

NIRS-M-159
HIMAC-049

平成 13 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
2001 Annual Report
of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

2002 年 4 月
April, 2002



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

より多くの人々に利用されるために

HIMAC は世界初のがん治療目的の重粒子線加速器施設として建設され、平成6年に稼動を始めたが、その後間もない平成6年10月に共同利用研究が開始され、早くも7年を経過した。わが国で数少ない重粒子加速器の共同利用施設というばかりでなく、研究内容も医療目的に限定せず、幅広いテーマを受け付けかつ課題の採択には主として所外の研究者が関与してきたという点などから、年を追って数多くの研究課題が走っており、平成13年度の本書には139編の活動報告がなされている。このことはHIMACが臨床のみならず基礎研究にも十分に活用されていることを意味し喜ばしいことである。

ところで、当施設は共同利用の重粒子線加速器をもつ数少ない施設の一つであり、また研究課題が採択されると旅費はもちろんのこと研究に要する費用は負担してもらえさらに所内のスタッフからは研究の支援が得られるという他に類を見ないシステムを持っている。そこで、共同利用の希望者は年々増加することは容易に推定できる。しかし、同時に予算には限界が、将来はますますあるだろうし、受け入れ側の人的資源にも限界があるだろうし、マシンタイムにも限界があるだろう。そのような制限の中にあってより多くの人々により有効に利用されることを願うものである。そのためには申請テーマならびに中間報告などでの実績の厳正な評価をする必要があるだろう。より多くの人々に知ってもらい、使ってもらう時代からすでに7年を経過したことだし、所内の協力者が世話係で終わり疲弊させないためにも、予算が限定されていることだし、研究テーマを厳選する必要があるだろう。従来から研究テーマは自由であったかもしれないが、例えば生物や臨床に限って言えば、①治療成績の改善、②臨床での現象を説明する、③純粋な生命科学的興味からスタートしたものにしても、研究目的と方法とが一致しているかを含み申請書がきちんと書かれているかどうかなども評価の対象にするべきだろう。所の内外を問わず、研究申請者にとって優遇された条件であるだけに、研究テーマの採用条件は所の内外を問わず今以上に厳しいものでもよいのではないか、厳選された研究者に研究時間を含み十分に研究の機会を与え、同時に予算があってもふるいにかかる研究テーマが十分でない場合は、研究費を残すこともいとわないという運営方法に切り替えることを含めて、研究テーマ採択条件の見直しをする時期にあるのではないだろうか。

2002年4月15日

九州大学医学研究院臨床放射線科学 名誉教授
平成13年度HIMAC共同利用運営委員会委員長
増田康治

目 次

序 (Preface)	i
2001(H13)年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況	xi
Operation of HIMAC in 2001	
HIMAC 共同利用研究の実施状況	xii
Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC	
治療・診断班 (Clinical study and Diagnosis)	
13C001 眼の悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療ならびに陽子線治療の臨床研究	3
Clinical Studies on carbon-ion and proton radiotherapy for ocular melanoma	
13C003 重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物学的研究、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 malignant progression, reoxygenation and accelerated repopulation of human lung cancer in hypoxic state and of optimal fractionation in heavy ion therapy	
13C004 子宮癌の重粒子線治療の線量分布と局所効果ならびに有害事象の関連に関する臨床研究	8
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 ..	11
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	17
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しての検討—遅発反応の DVH の解析	20
Study for clinical utility of PULC—Analysis of DVHs in late reaction—	
13C022 PCC+FISH 法を用いた新しい感受性試験の研究	22
Chromosomal Aberrations Detected by a New Chemical Induction PCC+FISH Method in Lymphocytes from Cancer Patients Given X-rays or Carbon Beams	
11C024 小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究	24
Radiosurgery for a small lung cancer using carbon ion	
12C025 重粒子線に於ける Quality of Life (QOL)調査に関する研究	26
Quality of life (QOL) assessment in patients received carbon ion radiotherapy	
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	28
Changes of the Tumor Volumes of Head and Neck Malignant Tumors Before and After Carbon Ion Therapy	
13C027 子宮頸癌における重粒子線治療後の遠隔転移に関する先行指標の検討	30
Studies on prognostic factors of uterine cervical cancer patients treated with heavy ion irradiation	
13C028 重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究	32
Clinical investigation on RBE estimation for heavy particle radiotherapy	
13D002 子宮癌の重粒子線治療の照射効果に関する放射線生物学的、分子病理学的研究	34
Radiation Biological and molecular pathological analysis of heavy ion radiation effect for	

	cervical cancer	
13D006	^{12}C 照射時体内ポジトロン核種分布 PET 画像化及び治療計画 CT 対比による臨床応用研究	37
	Clinical application of autoactivation PET imaging derived from C-12 ion radiotherapy and its fusion imaging with therapy planning CT	
13D007	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	39
	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および放射性薬剤 (^{18}F -FDG および ^{11}C -methionine) の診断能向上に関する検討	41
	Radiochemical Analysis of Autoactivated ^{11}C -Products and Study on the Mechanism for Accumulation of ^{18}F -FDG and ^{11}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応腫瘍の選定	43
	Estimation of Therapeutic Effect and Selection of Optimal Tumor of Carbon Ion Therapy for Tumor by Radioiodinated Anti-Tenascin-C Antibody Fab' Fragment	
13D101	がんの機能診断法に関する PET の応用研究	45
	Functional Diagnosis of Cancer Using PET	
生 物 班 (Biology)		
11B110	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究	49
	The Basic Study of Heavy-Ion Therapy Depended on Tumor-Related Genes	
11B119	重粒子線による治療効果比に関する研究	51
	Experimental Studies on Therapeutic Gains of Heavy Particles	
12B127	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	53
	Effects of Heavy Particles Therapies to Microcirculation	
12B129	P53 の細胞周期への修飾作用	55
	Effects of carbon-ion beams on human pancreatic cancer cell lines that differ in genetic status	
13B132	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響	57
	The effects of heavy ion on the processes of metastasis	
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	59
	Evaluation of early and late skin damage after heavy ion radiation	
11B211	重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関する研究	61
	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	63
	RBE of Heavy Ions (Carbon, Neon Proton) for Acute Cell Death of Pancreatic Islet Cells	
12B221	重粒子線の骨代謝におよぼす影響	65
	Radiation Effects of Heavy Ion Particles on Bone Metabolism	
13B223	脳の正常組織と高次脳機能に対する重粒子線の影響解析	67
	Effects of heavy particle irradiation on central nervous system	
11B231	胎仔期およ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	70
	Immuno-Histochemical Study on the Effect of HIMAC Irradiation on the Brain of Fetal and Adult Rats	

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	72
	Changes of Gene Expression in Embryonic Mouse Cerebral Cortex Exposed to Heavy Ions	
12B235	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成	76
	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誘発	78
	Germ-Cell Mutations Induced by Heavy Ion Beam	
13B237	重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究	80
	Volume effects of Carbon-12 Beams on Radiation-Induced digestive tracts Damages	
13B238	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響	82
	Effects of heavy ions on the proliferation and differentiation of mouse melanocytes	
11B319	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam	84
12B320	重粒子線の線種および線質と障害からの回復	86
	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	88
	High-LET particle radiation effects of mice hematopoietic cells regeneration after hole-body irradiation	
13B328	重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究	91
	Genomic Instability in Normal Human Fibroblasts for Chronically Low-dose Radiation in Heavy-ion Radiation Field	
13B329	重粒子線照射後の DNA 2 本鎖切断修復因子の応答	93
	Effect of carbon ions on the activation of DNA double-strand break repair molecules	
13B330	Role and Transferring Pathways of Signal Molecules Involved in Irradiation-Induced Bystander Effect	95
13B331	ヒトメラノーマ細胞への重粒子線照射効果	97
	Irradiation Effect of Heavy Ions on Melanoma Cells (Preliminaries)	
13B407	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	99
	Induction of apoptosis in mouse lymphoma cells by HIMAC carbon ion beams and its mechanism	
10B407	(平成 12 年度報告)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	102
	Induction of apoptosis in mouse lymphoma cells by HIMAC carbon ion beams and its mechanism	
13B413	ブラックピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的な DNA 損傷の誘発と修復	106
	DNA Damage Induced by Heavy Ions around the Bragg Peak	
11B414	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性	108
	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	110
	DNA Damage and Chromosome Aberration Induced by Heavy-Ion Beams	
13B418	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	112
	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	114

	LET Dependence for Hprt Mutation Spectrum Induced by Heavy Ions	
13B423	活性酸素を介した重粒子線による細胞の障害研究 Roles of Reactive Oxygen on Cellular Damage by high-LET Particle Irradiation	116
13B424	重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析 Oxidative damage on DNA induced by heavy ions at NIRS-HIMAC	118
13B426	ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響 Effects of heavy ion irradiation on cell cycle of cultured normal human fibroblasts	120
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 Induction of Radical Reactions by Heavy Ion Beam and Its Relation to Radiation Damage	122
11B435	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 Experimental Study of p53-Dependent and p53-Independent Apoptosis Induced by Heavy Ion and X-Ray	124
11B437	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	126
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 Heavy Ions Induced DNA Damage and Its Defense Mechanism	128
12B439	神経膠芽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 Measurement of oxidative damage induced by heavy ions in human glioblastoma cell line	130
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	132
12B443	グリオーマ細胞株における重粒子線照射時の Death Receptor を介した細胞死 Involvement of death receptors in the cytotoxicity of heavy charged particle radiation in human glioma cell lines	134
12B444	Global Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts	136
13B446	突然変異誘発およびクロマチン損傷に対する重粒子線の LET・核種依存性 LET and Ion-Species Dependence for Mutation and Chromatin Damage in Normal Human Fibroblasts	138
13B447	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果 Effect of Exogenous and Endogenous Protoporphyrin on Tumor Therapy Using Heavy Ions	140
13B448	重粒子線照射による細胞死の機序について The studies of cell death pathway induced by carbon ion beam irradiation	142
13B449	重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み Does DNA damage produced by heavy ion localize in nucleus?	144
13B450	重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成 Gene-Expression Profiling after Exposure to C-ion Beams	146
11B511	Study of unrejoined chromosome breakage after low- and high-LET radiation in human fibroblast cells	148
11B516	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価に関する予備的研究 Preliminary Experiment for Assessment of Long-term Cosmic Radiation through Biological Responses of the Silkworm, Bombyx mori, in Space	150

12B517	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness	152
13B519	鞭毛藻類 <i>Euglena gracilis</i> Z (ユーズグレナ) の負の重力走性への重粒子線照射の影響と 生物効果比について	154
	Effects and relative biological effectiveness of heavy charged particle rays on negative gravitaxis of <i>Euglena gracilis</i> Z	
13B520	Inactivation of Human Cells with Different Intrinsic Radiosensitivity by Carbon Ions	156
13B612	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割	157
	Role of Nitric Oxide Radicals in High-LET Radiation Cancer Therapy	
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	159
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	161
	Chromosome Damages in Peripheral Blood Lymphocytes Using PCC/FISH Analysis: Predictability of Normal Tissue Response	
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	163
	Radiation Effect of Carbon Beams on Rat Ocular Tissues	
13B622	次期治療ビームに関する研究	166
	Experimental studies on the post carbon-ion therapy	
13B625	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発	169
	Anti-arrhythmic therapy by using heavy ion beam	
13B626	前立腺がん細胞に対する粒子線照射後のDNA修復機構	171
	Double Strand Breaks Repair After Carbon Ion Irradiation in Prostate Cancer Cells	

物理・工学班 (Physics and Engineering)

13P005	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	175
	General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System For HIMAC Clinical Trial	
13P009	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究	177
	Biophysical Investigations on the Initial Process of Heavy-Ion Impact	
13P018	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	179
	Study on Nuclear Fragmentation of Therapeutic Heavy Ion Beam	
13P026	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	181
	Study of Nuclear Moments and Solid State Physics with Polarized Unstable Nuclear Beams	
13P028	がん治療用加速器の総合的研究	183
	Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	
13P032	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果	186
	Nuclear Okorokov Effect of Heavy Ions with Relativistic Energy	
11P034	Fundamental Study on Heavy Ion CT	188
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	190
	Two-Dimensional Dosimetry of Heavy Ion Beams with TLD Sheet	
11P037	Light Ion Fragmentation	192
11P038	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	194
	Radical formation of irradiated α -alanine and N-acetylalanine with heavy ion beams	
13P043	重粒子線と高密度プラズマの相互作用	197
	Study on Interaction Processes between Heavy Ion Beams and High-Density Plasma	
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	199
	Ionization of Atomic and Molecular Targets in Energetic Fully Stripped-Ion Impact	

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	201
	Development of the High Energy Heavy Ion Detector Using Ring Image Cherenkov Light	
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	203
	Nuclear Structure Studies using Proton/Cluster-Knockout Reactions	
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	205
	Systematic Study of Target Multi-Fragmentation Reactions Induced by GeV-Energy Light Heavy-Ion Beams	
12P054	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究	207
	Secondary Beam Course for the Medical Use at HIMAC	
13P055	重イオン核反応による中性子生成二重微分断面積の測定	209
	Double Differential Cross Sections for the Neutron Production from Heavy Ion Reactions	
12P056	イメージングプレートの重粒子検出器への応用	211
	Application of an Imaging Plate to heavy particle detectors	
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	213
	Study on Broad Beam Heavy Ion CT	
12P060	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究	215
	Study on the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams	
13P064	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究	217
	Study on the Penetration through Matter of Neutrons Produced by Heavy Ions	
13P065	Microdosimetry of Light Ions	219
13P066	重粒子に対する新しい半導体検出器の応答	221
	Development of New Semiconductor Ionization Detectors by Heavy Ion Beam	
13P069	重粒子線飛程の精密測定	223
	Precise Measurement of Heavy-Ion Range in Water and Aluminum	
11P074	DETERMINATION OF THRESHOLD VALUES OF A GROUP OF BUBBLE DETECTORS FOR HIGH ENERGY HEAVY ION STUDY	225
11P075	大面積シリコン検出器による超鉄核の弁別	228
	Identification of heavy nuclei using a Large Area Silicon Detector	
11P077	重イオンによる放射化断面積の系統的測定	230
	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	232
	Measurements of Projectile Fragmentation Cross-Section with Heavy Ion Beam	
11P083	Charge Removal Cross Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ions in Tissue-Like Targets	234
11P086	Quantification of the Response of Bubble Detectors to HZE Particles	236
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	238
	Study of beam dynamics, new RF cavity, and beam chopper aimed for beam quality improvement of heavy ion accelerators	
11P088	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	242
	Subthreshold K^+ Production in Nucleus-Nucleus Collision at NIRS-HIMAC	
12P093	重粒子線による核反応断面積の研究	244
	Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams	

12P094	Relative biological effectiveness for therapeutic carbon beam at HIMAC	246
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	248
	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	250
	Development of new Method to measure Nuclear Ion Tracks by Color Photography	
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	252
	Study on Heavy Particle Identification Performance of a Cosmic-Ray Detector Aiming at the ISS	
12P102	中間エネルギー中性子のレスポンスの測定と物質透過実験	254
	Measurement of Response Function of Organic Liquid Scintillator and Transmission Experiment through Iron Shield for Intermediate Energy Neutron	
12P103	ホスウィッチ反跳陽子法による中性子測定の研究	256
	Study of the Neutron Measurement by Phoswich Recoil Proton Detection Method	
12P105	音響素子による重イオン検出の試み	258
	Detection of Heavy Ions by an Acoustic Detection Method	
12P107	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers	260
12P108	宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープ(RRMD-III) に対するエネルギー	264
	Calibration of DSSD-Telescope(RRMD-III) for measuring LET distribution in space	
13P110	電子密度測定による治療計画の高精度化に関する基礎研究	267
	Feasibility Study for Treatment Planning Using Directly Measured Electron Density	
13P111	重荷電粒子に対する物質の電離収率並びに蛍光効率の測定	269
	Yields of Ionization and Scintillation in Gases for Heavy Ions	
13P112	マルチトレーサー連続製造のためのオンライン分離システムの開発	271
	Development of a New Target System for Online Preparation of Multitracer	
13P113	Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams.....	273
13P115	感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究	275
	Research on the solid state track detector with controllable sensitivity	
13P116	Verification and Calibration of BP-1 Detectors for the Extremely-Heavy Cosmic Ray Composition Observer (ECCO)	277
13P117	シンチレーション・ファイバー・カメラの重粒子線軌跡に対する応答関数の導出	279
	Response Function of Scintillating Fiber Camera for Highly Ionized Tracks	
13P118	確率冷却用ピックアップ電極の開発	281
	Development of pickup for stochastic cooling	
13P120	Double-differential Cross Sections for the Production of Secondary Neutrons in Reactions between Heavy Ions and Lithium, Polyethylene, Aluminum and Simulated Martian Regolith	283
13P121	スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果	285
	Effect of Heavy Ion Irradiation on Sucrose Radical Production	
13P122	重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析	287
	Design and Manufacturing of a Micro-beam Irradiation Apparatus for HIMAC Middle Energy Experiment Course	
13P123	陽子線照射による短飛程フラグメントの計測	289
	Measurement of short range fragments due to proton exposure	

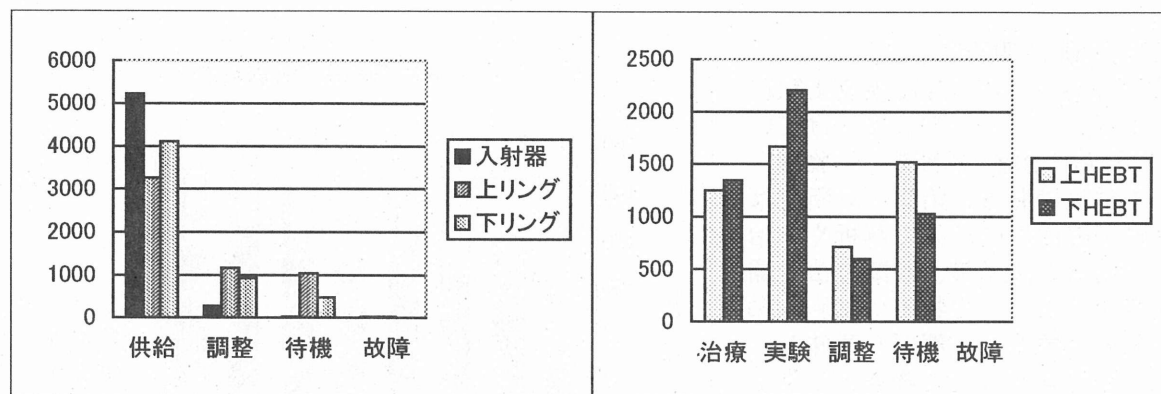
13P124	新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定	291
13P125	重イオン照射による高分子材料の損傷の研究	293
	Investigation for radiation damage on organic material due to the heavy ion exposure	
13P126	LET calibration of the TL response of CaF ₂ :Tm	295
13P127	国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性 評価	297
	Responses for heavy ions of TLD-MSO and CR-39 used for space-radiation dosimetry in ISS biological experiments	
13P128	重粒子入射反応を利用した陽子・中性子による重粒子生成断面積の高効率測定	299
	High efficiency measurement of proton- and neutron-induced heavy-particle production cross sections by use of heavy-ion induced reactions	
13P129	相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング	301
	Channeling of Molecular Ions with Relativistic Energy	
13P130	新規開発した硬 X 線用半導体検出器の宇宙線粒子に対する性能特性	303
	Properties of newly developed hard X-ray semiconductor detectors for cosmic-ray ions	
13P131	陽子線と Beam ON LINE 型ポジトロンカメラの利用によるターゲット中での Autoactivation に関する基礎研究	305
	A study of the Autoactivation in Target by using a Proton Beam and the Beam ON LINE Type Positron CAMERA	
研究成果一覧		307
List of Publications		
共同利用研究課題一覧		331
List of Proposals		
平成 13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会（プログラム、出席者名簿）		339
Annual Meeting in 2001		

2001(H13)年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況 Operation of HIMAC in 2001

Abstract

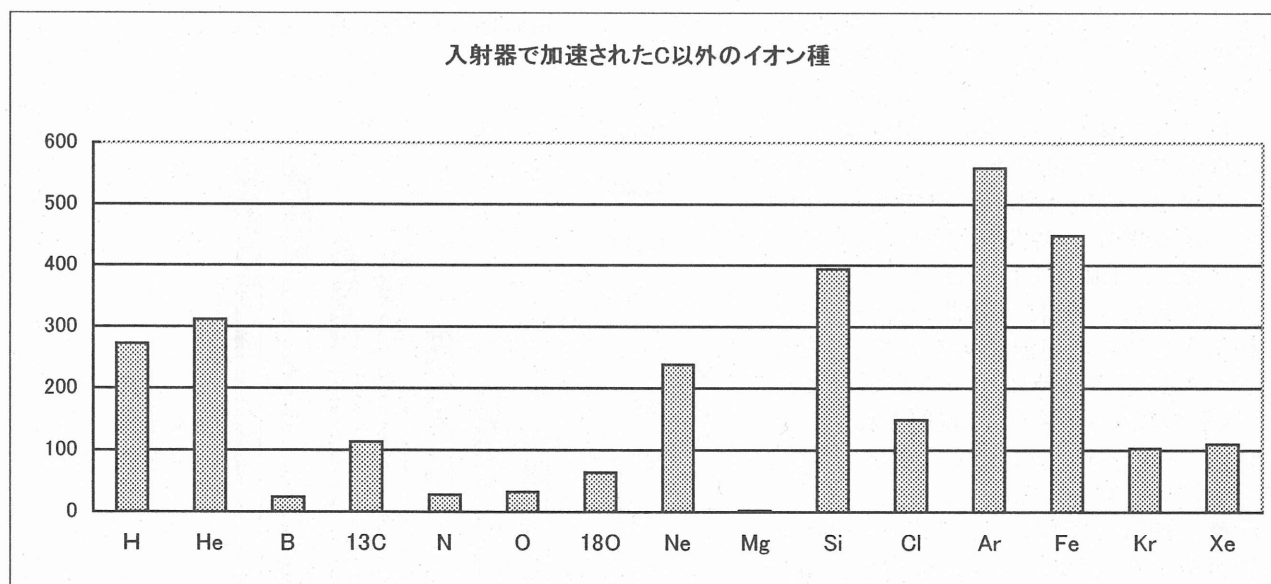
The operation time of HIMAC during FY 2001 totaled 5,550 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 3260 hours and 4100 hours, respectively. The unscheduled breakdown was 60 hours in total.

2001年度のHIMAC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5550時間で、入射器5230時間、上リング3260時間、下リング4100時間のビーム供給を行った。ビームが供給予定であったが供給できなかった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60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7476時間であり、昨年度より237時間少ない。このうち治療や生物照射で利用されるカーボンが4619時間(61.8%)で、昨年度より189時間少ない。その他に加速されたイオン種は以下のとおりであり、新たにBとClを供給し、Mgも試験された。



今後とも共同利用研究の優れた成果があがるよう、安定で良質なビーム供給を目指し、装置の維持・運転をしていきたい。

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

Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC

Abstract

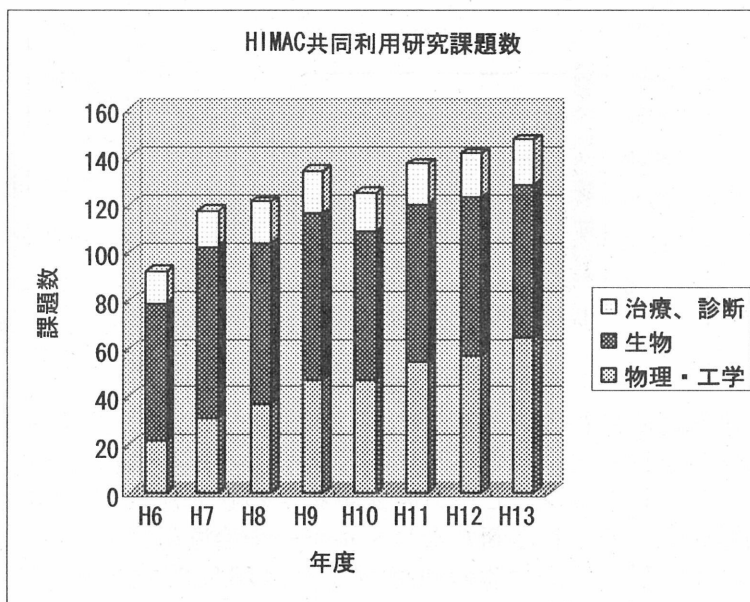
One hundred fifty proposals were accepted in FY2001, ranging clinical study, diagnostics, biology, chemistry, engineering and physics etc. The beam time of 4670 hours was supplied to those researches. The 79 papers were published and 260 papers were presented at various meetings. Total of 527 researchers, including 63 foreign researchers, were participated in the project.

平成 13 年度までの HIMAC 共同利用研究の実施状況は以下の通りである。

1. 共同利用研究課題数

HIMAC 共同利用研究では、便宜上課題を 3 つのカテゴリー（班）に分けている。すなわち、治療・診断班、生物班、物理・工学班である。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発等、診断方法の開発研究等を行なう。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。

平成 13 年度に受理された課題数は全部で 147 課題であった。昨年度に引き続き、物理・工学関係の課題が微増しているほかは、ほぼ横ばいの状態である。



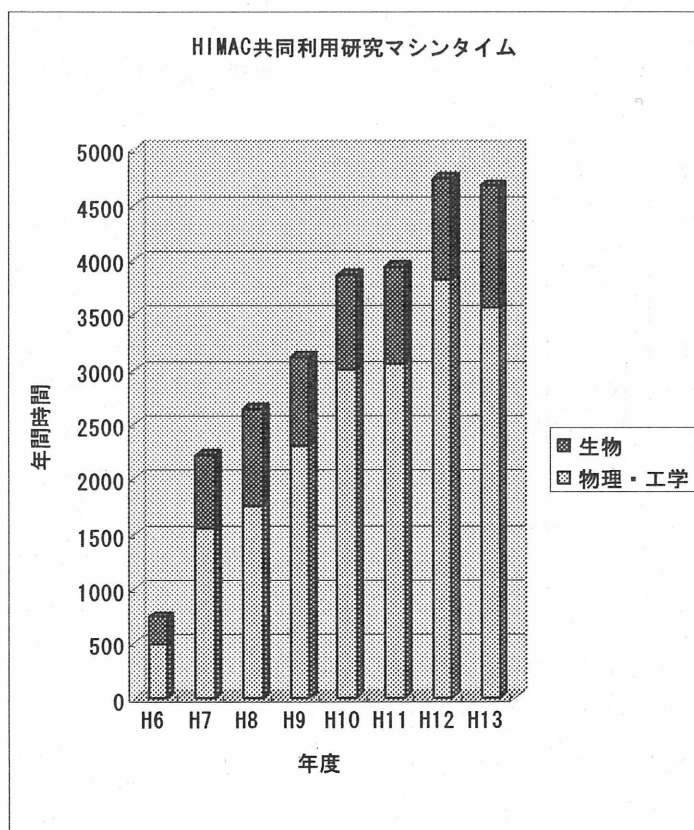
2. マシンタイム

平成 13 年度 (2001 年度) に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、生物関係が約 1110 時間、物理・工学関係が約 3560 時間の、合計 4670 時間であった。これは臨床試験以外の共同利用実験のために提供された時間であり、ビームを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。HIMAC ではシンクロトロンリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。複数の課題が平行して実施されている場合は、マシンタイムについても独立な時間として集計している。

治療・診断班は原則としてビームタイムの利用がなく、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マシンタイム時間数を、各年度毎に示したのが右のグラフである。

現在、加速器は基本的に月曜日の夜から土曜日の夜まで連続運転が行われている。



火曜日から金曜日の昼間は治療のためにビームが使われ、共同利用実験は夜間と週末に実施されている。この状態では、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ように思われる。

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。

3. 研究成果

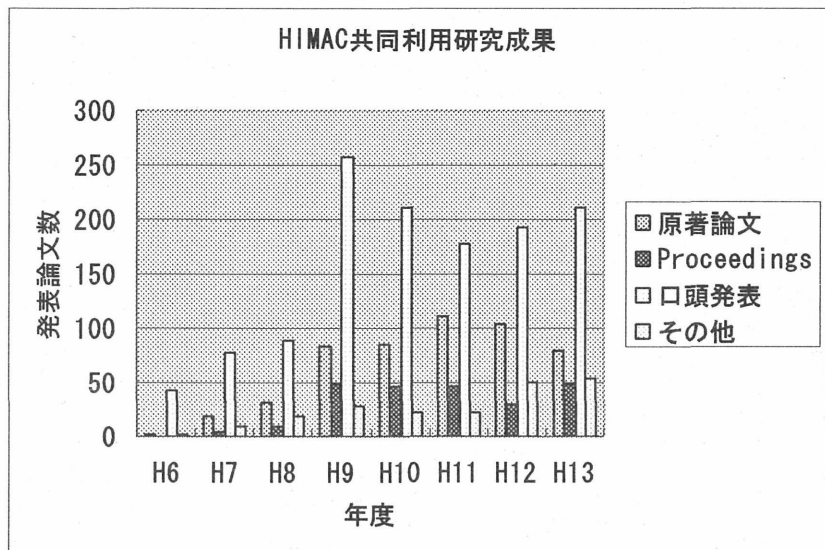
平成13年度の研究成果は巻末の研究成果一覧にまとめられている。平成13年度は原著論文79篇、プロシーディング49篇、口頭発表211篇、その他53篇が報告されている。

年度毎の推移を見ると、平成9年度からほぼ一定の成果が出始めており、原著論文で80から100編程度が報告されている。

4. 参加研究者数

平成13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527人(内、海外在住者63人)、所内の研究者が127人であった。

所内、所外とも参加研究者の数は少しずつ増加の傾向にある。



放医研加速器物理工学部、共同利用研究推進室
村上健

治療 · 診断班
Clinical study and Diagnosis

眼の悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療ならびに 陽子線治療の臨床研究

Clinical studies on carbon-ion and proton radiotherapy
for ocular melanoma
(13C001)

辻比呂志、中野隆史、森田新六、辻井博彦
Hiroshi Tsuji, Takashi Nakano, Shinroku Morita,
and Hirohiko Tsujii

Abstract

Proton radiotherapy for ocular melanoma was carried out as ever. Six patients were newly registered to the current protocol study. All but one T2 lesion had T3 lesion without nodal or distant metastasis and were eligible for the study.

As of Feb. 2002, 40 patients were treated with proton beams in the protocol study. Out of them, 38 patients were analyzable. Only one patient had a local recurrence at 14 months after the treatment. Three patients had distant metastasis in the liver; 2 patients, or in the lung; 1 patient. No patient has died up to now.

Carbon-ion radiotherapy for ocular melanoma had been also conducted since Jan. 2001. Eight patients was registered and treated in the first year. Initial response and early adverse effect of carbon-ion radiotherapy were comparable with those of proton therapy.

Distinction between two charged particles and their indication would be an important subject for NIRS.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ぶどう膜悪性黒色腫に対しては古くから眼球摘出術が施行されていたが、欧米を中心に光凝固、局所切除、放射線療法が積極的に試みられ、眼球摘出術と同等の生存率で眼球および視機能が温存できる症例が増えてきた。

中でも陽子線治療は、線量分布上の利点からこの疾患に適しているとされ、欧米では多数の症例に適用されて、良好な治療成績が得られている。放医研においても 1986 年より陽子線によるぶどう膜悪性黒色腫の治療を開始しており、欧米各施設と同等の良好な治療

成績が得られてきた。しかし、比較的大きな腫瘍においては、やや制御率が低下する傾向が見られ、将来的には陽子線同様の線量分布上の利点を持ち、陽子線より抗腫瘍効果の高い重粒子線の適用を検討すべきと考えられる。

この研究の目的は、眼球腫瘍に対する重粒子線および陽子線の抗腫瘍効果と眼球並びに周辺正常組織の反応を評価することにある。

2. 今年度の研究内容

今年度は陽子線治療に 6 症例、炭素イオン線治療に 8 症例が登録され、陽子線治療については、臨床試験開始後の総登録症例数が 40 例となった。今期登録 6 例は 1 例の T2 症例を除いて、全例が T3 症例であった。全例転移はなく、班会議において適格性が確認されている。

炭素イオン線は 8 例が登録された。いずれも T3 の巨大腫瘍であったが、転移はなく、同じく班会議にて適格性が確認された。

現時点での両者の適応の区別としては、陽子線治療において、制御率がやや低下する巨大腫瘍を炭素イオン線の主な対象としている。

3. 今年度の研究成果と解析結果

治療後 6 ヶ月以上経過し、解析対象となっている症例数は陽子線が 38 例、炭素イオン線が 4 例であった。

3-1) 正常組織への影響

陽子線治療では早期の皮膚反応として Grade2 が 4 例 (10%) で認められており、炭素イオン線では 4 例中 1 例で同じく Grade2 の早期皮膚反応が生じている。その他の症例に見られる反応も同程度であり、皮膚反応の上では、両者に有意な差は認められなかった。

視力に対する影響は、対象とした腫瘍の大

きさが炭素イオン線症例が、全例巨大腫瘍であり、4 例中 3 例で治療前から腫瘍により高度の視力低下が生じていたため、評価困難である。陽子線では治療前に 0.1 以上の視力があり、腫瘍が黄班部や視神経乳頭から 3mm 以上離れていた症例では 67% という高い視力温存率が得られていた。

3-2) 抗腫瘍効果

陽子線では 40 症例中局所再発は 1 例のみで 4 年の実測局所制御率は 96.9% であった。遠隔転移が 3 例で生じていたが、現在までのところ死亡例はない。

眼球温存率に関しては、局所再発の 1 例と高度緑内障で眼球摘出を余儀無くされた 1 例を除き、36 例で温存できていた。4 年眼球温存率は 93.5% であった。

炭素イオン線では、観察期間が最長 10 ヶ月であり、局所制御率、生存率などの解析の時期ではないが、少なくとも早期の再発例はなく、全例無再発生存中である。

6 ヶ月時点での局所一次効果では、全例 stable disease(SD)であったが、この腫瘍の場合には、腫瘍サイズの縮小は軽度に留まることが多いことが知られており、予想された結果であった。ただし、ポジトロン CT で全例著明な集積の低下が得られていることから、初期効果としては良好な経過であると考えられた。

の積、横軸は治療からの月数である。黒と赤の線は陽子線治療症例で、赤は、腫瘍サイズが比較的大きな症例、黒は小さな症例を示している。症例によりばらつきはあるが、全体として緩やかな縮小傾向を示すことが分かる。

これに炭素イオン線で治療した 4 症例 (青) を重ねると、ほぼ同等もしくは、幾分急峻な縮小を示していることが分かる。

4. 考察

陽子線治療のプロトコールが開始されてから 6 年、炭素イオン線が開始されてから 1 年が経過し、頻度の少ない疾患にも関わらず、良好に症例の登録が行われている。

陽子線治療の成績は良好で、局所制御率は 4 年で 96.9%、眼球温存率は 93.5% であった。

炭素イオン線での治療結果は、まだ長期の結果を評価できる段階ではないが、初期正常組織反応は陽子線と同程度、抗腫瘍効果も、良好な一次効果が観察され、臨床試験として順調な滑り出しと考えられる。今後はさらに症例数の増加をはかり、長期の経過を評価していくこと、ならびに、視力温存を臨めないような進行例に対する、正常組織反応の評価法の確立が必要であると考ええる。

Fig.1

最大径×厚さ

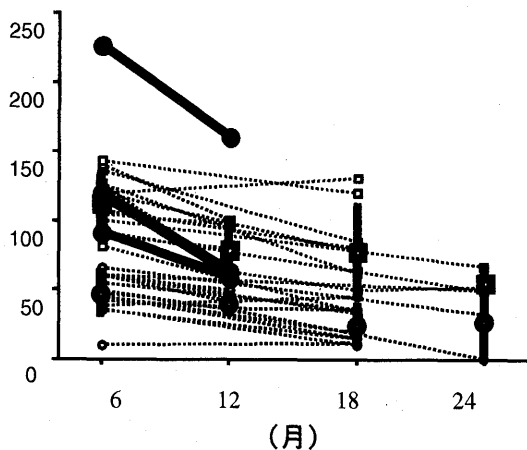


Fig.1 は治療後の腫瘍サイズの変化をプロットしたものである。縦軸は腫瘍最大径と厚さ

重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の
分子生物学的研究、再酸素化及び加速的再増殖過程の解析の研究

The evaluation of malignant progression, reoxygenation and accelerated repopulation
of human lung cancer in hypoxic state and of optimal fractionation in heavy ion therapy
(13C003, 13B623)

宮本忠昭^a、山本直敬^a、小藤昌志^a、江沢英史^a、笠井清美^b
T. Miyamoto^a, N. Yamamoto^a, M. Koto^a, H. Ezawa^a, K. Kasai^b

Abstract

The cure and regrowth of a human lung tumor (IA) grown in nude mice after irradiation were studied. The each process of IA tumor scontaining 10^6 clonogen after 12Gy-irradiation was morphologically followed

and analyzed using a FCM. The tumor structure became firstly necrosis with massive hemorrhage. Thereafter, the remaining cancer cells with altered eosinophilic cytoplasm were surrounded by a lot of mononuclear cells and their pyknotic nucleus were phagocytized by reticular like cells and finally replaced with fibrosis(70%). In some tumors (30%), surviving cells (about under 10^2 to 10^3) formed a small cell aggregate within high frequency of mitotic and Ki 67 staining cells and were regrowing without forming blood vessels. FCM data also showed the active DNA synthesis of such cells. With increasing the aggregate size, they were supplied blood by angiogenesis and grown with a VDT of 36hr. The some fraction of clonogen in a regrowth tumor proved to be genetically hypoxia-adapted cells (HIA). The analysis of oncogene and chromosome of IA and HIA cells were performed. The activation of K-ras, p53 and p16 was observed in IA cells. The deletion of chromosome 2 in HIA cells were found.

1. 研究の目的とバックグラウンド

当研究は、炭素線による短期小分割法の科学的根拠を明らかにすることを目的としている。分割

照射の至適タイミングは、標的腫瘍 (clonogen) の照射前後の kinetics と放射線抵抗性の 4 R (repair, repopulation, reoxygenation, reassortment) との相互関係により決まると考えられる。酸素下および低酸素下での培養 IA 細胞と IA ヌード腫瘍内の clonogen の kinetic データを照合しつつ、4 R との相互関係を明らかにしてきた。

2. 昨年度までに得られている結果

当研究は、平成6年から9年 (I期) にかけて各種肺癌細胞の炭素線1回照射時の RBE を求め、IA 細胞は 50KeV で 1.65、各種肺癌細胞の平均 RBE は 2.0 を得た。平成10年から12年 (第II期) には、ヌード腫瘍を用いた光子線照射前後の clonogen の kinetics 研究を行った。その結果、PLD repair の誘導、放射線抵抗性低酸素下分裂細胞 (clonogen) の存在、repopulation および reoxygenation と腫瘍血管新生との関係が明らかにされた。また、培養 IA 細胞と IA ヌード腫瘍から低酸素培養下に適応して増殖する clonogen (IAH) を樹立した。

3. 今年度の研究内容

今年度は、第III期の初年度として1回照射 (12Gy) 後の腫瘍の再発増殖初期における形態学的解析、CFM による細胞周期の検討、および IA 細胞のがん遺伝子発現と染色体異常の調査を行った。

材料および方法

材料: ヒト肺癌 (大細胞癌) の皮膚転移より樹立した細胞株 (IA) 同細胞をヌードマウス (SPF 下 4-5 週令、♂) に移植したヌード腫瘍を用いた。腫瘍が出現し増殖を開始した小腫瘍 (直径: $6.56 \pm$

1.16mm)対象に、12Gy(S:small)照射を行った。

方法：

① 経時的に腫瘍の摘出病理標本を作製、HE、銀染色、Ki 67 免疫抗体染色を行い腫瘍および細胞の形態的变化を観察した。

② 照射後再発腫瘍と対照腫瘍に BrdU を投与し、腫瘍を摘出後に細胞を分離し、PI および抗 BrdU 抗体と反応させ、フローサイトメトリー (FCM) に細胞周期を解析した。

③ 培養 IA 細胞と低酸素培養下に樹立した(IAH)細胞を用いて、各種がん遺伝子の異常をサザンブロット法 (遺伝子再構成および増幅) および同部位を PCR で増幅してシーケンス解析を行った。また、トリプシン G-banding 法による染色体分析を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1). 12Gy 照射後の小腫瘍の治癒と再発の初期の解析

IA ノード腫瘍の clonogen の動態研究より、腫瘍の再増殖過程は、“PLDR とその崩壊”、“潜在期”、“嫌氣的再増殖期”および“好氣的再増殖期”の4期に分けられる。この過程に対応した clonogen 数/mause の変化を追跡する。直径:6.56 ±1.16mm の腫瘍 (体積 150mm³) の場合、10⁶個の clonogen を含む。12Gy 照射による細胞生存率は、3×10⁻⁴ であるから、直後には約 3×10² 個の clonogen が残る。また、その後 PLDR とその崩壊過程を経た後も 3-7 日後には 2-3×10⁻³ の細胞が残存する。この残存数により細胞培養のようにマウスが単なる培地として機能するだけならば全マウスに腫瘍再生が起こる。しかし、実際の再増殖率は、全腫瘍の 30%(13/42)であり、残りの 70% のマウスに腫瘍の再発は起きず、すなわち治癒したと見なされる。一つの再生腫瘍が1個の clonogen より発生したと仮定すると、clonogen の再生計測が可能となる 14 日後より約1週間の潜在期の間に、マウスの免疫力等により、さらに (2-3×10⁻³)- (30)=1970-2970 個の clonogen が除かれることを意味する。ヌードマウスは、T 細胞が欠損していて、さらに IA 移植のため 5Gy の全身照射をしているので正常マウスに比べて異物 (腫瘍) を除く力はかなり低下していると思わ

れる。にもかかわらずこの程度のがん細胞を除く力は保有していると思われる。

今回は、上記の clonogen の動態に対応した治癒過程あるいは再増殖腫瘍の初期像を明らかにするため、照射後経時的に腫瘍を摘出し、作製した病理標本を用いて形態学的観察を行った。

12Gy 照射後、3 日目：腫瘍の構造はよく保たれているが、細胞が腫大し細胞質の染色性は低下し、核は膨化し、核小体の凝縮が目立つ。7 日目：腫瘍構造は崩壊し、出血し、細胞は変性 (エオジン好性) し、核および核小体は消失するとともに腫瘍数は激減する。10 日目：腫瘍構造は消失し、数えられるほどの変性細胞が散在して残存する。周辺には多数の単核細胞が浸潤し、がん細胞からエオジン好性の細胞質が溶出する像が見える。裸核は、細網細胞に飽食される。線維化像で置換された部位も見られる。単核細胞と細網細胞が腫瘍の除去に働いているように見える。

一方、ある腫瘍は、15~21 日目頃に間質組織の一部より分裂期や Ki 67 陽性の細胞を多く含む小がん細胞塊が出現する。この段階では、まだ血管の誘導は見られない。やがて、腫瘍の増加に伴って周辺に怒張する静脈が出現し、細胞塊に毛細血管が入り込む像が見られる。

2). 再増殖腫瘍の細胞周期の分析

12Gy 照射後の小腫瘍再発初期の細胞周期を検討するため、組織標本から分裂細胞頻度を、FCM より DNA 合成細胞率を求めた。

腫瘍経の計測により得られた対照および再発小腫瘍の体積倍加時間は共に約 34 時間である。FCM 解析から得た対照小腫瘍 S 期の半減期 (38.6 時間) とほぼ一致した。形態学的に両腫瘍の分裂期細胞を測定すると、対照腫瘍の場合、血管形成前は、後に比べて 1.12 倍、再発腫瘍では 1.14 倍で、血管誘導前の方が分裂頻度が高いことが判った。再増殖腫瘍と対照腫瘍の分裂細胞頻度を比べると、血管誘導前で 2.5 倍、後で 1.6 倍ほど、前者が高かった (表 1)。因みに、血管誘導以前の再発腫瘍の分裂頻度が最も高値を示した。

一方、両腫瘍の各細胞周期は、ほぼ同一分布であったが、BrdU の取り込みで見た DNA 合成細胞の割合は、再増殖腫瘍の方が 33% 高かった (表 2)。

血管形成	-	+	- / +
再発	1.4	0.95	1.12
対照	0.64	0.57	1.14
再 / 対	2.5	1.6	

再発	19.6
対照	14.7
再 / 対	1.33

* BrdU incorporation

両データから、血管誘導が悪く、低酸素下で増殖する細胞の方が、分裂能力が優れていることが再確認された。今回の実験では、再増殖腫瘍の細胞周期を計測するS期の半減期データは得られず細胞周期の進行速度を対照細胞と比較する事はできなかった。しかし、血管誘導以前の再増殖腫瘍は、分裂細胞頻度が高く、かつDNA合成期細胞をより多く含むことから、いわゆるaccelerated repopulationの実体を観察しているものと考えられ、その動態研究は、至適線量分割法の探求にとって大切と思われる。

3). IA細胞のがん遺伝子および染色体分析

培養IA細胞(IA)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(HIA)が含まれている。また、ヌードマウスの腫瘍から採取した細胞は、低酸素下において、約5倍以上に相当する100個に一つの割合にこのような細胞が含まれていることが前実験で示された。この結果、IA細胞が腫瘍内の低酸素の環境下で選択的に増加していることを示している。当該細胞の遺伝的背景を研究するため、低酸素培養下でクローニングした細胞(HIA)とIA細胞の遺伝子解析を行い、比較研究することを目指した。今年度は、手始めにIA細胞のがん遺伝子の解析を行った。その結果、Kras(Exon1, codon12), GGT(asp)-TGT(cys), p53(Exon6, codon192), CAG(Gln)-TAG(stop), p16(Exon2, codon101), GGG(gly)-TGG(trp)に異常がみられた。P21, Hras, Nras, Lmyc, Nmyc, Cmycには

異常が見られなかった。また、HIA細胞の2番染色体の欠損が見られた。

参考文献

- 1.H.Matsuzaki, T.Miyamoto, Y.Miyazawa, S.Okazumi, Y.Koide and K.Isono: Biological effects of heavy ion beam on human breast cancer. Breast Cancer, 5, 261-268(1998).
- 2.M.Tomizawa, T.Miyamoto, H.Kato and H.Ohtsu: Relative biological effective-ness of carbon ion for causing fatal liver failure after partial hepatectomy in mice. Jour. Radiat.Res, 41, 151-161(2000).
- 3.T.Miyamoto and S.Ishi: Radioresistant pro-liferating clonogenin an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy. Radiotherapy & Oncology 58, Supplement 1, 391 (2001).

a 放医研：重粒子医科学センター

b 放医研：放射線障害研究

子宮癌の重粒子治療の線量分布と局所効果 ならびに有害事象に関する臨床研究

Clinical investigation aiming at optimization of heavy ion particle therapy
referring to biological effect of carbon beam and Dose Volume Histogram
(13C-004)

中野隆史²、森田新六¹、大野達也¹、鈴木義行²、今井礼子¹、佐藤眞一郎¹、佐方周防¹、金井達明¹

Abstract

It has been six years before carbon beam radiotherapy for cervical cancer. Late reaction of intestine and rectum were evaluated by Dose Volume Histogram (DVH) of various organs in interest. The intensity of the late reaction by carbons was dose dependent, increasing with dose. In recent years, the grade 4 complication decreased with efforts of shrinking treatment volume with sparing critical bowel site. However, Grade 4 complication was not strongly associated with DVH values.

For comparative dose distribution analysis between carbon beam and photon therapies, CT based brachytherapy treatment planning and dose distribution analysis system has still been developing. Last year, the treatment system was almost accomplished for routine usage. This year, CT image with applicators and dose distributions of brachytherapy for cervical cancers have been accumulated.

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) 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6年が経過し、晩期反応が徐々に発生している。このため、最近の子宮癌重粒子線治療プロトコルでは、危険な腸管部分が腫瘍に接している所では、極力治療体積を少なくして、腸管に線量が多くならないように努めている。そのため、最近はGrade 4の有害事象は減少した。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ものかもしれない。

2) 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，大野達也，佐方周防，佐藤弘，佐藤眞一郎，森田新六，辻井博彦

目的：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てようやく実用化のめどが付いた。このシステムは特に、CT画像の放射線治療計画への導入と外部照射と腔内照射線量の半自動的合成システムで放射線治療の最適化が図れる特徴を持っている。

CT装置：島津製CT装置で最小スライス厚1 mm，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：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（nakano-chiyoda アプリケーション）を千代田テクノルと共同開発した。金属を用いない構造でタンデムの子宮腔内長を3 cmから8 cmまで，オポイド間隔を2 cmから4 cm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的に行い，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。治療日の手順は前回も報告したが以下に簡単に示す。

①CT画像が撮影される。

②CT画像転送

デフォルト設定でオンライン転送される。

③画像の表示

画像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。

④線源位置入力

MR I画像の同時使用可能

⑤線量計算

パターン化された最適線量分布の

表示、MR画像上にも線量分布の同時表示

⑥治療医による確認

⑦外部照射と腔内照射の重ね合わせ

物理線量分布，LQモデル効果分布表示

⑧線量容積ヒストグラム（DVH）を作成

重粒子線治療後に観察された直腸の遅発性有害反応についてこのDVHを作成した。図1に示すように、Grade3-4の群ではGrade0群に比べて、1.30Gy以上の線量を照射された容積が大きい。2.50-60Gyの範囲をみるとGrade0群ではほとんど照射されていない、などの違いが認められた。現在の照射方法では、54GyE以上腸管に照射しない計画を立てており、実際に重度の遅発性反応は見られなくなっている。

結語：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。

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-volu

me histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 549-554, 1996

1 放医研 2 群馬大学

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, 江澤英史, 大藤正雄
H.Kato, H.Tsujii, J.Mizoe, Y.Matsuoka, S.Kandatsu, K.Yoshikawa, H.Ezawa, M.Ohto

ABSTRACT

There are no evaluation criteria of adverse effects of radiation therapy for the liver with pre-existing chronic hepatic disorder such as chronic hepatitis and liver cirrhosis. In this study, the grade of toxicity on the liver of carbon-ion therapy for hepatocellular carcinoma was assessed using four drafts based on the NCI-CTC v.2.0 about 35 patients without recurrent HCC. We investigated the correlation of the results to those of clinical assessment by the EORTC criteria and selected useful variables for grading the hepatic disorder after the therapy. We could make criteria for adverse effects in both early and late phase on the liver of carbon-ion therapy for hepatocellular carcinoma.

1. 背景と目的

肝細胞癌の治療後の肝有害反応に対する総合的評価判定基準は存在しない。治療に伴う有害反応の国際的標準指標である NCI-CTC (common toxicity criteria)は、肝機能の総合評価基準ではない上に、慢性障害肝を前提としていないため、肝細胞癌の放射線治療ではそのまま用いることはできない。このため、炭素イオン線治療後の肝有害反応に対して、NCI-CTC に基づいた総合的評価基準案を作成する。

2. これまでの成果

1999 年度：短期少分割照射法の評価。

2000 年度：低侵襲度と根治度の評価。

3. 今回の対象

1995 年 4 月より 2000 年 8 月までに炭素イオン線治療を受けた肝細胞癌患者のうち、癌進展および追加治療の影響を除外するため、1 年以内に局所及び他部位再発をきたさなかった 35 例を対象とした。

4. 方法

①EORTC の有害事象に関する判定基準 (表 1) に従って、黄疸、腹水、脳症、浮腫、食欲、倦怠感および全身状態 (PS) を総合的に評価し、各症例に関する臨床的 Grade (Clinical Grade:C-Grade) を決定した。②NCI-CTC に基づいて、4 通りの評価基準案を作成した。②-1. 評価項目とその grade(g) の判定：NCI-CTC の項目のうち血液検査 7 項目 (ALB、GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、T.BIL、PT) のみを用いて各検査項目に関する grade を判定した (g)。評価時期を、治療前、治療開始後 3 ヶ月以内 ($\leq 3M$)、超 3 ヶ月 6 ヶ月以内 ($3 < \leq 6M$) および超 6 ヶ月 12 ヶ月以内 ($6 < \leq 12M$) とし、各評価期間内の最も悪い検査値を採用した。ただし、GOT と GPT に関しては、どちらか悪い方の g を採用し (GOT/GPT の g)、全部で 6 評価項目とした。

②-2. 各評価項目別の有害反応の程度 (G) の判定：g に基づいて、各項目別の有害反応の程度 (G) を次の 4 通りの方法で判定した。

(a) g をそのまま G とする。ただし、治療前に比して無変化もしくは改善を G0 とする。

(b) (a) に次の修正を加えたもの。

治療前 g2、治療後 g3 \rightarrow G2

(c) (a) に次の修正を加えたもの。

治療前 g1、治療後 g2 \rightarrow G1

治療前 g2、治療後 g3 \rightarrow G2

(d) g をそのまま G とする。

②-3. 肝有害反応の総合判定 (Grade)：G1 以上が 3 項目以上あった場合を有害反応ありとし、最も多い G を総合判定の Grade とした。同数の場合は高い方とした。ただし、②-2.(d) では、治療前に比して無変化もしくは改善を Grade 0 とし、

治療前 Grade1、治療後 Grade2 \rightarrow Grade1

治療前 Grade2、治療後 Grade3 \rightarrow Grade2

とした。

③C-Grade と上の 4 通りの方法で求めた Grade との相関を検討し、最も強く相関した方法を選んだ。

④③で選んだ方法による各評価項目の g と、総合判定 Grade との相関を求め、総合判定に有用だった項目と有用でなかった項目を求めた。

⑤④で選んだ総合判定に有用だった項目のみによる総合判定を行い、C-Grade との相関を検討した。

⑥C-Grade と最も強い相関を示した方法を、肝有害反応評価判定基準案として選定した。

⑦基準案に従って、1995 年 4 月より 2001 年 3 月までに炭素イオン線治療を受けた肝細胞癌患者を対象として、肝有害反応の評価を行った。

5. 結果

①C-Grade と、6 評価項目を用いて行った 4 通りの総合判定結果との相関。C-Grade0 および 3 は、1 および 2 と比べて臨床的に正確な鑑別が可能であった。したがってまず最初に、臨床的に判定された C-Grade0 または 3 と、各評価方法による判定との相関を求めた(表 2)。方法(a)と(b)が C-Grade と有意に良く相関することが判った。ついで、(a)と(b)について、C-Grade1 または 2、および C-Grade 全体との相関を比較した(表 3)。方法(a)の方が相関が強かったことから、方法(a)を採択した。

②方法(a)による判定結果(Grade)と、各評価項目の g との相関を求めた(表 4)。 γ -GTP は、早期、晚期とも全く相関がみられなかったため、評価項目から外し、ALB、T.BIL、PT、ALP、GOT/GPT の 5 項目を評価項目とした。

③上記 5 項目を用いて、方法(a)に従って行った判定結果と C-Grade との相関を調べた(表 5)。5 項目による判定結果は、6 項目による結果(表 3-1.)に比べて、C-Grade との間で、早期、晚期とも、Grade0+3、Grade1+2、全体、の各項目でバランスの取れた有意の相関が得られた。

④以上から、肝細胞癌の重粒子線治療における肝有害反応の評価判定基準の最終案を作成できた。

6. 結語

肝有害反応評価判定基準(最終案)を完成した。現在、本基準案による全炭素イオン線治療例の評価を終え、臨床所見との比較検討を行っている。

肝有害反応評価判定基準(最終案)

1. 評価時期：

治療前、治療開始後 3 ヶ月以内 ($\leq 3M$)、超 3 ヶ

月 6 ヶ月以内 ($3 < \leq 6M$) および超 6 ヶ月、12 ヶ月以内 ($6 < \leq 12M$) とする。

2. 項目：

NCI-CTC(別紙)の項目のうち血液検査 6 項目 (ALB、GOT、GPT、ALP、T.BIL、PT) のみを用い、各評価期間内における各評価項目に関する grade を判定する (g)。検査値は評価期間内の最も悪い値を採用する。ただし、GOT と GPT に関しては、どちらか悪い方の g を採用し GOT/GPT の g とする。このため、全部で 5 評価項目となる。

3. 各評価項目別の有害反応の程度 (G) の判定 : g をそのまま G とする。ただし、治療前に比して無変化もしくは改善を 0 とする。

(例) 治療前 g1、治療後 g3 $\rightarrow \rightarrow$ G3

治療前 g3、治療後 g2 $\rightarrow \rightarrow$ G0

4. 総合判定 : G1 以上が 3 項目以上あった場合を有害反応ありとし、最も多い G を総合判定の Grade とする。同数の場合は高い方とする。

(例) G0,G0,G1,G2,G0,G0 $\rightarrow \rightarrow$ Grade0

G0,G0,G2,G3,G3,G0 $\rightarrow \rightarrow$ Grade3

G0,G1,G1,G2,G2,G0 $\rightarrow \rightarrow$ Grade2

G0,G1,G2,G3,G4,G1 $\rightarrow \rightarrow$ Grade3

文献

- 1) 加藤博敏、大藤正雄、辻井博彦：肝癌の診断と治療—最新の研究動向— 重粒子(炭素イオン)線治療. 日本臨床,59(6):665-669,2001.
- 2) 加藤博敏:肝細胞癌に対する重イオン線治療—低侵襲・根治療法としての有用性. 医学のあゆみ Vol.196 No.11 799-800, 2001.
- 3) H.Kato, M.Ohto, H.Tsujii: Phase I-II study of Carbon-Ion Therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) by the Heavy Ion Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 777, 2000.
- 4) 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.
- 5) A.Trotti, et al.:Impact of Common Toxicity Criteria v.2.0 on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:2000.
- 6) J-J.Pavy, J.Denekamp, J.Letschert, et al. Late effect toxicity scoring:the SOMA scale. Radiotherapy and Oncology 35: 11-15, 1995.

表 1.

Grade 0 represents no change before treatment

Grade 1 represents the most minor symptoms that require no treatment

Grade 2 represents moderate symptoms, requiring only conservative treatment

Grade 3 represents severe symptoms, which have a significant negative impact on daily activities, and which require more aggressive treatment

Grade 4 represents irreversible functional damage, necessitating major therapeutic intervention

表 2. 6 評価項目による 4 通の方法と、C-Grade との相関
- Grade 0 および Grade 3 での検討 -

1. 早期($\leq 3M$)における相関

項目	ρ	p
1. 方法(a)	0.804	0.0054
2. 方法(b)	0.804	0.0054
3. 方法(c)	0.804	0.0054
4. 方法(d)	0.604	0.0363

2. 晩期($6 < \leq 12M$)における相関

項目	ρ	p
1. 方法(a)	0.590	0.0068
2. 方法(b)	0.590	0.0068
3. 方法(c)	0.535	0.0142
4. 方法(d)	0.452	0.0384

表 3. 方法(a)および方法(b)と C-Grade との相関

1. 方法(a)

(1) 早期($\leq 3M$)における相関

項目	ρ	P
1. Grade 0+3	0.804	0.0054
2. Grade 1+2	0.381	0.0805
3. 全体	0.557	0.0012

(2) 晩期($6 < \leq 12M$)における相関

項目	ρ	P
1. Grade 0+3	0.590	0.0068
2. Grade 1+2	0.395	0.2357
3. 全体	0.325	0.0707

2. 方法(b)

(1)早期(≤3M)における相関

	項目	ρ	P
1.	Grade 0+3	0.804	0.0054
2.	Grade 1+2	0.345	0.1143
3.	全体	0.549	0.0014

(2)晩期(6<≤12M)における相関

	項目	ρ	P
1.	Grade 0+3	0.590	0.0068
2.	Grade 1+2	0.395	0.2357
3.	全体	0.325	0.0707

表 4. 6項目を用いた方法(a)による総合判定の Grade と各評価項目の grade(g)との相関

1.早期(≤3M)における相関

順位	項目	ρ	P
1.	PT	0.500	0.0047
2.	GOT/GPT	0.469	0.0080
3.	T.BIL	0.382	0.0307
4.	ALB	0.356	0.0441
5.	ALP	0.300	0.0897
6.	γ -GTP	0.254	0.1509

2. 晩期(6<≤12M)における相関

順位	項目	ρ	P
1.	ALP	0.697	0.0002
2.	PT	0.425	0.0220
3.	ALB	0.415	0.0254
4.	T.BIL	0.368	0.0478
5.	GOT/GPT	0.172	0.3552
6.	γ -GTP	0.128	0.4899

表 5. 5項目(PT,GOT/GPT,T.BIL,ALB,ALP)を用いた方法(a)による総合判定の Grade と C-Grade との相関

(1)早期(≤3M)における相関

	項目	ρ	P
1.	Grade 0+3	0.893	0.0020
2.	Grade 1+2	0.529	0.0212
3.	全体	0.510	0.0039

(2)晩期(6<≤12M)における相関

	項目	ρ	P
1.	Grade 0+3	0.723	0.0012
2.	Grade 1+2	0.593	0.0935
3.	全体	0.459	0.0135

COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC)

HEPATIC

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Alkaline phosphatase IU/l (103-335)	WNL	>ULN-2.5xULN (335-837.5)	>2.5-5.0xULN (837.5-1675)	>5.0-20.0xULN (1675-6700)	>20.0xULN (>6700)
Bilirubin (modified)	WNL	>ULN-1.5xULN >ULN-1.5mg/dl	>1.5-3.0xULN >1.5-3.0mg/dl	>3.0-10.0xULN >3.0-10.0mg/dl	>10.0xULN >10.0mg/dl)
Grade 3a: >3.0-6.0mg/dl 、 3b: >6.0-10.0mg/dl					
GGT (γ -Glutamyl transpeptidase) (modified)	WNL	>ULN-2.5xULN >50-125	>2.5-5.0xULN >125-250IU/L	>5.0-20.0xULN >250-1000IU/L	>20.0xULN >1000IU/L)
Hepatic enlargement	absent	-	-	present	-
Note: Grade Hepatic enlargement only for changes related to VOD or other treatment related toxicity.					
Hypoalbuminemia	WNL	>LLN-3g/dl	≥ 2 -<3g/dl	<2g/dl	-
Liver dysfunction/failure	normal	-	-	asterixis	encephalopathy
Note: Documented viral hepatitis is graded in the INFECTION category					
Portal vein flow	normal	-	decreased portal vein flow	reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT(AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase) (modified)	WNL	>ULN-2.5xULN >40-100	>2.5-5.0xULN >100-200IU/L	>5.0-20.0xULN >200-800IU/L	>20.0xULN >800IU/L)
SGPT(ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase) (modified)	WNL	>ULN-2.5xULN >40-100	>2.5-5.0xULN >100-200IU/L	>5.0-20.0xULN >200-800IU/L	>20.0xULN >800IU/L)

Hepatic-Other (Specify,	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
Ascites(non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring paracentesis	life-threatening physiologic consequences
Prothrombin time (PT) (modified	WNL >70%	>ULN-≤1.5xULN >60%-≤70%	>1.5-≤2xULN >50%-≤60%	>2xULN >40%-≤50%	- ≤40%)

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
Clinical study on the evaluation on pulmonary damage by heavy particle radiotherapy
(12C018)

本間敏明^a, 萩谷政明^a, 中山美香^a, 松村壮^a, 内藤明日香^a, 上遠野賢之助^a, 森 豊^b,
内山真幸^b, 土田大輔^b, 植英規^c, 瀧田憲晃^c, 羽石秀昭^c, 西村英輝^d, 宮本忠昭^e,
山本直敬^e, 小藤昌志^e, 熊谷和正^e, 守屋弘子^e, 外山比南子^f, 村山秀雄^g
T.Honma^a, M.Hagiya^a, M.Nakayama^a, T.Matsumura^a, A.Naito^a, K.Kadono^a, Y.Mori^b,
M.Uchiyama^b, D.Utida^b, H.Ue^c, N.Takita^c, H.Haneishi^c, H.Nishimura^e, T.Miyamoto^e,
N.Yamamoto^e, M.Koto, K.Kumagaya^e, H.Moriya^e, H.Toyama^f, H.Murayama^g

Abstract

Functional images obtained PET and/or SPECT become more useful when those images are provided with detail anatomical information obtained by X ray CT or MRI. In this paper a series of image processing including image registration and segmentation is presented for quantitative analysis of functional images. A clinical application described here is to evaluate the effect of radiation therapy for lung cancer on lung functions quantitatively. Though SPECT images give information on lung functions such as ventilation and perfusion, it is difficult to identify correctly the location and amount of radioactivity distribution with only those images. To overcome this difficulty, we synthesize both anatomical image (X ray CT, or shortly XCT) and functional image (SPECT) effectively. Furthermore, we have developed a method for dividing lung in XCT image into the lobes that are anatomically meaningful. The

segmented lobes in XCT image can be used for quantitative evaluation in each lobe. Change in perfusion at each lobe of lung along with the therapy is presented as an effective example.

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13年度は前年度に引き続く研究、さらに、総合的画像処理研究として、

- 1) 解剖学的知識と3次元的な画像処理手法を用いて、X線CT画像から抽出した左右肺野領域を肺葉構造へ分割する手法の考案
- 2) X線CT-SPECT画像間のマーカーを用いない位置合わせ手法の考案。さらに1)の結果に基づく、葉毎の肺機能評価。

以上の課題について研究を行ってきた。

ここでは、この2つの研究事項について報告する。

(対象画像) 左肺上葉に腫瘍の存在する72歳の男性患者の炭素線治療前、治療直後、

治療後3ヶ月における CT 画像, また, これと同時期に撮影した胸部 SPECT 画像 (肺血流, 換気).

(手法1: 肺葉分割) 本研究では, 肺葉分割を行うための2段階の手法を考案した. ステップ1では, 解剖学的知識に基づき手動により初期分割を行う. ここでは, 最大値投影 (Maximum Intensity Projection) 法による2次元の投影画像上において, コンピュータのマウス処理による分割を行うことを可能とし, オペレータへの負担を軽減させるように工夫した. ステップ2では, ステップ1で設定した初期分割面を微調整することによって, 真の葉間溝位置を検出する. ここでは, CT 画像における葉間溝近傍での濃度特徴および葉間溝の3次元的な構造をコスト関数として表現し, シミュレーテッドアニーリングを用いて初期分割面を最適化する手法を用いた. なお, 本手法は, 前処理として, 閾値処理, 3次元的なラベリング処理などにより, X線 CT 画像から肺野領域を抽出しておく.

(手法2: X線 CT—SPECT 画像合成) 本研究では, 相互情報量を評価基準とする位置合わせ手法¹を用い, 各種処理を付け加えることによる高速化を行った. また, 前処理として X線 CT—SPECT 画像の重心を合わせるというような, 大まかな位置合わせをしておくことで, より高精度な位置合わせを可能とした.

(結果) 本手法1を実際の CT 画像に適用した結果, 肺葉境界面を上手く検出し, 肺葉分割を行うことができた (Fig.1に結果を示す) 本手法は, 上に示した3例の CT 画像に加え, 同症例の患者のうつ伏せ状態で撮影された CT 画像, さらにほぼ正常肺を示す CT 画像

についても, ほぼ正確な肺葉分割を行うことができた. また, 本手法2では, マトリックスサイズ $512 \times 512 \times 60$ の画像において, おおよそ3分程度での位置合わせを可能とした (測定条件: Windows2000, Celeron 1GHz, Memory 512MB). Fig.2 には, これらの結果から求めた肺血流機能の炭素線治療に伴う経時変化を示す. 同図より, 炭素線治療に伴い, 左肺上葉の機能が下降し, 下葉の機能が上昇している様子が確認できる. また, 左肺における炭素線治療の際に, 右肺における葉毎の機能分布に特徴的な変化は確認できなかった. 今後の検討では, 使用する症例数を増やし, 本手法の精度や安定性を向上させることが必要であると考えられる.

(参考文献)

Frederik Maes, etc: Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information, IEEE Transaction on Medical Imaging, 16, p187-198 (1997)

- a. 筑波大学臨床医学系
- b. 東京慈恵会医科大学放射線医学講座
- c. 千葉大学工学部情報画像工学科
- d. 神戸大学医学部放射線科
- e. 放医研, 重粒子治療センター
- f. 放医研, 医療情報室
- g. 放医研, 医学物理部診断システム開発室

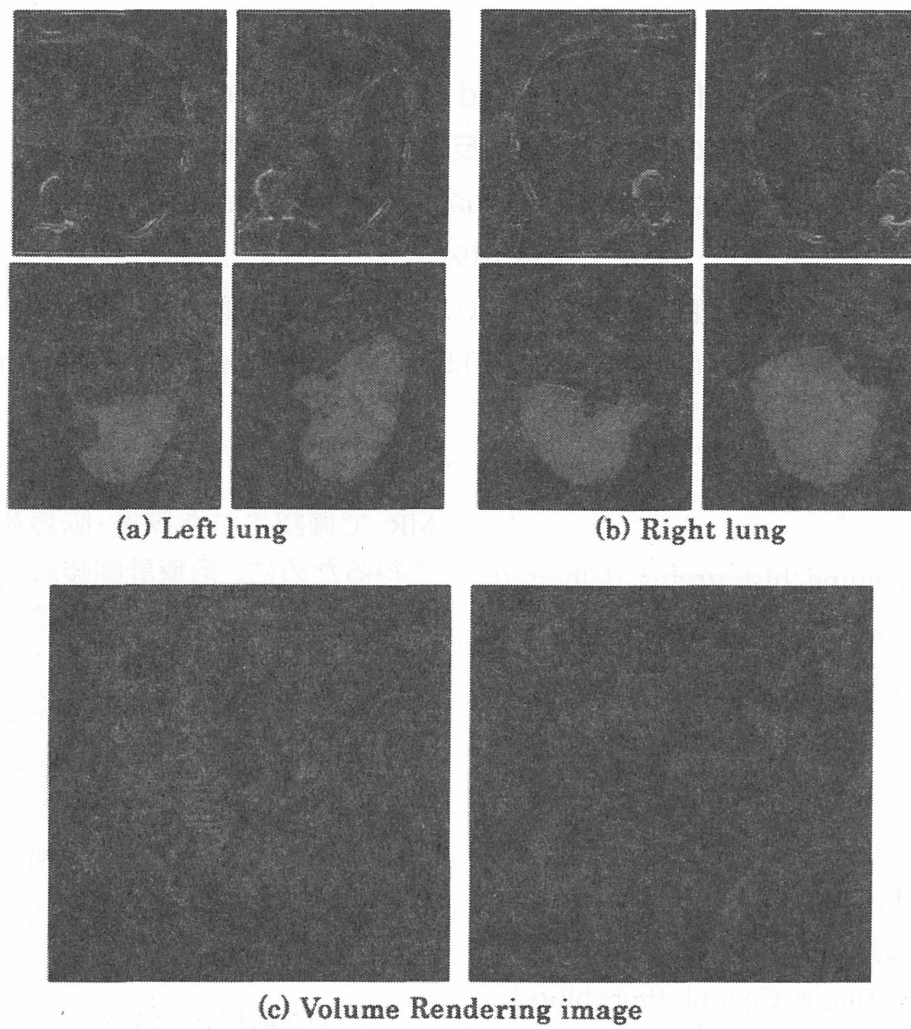


Fig.1 肺葉分割結果

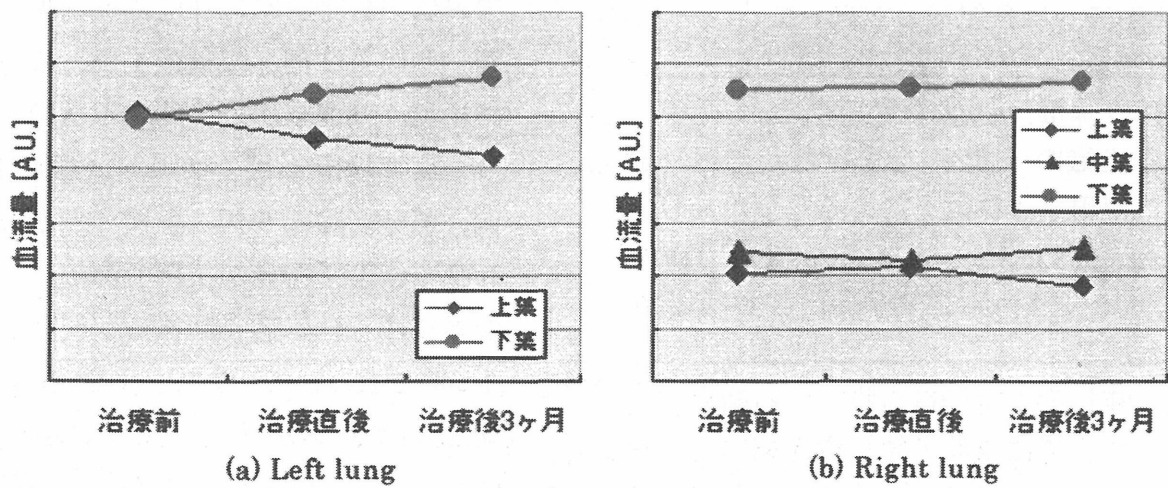


Fig.2 肺機能経時変化

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 DVHs in late reaction —
(12C019)

溝江純悦^a、辻井博彦^a、鎌田正^a、辻比呂志^a、白土博樹^b、朝倉裕史^c、若勇充司^c
J.Mizoe^a, H.Tsujii^a, T.Kamada^a, H.Tsuji^a, H.Shirato^b, A.Asakura^c, A.Wakaisami^c

Abstract

Dose volume histograms delivered from carbon ion radiotherapy for astrocytoma grade 2 were analyzed calculating coefficients for dose-complication probability equation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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_n は各組織の NTCP で、

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

: D は線量、a, b は係数である。

各組織の NTCP を得るためには、計算に使用する係数を決める必要があり、遅発反応が見られた各組織の DVHs (dose volume histograms) の解析が行われる。

2. 昨年度までに得られている結果

これまでに重粒子線治療症例のデータを蓄積し、炭素イオン治療の行われた前立腺癌症例において直腸反応の DVHs からその線量効果曲線を算出した。また、

MR で確認された脳炎・脳壊死の DVHs 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。

3. 今年度の研究内容

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

4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 対象: 94 年 10 月から 01 年 4 月までの間に炭素イオン線治療の行われた星細胞腫の 12 例を対象とした。男性 8 例、女性 4 例で、年齢は 18 ~ 48 才で

2) 中央値 34 才、原発部位は前頭葉 5 例、側頭葉 2 例、頭頂葉 1 例、後頭葉 1 例、基底核 2 例、脳梁 1 例であり、葉切除術 1 例、肉眼的全摘術 1 例、部分切除術 5 例、生検 4 例が行われて、術後再発が 1 例であった。炭素イオン線は週 4 回法で照射され、1 回 2.1GyE が 9 人 (総線量 46.2GyE/22 回が 2 人、50.4 GyE/24 回が 7 人)、1 回 2.3GyE が 3 人 (総線量 55.2GyE/24 回が 3 人) であった。照射体積は 21 ~ 441 cc、照射門

数は2門が8例、3門が4例であった。

- 3) 方法：治療計画 CT 画像上で、全脳の DVHs を取得した。DVHs はX軸に線量 (GyE) をY軸に容積 (cc および%) をとり解析した (図 1a、1b)。
- 4) 結果：1例 (62856) が1年以内に死亡したために観察期間不十分と判断し解析から除外した。11例中4例で脳炎・脳壊死が発生した。DVHs

上で 46GyE 以上照射された容積をみると、脳炎・脳壊死群では 46~296cc (平均 166cc) 又は 6.4~19.0% (平均 11.3%) で、非脳炎群では 0~72cc (平均 43cc) 又は 0~5.5% (平均 3.1%) であった。線量の高い方から積算して5%の容積の線量を使用して NTCP 等式を求めると、 $NTCP=1-1/(1+EXP(-110.5+2.303*D))$ となった (図 2)。

図 1a：DVHs (容積は cc)。実線が脳炎例。

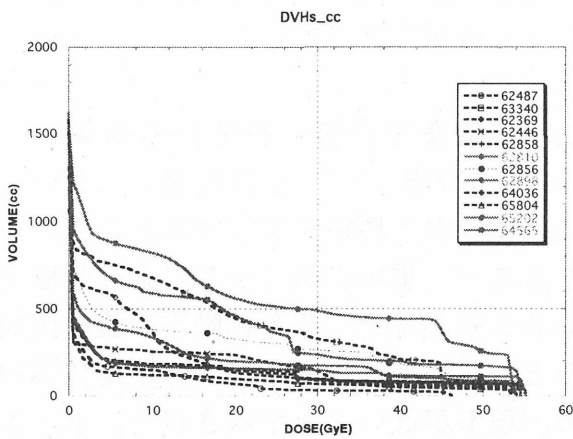


図 2a：DVHs (容積は%)。実線が脳炎例。

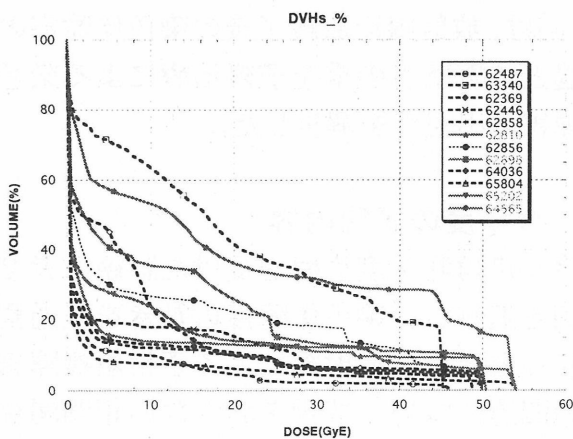
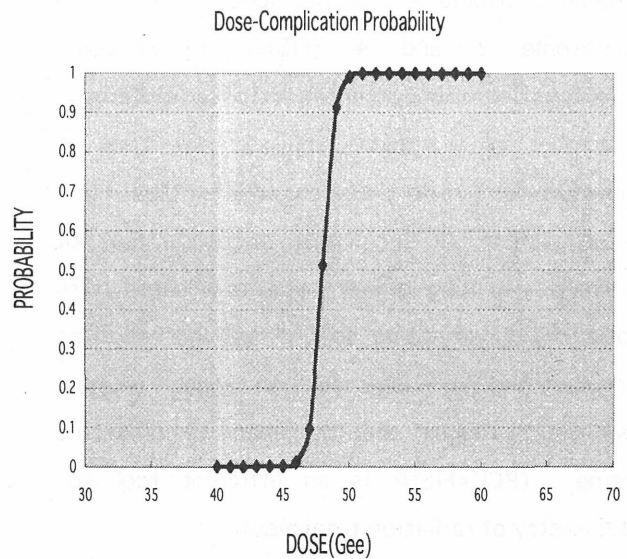


図 2：Dose-Complication Probability Curve



- a 放医研重粒子医科学センター病院
- b 北海道大学医学部放射線科教室
- c 加速器エンジニアリング(株)

PCC+FISH 法を用いた新しい感受性試験の研究

Chromosomal Aberrations Detected by a New Chemical Induction PCC+FISH Method in Lymphocytes from Cancer Patients Given X-rays or Carbon Beams

研究課題整理番号 13C022

○山田 滋 a、李 玲華 b、Marco Durante、宮本忠昭 a、山本直敬 a、安藤興一 c、古沢佳也 c 辻井博彦 a

a 重粒子医科学センター・病院、b フロンティア研究センター、c 重粒子医科学センター・治療生物

Abstract

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. 研究の目的とバックグラウンド

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。

2. 昨年度までに得られている結果

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。

3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度治療を受けた肺癌患者 2 例を追跡し、染色体障害の動きを経過観察するとともに放射線による正常組織障害との関連について解析をおこない相関関係を検討する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

対象は、1999年10月より2001年3月まで HIMAC にて炭素イオン線治療した肺癌 22 例であった。全血からリンパ球を単離し、RPMI+PHA で 24 時間培養し、40ng/ml Colcemid を加えた。更に、23 時間後 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百分率 (染色体異常率) で示した。

肺癌患者 3 例については放射線治療中、治療後のリンパ球の染色体異常を求めたが、染色体異常率は照射線量と共に上昇し相関が認められた。放射線治療終了時点でのリンパ球染色体異常率は、照射体積と有意に相関した。また、リンパ球染色体異常率は、放射線治療開始前に対する治療終了後の白血球数やリンパ球数の増減と相関が見られ、被曝線量の生体モニターとしての有用性が期待された。

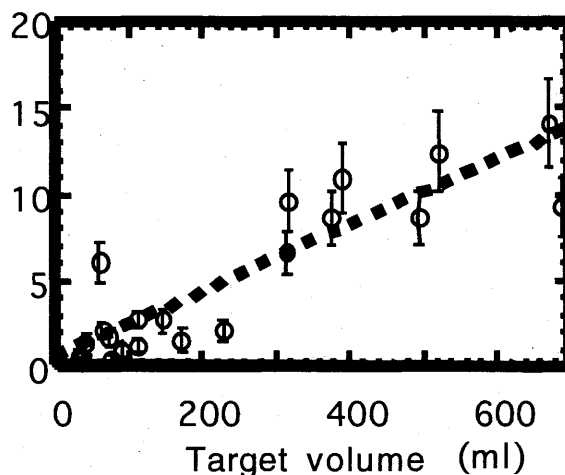


図 1. 標的体積と染色体障害出現率との関係

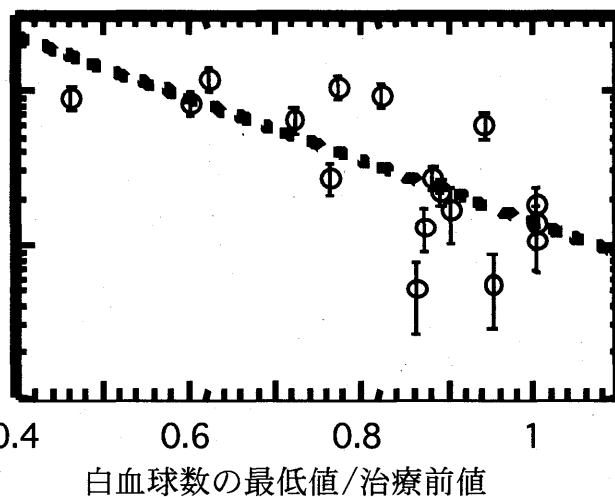


図 2. 染色体障害出現率と白血球値の関係

参考文献

- 1) M.Durante, S.Yamada, K.Ando: 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: 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.: Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods: *Phys. Med. Biol* 44 1289-1298, 1999

小型肺癌に対する炭素線の1回照射法の研究

Radiosurgery for a small lung cancer using carbon ion
(11C024)

宮本忠昭^a、小藤昌志^a、山本直敬^a、溝江純悦^a、辻井博彦^a、佐方周方^a、
柴山晃一^a、箕原伸一^b、金井達明^b、遠藤真広^c
T. Miyamoto^a, M. Koto^a, N. Yamamoto^a, J. Mizoe^a, H. Tujii^a, S. Sakata^a,
K. Shibayama^a, S. Minohara^b, T. Kanai^b, M. Endo^c

Abstract

The local failure of 82 lesions of 81 patients with the clinical stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) were investigated following carbon ion radiotherapy. Nineteen recurrence were observed, which consisted of 15 one in the infield (13 central and 2 peripheral area) and 4 one at the upper margin. For preventing recurrence, the number of irradiation port increased from two to four fields to achieve the better dose distribution for infield recurrence and raised the total dose given, resulting in the demonstration of dose-dependent tumor control. For marginal recurrence, the planning target volume broaden on the planning CT by pasting the copy of tumor upwards. Thereafter, no local tumor recurrence was observed. These irradiation techniques should improve local control in the radiosurgery using carbon beams for a small lung cancer.

1. 研究目的とバックグラウンド

一般に、高LET放射線は線量分割の影響が小さいため、短期小分割法に適しているとされる。平成6年より開始された炭素線による早期肺癌の治療研究は、短期小分割照射に向かって18回/6週から9回/3週に進み、この経験を踏まえて現在は、さらに短期小分割の4回/1週に進んでいる。この間、早期肺癌に対する安全で確実な線量分布を達成するため4方向照射法が開発された。

当研究では、早期肺癌に対する究極の線量分割

法と考えられる炭素線による4方向照射・1日1回照射法(radiosurgery)の開発を目的とする。

2. 昨年度まで得られている結果。

当研究の目的は、早期非小細胞癌に対する炭素線の1回照射法のフェイズI/IIプロトコール(案)作成を目標としている。

初年度(平成11年度)は、研究開始が年度途中より開始されたため以下の研究課題を明らかにした。

- (1) ①安全で確実な標的設定法の開発。
②確実で効率的な照合および位置決め法の開発。
- (2) 1回照射法時の適正(必要と安全)線量の解明。
- (3) 1回照射を組み入れたハイマック照射スケジュールの作成

次年度(平成12年度)は、プロトコール9303および9701の肺傷害の発症データと原発腫瘍の制御データに基づいて、照射線量あるいはBED(Biological Effective Dose)により肺傷害の発症率あるいは腫瘍局所制御率との相関関係を求め、回照射時の安全線量および必要線量を明らかにした。

- (1) グレードII以上の肺傷害の発症する1回照射時の線量は、51.67GyE以上
- (2) 90%以上の腫瘍制御が得られる1回照射時の線量は、32.14GyE以上が得られ、安全線量域で完全な腫瘍制御ができることが、予測可能となった。

3. 今年度の研究内容

9303 および 9701 プロトコール症例の局所再発(照射野内再発、辺縁再発)を解析して、再発の原因を明らかにする。この結果に基づいて、再発予防の重粒子線照射法を検討する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

【対象と方法】対象は94年11月～99年2月までに炭素線治療を受けた81例(82病巣)男60例、女21例(年齢45～85歳 平均72歳)、全例照射終了から2年4ヶ月以上が経過している。治療は3次元治療装置を用いて、CT上の原発巣(GTV)に5mm以上のマージン(CTV)をとり、更に3mm外側を照射野(PTV)として標的を設定した。65例(66病巣)に呼吸同期照射を用いた。18分割照射の47例は総線量59.4～95.4GyE、9分割の34例は総線量68.4～79.2GyEで線量増加を行った。再発の評価は、CT画像上での腫瘍の増大と気管支鏡による組織診断により行った。

【結果】プロトコール9303および9701の再発症例19例を対象に局所再発と線量および照射法(標的設定法と照射門数)の検討を行った。15例が照射内再発、4例が辺縁再発であった。線量分布に基づく照射後の病巣の再発部位を経時的CT画像上の解剖学的位置関係から検討すると、照射内再発は、腫瘍中心(13)と周辺(2)、および辺縁再発は、上端辺縁(4)に分けることが可能であった。辺縁再発はCTVの設定の誤りはなく線量以外にSOBP末端の生物学的線量不足や呼吸性移動などによるビーム到達距離の変動に起因する局所的な線量不足が考えられた。4例の上端の辺縁再発に対する対策は、治療計画CT上で腫瘍を上方にペーストしてPTV拡大を計り、辺縁の呼吸性移動による線量不足を解消した。この結果、照射後の局所再発の発生はなくなった。一方、照射内再発を制御するため、先ず病巣内線量分布の均一化を目的に照射門数を2門から4門に増し、続いて線量増加を行った結果、照射野内再発は線量増加に依存して減少し、18分割照射で90GyE以上、9分割照射75.6GyE以上で、再発はみられなくなった。

参考文献

- 1) 大坂康博、鎌田正、松岡祥介、青柳壽幸、加藤博敏、溝江純悦、宮本忠昭、森田新六、辻井博彦：呼吸同期による重粒子線治療の経験、日本放射線腫瘍学会、第9回学術大会、京都、1996.11.
- 2) 宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、山口豊：病期I非小細胞肺癌に対する炭素線照射後の早期肺障害の発症と照射法の分析、厚生省がん助成金・辻井班「荷電粒子線の適応選択の検討と照射技術開発に関する研究」(1998)
- 3) 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、1999.11.
- 4) T.Miyamoto, N.yamamoto, H.Nishimura, Y.Matuoka and H.Tujii: Carbon ion Radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer at stage I, Lung Cancer, 29(Supplement 2), 182-183(2000)
- 5) 宮本忠昭：肺癌臨床の新戦略—重粒子線治療の現状、分子呼吸器病、5、44-55(2001)
- 6) 山本直敬、宮本忠昭、小藤昌志、吉川京燦、辻井博彦：肺癌に対する重粒子線治療、肺癌の臨床、4、201-208(2001)
- 7) 宮本忠昭、山本直敬、小藤昌志、西村英輝、藤澤武彦：肺門型肺癌に対する重粒子線治療、気管支学、23、712-720(2001)
- 8) 小藤昌志、宮本忠昭：I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療後の検討、第14回日本放射線腫瘍学会学術大会、大阪、2001.11.
- 9) 宮本忠昭、山本直敬、小藤昌志、西村英輝、辻井博彦、藤澤武彦：重粒子線治療、日本外科学会誌、103、250-255(2002)

a 放医研：重粒子医科学センター

b 放医研：加速器物理工学部

c 放医研：医学物理部

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

Quality of life(QOL) assessment in patients received carbon ion radiotherapy .

(12C025)

鎌田正、溝江純悦、辻比呂志、柳 剛

宮本忠昭、加藤博敏、大野達也、山田滋、辻井博彦

Tadashi Kamada, Jun-Etsu Mizoe, Hiroshi Tsuji, Tsuyoshi Yangi

Tada-aki Miyamoto, Hirotohi Kato, Tatsuya Oono, Shigeru Yamada, Hirohiko Tsujii

Abstract

Radiotherapy using carbon ion beam is expected to yield better outcomes in various malignant disease.

In this study, QOL outcomes of patients with unresectable bone and soft tissue sarcoma after carbon ion radiotherapy are investigated.

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る。

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。

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。

そのような評価を行うためには、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の有無を持っていることなどが基本条件となる。そのような QOL 評価法として EORTC の QLQC—30 日本語版、あるいはわが国で広く使われている QOL 評価法として「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等があり EORTC の QLQC—30 日本語版については EORTC の使用許諾を得た。本研究を開始する前に予備的調査として骨・軟部腫瘍の重粒子治療症例において QOL 評価をおこなった結果、外来受診時の QOL 調査では、定期的な調査が実行不可能であることが判明した。本研究では、炭素イオン線の治療前、治療終了時、終了3カ月、6カ月、1年、2年の6回、QOL 調査を行うこととしたが、治療開始日を登録し、以後、郵送による調査を計画的に行うこととした。

3. 研究経過および成果

平成12年5月より炭素イオン線治療を行った骨軟部腫瘍を対象として QOL 調査を開始した。調査は、炭素イオン線の治療前、治療終了時、終了3カ月、6カ月、1年、2年の6回である。平成13年12月までに43症例の登録を行ったが、内2例が不適格症例となったため、治療前評価のみとなった。治療終了後、早期に転移死亡した1例では、3カ月以降の調査を行えなかった他、再発等のため入院追加治療行うこととなった6症例では、その時点で QOL 調査を継続が不可能であった。結果的に現在までに148回の調査を行った。まだ、治療後2年を経過しておらず、調査を終了した症例はいない。来年度には、調査結果の解析を開始する予定である。

4. まとめ

- 重粒子線治療前およびその後2年の予定で定期的な QOL 調査を骨軟部腫瘍において施行中である。
- 現在までに43症例が登録され、148回の調査を行った

5. 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) 鎌田正 転移性骨腫瘍の治療. がんの骨転移の放射線療法. 整形・災害外科 41 (10) 1147-1153. 1998
- 3) Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii, Jun-Etsu Mizoe, Yoshisuke Matsuoka, Hiroshi Tsuji, Yasuhiro Osaka, Shinichi Minohara, Nobuyuki Miyahara, Masahiro Endo and Tatsuaki Kanai. A horizontal CT system dedicated to heavy-ion beam treatment. Radiotherapy and Oncology. 50.235-237. 1999
- 4) 鎌田 正 骨・軟部腫瘍の重粒子線治療の基礎と臨床. 先端医療シリーズ 8・整形外科 整形外科診断と治療の最先端 先端医療技術研究所 杉岡 洋一編 285-291. 2000
- 5) 鎌田正 骨・軟部腫瘍の重粒子線(炭素イオン)線治療 骨・関節・靭帯 13(8):943-946. 2000
- 6) 鎌田正 放射線治療における画像診断—炭素イオン線治療の経験から 癌の臨床 47(1):86-90. 2001
- 7) 鎌田正 骨軟部腫瘍における炭素イオン線治療 医学のあゆみ 196(11):801-802. 2001
放医研重粒子医科学センター病院

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^a、溝江純悦^b、辻井博彦^b

Yasuhiro Osaka, Jun-Etsu Mizoe, Hirohiko Tsujii

Abstract

Carbon ion beams were irradiated to head and neck malignant tumors. The tumor size measurements were done with serial MRI examinations. We analyzed tumor volumetry regressions according to pathological types.

The course of volume reductions were varied with pathological types.

研究の目的

悪性腫瘍に対する放射線治療では、治療後の経過観察は主に画像診断で行われるが、その際、再発・再燃の診断が非常に困難なことがある。この研究では、頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療後の経過観察時 MRI 画像で腫瘍体積を測定し、腫瘍の体積変化と局所制御の関係を解析し、経過観察における腫瘍体積変化の意義を検討する。

前年度の結果

前年度の解析では、phase I/II のプロトコールで頭頸部悪性腫瘍に対し炭素イオン線治療を行った 53 例（男性 27 例、女性 26 例、年齢 26~81 歳、平均 60.8 歳）のうち 47 例において、1994 年 6 月より 2001 年 3 月までに行われた 350 検査の腫瘍体積を測定した。組織型別の検討では、腺様嚢胞癌は完全消失にいたるまで 1~4 年必要で、また腫瘍が完全消失せず、その縮小率が 0.6~0.8 のまま 4 年以上も局所制御されている症例もある点特徴的で

あった。悪性黒色腫、乳頭状腺癌、腺房細胞癌、類粘液上皮癌でも腫瘍が完全消失せずに長期間局所制御される症例が多いが、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った。

今年度の研究経過及び成果

I) 対象

前年度に解析した 47 例中、今年度も MRI が撮影された 10 例のデータを追加した。

II) 方法

腫瘍体積の測定には MRI 画像を用いた。コンピュータに MRI 画像を取込み画像解析ソフト RADWORK を使い、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、腫瘍の存在するスライス全てに対し同様の作業を繰り返し加算した値を腫瘍体積の近似値として算出した。

各検査ごとに腫瘍体積の縮小率（ $=1 - \text{残存腫瘍体積} / \text{治療前腫瘍体積}$ ）を計算し、その後各症例ごとの経時的腫瘍縮小率の近似グラフを作成した。そのグラフより治療直後および治療後 6 ヶ月・12 ヶ月・24 ヶ月後それぞれの時点での腫瘍縮小率を算出した。

組織型別に、その腫瘍制御群および再発群で、それぞれの縮小率の平均値及び最大腫瘍縮小率を計算した。

III) 結果

10 例において 59 検査のデータが追加された。47 例の総検査数は、昨年度までと今年度分を合わせて 409 回となり、一症例の測定回数は 2~28 回（平均 8.0 回）、観察期間は 1.4~85.9 月（平均 26.9 月）となった（表）。

今年度の経過観察可能であった 10 例は全例腫瘍制御されていた。

組織型別にみると、扁平上皮癌では 10 例中 4 例が再発し、3 例は 1 年以内に再発していた。治療直後と 6 ヶ月・12 ヶ月・24 ヶ月後及び最大縮小時の腫瘍縮小率平均値をみると、どの時点においても腫瘍制御症例の方が縮小良好であった。

腺様嚢胞癌では 16 例中 2 例が再発していたが、再発時期は 1 年以内と約 2 年後であった。腫瘍制御症例と再発症例を比べた腫瘍縮小率平均値は治療直後と 6 ヶ月・12 ヶ月・24 ヶ月経過時点すべての点で扁平上皮癌とは異なり両群間に明らかな差はみられなかった。腫瘍の完全消失まで比較的時間がかり、かつ画像上は腫瘍残存したまま局所制御されている例も多かった。

悪性黒色腫 6 例は全例腫瘍制御されていた。治療後 6 ヶ月・12 ヶ月・24 ヶ月時点では、腺様嚢胞

癌と同様に、画像上腫瘍が残存していたが局所制御されていた。完全消失するまでの時間は症例により差があり約半年・2 年・4 年必要であった。

未分化癌 4 例は、全例腫瘍制御されていた。腫瘍の縮小は他の組織型に比べ早く、約 12 ヶ月で腫瘍は完全消失していた。

IV) まとめ

炭素イオン線治療後の腫瘍体積変化を検討したところ組織別に特徴があり、以下の様な管理が推奨される。

- 1) 扁平上皮癌の経過観察は、治療後 1 年以内が特に重要な時期と思われる。
- 2) 腺様嚢胞癌は緩慢な経過をたどることが多く、長期経過観察が必要である。今後は、さらに長期間の観察が必要と思われる。
- 3) 悪性黒色腫や未分化癌も症例数を増やして、その経過様式を検討していきたい。

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

表) 腫瘍縮小率の平均値

() 内は症例数

		腫瘍縮小率				
		治療直後	6 月後	12 月後	24 月後	最大縮小時
全症例 (47)	腫瘍制御例 (40)	0.272 (40)	0.487 (29)	0.661 (25)	0.744 (18)	0.674 (40)
	再発例 (7)	-0.024 (7)	0.500 (4)	0.723 (3)	0.792 (2)	0.323 (7)
扁平上皮癌 (10)	腫瘍制御例 (6)	0.276 (6)	0.876 (3)	0.973 (3)	1 (2)	0.610 (6)
	再発例 (4)	-0.193 (4)	0.408 (2)	0.715 (1)		0.076 (4)
腺様嚢胞癌 (16)	腫瘍制御例 (14)	0.248 (14)	0.443 (12)	0.628 (10)	0.796 (5)	0.703 (14)
	再発例 (2)	0.269 (2)	0.949 (1)	0.987 (1)	1 (1)	0.673 (2)
悪性黒色腫 (6)	腫瘍制御例 (6)	0.258 (6)	0.584 (5)	0.793 (4)	0.836 (3)	0.646 (6)
未分化癌 (4)	腫瘍制御例 (4)	0.258 (4)	0.779 (2)	0.993 (1)	1 (1)	0.700 (4)

子宮頸癌における重粒子線治療後の遠隔転移に関する先行指標の検討
Studies on prognostic factors of uterine cervical cancer patients treated with heavy ion irradiation

(13C027)

前林勝也¹, 森田 新六², 今井礼子², 辻井 博彦²,
江沢 英史², 中野 隆史³

K. Maebayashi¹, S. Morita², R. Imai², H. Tsujii², H. Ezawa², T. Nakano³

Abstract: The almost patients of advanced uterine cervical cancer were treated with radiotherapy. The 5-year overall survival rates for the patients with stage II and III diseases who were treated with conventional radiotherapy were about 70% and 50%, respectively. But it is not poor prognosis to be treatment by combination of external radiotherapy and intracavitary brachytherapy for the case with large local tumor of stage III and IVA disease. At NIRS, the patients with advanced stage of uterine cervical cancer treated with heavy ion radiotherapy, carbon beam radiotherapy of protocol 9403, was improved on local control. But overall survival was not improved by treatment with heavy ion radiotherapy. We investigated a correlation between para-aortic lymph node metastasis and a variety of clinical factors.

【研究の目的】

局所進展と遠隔転移がいわゆるがんの性質であり、がんの治療法を決める大きな要因となっている。この性質の多寡は、癌の発生臓器による違いも大きな要因となっているが、発生臓器の同じ癌であっても各症例で明らかな違いを有している。

最近ではがん治療において放射線治療の占める割合は高くなっているが、光子線を用いた放射線治療単独では局所制御が困難ながんがはまだ

少なくない。しかし、子宮頸癌では光子線を用いた放射線治療において5年生存率でⅡ期70%程度、Ⅲ期50%程度の治療成績が得られており、特にⅡ期に関しては手術に近いかなり優れた成績を示すことが知られている。この理由はほとんどの子宮頸癌で光子線の放射線感受性が高いこと、および腔内照射を併用することで原発巣に対し良好な線量分布が得られるためと考えられる。しかし、腫瘍容積の大きなⅢ期・ⅣA期症例に関しては、腔内照射によって十分な照射線量が腫瘍部位、特に腫瘍辺縁に集中できないため、十分な局所制御が得られていないのが現状である。これを打破するため、良好な線量分布と高い生物学的効果の特徴とする重粒子線を用いた臨床試行が腫瘍容積の大きな局所進行子宮頸癌症例に対して行われており、現在までのところ良好な局所制御が得られている。しかし、症例の選択基準として局所進行子宮頸癌を扱っていることから、重粒子線治療後に傍大動脈リンパ節を主とする遠隔転移を生ずる症例が半数近くに達しており、生存成績にも強く影響を与えている。

そこで、本研究では子宮頸癌症例に関して遠隔転移の先行指標になりうる因子を検索する。具体的には、MRIやCTによる画像上の因子、腫瘍マーカーなどの生化学的因子ならびに局所からの生検組織や血液による

病理・分子生物学的な転移に関する因子などを用いて、種々の因子と遠隔転移について総合的に検討する。

【今年度の研究経過および成果】

1. 対象と方法

プロトコルナンバー9403で炭素線治療を施行した子宮頸部扁平上皮癌27症例を対象とした。IIIB期20例、IVA期7例であり、年齢は36～72歳（平均56.1歳）であった。治療方法は、プロトコルに従い炭素線投与線量は52.8GyE 6例, 57.6GyE 5例, 62.4GyE 5例, 67.2GyE 5例, そして72.0GyEが9例に施行された。

2. 結果とまとめ

今年度の検討では、子宮頸癌では主となる転移である傍大動脈リンパ節転移の先行指標の検索として、MRIによる子宮頸部局所の腫瘍体積、CTによるリンパ節転移の進展範囲の評価そして腫瘍マーカーの多寡などと治療後の遠隔転移の出現との関係を検討した。

結果としては、遠隔転移との関係を統計学的有意差として示すことが出来た因子は、メチオニンPETでの傍大動脈リンパ節への集積 ($p=0.0124$) のみであった。これにより、重粒子線治療を施行する子宮頸癌症例の場合、傍大動脈リンパ節転移の治療前評価にはメチオニンPETが有用であることが分かった。さらに遠隔転移との関係で有意傾向を示した因子としては、子宮頸部腫瘍容積(基準容積 150cm^3 ; $p=0.1476$) が挙げられた。そこで、子宮頸部の腫瘍容積が局所制御ならびに累積粗生存率にどのような影響をあたえているのか評価するために、Kaplan-Meier法ならびにlog rank testを用いて検討を加えた。その結果、局所制御成績に関しては腫瘍サイズの影響は認められなかったにもかかわらず、累積粗生存率に関しては腫瘍サイズの影響が

統計学的有意として認められた。

Tab. -1 メチオニンPETの集積と傍大動脈リンパ節転移について

	集積あり	集積なし
PALN 転移あり	4	13
PALN 転移なし	0	7
計	4	20
不明 3例		$p=0.0124$

Tab. -2 腫瘍容積と傍大動脈リンパ節転移について

	腫瘍容積	
	150cc 以上	150cc 未満
PALN 転移あり	5	8
PALN 転移なし	2	12
計	7	20
		$p=0.1476$

Fig.-1 腫瘍容積 (cut off 値: 150cc) による局所制御率について

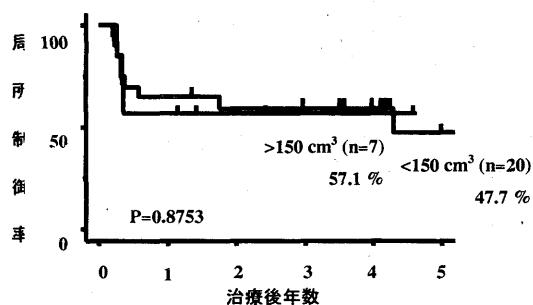
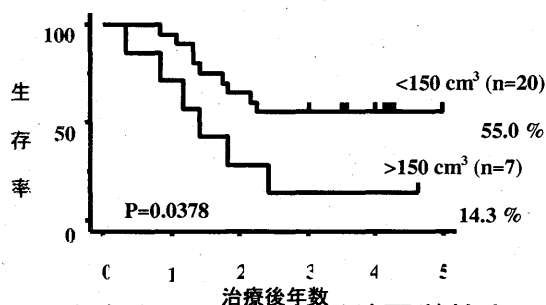


Fig.-2 腫瘍容積 (cut off 値: 150cc) による累積粗生存率について



1. 東京女子医大 放射線医学教室
2. 放医研 重粒子医セ 病院
3. 群馬大 放射線医学教室

重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究

Clinical investigation on RBE estimation for heavy particle radiotherapy
(13C028)

辻 比呂志、鎌田 正、柳 剛、溝江 純悦、辻井 博彦
Hiroshi Tsuji, Tadashi Kamada, Takeshi Yanagi,
Junetsu Mizoe, and Hirohiko Tsujii

Abstract

Clinical investigation on RBE values of carbon ion beams in the skin reaction of head and neck region was carried out.

Twelve patients with head and neck tumor who had developed relatively strong skin reactions were adopted as objects. LET values and physical carbon ion doses of several points on the irradiated skin surface of each patient were obtained from treatment planning data. RBE values were calculated from the ratio of average physical doses and photon doses which cause the same level of skin reactions as actually observed. Obtained RBE values were compared with the values which are being used in actual carbon ion radiotherapy in NIRS.

As a result, the difference between two RBE values were quite small and the RBE values being used for the treatment were thought to be proper enough, at least for grade 2 acute skin reactions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

荷電粒子線治療においては、標的内の効果が均一となるように Bragg peak 拡大する必要がある。特に、LET が高く、かつ RBE の LET 依存性の高い重イオン線治療においては、物理的に均一な線量分布では標的容積内の生物学的効果は不均一となるため、生物学的に均一な線量分布を形成できるように逆算して、物理線量分布を形成することが必要である。

放射線医学総合研究所で施行されている炭素イオン線の臨床研究では、動物実験および過去に行われた速中性子線治療の臨床データから、LET と RBE の関係を分析し、これに従って、生物学的効果が均一となるように物理線量分布が形成されている。実際には、疾患毎に第 I/II 相の Dose escalation study が

実施され、適正線量が決定されているので、この RBE に多少の誤差があっても、臨床的には問題とはならない。しかし、実際の治療結果から RBE 値を検証することは、このプロジェクト全般を通じて重要な課題と考えられる。

本研究では、検討可能ないくつかの臓器・組織を対象として、実際の臨床データから RBE の算出を試み、現在用いられている RBE の妥当性を検証することを目的とする。

2. 今年度の研究内容

今年度はまず、頭頸部領域の皮膚を対象として、治療計画プログラムから得られる LET 分布ならびに物理線量分布と実際の皮膚反応の関係を分析し、現在使用している RBE の妥当性の検証を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

Point A Point B Point C

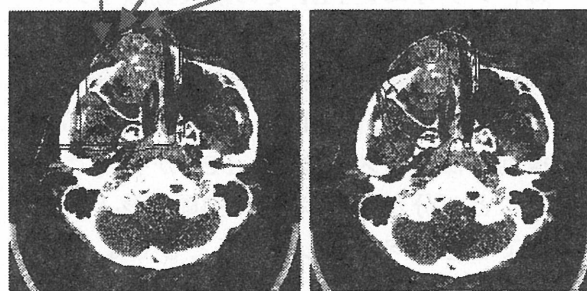


Fig.1-1 Biological DD Fig.1-2.Physical DD
症例ごとに、最も強い早期皮膚反応を示した領域内に 3~5 点のサンプル・ポイントを選定した (Fig1-1)。治療計画プログラムを用いて物理線量分布 (Fig1-2)、LET 分布を作成し、各ポイントの LET 値と物理線量を求めた。こうして求められた物理線量と、文献的に同程度の皮膚反応を生じるとされている光子線線量を比較して、その点 (LET) における RBE を求めた。Fig.1 に示す症例では、求められた物理線量は 24.4~25.3Gy であり、

同じ 16 回分割法で同程度 (Grade 2) の早期皮膚反応を生じる光子線線量は文献から 56.0Gy と求められるため、この領域 (LET 値 33~51keV/ μ m) における RBE は 2.21~2.30 となる。

同様の解析を 12 例の頭頸部腫瘍炭素イオン線治療症例について行った。12 例の標的線量は 1 例が 54.8GyE/18 分割/6 週、1 例が 59.4GyE/18 分割/6 週で、他の 10 例は 57.6GyE/16 分割/4 週であった。実際に観察された急性期皮膚反応は 57.6Gy10 例中の 1 例が Grade 1 であった他は全例 Grade 2 であった。

全体で LET 値は 28~63KeV/ μ m に分布しており、症例ごとの平均値では最低が 33.1KeV/ μ m、最高が 52.3KeV/ μ m であった (Table 1)。物理線量は、22.7~28.8Gy に分布していた。

Table1

症例	LET 平均 (レンジ)	物理線量
1	52.3 (45~63)	24.4~25.3
2	43.3 (35~52)	24.5~25.3
3	33.1 (28~41)	25.3~28.8
4	40.8 (37~49)	23.4~25.5
5	44.6 (37~51)	22.7~25.7
6	42.4 (36~48)	22.7~25.7
7	44.4 (40~50)	22.7~24.9
8	46.3 (35~55)	22.7~24.8
9	46.8 (40~57)	22.5~23.8
10	42.7 (33~52)	23.4~25.5
11	41.2 (33~51)	24.4~25.3
12	46.5 (34~55)	25.3~26.1

文献より光子線で Grade 1、Grade 2 の急性期皮膚反応を来す線量は 16 過分割でそれぞれ 48.8Gy、56.0Gy で、この線量と求められた物理線量から各症例の皮膚の RBE を計算した (Table 2)。

求められた RBE 値を現在臨床研究で採用している LET ごとの RBE 値と対比した。Grade 2 の反応を元に求めた RBE 値と現在しよう使用している RBE 値の比をみると、0.91~1.02 という値を示し、最大 9% の誤差で良く一致していた。一方、Grade 1 の 1 例 (症例 10) では、この比が 0.87 とやや低めの値を示した。

4.考察

今回の解析では、Grade2 の早期皮膚反応に関して、現在治療に用いている RBE 値の妥当

性が示された。一方、Grade1 の 1 例では求められた RBE 値がやや低い、という結果をえたが、これは炭素イオン線の線量—効果曲線が、光子線に比較して急峻であるところから説明が可能であると考えられる。今後、Grade1 症例の解析を増やし、さらに検討を進めたい。

Table2

症例	治療計画で用いている RBE(A)	皮膚反応から求めた RBE(B)	B/A
1	2.51(2.35~2.76)	2.31(2.27~2.35)	0.92
2	2.31(2.22~2.51)	2.31(2.27~2.34)	1.00
3	2.20(2.14~2.26)	2.08(1.94~2.21)	0.95
4	2.26(2.24~2.49)	2.30(2.20~2.39)	1.02
5	2.35(2.24~2.50)	2.33(2.18~2.47)	0.99
6	2.29(2.23~2.48)	2.33(2.18~2.47)	1.02
7	2.35(2.25~2.49)	2.36(2.25~2.47)	1.00
8	2.39(2.22~2.63)	2.37(2.26~2.47)	0.99
9	2.40(2.25~2.65)	2.42(2.35~2.49)	1.01
10	2.30(2.20~2.51)	2.00(1.91~2.08)	0.87
11	2.26(2.20~2.50)	2.26(2.21~2.30)	1.00
12	2.39(2.21~2.63)	2.18(2.15~2.21)	0.91

今回の検討でも、エンドポイントの違いが、RBE 値に影響することが示唆されたが、他にも RBE に影響を与える因子は多岐にわたり、臨床的に再現性のある結論を得ることは容易ではない。しかし、対象疾患、対象臓器を限定し、複数の症例で部位、線量、照射法などが共通している群を抽出すれば、今回のように、特定の臓器における特定の LET レベルにおける RBE 算定は可能である。

その結果が、現在治療に用いられている LET ごとの RBE とどの程度の精度で一致しているかを知ることは、実際の臨床データからの裏付けであるだけに、臨床研究推進の上で貴重なデータを提供することになると考える。

来年度には、比較的均一な照射が行われる前立腺癌症例を対象とした解析を予定している。

子宮癌の重粒子線治療の照射効果に関する放射線生物学的、分子病理学的研究

Radiation Biological and molecular pathological analysis of heavy ion radiation effect for cervical cancer

(13D-002)

中野隆史²、森田新六¹、鈴木義行²、大野達也¹、新部讓²、岡邦行³、宮原信幸¹

Abstract

We investigated biological effect of carbon beam therapy on cervical cancer in terms of ki-67 growth fraction, p53 status, p27 protein expression and p16 protein expressions and p21 protein status. As control data, in conventional photon treatment, we proved poorer survival for low ki-67 growth fraction, 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. Additionally, in carbon beam therapy, there was no significant difference between oxic and hypoxic tumors, which suggested low OER effect of carbon beam therapy. Only analysis of pathologic effect of 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

1. 研究目的と現在の状況

重粒子線治療された子宮癌患者の腫瘍の重粒子線による組織学的照射効果について分子病理学的ならびに放射線生物学的研究を行う。具体的には、重粒子線治療された子宮癌組織とX線治療された子宮癌組織を病理組織学的に比較研究し、腫瘍別の照射効果の相違を研究し、重粒子線照射効果の生物学的特徴を見いだす。さらに、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。

2. 研究計画

平成13年度は①子宮頸癌の重粒子線治療患者の生検組織から照射効果をH/E標本で病理学的に解析する。また、比較対照となる、X線照射効果の病理学的指標ならびに局所制御や予後の病理学的指標を研究する。②重粒子線治療における組織学的照射効果の特徴を分子病理学的に研究する。

この為に以下の項目を重粒子線治療患者組織で検討する。

1) 腫瘍組織酸素分圧を測定し、酸素状態と照射効果や他の生物学的因子との関連を研究する。

2) p27やTGFβなどの細胞周期関連抗体を用いて子宮癌の照射効果を解析する。

3) BAX, BCL2などアポトーシス関連抗体により子宮癌の照射中の癌細胞の変化を解析する。

4) cerbB2など色々な癌遺伝子産物に対する抗体を用いて子宮癌の悪性度を解析する。

との計画を立てた。しかし、放医研の患者組織標本を使うことに問題が発生し、新たな免疫染色による検索を行うことができなかった。よって、今年度はこれまでに染色された標本データの再分析とこれまでの研究成果をまとめる研究に終わった。

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Ki-67、p53、p27、p16の腫瘍発現の重粒子線治療中の変動とX線照射中の変動

ki-67は細胞の細胞回転中の核に発現する蛋白で、増殖分画の細胞を表している。p53 遺伝子は癌抑制遺伝子として作用し、G1期からS期への細胞回転進行を調節している。その被調節蛋白にp21があり、細胞周期を抑制する。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。P16蛋白も細胞周期調節に関与している。

これまでに重粒子線治療された子宮頸癌では通常のX線照射より腫瘍の消失効果が早く現れる傾向があった。これを組織学的に以前に証明したが、今回は、上記の4種類の細胞周期関連蛋白の発現を重粒子線治療とX線治療で比較検討した。

X線治療は99名の子宮癌患者から治療前と照射中に生検組織を行い、免疫組織学的に同定した。

重粒子線治療患者は26名の腫瘍組織を照射前と照射中に採取し、同様に免疫染色を行った。

結果：Ki-67蛋白、p21蛋白、p53蛋白、p27蛋白、p16蛋白は核内に陽性であった。

照射前、照射中のそれぞれの変化を図1-4に示す。

重粒子線治療ではKi-67蛋白陽性率は治療前30.3%から1週間で59.1%に増加し、その後3週目には33.7%まで低下した。X線治療でも同様に、37.4%から53.9%に上昇し、25.9%に低下するというパターンを呈した。我々はこれをRecruitment現象と考えている。重粒子線治療とX線照射ではRecruitment現象に相違がなかった。

重粒子線治療ではp53蛋白陽性率は治療前9%から1週間で12.9%に増加し、その後3週目には29.6%まで増加した。X線治療でも同様に、10.7%から14%に上昇し、20.7%まで増加するパターンを呈した。つまり、重粒子線治療とX線照射ではp53蛋白の発現に相違がなかった。

P27の陽性率は照射前で24.3%であり、照射9Gyで18%に低下し、3週目には36.1%に上昇した。ところが、X線照射では、治療前が20.3%で1週目は15.8%と低下したが、3週目も11%と低下を続けた。この相違の原因やメカニズムは不明である。重粒子線治療の照射効果と何らかの関連があるのかも知れない。

2) 重粒子線治療患者の局所制御と細胞周期関連蛋白の発現について

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26例を対象に局所制御との関連を検討してきた。これまでの検討結果

を総括する。

① Ki-67増殖分画の相違と局所効果の相違はなかった。

② p53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。

③ p21蛋白の腫瘍発現と局所制御の関連を検討すると、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。

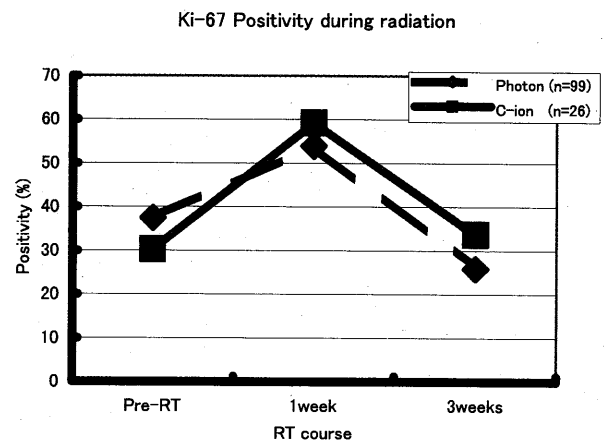
④ p16蛋白の腫瘍発現と重粒子線治療の局所制御には相違がなかった。

⑤ 腫瘍の酸素濃度と局所制御には相違がなかった。

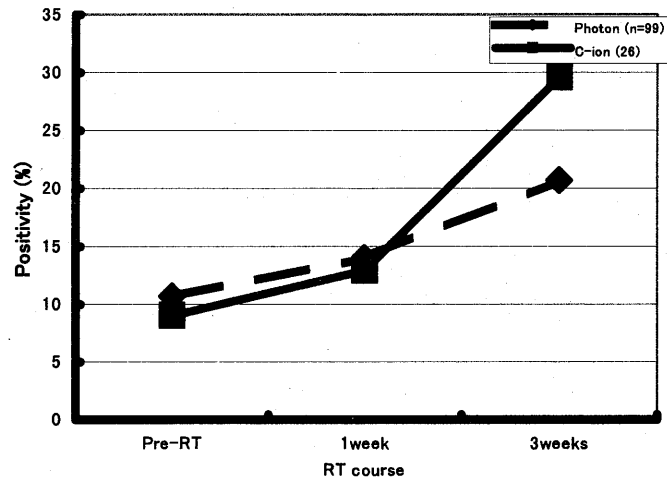
⑥ pMIで判る細胞周期速度と局所制御効果には有意の相違があり、細胞周期速度が早い腫瘍の局所制御率が不良であった。

「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。

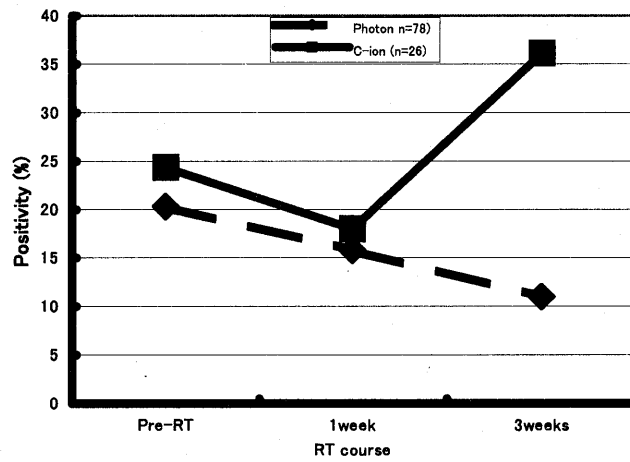
1 放医研 2 群馬大学 3 水戸済生会病院



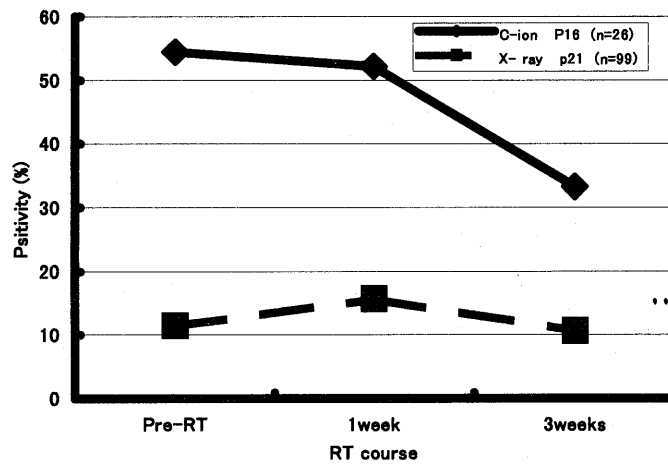
P53 positivity during radiation



P27 positivity during radiation



P16 by C-ion and P21 by X-rays



¹²Cイオン照射時体内ポジトロン核種分布PET画像化及び治療計画CT対比
による臨床応用研究

Clinical application of autoactivation PET imaging derived from C-12 ion
radiotherapy and its fusion imaging with therapy planning CT.
(13D-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^a, 福田 寛^b

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 (HIMAC) was studied. It is very important to perform the PET measurements under exactly the same patient positioning as in 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. We tried to use a fitting method, the automatic multi modality image registration method (AMIR method) of the Dr. View applications. In this 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. But some problems were found out. The most important one was the difference of patients breathing phases between PET examination and CT imaging. The difference of patients breathing phases should cause fitting errors of the fusion images of PET and CT especially in chest and abdominal regions. To confirm this, we investigated a lung cancer patient who received HIMAC therapy with 15.0 GyE dose per fraction, totally 4 fractions and 60 GyE, and a PET measurement was done immediately after an irradiation. Two sets of CT were also taken in both expiration phase and inhalation phase. PET fusion images with the two sets of CT were calculated and compared with each fusion image. PET fusion image with CT in expiration phase result in better quality compared to that in inhalation phase. We think that the breathing phases of PET and CT should be in phase with each other to perform precise fitting of the two

modalities.

1. 研究の目的とバックグラウンド

¹²C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¹¹Cが生成される。生成された¹¹C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¹²C粒子線のターゲット内での分布と¹¹C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¹¹Cの分布をPETにて画像化できれば¹²C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¹¹C分布のPET画像化の臨床応用を検討し、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ールの検討、PET測定技術の検討、患者固定法の検討、そして特に治療CT画像との重ね合わせ表示法の検討とその評価を行う。

2. 前年度までの結果

前年度までに autoactivation PET画像化の方法論の検討と、PET寝台の改造および治療計画CTとの重ね合わせ画像作成の基礎検討を行ってきた。特に前年度はAuto activation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。Autoactivation PET臨床測定結果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画像測定が重要である。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。重ね合わせ画像処理は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、Dr.View (Ver5.5) の位置合わせアルゴリズムを応用して施行した。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。

以上の画像を検討した結果、特に治療計画CTとの正確な重ね合わせ画像作成の点に関して幾つかの問題点が考えられた。(a) 患者固定シェルとPETガントリ径の問題。PET測定時に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が、多くの症例で固定シェルがPETガントリに接触することが判明し、PET用の固定シェルを症例ごと別途作成するなど対応策が必要と考えられた。

(b) PET検査時と治療計画CT撮像時の呼吸による位置ずれによる誤差の問題。検討されたPETとCT重ね合わせ画像で、肺癌症例で重ね合わせ誤差が比較的大きく認められた。この原因として呼吸の影響が考えられた。胸部や腹部の症例では治療計画CTも通常呼吸同期にて撮像される。PETは安静呼吸のまま撮像される。そのため胸部と体内臓器の相対的位置がCTとPETで異なっていることが考えられ、重ね合わせ結果に呼吸によるずれが生じてしまう可能性が考えられた。

3. 本年度の研究成果

前述の前年度に問題提起されたPETとCTの呼吸移動による重ね合わせ誤差の可能性について臨床測定を施行して検討した。

(1) PET測定。右下肺野扁平上皮癌患者に対し重粒子照射直後にPET測定を施行した。患者はうつぶせで約20度角度を付けて呼吸同期下に15.0GyE照射し、PET測定は仰向け安静状態で施行した。重粒子照射終了後約20分より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。

(2) CT撮影。PET測定時と同様に仰向けにて呼気と吸気のCT画像をそれぞれ撮像した。呼気では酸素吸入を行い深呼吸を繰り返した後に安静呼気状態で息止めを行い胸部CTを撮像した。吸気は通常のCT検査通り施行した。

(3) 重ね合わせ画像処理。Dr.Viewの自動位置合わせ法 (AMIR法: Automatic Multimodality Image Registration法) を用いauto activation PET画像と呼気および吸気の2種類のCT画像と重ね合わせ画像を作成した。AMIR法の初期値として気管分岐部をPET

transmission 画像とCT画像上で指定し計算を行った。

(4) 重ね合わせ画像評価。安静時PET画像と呼気および吸気時のCTとの重ね合わせ画像を比較した。胸壁に生じたRI分布など、呼気時の画像の方が明らかに良くフィッティングしていると判断された(図)。

(5) 結論。治療計画CT撮像時とPET撮像時の呼吸位相が異なると本質的なズレが生じ、画像重ね合わせの精度が落ちる原因となると考えられる。そこで、この問題の解決にはPET測定に呼吸同期を導入するとか、CT撮像時にPET測定時の情報により近い呼気時の撮像を行うなどの対策が必要である。しかし、PET測定に呼吸同期を導入するのは、PETの感度を著しく低下させることになり、autoactivationの極めて微量な放射能を測定する場合には困難さが伴うと予測されが、今後の検討が必要である。

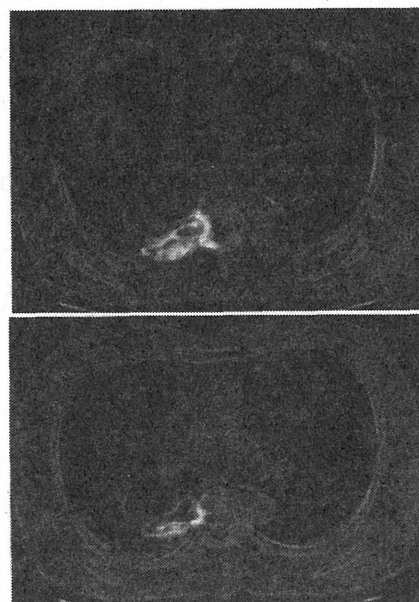


図
上: 呼気
下: 吸気

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. (13D-007)

古賀雅久^a, 吉川京燦^b, 小島隆行^b, 溝江純悦^b, 池平博夫^c

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

Abstract

Thirty seven patients with abnormal T2-elongated space occupied brain lesion in magnetic resonance imaging were studied with multi-slice proton magnetic resonance spectroscopic imaging (multi-slice 1H-MRSI) and positron emission tomography. MRS images were obtained by combining volume-selective excitation with phase encoded acquisition. Choline maps were created and compared with PET maps of methionine metabolism. 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. 研究の目的とバックグラウンド

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

¹³C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、¹⁹Fにおけるフッ素化合物の測定法の確立。

2. 昨年までに得られている結果

重粒子線治療を行った glioma 系脳腫瘍患者で腫瘍の再発・壊死に関する 1H-MRS の Sensitivity 90%, Specificity 76%, Accuracy 83% と、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ている。

3. 今年度の研究内容

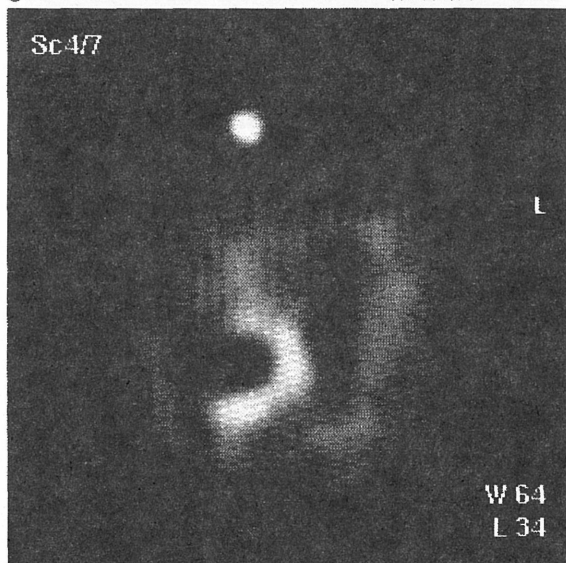
昨年度より画像診断棟に導入された新 MR 装置により、マルチスライス MRS が可能となり、今年度は 37 症例のマルチスライス MRS による評価を行った。1 スライス 15 ミリ厚で脳表近くを含む断面全体の測定が可能となり、2 スライスを従来の 4 分の 1 以下の 15 分で測定を行っている。

4. 今年度の研究成果と解析結果

平成 13 年 1 月から 12 月までの 12 ヶ月の間に行った脳腫瘍（疑いを含む）37 症例を解析対象とした。内訳は（治療前）診断目的 12 症例、治療後症例 25 症例である。いずれも事前に MRI による画像診断が行われている。治療前症例の目的は MRI で異常所見の認められた症例の良・悪性鑑別目的であり、治療後症例は経過観察中、脳壊死か再発か区別の出来ない画像所見が認められた為の脳壊死・再発鑑別目的である。治療前の症例中、非悪性病変と MRS 上判定されたのは 4 症例、その他症例はいずれも腫瘍残存（存在）と判定された。非悪性病変に関してはフォロー中である。また治療後の症例に関しては 4 症例が再発、19 症例が壊死の判定となった。症例はいずれも治療中あるいは経過観察中の患者であり、病理所見あるいは最終診断は得られていないが、同時に PET 検査が試行されており、ほぼ全症例においてメチオニン PET の集積と近似した所見が得られ、腫瘍残存再発あるいは脳壊死の判定はほぼ一致した。詳細は不明であるが、仮説として MRS のコリンの上昇所見がグリア細胞の集積状況に相関している事が考えられ、メチオニン PET においてもグリオーマやグリオースに集積が強い傾向があることを考えると手法は全く異なるもののグリア細胞の代謝を反映していると推察される。



glioblastoma multiforme 治療前の MRI



同症例のコリン MRS 画像

コリン集積は MRI でみられる所見とやや異なり、腫瘍の活性が腫瘍辺縁部に強い事が考えられる。

- a. (医) 波多医院
- b. 放医研 重粒子医科学センター病院
- c. 放医研 画像医学部

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

Radiochemical Analysis of Autoactivated ^{11}C -Products and Study on the Mechanism
for Accumulation of ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine
(11D008, 12B220)

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

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

Abstract

Regional distribution of radioactivity in ^{12}C -beam (270 MeV, 50 Gy) irradiated rat brain was analyzed by autoradiographic method using imaging plate (IP). Rats were killed by decapitation immediately after or 20 min after the irradiation, and brains were quickly removed. The brain slices (500 μm) were prepared and contact with IP. The results indicated that the diffusion of radioactive products from irradiated region might be occurred. The whole body distributions of radioactivity in rats, those heads were irradiated by ^{12}C -beam, were measured with animal PET camera (SHR 2000). A significant increase in accumulation of radioactivity in liver with time intervals after the irradiations was observed, which also indicated the diffusion of radioactive products from brain. These distribution studies indicated that some limitations of radioactivity of autoactivation images due to production of volatile materials.

In animal experiments, rolipram, a selective PDE4 inhibitor, significantly decreased glucose metabolism in brain, heart and skeletal muscle, whereas no significant reduction of ^{18}F -FDG uptake was seen in tumor. Quantitative analysis of glucose metabolism in heart and muscle in normal mice were performed according to the method as previously reported. Rolipram (3 mg/kg i.p.) decreased glucose metabolism in heart and muscle to below 10% of control group. Significant decreases in ^3H -DG uptake in heart were also observed by intravenous injection of db-cAMP and IBMX. These results were indicated an important role of cAMP/PKA systems on short-term regulation of glucose metabolism in peripheral tissue such as heart and muscle.

研究の目的

^{12}C -重粒子線照射によるオートアクチベーションで生成した ^{11}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}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}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}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}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までの検討で、 ^{12}C (270 MeV) を照射したときに生成する放射性核種は ^{11}C であることを半減期測定法により確認した。また照射対象物により生成する放射性物質に占める揮発成分分量が異なることが判明した。水に照射すると 80~90% の揮発性成分が認められたのに対し植物油の照射ではその含量は 20~30% と少なくなることが判明した。すなわち生体に ^{12}C を照射した場合には、照射部位によって構成成分が異なるので揮発性成分の含量がかなり異なり、放射性生成物が照射野から他の組織へ拡散する可能性が大きいことが示唆された。そこで本年度はラット脳に片側性に重粒子線 (50 Gy) を照射したあとに脳を摘出して脳切片を作成し、オートラジオグラフィ法により体内での放射性物質の拡散の有無について検討した。その結果、 ^{12}C 照射直後に断頭屠殺したラット脳のオートラジオグラムでは、照射部位に限局した放射能分布を認めたが、照射 20 分後に断頭したラット脳では対側にも放射能を認め、体内で拡散しているこ

とが示唆された。またラット頭部に ^{12}C を照射し照射直後および 20 分後にペントバルビタールにより屠殺し放射能の全身分布を動物 PET (SHR 2000) にて計測した。その結果、図 1 に示すように照射直後では照射部位 (脳) にのみ高い放射能の集積が認められたのに対し、照射 20 分後では肝臓にも高い集積を認め、揮発性成分が肝臓に集積する性質を有することが判明した。

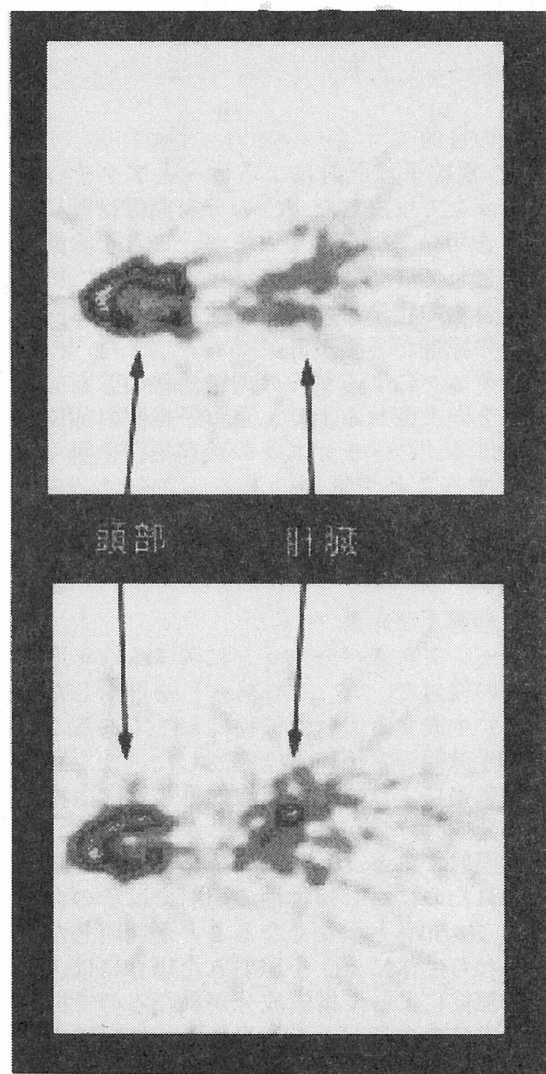


図 1 ^{12}C 線 (270 MeV, 60 Gy) 照射直後 (上) および 20 分後 (下) に断頭屠殺したラットの全身放射能分布

以上の結果からオートアクチベーション画像は、揮発性成分を含むことから照射部位における線量分布を推定する上では問題が多いことが判明した。また、できるだけ照射直後に短時間で画像収集することが望ましいが、生成する放射能が少ないことから収集時間と測定感度とのバランスをとることが重要である。

一方、放射性薬剤の診断能向上に関する

検討に関しては、昨年度に ^{18}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の有用性に関する実験を行った。即ち、C3H マウスに繊維肉腫を移植し、 ^{18}F -FDG の体内動態をコントロール群、ロリプラム投与群で比較測定した。その結果、ロリプラムにより ^{18}F -FDG の投与 30 分における脳、心筋、筋肉への取り込みが著明に減少するのに対し、腫瘍では有意な低下を認めず腫瘍/正常組織比の著しい改善を図れた。このことは細胞内 cAMP が種々の臓器で糖代謝を短期的に調節するメカニズムがあることを示唆している。また多くの癌では I 型プロテインキナーゼ A (PKA-I) が過剰に発現することが報告されており、癌治療上の標的分子の一つに上げられている。個体レベルにおける cAMP/PKA システムと糖代謝との関連を正常組織と腫瘍とでそれぞれ明らかにすることは、単に ^{18}F -FDG 画像の向上のみならず、賦活試験法の導入による癌の質的診断につながる可能性が大きいと考えられる。そこで本年度は正常マウスの心筋・筋肉における糖代謝に及ぼすロリプラムの影響を定量的に再評価した。その結果、ロリプラム (3 mg/kg) の腹腔内投与により、心筋、筋肉における ^3H -DG の経時的集積は著しい低下を示し、定量解析の結果、糖代謝率はいずれも 95% 以上の著明な減少を認めた。 ^{13}N -アンモニアの動態を測定した結果、心筋灌流はロリプラムにより約 15% の低下を認めた。糖代謝の 95% もの低下は perfusion の低下のみでは説明困難で、ヘキソキナーゼ (HK) 活性が cAMP により阻害されることが推定された。また cAMP の誘導体である db-cAMP および PDE の非選択的な阻害剤である IBMX をマウス尾静脈より投与して、心筋の ^3H -DG の摂取率を比較した結果、いずれの薬剤でも心筋の糖代謝量の著明な低下を認めた。これらの所見は糖代謝の短期的な制御における cAMP/PKA システムの重要性を示唆している。現在、cAMP/PKA システムを修飾する種々の薬物を筋肉および腫瘍に直接微量注入する系の確立を進めている。

- 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 effect and selection of optimal tumor of carbon ion therapy for
tumor by radioiodinated anti-Tenascin-C antibody Fab' fragment
(12D009, 12B128)

荒野 泰¹, 上原知也¹, 中川美鈴¹, 宮本重彦¹, 中田英夫¹,
小池幸子², 安藤興一², 吉田利通³, 井上 修⁴, 入江俊章²

Y. Arano¹, T. Uehara¹, M. Nakagawa¹, S. Miyamoto¹, H. Nakata¹, S. Koike², K. Ando²,
T. Yoshida³, O. Inoue⁴, T. Irie²

Abstract

We investigated the suitability of radioiodinated 3-[¹²⁵I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine (¹²⁵I-IMT) as radiopharmaceutical for predicting therapeutic efficiency of carbon ion therapy to C-10 glioma xenografts in nude mice. The therapeutic efficiency of carbon ion beam was examined in nude mice bearing C-10 glioma after irradiation of 6, 12 and 25 Gy. The tumor growth inhibition was observed after irradiation of 6 and 12 Gy carbon ion, although complete remission was not achieved. The tumor was completely remitted after 25 Gy irradiation of carbon ion beam. We compared the uptake of ¹²⁵I-IMT and [methyl-¹⁴C]methionine in the tumor of mice after 25 Gy irradiation. The tumor volume was significantly reduced at 4 days post-irradiation, whereas ¹²⁵I-IMT uptake in the tumor was significantly reduced after 3 days irradiation. Significant decrease in tumor uptake was also observed with [methyl-¹⁴C]methionine at 2 days post-carbon ion therapy. These findings showed that the uptake of both ¹²⁵I-IMT and [methyl-¹⁴C]methionine in the tumor were significantly reduced before morphological changes of the tumor were visualized, suggesting that radiopharmaceuticals that reflect chemical or physiological changes in the tumor cells would provide therapeutic efficacy by heavy ion beam therapy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、脳腫瘍の重粒子線治療における治療効果の判定並びに適応性の高い癌の選定に有用な薬剤の開発を目的とする。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、炎症などで一過性に発現する。そこで、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を用いて、脳腫瘍の重粒子線治療の効果に対する抗テネイシン抗体の有用性を評価すること、及び重粒子線治療に適した腫瘍の選定薬剤としての可能性を検討する。また脳腫瘍診断薬剤として欧米において臨床使用されている人工アミノ酸である 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine (IMT)についても同様の検討を行う。さらにこれらの検討で得られた知見を基礎として、癌の重粒子線治療の効果及び適応腫瘍の選定に対する放射性薬剤の新規開発を行う。

2. 昨年度までに得られている結果

C-10 glioma を移植した実験動物における検討では、抗テネイシン抗体の集積は観察されず、本薬剤の評価には新たなモデル系の構築が必要とされた。一方 ¹²⁵I-IMT は、重粒子線による炎症部位への集積を示さずことなく C-10 glioma 細胞への集積が観察されたことから、重粒子線による脳腫瘍の治療効果判定薬剤としての可能性が示された。

3. 今年度の研究内容

C-10 glioma 細胞を移植したヌードマウスに重粒

子線（炭素線：290 MeV/u, 6 cm-SOBP, 0, 6, 12, 25 Gy）を照射し、照射線量と腫瘍体積の関係を経時的に観察した。また、重粒子線（炭素線：290.MeV/u, 6 cm-SOBP, 25 Gy）照射前後の C-10 glioma 移植ヌードマウスに ^{125}I -IMT および [methyl- ^{14}C]methionine を投与し、照射前後における腫瘍体積と ^{125}I -IMT および [methyl- ^{14}C]methionine の腫瘍への集積量との関係を経時的に観察した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

C-10 glioma を移植したヌードマウスに、炭素線 0, 6, 12, 25 Gy を照射した結果、炭素線の照射量による腫瘍の治療効果を検討した。その結果を図 1 に示す。6 Gy の照射では、腫瘍の増殖遅延が認められたが、経時的な増加を示した。炭素線 12 Gy 照射では、ほとんどのマウスにおいて腫瘍の退縮が見られたが、30 日以降で一部のマウスで再発を示した。一方、炭素線 25 Gy 照射では、炭素線照射後 42 日まで観察したが、腫瘍の増加は観察されず、完治したと判断した。そこで、炭素線 25 Gy をヌードマウスに移植した C-10 glioma 細胞に照射し、照射後経時的に IMT および [methyl- ^{14}C]methionine の腫瘍への集積量と腫瘍体積の変化との関係を経時的に観察した。

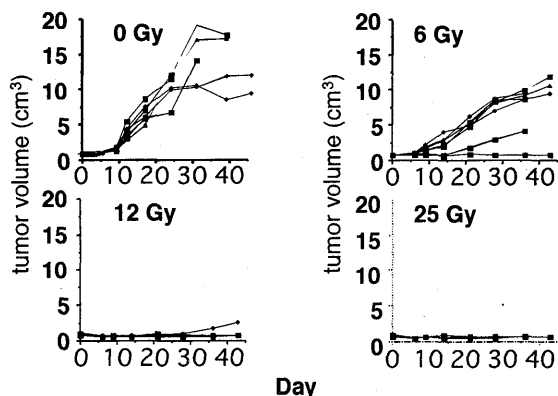


図 1. 照射線量を変化させたときの C-10 glioma 移植ヌードマウスに対する炭素線の治療効果の変化

C-10 glioma を移植したヌードマウスに、炭素線 25 Gy を照射したときの 5 日後までの腫瘍の体積を図 2 に示す。照射 2 日後まで腫瘍体積の増加が見られたが、3 日目以降腫瘍体積の減少が見られ、照射 4 日後以降には、照射前に比べ有意な体積の減少が見

られた。一方、腫瘍細胞への ^{125}I -IMT の集積量は、照射 1 日後に一過性の増加を示したが、その後、減少し、照射 3 日後以降には、照射前と比べて腫瘍への集積に有意な減少が観察された。[methyl- ^{14}C]methionine は、照射前後のすべての時間において ^{125}I -IMT に比べて腫瘍への高い集積を示した。また、照射 1 日後では照射前と腫瘍への集積量に変化が見られなかったが、照射 2 日後以降に有意な減少が観察された。

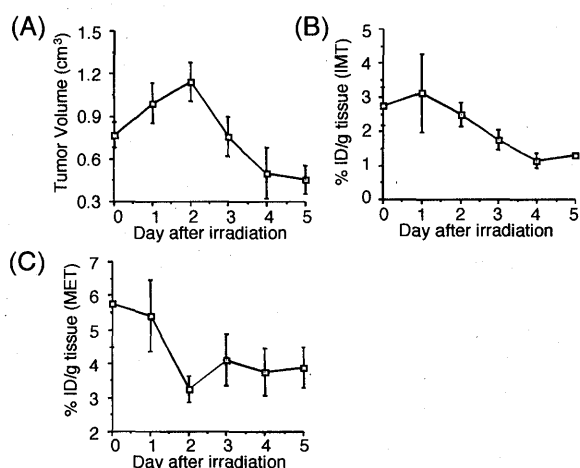


図 2. C-10 glioma 移植ヌードマウスに対する炭素線治療前後における腫瘍体積(A)、腫瘍細胞への ^{125}I -IMT の取り込み(B)、[methyl- ^{14}C]methionine の取り込み(C)の変化。

Glioma において、両アミノ酸はシステム L で細胞内へ取り込まれる。しかし、細胞へ取り込まれた後 ^{125}I -IMT は未変化のまま細胞質に存在するが、[methyl- ^{14}C]methionine のメチル基は様々な生化学反応に関わる転位反応を示す。したがって、両標識化合物の投与により、腫瘍体積が減少する以前に腫瘍への集積量が低下したのは、重粒子線の照射により細胞膜のシステム L の障害が形態変化に先立ち進行したことを示す。[Methyl- ^{14}C]methionine の集積の低減が ^{125}I -IMT よりも早期に観察されたことから、細胞の活動を反映する薬剤が、治療効果の早期の判定に有用であることを示唆する。以上の検討は、重粒子線治療効果の判定を目的とする放射性薬剤の設計に指針を与えるものと考えられる。

¹千葉大院薬, ²放医研, ³三重大医, ⁴大阪大医,
¹Chiba University, ²NIRS, ³Mie University, ⁴Osaka University

がんの機能診断法に関するPETの応用研究
Functional diagnosis of cancer using PET
(13D-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^a, 穴戸文男^b, 福田 寛^c

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

Abstract

Positron emission tomography (PET) can demonstrate increased metabolic demand as visual images, and it provides alternative information for diagnosis that can be used to complement morphological observations. In this year, we studied (1) the usefulness of methionine PET for evaluation of the therapeutic effect and prognosis in head and neck cancer, (2) the imaging ability of FDG-PET for hepatocellular carcinoma, (3) the imaging ability of methionine PET for breast tumor. In study (1), 22 cases with head and neck cancer were followed a long term, 70.3 months maximum, after HIMAC therapy. Kaplan-Maier methods were applied for evaluation of the relation between methionine uptake in the tumor and patients survival rate, and of the relation between the changing rate of tumor methionine uptake and tumor local control rates. Tumor methionine high uptake state before HIMAC therapy seemed to suggest tumor malignancy and high risk of occurring metastasis, i.e. prognosis poor. When tumor uptake decreased a lot after HIMAC therapy, it should suggest good tumor local control. In study (2), 38 cases with hepatocellular carcinoma were studied by FDG-PET. We found that the liver function was more damaged, liver tissue showed higher FDG accumulation. There was no relationship between tumor differentiation level and FDG uptake, and between the change of FDG uptake after HIMAC therapy and the reduction rate of tumor size. Cases that showed high reduction of tumor FDG uptake after HIMAC therapy seemed tend to reduce AFP level. In study (3), 9 cases with breast tumor were studied by methionine PET. All breast carcinoma showed positive accumulation of

methionine. There was no relationship between methionine uptake level and FDG uptake level. We think that methionine PET gives different information about the breast tumor, about differentiation between benignancy and malignancy and about prognosis after treatment and so on, in comparison with FDG-PET.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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. 前年度までの結果

主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ている。また、治療後のがん病巣のPETによる代謝情報の変化の解析によって治療効果の判定や予後の予測診断の検討を行っている。

特に前年度は放射線治療後の脳腫瘍再発とradiation necrosisの鑑別のテーマで検討を行った。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临床上重要であるが、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。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、治療後1年以上、最大5年6ヶ月経過観察を行い臨床的評価および画像診断（MRI、CT）によって決定した。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。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。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。

3. 本年度の研究成果

本年度（平成13年度）は主に以下の3テーマに関して検討した。

（1）メチオニンPETによる頭頸部腫瘍の治療効果診断と予後評価

対象は長期経過観察が可能な頭頸部腫瘍22症例で最長70.3カ月の経過観察を行った。治療前後にメチオニンPETを施行し、治療前腫瘍代謝と治療前後の代謝変化率を求め臨床経過と比較検討した。Kaplan-Meier法による治療前集積率と生存率、治

療前後変化集積率と局所コントロールの解析を行った。結果、治療前評価では治療前腫瘍代謝の亢進は腫瘍の悪性度、転移出現の可能性を示唆し予後予測の指標となり得ると示唆された。治療前後の評価（集積残存率）では局所コントロールの良い指標となり得ることが示唆された。

（2）FDG-PETにおける肝細胞癌描出の検討

肝細胞癌では、非癌部肝実質と同様の集積を示す場合があり、同定困難な場合があるが、放医研にて重粒子線治療を施行した肝細胞癌患者38名を対象とし肝細胞癌の描出に関し検討した。結果、a) 肝機能が低下する程、非癌部肝実質のSUVが高い傾向があった。b) 腫瘍分化度とFDG集積、腫瘍/肝実質集積比ともに、明らかな相関はみられなかった。c) 重粒子線治療前後の集積変化率と腫瘍縮小率との間には明らかな相関はみられなかった。d) 腫瘍SUVの減少が大きな症例では、AFPの減少も大きい傾向があった。

（3）C-11-MET-PETによる乳腺腫瘍のimaging

乳腺腫瘍におけるMET-PETの可能性を検討する目的で9例の乳癌患者を対象にMET-PET検査を施行した。内6例はFDG-PET検査も同時に施行した。MET-PETによる原発巣の描出能の検討では乳癌症例全例で陽性描出され、最小病変16mmの乳癌も良好に陽性描出された。視覚的・半定量的にはFDG-PETと比較して遜色ない集積を呈していた。しかし、METとFDGに明らかな相関関係は認められず、MET-PETがFDGと異なった指標でありMET-PETによる乳腺腫瘍における良悪性鑑別の可能性が示唆された。

a 大阪大学
c 東北大学

b 福島県立医科大学

生 物 班

Biology

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 therapy depended on tumor-related genes (11B-110)

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

T. Ohnishi^a, A. Takahashi^a, I. Asakawa^b, K. Ohnishi^a, T. Tamamoto^b, and Y. Furusawa^c

Abstract

To investigate the dependency of *p53* gene status on the thermal enhancement of cellular sensitivity against different levels of linear energy transfer (LET) of X-rays or carbon-ion (C-) beams. We found that (i) there was no significant difference in sensitivity to high LET radiation of above 30 KeV/ μ m between SAS/*neo* and SAS/*mp53* cells, although the radiosensitivity of SAS/*neo* cells against X-rays was higher (1.2-fold) than that of SAS/*mp53* cells; (ii) there was an interactive thermal enhancement of radiosensitivity to below 70 KeV/ μ m in SAS/*neo* cells, although only additive thermal enhancement of them was observed in SAS/*mp53* cells through all LET levels examined; (iii) low-LET radiation induced apoptosis only in SAS/*neo* cells; (iv) high-LET radiation at an iso-survival dose induced apoptosis of SAS/*neo* cells at a high frequency compared with that with low-LET radiation; (v) high-LET radiation induced *p53*-independent apoptosis in SAS/*mp53* cells; (vi) thermal enhancement of cellular sensitivity against X-ray was due to induction of the *p53*-dependent apoptosis. Our findings suggest that thermal enhancement of radiosensitivity may be resulted in *p53*-dependent apoptosis instead of inhibition of *p53*-dependent cell survival system(s) through either regulation of the cell cycle or induction of DNA repair.

