

NIRS-M-173
HIMAC-083

平成 15 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
2003 Annual Report
of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC



2004 年 5 月
May, 2004

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

HIMAC は重イオンを用いたがん治療の臨床研究を行うために建設された装置だが、建設当初から治療に使わない時間帯を広く国内外の研究者に有効利用して頂くべく体制整備を行ってきた。臨床試験の開始から僅か4ヶ月後の1994年10月に共同利用実験が開始されてから、線型加速器のビームを利用するための中エネルギー照射室を始め、二次ビーム照射ポート、重イオン用 ECR イオン源などの整備が行われた他、共同利用研究の効率向上に大いに役立っている入射器の時分割運転の実現などハードウェアの整備と並行して、ビーム性能の向上に努力してきた。共同利用実験の開始から9年を経過し、医療用装置としての HIMAC を利用する上で様々な制約があったにもかかわらず多くの成果を挙げてきたことは、ひとえに共同利用実験に参加して頂いた方々の熱意と放医研の支援スタッフの努力の賜物と言ってよい。

昨年11月には、臨床試験の一部が高度先進医療へ移行し、本格医療への第一歩を踏み出したが、共同利用研究はこのような臨床成果を得る上で大きな役割を果たしてきただけでなく、医療の分野を越えた領域でも貴重なデータの供給源となっている。

しかしながら、一方でこのような共同利用研究体制に問題がない訳ではなく、現在成果がでているからと言って必ずしも手放しで喜んでばかりいられないことも認識しているつもりである。今後更に研究環境を整備・改善していくためには、放医研のスタッフだけでなく、共同利用研究の参加者にもこれまで以上の努力をお願いする。

平成16年4月

共同利用運営室長

山田 聡

目次

序 (Preface)

2003 年度重粒子線がん治療装置 (HIMAC) 運転状況 Operation of HIMAC in 2003

2003(H15)年度 HIMAC 共同利用研究の実施状況 Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC in FY2003

治療・診断 (Clinical study and Diagnosis)

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：低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現について Radiosensitivity and gene expression of human lung cancer cells dividing in nude tumor before (anoxic) and after vascular induction	3
15C017	加藤博敏	肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究 A study on the precise examination needed to decide an optimal planning target volume for carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma	5
15C019	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 Study for Clinical Utility of PULC	9
15C023	外木守雄	放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究 Study of reduction methods for irradiation on oral mucositis (The examination of reduction methods for mucosal failure)	11
14C024	馬場雅行	小型肺癌に対する炭素線の超短期照射法における照射技術の開発と治療効果の評価に関する研究 Development of irradiation techniques and assessment of tumor response carbon ion radiotherapy in ultra-short fraction and time for a small lung cancer	13
15C025	鎌田 正	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	16
13C028	辻 比呂志	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	18
14C030	山田 滋	重粒子線照射後の各種サイトカインの動態に関する研究 Cytokines in patients treated with heavy-ion particle therapy	21
14C031	山田 滋	重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み Quantitative analysis of skin radiation damage by electric skin analyzer	23
14C032	神立 進	重粒子治療評価のための超高速造影 MRI および血流 MRI を用いたヒト腫瘍微小循環測定法の開発 Development of the measurement of micro vasculature and blood flow of the tumor using ultra fast MRI for the evaluation of the effect of heavy ion therapy	25
14C033	大野達也	婦人科腫瘍重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み Dose Volume Histograms (DVHs) of normal tissues in carbon ion therapy for gynecological cancers	27
14C034	柳 剛	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析 Dose Volume Histogram analysis for skin reaction of bone and soft tissue sarcoma	29
14C035	森 豊	Fusion 画像による重イオン線の局所肺傷害の定量的評価に関する研究 Quantitative evaluation of localized pulmonary injury by carbon ion therapy using fusion imaging	31

14D010	井上 修	治療効果判定のための放射性薬剤の開発評価-核酸誘導体の腫瘍集積に関する検討-	33
15D011	荒野 泰	Evaluation of radiotracers for monitoring of radiation therapy 癌の重粒子線治療効果を早期に判定する放射性薬剤の開発	35
15D012	古賀雅久	Development of Radiopharmaceutical for Early Diagnosis of Carbon Ion Therapy 頭頸部腫瘍における PET-CT-MRI/MRS 画像の有用性の検討	37
15D013	吉川京燦	Usefulness of MRI/MRS-CT-PET fusion Imaging in Diagnosis of Brain, Head and Neck tumor 骨軟部悪性腫瘍重粒子線治療における C-11 methionine PET の有用性の研究	39
15D014	吉川京燦	¹¹ C-Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by Carbon Ion Radiotherapy CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討	41
		Imaging of C-11 autoactivity derived from C-12 ion radiotherapy using combined PET-CT	
		生 物 (Biology)	
13B132	手島昭樹	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響	45
14B136	溝田 淳	The Effects of Heavy Ion on the Processes of Metastasis 炭素線ならびに陽子線による網膜障害の基礎研究	47
15B137	大西武雄	Quantitative analysis of genes regulating sensitivity to heavy ion irradiation in cultured cell lines of malignant choroid melanoma p53 非依存的重粒子線誘導アポトーシスを標的とした基礎的研究	49
15B138	斉藤正好	The basic study of heavy-ion induced p53-independent apoptosis メラトニンの重粒子線および X 線障害に対する防護効果の検討	51
15B140	安藤興一	Radioprotective effects of melatonin on carbon-ion and X ray irradiation in mice 重粒子線治療の最適化のための生物学研究	53
15B141	古澤佳也	Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy: II. Tumor Radiosensitivity and LET 重粒子線治療の最適化のための生物学研究-IV 混合ビームの生物効果	56
15B142	出水祐介	Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy: VI. Radiobiological Effects of Mixed Beam 炭素線と γ 線の mixed beam irradiation : 亜致死損傷回復を中心とした生物効果の検討	58
14B211	福田 俊	Biological assessment of mixed beam irradiation of carbon-beam and γ ray 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	60
13B223	野島久美恵	Effects of Heavy Ion Irradiation on Bone Metabolism and the Related Organs 脳の正常組織と高次生体機能に対する重粒子線の影響解析	62
14B231	高橋千太郎	Effects of heavy particle irradiation on central nervous system. 重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究	65
15B234	伏木信次	Study on the Prevention and Treatment of Brain Tissue Damage Induced by Heavy Ion Irradiation 低線量重粒子線照射による胎生期マウス大脳皮質神経細胞死の解析	67
15B235	大和谷 厚	Neural cell death in Embryonic Mouse Cerebral Cortex exposed to Heavy Ions 重粒子線による中枢神経系の障害発症における神経性アミノ酸の役割	72
13B238	廣部知久	Role of amino acid transmitters on the heavy-ion irradiation-induced damage of the brain in rats メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響	74
		Effects of heavy ions on the proliferation and differentiation of mouse melanocytes	

14B239	今岡達彦	重粒子線による乳癌発生に関する研究 Heavy ion-induced mammary carcinogenesis	76
14B240	中川秀彦	重粒子線による生体内一酸化窒素産生：誘導機構と生体影響 Induction of nitric oxide formation by the irradiation of heavy ions, and the effects on cellular functions	78
14B241	柿沼志津子	重粒子線による胸線リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究 Molecular and Biological Analyses of Thymic Lymphomas Induced by Carbon Ions	80
14B242	長谷川正俊	放射線感受性正常組織における重粒子線照射後の細胞死と回復の実験的検討 Cell Death and Recovery in Radiosensitive Normal Tissues following Heavy Ion Beam Irradiation	82
14B244	石原昭彦	骨格筋への重粒子線の照射が筋繊維の形態および代謝特性に及ぼす影響 Effects of acute exposure of heavy ion to spinal cord on the properties of motoneurons and muscle fibers in rats (the 2nd report)	84
14B245	王 冰	ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究 Effects of heavy ions on the development of male gonads in fetal rats	87
14B246	稲次基希	炭素線照射によるパーキンソン・モデル動物に対する神経幹細胞移植の効果 - PET による画像評価および行動学的評価 - Transplantation of ES cells to Parkinson model rat irradiated with carbon ion beam	89
15B247	高井伸彦	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-I 正常組織障害 Impairments of DNA synthesization and normal tissue after irradiation with carbon ions	91
15B248	青木瑞穂	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-II 損傷修復と分割照射 Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy: II. Repair of DNA damage and fractionated irradiation	93
15B249	溝田 淳	重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究 Accelerated ion irradiation induced retinal response	96
14B319	Waldren, C.A.	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by high LET Radiation	98
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 Genomic Instability in Normal Human Fibroblasts for Chronically Low-dose Radiation in Heavy-ion Radiation Field	100
14B332	鈴木雅雄	マイクロビーム様粒子線低密度照射による細胞死・突然変異・DNA 損傷に関する研究 Biological effects in mammalian cells irradiated with low fluences of heavy ions	102
14B333	川田哲也	ヒト線維芽細胞の重粒子線照射による生存率と FISH 法による染色体異常に関する研究 Cell survival and chromosome aberrations in human fibroblasts exposed to high-LET radiations	104
15B334	高倉かほる	高 LET 重粒子線による培養細胞アポトーシスの誘発機構 Mechanism of Apoptosis Induction in Cultured Cells Irradiated with High LET Heavy-Ion Radiation	107
15B335	澤尻昌彦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響 Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism	109
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 DNA Damage Induced by Heavy Ions around the Bragg Peak	111
14B419	田内 広	HPRT 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 Hprr mutation spectrum induced by heavy ions	113
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 Oxidative Damage on DNA Induced by Heavy Ions at NIRS-HIMAC	115

14B431	竹下啓蔵	重粒子線の in vivo における酸素ラジカル生成に関する研究 Study on the In Vivo Generation of Oxygen Radicals by Heavy Ion Beam	117
15B439	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 Measurement of the intra and extra cellular 8-OHdG induced by heavy-ion irradiation in human glioblastoma cell lines	119
15B444	CHEN, D.	Differential Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts	121
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 LET and Ion-Species Dependence for Mutation and Chromatin Damage in Normal Human Fibroblasts	124
14B452	岡安隆一	重粒子線と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較 Comparison of initial DNA (Chromosome) damage/repair in cells exposed to heavy ion particles and X-rays	126
15B454	矢追 毅	低線量重粒子線照射応答性遺伝子の発現制御機構の解析 Analysis of cis - responsive element(s) in the gene up - regulated after the exposure to low-dose heavy Ion beams	128
15B455	井出 博	重粒子線により生じる DNA クラスター損傷の解析 Analysis of Clustered DNA Damage Produced by Heavy Ion Beams	131
15B456	富田雅典	DNA クラスター損傷に対する DNA 2 本鎖切断修復タンパク質の応答 Molecular response of DNA double-strand break repair proteins to DNA clustered damages	133
15B457	笠井清美	DNA 障害部位認識抗体を用いた重粒子線誘発 DNA 切断部位の可視化 Detection of DNA lesion induced by heavy ion irradiation using DNA repair related proteins in cultured cells	135
15B458	竹下哲史	重粒子線による海藻類の変異誘導に関する研究 Heavy Ions Irradiation-Induced Mutagenesis on Edible Seaweeds	137
15B459	三枝公美子	ヒト培養細胞を用いた重粒子線照射における遺伝子発現変化の検討 Gene-Expression Profiling after Exposure to C-ion Beams	139
14B516	古澤壽治	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 Analysis of Biological Effect on Larvae of the Silkworm, Bombyx mori, hatched from Diapause eggs which were irradiated with Heavy Ion	141
15B517	Durante, M.	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness	143
13B520	Grossi, G.	Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ions	145
13B521	樋野興夫	宇宙放射線 (重粒子) 照射の発がんに及ぼす影響 Effects of heavy-particle irradiation on carcinogenesis	147
14B522	野島久美恵	宇宙放射線 (重粒子) のマウス血液細胞に対する生物効果 Particle Radiation Effects of Mice Hematopoietic Stem Cells in vivo	149
14B524	Sun, Y. (孫 野青)	Molecular Study of the Mechanisms of Rice Genetic Mutation by HZE Particles in Space Environment	152
14B525	吉川 勲	重粒子線誘発突然変異のスペクトラム Mutation Spectrum of Accelerated Heavy Ions	154
13B612	松本英樹	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 Cancer Therapy with Heavy Ion-Beams	156
13B625	吉岡公一郎	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発 The Potential of a Heavy particle radiotherapy as the Definitive Noninvasive Treatment for the Life Threatening Ventricular Tachy-arrhythmias	158
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 Double Strand Breaks Repair After Carbon Ion Irradiation in Prostate Cancer Cells	160
14B632	山田 滋	膵癌に対する重粒子線照射と化学療法との併用に関する研究 Combination of chemotherapy and heavy-ion particle therapy for pancreas cancer	162

物理・工学 (Physics and Engineering)

13P005	金井達明	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	167
13P009	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 Biophysical Investigations on the Initial Process of Heavy-Ion Impact	169
13P026	松多健策	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	171
13P028	野田耕司	がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	173
13P032	小牧研一郎	相対論的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	176
14P034	西村克之	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究 Fundamental study on heavy ion CT -Improvement of image quality and construction of fast CT system-	179
14P037	Miller, J.	Light Ion Fragmentation Studies with Large Angular Acceptance and Multiple Particle Resolution	181
13P043	小川雅生	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	183
15P045	松尾 崇	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究 Ionization of atoms and molecules in energetic fully stripped-ion impact	185
15P051	小林俊雄	陽子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	187
15P054	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 Secondary beam course for the medical use at HIMAC	189
15P056	櫻井敬久	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	191
15P057	河野俊之	ブロードビーム重イオン CT の応用に関する研究 Application of Broad Beam Heavy Ion CT	193
15P060	小森雅孝	重粒子ビームの線質測定に関する研究 Study on the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams	195
13P065	Borak, T.B.	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Heavy Ions) Microdosimetry of Light Ions and Neutrons	197
13P066	柏木利介	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答 Development of new semiconductor ionization detector by heavy ion beam	199
	柏木利介	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答 (2002 年度分) Development of new semiconductor ionization detector by heavy ion beam	201
14P078	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 Measurements of Projectile Fragmentation Cross-section with Heavy Ion Beam	203
14P083	Skvarc, J.	Measurements of element production cross section and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets	205
14P087	森 義治	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	207
15P093	福田光順	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	209

15P095	久保山智司	半導体素子の放射線の影響に関する研究 Study of radiation effects on semiconductor devices	211
15P105	宮地 孝	PZT を基礎材とする音響型放射線検出器 Radiation detector based on acoustic principles using piezoelectric lead-zirconate-titanate	213
13P110	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 Feasibility Study for Treatment Planning Using Directly Measured Electron Density	215
13P111	佐々木慎一	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	217
13P112	篠原 厚	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	219
13P113	内堀幸夫	Intercomparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams at NIRS	221
13P120	Ronningen , R.M.	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Interactions of Energetic Heavy Ions with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith	223
13P121	中川公一	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	225
13P126	Berger, T.	LET calibration of TLD response in connection with CR-39 measurements	227
13P129	東 俊行	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	232
13P131	西尾禎治	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	234
14P132	丸山浩一	プラスチックシンチレータ中での ^{11}C と ^{12}C の核破砕反応 Fragmentation Reactions of ^{11}C and ^{12}C in Plastic Scintillator	237
14P133	高島 健	科学衛星搭載観測機器の耐放射線素子開発と照射実証実験 The Development and Irradiation Test of Radiation Hard Scientific Instruments on Spacecraft	239
14P134	岩田佳之	中性子ハロー核のアイソバリックアナログ状態 Isobaric Analog State of Halo Nuclei	241
14P138	山内知也	高分子中核飛跡の径方向サイズと化学構造 Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers	243
14P139	高田真志	高エネルギー中性子検出器の中性子-陽子弁別特性の試験評価と高エネルギー中性子の応答関数測定 Characterization of particle discriminations between high-energy neutrons and protons, and the measurement of response functions to high-energy neutrons	245
14P141	勝村庸介	重粒子線による水分解生成物の収量評価	247
15P143	遠藤 暁	重粒子放射線治療場の深部 RBE と 2 次粒子線の寄与の評価 Evaluation for depth RBE for therapeutic carbon beam and secondary fragments	249
15P145	並木佳世子	水ターゲットに対する重粒子線の反応 Reaction of heavy ions for water targets	252
15P146	小平 聡	固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 核同位体弁別実験 Beam experiment for identification of iron-isotopes using CR-39 track detector	254
15P147	Weaver, B.A.	Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-process Isotope Observer (RIO)	256
15P148	澤村晃子	過熱液滴型検出器の重イオンに対する応答とその応用 Study on radiation-induced nucleation in superheated liquid and its application in radiation dosimetry	258
15P149	久下謙一	CR39 と写真乾板を用いたハイブリッド飛跡検出器の開発 Development of hybrid track detector using CR39 and photographic plate	260

15P150	Wei, Z.Q.	Research on biological effects of radioactive ion beam	262
15P151	湯川雅枝	イオンマイクロビームによる細胞照射に関わる要素技術開発	264
		Development of elemental technique for single particle irradiation system to cell	
15P152	丹羽公雄	宇宙・医療分野へのエマルジョンチェンバー技術の応用のための研究	266
		Study on the applications of emulsion technology for the purpose of astrophysics and medicine	
15P153	Benton, E.	BEAMS: Benchmark Evaluations and Analysis of Materials for Shielding	268
15P154	長谷部信行	重粒子の Fragments を用いた質量弁別	270
		Mass discriminations using fragments of heavy ions	
15P155	Wei, Z.Q.	Measurement and Identification of Space Heavy Ions by CR-39	272
15P156	東 修	普及型炭素線治療施設における照射野形成法の研究	274
		Study of the Irradiation Nozzle of Small Size Carbon Therapy System	
15P157	小林憲正	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成	276
15P158	松藤成弘	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究	278
		Study on the biological effects caused by neutron and charged-particle fragments on charged-particle radiotherapy	
15P159	高田義久	粒子線による平坦な照射野形成の研究	280
		Study of Formation of Flat Field by Particle Radiations	
15P160	松村 宏	中高エネルギーハドロン誘起反応における軽核生成反応率の測定	282
		Measurements of Hadron Induced Production Rates of Light Nuclei at Intermediate Energies	
15P161	Mckeever, S.W.S.	Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al ₂ O ₃ for use in Space Radiation Dosimetry	284
15P162	片寄祐作	結晶シンチレータを用いた全吸収型カロリメータの重粒子線検出性能に関する研究	286
		Study on Heavy Particle Identification with Total Absorption Calorimeter	
15P163	河野良介	重粒子線による不均質媒質中の LET 分布並びに線量分布の研究	288
		Study on LET Distribution and Dose Distribution in Heterogeneity for Therapeutic Carbon-Ion Beams	
15P164	魚住裕介	フラグメント生成反応研究のための検出器開発	290
		Development of a Detector for Study of Fragment Production Reactions	
15P165	取越正己	電離箱用材料の基本特性の調査と試験	292
		Investigation of characteristics of materials for electrode of an ionization chamber	

研究成果一覧

List of Publications

共同利用研究課題一覧

List of Proposals

H15 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会

Annual Meeting in 2003

2003年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

Operation of HIMAC in 2003

小林千広、成田克久、奥村克己、佐野悦信

Abstract

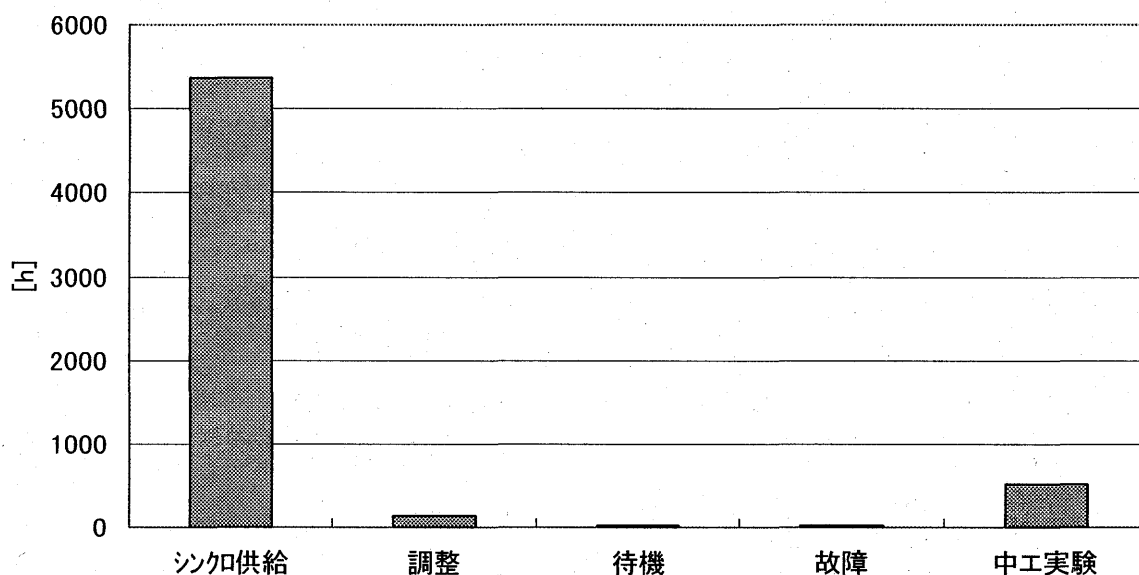
The operation time of HIMAC during FY 2003 totaled 5,500 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 3,860 hours and 4,210 hours respectively. The unscheduled breakdown was 32 hours in total.

(2003 年度入射器運転状況、2003 年度主加速器運転状況、2003 年度 HEBT 運転状況)のとおりである。

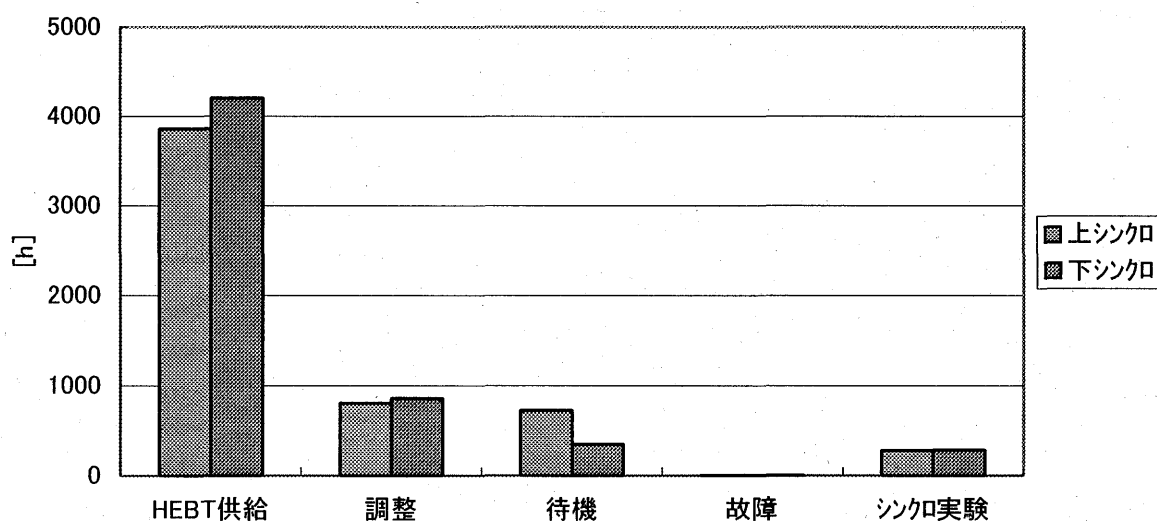
入射器運転時間(供給+調整)は約 5500 時間(ほぼ例年どおり)で、シンクロtronへの供給は約 5360 時間、中エネルギーコースでの実験は約 510 時間となっている。シンクロtronへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。

2003 年度の HIMAC の運転状況は以下のグラフ

2003年度入射器運転状況



2003年度主加速器運転状況



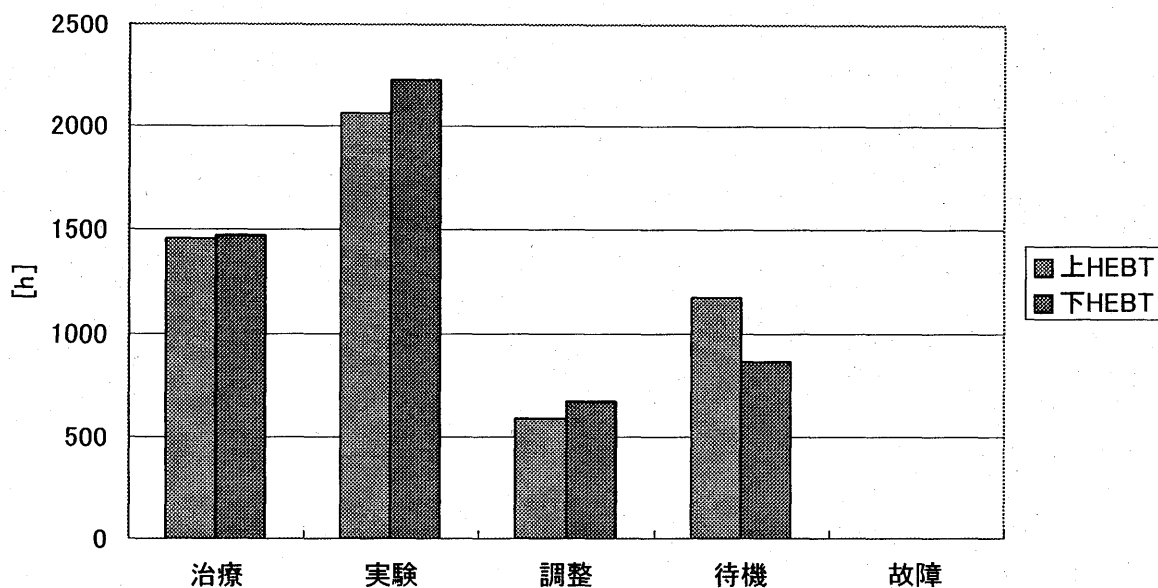
主加速器ではHEBT系に対して上シンクロトロンで約 3860 時間、下シンクロトロン約 4210 時間のビーム供給を行った(治療及び実験)。その他にシンクロトロン本体を利用した実験もおこなわれている。HEBT(ビーム輸送系)から供給されるビームの利用形態としては、治療利用が水平コース(下 HEBT)、垂直コース(上 HEBT)とも約 1500 時間弱、実験利用は下 HEBT が約 2220 時間、上 HEBT が約 2070 時間となっている。

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

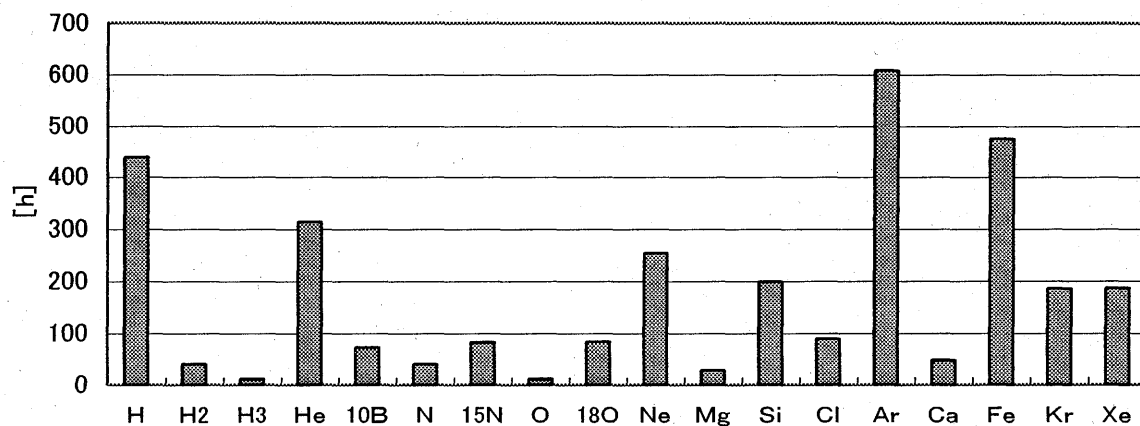
ビーム供給のうちビーム供給予定であったが供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器、上下シンクロトロン、HEBT を合わせて延べ 32 時間(運転時間の約 0.6%)であり、非常に高い稼働率となっているが、実験中の一時的中断にとどまらず完全に供給中止(または他イオン種への振り替え)という事態も残念ながら発生し、実験者の方に多大な迷惑をおかけしてしまった。

イオン種別の入射器の加速時間は約 7920 時間(タイムシェアリング分をダブルカウントした時間)であり、このうち主に治療や生物照射で利用されるCが約

2003年度HEBT運転状況



入射器で加速したC以外のイオン種



4760 時間(60.1%)となっている。その他に加速されたイオン種は以下のグラフのとおりであり、希ガスなどの安定元素以外にも、ハロゲン元素やアルカリ土類金属などのイオン生成も行われ、徐々にではあるが、供給可能イオン種を増やす努力を続けている。

前年に比べ Fe、Kr、Xe といったより重い粒子の供給は約 3 割増加している。HIMAC のフルスペックに近い状態での運転となるため強度、安定性、再現性とも C などと比べれば不十分であるが、より安定で良質でかつ再現性のよいビーム供給を目指し、またより幅広い利用要望に答えるべく供給可能なイオン種、エネルギーを増やすよう、日々の業務を遂行し、共同利用実験の成果に貢献したいと考えている。

加速器エンジニアリング(AEC)

2003 (H15) 年度 HIMAC 共同利用研究の実施状況

Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC in FY2003

村上健

Abstract

Proposals of 132 were accepted in FY2003 at HIMAC, including clinical study, diagnostics, biology, chemistry, engineering and physics, etc. The beam time of 5178 hours was supplied to those researches. The 79 papers were published and 260 papers were presented at various meetings. Total of 579 researchers, including 61 foreign researchers, participated in the project.

平成 15 年度の HIMAC 共同利用研究の実施状況を、これまでの年度毎の推移と共に報告する。

1. 研究課題数

平成 15 年度 (2003 年度) に採択された課題数は全部で 132 課題であった。

HIMAC 共同利用研究では、便宜上、課題を 3 つのカテゴリーに分けている。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、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・工学班に分類されている。

図 1 に示されるように、平成 15 年度は平成 14 年度に比べて、生物の課題数が若干減少している。

平成 15 年度の課題で特徴的なのは、物理学のカテゴリーだが、広がった一様照射野を希望しているために生物室を利用した照射となっている課題の増加である。これらの課題の多くは、典型的な物理、特に高エネルギーや原子核といった分野以外の研究が多く、HIMAC の特徴を出していると思われる。

2. マシンタイム

平成 15 年度に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、合計 5178 時間であった。この他に臨床試験のために 3000 時間弱が使われている。(運転報告を参照)

共同利用研究に供されたマシンタイムの内訳は生物関係が約 1183 時間、物理・工学関係で約 3995 時間であった。この利用時間には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。

現在、加速器は基本的に月曜日の夜から土曜日

図1. HIMAC共同利用研究課題数

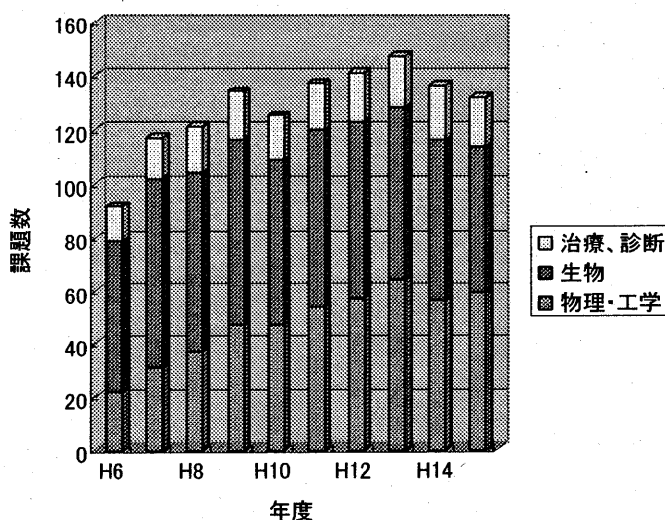
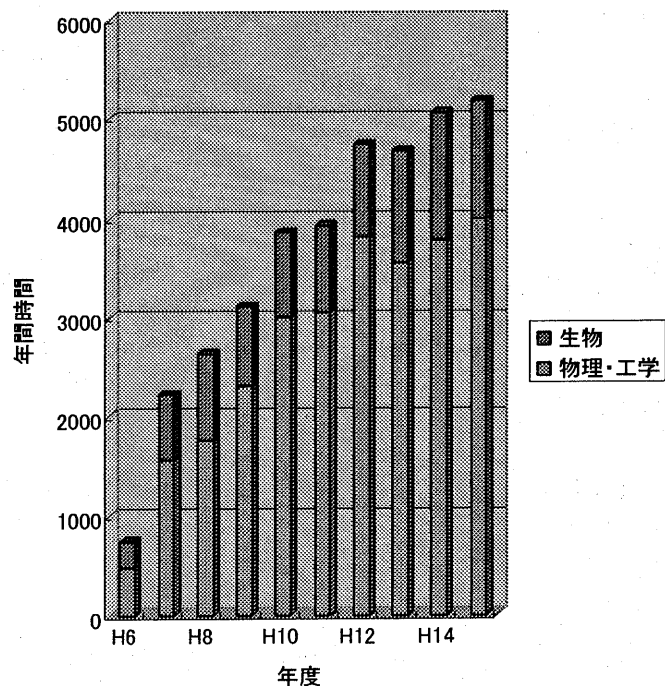


図2. HIMAC共同利用研究マシンタイム



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。

HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイム時間数を、年度毎に示したのが図 2 である。現在の全体スケジュールの範囲では、使用できる時間はほぼ完全に利用されているために、平成 14 年度とほぼ同じ水準にある。

生物実験で利用されるイオンの種類は C が多いが、最近では他のイオン種に対する要望も増加しつつある。物理・工学では陽子から 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 15 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 15 年度は原著論文 79 篇、プロシーディングス 41 篇、口頭発表 219 篇、その他 41 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いる。共同利用もすでに 10 年近く経過しており、今後の activity を低下させないために大幅な投入が必要との指摘もある。

なお、図 3 の成果には印刷中の分も含まれており、これらは翌年度にもう一度掲載されている。累積数を計算するときは、二重にカウントされている分がある事を注意して欲しい。

4. 参加研究者数

平成 15 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 579 人(その内、海外在住者 61 人)、所内の研究者が 118 人であった。

マシンタイムの量がほぼ一定であることから、参加研究者の数もほぼ横ばいの状態である。

図3. HIMAC共同利用研究成果

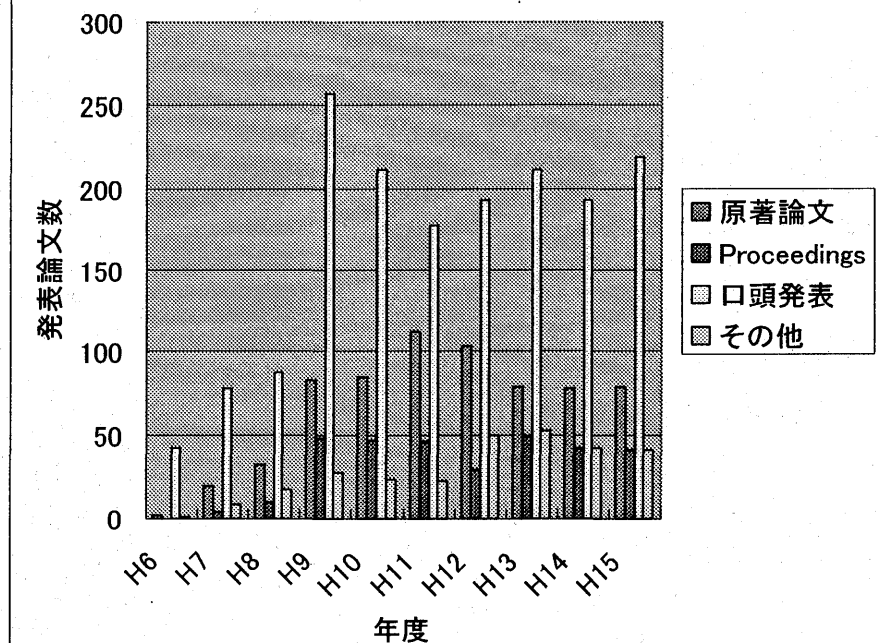
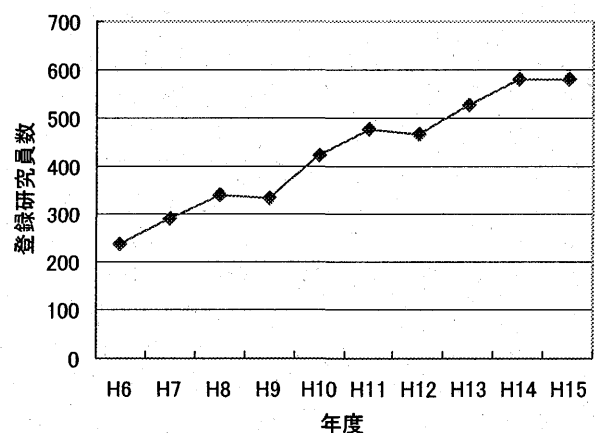


図4. 共同利用研究員数



放医研加速器物理工学部、共同利用研究推進室

治療・診断班

Clinical study and Diagnosis

研究課題名：重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究：低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現について

Radiosensitivity and gene expression of human lung cancer cells dividing in nude tumor before(anoxic) and after vascular induction.

(13C003)

宮本忠昭^a、石井幸子^a、馬場雅行^a、菅原俊幸^a、古野亜紀^b、三枝公美子^b、今井高志^b

T. Miyamoto^a, S. Ishii^a, M. Baba^a, T. Sugawara^a, A. Furuno^b, K. Saegusa^b, Y. Michikawa^b,
T. Imai^b

Abstract

We cloned H2 cell line from IA cell line (human large cell lung cancer) in anoxic cell culture. AH2 nude tumor develops a poor vascular system with rich fibrous component and shows low radiosensitivity compared with IA tumor. In relation to radiosensitivity, we studied the gene expression of the both cell lines grown in culture under an oxic or anoxic condition, and in a nude tumor with a microarray method using 22K custom oligoallele. As a result, we found that the both cells depressed CXCL1 and CXCL gene in anoxic culture condition and depressed or expressed IFI27, EBI3, and cytokin like protein C17 gene in a nude tumor.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ヌード腫瘍(ヒト大細胞性肺癌由来: IA)を用いて光子線照射前後の同腫瘍のclonogenのgrowth kineticsの研究を行い、放射線抵抗性低酸素下分裂細胞の存在を明らかにした。同細胞の再分裂増殖は、再発の源であり、分割照射時の repopulationの本体と考えられた。一方、低酸素細胞培養装置を用いたコロニー形成実験により、同細胞は遺伝的に低酸素環境に適応しうる能力を有する細胞集団(clonogen)であることを証明した。

同装置にてクローニングした低酸素環境

に順応した clonogen(H2、mH2)を用いて、マイクロアレイ法によりRNAの発現解析を行い、放射線感受性を左右する遺伝子の同定を目的とした。

2. 昨年までに得られている成果

IAとH2に対する放射線感受性を比較した結果、In vitroでは両者の相違は見られなかったが、In vivo(ヌード腫瘍照射後、培養系でコロニー形成法にて生残率測定)ではH2は低感受性を認めた。また、低酸素下増殖細胞(H2)移植ヌードマウス腫瘍(mH2)は、オリジナルIA細胞移植ヌードマウス腫瘍(mIA)に較べて腫瘍表面の血管に乏しく繊維組織豊富な硬い腫瘍を形成し、腫瘍中心部のネクロシスを起こしにくい特徴を示した。HE染色による形態観察においても、mIAに較べてmH2は間質細胞が多く、内部の血管の誘導が少ないことが示唆された。

さらに、培養細胞における、遺伝子発現変化をマイクロアレイ法にて解析した。その結果、細胞レベルではCXCL1、CXCL2発現抑制が観られた。

ヌードマウス腫瘍では発現誘導または抑制の観られた遺伝子の中には、IFI27、cytokin receptorの一つであるEBI3、cytokin-like protein C17などの免疫関連遺伝子があった。

3. 今年度の研究内容

今年度は、X線照射後の再増殖腫瘍は無血管下で活発に増殖する放射線抵抗性細胞で有ると考え、ヒト大細胞性肺癌由来細胞:IA および再増殖腫瘍のモデルとして *in vitro*において、低酸素培養下に適応して増殖する細胞:H2 を樹立し、これらの細胞をヌードマウスに移植して得たヌード腫瘍(mH2)に対して 22K カスタムオリゴアレイを用いた遺伝子発現変化のさらなる解析を行った。また、IA 細胞移植ヌード腫瘍に 3 Gy の炭素イオン線を照射し、腫瘍縮小効果の検討をコロニー形成実験にて行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果 マイクロアレイ法による遺伝子発現解析

使用したカスタムオリゴアレイには、公共データベースより抽出した 19,862 ユニーク ID のスポットが配置されている。発現比 2 倍を cut off 値として解析を行った結果、細胞では発現誘導 134 スポット、発現抑制 100 スポットに変化が見られた。発現比に差のあった遺伝子の Ontology 分類を行った。その結果 Cell communication に関わる遺伝子群に差が認められた。ヌードマウス腫瘍の遺伝子発現解析では ANOVA 解析から 321 遺伝子に有意 ($p < 0.01$) 変化が見られ、これらの遺伝子の Ontology 分類を行った。metabolism の違いが、ヌードマウス腫瘍(mIA、mH2)の性質の違いを反映している素因である事が示唆された。

図1 低酸素下増殖細胞(H2)で2倍以上の発現変化のみられた遺伝子分類

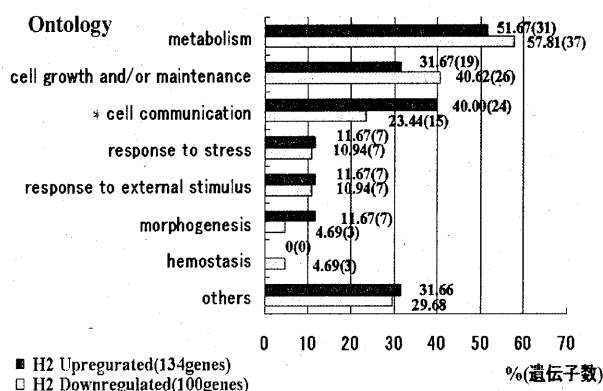
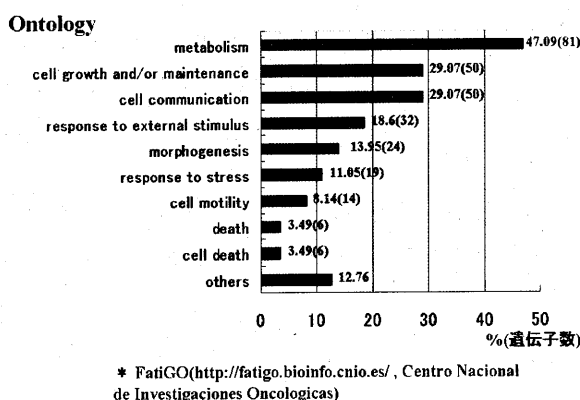


図2 ヌードマウス腫瘍間(mIA vs.mH2)で発現変化の見られた321遺伝子分類



参考文献

1. H. Matsuzaki, T. Miyamoto, Y. Miyazawa, S. Okazumi, Y. Koide 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 H. Ohtsu: Relative biological effect-iveness of carbon ion for causing fatal liver failure after partial hepatectomy in mice, *Journal of Radiation Research*, 41, 151-161 (2000).
3. T. Miyamoto and S. Ishi: Radioresistant proliferating clonogen in the avascular cell aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy, *Radiotherapy and Oncology*, 58(Supplement 1), 391(2001).
4. 宮本忠昭、三枝公美子、石井幸子、道川祐市、今井高志: 低酸素下増殖放射線抵抗性細胞の分子遺伝学的特質、第 61 回日本癌学会総会、東京、2002. 9.
5. 三枝公美子、石井幸子、今井高志、宮本忠昭: 低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現解析、第 62 回日本癌学会総会、名古屋、2003. 9.

- 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

肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究
A study on the precise examination needed to decide an optimal planning target volume
for carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma.
(15C017)

加藤敏, 辻井博彦, 溝江純悦, 神立進, 江澤英史, 岸本 理和, 大藤正雄
H.Kato, H.Tsujii, J.Mizoe, S.Kandatsu, H.Ezawa, R.Kishimoto, M.Ohto

ABSTRACT

Purpose: To make a diagnosis of the vascular invasion of hepatocellular carcinoma (HCC) using the contrast enhanced (CE) three-dimensional ultrasonography (3D-US), CE CT or CE MRI and to compare the clinical results by the disease stage diagnosed with the method mentioned above. **Methods and Materials:** Between June 1995 and August 2002, 146 patients with histopathologically proven HCC were treated with carbon ion radiotherapy. They were classified into three groups according to the disease stage (Stage II, III and IVA groups) diagnosed with CE 3D-US, CE CT or CE MRI. We excluded the patients with Stage III disease having multiple tumors, those with Child-Pugh grade B hepatic disorder and those with a target tumor smaller than 2 cm in diameter, resulting in the total number of 101 subjects. Cumulative local control rate, regional recurrence rate and cumulative survival rate were compared among the three groups of disease stage. Disease-free survival rate was compared between the patients with and without vascular invasion. **Results:** There were no significant differences in local control rate among the three groups of disease stage. The regional recurrence rate tended to be greater in the Stage IVA group. There were no differences in the disease-free survival rate between the patients with and without vascular invasion diagnosed with the current method. **Conclusion:** CE 3D-US appears to be useful for making a diagnosis of the vascular invasion of HCC by the combination with CE CT or CE MRI. Using such diagnostic method as

mentioned above, we could obtain adequate survival curve correspondent to the disease stage in the patients treated with carbon ion radiotherapy.

1. 背景および目的

肝癌治療の最重要事項は、治療範囲をいかに正確に設定できるか、ということと、いかに計画通りに治療できるかである。治療前に癌の浸潤範囲を正確に診断し、その情報を治療計画に反映させる方法の開発は治療成績を格段に向上させる。高い線量集中性を有する重粒子線治療では特に、治療前診断により癌の進展範囲を正確に把握しておくことが重要である。というのは、予め適切な診断に基づいて十分な照射野を設定しないと、線量集中性に優れているが故に、計画されていない部位の放射線量は極めて低く、その治療効果は全く期待できないからである。また、強力な根治的放射線治療である重粒子線治療においては、最適照射野の設定は非癌部組織障害を最低限に抑さえるための必須条件でもある。一方、肝細胞癌は比較的早期から血管侵襲を伴い、血管侵襲は再発と予後の主要な決定因子であることが明らかになっている。血管侵襲は肝細胞癌の浸潤および進展の最前線と考えられることから、血管侵襲および浸潤病変の非侵襲的精密診断法の確立は、肝癌診療の最重要課題である。

今回は、肝細胞癌の血管侵襲に的を絞って、重粒子線治療例に対して、これまで報告してきた方法に準拠した造影三次元超音波検査、造影 CT 検査および造影 MRI 検査による画像診断を行い、進行度 (Stage) 分類を行う事を目的とした。さらに、この進行度別に治療成績を計算し、血管侵襲に対する画像診断の妥当性を検討することを目的とした。

2. これまでの研究成果

2-1. 造影三次元超音波 (造影 Fusion 3D) による肝

細胞癌の鑑別診断の研究を行い、造影 Fusion 3D による肝細胞癌に特徴的な腫瘍血流像は、一過性の腫瘍血流増強像 (Flush Sign) と動・門脈性網状血流像 (Network Pattern) であることを見つけた。また、この所見を用いれば、造影 Fusion 3D は腫瘍径 ≤ 15mm の肝細胞癌では造影 CT よりも高い診断能を有する可能性があることを示した。

2-2. 造影 Fusion 3D における肝細胞癌に特徴的な腫瘍血流像である Flush Sign と Network Pattern を用いて肝細胞癌腫瘍結節周囲増殖病変の診断を行うことが可能で、その出現頻度は、最大腫瘍径が 15 mm を超える場合は 60%以上と高率である可能性を示した。

3. 今回の研究

3-1. 目的

1. 重粒子線治療例に対して、これまで報告してきた方法に準拠した造影三次元超音波検査と、造影CT検査および造影MRI検査による血管侵襲の画像診断を行い、各病変の進行度 (Stage) を判定する。

2. Stage別の治療成績を検討し、画像診断による血管侵襲の有無に基づいたStage診断の妥当性を考察する。

3. 画像診断による血管侵襲の有無別に見た無病生存率を求め、血管侵襲と重粒子線治療成績との関係、および重粒子線治療の特徴について考察する。

3-2. 対象と方法

1. これまで報告してきた方法を用いて、血管侵襲および周囲の浸潤病変の造影三次元超音波診断を行った。

2. 血管侵襲の画像診断基準を、文献的考察により表 1 のように定め、重粒子線治療例に対して、造影三次元超音波、造影CTおよび造影MRIを用いて血管侵襲の診断を行い、画像によるStage診断を行った。Stage分類は日本肝癌研究会編・原発性肝癌取扱い規約 (第 4 版) に従った。

3. 経過観察期間 1 年以上、Child-Pugh grade A、最大腫瘍径・超 2 cm、遠隔転移無の 101 例 (表 2) を対象として、Stage別にKaplan-Meier法による局所制御率、肝内他部位再発率、累積生存率を求め、Logrank testにより差異を検討した。また、血管侵襲の有無別に無病生存率を求め、Logrank testにより差異を検討した。ただし、今回の検討で対象としたStage III

症例は、腫瘍多発例は除き、画像診断により血管侵襲有と判定された症例のみとした。

4. 血管侵襲の有無と治療成績の関係を考察し、本研究における血管侵襲の画像診断の妥当性と、重粒子線治療成績の特徴について考察した。

3-3. 結果

1. 造影三次元超音波で血管侵襲 (腫瘍塞栓) を示す画像が得られた (図 1)。また、血管侵襲と浸潤病変の関連を示唆する所見が得られた (図 2)。

2. Stage別の局所制御率に有意差は見られなかった (図 3)。

3. Stage別の肝内他部位再発率に有意差は見られなかったが、Stage IVA はStage IIIに比べて高い傾向 ($p=0.0666$) が見られた (図 4)。

4. Stage別の累積生存率に有意差が見られた ($p=0.0036$)。Stage IVA はStage IIIに比べて有意 ($p=0.0286$) に低かった (図 5)。

5. 血管侵襲の有無別の無病生存率に有意差は見られなかった (図 6)。

3-4. 考察

今回の報告で特に重要なのは、造影三次元超音波により血管侵襲と浸潤病変の関連を示唆する所見が得られたことである (図 2)。図から判るように、通常の 2 次元画像によるCTでは、血管侵襲の存在を推定することはできるが、画像として捉えることは困難であった。また、これから派生したと思われる浸潤病変の診断は不可能であった。この画像により、血管侵襲と浸潤病変の正確な診断なくしては十分な治療効果は期待できないということを実感し、今回の研究に至った。文献的考察により、画像診断による血管侵襲を表 1 のように定義したが、血管侵襲有りと判定した全ての症例について血管侵襲そのものの画像を直接確認できたわけではないのが、本研究の弱点である。微小血管侵襲を確定診断する方法はいまだ存在せず、その重要性を考えると、この分野の研究はこれから加速度を増すことが予想される。

今回の対象における進行度と血管侵襲の関係を説明すると、Stage IIが血管侵襲無し・超 2 cm単発、Stage IIIが血管侵襲有り・超 2 cm単発、Stage IVAが血管侵襲有り・超 2 cm多発、である。累積生存率にStageによる有意差が見られ、Stageに応じた生存率曲線を得ることができたのは、今回行った進行度診断の妥当性の反映と考えられる。少なくとも、重大な

問題を内包しない可能性が示唆されたと考える。局所制御率においてStageによる有意差が見られなかったのは、血管侵襲の有無により腫瘍制御に差がなかったということであり、血管侵襲を伴う腫瘍でも伴わないものに比べて有意差が出ない程度に治療できたのか、あるいは、同じように治療できなかったかのどちらかである。一方、肝内他部位再発率において、Stage IIとStage IIIに差が見られなかったことから、局所制御率に差がなかったのは血管侵襲の有無に関わらず、有意差が出ない程度の同様の治療ができた結果と考えられる。Stage IIIの局所制御率がわずかに低かったのは、浸潤病変の不確実な診断により適切な照射野の設定が行えなかった症例の存在によることが判っている。Stage IVAにおいて肝内他部位再発率が高く生存率が低かったことから、重粒子線治療では治療成績の差が血管侵襲の有無によらず、単発か多発かによっている可能性が示唆された。

血管侵襲を有すると診断された StageIII および StageIVAにおいても高い局所制御率を得ることができた重粒子線治療では、血管侵襲および不整浸潤病変の精密診断に基づいて行った治療体積の設定により、Vp1 や Vv1 のような微小血管侵襲が治療された結果、これらに起因して発生する可能性のあった局所再発もしくは肝内他部位再発を未然に抑制できた可能性が示唆された。一方、浸潤病変の不確実な診断により適切な照射野の設定が行えず失敗に終わったと判断できる症例が存在することから、局所制御不成功例、他部位再発例の中にこのような症例が含まれていた可能性が推定される。したがって、さらに高い治療成績を達成するためには、血管侵襲および浸潤病変の精密診断法の確立が必須条件と考える。

肝細胞癌の血管侵襲、特に微小血管侵襲は、再発と予後の決定因子であるにもかかわらず、原発性肝癌取扱い規約（第4版）にも明確な記述は見当たらず、また、治療前に確定診断する方法が無いのが現状である。今回、三次元超音波画像で提示した症例に、原発病巣から離れた門脈に血管侵襲（腫瘍塞栓）を認め、そこから肝実質内に進展しているように見える病変を認めた。血管侵襲を介する進展様式がある以上、局所に的を絞った治療だけでは治療成績に限界があり、さらなる治療成績の向上には、微小血管侵襲を意識した治療が不可欠と考える。外科では既に系統的肝切除、区域切除などが重要視されてい

るが、放射線治療でも、特に線量集中性の高い局所治療である重粒子線治療では、外科に準じた系統的照射、区域照射等の概念を取り入れて行く必要があると考える。

3-5. 結語

重粒子線治療例に対して造影三次元超音波（CE Fusion 3D）および造影 CT、造影 MRI を用いた HCC の血管侵襲の診断を行った。この結果に基づいて決定した進行度(Stage)に一致した累積生存率曲線を得ることができたことから、血管侵襲の診断法の妥当性が示唆された。

表 1. 血管侵襲の画像診断基準

CT、MRI、超音波による総合的画像診断で、次の A もしくは B を血管侵襲有りとする。

- A. 以下の項目のうち、1 を満たす。
- B. 2 を満たし、3 から 5 のうち 1 項目以上を満たす。
 1. 腫瘍と連続もしくは近接する血管内実質像と、その周囲を並走もしくは内部へ侵入する血流像。
 2. 腫瘍に近接する血管像の不整、狭窄、途絶、腫瘍との境界の不明瞭化。
 3. 腫瘍と連続もしくは近接する血管内実質像。
 4. 腫瘍に連続した腫瘍末梢側の A-P シャント。
 5. 平衡相における腫瘍に連続した腫瘍末梢側の領域性濃染像。

表 2. 対象 (101 例)

Age (years)		67±8 (37-84)
sex	Male	75
	Female	26
Child-Pugh grade	grade A	101
Stage	II	28
	III	47
	IVA	26
Maximum tumor diameter (cm)		4.4±2.0 (1.2-12.0)
	<= 3	27
	3 < <= 5	48
	> 5	26
Number of tumor	1	75
	2	20
	>= 3	6
Previous treatment	(+)	56
	Local recurrence	52
	Regional recurrence	4
	(-)	45

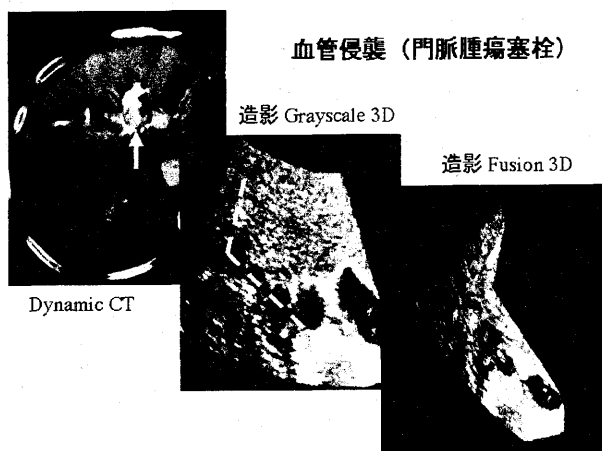


図1 血管侵襲（門脈腫瘍塞栓）
腫瘍と連続もしくは近接する血管内実質像と、その周囲を並走もしくは内部へ侵入する血流像を認める。



図2 血管侵襲と浸潤病変
主腫瘍（黄長矢印）と連続もしくは近接する門脈内実質像（赤長矢印）、および、それから肝実質内に浸潤する病変（赤短矢印）を認める。この病変は、CE Fusion 3D USでHCCに特徴的なFlush Sign（右上下）を認めたため、HCCの血管侵襲を介した浸潤病変と考えられた。

Stage別・局所制御率

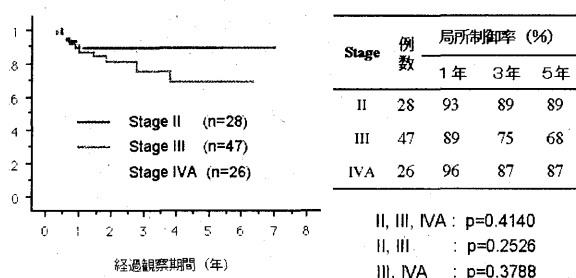


図3 Stage別の局所制御率 (Kaplan-Meier 法)

Stage別・肝内他部位再発率

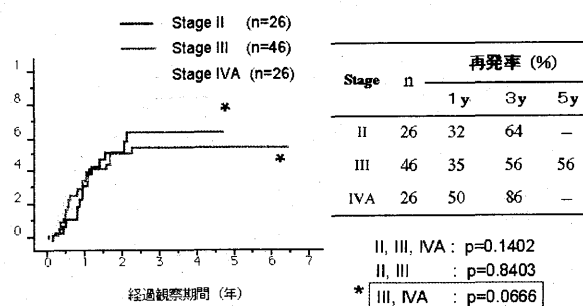


図4 Stage別の肝内他部位再発率

Stage別・累積生存率

(cause-specific)

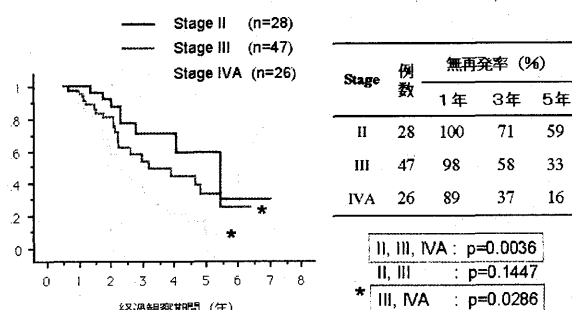


図5 Stage別の累積生存率

血管侵襲別・無病生存率

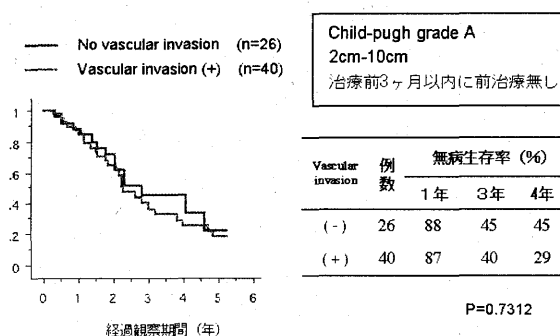


図6 血管侵襲の有無別の無病生存率

PULCの臨床的有用性についての検討
Study for Clinical Utility of PULC
(15C019)

溝江純悦¹、長谷川安都佐¹、山本信治¹、鎌田正¹、辻比呂志¹、辻井博彦¹、白土博樹²、朝倉裕史³、若勇充司³

Abstract

Probability of uncomplicated local control (PULC) is ultimate probability in cancer control by radiation therapy. To calculate the PULC, tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) are essential. After our previous studies to estimate coefficient in NTCP equation of several organs, we calculate NTCP of optic nerve and compared with the dose of partial volume in optic nerve. The result showed good correlation between NTCP value and dose of optic nerve (D30) regarding as optic morbidity.

1. 研究の目的: probability of uncomplicated local control(PULC)を用いて障害の無い放射線治療を追及する。PULC の算出は tumor control probability(TCP) と各組織の normal tissue complication probability(NTCP)から以下の等式で算出される。

$$PULC = TCP * (1 - NTCP)^{1/n} \sim (1 - NTCP)^n$$

この際の NTCP は以下の等式で計算される。

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

D:線量、a and b; 係数

2. 昨年度までに得られている結果: 皮膚・直腸・脳・視神経に於ける dose - complication probability equation を算出するための各係数が算出された。

3. 今年度の研究成果と解析結果:

1) 対象: 1994年6月から2000年3月までに炭素イオン線治療を行った頭頸部悪性腫瘍163例中、視神経が照射され、かつ、治療後視力障害(失明)を来したか、または、視力障害が無く2年以上経過観察が可能な40例80視神経中、腫瘍による視力障害と炭素イオン線治療以外の原因による視力障害を除いた30例54視神経を対象とした。

2) 方法:

昨年度の研究結果では、炭素イオン線が照射された54視神経のDVHsから、エンドポイントを高度の視機能障害(失明)とし、視神経の10%毎の体積における線量-効果曲線を求めた所、各体積でのNTCP算出の係数(a,b)は以下のごとくであった。

	A	b
V-10	-5.802034492	0.091532966
V-20	-5.733275235	0.095109656
V-30	-5.337536111	0.089743372
V-40	-4.715569668	0.092725805
V-50	-3.920182874	0.076375331
...		

