いた。ジャケット自身は3mmのプラスチックねじで2mm厚さの亚克力板に5mmの間隔をおいて固定し、その亚克力板をさらに直径70mm厚さ43.6mmの亚克力製真空箱に固定してある。この真空箱の入射窓の厚さは2mmで、ロータリポンプで少なくとも測定の数時間前から排気を行っている。真空箱は熱絶縁のためアルミナイズドマイラー箔で覆い、さらに21x30x35cmの発砲スチロールの箱の中心に設置し、周囲の温度変化の影響を防いでいる。

吸収体への熱の自然流入・流出をできるだけ押さえるため、保持物質は発砲スチロールの小片による3点保持とし、空間部分は真空ポンプで排気する構造になっている。吸収体には熱量測定のための、校正用のための2個の極小サーミスタが埋め込まれている。放射線の照射

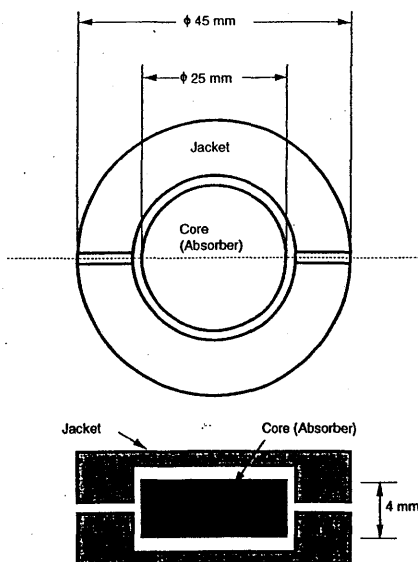


図1. 吸収体のコアとジャケット部

による温度上昇はブリッジの平衡の変化として現れるので、平衡電圧の差をマルチメータを用いて検出し、パソコンに取り込み処理を行う。また、熱量計の校正にはサーミスタをヒータとして、これに安定化電源より一定電流を供給して行った。

### (2) 絶対測定用電離箱による測定

吸収線量の絶対測定に用いた電離箱はSeibersdorf研究所 (IAEAの標準研究所) の設計によるCC01型で、これは一次標準器として開発されたものである。壁材は高純度グラファイト (密度=1.71g/cm<sup>3</sup>) で内径11mm、内側の長さ11mmの円筒形で、壁厚は4mmである。中心電極材はやはり同じグラファイトで、直径2.01mm、長さ9.01mmであるが先端は半球状に、また固定部付近の直径は2.99mmと太くなっている。図2に電離箱部の詳細を示す。

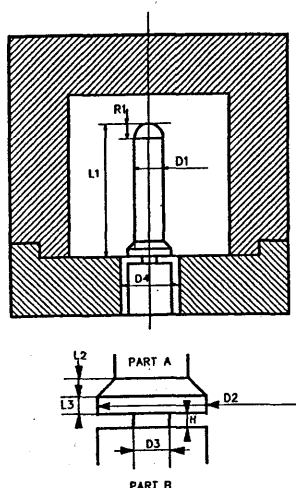


図2. CC01電離箱の断面図

吸収線量の絶対測定にはCC01型、S/N:124とS/N:133の2本の電離箱を用いた。これら電離箱の空洞中の空気の状態を知る必要があり、そのため空洞の体積が与えられている。体積測定はオーストリア度量衡局(BEV)で電離箱の直径と長さの幾何学的測定法による体積VGと、純水を満たしてその重量からの体積VWの方法が取られた。測定値は、S/N: 124のVG=1.0479cm<sup>3</sup>、VW=1.0467cm<sup>3</sup>であり、S/N: 133のVG=1.0453とVW=1.0455であった。測定精度は0.2%である。この体積から中心電極の体積0.0332cm<sup>3</sup>を引くと、電極間の隙間0.0029cm<sup>3</sup>を加えて電離体積となる。その結果電離体積は前者が1.0176cm<sup>3</sup>で、後者が1.0152cm<sup>3</sup>と決定した。

### (A) 電荷測定

電荷の測定はやはりSeibersdorf研究所で開発されたDCI 8500電位計である。電圧の読み取り分解能は1mVである。エレクトロメータには電荷収集のためにコンデンサが付属し、100pF、1nF、10nF、100nFの4個が線量の大小によって選べる。コンデンサは日本電気計器検定所にて容量値試験を試験周波数1kHzにて行った。今回測定に使用した10nFの校正値は10.024nFであった。

電荷量の測定はコンデンサの両端の電圧を測定することにより決定でき、前記DCI 8500で測定した。電圧の絶対値はカドミウム標準電池で(20℃の起電力1.01864V)で行い、1mV高く表示されることを補正係数とした。

### (B) 絶対線量の算定

電離箱による絶対線量はBragg-Grayの空洞理論から、水の吸収線量D<sub>w</sub>(Gy)は

$$D_w = \frac{Q}{m_g} (W/e)_{air} (S/\rho)_{c,air} (S/\rho)_{w,c} k_1 k_2$$

によって与えられる。ここでQは電離電荷、mgは空洞空気の0℃での質量(kg)、W/eは空気中に1イオン対を作るのに必要な平均エネルギー(J/C)、S/ρは添字(wは水、airは空気、cはグラファイト)で示した物質の平均質量衝突阻止能、k<sub>1</sub>は温度補正係数、k<sub>2</sub>はその他の補正係数である。

### (3) 市販空洞電離箱による測定

粒子線の測定に使用する代表的電離箱としては、一般に壁材として組織等価プラスチック(A-150)を用いる。その代表としてT2電離箱の構造を図3に示す。ここでは2本のT2と、FAR WEST社のIC-17電離箱を用いた。また空気等価プラスチック(C-552)を壁材とするEXRADIN社のA-12も使用した。今回の測定で

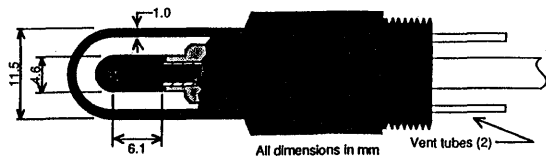


図3.市販電離箱代表例 (T2)

は空洞ガスは全て空気である。電離電荷の測定にはKeithley 6517電位計を用い、この測定系全体を<sup>60</sup>Coガンマ線で校正した。

(A) 線量評価式

線量の算定はICRU Report 59に従い次式で示される。

$$D_{w,p} = M_p^{corr} N_{D,g} C_p$$

$$N_{D,g} = \frac{N_K (1-g) A_{wall} A_{ion}}{s_{wall,g} (\mu_{en}/\rho)_{air,wall} K_{hum}}$$

$$C_p = (s_{w,air})_p \frac{(W_{air})_p}{(W_{air})_c}$$

この式は陽子線の線量算定に用いられ、添字がpとなっている。従って、このpを全てHIに読み替えることにすれば、 $D_{w,HI}$ が重粒子線に対する水の吸収線量となる。記号の詳細については原文を参照のこと。

(4) 照射およびモニタ安定度

長期間にわたる線量比較測定においてはモニタの安定度の精度が要求される。HIMACにはモニタとしてSEMが装備されている。線量相互比較ではPTW-23333(#600)型電離箱を常に検出器と同じ位置で照射した。図4は3年間にわたる一定SEMカウント当たりの温度・気圧の補正後のモニタ電荷値を示す。平均値は4.914で標準偏差は0.040(0.82%)である。従って、この

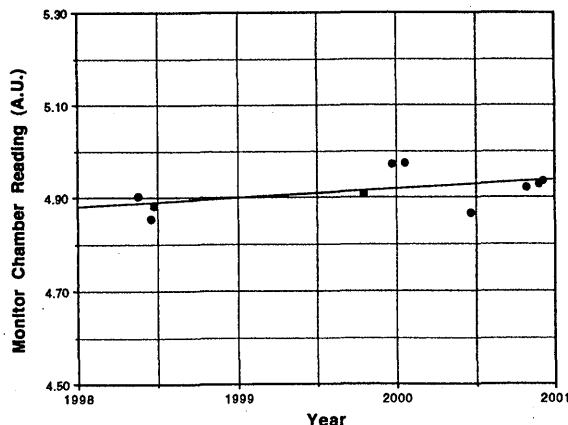


図4.SEMと23333電離箱の関係

23333電離箱をモニタとした。全部で10回(10日)にわたり測定を行ったが、モニタ測定はなるべく頻りに測定した。図5に各測定日における経過時間に対するモニタ安定度をしめす。縦軸値は最初の値を1に規格化してある。大部分は0.2%以内で、最大でも0.35%である。従って、1日の内での線量変化は極めて安定している。

線量相互比較のための照射は、BIO照射室で290MeV/uの炭素イオン線の単色ビームを空中の10cmx10cmの照射場で行った。HIMACの出力は全て $2.0 \times 10^9$ ppsである。電離箱線量計の高圧電極にはほとんどの電離箱で±500V印加し、両者の平均値から線量を計算した。極性効果はいずれの電離箱でも小さかった。

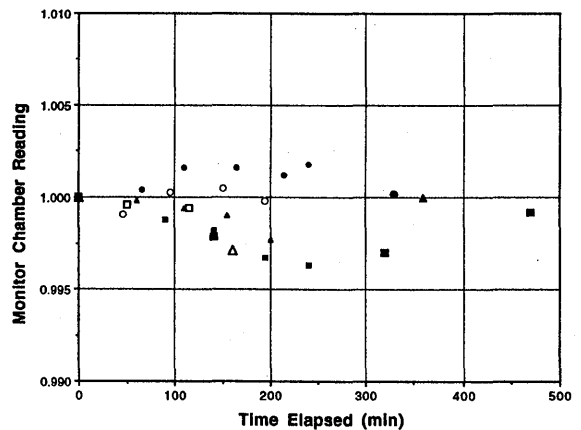


図5.炭素イオンビームの安定度

(4) 線量相互比較結果および考察

線量相互比較の結果を図6に示す。図の縦軸は23333モニタの一定値に対する線量である。熱量計は3回測定し、記号Calo(1)からCalo(3)で示してある。誤差棒は図の上覧に示した測定回数(日)の平均値の標準偏差を示す。図の横棒は絶対測定器の熱量計とCC01電離箱の平均値6.476を示す。先に挙げた市販電離箱の値は平均値に1%以内である。CC01と共に炭素イオンのW値は35.2J/Cとした。市販電離箱の平均値は5.510であり、平均値で0.6%高い。この原因が全てW値によるとは考えにくい。種々の物理パラメータやイオン再結合損失の補正係数の誤差、また<sup>60</sup>Coによる空気カーマ校正定数の誤差にも影響される。

図6には参考までにPMMA壁電離箱のデータも掲載してある。23331と23332はSSDLなどでのリファレンス電離箱として開発されたもので、30001は普通のファーマ型電離箱である。最大+1.5%、-1.1%の差がある。

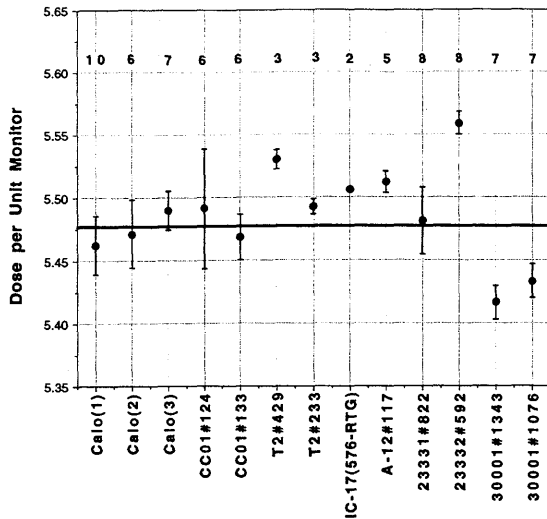


図6.線量相互比較結果

今回の長期にわたる測定結果から、市販電離箱の線量測定への利用はICRUプロトコールと共に有効であることが判明した。また空気のW値に対しては35.2J/C使用をすることの有効性が確認できた。但し、種々の物理パラメータの評価精度の向上が重要となる。

### 3. 参考文献

- 1) 小俣 要、平岡 武、佐方周防、福村明史、竹下美津恵：固体熱量計による吸収線量の測定(1) 固体カーボン熱量計の試作と基礎特性、放射線医学物理、18、237-332、1998
- 2) Bichsel, H., Hiraoka, T. and Omata, K.: Aspects of Fast-Ion Dosimetry, Radiat. Res., 153, 208, 2000
- 3) Hiraoka, T. and Bichsel, H.: Stopping power and range tables for carbon, nitrogen, neon, silicon and argon ions in various dosimetric materials, Med. Standard dose., Vol. 5, Supple. 1, 2000

a 放医研放科学  
b 放医研重粒子  
c 放医研重粒子治療セ  
d ワシントン大学  
e 都立保健科学大

# 線量評価のための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 Therapeutic Heavy Ion Beam (10P-018)

福村明史<sup>a</sup>、平岡武<sup>a</sup>、富谷武浩<sup>a</sup>、野田豊<sup>a</sup>、  
金井達明<sup>b</sup>、村上健<sup>b</sup>、松藤成弘<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, Y. Noda,  
T. Kanai, T. Murakami, N. Matsufuji, Y. Futami,  
T. Kohno and T. Nakamura

## Abstract

Projectile fragmentation causes attenuation of primary ion beams passing through a target and buildup of secondary charged particles, and affects their dose distribution. We measured the attenuation of 290, 400 MeV/nucleon  $^{12}\text{C}$  beams and 400, 600 MeV/nucleon  $^{20}\text{Ne}$  beams, changing thicknesses of several target materials. We obtained the total charge-changing cross sections as a function of beam energies from the measured attenuation data. Using a combination of  $\Delta E$  and time-of-flight methods, we also started to measure energy spectra and their angle dependence for the charged particles which are produced from the 400 MeV/u carbon beams in thick aluminum and PMMA targets.

## 1. 研究の目的

高エネルギー重粒子線が物質に入射すると、その物質を構成する原子核と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)や飛程は、粒子の種類やそのエネルギーに依存するため、失われた一次粒子数や二次粒子の発生量を把握することは、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、様々な物質に対する一次粒子の減衰率や核フラグメンテーション断面積、また二次粒子の発生率等の実験的な定量を主たる目的としている。

## 2. 今年度の研究経過および成果

図1に、核子あたり290MeVおよび400MeVの $^{12}\text{C}$ ビームの、深部線量分布の計算値(実線)及び実測値(白丸)を示す。飛程の長い後者の場合、計算値は実測値よりかなり過大評価していることが明らかである。

線量分布計算で用いられる物理パラメータのうちで最も不確かなものは、核反応断面積である。したがって核反応断面積を実験的に取得することは計算の精度を高める上で重要である。そこで今年度は、より精度の高い断面積を求めることに主眼をおいて、実験を実施した。

実験では、ターゲットを挟むようにして上流と下流に厚さ3mmおよび5mmのプラスチックシンチレータをそれぞれ設置した。上流の検出器はパルス計数器に接続され、入射する一次粒子の数をモニターする。下流の検出器はマルチチャンネルアナライザに接続し、 $\Delta E$ 検出器として使用した。

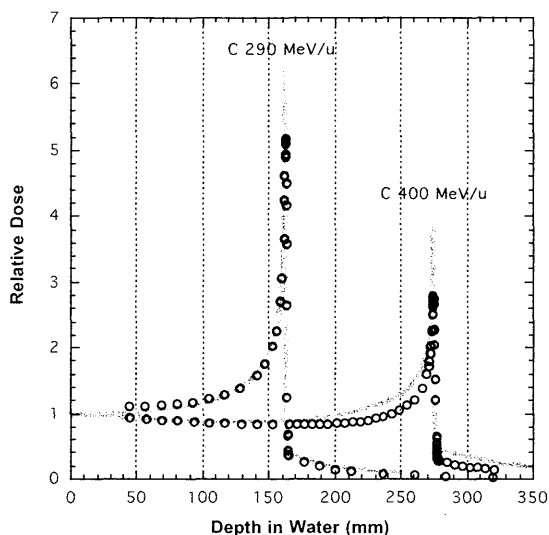


Fig. 1: Depth-dose distribution of 290 and 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  beams.[0]

一定数の入射粒子に対し、厚さ  $x$  のターゲット（質量数  $A$ 、密度  $\rho$ ）を置いたとき  $\Delta E$  スペクトル上に現れる一次粒子のピークの面積を、ターゲットがない場合のピーク面積で規格化すると、そのターゲット通過後の一次粒子の生存率 ( $N/N_0$ ) が得られる。核反応の全断面積  $\sigma$  は、アボガドロ数を  $N_A$  とすれば次式により求めることができる。

$$\sigma = \frac{A}{N_A \rho x} \ln(N/N_0) \quad (1)$$

ピーク面積は、ピークを含む領域のうちピーク部を正規関数で、また裾の部分を一関数でフィットし、それらに囲まれた部分を積分することにより評価した。

なお本実験では同位体分離を行っていないため、得られる  $\sigma$  は Total Charge-changing Cross Section である。

図 1 には、結果の一例として  $^{12}\text{C}$  ビームに対するグラファイトの全断面積を示す。比較のために、LBL[1]および GSI[2]で測定された実験値ならびに図 1 の線量分布計算に使用されている Sihver らのモデル[3]による断面積を示す。今回得られた実験値は既存のデータより細かくエネルギー領域をカバーしているが、他の値と比較しても測定誤差の範囲内でよく一致していることが

明らかである。一方、実線で示す計算モデルとはやや差異があることが判明した。

こうした断面積データは、 $^{12}\text{C}$  ビーム及び  $^{20}\text{Ne}$  ビームのそれぞれに対して、ポリエチレン、ルサイト、アルミニウム及び銅ターゲットについても得られている。

また HIMAC で実施された他の研究課題の結果[4, 5]と比較するための実験を先日（平成 13 年 2 月下旬）実施し、その結果は現在解析中である。

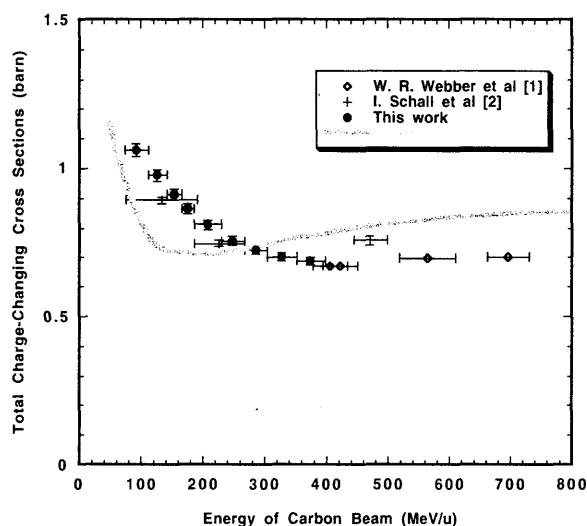


Fig.2: Total charge-changing cross sections of graphite target for  $^{12}\text{C}$  beam

なお本研究によって得られた結果は「治療用重粒子線に対する核反応断面積の測定」として発表され、平成 12 年 9 月に日本医学物理学会奨励賞を受賞した。

参考文献：

- [0] T. Kanai: private communication (P-005)
- [1] Webber et al, Phys. Rev. C41, 520, 1990
- [2] Schall et al, NIM B117(3), 221, 1996
- [3] Sihver et al, Adv. Space Res. 17, 105, 1995
- [4] Golovchenko et al, NIM B159, 233, 1999
- [5] Zeitlin et al, LBNL-45771, 2000



# 重粒子線による呼吸同期照射に関する研究 Irradiation System of Heavy Ion Synchronized with a Patient's Respiratory Motion (10P020)

太田 和志<sup>a</sup>、養原 伸一<sup>b</sup>、田川 憲男<sup>a</sup>、皆川 明洋<sup>a</sup>、守屋 正<sup>a</sup>、北澤 拓弥<sup>a</sup>  
K.Ota, S.Minohara, N.Tagawa, A.Minagawa, T.Moriya, T.Kitazawa

## Abstract

The motion of internal organs has been strongly correlated with respiration as demonstrated by ultrasonography. By making use of this correlation, we have recently proposed an algorithm for estimating an instantaneous motion field. In this algorithm, the motion was modeled as a regression random variable with respect to the respiratory signal, which had the spatially independent unknown coefficients. However, the value of these coefficients should vary with a spatial smoothness, which enables a spatial constraint to be applied. Then, we propose an extended motion model, in which the regression coefficients are defined respectively as a random variable, i.e., Gaussian Markov random field (GMRF), which has an unknown scale factor called "hyper parameter," and construct a computationally stable estimation algorithm. Furthermore, we examine the tracking method in ROI using the results of motion fields.

## 1. 研究の目的及び年次計画

重粒子線がん治療において上腹部の臓器（肝臓や肺など）を治療対象とする場合、呼吸による臓器変位が照射効率に影響を与えるため、この変位を正確に計測する必要が生じる。我々はこれまでに、呼吸情報を適切に導入することで臓器変位を高精度に推定することが可能であることを示した。そこでは、臓器変位に相当する速度場を呼吸信号の回帰モデルで表現し、輝度値が有効な局所領域毎に回帰係数が一定であると仮定して選択的に速度場を求めていた。しかし、解剖学的には各位置での変位が空間的に独立であるとは言い難い。そこで本研究では、空間的相関（滑らかさ）を以前のモデルに階層的に追加し、時空間動きモデルを構築する。このモデルに含まれるパラメータおよび速度場の推定アルゴリズムを提案することで、臓器変位計測の精度向上を試みる。また、速度場（以下、フローと略）の推定結果から関心領域における動きの軌跡を求める手法についても検討する。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

昨年度まで検討を進めてきた呼吸に伴った臓器の変位・変形の推定を進展させ、今年度は時空間動きモデルに基づく生体内の動き解析を試みた。

### (1) 時空間動きモデル

この動き解析モデルは次式に示す勾配方程式を基本とする。

$$f_x v_x + f_y v_y + f_t = 0$$

ここで、 $f_x, f_y, f_t$  はそれぞれ画像座標  $(x, y)$  及び時間  $t$  に関する輝度値  $f(x, y, t)$  の偏微分を表し、 $\mathbf{v} = [v_x, v_y]^t$  はフローである。 $v_x, v_y$  は  $(x, y, t)$  の関数であり、式(1)は各時刻の各画素において成立すべき画像勾配とフローとの関係式である。未知数が2個に対し式が1個しか存在しないため、この関係式のみから  $\mathbf{v}$  を一意に決定することは不可能である。

勾配法に追加する制約として、フローを呼吸信号の回帰モデルで表現することを考える。これは、臓器の動きと呼吸との間には強い相関関係があるという物理的解釈から導き出される仮定である。

$$\mathbf{v}_{(x,y,t)} = \mathbf{A}_{(x,y)} \mathbf{r}(t) + \mathbf{n}_{\mathbf{v}(x,y,t)}$$

このP次回帰モデルにおける  $\mathbf{A}_{(x,y)}$  は回帰係数を表す2行P列の行列であり、 $\mathbf{r}(t)$  は呼吸データの現在及び過去  $P-1$  点を縦に並べたベクトルである。次に、臓器の動きが空間中の局所近傍で類似しているという物理的解釈から、回帰モデルにおける回帰係数に空間相関を導入する。これにより本問題における適切な時空間動きモデルを構成することができる。このモデルをグラフィカルモデルとして表現すると図1のようになる。

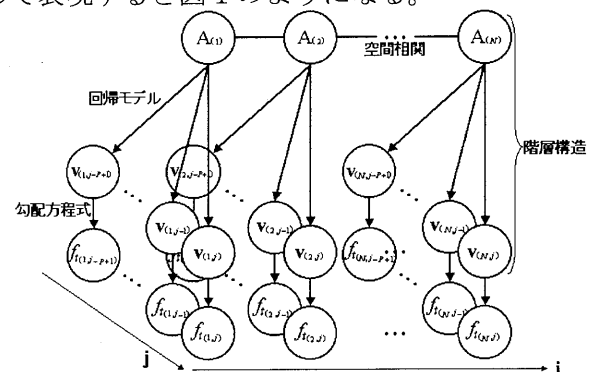


図1：時空間動きモデルの概要

### (2) 計算機実験

時空間動きモデルに基づいてフローの計算手法及びフローの計算結果を利用した関心領域の軌跡解析法を構成した。それらの有効性を確認するために、健常者の肝臓部位における超音波動画像を対象に実画像実験を行った。コンベックス型超音波探触子を被験者の上腹部に固定し、504×424画素の肝臓部分の画像を30フレーム/秒で採取するとともに、これと同期させて呼吸波形を記録し

た(図2参照)。探触子の周波数は3.75MHzであり、画像中の解像度は約4pixel/mmである。また、呼吸波形として、腹部表面に貼り付けた発光素子の上下運動を専用のPSDカメラで計測したものをを用いた。得られた画像と呼吸信号を、それぞれ、図3、図4に示す。

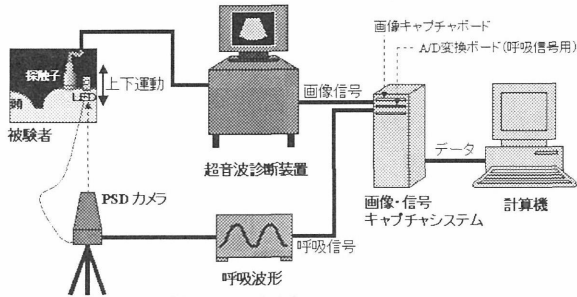


図2：実験システム

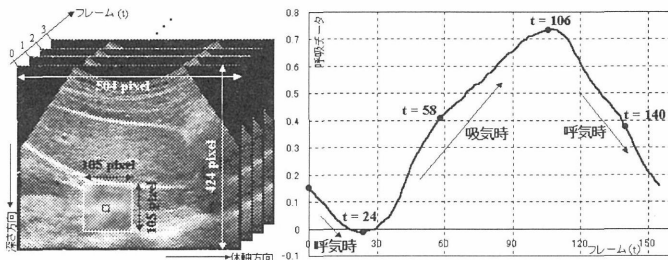


図3：超音波動画像

図4：呼吸信号

(3) 実験結果

実験システムにより得られた超音波動画像及び呼吸信号を入力データとして生体内部の動き解析を行った。フローの計算は、図3中の白枠で囲まれた領域で行った。特徴的な呼吸位相(t=24, t=58, t=106, t=140)におけるフローの計算結果を図5に示す。

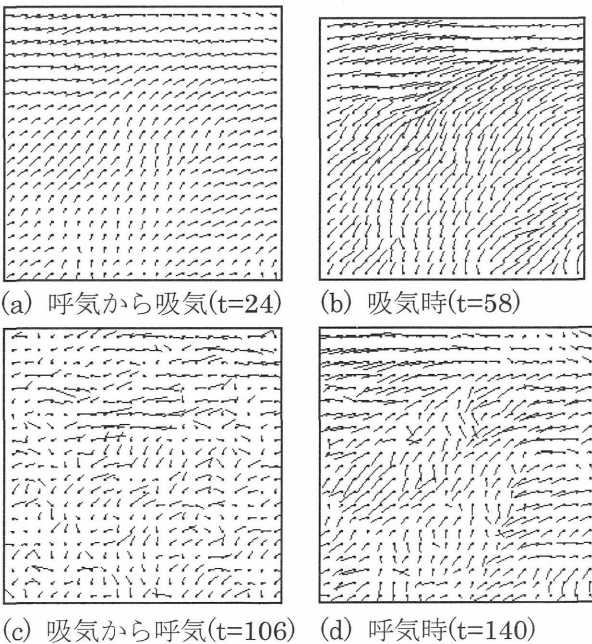


図5：フローの計算結果

次に、フローの推定結果を利用して、関心領域における動きの軌跡解析を行った結果について述べる。図3中の黒枠で囲まれた15×15pixelの関心領域を

5×5 pixel 毎の9つのブロックに分割し、各ブロックで軌跡の計算を行った。その結果を図6に示す。今回注目した関心領域では体軸方向よりも斜めに傾いた動きを示しており、かつ、単純な往復運動ではないヒステリシス特性を有する軌跡となっていることが分かった。また、各軌跡において、左下の呼気時の呼吸位相では緩やかな動きを示しているのに対して、右上の吸気時の呼吸位相では素早く動いていることが確認された。

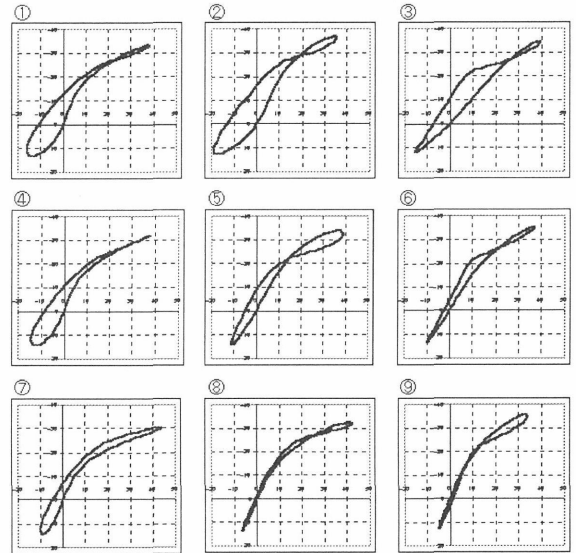
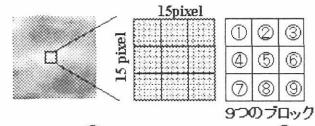


図6：軌跡の計算結果

(4) まとめ

本研究では超音波動画像と呼吸信号から動き解析を行う手法について検討した。提案法により空間的に安定したフローを推定することが可能となった。また、呼吸信号一周期分のフローの推定結果を利用して、関心領域における動きの軌跡を計算する手法について検討した。この結果から特徴的な動きを示す領域が確認され、臓器の動きに体軸方向の並進運動を仮定している現行の呼吸同期照射システムにおいて、有用な動き情報を提供することが可能となった。今後は、本手法を実時間処理に拡張し、がん標的付近の適応的なトラッキングが行えるように改良する必要がある。これが実現されると照射時の体内監視モニタなどへの臨床応用が期待できる。

3. 成果発表

Minohara S, Kanai T, Endo M, et al: Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47(4):1097-1103, 2000

米澤利香、飯田理人、皆川明洋 他：呼吸に関する回帰表現に基づく超音波画像における動き推定、電子情報通信学会論文誌、J-83-D-II(9)、1934-1945(2000)

a) 東京都立大学大学院工学研究科、 b) 放射線医学総合研究所

## 重粒子線効果の微細イメージング

### Minute Imaging Analysis of Heavy Particle Beam Effects

(10P021)

<sup>a</sup>山本幹男、<sup>a</sup>安田 仲宏、<sup>a</sup>蔵野 美恵子、<sup>ab</sup>雨宮 邦招、

<sup>ab</sup>渡辺 七重、<sup>b</sup>高橋 浩之、<sup>c</sup>小倉 紘一

<sup>a</sup>M. Yamamoto, <sup>a</sup>N. Yasuda, <sup>a</sup>M. Kurano, <sup>ab</sup>K. Amemiya, <sup>ab</sup>N. Watanabe, <sup>b</sup>H. Takahashi, <sup>c</sup>K. Ogura

#### Abstract

An atomic force microscope (AFM) has been applied to the minute etch pits on CR-39 detectors. In this method, the CR-39 is etched for very short time and scanned by the AFM to measure the etch pits of tens of nanometers in diameter. In addition, the information on the depth of etch pits can also be obtained by 1nm resolution. For the heavy ion dosimetry, the limitation for irradiation density of this method is examined. Methods for separation of overlapping etch pits were improved by a new algorism using the three dimensional information of AFM image.

#### 1. 序論

本実験は、1) 重イオンがん治療の照射条件 ( $10^6$ - $10^7$ ions/cm<sup>2</sup>)の条件下で個々の重イオン飛跡を可視化計測する。LET および吸収線量が得られる手法を確立することにより、体内での線量計測につながる技術を開発する。2) ナノメートルスケールでの粒子線計測技術の確立。真の意味のマイクロドシメトリ手法である、細胞のどこに何個の、LET がどれだけのイオンがヒットしたかを可視化計測できる技術を開発する。を目的として行ってきた。前年度までに、これに係る要素事項である、A) 重イオンがん治療の照射条件( $10^6$  -  $10^7$ ions/cm<sup>2</sup>)の条件下でLET計測手法の確立。B) 細胞スケールで、照射後の細胞と重イオン通過位置を対応計測する手法の確立、C) 測定ルーチン化に対応するAFM測定の高速度・解析の自動化を行ってきた。これらの成果は、これまでの年次報告および論文にて報告した。

今年度は、本手法が適応可能な、照射密度の上限を調べた。これを決める重要な点は、1) どこまで小さいエッチピットを計測することが可能か、2) 画像処理により、オーバーラップしてしまったエッチピットをどこまで分離計測が可能か、である。エッチングをしないで損傷が計測可能か、あるいはどれほど小さいエッチピットを計測することができるかどうかは、AFMとCR-39を用いた本手法の照射密度適応限界を調べる上で重要である。

また、3次元の画像情報から照射密度が高いために重なりあったエッチピットを分離計測できれば、適応限界の拡大につながる。

#### 2. 測定可能なエッチピットの最小サイズ

6 MeV/n の Fe と C を 1 枚の CR-39 に照射し、エッチング時間を 0 秒・30 秒・1 分・2 分・・・というように段階的に行い、AFM により検出できる最小エッチピットがどれほどかを確認した。エッチング無しでは、損傷らしきものを確認するには至らなかった。30 秒のエッチングでエッチピットが観測され、C が 30nm, Fe が 50nm 程度であった。AFM による測定結果を図 1 に示す。30 秒以下は、エッチング時間のコントロールが非常に困難であり、これより短いところは調べていない。また、検出できる限界は、AFM の探針の形状に依存することが分かっている。先端形状の知られている探針(Nanonics 製 NCH-20)を用いて、その形状から検出可能なエッチピットの最小サイズを推定した(詳細は[1,2]を参照)。これによると理想的には、8 nm 程度の開口部を持つエッチピットが観測できるはずであるが、走査速度や個々の探針の微妙な形状の違い、CR-39 表面の粗れなどの複雑な要因が、あり、個々の要因を弁別計測することは非常に困難を極める。現在では、複数のグループによるこのような測定の結果から、エッチピット計測においては、20 nm 程度が限界であろうと考えている。

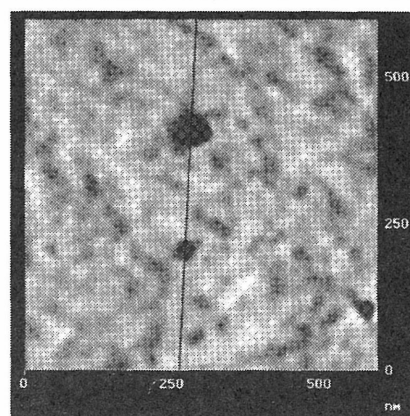


図 1 左: 6 MeV/n C と Fe のエッチピット画像( $600 \times 600 \text{ nm}^2$ )。下のエッチピットが C で上が Fe に対応する。

### 3. エッチピットの画像処理

図4(左)は、 $10^8$  ions/cm<sup>2</sup>の密度で6 MeV/n C イオンを照射し10分間エッチングして測定した画像(5 x 5  $\mu$ m<sup>2</sup>)である。このように重なり合ったエッチピットから、個々のエッチピットを抽出する場合、光学顕微鏡画像では、2値化された画像に対して処理をする以外になく、侵食法による分離や、輪郭をたどることで、個々を分離する手法がとられている。したがって、複数個のエッチピットが重なる場合や、互いのエッチピットが近接する場合には分離が困難である。Trakowski ら(従来)の方法によると、人間が認識して分離できる対象のうち、(照射密度、エッチピットサイズに依るが)90%程度のエッチピットまでが分離計測可能だとしているが、重なり合うエッチピットが増えると数え落としが増えるため、光学顕微鏡法では、照射密度を  $10^4$  ions/cm<sup>2</sup>以下に減らさなければならず、CR-39による計測のダイナミックレンジを制限する主要因になっていた。これに対し、AFM 画像では、エッチピット径を2-4桁程小さくできる上に、3次元的な情報を有しているため、重なり合ったエッチピットのプロファイルやそれぞれのエッチピットの最深点などを容易に抽出可能である。

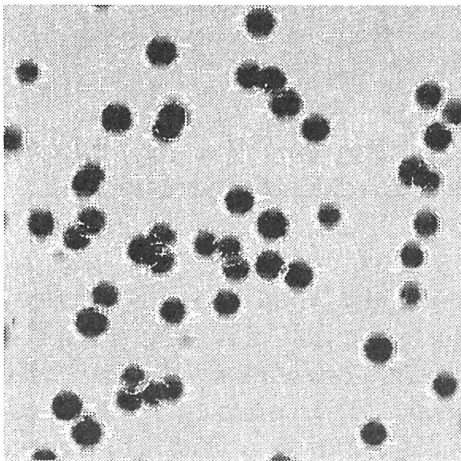


図2 左:  $10^8$  ions/cm<sup>2</sup>の密度で6 MeV/n C イオンを照射し10分間エッチングして測定した画像(5 x 5  $\mu$ m<sup>2</sup>)を画像処理して、個々のエッチピットを分離計測した例。

深さ方向に2値化レベルを複数設定することで、重なり合ったエッチピットの分離計測が可能であることを示す例を図5に示す。図中、Slice 1, 2の深さの段階ではオーバーラップしていたエッチピットが、Slice 3, 4, 5の段階では個々に分離できていることが分かる。実際には、このように大雑把なスライス処理によりエッチピット分離を行った後に個々のエッチピットの最深点を抽出して分

離を行っている。このように深さ方向の情報を用いることで、原理的に測定されている最深点が重ならないかぎり、2値化されたオブジェクトが、何個のエッチピットから形成されているかが明確に識別でき、複雑に重なり合ったエッチピットの開口部形状の抽出可能である。

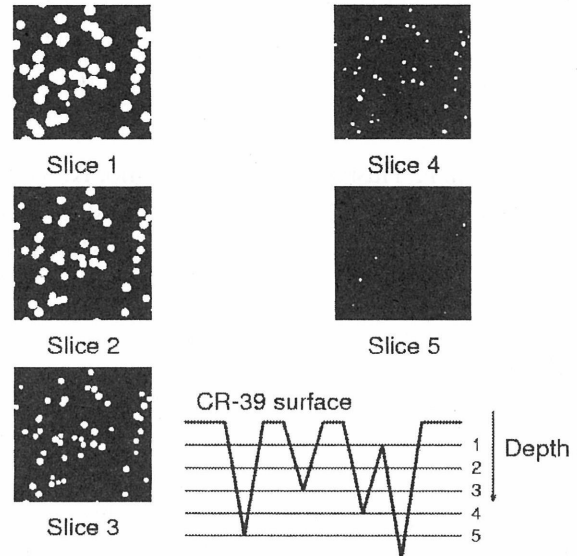


図3 重なり合ったエッチピットの分離を示す模式図(右下)と2値化レベルに対応した、スライス像

従来の手法を、図4(左)の画像に適用した場合には、57%のエッチピットしか分離抽出できなかったのに対し、本手法を適用したところ、重なったエッチピットを人が分離したもののうち、98%のエッチピット分離抽出が達成できた。詳細は、[3]にまとめた。

これまで、6年間の研究により、AFMとCR-39を用いた線量計測手法の要素技術を確立することができたと考えており、新年度には、陽子線による短飛程フラグメント生成に関する研究課題として新たに申請した。

#### References

- [1] N. Yasuda et al., Proceedings of The First International Symposium on Supercritical Water-cooled Reactors, Design and Technology (SCR-2000), (2000)408.
- [2] N. Yasuda et al., Radiat. Meas., in press.
- [3] 安田仲宏 他, 放射線 Vol.26 No.3 (2000)71.

<sup>a</sup>放医研, <sup>b</sup>東大工, <sup>c</sup>日大生産工

# 偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性

## Study of Nuclear Moments and Solid State Physics with Polarized Unstable Nuclear Beams

(10P026)

松多健策<sup>a</sup>、橋本和良<sup>a</sup>、長友傑<sup>a</sup>、南園啓<sup>a</sup>、田中鐘信<sup>a</sup>、炭竈聡之<sup>a</sup>、有村圭<sup>a</sup>、太田雅人<sup>a</sup>、  
土橋正典<sup>a</sup>、竹村淳<sup>a</sup>、三宅徹<sup>a</sup>、三原基嗣<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、百田佐多生<sup>b</sup>、野尻洋一<sup>b</sup>、  
北川敦志<sup>c</sup>、取越正己<sup>c</sup>、金沢光隆<sup>c</sup>、須田充<sup>c</sup>、平井正明<sup>c</sup>、佐々木誠<sup>c</sup>、  
J.R. Alonso<sup>d</sup>、G.F. Krebs<sup>d</sup>、T.J.M. Symons<sup>d</sup>

K. Matsuta, K. Hashimoto, T. Nagatomo, K. Minamisono, K. Tanaka, T. Sumikama, K. Arimura, M. Ohta,  
M. Tsuchihashi, A. Takemura, T. Miyake, M. Mihara, M. Fukuda, T. Minamisono, S. Momota, Y. Nojiri,  
A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, M. Hirai, M. Sasaki,  
J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons

### Abstract

The nuclear spin alignments of  $^{12,13}\text{B}$  produced in the 100-MeV/n  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N} + \text{Be}$  collisions have been observed for the first time, by means of  $\beta$ -NMR in  $\text{TiO}_2$  single crystal, which provides information on the reaction mechanism. The  $\beta$ -NQR of  $^{35}\text{Ar}$  ( $I^\pi=3/2^+$ ,  $T_{1/2}=1.77$  s) has been observed in  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{MgF}_2$ ,  $\text{LiIO}_3$ ,  $\text{LiNbO}_3$  and  $\text{Zn}$ , for the determination of its  $Q$  moment. It was found, however, no polarization is preserved in these crystals.

### Introduction

Polarized unstable nuclear beams available at NIRS HIMAC, provide unique chance for the various fields of studies. Using this technique, we are studying reaction mechanism in high energy heavy ion collisions, nuclear moments and the hyperfine interactions of nuclear probes in crystals. These fields are closely related each other through the polarization phenomena. A new finding in a field, helps another field to be developed.

By 1999, we determined magnetic moments  $\mu$  and the electric  $Q$  moments of  $^{21}\text{F}$  and  $^{27}\text{Si}$  [1], and the  $\mu$  of  $^{35}\text{Ar}$  [2]. The Knight shift for  $^{27}\text{Si}$  in Pt was measured [3], and temperature dependence of the polarization of  $^{35}\text{Ar}$  in KBr was observed [2]. We studied polarization mechanism at higher energies up to 400 MeV/n [4].

Although the qualitative understanding of the polarization mechanism is given by the reaction models, the strong quenching of the

polarization of the fragments is left unexplained. Nuclear spin alignment of the fragments expected to be an important clue of this puzzle.

### Nuclear spin alignments

The world first precise alignment data for  $^{12}\text{B}$  ( $I^\pi=1^+$ ,  $T_{1/2}=20$  ms) and  $^{13}\text{B}$  ( $I^\pi=3/2^-$ ,  $T_{1/2}=17$  ms) produced in heavy ion collisions have been given in the present year.

The  $^{12,13}\text{B}$  nuclei were produced through the projectile fragmentation process in the 100-MeV/n  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N} + \text{Be}$  collisions at NIRS HIMAC. Only the  $^{12}\text{B}$  or the  $^{13}\text{B}$  nuclei were separated by the fragment separator in the secondary beam course of HIMAC. By selecting ejection angle and the fragment momentum, the produced  $^{12,13}\text{B}$  were polarized. Since their nuclear spins are  $I=1$  and  $I=3/2$ , respectively, orientation tensors have also alignments. Thus oriented  $^{12,13}\text{B}$  nuclei were then implanted in Pt or  $\text{TiO}_2$ , to measure both polarization and alignment. The  $\beta$ -NMR of these nuclei was observed to deduce magnetic sub-state populations, thus the polarization and the alignment.

The results are shown in Fig. 1. General behavior of the polarization is well reproduced by the kinematical model, while the absolute value seems to be very much quenched, as is generally observed. The present new data on the nuclear spin alignment show that the alignment is also very much quenched. The reduction factor for the polarization and the alignment seems to be consistent, which cannot

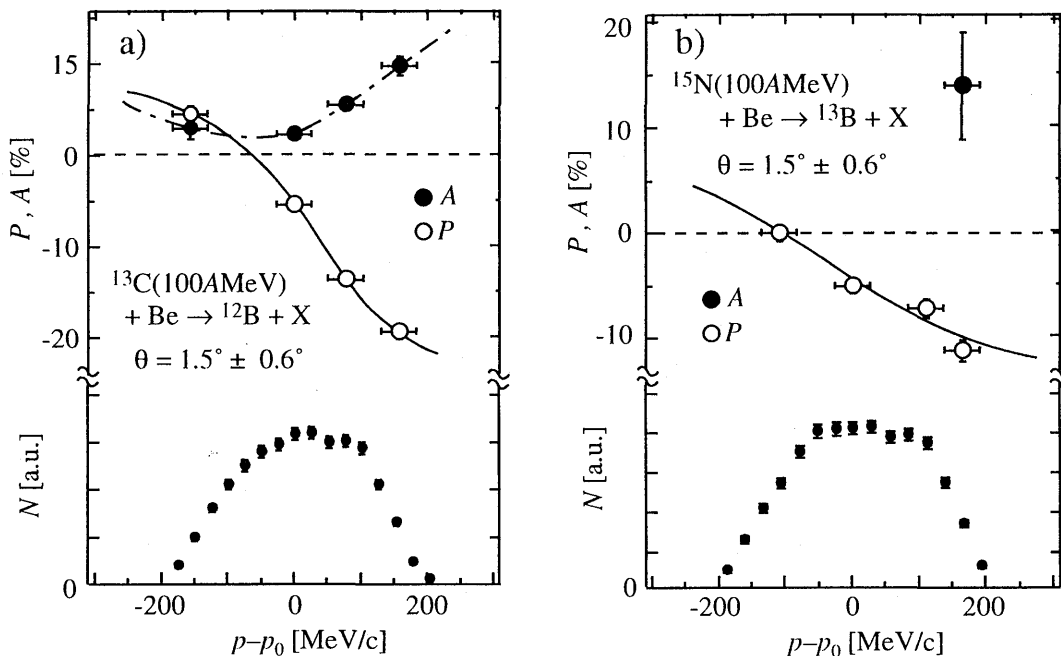


Fig. 1. Nuclear spin polarization and alignments of  $^{12,13}\text{B}$  observed by means of  $\beta$ -NMR.

be well explained by the relaxation of the polarization inside the stopper material or the polarization destruction after the reaction, such as the  $\gamma$  transitions from the excited states. Also the admixture, if any, of the near-side and far-side collisions cannot reproduce the present alignment data well.

### Nuclear Moments

The  $Q$  moment of  $^{27}\text{Si}$  determined in the previous year provided mirror  $Q$  moments of  $A = 27$  iso-doublet. The  $Q$  of  $^{27}\text{Si}$  was found to be anomalously small, compared with the shell model prediction, while the  $Q$  of  $^{27}\text{Al}$ , which is the mirror partner of  $^{27}\text{Si}$ , is normal. This anomaly cannot be well explained unless we introduce charge asymmetric deformation of the core.

In the present year, we tried to measure the  $Q$  of  $^{35}\text{Ar}$ . The polarized  $^{35}\text{Ar}$ , produced in the  $^{36}\text{Ar} + \text{Be}$  collisions, were implanted in various single crystals such as  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{MgF}_2$ ,  $\text{LiIO}_3$ ,  $\text{LiNbO}_3$  and  $\text{Zn}$ . We observed  $\beta$ -ray asymmetry to check the maintained polarization, and the  $\beta$ -NQR was applied for the determination of the quadrupole coupling constant  $eqQ/h$ . As a result, it was found that the polarization of  $^{35}\text{Ar}$  is not preserved in these crystals both at room temperature (300K) and the low temperature (20K). Together

with the temperature dependence of the polarization of  $^{35}\text{Ar}$  maintained in  $\text{KBr}$ , it is suggested that the Ar atom may be very easy to jump around from its chemical character and be difficult to sit in a specific site in a crystal lattice.

### Future research plans

From the  $Q$  of  $A = 27$  mirror doublet, it was strongly urged to measure all the mirror  $Q$  moments in the  $sd$  shell, in particular. In 2001, we will measure the  $Q$  of  $^{25}\text{Al}$  and  $^{33}\text{Cl}$ . Also their hyperfine interactions in solids will be systematically studied next.

### References

- [1] K. Matsuta et al., *Hyperfine Interactions* **120/121** (1999) 673.
- [2] K. Matsuta et al., *HIMAC 共同利用研究報告書* 1999.
- [3] K. Matsuta et al., *Hyperfine Interactions* **120/121** (1999) 719.
- [4] K. Matsuta et al., *Hyperfine Interactions* **120/121** (1999) 713.

- a. 阪大理学研究科, b. 高知工科大物理工  
c. 放医研重粒子 d. Lawrence Berkeley Lab.

# がん治療用加速器の総合的研究

## Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy

(10P028)

K. Noda<sup>a</sup>, S. Yamada<sup>a</sup>, M. Kumada<sup>a</sup>, E. Takada<sup>a</sup>, M. Kanazawa<sup>a</sup>, T. Honma<sup>a</sup>, M. Torikoshi<sup>a</sup>,  
A. Kitagawa<sup>a</sup>, S. Sato<sup>a</sup>, Y. Sato<sup>a</sup>, T. Furukawa<sup>b</sup>, K. Sato<sup>c</sup>, S. Ninomiya<sup>c</sup>, H. Tamura<sup>c</sup>,  
A. Noda<sup>d</sup>, F. Hicham<sup>d</sup>, T. Shirai<sup>d</sup>, A. Morita<sup>d</sup>, N. Inabe<sup>e</sup>, M. Wakasugi<sup>e</sup>

### Abstract

HIMAC accelerator system has been improved in order to increase accuracy and efficiency in an ion therapy, and to widen a scope of biological and physical experiments. The following studies have been carried out. (a) In order to increase accuracy in the ion therapy, a time-structure of a beam-spill in the slow extraction has been improved. (b) For efficient treatment, COD correction in the horizontal and vertical plane in synchrotron has been improved by the response matrix method and best corrector one. (c) Key-technologies in the ion accelerator have been developed. Especially, an electron cooler was installed at the lower ring, and beam cooling in both longitudinal and transverse plane has been successfully performed. The paper reports the development of HIMAC accelerator system.

### 1. 研究の目的

本研究は、粒子線がん治療における治療照射精度と効率の向上を図り、また粒子線がん治療を支える生物、物理等の基礎科学実験の幅を広げるために、HIMAC加速器システムの性能向上を目的としている。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研究開発を行うものである。

本研究は、平成10年度より、以下のような研究開発を行ってきた。

- (1) 治療照射の高精度化のために、(a) 呼吸同期照射の改良開発、(b) 取出しビームのリップル改善、(c) ビーム強度制御。
- (2) 治療照射の効率化のために、(a) ビーム輸送系の自動ビーム軸出しシステムの開発、(b) ガントリーの小型のための多極磁場を用いた均一照射野の生成法の開発。
- (3) 基礎科学実験のために、(a) 入射器からのビームのエネルギーの多段階化、(b) 加速イオン種の増大とイオン源改良によるビーム強度増強、(c) 電子ビーム冷却法によるビームの高性能化のためのビーム冷却実験。
- (4) 要素技術開発として、(a) ビームリップル及び強度を連続監視するための2次電子モニター、(b) リング内のビームプロファイルを観測するための非破壊型MCPモニター、(c) 非破壊型フロンモニター、(d) PI機能付プロ

ファイルモニター、(e) 広帯域RFキャビティ、(f) 確率冷却用ピックアップモニターの開発研究。

### 2. 研究経過及び成果

#### 2-1 取出しビームの性状向上の研究

原体照射を可能とするスポットスキャン法では、ビーム・リップルを10%程度に抑える必要がある。またビーム位置やエネルギーを変更する際にビーム供給を即座に停止する必要があるために、HIMACでのスポットスキャン照射ではRF-KO法を用いる予定である。そこでRF-KO法による取出しビームのリップルを抑制する研究を続けてきた。これまでの研究開発により、セパトリティクス内でのビームの拡散に用いる帯域を持ったRFとセパトリティクスからの取出しのための単一周波数のRFの2種類を印加する方法によって、リップルを $\pm 10\%$ 程度に抑える事に成功した。さらに、加マティティを大きくすることでさらにリップルを低減できることを示した。図1で示すように、残存するリップルの主成分がシンクロトロン振動によるものであることも判った。また、これまで500 $\mu$ s程度であったビーム停止時間を、QDSの励磁によりセパトリティクスを広げる事で200 $\mu$ s以内に短縮する事ができ、スポットスキャン法での照射精度を向上させることができた。

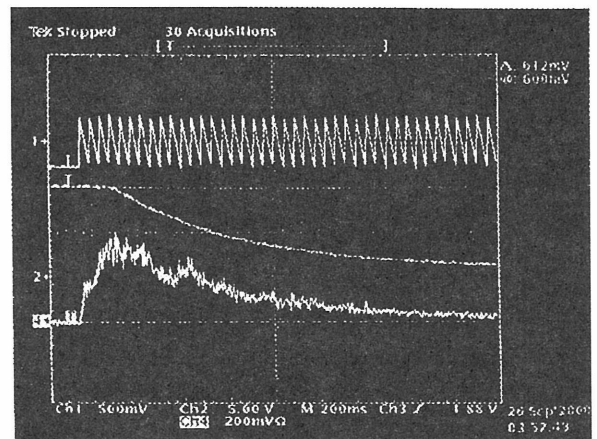


図1(a)：取出しビームのリップル（最下トレース）  
(200ms/div)

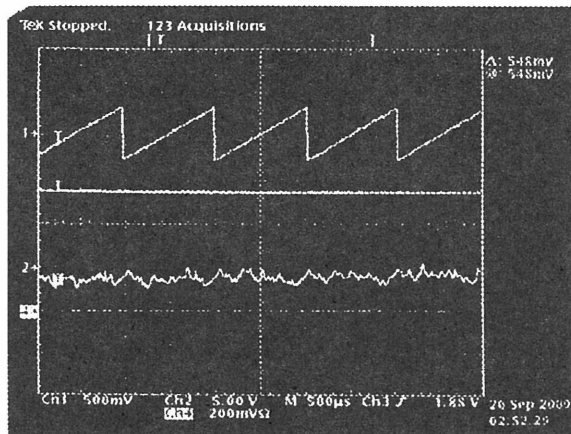


図2(b) : (a)の拡大 (500 $\mu$ s/div)

## 2-2 リングのCOD補正

ビーム強度を向上させる目的でリングのCOD補正法を確立した。これまでは応答行列法によってCOD補正を行ってきたが、垂直方向のCOD補正に関しては補正すると大きくビーム損失を起す場合があった。その原因を突き止めるために軌道計算を再度行った結果、11ヶ所全てのモニター位置でCODを補正すると垂直方向モニター及びステアリングが抜けている場所（ビーム取出し部：第5モニター）で、CODが40mm程度も発生する事が判った。そこで第5モニターでのCODを他のモニターでのCODから予測しベストコレクター法で補正する事で第5モニターを挟む2ヶ所で3mm程度のCODを残すがビーム強度がほぼ倍増する解を見出した。

電子ビーム冷却の冷却能力はイオンと電子ビームのアライメントに大きく依存する。一方、電子ビーム冷却装置は電子をイオンと合流させるためのトロイドを備えているためにイオンビームの軌道を歪ませる。そこで電子ビーム冷却装置の上下流にそれぞれ2組設置された水平・垂直ステアリングによってイオンビームのCODを補正し電子ビームに沿わせる必要がある。また、これらのステアリングの実効長は近辺の鉄により磁場測定での値とはずれているために、ステアリングを励磁してこれで生じるCODをリングの位置モニターで観測し実効長を求めた。その上でローカルバンク法を用いてCODを補正した。その結果、 $\pm 0.5$ mm、 $\pm 1$ mrad以下電子ビームとイオンを合流させる事ができた。

## 2-3 電子ビーム冷却

ビーム品質を大幅に向上させるために電子ビーム冷却装置を導入し、6MeV/nのCビームを使って以下のようなビーム試験を行った。

### (1) 運動幅の冷却

運動量幅 $2 \cdot 10^{-3}$ 程度(FWHM)の入射ビームを電子ビーム冷却（電子電流120mA）により $4 \cdot 10^{-5}$ まで運動量幅を圧縮する事に成功した。この値は電子ビーム加

速電圧の安定度を考慮すれば妥当な値である。また、 $10^{-4}$ までの冷却時間は1秒以下で、それ以後では9秒であった。

### (2) エミッタンスの冷却

垂直方向のエミッタンスは $7.6 \pi$ mm-mradから $0.6 \pi$ mm-mradと1/10以下に圧縮する事ができた。冷却時間は3秒以下である。水平方向エミッタンスに関しては $110 \pi$ mm-mradから $0.5 \pi$ mm-mradと1/200以下に圧縮する事ができた。図2にその様子を示す。図2の上図は、多重入射されたビームが冷却されて中央のピークが形成されていく様子を示したものである。このピークは多重入射を繰り返す事で成長していき冷却蓄積の過程を示している。このピークにまたがるプロファイルは、新に入射されたビームに対応している。下図は、多重入射を止めた場合に得られたプロファイルであり、冷却とIntrabeam Scattering等による加熱が釣り合った状態を示している。

### (3) 冷却蓄積

多重入射したビームを冷却することにより生じた位相空間の空きスペースに多重入射することでビーム強度を増大させる事に成功した。強度利得はビーム寿命と冷却時間によるが20倍以上のビームを蓄積する事に成功した。また約 $10^{10}$ 個を超えるとビーム不安定性により大きくビーム損失を起す現象も観測された。

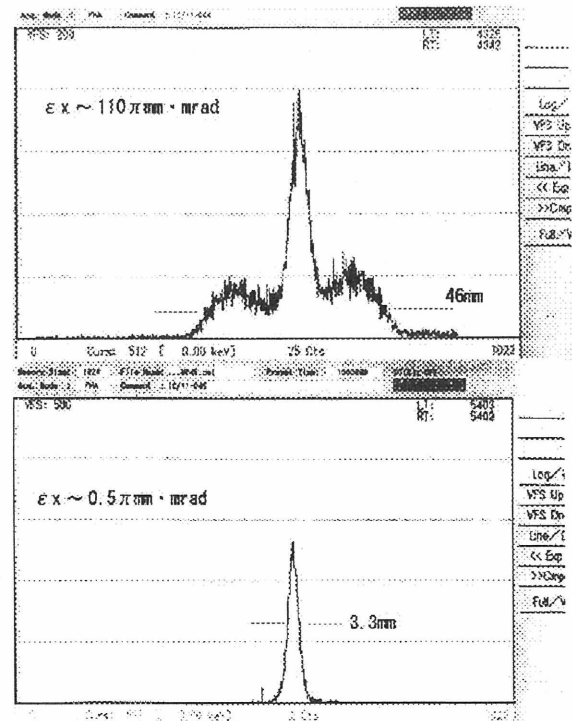


図2：ビーム冷却による水平方向プロファイルの変化。



## 2-4. 要素技術の研究開発

### (1) リングの非破壊型プロファイルモニタ

MCPを利用した非破壊型プロファイルモニタを開発した。このモニタは、残留ガスとビームとの相互作用で生じたイオンを収集しMCPで増幅してプロファイルを測定するものである。測定精度を上げるためにイオンをMCPまで輸送する電場によるプロファイルの歪みを無くするように3次元電場計算によりガイド電場を形成する電極の長さ、電極間隔および分割抵抗の値を求めた。同時に、MCPには抵抗型アノードを取り付け電荷分割法によりプロファイルを測定することで分解能を向上させている。図2の示した冷却ビームのプロファイルは本モニタを用いて得たものである。

### (2) 確率冷却のためのビッカップ電極の開発

確率冷却を効率良く行うのために、大利得、低ノイズ、広帯域周波数特性が求められる。試作ビッカップ電極の性能確認を行うためにC290MeV/nを用いてビームテストを行った。テストでは $1.7 \cdot 10^{10}$ ppp、 $3.0 \cdot 10^9$ ppp、 $4.0 \cdot 10^8$ pppのビーム強度で行ったが、 $1.7 \cdot 10^{10}$ pppの場合、他と比べて異常に大きな信号が得られた。これはビームが電極をたたいている事が原因だと想像される。また感度測定を行った結果、1.5GHz以上ではノイズしか観測されなかったが、これは信号ケーブルでの減衰が大きいと推測される。

### (3) 広帯域RF空洞の開発

T型ブリッジ全域通過網を有した無同調RF空洞の開発を行っている。本空洞は、帯域は0.3MHzから9MHzと非常に広いために、空間電荷効果を緩和したりバンチ回転を行ったりするために鋸歯状波のRFを印加できる事が大きな特徴である。これまでHe<sup>2+</sup>、C<sup>6+</sup>を使って、0.26MHzから5.3MHzまでの加速に成功している。今後、RFQからの0.8MeV/nのビームを使って8MHzまでの加速試験を予定している。

## 謝辞

本研究での加速器の運転に協力して戴いたAECの皆さんに深く感謝いたします。

<sup>a</sup> 放医研, <sup>b</sup> 千葉大, <sup>c</sup> 阪大RCNP, <sup>d</sup> 京大化研, <sup>e</sup> 理研

# 相対論的重イオンビームによる核オ कोरोコフ効果

## Nuclear Okorokov effect of heavy ions with relativistic energy

### (10P-032)

小牧研一郎<sup>a</sup>、山崎泰規<sup>a,b</sup>、東俊行<sup>c</sup>、伊藤高臣<sup>a</sup>、高林雄一<sup>a</sup>、村上健<sup>d</sup>、高田栄一<sup>d</sup>  
K. Komaki, Y. Yamazaki, T. Azuma, T. Ito, Y. Takabayashi, T. Murakami, E. Takada

#### Abstract

We have investigated several new aspects of Resonant Coherent Excitation (RCE). The RCE of 390 MeV/u hydrogen-like Ar ions from 1s to  $n = 3, 4$  and 5 states was observed by measuring the charge state distribution of transmitted ions through a Si crystal. The obtained resonance profile has a widely spread structure, which can not be explained only by the large Stark shift of high excited states in the crystal field.

We also observed the RCE of 383 MeV/u helium-like Ar ions as well as hydrogen-like Ar ions with the same energy. The results indicate that this RCE observation has a possibility to be a new method of high precision atomic spectroscopy of heavy ions.

We started an experiment for an observation of the nuclear RCE using 460 MeV/u  $^{57}\text{Fe}$  ions, and a preliminary experiment was performed.

#### 1. Purpose

Channeled ions in a crystal feel a periodic crystal field, and have a possibility to be excited, when a photon energy corresponding to a frequency of the field agrees with an excitation energy of the ion. This phenomenon is called "Okorokov effect" or "resonant coherent excitation (RCE)" [1,2]. The RCE condition for (220) planar channeling case is given by

$$E_{\text{trans}} = \frac{\gamma h \nu}{a} (\sqrt{2} k \cos \theta + l \sin \theta), \quad (k, l: \text{integer})$$

where  $E_{\text{trans}}$  is an excitation energy of the ion,  $h$  is the Planck's constant,  $\nu$  is the ion velocity,  $\gamma = 1/\sqrt{1-(v/c)^2}$ ,  $c$  is the light velocity,  $a$  is the lattice constant, and  $\theta$  is an angle between the ion velocity and the [110] axis.

The RCE from 1s to an excited state can be observed as an increase of an ionized fraction of transmitted ions, because the ionization probability from the excited states is larger compared with that from the ground state.

The purposes are summarized as follows.

1) Investigation of atomic processes of

channeled ions under the RCE condition through measurements of the charge state distribution.

2) Checking a feasibility of the RCE measurement with relativistic heavy ions as a tool for high precision atomic spectroscopy.

3) Observation of the RCE in nuclear levels, which has never been reported.

#### 2. Results

a. RCE to higher excited states

We have already succeeded in obtaining sharp resonance peaks for excitations from 1s to  $n = 2$  states using hydrogen-like  $\text{Ar}^{17+}$  ions. The results agree with the calculated energy level split of  $n = 2$  states due to the spin-orbit interaction and the Stark effect by the crystal field [3].

We tried to observe the RCE to higher excited states ( $n = 3, 4$  and 5). A charge state distribution of 390 MeV/u  $\text{Ar}^{17+}$  ions transmitted through a Si crystal was measured by a combination of a magnet and a position sensitive detector (PSD) under these RCE conditions. The fraction of survived  $\text{Ar}^{17+}$  ions for  $1s \rightarrow n = 3$  transition as a function of the tilt angle,  $\theta$ , is shown in Fig.1. The arrows in the figure indicate transition energies to  $3p_{1/2}$  and

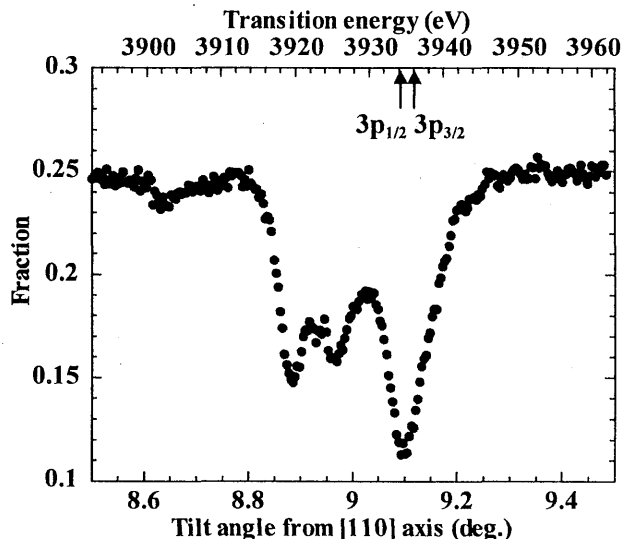


Fig.1 Survived  $\text{Ar}^{17+}$  fraction as a function of the tilt angle of the crystal around the RCE condition for  $1s \rightarrow n = 3$  transition.

$3p_{3/2}$ . Clear resonance peaks are seen, and we found that the structure does not be fully explained even if the large Stark shift of  $n = 3$  levels by the crystal field is taken into account.

#### b. RCE of helium-like ions

We extended our measurement to the RCE of helium-like ion which has two bound electrons. Using 383 MeV/u  $\text{Ar}^{16+}$  ions, we measured a charge state distribution of transmitted ions. Fig.2 shows a fraction of survived  $\text{Ar}^{16+}$  ions (full circle) as a function of the tilt angle as well as that of survived  $\text{Ar}^{17+}$  ions for  $\text{Ar}^{17+}$  incidence with the same energy (open circles). The  $2p_{3/2}$  peak skews toward the higher energy side, and  $2p_{1/2}$  peak has a doublet structure due to the Stark effect by the crystal field. On the other hand,  $2^1P$  and  $2^1S$  (or  $2^3P$ ) peaks have almost symmetric shape due to a weak Stark mixing, because of the large energy difference between  $2^1P$  and  $2^1S$  states.

A resonance peak obtained by the RCE measurement with relativistic heavy ions is so narrow that the transition energy of the ions can be determined with a high precision. A high precision spectroscopy is applied to study QED correction for atomic energy levels, e.g. 1s Lamb shift.

In our experiment, the channel plane is kept horizontal. By selecting a small angle scattering component in the vertical direction detected by the PSD, we can get a resonance profile of ions traveled near the channeled center, *i.e.* in a weak crystal field. As a result of fitting a Gaussian curve to  $2^1P$  peak, the position can be

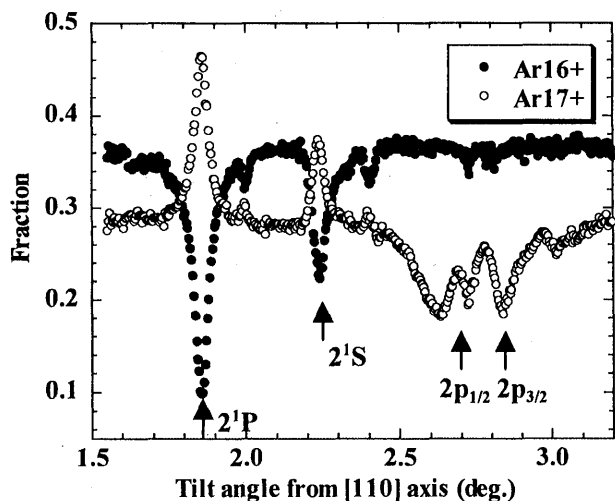


Fig.2 Fraction of survived  $\text{Ar}^{16+}$  ( $\text{Ar}^{16+}$  incidence) and  $\text{Ar}^{17+}$  ( $\text{Ar}^{17+}$  incidence) ions transmitted through a Si crystal as a function of the tilt angle of the crystal.

determined with a precision of  $\sim 0.001^\circ$ , which corresponds to  $\sim 10$  ppm for transition energy. We estimate that  $2^1P$  transition energy can be determined within a precision of several 10 ppm with a determination of the beam energy from the  $2p_{3/2}$  peak position. The detailed analysis is now in progress.

#### c. RCE in nuclear levels

We developed a parallel  $^{57}\text{Fe}$  ion beam at HIMAC. The RCE to the first excitation level of  $^{57}\text{Fe}$  nucleus (excitation energy = 14.4 keV) is realized with the energy of 460 MeV/u as  $(k,l) = (4,1)$  resonance. An excited nucleus decays with a  $\gamma$ -ray emission. If it has bound electrons, another decay channel exists, *i.e.*, bound electrons receive the excitation energy, and are emitted from the nucleus (internal conversion). Therefore, the nuclear RCE can be confirmed indirectly by a change of the charge state distribution of transmitted ions. As a preliminary experiment, we measured the charge state distribution for  $\text{Fe}^{24+}$  and  $\text{Fe}^{25+}$  ion incidences. At present, we have not obtained an evidence of the nuclear RCE because of the insufficient statistics to observe this phenomenon.

### 3. Outlook

In the next year, we are planing a practical application of high precision spectroscopy using the RCE. Si ion is one of the candidates to be used, which has never been reported as for a high precision spectroscopy.

As for the nuclear RCE measurement, we are going to develop our charge separation system. Adopting the second magnet at the downstream of the present magnet, only the nuclear RCE component can be selected, and a data with a good signal/noise ratio is expected to be obtained.

#### Reference

- [1] V. V. Okorokov, JETP Lett. **2**, 111 (1965)
- [2] S. Datz, *et al.*, Phys. Rev. Lett. **40**, 843 (1978).
- [3] T. Azuma, *et al.*, Phys. Rev. Lett, **83**, 528 (1999).

a. 東大院総合、b. 理研、c. 都立大理、  
d. 放医研重粒子

# Fundamental Study on Heavy Ion Radiography

## - Density Resolution of Heavy Ion CT Based on Reconstruction from Residual Range Distribution-

(11P034)

K. Nishimura<sup>a</sup>, S. Abe<sup>a</sup>, H. Satoh<sup>a</sup>, T. Inada<sup>a</sup>, T. Tomida<sup>a</sup>,  
Y. Futami<sup>b</sup>, T. Kanai<sup>b</sup>, K. Kawachi<sup>c</sup>, S. Tazawa<sup>d</sup>

### Abstract

To investigate the performance of the heavy ion CT system with the fluoroscopy detector and range shifter, the density resolution of the CT image were evaluated. The projection image data of the density resolution phantom were experimentally taken using the heavy ion beam of 400MeV/u <sup>12</sup>C accelerated by HIMAC. Its CT images were reconstructed from the residual range distribution obtained from the projection data by the filtered back projection method. As a result, the density resolution of the system was estimated less than 0.1 g/cm<sup>3</sup>.

### Introduction

In the effective treatment planning of heavy ion radiotherapy, it is required to obtain the accurate three-dimensional distribution of the heavy ion stopping power. Its distribution is usually calculated from x-ray CT numbers. However, the accurate distribution of stopping power is not obtained by this method because there is not the exact conversion of CT numbers to stopping powers. The heavy ion CT allows obtaining the distribution of stopping power directly according to the Bethe-Bloch equation if the residual range difference between a sample and a homogeneous reference material at each projection angle is known.

In this study, to investigate the performance of the heavy ion CT system with the fluoroscopy detector and range shifter, the density resolution of the CT image are evaluated.

### Method

The heavy ion CT system consists of a Gd<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S:Tb x-ray intensifying screen (Fuji HR-4) viewed by a CCD video camera with micro channel plate (HF4-S 100N PROXITRO-NICS) and the range shifter. The heavy ion beam used in this work is a <sup>12</sup>C beam with energy of 400MeV/u accelerated by HIMAC. In order to examine the performance of the CT system, the density resolution phantom as schematically shown in Fig.1 were used.

The phantom were rotated over 180 degree at 2.8 degree intervals and their projection images were experimentally taken for five values of range shifter thickness at each angle to obtain the residual range distribution. Projection images were recorded by CCD video camera, the NTSC signals were fed to the personal computer and they were converted to the data of 512×512 matrix size by the 8 bit A/D converter. The residual range distributions were obtained from the curves of the CCD output at each pixel versus the thickness of range shifter.

### Results and discussion

The CT images of the relative stopping power of phantoms were obtained by the filtered back projection method with Shepp-Logan filter. The reconstructed CT image is shown in Fig.2. Rods of POM, PMMA and nylon were observed in the CT image. In Table 1 are shown the density, mean pixel value and standard deviation (S.D.) of pixel value in the ROI of each rod. It is found that the density is

linear to the pixel value as shown in Fig.3. It can be shown that the density resolution at the density 1.0 g/cm<sup>3</sup> is less than 0.1 g/cm<sup>3</sup> since the density resolution is roughly given as the difference in density corresponding to two times the pixel value of S.D..

### Conclusion

The density resolution of heavy ion CT system composed of an intensifying screen viewed by a CCD

video camera and the range shifter were evaluated. The density resolution at the density 1.0 g/cm<sup>3</sup> was less than 0.1 g/cm<sup>3</sup>. The recorded image data are noisy so that the resolution of the CT system is not so sufficient in clinical applications. It is considered that the dominant noise is the thermal noise in the CCD. If the cooled CCD camera is used during data acquisition, the resolutions may be improved.

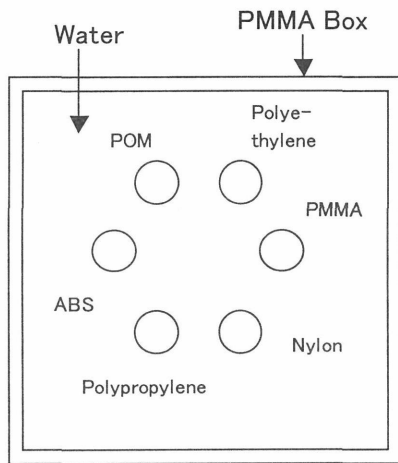


Fig.1 Horizontal cross sections of the density resolution phantoms. The phantom consists of rods made of POM, PMMA, nylon, ABS, polyethylene and polypropylene, diameters of which were 10 mm.