1. 研究の目的および年次計画

癌細胞の遺伝的背景の違いは放射線あるいは温熱療法における癌細胞の致死感受性に大きく影響することが予想される。癌細胞のどの遺伝子を検定すれば癌細胞の感受性を知ることができるのか、効率の良い治療効果が望めるのかを明らかにする必要がある。これまで我々は癌抑

制遺伝子 *p53* に注目し、放射線および温熱感受性が *p53* の遺伝子型によって異なることを報告してきた。

そこで、本年度は *p53* 遺伝子型のみが異なるヒト舌癌細胞での炭素線と温熱併用による死の様式を検討した。また X 線と温熱併用と比較した。

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、mono-beam で LET 30-150 KeV/ μ m 照射した。
- (3)X 線照射：150kVp の X 線 (島津製作所 HF160) を対照線源として照射した。
- (4)温熱処理：放射線照射直後、細胞培養フラスコを 44°C 恒温槽に浸漬した。
- (5)感受性の解析：コロニー形成法により生存率を算出し、multi-hit モデルの D_0 値から RBE (生物学的効果比) と TER (温熱増感比) を求めた。
- (6)アポトーシスの解析：Hoechst33342 染色法によるクロマチン凝縮率の測定とアガロースゲル電気泳動法による DNA の断片化の検出をした。

【結果】

- ①変異型 *p53* 細胞は X 線および温熱によるアポトーシス誘導が見られず、正常型 *p53* 細胞に比べて抵抗性を示した。
- ②LET が高くなるにつれ感受性が増し、2 つの細胞の感受性に違いが認められなくなった。RBE は 100KeV/ μ m をピークに正常型 *p53* 細胞で 2.2、変異型 *p53* 細胞で 2.5 であった。
- ③等生存率線量でも高 LET になるにつれてアポトーシス頻度が高くなった (Fig.1)。

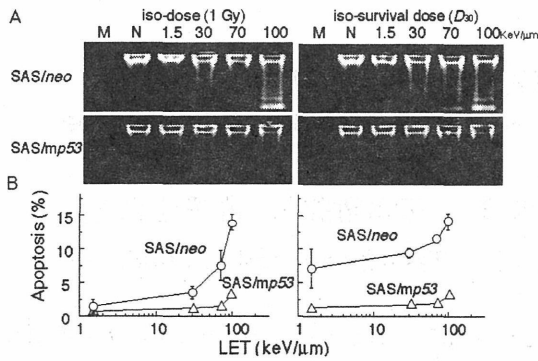


Fig. 1. LET-dependency of radiation-induced apoptosis. The cells were cultured in normal medium for 48 h after irradiation to measure apoptosis. Left panels, iso-dose (1 Gy); right panels, iso-survival dose (D_{30}). A, DNA fragmentation analysis by agarose gel electrophoresis. Lane M, ϕ X174 DNA *Hae*III fragments as size markers; lane N, non-irradiated; lane 1.5, X-rays (1.5 KeV/ μ m); lane 30-100, C-beams (30-100 KeV/ μ m). Upper panels, SAS/*neo* cells; lower panels, SAS/*mp53* cells. B, histochemical analysis with Hoechst 33342 staining. \circ , SAS/*neo* cells; \triangle , SAS/*mp53* cells. Error bars indicate standard deviations.

④変異型 *p53* 細胞の TER はいずれの LET 領域でも 0.9-1.1 と変動はなく、放射線と温熱の相乗効果しか認められなかった。一方、正常型 *p53* 細胞の TER は X 線で 1.7、30-70KeV/ μ m で 1.4 と相乗効果を認めた。しかし、100KeV/ μ m で 1.2 と LET が高くなるにつれて TER の値が小さくなった。

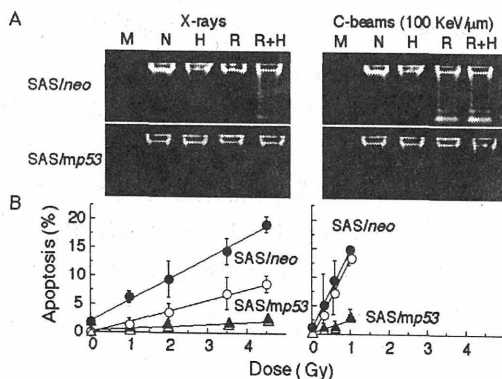


Fig. 2. Incidence of apoptosis after combined treatments with radiations and hyperthermia. The cells were cultured in normal medium for 48 h after treatments to measure apoptosis. Left panels, X-rays; right panels, 100 KeV/ μ m C-beams. A, DNA fragmentation analysis by agarose gel electrophoresis. Lane M, ϕ X174 DNA *Hae*III fragments as size markers; lane N, non-irradiated; lane H, hyperthermia at 50 % survival dose (SAS/*neo*, 44°C for 10 min; SAS/*mp53*, 44°C for 20 min); lane R, radiations at iso-survival dose (D_{30}); lane R+H, combination of radiations (D_{30}) followed by hyperthermia (D_{50}). B, histochemical analysis with Hoechst 33342 staining. Open symbols, radiation alone; closed symbols, radiation followed by hyperthermia at 50 % survival dose (SAS/*neo*, 44°C for 10 min; SAS/*mp53*, 44°C for 20 min). Circle symbols, SAS/*neo* cells; triangle symbols, SAS/*mp53* cells. Error bars indicate standard deviations.

⑤正常型 *p53* 細胞の低 LET 放射線照射後に温熱処理をした時のみ相乗的なアポトーシス誘導を認めた (Fig.2)。

3. 今後の研究

高 LET 放射線が X 線に比べて癌細胞に高い殺細胞効果をもたらすことを確認した。特に、変異型 *p53* 細胞は高い RBE を示した。悪性腫瘍の半数とも言われる変異型 *p53* 細胞をもつ患者に、重粒子による高 LET 放射線治療の有効性が期待できる。さらに、正常型 *p53* 細胞では、X 線と同様に現在治療で用いられている 70 KeV/ μ m の炭素線と温熱との併用による相乗的な殺細胞効果を確認した。難治癌に対する集学的療法の一つとして炭素線と温熱併用の適用が期待される。また、あらかじめ患者の癌細胞について *p53* の遺伝子型を検索することが癌治療方針の決定に重要であることを示唆している。我々はすでに移植腫瘍でも同様の結果を得ている。低 LET を対照として、LET 放射線と温熱併用による細胞死の様式を考察した。

- ①放射線による細胞死の大半は *p53* 非依存的であった。
- ②*p53* 遺伝子背景の違いから、アポトーシス誘導による細胞死、細胞周期の調節や修復の誘導による生存とのバランスで決定しているため、細胞ごと低 LET 放射線感受性が異なる。
- ③修復されにくい DNA 損傷が増えることで *wtp53* 細胞では *p53* 依存性生存機構がはたらかず、変異型 *p53* 細胞では *p53* を介したアポトーシス誘導が起こらなくとも細胞死を引き起こすため、高 LET 放射線で *p53* 遺伝子に関係なく感受性が同じになる。
- ④放射線による *p53* 依存性生存機構が温熱で不活化されるため、*p53* 依存的な低 LET 放射線と温熱併用による相乗的な殺細胞効果を示す。
- ⑤温熱の標的となる *p53* 依存性生存機構がはたっていないため、高 LET 放射線で温熱併用による相乗的な殺細胞効果が認められない。放射線と温熱の相乗作用におよぼす *p53* の役割についてのこれらの仮説を、今後の研究によりさらに実証していきたい。

- a 奈良県立医科大学・生物学教室
- b 奈良県立医科大学・腫瘍放射線医学教室
- c 放医研・重粒子医科学センター

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^a, 小池幸子^a, 鶴沢玲子^a, 扶川武志^a, 高井伸彦^a, 物部真奈美^a, 古澤佳也^a, 青木瑞穂^a, 宮戸靖幸^a

K.Ando, S.Koike, A.Uzawa, T.Fukawa, N.Takai, M.Monobe, Y.Furusawa, M.Aoki, Y.Miyato

[ABSTRACT]

The jejunum of C3H female mice were immobilized, without anesthesia, by using jigs and washing clips. Four mice for each dose point were used. One (1) Gy of 20 keV/ μ m carbon-ion (6-cm SOBP) was repeatedly delivered to whole body of mice with an inter-fraction time of 4 hours. After final fractions, various single doses, i.e. top-up doses, were added for crypt survivals being reduced to detectable levels. Jejunum was cut out 3.5 days after middle of fractionated irradiation, fixed in formaline and processed to histology sections. Number of crypts per circumference was counted microscopically, and plotted to either the total dose or the top-up dose. The NFSa fibrosarcoma tumor was subcutaneously transplanted in the ventral skin of syngeneic C3H mice and grew to reach 10 x 6 x 6 mm at the time of irradiation. The tumor-bearing mice were immobilized by the identical method used for jejunum irradiation. Carbon-ions of 20 keV/ μ m were also used for repeated irradiation with 1 Gy per fraction followed by various top-up doses. The tumors were excised shortly after the final irradiation, trypsinized to make single cell suspensions, and intravenously injected to recipient C3H male mice. Lung colony assay was used to obtain survival curves. Repeated irradiation with 1 Gy each did not increase the total dose for up to 5 fractions, but increased thereafter with an increase of fractions (Fig. 1 A). Slope of the crypt survivals plotted against the top-up dose (Fig. 1 B) was shallower for the 11 fractions than the 5 fractions, indicating any radioresistance was induced by increasing fractionated irradiation. The tumor cells did not show the induced resistance (Fig. 1 C, D). Human blood lymphocytes that were taken 3 hours after a volunteer intaking 700 ml beer were in vitro irradiated with 50 keV/ μ m carbon ions. Chromosomal aberrations including dicentrics and fragments were significantly reduced by the intake of beer when lymphocytes were compared between before and after beer intake.

【目的】重粒子線による腫瘍治癒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12年度までに得た結果は下記の通りである。第一に、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、42 keV/ μ m炭素線の少数(2~5)分割照射が治療効果が高いことが判明した。

第二に、腸管に対して20 keV/ μ m炭素線1 Gyを7回以上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(1)多分割照射効果を腫瘍について調べるとともに、腸管クリプト細胞の抵抗性誘導について時間因子を検討する。(2)炭素線照射による染色体損傷について、リンパ球を用いて検討する。

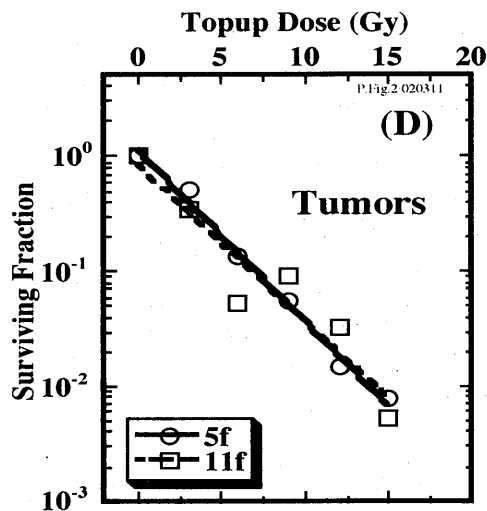
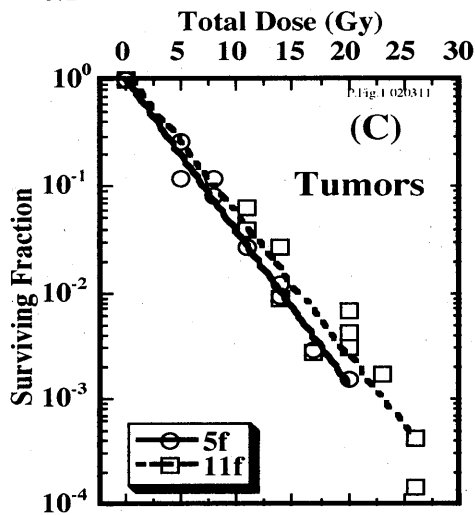
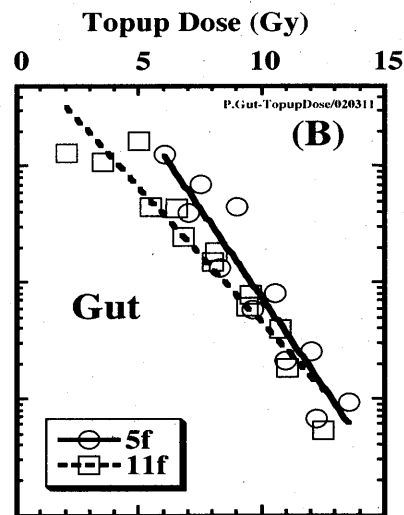
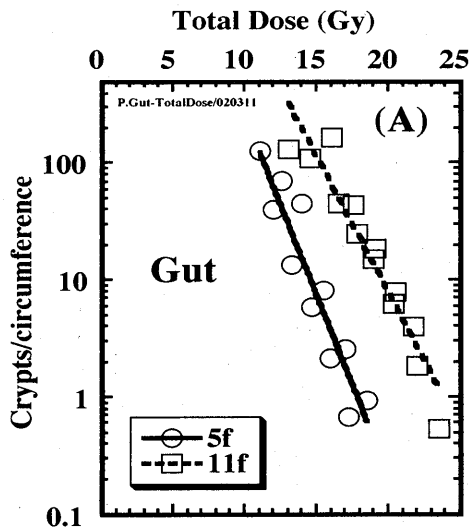
【材料と方法】

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匹のマウスに対して290MeV/u炭素線(20 keV/ μ m)の1 Gy全身照射を行い、4時間間隔にてこの照射を反復した。最終時照射は線量を変化させるtopup照射とした。Topup照射は1 Gyの反復照射効果を検出するために必要であり、2~14Gyまで変化させた。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。

腫瘍：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C3H雌マウス腹部皮下に移植し、約10日後に長径、短径、厚さがそれぞれ約10 x 6 x 6 mmに達した時点で290MeV/u炭素線(20 keV/ μ m)にて、毎回1 Gyを反復照射した。最終時照射は線量を変化させるtopup照射とした。腸管照射と同じ容器を用いて全身照射し、最終照射直後に腫瘍を摘出し、酵素処理により単一細胞浮遊液を調整し、これを宿主マウスの尾静脈内へ投与した。9日目に肺を摘出し、固定染色後に腫瘍結節を数えて、生存率を求めた。

染色体損傷：

700mlのビールを摂取した志願者1名の抹消血を採取した。in vitroにて炭素線(6cm



SOBP, 50 keV/mm)ないし200 kVp X線 1 回照射を行った。53時間培養後染色体標本作成し、顕微鏡下にて染色体異常(dicentricsとfragment)を計数した。

【結果と討論】

1. 腸管に対する炭素線多分割照射効果
20 keV/μm炭素線1Gyを1回から11回まで照射した。クリプト生存率を総線量(1 Gy x n 回反復+topup線量)は5回照射までは1回照射と差は無いが、7回以上反復照射すると増大した(Fig.1A)。X線では反復照射回数の増加とともに総線量は増大し、炭素線で見られたような反復照射途中から増大することは無かった。Topup線量に対してプロットしたクリプト生存率曲線は5回照射群よりも11回照射群の方が傾斜が緩く、したがって大きいD₀値を示した(Fig.1B)。反復照射により誘導されたこの抵抗性の理由は、不明である。

2. 腫瘍に対する炭素線多分割照射効果

20 keV/μm炭素線1Gyを5回および11回照射した。肺腫瘍結節数計測から求めた細胞生存率曲線を5回照射と11回照射とで比較すると、総線量およびTopup線量の何れに関しても、大きな差は認められなかった(Fig.1C,D)。従って、腸管では分割回数が多いほど低LET炭素線による生物学的治療効果比が高くなることが示唆された。

3. 炭素線誘発染色体損傷

ビールを飲んだ後3時間に採取したリンパ球と飲む前に採取したリンパ球を比較した。fragmentsおよびdicentricsは共にビールを飲んだ後に採取したリンパ球で減少していた。血中アルコール濃度と同じエタノールを添加した場合よりも強い減少が見られたことから、ビールによる炭素線染色体損傷の軽減作用はアルコール以外の成分が関与していると考えられた。

a 放医研

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^a, 扶川武志^{a,b}, 佐藤武彦^a, 安藤興一^b, 小池幸子^b

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

Abstract

The partial pressure of oxygen (pO₂) 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 pO₂ 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. The purpose of our research are investigating the influence the heavy particles therapies affect the microcirculation, and investigating the influence the microcirculation affect the heavy particles therapies.

【目的】

細胞への栄養や酸素などは、呼吸器から取り入れられ、微小循環域へ輸送され、細胞へと運ばれる。酸素や栄養、それらを運ぶ血管は、癌治療の効果や増殖・転移などと密接な関係があることが分かっている。特に放射線治療では、酸素効果や再酸素化など、組織の酸素濃度により治療効果が左右される。そのため、血管や酸素は、治療効果の事前予測や予後の予測として、治療方法の選択に活用することができるのでは？と研究されてきた。しかしながら、これまでの研究では、実際の治療において考慮・活用されるほどの Evidence は集まっていない。そこで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ことを本研究の目的とする。

【昨年度までに得られている結果】

C3H マウスにマウス腫瘍 New Fibrosarcoma (NFSa) を移植部位を変えることで、腫瘍内の酸素分圧分布を血管分布が異なることがわかった。マウスの側腹部皮下に移植した NFSa 腫瘍では、腫瘍内に血管が張りめぐり豊富に存在し、酸素分圧も高い。

一方、マウスの下肢部筋肉内に移植した NFSa 腫瘍では、腫瘍内に血管が存在するのはまれで、酸素分圧も非常に低くほとんどの部分が低酸素状態にあった。

【本年度の研究内容】

昨年度の研究でわかった、同じ腫瘍細胞でありながら移植部位により血管構築や酸素分圧分布が異なることが、放射線感受性とどのような関係があるかについて調べる。腫瘍は雌雄の C3H マウス (12-20 週齢) に、同系マウスに自然発生した線維肉腫 NFSa (16 世代) を移植し、腫瘍直径が約 8 mm に成長した時点で、290 MeV/μm 炭素線 (LET=74 keV/μm, SOBP=6cm) を照射した。照射時に Air 群と Hypoxic 群にわけ、照射後すぐに腫瘍を摘出し、酵素処理し単離細胞液にし、ドナーとなる C3H マウスの尾静脈から一定量の単離細胞液を静注した。約 10 日後にマウスの肺を摘出し、ブアン液で固定した後、肺表面にできたコロニーを数え、細胞生存率を求めた (肺コロニー法)。

【今年度の研究経過及び成果】

NFSa 腫瘍を側腹部皮下に移植したマウスモデルと下肢部筋肉内に移植したマウスモデルでは、腫瘍内の酸素分圧分布および腫瘍組織内の血管分布が大きく異なることが分かっている。そこで、これらの違いが放射線感受性にどのような影響を与えるのかを調べるために、腫瘍内の酸素状態がよい側腹部皮下移植の腫瘍で、Hypoxic 群 (照射 15 分前に頸椎脱臼により屠殺) と Air 群 (ネンプタール麻酔) の 2 群について肺コロニー法を用いて調べた。雌雄の C3H マウス (12-20 週齢) に、同系マウスに自然発生した線維肉腫 NFSa (16 世代) を、側腹部皮下に移植し、腫瘍直径が約 8 mm に成長した時点で照射を行った。放射線照射時に頸椎脱臼して屠殺して腫瘍を無酸素状態にした Hypoxic 群とネンプタール麻酔をした Air 群の 2 群について線量-生存率曲線を求めた。腫瘍内に血管も酸素も豊富に存在する側腹部皮下の腫瘍では、290 MeV/u 炭素線 (74 keV/μm) に

対して、Hypoxic 群も Air 群も同様の分布を取った (Fig. 1.).

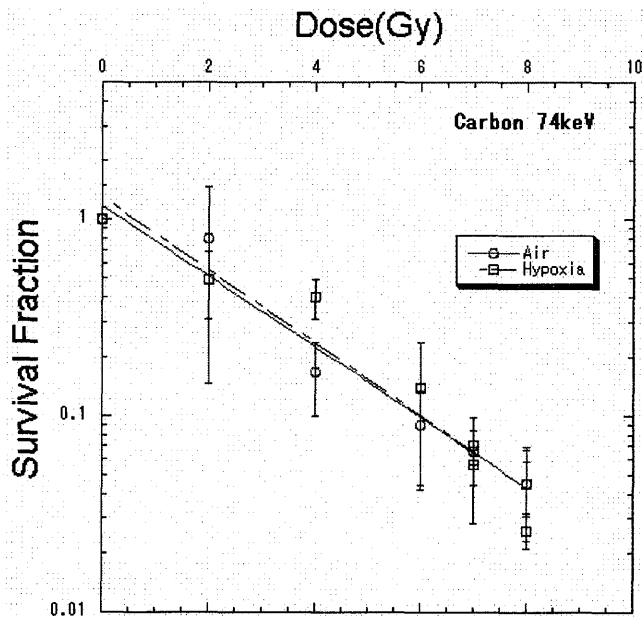


Fig. 1. 側腹部腫瘍の炭素線に対する生存率曲線

ネンブタール麻酔下で照射を行った側腹部腫瘍の Air 群は、腫瘍内の酸素分圧分布を測定した昨年の結果では、酸素分圧値が 5 mmHg 以下に低下することはまれだった。低酸素細胞の割合は (N=5), 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)。一方、側腹部腫瘍の Hypoxic 群では、腫瘍内の酸素状態は無酸素状態にある。肺コロニー法で、この両群の線量-生存率曲線がほぼ重なるということは、炭素線 290 MeV/u, 74 keV/ μm では、腫瘍内の酸素分圧の影響をほとんど受けないことが分かった。

a: 慶大・理工, b: 放医研・治療生物

P53 の細胞周期への修飾作用

Effects of carbon-ion beams on human pancreatic cancer cell lines that differ in genetic status (12B129)

Yoshifumi Matsui¹⁾, Takehide Asano²⁾, Takashi Kenmochi²⁾, Mayumi Iwakawa¹⁾, Shigeru Yamada³⁾, Takashi Imai¹⁾, and Takenori Ochiai²⁾.

Abstract

The relative biological effectiveness (RBE) of carbon-ion beams at 3 different linear energy transfer (LET) values (13, 50 and 80 keV/ μ m) accelerated by the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) on human pancreatic cancer cell lines differing in genetic status was determined. The RBE values were calculated as D10, the dose (Gy) required to reduce the surviving fraction to 10%, relative to X-rays. We also investigated apoptosis and the relationship between D 10 and the cell cycle check point using morphological examination and flow cytometry analysis, respectively.

The RBE values calculated by the D10 values ranged from 1.16 to 1.77 for the 13-keV/ μ m beam and from 1.83 to 2.46 for the 80-keV/ μ m beam. A correlation between the D10 values of each cell line and intensity of G2/M arrest was observed. In contrast, LET values did not clearly correlate with induction of apoptosis. These results suggest that carbon ion beam therapy is a promising modality. Elucidation of the mechanisms of G2/M arrest and apoptosis may provide clues to enhancing the effects of radiation on pancreatic cancer.

Introduction and background

Pancreatic cancer remains a highly lethal and therapeutically challenging disease. Long-term survival is seen only among patients who undergo complete resection of a localized tumor. Furthermore, complete resection is possible in only a minority of patients with apparently localized disease. Although radio-chemotherapy is used in the majority of pancreatic cancer cases, it provides only a slight improvement in clinical outcome over conventional radiotherapy. Heavy particles are reported to have several advantages over conventional X-ray therapy, including better physical dose distribution and higher biological efficiency in tumor cell killing.

Frequent genetic modifications in pancreatic cancer include activation of the K-ras oncogene (85-95%) and inactivation of the p16/RB1 (>90%) and DPC4 (55%) tumor suppressor genes. The genetic status of the K-ras oncogene is one of the most important factors in carcinogenesis. Several studies have shown that activation of the K-ras oncogene can lead to radioresistance.

Cell cycle check points play an important role in cellular stability

and cell repair pathways when cells are exposed to radiation. Studies have shown that the incidence of apoptosis in radioresistant tumors is increased by high-LET carbon ion therapy. Therefore, it is important to investigate relationships between cell cycle check points, apoptosis and radiation-induced cell death in pancreatic cancer cell lines differing in genetic status.

In the present study, we investigated the relative biological effectiveness (RBE) of carbon-ion beams (at 3 different LET levels) and X-rays on human pancreatic cancer cell lines. We also investigated the relationship between cell repair and cell cycle arrest using flow cytometric analysis, and investigated induction of apoptosis using morphological examination.

Methods and materials

Cells

Three human pancreatic cancer cell lines (MIAPaCa-2 [mutant K-ras], SUIT2 [mutant K-ras], BxPC-3 [wild-type K-ras]) were used. Cells were cultured in RPMI-1640 (GIBCO, NY), supplemented with 5% (v/v) fetal bovine serum (Sigma, MO) in a 5% CO₂ incubator at 37°C. Each cell line was inoculated into 25-cm² plastic flasks (Nunc 152094) and irradiated in monolayer at room temperature. All experiments were performed with exponentially growing cells.

Irradiation

Cells were irradiated with carbon-ion beams (accelerated by the HIMAC at the National Institute of Radiological Sciences [NIRS] in Japan) or 200-KV X-rays, both at a dose of 0.85 Gy/min. The initial energy of the carbon-ion beams was 290 MeV/n, and the LET values (dose-averaged) were 13 keV/ μ m (low-LET beams), 50 keV/ μ m (median-LET beams) and 80 keV/ μ m (high-LET beams), with a spread-out 6 cm.

After irradiation, different numbers of cells were immediately plated onto 60-mm-diameter plastic dishes (Falcon 3002, Becton Dickinson Labware, NJ). Colonies were fixed and stained with a 0.125% crystal violet (Sigma, MO) solution after a 14-day incubation period. Any colony consisting of more than 50 cells was scored as a surviving colony.

Measurement of cell cycle

Cell cycle kinetics were measured by flow cytometry, as described elsewhere. Cells were irradiated with 4 Gy and collected at 0, 6, 20 and 42 hours after irradiation. Cells were fixed in 75%

ethanol overnight and stained with propidium iodide (10 $\mu\text{g/ml}$) before cell cycle analysis by flow cytometry. The percentage of cells in each cell cycle phase was quantified using the ModFit LT model (Verity Software House, MA).

Morphological analysis of apoptosis

Cells were analyzed for morphological features of apoptosis. Briefly, cells were irradiated with 6 Gy at various LET levels and collected after 0, 6, 20 and 42 hours after irradiation. Then, cells were washed with phosphate-buffered saline (PBS) and fixed with 2% glutaraldehyde in PBS at 4°C overnight. Fixed cells were stained for 5 minutes with Hoechst 33342 (Sigma, MO) at a final concentration of 20 μM . The nucleus was examined for morphological changes under a fluorescent microscope, and the number of apoptotic cells out of a total of at least 100 cells was counted 3 times. Cells were considered apoptotic if they contained condensed chromatin, a fragmented nucleus or a cytoplasmic bleb formation. Apoptotic index (AI) was calculated as follows: AI (%) = (the number of apoptotic cells / the number of total cells).

Results of last year

The D10 values of the human pancreatic cancer cell lines covered a broad range, from 2.4 to 5.9. The lowest D10 value for X-ray irradiation, 4.4 Gy, was for MIAPaCa-2, indicating that this line was the most sensitive to X-rays. The highest D10 value for X-ray irradiation, 5.9 Gy, was for BxPC-3 (wild-type K-ras), indicating that this line was the most resistant to X-rays. For carbon ion beams, the survival rates of each cell line correlated with LET level, and RBE values (calculated by comparing D10 values of ion beams to those of X-rays) ranged from 1.16 to 1.77 for the 13-keV/ μm beam and from 1.83 to 2.46 for the 80-keV/ μm beam.

Measurement of cell cycle

At 6 hr after irradiation, the G1-phase fraction started entering S phase and the S-phase fraction started entering G2/M phase.

The intensity of G2/M arrest was strongest for the 80-keV/ μm ion beam and weakest for X-rays. Given the LET-dependence exhibited by the survival rates, there appears to be a correlation between cytotoxicity of irradiation and the intensity of G2/M arrest.

Results of this year

Morphological analysis of apoptosis

Figure 1 shows the differences in percentage of apoptosis 20 h after irradiation, as indicated by Hoechst 33342 staining. Cells that exhibited nuclear shrinkage and nuclear fragmentation were considered apoptotic. The percentage of apoptotic cells remained less than 1% for all 3 cell lines 42 hr after irradiation with 6 Gy, regardless of LET. As shown in Figure 1, there was no relationship

between survival rates and percentage of apoptotic cells. Thus, there is no indication that the LET-dependent effects on cell survival were related to induction of apoptosis. It appears that the irradiation induced mitotic death rather than apoptotic death in these pancreatic cancer cell lines.

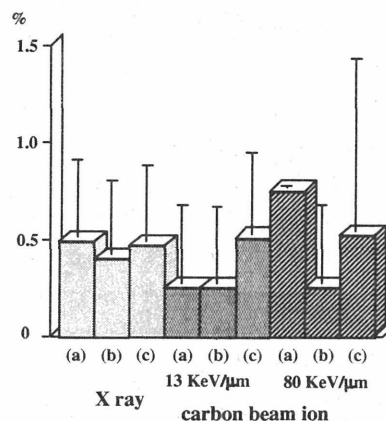


Fig. 1. Changes in apoptotic ratio for MIAPaCa-2, SUIT2 and BxPC-3 cell lines, 20 h after 6-Gy irradiation, as revealed by morphological examination after staining with Hoechst 33342. There was no relationship between LET level and induction of apoptosis. The percentage of apoptotic cells was less than 1% in all cell lines.

Discussion

We found that cell-killing effects of carbon ion beams on pancreatic cells are dependent on LET, regardless of genetic status. Given the advantages of heavy-ion radiotherapy, carbon-ion beam therapy shows promise as a modality of pancreatic cancer therapy. Moreover, clarification of the mechanisms of G2/M arrest may provide information that can be used to enhance the effects of radiotherapy on pancreatic cancer.

¹⁾ Frontier Research Center, National Institute of Radiological Sciences (放医研)

²⁾ Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University (千葉大先端応用外科)

³⁾ Research Center of Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences (放医研)

重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響

The Effects of Heavy Ion on the Processes of Metastasis

(13B132)

手島昭樹^a、松浦成昭^a、高橋豊^a、池田聡子^a、
水野裕一^a、野島久美恵^b、古澤佳也^b

T. Teshima, N. Matsuura, Y. Takahashi, S. Ikeda,
H. Mizuno, K. Nojima, and Y. Hurusawa

Abstract

The effects of heavy ion on the processes of metastasis such as tumor invasiveness and angiogenesis were investigated. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) degrades basement membrane, resulting in tumor invasion and angiogenesis. Membrane type-1-MMP (MT1-MMP) and α V β 3 integrin are also essential for the activation of MMP-2 and angiogenesis. Carbon ion irradiation of approximately 110 KeV/ μ m inhibited the invasiveness of HT1080 human fibrosarcoma and DU145 prostate carcinoma cells concomitant with the inhibition of MMP-2 activity, down-regulation of MT1-MMP, and up-regulation of TIMP-2, which is the constitutive inhibitor of MMP-2, even in sublethal dose. Angiogenesis was inhibited in vitro even by irradiation of 0.1 Gy, but not in vivo because acute skin reaction might be induced. These data suggested that heavy ion irradiation could inhibit tumor invasiveness, angiogenesis, and metastasis even in sublethal dose.

研究目的

放射線治療は、テクノロジーの発展により良好な局所制御を得つつある。次の段階として転移を抑制することが重要である。これまでに、亜致死線量の X 線照射により腫瘍細胞の浸潤能が亢進するなど、場合によっては転移を促進させることが報告されている。一方、これまでに重粒子線のがんの浸潤、血管新生などの転移過程に及ぼす影響に関する詳細な報告はない。

がんの転移は腫瘍の原発巣からの遊離、細胞外基質との接着、遊走、基底膜の破壊、浸潤など、多くの過程を経て転移巣が形成される。血管新生も腫瘍の増殖のみならず、微小転移の形成に関与していることが報告

されている。これらを制御することにより、転移を抑制できる可能性がある。

Matrix metalloproteinases (MMP)はタンパク分解酵素で基底膜を破壊する。特に MMP-2 はがんの浸潤や血管新生にクリティカルな役割を果たしている。これは同じファミリーの membrane type-1 MMP (MT1-MMP)や α V β 3 integrin によって活性化される一方で、内因性 inhibitor である tissue inhibitor of MMP-2 (TIMP-2)によって活性が制御されている。また、 α V β 3 integrin 抗体が、抗血管新生作用を有していることが報告されている。我々はこれらの分子に着目し、重粒子線のがんの浸潤、血管新生など、転移過程に及ぼす影響を研究した。

対象と方法

本年度は 5 回の照射実験を行い、うち 2 回、マウスの照射を行った。1 回のマシントイムで細胞は約 50 sample、マウスは約 60 匹照射した。線質は 6cm SOBP の 290 MeV HIMAC 炭素線を用いた。細胞は HT1080 ヒト線維肉腫、DU145 ヒト前立腺癌、ECV304 ヒト腫瘍化血管内皮細胞、HUVEC ヒト血管内皮細胞を用いた。なお、ECV304 は最近、膀胱癌細胞である可能性が示唆されているが、ほぼ完全に血管内皮細胞の性質を有しているため、血管内皮細胞として用いた。マウスは生後 4 週齢 Balb/C を用いた。

End point は (1) Flow cytometry による血管内皮細胞の α V β 3 integrin 発現レベルの解析、(2) 血管内皮細胞の α V β 3 のリガンドである vitronectin, osteopontin との接着性の解析、(3) 腫瘍、血管内皮細胞の遊走能の解析、(4) 腫瘍細胞の浸潤能の解析、(5) Zymography, Western blot による腫瘍、血管内皮細胞の MMP-2 活性、MT1-MMP, TIMP-2 の発現の解析、(6) Collagen embedded culture 法による血管内皮細胞の管腔形成能の解析、(7) in vivo (Dorsal air sac 法)での血管新生

能の解析とした。

結果

表 1 に血管新生、表 2 に腫瘍細胞 (HT1080) の *in vitro* 実験結果のまとめを示す。なお、DU145 細胞も HT1080 とほぼ同様の傾向が観察された。

血管新生に必要な ECV304, HUVEC の $\alpha V\beta 3$ integrin 発現は炭素線照射 48 時間後にいずれの線量でも減少した。Vitronectin, osteopontin に対する ECV304 細胞の接着性は炭素線照射 48 時間に抑制された ($p < 0.005$)。これにより $\alpha V\beta 3$ integrin 発現との相関性が確認された。

血管内皮細胞の遊走能は 0.1 Gy から著明に抑制された ($p < 0.005$)。腫瘍細胞では HT1080, DU145 ともに 0.1 Gy で一過性に亢進したが、4 Gy 以上では著明に抑制された ($p < 0.005$)。さらに浸潤能は HT1080, DU145 ともに炭素線照射により線量依存的に 0.1 Gy から著明に抑制された。

血管内皮、腫瘍細胞ともに炭素線照射 48 時間後に MMP-2 活性が線量依存的に抑制された。腫瘍細胞では MT1-MMP の発現は線量依存的にやや減少し、血管内皮細胞ではわずかに増加したが、TIMP-2 はいずれの細胞でも明らかに減少した。これらのバランスで MMP-2 活性が抑制されたと考えられる。

Collagen embedded culture 法では 0.1 Gy でも血管内皮細胞の管腔がつぶれて形成されなかった (図 1)。データは示していないが、この線量での増殖能は非照射群とほとんど差がなく、管腔は内皮細胞の増殖ではなく、MMP-2 活性の抑制や分化停止など、他のメカニズムが働いていると考えられる。

In vivo の血管新生能の解析では、*in vitro* の結果に反し、腫瘍を chamber に入れた系では照射により血管新生が亢進した。一方、腫瘍なしの chamber を入れた系でも同様の結果が得られた (図 2)。従って、腫瘍細胞からの血管新生促進因子の放出ではなく、照射による皮膚の炎症などの急性反応が生じたために新生血管が誘導された可能性が考えられる。

以上より、重粒子線照射では癌種によらず、亜致死線量でも腫瘍細胞の浸潤能、血管新生が抑制できる可能性が示唆されるデータが得られつつある。一方、X 線では癌種や線量によっては浸潤能が亢進するデータが

表 1. ECV304, HUVEC 細胞の *in vitro* 実験のまとめ

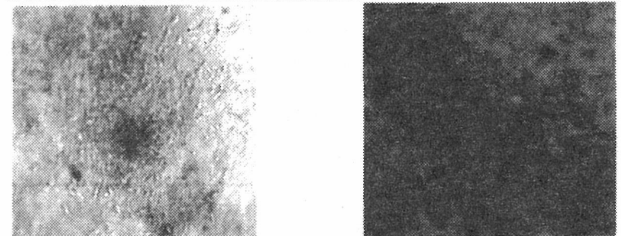
*各セルは 0 Gy を 1 または + としたときの相対値。

(照射 48 時間後)	0 Gy	0.1 Gy	4 Gy	8 Gy
$\alpha V\beta 3$ integrin 発現	+	-	-	-
接着	1	0.78	0.73	0.77
遊走	1	0.2	0.18	0.02
MMP-2 活性	+	-	-	-
MT1-MMP 発現	+	+	+	+
TIMP-2 発現	+	+++	+++	+++
管腔形成能	+	-	---	---

表 2. 腫瘍細胞 (HT1080) の *in vitro* 実験のまとめ

*各セルは 0 Gy を 1 または + としたときの相対値。

(照射 48 時間後)	0 Gy	0.1 Gy	4 Gy	8 Gy
遊走	1	1.5	0.35	0.35
浸潤	1	0.75	0.14	0.05
MMP-2 活性	+	+	-	-
MT1-MMP 発現	+	-	-	-
TIMP-2 発現	+	+	+++	+++



0 Gy

0.1 Gy

図 1. Collagen embedded assay



0 Gy

8 Gy tumor (+)

8 Gy tumor (-)

図 2. Dorsal air sac 法による血管新生性能の解析

得られており、重粒子線治療は浸潤、転移の面からも有用であることが示唆される。今後、上流の分子メカニズムの解明や、他の腫瘍細胞での検討が必要である。

a. 大阪大学医学部保健学科

b. 放医研重粒子医科学センター治療生物

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

—ネオン線照射後のマウス後肢正常組織の晩期障害の形態計測的評価—

—Morphometric Evaluation of Late Normal Tissue Damage

after Neon Beam Irradiation in Mouse Hind Legs—

(11B-201)

松下 悟^a、河野明広^b、佐藤義子^b、入谷理一郎^c、木下晶子^c、
小池幸子^d、安藤興一^d

S. Matsushita^a, A. Kawano^b, Y. Sato^b, R. Iritani^c, A. Kinoshita^c, S. Koike^d and K. Ando^d

Abstract

This study was performed to evaluate the late radiation damage of normal tissues after irradiation with heavy ion beams. Right hind legs of C3H mice were irradiated with monopeak neon ions (400 MeV/u) of 4 LETs (72, 100, 156 and 261 keV/ μ m). The doses ranged from 17 through 36 Gy. Skin shrinkage was measured every month after irradiation. The mice were killed and their legs were removed at one year after irradiation to investigate skin thickness, knee angle and cross section of muscle. Skin shrinkage, increased thickness of the skin tissues, decreased knee angle between the femur and tibia, and decreased percentage of cross section of muscle were observed in the irradiated legs. These changes were more severe in the legs received the Ne-beams of 72 and 100 keV/ μ m. In comparison to results of gamma-ray irradiation, skin shrinkage received the Ne-beams of 72 - 156 keV/ μ m were more severe than those received gamma-rays. Knee angle received the Ne-beams of 72 and 100 keV/ μ m were similar to those received gamma-rays.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療において、正常組織の障害は治療の計画や継続性を左右する最も重要な因子の1つである。外部照射では照射野の皮膚等の正常組織の障害が特に問題となるが、重粒子線による正常組織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等の正常組織の障害が重粒子線の線質、線量、LET等の差異によりどのように変化するかを、主に皮膚組織障害を反映する皮膚反応、皮膚短縮、皮膚組織厚、骨・

関節周囲組織障害を反映する膝関節伸張角、筋組織障害を反映する筋断面積比をエンドポイントとして、照射後1年間、経時的に調べることにより、重粒子線の生物影響評価を行い、治療の最適化に資することを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

過去2年間では、マウス後肢正常組織の晩期障害に対する分割照射効果について、 γ 線とTop-up線量照射を行った炭素線を用いて調べた。 γ 線の場合、皮膚短縮、皮膚組織厚、膝関節伸張角に分割照射効果が認められた。8分割と16分割では、膝関節伸張角に分割照射効果が認められたが、皮膚組織厚に明瞭な差はなく、 γ 線分割照射に対する皮膚組織と骨・関節周囲組織の晩期障害の発現程度に若干の差があることが明らかとなった。

炭素線で分割照射後にTop-up線量照射を行った場合、皮膚短縮と皮膚組織厚に分割照射効果が認められたが、膝関節伸張角では分割照射効果は乏しく、 γ 線の分割照射効果と同様に、皮膚組織と骨・関節周囲組織の晩期障害の発現程度に差があることが明らかとなった。

3. 今年度の研究内容

今年度は、マウス後肢にHIMACで加速した400 MeV/u、モノピークネオン線を単回照射し、照射後1年間、経時的に皮膚反応と皮膚短縮を観察するとともに、照射後1年目の皮膚組織厚、膝関節伸張角と筋断面

積比をエンドポイントとしてマウス後肢正常組織の晩期障害を調べた。また、今年度実施した照射実験は以下のとおりで、現在、照射マウスの観察・計測を継続中である。

1) 照射対象物の種類と数

マウス (右後肢) 計 120 匹

2) 照射ビームの種類

ネオン線 (400 MeV/u、モノピーク)

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度はネオン線単回照射によるマウス後肢正常組織の晩期障害を調べた。照射は厚さ約 5 mm の後肢を通過するビームと後肢内で停止するビームを用い (Fig. 1)、LET (皮膚表面) は前者を 72, 100 keV/μm、後者を 156, 261 keV/μm とし、線量 (皮膚表面) は各 LET 毎に 17, 23, 30, 36 Gy とした。皮膚短縮は 100 keV/μm で最も強く観察され、次いで 72, 156, 261 keV/μm の順であった (Fig. 2)。皮膚組織厚は 72, 100 keV/μm で線量に依存して増加する傾向を示したのに対し、156, 261 keV/μm では皮膚組織厚の明らかな増加は認められなかった。また、同一線量による皮膚組織厚を 72 keV/μm と 100 keV/μm で比較した場合、100 keV/μm の方が強く肥厚する傾向にあった。膝関節伸張角は 72, 100 keV/μm で線量の増加に伴い減少したが、156, 261 keV/μm では膝関節伸張角にほとんど変化はなく、非照射群と差はなかった (Fig. 3)。同一線量による膝関節伸張角を LET で比較した場合、72, 100 keV/μm では両者に差は認められなかった。筋断面積比は 72, 100 keV/μm で線量の増加に伴い減少する傾向を示し、同一線量による障害を LET で比較した場合、LET による差は認められなかった。一方、156, 261 keV/μm では非照射群との差はなかった。

また、72, 100 keV/μm のネオン線と γ 線を同一線量照射した場合の比較では、皮膚組織は γ 線よりもネオン線で障害が強く現れる傾向にあったが (Fig. 2)、骨や筋組織には線質による障害の差は認められなかった (Fig. 3)。

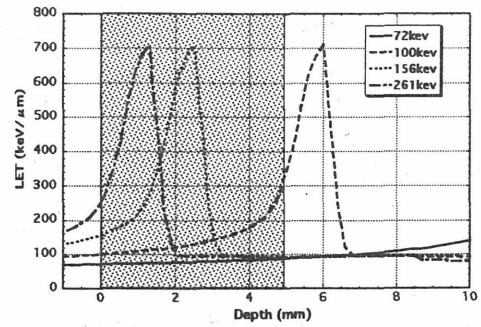


Fig. 1. LET distributions in the monopeak of 400 MeV/u Neon beams. The shaded area represents thickness (5 mm) of a mouse hind leg.

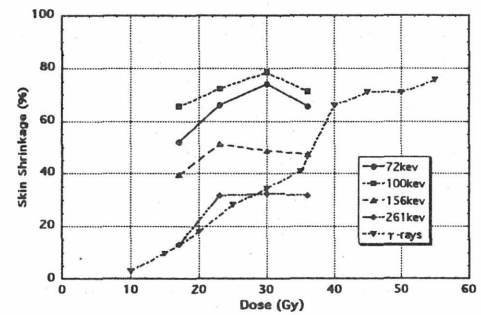


Fig. 2. Mouse skin shrinkage at one year after irradiation with Ne ions and gamma-rays.

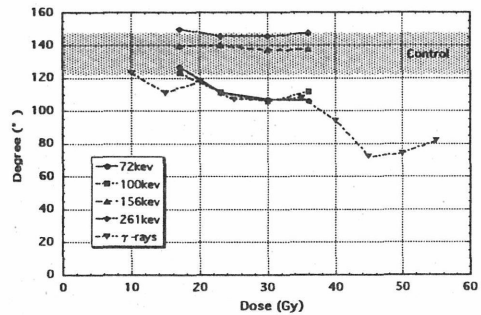


Fig. 3. Mouse knee angle at one year after irradiation with Ne ions and gamma-rays.

- a 放医研・安全研究センター
Research Center for Radiation Safety, Natl. Inst. Radiol. Sci.
- b 放医研・研究基盤
Department of Technical Support and Development, Natl. Inst. Radiol. Sci.
- c サイエンス・サービス
Science Service Co.
- d 放医研・重粒子医科学センター
Research Center for Charged Particle Therapy, Natl. Inst. Radiol. Sci.

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、長谷川正午、飯田治三

S. Fukuda, S. Hasegawa and H. Iida

Abstract: Effects of bisphosphonates, exercise and natural food product to prevent bone damages induced by radiation in rats were examined. Experiment I. Bisphosphonates, drug for osteoporosis treatment, have effects to prevent decrease in bone mineral density after heavy ion particle exposure. Experiment II. Running exercise after radiation exposure was effective to increase bone mineral density, bone volume, and thickness of trabecular bone, as well as decrease in trabecular separation, showing to produce close bone structure, and inhibit bone fragility. Experiment III. Oral administration, natural product, milk basic protein, may be useful to prevent severe bone mineral loss caused by simultaneous exposures of heavy ion radiation exposure and clinostat-microgravity.

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を、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検討、(2)宇宙放射線の影響に微小重力やストレスなどの他の要因が加わった場合の影響、(3)線量、LET、照射様式、年齢、性、遺伝的要因などの生体修飾要因の影響。

2. 成果および研究経過

1) Bisphosphonate による予防効果

重粒子線(C 290MeV)照射ラットに4種類のBisphosphonateを投与しながら、骨密度を測定した結果、投与2週および1ヶ月後にはどの投与群においても骨密度減少抑制効果がみられた。現在数種類の薬物による予防効果の検討を継続しており、Bisphosphonateが放射線による骨障害の予防に有用であることが示唆された。

2) 走行運動負荷による予防効果

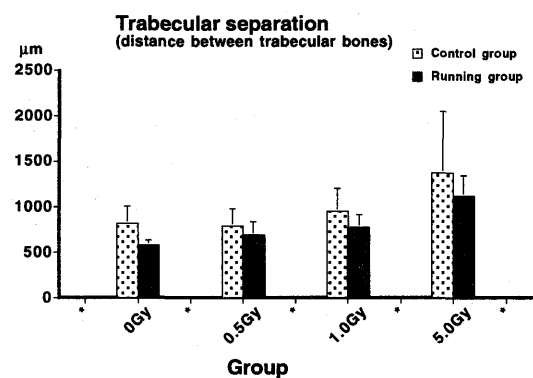
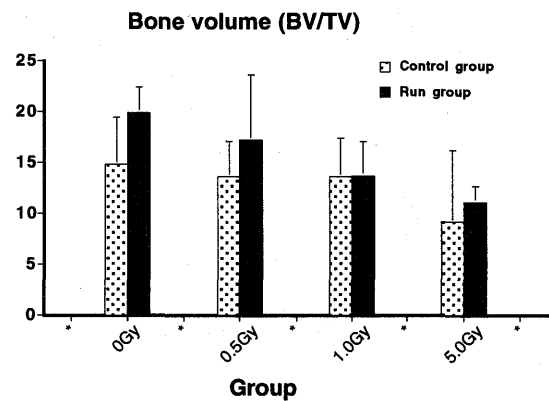
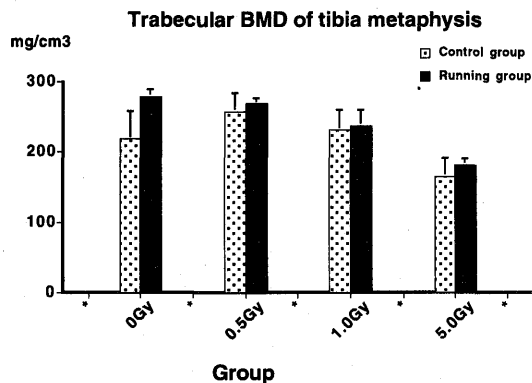
重粒子線照射(C-290MeV, 0.5, 1.0, 5.0Gy)したラットに無刺激自発走行装置を用いて走行運動負荷(速度: 15m/m, 90m/day)、Milk basic protein: MBP (100mg/kg)投与、および走行

運動と MBP の組み合わせ効果について検討した。照射5週間後、走行運動負荷群では、頸骨近位骨幹端の総、海綿骨密度の増加、骨組織形態計測による骨量や幅の増加、骨梁間隙の減少がみられた(図)。しかし、骨吸収面は減少傾向にあった。MBP 投与単独投与効果や走行運動負との組み合わせ効果は線量によって差がみられ、詳細な検討を行っている。

3) MB 投与の効果

炭素粒子線 (0.5, 1.0, 2.0Gy) を照射後、Clinostat で擬微小重力暴露した群に対して、5 週間 MBP を投与した結果、骨密度減予防効果がみられた。この効果は MBP の骨芽細胞のコラーゲン生産活性による骨基質形成と破骨細胞活性抑制が同時に作用した結果と判断された。

実験 1)~3)で得られた結果は、いれずれも、宇宙放射線被ばくに伴う骨減少に対して有効であると推察されるが、非薬物による方法の可能性に期待したい。



研究成果

1. 福田、飯田、長谷川：第19回日本骨代謝学会。名古屋。2001.8
2. 長谷川、福田、飯田：第19回日本骨代謝学会。名古屋。2001.8.
3. Fukuda, Iida, Hasegawa. and Yan.: The 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR), Nara, 2002.3.
4. Fukuda, Iida, Hasegawa and Yan: The 2nd IWSSRR., Nara, 2002.3.
5. Hasegawa, Fukuda. Iida and Yan.: The 2nd IWSSRR, Nara, 2002.3.

放医研、宇宙放射線防護研究プロジェクト

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

(12B212)

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

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, only three times irradiation experiments was performed to obtain RBE of heavy ions (carbon, neon, proton) for acute cell death of pancreatic islet cells in vivo.

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 both in vivo and in vitro systems. As mentioned in previous report, in vitro system, however, resulted in ill success possibly in terms of physiological conditions. As the limited chance of experiments, this in vitro experiment was tentatively shelved for the time being. In return in vivo experiments for low LET region of neon beams (32.5KeV/u) and carbon beams (15.0KeV/u) were performed. These 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 carbon beams (15.0KeV/u) and neon beams (32.5KeV/u). Results indicated that Do of carbon beams (15.0KeV/u) and neon beams (32.5KeV/u) was 38Gy and 49Gy respectively. 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 15.0KeV/u), and proton beams were 0.19-0.25, 0.76, 0.49, 0.97, respectively. Therefore the order of RBE (or radiosensitivities) of islets cells with these various heavy ion beams was dependent on the order of each LET value irrespective of beam species.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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性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た重粒子線での線量効果関係から膵島細胞の感受性

を求めX線との比較から重粒子線のRBEを算定する。こうした試みの発端は増殖能を指標にしたシステムでは一般に重粒子のRBEは高いものとされているが果して低増殖能の系でも成立するかどうかにあった。すなわち生物的には増殖性細胞の標的は一般にはDNAとされるが低増殖性の細胞でも同じのか。さらには重粒子治療の視点からは細胞によっては逆に高LET放射線ではRBEが光子より低くなっても良いのではないかと又そのほうが治療のメリットが生じるのではないかと。単に重粒子が総じて高RBEのみでは重粒子治療は線量増強効果のみとなり光子での線量増加治療と変わりがなくなる。重要なことは生物系での効果の差別化であると考えられ、差別化が見出されるならこれまで治療効果が希薄であった難治性の腫瘍にも重粒子線治療が適用と出きるうようになると思われる。こうした観点からこの研究を進めてきた。

2. 昨年度までに得られている成果

一昨年度までのX線(200KVp)、陽子線(70MeV)、炭素線(290MeV、LETは60KeV/u)、ネオン線(400KeV、LETは100KeV/u)でのDoの値は各々38Gy、35-40Gy、75Gy、150-200Gyのデータを得ており昨年度はパイロットとして行なった32.5KeV/uのネオン線ではX線及び陽子線に近い49Gyの値である結果を得るに留まった。こうした結果から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0.76、100KeV/uのネオン線では0.19-0.25となった。

3. 今年度の研究内容

昨年度を含めin vivoの系に加えてin vitroのシステムでの実験を企図したが検討することを多々あり、今年度はin vivoの系でまだ十分でない低LETでの実験を

主に計画した。しかしin vivoの系でも種々の条件から4回計画した実験は3回にとどまり、15 KeV/uの炭素線で2回、32.5 KeV/uのネオン線で1回のみとなった。従って炭素線の実験のみが今年度新しく行なった実験であり、ネオン線は再実験である。

4. 今年度の研究成果と解析結果

改めて実験方法を記すと離乳直後の約30-40gの生後3周令の雄ハムスターに線量率3-5Gyで全身照射し、照射開始後5時間後に屠殺し、脾臓の組織標本から急性細胞死を指標に各線量での脾臓細胞の生残率を求め、Do、及びRBEを算出した。

1回の実験で各線量でのハムスターの匹数が2匹であるが2回の15 KeV/uの炭素線照射実験ではDoは38Gyが得られ、X線の37Gy、陽子線の38Gyとほぼ同じ値が得られた。一方今年度は1回ではあるが32.5 KeV/uのネオン線実験では前年度の結果の49Gyとほぼ同様の結果を得た。これらの結果から15 KeV/uの炭素線のRBEは0.97と算定されほぼX線と同じであった。昨年度と重複するが32.5 KeV/uのネオン線からはRBEは0.76が算定された。

以上が今年度得られたささやかなデータである。

従って今年度の結果及びこれまでの結果から脾臓細胞の系では増殖能を指標にした系とは異なり粒子の種類に関係なくその粒子のLETに依存してが高くなるほどRBEは1以下の低い値をとることわかった。

^a 鈴鹿医療大

^b 放医研

^c 理研

^d 福井医大

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^a 滝波修一^b 溝江純悦^c

M.Sawajiri, S.Takinami, J.E. Mizoe

Abstract

The effect of neon-ions on bone volume have been studied by histological and morphometrical methods. Anesthetized animals were irradiated with three different single doses of neon-ions and were sacrificed (5 rats/group) at 6 time points. Neon-ions induce a qualitatively and quantitatively different bone response compared to that of gamma ray radiation at the same dose levels. Responses in neon-ions groups showed similar effect compare to carbon-ions groups, but response were rapid and bone volume increase slowly. This evidence suggests that high-LET irradiation may produce the differential modulation of radiation-induced bone metabolism expression.

1.研究の目的とバックグラウンド

骨組織へのネオン粒子線の影響、特に炭素粒子線の影響との差異を明らかにするために、ネオン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ついてガンマ線、炭素粒子線照射との比較を組織学的、組織計量学的に行った。

2.昨年度までに得られている結果

炭素粒子線照射群では、非照射群よりも骨量が増加しているが、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。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、炭素粒子線照射が破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。

3.今年度の研究内容

昨年度までと同様に Wistar 系雄性幼若ラットの脛骨近位骨幹端部にネオン粒子線をそれぞれ 15Gy, 22.5Gy, 30Gy 一回照射した。照射後、経時的に屠殺、通法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い、過去に得られた炭素粒子線、ガンマ線照射群と比較検討した。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。

4.今年度の研究結果と解析結果

組織学的にネオン照射群では、照射後1日目から、血管の拡大、骨髄の繊維化、骨髄細胞の減少が認められ、照射後2日目から、破骨細胞が骨梁表面に多数認められ過去に得られた炭素粒子線照射群と類似していた。また、破骨細胞は炭素粒子線照射群と比較しても小型化し核数も少なく、2~4核のものがほとんどであった。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。

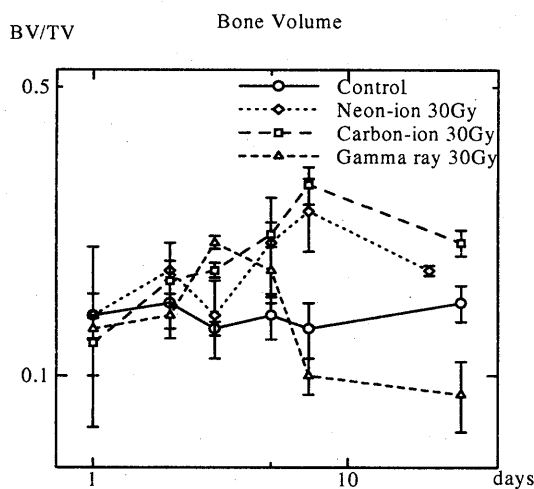
照射後3日目から5日目では、両照射群で骨梁は、肥厚し短くなっていた。骨髄細胞の

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。いずれも形態的には炭素線照射群に見られたもので類似しているが反応は炭素粒子線照射群に比べ早期に発現している。

3～4週目では、肥厚した骨梁と骨梁内部に軟骨がみられ、骨髄腔は線維化しているが炭素粒子線照射群に比べると血管腔および脂肪などの存在を認める。

30Gy 照射群と非照射群の骨量の計測結果はグラフ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。おおむね5日目まで、全ての照射群で非照射群よりも大きな値を示したがその後、ガンマ線照射群では骨量は減少し、ネオン線照射群、炭素線照射群共にでは非照射群よりも大きな値を示した。

グラフ



ネオン粒子線照射群では1日目から骨量の増加が認められた。その後の増加傾向は炭素粒子線照射群と類似しているが炭素粒子線照射群に比べ緩慢な増加にとどまっている。

1週目以降、ネオン粒子、炭素線照射群ではガンマ線照射群に比べ骨量が多く、ガンマ線照射と異なった反応を示した。ネオン粒子、

炭素線照射群では、非照射群よりも骨量が増加しているが、破骨細胞の成熟が阻害され小型化し、骨吸収機能の低下、また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。ネオン粒子線、炭素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る。

ネオン粒子線照射群では炭素粒子線照射群と類似した骨量の変化が見られたが骨量の増加が早期から見られ、また増加も緩慢であった。高 LET 放射線の照射によって骨系細胞のみならず骨基質に対して直接的影響をおよぼし骨量の増加、あるいは石灰化をまねいた可能性も否定できない。今後の研究の課題としたい。

5.今後の研究

現在、今回の実験で得られた標本から破骨細胞数の計測を行っている。また今後、骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 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ガンマ線、炭素線、ネオン線の破骨細胞成熟におよぼす影響と破骨細胞の骨吸収能を比較検討する予定である。

これによって骨系細胞および骨基質に対する重粒子線の影響を調べる足がかりとしたい。

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

脳の正常組織と高次脳機能に対する重粒子線の影響解析
Effects of heavy particle irradiation on central nervous system.

(13B-223)

野島久美恵、劉 翠華

K.Nojima, S. Ryu

Abstract)

Central nervous system or CNS is organized from several cell components of which radiosensitivity differ to each other (Nojima 1999). We have reported that irradiation with X-ray and 290MeV/n carbon ions, 400MeV/n neon ions, 500MeV/n silicon ions and 500MeV/n ion ions preferentially suppressed the growth of microglia, astrocyte and neurons in primary culture of mixed brain cells. We here investigated that low dose radiation induced apoptosis of brain cells in vitro. Brain cells of neonatal C3H, B6 and Scid mice were monodispersed to single cells and plated into culture bottles. Apoptotic cells were identified as Hoechst 33342 staining; they appeared 12hrs after irradiation. Apoptotic cells indicated the dose dependence in 5-200cGy region. We are also investigating significance of mouse strain and of particle's LET dependence of radiation-induced apoptosis of brain cells in vitro.

1. 研究の目的及び年次計画

脳腫瘍は、重粒子線治療の対象となっている。しかし、中枢神経系に対する重粒子線による障害については不明な点が多い。本研究は、中枢神経の放射線障害について細胞レベル、個体レベルで解明することを目的とする。

平成13年度：1) 新生仔マウス脳の初代培養細胞を用い、Apoptosisの発現を指標にして低線量の重粒子線が神経細胞に影響を及ぼすかについて検討する。また、LETや核種による相違が見られるかについ

て検討する。

2) 脳に部分照射を行ったマウスの機能障害について動物自発運動測定装置および水迷路学習装置を用いて低線量域での障害について測定する。

3) 脳に部分照射を行ったマウス海馬組織の細胞死と神経幹細胞の関係について検討する。

2. 今年度の研究経過及び成果

1) 13年度は、中枢神経系初代培養細胞への極低線量粒子線の影響についてマウス脳初代混合培養の培養期間5日目の細胞への放射線照射によるアポトーシスを指標にして以下の3項目について計測した。

a)放射線に感受性の異なる3種類のマウスについて脳細胞の放射線感受性も異なるかについて、X線 (fig-1)、炭素線 (fig-2) について比較した。10%アポトーシスを起こす線量を比較するとX線においては、C3Hが2 Gy、B6が0.85 Gy、SCIDが0.5 Gyと感受性に大きな相違が認められた。炭素線においては、C3Hが1.8 Gy、B6が1.15 Gy、SCIDが1 Gyであり、X線よりも大きくはないが感受性に相違が認められた。b)次にLETによる相違について炭素線 (fig-3)、ネオン線 (fig-4) について、C3HおよびB6について比較した。炭素線ではLETによる相違があまり認められなかった。ネオン線では、LETによる相違がみとめら

れ、10%アポトーシスを起こす線量を比較するとC3H、B6とも70 keV/ μ mと30 keV/ μ mの間には約1.4倍の差が認められた。c)最後に核種による相違について放射線に最も感受性であったSCIDマウスのアポトーシスについて検討した。

(fig-5) 今回の結果では、核種による大きな相違は認められなかった。

2) 部分照射によるマウス脳機能障害については、測定室の移動に伴い測定条件の再設定を行い、1月の照射実験より学習・記憶障害の計測をスタートさせた。

fig-2

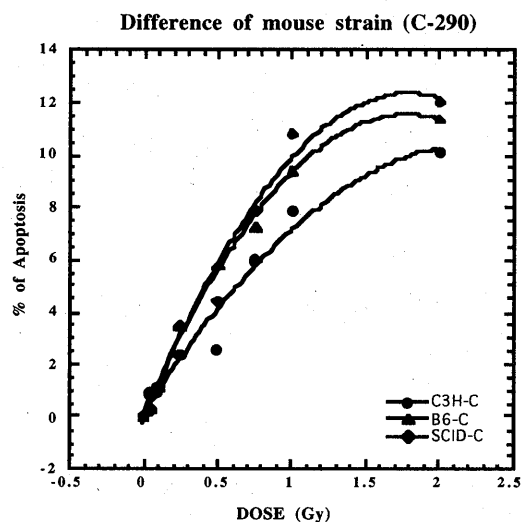


fig-1

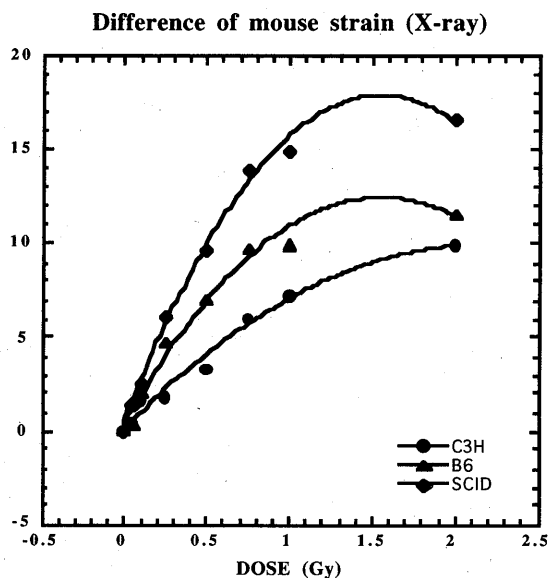


fig-3

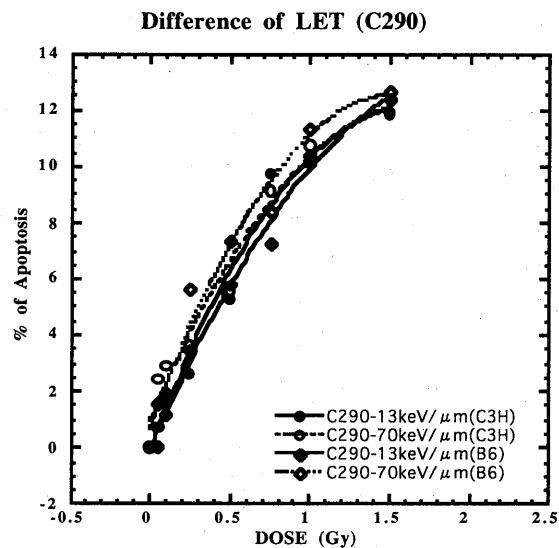
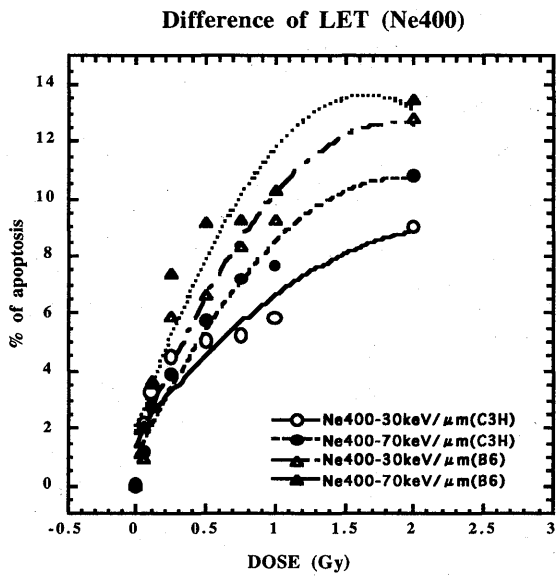


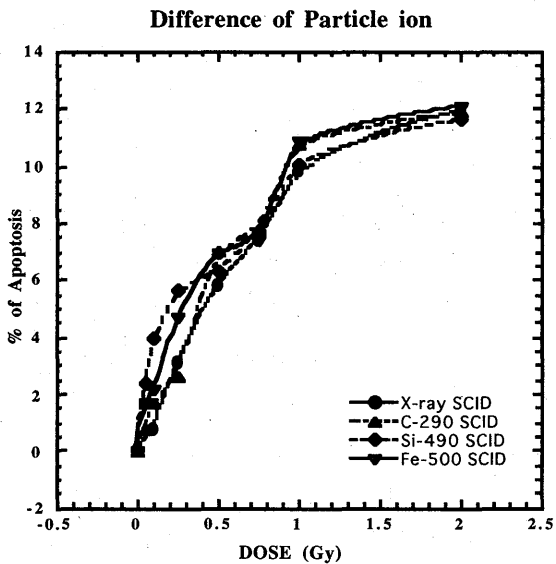
fig-4



野島久美恵、高井伸彦、成体マウス海馬組織への炭素線局所照射からの早期応答、第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、2001.9 京都
マウス脳初代培養細胞に対する低線量放射線の効果、野島久美恵、劉翠華、小池幸子、日本放射線影響学会第44回大会、2001.10、大阪

K. Nojima, S. Ryu, K. Fujitaka. Particle radiation effects of mouse brain cells in vitro. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2) 2002.3、奈良

fig-5



発表

木下周子、矢追毅、野島久美恵、伏木信次、発生期マウス小脳への重粒子線照射による細胞死の解析、第42回日本神経病理学会総会 2001.5 東京

K. Nojima, Particle Radiation Effects on Mouse Brain Cells in Vitro. Low-Dose Particle Biology and Emerging Issues in Hadron Therapy. LBNL Berkely California USA.2001.6

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、比較環境 G)

S.Takahashi, Y. Kubota, X. Sun (NIRS, Toxicol. Environ. Res. Group)

Abstract

This year, experiments were focused on the effect of carbon beam on the adult rat brains. Left cerebral hemispheres of adult Sprague-Dawley rat brains were irradiated at doses of 30, 50, or 100Gy with charged carbon particles (290 MeV/nucleon, 5mm spread-out Bragg peak). Histological examination showed that necrotic tissue damage, hemorrhage in the thalamus, and vasodilatations around the necrotic region were induced at 8 weeks after 100Gy irradiation. The regions with tissue damage correlated well with those expected from the radiation dose distribution, indicating an advantage of charged carbon particles for irradiating restricted brain regions. Behavioral changes were started to be observed 8 weeks after. In a group irradiated with 100Gy, eight of thirteen rats and all ten rats showed rotation when suspended by the tail at 4 and 8 weeks post irradiation, respectively. Hemiplegic-walking patterns also started to be observed at 8 weeks post irradiation or thereafter. Similar behavioral abnormalities were observed in the 50 Gy group, but the appearance of abnormality was delayed and symptoms were milder compared with the 100 Gy group. Only a slight and transitional symptom of hemiplegia was observed at 8 weeks post-irradiation in the 30 Gy group.

(a) Objectives and background

The objectives of the present study are to develop an experimental system for irradiating

a small and restricted region of rodent brains, using the feature of heavy ion beams, and examine a possible mechanisms of the radiation-induced brain damages.

(b) The results obtained so far

We have been able to establish a irradiation methods including anesthesia of animals, beam collimating, and holding of animal heads. Preliminary experiments showed that at least 30 Gy is necessary to induce brain damage under the irradiation conditions used here. Therefore, in this year, we irradiated a necessary number of animals for statistical analysis and completed histological examination.

(c) Materials irradiated and beam used

Forty male Sprague-Dawley (SD) rats, aged 10-14 weeks and weighing 255-320 g were irradiated with carbon beams at 30, 50, or 100 Gy. The animals were anesthetized 10-15 minutes before irradiation with ketamine (40 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), immobilized in a specifically designed jig, and irradiated with 290 MeV/nucleon charged carbon beams in a dorsal-to-ventral direction. The beam was modulated to have a spread-out Bragg peak (SOBP) of 5mm width with a range modulator, and collimated such that the left hemisphere excluding the eye and ears was irradiated. Radiation doses were 30, 50, and 100 Gy equivalent with a linear energy transfer of approximately 50 keV/ μ m. The position of the SOBP was adjusted to be at 2.5 - 7.5 mm depth

from the surface of the head with the binary filter inserted before the target.

(d) Results

The histological and behavioral changes after irradiation are summarized in Table 1. In group irradiated with 100Gy, eight of thirteen rats and all ten rats showed rotation when suspended by the tail at 4 and 8 weeks post irradiation, respectively. Hemiplegic-walking patterns also started to be observed at 8 weeks post irradiation or thereafter. Similar behavioral abnormalities were observed in the 50 Gy group, but the appearance of abnormality was delayed and symptoms were milder compared with the 100 Gy group. Only a slight and transitional symptom of hemiplegia was observed at 8 weeks post-irradiation in the 30 Gy group.

The most distinctive histological changes after irradiation were vascular dilatation and tissue swelling at the irradiated region. In the 100 Gy group, these histological changes were

observed as early as 8 weeks post-irradiation. At 17 weeks, necrotic rarefaction became dominant at the center of the irradiated region, and telangiectatic changes were observed in the surrounding area. Hemorrhage in the thalamus also appeared at this time. Similar but milder histological changes were observed at 17 weeks after 50Gy irradiation. The dose of 30Gy produced no obvious histological changes for up to 8 weeks, and slight vascular dilatations and tissue swelling at 17 and 32 weeks. The gross histology demonstrated that the region with the histological changes described above was well restricted to the irradiated region (2.5 to 7.5 mm from the surface of head).

Regarding with the study on the effect of radiation on fetal brain, in this year, the samples irradiated were examined and analyzed histochemically. The detail results have been published (see list of publication).

Table 1 Behavioral and histological changes in rat brain hemisphere after 290MeV charged carbon particle irradiation

Dose		24 hrs	4 weeks	8 weeks	17 weeks	32 weeks
30Gy	Behavior* ¹	— (9)	— (9)	+— (9)	— (7)	— (5)
	Histology* ²	n.e.	n.e.	— (2)	+— (2)	+— (2)
50Gy	Behavior	— (12)	— (10)	+— (2)	+ (6)	+ (4)
	Histology	— (2)	— (2)	— (2)	+ (2)	+ (3)
100Gy	Behavior	— (15)	+— (13)	+ (10)* ⁴	++ (6)* ⁴	++ (3)
	Histology	— (2)	— (2)	+ (3)	+++ (3)	++ (2)

*1 Behavior abnormality graded by walking pattern and rotation when held up by their tail: —, normal; +—, slight change either in walking pattern or rotation, +, abnormal both in walking and rotation, ++, severely impaired walking and apparent rotation.

*2 Histological examination: —, normal; +—, slight; +, moderate; ++, severe.

*3 The numbers in parenthesis denote the number of animals examined.

*4 Two animals were lost due to the death during nighttime. These animals did not served for histology.

n.e.: not examined.

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

(12B234)

伏木 信次^a, 矢追 毅^a, 野島 久美恵^b

S. Fushiki^a, T. Yaoi^a and K. Nojima^b

Abstract

Prenatal exposure to ionizing radiation of low doses in rodents induces deceleration of neuronal migration during cortical histogenesis, and results in disorganized cortical architecture in mature brain. On the contrary, exposure to heavy ion beams during fetal period mainly affects cell survival, viz., induction of apoptosis. However, the molecular mechanisms underlying to produce such difference in the effects between exposure to heavy particles and exposure to X-rays remain unknown.

We have attempted to elucidate whether the changes of gene expression after exposure to heavy ions differ from those after X-rays in fetal brains. One of the genes showing up-regulation is Rab6A which is known to be associated with vesicle transport from trans-Golgi network. In addition, expression of some genes encoding RAB6A-interacting proteins was up-regulated. When expression of these genes was compared between animals after heavy-ion irradiation and those after X-irradiation, the changing pattern was different.

Taking our previous observation that prenatal exposure to carbon particles induces apoptotic cell death in developing cerebral cortex into consideration, the difference in gene

expression herein reported may contribute to the difference in effects found between exposures to heavy-ion particles and to X-rays.

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

1) 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/ μ m) を用いて、線量 0.25Gy, 0.5Gy, 2 Gy 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 0.25Gy, 0.5Gy, 2 Gy 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 12 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・精製した。

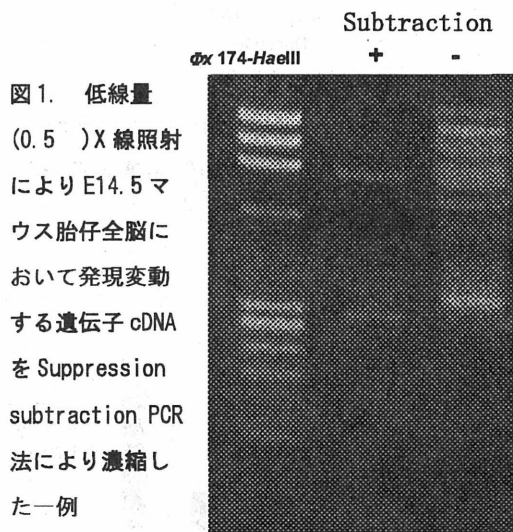
2) 交配後 14 日目の雌マウス (C57/B6) 25 匹に X 線全身照射(線量 0.5Gy)を行い、その 0.5 日後に胎仔全脳を回収し、AGPC 法により total RNA を抽出したのち、poly(A)⁺RNA を精製した。得られた poly(A)⁺RNA をもとに、CLONTECH 社の PCR-Select cDNA Subtraction キットを用いて、低線量(0.5Gy)X 線照射群で優勢に発現している遺伝子由来 cDNA 断片を濃縮し、得られた cDNA 画分をプラスミドベクターにクローニングした。また、非照射群で優勢に発現している遺伝子由来 cDNA 断片についても同様の手法で濃縮し、cDNA 画分をクローニングした。次に、得られたクローン群から無作為に抽出した 100 クローンずつについて塩基配列を決定した。その後、遺伝子配列データベースに対して相同性検索を行なった。

さらに、実際に X 線や炭素線の照射によって発現変動しているものを確認するため、GeneAmp5700 sequence detection system を用いたリアルタイム PCR 法にて、低線量 X 線照射、低線量炭素線照射ならびに非照射の胎齢 14.5 日マウス (C57/B6) 胎仔全脳における各遺伝子の発現量を定量した。非照射群での発現量に対する照射群における発現量の比をもとに、目的とする発現変動遺伝子であるかどうかを判断した。

結果

昨年度までの本研究では、RLCS 法による発現変動遺伝子の探索を行ってきた。しかしながら昨年初頭に、ゲノム解析プロジェクト

の結果から、ヒトやマウスの全遺伝子数は約 3 万~4 万種である可能性が高いことが報告され、もしこれら全てが胎児期の脳において発現していると仮定すれば、RLCS 法の解析対象から外れる cDNA 種が約 1 万種存在すると想定された。そこで本年度は、RLCS 法とは原理的に全く異なる Suppression subtraction PCR 法を用いることで、「解析対象から外れた cDNA 種」に含まれる発現変動遺伝子のクローニングを試みた。本方法で濃縮された cDNA 断片のアガロースゲルによるサイズ分画の結果はラダー上になり (図 1)、この画分の複雑度は必ずしも高くないことが予想された。これは昨年度までの RLCS 法による結果と一致するように思われた。



得られた発現変動する遺伝子としては、軸索伸長ガイダンスに機能すると予想される細胞接着分子様蛋白などが見出された。これら遺伝子のなかには、ユビキチン様蛋白として標的蛋白質を修飾することでその機能を制御する SUMO-3、トランスゴルジ網様体からの小胞輸送に関わる Rab6 といった機能蛋白の遺伝子が含まれていた。胎生 14.5 日目マウス全脳における SUMO-3 と Rab6 の mRNA 発現量をリア

ルタイムPCR法により定量した。その結果、X線(0.5Gy)照射後12時間の時点で、非照射群と比較して線量0.5Gyの照射群では、SUMO-3が約1.5倍に、Rab6が約2.5倍に各々上昇していた。また、Rab6は0.25Gy、2.0Gyの線量においても、それぞれ1.7倍、2.5倍に発現が上昇しており、Rab6遺伝子が、低線量X線照射によって線量依存的に発現上昇することが判明した(図2)。

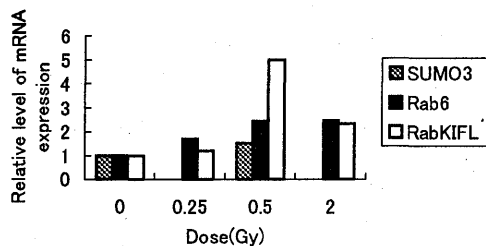


図2. E14.5日マウス胎仔全脳における低線量X線照射によるSUMO3, Rab6, RabKIFL各遺伝子発現の変動 非照射群での発現量に対する照射群における発現量の比を示す。

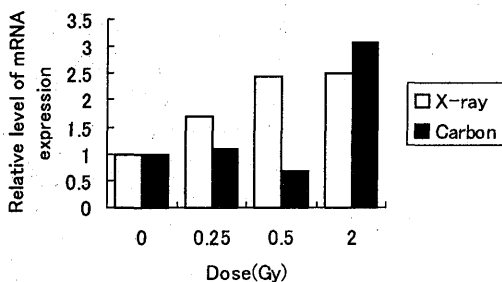


図3. E14.5日マウス胎仔全脳における低線量X線照射および炭素線照射によるRab6遺伝子の発現変動 非照射群での発現量に対する照射群における発現量の比を示す。

Rab6結合蛋白のひとつ、RabKIFLとの相互作用を介してRab6は微小管にそった小胞輸

送を制御していると考えられている。そこで、この遺伝子発現についても調べたところ、低線量X線照射によって線量依存的に発現上昇することが判明した(図2)。

次に、低線量炭素線照射によって、Rab6の発現が変動しているかどうかを調べたところ、低線量X線照射群とは異なる線量依存性をもって、発現が上昇することがわかった(図3)。調べた範囲では、2Gyの照射によるみ発現が亢進するものの、その発現レベルはX線照射群とほぼ同じ程度であった。

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、胎生期における一連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法等の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、昨年度に続き、まず比較対照の基礎となる低線量X線照射によって変化する遺伝子の探索を行った。これまでの探索により、SUMO-3やRab6, RabKIFL, 細胞接着

因子様蛋白等の遺伝子を同定することができた。更に Rab6 について、炭素線照射群における発現を調べ、X 線照射群とは異なる線量依存性を示すことを見出した。

ところで、HIMAC 照射では、X 線照射における細胞移動抑制効果とは異なり、細胞死誘導効果が優勢であることを私たちはこれまで報告してきた。したがって今年度の研究結果は、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ことを示唆するものとして、大変興味深い。

今年度の研究結果から私たちは、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糸口を得たと考えている。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。

^a京都府立医大・老化研・病態病理

^b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

Mice have not been used in research on emesis because they do not vomit. However, we found that total body X-ray irradiation to mice induced pica, a behavior characterized by eating non-food substances such as kaolin, and we have reported that mice could be used as an animal model of radiation-induced vomiting using the behavior. In this study, we investigated whether mice caused pica after total body “heavy-ion” (carbon ion: 290 MeV/u, 6 cm SOBP) irradiation and whether the pretreatment with antiemetic drugs (ondansetron and dexamethasone) could inhibit the pica.

Male ICR mice induced pica after exposure to heavy ion (sham: 0.15 ± 0.02 g, 4 Gy: 0.24 ± 0.06 g, 8 Gy: 0.27 ± 0.05 g). The pica induced by 4 Gy of heavy ion was not inhibited by pretreatment with ondansetron (i.p. 2 mg/kg, 3 times/day), but it was abolished by dexamethasone (i.p. 2 mg/kg, 3 times/day) (saline: 0.32 ± 0.08 g, ondansetron: 0.29 ± 0.06 g, dexamethasone: 0.10 ± 0.05 g).

These findings suggest that the heavy-ion radiation also evokes pica in mice and indicate that the heavy ion radiation-induced pica is mediated by the different etiology of X-ray radiation-induced vomiting.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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。この症状は致死的症状に至

ることはないが、ときに治療拒否を訴えるほどの患者さんに耐え難い苦痛を与えることがある。これまでの研究から、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-HT₃受容体と結合することにより発症すると考えられており、臨床でも5-HT₃受容体遮断薬(オンダンセトロン)が放射線宿酔の治療・予防に用いられている。

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、粒子線治療においても放射線宿酔が現れる。重荷電粒子線による悪心・嘔吐の発症機序はYoungらが中性子線による嘔吐はγ線による嘔吐とは異なると報告しているが、Kingらはフェレットを用いた実験で、中性子線・陽子線による嘔吐もこれまでの放射線宿酔と同様の迷走神経切断術やオンダンセトロンが有効であることを報告しており、一致していないのが現状である。

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、齧歯類動物に抗癌剤・催吐作用のある刺激を与え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。われわれはX線照射後に惹起される異味症を指標とした放射線宿酔の動物モデルを作成する研究を行ってきた。

2. 昨年度までに得られている結果

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、平成12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、遺伝子改変マウス(ノックアウトマウス)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。予備実験においてマウスのカオリン摂取量は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が、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(カルミン)を配合したカオリンペレットを作成し、放射線全身照射後2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抽出できたカルミン量から、精度よくかつ簡便にマウスのカオリン摂取量を定量する方法を開発した。

8週齢ICR系雄性マウスにリニアック(三菱電機:EXL-6SP)からのX線12Gyを全身照射し、その後のカオリン摂取量を推定した。その結果、コントロール群では 0.13 ± 0.09 gであったカオリン摂取量はX線照射群では 0.68 ± 0.14 gとX線照射によって有意に増加することを認めた。この糞便中のカルミンを比色定量する方法では、これまでの手作業による食べこぼしの回収など煩雑な手作業を省くことができ、容易にマウスのカオリン摂取量を定量化することができ、マウスもパイカ行動を用いることで放射線宿酔モデルに応用することが確認できた。

3. 今年度の研究内容と研究成果

前年度までに確立できた放射線宿酔動物モデルマウスを利用して、平成13年度はHIMAC共同利用研究において、実際に重粒子線の照射によってマウスがパイカを惹起するか否か、惹起したパイカが各種制吐剤によって実際に抑制できるか否か検討した。制吐剤にはオンダンセトロンとステロイド剤(デキサメタゾン)を選択した。オンダンセトロンは迷走神経求心路を遮断することにより嘔吐を抑制すると考えられている。一方、ステロイド剤は抗炎症・免疫抑制の目的で広く用い

られているが、その制吐機序については明らかになっていない。しかし、放射線宿酔の予防・治療薬として応用されているとの報告もあることから、重粒子線による悪心・嘔吐にも抑制効果を有すると考えた。

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ICRマウス(7週齢:日本クレア)を収容し、約4日間の馴化期間を経た後、290MeV/uの炭素線(6cmSOBP)4,8Gyを全身照射し、照射翌日のカオリン摂取量を測定した。その結果、コントロール群(n=4)では 0.15 ± 0.02 gであったカオリン摂取量は炭素線照射群では4Gy照射群(n=4): 0.24 ± 0.06 g, 8Gy照射群(n=4): 0.27 ± 0.05 gと照射によって有意にカオリン摂取量が増加していることを認めた。また、4Gy全身照射30分前から8時間おきに3回オンダンセトロン(2mg/kg)、デキサメタゾン(2mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与したところ、オンダンセトロンはカオリン摂取量に影響を与えなかったが、デキサメタゾンは炭素線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(対照群(n=4): 0.32 ± 0.08 g, オンダンセトロン投与群(n=4): 0.29 ± 0.06 g, デキサメタゾン投与群(n=4): 0.10 ± 0.05 g)。

以上の結果から、X線と同様に重粒子線照射に伴う悪心・嘔吐の研究にマウスを応用できることが確認された。今回の実験結果では、5-HT₃受容体遮断薬よりもステロイド剤が有意にパイカを抑制できたが、重粒子線による悪心・嘔吐はX線による悪心・嘔吐とは異なる機構が関与していることが考えられた。

今後は重荷電粒子線照射が消化管や中枢の情報伝達物質遊離に及ぼす影響について微小透析法を用いて神経化学的に測定し、放射線宿酔発症に関わる情報伝達機構を明らかにすることを予定している。

大阪大 医 保健 (Sch. Allied Hlth. Sci. Fac.
Med. Osaka Univ.)

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

清野 洋^a、島田 敦子^b、野島 久美恵^c、嶋 昭紘^{a,b}
Y.Seino, A.Shimada, K.Nojima, and A.Shima

Abstract

Adult males of the HNI strain (wild type: +/+; +/+; +/+; +/+; +/+) of the Medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 2.0Gy to 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^b/i^b; 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. RBE values for DL and TM were calculated using our own historical data on gamma-ray as references.

1. 研究の目的

重粒子線の生物学的影響について、体細胞に関しては比較的多数の報告があるが、経代的影響をもたらす可能性のある生殖細胞突然変異についての報告は現在のところない。減数分裂という特殊な分化過程を経る生殖細胞に対して、重粒子線と低LET放射線の線質の違いがどのように現れてくるかを確かめることは、興味深い。本研究はメダカ特定座位法を検出系として、重粒子線が誘発する生殖細胞突然変異を解析し、すでに蓄積のあるγ線に関するデータと比較することにより、重粒子線と低LET放射線との生物学的効果の差異 (RBE・突然変異の性状) について知見を得ることを目的としている。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は炭素線 290MeV/u の MONO ビーム入射平坦部 (LET 13keV/μm) 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。約 8300 個の F1 胚をスクリーニングし、メダカ特定座位法の 3 つの指標について線量効果関係を調べ、2 つの指標 (DL, TM) について RBE 値を算出した。

3. 今年度の研究内容

本年度も引き続き炭素線 290MeV/u の MONO ビーム入射平坦部 (LET 13keV/μm) を使用し、2.0Gy—2回、4.75Gy—1回、計 3 回の照射実験を行った。加えて、今年度は照射により得られた *b* 遺伝子座突然変異体について、*b* 遺伝子座近傍の DNA マーカーの存否を PCR 法により調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

昨年度のものに合わせて、現在までに 35,200 個の F1 胚をスクリーニングし、各指標に関する線量効果関係をさらに調べた。また、¹³⁷Cs γ線との比較により、2 指標 (DL, TM) の RBE 値を求めた。結果を Table 1 に示す。生存突然変異に関しては、得られた変異体の数が少なく信頼のおける線量効果関係を確立できていないため、RBE 値を求めるには至らなかった。注目すべき結果としては、優性致死率 RBE 値に関して、精子期・精細胞期が約 1 であった

のに対して、精原細胞期は 5.4 となったこと、②精子期・精細胞期照射の優性致死率 RBE が約 1 であったのに、同時期の総突然変異率 RBE 値が約 2 であったこと、などが挙げられる。また、*b* 遺伝子座近傍の DNA マーカーの欠失状況については、¹³⁷Cs と比較して重粒子線が中間欠失を多

く生じさせる傾向があることがわかった。結果を Table 2 に示す。さらに、欠失状況を確認した *b* 変異体のうち、*b* 遺伝子座近傍以外の DNA マーカーを欠失していたものが複数存在していた。これらの結果は、重粒子線により雄生殖細胞のゲノムに誘発された変異を解明する糸口を与える。

Table.1 優性致死率(DL)と総突然変異率(TM)の相関係数Rと傾き α 、及びRBE値

Carbon290MeV/u (LET=13keV/ μ m)				
	Stage	R	α (/Gy)	RBE
Dominant lethal rate (DL)	Sperm	0.99	7.43×10^{-2}	1.2
	Spermatids	0.99	4.82×10^{-2}	1.1
	Spermatogonia	0.98	2.37×10^{-2}	5.4
Total mutation rate (TM)	Sperm	0.98	2.77×10^{-3}	1.5
	Spermatids	0.98	2.02×10^{-3}	1.9
	Spermatogonia	0.90	6.07×10^{-4}	1.9

Table 2 *b* 遺伝子座近傍DNAマーカーの配列と欠失パターン

Marker name	Centromere								Number of mutant(s)	
	OLb3111d	stEM15-9	<i>b</i> ,OPH3-1	stEM6-9	stLCF5	stEM34-7	stEM3-3	stEM1-5		stEM9-2
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6
○	○	○	○	○	○	●	○	○	○	1
○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	12
○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	7
○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	6
○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	2
○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	4
○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	1
○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	1
* ○	●	○	○	○	●	●	●	●	●	1
Total									41	

●はHNIアリアル検出、○はHNIアリアル未検出を示す。

*は生存突然変異体である。

- a. 東大・院・新領域
- b. 東大・院・理学系
- c. 放医研・宇宙放射線防護

研究課題名：重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究
Volume effects of Carbon-12 Beams on Radiation-Induced digestive tracts Damages
研究課題整理番号 13B237

山田 滋^a、安藤興一^b、小池幸子^b、野島久美江^c、辻井博彦^a
S. Yamada, K. Ando, S.Koike, K. Nojima, and H. Tsujii

Dose-fractionation regimes for HIMAC therapy of tumors are ultimately determined by the responses of normal tissues of patients. The radiation-induced digestive damage is critical for treatments for abdominal malignant diseases. Volume effects of Carbon-12 beams on radiation-induced digestive tracts damages were measured with microcolony technique and LD50/7. Survival rates at 7 days after irradiation are correlated to the volume of irradiated abdomen. However survivals of local abdominal irradiation were extremely different from those of whole body irradiation even if crypt cell survivals of local abdominal irradiation were almost equal to those of whole body irradiation..

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究では、重粒子線による消化管への体積効果を明らかにし、もっとも障害の小さい照射法を開発し臨床応用することを目的とする。放射線による消化管障害は難治性であり進行すれば出血・穿孔など重篤な障害を引き起こすこともある。重粒子線においても一般の放射線同様問題となるが、照射法を工夫することにより障害を避けることが可能であることがわかってきた。照射野の長さ・容積・一定線量が照射された壁の全周に対する割合などを検討し障害発現の特徴を解析する。

肺癌に対する X線治療における食道の晩期障害と照射線量との関係を検討した報告

では、50Gy 以上照射された容積②消化管の横断面における 80Gy 以上の線量が照射された壁の全周に対する最大の割合が、消化管の晩期障害の発生率と相関していた。このように消化管の障害発生は照射部位に密接に関与している。

重粒子線では線量分布が優れているため、消化管の一部のみを照射することが可能である。全周・半周・1/4 周あるいは全層・外層のみなど DVH は同じでも、照射部位を変えて、消化管に与える障害を測定し解析する。これにより照射部位と障害の関係を明確にする。

大腸は長軸方向には血管のアーケードに乏しいため、隣接部位からの血流の供給が少ない。このため全周性に血管が障害を受けるとその部位の血流が極端に低下すると予測される。

2. 昨年度までに得られている成果

現在までに、消化管に対する重粒子線の作用を検討するため、分割効果および薬剤による防護効果を検討した。マウス腸管の障害の指標として Crypt cell survival を用いて、炭素線 3 分割照射におけるステロイド投与の修飾作用を検討した。Methylpredonisolone 100mg/kg を照射 1 時間前に腹腔内投与した。LET は 17,39,50KeV/mm にて炭素線を用い施行した。高 LET ほど分割照射の効果が減少するが、どの LET でも分割効果は認められた。またステロイド投与にて Crypt Cell に対す

る防護効果が認められた。さらに同じ投与方法で NFSa 肉腫にたいする作用を検討したが、防護作用は認められなかった。これより分割照射ではステロイドは腸管に対し防護作用を示すが、腫瘍に対しては防護作用を示さず、臨床投与において有用である可能性が高いことが示唆された。

4. 今年度の研究内容

まず種々の照射野を作成するため、小照射野のコリメーターを多数作成する。重粒子線は現在臨床で用いられている炭素線を使用する。照射用マウス固定器具と作成した小照射野用コリメーターを使用し照射前後にマウスを飼育・観察するため、HIMAC棟内の動物飼育室を使用する。各実験では50匹から200匹のC3Hマウスを用いる。定量的方法として、早期障害として直腸のCrypt cell survival およびcryptの長さおよび病理学的所見を解析し、晚期障害として6か月後の狭窄率、体重増加、病理所見を解析する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

LD50/7では全身照射で9.6Gyであったが、腹部照射では12Gyであった。crypt cell survivalでは、どちらの照射法でもほぼ同じ生存曲線となった。これより、マウスの腸管死(LD50/7)には消化管だけでなく全身的な障害が関与していると思われた。また、消化管の体積に依存する効果を検討するため、既存のコリメーターを用い照射野の短径を8,14,28mmとして、照射野の尾側端を肛門にあわせて線量を18Gy(LET50KeV/ μ m)として照射をおこなった。28mmでは腸管死とされている7日以内に全マウスが死亡したが、14mmでは60%、8mmでは100%のマウスが生存した。これらのことより消化管への照射は照射野体積に障害が強く依存することが示された。現在、腸管および血液のサイトカインの濃度と障害の関係をウエスタンおよび

ELISAを用いて検討中であり、さらに6ヶ月後の腸管狭窄の出現率も検討中である。t直腸に対する障害を検討するため、腹部の部分照射でコリメーターを14mmとして尾側は肛門に合わせて照射野を設定した。9,10.5,12GyEで30daysで死亡したマウスはいなかった。しかし解剖し直腸の状態を観察すると、9GyEでは特に変化を認めなかったが10.5,12GyEでは浮腫と壁の萎縮が認められた。また、既存のコリメーターでは体軸に対し横方向の調節ができないため専用のコリメーターを作成する必要があると思われた。

a 重粒子医科学センター病院、b 治療生物、c 国際宇宙

メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響

Effects of heavy ions on the proliferation and differentiation of mouse melanocytes (13B238)

広部知久、江口-笠井清美、村上正弘、大内弘美
T. Hirobe, K. Eguchi-Kasai, M. Murakami and H. Ohuchi

Abstract

Effects of heavy ions on the proliferation and differentiation of embryonic mammalian cells were investigated in this study. We selected melanocytes for this purpose, since melanin synthesized in melanocytes is easily observable in vivo.

Pregnant females of C57BL/10J mice crossed with C57BL/10J males were whole-body irradiated with a single acute dose of carbon ion to investigate its effects on embryonic melanoblasts. The effect was studied by scoring changes in the cutaneous coats of F1 offspring 20 days after birth. White spots were found in the tail tips of the animals. These results indicate that carbon ion affects the proliferation and differentiation of melanocytes in the mouse skin.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線の哺乳類胎児への致死効果および組織細胞の増殖・分化に与える影響についてはほとんどわかっていない。マウスのメラノサイトはガンマ線やエックス線等によりその前駆細胞が障害を受けることが、皮膚の白斑（メラノサイトが欠損）やメラノサイトの形態異常を指標にして明らかにされており、きわめて鋭敏な放射線影響の検出系となる。このメラノサイトの実験系を用いて重粒子線の影響を定量的に調べる事が本研究の目的である。さらに、メラノサイトの増殖・分化は組織環境との相互作用を介して決定されることが知られており、照射を受けた毛球のメラノサイトで細胞接着分子として知られるカドヘリンの分子種が変化しているかどうかについても研究する。

2. 今年度の研究内容

今年度は様々な線量の炭素線をマウスの胚に照射して、腹部白斑や尾端白斑の頻度を調べた。C57BL/10J マウスを交配し、妊娠した母親（胎生 8 日）を HIMAC にて 290 MeV/n の炭素線を整形して得られたフラットなブラッグピーク部（平均 LET は約 50 keV/μm）で照射した。9 月から 1 月にかけて 3 回のマシンタイム配分を受けた。初回はガンマ線棟にて自家繁殖したマウスを用い、2 回目、3 回目は放射線医学総合研究所繁殖マウスの払い出しを受けた。0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5Gy 照射マウスは第 1 ガンマ線棟飼育室にて生後 3 週間まで飼育し、子孫マウスの皮膚（腹部中央や尾端）に現れる白斑を指標にして、炭素線のマウスメラノサイト前駆細胞に与える影響を調べた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験結果を表 1 にまとめた。表 1 にあるように炭素線は C57BL/10J 系統のマウスの 8 日齢の胎児に対して、0.01Gy から妊娠率の低下が見られ、0.1 Gy で出産率が低下していることから、低線量でもマウス胚への致死効果が強いことがわかった。ただし、妊娠 8 日齢では照射時の妊娠確認が困難なこともあるので、有意な致死効果といえるのは現在のところ 0.1 Gy からである。ガンマ線で C57BL/10J マウス胎児に致死効果が見られるのは 0.5 Gy 以上であり、2Gy で 100%致死であった^{1&2}ので、炭素線はガンマ線に比べてかなり致死効果が強い。また炭素線では、出産後の食殺率が高かった。ガンマ線照射ではこのような高率の食殺は観察されない。これが炭素線照射の影響なのか、妊娠中の移動などの環境変化によるストレスなのかははっきりしない。いずれにせよ、エンドポイントである離乳時の体毛色観察まで生存する仔マウスはごく少数で、マウスのメラノサイトの前駆細胞に与える影響を調べるには多くの妊娠マウスが必要であることがわかった。ただ、0.1Gy 照射群で尾端に白斑が現れた個体が 3 匹あったので、炭素線の効果は今回の実験においても認められ、メラノプラストに対する致死作用があると考えられる。しかしながら、ガンマ線の場合はマウス胚への致死効果が認められる線量では、腹部白斑も尾端白斑も高頻度で起こったのに比べ、炭素線では腹部白斑は出現せず、尾端白斑も低頻度であったため、炭素線のメラノプラストへの効果はガンマ線とは様相が異なることがわかる。さらにガンマ線では尾部の奇形が見られるのに対し炭素線では全く出現しなかった。それが炭素線とガンマ線のどのような効果の違いによるのか、今のところ明らかではないが、興味をもたれるところである。今後は白斑の頻度を調べるだけでなく、毛球メラノサイトの形態異常も詳しく組織学的に調べ、重粒子線がマウスのメラノサイトの前駆細胞に与える影響を調べる必要がある。現在、白斑の見られなかった腹部の毛球メラノサイトの形態を調べるために、組織標本を作製中である。さらに、メラノサイトの増殖・分化は組織環境との相互作用を介して決定されることが知られており、細胞接着分子、カドヘリンの分子種が照射を受けた毛球のメラノサイトで変化しているかどうかについても研究する予定である。

4. 参考文献

1. T. Hirobe and X. Zhou. Effects of gamma-radiation on the differentiation of mouse melanocytes in the

hair follicles. Mutation Res. 234, 91-96(1990).

2. T. Hirobe. Effects of gamma-irradiation on the yield of mid-ventral white spots in mice in different genetic backgrounds and at different times during development. Mutation Res. 322, 213-220(1994).

放医研・放射線障害研究グループ

表1 胎生期炭素線照射後のマウスにおける腹部白斑・尾端白斑の頻度

線量 (Gy)	匹 数	妊娠率 (%)	出産率 (%)	離乳率 (%)	腹部白斑頻度 (%)	尾端白斑頻 度 (%)
0	5	100 (5/5)	100 (5/5)	66.7 (20/30)	0 (0/20)	0 (0/20)
0.01	3	66.7 (2/3)	100 (2/2)	0 (0/8)	0	0
0.05	3	66.7 (2/3)	100 (2/2)	0 (0/6)	0	0
0.10	8	75.0 (6/8)	83.3 (5/6)	58.8 (10/17)	0 (0/10)	30 (3/10)
0.25	6	66.7 (4/6)	100 (4/4)	0	0	0
0.50	5	20.0 (1/5)	100 (1/1)	0	0	0

#11B 319: Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam
炭素光線による培養哺乳類細胞の突然変異に対する放射線防護薬の影響

Abstract: We evaluate radical scavenging chemicals for their effect on the genotoxicity of carbon beam (290 MeV/:, LET = 100 KeV/: m). Chemicals tested were WR-1065, dimethylsulfoxide (DMSO), n-acetylcysteine (NAC), ascorbate = vitamin C, and RibCys [2,S-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-(R)-ca-riboxylic acid] While all chemicals protected against radiation-induced mutation, ascorbate appears the most promising because it is well tolerated by humans and it reduced mutation even when added after irradiation exposure. It also seems to change the mutation spectrum to reduce kinds kinds of mutations that may pose more carcinogenic risk.

1. Purpose and Background: The overall goal of the this project is to quantify the lethal and mutagenic effects (together called genotoxicity) of high LET ions (specifically LET 100 carbon beam) and to identify chemical treatments that reduce the mutagenic effects of radiation. The rationale for these studies is that most cancer is caused by mutation so that reducing mutation can reduce cancer risk to people exposed to high LET radiation.

Genotoxicity of the carbon beam was measured in human-hamster hybrid A_L . A_L cells contain a standard set of Chinese hamster (CHO) chromosomes plus a single, normal human chromosome 11. The principal marker used is the *CD59* gene which encodes the human surface antigen CD59. Mutant cells ($CD59^-$ mutants) are not killed by anti CD59 monoclonal E7.1 antibody + rabbit serum complement (E7Comp) whereas all $CD59^+$ wild-type cells are killed.

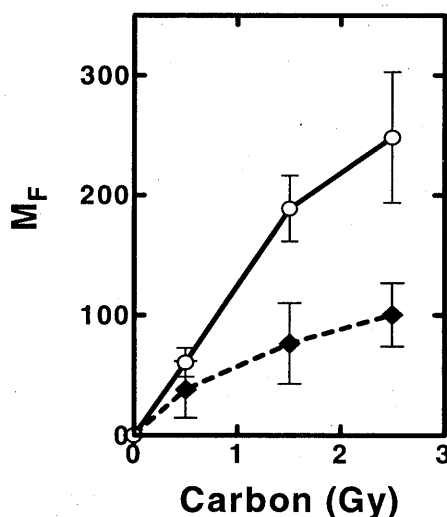
The $CD59^-$ phenotype can result from mutations ranging in size from one or a few base pairs of DNA to deletions of more than 140 mbp. The capacity to detect both small and large mutations is especially important to high LET radiation which is known to produce both intragenic and chromosomal mutations, especially the latter, and because mutations of all sizes are involved in carcinogenesis. The increased sensitivity also facilitates studies of the action of antimutagens. We are focusing on ascorbate because it reduced mutation without increasing survival (which is a desirable on theoretical grounds), it reduced mutation when added after radiation and it is relatively well tolerated by humans.

2. Results in 2000. Radical scavenging chemicals including WR-1065, dimethylsulfoxide (DMSO),

n-acetylcysteine (NAC), ascorbate = vitamin C, and RibCys [2,S-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-(R)-ca-riboxylic acid] were tested for their ability to alter the genotoxicity (lethality and mutagenicity) of high LET carbon beam (290 MeV/:, LET = 100 KeV/: m).

All gave some protection against radiation-induced mutation, but ascorbate appeared the most promising because (i) it is well tolerated by humans; (ii) it reduced mutation even when added after irradiation exposure without affecting cell survival; (iii) It changed the spectrum of mutations in a favorable manner. This capacity, if verifiable, might allow for protecting people who have been exposed to radiation accidentally or during therapy from genotoxic consequences of low and high LET radiation.

As shown in Figure 1, Ascorbate (5 mM, closed diamonds) reduced the yield of $CD59^-$ mutants induced in A_L cells by carbon beam even when added 0.5 hr after radiation and left in contact with the cells for 24 hrs, as was done here.



Activity in 2001. We have now begun to analyze the mutational spectrum produced at the *CD59* locus by carbon beam without and with ascorbate. The reason for doing this is that some kinds of mutations appear to be more carcinogenic than are others. Results of the polymerase chain reaction (PCR) analysis of a set of $CD59^-$ mutants is shown in Table 1. Although the data are limited, it appears that ascorbate may reduce the prevalence of small mutations (columns 2 & 3), not much affect large mutations (columns 4 & 5) but decrease levels of complicated, unstable mutants (column 6). One

interpretation of this result is that the mechanisms of induction of complicated mutations relate more to smaller mutations than to bigger ones. And, that complicated mutations result from the kinds of mutagenic damage cause by long lived organic

radicals which are scavenged by ascorbate, and may be more mutagenic than lethal, rather than from clustered damage or from hydroxyl radicals, which is scavenged by DMSO, which are more lethal than mutagenic.

Table 1: Genotypes of CD59⁻ mutant clones of A_L cells exposed to carbon beam without or with ascorbate added 0.5 hrs *after* irradiation.

Treatment	CD59 ^(a) Point mutations	Intragenic ^(b) 10 – 5000 bp	Intraband ^(c) 11p13 5000 – 10 ⁷ bp	Large ^(d) 10 ⁷ – 1.5 x 10 ⁹ bp	^(e) Complicated (Unstable)
LET 100 carbon	5/31	1/31	4/31	4/31	17/31
+ Ascorbate	2/29	0/29	14/29	3/29	10/29
Uninduced	12/27	3/27	1/27	2/27	9/27

4. Conclusions: Ascorbate looks promising as being able to reduce the mutational effects of high LET carbon beam. We intend to determine the lowest level at which it is effective and to look for chemicals which afford even better protection. Lycopene is a promising candidate.

^(a,p)Dept of Radiological Health Sciences, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523, USA. Current address: RERF, Hiroshima, Japan. ^(b) Div. of Biology & Oncology, Natl. Inst. Of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan

Publications relevant to HIMAC research or resulting directly from HIMAC research

- (1) A. Ueno, D. Vannais, K. Tatsumi, I. Furuno-Fukushi, Y. Fujimori, and C. Waldren: Protective effects of dimethylsulfoxide and WR1065 on mutation in A_L cells irradiated by 290 MeV carbon. 46th Ann Meeting Rad Res Soc, Louisville, p202. 1998
- (2) C. Waldren, A. Ueno, D. Vannais, Y. Zhang, J. Roberts, Y. Furusawa, and K. Tatsumi: Vitamin C (AsA) and Rib-Cys reduce the mutagenicity of LET 100 carbon even when added after irradiation. RRS, 48th Meet, p132 (Poster P16-197). 2001
- (3) CA. Waldren, DB. Vannais, K. Tatsumi, I. Fukushi, J. Roberts, and A. Ueno: Effects of radioprotectors on mutation induction in cultured cells by carbon beam. 1998 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC NIRS-M-133; HIMAC-023, 110-111. 1999. Chiba, Japan, NIRS. 1-4-0099.
- (4) CA. Waldren, DB. Vannais, K. Tatsumi, I. Fukushi, J. Roberts, M. Lenarczyk, Y. Zhang, and A. Ueno. Effect of radioprotectors (DMSO and RibCys) on induction of mutation in cultured cells by carbon beam. 1999 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC 2000;107-109.
- (5) CA. Waldren, A. Ueno, D. Vannais, Y. Zhang, K. Tatsumi, Y. Furusawa, and JC. Roberts: Effects of radioprotectors (e.g. RibCys & ascorbate) on induction of mutations in cultured cells by carbon beams. 2001. Ann Reports of Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC, Chiba, Japan.
- (6) M. Lenarczyk, A. Ueno, DB. Vannais, SM. Kraemer, A. Kronenberg, JR. Roberts, TK. Hei, and CA. Waldren: RibCys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells. Adv Space Res 2002; In Press.
- (7) CA. Waldren, A. Ueno, DB. Vannais, SM. Kraemer, M. Lenarczyk, Y. Zhang, A. Kronenberg, A. Davies, and TK. Hei: A brief look at some *in vitro* tests of genotoxic effects of ionizing radiation: Experience with the A_L-CD59 assay. In: Moriarty M, Mothersill C, Seymour C, Edington M, Ward JF, Fry RJM, eds, Rad Res. 2000: 527-530.
- (8) TK. Hei, HJ. Zhou, LJ. Wu, G. Randers-Pehrson, CA. Waldren, and CR. Geard: Radiation-induced genotoxic damage in mammalian cells: from cytoplasm to nucleus and the bystander phenomenon. In: Yoshikawa T, Toyokuni S, Yamamoto YNY, editors. Free Rads in Chem, Biol & Med. London: OICA Press, 2000: 241-247.
- (9) SM. Kraemer, A. Ueno, A. Kronenberg, and CA. Waldren: Measuring the spectrum of mutations induced by nitrogen ions and protons in the human-hamster hybrid cell line, A_LC. Radiat Res 2000; 154:743-751.
- (10) S. Costes, R. Sachs, L. Hlatky, D. Vannais, CA. Waldren, and B. Fouladi: Large-mutation spectra induced at hemi-zygous loci by low-let radiation: evidence for intrachromosomal proximity effects. Radiat Res 2001; 156:545-557.
- (11) CA. Waldren, A. Ueno, Y. Zhang, DB. Vannais, JS. Bedford, TB. Borak, A. Kronenberg, JC. Roberts, TK. Hei, K. Tatsumi, and M. Lenarczyk: Using non-toxic chemicals to reduce the mutagenicity of kinds of radiation encountered in space travel. Proc of NASA: Bioastronautics Investigators' Workshop 2001;327-328.
- (12) H. Zhou, M. Suzuki, G. Randers-Pehrson, DB. Vannais, G. Chen, JE. Trosko, CA. Waldren, and TK. Hei: Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:14410-14415.

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^a、青木瑞穂^a、内海博司^b、伊藤俊治^c、檜枝光太郎^c、船田文^d、高倉かほる^d
Y. Furusawa^a, M. Aoki^a, H. Utsumi^b, S Ito^c, K. Hieda^c, A. Funada^d, K. Takakura^d

To determine radiobiological mechanisms of charged particles and repair kinetics of DNA double-strand breaks (dsb) as a function of LET and/or ion-species, HSG (human salivary gland tumor) and DNA-dsb repair gene knockout DT40 (chicken leukemia B cells; ku70^{-/-}, rad54^{-/-}, ku70^{-/-} rad54^{-/-}, and the parent DT40) cells were exposed to heavy-ion beams at HIMAC. The LET dependences of cell killing on the knockout cells, and that of 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. An analogous LET-RBE relationship to conventional cells was observed in repair sufficient cells. However there are any peak of RBE at around 100-200 keV μ m for the repair deficient cells. This means that increase of the sensitivity can be seen only for the repair sufficient cells, and suggests that the peak of the RBE caused by misrepair of DNA dsb.

LET dependency of SLDR or change in the shoulder of survival curves on HSG cells were determined by X-ray following exposures of different high-LET heavy-ion beams as primary irradiation. No change in the shoulder by following X-rays was found among all primary irradiation of X-ray 13 or 120 keV μ m carbon-beams. 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。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、重粒子線の損傷生成や修復の生物

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、この課題は一旦、LET-RBE、-OERに関しては発表論文[1-4]としてまとめ、平成12年度より未解決の部分を中心に新規課題(12B320)「重粒子線の線種および線質と障害からの回復」として改めてDNA損傷とその修復に重点を移し、亜致死損傷(SLD)、潜在的致死損傷(PLD)、相同組換え修復(HR)、非相同末端結合修復(NHEJ)に関して研究を行った。平成14年度も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て研究をまとめる予定である

2. 今年度までの研究経過および成果

LETとRBE、-OERの関係については、昨年度までに³He-、¹²C-、²⁰Ne-ion、および²⁸Si-、⁴⁰Ar-、⁵⁶Fe-ionにイオン種でRBEと酸素効果のLET依存性を明らかにした[1,2]。またこれらの結果からLETとRBEの関係を示す関数を提案し、この関数のパラメーターが加速粒子の原子番号であらわせる事を明らかにした[3]。

修復とRBEに関しては、2種類のDNA二本鎖切断修復遺伝子ノックアウト鶏白血病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細胞致死の間に横たわる修復機構のブラックボックスが説明出来るようになりつつある。このH12年度まで結果をH13年度はさらに詳細に検討を行った。SLDや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、SLD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)は相同組換え修復(homologous recombination; HR)による回復であり、コンフルエントな細胞でみられる遅い 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、修復の効率には HR で非常に高く NHEJ では低い、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明らかになった。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(執筆中)、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。

この染色体レベルでの損傷の生成と修復に関しては、H13 年度に DT40 細胞の FISH プローブが得られたので実験を行開始したが、このプローブの選択性に問題があり、FISH による染色体再結合の検討までは実験が進まなかったため、平成 14 年度にこの部分の詳細な研究は持ち越されることになった。

SLDR の LET 依存性の検討では、重粒子線を照射して修復処理を行った後に X 線を照射した場合の生存率曲線の肩の大きさの評価からは、重粒子線による損傷と X 線によるそれとは相互作用がみられない事がわかった。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。相互作用がみられないことに関して実験的に明らかになったが、定量的に議論するにはさらに詳細な実験が必要である。正常細胞を用いた PLDR に関しては実験が進行中であり、LET の増加に従って損傷の修復が小さくなる事が示されている。

相乗効果については一昨年の実験の結果からさらに詳細な結果を得るためには比較的低エネルギー(100-200MeV/u)の Fe-ion でより詳細な追実験を行う必要が示唆されていたが、

本年度も 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、さらに来年度以降に持ち越される事になった。

参考文献

- [1] Furusawa Y, et al. (2000) Inactivation of Aerobic and Hypoxic Cells from Three Different Cell Lines by Accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -ion Beams. *Radiat Res* **154**: 485-496.
- [2] Aoki M, et al. (2000) LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells. *J Radiat Res* **41**: 163-175.
- [3] Furusawa Y, 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): 17-20.
- [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.

3. 発表

1. 船田ほか: 重粒子線に対する細胞の潜在的致死損傷修復の LET 依存性. 日本医学放射線学会第 39 回生物部会. (2001. 4. 神戸).
2. 古澤: 粒子線がん治療の基礎としての放射線生物学. 日本放射線影響学会合同シンポジウム. (2001. 10. 大阪).
3. 鈴木ほか: 混合放射線照射の数理的解析. 日本放射線影響学会第44回大会. (2001.10.大阪).
4. 川田ほか: 重粒子線照射後のヒト繊維芽細胞における G₂ chromatid break と repair kinetics に関する研究. 日本放射線影響学会ワークショップ. (2001.10.大阪).
5. 古澤: 重粒子線で癌を治す. 市民フォーラム「イオンビームの利用: 物から人へ」. (2001.12.岡山).
6. 古澤: DNA二重鎖切断修復と放射線生物学の諸問題. 平成 14 年第一回近畿 RBC 懇話会. (2002.3.京都).
7. Furusawa Y, et al (2002) A method to estimate radiobiological effectiveness at a very low surviving level of cells. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research. (2002. 3. Nara).
8. Wu H, et al: (2002), Analysis of unrejoined chromosome breakage in human fibroblast cells exposed to low- and high-LET radiation. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research. (2002. 3. Nara).
9. Wu H, et al: (2002), M-FISH analysis of chromosome aberrations in human fibroblast cells after in vitro exposure to low- and high-LET radiation. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research. (2002. 3. Nara).
10. Suzuki S, et al (2002): A linear-quadratic model for mixed irradiation with multiple types of radiation observed in the space. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research. (2002. 3. Nara).

放医研・治療生物^a、京都大・原子炉^b、立教大・理^c、国際基督教大・教養^d

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

High-LET particle radiation effects of mice hematopoietic cells regeneration after whole-body irradiation.

(12B-326)

野島久美恵、劉 翠華

K. Nojima, S. Ryu

Abstract)

Radiation-induced myeloid leukemia resulted from the whole-body X-ray irradiation of C3H/He mice (Seki 1991). Three was most effective dose for hematopoietic tissues, and induced leukemia attained maximal incidence within 2 years after the irradiation. The hematopoietic stem cells were radiation sensitive cells, located in spleen and bone marrow in mice, and they differentiated mature peripheral blood cells. The peripheral blood cells and granulocyte-monocyte colony forming unit (CFU-GM) disappeared after the whole-body 3Gy X-ray irradiation, and recovered 3 weeks after the irradiation (Nojima 1995). We have reported here the effects of whole-body irradiation with beams of carbon-ions, neon-ions, silicon-ions, and iron-ions. We have recognized the regeneration of mouse peripheral blood cells and CFU-GM both in spleen and bone marrow after the irradiation.

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。高 LET 放射線が生物に与える影響は、X線や γ 線よりも大きいことが知られている。また、造血組織は生体が放射線により最も

感受性を示す臓器であり、全身照射により一過性に血液細胞が減少する。C3Hマウスでは、X線照射により骨髄性白血病が線量依存性に発症し、そのピークが3 Gyであるという事は筆者らの研究によって明らかである。本課題では、高 LET 放射線照射による造血組織への影響が、X線などの低 LET 放射線と同じであるかどうかを放射線照射後の造血機能の回復動態の観察によって明らかにする。また、このような放射線による一過性の造血障害を予防する防護剤の検討を行うことを目的とする。平成12年度は、C3Hマウスに炭素線を照射し、照射後の末梢血細胞および造血幹細胞 (CFU-GM) の増減を経日的に観察した。平成13年度は、炭素線よりも高い LET の影響を見るためにネオン線、アルゴン線、シリコン線、鉄線について検討を行った。

2. 今年度の研究経過及び成果

平成13年度は、炭素線のデータを追加することと、LETによる相違を検討するために炭素線を1回(合計3回)、ネオン線1回、シリコン線1回、鉄線2回、アルゴン線1回(進行中)、について、C3Hマウス(雄雌)に全身1回3 Gy、1 Gy照射し、照射後の照射後の末梢血細胞および造血幹細胞 (CFU-GM) の増減を経日的に観察した。末梢白血球を fig-1 (雄)、

fig-2 (雌) に示す。メチルセルロース法により、大腿骨骨髄中および脾臓中の単球・顆粒球系造血幹細胞 (CFU-GM) 数を測定した。骨髄中のCFU-GMを fig-3 (雄)、fig-4 (雌) に、脾臓中のCFU-GMを fig-5 (雄)、fig-6 (雌) に示した。どの fig を見ても粒子線照射後一過性に減少し、照射後5日目頃に最低値を示しその後回復し始める。そして、照射後3週目以降は非照射レベルにまで回復することを観察した。使用した核種と、LETは、炭素線約 1.3 keV/μm、ネオン線約 3.0 keV/μm、シリコン線約 5.5 keV/μm、鉄線約 20.0 keV/μm である。結果から、シリコン線による影響が最も強く、鉄線による影響は、他の核種とは少し相違があり、照射後からの回復が少し早めに現れる傾向が認められた。放射線防護剤についての検討を行う予定であったが、入手が困難であったために、実験する事ができなかった。

fig-1

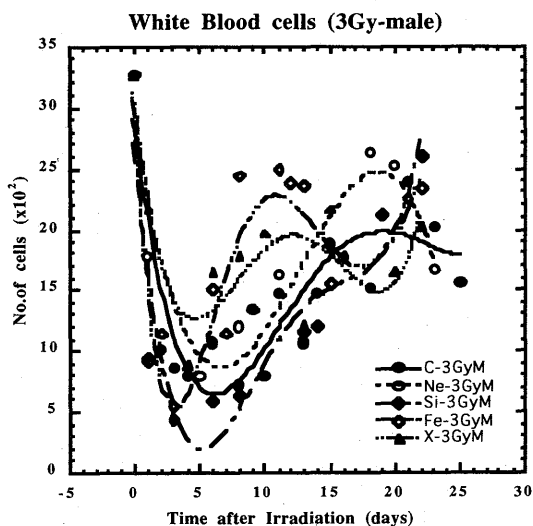


fig-2

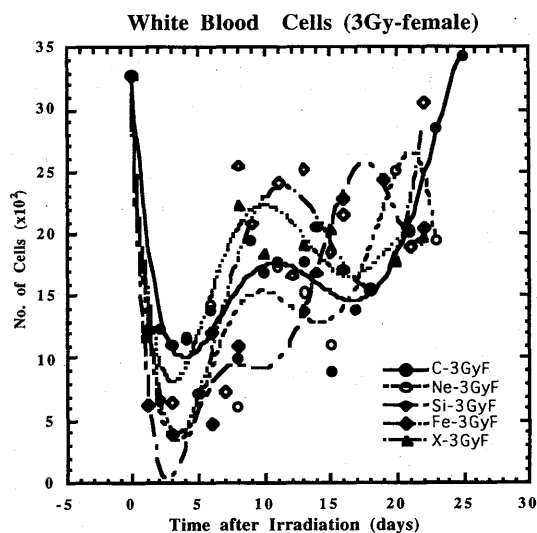


fig-3

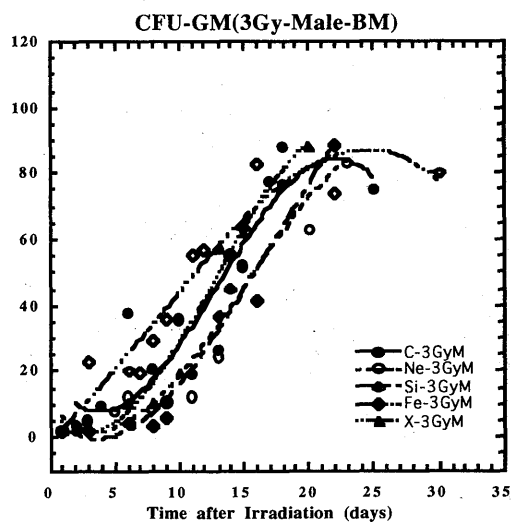


fig-4

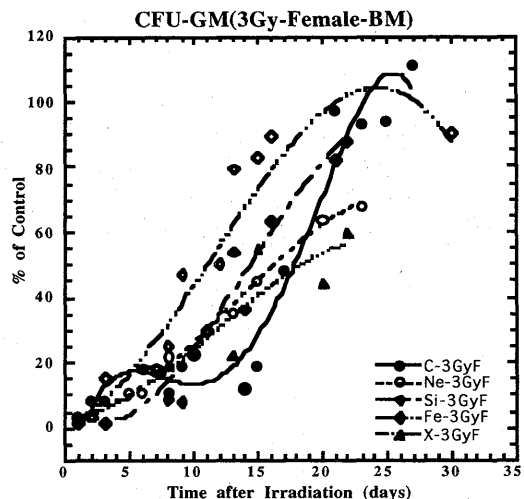


fig-5

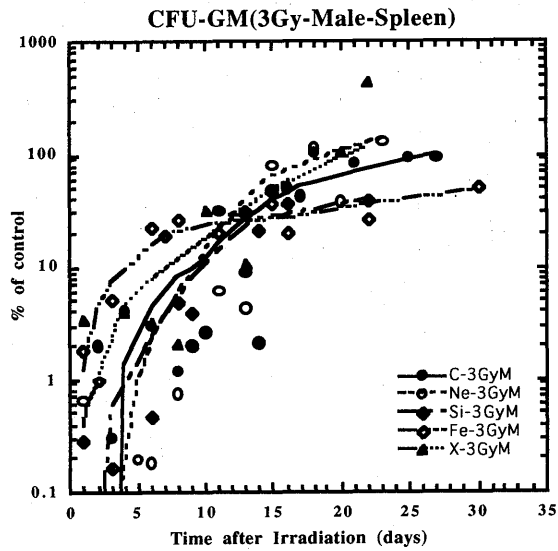
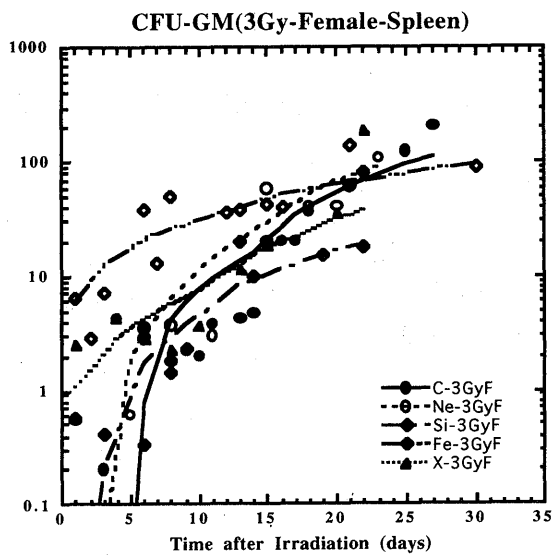


fig-6



3. 発表

K. Nojima, K. Fujitaka. Particle radiation effects of mice hematopoietic stem cells in vivo. The 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2) 2002.3、奈良

重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究

Genomic Instability in Normal Human Fibroblasts for Chronically

Low-dose Radiation in Heavy-ion Radiation Field.

(13B-328)

鈴木雅雄、鶴岡千鶴、藤高和信

M. Suzuki, C. Tsuruoka, K. Fujitaka

We have been studying biological effects in normal human fibroblasts exposed to chronically low-dose radiation in heavy-ion radiation field. Cells were cultured in a CO₂ incubator, which was placed in the irradiation room for biological study of heavy ions in the HIMAC. The total population doubling number of the exposed cells reduced to 77~94% of non-exposed control cells. There is evidence that the exposure of chronically low-dose radiation in heavy-ion radiation field promotes the life-span reduction in either cellular or molecular levels.

1. 研究の目的とバックグラウンド

国際的な宇宙ステーション建設計画が進み人類の宇宙空間への進出が現実化する中で、宇宙空間環境あるいは高高度飛行における宇宙船・航空機内での人体に対する放射線影響は、宇宙環境科学の分野において大きな関心事の一つである。これは、照射される粒子密度が低い状態の、低線量(率)放射線の長期反復照射の生物影響研究であり、これまでに数多くの実験データが報告されている、がん治療で用いられているような短時間間に比較的大線量(数グレイから数十グレイの吸収線量)を照射した場合の放射線の生物学的照射効果の研究データとは、根本的に異なる可能性が示唆されている。このような低線量(率)の放射線によって、たとえばフリーラジカルを消去する事に働く酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性が増強され

ると言ったようなホルミシス効果が近年注目を浴びてきているが、低線量放射線が生体にとって本当に有益なのかどうか?有益だとしたらどのレベルの線量までが有益に働くのか?また、そのメカニズムは何か?等々現在においても多くの疑問が残っている。さらに、前述の宇宙空間や航空機内で被ばくする可能性がある粒子線の低線量(率)照射効果に関してはほとんど判っていないのが現状である。

本研究課題は、重粒子線を直接低線量(低密度)で長期に渡り反復照射を行った場合の生物影響を、細胞レベル・染色体レベルにおける遺伝的不安定性の誘導に焦点を絞り、(1)細胞の分裂能(細胞寿命)に与える影響、(2)細胞の放射線致死感受性および突然変異誘発頻度に与える影響、(3)染色体・クロマチンレベルにおける損傷誘発に与える影響、の各生物効果を明らかにすることを目的とする。

2. 今年度の研究内容及び結果

平成13年度は、ヒト正常細胞に対して重粒子線を低線量(低粒子数)連続的に長期間照射した場合の細胞分裂能(細胞寿命)に与える影響を調べた。まず最初に炭素イオンビーム(核子あたりのエネルギー290MeV、LET=13.28keV/μm)の一回あたりの線量を0.005Gyに設定して以下に示すような照射スケジュールに従って照射し、細胞の総分裂回数を測定した。

(1) 一週間に2~4回照射

(2) 原則として一週間に1回照射

なお、(2)の照射スケジュールに関しては、X線(200kV、20mA)による照射実験も並行して行った。それらの結果を図1、2に示す。図1は、(1)のスケジュールに従って合計35回の照射を行った結果である。細胞の総集積線量は0.175Gyであった。実験開始から約180日あたりで細胞は分裂を停止し(寿命を向かえ)、214日で比較した総分裂回数では、炭素イオン照射群の方が非照射群に対して1.04倍多い分裂回数を示した。一方、(2)のスケジュールで合計15回の照射(総集積線量0.075Gy)を行った場合も、(1)と同様な増殖曲線を描き、実験開始後217日目の総分裂回数は、照射群の方が非照射群に対して1.03倍多かった。また、X線と炭素イオンの照射群ではほとんど差がなかった(図2)。

我々の研究グループが行った ^{137}Cs ガンマ線を用いた同様の実験結果では、総線量1.06-1.23Gyの蓄積で、照射群が非照射群に対して顕著な総分裂回数の増大を起こした(Watanabe et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, 62,711-718,1992.)。今回の第一回目の実験の総積算線量(0.175Gy)は、ガンマ線の実験の1/10強であり、このレベルの極微な線量では細胞の増殖能に及ぼす影響が現れない可能性が示唆される。現在、総線量の予想見積もりが約0.7Gy及び約1.4Gyとなるような照射実験を継続中であり、これらの実験結果を見ることによって炭素イオンビーム低密度照射が細胞の分裂能に与える影響の放射線線質依存性・蓄積総線量依存性(一回の照射線量依存性)・線量率依存性に対して結論を得ることが出来るものと考えている。

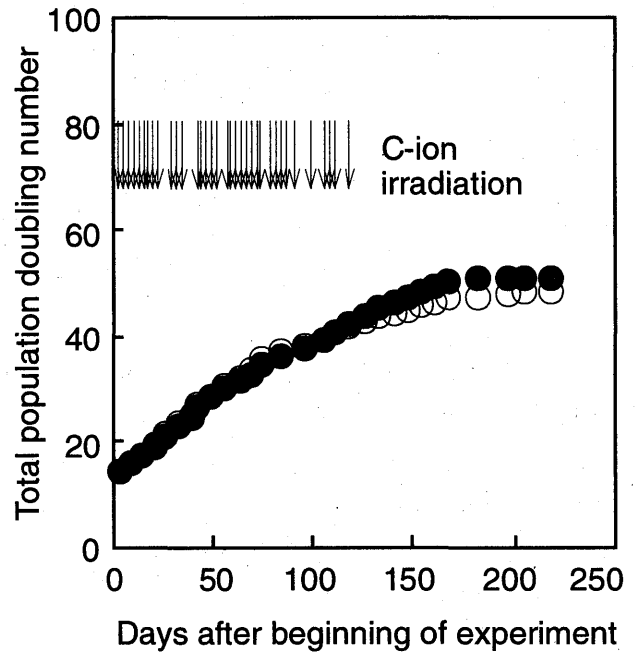


図1. 炭素イオンビーム(13.28keV/ μm)を一回当たり0.005Gy反復照射した時のヒト正常細胞の増殖能に対する経時変化。(●)は、炭素イオンビーム反復照射を受けた群。(○)は、放射線非照射群。矢印は、炭素イオンビームの照射時を示す。

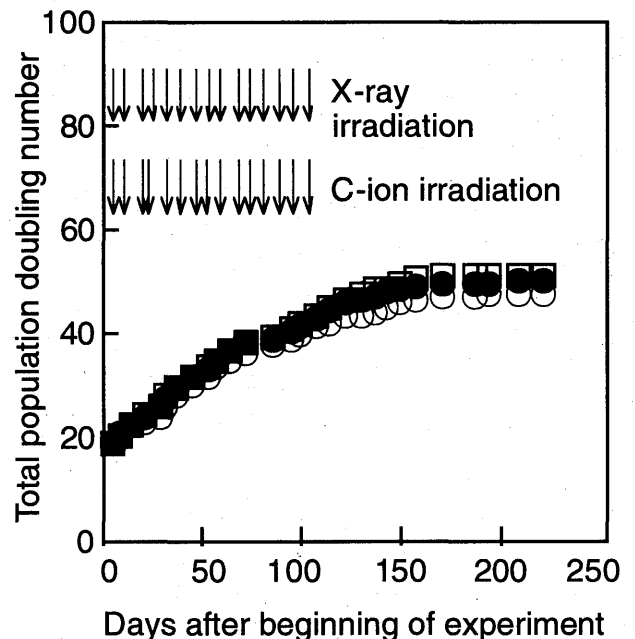


図2. 炭素イオンビーム(13.28keV/ μm)を一回当たり0.005Gy反復照射(1週間に一度)した時のヒト正常細胞の増殖能に対する経時変化。(●)は、炭素イオンビーム反復照射を受けた群。(□)は、X線反復照射を受けた群。(○)は、放射線非照射群。矢印は、上段がX線、下段が炭素イオンビームの照射時を示す。

重粒子線照射後の DNA 2 本鎖切断修復因子の応答

Effect of carbon ions on the activation of DNA double-strand break repair molecules

(13B-329)

鈴木 紀夫^a、富田 雅典^a、松本 義久^a、古澤 佳也^b、安藤 興一^b

N. Suzuki, M. Tomita, Y. Matsumoto, Y. Furusawa and K. Ando

Abstract

DNA-PK, ATM and NBS1 have been considered critical molecules in initial step of DNA double-strand break (DSB) repair process. In this study, we examined the radio-sensitivity for carbon ions of defective cell lines in DNA-PKcs (DNA-PK catalytic subunit), ATM or NBS1 and of cells treated with wortmannin, an inhibitor of PI3-kinase, DNA-PK and ATM.

We found that DNA-PKcs-, ATM- or NBS1-defective cell lines were more sensitive to both X-rays and carbon ions than wild-type cell lines. The RBE's determined by D₁₀ of carbon ions relative to X-rays were about 2.0 in the defective cell lines. On the other hand, RBE's of wortmannin treated or untreated wild-type cells (LM217 or HeLa cells) were 1.59 or 1.29 (with 10 or 20 μM wortmannin) and 1.95 or 2.17 (untreated) respectively. RBE of carbon ions differed between DSB repair-defective cells and wortmannin treated wild-type cells.