単変量解析では、それぞれの体積における線量はその結果(高度視機能障害)と強い相関を持っているが、多変量解析の結果では30%容積の線量(D30)のみが有意の線量であった。D30を使い、各症例のNTCPを計算すると図1のようになった。

54視神経のD30と、54視神経のNTCPを比較すると図2のようになる。11例の高度視機能障害の出現は、NTCPの計算値よりも、D30というDVH上の1ポイントでの線量の方が良く説明可能と思えたが、NTCP値の分布も高度視機能障害の出現を予想できる可能性がある。今回の結果からは、D30が40GyE以下か、NTCPが0.2以下で、視機能がほぼ保障される結果となった。

今回の解析は、視神経のDVHsであるが、今後、脳・皮膚などの重要臓器のDVHsから得られるNTCPによるPULC値の臨床的意義の解析を続ける。

1: 放医研重粒子医科学センター病院、2: 北大医学部放射線科、3: 加速器エンジニアリング(株)

J.Mizoe¹, A.Hasegawa¹, N.Yamamoto¹, T.Kamada¹, H.Tsuji¹, H.Tsuji¹, H.Shirato², A.Asakura³, A.Wakabayashi³

図 1 : NTCP (optical function = 1: 高度視機能障害)

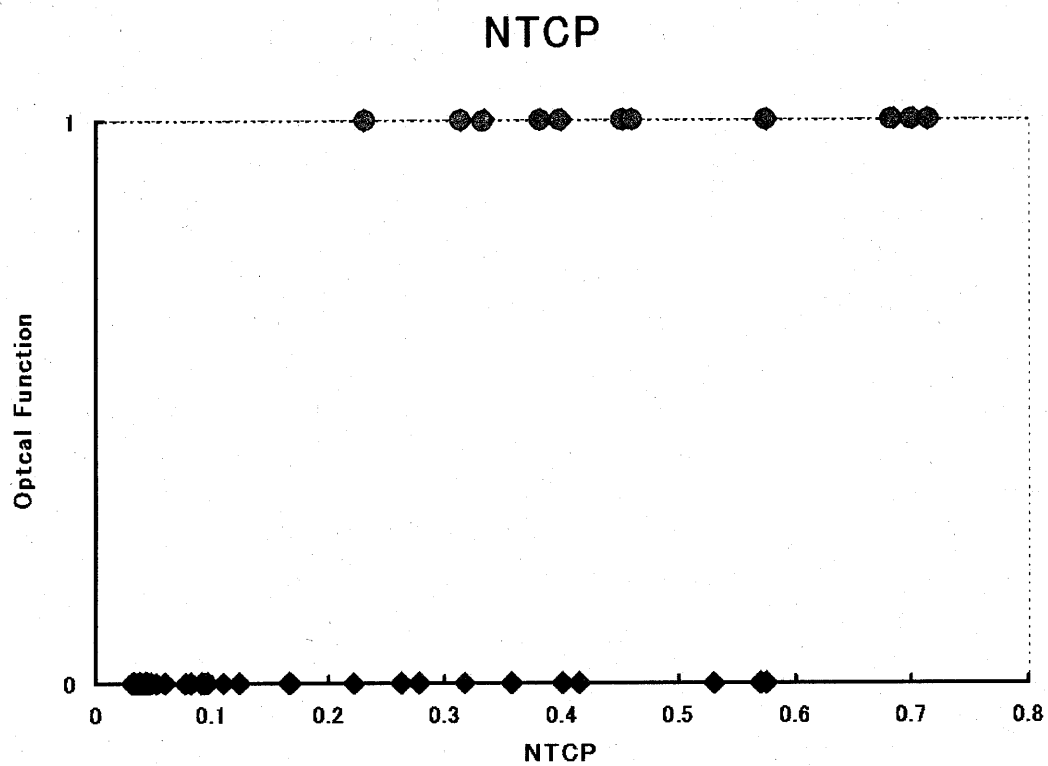
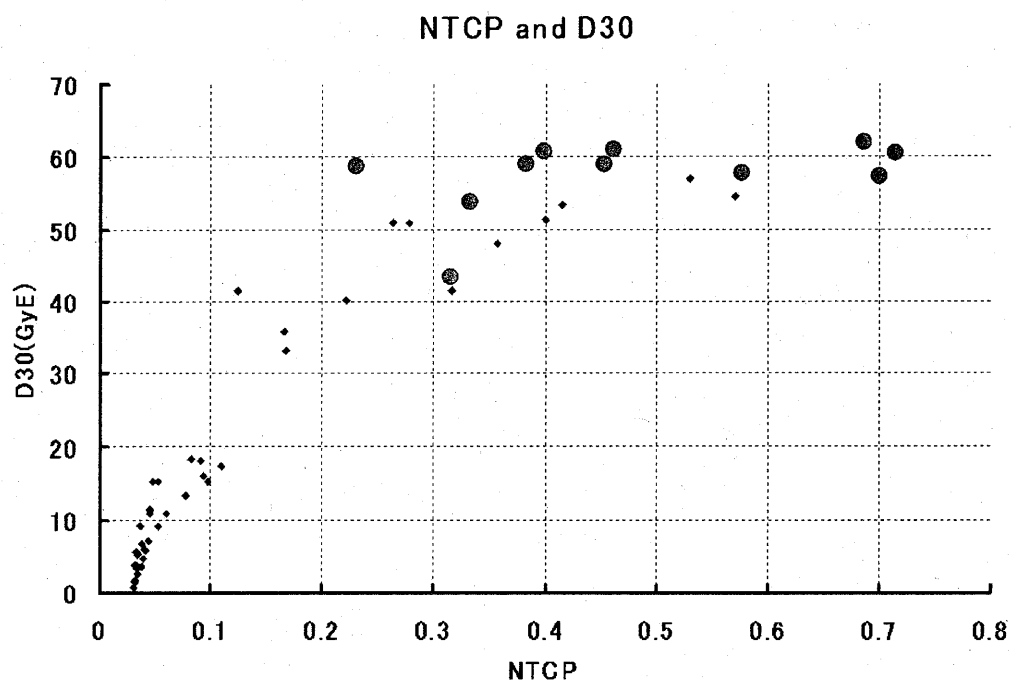


図 2 : NTCP と D30



放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究
(口腔粘膜障害の抑制方法の検討)

Study of reduction methods for irradiation on oral mucositis
(The examination of reduction methods for mucosal failure)
(15C023)

外木守雄^a、山根源之^b、青柳 裕^b、長谷川安都佐^c、溝江純悦^c、辻井博彦^c
M. Tonogi^a, G Yamane^a, Y Aoyagi^b, A Hasegawa^c, J. Mizoe^c, and H. Tsujii^c

Abstract

Reduction methods for irradiation on oral mucosa examined concerning in acute phase of the carbon ion radiotherapy for head and neck malignancies.

We enforced a mechanical teeth and gingival cleaning as an Oral hearth care and gargled a polaprezinc with sodium alginate, and azulene- lidocaine with glycerin sodium as a oral lincs before radiation. The response of the mucosal failure was reduced compare with no care group.

In this Result, we considered that oral hearth care for prevention of infection, and mucosa protection by the drug was important factor.

1. 研究の目的とバックグラウンド

顎顔面部の放射線治療において、口腔粘膜障害は、程度の差こそあれ必発であり、これが治療を継続する上での制限因子のひとつになっている。この口腔粘膜反応を抑制軽減する方法を開発することで、治療中の患者さんの苦痛軽減と安定した治療の継続が得られるものと考ええる。また、これにより腫瘍に対する投与線量の増加が可能となり、結果として、腫瘍制御率の向上をはかれる可能性があると考え検討を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

現在まで、この口腔粘膜の反応は、①急性反応期では照射開始 1w 後より発現し一旦、軽減した後、再び憎悪し、その後、消失する二相性の反応を示すこと、②晩期反応では顎骨壊死・腐骨形成などが出現するが、これは残存歯とその清掃状態や歯周病などの歯性感染病巣や抜歯などの侵襲が関与していることを報告している。

3. 今年度の研究内容

対象と方法

評価群: 2001 年 7 月～2003 年 5 月までの期間に、放医研で炭素イオン線治療が行われた進行頭頸部腫瘍患者のうち、線量分布図より口腔粘膜に 90%以上の照射が確認された 29 例を対象とした。年齢は 39 歳～78 歳、平均 65.3 歳であった。原発部位は鼻副鼻腔 11 例、上顎歯槽部 8 例、硬口蓋 7 例、下顎歯槽部 1 例、顎下腺 1 例、舌 1 例で、組織学的には悪性黒色腫 21 例、腺様嚢胞癌 8 例であった。なお 16 例は、化学療法 (DAV 療法: ACNU, VCR, DTIC) を併用した。

炭素イオン線治療は 2～4 門照射で、指示線量は 57.6 GyE16 回/4 W (3.6 GyE/1fr) であった。

なお、対照は粘膜障害軽減方法を行っていないなかった 1998 年 3 月～2000 年 2 月の期間の 17 例を対象とした。

口腔粘膜障害の軽減法

照射前より以下の軽減方法を施行した。

1. 口腔ケア: 口腔環境の保全を目的に歯石除去など口腔内清掃を行い粘膜障害後の 2 次感染や炎症の相乗作用を軽減する
2. 薬剤によるもの: 消毒薬、含鉛剤、保湿剤などを応用して粘膜に発現する障害変化を直接的に軽減する。

- 1) アルギン酸ナトリウム(アルロイド G): 本来はびらん性胃炎など消化性潰瘍用剤であるが、その粘膜保護作用に期待する
- 2) ポラプレジンク顆粒 (プロマック): 亜鉛による放射線防護作用を期待する

調合割合

プロマック顆粒 15%	1.5g
アルロイド G	100ml

- 3) 消毒除痛法: Zungen Wasser T

ハチアズレ：消毒殺菌作用
グリセリン：保湿作用
キシロカインビスカス：除痛作用
などを期待する

調合割合

ハチアズレ	22.5g
グリセリン	60g
キシロカインビスカス	3ml
精製水	500ml

なお、口腔ケアならびにプロマックアー
ルロイド製剤は照射前より開始し、Zungen
Wasser T は症状に応じて処方した。

観察方法

口腔粘膜の変化は①照射前、②照射開始
1w、2w、3w、4w 後、③照射終了 1w、2w、3w 後
に観察、および画像記録を行い、この急性
粘膜反応を口腔粘膜反応 Grade 分類により
評価し、併せて色調変化を数値化した。な
お、口腔粘膜線量は重粒子線治療計画装置
を用いて作成された線量分布図と観察記録
した口腔粘膜写真とを対比し、最大反応を
示した領域の最低線量をその粘膜線量とし
た。

評価方法

1. Grade 分類

- Grade1：無症状で健常色を呈する
- Grade2：軽度で発赤し水疱が出現
- Grade3：上皮が浮腫性肥厚し凹凸不整、
紅白色のびらんが出現
- Grade4：潰瘍が形成し、上皮欠損が見ら
れる。フィブリン層が出現

2. 色調変化の数値化

画像記録より粘膜反応の発現しなかった
部分を基準に、関心領域を 2 色調化し、粘
膜反応有害症状の強い部位の赤色成分を抽
出、全体に占める割合を算出した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1. 観察された口腔粘膜反応

1) 照射開始後 1w では、G-1 を示したもの
が 72%、G-2 は 28%、G-3 以上は 0%であり、
対照群は Grade1:29%、G-2:60%、G-3:11%、
G-4:0%であった。

2) 照射後 2w では、G-1:17%、G-2:39%、
G-3:44%、G-4:0%であり、対照群では、
Grade1:11%、G-2:24%、G-3:29%、G-4:
36%であった。

3) 照射後 3w では、Grade1:0%、G-2:67%、
G-3:27%、G-4:6%で、対照群では、Grade1:
0%、G-2:24%、G-3:35%、G-4:41%であっ
た。

4) 照射後 4w では、Grade1:56%、G-2:39%、
G-3:5%、G-4:0%であった。対照群は
Grade1:0%、G-2:47%、G-3:35%、G-4:18%
であった。

照射終了に伴いこれらの反応は急速に減
少し、終了 3w 後で G-2 以上を示したのは
5%であり、軽減方法を用いた場合、対照と
比較して粘膜症状は優位に減少していた。

2. 色調変化

対照群では 1w 後より発現し、一旦軽減し
た後、再び憎悪し、その後、消失するダブ
ルピークの反応を示したが、軽減法群では、
照射 2w 後より発現し、3-4w でピークと
なるが著明なダブルピークは示さず、色調
の変化も軽度であった。

以上の結果から、照射前より口腔内の状
態を可及的に清潔にし、併せて粘膜の消毒、
保護をすることで、口腔粘膜の障害反応を
軽減できることが示唆された。

a: 東歯大オーラルメデシン

b: 東歯大市川総合病院放射線科

c: 放医研重粒子

小型肺癌に対する炭素線の超短期照射法における照射技術の開発と治療効果の評価 に関する研究

Development of irradiation techniques and assessment of tumor response carbon ion
radiotherapy in ultra-short fraction and time for a small lung cancer
(14C024)

馬場雅行^a、宮本忠昭^a、菅原俊幸^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、安藤興一^c、金井達明^d、遠藤真広^d、山本直敬^e、目加田 慶人^f、
M. Baba^a, T. Miyamoto^a, T. Sugawara^a, J. Mizoe^a, H. Tujii^a, S. Sakata^a,
K. Shibayama^a, S. Minohara^b, K. Ando^c, T. Kanai^d, M. Endo^d, N. Yamamoto^e, Y. Mekada^f.

Abstract

Six patients with stage I non-small cell lung cancer were treated with single-dose carbon ion beams at an initial dose of 28GyE. Irradiation from four non-opposing directions was completed within 1 hour. The dose administrated in anyone direction is maximally 7GyE, a value clearly lower than the threshold dose level resulting in pulmonary fibrosis. Six cases surviving more than 6 months after the treatment showed only a grade 0 or 1 in lung reaction. Two of the tumors have recurrence. Presently, this study is going on with 32GyE as the next step-up dose.

1. 研究目的とバックグラウンド

当研究では、病期 I 期肺癌に対する超短期線量分割法（2回/2日あるいは1日/1回）による4方向照射法(radiosurgery)の開発を目的としている。当研究を円滑に進めるための研究課題の一つとして局所制御の早期診断法の開発が必要である。今年度は、昨年度作成されたプロトコールに従い、1回照射法による臨床研究を円滑に進めることを目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、現在進行中の病期 I 期非小細胞癌に対する炭素線による1回照射法のフェイズ I/II 臨床試験のプロトコール(案)を作成した。

1) 初回線量を定めるため、プロトコール 9303

および 9701 の肺傷害の発症データーと原発腫瘍の制御データーに基づいて、照射線量あるいはBED(Biological Effective Dose)による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。その結果、95%以上の腫瘍制御が得られ、1回照射時の適正線量として28GyEを選定した。2) 腫瘍制御の実態を明らかにするため剖検例の検討を行い、炭素線による局所制御は、病理学的完全奏効(pathological complete response:pCR)であることを証明した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

(1) 対象及び方法

平成15年4月から7月まで6名の病期 I 期肺野型非小細胞肺癌に対して1回28GyEの炭素線照射を行った。平均年齢72.6(60-84)歳、全て男性、扁平上皮癌:2名、腺癌:4名、T1:2名、T2:4名である。照射は、HIMACB室(水平垂直ポート具備)にて4方向(門)で行い、照射時間は50-60分で終了した。

(2) 結果(表-1)

治療後の平均観察期間は、7.8(7-10)ヶ月 再発2例(扁平上皮癌)、急性肺反応(NCI-CTC)は、グレード0:3、1:3であった。肺反応は、予測通り軽微であったが、2名の再発が出現したことより治療線量を、28GyE から32GyEにアップした。

表 1a Patient characteristics, treatment and response

case	age	sex	site	CS	histology	size (mm)	target volume (ml)
1	75	M	RtS2	T2NOMO	Sq	32x18	68.4
2	61	M	RtS2	T1NOMO	Adeno	23x20	61.0
3	84	M	RtS1	T2NOMO	Sq	33x29	73.0
4	60	M	RtS7	T1NOMO	Adeno	15x12	19.1
5	81	M	RtS4	T2NOMO	Adeno	32x18	145.3
6	75	M	RtS1	T2NOMO	Adeno	18x17	36.5

* TMR after/before (TMR: Tumor Muscle Contrast Ratio),

表 1 b

	NCI-CTC grade	response		viable cancer cell or tissue	month after treatment	remarks
		CT	PET*			
1	1	NC	0.87	(+)	10.0	erythroderma
2	0	PR	—	n. d	9.0	emphysema
3	1	NC	0.63	(+)	8.0	with a pacemaker
4	1	PR	0.56	n. d.	7.0	eso. cancer (post ope.)
5	0	PR	0.27	(-)	7.0	emphysema
6	0	PR	0.83	n. d.	6.0	emphysema

4. 考察

臨床試験による1回照射は、順調に症例を積み重ね、32GyE からさらに 34, 36GyE と線量アップを行う予定である。一方、平成 15 年度は、平成 14 年に炭素線照射後剖検 24 症例を対象に照射病巣の病理学的検索を行い病理学的CRされた 11 例の内、生前のCT画像との照合を行い、治癒画像

の解析に適した 5 症例を選び出した。この症例のCTデータは、定量的効果判定のために名古屋大学に送り目加田研究員が解析中である。さらに、対照研究のため局所制御観察 3 年以上の症例を対象とし検討した結果、3 年以上の局所制御観察症例は 73 例あった。次年度は、これらの症例のCT

画像からも症例選定を行い解析対象に加える予定である。

参考文献

1. 馬場雅行、伊豫田明、齋藤博子、澁谷潔、野本靖史、飯笹俊彦、堀内文男、川村亜紀、廣島建三、藤澤武彦：小型肺腺癌の組織分化度と細胞所見の関連性、日本臨床細胞学会雑誌、41、80-80、2002
 2. 宮本忠昭：肺癌に対する重粒子線治療、分子呼吸器病、1、337-344、2002
 3. 宮本忠昭：重粒子線治療、日本臨牀、60、424-428、2002
 4. 宮本忠昭：重粒子線治療、日本臨牀、424-428、2002
 5. 宮本忠昭：肺癌の重粒子線治療、日本医師会雑誌、128、418、2002
 6. 馬場雅行：がん治療最前線シリーズ -16：肺がん検診と細胞診、放医研 NEWS、2002.
 7. T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura, M. Koto et al. : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, Radiotherapy and Oncology, 66, 127-140, 2003.
 8. NYamamoto, TMiyamoto, HNishimura, et al. : Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion-pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs, Lung Cancer, 42, 87-95, 2003.
 9. T Miyamoto, M Baba, T Sugawara, et al. : Recent results of carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, Lung Cancer, 41(Supplement 2), 132, 2003.
 10. 馬場雅行：細胞診、肺癌、改訂第6版、47-82、20031275-1289、2003
 11. 馬場雅行、宮本忠昭、辻井博彦：粒子線治療エビデンスとその意義、癌の臨床、49(10)、1275-1289、2003.
 12. 馬場雅行、宮本忠昭、菅原俊幸、鎌田正、溝江純悦、辻井博彦：I期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療、放射線科学、46(11)、374-379、2003
 13. 宮本忠昭：肺癌の重粒子線治療—手術に代わる高齢者肺癌の根治療法—、癌と化学療法、30、209-214、2003
 14. 馬場雅行：末梢型I期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療照射法の改良—1回（連続4門）照射法、放医研 NEWS、84、7-8、2003
 15. 馬場雅行：呼吸器、医学書院医学大辞典、508-508、2003
 16. 宮本忠昭：放射線医学と病理学 肺癌—治療法—、病理と臨床
-
- a. 放医研：重粒子医科学センター病院
 - b. 放医研：重粒子医科学センター
加速器物理工学部
 - c. 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
 - d. 放医研：重粒子医科学センター医学物理部
 - e. 千葉県がんセンター呼吸器科
 - f. 名古屋大学工学部

重粒子線における Quality of life (QOL) 調査に関する研究
Quality of life (QOL) assessment in patients received carbon ion radiotherapy
(15C025)

今井 礼子 鎌田 正 辻井博彦
Reiko Imai, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to investigate changes in quality of life (QoL) of medically inoperable bone and soft tissue sarcoma treated carbon ion radiotherapy (CIRT).

Patients and methods: Fifty-eight patients followed over 1 year were reviewed in this report. The questionnaire, EORTC-QLQ-C30 was assessed before the start of CIRT, and subsequently at the end of CIRT, 3, 6, 12, 24 months after CIRT. During follow-up, it was send to the patients by mail. **Results:** The compliance was 98% for all follow-up period in this study. The scores about QoL and functioning did not significantly change for 1 year. QoL scores tended to decrease in large clinical target volume (CTV) (>600 cc) group compared to small CTV group. **Conclusions:** CIRT could keep QoL levels of patients with medically inoperable bone and soft tissue tumors.

研究目的とバックグラウンド

近年、癌治療において治療後の生活の質、いわゆる QOL が重要視されており、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きている。重粒子線治療は優れた抗腫瘍効果に加えて線量集中性の利点により低侵襲で形態と機能を温存した癌治療

が可能であり、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局所の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、重粒子線治療臨床試験においても QOL 評価を実施することが望まれている。骨軟部腫瘍領域では手術が第一選択となるが、体幹部腫瘍においては切除が可能であっても手術後の機能損失が非常に大きい。また、一般に切除後の再発も高率である。本研究の対象症例は、ほとんど切除非適応の体幹部腫瘍症例であり、従来、長期生存は望めず、その予後は極めて不良であった。しかしながら、現在、重粒子線により 2 年累積局所制御率約 90%、3 年累積生存率約 60% と予想以上の好成績が得られている。これらの結果のみでも骨軟部腫瘍治療における重粒子線治療の有用性は明白であるが、患者自身の治療後の生活の質 (QOL) についても検討を加え、重粒子線治療成績のさらなる改善に結びつけることが重要である。

前年度までのまとめ

対象は 2000 年 4 月から施行された切除非適応骨軟部腫瘍に対する第 II 相試験に基づいて重粒子線治療を施行した症例である。QOL の評価は質問表への回答形式で行った。質問表は、現在広く QOL 質問表として欧米を中心に使用され、十分な評価実績が得られている EORTC-QLQ-C30 (version 2.0) を使用した。質問内容は社会的、心理的側面を含めた状態

全般についてと個々の身体症状についてである。回答を 0-100 まで連続するスコアとし、健康状態全般に関する質問の場合、スコアが高い程良好であることを示し、身体症状に関する質問の場合スコアが高い程重症であることを示す。治療前、治療後、3 ヶ月後、6 か月後、1 年後と重粒子線治療前後における経時的変化を調べた。

前年度まで 80 症例が登録され 326 回の調査を行った。回収率は治療 1 年までは 90% 前後で推移しているが 2 年では約 40% と低下した。2 年累積生存率が 75% であるにも関わらず低下した原因として 1 年経過後から 2 年時までには遠隔再発治療中あるいは死亡症例が経験され、回収率低下の要因と考えられた。EORTC-QLQ-C30 を用いて郵送による長期間の QOL 調査を実行可能であることが明らかとなった。

今年度の結果

今年度は 35 症例が新たに登録され、全体でのべ約 180 回の調査を行った。

今回、2003 年末までで 1 年間調査できた 58 症例について検討した。

1、コンプライアンスは良好でのべ 98% の回収率であった。1 年まで継続的に質問表を回収できたのは 48 症例であった。回収できなかった理由は追加治療にて入院中または死亡であった。

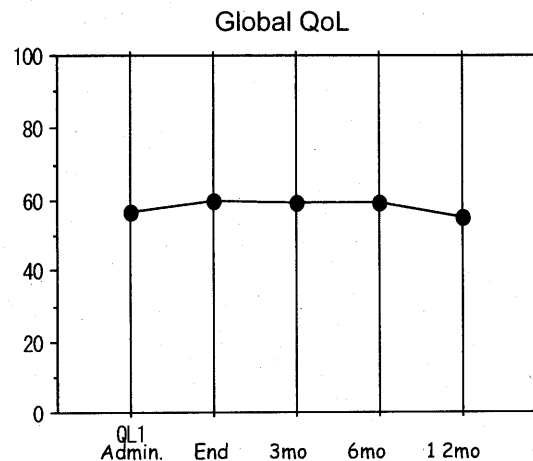
2、経時的変化について

6 項目 physical, role, emotional, cognitive, social function および global QOL について 1 年の経過観察において有意にスコアが低下した項目は見られなかった。また、これを治療時の腫瘍の体積別で分けると、体積の大きな群（腫瘍の大きな群）のスコアが低く不良な傾向にあった。

次に疼痛、不眠、経済的問題について解析を試みた。スコアの高い方が症状を感じているということになるのであるが、疼痛が不眠や

経済的問題よりスコアが高く、体幹部腫瘍の患者において、疼痛は重要な問題であると思われた。いずれのスコアも経過観察期間において有意な悪化は観察されなかった。腫瘍の体積別でみると体積が大きい方が症状のスコアも悪い傾向にあった。

以上の結果から 1 年の経過観察期間中、重粒子線治療により患者の QOL は有意には低下していないことが明らかになった。



研究成果発表

今井礼子, 鎌田 正, 辻井博彦他, 切除非適応骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療における QoL について 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術大会 東京

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) Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii, Hiroshi Tsuji, et al. Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas. Journal of Clinical Oncology 20 (22) 4466-4471, 2002

放医研重粒子医科学センター病院

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

Analysis of the clinical updated data of the prostate cancer patients treated with carbon-ions was performed for the purpose of investigating the clinical RBE values of carbon ion beams.

Most of the patients received the carbon ion radiotherapy (C-ion RT) with the dose of 66.0GyE/20fractions. Probabilities of the late urethral morbidity and biochemical tumor control with this dose fractionation were calculated using the actual updated clinical data.

The LET values and physical carbon ion doses of urethra were obtained from treatment planning data. RBE values were calculated from the ratio of average carbon physical doses and photon doses which cause the same grade of urethra reaction with the same probabilities. Obtained RBE values were compared with the values that are being used in actual carbon ion radiotherapy in NIRS. In addition, relative RBE of carbon ion beams for biochemical tumor control was calculated using the data from the literature.

As a result, the RBE values being used for the treatment were thought to be proper enough for both the urethra reaction and tumor control.

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、前年度に行った前立腺癌重粒子線治療症例における RBE の検討を、さらに最新データでの解析にアップデートすると同時に、その後の文献的な知見も加えて再評価を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

1) 尿道 RBE に関する検討

平成 15 年 8 月までに炭素イオン線治療を施行した前立腺癌症例の総数は 247 例である。この内、現在の照射法 (66.0GyE/20 回分割) が確立してからの症例数は 201 例である。

表 1 尿道有害反応発生率

症例数	尿道・遅発性有害反応			
(%)	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3
201	106	83	12	0
(100)	(52.7)	(41.3)	(6.0)	

201 例における尿道の遅発性有害反応の発生率を表 1 に示す。経過観察期間が延長したため、前回 4%であった Grade2 の率が 6%に上昇した。

Fig. 1

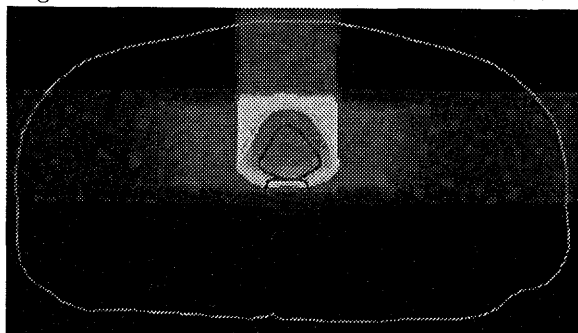
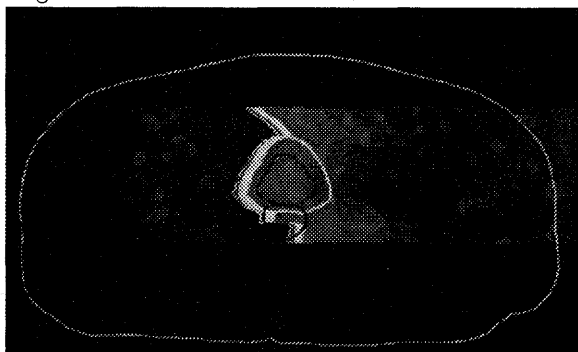


Fig. 2



実際の前立腺癌に対する重粒子線治療における線量、LETの分布を見ると、症例毎の標的部分での分布の違いは小さく、尿道付近での物理線量、平均LETはばらつきが少ない。代表的物理線量分布（合成分布）とLET分布（左側方からのビーム）を図1、2に示す。

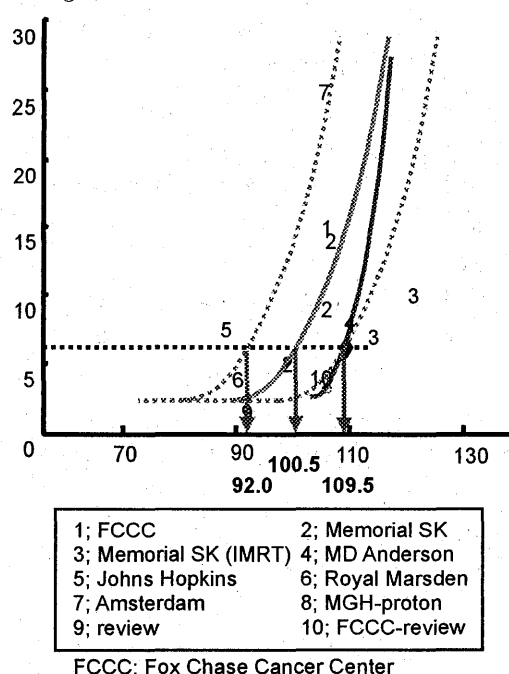
20回分割の治療による尿道部の物理線量は表2のようになり、垂直と水平の物理線量を単純に加算すると27.0Gyとなる。

表2. 前立腺治療における尿道部のLETと物理線量（平均±標準偏差）

	LET	照射回数	物理線量
垂直	52.0	4	5.0
	±4.4		±0.4
水平	39.9	16	22.0
	±1.7		±1.4

文献から求めた光子線治療における尿道/膀胱の有害反応(RTOG・Grade2以上)発生率を線量別にプロットしたものを図3に示す。分割が異なるため、検討はBiological Effective Dose(BED)を用い、尿道の α/β は膀胱が3〜7程度という文献を参考にして、5とした。

Fig.3



炭素イオン線治療で用いている線量66.0GyE/20f.はBED5では109.6となる。一方、X線(protonを含む)データから求められるこれと同じ反応を生じる(尿道 Grade2以上が6%となる)線量は、BED5で約100.5(92.0〜109.5)となる。

これを20回分割での総線量に換算すると62.0Gyとなる。

実際の炭素イオン線治療での物理線量は27.0Gyなので、尿道のRBEは、

$$62.0/27.0=2.30 \text{ となる。}$$

X線での等価線量を、求められた値の内もっとも高いBED5=109.5とした場合のRBEは、

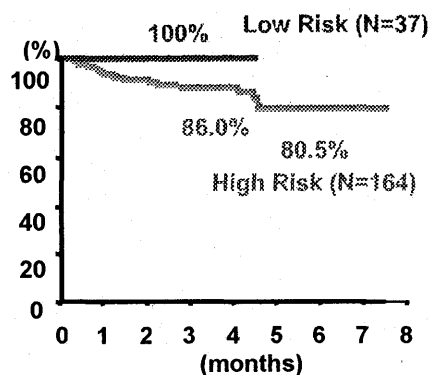
$$64.2/27.0=2.44 \text{ となる。}$$

現在、治療計画に用いられているLET-RBEの換算では、LET40、45のRBEはそれぞれ2.25、2.34である。このことから、現在用いているRBEは、遅発性尿道反応に関してほぼ妥当に設定されていると考えられる。

2) 前立腺癌に対するRBE

図4は前立腺癌重粒子線治療における生化学的非再発率(Biochemical Relapse Free Rate: BRFR)を示している。66.0GyE/20回分割で治療された症例の内、ホルモン療法を併用していないLow risk症例(37例)での4年非再発率は100%である。

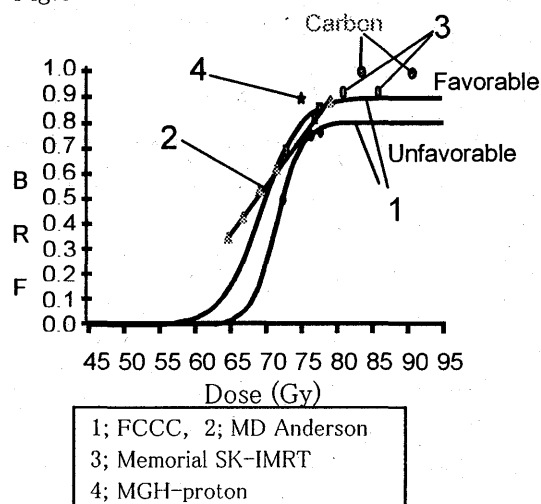
Fig.4



前回は、前立腺癌の α/β 値を 10 として、RBE を検討したが、文献的により低い値が報告されており、今回の分析では α/β 値を 1.5 または 3.0 と推定した。

図 5 は、BRF を縦軸に総線量を横軸に光子線治療での線量—効果曲線を描いたものである。オリジナルは Fox Chase CC. の Hanks らの記載したもので、これに他の文献でのデータを重ねてプロットしてみた。

Fig.3



文献 3 の IMRT、文献 4 の陽子線はオリジナルの曲線よりやや上にプロットされる。炭素イオン線については、66.0GyE/20 回分割を腫瘍の α/β を 3.0 あるいは 1.5 として、1 回 2Gy での線量に換算 (83.16Gy、90.5Gy) してプロットした。このグラフから BRF100% の線量を求めることは不可能であるが、炭素イオン線 66.0GyE/20 回は、このグラフ上の X 線の最大線量である 86.4Gy/48 回と同等かそれ以上の効果を示していると考えられる。86.4Gy/48 回の BED3 は 138.24 であり、これは 20 回分割での 66.0Gy に相当する。すなわち前立腺癌の α/β が 3.0 であったとすると、炭素イオン線 66.0GyE は X 線 66.0Gy と同等かそれ以上の

効果を示していることになる。実際の RBE は現在設定されている RBE に対して、ほぼ正しいか、幾分少なめに設定されていると考えられる。

一方、 α/β を 1.5 とした場合には炭素イオン線 66.0GyE は、X 線 62.0Gy (20 回分割) と等価ないしは幾分効果が高いという結果になる。

4. 考察

今回の解析では、Grade2 以上の遅発性尿道反応と前立腺癌に対する抗腫瘍効果 (生化学的非再発率) に関して、現在治療に用いている RBE 値の妥当性を臨床的に検証した。尿道の遅発性反応、抗腫瘍効果の両者について、現在の RBE の設定がほぼ妥当であると考えられた。

参考文献

1. Zelefsky MJ et al: IJROBP 53, 1111-1116, 2002
2. Duchesne GM: Lancet Oncol. 2, 73-81, 2001
3. Zelefsky MJ et al: IJROBP41, 491-500, 1998
4. Hanks GE et al: IJROBP46, 823-832, 2000
5. Pollack A et al: IJROBP48, 507-512, 2000
6. Forman JD et al: IJROBP11, 2073-2080, 1985
7. Dearnaley DP et al: Lancet 353, 267-271, 1999
8. Storey MR et al: IJROBP48, 635-642, 2000
9. Boersma LJ et al: IJROBP41, 83-92, 1998
10. Slater JD et al: IJROBP42, 299-304, 1998
11. Marks LB et al: IJROBP31, 1257-1280, 1995

重粒子線照射後の各種サイトカインの動態に関する研究
Cytokines in patients treated with heavy-ion particle therapy
(14C030)

山田滋、山田泰寿、鎌田正、安藤興一

S. Yamada, T. Yamada, T. Kamada, K. Ando

Abstract

To quantitate cytokines of patients treated with heavy-ion particle therapy and elucidate its clinical correlation. Blood protein levels of cytokines such as $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, $\text{INF-}\gamma$ and VEGF were measured in 12 recurrent rectal cancer patients and 14 pancreas cancer patients.

The blood concentration of VEGF is related to incidence of distant metastases such as liver or lung in patients with recurrent rectal cancer. However in patients with pancreas cancer it was not related to incidence of distant metastases

早期に診断あるいは予測できる可能性がある。

以上より本研究は特に重粒子線治療において臨床上大きな問題である消化管の障害を対象として、

1. 重粒子線により誘導される炎症に関する各種サイトカインの動態を明らかにする。

2. サイトカインと重粒子線による消化管障害との関係を明らかにする。

3. サイトカインの誘導・産生を抑制する治療法を確立する。

(抗サイトカイン療法・抗酸化物質療法・血管拡張剤・エラスターゼ阻害剤など)

を目標とする。

研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療は腫瘍に対する殺細胞効果が高く、その治療成績が期待される。しかし正常組織にたいする障害も同時に高いものと推測される。重粒子線治療においても急性期の障害と晩期の障害が相関することが多い。そのため急性期の障害を確実に評価することは重要であり、急性期障害を軽減させることが可能であれば、治療上最も問題となる晩期障害の発生を抑制することが可能となる。正常組織にたいする急性期障害は、重粒子線が直接細胞に損傷を与えている場合と、細胞に障害を与えるような物質を分泌させている場合が考えられる。近年、炎症の惹起にたいし様々なサイトカインが同定されるようになり、その働きが解明されている。これらの血中濃度を測定することにより、正常組織の急性期障害を

2、昨年度までに得られている結果
直腸癌再発患者に対し、重粒子線治療におけるサイトカインの変動を測定した。IL-6は治療直後より低下し治療1か月後でも低下したままであった。また $\text{TNF-}\alpha$ は治療中もあまり大きな変化は認められなかったが、抗腫瘍効果が高く認められた症例では $\text{TNF-}\alpha$ も高くなる傾向が認められた。炎症性サイトカインである IL-6 は治療中低下する傾向が認められた。IL-6 が低下することは、局所反応が強いとされている重粒子線治療による全身への影響が小さいと考えられた。

3. 今年度の研究内容

今年度は重粒子線治療を行った直腸癌再発患者 12 人、膵癌患者 14 人、X線治療を

行った膵臓癌患者 3 人の血液中のサイトカイン (TNF- α , IL-6 and INF- γ , VEGF) をサンドイッチ法を原理とする ELISA 法を用いて測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子線治療における VEGF の変動を測定した。VEGF は重粒子線治療中大きな変化を認めない症例が多かった。Fig1 は治療直後の血清 VEGF の値と肝・肺などの遠隔転移の関係をしめした図である。直腸癌再発症例では VEGF が高値を示す症例ほど遠隔転移の発生率が高い傾向が認められた。また膵臓癌の血清 VEGF も直腸癌と同様に治療中大きな変化が認められない傾向であった。Fig2 は Fig1 と同様に治療直後の血清 VEGF の値と肝・肺などの遠隔転移の関係をしめした図である。直腸と異なり VEGF の濃度と転移の相関関係は明らかではなかった。現在他のサイトカインに関しても測定中である。

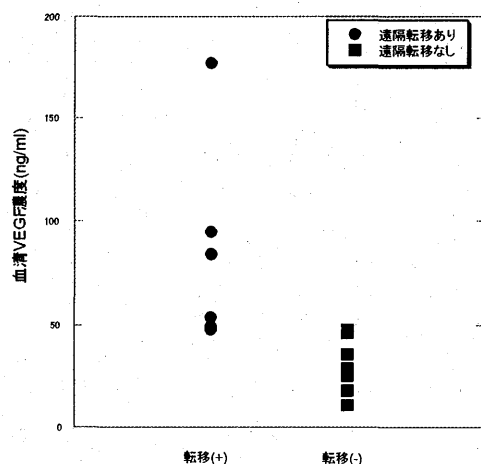


Fig 1 直腸癌再発患者の重粒子線治療における VEGF と転移の関係

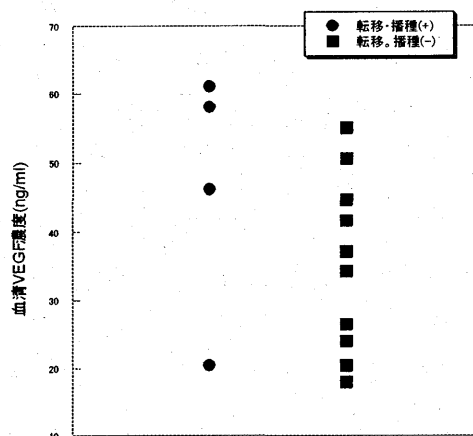


Fig 2 膵癌患者の重粒子線治療における VEGF と転移・播種の関係

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

重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み

Quantitative analysis of skin radiation damage by electric skin analyzer (14C031)

山田滋、鎌田正、安藤興一

S. Yamada, T Kamada, K. Ando

Abstract

The purpose of this study is to evaluate acute and late skin damages following heavy-ion particle therapy by reflectance spectrophotometer, cutometer and reviscometer. We measured erythema index and melanin index by Mexameter, skin elasticity, distension ability and retraction ability by Cutometer and Reviscometer. Erythema index increased rapidly by X ray irradiation compared to melanin index. There was no change of both index by carbon-ion irradiation. Distension ability and retraction ability of skin decreased rapidly compared to skin elasticity. Now we are collecting skin data to estimate late reactions.

1、研究の目的とバックグラウンド

近年放射線療法も以前と異なり根治療法あるいは再発予防として施行する割合が増加し、患者も長期にわたり生存することより、放射線療法の障害が大きな問題となっている。そこで、放射線療法の障害を确实評価する必要が望まれた。しかし、従来から汎用されている RTOG 等のスコアは正常組織障害に対する治療手段に応じた評価であり、医師の主観・患者の愁訴により大きく影響され、必ずしも障害の程度と関連していなかった。そのため、治療手段の異なる治療法の比較や、他施設での比較を行うことは困難であった。そこで的確で客観的な評価法が必要とされた。

当センターで治療している重粒子線治療患者と X 線治療患者を対象に、皮膚科にて皮膚疾患に用いられてきた分光測色計 (MEXAMETER MX18) を用い、放射線の急性

期反応である紅斑・色素沈着などを評価し、また弾力性を測定するキュトメーター (Cutometer SEM474) および柔軟性を測定するリビスコメーター (Reviscometer RVM600) を用い遅発性反応である線維化・萎縮などを評価することで、非侵襲に正常組織障害を客観的かつ定量的に評価することを目的とする。これにより、重粒子線治療の正常組織障害の評価および他の治療法の比較を正確に行うことが可能であり、また将来的には多施設共同研究にも有用であると考えられる。

2、昨年度までに得られている結果
マウスを用いた実験では RBE あるいは分割効果などのデータがすでに明確となっている (K.Ando: Int.J.Radiat.Biol 1998) が、実際の治療患者においては、X 線と比較したデータはまだ十分な解析はされていない。これは腫瘍以外の正常組織における放射線の影響を、従来の評価法では定量的に評価できないことが原因であった。

そこで我々は治療患者の血液を用いてリンパ球の染色体障害を PCC+FISH 法を用いて定量的に解析し、その有用性を報告してきた (M.Durante: Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, S.Yamada: CANCER LETTERS, 2000)。しかし血液では線量評価との相関関係を確立するのは困難であった。本法は非侵襲的でより手軽に行うことが可能であり、線量評価も皮膚であることより血液と比較し正確に行うことが可能である。

3. 今年度の研究内容

◎今年度は主に炭素線治療を施行した直腸癌の患者に対し皮膚の障害を一年以上の長期に渡り測定する。機器による客観的な定量的評価として、分光測色計 (MEXAMETER MX18) を用い、紅斑・色素沈着などを評価し、キュトメーター (Cutometer SEM474) で弾力性を測定し、

リビスコメーター (Reviscometer RVM600)で柔軟性を測定し線維化・萎縮などを評価する。

◎これらの値と重粒子線治療の線量分布より得られる DSH と比較検討する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

MEXAMETER を用いた X 線治療患者の皮膚の紅斑指数とメラニン指数の変動を測定した (Fig1)。紅斑は早期に起こり照射 1 週後に最大となり 1 か月後から低下してくる傾向が認められるが、その後は一年以上プラトーとなる症例が多かった。メラニンはやや遅れて上昇してくる。その後の経過は紅斑と同様これらの変動は場所に依存していなかった。重粒子線治療患者では治療中・直後もほとんど変化せず、皮膚に対する影響が少ないことが示された。

Cutometer を用い直腸癌術後再発の炭素イオン線治療患者の照射部位皮膚の進展能・退縮能・弾力性の変動を測定した (Fig2)。進展能・退縮能は早期に低下しそれに遅れて弾力性の低下が認められた。進展能・退縮能の低下は 1 年から 2 年まで続きその後徐々に回復してくる傾向が認められた。。

今後、遅発性反応を測定し症例を蓄積し、さらに DSH との関係を検討していく予定である。

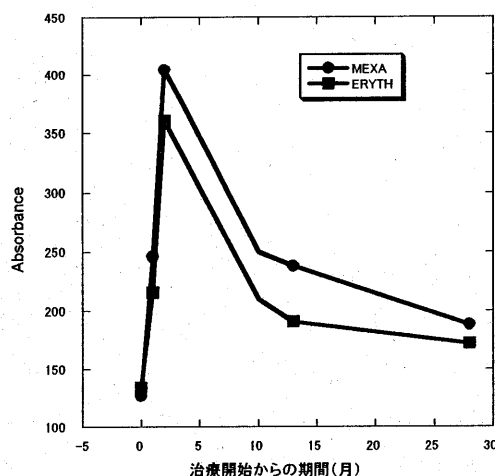


Fig 1 直腸癌重粒子線治療患者における皮膚の紅斑指数とメラニン指数の変動

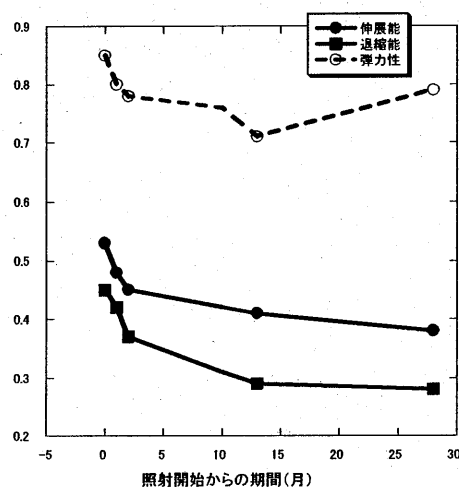


Fig 2 直腸癌術後再発の炭素イオン線治療患者の照射部位皮膚の進展能・退縮能・弾力性の変動

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

重粒子治療評価のための超高速造影 MRI および血流 MRI を用いたヒト腫瘍微小循環測定法の開発

Development of the measurement of micro vasculature and blood flow of the tumor using ultra fast MRI for the evaluation of the effect of heavy ion therapy.

(14C032)

神立進、小畠隆行、岸本理和、花岡昇平、大野達也、加藤真吾、溝江純悦、辻井博彦、池平博夫
S.Kandatsu, R.Obata, R.Kishimoto, T.Ono, S.Kato, J.Mizoe, H.Tsujii, H.Ikehira

Abstract

Foreword: It is necessary to evaluate the sensitivity and the effect of the radiation therapy in order to decide the adaptation of the heavy ion therapy for malignant tumor. We think that we can evaluate the effect of heavy ion therapy by knowing blood flow in the tissue and blood supply for the tissue.

Materials and Methods: We measured the signal intensity of tumor at 15 seconds interval after bolus injection of Gadolinium preparation using 1.5T MRI. Materials are 38 patients with uterine carcinoma (30 patients with adeno carcinoma and 8 patients with squamous cell carcinoma), 1 patient with chordoma, and 1 patient with chondrosarcoma. Results: Significant difference was recognized in relative value of one minute after injection of Gadolinium between adeno carcinoma and squamous carcinoma. Slope of the curve of the signal intensity was associated with the degree of reduction of the tumor after radiation therapy.

Conclusion: It is capable of predicting the effect of heavy ion therapy by measuring the blood supply for the tumor and blood flow in the tumor.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療の対象となる悪性腫瘍の放射線感受性および治療効果の定量的評価はその治療

に不可欠のものである。組織内の血流状態、および腫瘍への血流の変化により、重粒子線の効果を定量的に判断できるものとする。初年度の研究においては、子宮癌 20 例に Dynamic Study を適用し、コンパートメントモデルを用いて解析し、扁平上皮癌の血流量の違い、および、腫瘍の縮小のスピードの関連について検討した。

2. 今年度の研究内容

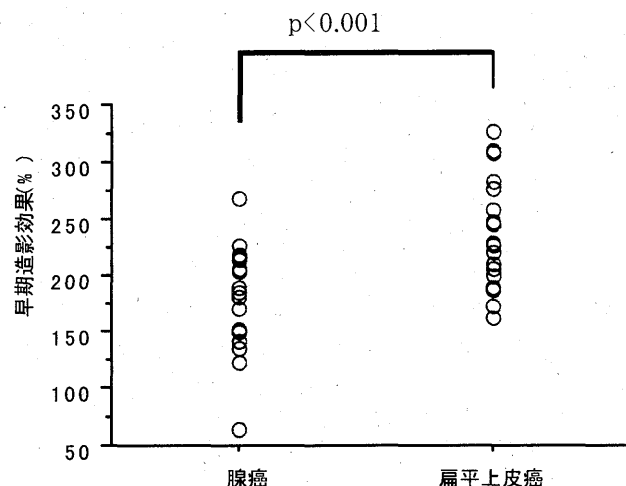
子宮の腺癌 8 名、扁平上皮癌 30 名、軟骨肉腫 1 名、脊索腫 1 名を対象に、ダイナミックスタディを適用した。装置は、前年度同様、シーメンス社の 1.5T MRI 装置 Vision を用いた。Matrix 256X256、TR 120ms、TE 14ms、スライス厚 6mm、FOV350mm、1 シリーズを 3 スライスとし、1 シリーズ 15 秒を MRI 検査のプロトコルとした。静脈注入は、肘の正中静脈から 22 ゲージの留置針を使って行った。Omniscan15ml を 3ml/s で注入し、生食 30ml を用いて同速度で後押しした。合計 36 シリーズ撮影し、最初の 4 シリーズ終了後（すなわち 1 分後）、造影剤を注入した。

3. 今年度の研究結果と解析結果

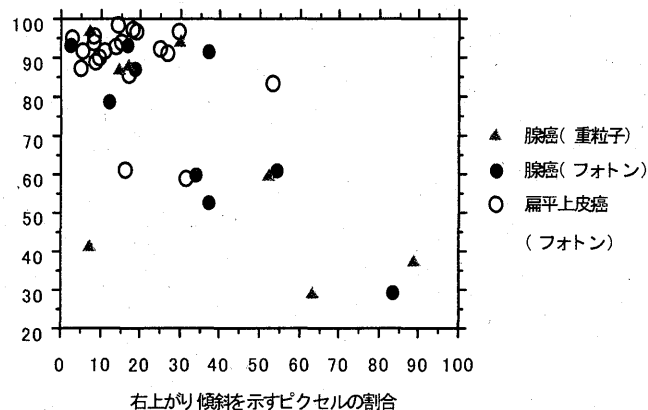
得られた結果をワークステーションを用いて解析を行った。ROI を設定し、ピークカーブタイムおよびピーク値、ピーク値からの造影剤の wash out (Washing out 率) について測定し、検討した。子宮腺癌と子宮扁平上皮癌を分けて検討した。

子宮の扁平上皮癌と腺癌には、ピーク到達時

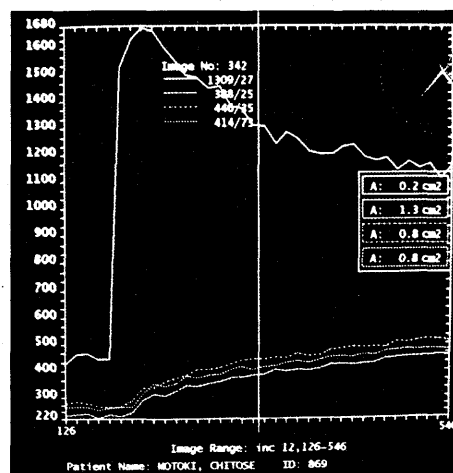
間に有意差が認められた。(P<0.001) これは、腺癌が、扁平上皮癌に比較して、ゆっくりとそまっていくことを意味する。



また、腺癌において、信号強度の低下率と腫瘍の縮小率に相関が認められた。扁平上皮癌では、信号強度の低下率と腫瘍径の間に関連性が得られなかった。これは、腺癌においては、Wash out 率が高いほど、縮小効果が強いことを意味する。



今年度は、さらに、骨軟部腫瘍についてもダイナミックスタディを適用した。症例数は少ないが、中間群悪性度の骨軟部腫瘍(脊索腫)と悪性の骨軟部腫瘍(軟骨肉腫)において、きわめて大きなカーブの差が認められた。下図は脊索腫のケースである。



4. 考案

ダイナミックスタディは、造影剤を急速注入し、経時的な信号変化を測定することにより、腫瘍の血流量を間接的に測定する方法である。血流量そのものはわからないが、血管床の量、静脈流などを推定することができる。

子宮の腺癌において、Wash out 率が高いほど、腫瘍の縮小効果が強いことが判明した。すなわち、これは、血流が多いほど、放射線効果が高いことを示唆している。

子宮の扁平上皮癌においては、一定の指標を得ることができなかったが、それは、扁平上皮癌が、壊死や繊維化を起こす頻度が高く、そのために、信号強度の変化が修飾されているものと思われた。壊死を起こしやすい腫瘍の場合には、結果の解釈に注意が必要で、解析方法にもさらなる工夫が必要と思われた。

少数例ではあるが、骨軟部腫瘍にダイナミックスタディを適用し、悪性と中間群悪性度腫瘍の信号強度のカーブに著明な差を認めた。骨軟部腫瘍全般に適用できるかどうかはまだ不明であるが、来年度は、様々な骨軟部腫瘍にダイナミックスタディを応用し、鑑別に使えるかどうかを検討する。

なお、2003 年度日本 MRI 学会で、この要旨について、共同研究者の小島が発表した。

婦人科腫瘍重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み

Dose Volume Histograms (DVHs) of normal tissues

in carbon ion therapy for gynecological cancers

(14C033)

大野達也¹、加藤真吾¹、鈴木義行²、中野隆史²、辻井博彦¹

T. Ohno¹, S. Kato¹, Y. Suzuki², T. Nakano², H. Tsujii¹

Abstract

In phase I and II studies of carbon ion radiotherapy for locally advanced uterine cancer, shrinking techniques for the uterine tumor have been developed, resulted in less toxic for surrounding normal tissues. The purpose of this study is to find the tolerance dose developing gastrointestinal morbidity in carbon ion radiotherapy for gynecological cancers. We investigated the relationship between the dose volume histograms (DVHs) and gastrointestinal morbidity.

In the 44 patients, 19 had grade 1-2, 1 had grade 3, and 3 had grade 4 late complication of the sigmoid colon. We analyzed subsequently dose volume histograms (DVHs) in 23 patients who could be evaluated late reaction more than 24 months without loco-regional recurrence. In the DVH analysis of the sigmoid colon, severity of the complication was not dependent to the volumes irradiated of 50GyE and 54GyE. Irradiation to the sigmoid colon more than 60GyE was recognized in the severe toxicity.

1. 研究の背景と目的

子宮がんの炭素線治療は炭素線による外部照射単独治療であり、腔内照射を用いていないことである。そのため、治療の標的を病巣に対して次第に絞り込んで病巣中心部に高線量を投与する照射方法をとっている。しかも、5-6週間という比較的短期間内での治療を目指している。このように通常の放射線

治療とは異なる線質と照射方法であるために、消化管の耐容線量は炭素線治療独自に定める必要がある。

子宮がんの炭素線治療初期の臨床試験においてもっとも問題となった有害反応は、消化管の遅発性反応であった。消化管を避けながら腫瘍中心部に絞り込んで照射する技術の開発によって、現在ではこのような反応は出現しなくなっている。

昨年度までは、直腸の遅発性反応について線量容積ヒストグラム (Dose Volume Histogram, DVH) を用いて解析を行ない、50GyE-60GyEの高線量域が照射される領域の容積が大きいほど障害発生の重症度も増していた。この線量域は、通常の放射線治療で外部照射と腔内照射で治療された場合に比べて低い線量で発生していた。炭素線では消化管に対するRBEが高い可能性があり、治療計画上も直腸線量54GyEが10cmを超えないように注意すべきであると考えられた。

直腸より口側に位置するS状結腸は子宮の周囲をとりまいていることが多く、直腸同様にその線量評価は重要である。本年は、S状結腸について、線量容積ヒストグラム (Dose Volume Histogram, DVH) を用いた解析を行なった。

2. 今年度の研究内容

対象は、初期の2つのプロトコール (9403, 9702) で治療された合計44名

の患者である。遅発性反応については、消化管出血の出現時期が照射開始後6か月から18か月に集中していたことから、44名中、腫瘍が局所制御され、かつ18か月以上、正常組織の観察を行なうことが出来た23名を対象とした。正常組織反応は早期、遅発性ともにRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) スコアに従って分類した。線量容積ヒストグラムの作成は以下の手順で行なった。

①患者を治療時と同じ姿勢で固定し、5 mmスライスのCTを撮影する。②少なくとも2名の医師により、CT画像上に腫瘍、骨盤内リンパ節領域、肛門からS状結腸までの大腸、膀胱の輪郭を入力し、③照射方向、門数、線量などの治療データを入力する。④放医研で使用している治療計画用ソフト (Dr. View) を用いて合成分布を作成し、直腸、膀胱、S状結腸の線量容積ヒストグラムを作成した。

肛門出血を認めた時点で直腸鏡を施行し、出血部位の同定に努めた。S状結腸については RTOGのGrade0-2と3-4の2群に分けてDVHの比較を行なった。

3. 今年度の研究成果と解析結果

23名におけるS状結腸有害反応の内訳は、Grade4が3名、Grade3が1名、Grade0-2が19名であった。50GyE、54GyE、60GyEが照射された容積をV50、V54、V60として、Gradeとの相関をみたが、表1のごとくV50、V54、では明らかな相関がなく、V60のみ照射容積が高いほど腸管障害は高度であった。

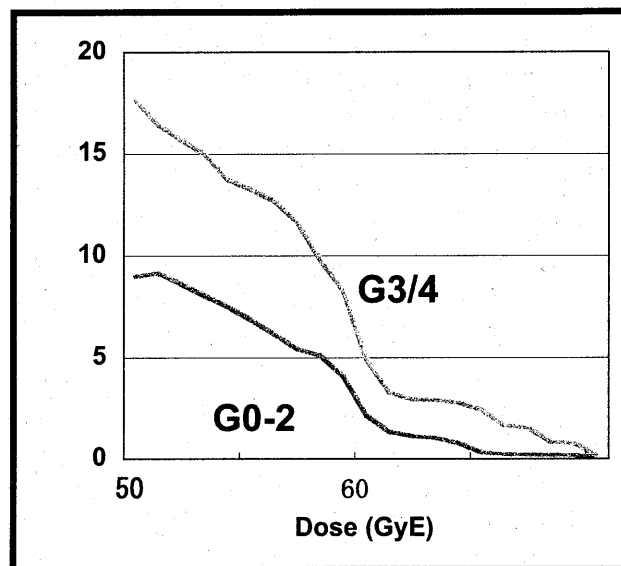
この結果の考察としては、直腸鏡で直腸に出血があった場合にその口側を観察することがしばしば困難であるため、直腸の場合と違ってGrade0-2を詳しく臨床的に評価することが難しい、また、S状結腸では可動性があることな

どが考えられた。

表 1

Vol.	<5ml	5-10ml	>10ml	p value
V50	1.0	1.5	1.3	$p=0.6171$
V54	1.0	1.3	1.4	$p=0.1417$
V60	1.1	1.3	(-)	$p=0.0253$

図 1



骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析
Dose Volume Histogram analysis for skin reaction of bone and soft tissue sarcoma
(14C034)

柳 剛、鎌田 正、辻 比呂志、辻井 博彦
T. Yanagi, T. Kamada, H. Tsuji, H. Tsujii

(Abstract)

Purpose:

The aim of this study is to evaluate the clinically relevant parameters for skin reactions using DSH and DVH (dose surface histogram and dose volume histogram) in carbon ion radiotherapy of bone and soft tissue sarcoma.

Materials and methods:

For the sake of accuracy and simplicity, 35 patients were analyzed for acute skin reactions and 27 for late skin reactions among the patient pool described at the report last year. Both integral DVH and DSH were obtained in all the patients, and the correlation between the clinical skin reactions and these parameters were investigated. Some of the pretreatment variables thought to be relevant to skin reactions were also assessed.

Results

According to the univariate analysis, the total prescribed dose, DSH, primary tumor site (sacrum versus the other), the distance between skin surface and tumor edge, and DVH were statistically significant relative to the development of acute skin reactions. To the late, the prescribed dose, DSH, DVH, and the distance between skin surface and tumor were statistically significant. The result of multivariate analysis was that the DSH was a statistically significant factor for

the acute skin reactions.

Conclusions

DSH is a useful parameter to predict the acute skin reactions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

切除不能骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療では、3 年局所制御率が約 70%と極めて良好な局所制御が報告され、高い評価を得た。その一方で、線量の増加に伴い一部で Grade 3 以上の皮膚反応が認められた。そこで、本研究においてはこの皮膚反応を事前に予測する目的で、線量と体積や面積との関連を分析し、これらが皮膚反応を判定する上で役立つ因子となりうるかどうか検討した。

2. 前年度までのまとめ

対象症例の皮膚反応の臨床的な評価を行い、線量と照射皮膚面積に相関があるとの傾向を見いだした。

3. 今年度の研究内容

1996 年 6 月～2000 年 2 月に、放医研において炭素イオン線治療の臨床試験に登録され、治療が施行された切除不能骨軟部腫瘍患者は 57 名であった。これらのうちで、皮膚反応の評価を正確に行うため、皮膚への浸潤を認める症例、治療 6 か月以内に転移で死亡した症例（ただし早期反応の評価、遅発性反応では 1.5 年以内）、体位変換による合成分布の再計算が必要な症例、腫瘍が四肢にあった症例をのぞいた症

例を評価可能症例として解析を行った。さらにそれぞれの症例に対し、皮膚反応に関連すると思われる因子（性別、年齢、化学療法の有無、標的体積の大きさ、照射部位、投与線量、腫瘍と皮膚面との距離、体表の皮膚面の照射面積と線量との関係を示した Dose Surface Histogram: DSH、照射野レベルにおける体全体の照射体積と線量との関係を示した Dose Volume Histogram: DVH）と皮膚反応との関係を検討した。DSH は、CT のスライス毎に体表面の輪郭を 5mm の segment 毎に区切り、それぞれの segment に CT の厚さをかけ算して小さな面とし、この面における平均の線量を計算して、同じ値の面積を積算した。DVH は照射野レベルにおいて、皮膚を辺縁とした体全体の体積を関心領域として算出した。

4. 研究成果と解析結果

臨床的な皮膚反応については、早期反応が 35 例、遅発性反応は 27 例が評価可能であった。皮膚反応の判定結果は、早期反応: Grade 0/1/2/3/4=1 例/11 例/15 例/7 例/1 例、遅発性反応: 0/1/2/3/4=1 例/12 例/4 例/6 例/4 例であった。また、照射部位が仙骨で照射線量が 70.4GyE 以上である患者について、潰瘍形成が起こった患者と起こらなかった患者のそれぞれの平均値の DSH と DVH を作成し、これらのグラフにおいて最も違いを生じていた値のうちから、DSH においては 58GyE 以上照射された面積(S_{58})が 35 cm^2 以上、DVH では 60GyE 以上照射された体積

(V_{60})が 800 cm^3 以上の 2 点を選び、これらの値を DSH および DVH による皮膚反応の予測の目安として利用した。Grade 3 以上を呈する場合とそうでない場合につき、早期反応、遅発性反応でそれぞれの評価項目に対して単変量解析を行ったところ、早期反応では照射部位、投与線量、腫瘍と皮膚面との距離および DSH、DVH で、遅発性反応については投与線量と腫瘍と皮膚面との距離および DSH、DVH で有意差を認めた。多変量解析においては早期反応について DSH(S_{58})で有意差を認めた。

5. まとめ

炭素イオン線治療が施行された切除不能骨軟部腫瘍患者について、臨床的皮膚反応と DSH、DVH などの諸因子との関連について検討した。DSH(S_{58})は早期皮膚反応を事前に予測する因子として有用である可能性があると思われた。

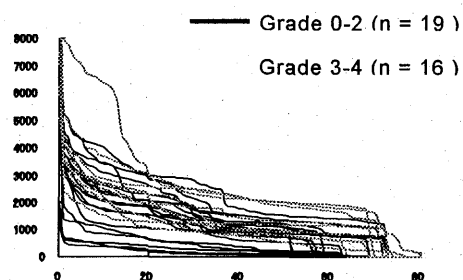


図 遅発性反応の Grade 別 DVH

Fusion 画像による重イオン線の局所肺傷害の定量的評価に関する研究
Quantitative evaluation of localized pulmonary injury by
carbon ion therapy using fusion imaging.
(14C035)

森 豊^a, 内山真幸^a, 土田大輔^a, 羽石秀昭^b, 植英規^b, 瀧田憲晃^b, 上遠野賢之助^c,
山本直敬^d, 西村 英輝^e, 小藤昌志^f, 宮本忠昭^g, 馬場 雅行^g, 菅原 俊幸^g,
渡辺秀雄^g, 守屋弘子^g, 外山比南子^h.

Y. Mori^a, M. Uchiyama^a, D. Utida^a, H. Haneishi^b, H. Ue^b, N. Takita^b, K. Kadono^c,
N. Yamamoto^d, H. Nishimura^e, M. Koto^f, T. Miyamoto^g, M. Baba^g, T. Sugawara^g,
H. Watanabe^g, H. Moriya^g, H. Toyama^g.