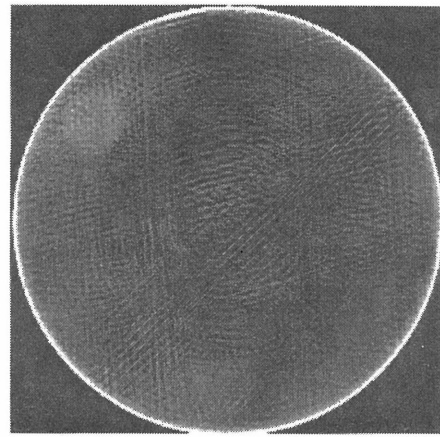


Fig.2 CT image of density resolution phantoms obtained by the filtered back projection method with Shepp-Logan filter.

Table 1 Density, mean pixel value (M.P.V.) and standard deviation (S.D.) of pixel value in the ROI of each rod.

Material	Density (g/cm <sup>3</sup> )	M.P.V.	S.D.
Polypropylene	0.92	66	106
Polyethylene	0.96	204	134
Water	1.00	117	63
ABS	1.06	264	70
Nylon	1.15	632	87
PMMA	1.21	735	109
POM	1.56	1360	199

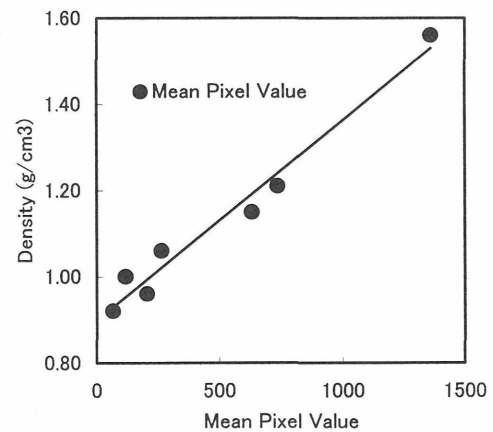


Fig.3 Relation between the density and the pixel value.

- a Ibaraki Prefectural University of Health Sciences
- b National Institute of Radiological Sciences
- c Nuclear Safety Technology Center
- d RCNST University of Tokyo

# TLDシートによる重粒子場の2次元線量分布測定の研究 Two-dimensional Dosimetry of Heavy Ion Beams with TLD Sheet (11P036)

岩田和朗<sup>a</sup>、山本勳<sup>b</sup>、中川益生<sup>c</sup>、和田俱典<sup>d</sup>、山下敬彦<sup>d</sup>、桶井一秀<sup>d</sup>、  
村上健<sup>e</sup>、金井達明<sup>e</sup>  
K. Iwata, I. Yamamoto, M. Nakagawa, T. Wada, Y. Yamasita, K. Okei,  
T. Murakami and T. Kanai

## Abstract

We have developed thermoluminescent dosimeter and its readout system as an accurate and easy 2-dimensional dosimetry for heavy particles. The LET value near the Bragg peak is high and markedly variable. Glow curve of TLD CaF<sub>2</sub>:Tm has two separated peaks, whose sensitivities are differently LET dependent. Our experiments suggest to be applicable to the estimations of 2-dimensional LET distributions near the Bragg peak with CaF<sub>2</sub>:Tm.

Another high-resolution dosimetry by exposing X-ray film with TL photons emitted from the irradiated TL sheet (BaSO<sub>4</sub>:Eu) was done for counting heavy particles. From the results, the incident angle of particles may be estimated from the shape of spot on a X-ray film or a TL sheet.

連続的にアクリル深の異なるビームを照射するため、3角柱のアクリルの1側面にTLD素子CaF<sub>2</sub>:Tm chip (3.2mm x 3.2mm x 0.9mm) を数枚隙間無く張りつけ、アクリルを通過したC線290MeV/u(10Gy)をchipに垂直照射した(図1a)。CaF<sub>2</sub>:Tmのグローカーブは、250℃付近の高温部でのメインピークは(ピーク5)、150℃付近のメインピーク(ピーク3)に比べ、LETの増加と共に顕著に高くなる[2]。2次元LET分布の算出のため、CaF<sub>2</sub>:Tmから2種類(ピーク3付近(図1b)とピーク5付近(図1c))の2次元TL分布のデータを得、これらの比を取った(図1d)。2次元深部線量分布に対応する結果が得られた。しかし、2つのCaF<sub>2</sub>:Tmが接する境界線上に過大発光による輝線が見られた(図1b, c)。ピーク3付近とピーク5付近の比を取ると、境界線上の異常な反応はかなり減少した(図1d)。結論として、境界線を除いたCaF<sub>2</sub>:Tm面上で高分解能な2次元LET分布算出の可能性が示唆された。今後、150℃付近と250℃付近のTL光子数比とLETの関数関係を他のデータより求め、2次元LET分布の算出を行うと共に、広い範囲で測定可能なTLD素子の開発を行う。

## 1. 研究の目的及び年次計画

この研究の目的は、TLDを用いて各種重粒子線場の2次元線量分布測定を正確で簡便に計測するためである。

本研究の5年目にあたる2000年は、昨年度に引き続きBragg ピーク 近傍の2次元LET分布測定の研究を行った。昨年度はLiF plate 1枚から2種類(195℃付近と250℃付近)の2次元TL分布のデータを得、2次元LET分布測定の可能性を示した[1]。本年度は、LiFに比べGlow curveのLET依存性が大きいCaF<sub>2</sub>:Tm chipを用い、2次元LET分布測定の可能性を検討した。

また、本研究の開始年度1996年より継続して研究を行っているTLシート(BaSO<sub>4</sub>:Eu)が、高分解能2次元counterとして利用可能かどうか検討した。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

### (1) CaF<sub>2</sub>:Tmによる2次元LET分布測定の見直し

### (2) TLシートによるcounterとしての検討

TLシートは数10cGy以上照射すると室温で発光し、その発光波長は375 nmでX線フィルムを感光させる[2]。このことに注目してフィルムを用いた高分解能なTLシートの読み取りを検討した。TLシートとフィルムを密着して重ね、重粒子線を照射後、フィルムを現像することにより粒子数をカウントすることができる(図2a)。実験は微弱

(faint)なペンシル状のXe線290MeV/uを用いた。現像後のフィルムはXe粒子をカウントすることができ、その結果は同時計測用プラスチックシンチレーション・カウンター(10cm x 10cm x 0.5mm)と良く一致した(図2b)。また、フィルム上のスポットは入射角が増加すると共に、円形から楕円形になりその長軸が大きくなった。このことはX線フィルムからXe粒子の入射角が推定できる。今後、Xe線以外の線種についても検討を行ってみたい。

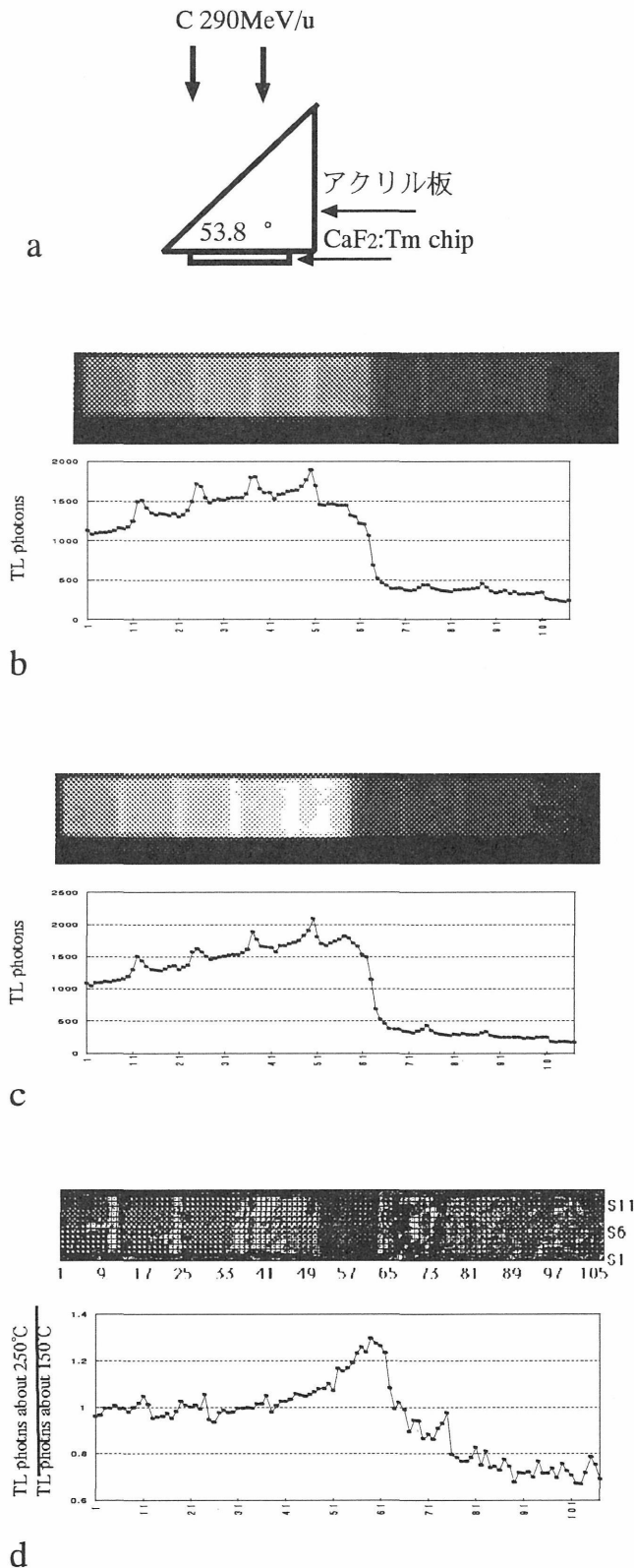
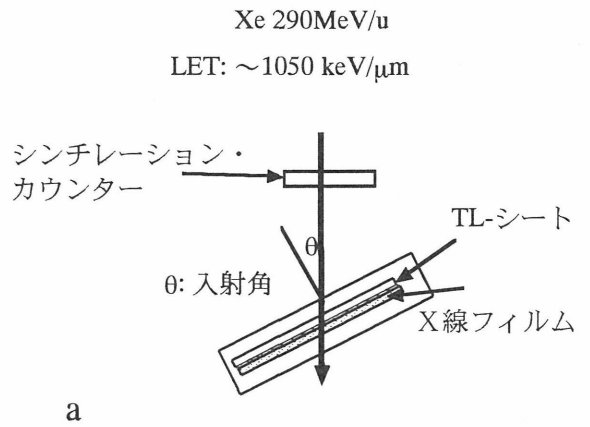
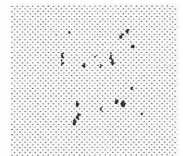


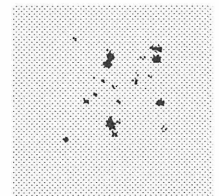
図1、a: CaF<sub>2</sub>:Tmによる2次元LET分布測定のための実験模式図  
 b: 150℃付近のTL光子分布  
 c: 250℃付近のTL光子分布  
 d: 250℃付近のTL光子数に対する150℃付近のTL光子数の比の分布



入射角: 0°  
 粒子密度:  
 23 ions/0.25 cm<sup>2</sup>



入射角: 30°  
 粒子密度:  
 32 ions/0.25 cm<sup>2</sup>



入射角: 75°  
 粒子密度: 44 ions/0.25 cm<sup>2</sup>

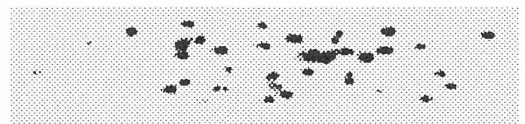


図2、TL-シートとX線フィルムによるcounter系の実験模式図(a)とX線フィルム上のXe粒子痕跡像(b)。粒子密度はシンチレーション・カウンターの結果

参考文献

[1] K. Iwata, et al., (HIMAC Expt. 11P-036), 1999 HIMAC Annual Report.  
 [2] K. Iwata, et al., *Sensor and Actuators A*, **36** 127-132, (1993).

<sup>a</sup>奈良医大・医、<sup>b</sup>岡山理科大・工、  
<sup>c</sup>岡山理科大・応物、<sup>d</sup>岡山大・理、  
<sup>e</sup>放医研・重粒子

# Light Ion Fragmentation (11P-037)

C. Zeitlin<sup>a</sup>, L. Heilbronn<sup>a</sup>, J. Miller<sup>a</sup>, T. Murakami<sup>b</sup>, A. Fukumura<sup>b</sup>, Y. Iwata<sup>b</sup>, D. Stephens<sup>c</sup>

## Abstract

We have measured fragment production near the beam axis for carbon, nitrogen, oxygen, silicon, argon, and iron beams at energies at 400 MeV/u. Additional measurements have been made at 290 MeV/u with carbon, at 600 MeV/u with neon and silicon beams, and at 230 MeV/u with a helium beam. Charged fragments and surviving primaries are identified by energy loss in a stack of silicon detectors augmented by plastic scintillators and a thick NaI detector. All data sets include runs taken behind targets composed of polyethylene, graphite, aluminum, copper, tin, and lead. Analysis of charge-changing and fragment production cross sections has been performed on the data obtained with the carbon, neon, and 600 MeV/u silicon beams. A manuscript [1] reporting the neon beam cross sections has been submitted to *Physical Review C*. Analysis of other data sets is in progress. Additional data were taken in February 2001 using the 290 and 400 MeV/u carbon beams and employing a silicon strip detector (SSD) in order to directly measure fragment multiplicities and angular distributions.

## Background

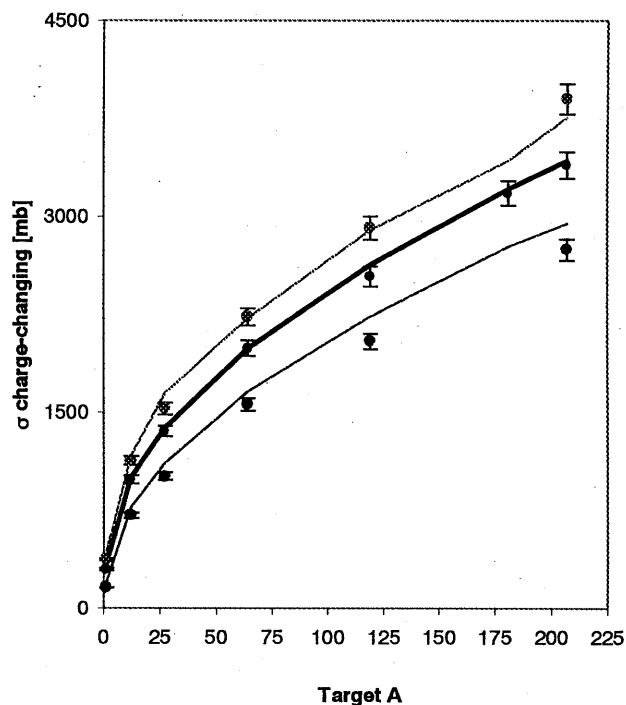
This is the fifth in an ongoing series of measurements of nuclear fragmentation in elemental and thick composite targets. The principal application is to the study of the effects of the nuclear component of the galactic cosmic radiation (GCR) on humans and spacecraft. An intensive effort is under way to model radiation interactions in matter, in order to design adequate shielding and to estimate the radiation risks to humans in space. In order for the models to have the desired accuracy and precision, an extensive data base of nuclear interaction cross sections is needed.

## Experiment

The detection system consists of a stack of silicon detectors, augmented by plastic scintillators and a thick sodium iodide detector. Most recently, a double-sided silicon strip detector has been added to the system. The wide range of beams and targets for which we have data will make it possible for us to report on the systematics of fragmentation as a function of the beam ion's mass, target mass, and fragment charge. We carefully choose where the detectors are placed, so that they subtend certain specific acceptance angles. In the older data sets, we can use the cross sections obtained at different acceptance angles as indirect measurements of fragment angular distributions. The data taken with the SSD will allow us to verify these measurements for the carbon beams, and in future runs we expect to use the SSD to enhance our analysis of the data already taken with other beams.

Starting with the 1999 run, our detector system has been used in collaboration with Expt. 11P-065 [2,3], where the response of a tissue-equivalent proportional counter (TEPC) is measured as a function of the position of the incident ion. Our detector system is re-configured for these runs so that it measures the position and trajectory of ions before and after they pass through the TEPC.

Recent efforts have concentrated on analysis of carbon, neon, and silicon data. Figure 1 shows the charge-changing cross section as a function of target mass obtained for 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  (in blue), 600 MeV/u  $^{20}\text{Ne}$  beam (black), and 600 MeV/u  $^{28}\text{Si}$  (red), in all cases using data from 1998. Calculated cross sections from the NUCFRG2 model [4] are shown as curves, the data are shown with 3% errors that are dominated

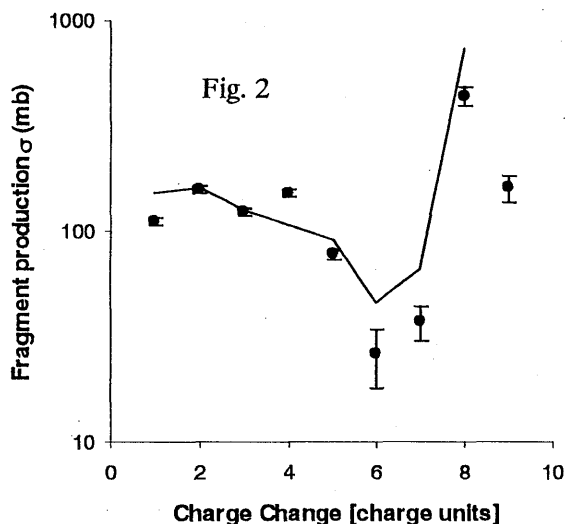


by systematic uncertainties in the data analysis. The measured cross sections are in good agreement with model predictions except for the C beam at high target masses.

Figure 2 (below) shows fragment production cross sections for the 600 MeV/u Ne on an aluminum target, with calculated cross sections again from NUCFRG2. Several features of this plot bear discussion. First, we note that although previous measurements of Ne cross sections have been made [5, 6], none of the fragment cross sections shown here have been reported in the earlier articles. Fragment cross sections for carbon and hydrogen targets have been reported [5], but only for fragment Z between 5 and 9. We are able to report the fragment cross sections for many more target



materials, and for all materials used, we report new cross sections for fragment charges from 1 to 4. The data in Fig. 2 are taken from Ref. 1.

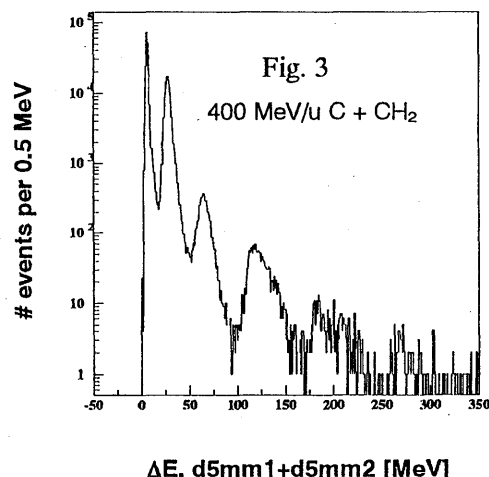


The fragment cross sections in Fig. 2 clearly show enhanced production of even-Z fragments (except for charge 4), as has been observed in other systems; see, for example, [7]. The charge 4 cross section (charge change 6) is suppressed, due to the instantaneous decays of any  $^8\text{Be}$  fragments. In most systems, the fragment with the largest cross section is one unit of charge below the primary; this is not the case with the Ne beam, and the cross section is substantially below the prediction of the model. NUCFRG2 does not model the details correctly, although it roughly approximates the data.

Similar deficiencies in NUCFRG2 and other theoretical models are seen when comparing to the measured cross sections for C. Preparation of a manuscript reporting the 290 MeV/u and 400 MeV/u carbon fragmentation cross sections has been mostly completed but the final draft has been delayed so that we can include the newest data obtained with the strip detector, an example of which is shown below. This manuscript will be submitted to *Physical Review C*.

The most difficult part of the analysis of C beam data concerns the separation of events containing a Li fragment (charge 3) from events containing two He fragments. In a silicon detector, the signal is proportional to the sum of the square of the charges of the detected particles, so that these two types of events ( $Z^2 = 9, 8$  respectively) are difficult to distinguish. Further, the detection of pairs of He fragments should be common, from two sources: (1) direct breakup of C to three He fragments, with one of the fragments outside the detector acceptance, and (2) production of  $^8\text{Be}$ , often with a single  $^4\text{He}$ , in which the  $^8\text{Be}$  then decays into two more  $^4\text{He}$  fragments. With the detectors used in the  $0^\circ$  1997-98 C beam runs, the separation of the two types of events can be done indirectly on a statistical basis by looking at spectra obtained at varying acceptance angles and using an acceptance model to interpret the differences. We can also make use of the data obtained with the detectors placed off-axis ( $5^\circ, 10^\circ$ ) to measure the differential cross sections ( $d\sigma/d\Omega$ ); these can be integrated to obtain total production cross sections for Li and Be

fragments. Figure 3 shows a typical spectrum obtained at  $5^\circ$ . The most prominent peak is for H fragments, the next for He, etc. In the integration of the differential cross sections, one must make many assumptions, so that this method leaves much room for improvement.



In Figure 4 (next page), we show preliminary data from the SSD that gives an indication of how we will extract the Li cross sections. These have not been reported in the literature to date, presumably because of the difficulties in separating the Li cross sections from the two-He background. Fig. 4a shows a scatter plot of events obtained with the HIMAC 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  beam incident on a  $2.85 \text{ g cm}^{-2}$   $\text{CH}_2$  target. The horizontal axis is the pulse height in a position-sensitive detector (Y2) placed just downstream of the SSD, the vertical axis is the pulse height in a single strip of the SSD (strip y9, near the center of the SSD). Events in which the SSD strip was not hit have been excluded. Along the  $45^\circ$  line, dense clusters of events can be seen, corresponding to charge 6 (upper right corner), charge 5, etc. One can also see two clusters of events (outlined with approximately rectangular contours) in the range of pulse height in Y2 from about 150 to 300 ADC counts. The cluster with larger pulse height in y9 is shifted to slightly higher values of pulse height in Y2. These events are likely due to Li fragments; the cluster below it is due to events in which Y2 is hit by two He fragments in coincidence, but with only one of the He ions having hit strip y9. The other plots in Fig. 4 are: (4b) a histogram of pulse height in Y2 for two-He events; (4c) a histogram of Y2 for the Li events; (4d) overlay of the 4b and 4c histograms, showing that it would be impossible to separate the two kinds of events based simply on pulse height in Y2.

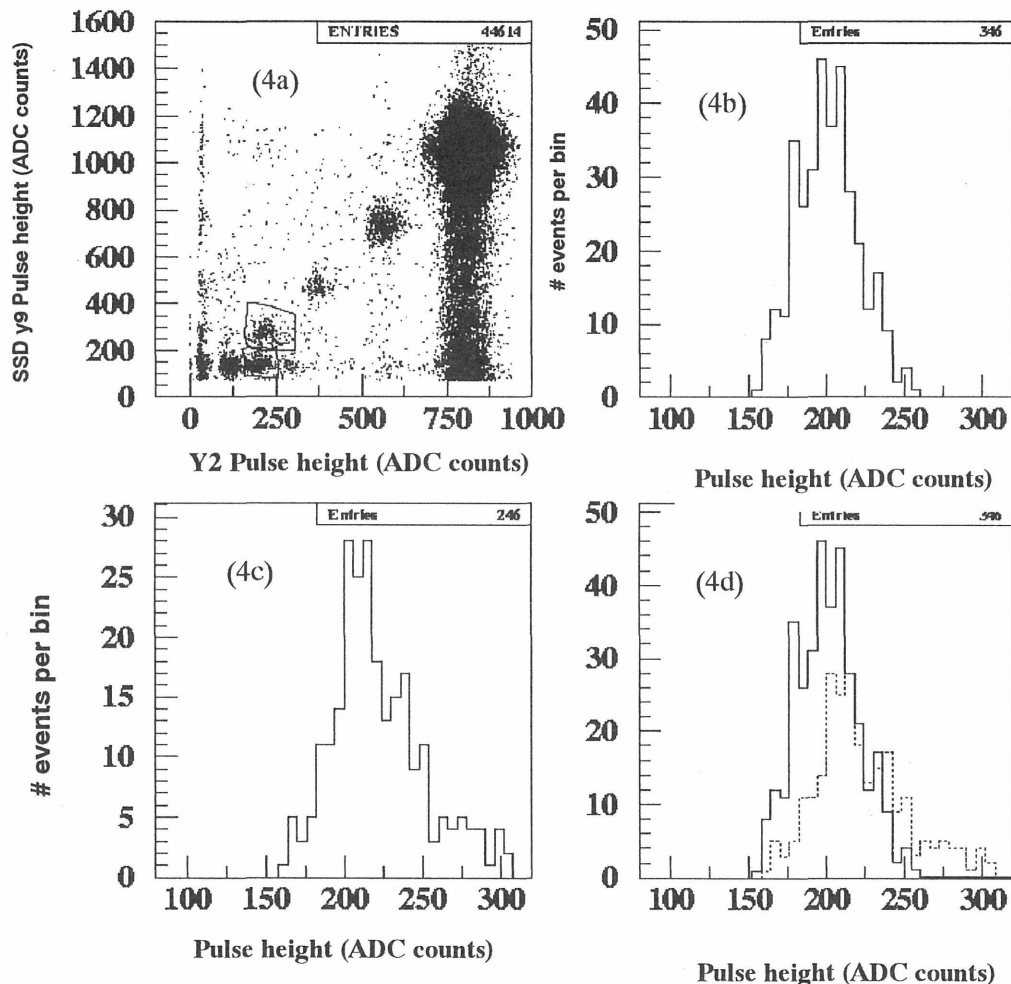
#### Future Plans

The data acquired so far will enable us to fill large gaps in the light ion fragmentation database. However, much work is still needed to finish the cross section analyses and publish the results. We will continue to analyze these data, including the newly obtained data with the SSD. We will also continue our collaboration with Expt. P-065 on measuring the response of a TEPC to heavy charged particles. A future measurement is also planned for May 2001, running in a complementary mode with the primary experiment, P-120, which measures the production of

neutrons with some of the same beams we have used for the charged-fragment measurements (for example, 600 MeV/u  $^{20}\text{Ne}$ ). Silicon detectors will be placed in pairs at selected angles (probably  $2^\circ$ ,  $4^\circ$ ,  $6^\circ$ ,  $10^\circ$  and  $20^\circ$ ). These data will help resolve some of the ambiguities in particle identification that limit the accuracy of the cross sections presented in Ref. 1.

[5] W. R. Webber, J. C. Kish and D. A. Schrier, *Phys. Rev. C* **41**, 533 (1990).

Figure 4



## References

[1] C. Zeitlin et al., Fragmentation Cross Sections of 600 MeV/nucleon  $^{20}\text{Ne}$  on Elemental Targets, LBNL-45771 preprint (Nov. 2000), submitted to *Phys. Rev. C*.

[2] T. Borak, et al., (HIMAC Expt. 10P-065), 1999 HIMAC Annual Report.

[3] S.E. Rademacher, T.B. Borak, C. Zeitlin, L. Heilbronn and J. Miller, Wall effects observed in Tissue-Equivalent Proportional Counters from 1.05 GeV/nucleon Iron-56 particles, *Radiat. Res.* **149** 387, (1998).

[4] J.W. Wilson, J.L. Shinn, L.W. Townsend, R.K. Tripathi, F.F. Badavi and S.Y. Chun, NUCFRG2: A semiempirical nuclear fragmentation model. *Nucl. Instr. and Meth. B* **94** 95, (1994).

[6] A. Fukumra, T. Hiraoka, T. Tomitani, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, T. Kohno, and T. Nakamura, in JAERI-Conf 96-008, Proceedings of the 1995 Symposium on Nuclear Data, 248 (1996).

[7] C. Zeitlin et al., Heavy fragment production cross sections from 1.05-GeV/nucleon Fe-56 in C, Al, Cu, Pb, and CH-2 targets, *Phys. Rev. C* **56**, 388 (1997).

<sup>a</sup>Lawrence Berkeley National Laboratory

<sup>b</sup>National Institute of Radiological Sciences

<sup>c</sup>University of Tennessee, Knoxville

# α-アラニンおよび N アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出

## L-α-アラニン重水素化物の重粒子線照射

### Radical formation for irradiated α-alanine and N-Acetylalanine with heavy ion beams Partially deuterated L-α-alanine irradiated with heavy ion beams

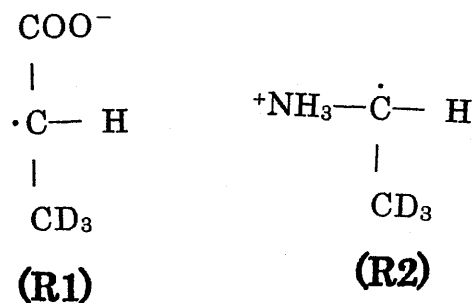
(11P038)

峯岸安津子<sup>a</sup>, 平出 功<sup>b</sup>, 高木伸司<sup>b</sup>, 天野 力<sup>b</sup>, 村上 健<sup>c</sup>, 金井達明<sup>c</sup>, 古澤佳也<sup>d</sup>, 岩田佳之<sup>e</sup>.  
A. Minegishi, I. Hiraide, S. Takagi, C. Amano, T. Murakami, T. Kanai, Y. Furusawa and Y. Iwata

#### Abstract

The characteristics of irradiation with heavy ion-beams were investigated using X-band ESR spectroscopy for a polycrystalline powder of partially deuterated L-α-alanine, L-α-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> (abbr.d<sub>3</sub>). The main radicals at room temperature were the deamino radical (R1) and the decarboxyl radical (R2), which were assigned by us last year. The G-value of radical formation was affected by the temperature change of the irradiation. The G-value in the case of C 290MeV/u was 4.3 (from 77K to 140K), gradually up to 9.5 (300K) then down to 6.5 (440K). Irradiations of d<sub>3</sub> at 77K~320K were also performed with the following beams: He 150MeV/u, C 400MeV/u, Ne 230MeV/u, Ne 400 MeV/u, Si 490MeV/u, and Ar 550MeV/u. The G change with the temperature of irradiation showed a similar tendency for the beams mentioned above as that with C 290MeV/u. The magnitudes of the G-values, however, depended on the LET of ion beams at the same temperature of irradiation, less G with a bigger LET. The above ion beams gave the same spectral shapes of ESR at the same irradiation temperatures. D for H exchange was observed at the α-H of radicals R1 and R2 above 270K: not only D for H, but also H for D exchange seemed to be occurred at several positions in the radicals above 400K. Along the Bragg curves the irradiation of d<sub>3</sub> at room temperature was carried out with C 290, He 150, Ne 230 and Si 490 MeV/n. The G-value decreased along with an increase in the penetrated depth of the beams (increase in dose-averaged LET). The spectral shape of ESR alternated with the increasing entered depth, especially at the Bragg peak, except in the case of He 150 MeV/u.

【緒言】生体関連物質であるアミノ酸への放射線照射効果の研究は基礎的な観点から重要であり、必須アミノ酸の一つである L-α-生体照射のアラニンに対する X, γ 線照射の研究はこれまで、とりわけ多く行われてきた。最近まで、α-アラニンを放射線照射して生成するラジカルは安定な脱アミノラジカル一種類とされ、シグナル自体が非常に安定なためにアラニン線量計としても用いられている。しかし近年「一種類のラジカル」という点に疑問がもたれ、種々検討が行われている。1997年には X-線照射した L-α-アラニン単結晶の ENDOR による解析から第二のラジカルとして脱α-水素ラジカルの生成が報告された<sup>1)</sup>。しかし、我々はこれまでの HIMAC にける研究で、290MeV/u <sup>12</sup>C イオンビームを照射した重水素化 α-アラニン (L-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> 略 d<sub>3</sub>) の X-band ESR の解析から、(R1)脱アミノラジカルおよび (R2)「アミノ基と α-水素を持つラジカル (脱カルボキシルラジカル)」が α-アラニンの主な室温ラジカルであることを明らかにした<sup>2)</sup>。



L-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> の室温ラジカル R1、R2 は 270K 以上で各 α-H の D 交換が起きはじめ、照射時の温度センサーとしても情報が得られる。

昨年度および本年度は、d<sub>3</sub> を 290MeV/u <sup>12</sup>C イ

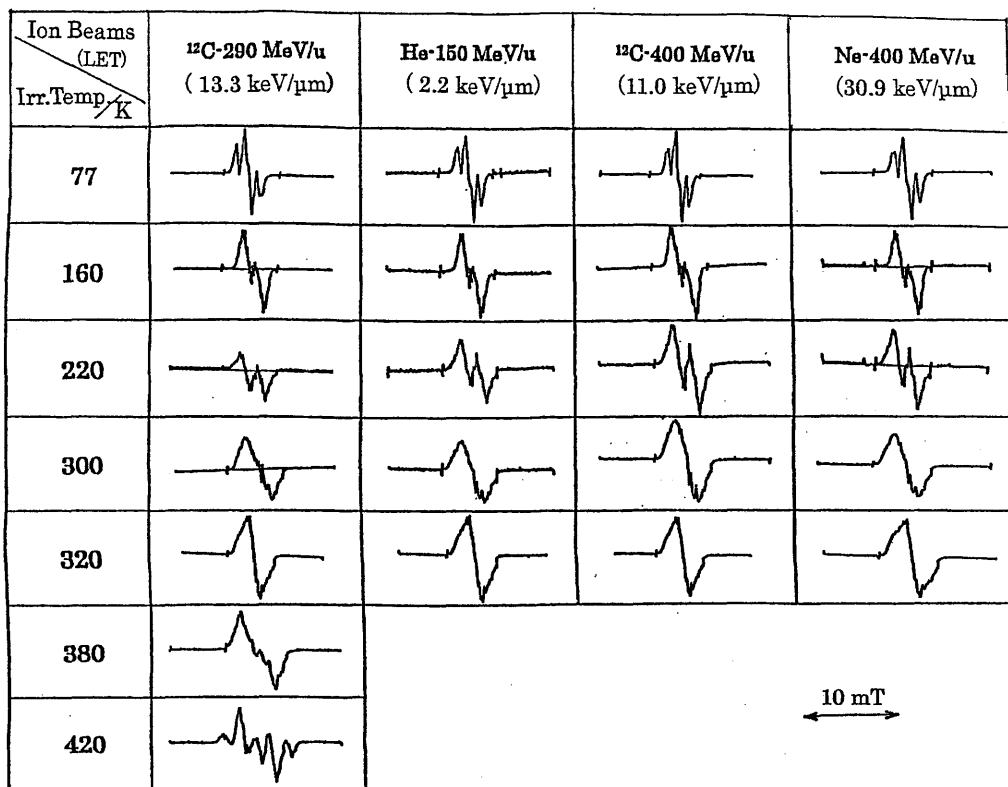
a 神奈川大 総合理研

b 神奈川大 理学部

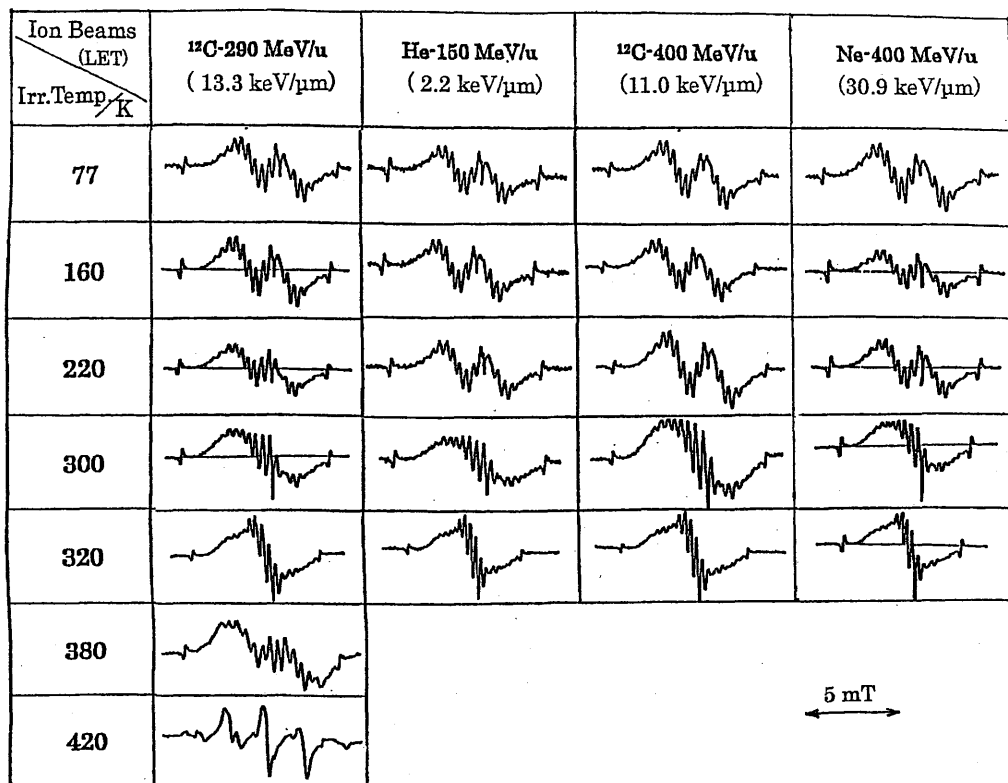
c 放医研重粒子 物理・工学研究部

d 放医研 国際宇宙放射線医学研究センター

**Fig.1.** ESR(77K) spectra of L-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> (abbr. d<sub>3</sub>) irradiated with ion beams at various irradiation temperatures.



**Fig.2.** ESR(RT) spectra of L-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> (abbr. d<sub>3</sub>) irradiated with ion beams at various irradiation temperatures.



オンビームを主とした照射を行い、照射温度効果 (95-440K) および Bragg curve の各位置における変化を検討した。又、異なる重粒子線による同様の実験を試み、線質効果の検討を行った。これらの結果を報告する。

**【実験】** L-alanine-3,3,3-d<sub>3</sub> (略 **d3**、ISOTEC 社製) の微結晶粉末 0.1g を内径 4mm の熔融石英製 ESR 試料管に脱気封管したものを照射した。重粒子線照射は HIMAC の生物照射室で行い、照射粒子は C290MeV/u を中心に、He 150MeV/u, C 400MeV/u, Ne230MeV/u, Ne400MeV/u, Si490 MeV/u, Ar550MeV/u の各ビームを用いた。照射線量はいずれも Bragg Curve 入口の位置において、C290MeV/u, C400MeV/u, Ne 400MeV/u が 300Gy, Ne 230MeV/u は 250Gy, He150MeV/u は 150Gy, Si 490MeV/u, Ar550meV/u は 100Gy とした。照射温度変化は 95K-310K については「低温温度可変照射装置」を用い、300-440K 照射は「高温部温度可変照射装置」を用いて行った。又、イオンビームの通過する PMMA (poly-methyl metacrylate) の厚さ (粒子の進入の深さ) を変え、Bragg curve と ESR 波形、G 値との関連を検討した。照射ビームは He 150MeV/u C290MeV/u, Ne400MeV/u, Si490MeV/u である。照射した試料はいずれも直ちに液体窒素中で保存し、77K 及び室温の X-band ESR を測定した。ラジカル数(スピン数) の定量はカーボン コールを標準物質として室温 ESR スペクトルの二重積分より求めた。

## 【結果と考察】

### I. ESR スペクトル波形

照射粒子進入深さ 数mm の位置において照射温度(77K-440K)で照射した **d3** を 77K で測定した ESR スペクトル (略 ESR(77K)) を **Fig.1** に、室温で測定した ESR スペクトル (略 ESR(RT)) を **Fig.2** に示す。照射重粒子は C290MeV/u のほか Ne 400MeV/u, C 400MeV/u, He 150MeV/u を代表例としてあげた。各照射温度での波形は照射重粒子の種類によって殆ど変わらない。

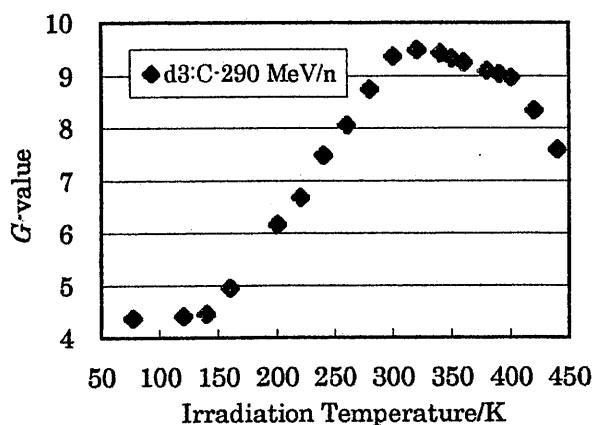
**Fig.1** において、照射温度 77K に代表される低温照射(77k~140k)の ESR(77K)はイオンラジカルによるものである。160-180K 照射の ESR(7K)は **R1**, **R2** の前駆ラジカル(未同定)、200K 以上の ESR(77K)波形は **R1**, **R2** のメチル基の回転が止まった状態のスペクトルである。

**Fig.2** の ESR(RT)は、① 分離中約 0.4mT の細かいシグナル部分 (**R1**)、② 巾広いシグナル部分 (**R2**) からなる。273K 以上の照射温度では、**R1**

**R2** の  $\alpha$ -水素の重水素化 (HD 交換) による波形変化が徐々現れ、400K 以上ではラジカル内の種々の位置での HD 及び DH 交換が起きたものと推定される。

### II. G 値の温度依存性

C290MeV/u 照射した **d3** に生成したラジカルの G 値 (照射エネルギー100eV により照射試料 1g 中に生成するラジカルの個数) が照射温度により変化する様を **Fig.3** に示す。



**Fig.3.** Effect of irradiation temperature change on G-value of radical formation in **d3**.

このような G 値の変動は重粒子線により生じたイオンラジカル (anionic radical と cationic radical) の再結合と、イオンラジカルから **R1**, **R2** への変換の温度依存性の双方に基くと推定される。140K まではイオン化により生じたイオンラジカル間の距離が遠く再結合を免れたものが初期生成ラジカルとして安定に存在するために、G 値が一定になる。この温度領域での室温ラジカルへの変換は起きない。しかし 160K を超えるとイオンラジカルは安定に存在する事が出来ず、再結合とラジカル変換の競争反応がおこる。各イオンラジカルのラジカル変換速度が温度の上昇に伴い速くなるため、それまで再結合出来得る距離にあったイオンラジカルまでがラジカル変換し、G 値が増加するものと考えられる。400K 以上での G 値の減少は高温のためにラジカルが壊れたものと解釈される。

### III. 重粒子線の線質効果

**d3** 試料へ He150MeV/u, C290MeV/u, C400 MeV/u, Ne230MeV/u, Ne400MeV/u, Si 490MeV/u, Ar550meV/u の各イオンビームを 77K~330K で照射し、重粒子線の線質効果について検討した。

Fig.1 および Fig.2 に見られる様に各照射温度における ESR スペクトル波形は照射重粒子とも同じである。しかし、ラジカル生成 G 値については Fig.4 に示す様に変化が認められた。

ラジカル生成 G 値の照射温度に対する挙動はどのイオンビーム照射においても同一傾向を示したが、同一照射温度で比較すると、粒子の LET が大きい程、ラジカル生成 G 値は小さくなった。これはイオンビームによる LET が大な程、粒子が試料を通過する近傍で高密度のイオン化が生じ、そのためにイオンラジカルの再結合の割合が増加して G 値が減少したものと考えられる。また、LET の増加に伴う高温のコア半径増大による直接的なラジカル消滅の増加も一因として考えられる。

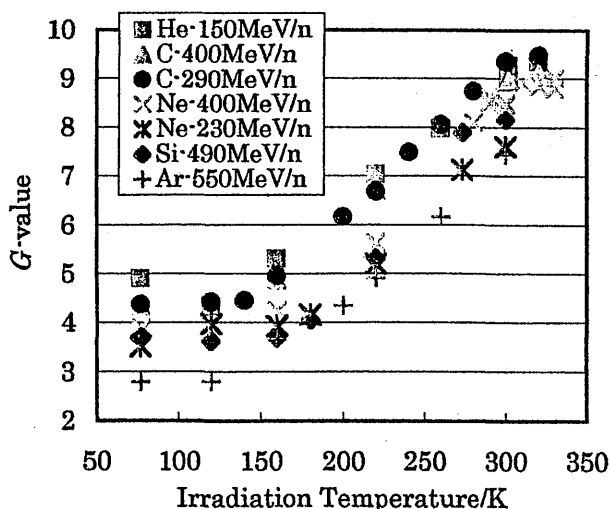


Fig.4. Effect of irradiation temperature change adjusted on G-value of radical formation in d3 with various ion-beams

### III. Bragg curve とラジカル生成

イオンビームの通過する遮蔽板(PMMA)の厚さ(進入の深さ)を変え室温で d3 を照射した C290MeV/u, Ne230MeV/u, Si490MeV/u, の照射では、Bragg curve の入口と Bragg peak で波形に相違が認められた (Fig. 5)。しかし He150MeV/u 照射ではビーム進入の深さ増加による ESR(RT)波形の変化は殆ど認められなかった。たとえば C290MeV/u の PMMA 進入深さに伴う核碎片が明らかにされており、C290MeV/u、等の大きな重粒子の場合、核碎片に起因する重粒子トラック近傍の局所的な温度上昇が特に Bragg Peak 近傍で大きくなり、波形の変化をもたらしたものと考えられる。

各ビームの Bragg curve に沿った d3 の室温照射のラジカル生成 G 値を dose averaged LET

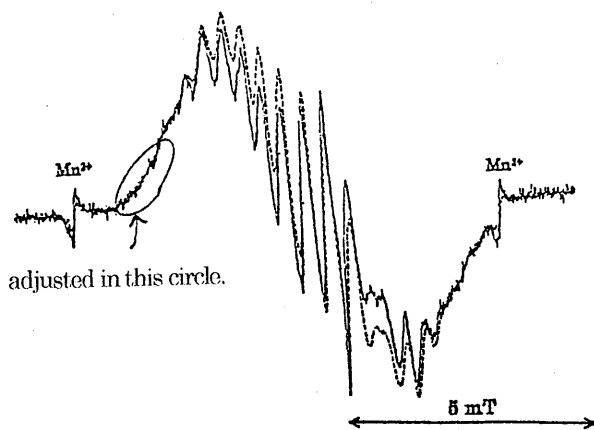


Fig.5 Comparison between ESR(RT) spectra of d3 irradiated at the entrance and at near-Bragg peak with C290 MeV/u.

— ; at the entrance of Bragg curve (LET=13 keV/μm)  
 - - - ; near the Bragg curve (LET=280 keV/μm)

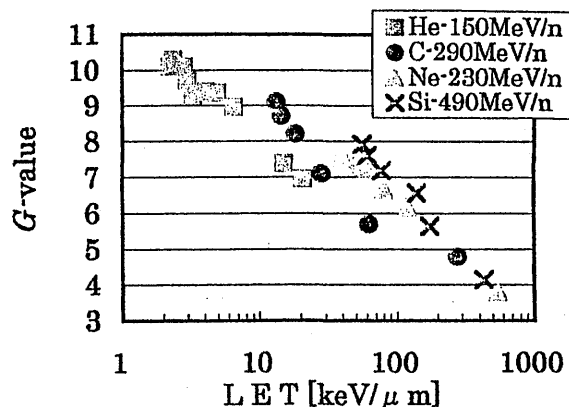


Fig.6. LET-effect on the G-values of radical formation along the Bragg curves.

に対してプロットした結果を Fig.6 に示す。LET の増加に伴い G 値は減少する。減少の理由は II に述べたように、LET が大なほど粒子が試料を通過する近傍で高密度のイオン化が生じ、イオンラジカルの再結合の割合が増加して G 値の減少をきたすと考えられる。II の室温に近い照射温度の G 値は Fig.6 の LET-G 値のベルト上に乗る。

IV. これまでの結果から d3 の重粒子線照射のラジカル生成の機構を推定した。

- 1) E.Sagstuen, E.O.Hole, S.R.Haugedal and W.H.Nelson, J.Phys.Chem.A, 101, 9763 (1997).
- 2) 松藤成弘, 井達明, 河野俊之, 福村明史, 駒見英貴 茂 「治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究」 NIRS-M-137, HIMAC-025, 200

## 重粒子線と高密度プラズマの相互作用

### Interaction of Heavy Ions with High-Density Plasmas

(10P043)

小川雅生、長谷川純、坂井孝司、横谷昇、吉田昌弘、小島桃子

M. Ogawa, J. Hasegawa, K. Sakai, N. Yokoya, M. Yoshida, M. Kojima

#### Abstract

Energy loss of 6 MeV/u Fe ions in Z-pinch helium plasma has been measured as a function of initial gas pressure. The plasma density was increased in this study compared to the previous experiment. Charge states of incident Fe ions were varied between 21 and 25 to observe the effect of ion charge state in the stopping process.

#### 1 はじめに

重イオンの高温物質すなわちプラズマに対する阻止能が常温物質に対するものに比べてどの様に変化するかを調べることは重イオン加速器技術や重イオン核融合の基礎物理として重要である。今年度の研究では標的となるプラズマの密度を従来よりも高くした。Zピンチ過程ではプラズマの密度、温度が刻々と変化するが、そうした状態が変動する標的に対するエネルギー損失(阻止能)が理論とどこまで比較することができるかを追求する。HIMACのAlvarez線形加速器の出力ビームは、エネルギーを固定しても種々の荷電状態を選ぶことができるという特長を活かして、エネルギー損失を荷電状態の関数として測定する。

#### 2 実験装置

ヘリウムのプラズマ標的はZピンチ放電により生成される。この標的は基本的にはガス標的であるので、大排気量のメカニカルブースターポンプとターボ分子ポンプを用いて差動排気される。石英製の放電管は長さが15 cm、内径が31 mmである。放電管の両端を挟む放電電極は直径2 mmもアパーチャーを備える。主放電にはギャップスイッチを用いているが、このスイッチのジッターを少なくするために、充電電圧を分圧して放電管に印加し、予備グロー放電を行った。放

電プラズマの診断は東京工業大学において行った。Zピンチプラズマの時間変化を見るために高速フレーミング写真を撮影し、第1ピンチの時刻付近ではZ軸上に一様なプラズマが生成されることを確認した。プラズマの電子密度はHeII( $\lambda = 468.6$  nm)線のStark幅から時間の関数として $10^{18}$  cm<sup>-3</sup>のオーダーの値が測定された。プラズマの電子温度はHeII線(468.6 nm)とHeI線(587.6 nm)の強度比から求められた。プラズマの動特性を1次元のMHDコードを用いて調べたが、その結果によれば電子密度の半径方向の変化は従来の計算で得たものよりも大きなものであった。この計算と比較できる精密な位置分解したプラズマ診断を行うことが宿題である。

エネルギー損失は飛行時間法により計測された。プラズマ標的を出たビームは3.8 mの飛行後、金フォイルに入射する。そこで生成される2次電子をMCP(Micro Channel Plate)検出器により捕らわれた。標的通過後のビームを金フォイルに収束させるために4重極電磁石が利用された。飛行時間測定にスタート検出器は用いず、加速器のRF信号を参照信号とした。MCP信号、RF信号、放電電流、ビームピックアップ信号は2台のデジタルオシロスコープにより記録された。帯域が1 GHzの高速オシロスコープは時間拡大した計測に、中速オシロスコープは広い時間幅の傾向を計測するために利用された。放電開始からの時刻の関数として測定を行うために、記録のタイミングはデジタルパルサーにより制御された。

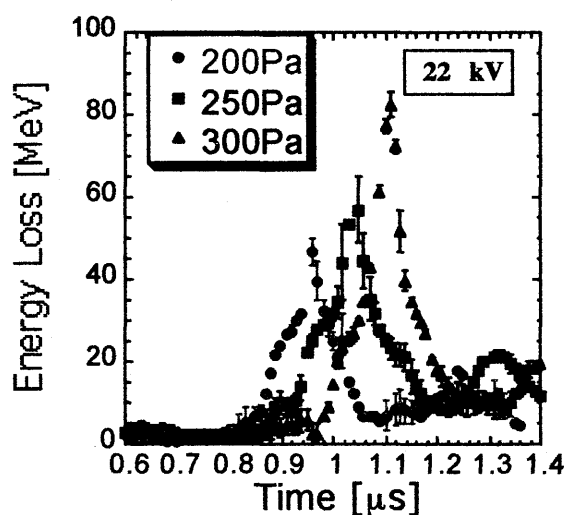
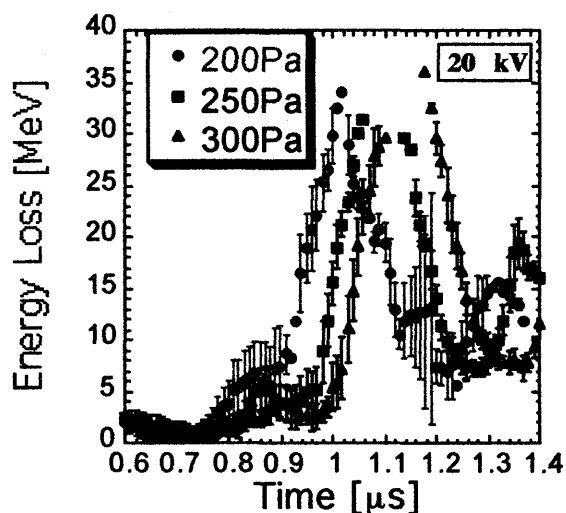
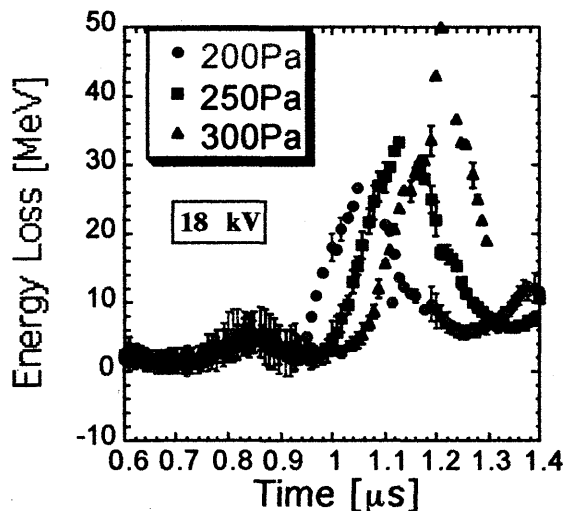
測定に用いたビームはエネルギーが6 MeV/uの<sup>56</sup>Feである。予備放電回路を改良したにも関わらず、放電には100 ns

オーダーのジッターが残った。そのために、何度も放電を繰り返すことが必要であり、目的のタイミングを満足するものをデータとして残した。プラズマ条件およびビーム荷電状態をパラメーターとした測定を行った。測定パラメーターを表に示す。なお、常温のアルゴンガス標的についても  $^{56}\text{Fe}$  ビーム (6 MeV/u, 21+, 23+, 25+, 4.3 MeV/u, 23+) を用いてエネルギー損失を測定した。4.3 MeV/u のビームをプラズマに入射する試験ではプラズマのレンズ効果のせい、十分な信号を得ることができなかった。

ガス圧 (Pa)	充電電圧 (kV)	Fe イオン荷電状態
200	18	21
250	20	23
300	22	25

### 3 結果

2000年7月のマシンタイムでは測定に不備があった。12月のマシンタイムでは沢山の貴重なデータを得ることができた。しかし、解析を行う時間が十分でなかったためエネルギー損失を阻止能に変換し、実験で得られた阻止能を理論と比較検討することが間に合わなかった。下にコンデンサー充電電圧が 18, 20, 22 kV の場合に、初期ガス圧が 200, 250, 300 Pa に対するエネルギー損失のデータを示す。まず、いずれの場合も最初のピンチ過程を通してエネルギー損失が測定されている。すなわちプラズマレンズ効果の影響を余り受けていない。次に、充電電圧が上昇するにつれて電子密度の時間変化がシャープになるが、それに対応してエネルギー損失の時間分布も狭くなっている。実際に Fe ビームが通過する位置での標的の密度分布を正確に評価しなければ、阻止能を引き出すことができない。今後は MULTI-Z コードによるシミュレーションと分光計測によるプラズマ診断の解析を進め、実験データの解釈ができるようする。





# 高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究

Ionization of atomic and molecular targets in energetic fully stripped-ion impact  
(12P-045)

松尾 崇<sup>a</sup>、河野俊之<sup>b</sup>、大野由美子<sup>b</sup>、衣川裕人<sup>c</sup>、北川敦志<sup>d</sup>、村上 健<sup>d</sup>

T. Matsuo, T. Kohno, Y. Ohno, H. Kinugawa, A. Kitagawa, and T. Murakami.

## Abstract

Partial ionization cross sections in collisions of 6 MeV/amu bare heavy ions with Kr and Xe were measured using a secondary ion mass spectrometer. The most prominent product is the singly charged ion, and high charge ions (up to 25+) were also yielded with remarkable intensities especially in Ar<sup>18+</sup> impact. Two theoretical model were compared with the present results. However, the agreement was poor in both Kr and Xe. The effect of electron correlation in Kr and Xe, and inner shell vacancy production followed by Auger process might account for the discrepancy between the theory and experiment.

## 1. Introduction

Fast highly charged-ion impact is known to be an efficient method to produce slow recoil ions in high charge states. Besides the interest of multiple ionization as one of basic collision processes, ionization cross section data are necessary for various gases in order to understand the energy deposition in biological cells and energy transfer in gases used in dosimetry. The present study was intended to provide reliable cross section data for the ionization as well as to get insight into ionization mechanisms in energetic heavy ion impact.

## 2. Method

In the present study, 6 MeV/amu-He<sup>2+</sup>, -C<sup>6+</sup>, -Ne<sup>10+</sup>, and Ar<sup>18+</sup> ions were used as projectiles and Kr and Xe as targets. The projectile beam was collimated and focussed onto the target gas effused from a nozzle. Secondary ions created in the collisions were extracted from the collision region by an electric field (200V/cm) between two parallel electrodes, and analyzed with a double focusing sector type magnet. The analyzed ions were detected by a secondary electron multiplier (Channeltron). The partial ionization cross sections were determined from measured relative intensities of secondary ions together with the absolute gross ionization cross sections measured in the previous experiment<sup>1)</sup>.

## 3. Results and discussion

Figure 1 shows an example of the mass/charge spectra in C<sup>6+</sup> + Xe collisions. The secondary ion spectra are characterized by the most prominent peak of singly charged ion and also peaks for high charge ions. The peak intensities were determined by fitting the Gaussian to each peak profile.

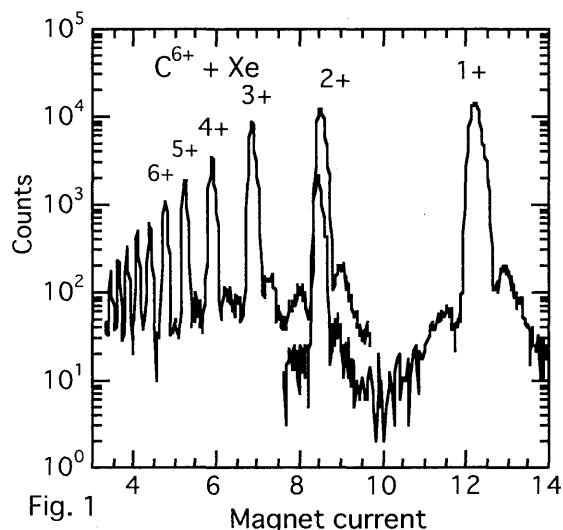


Fig. 1

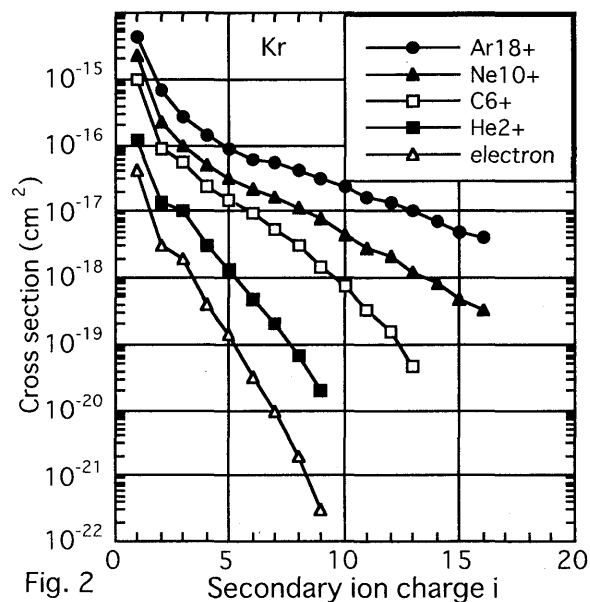


Fig. 2

The obtained partial ionization cross sections for Kr and Xe are graphically represented in Figs. 2 and 3, respectively, where the cross section in 3keV-electron impact is also given for comparison. As can be noted, the yields of secondary ions

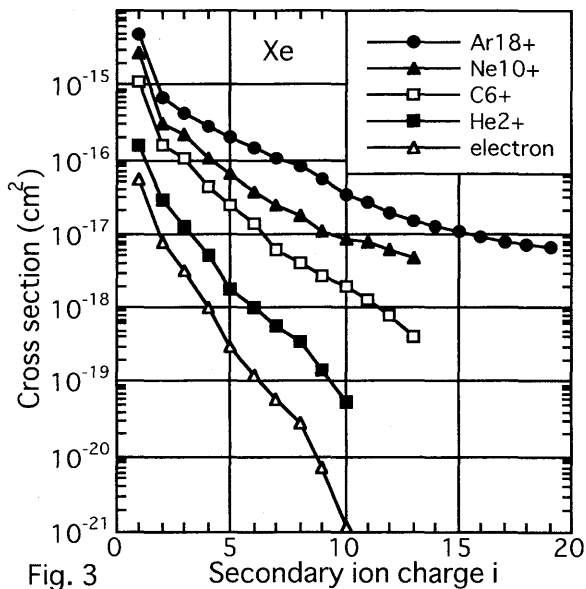


Fig. 3

decrease with increasing the secondary ion charge  $i$ . In low charge  $\text{He}^{2+}$  ion impact, the slope of the relationship between cross section  $\sigma$  and secondary ion charge  $i$  decreases rapidly. The cross sections in  $\text{He}^{2+}$  impact are well compared with those by 3keV-electron impact, the effect of which corresponds to the 6 MeV/amu proton ( $q=+1$ ) impact at high collision energies ( $> \text{MeV/amu}$ ). As the projectile charge  $q$  increases, the slope of the graph decreases, indicating prominent production of high charge ions.

In order to study the ionization mechanisms, we compared the measured cross section with two theoretical models. One is the independent electron approximation (IEA)<sup>2)</sup>, which is applicable in distant collisions. It assumes that the projectile is a point charge and there is no correlation among electrons in the target. The other model is the compound atom model (CAM)<sup>3)</sup> which assumes that a part of electrons in both projectile and target particles make common electron cloud during the collision, and after the collision, the electrons are re-shared in two collision partners. This model is considered to be valid in the close collisions.

In Fig. 4, the estimation based on above two models are compared with the experimental cross sections. The IEA gives the cross sections decreasing with increasing of secondary ion charge, while the CAM gives a bell shaped distribution of cross sections. Since these models give relative values of the partial ionization cross section, they were fitted to the experimental cross section to get absolute values.

The IEA has been considered to reproduce the distribution of low charge ions ( $i < 5$ ). On the

other hand, the CAM may well reproduce higher charged ions. As can be seen in the figure, the IEA results tends to deviate from the charge state  $i=3$  in Kr target. There is a large range ( $i=4-14$ ) that both theoretical model can not give reasonable estimation, although these models can well explain the measured cross section in lighter targets such as Ne and Ar. Such phenomena are also observed in other collision systems involving Kr and Xe targets. The reason is considered that the theoretical models do not taken into account of the electron correlation in the target which may be important in the heavy elements such as Kr and Xe. In addition, the effect of inner shell vacancy production which is followed by Auger presses is not considered in the models.

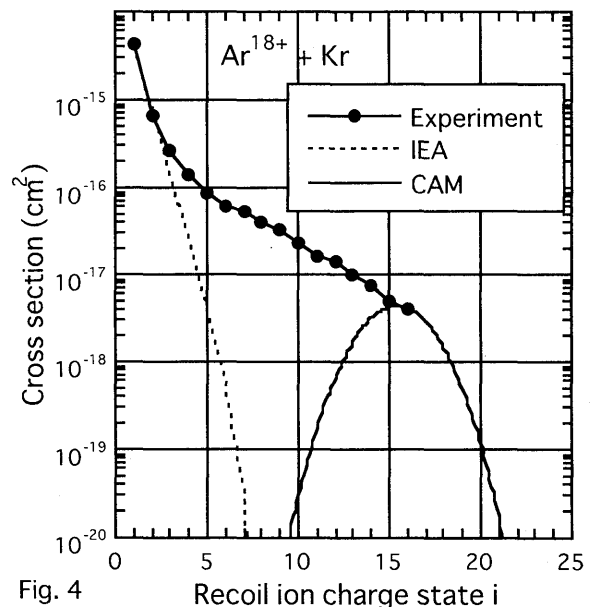


Fig. 4

Unfortunately, the experimental study on ionization of Kr and Xe in MeV/amu heavy ion impact is scarce. Kelbch et al.<sup>4)</sup> reported the ionization cross sections in 420MeV/amu  $\text{U}^{91+} + \text{Kr}$  collisions. Though the collision condition is not the same, the present results seem to be reasonable compared with those by Kelbch et al..

- 1) T. Matsuo, T. Kohno, et al. , Phys. Rev., A60 , 3000, (1999).
- 2) J. H. McGuire and L. Weaver, Phys. Rev. A16, 41 (1977).
- 3) M. Meron and B. Rosner, Phys. Rev. A30, 132 (1984).
- 4) S. Kelbch et al. J. Phys. B. 19 L47-52 (1986).

a.: 東京医科歯科大学難治疾患研究所、b.: 東京工業大学総合理工学研究科、c.: 立教大学理学部、d.: 放医研重粒子

# リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発 Development of the High Energy Heavy Ion Detector Using Ring Image Cherenkov Light (12P-048)

内堀幸夫<sup>a</sup>、北村尚<sup>a</sup>、安田仲宏<sup>a,b</sup>、高田真志<sup>a</sup>、福村明史<sup>c</sup>、小川了<sup>d</sup>、  
林文彦<sup>d</sup>、小岩井敦志<sup>d</sup>、太田将行<sup>d</sup>、林健太郎<sup>d</sup>

Y. Uchihori, H. Kitamura, N. Yasuda, M. Takada, A. Fukumura, S. Ogawa, F. Hayashi,  
A. Koiwai, M. Ohta and K. Hayashi

## Abstract

The Ring Image Cherenkov (RICH) detector is developed to measure the velocities of high energy heavy ions with high resolution. The velocity resolution is achieved to  $\Delta\beta$  (fwhm)/ $\beta \sim 0.002$ . In this year, to compact the volume of the RICH detector, two attempts have been done. One is development of optical system in RICH detector and the second is development of data acquisition system with ASIC technique. The former is established but the later is still developing in order to overcome disagreement of range of the target amount of charge.

## 1. 研究目的

高エネルギー荷電粒子の速度を高精度で測定できる検出器として、RICH タイプのチェレンコフ検出器がさまざまな用途のために開発されている。[1] 本研究では、高エネルギー重粒子に対する速度測定器としての RICH の性能についての研究を行い、将来の宇宙重粒子線の検出実験への応用について可能性を探っている。[2]

## 2. 今年度の成果

これまで、多チャンネル光電子増倍管 (MAPMT、浜松フォトニクス H6568) を使用して、1 個の重粒子が合成石英中で放射するチェレンコフ光を検出し、速度決定精度の高い検出器の開発を行ってきた。昨年度までの成果からその速度決定精度は  $\Delta\beta$  (FWHM)/ $\beta = 2 \times 10^{-3}$  と非常に高いことを示した。これは、同様な粒子速度測定装置である Time of Flight (ToF) タイプの検出器が数 m の距離によって測定する精度と同等であり、装置の小型化の必要性を考えると特に優れた特性である。[3]

今年度はさらに、このコンパクト化を進める

ために、光学系に工夫をすることと、データ取得回路系を現在の NIM-CAMAC モジュール系から ASIC 技術をもちいた IDE AS 製の VA チップを利用した小型の回路系に変更するための開発を行ってきた。前者としては、紫外線に対しても高反射率かつ大気中で安定である Al+MgF<sub>2</sub> コーティングの平面鏡を用意し、チェレンコフ光を反射させてから MAPMT に入射させることで装置の小型化を図った。(図 1) 実験

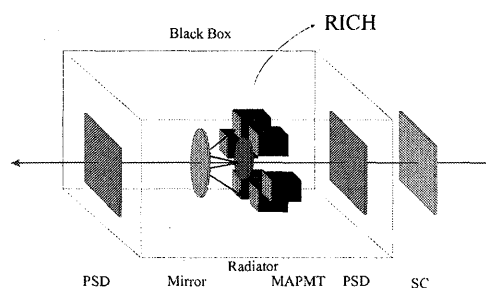


図 1 Al+MgF<sub>2</sub> コーティング平面鏡を用いてコンパクト化した RICH 検出器

の結果は予想通りのチェレンコフ光の反射率を得ることで、MAPMT に入射する光子数をロスを数%に抑え、検出器のサイズをコンパクトにできることを確認した。

後者の回路系の更新として、昨年度末に購入

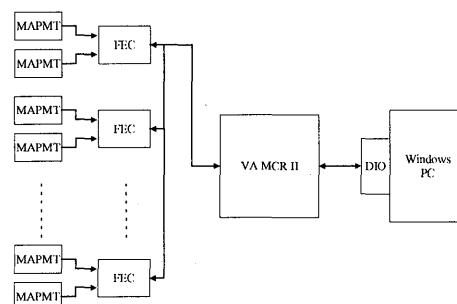


図 2 VA システム。2 個の MAPMT の 32 ピクセルのシグナルが一枚の FEC (Front End Card) に入り増幅および整形後、VA-MCR でデジタル処理される。DIO はデジタルインターフェースボードで PC と PCI バスでコントロールされる。

した VA チップ(VA-HDR2)を利用したデータ取得系の開発を進めた。これは、VA チップとトリガー用の TA チップとを組み合わせたフロントエンドカード(FEC)、そのコントロールやデジタル化(ADC)および電源供給を目的とした VA-MCR II モジュール、コンピュータの PCI バスに接続され VA-MCR II モジュールとの高速インターフェースを行うナショナルインストルメント製デジタルインターフェースボード(DIO ボード)からなる。(図 2) これらは、多チャンネルのシリコン検出器(例えばストリップ検出器)用に開発されたものを MAPMT のようなゲインの高いデバイスでも使用できるように VA チップの入力範囲を広げたものであるが、依然、MAPMT の印加電圧を小さくしゲインを低い状態で使用する必要があった。今年度、HIMAC 物理汎用照射室での使用を試みたが MAPMT のゲインを低く抑えた状態では電気ノイズの影響を受け、VA チップでのシグナルの読み出しが困難であった。この問題を解決するには新しく IDE AS で開発されているさらに入力範囲の広い VA チップ(VA-HDR11)を使用することが考えられ、このチップの導入は、FEC の交換だけで済むことから容易に行うことが可能であり、さらに来年度、開発を進めることを予定している。

また、ラジエータとして屈折率約 1.80、厚さ 1mm のサファイア板を使用して、230MeV/u の Ar ビームによるチェレンコフリングの検出に成功した。(図 3) これにより、400MeV/u 以外の領域での RICH 検出器の可能性を示した。

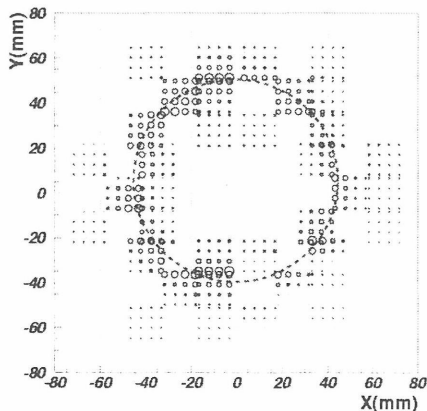


図 3 サファイアのラジエータより放射されたチェレンコフリング。230MeV/u の Ar ビームによる。

さらに今年度は、RICH 検出器の前後に位置検出型のシリコン検出器(PSD)を 2 枚おき、ビ

ームの通過位置の推定に利用していた。PSD は高性能の  $\Delta E$  検出器であることを利用して、フラグメント粒子の電荷量の推定にも使用した。(図 4) この図より、Ne ビームに対するエネル

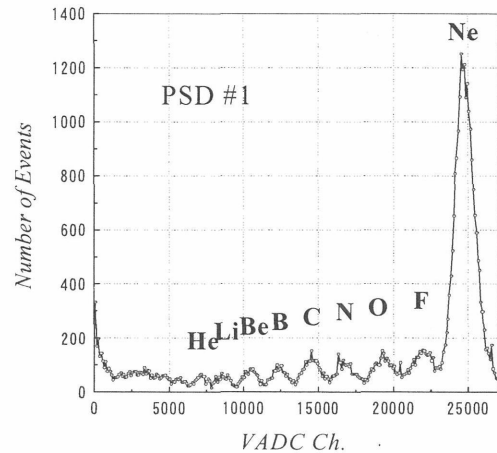


図 4 PSD で検出されたフラグメント粒子。ビーム中心から 3mm 以上離れた粒子の頻度分布を示す。フラグメント粒子は 10mm のアクリル板で発生させ、PSD までの距離は約 200mm であった。

ギー損失量の測定精度は  $\Delta E(\text{fwhm})/E = 0.06$  である。また、C のピークと B のピークとの差と C の分布の FWHM 値との比は 1.4 であり、この結果、非常に良い電荷分解能をもつことを確認した。しかしながら、この電荷分解能は重粒子の速度が同じであることを仮定しており、正確にはその速度を推定する必要がある。一方、RICH 検出器は高精度の速度検出器であるが、重粒子の電荷量がわからないとトータルエネルギー量の測定ができない。これらの結果から、PSD と RICH 検出器はお互いに長所短所を組み合わせることで、相補的な役割を演ずることができることがわかる。よって、PSD と RICH 検出器を組み合わせたハイブリッド検出器は非常に高いポテンシャルをもつ検出器として考えられ、今後の発展が期待される。

#### Reference

- [1] J.Seguino and T.Ypsilantis, Nucl. Inst. Meth. A433 (1999) 1-16.
- [2] 内堀 幸夫、宇宙放射線, 1(3) (1999) 207-217.
- [3] R.Gernhäuser et. al., Nucl. Inst. Meth. A433 (1999) 217-221.