[研究の目的および年次計画]

目的：細胞は、放射線によって DNA に生じた損傷を認識し、速やかに修復する。特に DNA 2 本鎖切断(DSB)は、修復されなければ、細胞死に直結する重大な損傷である。DNA-PK、ATM、NBS1 は、DSB 修復の初期過程において重要であり、これらの欠損細胞は、X 線や γ線に対して高感受性に

なることが知られている。今回、DNA-PKcs (DNA-PK 触媒サブユニット)、ATM、NBS1 欠損細胞や、wortmannin (PI3-kinase, DNA-PK, ATM の阻害剤) を用い、炭素線照射効果を検討した。

年次計画：

- 1) DNA-PKcs, ATM, NBS1 欠損細胞の炭素線感受性の解析。
- 2) Wortmannin による細胞の炭素線照射効果の解析。

[材料、方法]

細胞は、ヒト正常細胞 LM217、ヒト子宮頸癌 HeLa 細胞、AT 患者由来 TAT5 および AT13LA 細胞、NBS 患者由来細胞 GM7166VA7、ヒト脳腫瘍由来 M059J 細胞 (DNA-PKcs 欠損)、M059K 細胞(M059J のコントロール)、Scid マウス由来 SCF 細胞 (DNA-PKcs 欠損)、C.B17 マウス由来 CBF 細胞(SCF のコントロール)を用いた。Wortmannin は、細胞培養液中に添加した。細胞生存率はコロニー形成法で調べた。

炭素線は、放医研 HIMAC より得られる炭素イオンビーム (290MeV/u, 60mm SOBP, LET 80 keV/mm, 線量に応じて、0.2~3 Gy/min)を用いた。X 線は、島津 HF350X 線発生装置からの X 線(200 kVp, 1.4 Gy/min)を用いた。

[結果と考察]

1. DNA-PKcs, ATM および NBS1 を欠

損した細胞の X 線および炭素線照射後の細胞生存率をコロニー形成法により調べた。ATM 欠損 TAT5 細胞、AT13LA 細胞および NBS1 欠損 GM7166VA7 細胞は、HeLa 細胞、LM217 細胞と比べ、X 線だけでなく炭素線に対しても高感受性であった。同様に DNA-PKcs 欠損 M059J 細胞、SCF 細胞も、コントロール細胞 M059K、CBF と比べ、炭素線に対して高感受性であった。D₁₀ (Gy)を、比較した場合の RBE は、個々の細胞の放射線感受性にかかわらずすべての細胞で約 2.0 となった。

2. Wortmannin による X 線および炭素線増感効果を LM217 細胞および HeLa 細胞を用いて、コロニー形成法により検討した。Wortmannin の添加により炭素線に対しても増感作用は認められたが、RBE は、予想に反し 2.0 より低下した。LM217 細胞では、RBE は 1.95 から、5 μ M で 1.80、10 μ M で 1.59 と減少し、HeLa 細胞でも、20 μ M の wortmannin の添加により、RBE は 2.17 から 1.29 へと低下した。よって、DNA-PKcs、ATM および NBS1 欠損細胞と、wortmannin 処理した野生型細胞では、RBE が異なった。

- a 東大・医・基礎放射線医学教室
b 放医研・治療生物

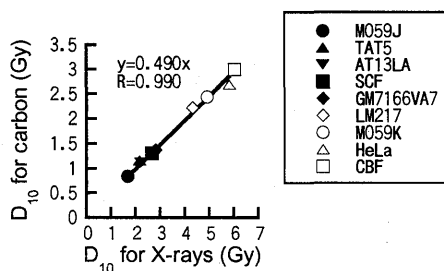


Fig. 2. X 線と炭素線の D₁₀ の比較

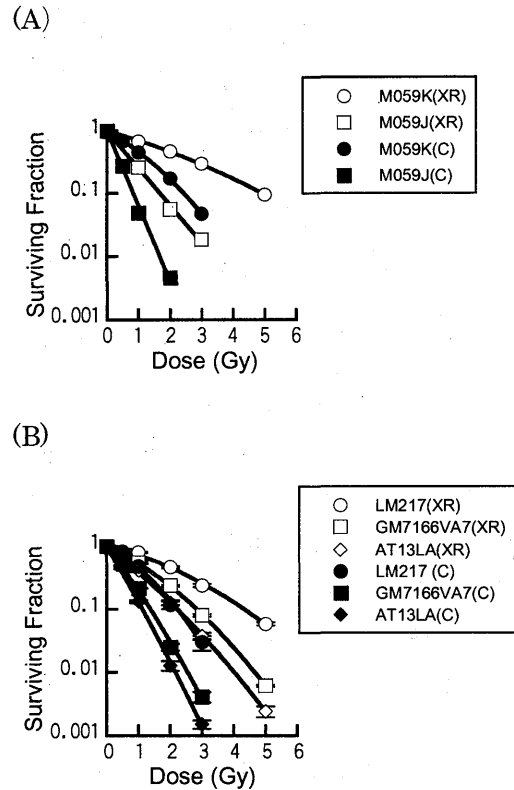


Fig. 1. DNA-PKcs(A)および ATM、NBS1 欠損細胞(B)の X 線および炭素線照射後の生存率曲線

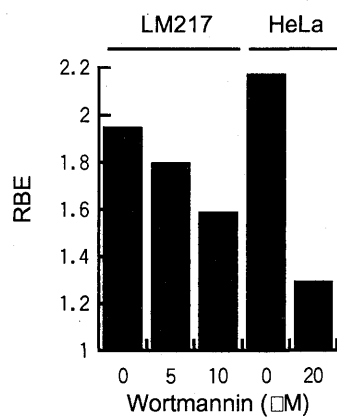


Fig. 3. Wortmannin 処理した細胞の RBE

Role and Transferring Pathways of Signal Molecules Involved in Irradiation-Induced Bystander Effect (13B330)

Chunlin Shao, Yoshiya Furusawa, Mizuho Aoki, Koichi Ando
Heavy-Ion Radiobiology Research Group, National Institute of Radiological Sciences, Japan

ABSTRACT

The factors and pathways of both medium and gap junction mediated-bystander effects were investigated. By co-cultivating unirradiated recipient human neoplastic salivary gland (HSG) cells with HSG donor cells irradiated by X-rays or 290 MeV/u carbon beams, it was found that cell proliferation and plating efficiency (PE) of the recipient HSG cells were increased, as well as micronucleus (MN) were concurrently induced. These medium-mediated effects were relative to the LET of irradiation, moreover, they were found to be generated from nitric oxide (NO) secreted from donor cells. On the other hand, when a confluent AG1522 normal fibroblast cell layer was irradiated by high-energy ion beams, it was found that a very low dose irradiation, of which only part of cell population was actually traversed by a particle, was much more effective in inducing cellular MN than a high dose irradiation. Both MN induction and G1-phase arrest induced by heavy ions irradiation was increased when the gap junction intercellular communication (GJIC) was enhanced by the treatment of 8-Br-cAMP, but they were reduced when the cells were treated by a GJIC inhibitor. In addition, the treatment of DMSO together with 8-Br-cAMP slight decreased the production of the G1-phase arrest. Our results showed that the irradiation-induced bystander effect could be produced by both medium-mediated factors and cell-to-cell communication.

PURPOSE

In the recent several years, irradiation-induced bystander effect has aroused remarkable recognition. Since this effect, a lot of biological endpoints, for instance, DNA strand break, apoptosis, and mutation etc., can be caused in the unirradiated cells. The bystander effect has cells to show unexpected irradiation sensitivity, especially in the case of low dose irradiation. Thus, the bystander effect should be considered as an important source of human health risks in space irradiation, radon irradiation, and nuclear power plant accident induced neutron irradiation. In addition, this effect should also be critically meditated on radiotherapy because irradiated cells and unirradiated bystander cells might influence each other. However, up to now, the information concerning the mechanism of bystander effect is still very finite. Therefore, we suggested using HIMAC and other relative facilities to study the factors involved in the irradiation-induced bystander effect.

RESULTS AND DISCUSSION

Medium-mediated bystander effect

In the study, we used a cell co-culture system in which unirradiated HSG recipient cells were co-cultured with HSG donor cells irradiated by X-rays or 290 MeV/u carbon beams with different LET. After 24 h of co-culture, the plating efficiency (PE) and the relative cell proliferation (RCG) of recipient HSG cells were effectively enhanced at a suitable donor dose. Moreover, micronucleus (MN) was simultaneously produced in the recipient HSG cells. An interesting finding was that the MN induction in the recipient cells showed an unexpected maximality distribution with regard to the donor dose, which is quite different from the linear-quadratic dose response of MN induction in the irradiated donor cells (Fig. 1). The treatment of PTIO totally eliminated the production of MN in the recipient HSG cells, which indicated that nitric oxide was involved in the LET-dependent bystander effect. In fact, nitrite, an oxidization production of NO, was indeed detected in the co-cultured medium. It also was found that a NO donor, sper/NO, had a biphasic effects on increasing cell proliferation and inducing MN at the same time.

GJIC-mediated bystander effect

At first, a dye transfer test showed that 8-Br-cAMP enhanced GJIC, but lindane or PMA inhibited it in the confluent AG1522 cells. When confluent AG1522 cells were irradiated by a 290 MeV/u carbon ion beam with a LET of 100 keV/ μ m, the yield of MN quickly increased when the dose was lower than 0.1 Gy, and then had a tendency to saturation when the dose increased. The dose response of MN induction per hit showed that the low dose irradiation, especially lower than 0.1 Gy, was much effective in inducing MN

formation. However, in this case, only a part of the confluent cells are hit by one or more particles. Thus, some unirradiated cells should be damaged by the irradiated bystander cells. Moreover, the treatments of cAMP and lindane increased and decreased MN induction, respectively, which indicates that GJIC has a function of increasing irradiation-induced DNA damage in AG1522 cells.

We further found the GJIC could mediate irradiation-induced cell cycle arrest. Fig. 2 illustrated that the treatment of cAMP increased cellular G1-phase arrest, but the treatments of both PMA and lindane decreased G1-phase arrest. When DMSO, an effective scavenger of ROS, was added together with cAMP to the cells, G1-phase arrest was not obviously reduced. These results indicate that the irradiation-induced bystander effect in the confluent AG1522 cells mainly results from GJIC-mediated pathway rather than from medium-mediated pathway.

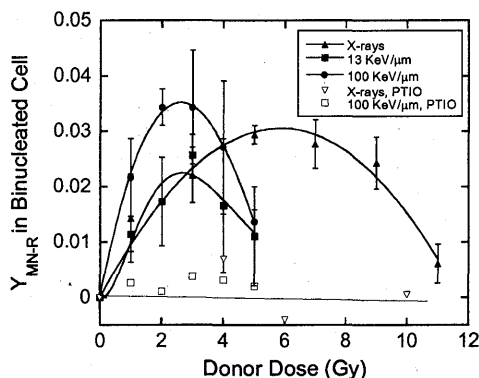


Fig. 1. MN yields of HSG recipient cells co-cultivated with donor cells irradiated by X-rays (\blacktriangle , ∇), a 13 KeV/ μm carbon beam (\blacksquare), and a 100 KeV/ μm carbon beam (\bullet , \square). 100 μM PTIO (\square , ∇) or no scavenger (\blacksquare , \bullet , \blacktriangle) was contained in the co-culture medium. The curves were fitted by equation (1). The dotted line for the data of PTIO treatments was drawn by eye.

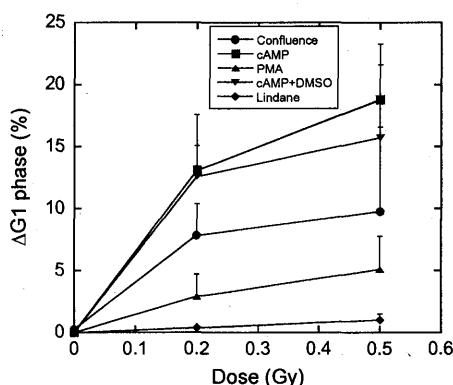


Fig.2 Relative G1 arrest of confluent AG1522 cells irradiated by a 100 keV/ μm carbon beam. Before irradiation, cells were respectively treated by 1 mM 8-Br-cAMP for 48 h (\blacksquare), 1 nM PMA for 1 h (\blacktriangle), 1 mM 8-Br-cAMP for 48 h plus 5% DMSO for 1 h (\blacktriangledown), 0.1 mM lindane for 1 h (\blacklozenge), or without treatment (\bullet)

PUBLICATIONS

1. Shao CL, Aoki M, Furusawa Y: Medium-mediated Bystander Effects on HSG Cells Co-cultivated with Cells Irradiated by X-rays or a 290 MeV/u Carbon Beam. *J Radiat Res* **42**: 305-316. (2001).
2. Chunlin Shao, Mizhuo Aoki, Yoshiya Furusawa. Single Transfer Pathways Involved in the Irradiation-Induced Bystander Effects. Proceedings of the 44th Annual Meeting of the Japan Radiation Research Society. Osaka, 2001. p65.
3. Shao C, Furusawa Y, Aoki M, Matsumoto H, Ando K: Nitric oxide-mediated bifunctional bystander effect induced by heavy-Ion Radiation in human salivary grand neoplastic cells. *Int J Radiat Biol* (submitted in 2001.12)

ヒトメラノーマ細胞への重粒子線照射効果(予備実験)

Irradiation Effect of Heavy Ions on Melanoma Cells (Preliminaries)

(課題番号 : 13B-331)

三好憲雄、野島久美恵* (福井医科大学、*放医研)

Norio Miyoshi and Kumie Nojima* (*Fukui Med. Univ.*, *NIRS-HIMAC)

Abstract

It has been well known that melanoma cells were resistant for radiation of X-rays. Then, we applied heavy carbon ions to treat the cells at NIRS-HIMAC. We analyzed the irradiation effect of the cultivated cells by a flow cytometry. It was resulted that the melanoma cells were induced effectively to necrosis at 48 hr after the irradiation. It was enhanced 2.2 times the cyto-toxic effect of the cells at high dose (more than 3 Gy) in the case of C-ions. It was found that advantages of heavy C-ions were presented at high doses for the melanoma cultivated cells comparing the effect of X-rays.

Introduction

It has been well known that melanoma cells were resistant for radiation of X-rays. Then, we applied heavy carbon ions to treat the cells at NIRS-HIMAC. We analyzed the irradiation effect of the cultivated cells by a flow cytometry. It was resulted that the melanoma cells were induced effectively to necrosis at 48 hr after the irradiation. It was enhanced

2.2 times the cyto-toxic effect of the cells at high dose (more than 3 Gy) in the case of C-ions. It was found that advantages of heavy C-ions were presented at high doses for the melanoma cultivated cells comparing the effect of X-rays.

Materials and Methods

- (1) Cells: Human melanoma (HMF) cells were cultivated and were established by Prof. Kudou of Hirasaki University about 20 years ago from the patient tissue. The cell line was presented to us from him about 10 years and was cultivated at floating condition in RPMI₁₆₄₀ medium included 10% serum by us. The floating cells (10^6 cells/ml) in exclusive vessel ($6 \times 10 \times 2$ cm³; outside; $5 \times 8 \times 0.2$ cm³; in-side) were irradiated for 0, 1, 3, 5, 10, 20 Gy of the C-ions. In the case of X-rays, the cells (10^6 cells/ml) were in a plastic dish (diameter: 3.5 cm) with the same doses of the ions.
- (2) Irradiation Conditions of C-ions: The power of C-ions was 290 MeV/ μ m

and the LET value was 74.35 KeV/ μ m at 1.82 mm of WE value and at 143.6 mm of BF thickness. It was resulted that the dose coefficient was 1.26 E-4 Gy/count at NIRS-HIMAC. Twenty-one samples (2 ml x 21) were irradiated in the above conditions and were incubated in a CO₂ incubator within 72 hr after the irradiations.

(3) Irradiation Conditions of X-rays: The power (Voltages: 180 kVp; Currents: 16 mA of X-rays was 1 Gy/min with an aluminum filter of 2 mm at 5 cm distance at RI center of Fukui Medical University and the HMF cells were incubated in CO₂ incubator within 72 hr after the irradiations.

Cell analysis of the irradiated cells by a flow cytometry: The cytotoxicity was measured from the double-dimensional graph of side (X-axis) and front (Y-axis) of the scattered lights 24, 48 and 72 hr after the irradiations of C-ions and X-rays.

Results

Flow Cytometry Data for the Cytotoxicity: Figure 1 shows a double-dimensional graph of side (X-axis) and front (Y-axis) of the scattered lights of HMF cells irradiated 20 Gy of C-ions 24 hr after the irradiation. It was calculated the percentages of viable cell (area E)

number from the graph. The percentages were plotted against the irradiation doses as shown in Fig. 2.



Fig.1: Flow Cytometry Data

It was resulted that the melanoma cells were induced effectively to necrosis at 48 hr after the irradiation. It was enhanced 2.2 times the cyto-toxic effect of the cells

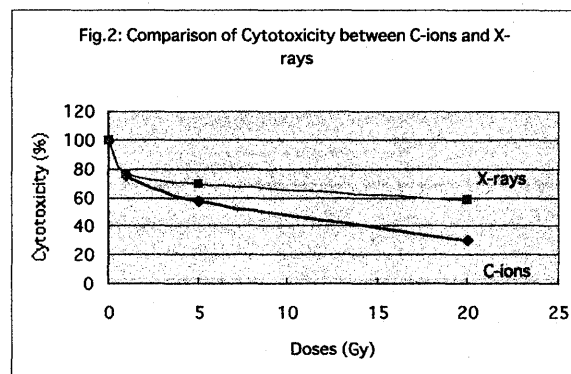


Fig.2: Survival fraction depending on radiation doses of X-rays and C-ions.

at high dose (more than 3 Gy) in the case of C-ions. It was found that advantages of heavy C-ions were presented at high doses for the melanoma cultivated cells comparing the effect of X-rays.

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
Induction of Apoptosis in Mouse Lymphoma Cells by HIMAC Carbon Ion Beams
and Its Mechanism (13B-407)

王冰¹、大山ハルミ¹、江口清美¹、古澤佳也²、
宮戸靖幸²、稲葉浩子¹、山田武¹、早田勇¹

Bing Wang¹, Harumi Ohyama¹, Kiyomi Eguchi¹, Furusawa Yoshiya²,
Yasuyuki Miyato², Hiroko Inaba¹, Takeshi Yamada¹, and Isamu Hayata¹

放射線医学総合研究所・¹放射線障害研究グループ・²粒子線治療生物研究グループ
¹Radiation Hazards Research Group, ²Heavy-Ion Radiobiology Research Group
Research Group, National Institute of Radiological Sciences

ABSTRACT

The biological effectiveness between carbon ion beams at 290 MeV/n and X-irradiation at 200 kVp was studied using a radiosensitive mouse lymphoma cell line, 3SB-H5, and its X-ray-resistant variants, R223 and R316. The induction of both apoptotic and reproductive cell death, cell cycle phase distribution, changes of cellular transmembrane potential, the alterations of caspases involved, and p53 induction were used as endpoints. In apoptosis induction and cell killing, much higher RBE values were obtained in the X-ray-resistant cells. Both carbon ion beams and X-rays induced G₁ arrest in the 3SB-H5 cells. Lose of cellular transmembrane potential and induction of p53 induced by carbon ion beams were faster. In the apoptosis induced by carbon ion beams and X-rays, different caspase cascades were involved.

【研究目的】

癌治療を行うに当たり、致死効果の解析は必須の重要性を持つ。本研究は、アポトーシスの判定基準を用いて放射線感受性の異なる各種の哺乳類培養細胞に対する重粒子線照射効果を調べ、X線の効果と比較検討し、その生物効果の特質を明らかにすることを目的とする。

【研究現状】

これまで数種の胸腺リンパ腫細胞を用い、重粒子線の照射効果の検討を進めてきた。その結果、放射線高感受性リンパ腫細胞3SBでは、X線照射とほぼ同じ効果を示した。すなわち、G₁期細胞が同様に感受性で間期死型のアポトーシスを起こし、炭素線誘発アポトーシスのRBEはほぼ1であった。また、3SB細胞を親株として樹立した、感受性細胞株3SB-H5と同細胞のX線抵抗性細胞株R223、R316を用いて、重粒子線誘発アポトーシスと生存率について調べ、その分子機構の解明のためp53などの遺伝子の発現についても検討した。抵抗性株R223とR316については重粒子線の効果が大きいことがわかった。また、LET依存性について、LET13、40、80KeV/μmで検討した結果、LET依存性が各細胞株で異なる傾向が認められたが、実験間のばらつきが多く、再検討する必要がある。カスパーゼ依存性、タンパク質の磷酸化やミトコンドリア膜電位に関しては検討中である。平成13年度は王が留学したため、実験と研究論文の作成が中断していた。平成14年度、研究の結果を纏め、論文を完成するために、LET依存性、カスパーゼ依存性とミトコンドリア膜電位変化等の指標について、実験で確認したい。

【材料と方法】

照射方法と細胞：浮遊細胞3SB-H5リンパ腫細胞株とその抵抗性株R223とR316を用いた。一回の照射で、最高20試料の照射を行った。

照射容器：浮遊細胞用の1mm液厚の容器を使用した。

照射条件：炭素線 Carbon 290 MeV/n mono、LET 13、40又は80 keV/ μ mで細胞を最高5Gy、最低0.5Gyの間の線量で照射した。

細胞死の判定：コロニー形成能測定による照射細胞の生存率（細胞増殖死）測定を行った。アポトーシスの測定として、断片化DNAの電気泳動、Hoechst染色による細胞クロマチン凝縮の観察、フローサイトメトリー法による細胞周期を調べた。

ミトコンドリア膜電位：フローサイトメトリー法で測定した。

p53タンパク質の発現：照射細胞のp53タンパク質の経時的発現をWestern Blotting法で調べた。

【結果と考察】

(1) 放射線高感受性リンパ腫3SB-H5と、そのX線抵抗性株R223、R316の炭素線照射効果を調べた。生存率：X線および炭素線照射共に、肩のない生存曲線が得られ、D10値はX線については、3SB-H5：0.76Gy、R223、R316は共に2.17Gy。炭素線については、3SB-H5：0.54Gy、R223は1.11Gy、R316は1.14Gy。コロニー形成能のRBEについては、炭素線照射は3SB-H5については、RBEが1.4、R223では1.96、R316では1.9となった。

(2) アポトーシス発現については、アポトーシス誘発の線量依存性：照射4時間後、クロマチン凝縮で判定、3SB-H5では、0.5Gyおよび2Gy照射共に、X線と炭素線による誘発効果に差がない。抵抗性株では、3SB-H5に比較し、アポトーシス発現のRBEも高かった。すなわち、R223では、2Gyおよび5Gy照射後、炭素線の効果はX線の効果の2.1倍。R316では、炭素線がX線に比べ、2Gyでは4.1倍、5Gyでは2.8倍。親細胞3SBと同じく、3SB-H5ではRBEが1となるが、抵抗性株ではRBEが高くなった。以上の結果から、炭素線照射により、高感受性株に比較して抵抗性細胞株のRBEが高いことがわかった。

(3) この放射線高感受性の胸腺リンパ腫細胞3SB-H5について、フローサイトメ

トリー法による細胞周期変化とアポトーシス発現を調べた結果、炭素イオンビーム0.5Gy照射により、X線照射後と同様な、細胞周期各期細胞の変動およびアポトーシス発現が認められた。すなわち、G1期細胞がとくに感受性が高く、0.5Gy照射、4時間で50%の細胞がアポトーシスを起こすことを明らかにした。また、その抵抗株R223とR316細胞では炭素イオンビーム2Gy照射により細胞周期各期細胞の変動が認められなかった。

(4) p53タンパク質の発現：こうした重粒子線誘発アポトーシスの分子機構の解明のため、p53の関与などについてWestern Blottingの方法で調べた。その結果、この放射線高感受性の胸腺リンパ腫細胞3SB-H5については重粒子線照射はX線照射よりp53の発現が早い：p53タンパク質は、対照ではほとんど検出されなかった。X線照射後、3SB-H5では2時間までは検出されないが、炭素線照射後は照射後1時間で早期に上昇が認められた。

(5) LET依存性：従ってこの研究で用いたLET80に加え、更に13と40についても、アポトーシス発現を検討した。図1に一例を示したが、各細胞株で異なる傾向が認められました。しかし、実験のばらつきが大きいため、繰り返した実験で、再検討と確認する必要があると考えられた。

(6) カスパーゼ依存性とミトコンドリア膜電位：アポトーシスの発現には、特異的なプロテアーゼが複数関与する複数の経路が知られている。重粒子線とX線誘発アポトーシスの機構の異同を明らかにするため、8種類の異なるカスパーゼに対する阻害剤を用いて検討した。又、ミトコンドリア膜電位低下、膜透過性の亢進などの変化を検出した（図2）。繰り返した実験が必要であるが、各種のカスパーゼ阻害剤による膜電位及びDNA断片化の阻害率が炭素線とX線で異なる傾向のあること、すなわち、関与するカスパーゼの異なる経路の介する可能性が示唆された。

平成14年度はこれまでの結果を一応まとめるための追加実験、すなわち、LET依存性、カスパーゼ依存性とミトコンドリア膜電位変化を主として行いたい。

図1 アポトーシス発現のLET依存性

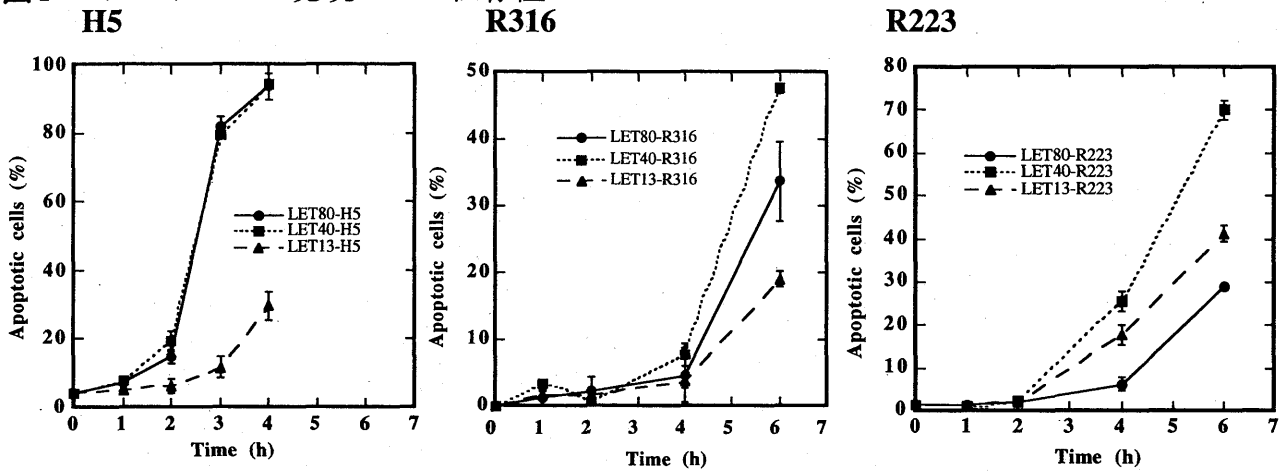
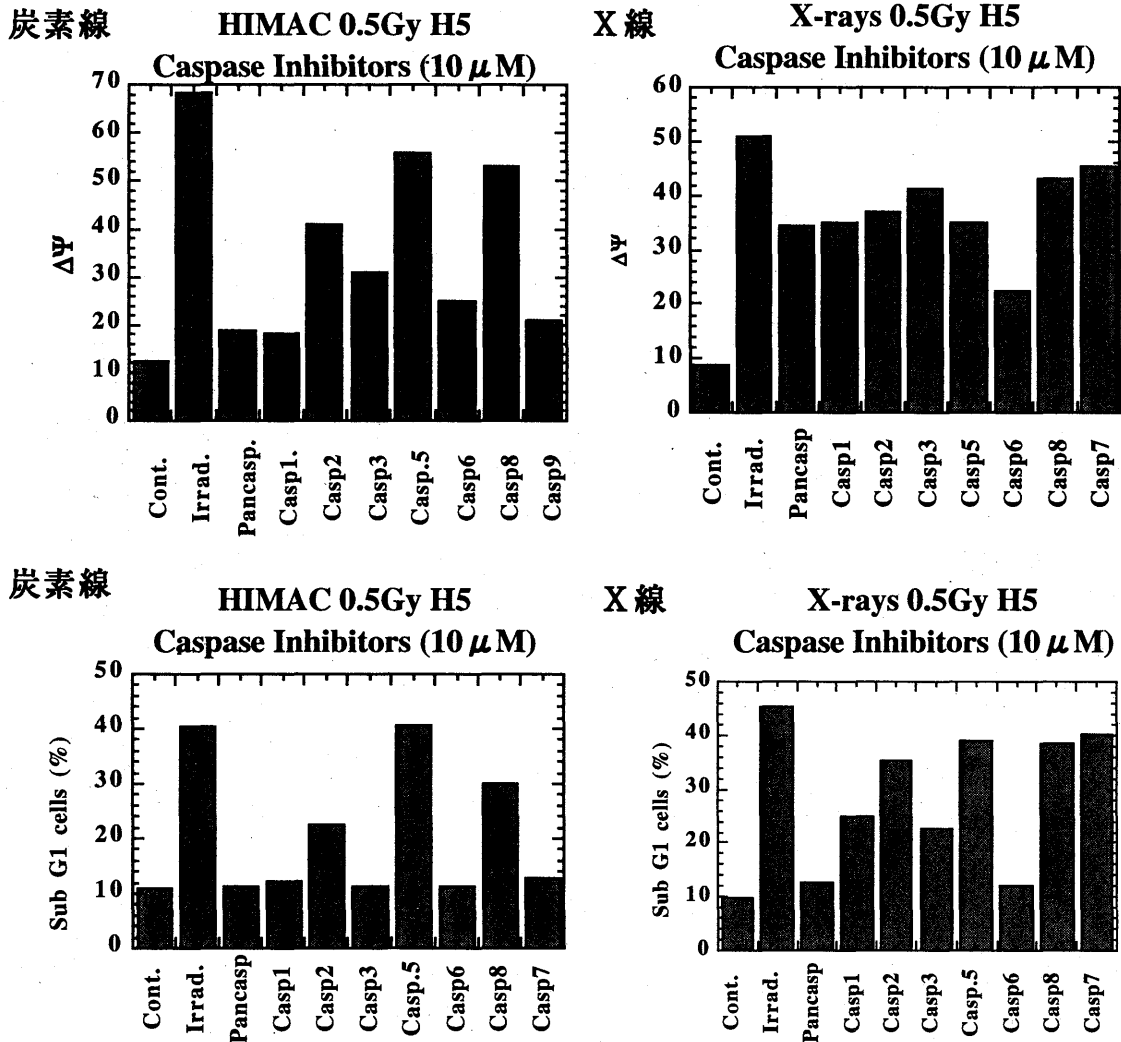


図2. 各種カスパーゼ阻害剤によるアポトーシスの抑制効果
ミトコンドリア膜電位低下およびDNA断片化に伴うSub G1細胞に対する効果



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

Induction of Apoptosis in Mouse Lymphoma Cells by HIMAC Carbon Ion Beams and Its Mechanism (10B407)

王 冰¹、大山ハルミ¹、浜-稲葉浩子¹、古澤佳也²、山田武³、早田勇¹

¹Bing Wang, ¹Harumi Ohyama, ¹Hiroko Hama-Inaba, ²Yoshiya Furusawa, ³Takeshi Yamada and ¹Isamu Hayata

放射線医学総合研究所、¹障害基盤研究部、²国際宇宙放射線センター、

³電力中央研究所、低線量放射線研究センター

¹Division of Radiobiology and Biodosimetry, ²International Space Radiation Laboratory, National Institute of Radiological Sciences; ³Low Dose Radiation Research Center, Central Research Institute of Electric Power Industry.

ABSTRACT

HIMAC carbon ion beams at 290 MeV induced a typical apoptosis in a highly radiosensitive mouse lymphoma cell line, 3SB-H5, and its two X-ray-resistant variants, R223 and R316. These resistant cells showed much higher RBE values for the induction of apoptosis as well as for cell killing as compared to the parental.H5 cells. Carbon ion beams induced apoptosis earlier than X-rays did, in parallel with the earlier increase in p53 in carbon beam irradiated cells following exposure. Various caspase inhibitors inhibited both the carbon beam- and X-ray- induced apoptosis, but to a different extent. The results suggest possible differences in the underlying mechanisms of the apoptosis between carbon beams and X-rays.

【研究目的】

癌の重粒子線治療上、アポトーシス誘発効率とその機構の解明は重要な課題である。本研究では、放射線照射後短時間に典型的な間期死型のアポトーシスを起こす放射線高感受性マウスリンパ腫細胞 3SBH5 とその放射線抵抗性株を用いて、重粒子線とX線によるアポトーシス誘発効率を比較検討し、また、その機構の異同を明らかにすることを目的とした。なお、12年度は年度中間に王が留学したため、実験が中断している。

【これまでの成果】

放射線高感受性 3SB リンパ腫細胞について行ったこれまでの研究で、炭素線照射によりX線とほぼ同様にDNA断片化、SubG1細胞の出現、ク

ロマチン凝縮、細胞周期に対する効果などを伴うアポトーシス誘発が認められていた。10年度からの研究では、3SB細胞からクローン化し同様に高感受性を示す3SBH5株とその細胞株からX線反復照射により樹立した抵抗性株R223、R316について290MeVの炭素線照射効果について検討した。その結果、H5細胞はアポトーシス発現がX線照射後早期に生じること、抵抗性株では、RBEが2以上となり、重粒子線の効果が高いことが明らかになった。

11年度の研究で、コロニー形成能についても、RBEがH5では1.4であるが、抵抗性株はほぼ1.9と抵抗性株でのRBEが高いことが明らかになった。

また、アポトーシス誘発と関連が深いp53タンパク質の発現について、H5株でX線照射後には2時間でp53レベルの上昇が検出されるのに対し、炭素線照射では1時間後にすでに上昇し、早期のアポトーシス発現と合致してp53レベルの早期上昇が生じることがわかった。

【12年度研究成果】

【LET依存性】：従来の研究で用いたLET80に加え、さらに13、40についても、アポトーシス発現をクロマチン凝縮で判定し検討した。図1に一例を示したが、各細胞株で異なる

傾向が認められた。実験を数回繰り返したが、実験間のばらつきが多く、今後、再検討する必要があると考えられた。

【カスパーゼ依存性】アポトーシスの発現には、特異的なプロテアーゼであるカスパーゼが複数関与する複数の経路が知られている。重粒子線とX線誘発アポトーシスの機構の異同を明らかにするため、8種類（pancaspase, caspase-1, -2, -3, -5, -6, -8, -9に対する膜透過性のペプチド性の阻害剤：z-VAD-fmkなど）の異なるカスパーゼに対する阻害剤を用いて検討した。アポトーシスの指標として、ミトコンドリア膜電位低下($\Delta\Psi_m$)、DNA断片化細胞を表すSub G1細胞、細胞膜透過性の亢進などについて、フローサイトメトリー法で検出した。図2にH5細胞を炭素線およびX線0.5Gy照射後の $\Delta\Psi$ 低下細胞およびSub G1細胞の発現率の各種カスパーゼ阻害剤による抑制の効果を示した。これらの図から、各種のカスパーゼ阻害剤による膜電位低下およびDNA断片化の阻害率が炭素線とX線で異なること、すなわち、重粒子線照射によるアポトーシスとX線誘発アポトーシスでは、関与するカスパーゼの異なる経路の介する可能性が示唆された。同様の測定を、H5細胞2Gy照射、およびR223細胞を5Gy照射細胞

胞についても調べた結果、炭素線と X 線照射後の抑制効果が異なっていた。これらの結果は、重粒子線と X 線でアポトーシスが異なる経路を介する可能性をさらに示すものである。こうした点について、繰り返した実験で確認する必要があるが、年度途中で王が留学し中断している。13 年度あるいは 14 年度にさらに確認実験を希望している。

特記事項、放射線感受性細胞細胞より、抵抗性株のアポトーシスおよびコロニー形成の RBE が高いことが示された。しかも、アポトーシスの誘導機構も異なる可能性が示唆された。こうした点について、明確にしていくことは重粒子線治療の基礎として重要と考えられる。ただし、LET の効果についての研究などでは、実験ごとのばらつきがきわめて大きく、その原因についてもはっきりさせる必要が有ると考えている。

図1 アポトーシス発現のLET依存性

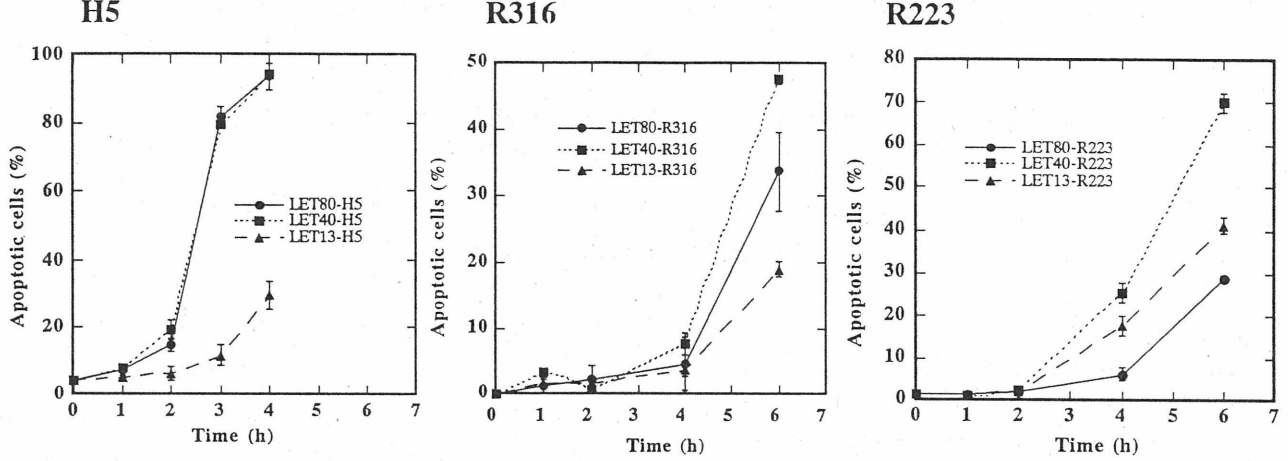
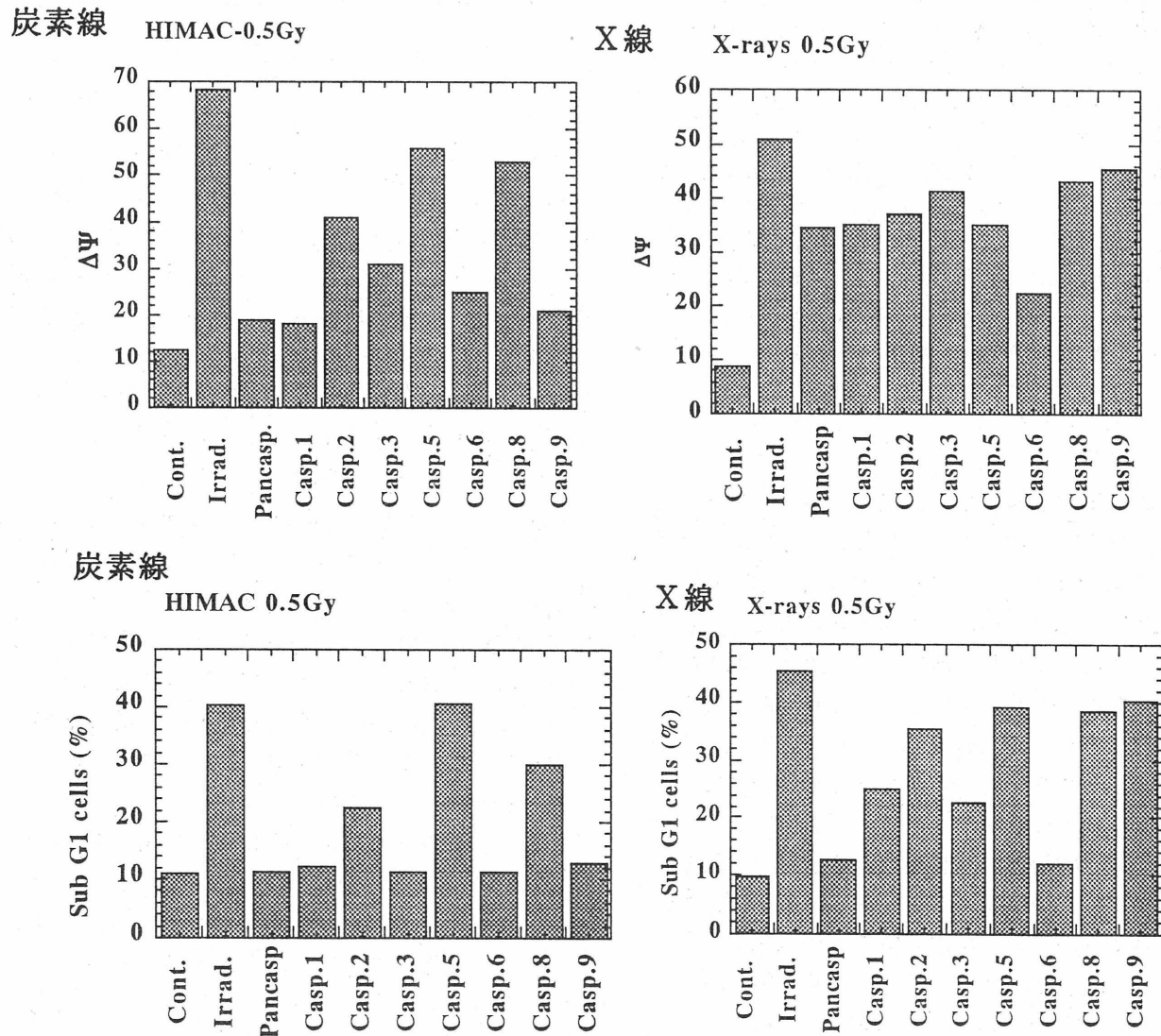


図2. 0.5Gyの炭素線およびX線0y誘発アポトーシスに対する各種カスパーゼ阻害剤の抑制効果
ミトコンドリア膜電位低下 ($\Delta\Psi_m$) およびDNA断片化 (Sub G1) 細胞に対する効果



ブラッグピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的な
DNA 損傷の誘発と修復
DNA Damage Induced by Heavy Ions around the Bragg Peak

(13B-413)

岡庭達也^a、小西輝明^a、中島宏^a、竹安明浩^a、檜枝光太郎^a、
佐藤幸夫^b、安田仲宏^c、古澤佳也^c

T. Okaniwa, T. Konishi, H. Nakajima, A. Takeyasu, Y. Sato, N. Yasuda,
Y. Furusawa and K. Hieda

Abstract

Action cross sections for the induction of enzyme sensitive site (ESS) by EndoIII were measured around the Bragg peak of He and C ions. Ions with 6 MeV/u from the Medium-Energy Beam Course at the NIRS were extracted into air through a thin metal foil, and irradiated samples at different positions along the Bragg curve. The particle fluence was directly measured by CR39 track detector. Closed circular pBR322 plasmid DNA in 0.2 M DMSO and TE buffer was irradiated, and dsb and ssb were quantitated by electrophoretic separation and ethidium bromide staining of the DNA. EndoIII converted ESS into ssb and dsb, which were denoted by ESS(ssb) and ESS(dsb). The average ratio of ESS(ssb)/ssb was 1.6, but those of ESS(dsb)/dsb was 0.5 for He ion and 0.06 for C ion. Further studies is needed to conclude whether C ion do not produce ESS(dsb) or produce base damage which can not be converted to dsb by EndoIII because of clustering of damage.

1. 研究目的

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低 LET 放射線と本質的に同じ効果を示すはずである。そのため、イオン固有効果を見るためには、二次電子の寄与を極力少なくする特別な配慮が必要となる。重粒子イオンの飛跡末端部に LET が最大となるピーク (Bragg ピーク) があり、ここにおいて、二次電子のエネルギーはきわめて低くなっている。従って、ブラッグピーク近傍において最もイオン特異的な損傷が誘発されると期待される。我々はすでに、中エネルギービーム照射室で得られる低エネルギーイオンを用い空気を減速剤として、Bragg ピーク近傍の DNA 主鎖切断誘発を研究してきた。Bragg ピーク近傍では、乾燥および水溶液 DNA において、2本鎖切断 (dsb) が一本鎖切断 (ssb)

よりも効率よく誘発されるという現象を見いだした。本年度は、プラスミド DNA の主鎖切断という単純な損傷を進展させて、塩基損傷というより複雑な系に関して実験を行った。具体的には、塩基損傷認識酵素として Trevigen 社から購入した *E. coli* endonuclease III (以下 EndoIII と略記) を用い、thymine glycol、5,6-dihydrothymine 等のピリミジン塩基損傷および AP 部位を主鎖切断に変換して、定量した。

2. 方法

イオンとしては、中エネルギービーム照射室で得られる 6MeV/u He および C を用いた。金属薄膜を通して大気中に引き出したイオンは、空気をエネルギー吸収材として減速した。空気電離箱の位置を変え、イオンが通過する空気層を変えて Bragg 曲線を測定した。IC/SEM 比 (Ionization chamber / Secondary electron monitor) のピークから 50% に減少する地点を原点と定義した。上流方向を -X mm として、DNA 照射位置を表した。

pBR322 プラスミド DNA を、ラジカルスカベンジャーとして 0.2M DMSO を添加した TE 緩衝液に溶解した試料を用いた。個体飛跡検出器用プラスチック CR39 に直径 11 mm 深さ 10 μ m の溝を作り照射容器とした。溝に試料を入れて、厚さ 5 μ m のマイラーで蓋をし、マイラーを通して照射した。照射後試料を分割し、無処理のまま、および DNA 濃度の 1/100 量の EndoIII を添加して 37 $^{\circ}$ C、30 分間作用させてから、アガロース電気泳動法で主鎖切断量を定量した。EndoIII 処理後の主鎖切断を ssb⁺、dsb⁺ と表示した。EndoIII によって認識され ssb および dsb に変換される部位は、酵素処理前後の増加から求められ、ESS(ssb) および ESS(dsb) と表した。

粒子線束 (フルエンス) の絶対値は、CR39 にイ

オンを照射し、エッチング後原子間力顕微鏡で測定して求めた。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, <http://www.srim.org/>) を用いて算出した。

3. 結果と考察

水溶液 DNA に、He および C イオンを照射すると、ssb、dsb、ssb⁺、dsb⁺はフルエンスに比例して増加した。比例係数から作用断面積を求め、照射位置に関してプロットした。Ssb の結果を図 1、dsb の結果を図 2 に示した。C イオンに関しては 3 回の独立な実験を行い、平均値と標準誤差で示した。He に関しては 1 回のみ実験を行ったため、標準誤差は示していない。

照射位置によって作用断面積は変化した。特に Bragg 曲線の末端部で、急激に減少した。図 1、2 から明らかなように、EndoIII 処理によって作用断面積は、ssb では倍以上に増加したが、dsb に関しては増加が少なかった。酵素処理後から処理前を引いて酵素感受性部位 (ESS) の作用断面積を求め、LET に対してプロットした (図 3)。He イオンの最上流 (LET=31keV/μm) を除いて、ESS(ssb)は ssb よりも大きく、平均 1.6 倍であった。それに反して、ESS(dsbs)/dsb 比は小さく、He イオンでの平均値は 0.51 であった。しかし、C イオンでは 0.06 であり、統計的に有意な誘発は無かったと結論した。

ESS(ssb)は単純に 1 個の ESS の誘発を表す指標となる。一方、ESS(dsbs)については、吟味が必要である。本実験で用いた電気泳動法で、dsb となるのは

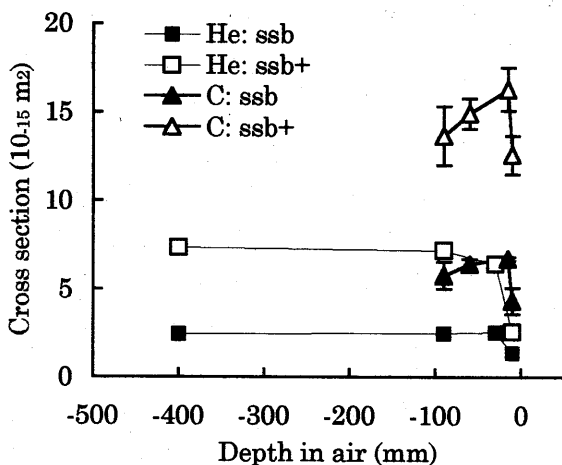


図 1 He および C イオン照射によって水溶液 DNA に誘発される酵素処理前 (ssb) および後 (ssb⁺) の作用断面積。

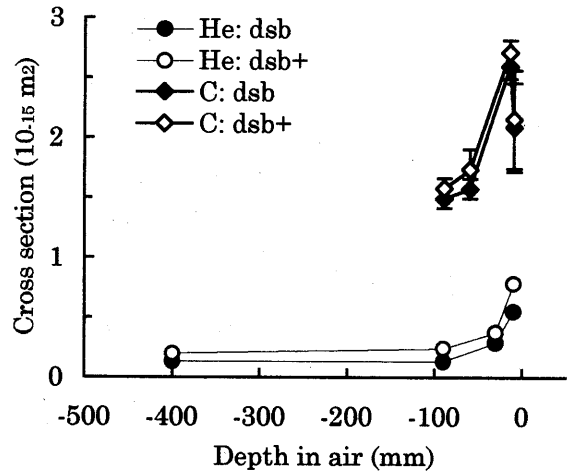


図 2 He および C イオン照射によって水溶液 DNA に誘発される酵素処理前 (dsb) および後 (dsb⁺) の作用断面積。

相補鎖の 6 塩基以内に 2 個の ssb が生じた場合であり、dsb はこの種のいわゆるクラスターダメージの誘発を見ていることになる。したがって、ESS(dsbs)は 2 個の ESS あるいは 1 個の ESS と 1 個の ssb が 6 塩基対以内の 2 本の相補鎖に誘発された場合を見ていることになる。さらに、ESS は酵素によって ssb に変換されて初めて検出される。ESS(dsbs)誘発が少ない結果は、そのような ESS の誘発が少ないのか、あるいは ESS は誘発されていても酵素が作用できず検出されないだけか、さらに研究が必要である。

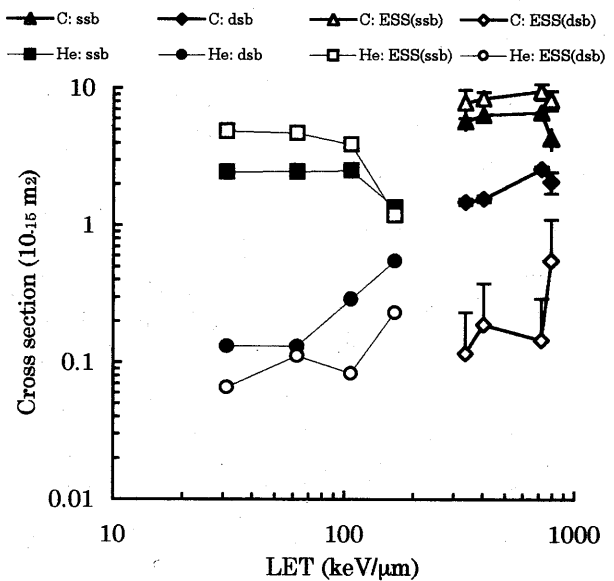


図 3 DNA 主鎖切断および酵素感受性部位の作用断面積の LET 依存性。C イオンによる ESS(dsbs)の誤差棒の下限は負となるために表示していない。したがって、C イオンによって ESS(dsbs)が誘発されたとはいえない。

a 立教大学 理学部、b 放医研 加速器物理工学部
c 放医研 宇宙放射線防護、c 放医研 粒子線治療

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^a、竹下哲史^a、森田直子^a、井原 誠^a、岡市協生^a、
島崎達也^b、青木瑞穂^c、古澤佳也^c

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

Abstract

RBE and sensitization by heat for scid cells, which lack DNA-PK, irradiated with high LET radiations were analyzed. 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 (50keV/micro m) were used.

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

1. 研究の目的とバックグラウンド

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線に高感受性である。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。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. 昨年度までに得られている結果

一期三年間の一年目は、scid 細胞及びハイブリッド細胞の重粒子線の RBE を解析した。その結果は、DNA-PK の生存率に対する寄与分は X線の場合も重粒子線である重粒子線でもほぼ同じ 0.5 程度であり、そのため DNA-PK の RBE がほぼ 1 となった。つまり、DNA-PK は、X線照射で生じた損傷でも重粒子線で生じた損傷でもあまり変わりなく修復に関与することになる。

二年目の昨年度は、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 は熱に高感受性で、44°C 15 分間の温熱処理により失活する。44°C 15 分間の温熱処理による放射線感受性の熱増感比を求めた。温熱処理により、scid 細胞もハイブリッド細胞も重粒子線に高感受性になった。特に、DNA-PK を持たない scid 細胞の方が温熱処理により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。

3. 今年度の研究内容

今年度は、PI3キナーゼファミリーのリン酸化阻害剤である wortmannin をX線及び重粒子線照射時に併用し、放射線増感効果を解析した。細胞は scid 細胞とハイブリッド細胞を用い、それらの培養細胞をフラスコに入れ、1回のマシンタイムあたりフラスコ24本を照射し、全4回のマシンタイムに96本を照射した。照射ビームは炭素線 290 MeV/u を用い、LET が 50 keV/μm で照射した。

解析結果は、(1) X線及び重粒子線に対して、scid 細胞の方がハイブリッド細胞より高感受性を示した。

wortmannin 処理により両者の放射線感受性は高くなったが、両細胞においてほぼ同じ放射線感受性となった。

(2) wortmannin 処理による放射線増感効果は、scid 細胞よりもハイブリッド細胞の方が大きかった。(表1、図1、図2)

- 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. 放射線感受性 ($D_{0.1}$)

	X線		重粒子線	
	ハイブリッド細胞	scid 細胞	ハイブリッド細胞	scid 細胞
control	4.9	2.4	3.0	1.5
wortmannin 処理	1.6	1.8	1.2	1.1
増感効果	3.1	1.3	2.5	1.4

図1. X線

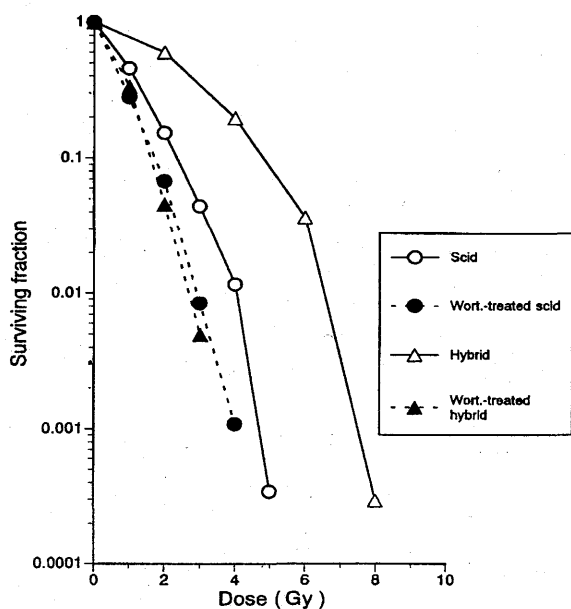
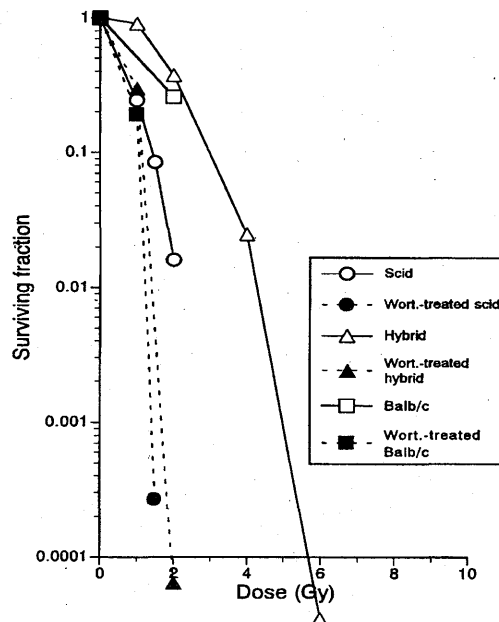


図2. 重粒子線



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
(12B416)

高倉かほる¹⁾、船田文¹⁾、加藤宝光¹⁾、後藤英介²⁾、青木瑞穂³⁾、古澤佳也³⁾
K. Takakura, A. Funada, T.Kato, E. Gotoh, M. Aoki, Y. Furusawa

Abstract

The purpose of this study is to investigate the relation between cell killing and DNA damage and chromosome aberration induced by high energy C, Si, Fe and Ar heavy ions. The study carried out until the last year suggests that unrepaired chromosome aberrations are important for cell killing. Then, the dependences of reproductive cell death after 10 hr incubation on LET values of heavy ion beams are studied in this year using HSG cells and GM05389 cells. The chromosome aberration after several hrs incubation induced by the same ion beams are also obtained and quantitative analysis are tried for the comparison between the reproductive cell death and exchange type chromosome aberrations. Fairly good correlation between the reproductive cell death and the exchange type chromosome aberration is clearly shown.

1. 研究の目的と背景

重粒子線照射の際に細胞中に生成される DNA 損傷や染色体損傷との関係を明らかにする為に、1997 年より重粒子線が誘起する細胞死について研究を進めてきた。この中から、DNA 主鎖切断そのものというよりは、生成した主鎖切断が修復されていく過程で、誤修復や修復し損ねた染色体上の損傷が細胞死と直接的に関連を持つことが示唆された。そこで本年度(2001年度)は、同じ照射条件、同じ細胞を用いて分析することで染色体損傷と細胞死との関係がより明確に考察ができるように実験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は細胞の生存率が照射重粒子の LET 値に対してどのような関係にあるかを重点的に調べた。その実験結果から、LET 値が低い場合は細胞の生存率の回復が効果的に行われるのに対して、LET 値が高くなると回復が見られなくなる傾向が認められた。しかし、中には細胞の種類、重粒子の線種、又、照射時における細胞の状態に依存すると思われる結果もあった。そこで今年度は、この点に注意して実験を行うことを考えた。

3. 今年度の研究内容

昨年度はヒト耳下腺ガン細胞HSGを用いたのに対して、今年度は、ヒト正常繊維芽細胞 GM05389も使用して実験を行った。HSG 細胞については照射直後のコロニーアッセイ法で増殖死を調べ、照射後 1 2 時間の無血清培養をした場合の増殖死と比べて、いわゆる PLDR の測定を行った。GM05389 については、コンフルエントの状態でも照射することで PLDR を測定した。HSG 細胞も GM05389 細胞も共に同じような LET 依存性を示し、LET 値 100 keV/μm から 300 keV/μm あたりで増殖死が効率的に起こることがわかった。しかし、GM05389 正常細胞は HSG 細胞に比べて重粒子線に対する感受性が高く全体的に生存率は低い値を示した。増殖死と染色体損傷との関連性を見る為に、同じ線種(今回は Si 490 MeV)で照射し、生存率と染色体損傷を同時に調べることを試みた。図 1、2 に示したのは、X 線(250 kVp)を照射した

場合とSi 490 MeV重粒子線 (LET, 136 keV/ μm , 370 keV/ μm)を照射した場合のGM05389の生存率の照射線量依存性である。X線照射と、377 keV/ μm のLET値を持ったSi重粒子線照射では10時間の培養で生存率の上昇が起こったのに対して、136 keV/ μm のSi重粒子線照射ではほとんど変化が見られなかった。同様にして、136 keV/ μm , Si重粒子線と370 keV/ μm , Si重粒子線、及び、Cs137ガンマ線照射によるGM05389細胞の染色体損傷を調べたところ、交換型染色体異常の照射後培養時間依存性は図3に示すように得られた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

上述の様に、log phaseのGM05389細胞に490 MeVのSi重粒子線を照射し平行して細胞の増殖死と染色体損傷、特に交換型染色体異常を調べたところ、増殖死と染色体損傷との間に良い相関が見られた。例えば、10時間培養後10%生存率を与える線量は、X線で約5.0 Gy、136 keV/ μm Si重粒子線では1.2 Gyで、重粒子線の効果が約4.2倍高かったのに対して、4時間の培養時間後の交換型染色体異常では、X線照射と重粒子線照射で、約4.1倍 ($4.9/1.2=4.1$) 重粒子線の効果が高くなり、誤差範囲内で良い一致が見られた。

- 1) 国際キリスト教大学教養学部理学科
- 2) 国立感染症研究所、遺伝子資源
- 3) 放医研、重粒子医科学センター
粒子線治療生物研究グループ

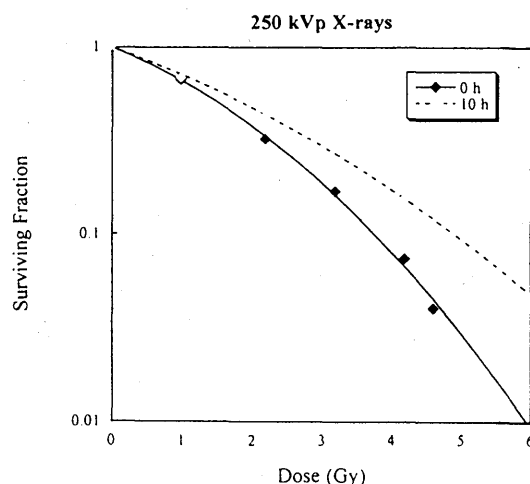


図1 X線照射されたGM05389ヒト繊維芽細胞の生存率と照射線量の関係

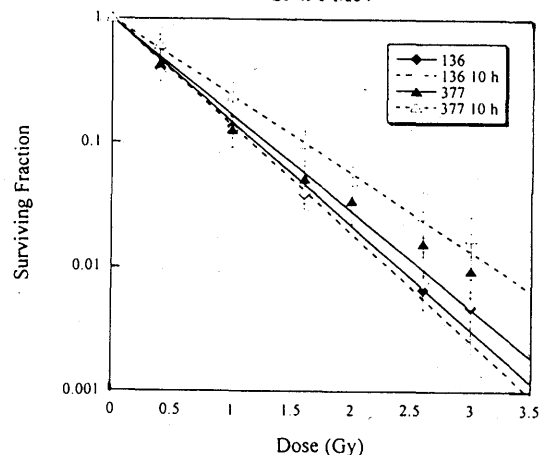


図2 Si重粒子線照射されたGM05389ヒト繊維芽細胞の生存率と照射線量との関係

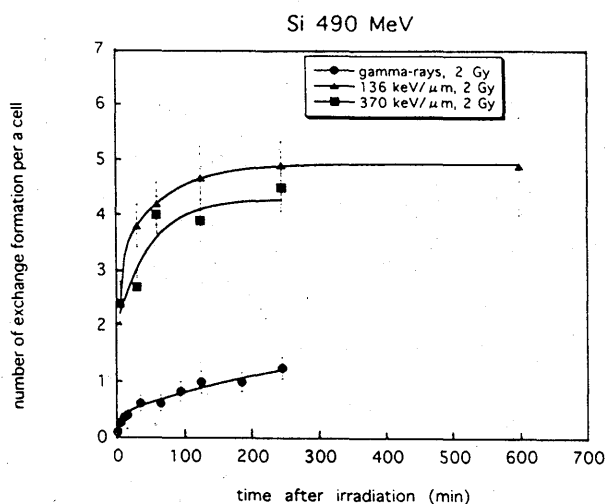


図3 Si重粒子線照射されたGM05389の交換型染色体異常と照射後培養時間との関係

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
(13B-418)

井上俊彦、松村聡子、大関修治^{a)}、Xing Shuo、井上武宏、古澤佳也^{b)}、笠井清美^{c)}

To.Inoue, S.Matsumura, S.Ozeki, S.Xing, Ta.Inoue, Y.Furusawa and K.Eguchi-Kasai.

Abstract

Wee1 kinase is one of the most important factors to regulate cell cycle progression. Moreover 14-3-3 proteins are important to regulate cell cycle by combination with the factors, which modulate the localization. In previous report, we revealed that carbon ion beams irradiation could induce more wee1 protein than γ ray irradiation. Meanwhile, we could not detect any differences in the expressions of 14-3-3 proteins by the total cell extractions. In this study, though we investigated the differences of Wee1 mRNA levels between carbon ion beams irradiation and γ ray irradiation, we have not carried out our purpose yet. Next, we examined the intracellular distributions of 14-3-3 proteins after irradiation by each beam. Our results showed that there were small differences in the regulation of the G2-M transition by 14-3-3 proteins between carbon ion beams exposure and γ ray exposure.

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。 γ 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。

2. 今年度の研究内容および成果

これまで、 γ 線照射に比べ、炭素線照射において G2 停止を延長させる要因の一つとして Wee1

蛋白の増加を報告した。今回は Wee1 の遺伝子レベルでの検討の試みと、細胞周期調節因子の細胞内分布に重要な役割をもつことが報告されつつある 14-3-3 の細胞内分布について検討した。

照射試料としてヒトリンパ芽球系細胞 (TK-6) を使用し、照射装置として γ 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/ μ m、線量率 3-4 Gy/m) を使用した。照射線量は 1.5Gy である。

(1) Wee1 の検討

照射した細胞を適時採取後、RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて total RNA を抽出し試料とした。一方、永田博士 (東大・医・第一生化学) より譲り受けた Wee1 cDNA によるコンピテントセルを作成、QIA prep Spin Miniprep kit (QIAGEN) を利用した plasmid DNA の抽出の後、制限酵素 (RSa I) で切断処理した。次に電気泳動により Wee1 のバンドを切り出し (図 1: \leftarrow) DNA を抽出後、DIG DNA Labeling kit (Roche) にてジゴキシゲニン標識したものをプローブとした。

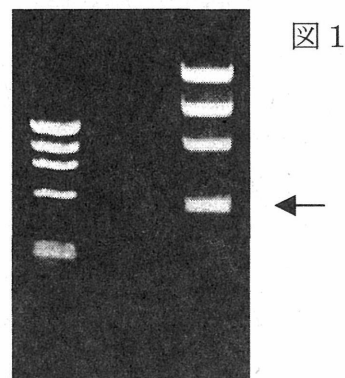


図 1

これらを用いてノーザンブロット法を行い、化学発光により mRNA の検出を行った。すなわち、アガロースゲルを用いて MOPS 緩衝液中で電気泳動後、ゲル中の RNA をナイロンメンブレンに転写、

紫外線で固定した。次にDIG ルミネッセントディテクションキット (Roche) のプロトコールに従いハイブリダイズを行った。検出はアルカリフォスファターゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体を結合させルミホス 530 (和光) にてフィルムに感光させた。

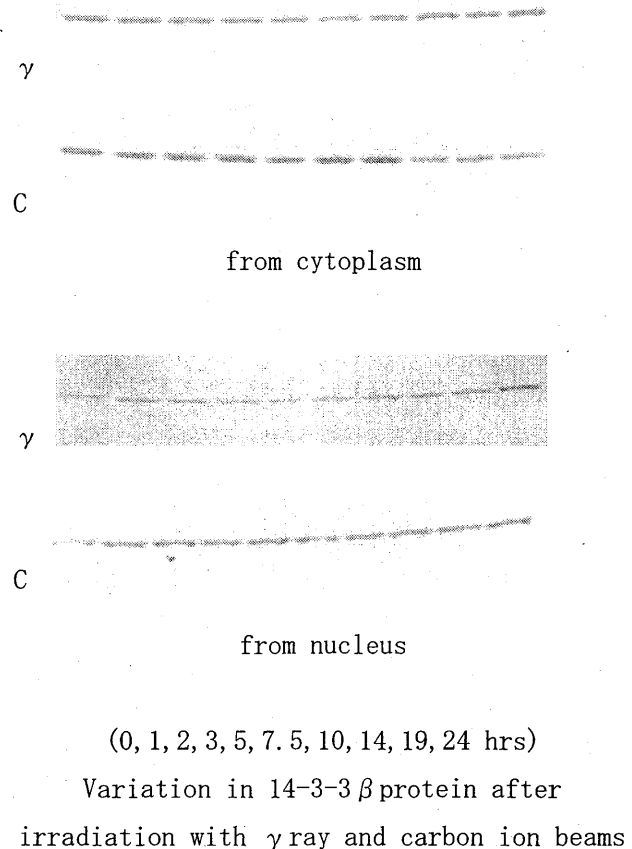
図 2

(2) 14-3-3 の検討

照射した細胞から Fornace, A. J. (1989) らの方法に準じた細胞質および核からの分画抽出物を用い、SDS-PAGE 後、抗体を用いたウェスタンブロット法にて検出した。

Wee1 の mRNA 発現による検討を試みたがデータを得るまでには至っていない。メンブレンには問題はないと思われる。問題点としてはまずプローブ濃度の最適化が考えられる。今回プローブに用いた DNA は、4 レーン分を切り出して 1 回分のサンプルとしたが最終的な量がかなり少なかった。現在サンプル量を増やし、dot blot 解析により最適なプローブ濃度を得るための予備実験を行っている。次に、ハイブリダイズにおける反応条件の適切化が不十分であったと考えらる。この問題についても適切な条件をみつけるための予備実験を引き続き行う予定である。

図 2 に γ 線および炭素線照射後における 14-3-3 の細胞質分画および核分画の結果を示した。平成 11 年度の報告書では照射した細胞の全抽出物を使い 14-3-3 の発現量においては変化が認められなかったとした。しかし、今回の細胞質内画分を用いた検討によれば γ 線と炭素線照射では若干の差があるのではないと思われる。14-3-3 は G2-M 移行に重要である細胞調節因子と結合することで、細胞動態に大きな影響を与えるものであることから、今後 14-3-3 と結合している因子を同定していく計画である。



阪大・医・集学放射線

- a) 阪大・遺伝情報実験センター
- b) 放医研・第3研究グループ
- c) 放医研・障害基盤

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^a, 笠井清美^b, 白石貴博^d, 古澤佳也^c, 安藤興一^c, 小松賢志^d
H. Tauchi^a, K. Eguchi-Kasai^b, T. Shiraishi^d, Y. Furusawa^c, K. Ando^c and K. Komatsu^d

Abstract

A novel hyper-sensitive detection system was developed to detect Hprt-deficient mutations. The system, which uses hamster fibroblast cells carrying a normal human X-chromosome, has been found to be 100-fold more sensitive for detecting mutations induced by γ -rays than the conventional system using an internal Hprt gene. This suggests that the system appears to be able to detect a wide spectrum of mutations, even mutations affecting the expression of important genes in neighborhood of the Hprt gene. Using the system, we have tested the lower limit dose for detection of significant mutation induction by carbon 290 MeV/u beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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 依存性を見る必要がある。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のパターンが、 γ 線と中性子線では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、この感受性パターンが異なる現象が、放射線 LET の違いに起因していることを明らかにした¹⁾。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、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、我々が開発中の突然変異高感度検出系を用い、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 依存性を調べている。現在は、*Hprt* 欠損ハムスター細胞にヒト正常 X 染色体を導入して HPRT 活性を相補した細胞を使用しており、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。しかしながら、若干バックグラウンドが高いことや、自然突然変異体でも一部に X 染色体の大半が欠落してしまつたクローンが出現することが判明した。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、ヒト X 染色体維持に使用している HAT 選別が expression 培養期間中に使えないことに起因していると思われる。最終的には、ヒト X 染色体が現在より安定な系に改良した上で、突然変異体の遺伝子解析を行つて細胞の致死と突然変異との関係を明らかにし、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。

2. 昨年度までの成果

これまでにハムスター+ヒトX細胞を用いて、高感度検出系でも LET 依存性が見られることを確認し、その変異スペクトルの一部解析を行った。その結果、先に述べたヒト X 染色体維持の問題が明らかになったため、平成 12 年度より検出システムの改良を行っている。改良にあたっては、ホスト細胞をマウス A9 に変更し、導入ヒト X 染色体を薬剤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目指している。

3. 今年度の研究内容

今年度は、当初より実験に用いてきたハムスター+ヒト X 細胞を用いて突然変異誘発が検出可能な最低線量の検定を行った。これは、高 LET 放射線における線量率依存性を調べるために、限られたマシンタイムでどこまで線量率を下げるかができるかの目安になると考えたためである。同時に、昨年度よりの実験系改良も並行して行っている。

4. 今年度の研究の成果

平成 13 年度は、1 回のマシンタイムで、炭素 (290MeV/u) mono ビームを用い、LET 80KeV/ μm および 13.3KeV/ μm について 0.1、0.3、0.5 Gy の線量について実験を行った。 γ 線やトリチウム β 線を用いた実験から、0.5 Gy では明らかな突然変異頻度の上昇を認めたので、今年度の実験において 0.5 Gy 照射をポジティブコントロールと位置づけた。今年度の照射で得られた低線量領域における突然変異誘発頻度を図 1 に示した。図に示したように、明らかに 0.1Gy でも有意な突然変異頻度の上昇が認められ、この実験系が低線量での実験へも適用可能であることが確認できた。今後は検出系の改良と同時に、中性子で見られるような逆線量

率効果が現れるかどうかを確かめるために、総線量を 0.1Gy として確実に突然頻度上昇が認められることを確認した上で、低線量率での照射実験も行ってゆく計画である。

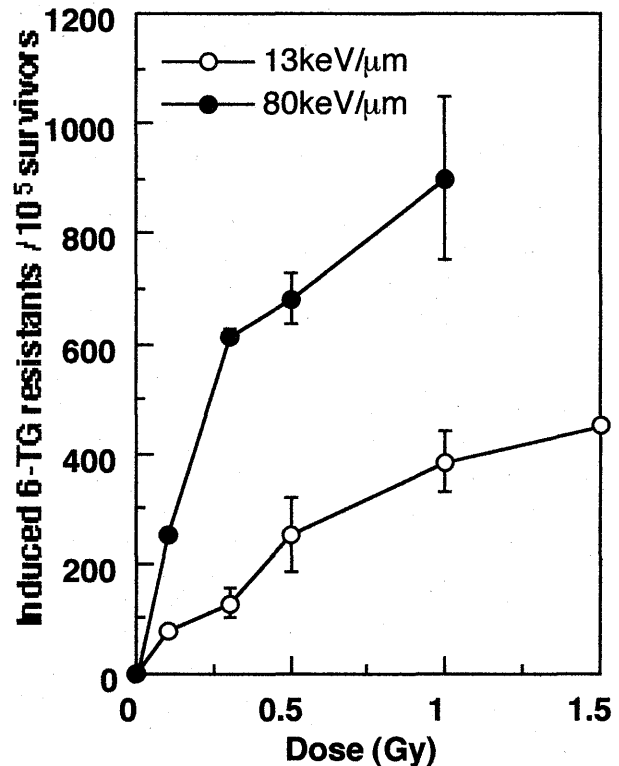


図 1 低線量域におけるヒト X 染色体導入ハムスター細胞を用いた Hprt 欠損突然変異の LET 依存性。

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.* **40**Supplement, 45-52, 1999.
- 2) Tauchi, H., Shiraiishi, T., Morishima, K., Matsuura, S., Ichimasa, M., Ichimasa, Y., Komatsu, K., *Fusion Science & Technology*, 2002, *in press*.

-
- a. 茨城大・理学部
 - b. 放医研・放射線障害
 - c. 放医研・重粒子
 - d. 広島大・原医研 (現:京大・放生研)

活性酸素を介した重粒子線による細胞の障害研究

Roles of Reactive Oxygen on Cellular Damage by high-LET Particle Irradiation

(13B-423)

馬嶋秀行^{a,b}、富田和男^{a,b}、山口千鶴^b、柿沼志津子^b

H. Majima, K. Tomita, C. Yamaguchi, S. Kakinuma

Roles of intracellular oxidative stress on cellular damage by ¹²C ion-beams accelerated by synchrotrons at NIRS on were examined in this study. The radiation do not hit only nucleus, but also cytosole in a cell. Mitochondrial damage causes an intracellular oxidative stress, which is followed by signal transductions, and leading to cell death. Thus, mitochondria will be one of the critical targets of particle radiation in a cell. In this study, a human neuron progenitor cells, NHNP cells were irradiated by ¹²C ion-beams, and mitochondrial DNA damage was examined. The results showed that X-rays caused deletions in mitochondrial DNA, but ¹²C ion-beams did not so. To examine a possible role of gene activation by irradiation, we assessed DNA by 0.5 Gy of ¹²C ion-beams and X-ray irradiation to the cells. The results showed that more than hundred of genes were activated by both irradiations, suggesting various signal transduction would be activated by ¹²C ion-beams and X-ray irradiation.

1. 研究の目的及び年次計画

X線などの低 LET 放射線に対する致死機構の解明及び感受性の違いの成因を探ることは必須の研究事項となっている。粒子線は高 LET 線であり、大きな生物効果が得られるが、その致死機構が低 LET 放射線とどのように異なるかは興味深い。放射線の細胞内ターゲットは核 DNA であることはすでに明らかとなっており、核 DNA の障害及び回復の研究が進みつつある。しかし、最近、放射線の核 DNA 以外の細胞質への影響研究が、分子生物学の技術の向上に伴い進みつつある。これらには、シグナルトランスダクション、サイトカイン産生、脂質の過酸化、蛋白質の過酸化などが含まれるが、さらに、ミトコンドリアに対する障害も注目されつつある。

ミトコンドリアは電子伝達系にてエネルギー源である ATP を産生すると同時に、致死をおこす因

子(アポトーシス関連因子)が存在することも明らかとなってきている。

ミトコンドリア内には、ミトコンドリア DNA (mtDNA) が存在する。この DNA はミトコンドリア内電子伝達系の 79 の蛋白質のうち 13 の蛋白質をコードしている。

本研究では、放射線によるミトコンドリアの障害を見るために、細胞に放射線(X線・炭素線)を照射し、その後、その細胞の DNA を抽出し、PCRによるミトコンドリア DNA のディリーションの検出を行った。その結果、放射線によるミトコンドリアの障害を定量化することができた。また、DNA アレイによる解析も行い 0.5 Gy の照射により 100 以上の遺伝子が活性化することがわかった。

2. 今年度の研究経過及び成果

1. 実施結果

・DNAディリーション

放射線照射によるミトコンドリア DNA への障害の定量化のために、放射線を照射した細胞から DNA を抽出し、その DNA を鋳型にして、通常であれば 5kb の PCR 産物が増幅されるように設計されたプライマーを用いて PCR を行い、それよりも短い断片が増幅されるかを調べた。その結果、X線を照射したときに、本来の 5kb のバンド以外に 450b の位置に DNA が増幅された(図 1)。この断片はシーケンスの結果、ディリーションをおこしたミトコンドリア DNA であることがわかった。

また重粒子線においては、炭素線照射でミトコンドリア DNA がディリーションを起こす 5Gy の照射をおこなっても、この断片は検出されなかった。

この方法により、放射線照射によるミトコンドリアの障害を視覚化し、定量化すること

が可能となった。

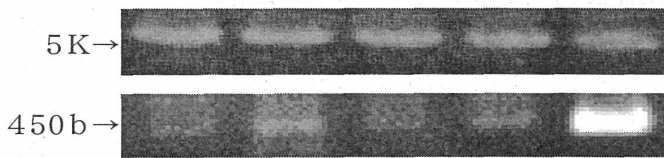


図1 ミトコンドリアDNAのディリーション

上段が5kb、下段が450bの断片。鋳型にしたDNAは左から未照射、0.5、1、2.5、5GyのX線を照射した細胞のものである。5GyのX線を照射したときに450bの断片が強く増幅されているのが分かる。

・DNAアレイ

放射線照射前後でミトコンドリア関連遺伝子等の発現に差が見られるかを調べるためにDNAアレイによる解析を行った。炭素線もしくはX線照射後30分後の細胞から抽出したRNA及び未照射細胞のRNAからcDNAを作成し遺伝子発現の違いを調べた(図2)。その結果、照射前後で、発現量が5倍以上違う遺伝子が、炭素線照射で144個、X線照射で179個見られた。現在、発現量の異なる遺伝子群のグループ分けを行い、放射線照射によりどのような遺伝子群がどのくらい発現してくるかを詳細に解析中である。

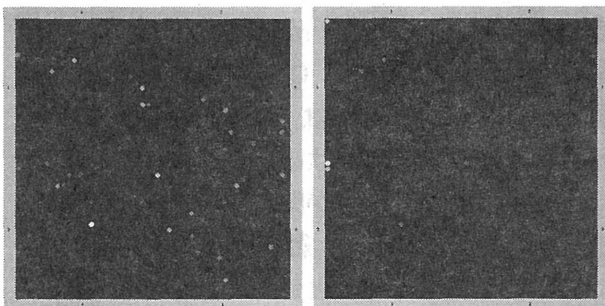


図2 DNAアレイ解析結果

NEN社のヒトマイクロアレイシステムアレイを用いて放射線照射による遺伝子発現量の変化を解析した。左側が炭素線照射、右側がX線照射による遺伝子発現の変化を見ている。放射線の種類によって発現してくる遺伝子が異なっていることがわかる。

2. 考察と将来展望

今回の研究により放射線照射によるミトコンドリア障害を定量化することが可能となった。また、DNAアレイの結果を詳細に解析することにより、放射線照射によりどのような遺伝子の発現が起きているかが明らかとなり、放射線照射による障害のメカニズムを解き明かして頂けると思われる。今後は、SSCPによる解析を行うことにより放射線照射による突然変異を調べることも、また、放射線照射量や、照射後の時間による遺伝子発現の変化をより詳細に調べることにより、放射線照射による障害のメカニズムのより一層の解明をおこなっていきたいと考えている。

3. 発表

Motoori, S., Majima, H.J., Ebara, M., Kato, H., Hirai, F., Kakinuma, S., Yamaguchi, C., Ando, K., Ozawa, T., Nagano, T., Tsujii, H., and Saisho, H.: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line, HLE. *Cancer Res.* 61:5382-5388, 2001.

Yunfeng Zhao, Yi Xue, Terry D. Oberley, Kelley K. Kinningham, Shu-mei Lin, Hsiu-Chuan Yen., Hideyuki Majima, Judy Hines and Daret St. Clair.: Overexpression of MnSOD suppresses tumor formation by modulation of AP-1 signaling in a multistage skin carcinogenesis model. *Cancer Res.* 61: 6082-6088, 2001.

a. 鹿児島大学歯学部

b. 放医研宇宙放射線防護プロジェクト

重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析
Oxidative Damage on DNA Induced by Heavy Ions at NIRS-HIMAC
(13B-424)

伊藤敦^a、平山亮一^a、村山千恵子^b、篠原邦夫^c、古澤佳也^d
A. Ito, R. Hirayama, C. Murayama, K. Shinohara, and Y. Furusawa

Abstract

Production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) from 2'-deoxyguanosine (dG) was examined upon irradiation with γ -rays, carbon ions or silicon ions. The LETs of carbon ions were 20, 50 and 100 keV/ μ m, and that of silicon ions was 300 keV/ μ m. dG in aqueous solution was irradiated under the air-saturated or hypoxic condition. The presence of oxygen enhanced the 8OH-dG production upon γ -irradiation, indicating the participation of oxygen or oxygen derived reactive species in the reaction pathway from dG to 8OH-dG. With the increase of LET the difference in 8-OH-dG production between air-saturated and hypoxic conditions became small. In addition, the yield of 8OH-dG decreased in the high LET region, which may be explained by the low yield of OH radicals by high LET radiation. The decrease of difference in the 8-OH-dG production between both oxygen conditions in the high LET region may result from the different production of oxygen radicals in species and quantities compared with low LET radiation. Experiments using radical scavengers are under way.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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 OH, e_{aq}^- , \cdot H 収量の減少、 H_2O_2 , H_2 , $HO_2\cdot$ 収量の増大が報告されている^{1,2,3}。Chapman らは Chinese Hamster V79 細胞致死作用に対する \cdot OH 捕捉剤 DMSO の効果を調べ、LET が約 180keV/ μ m 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⁴。また、我々はヒト白血病細胞 HL-60 を用いて、DMSO の保護率の LET 依存性を調べ、300 keV/ μ m においても細胞死の約 1/2 が間接効果に帰せられることを示した⁵。これらの結果は、高 LET でも間接作用が依然として重要な寄与を果たしていることを示している。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)⁶は高 LET における酸素効果の減少の機構として、今後解決されるべき重要な課題である。本研究では重粒子線による高 LET 領域において、DNA の代表的な酸化的損傷である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OH-dG) の生成の LET 依存性、酸素及び低酸素下での収量の比較を行い、1) 高 LET での DNA 分子損傷の特徴を明らかにすること、2) 酸素下、低酸素下での収量の比較から oxygen-in-the-track model の検証を試み、高 LET での酸素効果減少の機構を明らかにすること、を目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

平成 12 年度は、HL-60 など浮遊細胞用の低酸素下照射システムを開発し、低 LET 放射線で OER が約 3 であることを確認した。また、OER の LET 依存性を求めた。OER は LET の増加とともに減少し、LET300 keV/ μ m において 1.2 となった。この曲線は、Furusawa らによる付着細胞の結果⁷とよく類似しており、開発したシステムが、低酸素下実験に実用可能であることがわかった。

3. 今年度の研究内容

1) 2'-deoxyguanosine からの 8-OH-dG の生成

8-OH-dG は 2'-deoxyguanosine (dG) の OH 付加体であるから、その生成に \cdot OH が関与することは無論であるが、 O_2 あるいは O_2^- など他の活性種が関与する機構についてははっきりしていない。本研究の最終目標は、酸素が関与する DNA 酸化損傷の検出を通して高 LET 線の酸素効果減少の機構に対する知見を得ることにあるため、まず dG 水溶液に重粒子線を照射し、8-OH-dG 生成における酸素関与の有無を検討し、 γ 線の場合との比較を試みた。

重粒子線照射は、炭素ビーム (LET: 20, 50, 100 keV/ μ m)、シリコンビーム (LET: 300keV/ μ m) を用いた。また、 γ 線は、放医研 ⁶⁰Co からのものである。低酸素状態は、今後の細胞での照射を考慮して、95% N_2 、5% CO_2 の混合気体による置換により実現した。8-OH-dG の検出、定量は HPLC

により分離後、電気化学検出器 (CB-100、エイコム) により行った。

図 1 に γ 線による 8-OH-dG 生成を酸素下及び低酸素下における測定結果を示した。Gajewski らの結果⁸⁾と一致して、酸素下での生成の増大が観察された。酸素関与の機構について、今後 SOD を用いた O_2 の関与などを検討する予定である。図 2 は、LET が $300\text{keV}/\mu\text{m}$ での結果である。酸素下と低酸素下での 8-OH-dG 生成の差が小さくなっていることが明らかである。これらをまとめて、酸素下と低酸素下での勾配の比を LET に対しプロットしたものが図 3 である。データのばらつきが見られるが、LET の増加につれて両者の差が減少することがわかる。現在、高 LET における酸素下と低酸素下での 8-OH-dG 生成に関与するラジカル種についてスカベンジャーを用いた実験を計画している。

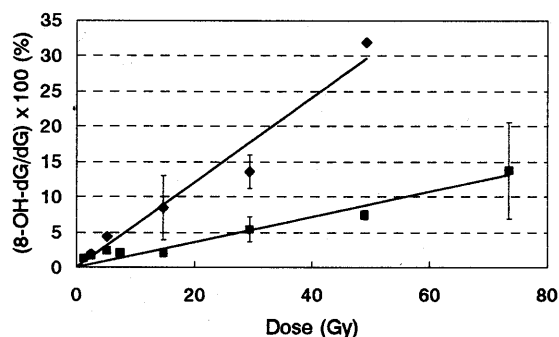


図 1. γ 線照射による 8-OH-dG の生成。

◆ : 酸素下、■ : 低酸素下

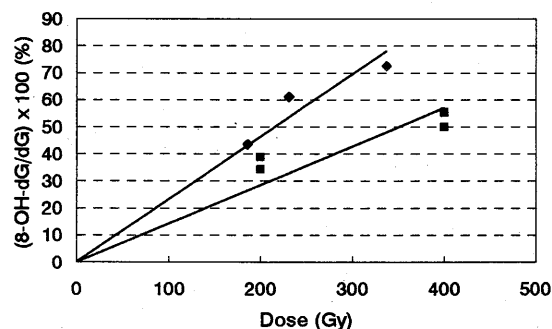


図 2. シリコンビーム ($300\text{keV}/\text{mm}$) による 8-OH-dG の生成。◆ : 酸素下、■ : 低酸素下

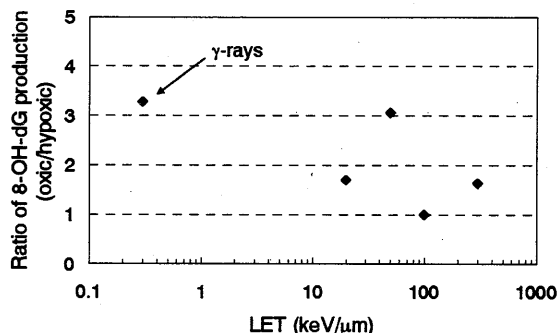


図 3. 酸素下及び低酸素下における 8-OH-dG の生成比の LET 依存性

2) 細胞における 8-OH-dG の生成

LET が $100\text{keV}/\mu\text{m}$ の炭素ビーム照射後、HL-60 細胞より 8-OH-dG を抽出し、分離・検出を行った。予備的ではあるが、酸素下と低酸素下での生成量の差は、dG 水溶液照射の場合に比べてより小さいという結果が得られた。来年度は細胞における 8-OH-dG の酸素下及び低酸素下での生成の LET 依存性を求める計画である。

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) Y. Kusano et al., *J. Radiat. Res.*, **41**, 418 (2000).
- 6) K.F. Baverstock and W.G. Burns, *Radiat. Res.*, **86**, 20 (1981).
- 7) Y. Furusawa et al., *Radiat. Res.*, **154**, 485 (2000).
- 8) E. Gajewski et al., *Biochemistry*, **29**, 7876, (1990).

^a東海大・工

^b東海大・医

^c東京大・医

^d放医研・重粒子医科学センター

ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響

Effects of heavy ion irradiation on cell cycle of cultured normal human fibroblasts

(13B-426)

江口-笠井清美、大内弘美

K. Eguchi-Kasai, H. Ohuchi

Abstract

We studied the cell cycle progression of cultured human fibroblasts after irradiation with heavy ion beams. Asynchronous human normal fibroblasts (NB1RGB) were irradiated with Si ion beam (LET \approx 250 keV/ μ m) in monolayer, and were incubated for various time with or without BrdU. The percentage of G₂/M phase cells which is monitored by flow cytometer increased with incubation time after irradiation. The maximum value increased with the irradiation dose. NB1RGB cells showed long G₁ arrest and smaller peak of G₂ population compared with V79 cells.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線照射による細胞周期進行の停止は放射線生物学領域ではよく知られた現象である。停止は DNA 修復に関係があると考えられ、近年、停止機構については分子生物学的に解明されつつある。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いた。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 に変異が見られることが多いという報告がある。これまでの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正常型の p53 を持つヒト正常細胞で調べることを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

ヒト正常繊維芽細胞由来培養細胞 (NB1RGB) に X 線、C 線、Si 線照射後の細胞動態を調べたところ、全ての放射線で線量に依存した G₂/M 期細胞割合の増加が観察された。この増加がピークに達するのは照射後約 8 から 10 時間であった。また、C 線および Si 線照射 2~5 時間後から S 期細胞割合の減少が認められたことから、G₁ 停止が起きたと考えられた。チャイニーズハムスター

(V79) 細胞では G₁ ブロックは検出されなかったもので、際だった違いである。これは NB1RGB の p53 遺伝子が正常であるのに対して、V79 細胞では突然変異があることと対応すると考えられた。

被照射細胞は照射後にいったん増殖を停止した後、対照群よりもゆっくりとはあるが増殖を再開するが、細胞は膨潤化し、対照群よりも低密度で増殖を停止した。C 線および Si イオン線照射により約 8 時間後、G₂/M 期細胞に Cyclin B1 の発現が認められた。

3. 今年度の研究内容

今年度は後期からの課題開始となり、9月から1月までに Ar、Fe、Si イオンのマシンタイムをそれぞれ1回ずつ配分された。しかしながら、Ar は HIMAC のコンピュータトラブルにより中止、Fe は学会前で実験不能時期に配分されたためにキャンセルし、実行できたのは1月29日に配分された Si のみであった。このときの照射サンプルに関しては現在解析中である。その他、昨年までに照射し、フローサイトメーターにて測定してあったデータの詳しい分析により、サイクリン B1 の発現を解析した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4.1. 材料と方法

細胞 ヒト繊維芽細胞 NB1RGB を用いた。

照射 重粒子線照射は平成12年度までに行った。放射線は HIMAC にて加速した炭素イオン線 (290 MeV/u、細胞位置での LET \approx 77 keV/ μ m)、Si イオン線 (490 MeV/u、LET \approx 245 keV/ μ m) を使用し、比較に X 線を用いた。

細胞動態解析 照射後、1 から 35 時間培養した細胞をアルコール固定した。その後、プロピジウムイオダイドで染色し、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 量を測定した。得られたデータからソフトウェア (ModFit LT, Becton Deckinson) 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、細胞をエタノール固定した後、

FITC 標識抗サイクリン B1 抗体染色を行ってフローサイトメーターにより検出し、CELLQuest (Becton Deckinson)により解析した。

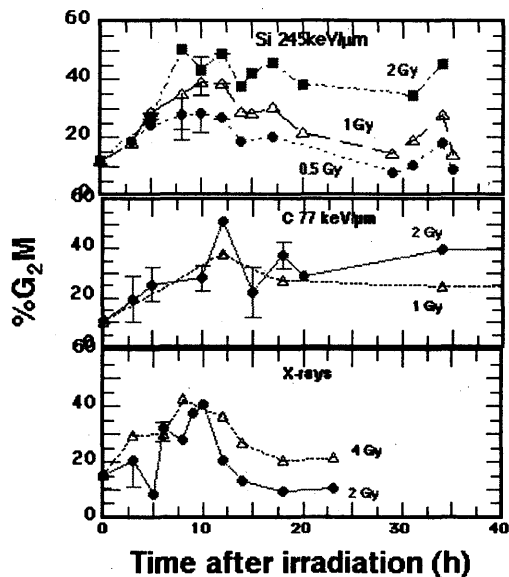


Fig. 1. Kinetics of G₂/M population after irradiation with X-rays, Carbon ion (77 keV/μm) and Si ion beam (245 keV/μm) for NB1RGB.

4.2. 結果と考察

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、炭素線、Si イオン線照射後の細胞動態を調べたところ、線量に依存した G₂/M 期細胞割合の増加、すなわち G2 停止が観察された(Fig.1)。G₂/M 期の集積は、X線照射では照射後 15 時間程度で解消するが、炭素線、Si イオン線照射では 20 時間以上続いた。この結果は照射後の細胞数の変化にも一致する。すなわち X線照射後は線量に依存した増殖停止の後、非照射群とほぼ同等の細胞増殖を始めるのに対し、炭素線および Si イオン線照射では増殖は極ゆっくりとなった(Fig.2)。Si イオン線照射後の NB1RGB 細胞は膨潤化し、低濃度でコンフルエントのような顕微鏡像を示した

サイクリン B1 の発現 NB1RGB 細胞では X線、炭素線および Si イオン線を 2 Gy 照射してから 6 時間後に、G₂/M 期細胞でのサイクリン B1 (G₂ 期から M 期への移行に働く) の発現が認められた(Fig.3)。これは G₂/M 期への細胞集積と対応すると考えられる。照射 15 から 34 時間後には、サイクリン B1 の発現は

低下した。この時期には X線では既に G₂/M 期集積が解除しているの、それを反映すると思われる。しかしながら、炭素線および Si イオン線ではいまだに細胞集積が完全には解除していない。これが、将来における解除に繋がるのか、このまま G₂ 期での細胞死を迎える集団が存在するのか、調べる必要がある。

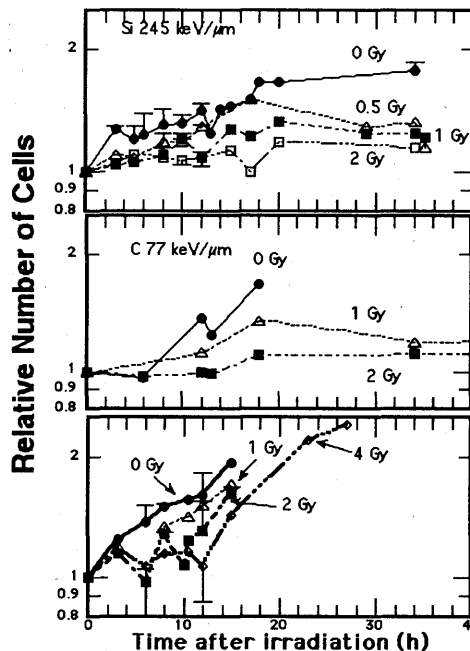


Fig.2. Cell growth after irradiation.

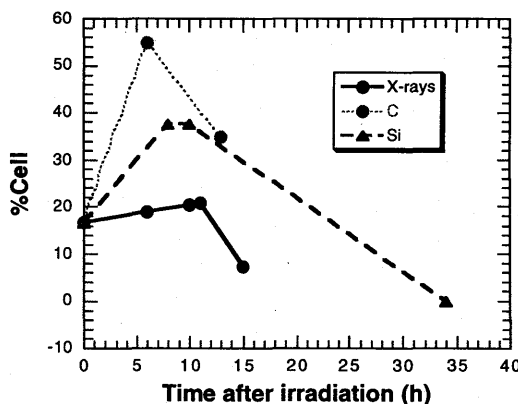


Fig. 3. Kinetics of cell population in which Cyclin B1 was induced after 2 Gy irradiation of x-rays and ion beams in NB1RGB.

放医研・放射線障害研究グループ

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^a、馬嶋秀行^b、小澤俊彦^a

K. Takeshita, H. Majima, and T. Ozawa

Abstract

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/ μ m carbon beams at 7.5 Gy. The administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) before ESR measurement inhibited the increased spin clearance, but the administration of neither mannitol, 3(2)-tert-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) nor α -tocopherol did. The administration of DMSO did not reduce the spin clearance measured with sham-irradiated mouse. DMSO and mannitol are membrane-permeable and membrane-impermeable hydroxyl radical scavengers, respectively. BHA and α -tocopherol are peroxy radical scavengers. The results suggest that the increase in the spin clearance results from the generation of hydroxyl radical.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線は難治がん治療に有効な治療法として期待されているが、その生体への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る。従って、重粒子線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) は様々な酸化的ストレスで増加する事が報告されている^{1,3}。本研究は、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ることを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

高 LET(60 keV/ μ m)の重粒子線をマウスに 7.5Gy 照射したところ、肝障害 (肝重量の減少、血清 GOT の増加、肝脂質過酸化指標) が照射 1-4 日で起こった。これに対し、ニトロキシルラジカルである carbamoyl-PROXYL をプローブとして上腹部で求めたスピנקリアランスは照射直後に増加した。また、スピנקリアランスの増加は、7.5 Gy, 15 Gy の照射で肝の脂質過酸化指標 TBARS と同様な照射線量依存性を示した。

一方、低 LET(15 keV/ μ m)の重粒子線を 7.5Gy 照射した場合には体重変化、肝

重量、血清 GOT の増加および肝脂質過酸化指標の変化はいずれも LET60 keV/ μ m を同線量照射した時の変化の半分程度であった。また、上腹部スピנקリアランスは 15 keV/ μ m では 60 keV/ μ m に比べてはるかに低かった。

3. 今年度の研究内容

3-1. 今年度の目的

上腹部で測定したスピנקリアランスの増加とラジカル惹起との関係を明らかにするために、ラジカル消去剤を投与し、重粒子線照射で増加したスピנקリアランスに及ぼす影響を調べる。

3-2. 実験方法

マウス (ddY, 雄性, 4 週齢) 32 匹に 60 keV/ μ m の重粒子線 (炭素線, 290 MeV/u, 6 cm SOBP) を 7.5 Gy 照射した。また、8 匹は照射せずコントロールとして用いた。

照射後、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 carbamoyl-PROXYL を 50 μ 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。ラジカル消去剤の投与は次の通りである。マンニトールは carbamoyl-PROXYL 溶液に溶解し carbamoyl-PROXYL と共に静脈内投与した。また、ジメチルスルフォキシド (DMSO) は生理食塩水に、3(2)-tert-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) および α -トコフェロールはオリーブ油に溶解して ESR 測定 20 分前 (DMSO) あるいは 1 時間前 (BHA, α -トコフェロール) に腹腔内投与した。投与量は 0.7 mmol マンニトール/kg、70 mmol DMSO/kg、1 mmol BHA/kg、1 mmol α -トコフェロール/kg である。

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線照射 1-2 時間後に測定した carbamoyl-PROXYL のスピנקリアランスに及ぼす抗酸化剤の影響を調べた。表 1 に示すように DMSO の投与はスピנקリアランスを下げたが、マンニトール、BHA および α -トコフェロールはいずれもスピנקリアランスに影響しなかった。DMSO のスピנקリアランス抑制効果は重粒子線照射を行わなかったマウスでは見られなかった (表 1)。

DMSO およびマンニトールは \cdot OH の消去剤として知られ、このうち DMSO は細胞膜透過性でありマンニトールは非透過性である。また、BHA および α -トコフェロールはいずれもペロキシラジカルを効果的に消去することが知られている。重粒子線照射後のスピנקリアランスの増加が DMSO で抑えられたことから、このスピנקリアランスの増加は重粒子線照射による生体内の \cdot OH の生成を見ている可能性が示唆される。

表 1 上腹部スピנקリアランス (/min) に及ぼすジメチルスルフォキシド投与の影響

	7.5 Gy	0 Gy
-	0.254 \pm 0.016 (4)	0.207 \pm 0.026 (4)
DMSO	0.215 \pm 0.013 (4)	0.212 \pm 0.017 (4)

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.

^a 放医研放射線安全研究センターレドックス制御研究グループ

^b 鹿児島大学歯学部

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^a, 三橋紀夫^a, 野島久美恵^b, 今井礼子^{a,b}, 前林勝也^b,

桜井英幸^a, 山川通隆^a, 鈴木義行^a, 新部英男^a, 中野隆史^a

M. Hasegawa, N. Mitsuhashi, K. Nojima, R. Imai, K. Maebayashi,

H. Sakurai, M. Yamakawa, Y. Suzuki, H. Niibe, and T. Nakano

Abstract

The aim of this 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. Three human tumors heterotransplanted to nude mice were irradiated with Carbon beams (290MeV/u, 70keV/ μ m or 100keV/ μ m) or 200 kV X-rays. Tumors were examined 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, or 24 hours after 1, 2, 4, or 10 Gy irradiation. TUNEL-hematoxylin or hematoxylin and eosin staining was performed to evaluate apoptosis. The incidence of apoptosis induced by carbon beams increased markedly following irradiation in the radiosensitive tumors (ependymoblastoma and 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. These results suggest that frequent induction of apoptosis by heavy-ion beams appears to be p53-dependent, but p53-independent apoptosis is also induced in some tumors.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線等の DNA 傷害性アポトーシスの多くのは p53 依存性で、特に高感受性腫瘍で高率に誘発されるアポトーシスはほとんどが p53 依存性とされているが、他の経路が関与する p53 非依存性アポトーシ

スも存在する。本研究では、p53、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を目的に研究を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

p53 野生型の ependymoblastoma を用いた一昨年度までの研究では、X線、カーボンの両者で照射後に、高率なアポトーシスの出現と p53, p21 の発現を認め、さらに一部には活性型 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。昨年度は、特に p53 野生型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線を比較した。p53 野生型の PNET では、X線、カーボンの両群でアポトーシス誘発を認め、p53 変異型の glioblastoma と比較して高率だったが、p53 野生型で非常に高感受性の ependymoblastoma よりも低率だった。その経時的変化は、X線、カーボンで類似のパターンを示したが、カーボン群の方がピークが早くなる傾向を認め、また経時的変化全体からみたアポトーシスの頻度もカーボン群の方が高かった。

3. 今年度の研究内容

昨年度までの研究を継続して、3種類の腫瘍における経時的変化、線量依存、異なる LET の比較等を行った。

【材料と方法】

腫瘍：ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍 3 種を使用。

Ependyoblastoma: p53 wild-type, radiosensitive

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), 5-10 週齢。

照射：, 1 回照射 1, 2, 4, or 10 Gy.

1. X-ray: 200 kV, 1mmCu filter, 40cm distance, 86cGy/min (Stabilipan 2, Siemens) (群馬大学)
2. Carbon beam: 290MeV/u, 70keV/ μ m または 100keV/ μ m,

6 cm-Spread-Out Bragg Peak (SOBP) (放医研)

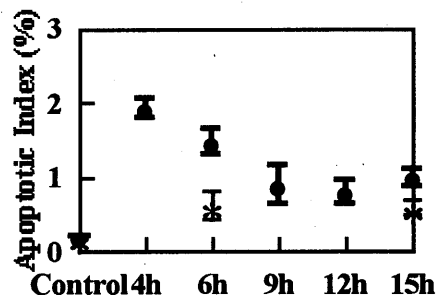
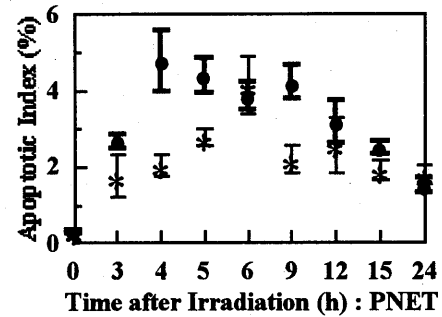
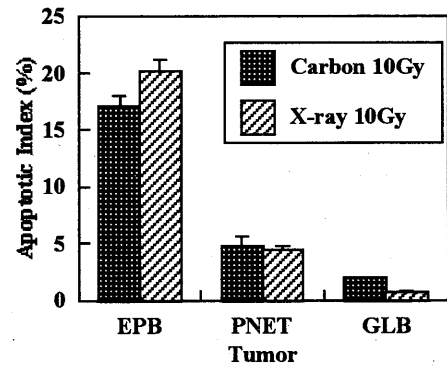
標本作製：照射後 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 24 時間に腫瘍を摘出し, ホルマリン固定, パラフィン包埋切片で, TUNEL 染, H.E.染色をおこない, 各標本で, 非壊死部の腫瘍細胞 1,000 個について, アポトーシスの頻度を算出した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

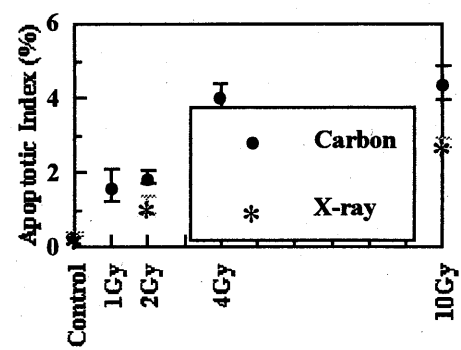
p53 野生型で高感受性の ependyoblastoma, PNET では, X線, カーボンの両群で照射後高率なアポトーシス誘発を認め, p53 変異型で放射線抵抗性の glioblastoma と比較して高率だった (Fig.1). これら 3 腫瘍における経時的变化は, X線, カーボンで類似のパターンを示したが, カーボン照射後の方が比較的早期からアポトーシスが出現し, 多少ピークも早くなる傾向を認めた. また, X線照射とピーク前後の値で比較する限りでは, 2 腫瘍でカーボン群の方が高率であったが, これらを線量別に比較すると小線量でアポトーシスの頻度が相対的に低率な時の方が, 線質の差が大きくなる傾向を認めた. なお, PNET では 4 Gy 以上でプラトーに近づいたが, それ以下では線量効果曲線が linear に近似で, この部分で評価すると RBE は一応 2 以上と推定された. ただし, p53 変異型腫瘍の方が p53 野生型腫瘍よりも RBE が多少大きい可能性も示唆された. なお, LET については, 70keV/ μ m と 100keV/ μ m では明らかな有意差を認めなかった。

^a 群馬大学医学部放射線医学教室

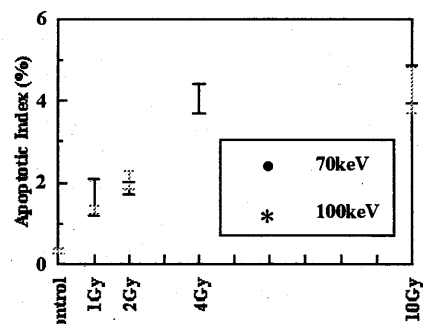
^b 放医研重粒子



Time after Irradiation (h) : Glioblastoma



Time after Irradiation (h) : PNET



Time after Irradiation (h) : PNET

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^{a)}、Xing Shuo^{a)}、井上武宏^{a)}、井上俊彦^{a)}、笠井清美^{b)}、古澤佳也^{c)}

S.Ozeki, S.Matsumura, S.Xing, Ta.Inoue, To.Inoue, K.Eguchi-Kasai and Y.Furusawa

Abstract

In our previous reports, we showed the time course of protein kinase C activation just after irradiation with γ ray and carbon ion beams. Briefly, we could detect the activated phospholipase C just after irradiation, change of phosphatidylinositol at 15sec, production of diacylglycerol at 30 sec. and activation of C kinase at 50sec. Based on these data, we are investigating the quantitative differences in actions between irradiation with γ ray and 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ところでもある細胞膜がシグナル伝達において重要な位置をしめるようになった。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なか、放射線照射が細胞内に同時多発的に多くの反応を誘導することが、放射線照射効果の特徴であるとも考えられる。プロテインキナーゼC (PKC) は細胞周期、細胞死等とも関わるシグナル伝達において重要な酵素といえる。放射線照射後早期に PKC 活性の上昇が報告されているが、放射線照射後で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なされていない。

2. 昨年度までに得られている結果

照射直後でのPKC活性の測定とその機構について、 γ 線と重粒子線照射について比較検討することで、粒子線の特徴を探ろうと試みた。反応が極めて早いことから現象の確認と実験方法の検討をしていくなかで、PLCの活性化、リン脂質の分解、DG産生、PKCの活性化が確認され、照射後

PLC活性が上昇、15秒でリン脂質の分解、30秒でDG産生、50秒でPKCが活性化するという反応経過を確認することができた。粒子線の特徴を明らかにしていくためにも、これまでの基礎実験をもとに明らかに異なると見られた成分について定量化していく必要がある。

3. 今年度の研究経過および結果

平成11年度にPLC活性の一部測定結果を報告しており、 γ 線と炭素線照射におけるPLC活性の違いを定量的に検討する計画であったが、PLC活性の測定に必要とする一部試薬の入手が難しかったことから、本課題ではセファローゼリンを利用した免疫沈降法によるリン酸化したPLCの測定を試みた。実験材料としてはこれまでと同じくHL-60 (human promyelocytic leukemia)を使用し、照射前処理として細胞を0.1%血清RPMI1640培地に一昼夜培養した後、マイクロチューブに $1 \times 10^7/50 \mu\text{l}$ に入れたものを照射試料とした。冷却下状態にて照射し、照射線量は炭素線 (290MeV/u, 75keV/ μm) および γ 線 (Cs-137) にて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0.5mlのIPバッファを加えたものを試料とした。今回用いた抗体はPY20 (ICN) およびPLC γ 1 (Santa Cruz) であり、ProteinG plus/ ProteinA Agarose (Calbiochem) で沈降させ、SDS-PAGEの後、検出はHRP結合の2次抗体 (Santa Cruz) を用いたECLである。

γ 線を10Gyを照射したときの結果の例を図1に示した。現在のところ γ 線と炭素線照射による効果を比較しうるほどの結果は得られていないが、照射後15秒にてリン酸化したPLC γ 1の検出が可能であった。

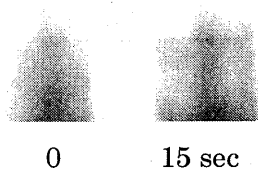


図 1

リン酸化したPLCアイソフォームの検討は放射線種の違いによるCキナーゼ活性化経路における作用差について質的、量的な差を知るためにも必要と思われる。

これまで行った一連の細胞膜応答に関する実験でCキナーゼ活性化に至る時間的経過を確認することはできているが、それぞれの反応段階において安定し、かつ定量性のあるデータを得られるまでにはいたっていない。その大きな理由として考えられるのは照射に用いるため、細胞活性を落とすための前処理ではないかと考えられる。照射前における低血清濃度でのおよそ一昼夜の培養はHL60細胞が増殖停止と細胞死への分岐点付近になっているようである。しかし、さらに実験条件を検討していくことで γ 線と粒子線照射における作用差について定量化しうるものとは考えている。

阪大・遺伝情報実験センター

- a) 阪大・医・集学放射線
- b) 放医研・障害基盤
- c) 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關与する分子制御機構

Heavy ions induced DNA damage and its defense mechanism

(11B438)

藏 忍^a, 坂本勝美^a, 吉村康秀^a, 江頭明典^a, 河野明広^b, 續輝久^a

S. Kura, K. Sakamoto, Y. Yoshimura, A. Egashira, A. Kawano, T. Tsuzuki

Abstract

Oxygen radicals can be produced by ionizing radiation as well as normal cellular metabolism and are thought to play an important role in mutagenesis and tumorigenesis. Among various classes of oxidative DNA damage, 8-oxoguanine is most important because of its mutagenicity. The *MTH1* gene encodes an enzyme that hydrolyzes 8-oxo-dGTP to monophosphate in the nucleotide pool, thereby preventing occurrence of mutations.

To test whether *MTH1* deficient animals are hypermutable to ionizing radiation, we compared radiation-induced mutagenesis of *MTH1* deficient versus wild-type transgenic mice carrying an *rpsL* transgene for mutation detection. After 4 Gy of X-irradiation, the mutation frequency in spleen showed roughly 2- and 3-fold increase compared to untreated controls in both *MTH1*^{-/-} and *MTH1*^{+/+} mice, respectively.

Mutation frequency in *MTH1*-deficient mice induced by carbon beams (290MeV/u, 50keV/ μ m) is now under investigation.

[目的]

放射線によるゲノムへの荷重は、被曝個体における発がんや子孫への遺伝的影響をもたらすと考えられている。DNA損傷としては鎖切

断や酸化的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。様々な酸化的DNA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等) を保持している。放射線による酸化的DNA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、これらの酵素群を欠損するマウスを作出し実験に用いることが必要であると考え、これまでに8-oxoGの防止・修復に關与するこれら3つの酵素群につき標的遺伝子組換えによりそれぞれの遺伝子欠損マウス系統を樹立した。

本研究では我々が樹立した遺伝子欠損マウスの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的DNA損傷の關与に焦点を絞って考察することを目的とした。

[平成12年度の研究]

塩基に生じた損傷は2回のDNA複製を経た後に突然変異として固定される。突然変異頻度測定のため6週令の野生型 C57BL/6JマウスにHIMAC炭素線 (290MeV/u, LET=50keV/ μ m)を照射し、各臓器重量を指標として損傷と回復の時間的経過を調べた。胸腺、脾臓は照射後2日目に顕著に減少し、その後次第に増大し14日目には

胸腺は非照射の2/3, 脾臓はほぼ非照射群と同じ重量にまで回復した。対照臓器である肝臓, 腎臓では非照射と照射マウスの間で重量に差はなかった。その結果から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。この結果は低LET放射線であるX線照射とほぼ同じ条件で検討するということになった。

[平成13年度の研究]

今年度は酸化的DNAの損傷防止・修復に関与する酵素群の中で, DNA基質プール中の8-oxo-dGTPを8-oxo-dGMPに加水分解することで変異原性ヌクレオチドの浄化に関与するMTH1に注目し, この蛋白質を欠損するマウスを実験に用いた。同一のマウス系統を用いて, 九州大学においてX線誘発突然変異を, 放医研のHIMACにより炭素線誘発突然変異を調べることにした。

I. X線誘発突然変異

実験: MTH1遺伝子欠損マウス (遺伝的背景: C57BL/6J) に突然変異検出用レポーター遺伝子*rpsL*を導入したマウスを準備し, SPF条件下で飼育実験を行った。6週令の野生型とMTH1遺伝子欠損マウスに, 200kVのX線4 Gy(線量率:1Gy/分)の全身照射を行い, 照射後14日目に臓器を摘出し, DNAを抽出して*rpsL*上の突然変異頻度を求めた。

結果: 非照射のマウス同士を比較すると, 今のところMTH1^{-/-}マウスは野生型マウスに比べ自然突然変異頻度が幾分高いかもしれないという値が得られている。しかし, 解析個体数が少ないことから今後の結果と合わせて考える必要がある。現時点で, X線照射により野生型マウスでは約3倍, MTH1^{-/-}マウスでは約2倍の突然変異頻度の上昇を認めている。

II. 炭素線誘発突然変異

実験: 照射スケジュールに適合した6週令の

MTH1^{+/+}マウス2匹とMTH1^{-/-}マウス1匹にHIMACの炭素線 (290MeV/u, LET 50keV/ μ m) 4Gyの全身照射を行った。照射後14日目に臓器を摘出, DNAを抽出して*rpsL*上の突然変異頻度の解析を進めている。現在のところMTH1^{-/-}マウスではX線照射の場合と顕著な差はみられていない。なお, 2回目に設定されたHIMACスケジュールとマウスコロニー(SPF)での生産計画に大幅なズレが生じたので, 年度当初に予定していた匹数の照射実験が実施できなかった。

[考察]

X線照射後の突然変異頻度の増加の割合はMTH1^{+/+}とMTH1^{-/-}であまり差がなかった。この理由としては放射線照射によりDNA基質プール中に生成される8-oxo-dGTPのDNAへの取り込みを防ぐ機構やDNA中に取りこまれた8-oxoGを修復する機構等いろいろな可能性が考えられる。今後DNA中の8-oxoGを切り出す酵素であるOGG1を欠損するマウス個体並びにMTH1とOGG1の二重欠損マウスを用いて, 放射線による酸化的DNA損傷への関与を調べたいと考えている。

-
- 九州大学大学院医学研究院・医学生物物理学講座・基礎放射線医学分野
(Dept. of Med. Biophysics & Radiat. Biol., Faculty of Medical Sciences, Graduate School, Kyushu University)
 - 放医研・研究基盤
(Department of Technical Support and Development, Natl. Inst. Radiol. Sci.)

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 Measurement of oxidative damage induced by heavy ions in human glioblastoma cell line (12B-439)

盛武敬*†、坪井康次*、安西和紀†、安藤興一†、小澤俊彦†、能勢忠男*
Takashi Moritake*†, Koji Tsuboi*, Kazunori Anzai†, Koichi Ando†, Toshihiko Ozawa† and Tadao Nose*

Abstract

【Purpose】 This study was to clarify the relationship between the radiation induced yield of hydroxyl radicals (OH^\cdot) in culture media (MEM) and values of LET using x-rays and carbon beams with defined LET. Carbon beams with different initial energies were compared in the yield of OH^\cdot . Oxidative damage to cellular DNA was evaluated by the amount of 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG) after each irradiation.

【Materials and methods】 Culture media (MEM) containing DMPO (200 mmol/L) was irradiated with 20 Gy of x-rays or carbon beams with different initial energies (135 MeV/u and 290 MeV/u) with a LET range of 20-100 keV/ μm . The yield of OH^\cdot in MEM was analyzed immediately after each irradiation by ESR spectrometer. 8OHdG level was measured by HPLC with an ECD in DNA extracted from glioblastoma cell line U87MG cells after irradiation with 100 Gy of x-rays or carbon beams.

【Results】 The yield of OH^\cdot had a logarithmic relationship to LET value. The yield of OH^\cdot in the MEM irradiated with 135 MeV/u carbon beams was greater than that irradiated with 290 MeV/u carbon beams. The level of 8OHdG after x-ray irradiation was greater than that after high LET carbon beams irradiation.

Introduction

There are two types of damage in cellular DNA caused by ionizing radiation. The one is the direct-type and the other is the indirect-type. We have reported that the hydroxyl radicals (OH^\cdot), which is the most responsible for the indirect-type damage, were generated in the cell culture media (MEM) after 290 MeV/u carbon beam irradiations, and the yield of OH^\cdot decreased logarithmically as LET values increased [1, 2, 3].

In this report, we tried to clarify the relationship between the yields of OH^\cdot and the values of LET using x-rays and carbon beams with different energies. In addition, we evaluated the oxidative damage in DNA by measuring the levels of 8OHdG in cellular DNA after x-rays or carbon beams irradiation.

Material and methods

Chemicals and Cell lines

A spin-trapping agent, 5, 5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) was obtained from LABOTEC (Tokyo, Japan). DMPO was dissolved at a final concentration of 200 mmol/L in Eagle's minimum essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal calf serum (FCS), 100 U/ml penicillin and 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin. One ml of the sample was put in the cell suspension container (inner thickness of 1.0 mm) and was saturated with air at room temperature (approximately 26 °C)

before irradiation.

A human glioblastoma cell line U87MG was cultivated under the conditions described before [4].

Carbon-ion irradiation

Mono-peak carbon beams with energies of 135 and 290 MeV/u were generated by HIMAC and were used for irradiations at National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Single dose of 20 Gy was given to two identical samples at LETs ranging from 20 to 100 keV/ μm . Dose rates were from 3.8 to 32.4 Gy/min. Also, single dose of 100 Gy was given to glioblastoma cells (U87MG) in flask with LETs of 20, 40 and 80 keV/ μm for 8OHdG measurement.

X-ray irradiation

One ml of the sample in the dish (inner diameter of 4.0 cm) was irradiated by x-rays. The x-ray generator was operated at 200 kV, 20 mA. Single dose of 20 Gy at a dose rate of 5.8 Gy/min was given to MEM. Also single dose of 100 Gy was given to glioblastoma cells (U87MG) in flask at a dose rate of 1.7 Gy/min for 8OHdG measurement.

ESR measurements

Immediately after irradiation, samples were transferred to the disposable quartz flat cells, and ESR spectra were measured exactly 10 minutes after each irradiation. For the measurement of OH^\cdot , Free Radical Monitor (JES-FR30, JEOL, Tokyo, Japan) was used at the following conditions; magnetic field: 335.5 ± 5.0 mT, power: 4.0 mW, modulation frequency: 9.40 GHz, modulation width: 0.079 mT, time constant: 0.30 sec, sweep time: 4.0 min. In order to obtain relative signal intensities, the sample signal intensities were divided by the standard signal intensity of MnO.

8OHdG analysis

After exposure to various irradiations, DNA was extracted from U87MG cells using DNA extraction kit (DNA Z1, LIFE technology) following the method of Kasai et al. [5]. After DNA extraction, the amount of 8OHdG and deoxyguanosine (dG) in the deoxynucleotide mixture were measured by HPLC with an electrochemical detector (ECD). The final 8OHdG levels of each sample were expressed as the number of 8OHdG per 10^5 dG.

Results and Discussion

The radiation induced yields of OH^\cdot which were trapped by pre-dissolved DMPO (DMPO-OH) in samples are shown in Fig-1. It is shown that the yields of DMPO-OH and the LET values are in a clearly logarithmic relationship. Signal intensities of DMPO-OH obtained after irradiations of 135 MeV/u carbon-ion at 24 keV/ μm and 290 MeV/u at 20 keV/ μm were

1.60 and 1.44, respectively. However, the difference of signal intensities between them decreased as LET increased, and there was no significant difference at LETs greater than 60 keV/ μ m. This fact may indicate that the yield of OH \cdot is not determined only by LET values.

The 8OHdG level in the cellular DNA markedly increased after x-rays irradiation of 100 Gy (Fig.2). On the other hand, there is no significant difference in levels of 8OHdG after high LET carbon beams irradiation (Fig.3). This result may indicate that 8OHdG measurement can be used for evaluation of oxidative damage on cellular DNA. Also, it was shown that the oxidation play more important role in DNA damage caused by low LET irradiation than in that caused by high LET irradiation.

In conclusion, (1) the yield of OH \cdot was in logarithmic relationship to LET value; (2) the yield of OH \cdot was also dependent on initial energy of the carbon beam; (3) the amount of oxidative DNA damage caused by x-ray irradiation is greater than that caused by carbon beams irradiation.

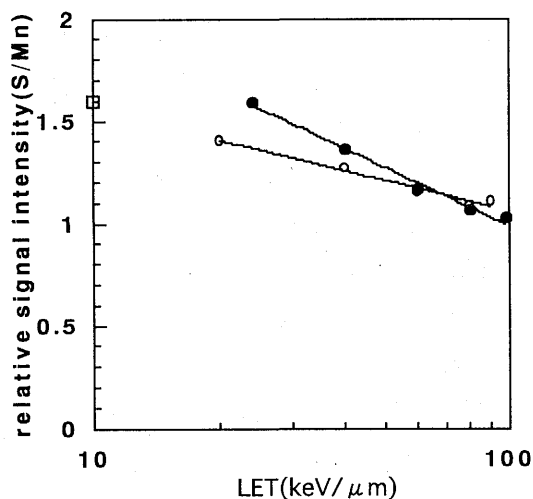


Fig.1. Signal intensities of DMPO-OH after 135 MeV/u (●), 290 MeV/u (○) carbon-ion beam and x-ray (□) irradiation. The absorbed dose was 20 Gy.

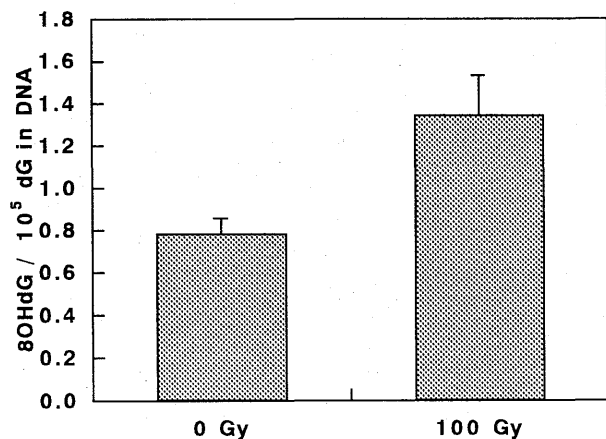


Fig.2. 8OHdG levels in DNA extracted from U87MG cells after 100 Gy of x-rays irradiation. Each data point represents mean value + SE.

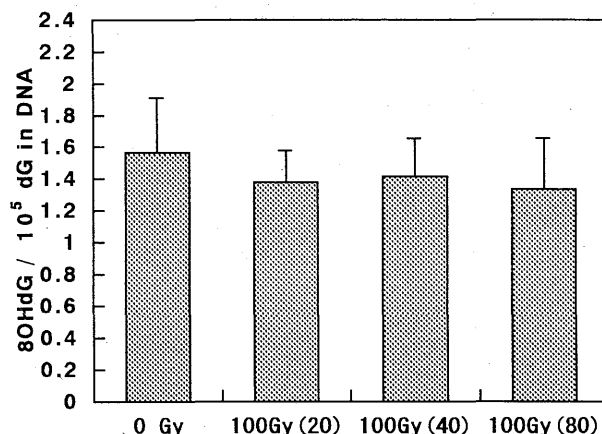


Fig.3. 8OHdG levels in DNA extracted from U87MG cells after 100 Gy of carbon beams irradiation (290 MeV/u) with LETs of 20, 40 and 80 keV/ μ m. Each data point represents the mean value + SE.

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] 盛武 敬, 坪井康次, 安西和紀, 安藤興一, 能勢忠男: 神経膠腫細胞に対する縦粒子線照射によって生じるラジカル反応の基礎的研究 平成 12 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.133-135 放射線医学総合研究所 2001
- [3] 盛武 敬, 坪井康次, 安西和紀, 小澤俊彦, 安藤興一, 能勢忠男: 高 LET 粒子線照射により水溶液中に生じる OH ラジカルの検討 磁気共鳴と医学, vol.12, pp37-40, 4月, 2001
- [4] 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
- [5] Kasai H., Crain P.F., Kuchino Y.: Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. Carcinogenesis, 7, 1849-1851, 1986

* 筑波大学臨床医学系脳神経外科
Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

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

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¹, 今井礼子², 山田 滋², 三橋紀夫¹

K. Maebayashi¹, S. Yamada², R. Imai², N. Mitsuhashi¹

Abstract: Recently, a correlation between p53 tumor suppressor genes and photon beam irradiation induced apoptosis have 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】現代の医療においても、放射線治療単独で局所制御が困難な種類の悪性腫瘍はまだまだ多く、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。近年、放射線感受性とアポトーシスとの関係について、とくに照射後のアポトーシスを介した細胞死との間に密接な関連があること

が多種の分子生物学的手法を用いることで明らかになりつつある。しかし、これらの報告の多くは、低 LET (linear energy transfer) 線である光子線を用いた検討であり、高 LET 線である重粒子線や速中性子線などを用いた報告は少なく、特に高 LET 線の感受性と細胞死に関連した因子との関係についてはいまだ明らかではない。また、重粒子線は RBE (relative biological effect) が高いという生物学的な特徴を有し、放射線抵抗性悪性腫瘍にも有効な治療法と考えられている。

昨年度は同一起源で p53 の status の異なる 2 種類の培養細胞株を用いて、p53 status と重粒子線感受性の関係を明らかにするとともに、それぞれの細胞について、光子線との関係を明らかにした。そこで、今年度は、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と重粒子線照射との関係について検索し、次年度に予定しているアポトーシス・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変化が現れるのか検討し、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。

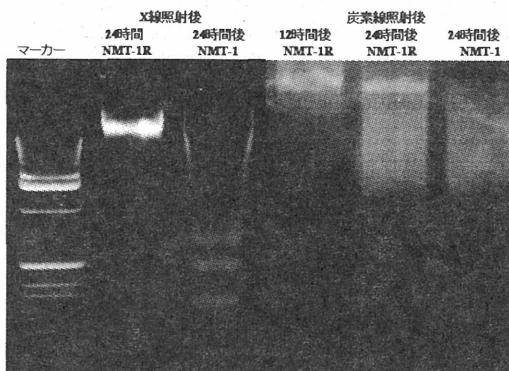
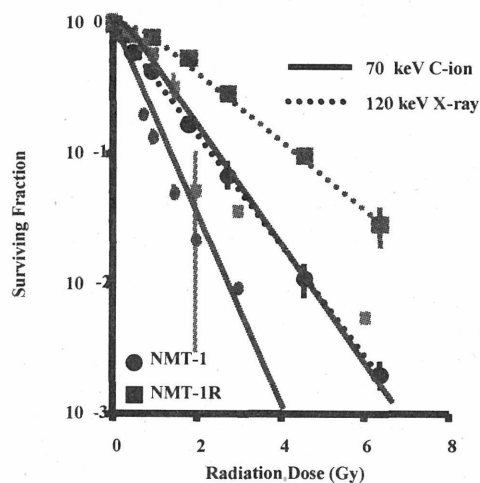
【今年度の研究経過および成果】

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嚢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後 12 時間と 24 時間に全 DNA を抽出し、アガロースゲル電気泳動で検討した。

結果は、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である NMT-1 と抵抗性である NMT-1R の間に約 1.7 倍の違いが認められた。この違いは、光子線による違いと比率としては同程度であった。また、これらの培養細胞株における照射 12 時間後・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が、抵抗性株である NMT-1R では炭素線照射 24 時間後の

みにあまり明瞭ではないがラダー形成を認めた（光子線照射や炭素線照射 12 時間後では見られなかった）。まとめると、炭素線照射でも wild type p53 有する細胞株で感受性が高く、また、光子線ではアポトーシスを認めることがなかった NMT-1R の炭素線による抗腫瘍効果の増強は、炭素線による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。



1. 東京女子医大 放射線医学教室
2. 放医研 重粒子医セ 病院

グリオーマ細胞株における重粒子線照射時の Death Receptor を介した細胞死
(12B443)

Involvement of death receptors in the cytotoxicity of heavy charged particle radiation in human glioma cell lines

岩立康男¹、溝江純悦¹、堺田司¹、日和佐隆樹³、瀧口正樹³、山浦晶¹、辻井博彦²
Yasuo Iwadate¹, Jun-Etsu Mizoe², Tsukasa Sakaida¹, Takaki Hiwasa³, Masaki Takiguchi³, Akira Yamaura¹, Hirohiko Tsujii²

千葉大学大学院医学研究院神経統御学¹、放射線医学総合研究所重粒子治療センター²、千葉大学大学院医学研究院遺伝子生化学³

Department of Neurological Surgery¹ and Genetic Biochemistry³, Graduate School of Medicine, Chiba University¹; Division of Diagnosis and Treatment, Heavy Charged Particle Center, National Institute of Radiological Science²

Abstract

To verify the involvement of death receptor/ligand system of the tumor necrotizing factor (TNF) family 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. 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/Fas-L system in human glioma cells.

1) 研究の目的

グリオーマは通常の放射線治療や抗癌剤に対する感受性が低く、その最悪性形であるグリオブラストーマの5年生存率は5%前後と極めて予後不良である。近年、腫瘍細胞に内在する遺伝子変異は同一の組織診断の腫瘍でも均一でなく、種々の治療に対する反応性も個々の症例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、個々の腫瘍の個性に応じた最適な治療を行うことが重要である。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。この事実は、p53変異を伴う悪性グリオーマに対して、重粒子線治療は有力な選択肢の一つとなりうることを示している。

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可能性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。我々は、昨年度までの研究から、重粒子線が有効であったグリオーマ細胞株において、Fas の発現が線量と共に増加し、その殺細胞効果に TNF ファミリーの

death receptor が関与していることを示した。今回の研究では、グリオーマ細胞株における細胞死と TNF ファミリーの death receptor との関係、重粒子線治療と光子線治療において比較検討した。

2) 研究成果

Western Blot analysis

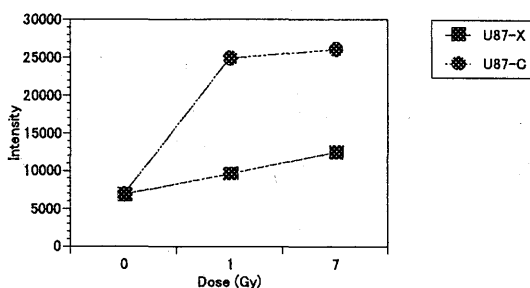
炭素線照射 12 時間後に細胞全分画のタンパクを抽出し SDS-PAGE にかけて後、各種抗体を用いて、p53 および Fas, DR5 の発現を検討した。各バンドはイメージアナライザーを用いて定量化した。P53 は U-87 と U-138 ではそれぞれ、6.3 倍と 2.1 倍の発現増強が認められたが、U-251 と U-373 では治療後も変化を認めなかった。

Fas はいずれの細胞株においても baseline において発現を認めたが、p53 遺伝子野生型の U87 と U138 において変異型の U251、U373 よりも強く発現していた。X 線照射後は経度の発現増強が認められたが、線量が増えなくても Fas 発現量に大きな変化は見られなかった。炭素線照射後の Fas 誘導は p53 遺伝子の status と無関係に見られ、U87 と U373 細胞では著明な Fas の発現増強を認めた (Fig.1)。U-373 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。すなわち、p53 野生型細胞においては Fas が容易に誘導されるが、これが細胞死に直接反映されないようなメカニズムが働いていると考えられる。一方、p53 変異型細胞においては、Fas は容易に誘導されないが、ひとたび強発現されれば直接 apoptosis 誘導に結びつく可能性が高くなる。重粒子線治療は p53 遺伝子変異型で X 線治療抵抗性の細胞のうち特定の細胞にお

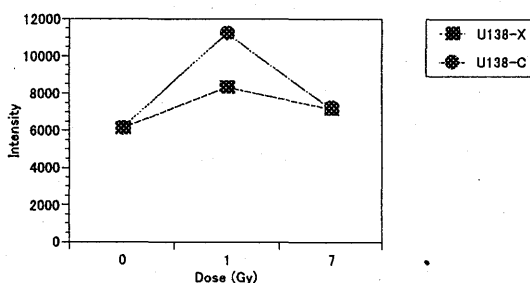
いて効率的に Fas を誘導し、有効な治療法となりうる可能性がある。

Fig.1 Increase in the Fas expression after carbon irradiation or x ray irradiation

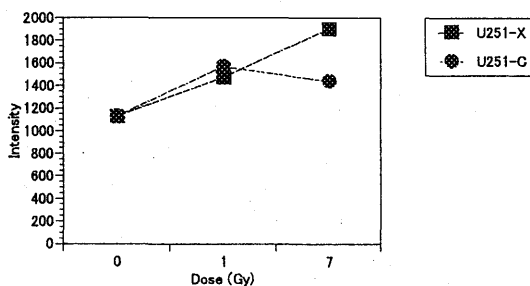
U-87MG



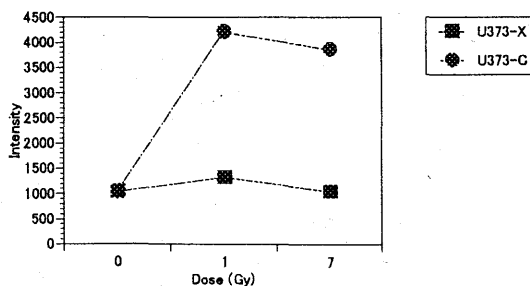
U-138MG



U-251MG



U-373MG



Global Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts (12B444)

Liang-Hao Ding, Kiyomi Eguchi-Kasai, David J. Chen

Abstract

We have carried out the experiment to study the alteration of global gene expression level after irradiation of cells with X-rays and several types of heavy ion beams at HIMAC. Another scheduled irradiation will be conducted in April at Brook Heaven National Lab AGS Facility. We aim to compare cell response to radiations from a variety of types of particles with different energy and LETs. The interim data show that there is a tremendous change of gene expression in response to radiation.

1. Purpose

Global gene expression analysis of irradiated cell lines is aiming to provide a knowledge base at molecular biological level for studying the mechanism of DNA repair, cell cycle arrest and apoptosis.

2. Interim report of research progress and results

2.1. Materials and methods

Cell line: Human skin fibroblast cell line, HSF 42, was used in this study. The cells were cultured in T25 flasks. The cells were subject to irradiation when they reached a confluent monolayer.

Irradiation: The beams and doses used were listed in Table 1. After irradiation, cells were incubated at 37°C for 4 hours, followed by isolation of total RNA. Radiation using Fe was scheduled in April at Brook Heaven National Laboratory, AGS facility.

cDNA microarray analysis: Refined 8000 human named genes cDNA microarray was printed on poly-L-lysine coated glass slides. Total RNA of 0 doses was labeled with Cy3-dUTP, irradiated cell RNA was labeled with Cy5-dUTP. The labeled cDNA was hybridized with the cDNA microarray slides at 65°C for 14 hours. Three repetitive hybridizations were conducted for each RNA sample. After washing, the signals were scanned with a Genepix4000A scanner and were analyzed using Genepix pro 3.0 and GeneSpring.

2.2. Up to date, three hybridizations for each dose of X-rays irradiation (1 Gy, 2 Gy and 4 Gy) were conducted. The variations of gene expression were shown in Fig.1. In 1gy, 0.9% of genes have a higher expression than non-irradiated cells, 5.1% have a lower expression. In

4gy, 2.2% of genes were up and 5.6% of genes were down-regulated after radiation.

Future plans will be collecting samples using HIMAC particles with different energy and LET levels, comparing the subsequently differential cell response.

Beams	Doses (Gy)
X-ray	0
X-ray	1
X-ray	2
X-ray	4
135 MeV/u Carbon, 55 keV/ μ m	0
135 MeV/u Carbon, 55 keV/ μ m	0.1
135 MeV/u Carbon, 55 keV/ μ m	1
490 MeV/u Silicon, 55 keV/ μ m	0
490 MeV/u Silicon, 55 keV/ μ m	0.1
490 MeV/u Silicon, 55 keV/ μ m	1
400 MeV/u Neon, 55 keV/ μ m	0
400 MeV/u Neon, 55 keV/ μ m	0.1
400 MeV/u Neon, 55 keV/ μ m	1
1000 MeV/u Fe, 148 keV/ μ m	0
1000 MeV/u Fe, 148 keV/ μ m	0.1
1000 MeV/u Fe, 148 keV/ μ m	1

Table 1. Ion beams and doses applied to HSF 42 cell radiation

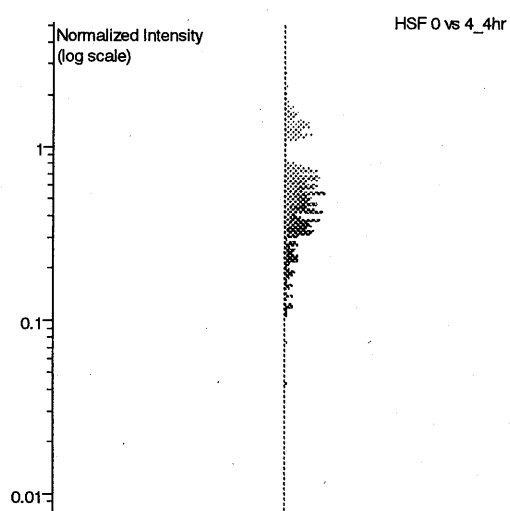
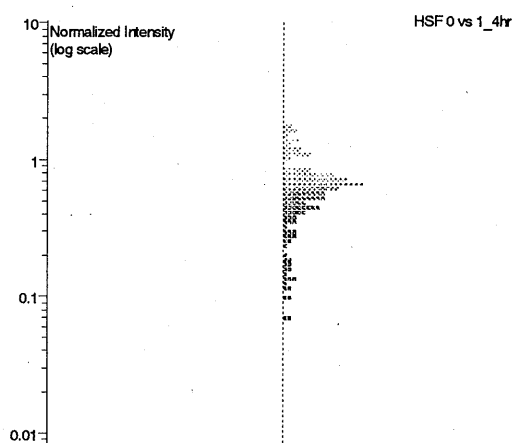


Fig.1, Gene Distribution with statistically significant ($p < 0.05$) differences of irradiated cells versus non-irradiated cells. Y-axis stands for expression ratio of irradiated cells versus non-irradiated cells after 1 Gray and 4 Gray X-ray irradiations.