Abstract:

The purpose of this study is to evaluate localized pulmonary injury in the lung cancer patients treated by carbon ion radiotherapy. Perfusion and ventilation SPECT using Tc-99m MAA and Tc-99m gas were used to evaluate localized pulmonary injury. Fusion image of ventilation and perfusion SPECT and X-ray CT was made to evaluate pulmonary injury quantitatively. Ventilation and perfusion SPECT images were compared with Xray CT and iso-dose distribution map on the fusion image. Localized pulmonary hypo-perfusion area was observed definitely in 15-60Gy irradiated area. No definite hypo-ventilation and hypo-perfusion area were observed within 2weeks after radiotherapy. Hypo-perfusion area more clearer visualization in overlapped area of irradiation beam than non-overlapped area in the case of single time irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

研究の目的は荷電粒子による局所肺傷害が、病態生理学的に何処に生じ、どのように進行しているのかを核医学的手法による生理的な情報(換気、血流)とCTによる形態的な変化をfusionさせることにより定量的に解明することである。これにより重粒子治療を行った肺癌症例の局所肺機能傷害が、肺の予備能力、代償機能の情報をもとに、重粒子線照射による局所肺機能傷害を予測できる。

2. 昨年までに得られている結果

肺換気血流 SPECT 像、診断用 CT 画像の重ね合わせの方法について検討してきたが、SPECT 時に Tc-99m 標識アルブミンを最後に投与し、SPECT の縦隔の輪郭を利用し、正確に CT との重ね合わせることが可能となり、良好な fusion 画像の作成が可能となった。下肺に腫瘍のある症例では、呼吸による動きが大きく位置あわせが不正確になることが明らかとなり、下肺での位置あわせの精度を向上すべく、SPECT 像の呼吸同期が今後の1つの課題となった。

治療後3ヶ月の症例では、照射腫瘍の近傍での血流低下が明らかにみとめられた。照射後数週の症例では、換気も血流に変化を認めなかった。線量分布と換気血流傷害の正確な局所肺での評価方法は、CT による形態的な情報より肺の分葉ごとに分け、葉ごとの肺血流量、換気量を定量的に評価する方法を開発した。対象とする患者の照射方法を4回照射(52-60Gy)と1回照射(28Gy)にしばり比較検討している。

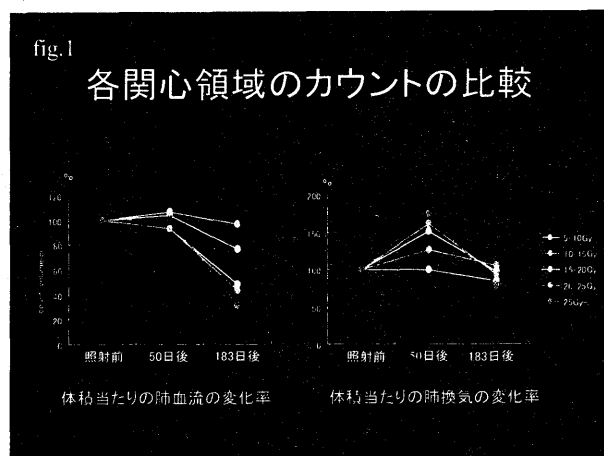
3. 今年年度の研究内容

対象とする患者の照射方法を4回照射(52.8Gy, 60Gy)と1回照射(28Gy)にしばり検討した。線量分布と換気血流傷害の関連を明確にするため、CT による形態的な情報より肺の分葉ごとに分け、葉ごとの肺血流量、換気量を定量的に評価する方法を用いた。照射終了後経時的に肺換気血流の定量評価を行った。また、体位による肺の変形を補正する非線形変換についても検討した。

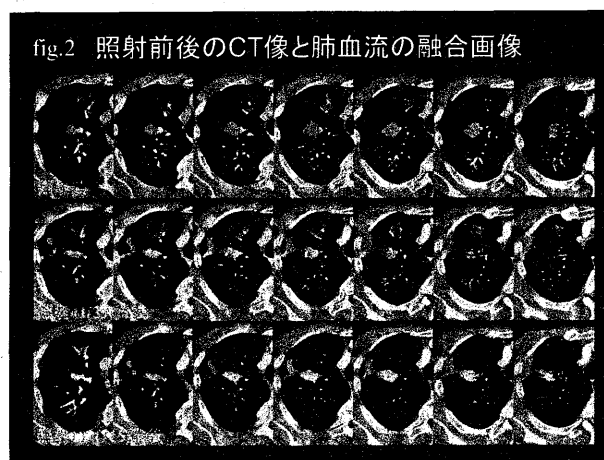
4. 今年度の研究成果と解析結果

照射2から6ヶ月後に15Gyから20Gy以上照射された領域に、局所肺血流の低下が明瞭に認められた (Fig.1)。2ヶ月以内では換気、血流ともに明らかな低下領域は認められなかった。腫瘍の大きさや位置により、腫瘍より末梢に血流低下していた部分が、照射後、肺血流改善を示したと考えられる症例を経験した (Fig.2)。照射による正常肺組織傷害による血流低下領域と、腫瘍の縮小効果による血流改善領域が混在する可能性が示唆された。今後は腫瘍の位置、大きさ、組織型、などもふまえた上で慎重に評価する必要があると考えられた。一回照射群ではかなり明確な線量分布に一致するような血流低下領域を示す症例を経験した。4門照射の線量の重なる部分に、重ならない部分よりも、明瞭な血流低下領域を認めた (Fig3)。照射による換気障害の評価は、微小粒子のエロソールである Tc-99m ガスを用いているため、気道の狭窄を認める症例での評価が難しく、一定の傾向は得られていない。

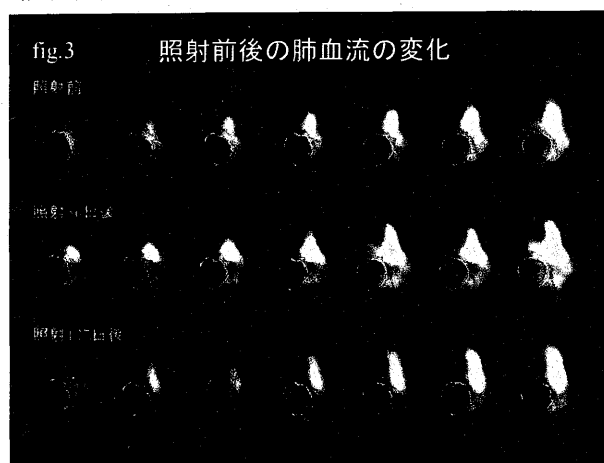
(図1)



(図2)



(図3)



参考文献

1. K. Kadono, T. Homma, K. Kamahara, M. Nakayama, H. Satoh, K. Sekizawa T. Miyamoto: Effect of heavy-ion radiotherapy on pulmonary function in stage I non-small cell lung cancer patients, CHEST, 122, 1925-1932 (2002).
2. T Miyamoto, N Yamamoto, H Nishimura, M Koto, H Tsujii, J Mizoe, T Kamada, H Kato, S Yamada, S Morita, K Yoshikawa, S Kandatsu, T. Fujisawa: Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, Radiotherapy and Oncology, 66, 127-140, 2003.
3. N. Yamamoto, T. Miyamoto, H. Nishimura, M. Koto, H. Tsujii, H. Owada, T. Fujisawa: Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion-pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs, Lung Cancer, 42, 87-95, 2003.
4. 植英規、佐藤善隆、羽石秀昭、外山比南子、宮本忠昭、山本直敬、森豊: 胸部X線CT画像からの肺葉分割、Medical Imaging Technology、21(2)、122-130、2003.

- a 東京慈恵会医科大学放射線医学講座
- b 千葉大学工学部情報画像工学科
- c 筑波大学臨床医学系
- d 千葉県がんセンター
- e 国立がんセンター東病院
- f 東北大学医学部放射線科
- g 放医研：重粒子治療センター

治療効果判定のための放射性薬剤の開発評価
Evaluation of radiotracers for monitoring of radiation therapy
(14D010)

井上 修^a、宿里充穂^a、細井理恵^a、松浦成昭^a
高井伸彦^b、小池幸子^b、安藤興一^b
O. Inoue^a, M. Shukuri^a, R. Hosoi^a, N. Matsuura^a,
N. Takai^b, S. Koike^b, and K. Ando^b.

Abstract

In this study, we evaluated the ability of ^{14}C -Thymidine and ^{14}C -Acetate for detecting the early effects of irradiation on tumor proliferation-rate. NFSa fibrosarcoma cells were transplanted into the right hind legs of syngeneic C3H male mice. Conditioning irradiation with carbon ions delivered to the tumors at 7.5 mm diameter. To measured ^{14}C -Thymidine and ^{14}C -Acetate uptake, mice were intravenously injected with ^{14}C -Thymidine or ^{14}C -Acetate. The LET and dose-related decrease in ^{14}C -Thymidine in NFSa tumor were observed 12 hours after carbon-beam irradiation. Furthermore, the reduction in ^{14}C -Thymidine uptake at 12 hours was correlated with tumor-volume at 14 days after irradiation. In contrast, ^{14}C -Acetate uptake did not significantly decrease at 4 days after the irradiation. These findings demonstrated that the thymidine uptake could be an appropriate marker for investigating tumor proliferation-rate after radiotherapy of malignant diseases. Thymidine uptake could predict for or allow for rapid monitoring of response to radiotherapy.

研究の目的とバックグラウンド

PETによる腫瘍診断においては、 ^{18}F -FDGが原発巣および転移巣の検査に用いられているが、放射線治療の効果判定に関してはその測定感度はあまり高くない。一方、RI標識核酸誘導体は、基礎実験において細胞増殖マーカーとしてその有用性が確立されており、 ^{11}C -Thymidineなどの放射性薬剤の開発が進められている。その他、末梢性ベンゾジアゼピン受容体(pBZR)測定用のリガンドである ^{11}C -PK 11195や ^{11}C -酢酸等のモノカルボン酸についても腫瘍マーカーとしての可能性が示唆されている。本研究ではこれらの腫瘍診断用放射性薬剤に関して、重粒子線照射による放射線治療に対する効果判定の指標としての有用性を検討することを目的とした。

昨年度の研究成果

① X線照射による腫瘍細胞の増殖と ^3H -DG、 ^3H -Thymidine、 ^3H -PK 11195の取り込み
ヒト乳癌細胞(MDA-MB-231)に4MeVのX線を30Gy照射し、0,6,24,48時間後における各RIトレーサの細胞への取り込み率と生存細胞数とを比較測定した。

その結果 ^3H -Thymidineは照射6時間後で既に著明な取り込みの低下を認めたのに対し、 ^3H -DGの摂取率は照射後48時間で初めて抑制を認めた。 ^3H -PK 11195の摂取率は照射による低下を認めなかった。

② 担癌マウスにおける ^{18}F -FDG、 ^{14}C -Thymidineの摂取率の重粒子線照射による変化

マウス線維肉腫を移植し、1週間後に270MeV(14keV/ μm)の ^{12}C を22Gy照射し、 ^{18}F -FDG、 ^{14}C -Thymidineの摂取率を比較した結果、 ^{14}C -Thymidineの方が照射後早期に腫瘍細胞への摂取率の低下を認めた。 ^{14}C -Thymidineの照射後12時間における腫瘍への摂取率の変化は、照射14日後における腫瘍体積の変化とよく対応しており、重粒子線治療の効果判定の優れたマーカーになり得ることが示された。

今年度の研究成果

(1) 重粒子線のLETの相異による ^{14}C -Thymidineの Maus線維肉腫への取り込み率

LETの異なる重粒子線(^{12}C , 270MeV; 14keV/ μm , 74 keV/ μm)を線量を変化させて担癌マウスに照射し、照射12時間後および14日後における ^{14}C -Thymidineの腫瘍への取り込み率を測定した。同時に照射後の腫瘍増殖曲線を腫瘍体積を指標として測定し、 ^{14}C -Thymidineの取り込み率との比較を行った。図1,2に14keV/ μm および74keV/ μm の重粒子線をそれぞれ線量を変えてマウスに照射したときの腫瘍増殖曲線を示す。14keV/ μm の ^{12}C では20Gy以上の照射で腫瘍は一過性に縮小するが、7日後には再び増殖を開始し、60Gyに線量を増加させても3週目以降再び増殖することが判った。一方、74keV/ μm の ^{12}C では40Gyの照射で腫瘍の再増殖は認められなくなり、治療効果が充分にあることが判った。

図3に14keV/ μm または、74keV/ μm の ^{12}C を照射したときの12時間後における ^{14}C -Thymidineの腫瘍への集積を示すが、いずれのLETの重粒子線においても線量依存的に ^{14}C -Thymidineの取り込み率は低下した。また、高LET線の方が低線量でも ^{14}C -Thymidine摂取率の低下をきたすことが判った。

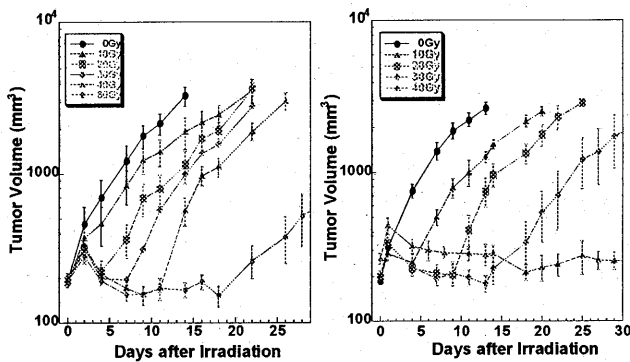


図1. 14keV/μmの¹²C照射による腫瘍体積の変化 図2. 74keV/μmの¹²C照射による腫瘍体積の変化

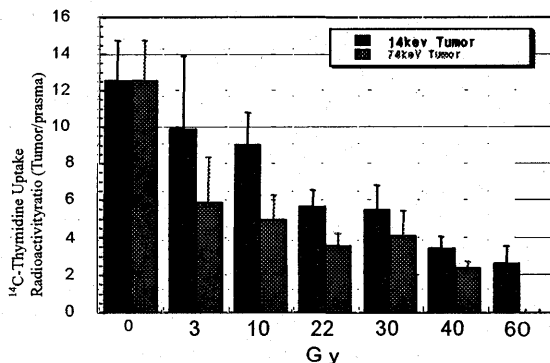


図3. ¹⁴C-Thymidineの腫瘍への取り込み率の線量依存性

図4に照射12時間後における腫瘍への¹⁴C-Thymidine 摂取率と照射14日後における腫瘍体積との関係を示すが、両者は良好な相関関係を示しており、腫瘍12時間後における¹⁴C-Thymidineの腫瘍への取り込み率が、重粒子線治療の良好な指標となり得る可能性が示唆された。

照射14日後の¹⁴C-Thymidineの腫瘍への取り込み率を測定した結果、22Gy または 40Gy の線量照射群において¹⁴C-Thymidine の取り込みに有意な増加が認められた。それらの線量照射群では14日後程度から腫瘍の再増殖が認められたことから、¹⁴C-Thymidine は主として再増殖した腫瘍へ取り込まれる可能性が高いと考えられた。

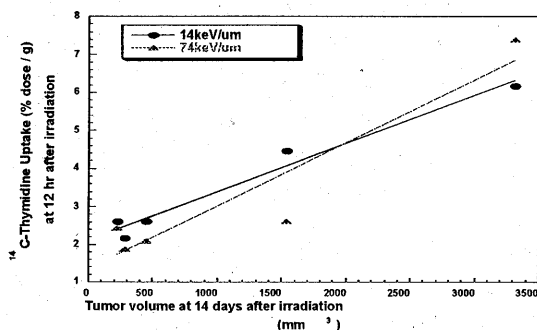


図4. ¹⁴C-Thymidine(照射12時間後)の摂取率と腫瘍体積(照射14日後)との関係

(2) 重粒子線照射による¹⁴C-Thymidineの腫瘍内分布

¹²C 照射4日後における¹⁴C-Thymidineの腫瘍内分布を定量的オートラジオグラフィーにて測定した。図5は74keV/μmの¹²Cをそれぞれ10Gy,または30Gy 照射し、4日後におけるマウス線維肉腫内の¹⁴C-Thymidineの分布を測定した結果である。線量に応じて腫瘍への¹⁴C-Thymidineの取り込みは低下している。同時に腫瘍内の分布もかなり均一化することが判明した。この結果は増殖能の高い腫瘍細胞が選択的に重粒子線で障害を受けているものと推測される。腫瘍の再増殖に関してはEGF受容体の関与が示唆されており、¹⁴C-Thymidineの腫瘍内分布とEGF受容体の発現との関連についても検討を加える予定である。

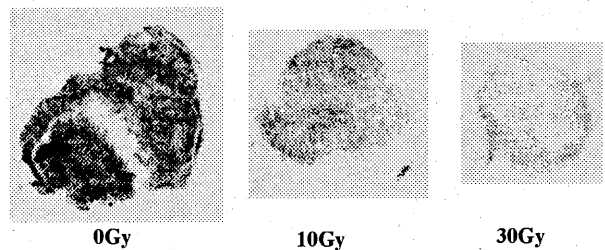


図5. ¹⁴C-Thymidineの腫瘍内分布(オートラジオグラフィー)

(3) 重粒子線照射による¹⁴C-Acetateの腫瘍内分布

マウス線維肉腫に¹²C(74keV/μm)を30Gyおよび60Gy照射し、4日後における腫瘍への¹⁴C-Acetateの取り込みを測定した。図6に示すように、¹⁴C-Acetateの摂取率は重粒子線照射により変化しなかった。また、オートラジオグラム上も腫瘍内分布について照射による効果を認めなかった。従って、¹⁴C-Acetateは放射線治療の効果判定用のトレーサとしては不适当であるとの結論を得た。

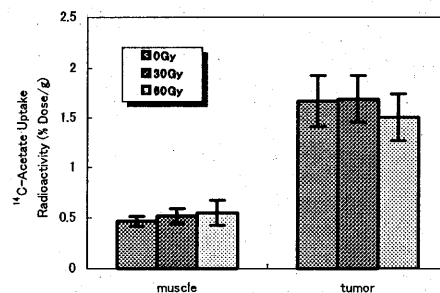


図6. ¹⁴C-Acetateのマウス線維肉腫への取り込み率

所属機関

- a. 大阪大学医学部
- b. 放医研粒子線生物

癌の重粒子線治療効果を早期に判定する放射性薬剤の開発

Development of Radiopharmaceutical for Early Diagnosis of Carbon Ion Therapy

(15D011)

荒野 泰¹, 上原知也¹, 佐竹 諭¹, 古沢佳也²,

安藤興一², 川井恵一³, 井上 修⁴, 入江俊章²

Y. Arano¹, T. Uehara¹, S. Satake¹, Y. Furusawa²,

K. Ando², K. Kawai³, O. Inoue⁴, T. Irie²

Abstract

Tumor accumulation of [¹⁴C] α-(methylamino) isobutyric acid (¹⁴C-MeAIB) and [methyl-¹⁴C]methionine (¹⁴C-Met) was compared to find out cellular function that provide earlier estimation of therapeutic efficiency of ¹²C-ion beam therapy. In vitro study using HSG human salivary gland tumor cell line indicated that the uptake of ¹⁴C-MeAIB in HSG tumor was mediated by energy-dependent amino acid transport system A. After carbon beam irradiation (25 Gy) of left leg of nude mice without tumor, no significant difference was observed between the irradiation site and the non-irradiation site in the accumulation of both ¹⁴C-labeled compounds. After carbon ion therapy (25 Gy) to HSG tumor xenografts in nude mice, the uptake of both ¹⁴C-labeled compounds in tumor decreased at 3 days post-carbon ion therapy, whereas the tumor volume reduced after 5 days irradiation. These findings suggested that radiopharmaceuticals that accumulated in the tumor by energy-dependent transportation would be useful to predict therapeutic efficacy by heavy ion beam therapy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

癌の重粒子線治療効果を早期に判定することは、個々の患者に適した治療を可能とするだけでなく、医療経済効果も期待される。現在、重粒子線治療における効果判定にはエックス線CTやMRIを用いた形態学的診断法、及び[methyl-¹¹C]methionine (¹¹C-Met)などを用いた核医学診断法が用いられている。核医学診断法では細胞の生理・生化学的変化を評価でき

るため、形態学的診断法に比べて早期に治療効果を判定できることから、新たな放射性薬剤の開発が治療効果の早期判定に大きく貢献できると考えられる。¹¹C-Metを用いた治療効果判定には細胞の膜輸送と細胞内におけるメチル基転移反応や蛋白合成などの細胞内活動の両者を反映した放射能集積により評価される。そこで本研究では膜輸送と細胞内活動を区別して評価することにより、いずれの細胞活動がより早期に治療効果を反映するかを検討し、新たな放射性薬剤の設計指針の構築を目的とする。

(2) 昨年度までに得られている結果

C-10 glioma細胞を用いた前年度までの研究課題では、エネルギー非依存性のアミノ酸トランスポータLの機能のみを反映する3-[¹²⁵I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine (¹²⁵I-MT)に比べ、¹⁴C-Metの方がより鋭敏に治療効果を反映した。これらの結果は、重粒子線治療効果の早期判定には、エネルギーに依存する細胞活動を反映する放射性薬剤の開発が有用であることを示唆する。

(3) 今年度の研究内容

培養ヒト耳下腺癌細胞であるHSG細胞を用いて、エネルギー依存性のアミノ酸トランスポータAにより選択的に取り込まれる [¹⁴C] α-(methylamino) isobutyric acid (¹⁴C-MeAIB)の細胞内への取り込みをインビトロで検討した。また、ヌードマウス (Balb c/c nude mice, 日本クレア)の左脚に、HSG細胞を1×10⁶個移植し、7-8日間飼育した。腫瘍の大きさとして7-8 mmになったところで重粒子線(炭素線: 290 MeV/u, 6 cm-SOBP, 25 Gy)を腫瘍に照射した。対照

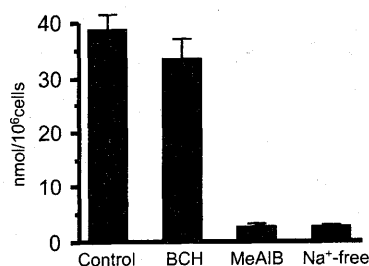


図1. BCH, MeAIB 及びナトリウム非存在下における HSG 細胞への ^{14}C -MeAIB の取り込みの変化。

として、腫瘍を移植していないヌードマウスの左脚に重粒子線を照射した。炭素線照射後、1, 3, 5 日後に腫瘍の体積を測定後、 ^{14}C -Met あるいは ^{14}C -MeAIB をマウスの尾静脈より投与した。投与 1 時間後に断頭し、血液を採取後、各臓器を取り出し、秤量し、放射能を測定した。

(4) 今年度の研究成果と解析結果

培養ヒト耳下腺癌細胞である HSG 細胞を用いて、 ^{14}C -MeAIB の取り込み経路を検討した結果を図 1 に示す。 ^{14}C -MeAIB は非ナトリウム存在下では取り込みが減少した。また、アミノ酸トランスポーター L の阻害剤である 2-amino-2-norbornane carboxylic acid (BCH) では阻害されなかった。高濃度 (20 mM) の非放射性 MeAIB の存在によって阻害されることから、 ^{14}C -MeAIB の細胞内集積には比放射能が大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

炭素線照射により誘発される炎症への ^{14}C -Met および ^{14}C -MeAIB の取り込みを検討した結果を図 2 に示す。マウス左脚に炭素線照射し 5 日後まで検討し

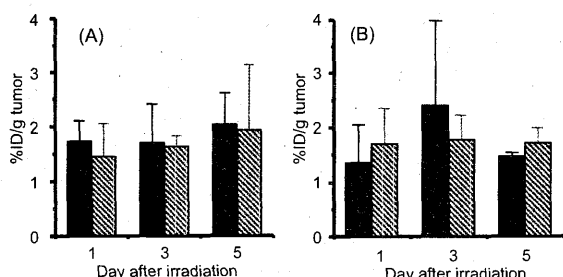


図 2. 炭素線照射部位における ^{14}C -MeAIB (A) と ^{14}C -Met (B) の取り込みを非照射部位における取り込みと比較した結果を示す。非照射部位への取り込みを黒いバーで示し、照射部位への取り込みを斜線で示す。

たところ、両化合物とも非照射部位である右脚と同

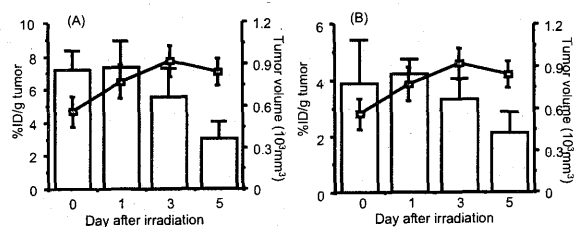


図3. HSG 細胞に対する炭素線照射前後における ^{14}C -MeAIB (A) 及び ^{14}C -Met (B) の取り込みの変化を棒グラフとして示す。折れ線グラフは炭素線照射前後における腫瘍体積の変化を示す。

程度の取り込みであった。これらの結果は、炭素線照射により誘発される炎症に両標識化合物は集積しないことを示すものであり、腫瘍への炭素線照射による両放射性化合物の取り込みの変化は腫瘍の細胞活動を反映しているものと考えられた。

HSG 細胞を移植したヌードマウスに炭素線 25 Gy 照射したときの ^{14}C -Met および ^{14}C -MeAIB の取り込みの変化を検討した (図 3)。腫瘍体積は炭素線照射 3 日後まで増加し、照射 5 日後に減少し始めた。一方、 ^{14}C -Met および ^{14}C -MeAIB いずれも炭素線照射 1 日後ではほとんど変化は観察されなかったが、いずれも照射 3 日後に減少し始め、5 日後には有意な集積の減少が観察された。

以上の結果より、 ^{14}C -MeAIB が ^{14}C -Met と同様の取り込み変化を示したことは、エネルギー依存的に細胞内へ取り込まれる放射性薬剤の開発が治療効果判定に有用であることを示唆する。

¹千葉大院薬, ²放医研, ³金沢大医, ⁴大阪大医,
¹Chiba University, ²NIRS, ³Kanazawa University, ⁴Osaka University

頭頸部・脳腫瘍における PET-CT-MRI/MRS 画像の有用性の検討

Usefulness of MRI/MRS-CT-PET fusion Imaging in Diagnosis of

Brain ,Head and Neck tumor

(15D012)

古賀雅久^a, 佐合賢治^b, 吉川京燦^b, 溝江純悦^b

M.Koga^a, K.Sagou^b, K.Yoshikawa^b, J.Mizoe^b

Abstract

Forty-nine patients with Head and Neck tumor were studied using C-11 methionine with combined PET/CT scanner, Siemens Biograph, and precise fusion PET and CT images were acquired. We aligned CT images of PET/CT and MRI acquired on different scanners using a co-registration computer algorithm of Dr.View software on PC machine. And then we swapped CT images with MRI images to get MRI-PET fusion images. Results: Due to the rich anatomical information of both CT and MRI images, our computer algorithm, AMIR, resulted in accurate MRI-CT fusion, and then precise MRI-PET fusion was successfully achieved by swapping CT images with MRI images. MRI-PET fusion images rather than PET fusion images showed clearly tumor extent or invasion into surrounding tissue, especially muscles and soft tissues, and it played a significant role in diagnosis, staging and treatment. Conclusions: We could get precisely co-registered MRI and PET images with the help of PET/CT fusion images. MRI-PET fusion images were useful especially for diagnosis tumor extent or invasion into muscles and soft tissues in Head and Neck

1. 研究の目的とバックグラウンド

PET-CT の出現により、代謝画像と形態画像を完全に重ね合わせによる高い有用性が明らかになってきているが PET の高い代謝診断能に比べ現状の CT だけでは胸部、腹部以外の領域ではコントラスト分解能の点で問題があり、特に頭頸部領域は構造が複雑で、診断や治療方針時にも MRI が CT に比べて有用と考えられている現状では、重粒子線治療前の正確な病変診断の為に MRI 画像の重ね合わせによる診断法を考える必要がある。本研究においては重粒子線治療対象の頭頸部腫

瘍の患者を対象とし、PET-CT と同時期に MRI 画像を測定し、PET-CT 検査の重ね合わせによる臨床応用を PET-MRI の重ね合わせに置きかえ、臨床的有用性に関して検討するものである。

2. 昨年度までに得られた結果

本年度の新規課題である。

3. 今年度の研究内容

頭頸部腫瘍症例 49 例（内訳：上顎腫瘍 9 例、舌腫瘍 4 例、鼻腔腫瘍 8 例、眼窩腫瘍 6 例、脳腫瘍 11 例、その他の腫瘍 11 例）男性 30 人、女性 19 人、年齢幅 30 歳～81 歳、平均 54.5 歳

PET-CT : SIEMENS 社製 Biograph、C-11 メチオニン
約 20mCi 静注 23 分後に PET 検査を施行

MRI : SIEMENS 社 Vision1.5T、Philips 社製の
Inter1.5T、いずれも T1WI を撮像

画像重ね合わせ処理は Dr.View/LINAX（画像処理装置）を使用。Dr.View/LINAX はアルゴリズム AMIR 法を機能向上させたものである。

【重ね合わせ手順：1】診断目的で撮影された MRI と PET-CT を Dr.View/LINAX へ転送。

① MRI を診断 PACS から Net work 経由で Dr.View/LINAX へ転送。

②PET-CT で撮影された PET 画像と-CT 画像をオフライン (CD-R) から Dr. View/LINAX へ転送。

【重ね合わせ手順：2】Dr. View/LINAX 内で MRI を変換して CT と重ね合わせを行う。

MRI データの noise 成分の cut 処理と Normalize 処理を行う。その後に MRI と CT の重ね合わせの初期値を manual 設定する。

①MRI をフィルター変換。変換条件：Brain

Arca>=0.01*Percent* Max Count
Percent[%]=5

Normalize Count=Factor* Brain Average

Normalize Count=100

②Dr. View/LINAX 上で変換した MRI と PET-CT の三次元 volume data との重ね合わせの初期値を manual 設定、fitting 計算 (位置合わせ) を施行。

【重ね合わせ手順：3】PET-CT の CT 画像を PET-CT の PET 画像に置換して MRI と fusion

①PET-CT の CT 画像を基準にして変換した MRI を変換させる。(Re-slicing MRI の完成)

②PET-CT の CT 画像を PET-CT の PET 画像に置換

③ ①で完成したRe-slicing MRIと重ね合わせて表示するとPET-MRI画像が得られる。(PET-MRI fusion imageの完成)

2. MRI 画像は CT 画像より軟部組織コントラストがよいため、舌腫瘍などの軟部腫瘍等では PET-CT より MRI-PET 画像の方が腫瘍と軟部組織の関係把握が容易であると考ええる。

3. 形態画像である MRI と PET 画像を初期位置合わせ画像として使用するため両画像の fitting の有無が視覚的に鑑別できるため精度のいい PET-MRI 画像が作成できると考える。

a 波多医院

b 放医研重粒子医科学センター病院

4. 今年度の研究成果と解析結果

1. 本法により比較的容易に正確な PET-MRI fusion image を得ることができた (49 例中 45 例 91.8% の成功率) しかし舌腫瘍、頸部転移 2 例、頸部腫瘍の症例で fitting の解が得られないケースが生じた。原因として PET-CT 撮影時と MRI 撮影時の頭頸部体位が大きくずれていたことが考えられ、撮像体位がなるべく同一になるような固定具等の使用が不可欠かもしれない。

¹¹C-Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by Carbon Ion Radiotherapy
(15D013)

吉川京燦^a, 張 宏^a, 佐合賢治^a, 石川博之^a, 田村克己^a, 松野典代^a,
神立 進^a, 鎌田 正^a, 須原哲也^a, 鈴木和年^a, 辻井博彦^a

Kyosan Yoshikawa^a, Hong Zhang^a, Kenji Sagou^a, Hiroyuki Ishikawa^a, Katsumi Tamura^a,
Noriyo Matsuno^a, Susumu Kandatsu^a, Tadashi Kamada^a, Tetsuya Suhara^a,
Kazutoshi Suzuki^a, and Hirohiko Tsujii^a

Abstract

Purpose: The development of the novel carbon ion radiotherapy (CIRT) in the treatment of refractory cancers has resulted in the need for a way to accurately evaluate patients' prognosis. We evaluated whether ¹¹C-methionine (MET) uptake and its change after CIRT were the early survival factors in patients with unresectable bone and soft tissue sarcomas.

Patients and Methods: MET PET was prospectively performed in 62 patients with unresectable bone and soft tissue sarcomas before and within one month after CIRT. Tumor MET uptake was measured with the semiquantitative tumor-to-nontumor ratio (T/N ratio). The MET uptake in the tumor and relevant clinical parameters were entered into univariate and multivariate survival analysis.

Results: The overall median survival time was 20 months. Patients with a baseline T/N ratio of < 6 had a significant better survival than patients with a baseline T/N ratio > 6 (2-year survival rate: 69.4% versus 32.3%, P=0.01). Patients with a post CIRT ratio of < 4.4 had a better survival than that with a post CIRT ratio > 4.4 (2-year survival rate: 63.7% versus 41.3%, P=0.01). A significant higher survival rate was observed in patients with posttherapeutic MET uptake change of > 30% than patients in lower change group (2-year survival rate: 74.6% versus 41.6%, P=0.049). The multivariate analysis showed that both baseline and post CIRT T/N ratio were statistically significant independent predictors of patient survival. Tumors with larger T/N ratio had a significantly poorer prognosis.

Conclusions: MET uptake, as measured by either baseline or post CIRT T/N ratio was an independent predictor of survival in patients

with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy, while posttherapeutic MET uptake change might have potential value for the same purpose.

1. 研究の目的とバックグラウンド

骨軟部悪性腫瘍の治療に重粒子線治療は良い適応と考えられ、臨床施行が行われている。一方必須アミノ酸である L-methionine は癌細胞の代謝に中心的な役割を担っている一つで、この代謝は L-[methyl-C-11]-methionine (MET) を用いて PET にて描出可能である。MET は FDG に比べて化学療法や放射線治療によってより早く集積が減少するなどの報告があり、また FDG は炎症に対する集積が強く認められ放射線治療直後の癌の代謝評価には限界が考えられるが MET は放射線照射による炎症の影響が少なく重粒子線治療の評価に適していると考えられる。

我々は重粒子線に反応する腫瘍は照射後早期にアミノ酸代謝が減少し、非反応性の腫瘍は変化しないと考え、従って患者の予後を評価する指標となり得る可能性があるかと推定している。本研究の目的はこの仮説に基づき、MET-PET の骨軟部悪性腫瘍重粒子線治療における役割、予後推定の可能性を検討するものである。

2. 昨年度までに得られた結果

本年度の新規課題である。

3. 本年度の研究成果

重粒子線治療前後に MET-PET を施行し、治療前の腫瘍への MET 集積と予後との関係、および治療後に残存する MET 集積と予後との関係を統計解析によって検討した。検討結果

を Clinical Cancer Research 誌に投稿し accept された (2004.3.1 掲載予定)。

【対象症例】

骨軟部悪性腫瘍で放医研にて重粒子線治療を受けた 62 症例 (62 病変)。女性 21 人、男性 41 人。年齢の中央値は 50 才 (13~85 才) で Karnofsky Performance Status は 80 (中間値) であった。この内 21 症例は観察期間内に死亡された。腫瘍の平均サイズは 10cm (2~5 cm) で、9 症例 (14.5%) が脊柱、47 症例 (75.8%) が骨盤、6 症例 (9.7%) が四肢に存在していた。組織型は骨の悪性腫瘍としては Osteosarcoma が 18 例 (29.0%)、chordoma が 15 例 (24.2%) と多く、軟部組織の肉腫としては MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor) が 6 例 (9.7%) と多かった。その他、chondrosarcoma、Ewing's sarcoma、leiomyosarcoma、liposarcoma、melanoma、MFH、PNET、synovial sarcoma など多彩な腫瘍が対象であった。54 症例が手術不能症例で 7 症例が手術拒否症例、1 例が術後残存症例であった。39 例 (62.9%) が原発病変、17 例 (27.4%) が再発病変、6 例 (9.7%) が転移病変であった。25 例 (40.3%) は重粒子線治療開始 4 週間前までに化学療法を受けていた。

【PET 検査と検討方法】

腫瘍の MET 集積を PET で評価し判定量的指標 (T/N ratio: tumor-to-nontumor ratio) を用いて検討した。治療前・後の MET 集積とその他関連する臨床的パラメータ (性、年齢、PS、腫瘍部位、腫瘍サイズ、grade、組織型、原発・再発・転移の別、stage など) に関して、生存率を単変量および多変量解析手法を用いて検討した。

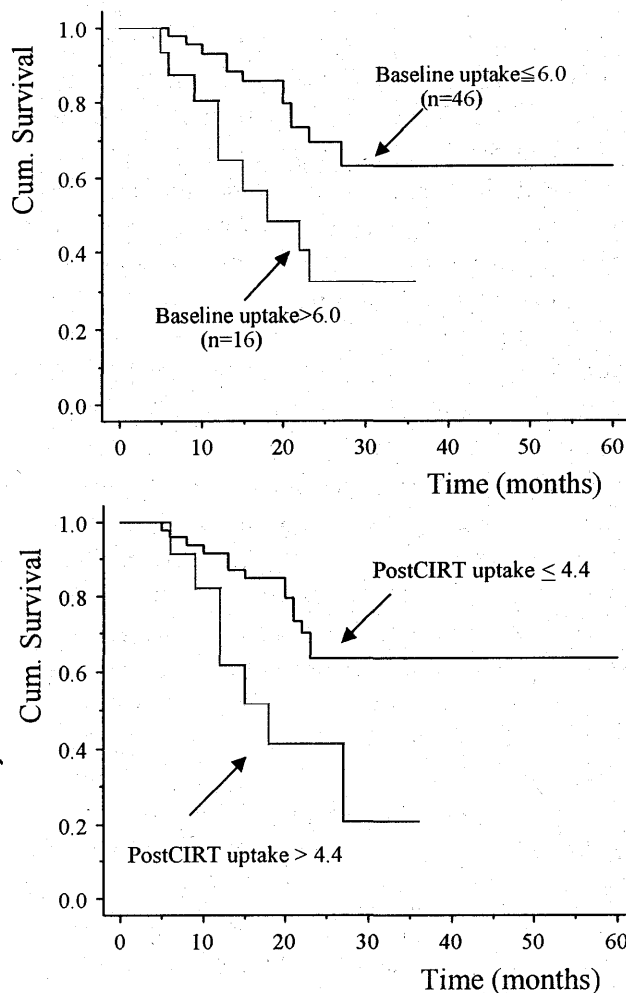
【結果】

全体では生存期間の中央値は 20 ヶ月 (5~60 ヶ月) であった。重粒子前の MET 集積率が 6 (T/N ratio) 以下の症例は、6 を越える症例より有意に生存率が高かった (2 年生存率 69.4% 対 32.3%、 $P=0.01$)。重粒子終了直後 (1 ヶ月以内) の MET 集積率が 4.4 (T/N ratio) 以下の症例は 4.4 を越える症例より有意に生存率が高かった (2 年生存率 63.7% 対 41.3%、 $P=0.01$)。重粒子前後の MET 集積率変化では、30% より多く治療後に集積が低下した症例の方が有意に生存率が高かった (2 年生存率 74.6% 対

41.6%、 $P=0.049$)。多変量解析の結果では治療前と治療後の MET 集積率が患者生存率を予測する統計的に有意な独立したパラメータであった。すなわち MET 集積率が高い腫瘍は有意に予後不良であった。

【結論】

骨軟部腫瘍の重粒子治療前および後の MET 集積率は、重粒子治療患者予後を予測する独立な因子であった。また、治療前後の MET 集積変化率も同様に予後に関与した因子であった。



a 放医研

CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討
**Imaging of C-11 autoactivity derived from C-12 ion radiotherapy
using combined PET-CT**
(15D014)

吉川京燦^a, 金澤光隆^a, 富谷武浩^a, 佐合賢治^a, 石川博之^a, 田村克己^a, 神立 進^a, 山田 滋^a, 加藤博敏^a, 辻比呂志^a, 馬場雅行^a, 宮本忠昭^a, 鎌田 正^a, 溝江純悦^a, 辻井博彦^a

Kyosan Yoshikawa^a, Mitsutaka Kanazawa^a, Takehiro Tomitani^a, Kenji Sagou^a,
Hiroyuki Ishikawa^a, Katsumi Tamura^a, Susumu Kandatsu^a, Shigeru Yamada^a,
Hirotooshi Katou^a, Hiroshi Tsuji^a, Masayuki Baba^a, Tadaaki Miyamoto^a,
Tadashi Kamada^a, Jun-etsu Mizoe^a, and Hirohiko Tsujii^a

Abstract

Combined PET-CT scanner that simultaneously reveals both PET and CT images within the body can indicate accurate fusion image of PET and CT image. We intended to measure the auto activation activity using PET-CT for the purpose of evaluating the accuracy of a superimpose method which we developed to display fusion image of the auto activation image of dedicated PET and CT planning image for HIMAC therapy.

Malignant melanoma of the orbit, maxillary sinus cancer, lung cancer, pancreas cancer, recurrence of rectal cancer, bone and soft tissue cancer, and prostate cancer were studied using PET-CT immediately after C-12 ion beam irradiation. Dedicated PET measurement was also done at another day for comparison fusion accuracy with each other.

71.4% of our cases showed good correspondence between PET-CT and dedicated PET fusion images. The orbital tumor showed some difference of each other, because FOV of planning CT for the orbital tumor was so narrow that the fitting algorithm tended to cause some errors. The maxillary sinus cancer showed also some difference between PET-CT and dedicated PET fusion images. Head position of the case at PET-CT measurement differed from that of planning CT, and the fusion images of the two studies differed each other. For clinical purpose, it seems to be better to evaluate the auto activity distribution that fused on planning CT. But, PET-CT measurement is very simple and easy to get fusion images.

1. 研究の目的とバックグラウンド

¹²C イオン照射によって微量ではあるが ¹¹C が生成され、その分布は PET にて測定可能である(自己放射化画像)。自己放射化画像の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不可欠で、画像の重ね合わせ処理(fusion imaging)が重要であるが、我々はこの重ね合わせ画像処理にワークステーション上でソフトウェアを用いた位置合わせアルゴリズムを応用した方法を用いている。しかし、PET 測定と CT 撮影の時期が異なるため両検査時の体位を必ずしも正確に一致させることは困難であること、アルゴリズムに起因した一定の誤差を持つ可能性があることなどより、ソフト的な画像処理のみでは重ね合わせた画像の精度には限界があることが予想される。また、この画像処理の臨床上的の精度検討も実験や評価法が難しく測定がなかなか困難である。一方、同一ベッド上で PET 測定と CT 検査を行う CT 付 PET 装置(PET-CT)を用いると自己放射化画像と CT 画像の精度の高い重ね合わせ画像が得られると考えられる。そこで、本研究では PET-CT を用いて自己放射化反応で生じた ¹¹C 分布を測定し CT 画像との重ね合わせ画像を作成すると共に、先に開発したソフト的な処理による重ね合わせ画像も作成し両者の対比を行い、ソフト的な処理画像の精度検討および臨床利用上の問題点などを検討する。

2. 昨年度までに得られた結果

本年度の新規課題であるが、前年度には予備的段階として PET-CT 画像と線量分布画像との比較を行った。究極的には治療計画線量

分布画像と自己放射化画像の fusion 画像による比較検討が有用と考えられるが、現時点ではまだ線量分布と自己放射化画像の fusion は可能でないため前年度は視覚的に比較した。各部位で線量分布と自己放射化画像はほぼ相似形の分布を示し、一致した分布を示しているものと判断された。

3. 本年度の研究成果

【症例と方法】異なった7疾患(7症例)に関してPET-CTを用いた自己放射化画像測定と従来 PET による自己放射化画像測定を行った。すなわ各症例に対し重粒子線治療直後に画像診断棟にて PET-CT 装置を用いた測定を行った。CT 検査部は同一寝台に寝たまま病変部を中心にPET-CTのCT機能を用いて行った。得られた画像データからPETとCT画像の fusion image を作成した。また、数日以内の別治療日に重粒子線棟内に設置された PET 装置を用いて治療後速やかに PET 測定を行い治療計画 CT とソフト的(Dr.View/LINUX 使用)に重ね合わせ処理を行った。この結果得られた fusion 画像を PET-CT 装置より得られた結果と比較検討した。

	エネルギー KeV	ビーム方向	物理線量 Gy	生物学的線量 Gy E
眼	140	V	4.013	12.000
上顎洞	290	V	1.538	3.600
肺癌	350	V	1.682	3.600
脾癌	350	V	1.556	3.750
直腸癌	400	H	2.000	4.600
骨軟部	400	H	2.009	4.400
前立腺	400	H	1.542	3.300

症例の内訳は、眼球悪性黒色腫、上顎洞癌、肺癌、脾癌、直腸癌再発、骨盤部骨軟部腫瘍、前立腺癌の7例である。照射終了直後よりPET測定開始までの時間は、PET-CT で平均 11 分 42 秒(9 分 58 秒～13 分 31 秒)、通常 PET で 10 分 38 秒(5 分 26 秒～21 分 4 秒)であった。PET-CT も通常 PET も PET データ収集時間は 40 分間であったが、通常 PET の1例(眼症例)のみ他検査との都合で20分間のみのデータ収集であった。各症例の照射条件を前表に示した。

【結果と考察】各症例ごとに PET-CT の fusion 画像と通常 PET から作成した治療計画 CT との fusion 画像を比較した。上顎洞癌、肺癌、脾癌、前立腺癌などの症例では腫瘍部への ¹¹C

分布は非常に少なく周辺骨や脂肪組織への分布が著明であった。これは腫瘍部の血流などの代謝が比較的高かった為と、また骨での target fragmentation の影響が高かった為と考えられた。眼、直腸癌再発、骨盤腔骨軟部腫瘍では腫瘍部の ¹¹C 分布が良好に描出されていた。

PET-CT と通常 PET の結果比較には腫瘍部のみでなく、周辺の骨部の ¹¹C 分布に関しても比較した。以下の表に評価結果を○(良く一致)、×(ズレの可能性)で示した。

	評価
眼	× 治療計画CTの撮像範囲が極端に狭くfusion精度悪い
上顎癌	× 頭部の角度が異なり、分布が違ふ印象
肺癌	○ 縦隔の大血管周囲脂肪組織への分布が良く一致
脾癌	○ 椎体への分布が良く一致
直腸癌	○ 体位が異なるが、腫瘍部の分布一致
骨軟部	○ 体位が異なるが、腫瘍部の分布一致
前立腺	○ 体位が異なるが、前立腺周囲脂肪組織への集積が良く一致

71.4%(5 症例/7 症例)でPET-CTと通常 PET ソフト処理による fusion 画像が良く一致していた。不一致の眼症例では、治療計画 CT の撮像範囲がほぼ眼窩部に局限しており、非常に撮像範囲が狭いため、fusion 計算時の誤差が大きく発生したのと考えられた。同じく不一致の上顎癌ではPET-CTと治計CTの頭部位置が異なったため分布が異なるような印象で、不一致と評価された。全体では、通常 PET 法は治計CTと同じ画像でfusionの評価ができる点が利点と考えられた。一方、PET-CT 法は照射体位に関係なくPETとCTの撮像が可能であるため検査法が簡便で、また処理も簡便であった。

【まとめ】71.4%の症例でPET-CT法と通常PETによるソフト処理法とで fusion 画像はほぼ一致すると評価された。

a 放医研

生 物 班

Biology

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、尾方俊至^a、川口敦子^a、鈴木祐子^a、
高橋豊^a、野島久美恵^b、古澤佳也^c

T. Teshima, N. Matsuura, T. Ogata, A. Kawaguchi, Y. Suzumoto,
Y. Takahashi, K. Nojima, and Y. Furusawa

Abstract

The purpose of this study is to examine the effect of heavy ion on metastatic capability. We previously demonstrated that heavy ion irradiation inhibits in vitro angiogenesis even at sublethal dose. In this study, we investigated the gene expression profile of endothelial cells in response to carbon-ion irradiation using a DNA chip, the metastatic potential of cancer cells irradiated, and the effect by eradicating a primary tumor. We identified that a series of genes in endothelial cells were changed. For cancer cells treated with carbon-ion, the number of lung metastasis decreased significantly. However, the eradication of a primary tumor resulted in the increase of the number of lung metastasis compared with untreated controls. These findings suggest that the eradication of a primary tumor treated with carbon-ion accelerates metastatic growth because angiogenesis inhibitors are produced by the primary tumor, whereas heavy ion irradiation could suppress metastatic capabilities of cancer cells. The intensive analysis for DNA chip is still ongoing.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、放射線治療はコンピュータや治療装置関連技術の進歩により高精度な照射野・線量の設定が可能となり、良好な局所制御を得つつある。しかし外科療法と共に局所療法であるため、次の段階でがんの浸潤・転移を抑制することは必須の課題である。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・転移能の亢進や血管内皮細胞の血管新生能の亢進など、転移を促進させる現象が報告されている。

我々は細胞実験において炭素イオン線照射により腫瘍細胞の浸潤能や血管内皮細胞の血管新生が抑制されることを報告してきた。本年度は、炭素イオン線照射による接着因子や血管新生因子などの浸潤・転移関連遺伝子群への影響を網羅的に解析するため、DNA チ

ップを用いて検討を行った。また、in vivo における照射細胞の転移能および原発巣消失による転移への影響について検討した。

2. 昨年度までに得られている結果

(1) 炭素イオン線による腫瘍細胞の浸潤・転移能への影響：炭素イオン線照射により、がんの浸潤に重要な役割を果たす matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)の活性は抑制されるのに伴い、遊走能・浸潤能は線量依存的に抑制された。

(2) 炭素イオン線による血管新生能への影響：血管内皮細胞の血管新生に關与する integrin $\alpha V \beta 3$ の発現および MMP-2 の活性が抑制された。管腔形成能の評価で 0.1Gy でも血管内皮細胞の管腔がつぶれて形成されなかった。背部皮下法による腫瘍細胞の血管新生誘導能の評価では、照射により血管新生は抑制された。

以上より、重粒子線照射では、腫瘍細胞の浸潤能、血管新生能が抑制できる可能性が示唆された。

3. 対象と方法

(1) 対象：血管内皮細胞として、HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)、腫瘍細胞として、LM8 マウス骨肉腫および B16BL6 マウス悪性黒色腫を用いた。マウスは、生後 8 週齢 C3H および C57BL を用いた。

(2) 照射：炭素イオン線は 290MeV/u の 6cmSOBP を用いて照射した。

(3) DNA チップ解析：Hitachi Software Engineering の AceGene Human Oligo Chip 30K (10,000 遺伝子のオリゴDNAを搭載したオリゴDNAチップ)を用いて解析を行った。

(4) in vivo における照射細胞の転移能評価：照射細胞をマウスの右足大腿部皮下および尾静脈に接種し、照射 1 ヶ月および 2 週間後にホルマリン固定標本後実体顕微鏡にて肺転移結節数を計測し転移能を評価した。

(5) 原発巣消失による転移能評価：腫瘍を形成した右足大腿部に 25Gy 照射し、4 週間後に肺転移結節数を計測し転移能を評価した。

4. 結果

図 1 に血管内皮細胞の DNA チップ解析の結果を示す。炭素イオン線照射により、コントロールと比較して発現量が 10 倍以上発現が亢進した遺伝子が 12 個、または抑制した遺伝子が 97 個確認できた。現在、接着因子、血管新生因子等との関連性を中心に解析を詳細に行っている段階である。

図 2 に *in vivo* における照射細胞の転移能評価の結果を示す。炭素イオン線照射により、皮下注射群および尾静脈注射群において、1Gy で 21%、21%、5Gy で 38%、60%、肺転移結節数がコントロールと比較して抑制された。一方 X 線照射では、皮下注射群において肺転移結節数に差を認めなかった。尾静脈注射群においては、2Gy で肺転移結節数がコントロールと比較して 20%増加したものの 10Gy で顕著に抑制された。

表 1 に原発巣消失による転移能評価の結果を示す。炭素イオン線 25Gy 照射により原発巣は 4 週間後に完全に消失した。また、コントロール群は接種 3 週間後（照射 2 週間後）に全て死亡した。コントロール群と比較すると肺転移の割合の差は認められなかったものの、肺転移結節数の大幅な増加がみられた。またコントロール群には卵巣転移はなかったものの照射群においては肺転移を起こしたほとんど（8/9）が卵巣に転移していた。しかし、この転移は生存期間の延長によるためのものかもしれない。従って、原発巣ではアンギオスタチンなどの血管新生抑制因子が産生されており、原発巣を消失させることにより転移が増大した可能性が考えられる。よって、血管新生抑制剤を接種し同様の実験を行えば転移が抑制される可能性が考えられる。

以上より、DNA チップの結果を詳細に解析することにより、炭素イオン線によるがんの転移過程に及ぼす影響のメカニズムを解明できると思われる。動物実験の結果から、炭素イオン線照射により腫瘍細胞の転移能を抑制できる可能性が示唆される一方で原発巣を消失させることにより転移を加速させる危険性も示唆された。今後、さらに照射後の時間経過、線量レベルの違いを検討することにより、炭素イオン線照射によるがんの転移メカニズム解明を行っていきたい。

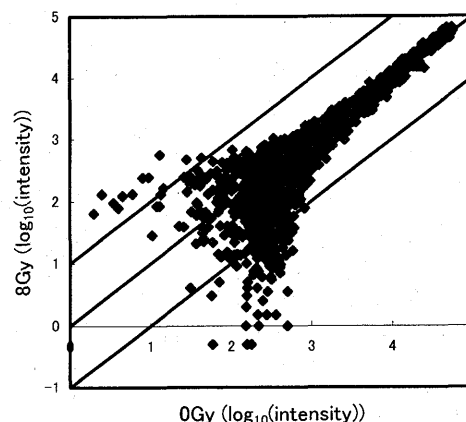


図 1. DNA チップ解析の結果

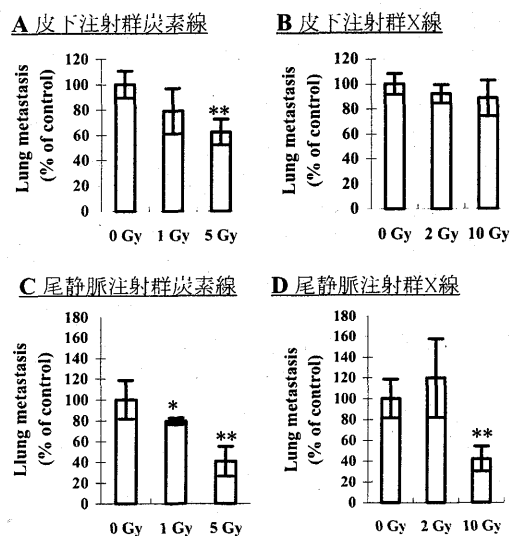


図 2. *in vivo* における照射細胞の肺転移結節数評価
p<0.05, ** p<0.01

表 1. 原発巣消失による転移能評価のまとめ

	肺転移	肺結節数	卵巣転移
	割合	mean (min-max)	割合
25 Gy	9/20	57 (11-108)	8/20
0 Gy	6/12	5 (2-8)	0/12

^a 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

^b 放医研宇宙放射線防護

^c 放医研治療生物

培養脈絡膜悪性黒色腫細胞の
重粒子線高感受性に関する遺伝子群の定量的解析

Quantitative analysis of genes regulating sensitivity to heavy ion irradiation
in cultured cell lines of malignant choroid melanoma.

(14B136)

熊谷健 a、安達七生 a、二村好憲 b、加藤真樹 b、宮原信幸 c、青木瑞穂 c、志野
弥生 c、古澤佳也 c、関直彦 b、溝田淳 a

K.Kumagai, N.Adachi, Y.Nimura, M.Kato, N.Miyahara, M.Aoki, Y.Shino,
Y.Furusawa, N.Seki, A.Mizota

Abstract

As a treatment strategy for malignant melanoma, heavy ion irradiation has been planned in NIRS. However, the molecular biology of the malignant melanoma cell after irradiation of heavy ion is still unknown. In this study, we used resistant and sensitive cell lines of malignant melanoma to study the effects of heavy ion irradiation. Furthermore, gene expression profiling of early response genes for heavy ion irradiation was carried out on these cell lines using microarray technology.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ヒトゲノムの配列情報(シーケンス)の解析が2003年4月14日に終了し、ゲノム解析研究はすべての遺伝子の機能とそのネットワークの網羅的解明に主眼が置かれつつある。構造学から機能学への移行のなか、いつどこでどのような遺伝子が発現しているのかを調べるいわゆる遺伝子発現解析は、細胞・組織の表現系を支配する遺伝子機能を理解するうえで重要な情報をもたらすため、現在のゲノム解析の中心を担っている。

従来の遺伝子発現解析には、ノーザン

ブロット法やRT-PCR法などが用いられてきたが、これらの方法では任意に注目した限られた数の遺伝子についての解析しかできず、網羅的解析はほとんど不可能だった。そのため、多数の遺伝子の発現情報を大規模で同時並行的にしかも簡便に検出する新しい手段が求められていた。

DNA マイクロアレイ (DNA チップ) は、従来ではなしえなかった包括的遺伝子発現解析を簡便に行うことのできる重要なテクノロジーとして最近非常に注目されている。実際、DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果、新たな病型診断や予後予測ができたという報告や、治療反応性を予測しえたという報告がこの数年で相次いでなされるようになり、この技術が医療現場で応用できることが示されつつある。

脈絡膜悪性黒色腫の治療成績向上の戦略として重粒子線照射による治療が実施されている。しかしながら重粒子線照射後の分子生物学的解析は未知のままである。そこで本研究の目的として、重粒子線照射における細胞の応答について基礎的知見を得るため、マイクロアレイを用いて重粒子線照射の悪性黒色腫の初期応答遺伝子の検索を目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

1) 正常ラットの眼球に重粒子線を照

射した場合、水晶体、網膜における RBE は、2.0 前後と推察された。

- 2) 悪性黒色腫細胞株 9 種類についての surviving fraction を検討した結果、細胞株(OCM-1)が最も重粒子線耐性であり、細胞株(92-1)が感受性であることが判明した。そこでこの 2 種類の細胞株を用いて遺伝子発現解析を行い、重粒子線 (炭酸イオン線) 2 Gy 照射、1 時間後の初期応答遺伝子の比較を行った。解析には、長鎖オリゴ 1 万種類が搭載されたマイクロアレイ AceGene を用いた。マイクロアレイ解析結果より、重粒子線耐性細胞株(OCM-1)と感受性細胞株(92-1)共通して発現が亢進する遺伝子群、各々で特異的に発現が亢進する遺伝子群の探索が可能であった。この中で、感受性細胞株(92-1)特異的に発現上昇する遺伝子群にはアポトーシス関連遺伝子が多く認められた。今後これら遺伝子について経時的な発現変動を詳細に検討する予定である。また、重粒子線耐性機能解明に向けてこれらの遺伝子の機能解析を計画している。

3. 今年度の研究内容

今年度の研究内容を示す。

- 1) 重粒子線耐性株、感受性株、中間型の感受性株に重粒子線を照射し、遺伝子発現プロファイリングから初期応答遺伝子の違いを比較検討した。
- 2) 重粒子線未照射の 3 種の細胞に対し遺伝子の発現解析を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

- 1) 重粒子線耐性細胞株(OCM-1)と感受性細胞株(92-1)、さらに中間型の重粒子線感受性を持つ細胞株(OMM)を用いて重粒子線未照射のものに対し、3 万種類が搭載されたオリゴマイクロアレイ AceGene を用いて遺伝子の機能解析を行った。組み合わせは以下の通りであった：92-1 vs. OCM-1、92-1 vs. OMM。

- 2) 重粒子線耐性細胞株(OCM-1)と感受性細胞株(92-1)に対して重粒子 2G 照射し、マイクロアレイ解析を行った。解析結果から、重粒子線抵抗株に対して感受性株で発現が亢進している遺伝子は 5 種、重粒子線感受性株に対し抵抗株で発現が亢進している遺伝子が 3 種抽出された。重粒子線感受性株の未照射時と重粒子 2G 照射後 4 時間との比較では後者において発現が亢進している遺伝子が 31 種であった。重粒子線感受性株の未照射時と重粒子 2G 照射後 1 時間との比較では、遺伝子の差はほとんど見られなかった。また重粒子線抵抗性株の未照射時と重粒子 2G 照射後 1 時間・4 時間それぞれとの比較においても同様に遺伝子の差はほとんど見られなかった。未照射時に選別された遺伝子の中に、重粒子線感受性を規定する遺伝子の存在ははっきりしなかった。2G 照射後 1h・4h では照射後の時間が短時間なため、発現の増減を示す遺伝子が少ないと考えられた。また照射量も少ないと考えた。

- 3) 上記結果を考慮し、重粒子線耐性細胞株(OCM-1)と感受性細胞株(92-1)、さらに中間型の重粒子線感受性を持つ細胞株(OMM)を用いて、重粒子線 (炭酸イオン線) 14Gy 照射し、1、12、24、48 時間後の初期応答遺伝子を抽出した。解析には、オリゴマイクロアレイ AceGene を用いる予定である。

- a. 千葉大学大学院医学研究科視覚病態学
- b. 千葉大学大学院医学研究院機能ゲノム学寄附講座
- c. 放射線医学総合研究所重粒子医学科学センター

***p53* 非依存的重粒子線誘導アポトーシスを標的とした基礎的研究**
The basic study of heavy-ion induced *p53*-independent apoptosis
(15B137)

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 *p53* gene status-dependency of the cellular sensitivity and the apoptosis frequency induced by different linear energy transfer (LET), we used human cultured lung cancer cells (H1299, *p53*-null) transfected with pCMV-Bam-Neo vector (*neo*) alone (as a control) and with wild-type *p53* (*wtp53*) or mutated *p53* (*mp53*) gene. The cells were irradiated with X-rays (200 KVp, 1.7 KeV/ μ m), C-ion (290 MeV/u, 13 KeV/ μ m), Ne-ion (400 MeV/u, 35 KeV/ μ m), Si-ion (490 MeV/u, 55 KeV/ μ m), Ar-ion (500 MeV/u, 85 KeV/ μ m) or Fe-ion (500 MeV/u, 200 KeV/ μ m) beams.

We found that (i) there was no significant difference in sensitivity to high LET radiations above 85 KeV/ μ m among H1299, H1299/*mp53* and H1299/*wtp53* cells, although the radiosensitivity of H1299/*wtp53* cells against X-rays was higher (1.6-fold) than those of H1299, H1299/*neo* and H1299/*mp53* cells; (ii) low-LET radiation effectively induced apoptosis in H1299/*wtp53* cells as compared with H1299 and H1299/*mp53* cells; (iii) high-LET radiation (Fe-ion, 200 KeV/ μ m) as compared with low-LET radiation at iso-survival dose effectively induced *p53*-independent apoptosis in H1299 cells. These findings suggest that high-LET radiotherapy is expected to be a valid application for patients carrying mutated *p53* cancer cells. We proposed that the elucidation of the *p53*-independent apoptosis-related genes might provide new insights into radiotherapy for cancer.

1. 研究の目的および年次計画

放射線によるがん治療効果はがん関連遺伝子の遺伝的背景の違いにより左右されることが予想される。我々はがん抑制遺伝子 *p53* に注目し、患者一人ひとりにあったオーダーメイドの治療を目指している。実際、我々は一般的に治療に用いられている X 線の低 LET 放射線では *p53* の遺伝子型によって感受性が異なることを報告してき

た。一方、高 LET 重粒子線では *p53* 遺伝子に関係なくアポトーシスを引き起こし、X 線に比べてがん細胞に高い殺細胞効果をもたらすことを見出している。このことは悪性腫瘍の半数とも言われる変異型 *p53* のがん細胞をもつ患者にも、重粒子による高 LET 放射線照射は有効性が期待できることを意味する。そこで、高 LET 重粒子線に曝された細胞において発現する遺伝子およびタンパク質の中から、*p53* 非依存的にアポトーシス誘導にかかわる遺伝子を同定し、がん治療に利用することを考えるに至った。

しかし、これまで 290 MeV/u の炭素線にバイナリーフィルターを用いて LET を変動させていた実験では、特にビーム終点付近の高 LET 領域においてわずかの位置のずれで線量および LET の値が大きく変化するため、正しい値を示しているかどうか疑問視されていた。そこで、高 LET 重粒子線による *p53* 非依存的アポトーシス誘導を再確認するため、本年度はバイナリーフィルターを用いず、各種重粒子線（炭素線、Ne 線、Si 線、Ar 線、鉄線）におけるビーム入口の均一な LET で細胞に照射して、生存率とアポトーシス頻度を解析した。実験には、*p53* 欠損型のヒト肺癌細胞株（H1299）に正常型または変異型 *p53* 遺伝子を導入した細胞を用いた。

2. 研究経過および成果

[材料および方法]

- (1)材料：*p53* 欠損型のヒト肺癌細胞株（H1299）に正常型または変異型 *p53* (codon 248, Arg→Trp) 遺伝子を導入した細胞を用いた。
- (2)重粒子線照射：炭素線 (290 MeV/u, 13 KeV/ μ m)、Ne 線 (400 MeV/u, 35 KeV/ μ m)、Si 線 (490 MeV/u, 55 KeV/ μ m)、Ar 線 (500 MeV/u, 85 KeV/ μ m)、鉄線 (500 MeV/u, 200 KeV/ μ m) のモノビームの重粒子線照射を行った。
- (3)X 線照射：200kVp の X 線（島津製作所 PANTAK-320S）を対照線源として照射した。
- (4)感受性の解析：コロニー形成法により生存率を算出した。

(5) アポトーシスの解析：Hoechst33342染色蛍光顕微鏡観察法により解析した。

[結果]

①10%生存率の比較で、X線に対して *p53* 欠損型および変異型 *p53* 細胞は正常型 *p53* 細胞に比べて1.6倍抵抗性を示したが、LETが高くなるにつれ感受性が増し、85 KeV/μm以上では、それぞれの細胞の感受性に違いが認められなくなった (Fig.1)。そのため、欠損型および変異型 *p53* 細胞は正常型 *p53* 細胞に比べて RBE が高かった (Fig.2)。

②低 LET 放射線では欠損型および変異型 *p53* 細胞に比べて正常型 *p53* 細胞は高頻度のアポトーシスが誘導された。

③30%等生存率線量で高 LET 放射線は低 LET 放射線に比べ、欠損型 *p53* 細胞でも *p53* 非依存的にアポトーシス誘導が経時的に見られた (Fig.3A)。
p53 非依存的アポトーシス誘導は線量依存的に増加した (Fig.3B)。

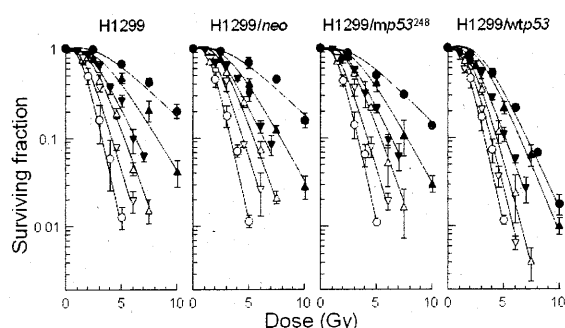


Fig. 1. Survival curves of human lung cancer cells. ●, X-rays (200 KeV, 1.7 KeV/μm); ▲, C-ion beams (290 MeV/u, 13 KeV/μm); ▼, Ne-ion beams (400 MeV/u, 35 KeV/μm); △, Si-ion beams (490 MeV/u, 55 KeV/μm); ▽, Ar-ion beams (500 MeV/u, 85 KeV/μm); ○, Fe-ion beams (500 MeV/u, 200 KeV/μm). Error bars indicate standard deviations.