- a 放医研 国際宇宙放射線医学研究センター
- b 東京大学 工学部
- c 放医研 放射線科学部
- d 東邦大学 理学部

陽子／クラスターノックアウト反応による原子核構造の研究  
 Nuclear Structure Studies using Proton/Cluster-Knockout Reactions  
 (12P051)

小林俊雄<sup>a</sup>, 大津秀暁<sup>a</sup>, 岩佐直仁<sup>a</sup>, 奥田貴志<sup>a</sup>, 大関和貴<sup>a</sup>, 田澤信也<sup>a</sup>, 渡辺極之<sup>a</sup>,  
 吉田敦<sup>b</sup>, 松山芳孝<sup>c</sup>, 沖花彰<sup>d</sup>, 高田栄一<sup>e</sup>

T. Kobayashi<sup>a</sup>, H. Otsu<sup>a</sup>, N. Iwasa<sup>a</sup>, T. Okuda<sup>a</sup>, K. Ozeki<sup>a</sup>, S. Tazawa<sup>a</sup>, K. Watanabe<sup>a</sup>,  
 A. Yoshida<sup>b</sup>, Y. Matsuyama<sup>c</sup>, A. Okihana<sup>d</sup>, E. Takada<sup>e</sup>

Abstract

For studying single-particle properties of neutron-rich nuclei near the neutron drip line, and exotic resonances beyond the neutron drip line, proton knockout reactions have been measured:  $p(^8\text{He}, 2p)^7\text{H}$ ,  $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ , and  $p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$  reactions using secondary nuclear beams at about 250 A MeV incident energies.

1. 研究目的と概要

ドリップライン付近の原子核の単一粒子軌道に関する情報やドリップライン外側のエキゾチック共鳴状態の探索の為に、HIMAC施設で得られる高エネルギー二次原子核ビームと陽子標的を用い、逆運動学での陽子ノックアウト反応の実験を行っている。今年度は、前方磁気分析器を完成させ、 $p(^8\text{He}, 2p)^7\text{H}$ ,  $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ ,  $p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$  の測定を行った。

2. 研究経過と結果

(2-1)  $p(^8\text{He}, 2p)^7\text{H}$ 反応による超重水素<sup>7</sup>Hの探索

中性子ドリップライン上のHe同位体からの陽子ノックアウト反応を用いると重い水素同位体を生成できる。昨年度行った $p(^6\text{He}, 2p)^5\text{H}$ 反応に引き続き、<sup>8</sup>He ビームを用いた $p(^8\text{He}, 2p)$ 反応による超重水素同位体<sup>7</sup>Hの探索を行った。

<sup>13</sup>C 1次ビームから作った<sup>8</sup>Heビームを用いて実験を行った。<sup>8</sup>Heのエネルギー190 MeV/Aは2次ビームラインSB1の最大運動量で制限され、ビーム強度は約2000個/スピル (3.5秒) だった。正味1.5日の測定で得られた陽子分離エネルギー分布を図1に示す。陽子(CH<sub>2</sub>)標的からの事象数は250 event、CH<sub>2</sub>中の炭素からのbackground評価の為にに行ったC標的からの事象数は140 eventだった。差引後の統計は約100 eventと非常に悪いが、陽子標的からの分布には、炭素標的には無い構造が見えている。この実験時には前方磁気分析器が完成していなかった為、<sup>7</sup>Hの主な崩壊様式である<sup>3</sup>H+4nからの<sup>3</sup>Hを前方で識別できな

かった。<sup>3</sup>Hの同時測定によりさらにS/Nが改善されるはずなので、前方磁気分析器を用いて再度測定を行いたい。

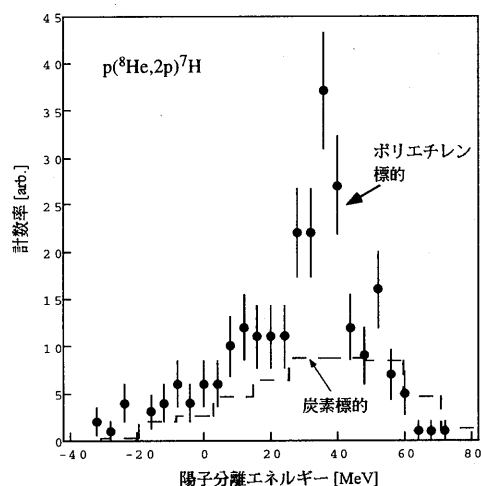


図1 :  $p(^8\text{He}, 2p)^7\text{H}$ 反応の陽子分離エネルギー分布

(2-2) 前方磁気分析器の整備

2次重イオンビームを逆運動学で用いた陽子ノックアウト反応の最大の長所は、反応で生成される残留核やその崩壊粒子が入射核破砕片として超前方に放出される事である。角度分布の巾が狭い為、小さな検出器でその殆どを検出する事ができる。問題は約250 MeV/Aの入射核破砕片の粒子識別(原子番号と質量数)であった。今まではエネルギー損失測定から原子番号を測定したが、質量数の測定は不可能であった。今年度は逆運動学の長所を最大限生かす為の前方磁気分析器を製作した。

この検出器系は、重量約6トンのH型電磁石(磁場積分値は約0.6 Tm)、荷電粒子運動量を測定する2台のDrift Chamber、荷電粒子の電荷と速度を測定するシンチレータホドスコープからなり、概要を図2に示す。運動量分解能はA/Z=2、250 MeV/Aの粒子に対して約1.5%程度であり、例として $p(^{12}\text{Be}, 2p)$ 反応において前方に放出された粒子識別スペクトルを図3に示す。<sup>2,3</sup>H、<sup>4,6,8</sup>He、<sup>7,8,9,11</sup>Liの同位体がきれいに

分離されていることがわかる。

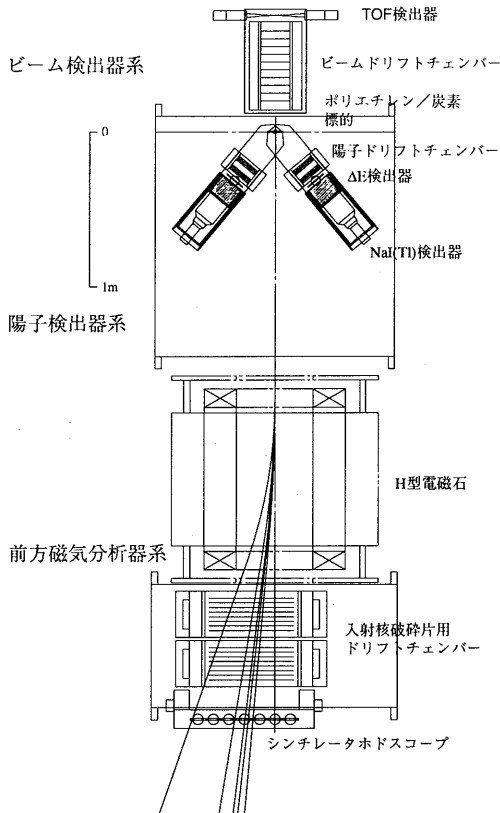


図2：完成した前方磁気分析器と陽子検出器系

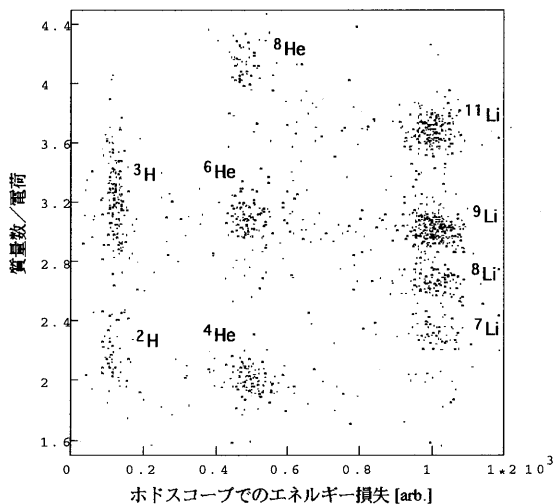


図3：磁気分析器による粒子識別：Z vs. A/Z

### (2-3) $p(^{11,12}\text{Be}, 2p)^{10,11}\text{Li}$ 反応による $^{10,11}\text{Li}$ の構造

完成した前方磁気分析器と、 $^{15}\text{N}$  一次ビームから生成した約 250 MeV/A の  $^{11,12}\text{Be}$  ビームを用いて、 $p(^{11,12}\text{Be}, 2p)^{10,11}\text{Li}$  反応の測定を行った。ビーム強度としては、各々  $45 \times 10^3/\text{spill}$ ,  $12 \times 10^3/\text{spill}$  程度が得られた。測定の目的は、

\* 中性子ハロー核として知られている  $^{11}\text{Li}$  の構造の理解の為には、 $^{10}\text{Li}$  ( $^9\text{Li}+n$ ) 共鳴状態の構造、特

に基底状態付近の p 波/S 波共鳴、の理解が必要不可欠である。外殻中性子が s 波 ( $2s_{1/2}$  軌道) にあることが知られている  $^{11}\text{Be}$  から (p,2p) 反応で陽子を弾き出し、 $^{10}\text{Li}$  のよく理解されていない s 波共鳴を選択的に生成する。

\*  $^{11}\text{Li}$  の外殻中性子は、 $p_{1/2}$  軌道以外に  $2s_{1/2}$  軌道にも入っていると考えられている。一方  $^{12}\text{Be}$  基底状態には p-shell 成分以外に 50% 程度の sd-shell 成分が混じっている事が知られており、 $^{12}\text{Be}$  から (p,2p) 反応で  $^{11}\text{Li}$  を生成した場合は、遷移確率は二つの原子核の波動関数の重なりに比例する。

測定では図4に示す様に、 $p(^{12}\text{Be}, 2p)$  反応により直接  $^{11}\text{Li}$  基底状態への遷移が観測された。 $^{11}\text{Li}$  の励起状態は全て非束縛状態であり、 $^{6,7,8,9}\text{Li}$  等に崩壊するが、その崩壊モードは前方粒子の測定で知る事ができる。又励起エネルギー 20 MeV 付近の構造は s-hole 状態と考えられる。

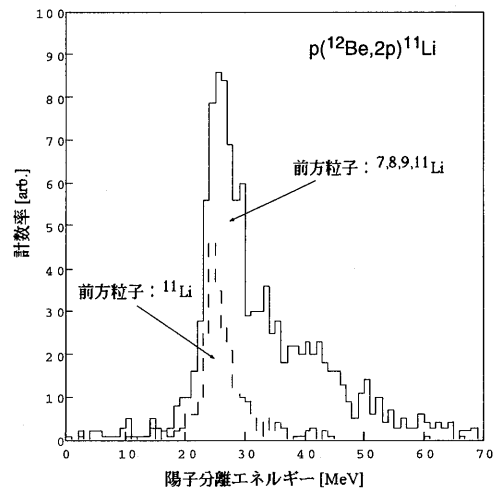


図4： $p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$  反応の陽子分離エネルギー分布

### 3. まとめと今後

今年度は、ノックアウト反応で生成される残留核からの崩壊粒子を測定する前方磁気分析器を完成させ、いくつかの測定を行った。以後、250 MeV/A という高い入射エネルギーでの陽子/中性子過剰核からの陽子/クラスターノックアウト反応を新しい SB2 ビームラインで継続する予定である。

- a. 東北大学理学部 b. 理化学研究所 放射線研究室 c. 高エネルギー物理学研究所 d. 京都教育大学教育学部 e. 放医研 医用重粒子物理工学研究部

# GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的研究 Systematic Study of Target Multi-fragmentation Reactions Induced by GeV-energy Light Heavy-Ion Beams

(12P052)

村上哲也<sup>a</sup>、宮崎賢司<sup>a</sup>、内田 誠<sup>a</sup>、川畑貴裕<sup>a</sup>、伊藤正俊<sup>a</sup>、竹田浩之<sup>a</sup>、  
高田栄一<sup>b</sup>、田中万博<sup>c</sup>、田中義人<sup>d</sup>

T. Murakami, K. Miyazaki, M. Uchida, T. Kawabata, M. Itoh, H. Takeda, E. Takada,  
K.H. Tanaka, and Y. Tanaka

## Abstract

We have continued to measure the target multifragmentation (TMF) reaction induced by 400 and 600 MeV/nucleon  $^{20}\text{Ne}$  and 500 MeV/nucleon  $^{16}\text{O}$  using a large acceptance counter array. The production cross sections of relatively heavy intermediate mass fragments ( $Z \geq 12$ ) turned out be similar for all three reactions. Angular distributions of IMFs show predominantly forward peaking nature, but there were small amounts of side-ward peaking components resemble to those observed in the proton induced TMF, especially for heavy IMFs.

## 1. 研究の目的

我々のグループではこれまで主に KEK-PS で加速される陽子ビームを用いて、原子核物質の液相-気相の相転移と関係することが期待されている原子核の多重破碎 (Multifragmentation) 現象を調べて来た [Ref.1]。Multifragmentation とは、核反応によって作られる高温 (高励起) の原子核物質が瞬時に多数の原子核破砕片 (Intermediate Mass Fragments; IMFs) に分裂する現象である [Ref.2]。この現象から、信頼できる水準で核物質の持つ状態方程式を導き出すためには、軽粒子による TMF 反応だけでなく、同一の測定装置を使って同じ入射エネルギーを持つ軽重イオンビームによる TMF 反応の測定も行い、それぞれのデータを詳細に比較して、IMF 発生源である高温核物質の密度を変化させた時に反応機構がどのように変わるかを調べることが非常に重要になって来る。そこで我々は、HIMAC で加速される 400 及び 600 MeV/nucleon の  $^{20}\text{Ne}$  それに、500 MeV/nucleon の  $^{16}\text{O}$  ビームを用いて、8 及び 12 GeV 陽子ビームでの TMF 反応で特徴的に見られた、70° 近辺にピークを持つ IMF の角度分布が、軽重イオン反応でも発現するかどうかについて KEK-PS での実験用に開発した大立体角検出器群を使って調べることにした。

2000 年度は、99 年度に初めてフル実験装置セットを使って行った 600 MeV/nucleon の  $^{20}\text{Ne}$  ビームによる金、銀原子核の multifragmentation 反応実験を継続するとともに、ビームエネルギーが 8 GeV になる 400 MeV/nucleon の  $^{20}\text{Ne}$  ビームと 500 MeV/nucleon の  $^{16}\text{O}$  ビームを用いた実験を実施した。

## 2. 今年度の研究経過及び成果

これまでと同様に、実験には KEK-PS での標的核多重破碎反応実験用に開発した 37 個の IMF 測定用のブラッグカーブ検出器 (Bragg Curve Counter; BCC)[Ref.3] からなる大立体角検出器群を用いた。PH2 ビームラインに設置した内径 1.3 m の真空散乱槽の内部に、IMF の角度分布測定のため、12 台の BCC を 20° おきに 30° から 150° まで置き、残りの 25 台の BCC を、標的の上部に配置し、IMF の multiplicity の情報や IMF 相互の相関が測定出来るようにした。検出器のガスとしては、角度分布測定用の 12 台には 300 Torr の P10、残りの 25 台には 200 Torr の P10 ガスを使用し、軽い IMF の測定ダイナミックレンジを広げるため短時間ではあるが角度分布測定用の 12 台については 300 Torr の  $\text{CF}_4$  ガスも併用した。標的には厚さがおおよそ 0.6 mg/cm<sup>2</sup> の金箔と銀箔を縦 30 mm 横 50 mm の U 字型の SUS 製の枠に張り付けたものを用いた。ビームとしては全入射エネルギーが KEK-PS での 12 及び 8 GeV 陽子ビームを使った実験と同じになる 600 MeV/nucleon の  $^{20}\text{Ne}$  と 400 MeV/nucleon の  $^{20}\text{Ne}$  それに 500 MeV/nucleon の  $^{16}\text{O}$  を使用した。ビーム強度は PH2 での許容最高強度のおおよそ半分である  $4\text{-}6 \times 10^8$  pps で、ビーム量はビームラインの末端とビームダンプとの間に設置した ion chamber を使って測定した。ビームダンプで生じる大量の中性子から検出器を遮蔽するため昨年と同様にダンプの直前に多量のコンクリートブロックやポリエチレンブロックを積んだ。BCC からのデータは、これまでと同じように frontend に KINETIC-3976-Z1A 補助クレートコントローラ、backend に Linux PC を

使った DAQ システムを用いて収集した [Ref.4].

図 1 に今回の実験で得られた IMF のエネルギースペクトルの一例としてアルミニウムのものを示す。エネルギースペクトルが全ての反応で陽子反応の時と同じように Maxwell-Boltzmann 型の形をしているのが見てとれる。断面積の絶対値は、測定した 3 つの反応相互で大きな差がなく、どれも 8 及び 12 GeV 陽子ビームの場合のほぼ 4 倍ぐらいの値であるが、不思議なことに 8 GeV  $^{20}\text{Ne}$  の方が 12 GeV  $^{20}\text{Ne}$  より前方角度で大きな値を示している。図には示していないが、他の IMF についても同様の傾向が見られる。図中に挿入した曲線は Moving Source Model による fitting の結果で、エネルギースペクトルの性質を大まかに再現していることが分かる。しかし fit の結果と実験データをよく見比べてみると、model が側方での収量を過小評価していることが分かる。その差を定量的に評価するため、エネルギースペクトルから Moving Source Model により得られた fit 関数を引いたものをエネルギーについて積分し、それを生データの積分で割った比を放出角度の関数として求めてみた。 $^{20}\text{Ne}$  についてその結果を図 2 に示す。この図から明らかなように、IMF の荷電数が大きくなるに従って、側方での収量がエンハンスされていて、その傾向は 8 GeV より 12 GeV の場合の方が顕著になっている。この

ように、陽子ビームの場合程ではないが、GeV エネルギー軽重イオン反応においても角度分布が側方ピークになる成分が存在することが明らかになった。

今後は、IMF 相互の相関データ解析を進めるとともに、更に高い入射エネルギーでの実験の可能性を検討する予定である。

### 参考文献

- [1] J. Murata, PhD. thesis, Kyoto University 1999; J. Murata et al., to be published.
- [1] D.H.E. Gross, Rep. Prog. Phys. **53** (1990) 605.
- [3] H. Ochiishi et al., Nucl. Instr. and Meth. **A369** (1996) 269.
- [4] Y. Tanaka et al., Nucl. Instr. and Meth. **A425** (1999) 323.

- a 京大・理学研究科  
 b 放医研・重粒子  
 c 高工機構・素核研  
 d 長崎総科大・電気工

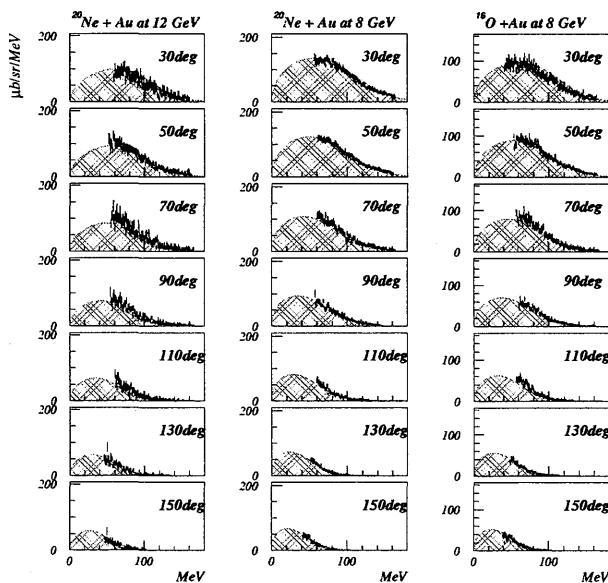


図 1: 12、8 GeV $^{20}\text{Ne}$  及び 8 GeV $^{16}\text{O}$  による金標的 TMF からの Al のエネルギースペクトル。

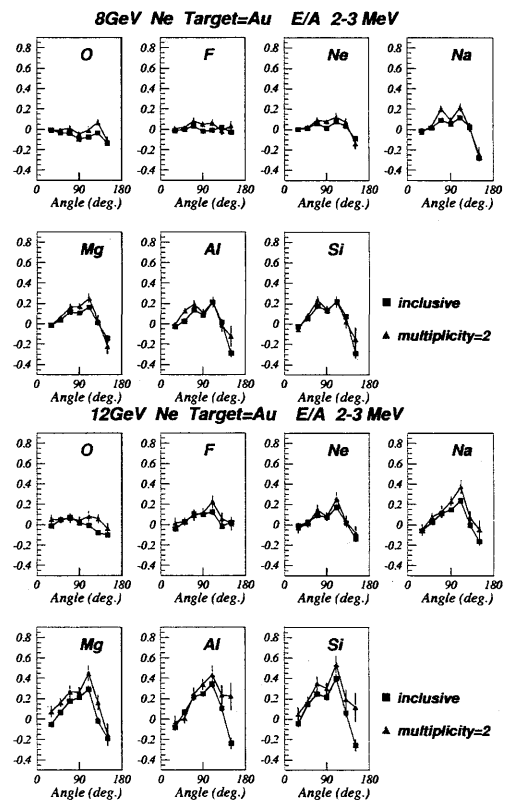


図 2: 8、12 GeV $^{20}\text{Ne}$  による金標的 TMF からの IMF の角度分布に見られる非等方成分の量の比。



2次ビームコース、及びこの医学利用に関する基礎研究  
Secondary beam course for the medical use at HIMAC  
(12P054)

金澤光隆、北川敦志、取越正巳、野田耕司、村上健、須田充、金井達明、  
富谷武浩、二見康之、新保宗史、浦壁恵理子、井関康、佐藤耕輔  
M.KANAZAWA, A.KITAGAWA, M.TORIKOSHI, K.NODA, T.MURAKAMI,  
M.SUDA, T.KANAI, T.TOMITANI, H.MIZUNO, E.URAKABE, Y.ISEKI,  
K.SATO

Abstract

To verify the ion range in the cancer treatment, a positron emitter beam is a promising tool. For this purpose we have constructed an irradiation system with secondary beam, where a spot scanning technique was used. In this year we have tested this irradiation system. In this report current status of the beam experiment of the irradiation system is presented.

1. 研究の目的

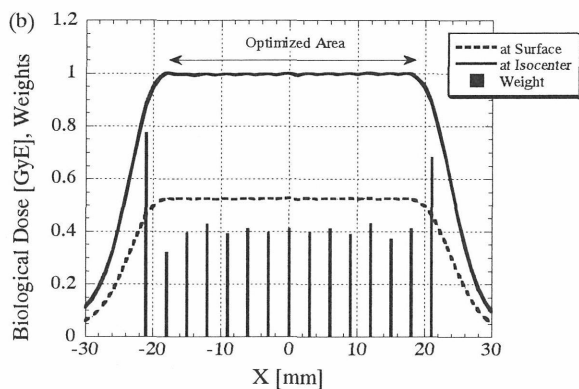
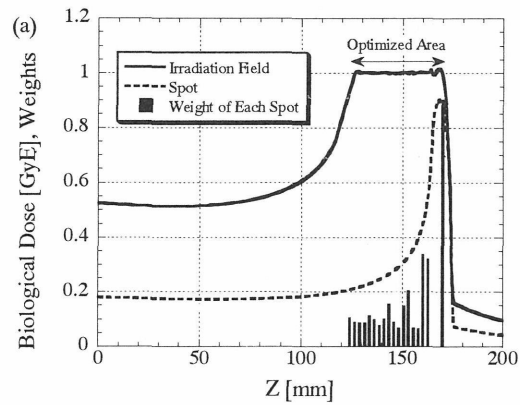
炭素ビームによる癌の治療は、物理的及び生物学的な利点を生かして良好な治療成績が得られている。一方、陽子線を使った癌治療、及びIMRTの様に3次元的にX線照射を行う治療法が盛んになって来つつある。炭素ビームによる癌治療も、さらに治療結果及びQOLを向上させる事が求められている。現在の治療法ではビームの飛程はX線CTを取って、そのCT値から炭素ビームの飛程を計算するわけであるが、これは無視できない誤差を持つ近似式を用いて行う。この点に関して、陽電子放出核ビームを使えば、その飛程を測定する事が可能であり、それを精度良く行えば、計算だけに頼っている患者体内での飛程を、測定して確認する事が可能になる。この様な目的のために、平成12年度におこなわれた照射装置のビーム試験その他について報告する。

2. 照射装置のビーム試験

前年度には $^{11}\text{C}$ のスポットビームを深さ方向又は横方向に重ね合わせて、その

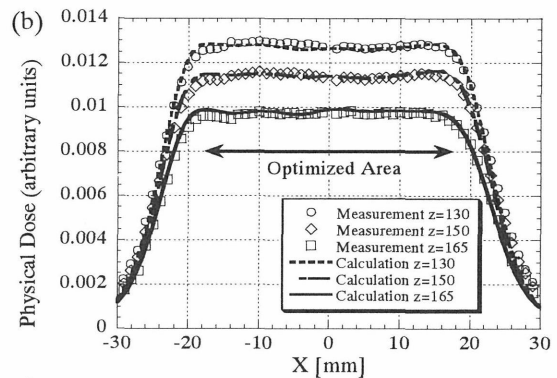
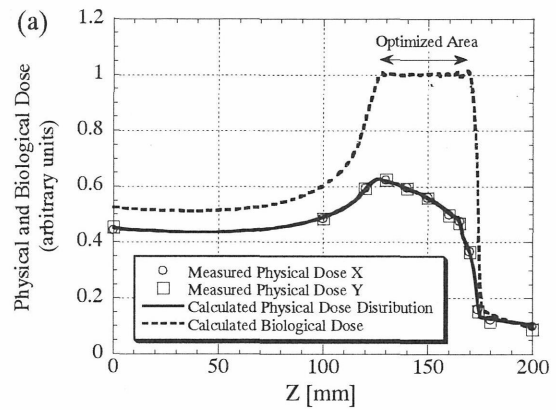
線量分布を測定する事ができた。今年度は3次元的な領域を照射する実験を行った(ただしその形状は簡単のために直方体に制限した)。スポットスキニング照射を行うためには、そのビームスポットのサイズが重要であり、実験の最初に毎回、アイソセンターに置いたプロファイルモニターでビームプロファイルを測定した。その結果X、Y方向共に8~9mm(FWHM)で安定したビームサイズが得られた。これはビームラインの4極電磁石を特には調整しないで得られた値であり、スポットスキニングのために十分安定であると考えられる。ただし小さいがビームサイズは実験毎に多少変動している。これでも一樣な線量分布が得られる様に横方向のスポット間隔は最初の値の5mmから3mmに小さくした。深さ方向の間隔は2.4mmである。図-1(a),(b)に直方体をスポットスキニング照射した場合の各スポットの強さ、及び計算で得られた線量分布を示す。

このように計算で得られたスポットスキニングのためのデータを使いスポット線量をコントロールして照射が行える様になっている。ただし各スポットの値が予定の値から大きくずれている場合に、照射をストップするインターロックは、今後の課題で、その妥当な値の調査を含めて行う予定である。さらに、様々な形状に対しても、計算が正しいかどうかのチェック、及び正しく照射ができる事の検証等がまだ残されている。又、長時間必要とする計算時間の短縮もひとつである。

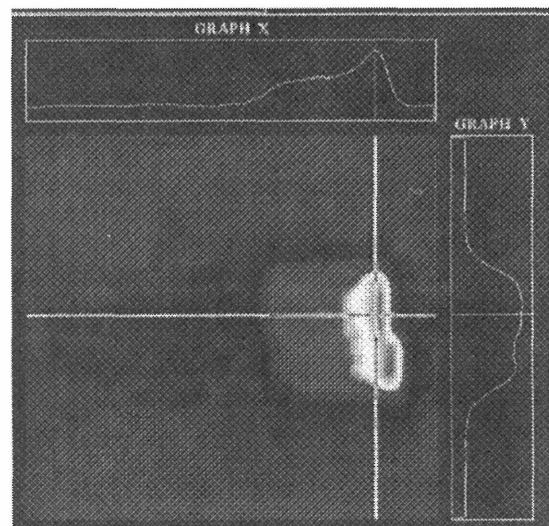


図一。各スポットの線量とその足しあわされた線量分布。上の図が深さ方向の分布、下の図が横方向の分布。

図一2(a),(b)には直方体を照射した場合に、プロファイルモニターで測定した線量分布データを計算値と共に示す。システムティックな変動はまだ見られるものの、 $\pm 2\%$ 以内の変動におさめられていて、治療照射の精度が得られている。最後の図はこのように直方体のSOBPで照射して、そのアクティビティをPETで測定したものである。照射線量は1Gyとした。どの程度の終端の位置変化が見えるかテストするために、前方を5mm厚のブロックで半分をカバーして置いた場合のものである。5mmの違いであればクリアにPETデータから識別できる事がわかった(ただし単純な形状の場合であるが)。さらに2mm、1mmのテストもして、2mmであれば段差がイメージ図の上で確認できる。



図一2。スポットスキニングで得られた線量分布の測定値を計算値とともに示す。上の図が深さ方向の分布、下の図が横方向の分布。下図の3種類のデータは測定する深さを変えたもの。



図一3。段差5mmのPETイメージ。その上と右の分布はPETイメージのそれぞれ横線と縦線に沿ったアクティビティの分布。

# 重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定

## Double differential cross sections for the production of secondary neutrons from heavy ion reactions

(10P055)

岩田 佳之<sup>1</sup>, 村上 健<sup>1</sup>, 中村 尚司<sup>2</sup>, 佐藤 寿<sup>2</sup>, 岩瀬 広<sup>2</sup>, 佐々木 道也<sup>2</sup>, 八島 浩<sup>2</sup>, 潮見 大志<sup>2</sup>,  
L. Heilbronn<sup>3</sup>, R. Ronningen<sup>4</sup>, 家城 和夫<sup>5</sup>, 杜澤 優<sup>5</sup>

Y. Iwata<sup>1</sup>, T. Murakami<sup>1</sup>, T. Nakamura<sup>2</sup>, H. Sato<sup>2</sup>, H. Iwase<sup>2</sup>, M. Sasaki<sup>2</sup>, H. Yashima<sup>2</sup>,  
T. Shiomi<sup>2</sup>, L. Heilbronn<sup>3</sup>, R. Ronningen<sup>4</sup>, K. Ieki<sup>5</sup> and Y. Tozawa<sup>5</sup>

### Abstract

Double differential cross sections for the production of secondary neutrons from heavy ion reactions at energy  $E/A = 290 - 600$  MeV are measured at laboratory angles between 5 and 80 degrees. The targets are C, Cu and Pb. These systematic data provide important information on the radiation shielding design of high energy heavy ion accelerators.

In the past few years, the heavy ion accelerators offered the opportunity to study unique structure and reactions of nuclei at far from stability line. In studies of such nuclei, the radioactive nuclear beams (RNB), produced by utilizing fragmentation reactions of heavy ions, were used as secondary beams. The advent of the RNB led us to reveal the intriguing structure of the extremely neutron-rich nuclei, such as  $^{11}\text{Li}$ [1], and the reaction of the unstable nuclei which were unavailable so far. Furthermore, the RNB has been applied for various research field: radiology, biology and chemistry.

To further obtain the more intense RNB over whole range of atomic masses, the constructions of the radioisotope beam facilities, such as the RI beam factory in RIKEN, have recently been undertaken. To design the radiation shielding of these facilities, it is important to estimate the radiation risk to human personnel and general public. Among these radiations, secondary neutrons from high energy heavy ion reaction play a key role in the shielding design, because of its long attenuation length in the shielding material. To design those radiation shielding, transport codes were used to calculate the production of secondary particles from heavy ion reactions through shielding materials. Most of those codes are based on the production cross sections of secondary particles. Because of the lack of the data on the cross sections at the energy needed for the design of the recent RNB facilities, experimental determination of the cross sections are needed to further develop these codes.

We have performed systematic measurements of the double differential cross sections for the

production of secondary neutrons from heavy ion reactions. A schematic drawing of the experimental setup is shown in Fig. 1. The heavy ions were accelerated to  $E/A = 290 - 600$  MeV by the HIMAC and transported to the SB3 beam line. The beam and targets used in the present experiment are summarized in Table 1. The energy of neutron was determined by the time-of-flight (TOF) method. Before the beam impinged on the target, a 0.5 mm-thick NE102A plastic scintillator was installed at 5cm upstream from the target. The signal of the scintillator was used as a stop of the TOF measurement and was also used to count the number of incident ions.

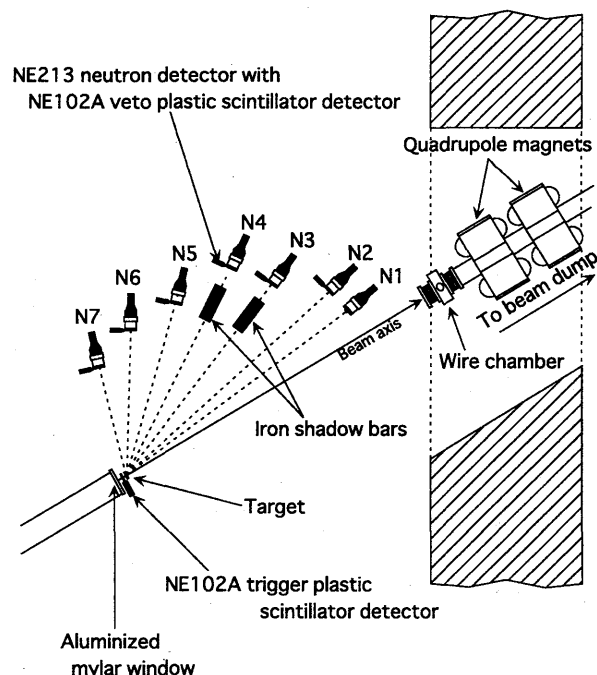


Figure 1. A schematic drawing of the experimental setup. The seven neutron detectors, N1 - N7, are arranged at laboratory angles between 5 and 80 degrees.

Beam	target thickness (g/cm <sup>2</sup> )		
	C	Cu	Pb
C ( $E/A = 290$ MeV)	1.80	4.47	2.27
C ( $E/A = 400$ MeV)	9.00	13.4	9.08
Ne ( $E/A = 400$ MeV)	1.80	4.47	2.27
Ne ( $E/A = 600$ MeV)	3.60	4.47	4.54
Ar ( $E/A = 400$ MeV)	0.720	1.34	1.70
Ar ( $E/A = 560$ MeV)	1.08	1.79	2.27
Xe ( $E/A = 400$ MeV)	0.270	0.447	0.568

Table 1. Summary of the beam and targets used in the present experiment.

On the other hand, the start signal was obtained by a signal from neutron detectors consisting of NE213 liquid scintillator (12.7cm diameter by 12.7cm deep). The seven neutron detectors, N1 - N7, were arranged at laboratory angles 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80 degrees, respectively, as shown in Fig. 1.

Since a large number of background events originated from  $\gamma$ -rays or charged particles may be present, those events need to be rejected. By using the NE213, the each detector has capabilities of neutron/ $\gamma$ -ray discrimination. Furthermore, events originated from the charged particles were excluded offline by signals from NE102A plastic scintillator (12.7cm  $\times$  12.7cm  $\times$  0.5cm thick) placed in front of the each neutron detector. Background neutrons, such as room-scattered neutrons, are not negligible. In order to estimate these background neutrons, iron bars were periodically placed between the target and the neutron detector, and those background events were subtracted offline.

A representative plot for the double differential cross sections as functions of the kinetic neutron energy are shown in Fig. 2. We see that a prominent peak near the beam velocity and a tail up to almost twice as much as the beam velocity at the forward angle. On the other hand, exponential curves are seen at the backward angles. In the previous work, it was shown that kinetic energy distributions of the experimental data were in agreement with those predicted by the fire ball model[2]. We therefore adopted the prescription of the fire ball model. In the model, it was assumed that the measured distributions have two components; pre-equilibrium and equilibrium components. In addition, direct component was assumed to describe the peak observed at the forward angle. Since the direct component was attributed to the breakup of the projectile, we assumed the component is described by the gaussian distribution. The measured distribution was fitted with the model, and that fit was shown by the solid curves in Fig. 2. It was found that the experimental data are fairly well

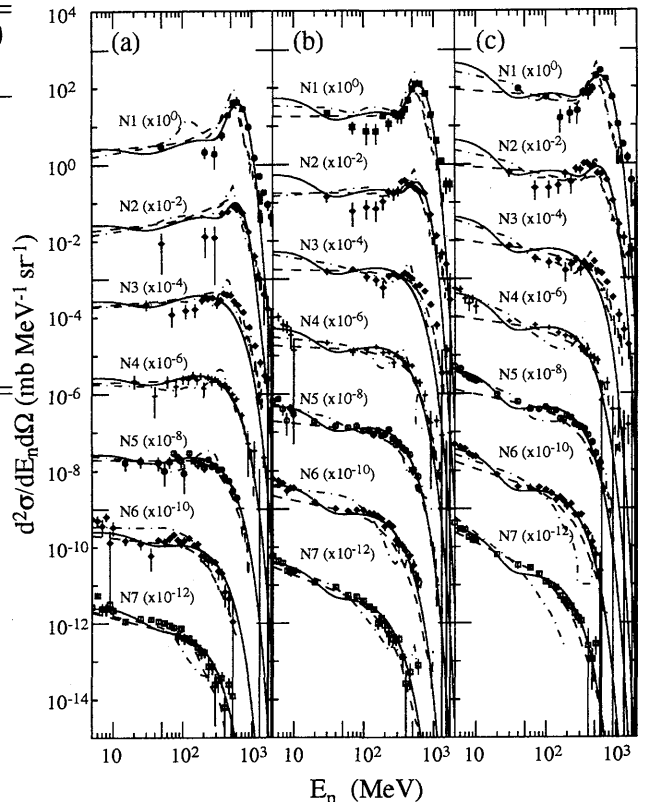


Figure 2. Double differential cross sections as functions of the neutron kinetic energy for Ne beam at  $E/A = 600$  MeV on (a) C, (b) Cu and (c) Pb targets. Solid curves show the moving source fit. Dashed and dot-dashed curves are calculated by the QMD and HIC simulation, respectively.

reproduced with those calculated by the model. We note here that the fitting parameters for each component were fixed for all the angles.

Furthermore, the measured distributions were compared with those calculated by QMD[3] and HIC[4] simulations shown by the dashed and dot-dashed curves in Fig. 3. We see that the calculated curves are in rough agreement with the experimental data. Detailed comparison with these model is in progress. In order to accomplish the systematic measurements, we will further make the measurements with He and Si beams.

## References

- [1] R. Anne *et al.*, Phys. Lett. B **250**, 19 (1990)
- [2] G.D. Westfall *et al.*, Phys. Rev. Lett. **37**, 1020 (1976)
- [3] J. Aichelin, Phys. Rep. **202**, 233 (1991)
- [4] H.W. Bertini *et al.*, Oak Ridge National Laboratory Report No. ORNL-TM-4134, 1974 (unpublished)

<sup>1</sup>NIRS

<sup>2</sup>Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

<sup>3</sup>Lawrence Berkeley National Laboratory

<sup>4</sup>National Superconducting Cyclotron Laboratory

<sup>5</sup>Department of Physics, Rikkyo University

# イメージングプレートを用いた高エネルギー 一次宇宙線中の重粒子線の基礎研究

## Basic Study of Heavy Particles in Cosmic Rays Using an Imaging Plate

(12P056)

桜井敬久<sup>1</sup>、郡司修一<sup>1</sup>、門叶冬樹<sup>1</sup>、樋口善之<sup>1</sup> 乾恵美子<sup>2</sup>、安田仲広<sup>3</sup>

H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, Y. Higuchi, E. Inui, and N. Yasuda

### 1 Abstract

We are developing a new type of cosmic ray detector using an imaging plate. To investigate the characteristics for prompt luminescence from the imaging plate, xenon with 290MeV/n were exposed to the imaging plate on HIMAC. We succeeded in detecting the prompt luminescence due to each xenon nuclide by photomultipliers installed at the four corners of imaging plate. We confirmed that the injection position can be in principle identified with position resolution of  $\sim 1\text{cm}$  by the difference of light collected with the four photomultipliers.

### 2 はじめに

Zが60を越える超重粒子宇宙線の観測は、超新星爆発の際に生じる $r$ プロセスの研究に大いに役立つ。しかしながら、このような超重粒子のフラックスは甚だ少なく、観測が非常に困難である。そこで我々はイメージングプレート(以下からIPと略す)という大面積化が容易なデバイスを使用して、高性能の超重粒子宇宙線検出器の開発を現在進めている[1]-[3]。IPは1枚の面積が比較的大きく、これらを並べることで簡単に大面積の検出器を製作できる。しかしながら、IPにはフェーディングと呼ばれる特性があり、エネルギーデポジットの情報が時間の経過と共に失われていく。そこで我々は、フェーディングの問題を根本的に解決するため、IPに重粒子が照射された直後にIPから出てくる即時発光に着目した。もし即時発光によって、粒子の照射位置を粗く見積もることができれば、その位置に素早くレーザーを照射し、輝尽発光を起こさせ、その輝尽発光を光電子増倍管で取得することで、数秒でエネルギーデポジットのデータを取

得できる。つまり原理的にフェーディングの問題は解決できる。そこで我々は、IPの4隅に光電子増倍管を設置し、IP上の数点に290MeV/nのXeを照射し、その受光量の差から、粒子の照射位置を同定する実験を行った。本報告書では、その実験の結果を報告する。

### 3 実験のセットアップ

我々は以下の図1で示されるような実験装置を用いて、実験を行った。まずビームラインに、上流からコリメーター、IP、プラスチックシンチレーターを順番に設置した。そしてIPの4隅には、それぞれ4本の光電子増倍管(PMT)を設置した。この4本のPMTの中心からの距離は適宜変えることができるようになっている。セットアップ全体は、光電子増倍管にとってノイズとなる外部からの光を遮断するため、黒い布で遮光された。ビームはコリメーターによって5mm四方にコリメートされており、プラスチックシンチレーターと4本の光電子増倍管が同時にヒットしたというトリガー条件を用いて、4本の光電子増倍管の受光量のデータをVMEシステムで取得した。ビームの強度は、600counts/spill/1cm<sup>2</sup>程度に調整されている。

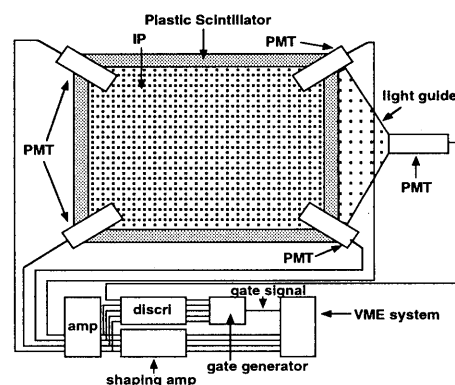


図1: 実験に使用されたセットアップ

<sup>1</sup>山形大学理学部

<sup>2</sup>山形大学 RI 総合実験室

<sup>3</sup>放射線医学総合研究所

## 4 実験結果

SR タイプの IP と MS タイプの IP でどちらがより大きな即時発光を生じるかを調べるために、それぞれの IP の中心に 290MeV/n の Xe を照射し、その受光量の差を調べた。この実験では IP の中心から PMT までの距離は 4.55cm に調整してある。図 2 はその際に取得された、各々の PMT No.1 の波高分布である。図から分かるように、MS タイプは SR タイプに対しておよそ、1.2 倍の即時発光が観測された。MS タイプの IP はフェーディング特性も優れている事から、今後の実験では、MS タイプの IP を使って実験を行った。

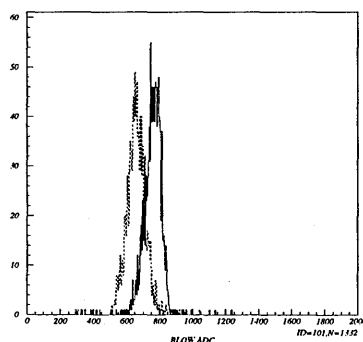


図 2: SR タイプと MS タイプの IP による即時発光の光量の比較。横軸は PMT の受光量に比例した ADC 値、縦軸はカウントを示している。点線が SR タイプで実線が MS タイプである。

前の実験と同じセットアップで、MS タイプの IP の中心に 10 分間程度 Xe を照射し続けて、即時発光量が時間と共に変化するかを調べてみた。図 3 には、PMT No.1 を例に取った、時間に対する即時発光の変化を示した図である。この図を直線でフィットした結果、即時発光の時間に対する変化は、0.02%/min という結果を得た。しかしグラフからも分かる通り、その結果は有意なものではなく、10 分程度の照射では、即時発光の量は安定しているという結論を得た。

最後に、ビームを当てる位置を変化させて、光電子増倍管の取得する光量がどの様に変化するかを調べてみた。その際に光電子増倍管は IP の中心から 8.55cm 離して設置した。もし即時発光が等方的に生じる場合には、光電子増倍管が取得する光量は、即時発光で生じる光量の 1/3 程度になる。図 4 は、光量の差から照射位置を算出するプログラムを製作し、このプログラムで解析を行った照射位置の結果である。図の  $x, y$  軸は IP 上の座標であり、(0,0) と (3.0) の座標に集中している各々の点は、中心にビームを当てた時と  $x$  方向に 3cm ビームの照射位置をずらしたときの計算結果を示している。この図から、およそビームの照射位置決定精度は、1cm 程

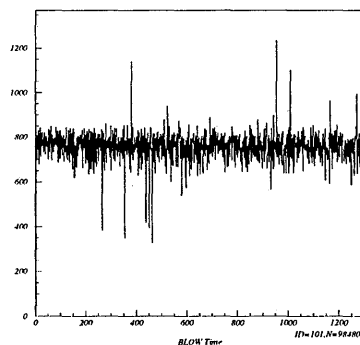


図 3: PMT No.1 で取得した即時発光の時間安定性を示した図。横軸が時間に相当する値で、縦軸が受光量を示している。

度であると思われる。

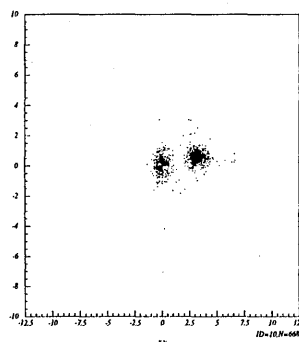


図 4: ビームの照射位置を計算した結果の図。ビームは中心と  $x$  方向に 3cm ずらした位置に照射されている。それぞれの位置決定精度は 1cm 程度である。

## 参考文献

- [1] "Development of an Imaging Plate as a Heavy-Nuclide Detector", G. Kanase et al. 1998 年 IEEE Nuclear Science Symposium
- [2] "Determination of  $dE/dx$  for Heavy Nuclides with the Imaging Plate", S. Gunji, N. Sato, H. Sakurai, H. Sekiguchi, Y. Inoue, A. Kato, G. Kanase, N. Yasuda, E. Inui, and T. Kobayashi, IEEE Trans. Nucl. Sci. Vol.47 No.3 (2000) pp865-869
- [3] "Application of Prompt Luminescence from an Imaging Plate for Heavy Particle Detector", S. Gunji, H. Sakurai, F. Tokanai, Y. Higuchi, K. Morimoto, N. Sato, N. Yasuda, and E. Inui, 2000 IEEE Nucl. Sci. Symposium

ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価  
**Study on Heavy Ion CT with Broad Beam and Fiber Scintillator Array**  
 (12P-057)

大野由美子<sup>a</sup>、河野俊之<sup>a</sup>、松藤成弘<sup>b</sup>、金井達明<sup>b</sup>、岩田佳之<sup>b</sup>  
 Y. Ohno<sup>a</sup>, T. Kohno<sup>a</sup>, N. Matsufuji<sup>b</sup>, T. Kanai<sup>b</sup>, and Y. Iwata<sup>b</sup>

**Abstract**

We have already established a heavy ion CT using a pencil beam scanning method [1]. As an extension of this method, a detector system for a broad beam was developed last year. The system consists of two sets of a position sensitive detector (PSD) made of plastic fiber scintillators and an energy detector (E-detector) made of plastic scintillator. The beam profile and the projection data for the CT reconstruction were obtained by using this system. The spatial resolution of 1 mm and the energy resolution of 0.4% were achieved.

**Purpose**

In order to achieve the radiotherapy more precisely using high energetic heavy charged particles, it is important to know the distribution of the electron density in a human body, which is highly related to the range of charged particles. From a heavy ion CT image, we can directly obtain the 2-D distribution of the electron density of a sample. In a current treatment planning, the CT number from the X-ray CT image is converted into the corresponding electron density. Although some conversion methods have been proposed, a slight disagreement exists between them. The direct measurement of the electron density of real tissue equivalent samples using this system will make it possible to adjust the relationship between the CT number and the electron density.

**Annual program**

We could show the feasibility of a heavy ion CT using a broad beam by the previous method [2], although the high resolution of PSDs could not be achieved. Therefore we adopted a fiber scintillator array to a new PSD because of its accuracy of position resolution despite the disadvantage of processing many signals. By using two PSDs and an E-detector, a profile of <sup>12</sup>C beam with the energy of 290 MeV/u and projection data of some samples were obtained. We will take the projection data of many kinds of samples, such as real tissue equivalent phantoms, samples of different sizes and so on, for the CT reconstruction this year.

**Method**

(a) Detector design

A detector system is required to have the following characteristics: monitoring the position of the heavy ions and measuring the residual beam energy of the ions. The schematic layout of a PSD is shown in Fig.1.

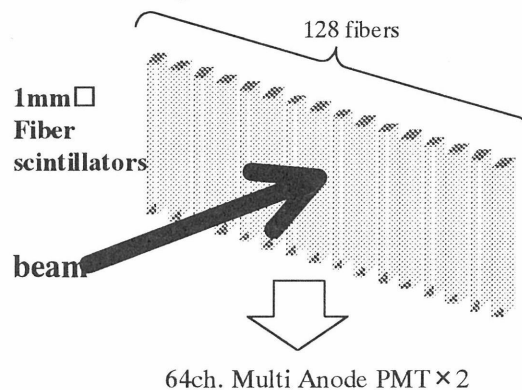


Fig.1 Schematic layout of the PSD.

The size of the plastic fiber scintillators is 1 mm square and 128 fibers are coupled to two sets of 64ch. multi anode photomultiplier tubes (PMT). An energy detector is a plastic scintillator coupled PMT to both ends. An NE102A plastic scintillator is used for the E-detector to achieve a high counting rate. Its size is 200 mm in thickness, 50 mm in height and 300 mm in width. The thickness of 200 mm is longer than the range of <sup>12</sup>C beam of 290 MeV/u. The residual energies of the heavy ions are calculated from the both PMT outputs.

(b) Experimental method

Figure 2 shows the experimental arrangement to obtain a CT image by using a broad beam.

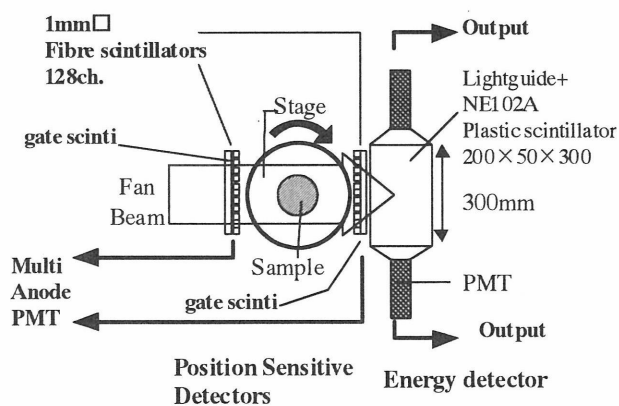


Fig.2 Experimental setup of detector system.

The two PSDs are placed in front of and behind a sample to monitor the position of heavy ions and the residual energy is measured in coincidence with two gate scintillators. The size of the gate scintillators is 1 mm in thickness, 3 mm in height and 128 mm in width. The gate scintillators restrict the spread of the beam in height. The PSD outputs were processed with Coincidence Registers of a CAMAC system through the Discriminators. Only the hit pattern of the heavy ions was stored in list mode without sampling the pulse height. The E-detector outputs were also processed with ADCs of a CAMAC. Even for an asymmetric sample, we can obtain the projection data for the reconstruction by only rotating the sample.

**Results**

All experiments were carried out at the secondary beam course of the HIMAC using <sup>12</sup>C beam with the energy of 290 MeV/u. By adjusting the discrimination level, the cross talk among the anodes of PMT and the influence of projectile fragments could be reduced. Figure 3 shows the profile of an well collimated narrow beam and Fig. 4 shows the beam after passing through the scatterer in front of the detector.

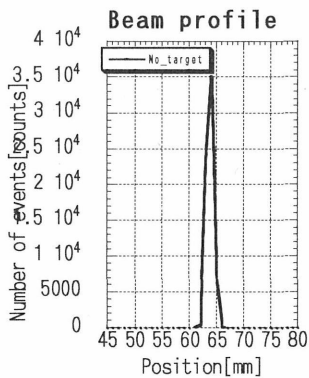


Fig.3 Profile of narrow beam.

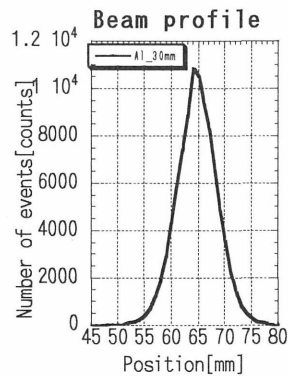


Fig.4 Profile of scatterd beam.

By using a broad beam and this detector system, the projection data of a polyethylene cylinder of 50 mm in diameter and 30 mm in the inside diameter were obtained as shown in Fig. 5. Only when the heavy ion passed at same channels of the upstream PSD and the downstream PSD simultaneously, the energy data were analyzed. As a result, we could exclude the particle suffered a large angle scattering. The reconstructed image from the projection data is shown in Fig. 6.

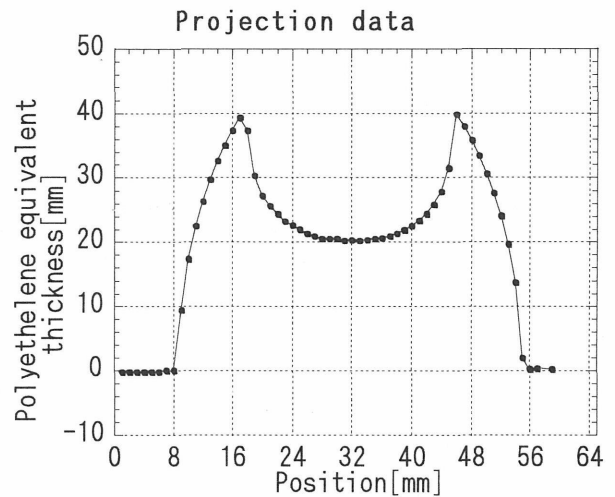


Fig. 5 One-dimensional projection data. The horizontal axis and the vertical axis represent the position and the polyethylene equivalent thickness [mm], respectively.

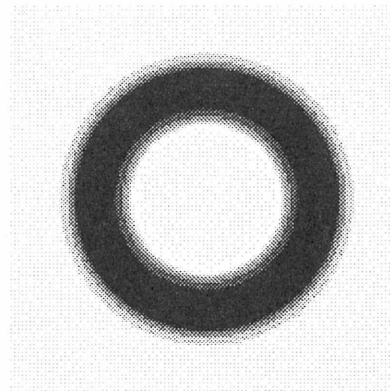


Fig.6 Reconstructed Image.

**References**

[1] T. Kohno et al. : Jpn. J. Med. Phys. Vol.20. No.2: 71-82 (2000) [in Japanese]  
 [2] Y. Ohno et al, Proceedings of the Third Symposium on Accelerator and Related Technology for Application, 115-118 (2000) [in Japanese]

<sup>a</sup> Dept. of Energy Sci., Tokyo Inst. of Tech.,  
<sup>b</sup> Div. of Accel. Phys. and Eng., Nat'l Inst. of Radiol. Sci.



## 陽子用照射ポート開発研究

### Development of Irradiation Port for Proton Beam

(12P-059)

東明男<sup>a</sup>、赤城卓<sup>a</sup>、板野明史<sup>a</sup>、金井達明<sup>b</sup>、松藤成弘<sup>b</sup>、遊佐顕<sup>b</sup>、  
溝田学<sup>b</sup>、山下晴男<sup>c</sup>、二見康之<sup>c</sup>、池田稚敏<sup>d</sup>、小関恵美子<sup>d</sup>

A. Higashi, T. Akagi, A. Itano, T. Kanai, N. Matsufuji, K. Yusa,  
M. Mizota, H. Yamashita, Y. Futami, M. Ikeda and E. Koseki

#### Abstract

Based on experimental study at HIMAC, we found that depth-dose curve depends on both the wobbler and scattering radii, and the depth in proton-irradiation field. By new method of designing ridge filter, flatness became better.

Multi-wobbler method is another solution on simple tuning for irradiation field. We measured field flatness by each single wobbler field and studied by their folding.

#### 1. 研究の目的

現在調整中の兵庫県粒子線治療センター（現在仮称であり粒子線医療センターとなる予定）<sup>1)</sup>、新筑波大学陽子線医学利用研究センターをはじめ、複数の陽子線での治療施設が建設、及び検討中<sup>2)</sup>であり、国立がんセンターでは陽子線治療の臨床試行が進行中である。しかし回転ガントリーについては、照射野形成に必要な距離、即ち散乱体からアイソセンターまでの距離が短く、HIMAC や筑波大学のセンターの固定ポート（約5~10m）と比較して約1/2~1/3（約3.2m）に短縮化せねばならない。それは、ビームがより扇状に広がる事になる。さらに使用粒子が陽子であるため、物質中での散乱が無視できないほど大きく加わる事になり、照射機器設計を複雑化する事になる。

平成9年度の当共同利用研究により、リッジフィルターと単一ワブラー法の併用では基本的に横方向と深部線量の両分布を同時に平坦化する事には、リッジフィルターの通過部分の違いによる散乱半径の違いにより、ある限界がある事が分かった。しかし、平成10、11年度において、単一ワブラー法でその限界の中で実際にどの程度横方

向・深部線量の両分布を平坦化できるかを研究した。その結果、両方の分布はある照射野半径、ビームエネルギー、レンジシフタ厚範囲において治療に十分使用できる平坦度が確保できるようリッジフィルター形状を求める事が出来た<sup>3)</sup>。

現在調整中の当センターでは、その設計、調整法を用いて照射野形成を行っている。しかし、照射野半径、ビームエネルギー、レンジシフタ厚範囲、固定ポートと回転ガントリーの違い等によりワブラー半径、散乱体厚の組み合わせ調整が膨大である。将来に備え多重ワブラー法により解決できるか研究した。

#### 2. 今年度の研究経過及び成果

多重ワブラー法の利点をまず述べる。単一ワブラー法では、ワブラーでドーナツ状にビームを振り、散乱体でガウス分布状に広げるため、横方向では近似的に2つのガウス分布の重ね合わせとなる。この場合、陽子ビームが厚さの異なるリッジフィルターを通ると照射野の深さにより散乱半径の違いが大きく、2つのガウス分布の重なりかたの違いも大きくなり平坦度に影響が出やすい。しかし多重ワブラー法であれば、

- 1) 多数のガウス状分布の重ね合わせとなるため山谷の数が多くなり、重ね合わさる部分がせまく、散乱半径の差による凸凹の差も小さくなる
- 2) ワブラー円間が狭まる為ファン状のビームの間が狭くなり平行ビーム近似が使える
- 3) 散乱半径の小さいガウス状分布を重ねるためビーム利用効率が上がり線量率が向上する

という利点がある。ただし、ワブラー円を何重にするか、散乱半径がいくらでいいか等、調整パラメータが増えるので、計算が難しくなる。また多重のうち最大ワブラー半径は単一ワブラー時の半径より大きくなるので電磁石の限界に注意せねばならない。

今回は、生物照射室での通常のアイソセンターで照射野を形成した。陽子において散乱半径が1割くらい計算と合わず、測定してみないとわからない事、この位置での最小散乱半径が大きめという事もあり、多重ワブラーに最適なパラメータセットは詳細な計算を行っていない。

多重ワブラー法自体が生物照射室で実現できないという事情から、その要素をなす単一ワブラーを測定し、結果を後に重ね合わせるという方法を取った。その際に各要素毎の比を変化できるのでパラメータサーチは実験後出来る。しかし、やはり測定時間は実際の多重ワブラーで照射野形成を行うよりかなり多くなる。今回は新保その他により開発された多層電離箱<sup>4)</sup>を用いることにより測定時間短縮を図る事が出来た。

今回の測定では、陽子エネルギー 160MeV で照射野要素測定を行った。まず以前平行ビームで設計したリッジフィルターを用い、ペンシルビームで  $1/e$  散乱半径を求めた。proximal のそれは 76.4mm、distal end のそれは 65mm であった。この値は、多重ワブラーとしては大きい可能性が高く、ペンシルビームと一重のワブラーを重ねることとし、外側のワブラー半径を変化させてデータを収集した。いくつかの組み合わせパラメータを調査した後、最良と思われる組み合わせを図 1, 2 に示す。このときのワブラー半径は 102.6mm、ワブラー要素分とペンシル要素分の重ね合わせ時の比は 1: 0.075 であった。半径 50mm 以内では深部線量も横方向線量も平坦に出来たが、proximal ではともかく、distal end では外側が線量過多になっている。このリッジフィルターでは distal end で平坦にすることは出来ても、SOBP が平坦にならない。230MeV のブラッグピークで設計したもののなので、160MeV

でリッジフィルター形状を調整するか、ワブラーの多重度を上げるかを検討中である。

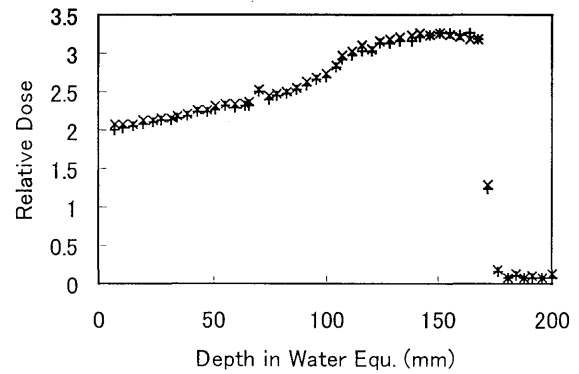


図 1 160MeV での深部線量分布。×は中心軸、+は-50mm 軸上。

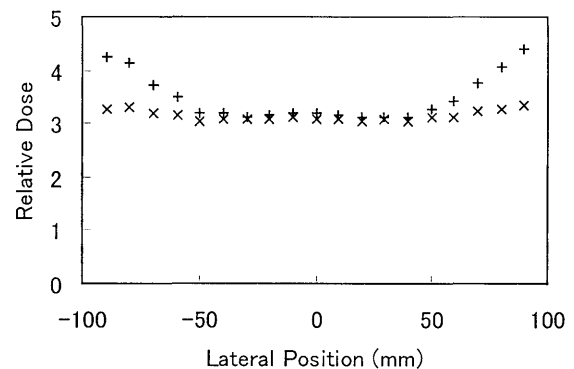


図 2 160MeV での横方向線量分布。+は distal end、×は SOBP の proximal。

#### References

- 1) 東明男その他、「兵庫県立粒子線治療センター（仮称）」、放射線医学物理、第 17 巻第 2 号、94, (1997).
- 2) 河内清光その他、「国内の陽子・重イオン線治療施設の現状と展望」、日本原子力学会誌、第 41 巻第 11 号、1124, (1999).
- 3) T. Akagi et al., to be published.
- 4) 新保宗史その他、「重粒子線治療における深部線量分布測定用多層電離箱の開発」、日本医学放射線学会雑誌、第 60 巻第 5 号、274, (2000).

- a. 兵庫県県民生活部、b. 放医研重粒子、  
c. 静岡県健康福祉部、d. AEC

重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究  
Study on the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments  
Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams  
(12P-060)

松藤成弘<sup>a</sup>、浦壁恵理子<sup>a</sup>、金井達明<sup>a</sup>、気仙涼子<sup>b</sup>、河野俊之<sup>b</sup>  
西尾禎治<sup>c</sup>、福村明史<sup>a</sup>、二見康之<sup>a</sup>

N. Matsufuji<sup>a</sup>, E. Urakabe<sup>a</sup>, T. Kanai<sup>a</sup>, R. Kisen<sup>b</sup>, T. Kohno<sup>b</sup>  
T. Nishio<sup>c</sup>, A. Fukumura<sup>a</sup> and Y. Futami<sup>a</sup>

### Abstract

Production of fragment particles in a patient's body is one of the important problems on heavy charged particle therapy. It is required to know the spatial fluence and the energy distribution on each fragment element, so called *beam quality*, to understand biological effect of the beam precisely, and consequently to brush up calculational model used on ongoing treatment planning.

In this study, beam qualities were investigated on several kinds of broad or pencil-like incident beams with using a pair of  $\Delta E$ -E scintillators, a proportional counter and a position-sensitive counter with fiber scintillators coupled with a multi-anode phototube. From the experimental results, fragment particles were well identified by difference of the element, and the energy and LET spectra on each element were derived. Responses and characteristics of these detectors were also precisely investigated.

### 研究目的

HIMAC では 1994 年の臨床試行開始以来、安定な原子核 ( $^{12}\text{C}$ ) ビームを治療に用いている。核子当たり数 100MeV/n に加速されたビームは散乱体+ワブラー電磁石によって直径 10cm を越える大口径の一様ビーム (ブロードビーム) に拡大された後、リッジフィルタやボラスといった機器で患者個々の照射条件に合致するよう整形され、患者体内に入射する。

体内に入射したビームはある割合でフラグメント反応を起こす。その結果、入射粒子はより軽い核種 (フラグメント) へと分解される。ここで、粒子線が生物に与える影響は入射粒子の種類、量 (フルエンス) 及び LET

というパラメータの関数であることが知られている。従ってこれらパラメータ、所謂“線質”を様々な治療ビーム条件下で正確に把握する事は、治療ビームの効果を適切に評価する上で必要不可欠である。

一方、現在新たに  $^{11}\text{C}$  に代表される  $\beta^+$ 崩壊性の不安定原子核ビームを、小照射野でかつ特に精度が要求される症例の治療に用いることが計画されている。体内で停止した  $^{11}\text{C}$  の  $\beta^+$ 崩壊の結果生じる一対の消滅  $\gamma$  線を PET で測定することで、これまで確認できなかった、治療ビームの患者体内での実分布を知ることが出来る利点がある。

不安定原子核ビームも金属を標的物質として前述のフラグメント反応を利用して得られるが、そのビーム強度は一次ビームの 1/100 程度と非常に小さい。そこでビーム利用効率を上げて照射に要する時間を現実的な範囲内で収め、またビームをより一層腫瘍のみに限局して照射するために、非常に口径の小さな一次元状ビーム (=ペンシルビーム) によるスキヤニング照射技術の確立が必須と考えられている。

スキヤニング法の治療計画においては、フラグメント粒子の角度分布や、多重散乱による広がり効果など、線質についての情報を把握した上で、総合的にペンシルビームの三次元的な分布を入力しなければならない。

しかしながらブロードビーム・ペンシルビームいずれにおいてもその線質を十分な精度で再現出来る理論計算は未だ確立されておらず、実験結果を提供しているグループも我々以外にはないのが現状である。以上のことから本研究では、これらブロードビームとペンシルビームの線質を、粒子種別のフルエンス・エネルギーを測定対象量として取得することを目的とする。

## 12 年度の結果

ブロードビームでの測定は、生物照射ポート (BIO) にて行った。標的には PMMA や水などの組織等価物質を用いた。標的の厚さを適宜変更しながら、標的内でのフラグメント反応の結果放出される入射核フラグメントを、下流に設置した複数の測定系で測定した。

測定系はカウンターテレスコープ法に基づき、NE102A プラスティックシンチレータ×2 (ΔE 検出器、入射粒子計数用検出器)、BGO シンチレータ (E 検出器)、LET カウンタ (LET 測定) で構成した。BGO 検出器は軸方向に 30cm の長さを有し、1GeV/n の炭素イオン又は 500MeV/n の水素、ヘリウムイオンを結晶内でフルストップさせることが出来る。BGO、NE102 検出器については各種重粒子線に対する応答関数を求め、粒子種依存性のパラメータ化に成功した。LET カウンタは計数ガスに P10 ガスを用いたマルチワイヤー比例計数管であり、細胞核サイズの生体に付与されたエネルギー量を測定することができる。

これらの検出器により、11 年度までに既に代表的な数種類のビーム (He, C, Ne, Si, Ar) について、単色ビーム及び治療を想定した SOBP ビームとして核種別のフルエンス、LET を求めた。今年度は主に Fe など、宇宙放射線による生物効果を検討する上で重要となるビームについてその線質を調べた。

一方ペンシルビームでの測定は二次ビームコース (SB3) で行った (図 1)。入射ビームには、集束電磁石で可能な限り細い口径 ( $\phi$  1mm 程度) に絞られた  $^{12}\text{C}$  を用いた。

標的には PMMA や水などの組織等価物質を用いた。測定系はブロードビーム計測で用いた粒子識別用の ΔE-NE102 シンチレータ+E-BGO シンチレータに加え、粒子の通過位置を取得するための位置検出器を組み合わせた構成とした。

今年度は位置検出器プロトタイプの開発を行った。本検出器は有感領域部に 1 辺 1mm の角型断面を持つファイバーシンチレータ (SciFi) を 64 本並べた構造からなっており、終端には 8×8 に分割されたのマルチアノード光電子増倍管 (MAPMT) で受ける。この検出器を 2 つ、有感領域部に 90° ずらし



図 1 SB3 における測定の様子(ビーム上流側から)

て重ね、既存の ΔE-E 検出器の上流に置くことで、X、Y 計 128ch の出力から入射ビームの空間分布を粒子ごとに幅 64mm、位置分解能 1mm で測定することが可能である。基礎開発とテスト測定を通じ、本検出器の光学的/電気的 crosstalk の程度が確認され、解決するための指針と同時に、本検出器の実用性が確認された (図 2)。来年度は、本システムを用いてペンシルビームによる実測定を行っていくことを予定している。

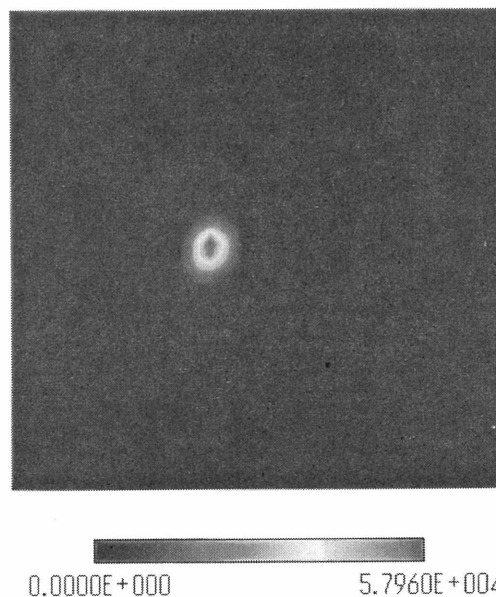


図 2 プロトタイプ位置検出器で取得した、130mm の水を通じた 290MeV/n- $^{12}\text{C}$  ビームスポットの一例。図の一边は 64mm に対応する。

a 放医研 b 東工大総理工 c 国立がんセンター

入射核破碎反応で生成される多粒子状態  
Multi-particle Production in the Projectile Fragmentation Processes  
(10P063)

村上健<sup>a</sup>、岩田佳之<sup>a</sup>、河野俊之<sup>b</sup>  
T. Murakami<sup>a</sup>, Y. Iwata<sup>a</sup>, and T. Kohno<sup>b</sup>

## Abstract

A stacked detector made of a Si detector and CsI scintillators were developed in order to measure projectile fragments from the high-energy heavy-ion reactions. It has the capability to identify the isotopes and to eliminate contamination by the nuclear reactions in the detector. As a second step of the study, we carried out systematic measurements of the production cross section concerning each isotope.

## 1. Introduction

Projectile fragmentation is a major process in the high-energy heavy-ion reactions. An especial concern is the production of multi-fragments and correlation between those particles.

Our study consists of three steps: (1) manufacturing of a detector which can identify the isotopes, (2) systematic measurements of the fragment-production cross sections, and (3) correlation measurements between the fragments.

Improvement of the CsI scintillator and measurements of the production cross section were carried out in FY 2000.

## 2. Experimental setups and results

### 2.1. Improvement of the energy resolution

A stacked detector made of a Si detector and CsI scintillators (see Fig. 1) was assembled and inspected,

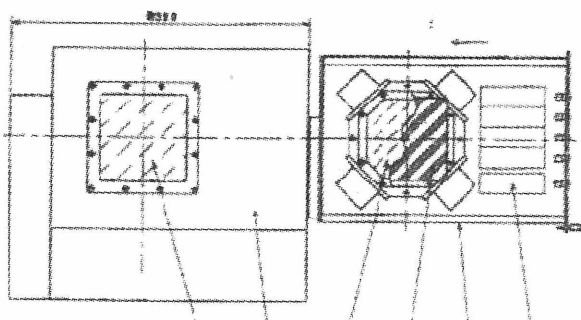


Fig. 1. Outline of a CsI detector.

as reported in the 1999 annual report [1]. A light output from a CsI scintillator is collected by 4 photodiodes adhered to 4 corners of the CsI crystal. Photodiode realizes a compact structure, while the energy resolution is not excellent as obtained by the use of PMTs. This drawback was assumed to be partly canceled out by a huge light output, when the detector was applied to heavy-ion detection. The energy resolution was, however, found to be from 2 to 4 %

for an  $E/A = 200$  MeV C-beam. The better energy resolution is eagerly required for applying this detector to observing heavier fragments in the reaction of heavier projectile-target.

The previous study showed that the energy resolution is related to a number of the photodiodes. Thus the energy resolution is limited by light collection, not by the noise of the photodiode or not by the intrinsic resolution. Therefore, we tested a CsI detector which has 8 photodiodes instead of 4.

Unfortunately, the result was disappointing. It gave essentially the same value as the energy resolution. The reason is under examination.

### 2.2. Measurements of the cross sections

Figure 2 shows the attenuation of the  $Z=6$  ( $^{12}\text{C}$  and  $^{11}\text{C}$ ) and  $^{12}\text{C}$  particles, when the  $E/A = 200$  MeV C-beam enters into the polyethylene targets. Most of the data reported up to now [2] are measurements distinguishing  $Z$  of the particles. The present data looks consistent with those data, while our  $Z=6$  data must be compared with a "primary beam" in those data. Naturally it is seen that the  $Z=6$  data is systematically different from the data of  $^{12}\text{C}$ .