突然変異誘発およびクロマチン損傷に対する重粒子線の LET・核種依存性

LET and Ion-Species Dependence for Mutation and Chromatin Damage

in Normal Human Fibroblasts

(13B-446)

鶴岡千鶴^a、鈴木雅雄^a、MParkash Hande^b、藤高和信^a

C. Tsuruoka^a、M.Suzuki^a、MParkash Hande^b、K.Fujitaka^a

We have investigated the induction of mutation and chromatin damage in normal human fibroblasts irradiated with different types of heavy-ion beams, such as carbon, neon, silicon, argon and iron ions. Mutation induction in *hprt* locus was detected to measure 6-thioguanine resistant clones. The RBE-LET curves for cell killing effect showed a broad peak in the LET range of 100-150keV/ μ m by carbon-ion beams. On the other hand it showed a broad peak from 150 to 250keV/ μ m by silicon-ion beams. There is evidence that the RBE-LET relationship for cell killing is not the same with different ion species.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙放射線の生物影響を明らかにするためには、異なった核種の様々なエネルギー・スペクトラムを持った粒子線に対して、その生物効果を調べ上げていくことが不可欠である。高 LET 放射線の効果に関しては、哺乳動物の培養細胞や酵母菌の致死効果あるいは培養細胞の DNA 鎖切断における生物学的効果 (RBE) の LET 依存性が、同様の LET 値のイオンビームであっても照射される核種が異なると生物効果も異なってくるということが報告されている。これらの現象を引き起こす物理学的な要因は、重粒子線が物質中 (細胞中) を通過する際に起こ

るエネルギー付与の微細構造が加速粒子種により若干異なっていること、入射してくる重粒子線が物質と相互作用した結果生じるフラグメント粒子が混在していること、入射する重粒子線のエネルギーに依存して二次電子が発生していること等が考えられ、上記の実験データは、エネルギー・加速核種の違いによって生じるこれらの物理学的特性のわずかな違いが、生物学的効果として大きく反映されてくる可能性を明確に示したものであり、重粒子線の生物効果誘発のメカニズム解明に重要なポイントとなるものである。

本研究課題は、重粒子のエネルギー付与に関するトラック構造の違いが生物効果に及ぼす影響を明確にするため、(1) ヒト培養細胞の突然変異誘発・クロマチン損傷誘発に関する重粒子線の LET 及び加速核種依存性をそれぞれ独立に調べ、(2) クロマチン損傷の修復過程と生成される遺伝的に安定に保持される損傷の有無を明らかにし、(3) 細胞の突然変異誘発の初期過程をクロマチン損傷とその修復性から明らかにする。今年度は主に (1) について実験を行った。

2. 今年度の研究内容

細胞は、理化学研究所細胞銀行より供給

れたヒト胎児皮膚由来正常細胞を用いた。炭素イオン、ネオンイオン、シリコンイオン、アルゴンイオン、鉄イオンを細胞に照射し、細胞致死と突然変異誘発を観察した。1種類の加速核種に対して6~7点のLET値について照射実験を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

本年度は、主に細胞致死効果と突然変異誘発効果のLET・加速核種依存性について調べた。本年度の実験回数では完全な形のデータにすることは出来ないが、図1にそれぞれの加速核種の細胞致死効果の線量効果関係を示す。さらに、図2にX線に対して計算したRBEのLET依存性を示す。炭素イオンでは、100~150keV/μmで極大値を取るのに対し、比較的原子番号の大きなシリコンイオンでは、ピークが150~250keV/μmに位置するようなブロードな形を示した。ネオンイオン、アルゴンイオン、鉄イオンに関しては、実験回数が少なかったこと、正確なLET値が现阶段でわからないことなどからはっきりとは示せないが、これらの効果は加速核種が異なるとその生物効果のLET依存性が必ずしも同様とならないことを明確に示すものである。突然変異誘発は、実験データ処理中の為、来年度の成果報告で報告する予定である。

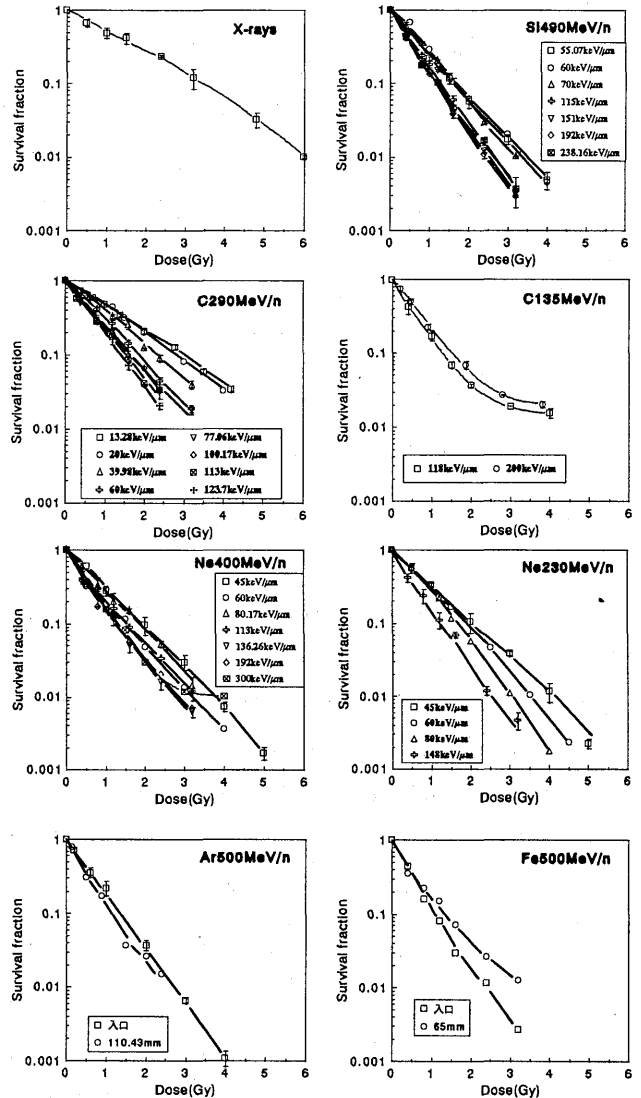


図1：細胞致死効果の線量効果関係

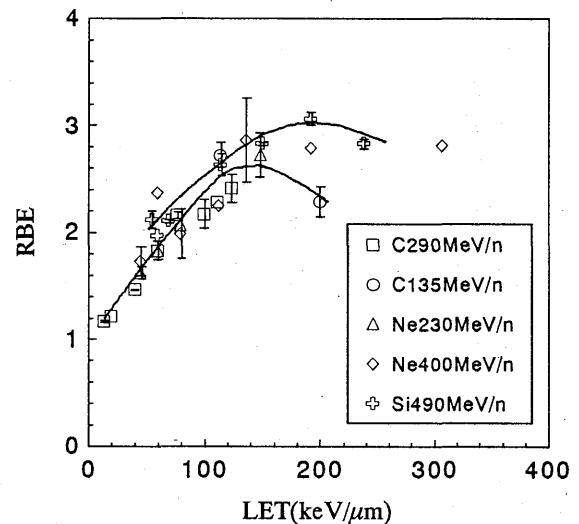


図2：RBEのLET依存性

a. 宇宙防護 P J

b. Columbia University

重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果

Effect of Exogenous and Endogenous Protoporphyrin on Tumor Therapy Using Heavy Ions (13B-447)

大倉一郎^a、馬嶋秀行^b、西坂剛^c、蒲池利章^a、脇田政嘉^c、小倉俊一郎^a、
村上健^d

I. Okura, H. Majima, T. Nishisaka, T. Kamachi, M. Wakita, S. Ogura and
T. Murakami

Abstract

Heavy ion beam is promising tumor therapy, that is known to generate reactive oxygen species. In other hand, photodynamic therapy is used for tumor therapy using photosensitizer. Photosensitizer is known to generate reactive oxygen species in excited state. In this study, effect of photosensitizer on tumor therapy using heavy ions was investigated *in vitro*. Tumor cells were preincubated with photosensitizer, and then irradiated with heavy ion beams (290 MeV / u carbon beams), resulting preincubation with photosensitizer is more effective than without preincubation by irradiation with heavy ion beams.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線はガン治療に有効な治療法として期待されている。この重粒子線による傷害のメカニズムの一つとして、 $\cdot\text{OH}$ などの酸素ラジカルの生成が知られている。生体内にはこの酸素ラジカルを消去するための機構が存在するため、生体内における酸素ラジカルの寿命は短いことが予想される。そこでこの重粒子線を照射することにより生成するラジカルの寿命を長くすることができればより効率の良いガンの治療が可能であると考えられる。

現在、ガンの治療法の一つとして光線力学治療がある。光線力学治療とは光増感剤をガ

ン患者に投与し、光増感剤が取り込まれた腫瘍組織にレーザー光照射を行うことにより、腫瘍を壊死させる方法である。この治療法のメカニズムもまた重粒子線による治療と同様に、活性酸素種の生成が知られている。このように光線力学治療用光増感剤を重粒子線を用いたガンの治療に応用すれば、生成したラジカルの長寿命化が期待でき、効率の良いガンの治療を行うことができると考えられる。

2. 今年度の研究内容

[実験方法]

腫瘍細胞としてHeLa細胞を用い、照射容器に 10^3 cellsとなるように継代した。光増感剤を添加し、2時間接触させた後、細胞を洗浄し重粒子線照射を行った。重粒子線として、290 MeV / uの炭素線をLET 70 keV / μm で照射した。照射10日後に形成されたコロニーの数を計測することにより細胞生存率を算出した。

用いた光増感剤として、内因性プロトポルフィリンを蓄積するために、アミノレブリン酸 (Aminolevulinic acid, ALA) を 1×10^{-3} Mとなるように添加した系を用いた。さらに光線力学治療における代表的な光増感剤であるヘマトポルフィリン誘導体 (Hematoporphyrin derivative, HpD) を0.05 mg / ml、および亜鉛テトラスルホフタロシアニ

ン (Zinc tetra-sulfophthalocyanine, ZnTSPc)、クロリン誘導体である ATX-S10 を 1×10^{-4} M となるように添加した系も同時に比較した。

[実験結果]

Figure 1 に ALA を接触した細胞および接触していない細胞に対し、重粒子線照射を行った結果を示す。図のようにALAを接触させた場合、良好な殺細胞効果を示すことが分かった。

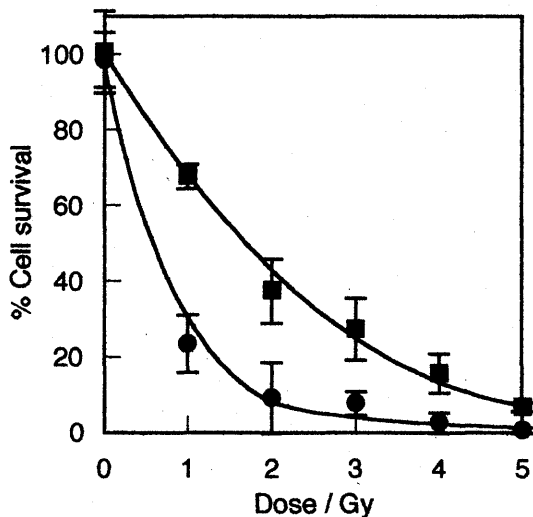


Fig. 1 炭素ビームによる殺細胞効果

次に、各光増感剤を加えた後に1 Gy 照射した際の細胞生存率を Fig. 2 に示す。細胞に光増感剤を加えず、重粒子線照射を行っていない細胞の生存率を100%とした。図のようにいずれの光増感剤も照射前に接触することによって殺細胞効果が向上することが分かった。

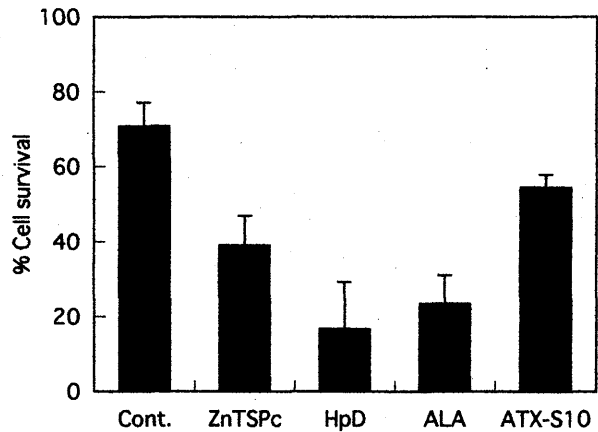


Fig. 2 1 Gy 照射における殺細胞効果

3. 解析結果のまとめ

本研究では、光線力学治療用光増感剤を細胞に添加し、重粒子線照射を行った。その結果、重粒子線照射単独より高い殺細胞効果を得ることができた。これは重粒子線照射によって生じるラジカルの長寿命化が原因であると考えられる。

- a 東京工業大学大学院・生命理工学研究科
- b 鹿児島大学・歯学部
- c 北陸先端科学技術大学院大学・材料科学科
- d 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター

重粒子線照射による細胞死の機序について

The studies of cell death pathway induced by carbon ion beam irradiation
(13B448)

今井礼子^a, 前林勝也^b, 三橋紀夫^b

R. Imai, K. Maebayashi, N. Mitushash

Abstract

Compared to photon beam therapy carbon ion beam therapy was effective to radioresistant tumor. Tumor responses to radiation therapy are closely related to apoptosis. There are many reports about correlation apoptosis and p53 status. Several kinds of malignant tumor have no function of p53. Some of them are relatively radiosensitive. It is important to study p53 independent apoptosis. NMTI-R is relatively radioresistant tumor. NMTI (wild type p53) and U937 (mutant type p53) are radiosensitive tumor. The effect of carbon beam irradiation to U937 was extremely high. The incidence of apoptosis of NMTI was observed by small dose. NMTI-R showed apoptosis by large dose irradiation. Stress activated protein was not shown 3h after irradiation by small doses.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、放射線感受性と p53 status およびアポトーシスについて多くの報告がみられている。野生型 p53 は

変異型に比べ放射線感受性が高いという報告も多い。しかし臨床において放射線治療の対象となる悪性腫瘍には変異型 p53 を有するものも多い。しかし、その中には放射線感受性の高い腫瘍も存在する。最近ではアポトーシスへ至る経路の一つに p53 に依存しない細胞内シグナル伝達を介する経路があることが明らかになってきた。

高 LET であり生物学的効果が高い重粒子線照射と p53 とアポトーシスとの関係はいまだ明らかではない。そこで今回の研究の目的は p53 status とアポトーシス、とりわけ細胞内シグナル伝達を介する p53 非依存性アポトーシスについて検討することとした。

2. 今年度の研究内容

3. 今年度の研究成果と解析

ヒト白血病細胞 U937 は p53 の機能を有しないにも関わらず放射線感受性が高い。临床上用いられる光子線 2 G 程度でアポトーシスを照射後 6 時間から発現する。p53 の機能が無いためこのアポトーシスの系は p53 非依存性であることから、p53 非

依存性アポトーシスの系の可能性があるストレス関連蛋白, JNK の活性が照射後3時間から認められた。しかしU937においては重粒子線照射において非常に強い殺細胞効果を示した。少ない量線量からほとんどの細胞が死滅し実験方法として光子線で行ったのと同様の寒天培地を用いるコロニー形成法では生存曲線を得られるまでにいたらなかった。重粒子線照射による殺細胞効果が高すぎることで、白血病は重粒子線治療の現在の適応になっていないことから、この細胞による実験は今後検討を要すると思われる。代わりにp53 status が判明しており光子線において放射線感受性が判明しているNMT I、NMT I-R NMT Iについて検討した。NMTIは線量依存性にアポトーシスをおこし、照射後24時間では少線量でアポトーシスがみとめられた。それに大してNMT I-Rでは線量が小線量では照射後6時間ではラダー形成はみとめず7 Gyでわずかに見とめられた。

1, 3, 5 Gy照射後3時間後NMT I-Rではp53非依存性のアポトーシスに関わる系であるストレス蛋白しらべたところJNKの発現ははっきりしなかった。しかし光子線照射にくらべ炭素線照射では殺細胞効果は高く何らかの機序が働いていると考えている。しかしいずれも再現性についての反復実験にまでいたっておらず慎重にデータを重ねる必要があると思われる

a, 放射線医学総合研究所
National Institute of Radiological Sciences

b, 東京女子医大放射線科
Department of Radiology Tokyo
Women's Medical University

重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み
Does DNA damage produced by heavy ion localize in nucleus?

(13B-449)

江口-笠井清美、大内弘美、南久松真子

K. Eguchi-Kasai, H. Ohuchi and M. Minamihisamatsu

Abstract

We planned to study the localization of proteins related to the DNA repair in cultured human fibroblasts after irradiation with heavy ion beams. Asynchronous human normal fibroblasts (NB1RGB) were irradiated with X-rays, Si ion beam (LET \approx 250 keV/ μ m) and Xe ion beam (1000 keV/ μ m) in confluent monolayer. Expression of p21 was observed in X-ray irradiated cells at 2.5 and 5 h after irradiation monitored by flow cytometer. Hole nucleus was stained by anti p21 antibody under fluorescent microscopic observation at 5 h after irradiation of X-rays, Si ions and Xe ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線などの高 LET 放射線により生じた DNA 損傷が、低 LET 放射線と比較して局所に限定し、かつ複雑な形状を持つと言われているが、まだ確たる証拠は無い。最近 DNA に結合してクロマチンを形成するヒストンタンパクの 1 種である H2AX が低 LET 放射線照射後にリン酸化されて核にフォーカスを作り、これが DNA 損傷修復に関係するのではないかと報告された。われわれは、このフォ

ーカスが重粒子線による DNA 損傷局在の指標になるのではないかと考えた。そこで、主としてヒト正常繊維芽細胞を用いて、H2AX、p21 などの DNA 修復に関与すると考えられるタンパクの重粒子線照射後の動態を、蛍光顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡などを用いて形態学的観察を行う。

2. 今年度の研究内容

重粒子線によるエネルギー付与の局在性を観察するためには、エネルギー分布がシャープな粒子を使う必要がある。したがって中エネ照射室を主体として用いた照射を行いたいと申請したが、実際には中エネは使用できなかった。やむを得ず、X 線および生物照射室での高エネルギー粒子線による予備実験を行った。また、共焦点レーザー顕微鏡が故障により使用不能であったため、フローサイトメーターによる p21 タンパク発現確認および、通常の蛍光顕微鏡による観察を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

3.1. 材料と方法

細胞 ヒト繊維芽細胞 NB1RGB を 10%FBS 添加 α -MEM で培養して用いた。照射 1 週間前にトリプシンで単離し、10分の1に薄めてヌンク

培養ボトルに播いた。

照射 コンフルエントになった細胞に、HIMAC にて加速した炭素イオン線 (135 MeV/u、細胞位置での LET \approx 100 keV/ μ m)、Si イオン線 (LET \approx 245 keV/ μ m)、Ar イオン線 (LET \approx 180 keV/ μ m)、Xe イオン線 (LET \approx 1000 keV/ μ m) を室温で照射した。比較にX線を用いた。

細胞周期調節関連タンパク質の検出 p21 は細胞をエタノール固定後、FITC 標識抗 p21 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。得られたデータからソフトウェア (CELLQuest、Becton Deckinson) を用いて p21 陽性細胞を算出した。

蛍光顕微鏡観察 照射後の細胞を 1 から 5 時間培養した後、Triton-X-100 を含む 4% パラフォルムアルデヒドにて固定した。マウス抗ヒト WAF-1 (p21) 抗体で処理した後、FITC 標識 2 次抗体で染色し、プロピジウムイオダイドを含む antifade で封入し、蛍光顕微鏡 (Olympus Provis, オリンパス社) を用いて観察した。

3.2. 結果と考察

図 1 に X 線照射後のヒト繊維芽細胞 NB1RGB における p21 発現を示す。殆どの細胞は G1 期におり、全細胞の 30% の細胞が p21 を発現していた。照射後 30 分までは p21 の発現は見られず、2 時間半後および 5 時間後に発現細胞の増加を確認した。

蛍光顕微鏡による観察では、X 線 2Gy、Si イオン線 10Gy、Xe イオン線

(10^6 particle/cm 2) では、殆どの細胞に、核全体にぼんやりとした FITC 発光 (p21 タンパク) が見られ、はっきりとした局在は見られなかった。2 月最終週に共焦点レーザー顕微鏡が修理されたので、これによる観察を行う予定である。

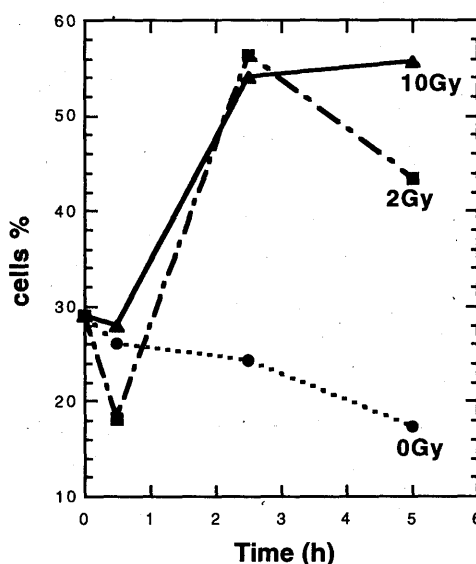


Fig. 1. Kinetics of per cent cells in which p21 protein was expressed after X-ray irradiation in NB1RGB cells.

放医研・放射線障害研究グループ

研究課題名：重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成
Title: Gene-Expression Profiling after Exposure to C-ion Beams

研究課題整理番号：13B450

伴 貞幸^a、相良雅史^a、道川祐市^a、三枝公美子^a、今井高志^a、野島久美恵^b
S. Ban^a, M. Sagara^a, Y. Michikawa^a, K. Saegusa^a, T. Imai^a and K. Nojima^b

- a) フロンティア研究センター、放医研；Frontier Research Center, NIRS
b) 宇宙放射線防護プロジェクト；Space Radiation Protection Project, NIRS

Abstract: The radiosensitivity of 50 human cancer cell lines was evaluated by clonogenic assays after exposure to X rays. There was a wide variation in radiosensitivity to X rays. Using cell lines with large or small D_{10} and/or D_q values, we have been planning to compare the gene-expression alteration after exposure to X rays or carbon-ion beams. To compare the relative biological effectiveness, the cultured normal human skin fibroblast cells were exposed to various doses of X rays or carbon-ion beams. The D_{10} , D_0 and D_q values were 3.85 Gy, 0.89 Gy, and 1.78 Gy for X rays, and 1.78 Gy, 0.84 Gy and 0 Gy for carbon-ion beams, respectively. These data demonstrated that the repair on sub-lethal damages was not occurred in cells exposed to carbon-ion beams. In next year, the gene-expression profiling will be compared between radio-resistant and radio sensitive cells after exposure to low- or high-LET radiations.

1. 研究の目的とバックグラウンド

(目的):放射線感受性の異なるヒト癌由来培養細胞に重粒子線（炭素イオンビーム）を照射し、その後の遺伝子発現の変

動をマイクロアレイ法を用いて調べ、重粒子線に特異的に反応する遺伝子群を検索する。

(バックグラウンド):重粒子線に特異的に反応する遺伝子群を検索する試みは、申請者グループが調べた限りにおいては世界的にまだなされていない状況にある。重粒子線に反応する遺伝子群は、被照射細胞によって異なることが考えられる。即ち、腫瘍細胞とその近くの正常細胞間、あるいは異なる腫瘍の細胞間、あるいは重粒子線照射治療での効果に差のある腫瘍細胞間の遺伝子発現プロファイルが大きく異なると思われる。重粒子線高感受性または抵抗性に関わる遺伝子群を同定できたならば、照射線量、照射間隔、照射回数等を組み合わせることにより遺伝子発現をコントロールすることが可能になり、重粒子線がん治療の効果に大きな改善が期待される。

2. 昨年度までに得られている結果

今年度が初めての共同利用研究であるので、昨年度までに得られている結果はない。なお、申請者が調べた限りにおいては、類似の研究はなされていないようである。

3. 今年度の研究内容

今年度は、(a)重粒子線照射実験に使う細胞の選択と、(b)X線に対する重粒子線の生物学的効果比(RBE)を調べることの2点に重点をおいた。

(a)重粒子線照射実験に使う細胞の選択:

協同研究機関あるいは公的細胞銀行から50種類におよぶヒト癌組織由来培養細胞を得た。これらの細胞株に種々の線量のX線照射を行ない、各々の細胞株のX線感受性を調べた。多標的説にもとづく近似式から各細胞株の線量-生存率曲線を描き、線量-生存率曲線の指標である D_{10} 、 D_0 、 D_q 値を求めた。これらのデータから、各指標(D_{10} 、 D_0 、 D_q)において小さい値または大きい値を持つ細胞株の数種類を選び出し、次年度の重粒子線照射実験に使うことにする。したがって、今年度においてはヒト由来癌細胞に重粒子線照射実験は行なわなかった。

(b)X線に対する重粒子線の生物学的効果比の検討:

重粒子線照射実験において、照射線量を決めることは最も重要である。照射線量を決定するために、正常ヒト皮膚由来線維芽細胞に種々の線量のX線または重粒子線を照射し、得られた線量-生存率曲線から生存率指標を求め、重粒子線のRBEを比較した。照射対象物は75-cm²のプラスチックフラスコに接着増殖している1種類の正常ヒト皮膚組織由来線維芽細胞であ

る。使用した照射ビームは炭素290MeV/uである。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(a)今年度は重粒子線照射実験研究の初年度にあたり、重粒子線照射実験を行なう上での実際の作業の流れを把握することに努めた。正常ヒト皮膚由来培養細胞に、種々の線量のX線または炭素イオン線を照射した。 D_{10} 、 D_0 、 D_q 値はX線照射の場合で、3.85 Gy、0.89 Gy、1.78 Gyで、炭素イオン線の場合で、1.78 Gy、0.84 Gy、-0.17 Gyであった。すなわち、炭素線イオンビーム照射された細胞の線量-生存率曲線には肩のない直線性が観られた。ところが、両放射線照射後の D_0 はほぼおなじであることから、両放射線間の D_{10} 値の違いは、炭素イオンビーム照射においては亜致死損傷の修復が見られないことを反映しているだけに過ぎない。

(b)50種類のヒト癌組織由来培養細胞のX線感受性を調べ、各々の細胞株における線量-生存率曲線の指標 D_{10} 、 D_0 、 D_q 値を得た。各指標値における変動は非常に大きくて、 D_{10} 値は28 Gy、 D_0 値は0.06-2.6 Gy、 D_q 値では0-2.8 Gyの間であった。各指標において大きいまたは小さい値をもつ細胞を選びだし、次年度の重粒子線照射実験に用いることにする。

Study of unrejoined chromosome breakage after low- and high-LET radiation in human fibroblast cells (11B511)

H. Wu^a, Y. Furusawa^b, K. George^a, T. Kawata^{a,c}, V. Willingham^a and F. A. Cucinotta^a

Abstract

Reported studies of DNA breakage induced by radiation of various qualities have generally shown a higher fraction of unrejoined residue breaks after high-LET exposure. This observation is supported by the argument that DNA breaks produced by high-LET radiation are more complex and, thus, less likely to be repaired. We study here unrejoined breaks by examination of chromosome aberrations analyzed using fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique with whole chromosome specific probes together with human telomere probes. Previous, we have reported that the fraction of truly unrejoined breaks in chromosomes collected in metaphase was low, even after high-LET exposure. However, it is possible that cells with open break end are less likely than cells without chromosome breakage to reach mitosis. In this study we used a chemical-induced premature chromosome condensation (PCC) technique and found that the ratio of unrejoined to misrejoined chromosome breaks increased with LET values up to 440 keV/ μ .

1. Introduction

High-LET radiation has been suggested to produce more severe or complex DNA double strand breaks (DSB) which are less likely to be repaired than DSB produced by low-LET radiation. However, applying such an argument to chromosome breaks should be cautioned. If cells are exposed in G0/G1 phase of the cell cycle and the chromosomes in cells progressing to metaphase are analyzed, the effect of cell cycle needs to be considered since cells with unrejoined chromosome breaks may be less likely to reach mitosis than cells without chromosome breaks.

We report here results of a study of unrejoined chromosomal breakage in interphase chromosomes using FISH painting with whole chromosome specific probes and telomere probes for both low- and high-LET. In the present study, normal human fibroblast cells were exposed to γ rays and high-energy charged particles *in vitro*. Interphase chromosomes were condensed using a chemically-induced PCC technique with calyculin-A that condenses

mostly chromosome in G2 phase of the cell cycle. An unrejoined chromosomal break end is counted when a painted chromosome fragment displays no telomere signals at one of its ends. Unrejoined break ends were compared with misrejoined break ends, where a color junction between a painted and an unpainted chromosome was scored as a misrejoined end.

2. Materials and methods

Normal human fibroblast cell line, AG1522, was obtained from the NIA cell repository, and the cells were grown in α -minimum essential medium with 10% calf serum. Cells were plated in T-25 flasks at 25% confluence 5-9 days before being irradiated in the confluent state. After exposure, cells were allowed to repair at 37 °C for 24 h before they were transferred from a T-25 flask to a T-75 flask. Chromosomes were collected after a further incubation at 37 °C for 32 hours. To collect interphase chromosomes, calyculin-A at a concentration of 50 nM (Waco Chemicals, Japan) was added to the culture medium. The cells were exposed to calyculin-A at 37 °C for 20 minutes before collection and fixation.

For low-LET exposure, the cells were exposed to ¹³⁷Cs γ rays at a dose rate of 10 Gy/min. High-LET ion particles were generated at Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), Japan and included 490 MeV/nucleon Ar, and 200 and 500 MeV/nucleon Fe ions. The dose rates varied between 0.5 and 1 Gy/min.

Slides with chromosome spreads were aged at room temperature for 7 days and then treated with enzyme. Hybridizations of telomere and whole chromosome probes were then performed as in our previous studies.

3. Results

Figure 1 shows the frequency of total interchromosomal exchanges per Gy for the samples analyzed. Similar to the RBE for most biological endpoints, the frequency of total exchanges in the present study increased with LET, reached a peak around 100 keV/ μ m of LET and decreased at higher LET values. The

frequency of unrejoined break ends per Gy of dose also increased with LET, but the difference between the two Fe irradiations was found small as shown in Figure 2. Figure 3 shows the ratio of unrejoined to misrejoined chromosome break ends. Unlike the frequency of total exchanges, the ratio of unrejoined to misrejoined break ends increased as the LET value increased up to the highest value of 440 keV/ μ m.

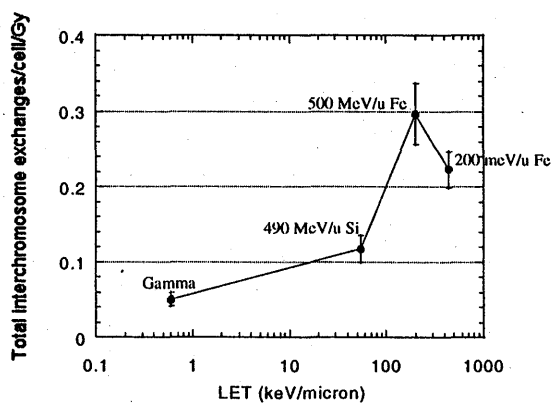


Figure 1, Total interchromosomal exchanges in human fibroblast cells exposed to γ rays, 490 MeV/u Si, and 500 and 200 MeV/u Fe ions.

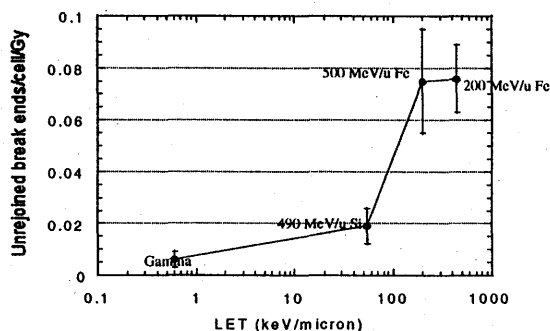


Figure 2, Frequency of unrejoined chromosome break ends in human fibroblast cells exposed to γ rays, 490 MeV/u Si, and 500 and 200 MeV/u Fe ions.

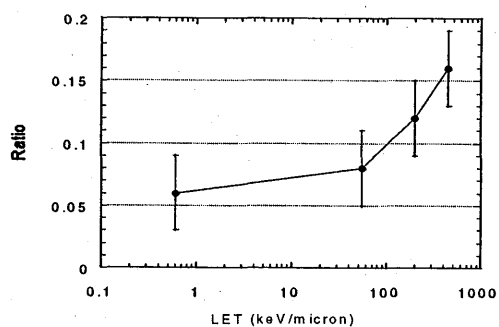


Figure 3, Ratio of unrejoined to misrejoined chromosome break ends in human fibroblast cells exposed to γ rays, 490 MeV/u Si, and 500 and 200 MeV/u Fe ions.

4. Conclusions

In the present study the frequency of unrejoined chromosome breaks per Gy of dose was found to increase as the LET value increased from 0.6 keV/ μ m to 200 keV/ μ m. The increase of the frequency of unrejoined breaks apparently slowed down for LET values above 200 keV/ μ m. However, the ratio of unrejoined to misrejoined chromosome breaks showed a persistent increase up to the highest LET value of 440 keV/ μ m of the present study, and thus, is a potential biomarker for radiation quality for a wide range of LET values.

^aNASA Johnson Space Center, ^bNIRS, ^cChiba University

カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価に関する予備的研究
Preliminary Experiment for Assessment of Long-term Cosmic Radiation through
Biological Responses of the Silkworm, *Bombyx mori*, in Space
(11B516)

古澤壽治^{a)}・小谷英治^{a)}・杉村順夫^{a)}・長岡俊治^{b)}・野島久美恵^{c)}・永松愛子^{d)}・藤井博^{e)}
T. Furusawa^{a)}, E. Kotani^{a)}, Y. Sugimura^{a)}, S. Nagaoka^{b)}, K. Nojima^{c)}, A. Nagamatsu^{d)} and H. Fujii^{e)}

(Abstract) In the previous report, the authors estimated that about 150keV/ μ m of LET induce the highest frequency of somatic mutation by carbon and neon ion particles. In order to confirm this result, neon ion was irradiated to diapausing eggs. The mutation was increased dependently with dose and LET, but maximum peak in frequency of the mutation was not detected. Even if diapausing eggs were exposed to the low-dose (3 - 30 μ G/min) of X-ray for long-term (1 or 2 weeks), the somatic mutation appeared to 5th instar larvae, but the incidence of the mutation tended to lower with the increase of the dose.

カイコは、発生・分化、休眠、変態などの点においてよく定義された昆虫で、宇宙生物実験では多数の個体数の搭載が可能であること、他の生物に比べ統計的優位性があり、特に休眠卵は長期間安定で、長期の宇宙環境影響に関する実験に適した生物材料として有効である。

2006年には国際宇宙ステーションにカイコの卵を約180日間搭載することにより長期にわたる被曝と生物的影響との相関について検討する予定である。そして、生物的影響の指標として1)体細胞突然変異、2)生殖細胞突然変異、3)ステーション内での卵の休眠過程進行に伴うソルビトールの蓄積量とNAD-ソルビトール脱水素酵素活性変動、4)カイコの変態に関与するアポトーシス遺伝子の発現と遺伝子突然変異など個体レベルから遺伝子レベルでの生物影響を明らかにする予定である。

この指標の内、カイコ黒縞系統(P^s)のヘテロ接合体の卵にX線や重粒子線(炭素イオ

ンビーム、ネオンイオンビーム)を照射すると、5齢期において黒い皮膚に白い斑点が出現する。また、産卵まもない卵への照射はモザイク状、すなわち体の半分が黒く、半分が白いカイコ幼虫になり、胚の発生が後期になると、その5齢幼虫は小さい斑点となる。これは、皮膚真皮細胞でのメラニン色素合成を司る P^s 遺伝子に変異が生じ、色素が合成されないために白斑となる体細胞突然変異である。

これまでの炭素イオンおよびネオンイオンを用いた実験において、この体細胞突然変異の発生は線量とエネルギーの両方に依存することを明らかにした。そして、生物的效果比(RBE)が最大になるLETは約150keVであると推定している。本報告ではさらにこの点について検討した。

一方、宇宙環境では1日の被曝量は約1mSvであると言われており、180日間の滞在では約180mSvと見積もることができる。このような低線量での生物的影響を評価するには長期間にわたり国際宇宙ステーションに滞在させる生物材料が必要となる。そこで、重粒子線の代わりに低線量のX線を用い、1週間ないし2週間卵に照射することによって、幼虫期における体細胞突然変異が検出可能か否かについても検討した。

材料および方法

[供試卵] 黒縞系統(P^s)のヘテロ(P^s/p)接合体である休眠卵にX線あるいはネオンイオン線を照射した。

[卵の保護] 産卵後12日間27.5℃に保護し、その後0℃に連続保護することによって休眠を継続させた。

[ネオン線の照射] 0℃に保護してからLETが30-200KeVのネオン線を0.5Gy, 1.0Gy,

1.5Gy および 2.0Gy を照射した。

[X線の照射] 0℃に保護してから30日経過した卵に3、7.5、15、22.5、30 μ Gy/minのX線を7日間あるいは14日間、連続的に照射した。

[ふ化幼虫の飼育と体細胞突然変異の検出] 照射卵を5℃に保護してから60-80日後に、46℃に保温した塩酸(比重1.075)に5分間浸漬することにより幼虫を人工ふ化させた。これらの幼虫を5齢3-6日目まで桑育し、白色斑点を現した幼虫の数を体細胞変異率とした。

結果と考察

1. ネオンイオン線照射による体細胞突然変異

前年度において、炭素イオンビームとネオンイオンビームによる体細胞突然変異発生率について検討した、そして、両イオン線から推定したLETと体細胞突然変異率との相関をみると、LETが約150keV付近に最大値があると推定した。さらにこのことを確認するため、ネオン線(30-200keV/ μ m)を休眠卵に照射した。そして、5齢幼虫期における体細胞突然変異率を図1に示した。

その結果、線量およびエネルギー増加に依存して突然変異率が発生した。図1に示すようにネオン線では0.5-2.0Gyの線量におい

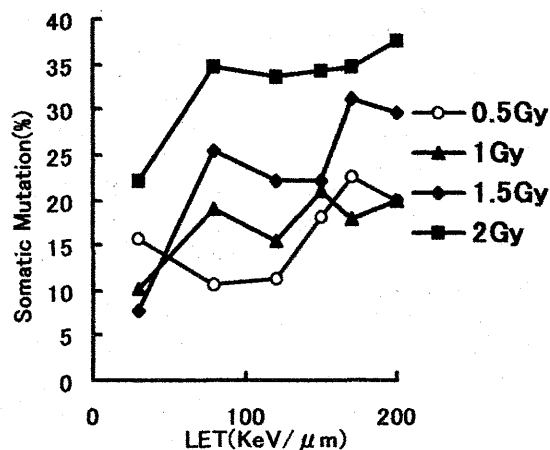


Fig. 1. Somatic mutation in epidermal cells of 5th instar larvae of the silkworm, *Bombyx mori*, which were derived from diapausing eggs exposed to ionic neon beam.

ても200keVまで発生率は増加し、低下することは認められなかった。

2. 低線量被曝による体細胞突然変異発生

図2に示すように、3-30 μ Gy/minのX線を1週間あるいは2週間、黒縞系統の卵に照射し、これらの卵から孵化した幼虫を5齢まで飼育したところ、1週間の照射では5-17%の白斑を持つ突然変異が検出された。そして、線量が増すに伴い減少する傾向がみられた。このことは、2週間照射した場合に顕著に認められた。すなわち、図1右にみられるように、2回実験を行ったが、何れの場合にも5-20%の突然変異率がみられ、しかも線量が増すに伴い変異率が減少した。このように減少する要因については、さらに検討を要するが、少なくとも1週間から2週間にわたる低線量の照射によっても体細胞突然変異が5-20%の頻度で検出できることが明確となった。

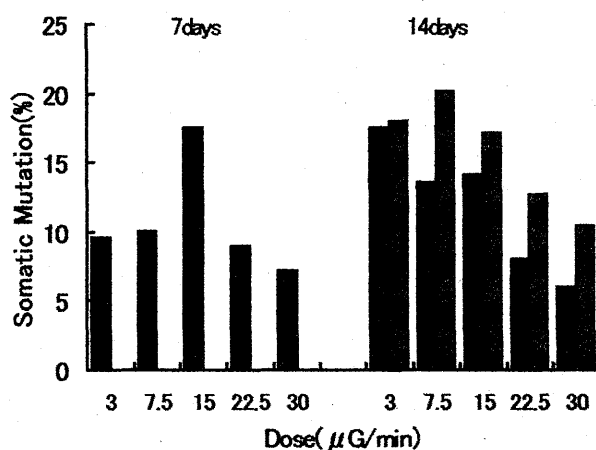


Fig. 2. Long-term exposure of X-rays to diapausing eggs. Somatic mutation in epidermal cells of 5th instar larvae which were derived from the diapausing eggs exposed for 7 days (left) or 14 days (right) to low dose of X-rays. The right figure shows two repeated data.

a) 京都工芸繊維大学・繊維学部、b) 藤田保健衛生大学・衛生学部、c) 放射線医学総合研究所、d) 宇宙開発事業団、e) 九州大学・遺伝子資源開発センター

Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness (12B517)

M. Durante^a, M. Belli^b,
D. Bettega^c, Y. Furusawa^d

ABSTRACT

Our experiments aim to determine genetic effects of heavy ions with or without shielding. Preliminary results about chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes induced by ⁵⁶Fe ions accelerated at HIMAC are presented here.

INTRODUCTION

For terrestrial radiation workers, protection against radiation exposure can be provided through shielding of the radiation source. In extra-terrestrial space, shielding is effective against trapped protons, but its efficiency is poor against galactic cosmic rays (GCR) penetration. Indeed, high-energy particle radiation in space is very penetrating and GCR produce a large number of secondary particles, including neutrons, generated by nuclear interactions with the nuclei in the shield. These particles have generally lower energy, but can have higher quality factors than incident primary cosmic particles [1].

Considering the current uncertainties in space radiation physics and biology, NASA [2] has pointed out that major improvements are urgently needed in a) models of biological response in monochromatic and mixed charged particle fields, and b) experiments on biological effects of heavy ions with shielding. For this very reason, we have established a large International collaboration to measure the biological effects of heavy ions and their modification by shielding [3]. The goal of the project is to gather experimental data on the RBE of accelerated heavy ions for genetic effects in human cells, namely DNA double-strand breaks, chromosomal aberrations, and lethal mutations. These data will be used to improve and validate Monte Carlo computer models of shield performance. In this paper, we present preliminary results obtained at the HIMAC accelerator (Chiba, Japan) with ⁵⁶Fe-ions for the chromosomal aberration endpoint.

MATERIALS AND METHODS

Accelerated ⁵⁶Fe beams were obtained at the HIMAC accelerator in Chiba, Japan. Monitoring and dosimetry of the heavy-ion beams at the HIMAC

accelerator are described elsewhere [4]. We used two different shields to slow down the 500 MeV/n iron beam: PMMA (Lucite), a low-Z tissue-like plastic material (thickness 56 mm, which corresponds to 6.3 g/cm²), and aluminium (thickness 30 mm, which corresponds to 8.1 g/cm²), the usual spacecraft shield. Thickness of the two shields was chosen to reduce the residual range of the 500 MeV/n beam (71.6 mm) to the same value of the 200 MeV/n unattenuated iron beam (8 mm).

Biological samples were human peripheral blood lymphocytes obtained by a healthy donor and isolated by centrifugation in Ficoll gradients. Isolated lymphocytes were resuspended in RPMI1640 growth medium and exposed at room temperature at a dose rate around 1 Gy/min. Following exposure, samples were incubated at 37 °C in medium supplemented with 1% phytohemagglutinin. After 48 h, chromosomes were prematurely condensed by calyculin A (50 nM) for 1 h at 37 °C following the original protocol described by Durante *et al.* [5]. Slides were hybridized *in situ* with DNA fluorescent probes specific for human chromosomes 1 and 2. All kinds of chromosome aberrations were scored in prematurely condensed chromosomes 1 and 2, including translocations, dicentric, excess fragments, and complex-type exchanges.

RESULTS AND DISCUSSION

The fraction of aberrant lymphocytes (i.e., the fraction of scored cells displaying any type of visible structural aberration involving painted chromosomes 1 and/or 2) is plotted vs. the radiation dose at the sample position in Figure 1. It can be noted that iron beams are more efficient than X-rays in the induction of chromosomal aberrations, and the 500 MeV/n beam is more efficient than the 200 MeV/n beam. As a function of dose at the sample position, no significant differences are observed for the 500 MeV/n beams unshielded or shielded with Al or PMMA.

The same data are plotted in Figure 2 as a function of the ⁵⁶Fe ions fluence incident on the shield. The shield increases the effectiveness per ion of the 500 MeV/n beam, and the cytogenetic damage behind the 56 mm lucite shield seems to be slightly higher than behind a 30 mm Al shield.

Data in Figure 1 basically show that the radiation spectrum produced by the shield does not significantly change the quality factor. In fact, cytogenetic damage is similar at the same radiation dose absorbed by the sample. However, when plotted as a function of the number of ions hitting the shield, the curves are separated and the shield increases the effectiveness per unit ion. The difference is caused by nuclear fragmentation of the beam in the target. A lower number of Fe ions are required to produce a certain dose at the sample when the sample is shielded either with Al or PMMA.

^a University "Federico II", Naples, Italy

^b National Institute of Health, Rome, Italy

^c University of Milan, Italy

^d NIRS, Chiba, Japan

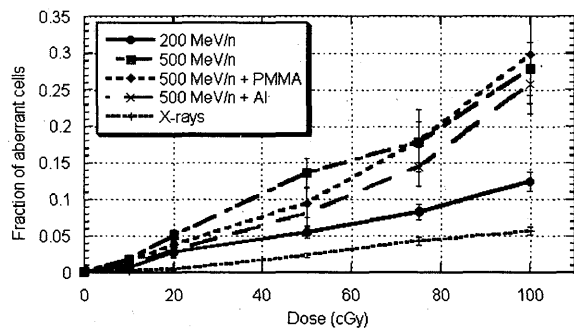


Figure 1. Dose-response curve for the induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed to X-rays or ^{56}Fe accelerated beams. Y-axis: fraction of lymphocytes with aberrations in prematurely condensed chromosomes 1 or 2. X-axis: dose measured in the sample position.

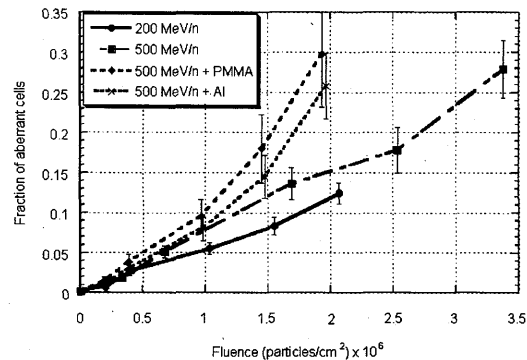


Figure 2. Fluence-response curve for the induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed to X-rays or ^{56}Fe accelerated beams. Y-axis: fraction of lymphocytes with aberrations in prematurely condensed chromosomes 1 or 2. X-axis: fluence of ions incident on the shield.

Wilson *et al.* [6] showed that the shield performance is dependent upon shield material and thickness, as well as incident beam energy and charge. Their calculations suggest that the biological effectiveness of GCR can be increased behind thin shields made by high atomic number materials. Results in Figure 2 give the first experimental evidence of this possible deleterious effect of space radiation shielding. Preliminary data obtained at the HIMAC accelerator and at the AGS accelerator in Brookhaven, Upton (USA) on human cellular DNA fragmentation induced by ^{56}Fe beams of various energies, without and with shielding, support this hypothesis.

ACKNOWLEDGEMENTS

Italian Space Agency (ASI) supports this research work. The excellent co-operation of the HIMAC crew and colleagues of the NIRS-ISRL is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. F.A. Cucinotta and J.W. Wilson, In: *Shielding Strategies for Human Space Exploration* (J.W. Wilson, J. Miller, A. Konradi, and F.A. Cucinotta, editors), NASA-CP 3360, 1997, pp. 447-467.
2. NASA, Life Sciences Division. *Strategic Program Plan for Space Radiation Health Research*. NASA, Washington DC, 1999.
3. M. Durante, *Physica Medica* 17 (suppl. 1): 2001, 269-271.
4. T. Kanai, M. Endo, S. Minohara, N. Miyahara, H. Koyama-ito, H. Tomura, N. Matsufuji, Y. Futami, A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Furusawa, K. Ando, M. Suzuki, F. Soga and K. Kawachi, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44: 1999, 201-210.
5. M. Durante, Y. Furusawa and E. Gotoh, *Int. J. Radiat. Biol.* 74: 1998, 457-462.
6. J.W. Wilson, F.A. Cucinotta, M.-H. Kim and W. Schimmerling, *Physica Medica* 17 (suppl. 1): 2001, 67-71.

鞭毛藻類 *Euglena gracilis* Z (ユーグレナ) の負の重力走性への
重粒子線照射の影響と生物効果比について
Effects and relative biological effectiveness of heavy charged particle rays
on negative gravitaxis of *Euglena gracilis* Z
(13B519)

坂下哲哉^a、土居雅広^a、Donat-P. Häder^b、藤高和信^c、保田浩志^c、野島久美恵^c、
武田洋^a、宮本霧子^a、柳澤啓^a、府馬正一^a、石井伸昌^a
T. Sakashita^a, M. Doi^a, D. -P. Häder^b, K. Fujitaka^c, H. Yasuda^c, K. Nojima^c,
H. Takeda^a, K. Miyamoto^a, K. Yanagisawa^a, S. Fuma^a and N. Ishii^a

Abstract

The comparative study of ⁶⁰Co gamma-ray and 290 MeV/amu carbon ion irradiation on negative gravitaxis was carried out in the photosynthetic flagellate *Euglena gracilis* strain Z on a dose-effect relationship. Cells were exposed to the doses (0 – 200 Gy for water) by both radiations. The negative gravitaxis was evaluated by the r-value observed in a recently developed biomonitoring system. The carbon ions had a greater impact in the negative gravitaxis of *Euglena gracilis* at a low dose (< 40 Gy) than the gamma-rays. The relative biological effectiveness calculated by the ratio of the 50 % effective doses was 12±1.

1. 研究の目的とバックグラウンド

鞭毛藻類 *Euglena gracilis* Z (ユーグレナ) には、暗条件で地球の重力に逆らって鉛直上方に泳ぐ負の重力走性と呼ばれる性質がある。現在、負の重力走性は、光合成に最適な位置へユーグレナが移動するために必要不可欠な機構であると考えられている (Häder, 1987)。また、ユーグレナの光合成が優れた二酸化炭素固定及び酸素生成能力を持っていることから、将来、宇宙船内での二酸化炭素-酸素変換システムにユーグレナが使えるのではないかと期待されている (Kitaya et al., 1998)。そのため、宇宙放射線が、ユーグレナの負の重力走性に与える影響を調べることは、科学的な知見のみならず、宇宙での有効利用の面においても重要な研究課題である。

これまでに、共同研究者である Häder 教授を中心として、ユーグレナの負の重力走性に与え

る微小重力および様々な毒性物質の影響に関する論文が複数報告された。微小重力については、負の重力走性を発揮するための閾値が約 0.1G であることが報告された (Häder et al., 1996)。また、紫外線、さまざまな化学物質及び有機物が、ユーグレナの負の重力走性に影響を与えることが報告されている (Tahedi and Häder, 2001)。さらに、負の重力走性には、膜のポテンシヤルと機械受容チャンネル (Mechano-sensitive ion channel : Ca チャンネル) が大きく関与していると提唱されている (Richter et al., 2001)。

一方、電離放射線照射の影響として、膜ポテンシヤルや膜脂質の損傷・Ca チャンネルの過剰フラックスなどが、ユーグレナ以外の種であるが報告されている。これらの報告から、電離放射線がユーグレナの負の重力走性を抑制することも十分に予想される。

そこで、本研究では、電離放射線がユーグレナの負の重力走性に影響を与えるかどうかを調べることを目的とした。また、影響については線量応答を検討し、γ線照射の結果とあわせて生物効果比を求めることを試みた。

2. 今年度の研究内容

はじめに、負の重力走性を測定するためのユーグレナの培養系の確立に関する実験を実施した。安定期のユーグレナ細胞 (1.2 x 10⁶ cells/ml) を確保するため、まず Cramer-Myers 培地にてユーグレナを 7 週培養した。このユーグレナ細胞を負の重力走性を測定するのに適した Starr の Mineral medium に植え継ぎさらに 2 週間培養を継続した。このユーグレナ細胞は、負の重力走性のエンドポイント (指標) として使われる数値パラメータ r-value が約 0.4 の値

を示す。

こうして培養したユーグレナ細胞に吸収線量が 0-200Gy の ^{60}Co γ 線と 290MeV/u 炭素重粒子線の照射実験を実施し、負の重力走性に与える影響を r-value を指標として評価した。指標として用いた r-value は、

$$r = \frac{\sqrt{(\sum \sin \alpha)^2 + (\sum \cos \alpha)^2}}{n} \quad (1)$$

として定義されている。ここで、 α はユーグレナが泳ぐベクトル方向の水平方向からの角度を表し、 n は画像処理で得られた全ベクトル数を表す。r-value は 0 から 1 の範囲の値をとるが、通常、大半のユーグレナが鉛直上向きに泳ぐ場合、0.4 前後の値となり、泳ぐ方向の依存性がなくなると、0.1 前後の値を示し、泳ぐ方向がランダムであることが r-value に反映される (Fig. 1)。

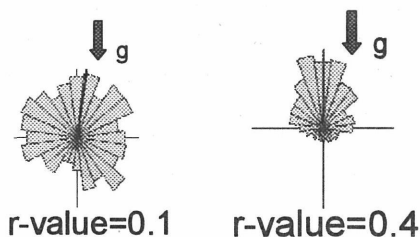


Fig. 1. Circular histograms of the movement direction of *Euglena gracilis*.

この r-value への影響は、これまで、コントロールに対する抑制の程度 (Inhibition) として評価されてきた。Inhibition は、次式にて定義された。

$$\text{Inhibition} = \frac{r_{\text{nonirradiated}} - r_{\text{irradiated}}}{r_{\text{nonirradiated}}} \cdot 100\% \quad (2)$$

また、この Inhibition に対してはシグモイド型の線量応答、

$$y = \frac{y_0}{1 + (D/ED_{50})^a} \quad (3)$$

が適用された。ここで、 y は Inhibition を、 y_0 は $D \rightarrow \infty$ の時の Inhibition、 D は吸収線量、 ED_{50} は 50% 効果線量である。

3. 今年度の研究成果と解析結果

^{60}Co γ 線および 290MeV/amu 炭素線照射後 1 日後の r-value の線量応答を Fig. 2 に示す。負の重力走性が γ 線および炭素線照射により抑制されることがわかる。加えて、炭素線の方が、 γ 線よりも 10 - 100Gy の線量領域で抑制効果

が大きかった。また、この抑制は、数日をかけて未照射サンプルと同程度に回復した。

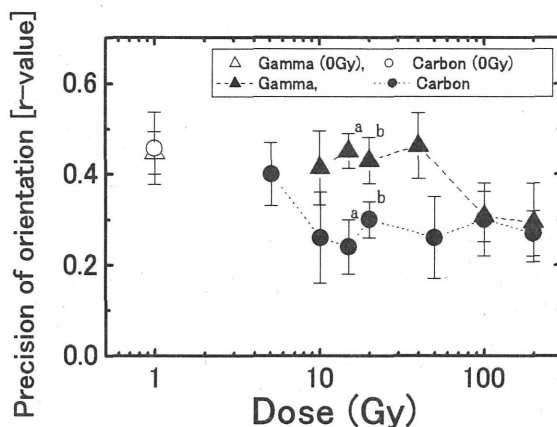


Fig. 2. Dose-responses of r-value on irradiated cells by gamma rays and carbon ions. Subscripts show statistically significant differences ($p < 0.05$, Student's t-test).

Figure 2 の結果から、(2), (3)式を用いて ED_{50} を求めると、 γ 線・炭素線について各々 62 ± 1 Gy、 5 ± 1 Gy であった。生物効果比をこの ED_{50} の比として評価すると 12 ± 2 であった。

参考文献

- Häder, D.-P., 1987. Polarotaxis, gravitaxis and vertical phototaxis in the green flagellate, *Euglena gracilis*. Arch. Microbiol. 147, 179.
- Häder, D.-P., Rosum, A., Schäfer, J., Hemmersbach, R., 1996. Graviperception in the flagellate *Euglena gracilis* during a shuttle space flight. J. Biotech., 47, 261.
- Kitaya, Y., Kibe, S., Oguchi, M., Tanaka, H., Miyatake, K., Nakano, Y., 1998. Effects of CO_2 and O_2 concentrations and light intensity on the growth of microalgae (*Euglena gracilis*) in CELSS. Life support biosph. sci. 5, 243.
- Richter, P., Lebert, M., Korn, R., Häder, D.-P., 2001. Possible involvement of the membrane potential in the gravitactic orientation of *Euglena gracilis*. J. Plant Physiol. 158, 35.
- Tahedl, H., Häder, D.-P., 2001. Automated biomonitoring using real time movement analysis of *Euglena gracilis*. Ecotoxicol. Environ. Saf. 48, 161.

a. 放医研比較環境

b. Friedrich-Alexander Universität

c. 放医研宇宙

Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ion (13B520)

Koichi Ando¹, Francesca Antonelli², Mauro Belli², Daniela Bettega³, Maria Cabinato⁴, Paola Calzolari², Roberto Cherubini⁴, Marco Durante⁵, Yoshiya Furusawa¹, Giancarlo Gialanella⁵, Gianfranco Grossi⁵, Paola Massariello³, Gabriella Pugliese⁵, Orazio Sapora², Paola Scampoli⁵, Giustina Simone², Eugenio Sorrentino², Pamela Stoppa⁴, Antonella Tabocchini², Lucia Tallone³

1 NIRS, Chiba, Japan

2 Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, I-00161 Roma, Italy

3 Dipartimento di Fisica, Università di Milano, Via Celoria 16, I-20133 Milano, Italy

4 Laboratori Nazionali di Legnaro – INFN, Via Romea 4, I-35020 Legnaro, Italy

5 Dipartimento di Scienze Fisiche, Università Federico II, Via Cintia, I-80126 Napoli, Italy

INTRODUCTION

There is a strong need for radiobiological experiments on carbon ions, to better determine the biological effectiveness as a function of radiation quality and to optimise the clinical use. The goal of this experiment is to measure biological effects of accelerated carbon ions in different cell lines with different radiosensitivity to photon radiation. Results will be used to determine the RBE of carbon ions for radiosensitive and radioresistant cells.

MATERIALS AND METHODS

Four human cell lines have been selected for inactivation study: two of them were tumoural, the SCC25 and the SQ20B cell lines and two normal, the HF19 and the H184B5 F5-1M/10 (hereafter called M10) cell lines. Chinese hamster V79 cells have been also used as standard. All these cell lines have been used in experiments with photons, protons and low energy carbon ions. The cells were maintained in monolayer culture using appropriate media supplemented with foetal calf serum.

Single irradiations with monoenergetic carbon beams at energy of 135, 290 and 400 MeV/n (LET 24.3, 13.3 and 10.9 keV/μm respectively) and for comparison on the SOBP (290 MeV/n + PMMA, LET 50.4 keV/μm) were performed at the HIMAC.

Cells were plated on T-25 flasks then irradiated with doses ranging from 0.25 to 8.0 Gy and plated at low density. Some days after irradiation, depending of the cell line doubling time, the irradiated samples were fixed, stained and scored for survivors (colonies with more than 50 cells). Inactivation experiments were also performed using γ-ray from ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs sources. In both cases the dose rate was about 1 Gy/min.

RESULTS AND DISCUSSION

The parameters for cellular radiosensitivity, such as D_{10} (dose corresponding to a survival fraction of 10%), α , and β values, and the RBE values, calculated as ratios α_C/α_γ (RBE1) and $D_{10\gamma}/D_{10C}$ (RBE2) ratios, are shown in

Table 1. The RBE1 values range from 0.9 to 1.6 for 10.9 keV/μm beam, from 0.9 to 2.3 for 13.3 keV/μm beam, from 0.9 to 2.1 for 24.3 keV/μm beam and 1.1 to 2.9 for 50.4 keV/μm beam irradiation. The RBE2 values range from 1.2 to 2.4 for 10.9 keV/μm beam, from 0.9 to 1.8 for 13.3 keV/μm beam, from 0.8 to 2.1 for 24.3 keV/μm beam and 1.1 to 2.6 for 50.4 keV/μm beam irradiation.

Table 1. D_{10} , α , β parameters and RBE values for the five cell lines

Cell line	LET (keV/μm)	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	D_{10} (Gy)	RBE1	RBE2
M10	$\gamma^{60}\text{Co}$	0.44 ± 0.04	0	5.2	1	1
	10.9	0.38 ± 0.04	0.30 ± 0.02	2.2	0.9	2.4
	13.3	0.71 ± 0.06	0.03 ± 0.02	2.9	1.6	1.8
	24.3	0.91 ± 0.54	0	2.5	2.1	2.1
	50.4	0.94 ± 0.05	0.11 ± 0.02	2.0	2.2	2.6
SCC25	$\gamma^{60}\text{Co}$	0.58 ± 0.05	0.01 ± 0.01	3.7	1	1
	13.3	0.53 ± 0.13	0.02 ± 0.01	4.1	0.9	0.9
	24.3	0.51 ± 0.05	0	4.6	0.9	0.8
	50.4	0.66 ± 0.07	0	3.3	1.1	1.1
	SQ20B	$\gamma^{60}\text{Co}$	0.13 ± 0.02	0.017 ± 0.002	8.4	1
10.9		0.21 ± 0.07	0.04 ± 0.01	4.4	1.6	1.9
13.3		0.17 ± 0.03	0.021 ± 0.002	5.4	1.3	1.5
24.3		0.13 ± 0.03	0.034 ± 0.002	5.4	1.0	1.5
50.4		0.38 ± 0.06	0.021 ± 0.009	4.1	2.9	2.1
V79	$\gamma^{60}\text{Co}$	0.16 ± 0.03	0.020 ± 0.007	7.4	1	1
	10.9	0.20 ± 0.01	0.03 ± 0.02	6.0	1.2	1.2
	13.3	0.37 ± 0.06	0	6.2	2.3	1.2
	24.3	0.21 ± 0.09	0.04 ± 0.01	5.5	1.3	1.3
	50.4	0.42 ± 0.14	0.05 ± 0.02	3.8	2.6	2.0

Although we only report preliminary data, these values are consistent with previous reports using other cell lines irradiated with carbon ion beams with lower LET values in other facilities.

Further measurements with carbon ions are under way at the HIMAC and at the Superconducting Cyclotron (around 70 MeV/n) of the INFN Laboratori Nazionali del Sud in Catania (Italy).

重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割

Role of Nitric Oxide Radicals in High-LET Radiation Cancer Therapy (13B-612)

松本英樹^a、林 幸子^a、畑下昌範^a、加納永一^a、大西武雄^b、古澤佳也^c
H. Matsumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, E. Kano, T. Ohnishi, O. Yukawa, Y. Furusawa

Abstract

PURPOSE: To investigate whether the bystander effect mediated nitric oxide (NO) radicals excreted from the tumor irradiated with accelerated carbon ion beams or X-rays modulates growth of the other tumor at an opposite side 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 cancer radiotherapy. 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 with accelerated carbon ion beams at 7.5 Gy. At the same time, a significant inhibition of tumor growth was observed in the non-irradiated wild-type *p53* (*wtp53*) tumor at an opposite thigh, when the mutant *p53* (*mp53*) tumor was irradiated with accelerated carbon ion beams. This inhibition of tumor growth in the non-irradiated tumor was abolished by administration of NO-specific scavenger, c-PTIO, prior to irradiation. It was found by the immunohistochemical analysis that this tumor growth suppression was due to apoptosis. Surprisingly, a significant stimulation of tumor growth was observed in the non-irradiated *mp53* tumor at an opposite thigh, when the *wtp53* tumor was irradiated with accelerated carbon ion beams. This stimulation of tumor growth in the non-irradiated tumor was suppressed by administration of c-PTIO prior to irradiation.

CONCLUSIONS: NO excreted from the irradiated donor tumors with accelerated carbon ion beams induced both inhibition and stimulation of tumor regrowth. 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、ヌードマウス移植腫瘍を用いて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ystanダー効果）を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) の両大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：150 KVp 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) (mm³) = $L \times W^2 / 2$ (L:長径mm, W:短径mm) として算出し、相対腫瘍体積 (RV) = TV_n / TV_0 (TV_n:各測定時推定腫瘍体積, TV₀:治療開始時推定腫瘍体積) 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、ApoTag *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。

【昨年度までの研究成果】

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 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 腫瘍の反対側の 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。

(3)アポトーシ誘導の免疫組織学的検討

X 線照射によるアポトーシ誘導：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誘導は抑制された。非照射腫瘍におけるアポトーシ誘導：15 Gy の X 線を照射した mp53 腫瘍の反対側の wtp53 腫瘍においてのみアポトーシ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誘導は抑制された。

【今年度の研究成果】

炭素線照射実験

(1)炭素線照射による腫瘍増殖遅延

7.5 Gy の炭素線照射により 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炭素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 の炭素線を照射した mp53 腫瘍の反対側の 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)。

(2)非照射腫瘍における腫瘍増殖促進

7.5 Gy の炭素線を照射した wtp53 腫瘍の反対側の mp53 腫瘍においてのみ統計学的に有意な腫瘍増殖促進が観察された。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促進は減弱した (Fig. 1)。

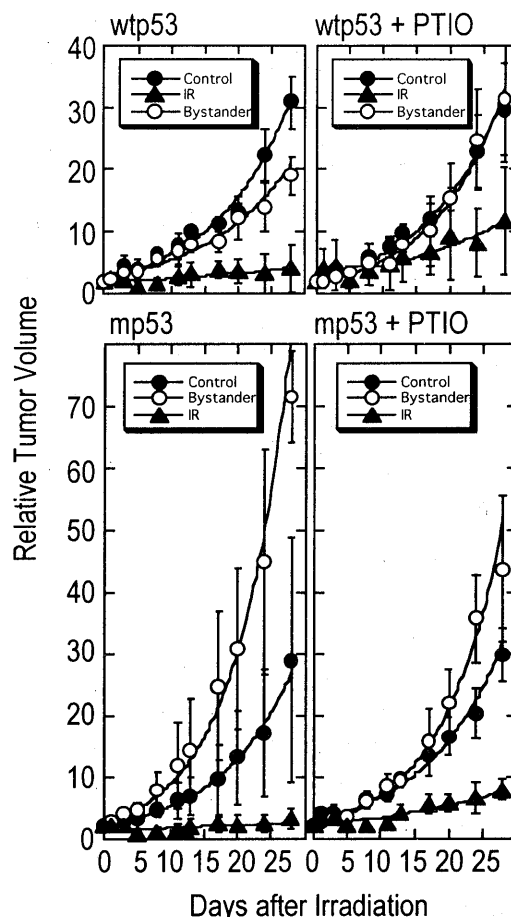


Fig. 1. Tumor growth after irradiation with accelerated carbon ion beams.

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 Mediator とする細胞間シグナル伝達系がバystanダー効果を誘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。またこのバystanダー効果は炭素線照射時には腫瘍増殖遅延及び促進の両者を誘導する可能性が示された。これは NO ラジカルの持つ二面性を反映した結果と推測される。ヌードマウス移植腫瘍を用いてさらに検討を進め、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、放射線増感剤としての NO ラジカル発生剤の適応の可否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¹⁾、大平 学¹⁾、岡住 慎一¹⁾、松原 久裕¹⁾、鍋谷 圭宏¹⁾、白鳥 享¹⁾、落合 武徳¹⁾、山田 滋²⁾、日和佐 隆樹³⁾

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 esophageal squamous cell cancers.

[Material and method] Esophageal squamous cell carcinoma cell lines:T.Tn was used in this study. The efficiency of adenovirus gene transfer into T.Tn was assessed as the percentage of X gal staining positive cells 24hours after infection with AdLacZ. In vivo tumor growth inhibition effect of the combined therapy was assessed using the xenograft of nude mice.[Result]The efficiency of adenovirus gene transfer was improved after heavy ion radiation. The combined therapy in vivo had higher tumor growth suppression effect 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、かつ、高い抗腫瘍効果を得るための併用療法として、千葉大学第二外科にて進行中のp53遺伝子治療の臨床試験に着目した。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。

2. 昨年度の成果

平成12年度はin vitroでAd-p53、重粒子線(炭素線)、X線それぞれ単独での殺細胞効果と、Ad-p53と重粒子線の併用効果をcolony形成法にて検討した。また照射後のp53、p21タンパクの発現をWestern blot法を用い検討した。

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Ad-p53単独群より併用群の方が殺細胞効果の増強を認めた。

照射後のタンパク発現は、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、p21非依存性のアポトーシス経路の存在が示唆された。

3. 今年度の研究経過及び成果

材料及び方法:

ヒト食道癌細胞株はp53 mutated typeであるT.Tn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。

まず、重粒子線、X線照射後に様々なMOIのAdLacZを感染させ、Xgal staining法にて細胞内導入を検出し、照射後のアデノウイルスベクターの導入効率の変化を検討した。X線6Gy、重粒子線3Gy照射1時間

後に MOI0, 10, 30, 100, 300, 1000 の AdLacZ を Lab Tek Chamber に培養した T.Tn に感染させ 24 時間後に固定し X gal staining を行い染色された細胞を count した。

また、ヌードマウスへの xenograft を用いて in vivo における重粒子線、Adp53 併用療法の腫瘍増殖抑制効果を検討した。重粒子線は LET13keV と 50keV で照射し、コントロールベクターは AdLacZ を用いた。各群 5 匹で 9 群設定した。Inoculation13 日後にベクターを腫瘍に注入し、14 日後に照射施行し、以後腫瘍径を計測した。

結果：照射後の導入効率の変化は X 線照射後には変化は見られなかったが、重粒子線照射後に導入効率の有意な上昇を認めた (図 1、図 2)

In vivo での腫瘍増殖抑制効果は day21 において control 群と単独治療群、単独治療群と併用療法群との間にそれぞれ有意差が認められた。(図 3)

図 1

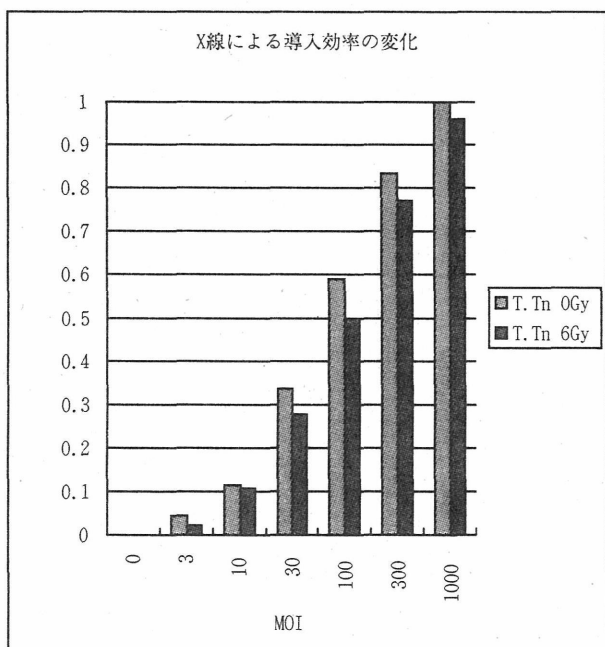


図 2

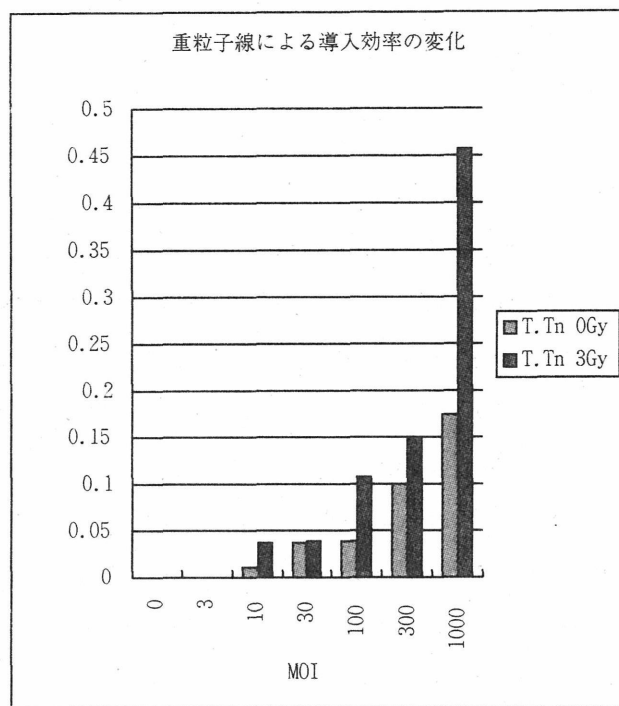
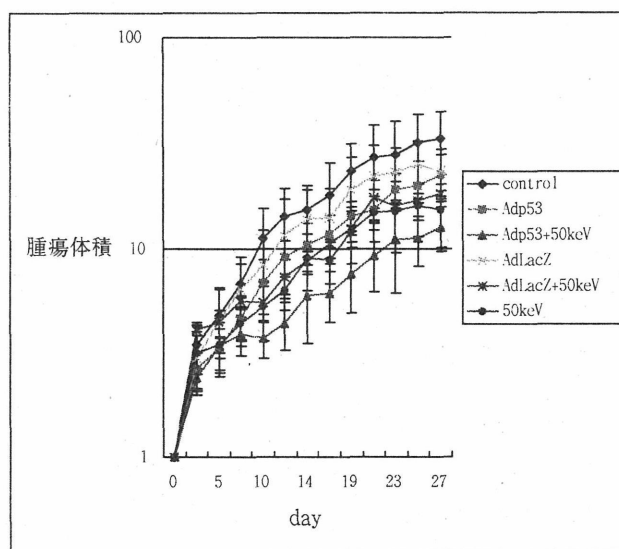


図 3



所属機関

- 1) 千葉大学大学院先端応用外科
- 2) 放医研診断治療部
- 3) 千葉大学大学院遺伝子生化学

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
(11 B 615)

山田滋^a、李玲華^b、安藤興一^a

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/ μ m carbon-ion beams between single fraction and two fractions, while it was found that PBL repairs the chromosomal damages induced by 13 keV/ μ m carbon-ion beams during fractionation.

1、 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療における正常組織障害の指標としての染色体 Complex-type Exchange (複雑型転座) 形成の意義を基礎的実験にて明らかにすることを目的とする。

“薬剤処理による Premature Chromosome Condensation (PCC) + FISH 法”を用いた。本法は、CalyculinA を用いることにより、細胞融合をしなくてもすべての細胞周期の染色体の観察が可能となったこと、また②FISH法にて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。本法を用い放射線治療患者の末梢血リンパ球の染色体障害出現率 (reciprocal exchange, complex-type exchange, fragment) を解析し、照射野の大きさとは有意に相関し被爆線量の生体モニ

ターとしての有用性を示した (Phys. Med. Biol, 1999)。しかし正常組織障害の指標として染色体障害出現率と急性期障害は相関していなかった。ところが染色体障害の中で Complex-type Exchange のみで検討したところ、食道癌 10 症例において食道の放射線による急性期障害と Complex-type Exchange の出現率が有意に相関した (Cancer letter 2000 in press)。Complex-type exchange が障害の予測に有用であるという報告がみられたが (Neubauer S: Radiother. Oncol, 1996)、従来の測定では *in vitro* で大線量を照射しなければ測定困難であったため普及しなかった。本法は小線量でも Complex-type exchange の測定が可能であることより従来困難であった点を克服した。また現在までリンパ球あるいは線維芽細胞を用いた染色体異常の出現率で急性期障害と相関した報告はなく (Budach M: Strahlenther Onkol, 1999)、本法の有用性が期待される。そのため Complex-type Exchange (複雑型転座) 形成の意義を基礎的実験にて明らかにするため、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、 昨年度までに得られている結果

昨年度は正常成人のリンパ球を対象に実験を施行した。線種は炭素線 (290 MeV/u SOBP, 50 keV/ μ m) および X 線を用いた。

染色体障害出現率は、X 線照射により二次曲線的に増加し、炭素線照射により直線的に増加した。2 分割照射でも染色体異

常頻度は線量の増加と共に増加した。1回照射と比較して2回照射の分割効果を検討すると、分割効果は線量が高くなるとともに増加する傾向が認められた。またLETが高いほど分割効果は減少し、すなわち1回照射と2回照射の差が少なくなった。

3. 今年度の研究内容

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 Complex-type exchanges (2本以上の染色体が3カ所以上で切断する) に影響するかどうか調べた。炭素線(14 および 50 keV/ μm)を24時間間隔で二分割照射した。FISHのプロープとして、Chromosome 2及び4を選択し、対照として DAPI 染色を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Complex-type exchanges出現率は、X線照射により二次曲線的に増加し、炭素線照射により直線的に増加した。Complex-type exchange の分割照射による修復係数(同線量の発生頻度の比) X線 約3 - 炭素線 約1.2となり炭素線での修復率は低かった。次にLETの異なる炭素イオン線を用いてComplex-type exchangesの出現率を検討した。50 keV/ μm 照射によるComplex-type exchange の分割照射による修復係数誘発頻度は約1.2であったが、14 keV/ μm では約2.2であり14 keV/ μm 照射群に高い分割効果が認められた。分割照射により、炭素線、X線共に染色体障害全体の出現率では大きく減少しなかったが、Complex-type exchangeの出現率では、LETの低い炭素イオン線およびX線の分割照射によって頻度が大きく減少した。細胞の修復能に関しては染色体障害全体で評価するよりComplex-type exchangeの出現率で評価した方が適切であると思われた。

臨床において、照射による急性期障害の

出現率と染色体障害を比較すると、Complex Change の出現率が副作用と関連していたが、これは細胞の修復能に関連している可能性が高いことが示唆された。

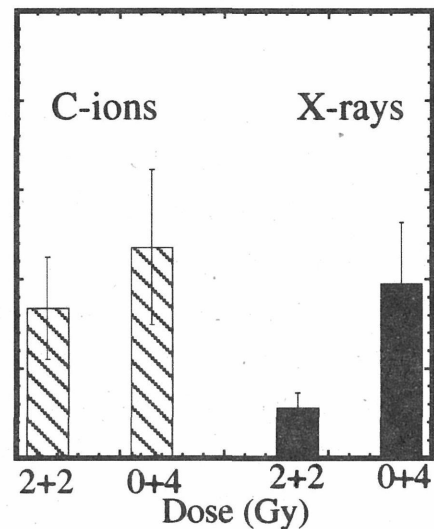


Fig 1 Complex-type exchange 誘発頻度 (X線 vs 炭素イオン線)

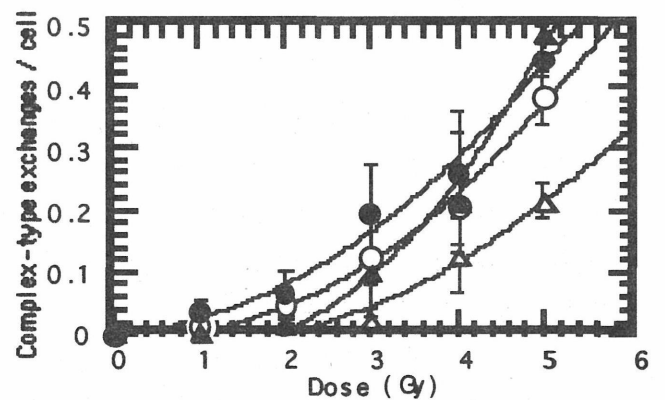


Fig 2 Complex-type exchange 誘発頻度 (炭素イオン線 50 keV/ μm vs 14 keV/ μm)
 ●:50 keV/ μm 一回照射、○:50 keV/ μm 二回照射、▲:14 keV/ μm 一回照射、△:14 keV/ μm 二回照射

3. 参考文献

(1) S.Yamada et al. CANCER LETTERS 150:215-221,2000

a, 放医研、重粒子医科学センター

b, 放医研、フロンティア研究センター

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}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重粒子線治療開始に当たり、実験動物で眼球組織の重粒子線照射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重粒子線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(カーボンイオン)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匹で生理学的検査後、屠殺し、組織学的検討をする。

観察組織と観察方法

Retina: HE染色

晩期反応

網膜電図(ERG) 早期と晩期反応
Cornea: HE染色 早期と晩期反応
Lens: 白内障, 細隙燈検査
Optic nerve: HE染色 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

重粒子線照射後1ヶ月ですでに、対照と比較して8, 16Gy照射群では有意に白内障のスコアは高い値を示しており、3ヶ月では16Gy群では全例が成熟白内障となっている。6ヶ月になると対照群においても軽度白内障が観察されるようになるが、8Gy群においては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。

組織学的には、重粒子線を照射した群では水晶体赤道部での水晶体上皮細胞数の減少が認められた。陽子線照射では組織学的変化は重粒子線照射群ほど顕著ではなかった。

2. 網膜に関して。

ERGに関しては、対照群と比較して重粒子線照射群においてもa波b波の閾値はほぼ同様の値となっている。振幅はa波では対照と比較してあまり変化がみられないが、b波では減弱が認められた。経時的に見てみると、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, 24Gy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16Gy群、陽子線16, 24Gy群で減弱していた。

組織学的には重粒子線照射した群で、照射6ヶ月後頃より、網膜微小血管の内皮細胞障害・

血管閉塞・血管壁肥厚、内網状層の空胞変性といった変化が著名に認められた。実際に計測したところ、対照群と比較して、神経節細胞層の細胞数は照射群でも変化なかった。しかし内網状層の層厚は照射群で厚く、視細胞層は照射群で薄かった。陽子線照射では組織学的変化は重粒子線照射群ほど顕著ではなかった。

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は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、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。

水晶体上皮細胞は水晶体の周辺赤道部において水晶体線維に分化し、新しい水晶体線維形成する。放射線白内障の発生機序として最も重要なのは赤道部における上皮細胞の障害であるとされている。今回の実験でも組織学的に赤道部における水晶体上皮細胞数の減少が認められ、このことから重粒子線照射による白内障の発生原因も従来の仮説と同様であることが推測される。

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。また組織学的には、神経節細胞層の変化はあまりなく、網膜の微小血管障害と内網状層・視細胞層の障害が主であった。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. Char DH, Castro JR. Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 100, 935-938, 1982.
3. Gragoudas ES, Goitein M, et al. Proton beam irradiation. *Ophthalmology* 87, 571-581, 1980.
4. Char DH, Castro JR et al. Helium ion charged particle therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 87, 565-570, 1980.
5. 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
6. 関根高子. Linacによる角膜水晶体の変化. *日眼会誌* 74, 753 - 758, 1970.

次期治療ビームに関する研究

Experimental Studies on The post carbon-ion Therapy (13B-622)

安藤興一^a, 小池 幸子^a, 古澤 佳也^a, 鶴澤 玲子^a, 青木 瑞穂^a, 扶川 武志^a, 高井 伸彦^a, 物部 真奈美^a, 宮戸 靖幸^a, 金井 達明^a, 小森 雅孝^a, 松藤 成弘^a

K.Ando,S.Koike,Y.Furusawa, A.Uzawa, M.Aoki, T.Fukawa, N.Takai, M.Monobe, Y.Miyato,
T.Kanai, M.Komori and N.Matsufuji

[ABSTRACT]

The purpose of this study is to compare the biological effectiveness of light ions and heavy ions for tumors of which therapeutic gain of carbon ions is relatively low. Carbon ions has been used to treat more than 1000 patients in our institute. One of the tumors responding well to carbon ions is malignant melanomas while squamous cell carcinomas show response comparable to photon radiotherapy. It is possible that the two types of tumors, i.e., malignant melanoma and squamous cell carcinoma, are different in radiosensitivity to carbon ions, provided that the clinical difference between the two tumors is due to any biological reasons. We assumed two possibilities to reason the biological difference between the tumors. First, malignant melanomas in general are more resistant to photons than squamous cell carcinomas while relative biological effectiveness (RBE) of carbon ions are the same between the two tumors. In this case, biological factor(s) that determine radiosensitivities of tumors are independent of radiation qualities. Second, malignant melanomas respond better than squamous cell carcinomas such that RBE of carbon ions are larger for malignant melanomas than squamous cell carcinomas. We will use 10 malignant melanomas and 10 squamous cell carcinomas of human origin, and compare radiosensitivities of each cell line in vitro and in vivo. The ions we use here are both lighter and heavier than carbon ions. In our previous studies of carbon ions, intermediate LET is not only superior to low LET but also more than comparable to high LET in achieving the biological therapeutic gain that is calculated by comparing RBE values between mice skin reaction scoring and tumor growth delay. We have here measured physical characteristics of two ions, i.e., helium-4 and argon-40, and will use the two beams to compare biological effectiveness between the two tumors.

【目的】本課題では、炭素線による治療効果が比較的少ない腫瘍を用いて、軽い粒子と重い粒子による生物効果を調べる。臨床試験の中間結果によれば、悪性黒色腫は炭素線治療効果が高いが、他方扁平上皮癌はそれほど高くない。この炭素線治療効果の腫瘍間の違いがなんらかの生物効果の違いに起因するのである可能性は、否定することは困難であるにしろ、実験的証明がなさ

れていない。そこで、本研究では10種類のヒト由来悪性黒色腫と10種類のヒト由来扁平上皮癌を用いて、放射線感受性を細胞毎にin vitroおよびin vivoで調べる。粒子は炭素よりも軽いものおよび重いものを用いる。以前の我々の行った炭素線照射実験によれば、中間LETは低LETはもとより高LETに勝とも劣らない。そこで今回の課題では、炭素より軽いヘリウムおよび重いアルゴンを用いて、in vitroおよびin vivoでの生物効果を比較する。この比較により、炭素線に感受性を示さない腫瘍の性格を調べ、その腫瘍に対する有効な粒子とLETなどの物理因子を調べる。

【年次計画】H13年度は、ビームの物理性質取得、実験用ビーム形成および細胞実験系樹立を主に進め、後期に細胞照射実験を行う。H14年度以降に動物実験を開始する

【今年度の研究経過及び成果】平成13年度に得た結果は下記の通りである。第一に、150 MeV/uヘリウム-4と500 MeV/uアルゴン-40それぞれについて、物理特性を調べた。ヒト由来悪性黒色腫を複数収集し、炭素線による細胞致死効果を調べた。

【結果】

物理実験ではアルゴン（1回）およびヘリウム（2回）ビームについて照射野の作成を行い、それぞれのビーム種に対して、電離箱で測定した線量とLETカウンターで測定した線量の比較、LETカウンターで測定したDose Averaged LETとHIBRACによる計算値の比較を行った。ヘリウムとアルゴン共に線量分布とLET計測データは得られたが、今後解決すべき問題点があることが判明した。計算アルゴリズムおよび計測の両面から検討し、次年度にはより高い精度を求める予定である。Fig.1aはヘリウムの深部線量

分布, Fig.1bはヘリウムのLETを示す. Fig.2aはアルゴンの深部線量分布, Fig.2bはヘリウムのLETを示す.

細胞については8種類のヒト由来悪性黒色腫細胞株を入手し, 290 MeV/u炭素線(6-cm SOBP, 50 KeV/mm)にて照射してコロニー形成法にて細胞致死を調べた (Fig.3a). また, 200 kVp X線による細胞致死効果を調べた (Fig.3b). 10%生存率をもたらす線量(D10)はX線で2.9 Gyから7.1 Gyまでひろがっていたが, 炭素線のD10は2.4Gyから3.9 Gyの範囲であった.

a 放医研

Fig.1a He-4 Dose

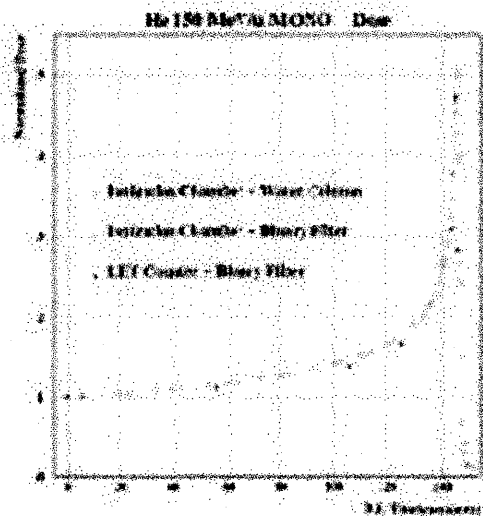


Fig.1b He-4 LET

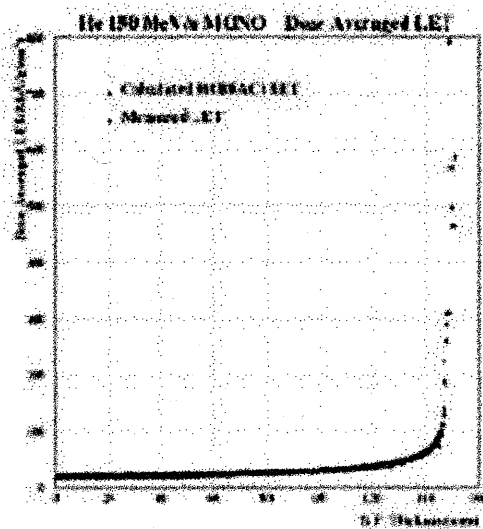


Fig.2a Ar-40 Dose

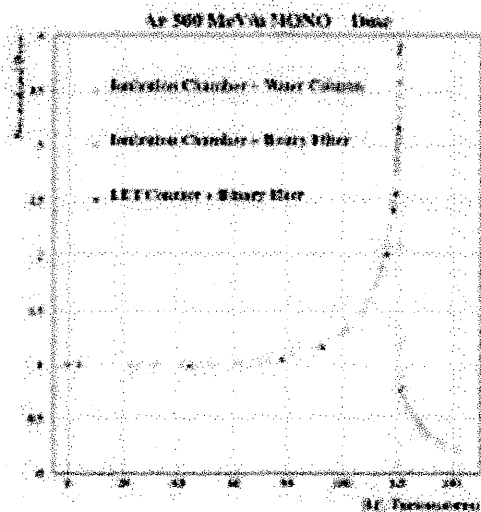


Fig.2b Ar-40 LET

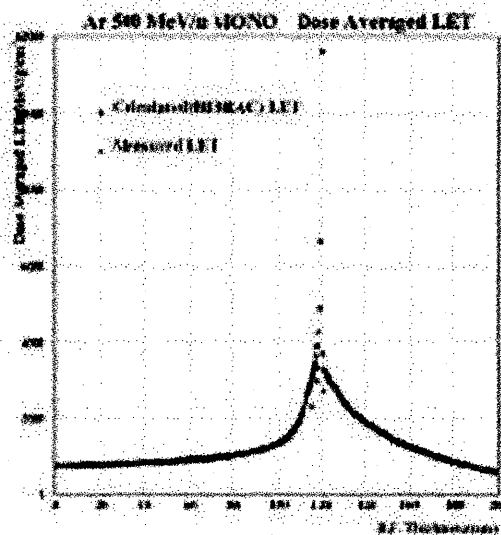


Fig.3a carbon-12

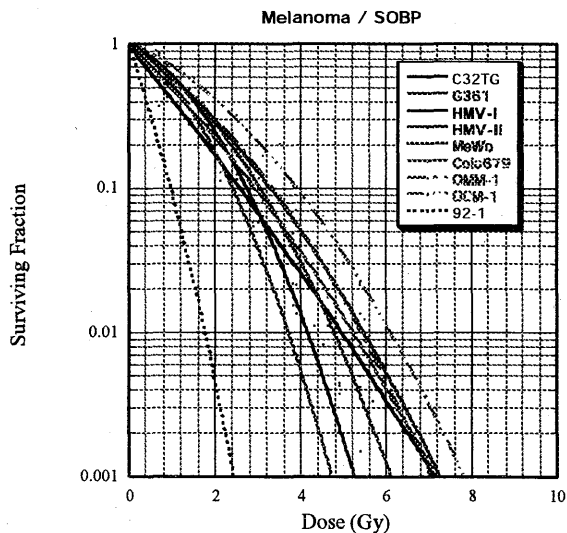
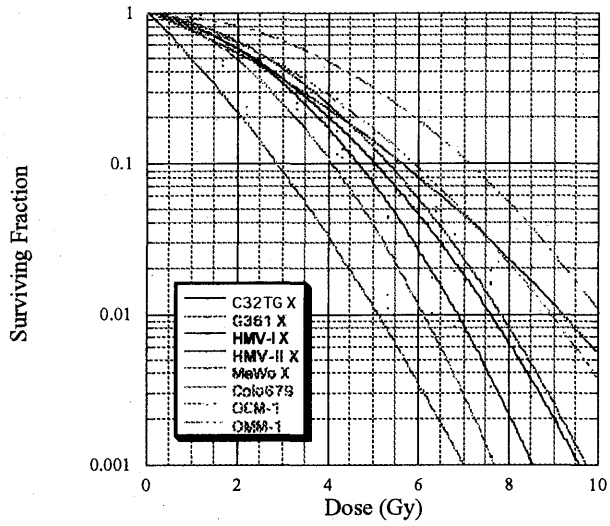


Fig.3b

X rays

Melanoma / X-ray



重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
Anti-arrhythmic therapy by using heavy ion beam
(13B625)

吉岡公一郎^a, 田中越郎^a, 藤倉寿則^a, 杉尾芳紀^a, 岩畔英樹^a, 篠崎芳郎^a,
笠原啓史^a, 石過孝文^a, 佐藤江利子^a, 盛英三^b, 古澤佳也^c

Koichiro Yoshioka^a, Etsuro Tanaka^a, Hisanori Fujikura^a, Yoshinori Sugio^a,
Hideki Iwaguro^a, Yoshiro Shinozaki^a, Hirofumi Kasahara^a, Takafumi
Sekka^a, Eriko Sato^a, Hidezo Mori^b, Yoshiya Furusawa^c

Abstract

Heterogeneities in sympathetic denervation and in myocardial blood flow are thought to be substrates of lethal ventricular arrhythmia. It cannot be fully treated even by a catheter ablation. We evaluated whether heavy ion beam could be applied to anti-arrhythmic therapy. The left chest (20x20 mm) was irradiated by a single dose (90Gy) of heavy ion beam (290MeV/u carbon-12). We created chronic myocardial ischemia by injecting microspheres (15 um in diameter) into the coronary artery in four rabbits. Two weeks after making ischemia, irradiation was performed as above in two ischemia rabbits. One month after the irradiation, program-induced VT/VF were completely suppressed. In two non-irradiated ones, however, VT/VF were induced by programmed stimulation easily. These results suggest that irradiation of heavy ion beam to the subepicardial region is applicable to the anti-arrhythmic therapy due to homogenous sympathetic denervation without deterioration in local blood flow and contraction.

1. 研究の目的とバックグラウンド

虚血性心疾患における心室細動および心室性頻拍 (VT/VF) は高頻度に突然死の誘引となり循環器領域では大きな問題となっている。しかし、薬物治療で用いられるアミオダロンは心外副作用の発生頻度が高く、ほかの抗不整脈薬は心抑制作用により逆に死亡率を増加させる可能性が指摘されている。植え込み型除細動器はあくまでも対症療法である。カテーテルアブレーションは心臓内で不整脈フォーカスとなる局所病変を高周波にて焼灼する方法であり、根治的治療としてその地位は確立している。しかし、VT/VF 例では心臓内の病変部分が広範囲に及び、また、心外膜側病変に対しては高周波の効果が及ばず、カテーテルアブレーションでの治療は現実的でない。以上のように致死性不整脈に対する治療はまだ不十分であり、薬剤、ICD、カテーテルアブレーションとも今後のある程度の発展は予想されるが、現在は根本的な予後の改善を目的とするには新しい治療法が求められている。

本研究の目的は致死性不整脈である VT/VF 例の根治治療として心筋局所への、低線量重粒子線照射が有効であるか

を検討することにある。重粒子線治療が可能となれば非開胸にて治療ができ、予後改善に絶対的に貢献することは確実と考える。また、世界的にも心筋に対する重粒子線照射の報告例はなく、その影響についても検討することは、今後の重粒子線治療の進展に重要な可能性を導くと思われる。

2. 今年度の研究内容

平成 13 年度は前期・後期それぞれ 1 回ずつの照射タイムを得た。全 4 羽の家兔（体重 4kg）に対して Carbon, 290MeV/u, SOBP 6 cm を照射した。照射部位は左胸部より心エコーにて心臓の位置・深度を確認し、麻酔下に仰臥位固定された家兔に対し、左胸部に 90Gy を 20x20mm 到達深度 30mm で照射した。2 羽については、重粒子線照射 2 週間前に直径 15 μ m のマイクロスフェアを冠動脈内に注入することにより、心筋虚血をあらかじめ作成しておいた。

心筋虚血を作成・重粒子線を照射した 2 羽の家兔においては、照射 1 カ月後に麻酔下に開胸後、心臓を露出し、心筋電極を心臓表面に装着し不整脈誘発試験を

おこなった。

3. 今年度の研究結果と解析結果

結果は以下の図のように照射家兔において、不整脈の誘発が抑制された。この理由として、心臓交感神経の均一な除神経が関与していると考えられた。今後は、照射モデルの心電図マッピングをおこない、不整脈の詳細な検討をおこなう必要性があると思われた。

また、虚血を作成していない 2 羽の家兔については、6 ヶ月から 12 ヶ月において合併症の発生を検討したが、その期間においては異常を認めなかった。

^a 東海大(医)

^b 国立循環器病センター

^c 放医研

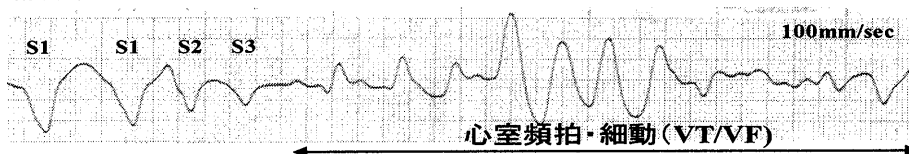
^a Tokai Univ. School of Med., Isehara

^b National Cardiovascular Center, Suita, Japan

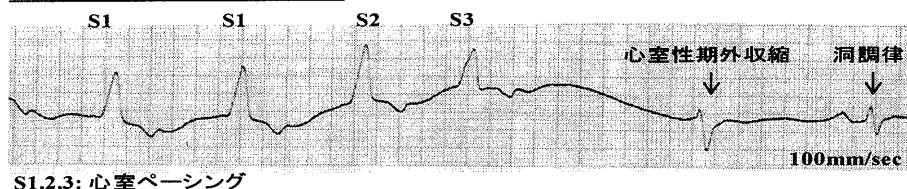
^c National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

不整脈誘発試験

重粒子線非照射家兔



重粒子線照射家兔



S1,2,3: 心室ペーシング

前立腺がん細胞に対する粒子線照射後の DNA 修復機構

Double Strand Breaks Repair After Carbon Ion Irradiation in Prostate Cancer Cells (13B626)

杉村和朗^a 西村英輝^a 佐々木良平^a 安藤興一^b

K. Sugimura, H. Nishimura, R. Sasaki and K. Ando

Abstract

DNA double strand breaks (DSBs) induced by carbon ion irradiation and DSBs repair protein was assessed in this study. Four human prostate cancer cell lines (DU-145, PC-3, LNCap and TSU-Prl) were irradiated with carbon ion and surviving fraction and other parameters were obtained. Expression of DNA DSBs repair protein (Rad51, Ku70, NBS1, DNA-PK) was assessed with SDS-page and Western blot analysis. The expression level of these proteins was not remarkably changed after carbon ion irradiation. Rad 51 nuclear foci formation induced by carbon ion irradiation was observed under epifluorescence microscopy. Rad51 nuclear foci formation was observed at 12 and 24 hours after carbon ion irradiation.

1.研究の目的とバックグラウンド

悪性腫瘍における放射線の感受性を規定する因子については諸説があるが未だ一定した見解はない。粒子線照射は光子線に比し LET が高く DNA 2 本鎖切断が光子線に比しより高頻度に発生し細胞にとって致死的となりうると考えられるが、実際には全ての細胞が細胞死に至るわけではなく、生存細胞は DNA 修復機構がうまく機能したという仮説が成り立つ。今回の研究では本邦でも罹患率、死亡率が増加傾向にあるヒト前立腺癌細胞を用いて、炭素線照射によって引き起こされる

DNA 2 本鎖切断や、その修復に関与する分子の炭素線照射後の発現量の変化や細胞内局在の変化と細胞生存率との関係を探し、炭素線照射によって引き起こされる DNA 二本鎖切断とその修復機構について研究する。

2.今年度の研究内容

使用した粒子線は 290MeV, ϕ 10cm, 6 cm SOBP の炭素線。1) Colony assay による細胞生存率の判定。4 種類の前立腺癌細胞(DU-145, TSU-Prl, PC-3, Lncap)に対して炭素線照射を施行し colony assay を行った。入口 5mm、SOBP 中心、遠位 5mm の 3 つの異なる LET(各約 15keV/um, 50keV/um, 120keV/um)の地点で照射を施行した。2) Western blotting による DNA 2 本鎖切断修復蛋白群の発現量を定量。炭素線照射による核内の DNA 二本鎖切断修復関連タンパクの発現量の変化を SDS-page, Western blot 法を用いて評価した。3) DNA 2 本鎖切断修復関連蛋白の局在性の評価。一部の DNA 二本鎖切断修復に関連するタンパクは、DNA 損傷がおこると速やかにその部位に recruit し、核内に focus を形成して損傷修復にあたりと考えられている。Chamber slide に播種した細胞を照射し、Rad51 タンパクに対する抗体を反応させ標識蛍光色素をレーザー顕微鏡にて観察した。

3.今年度の研究成果と解析結果

1)ヒト前立腺癌細胞(DU-145, PC-3, TSU-Prl)において、3つの LET による炭素線照射を行い colony assay によって、 α/β 値や SF2 などの各種パラメータ値を得た(図 1, 表 1)。2)炭素線照射後の細胞からタンパクを採取し、DNA 二本鎖切断修復関連タンパクの発現量を調べ、これらのタンパクの照射後の変化を調べた(図 2)。今回調べた主な DNA 修復関連タンパクは照射前後においてその発現量の明らかな変化を認めなかった。3) DU-145 の細胞系において Rad51 タンパクの照射後の nuclear foci の観察を行った(図 3)。照射後 12 時間、24 時間で nuclear foci が観察された。12 時間後と比してその数は減じているものの照射後 24 時間でも Rad51 nuclear foci の形成が見られた。

図 1

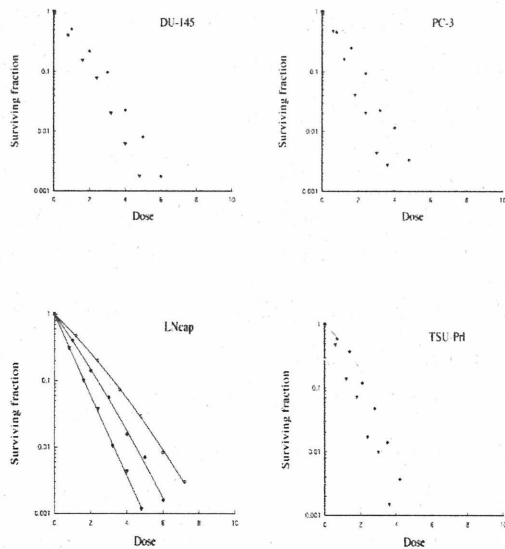


表 1

cell	position	(Gy1)	(Gy2)	D0(Gy)	n	Dq	SF2
DU-145	plateau	0.276	0.066	1.133	2.286	0.73	0.394
	center of SOBP	0.597	0.077	0.946	1.471	0.408	0.218
	distal end of SOBP	0.996	0.068	0.763	1.199	0.238	0.101
PC-3	plateau	0.54	0.051	1.092	1.498	0.371	0.263
	center of SOBP	0.869	0.068	0.834	1.263	0.28	0.126
	distal end of SOBP	1.652	0.014	0.576	1.122	0.2	0.033
TSU-pr1	plateau	0.541	0.128	0.793	1.873	0.792	0.191
	center of SOBP	0.573	0.183	0.744	1.579	0.614	0.149
	distal end of SOBP	1.319	0.122	0.571	1.229	0.361	0.041
LN-cap	plateau	0.615	0.028	1.224	1.238	0.175	0.262
	center of SOBP	0.895	0.027	0.947	1.139	0.137	0.147
	distal end of SOBP	1.41	0.004	0.721	0.967	0.046	0.059

図 2

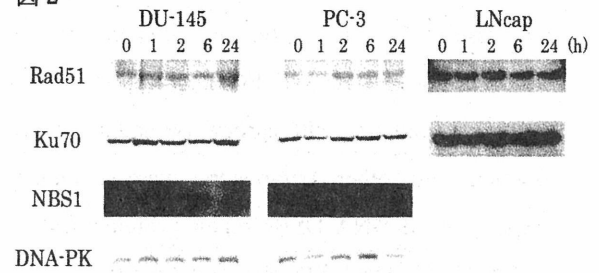
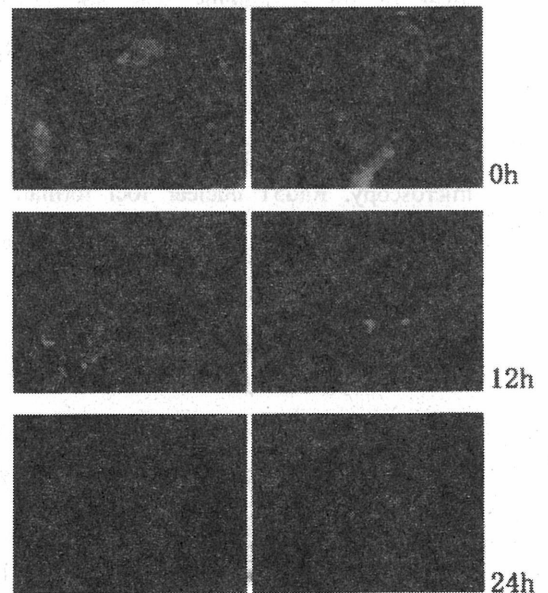


図 3



a 神戸大学大学院医学系研究科

b 放医研粒子線治療生物研究グループ

物理 · 工学班
Physics and Engineering

重粒子線治療照射法に関する総合的研究

General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System

For HIMAC Clinical Trial

(13P-005)

金井達明、遊佐 顕、溝田 学、宮原信幸、蓑原伸一、兼松伸幸、松藤成弘、浦壁恵理子、二見康之^a、
新保宗史^b

T.Kanai, K. Yusa, M. Mizota, N. Miyahara, S. Minohara, N. Kanematsu, N. Matsufuji, E. Urakabe, Y. Futami
M. Shinbo

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.

Conformation therapy using uniform carbon beams was improved to apply routinely clinical trials.

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うなかで生じた患者の照射法に関する問題点を整理し、より正確な治療・より効率的な治療の実現に向けて治療システムの見直しを行い、新しい照射システムの構築を行っていくことが目標となる。

平成12年度は、治療制御システムの更新にともない、安定したシステムの運用を可能とするように、システムの改良を重ねてきた。また、多層電離箱の開発など新しい技術の開発を行い、システムへの組み込みを目指したシステム全体像を確立してきた。眼の治療を炭素線で行うための準備も行ってきた。

平成13年度は、まず最初に、眼の炭素線による治療を実現した。また、更新したシステムの安定した運用の基に、新たな照射法(拡大ビーム原体照射法)の運用に向けたシステム改良、多層電離箱の運用に向けたデータの整備などを行った。

2. 今年度の研究経過及び成果

炭素線による眼治療

平成12年度の眼治療に向けた準備を経て眼の治療用の治療計画の整備、治療データのシステムへの組み込み、治療を行うための手順・マニュアルの整備を行って治療を実施した。平成12年度では、合計9名の患者の治療を行い、

良好な成績をもたらしている。

多層電離箱の運用に向けた準備

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。

多層電離箱の各チャンネルの測定深の決定、線量校正定数の決定などの手順・マニュアルを作成し、ルーチンでつかっていくための準備を行ってきた。

平成14年4月からの使用実施に向けて、治療室3室の線量校正のための多層電離箱の配備と線量校正定数などの決定を行ってきた。同時に、従来のバイナリ・フィルタを用いた線量校正方法や水カラムを用いた線量測定との比較を行ってきた。バイナリ・フィルタによる線量校正方法との比較では、炭素線がワブラー電磁石周りを焦点としてわずかに発散するビームであり、測定する電離箱の幾何学的配置の違いから測定分布を焦点距離の逆自乗に線量が減衰する補正して比較する必要がある。このために、焦点の位置を実験的に求めた変換方法の確認をおこなってきた。

患者毎の校正では、多層電離箱を中央の位置をアイソセンターになるように設置することと取り決めをし、治療制御のソフト上では、患者毎にモニターの校正値を求めるために、SOBPの中心がアイソセンターになるように変換し測定の補正値を求めていく構造とした。

図に、逆自乗則の確かめの結果や、バイナリ・フィルタの線量測定との比較を行った結果を示す。

拡大ビーム原体照射の準備

ルーチンで3次元原体照射を実現するための最終的な改良を行った。

ワブラー半径、レンジ・シフト、多葉コリメータを同期的に動作させて、ターゲット以外の正常組織への照射線量を低減する照射法であるために、各動作機器の照射中の監視が最も重要になる。13年度では、原体照射監視装置を導入し、治療制御に組み込んだ。

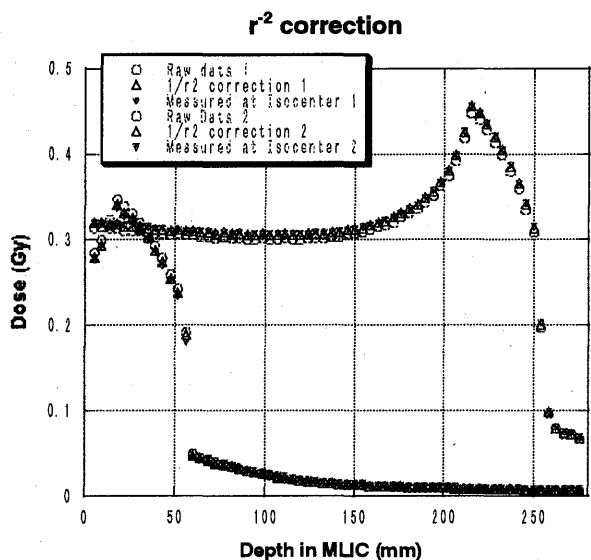


図1 逆自乗則の確かめ: ○が多層電離箱で測定した生のデータで、▼がSOBP中心をアイソセンターにしたときの測定データ、△が○から補正したデータ

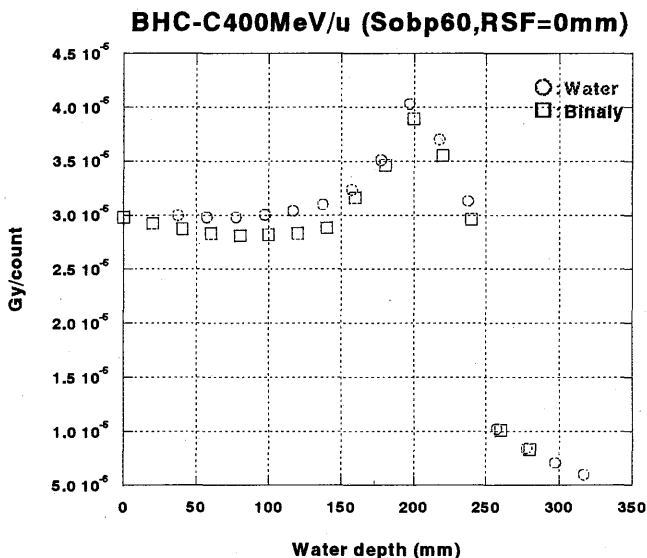
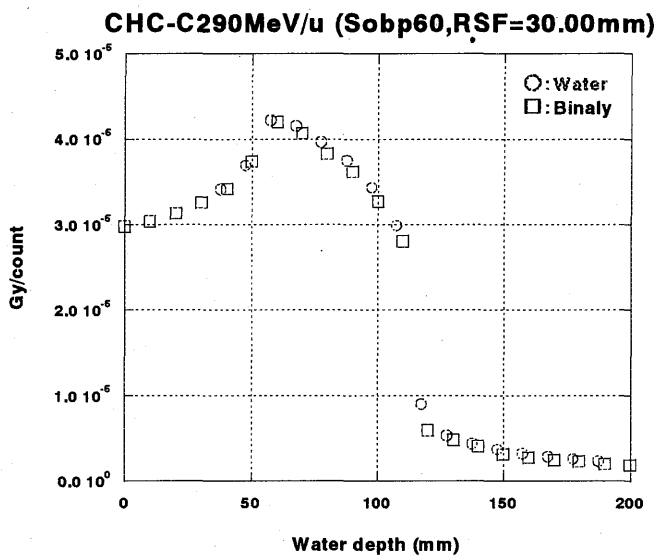


図2. 290、400MeV/nのビームでの水カラムとバイナリ・フィルタを使った線量校正の比較

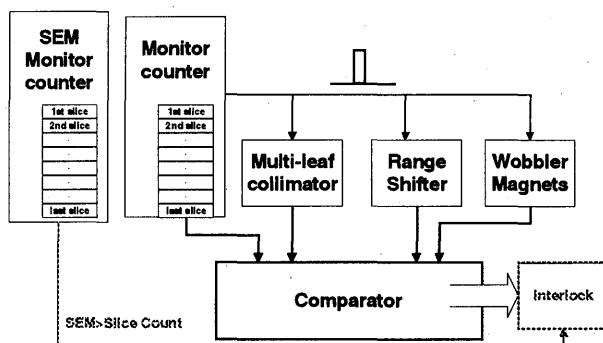
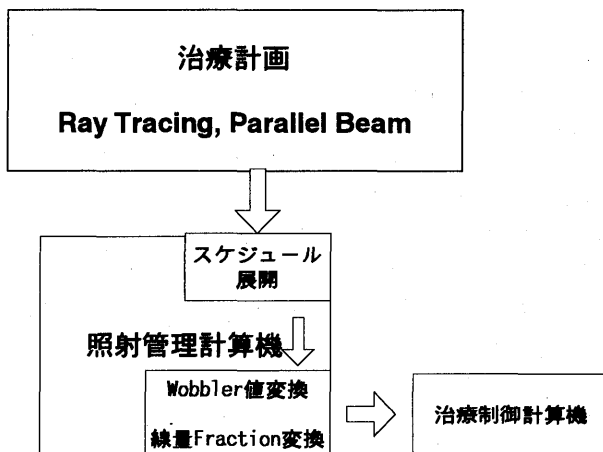


図3. 拡大ビーム原体照射監視装置

さらに、レンジ・シフタ厚が増えてくると一様照射野を確保するためにワブラー半径を拡大していく。このとき、半径を増大させるに従って、線量は少なくなってしまう。従って、レンジ・シフタ厚に従って、ワブラー半径および線量比の補正が決まってくる。治療制御では、平行ビームを仮定し重ね合わせのときに特別な考慮はしていない。治療制御の段階でこのワブラー値拡大による補正ができるようなシステムを構築した。



平成14年度において、照射のためのデータを整備して、ルーチンでの治療を行っていく予定である。

- a 静岡県
- b がんセンター東病院

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 (13P-009)

佐藤幸夫、大澤大輔^A、本間寿広、曾我文宣、川内秀貴^B、平林誠貴^B、仁田昌二^C、勝野高志^C
放医研、^A京大、^B理科大、^C岐阜大

Y.Sato, D.Ohsawa^A, T.Honma, F.Soga, H.Kawauchi^B, M.Hirabayashi^B, S.Nitta^C, T.Ktsuno^C,
NIRS, ^AKyoto university, ^BTokyo-Rika university, ^CGifu university

Abstract

Two experiments were carried out at the NIRS-HIMAC injector linac and the NIRS-930 cyclotron. As a new detector material, the first test of electron emission from amorphous-carbon was made at HIMAC by a Gifu-university group. The results suggested an expected performance of high yield, though there was a particular problem, regarding an ambiguity caused by the process of producing thin foils. In the cyclotron, much effort was made to precisely measure the density distribution of water vapor in order to reduce the error in the doubly differential cross section (DDCS) of electron emission from water vapor with heavy-ion impact. The results showed that the density at the center of molecular beam was $8.31 \times 10^{13}/\text{cm}^3$ (3.21×10^{-3} Torr) and its thickness (FWHM) was 5.5 mm when the vapor flow was 40 sccm.

1. Introduction

The 009 study was strongly motivated by the following three goals: 1) to experimentally obtain fundamental information about the track structure at the Bragg-peak region of heavy ions, particularly regarding the DDCS of electron emission from water vapor; 2) to develop a biophysical model using both the existing biological data and this DDCS data; and 3) to support related biophysical experiments at HIMAC using 6 MeV/n heavy-ion beams. Such DDCS data have so far been little, except for those at a projectile energy in the several hundred keV/n region, which are not very useful for a biophysical consideration at the Bragg peak; data around 10-MeV/n region are necessary. These purposes have finally been focused on developments in radiation biology and cancer therapy with heavy ions.

2. Results obtained before 2000

Since 1994, the development of an apparatus for DDCS experiments was carried out concerning detectors, a water molecular beam, an electrostatic analyzer and a counting system [1]. In 1999 after the apparatus became usable, it was moved from the NIRS-HIMAC injector linac to the NIRS-930 cyclotron in order to use cw beams which are suitable for counting. The still remaining subjects concerning good precision were two: the dependence of the detection efficiency of MCP on the electron energies and the density distribution of

water vapor.

A nearly non-destructive monitor (SEM type) was developed [2], which has been used for many biological experiments using 6 MeV/n heavy-ion beams of NIRS-HIMAC injector linac.

A new biophysical model was developed for analyzing the single-track events in the high-LET region. A critical LET value for inducing lethal damage by a single track was found to be 152 keV/ μm for Chinese hamster V79 cells [3].

3. Contents of Developments during 2001

An amorphous semi-conductor has been expected as a new material for detectors with high efficiency. By using 6 MeV/n carbon and boron beams at HIMAC, the first experiments were carried out to measure the electron emission from amorphous carbon, which was evaporated and absorbed on a thin Al-foil.

In the cyclotron, the density distribution of water vapor was measured over the median plane by using a movable ionization gauge with a small slit (2.5 mm ϕ). An automatic counting system was developed and installed. Also, an apparatus has been designed to measure the detection efficiency of MCP at electron energies of 10-10000 eV.

4. Results in 2001

A. HIMAC

By optimization for the excitation of both Triplet Q magnets upstream of the target and a

solenoid coil just upstream of the RFQ, it became possible to use a low-intensity beam (on the order of 10^4 particles/cm²) having high-LET properties. Using such a beam, the irradiation of cells and DNA was carried out at the NIRS-HIMAC injector linac. In the near future, the use of a microbeam will also be possible by using a pair of small slits, though there is only a horizontal beam line.

Concerning tests of amorphous carbon, there seems to be a problem in the process for producing thin foils. When using the present foils, it is doubted whether we have measured electrons actually ejected from amorphous carbon or from other materials.

B. Cyclotron

In order to reduce the background (BG) level in the DDCS measurement, a pencil beam is necessary, since the BG is directly related to the beam loss near the chamber. The parameters for the beam-transport line were optimized to reproduce a low-BG condition. Thereafter, the BG level was stabilized down to 3-4 cps at around 90°; however, it is still high by 4-5 times at 20-30° and 150-160°. Some improvements are necessary to reduce them.

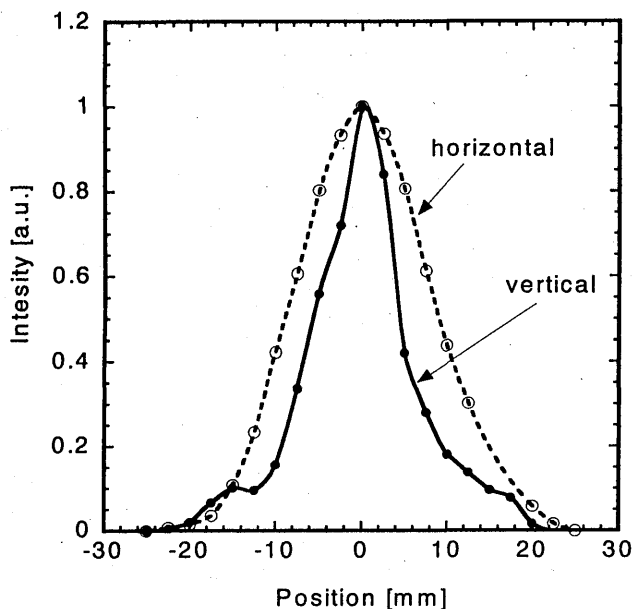


Fig.1 Density distribution of water vapor. The vertical direction is the same as 6 MeV/n He²⁺ beam, and the horizontal is the transversal direction.

The density distribution of a water-vapor beam was precisely obtained. The size of the nozzle was 1 mm in the transversal direction and 15 mm in the longitudinal direction. First, the flow rate of a mass-flow-meter was adopted as an absolute value. The water vapor was produced from pure water at a temperature of 60°C before it was fed to the nozzle

stabilized at 100°C. The transmission line was also stabilized to 75°C at around the flow meter, and to 95°C near the nozzle. By this careful control of the temperature, the dew condensation should have been negligible, resulting in only a small loss of vapor between the nozzle and the mass-flow-meter. Second, the density distribution was relatively measured by using a movable ionization gauge with a slit, as can be seen in Fig.1. When the vapor flow was 40 sccm, the density at the center of the molecular beam was calculated to be 8.31×10^{13} /cm³ (3.21×10^{-3} Torr) and its thickness (FWHM) was 5.5 mm. Details of this measurement are presented in reference 4.

Figure 2 shows a comparison between the semi-empirical formula (Rudd model) and our results concerning SDCS (singly differential cross section), which were obtained by integrating the DDCS data regarding angles. Roughly speaking, there is a reasonable consistency in this comparison, suggesting no big problems in our experiment. A clear peak at 500 eV is O-KLL Auger. At around the several keV or higher region, the SDCS seems to be close to the Rutherford cross section.

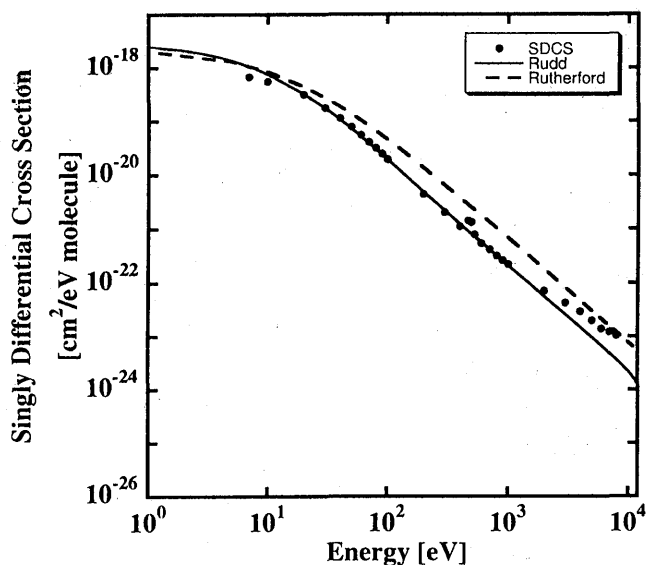


Fig.2 Comparison in SDCS of electron emission from water vapor between the Rudd model and the measured in this work. The calculated Rutherford CS is also indicated.

Publication

- [1] Y.Sato *et al*, Rev. Sci. Instrum., **67** (1996) 2000.
- [2] Y.Sato and F.Soga, Int. J. Radiat. Biol., **75** (1999) 1015.
- [3] Y.Sato *et al*, Phys. Rev. **A61** (2000) 052901.
- [4] H.Kawauti, HIMAC-041 (2001).

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 (13P-018)

福村明史^a、金井達明^a、村上健^a、松藤成弘^a、
河野俊之^b、中村尚司^c

A. Fukumura, T. Kanai, T. Murakami, N. Matsufuji,
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 180, 230, 290, 400 MeV/nucleon ^{12}C beams and 290, 400, 600 MeV/nucleon ^{20}Ne beams, changing thickness of several target materials. We obtained the total charge-changing cross sections as a function of beam energies from the measured attenuation data. The cross sections were in good agreement with the other experimental data. The introduction of the obtained cross section into the depth dose calculation decreased the disagreement between the measurement and the calculation of the Bragg curves.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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 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. 昨年度までに得られている結果

これまでに主に、290MeV/u および 400MeV/u の ^{12}C ビーム、ならびに 400MeV/u の ^{20}Ne ビームの、様々な物質内における減衰率を実験的に取得してきた。これらのデータから、Total charge-changing cross section を求めたところ、深部線量分布の計算で用いられている断面積の半経験式は、200-300MeV/u よりエネルギーの低い領域で、実測値よりかなり過小評価していることが明らかになってきた。

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。よってこれ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、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。また HIMAC で得られた他のデータとの比較にも重点をおくこととした。

3. 今年度の研究内容

今年度は、180MeV/u 及び 230MeV/u の ^{12}C ビーム、ならびに 290MeV/u 及び 600MeV/u の ^{20}Ne ビームを使用した。ターゲットとしては、グラファイト、ポリエチレン、PMMA、

アルミニウム及び銅を用いた。実験では、ターゲットの厚さごとにビームを照射し、ターゲットの上流と下流に設置された二つの ΔE タイプのプラスチックシンチレータを用いて各ターゲット中での一次粒子の減衰率を測定した。

なお、これまで得られたデータのうち、低エネルギー領域において他のデータ [1] とあまり一致しないものがあった。そこで今年度は厚さが従来の五分の一のシンチレータを使用し、また低い入射エネルギーを選択することで、この領域での測定精度の向上を図った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

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 ρ ）を置いたとき ΔE 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 σ 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、得られる全断面積 σ は Total Charge-changing Cross Section である。

図 1 には、結果の一例として ^{12}C ビームに対する PMMA の全断面積を示す。比較のために、他の実験値 [1, 2] 及びモデル [3] による断面積を示す。今回得られた実験値は、低エネルギー領域においてこれまで得られていたデータよりも他の実験値とよく

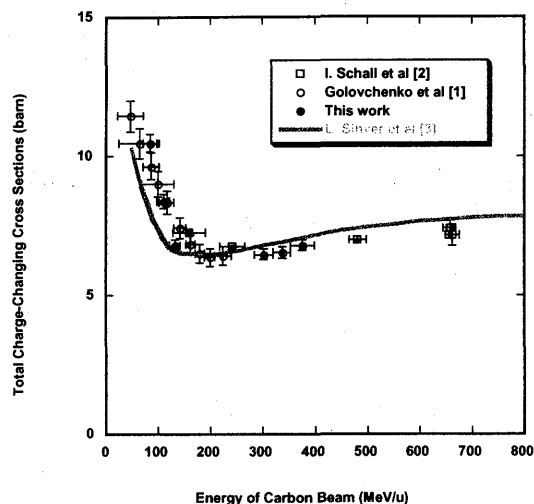


Fig. 1: Total charge-changing cross sections of graphite target for ^{12}C beam

一致している。この他 Ne についても他のデータ [4] とよく一致している。

一方、実線で示す計算モデルとはやや差異があることがわかる。現在、放医研の線量分布計算においてはこのモデルが使用されているが、飛程の長いビームに対しては、深い位置で計算が実測値より過大な傾向を示している [5]。今回得られた実験的な断面積を線量分布計算に用いた場合、計算値は深い位置で約 3% 程度小さな値をとるため、この不一致を部分的に解消する結果となる。

なお本研究及び P 005 等により得られた成果に対し、平成 13 年 11 月にドイツのシュメルツァ賞を受賞した。

参考文献：

- [1] Golovchenko et al, NIM B159, 233, 1999
- [2] Schall et al, NIM B117(3), 221, 1996
- [3] Sihver et al, Adv. Space Res. 17, 105, 1995
- [4] Zeitlin et al, Phys. Rev. C64, 024902, 2001
- [5] T. Kanai: private communication (P-005)

^a放医研、^b東工大、^c東北大

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

(13P-026)

松多健策^a、有村圭^a、長友傑^a、阿久津和由^a、岩越丈尚^a、武智麻耶^a、工藤修一^a、小倉昌子^a、
田中鐘信^a、炭竈聡之^a、三宅徹^a、南園啓^a、三原基嗣^a、福田光順^a、南園忠則^a、百田佐多生^b、
坂本麻子^b、斉原光和子^b、野尻洋一^b、大坪隆^c、北川敦志^d、取越正己^d、金沢光隆^d、
須田充^d、平井正明^d、佐々木誠^d、J.R. Alonso^e、G.F. Krebs^e、T.J.M. Symons^e

K. Matsuta, K. Arimura, T. Nagatomo, K. Akutsu, T. Iwakoshi, M. Takechi, S. Kudo, M. Ogura, K. Tanaka,
T. Sumikama, T. Miyake, K. Minamisono, M. Mihara, M. Fukuda, T. Minamisono, S. Momota,
A. Sakamoto, M. Saihara, Y. Nojiri, T. Ohtsubo, 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 β -nuclear magnetic resonance (β -NMR) of the unstable nucleus ^{33}Cl ($I^\pi=3/2^+$, $T_{1/2}=2.51$ s) implanted in a single crystal NaCl has been observed. From the NMR spectrum, the nuclear magnetic moment of ^{33}Cl is determined to be $|\mu| = 0.757(1) \mu_N$, which is larger by 0.6 % than the known value.

Introduction

Polarized unstable nuclear beams available at NIRS HIMAC, when it is combined with the β -NMR technique, provide unique chance for the various fields of studies.

By 2000, (1) we determined magnetic moments μ and the electric Q moments of ^{21}F and ^{27}Si [1], and the μ of ^{35}Ar [2] for the studies of these unstable nuclei. Regarding the obtained Q moment of ^{27}Si , the value cannot be well reproduced by shell model calculations, which may suggest a possible core deformation.

(2) The Knight shift for ^{27}Si in Pt was measured [3] for the study of the electronic structure of the dilute impurity in the metallic sample.

(3) Temperature dependence of the polarization of ^{35}Ar kept in KBr was observed [2] for the study of the behavior of the impurity such as diffusion.

(4) We studied polarization mechanism of ^{12}B produced in heavy ion collisions at high energies up to 400 MeV/u [4] for the elucidation of the reaction mechanism.

(5) Nuclear spin alignment of ^{12}B ($I^\pi=1^+$, $T_{1/2}=20$ ms) and ^{13}B ($I^\pi=3/2^-$, $T_{1/2}=17$ ms) produced in heavy ion collisions were measured precisely [5]. The quenching of the alignment from the prediction of a simple kinematical model was the same as the case of the polarization. None of the simple cause such as the γ transitions from the excited states and the admixture of the near-side and far-side collisions can reproduce the present alignment data well.

Through these studies, we established the technique to polarize unstable nuclei utilizing polarization phenomena in the projectile fragmentation process in high energy heavy ion collisions. Although the quantitative understanding of the polarization mechanism is still not satisfactory, at least, a qualitative understanding of the mechanism is given by the kinematical model, which helps us to determine optimum condition to polarize the projectile fragments. We continue studying the reaction mechanism to understand the strong quenching of the polarization or the alignment of the fragments, which is left unexplained.

The magnetic moment of unstable nucleus ^{33}Cl ($I^\pi=3/2^+$, $T_{1/2}=2.51$ s) has been measured long time ago by other group, using β -NMR technique on the nucleus polarized by the tilted foil technique. However, the precision was poor and the reliability was not satisfactory. Also the Q moment is still unknown. We are very much interested in its Q moment because of the recently discovered anomaly in the Q moment of ^{27}Si . In the present year, we tried

to re-measure the magnetic moment of this nucleus, as a first step toward the measurement of the Q moment and the study of its nuclear structure.

The magnetic moment of ^{33}Cl

The experimental procedure was similar to the previous works [1]. The ^{33}Cl nuclei were produced through the ^{35}Cl on Be collision at 100 MeV/u. The ^{33}Cl nuclei were separated from the various reaction products by a fragment separator installed in the secondary beam line of HIMAC. The reaction angle was set at $\theta = 0.7^\circ \pm 0.6^\circ$ and the fragment momentum was set at $\Delta p = (1.0 \pm 0.5) \%$, to select polarized ^{33}Cl nuclei. The polarized ^{33}Cl were then implanted in a single crystal NaCl placed in a strong magnetic field $H_0 = 10$ kOe, to maintain the polarization created in the reaction. The NaCl crystal was cooled to 20 K. Beta-ray yield from the ^{33}Cl nuclei was approximately 40 c/s for the primary beam intensity of 4×10^8 ppp. NMR was observed for the stopped ^{33}Cl by means of asymmetric β -ray emission.

Fig. 1. is a typical NMR spectrum for ^{33}Cl . From the chi-square fitting, the resonance frequency was deduced. Correcting diamagnetism of 1180 ppm, a preliminary value of the magnetic moment of ^{33}Cl was determined to be $|\mu| = 0.757(2) \mu_N$. This value is larger by 0.6(3) % compared with the known value $|\mu| = 0.7523(16) \mu_N$. This discrepancy is not fatal for the discussion of nuclear structure, but is important for the future measurement of Q moment.

Other developments

By 2001, we tried to measure the Q of ^{35}Ar after its magnetic moment measurement. However, no significant NMR signal was observed for the ^{35}Ar implanted in various single crystals with well defined electric field gradient, such as TiO_2 , MgF_2 , LiIO_3 , LiNbO_3 and Zn both at room and low temperatures. The polarization of ^{35}Ar may not be preserved well in these crystals. Together with the fact that the polarization of ^{35}Ar is maintained in KBr only at low temperatures, the Ar atom may be very easy to jump around due to its chemical inactivity and be difficult to sit in a specific site in a crystal lattice.

We tried to polarize ^{25}Al produced in the ^{28}Si on Be collision at 100 MeV/u. However, no NMR effect was observed for ^{25}Al in Si. Since the nucleus should be polarized, from the kinematical consideration, the present result may suggest that the polarization is not maintained well in the sample.

Future research plans

We found anomaly in the Q of $A = 27$ mirror doublet. It was strongly urged to measure all the mirror Q moments in the sd shell to provide correct understanding of nuclear structure. In 2002, we will measure the Q of ^{25}Al and ^{33}Cl . Also their hyperfine interactions in solids will be systematically studied.

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.
- [5] T. Nagatomo et al., to be published in *Hyperfine Interactions*.

- a. 阪大大学院理学研究科,
 b. 高知工科大物理工, c. 新潟大理学部
 d. 放医研重粒子, e. Lawrence Berkeley Lab.

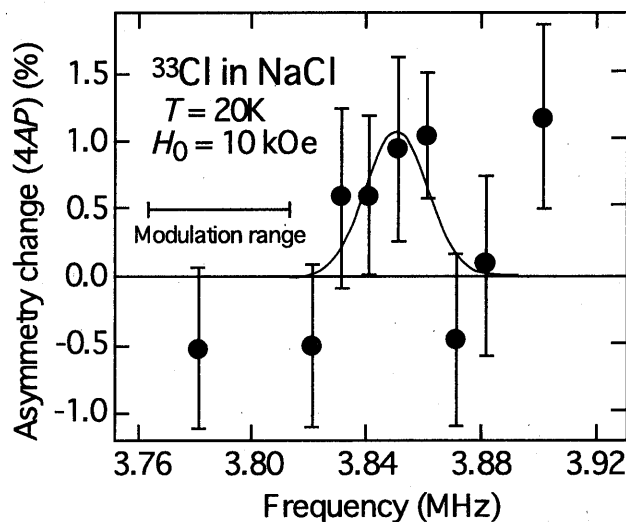


Fig. 1. β -NMR spectrum for ^{33}Cl in NaCl. The solid line is the best fit Gaussian.

がん治療用加速器の総合的研究

Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy

(13p-028)

K. Noda^a, S. Yamada^a, M. Kumada^a, E. Takada^a, M. Kanazawa^a, T. Honma^a, M. Torikoshi^a,
 A. Kitagawa^a, S. Sato^a, Y. Sato^a, T. Furukawa^b, K. Sato^c, S. Ninomiya^c, H. Tamura^c,
 A. Noda^d, H. Fadil^d, T. Shirai^d

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 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。

今年度、本研究では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) 取出しビームのリップル改善、(b) ビーム取出しの高速遮断。
- (2) 基礎科学実験のために、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。
- (3) 要素技術開発として、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。

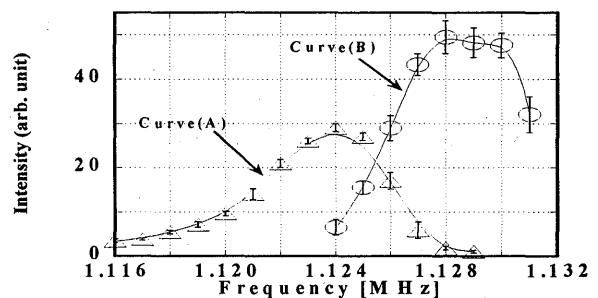
2. 研究経過及び成果

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、セパトリックス内でのビームの拡散に用いる帯域を持ったRFとセパトリッ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±10%程度に抑える事に成功したが、今年度は、さらに、RF-KO取出し法の周波数変調 (FM) 1周期内でのスピルの時間構造について詳細に調査した。これまで、ビームの時間構造はFMの繰り返し周波数が元

も大きき成分であることは知られていたが、今回、定量的に測定した。まず、単一周波数のRFを用いてビームが取り出される周波数領域とセパトリックス内部から取出し領域までの拡散領域の二つに大別できることが判った。これを図1に示す。図から、コマティティーが大きくなるに伴い取出し領域が広がる事が判る。

(a)



(b)

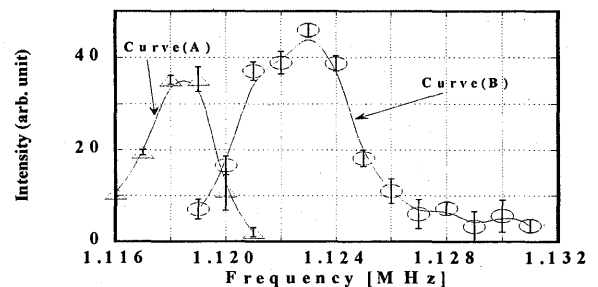


図1 (a)コマティティーが-2.2、(b)-0.2の場合。Curve (A)は取出し領域、Curve (B)は拡散領域を示す。

次にリップルのコマティティー依存性を調べた。図2に示すように、図2(a)のコマティティーがほぼ0の場合は、スピルは鋭いスパイク状になる事がわかる。これは図1で示された取出し領域のコマティティー依存性から説明できる。すなわち、コマティティーが小さいと取出し領域が狭くなるために時間的にシャープなスピルになるものと考えられる。一方、図2(b)のコマティティーが-3程度の場合、スピルは非常に滑らかになって、またFMの1周期の中に2つのピークが観測されている。こ

これは、取出し領域が拡大するためだけでは説明がつかない。何故ならば、2番目のピークでのRF周波数は既に拡散領域に入っており、そのような状態でもビームが取り出されるからである。さらにスピルをスペクトラムアナライザで観測するとシンクロトロン振動の周波数成分が観測される。これらのことから、2番目のピークはシンクロトロン振動により運動量が大きくなったビームはより小さいセパトリックスを見るようになるために、そのからはみ出したビームが取り出されると考えられる。以上の実験事実はシミュレーションによっても再現されている。

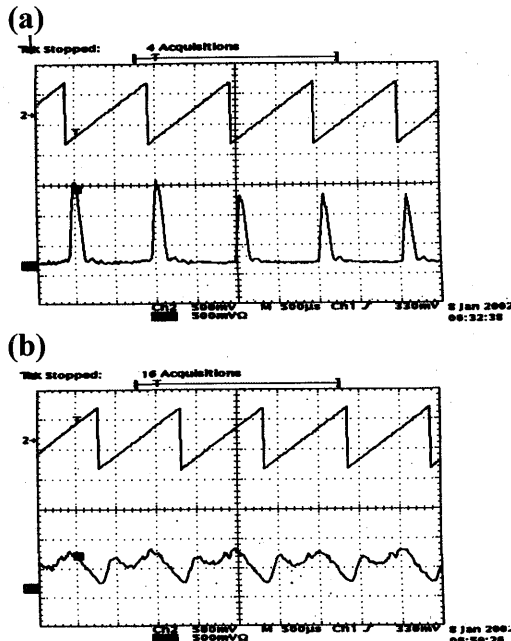


図2(a)コマティティが0の場合のスピル。(b)コマティティが-3の場合。夫々の図で上のトレースはFM信号でRFの周波数の変化に対応し、下のトレースはスピルである。時間スケール：500 μ s/div

2-2 ビームの高速遮断

呼吸同期照射法だけではなく、3次元フラットビーム照射法やスポットスキャン照射法においてもビーム停止信号に素早く応答してビーム遮断を行う事は照射精度を向上させる上で非常に重要である。これまでRF-KOを切る事で600 μ 秒程度の応答速度でビーム遮断を行ってきたが、補正四極電磁石をonすることで約300 μ 秒まで短縮し実用に供してきた。一方、2-1で述べたスピルの時間構造とコマティティやFM周波数との関係から、RF-KO周波数が取出し領域にない時にでもビームが取り出されることから、縦方向RFを切ることによってシンクロトロン振動を止めてやればビーム遮断の応答性が一層改善すると考えられる。そこで取出し用RFと縦方向RFを同時にOFFした時の応答性を測定した。その結果を図3に示す。図に示すように、この場合の応答速度は50 μ 秒以下であり、これまでの方法に比べ約一桁短縮できた。この応答速度は二つのRF

を切った時には既にセパトリックスの外に出ているビームが取出しチャンネルに到達する時間に対応している。

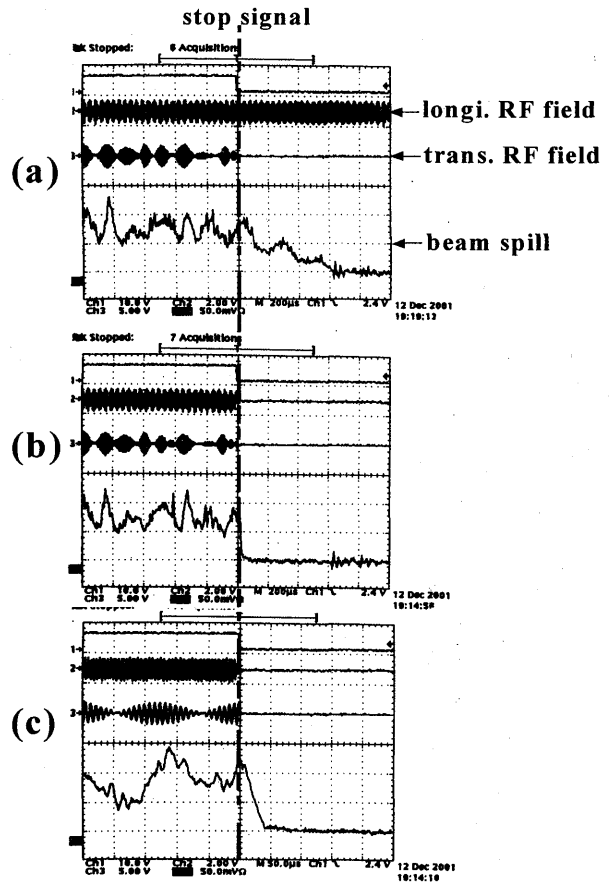


図3: ビーム高速遮断。

(a) RF-KOのみをOFFした場合。応答時間は約600 μ sでシンクロトロン振動周期とほぼ一致する。時間スケール：200 μ s/div
 (b) RF-KOと縦方向RFを同時にOFFした場合。応答時間は約50 μ sと(a)に比べ1/10以下に短縮されている。時間スケール：200 μ s/div
 (c) (b)の拡大図。時間スケール：50 μ s/div
 各図の上から縦方向RF、RF-KO用RF及びスピル信号。

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Arビームを使って以下のようなビーム試験を行った。

(1) 電子ビームとイオンビームのアライメントと冷却効果
 電子ビーム冷却においてイオンビームとのアライメントは横方向冷却効果に大きな影響を及ぼすことから、その効果を測定した。この測定では、電子ビームの角度、中心位置を変えながら2秒間の冷却後のビームプロファイルを測定することにより行われた。その結果、電子ビームの中心位置には強い依存性はないが、角度に対しては、0.5mrad以下のアライメントが必要

である事が判った。

(2) 横方向冷却

水平・垂直方向のエミッタンスの冷却試験を行った。図4に水平方向のプロファイルの変化を示す。図4(a)は冷却直前で、(b)は冷却3.5秒後である。

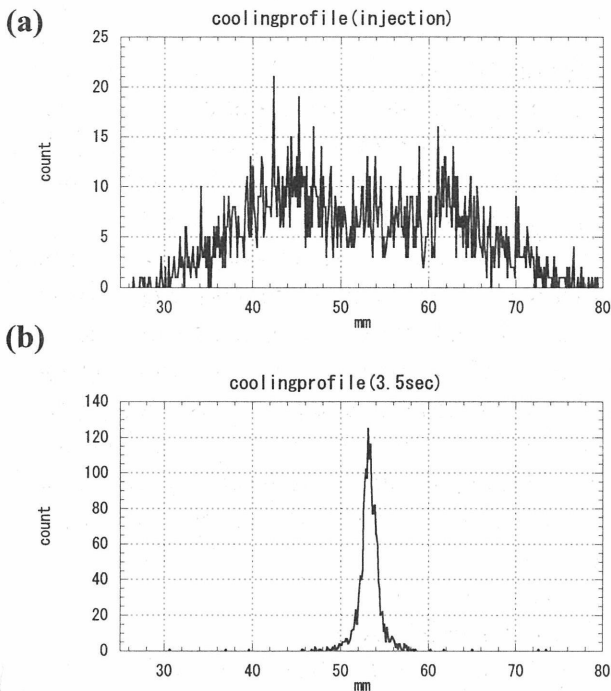


図3(a)冷却直前、(b)3.5秒冷却後のプロファイル。

この結果から、エミッタンスは $0.1\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ 以下に冷却されていることが判り、その圧縮率は約1/200である。また、 $1/e$ にビームサイズが圧縮されるまでの時間（冷却時間）は約0.5秒と見積られる。

(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10倍以上のビームを蓄積する事に成功した。強度利得はビーム寿命と冷却時間の関数であり、ビーム強度増加曲線から寿命は約34秒と推測される。この寿命は電子捕獲に依るものと考えられる。

(4) 短バンチビームの生成

ビームを冷却しながらRFを印加することで短バンチビームの生成試験を行った。その結果、鋸歯状RFでは半値幅で40n秒の短バンチを得ることに成功した。一方、sin波RFでは80n秒であった。バンチ幅のRF電圧依存性からバンチ幅はほぼRF電圧の1/2乗に逆比例していることが判る。

(5) ビーム不安定性

ビーム冷却が進むと電荷が高密度になるためにビーム不安定性が観測された。図5にはバンチ構造が二つのピークに分離されていく様子を示している。また、RFを印加しないコースティングビームの

場合でも上下方向にコヒーレントに振動が引き起こされることが判った。この時の振動数はベアチューンのベータトロン振動数に一致していた。これらは何れも空間電荷効果により生じるものと考えられる。

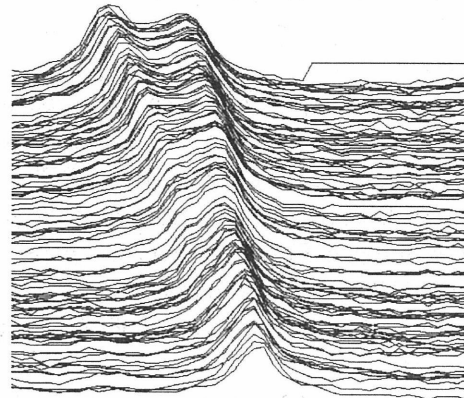


図4. 不安定性によりバンチ形状が変化する様子。

2-4. 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。このモニターは、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3で示した冷却ビームのプロファイルは本モニターを用いて得たものである。水平方向モニターのセンサー部を図5に示す。

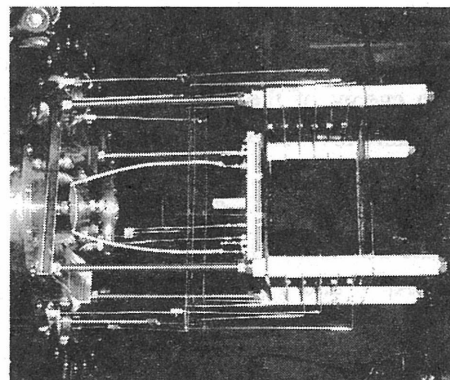


図5. 水平方向モニターのセンサー部。

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。

^a 放医研, ^b 千葉大, ^c 阪大RCNP, ^d 京大化研, ^e 理研

相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果 Nuclear Okorokov effect of heavy ions with relativistic energy

(13P032)

小牧研一郎^a、山崎泰規^{a,b}、東俊行^c、高林雄一^a、近藤力^a、村上健^d、高田栄一^d
K. Komaki^a, Y. Yamazaki^{a,b}, T. Azuma^c, Y. Takabayashi^a, C. Kondo^a, T. Murakami^d, and E. Takada^d

Abstract

The dynamics of the resonant coherent excitation (RCE) of H-like and He-like heavy ions have been investigated. To observe the RCE, we measured the charge state distribution of the ions transmitted through Si crystals and the projectile deexcitation X-rays. The electronic states of the channeled ions have been revealed through these measurements.

We applied the RCE observation to the high precision spectroscopy of the ions. In this method, we determined the beam energy from the resonance peak position of the H-like ions, and performed spectroscopy of He-like Ar¹⁶⁺ and Fe²⁴⁺ ions. The transition energy and the beam energy were obtained with a precision of the order of 10 ppm.

Furthermore, we started the experiment on the nuclear RCE using ⁵⁷Fe²⁴⁺ ions. We are now developing the observation method of the nuclear RCE.

1. Purpose

Ions channeled in a crystal feel a periodic crystal potential, and therefore have a possibility to be excited when the energy corresponding to the frequency which the ion feels coincides with the transition energy of the ion. This phenomenon is called Okorokov effect or resonant coherent excitation (RCE).

One of the purposes of the present work is to investigate the RCE of H-like (Ar¹⁷⁺ and Fe²⁵⁺) and He-like (Ar¹⁶⁺ and Fe²⁴⁺) ions by observing the charge state distribution of the transmitted ions and the projectile deexcitation X-rays. In the recent experiment, it was found that the resonance peak position (angle) is determined with a high precision. This means that the transition energy of the ion can be determined precisely. Another purpose is to apply the RCE to the spectroscopy of heavy ions.