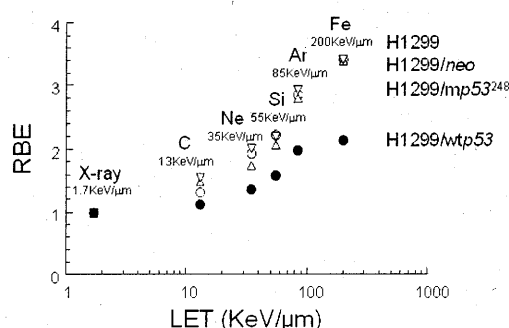


Fig. 2. The variation in RBE with LET for H1299 (○), H1299/neo (△), H1299/mp53 (▽) or H1299/wtp53 cells (●). RBE values were measured at 10% survival dose. The LET of X-rays was taken to be 1.7 KeV/μm.

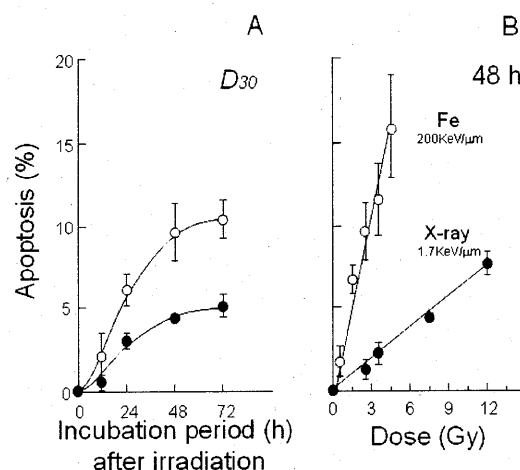


Fig. 3. Radiation-induced apoptosis by X-rays (●) or Fe-ion beams (○) in H1299 cells. A, time-dependency. The cells were fixed at the indicated time after irradiation at 30% survival dose. B, dose-dependency. The cells were fixed 48 hr after irradiation. The error bars indicate standard deviations.

3.今後の研究

各種重粒子線（炭素線、Ne線、Si線、Ar線、鉄線）におけるビーム入口の均一なLETを用いた実験においても、高LET放射線がX線に比べて癌細胞に *p53* 非依存的にアポトーシスを引き起こし、高い殺細胞効果をもたらすことを確認した。このことは悪性腫瘍の半数とも言われる *p53* の異常な細胞をもつ患者に、重粒子による高LET放射線治療の有効性が期待できる。

今後、分子生物学的アプローチから、ゲノム上の個々の遺伝子のうち、重粒子線によって実際に発現している mRNA から *p53* 非依存的なアポトーシス関連遺伝子を同定し、がん治療に利用することは、多くのがん患者に恩恵をもたらすものと期待される。

- 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

メラトニンの重粒子線およびX線障害に対する防護効果の検討

Radioprotective effects of melatonin on carbon-ion and X ray irradiation in mice.

(15B138)

斉藤 正好^{a)}、川田 哲也^{a)}、劉 翠華^{a)}、櫻井 亜希子^{a)}、伊東 久夫^{a)}、安藤 興一^{b)}
M. Saito^{a)}, T. Kawata^{a)}, C. Liu^{a)}, A. Sakurai^{a)}, H. Ito^{a)} and K. Ando^{b)}

Abstract

The radioprotective ability of melatonin was investigated in C3H mice irradiated to a whole-body X-ray (150Kv, 20mA) and carbon-ion (290MeV/u). Mice exposed to X-ray, 13KeV/ μ m and 50KeV/ μ m carbon-ion dose of 7.0-7.5Gy, 6.5-7.25Gy and 6.0-6.5Gy, respectively. One hour before the irradiation, mice were given an intraperitoneal injection of 0.2ml of either solvent (soybean oil) or melatonin (250mg/kg, uniform suspension in soybean oil). Mice were observed for mortality over a period of 30 days following irradiation. Results obtained the first year are as follows.

- 1) The toxicity of melatonin (at a dose 250mg/kg ip) administered to mice could not be observed.
- 2) A pretreatment of melatonin is effective in protecting mice from lethal damage of low-LET irradiation (X-ray and 13KeV/ μ m carbon-ion). In the high-LET irradiated mice with 50KeV/ μ m carbon-ion, melatonin exhibited a slight increase in their survival.

1. 研究の目的とバックグラウンド

メラトニンはX線や γ 線照射時に発生する free radical から細胞を防護する効果があると報告されている。この低 LET 放射線に対する防護効果は、放射線治療における正常細胞の傷害の軽減に期待されているが、重粒子線に対する作用については不明である。本研究では、種々の重粒子線・X線を用いて細胞レベル(ヒト繊維芽細胞)での防護効果を生存率から検討すると共に、マウスにメラトニンを投与して炭素(290MeV/u)の50KeV/ μ mと13KeV/ μ mおよびX線の全身照射による生存率からその防護効果を比較し、重粒子線治療における正

常組織の防護剤としての可能性を検討する。

2. 今年度の研究内容

- 1) メラトニンの細胞生存率に対する防護効果の検討: 正常繊維芽細胞(AG1522)に対するメラトニンの防護効果をX線、珪素、鉄および炭素線の照射について実施した。この実験ではメラトニンの溶媒であるエタノールが細胞生存率に影響しており、その影響を差し引くとメラトニンの明確な防護効果が認められなかった。また、エタノール濃度や他の溶媒(DMSO)についても検討したが良好な成績が得られず、今回の成果発表に至らなかった。
- 2) メラトニンのマウス生存率に対する防護効果の検討: メラトニンの *In vivo* における防護効果について X 線、炭素線(13KeV/ μ m, および 50KeV/ μ m)照射マウスの致死障害からの回復より判定して、LD_{50/30} 線量を求めた。

3. 今年度の研究成果

1) 材料および方法

実験動物: マウス(C3H 雄 SPF SLC)を6週齢で購入し、7~10日間の予備飼育後に使用した。

メラトニンの投与方法: メラトニン(melatonin 99.5+% ALDRICH)を大豆油(soybean oil SIGMA)で溶解し、マウス体重1kg当たり250mgとなるように調製した。投与容量は0.2mlで投与経路は腹腔内とし、照射の1時間前に実施した。また、対照マウスには同容量の大豆油を腹腔内に投与した。

照射方法と線量: マウスは無麻酔で固定ケージに入れ全身照射を実施した。X線照射ではX線発生装置(MBR-1520R-3 日立メデイコ)を使用し、管電圧150KV、管電流20mA、線量率2.04Gy/分の条件で7.0Gy、7.25Gyおよび7.5Gyの照射を行っ

た。

HIMAC の炭素線では $290\text{MeV}/\mu\text{m}$ (6cm -SOBP)を用いて $13\text{KeV}/\mu\text{m}$ では 6.5Gy 、 6.75Gy および 7.0Gy 、また $50\text{KeV}/\mu\text{m}$ では 6.0Gy 、 6.25Gy および 6.5Gy の照射群を作成し、各群 12 ～24 匹のマウスを使用した。

全身照射マウスの生存率:照射後マウスを 30 日間飼育しての生存数を確認し、プロビット法により 50% 致死線量($\text{LD}_{50/30}$)を算出した。

2) 結 果

照射 30 日後までにX線では 7.5Gy 照射マウス(対照とメラトニン投与)がすべて死亡し、また $13\text{KeV}/\mu\text{m}$ では 7.25Gy 照射(同)、 $50\text{KeV}/\mu\text{m}$ では 6.5Gy (対照のみ)で全匹の死亡が見られた。個体の死

亡例は各照射群で照射後 10 日から 17 日目に多く見られた(図 1)。

照射 30 日間内での 50%致死線量($\text{LD}_{50/30}$)は、X線と $13\text{KeV}/\mu\text{m}$ で類似しており、メラトニン投与マウスで 7.2Gy 前後、対照マウスでは約 6.5Gy であった。一方、 $50\text{KeV}/\mu\text{m}$ 照射ではメラトニン投与群で 6.34Gy 、非投与群で 6.15Gy とその差は僅かであった(表 1)。

以上の結果より、*in vivo* でのメラトニンの防護効果は低LET放射線で認められるが、高LETの被曝では極めて軽度であり、重粒子線の治療において表面線量の正常組織の防護に使用できる可能性が示唆された。

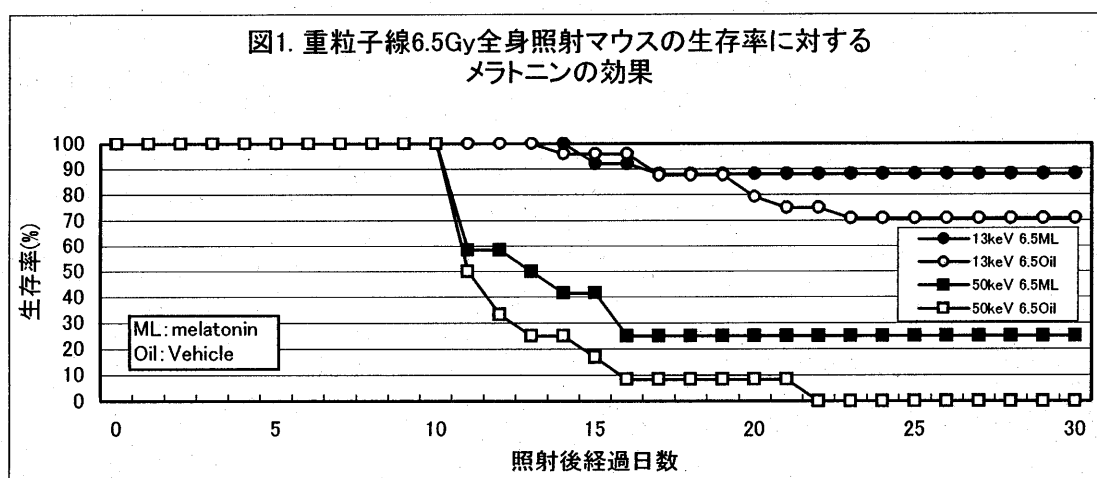


表 1.X線および重粒子線全身照射マウスの 50%致死線量($\text{LD}_{50/30}$)に対するメラトニンの効果

	メラトニン投与マウス	対照マウス(Vehicle)
X 線	$7.13 \pm 0.07\text{ Gy}$	$6.51 \pm 0.68\text{ Gy}$
炭素線 $13\text{ KeV}/\mu\text{m}$	$7.23 \pm 0.33\text{ Gy}$	$6.56 \pm 0.06\text{ Gy}$
炭素線 $50\text{ KeV}/\mu\text{m}$	$6.34 \pm 0.06\text{ Gy}$	$6.15 \pm 0.05\text{ Gy}$

数値: 平均値±標準誤差

a) 千葉大学医学部放射線腫瘍学

b) 放医研 重粒子治療生物研究グループ

重粒子線治療の最適化のための生物学的研究-III 腫瘍の感受性と LET

Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy:

II. Tumor Radiosensitivity and LET

(15B-140)

安藤興一、古澤佳也、鶴澤玲子、小池幸子、高井伸彦、青木瑞穂、
扶川武志、宮戸靖幸、平山亮一、物部真奈美

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

Abstract

Biological effectiveness of high LET particle beams on tumors was investigated to find optimum use of the beams in clinical use. First, we obtained and compared 10 cell lines each of malignant melanoma and squamous cell carcinoma originated from human patients. Survival parameters were deduced from each cell lines that received a single dose of 50 keV/ μ m carbon ions, and showed that the distribution of α/β ratio after carbon ions was wider than X rays for malignant melanoma while the reverse was true for squamous cell carcinoma (Fig.1). Second, RBE values of carbon ions for malignant melanoma growing as multicell spheroids were obtained after large doses to reduce the survival fraction to as low as 10^{-6} . Using a multi-process model, RBE values of HMV-1 melanoma for 100 keV/ μ m was 1.3-1.6 which were prominently smaller than those after RBE values after small doses. Third, Lonidamine, a mitochondria targeting drug, did not affect cell inactivation activities of carbon ions (Fig.2a,2b). This is contrast with X-ray irradiation by which lonidamine significantly increases apoptosis. Fourth, DNA synthesis of irradiated tumors were measured by counting radiolabeled thymidine 12 hr after an IV injection to NFSa tumor-bearing mice. A good dose response for 14 and 74 keV/ μ m carbon ions was obtained for carbon-14 was (Fig.3). Fifth, Relation between tumor growth rate and RBE of carbon ions were investigated. Using 9 tumors transplanted into syngeneic C3H mice, we found RBE of carbon ions (20-74 keV/ μ m) did not depend on tumor growth rate (Fig.4). Sixth, tumor microvasculatures were successfully obtained under confocal microscopic observation of the NFSa fibrosarcoma growing in a transparent chamber (Fig.5). We are currently establishing methods to incorporate and analyze these vascular images.

研究の目的とバックグラウンド

本研究では重粒子線の線種・LETと腫瘍治療効果との関係を細胞と組織レベルで一貫して明確にすることにより、重粒子線治療効果の生物学的本態を明らかにし、治療の最適化を図る事を目的とする。1994年から開始した炭素線臨床試験の中間成績によれば、炭素線治療効果は腫瘍の組織型に依存しており、類嚢胞がんや悪性黒色腫は炭素線照射による効果が高いが、一方、扁平上皮がんへの治療効果は中程度である、とされている。臨床試験からだけでは重粒子線治療効果における生物学的因子を抽出することは困難であるので、実験的に「組織型と炭素線照射効果との関係」を調べることにした。現在までに10種類のヒト悪性黒色腫と11種類のヒト扁平上皮がんを収集し、昨年度までにコロニー形成による細胞生存率を調べた。更に、重粒子線が将来普及すれば、一部のがんに対しては薬剤との併用療法は必然になると予想される。bcl-2 阻害剤にメラノーマ抗腫瘍作用が有ることが分っており、これらと重粒子線の併用効果を調べるべく、予備実験を行った。

本年度の結果

実験が多岐にわたるため、出来る限り細胞実験系と動物実験系の実験相互の関連付けを行いながら、次期研究・臨床試行のシードとなる要素も取り入れた実験を炭素線を中心にSOBP ビームとモノビームを用い、細胞・腫瘍・マウスの照射した。

A. 「組織型と炭素線照射効果との関係」に関する研究 : A. 1. 細胞感受性の比較 :

悪性黒色腫はX線に抵抗性なのにも関わらず重粒子線には高い反応性を示すことが臨床試行の治療成績から判ってきている。これに対して扁平上皮癌では大きな治療成績の違いは認められていない。このため悪性黒色腫と扁平上皮癌の応答性が異なることを調べる事を目的として実験を行っている。これまでに悪性黒色腫細胞10種類(MM)、扁

扁平上皮がん細胞 11 種類 (SCC) について治療ビーム (炭素線 290MeV/u-6cm-SOBP の中心) と X 線で生存率曲線を得、生存率曲線のパラメータの解析を行った。この結果パラメータの内、 α/β 比と D_q に細胞群間で大きな違いが見られ DNA 損傷修復に違いがあることが示唆された。また悪性黒色腫の α/β 比は X 線に対しては細胞間での差が小さく、重粒子線に対しては大きかったのに対し、扁平上皮癌では X 線で細胞間差が大きいのにに対して重粒子線に対しては小さかった。また D_q は悪性黒色腫では重粒子線に対しては差が大きかったのに対し扁平上皮癌では小さかった。

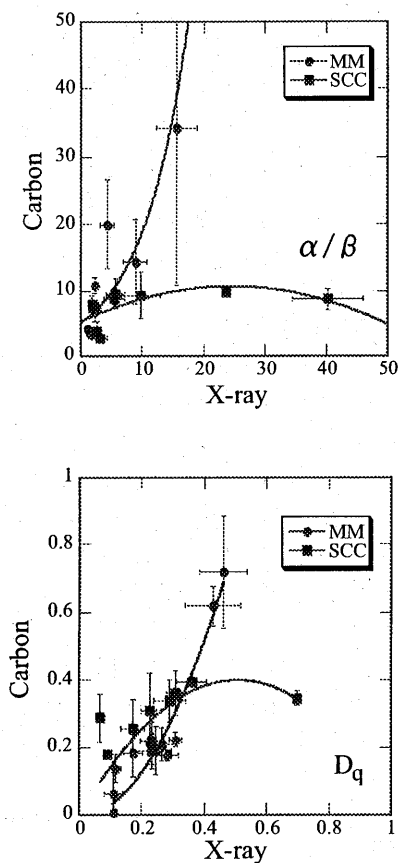


Fig. 1 悪性黒色腫と扁平上皮がん細胞生存率パラメータの比較
横軸: X線, 縦軸: 50 keV/μm (Gy⁻¹).
MM: malignant melanoma, SCC: Squamous cell carcinoma
(1) α/β 比, (2) D_q 値

A. 2. 高線量域でのRBE

単層培養細胞 (0-10 Gy 程度まで) と HMV-1 melanoma スフェロイド (7-15 Gy 程度) の生存率を組み合わせて生存率曲線を描いた。この生存率曲線を、LQモデル式、多重ヒットモデル式、マルチプロセスモデル式でフィットさせたところ、単層培養細胞のデータだけではLQモデル式では高線量域でフィットから外れ、多重ヒットモデル式では低線量域でフィットが悪かった。これにスフェロイドのデータを追加すると高線量域で大きな改善が見られたが、中でもマルチプロセスモデル式で良い結果を得た。これから、高線量域 (= 低生存率域; 5-6桁以下) でのRBEを求めると、LETによって異なるが低線量域では2-4で有ったRBEが減少し、1.3-1.6程度に収束することが示された。

A.3. ミトコンドリア作動薬

290MeV/u-mono ビームを用いて LET(13KeV/μm) および高 LET(80KeV/μm) 領域におけるミトコンドリア作動薬 Lonidamine の増感作用に関して今回検討を行った。照射 48 時間後の C32TG 細胞生存率を MTT アッセイにより解析を行ったが大きな増感作用は確認できなかった。

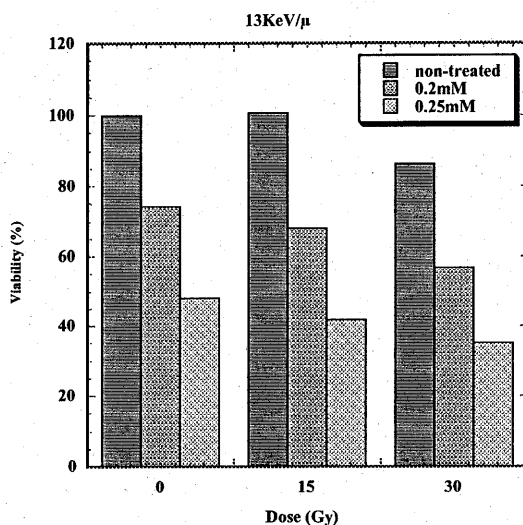


Fig. 2a 13 keV 炭素線とLonidamine併用後の細胞viability

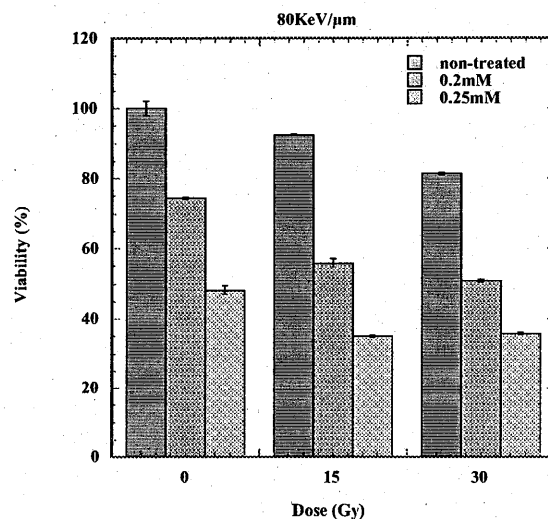


Fig. 2b 80 keV 炭素線とLonidamine併用後の細胞viability

A.4. マウス移植腫瘍のDNA合成能

¹⁴C-Thymidine は、放射性同位元素である ¹⁴C を、短半減期である ¹¹C に置き換えることで、ヒトにおいても PET 診断可能な放射性薬剤であり、腫瘍などの増殖能 (DNA 合成能) に応じて細胞内に取り込まれることが報告されている。我々はこれまで ¹⁴C-Thymidine を用いた炭素線治療効果の早期判定法の開発を行っており、NFSa 腫瘍の場合において、腫瘍体積の増加する速度が低下するに従い、

^{14}C -Thymidine の取込み効率が有意に低下しており、増殖速度に応じた取込み効率の減少（グラフ左）が認められた。また線量および LET に依存した取込み効率の有意な低下が、炭素線照射 12 時間後において、有意に減少しており、これまで報告してきた腫瘍体積増殖遅延作用の同等効果を示す LET14keV/ μm :40Gy と LET74keV/ μm :22Gy の場合において、ほぼ等しい結果を示していることを報告してき

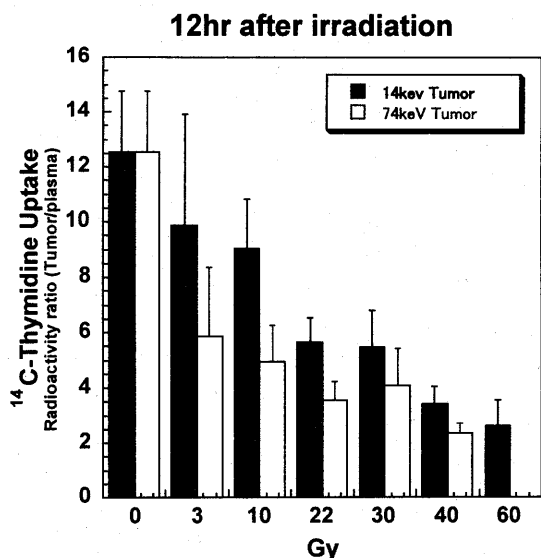


Fig. 3 炭素線照射12時間後に投与した ^{14}C -チミジンの腫瘍への取り込み

た（グラフ右：2003.3 日医放，2003.10 日放射学会発表）。さらにこの早期の効果判定の指標は、放射線感受性腫瘍においても評価が可能であり、15 Gy 照射により取込み効率は NFSa 腫瘍場合において、40-60 Gy 照射と同等の著明な減少を示した。このことは炭素線分割治療中において、 ^{11}C -Thymidine により PET 診断を行えば、治療中の腫瘍が感受性かあるいは抵抗性かについて言及が可能であり、そのことにより適正な線量を決定できる可能性を示していた。

現在、ヒト腫瘍においても評価可能かについて検討しており、これまでの *in vitro* 実験の結果を基にした放射線感受性の異なる腫瘍細胞株において、*in vivo* においても同等の作用を有するかについて検討中である。

A.5. bcl-2 阻害薬剤

ヒト由来メラノーマ HTMM 培養細胞は既存の抗がん剤 (Cisplatin, Taxol, VP-16, 5-FU) 処理に対して抵抗性を示し、10 μM までは 80 % 以上の Viability (ミトコンドリア活性計測法) であったが、抗生物質 X 処理では 1 μM 以下の処理にて 40 % まで Viability が下がった。この HTMM 細胞致死にはア

ポトシス実行系タンパクのカスパーゼ 3 の活性上昇を伴っていることが分かった。

B.1. 増殖速度の異なる腫瘍

種類の異なったマウス由来移植腫瘍を用いる実験では平成 15 年度に、炭素線誘発腫瘍 9 種類について炭素線照射実験を行なった。

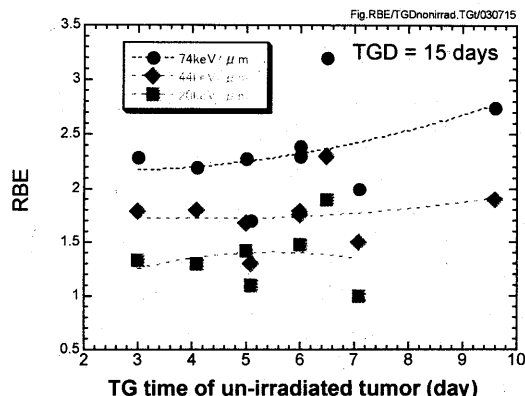


Fig. 4 増殖抑制で調べたマウス移植腫瘍9種類の炭素線RBE
平成 14 年までに得られた 3 種類の腫瘍について得られたデータでは、増殖速度の遅い腫瘍は RBE が小さい、という結果を得ていたが、9 種類に増やした平成 15 年度のデータでも同様な結果となった。（小池；日本放射線影響学会 2003）。平成 16 年度は 1 種類を追加し、全データを纏めて、論文執筆する予定である。

B.2. 増殖速度の調整

サイクロオキシナーゼ 2 (COX-2) エトドラク投与が γ 線照射による腫瘍増殖抑制効果に与える影響について調べたが、あまり顕著な影響は見られなかった。

B.3. 腫瘍血管：

マウス皮膚に装着した観察窓にマウス NFSa 腫瘍を移植し、共焦点顕微鏡での観察を行った。移植した腫瘍組織部位に周辺の正常組織から血管が入り込んでいた。現在、共焦点顕微鏡での画像取得方法と画像解析技術の確立中である。

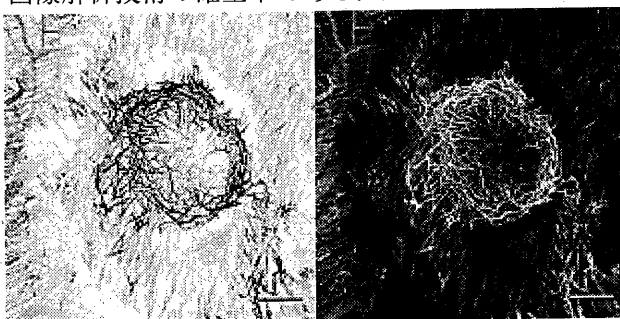


Fig. 5 NFSaマウス移植腫瘍内の微小血管像

放医研：粒子線治療生物研究グループ

重粒子線治療の最適化のための生物学研究-VI ; 混合ビームの生物効果
Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy:
VI. Radiobiological Effects of Mixed Beam
(15B141)

古澤佳也^a、青木瑞穂^a、平山亮一^a、金井達明^b
Y. Furusawa, M. Aoki, R. Hirayama, T. Kanai

Abstract

To determine biological effectiveness of mixed LET heavy-ion particles, a rotating range shifter was designed, and measured the physical characteristics. The shifter made from 4 mm thick brass blade having duty cycle of 20% produced a dual-peak Bragg curve. The range of the 2nd peak was shifted to up stream 21.4 mm as water equivalent depth from the original peak. The LETs from 135 MeV/u carbon beam with 8.63 mm binary filter were estimated to be 190 and 27.8 keV/μm from the residual range of each peak, having a dose rate of 1: 4.7 as the mixture ratio.

Chinese hamster V79 cells were irradiated at the position with the rotating range shifter, fixed blade, or without any shifters. The survival curve with the rotating range shifter showed higher radiobiological effect compared with an expected response that calculated from the survival curves with fixed blade and without shifters under an assumption that biological response is additive.

研究の目的とバックグラウンド

本研究では重粒子線の線種・LETと生物効果との関係を細胞・組織・個体レベルで一貫して明確にすることにより、重粒子線治療効果の生物学的本態を明らかにし、治療の最適化を図る事を目的とする。治療に用いられるSOBPビームは異なるLETの粒子を含み、且つ二次粒子の生成による異なった原子番号の粒子をも多く含んでいて、単一粒子の単一LETビームとは異なった生物作用が見られる事が予想される。このサブテーマVIではSOBPビームにおいて混合される異なったLETの粒子や、混入する二次粒子の効果を明らかにする。これにより混合ビームに対する生物効果を明らかにして、次期ビーム提案に於ける最適ビームの設計に反映する。このため二次粒子の少ない低エネルギーのビームを用い、2つのLETを持つ混合ビームを作って、その生物効果を調べる。

実験

回転羽根式レンジシフタを制作(4-5月)し、C-290 MeV/uによる回転レンジシフタの物理的測定と細胞による予備実験(2003.06.04、2003.07.24)、およびC-135 MeV/uによるレンジシフタの物理的特性測定と細胞照射実験(2003.09.23、2003.11.26)を行った。

前年度までの結果

治療ではSOBPビームが使用され、これは1)異なったLET成分の2)異なった核種の混合ビームである。このため混合ビームの生物効果RBEを予測する目的の研究を行ってきた。このうち粒子種依存性に関しては同じLETであってもRBEやOERが異なること(Furusawa 2000a)を示し、細胞と粒子種とLETを指定することでRBEを推定する関数化(Furusawa 2000b)を行った。混合LETに関してはX線とアルゴン(〜86 keV/μm)の混合の場合には生物作用は相加的であったにも関わらず、X線との鉄(〜440 keV/μm)の混合では相加的であると仮定して予想される効果より強い細胞生存率の減少が観察され、このとき染色体異常のスペクトルはそれぞれの放射線単独の場合の和と比べて異なっていた。(Furusawa 2002)。

治療ビームでは異なったLET及び破砕二次粒子の生物効果への寄与が、加算的であり相乗性がないことを前提にビーム設計が行われている。しかし、X線と鉄イオンの同時照射では相乗性が見られるなど、より厳密なビーム設計には新たな考慮が必要となる可能性も示唆されてきた。

本年度の結果

回転レンジシフタの設計と製作

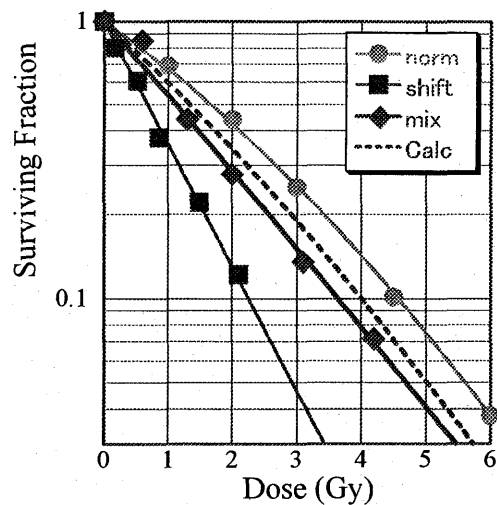
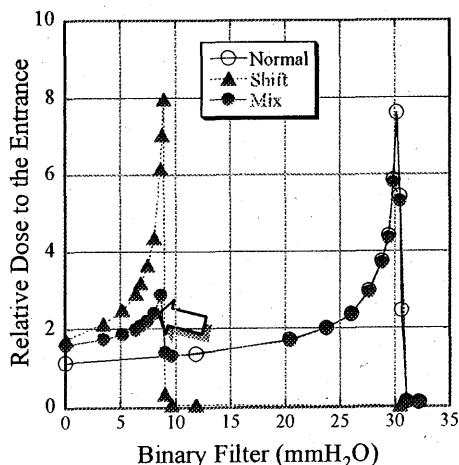
RBEのピーク(150-200 keV/μm)に着目し、ピークと低LET、ピークを挟んだ前後、ピークと高LET側、などの組み合わせによる照射が出来るように回転レンジシフタを設計した。これには羽根の厚さを選ぶことで相当量だけブラッグピークをシフトさせ、羽根の

実質部と空間部の割合を選ぶことで混合比を変える回転型のものとした。

回転レンジシフターの評価

六月の測定では、回転レンジシフタによるブラッグピークのシフト量を量ることを中心に行った。設計当初、真鍮の水等価厚係数を 8.4 と見込んで、 $(8.4 \times 4 =) 35 \text{ mmH}_2\text{O}$ 程度のピークのシフトを期待し、金属板の製品としてある 4 mm 厚の羽を用意した。実測によると 22 mm のシフトしか得られず、水等価係数は 5.5 であった。線量計が指頭型であったことと、エネルギーが 290 MeV/u であったため、ブロードなブラッグピークしか得られなかったため、正確な値は出せなかった。七月実験もビームは 290 MeV/u であったが、平行平板型の線量計を用いたため、比較的シャープな二峰性のブラッグピークが得られた。高エネルギーで厚いバイナリーフィルターを用いるため二次粒子が多く混在しているので、物理測定はそれ以上追求せず、細胞照射の予備実験を行い、近位のピークの約 1mm 手前で、回転レンジシフタを入れた場合の混合ビームと入れない場合のビームで生存率曲線を得た。D₁₀ 値が 2.0 と 5.2 Gy で 2.6 倍の違いが見られ、混合ビームでは生存率曲線の肩がなくなって、高 LET 型となり（データは示していない）、高 LET 成分が混合された。

九月実験では 135 MeV/u のビームが使えたので、シャープな二峰性のブラッグピークが得られ（下図）、シフト量も正確に評価でき、用いた 4mm 真鍮板の水等価厚は 21.4mm であり、正確な測定点ファイルを作成した。ここで、1) 回転レンジシフタを挿入した場合 (Mix)、2) 回転レンジシフタの羽と同じ真鍮



板を挿入した場合 (Shift)、3) 何も挿入しない場合 (Normal) のピークを比較するとその位置は非常に良い一致を見、線量率も予定した分布を示した。このビームの LET を残余飛程から計算すると、図中の矢印の位置 (BF = 8.63 mm) で、190 keV/μm と 27.6 keV/μm のビームの混合であり、混合比は 1 : 4.7 であった。

混合ビームの生物効果

これを基に下図矢印の位置に細胞を置き、生存率曲線を得た（上図）。バイナリーフィルターを除いて何も挿入しない場合 (norm) は比較的低 LET (27.6 keV/μm) のビームだけで照射され、肩のある生存率曲線を示した。回転レンジシフタの羽と同じ真鍮板を挿入した場合 (shift)、高 LET 成分 (190 keV/μm) だけで照射され、肩のない高 LET 型の生存率曲線となっている。回転レンジシフタを挿入した場合 (mix)、線量平均 LET は $56 \text{ keV}/\mu\text{m} = (27.6 \times 4.7 + 190 \times 1) / (1 + 4.7)$ であり、この場合、norm と shift の生存率曲線から求められた α と β の値と、それぞれのビームの配分比 (1 : 4.7) から予想される生存率曲線 (Calc) より強い生物効果が観察された。

参考文献

- Furusawa et al. (2000a) 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.
- Furusawa et al. (2000b) 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. Iryokagakusha, Co., Ltd., Tokyo.
- Furusawa et al., 2002, Simultaneous exposure of mammalian cells to heavy ions and X-rays. *Adv Space Res* 30: 877-884.

a : 放医研、重粒子、粒子線治療生物研究 Gr
b : 放医研、重粒子、ビーム測定・開発室

炭素線と γ 線の mixed beam irradiation : 亜致死損傷回復を中心とした生物効果の検討 Biological assessment of mixed beam irradiation of carbon-beam and γ -ray (15B142)

出水祐介^a, 古澤佳也^b, 青木瑞穂^b, 平山亮一^b, 副島俊典^a, 杉村和朗^a, 安藤興一^b
Y. Demizu^a, Y. Furusawa^b, M. Aoki^b, R. Hirayama^b, T. Soejima^a, K. Sugimura^a, and K. Ando^b

Abstract

The purpose of this study is to investigate biological effects of mixed beam irradiation of carbon-beam and γ -ray *in vitro*. Cultured cells from human salivary gland cancer (HSGc-C5 cells) were fractionally irradiated with single source of carbon-beam (290 MeV/nucleon) with 6 cm spread-out Bragg peak or ^{60}Co γ -ray, or with mixed beam of them. Fraction intervals were set for 0.5, 1.5, 3, 6, and 24 hours. Cell survivals were assessed by clonogenic assay and survival curves were fitted by using LQ model. Effects of mixed beam irradiation of carbon-beam and γ -ray were predicted by the method built on the ideas of Zaider and Rossi¹⁾. The results showed that carbon-beam and γ -ray acted additively in all fraction intervals.

1. 研究の目的とバックグラウンド

炭素線治療は 1994 年 6 月より放医研にて始められた臨床試行が 1600 例を超える実績を有しており、一部の臓器を除き安全に施行できる局所制御の良好な治療法として確立しつつある。炭素線治療はその優れた線量集中性により周囲正常組織への照射を最低限に抑えることができるが、疾患によってはある程度正常組織を含んだ予防照射領域を設定しなければならないものもあり、その場合その生物学的効果の高さゆえに正常組織に対するダメージも大きく、重篤な副作用の報告もなされている。そのような疾患も腫瘍+予防照射領域 (CTV) に光子線を用い、腫瘍そのもの (GTV) にのみ炭素線を用いることで適応となる可能性がある。なぜなら、予防照射領域のような microscopic な癌細胞に対しては光子線で十分な効果が期待でき、かつ正常組織へのダメージは軽

減されると考えられるからである。実際、放医研では神経膠芽腫、独重イオン研究所 (GSI) では頭頸部腺様嚢胞癌や頭蓋底腫瘍に対してそのような試みがなされており、特に GSI では症例の集積が進んでいる。しかしながら、実験的裏付けは調べ得た範囲では報告されていない。

さらに、治療の現場においては、炭素線と光子線を組み合わせた分割照射を行うことによって炭素線の占有率を下げる事が出来、より多くの患者が治療を受けることが出来るようになる。炭素線治療において 1 回線量の増加・分割回数の減少が試みられているが、この場合分割照射によるメリット (再分布, 再酸素化) が失われてしまう可能性がある。従って、分割回数を増やしても炭素線の占有率を上げないために光子線を併用するという戦略は検討に値すると考える。最適な組み合わせの割合は、最終的には臨床試行によらざるを得ないが、その根拠となる生物学的データも示したいと考えている。

2. 昨年度までに得られている結果

2002 年度に兵庫県立粒子線医療センターにおいてヒト唾液腺癌細胞 (HSGc-C5) に対する炭素線・光子線 (X 線) 併用照射の殺細胞効果を clonogenic assay にて検討した。その結果、組合せの順番に係わらず、また照射間隔がほぼない場合 (15 分以内) でも 72 時間でも additive であることが示された。

3. 今年度の研究内容

ヒト唾液腺癌由来培養細胞 (HSGc-C5) を用いて、様々な照射間隔における炭素線・ γ 線併用照射の生物学的効果を検討した。炭素線は 290 MeV/u・6 cm SOBP の SOBP 中心、 γ 線は放医研

コバルト治療室の Co-60 γ 線照射装置を用いた。照射ビームは①炭素線→炭素線，② γ 線→ γ 線，③炭素線→ γ 線，④ γ 線→炭素線の 4 条件とし，照射線量は各条件で生物学的に等価となるようにした。照射間隔は 0.5, 1.5, 3, 6, 24 時間の 5 条件を設定した。細胞生存率は clonogenic assay にて評価し，LQ model を用いて生存率曲線を作成した。炭素線と γ 線の interaction については Zaider and Rossi が提唱した理論¹⁾を土台に Joiner et al.²⁾らが応用した LET の異なる放射線の併用効果予測モデル^{注)}を炭素線と γ 線に適用し，検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

いずれの照射間隔においても，細胞生存率は①<③=④<②であり，炭素線と γ 線の照射順序による差異は有意とは認められなかった (Fig. 1)。併用効果予測モデルを用いた解析では，炭素線と γ 線はいずれの照射間隔においても additive に作用していることが示された (Fig. 2)。これは，生物学的等価線量 (GyE) を用いれば，炭素線と γ 線の併用効果は線量の単純加算でよいということを示唆するものである。

注) 併用効果予測モデル

1) Independent prediction

$$SF = \exp(-\alpha_C D_C - \alpha_G D_G - \beta_C D_C^2 - \beta_G D_G^2)$$

2) Additive prediction

$$SF = \exp\{-\alpha_C D_C - \alpha_G D_G - (D_C \sqrt{\beta_C} + D_G \sqrt{\beta_G})^2\}$$

* 添え字 C : 炭素線, G : γ 線を表す。

5. 参考文献

- 1) Zaider M, Rossi HH. The synergistic effects of different radiations. *Radiat Res* 1980; 83: 732-9.
- 2) Joiner MC, Bremner JC, Denekamp J, et al. The interaction between X-rays and 3 MeV neutrons in the skin of the mouse foot. *Int J Radiat Biol* 1984; 46: 625-638.

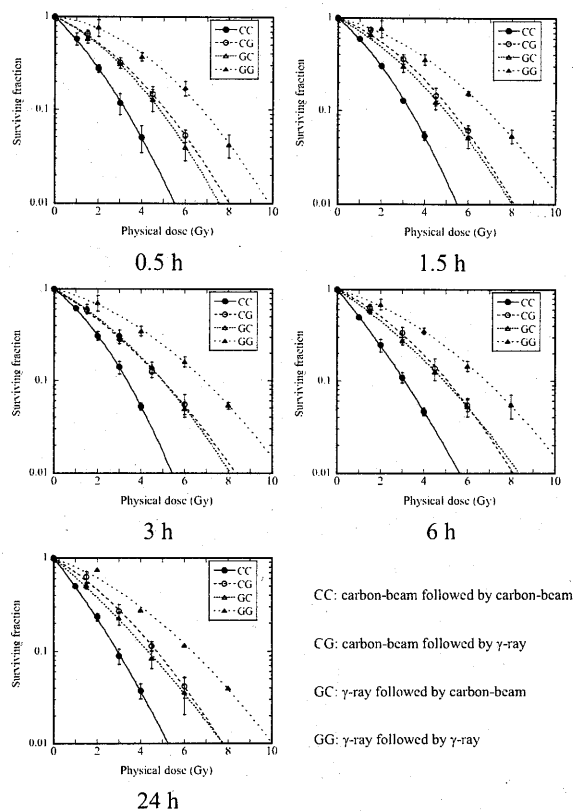


Fig. 1

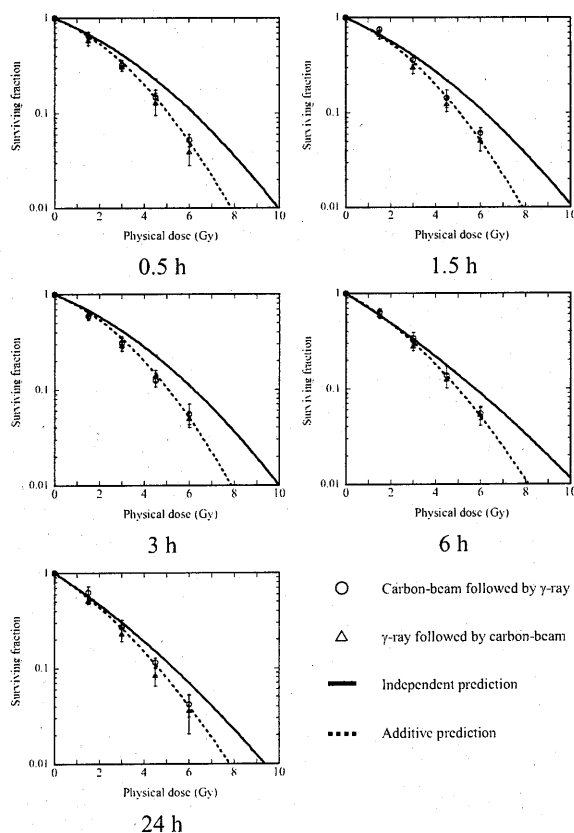


Fig. 2

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

(14B211)

福田 俊、飯田治三

S. Fukuda and H. Iida

Abstract: (1) The adult rat (female, 12 months old) groups irradiated with 0.5 Gy heavy-ion particle irradiation, and 0.5 and 1Gy X-rays were newly added to previous high dose groups in order to examine bone damages and induction of tumors. The observations of six group of young rat (8 weeks old) irradiated with 0.25, 0.5 and 1Gy of heavy ion particle and X-rays also started to compare the age-dependent effects with adult groups.

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る骨障害と、寿命や発ガンの影響を検索することを目的としている。

2. 成果および研究経過

これまでに、先行した重粒子線(炭素線 290MeV)の 0.75, 1.0, 5.0Gy を成人モデルとしての成熟雌ラットへの全身照射群の骨密度測定、骨や関連臓器の組織検索を継続するとともに、あらたに重粒子線の 0.5Gy(40 頭)、比較群として 0.5, 1.0Gy の X 線照射群を加えて飼育観察を開始した。また、成熟ラット群と比較するために、8 週齢の雌ラット群(各群

40 頭)に 0.25, 0.5, 1Gy の重粒子線と X 線を全身照射して飼育を開始した。

成熟群の追加照射は昨年 4-7 月に実施したので、死亡例がみられ初めているが、まだ殆どが生存している(Fig.1)。

先行した 0.75, 1.0, 5.0Gy 群の骨変化が起きやすい脛骨近位骨幹端の海綿骨密度を測定した結果、5Gy で減少傾向がみられたが、0.75Gy, 1.0Gy では対照群との差はみられなかった。現在、さらに骨組織形態計測による骨組織量や形態の検索を進めている。この群の乳腺腫を除く臓器の腫瘍発生率は 0.75Gy 群で 47.5%, 1.0Gy 群で 42.5%, 5Gy 群では死亡までに期間が短かったために 5%であった。卵巣腫瘍の発生が最も高く、0.75Gy 群:18.9%, 1.0Gy 群:21.2%で、対照群の 1.2%より高かった。一方、下垂体腫瘍は、0.75Gy 群で 13.5%, 1.0Gy 群で 15.2%であった。乳腺腫の発生率は、0.75Gy 群が 27.0%, 1.0Gy 群が 33.0%で、対照群の 18.1%よりも高かった。肺や肝臓の腫瘍も観察されているが、現在組織検索によって詳細な検索中である。

8 週齢で照射した全群の全ての個体が生存しており、飼育を継続する。

Fig.1

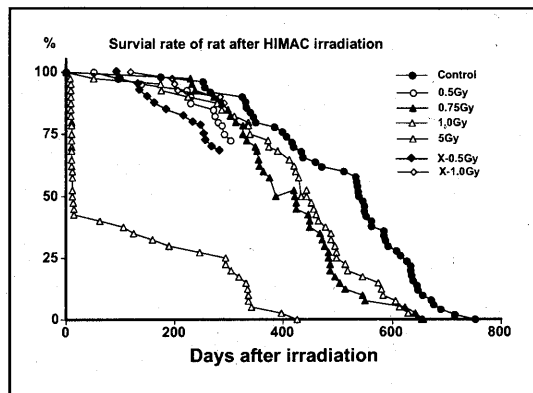
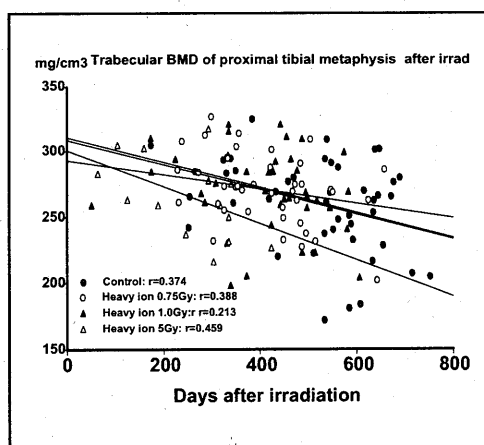


Fig.2



放医研、宇宙放射線防護研究プロジェクト

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^a、中台妙子^a、河野幸雄^a、長岡俊治^b

K.Nojima, T.Nakadai, Y. Khono, S.Nagaoka

Abstract

Effects of low dose heavy particle radiation to central nervous system were studied using mouse neonatal brain cells in culture exposed to heavy ions and X ray at fifth days of the culture. The subsequent biological effects were evaluated by an induction of apoptosis and the survivability of neurons focusing on the dependencies of (1) the animal strains with different genetic types, and (2) LET of the different nucleons. Of the three mouse strains tested, SCID, B6, B6C3F1 and C3H, used for brain cell culture, SCID was the most sensitive.

Radiation sensitivity of these cells were SCID> B6> B6C3F1 >C3H to both X-ray and carbon ion (290MeV/n) when compared by 10 % apoptotic induction. The LET dependency was compared with using SCID cells exposing to different ions, (X, C, Si, Ar, and Fe). Although no detectable LET dependency was observed at higher dose than 1 Gy, an enhancement was observed in the high LET region and at lower dose than 0.5 Gy. The survivability profiles of the neurons were different in the mouse strains and ions. Memory and learning function of adult mice were studied using water maze test after localized carbon- or iron-ion irradiation to hippocampus area. Memory function were rapidly decrease after irradiation both ions.

C-ion group were recovered 20 weeks after irradiation, but Iron group were different.

1. 研究の目的及び年次計画

中枢神経系は高次生体機能を司る組織であり、生体維持にもっとも重要な臓器である。本研究は、中枢神経系への宇宙放射線の影響について調べるため、高LET重粒子線を用いて培養細胞とマウス個体で以下の項目について実験することを目的とした。

1) 低線量の重粒子線による影響を、新生仔マウス脳の初代培養細胞を用い、Apoptosisの発現および免疫組織染色による神経細胞数のカウントから、マウスの系統差とLETや核種による差異に着目して検討する。

2) 海馬部分の局所に炭素線および鉄線の照射を行ったマウスの学習・記憶障害について、水迷路学習装置を用いて重粒子線の脳機能障害の比較、解析をする。

2. 3年間の研究経過及び成果

a) マウス培養細胞を使い神経細胞の放射線感受性の検討をを行った。主に照射後早期に起きるアポトーシスを指標に低線量域での放射線感受性についてLET依存性やマウスの系統差について検討した。
b) 脳への放射線障害により高次機能に及ぼす影響についてマウスを用いて記憶・学習機能について検討した。

a) 脳を構成する数種類細胞の混合培養系

であるマウス脳初代培養細胞を使って、細胞間での放射線感受性の相違について、LET依存性、マウスの系統差について検討した。

1) 初代混合培養細胞は培養5日目での放射線照射により主にニューロンが消失することを見いだした。(fig. 1, 2) また、消失の原因は放射線照射後12時間をピークに起きるアポトーシスが主な原因であった。

2) 重粒子線照射(炭素線、ネオン線、アルゴン線、シリコン線、鉄線)により誘導されるニューロンのアポトーシス感受性は高く、0.05 Gyから線量依存性にアポトーシスが増加し、1 Gyでは30%まで増加した。

2) マウスの系統差による放射線感受性は、重粒子線においてもX線と同様Scid>B6>BC3F1>C3Hの順に感受性であることがわかった。(fig. 3)

3) 重粒子線照射によるニューロンのアポトーシスは、高線量域(>1 Gy)ではどの系統のマウスにおいてもほとんどLET依存性を示さなかったが、低線量域(<0.5 Gy)にはLET依存性が見られた。(fig. 4)

4) 0.001 Gyの重粒子線を2日間照射することにより、その後の放射線の効果がどのように現れるかを検討した結果、マウスの系統差により相違が見られ、放射線に感受性を示した群では、前照射の効果はあまり認められないが、抵抗性を示した群ではあらかじめ低線量の重粒子線を照射することにより約10%アポトーシスの抑制が認められた。(fig. 5)

b) 高次脳機能に及ぼす重粒子線の影響については、脳部分照射用固定具を作成し、290 MeV/uの炭素線5 mmSOBPを使用してマ

ウス脳に30 Gy、15 Gy、10 Gy、5 Gy、1 Gyの部分照射を行った。照射後のマウスの行動・学習・記憶障害についてについて水迷路法で評価した。

1) 照射後早期(数週以内)では参照記憶には障害は認められず作業記憶のみに障害が見られた。

2) 炭素線と鉄線について5 mmSOBPビームにより脳に1, 10 Gy部分照射を行い、照射後より1ヶ月おきに水迷路による学習・記憶障害を観察した結果、炭素線では照射後19週目までは、学習・記憶障害が認めらるが20週目以降は逆に、学習・記憶力が回復することがわかった。鉄線を照射したマウスは、炭素線同様照射後、学習・記憶障害が認めれ、24週目でいったん回復したように見受けられるがその後も42週目まで学習・記憶に障害が認められることがわかった。(fig 6, 7)

fig. 1 神経細胞0 Gy

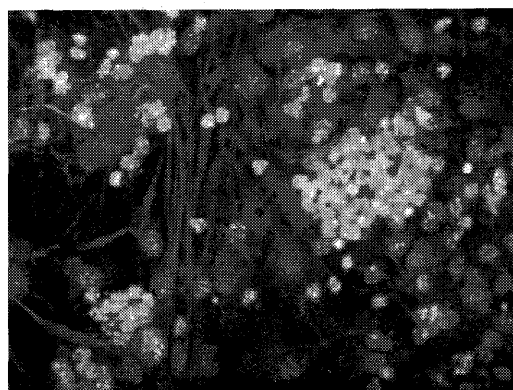


fig. 2 神経細胞0.5 Gy

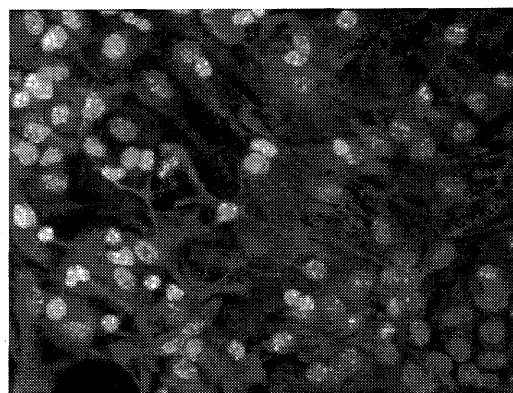


fig. 3 アポトーシスの系統差

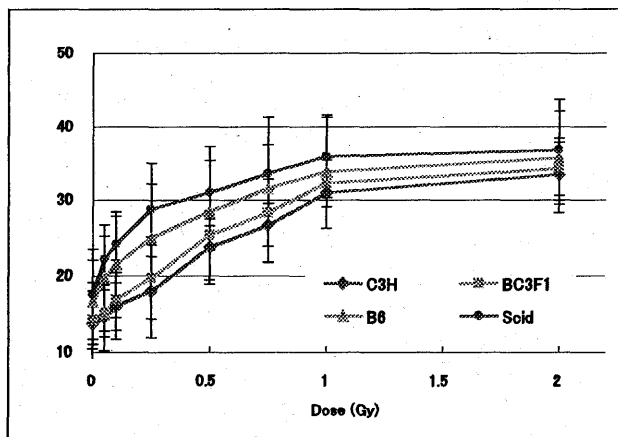


fig. 4 アポトーシスのLET依存性

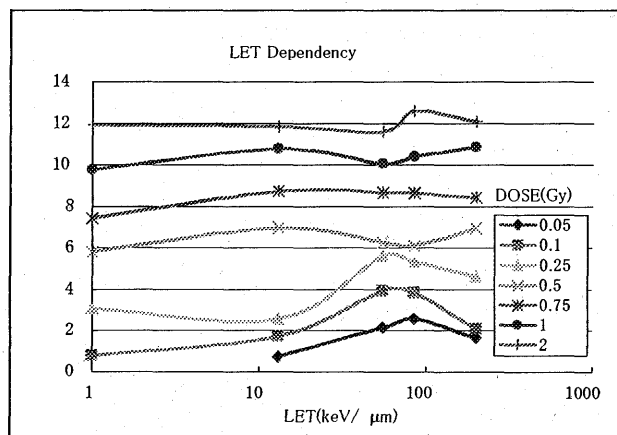


fig. 5 低線量前照射後のアポトーシス誘発

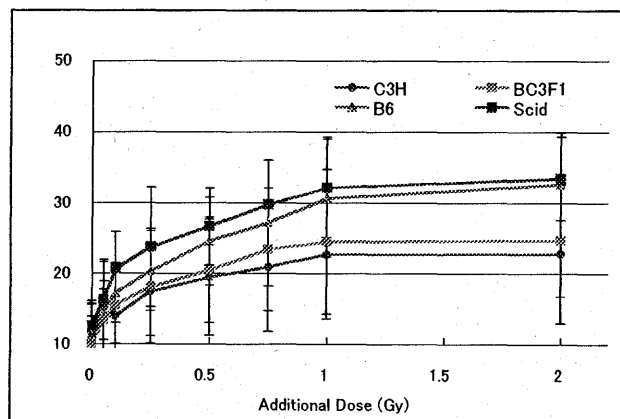


fig. 6 炭素線照射後の水迷路

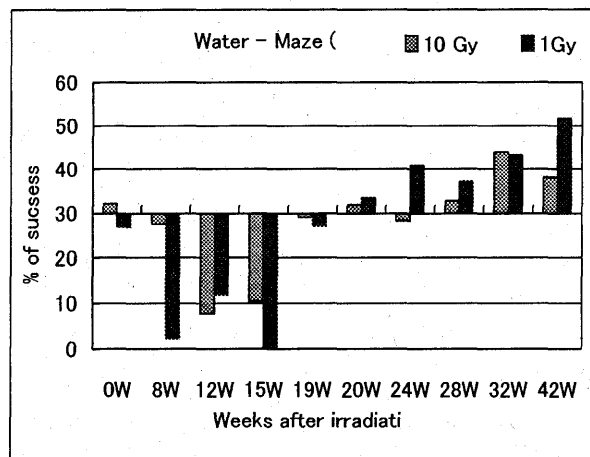
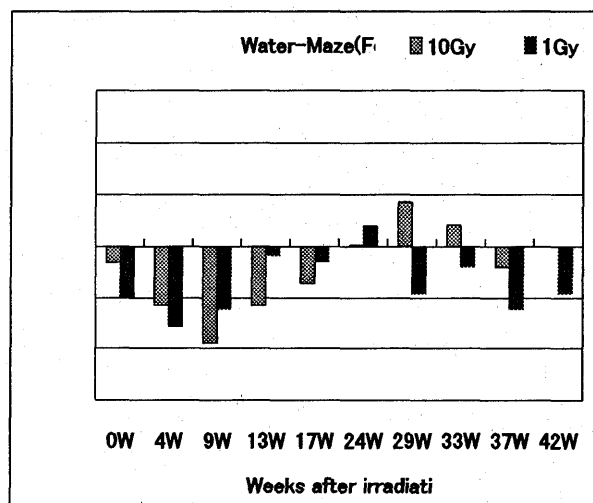


fig. 7 鉄線照射後の水迷路



- 放医研宇宙放射線防護プロジェクト
- 藤田保健衛生大学・衛生学部

重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究

Study on the Prevention and Treatment of Brain Tissue Damage Induced by Heavy Ion Irradiation

(14B231)

高橋千太郎、久保田善久、孫学智（放医研、放射線安全研究センター）

S. Takahashi, Y. Kubota, X. Sun (NIRS, Research Center for Radiation Safety)

Abstract

In order to study possible protective or treatment methods for the brain tissue damages induced by charged ion particles, left cerebral hemispheres of adult Sprague-Dawley rat brains were irradiated at doses 100Gy with charged carbon particles (290 MeV/nucleon, 5mm spread-out Bragg peak) after intraperitoneal injection with 400mg/kg free radical scavenger. After irradiation, the histological changes were observed with 1.5T clinical MRI instrument as well as ordinary histology. The results showed that the histological changes in MRI images consisted with those in conventional histology in both controls and free radical scavenger treated groups, and that free radical scavenger might reduce the brain tissue damages induced by irradiation.

1. 目的とバックグラウンド

脳腫瘍の放射線治療では脳の正常組織も局所的に照射される。しかしながら局部照射に伴う脳の組織障害については不明な点が多い。本研究の目的は、HIMAC が実験動物の脳の一部分だけを照射できるという利点を活かし、高線量の照射を受けた正常脳組織における放射線誘発障害が、ラジカルスカベンジャーや神経増殖因子の投与によって軽減されるか否かを明らかにすることである。最終的な目的は、人の脳腫瘍の治療時における正常脳組織の損傷の予防や治療の方法を見出すことであるが、当面の目標は、腫瘍細胞と正常細胞における感受性

の違いなどの問題を無視し、正常脳組織の放射線損傷を低減できる薬剤をスクリーニングする手法を確立することを目標としている。

2. 昨年までに得られている結果

平成 14 年度は、重粒子線照射による脳の組織障害の評価手法や予防効果を調べるため、ラットの脳の局所を HIMAC で照射後の組織損傷、行動（神経学的異常）変化などを観察し、さらに MRI による組織の非侵襲的検査を導入して、照射後の脳を MRI で観察した。その結果、重粒子線照射による脳の組織障害は MRI により経時的にその経過を追って行く事が可能であり、歩行状態や HE 組織検索などの経過と良く一致していることが分かった。

3. 今年度の研究内容

平成 15 年度は照射後の時間経過と予防薬の投与（ラジカルスカベンジャー）に伴う免疫組織的な変化と MRI 画像の変化の関係について検討した。

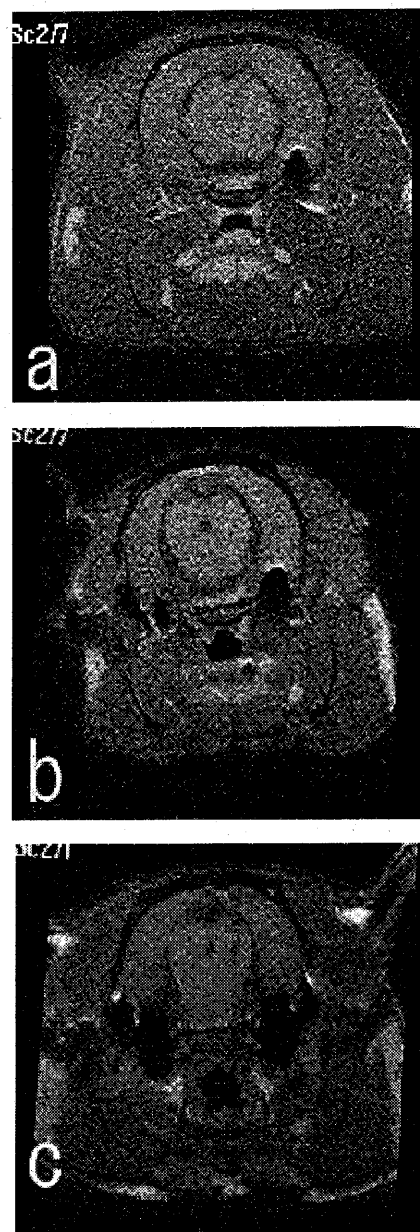
材料と方法：SD 系ラット（雄、年令 12-16 週令、40 匹）をケタラル・セラクター混液にて麻酔した後、固定板に垂直に吊り下げ、リーフコリメータを使って大脳右半球のみを照射した。照射直前にフリーラジカルスカベンジャー（400mg/kg、三菱東京製薬株式会社）を腹内注射した。照射は 5mm SOBP のビームを使用し、100Gy の照射を行った。照射後、経時的に、と殺し、大脳を常法にしたがって組織切片とし、種々の免疫組織化学的染色により組織の異常を観察した。また、一部の動物については再度、ケタラル・セラ

クター麻酔し、臨床 MRI 装置 (Gyrosan Intra 1.5T, Philips Medical Systems) を用いて脳の損傷部位の検出を試みた。MRI の設定条件は、表面コイル径 40 mm; FOV 40.0 mm; TE/TR=4.9/50 ms; 22 スライス、スライス厚 1.0 mm、蓄積時間 5 min である。

4. 今年度の研究結果と解析結果

照射後 7 日では、照射コントロールとラジカル除去剤投与群共に照射部位に MRI で明確な不整な構造を認めなかった。この時期では、通常の HE でも明確な組織異常は認められていない。照射後 28 日では、照射コントロール群は明らかに、照射部位に T1W 像で黒く抜けたように見える部位が出現した。ラジカル除去剤投与群の約 80% の脳では黒く抜けた範囲は縮小した。これらのラットの脳病理変化は組織膨潤やネクローシス、血管の拡張など、照射コントロール群より軽かった。照射後 90 日では、照射コントロール群には組織のネクローシスによる欠失が MRI で観察された。ラジカル除去剤投与群の大部分では組織の欠失が照射コントロール群より少なかった。これらの脳の HE 標本では、照射コントロール群で観察された視床部位での出血や大脳皮質の大量欠失が見られなかった。

今年度は、主として MRI による組織の損傷を非侵襲的に検知し、予防・治療薬剤の効果の判定方法を確立することに主眼をおいた。その結果は、MRI 画像の変化と組織検索などの経過と良く一致したことより、放射線による脳の組織障害は今回使用した MRI 条件により経時的にその経過を追って行くことが可能である。また、照射コントロール群とラジカル除去剤投与群の経時的な組織学、MRI 画像変化の比較・検討より、フリーラジカルスカベンジャーの脳障害抑制効果が認めされた。



照射後の 28 日におけるラット大脳の MRI 画像。a: コントロール、b: ラジカル除去剤投与群、c: 照射コントロール群

低線量重粒子線照射による胎生期マウス大脳皮質神経細胞死の解析

Neural cell death

in Embryonic Mouse Cerebral Cortex exposed to Heavy Ions

(15B234)

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

Prenatal exposure to ionizing radiation of low doses in rodents is known to induce deceleration of neuronal migration during cortical histogenesis, and to result in disorganized cortical architecture in mature brain. On the contrary, exposure to heavy ion beams during fetal period mainly affects survival and proliferation of stem cells.