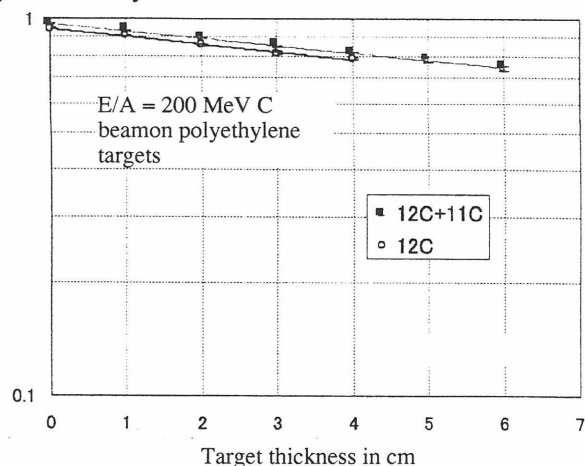


Fig. 2. Attenuation in the polyethylene targets.

The production ratio of  $^{11}\text{C}$  and B isotopes are directly compared in Fig. 3. The data of B includes not only  $^{11}\text{B}$  but also  $^{10}\text{B}$ , and lighter isotopes, though their contribution seems negligible. The production of  $^{11}\text{C}$  is almost parallel with B isotopes. This is, of course, reasonable for the reaction of C+C which involves the same number of protons and neutrons. More interesting result may be obtained when a target or a projectile is asymmetry with proton- and

neutron-numbers.

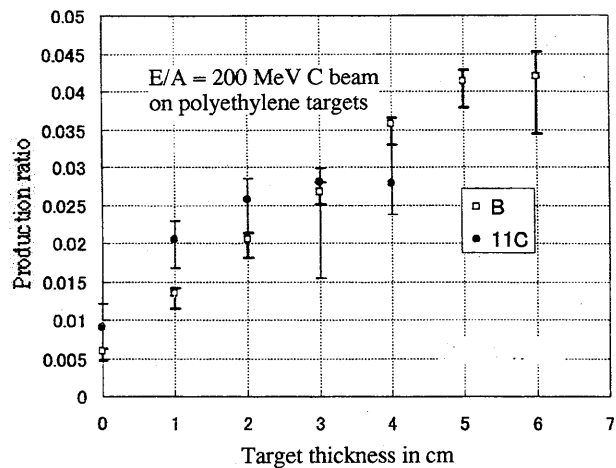


Fig. 3. Production ratio of <sup>11</sup>C and B isotopes.

### 3. References

- [1] S. Tanigawa et al., The 1999 annual report of the research project with heavy ions at NIRS-HIMAC, 266 (2000).
- [2] A. Fukumura et al., The 1997 annual report of the research project with heavy ions at NIRS-HIMAC, 402 (2000).

---

a. NIRS,      b. Tokyo Institute of Technology

# 重イオン生成中性子の物質透過に関する研究

## Study on the penetration through matter of neutrons produced by heavy ions(10P064)

佐々木道也\*, 中尾徳晶†, 布宮智也\*, 福村明史‡, 中村尚司\*, 柴田徳思†

M. Sasaki\*, N. Nakao†, T. Nunomiya\*, A. Fukumura‡, T. Nakamura\* and T. Shibata†

### Abstract

The measurement of the response functions of the NE213 for high energy neutrons, concrete and iron shielding experiments were done at the HIMAC. Neutrons were generated by 400 MeV/nucleon C ion bombardment on a thick carbon target. Neutron energy was determined by the time-of-flight method with using the beam pick-up scintillator. The response functions were compared with the CECIL code. The experimental results show good agreement with other experimental results and the calculated values for incident neutron energy below about 200 MeV.

### 1 研究の目的

現在計画が進められている RI ビームファクトリー、中性子科学センターなどの高エネルギーかつ大強度の加速器施設の建設の際には、人体に強い影響を及ぼし周辺機器を放射化させる高エネルギー中性子の遮蔽設計が重要である。しかし高エネルギー中性子の遮蔽データ、断面積データは非常に乏しく、計算コードによるシミュレーションに依存しているのが現状であり、その原因の一つとして、適切なエネルギー分解能を持った検出器が存在しないことが挙げられる。

\* 東北大

† 高工研

‡ 放医研

そこで我々は高エネルギー中性子の遮蔽データの取得を目的とし、放射線医学総合研究所の重イオン加速器 HIMAC を用いて新型検出器である自己 TOF 型検出器の開発、遮蔽実験への応用を行なっている。

### 2 研究経過及び成果

昨年度まで実施されてきた、高エネルギー中性子測定用の新型検出器「自己 TOF 型検出器」の開発と、それを使用したコンクリート及び鉄遮蔽実験により、遮蔽体背後における中性子スペクトルの測定、中性子束減弱距離が導出 [1, 2] できた。

今年度の研究では、これまでの自己 TOF 型検出器を使用した研究とは異なり、中性子測定によく使用される直径 12.7 長さ 12.7cm の円柱形の NE213 有機液体シンチレータを用いて、数十 MeV 領域を含むより幅広いエネルギー範囲での中性子スペクトル測定を目的として実験を行なった。これは一昨年にも試行的に行なわれたが、マシンタイムが不十分だったため満足のいく結果を得られるまでには至っていない。

実験ではまず高エネルギー中性子に対する NE213 検出器の応答関数の測定を行なった。実験体系を図 1 に示す。入射粒子は 400MeV/u の C イオンを使用し、ターゲットは 20cm 厚さの C ターゲットを使用した。ビーム出口窓の直後に中性子エネルギー測定用のビームピックアップシンチレータと

Cターゲットを配置し、ターゲットから5m下流に荷電粒子弁別用のVeto検出器を全面に密着させたNE213検出器を設置した。本来は0°方向が最も中性子収量が多いが、フラグメント反応による荷電粒子が直接検出器に入射し、結果的に中性子のイベントが少なくなってしまうため、15°程角度を振ってある。

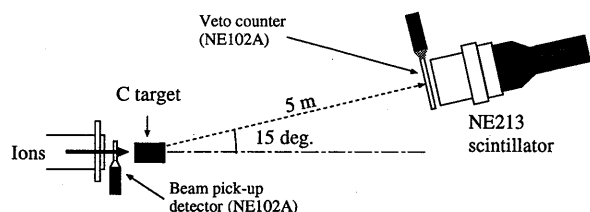


図 1: 応答関数測定の実験体系

データ解析では中性子のイベントを弁別するため、Veto検出器の発光の有無と、NE213検出器のアノード信号の波形の違いから中性子との核反応によって生成した荷電粒子の成分のみを選択する。様々な入射中性子エネルギーに対し上述の解析を行ない、その後発光量校正を行なうことで50MeVから800MeVまでの中性子に対するNE213検出器の応答関数群が得られた。一例として中尾らのデータ [3] と CECIL コードの計算値 [4] と比較して図 2 に示す。

図からも分かるように、130-135MeV 中性子に対する応答関数は実験値、計算値とも全体的に良く一致している。しかし 205-210MeV 中性子に対する応答関数では最大発光量付近で多少の違いが見られるようになり、さらに高エネルギーの 400-550MeV 中性子に対する応答関数では非常に大きな差となって表れている。このような発光傾向の違いは、反応断面積が 200MeV 以上で一定であることや、発光に寄与する荷電粒子は陽子と  $\alpha$  粒子のみ考慮し、 $\pi$  生成反応などは模擬していないといった CECIL コード

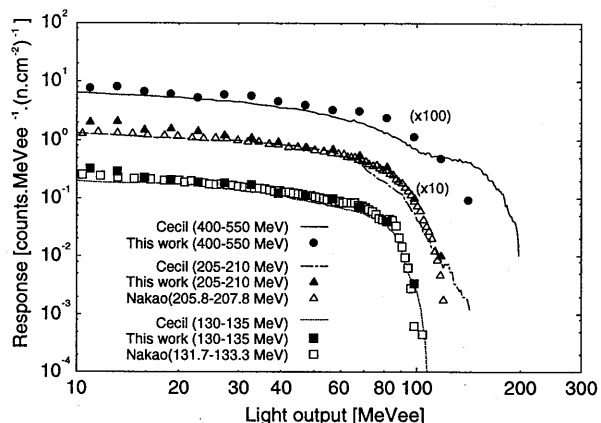


図 2: 応答関数の例

の特徴によると考えられる。

NE213 検出器の応答関数はこれまで数百 MeV 領域に渡って応答関数が測定されたのはこれまでに例がなく、核反応の過程に基づく発光機構の解明などに有用であり、非常に貴重なデータである。今後遮蔽実験の解析を進めて遮蔽体背後の中性子スペクトルを求め、近年開発が進められている MCNPX コードとの比較検証を行なう予定である。

## 参考文献

- [1] M. Sasaki et al.: *J. of Nucl. Sci. and Technol.*, Supplement 1, 794-797 (2000).
- [2] M. Sasaki et al.: *Proceedings of International Workshop on Neutron Field Spectrometry in Science, Technology and Radiation Protection*, 4 - 8 June Pisa, Italy (2000).
- [3] N. Nakao et al.: in press of *Nucl. Instrum. and Methods A*, (2001).
- [4] R. A. Cecil, B. D. Anderson and R. Madey, *Nucl. Instrum. and Methods*, **161**, (1979) 439.



# Microdosimetry of Light Ions

(10P065)

T.B. Borak<sup>a</sup>, B. Gersey<sup>a</sup>, S. Guetersloh<sup>a</sup>, T. Murakami<sup>b</sup>, Y. Iwata<sup>b</sup>, C. Zeitlin<sup>c</sup>, J. Miller<sup>c</sup>, L. Heilbroon<sup>c</sup>

## Abstract

Dosimetry of energetic charged nuclei during manned space missions and radiotherapy requires identification of mixed particle fields in order to determine LET which is necessary for estimating RBE or Quality Factors. A Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) gives details of the absorbed dose and dose rate. It can also provide direct information on the quality or type of the radiation field. The interior cavity of the detector is filled with tissue equivalent gas such that the density thickness,  $\text{cm}^2/\text{g}$ , of the gas is equivalent to the density thickness of tissue with dimensions approaching the nucleus of a mammalian cell (1-5 $\mu\text{m}$ ). The motivation for this was that the proportional counter serves as a microdosimeter that can detect energy deposition events similar to those encountered by biological systems having the similar dimensions. However, high energy delta rays created in the cavity often escape detection and interactions of high energy charged particles passing through the wall of the detector can cause large energy deposition events in the gas cavity. The objectives of these experiments are to determine the response of gas filled microdosimeters by using external detectors to identify the type of incident particle and trace its trajectory through the microdosimeter. Thus it is possible to determine which signals reflect the true LET of the particle and which are artifacts from the wall that are interpreted as changes in the LET.

## Objectives

The objectives are to investigate the response of the detector to individual particles that are identified in terms of charge, velocity and

trajectory through the detector. The TEPC was placed between of a series of position sensitive silicon detectors. The energy loss in the position detectors is used to determine the charge of the incoming particles and also reconstruct the flight path through the TEPC. About  $1 \times 10^6$  particles are analyzed individually and then combined to provide the integrated response of the dosimeter to a uniform beam.

This is a unique system since particles can be analyzed individually. It is particularly important to investigate how these results change as a function of energy and for particles other than Fe. Information for wall effects and charged particle equilibrium will help to understand the response of other types of dosimeters used for heavy ion dosimetry.

## Recent Results

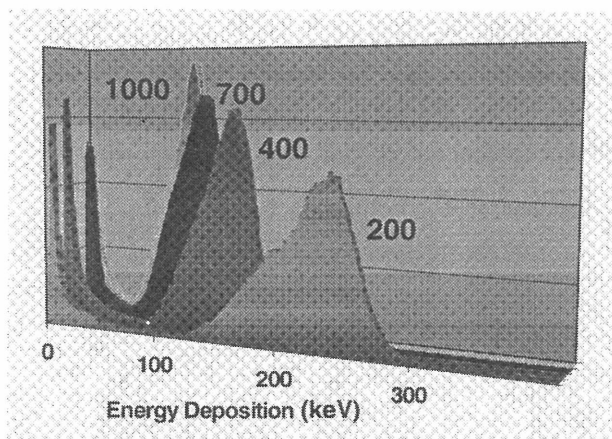
Analysis has been completed for  $^{56}\text{Fe}$  at 200, 400 600 and 1000 MeV/nucleon. Figure 1 shows the response of the TEPC when the beam of incident particles is uniformly incident. All of the distributions have approximately the same shape. There is a broad main peak of events that occurs at all energies. Fig. 2 is a 3-D plot that shows the distribution of events as a function of x-y position in the detector for events near the middle of the broad peaks in Fig. 1. These data show that events in this broad peak actually correspond to particles that pass through the center of the detector. Based on the amount of energy deposited, we conclude that approximately 25% of the LET escapes due to high energy delta when  $^{56}\text{Fe}$  ions pass through the center of a sphere having a diameter of  $\mu\text{m}$ .

---

<sup>a</sup>. Colorado State University, USA

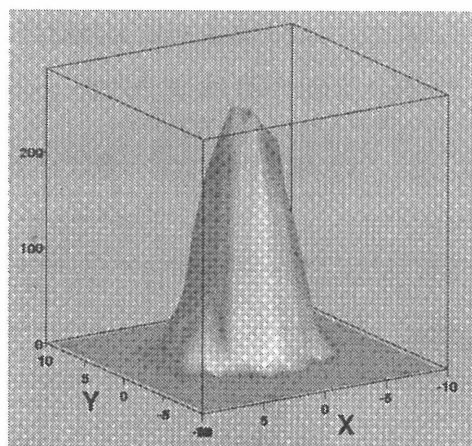
<sup>b</sup>. Div. of Accelerator. Phy. & Eng. , NIRS

<sup>c</sup>. Lawrence Berkeley Laboratory, USA



**Figure 1**

Plot showing the distribution of energy deposition in keV for  $^{56}\text{Fe}$  ions at 200,400,700 and 1000 MeV/nucleon in a spherical TEPC with diameter of 1  $\mu\text{m}$ .

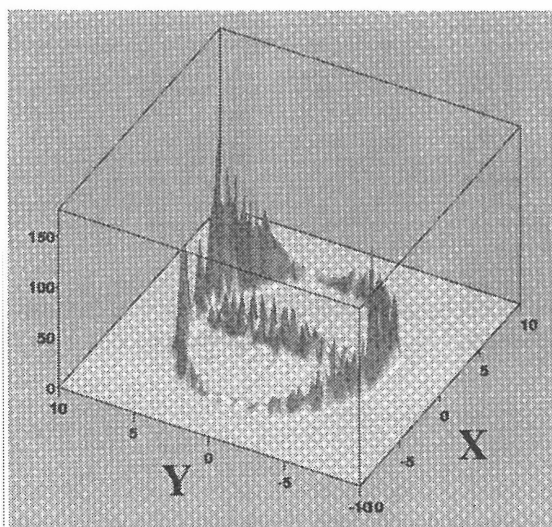


**Figure 2**

Plot showing the position distribution of  $^{56}\text{Fe}$  particles that deposit energy in the center of the main peaks shown in Fig. 1

The distributions in Fig. 1 also have events beyond the main peak. These are very large energy depositions that often are more than two times the energy deposited by particles passing through the center of the detector. They seem to originate from particles that have LET greater than the incident particles.

Fig. 3 shows the x-y position of particles passing through the detector that correspond to energy depositions greater than the main peaks in Fig. 1.



**Figure 3**

Plot showing the position distribution of  $^{56}\text{Fe}$  particles with energy deposition greater than the peaks shown in Fig. 1

These data show that the very large energy deposition events have a circular pattern of positions corresponding to particles that pass through the wall of the detector. When the trajectory of the  $^{56}\text{Fe}$  particle is near the inside boundary of the wall, a large number of delta rays enter the cavity producing large energy depositions. There is also a number of events corresponding to  $^{56}\text{Fe}$  particles that enter the cavity and strike the thin anode wire or helical grid wires. Delta rays escape from the wires and produce large energy depositions in the cavity.

### Future work

These types of “wall effects” are unavoidable and have been observed for other ions such as Ne, Si and O. They are often misinterpreted as incident particles with very large LET. We are in the process of evaluating the impact of these events in terms of absorbed dose as well as how these distributions can be used to determine the quality, LET, of the incident radiation when the type of ion is not known. It is also important to understand what portions of the energy deposited in Fig. 1 are similar to that seen by a real mammalian cell and what are artifacts from the detector.

# 重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答

## Development of New Semiconductor Ionization Detectors by Heavy Ion Beam (10P-066)

柏木利介<sup>1</sup>, 岩田徹<sup>3</sup>, 内堀幸夫<sup>2</sup>, 奥野祥二<sup>1</sup>, 北村尚<sup>2</sup>, 日比野欣也<sup>1</sup>  
高島健<sup>3</sup>, 田中保三<sup>1</sup>, 横田護<sup>1</sup>, 吉田健二<sup>1</sup>

T.Kashiwagi, T.Iwata, Y.Uchihori, S.Okuno, H.Kitamura, K.Hibino, T.Takashima, Y.Tanaka, K.Yoshida

### Abstract

We have studied new types of Semiconductor detectors, such as Diamond detector, B-Si(Li) detector, CdTe detector. We found that these detectors were sensitive for Heavy Ion, and as follows. (1) Diamond detector was useful to detect Heavy Ion(Fe) without polarization effect. (2) A good uniformity of B-Si(Li) detector was measured. (3) For CdTe detector, a polarization effect was observed by Ar-beam incidence.

### 【1】研究の目的

本研究では、ダイヤモンド検出器、CdTe検出器、B-Si(Li)検出器、等の新しい半導体検出器に重粒子を照射し、応答を調べている。これらはいずれも新しい検出器であると共に、現在までに重粒子入射に対してはほとんど調べられたことがない。以下に各検出器に関して得られた結果を述べる。

### 【2】ダイヤモンド検出器に関して

#### ① 重粒子入射によるダイヤモンド検出器の阻止能(dE/dX)計測実験

本研究では将来宇宙ステーション等に搭載し、宇宙重粒子線を測定できる様なレベルのダイヤモンド検出器を開発することを目標に置いている。平成10~12年度は実際にこのダイヤモンド検出器に対してFeまでの重粒子の入射実験を行った。Fig1に500MeV/nのFe粒子がダイヤモンド検出器を突き抜けた際に付与されたエネルギー損失を示す。~4%の広がりを持ち、ストラグリングの影響だけの良好な

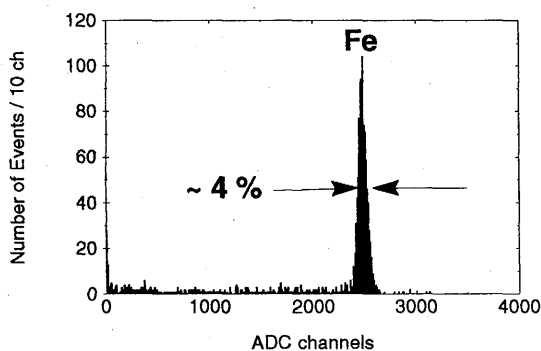


Fig.1 Fe(500MeV/n)がダイヤモンド検出器を突き抜けた際に得られたピーク

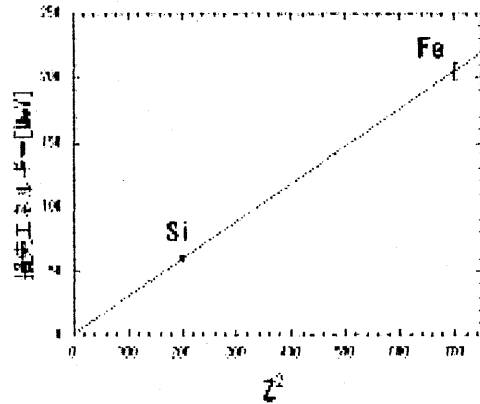


Fig.2 Si, Fe粒子入射による $\Delta E$  vs  $Z^2$ 依存性

ピークが得られた。またFig.2にSiとFeの重粒子入射によって付与されたスペクトルのピークより得られた $\Delta E$  vs  $Z^2$ 依存性を示す。通常、阻止能(dE/dX: 単位長さあたりに付与されるエネルギー損失)は、入射粒子のエネルギーが相対論的速度に達している場合、原子番号の2乗に比例することになり、この結果はその比例性を表している。重粒子の原子番号が上がるにしたがって電離される密度が濃くなり、

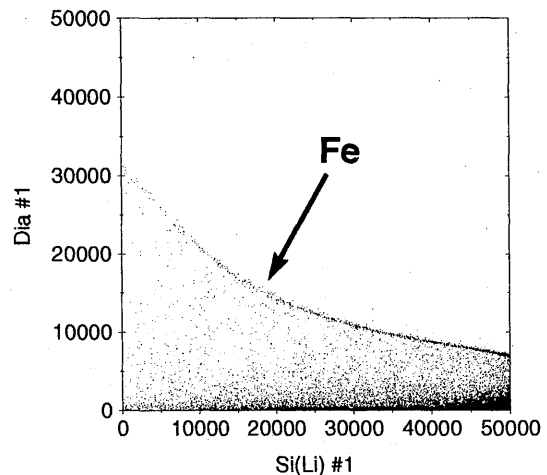


Fig.3 Feのエネルギーを変化させて入射させた場合のスクアッタープロット(dE:dia  $\times$  rE:Si(Li)検出器)

キャリアの再結合やクエンチングを引き起こす場合があるが、この図から明らかな様に良好な比例直線がFeまでの入射粒子に対して得られている。今後は更にダイヤモンド検出器に対して、原子番号の高い重粒子を照射し、どこまでの原子番号に対して比例性があるかを検査していきたいと考えている。

## ② ダイヤモンド検出器による元素弁別

Feビームからアルミとアクリルを使って破碎核を作り、同時にエネルギーを変化させた場合に検出された $\Delta E \times rE$ スキャッタープロットをFig.3に示す。この図はダイヤモンド検出器をdEとして使用し、その後ろに7.7mmの厚肉のSi(Li)検出器を置き、これをrEとした結果である。図から明らかに解る様にFeの線を見る事ができる。ダイヤモンド検出器を使ってこのような元素弁別を、Feという高LETの重粒子に対して取られた例は無く、世界で初めての結果だろう。

また今後はKr等のさらに重い核を使って実験を行うと共に、原子番号がFeより下のMn、Ti、Vなどをうまく破碎させ、元素弁別を行いたいと考えている。また現在、ダイヤモンドの厚さの精度が数%程度あることが解っており、これを0.1%のオーダーにすることによって、元素弁別だけでなく、同位元素弁別までも行なうことができると考えている。

## ③ ダイヤモンド検出器に対するポーラリゼーション効果の測定

上記の良好なデータは、同時にダイヤモンド検出器の内部で発生したキャリア(電子・正孔)が良好に動いていることを意味している。また以上の結果で使用したダイヤモンド検出器では照射時間に対するパルス波高値の減少(つまりポーラリゼーション効果)は認められていない。

しかしFig.4に示す様にFe照射によってパルス波高値が時間と共に減少して行く検出器がある。これは使用している電極が問題であり、ショットキーバリア型検出器としてオーミック電極が不完全な場合に起こる事が確かめられている。

## 【3】 B-Si(Li)検出器に関して

宇宙開発事業団と宇宙科学研究所の合併事業で2004年に打ち上げ予定の月探査周回衛星「SELENE」に搭載するための宇宙重粒子線観測装置(CPS: Charged Particle Spectrometer)の開発を行っている。CPSの目的は銀河および太陽から飛来するHe~Fe重粒子(数100MeV/n)を測定することにある。

この重粒子検出器として表面に高濃度にB(ボロン)をドーピングしてSi内部で接合を作る、といった全く新しい型のSi(Li)検出器を開発しており、放医研の重粒子ビームを用いてテストを行っている。Fig.5に製作されたプロトタイプの検出器の写真を示す。

また、この検出器を用いて、Si, Fe等を入射させた場合、良好なエネルギー損失スペクトルが得られており(前年度報告書参照)、このタイプの検出器が「SELENE」に搭載可能であることを確かめる事ができた。今後はこのような試作品ではなく、実際に搭載する検出器を製作し、キャリブレーションを行っていくつもりである。

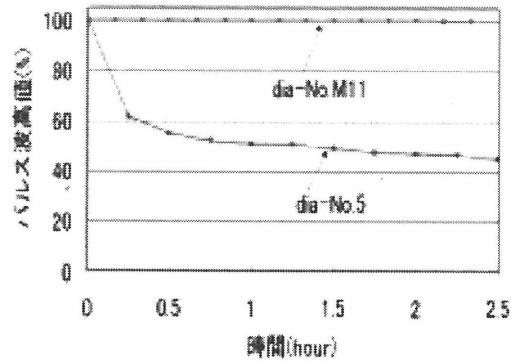


Fig.4 Fe粒子を照射し続けた際にポーラリゼーション効果を起こす検出器(Dia-No.5)と、良好な検出器(Dia-No.M11)

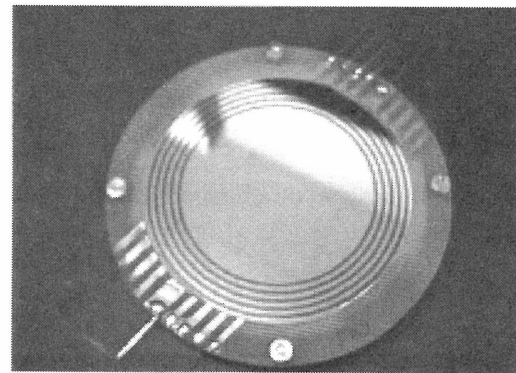


Fig.5 B-Si(Li)検出器(3inch  $\phi$ , 4mmt)の写真。

(注) 写真に見られる数本のリングはPストップを意味している。つまり円周方向に向かってPNPNというリングを形成し、側面漏れ電流を抑えているのである。

## 【4】 CdTe検出器に関して

重粒子ビーム入射実験から、CdTe検出器に対してSi重粒子入射までは良好なスペクトルが得られているが、Ar重粒子入射ではパルス波高値がビーム照射時間と共に減少していくという、いわゆるポーラリゼーション効果が認められた。この原因は一般に考えられている様にトラッピングセンターが原因かどうかは解っていないが、現在用いているCdTe検出器は電極が完全では無いことが解っており、ダイヤモンドでの問題と同じ様にエネルギーバンド構造のゆがみからこの効果が起こっている可能性もある。まずは完全な電極を持った検出器を開発し、再度重粒子照射を行ってみたいと考えている。

1 神奈川大学工学部, 2 放医研 国際宇宙放射線医学研究センター, 3 名古屋大学理

飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法の開発研究  
Development of a new tracking method for heavy ion beam  
(10P067)

横井一磨、屋野和樹、渡辺七重、高橋浩之、福田大治、中澤正治、安田仲宏、山本幹男  
K. Yokoi<sup>a</sup>, K. Yano<sup>a</sup>, N. Watanabe<sup>a</sup>, H. Takahashi<sup>b</sup>, D. Fukuda<sup>a</sup>, M. Nakazawa<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>c</sup>,  
M. Yamamoto<sup>c</sup>

Abstract

New tracking methods have been developed for heavy ion beam. Characteristics of Microstrip gas chamber (MSGC) are obtained using heavy ion beam and the robustness to the surface discharge has been confirmed. Stack of CR-39 plates has been applied to carbon beam tracking and three dimensional tracks of charged particles are obtained.

1. はじめに

重粒子線治療においては患者の体内線量分布に関して精密な情報を得ることが重要であるが、対象粒子・エネルギー領域・使用する検出器等により得られる情報の精度が異なる。例えば $\Delta E$ 型の検出法では粒子の入射角度により異なった応答を示すなど、現状では線量分布に関して正確な評価を行うためには種々の方法による測定結果を比較して補完する必要がある。本研究では、新しい重粒子線量分布測定法として、マイクロストリップガス検出器の開発を行なうことと、固体飛跡検出器のスタックを使用して個々の重粒子線の飛跡追跡を行なうことで体内での重荷電粒子の挙動を実験により正確に評価する手段を開発することの2つを目的として研究を行なった。本測定手法の適用によりフラグメンテーションによる2次粒子の生成率・角度分布の測定も可能になるものと考えられる。現状では3次元飛跡の測定可能な検出系は少ないが、本手法により得られる結果については相互に比較できる。

マイクロストリップガス比例計数管(MSGC)は、

ガラス等の高抵抗基板上に微細加工技術を用いてストリップ電極を作製し2次元位置検出の可能なガス比例計数管として動作させるものであり、1988年にフランスILLのA.Oedにより提唱された[1]。本検出器では、平面基板上に数 $\mu\text{m}$ 幅程度のアノードストリップと数100 $\mu\text{m}$ 幅程度のカソードストリップが交互に並んだ形に配置されるため、アノード近傍で生成したイオンは速やかに近接したカソードストリップに吸収される。よって空間電荷効果の制限は大幅に緩和され、多線式比例計数管(MWPC)に比較して、計数率特性を3桁程度改善することができる。しかし、MSGCにおいては、いくつかの問題が生ずる。その一つは、アノードとカソード間の基板表面に表面電荷が蓄積し、アノード近傍の電場を弱めてしまう問題である。もう一つの問題は、アノードカソード間の電場が強いため基板表面を伝わる放電がおこりやすくなるというものである。これらの問題を解決するために、本研究では新たに直接電荷収集には寄与しないグリッドを導入し電極構造に工夫を施したマルチグリッド型MSGC(M-MSGC)を開発した。

2. マルチグリッド型MSGC(M-MSGC)

従来のMSGCでは、通常、基板にわずかな導電性を持たせ、アノード・カソード間に微小電流を流すことで、電荷蓄積への対処がなされてきた。この場合、適切な抵抗値の選択が必要となり、特殊な導電性ガラス基板や、導電性物質の表面コーティング等が用いられてきた。この場合、導電性材質の長期安定性や、コーティング材の安定性が新たに問題となる。M-MSGCでは、この点を解決するために、ガラス基板表面

を電極で埋め尽くすというアプローチを取った。MSGC のカソードを分割し、独立の電位をもったグリッドを一つ導入したものを考える。この電極構造における電位分布を図 1 に示す。この図からカソードのエッジ付近で電場は強くなるが、アノードに対向したグリッドのエッジでは、カソードに向かう電気力線のおかげで、電場はそれほど強くないため、放電の問題も軽減され、高い増幅度が得られる。

### 3. プレートの試作と動作確認

石英ガラス基板の上にクロム電極でアノード・4本のグリッド・カソードからなるパターンを作製し、PR ガス中で M-MSGC として動作させた。有感領域  $4\text{cm} \times 4\text{cm}$ 、アノード間隔  $400\ \mu\text{m}$  ピッチの検出器を  $\text{Ne } 400\text{MeV/n}$  のイオンビームに照射したところ、約  $10^4/\text{cps}/\text{mm}^2$  の計数率においても放電は起こらず、安定に動作し、本検出器がさまざまな LET をもつ粒子の混在する場においても高いガス増幅度で適用できることを確認した。図 2 は、鉄の X 線とイオンビームを同時に照射して得られた波高分布の一例である。このときのガスゲインは約 2000 である。

### 4. CR-39 による粒子飛跡トラッキング

CR-39 は、組織等価物質であり、飛跡の観察により、粒子の通過位置に関する情報を詳細に得ることができるので、体内における重粒子線の挙動を調べるのに適した検出器であるといえる。本研究では、CR-39 を複数枚スタックし、これを用いて、粒子線の飛跡を求めることとした。このような方法をとることで、フラグメンテーション反応が実際に生じている様子や、従来 LET が小さく CR-39 の測定にかからなかった粒子についても測定ができるようになると思われる。図 4 は、実際に  $135\text{MeV/n}$  の炭素ビームを用いて  $1\text{mm}$  厚の CR-39 を 7 枚透過してきた粒子の飛跡を平面上に重ねたものである。中には図中に丸で囲った部分のように大きく進行方向を曲げているものがあることが見てとれる。

参考文献

- 1) A. Oed, Nucl. Instr. and Meth. A263 (1988) 351.
- 2) V. Peskov, B. D. Ramsey, P. Fonte, Nucl. Instr. and Meth. A392 (1997) 89.
- 3) G. Cicognani, et al., Nucl. Instr. and Meth. A416 (1998) 263.

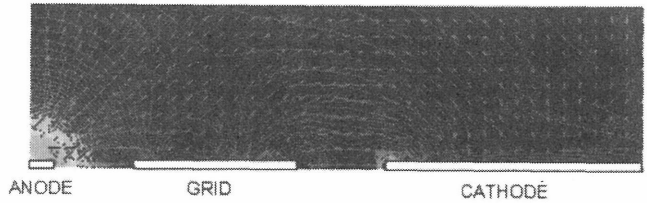


図 1 M-MSGC の電場 (アノード 800V、グリッド 300V、カソード 0V、ギャップ幅  $10\ \mu\text{m}$ )

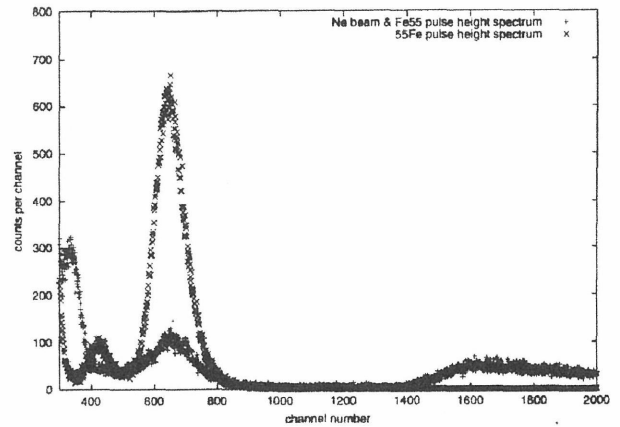


図 2 Ne ビームと  $5.9\text{keV}$  の X 線を同時に照射して得られた波高スペクトル

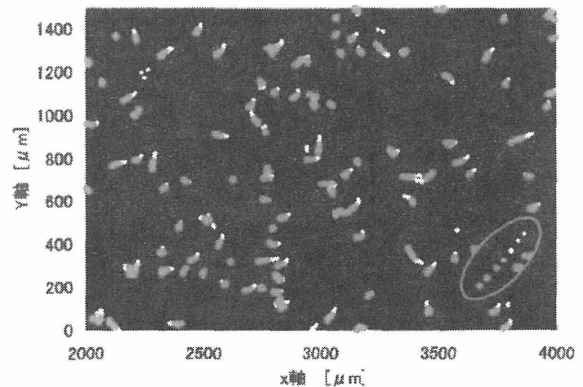


図 3 CR-39 による  $135\text{MeV/n}$  C 粒子の飛跡分布 : 進行するにつれて、色を白から茶色へと変化させている。

# 重粒子線飛程の精密測定

## Precise measurement of heavy-ion range in water and aluminum.

(10P069)

金井達明、関口良孝<sup>a</sup>、大野由美子<sup>a</sup>、松藤成弘、金澤光隆、取越正己、河野俊之<sup>a</sup>

T.Kanai, Y. Sekiguchi, Y. Ohno, N. Matsufuji, M. Kanazawa, M. Torikoshi, T. Kohno

### Abstract

In the charged particle radiation therapy, it is very important to know the heavy-ion range in water. In order to get precise energy and range relationship, measurements of carbon and helium ranges in water and also in aluminum were measured.

### 1. 研究目的と現在の状況

重粒子線による治療では、治療計画のためのCT画像上において腫瘍部の範囲(ターゲット)を入力し、このターゲットに集中した線量を与えられるように治療ビームの方向や照射装置の各部のパラメータを設定していく。この治療計画作業において、CT値から水等価厚に変換し、エネルギー—飛程の関係式などを利用し必要な治療ビームのエネルギーやボラスの設計を行っていく必要がある。特に治療部位の近傍に放射線感受性の高い重要臓器が存在する場合には重粒子線の体内での正確な停止位置を計算できることが必要になる。

エネルギー・飛程の関係や阻止能の計算は昔から非常に高い精度で測定されている。また、理論的にもBetheの式を中心としたさまざまな計算コードが存在する。しかし、これらの実験・計算コードは電子線・陽子線に対してであり、重粒子線のデータは高エネルギーではほとんどない。また、計算コード間での差異は約2%程度存在し、飛程約30cmの高エネルギー粒子線では±3-6mmに達する。

できるだけ多くの物質に対する飛程—エネルギー関係のデータを取得し計算コード開発のための基礎データとする。同時にストラグリングの大きさも測定する。

昨年度までは、Cの290、400MeV/nおよびHe150、230MeV/nのビームに対して水中およびアルミニウムについての飛程を測定した。この測定において、2次ビームコースの第1偏向電磁石と前後の3台のスリットにより粒子のエネルギーを決めてきた。この方法では、入射粒子の軌道を決める精度に問題があることに解析の結果わかってきた。

### 2. 今年度の研究経過および成果

今年度は、入射エネルギーを導出するために偏向電

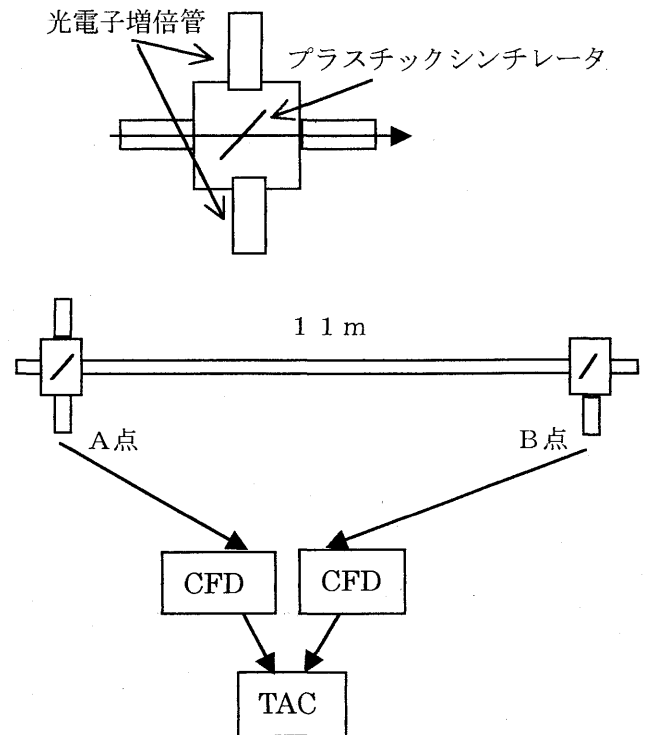
磁石とスリットを利用した入射粒子の軌道から求めるのではなく、さらに高精度な入射粒子が2点間を通過する時間差を測定することにより求めることとした。今年度は、測定システムを試作し時間分解能などの検討を行った。

また、Braggピーク付近での正確なエネルギー分布を測定するための測定器の整備も行った。

### 2-1. 実験方法

#### 飛行時間測定

約11m離れた2点間の時間差を測定するために下図のようなシンチレータ用真空箱をビームダクト中に設置した。



プラスチックシンチレータの厚さは50 $\mu$ mを使用した。TACの時間校正は標準のTime Calibratorを使用した。今回の実験においては飛行時間の絶対値が必要となり時間0を決めておく必要がある。時間0を算出するためにB点の光電子増倍管から増幅器、CFDまでのケーブルを含めてA点に設置し、測

定したピークの位置を絶対時間0と決定する。  
次に光電子増倍管からケーブルまですべてをB点に移動しA点からB点までの通過時間差を測定する。  
この方法により、得られたスペクトルは光電子増倍管の統計的な変動を表しているとしピーク位置により正確な入射粒子の通過時間を知ることができる。

#### エネルギー分布の測定

飛程測定は、2つのシンチレータを測定媒質（水またはアルミニウム）の両端に配し測定粒子数の変化から求めた。

さらに、Bragg曲線は、測定媒質の両端に配した電離箱の電離電流を測定して得られる。

昨年度はこれらの2つの曲線についての正確な関係について実験を行った。今年度は、さらにエネルギー分布をはかれるように検出器の整備を行った。高精度なエネルギー分布測定のために3cm厚の高純度ゲルマニウム検出器を使用する。入射粒子のみのエネルギー分布を測定するためにゲルマニウム検出器の前にシリコン検出器を置き $\Delta E-E$ カウンタテレスコープ法を用いて粒子識別を行う。

#### 2-2. 実験結果

今年度は検出器の整備にほとんどの実験時間を費やしてしまった。したがって、最終的な実験結果は得られていない。

#### 今後の研究方針

エネルギー決定の精度を高めるために、時間差測定のためにMCPフォトマルを使用したシステムに改造する。



# Identification of Essence of Bubble-Detector's Threshold

(11P074)

Shi-Lun Guo, Li Li, Tadayoshi Doke\*, Jun KiKuchi\*, Kazuhiro Terasawa\*,  
Kenichiro Hara\*, Naoki Sakuma\*, Nakahiro Yasuda\*\*, Takeshi Murakami\*\*

China Institute of Atomic Energy, P.O.Box 275(96), Beijing 102413, China, \* Advanced Research

Institute for Science and Engineering, Waseda University, Tokyo, Japan

\*\* National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan.

**Abstract**--Irradiation of five types (T-12, T-24, T-14, T-34 and T-15) of bubble detectors have been carried out with heavy ions of 400 MeV/u Xe, 500 MeV/u Kr, 600 MeV/u Fe and 180 MeV/u He at HIMAC accelerator in Chiba, Japan. Stringy bubble tracks can be seen in all the five types of bubble detectors for Xe, Kr and Fe ions. But He ions can not directly create tracks in the detectors of T-14 and T-24. The Bragg peak of He ions in T-12 type of detector is at critical or just below the threshold of the detector. This feature shows that critical rate of energy loss  $(dE/dX)_c$  rather than critical rate of restricted energy loss REL is the essence of the threshold of bubble detectors.

**Keywords:** Bubble detector; High energy heavy ion; Essence of threshold.

## 1. Introduction

Bubble detector has been shown to be a good detector for registration of heavy ion tracks (Guo et al., 1999; Guo et al., 1999a) in the experiments at HIMAC accelerator. Threshold property of bubble detector has been demonstrated to be the governing factor for recording heavy ion tracks in the detector. The essence of the threshold was speculated to be a critical value in the energy loss rate  $(dE/dX)_c$  (Guo et al., 2000). The validity of the above speculation needs to be further tested by other types of bubble detectors and other species of heavy ions, especially, by the ions whose Bragg peak is just on or close to the horizontal line of the threshold  $(dE/dX)_c$ . On the other hand, restricted energy loss rate REL may be suspectable to respond in formation of bubble tracks in the detector. A decisive judgement has to be made between critical energy loss rate  $(dE/dX)_c$  and critical restricted energy loss rate  $(REL)_c$  (Benton and Nix, 1969) if the latter exists for bubble detectors. For the above purposes, we carried out irradiation of five types of bubble detectors to various species of heavy ions at HIMAC accelerator.

## 2. Irradiation

Large-sized bubble detectors were made at the China Institute of Atomic Energy, Beijing, China. The length and diameter of the sensitive volume of the detectors were 23 cm and 1.8 cm, respectively. Beside the four types (T-12, T-24, T-14 and T-34) of bubble detectors which we used last year (Guo et al., 2000), we have made a new type (T-15) of bubble detector for the research this year. The superheated liquid used in T-15 type of detector is Freon-115 ( $CClF_2CF_2$ ), which has lower boiling point ( $-38.7^\circ\text{C}$ ) at atmospheric pressure and would be more sensitive to record heavy ion tracks.

The irradiation was carried out by using 400 MeV/u Xe, 500 MeV/u Kr, 600 MeV/u Fe and 180 MeV/u He. The beams of the heavy ions from the accelerator were first defocused to a uniform distribution on an area of 2 cm in diameter, perpendicular to the beams in the position of the bubble

detector. The beam intensities were then reduced to 100-500 per pulse. The total number of heavy ions was  $200-1.5 \times 10^6$  for each irradiation. The number of heavy ions were monitored by a very thin plastic scintillation detector as well as passive CR-39 track detectors. The extremely low intensity of heavy ions ensured that very separated track of a single ion could be seen clearly, the parameters of each track measured and the track's common features extracted.

## 3. Results

### 3.1 Identification of essence of bubble-detector's threshold

We carried out measurements of bubble tracks of He in T-12 type of detectors. The range of He ions is in agreement with that of theoretical calculation (Durrani and Bull, 1987), but the number of tracks is about one thousand times less than the incident He ions. It means that the Bragg peak of He ions in T-12 type of detector is close to or just below the horizontal level of the threshold as shown in Figure 1. On the other hand, Figure 2 shows the curves of restricted energy loss rate REL vs E of heavy ions in T-12 type of bubble detector.

Comparison between Fig.1 and 2 we can conclude that the essence of the threshold of bubble detector is critical value of energy loss rate  $(dE/dX)_c$  rather than value of restricted energy loss rate REL.

### 3.2 High sensitivity of T-15 type BD

Among the five types of bubble detectors in this research, T-15 is the most sensitive type and newly made this year. In this type of detector, we can see tracks created by all species of heavy ions which we used this year, including the tracks of He ions at the ending part of their trajectories. Obviously, the level of threshold of T-15 type is much lower than that of T-12 type. We expect that T-15 type detector can even record proton tracks. More accurate informations will be reported after finalizing the analyses.

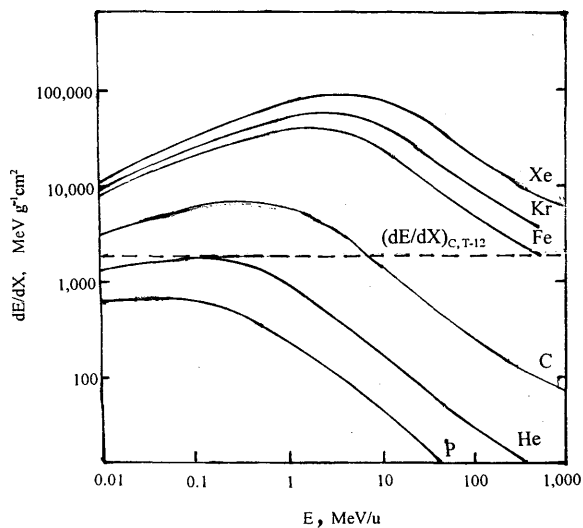


Fig.1. Energy loss rate  $dE/dX$  vs  $E$ (energy) curves of T-12 type of bubble detector. The range of He ions is in agreement with that of theoretical calculation (Durrani and Bull, 1987), but the number of tracks is about  $10^3$  times less than that of the incident He ions. It means that the Bragg peak of He ions in T-12 type of detector is close to or just below the level of the threshold. This feature is in agreement with the position of the curve of He ion in this figure.

#### 4. Perspectives

Bubble detector has been shown to be an advantageous detector to record high-energy heavy-ion tracks, which are instantaneous visible by the naked eye without instrument support and are retainable for long periods (Guo et al., 2001). Threshold property is the governing factor for track formation and different types of bubble detectors have different thresholds. Accurate determination of the threshold for each type of bubble detector is essential for identification of heavy ions by their maximum track length  $L_m$  and by the relationships of linear bubble density  $dN/dX$  vs energy loss rate  $dE/dX$  in the first part of the trajectories. It is hopeful to identify all elements in the Periodic Table with a bubble-detector array. We must prepare and push bubble detectors to practical uses in high-energy heavy-ion physics, cosmic ray detection, cancer therapy monitoring and dark matter registration.

**Acknowledgements**—The authors wish to thank the National Institute of Radiological Science in Chiba and the operation crew of the HIMAC accelerator for providing heavy ion beams and assistance. This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (NNSFC) (No. 19975071) and the China Nuclear Science Foundation (No. Y7197F0122).

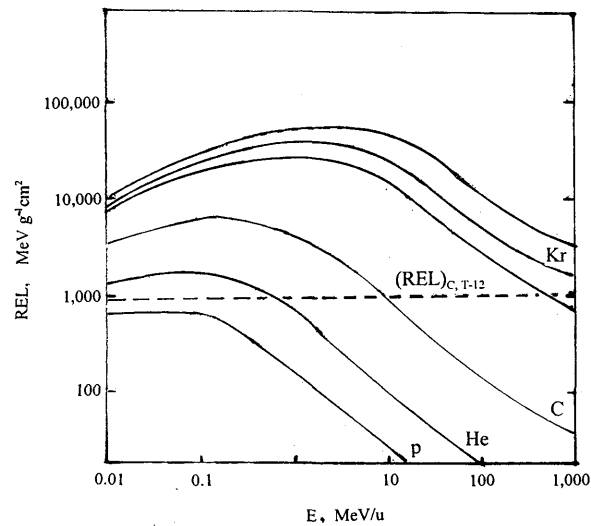


Fig.2. Restricted energy loss rate REL ( $\omega=350$  eV) vs  $E$  curves of T-12 type of bubble detector. The critical energy  $E_c$  for Fe ions, below which bubble tracks can be formed in the detector (Guo et al., 1999), corresponds to  $REL(350)=905$   $\text{MeV g}^{-1} \text{cm}^2$ . The Bragg peak of REL for He is higher than  $905$   $\text{MeV g}^{-1} \text{cm}^2$ . If REL criterion governs the threshold, we would have seen many bubble tracks of He ions in the detector, but it is not the case.

#### References

- Benton, E. V., Nix, W. D., 1969. The restricted energy loss criterion for registration of charged particles in plastics. Nucl. Instrum. Methods, 67, 343-347.
- Durrani, S. A., Bull, R. K. 1987. Solid state Nuclear Track Detection, Pergamon Press, Oxford, U. K., PP.275-283.
- Guo, Shi-Lun, Li Li, Doke T, Kikuchi J, Kyan A, Yoshihira E, Kato T, Murakami T, 2000. Characteristics of bubble detectors for registration of high energy heavy ions. Atomic Energy Science and Technology 34, 30-33.
- Guo, Shilun, Li Li, Guo Hongying, Tu Caiqing, Wang Yulan, Doke, T, Kato T, Ozaki K, Kyan A, Piao Y, 1999. Registration of high energy heavy ion tracks in bubble detectors. Nuclear Techniques 22, 399-401
- Guo, S.-L., Li, L., Guo, H.-Y., Tu, C.-Q., Wang, Y.-L., Doke, T., Kato, T., Ozaki, K., Kyan, A., Piao, Y., Murakami, T. 1999a. High energy heavy ion tracks in bubble detectors. Radiation Measurements 31, 167-172.
- Guo, S.-L., Li, L., Doke, T., Kikuchi, J., Kyan, A., Yoshihira, E., Kato, T., Marakami, T., 2001. Characteristics of heavy ion tracks in bubble detectors. Radiation Measurements (in the press).

# シリコン検出器テレスコープによる超鉄核同位体の弁別とその限界 II

## The Discrimination and Its Limit of Trans-Iron Isotopes Using Silicon Detector Telescope (11P-075)

長谷部信行<sup>a</sup>, 柴田徹<sup>b</sup>, 宮地孝<sup>a</sup>, 小林正規<sup>a</sup>, 奥平修<sup>a</sup>, 竹村春礼<sup>a</sup>, 増村考洋<sup>a</sup>

山下直之<sup>a</sup>, 藤村岳<sup>b</sup>, 武藤信雄<sup>b</sup>

N.Hasebe, T.Shibata, T.Miyachi, M.Kobayashi, O.Okudaira, H.Takemura, T.Masumura,  
N.Yamashita, G.Fujimura, N.Mutou

### Abstract

We have newly developed large and thick Si-detectors for the ENTICE experiment of HNX project whose scientific objective is to determine the origin of cosmic ray particles by measuring the composition of heavy elements. Two kinds of Si-PIN-typed detectors, in which one has a large effective area (92×92mm size, 380μm in thickness) and the other is thick (62×62mm, 1mm in thickness), are the largest PIN-typed Si-detectors developed in the world for the use of particle detectors. We have measured the basic performance of the detectors such as the saturation characteristics of the applied voltage, the effect of shaping time constant, and the non-uniformity of detector thickness, using high energy beam of 290 MeV/n Xe at HIMAC accelerator. As the results, The non-uniformity of detector thickness was less than 1% in FWHM for the detectors with large sensitive area, and less than 0.5% for the one with large thickness. These detectors developed here was proved to be used for HNX project, which will provide a larger geometric factor of ENTICE experiment and greatly reduce the number of readout electronics.

### はじめに

宇宙線の起源や伝播を知るうえで超鉄核の観測は貴重な情報を与えてくれる。そこで我々は2004年にHNX(Heavy Nuclei eXplorer)プロジェクトと題して超鉄核を視野にいれた観測を行う。HNXプロジェクトのENTICE(Energetic Trans-Iron Composition Experiment)実験は未だかつてないダイナミックな領域を観測す

るプロジェクトである。そのモジュールはシリコン検出器、チェレンコフ検出器、荷電粒子飛跡検出器からなり、観測する電荷範囲はNe(Z=10)~Bi(Z=83)以上、エネルギーは500MeV/n~3.5GeV/nの領域を微分エネルギースペクトル、3.5GeV/n以上の領域の積分エネルギースペクトルを高精度で観測する。このプロジェクトで使用する検出器に要求されることは観測する超鉄核の絶対強度が、たいへん低いため視野角をできるだけ広く持ち、電荷を高精度で分解する事である。

そこで(株)浜松ホトニクスと協力して開発した大面積シリコン検出器(92×92mm, 380μm thickness)の実用性を検証した。これは実際に観測に用いられているPIN型検出器としては世界最大の4インチを更に上回る6インチのPIN型検出器である。また、肉厚型検出器についてもPIN型としては国内で最厚の500μmの2倍となる1mm厚の検出器である。我々は両検出器の実用性の立場から、電荷決定精度に大きな影響を与える位置による厚さムラを放射線医学総合研究所のHIMAC重イオン加速器からの高エネルギーXeビームを用いて調べた。その結果について報告する。

### 目的

シリコン検出器は入射粒子のエネルギー損失に応じた出力が得られる検出器である。一般に電荷決定に必要な分解能は半値幅で表して $1/Z \times 100(\%)$ と近似でき、質量分解能については $1/2A \times 100(\%)$ となる。HNXプロジェクトでは超鉄核を視野に入れた計画なので、弁別する粒子がウランならばシリコン検出器の厚みムラは半値幅で約1%に抑える必要がある。入射粒子の弁別決定精度に影響する主な要因は①シリコン検出器の厚みムラ、②入射粒子の位置決定精度、③エネルギーストラグリングなどがある。これら

- a. 早大理工総研
- b. 青山学院理工
- c. 放医研国際宇宙

のうち検出器厚の厚みムラに起因する出力の揺らぎが入射粒子弁別の決定精度に大きな影響を及ぼす。よって本実験では、放医研の HIMAC 重イオン加速器を利用して大面積シリコン検出器 (92 × 92mm, 38 μm thickness) と肉厚シリコン検出器 (62 × 62mm, 1mm thickness) の特性を調べる事により実用性を検証した。

### 実験

本実験に使用した検出器はPIN型大面積シリコン検出器 (92mm × 92mm 380 μm thickness)、PIN型肉厚シリコン検出器 (62 × 62mm 1mm thickness)、表面抵抗型位置検出器 (62 × 62mm 400 μm thickness) である。

PIN型シリコン検出器は荷電粒子のエネルギー損失により発生した電子正孔対を信号として読み出すものである。また表面抵抗型位置検出器は陽極面が一般的な抵抗層になっており、その周囲は抵抗線で囲まれている。入射粒子によって発生した電荷は抵抗面を拡散し抵抗線に達すると左右の抵抗値の逆数に比例して分割され、それを4隅の良導体でできた電極により読み出す事によって位置の情報を得る事ができる。裏面のアルミ電極からは全電荷を読み出し、エネルギー損失を計測する事が可能である。

本実験に使用したシリコン検出器の基礎的な特性を右に示す。各値は実験で使用した印加電圧における値である。

実験で使用した印加電圧はα線を用いて測定した飽和特性から決めた。大面積型検出器は80V、肉厚型検出器は100Vである。

放射線医学総合研究所における実験のセットアップを図1に示した。

実験で使用したビームはXeの290MeV/nである。セットアップについてはビーム上流から、大きさ62mm角、厚さ400 μmの位置有感型検出器 (PSD) を1枚、大きさ92mm角、厚さ380 μmの大面積検出器を4枚、その後には大きさ62mm角、厚さ1mmの肉厚検出器を2枚、そして最後にもう1枚PSDを並べ、2枚のPSDでΔE検出器を挟む形をとり、検出器に照射したビームの入射位置を同定できるようにした。また、これらの検出器におけるエネルギー損失と波形整形の時定数について、表3に示す。

ΔE信号の波形整形時定数は2 μsec、PSDにおけるPosition側は電荷収集を十分にするために15 μsecを取った。

位置有感型検出器 (PSD) の大きさは62mm × 62mmであり、大面積ΔE検出器の大きさは92 × 92mm角であるため、右の図2のよう

に検出器の角を合わせるように92mm角のものを4回動かして、粒子の入射位置を同定した。

	大面積(92mm角) Si 検出器	肉厚(1mm) Si検出器
印加電圧	80 (V)	120 (V)
漏れ電流	約 0.1(μA)	5~20(μA)
不感相	0.6~0.8(μm thickness)	0.7~0.9(μm thickness)
C <sub>i</sub>	約 2400(pF)	約 500(pF)
比抵抗	5~10(kΩ/cm <sup>2</sup> )	15~40(kΩ/cm <sup>2</sup> )

表1 各検出器の基礎特

	PSD (62 × 62mm 400 μm)	大面積型 (92 × 92mm 380 μm)	肉厚型 (62 × 62mm 1mm)
エネルギー損失	825MeV	810MeV	2.3Gev
波形整形 時定数	ΔE側: 2 Position側: 15(μsec)	2(μsec)	2(μsec)

表2 各検出器におけるエネルギー損失と時定数

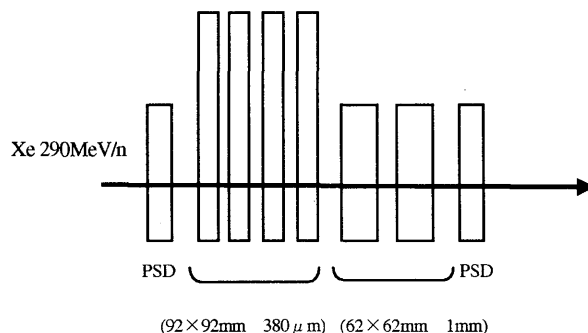


図1 実験のセットアップ

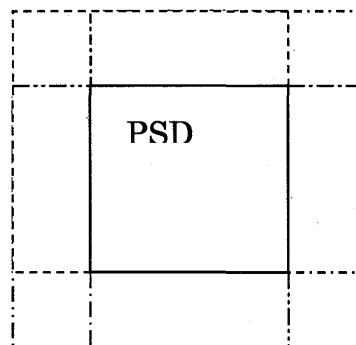


図2

ず、厚みの一様性は約 $5\mu\text{m}$ である。これは肉厚型の検出器の方が相対的に良い厚さムラになり、粒子弁別の決定精度の影響を少く

## 実験結果と議論

92mm×92mmの大面积シリコン検出器にビームを照射したスカッタープロットを図3に示す。

大面积シリコン検出器のエネルギー損失信号の位置依存性を調べるために、検出器全面にビームを照射しようとしたが、照射時間の都合上92mm角のものについてはビーム上流から見て右下に、一部ビームを照射できなかった部分があった。

検出器の出力の位置依存性を調べるために、検出器を100個の正方形(10×10)に区切って、一つ一つのエリアについてエネルギー損失信号のピーク値を測定した。前後のPSDにより入射位置を同定し、斜めに入射した粒子に対しても検出器を通過する距離を補正した。100個(92mm角のもの91個)のエネルギー損失信号の平均値を1として規格化し各検出器の位置依存性を等高線として表した。大面积型と、肉厚型のものについて、それぞれ最も優れていたものを一つずつ、図4と図5に等高線図を示す。(色分けのスケールが異なることに注意。)

それぞれの検出器について、厚みの一様性に起因するエネルギー損失信号の位置による揺らぎを半値幅で表3に示す。

大面积シリコン検出器では、中心部の不純物濃度の増加による性能劣化を、当初、懸念していましたが、図4を見ると、中心付近で感度が劣化する現象は見られなかった。放射線検出器として十分な性能が確保できた。出力の位置による揺らぎについては、最も優れたもので半値幅が約1.18%という結果になった。よって、この結果から大面积型シリコン検出器の利用で、Pbまで弁別が可能である。

また、図5から肉厚型の位置による出力の揺らぎは半値幅で約0.56%という結果が得られた。これは検出器が厚い分(1mm thickness)だけ面積の薄いもの(380 $\mu\text{m}$  thickness)よりも厚みのむらの影響が少ない事によって得られた結果である。この結果は元素表に載っているもの全て高精度で弁別が可能である事が明らかになった。

大面积型検出器の厚みの一様性に起因する位置による出力の揺らぎは最も優れたもので1.18%となっているが、GEOTAILに搭載したシリコン検出器(4インチ、500 $\mu\text{m}$ )を実績を考慮すれば、厚さむらの改良をする事により、更に揺らぎが少ない優れた検出器が実現できると考えている。また、実験結果から検出器の厚さによら

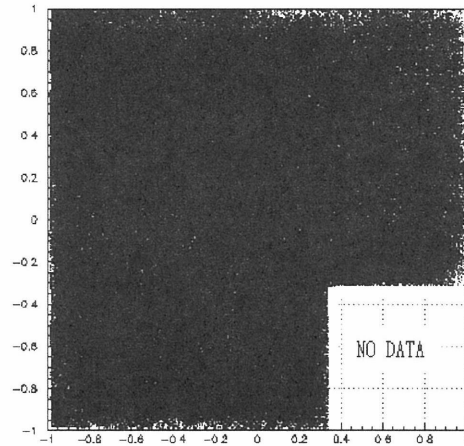


図3 Scatter Plot

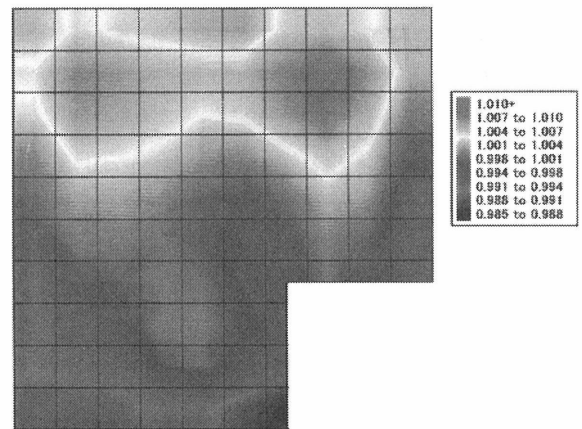


図4 大面积シリコン検出器の等高線図

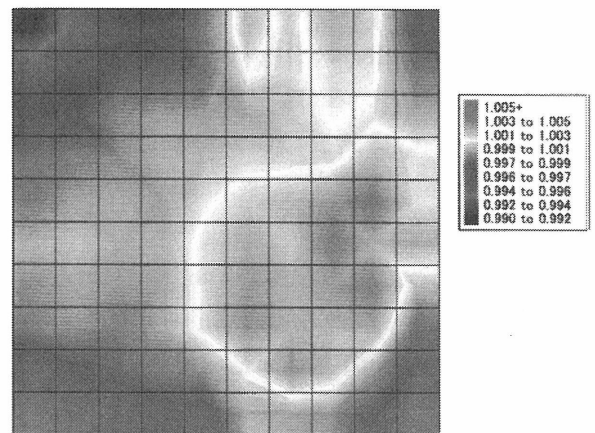


図5 肉厚型検出器の等高線

る事ができる。また、検出器として厚いものほど、粒子が失うエネルギー損失が大きくなり、検出器の電気的容量が少なくなるので、今後は大面積型でかつ肉厚型検出器 (92 × 92mm , 1mm thickness) についても検証していく予定である。HNX 計画においても 1mm 厚以上の肉厚の大面積シリコン検出器を使用予定である。

#### 次年度の計画

今年、試作した大面積、肉厚のシリコン検出器の実験結果から、HNX 計画に十分使用できることを実証できた。今後、今年試作した検出器よりも大面積かつ肉厚型 (92×92mm×1mm thickness) 検出器の性能評価を行うとともに、これまでのシリコン検出器と厚さ 3mm のリチウムドリフト型検出器を組み合わせ、HNX プロジェクトで視野に入れている超鉄核からのフラグメントに対しての有効性を検証する予定である。

厚みの一様性 (FWHM [%])					
大面積 (92mm 角、380 μt)				肉厚 (62mm 角、1mmt)	
# 1	# 2	# 3	# 4	# 1	# 2
1.76	1.18	2.80	1.57	1.17	0.56
6.69 μm	4.49 μm	10.64 μm	5.97 μm	6.46 μm	2.13 μm

表 3 各検出器の厚みの一様性

# 重イオンによる放射化断面積の系統的測定

## Systematic Measurement of Heavy-Ion Activation Cross Sections

(11P077)

上菘義朋<sup>a</sup>、八島浩<sup>b</sup>、杉田裕<sup>b</sup>、潮見大志<sup>b</sup>、米内俊祐<sup>b</sup>、中村尚司<sup>b</sup>、伊藤祥子<sup>a</sup>、福村明史<sup>c</sup>  
Y.Uwamino, H.Yashima, H.Sugita, T.Shiomi, S.Yonai, T.Nakamura, S.Ito, A.Fukumura

### Abstract

Activation cross sections of p, He, C and Ne ions on C, Al, Cr, Fe, Ni, Cu, and Pb targets have been measured with beam energies of 230 MeV/u and 100 MeV/u. Thin activation foils were irradiated at once, and a Cu plate stack of which total thickness is larger than the beam range was placed immediately after the foils. Combinations of the activation foils were also placed between the Cu plates. The analysis is in progress and the cross sections of  $^{64}\text{Ni}$  have been obtained. The difference between Ne and C cross sections is small, and the difference between the beam energies of 230 MeV/u and 100 MeV/u is also small. In case of He ion, cross sections of the produced isotopes of which mass is close to the fertile element are similar to those of Ne and C ions, but cross sections of the isotopes of which mass difference is larger than 20 are small by a factor of between 1/2 and 1/6.

### 1. はじめに

高エネルギー粒子による残留放射能は加速器の安全上重要であるが、重イオンに対するデータは極めて少ない。これまでに Kim<sup>1)</sup>らが HIMAC において核子あたり 400 MeV の C、Ne、290 MeV の C ビームを用いて銅の放射化を測定してきた。このデータは理研 RI ビームファクトリーの放射線安全設計に重要な役割を果たしている。

ここでは核子あたり 100 から 400 MeV の粒子を用いて、さまざまなターゲットに関して系統的に放射化断面積を測定する事を目的に実験を行ってきた。解析は現在進行中であるが、銅に関する結果が得られたのでここに報告する。

### 2. 実験と解析の概要

実験の概要は昨年度の本報告<sup>2)</sup>に述べられている。PH1 および BIOC コースにおいて核子あたり 230 MeV および 100 MeV の p、He、C、Ne ビームを銅板のスタックに照射した。スタックの厚さは飛程よりも厚い。銅板スタックの前お

よび中に、厚さ 0.1mm の C、Al、Cr、Fe、Ni、Cu、Pb 箔を重ねて置いた。約  $10^{10}$  粒子/秒のビームを最長約 6 時間照射した。照射後放射化箔を取出し、Ge 検出器を用いて  $\gamma$  線測定を行った。

### 3. 測定結果

#### 1) 銅における生成放射性核種の質量数分布

銅を重イオン照射した際の生成放射性核種の質量数分布を図 1 に示す。Ne イオン、C イオンにおいては、230 MeV と 100MeV ではイオンの種類、エネルギーについて分布はほとんど依存しない。He イオンでは、親核からの質量数の差が小さい領域では Ne イオン、C イオンとの差は小さいが、質量数の差が 20 を超える領域では半分から 6 分の 1 程度に小さくなる。

230 MeV 陽子のデータは、照射時のビーム強度が低かったために、観測された生成核種の種類が少なく、値のばらつきが大きい。

#### 2) $^{38}\text{Cl}$ 生成断面積

重イオンビーム照射による銅から  $^{38}\text{Cl}$  の生成断面積を図 2 に示す。ここで縦軸は、銅のビームストップ表面においては正確に入射イオンに対する断面積であるが、内部では、入射粒子の核反応による減少と、ブレイクアップなどによって生成した 2 次粒子による寄与を無視しているため、「断面積」の表現は正確ではない。数値は生成原子数を入射粒子数で除したもので、断面積を求めるときと同一の処理で求めている。

100 MeV、230 MeV の Ne イオン、C イオンとも、ビームストップによるエネルギー減衰のない表面では、断面積は 3.0 mb から 3.4 mb でほぼ一定である。ビームストップ内部での断面積の変化も小さい。ただし粒子の飛程より深いところでは急激に低下する。一方 230 MeV/u の He においては断面積は 1.4 mb と小さい。またビームストップ内部では、深さが増し、エネルギーが減少するにつれて断面積は減少する。

#### 3) $^{49}\text{Cr}$ 生成断面積

銅からの  $^{49}\text{Cr}$  の生成断面積を図 3 に示す。100 MeV、230 MeV の Ne、C イオンとも、ビームストップ表面における断面積は 5.6 mb から 6.1 mb とほぼ一定である。内部に進むにつれて断面積は

増加するが、エネルギーの低下よりも、入射粒子のブレークアップなどによる 2 次粒子の増加に起因する可能性のほうが大きい。230 MeV の He イオンでは、ビームストップ表面における断面積には大差はない。飛程の 60% 程度の深さまでは断面積の減少は小さいが、それ以降では急速に減少する。230 MeV の陽子では、ビームストップ表面における値も小さく、エネルギーの低下による減少も激しい。

#### 4) $^{61}\text{Cu}$ 生成断面積

図 4 に銅からの  $^{61}\text{Cu}$  の生成断面積を示す。230 MeV の陽子のデータにおいて顕著であるが、親核と生成核との質量数の差が小さいため、エネルギーが下がるにつれて断面積は増加し、飛程の直前で最大値を示す。他の粒子によるデータも、ビームストップ中の深さが増すに連れて断面積は増加している。ただしこの増加は、2 次粒子の寄与も相当含まれることは、飛程の後でも断面積がゼロにならないことから明らかである。

#### 引用文献

- 1) E. Kim, Doctor Thesis, Tohoku Univ. (1999).
- 2) 上 蓑義朋, 他 NIRS-M-139, HIMAC-026, p289 (2000).

- a. 理研
- b. 東北大 CYRIC
- c. 放医研放射線科学

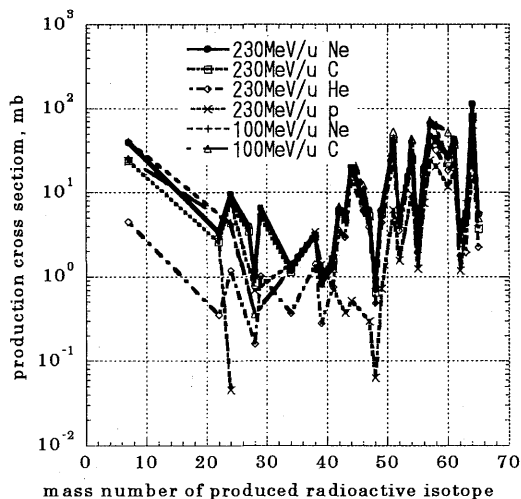


Fig. 1 Cross section dependence on mass number of the produced nuclide.

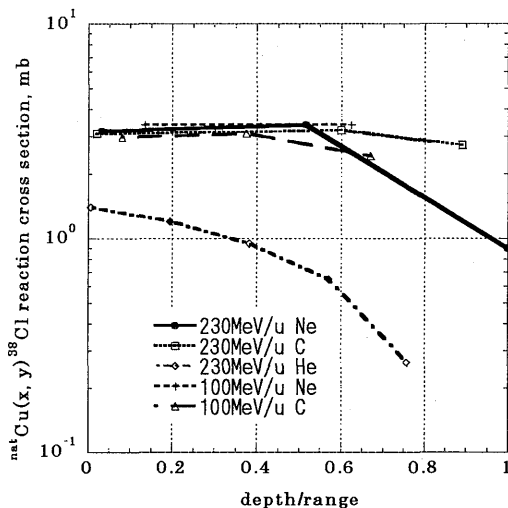


Fig. 2  $^{38}\text{Cl}$  production cross section from  $^{nat}\text{Cu}$ .

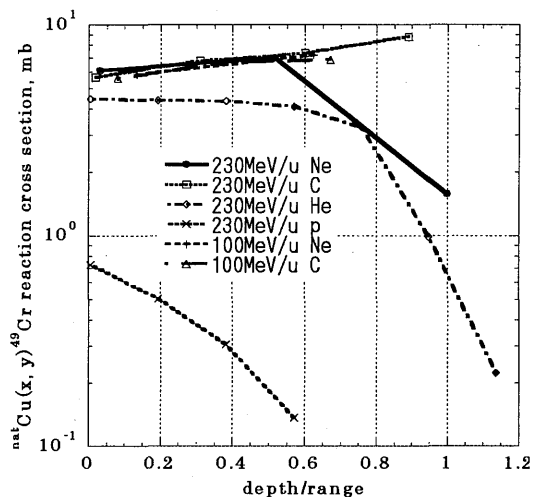


Fig. 3  $^{49}\text{Cr}$  production cross section from  $^{nat}\text{Cu}$ .

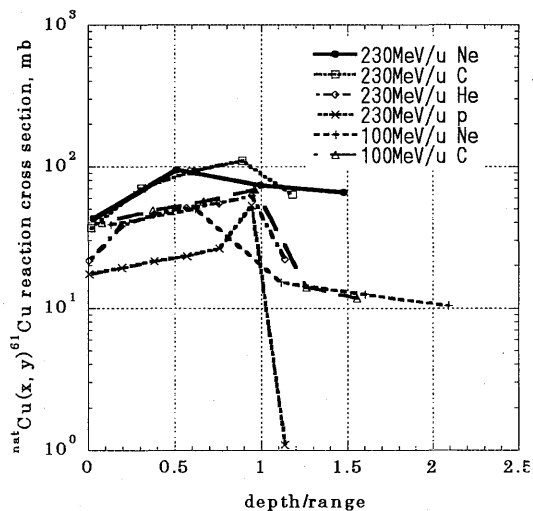


Fig. 4  $^{61}\text{Cu}$  production cross section from  $^{nat}\text{Cu}$ .



## 重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定

Measurements of Projectile Fragmentation Cross-section with Heavy Ion Beam  
(11P078)

金澤光隆、北川敦志、須田充、百田佐多生

M.KANAZAWA, A.KITAGAWA, M.SUDA, S.MOMOTA

### Abstract

In the accurate calculation of the dose distribution in the patient body, cross-sections of fragmentation processes must be correct. Though there is calculation code of the dose distribution, only few data are available in the energy range of this calculation. To measure the cross-section, we can use a constructed secondary beam course as a spectrometer, which has a momentum acceptance of  $\pm 2.5\%$ , and has an angular acceptance of  $\pm 13\text{mrad}$  horizontally and vertically. There is also swinger magnet with which we can measure the angular cross-section up to 5 degrees. In this report, we describe the current status of this measurement.