Similarly to the atomic level, the nuclear level is considered to be excited with the RCE. However, the nuclear RCE has not been observed so far. The observation of the nuclear RCE is also the purpose of the present work.

2. Results (~2000)

We investigated the dynamics of the RCE of 390 MeV/u Ar¹⁷⁺, 383 MeV/u Ar¹⁶⁺, 460 MeV/u Fe²⁵⁺, 423 MeV/u Fe²⁴⁺, and 423 MeV/u Fe²³⁺ ions channeled in Si crystals. The excitations from $n=1$ to the $n=2, 3, 4,$ and 5 states were observed. The resonance profiles reflected the Stark effect due to the crystal field. When we measured the energy deposition of the projectile ion in the crystal using a Si detector (SSD) as a target crystal, the impact-parameter dependence of the RCE was obtained [1]. Moreover, we measured the energy spectra of convoy electrons emitted under the RCE conditions.

3. Present work (2001~)

We have observed the RCE of 390 MeV/u Ar¹⁷⁺, 383 MeV/u Ar¹⁶⁺, 460 MeV/u Fe²⁵⁺, and 423 MeV/u Fe²⁴⁺ ions channeled in the (220) plane of a 21- μ m thick Si crystal. We performed spectroscopy of He-like Ar¹⁶⁺ and Fe²⁴⁺ ions using the RCE phenomena. Furthermore, to observe the nuclear RCE of 459 MeV/u ⁵⁷Fe²⁴⁺ ions, we developed the charge separation system for the projectile ions.

4. Results (2001~)

4.1 Observation of RCE

The RCE condition for the (220) planar channeling in Si is given by

$$E_{trans} = \frac{h\gamma v}{a} (\sqrt{2}k \cos \theta + l \sin \theta), \quad (1)$$

where E_{trans} is the transition energy of the ion, v is the ion velocity, a is the lattice constant, and θ is the angle of the $\langle 110 \rangle$ axis with respect to the beam direction. We obtained the resonance profile by scanning the angle θ .

Figure 1 shows the fraction of Fe²⁵⁺ ions for Fe²⁵⁺ incidence. Two resonance peaks corresponding to the excitations $n=1 \rightarrow n=2(j=3/2)$ and $n=2(j=1/2)$ were observed. The skewness of the resonance peak was small compared to the case of Ar¹⁷⁺ ions. This indicates that the contribution of the Stark effect for Fe²⁵⁺ ions is smaller than for

Ar¹⁷⁺ ions.

Figure 2 shows the fraction of the transmitted Fe²⁴⁺ ions for Fe²⁴⁺ incidence. From the observed peak energies, the peaks in the higher and lower energy sides were assigned to the excitations $1s^2 \rightarrow 1s2p$ 1P_1 and 3P_1 , respectively. The contribution of the Stark effect was found to be small compared to the case of H-like Fe²⁵⁺ ions.

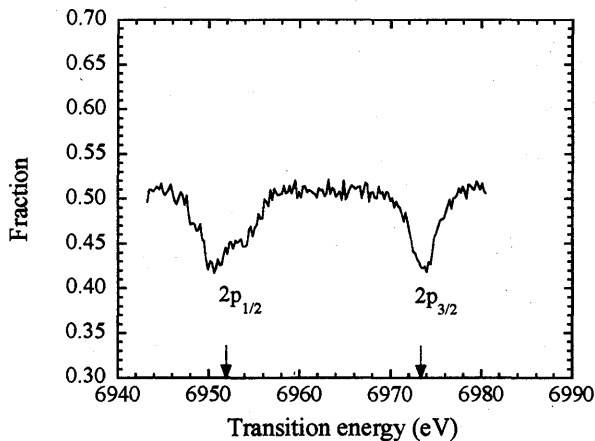


Fig. 1. Fraction of transmitted Fe²⁵⁺ ions for Fe²⁵⁺ incidence. The arrows show the transition energies in vacuum.

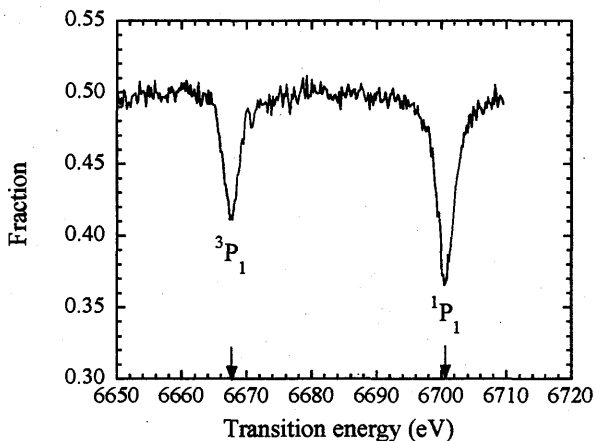


Fig. 2. Fraction of transmitted Fe²⁴⁺ ions for Fe²⁴⁺ incidence.

4.2 Spectroscopy of He-like ions and determination of beam energies

As shown in the equation (1), the transition energy of the ion E_{trans} is determined from the resonance angle θ and the ion velocity v . To obtain the transition energy precisely, we need to measure the ion velocity (energy) precisely. We determined the beam energy from the resonance peak position (angle) of the H-like ion, and obtained the

transition energy of the He-like ion. The H-like ions were produced by stripping the electrons from the He-like ions using an Al foil. We took into account the energy loss of the projectile ion in the Al foil, and the transition energy shift due to the Stark effect. The transition energies were obtained as 3139.27 ± 0.15 , 3123.30 ± 0.16 , 6700.22 ± 0.16 , and 6667.52 ± 0.17 eV for $^1P_1(\text{Ar}^{16+})$, $^3P_1(\text{Ar}^{16+})$, $^1P_1(\text{Fe}^{24+})$, and $^3P_1(\text{Fe}^{24+})$, respectively. The beam energies were also obtained precisely as 382.931 ± 0.025 and 422.946 ± 0.013 MeV/u for Ar¹⁶⁺ and Fe²⁴⁺ ions, respectively.

4.3 Nuclear RCE

We attempted to observe the nuclear RCE of 459 MeV/u ⁵⁷Fe²⁴⁺ ions. The excitation energy of ⁵⁷Fe nucleus (14.4 keV) is relatively small in the nuclei. Due to the Doppler effect, the energy of the deexcitation γ -ray varies strongly depending on the emission angle. In addition, the radiative lifetime of the 14.4 keV level is long. This lifetime corresponds to the mean traveling distance of ~ 50 m. Accordingly, it is difficult to observe the nuclear RCE through measurements of γ -rays.

If the nucleus has a bound electron, under the RCE condition, the enhancement of the ionized fraction of the projectile ions is expected due to the internal conversion (IC) process. We attempted to observe the nuclear RCE by observing the ionization process originating from the IC process. We placed two magnets downstream from the crystal in order to separate the ions ionized due to the delayed IC process from those ionized due to the collisions inside the crystal. The ions ionized in the region between the two magnets were detected, however, the enhancement of its fraction was not observed under the RCE condition. Since the excitation probability for the nuclear RCE is very small compared to the atomic RCE, we need to reduce the background events.

Reference

- [1] T. Azuma, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, M. Sano, M. Torikoshi, A. Kitagawa, E. Takada, and T. Murakami, Phys. Rev. Lett. **83**, 528 (1999).

^a 東大院総合、^b 理研、^c 都立大理、^d 放医研

Fundamental Study on Heavy Ion CT

- Improvement of Image Quality on Heavy Ion CT Based on Reconstruction from Residual Range Distribution-

(11P034)

K. Nishimura^a, T. Inada^a, S. Abe^a, H. Satoh^a, H. Muraishi^a, T. Tomida^a,
K. Yusa^b, T. Kanai^b, K. Kawachi^c, S. Tazawa^b

Abstract

To improve the image quality of heavy ion CT, the acquisition system with the rotational range shifter controlled automatically, which is synchronized the beam pulse, was constructed. Furthermore, algorithms of streak artifact reduction and noise reduction by the iterative image reconstruction for the heavy ion CT based on the measurement of the residual range distribution were developed and advantages of them were examined. As a result, it was shown that they were useful for the reductions of the variation of signal value on projection data, streak artifacts and noise of CT images.

Introduction

To obtain the accurate three-dimensional distribution of the heavy ion stopping power, the heavy ion CT system has been studied, which is based on the measurement of the residual range distribution by the fluoroscopy detector consisted of an intensifying screen and a CCD video camera with optical I I. Until now, the spatial resolution was found to be less than 2 mm and the relative density resolution less than 0.07. However, there are some problems to be solved for improvement of the image quality. When the dynamic range, which is limits of range varying by the rotational range shifter, is not sufficient, the determination of the residual range involves errors and streak artifacts are caused.

Furthermore, there is the obscurity due to the straggling and the noise.

In this study, the construction of system synchronized the beam pulse and the development of the algorithms of streak artifact reduction and noise reduction by the iterative image reconstruction for the heavy ion CT was carried out and the improvability of image quality was examined.

Method

In this work, the heavy ion beam of ¹²C accelerated up to 400MeV/u by HIMAC was used.

First, the CT system with the rotational range shifter controlled automatically, which is synchronized with the beam pulse, was constructed. The acquisition time and the variation of signal value in this system were examined.

Next, the algorithms of streak artifact reduction and noise reduction by the iterative image reconstruction were developed and applied to the acquisition data of the density resolution phantom shown in Fig.1.

Results and discussion

The acquisition time and variation of signal value decreased, and the improvement of CT image was found by using the automatic acquisition system synchronized with the pulse beam. Figure 2 shows the reconstructed CT images of the density resolution phantom by

the former algorithm and the algorithm of streak artifact reduction. It is found that the streak artifacts drastically decrease. Figure 3 shows the CT images reconstructed by the filtered back projection and iterative image reconstruction methods. The iterative image reconstruction method decreases the noise compared with the filtered back projection method so that this improves the density resolution. On the other hand, the spatial resolution becomes worse slightly. However, it may be improved with the correction taking the obscurity due to the straggling and noise into account for each element of CT image.

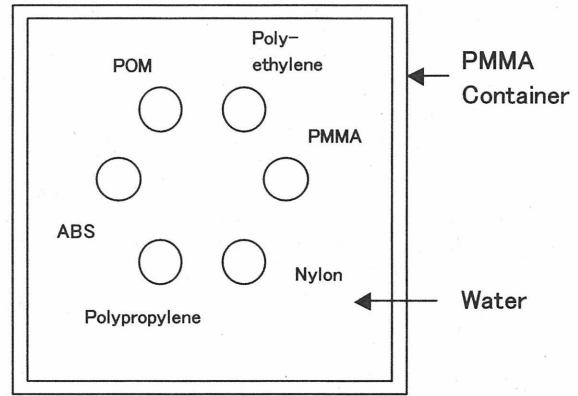


Fig.1 Horizontal cross sectional views of a low-contrast phantom for measurement of density resolution. The phantom is immersed in the water filled in a container and consists of rods, diameters of which were 10 mm.

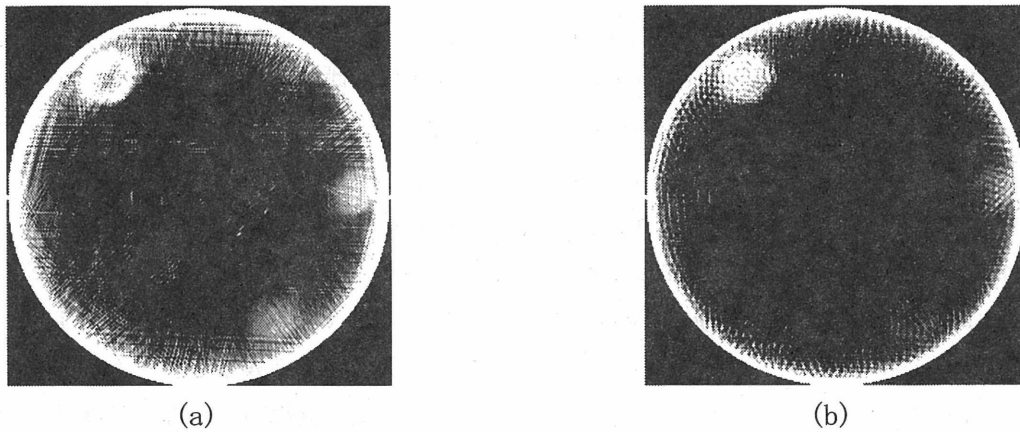


Fig.2 The CT images of the density resolution phantom reconstructed by the former algorithm (a) and the algorithm of streak artifact reduction (b).

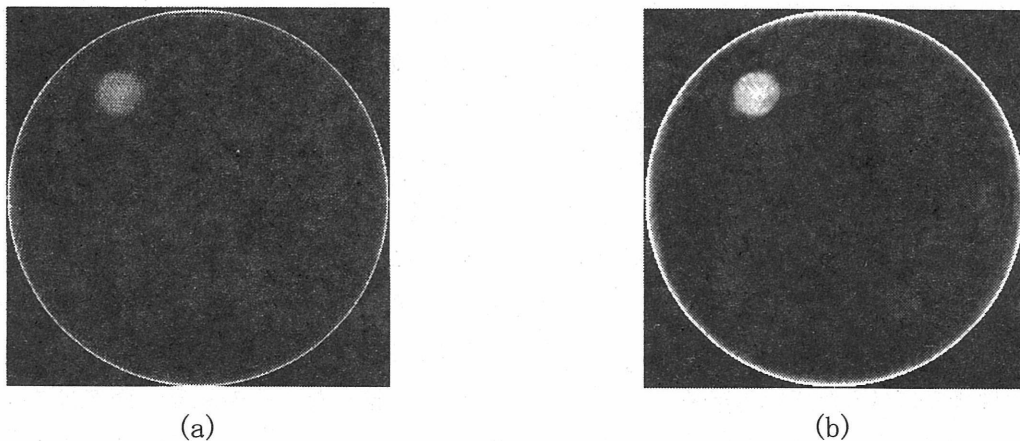


Fig.3 The CT images obtained by the filtered back projection method with Shepp-Logan filter (a) and the iterative image reconstruction method (b).

a Ibaraki Prefectural University of Health Sciences

b National Institute of Radiological Sciences

c Nuclear Safety Technology Center

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^a、山本勳^b、中川益生^c、和田俱典^d、山下敬彦^d、桶井一秀^d、
村上健^e、金井達明^e

K. Iwata, I. Yamamoto, M. Nakagawa, T. Wada, Y. Yamasita, K. Okei, T. Murakami and T. Kanai

Abstract

Glow curve of TLD $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ has been reported to have two separated peaks, whose sensitivities are differently LET dependent. This shows that it is possible to determine high resolutional LET distributions with 2-dimensional digital TLD readout system developed by us. In this work, to determine the 2-dimensional LET distribution, the relation between the ratio of these two peak heights and the known LET value was decided by curve fitting. Using this relation, we determined 2-dimensional LET distributions around the Bragg peak with $\text{CaF}_2:\text{Tm}$. LET distribution with $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ was well agreement with that given by NIRS.

1、研究の目的とバックグラウンド

$\text{CaF}_2:\text{Tm}$ の Glow curve は、150°C 付近 (ピーク 3) と 250°C 付近 (ピーク 5) にメインピークを持ち、ピーク 5 は、ピーク 3 に比べ、LET の増加と共に顕著に高くなる性質がある。本研究の 2001 年は、昨年度に引続き $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ の Glow curve の LET 依存性を利用して Bragg ピーク 近傍の高空間分解能な 2 次元 LET 分布測定の可能性を検討する。

2、前年度までに得られている結果

これまで市販されている $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ chip (3.2mm x 3.2mm x 0.9mm) を隙間なく並べて作られた広がりのある $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ と、わ

れわれの開発した TLD の 2 次元読取装置を用いて高分解能な 2 次元線量分布測定の研究を行ってきた。昨年度は、この 2 次元分布測定用 $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ を用いて 1 回の読み取りでピーク 3 (195°C 付近) とピーク 5 (250°C 付近) の 2 種類の 2 次元 TL 光子分布を得、2 次元 LET 分布測定の可能性を示した[1]。

3、今年度の研究内容

LET が既知の C 線 290MeV/u を $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ に照射し、ピーク 3 とピーク 5 の TL 光子数比 (H/L: 高温部と低温部の TL 光子比) を求め、LET の関数関係を決定した。LET を H/L の対数の 3 次多項式で表した(図 1)。連続的にアクリル深の異なるビームを照射するため、前年度と同様の 3 角柱のアクリルの 1 側面に $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ 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 $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ に垂直照射した[1]。

4、今年度の研究成果と解析結果

Bragg ピーク 近傍の 2 次元 H/L 分布から、2 次元 LET 分布を求めた(図 2a)。また、2 次元 LET 分布から、水の深さに対する LET を求め、照射実験当日 NIRS で与えられた LET と比較した。その結果、両者は良く一致した(図 2b)。しかし、 $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ が接する境界線上にアーチファクトが見られた。

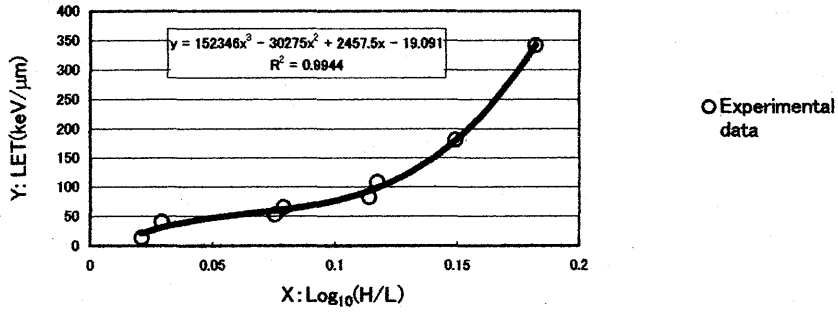


図1、ピーク3とピーク5のTL光子数比 (H/L) と LET の関係

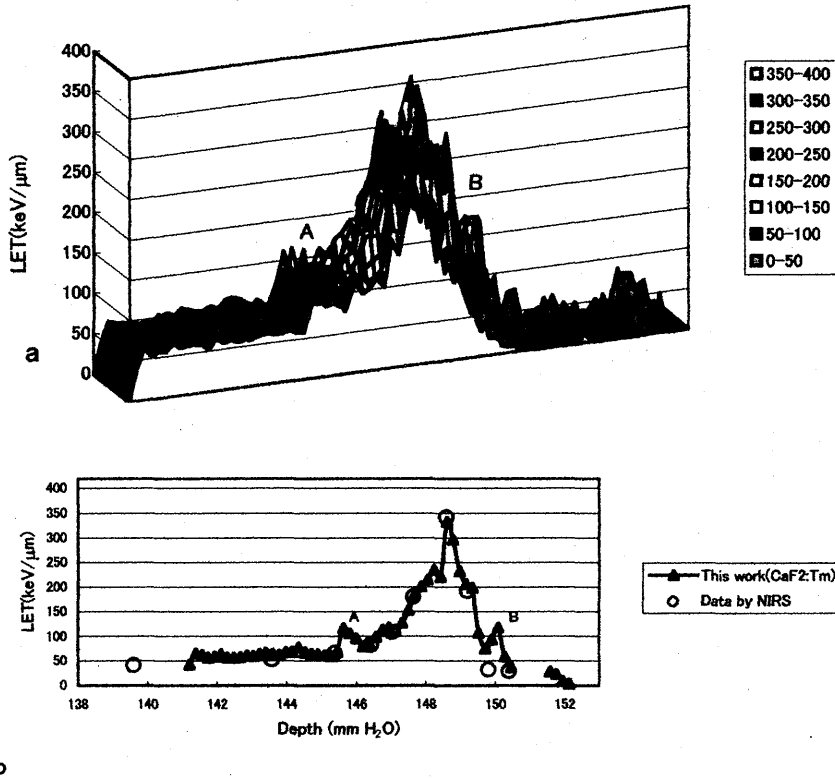


図2、CaF₂:Tmによる2次元LET分布

a: 3次元表示

b: CaF₂:Tmによる2次元LET分布とNIRSのデータの比較

A, B: CaF₂:Tmの境界線(点)

参考文献

[1] K. Iwata, et al., (HIMAC Expt. 12P-036),
2000 HIMAC Annual Report

a 奈良医大・医、b 岡山理科大・工、
c 岡山理科大・応物、d 岡山大・理、
e 放医研・重粒子

Light Ion Fragmentation (11P037)

C. Zeitlin^a, L. Heilbronn^a, J. Miller^a, T. Murakami^b, A. Fukumura^b, Y. Iwata^b, D. Stephens^c

Abstract

We have measured fragment production near the beam axis for carbon, nitrogen, oxygen, silicon, argon, and iron beams at energies of 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 all data obtained from 1997-2000 with the C, N, O, Ne and Si beams. An article [1] containing the Ne beam cross sections and a detailed description of the analysis method was recently published in *Physical Review C*. A new manuscript reporting the Si beam cross sections at 400 and 600 MeV/u (and also at 1200 MeV/u using data obtained at Brookhaven National Laboratory) will be submitted to *PRC* in Spring 2002. A manuscript reporting the 290 MeV/u and 400 MeV/u carbon fragmentation cross sections will be submitted to *PRC* upon completion of the SSD data, expected sometime in late 2002.

Most recently, data were taken in February 2001 using the 290 and 400 MeV/u carbon beams, with a silicon strip detector (SSD) on the beamline in order to directly measure fragment multiplicities and angular distributions. A related experiment was performed in May 2001, with the usual silicon detectors placed in pairs off the beam axis at 2.5°, 4°, 5.5°, 7.5°, and 10°. Beams of Ne and Si ions at 600 and 800 MeV/u were used, with several elemental targets. These data complement the 0° data and allow for extraction of differential cross sections $d\sigma/d\theta$. New data with Ne, Si beams at 600 MeV/u and Fe at 500 MeV/u on a lithium target have been obtained in Feb. 2002, with the 0° experiment.

Background

This is part of an ongoing series of measurements of nuclear fragmentation in elemental and thick composite targets. The principal application is the study of effects of heavy ions in the galactic cosmic radiation (GCR) on humans and spacecraft. An effort is underway to model heavy-ion transport through matter, in order to design adequate shielding and to accurately estimate the radiation risks to humans in space.

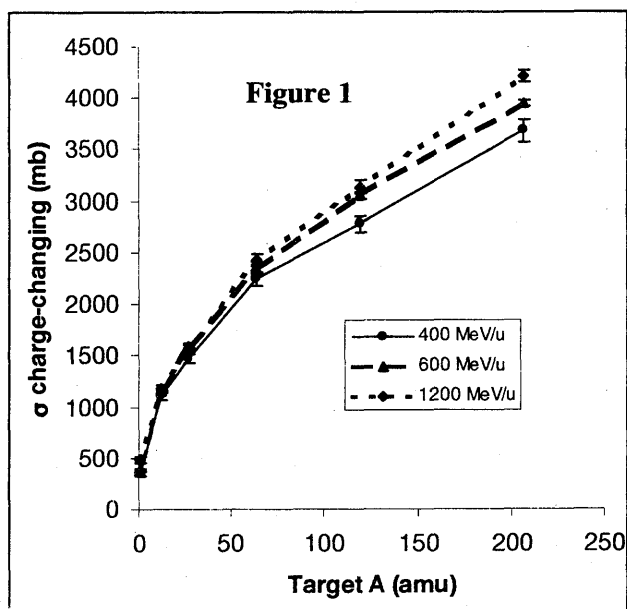
For the models to attain the required accuracy, a large database of nuclear interaction cross sections is needed.

Experiment

We describe here the 0° experiment. The detection system consists of a stack of silicon detectors, augmented by plastic scintillators and a 12.7 cm-thick NaI crystal. A double-sided silicon strip detector was added to the system in the Feb. 2001 runs, but difficulties with the electronics prevented use of the SSD in Feb. 2002. A new design for the electronics is in progress and an improved, reliable system will be available for the 2003 run.

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. We use the fragment cross sections obtained at different acceptance angles to indirectly measure the fragment angular distributions. The C beam data taken with the SSD will allow us to verify these measurements for those beams, and in future runs we expect to use the SSD to enhance our analysis of the data already taken with other beams.

Starting in 1999, our detector system has been used in collaboration with Expt. P-065 [2]. 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. In Feb. 2002, our system provided the baseline measurements for the ICCHIBAN experiment at HIMAC, an intercomparison of instruments used for dosimetry in human spaceflight.

Recent efforts have concentrated on analysis of silicon beam data. Figure 1 above shows the charge-changing cross section as a function of target mass obtained for ^{28}Si at 400, 600, and 1200 MeV/u. The measured cross sections are mostly in good agreement with NUCFRG2 model predictions [3], and the small increases seen in the cross section at higher energy are qualitatively in agreement with the model.

Figure 2 (below) shows fragment production cross sections for 600 MeV/u ^{28}Si on aluminum and carbon targets, with calculated cross sections from NUCFRG2 (labelled "NF2" in the plot). Several features bear discussion. First, we note that although previous measurements of Si cross sections have been made [4], no cross sections for Al targets were reported in earlier articles. Fragment cross sections for C and H targets have been reported [4], but only for fragment Z between 6 and 13. We report fragment cross sections for many more target materials, and for all materials used, we report new cross sections for all fragment charges. For purposes of comparison to NUCFRG2, we restrict the comparison shown here to charges 3 and higher, as the model gives multiplicity-weighted results for charges 1 and 2, which are not directly comparable to our data.

The fragment cross sections in Fig. 2 clearly show enhanced production of even-Z fragments, as has been observed in other systems [5]. For most beam ions, the fragment with the largest cross section is one unit of charge below the primary; this was not the case with the Ne beam,

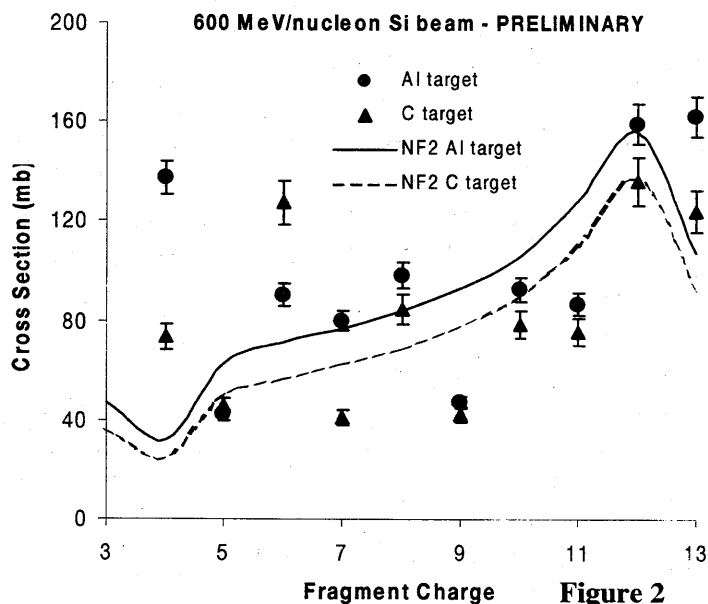


Figure 2

and the same effect is seen here with Si. NUCFRG2 does not model the details correctly, although it roughly approximates the data. Similar deficiencies in NUCFRG2 and other theoretical models were seen in the Ne data, and are also seen when comparing to measured cross sections for ^{12}C .

Future Plans

The data acquired so far enable us to fill large gaps in the nuclear fragmentation database. 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, and with the ICCHIBAN group.

References

- [1] C. Zeitlin et al., *Phys. Rev. C* **64** 024902 (2001).
- [2] T. Borak et al., (HIMAC Expt. 12P-065), 2001 HIMAC Annual Report.
- [3] J.W. Wilson, J.L. Shinn, L.W. Townsend, R.K. Tripathi, F.F. Badavi and S.Y. Chun, *Nucl. Instr. and Meth. B* **94** 95, (1994).
- [4] W. R. Webber, J. C. Kish and D. A. Schrier, *Phys. Rev. C* **41**, 533 (1990).
- [5] C. Zeitlin et al., *Phys. Rev. C* **56**, 388 (1997).

Author affiliations:

- ^aLawrence Berkeley National Laboratory
^bNational Institute of Radiological Sciences
^cUniversity 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

照射温度とラジカル生成(II) および ブラッグピークにおけるラジカル

Radical Formation of Irradiated α-Alanine and N-Acetylalanine with Heavy Ion Beams: Effect of the Irradiation Temperature and Event at the Bragg Peak

(11P038)

峯岸安津子^a, 青山幸裕^b, 長崎 淳^b, 森 和亮^b, 天野 力^b, 高木伸司^b, 村上 健^c, 金井達明^c, 古澤佳也^c, 岩田佳之^c.

A.Minegishi, Y.Aoyama, J.Nagasaki, W.Mori, C.Amano, S.Takagi, T.Murakami, T.Kanai, Y.Furusawa, and Y.Iwata.

Abstract

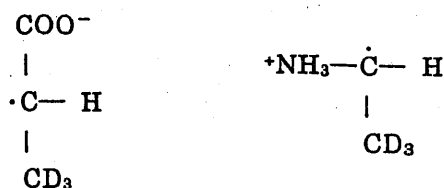
The characteristics of irradiation with heavy-ion beams were investigated by using X-band ESR spectroscopy for a polycrystalline powder of L-α-alanine and partially deuterated L-α-alanine, L-α-alanine-3,3,3-d₃ (abbr.d3) and L-α-alanine-2,3,3,3-d₃ (abbr.d4). The main formed radicals at room temperature were the deamino radical (R1) and the decarboxyl radical (R2), which were assigned by us in the first fiscal year. In irradiation with several ion beams (C-290MeV/u, He-150MeV/u, C-400 MeV/u, Ne-230MeV/u, Ne-400MeV/u, Si-490MeV/u, and Ar-550MeV/u) at from 77K to 440K, the irradiation-temperature range was divided into five parts by the G-values of radical formation and the shapes of the ESR spectra: (I) 77K -140K, (II) ~ 190K, (III)~270K, (IV) ~ 350K, and (V) ~to 440K, respectively. A thermal analysis of solid L-α-alanine was also performed using a Differential Scanning Calorimeter (DSC). Five thermally different ranges of DSC showed a one-to-one correspondence to the above five irradiation ranges. SOBP60 (Spread Out Bragg peak) irradiation with C-290 MeV/u at the peak was carried out for d3 and d4 at 220K and room temperature in order to observe an emphasized Bragg-peak effect. The radical yield at the Bragg peak of SOBP60 was large (G=8.3) compared with that at the near Bragg peak of the MONO beam (G=4.3), and furthermore, the relative amount of the deamino radical (R1) decreased, rather than that of the decarboxyl radical (R2). The reason was considered to be because of the violently higher temperature around the core at the Bragg peak.

【緒言】 α-アラニンの ionizing radiation による照射で生成する室温ラジカルは極めて安定であり、それゆえアラニン線量計として用いられ、国際規格化が進んでいる。また、生体関連物質でもあるので、放射線照射効果の研究は重要である。にもかかわらず、最近まで α-アラニンの放射線照射で生成する室温ラジカルは脱アミノラジカル一種類のみとされ、第二ラジカルは不明だった。77K での X, γ 線照射では陽イオンラジカル、陰イオンラジカルがすでに我々等によって同定されており、これらから少なくとも二種類の室温ラジカルの存在が期待された。我々は予備実験において二種類の室温ラジカルの存在を確認し本課題が今日に到っている。この間、1997年に脱α-水素ラジカルを第二ラジカルとする報告があったが、我々の研究成果とは一致しない。

本研究は L-α-アラニンおよび重水素化 L-α-アラニンをを用いて重粒子線照射 α-アラニンのラジカル生成機構を解明することを目的とする。

【前年度までに得られた成果】

第1年度(平成11年度)に、放射線照射 α-アラニンの主な室温ラジカルは1)脱アミノラジカル(R1) および 2)脱カルボキシルラジカル(R2)の2種類であることを明らかにした。



(R1)脱アミノラジカル (R2)脱カルボキシルラジカル

L-α-アラニン-3,3,3-d₃ の室温ラジカル

さらに、d3 について C290MeV/u、Ar550、Si490、Ne400、Ne230、C400、He150 各照射の、照射温度効果 (77K~440K)、および Bragg curve に沿った進入深さによるラジカル生成の G 値、ESR 波形について検討した。

【本年度の実験】 L- α -アラニン及び重水素化アラニン (L- α -alanine-3,3,3-d₃ (略 d3) と L- α -alanine-2,3,3,3-d₃ (略 d4)) 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、He 150MeV/u の MONO-beam、SOBP60-beam を用いた。照射線量は C290 が 300Gy、He150 では 98Gy。サンプルは照射後直ちに 77K に保った後に X-band ESR (77K、220K 及び昇温 5-7 分後の室温) を測定した。照射温度変化には、77K 照射は ESR-Dewar (液体窒素) を用い、95K-310K は「低温温度可変照射装置」を用いて行った。又、イオンビーム入進の深さを PMMA 製 Binary Filter (略 BF) によって変化させ、Bragg curve に沿った照射を行った。また L- α -アラニン及び重水素化アラニン 2 種類とも 77K 照射の後、低温温度可変 ESR によって 113K-300K に昇温し各温度および 113K の ESR を測定した。照射温度変化における G 値、波形の変化を理解するために L- α -アラニンの DSC (示差走査熱量測定) 測定を行った。

【結果と考察】

(1) 照射温度変化

第 2 年度 (平成 11 年度) に続いて照射温度変化の影響および重粒子線の進入深さとラジカル生成の関係について検討した。重水素化アラニン L- α -alanine-3,3,3-d₃ (abbr.d3) の照射における C290MeV/u、Ar550、Si490、Ne400、Ne230、C400、He150 各照射の、照射温度 (77K-350K) とラジカル生成 G 値との関連を Fig.2 に示す。各イオン種の LET 増加に伴い G 値が減少するが、273K 以上では相関が見られない。

照射温度変化におけるラジカル生成の G 及び ESR 波形から照射温度は: (I) 77K -140K, (II) ~190K, (III) ~270K, (IV) ~350K, および (V) ~to 440K, の 5 領域に分けて考えられる (Fig.2-下)。これを L- α -アラニンの DSC (示差走査熱量測定) の測定結果 (Fig.2-上) と対比したところ、DSC の温度領域の 5 部分が上記の照射温度の 5 領域とそれぞれ対応した。

α -アラニン結晶は分子間水素結合による強固な格子を形成しているが、温度により結晶の状

態が変化し、ラジカルの生成・ラジカルの geometry に影響を及ぼしたものと考えられる。

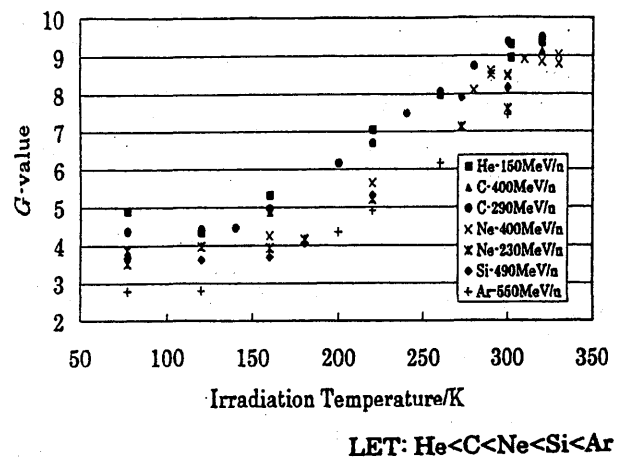


Fig.1 照射温度に対するラジカル生成 G 値の線質効果

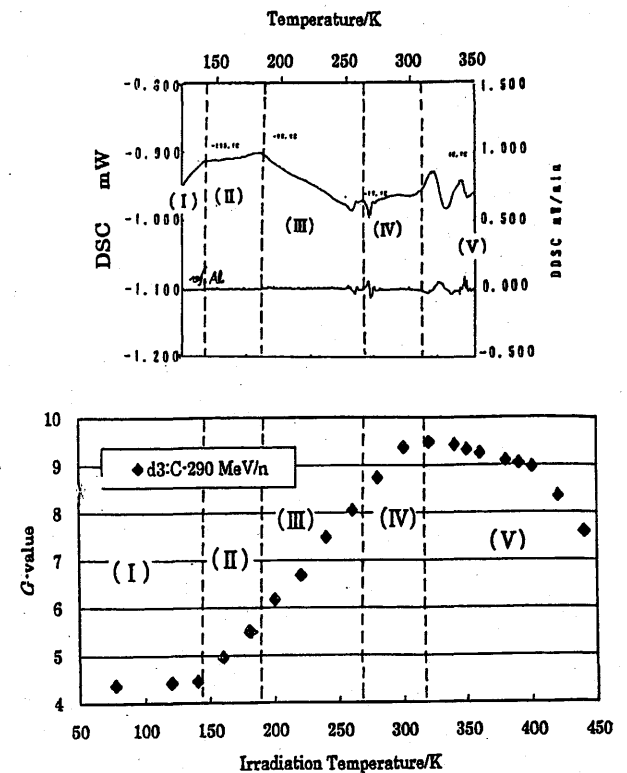


Fig.2 (上) L- α -アラニンの示差走査熱量測定 DSC (differential scanning calorimeter) (下) C290MeV/u 照射 L- α -アラニン-3,3,3-d₃ のラジカル生成 G 値と照射温度

(2) 重粒子線の進入深さとラジカル生成の関係。

LET との関係、照射重粒子の核種・エネルギー、LET とラジカル生成の関連を Fig.3 に示す。今回 MONO ビームの他に SOBP60 ビームの C290, He150MeV/u 照射を 77K、220K、298K で行い検討した。

d3,d4 の 220K 照射における、MONO ビームの Bragg curve 入口 (略 L=0) と SOBP60 ビームの深さ 85mm での ESR 波形の比較を Fig.4,5 に示す。d3,d4 とともに R2 に対する R1 の相対的割合が SOBP では減少した。また、d4 の 77K 照射 (L=0) と d4 の SOBP 室温照射の ESR (室温) 波形の比較では R1 の減少をさらに明瞭に見る事が出来た。Bragg curve でのビーム進入に伴う track および Bragg peak とその周辺の局所的な温度上昇の影響でラジカルの分解をもたらし、R2 に比べ R1 の減少が僅かに多いものと推定される。

d4 の C290 MeV/u SOBP60 (BF=85mm) 室温照射におけるラジカル生成の G 値は G=8.3 (LET=39.9keV/μm) である (Fig.3 内に ⊙SOBP で示した)。MOMO ビーム Bragg peak 近傍での G=4.8 (LET=270) に比して大きく、殆ど Bragg peak 入口の G=9.5 (LET=13.3) に近い。SOBP ビームは、生物効果を一定になるように作られた複合ビームであり、SOBP ビーム進入深さでの平均 LET <LET>、生物的平均 G 値 <G> は SOBP ビームの LET 分布関数 f(L) と G 値の LET 依存性 G(L) を用いて次式の関係をもつと考えられる。

$$\langle G \rangle = \frac{\int G(L) \cdot L f(L) dL}{\int L f(L) dL}$$

$$\langle L \rangle = \frac{\int L^2 f(L) dL}{\int L f(L) dL}$$

従って、これらから推定すると SOBP60 BF=85 mm の深さでの <G>=8.3, <L>=39.9 keV/μm は MONO の Bragg peak 部分の寄与よりも進入深さの浅い部分の寄与が大であるためと考えることも出来る。今後 SOBP60 の各点で α-アラニン微結晶粉末照射で上式との関係を検討したい。

また、C290 照射サンプルの一部、He150MeV/u の MONO、SOBP60 による照射サンプルは目下測定中である。次回にまとめて報告したい。

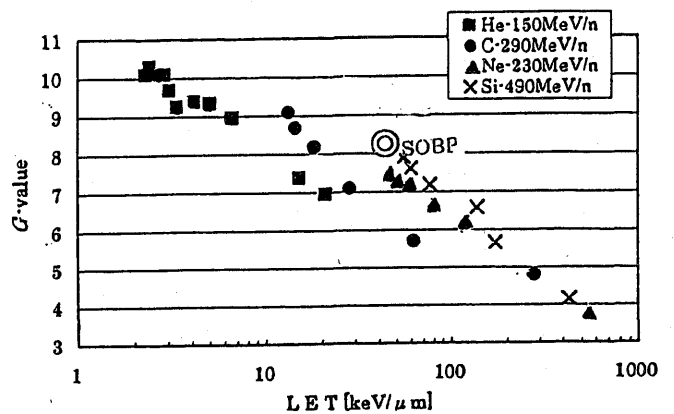


Fig.3. L-α-アラニン-3,3,3-d3 を Bragg curve に沿って室温照射した際のラジカル生成 G 値の LET 依存性。

⊙SOBP は L-α-アラニン-2,3,3,3-d4 の SOBP60(BF=85mm)室温照射。

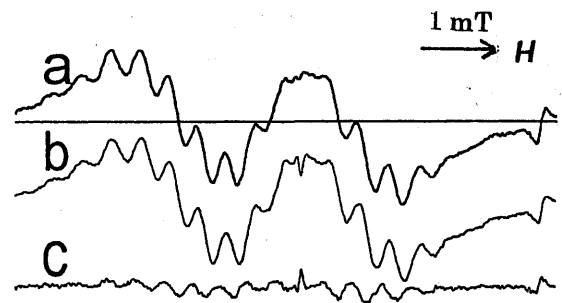


Fig.4. L-α-アラニン-3,3,3-d3 の C290MeV/u 220K 照射照射の ESR 室温(室温)波形
a) MONO L=0, b) SOBP60 BF85mm, c) a) - b) の差スペクトル。

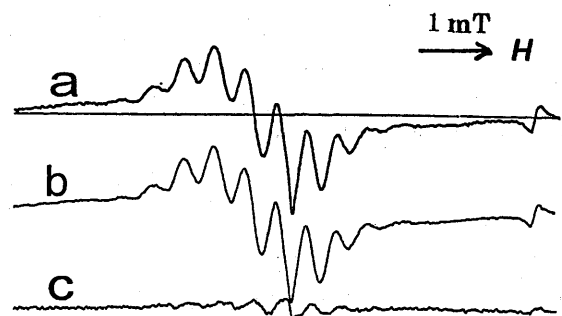


Fig.5. L-α-アラニン-2,3,3,3-d4 の C290MeV/u 220K 照射照射の ESR 室温(室温)波形
a) MONO L=0, b) SOBP60 BF85mm, c) a) - b) の差スペクトル

1) E.Sagstuen et al. *J. Phys. Chem. A* 1997, 101,9763 - 9772

a 神奈川大 総合理研
b 神奈川大 理学部
c 放医研 重粒子医科学センター

重粒子線と高密度プラズマの相互作用

Study on Interaction Processes between Heavy Ion Beams and High-Density Plasma (13P043)

小川雅生^a、長谷川純^a、横谷昇^a、小林祐也^a、吉田昌弘^a、小島桃子^a、
三友敏也^a、佐々木達見子^a、福田一志^a、村上健^b

M. Ogawa^a, J. Hasegawa^a, N. Yokoya^a, Y. Kobayashi^a, M. Yoshida^a, M. Kojima^a,
T. Mitomo^a, T. Sasaki^a, H. Fukuda^a, and T. Murakami^b

Abstract

We measured the energy loss of heavy ions in dense helium plasma at two different injection energies of 4.3 MeV/u and 6 MeV/u. The energy loss of iron ions was observed to decrease with increasing injection energy. The experimental energy losses were larger than the theoretically predicted values. This discrepancy strongly depended on the electron density of the plasma target, which indicates that some density effects made a large contribution to the effective charge of the projectiles in the plasma target.

1. 研究目的と背景

重イオン慣性核融合 (HIF) において燃料標的の設計を行うには、高温物質 (プラズマ) 中における重イオンの飛程を正確に知る必要がある。しかし、常温物質に比べプラズマの阻止能データは非常に限られているのが現状である。このような背景のもと、高密度プラズマ中での重イオンのエネルギー損失を測定し、プラズマの阻止能データの蓄積と阻止能理論の実験的検証を行うことが本研究の目的である。具体的には、標的に Z ピンチ放電で生成した高密度ヘリウムプラズマを用い、標的中の重イオンのエネルギー損失を TOF 法により測定する。プラズマ標的中での入射イオンの荷電変換過程を考慮した阻止能理論モデルの予測値と実験値を比較することで、理論モデルの妥当性を評価する。

2. 研究内容

マシンタイムにおけるエネルギー損失測定に先立ち、平成 13 年度は以下の二点について改良を行った。

- ① 最大密度時のビーム信号強度の改善
- ② プラズマ線密度測定の高精度化

①に関しては、以前の測定においてプラ

ズマ標的が最大密度になる時刻で十分な信号強度が得られず、エネルギー損失の測定が困難になるという問題があった。これはプラズマ標的の中を流れる放電電流が作る磁場によりビームの軌道が曲げられ (プラズマレンズ効果)、下流の検出器に到達するイオン数が大幅に減少することが原因であると考えられる。そこで、1次元 MHD シミュレーションによりプラズマ標的中の磁場分布を計算し、プラズマレンズ効果によるビーム偏向の様子を調べた。その結果、プラズマ標的の中心軸付近では比較的磁場が弱くビーム偏向も小さいことが分かった。そこで、プラズマ標的直前のビームアパーチャーの径を 2 mm から 1 mm に減らし、相互作用領域を従来よりもプラズマ中心軸付近に限定した。

②については、プラズマ標的の分光診断において時間分解能を高くすると同時に、ビーム軸方向の電子密度分布を測定した。これにより、プラズマ標的の線密度を従来よりも正確に評価することが可能となり、より高精度な阻止能理論の検証が期待できる。

平成 13 年度は、プラズマ標的中の重イオンのエネルギー損失における入射エネルギー依存性について重点的に調べた。実験に用いた標的および入射ビームのパラメータを表 1 にまとめる。He プラズマ標的のパラメータを固定し、ビームの入射エネルギーを 4.3 MeV/u、6 MeV/u と変化させて、それぞれのエネルギー損失を測定した。

表 1 標的及びビームパラメーター

標的	組成	He (プラズマ)	
	最大電子密度	$1 \times 10^{19} \text{ cm}^{-3}$	
	最大温度	6 eV	
ビーム	核種	^{56}Fe	^{132}Xe
	入射エネルギー	4.3, 6 MeV/u	6 MeV/u
	入射価数	21~25	40, 42, 44

3. 研究成果

図1にプラズマ分光診断から得られた標的の電子密度のビーム軸方向分布を示す。両端では多少のばらつきはあるものの、それ以外のところでは約 10^{19} cm^{-3} の電子密度でほぼ一様なプラズマ標的が得られていることが分かる。

図2に鉄イオンのヘリウムプラズマ中でのエネルギー損失の時間変化を示す。入射価数は21価と23価である。エネルギー損失は入射価数に依存しないことから、プラズマ標的は十分厚く、入射イオンはすぐに平衡平均電荷に到達していることが分かる。また、プラズマが最大密度に達する時刻 ($\sim 1 \mu\text{s}$) においても十分な精度でエネルギー損失を測定することができた。

入射エネルギーが 4.3 MeV/u と 6 MeV/u の時のエネルギー損失をプラズマ標的の電子密度に対してプロットしたものを図3, 図4に示す。比較的密度の低い領域では、理論値が実験値をよく再現しており、我々の用いた理論モデルが十分に妥当であることが分かった。ところが、電子密度が大きくなるに従って実験値は理論値を上回る傾向にあり、 6 MeV/u の時は特にそれが顕著に現れている。プラズマ密度の上昇により入射粒子とプラズマ粒子の平均衝突時間が短くなり、励起状態からの電離過程が無視できなくなったことがこの食い違いの原因と考えられ、このことは理論モデルに梯子様電離などの密度効果を取り入れる必要があることを示唆している。

^a 東工大原子炉、^b 放医研

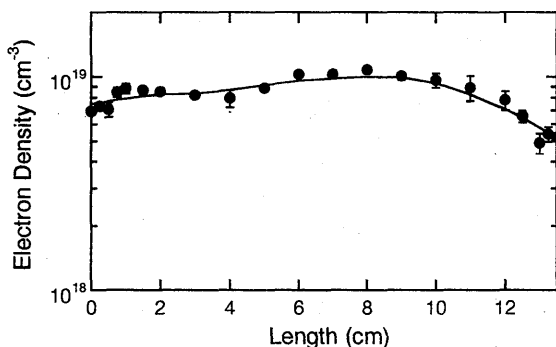


図1 プラズマ電子密度のビーム軸方向分布。

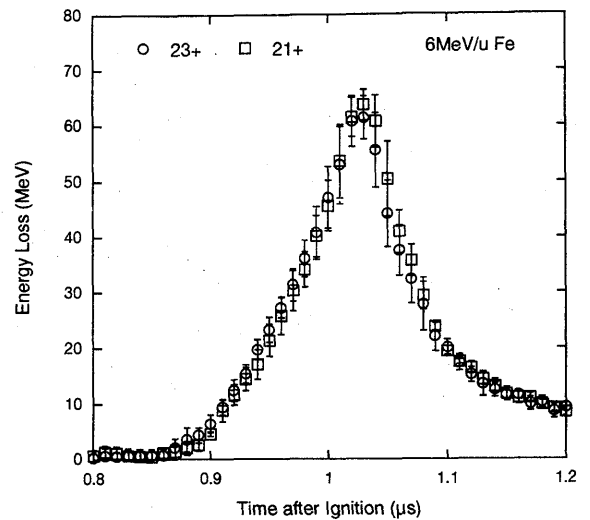


図2 6 MeV/u 鉄イオンのヘリウムプラズマ中でのエネルギー損失の時間変化。

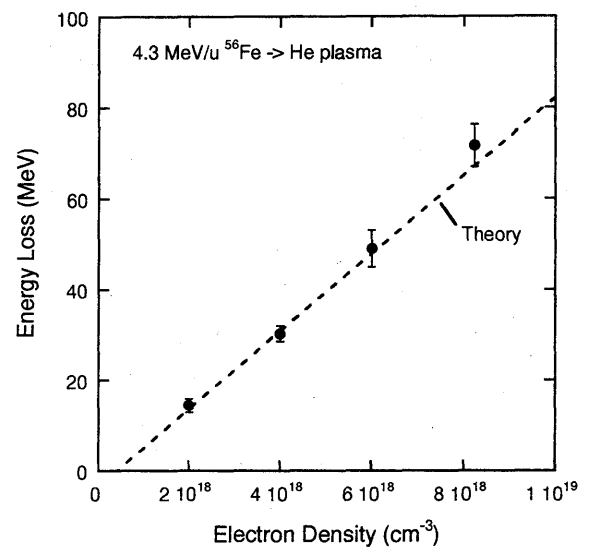


図3 4.3 MeV/u 鉄イオンのヘリウムプラズマ中でのエネルギー損失の電子密度依存性。

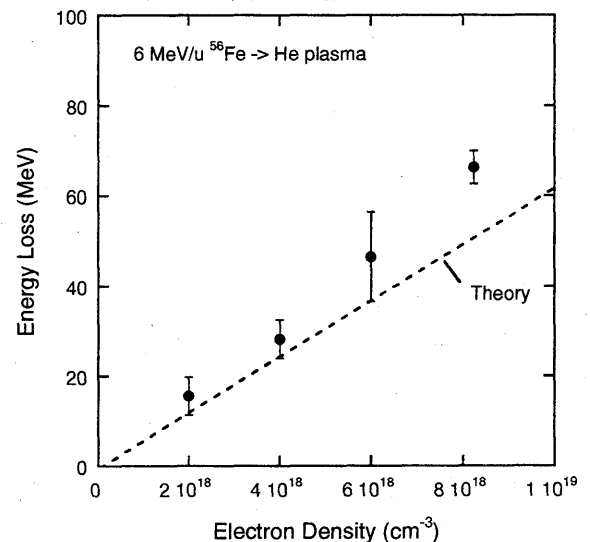


図4 6 MeV/u 鉄イオンのヘリウムプラズマ中でのエネルギー損失の電子密度依存性。

Ionization of atomic and molecular targets in energetic fully stripped-ion impact
(12P-045)松尾 崇^a、河野俊之^b、大野由美子^b、中里智治^c、北川敦志^d、村上 健^d
T. Matsuo, T. Kohno, Y. Ohno, T. Nakazato, A. Kitagawa, and T. Murakami**Abstract**

Absolute values of partial ionization cross sections of secondary ions in collisions of 6 MeV/amu-He²⁺, -C⁶⁺, and -Ar¹⁸⁺ ions with hydrocarbon molecules have been determined. The dependence of partial cross sections on projectile charge states shows that prominent secondary ions such as parent molecular ions are produced through distant collisions, where the 1st Born approximation is applicable. On the other hand, fragmented ions generally show charge state dependence steeper than the Born approximation, showing the importance of intimate collisions in their production.

1. 目的と背景

高速(>MeV/amu)の重イオンと気相の原子・分子との衝突により、1価のイオンに加えて高い電離状態のイオンが極めて大きい確率で生成される。このような多重電離過程は重イオン衝突の大きな特徴である。よって重イオン衝突による電離過程は、各種のプラズマ応用や宇宙空間物理学さらに重イオン放射線作用の基礎として重要である。しかし電離断面積の絶対値測定に関しては、依然としてまとまった報告がなされていない。

本研究の目的は、重イオンの放射線作用を理解するために必要な断面積の絶対値を求めること、さらに理論等と比較することにより、電離のメカニズムを理解することである。

2. 昨年度までの経過

電離断面積測定装置を製作し、希ガス、2原子分子、炭化水素分子に対して測定を行った。

希ガス系については、2次イオン質量分析が終了し、これを元に部分電離断面積を決定した。軽い入射粒子-標的系では、理論的な結果と実験値は良い一致を示したが、重くなるにつれてその不一致が大きくなり、Kr, Xe標的ではいずれの入射粒子でも理論と大きくかけ離れることが分かった。これは、原子が大きくなるにつれて、理論では取り入れられていない電子相関の効果が影響してくるためと考えられた。

また、炭化水素C_nH_{2n+2} (n=1-3), C_nH_{2n} (n=1-3) に対して、全電離断面積の測定、および2次イオン質量分析を行った。

3. 今年度の研究内容

今年度は研究代表者の所属変更等により、マシナタイムの申請は行わなかった。よって、昨年度までに得られたC_nH_{2n+2} (n=1-3)系炭化水素分子を中心にデータ解析を行った。

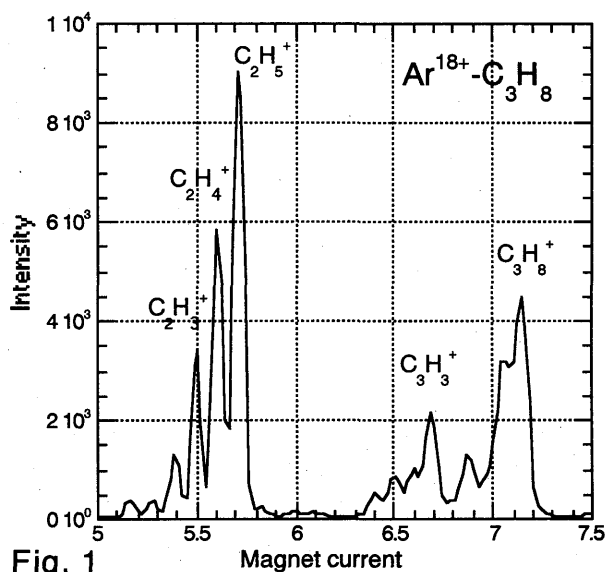


Fig. 1

Fig.1には、Ar¹⁸⁺-C₃H₈衝突系における2次イオン質量分析の結果(一部)を示してある。C₃H₈標的の大きな特徴は、最も強度の大きいピークが親分子イオンC₃H₈⁺ではなく、1個のCが解離したイオンC₂H₅⁺となっていることである。このことは、C₃H₆標的の場合と大きく異なる点である。C₂H₆を標的として同様の測定を行った結果、最も強度の大きいイオンはC₂H₅⁺ではなくC₂H₄⁺であることが分かった。

このような生成イオンの強度分布は、最外殻の電子が放出されることによる結合の変化に対して、H原子やC原子の数が過剰になることから定性的に理解され得る。しかし、イオン構造の安定性に関してのより詳しい議論には理論的な計算が必要である。

このような質量スペクトルと、既に測定して

ある全電離断面積から、各イオンの部分電離断面積を計算することができる。

Fig.2には、CH₄標的に対して、入射粒子の電荷 q と部分電離断面積の関係を示してある。この場合は、親分子イオンCH₄⁺やCH₃⁺の強度が最も大きい。これらの分子イオンの q 依存性は、1次Born近似の結果($\sim q^2$)に近い傾向を示しており、遠方衝突で生成されていることを示している。これに対し、CH⁺、CH₂⁺など解離の程度の大きいものはBorn近似とは異なった q 依存性を示すことが分かる。解離分子イオンの生成には近接衝突が関与し、内殻電離の寄与も考えられる。

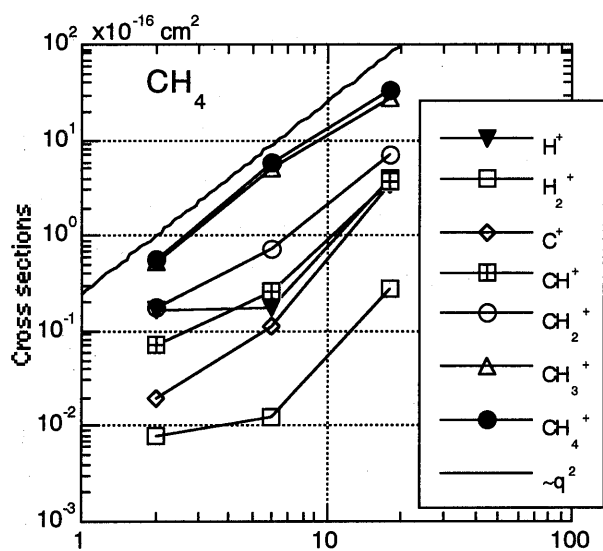


Fig. 2 Projectile charge state

Fig.3には、C₂H₆標的に対する部分電離断面積(一部)を示してある。生成強度の大きいC₂H₄⁺イオンやC₂H₆⁺、C₂H₅⁺などは、Born近似($\sim q^2$)に近い凸の依存性を示しており、これらは主として遠方衝突で生成されていることが分かる。入射電荷 q が大きくなるにつれて、2乗よりも小さい依存性になるため、増加の傾きは減少していく。このようなBorn近似からのズレは、Ne以上の希ガス標的でも見られたことである。これに対し、C₂H⁺やCが1個解離したCH₂⁺、CH⁺などは凹の依存性を示し、C₆⁺からAr¹⁸⁺衝撃にいくにつれて急激に増加する。よってこれらのイオンの生成には多重電離が関与していると考えられる。

Fig.4にはC₃H₈分子に対する部分電離断面積(一部)を示してある。この場合にも、断面積の大きいイオン(C₃H₈⁺、C₂H₅⁺、C₂H₄⁺)は遠方衝突で生成されていることが分かる。また、H

やCの解離の程度が大きいイオン(C₃H⁺、C₂H⁺、CH₃⁺、CH⁺、C⁺など)は q^2 依存性よりも急な依存性を示しており、これらのイオンの生成には近接衝突の影響が大きく、多重電離の関与も示唆している。

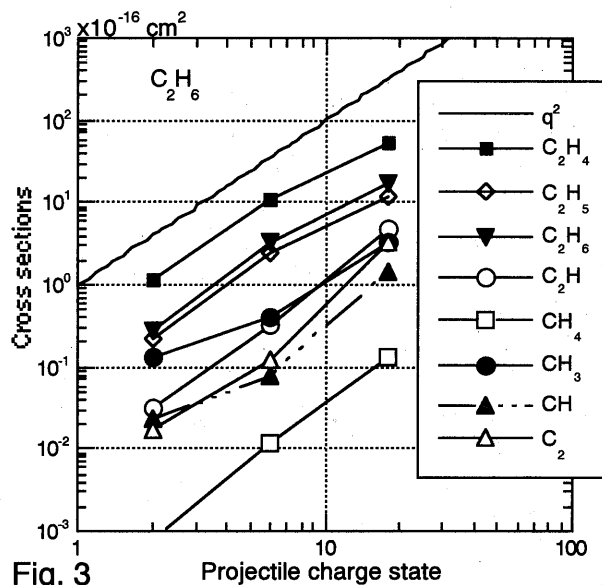


Fig. 3 Projectile charge state

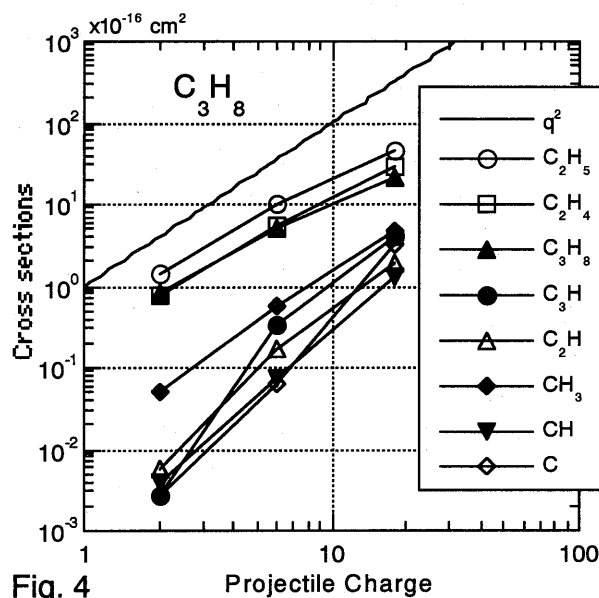


Fig. 4 Projectile Charge

4.まとめ

炭化水素分子の電離断面積に関しては比較できるデータが少ない。今回の研究では、部分電離断面積の入射イオン電荷に対する依存性を解析することにより、イオンの生成メカニズムを議論することが明らかになった。炭化水素分子は、多くの構造異性体があり、これらの分子の電離、解離の特性を調べていく必要がある。

a: 神奈工科大工, b: 東工大総合理工, c: 東工大理, d: 放医研加速器物理工学

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^a、北村尚^a、林健太郎^b、安田仲宏^a、小川了^b、
林文彦^b、小岩井敦志^b、太田将行^b

Y.Uchihori, H.Kitamura, K.Hayashi, N.Yasuda, S.Ogawa, F.Hayashi, A.Koiwai and
M.Ohta

Abstract

The Ring Image Cherenkov (RICH) detector has been developed to measure the velocities of high energy heavy ions with high resolution. With multi-anode photo-multiplier tubes, the faint light from Cherenkov radiation are detected. With new development in this year, the velocity resolution is achieved to $\Delta\beta$ (fwhm)/ $\beta \sim 0.0016$ for Fe (400MeV/u) ion beams. We will continue the development for measurement of heavy ion with high energy in space environment.

1. 研究目的

RICH タイプのチェレンコフ検出器を使用して高エネルギーの重イオンの速度を高精度で測定できる系の構築を目指して開発を行った。光検出器として、感度が高く、また、物理的に安定である光電子増倍管を使用した。これにより、宇宙環境でも使用可能な測定系となることが考えられる。[1]この測定系に HIMAC からのいくつかの重イオンを照射し、その能力を評価した。

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) を利用して RICH タイプのチェレンコフ検出器を開発してきた。屈折率 1.47 の合成石英を使用して 400MeV/u 前後、あるいは、屈折率 1.80 のサファイアを使用して 230MeV/u の重イオンの速度を高精度で計測した。その精度は Ar(400MeV/u) において $\Delta\beta$ (FWHM)/ $\beta = 2 \times 10^{-3}$ と非常に高いことを昨年度までの報告で示した。

今年度は、この RICH タイプのチェレンコフ検出器と位置検出型のシリコン検出器そして厚いシリコン検出器とを組み合わせたシステムを

構成した。(図 1) MAPMT は新たに 2 台を追加し、計 8 台、128 チャンネルのピクセルの光検出器として使用した。位置検出型シリコン検出器は昨年までも使用していた検出器であり、電荷分極により、荷電粒子の通過位置を決定できる。厚型シリコン検出器は、シリコンに Li をドーピングすることにより 7.7mm の有感層を持たせたシリコン検出器である。これは、13P066 実験において実用化されたものである。実験ではこの 7.7mm 厚のシリコン検出器を 6 枚使用した。400MeV/u のシリコンビームはシリコン中では 6.3cm の飛程を持つのでこれらの検出器を通過するが、400MeV/u の鉄ビームのシリコン中の飛程は 3.6cm であるので、これらの検出器中で止まることが期待され、フルストップ検出器として高精度のエネルギーの推定が可能であると推測される。

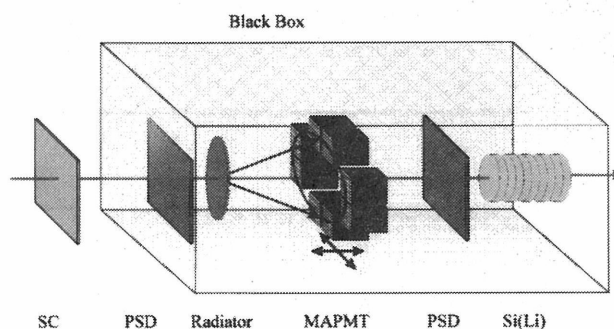


図 1 今年度の RICH 検出器の構成。プラスチックシンチレーション検出器(SC)、2 枚の位置検出型シリコン検出器(PSD)、合成石英のラジエータ、8 台の多チャンネル光電子増倍管(MAPMT)、そして、5 枚の 7.7mm 厚の Si(Li)検出器からなる。SC 以外は、ブラックボックスの中に入れられ、外部の光がはいらなくなっている。

ここでは、Si400MeV/u と Fe400MeV/u の重イオンビームを使用した実験について、報告を行う。今年度は、MAPMT を 2 台増やし 8 台とし、96 ピクセルから 128 ピクセルに受光面を増

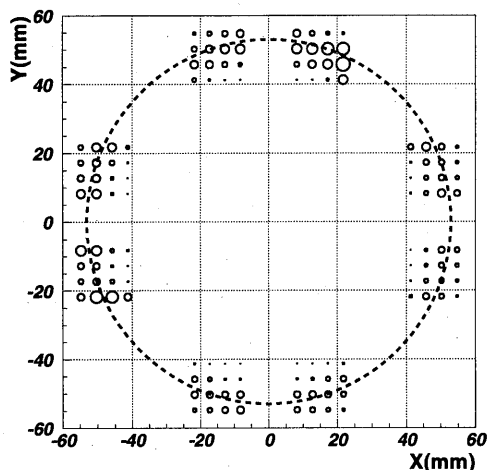


図2 MAPMT8台(128ピクセル)によるチェレンコフリングの検出。小さな○の大きさが光子数に比例している。

やした。ラジエータから受光面までの距離は変えていないので、単純に受光面積が約 $128/96=1.33$ 倍に増えたことに相当する。計測結果から、Si400MeV/uの実験に関しては、以前の実験で、1イベントあたり約38.2個の光子が検出されていたが、今回は50.8個であり、 $50.8/38.2=1.33$ と非常に良い一致を見、実験方法としては、特に大きな相違がないことが確認された。(図2) 検出光子数が増えたために、チェレンコフリングの再構成がより精度良くなったことが期待されるが、実際に速度(β)の決定精度として、Si(400)では $\Delta \beta_{fwhm} / \beta = 2.7 \times 10^{-3}$ 、Fe(400)では $\Delta \beta_{fwhm} / \beta = 1.6 \times 10^{-3}$ がえられ、速度決定精度の向上が確認された。(図3) また、

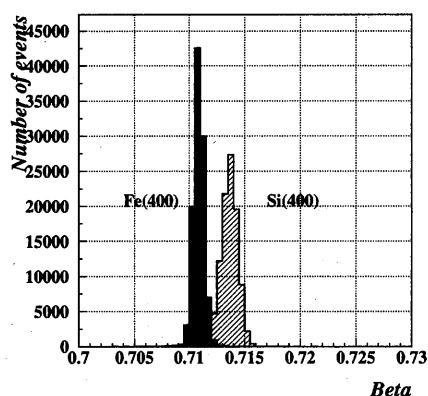


図3 速度(Beta)の決定精度。Si400MeV/u(右)とFe400MeV/u(左)とを比較している。SCあるいはPSDなどを通過してくるので、ラジエータの位置では、それぞれ、395.1MeV/uと391.5MeV/uと計算される。速度決定精度は、それぞれ、 $\Delta \beta_{fwhm} / \beta = 2.7 \times 10^{-3}$ と 1.6×10^{-3} である。

Si(400)とFe(400)でそれぞれ検出された光子数の比は $175.0/50.8=3.44$ であり、期待される光子数の比は重イオンの電荷の2乗の比 $26^2/14^2=3.45$ と非常に良い一致をみた。

さらに今年度は、RICH検出器の前後に置いた位置検出型のシリコン検出器(PSD)2枚だけではなく、その後方の6枚の厚型のシリコン検出器により、総エネルギー量を測定できるようにした。(図4) 2枚のPSDにより通過位置を見積もり、各イオンの飛ぶ方向を決定することができ、厚型のシリコン検出器内での飛跡がわかり、総エネルギーのデータをより正確にすることもできる。

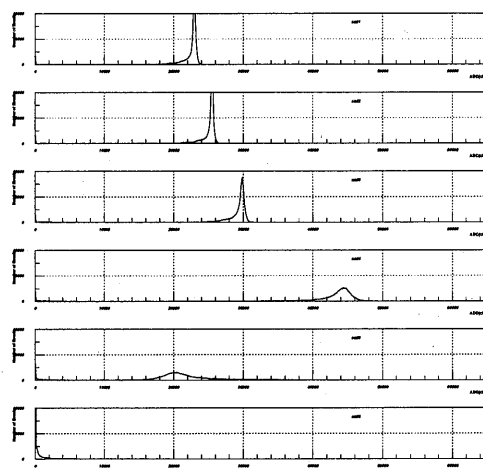


図4 6枚並べた厚いシリコン検出器の信号の分布。上から順に上流の検出器。5枚目の検出器の中に入って、止まっていることがわかる。

将来的には、このようにRICH型のチェレンコフ検出器とシリコン検出器を組み合わせ、大規模な測定系を構築することにより、互いにデータを補完する精密な測定装置が完成することになるであろう。実際に、宇宙環境における鉄イオン以上の重イオンを観測する大型のプロジェクトがいくつか動き出しており[2]、この研究で得られた知識がいつか役立つことが期待される。

Reference

- [1] 内堀 幸夫、宇宙放射線, 1(3) (1999) 207-217.
- [2] 例えば、<http://cosray2.wustl.edu/hnx/>.

a 放医研 宇宙放射線防護プロジェクト
b 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^a, 大津秀暁^a, 岩佐直仁^a, 奥田貴志^a, 大関和貴^a, 渡辺極之^a, 葉師寺崇^a,
 松山芳孝^b, 高田栄一^c

T. Kobayashi^a, H. Otsu^a, N. Iwasa^a, T. Okuda^a, K. Ozeki^a, K. Watanabe^a, T. Yakushiji^a,
 Y. Matsuyama^b, E. Takada^c

Abstract

We have studied (1) $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ reaction for understanding the exotic ^{10}Li resonance, and (2) $p(^{15}\text{C}, 2p)^{14}\text{B}$ reaction for the deep proton hole states in neutron-rich nuclei, using ^{11}Be and ^{15}C beams at about 250 AMeV incident energy.

1. 研究概要

今年度は、

- (1) ^{10}Li 共鳴状態のS波共鳴を選択的に生成して構造を調べる為の $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ 反応、
 - (2) 中性子過剰炭素同位体 ^{15}C の深い陽子空孔状態を調べる為の $p(^{15}\text{C}, 2p)^{14}\text{B}$ 反応、
- の測定を行った。

2. 研究経過と結果

(2-1) 前方磁気分析器の修理と整備

昨年度ノックアウト反応で生成され超前方に放出される残留核や崩壊粒子を測定する前方磁気スペクトロメータがほぼ完成した。磁石本体は旧核研で用いられてきたH型電磁石を使ったが、製造が古く、片側のコイルがショートして磁場が時間的に変動する問題が生じた。今年度はコイルの修理を行い磁場0.8 Teslaでの安定した動作が可能になった。この磁気分析器により、残留核やその崩壊粒子の原子番号と質量数の測定が可能となり、ノックアウト反応で生成された残留核の崩壊様式測定という逆運動学の特徴を最大限生かせるようになった。

(2-2) SB2ビームラインのビーム光学の確認

平成13年度から、これまで使用していたSB1ラインは治療専用になり、新たに製作されたSB2ラインを実験に用いた。SB2ラインの通常配置では、最終焦点F3と壁の距離が約3mであり、全長約5mある当実験の測定器系が置けない。その為図1の様に、通常F2-F3間に置かれる3連4重極磁石を移動し、F2の直後に検出器系を置いた。しかし検出器系をF2直後に置く為、バックグラウンド等の増加が考えられる。F2には、F1でのくさび型デグレーダ

ーによって分離された各種同位体を止める質量スリットが置かれるが、そこを通り抜ける軽い粒子(中性子過剰核の測定では主に ^3H , ^6He 等)が直接検出器系に入る事によって生じるバックグラウンドである。

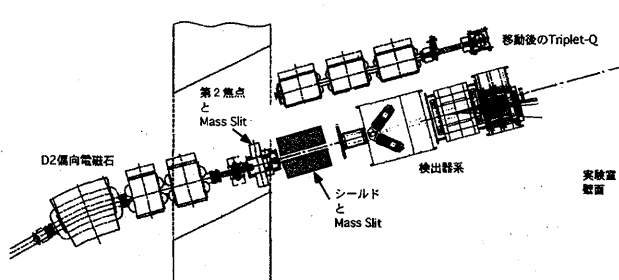


図1: 実験配置図

実験状況下で色々なシールドによる効果を調べ、最終的には厚さ50cm程度の鉄製シールドを用いる事でなんとか測定が可能となった。しかし、(1) $A/Z=3$ の ^3H , ^6He , ^9Li 等による実験が不可能である事、(2) 独立な収束エレメントが無くなった事から2次標的上でのビームの大きさが増加する、等の問題点が残っている。

又、ビームラインの変更に伴う大量の信号線の更新も行い、以前とほぼ同じ状態でデータ収集が行えるようになった。

(2-3) $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ 反応による ^{10}Li 共鳴状態の研究

中性子ハロー核 ^{11}Li の構造の理解には $^{10}\text{Li}(^9\text{Li}+n)$ 共鳴状態の構造の理解が必要不可欠である: 特に ^{10}Li の基底状態付近のp波/S波共鳴の位置が重要である。p波共鳴は比較的良く知られているので、外殻中性子がs波($2s_{1/2}$)軌道にある ^{11}Be から($p, 2p$)反応で陽子を弾き出し、 ^{10}Li のs波共鳴を選択的に生成する事を試みた。 ^{13}C 1次ビームから生成した、エネルギー約250 MeV/A、強度約 $90 \times 10^3/\text{spill}$ (3.5秒)の $^{10,11}\text{Be}$ ビームを用いて $p(^{10,11}\text{Be}, 2p)^{9,10}\text{Li}$ の測定を行った。この測定は昨年度にも行ったが、統計の不足と、前方磁気分析器の磁場がlayer shortにより変化していた為、再度測定を行った。今回は、 ^{10}Li の崩壊からの中性子と ^9Li との相関を調べる為、前方5度程度を覆う8本の中性子検出器(面積 $100\text{cm} \times 50\text{cm}$)を置いて約

250MeV 中性子検出を試みたが、前方磁石の曲げ角が小さい為、中性子検出器に荷電粒子が大量に入射し、そのバックグラウンドの為に意味のある結果は得られなかったと思われる。

結果は解析中であるが、図2の様に ${}^9\text{Li}+n$ threshold 近くの構造が観測された。

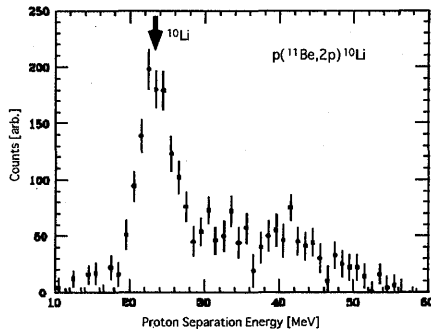


図2: $p({}^{11}\text{Be}, 2p){}^{10}\text{Li}$ 反応の陽子分離エネルギー分布

(2-3) $p({}^{15}\text{C}, 2p){}^{14}\text{B}$ 反応による中性子過剰炭素同位体の深い陽子空孔状態の研究

中性子過剰核では、陽子はより深く束縛される: 外殻陽子の分離エネルギーは、 ${}^{9,12,19}\text{C}$ で各々1.4, 16.0, 27.0 MeV である。中性子過剰核側での $1\text{S}_{1/2}$ 陽子準位の空孔状態の変化を調べる為、これまでの ${}^{9,12}\text{C}$ 核での陽子空孔状態の測定に加え、中性子過剰核 ${}^{15}\text{C}$ を用いた $p({}^{15}\text{C}, 2p){}^{14}\text{B}$ 反応の測定を行った。又、 ${}^{15}\text{C}$ と ${}^{14}\text{B}$ は基底状態が中性子 $2\text{s}_{1/2}$ 状態であり、核構造の点でも興味深い。測定は、 ${}^{18}\text{O}$ 1次ビームから生成した、エネルギー約 250 MeV/A、強度約 $1 \times 10^5/\text{spill}$ (3.5 秒) の ${}^{15}\text{C}$ ビームを用いて行った。

このデータもまだ解析中であるが、preliminary な結果を示す。 $(p, 2p)$ 反応で生成された空孔状態の崩壊後の B 同位体は、図3に示すように前方検出器系で分離され、空孔状態の崩壊様式が同定される。

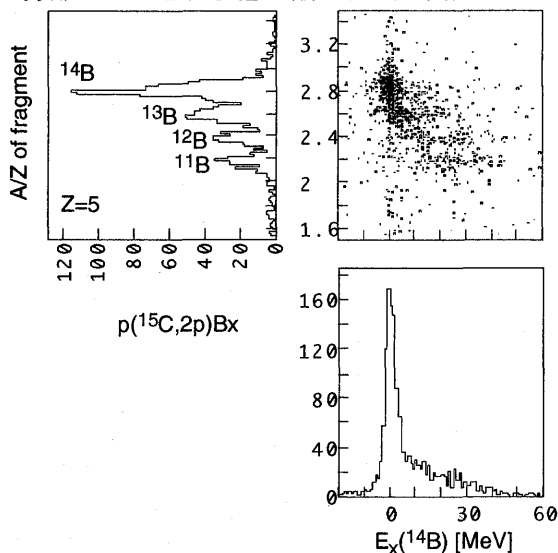


図3: $p({}^{15}\text{C}, 2p){}^{14}\text{B}$ 反応で ${}^{14}\text{B}$ 励起エネルギーと前方粒子質量の相関

前方に放出された B 同位体ごとに、空孔状態の励起エネルギー分布を調べると、図4の様に深い陽子空孔状態は殆ど中性子のみを放出して崩壊しているという面白い現象も観測された。

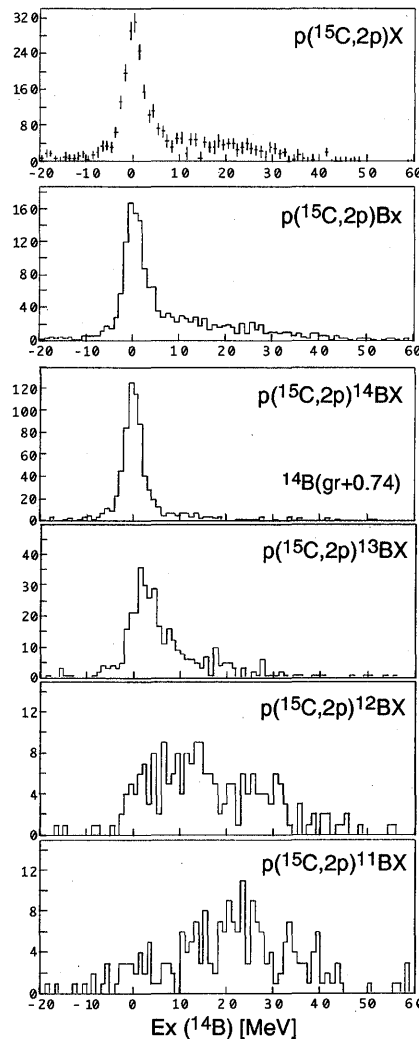


図4: $p({}^{15}\text{C}, 2p){}^{14}\text{B}$ 反応での ${}^{14}\text{B}$ 励起エネルギー分布と崩壊様式

3. まとめと今後

現在の問題点としては、

- (1) 検出器用回路の不足から、高強度2次ビームに充分対応できない事。
- (2) 深い空孔状態からの陽子放出崩壊では、陽子標的の代用として用いている CH_2 中の炭素による background が非常に多い事。

等が挙げられる。

後者に関しては、厚さ 5mm 程度の固体水素標的のめどがたった為、その製作を完成させ background の少ない状況で測定を継続する予定である。

- a. 東北大学理学部
- b. 高エネルギー物理学研究所
- c. 放医研 医用重粒子物理学工学研究部

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

(12P-052)

村上哲也^a、村田次郎^b、大田晋輔^a、高田栄一^c、
田中万博^d、田中義人^e、寺嶋知^a、安田裕介^a、
T. Murakami, J. Murata, S. Ota, E. Takada,
K.H. Tanaka, Y. Tanaka, S. Terashima, and Y. Yasuda

Abstract

We have investigated a possibility to extend our studies on the target multifragmentation (TMF) reaction induced by GeV-energy light projectiles, to those induced by slightly heavier projectiles, like ^{28}Si and/or ^{40}Ar . After several attempts we managed to reduce background to $S/N=2$ for the 800 MeV/nucleon ^{28}Si induced TMF on gold target, which was barely acceptable to obtain production cross sections for intermediate mass fragments (IMFs).

1. 研究の目的

我々はこれまで、主に KEK-PS で加速される GeV エネルギー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と考えられる原子核の多重破碎 (Multifragmentation) 現象 [Ref.1] を調べて来たが、取得したデータをより系統的、包括的に解釈するため、ここ 2-3 年は NIRS-HIMAC で加速される同じエネルギー領域の軽重イオンビームによる反応を系統的に測定している。Multifragmentation 反応とは、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]。同一の測定装置を使って同等の入射エネルギーでの測定を行い、データの類似、相違性を詳細に調べることにより、IMF 発生源である高温核物質の密度が変化した時に反応機構がどのように変わるかを調べるのが HIMAC での実験の主な狙いである。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までは KEK-PS での実験用に開発した大立体角検出器群が確実に動作するよう、出来るだけ軽い重イオンビームで実験してきた。昨年度は、400 及び 600 MeV/nucleon の ^{20}Ne それに、500 MeV/nucleon の ^{16}O ビームを用いて実験を行い、8、12 GeV 陽子ビームによる標的核多重破碎 (Target Multifragmentation; TMF) 反応で特徴的に見られた、実験室系 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詳細に調べた。その結果、実験室系での角度分布をそのまま見た場合、陽子ビームの時ほど明確に側方ピーク成分の存在を認識できないが、Moving Source Fit で評価される等方的に放出された IMF の収量との比を調べると、比較的重い IMF については、3つの反応ともに側方ピーク成分の存在が確認できた。図 1、2 は、12 GeV ^{20}Ne 及び陽子ビームによる金標的の TMF 反応で放出される、核子当たりのエネルギーが 2-3 MeV の IMF について Moving Source Fit で得られた収量との比を角度分布として示したものであるが、12 GeV ^{20}Ne の場合でも Ne より重い IMF については実験室系で 110° 付近に明確なピークが見られる。また、この比が示す最大値は、Ne より軽い IMF については陽子ビームの方が大きい。ビームエネルギーが 8 GeV の陽子、 ^{16}O 、 ^{20}Ne ビームのデータを見ると、入射粒子が軽い程、比の最大値が大きくなる傾向を示し、後者 2つの場合にはやはり実験室系で 110° 付近に少し弱いながらも明確なピークが見られる。これら事実は、ビームの核子当たりのエネルギーでなく、全エネルギーが IMF の放出機構を決定づける要因であることを示唆している。しかし、今の解析方法には多少の任意性が残るため、実験室系での角度分布自身に側方ピークの存在がはっきり確認できる事例を探ることが重要になって来る。過去の放射化学法での測定は、 ^{12}C ビームの場合、入射エネルギーが 20 GeV 近くになると角度分布が側方ピークに変わること示唆しているので、今年度は HIMAC で得られる 20 GeV 近辺のビームと我々の測定器を使った実験が可能かどうかをテストすることにした。

3. 今年度の研究内容

昨年度まで使って来た回路類の KEK からの借用期限が過ぎたため、今年度は実験に必要な回路を調達し、データ収集系の再構築することから始めた。最低限必要な回路をそろえることが出来たので、これまでと同様に、実験には KEK-PS での TMF 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全システムを用いた。実

験開始 55 時間前に PH2 ビームラインに内径 1.3 m の真空散乱槽を設置し、その内部に、角度分布測定用に、12 台の BCC を置き、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。標的としては、厚さがおおよそ 0.6 mg/cm^2 の金箔を用いた。ビームとしては、ビームエネルギーが 20 GeV を越える HIMAC で加速されるビームの中では核子当たりエネルギーが一番高い 800 MeV/nucleon の ^{28}Si を用いた。ビーム強度は PH2 での許容最高強度で実験を開始したが、background を許容できレベルに減らすためには 1/3 beam attenuator を使ってビーム量を約 4 割に減らすしか方法が見つからなかったため、 $1.4 \times 10^8 \text{ pps}$ を用いた。ビームダンプで生じる大量の中性子から検出器をより効果的に遮蔽するため、今回は昨年まで使っていたポリエチブロックに加えて、鉄のシールド材を大量に積んだ。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]。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験終了から、この報告書の締め切りまで約 3 週間しかなかったため、実験データの解析はまだほとんど進んでいない。しかし、今回のテスト実験から、 800 MeV/nucleon ^{28}Si ビームを用いて、これまでに HIMAC で収集してきたのと同じぐらいの精度のデータを得るのは、非常に難しいことが明らかになった。遮蔽を増強するなどいろいろ試みたが、金標的を入れた場合と入れなかった場合とで BCC が出す信号のレートを比較すると、これまでの実験では 500 MeV/nucleon ^{16}O ビーム、 400 MeV/nucleon ^{20}Ne ビーム、 600 MeV/nucleon

^{20}Ne ビームそれぞれの場合、S/N 比が 5、6、4 であったが、 800 MeV/nucleon ^{28}Si ビームの場合には、S/N 比が 2 にしかならず、ビームエネルギーを 290 MeV/nucleon まで下げても、S/N 比は 3 までしか改善しなかった。明らかに、入射エネルギーが同じ場合は入射粒子の質量数が大きくなるほど、同じ入射粒子についてはビームエネルギーが高くなるほど実験が難しくなるようだ。テストの途中でこのことが明らかになったので、当初の計画で予定していた 650 MeV/nucleon の ^{40}Ar ビームを使ったテストは断念した。

現段階では今後どうするか最終判断を下すのが難しいが、データの解析を進め、ビームエネルギーが 20 GeV 前後のデータ収集を更に行うかどうかなど、これからのプロジェクトの進め方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.
- [2] 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

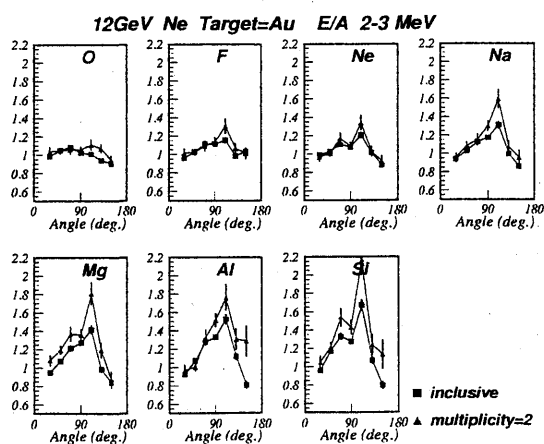


図 1: 12GeV ^{20}Ne による金標的 TMF 反応からの IMF の moving source fit との相対角度分布。

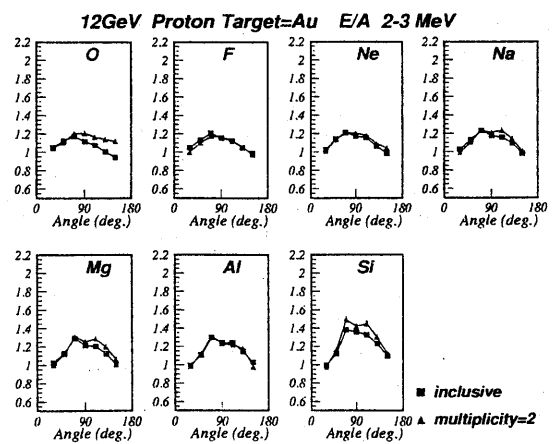


図 2: 12GeV 陽子による金標的 TMF 反応からの IMF の moving source fit との相対角度分布。

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 the beam control, speed of beam on and off must be fast to keep accurate dose control in each spot. This quick on/off became possible easily with RF knockout beam extraction. In this paper we describe the irradiation system and some experimental results of beam control. 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、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13年度に行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)。スポットスキャン

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。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課題である。

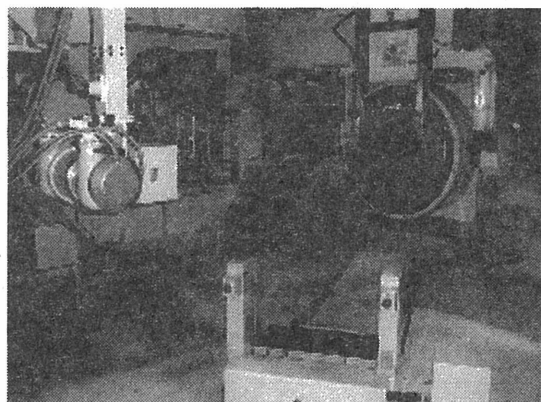


図-1 実験に利用し始めた、患者位置決め装置とポジトロンカメラ。

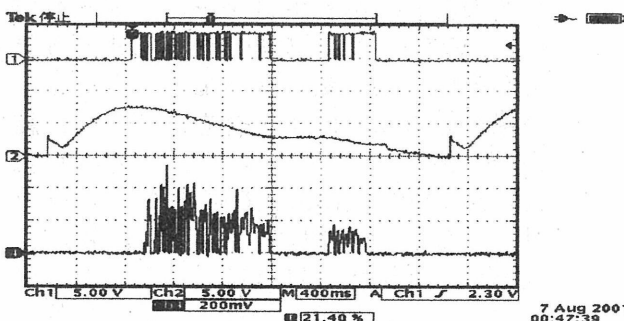


図-2(a) スポットスキャン照射をしている時のシンクロトロンの一周期。上からビームゲート信号、リング内ビーム信号、取りだされたビームスピル信号。

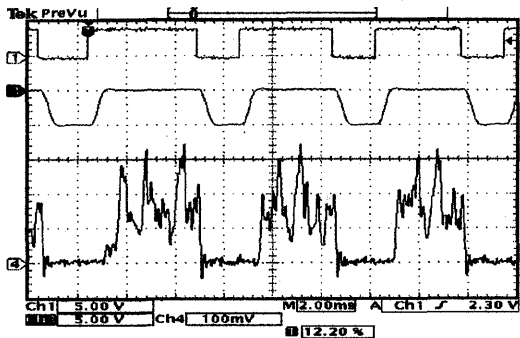


図-2(b) 上の一部分を拡大したデータ。上からビームゲート信号、リング内ビーム信号、取りだされたビームスピル信号。

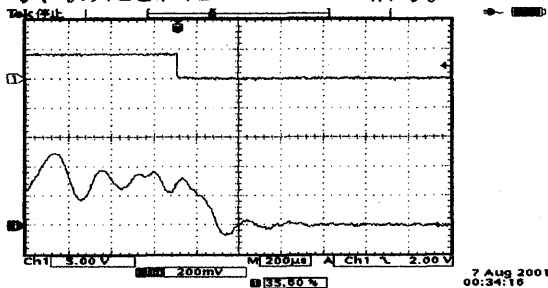


図-3 ビームOFFしたとき、ビームが実際に切れる速度を示している。上がビームゲート信号、したが取りだされたビームスピル信号。

HIMACでのスポット照射では、スポット毎にビームon/offが繰り返される。それを図-2、3に示している。照射線量誤差の原因は様々考えられるが、ビームoffの有限な速度も誤差の原因になる。ビームを切る速度は図-3から約 $200\mu\text{s}$ 程度である。遅い取り出しでビームを切る速度としては高速である。しかし小さなスポットを多数重ねる必要のあるスポットスキニング照射では、この $200\mu\text{s}$ の間に出てしまう線量も無視出来ない量になってしまう。これが線量分布に及ぼす影響を見積もった結果を図-4に示す。照射は $35\text{mm}\times 35\text{mm}\times 43\text{mm}$ の直方体に 1Gy 照射した場合で評価した。取り出し用のRF電圧を上げ過ぎなければ、エラーを2%以内にできる事がわかった。このエラーを小さくするには、ビームを切る時間をさらに早くすればよい。遅いビーム取り出し過程自体から決まる値は $50\mu\text{s}$ 程度であり、改善する余地を残している。

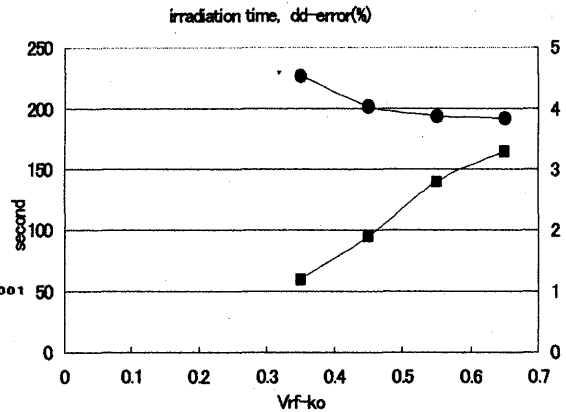


図-4 横軸がRFノックアウト取り出しのRF電圧、上(●印)が照射にかかった時間、下(■印)が見積もられた線量(物理線量)のエラー。余分に照射された量で、分布(SOBP)内の最大値を示す。

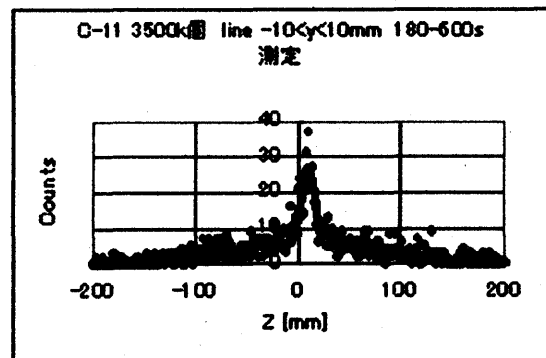


図-5. ^{11}C を照射後、180秒経過してから測定開始($^{11}\text{C}/^{10}\text{C} > 99\%$)したポジトロンカメラのデータで、 σ で 6.6mm となっている。

ポジトロンカメラを使った実験では、RIソースを使ったシステムの動作確認、各種補正を行った後、ビームテストを行った。図-5はポリエチレンブロックにエネルギー、サイズ共に絞った ^{11}C ビームを入射して、その停止位置をカメラで測定したデータである。位置分解能はほぼ設計値を達成できている事を確認できた。バックグラウンドが高いという問題点はあるものの、ウサギを使った生体内での照射したアクティビティーの振る舞いを測定を開始した。ただし測定の数え落としの問題があることがわかり、これを解決して実験を再開する予定である。

重イオン核反応による中性子生成二重微分断面積の測定

Double differential cross sections for the neutron production from heavy ion reactions

(13P055)

岩田 佳之¹, 村上 健¹, 岩瀬 広², 三原 恵理香², 中村 尚司², L. Heilbronn³, R. Ronningen⁴,
杜澤 優一⁵, 家城 和夫⁵, 仁井田 浩二⁶

Y. Iwata¹, T. Murakami¹, H. Iwase², E. Mihara², T. Nakamura², L. Heilbronn³, R. Ronningen⁴,
Y. Tozawa⁵, K. Ieki⁵, and K. Niita⁶

Abstract

We have performed the systematic measurements of the double differential cross sections for the neutron production from heavy ion reactions. These systematic data provide important information on the radiation shielding design of high energy heavy ion accelerators.

In concert of development in accelerator technology, relativistic heavy-ion beams have become available. With increasing energy and intensity of the beams, the importance of radiation shielding has greatly increased in designing new facilities. Among the radiation hazards, neutrons from heavy-ion reactions at high energies play a key role in the shielding design because of their large attenuation lengths in shielding materials. In designing radiation shielding, transport codes are used to estimate the production and transport of neutrons through shielding materials. Cross sections of neutron production used in these codes were compared with several experimental data. Unfortunately, these data were obtained by measurements where heavy ions stopped in thick targets. It is obvious, however, that the differential cross sections obtained using thin targets are more suited for the purpose of direct comparison with models, because the codes calculate the cross sections for each step of the collision. Although several measurements of cross sections have been reported, cross-section data are scarce and no systematic data exist. Therefore, cross section measurements are necessary for rigorous tests of these codes.

We have measured the double differential cross

sections for the neutron production from heavy ion reactions. Up to FY2000, the experiment was performed using the SB3 beam line. This beam line was advantageous to reduce the background produced in the beam dump, because the target and detectors could be placed at more than 20 m upstream from the beam dump, which stops the beam and may produce the significant background, and therefore the background could be considerably suppressed. By using the SB3 beam line, we have succeeded to measure the cross sections. The beam and target used in the experiment are summarized in Table. 1. Those data on C, Ne and Ar beams were summarized and published[1].

Unfortunately the SB3 beam line had become unavailable since FY2001, because of the construction of the new secondary beam line, SB2. Thus we have designed the experimental setup using the PH2 beam line. A schematic drawing of the setup using the PH2 beam line is shown in Fig. 1.

Beam	Target thickness (g/cm ²)		
	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)	0.27	0.447	0.568

Table 1. A summary of the beam and targets used in the previous study using the SB3 beam line.

Beam	Target thickness (g/cm ²)		
	C	Cu	Pb
Si ($E/A = 600$ MeV)	1.80	3.57	4.54
Si ($E/A = 800$ MeV)	2.71	5.36	6.80
Kr ($E/A = 400$ MeV)	0.540	0.896	1.02

Table 2. A summary of the beam and targets used in the recent study using the PH2 beam line.

As mentioned previously, the beam dump may produce significant background. Thus, the most important issue in designing the setup is to reduce such background. To accomplish this, the concrete and iron shields were placed in front of the beam dump as shown in the figure. The concrete shields had a hole (30 cm × 30 cm) along the beam axis, so that the beam traverses through the hole and is stopped at the beam dump. To confirm the background level for this experimental setup, the test measurement using the C beam at $E/A = 290$ MeV was performed, and we found that the background level was similar to that for the SB3 beam line. By using this setup, we have succeeded to measure the cross sections for the Si and Kr; the analysis on those data are in progress. The beam and target used in this experiment are summarized in Table 2. The measured beams using both the SB3 and PH2 beam lines are summarized in Figure. 2.

In addition to the background produced in the beam dump, we found that the background produced in the air was not negligible in particular for heavier beams, such as Xe. These background would be reduced by placing a He bag along the beam line. With the He bag, we will further continue the systematic measurements of the cross sections for the heavier beams.

References

- [1] Y. Iwata *et al.*, Phys. Rev. C **64**, 054609 (2001).

¹NIRS

²Tohoku University

³Lawrence Berkeley National Laboratory

⁴National Superconducting Cyclotron Laboratory

⁵Department of Physics, Rikkyo University

⁶Research Organization for Information Science and Technology

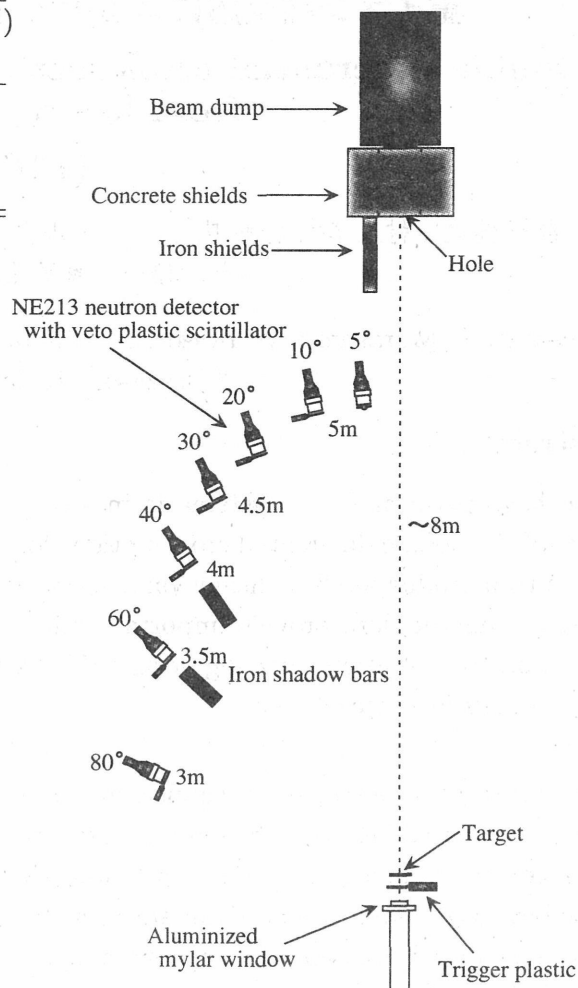


Figure 1. A schematic drawing of the experimental setup using the PH2 beam line. The concrete and iron shields were placed in front of the beam dump to reduce the background produced in the beam dump.

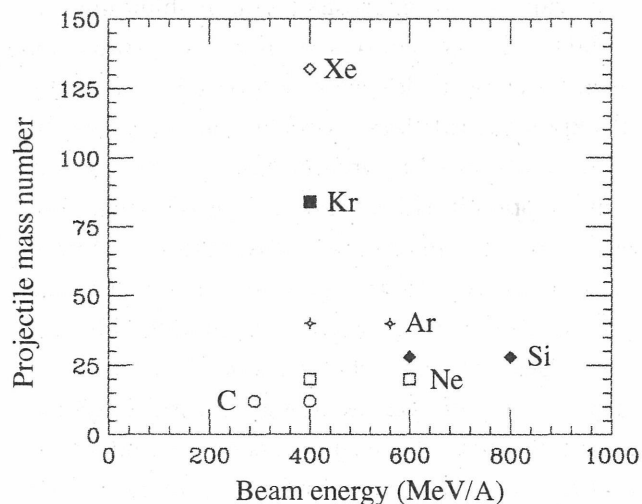


Figure 2. A summary of the measured beam using both the SB3 (open symbols) and PH2 (filled symbols) beam lines.

イメージングプレートの重粒子検出器への応用

Application of an Imaging Plate to heavy particle detectors

(12P056)

桜井敬久¹、郡司修一¹、門叶冬樹¹、熊谷央一¹ 乾恵美子²、安田仲広³
H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, O. Kumagai, E. Inui, and N. Yasuda

1 Abstract

We have been investigating the basic characteristics of an Imaging Plate (IP) to develop a new type of relativistic ultraheavy-particle detector. To acquire the information on the deposited energy, photo-stimulated luminescence (PSL) from the injection position can be utilized, which occurs upon scanning the surface of the IP with a laser beam. We investigated the relation between the PSL value and the deposited energy, and the energy resolution. It was confirmed that the PSL value are proportional to deposited energy though the energy resolution is not so good.

2 研究の目的

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 τ 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。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ため、フラックスの少ない超重粒子宇宙線の観測に非常に適している。

IPを使用して重粒子検出器を開発するには、1)重粒子がIPの何処に当たったかを即座に調べることと、2)IPにおけるエネルギーデポジットを2~3%の精度で測定することが必要とされる。昨年度には重粒子照射時に起こる即時発光現象を使って重粒子の照射位置の同定の実験を行った。その結果、即時発光を使った場合、数ミリ程度の精度で重粒子の照射位置が同定できる事が分かった。本年度は、様々なエネルギーを持ったXeやKrをIPに照射して、そのPSL値とエネルギーデポジットの関係やエネルギー分解能を調べた。本報告書では、本年度に

行われた実験の結果を報告する。

3 実験のセットアップ

まず実験に先立ち線量測定を行い、ビームのエネルギーのキャリブレーションを行った。次に我々は以下の図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、上流からバイナリーフィルター、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。そしてセットアップ全体は、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1cm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でビームが何発来たかが測定された。ビームの強度は、1200counts/spill/1cm²程度である。この様なセットアップで、バイナリーフィルターの厚みを変えて、IPに照射される粒子のエネルギーを変化させて実験を行った。

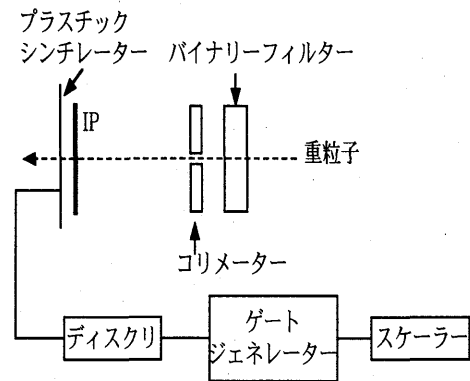


図1: 実験に使用されたセットアップ

4 実験結果

まず線量測定の結果とシュミレーションコードを用いて、IPに照射されたビームのエネルギーとIPでのエネルギーデポジットをそれぞれの厚みのバイナリーフィルターに対して計算を行った。以下の表1は、その結果を

¹山形大学理学部
²山形大学 RI 総合実験室
³放射線医学総合研究所

まとめたものである。

Kr data		
BF	energy	deposited energy
0 mm	217.0±1.0 MeV/n	114.9±0.4 MeV
10.2 mm	145.2±1.2 MeV/n	141.6±0.9 MeV
15.83 mm	92.5±1.8 MeV/n	196.7±2.8 MeV
17.03 mm	78.1±2.0 MeV/n	222.7±4.2 MeV
17.63 mm	70.0±2.2 MeV/n	241.5±5.5 MeV
18.60 mm	52.6±5.2 MeV/n	288.7±10.2 MeV

Xe data		
BF	energy	deposited energy
2.24 mm	150.0±5.6 MeV/n	324.7±8.1 MeV
5.19 mm	112.0±6.8 MeV/n	393.9±16.1 MeV
6.39 mm	93.8±7.7 MeV/n	445.4±25.4 MeV
7.43 mm	75.5±9.0 MeV/n	519.6±42.7 MeV

表 1: 一列目は水換算のバイナリーフィルターの厚みである。2列目はIPに入った粒子のエネルギーであり、3列目はIPでのエネルギーデポジットである。

図 2 は、1つの粒子が IP 上を作る典型的なイメージを示したものである。x,y軸はIP上のx,yを示しており、zは各ピクセルのPSL値である。この様なイベントを2次元のローレンツ分布でフィットを行い、1イベント毎にPSL値を測定した。図3は、上の操作で測定され

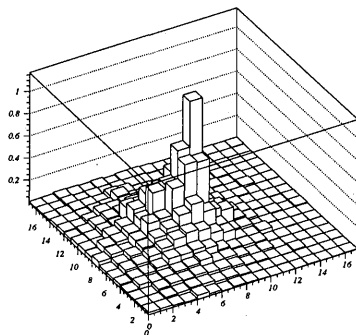


図 2: 水換算で 15.83mm のバイナリーフィルターを挟んだ時の 1 イベントの Kr の典型的なイメージ。x,y は IP 上の位置を表しており、1つのピクセルは $25 \times 25 \mu\text{m}^2$ に相当している。z 軸は各ピクセルの PSL 値を示している。

た PSL 値の分布を示した図である。横軸が 1 イベントの PSL 値を示しており、縦軸がカウント数に相当する。

以上の様な操作を各々の実験に対して行い、IPでのエネルギーデポジットと得られたPSLの値をプロットしたのが、図4である。図には、各々のエネルギーのXeと

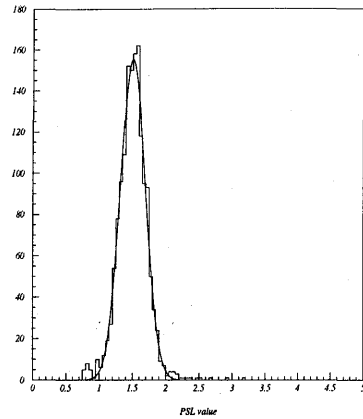


図 3: 15.83mm のバイナリーフィルターを挟んで、Kr を IP に照射した場合の PSL 分布。横軸が 1 イベントの PSL 値であり、縦軸がカウントである。このエネルギー分解能はおおよそ 29%(FWHM)であった。

Kr のデータが示されているが、非常に広いエネルギー範囲に渡って、エネルギーデポジットと PSL 値に線形性があるのが分かる。しかし、エネルギー分解能はエネル

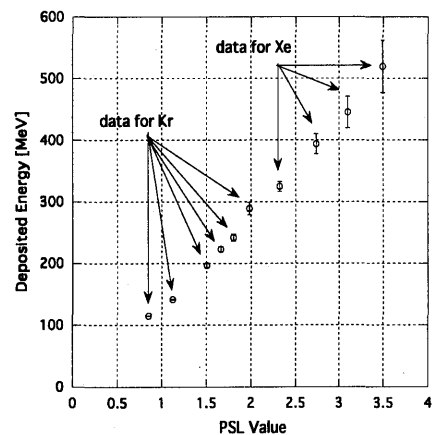


図 4: x 軸は PSL 値を表し、y 軸はエネルギーデポジットを表している。グラフには Xe と Kr のそれぞれのデータが示されており、広いエネルギー範囲に渡って線形性が確認されている。

ギーによらずほぼ 30%の値を示し、十分なエネルギー分解能は得られなかった。しかし統計的な要素だけでエネルギー分解能が決まるとすれば、エネルギーデポジットが大きくなれば、エネルギー分解能が向上するはずである。しかし実験の結果、エネルギーによらずエネルギー分解能が一定であったため、単純なフォトン統計以外のものがエネルギー分解能を劣化させていると考えられる。今後の実験でその原因を突き止める予定である。

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 Broad Beam Heavy Ion CT

(12P-057)

大野由美子^a、河野俊之^a、金井達明^b、松藤成弘^b、浦壁恵理子^b
 Y. Ohno^a, T. Kohno^a, T. Kanai^b, N. Matsufuji^b, and E. Urakabe^b

Abstract

We have developed a broad beam heavy ion CT. An irradiation field of 70~90 mm in width was made by using the quadrupole magnets on PH1 course and the CT image was obtained using this broad beam. The measuring time was shortened from 120 minutes to 5 minutes, keeping the spatial resolution of 1.6 mm which is equal to that using the pencil beam method. The electron density and the dependence of the spatial resolution on a phantom size were also obtained.

目的

現在行われている重粒子線治療の高精度化の為、体内の電子密度分布を直接得ることのできる重イオンCTの開発を進めている。電子密度分布は粒子の飛程と密接な関係がある。現在の治療計画では診断にX線CT画像を用いて、X線CT値からそれに対応する電子密度へと変換が行われ粒子の飛程が算出されている。しかし、この計算と実際の飛程の間に若干の違いが存在する。これに対して重イオンCT画像からは測定試料の二次元的な電子密度分布が直接的に得られる。重イオンCTを用いて組織等価試料の電子密度を直接測定することで、このX線CT値-電子密度の関係を調整することができる。本研究ではブロードビーム方式重イオンCTの開発を行い、その性能評価を行うことを目的とする。

昨年度までの結果

過去、ペンシルビーム方式重イオンCTの実現可能性およびその基本的な性能を示したが[1]、より低線量、測定時間の短縮をめざしてブロードビーム方式を採用することとし、検出器系及びシステムの開発を進めてきた。2台のファイバーシンチレータ位置検出器とプラスチックシンチレータを用いたエネルギー検出器から成る新しい検出器システムを開発し、検出器の性能として空間分解能1mm、エネルギー分解能0.4%を得た。またこれらのシステムを用いてCT画像再構成に必要な投影データを取得した。

今年度の研究内容と結果

今年度はSB3コースの廃止に伴い、PH1コースでの実験を開始し、まずブロードビーム方式重イオンCTに必要な照射野の作成を行った。PH1コース上流の三連・四重極電磁石を用いてC 290MeV/uビームの整形テストを行った際のビームプロファイルをFig. 1に示す。

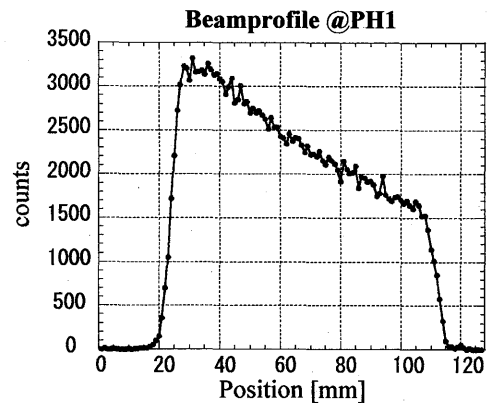


Fig. 1 Beam profile (using Quad.magnet)

横方向のビームサイズは、ダクト出口の大きさにも制限を受けるが、およそ80mm程度が最大で得られた。このビームを用いて外径50mm、内径30mmのポリエチレン円筒形試料のCT画像測定を行い、ペンシルビーム方式と現ブロードビーム方式を比較した(Table 1)。測定時間と吸収線量は1つの投影データを得るのに必要な値である。

Table 1 性能比較

	ペンシルビーム 方式	ブロードビーム 方式
空間分解能	1.6 mm	1.6 mm
測定時間	120 min.	5 min.
吸収線量	10.3 mGy	0.21 mGy

後期より、現システムの電子密度分解能・空間分解能の性能評価に関する実験を開始した。電子密度分解能に関する実験は、PH1コースで行い、空間分解能に関する実験は、BIOコース

で行った. 使用ビーム, およびターゲットは以下の通りである.

== 電子密度分解能 ==

PH1	使用ビーム	ターゲット
	• ^{12}C 290 MeV/u	• ポリエチレン
	• ^{20}Ne 400 MeV/u	• 水
		• K_2HPO_4 *
		• エタノール**

* K_2HPO_4 1.5, 3.0, 4.5, 22, 34, 40 重量%の濃度の水溶液

**エタノール 8.2, 21, 45, 72, 100 重量%の濃度の水溶液

== 空間分解能 ==

BIO	使用ビーム	ターゲット
	• ^{12}C 290 MeV/u	• ポリエチレン#
	• ^{20}Ne 400 MeV/u	
	• ^4He 150 MeV/u	

#直径 40, 60, 80, 100, 120mm の円柱の中心に 10mm の穴が開いているもの

濃度 (電子密度) 既知の K_2HPO_4 溶液, およびエタノールの CT 画像測定を行い, 得られた画像の試料部分に ROI を取り, その平均値を実験値の電子密度とした.

電子密度測定の結果を Fig. 2 に示す. 横軸に電子密度の計算値, 縦軸に実験値をプロットした. いずれの場合もポリエチレンの電子密度を 1 としている. 黒丸が測定データで, 実線は計算値=実験値の場合を表す.

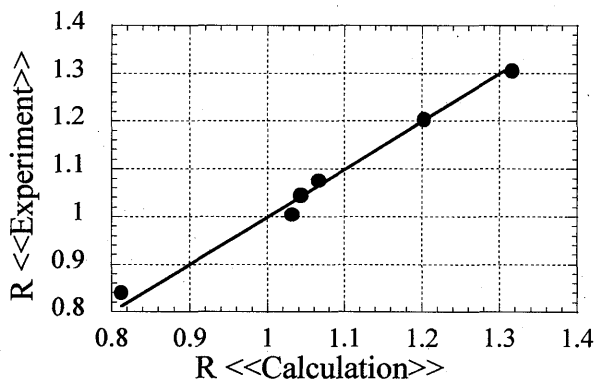


Fig. 2 Electron density ratio.
Experimental data versus calculated value.
 $R = n_e(\text{sample}) / n_e(\text{polyethylene})$
 n_e : electron density

また BIO コースでは, ワブラーマグネットを用いて幅広の照射野を得た. C 290MeV/u のビームプロファイルを図. 3 に示す. このようなビームを用いて, 大きさの違う試料に 10 mm の穴があいた試料の CT 画像測定を行った. 試料周辺部や穴のあいた試料中心部の画像で空間分解能の違いが比較できる. これに関するデータは現在解析中である.

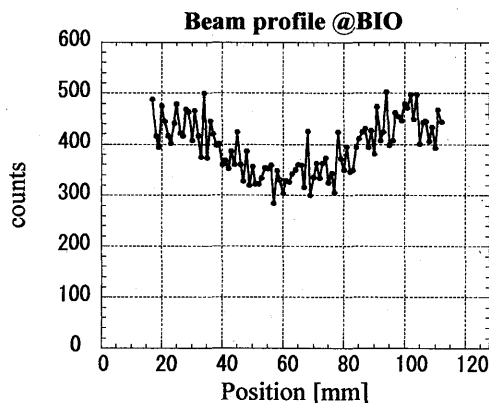


Fig. 3 Beam profile (using wobbler magnet), [Sensitive area : 17-112mm].

Reference

[1] T. Kohno et al. : Jpn. J. Med. Phys. Vol.20. No.2: 71-82 (2000) [in Japanese]

^a東工大・総合理工

^b放医研・重粒子

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^a、浦壁恵理子^a、金井達明^a、小森雅孝^a、平井正明^a

福村明史^a、気仙涼子^b、佐々木瞳^b、河野俊之^b、西尾禎治^c

N. Matsufuji^a, E. Urakabe^a, T. Kanai^a, M. Komori^a, M. Hirai^a

A. Fukumura^a, R. Kisen^b, H. Sasaki^b, T. Kohno^b and T. Nishio^c

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 ΔE -E scintillators, a proportional counter and a position-sensitive counter with fiber scintillators coupled with a multi-anode phototube. Using these counters, fragment particles were well identified by difference of the element, and the energy and LET spectra on each element were derived. Lateral dose distribution deduced from the experimental results showed good agreement with those taken with MuSIC.

Aim of the Study

High energetic heavy charged particles are broken into some fragment particles by the fragment reaction when traveling through a matter. Velocity of projectile fragments is nearly equal to that of the primary particle at the reaction point, therefore, the projectile fragments are transported deeper than the range of primary particles owing to its lighter mass. By a fact that RBE is a function of the 'beam quality', the fragment particles as contaminant to the

therapeutic beam complicate an estimation on the beam's clinical effectiveness. In our treatment planning, however, the 'beam quality' has not been fully taken into consideration yet because of lack of reliable model and data.

Recently, new beam irradiation technique called "scanning irradiation" has been under developing at HIMAC. Instead of the ordinal broad beam, pencil-like narrow beam is directly used to deliver dose to tumor. To make the treatment with the scanning irradiation possible, it is indispensable to note the special beam quality distribution of the pencil beam in good preciseness. The aim of this study is to investigate the 'beam quality' on both broad and pencil beams through experimental method.

This year, we put special efforts to develop position-sensitive detectors for pencil-beam measurement.

Materials and Methods

Experiments for the broad beam were carried out at the biological experiment port of the HIMAC. PMMA (*polymethyl methacrylate*, $\rho=1.16\text{g/cm}^3$, $(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)_n$) plates, as a substitution of human body, was used as a target. By now, beam quality for ^{12}C 290 MeV/n, ^{20}Ne 400 MeV/n, ^4He 150 MeV/n, ^{28}Si 490 MeV/n and ^{40}Ar 500MeV/n has been measured. This year, the beam quality was investigated especially for ^{12}C 290 MeV/n by changing the target thickness much finer than before to make the data available as a part of the nuclear database.

We configured the measurement system based on counter telescope method. A NE102A plastic scintillator of 1.0 mm in thickness and 150 mm in width and height was located just after a vacuum window - the most-upstream position in the experiment room to count total incident particles. Another NE102A (5.0 mm in thickness) and a BGO scintillator (300.0 mm in thickness) were placed at the isocenter, 300mm downstream from PMMA target. Both the detectors were used as ΔE and E counter, respectively for the sake of identifying the kind of particle (PI).

A multi-wire proportional counter was developed and attached to the system. The sensitive area of the counter had rectangular parallelepiped form (5 mm in thickness and 50 mm in width and height). P-10 gas was flown into the sensitive volume at atmospheric pressure.

On the other hand, the pencil-beam measurement was carried out at PH2 course with using ^{12}C -290 MeV/n beam only. The beam was focused at the isocenter with most upstream Q magnets equipped in the course. The diameter of the spot was less than 3 mm. In addition to the measurement system used for the broad-beam measurement, a pair of position-sensitive detectors (PSD) was developed and utilized for the measurement. The PSD was composed of 48 fiber scintillators. Each scintillator has rectangle cross-section of 1mm in line. The edges of the fibers were coupled with 4 HAMAMATSU multianode PMTs H7546.

Results and Discussion

Fragment particles were well identified down to hydrogen by a scatter plot of the NE102A and the BGO scintillator. The number of particles was counted for each element and normalized by total number of incident primary particles.

The responses of the LET counter, the NE102A scintillator and the BGO scintillator in this

energy region were also investigated. According to the energy loss calculation of carbon ions, 5-mm thickness of the P-10 gas corresponded to the 6.9 μm -thickness of water. Then, the output of the LET counter could be regarded as LET spectra on individual cell ($\sim 5\mu\text{m}$). The spectra were segmented by element with PI information.

Through the broad-beam measurement carried out this year, beam quality inside Bragg peak was derived for the first time. In the next year, this precise measurement for various kinds of incident beams will be carried out.

As a result of the pencil-beam measurement, lateral dose distribution of the carbon beam was derived for fragment element heavier than hydrogen after passing through various target thickness as shown in fig. 1. The total dose distribution was compared with the data taken with Multi-Segmented Ionization Chamber (MuSIC). Good agreement between them suggested the preciseness of this measurement. In 2002, we are planning to measure various kinds of incident pencil beams. On the other hand, an effort will be paid to improve S/N ratio of the PSDs to include particles down to hydrogen into the measurable range.

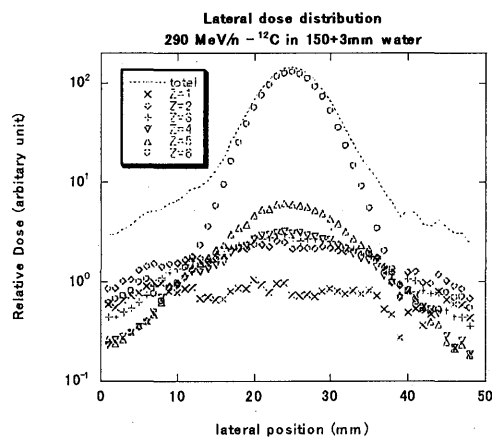


Fig. 1 Lateral dose distribution of ^{12}C -290 MeV/n ions after passing through 153 mm of water.

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(13P064)

佐々木道也¹, 中尾徳晶², 布宮智也¹, 福村明史³, 中村尚司¹, 柴田徳思²

M. Sasaki¹, N. Nakao², T. Nunomiya¹, A. Fukumura³, T. Nakamura¹ and T. Shibata²

Abstract

The neutron energy spectra penetrated through iron shield were measured by changing the thickness up to 1 m using an NE213 organic liquid scintillator at the HIMAC. Neutrons were generated by bombarding 400 MeV/nucleon C ion on a thick (Stopping-length) copper target. The neutron spectra were obtained through the unfolding code with their response functions and compared with the MCNPX calculations combined with the LA150 cross section library.

1 研究の目的とバックグラウンド

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る。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。

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 昨年度までに得られている結果

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。また世界で初めて直径 12.7cm 厚さ 12.7cm の NE213 有機液体シンチレータの高エネルギー

中性子に対する 800MeV までの応答関数の取得を行なった。NE213 検出器を遮蔽実験に応用し、応答関数とアンフォールディング法を用いてコンクリート遮蔽背後において中性子スペクトルを測定することに成功した。

3 今年度の研究内容

今年度はコンクリート遮蔽実験に引き続き、NE213 検出器を用いて鉄遮蔽実験を行なった。図 1 に実験体系を示す。遮蔽体は 100cm×100cm の面積を持ち、厚さは 20cm 毎に 100cm まで用意した。入射粒子は核子あたり 400MeV に加速された C イオンを、ターゲットには銅ターゲットを使用した。銅ターゲットのサイズは 10cm×10cm×5cm 厚さで、これは入射 C イオンがフルストップする厚さである。これをビーム軸上に、軸中心がターゲット前面の中心になるように配置した。入射重イオン数のモニタとしては電離箱を用い、補助的な相対モニタとして NE102A プラスチックシンチレータも用いた。NE213 検出器は鉄遮蔽体後方に密着させた位置(測定地点(A))と、ターゲット下流約 5m の位置(測定地点(B))の二つの地点で測定した。遮蔽体が十分に無い場合は貫通してくる荷電粒子もあるので、ベト検出器も使用した。

データ解析では中性子のイベントを弁別するため、ベト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。その後発光量校正と、FORIST コード [3] を用いたアンフォールディング法によって中性子エネルギースペクトルを求めた。

4 解析結果

NE213 検出器による測定から得られた測定点(A)における中性子エネルギースペクトルを、MCNPX[4] コードと LA150 断面積ライブラリ [5] を組み合わせた計算値と併せて図 2 に示す。測定点(A)では遮蔽体厚さの増加に対してス

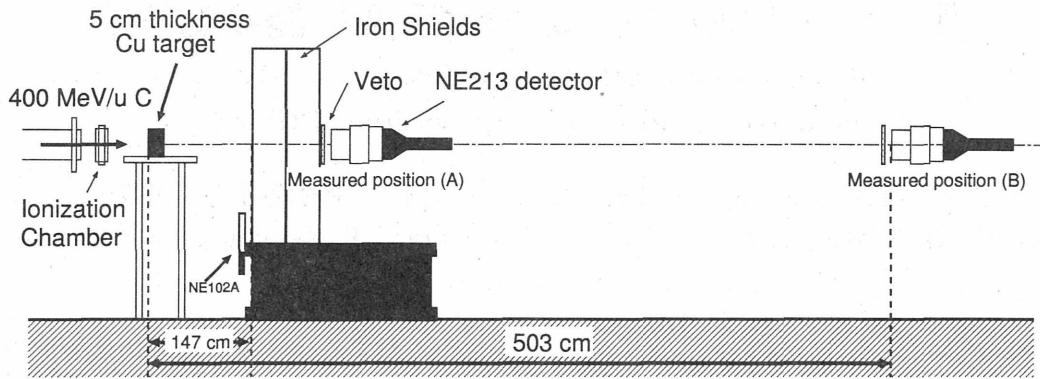


図 1: 鉄遮蔽実験の実験体系

ペクトルの形状の変化は実験値及び計算値ともに見られなかった。遮蔽体の薄い場合では実験値と計算値は非常に良好な一致を示している。しかし遮蔽体厚さが増加するにつれて、徐々に100MeV以下の中性子束を計算値が過大評価する傾向が確認される。これは遮蔽体厚さが増加したことでランダムコインシデンスによる高発光量イベントが増加し、結果的に実験値が低エ

ネルギー中性子を過小評価している可能性が原因として考えられる。

また遮蔽体厚さごとの中性子束を、測定した中性子エネルギー範囲で積分し、減弱距離を求めた。なお実験値は、床からの散乱線の寄与分をMCNPXコードで補正して算出している。本研究により、鉄遮蔽体背後における中性子束減弱距離が以下のように得られた。

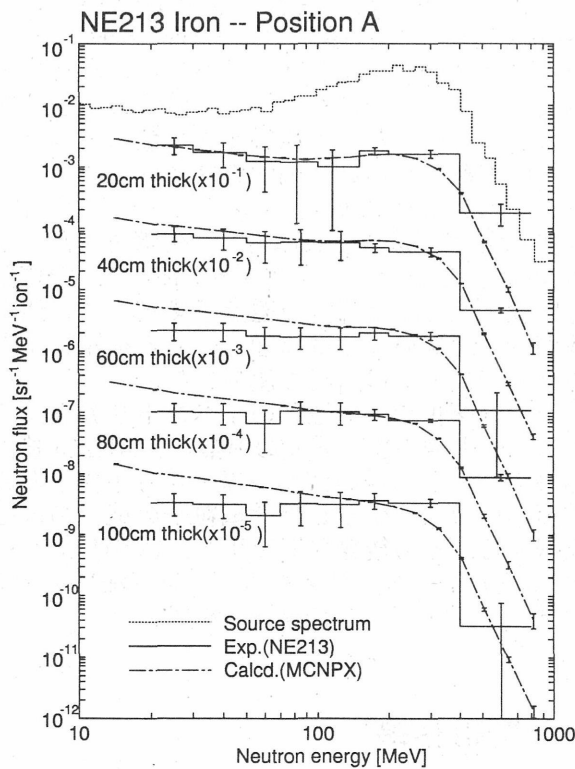


図 2: 鉄遮蔽体背後測定点 (A) における中性子エネルギースペクトルの実験値と計算値の比較

表 1: 中性子束減弱距離

	Exp.	Calcd.	C/E
測定点 (A)	160.5	165.6	1.03
測定点 (B)	137.0	143.7	1.05

参考文献

- [1] M. Sasaki et al., *Nucl. Instrum. and Methods*, A476, 1-2, 327 (2002).
- [2] 佐々木道也 他, H12 年度 HIMAC 共同利用成果発表会 (2001)
- [3] R. H. Johnson, B. W. Wehring, ORNL/RSIC-40, Oak Ridge National Laboratory (1976).
- [4] Los Alamos research note, XTM-RN(U)97-012,(1997).
- [5] M. B. Chadwick et al., *Nucl. Sci. Eng.*, 123, 17, (1996).

¹ 東北大
² 高工研
³ 放医研

Microdosimetry of Light Ions

(13P065)

T.B. Borak^a, S. Guetersloh^a, P. Taddei^a, T. Murakami^b, Y. Iwata^b, C. Zeitlin^c, J. Miller^c, L. Heilbroon^c

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, cm^2/g , of the gas is equivalent to the density thickness of tissue with dimensions approaching the nucleus of a mammalian cell (1-5 μm). 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 1×10^6 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

We have completed an analysis of the data for ^{56}Fe particles incident upon the a spherical TEPC as a function of energy from 200 to 1000 MeV/nucleon⁽¹⁾. These careful experiments showed that the TEPC should not be used as a LET spectrometer. However the results indicated that for these ions the TEPC does make a correct measurement of absorbed dose and that the dose averaged value of lineal energy can be used to estimate the quality factor for radiation protection.

We have also analyzed data that provided a comparison of TEPC measurements with a LET spectrometer (RRMDIII) during space shuttle flights⁽²⁾. These results also confirmed that the spectrum of events measured by a TEPC in terms of lineal energy, $\phi(y)$, is different from the LET

^a Colorado State University, USA

^b Div. of Accelerator. Phy. & Eng., NIRS

^c Lawrence Berkeley Laboratory, USA

distribution measured by the spectrometer $\phi(L)$. There is a very pronounced enhancement of events at very small values of y that are actually produced by particles with high LET that pass through the wall of the TEPC.

Recent Activities

The extension of the previous work is in terms of characterizing the response of the TEPC to ions with atomic number, Z , less than iron. We are currently evaluating data for three ions at selected energies such that the LET of the particles incident upon the TEPC is approximately constant. These are ^{28}Si (800 MeV/n), ^{20}Ne (230 MeV/n), ^{16}O (160 MeV/n). These particles have a LET of ~ 40 keV/ μm .

Fig. 1 shows the response of the spherical TEPC in terms of the measured distribution of lineal energy for three ions with approximately the same LET

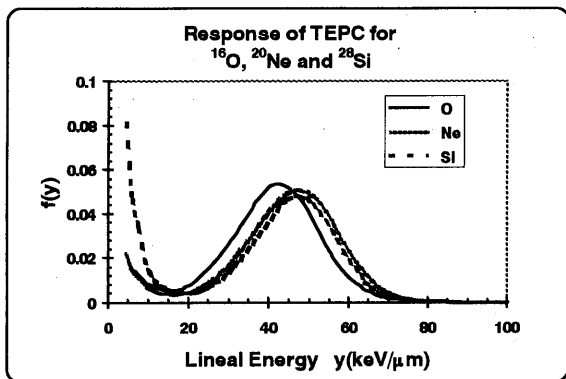


Fig. 1: The measured distribution of lineal energy measured in the spherical TEPC for three ions with approximately the same LET.

These data reveal that there are subtle differences in the spectra that depend on the energy distribution of delta rays and how these electrons deposit energy in the sensitive volume of the detector. Table 1 one provides a brief summary of these distributions. We are now in the process differentiating the response to each of the ions by using the position sensitive

detectors to identify the trajectories through the detector.

Table 1

Ion	β	LET (keV/ μm)	$\langle y_r \rangle$ (keV/ μm)	$\langle y_D \rangle$ (keV/ μm)
^{28}Si	0.84	46	39	47
^{20}Ne	0.60	44	44	49
^{16}O	0.52	43	40	44

Future work

We plan to take data for ^{14}N at ~ 100 MeV/nucleon to provide one more distribution in addition to those in Fig. 1. In addition to this we plan to begin the analysis of the response of the TEPC for several different ions that have a constant velocity of $\beta = 0.71$ (400 meV/n).

Wall effects are unavoidable and often misinterpreted as incident particles with very large or very low 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.

References

- (1) Gersey, B., T.B. Borak, S. Guetersloh, C.J. Zeitlin, J. Miller, L. Heilbronn, T. Murakami, Y. Iwata, The Response of a Spherical Tissue Equivalent Proportional Counter to ^{56}Fe Particles with Energies from 200 to 1000 MeV per Nucleon, *Rad. Res.* **157** 350-360, 2002.
- (2) Doke, T., T. Hayashi, T.B. Borak, Comparisons of LET Distributions in Low Earth Orbit Using Tissue Equivalent Proportional Counters (TEPCs) and a Position Sensitive Si-Detector (RRMD-III), *Rad. Res.* **156**, 310-317, 2001.

重粒子に対する新しい半導体検出器の応答

Development of New Semiconductor Ionization Detector by Heavy Ion Beam

(13P-066)

柏木利介¹、岩田徹³、内堀幸夫²、奥野祥二¹、北村尚²、高島健³、林健太郎⁴
日比野欣也¹、矢島佳央理⁴、吉田賢二¹

T.Kashiwagi, T.Iwata, Y.Uchihori, S.Okuno, H.Kitamura, T.Takashima, K.Hayashi,
K.Hibino, K.Yajima, K.Yoshida

Abstract

We have studied new types of semiconductors, such as Diamond detector, B-Si(Li) detector, CdTe detector. We found that these detectors were sensitive for Heavy Ion. In this report, we will show the data of Diamond detector.

【1】 研究目的と現在の状況

本研究ではダイヤモンド検出器、CdTe 検出器 B-Si(Li)検出器、等の全く新しい半導体検出器の開発を行っている。B-Si(Li)検出器は H2a で 2004 年に打ち上げられる月探査周回衛星「SELENE」に宇宙重粒子線観測装置(CPS: Charged Particle Spectorometer)の検出器として搭載する予定である。ここ数年での HIMAC における実験結果から良好なテスト結果が得られており、来年度はいよいよ搭載品のテストに入ることになる。CdTe 検出器に関しては Ar 以上の重粒子線を照射すると、どうしてもポーラリゼーション効果を起こしてしまうことが解り、またこの原因は素材自体にあることが明白になってきた。現在、素材そのものの開発から行っており、これがうまくいくと LET の大きい重粒子だけでなく、当然ガンマ線などの入射に対してもポーラリゼーション効果を起こさない全く新しいタイプの CdTe 検出器ができると考えている。ところで、今年度は特にダイヤモンド検出器に対して進歩があったので、これを中心に報告を行う。

【2】 人工ダイヤモンド検出器の開発

超高压合成法で作られた人工ダイヤモンドは天然のものに比べて純度が高く、また CVD で作られた多結晶のものに対して、ほとんど完全な単結晶素材が得られている。この観点に着目し、現在ダイヤモンド検出器開発を行っている。形状は 3mm×3mm×0.3mm 程度のダイヤモンドの両面に電極

を付けた構造をしている。 α 線入射テストの結果では、Si 検出器に匹敵する 16.6keV のエネルギー分解能が現在までに得られている。しかし飛程が $\sim 20 \mu\text{m}$ 程度の α 線計測だけでは、ダイヤモンド検出器の表面だけの放射線感度を調べているだけで、ダイヤモンド内部に感度があるかどうかを確かめることはできない。本研究では様々な重粒子線を入射させ、今までに測定されていないダイヤモンドの阻止能(dE/dX)を測定し、最終的には Si で行っているような $\Delta E \times E$ 法を用いて同位体弁別能をテストしたいと考えている。

ところで、ダイヤモンド検出器の特性で面白いことは、原子番号が小さいことでガンマ線の計測には向いていないことにある。これは欠点として考えられがちだが、逆にガンマ線バックグラウンドのない粒子線検出器として有望と考える事ができる。

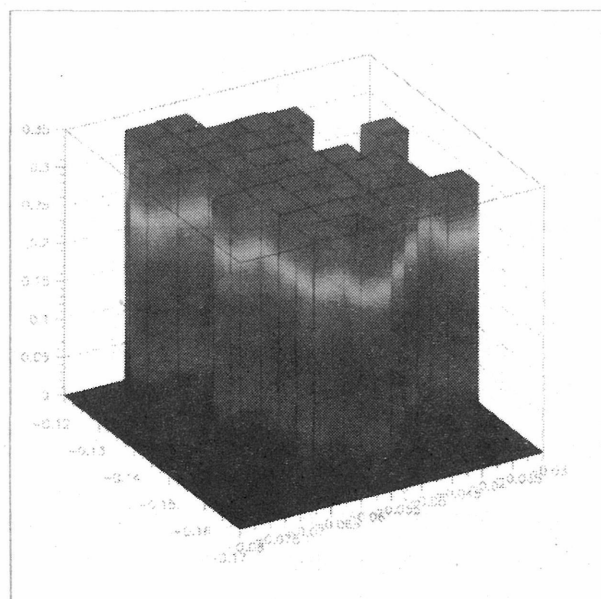


図 1. ダイヤモンド検出器に Fe ビームを突き抜かせた場合に良好なパルス波高値が得られた場所(全体が 1mm×1mm であり縦軸が波高値を表す。)

さらに、ダイヤモンドは炭素であることから人体の等価原子番号に近く、この検出器で得られた LET 分布はほとんど補正の必要のない人体等価放射線量を測定出来る可能性があるだろう。

また、ダイヤモンドはエネルギーバンドギャップが 5.5eV と大きいため(Si では 1.12eV)、かなりの高温状態で動作出来る可能性もあり、具体的には 300℃ で動作できるような検出器が達成できるかもしれない。この観点で将来の水星探査等の高温天体探査に使用する方向で現在検討中である。本研究では総合的に、このダイヤモンド検出器の検出能力を明らかにしていきたいと考えている。

[3] ダイヤモンド検出器への重粒子入射結果

① 重粒子入射による阻止能(dE/dX)計測実験

本研究では将来宇宙重粒子線を測定できる様なレベルの検出器を開発することを目標に置いている。今までに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い、阻止能が原子番号の 2 乗に比例するという理論通りの良好な結果が得られている。なお、図 1 にダイヤモンド検出器に Fe ビームを突き抜けさせた場合に良好なパルス波高値が得られた場所を示す。ダイヤモンドの結晶自体が小さいため 0.8mm□程度の有感領域しか得られていないが、今後良質で大面積のダイヤが得られればこの領域は拡大されていくだろう。

② ポーラリゼーション効果の測定

原子番号に対する 2 乗比例性が確かめられたことは、ダイヤモンド検出器の内部が検出器として良好に働いていることをも意味している。つまり重粒子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)が認められないような検出器を製作することに成功したのである。図 1 で得られた結果は数時間重粒子を照射してもパルス波高値に変化は認められなかった、ということも意味している。

また、本研究からダイヤモンド検出器において以前の様々な結果から得られたポーラリゼーション効果という問題は電極にあったことが解り、半導体検出器としては良好なショットキー電極とオーミック電極の両方が完全に得られることが重要なことであることが証明できた。これらの電極が完全でない場合は、エネルギーバンド構造にゆがみが生

じることになる。また、ゆがみを生じないような電極構造を開発することができたことでポーラリゼーション効果の無い検出器が達成されたのである。

この結果として Fe のような高 LET の重粒子に対しても、完全に動作するダイヤモンド検出器が達成された。このような考察は昨年度からも解釈されていたが、今年度製作した検出器は昨年度よりもさらに良好なオーミック電極を用いており、その理解を深めることができたことは特筆すべきことと考えている。(今回得られた良好なオーミック電極については、別の論文に発表する予定である。)

③ 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、dE としてダイヤモンド検出器を、rE として Si 検出器を置いた場合に良好な元素弁別を行うことができた。この結果を図 2 に示す。入射 Fe のエネルギーを変動させて取ったデータである。縦軸にダイヤモンド検出器(dE)、横軸にその後ろにおいた Si 検出器(rE)のデータを示している。rE で止まった Fe のラインと共に、突き抜けたラインも見えていることがわかる。

今後は dE×E 法によって、元素だけでなく Fe の同位元素弁別が Si 検出器の様にを行うことができるのかということと共に、さらに LET の高い粒子について、どこまでリニアリティーがあり、元素弁別が可能かをテストしたいと考えている。

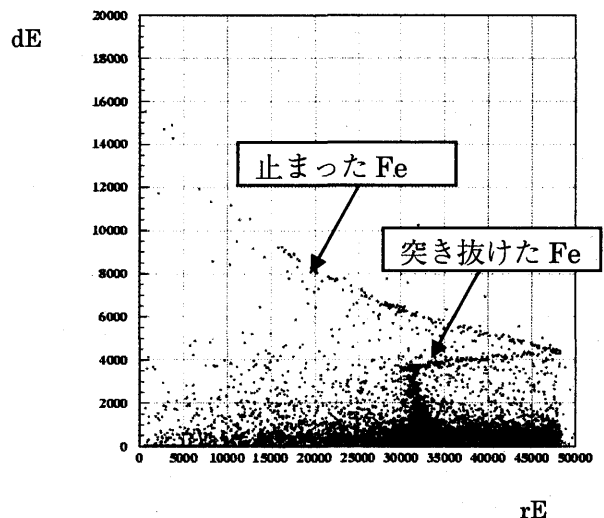


図 2. ダイヤモンド検出器を dE として使用した場合に得られたスキャッタープロット

神奈川大学工学部¹、放医研²、名古屋大学理³、東邦大学理⁴

重粒子線飛程の精密測定

Precise measurement of heavy-ion range in water and aluminum. (13P-069)

金井達明、関口良孝^a、大野由美子^a、松藤成弘、金澤光隆、取越正己、河野俊之^a

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。

また、重粒子線の線量推定を電離箱測定や粒子束測定から求める場合、重粒子の阻止能を正確に知る必要がある。電離箱からの推定では空気と水に対する阻止能の比の値が必要となる。現在の使われている計算コードでは、この阻止能比として2%程度の差がある。

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。

1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定す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

昨年度は、TOF検出器を作成しテストしてきたが、次の理由で十分な時間分解能を得ることができなかった。1)シンチレータの厚さをなるべく薄くしたことによりシンチレータ光の量が非常に少なかった。2)時間原点の推定のためにひとつのシンチレータ光を180°反対に設置された光電子増倍管で受けるためにシンチレータをビームに対して45度に設置し真空中に放出される光を検出したので、光電子増倍管に入る光が少なかった。

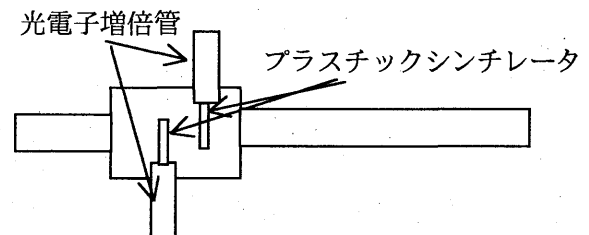
測定光が少ないと時間のジッターが大きくなり、最終的には時間分解能がおおきくなってしまふ、そこで、なるべく光の収集効率を上げる測定系に変更した。

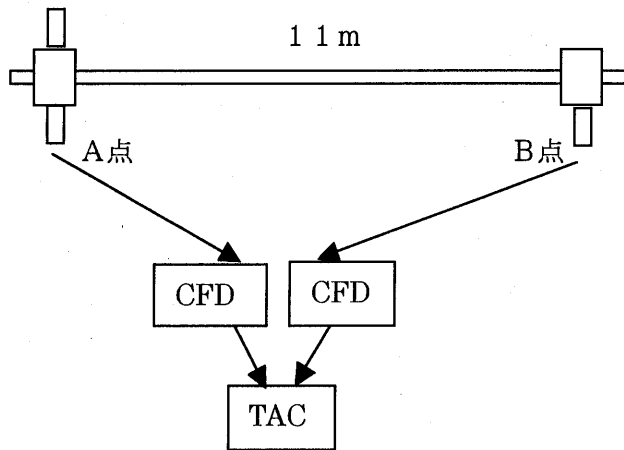
2. 実験方法

飛行時間測定

実験は、物理汎用実験室のPH1のコースで行われた。

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および光電子増倍管はビームコースから退避できる構造になっている。





プラスチックシンチレータの厚さは1 mmを使用した。このように1) シンチレータの厚さを50 μmから1 mmに厚くした。2) 直接光をライトガイドで集めた。という改良により、時間分解能は飛躍的に向上した。中央値で推定した時間分解能は8から10ピコセカンドとなった。

プラスチックシンチレータの厚さによる誤差は直接エネルギー推定の誤差にきいてくるが、高エネルギーの場合は誤差の絶対値としては非常に小さい。

3. 測定結果

3-1. エネルギー測定

炭素線の通称値350 MeV/nと400 MeV/nのビームに対して次の結果を得た。

350 MeV/n

$$351.09 \pm 0.23 \text{ MeV/n}$$

400 MeV/n

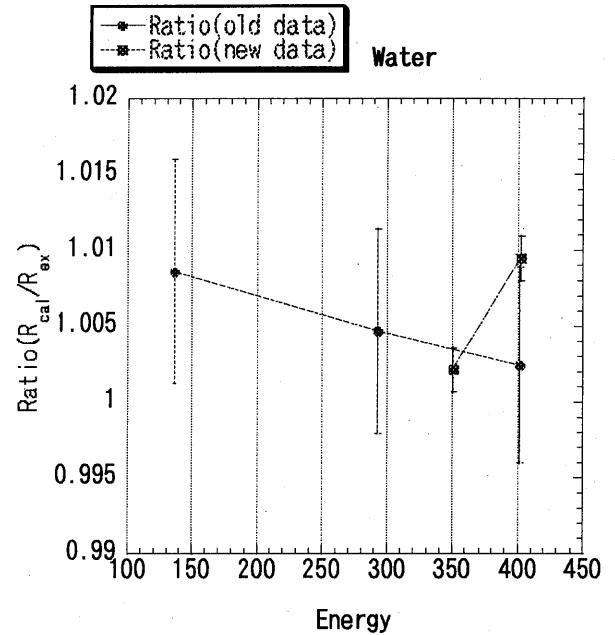
$$402.73 \pm 0.33 \text{ MeV/n}$$

となった。これらの値は、加速器から得られる値に比べて0.3-0.7%大きい値になっている。少し、違いが大きいように思われる。システムチックな誤差が距離測定か時間測定に含まれている可能性がある。

3-2. 飛程・線量分布の測定

従来と同様に、飛程および線量分布を水およびアルミニウムに対して求めた。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た。



図に飛程に関して前回までの測定結果と今回得られた結果との比較を示す。

両者共に誤差の範囲内で一致している。今回のデータの誤差は前回に比べて非常に小さくなっている。

3-3. 計算との比較

様々の計算コードのうち、LBLで開発されたコードは比較的実験に良く合っている結果が得られた。

4. 結論

エネルギーの絶対値の推定に関しては、残念ながらまだ最終的に自信のあるデータにはなっていない。しかし、阻止能に関する様々の計算コードを選択する上ではある程度の結論が得られた。

a 東工大

DETERMINATION OF THRESHOLD VALUES OF A GROUP OF BUBBLE DETECTORS FOR HIGH-ENERGY HEAVY ION STUDY

(11P074)

SHI-LUN GUO¹, LI LI¹, BAO-LIU CHEN¹, T. DOKE², J. KIKUCHI², K. TERASAWA²,
K. HARA², T. FUSE², M. KOMIYAMA³, T. MURAKAMI⁴

¹ China Institute of Atomic Energy, P.O.Box 275(96), Beijing 102413, China

² Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, Tokyo, Jaqan

³ Institute of Physical and chemical Research (RIKEN), Wako, Japan

⁴ National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Abstract—Determination of threshold values of five types of bubble detectors has been carried out with the use of 150 MeV/u ⁴He, 490 MeV/u ²⁸Si and 500 MeV/u ⁵⁶Fe at HIMAC accelerator in Chiba, Japan. The thresholds are 82.4, 1536±232, 1628±4, 2335±332 and 6065±2065 MeVg⁻¹cm² for T-15, T-34, T-12, T-24 and T-14 type of bubble detectors, respectively. The results of T-12, T-24 and T-14 types are in agreement with that obtained before by the same authors, while that of T-15 and T-34 types are the first time to determine. The above results show that a group of bubble detectors with different thresholds may constitute a detector array to identify high-energy heavy ions covering the whole Periodic Table of Elements.