Our previous studies with use of cDNA macroarray analyses revealed up- or down-regulation of cell cycle-associated genes and genes involved in cell death signaling after heavy ion exposures.

We have performed immunohistochemical studies on developing brains with antibodies against phosphorylated cdc2 and activated caspase-3 and compared the time course of the expression after exposure to accelerated carbon beams. The number of immunoreactive cells for phosphorylated cdc2 increased in the ventricular zone, 3 hours after exposure to carbon beams in a dose-dependent manner. It returned to control levels 24 hours after the exposure. Activated caspase3-positive cells appeared in the ventricular zone 6 hours after the exposure and disappeared 24 hours after the exposure.

Further studies on changes in gene expression patterns after heavy ion exposures in fetal brains would be helpful to understand the differences of effects when compared with X-rays.

研究の目的

我々はこれまでに胎生期マウス大脳皮質において、低線量 (0.1–0.5Gy) 電離放射線照射が神経細胞移動に抑制的に作用するのは対照的に、同線量域の炭素線照射が脳室周囲細胞層におけるアポトーシスを引き起こすことを見いだした。そのような照射条件下で、細胞周期関連遺伝子群や細胞内シグナリング関連遺伝子の発現変動を見いだした。本研究では、さらに詳細な分子機構を明らかにするため、1) 死に至る神経前駆細胞や幼弱な神経細胞の分化段階を明らかにし、2) 見いだされた遺伝子群のうち、死に至る細胞において発現変動する遺伝子群を指標に、神経細胞の分化段階と関連した、細胞死の分子機構を組織化学的手法により明らかにすることを目指す。

このような、生体への重粒子線照射の影響評価に関する新しいアプローチを通じて、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、遺伝子発現状態の差異という分子レベルの変化に還元しうるかどうかの評価が可能となることが期待される点において、意義がある。

昨年度までの成果

昨年度までの研究 (12B234) では、細胞生物学的機能が既知である遺伝子群 (全258遺伝子) がスポットされたcDNAマクロアレイを用いて、低線量 (0.5Gy) 炭素線照射群と非照射群の胎仔 (14日目) 全脳における遺伝子発現状態を、照射後12時間の時点で比較し

た。

その結果、細胞周期関連遺伝子の発現変動にひとつの特徴が見出された。すなわち、G1期やG2/M期移行の機構と関連する遺伝子群が、主として変動していた。G1期関連遺伝子として、発現が亢進していたものには、cyclin G 1, cyclin-dependent kinase inhibitor 2D, 減少していたものには、cyclin-dependent kinase 4, transcription factor Dp 1があった。G2/M期移行関連遺伝子としては、発現が亢進していたものに、cyclin B2, cyclin A2, 減少していたものにマウス wee 1があった。

細胞周期制御や細胞死と密接に関わるシグナル経路に参与する遺伝子では、発現が亢進しているものにはErcc5, caspase1, 減少しているものにerbB2, erbB3, Akt/PKB, c-Junがそれぞれ含まれていた。尚、erbB2, erbB3, Akt/PKB, c-Junは、抗アポトーシス作用を持つ蛋白群の転写を促進することによって、細胞に有害な種々のストレスが惹起する細胞死から逃れるためのシグナルカスケードを構成することが知られている。

今年度の研究における材料と方法

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0.1Gy, 0.25Gy, 0.5Gy, 1Gy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、X 線全身照射群についても線量0.1Gy, 0.25Gy, 0.5Gy, 1Gy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4時間および24時間の時点で胎仔全脳を取り出し、液体窒素にて迅速凍結した後、RIPA buffer にてタンパク質可溶化画分を調整した。これら画分を12%SDS-PAGEにてサイズ分画後、抗リン酸化Cdc 2 (Thyr25) 抗体 (Cell Signaling社、Pharminogen社) 等にて免疫化学を実施した。

2) 1) と同様の照射実験を行ったのち、

照射後3時間、6時間、12時間、24時間の各時点で、胎仔全脳を取りだし、免疫組織化学に用いるためにパラフィン包埋組織ブロックならびに固定後凍結組織ブロックを作製した。抗リン酸化Cdc 2 抗体および抗Cleaved Caspase 3抗体による免疫組織化学を実施した。

今年度の結果

昨年度の本研究では、DNA障害に応答するチェックポイント機構 (G1/S期進行やG2/M期移行のチェックポイント機構) に関与する遺伝子群が、主として変動していた。細胞周期進行制御蛋白の活性化状態は、リン酸化や蛋白の発現・分解によって制御されることが知られている。そこで、低線量炭素線照射後の胎生14.5日マウス終脳において、これらチェックポイント機構で鍵となる役割を果たす蛋白の発現量やリン酸化状態の変動を、ウェスタンブロット法にて検索した。現在までにcdc2/cdk1のTyr15リン酸化状態の変化を見いだした。図1に示すように、0.25Gy-1Gyの線量域において、炭素線照射4時間後にリン酸化が亢進し、24時間後には非照射群と同等のレベルにまで戻っていた。しかし、両時点における本蛋白そのものの発現量には変化がなかった。

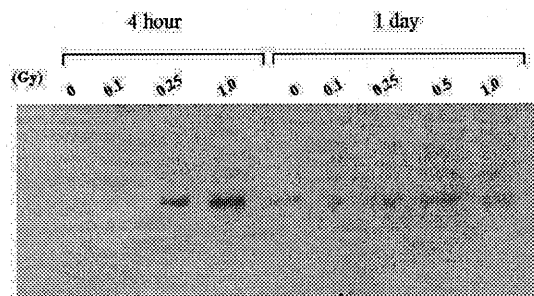


図1 炭素線照射後の胎生14日マウス終脳におけるCdc2 (Tyr15) のリン酸化

つぎに抗リン酸化cdc2/cdk1 (Tyr15) 抗体を用いて免疫組織化学を実施した。脳室周囲

層に存在し、増殖能を有する神経前駆細胞において、炭素線照射3時間後に陽性細胞数が増加し、24時間後には非照射群と同等のレベルにまで戻っていることが判明した(図2)。

2) われわれは低線量炭素線照射後の胎生14.5日マウス終脳において、神経細胞死が誘導されることを既に報告している。そこで照射後終脳において、カスパーゼ3活性化細胞の分布とその経時的な推移を免疫組織化学により調べた(図3)。照射6時間後には既に、活性化カスパーゼ3特異抗体陽性の神経前駆細胞を認めた。陽性細胞数には線量依存性が認められ、陽性細胞の分布傾向は、TUNEL陽性細胞もしくはクロマチン凝縮核のそれとよく一致していた。24時間後の時点では、陽性細胞はほとんど検出されなかった。陽性細胞は、初めは脳室周囲層に認められるが、時間とともに、移動中の神経細胞が位置する中間層にも認められた。

考察

昨年度までの研究(12B234)の経過をふまえて、今後、検討すべき問題として、以下のような点がでてきた。

1. 形成過程にある中枢神経系の細胞ごとに、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が存在することが示唆されたことから、これまでに得られた発現変動遺伝子のうち、実際に低線量炭素線照射によって死に至る細胞で応答している遺伝子を絞り込む必要がある。

2. 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、遺伝子発現状態の差異という分子レベルの変化に還元するためには、応答する遺伝子の種類のみならず、細胞種に関する情報を得ることの重要性・必要性が明らかになった。

そこで、本研究は、1) 死に至る神経前駆細胞や幼弱な神経細胞の分化段階を明らかにし(細胞種に関する情報)、2) 見いだ

された遺伝子群のうち、死に至る細胞において発現変動する遺伝子群を指標に、神経細胞の分化段階と関連した、細胞死の分子機構を組織化学的手法により明らかにすること(実際に低線量炭素線照射によって死に至る細胞で応答している遺伝子の絞り込み)を目指して企図された。

今年度は、12B234における遺伝子発現変化のマクロアレイ解析結果から、細胞周期関連遺伝子群の中では主に、G1/S期進行やG2/M期移行のチェックポイント機構に関わる遺伝子群が変動していることに着目した。そして、細胞種に関する情報を得るためにこれらチェックポイント機構で鍵となる分子について解析を行った。cdc2/cdk1(Tyr15)リン酸化の解析から、恐らく、炭素線照射によるDNA障害が引き金となって、ATM/ATR-Chk1-Cdc25c経路の活性化によるG2期停止のチェックポイント機構が、神経前駆細胞において、照射4時間以内に働いているのではないかと推察された。また、カスパーゼ3活性化の経時変化から、神経前駆細胞における細胞死の機構の下流には、カスパーゼ3が関与しており、6時間後には既に活性化し、照射後24時間以内にほぼ終息しているものと推察された。以上のような知見は陽性細胞数やリン酸化の程度に線量依存性がみられるものの、0.25Gy-1Gyの線量域において共通して見いだされた。

ところで、0.25Gyから0.5Gyの線量におけるHIMAC照射では、X線照射とは異なり、細胞死誘導効果が、とりわけ神経前駆細胞において優勢に現れることを私たちはこれまでに報告してきた。このような、低線量域における線種による放射線応答性の違いを示す細胞において、今回、それと強く関連する可能性のある分子レベルの変化を見出しことは、「線種の異なる低線量放射線照射によってもたらされる生物影響の違いに対応した細胞内シグナルカスケードが胎生中期脳において存在する」という可能性を検討する上で、重要な糸口になると考

える。

今後、胎生中期の脳における細胞種や放射線種に固有な低線量放射線応答の細胞シグナリング経路を同定する道が開けると期待される。

^a 京都府立医大・院・分子病態病理学

^b 放医研・宇宙放射線防護

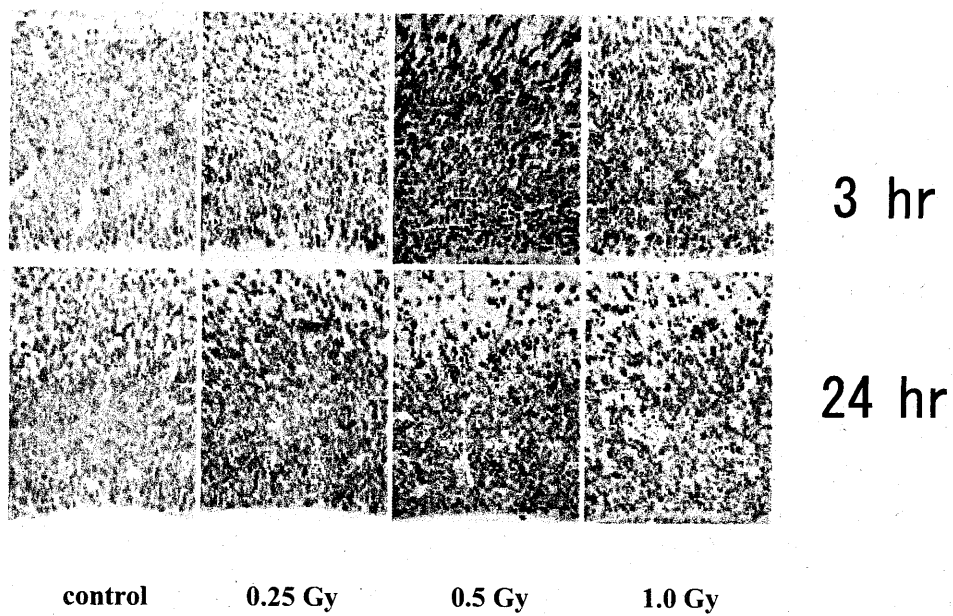


図 2. 胎生 14 日マウス大脳皮質におけるリン酸化 Cdc2 の分布

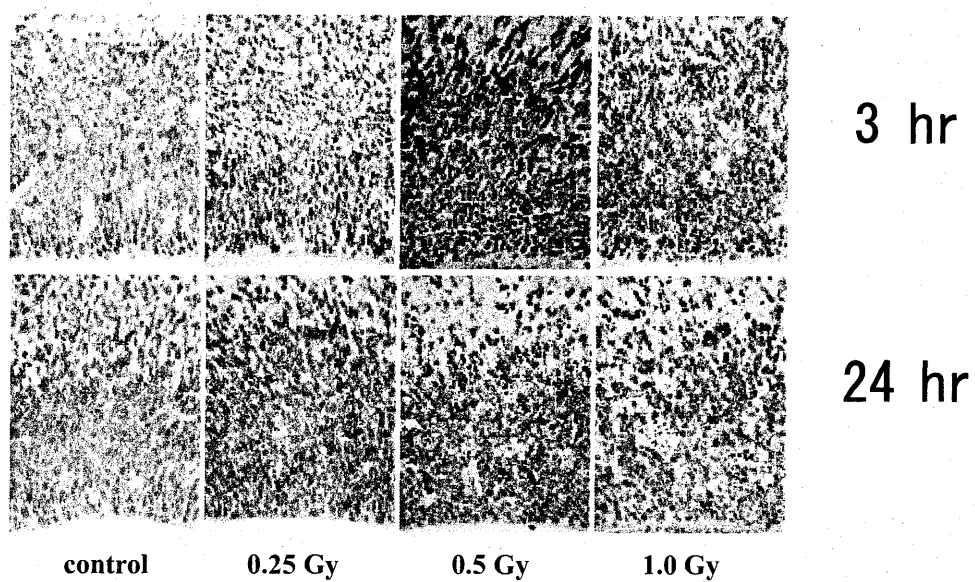


図 3. 胎生 14 日マウス大脳皮質における活性化型 Caspase-3 の分布

重粒子線による中枢神経障害発症における神経性アミノ酸の役割

Role of amino acid transmitters on the heavy-ion irradiation-induced damage of the brain in rats

(15B235)

大和谷 厚, 山本浩一, 野原恭子

A. Yamatodani, K. Yamamoto and K. Nohara

Abstract

X-ray or γ -ray irradiation impaired some functions of the central nervous system, which is one of the radiation-resistant tissues in the body. However, the effects of heavy-ion irradiation on the tissue have not been studied extensively. It is well known that the glutamatergic system is involved in the development of neuronal damage of the brain. In this study, we investigated the effects of heavy-ion irradiation on the hypothalamic and hippocampal glutamate release measured by *in vivo* microdialysis in rats. Total body irradiation (carbon ion: 290 MeV/u, 6 cm SOBP, 1-10 Gy) significantly increased glutamate release in the hypothalamus in a dose-dependent manner, but not in the hippocampus. These findings suggest that the neurochemical modification of hypothalamic glutamatergic system may contribute the development of radiation-induced functional damage of the brain.

1. 研究の目的とバックグラウンド

中枢神経系は放射線感受性が低い組織の一つであるが、形態学的な影響はほとんど生じない数 Gy 程度の放射線照射によって、認知障害や記憶障害など機能的な障害を与えることが知られている。事実、Pellmar らはモルモットの海馬神経細胞に対する γ 線・X 線の影響を電気生理学的に検討し、4-10Gy の照射によって神経細胞の発火頻度やシナプス電位に大きな影響を与えることを報告している (1)。ところで、グルタミン酸は中枢神経系に高濃度に存在し、中枢における主要な興奮性神経伝達物質と考えられており、情報伝達、神経細胞の可塑性や細胞死に関与している。このことから、放射線照射によって神経

細胞から遊離された過剰なグルタミン酸などの興奮性アミノ酸が障害的に働くことで、神経機能に障害を与えていることが予測される。しかし、放射線による中枢神経系の機能障害の発症機構において、グルタミン酸をはじめとするこれらアミノ酸系伝達物質との関連は不明である。

2. 昨年度までに得られている結果

平成 12 年度から平成 14 年度にわたり、重荷電粒子線による放射線宿酔動物モデルを作成する研究を行った。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における不快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。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(腫瘍)に対して線量を集中させることができるが、粒子線治療においても放射線宿酔が現れるとの報告がある。

放射線宿酔の基礎的研究を行う上で、実験動物を用いる基礎実験が不可欠であるが、実験に汎用されているラットやマウスは嘔吐反射がないため、この領域の研究に用いることは困難であると考えられていた。しかし、催吐作用のある刺激を与えるとラット・マウスに異味症(パイカ)が生じ、カオリン(ケイ酸アルミニウム水和物)などの餌としては異常な物を摂取するパイカ行動を惹起することから (2, 3)、われわれは X 線照射後に惹起されるマウスのパイカ行動を指標とした放射線宿酔の動物モデルを作成する実験を行った。その結果、炭素線 4・8Gy を全身照射するとマウスのカオリン摂取量は照射後に有意に増加し、このカオリン摂取

量の増加に対し 5-HT₃ 受容体遮断薬のオンダンセトロンは影響を与えなかったが、ステロイド剤のデキサメタゾンが有意に抑制した。一方、X 線による実験を並行して行ったところ、9Gy の全身照射でパイカ行動は惹起され、このパイカ行動はオンダンセトロンならびにデキサメタゾンによって一部抑制することができた。以上の結果から、炭素線による嘔吐発症機構は X 線によるものとは異なることが考えられる。

そこで、放射線宿酔発症に関わる情報伝達機構を明らかにするために、重荷電粒子線照射が中枢(視床下部)での情報伝達物質遊離に及ぼす影響について微小脳透析法(Brain Microdialysis 法)を用いて神経化学的に検討した。脳内に挿入した微小透析プローブによって、局所細胞外液中の低分子物質を外部に取り出し、特定の物質を測定する Microdialysis 法は神経伝達物質の遊離動態を *in vivo* で化学的に直接調べることができる方法である。そこで、パイカ行動発症に起因する脳内情報伝達物質としてヒスタミンに注目した。ヒスタミン神経系は後部視床下部の結節乳頭核を起始核として脳全般に線維を投射しており、全般的な脳機能の調節に関与している他、動揺病(乗り物酔い)の発症にも関与しているため、中枢での嘔吐反射に関与していると考えたからである。しかし、パイカ行動が惹起される炭素線 8Gy の全身照射を行っても、マウスの視床下部におけるヒスタミン遊離には影響が見られなかった。

以上の結果から、X 線のみならず重粒子線による放射線宿酔の研究にマウスを応用できるという事実を見出し、放射線が中枢神経系に及ぼす影響を *in vivo* で直接評価し、さらにその障害発症機構を神経化学的に解析することが可能となった。

3. 今年度の研究内容と研究成果

前年度までの実験によって、Microdialysis 法を行いながら、重粒子線を照射する基本手技が確立できた。この手技を応用して、平成 15 年度は、放射線による中枢神経系(特に海馬や視床下部神経細胞)の機能障害がグルタミン酸の遊離・代謝動態とどのように関わっているのか、Microdialysis 法を用いて検討を行った。

Wistar 系雄性ラット(日本 SLC)をウレタンで麻酔し、脳定位固定装置で固定し、海馬(Bregma より AP: 5.2 mm, ML: 5.2 mm, DV: 5.5mm)および視床下部(AP:

1.5mm, ML: 0.5mm, DV: 9.2mm)を含む脳内領域にダイアリスプローブ(MAB 社 MAB6 プローブ)を刺入し、人工脳脊髄液を流速 1 μ l/min で灌流してサンプルを 20 分ごとに回収した。アミノ酸遊離レベルが安定するまでの灌流開始から約 2 時間のサンプルは除外し、その後 1 時間基礎遊離量を測定した後に 290MeV/u 炭素線 1-10Gy を全身照射し、照射後 3 時間におけるアミノ酸(グルタミン酸)の遊離動態の変化を解析した。なお、アミノ酸の定量は高速液体クロマトグラフィー蛍光法を用いた。この結果、炭素線照射は海馬でのグルタミン酸遊離には全く影響を与えなかったが、視床下部でのグルタミン酸遊離は 10Gy 照射後に有意に増加することが判明した。

放射線全身照射後には認知障害や記憶障害など機能的神経障害に加え、呼吸器系・消化器系の変化、冷汗、頻脈・除脈、血圧低下、唾液分泌などの様々な自律神経性反応が生じることが知られているが、自律神経の統合中枢である視床下部での興奮性アミノ酸遊離が増加したことから、これら自律神経性反応発症にグルタミン酸が関与することが想像できる。しかし、今回の実験結果からでは、増加したグルタミン酸遊離は粒子線が直接視床下部神経細胞を傷害したことに由来するのか、その他の中枢・末梢からの影響に由来するのか不明のままである。今後は、海馬・視床下部以外の脳部位、たとえば延髄でのグルタミン酸遊離に変化があるのか、迷走神経切除術を行ったラットでも同様に視床下部でのグルタミン酸遊離増加反応が見られるのかなどを確認し、放射線による中枢神経系の機能障害がグルタミン酸をはじめとする神経性アミノ酸の遊離・代謝動態とどのように関わっているのかさらに検討を加えたいと考えている。

4. 参考文献

1. Pellmar TC and Lepinski DL. Radiat Res.; 136(2): 255-61, 1993
2. Yamamoto K et al. J Radiat Res.; 43(2):135-41, 2002
3. Yamamoto K. et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol.; 24(3):135-8, 2002

大阪大院 医 保健 (Graduate School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Osaka University)

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、国府田法江、辻田英那
T. Hirobe, K. Eguchi-Kasai, M. Murakami, N. Kouda and E. Tsujita

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 silicon ion to investigate its effects on embryonic melanoblasts. The effect was studied by scoring changes in the cutaneous coats of F1 offspring 3 weeks after birth. White spots were found in the ventrum and tail tips of the offspring. Anomalies of development were also observed in 18-day-old embryos exposed to silicon ion. These results suggest that silicon ion affects the proliferation and differentiation of melanocytes in the mouse skin as well as embryonic development of mice.

(a) 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。C57BL/10J マウスはメラノblast(メラノサイトの前駆細胞)の放射線感受性が極めて高く、この種の研究に有利である。この系統のメラノサイト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。

(b) 前年度までに得られている結果

炭素線のブラッグピーク平坦部(平均 LET 約 55 KeV/ μ m)で妊娠9日目のマウスを全身照射し、胎児への致死効果と生まれた仔の腹部の白斑出現率を調べた。炭素線は致死効果が強く、また、生まれた仔の離乳率も低かった(RBE=2)。また、炭素線を照射されたマウスはガンマ線に比べて白斑出現頻度はやや高く、白斑の面積もやや大きかった。

(c) 今年度の研究内容

今年度はLETが炭素線ブラッグピーク平坦部とほぼ同じで、より均一なLET分布を示すシリコンイオン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9日)をHIMACにて490 MeV/uのシリコンイオン線(LETは約55 keV/ μ m)を照射した。5月から2月にかけて7回のマシンタイム配分を受けた。ガンマ線棟にて自家繁殖したマウス及びSPF棟から供給されたマウスを用いて照射

した。0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1 Gy 照射マウス(各々2-18匹)は第1ガンマ線棟飼育室及びHIMAC動物飼育室にて生後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、シリコンイオン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。また、胎児への致死効果、発生異常の頻度を調べるために同様にシリコンイオン線を0.1, 0.25, 0.5, 0.75 Gy(各々4-7匹)胎生9日に照射し、胎生18日に帝王切開で胎児を取り出し、胎児数、体重、発生異常について調べた。

(d) 今年度の研究成果と解析結果

今年度の実験結果をTable 1, 2にまとめた。Table 1にあるようにシリコンイオン線は、C57BL/10J 系統のマウスの9日齢の胎児に対して、0.1 Gyから出産率が低下し、1 Gyでの出産率は0%であった。ガンマ線では1 GyまでC57BL/10J マウス胎児に致死効果が見られず、2 Gyで100%致死であった^{1&2}ので、シリコンイオン線はガンマ線に比べてかなり致死効果が強い。またシリコンイオン線では、出産後の食殺率も高かった。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。腹部白斑出現頻度については、ガンマ線では0.50 Gy照射個体の白斑頻度は43.5%であった。炭素線では59.4%であった。一方、今回のシリコンイオン線では0.5 Gy照射群で腹部白斑出現頻度は73.3%であり、ガンマ線や炭素線より効果が強かった。一方、腹部白斑部域の面積はガンマ線が4.35 mm²で、炭素線が5.8 mm²であったのに対し、シリコンイオン線は8.3 mm²であった。やはり、シリコンイオン線が一番効果が強い。従って、シリコンイオン線はガンマ線よりメラノblastに対する致死作用(メラノblastの増殖死を引き起こす)が強いと考えられる。しかしながら、ガンマ線の場合は1 Gyでもマウスの出産率減少効果が見られなかったのに比べ、シリコンイオン線では出産率が0%に減少し、離乳した個体は得られなかった。したがって、シリコンイオン線のマウス胚への効果はガンマ線とは様相が異なることがわかる。今後は白斑頻度を調べるだけではなく、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。一方、シリコンイオン線の胎児への致死効果、発生異常の頻度を調べるために胎生18日に帝王切開で胎児を取り出し、胎児数、体重、発生異常について調べた。その結果がTable 2である。シリコンイオン線を照射された個体では一腹あたりの胎児数が減っていた。また、胎児の体重も線量に応じて減少した。四肢形成異常や尾の折れ

曲がり、小眼、尾や四肢の付け根の内出血などの発生異常の頻度は線量に応じて増加した。これらの結果から、シリコンイオン線はマウスの発生に影響を与え、奇形発生、発生異常、目、血管の形成・発達などに影響を与えることがわかった。

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).

参考文献

1. T. Hirobe and X. Zhou. Effects of gamma-radiation

放医研・放射線障害研究グループ

Table 1 Frequency of the mid-ventral white spots in the mice exposed to silicon ion-radiations

Dose (Gy)	Number	Percentage of pregnancy±SEM (Number of females pregnant/ number of females with vaginal plug)	Percentage of birth±SEM (Number of females with offspring/ number of females pregnant)	Percentage of weaning±SEM (Number of offspring at weaning/ number of offspring at birth)	Average body weight of weanling (g)	Frequency of ventral white spots, %±SEM (Number of offspring with ventral white spots/ number of offspring at weaning)	Average area of white spots (mm ² ±SEM)*
0	8	50.0±18.9 (4/8)	100 (4/4)	70.8±9.5 (17/24)	8.6±0.4	0 (0/17)	0
0.1	4	100 (4/4)	50.0±28.9 (2/4)	80.0±13.3 (8/10)	7.2±0.9	0(0/8)	0
0.25	18	44.4±12.1 (8/18)	50.0±18.9 (4/8)	12.5±8.5 (2/16)	—	50.0±50.0 (1/2)**	11**
0.5	17	76.5±10.6 (13/17)	61.5±14.0 (8/13)	57.7±9.9 (15/26)	8.4±0.6	73.3±11.8 (11/15)	8.3±1.4
0.75	10	60.0±16.3 (6/10)	50.0±22.4 (3/6)	0 (0/3)	—	—	—
1	2	50.0±50.0 (1/2)	0 (0/1)	—	—	—	—

*The major (a) and minor (b) axes of all white spots observed were measured. Approximate values of the areas of white spots were recorded by calculating the area of rhombus (0.5ab mm²). Average areas of white spots were calculated only from individuals that possessed ventral white spots. **The body weight of the weanling was not measured, since the weanling died just before the data sampling.

Table 2 Average body weight of embryos exposed to silicon ion-radiations

Dose (Gy)	Number of liter	Percentage of live embryo	Average number of live embryos per litter	Average body weight (g)	Total anomalies
0	4	91.67±5.76 (22/24)	5.50±1.19	1.19±0.03	0 (0/22)
0.1	5	86.36±7.49 (19/22)	3.80±1.66	1.17±0.02	15.79±8.59 (3/19)
0.25	6	100 (28/28)	4.67±1.56	1.11±0.02	32.14±8.99 (*1/9/28)
0.5	6	100 (38/38)	6.33±1.41	1.01±0.02	50.00±8.22 (*1/19/38)
0.75	7	70.97±8.29 (22/31)	3.14±0.80	0.99±0.03	54.55±10.87 (*3/12/22)

*The number of embryos which possessed more than two anomalies per individual

重粒子線による乳がん発生に関する研究
Heavy ion-induced mammary carcinogenesis
(14B239)

今岡達彦^a、西村まゆみ^a、柿沼志津子^a、島田義也^a
T. Imaoka^a, M. Nishimura^a, S. Kakinuma^a, Y. Shimada^a

Abstract

To evaluate the potential mammary carcinogenicity of 290-MeV/u carbon-ion 6-cm-SOBP beam, we irradiated female rats of four strains (Sprague-Dawley, F344, Wistar and ACI/N) at physical doses of 0, 0.5, 1 and 2 Gy ($n = 8$), and examined mammary tumor development up to 300 days. We found that the carbon beam was carcinogenic to Sprague-Dawley and, to a lesser extent, Wistar strains. The *H-ras1* gene mutation, frequently seen in chemically-induced rat mammary cancers, was not found. Next, employing the sensitive Sprague-Dawley strain and the same dose range, we set up a new experiment ($n = 20$) in order to compare its carcinogenicity with that of whole-body gamma-irradiation.

1. Background

Cancer therapy with heavy ion beam from HIMAC has been intensively conducted at NIRS. As the results of heavy ion radiotherapy improve, it will become important to predict and prevent the damage in the irradiated neighboring normal tissues, particularly secondary cancers. Though data on heavy ion-induced carcinogenesis have been accumulated for some tumors, little information is available for its carcinogenic effect on the mammary gland, one of the most radiosensitive human organs.

Recent development in breast cancer biology has enabled a precise risk assessment and a safer therapeutic choice based on individual background. As the relative biological effectiveness of the mammary

carcinogenicity of neutron is as high as >100 , heavy ions, also high LET radiation, is also expected to result in a high risk for breast cancer.

The present investigation was conducted to obtain basic knowledge on heavy ion-induced mammary tumors in the female rat, which is a widely used model of human breast cancer.

2. Previous Results

Eight-week-old female rats of four strains (Sprague-Dawley (SD), F344, Wistar, and ACI/N; $n = 8$) were set in 5-cm-wide chambers and placed in the center of the 6-cm-SOBP of 290-MeV/u carbon-ion beam at physical doses of 0, 0.5, 1 and 2 Gy (clinical doses of 0, 1.2, 2.4 and 4.8 GyE), and examination for mammary tumor development was started.

3. Present Investigation

At the end of the observation period (300 days), all rats were sacrificed and tumors were analyzed pathologically and biochemically. For comparison to gamma-irradiation experiments, seven-week-old female SD rats ($n = 18-20$) were whole-body irradiated with 290-MeV/u carbon-ion 6-cm-SOBP beam (0, 0.5, 1 and 2 Gy), and palpable tumors were recorded weekly.

4. Results and Discussion

We completed a pathological analysis on mammary tumors from four rat strains. Tumors were mainly malignant adenocarcinomas and benign fibroadenomas. As

summarized in Fig. 1, induction of adenocarcinomas was seen in SD and, to a lesser extent, Wistar rats. Induction of fibroadenomas was seen in SD and Wistar rats. ACI/N and F344 rats were essentially resistant to induction of both types of tumors. We could not see any effect of the dose or the strain on tumor latencies. Using DNA samples from these tumors, we assessed *H-ras1* gene mutations at codon 12/13, and we found that they were completely free of mutation, in contrast to me-

thyl nitrosourea (MNU)-induced tumors (Fig. 2). These results suggest that the 290-MeV carbon-ion 6-cm-SOBP beam is carcinogenic to rats of certain genetic background, and the mechanism of induction is different from that of some chemicals which cause *H-ras1* mutation.

Using the susceptible SD strain, we next attempted to compare the carcinogenicity of carbon ions with that of gamma rays from ^{137}Cs source. The experiment is now being carried out.

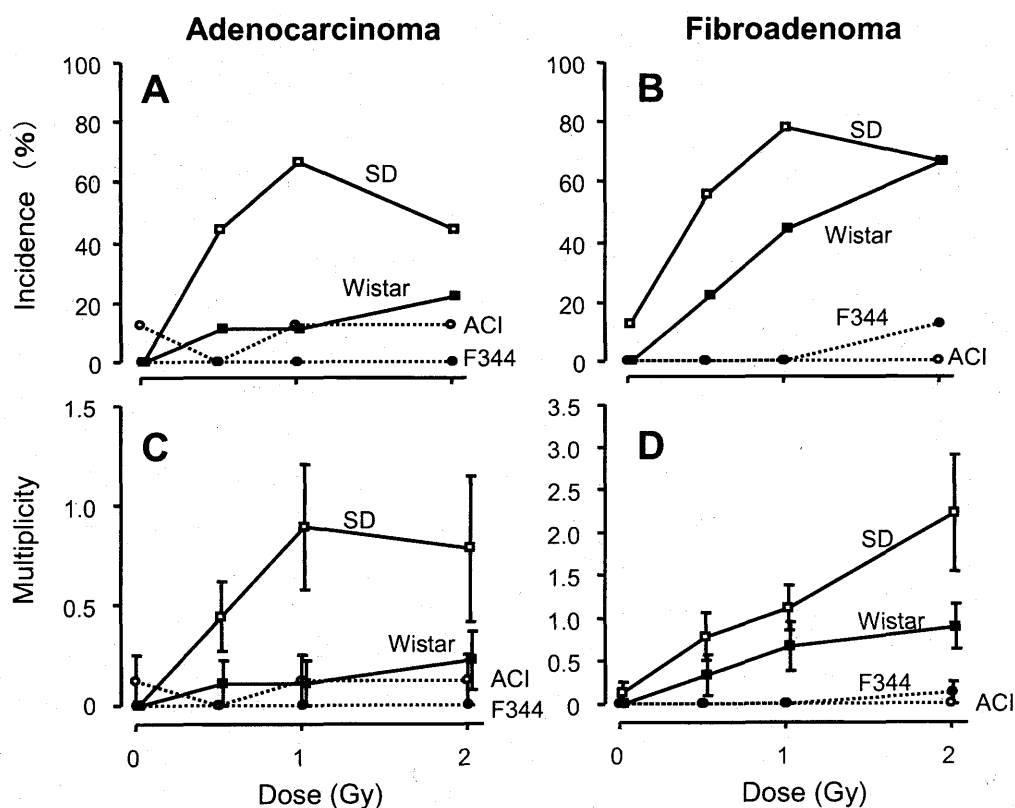


Fig. 1. Dose-effect relationships of 290-MeV/u carbon-ion 6-cm-SOBP beam on mammary tumorigenesis of rats (.....●..... ACI/N,●..... F344, —□— SD, —■— Wistar). Incidences (A and B) and multiplicities (i.e. numbers of tumors per rat; C and D) of malignant adenocarcinomas (A and C) and benign fibroadenomas (B and D) are shown.

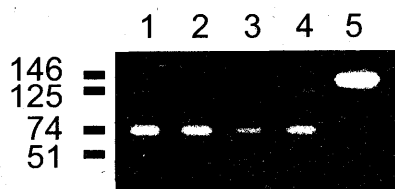


Fig. 2. Mutational analysis of *H-ras1* gene codon 12/13. PCR-amplified 146-bp fragment (lane 5) was digested with restriction enzyme *Mnl* I to yield 74 and 51 bp fragments (lanes 1–3; heavy ion-induced cancers). Mutation of the codon 12/13 inhibits digestion and yields 125-bp fragment (lane 4; MNU-induced cancer).

重粒子線による生体内一酸化窒素産生：誘導機構と生体影響

Induction of nitric oxide formation by the irradiation of heavy ions, and the effects on cellular functions (14B240)

中川秀彦^a、伊古田暢夫^a

Hidehiko Nakagawa^a, and Nobuo Ikota^a

Abstract

The inducible isoform of nitric oxide synthase (NOS2) protein level was transiently increased in the mouse liver 3 hr after the whole-body carbon ion irradiation. The phosphorylation and degradation of I κ B protein was, however, not consistent with NOS2 induction. NOS inhibitor, L-NMMA, did not affect the profile of the NOS2 induction and I κ B α phosphorylation. In the nuclear fraction from the irradiated mouse liver, it was found NF- κ B proteins were not evidently detected, and that the translocation or the change of phosphorylation status were detected in several different proteins in the nucleus fraction by using two dimensional electrophoresis. The characterization of these proteins was under investigation.

1. Background and objective

Nitric oxide has been shown to be an important messenger molecule in various physiological activities in animals and humans. A larger amount of nitric oxide is produced in some pathological states such as in sepsis, arthritis, and diabetes. There have been studies that indicate that the irradiation of ionizing radiation to living animals causes nitric oxide formation in various organs. In cellular systems, ionizing radiation induced nitric oxide synthase in the presence of exogenous

interferon-gamma. In contrast, exogenous nitric oxide has been shown to be radio-protective in vivo.

The initial response of living systems to radiation exposure is the damage in cellular components including DNA. Repair enzymes are activated to fix minor damage to DNA; however, if this damage is lethal, necrotic or apoptotic cell death will follow. In addition to acute damage, ionizing radiation also results in the expression of early phase inflammatory genes, although the mechanism of this gene induction is not fully understood. The resulting production of inflammatory cytokines is believed to cause the induction of the inducible isoform of nitric oxide synthase (NOS2) and nitric oxide formation. Free radicals that are produced by ionizing radiation are believed to act as signaling molecules to initiate inflammation. The initial step for this inflammation is likely to be the activation of inflammatory transcription factors such as nuclear factor κ B (NF- κ B), followed by the expression of inflammatory cytokines and enzymes. In fact, it was demonstrated that ionizing radiation induced expression and binding activity of NF- κ B in human leukemia cells. NF- κ B inhibition decreased the induced production of cytokines and nitric oxide in cells and in vivo. Nitric oxide produced in inflammation has been shown to predominantly originate from inducible

isoform of nitric oxide synthase.

We have previously observed that nitric oxide formation is induced in the mouse liver by the whole-body irradiation of X-ray, and carbon ions. Interestingly, the induction of nitric oxide by carbon ion irradiation was transient and peaked at 3 h after irradiation, whereas the induction by X-ray irradiation was observed at 7 h or later.

In this report, we focused on the molecular mechanisms involved in the induction of nitric oxide after irradiation of carbon ions, compared with the typical ionizing radiation such as X ray by which free radicals and NF- κ B are assumed to play important roles in the induction of nitric oxide.

2. Experiments

Based on our previous findings, inducible isoform of nitric oxide synthase (NOS2) was detected in the liver of mice irradiated by carbon ions with or without administration of L-NMMA, a broad-range NOS inhibitor, after irradiation. L-NMMA was administrated at 15 min, 2 h and 4 h after irradiation at a dose of 100 mg/kg. It was also detected that phosphorylated and total I κ B α proteins in the liver.

Change of protein levels or protein modifications in the total cell extract and in the nuclear fraction was analyzed by two-dimensional electrophoresis using isoelectric focusing (IEF) and SDS-PAGE.

For the experiments in this term, the total number of 32 mice and 48 flasks of cultured cells were subjected to the irradiation except the controls.

3. Results

The up-regulation of NOS2 protein level was observed at 3 h after irradiation in the

liver of mouse by carbon ion irradiation (10 Gy) with post-irradiation treatments of L-NMMA. This result indicates that NOS inhibitor did not affect the induction of NOS2 proteins by carbon ion irradiation. It was suggested that nitric oxide itself was not participate the mechanisms of the early and transient induction of NOS after carbon ion irradiation.

The phosphorylation and degradation of I κ B α in the liver of mouse after the whole-body carbon ion irradiation (10 Gy) were not evidently observed although those after X-ray irradiation were consistently observed at 5 hr or later after irradiation. It was suggested that I κ B α pathway did not mainly contribute to the induction of NOS2 after carbon ion irradiation.

It was found that many proteins in the liver of mouse were changed in their expression and modifications after carbon ion irradiation from the results of two-dimensional electrophoresis of the total cell extract. From the analysis of the nuclear fraction of the liver cells of irradiated mice, several proteins showed the translocation or modification. However, NF- κ B proteins were not evidently observed in the nuclear fraction by immunoblotting of the nuclear proteins after two-dimensional resolution.

The lack of NF- κ B translocation and the phosphorylation status of NF- κ B proteins after carbon ion irradiation were now under investigation. The characterization of the nuclear proteins that showed the change of protein levels and modification status in two-dimensional analysis was also under investigation.

^a 放医研レドックス (NIRS)

重粒子による胸腺リンパ腫の発症とそのメカニズムの分子生物学的研究

Molecular and Biological Analyses of Thymic Lymphomas Induced by Carbon Ions

(14B241)

柿沼志津子、野島久美恵、物部真奈美、西村まゆみ、渡辺健一、島田義也、

石原弘、田中泉、

S. Kakinuma, K. Nojima, M. Monobe, M. Nishimura, K.-I. Watanabe, Y. Shimada,

H. Ishihara, I. Tanaka

Biological effects of heavy ions have been extensively investigated using HIMAC synchrotron. One of major concerns about heavy particles is its carcinogenic potential. However, the data are still scanty. We investigated the incidence and cellular and molecular characteristics of thymic lymphomas (TLs) of B6C3F1 mice after exposure to carbon-ions and X-rays at the fractionated dose of 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.6, 2.0 Gy for four times. The life-span shortening was evident in higher dose groups. Carbon-ion irradiation caused greater life-span shortening than that by X-rays irradiation. Although the latent period for the induction of TL was similar regardless irradiation conditions, the size of TL was much smaller for carbon-ion-induced TLs at any dose than X-ray-induced TLs. The incidence of TL was higher in carbon-irradiated mice than X-irradiated ones. Dose response curve gave the RBE 1.2. These results suggest differences between carbon-ion- and X-ray-induced lymphomagenesis.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙での長期滞在において、発がんは特に関心が高いが、高LET放射線による発がん研究のデータは、まだ十分に蓄積されたとはいいがたい。そこで本研究では、マウスT細胞白血病モデル（胸腺リンパ腫）を用い、炭素線誘発胸腺リンパ腫とX線誘発胸腺リンパ腫の発生メカニズムの違いについて明らかにすることを目的とする。

また、我々はこれまでに B6C3F1 マウスの X線誘発胸腺リンパ腫についてゲノムの解

析を行っており、B6C3F1 マウスにおいて X線誘発胸腺リンパ腫の発生に、LOH¹⁾や、ras²⁾および Ikaros 遺伝子³⁾の突然変異が関与していることを明らかにしている。

2. 前年度までに得られている結果

B6C3F1 マウスにおける炭素線誘発胸腺リンパ腫についてX線誘発の場合と比較した。1.6 Gy、4 回照射による胸腺リンパ腫の発生率は、炭素線照射の方がX線照射の場合より若干低く（平成 12 年度）、両タイプの胸腺リンパ腫の細胞生物学的性質は基本的に類似しているが、分子生物学的解析から、ヘテロ接合性消失(LOH)染色体での分布に違いがあることが明らかになった。従って、炭素線照射とX線照射による胸腺リンパ腫発生メカニズムに一部違いがあることが示唆された（平成 14 年度）。また、B6C3F1 マウスの胸腺リンパ腫発生の RBE を明らかにする目的で、線量効果関係の実験群をセットした（平成 14 年）。一方、炭素線誘発胸腺リンパ腫の系統差を検討するため、胸腺リンパ腫感受性の B6 マウス（平成 14 年度）と抵抗性の C3H マウス（平成 12 年度）の線量効果関係の実験群をセットし C3H マウスが炭素線照射においても胸腺リンパ腫抵抗性であることが明らかになった（平成 12 年）。また、この胸腺リンパ腫発生の系統差を分子生物学的観点から解析するため、両系統のマウス胸腺リンパ腫細胞を得るため 1.6 Gy、4 回照射の実験群をセットした（平成 14 年度）。

3. 今年度の研究内容

今年度は、①B6 および C3H マウスの炭素線照射による胸腺リンパ腫発生の線量効果関係 (0.3 / 0.9 / 1.2 / (1.6) / 2.0 Gy) を作成するため実験群の追加分をセットし、それぞれの系統の 5 週齢雌マウスに炭素線 (290MeV、線量率 5 Gy/min、6 cm SOBP) を 1 週間間隔で 4 回照射した。総マウス数は、220 匹を使用した (平成 16 年、1~2 月)。②平成 14 年度にセットした B6C3F1 マウスの線量効果関係の実験群の飼育観察と発生してくる胸腺リンパ腫を解析用に調整した。胸腺リンパ腫の発生および線量効果関係を作成し、X線誘発胸腺リンパ腫と比較して RBE を求めた。③平成 14 年度にセットした、B6 マウスと C3H マウス (1.6 Gy 4 回) の実験群の飼育観察および発生してくる胸腺リンパ腫の調整をした。④また、平成 11 年度に照射し発生してきた B6C3F1 マウスの胸腺リンパ腫の病理学的解析および分子生物学的解析を続けた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

B6C3F1 マウスの炭素線照射による胸腺リンパ腫発生の線量効果関係を明らかにした。1.6 Gy、4 回炭素線照射では、X線の場合 (76%) と比べて TL の発生率は低い (68%) が、1.0 Gy、1.2 Gy では、X線照射 (1.0 Gy : 11%、1.2 Gy : 40%)、に比べて TL の発生率が明らかに高くなった (1.0 Gy : 30%、1.2 Gy : 68%)。胸腺リンパ腫 50% 発生率における線量で比較した B6C3F1 マウスの炭素線誘発胸腺リンパ腫発生の RBE は 1.2 であった。また、X線または炭素線の線量が高くなるほどマウスの寿命は短縮したが、同じ線量では炭素線の方が寿命短縮効果が高いことが明らかになった。一方、胸腺リンパ腫の発生したマウスの寿命は、線量や線質

に影響されなかったが、発生する胸腺リンパ腫のサイズは、1.0~2.0 Gy の領域において炭素線誘発胸腺リンパ腫の方が、X線誘発の場合に比べて明らかに小さいことが分かった (約 50% に減少)。

系統差の実験では、B6 と C3H マウス 1.6 Gy 4 回照射による TL の発生率が明らかになり、B6 は、X線では 90%、炭素線では 98%、C3H マウスは、X線では 20%、炭素線では 35% であり C3H マウスは、B6 マウスに比べ炭素線照射の場合も胸腺リンパ腫抵抗性であることが明らかになった。系統差によって RBE が変化するかどうかについて今後検討していく予定である。

参考文献

- (1) Shimada, Y., Nishimura, M., Kakinuma, S., Takeuchi, T., Ogiu, T., Suzuki, G., Nakata, Y., Sasanuma, S., Mita, K., and Sado, T. Characteristic association of K-ras gene mutation with loss of heterozygosity in X-ray-induced thymic lymphomas of B6C3F1 mice. *Int. J. Radiat Biol.* 77:465-473, 2001.
- (2) Nishimura, M., Kakinuma, S., Wakana, S., Mukaigawara, A., Mita, K., Sado, T., Ogiu, T. and Shimada, Y. Reduced sensitivity to and ras mutation spectrum of N-ethyl-N-nitrosourea-induced thymic lymphomas in adult C.B-17scid mice. *Mut. Res.* 486: 275-283. 2001
- (3) Kakinuma, S., Nishimura, M., Sasanuma, S., Mita, K., Suzuki, G., Katsura, Y., Sado, T. and Shimada, Y. Spectrum of Ikaros inactivation and its association with loss of heterozygosity in radiogenic T-cell lymphomas in susceptible B6C3F1 mice. *Radiat. Res.* 157: 331-340. 2002.

放射線感受性正常組織における重粒子線照射後の細胞死と回復の実験的検討

Cell Death and Recovery in Radiosensitive Normal Tissues following Heavy Ion Beam Irradiation

(14B242)

長谷川正俊^a, 中野隆史^a, 桜井英幸^a, 鈴木義行^a, 北本佳住^a, 石川仁^a,
今井礼子^b, 大野達也^b, 加藤真吾^b, 野島久美恵^c

M. Hasegawa, T. Nakano, H. Sakurai, Y. Suzuki, Y. Kitamoto, H. Ishikawa,
R. Imai, T. Ohno, S. Kato, K. Nojima

Abstract

The aim of this study is to evaluate the effects of heavy ion beams on radiosensitive normal tissues. Male C57 mice (8 weeks old) were irradiated with carbon ion beams (290MeV/u, 6cm SOBP) or 200 kV X-rays. Each testis, thymus, spleen, intestine, and brain was examined 4, 6, 9, 12, or 18 hours after 0.25-4 Gy irradiation. Hematoxylin-Eosin or TUNEL-Hematoxylin staining was performed to evaluate apoptosis. Incidence of apoptosis of spermatogonia and crypt cells of small intestine was evaluated.

Incidence of apoptosis of spermatogonia and crypt cells increased following irradiation. Carbon beams were more effective than X-rays, and the comparison between them suggested that the RBE of carbon ion beams evaluated by apoptosis might be 1.5-2.1. It is desirable to study the differences between carbon beams and X-rays further.

1. 研究の目的と背景

重粒子線の臨床的有用性を明らかにする上で、腫瘍に対する空間的線量分布と RBE が重要であるが、正常組織への影響がまったく無視できるわけではないので、小線量の高 LET 放射線による有害事象についても十分な配慮が必要である。本研究では、特に放射線に対して高感受性の臓器(細胞)である精巣(精原細胞)、脾・胸腺(リンパ球)、小腸(クリプト細胞)、海馬(顆粒層細胞)等に対する重粒子線の影響について明らかにすることを目的とする。

正常組織に対する重粒子線の効果については、これまでの HIMAC を用いた研究の中にも、腸管、神経組織、リンパ球等についての報告が散見される。ただし、精巣の精原細胞、精母細胞、あるいは脾・胸腺のリンパ球等について、詳細な分類と細胞死、回復等との関係を検討した研究は乏しい。なお、photon を用いた研究では、特にγ線照射後の精巣について、p53 依存性のアポトーシスが

誘発されるが、他臓器とは異なる点があることを既に報告している。

2. 研究計画と昨年度までに得られている結果

雄性マウス (C57BL, 他) 使用し、炭素線: 290MeV/u 6cm SOBP または X 線: 200kV を用いて、0.25-4Gy の 1 回照射を行ない、経時的に各臓器を摘出、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作製して、H. E. 染色、TUNEL 染色、免疫組織化学をおこなって、アポトーシス、ネクローシス、正常細胞の増減等について、線量効果関係、経時の変化等を明らかにする。これらの結果から個々の指標における RBE を算出する。

昨年度の研究では、炭素イオン線、X 線について、0.5, 1, 2, 4 Gy の照射をおこない、6, 9, 12 時間後に各臓器を摘出し、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作製した。対照群を含めて合計 25 群 (n = 5) について標本作製をおこない、昨年度は特に精巣についての検索結果を報告し、精原細胞を指標とした炭素線の RBE が、約 2 程度であることを示唆した。

3. 今年度実施結果と解析結果のまとめ

今年度は、昨年度実施した精巣についての検索の継続と小腸(クリプト細胞)、その他についての検索を行なった。炭素イオン線、X 線それぞれについて、0.25, 0.5, 1, 2, 4 Gy の 1 回照射をおこない、照射から 4, 6, 9, 12, 18 時間後に各臓器を摘出し、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作製した。非常に多数の検体があり、すべて検索が完了しているわけではないが、以下に結果概要の一部と算出した RBE 等を示す。

図 1 は X 線照射群、炭素線照射群における照射線量別にみたアポトーシスのタイムコースである。いずれの群でもピークは 6 時間後ではなく、9~12 時間後が示唆された。図 2 は、照射後 6, 9 時間の放射線誘発アポトーシスの線量効果関係で、さらに図 3 では、9 時間の精原細胞のアポトーシス誘発を指標として、炭素線の 1 Gy 前後

における RBE を算出した ($RBE = 1.5$)。図 4 では炭素線, X 線照射後 6 時間の小腸 (クリプト細胞) のアポトーシスの線量効果からの RBE 算出を示した ($RBE=2.1$)。なお, 以前に行なった放射線抵抗性腫瘍 (膠芽腫) では RBE が約 4.3 であった。

この結果の比較からみるとやはり精巣や小腸等の感受性組織に対する重粒子線の RBE は抵抗性の腫瘍等と比較すると相対的にあまり大きくないという可能性が示唆されたが, 1 よりかは明らかに大きかった。なお, さらに詳細な検討を継続中で, 今後は正常細胞の残存, 回復についても検算予定である。

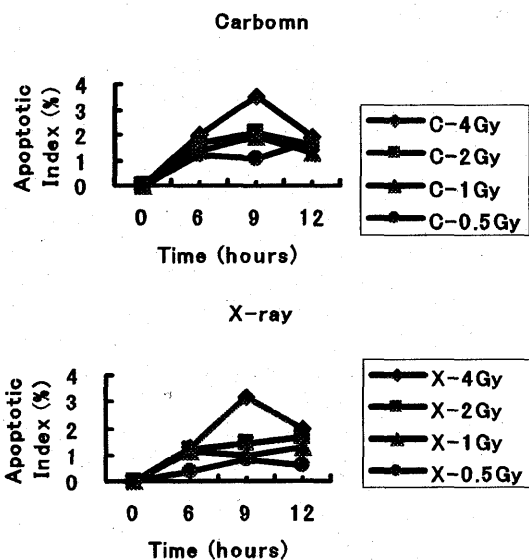


図 1 Apoptosis of spermatogonia

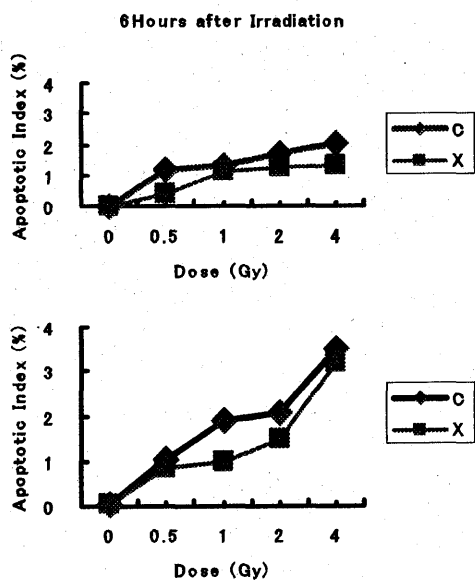


図 2 Apoptosis of spermatogonia

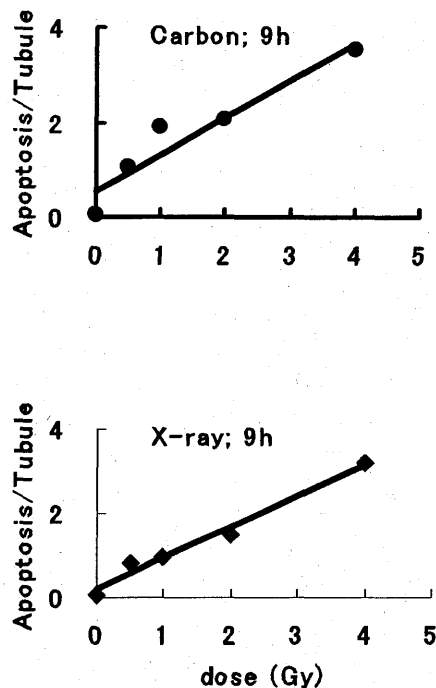


図 3 Apoptosis of spermatogonia

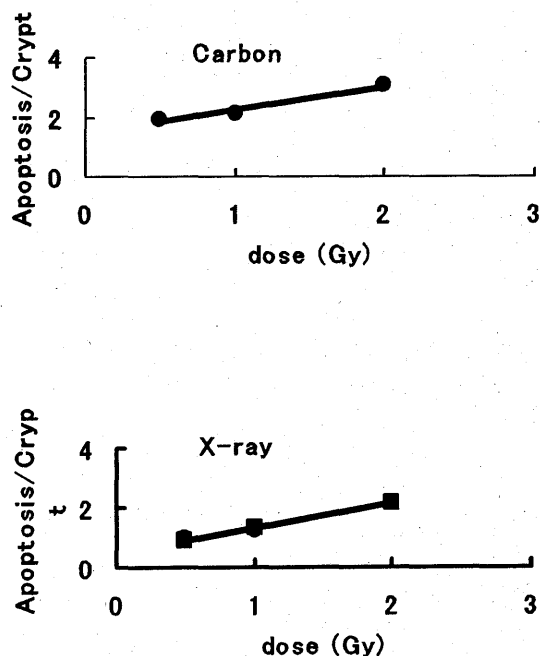


図 4 Apoptosis of crypt cells

^a 群馬大学医学部放射線医学講座

^b 放射線医学総合研究所 治療診断部

^c 放射線医学総合研究所 宇宙防護プロジェクト

脊髄への重粒子線の照射がニューロンとそれが神経支配する
骨格筋線維の特性に及ぼす影響 (第2年度)
(14B244)

Effects of acute exposure of heavy ion to spinal cord on the properties of
motoneurons and muscle fibers in rats (the 2nd report)

石原昭彦^a、大平充宣^b、河野史倫^b、王 曉東^b、長岡俊治^c、野島久美恵^d

Akihiko Ishihara^a, Yoshinobu Ohira^b, Fuminori Kawano^b, Xiao Dong Wang^b,
Shunji Nagaoka^c, and Kumie Nojima^d

Abstract

We examined the effects of acute exposure of heavy ion on the properties of motoneurons and their innervating muscle fibers. A 40Gy dose of heavy ion was applied to the lumbar 4th to 6th segments of the spinal cord in five 8-week-old male rats. Five male rats served as controls. Both the control and heavy-ion-exposed rats were sacrificed one month after exposure to heavy ion. The number, cell body size, and oxidative enzyme activity of motoneurons innervating the soleus and plantaris muscles were analyzed. In addition, cell size, oxidative enzyme activity, and expression of myosin heavy chain isoforms in the soleus and plantaris muscles were analyzed. There were no changes in the number of motoneurons between the control and heavy-ion-exposed rats. On the other hand, cell body sizes were decreased and oxidative enzyme activities were disappeared in motoneurons of the heavy-ion-exposed rats. There were no changes in the cell size, oxidative enzyme activity, or expression of myosin heavy chain isoforms of the muscles between the control and heavy-ion-exposed rats. It is concluded that a 40Gy dose of heavy ion affects the properties of spinal motoneurons, although there were no influences on the properties of muscle fibers which they innervate.

1. Introduction

An alpha motoneuron and muscle fibers which it innervates are called as a neuromuscular unit. The motoneurons innervating a single muscle are known as a motoneuron pool. It has been shown that there is an inverse relationship between cell body size and oxidative enzyme activity of motoneurons in the motoneuron pool of the spinal cord [1,4]. The alpha motoneurons innervating skeletal muscles predominantly composed of slow-twitch and high-oxidative fibers have smaller cell body sizes and higher oxidative enzyme activities than those innervating

skeletal muscles predominantly composed of fast-twitch and low-oxidative fibers.

We examined the effects of acute exposure of 15Gy and 20Gy heavy ion on the properties of motoneurons and their innervating muscle fibers [7]. We hypothesized that alpha motoneurons having smaller cell body sizes and higher oxidative enzyme activities are susceptible to heavy ion exposure. However, there were no differences in the number, cell body size, or oxidative enzyme activity of motoneurons between the control and heavy-ion-exposed rats. Therefore, we further examined the effects of acute exposure of 40Gy heavy ion on the properties of motoneurons and their innervating muscle fibers. This study was carried out to test our hypothesis that atrophy and decrease in oxidative enzyme activity of spinal motoneurons and their innervating muscle fibers are specifically induced by heavy ion irradiation.

2. Materials and Methods

Five 8-week-old male Wistar rats were exposed to 5 mm SOBP carbon beam (290MeV, LET=130keV/μm). A 40Gy dose of heavy ion was applied to the lumbar 4th to 6th segments of the spinal cord. Five male rats served as controls. Both the control and heavy-ion-exposed rats were sacrificed one month after exposure to heavy ion. A fluorescent tracer, nuclear yellow that has been shown to be retrogradely transported from the skeletal muscle to the spinal motoneurons, were injected into the left soleus and right plantaris muscles under aseptic conditions one day before sacrifice [1,4]. The lumbosacral enlargement of the spinal cord and soleus and plantaris muscles were removed and quickly frozen in isopentane cooled in liquid nitrogen. Serial longitudinal 10-μm sections of the lumbosacral enlargements were cut in a cryostat set at -20 °C. Motoneurons were identified using a fluorescent microscope. The motoneurons innervating the soleus and

plantaris muscles were identified by a golden-yellow fluorescence of the nucleus with nuclear yellow. The identified motoneurons were counted in the serial sections. The same sections used to identify the motoneurons were stained for succinate dehydrogenase activity. The cross-sectional areas of the identified motoneurons, which the nucleus was visible, were also measured from the sections using a computer-assisted image processing system. The sections were digitized as gray scale pictures and the value of the staining intensity was expressed [2,3,5,6].

Serial transverse 20- μ m sections of the soleus and plantaris muscles, that were not nuclear-yellow-injected, were cut using a cryostat set at -20 °C. Immunohistochemical stainings were performed on the sections using monoclonal antibodies specific to myosin heavy chain isoforms [4]. The sections were also stained for succinate dehydrogenase activity. The cross-sectional areas and oxidative enzyme activities of type-identified muscle fibers were examined using a computer-assisted image processing system. Muscle fibers that were analyzed for these parameters were matched to investigate the effects on the specific muscle fibers.

3. Results

Body weight: There were no differences in the body weight between the control and heavy-ion-exposed rats.

Spinal motoneurons: The numbers of spinal motoneurons innervating the soleus or plantaris muscle were identical between the control and heavy-ion-exposed rats. On the other hand, cell body sizes in motoneurons innervating the soleus and plantaris muscles were decreased following exposure to heavy ion. In addition, oxidative enzyme activities in motoneurons innervating the soleus and plantaris muscles were completely inhibited following exposure to heavy ion.

Muscle fibers: There were no differences in the cell size, oxidative enzyme activity, or expression of myosin heavy chain isoforms of the soleus or plantaris muscle between the control and heavy-ion-exposed rats.

4. Discussion

In the research project using heavy ions at NIRS-HIMAC, we examined the effects of acute exposure of 15Gy and 20Gy heavy ion on the properties of motoneurons and their innervating muscle fibers [7]. There were no differences in the number, cell body size, or oxidative enzyme activity of motoneurons between the control and heavy-ion-exposed rats. It was suggested that these amount of doses of heavy ion to the spinal cord were not enough to induce changes in the

properties of motoneurons. Therefore, we have further examined the effects of acute exposure of 40Gy heavy ion on the properties of motoneurons and their innervating muscle fibers. In the present study, cell body sizes were decreased and oxidative enzyme activities in motoneurons innervating the soleus and plantaris muscles were completely inhibited following exposure to heavy ion, indicating that a 40Gy dose of heavy ion causes detrimental effects on the properties of spinal motoneurons. However, there were no changes in the cell size, oxidative enzyme activity, or expression of myosin heavy chain isoforms of the soleus or plantaris muscle after exposure of heavy ion. It is suggested that degeneration of muscle fibers may occur, if survival time from heavy ion exposure to sacrifice is more longer (more than one month) and/or exposure of heavy ion is more severe (more than 40Gy). Therefore, we have more plans to perform further experiments in order to investigate the critical threshold of dose level, which induced the detrimental effects on the properties of both the spinal motoneurons and their innervating muscle fibers, in our 2004 research project using heavy ions at NIRS-HIMAC.

5. Conclusion

It is concluded that a 40Gy dose of heavy ion affects the properties of spinal motoneurons, e.g., a decrease in cell body size and a disappearance of oxidative enzyme activity, but there were no changes in the properties of muscle fibers which they innervate.

References

1. Ishihara, A., Roy, R. R., and Edgerton, V. R. Succinate dehydrogenase activity and soma size of motoneurons innervating different portions of the rat tibialis anterior. *Neuroscience*, **68**: 813-822, 1995.
2. Ishihara, A., Ohira, Y., Roy, R. R., Nagaoka, S., Sekiguchi, C., Hinds, W. E., and Edgerton, V. R. Influence of spaceflight on succinate dehydrogenase activity and soma size of rat ventral horn neurons. *Acta. Anat.*, **157**: 303-308, 1996.
3. Ishihara, A., Ohira, Y., Roy, R. R., Nagaoka, S., Sekiguchi, C., Hinds, W. E., and Edgerton, V. R. Effects of 14 days of spaceflight and nine days of recovery on cell body size and succinate dehydrogenase activity of rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*, **81**: 275-279, 1997.
4. Ishihara, A., Hori, A., Roy, R. R., Oishi, Y., Talmadge, R. J., Ohira, Y., Kobayashi, S., and Edgerton, V. R. Perineal muscles and their innervation: metabolic and functional

- significance of the motor unit. *Acta Anat.*, **159**: 156-166, 1997.
5. Ishihara, A., Ohira, Y., Roy, R. R., Nagaoka, S., Sekiguchi, C., Hinds, W. E., and Edgerton, V. R. Comparison of the response of motoneurons innervating peripheral and hind limb muscles to spaceflight and recovery. *Muscle Nerve*, **23**: 753-762, 2000.
 6. Ishihara, A., Ohira, Y., Roy, R. R., Nagaoka, S., Sekiguchi, C., Hinds, W. E., and Edgerton, V. R. Succinate dehydrogenase activity in rat dorsolateral ventral horn motoneurons at L6 after spaceflight and recovery. *J. Grav. Physiol.*, **9**: 39-48, 2002.
 7. Ishihara, A., Ohira, Y., Kawano, F., Nagaoka, S., and Nojima, K. Effects of acute exposure of heavy iron to spinal cord on the properties of motoneurons and muscle fibers in rats. 2002 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC, pp.110-112, 2003.