### 1. 研究の目的

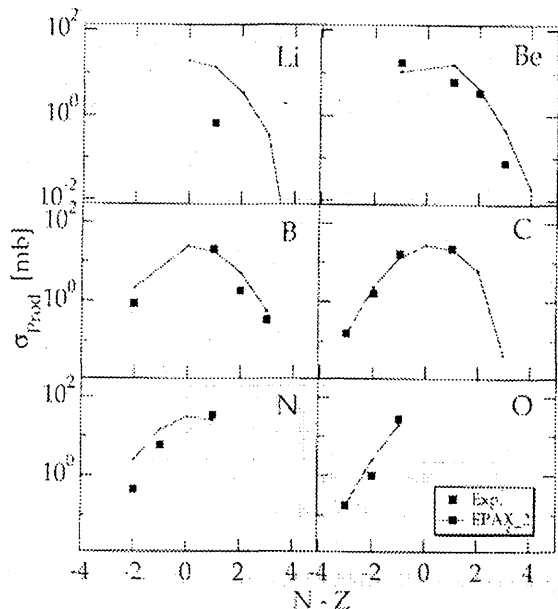
重粒子線のガン治療を効果的におこなうためには、体内での線量分布を生物効果を含めて正確に計算する必要がある。そのためには体内での飛程、散乱を正確に評価すると共に、照射器機、及び体内で起こる核反応の効果も考慮して線量分布を求める必要がある。このような核反応生成物を考慮して初めて、治療計画で正しい線量分布の計算が可能になる。しかし、現在はL.Sihver達の計算に使った例が示すように、非常に少ないかつ肝心のエネルギー領域外のデータに基づいて作られた実験式を使って計算している。従って、この体内での核反応の断面積をより正しく計算する事は重要であり、そのための基礎データになる断面積の測定が必要である。

今回建設された2次ビームコースはポジトロンエミッターを発生させ、目的とする2次ビームを効率良く分離する装置である。一方、見方を変えれば、このコースは核反応で前方に発生した粒子を検出

するためのスペクトロメーターとも見なせる。そこで、このスペクトロメーターを使って、体内で起こる核反応の断面積を測定する。さらに、逆過程を利用して、ターゲットフラグメンテーションの断面積も求めることができる。このためビームとして、人体に含まれるC,O,Ca,N,Pを使って測定する。又、同様な測定手段でフラグメンテーションの反応断面積を測定でき、同種の核反応への理解を深めるために、アルゴン又はさらに重い原子核のビームを使った実験も行う。

### 2. 測定された断面積

これまでに、炭素、窒素、酸素及びアルゴンのビームを使って、断面積の測定実験を行う事ができた。ビームのエネルギーはすべて290MeV/uを選択した。又、炭素及びアルゴンビームについては、発生したフラグメント核をその $B\rho$ の関数として測定しただけでなく、角度分布も一部測定する事ができた。 $B\rho$ と角度分布の両方を変化させて測定した $^{16}\text{O}$ ビームのデータについては、分布を積分する事によって反応の断面積を求める事ができた。1次ビームの強度は前回の報告で述べた2次電子モニターを使っている。そのモニター誤差は比較的大きく10%程度はあると考えられる。得られた断面積は理研で測定されたデータと同じビーム(Ar)について比較したが、ビームのエネルギーに違いはあるものの、コンシステントな値が得られている。このことは発生したフラグメント核の同定、断面積を出す際に使っているビームラインのアクセプタンスの大きさ等、実験の方法が全体的に正しいことを示している。

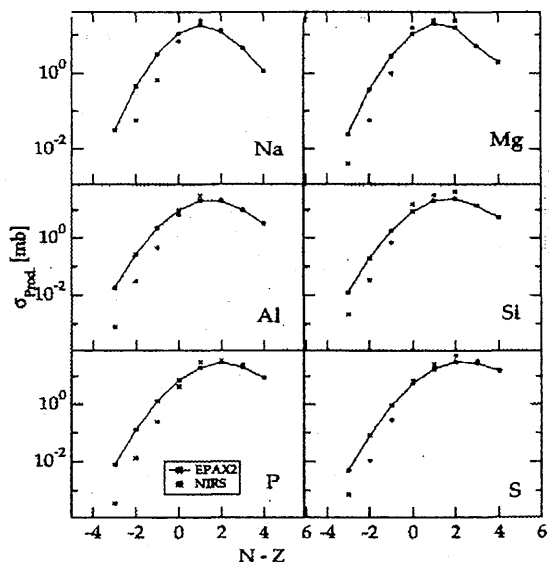


図一1.  $^{16}\text{O}$  ビームで炭素ターゲットとした場合の各アイソトープが生成する反応の断面積。実線は計算値である。

図一1にその結果を計算値と共に示す。計算値はK.Summererたちのものであるが、実験値と全体的にはあっている。

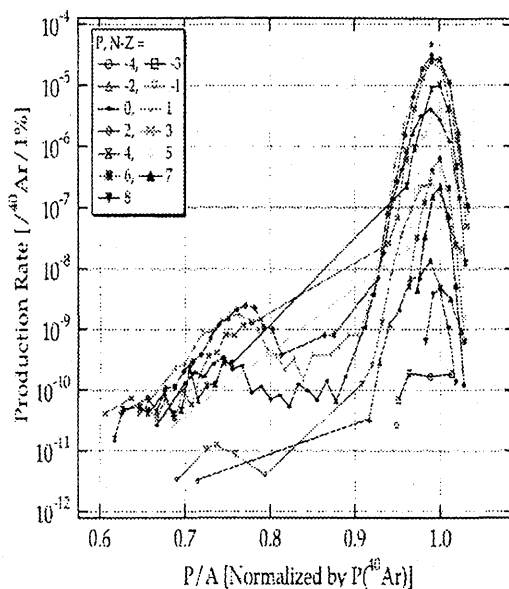
同様な計算値との比較を $^{40}\text{Ar}$  ビームについても行いつつあるところである。図一2には $^{40}\text{Ar}$  ビームでターゲットをAlの場合についてまとめたものを示す。この場合についても計算値(EPAX2)との比較的良い一致が得られている。このビームのデータで現在関心を持っているのは、その $B_\rho$  分布の小さい所にテール又は小さいピークが観測されている事である。図一3にこの分布を示す。この量は積分された断面積に対する量は小さいが、このような分布がなぜできるか、測定方法から来るものなのか、核反応のメカニズムによるものなのか検討しているところである。平成13年度にはこの目的で、さらにターゲット原子核を重くして測定したいと考えている。

Exp. Oct./13-14/00 @ NIRS  
 $\sigma_{\text{Prod.}}$  of PLP in reaction  $^{40}\text{Ar} + {}^Z\text{Al}$



図一2.  $^{40}\text{Ar}$  ビームでAlターゲットとした場合の各アイソトープが生成される反応の断面積。実線は計算値である。

Exp. Jul./28-29/00, Nov./16-18/99 @ NIRS  $^{40}\text{Ar}(290\text{AMeV}) + {}^{12}\text{C}(1\text{mm})$



図一3.  $^{40}\text{Ar}$  ビームでのリン(P)を生成する反応の $B_\rho$  分布。P/Aが0.7~0.8付近に小さなピークがある。

# 中エネルギービーム照射室のためのブラッグピーク近傍 イオンビーム生物照射装置の開発作製

## Development of a low energy ion-beam irradiation apparatus for biological experiments at the middle-energy experiment port of HIMAC (11P-080)

檜枝光太郎<sup>a</sup>、小西輝明<sup>a</sup>、賀川純子<sup>a</sup>、前田宗利<sup>a</sup>、  
佐藤幸夫<sup>b</sup>、安田仲宏<sup>cd</sup>、内堀幸夫<sup>d</sup>、青木瑞穂<sup>d</sup>、古澤佳也<sup>d</sup>、  
K. Hieda<sup>a</sup>、K. Konishi<sup>a</sup>、J. Kagawa<sup>a</sup>、M. Maeda<sup>a</sup>、  
Y. Sato<sup>b</sup>、N. Yasuda<sup>cd</sup>、Y. Uchihori<sup>d</sup>、M. Aoki<sup>d</sup>、Y. Furusawa<sup>d</sup>

**An irradiation apparatus at middle-energy port at HIMAC for biological experiments were developed and improved. The system consists (1) SEM beam intensity monitor to accumulate exposure dose during the sample exposure, (2) a standard ion-chamber or CR39 to calibrate the SEM output versus ionization dose or fluence at the sample position, (3) a sample transport XYZ-stage system, which is used positioning (XY-axis) the samples or ionization chamber etc., and also used as an energy degrader (Z-axis) to measure the Bragg-peak or transfer samples to an defined depth in the Bragg-peak, (4) a beam shutter which controls the exposure, and (5) a PC system control computer.**

**The beam uniformity at sample position was better than 80 % to the center within 10 mm diameter area when 20 mm beam extract window was used. This makes possible to expose big samples such as cultured cells.**

### 1. 研究の目的及び年次計画

本研究の最終目的は、炭素イオン固有の効果を2次電子由来の効果から切り離し浮き彫りにしようという、重粒子に関する放射線生物学上最も基礎的なものである。このためこの課題での目標は、ブラッグピーク近傍の低エネルギー炭素イオンが乾燥プラスミドDNAに2本鎖切断を1本鎖切断の2倍以上という極めて高い効率で誘発するという発見(1-3)を発展させるために、培養細胞まで照射できる装置を開発作製することである。ブラッグピーク近傍の低エネルギーイオンによって生成する2次電子のエネルギーは低く、実質的に放射線生物効果を誘発しない状況が実現できイオン固有の効果が浮き彫りになると判断できる。本課題で作製された照射装置によってブラッグピーク近傍の炭素イオンの照射が容易になれば、イオン固有の放射線効

果と2次電子由来の放射線効果を分離する新しい研究方向が定着するであろう。

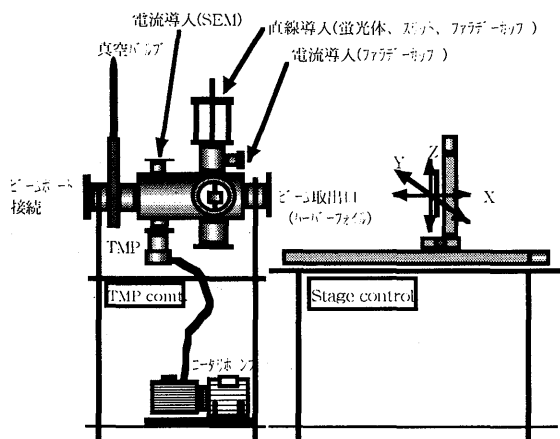
これまで、中エネルギー照射室の6 MeV/u 炭素イオンを用いて照射をするためには、マシンタイムの度に必要な装置を3~4のグループから借用して何とか実施したが、ビームの性質(例えば照射野内の強度分布等)の測定と最も簡単な乾燥DNA試料を照射する事を両立させることは困難であった(平成10年度以前)。このため平成11年度にこの課題を開始し、共同利用の照射装置の設置を目指しその一部を完成した。本年は継続的に本装置の完成度を高めるための開発を行った。また、H11年度に作成した試料ステージは、線量計と乾燥試料にのみ対応しており、本年度は培養細胞を照射するための専用容器などを作成した。

### 2. 今年度の研究経過及び成果

本装置の主要部分となる試料ステージ兼ビームデグレーダー部と既存のビームライン部の関係を次頁に示す。装置の構成システムは照射量モニター系(SEM系)、電離箱系(IC系)、試料ステージ兼ビームデグレーダー部(Stage系)、ビームシャッター系、およびPCによる制御系の5系からなる。既存のビームモニター装置(SEM)兼ビーム取出しポート(ハーバードオイル付きフランジ)を使用し、その下流に試料ステージ兼ビームデグレーダー部(空気層を減衰器として用い、X軸の位置でエネルギーを調整する)を置く。試料ステージに電離箱を付け、X-stageの位置を変えて空気層長を変えてブラッグカーブを測定する。Y-およびZ-stage

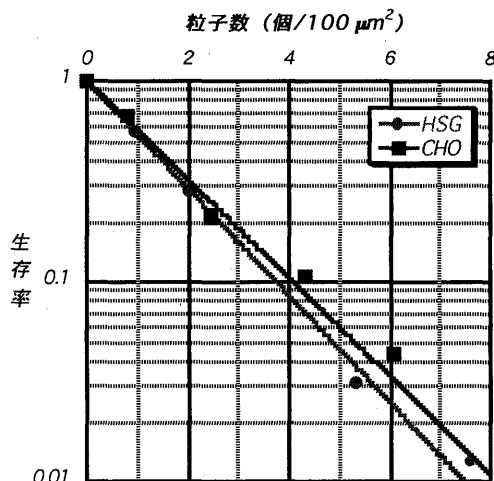
は照射野内の強度分布を測定するため、および試料交換・走査照射用に用いる。

ビームライン機器と試料ステーシ



平成 11 年度は、生物照射装置の試料ステージ走査部分 (XYZ-三軸ステージ)、同ステージ制御装置の製作を行い、ビームシャッターの制御、電離箱線量計の購入とエレクトロメーターの購入が出来、装置自体の整備は進んだが、制御計数室と中エネ照射室との間にイーサーネットまたは利用できる光ケーブルが無いため、電離箱からの信号やパルスモーターの駆動電流を多数の BNC ケーブルで接続していたため多くの問題があった。煩雑さ等を除く重大な問題としては、この装置をサイクロトロン汎用照射室に持ち込んで実験に使用した際、照射装置側と制御装置類のアース電位に大きな電位差が発生したこと、同様の原因のように思われる装置からの発煙が中エネコースでもあったことなどである。このためパルスモータードライブ系を自作品から既製品に取り替え、かつ装置間の通信は光ケーブルを用いることとして改良を進めた。制御計数室と中エネ照射室との間に臨時的な光ケーブルを実験毎に敷設して、光-Ether 変換あるいは光-GPIB 変換を行った信号伝達系で制御を試みた。このためエレクトロメーター等の主要機器は照射室内に設置する方針でシステムの改善を試みている。プログラムの含めて実験装置系が完成するには至っていない。この系の完成は平成 13 年度に持ち越される。また、前年度までは、照射野が狭く数 mm 程度の均一な照

射野しか得られなかったが、本年ビーム調整などの努力によって、10mmφ以内では±10%以内の均一性の照射野が得られるようになった。また湿潤な状態で細胞を照射できる細胞照射ホルダーが出来たので、細胞の照射ができるところまでこぎ着けることができ(6) (グラフ: HSG 細胞と CHO 細胞の生存率曲線; ほぼ 1 粒子が細胞核を通過することで平均 1 細胞の増殖が抑えられることが示された)、今まで乾燥系の小さな試料しか照射できなかったプラスミド DNA についても、より体内の状況に近い湿潤系での照射が出来るようになった。しかしトラブルによって制御系が代わり、プログラムも完成していないことから、生物試料照射実験には昨年度までに完成した半自動制御系または類似のステージを持つ他のグループの装置を借用して実験を続けた。このため能率は非常に悪かった。



3. 発表

1. 藤崎貴之; 修士論文、立教大学 (2000)
2. 谷越美香 卒業論文、立教大学 (2000)
3. 藤崎貴之ほか; 日本放射線影響学会 (1999.9)
4. 小西輝明; 卒業論文、立教大学 (2001)
5. 賀川純子; 卒業論文、立教大学 (2001)
6. 古沢佳也; 中エネ照射室における拡大ビームと細胞照射、放医研ニュース 52 (2001.2)

a. 立教大・理、b. 放医研・重粒子、c. 放医研・放射線科学、d. 放医研・国際宇宙

# Charge removal cross-sections and depth-dose distributions of different high energy ions in tissue-like targets

(11P083)

<sup>a</sup>J. Skvarč, <sup>b</sup>A.N. Golovchenko, <sup>c</sup>N. Yasuda, <sup>a</sup>M. Giacomelli, <sup>d</sup>K. Ogura, <sup>a, e</sup>R. Ilić, <sup>b</sup>S.P. Tretyakova

## Abstract

The stacks made of tissue-like materials (plexiglas, paraffin, graphite and water) and interleaved with CR-39 detectors were exposed to several ion species (carbon, nitrogen, oxygen and neon) in order to determine the projectile fragmentation cross-sections. In this fiscal year, we have measured the total and partial ( $Z = 3 - 5$ ) charge changing cross-sections in the energy region of  $\sim 40$  to  $\sim 100$  MeV/u C beam impinging onto paraffin targets. These experimental data were compared to the model predictions. Analysis of other data sets is in progress.

## 1. Introduction

Experimental studies of interaction of light accelerated ions with light elements are of interest for the diagnosis and therapy of cancer with ion irradiation and for study of the propagation of cosmic radiation of galactic origin. Using these data it becomes possible to plan treatment more precisely. We can predict a fall in the dose delivered to the tumor location and appearance of unwanted residual ionization in adjacent healthy tissue. The build-up of lighter ions at the kinetic energy of primary beam above 100 MeV/u are experimentally and theoretically rather well known. But the fragment production in the energy region below 100 MeV/u has not been well studied. In order the theoretical calculations to have the desired accuracy, to estimate the radiation risk and to make an adequate plan for therapy, an extensive database of nuclear interaction cross-sections is particularly needed for this energy region.

## 2. Experimental

The stacks were assembled of some target materials (plexiglas, paraffin, graphite and water) and CR-39 detector sheets ( $\sim 600$   $\mu\text{m}$  thick). The set of target thicknesses for each stack was selected to cover the energy region from incident energy to the zero. These stacks were irradiated with 135 and 290 MeV/u C, 135 MeV/u N, 135 MeV/u O and 400 MeV/u Ne. The energies at the sample position were calculated using the results of the range-energy measurements that have been provided by the HIMAC-BIO experimental protocol. After exposures the CR-39 detectors were etched in 7 M NaOH solution at 80 °C for 17 hours and polished in pure alcohol (80 °C) for 1 minute to improve the optical quality of the detector surfaces. Etched tracks were measured using the TRACOS automatic track analysis system at the J. Stefan Institute. In the post-counting analysis the trajectories of the incident ions and fragments can be traced out until they undergo an undetectable reaction or stop in the body of the stack. Details on stacks design and automatic track analysis system are given in separate papers [1-4].

For more detailed evaluation of reactions we developed a program capable of finding reaction points using extrapolation of trajectories. This will let us calculate the emission angles of fragments and multiplicity of events. As an illustration of such a event we present a reaction  $\text{C} \rightarrow 3\alpha$  (Fig. 1), which is clearly identified using our software. The analysis of the individual events is under way.

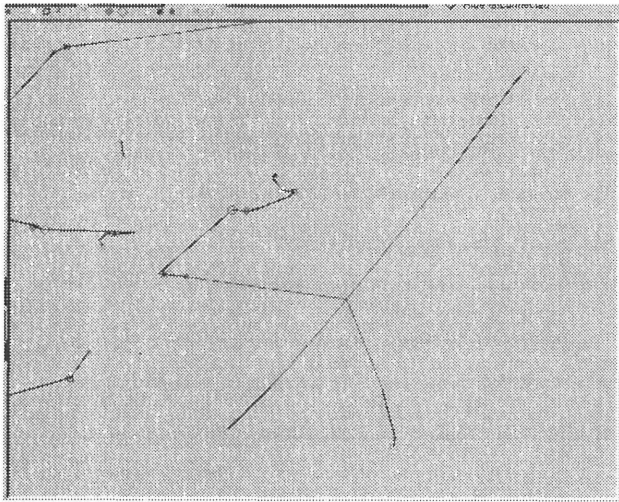


Fig. 1. Identified reaction  $C \rightarrow 3\alpha$  in paraffin. The ion trajectory from the stack entry to the interaction point can be followed. The interaction point is calculated from extrapolated trajectories of the original carbon beam and alpha fragments. Each symbol shape represents a track position on a different detector surface.

### 3. Results and Discussion

The results for the paraffin stack irradiated with 135 MeV/u (i.e., the energy at the beam pipe exit) C ions are presented in this section. The beam energy right in front of the stack was estimated to be  $\sim 110$  MeV/u using the result of the range-energy measurement. The energy losses and ranges in target stack were calculated by the SRIM-97 code. The total number of analyzed ions was about 8000. The survival rate of incident carbon ions was obtained as a function of penetration depth. The total charge changing cross-sections were calculated from the slope of this curve (i.e., fitted values of number of surviving carbon ions were brought into calculations) using the conventional exponential absorption equation. Fig. 2 shows our results in combination with those from some models and other experiments. Note that the model total reaction cross-sections were corrected by subtraction of the neutron removal component ( $\sim 13.5\%$  of the total). Measured values of the total charge changing cross-section on average exceed the theoretical data of

Sihver et al. [5] and Tripathi et al. [6] by  $\sim 8\%$  and  $7\%$ , respectively, in the relevant energy region (i.e.,  $\sim 30 - 100$  MeV/u). The same tendency in the experimental cross-section has been observed in our previous work in the energy region of  $\sim 50$  to  $\sim 110$  MeV/u C beam plus lucite [2].

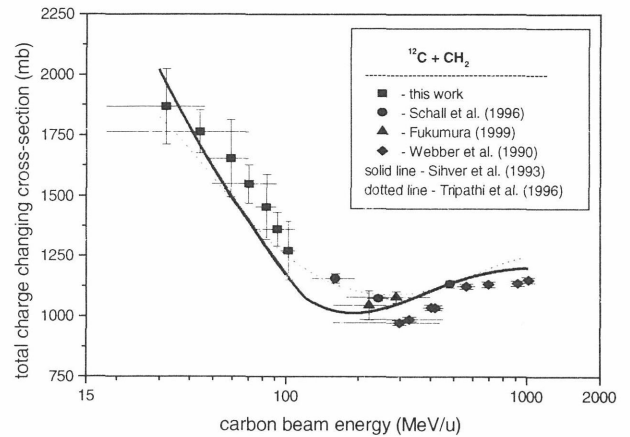


Fig. 2. Compilation of the experimental and theoretical results for the system  $C + CH_2$ .

Table 1 presents our estimates of the partial cross-sections for the reactions of carbon ions with paraffin. Calculations according to Sihver [5] for the production of B ( $A = 11, 10$  and  $8$ ), Be ( $A = 10, 9$  and  $7$ ) and Li ( $A = 9, 8, 7$  and  $6$ ) fragments at 102 MeV/u give partial cross-sections of 278, 170 and 249 mb, respectively, which are more than 2 times higher than our measurements. A similar large discrepancy between the experimental data and models was observed in our previous work (Golovchenko et al., 1999) for the production of Be and Li fragments in reactions of  $\sim 140 - 200$  MeV/u  $^{12}C +$  water and lucite. Although the latest EPAX code [7] gives closer values for the partial cross-sections, i.e. 94 (B), 58 (Be) and 73 (Li) mb, even the author's assumption is that the cross-section theory only works for incident projectiles from around Ar to below Pb and Bi isotopes and is independent of projectile energy in the region of  $\sim 40 - 1000$  MeV/u.

Table 1. The experimental partial cross-sections.

Energy, MeV/u	Partial cross-sections, mb		
	Z = 5	Z=4	Z = 3
102( 7)	145(27)	68(18)	91(19)
83( 8)	131(27)	69(16)	91(18)

Table 2 shows the current status of data processing. It can be seen that we have already processed the data for more than 50% of the total number of irradiated stacks. Some results were summarized in the report and article [8,9]. The analysis of the remaining stacks will be finished in ~ 7 – 9 months or earlier. We have also shown that the track etch method is effective for the measurement of the charge-changing reaction cross-sections in the < 100 MeV/u energy region and for the emission angles of fragments. We will continue this work using some heavier target materials (shielding materials) in order to improve the existing database for nuclear interaction cross-sections.

Table 2. The current status of data processing.

Ion	Energy, MeV/u	Target	Etched	Counted	Pairs	Trajectories
O	135	Lucite	Yes	No	No	No
N	135	Lucite	No	No	No	No
Ne	400	Lucite	Yes	Yes	Yes	No
C	290	Lucite	No	No	No	No
C	290	Lucite	No	No	No	No
N	135	Water	Yes	Yes	Yes	Yes
C	290	Lucite	Yes	Yes	Yes	No
C	135	Lucite	Yes	Yes	Yes	No
C	135	Paraffin	Yes	Yes	Yes	Yes
Ne	400	Water	Yes	Yes	Yes	No
C	290	Water	Yes	Yes	Yes	No
C	135	Carbon	Yes	Yes	Yes	Yes
C	135	Water	Yes	Yes	No	No
C	290	Paraffin	Yes	Yes	No	No
C	290	Carbon	Yes	Yes	Yes	No
O	135	Water	Yes	Yes	Yes	No

## References

- [1] A. N. Golovchenko et al., NIM B114 (1996) 221.
- [2] A. N. Golovchenko et al., NIM B159 (1999) 233.
- [3] J. Skvarc, Informacije MIDE M 23 (1993) 201.
- [4] J. Skvarc et al., Radiat. Meas. (2001) in press.
- [5] L. Sihver et al., Phys. Rev. C47 (1993) 1225.
- [6] R. K. Tripathi et al., NIM B117 (1996) 347.
- [7] K. Sümmerner, B. Blank, Phys. Rev. C61 (2000) 034607.
- [8] A. N. Golovchenko et al., NIRS-HIMAC Report, April 2000.
- [9] A. N. Golovchenko et al., Radiat. Meas. (2001) in press.

<sup>a</sup> Jozef Stefan Institute, <sup>b</sup> Joint Institute for Nuclear Research, <sup>c</sup>NIRS, <sup>d</sup>Nihon Univ., <sup>e</sup>University of Maribor,

# Calibration of LIULIN-4 type system at HIMAC with heavy ions (11P-084)

Ts. Dachev<sup>1</sup>, B. Tomov<sup>1</sup>, Pl. Dimitrov<sup>1</sup>, Yu Matviichuk<sup>1</sup>,  
Y. Uchihori<sup>2\*</sup>, H. Kitamura<sup>2</sup>, K. Fujitaka<sup>2</sup>

## Abstract

The Mobile Radiation Exposure Control System Liulin-4J is designed to monitor simultaneously the doses and fluxes at 4 independent places in space environment. It can also be used for personnel dosimetry. The system consists of 4 battery-operated 256-channel dosimeters spectrometers with a 300 micro-meter silicon detector. We describe results obtained during the calibrations of the spectrometers at the HIMAC accelerator with 400 MeV/u carbon and neon ions.

## Instrument description

The Liulin-4J system (Figure 1) consists of 4 Mobile Dosimetry Units (MDU) and one Control and Interface Unit (CIU) [1].

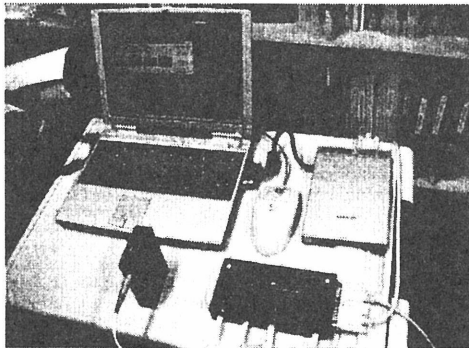


Figure 1. External view of the Liulin-4J

The MDU is designed as a handy spectrometer-dosimeter for continuous monitoring of the radiation environment in different radiation fields. The MDU has a silicon detector with 2-cm<sup>2</sup> detection area and 300 micro-meter thickness. After amplification of the signals from the detector by A225 of AMPTEK Inc. 12 bits ADC digitalize the signals. The data from the ADC are organized in a 256-channels spectrum using only the oldest 8 bits of the ADC and stored in a 0.5 MB flash memory. A PC reads out the stored spectrum data and recharges the battery in the MDU after the operation. The MDU is operated continuously for 5 days with a Li-ion battery. Correlation of the deposited energy in MDU and ADC channel was calibrated by <sup>241</sup>Am gamma line at 60 keV.

## Description of the experiment

The experimental setup of the HIMAC is presented on Figure 2. The ion beam passes through a very thin (50 micro-meter) scintillation counter (SC) and a position sensitive silicon detector with 325 micrometer (PSD). The SC can measure the beam intensity and the PSD can measure the beam profile. Their information are

used for intercalibration with the MDU data obtained at the heavy ion beam. The MDU is put on a rotation table and X-Z stage, which are mounted on a large X-Z table. They are remote-controlled by PC and the PC was operated from outside of the exposure room through Ethernet. The beam profile was tuned to 2cm width and 1 cm height with the image on a ZnS fluorescence plate before the irradiation of the MDU units. The beam intensity was tuned to about 1000 particles per spill and the intensity is less than the maximum operation speed of MDU (about 3000 Hz) and same as maximum operation speed of PSD.

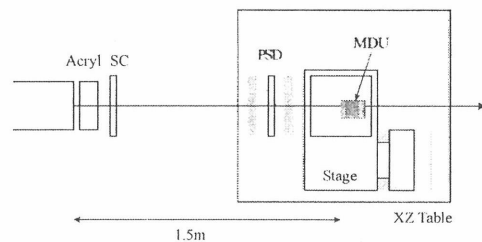


Figure 2. Overview of experiment setup.

## Obtained Results

The superposed deposit energy spectrum of carbon and neon ions that are obtained by the MDU is shown on Figure 3. The average deposit energy of carbon is corresponding to 75.2 ADC channels and of neon is corresponding to 216 ADC channels. The correlation of the number of the ADC channels and the deposited energy in a MDU is estimated to be:  $ADC = 12.3 [Ch./MeV] * \text{?}E$ . This dependence was obtained by theoretical calculations and further was confirmed by irradiation on radiation sources and at low energy light particles from cyclotron in NIRS. Where, ADC is ADC channel number of MDU and ?E is the deposited

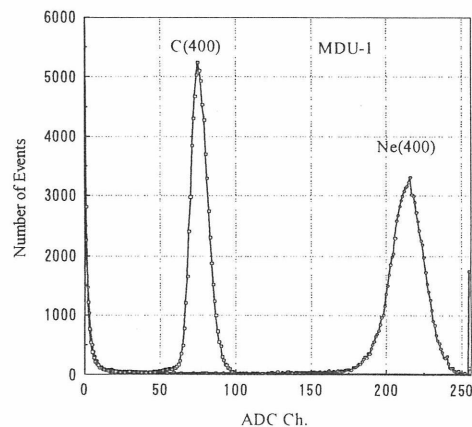


Figure 3. Deposited energy distribution of Carbon and Neon ions with 400 MeV/u.



energy (in MeV) in the silicon detector. With this formula the deposit energies of carbon and neon are estimated to 6.1 MeV and 17.4 MeV, respectively. Analytical calculation [2] shows the energies are 6.2 MeV and 17.3 MeV and they are good agreement with the estimated deposit energies. Here, the resolution of the deposit energy distribution are  $d(?E)_{(fwhm)} / ?E=17\%$  and  $12\%$ , respectively.

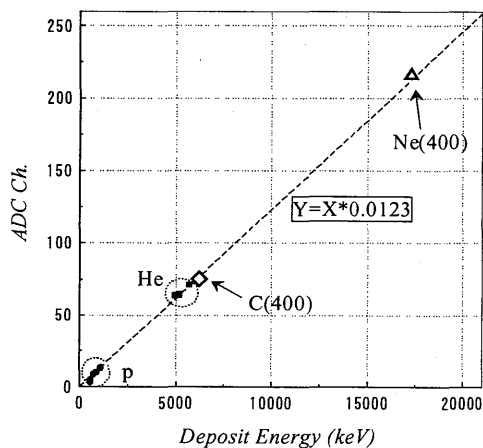


Figure 4. Correlation between the deposited energy in silicon detector and the number of the ADC channels. New points for C(400) and Ne(400) are added in these experiments.

A thin acryl plate with 10 mm thickness was inserted after end of the beam pipe and before the SC to produce fragment particles from heavy ions. In order to avoid the direct irradiation of MDU by the beam particles, the MDU was moved at a distance from beam line. The distance from the acryl plate was about 1.5 meter. The fragment particles were injected in the silicon detector with fixed injection angle and the fragment particles include lighter ions than original carbon or neon ions. On figure 4 and 5, the deposited energy spectrums in the MDU by fragment ions with different injection angle are shown. It is obvious that the fragment ions are detected by the MDU and the fragment ions can be distinguished easily with the information of the deposit energy. In addition both figures and the other data show the population of the each fragment ions distribute following the radiated angles. This fact deflects the discrepancy of the double differential cross sections of the each ion.

### Conclusions

The calibration of the Liulin-4J system with heavy ions from HIMAC is performed very well. The result is corresponding with the result from radiation sources and lighter ions and the known correlation between the deposit energy in silicon detector and ADC channels of the MDU has good agreement in higher deposit energy region. The energy resolution of the MDU is enough to measure the precious population of the each ion in the fragment ions. With these experiment we understand

the Liulin-4J system will be available to use in space environment that is very complex mixture field.

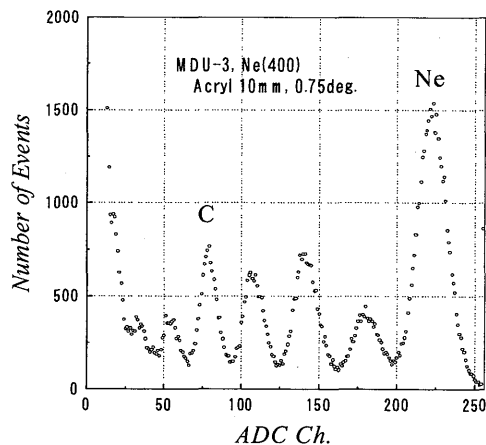


Figure 5. Deposited energy distribution obtained in fragment ion beam. The peaks in the spectrum correspond to different lighter than the primary fragment ions. The MDU is situated at 0.75 degree from the beam line direction.

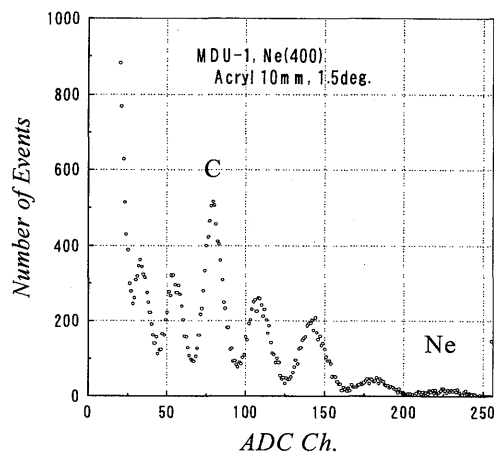


Figure 6. Deposited energy distribution obtained in fragment ion beam. The peaks in the spectrum correspond to different lighter than the primary fragment ions. The MDU is situated at 1.5 degree from the beam line direction.

### References

1. Dachev, Ts., et al., Paper F2.2-0025 presented at the 33<sup>rd</sup> COSAR Scientific assembly, Warsaw, Poland, 16-23 July 2000. (Will be published in Adv. Spa. Res. 2001)
2. T. Kanai, private communication, 1998.

<sup>1</sup> Solar-Terrestrial Influences Laboratory-Bulgarian Academy of sciences

<sup>2</sup> National Institute of Radiological Sciences  
\* Corresponding to author

重粒子加速器のビーム品質化のためのビーム力学の研究  
および新型空洞とビームチョッパーの開発研究  
(11P087)

大森 千広、白壁 義久、高木 昭、武藤 正文、森 義治、KEK  
金澤 光隆、野田 耕司、NIRS

C. Ohmori, Y. Mori, M. Muto, Y. Shirakabe, A. Takagi,  
M. Kanazawa and K. Noda

Abstract

Beam experiments using a chopped beam has been performed in the HIMAC synchrotron.

陽子・イオンシンクロトロンでは、ビームチョッパーを用いて線形加速器からのビームにシンクロトロンの高周波周波数に同期した時間構造を持たせることにより、ビームの縦方向の分布を変えることができる。これにより、1)ビームスタディまたは実験のための短バンチビームやホロービームの形成、2)高周波バケツを立てた状態でビームを入射でき、ビーム損失の低減、品質の向上に繋がるなどの点が期待される。これらの目的のため、HIMAC 上リングにおいて、チョップされたビームを用いて行ったビームスタディの内、短バンチを用いた入射過程での縦方向エミッタンスの増大の研究について報告する。

高周波バケツに対し15%の長さにビームをチョップし、入射—加速過程でのエミッタンスを観測した。この結果、入射後数十ミリ秒後から徐々にエミッタンスが増大しているのが観測された(図1参照)。この増大が始まる時間はシンクロトロンの高周波制御における T-クロックから B-クロックへの切り替え時間と連動していることが判った。高周波空洞を駆動しているデジタルシンセサイザーからの周波数の時間変化をスペクトラムアナライザーにより測定した結果、B-クロックへの切り替え後の周波数変動は470Hzで、これはアクティブフィルターが動作していない場合における入射

時の B ドット信号の揺らぎと一致した(図2)。

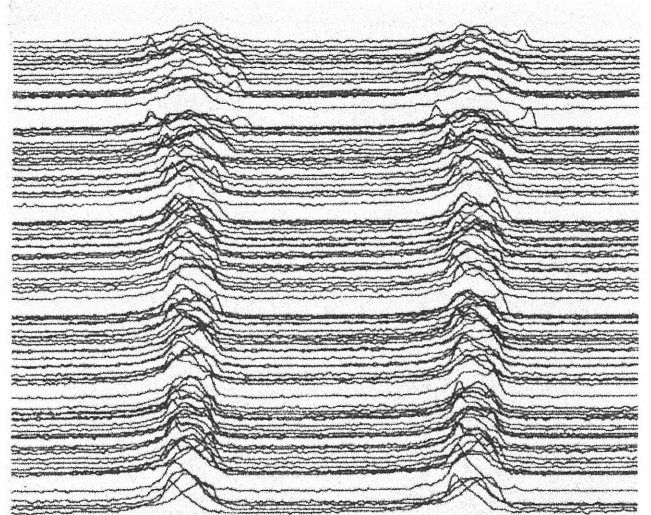


図1、チョップされたビームの中の時間変化。1msおきに測定。横幅はフルスケール 2.5  $\mu$ 秒である。

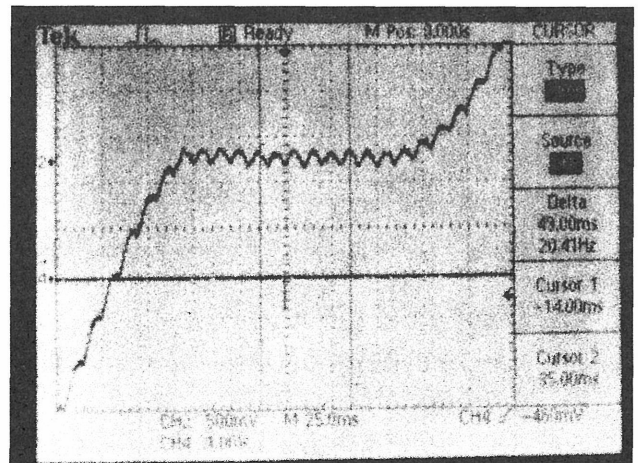


図2、入射付近における B ドット信号の変化。

# 遅い取りだし研究のための横方向位相運動の測定

(11P087)

富澤正人<sup>a</sup>、新垣良次<sup>a</sup>、森義治<sup>a</sup>、野田耕司<sup>b</sup>、金澤光隆<sup>b</sup>、上杉智教<sup>b</sup>

M. Tomizawa, Y. Arakaki, Y. Mori, K. Noda, M. Kanazawa and T. Uesugi

## Abstract

We have developed a new system to measure beam motion in the transverse phase space turn by turn. Slow extraction process will be studied by using this system next fiscal year.

### 1. はじめに

遅いビーム取りだし技術は、医療用シンクロトロンや大強度陽子シンクロトロンからビームを取り出すために使用される。これらのシンクロトロンでは加速粒子の大強度化にともない、今までにない高効率で高性能のビームを取り出すことが必要となる。これらの要求を満たすためには、遅い取りだし過程におけるビームの振るまいを詳しく調べることが不可欠である。その有力な手段の1つとして、1ターンごとの横方向位相空間上での単一粒子運動を高精度で測定するシステムの開発を行っている。このシステムの完成によって、セパトロックスやそこからこぼれるビームの振るまいを1ターンごとに観測することができることになる。

### 2. 測定方法と結果

H12年度のマシントイムでは、CODを測定するために使用されている静電型位置モニターの生波形を取り込み、データ処理することによって、1ターンごとの位置を測定することに成功した。また隣接する2つのモニターの位置情報から、入射ビームの位相空間でのビーム運動を測定した。測定方法は、既存の静電位置モニターのバンチ信号（生波形）をデジタルオシロスコープでストアし、そのデータをGPIB経由で計算機に取り込んで解析した。時間分解能は10nsに設定し、およそ2600ターン分（100万データポイント）をストアした。制御室では信号ノイズが大きいため、測定は電源室でおこなった。それぞれのバンチについて、垂直方向では上下、水平方向では左右の波形の面積を別々にもとめ、その比から位置を求めた。図1は、我々の測定システムでの1ターンごとの位置のデータの平均値（黒丸）とHIMACのCOD測定システムとの比較したものである。上図は水平方向、下図は垂直方向の測定結果である。HIMACのシステムでは、アンプのゲインを大きくしすぎることによる出

力信号の飽和をチェックするために二種類のゲイン（-10 dBと-20 dB）で測定し、違いがないことを確かめた。横軸はモニターの番号でリングに沿ってはほぼ等間隔に設置されている。比較の結果、水平で約4 mm、垂直で約1 mmの範囲内で一致した。

### 3. 今後の予定

現在開発中のこのシステムを用いて、今後以下に述べる研究を行う予定である。

(1) 通常の遅い取りだしにおけるセパトロックスと取りだしアームの直線性やステップサイズを測定することによって、遅い取りだしに有害となるリングの非線型成分の大きさを知る。

(2) スキュー六極磁石を用いて、リングの垂直方向に遅い取りだし方法でビームを取り出すための基礎研究をおこなう。

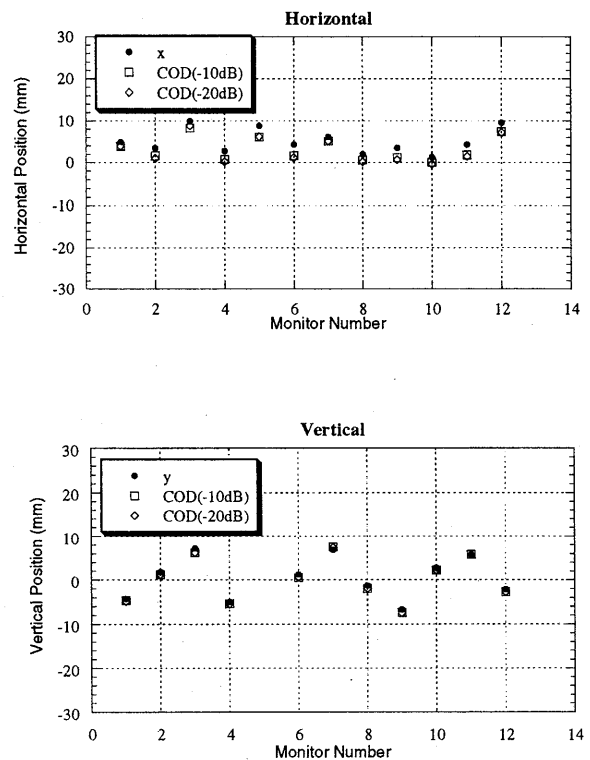


図1 HIMAC COD測定システムとの比較

a. KEK

b. 放医研

重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および  
新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究 (課題 No. 11P087)  
R & D of Beam Dynamics, New Acceleration Cavity, and Beam Chopper  
Aimed for Beam Quality Improvement of Heavy Ion Accelerator

MA (軟磁性合金) コアを用いたビームチョッパーの開発  
R & D of Beam Chopper with Magnetic Alloy Cores

大森千広、高木昭、白壁義久、武藤正文、森義治、山口悟司; KEK/野田耕司、金沢光隆; NIRS  
C. Ohmori, A. Takagi, Y. Shirakabe, M. Muto, Y. Mori, S. Yamaguchi; KEK/K. Noda, M. Kanazawa; NIRS

Abstract

A new fast beam chopper is developed and installed at HIMAC for test operations since October of '99. The chopper is in principle a periodic beam energy transformer that modulates 10% of the beam's kinetic energy. The narrow energy window of the RFQ results in the chopping-off of the modulated beam.

After the first chopping results were obtained last year, more detailed measurements on the chopper characteristics, as well as improvements of the chopper power supply, have been carried out so far. Numerical simulations of the chopped waveforms and capture experiments at the main-ring are also on the way.

1. 研究の目的

陽子並びに重イオン加速器に於て、線形加速器からのビームを後段のシンクロトロンに時間構造に合わせて適切にチョッピングを行なうことは、加速ビームのロスが減らして機器の放射化を減少させる上で重要な意味を持つ。これを目的として、設置長が短く効率の良いRFチョッパーの開発が行なわれ、現在 HIMAC のビームライン上に設置して様々なテストが行なわれている。

このRFチョッパーは、ビーム軸方向に数kV程度の正負の電圧を発生し、これによりビームエネルギーの変換を行なう。RFQが持つ狭い Energy Window のために、このエネルギー変換を受けた部分のビームは、RFQ内で加速されずに失われる。これにより、エネルギー変換の時間構造を適切に選ぶことで、求められるチョッピングが実現できる。

2. 今年度の研究経過および成果

昨年度の段階でチョッパーの基本的な開発は終わり、原理的な動作は確認されたが、チョッピングを行なうための電源に改良の余地があったため、今年度は電源の改造を行ない、改善されたチョッピング波形に基づいてチョッパーの特性を測定した(図1)。

その他にも、チョップされたビームに見られるバンチング現象(図1参照)を詳しく理解するためのシミュレーションや、チョップされたビームを用いての主リングでの入射・加速実験なども継続的に行なわれて来た。これらの研究により、チョッパーの特性、チョップしたビームによる主リングの特性の研究などが進展しつつある。

これらの成果の一部は、既に昨年6月の欧州加速器会議(EPAC)に於て報告されている[1]。

Reference

[1] Y. Shirakabe et al., Proc. of 7th European Particle Accelerator Conference, 2468 (2000).

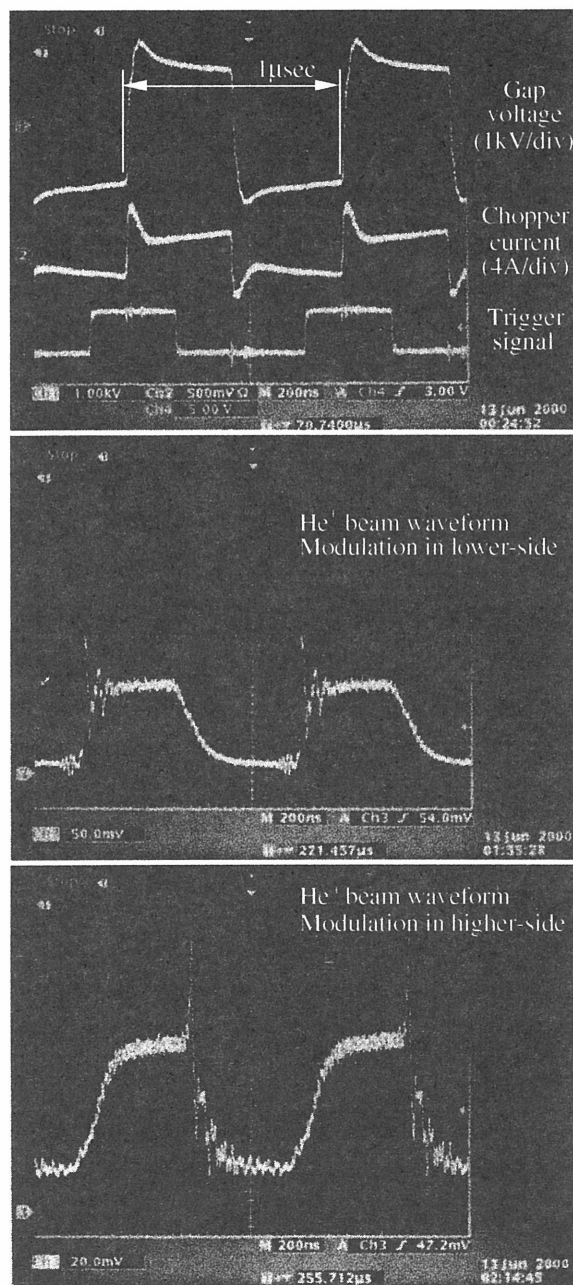


図1. チョッパーによる実験結果。ギャップ電圧の立上り・立下りは約50nsecである(上)。チョッピングの効果はビームエネルギーの変換が高い側でも低い側でも同様に得られる(中・下)が、両者の違いは、それぞれのビームパルスに現われる鋭いピークの位置である。これは有限の速さのギャップ電圧の立上り・立下りに由来するバンチング効果と解釈出来る。

重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究  
および新型空洞とビームチョッパーの開発研究  
(11P087)

- Beam loss and transverse dynamics in HIMAC -

T. Uesugi, S. Machida, Y. Mori, KEK

M. Kanazawa, K. Noda, NIRS

*Abstract*

Beam loss and transverse dynamics in HIMAC are studied experimentally. We tried to find out mechanism of vertical dipole oscillations when the beam intensity is increased. Unfortunately, we could not get any clear results. They do not depend on tune or chromaticity. The rest of the beam time is devoted to measure basic machine parameters to demonstrate a commissioning of a future machine,

*Beam Loss due to Coherent Oscillations*

During the beam study for space charge effects in HIMAC last year, we observed a sudden beam loss due to dipole coherent oscillations in vertical direction. It occurs when a beam is not bunched and circulates as a coasting beam on flat bottom with relatively high intensity, such as a several time  $10E11$  ppp. In a frequency domain, all harmonics of fundamental betatron oscillation frequency are shown, not as a sideband of revolution harmonics.

It was not the first time to observe that signal [1], but the mechanism has been unknown. We tried to see the signal as a function of tune and chromaticity.

First of all, it was found that the phenomenon is independent of chromaticity. In the range of sextupole strength which does not cause the beam loss by itself, the beam loss behavior does not change at all.

Secondly, it does not depend on the vertical tune either. In fact, the signal in frequency domain depending on the vertical tune is peculiar. As mentioned before, all harmonics of fundamen-

tal betatron oscillation frequency emerges. However that fundamental frequency is  $(1-\nu_y) f_{rev}$ , not  $\nu_y f$ , where  $\nu_y$  is a fractional part of vertical tune. When the fractional part of the tune is increased, fundamental frequency decreases.

Those are observations and, at the moment, we could not find any clue to explain the beam loss mechanism yet.

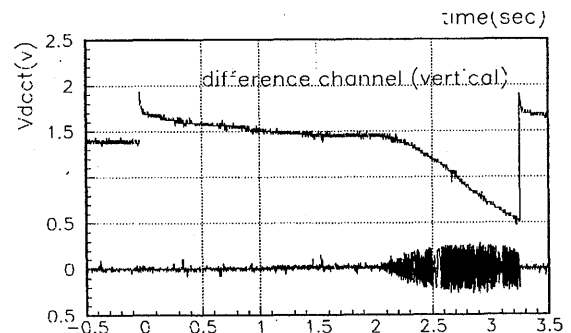


Fig. 1: Vertical dipole oscillations and loss.

*Basic Machine Parameter Measurements*

A future hadron machine such as JHF needs an efficient commissioning to minimize radio-activation. At the same time, the required accuracy of measurement, for example, beta function and closed orbit, is high for better operation. Using HIMAC, we start simulation of a machine commissioning and identify crucial points to achieve the goal.

As a start, a beta function was measured using steering magnet and beam position monitors. A result shows that the betatron function are modulated relatively large (20% at maximum). That is probably not the case in reality, but simply due to data processing. We are developing a tool for better measurement.

[1] K. Noda, private communications.

原子核・原子核衝突に於ける閾値以下での  $K^+$  中間子発生機構に関する研究  
 Subthreshold  $K^+$  Production in Nucleus-Nucleus Collision at NIRS-HIMAC  
 (11P088)

佐藤光彦<sup>a</sup>, 千葉順成<sup>b</sup>, 福田光順<sup>c</sup>, 泉川卓司<sup>d</sup>, 加藤智美<sup>a</sup>, Jack Miller<sup>e</sup>, 村上健<sup>f</sup>, 野村和泉<sup>g</sup>, 大坪隆<sup>a</sup>,  
 鈴木健<sup>a</sup>, 山口由高<sup>a</sup>

M. Sato, J. Chiba, M. Fukuda, T. Izumikawa, T. Kato, J. Miller, T. Murakami, I. Nomura, T. Ohtsubo,  
 T. Suzuki, and Y. Yamaguchi

Abstract

A detector test with  $^{40}\text{Ar}$  beams at 400 A MeV has been performed to design a range telescope to identify muons from  $K_{\mu 2}$  decay. Data analysis and a detector simulation with GEANT4 code are in progress. A preliminary result is shown.

1. Test experiment

We will measure kaons by detecting a mono-energetic delayed muon from the weak decay of a stopped kaon. The same detection method was used in the subthreshold kaon production experiment at GANIL [1]. The mean lifetime of the  $K^+$  is 12.4 ns and its main decay channel is  $K^+ \rightarrow \mu\nu$  (64%) with  $p_{\mu} = 236$  MeV/c, and  $K^+ \rightarrow \pi^+\pi^0$  (21%) with  $p_{\pi^+} = 205$  MeV/c, respectively. The maximum kaon momentum in the laboratory frame is roughly 400 MeV/c ( $T_{K^+} = 140$  MeV) under the assumption of the isotropic kaon emission in the fireball frame. A kinetic energy spectrum of  $[(1/p) \cdot d^2\sigma/d\Omega dT \propto \exp(-T/T_0)]$ , where  $T_0$  is estimated to be 35 MeV for incident beam energy around 400 A MeV, is also assumed.

The first experiment was performed in February 2001 with  $^{40}\text{Ar}$  beams of 400 A MeV. The objective was to see the event rate. The experimental setup is illustrated in Fig. 1. The beam intensity monitored by an ion-chamber (IC) placed between the target position and the beam dump was around  $1.8 \times 10^8$  pps with a spill cycle of 2.0s. A tantalum target with thickness of  $0.83\text{g/cm}^2$  was tilted at  $45^\circ$  relative to the beam direction. A hodoscope (H0) consisting of four pieces of plastic scintillator

( $2.5 \times 2.5\text{cm}^2$ ; 3mm thick) covered  $\theta = 70^\circ$  to  $110^\circ$  in the lab. frame. It located at a distance of 7 cm from the target position. Another plastic counter (H1) ( $5 \times 5\text{cm}^2$ ; 3mm thick) was placed close to H0. Signals from H1 were used as a start signal of the time distribution as well as to measure  $\Delta E$ . A lucite Cherenkov detector was placed in front of H0 to select low  $\beta$  particles ( $\beta < 0.67$ ).

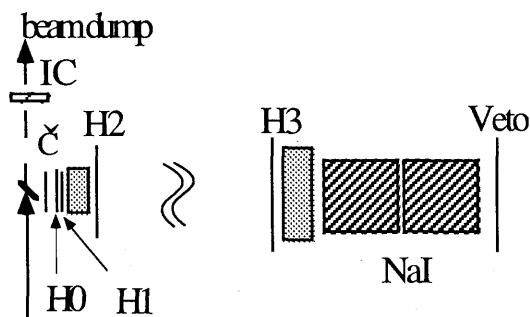
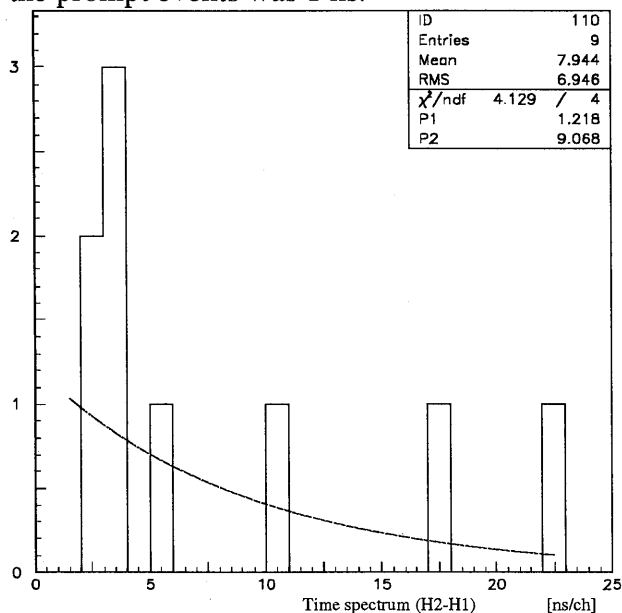


Fig. 1 Experimental setup

A copper plate ( $27\text{g/cm}^2$ ) was placed just behind H1 to stop kaons of  $p_{K^+} < 385$  MeV/c, directly produced or decay-in-flight pions of  $p_{\pi^+} < 180$ , and muons of  $p_{\mu^\pm} < 120$  MeV/c, respectively. The decay-in-flight muons from pions ( $170 > p_{\mu^\pm} > 120$  MeV/c) which did not stop in the plate were stopped by a copper absorber ( $36\text{g/cm}^2$ ) placed in front of the NaI detectors ( $4'' \times 4''$  each). The NaI detectors were energy-calibrated using cosmic ray muons. The plastic counters, H2 ( $12 \times 6\text{cm}^2$ ; 3mm thick) and H3 ( $15 \times 15\text{cm}^2$ ; 3mm thick) were used to measure TOF and  $\Delta E$ . The kinetic energy of muons from kaon decay at rest after the absorber ranged from  $T_{\mu} = 110$  to 60 MeV. Decay in flight muons from kaon decay were

cut out using veto counter placed after the NaI detectors. Pions from  $K^+ \rightarrow \pi^+ \pi^0$  were stopped in the absorber. The trigger rate determined by the coincidence of  $H0 \cdot H1 \cdot H2 \cdot H3 \cdot \text{Veto} \cdot C$  was around 200 Hz. The time resolution of the prompt events was 1 ns.



## 2. Event selection

In the off-line analysis, events satisfying following conditions were selected: 1) Energy signals in NaI should be  $60 < T < 110$  MeV. 2) Minimum energy loss in H2 and H3. 3) Fast coincidence between H2 and H3. 4) Large energy loss ( $> 3 \times$  Minimum ionization) in H0 and H1 to reject fast ( $\beta \cdot \gamma > 0.6$ ) particles.

Since the beam energy of 400 A MeV is above the threshold for pion production we used H0 and H1 as Cherenkov detectors to cut particles with high  $\beta$  as well. Time spectrum between H1 and H2 after these selections is displayed in Fig. 2. The dashed line indicates the result of maximum likelihood fitting. The corresponding lifetime parameter of  $9.1 \pm 4.7$  ns is consistent with 12.4 ns within experimental uncertainty.

## 3. GEANT4 simulation

We have calculated the detection efficiency

using the GEANT4 simulation package under the assumptions of isotropic emission in the fireball system and a momentum spectrum characterized by an exponential shape in c.m. system.  $10^6$  of kaon events were generated in the c.m. system. The detection efficiency was calculated to be  $1.5 \cdot 10^{-5}$ . Some typical kaon events in NaI detector is shown in Fig. 3

## 4. Summary

A detector test was performed to see the event rate with 400 A MeV  $^{40}\text{Ar}$  beams. The production cross section at 400 A MeV is es-

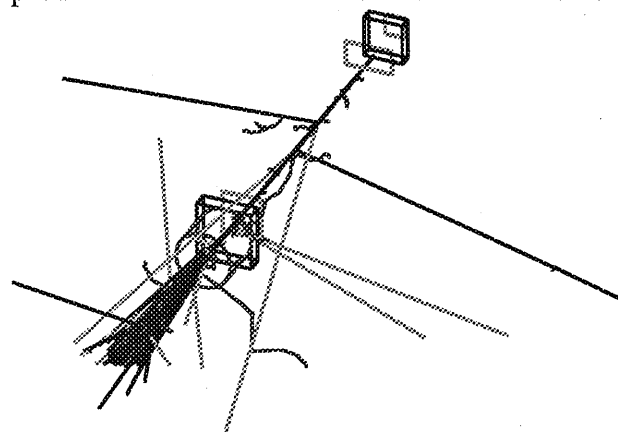


Fig3. Event display for 10 muon events in NaI.

timated around to be  $50 \mu\text{b}$  from a BUU type calculation [2] and a mass dependence of  $(A_T A_P)^{1.34}$  [1]. Further analysis is in progress to extract the cross section.

## References

- [1] R. Legrain *et al.*, Phys. Rev. C 59, (1999) 1464.
- [2] M. Belkacem *et al.*, Phys. Rev. C 47, (1993) R16.

- a) 新潟大学大学院自然科学研究科
- b) 高エネルギー加速器研究機構
- c) 大阪大学大学院理学研究科
- d) 新潟大学アイソトープ総合センター
- e) Lawrence Berkeley Lab.
- f) 放射線医学総合研究所
- g) 核融合科学研究所

衛星搭載用シリコンストリップ検出器の重イオン照射実験  
Heavy ion irradiation of Silicon micro strip detector for GLAST  
(12P090)

吉田勝一<sup>a</sup>、水野恒史<sup>a</sup>、山中京一<sup>a</sup>、大杉節<sup>a</sup>、岩田佳之<sup>b</sup>、村上健<sup>b</sup>  
S. Yoshida, T. Mizuno, K. Yamanaka, T. Ohsugi, Y. Iwata and K. Murakami

a) 広島大学大学院理学研究科

b) 放射線医学総合研究所

### Abstract

We have investigated the heavy-ion radiation damages of silicon micro-strip detectors and its read-out chips to verify the onboard stability under cosmic-ray irradiation for 5 years in space. Fe ion beam with LET of 8 MeV/mg/cm<sup>2</sup> was used for this test. The leakage current of silicon detectors was found to increase but no significant damage has been observed.

### 1、はじめに

シリコンストリップ検出器(以下SSD)は素粒子実験の分野で荷電粒子の高性能位置検出器として広く使われている。我々はその技術を、宇宙空間での天体観測に応用しようとしている。次世代ガンマ線観測衛星(GLAST: Gamma-ray Large Area Space Telescope)は、天体からのガンマ線の観測を目的としたもので、NASAを中心に日米欧の国際共同チームによって2005年に打ち上げが予定されている。宇宙空間では、陽子をはじめ、様々な粒子による放射線損傷が予想されるが、鉄などの重粒子は、 $dE/dX$ も大きく、最も影響が懸念される。本実験の目的は、宇宙空間でフラックスの大きい鉄ビームを用いてSSDとその読み

出し用のチップの放射線耐性を調べることである。

### 2、照射

今回の照射実験では、ビームとして鉄(500MeV/n)を用いabsorberによってチップとSSDの表面においてLETが約8 MeV/mg/cm<sup>2</sup>となるように調整した。このLETは、鉄がSSDやチップを貫通することを条件とした場合の最大のLETである。チップは、2枚照射した。一つは放射線耐性を持つように処理したチップでもう一つは処理していないチップである。それぞれに $3 \times 10^4$ /cm<sup>2</sup>のFeを照射して、照射中にLatch-upが起こるかを調べた。

SSDについては、シリコンウェハの結晶の向きが異なる「111」と「100」の2種類のSSDを用いた。それぞれ、10kradと30kradの照射を行い、計4枚の照射を行った。

### 3、結果

チップは照射中、Latch-upが起こるかをモニターしたが、放射線耐性の処理をしたチップもしていないチップもLatch-upは起こらなかった。

SSDについては、下の項目について照射の前後で違いがあるかを調べた。



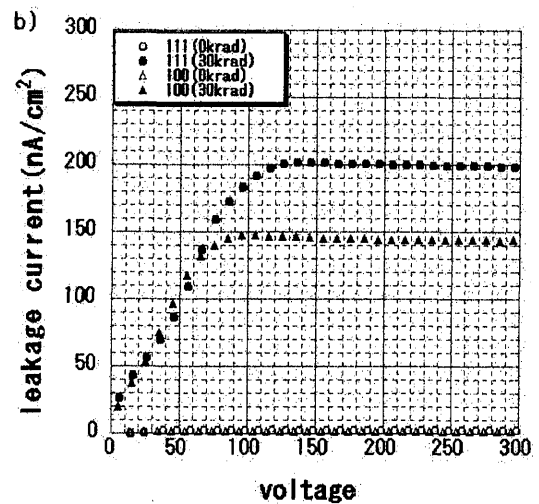
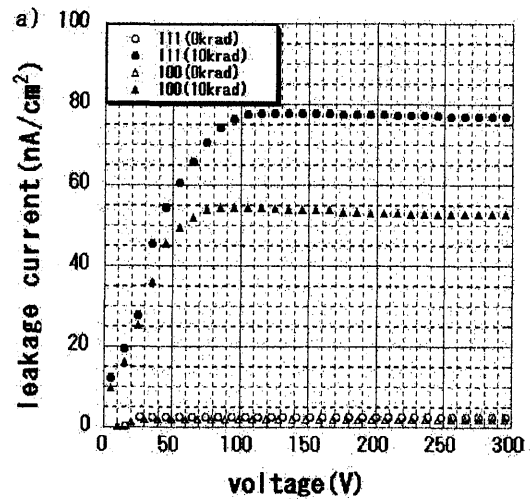
- ・ SSD全体の暗電流
- ・ ストリップ毎の暗電流(200本448本中)
- ・ 全空乏化電圧
- ・ Coupling Capacitance
- ・ Inter Strip Capacitance

上の項目の中で暗電流以外には、有為な変化はなく、重イオンの照射でSSDが損傷を受け使用不能となるようなことは起こらなかった。

右の図に、照射前と照射後の暗電流のバイアス電圧依存性を示す。照射前は「111」も「100」も約  $2\text{nA}/\text{cm}^2$  程度であったが、照射後は100倍近くまで増加した。この値は、まだ十分に低い値でSSDの使用上、問題となる値ではない。図を見ると「111」と「100」で照射後の値に違いがあるが、これは、検出器の厚みの違いによるもので、それを補正すると、両者の間に、有為な違いは見られない。

#### 4、まとめ

今回の実験で、SSDとその読み出しチップは衛星軌道上での5年間の使用に対して問題のないことがわかった。この結果は去る2000年秋の日本物理学会で発表し、NIMに投稿予定である。



宇宙環境放射線測定器の粒子線に対する応答特性の評価  
 Characterization of Response for the Space Environment Radiation  
 Detectors  
 (12P091)

鈴木大晋<sup>a)</sup>、阿部誠<sup>b)</sup>、藤井雅之<sup>b)</sup>、高田真志<sup>c)</sup>、中村尚司<sup>a)</sup>  
 東北大<sup>a)</sup> 明星電気<sup>b)</sup> 放医研<sup>c)</sup>

Abstract

The performance of the laminated Silicon semiconductor detectors for loading on the satellite was investigated by irradiating the proton at the HIMAC. The response of the detectors were measured as a function of proton energy to compare with the simulation. It was confirmed that the detectors have good performance to the simulation.

ビームライン上にモニタ用シンチレータ、アルミニウム減速材、センサーを置き 160MeV の陽子を照射する。センサの前に各種厚さのアルミニウム減速材を設置することで様々なエネルギーの陽子を入射させた時に各 SSD のアナログ出力から沈着エネルギーの算出及び、対象となるカウンターの動作確認を行う。

1. 目的

次世代型無人宇宙実験システム(USERS)に搭載する SEM 環境計測装置(以降 SEM-EMS)センサの動作確認のために陽子照射試験を放射線医学総合研究所 HIMAC にて行い、電子、陽子、 $\alpha$  粒子弁別及びエネルギーチャンネル弁別の際に必要なディスクリレベルの妥当性を評価する。

2. 検出器概要

今回実験で使用した検出器の外観を Fig. 1 に示す。本検出器は 4 枚のシリコン半導体検出器(SSD1~4: 厚さ 0.2 mm、 $\phi$  113 mm) と吸収材からなる積層型半導体検出器であり、軌道上において電子、陽子、 $\alpha$  粒子を弁別して計測する。SSD2 と 3 の間には 2.5 mm の Cu 吸収材、SSD 3 と 4 の間に 7 mm の Ta 吸収材があり、それぞれの粒子の各 SSD に於ける沈着エネルギーの値の違いから各 SSD のディスクリレベルを設定する事で粒子弁別する。SSD 1 と SSD 2 でコインシデンスを取ることでセンサ単体のノイズを防ぎ、各粒子に対して 3 つのエネルギー範囲でカウント出来る (Table. 1)。Table. 1 に示すエネルギー範囲は阻止能の値を用いた計算により求めた。

3. 実験

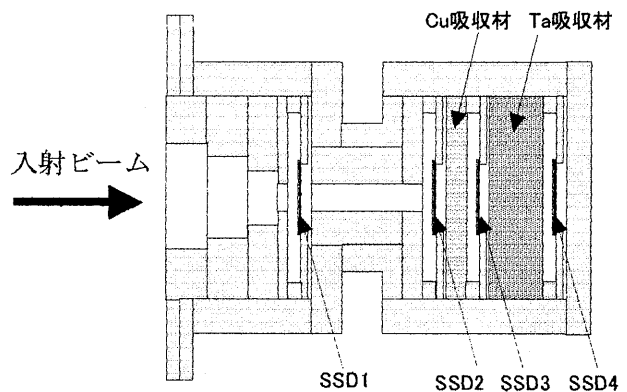


Fig. 1 SEM - EMS 構造図

Table. 1 各カウンターと測定範囲

粒子	ディスクリレベル	チャンネル	観測エネルギー範囲 (MeV/核子)
電子	D1= 60keV	E1	0.7 ~ 3.9
		E2	3.9 ~ 18.3
		E3	18.3 <
陽子	D2= 0.35MeV	P1	15.9 ~ 44.2
		P2	44.2 ~ 99.5
		P3	99.5 ~ 131.5
$\alpha$ 粒子	D3= 5.5MeV	$\alpha$ 1	16.0 ~ 22.2
		$\alpha$ 2	44.1 ~ 47.1
		$\alpha$ 3	99.2 ~ 101.0

#### 4. 実験結果及び解析

##### a) 検出器からのアナログ出力の解析

センサのアナログ出力からそれぞれの入射エネルギーにおける各検出器(SSD1~SSD4)での沈着エネルギーを求めた。また実験と同じ体系でハドロン輸送モンテカルロ計算コード LAHET [ref.2]にてシミュレーションを行い結果を比較した。結果を Fig. 2 に示す。

##### b) 各カウンターの動作確認

設定されたディスクリレベルにより入射された陽子が対象とするカウンターにてカウントされているかを確認した。結果を Table. 2 に示した。各入射エネルギーの時の各カウンターでのカウント値を最大値を 100 として表記してある。

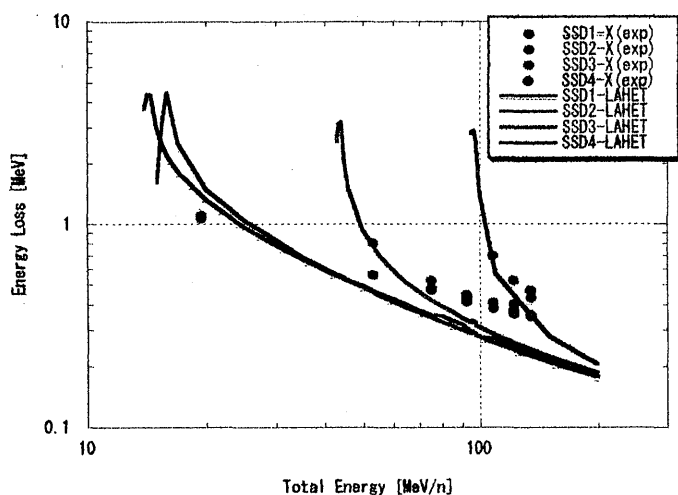


Fig. 2 陽子による各素子の沈着エネルギー

#### 5. 結果と考察

検出器の波高スペクトルから求めた各素子の沈着エネルギーは  $dE/dX$  から求めた理論値及び実験体系を模擬したシミュレーションの値とよく一致した。ただ高エネルギー陽子の場合実験値が過大評価になる傾向があるが、これは実際の実験では散乱陽子が検出器に多く入射するためだと考えられる。

また各カウンターは概ね正常に動作したが、陽子のエネルギーが大きい(123.9MeV)とセンサを貫通した時の沈着エネルギーが小さいために電子のチャンネルに漏れ込む。また場合によって陽子と AL 減速材との反応で生じた 2 次粒子としての電子がカウントされた(E2 カウンター)。それ以外では他のチャンネル特に電子のチャンネルに大きく漏れこむ事無く、それぞれのエネルギーの陽子が正しいチャンネルにてカウントされた事が確認出来た。

以上の事から本検出器は当初の設計通りの性能を示し、ディスクリレベルや Cu や Ta 減速材の厚さの設計に変更の必要はなく、宇宙での実際運用にも問題は無いと思われる。

Table. 2 各カウンターのカウント数 (最大値=100)

減速材 (AL:mm)	入射エネルギー (MeV)	対象カウンター	カウンター名								
			E1	E2	E3	P1	P2	P3	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 3$
30	123.9	P3	2.81	10.61	37.03	0.42	5.76	100.0	0.00	0.06	0.03
40	110.1	P3	2.71	9.71	0.19	0.44	6.45	100.0	0.00	0.05	0.05
60	77.8	P2	3.20	30.0	0.19	0.44	100.0	0.00	0.00	0.06	0.00
70	57.1	P2	0.37	0.05	0.00	5.79	100.0	0.00	0.00	0.05	0.00
80	27.1	P1	0.02	0.01	0.00	100.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
90	0	無し	0	0	0	0	0	0	0	0	0

重粒子線による核反応断面積の研究  
Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams  
(12P093)

福田光順<sup>a</sup>、三原基嗣<sup>a</sup>、田中鐘信<sup>a</sup>、土橋正典<sup>a</sup>、松多健策<sup>a</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、  
泉川卓司<sup>b</sup>、鈴木健<sup>c</sup>、須田利美<sup>d</sup>  
M. Fukuda, M. Mihara, K. Tanaka, M. Tsuchihashi, K. Matsuta,  
T. Minamisono, T. Izumikawa, T. Suzuki, and T. Suda

Abstract

Reaction cross sections for  $^{12}\text{C}$  on C and Al targets have been measured at 57A and 65A MeV in order to study the systematic enhancement of reaction cross sections in this energy region. The transmission method was employed using plastic, Si and NaI(Tl) counters.