1. INTRODUCTION

Bubble detectors have been shown to be a new type of high-energy heavy ion track detectors [1-3]. The governing feature of the detectors is their thresholds [4,5]. The essence of the thresholds is critical rate of energy loss rather than restricted energy loss rate [6,7]. The threshold features of bubble detectors lie in the requirement of a certain value of energy loss rate for a specific type of bubble detectors. If the energy loss rate dE/dX in the detector is higher than the critical value of energy loss $(dE/dX)_c$, the heavy ion will create stringy bubble tracks in the detectors, and *vice versa*. Determination of threshold value for each type of bubble detectors is important for application of the detectors. In previous studies, we determined the thresholds of three types of bubble detectors [4]. For completeness, we further determined the threshold values of another two types of bubble detectors in addition to the original three.

2. DETECTOR AND IRRADIATION

Bubble detectors used in the determination were made in China Institute of Atomic Energy, Beijing, China. The sensitive volume of each detector is 23 cm in length and 1.8 cm in diameter. Polyacrylamide was used as solid medium. Freon-115, -134a, -12, -12+-114 and -114 were used as superheated liquids in T-15, T-34, T-12, T-24 and T-14 types of bubble detectors, respectively. The superheated liquids were dispersed uniformly in the solid medium in the form of liquid droplets with size about 10 μ m in diameter. 150 MeV/u ⁴He, 490 MeV/u ²⁸Si and 500 MeV/u ⁵⁶Fe from HIMAC accelerator in Chiba, Japan were used in the determination. The beams from the accelerator were first defocused to a uniform distribution on an area of 10 cm \times 10 cm perpendicular to the beams at the position of bubble detectors. The beam intensities were then reduced to 100-500 heavy ions per spill. The total numbers of heavy ions from several hundreds to over ten

millions for each detector were irradiated and monitored by a very thin plastic scintillation detector. The preparation room temperature is 24.4 \pm 1.0 $^{\circ}$ C

3. RESULTS

3.1 Heavy Ion Tracks in Bubble Detectors

After irradiation, heavy ion tracks may be formed in the bubble detectors. Typical appearance of a heavy ion track is a linear string of bubbles along the trajectory of the heavy ion. In some cases, a track has only a few bubbles if the recordable range of the heavy ion in the detector is very short. Fig. 1a and b are photographs of ²⁸Si and ⁵⁶Fe ions, respectively in detector type T-15. Fig. 2 is photograph of ²⁸Si tracks in detector T-34. The heavy ion tracks are formed immediately after irradiation and can be seen by naked eyes without any help of instruments. The bubble tracks of heavy ions in the detectors T-15 and T-34 types can also be retained for long time as T-12, T-24 and T-14 do[4].

3.2 Ranges of heavy ions in bubble detectors

We have confirmed again that the end points of heavy ion tracks are the stopping points of the heavy ions[5]. This conclusion is true also for T-15 type of bubble detectors.

3.3 Thresholds of Bubble Detectors

From the range-energy relation and the maximum track length (the total length from the starting point to the ending point of the bubble track) one can derive the critical energy E_c below which the heavy ion creates bubbles in the detectors. From the curve of energy loss rate dE/dX and the critical energy E_c one can derive the critical rate of energy loss $(dE/dX)_c$ above which the heavy ion creates bubbles[4,5].

The results of threshold values of the five types of bubble detectors are listed in Table 1.

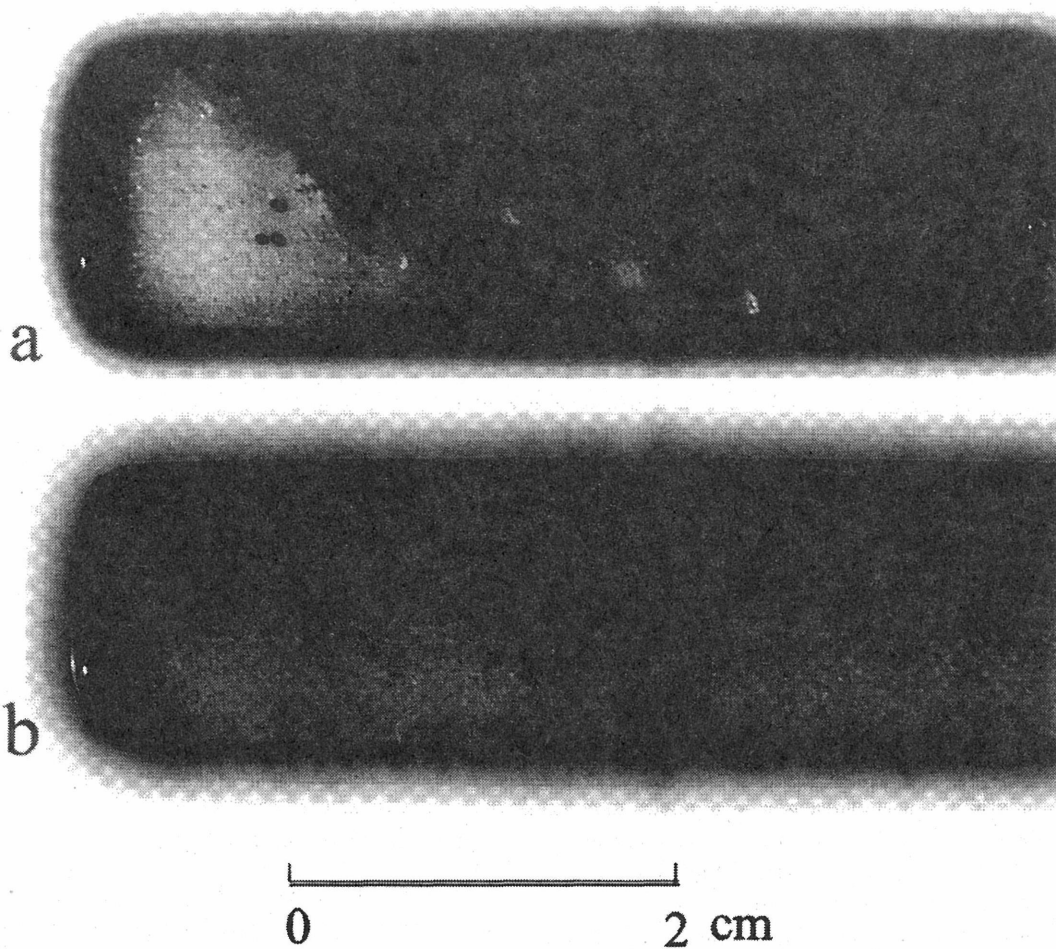


Fig.1. photographs of heavy ion tracks in bubble detectors: (a) 490 MeV/u ^{28}Si tracks in a T-15 type of bubble detector. (b) 500 MeV/u ^{56}Fe tracks in a T-34 type of bubble detector. The incident directions of the heavy ions in the photographs were all from the left to the right. The diameter of each bubble detector in the photographs is 2 cm.

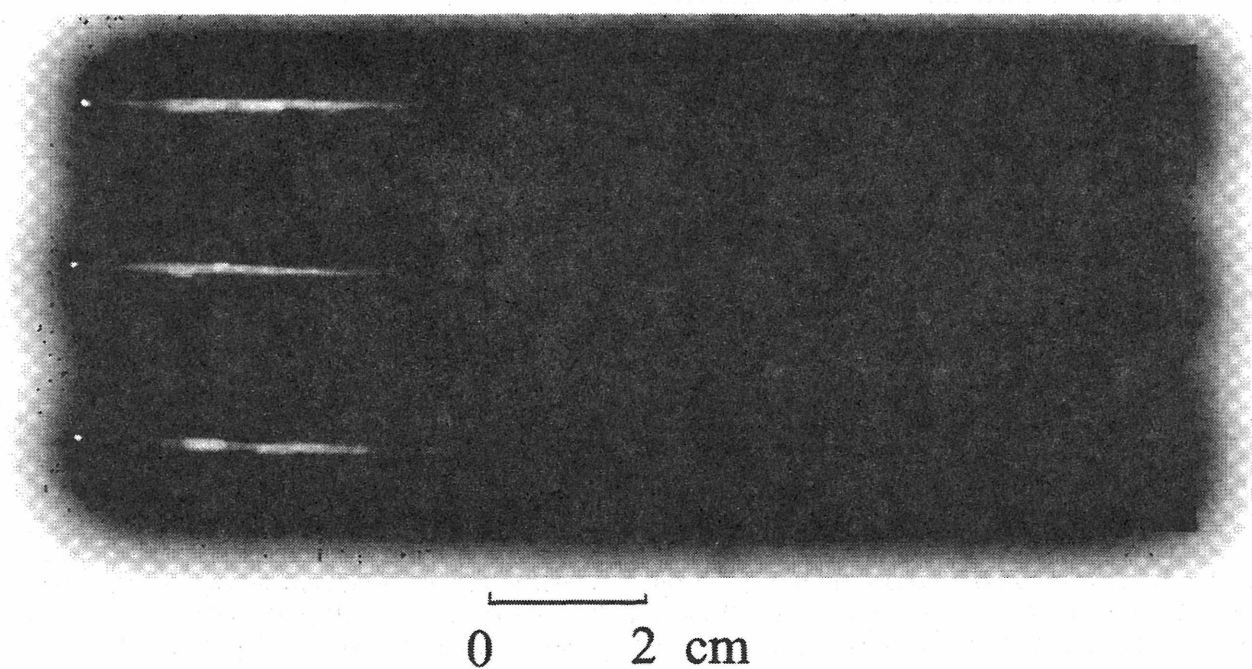


Fig.2 photographs of 490 MeV/u ^{28}Si tracks in three bubble detectors of Type T-34. The incident directions of the ^{28}Si ions in the 3 photographs were all from the left to the right. When the energy of heavy ions passing through the bubble detectors reduce to a certain value (critical energy E_c), bubble tracks start to form. Each track is composed of several bubbles. When the energy of heavy ions reduce to nearly zero, bubble tracks end. The diameter of each bubble detector in the photographs is 2 cm.

Table 1. Results of measured threshold values (MeVg⁻¹cm²)

Detector	Ion	⁴ He	²⁸ Si	⁵⁶ Fe	Average	Reference
T-15		82.4	<500*	<1830*	82.4	—
T-34		1700	1372	<1860*	1536±232	—
T-12		1625	1630		1628±4	1690±30 [4]
T-24		>1572**	2100	2580	2335±332	2240±60 [4]
T-14		>1499**	4600	7250	6060±2065	6040±800 [4]

* The starting points of the bubble tracks are beyond (in front of) the bottom of the bubble detectors.

** No bubbles are directly formed by ⁴He ions.

The results listed in Table 1 show that:

(1) The average values of the thresholds measured for T-12, T-24 and T-14 types of bubble detectors are consistent with that obtained before by the same authors[4].

(2) The threshold values step higher and higher from T-15, to T-34, T-12, T-24 and T-14. The order of the thresholds looks like a spectrum. This spectrum corresponds to the inverse order of the sensitivities to record heavy ion tracks and to the threshold energies of bubble detectors to record fast neutrons.

4. SUMMARY

From the study of bubble detectors with heavy ions at HIMAC accelerator one can see that different detectors made of different superheated liquids with different degree of superheating have different thresholds. The beams of high-energy heavy ions at HIMAC accelerator are suitable for determination of the thresholds of bubble detectors. When the values of the thresholds have been determined, other parameters of the detectors can be derived and applications of bubble detectors to various fields will be established.

Acknowledgements— The author wish to thank the National Institute of Radiological sciences in Chiba and the operation crew of HIMAC accelerator for providing heavy ion beams and assistances. The authors also thank National Science Foundation of China (NNSFC) for financial support (Project 19975071)

REFERENCES

- [1] Guo, S.-L., Li, L., Guo, H.-Y., Tu, C.-Q., Wang Y.-L., Doke, T., Kato, T., Ozaki, K., Kyan, A., Piao, Y. And Murakami, T. (1998) Registration and identification of intermediate and high energy heavy ions with bubble damage detectors—first observation of high energy heavy ion tracks in bubble detectors. *NIRS-M-125, HIMAC-20*, 472-473.
- [2] Guo, S.-L., Li, L., Guo H.-Y., Tu, C.-Q., Wang, Y.-L., Doke, T., Kato, T., Ozaki, K., Kyan, A. and Murakami, T. (1999) High energy heavy ion tracks in bubble detectors. *Radiation Measurements* 31, 167-172.
- [3] Guo, S.-L., Li, L., Guo, H.-Y., Tu, C.-Q., Wang, Y.-L., Doke, T., Kato, T., Ozaki, K., Kyan, A. and Marakami, T. (1999) Registration of high energy heavy ion tracks in bubble detectors. *Nuclear Techniques* 22, 399-401.
- [4] Shi-Lun Guo, Li Li, T. Doke, J. Kikuchi, A. Kyan, E. Yoshihira, T. Kato and T. Murakami. (2000) Calibration of four types of bubble detectors with high energy heavy ions. *NIRS-M- , HIMAC - , 278-281*.
- [5] S.-L. Guo, L. Li, T. Doke, J.Kikuchi, A. Kyan, E. Yoshihira, T. Kato, T. Murakami. (2001) Characteristics of heavy ion tracks in bubble detectors. *Radiation Measurements* 34, 269-272.
- [6] Shi-Lun Guo, Li Li, Tadayoshi Doke, Jun Kikuchi, Kazuhiro Terasawa, Kenihiro Hara, Naoki Sakuma, Nakahira Yasuda, Takeshi Murakami. (2001) Identification of essence of bubble detector's threshold. *NIRS-M-147, HIMAC-0389*,256-257.
- [7] Guo Shi-Lun, Li Li, T. Doke, J. Kikuchi, K. Terasawa, K. Hara, S. Sakuma, N. Yasuda, T. Murakami. (2002) Experimental judgement of the origin of threshold of bubble detectors. *Nuclear Techniques* 25 (In press).

Identification of heavy nuclei using a Large Area Silicon Detector

大面積シリコン検出器による超鉄核の弁別

(11P075)

¹N. Hasebe, ¹T. Miyachi, ¹H. Okada, ¹H. Takemura, ¹O. Okudaira, ¹N. Yamasita, ¹A. Shiina,
¹D. Miki, ²T. Shibata, ²N. Muto, ²G. Fujimura, ²R. Tanaka, ³Y. Uchihori, ⁴K. Yamamura
¹長谷部信行、¹宮地孝、¹岡田宏之、¹竹村春礼、¹奥平修、¹山下直之、¹椎名厚仁、¹三木大輔
²柴田徹、²武藤信雄、²藤村岳、²田中亮、³内堀幸夫、⁴山村和久

Abstract

We have newly developed large silicon detectors made of 6-inch silicon wafer, as a particle detector 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. The silicon detectors have an effective area of $92 \times 92 \text{ mm}^2$ in size and $320 \mu\text{m}$ in thickness. Basic performance was examined by a standard α -ray source and a high energy Ar beam with 400 MeV/u at the Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC). Non-uniformity of the detector thickness was better than 1% in FWHM. It is found that the detectors are good enough to use for the identification of nuclear charge of heavy ions.

1. 研究背景

鉄核を超える Pt/Pb グループや Th, U を含むアクチノイドグループなどの宇宙線観測は非常に重要な情報を与えてくれる。超重核の組成を観測することによって、宇宙線の起源、加速機構の問題や銀河物質の科学的進化といった科学テーマに幅広くアプローチする事が出来る。

そこで我々は 2005 年に HNX (Heavy Nuclei eXplorer) 計画と題して超鉄核を視野にいた観測を行う。HNX 計画の 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ものであり、そのモジュールは、大面積シリコン検出器、チェレンコフ検出器、ファイバースチレーション検出器から構成される。観測する電荷範囲は $\text{Ne}(Z=10) \sim \text{Bi}(Z=83)$ 以上、エネルギーは $500 \text{ MeV/n} \sim 3.5 \text{ GeV/n}$ の領域を微分エネルギースペクトル、 3.5 GeV/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。我々の研究グループは、 ΔE 検出器として用いられる大面積シリコン検出器の開発を担当している。

ENTICE 観測装置は、十分な統計量を得るために面積を $220 \times 220 \text{ cm}^2$ と非常に大きくしている。従って、シリコン検出器の面積をできるだけ大きくする必要があり。これまでの観測装置に搭載さ

れたシリコン検出器の面積は、最大のもので $62 \times 62 \text{ mm}^2$ であったが、ENTICE 観測装置の面積を考慮すると十分な大きさとは言えない。そこで我々は、一昨年 (2000 年) に (株)浜松フォトニクス社 と共同で、 $92 \times 92 \text{ mm}^2$ の有効面積をもつ PIN 型シリコン検出器を開発した。結果、前回の研究報告にも示したとおり、従来から指摘されていた中心付近での感度の劣化葉見られず、粒子検出器として十分に使用できることが明らかとなった。しかし、厚みの一様性は十分とは言えず改良の余地があった。今回、我々は新たに 92 mm 角の PIN 型シリコン検出器を開発し、厚みの一様性が改善されているかどうかを検証するために、高速重イオンビーム照射実験を行った。その結果を報告する。

2. 実験

大面積シリコン検出器の厚みの一様性を検証するために、検出器の全面に 400 MeV/u Ar ビームを照射した。入射粒子の位置情報は、PSD (Position-sensitive Silicon Detector) を用いて得た。本実験のセットアップを図 1 に示す。また、表 1 に大面積シリコン検出器の基本特性を示す。なお、印加電圧は α 線を用いて測定した飽和特性から 80 V に決めた。

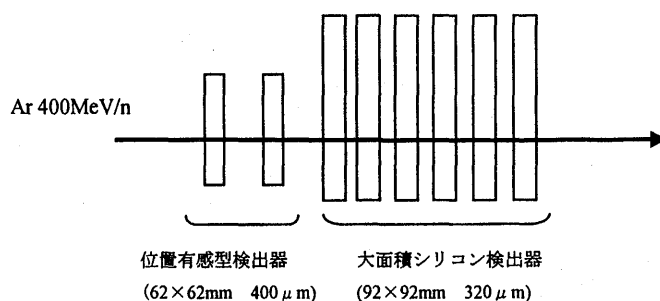


図 1. 実験のセットアップ

1. 早稲田大学理工総研
2. 青山学院大学
3. 放医研国際宇宙
4. (株)浜松フォトニクス

表 1. 大面積シリコン検出器の基礎特性

印加電圧	80 [V]
暗電流	20~50 [nA]
不感層	5~10 [μ m]
容量	約 3000 [pF]
比抵抗	約 5 [k Ω]

3. 結果と考察

検出器の感度の位置依存性を調べるために、検出器を 100 個の正方形(縦 10×横 10)に区切り、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は検出器を通過する距離を補正した。これら 100 個のピークの平均値を 1 に規格化し、各検出器の位置依存性を等高線として表したもののうち、最も優れていたもの 1 つを図 2 に示す。また、5 枚の大面積シリコン検出器について、先ほどの 100 個の値が、平均値である 1 からどのくらいずれているかを半値幅で表したものを、即ち厚みの非一様性を半値幅で表したものを表 2 にまとめた。5 枚のうち、3 枚が 1% を切り、ENTICE の主となる観測範囲である $Z = 70$ 程度までは補正無しで電荷弁別が可能である。補正を加えれば超ウラン核まで電荷弁別が可能である。製作がまだ二度目であることを考慮すれば、優秀な結果であると言える。表 3 に、前回初めて製作した大面積シリコン検出器の厚みの非一様性を示す。前は、非一様性は悪いもので 2.8% であったが、今回は安定して 1% 前後の検出器を製作することができ、明らかに製作技術が向上していることが確認された。また、GEOTAIL で成功した経験から、さらに改良できる可能性が高く、大面積 Si 検出器は十分に ENTICE 観測装置の ΔE 検出器として実用化できる目処が立った。

4. 次年度の計画

今回二度目の製作となる大面積シリコン検出器は、HNX 計画に十分使用できることを実証できた。前回のプロトタイプの結果に比べて、検出器の厚みの一様性は遥かに良くなっており、かつその良い検出器を安定して製作できることが確認された。今後は、ENTICE に搭載される約 1000 枚の検出器の一様性を測定し、良いものだけを選

ぶ作業が必要である。また、ENTICE のターゲットである相対論的な超重核のフラグメントビームを照射し、電荷弁別を実際に行う実験を行う予定である。

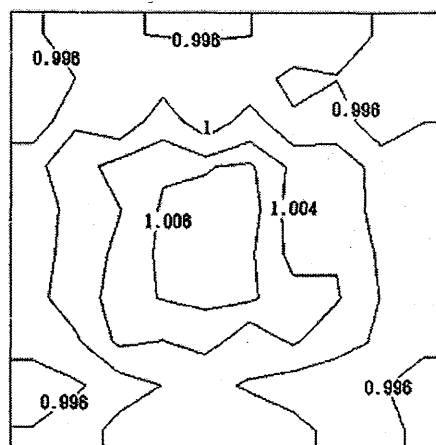


図 2. 大面積シリコン検出器の等高線図

表 2. 大面積シリコン検出器の厚みの非一様性

Uniformity (FWHM[%])					
Detector No	#1	#2	#3	#4	#5
Non-Uniformity [FWHM] (%)	0.91	0.95	0.98	1.13	1.10

表 3. 最初に製作した検出器の厚みの非一様性

Uniformity (FWHM[%])				
Detector No	#1	#2	#3	#4
Non-Uniformity [FWHM] (%)	1.76	2.18	2.80	1.57

(参考文献)

N.Hasebe et al. 「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」(HIMAC 実験報告書 (2001))

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)

上菱義朋^a、八島浩^b、杉田裕^b、照沼和孝^b、中村尚司^b、伊藤祥子^a、福村明史^a
Y.Uwamino, H.Yashima, H.Sugita, K.Terunuma, 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 ^{Nat}Cu 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 and p 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 large become smaller than those of Ne and C ions. This cross section difference becomes large with increasing the mass difference and with lower projectile energy.

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 Kim¹⁾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 1999,2000 年度の本報告²⁾³⁾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 10¹⁰ 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 γ 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 230 MeV/u Ne 入射での値を 1 に規格化したときの入射粒子ごとの比を図 1 に示す。Ne と C イオンについては、入射粒子、エネルギーについて質量数分布はほとんど同じである。He イオンと p イオンについては、親核との質量数の差が小さい核種については Ne、C イオンとの差は小さいが、質量数差が大きくなるにつれて入射粒子が軽いほど、また入射エネルギーが小さいほど Ne、C イオンとの差が大きくなっている。

2) ³⁸Cl 生成断面積

重イオンビーム照射による銅から ³⁸Cl の生成断面積を図 2 に示す。ここで縦軸は、銅のターゲット表面においては入射イオンに対する断面積であるが、ターゲット内部では入射粒子の核反応による減少と、核反応によって生成した 2 次粒子による寄与を無視しているため、正確な断面積ではない。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。

ターゲット表面での断面積は、Ne、C 入射の場合は 230、100 MeV/u のどちらもほぼ等しく He 入射の場合は Ne、C 入射よりも断面積が小さく、また入射エネルギーが小さくなると断面積が小さくなっている。

ターゲット内部での断面積は Ne、C 入射では飛程近くまでほぼ一定であるが He 入射ではターゲットの奥に行くにつれて断面積が減少している。³⁸Cl は銅との質量数差が大きく 2 次粒子による生成は少なく、また Ne、C に比べて He は入射粒子全体のエネルギーが小さいためこのような結果になったと思われる。

3) ⁴⁹Cr 生成断面積

銅からの ⁴⁹Cr の生成断面積を図 3 に示す。ターゲット表面の断面積は Ne、C 入射の場合は 230、

100MeV/u のどちらもほぼ等しく He、p と入射粒子が軽くなるにつれて断面積が小さくなっている。また ^{38}Cl に比べて He の入射エネルギーによる断面積の違いも小さくなっている。

ターゲット内部での断面積は Ne、C 入射の場合はターゲットの奥に行くにつれて断面積が増加している。He 入射の場合は飛程の 6 割ぐらいまではほぼ一定だがそれ以降は減少している。P 入射の場合はターゲットの奥に行くにつれて減少している。 ^{49}Cr は ^{38}Cl よりも銅との質量数差が小さく 2 次粒子によって生成しやすくなっているためこのような結果になったと思われる。

4) ^{61}Cu 生成断面積

図 4 に銅からの ^{61}Cu の生成断面積を示す。ターゲット表面の断面積は、Ne、C 入射の場合、230、100 MeV/u のどちらもほぼ等しく、また He、p 入射の場合は入射粒子エネルギーの小さいほうが断面積が大きくなる。

ターゲット内部での断面積はどの入射粒子でもターゲットの奥に行くにつれて増加している。 ^{61}Cu は銅との質量数差が非常に小さいため、入射粒子のエネルギーが減少すると断面積が増え、また 2 次粒子からも相当量が生成されるため、このような結果になったと思われる。

引用文献

- 1) E. Kim, Doctor Thesis, Tohoku Univ. (1999).
- 2) 上義義朋, 他 NIRS-M-139, HIMAC-026, p289 (2000).
- 3) 上義義朋, 他 NIRS-M-147, HIMAC-039, p262 (2001).

- a. 理研
- b. 東北大 CYRIC
- c. 放医研医学物理部

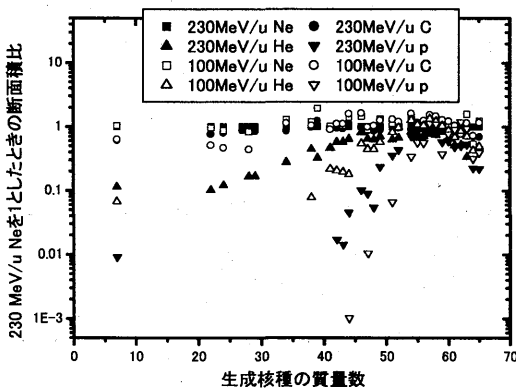


Fig. 1 銅を照射した際の生成放射性核種の質量数分布 (230MeV/u Ne で規格化)

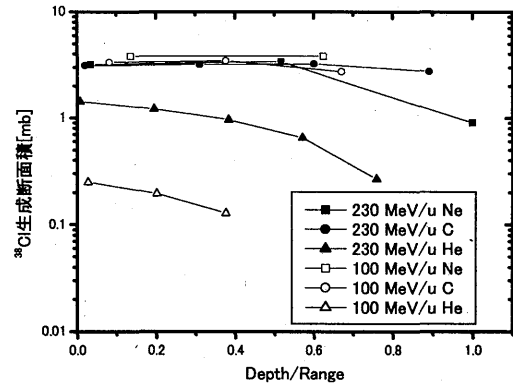


Fig. 2 銅からの ^{38}Cl 生成断面積

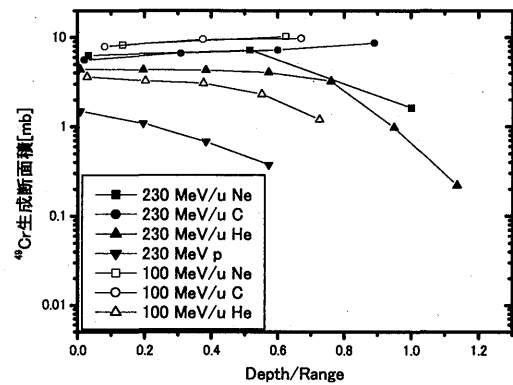


Fig. 3 銅からの ^{49}Cr 生成断面積

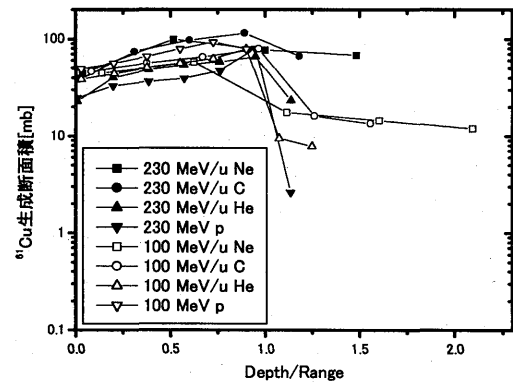


Fig. 4 銅からの ^{61}Cu 生成断面積

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、佐々木誠、平井正明、百田佐多生、野尻洋一、斉原
光和子、坂本麻子

M.KANAZAWA, A.KITAGAWA, M.SUDA, M.SASAKI, M.HIRAI, S.MOMOTA, Y.NOJIRI,
M.SAIHARA, and A.SAKAMOTO

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. We have used carbon and argon beams of 290 MeV/u with a production target of gold. 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達が実験値に出来るだけ合うように作った式に基づいて、体内での核反応の確率を求めている。ただし、この実験値は十分でなく、この体内での核反応の断面積をより正しく計算するためには、基礎データになる断面積の測定が必要とされている。

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(炭素ビームで430MeV/uを一回選択したのを除いて)290MeV/uを選択している。又、炭素ビームについては、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。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。今年度からはこれまでのSB1コースからSB2コースを使って実験をしているが、最初の実験では以前と同じ条件で測定をして、測定結果の断面積が同じである事を確認した。

今年度の実験では、プロジェクトイルフラグメントの $B\rho$ の小さい所に測定された小さいピークがどのようなメカニズムで起こるか理解する事に主眼を置いて実験を行った。そのためにターゲット原子核を炭素より重いアルミ(厚さ0.8mm)、金(厚さは0.333mm厚の既存のものを使った)にして実験を行った。このメカニズムについては複合核的な集団運動でピークの $B\rho$ の位置を説明出来ないかターゲットを変えてみたが、すっかり説明できる様なピークの $B\rho$ 位置の変化は示さなかった。

生成の断面積については $B\rho$ で積分して求めた。ただし角度のアクセプタンスの補正はプロジェクトイルフラグメントの広がり仮定している。図-1には炭素ビームの場合に得られた断面積を示す。

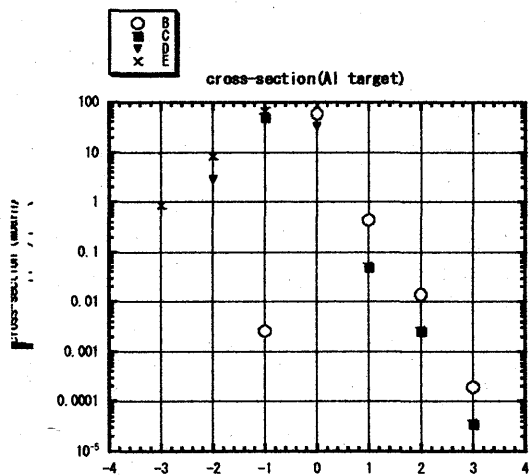


図-1. 炭素ビームでアルミをターゲットにして測定されたプロジェクトイルフラグメント生成断面積。横軸は中性子数から陽子数引いた $N-Z$ でプロットした。縦軸は生成断面積 (mbarn) である。○はリシウム, ■はベリリウム, ▼は硼素, ×

は炭素の生成断面積を示す。

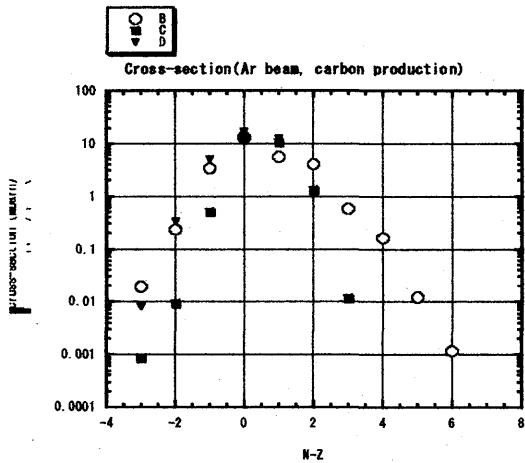


図-2(a)

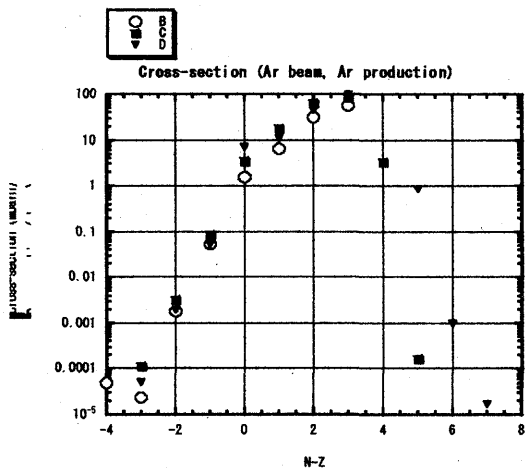


図-2(b)。Arビームでターゲットを炭素(O)、アルミ(■)、金(▼)にした場合の断面積の比較。横軸は中性子数から陽子数引いた $N-Z$ でプロットした。縦軸は生成断面積 (mbarn) である。(a)は生成される原子核が炭素の場合で、(b)はアルゴンの場合である。

図-2にArビームの場合に得られたデータのうち炭素とアルゴンが生成される断面積を示す。当然ながらビーム原子核から遠い炭素の生成の断面積はアルゴンの値より一桁ほど小さな値になっている。又、これらの値をビームエネルギーの低い理研で測定されたデータとの比較も行われ、今春の日本物理学会で発表する予定である。

Charge removal cross-sections and depth-dose distributions of different high energy ions in tissue-like targets
(11P083)

J. Skvarč^a, A. N. Golovchenko^b, N. Yasuda^c, M. Giacomelli^a, K. Ogura^d, R. Ilić^a, S. P. Tretyakova^b

Abstract

The study of charge-changing reaction cross sections of different ions in tissue-like materials has continued. We completed the analysis of reactions of C ions in carbon, paraffin and water targets in the energy region between 110 and 250 MeV/u. The total charge-changing cross-sections and the cross-sections for the production of B and Be fragments were measured directly with the track etch method. The results were compared to other measurements and to theoretical predictions. For the total charge-changing cross-sections, we found an agreement with the model developed by NASA within 3% on the average, while for the partial cross sections the NUCFRG2 model gives the best agreement - within 10%. Some of the other models disagree by as much as 60%. In the new set of irradiations we made experiments which will yield better statistics to complement and improve previous results on partial charge-changing cross-sections.

1. Background and experiment objectives

The knowledge of charge changing cross sections of swift heavy ions in tissue-like materials is needed for accurate planning of cancer treatment with heavy ions as well as for the construction of cosmic ray shielding of space vehicles and for the dosimetry purposes of the human crew in outer space environment. Additionally, theoretical models of galactic cosmic ray propagation depend on the measured reaction cross sections, including charge-changing cross sections. In order to improve the database of charge-changing cross-sections, we continued with the experiments with tissue-like targets. Our goal is to provide reliable total and partial charge-changing reaction cross-sections for tissue-like targets for C, O, Si and Ne ions.

2. Summary of previous experiments

In previous years, we performed experiments where targets made of water, plexiglass, paraffin and carbon were interleaved with CR-39 detector plates. Tracks which were revealed after etching were measured by an image analysis system. On the basis of measured track sizes it is possible to distinguish tracks of particles with different charges and therefore measure the number of charge-changing reactions. This method is additionally enhanced by matching of tracks counted on different detector surfaces and thus reconstructing particle trajectories. During the initial phase of the project, a considerable time was spent on the development of software for the experimental analysis [1]. One of the interesting properties of this software is the ability to

recognize and handle nuclear reactions, such as $C \rightarrow 3\alpha$, however in the experiments performed so far the number of events was not large enough to facilitate statistically significant results for such measurements. Nevertheless, the techniques developed allowed us to measure charge-changing reaction cross section in spite of detector background. In the previous period we analyzed the cross sections of 110 MeV/u C in the paraffin target [2] and in the carbon target [3].

3. Current activities and results

Analysis of the previous experiments performed at HIMAC has shown that it is better increase the statistics of events and to restrict the number of targets within one stack to only 2. Experiments were therefore performed with a larger number of identical stacks to achieve the total number of primary ions around 100000. To improve the reliability of detection, each target was followed by 2 detectors.

Summary of all experiments is given in Table 1.

Ion	E	Target	N	Et ch	Cou nt	Match
Ne	230	C	72000	y	n	n
Ne	230	PE	80000	n	n	n
C	135	C	130000	y	y	y
C	135	PE	130000	y	y	n
Si	490	C	40000	n	n	n
Si	490	PE	40000	n	n	n
Si	490	Lucite	40000	n	n	n
O	135	C	55000	y	y	y
O	135	PE	80000	n	n	y
O	135	Lucite	80000	n	n	n

Table 1. Current state of processing of the stacks irradiated in 2001. Energy E is given in MeV/u. Targets were carbon (C), polyethylene (PE) and Lucite. N represents the number of either predicted or measured (bold) number of primary ions. Last three columns show whether stacks were etched, counted and matched, respectively.

The analysis of the stacks irradiated in the previous experiments has continued. We completed the analysis of reactions of C ions in the energy region between 110-250 MeV/u in C, CH₂ and H₂O targets using the same procedures as described before [1, 3]. We measured total charge-changing cross-sections and the cross-sections for the production of B and Be fragments. The results of this are summarized in [5]. Here we review some of the results obtained in our analysis. Table 2 contains the total charge-changing cross-sections for different energies in all three targets.

^a J. Stefan Institute, ^b JINR, ^c NIRS, ^d Nihon University

C+C			
E [MeV/u]	σ_{exp} [mb]	σ_1 [mb]	σ_2 [mb]
254(20)	785(43)	716	779
212(22)	813(47)	703	784
174(38)	804(32)	706	798
112(34)	835(51)	793	855
C+CH ₂			
E [MeV/u]	σ_{exp} [mb]	σ_1 [mb]	σ_2 [mb]
248(26)	1158(49)	1050	1123
220(28)	1124(52)	1036	1128
190(31)	1167(55)	1027	1139
156(35)	1206(57)	1036	1167
114(44)	1404(62)	1145	1247
C+H ₂ O			
E [MeV/u]	σ_{exp} [mb]	σ_1 [mb]	σ_2 [mb]
241(33)	1191(35)	1136	1243
175(30)	1285(37)	1115	1266
113(30)	1376(52)	1219	1359

Table 2. Total charge-changing cross-sections of C in different targets. The energy E corresponds to the average of energies in front of and behind the target and in parentheses are the deviations from these energies. Second column contains the measured cross-sections, while third (σ_1) and fourth column (σ_2) contain model predictions from [6] and [7].

Table 3 shows measured values of the partial charge-changing cross sections for the production of B and Be. Models given in [6] and [8], which predict these quantities, give significantly different cross-sections which are higher [6] or lower [8] by as much as 60 % (fig. 1).

C+C		
E [MeV/u]	B	Be
254(20)	117(5)	40(3)
212(22)	116(9)	41(5)
174(38)	122(8)	44(5)
112(34)	143(14)	-
C+CH ₂		
E [MeV/u]	B	Be
248(26)	214(8)	74(5)
220(28)	205(11)	81(7)
190(31)	206(14)	80(8)
156(35)	236(17)	80(10)
114(44)	253(21)	-
C+H ₂ O		
E [MeV/u]	B	Be
241(33)	210(6)	84(4)
175(30)	225(10)	76(6)
113(30)	231(17)	-

Table 3. Partial charge-changing cross-sections of C for the production of B and Be in carbon, polyethylene and water.

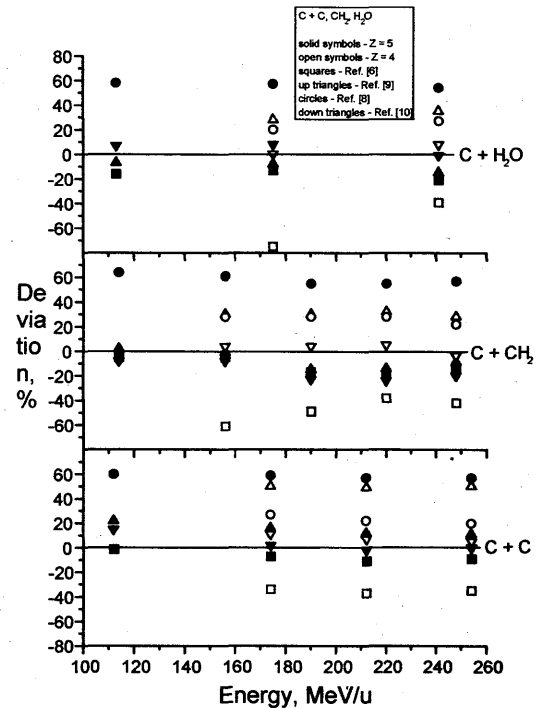


Fig. 1. Relative deviations of the measured partial cross-sections to those predicted by different models.

References

1. J. Skvarč, A. N. Golovchenko, Radiat. Meas. 34, 112 (2001).
2. A. N. Golovchenko, J. Skvarč, R. Ilić, S. P. Tretyakova, K. Ogura, T. Murakami, Radiat. Meas. 34, 297 (2001).
3. A. N. Golovchenko, J. Skvarč, N. Yasuda, L. Sihver, I. Lengar, K. Ogura, R. Ilić, J. W. Wilson, R. K. Tripathi, S. P. Tretyakova, T. Murakami, NIRS-HIMAC report, April 2000.
4. J. Skvarc, A. N. Golovchenko, N. Yasuda, M. Giacomelli, K. Ogura, R. Ilic, S. P. Tretyakova, NIRS-M-147, HIMAC-039, 2001.
5. A. N. Golovchenko, J. Skvarč, N. Yasuda, M. Giacomelli, S. P. Tretyakova, R. Ilić, R. Bimbot, M. Toulemonde, T. Murakami, Total charge-changing and partial cross-section measurements of 110-250 MeV/u ¹²C in carbon, paraffin and water, submitted for publication.
6. L. Sihver, C. H. Tsao, R. Silberger, T. Kanai, A. F. Barghouty, Phys. Rev. C 47, 1226 (1993).
7. R. K. Tripathi, F. A. Cucinotta, J. W. Wilson, Nucl. Instrum. Meth. B 117, 346 (1996).
8. K. Summerer and B. Blank, Phys. Rev. C 61, 034-607 (2000).
9. C. H. Tsao, R. Silberger, A. F. Barghouty, L. Sihver, T. Kanai, Phys. Rev. C 47, 1257 (1993).
10. J. W. Wilson, R. K. Tripathi, F. A. Cucinotta, J. L. Shinn, F. F. Badavi, S. Y. Chun, J. W. Norbury, C. J. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, NASA TP-3533 (1995).

QUANTIFICATION OF THE RESPONSE OF BUBBLE DETECTORS TO HZE PARTICLES

(11P086)

H.R. Andrews¹, H. Ing¹, R.A. Noulty¹, E.T.H. Clifford¹, G. Jonkmans¹, L. Bennett², A.R. Green², B. Lewis², E. Ough², L. Braithwaite³, K. Fujitaka⁴, M. Takada⁴, H. Kitamura⁴.

Abstract

The work reported here is an extension of that presented in the previous Annual Report.⁽¹⁾ Beams of 180 MeV/u N and 500 MeV/u Ar were used to bombard bubble detectors of various compositions including temperature-compensated neutron dosimeters of the type to be used in the International Space Station. Accurate results for the LET threshold sensitivity as a function of detector composition, temperature and applied pressure have been obtained and the efficacy of the temperature compensation for HZE particles was verified.

1. Introduction

It is intended to use bubble detectors for neutron dosimetry in the International Space Station (ISS). Their response to neutrons has been well characterized for terrestrial applications; it is important to quantify their response to the HZE particles present in space. This is the third experiment at HIMAC addressing these issues. The first was a brief proof-of-principle run in May 1999 with 400 MeV/u Kr ions. This was followed by one overnight shift each of 180 MeV/u N and 400 MeV/u Ar ions in late 1999 during which the LET threshold dependence was mapped for detectors of a number of compositions as a function of temperature and applied pressure. These data were analyzed in terms of the reduced superheat⁽²⁾, S , which is defined as $S = (T - T_b) / (T_c - T_b)$, where T is the detector temperature, T_b , the boiling point (a function of applied pressure) and T_c , the critical temperature of the detector medium. This has proved to be a convenient parameter to collate data from detectors of varied composition over a wide range of temperatures and applied pressures. F. d'Errico⁽²⁾, who introduced the concept of reduced superheat, proposed a universal curve for LET threshold $\propto S$. This curve is in qualitative agreement with the trends in the data but it does not agree in detail in most cases. The present experiment, with improved methodology, is intended to produce accurate benchmarks for testing future theoretical predictions of detector behaviour. A second goal of this work

was to examine the response and temperature compensation of personal neutron dosimeters (BDPND's) for HZE particles.

2. Description Of Experiments

The detectors were placed horizontally in a temperature-controlled, water-filled cell so that the beam particles entered parallel to the axis of the detector and came to the end of their range about 4 cm from the end of the detector as shown in Figure 1.

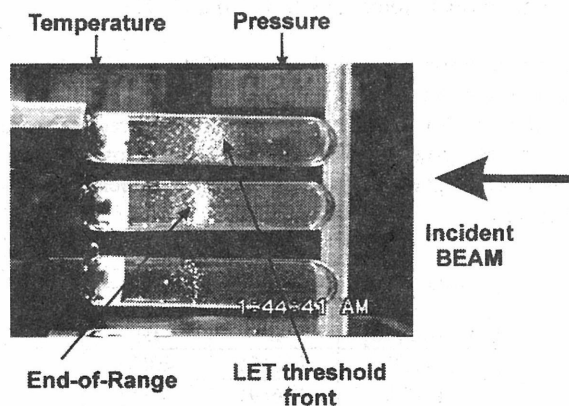


Figure 1: Image showing typical data, the experimental geometry and the definitions of end-of-range and LET threshold front.

The experiments were captured on videotape with the temperature, pressure and time visible in the image. Depending on the detector type and ion, the temperature was varied between 10°C and about 70°C. In the previous measurements the pressure was allowed to slowly decrease with the beam on. The progress of the LET threshold away from the end-of-range toward lower values of LET was observed as the superheat increased with decreasing external pressure. This method allowed an efficient mapping out of the general trend of threshold for various situations but accurate quantitative results for the

position of the sensitivity front were difficult to obtain because of the macrostructure of the HIMAC beam and the continuously varying external pressure.

In the latest work the apparatus was modified to allow constant pressures to be preset remotely and the bubbles to be recompressed following exposure to the beam. In this way accurate values for the position and thus LET value for the onset of sensitivity could be determined. The analysis of the data involves carefully playing back the tapes, capturing appropriate frames, printing the images, determining the position of the end-of-range and sensitivity front (and their uncertainties), correcting for optical magnification, determining the threshold LET and the superheat. This detailed analysis is in progress. The second part of the experiment involved the placing of sets of three BDPND's in the beam at various temperatures to record their response and the degree to which the temperature compensation, optimized for neutrons, is effective for heavy ions. Results are shown in Figure 2 and 3.

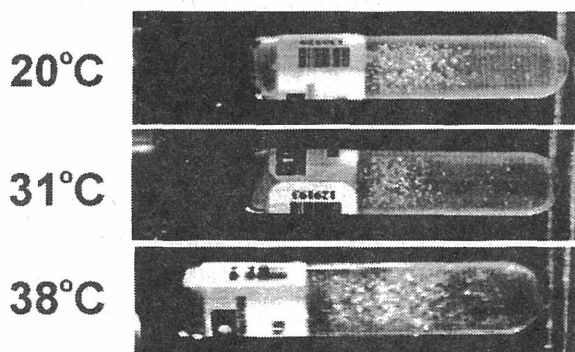


Figure 2: Exposure of BDPND's to Ar ions at indicated temperatures.



Figure 3: Exposure of BDPND's to N ions at indicated temperatures.

3. Conclusions

While the detailed analysis of the data is not finished, it is clear that the improved experimental methodology has yielded better defined results that will serve as benchmarks for testing better theories of detector response. It is also clear that the temperature compensation of the BDPND's, which was implemented to flatten the neutron response with temperature, also flattens the heavy-ion response, particularly in the temperature range of $\sim 20^{\circ}\text{C}$ to $\sim 30^{\circ}\text{C}$. This is important for the use of the bubble dosimeters in the space station environment.

References:

1. H. Ing et al, "Investigation Of The Response of Bubble Detectors To HZE Particles" Experiment 11P086, HIMAC Annual Report, 1999.
 2. F. d'Errico, "Fundamental Properties of Superheated Drop (Bubble) Detectors", Radiation Protection Dosimetry, 84 (1999) 55.
-
1. Bubble Technology Industries, Chalk River, Ontario, Canada
 2. Royal Military College, Kingston, Ontario, Canada
 3. Canadian Space Agency, Ottawa, Ontario, Canada
 4. NIRS, International Space Radiation Laboratory, INAGE, Chiba, Japan

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
 Study of beam dynamics, new RF cavity, and beam chopper
 aimed for beam quality improvement of heavy ion accelerators
 (11P087)

チューンサーベイとカップリングの強さの測定
 - Tune survey and transverse coupling -

上杉智教、町田慎二、森義治 (KEK)、金沢光隆、野田耕司 (NIRS)
 T. Uesugi, S. Machida, Y. Mori (KEK), M. Kanazawa, K. Noda (NIRS)

Abstract

To understand transverse beam optics, tune survey has been conducted. Several resonance lines are identified as expected. A possible alternative operating tune is found at the integer part of 2 in the vertical plane. Measurement of coupling strength between horizontal and vertical planes is also tried.

Tune survey

The present operating point of HIMAC is around (3.7, 3.1). Since the superperiodicity of the lattice is 6, the integer tune of 3 is the structure resonance of every even order. It has been, and even now, a question why the survival rate is high at the present bare tune.

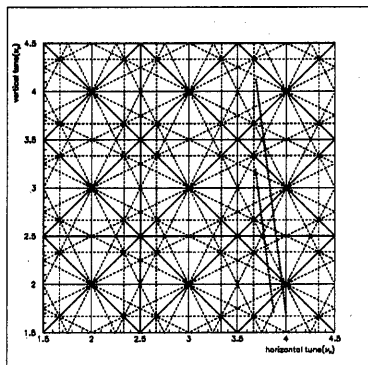


Fig. 1: Tune diagram and two lines we have surveyed.

In order to understand transverse beam optics, tune survey has been conducted. Precisely speaking, we aimed to do the following things; 1) Identify the resonance structure of the lattice and hopefully find better operating point. 2) Observe intensity dependence of each resonance.

Two dotted lines in Fig.1 is the tune we surveyed for the former purpose. Figure 2 shows the survival rate of the right lines. There are dips of the survival rate corresponding to resonances.

Along the right line, there are two areas, below and above $v_y=2.5$, where the survival rate is as good as the present operating point. The tune width of the area is wider than the present one because of the less number of nearby resonance

lines. That can be alternative bare tune.

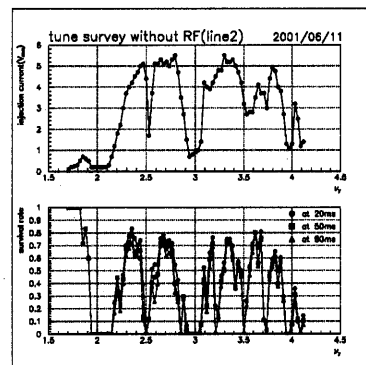


Fig. 2: Survival on the right line. The first column is the injected intensity and the second one is survival.

For the latter purpose, we looked at the detailed structure near the specific resonance with different beam intensity. One of the example is shown in Fig. 3.

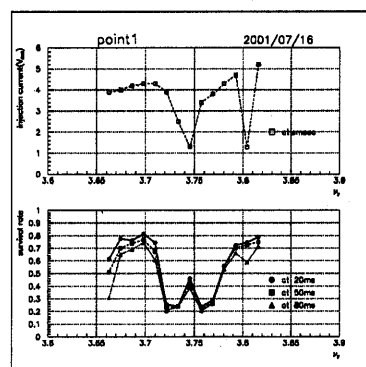


Fig. 3: Resonance crossing with the nominal intensity.

Transverse coupling

The ratio of the horizontal and vertical acceptance in HIMAC is quite large. We suspect that HIMAC has non-negligible amount of coupling. We tried to measure the linear coupling strength by crossing the resonance and observing the normal modes. The results are still premature and further experiment is necessary.

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

Study of beam dynamics, new RF cavity, and beam chopper
Aimed for beam quality improvement of heavy ion accelerators
(11P087)

ビームチョッパーの改良

Improvement of Beam Chopper

大森 千広、白壁 義久、高木 昭、武藤 正文、森 義治、KEK
金澤 光隆、杉浦 彰則、野田 耕司、NIRS

C. Ohmori, Y. Mori, M. Muto, Y. Shirakabe, A. Takagi,
M. Kanazawa, A. Sugiura and K. Noda

Abstract

A new fast beam chopper is developed and installed at HIMAC in 1999. The beam Chopper was improved to reduce the beam bunching effect by the chopper wave form.

陽子および重イオン加速器において、線形加速器からのビームをシンクロトロンに合わせるためチョップすることは加速中のビームロスを減らす上で重要な意味を持っている。また同時に、このようにチョップされたビームはさまざまな加速器研究をおこなう上で有用である。このためイオン源とRFQの間にビームチョッパーを設置し、短バンチおよび単バンチの生成などビームチョッパーの試験をおこなった。

また、チョップする過程で高周波電圧の波形の形状によりビームの一部がバンチする現象が見られた(図1)。このような鋭いビームのバンチングは空間電荷の点から好ましくない。このため、ビームチョッパーの駆動回路にインダクタンスを挿入し、波形の改良をおこなった。図2に示すように、高周波電圧にあったオーバーシュートおよびアンダershootを取り除くことにより、図1で問題であったバンチング現象を無くすことができた。

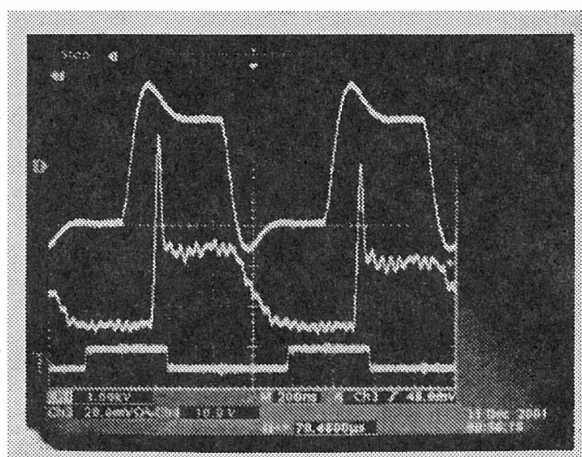


図1、改善前のビームチョッパーのギャップ電圧(上)、ビーム波形(中)およびトリガー(下)信号

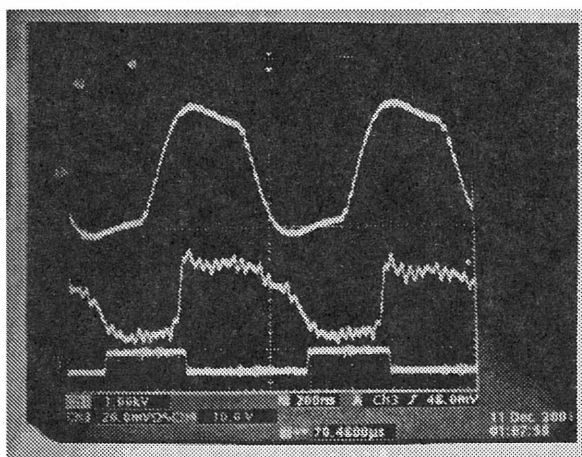


図2、改善後のビームチョッパーの波形

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
Study of beam dynamics, new RF cavity, and beam chopper
Aimed for beam quality improvement of heavy ion accelerators
(11P087)

上リングにおけるビーム振動の観測

Observation of dipole oscillation in Upper synchrotron

大森 千広、白壁 義久、高木 昭、武藤 正文、森 義治、KEK
金澤 光隆、杉浦 彰則、野田 耕司、NIRS

C. Ohmori, Y. Mori, M. Muto, Y. Shirakabe, A. Takagi,
M. Kanazawa, A. Sugiura and K. Noda

Abstract

Beam experiments using a chopped beam has been performed in the HIMAC synchrotron. A dipole oscillation induced by a small change of rf frequency was observed.

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をおこなった。これまでに観測された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原因を調査し、この振動が通常のビームにおいてもおきていることがわかった。

短バンチビームのエミッタンス増加の主な原因として、高周波周波数を制御するBクロック発生部において、基準電圧が振られ加速および減速方向への周波数変化を指示するB+およびB-信号が発生していることが原因のひとつであることがわかった。この図1に上リングにこのフラットベースおよび加速開始部分のB+およびB-信号を示す。加速開始後はB+のみ発生するはずであるが、B-が出ていることがわかる。図2に通常のビームがこのフラットベース部分においてこのB+およびB-信号によって振られている様子を示す。各ラインの時間間隔は約1msである。この振動の前後でビームの分布形状が変化している。

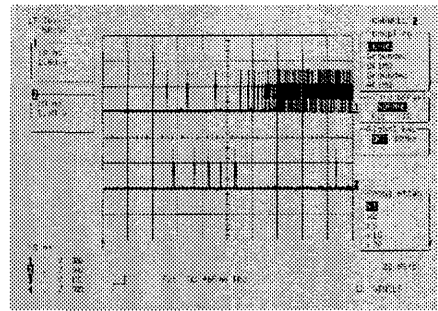


図1、B+ (上) およびB- (下) 信号

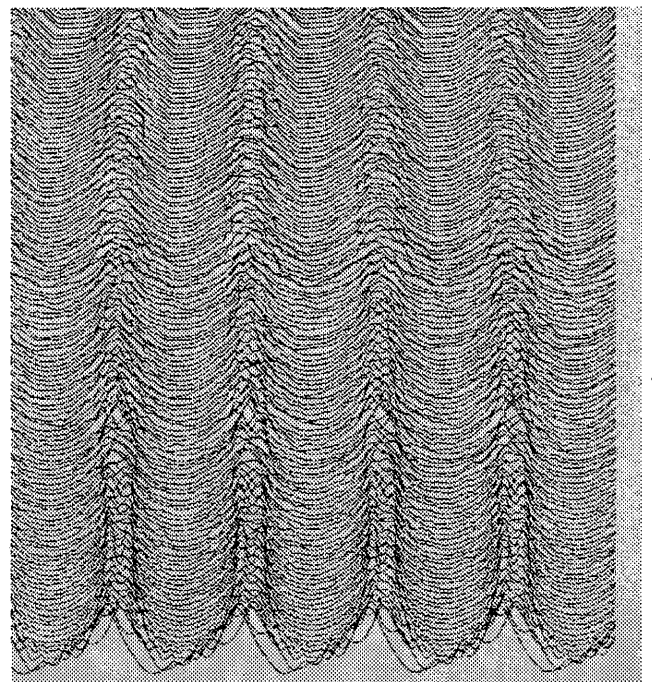


図2、フラットベース付近におけるビームの振動。

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)

Study of beam dynamics, new RF cavity, and beam chopper
aimed for beam quality improvement of heavy ion accelerators

ターンごとの横方向位相空間運動の測定

Measurement of turn by turn-beam motion in transverse phase space

富澤正人^a、新垣良次^a、森義治^a、上杉智教^a、野田耕司^b

M. Tomizawa, Y. Arakaki, Y. Mori, T. Uesugi, K. Noda

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. 研究の目的

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のが不可欠である。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、セパトリ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. 前年度までに得られた結果

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し、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するシステムの開発を行った。

3. 今年度の成果

全年度に開発を行った測定システムの性能評価を行った。現在使用しているデジタルオシロ(レクロイ9354AL)の時間分解能を10nsに設定し、静電位置モニターの生波形およそ5200ターン分(200万データポイント)をストアした。位相空間での位置と角度の測定精度(FWHM)は、垂直方向で0.95mm, 0.14mrad, 水平方向で1.9mm, 0.4mradであった。この精度は上記目的を達成するためには十分であると考えられる。

またエレクトロンクーリングしたバンチドビームのターンごとの位置測定も行い、問題なく位相空間運動を測定できることを確認した。

またRFノックアウトをかけてビームに横方向の振動をおこさせ、ターンごとの位相振動運動を測定した。その結果を図1に示す。上図はターンごとの水平方向のビーム位置の変化をプロットしたものである。2本の縦線で区切られた区間がRFノックアウトがかかっていたおよそ200ターン分の領域を示す。ノックアウトの電圧を止めたあとも、大きな振動が観測された。この原因は、横方向の振動に縦方向振動がカップルしたために起こると考えられる。この予想を確かめるために、シミュレーションを行い測定値との比較を行う予定である。

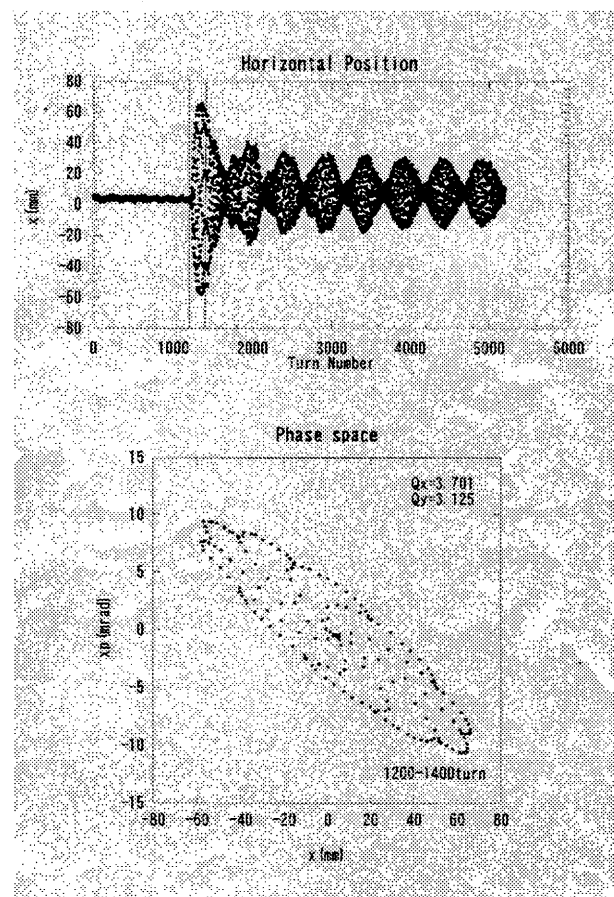


図1 ターンごとの位置と位相空間上の運動

a. KEK

b. 放医研

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^a, 福田光順^b, 泉川卓司^c, 加藤智美^a, 村上健^d, 鈴木健^a, 山口由高^a

M. Sato, M. Fukuda, T. Izumikawa, T. Kato, T. Murakami, T. Suzuki, and Y. Yamaguchi

Abstract

Subthreshold kaon production has been tried to design a range telescope to identify muons from $K_{\mu 2}$ decay with ^{40}Ar beams on ^{181}Ta at 400 A MeV. Nine candidate events remained. The detection efficiency was calculated using the simulation code GEANT4. Corresponding inclusive production cross section, under the assumptions of an isotropic kaon emission in the fireball frame and of a kinetic energy spectrum of $\exp(-T/T_0)$, is deduced.

1. Physics goal of the study

The measurement of the cross sections for particle production in heavy ion collisions is of great interest, since it can offer the possibility to study dense and hot nuclear systems [1]. Kaons, among those particles seem to be suitable since they have a low absorption and a small scattering cross section with nucleons. They may probe the early stages of the collision without substantial final state interaction. The elementary process for K^+ production, $N N \rightarrow K^+ \Lambda N$, requires an available energy of $T_{\text{th}}^{(\text{Lab.})} = 1.58$ GeV, for an incident nucleon on a fixed target. A direct K^+ production in N - N collision is very unlikely at the incident energies below 600 A MeV even considering the internal motion of a nucleon in nuclei. Thus subthreshold K^+ production is promising method to investigate the hot and dense nuclear matter. Another interest in kaon production is the properties of strange mesons in a medium of finite baryon density [2]. Therefore, we have planned to measure kaons in sub-threshold heavy-ion collisions with a range telescope, as the first step.

2. Experiment and GEANT4 simulation

We have measured 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 [3]. The first experiment was performed in February 2001 with ^{40}Ar beams of 400 A MeV. The experimental setup and the event selection are described in the previous report [4]. 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 as an input to the "Primary Generator Action". Then particles were traced in the "G4 Track". Averaged timing and energy deposit of proper events, which hit the "Sensitive Detector", were collected in the "Calorimeter SD" and digitized as the TDC and ADC signal. These were analyzed in the framework of PAW. The detection efficiency was calculated to be 1.5×10^{-5} .

3. Result

Nine candidate events remained for the total number of incident beams of 2.0×10^{12} . After the dead time correction, the production cross section was deduced to be tentatively 100 ± 40 μb . The uncertainty includes statistic error only. The cross section is comparable with a BUU type calculation [5], which estimates σ_{prod} to be 0.3 μb for $^{12}\text{C} + ^{12}\text{C} \rightarrow K^+ + \text{anything}$ at 400A MeV, together with the mass de-

pendence of $(A_T A_P)^{1.34}$ [3]. σ_{prod} is estimated to be around 60 μb for $^{40}\text{Ar} + ^{181}\text{Ta} \rightarrow K^+ + \text{anything}$ at 400 A MeV. We may use the geometrical cross section by $\sigma_g = \pi r_o^2 (A_P^{1/3} + A_T^{1/3})^2$, $r_o^2 = 1.2 \text{ fm}$, with A_P and A_T the mass numbers of the projectile and the target. Then K^+ production probability per participant nucleon is defined as $P = \sigma_{\text{prod}} / (\sigma_g \langle A_P^* \rangle)$, where $\langle A_P^* \rangle$ stands for the mean number of participants: $\langle A_P^* \rangle = [A_P A_T^{2/3} + A_T A_P^{2/3}] / (A_P^{1/3} + A_T^{1/3})^2$. In $^{40}\text{Ar} + ^{181}\text{Ta}$ case, $\sigma_g = 3.7 \text{ b}$, $\langle A_P^* \rangle = 41$, and $P = 7 \cdot 10^{-7}$ are obtained. This value can be compared with those from previously measured data when plotted against square root of the Coulomb corrected bombarding energy per nucleon normalized to the nucleon-nucleon energy threshold for nucleus-nucleus collision, $([(T_{\text{cm}} - V_C)/A_P] / T_{\text{th}}^{\text{NN}})^{1/2}$, where T_{cm} is the mean c.m. energy of participants, and is given by

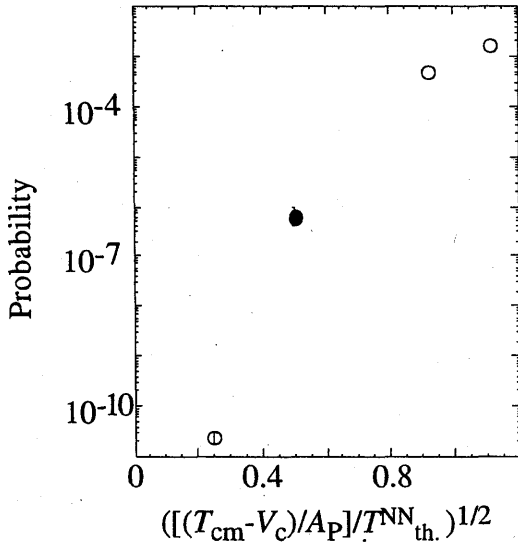


Fig.1 Kaon production probability per participant nucleon as a function of square root of the Coulomb corrected bombarding energy per nucleon normalized to the nucleon-nucleon energy threshold for nucleus-nucleus collisions.

$\langle T_{\text{c.m.}} \rangle = (m^2 \langle A_P^* \rangle^2 + 2m T_{\text{lab}} \langle N_P \rangle \langle N_T \rangle)^{1/2} - m \langle A_P^* \rangle$ with $m = 931.5 \text{ MeV}$, $T_{\text{lab}} = 400 \text{ A MeV}$. $T_{\text{th}}^{\text{NN}}$ stands for the required available energy in the c.m. of elementary NN process $T_{\text{th}}^{\text{NN}} = 670 \text{ MeV}$. The value of $P = 7 \cdot 10^{-7}$ follows the trend given by previously meas-

ured data [3,6] as seen in fig.1.

4. Summary

Subthreshold kaon production has been performed with 400 A MeV ^{40}Ar beams. Nine candidate events were observed. Obviously we need more statistics to claim that we have identified K^+ in nucleus-nucleus collisions. Further detector construction is necessary and is in progress

References

- [1] W. Cassing, V. Metag, U. Mosel, and K. Niita, Phys. Rep. 188 (1990) 363.
- [2] F.Laue *et al.*, Phys. Rev. Lett. 82 (1999) 1640.
- [3] R. Legrain *et al.*, Phys. Rev. C 59 (1999) 1464 and references therein.
- [4] M. Sato *et al.*, Annual Report NIRS (2001)
- [5] M. Belkacem *et al.*, Phys. Rev. C 47 (1993) R16.
- [6] S. Schnetzer *et al.*, Phys. Rev. Lett. 49 (1982) 989.

-
- a) 新潟大学大学院自然科学研究科
 - b) 大阪大学大学院理学研究科
 - c) 新潟大学アイソトープ総合センター
 - d) 放射線医学総合研究所

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^a、三原基嗣^a、田中鐘信^a、武智麻耶^a、土橋正典^a、松多健策^a、南園忠則^a、
泉川卓司^b、大坪隆^c、鈴木健^c、須田利美^d、佐々木誠^e、北川敦志^e
M. Fukuda, M. Mihara, K. Tanaka, M. Takechi, M. Tsuchihashi, K. Matsuta, T. Minamisono,
T. Izumikawa, T. Ohtsubo, T. Suzuki, T. Suda, M. Sasaki, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for ^{12}C on Be, C and Al targets have been measured at 30A – 100A 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¹⁾。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、この因子の不確実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}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。

前年度までの結果

Si 検出器を ΔE , NaI(Tl) カウンターを E カウンターとする ΔE -E カウンターテレスコープを用いてターゲット下流の粒子識別を行い、透過法によ

る反応断面積測定を行った。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}C 75A MeV を直接入射させてテストしたところ、0.7 % (FWHM) と極めてよい結果が得られた。ターゲットは C 6.8 mm, Al 3.2 mm の 2 種類を用い、ターゲット中での平均エネルギー 57A MeV (C ターゲット), 65A MeV (Al ターゲット) であった。Fig. 1 はターゲット下流の典型的な粒子識別スペクトルであり、アイソトープがきれいに分離できていることが判る。結果は Fig. 2 に示すようにいずれのターゲット、エネルギーに対しても、Glauber 計算値に対し約 10 % の増大があることが分かった。

今年度の研究内容

測定は Fig. 3 に示すように、基本的には前年度と同様な透過法を用いて行った。装置上の変更

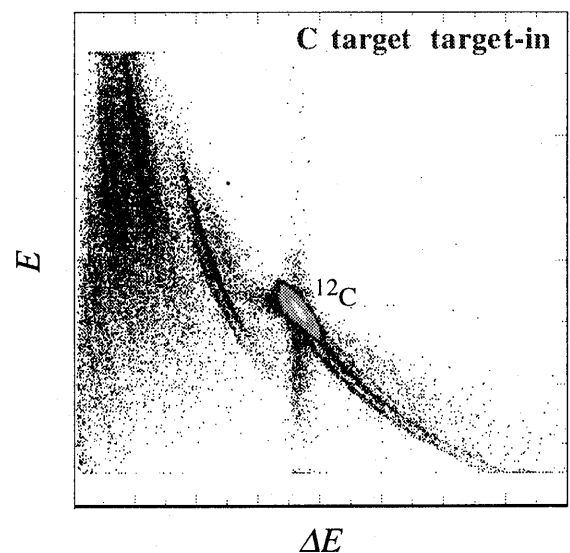


Fig. 1 dE-E plot with Si and NaI(Tl) counter.

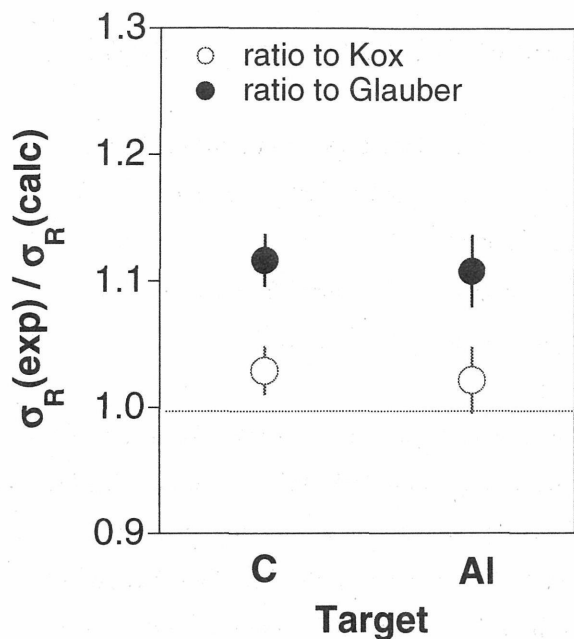


Fig. 2 Enhancement of σ_R data over calculations.

点は ΔE カウンターのエネルギー分解能を増すために Si 検出器の枚数を 2 枚から最大 4 枚まで増やしたことである。ターゲットの上流側では厚さ 0.1 mm, 面積 $20 \times 20 \text{ mm}^2$ 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、面積 $50 \times 50 \text{ mm}^2$, 厚さ $400 \mu\text{m}$ の Si 検出器 2 枚、厚さ $500 \mu\text{m}$ のものが 2 枚、および $3'' \phi \times 60 \text{ mm}$ の NaI(Tl) カウンターによって ΔE -E のカウンターテレスコープを構成している。

今年度は 100A MeV の ^{12}C ビームを用いて、昨年度使用したビーム・エネルギーより高い側と低い側で測定点を増やした。高い側の測定に対する考え方は、Fig. 4 に示すようにターゲット出口でのエネルギーを前回の測定と合わせて、ターゲット中での核反応量とターゲット厚さを引き算すること

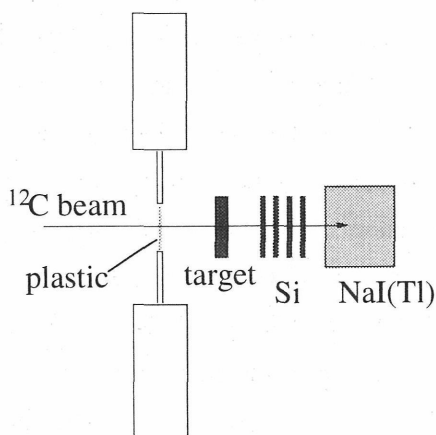


Fig. 3 Experimental set up.

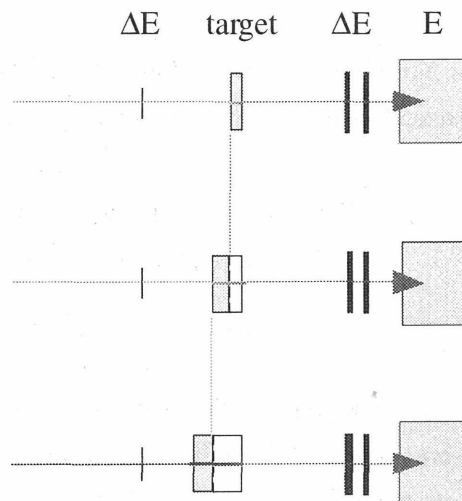


Fig. 4 Method for extracting higher energy data.

により、より高エネルギー側での反応断面積を得るというものである。

今年度測定を行なったビームターゲットの組み合わせをまとめたものを表 1 に示す。今年度測定した反応断面積の結果については、目下解析中である。

表 1

Av. Beam E	Target
88 (A MeV)	C (1.1 g/cm ²)
88	Al (1.4)
40	Be (0.75)
40	C (0.69)
40	Al (0.80)

References

- 1) M. Fukuda et al., Nucl. Phys. A, 656, 209, 1999 and references therein.

- a. 大阪大学理学研究科
- 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
- e. 放射線医学総合研究所

Relative biological effectiveness for therapeutic carbon beam at HIMAC (12P-094)

Yoshihiko Onizuka, Satoru Endo¹⁾, Masashi Takada²⁾, Masayori Ishikawa³⁾, Masaharu Hoshi³⁾,
Shuzou Uehara, Naofumi Hayabuchi⁴⁾, Naoko Maeda⁵⁾, Kiyoshi Shizuma¹⁾, Tatsuaki Kanai²⁾, Narihiro
Matsufuji²⁾, Hiroshi Yamaguchi²⁾,
Kyushuu Univ., Hiroshima Univ.¹⁾, National Institute of Radiological Science²⁾,
RIRBM Hiroshima Univ.³⁾, Kurume Univ.⁴⁾, Izumisano Hospital⁵⁾

Abstract

In this work, single event spectra of heavy ion beam were measured in order to estimate relative biological effectiveness RBE at HIMAC. A direct relation between this single event probability distribution and RBE was applied to estimation of RBE, using the response function. RBEs were obtained by limited integration on lineal energy and varied as a function of depth. The maximum value was formed in a Bragg peak region. The value was 4.35 and 3.04 for endpoint of 2 and 10 Gy survival, respectively.

1. INTRODUCTION

In the radiotherapy treatment using heavy ion, physical dose evaluation is important. Knowledge on RBE, which gives the biological dose evaluation, is more important for improvement of the therapy effect. In this work, Single event spectra of a 290 MeV/u carbon beam and secondary radiations with C beam were measured by an ultra miniature tissue equivalent proportional counter (UMC). A direct relation between this single event probability distribution and RBE was assumed in order to estimate RBE using the response function.

2. EXPERIMENT

The features of UMC¹⁾ are that the size of measuring instrument itself is very small and the mounting is possible in the human body equivalent phantom. These features have been applied to measure single event spectra in the phantom. The measurements in total of 10 points from plateau to

Bragg peak region were carried out in the biological irradiation room at HIMAC by changing the thickness of A150 plastic phantom and the binary filter made by Polymethyl Methacrylate (PMMA) and using the ¹²C beam of 290 MeV/u. The main deceleration board is A150, and the binary filter was used supplementary. This is for detecting secondary rays generated under deceleration of ¹²C particle. There is a distance between binary filter and detector, when the deceleration is carried out only by the binary filter, and resulting that detection efficiency geometrically decreases. For energy calibration, it was assumed that carbon beams at an energy of 278 MeV/u, after passing through the detector wall, with a stopping power value of $dE/dx=12.2$ keV/ μm in water²⁾, corresponds to a measured peak lineal energy of 18 keV/ μm . RBE R_m is obtained by weighting dose lineal energy distribution with an endpoint-specific weighting function $r(y)$ determined by Tilikidis et al³⁾, according to the equation

$$R_m = \int_0^{\infty} r(y) d_m(y) dy$$

where y is lineal energy and $d_m(y)$ is the dose lineal energy distribution. Tilikidis et al applied the experiment (from the low to the high LET region) of many different radiations to the analysis for determination of $r(y)$, in which endpoint crypt cell survival at 2 and 10 Gy absorbed dose was used.

3. RESULTS and DISCUSSION

The thickness of the deceleration board is 66.318, 100.338, 130.084, 144.088, 145.088, 145.688 and 150.714 mm in the water equivalent thickness,

respectively. Two methods were processed in the calculation of RBE using $r(y)$ determined by Tilikidis. One calculation method integrated on whole lineal energy region of the dose distribution according to the above-mentioned equation. The results were shown as *total* in the legend of figure 1 as total, and showed almost uniform on the value of RBE for all measurements. Other was integrated from the lineal energy from about 9 keV/ μ m to the infinity. The results of RBE calculation were shown as *partial* in the legend of figure 1. The reason of the division is due to be 15keV/ μ m for the electron edge. The spectral range larger than the lineal energy is independent of energy deposition of electron such as delta ray, etc. This divided integral enables the estimate in respect of the contribution of the region where the electron is not concerned.

The results of this RBE calculation were shown in figure 1. The RBE value increased, as it goes to the beam downstream, and the peak was formed in a Bragg peak region and not remarkable as Bragg peak is. The RBE values for 150.714, 151.800 and

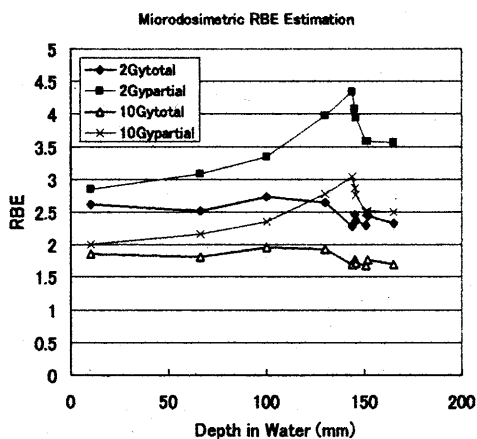


Figure 1. Calculated RBE values at 2 and 10 Gy for endpoint crypt cells survival as a function of water depth.

165.060mm depth, which is located at the downstream than a Bragg peak, was still large in comparison with the decrease in the dose. The distributions, which continued to about the proton edge 150 keV/ μ m on 150.714mm phantom depth (also, 151.800, 165.060

mm) , seems to be the energy deposition which concerned with the proton. In future research, it is necessary to clarify the details of the contribution to the spectrum.

4. CONCLUSION

Energy deposition spectra for carbon beam and the following fragments in the tissue equivalent phantom were measured by using ultra miniature tissue equivalent proportional counter. Microdosimetric distribution, which is closely related to the therapy effect, was obtained. Single event probability distribution was assumed to be directly related with RBE and response function obtained by Tilikidis was utilized for 290 MeV/u carbon beam from HIMAC in order to estimate RBE.

The results with integration on all lineal energy turned against the prediction in the beginning, and the RBE values were almost constant. The average is 2.47 and 1.79 for endpoint of 2 and 10 Gy survival, respectively. On the other hand, RBE obtained with limited integration, varied with the change of LET, and the maximum value was formed in a Bragg peak region. The value was 4.35 and 3.04 for endpoint of 2 and 10 Gy survival, respectively. And, large RBE value was kept even in the beam end part.

References

- 1) P. Kliauga, Radia. Prot. Dosim. 31 (1/4) 119-123 (1990)
- 2) D.E.Watt, Quantities for Dosimetry of Ionizing Radiations in Liquid Water, Taylor & Francis
- 3) A. Tilikidis, B. Lind et al, Phy. Med. Biol. 41 (1996) 55-69

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¹⁾、高田真志²⁾、石川正純³⁾、星 正治³⁾、上原周三、早瀬尚文⁴⁾、前田直子⁵⁾、静岡 清¹⁾、金井達明²⁾、松藤成弘²⁾、山口 寛²⁾、九州大学・医短、広島大学・工¹⁾、放医研・国際宇宙²⁾、広島大学・原医研³⁾、久留米大学⁴⁾、泉佐野病院⁵⁾

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^a、久保山 智司^a、油谷 崇志^a、鈴木 崇弘^a、安藤 孝^b、山崎 順一^b

渡辺 敏英^b、山内 正仁^b、三橋政次^b、藤井隆宏^c、岩田佳之^d、村上 健^d

A. Yokota, S. Kuboyama, T. Aburaya, T. Suzuki, T. Ando, J. Yamazaki,
T. Watanabe, M. Yamauchi, S. Mitsuhashi, T. Fujii, 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ている。

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。特に近年の高集積度の進む電子機器に影響が大きい。

本研究は宇宙放射線が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放射線影響に関する基礎データを収集し、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、放射線損傷や誤動作等のメカニズムについて検討を試みる事を目的とする。

電子機器に与える影響を検討するため下記の3つのサブテーマに関してHIMACを利用した実験を行った。

- － 撮像デバイスの放射線影響
- － 電子デバイスへの放射線影響
- － ハイビジョン映像機器への放射線影響

2. 研究経過並びに成果

2. 1 撮像デバイスの放射線影響

昨年度に引き続き、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。

今年度使用した撮像デバイスは、同一メーカーの同一タイプで感度設定が異なる CCD 2種(200万画素 FIT)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および Fe、Ne、Ar などの重粒子成分について照射を実施した。

エネルギーは各種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。

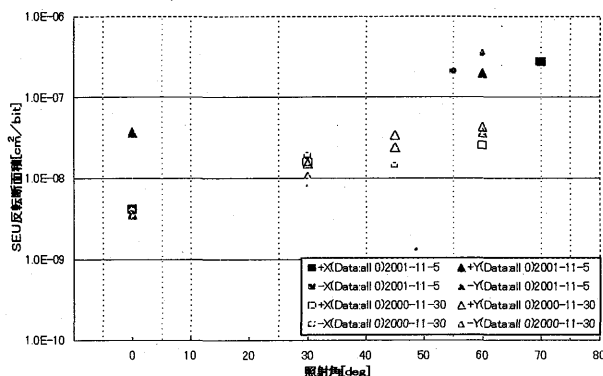
実験結果として、同一タイプの CCD では、照射線量と白傷の出現パターンがほぼ同じである事を確認した。また、重粒子成分の白傷出現パターンについては現在解析中である。

2. 2 電子デバイス

昨年度に引続きプロトンシングルイベントおよびキセノンイオンの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。

平成 14 年冬に打上げ予定の MDS-1 ミッション機器搭載 64MDRAM に対してプロトンシングルイベント照射試験を実施し、データの取得を行い現在解析中である。本データは他照射施設とのラウンドロビンデータとも成りえるため、プロトン照射試験の妥当性、データの信頼性を向上することが可能であると考えている。

また、昨年度に引続き 1MG/A に対するキセノン照射試験を実施した。実験結果を図に示す。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キセノンイオンによる角度依存性の試験をおこなうことが可能である。今年度はチップキャリアを変更した改良治具を用いることで、より大きい角度からの試験データの取得を行った。



シングルイベント評価試験を実施するにあたり、特に重要となる測定技術はビーム診断技術である。メモリに対するプロトン照射試験を実施する際に適しているフルエンスレートは、シンチレータ測定領域と電離箱測定領域の境界線上にあるため、両測定機器を用いて正確な粒子測定手法を確立すべく今後実験を実施する予定である。

2. 3 ハイビジョン映像機器への放射線影響

本年度は、宇宙で使用するハイビジョン映像機器に対する宇宙放射線の影響を評価することを目的とした照射実験を行い、基礎データを蓄積した。ハイビジョン映像機器では、DSP、CPU、FPGA、メモリなどの高集積半導体部品が数多く使用されており、宇宙における映像機器の安定運用を考える上で、シングルイベント現象と発生頻度の把握は重要である。

HIMAC では広照射野かつ高エネルギーでの大気照射が可能であるため、映像機器を動作させながらビーム照射を行い、シングルイベント現象の発生に伴う種々の現象をリアルタイムに観察した。照射実験に供した映像機器は、200 万画素 CCD を搭載した小型ハイビジョンカメラとカメラからのハイビジョン映像信号を圧縮する信号圧縮装置である。照射ビームには、宇宙環境を模擬する観点からプロトン、C、He、Si などの代表的な線種を用い、バイナリフィルターによりビームのエネルギーを調整し、所望の LET と飛程を得た。照射実験の結果、シングルイベント現象に起因する映像不良とその発生頻度を把握することができた。また、ビームの照射条件と照射範囲を変えることで映像不良の発生状況が変化することがわかり、放射線耐性の低い部分を特定することができた。

- NASDA 宇環本部/技術研究本部
- NHK 技術局/放送技術研究所
- 日揮株式会社 第二事業本部
- 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^a、安田仲宏^b、小林孝治^a、丸井隆志^a、前田崇史^a、長谷川朗^a、熊谷宏^c

K. Kuge^a, N. Yasuda^b, T. Kobayashi^a, T. Marui^a, T. Maeda^a, A. Hasegawa^a, H. Kumagai^c

Abstract

A new method to obtain three-dimensional information on nuclear ion beam tracks was developed using color multi-layered photographic materials. We prepared a self-coating color nuclear emulsion plate which consisted of three layers including a nuclear emulsion and a color coupler. Conditions of plate preparation and color development are investigated. The tracks were represented with a color image in which different depths were indicated by different colors, and the three-dimensional information of tracks or fragmentation was obtained from color changes. A coating on CR39 plate was also prepared and photographic sensitivity to radiation was assessed.

1. 研究の目的と背景

原子核乾板として使われる写真感光材料は、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 μ 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。放射線により感光したハロゲン化銀粒子は、現像処理によって選択的に還元されて黒い銀の粒子を生じる。飛跡はこの黒化銀の粒子の像で表されている。

飛跡の3次元情報を得るため、膜厚の厚い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って飛跡がみられる。被写界深度を順に変化させて観察し、それらを合成、解析して飛跡の深さ方向の情報を得ている。この方法では被写界深度をずらして何度も観察する必要があり、また現像処理の際に膜の厚さが変化するため、その補正を必要とする。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おり、その能力を生かしきっていない。

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わし、飛跡の3次元的情報をカラー情報として表示する方法を開発するものである。カラー写真感光材料にはカプラーと呼ばれる色素の素が加えられており、カプラーの種類により発色が異なる。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、

異なる色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。深さごとに飛跡の色が異なるため、色の観察により飛跡の深さが一目で識別可能であり、その解析から飛跡の入射角度や長さなどの3次元情報を得ることが可能である。この方法では、現像後の膜厚補正が不要である。

2. 昨年度までに得られた結果

昨年度は、上記の方法を実証するために、まず市販のカラーフィルムに重粒子線を照射した。飛跡は深さごとに異なった色で表示され、飛跡の3次元情報をカラー情報を用いて2次元表示する手法が実証された。さらに自製乾板の作製も試みた。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、飛跡の発色が明瞭ではなく、カラー現像条件や乾板調製条件の詳細な検討が必要であった。

3. 本年度の研究内容

本年度はまずこの方法の改良と、それに適した感光材料の検討を行った。さらにこの方法で記録された飛跡を観察し、その解析を行った。また市販フィルムの感度が異なる場合、飛跡の密度に違いが見られた。本年度は写真感光材料が確実にイオンを検出しているかどうかについても検証した。このために、CR39の片面に写真乳剤を塗布した。塗布面を現像し、反対面のみエッチングして、CR39のエッチピットと、写真乾板の黒化銀の同時観察を試みた。

4. 実験方法

自製塗布乾板のための乳剤は、原子核乳剤(ET7D:富士写真フィルム)である。マゼンタ(Ma)、シアン(Cy)、イエロー(Ye)に発色する3種類のカプラーを、それぞれ乳剤に混入させた。透明のフィルムベースにMaカプラーを含む乳剤を塗布し、乾燥後に同様にCy、Yeの順に塗布を行った。CR39への塗布は、下引きの後、乳剤のみをハロゲン化銀粒子の重なりがほとんど無い単粒子層となるように薄く塗布した。

炭素イオン(290 MeV/n²回, 400 MeV/n)、シリコンイオン(490 MeV/n)、アルゴンイオン(500 MeV/n、2回)を、10⁴-10⁷ ions/cm²の密度で照射した。照射サンプルは、自製塗布カラー乾板6個、自製塗布白黒乾板37個、市販フィルム11個、乳剤塗布CR39が17

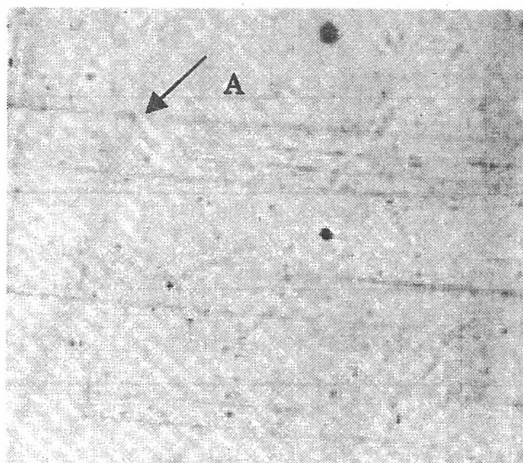


Fig. 1, Optical micrograph of tracks of argon ion beam irradiated on a self-coating nuclear emulsion plate at a shallow angle. This film consists of three layers and each layer includes magenta, cyan and yellow coupler, respectively. The ions passed through from upper side of left to down side of right. The ion (shown by arrow A) passed through the intermediate of yellow and cyan layers, then represented by green (yellow+cyan) color.

個である。

現像処理は、C41 カラー現像処方を変更して行った。種々の条件での現像処理の結果、現像温度 27 °C、現像時間 9 分で最適のカラー画像が得られた。現像後の乾板を光学顕微鏡で観察し、飛跡の写真を撮影した。

CR-39 塗布乾板は、白黒現像した後、濃厚 NaOH 溶液で、乳剤塗布面と反対の面のみエッチングを行った。光学顕微鏡で両面を同時に観察し、エッチピットと黒化銀粒子の観察を同時に行った。

5. 今年度の研究成果と解析結果

自製塗布乾板に各種のイオンを照射した後、カラー現像を行った。Ar イオンを照射したときの乾板の光

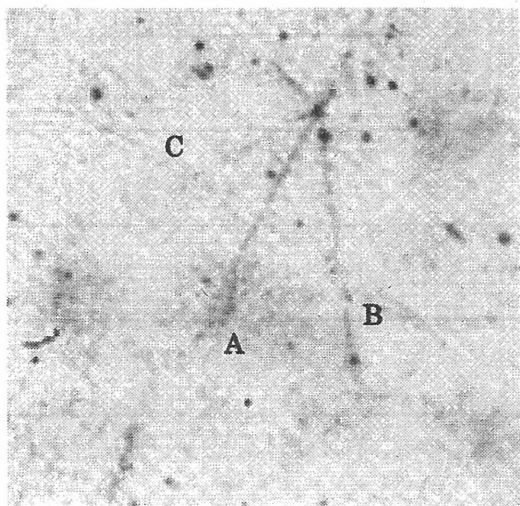


Fig. 2, Optical micrograph of self-coating nuclear emulsion plate. Carbon ion produced nuclear fragments which passed away to the three directions of different colors. Those tracks are almost parallel to the plate, but the difference of colors suggests that the angle of tracks to the plate is a little different each other.

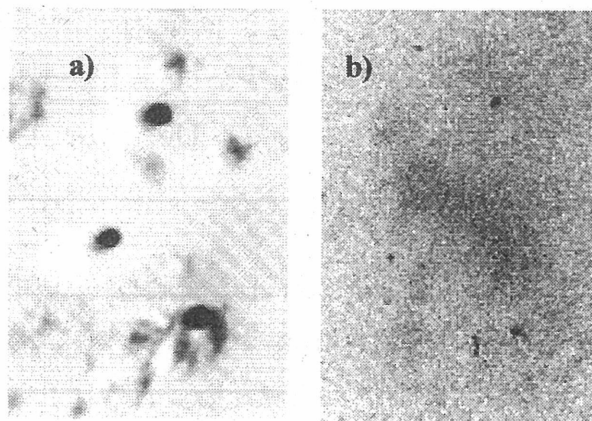


Fig. 3, Optical micrograph of nuclear-emulsion-coating CR39 plate irradiated with argon ion beam. Fig(a), etch pits, Fig(b), developed silver images. Circles indicate the site of etch pits. Dashed circle does not have the silver image. Track of δ -ray is observed in the ellipsoidal circle.

学顕微鏡写真を Fig. 1 に示す。飛跡は左より Ye、Ma、Cy の順に発色している。イオンは左の表面より右の裏面に向けて浅い角度で通過しており、飛跡の通過した深さに対応する3色の発色を示している。図中、矢印 A で示した Ye に発色した飛跡は緑の部分を含んでいることから、Ye 層と Cy 層の境界付近を通過しており、より細かい深さの違いを反映している。Fig. 2 は C イオンの飛跡と、その分裂を示すと思われる光学顕微鏡写真である。3つの分裂した飛跡が見られ、飛跡 A は Cy、飛跡 B は Ma、飛跡 C は短い Cy の後 Ma に発色している。それぞれの色の違いは、Fig. 1 と同じく飛跡の深さが異なるためであり、放出角度がフィルム面にほぼ水平であるが、わずかに異なることを示している。

写真乳剤を塗布した CR39 に、アルゴンイオンを照射した結果を Fig. 3 に示す。Fig.(a)はエッチピット面、Fig.(b)は CR-39 の乳剤塗布面の写真である。エッチピットに対応した位置を円で示す。実線の円内には黒化銀粒子の塊が見られるが、点線の円内には黒化銀粒子が確認できない。これは、イオンがハロゲン化銀粒子を感光させずに通過したか、粒子の隙間を通過したためと考えられる。楕円内には δ 線の飛跡が見られた。CR39 にカラー感光材料を塗布したものを調製すれば、エッチピットとカラー飛跡画像の同時観察も可能である。この手法では、飛跡の深さ情報が色の違いで識別可能であるため、色から粒子線のエネルギー情報が得られる可能性がある。この特性は、これまでの白黒写真やイメージングプレートなどには無いものであり、今後、重イオンの線量計測やラジオグラフィ、中性子線の計測、中性子ラジオグラフィにも応用可能であると考えている。

a: 千葉大学工学部、b: NIRS、c: 千葉大学 R I 総合センター

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^a、鳥居祥二^a、日比野欣也^a、吉田賢二^a、奥野祥二^a、内堀幸夫^b、北村尚^b、片寄祐作^c
T.Tamura^a, S.Torii^a, K.Hibino^a, K.Yoshida^a, S.Okuno^a,
Y.Uchihori^b, H.Kitamura^b, and Y.Katayose^c

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 tests of a new scintillating fiber readout unit with beams of He (230MeV/n), C (430MeV/n), and Fe (500MeV/n) to investigate charge identification performance of it. It was confirmed that the performance, peak resolution, readout frequency, and so on, was improved with the new readout unit.

1 研究の目的

スペースステーション (ISS) への搭載を提案し、開発を進めている宇宙線電子・ガンマ線観測装置 (CALET) は、電子観測による超新星残骸での粒子加速の直接検証を目標にしているが、銀河内での宇宙線伝播等の重要な情報を担っている宇宙線重粒子の検出も可能である。

CALET のシンチファイバー (SciFi) 検出器は、検出器中で起こる相互作用をイメージとして検出し、入射粒子の判別を行う。入射粒子の光量が電荷の自乗に比例することを利用して重粒子の判別を行うので、SciFi による重粒子検出を開発中のマルチアノード光電子増倍管 (MA-PMT) 読み出し回路で行って、電荷決定精度等を調べるのが本研究の目的である。

2 研究経過

検出器のセットアップは前年度と基本的には同様である。SciFi(1mm 角)32 本を並べた長さ 30cm の SciFi ベルトを 2 層一組にしたものに 64ch の MA-PMT を取り付け、SciFi とアノードを一対一対応させた。前年度は SciFi と MA-PMT の接合面でのクロストークが確認されたので、今回は位置を微調整できる治具を製作した。

MA-PMT の信号をアンプとサンプルホールド 32ch を内蔵する VLSI(VA チップ) で読み出すのも同様だが、今年度は VA を 16 チップ搭載した読み出しユニットを開発した。このユニットには 8 本の MA-PMT を取り付けて 512ch の信号を読み出すことができる。今回は初めてであることと高圧電源の容量を考えて、MA-PMT を 1 本のみを取り付けた。このユニットを読み出しは、VME バス規格の読み出しシーケンサと ADC で行った。512ch を一つの ADC で読み出している。

SciFi でのエネルギー損失を見積もるために、前後に PSD シリコン検出器を設置した。さらにその前後にトリガー用のプラスチックシンチ (前 3mm 厚、後 0.2mm 厚) を設置してコインシデンストリガーをかけた。PSD とトリガーシンチは CAMAC の ADC によって読み出した。

前期マシンタイムでは平成 13 年 6 月 1 日 21 時~2 日 20 時まで連続して、横に細長い筋状に調整された He(230 MeV/n) ビームを SciFi ベルトに照射した。PSD がパイルアップしな

いようにビーム強度は 200pps 程度に下げて頂いた。後期マシンタイムでは平成 13 年 12 月 18 日、26 日、平成 14 年 1 月の 3 晩に、それぞれ He(230 MeV/n)、C(430 MeV/n)、Fe(500 MeV/n) のビーム照射実験を行った。データ収集量は 3 万~4 万イベント/時間であり、昨年度より一桁以上データ量が増加した。

3 研究成果

Fe を照射したときのある 1 イベントについての 512ch の読み出しを図 1 に示す。計算機画面の都合で途中で切れているが、横軸は 512ch の読み出しチャンネルに対応している。縦軸は ADC 値である。今回取り付けた MA-PMT1 本 (64ch) に対応するのは、0~31 ch(ビームに対して下流の SciFi 層) と、224~255 ch(同、上流の SciFi 層) である。それぞれビームが当たったチャンネルの ADC 値が跳ね上がっている。その他のチャンネルはペDESTAL 値を示している。

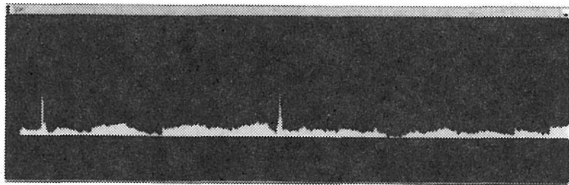


図 1: Fe に対する 512ch の SciFi の VA による読み出し。

VA チップは内部のアンプで波形整形された信号のピークをホールドするために外部からサンプルホールド信号を与える必要がある。その最適なタイミングを調べるために、VME シーケンサで設定できるサンプルホールドの遅延時間 (t_1 タイミング) を変えて、He のピーク値の応答を測定したのが図 2 である。誤差棒は小さくて見えない。図中の曲線はガウス分布をフィットした結果である。He ピークが最大になるのはこの遅延を $1.3 \mu\text{s}$ にしたときであることがわかる。

計算コードから求めた He、C、Fe ビームが 1mm の SciFi を突き抜けたときに損失するエネルギー (dE) に対して、SciFi ベルト端から 16 本目にあるチャンネル (SciFi16) の He、C、Fe に対するピーク値の応答を示しているのが、図 3 である (誤差棒は小さくて見えない)。ほぼ

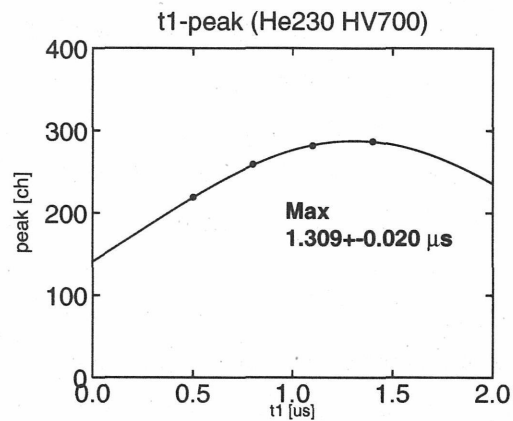


図 2: サンプルホールドタイミングに対する波高値の応答。

直線に乗っているようであるが、詳しい議論のためには C と Fe の間の測定点が必要である。

He、C、Fe ビームに対するピークの分解能 (σ /ピーク値) は、それぞれ 12.8%、11.9%、0.87% となった。前年度の装置では Fe に対して 5.9% であり、新しい読み出し回路ユニットによるノイズ低減が効いているものと思われる。

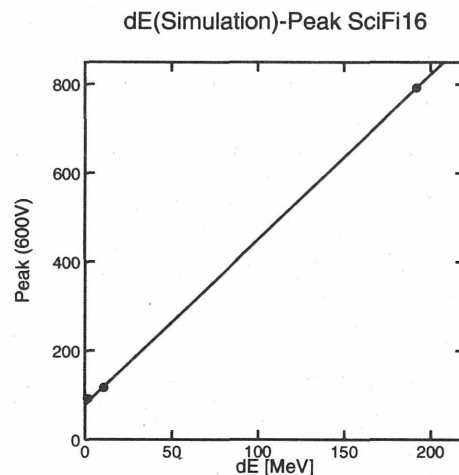


図 3: 各ビームのエネルギー損失に対する検出器の応答。

4 今後の課題

VA チップによる MA-PMT の多チャンネル読み出しユニットもほぼ期待通りの性能が得られており、今年度の目標は達成できた。次年度は別タイプの VA チップの性能評価と複数本の MA-PMT の読み出しテストを行う予定である。

^a神奈川大工

^b放医研 宇宙放射線防護プロジェクト

^c横浜国大工

中間エネルギー中性子のレスポンス測定と物質透過実験

Measurement of Response Function of Organic Liquid Scintillator and Transmission

Experiment through Iron Shield for Intermediate Energy Neutron (12P102)

森谷隆広^a、谷口真吾^b、伊藤拓^a、杉崎誠二^a、布宮智也^c、高田真志^d、秦和夫^a

T.Moriya, S.Taniguchi, T.Itoh, S.Sugisaki, T.Nunomiya, M.Takada and K.Shin

Abstract

The measurement of the response function of 10-inch diameter by 10-inch long NE213 organic liquid scintillator and the transmission experiment through iron shield for intermediate energy neutron were done at HIMAC. This detector has great advantage of high energy neutron measurement because of large size. From our results, it was found that neutron energy spectra of good energy resolution up to 400 MeV could be obtained by 400 MeV/n Carbon ions.

1 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 γ 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は不足しており、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。

本研究では、これら不足している中間エネルギー領域の中性子に関する物質透過データを収集することを目的としている。我々は数 100 MeV までの高エネルギー中性子を良い分解能で測定する必要性と、感度を良くするという点から、10 インチ直径、10 インチ長さの大型有機液体シンチレータ NE213 検出器を用いた。

2 研究内容及び成果

2-1 応答関数測定

遮蔽実験を行なう上で必要な中性子検出器の応答関数の測定を、H13 年 9 月 27-30 日に HIMAC で行なった。応答関数測定時の実験体系を図 1 に示した。中性子源は、400 MeV/u に加速された C イオンを 5cm 厚の Cu ターゲットに入射したときに生成される 2 次中性子で、最大 1 GeV にまで及ぶ連続エネルギー分布を有する。この中性子源を用いて、中間エネルギー領域の中性子に対する NE213 検出器の応答関数を実測した。

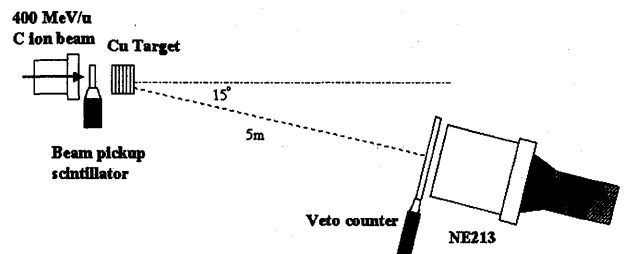


図 1：応答関数測定時の実験体系の概念図

TOF 測定のビームトリガー信号を得るために、ビーム出口直後に、ビームピックアップシンチレータを設置した。10 インチ×10 インチの液体シンチレータを、ビーム軸に対して 15 度、ターゲットから 5m の距離に設置した。また、2 次粒子成分に含まれる陽子などの荷電粒子成分を除くために、液体シンチレータの前面に Veto プラスチックシンチレータを置いた。

収集したデータから、Veto カウンターの発光の有無から荷電粒子と非荷電粒子を弁別し、NE213 検出器からの信号の波形の違いから中性子と γ 線を弁別し、中性子成分を得た。さらに、中性子の飛行時間から中性子エネルギーを決定し、各エネルギー群に区分した発光量分布

から、中性子の応答関数マトリックスを作成した。

得られた応答関数を Cecil のコードによる計算値と比較した。その一例を図 2 に示す。130-140MeV 中性子に対する応答関数は、エッジ部分の形状を計算値が良く再現している。350-400MeV 中性子に対する応答関数は、エッジ部分の形状に違いが見られ、600-750MeV 中性子に対する応答関数では、それがより顕著になっている。また、400MeV 以上では応答関数のエッジの伸びが極めて鈍くなっているため、400-900MeV を一群とみなすこととした。

本実験で得た応答関数は今後、応答関数計算コードの精度検証に非常に有用なものであると言える。

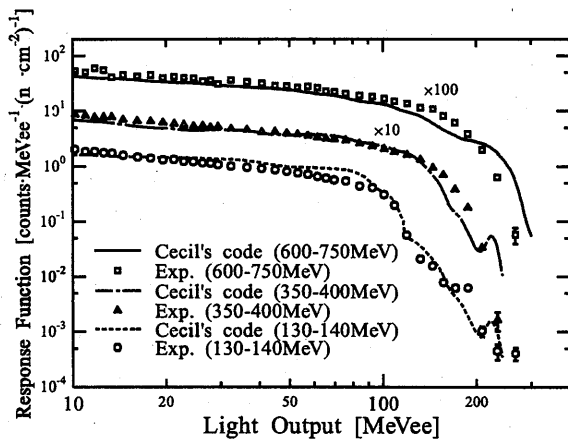


図 2：応答関数の例

2-2 遮蔽実験

H13 年 12 月 6-8 日にかけてのマシントイムでは、中性子の鉄遮蔽体背後のエネルギースペクトルを測定した。中性子源は、応答関数測定時と同様で、400MeV/u に加速された C イオンを 5cm 厚の Cu ターゲットに入射したときに生成される 2 次中性子を用いた。鉄遮蔽体はビーム軸に垂直に設置し、その厚さが 20cm、40cm、60cm、80cm 及び 100cm の場合について測定を行なった。検出器はビーム軸上、遮蔽体背後に密着させた状態で設置し、その前面には荷電粒子弁別用の Veto プラスティックシン

チレータを置いた。

この実験により得た検出器の波高分布と前述の応答関数を用いてアンフォールディングを行ない、エネルギースペクトルを求めた。実測したスペクトルと MCNPX コードによる計算値^[1]とを比較した一例を図 3 に示す。20cm 鉄遮蔽体背後のスペクトルでは 200MeV 以下で計算値の過小評価が認められるが、逆に 100cm 鉄遮蔽体背後のスペクトルでは 300MeV 以下での計算値の過大評価が認められる。

本実験で得た中性子の鉄遮蔽透過データは中性子輸送計算コードの精度検証に非常に有用なものである。

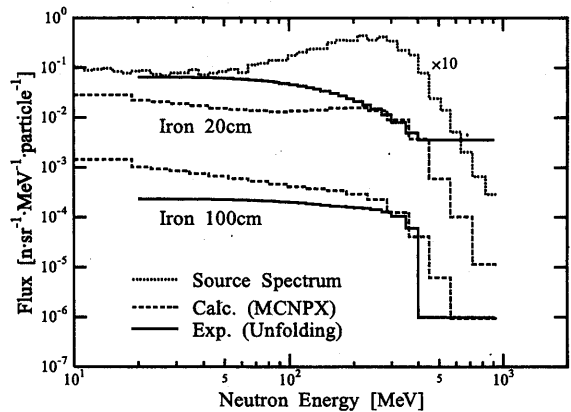


図 3：鉄遮蔽体背後の中性子エネルギースペクトル

3 今後の予定

今年度、鉄遮蔽実験を行ない、有益なデータを得ることができた。来年度は、遮蔽データとして必要なコンクリート背後の中性子エネルギースペクトル測定を行ない、計算コードとの比較を行なう。

<参考文献>

[1] 佐々木道也、平成 13 年度東北大学博士論文

- a. 京都大学 b. JASRI
- c. 東北大学 d. 放医研

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^a、執行信寛^a、岩元洋介^a、佐藤大樹^a、天造秀樹^a、中村尚司^b、佐々木道也^b
K. Ishibashi, N. Shigyo, Y. Iwamoto, D. Satoh, H. Tenzou, 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 50 ns. The light output from both scintillators was discriminated.

1. Introduction

Applications of the intermediate energy accelerator such as the transmutation system and the cancer therapy are interested recent years. 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 and the evaluated nuclear data libraries in the intermediate energy region, calculation codes such as NMTC/JAERI are used for the engineering purposes. To improve accuracy of the estimation, 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. 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.

We obtained the characteristics of the phoswich scintillator with the time constant of the differentiator and the integrator of 20 ns last year. In this experiment, the time constant was changed in order to improve the separation of signals between the NaI and Plastic scintillators.

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. 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 scintillator 1 cm thick. Flight paths for the small and large size phoswich detectors were 0.8 and 2 m. To measure the neutron flux, the NE213 liquid organic scintillators 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 the NaI and the plastic scintillator is 230 and 10 ns, respectively. The time constant of the

differentiator and integrator was adjusted at 50 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 smaller 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 the NaI and the 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

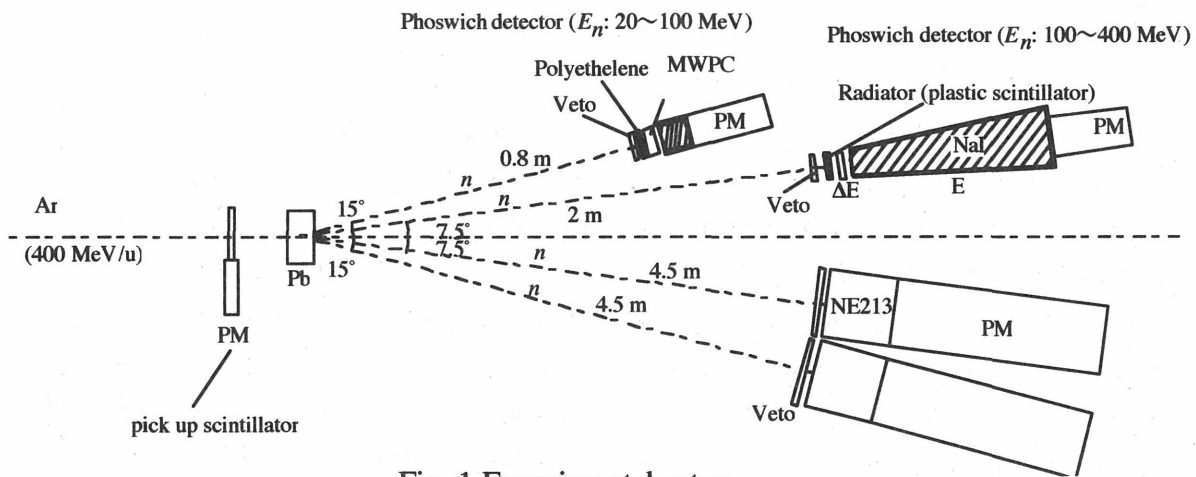


Fig. 1 Experimental setup.

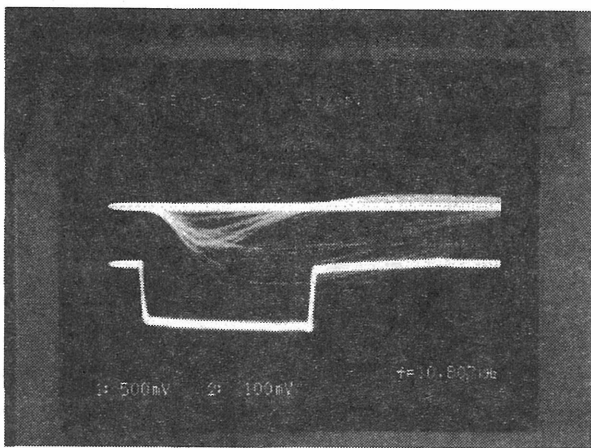


Fig. 2 Signal of the light output from the small size NaI and plastic scintillator.

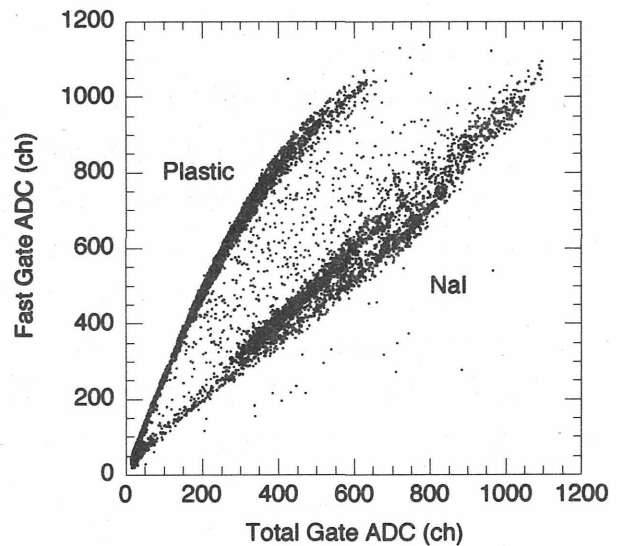


Fig.3 Pulse shape discrimination for the small size phoswich detector.

音響素子による重イオン検出の試み

Detection of Heavy Ions by an Acoustic Detection Method

(12P105)

宮地 孝^a、長谷部信行^a、岡田宏之^a、増村考洋^a、伊藤浩巳^a、吉岡秀樹^a、坂場尚徳^a、
山下直之^a、木村光男^a、村上 健^b、内堀幸夫^b

T.Miyachi^a, N.Hasebe^a, H.Okada^a, T.Masumura^a, H.Ito^a, H.Yoshioka^a, H.Sakaba^a,
N.Yamashita^a, M.Kimura^a, T.Murakami^b, and Y.Uchihori^b

Abstract

Acoustic elements composed of PZT were studied by irradiating 400MeV/u Xe ions onto their surfaces. Generation and detection of acoustic signal was positively confirmed. The signal form was in a unipolar. Because of beam spill features inherent to the slow extraction and of a slow response of the acoustic detectors, the output signal was in a ramp-up form. Provided that the output magnitude as an average over the spill time, the energy loss with respect to the detector thickness behaved like the Bragg curve. The magnitude at the maximum was found to be proportional to the beam intensity. The PZT element is promising as a high intensity radiation detector.

1. 研究目的とバックグラウンド

高エネルギー反応を検出するために、反応に伴い発生する音響信号検出方法を開発してきた[1]。音響信号検出素子として piezoelectric セラミックを母材とした。piezoelectric 素子は低感度で高エネルギー反応に向いている。他に、他の検出器と比較して特異な点は、バイアス電圧が不要なために、過酷な条件下、あるいは乏しいリソースの環境

で使用可能な検出器と考えられる事である。本研究は低Q値PZTを母材とする音響型素子を開発して、高強度の放射線素子あるいは超高速微粒子のリアルタイム検出器として実現するために、高エネルギー重イオンを照射して、音響信号の確認、放射線検出器特性に関する実験データの集積を目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

円盤状検出器に直接、400MeV/u の Xe 粒子を照射してビームに伴う信号を確認できた。なお水媒質に同ビームを照射して信号発生の有無を円盤状と短冊状の素子を水中におき調べたが確認できなかった。便宜上、前者の形態を直接照射法、後者の形態を間接照射法と名称する。

3. 今年度の研究内容

昨年度の結果に基づき、以下の問題に当たった。

1. 直接照射法により、piezoelectric 素子の放射線検出器としての性能を検討する
2. 間接照射法による信号検出を確認する
3. これらの結果は素子改善に活用する

3. 今年度の研究成果と解析結果

直接照射法によるビームにともなう信号が

音響的効果で発生したことを再確認した。素子をスタックして、素子の厚さによる依存性があることを確認した。相対的に薄い素子の感度が良好なので、厚さ0.6mmの素子を試作した。15個スタックして、エネルギー損失と媒質の厚さの関係を調べた。Bragg curve に類似した結果が得られた(図1)。絶対値についてはまだ不明であるが、相対的な振幅は Bethe-Bloch 式と矛盾ないことを確認した。エネルギー損失の最大値をビーム強度の関数として調べた。 $10^4 \sim 2 \times 10^5$ pps の範囲で比例関係にあることを確認した(図2)。この比例関係から、ここで使用したピエゾ素子の Xe 一個あたりの出力は sub- μ V 程度になる。Xe での発生音圧について推算した。素子振動モードによるが、およそ0.1~10Pa である。この実験でのエネルギー閾値は erg のオーダーである。

なおこのタイプの PZT 素子で、粒子質量 p g、速度 10km/s 領域の超高速微粒子は検出可能である[2]。このように異種であるが同程度のエネルギーの粒子とを同一基準で検討できることは興味深い。

しかし今回も間接照射法による信号を確認できなかった。今後の課題である。

なお間接照射法について述べる。理研リングサイクロトロン の 105MeV/u Ar ビームを使用して間接照射による信号を検出した[3]。但しビームスピルを μ 秒程度にすると検出しやすい。HIMAC で観測できない主な理由はビームの条件と思われる。

- a. 早稲田大学理工総研
- b. 放医研重粒子

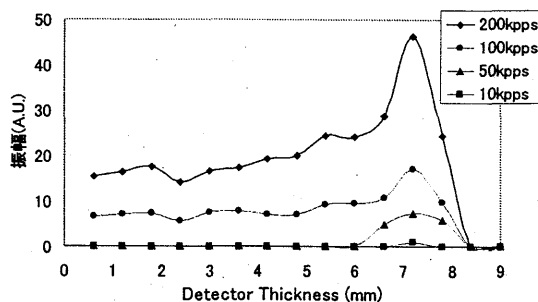


図1：媒質の距離と波形の振幅の関係

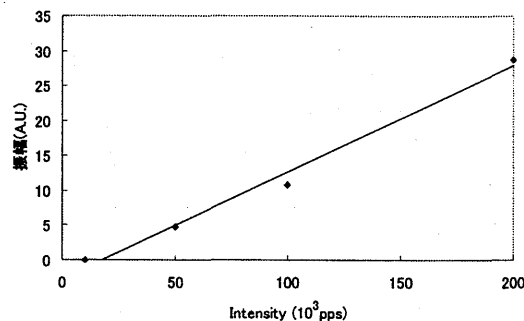


図2：最大損失における強度依存性

参考文献

- [1] L.Sulak et al., Nucl. Instrum. & Meth. 161(1979)203.
G.A.Askariyan et al., Nucl. Instrum. & Meth. 164(1979)267.
L.G.Dedenko, PACON 99 Proceedings (Moscow, 1999)535.
T.Miyachi et al., PACON99 Proceedings (Moscow 1999)543.
T.Miyachi et al., Contributed paper to IEEE2000(Lyon, 2000).
T.Matsuyama et al., Contributed paper to IEEE2001(San Diego, 2001).
- [2] T.Miyachi et al., Contributed paper to IEEE2001(San Diego, 2001).
吉岡秀樹他、学会発表予定(滋賀、日本物理学会 2002)。
- [3] 増村考洋、修士論文(早稲田大学、2002)。
伊藤浩巳他、学会発表予定(滋賀、日本物理学会 2002)。

Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers (12P-107)

E. R. Benton¹, Y. Uchihori², N. Yasuda², K. Fujitaka², H. Kitamura², K. Ogura³,
D. O'Sullivan⁴ and E. V. Benton⁵

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. In addition to the eleven sets of heavy ion exposures carried out at HIMAC in 2000, two additional heavy ion exposures were made during 2001. A detector response function has been obtained for CR-39 PNTD.

Objective

Measure and assess the heavy ion response of CR-39 PNTD currently being developed for use in the Personal Atmospheric Ionizing Radiation Dosimeter to obtain a detector response function for use in measuring LET spectra ≥ 5 keV/ μ m in H₂O.

PNTD Exposures

Samples of Batch 24U4 CR-39 Plastic Nuclear Track Detector (PNTD), manufactured by American Technical Plastics, Stratford, CT, were exposed to ten ion/energy combinations at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) HIMAC accelerator in Chiba, Japan. In addition, three heavy ion exposures were made using the

Brookhaven National Laboratory (BNL) AGS accelerator in New York. Table 1 summarizes the details of the 13 heavy ion beams. The exposures of lower atomic number, Z, ions from C through 420.6 MeV/n Fe, and the 135 MeV/n Xe exposure were carried out at the HIMAC while the two higher energy Fe beams and the 10.6 GeV/n Au exposures were conducted at the AGS. All exposures were made in air. The exposures were made in the plateau of the Bragg curve to ensure that LET remained nearly constant throughout the thickness of the detector stack.

For the exposures carried out at the HIMAC, beam energy was determined by first measuring a Bragg curve using an automated variable thickness filter positioned between two ion chambers. The Bragg curves for the HIMAC beams are shown in Figure 1. The range of the beam in water was ascertained from the location of the Bragg peak. The Range-Energy tables of Benton and Henke [Henke and Benton, 1967; Benton and Henke, 1971] were then used to correlate range in water with actual beam energy, LET_∞H₂O, and LET₂₀₀CR-39 (REL). It was not possible to measure a Bragg curve for the AGS beams and beam energy was measured using the spectrometer of Miller et al. [Zeitlin et al., 1994]. Range in H₂O, LET_∞H₂O, and LET₂₀₀CR-39 for the two energy of Fe were found from the Benton and Henke Range-Energy tables, while the range in H₂O, LET_∞H₂O, and LET₂₀₀CR-39 for the 10.6 MeV/n Au beam was determined using the SRIM2000 code of Ziegler [Ziegler et al., 1985].

Detectors for each exposure measured 4 cm × 4 cm and were assembled into stacks consisting of 4 layers of ~600

Table 1. Details of heavy ion exposures at HIMAC and AGS made for determination of the LET dependent detector response function of CR-39 PNTD.

Ion	Energy (MeV/n)	Range in H ₂ O (cm)	LET _∞ H ₂ O (keV/ μ m)	LET ₂₀₀ CR-39 (keV/ μ m)
¹² C	277	14.8	13.57	9.30
¹² C	278	14.9	13.68	9.48
¹² C	388.1	25.62	11.32	5.47
²⁰ Ne	371.4	14.35	32.20	22.39
²⁸ Si	72.1	0.62	184.4	129.1
²⁸ Si	437.2	13.29	58.14	40.49
⁴⁰ Ar	450	12.10	95.34	66.00
⁵⁶ Fe	420.6	7.28	205.0	142.2
⁵⁶ Fe	600	12.62	174.7	119.8
⁵⁶ Fe	1000	26.75	148.0	99.20
⁸⁴ Kr	350	4.25	429.5	298.9
¹³¹ Xe	135	0.63	1717	1208
¹⁹⁷ Au	10600	123	2044	1378

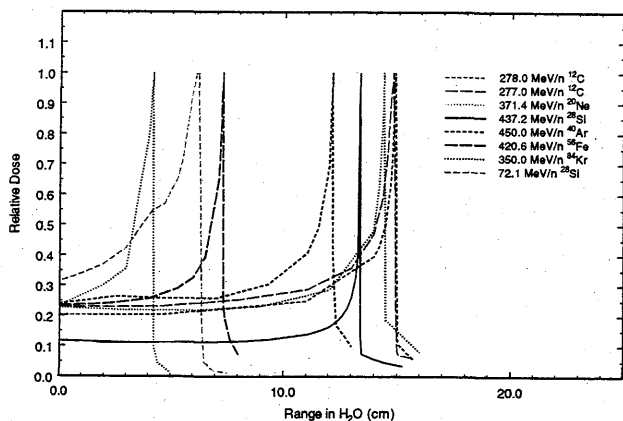


Figure 1. Bragg Curves measured for heavy ion beam exposures at HIMAC.

μm thick CR-39, separated by layers of $8 \mu\text{m}$ thick polycarbonate foil. Protective paper covers were placed on front and back of each stack. Each stack was held together along its four edges by means of adhesive tape. The detector stacks were exposed facing perpendicular (normal) to the direction of the beam. Fluences were typically between 10^3 and $5 \times 10^3 \text{ cm}^{-2}$. A single stack consisting of four layers of CR-39 PNTD was exposed to seven HIMAC energy/ion combinations. The multi-ion stack was exposed to a fluence of 10^3 cm^{-2} of each ion/energy and all exposures were made in air with the stack facing perpendicular to the direction of the beam.

In addition to the 90° irradiations, individual stacks of CR-39 PNTD were exposed to heavy ion beams at multiple angles at the HIMAC. The different exposure angles for each ion/energy combination are listed in Table 2. Each multi-ion detector stack was mounted on a computer controlled rotating stage. Before each exposure the detector stack was rotated to the predetermined discrete angle and then exposed to a fluence of 10^3 cm^{-2} .

Processing, Readout and Analysis of Exposed PNTDs

Following exposure and return to the laboratory, each detector stack was disassembled and the individual CR-39 PNTD layers were selected for chemical processing (etching). All processed CR-39 PNTD layers were etched in a solution of 6.25 N NaOH at 50°C . Two PNTDs from each exposure were etched, one for a period of 36 hours and one for a period of 168 hours (one week). Prior to chemical etching, the mass, thickness, and dimensions of each detector were measured. Mass was again measured following etching and this data was used to determine the bulk etch, B. Bulk etch for the 168 hr. etch was typically $\sim 36 \mu\text{m}$ and for the 36 hr. etch detector, it was $\sim 7.5 \mu\text{m}$.

Each detector was read out using a SAMAICA automated track analysis system manufactured by ELBEK GmbH, Siegen, Germany, coupled to a Leitz Orthoplan microscope using transmitted light illumination. Analysis was carried out at $250\times$ for the 168 hr etch detectors and $400\times$ for the 36 hr etch detectors. Following detector readout, the ellipse data for each track was converted to semi-major, a, and semi-minor, b, axis lengths, and then converted to the dimensionless quantity of the reduced etch rate ratio [Henke and Benton, 1971]. A Gaussian was fitted to a histogram of V_R-1 for each ion/energy combination and the peak value and FWHM were obtained for using in fitting the detector response function. Tables 3 and 4 list the measured values of V_R-1 for the 168 hr. and 36 hr. etched detectors, respectively.

CR-39 PNTD Response Function

The mean values of $V_R - 1$ and $\text{LET}_{200}\text{CR-39}$ were plotted in Log/Log space and a third order polynomial was fitted to the points. Separate polynomials were fit for the 168 hr etch measurements and the 36 hr etch measurements, respectively. For the 168 hr etch values, the fitted function is:

$$y = 2.095 + 0.9687x + 0.04909x^2 - 0.04505x^3$$

and for the 36 hr etch values the fitted function is:

$$y = 1.987 + 0.8326x + 0.1629x^2 + 0.09663x^3$$

where

$$y = \text{Log}(\text{LET}_{200}\text{CR-39})$$

and

$$x = \text{Log}(V_R-1).$$

Table 2. Angles at which HIMAC detectors were exposed.

Exposure Date	Ion	Energy (MeV/n)	Angles	Minimum Dip Angle δ in CR-39
02/12/2000	^{84}Kr	350	$90^\circ, 75^\circ, 60^\circ, 45^\circ, 30^\circ$	21.5°
09/12/2000	^{40}Ar	450	$90^\circ, 80^\circ, 70^\circ, 60^\circ$	64.8°
16/12/2000	^{56}Fe	420.6	$90^\circ, 80^\circ, 70^\circ, 60^\circ$	51.4°
22/12/2000	^{12}C	388.1	$90^\circ, 80^\circ$	83.1°
26/12/2000	^{28}Si	437.2	$90^\circ, 80^\circ, 75^\circ$	72.0°
09/01/2001	^{12}C	277.0	$90^\circ, 80^\circ$	82.6°

Table 3. Measured $V_R - 1$ values for the 168 hr. etch detectors.

Ion	Energy (MeV/n)	LET ₂₀₀ CR-39 (keV/μm)	$V_R - 1$
¹² C	277	9.30	0.062145 ± 0.006146
¹² C	278	9.48	0.045636 ± 0.005277
¹² C	388.1	5.47	0.03397 ± 0.0031
²⁰ Ne	371.4	22.39	0.188764 ± 0.013197
²⁰ Ne	371.4	22.39	0.177491 ± 0.014915 [†]
²⁸ Si	437.2	40.49	0.33826 ± 0.01656*
²⁸ Si	437.2	40.49	0.30703 ± 0.01859 [†]
²⁸ Si	72.1	129.1	1.0383 ± 0.08039
⁴⁰ Ar	450	66	0.55977 ± 0.020183*
⁴⁰ Ar	450	66	0.501765 ± 0.014011 [†]
⁵⁶ Fe	1000	99.2	0.763353 ± 0.027504
⁵⁶ Fe	600	119.8	0.957202 ± 0.027504
⁵⁶ Fe	420.6	142.2	1.068396 ± 0.020183*
⁵⁶ Fe	420.6	142.2	1.033583 ± 0.0179 [†]
⁸⁴ Kr	350	298.9	2.547514 ± 0.071759*
⁸⁴ Kr	350	298.9	2.293571 ± 0.043799 [†]
¹³¹ Xe	135	1208	12.41344 ± 1.26363
¹⁹⁷ Au	10600	1378	10.47988 ± 0.560351

Table 4. Measured $V_R - 1$ values for the 36 hr. etch detectors.

Ion	Energy (MeV/n)	LET ₂₀₀ CR-39 (keV/μm)	$V_R - 1$
²⁰ Ne	371.4	22.39	0.255379 ± 0.016089
²⁰ Ne	371.4	22.39	0.258044 ± 0.009151 [†]
²⁸ Si	437.2	40.49	0.450908 ± 0.036178*
²⁸ Si	437.2	40.49	0.443952 ± 0.024745 [†]
²⁸ Si	72.1	129.1	1.5289 ± 0.1888
⁴⁰ Ar	450	66	0.707295 ± 0.04761*
⁴⁰ Ar	450	66	0.701816 ± 0.026613 [†]
⁵⁶ Fe	1000	99.2	1.133996 ± 0.044956
⁵⁶ Fe	600	119.8	1.359546 ± 0.043008
⁵⁶ Fe	420.6	142.2	1.256971 ± 0.039503*
⁵⁶ Fe	420.6	142.2	1.256869 ± 0.045745 [†]
⁸⁴ Kr	350	298.9	2.439213 ± 0.168145*
⁸⁴ Kr	350	298.9	2.343579 ± 0.087917 [†]
¹³¹ Xe	135	1208	11.1772 ± 1.321752
¹⁹⁷ Au	10600	1378	9.350893 ± 0.179196

The individual points and fitted functions are shown in Figure 2. For LET₂₀₀CR-39 less than 1000 keV/μm, the 36 hr. etch curve lies below that of the 168 hr. curve. In other words a given value of $V_R - 1$ corresponds to a lower LET in the 36 hr. etch detector as compared to the 168 hr.

detector. The two curves converge above 1000 keV/μm, where the detector essentially saturates.

Because the ¹²C tracks were not measurable in the 36 hr. etch detectors, the 36 hr. response function is only valid for LET₂₀₀CR-39 > 20 keV/μm. The ¹²C values measured in the 168 hr. detectors covered a relatively broad range in

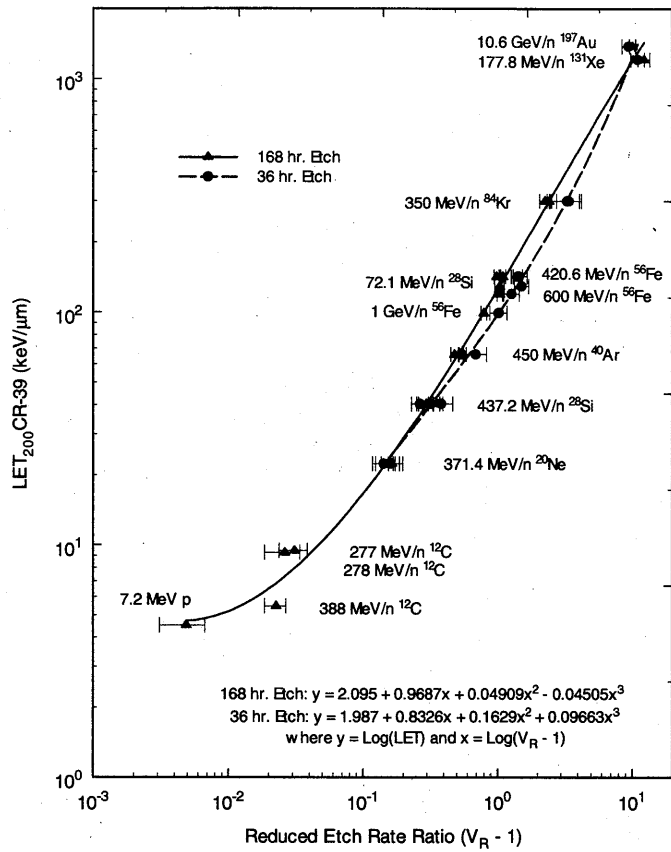


Figure 2. Detector Response Function for CR-39 PNTD.

$\text{Log}(V_R - 1)$ space. Thus the response function at low LET ($< 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$) is subject to higher uncertainty than in the rest of the range.

References

- Benton, E.V. and Henke, R. P. (1969) "Heavy particle range-energy relations for dielectric nuclear track detectors," *NIM* **67** (2) pp. 483-489.
- Henke, R.P. and Benton, E.V. (1967) *Charged Particle Tracks in Polymers: No. 5: a Computer code for the computation of heavy-ion range-energy relationships in any stopping material*, USNRDL-TR-67-122.
- Henke, R.P. and Benton, E.V. (1971) "On geometry of tracks in dielectric nuclear track detectors," *NIM* **97** pp. 483-489.
- Zeitlin, C.J., Frankel, K., Gong, W., Heilbronn, L., Lampo, E.J., Leres, R., Miller, J., and Schimmerling, W. (1994) "A modular solid state detector for measuring high energy heavy ion fragmentation near the beam axis," *Rad. Meas.*, **23** (1) pp. 65-83.
- Ziegler, J.F., Biersack, J.P., and Littmark, U. (1985) *The Stopping and Range of Ions in Solids*, Pergamon Press, New York.

¹ Eril Research, Inc., USA

² NIRS, International Space Radiation Laboratory

³ Nihon University, College of Industrial Technology

⁴ Dublin Institute of Advanced Studies, Ireland

⁵ University of San Francisco, USA

Calibration of DSSD-Telescope(RRMD-III) for measuring LET distribution
in space
(12P108)

道家忠義^a、菊池順^a、寺沢和洋^a、原健一郎^a、布施哲人^a、村上 健^b

T. Doke, J. Kikuchi, K. Terasawa, K. Hara, T. Fuse, K. Murakami

Abstract

The RRMD-III was used for measuring LET distribution at the CERF facility and at the beam channel of proton synchrotron at Loma Linda University. For energy calibration of RRMD-III, 430 MeV/n C ions and their fragmented particles obtained at the HIMAC were used as well as cosmic muons at the ground level. For calibration for deposited energies higher than that of carbon ions, in addition, the relation between deposited energies of Fe ions and their fragmentations and pulse height of test signals which was obtained for RRMD-IIIa was assumed.