^a 京都大学大学院人間・環境学研究科神経化学研究室

^b 大阪大学健康体育部・医学系研究科

^c 藤田保健衛生大学生理学教室

^d 放射線医学総合研究所宇宙放射線防護プロジェクト

^a Laboratory of Neurochemistry, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University

^b School of Health and Sport Sciences, Osaka University

^c Department of Physiology, Fujita Health University School of Health Science

^d International Space Radiation Laboratory, National Institute of Radiological Sciences

ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究 Effects of heavy ions on the development of male gonads in fetal rats

(14B245)

王 冰^a、村上正弘^a、笠井清美^a、野島久美恵^b、尚 奕^a、
田中 薫^a、藤田和子^c、エルヴェ コンフィニ^d、早田 勇^a

B. Wang, M. Murakami, K. Eguchi-Kasai, K. Nojima, Y. Shang,
K. Tanaka, K. Fujita, H. Coffigny, I. Hayata

Abstract

Effects of exposure to accelerated heavy ion beam on the development of rats in late organogenesis were studied both *in utero* and *in vitro*, with a special focus to the response of male gonads. Either rat fetuses *in utero* or the cultured fetal testes *in vitro* were irradiated with carbon or Ne ion beams at a dose range from 0.1 Gy to 2.5Gy. In addition to the LET value of 13 keV/ μ m of carbon ion beams and of 30 keV/ μ m of Ne ion beams for the *in utero* irradiation, the LET values at 40, 60, and 80 keV/ μ m of carbon ion beams were also applied for the *in vitro* investigation. In the mean time, effects from X-irradiations estimated under the same biological endpoints were studied comparatively for the RBE estimation of the accelerated heavy ion irradiations. Although the statistical analysis of results was not finished, certain tendencies were found as follows: For the *in utero* studies, pups from dams received the accelerated heavy ion irradiations showed higher incidences of prenatal death and preweaning mortality, markedly delayed accomplishment in their physiological markers and reflexes and gain in body weight compared to that exposed to X-irradiations at the same doses. Significantly reduced ratios of main organ weight to body weight including brain, heart, thymus, lung, liver, kidney and testis were also observed in the pups from dams received the accelerated heavy ion irradiations compared to that exposed to X-irradiations at the same doses at postnatal ages of 1, 2 and three months. In addition, testes obtained at these postnatal ages are being studied on testicular development including conditions of the seminiferous tubules, the numbers of germ cells and Sertoli cells. For the *in vitro* experiments, pathological analysis of apoptosis occurrence in the cultured testes after X-irradiation or exposure to accelerated heavy ion beam is also now under

investigation. From the third year, we would like to 1) increase the dam numbers in certain irradiated groups in order to increase the statistical power for the *in utero* work, 2) complete analysis of the pathological slides remained, 3) start to investigate the apoptosis and cell cycle related gene expression, and 4) prepare a manuscript.

1. 研究目的とバックグラウンド

ラット胎児発生過程における精子細胞形成への放射線の影響の研究は、放射線生物学と放射線基礎医学の中で、細胞増殖、分化、遺伝への影響を含めた幅広い研究である。最近、研究技術の進歩に伴う器官培養方法の改良、分子生物学技法の導入により、当該領域の研究は国際的に脚光を浴び、研究成果が大きく期待されている。一方、粒子線の生物効果に関する研究は、宇宙開発とガン治療などには、極めて重要な基礎研究として注目されている。

申請者の王とコンフィニはガンマ線のラット精子細胞形成に対する影響の研究を行い、*in utero*でガンマ線のラット精子細胞形成への影響を調べると同時に、*in vitro*で精巣器官培養の実験系を樹立した。平成14年の後半から、国際共同研究として、これらの実験系を放医研に導入し、放医研の重粒子発生装置を利用し、*in utero*と*in vitro*で、粒子線の精子細胞形成に対する影響と機構に関する研究は始まった。

これまでの研究で精子形成細胞のガンマ線誘発アポトーシスが精子形成段階で重要な役割を果たしていることまでは分かっているが、粒子線の生物効果、特に LET 依存性、RBE、生殖細胞と体細胞の粒子線感受性、粒子線感受性に対する細胞周期関連遺伝子の役割、caspase の関与などについてはまだ不明であるので、これらを明らかにする目的で本研究を実施する。

2. 研究の材料と方法

研究方法については、妊娠 15 日目のラッ

ト胎児を用いて、*in utero*(妊娠ラット)と *in vitro*(培養しているラット胎児の精巣)で、炭素線或いは Ne 粒子線の照射を異なる線量および LET 領域において行った後、経時的に精巣組織の標本を採集し、病理組織標本用に固定した。照射条件については、290MeV/u mono の炭素線で、或いは、400MeV/u mono の Ne 粒子線で培養したラット胎児の精巣を LET13、40 または 80KeV/ μm で照射した。但し、妊娠ラット腹部局所の照射はネンブター(Nembutal/Pentobarbital Sodium)で麻酔した後、290MeV/u mono の炭素線の LET13 keV/ μm と 400MeV/u mono の Ne 粒子線の LET30 keV/ μm のみで行った。

3. これまでの研究経過

今まで、*in utero*と *in vitro*で炭素線と Ne 粒子線の照射による精子形成細胞のアポトーシスの誘発、その LET 依存性など、また *in utero*で炭素線と Ne 粒子線の照射による、ラット発育への影響について、検討してきた。平成 14 年 9 月～平成 15 年 3 月の間に *in vitro*と *in utero*でそれぞれ 2 回と 3 回、計 5 回のマシンタイムで照射実験を行った。照射線量域決定のための主に予備段階での実験であった。平成 15 年 4 月～平成 16 年 2 月の間に計 3 回の実験で (*in vitro*と *in utero*での照射はそれぞれ 1 回と 2 回)実験を行った。*in vitro*の実験では、炭素線最初の実験で、照射後の妊娠ラットより生まれた仔ラットの飼育、観察を行い照射線量域決定のためのデータを取得した。その後の 4 回の実験で、炭素線 (0.1、0.5、1.0、1.5、2.0Gy) で胎内照射した仔ラットの発育 (体重、生理学マーカーや反射など)、離乳率、出生後 3 ヶ月までの生存率、体重、睾丸および各主要器官の重量などに関するデータを取得した。現在、以上のデータの統計と解析を行っている、また、睾丸の病理切片を制作、解読中である。2 回分の Ne 粒子線 (0.1、0.5、1.0、1.5、2.0Gy) で胎内照射した仔ラットの発育観察と病理検査は現在実施中である。一方、*in vitro*の炭素線実験で採集した試料より、組織標本の制作およびその解析を行っている。切片の製作と解読はまだ 3 分の 2 の組織標本が残っているが、照射後 2 日まで、アポトーシスの発現 (タイムコースと頻度) については、*in utero*で得られたデータとほぼ一致していることが分かった。炭素線実験でのデータは x 線実験でのものに比べると、

いずれも以下の傾向が見られた: 胎内死亡率は高い、離乳率は低い、主要器官の脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、睾丸の重さと体重の比は小さい、また、仔ラットの発育 (体重、生理学マーカーや反射など) の遅延など。具体的なデータは、統計学上の問題などが残されているために、記載しないが、平成 15 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発表会において報告する予定である。

4. 平成 16 年度以降の研究の予定

平成 16 年度においては、現在継続中の標本の解読・分析、動物の観察などを完了させる。また、アポトーシスの誘発と発育マーカーなどを指標として、炭素線と Ne 粒子線の RBE を検討する。*in vitro*でアポトーシス、アポトーシスに関与する遺伝子 (p53 が中心) の発現の LET 依存性などについて調べる。平成 17 年度は、アポトーシス・細胞周期に関する遺伝子発現の放射線感受性への影響、アポトーシス誘発における役割などについて検討する。さらに、これまでの研究成果をまとめ、研究の目的を達成する。

5. 研究業績

(1) 王冰. ラット gonocyte 細胞における放射線誘発アポトーシス. 放射線科学. 45(4): 102-107. 2002.

(2) 王冰, 村上正弘, 笠井清美, 野島久美恵, 尚奕, 藤田和子, Coffigny Herve, 早田勇. ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究. 平成 14 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発表会, 千葉, 2003.4.

* 放医研放射線障害研究グループ

^b 放医研宇宙放射線防護プロジェクト

^c 東邦大学医学部

^d 仏フォントネオローズ核研究所

炭素線照射によるパーキンソン・モデル動物に対する神経幹細胞移植の効果
-PETによる画像評価および行動学的評価-

Transplantation of ES cells to Parkinson model rat
irradiated with carbon ion beam
(14-B-246)

稲次 基希、岡内 隆、永井 裕司、野島 久美恵、須原 哲也

M. Inaji, T. Okauchi, Y. Nagai, K. Nojima, T. Suhara

Abstract

The present study was designed to make a new Parkinson disease model using carbon ion beam. In this year, we irradiated right middle forebrain bundle of adult rats with charged carbon particles (290 MeV/nucleon, Mono peak, 150 Gy) and damaged right dopaminergic neurons pathway. To irradiate precisely, rats were set in the stereotactic frame with ear bars which was developed in this year. In 4 weeks after the irradiation, we performed methamphetamine induced rotation test and the autoradiography measurement on dopamine transporter using [^{11}C]PE2I to assess degeneration of dopaminergic neurons in CPu. As a result, ipsilateral rotation was observed and the distributions of dopamine transporter in the striatum decreased significantly. These results are similar to those of 6-OHDA lesioned rats, and indicate validity of this model.

1. 目的

パーキンソン病は中脳黒質緻密部のドーパミン系神経細胞の脱落による変性疾患で

ある。近年、神経幹細胞移植が根治術として期待されている。本研究においては炭素線照射によって神経移植に適したパーキンソン・モデルを作製し、これによる神経移植実験の効果について評価することを目的とする。本年度は stereotactic な照射方法を確立し、ラット黒質への炭素線照射によってパーキンソンモデルラットを作成した。また、一般的な片側パーキンソン・モデルである片側 6-OHDA 処置ラットと比較し、そのモデルとしての妥当性を検討した。

2. 方法

ネブタール麻酔下において 10 週齢の雄 SD ラットの右 middle forebrain bundle (AP:-4.2 mm, Lat:+1.8 mm) に径 2 mm の円形 collimator を用いて炭素線を 150 Gy 照射した (290 MeV/nucleon, Mono peak)。Stereotactic に照射するため、ear bar を用いたラット固定具を開発した。また、頭皮を正中切開し、手術用固定具を用いて bregma からの距離を正確に測定した。照射後 4 週後において旋回行動実験および凍結脳切片を用いたオートラジオグラフィー (ARG) を行った。行動実験としてメタンフェタミン (2 mg/kg) 皮下注射後の照射側への旋回回数を 90 分間計測した。ARG では、厚さ 20 μm の凍結脳スライスを作成し

線条体ドーパミントランスポーターの分布の左右比について $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ を用いて評価した。

以上の結果を片側 6-OHDA 処置ラット、未処置のラットと比較し、モデルとしての妥当性について検討した。

3. 結果

メタンフェタミン投与後の旋回回数は未処置のラットと比較して、照射群は 6-OHDA 群と同様に有意に増加した(Fig.1)。

ARG の結果、ドーパミントランスポーターの binding 比は照射側において非照射側の $9.3 \pm 7.7\%$ に低下し、90%以上のドーパミン神経の脱落が示唆された (Fig.2)。

4. 考察

本年度の実験は一侧の黒質照射により片側ドーパミン神経の脱落は 6-OHDA 処置ラットと同等に認められ、同等の旋回行動が確認された。このことより、片側パーキンソンモデルの作成が可能な事が示された。

さらに、炭素線照射による破壊の範囲を知るため、被照射部位の組織学的検索が必要であるが、これは連続切片による HE 染色、TH 染色により現在検討中である。

炭素線照射は比較的非侵襲的な神経破壊方法であり、また、特異的な神経毒が存在しなくても解剖学的に特定できる神経の破壊が可能であることから、パーキンソン・モデル以外にも多くの疾患モデル作製に応用が可能であると考えられる。

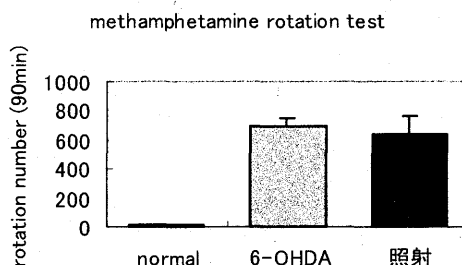


Fig.1 重粒子照射ラットは、正常群と比較し、有意に旋回回数の増加を認めた ($p < 0.01$)。

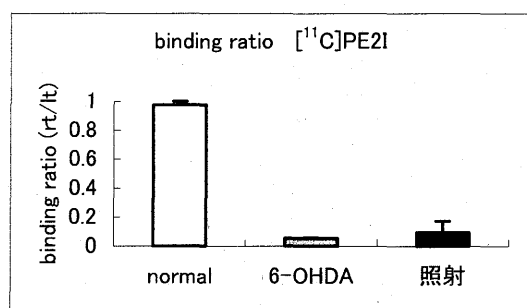
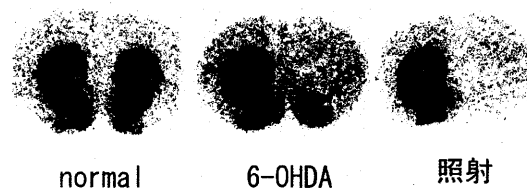


Fig.2 $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ による ARG では、照射側におけるドーパミントランスポーターの有意な減少を認めた ($p < 0.001$)。

重粒子線治療の最適化のための生物学研究-I 正常組織障害

Impairments of DNA synthesization and normal tissue after irradiation with carbon ions

(15B-247)

高井伸彦, 安藤興一, 古澤佳也, 鶴沢玲子, 小池幸子, 青木瑞穂,
扶川武志, 物部真奈美, 宮戸靖幸, 平山亮一,
N. Takai, K. Ando, Y. Furusawa, A. Uzawa, S. Koike, M. Aoki,
T. Fukawa, M. Monobe, Y. Miyato, R. Hirayama

Abstract

This study evaluated the ability of ^{14}C -Thymidine for detecting the early effects of irradiation on tissues proliferation-rate. Conditioning irradiation with 290 MeV/u carbon ions delivered to the tissues at 10 cm diameter. To measured ^{14}C -Thymidine uptake, mice were intravenously injected with tracers. The significantly decrease in ^{14}C -Thymidine uptake in gut and skin were observed 4 hours after carbon-beam irradiation. The ^{14}C -Thymidine uptake in the skin was restarted at 4hr after irradiation. In contrast, ^{14}C -Thymidine uptake in the gut was restarted 12hr after irradiation. These findings demonstrated that the thymidine uptake in vivo could be an appropriate marker for investigating tissues proliferation-activity after radiotherapy. Thymidine uptake could predict for or allow for rapid monitoring of response to radiation effects.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は分割回数と分割間隔についての基礎的検討を行い, 正常組織障害の少ない分割照射方法について提言することを目的とし, 正常組織(脳, 皮膚, 腸管, etc)に対する重粒子線照射の影響について, インビボにおける各組織の DNA 合成能や組織障害(脳に関しては高次機能障害)を指標にし, 線量と LET との観点から検討を行う。

これまで腸管においては, 腸管クリプト周辺での bFGF のタンパク発現の局在が, 分割照射間隔における放射線抵抗性(耐性時期)と極めて近似していることを報告しており, また放射線照射後の皮膚短縮, 腫瘍増殖遅延作用が, 実験に使用される麻酔の種類によって異なることを示してきたが, これは Ketamine 麻酔に興奮性アミノ酸受容体阻害成分があることによると考えられる。そのため bFGF や麻酔薬の防護機序について明らかにすることは, 今後放射線感受性および防護を推察する上で重要であると考えている。

脳に関しては, これまで高次脳機能障害を解析した結果, 照射早期には短期記憶障害が誘発され,

その機序として, インビボにおける ACh 受容体の結合解離動態の変化を報告し (*Radiotherapy & Oncology* 投稿済み), 照射 3 ヶ月後の晩発期においては, 海馬内神経細胞の減少が記憶の獲得過程の障害に関連性があることを報告してきた(投稿準備中)。しかし照射 1 ヶ月後および 1-10Gy 照射によっても高次脳機能障害が誘発されており, 依然, 脳機能障害の機序について不明な点が残されている。そのため今後脳内毛細血管や局所血流量および糖代謝, ACh 受容体結合動態の経時的な解析が必要と考えている。

正常組織障害の防護方法については, 上記に示してきた成果を基に, 各組織における放射線感受性に関係するタンパクの経時的発現や, 薬剤投与実験を行い, 組織個別の最適照射法, 放射線感受性要因および防護方法を検討する。

2. 昨年度までに得られた結果

血液: ヒトリンパ球に対する重粒子線誘発染色体異常はビール(飲用)により減少し(J Radiat Res, 2002), マウスに全身照射した場合、ビールが放射線骨髄死 LD50/30 を増大させる(J Radiat Res, 2003)ことを報告した。

脳: 陽子線 30Gy を脳局所照射後, 記憶の再生過程および参照記憶の障害は認められないが, 作業記憶(短期記憶)の障害が認められ, その機序として, インビボにおける受容体の結合解離動態の変化を報告し, 第 8 回 HCPBM(Heavy Charged Particles in Biology and medicine)重粒子線生物学-医学&第 2 回欧州治療ネットワーク国際会議において学会賞を受賞した。(Radiotherapy & Oncology: 2003 年投稿済み)

3. 今年度の研究内容

正常組織に対する重粒子線の影響について, インビボにおける各組織の DNA 合成能や放射線抵抗性因子 EGF 受容体の動態解析を行い, 放射線感受性要因および防護剤投与実験のための基礎的検討を行った。脳に関しては, 脳内毛細血管密度を指

標にした経日的解析を行い、さらに注意機能や短期および長期記憶障害の弁別測定を行うため(マウスでは計測できないため)、ラット脳に局所照射を施し、8方向放射状迷路課題、選択速度解析装置を用いた経日的解析を行った(計測中)。

4. 今年度の研究成果と解析結果

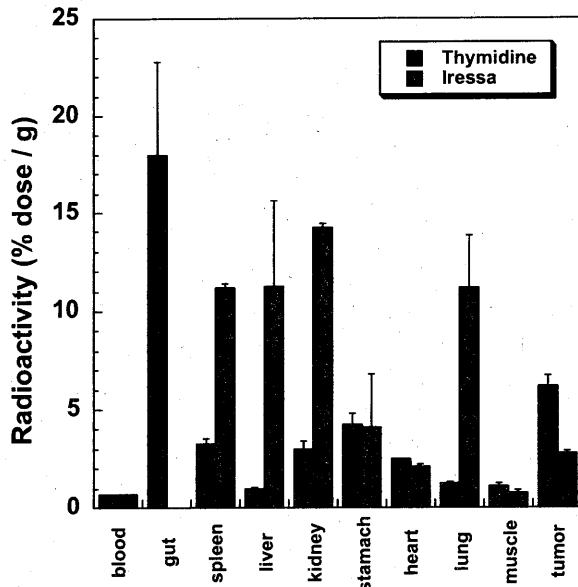


図1 各組織のDNA合成能と放射線抵抗性因子EGF受容体の結合動態のインビボ解析(基礎的検討)

縦軸は、 ^{14}C -Thymidineと ^{11}C -Iressaを尾静脈投与後30分間のRadioactivity(各組織の集積量)を示している。各組織のDNA合成能(Thymidine)は、腸管が最も高く(腸>腫瘍>胃>脾臓>腎臓>心臓>肺>肝臓)、EGF受容体の選択的阻害剤であるIressaの集積は、腎臓>肺>肝臓>脾臓>腫瘍>心臓の順で集積が高いことが判明した。現在DNA合成能とEGF受容体結合動態の観点から、照射後の両トレーサによる放射線感受性との関連を検討中である。

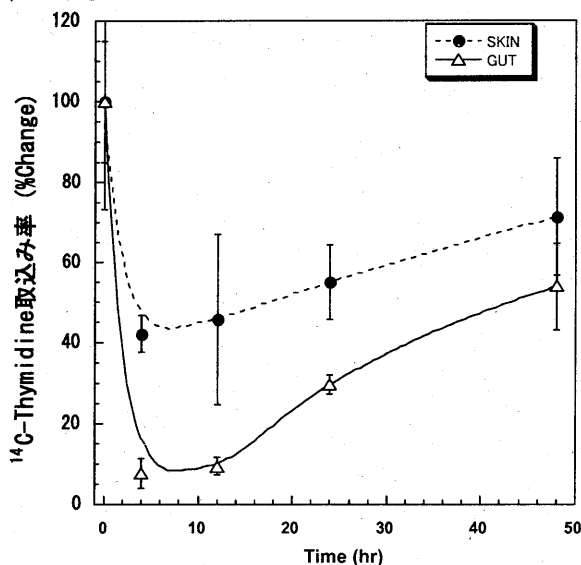


図2

腸管と皮膚のDNA合成能に及ぼす炭素線9Gy(LET:14keV/ μm)照射の影響

縦軸は、 ^{14}C -Thymidineの各組織取込み率、横軸は、照射後の時間を示している。炭素線によるDNA合成阻害作用およびDNA合成再開時期を計測したところ、皮膚と腸管では9Gy(6cm-SOBP)照射した場合、DNA合成阻害作用は皮膚のほうが腸管にくらべ障害が軽度であり、DNA合成再開時期が早いことが判明した(腫瘍においてはDNA合成を90%まで減少させるためには、同じLETで60Gy以上の照射が必要)。またDNA合成阻害作用は、放射線防護作用を有するketamine麻酔や興奮性アミノ酸受容体の選択的阻害剤により抑制された。以上の結果は、放射線によるDNA合成阻害作用は、組織ごとに異なることや、防護作用に関連性を示していることから、今後細胞壊死や増殖に関わる因子の阻害剤を照射前後に投与し、DNA合成阻害作用とDNA合成再開時期を指標にした解析を行うことを予定している。



図3

炭素線30Gy半側脳照射による脳内毛細血管障害の解析(右側照射側:照射3ヶ月後)

C57Bl/cマウスに炭素線(5mm-SOBP)を半側脳(頭頂部から5mmまで)に局所照射した後、レーザー共焦点顕微鏡を用いて、脳内毛細血管密度の障害を画像解析したところ、照射側大脳皮質および海馬における血管密度の減少が明らかになった。これまでの結果から照射3ヶ月後は、記憶の獲得過程の障害が認められる時期であるが、X線やγ線を用いた報告では、糖代謝や組織および血管障害は1年以上から認められることから、炭素線の血管への影響は非常に大きく、脳機能障害との関連が示唆された。今後脳内毛細血管密度に対する影響を線量の観点から経日的に定量解析し記憶学習障害との関連性を明らかにしていくと同時に、現在解析中である細胞壊死誘導物質の経日的発現と新規薬剤による抑制効果を検討する予定である。

放医研(粒子線治療生物研究グループ)

重粒子線治療の最適化のための生物学研究-II ; 損傷修復と分割照射

Radiobiological Research for Optimizing the Heavy-ion Therapy:

II. Repair of DNA damage and fractionated irradiation

(15B248)

青木瑞穂、安藤興一、古澤佳也、鶴澤玲子、小池幸子、志野弥生、高井伸彦、
扶川武志、物部真奈美、宮戸靖幸、平山亮一、周光明

M. Aoki, K. Ando, Y. Furusawa, A. Uzawa, S. Koike, Y. Shino, N. Takai, T. Fukawa,
M. Monobe, Y. Miyato, R. Hirayama, G. Zhou

Abstract

The purpose of this study is to clarify the relationship between LET and biological effectiveness at *in vivo* and *in vitro* level and experiments were done to aim at repair of DNA damage and fractionated irradiation. We irradiated jejunum of C3H female mice with a 9 Gy of 20 keV/ μ m carbon ions. Fig.1 shows immunohistochemical stainings of irradiated gut (right) 4 hrs before sampling and unirradiated control. It is seen that a strong expression of bFGF, a cytokine, nearby blood vessels. When microscopic images of these positively stained samples were analyzed, a ratio of positive are to observed are increased 3-4 times in the irradiated samples. Fig.2 shows time course of the % positive area, indicating that the increased bFGF decay with a very similar way to the radioresistance observed in our last years observation.

Time courses of repair and changes in the shoulder of survival curves on V79 cells were determined with different LET radiations followed by X-ray. Survival increased quickly and reached the plateau within 3-4 hours, and no more difference in the shoulder were found compared with that by single-shot X-ray irradiation, even if the first doses were given by high-LET radiations. This indicates that there are no interaction between the remaining damages produced by first high-LET radiations and following X-rays.

Chromosome aberrations of DT-40 cells (parent and double-knockout cells) increase with LET. Parent cells showed large RBE that was 4.1 around 200 keV/ μ m, but double-knockout cells showed smaller (1.4) than parent cells. This result was different from cell killing case.

研究の目的とバックグラウンド

本研究では重粒子線の線種・LETと生物効果との関係を細胞・組織・個体レベルで一貫して明確にすることにより、重粒子線治療効果の生物学的本態を明らかにし、治療の最適化を図る事を目的とする。ここでは細胞と個体を用いて、損傷修復と分割照射に関して実験を行い、その特性を抽出し比較検討することにより、組織個別の最適照射法を探る。これにより分割照射に於ける損傷の修復を明らかにして、次期ビーム提案に於ける最適ビームの設計に反映する。

実験

正常組織反応の指標としてマウス腸管クリプトの生存率を用いる。重粒子線分割照射により腸管クリプトに抵抗性が誘導される。この機構について抵抗性誘導の刺激となる照射後のサイトカイン誘導、増殖昂進の観点から主に免疫染色法を用いて正常組織回復(修復の)機構を明らかにする。

細胞の損傷修復に関しては本年度は重致死損傷に的を絞ってこの LET 依存性を明らかにする。このため SLD 研究で歴史のある V79 細胞を用い、1 回目の照射に重粒子線を、2 回目の照射に X 線を用いる。1 回目の放射線として異なる LET のビームを用いて生存率が 10% となるような線量で照射する。修復時間をおいた後、およそ 0-10Gy 間の線量の X 線で二回目の照射を行い、通常のコロニー形成法で生存率の測定を行い「肩」の変化を調べる。さらに修復とその時間依存性を明らかにするため、修復時間を変え (0 分-12 時間) で 2 回目の X 線で生存率を更に 1 桁下げるような線量の照射を行い、生存率の時間的推移を調べる。

修復遺伝子に関してはトリ白血病由来 DT-40 細胞 (親株) とその DNA 損傷修復遺伝子欠損細胞種 (3 種 ; ku70^{-/-}, rad54^{-/-}, ku70^{-/-}rad54^{-/-}) を用い、これら細胞に重粒子線を照射した後に生じる染色体異常の検出を行う。染色体異常の検出は FISH プローブを用いて特定の染色体を染色し、その染色体が断片化した細胞数を計数し染色体異常を起こした細胞の頻度を調べ、さらに染色体異常の LET-RBE スペクトルを得る。

前年度までの結果

マウス腸管クリプトでは細胞に於けるのと類似の SLDR が低 LET (20keV/ μ m) 炭素線の分割照射で見つかり、低 LET (20keV/ μ m) 炭素線照射により正常組織 (腸管クリプト細胞) の抵抗性に変化が起こることがわかった。2 分割照射 (9Gy+topup) では、照射の時間間隔によって抵抗性が変化し、多分割照射 (1Gy x n+topup) では、6 回以上の分割照射で抵抗性が誘導された。また高 LET (80keV/ μ m) では後者の抵抗性が誘導されなかった。

一般に高 LET 放射線に対して SLDR は小さいか

見られないとされている。しかし高 LET 放射線では元々生存率曲線の肩が無くなるため、重粒子線の分割照射では SLDR が起こっていても肩の大きさの変化は観察できなくなると考え、我々は 2 回目の照射に X 線を用いて実験を行った。この結果、SLDR は最初の放射線の LET に関わらず 2 回目の X 線照射に対しては X 線と X 線の組み合わせと同様の肩が見られた。また高 LET ビームに対しても時間依存的に生存率が上昇し修復が認められた。

修復遺伝子に関してはトリ白血病由来 DT-40 細胞とその DNA 損傷修復遺伝子欠損細胞種 (3 種) を用いて RBE の LET 依存性を検討した結果、RBE の上昇は修復時に起こる誤修復と関連があることがわかった。これらの株でダブルノックアウト株と G1/S 期の $ku70^{-/-}$ 株 (共に修復が起こらない) は 100-200 keV/ μm 辺りに見られる RBE のピークは全く観察できず、何らかの修復系が働き得るそのほかの細胞株ではこのピークが見られた。更にピークの大きさは放射線感受性が大きい細胞ほど小さかった。これは修復機構が働くことにより誤修復が起こることが RBE のピークを形成する要因であることを示唆させる結果である。また染色体異常に関しては 1-9 番染色体それぞれの PCC-FISH プローブが出来たが、染色体特異性のレベルが低く、目的以外の染色体にも多少の蛍光が見られた。しかし染色法を工夫することにより十分に染色体切断が識別できるようになり、再現性の良いデータの取得が出来るようになった。

本年度の結果

正常組織の回復 (修復)

本年度は炭素線照射後の腸管におけるサイトカイン bFGF に着目し、実験を行った。20 keV/ μm 炭素線 9 Gy (6-CM 拡大ブラッグピークの入射平坦部) 照射した C3H 雌マウスを経時的に屠殺し、空腸 (小腸) をホルマリン固定した後、抗 bFGF 抗体にて免疫染色を施した (図 1)。照射 4 時間後の顕微鏡写真では bFGF の強い発現が間質部 (特に、血管) に認められた。

BFGF 発現量を評価するため、顕微鏡画像を解析して、bFGF positive area と全観察 area との比を求めた (図 2)。BFGF は炭素線照射後に 3-4 倍強く発現し、経時的に減衰していた。この結果は、bFGF の発現が腸管の炭素線感受性と強いがあることを示している、と考えた。

図 1. bFGF staining of jejunum

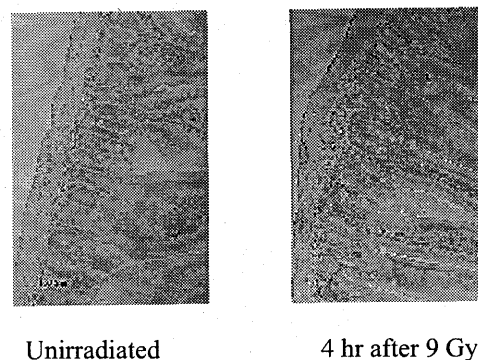
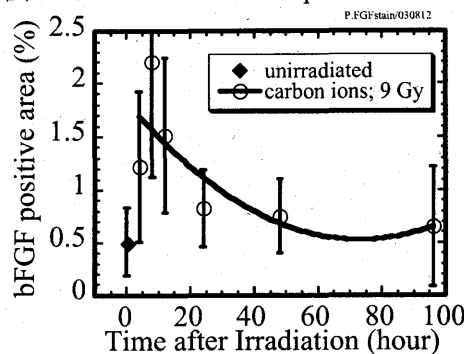
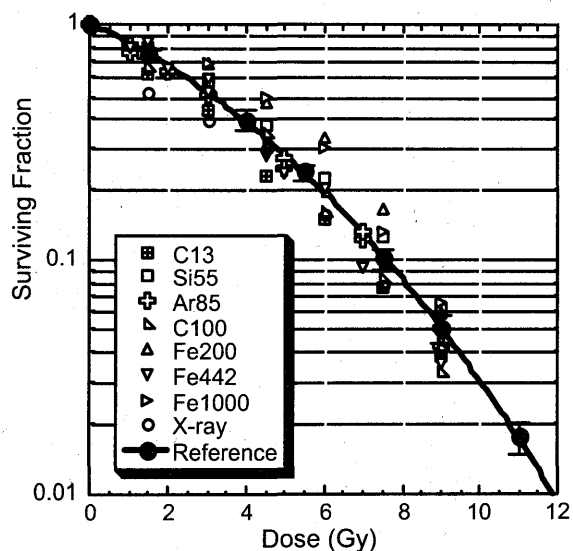
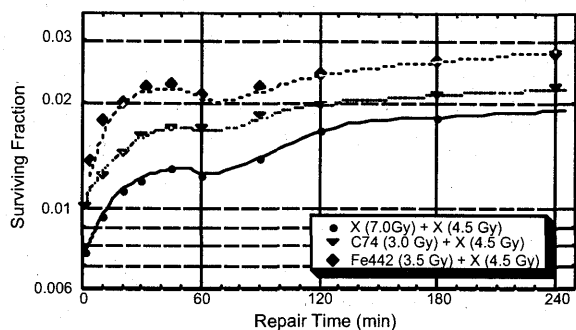


図 2. Kinetics of bFGF expression



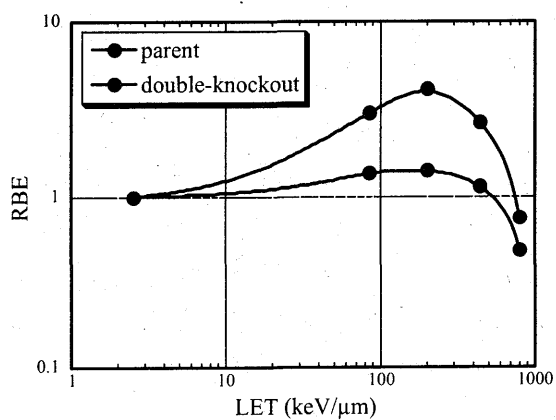
亜致死損傷と潜在的致死損傷

修復時間に対する生存率の推移は、X 線でも 74 keV/ μm の炭素や 442 keV/ μm の鉄でも最初の 30 分程度で急速に上昇し、一旦減少する傾向を見せた後、3-4 時間で平坦となった。このことから、高 LET 放射線照射の後でも短時間で修復が進むことが示された。イオンビーム照射後 3 時間修復させた細胞の続く X 線による生存率曲線は、最初の放射線による致死に相当するだけ低い生存率から始まるが、X 線のみの急照射の場合と同様の肩の大きい生存率曲線を示し、生き残った細胞は最初に照射したイオンビームの影響が完全に忘れられたように見える。これを 2 回目の線量が 0 Gy の時に正規化した生存率曲線を図に示す。この事は用いたどの LET のイオンビームでも同様に観察された。これらのことから、高 LET 放射線でも亜致死損傷修復が完全に起こっている事が示された。高 LET 放射線のトラック構造の中心部で照射された細胞は致死的損傷を負い、二回目の X 線の生存率曲線の形には影響を与えない。一方、外周部の低 LET 成分の放射線に曝された細胞では X 線と同じように亜致死損傷修復は完全に起こっていると考察される。



修復遺伝子

本年度はDT-40細胞(親株)とダブルノックアウト株に重粒子線を照射し、PCC-FISHプローブにより1番染色体を特異的に染色後、その染色体切断のLET依存性を検討した。その結果、親株ではLETの上昇と共に染色体切断も増加し200keV/μmにピークを持ちRBEは4.1であった。ダブルノックアウト株でもLETの増加と共にわずかながらであるが染色体切断は増加し200keV/μm辺りでRBEは1.4であった。この結果は生存率曲線の結果と異なっていた。



重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究

Accelerated ion irradiation induced retinal response
(15B249)

溝田 淳^a、熊谷 健^a、宮原 信幸^b、野島 久美恵^b、河野 明広^b

A Mizota^a, K Kumagai^a, N Miyahara^b, K Nojima^b, A kawano^b

Abstract

The purpose of this study is to investigate the retinal response to accelerated carbon ion irradiation. Eight-week-old rats were used in this experiment. Under anesthesia, a positive electrode was attached on the cornea and a negative electrode was attached on the nasal bone. Area of carbon ion irradiation was 100mm ϕ and the strength was 2×10^9 and 2×10^8 pps with 290MeV/u. The eyes of rats were placed at bragg peak or entrance of the beam. Retinal responses to light stimulation were also recorded before and after carbon ion irradiation.

Corneal positive responses were recorded with irradiation of carbon ion at both bragg peak and entrance. But these responses became very small or almost extinguished to the second irradiation with interval of about 1 second. Even when the response to carbon ion irradiation was extinguished, the responses to light stimulation were still recordable. We presumed two possibility for this response evoked by carbon ion. One is that the responses were evoked only by rod photoreceptor and the other is the retinal response evoked by carbon ion irradiation might have different origin from response to light.

研究の目的

現在炭素イオン線にて、頭蓋底や眼部腫瘍に対する治療の治験が行われてい

る。その治療を受けた症例の中で、照射に際して光が見えるとの訴えのある症例が何例か存在する。また、宇宙飛行士において、飛行中に Light Flash が見えるとの報告があり、その原因のひとつとして、荷電粒子による網膜に対する刺激があるのではないかと考えられている。しかし、それらの生理学的変化に対しての報告は見られていない。今回の研究は、荷電粒子照射による網膜の電気生理学的な反応について研究を行う。

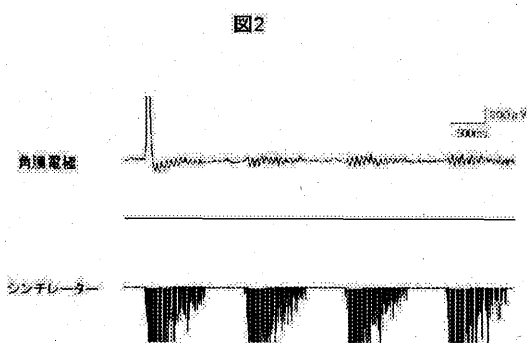
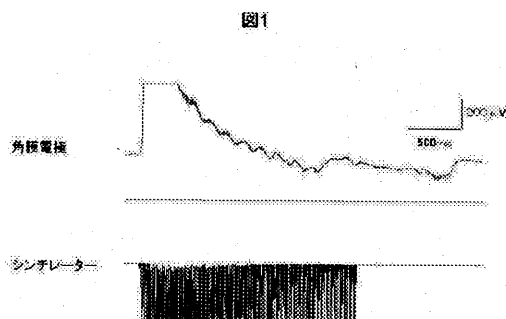
方法

8週令の Wistar ラットを用いた。ケタミン、キシラジン、ウレタン麻酔下にて、角膜上に電極を鼻骨皮下に不電極を置き、炭素イオン線照射および光刺激による網膜の反応を記録した。光刺激に関しては LED 光源にて行い、炭素イオン線照射に関しては、290MeV/u でモノピークにて行い、ブラッグピークの部位とその前の LET のほぼ一定となっている位置にて 100mm ϕ の照射野で眼球の部位のみ約 10mm ϕ のコリメーターを用いた。またシンチレーターを眼球近傍に設置して、照射と網膜からの反応について同時記録し検討した。強度は 2×10^9 と 2×10^8 に行った。

結果

炭素イオン線の照射により角膜陽性の反応が見られた(図 1)。またブラッグピークにおいてもその前の部位においてもいずれの場合も角膜陽性の反応が見られたが、少なくともこの刺激強度においては、1 回目の刺激に対しては反応は見られるが、2 回目以降の刺激に対しては反応はごくわずか、あるいはまったくみられなかった(図 2)。炭素イオン線照射前後で光刺激に対する反応ははっきりと確認することができた。また、この炭素イオン線に対して網膜からの反応の見られない状態で光刺激を行ったところ、光に対する反応は存在するため、その成因として、ひとつは網膜における杆体のみを刺激して、最初の刺激により、ロドプシンなくなり、2 度目から反応が生じないこと、あるいは、炭素イオン線照射による反応は光に対する反応とは異なるものである可能性が疑われた。

今回の実験においては予備実験のため、暗順応などとの関係や、刺激強度に対する関係などはまだ検討できていない。今後それらを検討することにより、その発生源の推定がより確かなものになるものと考えられる。



^a 千葉大学大学院医学研究院
Graduate School of Medicine,
Chiba University

^b 放射線医学総合研究所
National Institute of
Radiological Sciences

Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam

(14B319)

CA Waldren^(a), AM Ueno^(b), DB Vannais^(a), K Tatsumi^(b)

Abstract: The project goal is understand genotoxic effects of high LET radiations, e.g. carbon, 290 MeV/nucleon: LET = 100 KeV/ μ m [C290], and to identify chemicals that can prevent or decrease such pathologies in cultured cells and in exposed humans. We have now quantified effects of C290-induced genotoxicity of several chemicals including WR-1065, cimetidine, lycopene, RibCys [(R,S)-D-ribo-(1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-4(R)-carboxylic acid, N-acetyl cysteine (NAC), Dimethyl sulfoxide (DMSO) and vitamin C, and combinations of DMSO plus Vitamin C. In vitro, vitamin C showed the most promise. It significantly reduced mutant induction by C290 and also reduced the yield of mutants displaying the cancer-related property of genomic instability even when added after radiation. Unfortunately vitamin C was less effective at doses below 5 mM, which is too high for use in humans. So we are turning to using non-toxic levels of vitamin C in combination with other chemicals. Our recent preliminary results and those of Dr. J. Kumagai indicate that NAC, at doses well tolerated by humans and which scavenge classical hydroxyl radicals, also effectively scavenge mutagenic, long-lived radicals (LLR)¹. We plan, therefore, to evaluate the combined effect of NAC + vitamin C on X-ray mutagenicity (but not initially at HIMAC). If these experiments look promising we would like to propose experiments with high LET radiation at HIMAC in collaboration with Dr. Kumagai.

1 Background and objectives.

The aim of these experiments is to identify chemicals that reduce the genotoxic effects (mutagenic and lethal) of LET radiation (e.g. high LET carbon) so as to protect humans from the genotoxic actions of radiation, even after they have been exposed.

2 Summary of previous years.

We showed that DMSO and WR1065 reduced the mutagenicity of C290 radiation but only when they were present during radiation. Vitamin C, on the other hand, decreased mutation even when added

after irradiation and appeared also to reduce the incidence of mutants displaying genomic instability. RibCys was also effective, but less so than vitamin C. We have verified that DMSO acts only when present during radiation and that since it increases survival more than it decreases mutation, it actually increases the number of mutant cells in the surviving populations. Thus we plan no further experiments with DMSO or with WR-1065, but plan to focus on vitamin C combined with other chemicals.

3 Results for FY2003.

We verified that vitamin C at a concentration better tolerated by humans (2 mM) was much less effective in reducing the genotoxic effects of C290 irradiation than 5 mM. In addition, Lycopene, which has been reported to reduce spontaneous mutagenesis² had no effect against mutagenic or lethal actions of high LET carbon. Cimetidine, which also showed promise in other systems, e.g.³ was also ineffective against C190 induced mutation. These results are disappointing. We plan no further work with these two agents. We have, however, completely verified the ability of vitamin C added after radiation to decrease genomic instability and have further implicated long-lived radicals in radiation-induced instability. We also found that the combination of DMSO and vitamin C, added before and after radiation, respectively, reduced mutation more than either one alone. (Fig. 1) This finding provides additional evidence that both classical, fast-acting radicals (e.g. hydroxyl radicals) and long-lived radicals (LLR) are important in the mutagenesis of ionizing radiation so that combinations of chemicals that scavenge both kinds of radicals are needed effectively to reduce genotoxicity. Unfortunately, the doses of DMSO and vitamin C needed in vitro are too toxic to be useful as a radioprotectant in humans. So we have turned to other combinations. Recent preliminary results from our collaborator, Dr. J. Kumagai, indicate that N-acetylcysteine (NAC) effectively scavenges LLR. NAC also scavenges classical radicals, and is well tolerated by humans, e.g.^{1,4}.

We found (Waldren, Lenarczyk, Ueno, unpublished) that NAC present during radiation reduced the mutagenicity of high LET Fe and should be similarly effective for C290 radiation. It appears, therefore, that NAC + a lower concentration of vitamin C might be useful in reducing the effects of radiation in vivo. We are evaluating this idea with X-rays. If these experiments look promising we would like to propose experiments with high LET radiation in collaboration with Dr. Kumagai at NIRS/HIMAC.

Summary for FY 2003.

- Vitamin C at 2 mM, a dose which can be achieved and tolerated in humans, was much less effective than 5 mM, a dose hard to attain in humans. Thus vitamin C by itself seems not a good candidate to protect humans from radiations.

- Neither lycopene nor cimetidine prevented genotoxic effects of high LET radiation, in our *in vitro* cell system.

- Both Vitamin C and RibCys alter the spectrum of radiation-induced mutations and decrease the incidence of radiation-induced genomic instability, even when added after radiation exposure. Although RibCys was less effective than vitamin C, there is evidence that it may be better tolerated by humans, so is still worth considering.

- DMSO + vitamin C reduced levels of CD59⁻ mutants induced by high LET carbon more than either agent alone, but only at doses of each that are toxic to humans. (Fig. 1) This finding, however, provides strong evidence for the important idea that both classical, fast acting radicals, e. g. (OH●) and long-lived radicals (LLR) are involved in radiation induced genotoxicity so that combination of chemicals that effectively scavenge both are needed to prevent pathology.

- Obtained preliminary results that a combination of N-acetylcysteine + and low-dose vitamin C should be investigated as being potentially useful in reducing the genotoxicity in humans of high LET radiation.

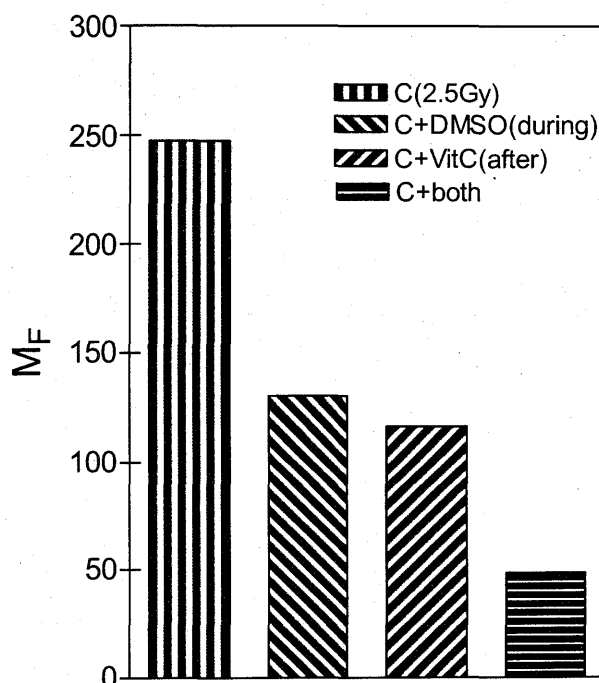


Figure 1 M_F = Number of CD59⁻ mutants/10⁵ clonable cells. DMSO was used at 8% for 30 min during and after radiation; VitC was added 30 min after irradiation, removed 8 hrs later. The SD for each bar is about ±15%.

(a) Dept of Radiological and Environmental Health Sciences, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523 (USA). Present address, Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, Japan. (b) National Institute of Radiological Health Sciences (NIRS), Chiba, Japan.

Literature Cited

1. F. D'Agostini, R. M. Balansky, A. Camoirano, S. De Flora, *Int J Cancer* 88, 702-707 (2000).
2. T. G. Rossman, *Mutation Res.* 483 (Suppl. 1), S30, Abstract 3B-5 (2001).
3. Y. Kojima, T. Kondo, O.-L. Zhao, S. Miki, R. Futatsua, *Free Radical Research* 36, 255-263 (2002).
4. S. De Flora, A. Izzotti, F. D'Agostini, R. M. Balansky, *Carcinogenesis* 22, 999-1013 (2001).

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.

(13B328)

鈴木雅雄^a、鶴岡千鶴^a、内堀幸夫^a、石崎寛治^b、林寛子^b、山根由裕^b、中村英亮^b

M. Suzuki, C. Tsuruoka, Y. Uchihori, K. Ishizaki, H. Hayashi, Y. Yamane, H. Nakamura

We have been studying genomic instability of biological effects in normal human fibroblasts exposed to chronic low-dose radiation in heavy-ion radiation field. This year we try to irradiate cells with low-density carbon ions using faint beams. Genomic instability in cellular responses was examined to measure either cell killing or mutation induction in low-dose accumulated cell populations after exposing to X-ray challenging doses. The results showed that there was no enhanced effect on cell killing between the low-dose pretreated and unirradiated cell populations with carbon-ion faint beams after exposing to defined challenging doses of 200kV X rays. On the other hand, the frequency of mutation induction, which was measured as the induction of a 6-thioguanine resistant clone focused on *hprt* locus, of the low-dose pretreated cell population was much higher than that of unirradiated cell population. The results suggested that genomic instability was induced in mutagenesis by the pretreatment of low-density carbon ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

国際宇宙ステーションの建設が進み人類の宇宙空間への進出が現実化する中で、宇宙環境や高高度飛行環境における人体に対する放射線生物影響は、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。前述のような状況下で特に問題となってくるのは、与圧室内に直接侵入する高エネルギー荷電粒子と、それらが飛行体等の外壁や内部の構造物等と相互作用を起こした結果生じる二次的・三次的な放射線との混合放射線場の影響である。この様な放射線場の時間的特徴は、変動する低線量率の長期反復照射場であり、これまで地上で行われている生物影響研究のほとんどが、短時間に比較的大線量を照射した場合であるため、その影響は根本的に異なっている可能性が高く、新たな実験データの集積が必要である。また、地上で低線量率の長期反復照射場を実現するためには、大型粒子加速器を低線量率で連続

運転するか、宇宙放射線環境を模擬できる専用加速器施設を建設するという非実現的方法しかなく、これまで実際には世界中ではどこも行っていなかった。

本研究課題は、重粒子線を低線量（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、ヒト皮膚由来の正常細胞を用いて細胞レベル・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して計画した。

2. 前年度までに得られている結果のまとめ

平成14年度は、項目別目的2で掲げた『重粒子線を低線量（低粒子数）連続的に長期間照射した細胞集団の放射線致死感受性、突然変異誘発頻度の変化を明らかにする。』研究課題について、ヒト正常細胞を材料にして以下の方法で実験を行った。生物照射室内に設置した炭酸ガスインキュベーター内で、重粒子線照射実験の散乱線から生ずる二次的・三次的な放射線を利用して、粒子放射線と電磁波放射線との混合放射線の間接的な長期低線量反復照射を行った細胞集団に対して、改めて200kV X線を急性照射して細胞致死感受性と突然変異誘発効果への影響を、低線量の蓄積線量と細胞総分裂回数（細胞寿命）との関数として調べた。

得られた結果は以下のようにまとめられる。

- (1) コロニー形成法で見た増殖死に対する細胞致死感受性は、低線量の蓄積線量・細胞寿命によらず低線量非照射のコントロール群との差が現れないことが判った。
- (2) 6チオグアニン耐性コロニーの出現頻度で見た突然変異誘発効果は、実験開始10日前後（低線量総蓄積線量15mGy前後）で、誘発頻度が5～10倍増強され、その後時間と共に増強の程度が減少することが判った。

これは、重粒子照射場での低線量放射線照射の場合、照射を受けた比較的早い段階で突然変異誘発に

において遺伝的不安定性が誘導される事を示唆するものであると考える。

3. 今年度の研究内容及び結果

平成15年度は、課題申請書の項目別目的2に掲げた研究内容のうち突然変異誘発効果に与える影響に焦点を絞り、14年度に引き続き実験を実施すると共に、faint beamを用いて炭素イオンを直接低線量・低線量率(1mGy/8h)で照射された細胞集団に現れる遺伝的不安定性の誘導を検証した。

まず、生物照射室内のインキュベーターで重粒子線散乱線からの低線量放射線を蓄積された細胞集団に対して確認された突然変異誘発に対する遺伝的不安定性の誘導は、今年度に行った独立したシリーズの結果からも再現された。

faint beams による重粒子線低線量直接照射は、15年度よりスタートした実験でプレミナリーなデータしか得ていないが、炭素イオン(290MeV/n; 13.3keV/μm)faint beams を8時間かけて約1mGyとなるように前照射し、その直後に200kV X線1.5Gyを急性照射して、ヒト正常細胞の細胞死と突然変異誘発を調べる実験を実施した。細胞致死効果は、X

線単独群と faint beams 前処理群で差がなかった。一方、突然変異誘発効果は細胞致死効果とは異なる以下の様な傾向を示した(図1)。

- ① 炭素イオン faint beams のみの処理群の突然変異誘発頻度は、非照射コントロール群・X線単独群に比べて高い
- ② 炭素イオン faint beams 前処理群では、X線1.5Gy急性照射に対する突然変異誘発に対して、X線単独群に比べて高い

実験回数の関係で、現段階で明確な結論を出すことは出来ないが、この結果は従来報告されている電磁波放射線の低線量前処理が適応応答を誘導する、とする研究結果とは全く逆の遺伝的不安定性を誘導する可能性を示唆するものである。また、既に報告しているインキュベーター内での混合放射線長期照射の突然変異誘発の実験結果が、混合放射線成分として含まれる約10%の粒子線成分によって引き起こされた可能性を示唆するものである。

-
- a. 宇宙防護P J
 - b. 愛知県がんセンター研究所

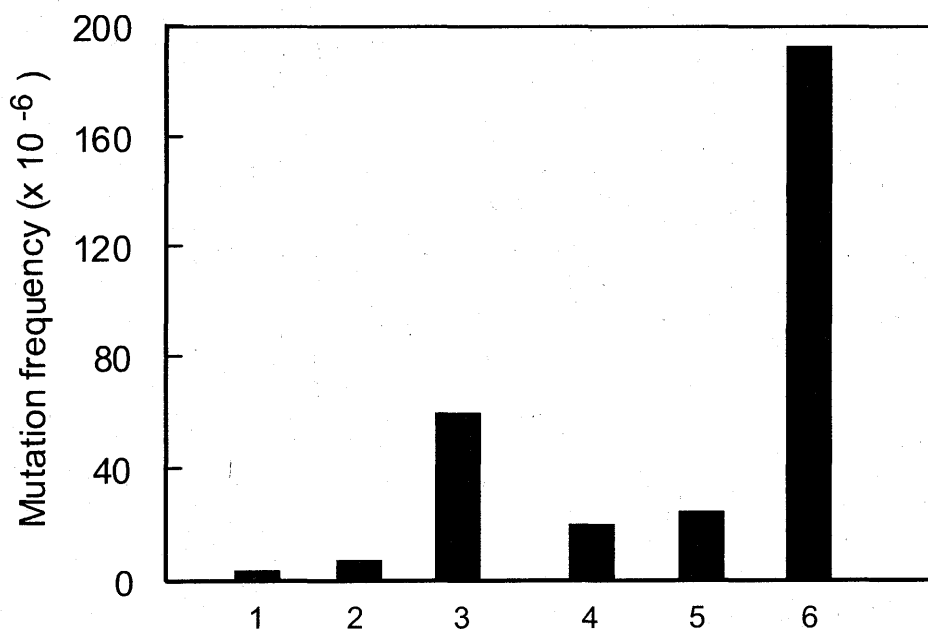


図1. 炭素イオン(290MeV/n; 13.3keV/μm)faint beams を8時間かけて約1mGyとなるように前照射し、その直後に200kV X線1.5Gyを急性照射した時の、ヒト正常細胞の突然変異誘発。1 ; 非照射コントロール、2 ; γ線低線量前処理単独(0.94mGy/8h)、3 ; 炭素イオン低線量前処理単独(1.0mGy/8h)、4 ; 200kV X線急性照射単独(1.5Gy)、5 ; γ線(0.94mGy/8h)前処理 → X線急性照射(1.5Gy)、6 ; 炭素イオン(1.0mGy/8h)前処理 → X線急性照射(1.5Gy)。

マイクロビーム様粒子線低密度照射による細胞死・突然変異・DNA損傷に関する研究

Biological effects in mammalian cells irradiated with low fluences of heavy ions.

(14B332)

鈴木雅雄^a、鶴岡千鶴^a、安田仲宏^a、松本健一^b

M. Suzuki, C. Tsuruoka, N. Yasuda, K. Matsumoto

Since the discovery of X rays was done by Roentgen more than a hundred years ago, it has been well accepted that biological effects of ionizing radiation are attributable mainly to direct damage to DNA. In recent years, however, there is evidence that biological effects, such as mutation induction, sister chromatid exchange (SCE) and gene expression, occur in a cell population exposed to low fluence of alpha particles beyond estimation to be hit directly by alpha particles. We also reported such bystander effects in both cellular and chromosomal levels using He-ion microbeam (5.3MeV; stopping power 90keV/ μ m) generated by the Columbia microbeam system. In this study, we try to examine bystander effects by heavier ion species than He using low-density irradiation system of low-energy ion beams in the MEXP. Surviving fraction of all cells irradiated with low-density carbon ions was similar with that of half cell irradiated of all cells. The result provide clear evidence that carbon-ion irradiated half of cells can induce bystander lethal effect in remaining half of cells not directly hit by carbon ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境や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。このような環境下における放射線影響研究で特に問題となってくるのは、低線量・低線量率の放射線生物効果であり、短時間に比較的大線量を照射するガン治療に代表される医療に関連した放射線被ばくの生物影響とは異なる。また、特に宇宙空間においては、陽子等の粒子放射線の低密度照射の生物影響が重要である。このような粒子放射線の低密度照射実験を可能にする有力な研究手段が粒子線マイクロビームを用いることであり、従来の放射線照射が標的細胞にある分布に従ってランダムに行われるのに対して、マイクロビームを用いることによって一つの細胞の細胞核または細胞質を区

別して必要とする数の粒子を照射することが可能となる。従って、たとえば陽子1個を細胞の細胞核に照射した時に現れる放射線生物効果を観察するような、粒子線の低密度・低線量照射の生物影響を明らかにすることが期待出来る。

近年このような粒子線の低密度・低線量照射によって、直接粒子線のヒットを受けた細胞がそのストレスに対して“一次的”な応答をした結果、その近傍にある直接ヒットを受けていない細胞に何らかの“二次的”な応答が生じ、結果的に細胞集団として放射線生物作用を修飾する、すなわち直接ヒットを受けていない細胞に対するヒットを受けた細胞の間接的影響が現れる、とする“バイスタンダー効果”が報告されている。このバイスタンダー効果と呼ばれる現象は、電離放射線のみならず紫外線、化学物質に対して数多くの報告がなされており、特に粒子線の低密度照射の生物影響とそのメカニズムを考える上で重要な因子の一つであることは間違いない。しかしながら、現在報告されている粒子線マイクロビームを用いた研究は、マイクロビーム照射技術の問題もあって、主に加速核種としてプロトンかヘリウムに限られおり、原子番号の大きな核種を用いた場合に上記のバイスタンダー効果が現れるのか否かはほとんど分かっていない。本研究課題は、中エネルギービーム照射室で得られる低エネルギー粒子線を用いて細胞照射法を工夫することによって、マイクロビーム照射に似た照射条件を作り出し、粒子線低密度照射の生物影響を明らかにすることを目的として計画した。

2. 前年度までに得られている結果のまとめ

直径 35mm のプラスチックディッシュに直径 6.5mm の穴を空け、そこに市販されている厚さ 2.5 μ m のマイラフィルムを張って培養細胞を接着させてその接着面の側からビームを照射する方法によって、6MeV/n の炭素イオンビームに対するヒト皮膚由来の正常線維芽細胞の増殖死を以下の 3つの異なる照射サンプルについて比較した。

- ① 直径 6.5mm の細胞面全体に一定数の炭素イオンを照射
- ② 直径 6.5mm の細胞面の半分のみを照射
- ③ 直径 6.5mm の細胞面全体を照射したサンプル

と非照射のサンプルを一対一で混合

得られた結果は、細胞生存率は、①と②の条件でほぼ等しく、③の条件で前者より高いというものであった。この結果は、②の条件で実際にイオンビームのヒットを受けていない細胞も何等かのメカニズムによって細胞死に導かれた事を示すものである。

3. 今年度の研究内容及び結果

今年度は、引き続き 6MeV/n の炭素イオンビームを利用して合計 4 回のマシンタイムで、ヒト正常線維芽細胞の細胞致死効果に対するバイスタンダー効果の検証を行った。また、gap junction を介した cell to cell communication に焦点を当てて、バイスタンダー効果のメカニズムを明らかにする試みを行った。実験は以下に示す細胞への低エネルギー炭素イオンビーム照射方法を用いて細胞生存率をそれぞれ求め、比較検討した。

- ① 細胞付着面全体に一定数の炭素イオンを照射
- ② 細胞付着面全体を照射したサンプルと非照射のサンプルを一対一で混合

③ 細胞付着面の半分のみを照射

④ 半分のみを照射し、同時に細胞間情報伝達阻害剤を併用

得られた結果を図 1 に示す。細胞生存率は、①と③の条件でほぼ等しく、②の条件で前者より有意に高いというものであった。この結果は、③の条件で実際にイオンビームのヒットを受けていない細胞も何等かのメカニズムによって細胞死に導かれた事を明確に示すものであり、バイスタンダー効果そのものである、と考える。また、③の照射条件で同時に細胞間情報伝達を遮断した場合（④）は、細胞生存率は②の条件の場合とほぼ同レベルまで高くなることが判った。この結果は、接触した細胞間の情報伝達が、観察された細胞致死効果に対するバイスタンダー効果のメカニズムに重要な意味を持っていることを示唆するものである。

a. 宇宙防護 P J

b. 東邦大学

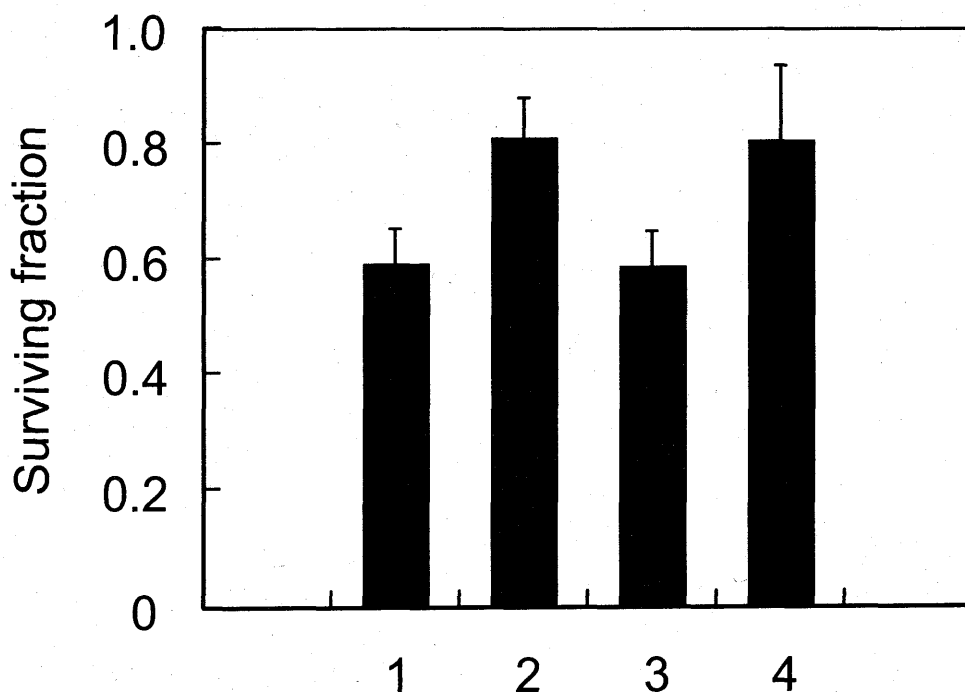


図1. 低エネルギーの炭素イオンビームを、1;サンプル細胞面全領域照射、2;サンプル細胞面全領域照射した細胞と非照射の細胞を一対一で混合、3;サンプル細胞面半分のみを照射、4;細胞間情報伝達阻害剤を併用しサンプル細胞面半分のみを照射、のように照射した時のヒト皮膚由来正常線維芽細胞の細胞致死効果。データは4回の独立した実験の平均値と standard error を示す。

ヒト線維芽細胞の重粒子線照射による生存率と FISH 法による染色体異常 Cell survival and chromosome aberrations in human fibroblasts exposed to high-LET radiations (14B333)

川田哲也^a、古澤佳也^b、斉藤正好^a、宇野隆^a、磯部公一^a、劉翠華^a、伊東久夫^a

T. Kawata, Y. Furusawa, M. Saito, T. Uno, K. Isobe, C. Liu, H. Ito

ABSTRACT

We studied the relationship between cell survival and chromosome aberrations in normal and AT human fibroblast cells exposed to low- or high-LET radiations. At low-LET such as gamma-rays, AT homozygote cells showed a marked radiosensitivity compared to normal human fibroblast cells and AT heterozygotes cells. Cell survival in AT homozygote cells was similar for gamma-rays and 500 MeV/u Fe ions. After exposure to 200 MeV/u iron, survival of AT homozygote cells was higher than that for gamma-rays. Chromosome aberrations were scored after gamma-rays exposure. AT cells showed extremely high frequencies of misrejoining than normal human fibroblast cells.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線感受性に対し、著しい感受性を示す疾患の一つに AT (Ataxia telangiectasia) が、知られているが、放射線感受性のメカニズムに関してはいまだ明らかにされていない。現在、放射線感受性のメカニズムとして、cell cycle checkpoint control loss による radiation resistant DNA synthesis が一般的に受け入れられている。照射された細胞は、DNA 損傷を修復するため、本研究では、cell cycle の影響を除外する目的で、non-dividing G0 fibroblasts に低および高 LET 放射線を照射後、37℃で 24 時間、修復させた。修復後の細胞生存率と FISH 法を用いた染色体異常解析から AT の感受性のメカニズムを解析することを目的としている。

さらに AT の heterozygote 細胞の放射線感受性、染色体異常解析を行うことにより、AT heterozygote の反応を検討する。

2. 研究経過

材料および方法

(1) 材料：ヒト由来の正常線維芽細胞である AG1522, AG1523, AG1518 細胞、ヒト AT homozygote 由来の GM02052, ヒト AT heterozygote 由来の GM03397, GM03396, GM03489 を用いた。

(2) ガンマ線または X-ray 照射 および 重粒子線照射：重粒子線は 490MeV/micron の Si, 500MeV/micron, 200MeV/micron の Fe ions 照射を行った。

(3) 感受性の解析：コロニー形成能より生存率を算出することにより感受性を決定した。

(4) 染色体異常解析：1 番および 3 番の染色体プローブを用いて chromosome fragment, chromosome exchange 頻度を測定した。なお、重粒子線に関しては、現在解析中で、ガンマ線のためのデータのみを示す。

3. 結果

(1) Cell Survival

X 線、および鉄 (200keV/micron, 500keV/micron) の各細胞の生存率を Fig1-3 に提示する。実験は最低 3 回の結果が得られたもののみ提示した。低 LET 放射線であるガンマ線や X 線では、予想された通り、正常線維芽細胞、AT heterozygote, AT homozygote の順に感受性が高くなる結果が得られた。Fe500MeV/u でも

同様な傾向が見られたが、感受性の差は縮小傾向が認められた。興味深いことに Fe200MeV/u では、正常細胞、AT heterozygote, AT homozygote いずれも同様な放射線感受性を示した。AT homozygote は LET が上昇しても RBE は上昇せず (500MeV/u Fe でほぼ1)、LET が上昇すると RBE は、1 以下に低下する結果が得られた。今回は示していないが、490MeV/u Silicon のデータを解析中であるが、Si は、ガンマ線、X-ray と Fe500MeV/u の中間の性質を示すような結果が得られつつある。

(2) Chromosome Aberrations

本年度まで、生存率を決定するための実験を繰り返しており、染色体解析はガンマ線のみ提示する。Fig 4、Fig 5 に示したように、AT 細胞の感受性は正常細胞と比較して同一線量で非常に高頻度に染色体異常、とくに、deletions, misrejoining が引き起こされることが分かった。本実験は non-growing G0 phase で修復後に行った実験であり、細胞周期の影響は無視できると考えられ、誤修復が AT の感受性の原因の可能性を示唆する。

4. 今後の研究

preliminary な結果であるが、放射線感受性の高い AT 細胞では、LET が上昇しても RBE は上昇しない可能性がある。3 年目は、Si および Fe を用いた生存曲線を完成させること、そして、それぞれの LET での生存率に影響を与える染色体異常は何かを解明することを目標とする。

Fig 1

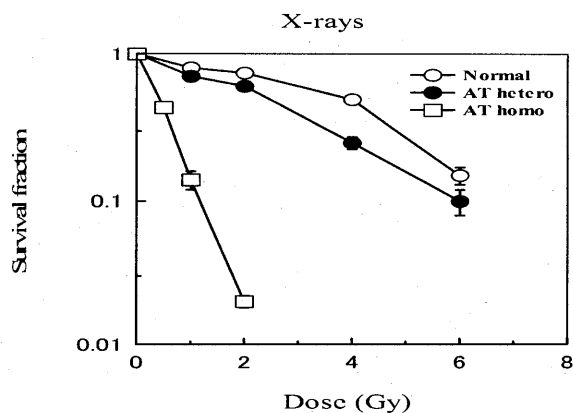


Fig 2

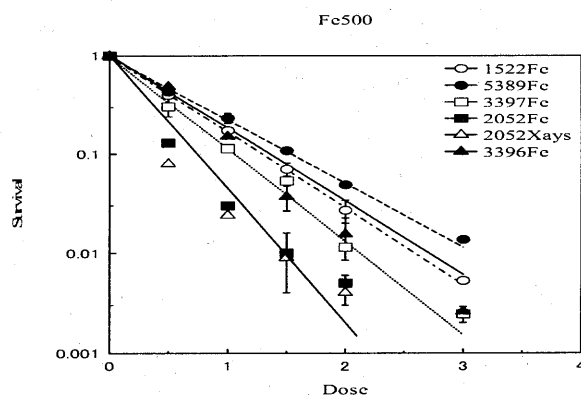


Fig 3

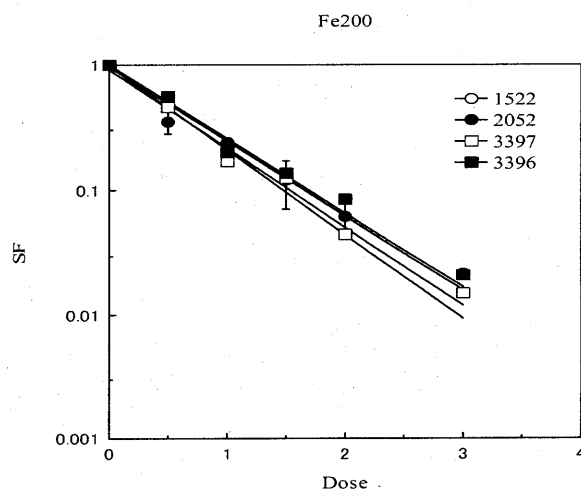
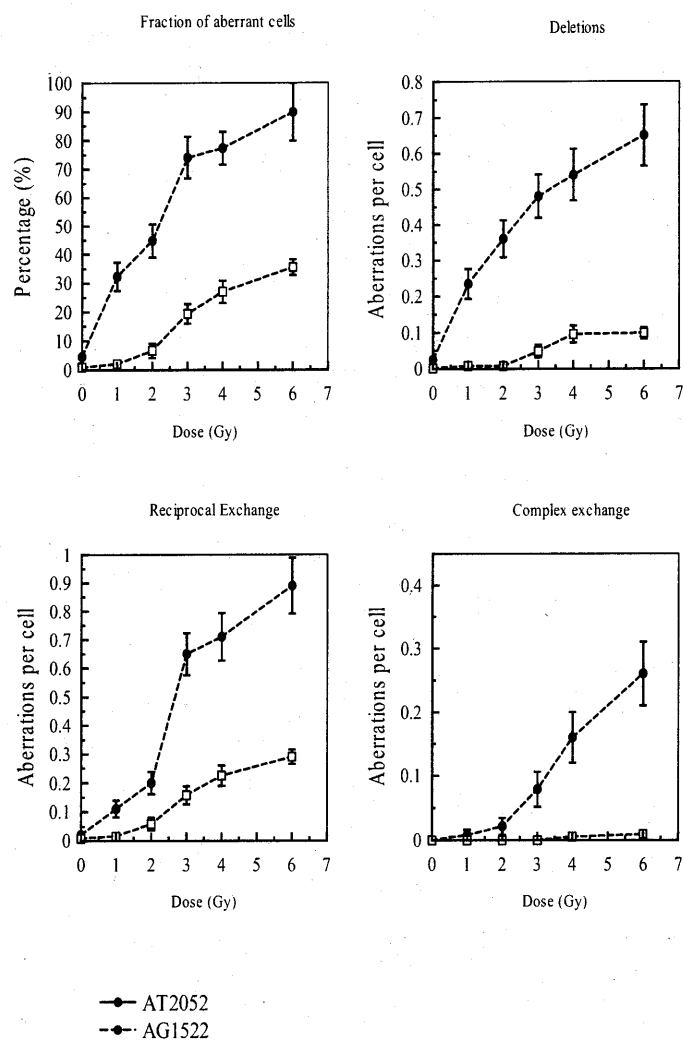


Fig 4



- a) 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
 b) 放射線医学総合研究所粒子線治療生物

高 LET 重粒子線による培養細胞アポトーシスの誘発機構

Mechanism of Apoptosis Induction in Cultured Cells
Irradiated with High LET Heavy-Ion Radiation.