研究目的

最近、核子当たり数10～数100 MeVのエネルギー領域での核反応断面積測定は不安定核の核子密度分布を研究するための良い手段であることが解ってきた<sup>1)</sup>。反応断面積のエネルギー依存性を注意深く調べてGlauber理論計算と比較することにより、核表面付近のハローやスキンなどの不安定核特有の興味深い密度分布を研究できる。しかし、ここでの問題は核子当たり数百MeV以下のエネルギー領域では単純なGlauber理論では系統的に実験値よりも10～20%程小さい値を与えることがわかってきたことである。今のところこの10～20%のずれは、密度がわかっている安定核の反応断面積データから求めた現象論的補正因子を用いて補正しているが、この因子の不確定性が最終的な全体の誤差を決めている。

そこでこの補正因子の精度を上げるために、 $^{12}\text{C}$ について数10A～数100A MeVで反応断面積を精密に測定し、同時に補正因子なしでこのエネルギー領域の反応断面積を再現できる理論への足がかりを築

くことが本研究の目的である。

実験

測定はFig. 1に示すような透過法を用いて行った。 $^{12}\text{C}$ ビームの入射エネルギーは75A MeVで、ターゲットはC 6.8 mm, Al 3.2 mmの2種類を用いた。ターゲット中での平均エネルギーはC: 57A MeV, Al: 65A MeVである。ターゲットの上流側では厚さ0.1 mm, 面積20×20 mm<sup>2</sup>のプラスチック・カウンターを用いて入射ビームの個数の測定およびビーム位置の限定を行っている。ターゲットの下流側では、厚さ400 μm, 面積50×50 mm<sup>2</sup>のSi検出器2枚と3"φ×60 mmのNaI(Tl)カウンターを用いてΔE-Eのカウンターテレスコープを構成している。

結果

EカウンターであるNaI(Tl)のエネルギー分解能を1次ビーム $^{12}\text{C}$  75A MeVを直接入射させてテストしたところ、Fig. 2に示すように0.7% (FWHM)と、極めてよい結果が得られた。

Fig. 3にCターゲットに対して得られた典型的なターゲット下流での粒子識別スペクトルを示す。ターゲットで生成された反応生成物がきれいにアイソトープに分かれて識別されているのがわかる。このスペクトルではpile upした事象やSi検出器中でチャネリングを起こした事象は除かれて

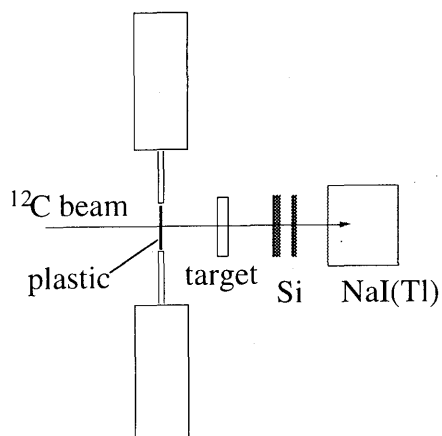


Fig. 1 Experimental set up.

いる。チャネリングを起こした事象は、2枚のSi検出器のうちチャネリングを起こしていない方の検出器だけを用いて識別を行い、できるだけ誤った粒子識別を減らすようにしている。Cのアイソトープについて $^{12}\text{C}$ の主要部分を除いて、

$$F = (\Delta E + E)^\gamma - E^\gamma \quad [\gamma = 1.70]$$

の関数に従ってプロットしたものがFig. 4である。きれいに $^{10,11,12}\text{C}$ が分離できているのがわかる。

これらから57A MeVにおける $^{12}\text{C} + ^{12}\text{C}$ の反応断面積のpreliminaryな値は、1050(40) mbという値が得られた。これは、Glauber計算に比べ約10%大きい値となっている。解析は現在進行中で、上記の値を最終的なものにする事及びAlターゲットに対する値の導出が進行している。

来年度は、これらの測定の前延として違ったエネルギーでの同様な反応断面積を系統的に測定してゆきたい。

## References

- 1) M. Fukuda et al., Nucl. Phys. A, 656, 209, 1999 and references therein.

- a. 阪大理学研究科
- b. 新潟大学アイソトープ総合センター
- c. 新潟大学理学研究科
- d. 理化学研究所

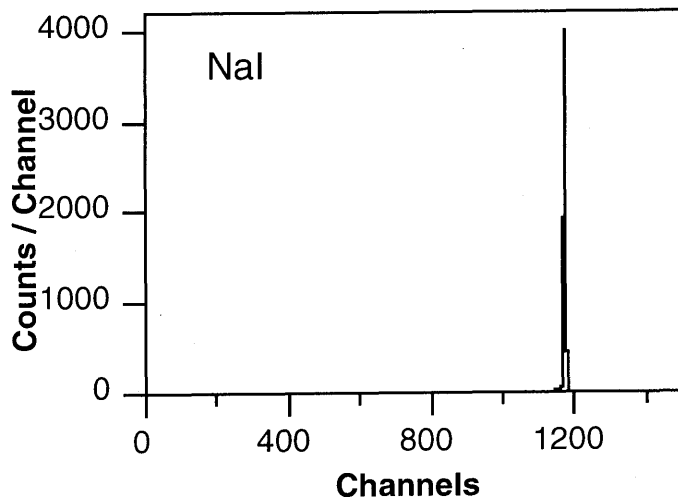


Fig. 2 Pulse height spectrum for NaI(Tl) with a primary beam of 75A MeV  $^{12}\text{C}$ .

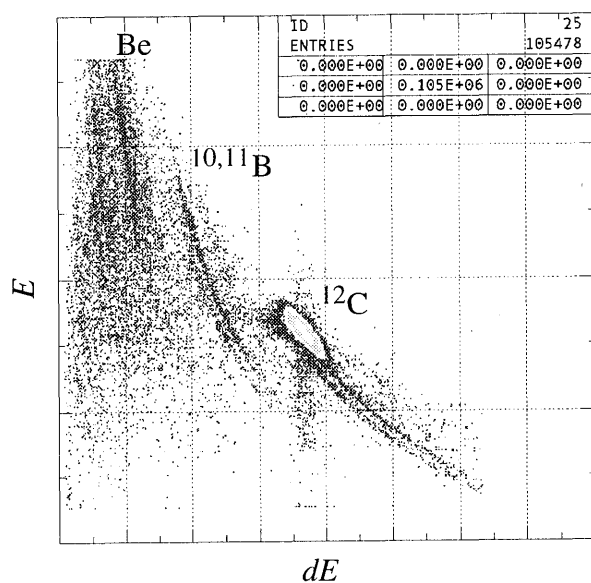


Fig. 3 dE-E plot with Si and NaI(Tl) counter.

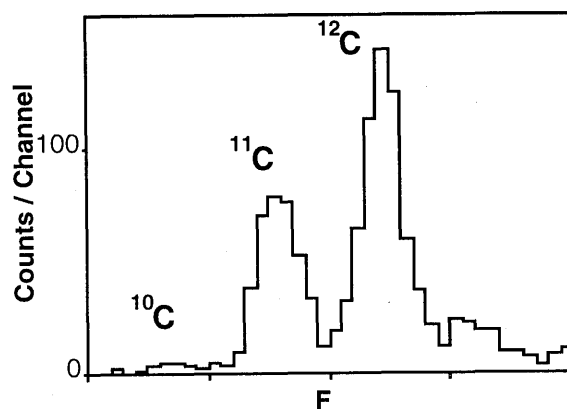


Fig. 4 Particle identification spectrum after the reaction target.

# Microdosimetric study of Heavy-Ion Radiotherapy field for the Evaluation of Radiation Quality and Dose

(12P-094)

Yoshihiko Onizuka, Satoru Endo<sup>1)</sup>, Masashi Takada<sup>2)</sup>, Masayori Ishikawa<sup>3)</sup>, Masaharu Hoshi<sup>3)</sup>,  
Shuzou Uehara, Naofumi Hayabuchi<sup>4)</sup>, Kiyoshi Shizuma<sup>1)</sup>, Tatsuaki Kanai<sup>2)</sup>, Narihiro Matsufuji<sup>2)</sup>,  
Hiroshi Yamaguchi<sup>2)</sup>,

Kyushuu Univ., Hiroshima Univ. <sup>1)</sup>, National Institute of Radiological Science<sup>2)</sup>,

RIRBM Hiroshima Univ. <sup>3)</sup>, Kurume Univ. <sup>4)</sup>

## Abstract

Single event spectra of clinical carbon beams have been measured by an ultra miniature tissue equivalent proportional counter (UMC) developed by P. Kliuga (Columbia University). To cover the energy region of Bragg peak vicinity and peak, the incident energy of carbon beams were degraded by aluminum plates. Preliminary single event spectra for several carbon energies were reported.

## Introduction

The single event spectrum in the microdosimetry shows well features of the radiation field. Therefore, it has widely been utilized until now. However, there was a difficulty on existing tissue equivalent proportional counter (TEPC) in the measurement in the phantom which is simulated the treatment patient, since it has a large detecting element. We used the very small ( sensitive volume :  $0.5\text{mm} \times 0.5\text{mm} \phi$  cylinder ) detector called ultra miniature-counter (UMC) in order to avoid this problem. This research has been done in order to evaluate quality of radiation and dosage of the heavy-ion radiotherapy field using the technique of the microdosimetry with the purpose. This evaluation was carried out using UMC. In addition, conventional measuring device can not simulate energy deposition spectra in very small site size such as the helical of DNA, but UMC can obtain this information. And, the measurement is also possible on measurement of depth

dose rate and of off-axis line and on measurement of change of those qualities of radiation, since the sensitivity portion of the detector is very small. Since the size of UMC itself is also small, and since the set is possible in the human phantom, the measurement is possible under the condition equal to actual treatment.

## Methods

Propane based tissue equivalent gas of atmospheric pressure (765Torr) was enclosed in UMC,

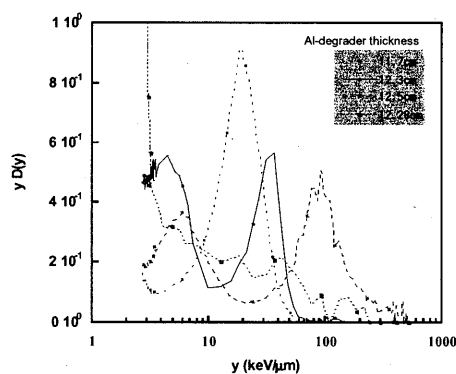


Fig. 1. Dose distribution for lineal energy

and it was used for the measurement. The simulation of the energy deposition distribution in the  $1.14 \mu\text{m}$  site is possible under this condition for UMC. Scintillation counter (SC1), aluminum moderator, forward-scintillation counter (SC2), UMC and backward-scintillation counter (SC3) were placed in order from the beam upstream. The on-line trigger was done only in the signal from UMC. Signal information of the other detectors was used for the

discrimination of the particle emitted to UMC by the off line analysis. For 400MeV/u carbon beam, the aluminum thickness was changed so that measuring point may cover Bragg peak vicinity and peak, and the carbon beam single event spectrum was measured. The measurement was done on the thickness of the aluminum moderator with 0.0, 11.7, 12.0, 12.28, 12.3 and 12.5cm. In the energy calibration, y distribution at aluminum moderator 0.0cm was used. For carbon beam energy 390MeV/u which passed in SC1, 2, it was assumed that carbon with stopping power value  $dE/dx=11.3\text{keV}/\mu\text{m}$  in the water has lineal energy  $y=17\text{keV}/\mu\text{m}$ .

### Results and Discussions

In order to take the phenomenon that the particle emitted to UMC is the carbon, pulse height which show the penetration of the carbon at SC1 and SC2 was taken out, and it applied on the gate. After such analysis, the mean lineal energy distribution were obtained. The  $y_d(y)$  distribution is shown for four aluminum moderator thickness in fig. 1. The peak in the high y region in the figure shows the energy deposition given directly by the carbon beam. And, fragments produced in UMC container wall and delta rays may contribute in the component in the low y region. Since the particle discrimination in UMC is impossible, it was impossible to decompose the contribution of every particle. For analysis of component of this contribution, the introduction of the position sensitive detector or equipment, which can distinguish the particle produced in UMC wall, seems to be necessary. In fig. 1, the position of the peak which appears in high y region, (produced by the carbon) approximately agreed with the mean lineal energy of dose. The peak energies were plotted as a function of the aluminum moderator thickness in fig. 2. The mean lineal energy rapidly increased at the aluminum thickness of the 11.7, 12.0, 12.3cm, and it

decreased at 12.5cm. This aspect shows that the measuring area of UMC is a Bragg peak.

### Conclusion

In this research, we used UMC for the measurement of the spectrum of the microdosimetry of the carbon beam for the 400MeV/A heavy particle treatment. Single event spectrum for a Bragg peak region of the carbon beam entered UMC was analyzed, and  $y_d(y)$  distribution in the  $1\mu\text{m}$  simulation site was deduced.

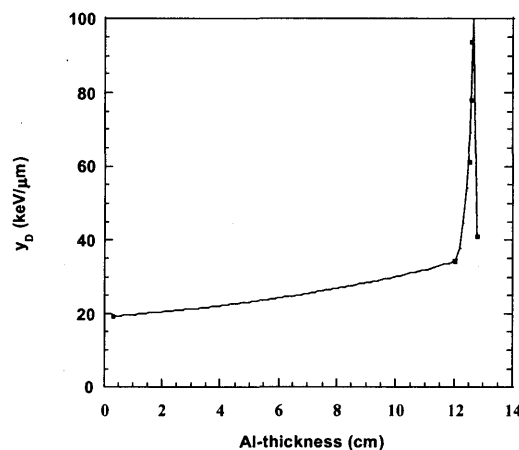


Fig.2. Change of mean lineal energy as a function of Aluminum thickness

In adding the distribution to the carbonic energy deposition component, delta rays and the components which seemed to be a fragment produced in or UMC container wall were detected.

マイクロドジメトリーの手法を用いた重粒子放射線治療場の線質および線量評価の基礎研究 (12P-094)

鬼塚昌彦、遠藤 暁<sup>1)</sup>、高田真志<sup>2)</sup>、石川正純<sup>3)</sup>、星 正治<sup>3)</sup>、上原周三、早瀬尚文<sup>4)</sup>、静岡 清<sup>1)</sup>、金井達明<sup>2)</sup>、松藤成弘<sup>2)</sup>、山口 寛<sup>2)</sup>、九州大学・医短、広島大学・工<sup>1)</sup>、放医研・国際宇宙<sup>2)</sup>、広島大学・原医研<sup>3)</sup>、久留米大学<sup>4)</sup>

## 国際宇宙ステーション・日本実験モジュール搭載

### 高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価

Study of the radiation effect on  
the High Definition Television Camera image device to be installed  
in the International Space Station Japan Experiment Module(JEM)

(12P095)

横田 明俊<sup>a</sup>、久保山 智司<sup>a</sup>、油谷 崇志<sup>a</sup>、鈴木 崇弘<sup>a</sup>、安藤 孝<sup>b</sup>、山崎 順一<sup>b</sup>

渡辺 敏英<sup>b</sup>、山内 正仁<sup>b</sup>、三橋政次<sup>b</sup>、鶴井雅夫<sup>c</sup>、岩田佳之<sup>d</sup>、村上 健<sup>d</sup>

A. Yokota, S. Kuboyama, T. Aburaya, T. Suzuki, T. Ando, J. Yamazaki,  
T. Watanabe, M. Yamauchi, S. Mitsuhashi, M. Tsurui, Y. Iwata, T. Murakami

#### **Abstract**

Semiconductor devices on the electronic board assembled in the on-board control system of the Space station are influenced by space radiation environment, such as high-energy trapped proton and high-energy heavy ions.

To study radiation effect of high-energy ions on semiconductor devices, we applied HIMAC as the test bed.

We tested CCD, several types of image devices and high-density electrical devices, such as DRAM, under high-energy ion beams. We irradiated proton, helium, carbon and silicon ion to estimate radiation damage on the image devices and DRAM.

#### **1. 研究目的**

国際宇宙ステーション計画は、米国、日本、欧州各国、ロシア、カナダなど国際協力協定の元で実施されており、宇宙環境への人類の長期滞在、宇宙環境の先端技術への応用を目標とした様々な実験が実施される計画で、21世紀初頭から本格的な建設が進められる。

地球近傍の軌道上の補足放射線帯においては10keVから10GeVにわたる補足陽子、補足電子が、惑星間においては数100GeVオーダーの重粒子を含む銀河宇宙線や太陽から放射

される重粒子が様々な電子機器に影響を与える。

例えば、宇宙ステーション・人工衛星等で宇宙の様々な光信号及び映像を取得する手段として、CCDを利用したカメラが探査衛星、地球観測、スペースシャトルミッションに活用されているが、CCDの高集積度化、高感度化の弊害として、宇宙放射線により映像上に輝点(白キズ)が現れる現象が顕著になりハイビジョンカメラ等の高精細度映像を取得するシステムにとって大きな問題となっている。

また、宇宙機で使用する半導体素子は、高集積・高機能が求められているが、半導体素子は放射線によって誤動作や損傷することが知られており、近年の大規模集積回路では微細化構造、低電源電圧化による、ノイズマージンの低下により、放射線の影響をさらに受けやすくなっている。

これらの素子を宇宙機に適用し、高い信頼性を得るためには耐放射線性を評価し対策を施することが今後の宇宙機開発の展開に重要である。

本研究は、宇宙での放射線劣化対策による宇宙ステーション搭載用高精細度カメラの長寿命化を目的として、高エネルギーの粒子線による高集積度撮像素子への放射線の影響に関する実験を行った。

また、プロトンを半導体素子に照射し、照射試



験手法について検討した。さらに、宇宙用に開発した半導体素子だけでなく、民生部品についても素子構造やシステムの異なった様々な先端部品について評価解析することにより誤動作等のメカニズムについて見方を変えて検討を試みた。

## 2. 研究経過並びに成果

本研究において、下記の2つの実験を実施した。

### 2.1 撮像デバイスの放射線影響

本年度は、高精細度カメラ搭載されている CCD の放射線による影響特性を試験し、宇宙環境における運用性を評価する事を目的として、基礎データの蓄積を行った。

また、CCD の他に高精細度カメラに搭載可能と考えられる撮像デバイスに関しても、放射線による影響を評価した。

使用した撮像デバイスは、CCD 2種(200万画素 FIT、200万画素単板 RGB)、C-MOS、新スーパーハープ撮像管、EB-CCD である。

宇宙環境を模擬する観点からそれぞれの、陽子、C、He、Si などの代表的な線種の照射実験を実施した。エネルギーは、H:150MeV/u、He:160MeV/u、C:290MeV/u、Si:490MeV/u のビームをバイナリーフィルターにより、照射面で100MeV/u になるように調整した。最大フルエンスは、ISS 軌道における約2年分に相当する。

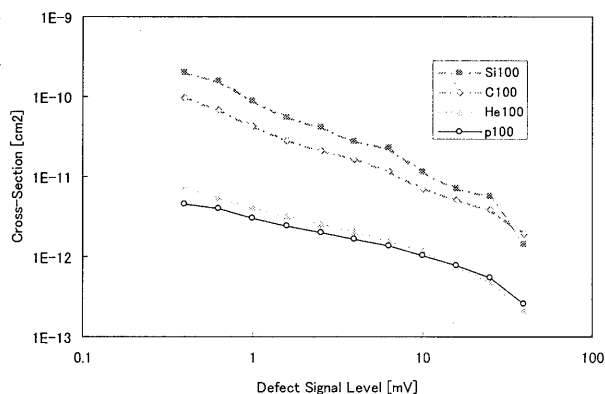


図-1 照射イオン毎の CCD への影響比較

実験結果として、後期分の照射結果をとりまとめ中であるが、前期分の結果から、CCD の経年変化予測の基礎データ並びに、粒子による影響の差異を把握することが出来た (図-1 参照)。

### 2.2 電子デバイス

本年度の照射試験においては、プロトンシングルイベントおよびキセノンイオンを用いたシングルイベントの試験技術・評価法の確立に重点をおき試験を行った。

シングルイベントの評価を行うためにはビーム診断を慎重に行う必要があり、出来るだけ正確に LET を把握する必要がある。また、シングルイベントアップセットの評価を行う際には反転断面積を計算するために、サンプルに照射された粒子数に対するデータ反転数を計測する。そのため、試験サンプルに照射されたイオンの粒子数を正確にデータとして取得する必要がある。本年度はエネルギースペクトルの評価に長さ30cmのプラスチックシンチレータ(BC400)を用い、比例関係にあるプロトン50、100、160MeVのエネルギースペクトルのデータ取得をおこなった。また、それに基づき DRAM のプロトンシングルイベントデータの取得をおこない、現在評価解析を進めているところである。

また、HIMAC では高エネルギー大気照射が可能であるため、シングルイベントアップセットの重粒子イオン(Xe)による角度依存性の試験をおこなうことが可能である。そこで、現在宇宙開発事業団が開発している IMG/A の試験 TEG に対してキセノン照射試験を実施し、シングルイベントの角度依存性試験をおこなった。

- 
- a. NASDA 宇環本部/技術研究本部
  - b. NHK 技術局/放送技術研究所
  - c. 日揮株式会社 第二事業本部
  - d. 放医研重粒子

# カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発

## Development of new method to measure nuclear ion tracks by color photography

(12P096)

久下謙一<sup>a</sup>、安田仲宏<sup>b</sup>、篠沢忠之<sup>a</sup>、小林孝治<sup>a</sup>、青木直和<sup>a</sup>、長谷川朗<sup>a</sup>、熊谷宏<sup>c</sup>  
K. Kuge<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>b</sup>, T. Shinozawa<sup>a</sup>, T. Kobayashi<sup>a</sup>, N. Aoki<sup>a</sup>, A. Hasegawa<sup>a</sup>, H. Kumagai<sup>c</sup>

### Abstract

A new method to obtain three-dimensional information on nuclear ion tracks was developed using color multi-layered photographic materials. This method revealed the depth information of tracks by color changes. Commercial color films were irradiated with ion beams. The tracks were represented with a color image in which different depths were indicated by different colors. We also prepared a self-made color plate consisted of three layers with a nuclear emulsion and a color coupler. The depth information was also obtained by color changes. Advantages and limitations of this method were discussed in comparison with a conventional method.

### 1. 序

原子核乾板として使われる白黒写真は、古くから存在する放射線検出器であるが、これに代わる高い空間分解能(1  $\mu$  m)を有する検出器は、いまだ存在していない。現在でも、短寿命粒子の検出や、粒子線の高精度角度計測などに用いられている。

白黒写真感光材料は、微小なハロゲン化銀粒子を分散させた膜からなっている。放射線があたると、ハロゲン化銀粒子は感光して潜像核を生じ、現像処理によって潜像核を持つ粒子のみ選択的に還元されて黒い銀の粒子を生じる。放射線の飛跡はこの黒化銀の粒子からなる像で表されている。

飛跡を3次元の情報としてとらえるため、写真乳剤を非常に厚く塗った乾板が用いられている。現像後光学顕微鏡で観察すると、厚い膜中の被写界深度の深さ分だけピントがあつて飛跡がみられる。被写界深度を順に変化させて写真を撮り、それらを合成した写真の解析から飛跡の深さ方向の情報を得ている。この方法では、同一画面に対して被写界深度をずらして何枚も写真を撮る必要があり、また現像処理の際に膜の厚さが変化するため、その補正を要する。乾

板自身は、微粒子乳剤の使用や、均一塗布など性能が向上しているが、深さ方向の分解能は顕微鏡の被写界深度に制限されている。

本研究は、カラー写真の原理を応用して、飛跡を深さごとに色の異なるカラー画像で表示し、膜中の深さ方向の情報を表示する方法を開発するものである。本年度はまずこの方法の妥当性と、それに適した感光材料の検討を行った。

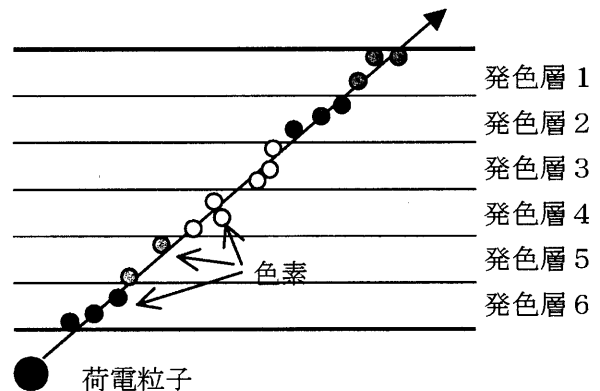


Fig. 1. Schematic diagram displaying tracks of different depths with different colors to obtain three-dimensional information on the tracks.

この原理の模式図を図1に示す。カラー感光材料はハロゲン化銀粒子と一緒にカプラーと呼ばれる色素の素を混ぜた膜からなっている。カプラーの種類により発色が異なるため、各カプラーを含む層を重ねて塗布し、放射線照射後カラー現像を行うと、現像の間にカプラーが反応して種々の色素を形成する。異なる色素の像が各層中に形成されて、飛跡のカラー画像が得られる。深さごとに飛跡は異なる色で示されるため、色の観察により飛跡の深さを含めた3次元情報が一目で識別可能である。またこの方法では、照射時の膜の厚さが色の情報で示されているため、その後の現像定着などの処理による膜厚の変化とは無関係となる。

## 2. 実験方法

市販カラーネガフィルム(富士写真フィルム:スーパーリア)に重イオンを照射し、一般の写真ラボで現像処理を依頼した。これを光学顕微鏡で観察して、飛跡の発現状態を調べた。

次に、原子核乳剤(Fuji Photo Film : ET7D)に、マゼンタ、シアン、イエローに発色するカプラーをそれぞれ混和し、順に塗布して層ごとにカプラーの異なる多層乳剤膜カラー乾板を作製した。重イオンを照射し、C41 カラー現像を変形した処方で行った。これを光学顕微鏡で観察して、同じく飛跡の発現状態を調べた。

## 3. 結果と考察

図 2 にキセノンイオンをカラーネガフィルムに浅い角度で照射した場合の飛跡の写真を示す。

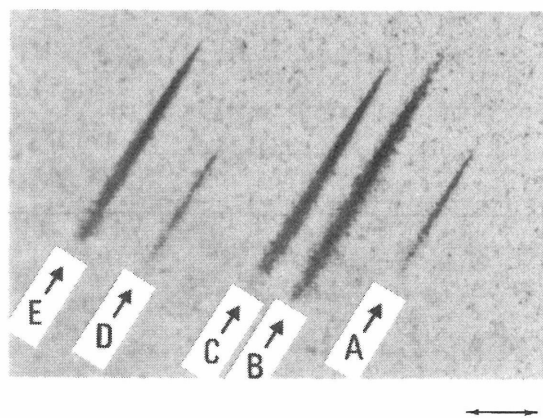


Fig. 2. Optical micrograph of tracks of 290 MeV/n xenon ion beam irradiated on a commercial color film (Fuji : Superia) at a shallow angle. The bar indicates  $50 \mu\text{m}$ .

図中の飛跡 B, C, E は左下からイエロー、マゼンタ、シアンの順に発色しており、粒子はこの3色の発色層を通過している。一方、飛跡 A, D はイエローとマゼンタの発色のみで、シアンの発色を欠いており、マゼンタ層中で消滅したことを示している。これらはイオンの到達深さが、色の違いで表されることを示している。また B, C, E の飛跡と比べて、A, D の飛跡の長さが短いのは、より深い角度で入射したためではなく、途中で消滅したためであることが一目瞭然である。

図 3 に炭素イオンをカラーネガフィルムにほぼ水平の角度で照射した場合の飛跡の写真を示す。図中左上からきたシアン色の飛跡は、A 点でシアン色の

飛跡 B と、マゼンタ色の飛跡 C との2つに分裂している。このイオンはここで核破碎反応を生じて、2つの方向へ断片が飛んでいったことを示している。両者の色が異なることから、フィルム面に水平ではなく、わずかにずれた角度で分裂したことが示される。

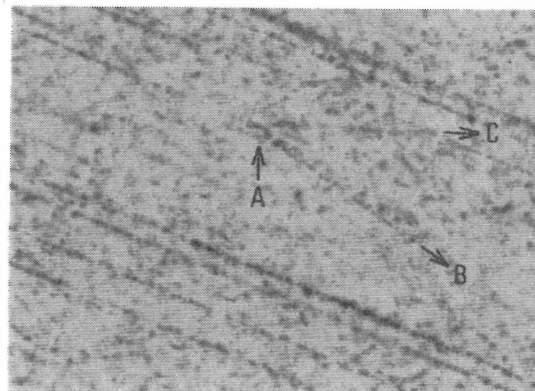


Fig. 3. Optical micrograph of tracks of 290 MeV/n carbon ion beam irradiated on a commercial color film (Fuji : Superia). The ions passed through from upper side of left to down side of right. The ion produced nuclear fragments at the interaction point (arrow A) pass away to the directions of B and C. The bar indicates  $20 \mu\text{m}$ .

これらの例から明らかなように、カラー感光材料は飛跡の3次元情報の検出に有効である。しかし市販のカラーフィルムは厚さが1層あたり数  $\mu\text{m}$  で、また発色も3色のみである。

次に、より研究目的に合わせた自製乾板の作製を試みた。原子核乳剤とカプラーを混ぜ、発色層が3層となるように塗布した乾板に、各種重イオンを照射した。これらの乾板も3色に発色しており、同様に飛跡の深さの情報を示していた。

これより、自製乾板が可能であることが示されたが、この自製乾板は発色が明瞭ではなかった。乾板調製条件やカラー現像条件の詳細な検討が必要である。さらに層自体がまだ薄いため、より詳しい3次元情報を得るためには、より多くの色を用いた、より多層の乾板の塗布を行う必要があり、塗布条件の検討も必要である。

- 千葉大学工学部情報画像工学科
- 放医研
- 千葉大学R I 総合センター

プローブ走査型顕微鏡を用いた放射線損傷の微細構造の研究  
Investigation for minute structure of radiation damage  
using probe scanning microscopy

(12P097)

<sup>a</sup>安田仲宏、<sup>a,c</sup>内河和之、<sup>b</sup>高橋浩之、<sup>a</sup>山本幹男、<sup>d</sup>小倉紘一

<sup>a</sup>N. Yasuda, <sup>a,c</sup>K. Uchikawa, <sup>b</sup>H. Takahashi<sup>1</sup>, <sup>a</sup>M. Yamamoto and <sup>d</sup>K. Ogura

## Abstract

As a frame work of the study for the latent track size measurement using Atomic Force Microscopy (AFM), we have measured the minute etch pits of CR-39 at the beginning of chemical etching, and obtained its growth curves in nanometer dimensions. CR-39 were exposed to 6 MeV/n C and Fe ions with normal incidence angle and were etched in 70°C 7N Noah solution for 0.5, 1, 2, 3, 5 minutes. The diameters of latent track were estimated to be ~17 nm for Fe ions and ~8 nm for C ions, respectively. We also confirmed that CO<sub>2</sub> production by radiation damage through the irradiation using FT-IR analysis.

## 1. Introduction

Experimental studies on the latent tracks of heavy ions are important not only for the understanding of track formation but also for the materials modification. Moreover, the latent track size and/or structure in the organic materials are interesting to understand the biological effects for the proton and heavy ion cancer therapy. In contrast to the inorganic materials, there are not so many systematic studies for the latent tracks in polymers. The purposes of this study are the measurement and the examination of the chemical structure for latent track in polymers using new tools, AFM (Atomic force microscopy), FT-IR (Fourier Transform InfraRed) and SNOM (Scanning near field optical microscopy).

Some experimental techniques, such as 'scavenger technique', 'small angle X-ray / neutron scattering', 'conductometric method', 'gas flow', 'UV-Visible spectroscopy' and 'electron microscope' carried out to measure the latent track size. Those results have been well

summarized by Enge [1]. The latent track sizes reported so far are varied from sub nanometer to several tenth nanometer scales even though the different detector materials and ions species were examined. Since the latent track cannot be measured directly using those techniques and the results have not been crosschecked each other, the latent track size is now depending on the measurement techniques.

These measurement techniques are classified into the direct and in-direct measurement. Advantage of the AFM method is that the size of etch pit can be directly measured in air with out the preparation such as the vacuum evaporation for Scanning Electron Microscopy. Although the latent track information would be lost by the etching treatment, the size of latent track can be estimated from the etch pit growth. We adopted the AFM in order to obtain the growth curve of etch pit. In this method, we can discuss the latent track size with the etch pit development. In this fiscal year, we have carried out the preliminary study to know the feasibility of AFM for the estimation of the latent track size of heavy ions. On the other hand, as in-direct measurement, we have used the FT-IR spectrometer in order to identify the change in molecular structure along latent tracks. The chemical changes are well known as the reduction of carbonate group, i.e. C-H and C=O stretching.

## 2. AFM measurement

Several pieces of CR-39 (HARZRAS(TD-1); Fukui Chemical Industry Co. Ltd., Japan) were exposed to the energy of 6 MeV/n C and Fe ions with normal incidence. These ions with densities of 10<sup>8</sup>-10<sup>10</sup> ions/cm<sup>2</sup> were

irradiated to the same surface of the detector. This enable to compare the etch pit sizes of different kind of ion species excluding the ambiguity related to the bulk etch. Then, the CR-39s were etched in 7N NaOH solution at 70°C using a water bath incubator. The etching time was varied from 0.5 to 5 minutes. The minimum sizes of measured track diameters were  $52 \pm 2$  nm for Fe tracks and  $33 \pm 2$  nm for C tracks in the case of 0.5 minutes etching. Fig.1 shows the evolutions of etch pit diameters for the C and Fe ions as a function of the etching time. These results were fitted by the linear function.

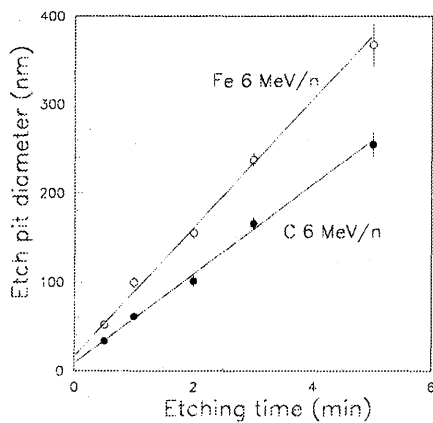


Fig 1 Etch pit diameters for the C and Fe ions as a function of the etching time.

If it is assumed that the intercept at the y-axis gives the value of the diameter of latent track, it is estimated to be  $17 \pm 3$  nm for Fe ions and  $8 \pm 3$  nm for C ions by the extrapolation of the individual fitted line. The estimated values of the diameters of the latent tracks are comparable to the experimental data on the average 'track core diameters' for the organic materials that have been summarized by Enge. Details of experiment and results are described in paper [1].

### 3. FT-IR spectroscopy

Several pieces of CR-39 (HARZRAS(TD-1); Fukuvi Chemical Industry Co. Ltd., Japan) were exposed to the energy of 6 MeV/n Fe and Xe ions with densities of  $10^{11}$  and  $10^9$  ions/cm<sup>2</sup>. These samples were measured by a

FT-IR spectrometer in transmission mode. Small absorption band corresponding to CO<sub>2</sub> (2340 cm<sup>-1</sup>) was detected in each sample. Since this tendency is remarkable on the samples that irradiated by protons at  $10^{11}$ - $10^{13}$  ions/cm<sup>2</sup>, and strongly depend on the irradiation density (those results are obtained another experiment), we concluded that CO<sub>2</sub> is produced by radiation damage through the irradiation process and CO<sub>2</sub> might become the tracer for direct measurement of AFM/SNOM. Details of experiment and results are described in paper [3].

### 4. Conclusions

We have established the method for estimation of latent track size using AFM. In this method, we can directly measure the extremely small etch pit, then, the size of latent track can be estimated from the etch pit growth. We also confirmed that CO<sub>2</sub> production by radiation damage through the irradiation using FT-IR analysis.

We will check the effect of the difference of etching condition to latent track size, and obtain the latent track size using several ion species, energies and other organic materials. Using FT-IR spectroscopy, we will try to get the production cross-section for CO<sub>2</sub> and the reduction cross-section for the carbonate bonds (C-H and C=O). This information might be closely related with the size of latent track. We will compare the size obtained from AFM data with the size obtained from FT-IR analysis and will try to measure the products (i.e. CO<sub>2</sub>) directly using SNOM.

### References

- [1] W. Enge, Radiat. Meas. 25 (1995)11-26.
- [2] N. Yasuda et al., Radiat. Meas., in press.
- [3] A. F. Saad et al., Radiat. Meas., in press.

---

<sup>a</sup>Tokyo Univ., <sup>b</sup>NIRS, <sup>c</sup>Toho Univ., <sup>d</sup>Nihon Univ.

スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究  
Study on Heavy Particle Identification Performance of a Cosmic-ray  
Detector Aiming at the ISS  
(12P098)

田村忠久<sup>a</sup>、鳥居祥二<sup>a</sup>、日比野欣也<sup>a</sup>、吉田賢二<sup>a</sup>、大内達美<sup>a</sup>、内掘幸夫<sup>b</sup>、北村尚<sup>b</sup>  
T.Tamura, S.Torii, K.Hibino, K.Yoshida, T.Ouchi,  
Y.Uchihori, and H.Kitamura

## Abstract

We have been developing a cosmic-ray detector, CALorimetric Electron Telescope (CALET), to observe high energy cosmic-ray electrons, gamma rays, and heavy particles on the International Space Station (ISS). The detector consists of scintillating fibers. We made a test with HIMAC beam to study on the performance of the scintillating fiber to identify the charge of the heavy particles. We used the beams of He (230MeV/n), C (430MeV/n), Si (800MeV/n), and Fe (500MeV/n). The scintillation photons from the scintillating fibers were detected with a Multi-Anodes PMT of 64ch and the MA-PMT was read with a VLSI chip of 32ch developed for silicon detectors. It was confirmed from a rough analysis that the readout of the scintillating fibers was successfully made with the MA-PMT and the VLSI. Detailed analysis has been proceeded.

## 1 研究の目的

宇宙線電子・ガンマ線観測装置 (CALET) のスペースステーション (ISS) 搭載を提案し、開発を進めている。電子を 10TeV まで検出できれば、超新星残骸での粒子加速の直接検証となる。この装置は、同時に宇宙線重粒子の検出も可能である。重粒子も銀河内での宇宙線伝播等

の重要な情報を担っている。

CALET ではシート状に組んだシンチファイバー (SciFi) と鉛板を積み重ねてあり、入射粒子の起こす相互作用が SciFi によってイメージとして検出され、入射粒子の判別が可能となる。重粒子は入射粒子のトラックの光量が電荷の自乗に比例するので、この電荷決定精度を測定することが目的である。

## 2 研究経過

SciFi(1mm 角)32 本を並べた長さ 1m の SciFi ベルトを 2 層一組にしたものを使用した。これを 64ch のマルチアノード光電子増倍管 (MA-PMT) に取り付け、SciFi とアノードを一対一対応させた。MA-PMT の信号は、アンプとサンプルホールド 32ch を内蔵する VLSI で読み出す。VLSI のコントロールと AD 変換は VA-DAQ という専用キットを用いた。

SciFi の後方に PSD シリコン検出器を 2 枚設置した。その後方にトリガー用のプラスチックシンチを設置し、VA-DAQ と CAMAC にトリガーをかけた。PSD とトリガーシンチは CAMAC の ADC によって読み出した。

平成 13 年 1 月 23 日~26 日の毎晩、核種を He (230 MeV/n)、C (430 MeV/n)、Si (800 MeV/n)、Fe (500 MeV/n) と変更して実験を行った。ビームは細長い筋状に、強度は VA-DAQ が高トリガーレートに耐えられないため 100pps 以下に押さえてもらった。照射位置は

SciFi ベルト中央に限定し、垂直入射のみに限った。一晚のデータ収集量は2万~4万イベントであった。

### 3 研究成果

現在はデータ解析を進めている段階であり、詳細な結果はまだ得られていないが、Fe を照射したときの32chの波高値分布を図1に示す。ペDESTALとFeによるピークが見られる。ペDESTALピークの幅を見るとノイズが従来の約10倍になっている。

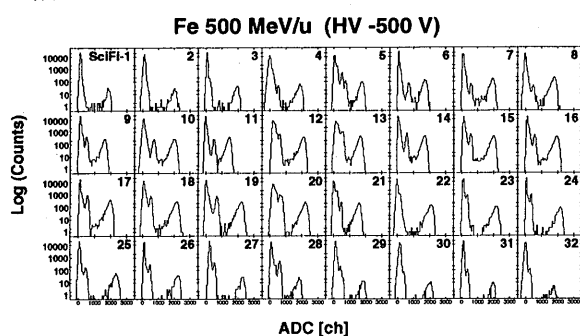


図1: Fe に対する SciFi 32ch の波高値分布。

SciFi#18 について Si と Fe に対するピーク値を比べると、ほぼ期待値の1:5となっている(図2)。途中VLSI基板のコネクタの接触不良でVLSIへの不規則な電圧印加が起り、VLSIが過熱故障した。このためSi照射前にVLSI基板を交換した。従って図2を他の核種のデータと比べると、ゲイン補正が必要となる。

図2でFeのADC値500近辺にもピークが出ている。このデータについて、#18のADC値が32ch中で最大(この条件をMAX18と呼ぶ)であるものを選ぶと、図3の実線のようにFeに対するピークa.のみが残る。MAX15(#15はMA-PMTへのコンタクト面で#18に隣接する)の条件を課すと、ピークb.が残る。従ってこのピークは#15のシンチ光が、MA-PMT管面で隣接する#18用のアノードに漏れることに起因している。MAX17(#17はSciFiベルトで#18に隣接する)の条件を課すと、ピークc.が残る。これはファイバー間のシンチ光クロストークによるものである。SciFiベルトでもMA-PMT管面でも#18に隣接しないSciFiのADC値が最大になる条件からペDESTALピークd.を得た。

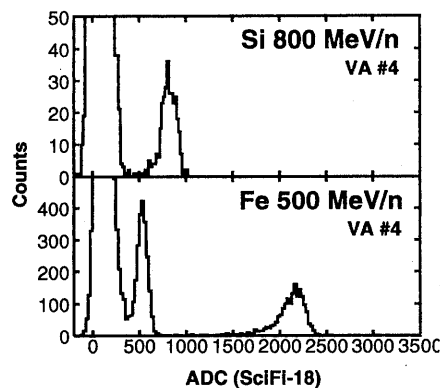


図2: Si、Fe に対する SciFi#18 の波高値分布。

図3のa.、d. をガウス分布でフィットして、Fe に対するピークの分解能( $\sigma$ /ピーク値) $5.9 \pm 0.5$  %を得た。また、ファイバーでのクロストークの割合をピークc.とピークa.の比から求めると $6.1 \pm 0.4$  %という値が得られた。

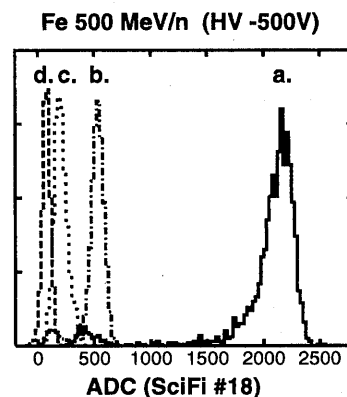


図3: Fe に対する SciFi #18 の波高値分布。

### 4 今後の課題

ピーク値、分解能、クロストークについての全結果を得るために、引き続き詳細なデータ解析を行う。またPSDの位置情報や $dE/dX$ の情報も活用する。

現在製作中のMA-PMTとVLSI用の専用基板でノイズの低減を図り、SciFiとMA-PMTの接合も改善する。またVA-DAQに代わるVME計算機をベースとした高速なシステムも製作中である。

<sup>a</sup>神奈川大工

<sup>b</sup>放医研 国際宇宙放射線医学研究センター

高エネルギー中性子測定用大型シンチレータの応答関数の測定  
 Measurements of Response Function of Large Size Scintillator for High Energy Neutron  
 (12P102)

秦和夫<sup>a</sup>、伊藤拓<sup>a</sup>、森谷隆広<sup>a</sup>、谷口真吾<sup>b</sup>、高田真志<sup>c</sup>  
 K. Shin, T. Itoh, T. Moriya, S. Taniguchi and M. Takada

Abstract

Neutron response functions of 25.4 cm diameter by 25.4 cm long BC501A organic liquid scintillator were measured for medium energy range. The measured response functions were compared with Monte Carlo calculations using SCINFUL and Cecil's code. The comparison showed good agreement between calculated results and measured one below 30 MeV, but some discrepancies above 30 MeV were found out, probably owing to inaccurate cross sections of carbon reactions and light yields of produced charged particles. Finally, a new response matrix which covered from 20 MeV to 80 MeV based on the measured data was constructed by the help of calculated data.

1.本研究の目的

加速器施設の建設には放射線の遮蔽設計が必要であり、とりわけ透過力が強く外部被曝の主要因である中性子や $\gamma$ 線の遮蔽は非常に重要である。しかも、近年の加速器の高エネルギー化に伴い、より高エネルギーの中性子の物質透過データが必要になってきた。しかし、数十 MeV 以上の中性子に対する物質透過データの実測値が非常に不足しており、核反応モデル計算に基づくライブラリーの精度は十分に確かめられていないのが現状である。

本研究の最大の目的は、直径 10 インチ、厚さ 10 インチの大型 BC501A 有機液体シンチレータを用いて、高エネルギー中性子の物質透過実験を行なうことにある。しかし、中性子のエネルギースペクトルをアンフォールディング法により算出するには、検出器の応答関数が精度良く分かっているなければならない。

そこで今年度は、10月25日から26日にかけて BC501A のレスポンス測定の予備実験を行ない、物質透過実験の足がかりとした。

2.実験体系及び測定回路

実験体系の概念図を図 1 に示す。本実験

は、物理・汎用実験室の PH2 ビームラインを利用した。中性子源は、核子当り 400MeV の C イオンビームを厚い Cu ターゲットに照射することで得られる白色の二次中性子とした。中性子と荷電粒子を弁別するための  $\Delta E$  カウンタとして、NE102A プラスティックシンチレータを BC501A の直前に置いた。また、中性子エネルギーを TOF 法により決定するためには時間情報が必要であり、その情報を得るためのビームピックアップ検出器として、小型の NE102A プラスティックシンチレータをビーム出口引き出しに置いた。

測定回路を図 2 に示す。CAMAC からのデータ収集には KODAQ システムを用いた。

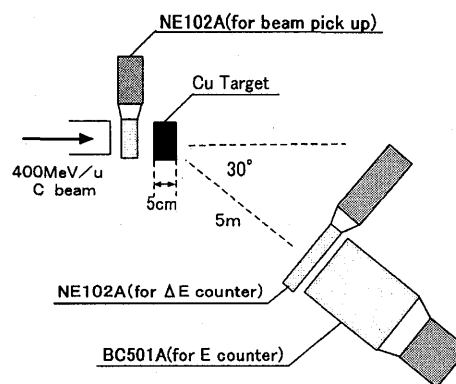


図 1. 実験体系の概念図

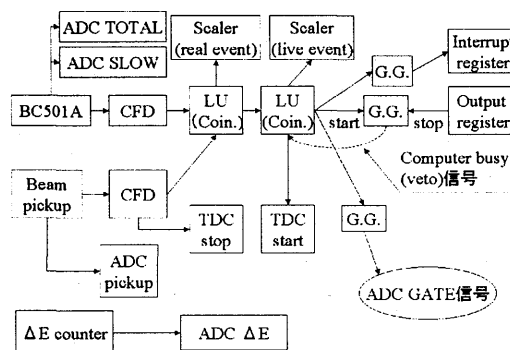


図 2. 測定回路



### 3.測定値と計算値の比較、検討

今回の測定によって得たレスポンスを、モンテカルロ法による計算コードを用いて計算した値と比較した。その例を図3及び図4に示した。今回用いた計算コードはSCINFUL 計算コード及び Cecil の計算コードである。なお、レスポンスの絶対値は、SCINFUL 計算コードによる計算値の最大発光量付近の積分値を用いて規格化するという、一般的に良く用いられる手法により決定した。

測定値と計算値との比較により、SCINFUL は、中性子エネルギーで30MeV 付近までのレスポンスを良く再現することが確認できた。また、30MeV 以上ではSCINFUL が最大発光量を過大評価していることが分かったため、SCINFUL の発光量曲線の修正を行なった。

また、40MeV 以上では発光量分布の中程に存在するピークが顕著になってくる。この位置が測定値と計算値でずれていることが確認できた。これは、この付近で支配的なC(n,d)反応による重陽子の発光量に対するSCINFUL 計算コードの取り扱い方に問題があることが原因であった。発光量の差異については、SCINFUL の重陽子の発光量曲線を修正することで解決した。一方、C(n,p)反応が寄与すると見られる付近の絶対値の差異についてはSCINFUL の断面積データに問題がある可能性がある。次回の測定後に再検討する予定である。

一方 Cecil のコードは、本来検出効率を算出するためのものであり、レスポンス算出の精度は落ちることが分かった。

なお、測定データ解析の結果、今回の測定では90MeV 以上の高エネルギー中性子については、光電子増倍管が飽和してしまったため正しく測定できなかった。このため、次回の実験では測定と並行して解析も行ない、光電子増倍管が飽和しないように高圧や光電子増倍管のダイノード間にかかる電圧の値を調整する予定である。この調整を行なえば、中性子の水素との弾性散乱による反跳陽子の飛程から考えても

180MeV 付近までの中性子を十分測定することができることが本年度の予備実験から分かった。その上、重陽子等の発光を考えればさらに高エネルギーの中性子の測定も

可能であると考えられる。

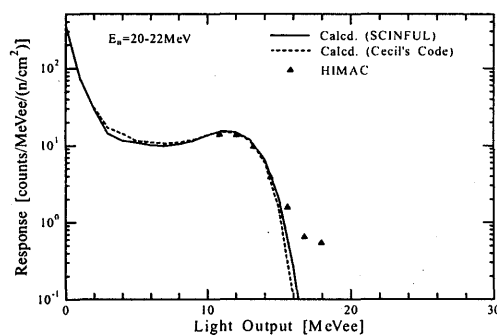


図3.20~22MeV の中性子に対するレスポンスの測定値と計算値の比較

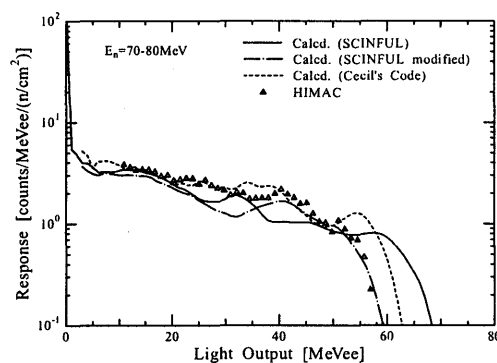


図4.70~80MeV の中性子に対するレスポンスの測定値と計算値の比較

### 4.結論

今回の測定では、大型BC501A有機液体シンチレータの20MeVから80MeVまでの中性子に対するレスポンスを絶対値で得た。また、測定値と計算値の比較により、SCINFUL 計算コードの30MeV 以下における妥当性を確認すると同時に、30MeV 以上での問題点が明らかになった。

今後は、レスポンスを再測定して、より精度の良いレスポンスの算出を目指すとともに、今回レスポンスの測定を行なった大型BC501A有機液体シンチレータを用いて、中性子の物質透過実験を行なう予定である。

- a. 京都大学工学研究科原子核工学専攻
- b. 高輝度光科学研究センター
- c. 放医研国際宇宙放射線医学研究センター

ホスウィッチ反跳陽子法による中性子測定の研究  
Study of the Neutron Measurement by Phoswich Recoil Proton Detection Method  
(12P103)

石橋健二<sup>a</sup>、執行信寛<sup>a</sup>、天造秀樹<sup>a</sup>、石本俊輔<sup>a</sup>、岩元洋介<sup>a</sup>、中村尚司<sup>b</sup>、佐々木道也<sup>b</sup>  
K. Ishibashi, N. Shigyo, H. Tenzou, S. Ishimoto, Y. Iwamoto, T. Nakamura and M. Sasaki

Abstract

For measurement of the intermediate energy continuous energy incident ( $n$ ,  $xn$ ) reaction cross section under high background radiation environment, the phoswich recoil proton detectors were made. The detectors consist of NaI and plastic scintillators. The characteristics of detectors were studied by use of neutrons generated from Ar incident spallation reaction. To clarify the difference between the signals from NaI and plastic scintillators, the time constant of differentiator and integrator for the phoswich detector was set at 20 ns. The light output from both scintillators was discriminated.

1. Purpose

Applications of the intermediate energy accelerator are interested recent years. Neutrons produced by the spallation reaction are utilized for the transmutation system and the cancer therapy. In these applications, information on the behavior of the intermediate energy neutrons in the matter is required for the shielding design of the facility. For the lack of the experimental data in the intermediate energy region, Calculation codes such as NMTC/JAERI are used for the engineering purposes. The evaluated data libraries have been developed in Japan Atomic Energy Research Institute, Los Alamos National Laboratory. To improve accuracy of the evaluation, high accurate experimental data for the intermediate energy region are required.

We have a plan to measure the cross section of the continuous incident energy ( $n$ ,  $xn$ ) reaction at LANSCE of Los Alamos National Laboratory. The Time-of-Flight (TOF) method is often used for the intermediate

energy neutron measurement. The method has the higher detection efficiency than the recoil proton measurement. However, the emission time of neutron is unknown at LANSCE, it is necessary to adapt another method. It is necessary to measure neutrons under high background radiation environment. We propose use of the phoswich recoil proton detectors for neutron measurement at LANSCE. The detectors are composed NaI and plastic scintillators. The purpose of this work is to study the characteristics of phoswich recoil proton detectors.

2. Experiment

The experiment was achieved at PH2 course. The experimental arrangement is shown in Fig. 1. Incident particles were Ar and the beam energy was 400 MeV/u. The target generating neutrons was a lead 5 cm thick. The thickness of radiators generating recoil proton for higher and lower energy neutron detection were 2 cm and 2 mm, respectively. The larger phoswich detector detecting neutrons above 100 MeV had 36 cm in length. The smaller one detecting neutrons below 100 MeV had 5 cm in length. Each NaI was surrounded plastic scintillators 1 cm thick. Flight paths for the small and large size phoswich detectors were 0.8 and 2 m, respectively. To measure the neutron flux, the liquid organic scintillators NE213 12.7 cm in diameter and 12.7 cm thick were set at the same directions of the phoswich detectors. The flight paths for the NE213 scintillators were 4.5 m.

The decay time of signal from NaI and plastic scintillator is 230 and 10 ns, respectively. The time constant of the differentiator and integrator was adjusted at 20

ns. The two gate integration method was adopted to discriminate light output from NaI or plastic scintillator. The duration of first and total was 60 and 230 ns, respectively.

### 3. Results

Figure 2 is a photograph of the signal from the larger phoswich detector. The signals from NaI and plastic scintillator were distinguished. Figure 3 stands for the result of light outputs from the larger phoswich detector, respectively. Most protons generated in radiator stopped NaI region of detector. The result of the neutron spectrum measured by the liquid organic scintillator was different from one measured by Tohoku University group. The

discrepancy was caused by the thickness of lead target.

### 4. Summary

The characteristics of the phoswich recoil proton detectors consist of NaI and plastic scintillators were studied by use of neutrons generated from the Ar incidence spallation reaction. The light output from both scintillators was discriminated by use of the differentiator and integrator.

- a. 九州大学工学部
- b. 東北大学工学部

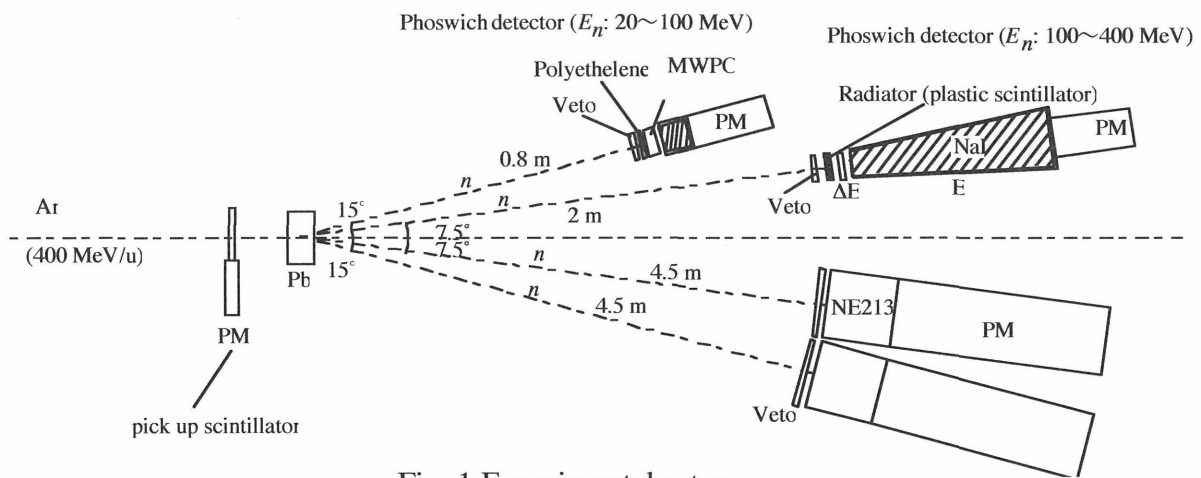


Fig. 1 Experimental setup.

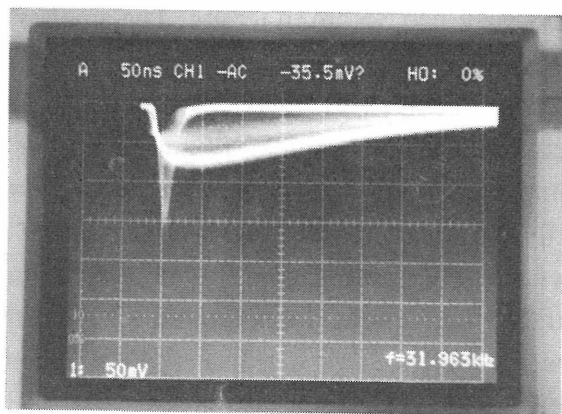


Fig. 2 Signal of the light output from NaI and plastic scintillator.

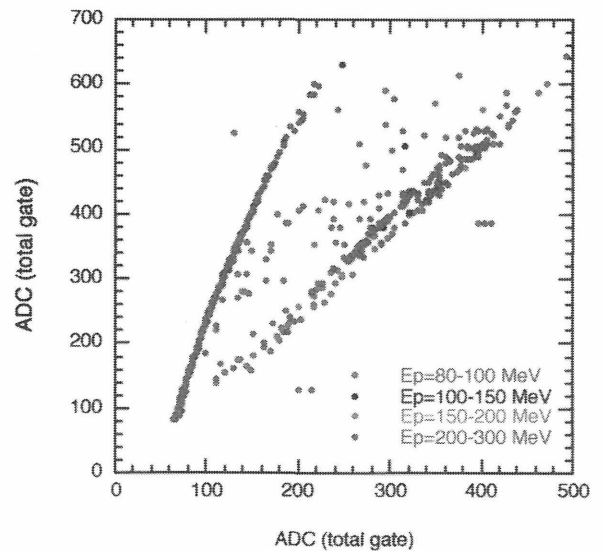


Fig.3 Pulse shape discrimination for the small phoswich detector.

# Responses to Heavy Ions of Small Scale Dosimeters Selected for Space Radiation Dosimetry

宇宙放射線測定用小型線量計の重粒子線に対する応答特性の評価  
(12P104)

H. Yasuda<sup>a</sup>, H. Tawara<sup>b</sup>, A. Nagamatsu<sup>c</sup>, Y. Sato<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>a</sup>, T. Konishi<sup>d</sup>  
E.J. Semones<sup>e</sup>, N. Matsufuji<sup>a</sup>, K. Yokota<sup>f</sup>, I. Kobayashi<sup>g</sup>, and N. Soramasu<sup>h</sup>

## Abstract

Responses of selected solid-state integrating dosimeters to relativistic heavy-ion beams (<sup>4</sup>He, <sup>12</sup>C, <sup>40</sup>Ar, and <sup>56</sup>Fe) were examined for discussion on the effectiveness in space radiation protection dosimetry. The dosimeters employed herein were several thermoluminescence dosimeters, an optically stimulated luminescence dosimeter, a photo-luminescence phosphate glass, a Si-diode electronic dosimeter, and a direct ion storage dosimeter. The efficiencies of these detectors on the absorbed-dose basis showed notably different patterns of dependence on radiation quality. Although further experimental studies are clearly necessary, these results suggest that combination of selected dosimeters with different dosimetric properties will be effectively involved into the passive dosimetry system being developed for future long-term space missions.

## INTRODUCTION

The construction of the International Space Station (ISS) has started and Japanese astronauts are staying for several months in the ISS. However, the standard method for space radiation protection dosimetry has not yet been established. The authors are focusing on use of solid-state integrating dosimeters as personal dosimeters for astronauts. For discussion on applicability of the passive dosimeters, we need first to know their responses to energetic heavy charged particles, i.e. major components of space radiation.

## MATERIALS

The authors employed several types of commercial or potential dosimeters as follows: thermoluminescence dosimeters (TLD) of Mg<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>:Tb, BeO:Na, BeO, <sup>6</sup>LiF:Mg,Ti, <sup>7</sup>LiF:Mg,Ti, Li<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>:Cu, CaSO<sub>4</sub>:Tm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C, α-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and an optically stimulated luminescence dosimeter (OSLD) of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C, a photoluminescence phosphate glass, a Si-diode electronic dosimeter, a direct ion storage (DIS)

dosimeter, and plastic nuclear track detectors (PNTD) doped with antioxidants. These detectors were irradiated with energetic heavy ion beams of <sup>4</sup>He, <sup>12</sup>C, <sup>40</sup>Ar, and <sup>56</sup>Fe at the Biology Room of NIRS-HIMAC. The dose levels were set in the range of 0.01 – 1 Gy that can be experienced in future ISS missions. Small chips of PNTD were exposed also to medium-energy beams of He and C with energies less than 6MeV amu<sup>-1</sup>. This report presents a part of the response data newly obtained for Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C OSLD and the DIS dosimeter. Also, the results on real-time monitoring of the medium-energy beams using a small scintillation counter are briefly reported.

## METHODS AND RESULTS

### Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C OSLD

Three chips each of commercial Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:C OSLD (Luxel<sup>®</sup>, Nagase Landauer, Ltd.) were exposed to one of three dose levels: 10, 25, and 50mGy for water (abbreviated to mGy in the following) of He, C, Ar and Fe ion beams and <sup>60</sup>Co γ-rays. At 3 or 4 days after irradiation, OSL from an ALOC chip was readout using a handmade system designed for reading continuous-wave OSL emission with a green LED. The efficiency of OSL on the absorbed dose basis was calculated using another set of three ALOC chips irradiated with 10mGy(H<sub>2</sub>O) of <sup>137</sup>Cs γ-rays.

The OSL efficiency on the absorbed dose basis was an almost unity for He and decreased with increasing the charge of an ion for C, Ar, and Fe. Notable reduction greater than 60% was observed for the Fe ions. The efficiency reduction for the high-LET particles, however, can be corrected by a combined use of sensitive track detectors. The linearity in dose response and the angular independence for the heavy ions were fairly good (± <15%) in view of space radiation protection dosimetry. We plan to perform further experimental studies for different ion species with different energies using more advanced techniques for reading OSL emissions.

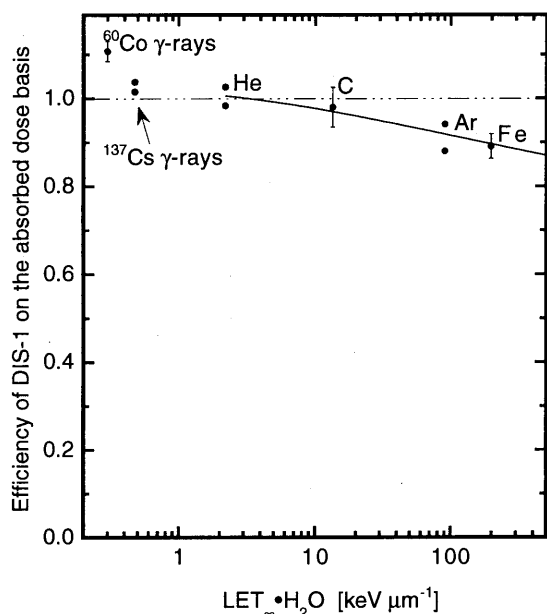


Fig.1 The efficiencies of DIS-1 on the absorbed dose basis as a function of  $LET \cdot H_2O$ . Each plot for  $^{60}Co$   $\gamma$ -rays, C and Fe ions represents an average value with a bar of one standard deviation obtained from 6 samples, two of which were irradiated with one of three dose levels (10, 25, and 50mGy for water). Each plot for  $^{137}Cs$   $\gamma$ -rays, He and Ar ions was obtained from only one dose level of 10mGy.

#### Direct Ion Storage Dosimeter

The DIS dosimeter is composed of a small-volume ion chamber housed in a conductive tissue-equivalent wall and a non-volatile charge storage element of metal oxide-silicon semiconductor field effect transistor (MOSFET). A commercial DIS dosimeter (DIS-1<sup>®</sup>, RADOS Technology Oy) designed for measurement of photons and  $\beta$  rays was employed in the present study. Two samples each were exposed to one of three dose levels: 10, 25, and 50mG for water (abbreviated to mGy in the following) of C, Fe, and  $^{60}Co$   $\gamma$ -rays. As to He, Ar, and  $^{137}Cs$   $\gamma$ -rays, two samples each were irradiated with only one dose level of 10mGy. Irradiated DIS-1 samples were readout immediately after irradiation (not later than 3 minutes) with an exclusive commercial reader (DBR-1<sup>®</sup>, RADOS Technology Oy). Such a prompt reading can be justified for the DIS dosimeter. The unit (mSv) of the readout values displayed as personal dose equivalents ( $H_p(10)$ ) at 10mm tissue depth was replaced by  $\gamma$ -ray equivalent absorbed doses (mGyE).

The efficiencies of DIS-1 on the absorbed-dose basis are plotted in Fig.1 versus the  $LET \cdot H_2O$ . The DIS-1 efficiency is almost unity for He and C, and significantly lower than unity for Ar and Fe. The reduction in efficiency, however, was only about 10%

even for the Fe ions; this efficiency change is comparable to the potential systematic error accompanying to selection of a reference radiation ( $^{137}Cs$  or  $^{60}Co$   $\gamma$ -rays), as seen in Fig.1. The linearity in dose response and the angular independence for the heavy ions were fairly good ( $\pm <15\%$ ). These findings suggest that DIS-1 is superior to other passive dosimeters for absorbed-dose measurements in a heavy-ion mixed field, like in space.

#### Monitoring of Low-Intensity Medium-Energy Beams

Before irradiation of PNTD chips, the fluence of medium-energy C beam ( $< 6MeV amu^{-1}$ ) was monitored in air using a scintillation counter (PSC) composed of a plastic scintillator (NE102A, Oken) with dimensions of  $10 mm\phi \times 1mm$  and a small photomultiplier (R1635, Hamamatsu). An aluminum aperture with a center hole of  $5mm\phi$  was attached to the front side of NE102A covered with a  $2.2\mu m$ -thick Harvar<sup>®</sup> foil.

The counts of signals obtained from PSC were compared to the beam currents measured with the secondary electron-emission monitor (SEM) installed as a standard monitor in the beam line (vacuum port). The good linearity of PSC and SEM values was observed. It was confirmed using an oscilloscope that no pileup of signals occurred below the beam currents that are hardly monitored with SEM. These facts suggest that the PSC designed in this study can be effectively used for achieving very low intensity of a medium-energy beam, down to one particle per spill. This potential was confirmed also for He beam. Irradiated PNTD chips were chemically etched and are now analyzed.

Whereas many experimental data obtained in this study remain to be thoroughly discussed, each material clearly shows a different response feature to heavy ions with regard to LET or charge dependence. It must be true that combined use of those detectors that have various dosimetric properties will promise more reliable dosimetry than that achieved with only one dosimeter.

**Acknowledgements** - Sincere appreciation is expressed to Dr. Kotaro Hieda, Rikkyo Univ., and Dr. Yoshiya Furusawa, and Dr. Takeshi Murakami, NIRS, for helpful support in use of the medium-energy beams.

<sup>a</sup> NIRS, <sup>b</sup> KEK, <sup>c</sup> NASDA, <sup>d</sup> Rikkyo University, <sup>e</sup> NASA Johnson Space Center, <sup>f</sup> Okamoto Glass Co., Ltd. <sup>g</sup> Nagase Landauer, Ltd., <sup>h</sup> Matsushita Industrial Equipment Co., Ltd.

# 音響素子による重イオンビームの検出の試み Detection of heavy ions by an acoustic detector (12P105)

宮地孝<sup>a</sup>、長谷部信行<sup>b</sup>、増村考洋<sup>b</sup>、伊藤浩巳<sup>b</sup>、吉岡秀樹<sup>b</sup>、内堀幸夫<sup>c</sup>、村上健<sup>d</sup>  
T.Miyachi, N.Hasebe, T.Masumura, H.Ito, H.Yoshioka, Y.Uchihori, T.Murakami

## Abstract

Acoustic signals caused by Xe ions were obtained in a measurable size with PZT elements. The acoustic signal was confirmed in coincidence with a scintillation counter placed in front of the element. Signal amplitudes were found to be proportional to be the number of Xe ions, whose minimum was  $10^4/s$ .

## 1. 目的

本研究は、高速荷電粒子が媒質中を通過する際に、飛跡に沿って熱に変換されるエネルギー損失の一部が音響信号として媒質を伝播し、その音響信号を捕らえる新しい放射線検出器の開発を目的とする。今回は初めての実験であったため、まず音響素子を用いて重イオンビームの信号を確認することを目的とした。

## 2. 実験方法

### 2.1 使用素子

今回の実験で用いた素子は、一般的によく使用されている圧電材料 PZT を母材した素子である。右の図は、直径 20mm、厚さ 2mm の円板形音響素子が中央の板に張りつけられ、さらにそれをバネで支えてある。その他に直径 20~60mm、厚さ 1~2mm の素子をいくつか同じように配置し、素子の性能を比較した。

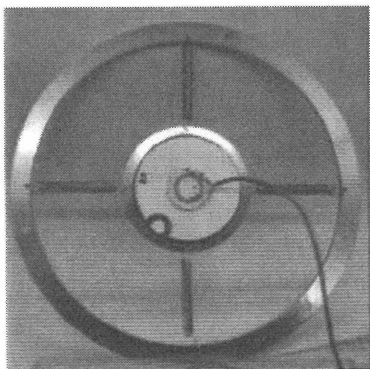


図 2-1 円板形音響素子

### 2.2 実験装置

この実験では、騒音及び電磁ノイズの影響を極力抑制することが必須であるため、図 2-1 のように音響素子をバネで支え、図 2-2 のような二重の容器からなる真空容器に格納した。

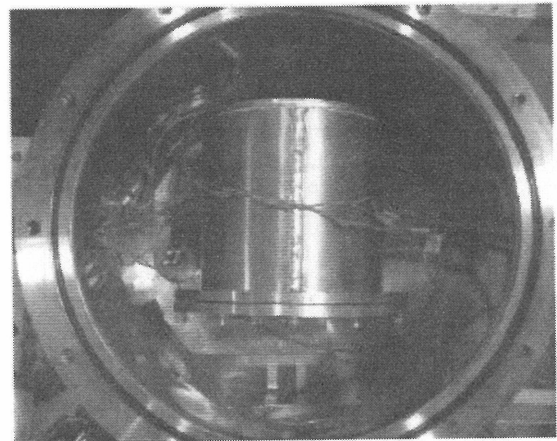


図 2-2 真空容器内部

内部の容器は、アルミニウム製で外径が 180mm、奥行が 180mm、外側の真空容器はステンレス製で内径が 360mm、高さが 295mm ある。真空容器内部で、各々の素子は電荷有感型前置増幅器(CP-2665)を通して外部へ信号を取り出せるようになっている。図 2-3 に測定系の概略を示す。ビームは、厚さ 0.1mm、断面積  $80 \times 80 \text{mm}^2$  のシンチレータを通過し、これをトリガーシグナルに使う。真空容器の入射窓材は 0.3mm のアルミ板を用いてあり、内部に並んだ音響素子にビームを直接照射させた。容器内の到達真空度はおよそ 0.01~0.1Torr である。データ取得はデジタルオシロスコープ(Infinium 54835A)で行われた。

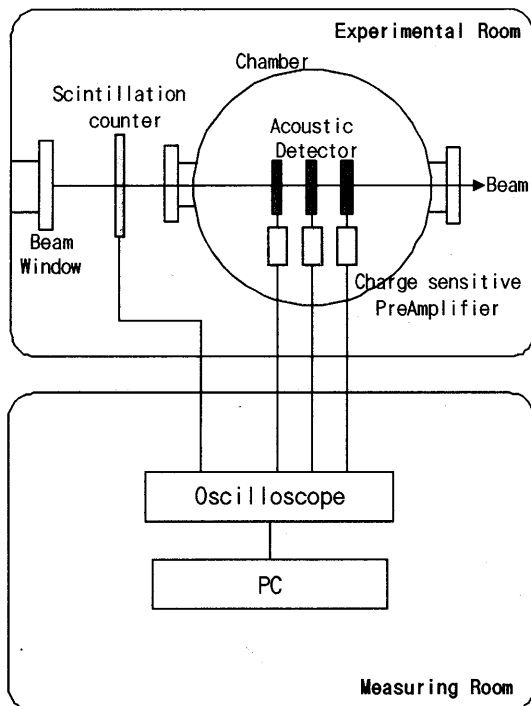


図 2-3 測定系

### 2.3 ビーム条件

- ・イオン種                   Xe
- ・ビームエネルギー       400MeV/u
- ・ビーム強度                $10^4 \sim 10^6$  pps
- ・入射時ビームサイズ   6mm×10mm
- ・ビームスピル時間       約 300ms

### 3. 結果

今回音響素子による重イオンビームの信号を初めて確認することができた。デジタルオシロスコープで観測された典型的な波形を図 3-1 に示す。この例では、シンチレーションカウンターである光電子増倍管(PMT)からの信号に対応した、音響素子(PZT)の信号を確認できた。この波形は、個々の Xe 粒子の信号が積算された結果だと見ることができる。また、ビーム強度を変えて信号の大きさを比較すると図 3-2 のようになった。この結果から、信号の大きさはビーム強度に対してよい線形性を示していることがわかる。

今回の実験では、ビーム強度の下限として 50kpps までは信号を確認することができたが、それ以下の強度ではノイズに埋もれてしまい、信号を確認することはできなかった。

### 4. まとめ

第 1 回目の実験として、我々の音響素子は、加速器による重イオンビームを音響素子に直接照射することで発生した音響輻射波を検出するこ

とができた。さらにビーム強度に対してよい線形性をもつことが確かめられた。現状の環境と計測器を使用して、ビーム強度にして  $10^4$  程度まで観測可能であった。

今後は音響素子の感度を上げ、SN 比を良くし、検出限界を向上させる。さらに素子形状の最適化、及び音響輻射波がビーム条件に対してどのように依存するかを計測する予定である。

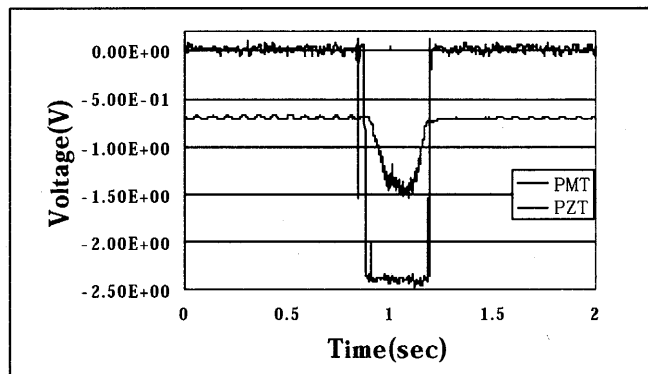


図 3-1 観測波形

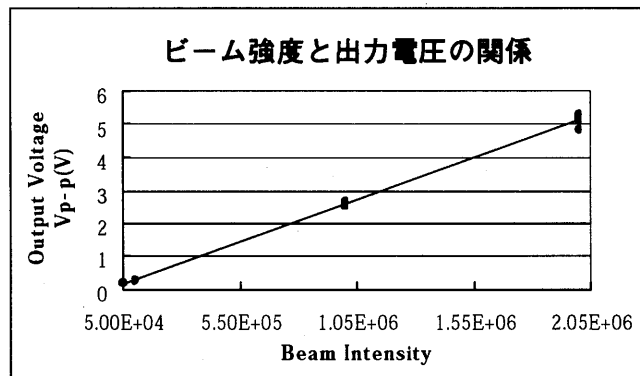


図 3-2 ビーム強度依存性

- a 東大 CNS
- b 早大理工総研
- c 放医研国際宇宙放射線医学研究センター
- d 放医研重粒子物理工学

# Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers (12P-107)

Eric Benton<sup>1</sup>, Y. Uchihori<sup>2</sup>, N. Yasuda<sup>2</sup>, K. Fujitaka<sup>2</sup>, H. Kitamura<sup>2</sup>, K. Ogura<sup>3</sup>, D. O'Sullivan<sup>4</sup> and E. V. Benton<sup>5</sup>

## Abstract

The Personal Atmospheric Ionizing Radiation (PAIR) Dosimeter is designed to measure aircrew radiation exposure. The PAIR Dosimeter utilizes a number of different types of passive radiation detector including CR-39 plastic nuclear track detector (PNTD) and LiF thermoluminescent detector (TLD). These two detector types were exposed to a number of heavy ions of different energy at the HIMAC for the purpose of obtaining detector response functions to be used in analyzed flight-exposed detectors. All scheduled exposures were successfully carried out and the detectors are currently being processed and analyzed.