1. はじめに

一昨年(2000), HIMAC ビームを使用し、RRMD-III のエネルギー校正を行おうと考えていたが、RRMD-III を NASDA から持ち出すのに時間がかかり、結局、RRMD-III の予備として、早大で準備していた RRMD-IIIa のシステムのエネルギー校正を行った[1]。しかし、これでは、使用している増幅器等の電子回路系が異なる

ので、RRMD-III の真のエネルギー校正にはならない。高エネルギー側では、波高値の変化が緩やかなので、RRMD-IIIa の校正曲線を参考として新たな曲線を作ることはで

きるが、低エネルギー側では、増幅系の特性がかなり異なるため、そのようなことは出来ない。昨年に入って、RRMD-III の貸し出しが可能となり、それに対する低エネルギー側の校正を行うことを申請して認められた。これは、その結果の報告書である。

2. RRMD-III の HIMAC ビーム実験

の結果

RRMD-III は、使用された電子回路系は異なるが、それ以外は RRMD-IIIa と全く同じで、電子回路系も同じ設計でなされているので細かな説明はここでは行はない。また、HIMAC におけるビーム実験の配置も前回と全く同様なので、これらについては、参考文献[1] を参照されたい。ここでは、今回得られた実験と解析の結果のみを報告する。

今回の使用されたビームは、430 MeV/n の C イオンで、前回同様、C イオンの RRMD-III に対する直接照射と、120 mm 厚のアクリル樹脂通過後の照射、と其のアクリル樹脂で 8.1° で散乱された fragments による照射とを行った。それぞれの結果を、Fig. 1, Fig. 2 と Fig. 3 とに示す。これらの横軸は、 α 粒子で校正されたテスト・パルスによって目盛られている。それに対して計算値から得られたエネルギー損失値を各ピークの近傍に示した。この計算には、阻止能公式として、高エネルギー(200 MeV/n 以上)粒子に対しては Ahlen 公式[2]を、低エネルギー(200 MeV/n 以下)粒子

に対しては Anthony and Lanford 公式[3]を使用した。また、左右対称な Gauss 分布が崩れるものに対しては Vavilov 分布を適用し、そのエネルギー損失値としては most probable な値を使用した[4]。このようにして得られた α 線によって校正されたテスト・パルスの波高値と上記の計算から得られたエネルギー損失の値との相関関係が RRMD-III のエネルギー校正曲線となる分けである。

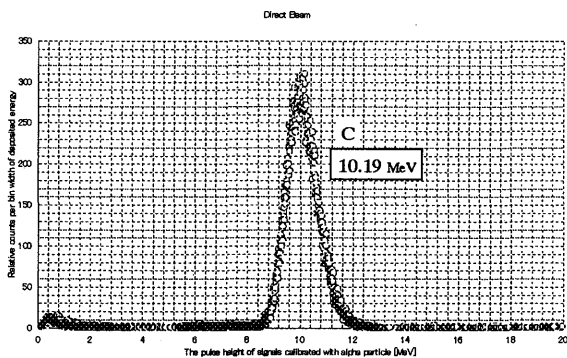


Fig 1. Energy loss spectrum for direct 430 MeV/n C beam

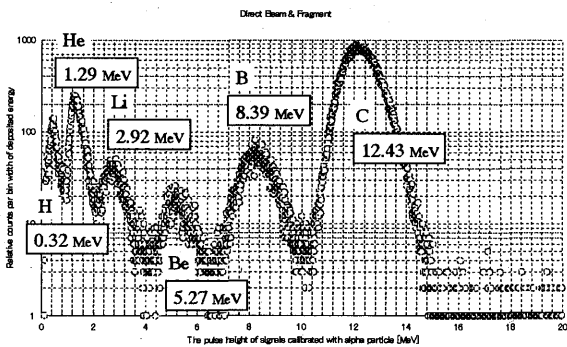


Fig 2. Energy loss spectrum for direct 430 MeV/n C beam and fragments

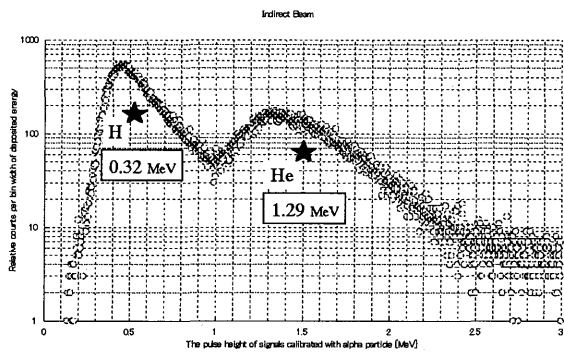


Fig 3. Energy loss spectrum of variable fragments scattered by 430 MeV/n C beam passing through 12cm Acrylic

3. 解析結果

α 線で校正されたテスト・パルスの出力波高値(横軸)と、上記のような計算から決められたSi検出器における突き抜け重イオンの付与エネルギー即ちエネルギー損失(縦軸)との関係を Fig. 4 と Fig. 5 に示す。前者は、0 から 2 MeV まで示し、宇宙線中の μ 中間子(minimum ionizing particles)と C イオンによる軽い fragmented particles によって与えられ結果を、後者は、2 から、ほぼ 20 MeV までの C イオンとその重い fragmented particles によって与えられた結果を示す。Fig. 4 によって与えられた結果は、前回の実験で得られた結果とやや異なるが、それは使用している電子回路が異なっていて当然である。校正曲線は、それぞれの図中に示してある。Fig. 5 では、殆ど前回の結果と差はない事が分かった。それ故、Fe イオンによる付与エネルギーまでは前回と同じ傾斜の直線で延長できると仮定して使用することにした。その場合の校正曲線は、

$$y = 1.01 x - 1.29$$

与えられる。

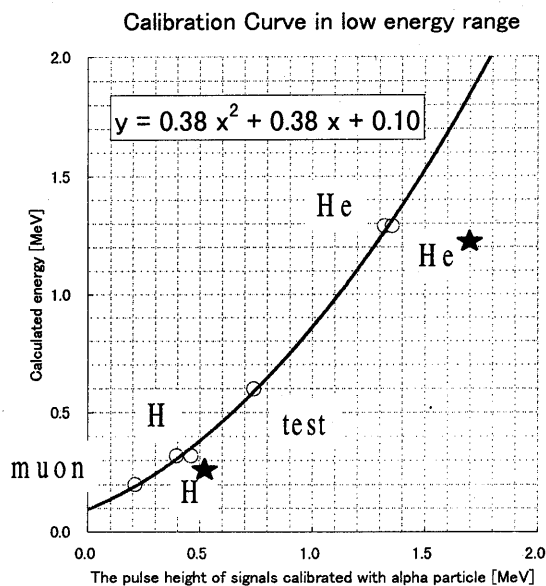


Fig 4. Calibration curve on the low energy approximately from $\sim 0.2\text{MeV}$ to 2.0MeV

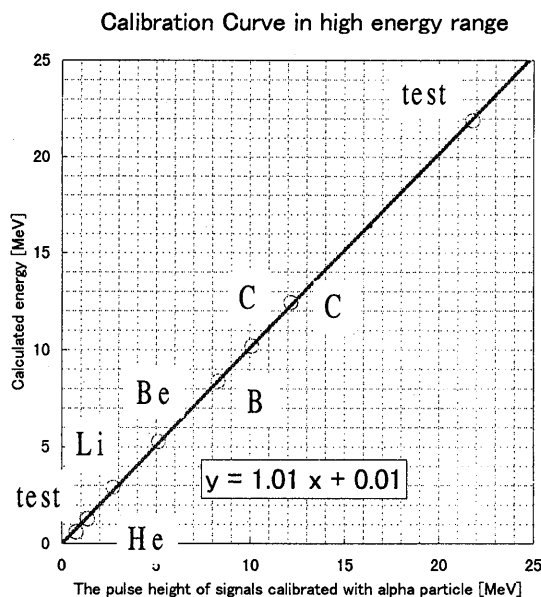


Fig 5. Calibration curve on the high energy approximately from $\sim 1.0\text{MeV}$ to 20MeV

4. 結語

宇宙での飛翔中には、高エネルギー重粒子のエネルギー損失を利用して、エネルギー構成を行う事が出来るが、地上での実験では、加速器からの重イオン・ビームを使用してエネルギー校正を行わなければならない。この度のエネルギー校正は、今年の10月、11月に CERF と Loma Linda 大学で行われたそれぞれの LET 分布の測定のためになされ、現在、それらの結果を解析中で、春の学会で発表される予定である。

文献：

- [1] 2000 年度 HIMAC 実験報告書 (12P108)
- [2] S. P. Ahlen, Rev. Mod. Phys., 52(1982)121.
- [3] J. M. Anthony and W. A. Lanford, Phys. Rev. A25(1982)1868.
- [4] 永田勝明、道家忠義、菊池順、錦戸文彦、岡田宏之、「宇宙放射線」 Vol.2(2000)133.
- [5] T. Sakaguchi, T. Doke, N. Hasebe, T. Hayashi, T. Kashiwagi, J. Kikuchi, S. Kono, S. Nagaoka, T. Nakano, T. Takagi, K. Takahashi, and S. Takahashi, LET distribution measurement with a new real-time radiation monitoring device-III on board the Space Shuttle STS-84, Nucl. Instr. & Meth., A437(1999)75-87.

a: 早稲田大学・理工総研

b: 放医研・重粒子治療センター

電子密度測定による治療計画の高精度化に関する基礎研究
Feasibility Study for Treatment Planning Using Directly Measured Electron Density
13P110

取越正己^a、佐々木誠^a、角尾卓紀^a、遠藤真広^a
M. Torikoshi^a, M. Sasaki^a, T. Tsunoo^a, M. Endo^a

Abstract

An electron density is the most important factor in treatment planning for hadron therapy. Monochromatic x-ray CT can lead directly the electron density distribution, and it has been studied and developed using the synchrotron radiation of SPring-8 and KEK-AR. The electron densities of phantoms, which are equivalent to a compact bone and soft-tissue were measured by the CT with synchrotron radiation of SPring-8. In order to evaluate the precision of the measurement, they were compared with the values derived from residual ranges in water of 290 A MeV C⁶⁺ beam of HIMAC.

As a result, the electron densities measured by the CT were in good agreement with ones by the range measurement for phantoms equivalent to a compact bone of 2mm and 5mm thickness, while there were ~ 5% differences between both electron densities for other phantoms.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線がん治療の治療計画では、その体内飛程計算はX線CTスキャンで得られるCT値を基に行われている。しかしX線管球を用いたX線CTでは連続X線がもたらすCT値の不確定さとCT値から電子密度に換算する際の不確定さが不可避であり、これらによって飛程計算精度が決定する。現状では飛程計算結果に数 mm 程度のマージンを付けて治療にあたっている。脊髄や脳幹部などの重要臓器近傍への照射にはマージンをより小さくすることが重要と考え

られており、従って飛程計算精度の向上が要求されている。

これらの問題を解決するため、体内の電子密度分布を直接測定することを目的とし、単色X線CT、およびその応用である2色X線CTの研究開発をKEKおよびSPring-8の放射光施設での実験を中心に進めている。2種類の単色X線を用いたCT撮影によって、CT値を介さずに電子密度分布を直接測定するので、重粒子線がん治療の高精度化が期待できる[1]。

これまでに2色X線CT法によって、数種の組織等価および骨等価の試料の電子密度分布を測定したが、その定量的な評価をするための基準はカタログ値しかなかった。しかし試料によっては吸水性などの性質によって電子密度分布が変化することも考えられたので、1%以下の計算精度を目標とする本研究に対してはカタログ値をこの精度で信用することはできず、従って他の電子密度の基準が必要であった。本研究ではHIMACのC⁶⁺ビーム(290 A MeV)を用いた水中での残留飛程(水中レンジ)を測定することによって基準となる電子密度を決定し、2色X線CTで得られた値と比較することによって、その測定精度を検証することとした。

2. 昨年度までに得られている結果

HIMACにおける本研究は今年度からである。

3. 今年度の研究内容

本研究は2001年4月20日および6月30日に、HIMAC生物照射室においてC⁶⁺ビーム(290 A MeV)のモノピークを用いて行

われた。試料通過後の¹²Cビームの水中レンジを測定し、試料がない場合の水中レンジとの差（以後「レンジ差」と称す）を導出した。これは試料の電子密度のビーム方向の積分値に依存する。

試料は京都科学(株)製の緻密骨等価材（型名：BE-T, 2mm³, 5mm³, 10mm³）および全軟組織等価材（型名：SZ-207, 10mm³, 20mm³）を用いた。これらは既にSPring-8での2色X線CTにおいて電子密度分布が測定されている試料である[2]。またこの実験の正当性を確認するため、電子密度の理論値が信頼できるアルミニウム（6mm³, 9mm³, 18mm³）についても同様の実験を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

表1に測定結果、2色X線CTによる電子密度分布から算出したレンジ差および理論値（カタログ値）から算出したレンジ差を比較して示す。

アルミニウムの場合、理論値から算出したレンジ差が測定値と1%の範囲内で一致していることから、この測定が正当であると判断した。従って2色X線CT法によっ

て測定された電子密度はこのレンジ差を指標として評価することができる。

その結果2色X線CTによる電子密度は、BE-Tの2mm³, 5mm³の試料に対しては1%以内でレンジ測定による値と一致しているが、それ以外の試料については両者の間に5%程度の差があった。この原因については高調波の混在などが考えられるが、現在究明中である。

参考文献

[1] M. Torikoshi, *et al.*, “Design of synchrotron light source and its beamline dedicated to dual-energy x-ray computed tomography”, *Journal of Biomedical Optics* **6**(3), pp.371-377 (July 2001)

[2] M. Torikoshi, *et al.*, “Quantitative Measurement of Electron Density by Dual-Energy X-Ray CT and Its Evaluation with Aid of Range of Fast Ion in Water”, *SPring-8 User Exp. Rep.*, **7**, 2001A, p.104

^a 放医研重粒子

表1. 測定結果と2色X線CTおよび理論値との比較

試料	比重	厚さ [mm]	測定によるレンジ差 [mm]	2色X線CTから算出したレンジ差 (測定値との差)	理論値から算出したレンジ差 (測定値との差)
				[mm]	[mm]
緻密骨等価材	*1.699	2	3.18	3.17 (-0.41%)	*3.18 (-0.01%)
		5	8.12	8.14 (+0.22%)	*7.95 (-2.08%)
		10	16.11	16.87 (+4.69%)	*15.90 (-1.31%)
全軟組織等価材	*1.064	10	10.76	10.14 (-5.78%)	*10.31 (-4.21%)
		20	21.50	20.53 (-4.51%)	*20.61 (-4.12%)
アルミニウム	2.699	6	12.81	—	12.81 (+0.01%)
		9	19.29	—	19.21 (-0.39%)
		18	38.62	—	38.41 (-0.56%)

^{*)} カタログ値（京都科学(株)）を使用

重荷電粒子に対する物質の電離収率並びに蛍光効率の測定 Yields of Ionization and Scintillation in Gases for Heavy Ions (13P111)

佐々木慎一^a、佐波俊哉^a、俵裕子^a、安田仲宏^b、福村明史^b
S.Sasaki^a, T.Sanami^a, H.Tawara^a, N.Yasuda^b and A.Fukumura^b

Abstract

In order to precisely determine W , an average energy to produce an ion pair, for heavy particles, an apparatus was designed and constructed. The performance was examined by measuring the number of electrons produced in pure Ar and Ar+CH₄(10%) by He, C and Ne ions from HIMAC.

1. 研究の目的

放射線の入射に伴って生じる物質の電離並びに蛍光現象は、放射線が物質に及ぼす影響のうち最も基本的な過程である。物質に吸収されたエネルギーと電離電子数(或いは光子数)が比例するという事実は線量測定並びにエネルギー spektroskopie の原理でもある。電離効率を表す W 値(1イオン対を発生するために必要な粒子平均エネルギー)は電子や α 線に対してほとんど一定であるが、重荷電粒子に対しては強い粒子(Z)並びにエネルギー依存性を示すと考えられている。しかしながら、重粒子に対する W 値の測定例は少なく、重粒子を利用した診断医療においてその線量評価や粒子エネルギーの測定に大きな不確定要素となっている。一方、絶対蛍光効率についてはほとんど測定例がない。蛍光効率が明らかになれば、組織等価物質に近いプラスチックシンチレータによる線量計測や、高速シンチレータを利用したビームモニタリング、粒子弁別の定量化等が可能となろう。本研究では、重粒子に対する W 値や W_s 値(1蛍光光子を発生するために必要な放射線の平均エネルギー)の精密測定を希ガス、組織等価

ガス、固体シンチレータ等を用いて行い、特に W 値を中心に基礎データを取得し、その粒子依存性やエネルギー依存性の機構の解明を目的とする。今年度は手法の確立をめざして、グリッド型電離箱の動作特性、希ガス純化装置の動作確認、ビーム計測法の検討を中心に行った。

2. 実験

(1) 実験装置

図1に装置の概要を示す。装置は、大きく分けて、エネルギーデグレータ部と電離箱部の2つから成る。デグレータ部は 2.2 μ m 厚のハーバー箔により封じられ、10³ Torr 程度の真空中に保持される。内部には、ビームエネルギーを減衰させるためのアルミ箔(20或いは10 μ m 厚)と 1mm ϕ のコリメータが2個、互いに 200mm 離して置かれる。電離箱部とデグレータ部は 2.2 μ m 厚のハーバー箔で仕切られ、電離箱部には最大 2 気圧までの試料気体が封入される。電離箱部は、当初試験用として 2 極平行平板(長さ 300mm、幅 45mm の平板電極がビーム軸方向に対して平行に置かれる)電離箱として設計され、後にグリッド電極(0.1mm ϕ 金メッキタングステン線を 1mm 間隔で張ったもの)を追加してグリッド型電離箱とした。電離箱の後部には、Si 検出器やプラスチックシンチレータ(プラシン)を設定するビーム計測部が置かれ、電離箱内を真空にした状態でデグレータ部からの到達粒子の数やエネルギーの計測が行える。

今年度は、中エネ実験室を利用し He、C 及び Ne (エネ

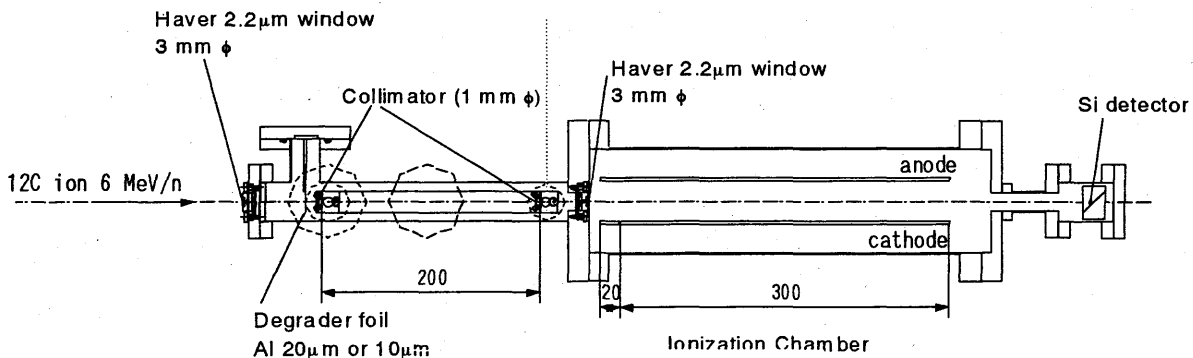


図1 装置の概要(平行平板電離箱)

ルギーは全て 6MeV/n) ビームを用いた。ビームポートから射出されたこれらのイオンビームは、1.65cm の空気層を通過後、ハーバー箱を透過してデグレータ部に入射され、ここでアルミ箔を通過させて任意のエネルギーに減弱後、2個のコリメータを通過させ電離箱内へ入射させる。コリメータを設定する理由は主として2つあり、一つは電離箱への入射イオン数を可能な限り単一に近いものとするためであり、他方は電離箱内で電離の起こる位置を固定(ビーム入射位置を固定)し可能な限りその広がりをお小さくするためである。電離箱からの信号は、出力が電荷数で予め校正された電荷有感型前置増幅器で増幅される。試料気体としては、純 Ar 及び Ar+CH₄(10%)を使用した。2つの気体の W 値はほとんど同じ(5MeV α線に対して 26.4eV)であるが、電子の移動速度が大きく異なるため、両者の結果を比較することで、不純物の影響や回路系の動作を検証することが可能である。

(2) 実験方法

実験の手順は、以下のようなものである。

- ①装置組立、レーザーによるアラインメント、真空引き。
- ②ビーム調整後、プラシムでビームアラインメントと電離箱通過後の強度確認。
- ③電離箱へガス導入。
- ④測定。
- ⑤電離箱を真空引き、Si 検出器でビームエネルギー測定。

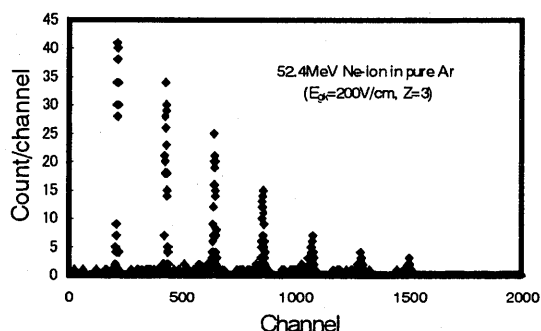


図2 Ne ビームに対する波高分布(純Ar)

3. 結果

図2にグリッド型電離箱を用い、純アルゴン中で得られた信号の波高分布を示す。図では7つの分布を認めることができるが、第1ピークは単一のNeイオンに対応し、第2ピーク以降はそれぞれ2個、3個のイオンが入射した場合に対応する。エネルギー分解能は半値幅にして1-1.5%程度であるが、平行平板型電離箱における分解能(約8%)と比較して大きな改善があった。図3に飽和特性(電荷収集電圧に対する波高値の変化)の例を示す。この図から電荷収集が完全であることが示される。また、各ピークの波高値と入射イオン数には極めて良い直線性があることが確かめられており、入射粒子数の弁別特性、及びビームエネルギーに対する線形性ともに極めて良好であった。C及びNeイオンに対して決定したW値の例を表1に示す。

各実験の最後にSi検出器の入射粒子エネルギーに対す

る応答を測定した。Cイオン以上では非線形性(波高欠損)が観測され、Cイオンの場合にはAu 1.9μm厚のエネルギー損失に相当し、Si入射窓のAuでの減衰によるものを含んでいる。Si検出器については、この入射窓厚等の補正の検討並びに他の標準放射線源を用いた校正を現在行っている。

4. まとめ

グリッド電極を加えることにより分解能や収集電荷量の決定精度は飛躍的に改善された。電荷測定に関してはほぼ満足できる結果を得た。エネルギーの決定精度は、Si検出器に非直線性及びデグレータによる粒子エネルギーの分散等に曖昧さがあり、5%程度ではないかと考えている。今後この精度を向上させていくことが課題である。

これまで、重イオンに対しては微分W値の測定例が若干あるものの、本実験のように全エネルギーを吸収させた場合のW値の例はあまり無く、興味深いものといえる。より広いエネルギー範囲、イオン種での測定が必要である。また、今回の測定手法は、当然の事ながら、気体の種類を代えても問題なく可能であり、若干の装置の変更で微分W値の測定にも適用される。

Si検出器は、波高欠損がある点を除くと、入射粒子のエネルギーに対して線形性の良い応答が期待できる。現在行っている標準放射線源による校正に加えて、加速器からの重イオンビームでも校正できれば、エネルギー減衰用箔や真空窓を通った後の入射粒子エネルギーを測定するのに使用する事が可能となる。

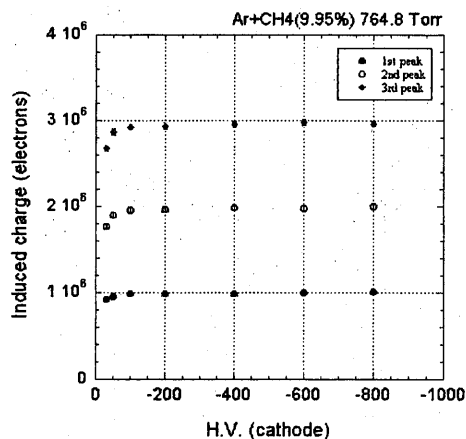


図3 波高値の飽和特性

表1 C及びNeイオンに対して求めたW値の例

Particles	Energy (MeV)	Gas	W (eV)
C	50.5	Ar	30.9
C	49.4	Ar+CH ₄	29.8
Ne	40.8	Ar	31.6
Ne	57.2	Ar	30.2
Ne	57.2	Ar+CH ₄	28.8

a 高エネルギー加速器研究機構、b 放射線医学総合研究所

マルチトレーサー連続製造のためのオンライン分離システムの開発

Development of a New Target System for Online Preparation of Multitracer

(13P112)

篠原 厚^a、横山明彦^b、大木俊博^a、村江卓哉^b、笠松良崇^a、菊永英寿^c、
木下哲一^c、重川充^a、斎藤 直^d、柴田貞夫^c
A. Shinohara^a, A. Yokoyama^b, T. Ohki^a, T. Murae^b, Y. Kasamatsu^a, H. Kikunaga^c,
N. Kinoshita^c, M. Shigekawa^a, T. Saito^d, S. Shibata^c

Abstract

A multitracer technique enables us the simultaneous tracing of a number of elements in various biological and chemical systems. Heavy ion reaction in the intermediate energy region is useful for producing a multitracer, because it yields a wide spectrum of radioactive isotopes. Some radiochemical experiments for the target fragmentation reactions were performed in HIMAC to develop a new target system for more rapidly and widely producing the multitracer. On the basis of our data for the yield and recoil property, we are designing a special irradiation apparatus, where the products are extracted into solution which is circulated from an irradiation chamber to a solution reservoir. A simulation experiment for the use of a catcher material of solution was also performed with a glass tube containing target material Ti, Pt or Au, and agar as catcher material using 400MeV/u-¹²C beam.

1. 研究目的とバックグラウンド

本研究は、これまで「重イオン核反応生成物の超微量元素分析」としてHIMACで行ってきた研究成果に基づいて考えられた。これまでの研究は、生体構成物質、微量必須元素あるいはシールドなどの放射化に起因する線質と線量の評価と、治療時の放射線効果のより精密な評価を可能にする目的で、重イオン核反応で生成する核破砕生成物、分裂核の生成量（反応断面積、質量分布）を放射線測定、高感度質量分析、放射化学分析を併用して求めてきた。本研究グループでは、さらにこの研究成果を発展させてマルチトレーサー製造への応用を進めている。

本研究は、マルチトレーサー研究の可能性を広げるため、より短寿命な広範囲の核種をオンラインで取り出せる具体的ターゲットシステムの開発と、実際の反応系における生成物収率等の基礎データを収集することを目的とする。今年度は、液体キャッチャー(寒天)のテスト実験を行い、その結果に基づき

設計・試作された液体キャッチャー物質(水)循環型ターゲットシステムの各種テストを行った。

2. 昨年度までの研究結果

本研究グループでは、これまでにHIMAC加速器による¹²C(180 - 400MeV/u)と⁴⁰Ar(290 - 650MeV/u)ビームを使って、CuからAuの数種類のターゲットとの核反応を放射化学的手法で研究し、生成物の収率や反跳飛程のデータを得ている。得られたデータは上記の目的の基礎データとして供されると同時に、特にターゲットフラグメンテーションの核反応機構についても検討した[1,2]。さらに現状の理研リングサイクロロンよりエネルギーを上げることで、生成物の種類の多さやターゲットシステム多様化の可能性などの点で、新しいマルチトレーサー製造法が期待できることを明らかにしてきた。

3. 今年度の研究内容

今年度の研究では、まず、反跳生成物の液体による捕集の問題点を調べる予備的実験として、ワイヤー又は粉末状のターゲットを液体キャッチャー(寒天)に封入してテスト実験を行った。ターゲットは、Ti粉末、Pt粉末、Ptワイヤーを選択し、¹²C 400MeV/uのビームを照射した。次に、この結果に基づき液体キャッチャー物質循環型ターゲットシステムの試作を行い、Ti箔、Tiワイヤー、Au箔をターゲットとして同様のビームで各種テストを行った。ターゲットシステムのレイアウトを図1に示す。

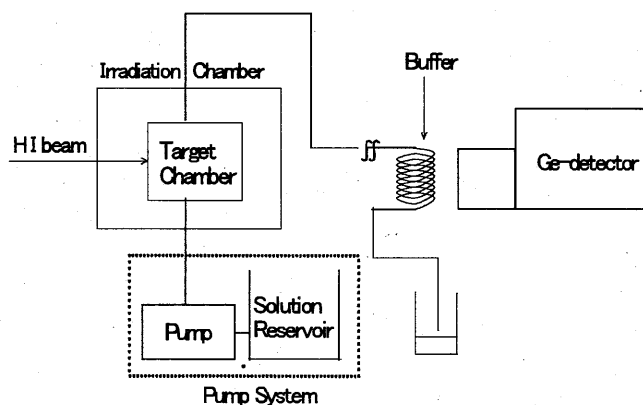


図1. 液体キャッチャー循環型ターゲットシステム

4. 今年度の研究成果と解析結果

寒天キャッチャーでのテスト実験から、各ターゲットにおける反跳収率のデータを得た。また、これまでに得た収率(生成断面積の経験式[3])や反跳飛程の基礎データから推定した値を同様にプロットした(図2.参照)。収率におけるオーダー、傾向は大体合致しているようである。ただ、ターゲット近辺にややばらつきが見られるが、これは反応機構の違いによる可能性がある。これらの比較から液体キャッチャー法に基本的問題は無いことが分かったが、水の放射線分解による気泡の発生や溶解している化学種による化学的挙動の違いなどが今後の課題として浮かび上がった。後者の実験では、主に方法論のハード的な問題点やオンライン測定による短寿命核種の測定を目的とした。しかし、キャッチャーである水の放射化が予想以上に強く、そのβバックのため短寿命生成物の測定が困難であった。測定例として、Auのバッチ測定の結果を図3に示す。経験式[3]から短寿命生成物の生成断面積を求め、過去データから得られた各質量数における反跳からキャッチャー水中の生成量を見積もり、実測されたバックグラウンド(bgd)と比較した。その結果によると bgdの方がはるかに高く、今回の条件では短寿命核種は検出困難であったことが明らかになった(表1.参照)。ここで¹⁸⁴Irや²⁰⁴Pb以外は中性子起源であると考えられる。しかしながら、ターゲットの実効面積の増加、キャッチャー水の減容、及び実験ホールの特に中性子の遮蔽で測定可能になることもわかった。また、システム全体の駆動上の問題点もいくつか明らかになり、初めての循環型ターゲットシステムのテストとしては所期の目的は達成された。

次年度以降は以下の点について実験を進める。

- ・改良型ターゲットシステム的设计・作成、各種ビームテスト
- ・ターゲット形状(箔、ワイヤー、粉末、スポンジ等)の検討
- ・オンライン測定系の整備(測定器の遮蔽、配置場所の検討、試料、測定が多段化)
- ・既存データに基づく捕集率推定値との定量的比較
- ・反跳核の溶液中での化学挙動の研究、捕集率へ影響と対策(マルチレーザー製造の観点から)
- ・オンラインマルチレーザー製造装置の概念設計

参考文献

- [1] Yokoyama, A., et al.:Radiochim. Acta 89, 703-706 (2001).
 [2] Yokoyama, A., et al.:HIMAC-042, 95-99 (2001).
 [3] Taniguchi, E., et al.:Radiochim. Acta 62, 163-172 (1993).

表1. 短寿命核種の生成量と bgd の比較

核種	A	半減期	σ (mb)	F	peak(cps)	bgd(cps)
Os	179	378s	5.58	1.93	0.9382	1.21
W	172	402s	6.471	2.63	3.453628	4.26
Er	155	318s	4.701	4.25	0.941376	5.42
Gd	144	270s	3.084	5.23	0.806381	7.58
La	128	294s	3.674	6.56	1.272756	1.63
Xe	119	348s	1.798	7.26	1.039546	4.35

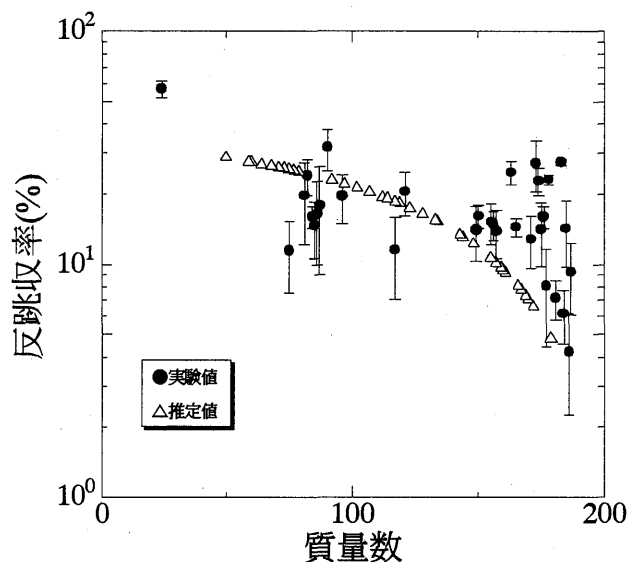
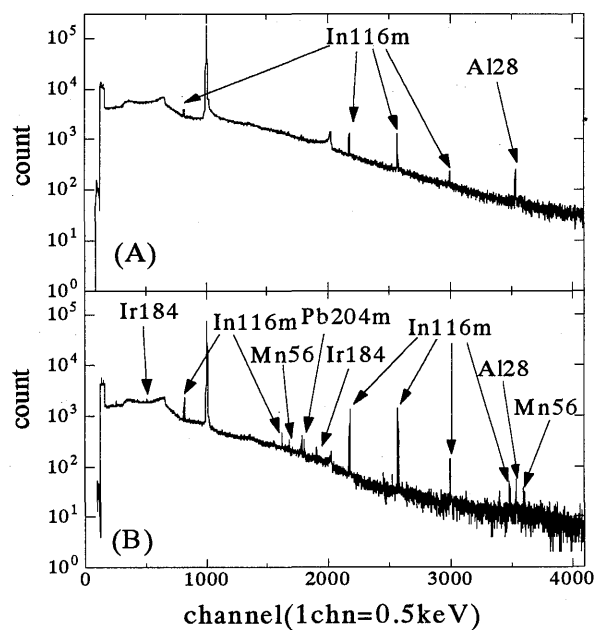


図2. P粉末における反跳収率の比較



照射時間 300s
 経過時間 (A)140s 後 (B)630s 後

図3. Au箔のバッチ測定スペクトル

^a阪大院理、^b金沢大理、^c金大院自、^d阪大 RI センター、^e放医研

Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams (13P-113)

Y.Uchihori¹, N.Yasuda¹, H.Kitamura¹, K.Fujitaka¹, T.Koi¹, M.Takada¹, K.Hayashi¹,
E.Benton², T.Doke³, K.Terasawa³, K.Hara³, T.Fuse³, H.Tawara⁴, M.Masukawa⁵,
A.Nagamatsu⁵, H.Kumagai⁵, T.Takashima⁶, C.Zeitlin⁷, J.Miller⁷, L.Heilbronn⁷,
R.Beaujean⁸, S.Burmeister⁸, E.Semones⁹, T.Shelfer⁹, N.Zapp⁹ and T.Dachev¹⁰

Abstract

An intercomparison program for radiation monitors in the space environment was started using heavy ion beams. We call it ICCHIBAN (InterComparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS) project. The principle objective of this program is the ground-based intercomparison of various radiation monitors which will be used to measure the radiation exposure to space crews aboard the International Space Station (ISS) and the NASA Space Shuttles. These instruments are developed and calibrated in each nation participating in the ISS. Although the results of measurements in space environment have shown discrepancies between the different instruments [1], they have never been compared with each other in a calibrated, ground-based field. The comparison with heavy ion beams will provide us with a basis for understanding the discrepancies between measurement results in space environment.

1. Objective

One of objectives of this project is to establish and characterize a heavy ion "reference standard" against which space radiation

instruments can be calibrated. The second is to determine the response of space radiation dosimeters to heavy ions of charge and energy similar to that found in the galactic cosmic radiation (GCR) spectrum. The third is to aid in reconciling differences in measurements made by various radiation instruments during space flight.

2. Experiment

In this intercomparison program investigators brought their detectors used in space environment to the NIRS HIMAC. The various monitors are based on different physical principles for radiation measurement. The different instruments are listed in Table 1. These monitors were exposed to heavy ion beam under identical conditions.

The exposures were performed on Feb. 11 to Feb.14, 2002 with C 400 MeV/u and Fe 400 MeV/u beams. Every monitor was exposed to both ions and to the same exposure conditions, including incident angle, irradiated position, etc.

Before exposure of the spaceflight instruments, we measured beam characteristics at beginning of every experiment day. The characterization measurements were done with

Table 1. List of monitors which were participated.

Monitor Name	Institution	Nation	Detection Principle	Type	Ref.
RRMD-III	Waseda Univ.	Japan	Silicon Telescope	Active	[2]
DOSTEL-1	Kiel Univ.	German	Silicon Telescope	Active	[3]
DOSTEL-2	Kiel Univ.	German	Silicon Telescope	Active	
DOSTEL-D	Kiel Univ.	German	Silicon Telescope	Active	
Shuttle-TEPC	NASA-JSC	USA	Proportional Counter	Active	
ISS-TEPC	NASA-JSC	USA	Proportional Counter	Active	[4]
IV-CPDS	NASA-JSC	USA	Silicon Telescope + Č	Active	
Liulin-4J	NIRS	Japan	Silicon	Active	[5]
Liulin E087	STIL-BAS	Bulgaria	Silicon	Active	
Dosimeter Package	Eril Research	USA	TLD+CR-39	Passive	[6]
Dosimeter Package	NASDA	Japan	TLD+CR-39	Passive	[7]

LBNL ground-base line detectors and NIRS detectors. The LBNL detectors consist of several position sensitive silicon detectors, thick silicon detectors, ToF scintillation counters and a NaI scintillation counter. They were used to determine beam positions, deposit energies, velocities and total energies of ions. NIRS detectors consist of two plastic scintillation counters and a position sensitive silicon detector ($45 \times 45 \times 0.325 \text{ mm}^3$). In addition, an acrylic binary filter system was used to measure ranges of ion beams. The binary filter system was controlled from outside the exposure cave so that the thickness of material could easily be changed. In figure 1, the setup of detectors for this reference measurement is shown.

After the above reference measurement, the

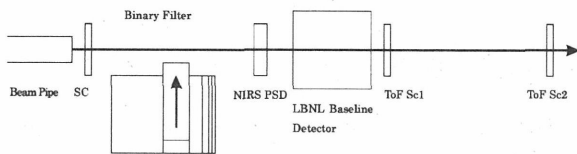


Figure 1. The setup for beam characterization measurements.

LBNL detectors were removed and a XZ movable and theta rotatable stage was put on the beam line. The stage can be controlled from outside the exposure cave and we can change the position and the incident angle of the instrument relative to the beam without entering the exposure room. The fluence of primary ions was measured with a thin ($200 \mu\text{m}$) scintillation counter (SC) and the signal from

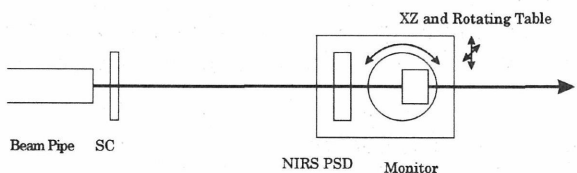


Figure 2. The setup of experiment for monitors. A plastic scintillation counter, NIRS position sensitive silicon detector and a monitor, which is mounted on XZ and rotating stage, are shown.

the SC was used as a trigger signal for the data acquisition system. A NIRS position sensitive silicon detector was used to measure the positions which ions passed. These signals were taken with NIM and CAMAC standard modules and a PC-UNIX computer. The setup is shown in Figure 2.

Beam intensity was tuned about 500 pps and beam spot was tuned about 20 mm diameter circle.

3. Result

Figure 3 shows distribution of beam position which was measured by the NIRS position sensitive silicon detector. The left is taken in C 400 MeV/u run and the right is taken in Fe 400 MeV/u run. As shown, Fe ions distributed as two dimensional Gaussian distribution while C ions spread to Y direction. We have analyzed these distributions for each exposure of every instrument.

Because the exposures were only recently carried out, we have not had sufficient time to analyze the data from the different instruments. Data analysis and the intercomparison of results from the different space flight instruments will be presented in the near future.

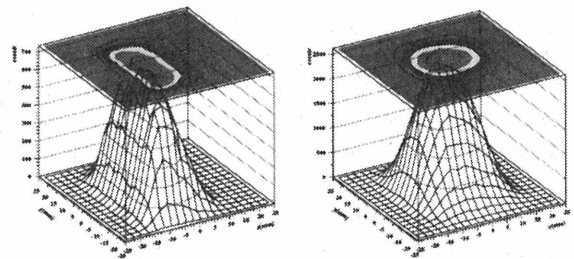


Figure 3. Beam position distribution. The left is taken in C 400 MeV/u run and the right is taken in Fe 400 MeV/u run.

Reference

- [1] T.Doke et al., Rad. Meas. (2001) 373-387.
- [2] T.Sakaguchi et al., Nucl. Inst. Meth. A437 (1999) 75-87.
- [3] R.Beaujean et al., Rad. Prot. Dosim. 85 (1999) 223-226.
- [4] G.D.Badhwar et al., Rad. Meas. 26 (1998) 147-158.
- [5] Y.Uchihori et al., Rad. Meas. 35 (2002) 127-134.
- [6] E.R. Benton et al., Nucl. Inst. Meth. B184 (2001) 255-294.
- [7] H.Tawara et al., Rad Meas. 35 (2002) 119-126.

¹ iSRL, NIRS, Japan, ² Eril Research Inc., USA, ³ Waseda Univ., Japan, ⁴ KEK, Japan, ⁵ NASDA, Japan, ⁶ Nagoya Univ., Japan, ⁷ LBNL, USA, ⁸ Kiel Univ., German, ⁹ NASA-JSC, USA, ¹⁰ STIL-BAS, Bulgaria

感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究

Research on the solid state track detector with controllable sensitivity
(13P115)

鶴田隆雄^a、小口靖弘^a、藤村健策^a、安田仲宏^b、山本幹男^b

T. Tsuruta^a, Y. Koguchi^a, K. Fujimura^a, N. Yasuda^b and M. Yamamoto^b

Abstract

Diallyl phthalate (DAP, $C_{14}H_{14}O_4$), allyl diglycol carbonate (CR-39, $C_{12}H_{18}O_7$) and mixtures of DAP and CR-39 were cast into resin plates under same polymerizing conditions. The plates were irradiated with several kinds of ions at the middle energy port of NIRS-HIMAC. After irradiation, the plates were etched with an aqueous solution of KOH. After etching, enlarged ion tracks (etch-pits) on the plates were observed using an optical microscope. The etch-pit diameter increases linearly with the etching time. At any given etching time, as the concentration of DAP increases the etch-pits become smaller for any given kind of ion. At any give etching time, Si-pits are larger than C-pits on any given kind of plate. It has been shown that there is a possibility of discriminating positively between the kinds of ion using DAP, CR-39 and their copolymer plates.

1. 研究の目的と背景

固体飛跡検出器(SSTD)は、中性子や重イオンの線量測定、重イオンのLET測定等に有用である。これまで、硝酸セルロース、CR-39等の樹脂が固体飛跡検出器として使われて来ている。しかしながら、重イオンに対するこれらの感度は、ほぼ固定されている。もし、樹脂の感度を自由に調節できることになれば、この検出器の応用はさらに広がるものと考えられる。

本研究の目的は、共重合体樹脂の各種重イオ

ンに対する詳細な応答を実験的に決定し、これらの樹脂検出器を重イオンしきい検出器として用いる際の基礎的なデータを得ることを目的とする。

2. 本研究に着手する以前の研究状況

最近の我々の研究で、DAPモノマーとCR-39モノマーを任意の混合比率で共重合できることが見出された¹⁾。核分裂片、高速中性子及び α 粒子を照射したそれらの共重合体樹脂をアルカリ溶液を用いてエッチングし、光学顕微鏡を用いて飛跡生成の有無を観察した。核分裂片は照射したすべての樹脂で検出された。しかしながら、高速中性子はDAP濃度が90%以上の樹脂で、 α 粒子は75%以上の樹脂では検出されなかった²⁾。

3. 今年度の研究方法

Table 1に示すような混合比率の異なる7種類のDAPとCR-39の共重合体樹脂が同一の重合条件下で形成された。これらの共重合体樹脂の形成は山本光学(株)に依頼した。その主成分はオルト型DAPとCR-39であるが、いずれの樹脂も重合開始材として3%のIPP(Diisopropyl peroxy dicarbonate, $C_8H_{14}O_6$)を含む。これらの樹脂は、 $540 \times 540 \times 1.6$ (又は1.0)mmの形状で形成されるが、プラスチックカッターを用いて容易に切断することができる。

a. 近大原子力研究所

b. 放射線医学総合研究所

HIMACでの照射は50×50 mmの樹脂を用いた。総照射試料は約200枚である。

Table 1. The composition of the seven kinds of plates (weight %)

plate	a	b	c	d	e	f	g
DAP	0	10	25	50	75	90	100
CR-39	100	90	75	50	25	10	0

照射はHIMAC中エネルギー照射室で行われた。照射エネルギーは、6 MeV/u以下で、空気を減速材として、任意のエネルギーに調節した。今年度は、水素、ヘリウム、炭素、酸素、シリコン、アルゴン、鉄及びキセノンイオンを照射した。樹脂はビームに垂直に置かれた。照射後、各々の樹脂は90℃の30% KOH水溶液を用いてエッチングした。エッチング時間は、4分から8時間である。飛跡生成の有無は光学顕微鏡を用いて観察し、飛跡の生成した樹脂に対しては、その飛跡から成長したエッチピットの直径を測定した。

4. 今年度の研究結果

すべての樹脂について炭素より重い重イオンのエッチピットの直径は、エッチング時間に比例して直線的に増加することが分かった。また、あるエッチング時間を与えると、特定のイオンに対してDAP濃度が増加するとエッチピット直径が小さくなることが認められた。それゆえに、DAP濃度が増加すると長いエッチング時間が必要になる。

Photo 1から、炭素イオンにより生成したエッチピットがシリコンイオンのそれに比べて小さいことが分かる。このことは、シリコンより重いイオン種により生成したエッチピットについても同様である。シリコンより重い異なるイオンにより生成されたエッチピットの直径の大きさは、イオン種の違いによる明確な差は認められなかった。

これらの研究結果から、ある範囲内の重イオンに対して検出感度を調節できる共重合体樹脂を得る見通しが得られた。

しかしながら、これら共重合体樹脂の飛跡生成の詳細なしきい値は分かっていない。

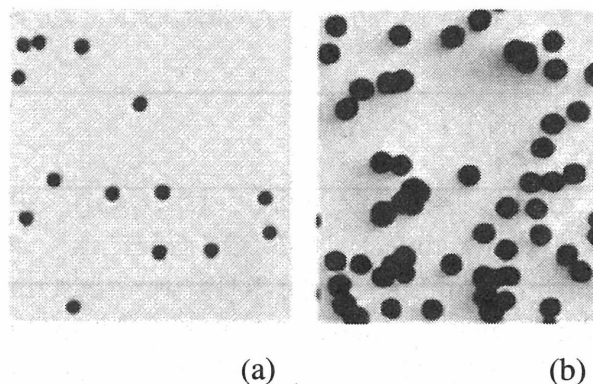


Photo 1. Etch-pits on plate e (75%DAP) irradiated with (a)Carbon or (b)Silicon ions and etched with aqueous solution of 30% KOH at 90℃ for 30 min.

固体飛跡検出器は β 、 γ 及びX線のような低LET放射線に感度を有さない。それゆえに、固体飛跡検出器は低LET放射線から重荷電粒子及び中性子を弁別するのに優れている。

粒子とエネルギーが簡単に弁別できるようになれば、固体飛跡検出器は宇宙線線量測定やその他の分野でより幅広く使われるようになるであろう。

参考文献

- 1) T. Tsuruta: Characteristics of diallyl phthalate resin as a fission track detector, *Radiation Measurements*, **31**, 99-102(1999).
- 2) T. Tsuruta: Diallyl phthalate resin and its copolymers containing allyl diglycol carbonate as nuclear track detector, *Radiation Measurements*, **32**, 289-297(2000).

Verification and Calibration of BP-1 Detectors for the Extremely-heavy Cosmic-ray Composition Observer (ECCO) (13P116)

B. A. Weaver,* A. J. Westphal,* N. Yasuda,† Y. Koguchi,‡
H. Tawara,§ T. Doke,¶ and K. Ogura||

Abstract

We report on preliminary results from the exposure of BP-1 glass track-etch detectors to ^{132}Xe in June 2001. We also discuss plans for further work on our data, and the possibility of future use of the HIMAC.

1 Introduction

For some time now our group has been using the track-etch detector, BP-1, a barium-phosphate glass developed at Berkeley [1]. Based on the success of the Trek detector [2, 3] this material as an ultraheavy cosmic-ray detector we have proposed the Extremely-heavy Cosmic-ray Composition Observer (ECCO) [4, 5] as part of the Heavy Nuclei Explorer (HNX), a NASA Small-class Explorer.

Our project in June 2001 was to help establish the suitability of the HIMAC beam as a calibration beam for the ECCO detector. In addition, we hope to apply our results to improvements in range-energy codes and to development of models of track formation. Due to our time constraints with the proposal for the HNX satellite, we have only just begun to etch and examine the exposures.

Below we will present a few results in terms of the track-etch signal $\ln s$, where s is the ratio of track etch rate to general etch rate. The detectors discussed below were etched in 49% hydrofluoric acid (HF) at room temperature.

2 Charge Resolution

BP-1 exhibits excellent charge resolution for relativistic ions. We have also found that it performs well at more moderate energies. Figure 1 shows the track-etch signal measured on the top surface and bottom surface of a single BP-1 detector. Alongside and below the peak due to the main beam can clearly be seen groups of charges which underwent orbital electron capture and loss. An increase in signal from the top surface to the bottom surface is simply due to signal increasing with energy loss.

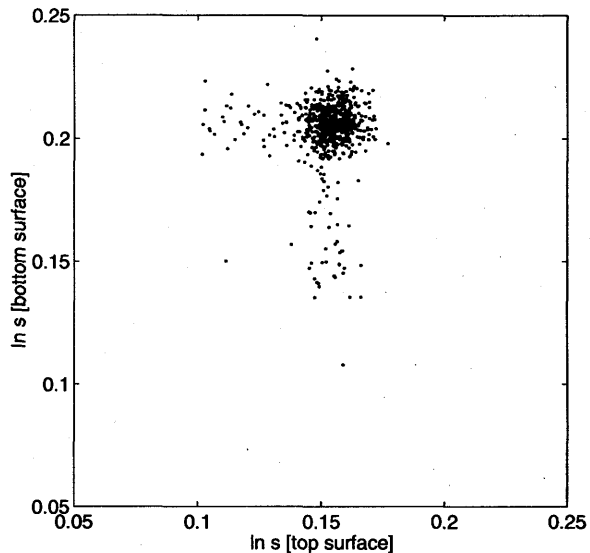


Figure 1: Track-etch signal of 400 A MeV Xe on the top and bottom surface of a BP-1 detector.

3 Track-etch Signal

The HIMAC Xe beam provides a very useful energy. This can be seen in Figure 2, where track-etch signal is plotted versus particle energy. The Xe beam falls intermediate between Fe, which we measure from cosmic rays, and Au beams provided by the AGS at Brookhaven National Laboratory.

We have found that simple track-formation models [6] are very unsuccessful in predicting the response (that is, the value of $\ln s$) of BP-1 to relativistic heavy ions. In particular, the signal due to Xe is much lower than what one would expect based on models which relate response to Z/β . A paper on this topic is currently in preparation.

4 Energy loss

In the future, we hope to apply the results of this exposure to our further development of codes for the calculation of energy loss, dE/dx , and range of charged particles in matter. Some of our work on relativistic U ions has appeared [7] and we hope to extend our work to lower energies.

*Space Sciences Laboratory, Berkeley

†NIRS

‡Kinki University Atomic Energy Research Institute

§High Energy Accelerator Research Organization

¶National Space Agency of Japan

||Nihon University

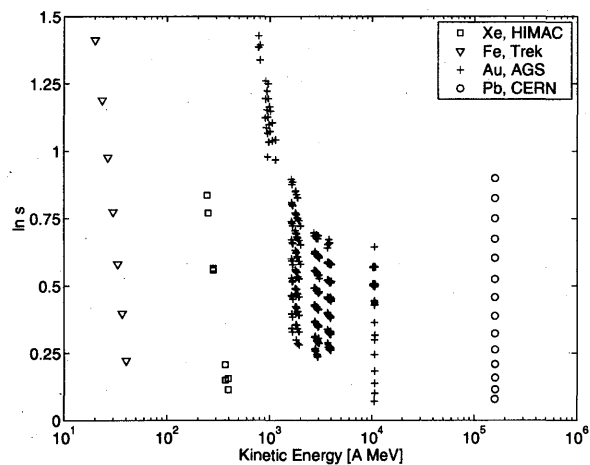


Figure 2: Track-etch signal $\ln s$ versus energy for various beams.

5 Conclusion

More results from this exposure will be forthcoming. Should HNX be funded by NASA, we expect we will be making further use of the HIMAC. We would like to thank the operators of the HIMAC.

References

- [1] S. C. Wang *et al.*, Nucl. Inst. Meth. B **35**, 43 (1988).
- [2] A. J. Westphal, P. B. Price, B. A. Weaver, and V. G. Afanasyev, Nature **396**, 50 (1998).
- [3] B. A. Weaver *et al.*, Nucl. Inst. Meth. B **145**, 409 (1998).
- [4] A. J. Westphal, B. A. Weaver, and G. Tarlé, Adv. Space Res. **27**, 797 (2001).
- [5] A. J. Westphal *et al.*, in *Proceedings of the 27th ICRC*, edited by M. Simon, E. Lorenz, and M. Pohl (Copernicus Gesellschaft, Hamburg, 2001), p. 2235.
- [6] R. L. Fleischer, P. B. Price, and R. M. Walker, *Nuclear Tracks in Solids* (University of California Press, Berkeley, 1975).
- [7] B. A. Weaver and A. J. Westphal, Nucl. Inst. Meth. B **187**, 285 (2002).

Response Function of Scintillating Fiber Camera for Highly Ionized Tracks
 シンチレーション・ファイバー・カメラの重粒子線軌跡に対する応答関数の導出
 (13P117)

小井辰巳^a, 北村尚^a, 寺沢和洋^b, 布施哲人^c

T. Koi^a, H. Kitamura^a, K. Terasawa^b and T. Fuse^c

Abstract

Scintillating Fiber Camera which consists from a stack of scintillation fibers and Image Intensifier is an active 3D track detector and it measured tracks of charged particles passing a core block of the stack where the scintillating fibers are arranged in stacked planes with the fibers in each plane orthogonal to those in the planes above and below and ionization levels in each part of the tracks is able to determined. We exposed the Scintillation Fiber Camera to alpha particles and measured response function for highly ionized tracks. The angular resolution of punch threw particles is 0.011 rad., this is the designed value. Uniformity of the response for same ionization level is about $\pm 11.2\%$ in the whole of the core block of the stack and this value comes from the pixel size of CCD which received amplified images from the Image Intensifier, i.e. the uniformity of the system before CCD must be much better than the value. Together with previous proton beam results, the linearity between luminosity and energy loss is very good from about 5 to 30 [MeV/(g/cm²)] and beyond this range yield luminosity become saturated.

我々は、宇宙空間における中性子線量測定装置として、シンチレーション・ファイバー・スタックとイメージンテンシファイアを組み合わせたシンチレーション・ファイバー・カメラ (Scintillating Fiber Camera; SFC) を開発している。SFC を構成するシンチレーティング・フ

ァイバー・スタックは、500 μm 四方の断面を持つシンチレーティング・ファイバーを 100 本並べて作ったシートを 100 枚重ねて作られる。ファイバー・スタックには粒子検出部分として、ファイバーの向きが上下の層と直交するようなコア・ブロックが作られている。荷電粒子がこの部分を通過すると、シンチレーション光が生成され、スタックの一端を束ねた部分に接続してあるイメージンテンシファイアがこれを増幅して、最終的に CCD でこれを読み取る。つまり SFC は、コア・ブロック中の荷電粒子の軌跡を 3D で読み取り、またこの軌跡の個々の点における電離密度を測定することができる。SFC の概略を図 1 に示す。

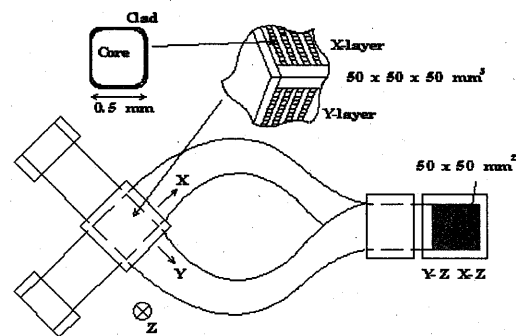


図 1、シンチレーション・ファイバー・スタックの概略図 図中右側のスタック端がイメージンテンシファイアに接続し SFC を形成する。

今回、SFC に 230MeV/u の α 粒子を照射し重粒子線軌跡に対する様々な応答を測定した。まず、ファイバー・スタックのコア・ブロックの前後から α 粒子を入射させて、エネルギー損失率とシン

チレーション光の密度の関係がコア・ブロック中で一様であるか、否かを確かめた。また、この突き抜けの軌跡に対する角度分解能を測定した。次に、減速材を用いてコア・ブロックの中で α 粒子が止まるように調整し、高い電離密度におけるシンチレーション光の密度とエネルギー損失率の関係を求めた。図2に今年度のHIMAC実験で得られた、軌跡の例を示す。

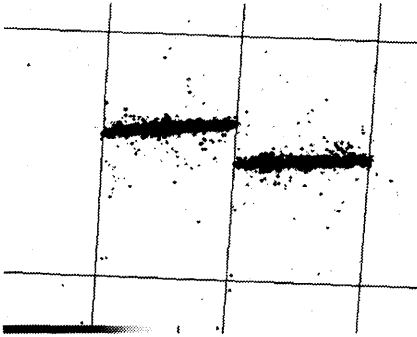


図2、SFCで得られた230MeV/uの α 粒子の軌跡。 α 粒子は、コア・ブロックを突き抜けている。

突き抜けた α 粒子に対する角度分解能の測定値は、0.011radであった。この値は、ほぼ設計値と等しい。図3に、エネルギー損失率とシンチレーション光の密度の関係について得られた結果を示す。コア・ブロック全体でなだらかな非一様性あり、さらにレイヤーごとにも小さなゆらぎがあるのが解った。前者の原因がファイバー・スタックにあるのか、イメージインテンシファイアにあるのかは不明であるが、これについては単純な関数で補正可能であることが解った。後者のゆらぎについては、この原因は、CCDのピクセルサイズであると予想されている。図4に、SFCでエネルギー損失率とシンチレーション光の密度の関係を、以前に行った陽子の照射実験のデータと一緒に示す。ファイバー中でのエネルギー損失率が5~30 [MeV/(g/cm²)]の範囲では、シンチレーション光密度との間に非常によい線形性が保たれていることが解る。この範囲を超えると、発光量が飽和し始めることが解った。

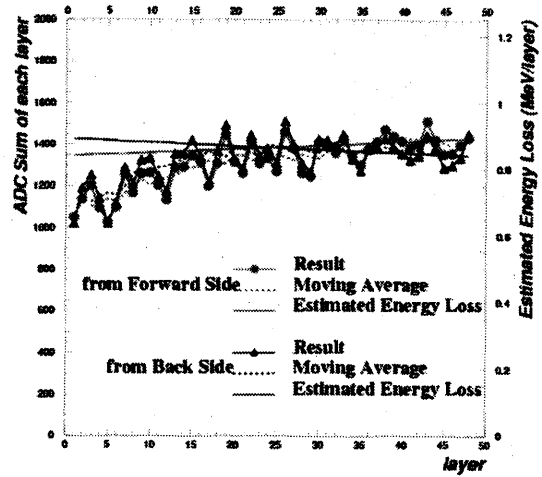


図3、SECの感度の位置による一様性の測定 入射粒子は、230MeV/uの α 粒子 $dE/dx \sim 18 \text{ MeV/(g/cm}^2\text{)}$

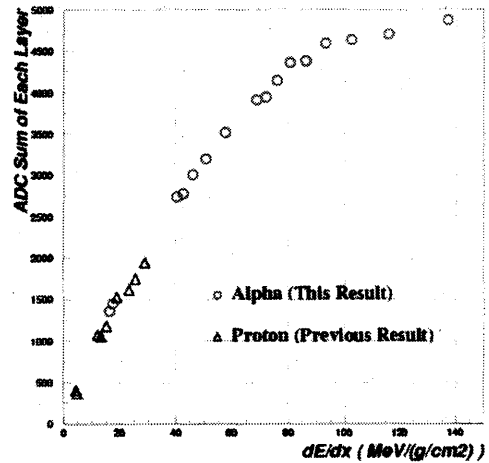


図4、エネルギー損失率とシンチレーション光密度の関係

^a放射線医学総合研究所宇宙放射線防護

^b早稲田大学理工学総合研究所

^c早稲田大学理工学部

確率冷却用ピックアップ電極の開発
Development of Pickup for Stochastic Cooling
(13P118)

稲辺尚人^a、若杉昌徳^a、世良田真来^a、米田晃^a、片山武司^a、金沢光隆^b
N. Inabe^a, M. Wakasugi^a, M. Serata^a, A. Yoneda^a, T. Katayama^a, M. Kanazawa^a

Abstract

We measured sensitivity of a pickup for stochastic cooling with frequency region from 0.1 GHz to 2 GHz using coasting beams (135, 290, 350, 430 MeV/u of C and 800 MeV/u of Si) in synchrotron at HIMAC. The obtained sensitivity is different from an usual model. We found that this difference was originated from finite width of the pickup. The measured sensitivity was reproduced well by a model that this effect was taken into account.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理研では現在、RIBF 計画が進行中であるが、計画の1つとして、RI と電子の衝突実験が予定されている。この実験には、高品質で高強度の RI ビームが必要となる。このため、RI ビームの蓄積、冷却を行わなくてはならない。RI には、有限の寿命があるので、この蓄積、冷却を短時間で行うことが重要となる。この短時間でのビーム冷却を行うために、確率冷却法を用いる。確率冷却法で、より短時間で冷却するには、ピックアップ電極の感度が広い帯域で大きいことが、1つの重要なポイントとなる。本課題では、その感度を HIMAC のビームで測定することにより、ピックアップ感度の周波数特性等の知見を得ることを目的とする。さらに得られた結果をもとに、より

感度の高いピックアップ電極の開発を行う。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までは別のマシンタイム（野田耕司のマシン開発用）で測定の基礎的な事柄を、ビームからのシグナルを見ることにより決めてきた。主なものとしては、コースティングビームの作り方、プリアンプ等のゲインなどである。

コースティングビームは、加速後 RF を off することによって作るのであるが、強度が強すぎる場合、コースティングビームになるのに、非常に時間がかかることが分かった。数十 msec でコースティングビームを作るには、ビームの強度が 3×10^8 ppp 以下でなければいけないことが分かった。

以上のような強度のもと実際にビームからのシグナルの大きさを測定し、アンプの仕様を決めた。測定では、上下に設置された電極の、差信号がつくるショットキーシグナルのサイドバンドのシグナルが最も強度が弱いものになるが、それが、測定出来るように、仕様を決めた。また、それに応じて、ピックアップから測定器までのケーブルを太くし、減衰を小さくした。

3. 今年度の研究内容

今年度は、炭素の 135, 290, 350, 430 MeV/u と Si の 800 MeV/u のビームを用い、上下電極の和信号、差信号の周波数特性を 0.1 ~ 2.0 GHz の範囲で測定した。

ビームのエネルギーを変えたのは、いろいろな電磁場を作り、それぞれでのピックアップの応答を見るためである。差信号を見る際には、ビームエミッタンスが大きいほどシグナルが大きくなるため、RF knock out を用い、測定に適度なビームサイズにした。また、感度の位置依存性を見るため、COD を変えての測定も行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

和信号の周波数依存性の測定結果を図1に示す。図は、いずれも、粒子数を 10^9 ppp、スペクトラムアナライザの resolution Band Width を 1 MHz に規格化したものであり、ピックアップからスペクトラムアナライザまでの様々なロスの補正も行っている。

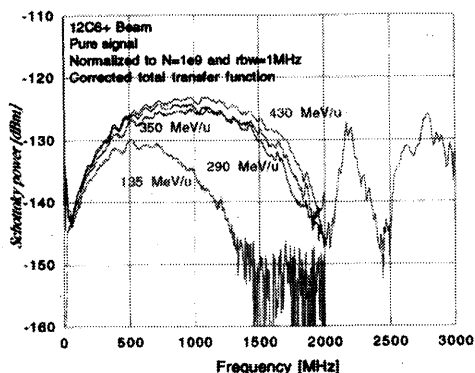


図1 和信号の周波数依存性 (C ビーム)

これを従来のモデルでの計算と比較した。図2にそれを示す。図より明らかに、測定の方が低周波数側にシフトしているのが分かる。ピックアップからの信号は、両端でピックアップした信号の合成として観測される。従来のモデルでは、ピックアップをビームの進行方向で線として考えているため、最短の伝播経路しか考慮されていない。実際には、ピックアップには有限の幅があり、そこで反射して端点にいたるようなもの

もある。このため、伝播経路はこれよりも長くなり、その結果、周波数依存性は、このモデルより高周波側になる。

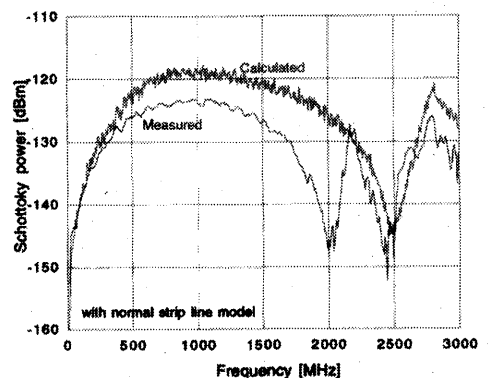


図2 従来のモデル計算と測定値の比較 (C 430 MeV/u)

このような幅の効果を入れたモデルで再計算した。その結果を図3に示す。

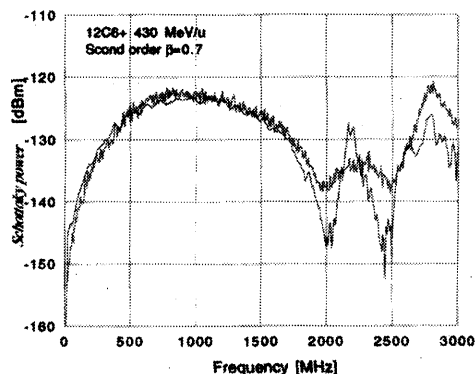


図3 幅の効果を入れたモデル計算と測定値の比較 (C 430 MeV/u)

図より、良く再現出来ていることがわかる。これは、他のエネルギーでも同様である。

差信号では、位置による信号の大きさが測られた。その結果、位置に比例したシグナルが得られることが確認出来た。

^a 理研、^b 放医研重粒子

Double-differential Cross Sections for the Production of Secondary Neutrons in Reactions between Heavy Ions and Lithium, Polyethylene, Aluminum and Simulated Martian Regolith

(13P120)

R. Ronningen¹, L. Heilbronn², C. Zeitlin², Y. Iwata³, T. Murakami³, T. Nakamura⁴, H. Iwase⁴, H. Sato⁴, E. Mihara⁴, K. Ieki⁵, Y. Tozawa⁵, and T. Kurosawa⁶

Abstract

Double-differential cross sections for the production of secondary neutrons from He, Ne, and Xe beams having specific energies of $E/A = 290 - 600$ MeV incident upon lithium, polyethylene, aluminum and simulated Martian regolith targets are measured at laboratory angles between 5 and 80 degrees. These data are important for the development of Galactic Cosmic Ray (GCR) transport models that will be used in the design of spacecraft and habitat for human personnel engaged in long-term missions in space. In addition, these data will be useful for planning shielding and designing magnets for radioisotope (RI) beam facilities such as the RI beam facility in RIKEN and the Rare Isotope Accelerator (RIA) now under conceptual design in the U.S.

Background and Objectives

The principle, long-term radiation risk to human personnel in space-related activities comes from prolonged exposure to Galactic Cosmic Rays (GCR). Although GCR will be attenuated and fragmented by nuclear and electromagnetic interactions in shielding materials, humans will still face exposures from primary GCR and secondary fragments. Those exposures may be significant. One calculation has shown that the BFO dose-equivalent received in a Martian habitat behind 50 g/cm^2 of regolith shielding will still be on the order of 20 rems/year [1].

Future spacecraft and habitat design must balance the benefits of reducing GCR exposure with the overall cost of the mission. The use of GCR-transport codes, currently under development in NASA and other research centers, is necessary to determine the shielding effectiveness of various designs. Because of the complexity of the GCR field (ions ranging in all masses from protons to iron, energies ranging from 10's of MeV/nucleon up to several TeV/nucleon), the range of possible GCR-shielding interactions is enormous. In terms of development in GCR-transport codes, the least understood and least measured interactions are from the high energy, heavy-ion ($Z > 1$) HZE component of the GCR.

The production of secondary particles from GCR interactions is a critical step in any GCR transport code. Of all the possible secondary particles, neutrons are perhaps the least understood, mostly due to the lack of relevant neutron production cross section and thick-target yield measurements. Neutrons are also an important component of the overall radiation exposure; for exposures in a thickly-shielded Martian habitat,

neutrons contribute at least 50% of the dose equivalent [1]. In the International Space Station, high-energy neutrons are predicted to contribute 20% of the overall dose equivalent [2].

The targets used in our studies are aluminum, polyethylene, a "Marsbar" comprised of 85% simulated Martian regolith and 15% polyethylene, and lithium. Aluminum is a major component of existing and future spacecraft design. Studies have suggested that hydrogenous materials would provide better radiation protection in space-related activities, and as such, polyethylene was chosen. Martian regolith is comprised mostly of elements with mass between C and Cu. Lithium was chosen because liquid lithium targets are being considered to handle high beam powers at RI beam factories.

The RI beam facility at RIKEN, and the Rare Isotope Accelerator (RIA) project in the U.S., are next-generation facilities for the production and study of radioactive nuclei. RIKEN's RI factory is well under construction. Conceptual design, performance envelope and preliminary cost estimates are now underway for RIA, with a goal to construct and begin operations this decade. RIA's preliminary designs call for beam powers of 100 - 400 kilowatts for 800 MeV protons, 610A MeV ^3He ions, 500A MeV Ne ions, and heavier ions up to 400A MeV uranium. Beam powers of this magnitude will produce copious amounts of prompt radiation, including neutrons that must be considered when designing the RIA facility to protect personnel, public, equipment and the environment. It should be noted that the species and energies of available ions from the HIMAC match closely those planned for the RIA. Liquid lithium targets are considered to handle the beam power.

It is also vital to understand both fluxes and energies of neutrons for designing critical magnet components. From fluence-to-dose calculations for mono-energetic neutrons in a typical epoxy resin [3], and from Monte Carlo simulations and data [4] of thick-target neutron yields from ^4He reactions, neutrons having energies over 20 MeV will contribute over 70% of the dose to the resin while constituting less than 62% of the significant fluence (having greater than 1 MeV).

Experimental Details

The experiments were carried out at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) facility at the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. The HIMAC delivered beams of 600A MeV Ne,

500A MeV Fe, 500A MeV Kr, and 400A MeV Xe to targets placed along either the PH2 or the SB3 beam course. The beam energy losses in the lithium, aluminum, polyethylene, and Marsbar targets were typically 5%. These experiments compliment those of P055.

Beams were delivered every 3.3 seconds in pulses that lasted between 0.6 and 1 second. Beam intensity was between 10^4 to 10^5 ions per pulse. In general, live time was on the order of 60 to 90 percent.

Immediately after exiting the beam-line vacuum system, the beam passed through a 0.5-mm thick plastic scintillator, referred to as the trigger detector. The trigger detector was used to count the number of incident ions, as well as reject any pile-up events. The targets were placed approximately 5 cm downstream from the beam scintillator. After passing through the target, the beam traveled about 20 m (SB3) or 7 m (PH2) through air before stopping in a beam dump.

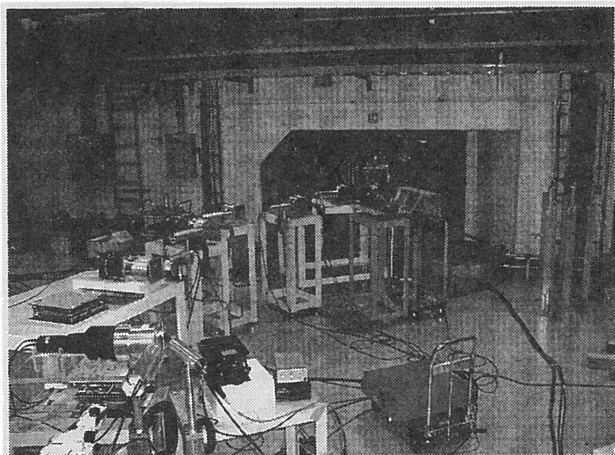


Figure 1. A photograph of the detector layout for the experiment where the target is placed along beam course SB3. The detectors are in the Physics and General Purpose Room and the beam dump is located in the Secondary Beam Irradiation Room. Iron shadow bars are placed in front of the 5° and 10° detectors.

The neutron detectors used were cylinders (12.7 cm in diameter and 12.7 cm in depth) of liquid scintillator (NE 213). Depending on availability, either five or seven detectors were placed at 5° - 80° in the lab. Flight paths from target center to detector center varied between 306 and 506 cm. A 5-mm thick, solid-plastic scintillator was placed directly in front of each neutron detector. Those scintillators were used to reject any events due to charged particles incident upon the accompanying neutron detector. Gamma-ray events were distinguished from neutron events by using the pulse shape difference between those two types of events

Neutron energies were measured by time of flight. The time difference between corresponding signals in the trigger detector and neutron detector was recorded for each event. For neutron detectors placed 506 cm from the target, the overall energy resolution are typically 8%, 11%, and 14% for 200, 400 and 600 MeV neutrons, respectively. For the 306-cm flight path, the

corresponding energy resolutions were 13%, 18% and 23%, respectively. Background neutrons were measured using the shadow-bar technique. Additional information regarding experimental details may be found in reference 5.

Results and Future Plans

Analyses of these experiments are just beginning. An example of the data is shown in Fig. 2

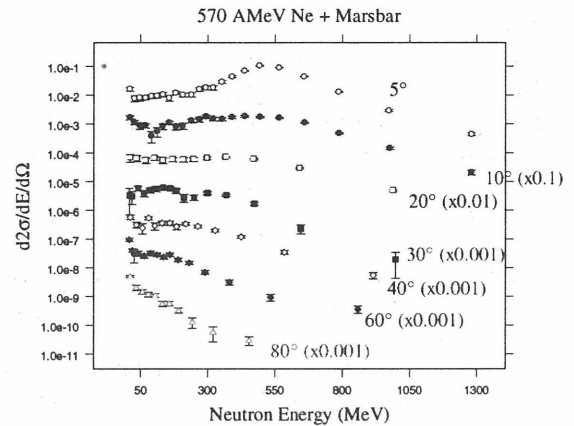


Figure 2. Double differential cross sections for neutron production are shown as a function of neutron kinetic energy for the 600A MeV neon beam and the "Marsbar" target. 570A MeV is the energy of the beam at the target center.

We will do additional experiments on these targets using a 230A MeV He beam and a 400A MeV N beam. We also need better quality data using the 400A Xe beam. Background contributions from neutrons produced along the air path to the beam dump were larger than desired. We will use a helium-filled course after the target during the next experiment.

References

- [1] L.C. Simonsen and J.E. Nealy, NASA Tech Paper 3079 (1991).
- [2] E. V. Benton and G. D. Badhwar, "Predictions and Measurements of Secondary Neutrons in Space", Rad. Meas. 33, 229 (1998).
- [3] R. Reed and D. Evans, Cryogenic Materials, Inc., Boulder, CO, private communication.
- [4] R.A. Cecil *et al.*, Phys. Rev. C 21, 2471 (1980).
- [5] Y. Iwata, T. Murakami, H. Sato, H. Iwase, T. Nakamura, T. Kurosawa, L. Heilbronn, R. M. Ronningen, K. Ieki, Y. Tozawa, and K. Niita, Phys. Rev. C 64, 054609, (2001).

¹National Superconducting Cyclotron Laboratory, Michigan State University

²Lawrence Berkeley National Laboratory

³NIRS

⁴Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

⁵Department of Physics, Rikkyo University

⁶Electrotechnical Laboratory, Tsukuba

スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果 Effect of Heavy Ion Irradiation on Sucrose Radical Production (13P121)

中川公一¹、佐藤幸夫²
K. Nakagawa and Y. Sato

Abstract

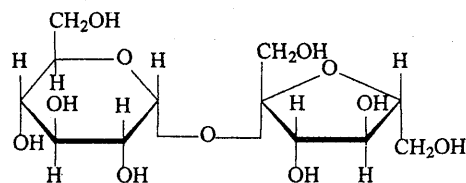
We investigated the potential usage of sucrose to estimate linear energy transfer (LET) for heavy ions. Heavy ion irradiation of sucrose produces stable free radicals. The electron paramagnetic resonance (EPR) spectrum was ~70 G wide and composed of several hyperfine structures. Analyzing EPR spectra obtained, the stable sucrose radicals are the same among helium (He) ion, carbon (C) ion, and Neon (Ne) ion. However, we found that the total spin concentration obtained after the heavy ion irradiation decreased logarithmically as LET increased. In addition, production of the spin concentration of He ion had a strong dependence on LET by two times in comparison with that of C ion. The present results obtained imply that LET at a certain dose can be determined by the spin concentration.

1. 研究目的

古くからスクロース(砂糖、Fig. 1.)に γ -線などを照射すると、安定なスクロースラジカルが生成することはよく知られていた。安定なラジカルであるため、ESR 線量計としての有用性が考えられているが、未だに確立していない。さらに、重粒子線を照射し生成したスクロースラジカルがどのような効果を示すのか、全く不明であった。例えば、生成した安定なラジカルには、重粒子線の LET の効果や重粒子線の依存性があるのか、不明であった。本研究の目的は、スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果を明らかにすることである。

2. これまで得られている結果

スクロースに重粒子線(He イオンと C イ



Sucrose

Fig. 1. Chemical structure of sucrose.

オン)を照射し、生成したスクロースラジカルを詳しく ESR 解析したところ、安定ラジカル(Fig. 2.)生成には重粒子線の LET 依存性のみならず重粒子自身の依存性があることをはじめて見出した。また、重粒子線の LET の変化では、He イオンが C イオンよりも強い LET 依存性のあることを見出した。すなわち、He イオン照射では、LET の変化で生成するラジカル量の変化が大きいことが分かった。さらに、イオン種の違いで生成するラジカル量に明らかな違いがあることを見出した(重粒子自身の依存性)。

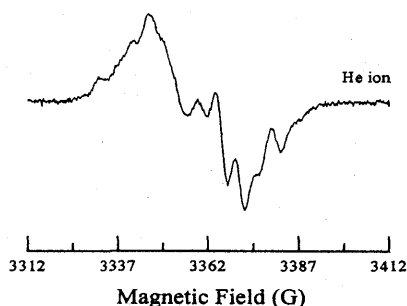


Fig. 2. EPR spectrum of He ion (150 MeV/u) irradiated sucrose. The dose was 50 Gy.

3. 今年度の研究内容

まず、はじめにこれまでの研究結果を再確認した。前回の照射粒子である He イオンと C イオンを用いてスクロースラジカルを生成し、ESR 測定のものちスペクトルを解析したところ前回と同様の結果を得ることができた。

さらに、今年度は新たな重粒子として Ne イオンについて実験することができた。生成したスクロースラジカルは、ESR 測定しラジカルスペクトルを得た。このスペクトルの二重積分を取り、生成したラジカルのスピンの量を算出した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 3 は、生成したスクロースラジカルの ESR 測定で得られたスピンの量と重粒子線の LET との関係で解析プロットしたものである。He イオンと C イオンについては、前回と今回の結果を併せて Fig. 3 にプロットしてある。Ne イオンについては、新たな実験の解析結果である。このプロットからも分かるように、重粒子線の LET 依存性のみならず重粒子自身の依存性があることを再確認することができた。この事は、スクロースラジカル生成には LET 依存性のみならず重粒子自身の依存性があることを明確にす

るものである。

He イオン照射では、LET の変化で生成するラジカル量の変化が他のイオン種に比べ大きいことが分かった。さらに、Ne イオンについては、He イオンや C イオンと異なる LET 依存性と重粒子の依存性を示すことが新たに分かった。

5. 参考文献

1. 中川 公一: 重粒子線照射で生成するスクロースラジカル, *放射線科学*, 第 43 巻, 第 7 号, 202 (2000).
2. K. Nakagawa and T. Nishio: Electron Paramagnetic Resonance Investigation of Sucrose Irradiated with Heavy Ions, *Radiat. Res.*, **153**, 835 (2000).
3. K. Nakagawa: Effect of Heavy Ion Irradiation on Sucrose, *Chem. Letts.*, 422 (2000).

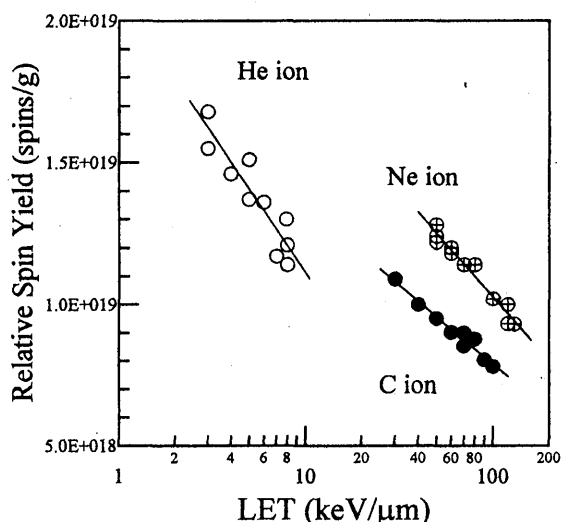


Fig. 3. Plot of the relative spin concentration versus LET for He ion (150 MeV/u), C ion (290) MeV/u), and Ne ion (230 MeV/u) irradiation. The dose was 50 Gy.

¹ 福島医大 RI 研

² 放医研第一研

重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析

Design and Manufacturing of a Micro-beam Irradiation Apparatus for HIMAC Middle Energy Experiment Course

(13P-122)

古澤佳也^a、安田仲宏^b、松本健一^c、小西輝昭^d、佐藤幸夫^e
Y. Furusawa^a, N. Yasuda^a, K. Matsumoto^b, T. Konishi^d, Y. Sato^e

To obtain a heavy-ion microbeam at middle-energy experiment course at HIMAC, a microbeam-experiment apparatus was designed and manufactured. The system consists a micro aperture having 3-10 μm diameter, a surface miller to illuminate samples for phase-contrast microscopic image, a sample stage, microscopic objective lenses and a solar-blind scintillation detector on a lens-turret, horizontal-axis microscope, and an image capture CCD camera on a solid stage. The aperture on a θ - ϕ stage and the mirror system are placed on a X-Z linear stage, the sample stage could be driven in a X-Y surface is placed just after the aperture. The lens-turret drives to change different magnification objective lens and scintillation detector. All the axis including microscope focusing could be driven by stepping motors form outside of the exposure room. Prior to manufacture the irradiation apparatus, quality of the maicro apature was measured using 10 μm apature. The 80% of the carbon particles were estimated in a 15-mm diameter w hen CR39 film and the aperture were placed with 100 μm of distance. Recently we obtained a 3 μm aperture, and 4 μm of beam may possible with the aperture.

1. 研究の目的および年次計画

放射線の生物効果を個々の細胞レベルで評価するためにマイクロビームの放射線生物学への導入が世界的に始まっていて、放医研に於いても軽い重粒子線を用いたマイクロビーム照射システムの建設が検討されている。中エネコースに於いてマイクロビームの可能性について予備的に検討したところ、高い可能性で早期にマイクロビームの実現が可能であることが判ってきた。そこでそのフィジビリティスタディを進め、細胞を重い重粒子線で照射出来るビームコースを作り、細胞照射実験を行う。また、これを用いて将来の軽粒子による放医研マイクロビームと相補的に実

験を行いうる装置とする。

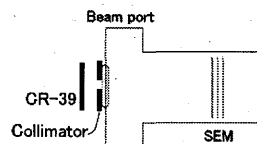
中エネで6MeV/uビームを用い、ビームを拡散させ粒子密度の低い拡大ビームを得る。ビームはシャッタ付きの上流ポートから大気中に取り出す。直後にコリメータ部含む顕微鏡ユニットを製作し搭載する。この顕微鏡には位相差検鏡のための光源を設置する。本課題の実験ではこの照射系で細胞の照射が現実的になりうるかどうかの検証を行う。シングルイオンの検出にはプラスチックシンチレータとPMTを顕微鏡対物レンズの位置に装置して用いる。取り出されたビームは細胞や遮光蒸着膜を通過した後プラスチックシンチに到達するが、シンチレータ中でもまだ十分な残飛程を持っている。このような条件下で細胞のシングルイオンヒットの実験に供する為の装置とする。

平成13年度は主にコリメータなどによる散乱の程度を測定すると共に、照準点に照射するためのコリメータ・顕微鏡装置の試作を行う。平成14年度は二重コリメータなどコリメータの高度化を行うと共に照準装置の性能評価を行う。平成15年度に二重コリメータによる装置の総合評価と細胞照射の開始を目指す。十分な性能が得られた場合には細胞照射は生物課題として新たに申請する。

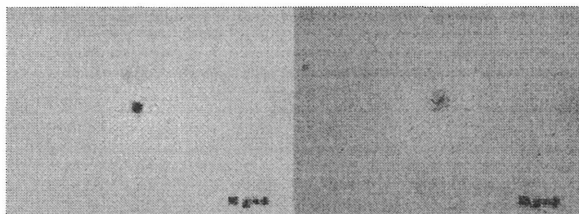
2. 今年度までの研究経過および成果

1) コリメータの

評価は右図に示すようなアライメントで、ビーム出口にコリメータを貼り付け、その上にあるいはスペー

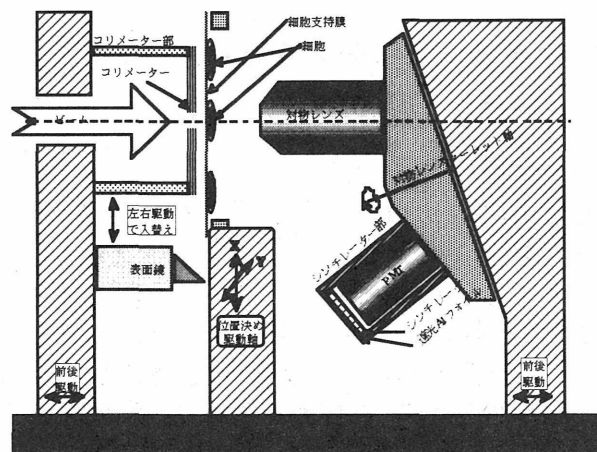


サを間に挟んで CR39 を貼り付けたところにビームを照射し、コリメータを通過した後のビームの広がり进行评估した。次写真は直径



12.4 μm のコリメータの直後(左)あるいは0.8mm のスペーサを挟んで(右)照射したものである。照準照射装置はまだ出来ていなかったため、コリメータの軸とビーム軸などのアライメントは行っていない。このスペーサの厚みをいくつか変えて照射した CR39 について、90%あるいは 80%の粒子が含まれる範囲を測定し、スペーサの厚さによるビームの広がりの評価をしたところ、コリメータに接触するようにして貼り付けた場合は 80%の粒子はコリメータの開口とほぼ同じ領域に確認されたが、非常に大きい角度をもった散乱がその外側の直径 20 μm の以上の範囲に見られた。距離が 100 μm 程度で 80%分布域が 15 μm となり細胞の大きさ相当となるので、コリメータは出来る限り近づける(細胞保持膜に接触するまで)必要が有ることが判った。3 μm のコリメータも得られ、これを用いるとそれぞれ 3 μm と 4 μm 程度であった。コリメータの θ ϕ 軸によるアライメントで改善されるところと、二重コリメータの導入の必要性が示唆された。

2) 顕微鏡装置の設計と製作については、下図に示す概念図の従って水平な光軸を持つ顕微鏡装置を設計製作した。ビームコース下流の大気中取出口後方に、照射ユニット; コリメータ、試料支持台、顕微鏡を搭載したステージを設置した。取り込まれたビームはコ



リメータのピンホールを通過し、標的細胞あるいは CR39 (100 μm 厚) を通過し、検出用のシンチレータ (下図では対物レンズのある位置にシンチレータが移動する) を発光させる。この顕微鏡の光源は細胞の位相差検鏡を行うために上方からの位相差光を、コリメータと同じ位置に焦点を結ぶよう表面鏡で反射させる。表面鏡とコリメータ部は LM ガイド上に設置して電動モータにより入れ換えが出来る。細胞の位置を CCD カメラで記録し表面鏡をコリメータに入れ替えると、コリメータの位置がコリメータ部の内部に置いた光源によって光点として検出でき、細胞の位置とコリメータの位置関係がわかる。コリメータ試料間距離も外部から調節できる。さらにこのコリメータは θ ϕ 軸を持つステージ上に配されていて、コリメータの軸をビーム軸に対して遠隔でアライメントが可能な構造としてあり、MCA によってビームのエネルギー分布を調べながら θ ϕ 軸を回転させビーム軸とコリメータ軸のアライメントを行う事で散乱粒子の最小化を図る。コリメータは試料支持膜と接触する位置付近まで近接して配置できる。

照射時には対物レンズターレットを回転させてシンチレータ部を光軸上に移動させる。シンチレータはその片面を蒸着膜で遮光してソーラブラインドとし、顕微鏡の対物レンズ様の容器とした。照射ビームは大気取出口膜、細胞支持膜、細胞、遮光蒸着膜を通過した後シンチに到達するが、シンチレータ中で発光するのに十分な残飛程を持っている。

照射精度の検証のためには細胞の代わりに十字線をけがいた CR39 を用い、その交点を照射位置として照射して、実際のビームの通過位置や通過粒子数を測定する(予定)。

3.発表

1. 古澤、邵、青木、安田、佐藤、高倉、小林、舟山: 細胞に対する重粒子線マイクロビームのダイレクトヒットとバスター効果. 第10回TIARA研究発表会. (2001.6.高崎).
2. 古澤: DNA二本鎖切断と修復遺伝子「LETとRBEの諸問題」平成14年第一回近畿放射線生物懇話会. (2002.3.京都)

放医研・治療生物^a、放医研・宇宙^b、東邦大・理^c、立教大・理^d、放医研・重粒子^e

陽子線照射による短飛程フラグメントの計測

Measurement of short range fragments due to proton exposure

(13p123)

山本幹男^a、安田 仲宏^a、蔵野 美恵子^a、松藤成弘^a、

宮原信幸^a、西尾禎治^b、小倉 紘一^c。

M. Yamamoto^a, N. Yasuda^a, M. Kurano^a, N. Matsufuji^a, N. Miyahara^a, T. Nishio^b, K. Ogura^c

Abstract

We have been measured the recoil particles due to the proton irradiation in target material. CR-39 detectors were exposed in water column. CR-39 has no sensitivity for the incident proton (160 MeV), so that we can detect only the product of proton reaction in water and CR-39 itself. We have obtained the LET distribution at several depths in water. But it has the strong dependence of etching condition of CR-39. We will continue this work with AFM in order to reduce the ambiguity that caused by traditional optical microscopy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

荷電粒子線によるがん治療は、在来の放射線にない優れた線量の局所集中性から高い治療効果が期待されている。現在既に陽子線及び炭素線による治療が実用化されている。荷電粒子と物質との主たる相互作用は Bethe-Bloch の式に従う標的中の電子とのクーロン力によるエネルギー損失であり、これまで実験的或いは理論的に詳細に調べられてきた。炭素線に比べてクーロン力によるエネルギー損失の小さい陽子線の場合、反跳や核フラグメンテーションといった、標的核自体との相互作用によるエネルギー損失機構が相対的に大きなウェイトを占める。その割合は一説には 30%を越えると言われる。粒子線による生物効果は局所のエネルギー損失量に比例することから、特に陽子線治療の治療効果を正しく評価する際には、これら標的核反応生成物のエネルギー、フルエンス分布を精度よく評価する必要がある。しかしながら標的核反応生成物は飛程が極めて短く、従来のカウンティング手法では高精度な測定は困難であり、これまでに系統だった理論或いは実験データの報告は殆どなされていない。

本研究は、10p021 により確立・実用化した CR-39 と原子間力顕微鏡(AFM)による線量計測法を用いることで、陽子線照射により、主に組織等価物質から放出される短飛程粒子の生成確率、LET 分布、角度分布を測定することを目的とする。CR-39 は検出感度に閾値があり、入射粒子に感じることな

く標的核反応生成物のみを選択的に感じる相応しい特性を有する。本研究ではこの CR-39 検出器を用いて陽子線から生じる標的核反応生成物のエネルギー・核種分布を測定し、陽子線治療の高精度化および宇宙飛翔体内での放射線防護のための基礎データに得ることを目的とするものである。

2. 昨年度までに得られている結果

- 1) 10p021 実験において、本研究を推進するための測定系を確立した。エッチング量が $1\mu\text{m}$ 以下でも従来のような CR-39 を用いた線量計測が可能であることが分かった。($1\mu\text{m}$ 以下の飛程の粒子が定量測定できることを示している。)
- 2) 水中での CR-39 への照射を試みた(160 MeV 陽子・水中 4cm の深さに CR-39 を設置した)。照射量は、光学顕微鏡で測定を行ったために、 10^7ions/cm^2 程度であった。フラグメント生成量は、入射陽子の約 $1/10000$ であった。かなり広い角度分布を持つことが分かり、それは CR-39 の検出限界を超えていると考えられる。
- 3) 飛程が $40\mu\text{m}$ よりも短いものの寄与が少なくともフラグメント全体の 30%程度を占めることが分かった。

3. 今年度の研究内容

照射

陽子線照射：フラグメントの角度分布を調べるために、2.の実験系を用いて、CR-39 への入射角度を変えた照射を行った(角度条件 5 種 x 水中での深さ 5 種 @ 10^9ions/cm^2)。また、従来の光学顕微鏡により測定されている手法と比較するために 2.の条件(水中での深さ 5 種 @ 10^7ions/cm^2)の照射を行った。

較正用照射：フラグメントの LET を測定するために較正用の照射を行った。反跳される成分の主なものとして考えられる C と O に関して 10 種のエネルギーでの照射を BIO 室にて行った。また、より低エネルギーの反跳粒子に対しては、p125 実験のマシントイムのそれぞれ 5 分程度を流用し C と O に対する照射を 5 サンプルに対して行った。

解析

AFM の故障により、ほぼ半年使用できず AFM での測定結果は得られなかったため、13 年度は、光学顕微鏡による解析に焦点を絞り、校正用照射サンプルのデータを用いて、反跳粒子の LET を導出することを試みた。

4. 今年度の成果と解析結果

図 1 に示す陽子線の水中の Bragg curve において、深さの違う 5 点(図中の矢印)での LET 分布を得た。その一例を図 2 に示す。深さが 31.5mm の位置で照射されたサンプルの LET 分布を示している。図 2(上)は、照射後のサンプルを 12 時間エッチングして測定したものであり、図 2(下)は、さらに 12 時間エッチングした後に測定した結果であり、同一の照射領域を計測したものである。

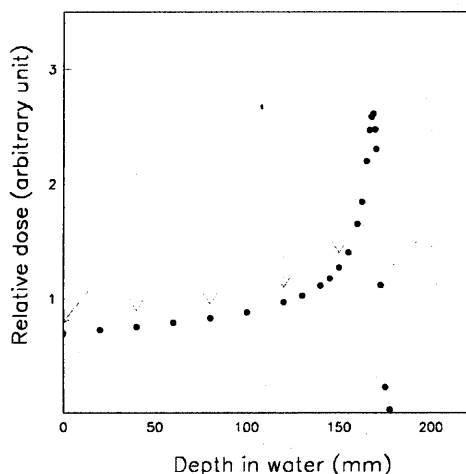


図 1 陽子線(160 MeV)の水中の Bragg curve。

これらの一連の解析により、いくつかの問題点を見出した。1) 光学顕微鏡による測定では、焦点深度の方向に分解能が十分でないため、特に浅いエッチピットに対して完全な抽出ができず、LET を大きく見積もってしまう場合と小さく見積もってしまう場合が存在する。特に LET=400 keV/ μ m を超えるようなデータは、存在し得ない。2) エッチングの条件により結果が異なる。図 2 に示すように、エッチングによりどこまでを削るかにより消えるエッチピットと現出するエッチピットが存在し、正確な測定になっていない。図 2 の結果がそれを示しており、エッチング時間(CR-39 をどれだけ削るか)に依存した結果になっている。

今年度は、このような手法で陽子線による反跳粒子の LET 計測が可能であることを示すことが

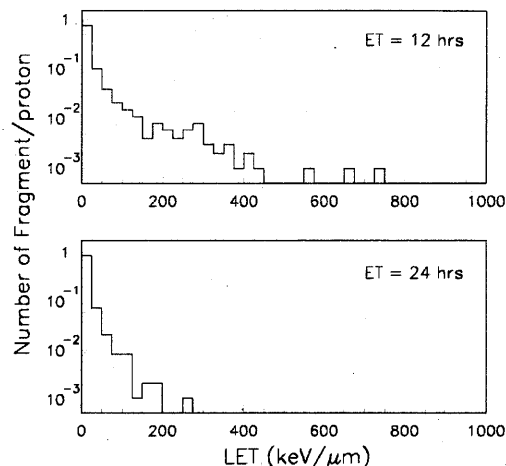


図 2 深さ 31.5mm での LET 分布。12 時間エッチング(上)。24 時間エッチング(下)。

できたが、エッチングおよび測定法に依存する不確定さがあることが分かった。このため、次年度以降は、AFM による測定(ほとんどエッチングをしないためにエッチング時間の違いによる不確定さが無い)を進めたいと考えている。また、CR-39 自身の元素が反跳される割合についても、計算コードを併用して解析を進める予定である。

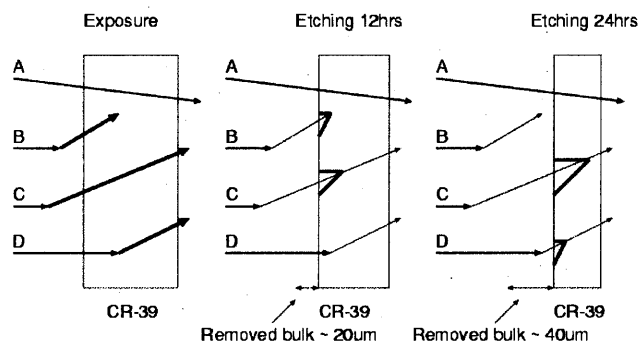


図 3 エッチング時間の長短によるエッチピットの見え方の違いを示す模式図。

a 放医研、b がんセンター東病院、c 日大生産工

新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定

岩瀬 広^a、黒澤 忠弘^b、米内 俊介^a、高田 真志^c、中村尚司^a

H. Iwase, T. Kurosawa, S. Yonai, M. Takada, and T. Nakamura

(13P124)

1. 研究目的

近年、高エネルギー中性子の測定には広く NE213 有機液体シンチレータが用いられているが、その検出効率は実験的に求められているところで 200MeV までであり、それより上のエネルギー領域では検出効率は計算コードによって求めなくてはならない。しかしながら計算コードによる検出効率は高エネルギー領域では 10%~20%程度の誤差が含まれているといわれており、問題視されている。

そこで本研究では NE213 と BC519 という、密度がほぼ等しく水素と炭素の比、H/C 比の異なる 2 つの検出器を用いて NE213 の検出効率をこれまで実験値のない 200MeV 以上で測定することを目標としている。

2. 研究経過および成果

本研究は平成13年度後期からのプロジェクトであり、これまでのマシンタイムは 10 時間のテスト実験のみである。今回は 10 月 27 日に行われた測定の結果について報告する。

3. 原理

計算コードで有機液体シンチレータの検出効率を求めるときにもっとも精度を悪くする要因として、コード内での中性子と炭素との相互作用の扱いが不十分であることが挙げられる。これは炭素については高エネルギー領域において未だ核データの整備が進んでいないためである。そこで本研究では、2 つの異なる検出器を用いて実験を行い、シンチレータ内の炭素原子数で規格した後両者の差分から水素のみの発光を求めた。中性子の水素に対する断面積はよく整備されて

いるため、水素のみの発光に対する計算ではコードの精度について議論する必要がなくなることが利点となる。

NE213 と BC519 の 2 つの検出器により NE213 の検出効率を求める手法を以下に示す。2 つの検出器は同じ元素構成からなるが、その密度と成分比が異なるものである。

(1) BC519 の設計

本研究を行うにあたり BC519 のサイズは、シンチレータ内で発生した陽子が検出器から逃げる割合を同じにするため、直径 121.7mm、高さ 121.7mm とした。このサイズは、NE213 のシンチレータサイズ(127mm ϕ \times 127mm)に NE213 と BC519 内における陽子 100 MeV の飛程比をかけた算出したものである。

表 1 に NE213, BC519 両検出器のサイズおよび H/C, 密度を示す。

表1. NE213 と BC519 の仕様

	NE213	BC519
直径、高さ	127mm	121.7mm
H/C	1.213	1.73
ρ	0.874 g/cm ³	0.875 g/cm ³

(2) 炭素数での規格

表1から計算した NE213 シンチレータ内の炭素数および BC519 シンチレータ内の炭素数を表 2 に示す。

表2. 両検出器の炭素数

NE213	BC519
6.409E25	5.433E25

両検出器のそれぞれの炭素数比 A は、

$$A = C_{NE213} / C_{BC519} = 1.1796 \quad (1)$$

となる。

次に、実験により得られた NE213、BC519 の発光量を R_{NE213} 、 R_{BC519} とすると、炭素数比 A を用いて水素のみの発光量 R_H は

$$R_H = R_{NE213} - A * R_{BC519} \quad (2)$$

のように求まる。

最後に R_H に対して Cecil コードで計算を行い、検出器に入射した中性子数を求める。

4. 実験

測定体系を図1に示す。

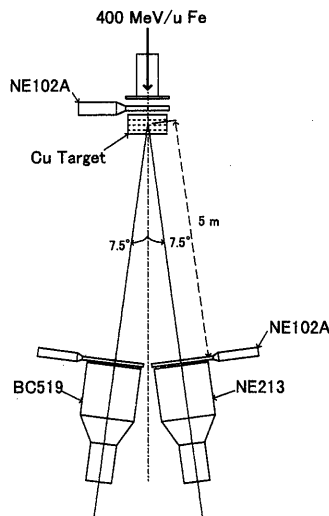


図1 実験体系図

ビーム出口直後に NE102A プラスティックシンチレータを置き、ビーム量のカウントと TOF 測定でのスタートシグナルを得た。その後ろに 10cm×10cm×5cm の Cu ターゲットを置き中性子を発生させた。入射粒子は核子当たり 400MeV の Fe イオンで、Cu ターゲット厚 5cm は入射粒子の飛程の約 3 倍である。

ターゲットから 5m、7.5° の位置に NE213、BC519 有機液体シンチレータを配置しそれぞれの検出器前面に NE102A プラスティックシンチレータを置いた。NE102A は NE213、BC519 の前面

を覆うために一辺 15cm の方形、厚さは 5mm とした。ターゲットからは中性子の他 γ 線や荷電粒子が発生し NE213、BC519 両検出器で検出されるが、このうち荷電粒子は NE102A の発光量によって中性子・ γ 線と弁別でき、さらに NE213 および BC519 の発光それぞれに対して幅の異なる2つの積分区間を設けることで発光の減衰時間の違いから中性子と γ 線を弁別することができ、中性子のみのイベントを得ることができる。

5. 結果と考察

図2に実験で得られた NE213、BC519 の中性子エネルギースペクトルを示す。縦軸は実験を通してのカウント値である。

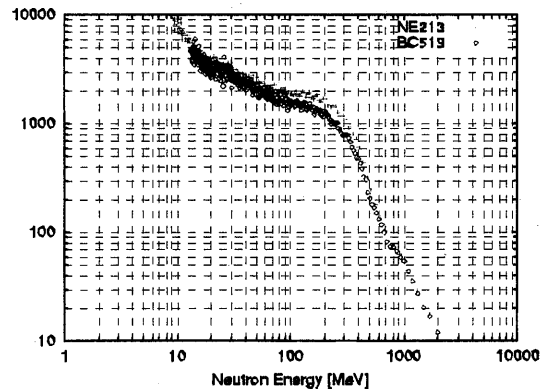


図2 NE213とBC519の中性子エネルギー測定値

図2から、NE213とBC519でスペクトルの絶対値に差が生じていることが見てとれ、特にこれまで実験値の存在しない 200 MeV 以上でスペクトルに差が生じていることが分かる。

今後詳しい解析を進め、得られる検出効率のエネルギー上限と照射時間の見積もりを検討したのち、次の実験のためのマシンタイムを申請する計画である。

- a 東北大学大学院工学研究科
- b 産業技術総合研究所
- c 放医研宇宙放射線プロジェクト

重イオン照射による高分子材料の損傷の研究

Investigation for radiation damage on organic material due to the heavy ion exposure

(13p125)

安田仲宏^a、山内知也^b、小倉紘一^c、藤井正美^d、R. Barillon^e

N. Yasuda^a, T. Yamauchi^b, K. Ogura^c, M. Fujii^d and R. Barillon^e

Abstract

As a framework of the study for the latent track size measurement, we have measured the minute etch pits of CR-39 at the beginning of chemical etching, and estimated the track size for C, O, Ne, Xe in several energies. We also measured the UV-absorption of the CR-39 in relation with the fluence of exposed ions. Using the track-overlapping model based on the assumption of cylindrical shape of track structure, we can estimate the track size. The both methods gave the concordant results each other.

1. 研究の目的とバックグラウンド

イオン照射による人体への影響を評価する上で、重イオンが影響を及ぼす範囲(体積)を評価することは重要である。重粒子線がん治療においては、その効果を微視的に理解するために必要になるであろうし、宇宙ステーションなどにおける重粒子線暴露環境における放射線防護の観点からもこのような知見を得ることが必要であると考えられる。このために、現状では、1)電離損失を基にした理論計算、2)マイクロイオンビームを用いた生物試料の応答に関する研究などがなされている。

人体への影響を模擬するために、生体等価物質(高分子材料)を利用する手法は、人体内での破碎反応を模擬する際に有効であると考えられており、上記のような知見を得る一つのアプローチとして、高分子材料に対する損傷サイズの実験的結果を得ることを目的とする。また、考えられるいくつかの推定法を比較し、その妥当性を検討する。

現状では、このような系統的な研究は存在しないが、近年、高分子材料における損傷の研究に有効だと考えられるいくつかの方法により、これを明らかにするための取り組みが行われつつある。我々は、有効だと考えられるいくつかの手法(原子

間力顕微鏡による飛跡サイズの直接測定・紫外/赤外分光を用いた化学構造変化追跡)を用いて、比較検討することにより、損傷サイズ・およびその機構に関する知見を得るための実験を提案し実行した。現在のところ、1)この手法が有効であるという決め手がなく(一長一短がある)、クロスチェックを行うことで、その妥当性を評価することも重要である。2)各種測定法で得られる事実の積み上げが重要である。と考えている。

2. 昨年までに得られている結果

多段階エッチングを用いた原子間力顕微鏡測定による潜在飛跡サイズの直接測定による推定法を確立した。CとFeの6 MeV/n程度のイオンのCR-39中での潜在飛跡サイズを推定し、これまでの間接的な測定法による結果と比較を行った。これまでに行われていた、間接測定による推定結果がそれほどおかしな結果でないことが確認できた。しかしながら、この直接測定法は、その再現性やエッチング条件、異なる材質のCR-39を用いた場合はどうなのかなど、課題として残った。

照射前後のCR-39のFT-IR分析により、照射中にCR-39中にCO₂が形成されていることを確認した。また、このCO₂は、照射後に放置することによりCR-39内から逃げ出すことも確認できた。これが、その後のエッチング処理による飛跡形成にあるいは潜在飛跡に関連していることを、固体飛跡検出器の飛跡生成感度を比較することで示した。しかしながら、照射後の時間コントロール(測定は青森大学)などが困難であるのと、CO₂以外の物質には着目していなかったことが課題として残った。

さらに照射位置でのイオンのエネルギーを測定する術を持っていなかったため、dE/dxなどで損傷サイズをスケーリングすることができていなかった。測定系を確立する必要があった。

3. 今年度の研究内容

- 1) 照射位置でのエネルギー計測のため、B413 と p122 実験と共同し、測定系を立ち上げた。
- 2) 原子間力顕微鏡による測定手法によりいくつかのイオン・エネルギーで損傷サイズを評価した。照射イオンは、C, O, Ne, Xe(各 6 MeV/n)であった。放医研と神戸商船大で異なる材質のものを評価した。
- 3) 照射後の試料に対して紫外-可視光領域で吸光度計測を行った。また、損傷の形状モデルを仮定し、吸光度と照射密度の関係から、損傷部のサイズを評価し、原子間力顕微鏡法との比較を行った。
- 4) FT-IR により構造変化を確認する目的で、その先駆的な研究を推進している、ルイ・パスツール大の R. Barillon 氏を招聘し、共同研究体制を築いた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

照射後の試料に対して紫外-可視光領域で吸光度計測を行った。顕著な吸光ピーク(240 nm と 280 nm)が照射イオン密度に比例して増加することが分かった(図 1)。また、その増加は、8.6 MeV O の場合、 10^{12} ions/cm²で飽和することを突き止めた。紫外光による吸光が増加する理由を、照射によって円柱状の構造変化が試料中にできていると仮定し、それがオーバーラップすることで飽和が起きているという簡単なモデルを適応することで、損傷サイズを推定した。上記のイオンの場合、2 nm 程度と評価された。

さらに、この紫外光吸収法で得られた結果と原子間力顕微鏡による方法で得られた結果をエネルギー損失の関数として示し、両者を比較した。図 2 にその結果を示す。両者の結果は、ある程度の一致をみている。これまで、原子間力顕微鏡の手法は、極短時間のエッチングではあるが、これによって情報が失われているのではないかとの疑いがあったが、一手法としての有効性が示されたことになる。今後、試料上での照射イオン密度のばらつきが

評価できるようになれば、紫外光による手法もその簡便さから、このような情報を得る有効な手段として確立できると考えている。

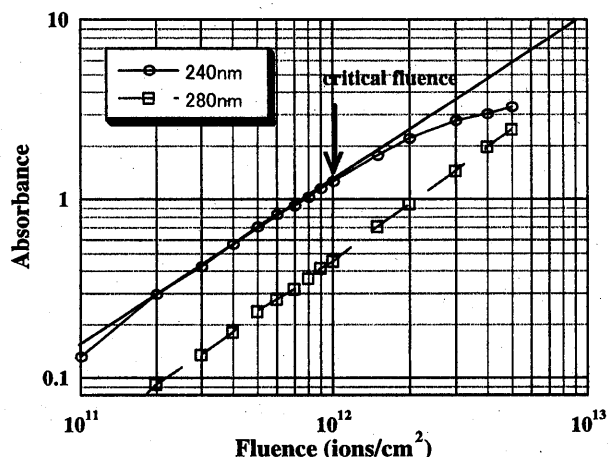


図 1 照射後の CR-39 に顕著な吸光ピークの照射密度依存性。

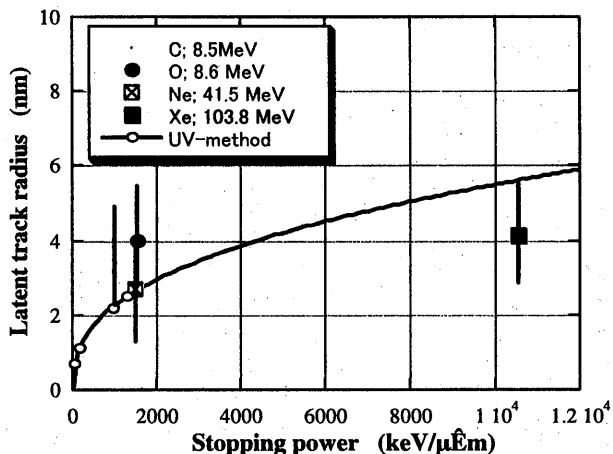


図 2 測定法の違いによる CR-39 上に残された損傷サイズの比較。

今後、さらにいくつかのデータを取得し、エネルギー損失(あるいは限定エネルギー損失)を用いてのスケーリングを行う予定である。また、いくつかのモデル計算との比較を行い、その物理的意味合いの検討等を行う。

^aNIRS, ^bKobe, ^cNihon Univ., ^dAomori Univ.

LET calibration of the TL response of CaF₂:Tm (13P-126)

L. Summerer^{a,b}, Y. Uchihori^c, H. Kitamura^c, T. Doke^d, T. Fuse^d, T. Berger^a, M. Hajek^a,
N. Vana^a

^a Atomic Institute of the Austrian Universities, Vienna

^b International Space University, Strasbourg, France

^c National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan

^d Waseda University, Tokyo, Japan

Abstract

The response of the glow curve of CaF₂:Tm to heavy ions from HIMAC is analysed. In the view of measurements in mixed complex radiation fields, especially onboard the International Space Station ISS, the dependence of the glow curve structure (height ratio of the two main peaks) on the LET is calibrated. The first results with protons, helium, carbon and silicon ions are presented.

Background of the experiment

In order to measure the dose in mixed radiation environments and especially the absorbed dose for humans in space, several methods have been developed. Due to the great number of different particles involved, their large energy spectrum reaching beyond energies currently attained artificially and the complexity of the physical mechanisms involved, no standard-system exists and results from different dosimetric systems show a considerable amount of variation.

The uncertainties involved with the physical measurement of the dose are only increasing the overall dosimetric uncertainty, dominated by the lack of understanding of the biological effects of radiation.[1]

Current dosimetric devices comprise active system like Tissue Equivalent Proportional Counters (TEPC) and Silicon Detector Stacks (e.g. RRMD) as well as passive systems.

Amongst the passive systems, thermoluminescent dosimeters (TLD) have always played a dominant role. The most commonly used material for TLDs is LiF doped with Mg and Ti.

In the frame of the dosimetric monitoring of the flight of the first Austrian astronaut onboard of MIR, a new method (HTR-method)[2] based on LiF thermoluminescence dosimetry was developed at the Atomic Institute of the Austrian Universities. Whereas normally only the information on the accumulated dose is derived from TLDs, the HTR-method allows to obtain in addition to the accumulated dose, information on the averaged linear energy transfer (LET) of the absorbed radiation, indicating the biological effectiveness of the absorbed dose. The success of this method has been demonstrated during many years of application onboard of MIR as well as in intercomparisons with TEPC during shuttle flights and ground-based experiments.[3]

Compared to the commonly used LiF crystals, CaF₂:Tm provides some important advantages. One of the most relevant is certainly the higher sensitivity.

Depending on the readout-system, the increase of the signal per dose unit absorbed is about two orders of magnitude.

Furthermore the presence of two thermally well separated peaks in the glow curve of CaF₂:Tm, occurring respectively at 165°C and 244°C for a heating rate of 5°Cs⁻¹ distinguish this crystal. Both peaks are thermally stable at room temperature.

In recent experiments a similar behaviour than the one responsible for the HTR method has been observed in CaF₂:Tm crystals by the spokesperson: The height ratio of the two main peaks shows a clear dependence on the average LET of the absorbed radiation.

The exposures to different heavy ions at HIMAC are calibrating this effect in order to be able to use it for dosimetry in mixed radiation fields like in space and aircraft.

Preliminary results of a previous helium exposure were successfully applied to obtain the dose and averaged LET values in short distance aircraft flights.⁴

Whereas the frequency spectrum of the TL emission of LiF:Mg,Ti is widely continuous over a large frequency region with a flat peak at 425 nm, the frequency spectrum of CaF₂:Tm shows sharp and distinct emission lines, corresponding to transitions between energy levels in the trivalent thulium ion.

Objectives of the experiment

The purpose of the experiment was to calibrate the response of CaF₂:Tm to irradiation with different average LET. The aim was to quantify the change of the peak height ratio peak 5 to peak 3 with increasing LET as well as the establishment of efficiency functions for the two peaks. Additional spectral analysis of the TL light should provide insight into the TL mechanism of CaF₂:Tm.

The prospect of the first results and the simplicity of the method were promising enough to send CaF₂:Tm already in February 2001 to the ISS in order to determine, together with the HTR method applied on LiF:Mg,Ti crystals, the dose and mean LET of the

radiation environment inside the station. The packages were returned by November 2001 and are currently evaluated. Until now no independent scientific data has been published on the measured radiation field inside the space station. These results are expected to be amongst the first ones.

Activities and Results in FY2001

During November/December 2001, five exposure series at the biology exposure room of HIMAC were performed, comprising proton, helium, carbon and silicon ions, each lasting two hours. After the irradiations, the crystals were sent to Vienna, to be measured at the DATII reader and the OS system at the Atomic Institute.[5], allowing the direct comparison of the results with values obtained after exposures on airplanes, high mountains, the Shuttle and MIR and recently on the International Space Station.

A background package was assembled and sent with the exposure packages. The small contribution from ambient radiation and air-transportation was deduced. The crystals were exposed directly into the beam as well as behind layers of aluminium to cover a wide range of LET values per ion. The energy loss in the different layers was calculated with the SRIM/TRIM 2000 code.[6]

Each exposed package contained in addition to CaF₂:Tm, LiF:Mg,Ti crystals, all imbedded into A-150 tissue equivalent plastic. The materials were the same as used in space and in airplanes.

Table 1: Used ions and LET ranges

Ion - energy (MeV/amu)	LET range (keV/μm in H ₂ O)
H-160	0.53
He-150	2.3 - 9.1
C-290/400	11.2 - 67.4
Si-490	59 - 149

In order to stay in the order of magnitude of the dose inside the ISS and for extravehicular activities (EVA) as well as within the linearity of the TL dose response of the crystal, doses between roughly 10 and 100 mGy were applied.

The evaluation of the glow curves was not finished at time of compilation of this article. The preliminary results are confirming the general applicability of the method in mixed radiation fields.

Figure 1 shows the measured peak ratios HTR1 and HTR2.[7]

$$HTR1 = \left(\frac{\text{peak5 height}}{\text{peak3 height}} \right) / \left(\frac{\text{peak5 height}}{\text{peak3 height}} \right)_\gamma$$

$$HTR2 = \left(\frac{\text{peak5 area}}{\text{peak3 height}} \right) / \left(\frac{\text{peak5 area}}{\text{peak3 height}} \right)_\gamma$$

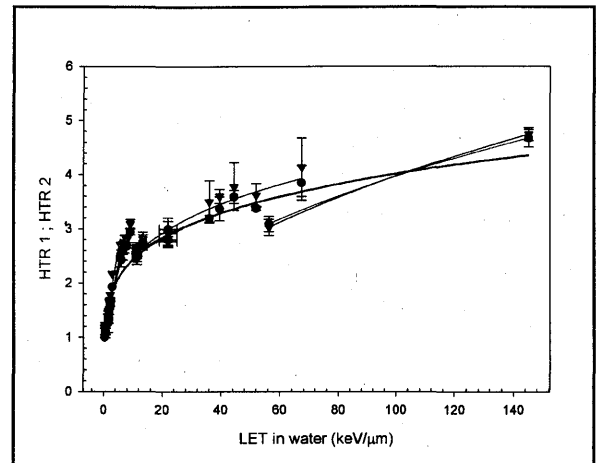


Figure 1: HTR - LET relation.

Future Plans

Currently the results obtained are evaluated and applied to the glow curves obtained after an 248 day exposure at the International Space Station ISS. To increase the accuracy and refine the method, exposures to more ions are needed. Further exposures with heavy ions at HIMAC are foreseen. These results will also contribute to the further verification of the thermoluminescence model for CaF₂:Tm, recently published.[7]

[1] National Academy of Sciences, National Research Council, Space Studies Board, Committee on Space Biology and Medicine *A Strategy for Research in Space Biology and Medicine in the New Century*, National Academy Press, Washington DC, 1998

[2] Vana N., Freiler Ph.; Fugger M., Radiation dose detection with TLDs in mixed radiation fields, *Proceedings of the 2nd Italian-Austrian Radiation Protection Symposium*, 1991

[3] Vana, N., Schöner W., Fugger M., Akatov Yu. A., Absorbed dose measurements and LET-determination with TLDs in space, *Radiat. Prot. Dosim.*, 66, 2, 145ff, 1996

[4] Hajek M., Berger T., Schöner W., Summerer L., Vana N., Dose assessment of aircraft personnel using passive detectors, *Radiat. Prot. Dosim*, 102, 1-4, 2001 (in press)

[5] Vana, N., Erlach R., Fugger M., Gratzl W. and Reichhalter I., A computerized TL-readout system for dating and phototransfer measurements, *Nucl. Tracks Radiat. Meas.*, 14,1/2,181-184, (1988).

[6] Ziegler, J., Biersack J., Littmark, U. *The stopping and range of ions in solids. The stopping and range of ions in matter*, Pergamon Press, 1985, <http://www.srim.org>

[7] Summerer L. *Thermoluminescence System CaF₂:Tm - Models, Dosimetric Properties and Applications*, TU-Wien, Ph.D. thesis, 2002

国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の 重イオンに対する特性評価

Responses for heavy ions of TLD-MSO and CR-39 used for space-radiation dosimetry in ISS biological experiments (13P127)

俵 裕子^{a,b}、益川 充代^b、永松 愛子^b、熊谷 秀則^c、安田 仲宏^d
H. Tawara^{a,b}, M. Masukawa^b, A. Nagamatsu^b, H. Kumagai^c, N. Yasuda^d

Abstract

A method and techniques for space-radiation dosimetry have been developed using two types of passive detectors: a solid-state nuclear track detector (CR-39 plastic) and a thermoluminescent dosimeter (Mg₂SiO₄:Tb). Combination of data from both dosimeters allows us to estimate total radiation doses of biological materials exposed to space radiation which spreads over a extremely wide LET range of the order from 10⁻¹ to 10⁴ keV/μm. It can be also applied to research on radiation damage of electric equipments and the personal dosimetry for crew members aboard ISS. The responses of both dosimeters for heavy charged particles were studied systematically with heavy ions of several hundred MeV/n from the HIMAC accelerator in NIRS. We report the dose response and LET response of TLD-MSO and the dip-angle dependence of CR-39 track formation sensitivity.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現在建設中の国際宇宙ステーション(ISS)では宇宙に人間が恒常的に滞在しながら、宇宙環境を利用した科学研究や技術開発が行われることになる。宇宙放射線は、地上と異なる宇宙環境の特異性を代表する重要な要素であり、宇宙滞在期間中の宇宙飛行士や宇宙実験試料・搭載機器などの被ばく線量を正確に把握することは今後ますます重要となってくる。宇宙開発事業団(NASDA)・宇宙環境利用研究センターでは、ISS 宇宙放射線環境下で行われる生物実験で生物試料の被ばく線量を評価することを目的に、CR-39 固体飛跡検出器と熱蛍光線量計(TLD-MSO)を用いた線量計測技術の開発してきた。これらの受動・積算型線量計素子はある期間を通じた積分の放射線影響を評価することができ、宇宙放射線生物影響実

験や宇宙飛行士の被ばく管理、宇宙環境で使用される機器の放射線損傷試験などに適用できる。これまでもスペースシャトル実験などに供され吸収線量、LET 分布測定や線量当量の評価が行われてきた実績がある。我々は現在も、ISS ロシア・サービス・モジュール内に設置された放射線損傷試験用ハイビジョン撮像素子に対する ISS 放射線環境下での線量計測を実施中であり、NASDA 宇宙医学開発研究室と共に ISS 搭乗宇宙飛行士用個人被ばく線量計に適用すべくその検討を始めている。

宇宙放射線計測で重要となる放射線の LET 範囲は 10⁻¹~10⁴keV/μm-water ときわめてダイナミックレンジが大きく、両素子の宇宙放射線計測への実用化に当たっては重荷電粒子に対する応答の諸特性評価や較正方法の確立が土台となる。本研究では、系統的な基礎データの蓄積を目的として HIMAC 照射実験を行っている。

2. 今年度の研究内容

今年度の HIMAC 照射実験(Table 1 参照)の主要な目的は、重荷電粒子に対する、(1)線量計素子の基準照射と校正、(2)TLD 熱蛍光量測定条件や CR-39 エッチング条件など素子解析に最適な条件の決定、(3)長期搭載に向けてのフェーディング特性の確認、(3)感度の照射温度や保存温度依存性の確認、(4)感度再現性など既存素子の品質の検討、である。長期間フェーディング・温度特性など現在解析中のものを除き、本稿では、現時点で得られている TLD-MSO の熱蛍光収量測定条件の検討、線量特性、LET 特性並びに CR-39 飛跡生成感度の重荷電粒子入射角依存性について報告する。

Table 1

Ions	Energy
proton	160 MeV
He	150 MeV/n
Fe	500 MeV/n

3. 今年度の研究成果と解析結果

3.1. TLD の解析条件

重イオン照射の結果、ガンマ線照射と同様に 500℃20 分ではアニーリング後の熱蛍光が無視できることが確認された。照射後の試料は、室温保管し二日後に専用の TLD リーダー（極光 2500）で熱蛍光量を測定するが、室温から 500℃まで昇温し、30℃から 400℃の間の発光量を積算するという方法を採用した場合、グローカーブは LET によって変化せず昇温時間が 20 秒から 120 秒まで熱蛍光量積算値には影響しなかった。また、LLD 素子はガラス封入型であるが容器となるパイレックスガラスからの重イオン照射による発光は無視できることを確認した。

3.2. TLD の線量特性

ISS 軌道での宇宙放射線の吸収線量は主として高エネルギー陽子によるものである。同一ロットの中からあらかじめ高エネ機構放射線照射棟でガンマ線照射を行い、特性のそろっているものを選別し、選別群に対して陽子線（HIMAC）、⁶⁰Co ガンマ線と ¹³⁷Cs ガンマ線（放射線計測協会）の 100mGy までの基準照射を行った。この線量範囲での応答は吸収線量に対する良好な線形性を示した。陽子線に対する応答（単位吸収線量あたりの発光量）を 1 とすると、⁶⁰Co ガンマ線に対する応答は 1.037 ± 0.025 、¹³⁷Cs ガンマ線の応答 0.987 ± 0.025 となった。100mGy 以下の線量範囲では陽子に対する TLD-MSO-S の応答は統計誤差及び基準照射の精度の範囲内でガンマ線に対する応答にほぼ等しいという結果が得られた。また TLD-MSO で熱蛍光効率の劣化が起こる高 LET 領域で線量応答が線形であることを同じく 10 ~ 100mGy の範囲で 10 ~ 200keV/μm 相当の重イオン線の照射をい確認した。

3.3. TLD の LET 特性

陽子の応答に規格化した TLD-MSO 素子の LET 特性を Fig.1 に示す。10keV/μm 以下では、熱蛍光効率は一定でそれより高 LET 側では応答の低下が起こっている。本研究では 2000keV/μm まで測定を行い、約 100keV/μm から上では応答の低下率が緩やかになることが見いだされた。

3.4. CR-39 の飛跡生成感度

Fig.2 に入射角度（CR-39 表面に垂直を 90 度とする）をパラメータとして得られたハーツラス TD-1（フクビ化学）の校正曲線群を示す。

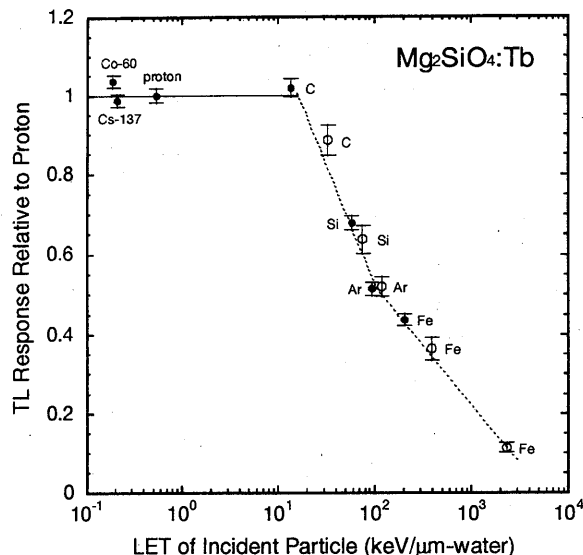


Fig.1 LET response of $Mg_2SiO_4:Tb$ for heavy ions and gamma rays. The black circles were obtained by fitting data shown in Fig.6 and Fig.7. Each white circle was measured for a single dose.

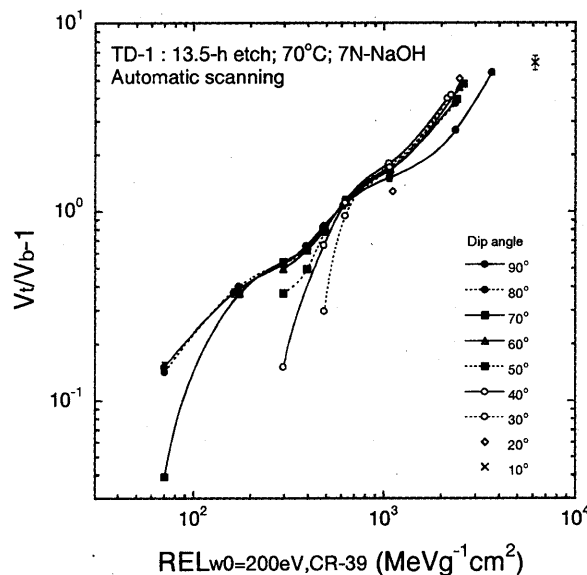


Fig.2 Calibration curves of TD-1.

これは自動計測で得られたものであるが、現段階では、LET が小さい粒子あるいは斜入射粒子のエッチピット画像は開口部のへりのコントラストが弱いため、2 値化処理の段階で楕円形状として正確に抽出できないという問題が残されている。エッチピット形状精密解析プログラムの開発により高精度の自動解析処理を可能にしていくことが今後の課題である。

- a. 高エネルギー加速器研究機構(KEK)
- b. 宇宙開発事業団(NASDA)
- c. (株) エイ・イー・エス(AES)
- d. 放射線医学総合研究所(NIRS)

重粒子入射反応を利用した陽子・中性子による重粒子生成断面積の高効率測定
High efficiency measurement of proton- and neutron-induced heavy-particle production
cross sections by use of heavy-ion induced reactions
(13P128)

馬場 護, 萩原雅之, 川田直輝, 細川幹浩(東北大学サイクロトロン・RIセンター),
佐波 俊哉(高エネルギー加速器研究機構)
高田 真志(放射線医学総合研究所)

Mamoru BABA, Masayuki HAGIWARA, Naoki KAWATA, Mikihiko KAWATA (Tohoku University,
Cyclotron and Radioisotope Center)
Toshiya SANAMI (High Energy Accelerator Research Organization)
Masashi TAKADA (National Institute for Radiological Science)

Abstract : In order to obtain heavy-particle production cross sections for proton- and neutron-induced reactions with high efficiency, we have carried out a test experiment for carbon-induced reaction on samples of polyethylene and carbon at incident energy of 100 MeV/u. Secondary particles were detected with three-elements counter telescope, a proportional counter, Si detector and a BaF₂ scintillator which stops protons up to 80 MeV. It was possible to detect particles with good particle separation, while trial to apply a Bragg Curve Spectrometer (BCS) having a large solid angle and a low threshold for heavy ion detection was not successful because of insufficient stopping power of the counter. It was confirmed that that the measurement can be achieved by arranging counter telescopes in an appropriate geometry to avoid particle overlap in a detector.

1. 研究の背景と目的

本研究は中間エネルギーの陽子, 中性子によって生体や半導体の構成核種に生成される荷電粒子の内, Li より重い粒子の生成率とエネルギー分布を求めることを目的とする。これらは, 宇宙や大型加速器施設における被曝線量やシングルイベント効果の評価に不可欠であるが, 理論モデルが不確かであるうえ, 実験上の困難から実験データも非常に乏しい。

実験が困難である理由は, 陽子や中性子により発生した二次重粒子がほぼ全方向に分散し, かつ角度によってエネルギーが大幅に異なることにある。本研究では, 逆に重イオンを入射させると, 二次重粒子は殆どが前方角に集中し, かつエネルギーも揃ったものになり, 測定はずっと容易で効率的になることに着目する。この測定で得られたデータに, 座標変換を施せば, 陽子, 中性子入射反応に対するデータを導出することができる。当面, 生体構成元素としての炭素, 及び半導体機器の母材としての Si に着目し, 核子あたり 100 MeV 近辺のエネルギーでの実験を考える。

二次粒子検出には, 1) カウンターテレスコープと 2) ブラッグカーブスペクトロメータ(BCS)を用い, それぞれの原子番号, 質量, エネルギーを求める。BCS 検出器は, 大きな立体角と低い閾エネルギーなど重粒子測定に適した性能を有するが, 今回のような重粒子入射反応の場合には阻止能が十分でない可能性もあるので, 検討が必要である。また, 本実験の場合は粒子が前方角に集中する結果, 1ヶの検出器に複数の粒子がほぼ同時に入射する確率が高まるので, 検出器配置などに留意する必要がある。

2. これまでの研究経過

13 年度一回のテスト実験が認められ, 100 MeV/u の炭素ビームを水素含有物としてのポリエチレン, と炭素に入射させ, α 粒子を含む重粒子の測定を行った。今回は TOF の併用の可能性も探るため, ビームピックアップ可能な $3 \times 10^4/s$ 程度のビーム強度で行った。

粒子検出器として, カウンターテレスコープと BCS 検出器を用意したが, BCS 検出器の適用は次に述べる理由で困難であった。カウンターの配置を図1に示す。今回, テレスコープは1個のみであるが, ダイナミックレンジを稼ぐため, 比例計数管, Si 検出器(300 μ m), BaF₂ シンチレータ(2.5 cm)からなる3要素型を用いた。数十 MeV 中性子入射反応における p, d, t, α など軽荷電粒子生成断面積測定に用いていたもので, 陽子 90 MeV までを止めることができる。入射窓(マイラー 6 ミクロン)の大きさは 40 mm あるが, 上述の粒子の重なりを避ける必要から, テレスコープをターゲットから 50 cm 程度の距離において立体角を絞った。

三要素テレスコープによって ⁴He から ¹²C に至る粒子を弁別して観測することができた。Si(300 μ m 厚) ΔE 検出器と BaF₂E 検出器による ΔE -E 二次元スペクトルを図 2 に示す。このときの実験条件と結果から, 入射エネルギーと反応の組合わせに応

じて粒子の重なり避けるための配置を選択すれば、このような実験配置によって目的を達成できる見通しと収量、適切な検出器条件について目安を得た。

BCS 検出器についても製作と特性試験を行った。飽和特性などを確認した後、実際の核反応($C+65\text{ MeVp}$)についてのフラグメントのエネルギーとブラックピークの2次元スペクトルを測定し、フラグメントが期待通りに弁別されていることを確認した。この場合の検出ガスは P-10 ガス(Ar-10\%CH_4)200Torr である。これは P-10 ガス中での電子の移動速度を最適にする条件であるが、本研究で対象とする数

100 MeV の二次粒子の検出には阻止能が不十分で、Kr など高 Z ガス及びガス圧の増大も当面困難であった。

現在とところ、BCS 検出器はむしろ低エネルギー重イオンや陽子、中性子による二次粒子の直接測定に有効であると考えられるので、中エネルギー照射室における測定に相当と考えられる。問題点の1つであるダイナミックレンジを改善するために、高エネルギー側での突き抜け事象と低エネルギー側での粒子弁別性の低下を改善すべく検討を行っている。

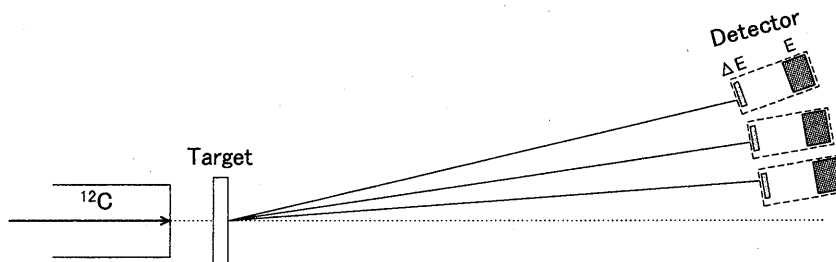


図 1 検出器の概略図

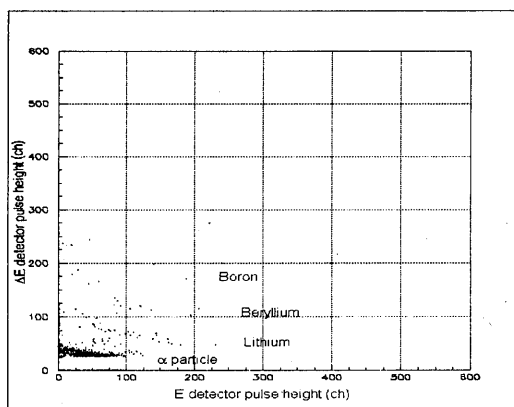


図2 ($^{12}\text{C}+\text{ポリエチレン}$) の場合の ΔE -E 二次元スペクトル

相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング
Channeling of Molecular Ions with Relativistic Energy
(13P-129)

東俊行^a, 近藤力^b, 高林雄一^b

小牧研一郎^b, 山崎泰規^{b,c}, 村上健^d, 高田栄一^d

T. Azuma^a, C. Kondo^b, Y. Takabayashi^c, K. Komaki^b, Y. Yamazaki^{b,c},
T. Murakami^d, and E. Takada^d

Abstract

When energetic ions are injected into a single crystal parallel to a crystal axis or plane, they proceed in an open space guided by the crystal potential without colliding with atoms in the atomic plane or string. This is often called channeling. We aimed to study dynamics of molecular ions, H_2^+ , of 160 MeV/u and their fragment ions, H^+ , in a Si crystal under the channeling condition. The molecular ions, H_2^+ , are soon ionized, i.e., electron-stripped in the crystal, and a pair of bare nuclei, H^+ , travels in the crystal potential with mutual Coulomb repulsion. As a first step of the present study, we measured the angular distribution of H^+ ions transmitting through a 21 μm -thick Si crystal as a function of the incident angle with respect to the crystal axis and plane with a 2D position sensitive detector. We observed narrowing in the angular distribution of H^+ ions under the channeling condition, which verified a feasibility of the present study.

1. Purpose

Dissociation of energetic molecular ions of the MeV/u energy region injected into solids has been widely studied since the late 70's. In the MeV/u energy region the mutual distance between the Coulomb exploded ion pair reach a macroscopic scale at the position downstream of the target, which has been successfully applied for the stereo-chemical study of the structure of parent molecular ions [1]. The original molecular ions cannot survive except for the case of extremely thin (less than a few $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) foils, nevertheless, it was found that a significant fraction of H_2^+ ions transmit through thicker carbon foils. They are formed by recombination of a fragment ion pair after electron capture from target atoms at the exit of the solids [2]. Recent measurements for faster 9.6 MeV/u H_2^+ ions showed that the original molecular ions survive longer, but no reconstructed component was observed [3]. It is natural because both electron loss and capture probabilities decrease for the

higher energy. On the other hand, few results have been reported on the molecular ion channeling, especially for the transmission-type experiments. One exception is an observation of a fraction of MeV/u molecular ions transmitting through a 940 \AA -thick Au crystal under the planar channeling condition reported in 1972 [4]. The lack of information is mainly because of technical difficulty in preparing a very thin crystal of good quality.

With very high-energy molecular ions of 160 MeV/u available in HIMAC, we tried to study the dynamics of such molecular ions under channeling conditions. We have intrinsically several advantages of adopting such high-energetic ions; 1) there's practically no possibility for reconstruction of molecular ions, which simplifies the analysis to a large extent, and 2) the small electron loss probability allows us to use a thick target of good quality.

2. Results

We prepared a parallel beam of 160 MeV/u H_2^+ ions with a combination of magnets and a collimator of 1 mm diameter. It transmits through a 21 μm -thick Si crystal mounted on a high-precision 3-axis goniometer. The ions emerging from the crystal were q/m-separated by a magnet of about 0.5 T, and detected by a 2D position sensitive detector placed at the position 5.6 m downstream from the target. This detector consists of multi-channel plates and delay-line anodes for x- and y-axis, and utilizes timing signals produced by secondary electrons. We adopted it, because a 2D position sensitive solid-state Si detector of a few hundred μm in thickness, which is often used for the detection of high-energy ions, does not have sufficient energy resolution to observe the small energy loss of H_2^+ and H^+ ions. For instance, energy loss of H^+ ions in a 200 μm -thick Si is loss of 190 keV, which is comparable with the typical energy resolution of the Si detector, that is, about 100 keV. It is noted the present 2D-detector is unable to handle simultaneous hitting of two ions correctly, and it

shows a kind of an averaged position of the two ions. Moreover, in the present experiment, the distance between the fragment ion pair at the position of the 2D detector is calculated to be 3.2 mm at most, which is comparable with the effect of the angular struggling of around 6 mm for the random incidence. Accordingly, it is not straightforward to extract the information of Coulomb explosion directly from the angular distribution of the ions in principle. It is desirable to obtain the effect of Coulomb repulsion on the critical angle of channeling.

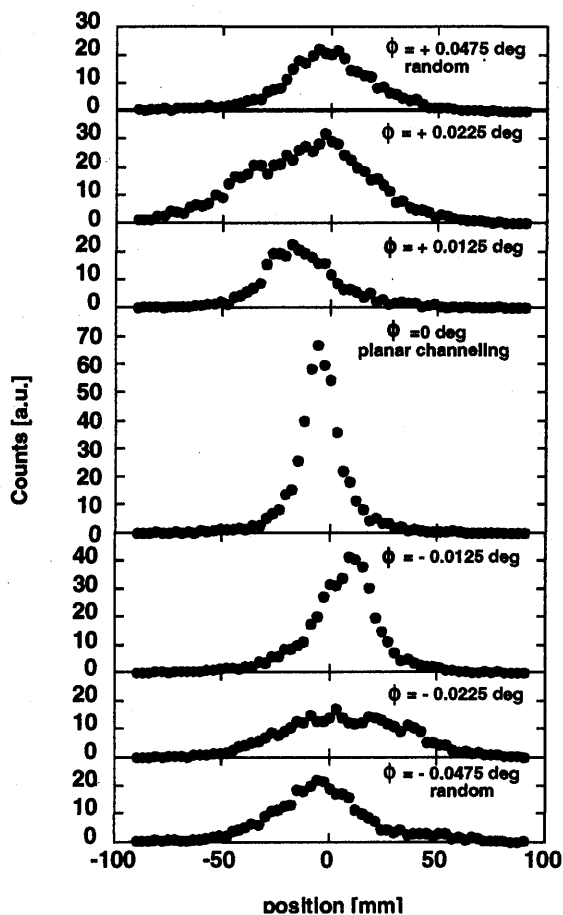


Fig. 1. The cross sections of 2D beam spots at the detector, i.e., exit angular distribution profiles of H^+ ions in the direction perpendicular to the (110) plane as a function of the incident angle, ϕ , of the beam with respect to the (110) planar direction.

In the random incidence, H_2^+ ions are supposed to be ionized within the region of $1 \mu\text{m}$ from the incident surface of the crystal, and dissociate into two fragment H^+ ions. Indeed, we substantially detected no component of surviving H_2^+ ions (less than 1×10^{-4}). The angular

distribution of fragment H^+ ions without any correction for the simultaneous hitting of the ion pair is shown in Fig.1 (a). Since the original beam size in the cross section of the 2D angular distribution is 1.6 mm in FWHM, it is understood that, multiple scattering broadens the beam spot size of the fragment H^+ ions. Then we searched out the condition of the planar channeling by changing the crystal orientation. We detected no surviving H_2^+ , even under the planar channeling condition where ions have less probability to collide with atoms in the crystal. However, as shown in Fig.1 (b), we observed narrowing in the angular distribution of H^+ ions due to reduction of multiple scattering.

3. Summary and Outlook

We have measured the angular distribution of fragment H^+ ions produced during the passage of 160 MeV/u H_2^+ ions through a $21 \mu\text{m}$ -thick Si crystal. By the use of 2D position sensitive detector of delay-line anodes coupled with MCP, we have succeeded in observing narrowing in the angular distribution under the planar channeling condition reflecting reduction of multiple, which verified a feasibility of the present experiment.

As a next step, we plan to measure the critical angle of the channeling in detail, which is important to study the dynamics due to Coulomb explosion. In addition we also plan to try the H^+ ion incidence of the same velocity to compare with the present molecular H_2^+ ion incidence. The model calculation to simulate the dynamics of two H^+ ions in the channeling condition is now under way.

References

1. D. S. Gemmell, Chem. Rev. **80**, 301(1980).
2. N. Cue, N. V. de Castro-Faria, M. J. Gaillard, J. -C. Poizat, J. Remillieux, D. S. Gemmell, and I. Pleaser, Phys. Rev. Lett. **45**, 613(1980).
3. Y. Suzuki, M. Fritz, K. Kimura, M. Mannami, N. Sakamoto, H. Ogawa, I. Katayama, T. Noro, H. Ikegami, Phys. Rev. A **50**, 3533(1994).
4. J. C. Poizat and J. Remillieux, J. Phys. B **5** L94(1972)

- a. 都立大院理,
- b. 東大院総合,
- c. 理研,
- d. 放医研重粒子

新規開発した硬 X 線用半導体検出器の宇宙線粒子に対する性能特性

Properties of newly developed hard X-ray semiconductor detectors for cosmic-ray ions (13P130)

国分 紀秀^a、岡田 祐^a、川原田 円^a、佐藤 悟郎^b、鈴木 雅也^c、高橋 勲^a、高橋 忠幸^b、
田代 信^c、中澤 知洋^b、三谷 烈史^b、村島 未生^a、米徳 大輔^b、渡辺 伸^b、村上 健^d
M.Kokubun^a, M.Kawaharada^a, T.Mitani^b, M.Murashima^a, K.Nakazawa^b,
Y.Okada^a, G.Sato^b, M.Suzuki^c, I.Takahashi^a, T.Takahashi^b,
M.Tashiro^c, S.Watanabe^b, D.Yonetoku^b, and T.Murakami^d

Abstract

Astro-E2 Hard X-ray Detector (HXD-II) is characterized by well-type phoswich counters in a compound-eye configuration which reduce the detector background to lower level than any other past hard X-ray mission. When operating in orbit, the expected background of the HXD-II is mainly caused from the radioactivity induced within the detector materials by geomagnetically trapped protons. Results are presented from measurements of induced radioactivity in three types of semiconductor devices, 2 mm thick silicon, 0.5 mm thick CdTe and CZT, irradiated by mono-energetic protons.