(15B334)

高倉かほる¹⁾、高橋桃子¹⁾、青木瑞穂²⁾、古澤佳也²⁾

K. Takakura, M. Takahashi, M. Aoki, and Y. Furusawa

Abstract

The main purpose of this study is to clarify the LET dependence of apoptosis in cultured cells irradiated with heavy-ion radiation and to know the role of ATM in apoptosis induction by high LET heavy-ion radiation. The methods of fluorescence staining and flow cytometry were used for the analysis of apoptosis. The human lymphoblast cell lines of GM01525 (AT cells) and GM14511 (normal cells) were used. These cells were irradiated with 200 kVp X-rays and C, Ar, Si, Fe ions having various LET values. The LET dependencies of apoptotic index (AI) in normal cells and AT cells were obtained. Both dependencies of AT and normal cells have a maximum peak of AI at around 100 keV/μm of LET. The difference of AI between AT cells and normal cells are fairly small in the case of irradiation with 200 kVp X-rays. However, when cells were irradiated with 100 keV/μm heavy ion beams, AI index of normal cells is about 1.5 times higher than that of AT cells. Comparatively high value of AI in AT cells suggests the other possibility except ATM, such as p53, to induce apoptosis caused by heavy-ion radiation. Bad protein and Akt protein were analyzed by the method of Western blotting. From the analysis it is obtained that AT cells spontaneously have much more Bad protein than normal cells and that the phosphorylation of Bad is induced by the irradiation both with X-rays and heavy-ion radiation.

1. 研究の目的と背景

本研究では、ヒト正常リンパ芽球細胞を用いて、重粒子線によるアポトーシスの誘発を調べた。重粒子線のLET 値に対して、アポトーシスの誘発効率はどうに変わるか、また、AT遺伝子が、重粒子線によるアポトーシス誘発にどのように関わっているかについて調べることが本研究の目的である。重粒子線照射によるアポトーシスの誘発については、V79 細胞を用いた M. Aoki らによる研究¹⁾、ヒト舌扁平上皮癌由来のSAS細胞を用いた A. Takahashi²⁾ による研究、TK6 細胞を用いた S. Goto³⁾ らの研究があるが、これらはAT 細胞以外の細胞を用いている。重粒子線照射によるアポトーシスの誘発をAT 細胞について調べた例は、A. E. Meijerらの研究⁴⁾ があるが、この研究では、LET 依存性について詳しく調べられていない。本研究では、正常リンパ芽球細胞と AT 細胞の、アポトーシス誘発のLET依存性を詳しく調べることで、ATM のアポトーシス誘発における役割を明らかにすることを目的とした。

2. 今年度の研究内容

細胞は、ヒトリンパ芽球細胞 GM01525 (AT cells) と GM14511 (normal cells) を用いた。線源は、HIMAC から供給されるカーボン、アルゴン、シリコン、鉄のイオン種を用い、一部、理化学研究所サクロトロン⁵⁾のイオン種を用いた。LET値は13, 22, 40, 46, 60, 80, 100, 136, 102, 138, 200, 300, 800, 1000 keV/μm 等様々である。分析は、核染色による観察法とフロー

サイトメトリ法を用いて行った。核染色法では、1回につき200個の細胞の計測を3回行った。ウェスタンブロッティング法により、アポトーシス誘発と関連があると考えられた Bad タンパクや Akt タンパクなどについて調べた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

図1に示したのは、20 Gy 照射後、24時間インキュベーターで培養後に、ヘキスト核染色法によりアポトーシスの誘発率 (AI) を%で求め、照射線源のLET 値を横軸にとって、その依存性を示したものである。●印で示したのは、正常細胞 GM14511 の場合であり、○印で示したのは、AT 細胞 GM01525 の場合である。ともに、100 keV/μm のあたりに AI の最大値があり、AT細胞の場合で言えば、X 線照射の場合に比べて、約4倍の高率で、アポトーシスが誘発されることがわかった。100 keV/μm 付近では、AI は AT 細胞の場合、正常細胞に比べて約 70 % であり、残りの 30 % は、ATM 由来のアポトーシスであることが示唆された。しかし、ATM が欠如している AT 細胞においても、かなりの割合でアポトーシスがおこっており、重粒子線照射では、ATM 非依存的アポトーシスが高率でおこることがこの実験結果より明らかになった。これらの GM14511, GM01525 の細胞はともに p53 が正常であり、p53 依存的アポトーシスなどを含めた ATM タンパク以外の他のタンパク質がかかわってアポトーシスを誘発している可能性が考えられた。X 線照射では、AT 細胞と正常細胞のアポトーシス誘発率にあまり大きな差がないのに対して重粒子線照射では、大きな差がみられた事は、重粒子線と X 線との線質の違いを反映しているように思われる。ウェスタンブロッティング法により調べた Bad タンパクは、未照射のAT 細胞において、すでに

たくさん発現しており、X 線照射、重粒子線照射のどちらによっても、リン酸化が確認された。

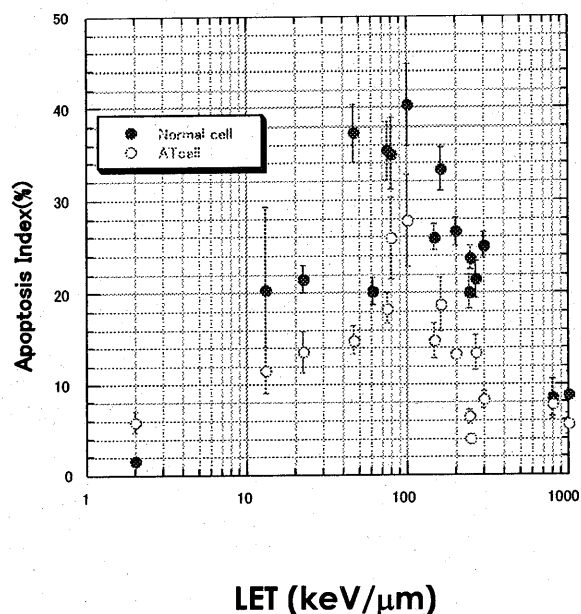


図1 LET値とアポトーシス誘発率との関係

参考文献

- 1) M. Aoki et al., Radiation. Res. Vol. 41, pp 163-175 (2000).
- 2) A. Takahashi et al., Int. J Radiat. Biol. Oct ; 77 (10):1043-51 (2001).
- 3) S. Goto et al., Radiat. Res., 158 (6) 678-86. (2002).
- 4) A. E. Meijer et al., Int. J. Radiation Biol. vol. 77, No. 3, 309-317, (2001).

-
- 1) 国際基督教大学、教養、理学科
NS Div., International Christian University
 - 2) 放医研、重粒子医科学センター、治療
生物, National Institute of Radiological
Science

重粒子線の骨代謝におよぼす影響

Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism

(15B335)

澤尻昌彦^a 野村雄二^b 滝波修一^c 溝江純悦^d

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

Abstract

In co-culture with irradiated osteoblastic cell line MC3T3-E1 and non-irradiated mouse bone marrow cell, the number of osteoclasts in carbon ion irradiation group were fewer than that of gamma ray group or non-irradiated group. The outlines of osteoclasts in the carbon ion irradiation group were irregular and small of a size. On the other hand, osteoclasts in the gamma ray irradiation group were large and stained for TRAP activity. Carbon ion irradiation had a more marked effect on osteoclast suppressed their maturation to a greater extent than did gamma irradiation. These observations suggest that carbon ion irradiation induces differential modulation of osteoclasts growth factor expression.

1.研究の目的とバックグラウンド

重粒子線は、特に骨組織に対する照射で従来の放射線と異なる反応が見られるという報告があった。実際に炭素線、ガンマ線を実験動物の脛骨近位骨端部に照射したところ、炭素線照射群では骨量の増加と破骨細胞の扁平化、小型化などガンマ線照射群とは異なった反応が認められた。

そこで、重粒子線照射による骨芽細胞お

よび破骨細胞の反応と生体骨組織における重粒子線照射による応答を明らかにすることが求められている。

2.昨年度までに得られている結果

過去の実験動物に対する照射実験ではガンマ線では骨の吸収が見られたが、炭素線照射群では骨量の増加が認められ、非照射群よりも大きな値を示した。骨梁内部には肥厚した軟骨とこれを取り巻く石灰化層が見られた。ネオン線照射群では骨量の変化は炭素線照射群とガンマ線照射群の中間的値を示した。炭素線照射群では破骨細胞の扁平化、小型化が認められた。ガンマ線照射群では破骨細胞の小型化や細胞数の減少が認められたが、扁平化を免れ刷子縁の存在と骨梁表面との密接な接着を保っているものが見られた。重粒子線照射群ではガンマ線照射群に比べ破骨細胞がより小型化していることから、重粒子線照射が破骨細胞の成熟に大きな影響をおよぼした可能性が考えられた。破骨細胞の成熟が阻害され小型化し、骨吸収機能の低下が骨量の変化に反映した、あるいは炭素線照射が引き起こす骨基質の変化によるものと考えられる。

3.今年度の研究内容

動物実験の骨組織における現象の原因を追求するために骨芽細胞様細胞

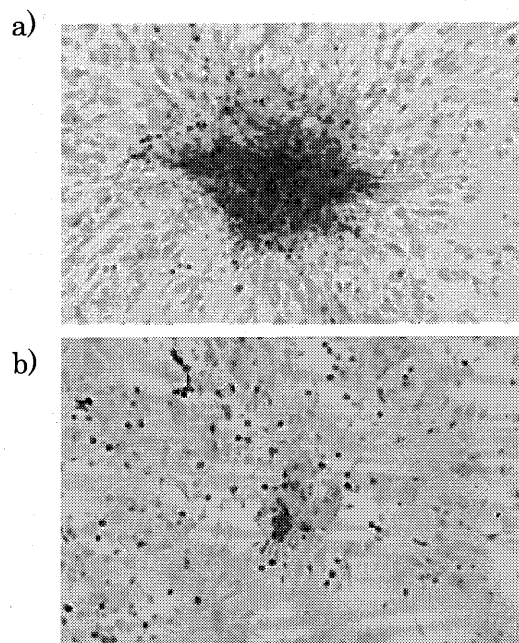
MC3T3-E1 細胞を炭素線、ガンマ線および対照群の3群に分け、照射群には 2, 4, 6 Gy 照射し、照射後の反応を観察した。照射後の細胞と近交系マウス C57BL/6 の骨髄細胞との共存培養を行い破骨細胞の誘導能を測定した。さらに照射後培地上清中に産生されるサイトカインの測定、および mRNA を採集して IL6, RANKL などの破骨細胞誘導因子を RT-PCR にて現在測定中である。

また炭素線が骨基質に与える変化の可能性を検索するために液体コラーゲンに炭素線、ガンマ線を照射してこれをデッシュにフィルム状にコーティングして、MC3T3-E1 細胞を培養中である。

4.今年度の研究結果と解析結果

MC3T3-E1 細胞を照射の翌日再播種してさらに1日後に近交系マウスに骨髄細胞との共存培養を行った。1週間培養した後、ホルマリン固定して TRAP 染色を行った。MC3T3-E1 細胞は各照射群、非照射群とも細胞増殖および形態的な差は認められなかったが、ガンマ線照射群では TRAP 染色性に優れた大きな細胞が多数認められた。炭素線照射群では TRAP 陽性細胞は少なく、また染色性は不良で小さなものが散見されるのみであった。

放射線照射したコラーゲンでコーティングしたデッシュに非照射 MC3T3-E1 細胞を播種しコーティングコラーゲン上の細胞の増殖状態を比較したところ、炭素線照射したコラーゲン上では細胞の増殖が活発な印象があるが、今後石灰化能などを検索する予定である。



a)MC3T3-E1 細胞にガンマ線照射後、骨髄細胞と共存培養し1週間後に観察された破骨細胞様細胞。 b)同様に炭素線照射した MC3T3-E1 細胞と共存培養で観察された破骨細胞様細胞。

5.今後の研究

本年に引き続いて、重粒子線照射後の骨芽細胞が産生する破骨細胞の誘導因子の検索を行う予定である。さらに、重粒子線照射による骨基質の変化による骨形成、石灰化の要因を検討するために照射コラーゲン培地上で MC3T3-E1 細胞などの骨芽細胞様細胞の培養を行い骨代謝因子の遺伝子の発現を検討する。将来的にはこれら因子の生体内での動態を調査する計画である。

- a. 広島大学附属病院歯科放射線科
- b. 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
- c. 北海道大学大学院歯学研究科
- d. 放射線医学総合研究所

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

(13B413)

小西輝昭^a、竹安明浩^a、夏目敏之^a、小山いずみ^a、檜枝光太郎^a、
佐藤幸夫^b、安田仲宏^c、古澤佳也^c

T. Konishi, A. Takeyasu, T. Natsume, I. Koyama, K. Hieda, Y. Sato, N. Yasuda and Y. Furusawa

Abstract

CV-1 cells on CR-39 plates with landmarks were irradiated with Ar ions near the Bragg peak at the Medium Energy Beam Course. Irradiated cells were immuno-stained with γ -H2AX antibody to visualize the distribution of DNA double strand breaks (dsbs). Using the landmarks, the locations of fluorescent foci were compared with those of etch-pits by Ar ions, which correspond to the location of ion traversals. Both the locations overlapped almost identically, indicating the formation of a columnar distribution of dsb cluster along the ion tracks. The dsbs were visualized with a more direct method, TUNEL method; DNA termini were labeled with BrdU (bromodeoxyuridine triphosphate) using TdT (terminal deoxy-nucleotidyl transferase). After BrdU visualized with immuno-staining, fluorescent foci were observed in irradiated nucleus, but not in control cells. The number of foci in a nucleus was increased linearly with the number of ion traversals in the nucleus.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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、HIMAC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ピーク近傍のイオンを照射する系を開発し、イオン特異的なDNA損傷の誘発と修復についての一連の研究を行っている。

2. 昨年度までに得られている結果

上記の照射系を用いて、Braggピーク近傍のDNA損傷について得られた主要な結果は以下の通りである。(1) 乾燥および水溶液DNAについて、He、C、Ar、Fe、Xeイオンによる主鎖切断誘発を測定した。Cより重いイオンでは、Braggピーク近傍で2本鎖切断(dsb)が1本鎖切断(ssb)よりも効率よく誘発されるという新しい結果を得た。(2) 培養細胞の致死作用断面積を測定する手法を確立した。(3) dsbのセンサーと見なせるリン酸化H2AXヒストン(γ -H2AX)の免疫蛍光染色法を利用して、培養細胞の核を通過したイオンによって誘発されるdsbの空間的分布を可視化した

3. 本年度の研究内容

細胞核内のイオン通過部位をCR39のエッチピットとして検出し、同時に γ -H2AX蛍光フォーカスを検出することで、両者の幾何学的位置関を調べ、イオン通過部位に γ -H2AX蛍光フォーカス形成されることを実験的に証明した。

γ -H2AXはdsbを直接見ておらず、1つのdsbに対して数百以上も生じた細胞内シグナルを見ていることになる。そこで、DNA主鎖切断をより直接的に検出するTUNEL法を用いて、可視化した。この方法は、DNA主鎖切断の3'末端にあるOH基にTdT (terminal deoxy-nucleotidyl transferase)でBrdU (bromodeoxyuridine triphosphate)を結合させ、取り込まれたBrdUを免疫蛍光染色法で可視化する方法である。

4. 今年度の研究成果と解析結果

重粒子イオンとしては6 MeV/uのC、Ar、Fe及びXeイオンを用いた。SRIMで計算した細胞表面のLET in water (keV/ μ m)は、C=735、Ar=2,700、Fe=4,720、Xe=7,920であった。

細胞核内のイオン通過部位と γ -H2AX蛍光フォーカスの幾何学的位置関係：ランドマークのためのエッチピットを前もって付けたCR-39の表面にCV-1細胞（アフリカミドリザル腎由来細胞）を培養し、Arイオンを照射した。細胞を固定後、免疫蛍光染色

して、 γ -H2AX 蛍光フォーカスを共焦点レーザー顕微鏡 (laser scanning microscope ; LSM) で観察し、画像を取得した。細胞核は、PI (propidium iodide) で染色した。さらに細胞除去後のエッチングにより CR-39 に生じたエッチピットを再び LSM で観察し、画像を取得した。それら二つの画像から γ -H2AX 蛍光フォーカスとイオン通過にともなうエッチピットの位置を比較した。

図 1A に γ -H2AX 蛍光フォーカスを示した。図 1B に、細胞培養基板である CR-39 に付いたランドマーク用エッチピットの微分干渉像と図 1A を合成した画像を示した。蛍光フォーカスを丸い点で示し、線で結んで、分かりやすくした。次に、細胞を剥離してから基板 CR-39 をエッチングし、微分干渉像を得た (図 1C)。図には細胞に照射された Ar イオンの小さなエッチピットと、ランドマークが再度エッチングされて大きくなったエッチピットの 2 種類見える。ランドマーク用エッチピットを利用して、図 1B と同じ場所を探して示したものが図 1C である。細胞核に相当する領域にある Ar イオンによって生じたエッチピットを四角い点で示し、線で結んだ。図 1B と C にある線で結んだ形を比較すると、ほぼ一致した。このことは、 γ -H2AX 蛍光フォーカスと Ar イオンの通過部位が一致することを示す。つまり、細胞核内のイオン通過部位に γ -H2AX が局在し、dsb が生じていることを証明できた。

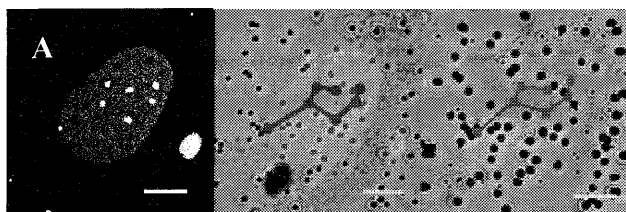


図 1 Ar イオンを照射した細胞における γ -H2AX 蛍光フォーカスと CR-39 エッチピットの比較。蛍光フォーカスは dsb の局在、エッチピットはイオン通過部位に対応。A : γ -H2AX 蛍光フォーカス画像。B : 図 A と培養基板 CR-39 にあるランドマーク用エッチピットの微分干渉像 (図 A と同時に取得) の合成画像。フォーカスを点で示し、線で結んだ。C : Ar を照射後にエッチングした基板 CR-39 の画像で、B と同じ場所。小さいエッチピットは Ar イオン、大きいエッチピットはランドマーク。白線は 10 μ m。

TUNEL 法を用いた細胞核内の DNA 主鎖切断部位の可視化 : TUNEL 法を用いた細胞核内の DNA 主鎖切断の可視化: CV-1 細胞をスライドに培養し、重粒子イオンを照射した。重粒子イオンは、C、Ar、Fe 及び Xe イオンを用いた。細胞を固定後、TUNEL 法を用いて、DNA 主鎖切断末端に BrdU を結合させた。

それを免疫蛍光染色処理して、LSM で観察し、画像を取得した。細胞核は、PI で染色した。なお、細胞核あたりの照射イオン数は、フルエンスと細胞核面積の積として計算した。

図 2 に Ar イオンの結果の一例を示した。非照射細胞核 (A) には BrdU の蛍光フォーカスが認められなかったが、Ar イオンを照射した細胞核 (B) には、BrdU の蛍光フォーカスが観察できた。TUNEL 法という DNA 主鎖切断のより直接的な検出方法でも dsb の局在が示せた。Fe 及び Xe イオンでも類似の画像が得られた。図 2 のような画像を数十枚取得し、縦軸を細胞核で観察された BrdU の蛍光フォーカス数、横軸を細胞核あたりの照射イオン数としてプロットし、線形近似を行い、直線の傾きを求めた。傾きは、Ar イオン照射の場合は 0.91 ± 0.02 、Fe では 0.91 ± 0.02 、Xe では 0.97 ± 0.03 となった。いずれの場合も、傾きは実質的に 1 といえる。これは、1 コのイオンが核を通過すると、1 コの BrdU の蛍光フォーカスが観察できたことを示している。つまり、1 コのイオン通過部位に一群の DNA 主鎖切断が局所的に生じることを TUNEL 法により証明できた。

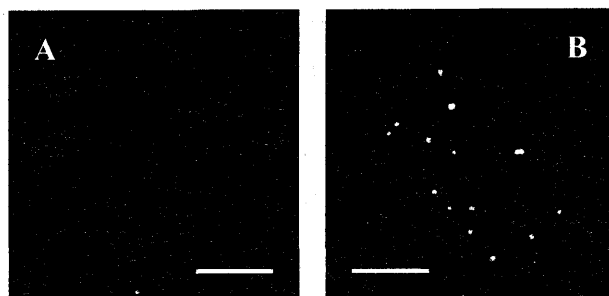


図 2 Ar イオンを 3.6×10^{10} particles/ m^2 で照射した細胞 (B) 及び非照射細胞 (A) の共焦点レーザー顕微鏡画像。BrdU を DNA 主鎖切断末端に結合させ、免疫蛍光染色法にて可視化した。白線は 10 μ m。

C イオン照射した細胞中には、TUNEL 法では蛍光フォーカスの形成は見られなかったが、 γ -H2AX 蛍光フォーカスは認められた。C イオンによっても DNA 主鎖切断が生じていることは間違いない。よって、C イオン照射により BrdU の蛍光フォーカスが生じない理由としては、①DNA 主鎖切断の量が少ないため、②3'末端にある OH 基を切断末端に持つ DNA 主鎖切断が C イオン照射では生成され難いためと考えられる。

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

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

(14B419)

田内 広^a, 岩田佳之^b, 松本英悟^a, 古澤佳也^b, 笠井清美^c

H. Tauchi^a, K. Y. Iwata^b, E. Matsumoto^a, Y. Furusawa^b and Eguchi-Kasai^c,

Abstract

A novel hyper-sensitive mutation detection system, which uses hamster fibroblast cells carrying a normal human X-chromosome, has been developed. The mutation frequencies obtained from the system is 100-fold higher than that from 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*. A lower limit of radiation dose for mutation induction with the system was found to be around 0.1 Gy. Using this system, we are investigating the low dose-rate effects of heavy particle beam (carbon 290 MeV/u beam) with different LETs.

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り、その影響評価では LET 依存性を見ることが必要となる。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、放射線 LET の違いに起因して異なっ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。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。本研究では、我々が開発した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 依存性を中心に調べている。この系は *Hprt* 欠損ハムスター細胞にヒト正常 X 染色体を導入して 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。その一方で、若干バックグラウンドの突然変異頻度が高くなっており、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た。しかしその後の研究で別の要因の可能性が高いことが明らかになったので、当面は現在の系の特性を生かして特に低線量、低線量率での照射を行い、重粒子線による晩発影響の線量率および LET 依存性を解明する方向で実験を進めている。

2. 昨年度までの成果について

本課題以前に実施した実験から、ハムスター + ヒト X 細胞による高感度検出系でも突然変異の LET 依存性が見られることを確認、平成 13 年度の

照射で本実験系が 0.1Gy でも突然変異上昇を明確に観察できることがわかったので、それをもとに平成14年度から低線量率照射を計画した。しかしながら、低線量率では照射モニタのカウントが正しい線量評価にならない問題が判明したので、今年度からはシンチレーションカウンタを用いて線量のモニタリングをしながら照射する方法で照射を行うことにした。また、昨年度の低線量率照射データについては線量評価に加え LET 評価値に大きな誤差があることも判明したため、今後の解析からは除外することとし、まとめには今年度以降のデータを用いることにした。

3. 今年度の研究内容

被照射細胞は、ハムスター+ヒトX染色体ハイブリッド細胞である。今年度は3回のマンタイムで炭素 (290MeV/u) mono ビームを用い、LET 68 KeV/μm および 13.3 KeV/μm について 0.1 Gy の線量で照射を行った。高感度検出系の特徴を利用して低線量率照射の影響評価を行うことを目指しているので、今年度の照射から照射野を 15 cm φ に拡大し、低線量率照射では各 LET について2つのサンプルと線量計を同時に照射する方法にした。なお、低線量率とは別に各 LET について通常の急照射サンプルも用意し比較をおこなった。今年度の線量率は、0.1 Gy を 1 min、60 min、90 min の3つの条件である。なお、すべての照射において照射中温度を 37℃で維持するために恒温槽を用いた。

4. 今年度の研究の成果

本課題では高 LET 放射線による逆線量率効果の有無に主題をおいているため、実験における低線量率照射の線量率は、以前に核分裂中性子で逆線量率効果が認められた線量率(0.16 cGy/min)と同等あるいはそれ以下になるように設定した。昨年度までの経験を踏まえ、線量評価にシンチレーションカウンタを用いることで測定精度が格段に向上し、0.1 Gy 照射後の生存率については昨年度のような大きなばらつきもなく、ほぼ 98%~100%で

推移した。放射線誘発突然変異頻度を見ると、図に示したように 13 KeV/μm と 68 KeV/μm では線量率による突然変異頻度の変化に明らかに異なる傾向が認められた。13 KeV/μm では線量率の変化によって突然変異頻度はほとんど変化しないように見える一方で、68 KeV/μm の場合には、総線量が低くしかも照射時間が1時間程度と短い割に、線量率の低下にともなって突然変異頻度が上昇する傾向を示し、逆線量率効果が LET に依存して起こる可能性が示唆された。計画の最終年度にあたる平成 16 年度は、低線量率照射のデータをさらに増やして有意差の確認と突然変異スペクトルの解析を行い、まとめが出来る段階にまでもって行きたいと考えている。

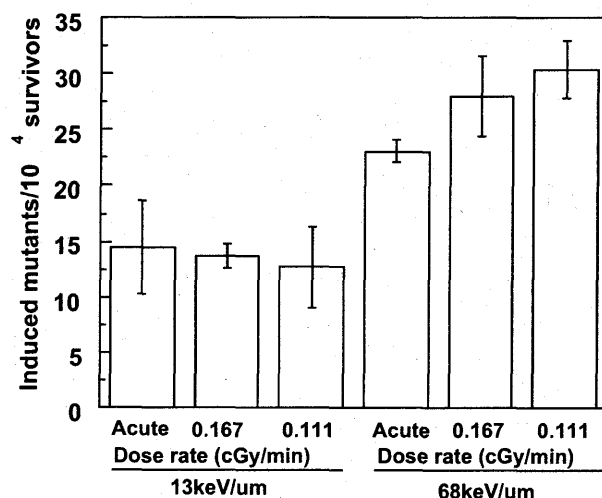


図 今年度の照射で得られた突然変異頻度の線量率依存性。

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., Shiraishi, T., Morishima, K., Matsuura, S., Ichimasa, M., Ichimasa, Y., Komatsu, K., *Fusion Science & Technology*, **41**, 413-416, 2002.

重粒子線によって誘発される DNA 酸化損傷の分析
Oxidative Damage on DNA Induced by Heavy Ions at NIRS-HIMAC
(13B424)

伊藤敦^a、平山亮一^b、村山千恵子^c、古澤佳也^d

A. Ito, R. Hirayama, C. Murayama, and Y. Furusawa

Abstract

Production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in human leukemia HL-60 cells was examined upon irradiation with X-rays, carbon and silicon ions. Cell suspension with the concentration of $5 \times 10^7/\text{ml}$ was irradiated under air-saturated condition. After irradiation cells were subjected to the DNA extraction procedure using isopropanol. Extracted DNA was then digested to the unit of nucleosides by nuclease P1 and alkaline phosphatase. 8-OHdG was separated on the chromatogram of the HPLC-ECD system. The yield of 8-OHdG increased linearly with irradiation dose although the data have some deviation. The yield per unit quantity of 2'-deoxyguanosine (dG) was significantly lower than that previously detected in dG solution system. LET dependence of 8-OHdG production was examined ranging from 20 keV/ μm to 250 keV/ μm using carbon and silicon beam. The results showed that 8-OHdG yield decreased with increasing LET, showing similar tendency to the case of dG solution system. Further repeated experiments are needed for reproducible results.

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、 $\cdot\text{OH}$, e_{aq}^- , $\cdot\text{H}$ 収量の減少、 H_2O_2 , H_2 , $\text{HO}_2\cdot$ 収量の増大が報告されている^{1,2,3)}。Chapman ら⁴⁾、Roots ら⁵⁾、そして我々⁶⁾は $\cdot\text{OH}$ スカベンジャーを用いて、LET が 100 keV/ μm を超える高 LET 領域でも細胞致死への $\cdot\text{OH}$ の寄与が 30-60%程度と依然として大きいことを示した。本研究の目的の第一は、高 LET での $\cdot\text{OH}$ の寄与をより直接的に示すことである。このために $\cdot\text{OH}$ によって生成されることが知られている DNA 損傷である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の LET 依存性を調べ、スカベンジャーを用いて求められた細胞死の結果と比較する。第二に、8-OHdG が生成に酸素が必要ということを利用して、酸素効果が LET 増大とともに小さくなる現象⁷⁾の機構についての知見を得ることを試みる。これまでラジカル生成と酸

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)⁸⁾は高 LET における酸素効果減少の機構として提案されている。低酸素下での 8-OHdG 生成の LET 依存性から、このモデルに対して実験的な検証を試みることを意図している。

2. 昨年度までに得られている結果

平成 14 年度は、2'-deoxyguanosine (dG) 水溶液において、照射後の 8-OHdG 生成の LET 依存性を、20 keV/ μm から 300 keV/ μm にわたり、大気下および低酸素下にて測定した。結果は以下の通りである。

1) 大気下での 8-OHdG 生成は LET とともに減少し、100 keV/ μm にて X 線の場合の数分の 1 となった。それより高い LET では飽和しているように見えた。この結果は細胞死での $\cdot\text{OH}$ の寄与と同様の傾向であった。

2) 低酸素下での 8-OHdG の LET が 100 keV/ μm 以上での生成は、やはり大気下と同様に一定値、あるいはむしろ LET とともに増大する傾向も観察された。

以上より、LET が 100 keV/ μm より大きな高 LET 領域でも $\cdot\text{OH}$ が生成されることが示された。また、低酸素下での 8-OHdG 生成の結果は、oxygen-in-the-track モデルに矛盾しないものであった。

3. 今年度の研究内容

今年度前半は、上記 dG 水溶液での 8-OHdG 生成に関して、oxygen-in-the-track モデル検証に重要な低酸素下でのデータを特に LET が 100 keV/ μm 以上の実験点を追加した。後半は、細胞内における 8-OHdG 生成を検出し、LET 依存性を求めることを目標とした。最終的な目標は大気下と低酸素下での生成量を求めることにあるが、今年度はまず大気下のみとした。細胞からの 8-OHdG 分離の手順は以下の通りである。

1) Lysis buffer および Proteinase K による細胞溶

解とタンパク質分解

- 2) イソプロパノール沈殿による DNA 抽出
- 3) Nuclease P1 によるヌクレオチドへの分解
- 4) Alkaline phosphatase によるヌクレオシドへの分解
- 5) HPLC による分離と電気化学検出器を用いた 8-OHdG 検出

なお、細胞試料（ヒト白血病由来 HL-60）は、1 サンプル 2×10^7 cells とした。この細胞数は、前年度の dG 水溶液濃度 ($500 \mu\text{M}$) とほぼ等しい dG 濃度を与えるように決定した。

図 1 にシリコンビーム LET $250 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の場合の 8-OHdG 生成の線量依存性を示した。線量とともに直線的に増加する傾向は dG 水溶液の場合と同様であった。

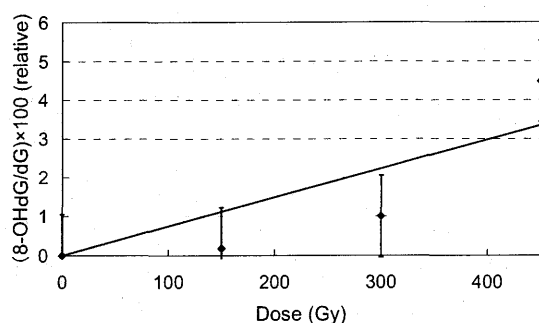


Fig. 1. 8-OHdG production in HL-60 cells exposed to Si 490 MeV/n beam with an LET of $250 \text{ keV}/\mu\text{m}$

ただし、dG 水溶液と比べて、再現性のあるデータが得られにくいこと、8-OHdG 生成量が非常に少ないこと、の理由から多くの線量でのデータを蓄積することが困難であった。

Table 1. Comparison of relative amount of 8-OHdG per dG in HL-60 cells exposed with a dose of 150 Gy

Beam	LET ($\text{keV}/\mu\text{m}$)	8-OHdG/dG (relative)	
		cells	solution
Carbon	20	3.58	150
	50	2.85	111
	80	0.06	88
Silicon	100	-	170
	150	1.41	-
	200	-	107
	250	0.175	-
	200	-	107
	250	0.175	-

表 1 には 150 Gy での 8-OHdG 生成量をまとめた。比較のために dG 水溶液における 8-OHdG 生成量もあわせてのせた。LET の増加とともに 8-OHdG の生成量が減少する傾向が観察された。この結果は dG 水溶液の場合と同様であった。また、顕著なのは、細胞での生成量が溶液での場合の数十分の一程度と、非常にわずかであったことである。細胞と溶液では、ほぼ同量の dG を照射していることから、絶対収量が減少していることがわかる。この原因として、以下のことが考えられる。

- 1) dG 溶液では試料内に dG が均一に分布しているのに対し、細胞では核に局在しているため、核を粒子トラックが通過したときのみ 8-OHdG が生成される。また、核内に粒子が飛び込んできても DNA 構造上、十分にグアニン部位とラジカルとの反応が起きない可能性も考えられる。
- 2) 細胞での 8-OHdG の修復が行われる。後者については、保冷剤によって照射中に室温よりやや低く保っているので可能性は低いと考えられる。

来年度は、さらに実験を重ねて精度を上げること、低酸素状態での 8-OHdG 生成を調べることを計画している。

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) R. Roots et al., Int. J. Radiat. Biol., **47**, 157 (1985).
- 6) Y. Kusano et al., J. Radiat. Res., **41**, 418 (2000).
- 7) Y. Furusawa et al., Radiat. Res., **154**, 485 (2000).
- 8) K.F. Baverstock and W.G. Burns, Radiat. Res., **86**, 20 (1981).

研究発表

- 1) 平山亮一他、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.
- 2) 伊藤敦他、理研シンポジウム、和光、2004.1.

^a 東海大・工

^b 千葉大・自然科学研究科

^c 東海大・医

^d 放医研・重粒子医科学センター

重粒子線の *in vivo* における酸素ラジカル生成に関する研究

Study on the In Vivo Generation of Oxygen Radicals by Heavy Ion Beam

(14B431)

竹下啓蔵、藤井香織、小澤俊彦

K. Takeshita, K. Fujii, and T. Ozawa

Abstract

The generation of OH radical was measured in rat liver by spin-trapping the secondary methyl radical formed by the reaction of OH radical with dimethyl sulfoxide. The concentration of radical adducts of a spin trapping agent, α -phenyl-N-tert-butyl nitron, in bile increased by irradiation of rat upper abdomen with either high or low carbon beams at 70 Gy at the similar extent to that for X-ray irradiation. Pre-administration of methylgallate, which scavenges OH radical but not methyl radical, clearly decreased the formation of these spin adducts, indicating that these spin adduct result from OH radical generation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

水に電離放射線を照射した場合、水分子の分解やそれにより生成した水和電子と溶解酸素との反応でヒドロキシル(OH)ラジカルやスーパーオキシドラジカルなどの酸素ラジカルを生成することが知られている。これら酸素ラジカルは膜脂質の過酸化や DNA 塩基の修飾を起こすことから、放射線を生体に照射した場合に生体内の水から生成する酸素ラジカルの放射線障害への寄与が少なからずあるものと推定されている(間接作用)。荷電粒子線などのように LET が大きな放射線では間接作用に比べて直接作用の寄与が大きいとされている。最近、Moritake らは細胞培養の培地に炭素線を照射し電子スピン共鳴(ESR)-スピントラップ法で酸素ラジカルを測定し、LETが高くなるに従ってOHラジカル生成量が減少することを報告した¹。しかし、LETの異なる放射線を動物に照射した場合に生成ラジカルの種類並びに量がLETによ

って如何に変化するかに関しての直接的報告はない。また、実際に荷電粒子線を治療に用いる場合にはリッジフィルターにより Bragg-Peak を広げて照射する場合が多い。このような場合、高 LET 領域と低 LET 領域での酸素ラジカル生成にどのような違いがあるかについてもわかっていない。

本研究は、ESR-スピントラップ法により *in vivo* トラップ-*ex vivo* 検出を行い、炭素線照射により生体内で生成する OH ラジカル量の LET 依存性を調べると共に、照射の組織における酸素濃度(酸素分圧)に及ぼす影響を調べることを目的として開始した。昨年までに生体内で生成する OH ラジカル量の LET 依存性について ESR-スピントラップ法で調べたところ、ラジカル付加体生成量は個体差が大きく高 LET 領域と低 LET 領域との間で大きな違いは見られなかった。

2. 今年度の研究内容

2-1. 今年度の目的

炭素線照射により生成するスピン付加体生成量をラットの匹数を増やして確認すると共に、X-線照射の場合と比較する。さらに、スピン付加体生成量が真に生体内の OH ラジカル生成量を示すか否かを調べる。

2-2. 実験方法

肝臓で生じる OH ラジカルがジメチルスルフォキシド(DMSO)からメチルラジカルを生成させ、それを N-*t*-butyl- α -phenylnitron (PBN) でスピントラップして生成する PBN 付加体を胆汁中に ESR で検出する方法^{2,3}により調べた。ラット(雄性, SD)に PBN の DMSO 溶液を腹腔内投与後ネブタール麻酔を施し、胆管カニューレーションにより胆汁を採取した。横方向から肝部位へ 290 MeV/u の炭素

線(6 cm SOBP)を30 mmの幅で70 Gy照射した。照射はバイナリーフィルター厚86 mm(高LET照射)あるいは0 mm(低LET領域照射)で行った。X-線(200 kV, 20 mA)は銅およびアルミニウムフィルター(各0.5 mm)を通して上方より30 mm幅で肝部位に70 Gy照射した。メチルガレートはPBNのDMSO溶液に1 Mの濃度で溶解して投与した。

炭素線は高LETで6匹(うちメチルガレート投与3匹)、低LETで4匹(うちメチルガレート投与3匹)に照射した。X-線は16匹(うちメチルガレート投与5匹)に照射した。得られた結果を昨年の結果と合して統計処理した(Student *t*-test)。

3. 今年度の研究成果と解析結果

a) ヒドロキシルラジカル生成 昨年得られた結果に高LET炭素線では3匹、低LET炭素線では1匹を追加して統計処理した結果、両者のスピン付加体生成量には有意な違いは見られなかった(Fig. 1)。これら炭素線照射によるスピン付加体生成は、照射ビームから外して照射室内に置いたコントロールラットの場合に比較して明らかに多かった。炭素線によるスピン付加体生成量は同じ線量のX-線を照射した場合と比較しても有意差は見られなかった。

b) スピン付加体生成におけるOHラジカルの寄与 スピントラップ剤と共にDMSOを投与したラットに放射線照射した場合にはDMSOが直接分解されて生じたメチルラジカルに由来するスピン付加体を生じる可能性が考えられる。胆汁中に排泄されたスピン付加体がOHラジカルに由来することを確認するために、メチルガレートを投与してスピン付加体生成に及ぼす影響を調べた。メチルガレートはOHラジカルを消去し、メチルラジカルを消去しないことは既に確認済みである³。Fig. 1に示すように高LETあるいは低LET炭素線、X-線のいずれを照射したときにもメチルガレートを投与した場合にはスピン付加体生成の増加は見られず、スピン付加体生成がOHラジカルに依存するものと考えられる。

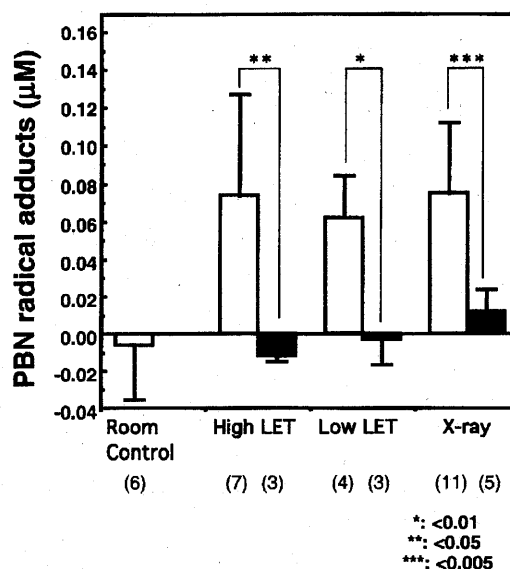


Fig. 1 炭素線あるいはX-線を肝付近に照射したラット胆汁中のPBNのスピン付加体濃度

ラットはメチルガレート未投与(白)、あるいは投与(黒)後に照射した。平均±SD ()内数字は匹数

参考文献

1. Moritake, K. et al. Rad. Res. 159, 670-5 (2003)
2. Burkitt, M.J. and Mason, R.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8440-8444 (1991)
3. Takeshita, K. et al. Free Radic. Biol. Med. in press. (2004)

放医研レドックス

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 the intra and extra cellular 8-OHdG induced by heavy-ion irradiation in human glioblastoma cell lines (15B439)

盛武敬*†、坪井康次*、安西和紀†、伊古田暢夫†、安藤興一†、小澤俊彦†
Takashi Moritake*†, Koji Tsuboi*, Kazunori Anzai†, Nobuo Ikota†, Koichi Ando† and Toshihiko Ozawa†

Abstract

【Purpose】 In order to quantitatively evaluate the oxidative DNA damage caused by low or high LET radiation, the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in the extracted cellular DNA as well as in the cell culture media were measured before and after irradiation.

【Materials and methods】 Glioblastoma cells (U87MG) were suspended in the culture media at a concentration of 5.0×10^6 cells/ml. They were irradiated with 0-400 Gy of X-ray or 0-300 Gy of 290 MeV/u carbon beams with LET's of 20, 40 and 80 keV/ μ m. The 8-OHdG levels in the extracted DNA were measured by HPLC with an electrochemical detector (ECD), and those in the culture media were measured by ELISA method.

【Results】 Although the levels of 8-OHdG in the extracted DNA increased dose-dependently after X-ray or carbon-ion irradiation, there was no such correlation in the culture media. The levels of 8-OHdG in the DNA extracted 15 and 30 minutes after irradiation were significantly low, which was supposed to be due to self-repair process on the oxidative damage.

Introduction

In the previous experiments using ESR, we have demonstrated that the hydroxyl radicals (\cdot OH) were trapped by 5,5-dimethyl-1-pyrroline-*N*-oxide (DMPO) in the cell culture media after 290 MeV/u carbon beam irradiations, and the yield of \cdot OH decreased logarithmically as LET values increased [1 and 2].

In the so-called indirect effect of ionizing radiation, these hydroxyl radicals attack cellular DNA, yielding strand breaks and consequent base damages. Recently, it became possible to estimate these base damages of DNA by measuring the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) [3]. Thus, in this study, the amounts of 8-OHdG in DNA extracted after X-rays or carbon beams irradiation were measured to clarify the dose-response relationships between the amount of oxidative DNA damage and absorbed dose. Effects of LET values on the oxidative damage were evaluated as well. In addition, the levels of the excised 8-OHdG in the culture media were evaluated by the ELISA method.

Materials and Methods

Chemicals and Cell Preparation

Nuclease P_1 and alkaline phosphatase type III were from SIGMA-ALDRICH Japan. U87MG cells were suspended at a final concentration of 5.0×10^6 cells/ml in minimum essential medium (MEM) supplemented with 10 % FBS.

X-ray irradiation

Two ml of the sample in a petri-dish (inner diameter of 4.0 cm) was irradiated by X-rays. The X-ray

generator was operated at 200 kV, 20 mA, filtered with 0.5 mm Al and 0.5 mm Cu. Single dose of 0-400 Gy at a dose rate of 5 Gy/min was given to the sample.

Carbon-ion irradiation

Two 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. 290 MeV/u mono-peak carbon beams were generated by HIMAC and were used for irradiations at National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Single dose of 0-300 Gy was given to two identical samples at LET's of 20, 40 and 80 keV/ μ m. Dose rates were from 3.8 to 32.4 Gy/min.

8-OHdG analysis

After exposure to various irradiations, samples were immediately centrifuged to separate cells and MEM. In addition, samples irradiated by 400 Gy of X-rays were centrifuged after 15 and 30 minutes incubation at room temperature to investigate the effect of repair proficiency. Following the method of Kasai et al. [3], the amount of 8-OHdG and deoxyguanosine (dG) in the deoxynucleotide mixture in DNA extracted from the irradiated and control cells were measured by HPLC with an electrochemical detector (ECD). The final 8-OHdG levels of each sample were expressed as the number of 8-OHdG per 10^5 dG. The excised 8-OHdG levels in MEM were measured using 8-OHdG ELISA kit from Japan Institute for the Control of Aging (JalCA). Because the level of 8-OHdG in MEM was too small to detect by the kit, 1.5 ml of sample was freeze-dried and was added with 150 μ l of MEM in advance.

Results and Discussion

The dose response of 8-OHdG detected in the cellular DNA after X-irradiation was shown in Fig. 1. It was shown that the yield of 8-OHdG increased dose-dependently in a range from 0 to 400 Gy. After 15 and 30 minutes incubation, the 8-OHdG levels significantly decreased as compared to that without incubation. This phenomenon was supposed to be due to the repair process. In contrast, there was no clear tendency in 8-OHdG level in the separated MEM (Fig. 2).

The 8-OHdG level detected in the cellular DNA after carbon beam irradiation was shown in Fig. 3. Although the yield of 8-OHdG increased as the absorbed dose increased from 0 to 300 Gy, the effect of the LET values was not detected from these results. Also, there was no significant difference in the 8-OHdG levels in MEM as shown in Fig. 4.

In conclusion, (1) the level of 8-OHdG in DNA

increased dose-dependently, and it was decreased after 15 minutes; (2) There was no significant difference in the level of 8-OHdG in MEM. The main reason could be that the concentration of 8-OHdG in MEM was too small to detect by the ELISA kit.

Therefore, the further investigation on the time course of 8-OHdG level in DNA is necessary to clear the repair process for damaged lesion on DNA.

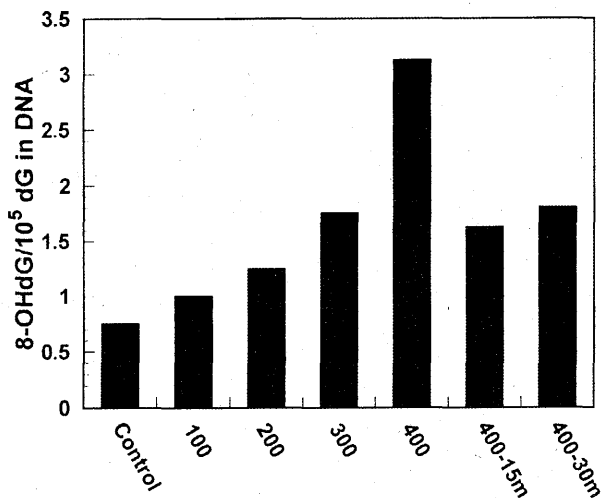


Fig.1. 8-OHdG levels in cellular DNA after X-irradiation. Sample was irradiated at a dose of 0-400 Gy, and centrifuged immediately after irradiation. 400-15m and 400-30m mean that the sample was centrifuged 15 and 30 minutes after irradiation, respectively.

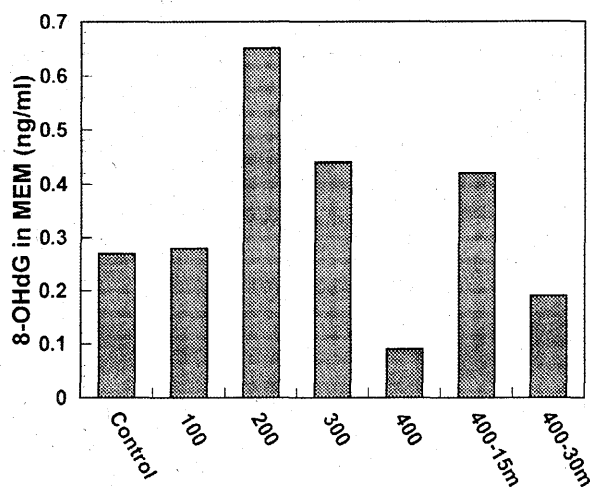


Fig.2. The concentration of the excised 8-OHdG in MEM after X-irradiation at 0-400 Gy.

References

- [1] 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, pp. 37-40, 2001
- [2] Moritake T, Tsuboi K, Anzai K, Ozawa T, Ando K, Nose T: ESR spin trapping of hydroxyl radicals in aqueous solution irradiated with high-LET carbon ion beams. Radiation Research 159, 670-675, 2003
- [3] Kasai H, Crain PF, 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

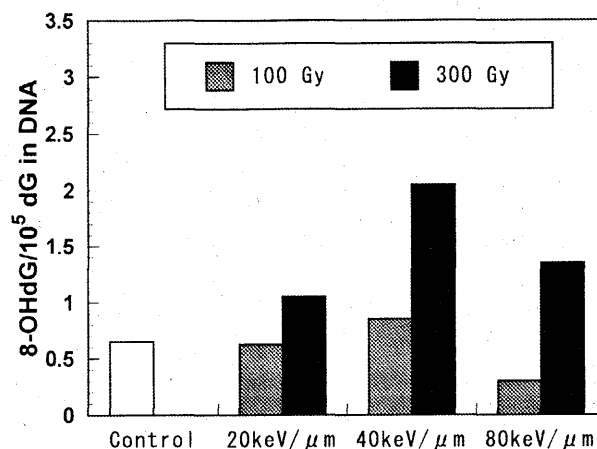


Fig.3. 8-OHdG levels in cellular DNA after carbon-ion irradiation. Sample was irradiated at a dose of 0-300 Gy with selected LETs of 20, 40 and 80 keV/μm, and centrifuged immediately after irradiation.

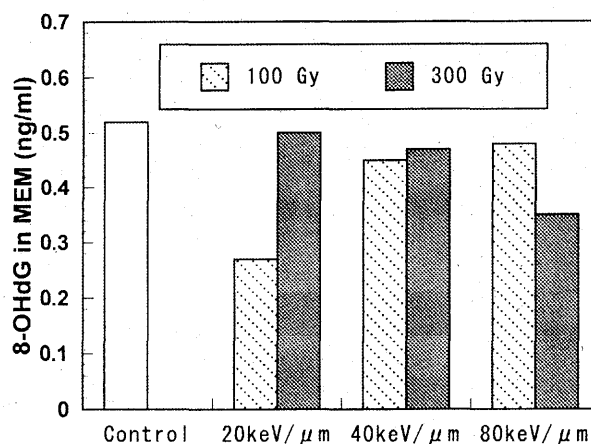


Fig.4. The concentration of the excised 8-OHdG in MEM after carbon-ion irradiation at 0-300 Gy.

* 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

Differential Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts (15B444)

Masato Shingyoji¹, Liang-Hao Ding¹, Kiyomi Eguchi-Kasai², David J. Chen¹

Abstract

We investigated differential gene expression of normal human skin HSF42 fibroblasts induced by heavy ions using cDNA microarray technology. Irradiation with 3 types of heavy ions was performed at HIMAC facility. Out of 7458 genes, we found 61 significant genes (40 up-regulated and 21 down-regulated) that distinguished between human skin fibroblast HSF42 cells non-irradiated and irradiated with 1Gy of neon particles and 62 significant genes (48 up-regulated and 14 down-regulated) that distinguished between HSF42 cells non-irradiated and irradiated with 1Gy of silicon particles. Furthermore, we are going to analyze profiles of HSF42 cells exposed to carbon particles and compare those profiles between different types of beams.

1. Background and Purpose

Heavy ions are associated with high linear energy transfer (LET) and have been shown to be more effective to cells than low-LET radiations. We have risk of exposure to heavy ions in the space. In the field of medical practice, heavy ions are beginning to be used for therapy due to its distinctive feature. Therefore, it will be important

to elucidate biological effects of heavy ions on cells.

Microarray studies have been shown to be of great value in understanding the molecular biology because it can handle a large number of genes simultaneously. We have already utilized the microarray technology to identify genes regulated in response to low and high doses of X-ray irradiation. We propose to extend these observations by obtaining profiles of genes expression from irradiation with heavy ions and determine whether HIMAC has a quantifiably greater or different effect on the cell as compared to X-rays.

In summary, the aim of this study is to provide a global gene expression pattern before and after HIMAC irradiation; to monitor differential gene response between low dose and high dose of high LET charged particle irradiations; and to identify specific gene response to particles with different energy.

2. Summary of previous years

In the past, we utilized primary culture of G1 arrested normal human skin fibroblasts HSF42 cells irradiated with 3 types of heavy ions shown in Table 1. Preliminary studies suggested

that some genes were up- or down regulated in most conditions. To ensure that for each condition, at least 3 samples are needed to fulfill request of statistical analysis.

Table1. Heavy ions and doses

Beams	Energy (MeV/u)	LET (keV/ μ m)	Doses (Gy)
Carbon	135	51	0
Carbon	135	51	0.09
Carbon	135	51	0.9
Carbon	135	83	0
Carbon	135	83	0.08
Carbon	135	83	0.8
Carbon	135	100	0
Carbon	135	100	0.08
Carbon	135	100	0.8
Neon	400	54	0
Neon	400	54	0.1
Neon	400	54	1
Silicon	490	55	0
Silicon	490	55	0.1
Silicon	490	55	1

3. This year's study

To obtain enough samples for statistical analysis, we performed irradiation with carbon and neon particles. The beam energy of carbon particles was 135 MeV/u, corresponding to an average LET of 100 keV/ μ m. The beam energy of neon particles was 400 MeV/u, corresponding to an average LET of 54 keV/ μ m.

4. Result of this year's study

We have analyzed expression profiles of HSF42 irradiated with 1Gy of neon particles and 1Gy of silicon particles, comparing to those of non-irradiated HSF42.

Data normalization was carried out by

intensity dependent normalization (LOWESS). Significance Analysis of Microarrays (SAM) method was used to identify genes of which the expression changes were significant in comparison with non-irradiated HSF42 cells. The smallest false discovery rate (FDR) was 1.2% in the analysis of both neon and silicon particles. We found 61 significant genes (40 up-regulated and 21 down-regulated) that distinguished between human skin fibroblast HSF42 cells non-irradiated and irradiated with 1Gy of neon particles and 62 significant genes (48 up-regulated and 14 down-regulated) that distinguished between HSF42 cells non-irradiated and irradiated with 1Gy of silicon particles. Significant genes common to both profiles of neon and silicon particles are listed in Table2. Gene-specific labeling bias was corrected with the average from 3 self-self hybridizations of non-irradiated HSF42 cells.

Furthermore, we are analyzing profiles of HSF42 cells irradiated with carbon particles and are going to compare profiles of HSF42 cells exposed to different types of beams to examine beam-specific responding genes.