## Objective

Measure and assess the heavy ion response of passive and active radiation detectors currently being developed for use in the Personal Atmospheric Ionizing Radiation Dosimeter as functions of LET, energy and Z. Detectors exposed during FY-2000 included:

1) CR-39 PNTD to obtain a detector response function for use in measuring LET spectra  $\geq 5$  keV/ $\mu\text{m}$  in H<sub>2</sub>O; and

2) <sup>7</sup>LiF and <sup>6</sup>LiF TLDs to measure dose registration efficiency as a function of LET.

## 1. Description of the PAIR Dosimeter

The PAIR Dosimeter is a passive instrument designed to measure the ambient dose equivalent received during air travel by pilots, flight attendants, and passengers over an extended period (1 to 3 months). Since neutrons are by far the single biggest contributor to dose equivalent at aircraft altitudes, the design of the PAIR Dosimeter is largely driven by the need of high sensitivity to neutrons. Currently the PAIR Dosimeter is under development and is primarily being used as a research instrument to gain a large number of representative measurements of aircrew radiation exposure. For this reason the PAIR Dosimeter currently consists of a suite of four different types of passive radiation detector, each sensitive to a specific portion of the atmospheric radiation environment. Ultimately it is planned that a simplified version of this design can be used for routine personal dosimetry of aircrew.

The passive detectors included in the current design of the PAIR Dosimeter include two types of thermoluminescent detector (TLD) sensitive to low Linear Energy Transfer (LET) ionizing radiation and to low energy (<1 MeV) neutrons, CR-39 plastic nuclear track detectors (PNTD) sensitive to charged particles of LET  $\geq 5$  keV/ $\mu\text{m}$  and to neutrons of energy between ~1 and ~50 MeV, thermal/resonance neutron detectors

(TRNDs) sensitive to thermal ( $\leq 0.2$  eV) and epithermal ( $0.2$  eV  $< E_n \leq 1$  MeV) neutrons, and fission foil neutron detectors (FFND) sensitive to neutrons  $> 50$  MeV. Each passive detector, its sensitivity and its operating principle are described in detail in a following section.

Because the PAIR Dosimeter is intended to be carried by a pilot or flight attendant during flight, the dosimeters need to be small enough and light enough to fit comfortably in a person's pocket. The maximum dimensions of the PAIR Dosimeter components is  $9 \times 4.5 \times 0.45$  cm, within a polyethylene pouch for added containment. Teflon-backed tape will be used to

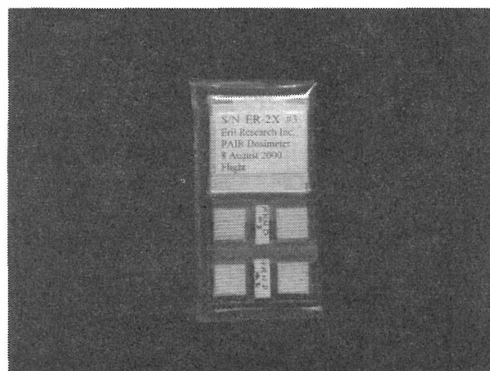


Figure 1. Current (Research) design of the PAIR Dosimeter as carried by NASA's ER-2 Pilots.

connect the components. The total mass of the dosimeter is less than 25 gm (~0.7 oz). An example of a PAIR Dosimeter is pictured in Figure 1 and drawings of the dosimeter and each detector component may be found at the end of this write-up.

## 1.1 Thermoluminescent Detectors

Two types of TLD are currently included in the PAIR Dosimeter. TLD-700 (<sup>7</sup>LiF) is used for total dose measurement. This detector is insensitive to neutrons and also tends to undermeasure dose from high LET ( $> 10$  keV/ $\mu\text{m}$ ) charged particles. TLD-600 (<sup>6</sup>LiF) possesses an enhanced sensitivity to low energy (<1 MeV) neutrons. <sup>6</sup>Li has a high cross section (950 b at thermal energy) for low energy neutron absorption and decays via the <sup>6</sup>Li(n,T) $\alpha$  reaction. Figure 2 shows the neutron cross sections for <sup>6</sup>Li and <sup>7</sup>Li. A subtraction of TLD-700 dose from TLD-600 dose, for measurements made in the same radiation field, yields a dose quantity due to the absorption of low energy neutrons. Assuming a standard atmospheric spectrum in the low energy neutron region, the TLD-600 residual dose is proportional to neutron fluence.



Two arrays of 10 TLD chips each, one of TLD-600 and one of TLD-700, are included in each PAIR Dosimeter. The TLDs are placed inside circular wells drilled in a 1.8 cm × 4.5 cm layer of 1/16" thick acrylic. Dose values from the 10 TLDs are averaged together to produce a mean TLD dose and standard deviation. LiF is nearly tissue equivalent and so is useful in personal dosimetry. However LiF does not measure high-LET dose with 100% efficiency and a correction must be made for the high-LET contribution. An LET-dependent efficiency function has been measured for LiF [Benton et al., 2000] and is used in conjunction with results from CR-39 PNTDs to correct for the high LET contribution to dose.

### 1.2 CR-39 Plastic Nuclear Track Detectors

Each PAIR Dosimeter contains four layers of 4.5 cm × 4.5 cm, ~600 μm thick CR-39 plastic nuclear track detector (PNTD). The CR-39 layers are separated by 8 μm thick layers of Kimfoil polycarbonate film and the stack is protected on top and bottom by layers of 250 μm thick Lexan polycarbonate foil. CR-39 (also known as PADC for polyallyl dicarbonate) PNTDs are sensitive to charged particles of LET ≥5 keV/μm. At aircraft altitudes they are sensitive to low energies neutrons (< 1 MeV) via the (n,p) reaction and to high energy neutrons (>1 MeV) via neutron-induced target fragmentation of the O and C nuclei in the detector.

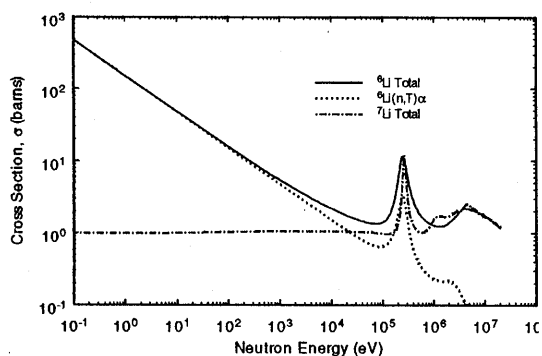


Figure 2. Neutron cross sections for  ${}^6\text{Li}$  and  ${}^7\text{Li}$  used in TLDs and TRNDs to measure low energy neutrons. Data from the ENDF Cross Section Working Group.

The CR-39 PNTDs can be processed in one of two ways: standard chemical etching and electrochemical etching. Each method has its advantages and disadvantages and choice of etching method is largely determined by the end product. A major reason that the current PAIR Dosimeter design contains 4 layers of CR-39 PNTD is so that enough detector material is present for processing by both methods.

Standard chemical etching produces conical tracks with well defined elliptical perimeters. The size of the elliptical interface of a conical track can be measured to yield the LET of the particle which produced it. Measurement of a all elliptical tracks within a given area on the detector surface can yield the LET

spectrum from particles of LET ≥5 keV/μm. The current method of standard chemical etching uses 6.25 N NaOH solution at 50°C. Two etch durations are currently being used: 36 hours to yield short-range, high-LET tracks from neutron and proton-induced secondary reactions, and 168 hours to yield larger tracks of LET down to 5 keV/μm. The measurement of LET spectrum in CR-39 PNTDs is labor intensive and has yet to yield to complete automation. However through use of a method originally developed for astronaut dosimetry, the dose and dose equivalent from all particles of LET ≥5 keV/μm can be derived from the LET spectrum and this information is combined with the dose measured by TLDs to yield total dose and dose equivalent [Benton and Benton, 1999]. Because both CR-39 PNTD and LiF TLDs are near tissue equivalent, dose and dose equivalent information measured by this method should be a fair assessment of personal dose and dose equivalent.

In electrochemical etching, a high voltage (~700 V) electric field is placed across the CR-39 PNTD during some or all of the etching process. Electrochemical etching produces high contrast "stars" that can easily be automatically counted. This is can be useful in routine, large scale dosimetry, but has a disadvantage that all the LET information in the track is irretrievably lost. If it can be established that the shape of the neutron and high-LET charged particle spectra are constant and only vary in intensity, the electrochemical etch method can lead to a substantial savings in labor.

### 1.3 Thermal/Resonance Neutron Detectors

The Thermal/Resonance Neutron Detector (TRND) included in the PAIR Dosimeter also measures the low energy neutron fluences, but in contrast to the use of TLD-700/600, thermal neutrons (<0.2 eV) are separated from the resonance (or epithermal) neutrons (0.2 eV – 1 MeV) by using Gd foil thermal neutron absorbers to cover one of a pair of detectors. Each TRND is composed of a pair of detectors having radiator foils of  ${}^6\text{LiF}$  sandwiched between layers of CR-39 PNTD. One of the two detectors is covered by a Gd thermal neutron absorber foil while the second is uncovered. The  ${}^6\text{LiF}$  foil serves as a radiator of  $\alpha$  and T ( ${}^3\text{H}$ ) particles to the CR-39 PNTDs. Track densities on the processed PNTDs are a measure of incident neutron fluence during the exposure. The detectors covered by the Gd foils have no response to thermal neutrons, so the detector pair allows separate measurement of the thermal (< 0.2 eV) and resonance (0.2 eV to 1 MeV) neutrons.

After exposure in space the processed PNTDs contain tracks produced by the  $\alpha$  and T particles from the radiator and a Rn/daughter  $\alpha$ -particle background acquired during pre-exposure storage of the CR-39. The short-range stopping  $\alpha$ -particles from the  ${}^6\text{LiF}$  radiator produce distinctive tracks which can easily be visually distinguished from the other tracks with little background acceptance. For this reason the track

densities are manually counted using a 200× optical microscope. The processing of the PNTDs, 4.5 hr in 6.25 N NaOH solution at 70° C, produces tracks large enough for easy detection while retaining sufficient track detail needed for background discrimination. Backgrounds are counted in the detectors from ground control TRNDs.

#### 1.4 Fission Foil Neutron Detectors

The Fission Foil Neutron Detector (FFND) included in the PAIR Dosimeter is composed of heavy element foils sandwiched between two relatively insensitive solid state nuclear track detectors (SSNTD). In this geometry neutrons are absorbed in the X(n,ff) reaction, where X is the heavy metal nucleus and ff is the fission fragment. The fission foils can be thought of as fission fragment radiators to the SSNTDs. The SSNTDs currently being tested are Cronar polyester and Lexan polycarbonate. The reason for using an insensitive track detector is to record the tracks of heavy fission fragments while discriminating against the larger fluences of more lightly ionizing cosmic ray charged particles. Different heavy element foils can be used to give a series of neutron energy thresholds for detection. In general threshold energy increases inversely with heavy element mass. At the present time  $^{209}\text{Bi}$  and  $^{181}\text{Ta}$  are being used in the FFNDs included in flight PAIR Dosimeters.  $^{197}\text{Au}$  and natural Pb can also be used, but are relatively close to  $^{209}\text{Bi}$  in neutron energy threshold. FFNDs with  $^{209}\text{Bi}$ , natural Pb,  $^{197}\text{Au}$ , and  $^{181}\text{Ta}$  have been used in calibration testing. The

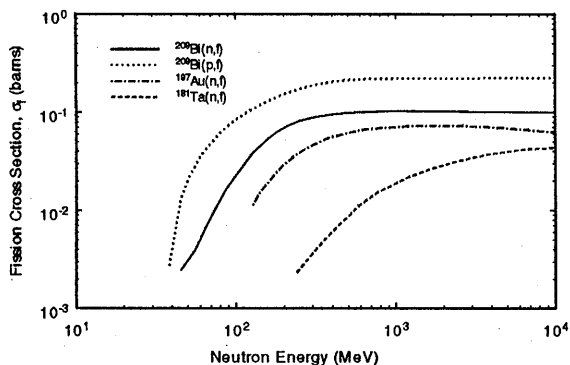


Figure 3. Neutron-induced fission cross sections for  $^{209}\text{Bi}$ ,  $^{197}\text{Au}$ , and  $^{181}\text{Ta}$ . Also shown is the proton-induced fission cross section for  $^{209}\text{Bi}$ . The  $^{209}\text{Bi}$  cross sections are from Cross and Tomassino, 1997. The  $^{197}\text{Au}$  and  $^{181}\text{Ta}$  cross sections are from Wollenberg and Smith, 1969.

neutron-induced fission cross sections for  $^{209}\text{Bi}$ ,  $^{197}\text{Au}$ , and  $^{181}\text{Ta}$  are shown in Figure 3.

Other heavy metal foils including  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{238}\text{U}$ ,  $^{232}\text{Th}$  have also been used as fission fragment radiators. However all of these elements are naturally radioactive while  $^{237}\text{Np}$  and  $^{235}\text{U}$  (in the form of an impurity in  $^{238}\text{U}$ ) also spontaneously fission. This limits their usefulness in personal dosimetry, where radioactive components are detrimental or disallowed. A problem also exists with  $^{181}\text{Ta}$  where a high energy threshold and reduced cross section severely limit its usefulness.

This leaves  $^{209}\text{Bi}$  as the best choice for use in the PAIR Dosimeter, with a relatively low energy threshold (~50 MeV) and a reaction cross section sufficiently high for statistical accuracy in exposures of several months duration.

A problem with heavy metal fission foils is that they are sensitive to both neutrons and protons at high energies. In fact the  $^{209}\text{Bi}(p,ff)$  cross sections have been shown to be more than a factor of 2 higher than those for the  $^{209}\text{Bi}(n,ff)$  reactions over much of the energy range relevant for space dosimetry [Cross and Tomassino, 1997; Jin et al., 1999]. In order to determine the neutron induced track densities on SSNTDs from exposed FFNDs, additional information on the relative proton/neutron fluences and spectral shapes are needed. This information can come from model calculations and/or measurements with other instruments such as Bonner sphere spectrometers.

#### 1.5 Factors driving the design of the PAIR Dosimeter

A PAIR Dosimeter having four separate detector components, each requiring processing, readout, and analysis, is probably not practical for routine use. For routine use a minimum number of detector components, requiring a minimum of labor and expense to analyze, is desirable. At this point, because the aim of this work is primarily research oriented, these practical concerns do not apply. Instead it is more important to obtain as many independent (from different detector types) measurements as possible. A large number of different detectors permits broader coverage of the radiation environment and facilitates intercomparisons of different detectors and better comparison between measurements and model calculations. Ultimately it is hoped that one (or at most two) of the detectors/methods currently included in the PAIR Dosimeter will be found adequate by itself to measure the radiation environment at aircraft altitudes and thus serve as the basis of a PAIR Dosimeter design for routine, large scale use.

## 2. HIMAC Exposures

During FY-2000, seven sets of heavy ion exposures were carried out at the HIMAC. The purpose of these exposures was to determine an LET response function for the CR-39 PNTDs used to measure LET spectra  $\geq 5$  keV/ $\mu\text{m}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  and to measure the dose registration efficiency in TLD as a function of LET. Details of the HIMAC calibration exposures may be found in Table 1.

Date	Ion	Nominal Energy (MeV/n)	Actual Energy (MeV/n)	Range in H <sub>2</sub> O (cm)	LET <sub>∞</sub> H <sub>2</sub> O (keV/μm)	LET <sub>200</sub> CR-39 (keV/μm)
28 Oct 2000	<sup>20</sup> Ne	400	371.4	14.349	32.20	22.39
2 Dec 2000	<sup>84</sup> Kr	400	350	4.25	429.5	298.9
9 Dec 2000	<sup>40</sup> Ar	500	450	12.1	95.34	66.00
16 Dec 2000	<sup>56</sup> Fe	500	420.6	7.283	205.0	142.2
22 Dec 2000	<sup>12</sup> C	400	388.1	25.619	11.32	5.47
26 Dec 2000	<sup>28</sup> Si	490	437.2	13.283	58.14	40.49
9 Jan 2001	<sup>12</sup> C	290	277.0	14.763	13.57	9.30

Table 1. Details of 2000 HIMAC Calibration Exposures

Exposed layers of CR-39 are currently being chemically processed and analyzed. The CR-39 PNTDs exposed to heavy ions at HIMAC will be used to obtain two different detector response functions. The first of these is for CR-39 PNTDs chemically processed in 50°C, 6.25 N NaOH for 36 hours and with a bulk thickness of removed detector equal to ~8 μm. This short etch regime was developed in order to enhance short-range, high-LET (~≥50 keV/μm) tracks from target fragment secondaries. These secondaries are produced in interactions between protons or neutrons and the carbon and oxygen nuclei that constitute most of the mass of the detector. The second response function is for CR-39 PNTDs chemically process in 50°C, 6.25 N NaOH for 168 hours and with a bulk thickness of removed detector equal to ~40 μm. This etch regime is used for measuring tracks from particles of LET<sub>∞</sub>H<sub>2</sub>O ≥5 keV/μm, including stopping protons and alpha particles, and primary HZE particles.

TLD exposures are currently being read out. Each TLD array included 9 TLDs. The dose values for the 9 detectors will be averaged in order to obtain a single TLD dose. This will be correlated with dose as determined by in-line dosimetry and from CR-39 PNTD layers exposed behind the TLD arrays. The efficiency of TLD in registering dose from high-LET particles decreases as a function of LET. Essentially the electron traps in the bulk of the thermoluminescent material surrounding a particle's trajectory become saturated by densely ionizing radiation. Thus TLDs tend to undermeasure dose from high LET particles. To correct for this decreased efficiency, a TLD efficiency function is being developed. Earlier work to measure such an efficiency function relied in part on measurements published by other groups in the open literature and did not completely cover the relevant LET region [Benton et al. 2000]. Exposures of TLDs to heavy ions at HIMAC during FY-2000 will provide better coverage of the relevant LET spectrum and will provide a more carefully measured data set.

### 3. Conclusions:

Since most of the calibration exposures carried out at HIMAC during FY-2000 took place toward the end of the fiscal year, detector processing and readout and analysis of data is still underway. We have applied for

additional HIMAC beam time in FY-2001 to obtain both very high-LET ions (>500 keV/μm) and low LET ions (<5 keV/μm). This will permit us to obtain detector response functions that cover the entire LET region of relevance.

### 4. References:

- Benton, E.R., Frank, A.L., and Benton, E.V. (2000) "TLD efficiency of <sup>7</sup>LiF for doses deposited by high-LET particles," *Rad. Meas.* **32** (3) pp.211-214.
- Benton, E.R. and Benton, E.V. (1999) *A Survey of Radiation Measurements Made Aboard Russian Spacecraft in Low-Earth Orbit*, NASA/CR-1999-209256.
- Cross Section Evaluation Working Group, *ENDF/B-VI Summary Documentation*, Report BNL-NCS-17541 (ENDF-201) (1991), edited by P.F. Rose, National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY, USA.
- Cross, W.G., and Tommasino, L. (1997) "Dosimetry of high energy neutrons and protons by <sup>209</sup>Bi fission," *Rad. Prot. Dos.* **70** (1-4) pp. 419-424.
- Jin H., Cavaioli M., Hajdas V., Prokofiev A. V., Smirnov A. N. and Tommasino L. (1999) Bismuth-fission detectors for high energy nucleons: II. Proton and neutron responses. *Rad. Meas.* **31**, 459-462.
- Wollenberg, H.A., and Smith, A.R. (1969) *Energy and Flux Determinations of High-Energy Nucleons*, University of California Radiation Laboratory Report UCRL-19364.

<sup>1</sup> Eril Research, Inc., USA

<sup>2</sup> NIRS, International Space Radiation Laboratory

<sup>3</sup> Nihon University, College of Industrial Technology

<sup>4</sup> Dublin Institute of Advanced Studies, Ireland

<sup>2</sup> University of San Francisco, USA

# 宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープのエネルギー校正 Energy C

## Calibration of the Double Sided Si-Detector Telescope(DSSD Telescope) for measuring LET-distribution in Space (12P108)

道家忠義<sup>a</sup>、菊池 順<sup>a</sup>、寺沢和洋<sup>a</sup>、加藤俊幸<sup>a</sup>、原健一郎<sup>a</sup>、佐久間直樹<sup>a</sup>、村上 健<sup>b</sup>  
T. Doke, J. Kikuchi, K. Terasawa, T. Kato, K. Hara, N. Sakuma and T. Murakami

### Abstract

As a spare of RRMD-III which was used for measuring the LET distribution inside the Space Shuttle mission STS-84 and -91, RRMD-IIIa has been constructed. The energy calibration for RRMD-IIIa was successfully achieved using 430 MeV/n C and 500 MeV/n Fe ions from HIMAC as well as fragmented particles produced by their beams. In addition, the energy loss distribution for cosmic muons was measured by RRMD-IIIa at the ground level and the most probable value obtained by the calibration curve is in good agreement with the calculated one.

### 1. はじめに

1997年のスペース・シャトル STS-84 に搭載された RRMD-III によるシャトル内での線量計測に続いてなされた 1998 年の STS-89 及び -91 での線量計測実験で、これまでにない高精度の LET 分布の計測が行われた[1, 2, 3]。その結果は、それまで NASA によって宇宙での線量計測の標準と見なされていた TEPC 方式の結果に大きな疑問を生じた[4]。両者の方式による LET 分布の差異を解明すべく、各国が使用している線量計測器相互間の厳密な比較を行うべく、現在、国際的な規模の"Intercalibration" が企画されつつある。その為、現在、1999 年、2000 年と放置されてきた RRMD-III の再使用が検討されつつ

ある。我々は、いざと言う場合を考え、研究室で別途 RRMD-IIIa を試作し、先ず、HIMAC から重イオンビームを使用してそのエネルギー校正を行った。次いで、今年の秋には、同じ HIMAC ビームを使用して本番の RRMD-III の校正を行い、それをういて来年 2 月に準備されている HIMAC での国際的な"Intercalibration"に参加する予定である。ここでは、昨年秋 HIMAC で行われた予備としての RRMD-IIIa のエネルギー校正の結果について報告する。

### 2. RRMD-IIIa とその付属回路

RRMD-III は、何れも平行に置かれた 3 枚のストリップ電極型 2 次元位置検出器から成るテレスコープである。宇宙での粒子線の大部分は高エネルギーの粒子線で、このテレスコープを突き抜けてしまう。その入射角は、それぞれの検出器における二次元位置を知ることによって決定できる。かくして、全ての入射粒子によって与えられた付与エネルギーは、垂直入射の場合に直ちに変換される。かくして得られた波高分布が、取りも直さず Si に対する LET 分布となるはずである。これが、RRMD-III の原理であるが、はじめに製作した RRMD-III は、ここ 2.5 年間ほど使用していなかったため、現在、製造会社で再チェックがなされつつある。ここでは、本番の RRMD-III が十分に機能しなかった場合を考慮して、大学で RRMD-IIIa を試作し、"Intercalibration" に備えた。図-1 は、その断面図を示す。

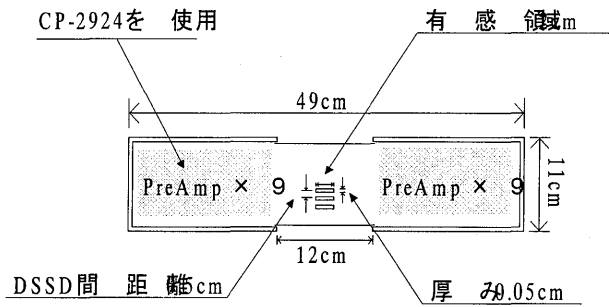


Fig. 1 Cross-section view of RRMD-III a

3枚の2次元位置検出器(Double-sided Silicon Strip Detector:DSSD)は、図に示されるように検出器用ボックスの中央に設置され、その周囲に電子回路が置かれている。それぞれのSi検出器の厚さは500  $\mu\text{m}$  で有効面積は20 mm  $\times$  20 mmで従来のものと同一である[5]。ストリップ電極数は裏表それぞれ16で、それらストリップ間は、等しい抵抗値を持つ抵抗で繋がれており、それらに対する増幅器は、検出器の両端と中心にある引きだし線を通して増幅器につながっている。従って、検出器当たり裏表合わせて6ケずつ、3枚で計18ケの増幅器を使用する。ボックス内にある電子回路のブロック・ダイアグラムを図2に示す。電気雑音によるテスト・パルスの広がり、FWHMで約100 keVであった。

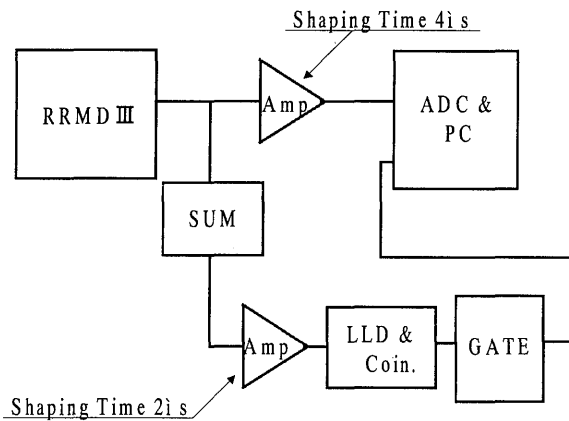


Fig. 2 Block diagram of electronic circuits

### 3. HIMACにおけるビーム実験配置図

HIMACでは、430 MeV/nのCイオンと500 MeV/nのFeイオンを次の2つの条件で照射実験を行った。一つは、ビームを直接検出器に垂直

に入射した時の出力を観測する場合と、もう一つは、肉厚(120mm in C, 30mm in Fe)の亚克力樹脂をターゲットとし、入射方向に散乱したfragmented beamを主ビームと共に観測する場合と、ある散乱角から主ビームを避けて観測する場合とである。両者の実験の配置図を図3に示す。両者の出力と計算から推定されたエネルギー損失とから、RRMD-IIIにおける広範囲な付与エネルギーに対する校正が行える分けである。

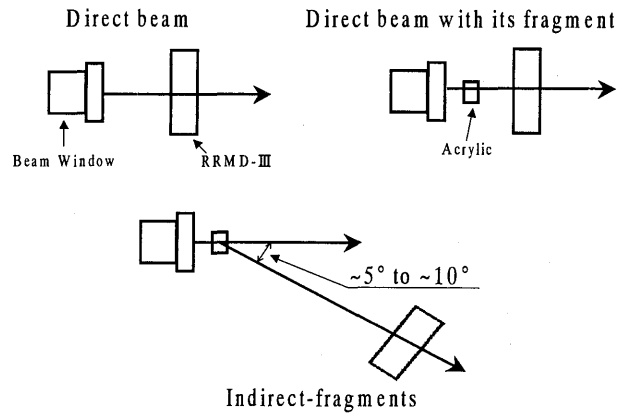


Fig. 3 Experimental set up

### 4. HIMACにおけるビーム実験の結果

ここで示すデータは、全て、線量計測で標準として使用される2層目のSi検出器の出力波高分布である。

i) 垂直入射の時のSi検出器の出力波高分布：

図4にC及びFe両イオンに対するエネルギー損失分布を示す。又、図5は、両方のイオン照射実験から得られたそれぞれのイオン・ビームのひろがりを示す。

ii) ターゲットをおいた時のSi検出器の出力波高値：

図6は、ターゲットがおかれた時のビーム方向に垂直に置かれたSi検出器の出力波高分布であり、図7は、Si検出器が散乱角 $\theta \sim 5^\circ$ 又は $10^\circ$ に垂直に置かれた時の出力波高分布である。前者は、図4から得られた結果より

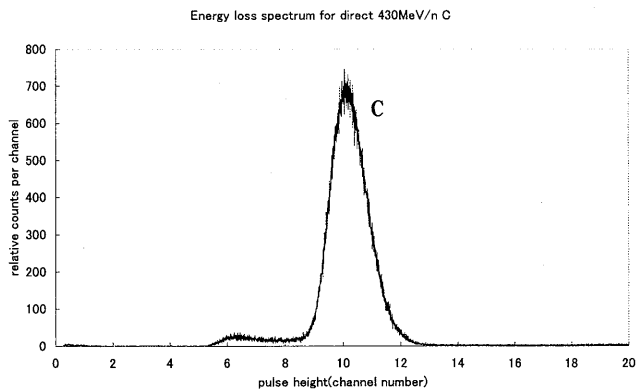


Fig. 4(a) Energy loss spectrum for direct 430MeV/n C

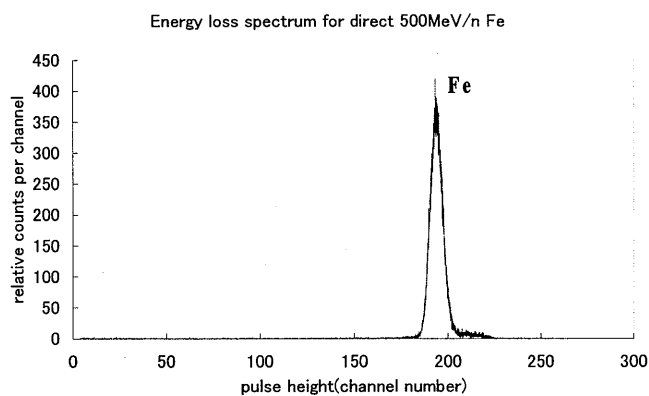


Fig. 4(b) Energy loss spectrum for direct 500MeV/n Fe

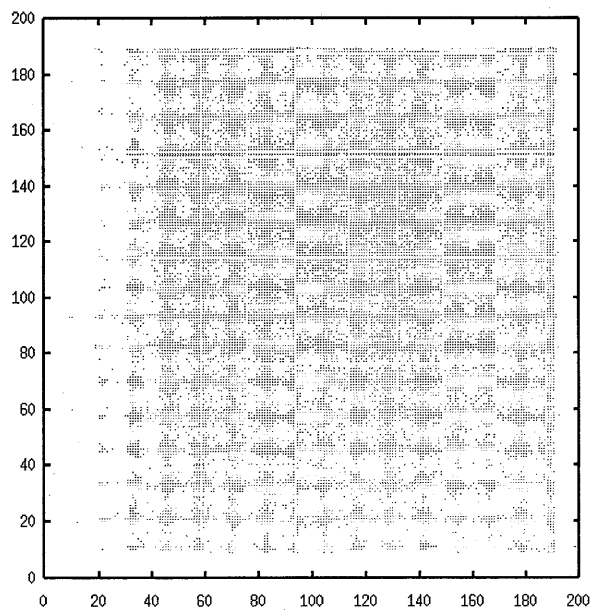


Fig. 5(a) Cross-sectional pattern of C-beam obtained by DSSD

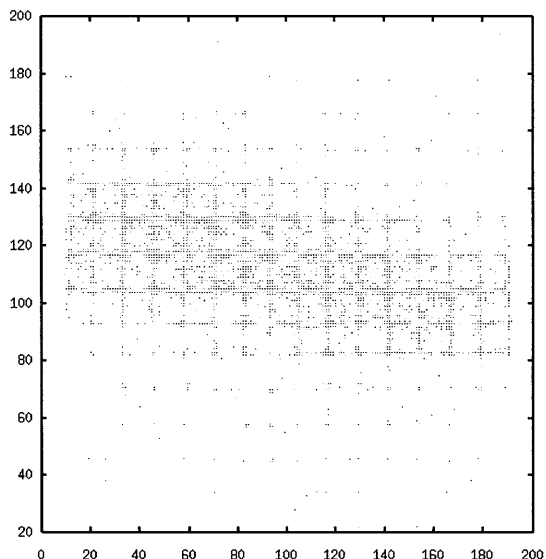


Fig. 5(b) Cross-sectional pattern of Fe-beam obtained by DSSD

やや高い値が得られており、これはアクリル・ターゲットによるビームのエネルギー損失を考慮すれば当然である。この主ビームのエネルギーと fragmented particles の速度とほぼ等しいとして fragmented particles の損失エネルギーを求めて、出力波高と推定から得られたエネルギーとの関係を求めれば、かなり広範囲にわたる比例性が検証できるはずである。これらのデータでは、全て、DSSD の周囲にある edge electrode から発生する ghost signals は以前述べたような方法 [6] で除いてある。

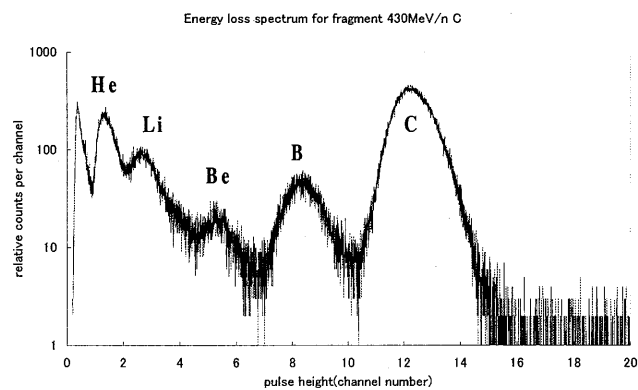


Fig. 6(a) Energy loss spectrum for fragments 430MeV/n C

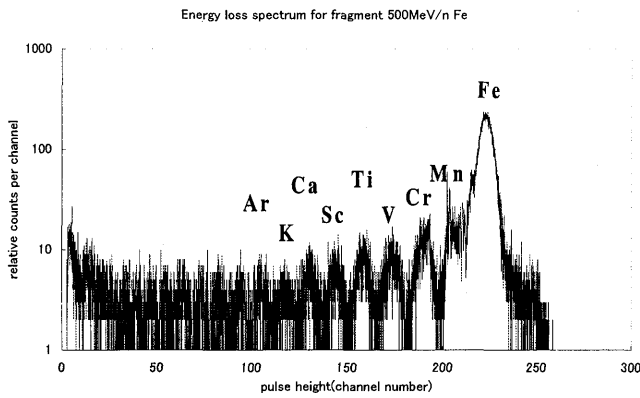


Fig. 6(b) Energy loss spectrum for fragments 500MeV/n Fe

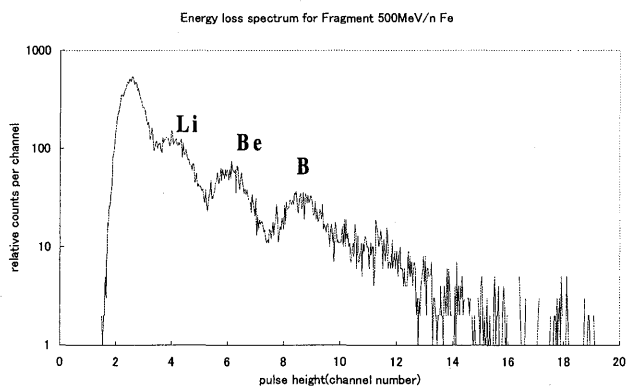


Fig. 7(b) Energy loss spectrum of fragmented particles produced in the direction of the scattering angle  $\theta \sim 5$  degrees by 500MeV/n Fe particles

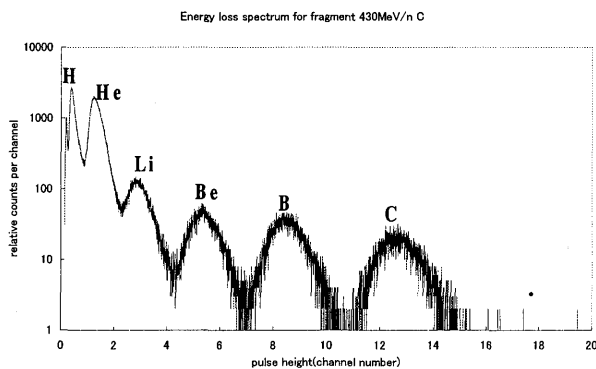


Fig. 7(a) Energy loss spectrum of fragmented particles produced in the direction of the scattering angle  $\theta \sim 10$  degrees by 430MeV/n C particles

## 5. 宇宙線中のミュウ中間子による波高分布

宇宙線中の高エネルギー成分は、相対論的速度領域にあるミュウ中間子から成ると考えられている。

そこで、RRMD-III の3層の検出器を突きぬける

ミュウ中間子のみを観測することが出来れば、典型的な minimum ionizing particles(mips) のエネルギー損失分布( $\sim 180$  keV)を取ることが出来る。それは丁度、mips の水に対する LET,  $0.2$  keV/ $\mu\text{m}$  に相当する。これが計るべき LET の下限である。図8 は、喜久井町にある我々の研究室(3階建ての1階目)での観測結果である。電気雑音のレベルは半値幅で  $100$  keV であるが、コインシデンスを取る為に電気的雑音からはほぼ完全に切り離された Landau 分布を得ることに成功している。

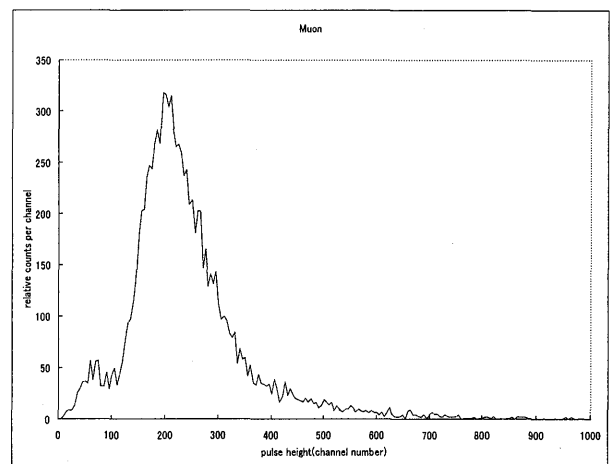


Fig. 8 Energy loss spectrum of cosmic muons at the ground level

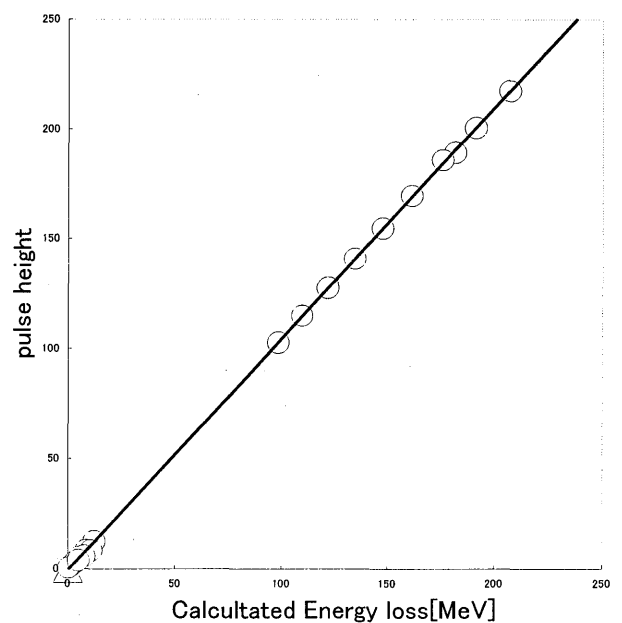


Fig. 9 Calibration curve by C and Fe ion beams from the HIMAC

## 6. RRMD-IIIa のエネルギー校正結果

以上のような計算結果としてのエネルギーと出力波高の比例関係を示したものが図9である。その比例関係は mips の 0.2 keV/ $\mu\text{m}$  から 500MeV の Fe イオンの 139 keV/ $\mu\text{m}$  までの広範囲の LET 領域に渡ってほぼ成立していることが分かった。今後もこの方式で、本番の RRMD-III のエネルギー校正を行うつもりである。

文献：

- [1] T. Doke, T. Hayashi, J. Kikuchi, S. Nagaoka, T. Sakaguchi, K. Terasawa, and G. D. Badhwar, Application of real time radiation dosimetry using a new silicon LET sensor, Mutation Research, 430(1999)191-202.
- [2] T. Sakaguchi, T. Doke, N. Hasebe, T. Hayashi, T. Kashiwagi, J. Kikuchi, S. Kono, S. Nakano, T. Takagi, K. Takahashi and S. Takahashi, LET distribution measurements with a new real-time radiation monitoring device-III onboard the Space Shuttle STS-84, Nucl. Instr. & Meth., A437(1999)75-87.
- [3] T. Doke, T. Hayashi, T. Kikuchi, T. Sakaguchi, K. Terasawa, E. Yoshihira, S. Nagaoka, T. Nakano and S. Takahashi, Measurements of LET-distribution, dose equivalent and quality factor with the RRMD-III on the Space Shuttle Missions STS-84, -89 and -91, Radiat. Meas., in press.
- [4] T. Doke, T. Hayashi and T. B. Borak, Comparisons of LET distributions measured in low earth orbit using tissue equivalent proportional

counters and the position sensitive Si-detector telescope(RRMD-III), Radiation Research, to be published.

- [5] T. Doke, T. Hayashi, N. Hasebe, J. Kikuchi, S. Kono, T. Murakami, T. Sakaguchi, K. Takahashi and T. Takashima, A new silicon detector telescope for measuring the LET distribution over the range from 0.2 to 400 keV/ $\mu\text{m}$  in space, Jpn. J. Appl. Phys., 35(1996)6241-6247.

- [6] T. Sakaguchi, T. Doke, J. Kikuchi, T. Hayashi, T. Takagi, K. Takahashi, S. Kono, Y. Piao, E. Yoshihira, S. Nagaoka and T. Nakano, The elimination method of ghost signals caused by particles incident on the electrode surrounding DSSD used for RRMD-III, Technical Report No.99(1999)-17, Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University.

---

a: 早大・理工総研

b: 放医研・重粒子治療センター



研究成果一覽  
List of Publications

## 研究成果一覧

(複数の課題で参照されているものは末尾に\*を付加)

### 原著論文等 (List of Publications)

(10C001)\*

- Y. Suzuki, T. Nakano, T. Ohno, A. Abe, S. Morita, H. Tsujii: Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 126, 332-336 (2000).
- Y. Suzuki, T. Nakano, T. Arai, S. Morita, H. Tsujii, K. Oka: Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix, *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 1229-1234 (2000).
- K. Oka, Y. Suzuki, T. Nakano: Expression of p27 and p53 in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy alone: radiotherapeutic effect and prognosis, *Cancer*, 88, 2766-2773 (2000).
- M. Durante, S. Yamada, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano and H. Tsujii: X-rays vs Carbon-ion Tumor therapy: Cytogenetic Damage in Lymphocytes, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 793-798 (2000).\*
- K. Oka, Y. Suzuki, T. Nakano: High growth fraction at 9 grays of radiotherapy is associated with a good prognosis for patients with cervical squamous cell carcinoma, *Cancer*, 89, 1526-1531 (2000).
- T. Nakano, M. Suzuki, A. Abe, Y. Suzuki, S. Morita, J. Mizoe, S. Sato, T. Miyamoto, T. Kamada, H. Kato and H. Tsujii: The phase I&II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix, *Cancer J. Sci. Am.*, 5, 362-369 (1999).

(10C004)\*

See the list of 10C001.

(10D002)\*

See the list of 10C001.

(10B002)\*

- Y. Furusawa, M. Durante, and M. Saito-Aoki: Interaction between heavy-ion beams and X-rays on cell killing, *Adv. Space Res.* (in press).
- K. Ando, Y. Furusawa, M. Suzuki, K. Nojima, H. Majima, S. Koike, M. Aoki, W. Shimizu, Y. Futami, T. Ogino, S. Murayama, and H. Ikeda: Biological effectiveness of 235 MeV Proton beams at the National Cancer Center Hospital East., *J. Radiat. Res.* 42 (in press).
- T. Kawata, M. Durante, Y. Furusawa, K. George, H. Ito, H. Wu, and F.A. Cucinotta: G2-chromosome aberration induced by high-LET radiations, *Adv. Space Res.* (in press).
- M. Durante, Y. Furusawa, and M. Aoki: Cytogenetic damage in mixed radiation fields, *Adv. Space Res.* (in press).
- T. Kawata, M. Durante, Y. Furusawa, K. George, N. Takai, H. Wu, and F.A. Cucinotta: Dose-response of

initial G2-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions, *Int. J. Radiat. Biol.* (in press).

- M. Aoki, Y. Furusawa, and T. Yamada: LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells, *J. Radiat. Res.*, 41, 163-175 (2000).
- M. Durante, S. Yamada, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano, and H. Tsujii: X-rays vs. carbon-ion tumor therapy; cytogenetic damage in lymphocytes, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 793-798 (2000).\*
- Y. Furusawa, K. Fukutsu, M. Aoki, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai, H. Ohara, F. Yatagai, T. Kanai, and K. Ando: Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated  $^3\text{He}$ -,  $^{12}\text{C}$ - and  $^{20}\text{Ne}$ -ion beams, *Radiat. Res.*, 154, 485-496 (2000).\*
- T. Kawata, E. Gotoh, M. Durante, H. Wu, K. George, Y. Furusawa, and F.A. Cucinotta: High-LET radiation-induced aberrations in prematurely condensed G2 chromosomes of human fibroblasts, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 929-937 (2000).
- A. Takahashi, K. Ohnishi, K. Tsuji, H. Matsumoto, H. Aoki, X. Wang, T. Tamamoto, O. Yukawa, Y. Furusawa, Y. Ejima, A. Tachibana, and T. Ohnishi: Induction of WAF1 accumulation by carbon-ion beam and alpha-particle irradiation in human glioblastoma cultured cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 335-341 (2000).\*
- A. Takahashi, K. Ohnishi, X. Wang, M. Kobayashi, H. Matsumoto, T. Tamamoto, H. Aoki, Y. Furusawa, O. Yukawa, and T. Ohnishi: The dependence of p53 on the radiation enhancement of thermosensitivity at different LET, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 489-494 (2000).\*
- S. Yamada, M. Durante, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, and H. Tsujii: Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity, *Cancer Lett.*, 150, 215-221 (2000).\*
- H. Matsumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, T. Ohnishi, O. Yukawa, Y. Furusawa, E. Kano: Induction of radioresistance to accelerated carbon-ion beams in recipient cells by nitric oxide excreted from irradiated donor cells of human glioblastoma, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 1649-1657 (2000).\*
- (11B110)
- A. Takahashi, K. Ohnishi, X. Wang, M. Kobayashi, H. Matsumoto, T. Tamamoto, H. Aoki, Y. Furusawa, O. Yukawa and T. Ohnishi: The dependence of p53 on the radiation enhancement of thermosensitivity at different LET, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 489-494 (2000).\*
- A. Takahashi, K. Ohnishi, K. Tsuji, K. Matsumoto, H. Aoki, X. Wang, T. Tamamoto, O. Yukawa, Y. Furusawa, Y. Ejima, A. Tachibana and T. Ohnishi: Induction of WAF1 accumulation by carbon-ion beam and alpha-particle irradiation in human glioblastoma cultured cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 335-341 (2000).\*

(11B119)

- K. Nojima, K. Ando, H. Fujiwara and S. Ando: Effects of carbon ions on primary cultures of mouse brain cells, *Adv. Space. Res.*, 25, 2051-2056 (2000).
- M. Durante, S. Yamada, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano and H. Tujii: X-rays vs. carbon-ion tumor therapy: Cytogenetic damage in lymphocytes, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 47, 793-798, (2000).\*
- S. Yamada, M. Durante, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, and H. Tsujii: Complex-type chromosomal exchanges in lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity, *Cancer Letters*, 150, 215-221 (2000).\*
- S. Ando, K. Nojima, H. Ishihara, M. Suzuki, M. Ando, H. Majima, K. Ando, and T. Kuriyama: Induction by carbon-ion irradiation of the expression of vascular endothelial growth factor in lung carcinoma cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 1121-1127 (2000).
- M. Suzuki, Y. Kase, H. Yamaguchi, T. Kanai, K. Ando: Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48, 241-250 (2000).
- M. Suzuki, Y. Kase, T. Kanai, K. Ando: Change in radiosensitivity with fractionated-dose irradiation of carbon-ion beams in five different human cell lines, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 48, 251-258 (2000).
- Y. Furusawa, K. Fukutsu, M. Aoki, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai, H. Ohara, F. Yatagai, T. Kanai and K. Ando: Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated <sup>3</sup>He-, <sup>12</sup>C- and <sup>20</sup>Ne-ion beams, *Radiation Research*, 154, 485-496 (2000).\*

(11B126)

- Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, T. Takeuchi, T. Ogiu, G. Suzuki, Y. Nakata, S. Sasanuma, K. Mita and T. Sado: Characteristic association of K-ras gene mutation with loss of heterozygosity in X-ray-induced thymic lymphomas of B6C3F1 mice, *Int. J. Radiat Biol.* (in press).
- I. Tanaka and H. Ishihara: Enhanced expression of the early retrotransposon (ETn) in C3H mouse-derived myeloid leukemia cells, *Virology*, 280, 107-114 (2001).
- Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, M. Okumoto, T. Shiroishi, K. H. Clifton and S. Wakana: Radiation-associated loss of heterozygosity at the *Znf1a1*(Ikaros) locus on chromosome 11 in murine thymic lymphomas, *Radiat. Res.*, 154, 293-300 (2000).
- H. Ishihara, I. Tanaka, M. Furuse and K. Tsuneoka: Increased expression of intracisternal A-particle RNA in regenerated myeloid cells after X-irradiation in C3H/He inbred mice. *Radiat. Res.*, 153, 392-397 (2000).

(12B131)

- E. Okochi, E. Watanabe, Y. Shimada, S. Takahashi, K. Wakazono, T. Shirai, T. Sugimura, M. Nagao, and T. Ushijima: Preferential induction of guanine deletion at 5'-GGGA-3' in rat mammary glands by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, *Carcinogenesis*, 20, 1933-1938 (1999).
- N. Watanabe, E. Okochi, Y. Hirayama, Y. Shimada, K. Yanagihara, M. Yoshida, S. Takahashi, M. Mochizuki, T. Sugimura, M. Nagao, and T. Ushijima: Single nucleotide instability without microsatellite instability in rat mammary carcinomas, *Cancer Res.* (in press).

(11B232)

- M. Inouye, S. Hayasaka, S. Takahashi, Y. Kubota, and Y. Murata: A comparison of effects between accelerated heavy ion irradiation and X-irradiation on the development of rat cerebellum, *Environmental Medicine*, 43, 69-71 (1999).
- M. Inouye, S. Takahashi, Y. Kubota, S. Hayasaka, and Y. Murata: Similarity between effects of carbon-ion irradiation and X-irradiation on the development of rat brain, *Journal of Radiation Research*, 41, 303-311 (2000).

(12B320)\*

See the list of 10B002.

(11B414)

- N. Matsuda, M. Horikawa, L. Wang, M. Yoshida, K. Okaichi, Y. Okumura and M. Watanabe: Differential activation of ERK 1/2 and JUN in normal human fibroblast-like cells in response to UVC radiation under different oxygen tensions, *Photochem. Photobiol.*, 72, 334-339 (2000).

(11B419)

- H. Tauchi, K. Komatsu, K. Ishizaki, F. Yatagai, T. Kato: Mutation spectrum of MSH3-deficient HHUA/chr.2 cells reflects in vivo activity of the MSH3 gene product in mismatch repair, *Mutat. Res.*, 447, 155-164 (2000).

(11B438)

- T. Tsuzuki A. Egashira and S. Kura: Analysis of MTH1 gene function in mice with targeted mutagenesis, *Mutat. Res.* (in Press).

(12B440)

- H. Nakagawa, T. Moritake, K. Tsuboi, N. Ikota and T. Ozawa: Induction of superoxide in glioma cell line U87 stimulated with lipopolysaccharide and interferon gamma: ESR using a new flow-type Quartz cell, *FEBS Lett.*, 14, 187-190 (2000).
- S. Takano, K. Tsuboi, Y. Tomono, Y. Mitsui and T. Nose: Tissue factor, osteopontin,  $\alpha_v\beta_3$  integrin expression in microvasculature of gliomas associated with vascular endothelial growth factor expression, *British Journal of Cancer*, 82, 1967-1973 (2000).

(12B441)

Y. Terui, M. Mori, H. Tomizuka, T. Takizawa, A. Miyazato, M. Uwai, Y. Mishima, M. Ueda, Inoue, R. Yamada, M. Ishizaka, Y. Ikeda, K. Kato, T. Ozawa, and K. Hatake: A new human myelodysplastic cell line, TER-3; G-CSF specific downregulation of calmodulin-dependent kinase IV, *J. Cell Phys.* (in press).

M. Uwai, Y. Terui, Y. Mishima, H. Tomizuka, M. Ikeda, T. Itoh, M. Mori, M. Ueda, R. Inoue, M. Yamada, H. Hayasawa, T. Horiuchi, Y. Niho, M. Matsumoto, Y. Ishizaka, K. Ikeda, K. Ozawa, and K. Hatake: A new apoptotic pathway for complement factor B derived fragment Bb, *J. Cell Physiol.*, 185, 280-292 (2000).

M. Shimura, E. Okuma, A. Yuo, K. Hatake, F. Takaku, Y. Ishizaka: Oxidative stress involved in room temperature induced apoptosis of HL-60 cells, *J. Leukoc. Biol.*, 68, 87-96 (2000).

R. Yano, M. Shimura, M. Taniguchi, Y. Hayashi, T. Suzuki, K. Hatake, F. Takaku, and Y. Ishizaka: Selective gene transfer to neuroblastoma cells by a monoclonal antibody targeting RET, a receptor tyrosine kinase, *Human Gene Therapy*, 11, 995-1004 (2000).

E. Okuma, K. Saeki, M. Shimura, Y. Ishizaka, E. Yasugi, and A. You: Induction of apoptosis in human hematopoietic U937 cells by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; possible existence of caspase-3 like pathway, *Leukemia*, 14, 612-619 (2000).

(11B511)

T. Kawata, et al: High-LET radiation-induced aberrations in prematurely condensed G2 chromosomes of human fibroblasts, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 929-937 (2000).

K. George, et al: High- and low-LET induced chromosome damage in human lymphocytes; a time-course of aberrations in metaphase and interphase, *Int. J. Radiat. Biol.*, 77, 175-183 (2001).

T. Kawata, et al: Dose-response of initial G2-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions, *Int. J. Radiat. Biol.*, 77, 165-174 (2001).

(12B517)

M. Durante: Influence of the shielding on the space radiation biological effectiveness, *Physica Medica* (in press).

(10B603)

N. Shigematsu, N. Ihara, T. Kawata, O. Kawaguchi, A. Takeda, R. Ishibashi, S. Kursu, A. Kubo, T. Kanai, Y. Furukawa, K. Isobe, T. Uno and H. Ito: Cell killing and mutation induction by heavy ion beams, *International Journal of Molecular Medicine*, 7 (in press).

(10B612)

H. Matsumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, T. Ohnishi, O. Yukawa, Y. Furusawa, E. Kano: Induction of radioresistance to

accelerated carbon-ion beams in recipient cells by nitric oxide excreted from irradiated cells of human glioblastoma, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 1649-1657 (2000).\*

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.-H. Jin, M. Hatashita, E. Kano: Interactive effects of nitric oxide and p53 on cellular thermosensitivity, *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.*, 16, 69-82 (2000).

H. Matsumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, K. Ohnishi, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, T. Ohnishi, E. Kano: Induction of radioresistance by nitric oxide-mediated bystander effect, *Radiat. Res.*, 155 (in press).

A. Takahashi, K. Ohnishi, K. Tsuji, H. Matsumoto, H. Aoki, X. Wang, T. Tamamoto, O. Yukawa, Y. Furusawa, Y. Ejima, A. Tachibana, T. Ohnishi: Induction of WAF1 accumulation by carbon-ion beams and alpha-particle irradiation in human glioblastoma cultured cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 335-342 (2000).\*

T. Ohnishi, K. Komatsu, H. Tauchi, X. Wang, A. Takahashi, K. Ohnishi, A. Shiba, H. Matsumoto: Heat-induced accumulation of p53 and hsp72 is suppressed in lung fibroblasts from SCID mice, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76, 711-716 (2000).

A. Takahashi, K. Ohnishi, X. Wang, M. Kobayashi, H. Matsumoto, T. Tamamoto, H. Aoki, Y. Furusawa, O. Yukawa, T. Ohnishi: The dependence of p53 on the radiation-enhancement of thermosensitivity at different LET, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 489-494 (2000).\*

M. Hatashita, E. Kano, S. Hayashi, H. Matsumoto, T. Ohtsubo, Z.-H. Jin, H. Itoh: Effect of the p53 gene on synchronization of cells with hydroxyurea and on the cell phase response to hyperthermia in vitro, *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.*, 16, 107-115 (2000).

(11B619)\*

See the list of 10C001.

(12B621)

R. Sasaki, M. Murakami, Y. Okamoto, et al.: The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 47, 1337-1345 (2000).

(10P005)

B. Schaffner, T. Kanai, Y. Futami, and M. Shimbo, E. Urakabe: Ridge filter design and optimization for the broad-beam three-dimensional irradiation system for heavy-ion radiotherapy, *Med. Phys.*, 27, 716-724 (2000).

新保宗史、浦壁恵理子、二見康之、遊佐顕、山下晴男、松藤成弘、赤城卓、東明男、金井達明：重粒子線治療における深部線量分布測定用多層電離箱の開発、*日本医学放射線学会雑誌*、60, 274-279 (2000).

(10P009)

Y. Sato, A. Higashi, D. Ohsawa, Y. Fujita, Y. Hashimoto and S. Muto: Projectile charge dependence of electron emission from foils, *Phys. Rev. A*, 61 (in

press).

(10P015)

E. Urakabe, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, K. Noda, T. Tomitani, M. Suda, Y. Iseki et al.: Spot scanning using radioactive  $^{11}\text{C}$  beams for heavy-ion radiotherapy, *J. J. Appl. Phys.* (to be published).

(10P020)

S. Minohara, T. Kanai, M. Endo et al.: Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 1097-1103 (2000).\*

H.D. Kubo, P.M. Len, S. Minohara, H. Mostafavi: Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center, *Med. Phys.*, 27, 346-353 (2000).

米澤利香、飯田理人、皆川明洋、田川憲男、守屋正、養原伸一：呼吸に関する回帰表現に基づく超音波画像における動き推定、電子情報通信学会論文誌、J-83-D-II(9)、1934-1945 (2000).

(10P021)

K. Ogura, M. Asano, N. Yausda and M. Yoshida: Properties of TNF-1 track etch detector, *Nucl. Inst. and Meth. A* (in press).

安田仲宏、雨宮邦招、高橋浩之、中沢正治、山本幹男、蔵野美恵子、小倉紘一：原子間力顕微鏡による CR-39 エッチピットの高速測定と画像処理、放射線、26, 71-78 (2000).

(10P026)

K. Matsuta, T. Minamisono, M. Fukuda, M. Mihara, K. Sato, K. Minamisono, T. Yamaguchi, T. Onishi, T. Miyake, M. Sasaki, M. Tanigaki, T. Ohtsubo, S. Momota, Y. Nojiri, K. Yoshida, A. Ozawa, I. Tanihata, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, S. Koda, T. Nishio, M. Suda, J.R. Alonso, G.F. Krebs, T.J.M. Symons, S.S. Hanna and other Osaka-RIKEN-HIMAC-LBL Collaboration members: Recent studies on the nuclear moments of light mirror nuclei ( $T = 1/2, 3/2$ ), *Nucl. Phys.* (to be published).

K. Asahi and K. Matsuta: Nuclear electromagnetic moments --  $\beta$ -NMR and its applications--, *Nucl. Phys.* (to be published).

(10P028)

M. Kanazawa, K. Sato, A. Itano, M. Sudou, K. Noda, E. Takada, M. Kumada, C. Yamazaki, Y. Morii, E. Toyada, N. Tsuzuki, T. Yagi: HIMAC RF system with a digital synthesizer, *Nucl. Instrum. Meth.*, A443, 205-214 (2000).

S. Minohara, T. Kanai, M. Endo, K. Noda and M. Kanazawa: Respiration gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy, *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.*, 47, 1097-1103 (2000).\*

(10P032)

T. Ito, Y. Takabayashi, K. Komaki, T. Azuma, Y. Yamazaki, S. Datz, E. Takada, and T. Murakami: De-

excitation X-rays from resonant coherently excited 390 MeV/u hydrogen-like  $\text{Ar}^{17+}$  ions, *Nucl. Instr. Meth. B*, 164, 68 (2000).

T. Azuma, T. Ito, Y. Takabayashi, K. Komaki, Y. Yamazaki, E. Takada, and T. Murakami: Resonant coherent excitation of hydrogen-like Ar ions to the  $n=3$  states, *Physica Scripta* (in press).

(10P033)

K. Terasawa, T. Doke, N. Hasebe, J. Kikuchi, K. Kudo, T. Murakami, N. Takeda, T. Tamura, S. Torii, M. Yamashita, E. Yoshihira: Scintillating fiber camera for neutron dosimetry in spacecraft, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 457, 499-508 (2001).

(11P037)

C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, A. Fukumura, Y. Iwata, T. Murakami: Fragmentation cross sections of 600 MeV/nucleon  $^{20}\text{Ne}$  on elemental targets, *Phys. Rev. C* (to be published).

(10P043)

M. Ogawa, U. Neuner, H. Kobayashi, Y. Nakajima, K. Nishigori, K. Takayama, O. Iwase, M. Yoshida, M. Kojima, J. Hasegawa, Y. Oguri, K. Horioka, M. Nakajima, S. Miyamoto, V. Dubenkov and T. Murakami: Measurement of stopping power of 240 MeV argon ions in partially ionized helium discharge plasma, *Laser and Particle Beams* (in press).

M. Ogawa, Y. Oguri, J. Hasegawa, T. Aoki, U. Neuner, A. Sakumi, K. Nishigori, K. Shibata, M. Kojima, M. Yoshida, Y. Nakajima, M. Nakajima and K. Horioka: Stopping power of heavy ions in hot dense plasmas, *Acta Physica Polonica* (to be published).

(12P054)

M. Kanazawa, A. Kitagawa, S. Kouda, T. Nishio, M. Torikoshi, K. Noda, T. Murakami, M. Suda, T. Tomitani, T. Kanai, Y. Futami, M. Shinbo, E. Urakabe, and Y. Iseki: Application of an RI-beam for cancer therapy; in-vivo verification of the ion-beam range by means of positron imaging, *Nucl. Phys. A* (to be published).

E. Urakabe, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, K. Noda, T. Tomitani, M. Suda, Y. Iseki, K. Hanawa, K. Sato, M. Shimbo, H. Mizuno, Y. Hirata, Y. Futami, Y. Iwashita and A. Noda: Spot scanning using radioactive  $^{11}\text{C}$  beams for heavy-ion radiotherapy, *Jpn. J. Appl. Phys.* (to be published).

Y. Iseki, Y. Futami, T. Tomitani, S. Kouda, T. Nishio, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, H. Mizuno, T. Murakami, M. Shinbo, M. Suda and E. Urakabe: Design study of positron camera for heavy-ion radiotherapy by numerical simulation, Submitted to *IEEE Transactions on Automatic Control*.

(12P056)

S. Gunji, N. Sato, H. Sakurai, H. Sekiguchi, Y. Inoue, A. Kato, G. Kanase, N. Yasuda, E. Inui, and T. Kobayashi: Determination of  $dE/dx$  for heavy

- nuclides with the imaging plate, IEEE Trans. Nucl. Sci., 47, 865-869 (2000).
- (12P057)  
河野俊之、藤原友宏、大野由美子、松藤成弘、金井達明：ペンシルビーム方式による重イオンCTの基礎研究、医学物理、20、71-82 (2000).
- (11P058)  
M. Tanaka, T. Doke, A. Hitachi, T. Kato, J. Kikuchi, K. Masuda, T. Murakami, F. Nishikido, H. Okada, K. Ozaki, E. Shibamura, E. Yoshihira: LET dependence of scintillation yields in liquid xenon, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 457, 454-463 (2001).
- (12P060)  
T. Kohno, T. Kiyota, N. Matsufuji, Y. Futami and T. Kanai: Response of multiwire proportional counter for energy loss measurement, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 450, 456-466 (2000).
- (10P064)  
M. Sasaki et al.: Feasibility studies of the self-TOF detector for high-energy neutron measurements in shielding experiments, Nuclear Instruments and Methods A, 446, 545-554 (2000).  
M. Sasaki et al.: Response function measurements of the self-TOF neutron detector for neutrons up to 800 MeV, Journal of Nuclear Science and Technology, 38, 8-14 (2001).  
M. Sasaki et al.: Measurements of the response functions of an NE213 organic liquid scintillator to neutrons up to 800 MeV, Nuclear Instruments and Methods (in press).
- (10P065)  
T. Doke, T. Hayashi and T.B. Borak: Comparisons of LET distributions measured in low earth orbit using tissue equivalent proportional counters and the position sensitive Si-detector telescope (RRMD-III), Radiation Research (to be published).\*
- (10P067)  
K. Amemiya, H. Takahashi, M. Nakazawa, N. Yasuda, M. Yamamoto, Y. Nakagawa, T. Kageji, M. Nakaichi, K. Ogura: Ultra-high resolution radiography using CR-39 solid state track detectors and atomic force microscopy, Nucl. Instr. and Meth. B, 159, 75-80 (1999).
- (11P074)  
G. Shi-lun, T. Doke, J. Kikuchi, A. Kyan, E. Yoshihara, T. Kato, T. Murakami: Characteristics of bubble detectors for registration of high energy heavy ions, Atomic Energy Science and Technology, 34, 30-34 (2000).
- (11P078)  
S. Momota, M. Notani, I. Tanihata, K. Suzuki, A. Ozawa, S. Ito, T. Kubo, A. Inabe, H. Okuno, Y. Watanabe, H. Sakurai, A. Yoshida, T. Teranishi, N. Aoi, K. Yoneda, H. Iwasaki, N. Fukuda, H. Ogawa, A. Kitagawa, M. Kanazawa, M. Torigoe, M. Suda, and A. Ono: Production cross section of intermediate mass fragments at intermediate energies, Nuclear Physics A (to be published).
- (11P083)  
J. Skvarc, A.N. Golovchenko: The method of trajectory tracing of  $Z \leq 10$  ions in the energy region below 300 MeV/u, Radiation Measurements (in press).  
A.N. Golovchenko, J. Skvarc, N. Yasuda, R. Ilic, S.P. Tretyakova, K. Ogura and T. Murakami: Total charge-changing and partial cross-section measurements in the reaction of 110 MeV/u  $^{12}\text{C}$  with paraffin, Radiation Measurements (in press).\*
- (12P096)  
K. Kuge, N. Yasuda, H. Kumagai, N. Aoki and A. Hasegawa: Colored tracks of heavy ions particles recorded on photographic color film, submitted to Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A.  
K. Kuge, N. Yasuda, H. Kumagai, K. Nakazawa, T. Kobayashi, N. Aoki and A. Hasegawa: Detection of coloured tracks of heavy ion particles using photographic colour film, Radiation Measurements (in press).  
安田仲宏、久下謙一、小林孝治、青木直和、長谷川朗、熊谷宏：原子核乾板の素粒子・原子核物理学での利用と多層カラー乾板の開発、日本写真学会誌に投稿中。
- (12P097)  
N. Yasuda, K. Uchikawa, K. Amemiya, N. Watanabe, H. Takahashi, M. Nakazawa, M. Yamamoto and K. Ogura: Estimation of the latent track size of CR-39 using atomic force microscope, Radiation Measurements (in press).  
A.F. Saad, S.T. Atwa, N. Yasuda and M. Fujii: FT-IR spectroscopy of carbon dioxide in CR-39 and SR-90 track detectors irradiated with ions and gamma-rays at different energies and fluences, Radiation Measurements (in press).  
A.N. Golovchenko, J. Skvarc, N. Yasuda, R. Ilic, S.P. Tretyakova, K. Ogura and T. Murakami: Total charge-changing and partial cross-section measurements in the reaction of 110 MeV/u  $^{12}\text{C}$  with paraffin, Radiation Measurements (in press).\*
- (12P098)  
S. Torii, T. Tamura, N. Tateyama, K. Yoshida, Y. Ouchi, T. Yamagami, Y. Saito, H. Murakami, T. Kobayashi, Y. Komori, K. Kasahara, T. Yuda, and J. Nishimura: The balloon-borne electron telescope with scintillating fibers (BETS), Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 452, 81-93 (2000).
- (12P104)  
H. Yasuda, K. Fujitaka: Responses of TLD-Mg<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>:Tb

and radiophoto-luminescent glass to heavy charged particles and space radiation, *Radiat. Prot. Dosim.*, 87, 115-119 (2000).

- H. Yasuda, K. Fujitaka: Glow curves from beryllium oxide exposed to high-energy heavy ions, *Radiat. Prot. Dosim.*, 87, 203-206 (2000).
- H. Yasuda: Peak 4 instability in LiF:Mg,Ti (TLD-600/700): Comparison for gamma-ray and Fe-ion irradiation, *Radioisotopes*, 49, 260-265 (2000).
- H. Yasuda, and K. Fujitaka,: Non-linearity of high-temperature peak area ratio of <sup>6</sup>LiF:Mg,Ti (TLD-600), *Radiat. Meas.*, 32, 355-360 (2000).
- H. Yasuda, T. Komiyama, G.D. Badhwar, and K. Fujitaka: Effective dose equivalent on the ninth Shuttle-Mir Mission (STS-91), *Radiat. Res.*, 154, 705-713 (2000).
- 保田浩志, 藤高和信, 込山立人: 低軌道宇宙飛行における高 LET 粒子線による脳細胞ヒットの頻度、*保健物理*、35, 177-185 (2000).

(12P108)

- T. Doke, T. Hayashi, J. Kikuchi, S. Nagaoka, T. Sakaguchi, K. Terasawa, and G. D. Badhwar: Application of real time radiation dosimetry using a new silicon LET sensor, *Mutation Research*, 430, 191-202 (1999).
- T. Sakaguchi, T. Doke, N. Hasebe, T. Hayashi, T. Kashiwagi, J. Kikuchi, S. Kono, S. Nakano, T. Takagi, K. Takahashi and S. Takahashi: LET distribution measurements with a new real-time radiation monitoring device-III onboard the Space Shuttle STS-84, *Nucl. Instr. & Meth. A*, 437, 75-87 (1999).
- T. Doke, T. Hayashi, T. Kikuchi, T. Sakaguchi, K. Terasawa, E. Yoshihira, S. Nagaoka, T. Nakano and S. Takahashi: Measurements of LET-distribution, dose equivalent and quality factor with the RRMD-III on the Space Shuttle Missions STS-84, -89 and -91, *Radiat. Meas.* (in press).
- T. Doke, T. Hayashi and T. B. Borak: Comparisons of LET distributions measured in low earth orbit using tissue equivalent proportional counters and the position sensitive Si-detector telescope (RRMD-III), *Radiation Research*, (to be published).\*

(No number)

- T. Miyata, H. Sakamoto, M. Yamamoto, T. Okada, C. Kobayasi, Y. Honda, T. Fujiimoto, W. Takasugi, T. Yokoyama, Y. Kageyama, T. Fukusima, H. Ogawa, and H. Fujiwara M. Muramatsu, A. Kitagawa, T. Murakami, S. Yamada, and Y. Sato: Status of the HIMAC pulsed Penning source, *Rev. Sci. Instrum.*, 71, 972-974 (2000).
- Y. Sato, A. Kitagawa, T. Miyata, H. Sakamoto, S. Yamada: Ion-pumping mechanism in a pulsed Penning Source; application to the production of multiply charged ions, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 450, 231-234 (2000).

プロシーディング等 (Proceedings)

(10D006)

K. Yoshikawa, T. Tomitani, M. Kanazawa, T. Kanai, K. Tamura, Y. Imai, S. Kandatsu, H. Tsujii: Clinical application of autoactivation PET imaging derived from C-12 ion radiotherapy, Proceedings of the Third Symposium on Accelerator and Related Technology for Application, Tokyo, (2000).

(11B211)

S. Fukuda, H. Iida, and S. Hasegawa: Bone metabolism damages by heavy ion irradiation locally to the neck in rats, Proceeding of 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (2000).

S. Hasegawa, S. Fukuda, and H. Iida: Effects of heavy ion particle irradiation on bone metabolism of rats at different ages, Proceeding of 10th International Congress of the International Radiation Protection Association, Hiroshima (2000).