1 研究目的とバックグラウンド

我々は、2004年度に打ち上げ予定の X 線衛星 *Astro-E2* に搭載する硬 X 線検出器 (HXD-II) を開発・製作している。この衛星は、0.1-600 keV という極めて広い波長域にわたって、優れたエネルギー分解能と高い検出感度を実現することが最大の特徴である。3種類搭載される観測装置のうち HXD-II は、2種類の無機シンチレータ (GSO/BGO) による井戸型フォスウィッチカウンターと、井戸の中に設置される半導体検出器の両者を合わせることで、10keV 以上のエネルギー帯で過去の硬 X 線検出器より一桁以上低いバックグラウンドを達成し、かつてない高感度の天体観測を行う (図 1)。

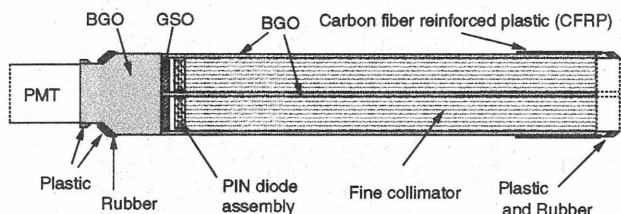


Figure 1: 井戸型フォスウィッチカウンタの概略図

本研究の目的は、HXD-II に使用する半導体検出器が衛星軌道上で大量に受けるであろう 100 MeV 程度のイオンを地上で実際に照射し、半導体素子の性能がどのように影響を受けるかを調べるとともに、素子内部に生成される放射性同位体の同定、および生成同位体からの γ 線バックグラウンドについての定量化を行うことにある。素子の種類としては 2 mm 厚のシリコン、および 0.5 mm 厚のテルル化カドミウム (CdTe) と CZT 結晶を用

いる。これらはいずれも 10 keV - 数 10 keV という高いエネルギー領域において使用するために、我々が中心となって新規に開発してきたものであるが、新型素子であるため、放射線損傷などについてあらかじめ地上で十分な研究データを蓄積した上で、実際の衛星に搭載しなければならない。特に CdTe と CZT については、例えば 2003 年に打ち上げ予定の米国の *Swift* 衛星に主検出部として採用されるなど、硬 X 線・ γ 線計測の分野で最近になって注目されてきた新素材で、高い阻止能など多くの特徴を持つ反面、宇宙線による損傷や放射化のデータは極めて限られているため、地上での十分な研究が重要である。

衛星軌道上では、特にブラジル上空の地磁気異常帯において、極めて多くの、陽子を主とする宇宙線粒子が衛星全体に降り注ぐ。これらは井戸型フォスウィッチカウンタの BGO アクティブシールドを貫いて半導体検出器に達し、なお 100 MeV 程度のエネルギーを持つため、素子内に格子欠陥などを生じるとともに、原子核反応を起こして放射性同位体を生成する。その結果、検出器のゲインやエネルギー分解能が劣化したり、素子内部からの除去不能なバックグラウンドイベントが増加する。こうした現象を定量的に評価し、検出器の性能を最大に引き出すための最適な解を見つけ出すことが、本研究の目的である。

2 今年度の研究内容

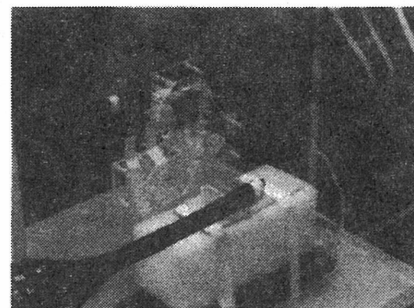


Figure 2: 照射素子と計数の様子

今年度は、155MeV の H イオン (陽子) を用いて、表 1 に示す素子に対してそれぞれ照射を行い、照射後数時間から数十日にわたって、放射化の影響を測定した。特に弱い照射率の時に、照射粒子数を正確に測定するため、素子の前後にプラスチックシンチレータを配置して、

同時計数を行った。図2に、照射と計数のセットアップを示す。素子の照射に用いた正味のマシンタイムは、およそ5時間であった。

Table 1: 照射した素子の種類と照射粒子数

素子 (個数)	厚み [mm]	照射粒子数 [個]
PIN 型 Si (2)	2	$\sim 3 \times 10^6$
CdTe (2)	0.5	$\sim 4 \times 10^5$
CZT (1)	0.5	$\sim 4 \times 10^5$
CdTe (2)	0.5	$\sim 3 \times 10^6$
CZT (1)	0.5	$\sim 3 \times 10^6$

3 今年度の解析結果と研究成果

照射した素子については、それぞれ以下のような解析を行った。まず、PIN 型 Si 検出器については、照射前後でリーク電流を測定し、どの程度性能が劣化するかを調べた。図3に、照射前後でのリーク電流特性の変化を示す。照射後には、およそ2.5倍程度にリーク電流が増加し、その後若干の回復を見せていることが分かる。

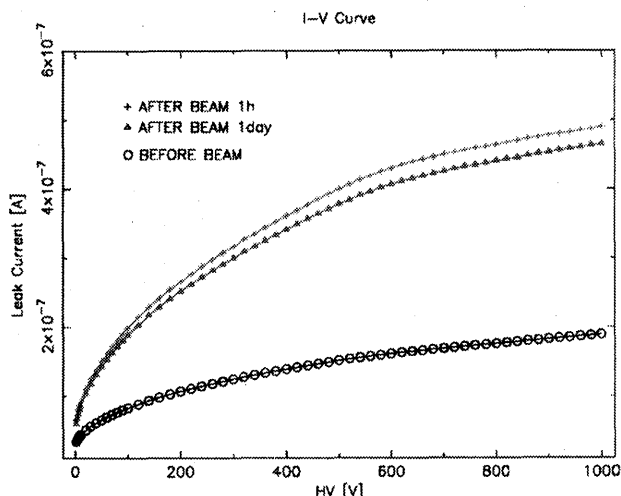


Figure 3: 照射前後の PIN 型 Si 検出器のリーク電流

Table 2: 分光測定の結果、同定された核種の一覧。

^{130}I	^{121}Te	$^{116\text{m}}\text{In}$	^{107}Cd	$^{99\text{m}}\text{Rh}$	^{129}Sb
^{126}I	^{119}Te	$^{115\text{m}}\text{In}$	^{105}Ag	^{99}Rh	^{128}Sb
^{124}I	^{117}Te	^{111}In	^{104}Ag	^{97}Ru	^{127}Sb
^{123}I	^{117}Sb	^{110}In	^{103}Ag	^{95}Ru	^{126}Sb
^{121}I	^{116}Te	^{109}In	^{101}Pd	^{95}Tc	^{122}Sb
^{120}I	^{116}Sb	^{108}In	$^{101\text{m}}\text{Rh}$		$^{120\text{m}}\text{Sb}$
	^{115}Sb	^{107}In	^{100}Rh		$^{106\text{m}}\text{Ag}$

CdTe/CZT 検出器については、原子番号が大きいことから、原子核反応によって内部に放射性同位体が作られることが予想される。そこで、生成核種を同定するため、まず照射素子に対して外部から Ge 検出器を用いた γ 線分光測定を行った。図4に、得られたエネルギースペクトルをまとめて示す。図中に見られる各 γ 線ピークのエネルギーと強度、および強度の時間変化情報を用

いて、表2に示すような放射性同位体が同定された。同定された核種は、基本的に全て $\text{Te}(p, xn)\text{I}$ などの反応で生成が予想されるものであり、また生成量の比についても、半経験的な公式から推定されるものとおおむね一致することが分かった。

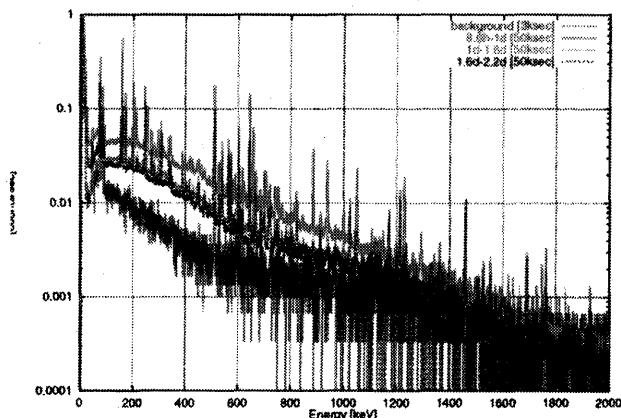


Figure 4: Ge 検出器による放射化した CdTe の γ 線分光

一方、CdTe/CZT 自身を半導体検出器として動作させた場合には、内部に生成された放射性同位体からの β/γ 線が素子内部で検出されてバックグラウンド源となる。そこで銅と鉛で囲んだ低バックグラウンド環境下において、照射前後のバックグラウンドスペクトルを取得し、その時間変化を調べた。図5に、この結果得られたエネルギースペクトルをまとめて示す。Ge 検出器を用いて同定された同位体核種が EC 崩壊する際に放出される γ 線および特性 X 線の足し合わせで、内部でも特徴的なピークが形成され、また、コンプトン成分や β/β^+ 崩壊の際の連続成分の重ね合わせから、照射前に比べて高いレベルでの連続バックグラウンド成分が検出された。以上の成果については、平成13年度の春季物理学会などで発表を行った。

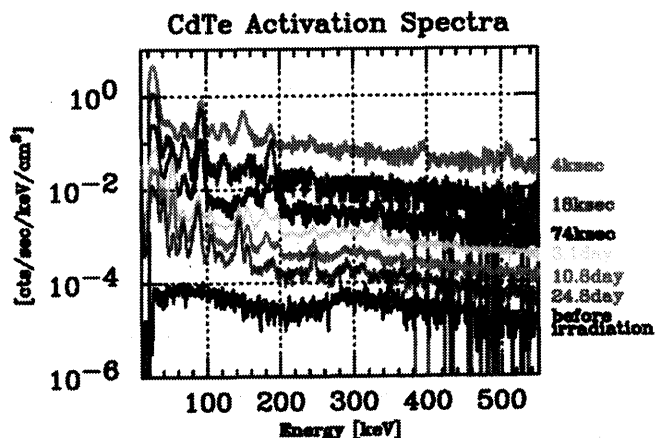


Figure 5: CdTe 検出器自身で得られた放射化スペクトル

a: 東京大学・理, b: 宇宙科学研究所, c: 埼玉大学・理, d: 放医研・加速器物理工学部

陽子線と Beam ON LINE 型ポジトロンカメラの利用による ターゲット中での Autoactivation に関する基礎研究

A study of the Autoactivation in Target

by using a Proton Beam and the Beam ON LINE Type Positron CAMERA

(13P-131)

西尾禎治^a、成嶋功一^b、金澤光隆^c、北川敦志^c、村上健^c、金井達明^c、富谷武浩^c、
須田充^c、浦壁恵理子^c、平井正明^c、水野秀之^d、本林透^b

T.Nishio^a、K.Narushima^b、M.Kanazawa^c、A.Kitagawa^c、T.Murakami^c、T.Kanai^c、T.Tomitani^c、
M.Suda^c、E.Urakabe^c、M.Hirai^c、H.Mizuno^d and T.Motobayashi^b

Abstract

Heavy charged particle therapy is excellent radiotherapy that has highly the local control of cancer. The beam control of the high precision is needed for the therapy.

Recently, the research of the imaging irradiation in the patient body that used positron emitter production is done at some facilities of heavy charged particle therapy. There are a way of using a positron emitter beam and a way of using autoactivation by incident and target nucleus. Therefore, we did the study of the autoactivation by using a proton beam for therapy that is one of the heavy charged particle. The autoactivation with proton beam is the reaction by target fragmentation. The distribution of positron emitter products shows the passage information of the incident beam in patient body.

In this work, $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$, ^{10}C reaction cross sections were investigated by irradiating the proton beam to $(\text{CH}_2)_n$ target, as the experimental data is lacking. Pair annihilation gamma rays from the positron emitter nucleus produced by the reaction in the target were measured with the detection system constructed with positron camera and NaI(Tl) detector array. The average $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$, ^{10}C reaction cross sections at relative energy of 79.7MeV to 186.5MeV deduced from the experimental results were $51.7\pm 7.2\text{mb}$ and $0.94\pm 0.82\text{mb}$, respectively.

研究目的

近年、陽子線及び炭素線といった重荷電粒子線によるがん治療が非常に注目されている。重荷電粒子線はBragg Peak と呼ばれる線量分布を形成し、この特徴を利用することでターゲット（がん腫瘍）への線量集中性の高い治療が可能となる。しかし、その反面で、非常に高い線量集中性により、実際の照射線量分布と治療計画からの算出線量分布との間に高い整合性が要求される。

重荷電粒子線治療に限らず、一般の放射線治療において、患者体内で照射された線量分布が直接的に確認出来ることは、非常に重要であり永遠のテーマでもある。そこで、 β^+ 崩壊核を直接ビームとして患者体内へ照射する、または入射ビームとターゲットの核反応から生成される β^+ 崩壊核を利用して、主に患者体内でのビームレンジを直接的に確認する研究が行われている。照射後の体内での β^+ 崩壊核の分布及び強度は、その位置に照射

されたビームの情報を含んでいる。 β^+ 崩壊核からの消滅 γ 対を外部検出器で同時計測することで、体内中での崩壊核の位置限定を行なうことが出来る。現在その研究は、前者は放医研で ^{11}C ビームを利用し、後者はGSIで ^{12}C ビームの主にビーム破砕反応を利用して行われている。国立がんセンターでは、陽子ビームによるターゲット核破砕反応を利用した同様の研究が行われている。

現在、重荷電粒子線治療は陽子線、炭素線の2本柱である。一般的に重荷電粒子線施設はかなりの規模となり、それに伴い建設費用も高額である。特に炭素線治療施設を建設するには、陽子線治療施設と比べて約3倍の規模及び費用が必要となる。実際、世界的に見ても、陽子線治療が稼働中、または計画中の施設は数多い。よって、陽子線とターゲットとの核反応により生成される β^+ 崩壊核を利用した研究は重要性が高い。

入射陽子核とターゲット核との核反応による生成核を利用するので、人体を構成する様々な核種との核反応を調べる必要がある。また、入射陽子線が患者体内で止まる迄のエネルギー領域で、その核反応を調べなければならない。陽子核と様々な核種に関して、エネルギー領域0-200MeV程度までの間で、各生成核種の反応断面積を求める必要がある。しかし、現状は、その反応断面積の実験値の不足、理論計算値の精度不足がある。本研究では、実験値の精度を向上させると共に、精度の高い理論計算方法を確立することを目的とする。最終的には、反応断面積を含む物理情報を利用し、治療計画による患者体内線量分布から β^+ 崩壊核分布を算出し、患者照射領域から実測される β^+ 崩壊核分布との比較によって、治療計画の線量分布計算精度を検証することを目的とする。

13年度の研究内容及び結果

HIMACの2次ビームコースにて実験を行なった。使用ビームは230MeVの陽子線で、コース最下流I.C.上でのビーム強度は $5\times 10^7\text{pps}$ であった。ビームはコリメートせずに、I.C.上でビームサイズが最小になるように調整を行なった。そのサイズはFWHM-15mmであった。

今回の実験では、ターゲットとして $(\text{CH}_2)_n$ を使用した。扱い及び入手が容易であることに加え、組成が水に似ていること、人体構成要素の1つである ^{12}C を含んでいること、 ^{12}C から破砕反応により生成される β^+ 崩壊核種の

限定が容易であることが選定理由である。ターゲット中で入射陽子核とターゲット核との破砕核反応によって生成された β^+ 崩壊核からの消滅 γ 対を同時計測するシステムを、2次ビームコースに常時設置されているサイズが直径60cm、厚さ3cmのNaI(Tl)単一結晶1対からなるポジトロンカメラに加え、1つが6cm×6cm×12cmのNaI(Tl)結晶サイズの検出器4つから成る検出システム(NaI(Tl) detector array)で構成した。SN比及びデータ収集効率の優れたNaI(Tl) detector arrayで破砕反応により生成された β^+ 崩壊核種及びその数を限定し、ポジトロンカメラで陽子核とターゲット核の相対エネルギーごとの β^+ 崩壊核数の比を限定するのに利用する。発砲スチロールに穴を空け、そこにターゲットを設置し、ターゲットを左右から挟み込む形でポジトロンカメラを、上下から挟み込む形でNaI(Tl) detector arrayを設置した(図1参照)。図において、陽子線は発砲スチロールの穴を通して奥側から手前側へ飛んでくる。

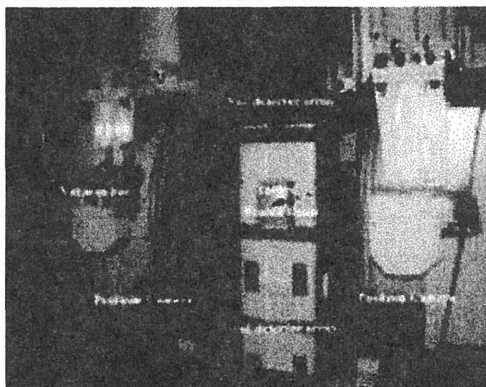


図1：消滅 γ 対同時計測システム。

NaI(Tl) detector arrayによる、測定時間に対するevent rateの相関を図2に示す。陽子線を10分照射し、照射中及び照射後35分までの間、消滅 γ 対の測定を行った。この相関図は測定されたエネルギースペクトルのphoto peak部分にgateを掛けた結果である。また、true eventsに対するbackgroundは5%程度である。ターゲットが $(\text{CH}_2)_n$ で主成分がHと ^{12}C であること、ビームが陽子線であることを考慮すれば、ビームOFF後の測定データは ^{11}C 及び ^{10}C からの対 γ 線であることが判る。 ^{11}C 及び ^{10}C の半減期、20.4min、19.3secと実験より得られた測定時間に対するevent rate相関を利用することで、 ^{11}C 及び ^{10}C の生成反応断面積を求めることが出来る。尚、入射陽子数はターゲット上流に設置したモニターで決定した。ターゲットに対するNaI(Tl) detector arrayの立体角から、算出される生成反応断面積は相対エネルギー領域が79.7MeVから186.5MeVまでの平均値となる。検出器の検出効率はモンテカルロ法によって算出した。解析結果から、各々の生成反応断面積は、 ^{11}C : $51.7 \pm 7.2\text{mb}$ 、 ^{10}C : $0.94 \pm 0.82\text{mb}$ となった。 ^{11}C 生成断面積の実験値は幾つか報告されており、同様のエネルギー領域での平均断面積は $55 \pm 2\text{mb}$ で誤差範囲において十分一致している。

^{10}C 生成断面積の実験値は古いデータが1つだけで、今回の実験のエネルギー領域での値と比較が難しい。

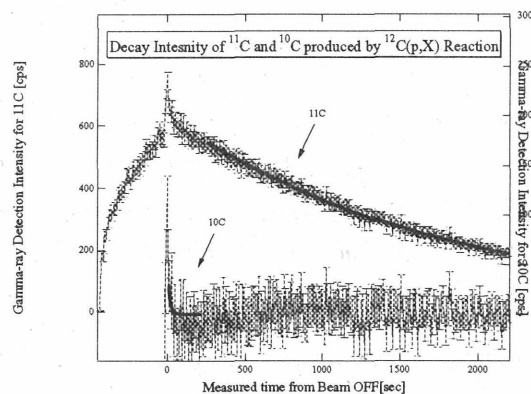


図2：NaI(Tl) detector arrayによる測定時間におけるtrue event rateの相関グラフ。

ポジトロンカメラによる測定結果を図3に示す。図において点線はポジトロンカメラにより測定されたデータ、破線はbackgroundデータ、実線はこれら2つのデータからtrue eventsを算出した結果である。その統計誤差は10%程度であった。true event spectrumのdistal fall offが大きいように見えるが、これはポジトロンカメラが重心計算によって位置を決定する手法を取っていること、マウントされている光電子増倍管からの出力に位置依存性があることが原因であると推測される。この効果を補正する場合、図3の横軸のゼロ点を中心に分布の山を上から押しつぶすような補正効果となるはずで、その結果distal fall offは小さくなると予想される。実際、モンテカルロ法による検出効率結果のみを考慮しただけでは、正しい分布形状にならないことを確認している。

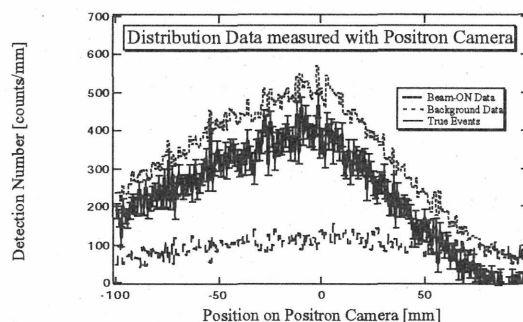


図3： $(\text{CH}_2)_n$ へ陽子線を照射した後にポジトロンカメラにより測定されたスペクトラム。

今回の実験は最初の実験であったが、良い結果を得ることが出来た。この結果を基に、今後の実験手法等の検討材料にしたいと思っている。また、ポジカメラデータの解析は不十分な部分があるので、今後、問題を解決した上でエネルギーごとの反応断面積まで求めたいと思う。

^a国立がんセンター東、^b立大理、^c放医研、^d埼玉がんセンター

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)

(12C017)

S. Motoori, H.J. Majima, M. Ebara, H. Kato, F. Hirai, S. Kakinuma, C. Yamaguchi, K. Ando, T. Ozawa, T. Nagano, H. Tsujii, and H. Saisho: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line, *Cancer Res.*, 61, 5382-5388 (2001).*

H. Kato, M. Ohto, H. Tsujii: Phase I-II study of carbon-ion therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) by the heavy ion therapy oncology group, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 46, 777 (2000).

(12C019)

Y. Iwadate, J. Mizoe, Y. Osaka, A. Yamaura, H. Tsujii: High LET carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild type p53, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50, 803-808 (2001).*

溝江純悦: 頭頸部癌に対する炭素イオン治療、医学のあゆみ、196、794-795 (2001).

溝江純悦、辻井博彦、今野正義、海老原敏: 腺癌系腫瘍に対する炭素イオン治療の途中解析、頭頸部腫瘍、28 (印刷中).

(11C024)

宮本忠昭、山本直敬、小藩昌志、西村英輝、藤澤武彦: 肺門型肺癌に対する重粒子線治療、気管支学、23、712-720 (2001).

宮本忠昭、山本直敬、小藩昌志、西村英輝、辻井博彦、藤澤武彦: 重粒子線治療、日本外科学会誌、103、250-255 (2002).

(11B110)

A. Takahashi, K. Ohnishi, I. Ota, I. Asakawa, T. Tamamoto, Y. Furusawa, H. Matsumoto and T. Ohnishi: p53-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET, *Int. J. Radiat. Biol.*, 77, 1043-1051 (2001).*

(11B119)

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: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East, *J. Radiat. Res.*, 42, 79-89 (2001).

N. Oya, K. Sasai, T. Shibata, T. Takagi, K. Shibuya, S. Koike, K. Nojima, Y. Furusawa, K. Ando and M. Hiraoka: Time course of reoxygenation in experimental murine tumors after carbon-beam

and X-ray irradiation, *J. Radiat. Res.*, 42, 131-141 (2001).

(11B231)

S. Takahashi, X-Z. Sun, Y. Kubota, N. Takai, and K. Nojima: Histological and elemental changes in the rat brain after local irradiation with carbon ion beams, *J. Radiat. Res.*, (in press).

X.Z. Sun, S. Takahashi, Y. Fukui, S. Hisano, Y. Kubota, H. Sato, M. Inouye: Neurogenesis of heterotopic gray matter in the brain of the microcephalic mouse, *J. Neurosci. Res.*, 66, 1083-1093 (2001).

X.Z. Sun, S. Takahashi, M. Inouye, Y. Fukui: Distribution of calbindinD-28K immunoreactive neurons in rat primary motor cortex, *J. Med. Invest.*, 48 (in press).

(12B234)

伏木信次: 脳形成障害の分子病態, 小児の脳神経, 26, 95-101 (2001).

A. Hinoue, S. Fushiki, Y. Nishimura and K. Shiota: In utero exposure to brief hyperthermia interferes with the production and migration of neocortical neurons and induces apoptotic neuronal death in the fetal mouse brain, *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 132, 59-67 (2001).

K. Akita, S. Fushiki, T. Fujimoto, M. Inoue, K. Oguri, M. Okayama, I. Yamashina, H. Nakada: Developmental expression of a unique carbohydrate antigen, Tn antigen, in mouse central nervous tissue, *J. Neurosci. Res.*, 65, 595-603 (2001).

K. Akita, S. Fushiki, T. Fujimoto, S. Munesue, M. Inoue, K. Oguri, M. Okayama, I. Yamashina, H. Nakada: Identification of the core protein carrying the Tn antigen in mouse brain; specific expression on syndecan-3, *Cell Struct. Funct.*, 26, 271-278 (2001).

(11B319)

M. Lenarczyk, A. Ueno, D.B. Vannais, S.M. Kraemer, A. Kronenberg, J.R. Roberts, T.K. Hei, and C.A. Waldren: RibCys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells, *Adv. Space Res.*, (in press).

C.A. Waldren, A. Ueno, D.B. Vannais, S.M. Kraemer, M. Lenarczyk, Y. Zhang, A. Kronenberg, A. Davies, and T.K. Hei: A brief look at some in vitro tests of genotoxic effects of ionizing radiation; Experience with the AL-CD59 assay, *Rad. Res.*, 527-530 (2000).

S.M. Kraemer, A. Ueno, A. Kronenberg, and C.A. Waldren: Measuring the spectrum of mutations induced by nitrogen ions and protons in the human-hamster hybrid cell line, A₁C, *Radiat. Res.*, 154, 743-751 (2000).

S. Costes, R. Sachs, L. Hlatky, D. Vannais, C.A. Waldren, and B. Fouladi: Large-mutation spectra induced at hemi-zygous loci by low-let radiation;

evidence for intrachromosomal proximity effects, *Radiat. Res.*, 156, 545-557 (2001).

(13B329)

Y. Hosoi, Y. Matsumoto, M. Tomita, A. Enomoto, A. Morita, K. Sakai, K. Nakagawa, N. Umeda, H.J. Zhao, T. Ono, N. Suzuki: Phosphorothioate oligonucleotides, suramin and heparin inhibit DNA-dependent protein kinase activity, *British Journal of Cancer* (in press).

(13B330)

C.L. Shao, M. Aoki, Y. Furusawa: Medium-mediated bystander effects on HSG cells co-cultivated with cells irradiated by X-rays or a 290 MeV/u carbon beam, *J. Radiat. Res.*, 42, 305-316 (2001).

C.L. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, H. Matsumoto, K. Ando: Nitric oxide-mediated bifunctional bystander effect induced by heavy-ion radiation in human salivary gland neoplastic cells, *Int. J. Radiat. Biol.* (submitted).

(11B419)

H. Tauchi, M. Ichimasa, Y. Ichimasa, T. Shiraishi, K. Morishima, S. Matsuura, K. Komatsu: Studies of mutagenesis caused by low dose rate tritium radiation using a novel hyper-sensitive detection system, *Fusion Science and Technology*, 41 (in press).

(13B423)

S. Motoori, H.J. Majima, M. Ebara, H. Kato, F. Hirai, S. Kakinuma, C. Yamaguchi, K. Ando, T. Ozawa, T. Nagano, H. Tsujii, and H. Saisho: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line, *Cancer Res.*, 61, 5382-5388 (2001).*

(11B438)

P. Mehnati, F. Yatagai, T. Tsuzuki, F. Hanaoka, and H. Sasaki: Judgment on "Hit or Non-hit" of CHO cells exposed to accelerate heavy- ions (Fe- or Ar-ions) using division delay and CR-39 plastics as an indicator, *Fukuoka Acta Med.*, 92, 46-58 (2001).

(12B439)

S. Takano, H. Sone, K. Tsuboi, A. Matsumura, T. Nose, Y. Mistui: Thrombospondin-1 inhibits glioma angiogenesis, *Neuro-Oncol.*, 3, 271 (2001).

S. Takano, K. Tsuboi, A. Matsumura, N. Ohshima, Y. Mistui, T. Nose: Interferon-beta inhibits glioma angiogenesis in vitro and in vivo through down-regulation of VEGF and up-regulation of IP-10, *Neuro-Oncol.*, 3, S44 (2001).

(12B443)

Y. Iwadate, J. Mizoe, Y. Osaka, A. Yamaura, H. Tsujii:

High LET carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild type p53, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50, 803-808 (2001).*

(13B446)

M. Suzuki, C.Q. Piao, E.J. Hall and T.K. Hei: Cell killing and chromatid damage in primary human bronchial epithelial cells irradiated with accelerated ⁵⁶Fe ions, *Radiat. Res.*, 155, 432-439 (2001).

(11B516)

古澤壽治、小谷英治、杉村順夫、一田昌利、伊藤雅信、鈴木英子、長岡俊治、野島久美江、藤井 博：カイコを用いた宇宙放射線影響評価に関する研究—カイコ卵への重粒子線照射による幼虫期での体細胞突然変異発現—、京都工芸繊維大学地域共同研究センター研究成果報告書、第10号、9-13 (2001).

T. Furusawa, E. Kotani, M. Ichida, Y. Sugimura, H. Yamanaka, S. Takahashi, M. Fukui, K. Kogure, B. Sakaguchi, H. Fujii, M. Ikenaga, T. Watanabe: Embryonic development in the eggs of the silkworm, *Bombyx mori*, exposed to the space environment, *Biol. Sci. in Space*, 15, 1-6 (2001).

(12B517)

M. Durante: Influence of the shielding on the space radiation biological effectiveness, *Physica Medica*, 17, S269-271 (2001).

M. Durante, F. Antonelli, F. Ballarini, M. Belli, D. Bettega, M. Biaggi, P. Calzolari, A. Ferrari, G. Gialanella, A. Giussani, G. Grossi, P. Massariello, A. Ottolenghi, M. Pugliese, P. Scampoli, G. Simone, E. Sorrentino, M.A. Tabocchini and L. Tallone: Space radiation shielding; biological effects of accelerated iron ions and their modification by aluminum or lucite shields, *Micrograv. Space Stat. Utiliz.*, (in press).

M. Durante: Biological effects of cosmic radiation in low-Earth orbit, *Int. J. Mod. Phys.* (in press).

(13B519)

T. Sakashita, M. Doi, H. Yasuda, H. Takeda, S. Fuma, Y. Nakamura and D.P. Häder: High-energy carbon ion irradiation inhibits negative gravitaxis of *Euglena gracilis* Z, *International Journal of Radiation Biology* (submitted).

T. Sakashita, M. Doi, H. Yasuda, H. Takeda, S. Fuma, Y. Nakamura and D.P. Häder: Effects of gamma-ray and high-energy carbon ion irradiation on negative gravitaxis of *Euglena gracilis* Z, *Applied Radiation and Isotopes* (submitted).

(13B612)

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, 387-396 (2001).
- T. Ohtsubo, H. Igawa, T. Saito, H. Matsumoto, H.J. Park, C.W. Song, E. Kano, H. Saito: Acidic environment modifies heat- or radiation-induced apoptosis in human maxillary cancer cells, *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 49, 1391-1398 (2001).
- A. Takahashi, K. Ohnishi, I. Ota, I. Asakawa, T. Tamamoto, Y. Furusawa, H. Matsumoto, T. Ohnishi: p53-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET, *Int. J. Radiat. Biol.*, 77, 1043-1051 (2001).*
- A. Takahashi, K. Ohnishi, I. Asakawa, N. Kondo, H. Nakagawa, M. Yonezawa, A. Tachibana, H. Matsumoto, T. Ohnishi: Radiation response of apoptosis in C57BL/6N mouse spleen after whole-body irradiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, 77, 939-945 (2001).
- (13P018)
- A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Noda, T. Tomitani, M. Takeshita, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura: Measurements of charge-changing cross sections and secondary charged particles for therapeutic heavy ion beams, *International Nuclear Physics Conference 2001 (AIP Conference Proceedings Series)* (in press).
- (10P020)
- 太田和志、田川憲男、皆川明洋、守屋正、蓑原伸一：階層構造を持つ動きモデルと超音波画像に基づく臓器の動き解析、電気情報通信学会論文誌 A、12、1421-1430 (2001).
- (13P026)
- K. Asahi and K. Matsuta: Nuclear electromagnetic moments; β -NMR and its applications, *Nucl. Phys.*, A693, 63-76 (2001).
- K. Matsuta, T. Tsubota, C. Ha, T. Miyake, M. Sasaki, K. Sato, K. Minamisono, K. Tanaka, S. Kaminaka, A. Takemura, T. Sumikama, T. Nagatomo, K. Hashimoto, M. Mihara, M. Fukuda, T. Minamisono, T. Ohtsubo, Y. Nojiri, S. Momota, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, S. Koda, T. Nishio, M. Suda, J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons: Precise magnetic moment of short-lived beta emitter ^{35}Ar , *Nucl. Phys.* (in press).
- T. Nagatomo, K. Matsuta, K. Hashimoto, M. Ota, K. Armura, K. Minamisono, T. Sumikama, M. Ogura, T. Iqakoshi, T. Miyake, S. Kudo, K. Akutsu, T. Minamisono, M. Fukuda, M. Mihara, S. Momota, Y. Nojiri, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, M. Hirai, T.J.M. Symons, G.F. Krebs, J.R. Alonso, S.Y. Zhu, J.Z. Zhu, Y.J. Xu: Nuclear spin alignment of $^{12,13}\text{B}$ produced in heavy ion collisions, *Hyperfine Interactions* (to be published).
- (13P028)
- T. Honma, H. Y. Ogawa, Y. Sano, K. Noda, E. Takada, S. Yamada: Ionization beam-profile monitor at HIMAC, *Nucl. Instrum. Meth. A*, 459, 390-397 (2001).
- T. Furukawa and K. Noda: Fast beam-switching method in RF-knockout extraction for spot-scanning, *Nucl. Instrum. Meth. A*, (to be published).
- (13P032)
- 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*, T92, 61-64 (2001).
- (11P034)
- S. Abe, K. Nishimura, H. Satoh, T. Inada, T. Tomida, T. Fujisaki, H. Muraishi, Y. Futami, T. Kanai, T. Irie, K. Kawachi, S. Tazawa, M. Kakeno: Application of an imaging plate to measurement of resolution for heavy ion imaging, *Jpn. J. Med. Phys.*, 21 [Sup. 2], 30-33 (2001).
- 村石 浩、西村克之、小田千鶴、富田哲也、阿部慎司、佐藤斉、藤崎達也、稲田哲雄、田沢修一、金井達明、河内清光：逐次近似法による重粒子線 CT の画像再構成、*Jpn. J. Med. Phys.*, 21[Sup.3], 176-179 (2001).
- 富田哲也、西村克之、阿部慎司、佐藤斉、稲田哲雄、田沢修一、金井達明、河内清光：飛程分布測定による重粒子線 CT のサイノグラム作成、*Jpn. J. Med. Phys.*, 21[Sup. 3], 180-183 (2001).
- (11P037)
- C. Zeitlin, A. Fukumura, L. Heilbronn, Y. Iwata, J. Miller, and T. Murakami: Fragmentation cross sections of 600 MeV/nucleon ^{20}Ne on elemental target, *Phys. Rev. C*, 64, 024902 (2001).
- (13P043)
- J. Hasegawa, Y. Nakajima, K. Sakai, M. Yoshida, S. Fukata, K. Nishigori, M. Kojima, Y. Oguri, M. Nakajima, K. Horioka, M. Ogawa, U. Neuner, T. Murakami: Energy loss of 6 MeV/u iron ions in partially ionized helium plasma, *Nucl. Instr. Meth. A*, 464, 237-242 (2001).
- 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*, 18,

647-653 (2000).

(12P054)

E. Urakabe, et.al.: Spot scanning using radioactive ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 40, 2540-2548 (2001).

Y. Iseki, et.al.: Numerical simulation design study of a positron camera for heavy-ion radiotherapy, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48, 1550-1560 (2001).

(13P055)

Y. Iwata, T. Murakami, H. Sato, H. Iwase, T. Nakamura, T. Kurosawa, L. Heilbronn, R.M. Ronningen, K. Ieki, Y. Tozawa and K. Niita: Double-differential cross sections for the neutron production from heavy-ion reactions at energies $E/A=290-600$ MeV, *Phys. Rev. C*, 64, 054609 (2001).

(12P056)

S. Gunji, H. Sakurai, F. Tokanai, Y. Higuchi, K. Morimoto, N. Sato, N. Yasuda, and E. Inui: Detection of prompt luminescence from an imaging plate with heavy particle injection, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48 (in press).

(13P064)

M. Sasaki, N. Nakao, T. Nunomiya, A. Fukumura, T. Nakamura and T. Shibata: Development of self-TOF neutron detector and its application to concrete and iron shielding experiments, *Nucl. Instrum. and Methods A*, 476, 327 (2002).

M. Sasaki, E. Kim, T. Nunomiya, T. Nakamura, N. Nakao, T. Shibata, Y. Uwamino, S. Ito and A. Fukumura: Measurements of high energy neutrons penetrated through concrete shields using the self-TOF, NE213 and activation detectors, *Nucl. Sci. Eng.* (in press).

(13P065)

T. Doke, T. Hayashi, T.B. Borak: Comparisons of LET distributions in low earth orbit using tissue equivalent proportional counters (TEPCs) and a position sensitive Si-detector (RRMD-III), *Rad. Res.*, 156, 310-317 (2001).

B. Gersey, T.B. Borak, S. Guetersloh, C.J. Zeitlin, J. Miller, L. Heilbronn, T. Murakami, Y. Iwata: The response of a spherical tissue equivalent proportional counter to ^{56}Fe particles with energies from 200 to 1000 MeV per nucleon. *Rad. Res.*, 157, 350-360 (2002).

(11P074)

S.L. Guo, L. Li, T. Doke, J. Kikuchi, A. Kyan, E. Yoshihira, T. Kato, T. Murakami: Characteristics of heavy ion tracks in bubble detectors, *Radiation Measurements*, 34, 269-272 (2001).

S.L. Guo, L. Li, T. Doke, J. Kikuchi, K. Hara, K. Sakuma, N. Yasuda, T. Murakami: Experimental judgement of the origin of threshold of bubble

detectors, *Nuclear Techniques* (to be published).

(11P083)

J. Skvarc, A.N. Golovchenko: A method of trajectory tracing of $Z<10$ ions in the energy region below 300 MeV/u, *Radiat. Meas.*, 34, 113-118 (2001).

A.N. Golovchenko, J. Skvarc, N. Yasuda, R. Ilic, S.P. Tretyakova, K. Ogura, K. Murakami: Total charge-changing and partial cross-section measurements in the reaction of 110 MeV/u ^{12}C with paraffin, *Radiat. Meas.*, 34, 297-300 (2001).

(12P091)

M. Takada, S. Taniguchi, T. Nakamura, N. Nakao, Y. Uwamino, T. Shibata, K. Fujitaka: Neutron spectrometry in a mixed field of neutrons and protons with a phoswich neutron detector Part I: response function for photons and neutrons of the phoswich neutron detector, *Nucl. Instr. and Meth. A*, 465, 498-511 (2001).

M. Takada, S. Taniguchi, T. Nakamura, K. Fujitaka: Neutron spectrometry in a mixed field of neutrons and protons with a phoswich neutron detector Part II: application of the phoswich neutron detector to neutron spectrum measurements, *Nucl. Instr. and Meth. A*, 465, 512-524 (2001).

(12P096)

安田伸宏、久下謙一、小林孝治、青木直和、長谷川明、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*、64、87-91 (2001).

K. Kuge, N. Yasuda, H. Kumagai, K. Nakazawa, T. Kobayashi, N. Aoki, A. Hasegawa: Detection of colored tracks of heavy ion particles using photographic color film, *Radiation Measurements*, 34, 203-206 (2001).

(13P110)

M. Takikoshi, T. Tsunoo, M. Endo, K. Noda, M. Komada, S. Yamada, F. Soga and K. Hyodo: Design of synchrotron light source and its beamline dedicated to dual-energy x-ray computed tomography, *Journal of Biomedical Optics*, 6, 371-377 (2001)

(13P112)

A. Yokoyama, S. Morimoto, H. Araki, J. Sanada, H. Baba, A. Shinohara, S. Shibata, T. Saito, and Y. Ohkubo: Radiochemical study on the mechanism of target fragmentation of Cu, Nb, Pr and Au targets induced by ^{12}C and ^{40}Ar projectiles, *Radiochim. Acta*, 89, 703-706 (2001).

(13P115)

T. Tsuruta: Neutron dosimetry using diallyl phthalate resin, *Radiation Metrology and Assessment*, ASTM-STP-1398, 789-796 (2001).

T. Tsuruta: Reduction in etching time for fission tracks

in diallyl phthalate resin, *Radiation Measurements*, 34, 167-170 (2001).

(13P117)

- K. Terasawa, T. Doke, K. Hara, N. Hasebe, J. Kikuchi, K. Kudo, N. Takeda and E. Yoshihira: A small scintillating fiber camera consisting of 0.25 mm square fibers for space dosimetry, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48, 1118-1121 (2001).
- K. Terasawa, T. Doke, N. Hasebe, J. Kikuchi, K. Kudo, N. Takeda, M. Yamashita and E. Yoshihira: Scintillating fiber camera for neutron dosimetry in spacecraft, *Nucl. Instr. and Meth. A*, 457 499-508 (2001).

(13P121)

- K. Nakagawa and Y. Sato: Effects of heavy ion irradiation on sucrose; an implication of ESR dosimetry for cosmic rays, *Proceedings of International Symposium on New Prospects of ESR, Dosimetry and Dating* (in press).

(13P125)

- 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*, 34, 45-49 (2001).

(13P126)

- M. Hajek, T. Berger, W. Schöner, L. Summerer, N. Vana: Dose assessment of aircraft personnel using passive detectors, *Radiat. Prot. Dosim.*, 102, 1-4 (2001).
- T. Doke, T. Hayashi, J. 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).

(番号無し)

- Y. Sato, T. Miyata, T. Miyoshi, A. Kitagawa, M. Muramatsu, T. Murakami, T. Honma, M. Yamamoto, H. Ogawa, and S. Yamada: Effects of ion pumping in a pulsed Penning source, *Rev. Sci. Instr.*, 73, 720-722 (2002).

プロシーディング等 (Proceedings)

(13C003)

T. Miyamoto and S. Ishi: Radioresistant proliferating clonogenin an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy, *Radiotherapy & Oncology*, 58 [Sup. 1], 391 (2001).

(11C024)

T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura, Y. Matuoka and H. Tujii: Carbonion radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer at stage I, *Lung Cancer*, 29 [Sup. 2], 182-183 (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, 184-187, (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, 188-191 (2000).

H. Yasuda, M. Suzuki, K. Ando, K. Fujitaka: Simulation of the low-earth-orbit dose rates using secondary radiations from the HZE particles at NIRS-HIMAC, *Physica Medica*, 17 [Sup. L], 133-136 (2001).

K. Ando: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the national cancer center hospital east, *Physica Medica*, 17 [Sup.], 292-295 (2001).

(11B319)

C.A. Waldren, A. Ueno, Y. Zhang, D.B. Vannais, J.S. Bedford, T.B. Borak, A. Kronenberg, J.C. Roberts, T.K. Hei, K. Tatsumi, and M. Lenarczyk: Using non-toxic chemicals to reduce the mutagenicity of kinds of radiation encountered in space travel. *Proc. of NASA; Bioastronautics Investigators' Workshop 2001*, 327-328 (2001).

H. Zhou, M. Suzuki, G. Randers-Pehrson, D.B. Vannais, G. Chen, J.E. Trosko, C.A. Waldren, and T.K. Hei: Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 14410-14415 (2001).

(13B330)

C.L. Shao, M. Aoki, Y. Furusawa: Single transfer pathways involved in the irradiation-induced bystander effects, *Proceedings of the 44th Annual Meeting of the Japan Radiation Research Society*, 65 (2001).

(11B435)

M. Hasegawa, H. Niibe, R. Imai, K. Nojima, K. Maebayashi, Y. Suzuki, T. Takahashi, N. Mitsunashi, and T. Nakano: p53-dependent apoptosis induced by heavy-ion beams in human tumors in vivo, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51 [Sup], 229-230 (2001).

(11B439)

盛武 敬、坪井康次、安西和紀、小澤俊彦、安藤興一、能勢忠男：高 LET 粒子線照射により水溶液中に生じる OH ラジカルの検討、*磁気共鳴と医学*、12、37-40 (2001).

(13B612)

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.H. Jin, M. Hatashita, K. Ohnishi, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, Y. Furusawa, O. Yukawa, T. Ohnishi, E. Kano: Induction of radioresistance by nitric oxide-mediated bystander effect, *Proceedings of the 2nd International Conference on The Effect of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health*, Dublin (in press).

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.H. Jin, M. Hatashita, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, Y. Furusawa, O. Yukawa, E. Kano: Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect, *Proceedings of the 60th International Symposium on Radiation and Homeostasis*, Kyoto (in press).

(13P009)

川内秀貴、大澤大輔、藤沢高志、佐藤幸夫：水蒸気ビーム生成と密度分布測定及び評価、第4回応用加速器研究発表会、東工大、67-70 (2001).

(13P018)

A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Noda, T. Tomitani, M. Takeshita, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura: Measurements of charge-changing cross for therapeutic heavy ion beams, *2001 International workshop on secondary particle production from heavy ion interaction*, Berkeley (2001).

A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Noda, T. Tomitani, M. Takeshita, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura: Measurements of charge-changing cross sections for carbon and neon beams, *Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042)*, 1-3, (2001).

(13P026)

K. Matsuta, T. Minamisono, Y. Ogawa, T. Miyake, A. Morishita, K. Sato, S. Momota, Y. Nojiri, M. Mihara, M. Fukuda, S.Y. Zhu, T. Onishi, M. Sasaki, T. Yamaguchi, K. Minamisono, H. Akai, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, T. Nishio, S. Koda, T. Ohtsubo, S. Fukuda, I. Tanihata, K. Yoshida, A. Ozawa, H. Kitagawa, H. Sagawa, S.S. Hanna, J.R. Alonso, G.F. Krebs, T.J.M. Symons and other Osaka-RIKEN-HIMAC collaboration members: Electromagnetic moments and effective operators in nuclei near and far from the stability line, *Proc. Int. Symp. on Physics at Drip Lines (RIKEN Review 39)*, 74-77 (2001).

(13P028)

渋谷慎二、金沢光隆、村上健、野田耕司、山田聰：
放医研小型重イオンシンクロトロン機のラテイス設計, Proc. 4th Symp. on Accel. and Related Tech. for Application (ARTA2001), Tokyo, 23-26 (2001).

平田陽一、佐野悦信、川島秀之、仲伏広光、小川博嗣、北川敦志、野田耕司、富谷武浩、須田充、水野秀之、浦壁恵理子、金沢光隆：スポットスキヤニングにおける RF ノックアウトビーム取り出し及び照射線量制御, Proc. 4th Symp. on Accel. and Related Tech. for Application (ARTA2001), Tokyo, 99-102 (2001).

E. Ikawa and K. Noda: Development on advanced current-source-type self-commutated converter for accelerator electromagnets, Proc. 13th SAST, Osaka, 60-62 (2001).

K. Noda, S. Shibuya, T. Furukawa, M. Muramatsu, T. Honma, T. Fukushima, H. Izumiya, H. Ogawa, T. Iwashima, A. Noda, H. Fadil, T. Shirai, T. Nagafuchi, K. Maeda, H. Uchiyama, E. Takada, S. Yamada: Electron cooling experiments at HIMAC, Proc. 13th SAST, Osaka, 100-102 (2001).

E. Takada, M. Torikoshi, Y. Sato, K. Noda, T. Murakami, A. Kitagawa, M. Suda, M. Muramatsu, M. Yoshimoto, A. Sugiura, M. Kumada, K. Kono, K. Kanazawa, T. Honma, S. Yamada, Y. Sano, C. Kobayashi, M. Yamamoto, T. Togashi, K. Narita, T. Kondo, H. Ogawa, H. Nakabushi. Present status of HIMAC, Proc. 13th SAST, Osaka, 187-189 (2001).

E. Ikawa, T. Yoshino, Y. Mori, M. Muto, K. Noda: Development on hybrid filter for high-precision power source to accelerator electromagnets, Proc. 13th SAST, Osaka, 286-288 (2001).

T. Honma, T. Iwashima, H. Y. Ogawa, D. Ohsawa, K. Noda, Y. Sano, A. Yamashita, T. Nagafuchi, E. Takada and S. Yamada: A Non-destructive beam profile monitor utilizing charge-division method at HIMAC, Proc. 13th SAST, Osaka, 340-342 (2001).

T. Furukawa, K. Noda, S. Shibuya, M. Muramatsu, T. Honma, T. Fukushima, H. Izumiya, H. Ogawa, T. Iwashima, T. Nagafuchi, K. Maeda: Beam alignment for electron cooling at HIMAC, Proc. 13th SAST, Osaka, 384-386 (2001).

三須敏幸、山田聰、野田耕司、本間寿広、北条悟、北川敦志、村上健、村松正幸、杉浦彰則、須田充、取越正巳、坂本幸雄、佐藤幸夫、熊田雅之、金沢光隆、吉本光男、河野耕二、宮原信幸、藤沢高志、古川卓司：医用小型 FFAG 加速器の開発研究、第 12 回粒子線の先端的応用技術に関するシンポジウム報告集、岡山、49-52 (2001).

(11P037)

C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, A. Fukumura, Y.

Iwata, T. Murakami, J. MacGibbon, L. Pinsky, and T. Wilson: Nuclear fragmentation cross sections for NASA database development, Proc. Int. Nucl. Phys. Conf., Berkeley (2001).

(12P054)

A. Kitagawa, et al.: Radioactive beam project at HIMAC, APAC'01 Conference, Beijing (2001).

M. Kanazawa, et al.: Beam control in the spot scanning irradiation, APAC'01 Conference, Beijing (2001).

Y. Hirata, et al.: RF knockout beam extraction and dose control for spot scanning, ARTA 2001 (2001).

(13P055)

Y. Iwata, T. Murakami, H. Sato, H. Iwase, T. Nakamura, T. Kurosawa, L. Heilbronn, R.M. Ronningen, K. Ieki, Y. Tozawa and K. Niita: Double differential cross sections for the production of secondary neutrons from heavy ion reaction at energy $E/A=290-600$ MeV, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 61-65 (2001).

(12P056)

S. Gunji, H. Sakurai, F. Tokanai, O. Kumagai, and N. Yasuda: Application of imaging plates to heavy particle detector, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 78-82 (2001).

(12P057)

Y. Ohno, T. Kohno, N. Matsufuji, T. Kanai, Y. Iwata: Position sensitive detectors using fiber scintillators, Jpn. J. Med. Phys., 21 [Sup. 2], 133-134 (2001).

Y. Ohno, T. Kohno, N. Matsufuji, T. Kanai, E. Urakabe: Performance of broad beam heavy ion CT -1, Jpn. J. Med. Phys., 21 [Sup. 3], 152-154 (2001).

(13P064)

M. Sasaki, T. Nunomiya, T. Nakamura, N. Nakao, T. Shibata, A. Fukumura: Measurement of the response functions of an NE213 organic liquid scintillator to high energy neutrons and its application to the shielding experiments, Proceedings of the 15th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses, Tsukuba (2001).

(13P065)

T.B. Borak, S. Guetersloh, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: Measurements of target fragmentation by incident protons using a Tissue Equivalent Proportional Counter, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 35-39 (2001).

(11P077)

H. Yashima, H. Sugita, Y. Uwamino, T. Nakamura, S. Ito, A. Fukumura: Projectile dependency of radioactivity of spallation products induced in copper, Proc. Int. Conf. on Nucl. Data for Sci. and Technol., Tsukuba (2001).

H. Yashima, H. Sugita, Y. Uwamino, T. Nakamura, S. Ito, A. Fukumura: Induced radioactivity measurements produced by heavy-ion spallation reactions, Proc. 1st International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology, Seoul (2001).

(11P083)

N. Yasuda, M. Yamamoto, J. Skvarc, M. Giacomelli, R. Ilic, A.N. Golovchenko, S.P. Tretyakova, N. Watanabe, K. Amemiya, K. Ogura: Measurement of the nuclear fragmentation in the reactions of therapeutic beams with tissue-like materials using CR-39 track detector, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 30-34 (2001).

(11P087)

Y. Mori et al., Test results of a fast beam chopper with MA cores, Proc. of PAC2001, Chicago (2001).

(12P091)

M. Takada, S. Taniguchi, T. Nakamura, and K. Fujitaka: Neutron spectrometry with phoswich neutron detector, Sixteenth Int'l Conf. on Application of Accelerators in Research and Industry (CP576), 579-582 (2001).

(12P093)

M. Fukuda, M. Mihara, K. Tanaka, M. Takechi, M. Tsuchihashi, K. Matsuta, T. Minamisono, T. Izumikawa, T. Ohtsubo, T. Suzuki, T. Suda, M. Sasaki, and A. Kitagawa: Reaction cross sections for ^{12}C and density distribution of unstable nuclei, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 23-25 (2001).

(12P094)

S. Endo, M. Takada, M. Ishikawa et al.: Proceedins of 13th Symposium on Microdosimetry (Radiat. Prot. Dos.), Italy, (in press).

(12P098)

T. Tamura, S. Torii, K. Yoshida, K. Hibino, T. Yamagami, H. Murakami, K. Kasahara: Development of readout system for the CALET scintillating fiber detector, Proceedings of 27th International Cosmic Ray Conference, 2297-2300 (2001).

(12P105)

N. Hasebe, T. Miyachi, H. Okada, T. Masumura, H.

Ito, H. Yoshioka, M. Higuchi, T. Matsuyama, T. Murakami, Y. Uchihori, and M. Sato: Experimental studies of acoustic signals of high-energy charged particles, Scientific Session MEPHI-2002 (2002).

(13P112)

A. Yokoyama, S. Morimoto, H. Araki, J. Sanada, H. Baba, A. Shinohara, S. Shibata, T. Saito, and Y. Ohkubo: Formation cross sections of the products from target fragmentation of Nb, Pr and Au induced ^{12}C and ^{40}Ar projectiles, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 95-99 (2001).

(13P113)

Y. Uchihori et al.: InterComparison of cosmic-rays with heavy ion beam at NIRS, 6th Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Oxford (2001).

Y. Uchihori: InterComparison of cosmic-rays with heavy ion beam at NIRS, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 88-90 (2001).

(13P115)

T. Tsuruta, Y. Koguchi, K. Fujimura, N. Yasuda and M. Yamamoto: Solid state nuclear track detector with controllable detection sensitivity, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 91-94 (2001).

学会及び研究会での口頭発表等
(Presented at Meetings)

(13C004)

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, 2001.1.

(12C017)

加藤博敏：低侵襲・根治治療法としての重粒子線治療－ヒトに優しく、手術に匹敵する根治療法を目指して－、東京がん化学療法研究会、東京、2002.3.

加藤博敏：低侵襲・根治治療法としての重粒子線治療－ヒトに優しく、手術に匹敵する根治療法を目指して－、第23回肝疾患勉強会、東京、2002.3.1

加藤博敏：肝細胞癌における重粒子線治療について、MINCS-UH (大学病院衛星医療情報ネットワーク) 実況放映、千葉、2002.1.

加藤博敏：肝臓診療、特に治療におけるリスクマネジメント－重粒子線治療：失敗例の分析と予防対策、セミナー 北陸地区における医療従事者のためのリスクマネジメント、金沢、2001.11.

H. Kato, H. Tsujii, F. Hirai, S. Yamada, M. Ohto: Short course radiotherapy with carbon ions for hepatocellular carcinoma, PTCOG XXXV MEETING, Tsukuba, 2001.11.

加藤博敏：肝細胞癌の局所療法における新しい展開－肝硬変合併肝細胞癌に対する低侵襲・根治療法としての重イオン線(炭素イオン線)治療、第37回日医放秋季臨床大会合同シンポジウム5、名古屋、2001.11.

加藤博敏：肝臓がんの放射線治療(特に重粒子線治療について)、千葉県放射線治療の会、千葉、2001.7.

(12C019)

J. Mizoe: Experience of heavy ion accelerator for cancer therapy, OECD Global Science Forum; Workshop on Compact High-Intensity Short-Pulse Lasers, Future Directions and Applications, Kyoto, 2001.5.

溝江純悦、辻井博彦、長谷川安都佐、山本信治：イメージフュージョンによる放射線脳炎の解析、第104回日本医学放射線学会北日本地方会、盛岡、2001.6.

溝江純悦、辻井博彦、今野正義、海老原敏：腺癌系腫瘍に対する炭素イオン治療の途中解析、第25回日本頭頸部腫瘍学会、札幌、2001.6.

溝江純悦：重粒子線(重イオン線)がん治療、北陸技術交流テクノフェア2001、福井、2001.10.

溝江純悦、長谷川安都佐、山本信治、辻井博彦：頭頸部領域に於ける炭素イオン治療の後期皮

膚・粘膜反応、第105回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、2001.11.

溝江純悦、辻井博彦、長谷川安都佐、山本信治：GBMに対する炭素イオン治療の途中解析、第22回ニューロ・オンコロジーの会、東京、2001.12.

(11C024)

小藤昌志、宮本忠昭：I期非小細胞肺癌に対する炭素線治療後の検討、第14回日本放射線腫瘍学会学術大会、大阪、2001.11.

(13D006)

吉川京燦：PETによる診断、第1回重粒子医科学センターシンポジウム、千葉、2001.1.

吉川京燦：市民フォーラム「ここまでわかるPET(陽電子)診断：ガン診断」、第12回粒子線の先端的応用技術に関するシンポジウム、岡山、2001.11.

吉川京燦：教育講演「癌診療とPET」、日本核医学技術学会第18回関東地方会総会、千葉、2001.5.

(12D009)

上原和也、宮本重彦、中田英夫、小池幸子、高井伸彦、安藤興一、吉田利通、井上修、入江俊章、荒野泰：腫瘍の放射線治療効果の判定を目的とする核医学診断薬剤の開発、第41回日本核医学会総会、金沢、2001.10.

(13D101)

吉川京燦、田村克巳、留森貴志、今井康則、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、村田啓、佐々木康人：メチオニンPETによる頭頸部腫瘍の治療効果診断と予後評価、第41回日本核医学会総会、金沢、2001.10.

留森貴志、吉川京燦、田村克巳、今井原則、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、村田啓、佐々木康人：FDG-PETにおける肝細胞癌描出の検討、第41回日本核医学会総会、金沢、2001.10.

今井雄二、外山比南子、上村孝司、吉川京燦：重粒子線治療前後におけるPET画像の治療効果判定への応用、第41回日本核医学会総会、金沢、2001.10.

今井康則、吉川京燦、田村克巳、古賀雅久、神立進、溝江純悦、辻井博彦、棚田修二、村田啓、佐々木康人：MET-PETの脳腫瘍再発診断、第60回日本医学放射線学会、神戸、2001.4.

田村克巳、吉川京燦、留森貴志、今井康則、鎌田正、久保敦司、村田啓、佐々木康人：C-11methionine PETにて骨シンチより広範囲に骨転移を描出し得た骨肉腫の一例、第55回核医学会関東平信越地方会、東京、2001.7.

田村克巳、吉川京燦、今井康則、神立進、鎌田正、

吉田勝哉、棚田修二、村田啓、久保敦司、佐々木康人：¹¹C-メチオニン PET による食道原発 malignant melanoma イメージングの可能性、第 60 回日本医学放射線学会、神戸、2001.4.

(11B110)

高橋昭久、大西健、古澤佳也、大西武雄：p53 status からみた放射線と温熱併用による癌治療効果、第 40 回医学放射線学会生物部会、神戸、2001.4.

浅川勇雄、高橋昭久、大西健、玉本哲郎、古澤佳也、大西武雄：p53 status からみた癌放射線治療効果における免疫組織学的検討、第 40 回医学放射線学会生物部会、神戸、2001.4.

高橋昭久：第 1 回研究奨励賞受賞研究成果発表、重粒子線と温熱併用療法における基礎的研究—治療効果と p53 遺伝子型の相関性—、第 7 回癌治療増感研究会、大阪、2001.5.

大西武雄：大会会長講演；放射線・温熱治療の先行指標からの新戦略—p53 遺伝子を標的として—、第 31 回医学放射線学会生物部会放射線による制癌シンポジウム、奈良、2001.7.

高橋昭久、大西健、玉本哲郎、浅川勇雄、太田一郎、古澤佳也、大西武雄：各種 LET 放射線と温熱併用による細胞死型の解析、第 18 回ハイパーサーミア学会、東京、2001.9.

高橋昭久、大西健、太田一郎、玉本哲郎、浅川勇雄、古澤佳也、大西武雄：ヒト舌癌細胞移植マウスにおける炭素線と温熱併用による p53 依存性治療効果、第 60 回癌学会、横浜、2001.9.

浅川勇雄、高橋昭久、大西健、玉本哲郎、吉村均、大石元、古澤佳也、大西武雄：p53 status からみた癌放射線治療効果における免疫組織学的検討、第 60 回癌学会、横浜、2001.9.

T. Ohnishi, K. Ohnishi & A. Takahashi: p53 status-based cancer therapy, China-Japan Radiat. Oncol. Symp., Kyoto, 2001.11.

高橋昭久：p53 遺伝子を標的とした放射線生物学、近畿 RBC、大阪、2001.12.

(11B119)

富田雅典、松本義久、細井義夫、鈴木紀夫、青木瑞穂、安藤興一、古澤佳也、田内広、小松賢志：NBS1、ATM、DNA-PKcs 欠損細胞株における炭素線照射効果について、第 40 回日本医学放射線学会生物部会、神戸、2001.4.*

野島久美恵、香川一史、矢能稔啓、安藤興一、清水勝一、赤城 卓、井田亮二、村上昌雄、菱川良夫：兵庫県粒子線医療センター陽子線・炭素線の生物効果、日本医学放射線学会第 40 回生物部会学術大会、神戸、2001.4.

K. Ando, S. Koike, C. Oohira, Y. Furusawa, K. Nojima, N. Takai, T. Fukawa, L. Ryonfa, M. Monobe and S. Yamada: Significance of fraction

size for the therapeutic gain of carbon ions, 13th Symposium on microdosimetry, Stresa, 2001.5.

安藤興一、小池幸子、大平知佐、物部真奈美、扶川武志、高井伸彦、古澤佳也、青木瑞穂、小島隆行、谷下一夫：重粒子炭素線生物効果における時間因子と治療効果比、第 24 回バイオレオロジー学会、東京、2001.6.

S. Koike, K. Ando, C. Oohira, T. Ogiu: A retrospective analysis of tumor induction in mice after fractionated irradiation with carbon ions, International Symposium on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 2001.7.

K. Ando, M. Monobe, A. Uzawa, S. Koike, C. Oohira, K. Nojima, Y. Furusawa, M. Aoki, N. Takai and T. Fukawa: Radioresistance of mouse gut crypt cells induced by fractionated irradiation with carbon ions, European Radiation Research 2001, Dresden, 2001.9.

安藤興一、物部真奈美、鶴沢玲子、小池幸子、大平知佐、野島久美恵、古澤佳也、青木瑞穂、高井伸彦、扶川武志、マウス腸管クリプト細胞への炭素線分割照射により誘導された放射線抵抗性、第 44 回日本放射線影響学会大阪、2001.10.

田内 広、白石貴博、笠井（江口）清美、古澤佳也、安藤興一、松浦伸也、小松賢志、一政祐輔：突然変異および細胞癌化における高 LET 放射線の逆線量率効果、第 44 回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.*

小池幸子、安藤興一、大平知佐、扶川武志、高井伸彦、李 玲華、物部真奈美、古澤佳也、青木瑞穂、野島久美恵、馬嶋秀行、山田 滋、清水わか子：腫瘍増殖遅延に関する 290MeV/u 炭素線の生物効果比、第 44 回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

李 玲華、山田 滋、安藤興一、山本直敬、デュランテ マルコ、宮本忠昭、辻井博彦：PCC+FISH を用いた肺ガン炭素線治療におけるリンパ球染色体異常の解析、第 44 回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

河野明広、松下 悟、佐藤義子、入谷理一郎、木下昌子、小池幸子、安藤興一：ネオン線照射後のマウス後肢正常組織の晩期障害の形態計測評価、第 44 回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

物部真奈美、安藤興一：ビール摂取による染色体異常減少効果、第 44 回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

K. Ando, Y. Furusawa, T. Ogino, K. Kagawa and G. Kagiya: Biological effectiveness of high energy protons at three facilities in Japan, PTCOG XXXV, Tsukuba, 2001.11.

N. Takai, K. Nojima, S. Koike, Y. Furusawa, K. Ando: Early effect of brain irradiation with low dose of carbon-beams on memory function in the mice, The 2nd international workshop on space

- radiation research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.
- C. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, H. Matsumoto, K. Ando: Nitric oxide-mediated bifunctional bystander effect induced by heavy-ion irradiation in HSG cells, The 2nd international workshop on space radiation research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.
- M. Monobe and K. Ando: Drinking beer reduces the radiation induced chromosome aberrations in human lymphocytes, The 2nd international workshop on space radiation research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.
- A. Uzawa, K. Ando, S. Koike, M. Monobe, Y. Furusawa, M. Aoki, N. Takai, T. Fukawa and Y. Miyato: Resistance induced by carbon-ion irradiation of mouse gut crypt cells, The 2nd international workshop on space radiation research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.
- Y. Furusawa, D. Shimao, Y. Matsumoto, M. Aoki, N. Kubota and K. Ando: A method to estimate radiobiological effectiveness at a very low surviving level of cells, The 2nd international workshop on space radiation research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.*
- (11B211)
 福田、飯田、長谷川：第 19 回 日本骨代謝学会、名古屋、2001.8.
 長谷川、福田、飯田：第 19 回 日本骨代謝学会、名古屋、2001.8.
 Fukuda, Iida, Hasegawa and Yan: The 2nd International Workshop on Radiation Research Space (IWSSRR), Nara, 2002.3.
 Hasegawa, Fukuda, Iida and Yan.: The 2nd IWSSRR, Nara, 2002.3.
- (12B212)
 坪内 進、笠井清美、河野明弘、松下 悟、大原 弘：ハムスター臍臓ランゲルハンス島細胞死で見た重粒子線（陽子線、炭素線、ネオン線）RBE、日本放射線影響学会第 44 大会、大阪、2001.10.
- (13B223)
 木下周子、矢追毅、野島久美恵、伏木信次：発生期マウス小脳への重粒子線照射による細胞死の解析、第 42 回日本神経病理学会総会、東京、2001.5.
 K. Nojima: Particle radiation effects on mouse brain cells in vitro; low-dose particle biology and emerging issues in hadron therapy, Berkeley, 2001.6.
 野島久美恵、高井伸彦：成体マウス海馬組織への炭素線局所照射からの早期応答、第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会、京都、2001.9.
 野島久美恵、劉翠華、小池幸子：マウス脳初代培養細胞に対する低線量放射線の効果、日本放射線影響学会第 44 回大会、大阪、2001.10.
- K. Nojima, S. Ryu, K. Fujitaka: Particle radiation effects of mouse brain cells in vitro, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.
- (11B231)
 孫学智、高橋千太郎、久保田善久、佐藤 宏、福井義浩、井上 稔：Types of neuronal ectopia and their three-dimensional distribution in mouse brains following prenatal exposure to X-irradiation, 第 106 回日本解剖学会総会全国学術集会、高知、2001.4.
 孫学智、高橋千太郎、久保田善久、佐藤 宏、福井義浩、井上 稔：Neocortical heterotopias and their three-dimensional distribution in the developing brain subjected to X-irradiation in utero, 第 41 回日本先天異常学会学術集会、横浜、2001.7.
 孫学智、高橋千太郎、久保田善久、佐藤 宏、福井義浩、井上 稔：Developmental abnormalities in the hippocampus of rats prenatally exposed to irradiation, 日本放射線影響学会第 44 回大会、大阪、2001.10.
- (11B319)
 C. Waldren, A. Ueno, D. Vannais, Y. Zhang, J. Roberts, Y. Furusawa, and K. Tatsumi: Vitamin C (AsA) and Rib-Cys reduce the mutagenicity of LET 100 carbon even when added after irradiation, RRS 48th Meet., 2001.
- (12B320)
 船田他：重粒子線に対する細胞の潜在的致死損傷修復の LET 依存性、日本医学放射線学会第 39 回生物部会、神戸、2001.4.
 古澤：粒子線がん治療の基礎としての放射線生物学、日本放射線影響学会合同シンポジウム、大阪、2001.10.
 鈴木他：混合放射線照射の数理的解析、日本放射線影響学会第 44 回大会、大阪、2001.10.
 川田他：重粒子線照射後のヒト繊維芽細胞における G2 chromatid break と repair kinetics に関する研究、日本放射線影響学会ワークショップ、2001.10.
 古澤：重粒子線で癌を治す、市民フォーラム「イオンビームの利用：物から人へ」、岡山、2001.12.
 古澤：DNA 二重鎖切断修復と放射線生物学の諸問題、平成 14 年第一回近畿 RBC 懇話会、京都、2002.3.
 Y. Furusawa, D. Shimao, Y. Matsumoto, M. Aoki, N. Kubota and K. Ando: A method to estimate radiobiological effectiveness at a very low surviving level of cells, The 2nd international workshop on space radiation research

- (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.*
- H. Wu et al.: Analysis of unrejoined chromosome breakage in human fibroblast cells exposed to low- and high-LET radiation, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research, Nara, 2002.3.
- H. Wu et al.: M-FISH analysis of chromosome aberrations in human fibroblast cells after in vitro exposure to low- and high-LET radiation, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research, Nara, 2002.3.
- S. Suzuki et al.: A linear-quadratic model for mixed irradiation with multiple types of radiation observed in the space, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research, Nara, 2002.3.

(12B326)

- K. Nojima, K. Fujitaka: Particle radiation effects of mice hematopoietic stem cells in vivo, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2), Nara, 2002.3.

(13B328)

- M. Suzuki, H. Yasuda, L. Ryonfa, C. Ohira, H. Majima, Y. Yamaguchi, C. Yamaguchi, K. Fujitaka: Cellular response in normal human cells exposed to chronically low-dose radiation in heavy ion radiation field, International Symposium on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 2001.7.

- T.K. Hei, H.N. Zhou, M. Suzuki, G. Randers-Psherson, C.A. Waldren, E.J. Hall: The Yin and Yan of bystander versus adaptive response; lessons from the microbeam studies, International Symposium on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 2001.7.

- 山口千鶴、鈴木雅雄、保田浩志、李玲華、大平知佐、馬嶋秀行、野島久美恵、山口洋子、藤高和信：重粒子線場における二次放射線低線量照射の生物影響、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001.10.

- 鈴木雅雄、H. Zhou、G. Randers-Psherson、E.J. Hall、T.K. Hei、藤高和信：ヘリウムイオンマイクロビームによる培養細胞の染色体損傷誘発におけるバイスタンダー効果、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001.10.

- 鈴木雅雄：He イオンマイクロビームを用いたクロマチン損傷誘発のバイスタンダー効果、第1回放医研重粒子医科学センター・シンポジウム、千葉、2001.12.

(13B329)

- 富田雅典、松本義久、細井義夫、鈴木紀夫、青木瑞穂、安藤興一、古澤佳也、田内広、小松賢志：NBS1、ATM、DNA-PKcs 欠損細胞株における炭素線照射効果について、第40回日本医学放射線学会生物部会、神戸、2001.4.*

- 富田雅典、松本義久、鈴木紀夫：DNA2本鎖切断修復欠損細胞株における炭素線照射効果、京都大学原子炉研究所専門研究会、熊取、2001.8.

(13B331)

- N. Miyoshi, T. Ogasawara, T. Yasuda, S. Kaneko, K. Sano, S. Higashi, M. Watanabe, T. Tanaka, T. Udagawa, and H. Hisazumi: Photobiological spectra for 5-ALA Photodynamic Diagnosis (PDD) and photochemical Pp-IX sensitization mechanisms in photodynamic therapy (PDT) of cancer as the Bridge, Symposium for Photobiological Bridge between Photochemical Sensitization and Photodynamic Cancer Treatments; Collaborated Meeting with Large Spectrograph Laboratory, National Institute for Basic Biology, 2001.11.

(13B413)

- 小西輝昭、安田仲宏、佐藤幸夫、古澤佳也、檜枝光太郎：低エネルギーC⁶⁺イオンビームによる水溶液中pBR322プラスミドDNA主鎖切断誘発機構の研究、日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

- 小西輝昭、安田仲宏、中島宏、岡庭達也、竹安明浩、佐藤幸夫、古澤佳也、檜枝光太郎：DNAおよび細胞の重粒子線照射における影響評価のためのCR-39の利用、固体飛跡検出器研究会、大阪、2001.9.

- 安田仲宏、小西輝昭、檜枝光太郎、佐藤幸夫、古澤佳也、蔵野美恵子、小口靖弘、松本健一：放医研HIMAC中エネルギーポートにおける生物細胞照射システムの開発(I)、応用物理学学会、大阪、2001.9.

(11B414)

- K. Okaichi, K. Suzuki, N. Morita, M. Ikeda, N. Matsuda, H. Takahashi, M. Watanabe and Y. Okumura: Low dose of wartymanin reduces radio-sensitivity of cells, Int. Symp. on Radiat. and Homeostasis, Kyoto, 2001.7.

- 奥村 寛：重粒子線に対するscid細胞の温熱処理による増感効果、第60回日本医学放射線学会学術発表会、神戸、2001.4.

(11B419)

- 田内 広、白石貴博、笠井(江口)清美、古澤佳也、安藤興一、松浦伸也、小松賢志、一政祐輔：突然変異および細胞癌化における高LET放射線の逆線量率効果、第44回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.*

(13B426)

- 江口清美、大内弘美、国府田法江、早田勇：細胞周期進行に対する重粒子線の影響、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001.10.

(11B438)

T. Tsuzuki, H. Igarashi, A. Egashira, T. Iwakuma, Y. Nakatsuru, Y. Tominaga, H. Kawate, K. Nakao, K. Nakamura, F. Ide, S. Kura, Y. Nakabeppu, T. Ishikawa, M. Katsuki, H. Maki, and M. Sekiguchi: Analysis of MTH1 gene function in mice with targeted mutagenesis, Gordon Research Conferences; Mammalian DNA Repair, Ventura (California), 2001.1.

T. Tsuzuki, A. Egashira, K. Yamauchi, K. Yoshiyama, A. Isogawa, K. Sakamoto, Y. Yoshimura, S. Kura, M. Katsuki, H. Maki, and M. Sekiguchi: Spontaneous tumorigenesis in mice defective in the MTH1 gene encoding 8-Oxo-dGTPase, International Symposium on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 2001.7.

T. Tsuzuki, T. Ishibashi, T. Yasumitsu, and M. Sekiguchi: Preventive mechanisms for mutagenesis and carcinogenesis caused by oxygen radicals, 8th International Conference on Environmental Mutagens, Shizuoka, 2001.10.

Aramaki, R., Yasutake, A., Kura, S. and M. Sakamoto: X-ray induced degradation of methylmercury in aqueous solution. 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Minamata, 2001.10.

T. Tsuzuki: In vitro mutation analysis of mice lacking MTH1; a protein responsible for eliminating mutagenic nucleotides caused by oxygen radicals, Workshop on Recognition of DNA Damage as Onset of Successful Repair; Computational and Experimental Approaches, Tokai, 2001.10.

江頭明典、藏 忍、河手久弥、愿山郁、真木寿治、勝木元也、関口睦夫、續輝久：酸化了的 DNA 損傷遺伝子欠損マウスを用いた自然突然変異の解析、第 23 回日本分子生物学会、神戸、2000.12.

山内一己、吉村康秀、五十川亜紗子、續輝久、佐々木弘：スナネズミ (*Meriones unguiculatus*) における放射線抵抗性機構の解析、CRM1 cDNA のクローニング、第 23 回日本分子生物学会、神戸、2000.12.

江頭明典、真木寿治、関口睦夫、前原喜彦、杉町圭蔵、續輝久：MSH2 遺伝子欠損マウスの正常及び腫瘍組織における自然突然変異の解析、第 101 回日本外科学会総会、仙台、2001.4.

藏 忍、江頭明典、續輝久：MSH2 遺伝子変異マウスにおける自然突然変異と発がんの解析：MSH2^{+/-}、マウス個体の解析を中心として、第 38 回放射線影響懇話会、熊本、2001.7.

江頭明典、山内一己、真木寿治、勝木元也、関口睦夫、杉町圭蔵、續輝久：遺伝子欠損マウスにおける突然変異・発癌を指標とした酸化了的 DNA 損傷に対する防御機構の解析、第 60 回癌学会総会、横浜、2001.9.

續輝久：酸化了的 DNA 傷害に対する防御機構の異

常と発がん感受性、日本放射線影響学会第 44 回大会、大阪、2001.10.

江頭明典、藏 忍、織田信弥、愿山郁、真木寿治、前原喜彦、関口睦夫、杉町圭蔵、續輝久：MSH2 遺伝子欠損マウスにおける遺伝的不安定性と発癌の解析、日本放射線影響学会第 44 回大会、大阪、2001.10.

山内一己、吉村康秀、中津可道、續輝久、佐々木弘：スナネズミ Crm1 cDNA の単離と解析、第 24 回日本分子生物学会、横浜、2001.12.

五十川亜紗子、江頭明典、愿山郁、吉村康秀、中津可道、関口睦夫、真木寿治、續輝久：改良型 rpsL ベクターの構築とそれを用いた in vivo 突然変異検出系の開発、第 24 回日本分子生物学会、横浜、2001.12.

(12B439)

盛武 敬、坪井康次、土田幸広、能勢忠男、安西和紀、安藤興一：高 LET 粒子線照射による水溶液中 OH ラジカル生成に関する ESR を用いた検討、第 42 回磁気共鳴医学会第 4 回 SFRRJapan 合同学会、東京、2000.6.

盛武 敬、坪井康次、安西和紀、小澤俊彦、安藤興一、能勢忠男：高 LET 粒子線照射により水溶液中に生成される OH ラジカルの測定—ESR を用いた粒子種・LET 依存性の検討—、第 43 回磁気共鳴医学会第 5 回 SFRRJapan 合同学会、横浜、2001.5.

盛武 敬、坪井康次、安西和紀、小澤俊彦、安藤興一、中川秀彦、伊古田暢夫、能勢忠男：粒子線治療とフリーラジカル、第 16 回生体フリーラジカル研究会、東京、2001.12.

(13B446)

鈴木雅雄、T.K. Hei, E.J. Hall, C.Q. Piao, 藤高和信：高エネルギー鉄イオンビームに対するヒト正常細胞の細胞致死と染色体損傷、第 15 回宇宙生物科学会、東京、2001.9.

(11B516)

小谷英治、古澤壽治、長岡俊治、一田昌利、杉村順夫、野島久美恵、益川充代、永松愛子、藤堂 剛、池永満生：カイコ突然変異検出法による重粒子線影響の解析、第 15 回日本宇宙生物科学会大会講演要旨集、2001.

(12B517)

G. Grossi, M. Durante, G. Gialanella, M. Pugliese and P. Scampori: Space radiation shielding; relative biological effectiveness for the induction of cytogenetic damage, Proc. 31st ESRB Meeting, Dresden, 2001.9.

M. Durante: Space radiation shielding. II^o; International Symposium in memory of the Acadamecian N. Sissakian, Dubna (Moscow),

2001.

(13B519)

坂下哲哉、土居雅弘、保田浩志、府馬正一、武田洋、中村裕二、D-P. Häder：ユーグレナの重力認知能力への重粒子線照射の影響、第44回日本放射線影響学会、大阪、2001.10.

坂下哲哉、土居雅弘、保田浩志、府馬正一、武田洋、中村裕二、D-P. Häder：ユーグレナの重力認知能力への放射線照射の影響、第17回日本微生物生態学会、静岡、2001.11.

T. Sakashita, M. Doi, D.P. Häder, H. Yasuda, H. Takeda, S. Fuma and Y. Nakamura: Effects of high-energy carbon ion irradiation on negative gravitaxis of *Euglena Gracilis* Z, 2nd International Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2), Nara, 2002. 3.

(13B612)

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.H. Jin, M. Hatashita, K. Ohnishi, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, Y. Furusawa, O. Yukawa, T. Ohnishi, E. Kano: Induction of radioresistance by nitric oxide-mediated bystander effect, The 2nd International Conference on The Effect of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health, Dublin (Ireland), 2001.

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.H. Jin, M. Hatashita, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, Y. Furusawa, O. Yukawa, E. Kano: Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect, The 60th International Symposium on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 2001.

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z-H. Jin, M. Hatashita, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, T. Ohnishi, E. Kano: Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect, The 8th International Conference on Environmental Mutagens, Nara, 2001.

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、大坪俊雄、北井隆平、塩浦宏樹、加納永一：放射線治療における放射誘発；Bystander 効果の発現機構とその役割、第60回日本癌学会、横浜、2001.

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、大坪俊雄、北井隆平、塩浦宏樹、加納永一、古澤佳也：重粒子線誘発バイスタンダー効果；マウス移植腫瘍再増殖への影響、第44回放射線影響学会、大阪、2001.

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、加納永一：放射線増感剤としての活性窒素種発生剤応用の可能性、第3回増感研究会シンポジウム、奈良、2001.

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、大坪俊雄、北井隆平、塩浦宏樹、加納永一：NOラジカル発生剤による p53 非依存性放射線増感、第7回癌治療増感研究会、大阪、2001.

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、加納永一：NOラジカルによるバイスタンダー効果とアポトーシス、日本医学放射線学会生物部会第31回放射線による制癌シンポジウム、奈良、2001.

(11B614)

大平 学、島田英昭、岡住慎一、松原久裕、鍋谷圭宏、白鳥 享、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、2001.12.

大平 学、島田英昭、清水 孝、岡住慎一、松原久裕、鍋谷圭宏、落合武徳、山田 滋、日和佐隆樹：食道癌に対する重粒子線・X線照射と p53 遺伝子治療の併用療法の基礎的検討、第56回日本消化器外科学会総会、秋田、2001.7.

(13B625)

藤倉寿則、田中越郎、吉岡公一郎ら：重粒子照射を用いた局所心筋除神経による不整脈治療、日本生理学会大会、京都、2001.3.

H. Fujikura, K. Yoshioka, E. Tanaka et al.: Anti-arrhythmic therapy by using irradiation of accelerated heavy ion beam without massive myocardial damage, American Heart Association scientific sessions, Anaheim, 2001.11.

藤倉寿則、田中越郎、吉岡公一郎ら：重粒子照射を用いた低侵襲性局所心臓交感神経除神経による新しい不整脈治療への適応、放射光研究会、東京、2002.1.

(13P009)

川内秀貴、大澤大輔、佐藤幸夫、重イオン衝撃による水蒸気からの放出二次電子線のトラック研究、電気化学68回大会、神戸、2001.4.

D. Ohsawa and Y. Sato et al.: Energy and angular distribution of secondary electrons emitted from water vapor by fast heavy-ion impact (6 MeV/n He^{2+}), 22th ICPEAC, Santa Fe, 2001.7.

佐藤幸夫、山口寛、鈴木雅雄、安田仲宏、阿川義昭：SPICE Facility at NIRS-2、放射線影響学会44回大会、大坂、2001.10.

(13P018)

A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Noda, T. Tomitani, M. Takeshita, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura: Measurements of charge-changing cross sections and secondary charged particles for therapeutic heavy ion beams, International Nuclear Physics Conference 2001, Berkeley (USA), 2001.7.

A. Fukumura, T. Hiraoka and T. Kanai: Present status of dosimetry protocols for radiation therapy in Japan, Recent developments in accurate radiation

- dosimetry, Montreal (Canada), 2001.10.
- A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Noda, T. Tomitani, M. Takeshita, T. Kanai, T. Murakami, S. Minohara, N. Matsufuji, Y. Futami, T. Kohno and T. Nakamura: Measurements of charge-changing cross sections for therapeutic heavy ion beams, PTCOG XXXV, Tsukuba, 2001.11.
- Akifumi Fukumura: Christoph Schmelzer 賞受賞講演、ドイツ重イオン科学研究所講堂, 2001.11.
- (13P026)
- 長友傑、橋本和良、太田雅人、有村圭、松多健策、炭竈聡之、小倉昌子、岩越丈尚、三宅徹、工藤修一、阿久津和由、南園忠則、福田光順、三原基嗣、百田佐多生、野尻洋一、北川敦志、取越正巳、金沢光隆、須田充、平井正明、T.J.M. Symons, G.F. Krebs, J.R. Alonso: $100 \text{ AMeV } ^{13}\text{C} + \text{Be}$, $^{15}\text{N} + \text{Be}$ 衝突で生成される $^{12,13}\text{B}$ の核スピンの整列、日本物理学会 2001 年年会、中央大学、2001.3.
- 松多健策、長友傑、南園啓、炭竈聡之、三宅徹、福田光順、三原基嗣、南園忠則、北川敦志、金沢光隆、取越正巳、佐々木誠、須田充、平井正明、百田佐多生、野尻洋一、朱升云、朱佳政、徐勇軍、T.J.M. Symons, J.R. Alonso, G.F. Krebs: Nuclear Spin Alignments of the β Emitting Projectile Fragments $^{12,13}\text{B}$ 、日米合同物理学会 2001 秋の核物理分科会、マウイ島、2001.10.
- (13P028)
- K. Noda: Electron Cooling at HIMAC: Workshop on Ion Beam Cooling, Kyoto, 2001.11.
- (13P032)
- T. Azuma: Resonant coherent excitation of heavy ions channeled in a crystal, XXII International Conference on Photonic, Electronic and Atomic Collisions, Santa Fe (USA), 2001.7.
- T. Azuma: Trajectory-dependent charge state and energy loss of relativistic heavy ions channeled in a silicon surface barrier detector, 19th International Conference on Atomic Collisions in Solids, Paris, 2001.8.
- 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: 相対論的多価イオンの干渉性共鳴励起 III; Ar^{16+} (He-like) イオンの励起、日本物理学会第 56 回年次大会、東京、2001.3.
- 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 IV; He-like イオンの高分解能原子分光、日本物理学会第 56 回年次大会、東京、2001.3.
- 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
- ビームによるオコロコフ効果 VII、日本物理学会 2001 年秋季大会、徳島、2001.9.
- (11P038)
- 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: L-アラニン (重水素化合物) の重粒子線照射; ラジカル生成と照射温度・LET の関係、第 38 回理工学における同位元素・放射線研究発表会、東京、2001.7.
- 峯岸安津子、平出 功、青山幸裕、西本右子、村上 健、金井達明、古澤佳也: 照射温度を変えて重粒子線照射した L- α -アラニンのラジカル生成について、平成 13 年度弥生会研究会「放射線効果の解明、応用(5)」、早稲田大学理工学総合センター、2001.11.
- 峯岸安津子、青山幸裕、平出 功、森 和亮、天野 力、高木伸司、村上 健、金井達明、古澤佳也: 重粒子線照射した重水素化 L-アラニンの室温ラジカル; Bragg peak に現れる第 3 のラジカル、第 44 回放射線化学討論会、近畿大学、2001.9.
- (13P043)
- 横谷昇、長谷川純、小林祐也、吉田昌弘、小島桃子、三友敏也、佐々木達見子、小川雅生: 重イオンビーム・プラズマ相互作用の入射エネルギー依存性、日本物理学会 2001 年秋期大会、徳島、2001.10.
- 横谷昇、長谷川純、吉田昌弘、小島桃子、三友敏也、小林祐也、佐々木達見子、小栗慶之、小川雅生: 高速重イオンに対するヘリウムプラズマの阻止能に関する研究、日本物理学会第 57 回年次大会、草津、2002.3.
- (11P052)
- T. Murakami for KEK-PS E337/E393 and HIMAC P052 Collaboration: Projectile-mass dependence of target multifragmentation induced by 8-GeV light projectiles, International Nuclear Physics Conference (INPC2001), Berkeley, 2001.7.
- T. Murakami for KEK-PS E337/E393 and HIMAC P052 Collaboration: Fragment formation in GeV-energy proton and light heavy-ion induced reactions, International Symposium on Clustering Aspects of Quantum Many-Body Systems (POSTYK01), Kyoto, 2001.11.
- (12P054)
- H. Mizuno, et al.: Range measurement system of patient body using positron camera in heavy ion therapy, PTCOG, 2001.11
- (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 II、日本物理学会春期年会、中央大

学、2001.3.

(13P064)

佐々木道也、布宮智也、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、福村明史：高エネルギー中性子に対するNE213有機液体シンチレーターの応答関数の測定と遮蔽実験への応用、日本原子力学会秋の年会、北海道、2001.9.

M. Sasaki, T. Nunomiya, T. Nakamura, N. Nakao, T. Shibata, A. Fukumura: High energy neutron spectrometry behind shields using a self-TOF detector and an NE213 detector, The First ITRS International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology, Seoul, 2001.7.

(13P065)

T.B. Borak, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn and J. Miller: The response of a spherical TEPC to ^{56}Fe particles from 200-1000 MeV per nucleon, NASA Symposium on Bioastronautics, Galvaston (USA), 2001.1.

T.B. Borak, S. Guetersloh, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: Measurements of target fragmentation by incident protons using a Tissue Equivalent Proportional Counter, Nuclear Fragmentation Workshop, Berkeley, 2001.3.

T.B. Borak, S. Guetersloh, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn and J. Miller: Measurement of short range nuclear fragments produced in tissue from 250 MeV protons, Symposium on Microdosimetry (MICRODOS), Stresa (Italy), 2001.5.

S. Guetersloh, T.B. Borak, B. Gersey, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: Are protons low or high LET particles?, 11th Annual NASA Space Radiation Investigators' Workshop, Arlington (USA), 2001.6.

B. Gersey, T.B. Borak, S. Guetersloh, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: The response of a spherical TEPC to ^{56}Fe particles from 200-1000 MeV per nucleon, 11th Annual NASA Space Radiation Investigators' Workshop, Arlington (USA), 2001.6.

(13P066)

横田 護、柏木利介、奥野祥二、日比野欣也、吉田健二、内堀幸夫、高島健、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 (IX)、日本物理学会、東京工科大学、2001.3.

柏木利介：重粒子に対するダイヤモンド検出器の性能、ワークショップ「HIMACにおける核反応断面積の測定と検出器の開発」、放医研、2001.9.

高島健、柏木利介、奥野祥二、日比野欣也、吉田健二、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 (X)、日本物理学会、徳島大学、2001.9.

柏木利介、奥野祥二、日比野欣也、吉田健二、横田護、田中保三、内堀幸夫、北村尚、高島健：ダイヤモンド検出器の性能と宇宙線観測への応用、日本物理学会、沖縄国際大学、2000.9.

(11P075)

N. Hasebe, T. Miyachi, H. Okada, T. Shibata, H. Takemura, G. Fujimura, N. Muto, O. Okudaira, N. Yamasita, Y. Uchihori: Larger area PIN-type silicon detectors for measuring heavy cosmic ray nuclei, Scientific Session of MEPhi-2002, Moscow 2002.

竹村春礼、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、奥平修、山下直之、椎名厚仁、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：HNX 搭載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、2002.1.

竹村春礼、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、奥平修、山下直之、椎名厚仁、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：大面積シリコン重粒子検出器の一様性の実験的検証、日本物理学会第 57 回年次大会、草津、2002.3.

(11P077)

八島浩、杉田裕、中村尚司、上菟義朋、伊藤祥子、福村明史：銅ターゲット中の核破砕生成核種放射能の入射粒子依存性、日本保健物理学会、仙台、2001.5.

八島浩、杉田裕、中村尚司、上菟義朋、伊藤祥子、福村明史：銅ターゲット中の核破砕生成核種放射能の入射粒子依存性、日本原子力学会、仙台、2001.9.

(12P096)

久下謙一、安田仲宏、熊谷宏、青木直和、長谷川朗：カラー写真の原理を用いたオートラジオグラフィ情報のカラー化表示、2001 年度日本写真学会年次大会、千葉、2001.5.

久下謙一、安田仲宏、小林孝治、熊谷宏、長谷川朗：カラー写真感光材料を用いた放射線飛跡の検出、固体飛跡検出研究会、神戸、2001.9.

安田仲宏、久下謙一、小林孝治、長谷川朗、熊谷宏、蔵野美恵子：多層カラー原子核乾板を用いた重イオンのカラー表示と画像処理による飛跡認識、応用物理学会、名古屋、2001.9.

小林孝治、久下謙一、安田仲宏、熊谷宏、長谷川朗：カラー写真の原理を用いた放射線飛跡のカラー化表示 (6)： α 核種から放出された α 線のカラー飛跡、2001 年度日本写真学会秋季大会、京都、2001.9.

(12P098)

鳥居祥二、田村忠久、立山暢人、他：カロリメータ型電子望遠鏡、第23回宇宙ステーション利用計画ワークショップ、東京、2001.7.

大内達美、鳥居祥二、田村忠久、他：宇宙線観測のためのシンチレーションファイバーの特性、日本物理学会第56回年次大会、中央大学多摩キャンパス、2001.3.

(12P102)

森谷隆広、伊藤拓、秦和夫、谷口真吾、高田真志：大型有機液体シンチレーターのレスポンス測定とその遮蔽実験への応用、日本原子力学会、北海道、2001.9.

(12P103)

高山尉志、天造秀樹、佐藤大樹、岩元洋介、石本俊輔、執行信寛、石橋健二：ホスウィッチ型検出器の高エネルギー陽子入射における性能評価、第7回放射線計測研究会、宮崎大学、2001.11.

高山尉志、天造秀樹、岩元洋介、佐藤大樹、執行信寛、石橋健二：ホスウィッチ型検出器の高エネルギー陽子入射における性能評価、日本原子力学会九州支部第20回研究発表講演会、福岡、2001.12.

(12P105)

増村考洋、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、伊藤浩巳、吉岡秀樹、木村光男、村上健、内堀幸夫、加瀬昌之：PZT素子による高速重イオンの音響信号の計測、第16回「放射線検出器とその応用」、KEK、2002.1.

伊藤浩巳、長谷部信行、宮地孝、増村考洋、吉岡秀樹、岡田宏之、奥平修、山下直之、樋口正人、松山正佳、加瀬昌之、村上健、内堀幸夫：圧電素子による高エネルギー重イオン粒子検出の試み、日本物理学会、立命館大、2002.3.

宮地孝：圧電素子による放射線計測とその応用、日本物理学会、立命館大、2002.3.

(12P108)

T. Doke, T. Hayashi, J. Kikuchi, S. Suzuki, K. Terasawa, and K. Hara: LET-distributions measured in the CERF facility with the RRMD-III, The 2nd International Workshop on Space Radiation Research, Nara, 2002.3.

T. Fuse, T. Doke, K. Hara, T. Hayashi, J. Kikuchi, S. Suzuki and K. Terasawa: Radiation dosimetry at CERF-facility by RRMD-III and its comparison with TEPC(NASA), 2002年春季第49回応用物理学関連学会連合講演会、東海大学湘南校舎、2002.3.

(13P115)

小口靖弘、藤崎陽彦、鶴田隆雄、岡本正彦、村田織利：重合条件の異なるDAP樹脂の飛跡検出器としての特性、日本原子力学会、春の年会、東京、2001.3.

藤崎陽彦、小口靖弘、鶴田隆雄：CR-39樹脂中の粒子飛跡に対するエッチング時間の短縮、日本保健物理学会、第35回研究発表会、仙台、2001.5.

鶴田隆雄：地球規模の環境・エネルギーと放射線、エネルギー・環境・放射線を総合的に考える教育をめざして(原子力体験セミナー)、大阪、2001.8.

鶴田隆雄：放射線科学への招待、エネルギー・環境・放射線を総合的に考える教育をめざして(原子力体験セミナー)、大阪、2001.8.

小口靖弘、鶴田隆雄：固体飛跡検出器としてのDAP樹脂の特性、応用物理学会放射線分科会、第1回先進放射線応用シンポジウム、大阪、2001.8.

小口靖弘、藤村健策、鶴田隆雄、松本健一、小西輝昭、安田仲宏、山本幹男：感度制御可能な固体飛跡検出器の開発、応用物理学会放射線分科会・第17回固体飛跡検出器研究会、神戸、2001.9.

小口靖弘、藤村健策、鶴田隆雄、岡本正彦、村田織利：3種類のDAP樹脂中の核分裂飛跡に対する加熱効果、日本原子力学会、秋の大会、札幌、2001.9.

(13P117)

H. Kitamura, T. Koi, K. Terasawa, and T. Fuse: Research and development of radiation monitor using scintillating fiber stacks, IWSSR, Nara, 2002.3.

寺沢和洋、道家忠義、菊池順、原健一郎、長谷部信行、布施哲人：速中性子線量計測用シンチレーション・ファイバー・カメラの改良、第62回応用物理学会学術講演会、愛知工業大学、2001.9.

T. Doke and K. Terasawa: Fast neutron monitor in space using scintillation fiber camera, 6th Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Oxford, 2001.9.

北村尚、小井辰巳、寺沢和洋、布施哲人：HIMAC重粒子線ビームによるシンチファイバーカメラの較正実験、日本物理学会秋季大会、沖縄国際大学、2001.9.

寺沢和洋、道家忠義、菊池順、工藤勝久、原健一郎、長谷部信行、佐久間直樹、武田直人、吉平栄一：小型シンチレーション・ファイバー・カメラの開発、第48回応用物理学関係連合講演会、明治大学、2001.3.

(13P120)

L. Heilbronn, Y. Iwata, R. Ronningen, H. Iwase, T. Nakamura: Measurements of neutron production cross sections relevant to galactic cosmic ray transport, ANS Winter Meeting; Gathering and Technical Sessions in Memory of Dr. Allan F. Henry (1935-2001), Reno (USA), 2001.11.

(13P121)

K. Nakagawa and Y. Sato: Effects of heavy ion irradiation on sucrose; an implication of ESR dosimetry for cosmic rays, International Symposium on New Prospects of ESR Dosimetry and Dating, Osaka, 2002.10.

(13P122)

古澤、邵、青木、安田、佐藤、高倉、小林、舟山：細胞に対する重粒子線マイクロビームのダイレクトヒットとバスターンダー効果、第10回TIARA研究発表会、高崎、2001.6.

古澤：DNA二本鎖切断と修復遺伝子「LETとRBEの諸問題」、平成14年第一回近畿放射線生物懇話会、京都、2002.3.

(13P127)

永松愛子、上垣内茂樹、益川充代、俵裕子、正木道子、熊谷秀則：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発、第17回宇宙ステーション講演会・第14回有人宇宙飛行技術シンポジウム、つくば、2001.4

永松愛子、上垣内茂樹、益川充代、俵裕子、正木道子、熊谷秀則：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発 (I)、春期第48回応用物理学会学術講演会、東京、2001.3.

益川充代、上垣内茂樹、永松愛子、俵裕子、正木道子、熊谷秀則：CR-39およびTLD-MSOデータの組合せによるSTS-95の宇宙放射線評価 (II)、秋季第62回応用物理学会学術講演会、愛知、2001.9.

永松愛子、上垣内茂樹、益川充代、俵裕子、正木道子、熊谷秀則：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線計測法の開発 (II) -重イオンに対するTLD素子Mg₂SiO₄:Tbのフェーディング特性評価-、秋季第62回応用物理学会学術講演会、愛知、2001.9.

熊谷秀則、上垣内茂樹、益川充代、永松愛子、俵裕子、正木道子：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発 (III) -CR-39バルクエッチ量の測定-、秋季第62回応用物理学会学術講演会、愛知、2001.9.

俵裕子、上垣内茂樹、熊谷秀則、蔵野美恵子、正木道子、益川充代、永松愛子、安田仲宏：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発 (IV) -CR-39飛跡生成感度の入射角依存性-、秋季第62回応用物理学会学術講演

会、愛知、2001.9.

俵裕子、上垣内茂樹、熊谷秀則、蔵野美恵子、正木道子、益川充代、永松愛子、安田仲宏：NASDAにおける受動・積算型線量計測技術開発、第17回固体飛跡検出器研究会、神戸、2001.9.

永松愛子、益川充代、俵裕子、熊谷秀則：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発、日本宇宙生物科学会第15回大会、東京、2001.9

熊谷秀則、上垣内茂樹、益川充代、永松愛子、俵裕子、安田仲宏：受動積算型線量計を用いた宇宙放射線量計測法の開発 (V)、春期第49回応用物理学会学術講演会、神奈川、2002.3.

俵裕子、益川充代、永松愛子：積分型線量計素子CR-39/TLDによる宇宙放射線線量計測、春期第49回応用物理学会学術講演会、神奈川、2002.3.

M. Masukawa, T. Hayashi, H. Kumagai, M. Masaki, A. Nagamatsu, H. Tawara, H. Yasuda, and N. Yasuda: A development of integrating passive dosimeters and their analysis method for space radiation measurements in NASDA -A database construction for the analysis-, 第2回国際宇宙放射線研究ワークショップ、奈良、2002.3.

(13P130)

村島未生、小林謙仁、三谷烈史、古宇田学、佐藤悟朗、渡辺伸、米徳大輔、中澤知洋、高橋忠幸、川原田円、岡田祐、高橋勲、国分紀秀、牧島一夫、鈴木雅也、田代信、他HXDチーム：プロトンビームを用いたCdTeダイオードの宇宙線に対する耐性の評価試験1、日本物理学会春季大会、立命館大学、2002.3.

小林謙仁、村島未生、三谷烈史、古宇田学、佐藤悟朗、渡辺伸、米徳大輔、中澤知洋、高橋忠幸、川原田円、岡田祐、高橋勲、国分紀秀、牧島一夫、鈴木雅也、田代信、他HXDチーム：プロトンビームを用いたCdTeダイオードの宇宙線に対する耐性の評価試験2、日本物理学会春季大会、立命館大学、2002.3.

渡辺伸、小林謙仁、三谷烈史、佐藤悟朗、古宇田学、中澤知洋、高橋忠幸、国分紀秀、高橋勲、岡田祐、村島未生、河原田円：宇宙ガンマ線観測用CdTeダイオード検出器の開発I~衛星搭載に向けた素子の評価実験~、日本天文学会春季年会、茨城大学、2002.3.

その他 (Books, Theses, Others)

(12C017)

加藤博敏、大藤正雄、辻井博彦：肝癌の診断と治療—最新の研究動向—肝細胞癌に対する重粒子線（炭素イオン線）治療、日本臨床（増刊号）、665-669 (2001).

加藤博敏：肝細胞癌に対する重イオン線治療—低侵襲・根治療法としての有用性、医学のあゆみ、196, 799-800 (2001).

M. Ohto, H. Kato, et al.: Clinical applications of fusion 3D, TOSHIBA MEDICAL REVIEW, No. 3., 22-29 (2000).

(12C019)

久保長生、溝江純悦、高倉公朋：重粒子線治療、脳神経 Advanced Practice 第5巻 神経膠腫 IV. 放射線治療（高倉公朋編、メジカルビュー社）、98-103 頁、(2001).

溝江純悦、辻井博彦：b. 重粒子線治療、癌・放射線療法 2002 IV.、放射線治療概論 9—粒子線治療（大川智彦編、篠原出版新社）（印刷中）。

(11C024)

宮本忠昭：肺癌臨床の新戦略—重粒子線治療の現状、分子呼吸器病、5、44-55 (2001).

山本直敬、宮本忠昭、小藩昌志、吉川東燦、辻井博彦：肺癌に対する重粒子線治療、肺癌の臨床、4、201-208 (2001).

(11B110)

大西健、高橋昭久、大西武雄：p53 遺伝子を先行指標とする放射線・温熱治療のための基礎的研究、集学的癌治療の研究と臨床（篠原出版）、48-54 (2002).

太田一郎、高橋昭久、大西武雄：癌関連遺伝子からみたアポトーシス、癌放射線療法 2000（篠原出版）（印刷中）。

高橋昭久、大西武雄：重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究、INNERVISION, 16, 67 (2001).

(11B119)

安藤興一：「ビール飲めば放射線平気!？」、新聞記事、2002年3月4日（月）、読売新聞朝刊；13版34面。

(11B319)

T.K. Hei, H.J. Zhou, L.J. Wu, G. Randers-Pehrson, C.A. Waldren, and C.R. Geard: Radiation-induced genotoxic damage in mammalian cells; from cytoplasm to nucleus and the bystander phenomenon (Yoshikawa T, Toyokuni S, Yamamoto YNY, editors), Free Rads. in Chem. Biol. & Med. (London: OICA Press), 241-247 (2000).

(13B329)

T. Ishii, S. Futami, M. Nishida, T. Suzuki, T. Sakamoto, N. Suzuki and K. Maekawa: Brief note and evaluation of acute-radiation syndrome and treatment of a Tokai-mura criticality accident patient, 42, S167-S182 (2001).

(13B331)

N. Miyoshi, T. Ogasawara, T. Ogawa, K. Sano, S. Higashi, M. Watanabe, M. Fukuda, and H. Hisazumi: Combination therapy of melanoma cells with photoradiation and sonolysis, Biologic Effects of Light 2001 (Ed. by Holick, M.F., Kluwer Academic Publishers) (in press).

(13B413)

小西輝昭、中島 宏、岡庭達也、竹安明浩、檜枝光太郎、安田仲宏、佐藤幸夫、古澤佳也：重粒子線照射による DNA および細胞に及ぼす影響評価のための CR-39 の利用、放射線（印刷中）。

(11B414)

Y. Okumura, M. Ihara, T. Shimasaki, S. Takeshita and K. Okaichi: Heat inactivation of DNA-dependent protein kinase; possible mechanism of hyperthermic radiosensitization, Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain (Ed. by M. Kosaka, T. Sugahara, K.L. Schmidt, and E. Simon, Springer-Verlag), 420-423 (2001).

(11B438)

續輝久、愿山郁、早川浩：酸化的損傷ヌクレオチドにより誘発される変異の防御システム、医学のあゆみ別冊 [酸化ストレス-フリーラジカル医学生物学の最前線]、pp. 3-7 (2001).

(12B439)

大野忠夫、坪井康次、能勢忠男：高活性キラーリンパ球の誘導法と脳腫瘍の細胞治療の試み、BRAIN MEDICAL 特集：脳腫瘍 13、3、pp. 26-32, メディカルレビュー (2001).

坪井康次、塩山 秋根康之、能勢忠男：脳神経外科 Advanced Practice 「神経膠腫」陽子線治療、pp. 110-115, メジカルビュー社 (2001).

(11B516)

古澤壽治、小谷英治、一田昌利、杉村順夫、渡邊隆夫、長岡俊治、馬嶋秀行、坂部 寛、藤堂剛、池永満生：カイコを用いた宇宙環境アセスメント方法の開発、宇宙環境利用に関する公募研究冊子、(財)日本宇宙ファーム/宇宙開発事業団発行 (2001).

古澤壽治：カイコを用いた宇宙環境アセスメントの開発、2001年宇宙環境利用に関する「公募地上研究ニュース」第1巻、宇宙開発事業団、pp.4-5 (2001).

(12B517)

I. Testard, L. Sabatier, S. Ritter, M. Durante and G. Kraft, Radiobiology for space research. Impact and Applications of Nuclear Science, NuPECC report, Paris (2001).

(13B612)

松本英樹、加納永一：NO ラジカルをイニシエーターとする放射線誘発バースタンダー効果、癌の臨床、47、8-11 (2001).

松本英樹、林 幸子、金 朝暉、畑下昌範、加納永一：ストレス応答研究の新展開－放射線誘発バースタンダー効果－、放射線生物研究、36、87-99 (2001).

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z.H. Jin, M. Hatashita, T. Ohtsubo, E. Kano: Intercellular signaling mediated by nitric oxide in human glioblastoma cells, Methods in Enzymology (Ed. L. Packer, et.al., Academic Press), (in press).

(13P009)

川内秀貴：水蒸気ビーム生成と密度分布測定及び評価－重イオン衝撃による水蒸気からの放出二次電子線研究用ターゲット開発、HIMAC Report-041 (2001).

勝野高志：カーボンアモルファス半導体を用いた重粒子線検出器に関する基礎研究、博士論文用研修報告、岐阜大学大学院 (2001).

(13P018)

「表彰」 Christoph Schmelzer 賞受賞、Akifumi Fukumura: Study on dosimetry for therapeutic carbon beams, Darmstadt, Germany, 2001.11.

「プレス発表」 Akifumi Fukumura らが Christoph Schmelzer 賞受賞, Darmstaedter Echo 紙、2001年11月25日号11ページ。

福村明史：Absorbed dose determination in external beam radiotherapy, An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water (TECHNICAL REPORTS SERIES No. 398, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, ISBN 92-0-102200-X, ISSN 0074-1914), 医学物理, 21, 209-210 (2001).

(11P022)

N. Chitose, Y. Katsumura, M. Domae, Z. Cai, Y. Muroya, T. Murakami, and J. Laverne: Radiolysis of aqueous solutions with pulsed ion beams 4; product yields for proton beams in solutions of thiocyanate and methyl viologen/formate, The Journal of Physical Chemistry A, 105, 4902-4907 (2001).

(12P048)

林健太郎：RICH と Si 半導体検出器のフラグメン

ト粒子に対する応答の研究、平成12年度卒業論文、東邦大学理学部 (2002).

(12P054)

浦壁理恵子、金井達明、金澤光隆、北川敦志、野田耕司、富谷武浩、須田充、井関康、塙勝詞、佐藤耕輔、水野秀之、新保宗史、野田章：¹¹C ビームのスポットスキヤン照射野形成、電気化学会第68回学術大会応用加速器及び関連技術シンポジウム論文集、41-46 (2001).

(13P055)

杜沢優一：重イオン核反応による中性子二重微分断面積の測定、平成13年度修士論文、立教大学大学院理学研究科 (2002).

(13P064)

「表彰」第34回日本原子力学会賞奨励賞受賞、佐々木道也：高エネルギー中性子測定用自己TOF型検出器の開発 (2001).

(13P066)

柏木利介、杉本 剛、奥野祥二、吉田賢二、日比野欣也：人工ダイヤモンド・センサの開発、神奈川大学工学研究所所報第24号 (in press).

(11P075)

N. Hasebe, T. Miyachi, H. Okada, H. Takemura, O. Okudaira, N. Yamasita, A. Shiina, D. Miki, T. Shibata, N. Muto, G. Fujimura, R. Tanaka, Y. Uchihori, K. Yamamura: The development of large area silicon detector for heavy particles, Technical Report No.2002-2, Advanced Research Institute For Science and Engineering, Waseda University (2002).

竹村春礼、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、奥平修、山下直之、椎名厚仁、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：HNX ミッション ENTICE 搭載用大面積シリコン検出器の実用性評価、修士論文、早稲田大学大学院理工学研究科 (2002).

椎名厚仁、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、竹村春礼、奥平修、山下直之、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：6 インチシリコン検出器の一様性、卒業論文、早稲田大学理工学部 (2002).

(12P091)

高田真志：高エネルギー混在場における粒子弁別スペクトル・線量測定に関する研究、博士論文、東北大学大学院工学研究科、(2001).

(12P093)

M. Fukuda, M. Mihara, K. Tanaka, M. Takechi, M. Tsuchihashi, K. Matsuta, T. Minamisono, T. Izumikawa, T. Ohtsubo, T. Suzuki, T. Suda, M.

Sasaki, and A. Kitagawa: Reaction cross sections for ^{12}C , Annual Report 2000, p.65, OULNS, Osaka University (2000).

(12P105)

宮地孝、長谷部信行、岡田宏之、増村考洋、伊藤浩巳、吉岡秀樹、山下直之、奥平修：ピエゾ圧電素子に夜放射線検出器の開発及び超高速微粒子リアルタイム計測への応用、宇宙放射線 Vol.3 (掲載予定).

増村考洋：PZT 素子による高速重イオンの音響信号の計測、修士論文、早稲田大学大学院 (2002).

木村光男：音響素子による重イオンビームの検出、卒業論文、早稲田大学 (2002).

(13P115)

鶴田隆雄、他 6 名：放射線概論、通商産業研究社、全 757 項(2001).

鶴田隆雄、他 5 名：初級放射線、通商産業研究社、全 487 項(2001).

鶴田隆雄、他 6 名：放射線用語辞典、通商産業研究社、全 812 項(2001).

(13P125)

安田仲宏、中村正吾、北村貴志、俵裕子、関口舞、道家忠義：超重核探索実験 HNX-ECCO における固体飛跡検出器のための測定法の開発、放射線、27、19-27 (2001).

(13P126)

L. Summerer: Thermoluminescence system $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ - models, dosimetric properties and applications, Ph.D. thesis, TU-Wien (2002).

(13P127)

俵裕子、上垣内茂樹、益川充代、永松愛子、中野完、熊谷秀則、正木道子、蔵野恵美子、保田浩志、安田仲宏：受動・積算型線量計による宇宙放射線計測技術の開発、放射線、27、29-41 (2001).

(13P131)

成嶋功一：治療用陽子線照射によるポリエチレンターゲット内での β^+ 崩壊核種生成反応の研究、修士論文、立教大学 (2002).

(番号無し)

大野達也、辻井博彦：重イオン線 (HIMAC) での治療成績、新医療、2000 年 12 月号、68-71 (2000).

曾我文宣：重イオンによる癌治療—日本と世界の現状について—、第 67 回電気化学会学術大会 応用加速器及び関連技術—医療関連技術—論文集、1-6 (2001).

共同利用研究課題一覽

List of Proposals

H13 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
13C001	辻比呂志	辻比呂志	眼の悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療ならびに陽子線治療の臨床研究
13C003	宮本忠昭	宮本忠昭	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物的研究、再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
13C004	中野隆史	森田新六	子宮癌の重粒子線治療の線量分布と局所効果ならびに有害事象の関連に関する臨床研究
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傷害の定量的・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
13C022	山田滋	山田滋	染色体障害を用いた新しい放射線感受性予測法の開発
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	大坂康博	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
13C027	前林勝也	山田 滋	子宮頸癌における重粒子線治療後の遠隔転移に関する先行指標の検討
13C028	辻比呂志	辻比呂志	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
13D002	中野隆史	森田新六	子宮癌の重粒子線治療の照射効果に関する放射線生物学的、分子病理学的研究
13D006	吉川京燦	吉川京燦	12C 照射時体内ポジトロン核種分布 PET 画像化及び治療計画 CT 対比による臨床応用研究
13D007	古賀雅久	吉川京燦	MRI および MRS による脳腫瘍の放射線治療効果判定法の研究
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
13D101	吉川京燦	吉川京燦	がんの機能診断法に関する PET の応用研究

H13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
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
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
12B127	扶川武志	扶川武志	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	松井芳文	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
13B132	手島昭樹	古澤佳也	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
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及び関連臓器の障害評価に関する研究
12B212	坪内進	河野明広	急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
12B220	井上修	安藤興一	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
12B221	澤尻昌彦	溝江純悦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
13B223	野島久美恵	野島久美恵	脳の正常組織と高次脳機能に対する重粒子線の影響解析
11B231	高橋千太郎	高橋千太郎	胎仔期およ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
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
13B237	山田滋	山田滋	重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究
13B238	廣部知久	廣部知久	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響
11B319	C. Waldren	巽紘一	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by High LET Radiation
12B320	古澤佳也	古澤佳也	重粒子線の線種および線質と障害からの回復
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
13B328	鈴木雅雄	鈴木雅雄	重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究
13B329	鈴木紀夫	安藤興一	重粒子線照射後の DNA 2 本鎖切断修復因子の応答
13B330	邵春林	古澤佳也	Mechanisms of Heavy Ions Induced Bystander Effect
13B331	三好憲雄	野島久美恵	メラノーマ細胞への重粒子線照射効果
13B407	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
13B413	檜枝光太郎	古澤佳也	ブラックピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的な DNA 損傷 の誘発と修復
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
13B418	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
13B423	馬嶋秀行	村上 健	活性酸素を介した重粒子線による細胞の障害研究
13B424	伊藤敦	古澤佳也	重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析
13B426	笠井清美	笠井清美	ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響
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	野島久美恵	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
11B438	續輝久	河野明広	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
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
12B442	前林勝也	山田滋	重粒子線感受性に関する先行指標の検索
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による Death Receptor を介した細 胞死
12B444	D. J. Chen	笠井清美	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
13B445	R. Okayasu	高橋千太郎	Genomic Instability Caused by High LET Radiation as Compared to

H13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
			Low LET Sources in Normal Human Cells
13B446	鈴木雅雄	鈴木雅雄	突然変異およびクロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性
13B447	大倉一郎	村上 健	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果
13B448	今井礼子	前林勝也	重粒子線照射による細胞死の機序について
13B449	笠井清美	笠井清美	重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み
13B450	伴 貞幸	伴 貞幸	重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成
13B503	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
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
13B514	渡辺敏明	明石真言	重粒子線による精子形成障害の機序に関する基礎的研究
13B515	M. Vazquez	野島久美恵	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	体細胞突然変異検出法によるカイコ個体への重粒子線影響解析
12B517	M. Durante	古澤佳也	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B519	坂下哲哉	坂下哲哉	鞭毛藻類 <i>Euglena gracilis</i> Z (ユーグレナ) の負の重力走性への重粒子線照射の影響と生物効果比について
13B520	G. Grossi	古澤佳也	Inactivation of Human Cells with Different Intrinsic Radiosensitivity by Carbon Ions
13B521	樋野興夫	野島久美恵	宇宙放射線(重粒子)照射の発がんに及ぼす影響
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関する基礎的研究
13B612	松本英樹	古澤佳也	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割
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	野島久美恵	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
13B622	安藤興一	安藤興一	次期治療ビームに関する研究
13B623	宮本忠昭	宮本忠昭	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物学的研究、再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
13B625	吉岡公一郎	古澤佳也	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
13B626	杉村和朗	安藤興一	前立腺癌細胞に対する炭素線照射後の DNA 修復機構

H13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
13P005	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
13P009	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
13P018	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
13P026	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
13P028	野田耕司	野田耕司	がん治療用加速器の総合的研究
13P032	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	金井達明	重イオン線によるコンピューター断層撮影の研究
11P036	岩田和朗	村上健	TLDによる各種重粒子線場の2次元線量分布の測定
11P037	J. Miller	岩田佳之	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution
11P038	峯岸安津子	村上健	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
13P043	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壊反応の系統的 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
13P055	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	安田仲宏	イメージングプレートの重粒子検出器への応用
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
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
13P064	中村尚司	福村明史	重イオン生成中性子の物質内挙動と透過に関する研究
13P065	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)
13P066	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
13P069	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	高エネルギー重イオン飛跡記録用高感度泡検出器の開発
11P075	長谷部信行	内堀幸夫	大面積シリコン検出器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
11P083	Jure Scvarc	安田仲宏	Charge Removal Cross Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ions in Tissue-Like Targets
11P086	Harry Ing	高田真志	Quantification of the Response of Bubble Detectors to HZE
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 ⁺ 中間子発生機構に関する 研究
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	マイクロドシ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	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	安田仲宏	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
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	谷口真吾	高田真志	中間エネルギー中性子のレスポンスの測定と物質透過実験
12P103	石橋健二	松藤成弘	ホスイッチ反跳陽子線による中性子測定の研究
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	E. Benton	内堀幸夫	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent 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
13P110	取越正己	取越正己	電子密度測定による治療計画の高精度化に関する基礎研究
13P111	佐々木慎一	福村明史	重荷電粒子に対する物質の電離集率並びに蛍光効率の測定
13P112	篠原厚	柴田貞夫	マルチトレーサー連続製造のためのオンライン分離システムの開発

H13 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
13P113	内堀幸夫	内堀幸夫	Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams
13P115	鶴田隆雄	安田仲宏	感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究
13P116	A. Westphal	安田仲宏	Verification and Calibration of BP-1 Detectors for the Extremely-Heavy Cosmic Ray Composition Observer (ECCO)
13P117	小井辰己	小井辰己	シンチレーション・ファイバー・カメラの重粒子線軌跡に対する応答関数の導出
13P118	稲辺尚人	金澤光隆	確率冷却用ピックアップ電極の開発
13P119	中井浩二	高田栄一	シンチレーション飛跡検出器「SCITIC」の開発
13P120	R. Ronnigen	岩田佳之	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Intereactions of Energetic Heavy Ion with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith
13P121	中川公一	佐藤幸夫	スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果
13P122	古澤佳也	古澤佳也	重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析
13P123	山本幹男	山本幹男	陽子線照射による短飛程フラグメントの計測
13P124	高田真志	高田真志	新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定
13P125	安田仲宏	安田仲宏	重イオン照射による高分子材料の損傷の研究
13P126	L. Summerer	内堀幸夫	LET calibration of the TL response of CaF ₂ :Tm
13P127	俵 裕子	安田仲宏	国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性評価
13P128	馬場 譲	高田真志	重粒子入射反応を利用した陽子・中性子による重粒子生成断面積の高効率測定
13P129	東 俊行	村上 健	相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング
13P130	国分紀秀	村上 健	新規開発した硬 X 線用半導体検出器の宇宙線粒子に対する性能特性
13P131	西尾禎治	金澤光隆	陽子線と Beam ON LINE 型ポジトロンカメラの利用によるターゲット中での Autoactivation に関する基礎研究

H13 年度 HIMAC 共同利用研究

成果発表会

Annual Meeting in 2001

「H13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会日程表」

日時：2002年4月8日（月）、4月9日（火）

場所：放射線医学総合研究所、重粒子線治療推進棟

日付	時間	治療、診断 講演：2F大会議室	生物 講演：2F大会議室 ポスター：2Fホワイト 挨拶、9:50 - 10:00	物理・工学 講演：B1 セミナー室 ポスター：B1 廊下		
4月8日 (月)	10:00		課題番号 110-238 10:00 - 12:00	挨拶、10:30 - 10:40		
				A、遮蔽/断面積/検出器、 10:40 - 11:45		
	12:00		昼休みと重粒子線生物照射 室使用方法の説明会、 12:00 - 13:30	昼休みと ポスターセッション 11:45 - 14:00		
	14:00		課題番号 320-424 13:30 - 15:10	B、宇宙 14:00 - 15:25		
			コーヒーブレイク 15:10 - 15:30			
	16:00		課題番号 426-450 15:30 - 17:30	コーヒーブレイク & Users Meeting 15:25 - 16:00		
				C、原子・分子 放射線化学 16:00 - 17:45		
	17:00			ポスターセッション 17:45 - 18:00		
	懇親会、推進棟 1F 食堂、18:00 - 20:00					

4月9日 (火)	9:00		課題番号 503-519 9:20 - 10:35	E、治療関連 I 9:00 - 10:35
			コーヒーブレイク 10:35 - 10:50	コーヒーブレイク 10:35 - 10:50
			課題番号 601-626 10:50 - 12:00	F、治療関連 II、 10:50 - 12:00
	12:00		HIMAC 共同利用生物照射室使 用説明会 12:30 - 13:30	昼休みと ポスターセッション 12:00 - 13:30
	14:00		診断班成果発表 13:30 - 15:10	G、原子核 13:30 - 14:50
			コーヒーブレイク 15:10 - 15:30	閉会の挨拶 14:50 - 15:00
	16:00		治療班成果発表 15:30 - 17:00	

・ポスター掲示用の板の大きさは、一課題あたり横 90cm、縦 210cm（実質は 180cm 位）です。フォーマットは自由で、紙を貼るための画鋏などは会場に用意されています。

〔平成 13 年度 HIMAC 共同利用研究発表会プログラム、治療・診断班〕

日時： 2002 年 4 月 9 日（火） 13 時 30 分～17 時 00 分

場所： 放射線医学総合研究所、重粒子線治療推進棟、2 階大会議室

12:30～13:30 H I M A C 共同利用生物照射室使用説明会

診断班成果発表

13:30～13:40	13D002	中野隆史	子宮癌の重粒子線治療の照射効果に関する放射線生物学的、分子病理学的研究
13:40～13:50	13D006	吉川京燦	¹² C 照射時体内ポジトロン核種分布 PET 画像化及び治療計画 CT 対比による臨床応用研究
13:50～14:00	13D007	吉川京燦	MRI および MRS による脳腫瘍の放射線治療効果判定法の研究
14:00～14:10	11D008	井上 修	オートアクチベーションおよび放射性薬剤（ ¹⁸ F-FDG および ¹¹ Cmethionine）の診断能の向上に関する検討
14:10～14:20	12D009	荒野 泰	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
14:20～14:30	13D101	吉川京燦	がんの機能診断法に関する PET の応用研究
14:30～14:40	13C001	辻比呂志	眼の悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療ならびに陽子線治療の臨床研究
14:40～14:50	13C003	宮本忠昭	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物学的研究、再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
14:50～15:00	13C004	中野隆史	子宮癌の重粒子線治療の線量分布と局所効果ならびに有害事象の関連に関する臨床研究
15:00～15:10	12C017	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

15:10-15:30 コーヒーブレーク

治療班成果発表

15:30～15:40	12C018	羽石秀昭	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
15:40～15:50	12C019	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
15:50～16:00	13C022	山田 滋	染色体障害を用いた新しい放射線感受性予測法の開発
16:00～16:10	11C024	小藤昌志	小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究
16:10～16:20	12C025	鎌田 正	重粒子線に於ける QOL(Quality of Life)調査に関する研究
16:20～16:30	12C026	大坂康博	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
16:30～16:40	13C027	前林勝也	子宮頸癌における重粒子線治療後の遠隔転移に関する先行指標の検討
16:40～16:50	13C028	辻比呂志	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究

※一課題の発表時間は 7 分、討議 3 分を予定

「平成 13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会プログラム、生物班」

日時： 2002 年 4 月 8 日 (月) 9 時 50 分～4 月 9 日 (火) 13 時 30 分

場所： 放射線医学総合研究所、重粒子線治療推進棟、2 階大会議室、ホワイエ

9:50～10:00 開会の挨拶

口頭発表

2002 年 4 月 8 日 (月)

課題番号 110-238

10:00～10:08	11B110	高橋昭久	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究
10:08～10:16	11B119	安藤興一	重粒子線による治療効果比に関する研究
10:16～10:24	12B127	扶川武志	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
10:24～10:32	13B132	高橋豊	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
10:32～10:40	11B211	福田俊	重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関する研究
10:40～10:48	12B212	坪内進	急性豚島細胞死で見た重粒子線の RBE
10:48～10:56	12B221	澤尻昌彦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
10:56～11:04	13B223	野島久美恵	脳の正常組織と高次脳機能に対する重粒子線の影響解析
11:04～11:12	11B231	高橋千太郎	胎仔期およ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
11:12～11:20	12B234	矢追毅	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
11:20～11:28	12B235	山本浩一	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成
11:28～11:36	13B237	山田滋	重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究
11:36～11:44	13B238	廣部知久	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響
11:44～11:52	13B423	馬嶋秀行	活性酸素を介した重粒子線による細胞の障害研究

12:00～13:30 (昼休み) HIMAC 共同利用生物照射室使用説明会

課題番号 320-424

13:30～13:38	12B320	古澤佳也	重粒子線の線種および線質と障害からの回復
13:38～13:46	12B326	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
13:46～13:54	13B328	鈴木雅雄	重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究
13:54～14:02	13B329	鈴木紀夫	重粒子線照射後の DNA 2 本鎖切断修復因子の応答
14:02～14:10	13B330	邵春林	Mechanisms of Heavy Ions Induced Bystander Effect
14:10～14:18	13B331	三好憲雄	メラノーマ細胞への重粒子線照射効果
14:18～14:26	12B416	高倉かほる	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常
14:26～14:34	13B418	井上俊彦	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
14:34～14:42	11B419	田内広	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
14:42～14:50	13B424	伊藤敦	重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析
14:50～14:58	11B201	河野明広	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

15:10～15:30 コーヒーブレイク

課題番号 426-450

15:30~15:38	13B426	笠井清美	ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響
15:38~15:46	11B431	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
15:46~15:54	11B435	長谷川正俊	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
15:54~16:02	11B437	大関修治	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究
16:02~16:10	11B438	續輝久	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に関する分子制御機構
16:10~16:18	12B439	坪井康次	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
16:18~16:26	12B442	前林勝也	重粒子線感受性に関する先行指標の検索
16:26~16:34	12B443	岩立康男	グリオーマ細胞株における重粒子線による Death Receptor を介した細胞死
16:34~16:42	13B446	鈴木雅雄	突然変異およびクロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET 加速核種依存性
16:42~16:50	13B447	小倉俊一郎	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果
16:50~16:58	13B448	今井礼子	重粒子線照射による細胞死の機序について
16:58~17:06	13B449	笠井清美	重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み
17:06~17:14	13B450	伴 貞幸	重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成
17:14~17:22	11B614	島田英昭	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
17:22~17:30	13B625	藤倉寿則	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
18:00-20:00		懇親会	

2002年4月9日(火)

課題番号 516-519

9:20~9:28	11B516	小谷英治	体細胞突然変異検出法によるカイコ個体への重粒子線影響解析
9:28~9:36	12B517	Marco Durante	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
9:36~9:44	13B520	Marco Durante	Inactivation of Human Cells with Different Intrinsic Radiosensitivity by Carbon Ions
9:44~9:52	13B519	坂下哲哉	鞭毛藻類 <i>Euglena gracilis</i> Z (ユーグレナ) の負の重力走性への重粒子線照射の影響と生物効果比について
9:52~10:00	11B319	C.A.Waldren	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by High LET Radiation
10:00~10:08	13B413	檜枝光太郎	ブラックピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的なDNA損傷の誘発と修復
10:08~10:16	11B414	奥村寛	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
10:30~10:50		コーヒーブレイク	

課題番号 601-626

10:50~10:58	11B601	内山勝弘	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
10:58~11:06	11B615	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
11:06~11:14	11B619	谷合真理子	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
11:14~11:22	11B620	久山順平	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
11:22~11:30	13B622	安藤興一	次期治療ビームに関する研究
11:30~11:38	13B626	杉村和朗	前立腺癌細胞に対する炭素線照射後のDNA修復機構

12:00~13:30 昼休みとポスターセッション

※ 一課題の発表時間は5分、討議3分を予定

ポスター発表

12B129	松井芳文	重粒子線によるp53および細胞周期への修飾作用に関する研究
12B236	嶋 昭紘	重粒子線による生殖細胞突然変異の研究
13B407	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
12B444	D. J. Chen	Gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
11B511	Honglu Wu	Effects of low dose and low dose rates on the cellular transformation and the induction of chromosome aberrations by charged particles
13B515	M. E. Vazquez	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions
13B612	松本英樹	重粒子線癌治療におけるNOラジカルの役割

・ポスターは、原則として、

4月8日(月)12時00分から4月9日(火)13時30分

の間、掲示して下さい。ポスター掲示板の大きさは W900 x H2100 (実質1800位) です。画鋏等は会場に用意されています。

「H13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会プログラム、物理・工学班」

日時： 2002 年 4 月 8 日（月）10 時 30 分～4 月 9 日（火）15 時 00 分

場所： 放射線医学総合研究所、重粒子線治療推進棟、B1 セミナー室

2002 年 4 月 8 日（月）

10:30 - 10:40 開会の挨拶

10:40 - 11:45 セッション A - 遮蔽/断面積/検出器 -

口頭発表（座長：小牧研一郎）

13P055	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	岩田佳之（放医研）	25 分
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	金沢光隆（放医研）	10 分
13P115	感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究	鶴田隆雄（近大）	10 分
12P105	音響素子による重イオン検出の試み	宮地 孝（東大）	10 分
13P056	イメージングプレートの上重粒子検出器への応用	郡司修一（山形大）	10 分

ポスター発表

11P037	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution	J. Miller (LBNL)	
13P064	重イオン生成中性子の物質内挙動と透過に関する研究	中村尚司（東北大）	
13P065	Microdosimetry of Light Ions	T. Borak (Colorado State Univ.)	
11P083	Charge Removal Cross Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ion in Tissue-Like Targets	Jure Skvarc (J.Stefan Inst.)	
13P120	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Intereactions of Energetic Heavy Ion with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith	R. Ronningen (MSU)	
13P018	線量評価のための核フラグメンテーションの研究	福村明史（放医研）	
12P102	中間エネルギー中性子のレスポンスの測定と物質透過実験	森谷隆広（京大）	
13P066	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答	柏木利介（神奈川大）	
12P103	ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究	執行信寛（九大）	
13P124	新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定	岩瀬広（東北大）	
13P128	重粒子入射反応を利用した陽子・中性子による重粒子生成断面積の高効率測定	馬場 讓（東北大）	

11:45-14:00 昼休みとポスターセッション

14:00-15:15 セッション B - 宇宙 -

口頭発表（座長：藤高和信）

13P113	Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams	内堀幸夫（放医研）	25 分
11P075	大面積シリコン検出器による超鉄核の弁別	長谷部信行（早稲田大）	10 分
12P095	高精度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価	横田明俊（NASDA）	10 分
13P130	新規開発した硬 X 線用半導体検出器の宇宙線粒子に対する性能特性	川原田円（東大）	10 分
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	田村忠久（神奈川大）	10 分
13P127	国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性評価	俵 裕子（KEK）	10 分

ポスター発表

- 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
内堀幸夫 (放医研)
- 11P074 高エネルギー重イオン飛跡記録用高感度泡検出器の開発
郭士倫 (中国原子能科学研究院)
- 11P086 Quantification of the Response of Bubble Detectors to HZE
Harry Ing (Bubble Technology)
- 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
小林孝治 (千葉大)
- 12P107 Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers
Eric Benton (Eril Res. Inc.)
- 12P108 宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープのエネルギー校正
道家忠義 (早稲田大)
- 13P116 Verification and Calibration of BP-1 Detectors for the Extremely-Heavy Cosmic Ray Composition Observer (ECCO)
A. Westphal (UCB)
- 13P117 シンチレーション・ファイバー・カメラの重粒子線軌跡に対する応答関数の導出
小井辰己 (放医研)
- 13P126 LET calibration of the TL response of CaF₂:Tm
Leopold Summerer (Atominsitute, Austrian univ.)

15:15-15:40 コーヒーブレイク

15:40-16:00 Users Meeting

16:00 - 17:45 セッション C-原子・分子/放射線化学-

口頭発表 (座長:村上哲也)

- 13P032 相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
小牧研一郎 (東大) 25分
- 13P009 重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
佐藤幸夫 (放医研) 20分
- 13P043 重粒子線と高密度プラズマの相互作用
長谷川純 (東工大) 10分
- 13P125 重イオン照射による高分子材料の損傷の研究
山内知也 (神戸商船大) 10分
- 13P129 相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング
東 俊行 (都立大) 10分
- 11P038 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
峯岸安津子 (神奈川大) 10分
- 13P112 マルチレーザー連続製造のためのオンライン分離システムの開発
篠原厚 (阪大) 10分
- 11P077 重イオンによる放射化断面積の系統的測定
上養義朋 (理研) 10分

ポスター発表

- 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
松尾崇 (医科歯科大)
- 12P106 高エネルギー重イオンの電子励起効果の研究
寺澤倫孝 (姫路工大)
- 13P121 スクローズラジカル生成における重粒子線照射の効果
中川公一 (福島医大)
- 13P122 重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析
古澤佳也 (放医研)

17:45-18:00 ポスターセッション

18:00-20:00 懇親会

2002年4月9日(火)

9:00-10:35 セッションE-治療関連I-

口頭発表(座長:取越正巳)

13P005	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	金井達明(放医研)	25分
13P069	重粒子線飛程の精密測定	金井達明(放医研)	10分
12P060	重粒子ビームのフルエンス、LET分布に関する研究	小森雅孝(放医研)	10分
12P094	マイクロドジメトリ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	鬼塚昌彦(九大)	10分
11P036	TLDによる各種重粒子線場の2次元線量分布の測定	岩田和朗(奈良医大)	10分
13P111	重荷電粒子に対する物質の電離収率並びに蛍光効率の測定	佐々木慎一(KEK)	10分
11P034	重イオン線によるコンピュータ断層撮影の研究	阿部慎司(茨城医療大)	10分
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	大野由美子(東工大)	10分

ポスター発表

13P123	陽子線照射による短飛程フラグメントの計測	安田仲宏(放医研)	
13P110	電子密度測定による治療計画の高精度化に関する基礎研究	取越正巳(放医研)	
13P131	陽子線とBeam ON LINE型ポジトロンカメラの利用によるターゲット中でのAutoactivationに関する基礎研究	西尾禎治(国立がんセ)	

10:35-10:50 コーヒーブレイク

10:50-12:00 セッションF-治療関連II-

口頭発表(座長:山田聡)

13P028	がん治療用加速器に関する総合的研究	野田耕司(放医研)	25分
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	森義治(KEK)	25分
13P118	確率冷却用ピックアップ電極の開発	稲辺尚人(理研)	10分
12P054	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究	金沢光隆(放医研)	10分

12:00-13:30 昼休みとポスターセッション

13:30-14:50 セッションG-原子核-

口頭発表(座長:高田栄一)

12P051	陽子/クラスターknockout反応による原子核構造の研究	小林俊雄(東北大)	25分
13P026	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	南園忠則(阪大)	25分
12P052	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	村上哲也(京大)	10分
11P088	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	鈴木健(新潟大)	10分
12P093	重粒子線による核反応断面積の研究	福田光順(阪大)	10分

14:50 - 15:00 閉会の挨拶

・講演時間は、

10分の場合→講演7分+質疑応答3分

25分の場合→講演20分+質疑応答5分

・ポスターは、原則として、

4月8日(月)12時00分から4月9日(火)13時30分

の間、掲示して下さい。ポスター掲示板の大きさはW900 x H2100(実質1800位)です。画鋏等は会場に用意されています。

H13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

氏名	所属機関名
Durante, Marco	Univ. Naples, FEDERICO II
Vannais, Diane B.	(財)放射線影響研究所
Waldren, Charles A.	(財)放射線影響研究所
青木 瑞穂	放医研 治療生物
東 俊行	東京都立大学大学院理学研究科
阿部 慎司	茨城県立医療大学
荒野 泰	千葉大学薬学部
安藤 興一	放医研 治療生物
池田 聡子	大阪大学医学部
板野 明史	兵庫県粒子線治療センター
伊藤 浩子	放医研 医学物理
伊藤 彬	癌研究会癌研究所
伊藤 敦	東海大学工学部
稲辺 尚人	理化学研究所
井上 修	大阪大学医学部
今井 礼子	放医研 病院
入谷 理一郎	放医研 実験動物
岩田 佳之	放医研 物理工学
岩田 和朗	奈良県立医科大学
岩立 康男	千葉大学医学部
上杉 智教	高エネルギー加速器研究機構
上原 知也	千葉大学薬学部
内堀 幸夫	放医研 宇宙放射線
内山 勝弘	帝京大学医学部付属市原病院
上養 義朋	理化学研究所安全管理室
大坂 康博	JA 帯広厚生病院
大関 修治	大阪大学遺伝情報実験施設
大野 達也	放医研 病院
大野 由美子	東京工業大学大学院総合理工学 研究科
大原 弘	放医研 治療生物
大平 学	千葉大学第2外科
大森 千広	高エネルギー加速器研究機構
大山 ハルミ	放医研 放射線障害
尾方 俊至	大阪大学医学部
小川 博嗣	AEC
奥村 寛	長崎大学医学部附属原爆後障害 医療研究施設
小倉 俊一郎	東京工業大学生命理工学研究科
鬼塚 昌彦	九州大学医療技術短期大学部
柿沼 志津子	放医研 低線量
笠井 清美	放医研 放射線障害
加瀬 優紀	放医研 医学物理
加園 富男	NEC トーキョー
片山 武司	理化学研究所
加藤 真吾	放医研 病院
加藤 博敏	放医研 病院
加藤 宝光	国際基督教大学
金井 達明	放医研 医学物理
金澤 光隆	放医研 物理工学
兼松 信幸	放医研 医学物理
鎌田 正	放医研 病院
川田 哲也	慶応義塾大学医学部
河野 明広	放医研 実験動物

氏名	所属機関名
川原田 円	東京大学大学院理学研究科
北川 敦志	放医研 物理工学
北村 尚	放医研 宇宙放射線
木下 晶子	放医研 実験動物
久保田 善久	放医研 比較環境
久保山 智司	宇宙開発事業団
熊田 雅之	放医研 物理工学
郡司 修一	山形大学理学部
小井 辰巳	放医研 宇宙放射線
小池 幸子	放医研 治療生物
河野 良介	放医研 医学物理
小口 靖弘	近畿大学原子力研究所
国分 紀秀	東京大学大学院理学部
小谷 英治	京都工芸繊維大学繊維学部
後藤 英介	国立感染症研究所
小西 輝昭	立教大学理学部
小林 俊雄	東北大学大学院理学研究科
小藤 昌志	放医研 病院
小牧 研一郎	東京大学大学院総合文化研究科
小森 雅孝	放医研 医学物理
坂下 哲哉	放医研 比較環境
坂間 誠	放医研 医学物理
坂本 幸雄	放医研 物理工学
相良 雅史	放医研 フロンティア
佐々木 慎一	高エネルギー加速器研究機構
佐々木 瞳	東京工業大学大学院総合理工学 研究科
佐藤 眞二	放医研 技術支援開発室
佐藤 幸夫	放医研 物理工学
澤尻 昌彦	広島大学歯学部附属病院
執行 信寛	九州大学大学院工学研究院
篠原 厚	大阪大学大学院理学研究科
柴田 貞夫	放医研 画像医学
柴田 裕実	東京大学
島田 英昭	千葉大学医学部
島田 義也	放医研 低線量
清水 透	生物水処理研
邵 春林	放医研 治療生物
新谷 恵理子	放医研 医学物理
杉浦 彰則	放医研 物理工学
鈴木 雅雄	放医研 宇宙放射線
鈴木 健	新潟大学理学部
鈴木 紀夫	東京大学医学部
鈴木 義行	群馬大学医学部
須田 充	放医研 物理工学
曾我 文宣	放医研 物理工学
田内 広	茨城大学理学部
高倉 かほる	国際基督教大学
高橋 昭久	奈良県立医科大学
高橋 千太郎	放医研 比較環境
高橋 豊	癌研究会癌研究所
竹下 啓蔵	放医研 レドックス
竹安 明浩	立教大学理学部
巽 紘一	放医研 遺伝子

H13 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

氏名	所属機関名	氏名	所属機関名
谷合 真理子	千葉大学医学部	船田 文	国際基督教大学大学院理学研究科
田村 忠久	神奈川大学工学部	古川 卓司	放医研 物理工学
俵 裕子	高エネルギー加速器研究機構	古澤 佳也	放医研 治療生物
塚田 晃代	理化学研究所	前林 勝也	東京女子医科大学
辻 比呂志	放医研 病院	馬嶋 秀行	鹿児島大学
辻井 博彦	放医研 病院	益川 充代	宇宙開発事業団
續 輝久	九州大学大学院医学研究科	増田 康治	北九州病院
坪井 康次	筑波大学臨床医学系	松浦 成昭	大阪大学医学部
坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	松尾 崇	神奈川工科大学福祉システム工学科
鶴岡 千鶴	放医研 宇宙放射線	松下 悟	放医研 実験動物
鶴田 隆雄	近畿大学原子力研究所	松永 愛子	宇宙開発事業団
出口 泰	宇宙開発事業団	松原 雄二	(株)住友重機械工業
道家 忠義	早稲田大学理工学総合研究センター	松本 徹	放医研 医学物理
富田 雅典	理化学研究所	松本 健一	東邦大学理学部
外山 比南子	放医研 医療情報室	丸橋 晃	筑波大学
取越 正巳	放医研 物理工学	三須 敏幸	放医研 物理工学
永井 泰樹	大阪大学	水野 裕一	大阪大学医学部
中川 秀彦	放医研 レドックス	溝江 純悦	放医研 病院
中川 公一	福島県立医科大学放射性同位元素研究施設	溝田 淳	千葉大学医学部
長崎 淳	神奈川大学	南園 忠則	大阪大学大学院理学研究科
中村 正信	京都大学化学	峯岸 安津子	神奈川大学総合理学研究所
並木 佳世子	東邦大学	宮地 孝	早稲田大学理工学総合研究センター
南部 修也	東京工業大学大学院総合理工学研究科	宮本 忠昭	放医研 病院
西尾 禎治	国立がんセンター東病院	三好 憲雄	福井医科大学医学部病理
西村 英輝	神戸大学医学部	村上 正弘	放医研 放射線障害
野島 久美恵	放医研 宇宙放射線	村上 健	放医研 物理工学
野田 章	京都大学化学研究所	村上 哲也	京都大学大学院理学研究科
野田 耕司	放医研 物理工学	村田 啓	放医研 重粒子医科学センター
長谷川 正午	放医研 宇宙放射線	村松 正幸	放医研 物理工学
長谷川 純	東京工業大学原子炉工学研究所	物部 真奈美	放医研 治療生物
長谷川 正俊	群馬大学医学部	盛武 敬	筑波大学大学院医学研究科
長谷部 信行	早稲田大学理工学総合研究センター	森本 茂子	理化学研究所
羽石 秀昭	千葉大学工学部	森谷 隆広	京都大学工学研究科
馬場 雅行	放医研 病院	矢追 毅	京都府立医科大学
林 健太郎	東邦大学理学部	安田 仲宏	放医研 宇宙放射線
伴 貞幸	放医研 フロンティア	山内 知也	神戸商船大学商船学部
檜枝 光太郎	立教大学理学部	山内 正仁	日本放送協会放送技術研究所
東 明男	兵庫県粒子線治療センター	山口 道晴	AEC
平井 正明	放医研 医学物理	山田 聰	放医研 物理工学
平尾 泰男	放医研	山田 滋	放医研 病院
平山 亮一	東海大学工学部	山本 浩一	大阪大学大学院医学系研究科
廣部 知久	放医研 放射線障害	遊佐 顕	放医研 医学物理
扶川 武志	放医研 治療生物	吉岡 公一郎	東海大学医学部
福田 俊	放医研 宇宙放射線	吉川 京燦	放医研 病院
福田 光順	大阪大学大学院理学研究科	吉本 光男	放医研 物理工学
福村 明史	放医研 医学物理	和田 司	(株)東芝
藤井 香織	放医研 レドックス	王 冰	放医研 放射線障害
藤倉 寿則	東海大学大学院医学研究科	王 春燕	放医研 放射線障害
藤高 和信	放医研 宇宙放射線		