(11B319)

A. Ueno, D.B. Vannais, S. Kraemer, A. Kronenberg, J.R. Roberts, K. Tatsumi, T.K. Hei and C.A. Waldren: The 'Pro-Drug' Ribcys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells, COSPAR-2000 by M. Lenarczyk, No. F2.1-0012. (2000).

(10P009)

佐藤幸夫、山口寛：放医研におけるマイクロビーム施設計画、BEAMS2000、東海大学、103-106 (2000).

(10P018)

福村明史、平岡 武、野田 豊、富谷武浩、竹下美津恵、金井達明、村上 健、蓑原伸一、松藤成弘、二見康之、河野俊之、中村尚司：治療用重粒子線に対する核反応断面積の測定、Japanese Journal of Medical Physics, 20, Suppl. 4, 180-181 (2000).

(10P021)

K. Ogura, M. Asano, N. Yasuda and M. Yoshida: Properties of TNF-1 track etch detector, Proceedings of 4th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP2000), France (2000).

K. Amemiya, H. Takahashi, N. Yasuda, M. Nakagawa, Y. Nakagawa, T. Kageji, M. Nakaichi, T. Hasegawa, H. Shimizu, T. Majima, M. Yamamoto, T. Kobayashi, Y. Sakurai: High resolution alpha-autoradiography for measurement of  $^{10}\text{B}$  distribution in subcellular scale using CR-39 and AFM, Proceedings of Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka (2000).

(10P026)

K. Matsuta, T. Tsubota, M. Mihara, M. Fukuda, T. Minamisono, C. Ha, T. Miyake, M. Sasaki, K. Sato,

K. Minamisono, S. Kaminaka, A. Takemura, T. Sumikama, T. Nagatomo, K. Hashimoto, K. Tanaka, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, S. Koda, T. Nishio, T. Ohtsubo, S. Momota, Y. Nojiri, J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons: Hyperfine interactions of  $^{35}\text{Ar}$  in KBr and its magnetic moment, Proc. of the Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei, KURRI-KR-49, 161-165 (2000).

(10P028)

K. Noda T. Honma, T. Murakami, E. Takada, S. Yamada, T. Fukushima, H. Izumiya, H. Ogawa, Y. Sano, H. Ito, T. Nagafuchi, K. Maeda, T. Furukawa: Commissioning of electron cooler for medical and other application at HIMAC, Proc. 7th EPAC, Vienna, 1259-1261 (2000).

K. Ohtomo, T. Murakami, K. Noda S. Yamada: Simulation of short bunched and accelerated beam by an un-tuned cavity, Proc. 7th EPAC, Vienna, 1540-1542 (2000).

E. Takada, T. Honma, Y. Iwata, K. Kanazawa, A. Kitagawa, M. Kumada, T. Murakami, M. Muramatsu, K. Noda, Y. Sato, M. Suda, M. Torikoshi, S. Yamada, C. Kobayashi, Y. Sano, H. Ogawa: Present status of HIMAC, Proc. 7th EPAC, Vienna, 2557-2559 (2000).

(11P034)

S. Abe, K. Nishimura, H. Satoh, T. Inada, T. Tomida, Y. Futami, T. Kanai, K. Kawachi, T. Tazawa, M. Kakeno: Performance of heavy ion CT system with fluoroscopy detector and range shifter, Jpn. J. Med Phys, 20, Suppl.4, 282-285 (2000).

(12P045)

T. Matsuo, T. Kohno, T. Nakazato, A. Kitagawa and T. Murakami: Ionization of hydrocarbon molecules in 6-MeV/amu bare ion impact, Atomic Collision Research in Japan, 26, 21-23 (2000).

(12P052)

K.H. Tanaka, Y. Yamanoi, T. Murakami, H. Ito, K. Yasuda, J. Murata, R. Muramatsu, Y.J. Tanaka, Y. Hirai, K. Iwiyazaki, Y. Tanaka, Y. Nagasaka, M. Haseno, Y. Okuno, K. Ushie, H. Hara, S. Tsuji, K. Satake, K. Kimura, R. Kubohara, Y. Shibata, F. Kosuge, K. Nakai, H. Ochiishi, S. Kouda, H. Nakamura, S. Morinobu, Y. Sugaya, Y. Ohkuma, and E. Takada: Energy spectra and angular distributions of IMFS produced in 8 GeV proton and 12 GeV proton and  $^{20}\text{Ne}$  induced multifragmentation reactions, Proc. of 9th Int'l Conf. on Nuclear Reaction Mechanisms, Varenna (Italy), Supplemento N.115, 323 (2000).

(12P054)

M. Suda, Y. Futami, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, T. Murakami, K. Noda, M. Shimbo, T. Tomitani, M. Torikoshi, E. Urakabe, K. Hanawa, Y. Iseki, K. Sato, H. Mizuno: Medical application of the



positron emitter beam at HIMAC, EPAC2000, 2554-2556 (2000).

Y. Iseki, Y. Kita, H. Kobayashi, S. Makino, K. Sato, Y. Futami, T. Kanai, M. Kanazawa, S. Kouda, T. Murakami, T. Nishio, M. Shinbo, M. Suda, T. Tomitani, E. Urakabe, H. Mizuno: Positron camera system for heavy-ion radiotherapy at HIMAC, EPAC2000, 2524-2526 (2000).

K. Sato, K. Hanawa, Y. Iseki, S. Sukenobu, Y. Futami, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, T. Murakami, K. Noda, M. Shinbo, M. Suda, T. Tomitani, E. Urakabe: Spot scanning system with RI beam at HIMAC, EPAC2000, 2548-2550 (2000).

(12P056)

S. Gunji, H. Sakurai, F. Tokanai, Y. Higuchi, K. Morimoto, N. Sato, N. Yasuda, and E. Inui: Application of prompt luminescence from an imaging plate for heavy particle detector, 2000 IEEE Nucl. Sci. Symposium (2000).

(12P057)

Y. Ohno, T. Kohno, N. Matsufuji, T. Kanai, S. Sakauchi and S. Tanigawa: Detector system for fan beam heavy ion CT, Proc. the Third Symposium on Accelerator and Related Technology for Application, 115-118 (2000).

(11P084)

T. Dachev, B. Tomov, Y. Matviichuk, P. Dimitrov, J. Lemaire, G. Gregoire, M. Cyamukungu, H. Schmitz, K. Fujitaka, Y. Uchihori, H. Kitamura, G. Reitz, R. Beaujean, V. Petrov, V. Shurshakov, V. Benghin: Calibration results obtained with LIULIN-4 type dosimeters, The 33rd COSAR Scientific assembly, Warsaw (2000).

(11P087)

T. Uesugi, S. Machida, Y. Mori: Experimental study of resonances in a high intensity synchrotron, Proceedings of 7th European particle accelerator conference, 1333 (2000).

M. Tomizawa, Y. Arakaki, S. Machida, Y. Mori, N. Tokuda and T. Yokoi: Design of small-beam loss slow extraction in a high intensity 50-GeV proton synchrotron, Proc. of the 7th European Particle Accelerator Conference, 2276-2278 (2000).

W. Chou, Y. Mori, M. Muto, C. Ohmori, Y. Shirakabe, and A. Takagi: Fast beam chopper with MA cores, Proceedings of 7th European Particle Accelerator Conference, 2468-2470 (2000).

(12P094)

鬼塚昌彦、石川正純、遠藤 暁、高田真志、他：  
放医研カーボンビームのマイクロドジメトリー、  
医学物理 20 巻, 166-169 (2000).

遠藤暁、高田真志、石川正純、中里正治、上原周  
三、山口寛、金井達明、松藤成弘、静岡清、早  
渕尚文、鬼塚昌彦：「ウルトラミニチュア」カ

ウンターを用いた 400MeV/A 炭素ビームのマイ  
クロドジメトリックな線質評価、医学物理に投  
稿中。

(12P095)

A. Yokota, S. Kuboyama, T. Aburaya, T. Suzuki, T. Andou, J. Yamazaki, T. Watanabe, M. Yamauchi, S. Mitsuhashi, Y. Iwata, and T. Murakami: Study of the space radiation effect on the high definition television camera CCD, Proceedings of The 4th International Workshop on Radiation Effects on Semiconductor Devices for Space Application (2000).

(12P097)

N. Yasuda, K. Uchikawa, K. Amemiya, N. Watanabe, H. Takahashi, M. Nakazawa, M. Yamamoto and K. Ogura: Study on the latent track size of CR-39 using atomic force microscope, Proceedings of the First International Symposium on Supercritical Water-cooled Reactors; Design and Technology, Tokyo, (2000).

(12P104)

H. Yasuda, T. Komiyama, G.D. Badhwar, and K. Fujitaka: Organ/tissue doses measured with integrating solid detectors in a low-Earth-orbit space mission, Proc. the 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-10), T-4-2 (2000).

学会及び研究会での口頭発表等  
(Presented at Meetings)

(10C001)\*

中野隆史、鈴木義行、前林勝也、森田新六、辻井博彦：重粒子線治療における腫瘍の局所制御に対する酸素効果の影響、第 59 回日本医学放射線学会総会、横浜、2000.4.

中野隆史：子宮癌の放射線治療における予後・局所制御の免疫組織学的先行指標、放射線影響学会総会、東京、2000.

T. Nakano, Y. Suzuki, T. Ohono, K. Maebayashi, S. Morita, H. Tsujii: Correlation between intratumoral pO<sub>2</sub> and local control in radiation therapy for cervical cancer, ASTRO, Boston, 2000.10.

中野隆史、佐方周防、佐藤弘、前林勝也、佐藤眞一郎、森田新六、辻井博彦：CT 画像による子宮癌の腔内照射治療の最適化システム、第 60 回日本医学放射線学会総会、神戸、2001.4.

鈴木義行、中野隆史、前林勝也、今井礼子、辻井博彦：G-CSF 産生腫瘍と考えられる子宮頸部扁平上皮癌の一例、第 60 回日本医学放射線学会総会、神戸、2001.4.

中野隆史、前林勝也、森田新六、佐藤眞一郎：外陰癌の治療—放射線治療を中心に—、子宮癌研究会、札幌、2000.11.

R. Imai, T. Nakano, M. Suzuki, K. Maebayashi, S. Morita, J. Mizoe, T. Miyamoto, T. Kamada, H. Kato, S. Yamada and H. Tsujii: The phase I&II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix, ICRO, Melbourne, 2001.1.

今井礼子、中野隆史、前林勝也、森田新六、鈴木通也、辻井博彦：重粒子線治療が著効した巨大子宮頸癌の 4 症例、日本放射線腫瘍学会総会、横浜、2000.10.

T. Nakano, Y. Suzuki, T. Ohno, K. Oka: Impact of cell cycle regulation genes on radiation response in cervical cancer, International Meeting of Radiation Biology 2000, Tribandrum (India), 2000.5.

中野隆史、森田新六、古川重夫、金井達明、辻井博彦、箕田健生、佐野秀一：脈絡膜メラノーマの陽子線治療、第 30 回放射線による制癌シンポジウム、日本医学放射線学会生物部会、千葉、2000.7.

中野隆史：放射線治療後の 2 次発癌、第 30 回放射線による制癌シンポジウム、日本医学放射線学会生物部会、千葉、2000.7.

(10C003)

宮本忠昭、石井幸子：ヒト肺癌を用いた照射後のヌードマウス腫瘍の再増殖機構の解析—第 1 報；諸生物学的条件下での細胞生残率曲線との対比—、第 58 回日本癌学会総会、1999.

宮本忠昭、石井幸子：ヒト肺癌を用いた照射後のヌードマウス腫瘍の再増殖機構の解析—第 2 報；低酸素下再増殖細胞および腫瘍の分裂、増

殖動態—、第 59 回日本癌学会総会、2000.

T. Miyamoto & S. Ishi: Radioresistant proliferating clonogenin an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy, Radiotherapy & Oncology 58 (Supplement 1), 391, 2001.

(10C004)\*

See the list of 10C001.

(12C017)

加藤博敏：問題症例検討会；治療を中心に、日本肺癌研究会、東京、2000.6.

加藤博敏、辻井博彦、大藤正雄：低侵襲・根治療法としての放射線治療；進行肝細胞癌に対する炭素イオン線治療、日本癌学会総会、横浜、2000.10.

加藤博敏、大藤正雄、辻井博彦：肝細胞癌の低侵襲性根治的療法としての炭素イオン線治療、日本肝臓学会大会、神戸、2000.10.

平井太、加藤博敏、辻井博彦、大藤正雄：肝細胞癌に対する低侵襲・根治療法としての炭素イオン線治療、千葉医学会例会、千葉、2000.12.

加藤博敏：肝細胞癌の重粒子線治療；低侵襲・根治療法の確立を目指して、(社)日本原子力産業会議放射線利用研究会・医学利用グループ第 6 回定例研究会、東京、2001.3.

(12C018)

K. Kadono, T. Homma, A. Naitoh, T. Matsumura, M. Hagiya, K. Sekizawa, T. Miyamoto: Successful treatment of stage I lung cancer in patients with COPD by heavy ion particle irradiation, European Respiratory Society, Florence, 2000.9.

(11C024)

西村英輝、宮本忠昭、山本直敬、山口蓋、辻井博彦：肺癌重粒子線治療における肺傷害の評価—CT 画像を中心に—第 12 回 JASTRO、横浜、1999.

(10D002)\*

See the list of 10C001.

(10D101)

吉川京燦：シンポジウム「高精度放射線治療の標準化をめぐる技術的諸問題」高次元医用画像診断と新しい治療技術高次元医用画像診断と新しい治療技術、日本放射線腫瘍学会第 13 回学術大会、新潟、2000.11.

今井康則、吉川京燦、田村克己、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、村田啓、佐々木康人：放射線治療後の脳腫瘍再発と radiation necrosis の鑑別について—<sup>11</sup>C-methionine FDG-PET を用いて—、第 40 回日本核医学会総会、神戸、2000.11.

松浦 元、村山秀雄、吉川京燦、田村克己：3 台の PET スキャンによる臨床検査での画像データの一括管理、第 40 回日本核医学会総会、神戸、

2000.11.

(11B110)

高橋昭久、大西健、玉本哲郎、太田一郎、中川仁、古澤佳也、大西武雄：p53status からみた癌重粒子線治療効果、第 39 回医学放射線学会生物部会、横浜、2000.4.

高橋昭久、大西健、太田一郎、玉本哲郎、古澤佳也、大西武雄：重粒子線と温熱併用療法における基礎的研究、第 6 回癌治療増感研究会、徳島、2000.5.

高橋昭久、大西健、玉本哲郎、浅川勇雄、太田一郎、長田陽子、古澤佳也、大西武雄：ヒト舌癌細胞移植マウスにおける放射線・温熱併用による p53 依存性抗腫瘍効果、第 17 回ハイパーサーミア学会、新潟、2000.9.

大西武雄、大西健、高橋昭久、太田一郎、玉本哲郎、浅川勇雄：p53status からみた癌温熱治療効果、第 59 回癌学会、横浜、2000.10.

浅川勇雄、正本哲郎、高橋昭久、大西健、吉村均、大石元、古澤佳也、大西武雄：p53status からみた癌放射線治療効果、第 3 回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2001.2.

高橋昭久、大西健、長田陽子、中川仁、近藤夏子、正本哲郎、浅川勇雄、太田一郎、古澤佳也、大西武雄：放射線と温熱併用による癌治療効果に及ぼす p53 遺伝子の役割、第 3 回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2001.2.

(11B119)

安藤興一：高 LET 放射線照射による腫瘍・正常組織の放射線感受性の差別化の可能性、京都大学原子炉実験所セミナー「21 世紀における放射線治療の展望-荷電粒子線、中性子線の役割は何か」、熊取、2000.2.

安藤興一：重粒子線分割照射に対する腫瘍と正常組織の違い、陽子線照射技術研究会、筑波、2000.3.

野島久美恵、高井伸彦、藤原寛充、小池幸子、安藤興一：HIMAC を利用したマウス脳部分照射法の確立、日医放第 39 回生物部会、横浜、2000.4.\*

扶川武志、山本周平、岡 浩太郎、谷下一夫、小池幸子、安藤興一：炭素線照射による腫瘍の酸素消費率低下、日医放第 39 回生物部会、横浜、2000.4.

高井伸彦、野島久美恵、安藤興一、小池幸子：マウスの移所運動活性に及ぼす重粒子線脳局所照射の影響について、日医放第 39 回生物部会、横浜、2000.4.\*

安藤興一：分割照射効果に関する皮膚と腫瘍との比較、日医放第 39 回生物部会、横浜、2000.4.

小池幸子、安藤興一、大平知佐、野島久美恵、馬嶋秀行、古澤佳也、高井伸彦、藤原寛充、清水わか子、李 玲華、青木瑞穂、物部真奈美、山田 滋、藤 浩、扶川武志：腫瘍増殖抑制にお

ける炭素線分割照射効果、日医放第 39 回生物部会、横浜、2000.4.

安藤興一：放医研の医学系研究について、日本歯科放射線学会九州地方会 2000 年度サマーセミナー、人吉（熊本）、2000.7.

安藤興一：HIMAC 加速器利用による高 LET 放射線生物学の進歩、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

野島久美恵、J.W. Hopewell、高井伸彦、保田隆子、安藤興一：炭素線照射による脊椎神経機能障害、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

李 玲華、山田 滋、安藤興一、M. Durante、辻井博彦：炭素線分割照射によるリンパ球染色体異常、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.\*

物部真奈美、安藤興一、大原 弘：ヒトリンパ球染色体異常における LET と粒子種依存性、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

扶川武志、本間恭二、佐藤武彦、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：腫瘍の移植部位による血管構築と酸素分圧分布の違い、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

大平知佐、安藤興一、小池幸子、荻生俊昭：重粒子線照射されたマウス下肢部に誘導された腫瘍について、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

安藤興一、野島久美恵、大平知佐、小池幸子、李 玲華、古澤佳也、青木瑞穂、山口千鶴、高井伸彦、馬嶋秀行、扶川武志、藤 浩、山田 滋、清水わか子：炭素線分割照射によるマウス腸管クリプト細胞致死効果、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

小池幸子、安藤興一、大平知佐、野島久美恵、古澤佳也、馬嶋秀行、山田 滋、高井伸彦、清水わか子、藤 浩、李 玲華、青木瑞穂、物部真奈美、扶川武志：経時混合 LET 分割照射による腫瘍治療効果、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.

扶川武志、竹松浩二、山本周平、岡 浩太郎、小池幸子、安藤興一、小林弘祐、谷下一夫：腫瘍組織の再酸素化、第 5 回酸素ダイナミクス研究会、東京、2000.9.\*

扶川武志、岡 浩太郎、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：炭素線照射は腫瘍組織酸素消費率の低下を引き起こす、第 59 回日本癌学会総会、横浜、2000.10.\*

本間恭二、扶川武志、佐藤武彦、小池幸子、安藤興一、小林弘祐、谷下一夫：腫瘍内の血管構築と酸素状態、第 59 回日本癌学会総会、横浜、2000.10.\*

K. Ando, S. Koike, C. Oohira, K. Nojima, Y. Furusawa, H. Majima: Therapeutic gain of carbon-ions at intermediate LET, ICRO2001, Melbourne, 2001.2.

(12B127)

扶川武志、山本周平、岡浩太郎、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：炭素線照射後の腫瘍組織酸素消費率変化、第 39 回日本エム・イー学会大会、東京、2000.5.

T. Fukawa, K. Takematsu, S. Yamamoto, K. Oka, S. Koike, K. Ando, H. Kobayashi, K. Tanishita: Tumor oxygenation after carbon-ion radiotherapy, The 28th Annual Meeting of the International Society of Oxygen Transport to Tissue, The Netherlands, 2000.8.

扶川武志、本間恭二、佐藤武彦、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：腫瘍の移植部位による血管構築と酸素分圧分布の違い、第 43 回日本放射線影響学会、東京、2000.8.

扶川武志、竹松浩二、山本周平、岡浩太郎、小池幸子、安藤興一、小林弘祐、谷下一夫：腫瘍組織の再酸素化、第 5 回酸素ダイナミクス研究会、東京、2000.9.\*

扶川武志、岡浩太郎、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：炭素線照射は腫瘍組織酸素消費率の低下を引き起こす、横浜、第 59 回日本癌学会総会、2000.10.\*

本間恭二、扶川武志、佐藤武彦、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：腫瘍内の血管構築と酸素状態、横浜、第 59 回日本癌学会総会、2000.10.\*

扶川武志、本間恭二、佐藤武彦、岡浩太郎、小池幸子、安藤興一、谷下一夫：放射線治療における腫瘍血管および酸素分圧分布の影響、日本機械学会第 13 回バイオエンジニアリング講演会、仙台、2001.1.

#### (12B129)

松井芳文、浅野武秀、剣持敬、小林進、西郷健一、岩崎好太郎、宮内英聡、浦島哲郎、三浦文彦、岩下力、落合武徳：膵嚢胞性疾患の外科治療法および術後膵機能の検討、第 62 回日本臨床外科学会総会、名古屋、2000.11.

松井芳文、浅野武秀、剣持敬、西郷健一、浦島哲郎、落合武徳：放射線感受性における p53 mutation の影響の検討日本癌学会 59 回総会、横浜、2000.10.

松井芳文、浅野武秀、剣持敬、中郡聡夫、神宮和彦、宮内英聡、西郷健一、岩崎好太郎、落合武徳：教室粘液産性腫瘍切除例の臨床学的検討、日本肝胆膵外科関連会議、名古屋、2000.5.

#### (12B130)

埜本勝司、澤秀樹、廣田佐栄子、辛嶋博、伊地智昭浩、入江俊章、浅野章、鈴木日出夫：Therapeutic effects of combined therapy with anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and heavy particle ion irradiation for malignant glioma xenografts, 4th European Association of Neuro-oncology, Denmark, 2000.6.

埜本勝司、澤秀樹、廣田佐栄子、辛嶋博、伊

地智昭浩、入江俊章、浅野章、鈴木日出夫：ヒト悪性グリオーマ脳内移植モデルに対する重粒子線照射と抗 VEGF 中和モノクローナル抗体の併用効果、第 59 回日本脳神経外科学会、福岡、2000.10.

埜本勝司、澤秀樹、廣田佐栄子、辛嶋博、入江俊章、浅野章、鈴木日出夫：ヒト悪性神経膠腫に対する重粒子線照射と抗血管増殖因子抗体併用による集学的治療の基礎学的研究、第 53 回兵庫県医師会記念医学会、神戸、2000.11.

#### (11B201)

松下悟、河野明広、安藤興一、小池幸子、佐藤義子、大谷理一郎、大平知佐：マウス後肢正常組織の晩期障害における炭素線分割照射効果、日本放射線腫瘍学会第 13 同学術大会、新潟、2000.

#### (11B211)

福田俊：微小重力環境と骨代謝、第 12 回日本理学診療医学会シンポジウム、神戸、2000.7.

飯田治三、福田俊、長谷川正午：重粒子線の雄ラット後肢局所照射の骨代謝に及ぼす影響。日本放射線影響学会、東京、2000.8.

長谷川正午、福田俊、飯田治三：重粒子線の骨代謝に対する分割照射の研究、日本放射線影響学会、東京、2000.8.

#### (12B212)

坪内進、河野明弘、松下悟、大原弘：ハムスター膵臓ランゲルハンス島細胞死で見た陽子線、炭素線、ネオン線の効果、日本医学放射線学会第 39 回生物部会学術大会、横浜、2000.4.

#### (11B221)

澤尻昌彦、飯塚正：重粒子線の骨代謝におよぼす影響、日本歯科放射線学会、岐阜、2000.10.

#### (10B223)

野島久美恵、高井伸彦、藤原寛充、小池幸子、安藤興一：HIMAC を利用したマウス脳部分照射法の確立、第 39 回日本医学放射線学会生物部会、横浜、2000.4.\*

高井伸彦、野島久美恵、安藤興一、小池幸子：マウス移所運動活性に及ぼす重粒子線脳局所照射の影響について、第 39 回日本医学放射線学会生物部会、横浜、2000.4.\*

K. Nojima, N. Takai, H. Fujiwara and K. Ando: Apoptosis of brain cells after in vivo and in vitro irradiation with carbon ions, 第 1 回国際宇宙放射線医学研究ワークショップ、アローナ (イタリア)、2000.5.

N. Takai, K. Nojima, K. Ando: Impairments of learning and memory in the ddy mice after brain irradiation with carbon ions, 33 回 COSPAR 科学集会 2000、ワルシャワ (ポーランド)、2000.7.

野島久美恵、J.H. Hopwell、高井伸彦、保田隆子、

- 劉翠華、安藤興一：放医研、オックスフォード大学炭素線照射による頸椎神経機能障害、放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- 高井伸彦、野島久美恵、安藤興一：重粒子線局所照射による空間認知障害の発現と海馬神経細胞との関連、第 23 回日本神経科学会、横浜、2000.9.
- (10B224)  
川瀬淑子、明石真言：放射線被ばく治療薬としての TPO の晩発影響、第 63 回日本血液学会総会、名古屋、2001.4.
- 川瀬淑子、辻井博彦、明石真言：線種の相違によるマウス骨髄性白血病の発生；X線及び重粒子線（炭素線とネオン線）の比較、日本放射線影響学会 42 回大会、広島、1999.9.
- (11B231)  
高橋千太郎、孫学智、N.V. Chandrasekharane、久保田善久、佐藤宏、田場裕一、吉田聡：重粒子照射によるラット脳組織の損傷；組織学的変化、元素組成の変動、および遺伝子の発現第 43 回日本放射線影響学会、東京、2000.9.
- 孫学智、高橋千太郎、福井義浩、久野節二、久保田善久、佐藤宏、井上稔：Three dimensional distribution of neuronal ectopia in mouse brains exposed to radiation in utero、第 43 回日本放射線影響学会、東京、2000.9.
- 孫学智、高橋千太郎、久保田善久、佐藤宏、福井義浩、井上稔：Radiation-induced development of Schwann cells in spinal cords of immature rats、第 105 回日本解剖学会総会、横浜、2000.3.
- (11B232)  
井上 稔、高橋千太郎、早坂 静、村田善晴：重粒子線とエックス線によるラット胎児小脳外顆粒層の細胞死頻度の比較、第 46 回日本宇宙航空環境医学会総会、東京、2000.11.
- (12B235)  
山本浩一、大和谷厚：ラットを用いた放射線宿酔動物モデル、日本放射線技術学会第 43 回近畿部会学術大会、大津市、2000.2.
- 山本浩一、森本智子、橋本剛、山本由美子、武田憲昭、大和谷厚：異味症を指標とした放射線宿酔動物モデルの開発、第 9 回神経行動薬理若手研究者の集い、東京、2000.3.
- 山本浩一、武田憲昭、森本智子、橋本剛、山本由美子、大和谷厚：放射線宿酔動物モデルの確立、第 73 回日本薬理学会年会、横浜、2000.3.
- 山本浩一、大和谷厚：放射線宿酔モデル動物の作成、日本放射線技術学会第 56 回総会学術大会、横浜、2000.4.
- 山本浩一、松永啓史、石塚（森本）智子、橋本剛、山本由美子、大和谷厚：マウスを用いた悪心・嘔吐スクリーニング法の開発、第 98 回日本薬理学会近畿部会、岐阜、2000.10.
- 松永啓史、山本浩一、大和谷厚：マウスを用いた放射線宿酔動物モデル、第 44 回日本放射線技術学会近畿部会学術大会、大阪、2001.1.
- 山本浩一、松永啓史、石塚智子、山本由美子、武田憲昭、大和谷厚：マウスのパイカ行動定量評価法の確立、第 74 回日本薬理学会年会、横浜、2001.3.
- (11B414)  
Y. Okumura, M. Ihara and K. Okaichi: Heat sensitivity of double-stranded DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) activity, 8th International Congress of Hyperthermic Oncology, Kyong-ju (Korea), 2000.4.
- 奥村 寛：重イオン線に対する scid 細胞の RBE、シンポジウム「重イオン線生物学その後」、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- 奥村 寛：重粒子線に対する scid 細胞の熱による増感効果、シンポジウム「作用機序に基づく増感法」；第 3 回国際癌治療増感研究会シンポジウム、奈良、2001.2.
- 岡市協生、森田直子、白井文、奥村寛：低線量放射線による p53 のリン酸化、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- 奥村寛、竹下哲史、森田直子、井原誠、岡市協生：scid 細胞の重粒子線に対する熱による増感効果、日本ハイパーサーミア学会第 11 回大会、新潟、2000.9.
- (12B419)  
高倉かほる、李玲華、川口幸作、毛利真由美、青木瑞穂、後藤英介、古澤佳也：重粒子線による細胞致死と DNA 損傷に関する研究、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- 後藤英介、毛利真由美、古澤佳也、青木瑞穂、高倉かほる：染色体損傷・修復にみる重粒子線と X 線の照射効果の比較、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- (10B424)  
草野陽介、伊藤敦、中野久子、古澤佳也、篠原邦夫：重粒子線の細胞に対する作用における OH ラジカルの関与、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.9.
- (10B426)  
江口清美、村上正弘、金井達明：細胞周期チェックポイントに対する重粒子線の効果、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.
- (11B431)  
K. Takeshita, H. Majima and T. Ozawa: Oxidative stress caused by heavy ion beam - LET (linear energy transfer)-dependence, Oxygen Club of California 2000 World Congress, Santa Barbara (U.S.A.), 2000.3.

- K. Takeshita, H. Majima and T. Ozawa: Liver injury and oxidative stress caused by heavy ion beam - LET (linear energy transfer)-dependence, 10th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research (SFRR2000), Kyoto, 2000.10.
- K. Takeshita, H. Majima and T. Ozawa: In vivo ESR study of LET (linear energy transfer)-dependent oxidative stress caused by heavy ion beams, International Symposium on In Vivo ESR Spectroscopy in Conjunction with 5th Conference on In Vivo ESR, Fukuoka, 2000.10.
- (11B435)  
長谷川正俊、新部英男、三橋紀夫、早川和重、今井礼子、桜井英幸、前林勝也、中野隆史：重粒子線誘発アポトーシスの p53 依存性に関する実験的検討、第 59 回日本癌学会総会 (ミニシンポジウム)、横浜、2000.10.
- (11B438)  
江頭明典、愿山 郁、藏 忍、勝木元也、真木寿治、関口睦夫、續 輝久：MTH1 遺伝子欠損マウスにおける突然変異と発癌の解析、日本癌学会総会、東京、2000.10.
- T. Tsuzuki, A. Egashira et al.: Analysis of MTH1 gene function in mice with targeted mutagenesis, Symposium on Stress Science in Nagasaki; Aging and Carcinogenesis, Nagasaki, 2000.11.
- T. Tsuzuki, A. Egashira et al.: Spontaneous mutation and tumorigenesis in mice with targeted disruption of MTH1 gene, Gordon Research Conferences: Radiation Oncology, Ventura (U.S.A.), 2001.1.
- A. Egashira, K. Yamauchi, S. Kura et al.: Spontaneous mutation and tumorigenesis in mice with targeted disruption of MTH1 gene, American Association of Cancer Research 92nd Annual Meeting, New Orleans (U.S.A.), 2001.3.
- (12B441)  
M. Shimura, and Y. Ishizaka: Genomic instability by Vpr, an accessory gene of immunodeficiency virus; Implication as a causative factor of AIDS-related tumors, 5th world Congress on Advances in Oncology, Greece, 2000.10.
- 志村まり、石坂幸人：HIV アクセサリー遺伝子 VPR の細胞間トランス作用、第 23 回日本分子生物学会年会、神戸、2000.12.
- 小谷秀示、田中弘文、志村まり、安田秀世、石坂幸人：HIV-1/Vpr による M 期特異的阻害機構と染色体不安定性の検討、第 23 回日本分子生物学会年会、神戸、2000.
- (10B514)  
T. Watanabe, T. Kato, K. Sakurada, I. Wakabayashi, M. Hachlya, and M. Akashi: Effects of heavy-ion beams on sperm morphology and motility in mice, Cong. Anom., 1999.
- T. Kato, T. Watanabe, K. Sakurada, I. Wakabayashi, M. Hachiya, and M. Akashi: Mutagenic effects of heavy-ion beams on spermatogenesis in mice, Cong. Anom., 1999.
- 加藤智也、渡辺敏明、若林一郎：医療用重粒子加速器 HIMAC を用いた重粒子線照射の哺乳類生殖生理機能に与える影響、第 24 回医学部・工学部交流セミナー、米沢、1999.12.
- (11B602)  
田中越郎、吉岡公一郎、笠原啓史、八反尚一郎、石過孝文、杉尾芳紀、佐藤江利子、篠崎芳郎、古澤佳也、半田俊之介、中澤博江、盛英三：重粒子線を用いた非観血的局所心筋除神経、第 20 回瀬戸内ワークショップ、倉敷市、2000.2.
- 田中越郎、吉岡公一郎、篠崎芳郎、笠原啓史、八反尚一郎、石過孝文、杉尾芳紀、佐藤江利子、石井正紀、藤倉寿則、古澤佳也、中澤博江、盛英三：重粒子線を用いた非観血的局所心筋除神経、第 77 回日本生理学会大会、横浜市、2000.3.
- E. Tanaka, K. Yoshioka, H. Fujikura, H. Kasahara, N. Hattann, Y. Sugio, E. Sato, T. Sekka, M. Ishii, Y. Shinozaki, H. Maezawa, Y. Furusawa: Local denervation without massive myocardial damage produced by accelerated heavy ion irradiation as a possible anti-arrhythmic therapy, 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, New Orleans (U.S.A.), 2000.11.
- 藤倉寿則、田中越郎、吉岡公一郎、笠原啓史、杉尾芳紀、篠崎芳郎、古澤佳也、中澤博江、半田俊之介、盛英三：重粒子線照射を用いた局所心筋除神経、第 11 回日本病態生理学会大会、福岡市、2001.1.
- (11B614)  
大平 学、島田 英昭、清水 孝徳、岡住 慎一、松原 久裕、鍋谷 圭宏、落合武徳、山田 滋、日和佐 隆樹：食道癌に対する p53 遺伝子治療と重粒子線・放射線照射の併用療法の基礎的検討、千葉大学第 2 外科例会、千葉、2000.12.
- (11B615)  
李玲華、山田滋、安藤興一、M. Durante、辻井博彦：炭素線分割照射によるリンパ球染色体異常、日本放射線影響学会第 43 回大会、東京、2000.8.\*
- (11B619)\*  
See the list of 10C001.
- (11B620)  
久山順平、太田正志、内田佳孝、宇野隆、安田茂雄、伊東久夫、斉藤正好、安藤興一：X 線及び重粒子の In vivo 照射時のマウス脾臓 T リンパ球での hprt 遺伝子の損傷、第 59 回日本医学放射線学会総会、2000.4.
- (12B621)  
香川一史、村上昌雄、菱川良夫・他：兵庫県立粒子線治療センター(仮称)の開設準備状況、日本頭頸部腫瘍学会、東京、2000.6.

- 香川一史、村上昌雄、菱川良夫・他：冠動脈ステント内再狭窄に対する血管内小線源治療の可能性、日本放射線腫瘍学会、新潟、2000.11.
- 村上昌雄、香川一史、菱川良夫・他：兵庫県立粒子線治療センター(仮称)の整備状況、日本放射線腫瘍学会、新潟、2000.11.
- 佐々木良平、白川利朗、後藤章暢・他：前立腺癌に対する p53 遺伝子治療・放射線併用療法の検討-放射線耐性細胞株における放射線治療効果の増強とその分子機構の解析、日本放射線腫瘍学会、新潟、2000.11.
- 西村英輝、宮本忠昭、山本直敬、他：肺腫瘍に対する短期 4 門加速多分割照射の検討、日本放射線腫瘍学会、新潟、2000.11.
- K. Kagawa, T. Satoh, T. Inoue et al.: 3D conformal tangential radiotherapy of the pendulous breast with a prone position breast board, RSNA 86th scientific assembly and annual meeting, Chicago, 2000.11.
- R. Sasaki, T. Shirakawa, A. Gotoh et al.: The adenoviral p53 gene therapy enhanced the efficacy of radiotherapy in radioresistant prostate cancer cells, ASTRO 42nd annual meeting, Boston, 2000.10.
- 香川一史、村上昌雄、菱川良夫・他：兵庫県の粒子線治療装置の生物測定スケジュール、平成 12 年度厚生省がん研究助成金「荷電粒子線を用いたがん治療の臨床応用に関する研究」荻野班第 1 回班会議、東京、2000.6.
- 村上昌雄、香川一史、菱川良夫・他：兵庫県立粒子線治療センター(仮称)での診療、平成 12 年度厚生省がん研究助成金「荷電粒子線を用いたがん治療の臨床応用に関する研究」荻野班第 1 回班会議、東京、2000.6.
- 香川一史、村上昌雄、菱川良夫・他：生物測定の進捗状況、平成 12 年度厚生省がん研究助成金「荷電粒子線を用いたがん治療の臨床応用に関する研究」荻野班第 2 回班会議、東京、2000.11.
- 香川一史、村上昌雄、菱川良夫・他：生物試験班長報告、兵庫県立粒子線医療センター(仮称)第 1 回前臨床試験部会、千葉、2001.3.
- (10P009)  
佐藤幸夫：放医研におけるマイクロビーム施設計画、日本放射線影響学会第 43 大会、明治大学、2000.8.
- (10P014)  
高林雄一、伊藤高臣、東俊行、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村上健：相対論的重イオンビームによるコンボイ電子生成；入射イオン電荷数依存性、日本物理学会第 55 回年次大会、新潟、2000.9.
- (10P015)  
T. Tomitani, M. Kanazawa et al.: Application of  $^{11}\text{C}$  beam to the verification of heavy ion treatment planning, Pacificchem2000, Honolulu (U.S.A.), 2000.12.
- M. Kanazawa, T. Tomitani et al.: Irradiation system with RI beam for cancer therapy, Pacificchem2000, Honolulu (U.S.A.), 2000.12.
- (10P018)  
福村明史、平岡 武、野田 豊、富谷武浩、竹下美津恵、金井達明、村上 健、蓑原伸一、松藤成弘、二見康之、河野俊之、中村尚司：治療用重粒子線に対する核反応断面積の測定、第 80 回日本医学物理学会学術大会、東京、2000.9.
- (10P020)  
N. Tagawa, K. Ohta, A. Minagawa, T. Moriya and S. Minohara: Parametric estimation of 2-d motion field on ultrasonic images using spatially smoothed regression model and respiration, IEEE International Ultrasonic Symposium; No.PC-3, 2000.10.
- K. Ohta, S. Komoto, A. Minagawa, N. Tagawa, T. Moriya and S. Minohara: Estimation of 3-D velocity field on ultrasonic images using spatially smoothed regression model and respiratory signal, 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, 2000.5.
- 北澤拓弥、太田和志、田川憲男、皆川明洋、守屋正、蓑原伸一：パラメータ決定機能を有するカルマンフィルタを用いた超音波画像からの臓器変位の推定、電子情報通信学会・システムソサイエティ大会、2000.9.
- 太田和志、皆川明洋、田川憲男、守屋正、蓑原伸一：階層化された時空間動きモデルに基づく超音波画像からの臓器変位の推定、電子情報通信学会技術報告、医用画像研究会、2000.9.
- 太田和志、皆川明洋、田川憲男、守屋正、蓑原伸一：超音波画像と時空間動きモデルを用いた生体内部の動き解析、電子情報通信学会技術報告；パターン認識とメディア理解研究会、2001.3.
- (10P021)  
K. Ogura, M. Asano, N. Yasuda and M. Yoshida: Properties of TNF-1 track etch detector, 4th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP2000), France, 2000.9.
- K. Amemiya, H. Takahashi, N. Yasuda, M. Nakagawa, Y. Nakagawa, T. Kageji, M. Nakaichi, T. Hasegawa, H. Shimizu, T. Majima, M. Yamamoto, T. Kobayashi, Y. Sakurai: High resolution alpha-autoradiography for measurement of  $^{10}\text{B}$  distribution in subcellular scale using CR-39 and AFM, Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Osaka, 2000.10.
- (10P026)  
松多建策：軽い鏡映核の核モーメント、研究会「低エネルギー短寿命核ビームの科学」、KEK 田無、2000.3.
- 松多健策、坪田隆之、河忠久、三宅徹、佐々木誠、佐藤和則、南園啓、上中進太郎、竹村淳、炭竈

聡之、長友傑、橋本和良、田中鐘信、福田光順、三原基嗣、南園忠則、大坪隆、百田佐多生、野尻洋一、北川敦志、取越正巳、金沢光隆、江田茂、西尾禎治、須田充、J.R. Alonso、G.F. Krebs、T.J.M. Symons：入射核破碎過程における<sup>35</sup>Arの核スピン偏極機構と核モーメント、日本物理学会 2000 春の分科会、近畿大学、2000.3.

松多健策、大西崇、佐藤和則、南園啓、河忠久、佐々木誠、山口貴之、三宅徹、田中鐘信、炭竈聡之、三原基嗣、福田光順、小川洋子、南園忠則、赤井久純、北川敦志、取越正巳、金沢光隆、西尾禎治、江田茂、大坪隆、百田佐多生、野尻洋一、S.S. Hana、J.R. Alonso、G.F. Krebs、T. James、M. Symons：<sup>27</sup>SiのAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>中超微細相互作用とQモーメント、平成12年度KUR専門研究会「放射線および原子核をプローブとした物性研究」、京都大学原子炉実験所、2000.12.

(10P028)

野田耕司：HIMACにおける電子ビーム冷却法を用いた高品質ビームの生成、67回電気化学会大会、名大、2000.

(10P032)

東俊行、伊藤高臣、高林雄一、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村上健：相対論的多価イオンの干渉性共鳴励起；H-likeイオン基底状態からn=3準位への励起、原子衝突研究協会第25回研究会、岡崎、2000.8.

伊藤高臣、高林雄一、東俊行、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村上健：干渉性共鳴励起の観測による高分解原子分光の可能性、原子衝突研究協会第25回研究会、岡崎、2000.8.

東俊行、伊藤高臣、高林雄一、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村上健：相対論的多価イオンの干渉性共鳴励起I；H-likeイオンの基底状態からn=3準位への励起、日本物理学会第55回年次大会、新潟、2000.9.

伊藤高臣、高林雄一、東俊行、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村上健：相対論的多価イオンの干渉性共鳴励起II；高分解能原子分光の可能性、日本物理学会 第55回年次大会、新潟、2000.9.

(11P034)

K. Nishimura, S. Abe, H. Satoh, T. Inada, Y. Futami, T. Kanai, K. Kawachi, S. Tazawa, M. Kakeno: Heavy ion CT based on reconstructed from range shift distribution measured by 2D detection system, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Chicago, 2000.7.

S. Abe, K. Nishimura, H. Satoh, T. Inada, T. Tomida, Y. Futami, T. Kanai, K. Kawachi, S. Tazawa, M. Kakeno: Spatial and density resolutions in heavy ion CT based on reconstruction from residual range distribution, 6th International Congress of Radiation Oncology, Melbourne, 2001.1.

(11P038)

A. Minegishi, I. Hiraide, S. Takagi, C. Amano, T. Muirakami, T. Kanai, Y. Furusawa: Two main radicals formed in deuterated L-alanine by heavy ion beam irradiation; Influence of irradiation temperature to radical formation, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies PACIFICHEM 2000, Honolulu (Hawaii), 2000.12.

峯岸安津子、平出功、高木伸司、天野力、村上健、金井達明、古澤佳也：アラニンラジカル生成G値の照射温度上昇(77-330K)に伴う増加と生成ラジカルの同定；L- $\alpha$ -アラニンの重粒子線照射(<sup>12</sup>C-290MeV/u)、第37回理工学における同位元素研究発表会、東京、2000.7.

平出功、峯岸安津子、高木伸司、天野力、杉谷嘉則、村上健、金井達明、古澤佳也：重水素化L- $\alpha$ -アラニンの重粒子線照射効果--ラジカル生成G値の照射温度依存性--、第43回放射線化学討論会、和光、2000.10.

平出功、峯岸安津子、高木伸司、天野力、杉谷嘉則、村上健、金井達明、古澤佳也：重粒子線照射した重水素化L-アラニンにおけるLET効果、日本化学会第79春季年会、神戸、2001.3.

(10P043)

M. Ogawa: Charge state dependence of energy loss of 6 MeV/u iron ions in helium discharge plasma, 3rd Int. ITP-TWAC Workshop <Beam-Plasma Interaction>, Moscow (Russia), 2000.5.

M. Ogawa, Y. Nakajima, J. Hasegawa, K. Nishigori, M. Kojima, K. Sakai, S. Fukata, H. Fukuda, M. Nakajima, Y. Oguri and K. Horioka: Energy loss of 6 MeV/u iron ions in partially ionized helium plasma, 13th Int. Conf. on High-Power Particle Beams, Nagaoka, 2000.6.

M. Ogawa: Stopping power of heavy ions in hot dense plasmas; XXXV Zakopane School of Physics; International Conference on Nuclear Physics, Zakopane (Poland), 2000.9.

坂井孝司、中島靖紀、長谷川純、福田一志、吉田昌弘、錦織健太郎、小島桃子、小栗慶之、小川雅生：ZピンチHeプラズマターゲットとFeイオンビームを用いた相互作用実験II、日本物理学会、関西大学、2000.3.

坂井孝司、横谷昇、長谷川純、深田晋平、小島桃子、三友敏也、吉田昌弘、小川雅生：Heプラズマ中における高速Feイオンのエネルギー損失、日本物理学会、中央大学、2001.3.

(12P048)

内堀幸夫、他：チェレンコフ光を利用した重粒子検出器の開発(V)、日本物理学会平成12年年会、新潟大学、2000.9.

内堀幸夫、他：チェレンコフ光を利用した重粒子検出器の開発(IV)、日本物理学会平成12年春季分科会、近畿大学、2000.



(12P052)

T. Murakami, for KEK-PS E337/E393 and HIMAC P052 Collaboration: Comparative study of target multifragmentation induced by 12-GeV proton and 12-GeV  $^{20}\text{Ne}$ , 7th International Conference on Nucleus Nucleus Collisions (NN2000), Strasbourg (France), 2000.6.

(10P055)

Y. Iwata, T. Murakami, T. Nakamura, H. Sato, H. Iwase, M. Sasaki, H. Yashima, T. Shiomi, N. Nakao, T. Kurosawa, L. Heilbronn, R. Ronningen, K. Ieki, Y. Tozawa: Double differential cross sections for the production of secondary neutrons from heavy ion reactions at energy  $E/A = 290 - 600$  MeV, 2001 International Workshop on Secondary Particle Production from Heavy Ion Interactions, Lawrence Berkeley National Laboratory, 2001.3.

杜澤優一、岩田佳之、村上健、中村尚司、佐藤寿樹、岩瀬広、佐々木道也、八島浩、潮見大志、家城和夫、L. Heilbronn、R. Ronningen: 重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定、日本物理学会第56回年次大会、中央大学多摩校舎、2001.3.

(12P056)

郡司修一、他: イメージングプレートからの即時発光の利用、日本物理学会秋期年会、新潟大学、2000.9.

(10P064)

佐々木道也他: HIMACにおける高エネルギー中性子遮蔽実験、日本原子力学会春の年会、愛媛、2001.

M. Sasaki et al.: Development of self-TOF neutron detector and its application to concrete and iron shielding experiments, International Workshop on Neutron Field Spectrometry in Science; Technology and Radiation Protection, Pisa (Italy), 2000.6.

(10P065)

T.B. Borak, S. Rademacher, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn and J. Miller: The response of a spherical TEPC to  $^{56}\text{Fe}$  particles at 400, 600 and 1000 MeV per nucleon, International Symposium on Space Radiation Research, Arona (Italy), 2000.

T.B. Borak B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn and J. Miller: The response of a spherical TEPC to  $^{56}\text{Fe}$  particles at 400, 600 and 1000 MeV per nucleon, Workshop on Radiation Measurements for the International Space Station, Louvain-La Neuve (Belgium), 2000.

(10P066)

高島健、柏木利介、奥野祥二、日比野欣也、吉田健二、田中保三、横田護、内堀幸夫、北村尚: 高エネルギー分解能を持った人工ダイヤモンド放射線検出器の開発(VII)、日本物理学会、関西

大学、2000.3.

横田護、柏木利介、奥野祥二、日比野欣也、吉田健二、田中保三、内堀幸夫、北村尚、高島健: 高エネルギー分解能を持った人工ダイヤモンド放射線検出器の開発(VIII)、日本物理学会、新潟大学、2000.

高島健: 高エネルギー荷電粒子観測~これからの10年で目指すもの~、磁気圏電離圏シンポジウム、宇宙科学研究所、2000.12.

柏木利介: ダイヤモンド検出器と宇宙線観測への応用、第11回高温エレクトロニクス研究会、宇宙科学研究所、2001.2.

(10P067)

H. Takahashi, K. Yokoi, K. Yano, D. Fukuda, M. Nakazawa, K. Hasegawa: A new multi-grid type MSGC, Imaging 2000, Stockholm (Sweden), 2000.6.

H. Takahashi, K. Yokoi, K. Mori, D. Fukuda, M. Nakazawa, K. Hasegawa: Development of a multi-grid type Microstrip Gas Chamber, IEEE Nuclear Science Symposium, Lyon (France), 2000.10.

(11P075)

竹村春礼、長谷部信行、柴田徹、柏木利介、内堀幸夫、高島健、小林正規、喜屋武篤史、奥平修、藤村岳、武藤信雄、山下直之: 高速重イオンによる大面積シリコン検出器の基礎特性、日本物理学会第55回年次大会、新潟、2000.9.

武藤信雄、長谷部信行、柴田徹、宮地孝、内堀幸夫、小林正規、奥平修、竹村春礼、藤村岳、山下直之: 重粒子検出用大面積シリコン検出器の開発、STE研-高エネルギー宇宙粒子線研究会Ⅲ、名古屋、2001.1.

(11P077)

八島浩、杉田裕、中村尚司、潮見大志、上養義朋、伊藤祥子、福村明史: Projectile dependency of radioactivity of spallation products induced in copper、核データ研究会、東海、2000.11.

H. Sugita, H. Yashima, Y. Uwamino, S. Ito, T. Shiomi, T. Nakamura and A. Fukumura: Projectile dependency of radioactivity of spallation products induced in C, Al, Cu, Fe, Cr, Ni and Pb, 8th International Symposium on Radiation Physics, Prague, 2000.6.

(11P088)

鈴木健、他: 原子核・原子核衝突における閾値以下でのK中間子発生機構に関する研究、第55回日本物理学会年会、新潟大学、2000.9.

(12P090)

吉田勝一、山中京一、水野恒史、大杉節、釜江常好、村上健、山村和久: 次世代 $\gamma$ 線衛星Glast用トラック部部の重イオン照射実験I、日本物理学会年会、新潟、2000.9.

水野恒史、平山昌治、山中京一、吉田勝一、深沢

泰司、大杉節、釜江常好、村上健：次世代 $\gamma$ 線衛星Glast用トラック部の高イオン照射実験II、日本物理学会年会、新潟、2000.9.

(12P094)

鬼塚昌彦、石川正純、遠藤 暁、高田真志、他：放医研カーボンビームのマイクロドジメトリー、第80回日本医学物理学会、東京、2000.9.

(12P096)

久下謙一、青木直和、長谷川朗、安田仲宏：カラー写真を用いた重粒子線飛跡のカラー化表示による検出、第37回理工学における同位元素研究発表会、東京、2000.7.

K. Kuge, N. Yasuda, H. Kumagai, K. Nakazawa, T. Kobayashi, N. Aoki and A. Hasegawa: Detection of coloured tracks of heavy ion particles using photographic colour film, 20th International Conference on Nuclear Tracks in solids, Portoroz, 2000.8.

安田仲宏：原子核乾板の素粒子／原子核／宇宙線物理学における利用、日本写真学会感光材料研究会「感光材料・IPと放射線—放射線の影響とその測定」、東京、2000.9.

(12P097)

N. Yasuda, K. Uchikawa, K. Amemiya, N. Watanabe, H. Takahashi, M. Nakazawa, M. Yamamoto and K. Ogura: Estimation of the latent track size of CR-39 using atomic force microscope, 20th International Conference on Nuclear Track in Solids, Slovenia, 2000.9.

N. Yasuda, K. Uchikawa, K. Amemiya, N. Watanabe, H. Takahashi, M. Nakazawa, M. Yamamoto and K. Ogura: Study on the latent track size of CR-39 using atomic force microscope, Proceedings of the First International Symposium on Supercritical Water-Cooled Reactors; Design and Technology, Tokyo, 2000.11.

(12P098)

田村忠久、他：シンチファイバー読み出しシステムの開発II；(VLSIによる64chマルチアノードPMTの読み出し)、日本物理学会第55回年次大会、新潟、2000.9.

T. Tamura: High energy electron and gamma-ray observation on JEM/ISS, 基研研究会「高エネルギー宇宙物理の展望」、京都、2000.11.

(12P104)

H. Yasuda, T. Komiyama, G.D. Badhwar and K. Fujitaka: Organ/tissue doses measured with integrating solid detectors in a low-Earth-orbit space mission, The 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-10), Hiroshima, 2000.5.

H. Yasuda, M. Suzuki, K. Ando and K. Fujitaka: Simulation of the low-Earth-orbit dose rates using

secondary radiations from HZE particles in NIRS-HIMAC, The 11th Annual Space Radiation Health Investigators' Workshop, Arona, 2000.5.

H. Yasuda, T. Komiyama, and K. Fujitaka: Probability of hippocampus cell hits by high-LET space radiation in a low-Earth-orbit mission (STS-91), The 11th Annual Space Radiation Health Investigators' Workshop, Arona, 2000.5.

保田浩志、佐藤清香、中村尚司、藤高和信：重荷電粒子線混在場における積算型固体線量計を利用した線質評価、第37回理工学における同意元素研究発表会、東京、2000.7.

H. Yasuda, K. Kogure, and K. Fujitaka: Solid-state integrating detectors as an indicator of biological doses from HZE particles, COSPAR 33rd Scientific Assembly, Warsaw, 2000.7.

H. Yasuda, T. Komiyama, and K. Fujitaka: Probability of cell hits by high-LET particles in selected organs and tissues at the ISS orbit, COSPAR 33rd Scientific Assembly, Warsaw, 2000.7.

(12P105)

T. Miyachi et al.: Development of hydrophones for detecting high-energy reactions in water, IEEE Nuclear Science Symposium 2000, Lyon, 2000.10.

(12P105)

樋口正人、日出富士雄、今野収、松山正佳、小山田正幸、渡辺勝美、石渡光正、中村一郎、手塚千幹、長谷部信行、岬暁夫、増村考洋、宮地孝、菊池柳三郎、田沢雄二、後藤繁文、佐藤正典：音響素子による電磁シャワーの測定、日本物理学会第55回年次大会、2000.9.

その他 (Books, Theses, Others)

(12C017)

加藤博敏、大藤正雄：プラクティカル内科シリーズ9、肝硬変・肝細胞癌重粒子線治療、南江堂、146-152頁 (2000).

加藤博敏：重粒子線治療の基礎と臨床；ECHO による診断-肝細胞癌の重粒子線治療と超音波診断-、医療科学社、110-113頁 (2000).

(12C019)

溝江純悦、辻井博彦：重粒子線治療の立場から、癌の臨床、46、204-207頁 (2000).

溝江純悦、辻井博彦：炭素イオンによる悪性腫瘍治療、JOHNS, 17、85-88頁 (2001).

(11C024)

宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、辻井博彦、山口蓋：肺癌の重粒子線治療、日本外科学会雑誌、100、729-734 (1999).

(10D007)

古賀雅久：MRS/MRI による診断-臨床における利用、重粒子線治療の基礎と臨床、医療科学社、118-120頁 (2000).

(10D101)

吉川京燦、他：モダリティーから見た癌診断-PET による診断；21世紀のがん治療、重粒子線治療の基礎と臨床；辻井博彦編、医療科学社 (2000).

(10B002)

Y. Furusawa, M. Aoki, T. Kanai, et al.: A method to estimate cell killing induced by heavy ions as a function of ion species and LETs, Exploring Future Research Strategies in Space Radiation Sciences, Iryokagakisha, pp.104-109 (2000).

(11B110)

高橋昭久、大西健、大西武雄：重粒子と温熱併用療法における p53 遺伝子の意義、重粒子線治療の基礎と臨床；辻井博彦編、医療科学社、76-79頁 (2000).

(11B119)

安藤興一：重粒子線の酸素効果と腫瘍再酸素化、がんの臨床 46 (3)、184-187頁 (2000).

阿部由直、阿保 満、安藤興一：炭素線分割照射の正常組織に与える影響正常組織に与える影響、がんの臨床 46 (3)、188-191頁 (2000).

(11B119)

安藤興一：重粒子線の生物効果、平成 11 年度応用加速器および関連技術定例研究会資料第一巻 (ISSN 1345-5095) (2000).

(11B414)

奥村 寛、島崎達也、井原 誠、竹下哲史、岡市協生：高 LET 放射線に対する DNA-PK 依存の致死傷害回復、長崎医学会雑誌 75(特集号)、249-250頁 (2000).

岡市協生、池田恵、竹下哲史、奥村寛：低濃度の wortmannin による放射線感受性の修飾、広島医学 53 (3)、203-204頁 (2000).

(11B419)

田内 広、白石貴博、松浦伸也、澤田純子、加藤千景、笠井 (江口) 清美、古澤佳也、安藤興一、小松賢志：突然変異高感度検出系を用いた高 LET 放射線影響のスペクトル解析、長崎医学会雑誌、75、134-136頁 (2000).

(11B438)

江頭明典、山内一己、續 輝久：MTH1 による突然変異抑制、蛋白質核酸酵素増刊号「DNA 修復ネットワークとその破綻の分子機構；安井明、花岡文雄、田中亀代次編」(印刷中)。

(12B440)

坪井康次、土田幸弘、能勢忠男、安藤興一：神経膠芽腫の重粒子感受性、「重粒子線治療の基礎と臨床」、医療科学社、69-75頁 (2000).

坪井康次、秋根康之、能勢忠男：陽子線治療 「定位的放射線療法」、脳神経外科 advanced practice 1 高倉公朋編、メジカルビュー社、146-153頁 (2000).

(12B441)

M. Shimura, and Y. Ishizaka: Inhibition by quercetin of micronuclei formation via Vpr, an accessory gene of HIV, Recent Research Developments in Cancer (in press).

石坂幸人、志村まり：HIV アクセサリー遺伝子 Vpr の基礎と新規抗エイズ療法、医療、54、110-118 (2000).

石坂幸人、志村まり：非ウイルス性ベクターシステムの構築、技術予測レポート、157-165頁、日本ビジネスレポート社 (2000).

(11B516)

小谷英治、古澤壽治、杉村順夫、一田昌利、藤堂 剛、池永満生、長岡俊治、益川充代、馬嶋秀行、野島久美恵：カイコを用いた宇宙環境評価に関する地上研究 - 放射線被曝休眠卵による皮膚体細胞突然変異の検出、京都工芸繊維大学地域共同センター成果報告、9、7-12頁 (2000).

小谷英治、古澤壽治、杉村順夫、一田昌利、長岡俊治、池永満生、藤堂剛、益川充代ら：カイコ突然変異検出法による放射線影響解析、宇宙生物科学、14、176-177頁 (2000).

(12B517)

M. Durante: Italian Space Radiobiology Program; influence of the shielding on the biological effects of heavy ions, Exploring Future Research Strategies in Space Radiation Sciences, Iryokagakusha, pp.79-85 (2000).

(11B620)

久山順平、内田佳孝、宇野隆、安田茂雄、伊東久夫、斉藤正好、安藤興一：X線および重粒子の In vivo 照射時のマウス脾臓T細胞での hprt 遺伝子の損傷の検出、映像情報 Medical、32、756-758 頁 (2000)。

(12B621)

香川一史、村上昌雄、菱川良夫、他：粒子線治療60年の歴史の向こうに、日本放射線腫瘍学会誌、12、205-220 (2000)。

(10P005)

T. Kanai: Heavy-Ion Radiotherapy, Atomic and Molecular Data and Their Applications, American Institute of Physics (2000).

(10P009)

佐藤幸夫：高LET効果とRBE、放射線科学 43、No.7、205-211 頁 (2000)。

大澤大輔：イオン衝撃による水分子からの二次電子放出(上)、放射線科学 43、302-305 頁 (2000)。

大澤大輔：イオン衝撃による水分子からの二次電子放出(下)、放射線科学 43、348-354 頁 (2000)。

(10P017)

T. Hiraoka, and H. Bichsel: Stopping power and range tables for carbon, nitrogen, neon, silicon and argon ions in various dosimetric materials, Med. Standard dose, Vol. 5, Supple. 1, (2000).

平岡 武：速中性子線量の絶対測定、医用標準線量、5巻、1号、11-20 (2000)。

平岡 武：ファントム材料の基礎データ(4) 阻止能及び制限付阻止能、医用標準線量、第5巻、1号、33-63 (2000)。

(10P018)

Fukumura: Study on dosimetry for therapeutic carbon beams, Med. Phys. 27 (3), 625, (2000).

(10P020)

太田和志：超音波画像と時空間動きモデルを用いた生体内部の動き解析、東京都立大学大学院工学研究科電気工学専攻修士論文 (2001)。

蓑原伸一：粒子線の呼吸同期照射、癌の臨床、47(1)、55-59 頁 (2001)。

(10P028)

取越正巳：医用重粒子加速器(HIMAC)における重イオンビームイメージング、応用物理 第69巻、

387-393 頁 (2000)。

(10P033)

E. Yoshihira, T. Doke, K. Hara T. Hayashi, J. Kikuchi, S. Kono, T. Sakaguchi, K. Takahashi, C. Tanihata and T. Murakami: Omni-directional silicon detector telescope for measurement of LET distribution in space Technical Report N0'2000-21, ADVANCED RESEARCH INSTITUTE For Science and Engineering WASEDA UNIVERSITY (2000).

(12P060)

松藤成弘、金井達明、河野俊之、福村明史、駒見英明、清田貴茂：治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究、NIRS-M-137 / HIMAC-025、放射線医学総合研究所 (2000)。

(10P064)

佐々木道也、他：研究会「放射線検出器とその応用」Jan.31-Feb.2,KEK (2001)。

(10P066)

柏木利介、他：「人工ダイヤモンド・センサーの開発」神奈川大学工学研究所所報 23 p.117 (2000)。

(11P080)

藤崎貴之：修士論文、立教大学 (2000)。

谷越美香：卒業論文、立教大学 (2000)。

小西輝明：卒業論文、立教大学 (2001)。

賀川純子：卒業論文、立教大学 (2001)。

古沢佳也：中エネ照射室における拡大ビームと細胞照射、放医研ニュース、52 (2001)。

(12P098)

鳥居祥二、楨野文命：宇宙ステーションからの宇宙線観測、日本物理学会誌、Vol.56、No.1、8-16 頁 (2001)。

(12P104)

保田浩志：重荷電粒子線混在場における積算型固体線量計を用いた簡便な生物学的線量評価法の提案、原子力学会誌、42、455-457 頁 (2000)。

(12P108)

T. Sakaguchi, T. Doke, J. Kikuchi, T. Hayashi, T. Takagi, K. Takahashi, S. Kono, Y.Piao, E. Yoshihira, S. Nagaoka and T. Nakano: The elimination method of ghost signals caused by particles incident on the electrode surrounding DSSD used for RRMD-III, Technical Report No.99(1999)-17, Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University.

(no number)

S. Yamada and T. Murakami: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, Nuclear Physics News, 10, pp.28-33 (2000).

共同利用研究申込課題一覧表

List of Experiments in 2000

H12 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
10C001	中野隆史	中野隆史	陽子線治療の臨床研究
10C003	宮本忠昭	宮本忠昭	重粒子線治療における肺癌の RBE の評価および再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
10C004	中野隆史	中野隆史	重粒子線治療の生物効果と照射容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
12C017	加藤博敏	加藤博敏	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究
12C018	本間敏明	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
12C019	溝江純悦	溝江純悦	重粒子線に於ける PULC(Probability of Uncomplicated Local Control) の有用性に関する研究
10C021	辻比呂志	辻比呂志	3 次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析および治療計画最適化に関する研究
10C022	山田滋	山田滋	PCC+FISH 法を用いた放射線によるリンパ球染色体障害の測定
11C023	外木守雄	溝江純悦	炭素イオン治療における口腔粘膜反応の定量化とその修飾因子の研究
11C024	宮本忠昭	宮本忠昭	小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究
12C025	鎌田正	鎌田正	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL) 調査に関する研究
12C026	大阪康博	溝江純悦	頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化の研究
10D002	中野隆史	中野隆史	重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究
10D006	吉川京燦	吉川京燦	12C 重粒子線による Autoactivation の臨床応用研究
10D007	古賀雅久	吉川京燦	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
11D008	井上修	鈴木和年	オートアクチベーションおよび放射性薬剤 (18F-FDG および 11C-methionine) の診断能の向上に関する検討
12D009	荒野泰	入江俊章	ラジオアイソトープ標識抗テネイシン C 抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
10D101	吉川京燦	吉川京燦	PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究

## H12 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
10B002	古澤佳也	古澤佳也	培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化
11B110	大西武雄	古澤佳也	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究
11B116	阿部由直	安藤興一	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
11B119	安藤興一	安藤興一	重粒子線による治療効果比に関する研究
11B126	島田義也	島田義也	重粒子線による胸腺リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究
12B127	谷下一夫	安藤興一	腫瘍及び正常組織の微小循環に対する重粒子線照射の影響
12B128	荒野泰	入江俊章	ラジオアイソトープ標識抗テネイシン C 抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
12B129	松井芳文	山田滋	重粒子線による p 5 3 および細胞周期への修飾作用に関する研究
12B130	埜本勝司	入江俊章	重粒子線と血管新生阻害剤の併用による実験脳腫瘍の治療効果
12B131	島田義也	島田義也	重粒子線による乳癌発生に関する研究
11B201	松下悟	松下悟	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
11B211	福田俊	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評価に関する研究
12B212	坪内進	河野明広	急性脾臓細胞死で見た重粒子線の RBE
12B220	井上修	安藤興一	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
12B221	中村太保	溝江純悦	重粒子線照射の骨代謝におよぼす影響
10B222	山田滋	山田滋	重粒子線の腸管に対する分割効果および防護作用に関する研究
10B223	野島久美恵	野島久美恵	中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討
10B224	川瀬淑子	川瀬淑子	重粒子線による白血病の発症とその機序
10B226	大原弘	大原弘	小型魚類の放射線感受性組織に対する重粒子線の作用
11B231	高橋千太郎	高橋千太郎	胎仔期及び成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究
11B232	井上稔	高橋千太郎	ラット小脳の発達に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較
12B234	伏木信次	野島久美恵	マウス胎仔大脳皮質神経細胞に対する低線量重粒子線照射が及ぼす遺伝子発現変動の解析
12B235	大和谷厚	安藤興一	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成
12B236	嶋 昭紘	野島久美恵	重粒子線による生殖細胞突然変異の研究
10B315	川崎祥二	古澤佳也	細胞周期 G0→S 期間における重粒子線の細胞進行に対する影響
11B319	C.A.Waldren	巽紘一	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam
12B320	古澤佳也	古澤佳也	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル
11B325	曾我文宣	曾我文宣	重粒子線の生物学的トラック構造の検出
12B326	野島久美恵	野島久美恵	放射線防護剤によるマウス及びマウス血液細胞への高 LET 放射線からの防護効果の検討
12B327	M.H.Barcello-Hoff	古澤佳也	Effect of HZE Tissue Microenvironment Components
10B407	王 冰	王 冰	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究
10B413	檜枝光太郎	古澤佳也	重粒子線による DNA 主鎖切断の誘発機構
11B414	奥村寛	古澤佳也	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
12B416	高倉かほる	古澤佳也	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常
10B418	井上俊彦	笠井清美	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究
11B419	田内広	笠井清美	HPRT 欠損突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルの LET 依存性解明
10B423	馬嶋秀行	馬嶋秀行	癌細胞および正常細胞に対する粒子線の効果及び酸化的ストレス関与致死機構の解明
10B424	伊藤敦	古澤佳也	重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価
10B426	笠井清美	笠井清美	重粒子線の細胞周期への影響における細胞種間比較
10B430	中川秀彦	中川秀彦	重粒子線による生体内 NO 生成とその制御に関する研究
11B431	竹下啓蔵	竹下啓蔵	重粒子線の in vivo におけるラジカル反応惹起性と障害との関係
11B435	長谷川正俊	中野隆史	重粒子線と X 線によって誘発される p53 依存性および非依存性アポトーシスの実験的検討
11B437	大関修治	笠井清美	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究

## H12 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
11B438	續輝久	古澤佳也	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に關与する分子制御機構
12B439	坪井康次	安藤興一	膠芽腫細胞に対する重粒子線照射におけるラジカル反応の基礎的研究
12B440	坪井康次	安藤興一	膠芽腫に対する重粒子線治療効果に關する基礎的研究
12B441	石坂幸人	明石真言	低線量重粒子線による RET 遺伝子組み替えの誘発
12B442	前林勝也	前林勝也	p53status の異なる 2 種類の細胞株を用いた重粒子線による放射線感受性に關する検討
12B443	岩立康男	溝江純悦	グリオーマ細胞株における重粒子線照射時のアポトーシス誘導レセプターシステムの關与
12B444	David J. Chen	笠井清美	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
10B503	吉川勲	野島久美恵	体細胞突然変異による粒子線の生物効果の解析
11B506	田中薫	田中薫	重粒子線の造血組織に対する影響及び防護に關する研究
11B511	Honglu Wu	古澤佳也	Effects of low dose and low dose rates on the cellular transformation and the induction of chromosome aberrations by charged particles
10B514	渡辺敏明	明石真言	哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響
10B515	M. E. Vazquez	馬嶋秀行	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions
11B516	古澤壽治	野島久美恵	カイコ生体反応による長期宇宙放射線暴露の総合的影響評価に關する予備的研究
12B517	Marco Durante	馬嶋秀行	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
11B601	内山勝弘	安藤興一	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に關する基礎的研究
11B602	田中越郎	古澤佳也	重粒子線を用いた電気生理学的局所心筋切除術の開発
10B603	茂松直之	古澤佳也	重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異及び染色体異常の定量
10B612	松本英樹	古澤佳也	重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞応答の修飾に關する研究
11B614	島田英昭	山田滋	食道癌に対する重粒子線と p53 遺伝子治療の併用効果の検討
11B615	山田滋	山田滋	PCC+FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究
11B619	中野隆史	中野隆史	カーボンイオン大線量 1 回照射による眼球正常組織の照射効果の研究
11B620	久山順平	安藤興一	被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及び X 線の慢性放射線障害予測法の開発
12B621	香川一史	古澤佳也	播磨シンクロトロンと HIMAC から供給される炭素線の生物効果の比較



H12 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
10P004	二見康之	二見康之	重粒子線による 3 次元照射に関する研究
10P005	金井達明	金井達明	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
10P006	野田豊	野田豊	重粒子線治療における放射線防護 II
10P009	佐藤幸夫	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
10P014	東俊行	村上健	相対論的多価イオン衝突による電子放出機構
10P015	富谷武浩	富谷武浩	二次重粒子線の医学利用
10P017	平岡武	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
10P018	福村明史	福村明史	線量評価のための核フラグメンテーションの研究
10P020	蓑原伸一	蓑原伸一	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
10P021	山本幹男	山本幹男	重粒子線効果の微細イメージング解析
10P026	南園忠則	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
10P028	野田耕司	野田耕司	がん治療用加速器の総合的研究
10P032	小牧研一郎	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
11P034	西村克之	二見康之	重イオン線によるラジオグラフィの研究
11P036	岩田和朗	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
11P037	J. Miller	岩田佳之	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution
11P038	峯岸安津子	村上健	$\alpha$ -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出
10P043	小川雅生	村上健	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
12P045	松尾崇	村上健	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
12P048	内堀幸夫	内堀幸夫	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発
12P051	小林俊雄	高田栄一	陽子/クラスターノックアウト反応による原子核構造の研究
12P052	村上哲也	高田栄一	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的 研究
12P054	金沢光隆	金沢光隆	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
10P055	岩田佳之	岩田佳之	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定
12P056	櫻井敬久	村上健	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線の 基礎的研究
12P057	河野俊之	金井達明	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価
12P059	東明男	金井達明	陽子用照射ポート開発研究
12P060	松藤成弘	松藤成弘	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究
10P063	村上健	村上健	入射核破碎反応で生成される多粒子状態
10P064	中村尚司	福村明史	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究
10P065	T. B. Borak	岩田佳之	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Light Ions)
10P066	柏木利介	内堀幸夫	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答
10P067	高橋浩之	村上健	飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法の開発研究
10P069	金井達明	金井達明	重粒子線飛程の精密測定
11P074	郭士倫	村上健	泡損傷検出器による高エネルギーイオンの核荷電弁別とエネルギーの 決定
11P075	長谷部信行	内堀幸夫	大面積/肉厚シリコン検出器及びプラスチックシンチレーターによる 超鉄核の弁別
11P077	上蓑義朋	福村明史	重イオンによる放射化断面積の系統的測定
11P078	金沢光隆	金沢光隆	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定
11P080	檜枝光太郎	古澤佳也	中エネルギービーム照射室のためのブラッグピーク近傍炭素イオン生 物照射装置の開発作製
11P084	T. Dachev	内堀幸夫	Calibration of LIULIN-4 Type System at HIMAC with Heavy Ions
11P087	森義治	野田耕司	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および新型 加速空洞とビームチョッパーの開発研究
11P088	鈴木健	村上健	原子核・原子核衝突における閾値以下での K <sup>+</sup> 中間子発生機構に関する 研究
12P090	吉田勝一	岩田佳之	衛星搭載用シリコンストリップ検出器の重イオン照射実験
12P091	高田真志	高田真志	宇宙環境放射線測定器の粒子線に対する応答特性の評価

H12 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
12P093	福田光順	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
12P094	鬼塚昌彦	高田真志	マイクロドジメトリーの手法を用いた重粒子放射線治療場の線質および線量評価の基礎研究
12P095	横田明俊	岩田佳之	国際宇宙ステーション・日本実験モジュール搭載高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価
12P096	久下謙一	村上健	カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発
12P097	安田仲宏	村上健	プローブ走査型顕微鏡を用いた放射線損傷の微細構造の研究
12P098	田村忠久	内堀幸夫	スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究
12P102	秦 和夫	高田真志	高エネルギー中性子測定用大型シンチレータの応答関数の測定
12P103	石橋健二	松藤成弘	ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究
12P104	保田浩志	保田浩志	宇宙放射線測定用小型線量計の重粒子線に対する応答特性の評価
12P105	宮地 孝	村上 健	音響素子による重イオン検出の試み
12P106	寺澤倫孝	村上 健	高エネルギー重イオンの電子励起効果の研究
12P107	Eric Benton	内堀幸夫	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Fequent Flyers
12P108	道家忠義	村上 健	宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープのエネルギー校正