Table2. Significant genes in comon with both Neon and Silicon partilcles irradiation

Gene Symbol	Gene Name	Fold change	
		Neon	Silicon
CDKN1A	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)	2.17	2.89
LU	Lutheran blood group (Auberger b antigen included)	1.89	2.16
RRM2B	ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible)	1.82	1.75
PAPPA	Pregnancy-associated plasma protein A	1.79	2.02
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	1.78	2.01
APG-1	heat shock protein (hsp110 family)	1.70	2.20
GDF15	growth differentiation factor 15	1.61	1.43
TRIM22	Tripartite motif-containing 22	1.58	1.81
TNFRSF6	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 6	1.56	1.92
RAD52	RAD52 (S. cerevisiae) homolog	1.47	1.53
PRKACG	protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, gamma	1.47	1.59
FCER1G	Fc fragment of IgE, high affinity I, receptor for; gamma polypeptide	1.38	1.25
TMSB10	THYMOSIN BETA-10	1.38	1.39
SHB	SHB adaptor protein (a Src homology 2 protein)	1.37	1.32
FHL2	four and a half LIM domains 2	1.35	1.35
DDB2	Damage-specific DNA binding protein 2 (48 kD)	1.34	1.41
TTRAP	TRAF and TNF receptor-associated protein	1.33	1.35
GFR	guanine nucleotide exchange factor for Rap1	1.27	1.31
MCM6	MCM6 minichromosome maintenance deficient 6 (MIS5 homolog, S. pombe) (:	0.72	0.67
APPBP1	amyloid beta precursor protein binding protein 1, 59kDa	0.71	0.59
RAMP	RA-regulated nuclear matrix-associated protein	0.56	0.64

¹ DNA Repair and Nuclear Organization Group,

Department of Cell and Molecular Biology, Life

Sciences Division, Lawrence Berkeley National

Laboratory, USA

² National Institute of Radiation Research,

Japan

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

(13B446)

鶴岡千鶴^a、鈴木雅雄^a、M.Parkash Hande^b

C. Tsuruoka^a、M.Suzuki^a、M.Parkash Hande^b

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 and iron ions. Cell killing effect was detected as reproductive cell death using a colony formation. Mutation induction in *hprt* locus was detected to measure 6-thioguanine resistant clones. The result of RBE-LET curves for cell killing indicated that LET dependence was different when cells were irradiated with different ion species. So, we plotted RBE as a function of Z^2/β^2 instead of LET. RBE- Z^2/β^2 curves indicated that the discrepancy of RBE-LET curves was reconciled each ion species. 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 Spektrum を持った粒子線に対して、その生物効果を調べる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事が報告されている。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) ヒト培養細胞の細胞致死・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) 細胞致死および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、昨年度行った細胞致死効果の LET・加速核種依存性についてまとめると共に、突然変異誘発の LET・加速核種依存性について実験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

炭素イオン、ネオンイオン、シリコンイオン、鉄イオン、4種類のイオンビームを用いてヒト胎児皮膚由来正常細胞の細胞致死効果の LET・加速核種依存性について調べた。60keV/ μm 付近までは炭素イオン、ネオンイオン、シリコンイオン共に一致していたが、LET が大きくなると炭素イオンはシリコンイオンよりも RBE が大きくなり曲線の上昇が急になった。

3. 今年度の研究内容

昨年度報告を行った細胞致死効果のデータを解析し、さらに、炭素イオン、ネオンイオン、シリコンイオン、鉄イオンをヒト胎児皮膚由来正常細胞に照射し、昨年に続き突然変異誘発を観察した。1種類

の加速核種に関して6〜7点のLET値について照射実験を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) 細胞致死効果

図1に細胞致死効果のLET依存性を示す。60keV/μm付近までは炭素イオン、ネオンイオン、シリコンイオンのカーブは一致していたが、LETが大きくなるに従って、炭素イオンはシリコンイオンよりもRBEが大きくなり曲線の上昇が急になった。そこで、LETの代わりにイオンビームのエネルギー付与を表す別のパラメーターとしてeffective chargeの2乗を相対速度の2乗で割った値(Z^2/β^2)でRBEをプロットした(図2)。LETでプロットした時は加速核種により曲線に差が見られたが、 Z^2/β^2 でプロットした時ではLETに対してプロットした時に見られた差が無くなる傾向を示し、3000〜5000のあたりにピークを示す曲線を示した。

(2) 突然変異誘発

図3に炭素イオンと鉄イオンの突然変異誘発のLET依存性を示す。炭素イオンは75keV/μm付近でピークを示す曲線を示した。一方、鉄イオンはLETが200〜400keV/μmと大きくなるにつれRBEが減少し400keV/μm付近ではX線と同等かそれ以下まで減少した。ネオンイオン、シリコンイオンに関しては、実験回数が少なく来年度以降データを蓄積、解析する予定である。

以上の結果より、エネルギー・加速核種の違いによるイオンビームのエネルギー付与の物理学的特徴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すことができ、最適なエネルギー付与構造を反映させるパラメーターを見つけ出すことにより、粒子線のエネルギー付与の観点からの生物効果誘発のメカニズム解明へのアプローチが可能になることを示していると考えられる。

a. 宇宙防護P J

b. Singapore National University

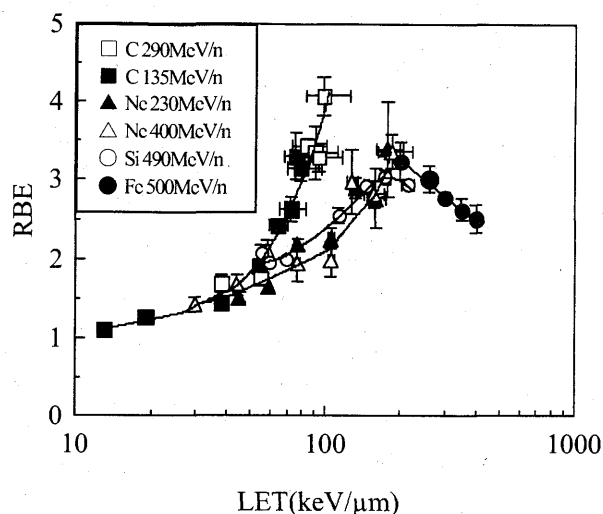


図1. 細胞致死効果におけるRBEのLET依存性

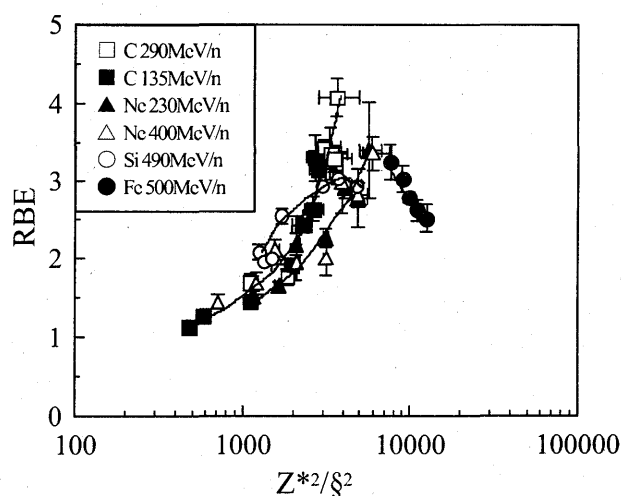


図2. 細胞致死効果におけるRBEの Z^2/β^2 依存性

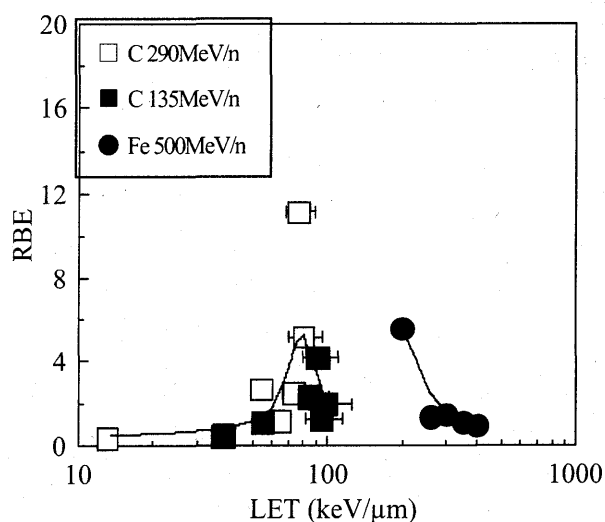


図3. 突然変異誘発におけるRBEのLET依存性

重粒子と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較

Comparison of initial DNA (Chromosome) damage/repair in cells exposed to heavy ion particles and X-rays.

(14B452)

岡安隆一^a、岡田真希^a、斎藤志織^a、岡部篤^b、高倉かほる^b

R. Okayasu^a, M. Okada^a, S. Saito^a, A. Okabe^b and K. Takakura^b

Abstract

We have measured cell survival and chromosome damage/repair in various human and rodent cell lines exposed to high LET (LET = 80 keV/μm) carbon ion particles (290MeV/u), and the results were compared with those irradiated with X-rays. This year, we also measured the degree of auto-phosphorylation of DNA-PKcs protein after human cells exposed to low and high LET radiation; an immuno-staining method was used for this. The important discoveries made during this period are the following: 1) Ku80 gene appears to be responsible for the low RBE value (~1.0) obtained with Xrs6 cell line. 2) The chromosome break repair is much less efficient in cells irradiated with high LET radiation than that with X-rays even at low doses. 3) The auto-phosphorylation of NHEJ mechanism was significantly affected by high LET radiation when compared to low LET radiation.

1. Purpose of this project and background

Several studies using high LET particles in the past have shown that biological damage induced by high LET sources might be different from that induced by low LET sources for the same amount of radiation. Investigations using DNA double strand break (DSB) repair deficient cells revealed that the survival is almost identical for low and high LET irradiations indicating the damage induced by high LET may not be repairable. Rodent cell lines with defective DSB repair were mostly used to obtain these high LET results. In this project, a

human cell line called 180BR which is defective in non homologous end joining (NHEJ) has been introduced; the gene responsible for 180BR repair defect has been identified to be Ligase IV. Several other genetically characterized NHEJ deficient rodent cell lines are also being used. The ultimate purpose of this project is to identify the cellular/molecular mechanism behind these important phenomena and apply it to studying the effect of space radiation and improving the heavy ion cancer therapy.

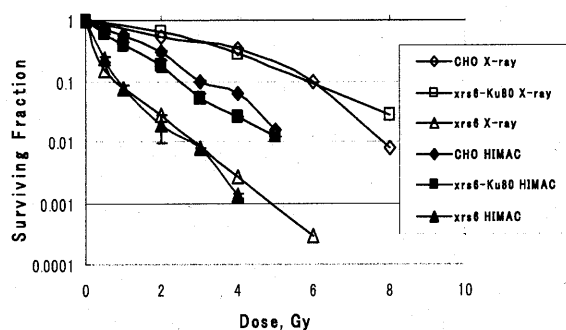
2. Results obtained in the previous period

- A. NHEJ deficient human fibroblasts (180 BR) irradiated with high LET carbon ions showed a survival level identical to that obtained with X-rays (RBE ≈ 1.0), while normal human fibroblasts showed a significantly higher cell survival obtained with X-rays than that with high LET carbon ions (RBE > 2.0 at 10% cell survival).
- B. NHEJ deficient hamster Xrs6 cells (Ku 80 mutant) showed a 180BR-like survival response (RBE ≈ 1.5) and wild-type Chinese hamster ovary (CHO) cells showed a normal human cell-like response (RBE ≈ 2.2).
- C. Preliminary chromosome damage/repair experiments using the premature chromosome condensation (PCC) technique were performed in human cells (180BR and HFL III) exposed to 70 keV/μm carbon ions and X-rays.

3. Research performed during 2003/2004 term.

Following experiments have been performed during the current term. Carbon ion beam (290MeV/u) with 70 keV/ μ m LET were used for the experiments except for item ④.

- ① Repeated measurements of cell survival for HFL III, 180BR (Ligase IV mutant), CHO and Xrs6 (Ku80 mutant) cells. Survival experiments with Xrs6-ham Ku80 (xrs6 + hamster Ku80) were added.
- ② PCC experiments with G0/G1 phase HFL III and 180BR cells at 0.5 and 2.0 Gy.
- ③ Immuno-staining assay with phospho-DNA-PKcs antibody to study NHEJ



mechanism with high LET radiation.

- ④ Preliminary cell survival experiments with iron beams (500 MeV/u, ~200 keV/ μ m)

4. Results obtained during this period

Survival curves for Chinese hamster cells with various genetic backgrounds exposed to x-rays and high LET carbon ions are given in Fig. 1. Data for G1 chromosome rejoining kinetics were compared between X-irradiated and carbon irradiated HFL III (normal human) cells (Fig. 2). The degree of auto-phosphorylation in HFL III cells irradiated with X-rays and high LET carbon ions are given in Fig. 3. These data clearly indicate that the damage induced by high LET radiation affects NHEJ process much severely even at low radiation doses when compared to X-rays.

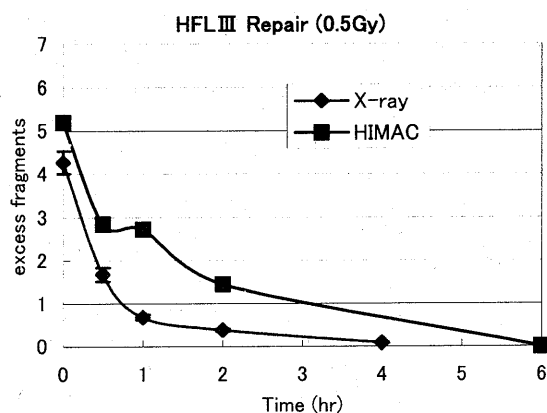


Fig. 2. G1 chromosome rejoining kinetics of HFL III cells exposed to X-rays or carbon ions.

Fig.1 Radiation survival curves of CHO, xrs6 and xrs6-hamku80 cells exposed to X-rays and carbon ions.

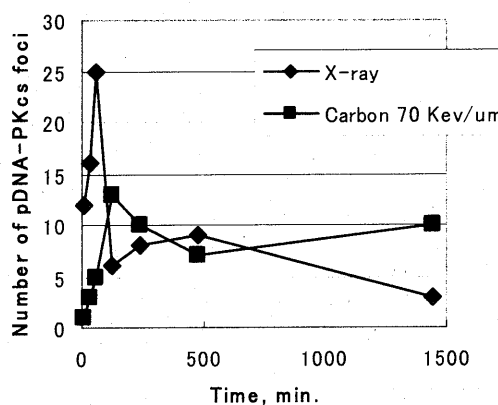


Fig. 3 Number of auto-phosphorylation sites in irradiated HFL III cells detected by pDNA-PKcs antibody.

- a. 放医研宇宙放射線防護 (NIRS, International Space Radiation Lab.)
- b. 国際基督教大学、教養、理学科 (Natural Science Div., International Christian University)

低線量重粒子線照射応答性遺伝子の発現制御機構の解析

Analysis of *cis* - responsive element(s) in the gene up- regulated after the exposure to low-dose heavy ion beams

(15B454)

矢追毅^a, 伏木信次^a, 野島 久美恵^b

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

Prenatal exposure to ionizing radiation of low doses in rodents is known to induce deceleration of neuronal migration during cortical histogenesis, and to result in disorganized cortical architecture in mature brain. On the contrary, exposure to heavy ion beams during fetal period mainly affects survival and proliferation of stem cells.

However, the molecular mechanisms underlying to produce such difference in the effects between exposure to heavy ion particles and exposure to X-rays remain unknown. We have attempted to elucidate what features are seen in terms of gene expression patterns after exposure to heavy ions in mid-gestational period of mice, with use of cDNA microarray analyses and compared with the data seen after X-irradiation.

148 genes out of 10842 genes examined in microarray analyses showed up- or down-regulation after exposures both to carbon beams and X-rays. Genes showing changes of expression after carbon beams was 33.

Further studies on genes that showed changes in gene expression patterns after heavy ion beams in fetal brains would be helpful to understand the differences of effects when compared with X-rays.

研究の目的

我々はこれまでに、胎生期マウス大脳皮質において、低線量 (0.1-0.5Gy) のX線照射や炭素線照射によって、異なる生物学的影響が現れること、また、その過程で発現変動する遺伝子群を見だし、これらの中から、株化細胞においても、低線量X線照射に応答する複数の遺伝子を見いだした。本研究では、低線量重粒子線照射応答性の遺伝子発現制御機構を明らかにするために以下のことを実施する。1) 炭素線照射によって発現変動する遺伝子群の中から低線量重粒子照射特異的応答遺伝子を検索する、2) 見いだされた遺伝子と低線量X線照射特異的応答遺伝子のプロモーター領域に低線量放射線照射特異的に結合する転写調節因子を同定する。

このような研究を通じて、LETの異なる放射線の低線量照射における生物学的影響とりわけ中枢神経系に対する影響の違いを、遺伝子転写調節機構のレベルに還元して評価が可能となることが期待され、この点において意義がある。

今年度の研究における材料と方法

1) 今年度使用した放射線照射後胎生14.5日マウス終脳由来全RNAは、課題番号12B234で使用するために調整したサンプルの一部に由来する。株化細胞Neuro2aへの炭素線照射は以下のようにして行った。75-cm²培養ボトルで80%コンフルエントの

状態で、HIMAC 炭素線（290MeV/u, LET50keV/ μ m）を用いて、線量0.1Gy, 0.25Gy, 0.5Gy, 1Gyで施行した。一過性の遺伝子導入は照射24時間前に実施した。照射後、0.5, 1, 1.5, 3, 6, 12時間の時点でRNAを回収した。

2) 定量PCR: total RNA、oligo (dT)₁₅₋₁₈プライマーを用いて第1鎖cDNAを合成した。これを鋳型に標的遺伝子特異的プライマー、およびGAPDH特異的プライマーによるリアルタイムPCRを実施した。検出にはSYBER-Greenを用いた。

3) マイクロアレイ: 非照射群および各放射線（線量0.5Gy）照射後4時間群に由来するtotal RNAを、CodeLink mouse 10 K oligo arrayによる受託解析（クラボウ）に供した。

4) レポータープラスミドの構築: GenBank 配列データ（Accession No.NT_039429）をもとにデザインしたプライマーとPfu turbo polymeraseを用いたPCRにより、マウスC57/B6ゲノムDNAから、Rab6 プロモーター3863bp（5'UTRを含む）を増幅し、ルシフェラーゼアッセイ用をリポーター・プラスミドにクローニングした。

今年度の結果

低線量重粒子線照射特異的応答遺伝子の検索

我々は課題番号12B234において、胎生14日マウス全脳炭素線照射（0.5Gy）後12時間の時点で変動を示した遺伝子群の中にアポトーシス制御に関与するerbB—Akt経路（図1）に位置する遺伝子が含まれていた。

そこで本経路に属する遺伝子群に着目し、異なる線量の放射線を胎生14日マウス終脳に照射して4時間後における発現を、炭素線とX線で比較した。炭素線照射により有意な変動を示したのは持続活性化であるerbB2のみで、1.0Gy照射後4時間で2倍に上昇していた。一方、X線照射により有意な変動を示したのはerbB3、Akt1であり、

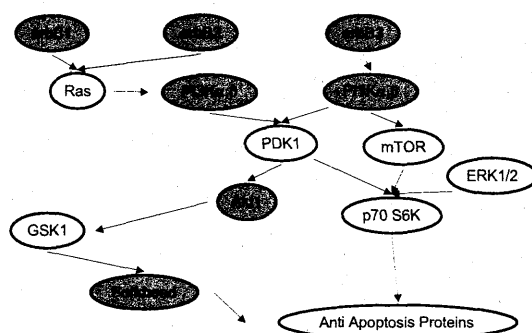


図1 アポトーシスを制御するErbB受容体シグナルカスケードの構成因子

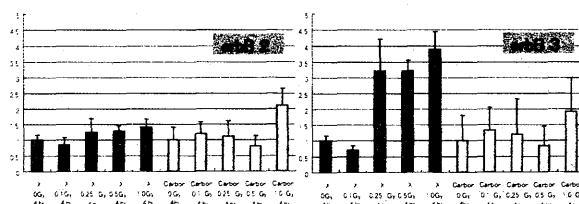


図2 放射線照射後4時間における胎生14日マウス終脳におけるerbB2、erbB3の遺伝子発現

おのおの線量0.25Gy - 1.0Gyおよび1.0Gyで3倍の上昇をしていた（図2）。

マイクロアレイを用いて、線量0.5Gyの放射線照射4時間後における胎生14日マウス終脳での遺伝子発現レベルを、炭素線とX線で比較した。アレイ上の全遺伝子数10482種のうち8652種でシグナルが検出された。変動幅2倍以上で発現変動していた遺伝子は、全部で148種（1.7%）であった。表1に示すように、炭素線照射によってのみ変動する遺伝子が33種見いだされた。これら遺伝子群には直接、機能的に関連するようなものは含まれていなかった。

マウスRab6 プロモーターの解析

マウスRab6 プロモーター3863bp（5'UTRを含む）をもつレポータープラスミドをマウス・ニューロblastoma細胞株Neuro2aに導入し、放射線照射後のレポーター遺伝

表1 照射4時間後の胎仔終脳における
cDNA microarray解析

	>2-fold	>1.5-fold
X-ray ↑ Carbon ↓	12	74
X-rayのみ ↑	56	55
Carbonのみ ↑	29	128
X-ray ↓ Carbon ↓	0	2
X-ray ↓ Carbon ↓	15	33
X-rayのみ ↓	22	22
Carbonのみ ↓	14	79
X-ray ↓ Carbon ↓	0	1

↑, ↓はそれぞれ発現上昇、低下を示す。

子mRNAの発現変動をリアルタイムPCR法により定量した。レポーター遺伝子を一過性に導入した系では、X線（0.5-1 Gy）照射3時間後においてのみ2.2倍の発現上昇が見られた。一方、安定的に導入したNeuro2a（3クローン）への両放射線の照射では、照射後12時間後に至っても照射による応答は見られなかった。

考察

胎生期マウス大脳皮質において、低線量（0.1-0.5Gy）のX線照射や炭素線照射によって、異なる生物学的影響が現れることを私たちはこれまでに報告してきた。HIMAC照射では細胞死誘導効果がとりわけ神経前駆細胞において優勢に現れる。X線照射では神経細胞移動に対する抑制的効果が現れる。1.0-2.0Gyでは、ともに細胞死誘導効果が現れる。本研究は、このようなLETの異なる放射線の低線量照射における中枢神経系に対する影響の違いを、遺伝子転写調節機構のレベルに還元して評価するための足がかりとして企図した。胎仔終脳で発現する低線量重粒子照射特異的応答遺伝子を探索すること、これまでに見いだした低線量X線応答遺伝子とあわせて、そのプロモーター領域に照射依存的に結合する因子もしくは結合領域を同定することを目的としている。

初年度は、低線量炭素線にのみ応答する遺伝子の候補を検索した。まず、課題番号12B234の知見をもとに、照射後4時間におけるerbB-Akt経路構成因子について遺伝子発現変化を調べたが、0.1-0.5Gyの線量域で変動を示すものは見いだせなかった。次に、マイクロアレイ解析を行った。有意な発現変動をとらえていることが期待される2倍以上の変動幅を示す遺伝子群（発現上昇するもの29種、低下するもの14種）の多くは、直接、機能的に関連しているとは必ずしも言えないものであった。このことは、これら遺伝子間に炭素線応答性の共通した転写調節機構が存在することを伺わせる。

Rab6 mRNAの発現は、Neuro2aに対して炭素線（0.25-2Gy）照射を行うと、照射後12時間以内での変動は見られないこと、X線（0.5-1Gy）照射では照射後1.5-3時間に約1.5-2倍に発現上昇していたことを私たちは見いだしている。レポーター遺伝子を一過性に導入した系でも、炭素線ではなくX線の照射3時間後に変動が見られた。

今後は、マイクロアレイで見いだされた、異なる生物学的影響があらわれる0.5Gyという線量の炭素線照射でのみ発現上昇するもの29種のなかから、Neuro2aにおいて炭素線（0.5Gy）照射3時間後に発現が上昇するものをまず選択する。ゲノム配列・発現組織分布に関する公的データベース情報を利用して、それらのプロモーター構造の比較から、何らかの共通した特徴（共通した既知転写調節エレメントや配列構造）を抽出することを試みる。また、Rab6プロモーターについては、一過性導入系において、照射後3時間の時点で変動が見られる領域を更に絞り込む。

^a 京都府医大・院・分子病態病理

^b 放医研・宇宙放射線防護

重粒子線により生じる DNA クラスター損傷の解析
Analysis of Clustered DNA Damage Produced by Heavy Ion Beams
(15B455)

井出 博^a, 田中瑠理^a, 寺東宏明^a, 古澤佳也^b
H. Ide^a, R. Tanaka^a, H. Terato^a, and Y. Furusawa^b

Abstract

Bistranded clustered lesions induced by ionizing radiation are assumed to be resistant to repair or induce faulty repair, hence resulting in cell killing and mutations. In the present study, we have analyzed isolated and bistranded clustered DNA lesions generated by high-energy Fe and C ions. Plasmid DNA (pDEL19) was irradiated in Tris buffer by Fe (500 MeV/amu, 200 keV/μm) and C (290 MeV/amu, 13 keV/μm) ions and ⁶⁰Co γ-rays (0.2 keV/μm). Single-strand breaks (SSB) and double-strand breaks (DSB) were quantified by agarose gel electrophoresis. Isolated and bistranded clustered base lesions were analyzed by Endo III and Fpg treatment. The yield of isolated damages (SSB and base lesions) tended to decrease with increasing LET. The yield of DSB was decreased similarly, but that of clustered base lesions was virtually constant. The spectra of clustered damage changed in an LET-dependent manner: the fraction of clustered base lesions in total clustered damage was 39% (γ), 66% (C), and 68% (Fe). The total yield of clustered damage (DSB + clustered base lesions) pertinent to cell killing and mutations was decreased with increasing LET. These results suggest a crucial role of more complex damage clusters that cannot be distinguished by simple analysis of direct and DNA glycosylase-induced DSB.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、重粒子線の生物に対する影響が様々な方面で重要な研究テーマとなっている。具体的には、宇宙飛行士が長期にわたり宇宙に滞在する場合に被曝する宇宙放射線の高 LET 成分の影響や、重粒子線を用いた腫瘍の放射線治療の基礎研究に関連したものが挙げられる。X 線や γ 線など低 LET 放射線の生物影響やその分子機構についてはこれまでに多くのデータの蓄積があるが、高 LET 放射線(重粒子線)についてはこれらのデータが不足している。一般に、放射線の生物影響は DNA 損傷に起

因することが知られており、重粒子線の場合は、トラックに沿ったイオン化密度が高いため、ヘリックス 2 ターン中に複数の損傷を含むクラスター DNA 損傷が生じやすいと考えられている。さらに、同一鎖上のクラスター損傷(I 型)は修復されるが、対合する鎖上のクラスター損傷(II 型)に修復酵素が作用すると二本鎖切断(DSB)が生じ、これが細胞死や誤った修復(突然変異)の原因となると考えられている。放射線生物学分野では、以前から電離放射線により生じるクラスター DNA 損傷に興味を持たれていたが、理論的な研究が先行しており、実験的な研究は少なかった。この理由は、II 型クラスター損傷の特殊なケースである DSB のみが実験的に検出可能であり、損傷の多くを占めると予想される塩基損傷クラスターの検出法がなかったためである。近年、損傷塩基を DNA から除去し、この部位に鎖切断を生じる酵素(二機能性 DNA グリコシラーゼ)が多数同定・クローニングされた。照射した DNA をこれらの酵素で処理すると、生物学的に重要とされている塩基損傷や一本鎖切断(SSB)を含む II 型クラスター損傷は、DSB に変換されるため、電気泳動で検出することが可能となる。

本研究では、DNA を重粒子線照射し、DNA グリコシラーゼ処理と電気泳動を併用した分析により、II 型クラスター DNA 損傷(以下クラスター損傷と省略)の頻度と損傷のタイプ(スペクトル)を解析する。さらに、この結果を低 LET 放射線(γ 線)の場合と比較し、重粒子線により生じる DNA 損傷の特徴を明らかにする。

2. 今年度の研究内容

今年度は、研究初年度にあたることから、照射条件および分析条件の確立を念頭において、pDEL19 プラスミド DNA およびラムダ DNA の照射を行った。高 LET 放射線(重粒子線)としては、C イオン線(290MeV/amu, LET = 13 keV/μm), Fe イオン線(500MeV/amu, LET = 200 keV/μm) (ともに HIMAC), また、低 LET 放射線としては、⁶⁰Co γ 線(LET = 0.2 keV/μm) (広島大学工学部 RI 施設)を用いた。

DNA(400 μg/ml)は、10 mM トリス緩衝液中

(pH 7.5), 室温で照射した。pDEL19 の SSB および DSB は, それぞれ照射により生じた nicked circular form および linear form をアガロース電気泳動で分析することにより定量した。また, 照射した pDEL19 を, Endo III (酸化ピリミジン損傷特異的に作用する DNA グリコシラーゼ)あるいは Fpg (酸化プリン損傷特異的に作用する DNA グリコシラーゼ)で処理し, 生じた nicked circular form および linear form を分析することにより, 孤立塩基損傷およびクラスター塩基損傷を定量した。ラムダ DNA 中のクラスター損傷は, 照射後および DNA グリコシラーゼ処理後の DNA の分子量変化をパルスフィールド電気泳動により分析し, 数平均分子量から算出した。孤立塩基損傷は Aldehyde Reactive Probe 法で定量した。

3. 今年度の研究結果および考察

pDEL19 プラスミド DNA を照射した場合, 孤立損傷については, SSB, 酸化塩基損傷ともに LET が高くなるにつれて減少する傾向が認められ, 特に SSB の減少の割合が大きかった。孤立損傷の総生成量も LET 依存的に減少した (γ :C:Fe = 2.2:1.3:1)。クラスター損傷の生成量は, 孤立損傷に比べ著しく少なかった(約 1/50)。クラスター損傷のうち, DSB は LET が高くなるにつれて減少し(γ :C:Fe = 2.8:1.2:1), さらに, クラスター損傷の総生成量も LET 依存的に減少した(γ :C:Fe = 1.5:1.1:1)(Fig. 1)。クラスター塩基損傷については, 明確な LET 依存性は認められなかったが(Fig. 1), クラスター損傷全体に占める塩基損傷(酸化ピリミジン+酸化プリンクラスター損傷)の割合は, 高 LET で増加する傾向が認められた [γ (39%) < C (66%), Fe (68%)]。損傷の総生成量(孤立損傷+クラスター損傷)に対するクラスター損傷の割合は, LET が高くなるにつれて僅かに増加した [γ (1.6%) < C (2.1%) < Fe (2.4%)] (Fig. 1)。これは, LET が高くなると, DNA 損傷を引き起こす OH ラジカルの総生成量は減少するが, 局所的な発生密度は上がることを反映している可能性がある。しかし, 損傷全体としては, OH ラジカルの生成量の減少が, 孤立損傷およびクラスター損傷の生成量の低下につながったものと思われる。

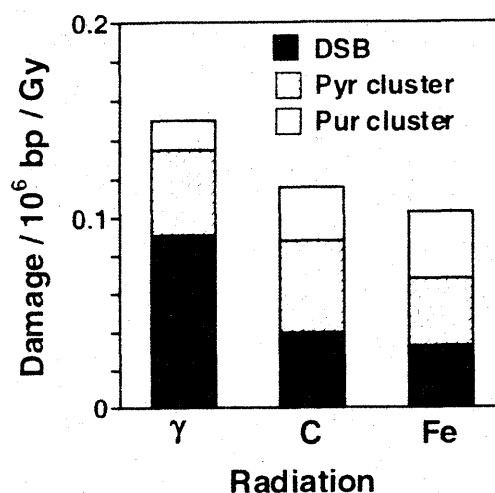


Fig. 1 Yields of bistranded clustered damages produced by γ -rays and C and Fe ion beams in pDEL19 DNA.

ラムダ DNA を照射した場合, DSB については, pDEL19 のデータと比較的よく一致した結果が得られた。さらに, C と Fe で値は逆転しているが, pDEL19 の場合と同様に, DSB は重粒子線の方が少ない傾向が認められた。クラスター塩基損傷については, 明確な LET 依存性は認められなかったが, その生成量は, pDEL19 に比べ 2 ~ 9 倍高い値が得られた。この差については, 定量法や DNA のトポロジーの違いを含めさらに検討する必要がある。

細胞に対する放射線の致死作用を考える上で, II 型クラスター損傷が重要であると考えられている。しかし, 本研究で LET の異なる放射線を用いて, クラスター損傷の定量を行った結果, その生成量と生物効果(致死効果)の間には明確な相関は認められず, むしろ DSB の生成量は LET と逆の相関を示す傾向が認められた。今後, 本研究の方法では区別できていない修復されにくく 3 つ以上の損傷を含む II 型クラスター損傷や実際の細胞環境を考慮に入れて, 重粒子線(高 LET 放射線)の生物作用を調べていく必要がある。

^a 広島大学大学院理学研究科

^b 放医研重粒子医科学センター

DNA クラスター損傷に対する DNA2 本鎖切断修復タンパク質の応答

Molecular response of DNA double-strand break repair proteins to DNA clustered damages

(15B456)

富田 雅典^a、青木 瑞穂^b、古澤 佳也^b

M. Tomita^a, M. Aoki^b and Y. Furusawa^b

Abstract

The higher biological effectiveness of accelerated heavy ions could be caused predominantly by the induction of complex DNA clustered damage, which is two or more DNA lesions induced within a few helical turns, leading to nonrepairable DNA double-strand breaks (DSBs). NBS1 is a causative gene for Nijmegen breakage syndrome (NBS), and is essential for DSB repair by homologous recombination (HR) in higher vertebrate cells. We examined the response of NBS1 to accelerated heavy ions. The clonogenic surviving fractions were determined using human NBS cell line and NBS1 cDNA transfected clone irradiated with X-rays and heavy ions (Carbon (C) and Silicon (Si) ions). Both NBS cells and NBS1 transfected cells were more sensitive to C and Si ions than X-rays; however, the RBE values of NBS cells were significantly lower than that of NBS1 transfectants. In addition, NBS1 foci and G2 block induced by C ions were prolonged compared with X-rays. These results suggest that NBS1 plays important roles in the cellular response to heavy ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

高 LET 重粒子線は、その飛跡に沿って重篤な DNA クラスター損傷（複数の DNA 損傷が、数ヘリックスターン間に生じた損傷）を作ることが知られており、X線などに比べて細胞致死効率が低い要因として考えられている。そのため、DNA クラスター損傷に対する DNA 修復タンパク質の応答分子機構を解明することは極めて重要である。DNA-PK、ATM、NBS1 は、DNA 2 本鎖切断 (DSB) 修復過程において重要なタンパク質であり、欠損細胞は、X 線などに対して高感受性になることが知られている。一方、DNA 損傷の重篤度の違いに対して、これらの修復タンパク質の応答がどのように変化するのか、またどのような生理的意義を持つのか、十分解明されたとは言いがたい。本研究は、DSB 修復タンパク質の欠損細胞や siRNA によるノックダウンなどを用い、RBE、DSB 修復

過程、リン酸化（活性化）、細胞内局在変化（フォーカス形成）などを検討し、重粒子線によって生じた DNA 損傷に対する DSB 修復タンパク質の応答機構を解明することを目的とする。

2. 今年度の研究内容

NBS1 は、放射線高感受性のヒト遺伝的不安定症候群のひとつであるナイミーヘン症候群 (NBS) の原因遺伝子産物であり、相同組み換え (HR) による DSB 修復において重要な役割を担っている (田内ら、Nature, 2002)。今年度は、NBS 細胞の重粒子線感受性、NBS1 フォーカス形成、細胞周期チェックポイントなどを中心に検討した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

細胞はヒト子宮頸癌 HeLa 細胞、および NBS 患者皮膚線維芽細胞株 (GM7166VA7)、NBS1 全長 ORF を含む発現ベクターを導入した細胞 (田内広先生 (茨城大)、小松賢志先生 (京都大) より供与) を用い、290 MeV/u 炭素イオン (13, 85 keV/μm)、490 MeV/u シリコンイオン (100, 200 keV/μm) を照射した。

(1) NBS 細胞の重粒子線感受性

NBS 患者由来細胞および NBS1 cDNA 導入 NBS 細胞とも、炭素イオン、シリコンイオンに対する感受性は、X線を照射した場合に比べて高くなったが、両細胞間で感受性の差は少なくなった (Fig. 1)。そのため、D₁₀ から計算した RBE は、NBS 細胞では低い値となった (Table 1)。

(2) NBS1 フォーカスの観察

HeLa 細胞を用いて、X線、炭素イオン (85 keV/μm) 5 Gy 照射後の NBS1 フォーカスを観察した (Fig. 2)。X線を照射した場合、照射後 8-16

時間で、大半のフォーカスが解消されたが、炭素イオンを照射した場合には、16 時間後においても多数のフォーカスが観察された。この結果は、重粒子線によって生じた DSB を NBS1 は認識するが、修復困難であるため、長時間フォーカスが解消され難いものと示唆される。

(3) 細胞周期解析

X 線、炭素イオン (85 keV/μm) 5 Gy 照射後の細胞周期を解析した (Fig. 3)。X 線を照射した NBS 細胞では、NBS1 cDNA 導入 NBS 細胞と比べ、G2 ブロックからの回復が顕著に抑制されることを確認した。炭素イオン照射後、NBS1 cDNA 導入 NBS 細胞では、X 線照射した場合と比べ、NBS 細胞と同様に G2 ブロックからの回復遅延が認められた。一方、NBS 細胞でも炭素イオン照射により、G2 期への蓄積が促進された。そのため、NBS1

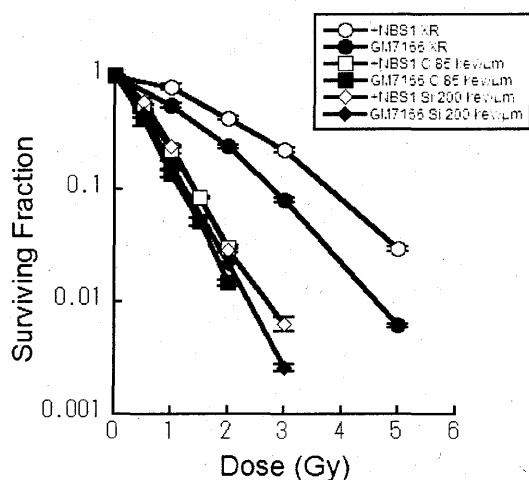


Fig. 1. NBS 細胞、NBS1 cDNA 導入 NBS 細胞の細胞生存率曲線

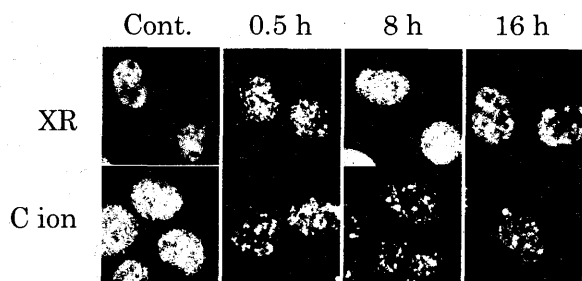


Fig. 2. X 線、炭素イオン (85 keV/μm) 5 Gy 照射後の NBS1 フォーカス

以外の関与も示唆されるが、炭素イオンによって生じた DNA 損傷は回復困難であるため、NBS 細胞と同様に G2 ブロックの回復が抑制されたものと推測される。

以上の結果から、高 LET 重粒子線照射によって生じた DNA 損傷は、NBS1 が関与する相同組換え修復が困難であるために、フォーカスの解除、G2 ブロックからの回復が遅れ、放射線感受性が高められたものと示唆される。来年度は DNA-PK 等の他の修復タンパク質についても検討を進める。

IR	LET (keV/μm)	RBE	
		+NBS1	GM7166
X-rays	2.0	1.00	1.00
C	13	1.32	1.21
	85	2.72	2.40
Si	100	2.56	2.16
	200	2.68	2.23

Table 1. NBS 細胞、NBS1 cDNA 導入 NBS 細胞の RBE

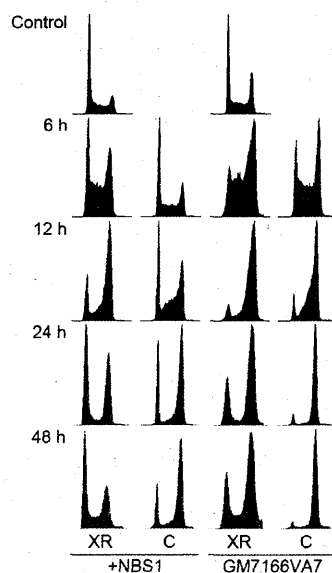


Fig. 3. X 線、炭素イオン (85 keV/μm) 5 Gy 照射後の細胞周期分布

a 理研・ラジオアイソトープ技術室

RI Tech. Div., RIKEN

b 放医研・粒子線治療生物

Heavy-ion Radiobiol. Res. Group, NIRS

DNA 障害部位認識抗体を用いた重粒子線誘発 DNA 切断部位の可視化

Detection of DNA lesion induced by heavy ion irradiation using DNA repair related proteins in cultured cells

(15B457)

江口-笠井清美、辻田瑛那、池田恒子

K. Eguchi-Kasai, S. Tsujita, T. Ikeda

Abstract

We studied the localization of phosphorylated H2AX in cultured human fibroblasts after irradiation with heavy ion beams. Asynchronous human normal fibroblasts (NB1RGB) were irradiated with X-rays, Si ion beam ($\text{LET} \approx 220 \text{ keV}/\mu\text{m}$) and Fe ion beam ($440 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Phosphorylation of H2AX was observed in irradiated cells from 0 to 10 h after irradiation monitored by flow cytometry. γ -H2AX increased just after irradiation of each radiation and reached maximum around 30 min and then decreased. Foci of phosphorylated H2AX on cell nuclei were observed under the laser scanning confocal microscopy at 30 min after irradiation of X-rays, Si ions and Fe ions. Number of foci per nucleus was increased with increasing dose of Fe ion beams.

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 損傷は、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ために修復しにくいと言われているが、まだ確たる証拠は無い。最近 DNA とともに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 放射線照射後に局所的にリン酸化されて核にフォーカスを作ることが報告され、DNA 損傷修復に関係するといわれている。われわれは、このフォーカスが重粒子線による DNA 損傷生成とその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、リン酸化型 H2AX (γ -H2AX) など損傷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ウェスタンブロットなどで確認するとともに、共焦点レーザー顕微鏡を用いて形態学的観察を行う。またそれらの LET 依存性、粒子依存性を調べる。

2. 昨年度までに得られている結果

新規課題であるが、これまでに 13 および 14 年度に関連課題にて予備実験を行ってきたので、それについて報告する。ドイツ GSI

のグループ (Jakob et al. Radiation Res. 154:398-405, 2000) による低エネルギー重粒子線による DNA 障害を、細胞周期調節である p21 にて可視化したとの報告を検証するために、平成 13 年度に採択された課題 13B449「重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み」において高エネルギー中粒子実験を行ったところ、照射 2 時間以降の p21 の発現は確認したが、報告にあるような照射直後の p21 のフォーカスは確認できなかった。

平成 14 年度には低 LET 放射線で生じた DNA 障害部位にフォーカスを作るといわれている γ -H2AX 抗体作製を試み、この抗体により X 線 10 Gy 照射後の H2AX リン酸化型バンドをウェスタンブロットにて検出できたことにより、この抗体の有効性を確認した。また、低エネルギーカーボンイオン線照射後に生じた γ -H2AX フォーカスが共焦点レーザー顕微鏡を用いて確認された (中エネ課題 B332、課題代表者・鈴木雅雄)。

3. 今年度の研究内容

ヒト正常繊維芽細胞由来培養細胞 (NB1RGB) に HIMAC にて加速した炭素イオン線 (290 MeV/u 、細胞位置での $\text{LET} \approx 77 \text{ keV}/\mu\text{m}$) 1 回、Si イオン線 (490 MeV/u 、 $\text{LET} \approx 220 \text{ keV}/\mu\text{m}$) 2 回および Fe イオン線 (200 MeV/u 、 $\text{LET} \approx 440 \text{ keV}/\mu\text{m}$) 3 回を照射した。照射直後から数時間後までの γ -H2AX の動態をフローサイトメーター (XL-II, Beckman Coulter) により測定し、CELLQuest (Becton Dickinson) により解析) と共焦点レーザー顕微鏡 (BIO-RAD, MRC-1000) で観察した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

フローサイトメーターによる γ -H2AX 解析 X 線では、5 Gy の照射で、照射直後から γ -H2AX が上昇し、30 分付近で最大となった後減少し、2 h ではかなり少なくなっていた (図 1)。10 Gy 照射では照射直後から多量に生成し、2 時間後まで減少は認められなかった。Si イ

オン線 2 Gy (X 線 5 Gy とほぼ同じ致死効果を示す) 照射では、照射直後からかなりの γ -H2AX が生成し、20 分までやや増加した後、20 分から 1 時間でピークとなった。照射後 2 時間ではまだ存在したが、8 時間後には低レベルとなり、32 時間後にはほぼ非照射レベルとなった (図 1)。Fe イオン 2 Gy (Si イオン線 2 Gy よりやや致死効果が少ない) 照射では、 γ -H2AX は照射直後から多量に生成し、2 時間後にはやや減少した。10 Gy 照射では 1-2 時間で最大となったが、10 時間後にも多量に存在した (データは示さない)。

共焦点レーザー顕微鏡による γ -H2AX フォーカスの解析

約 70 keV/ μ m の炭素線、約 200 keV/ μ m の Si イオン線および 440 keV/ μ m 鉄イオン照射後の γ -H2AX フォーカス生成を共焦点レーザー顕微鏡で確認した。粒子線では照射直後からフォーカスを観察できた。鉄イオン照射 30 分後に生じたフォーカスの線量依存性を図 2 に示す。他のイオン種に関しては現在解析中である。鉄イオンでは照射 3 日後にもわずかながらフォーカスが観察された。

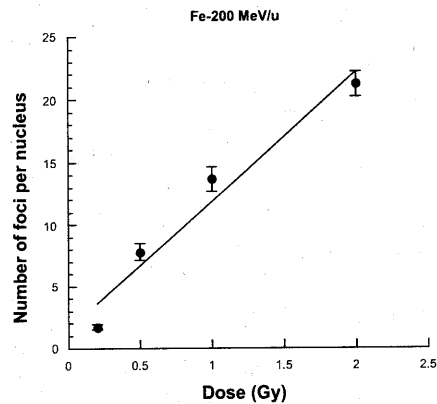


Fig. 2 γ -H2AX foci on NB1RGB nucleus after the Fe-irradiation.

放医研・放射線障害研究グループ

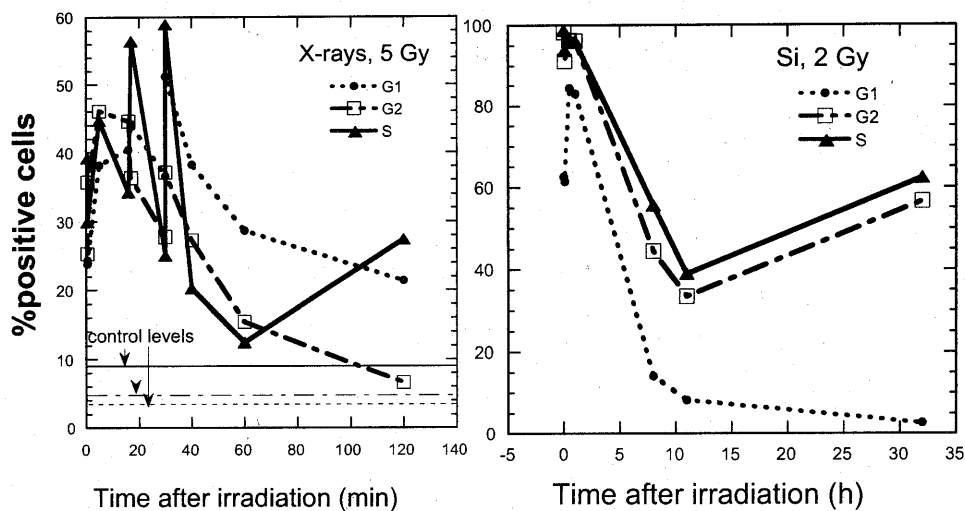


Fig. 1. Percent γ -H2AX positive cells at each cell cycle position detected by flow cytometry

重粒子線による海藻類の変異誘導に関する研究
Heavy Ions Irradiation-Induced Mutagenesis on Edible Seaweeds
(15B458)

荒西太士^a、沖本宜音^{ab}、竹下哲史^c、野島久美恵^d
Futoshi Aranishi^a, Takane Okimoto^{ab}, Satoshi Takeshita^c and Kumie Nojima^d

Abstract

The effects of heavy ions irradiation on both diploid and haploid phases of edible seaweeds were analyzed. Exposure of diploid conchocelis of a laver *Asakusanori Porphyra tenera* mutant to 2.5 Gy of carbon ion beam elicited an intense inhibition of its growth, whereas an administration dose-dependent growth inhibition was observed by 3 other particles such as helium, argon and neon ions between 2.5 and 100 Gy. Irradiation of *P. tenera* haploid gametophytic blades with 2.5~100 Gy of 4 different heavy ion particles showed no significant difference in their production of carpospore and further development to conchocelis. Results indicate that the sensitivity of laver to heavy ions irradiation varies in diploid and haploid phases, and laver diploid suffers different effects from carbon ion and other ions tested.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年の海洋環境の急激な変動により水産生物の生態系が崩壊し、漁業被害が頻発している。特に定着性の大型藻類には環境変動の影響が大きく、我が国の重要な食糧資源であり、経済効果の高い内湾性海藻の漁業被害は深刻である。そのため、既存種を人為的に改変した環境耐性の高い品種が求められている。これまで陸生植物の品種改良法に倣い、プロトプラスト単離や細胞融合による藻類の変異誘導が試みられているが、環境耐性株は作出されていない。一連の生物学的研究から、海藻類の場合は放射線照射や遺伝子導入などの特別な変異誘導以外には環境耐性変異株の作出が困難であると考えられている。一方、X線等の電磁線による変異誘導も検討されたが、海藻類は電磁線に著しく弱い変異株作出には至っていない。そこで近年、陸生植物の変異誘導に効果を発揮している重粒子線を新たな変異誘導原とし、本課題では海藻類に対する効果的な重粒子線照射法を検討するとともに、植物照射の主要核種

であるCやHe等の生物影響を解析する。さらに照射個体を環境耐性試験に供し、選抜育種を経て株化する。

2. 今年度の研究内容

イオンビーム照射によるアマノリの変異誘導法の開発を目的に、核種や線量、照射方法を変えて照射し、成長や成熟への影響から照射条件を検討する。さらに照射株には不稔性試験を行い、生殖機能への影響に関する知見を収集する。

3. 本年度の研究成果と解析結果

①. アマノリへの照射方法の検討

アマノリ糸状体及び葉状体へのイオンビーム照射方法を検討した結果、糸状体はミキサで細断して4ウェルチャンバースライドに封入、また海苔網からピンセットで採取した葉状体は海水を脱水して4分割シャーレに封入することで照射が可能であった[図1]。調製した試料は保冷剤入り容器(又は冷蔵)で12時間以上、照射後も同様の状態で24時間まで保存可能であることも確認した。なお葉状体照射時の試料の含水率の違いは、照射結果にほとんど影響しないことも確認した。

②. アマノリ糸状体への照射

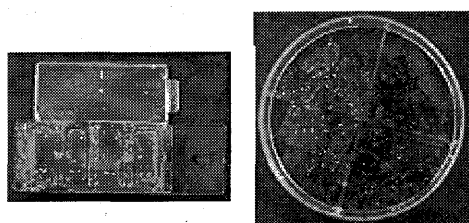
アマノリ糸状体に~100グレイのC、He、Ne、Arの4核種を照射し、糸状体のカキ殻への穿孔度を指標に生育への影響を検討した[図2]。その結果、全核種で線量の増加に伴って生育率が低下した。しかしCを除く3核種では全線量域で線量依存的に低下した一方、Cは極低線量で急激に低下した後は線量が増加してもほとんど低下しなかった[図3]。以上の結果から、アマノリ糸状体は各イオン核種に対して異なる感受性を持つと推定された。

③. アマノリ葉状体への照射

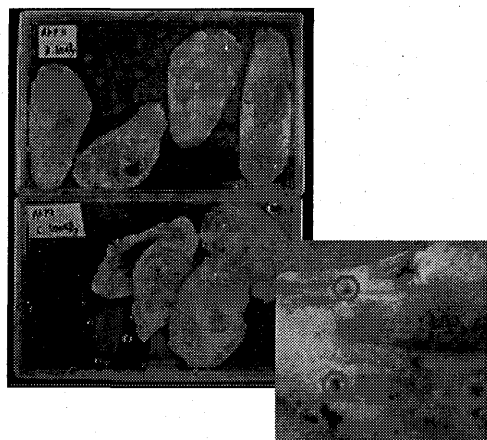
アマノリ葉状体に～100グレイのC、He、Ne、Arの4核種を照射し、葉状体から糸状体への変化（配偶体の形成及び受精）を指標に成熟への影響を検討した〔図4〕。その結果、糸状体への成熟度は核種や線量の違いによる顕著な差は認められなかったが、線量依存的に放射線障害と推定される老化（＝組織の崩壊）が進行した。以上の結果から、高線量のイオンビーム照射でもアマノリの生殖機能には影響を与えず、電磁放射線に比べ不稔個体の出現率が極めて低いことが明らかとなった。

イオンビーム照射により生育率の低下に違いが認められた糸状体について、最大200グレイまでの10線量のC及びHeを照射し、より詳細に解析した。照射個体は現在培養中のため、結果は平成16年6月頃に得られる予定である。

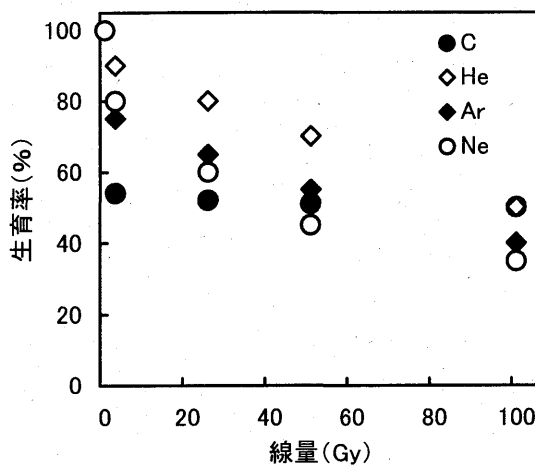
〔図1〕 アマノリ糸状体（左）及び葉状体（右）へのイオンビーム照射形態。



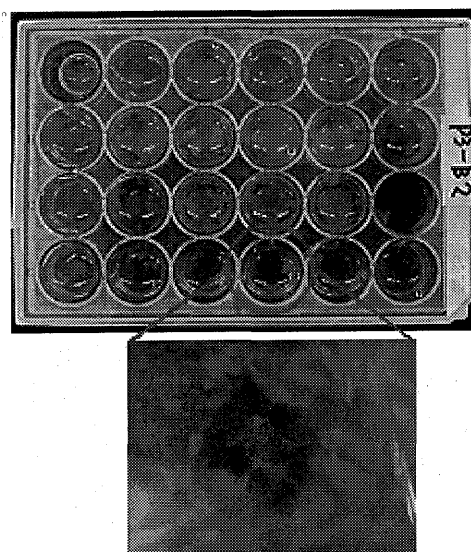
〔図2〕 イオンビーム照射アマノリ糸状体の生育。糸状体のカキ殻穿孔を赤丸で示した。



〔図3〕 アマノリ糸状体生育率へのイオンビーム照射の影響。



〔図4〕 イオンビーム照射アマノリ葉状体の成熟。受精後の糸状体を赤丸で示した。



- a. 中央水研生物機能部
- b. 長崎大学大学院生産科学研究科
- c. 長崎大学地域共同研究センター
- d. 放医研宇宙放射線防護

ヒト培養細胞を用いた重粒子線照射における 遺伝子発現変化の検討

Title: Gene-Expression Profiling after Exposure to C-ion Beams

1 5 B 4 5 9

古野亜紀^a、三枝公美子^a、大塚好美^a、
野島久美^b、今井高志^a

K. Saegusa, A. Furuno, Y. Ohtsuka,
T. Imai, K. Nojima

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:

Understanding the individuals variation in radiation sensitivity at a molecular level may be essential to predict unusual response of normal tissue cells to clinical radiations. Micro array technology has been proved to be a powerful tool for comparing gene expression in normal and disease states and/or for analyzing the response of cells exposed to drugs or unknown physiological conditions. We have studied gene expression profiles of the cultured neonatal human dermal fibroblasts (NHDF) using the custom-made oligonucleotide microarray, containing 22,500 probes (representing 19,862 unique genes), before or after exposure to 0.1, 2 and 5Gy of X rays and carbon-ion beams. Total RNA was purified from the cells at 1, 3, 6, 12, 18, 24 hours after irradiations. The expression level of some genes was confirmed with a quantitative reverse transcription-PCR.

現変動をマイクロアレイ法にて調べ、プロファイルと比較する事により、重粒子線に特異的に反応する遺伝子群を検索する事を目的とする。放射線応答遺伝子群の同定により、遺伝子発現パターンによるがん治療における重粒子線を含む放射線の効果および副作用判定指標となる可能性、さらには遺伝子発現をコントロールする事による治療効果の改善が期待される。

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、著者らが調べた限りでは、X線照射および炭素イオンビーム照射された神経膠芽腫細胞 A-172 における *CDKN1A(p21, WAF1)* に線量・時間依存的な発現誘導が観られたことが報告されているだけである⁽¹⁾。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と思われる。即ち、腫瘍細胞とその近傍の正常細胞間、あるいは異なる腫瘍の細胞間、重粒子線照射後の治療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ことが考えられる。重粒子線感受性に関わる遺伝子群を同定できるならば、遺伝子発現をコントロールすることが可能になり照射線量、照射間隔、照射回数等を組み合わせることによ

1. 研究の目的とバックグラウンド

目的:

正常ヒト皮膚由来線維芽細胞に低、高 LET 放射線を照射し、その後の遺伝子発

り、より効果的な重粒子線照射計画を立てることが可能になると思われる。

2. 昨年までに得られている成果

正常ヒト皮膚由来線維芽細胞に種々の線量のX線または炭素イオンビーム照射を行い遺伝子発現変化をとらえる試みをして来た。その結果、X線または炭素イオンビーム照射では異なる遺伝子発現プロファイルが得られ、炭素線に対する感受性指標としての分子マーカーの同定に迫ったが、再現性に乏しく実験デザインの再検討が必要となった。

3. 今年度の研究内容

今年度は、正常細胞のみを対象とし、正常ヒト皮膚由来線維芽細胞(NHDF)での遺伝子発現変化を線質特異的な分子マーカーの同定を試みた。

正常ヒト皮膚由来線維芽細胞 (NHDF) に、0.1、2、5Gy のX線、または炭素イオンビーム照射を行った。照射後0、1、3、6、12、18、24時間後にRNA抽出を行いアレイ解析の材料とした。X線、または炭素イオンビーム照射前後の遺伝子発現プロファイルを22Kカスタムオリゴアレイを用いて解析した。実験は2回行いそれぞれ2アレイずつ使用した。さらに、X線および炭素イオンビーム照射細胞におけるコロニーアッセイによる生存曲線の比較を行った。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。実験は5回繰り返し行った。

今年度の研究成果と解析結果

- X線および炭素イオンビーム照射細胞におけるコロニーアッセイによる生存曲線の比較

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 、N値はX線照射の場合で、5.14 Gy、1.06 Gy、1.78 Gy、3.40で、炭素イオン線の場合で、1.96 Gy、3.02 Gy、0.14 Gy、1.20であった。X線照射において0.5Gyでは1Gy照射に比して生存率が低い事が示唆された。以前の我々の実験結果において得られた知見から、X線0.1Gy照射後、遺伝子発現の異なる遺伝子の数が2Gy照射時よりも多い事に関連あると考えられる。炭素イオン線では線量依存的に生存率の低下がみられた。

- X線、または炭素イオンビーム照射前後の遺伝子発現プロファイル

現在、各線量における比較、または時間による比較を2Dクラスター解析にて行っており、遺伝子発現プロファイルの作成を試みた。

References

1. Takahashi A, Ohnishi K et al., *Int. J. Radiat. Biol* 76: 335-341, 2000.

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

Analysis of Biological Effect on Larvae of the Silkworm, *Bombyx mori*, hatched from

Diapause eggs which were irradiated with Heavy Ion

(14B516)

古澤壽治^a・野島久美恵^b・長岡俊治^c・小谷英治^a・鈴木英子^a

T. Furusawa^a, K. Nojima^b, S. Nagaoka^c, E. Kotani^a and E. Suzuki^a

Abstract

The authors have used an artificial hatching of the silkworm eggs to investigate the biological effects of a heavy ion beam on the occurrence of somatic mutation in the larvae. This method did not enhance the sensitivity of eggs to low dose- irradiation of a X-ray, suggesting that this method is available for our experiment purpose. Using this method, the rate of somatic mutation was clarified to be increased with the longer storage of eggs at 5°C, dependently on the dose of Ne ion beam. When these adults of the silkworm were mated with those of *pe/re* (egg colour mutation), the number of adult, which oviposited colour-changed egg, was increased with the irradiated dose of Neon ion beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙放射線の線質やエネルギーの大きさを測定する物理的指標は既に確立されているが、それらの生物に対する影響を評価する方法の確立は立ち遅れている。宇宙ステーション事業が始まるに際し、人類を含めた生物に対する宇宙環境の安全性評価基準を作製することが緊急の課題である。また、宇宙ステーションにおける数ヶ月単位の長期間の営みが人間や生物に及ぼす影響に関する綿密な評価基準の策定は必須である。カイコ卵は6ヶ月以上の長期間にわたり宇宙滞在させることが可能であり、すでにこれまでの地上実験から、カイコの皮膚体色関連遺伝子をマーカーとして、卵に照射したX線による体細胞突然変異を容易に検出できることを明らかにした。本研究では、これまでの解析に加え、さらに HIMAC による重粒子線がカイコに及ぼす生体影響について検討し、これを踏まえて宇宙実験計画に則した地上影響データを纏める。このような解析結果は、将来の宇宙ステーション滞在中の長期宇宙環境曝露の生物影響を検討する上で重要な情報を提供する。

2. 昨年度までに得られて生体影響と比較する上で

重要な基礎データとなる結果

突然変異系統・黒縞のヘテロ接合体(卵)に0.01Gy以上のX線、炭素線およびネオン線を照射すると、この卵から孵化した幼虫の5齢期に黒い皮膚をバックに白斑を持った体細胞突然変異が検出できる。さらに、休眠卵を5°Cに3ヶ月以上冷蔵すると休眠から覚醒し、25°Cに戻すと胚発育が起こる。しかし、1ヶ月といった短期の冷蔵では休眠からの離脱は不十分で、この時浸酸処理(46°C、6N塩酸で5分間)し、25°Cに戻すと胚の発育が起こり、約12日後に孵化する。この浸酸処理により体細胞突然変異が誘発されること、また放射線による影響を増大させている可能性が考えられた。さらに、この浸酸処理による放射線影響の変化が、卵齢にも依存していることが予想された。

3. 今年度の研究内容

前項の結果から、本年度は浸酸処理と放射線影響の相乗効果を明らかにするため、休眠ステージが異なる卵にネオンイオンビームを照射し、浸酸処理した卵と浸酸処理しない卵から孵化した幼虫における体細胞突然変異率を比較検討した。一方、生殖細胞に対する放射線影響をみるため、ネオンイオンビームを照射した卵から得た蚕蛾に、卵色突然変異系統(*pe/re*)卵から得た蚕蛾を交配し、次世代における放射線影響を卵色の变化から調査した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 浸酸処理が体細胞突然変異発生に及ぼす影響

第1表に示すように、5ヶ月間冷蔵した卵にX線を照射せず、しかも浸酸しなかった卵(対照区)では、5.3%の変異率がみられた。そして、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月間冷蔵した卵を浸酸しても対照区と同程度の変異率であった。さらにこれらの卵に0.2-1.0GyのX線を照射すると、線量増加に伴って変異率は上昇する傾向にあったが、対照区(浸酸処理しない卵)とX線照射後浸酸処理した卵との間には変

a) 京都工芸繊維大学、 b) 放射線医学総合研究所、 c) 藤田保健衛生大学衛生学部

第1表 浸酸処理（人工孵化法）が体細胞突然変異発生に及ぼす影響

X線照射線量 (Gy)	2ヶ月冷蔵 浸酸処理		3ヶ月冷蔵 浸酸処理		4ヶ月冷蔵 浸酸処理		5ヶ月冷蔵 無処理	
	調査 頭数	変異率 (%)	調査 頭数	変異率 (%)	調査 頭数	変異率 (%)	調査 頭数	変異率 (%)
0	217	6.9	308	4.2	149	5.4	169	5.3
0.2	169	6.5	252	4.0	73	5.5	172	5.2
0.5	181	8.8	330	8.0	94	4.3	151	4.6
1.0	243	9.9	324	8.0	237	6.3	206	6.3

休眠卵（黒縮x小石丸）を産卵後30日間25℃に保護し、X線照射後さらに2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月間5℃に冷蔵した。

これらの卵をそれぞれ浸酸処理して25℃に移すことによって胚発育を再開させ孵化幼虫を飼育した。右端欄の5ヶ月冷蔵は、対照区で、X線を照射せずに、5ヶ月間5℃に冷蔵することによって自然に休眠覚醒させ、孵化幼虫を飼育した。

異率において有意な差は認められなかった。この結果は、浸酸処理は卵への放射線照射によって発生する突然変異率を上昇させる要因にはならないことを示している。

2) 休眠進行に伴う放射線感受性

第2表に示すように、無照射卵において4-7%の変異がみられ、第1表での無照射卵とほぼ同程度の変異率であった。そして、1.0Gy以上のネオンイオンビームを照射すると変異率が急激に増加した。さらに、冷蔵期間が長い卵、すなわち休眠が覚醒する頃の卵（産卵後129日に照射）では、冷蔵期間が短い卵に比べ、変異率が大きかった。特に前者におい

て5.0Gy照射では80%近くの変異が出現した。すなわち、卵齢によって放射線感受性が異なるといえる。

3) 生殖細胞突然変異

上記の蚕からの成虫（蛾）にpe/re系統の蛾を交配し、得られた卵における卵色の変化について検討した。その結果、白色やピンク色の卵の割合を調査総卵数に対して求めところ、線量に依存して発生しなかった。これに反し、卵色異常卵を産んだ蛾数は線量に依存して増加した。この結果は生殖細胞突然変異検出の可能性を示唆するものであり、生殖原基がみられる胚発育卵では明瞭な結果が予想できるのでさらに検討を続けている。

第2表 産卵後のNeイオンビーム照射と当代幼虫期の体細胞突然変異および次世代卵色突然変異

産卵後の日数 (照射時)	25℃保護 期間 (5℃保護 期間)	Ne400 (Gy)	体細胞突然変異		卵色突然変異			
			調査 検体数 (頭)	変異率 (%)	調査 蛾数 (頭)	変異蛾 (%)	調査総 卵数	変異卵 (%)
53	13 ¹⁾ (40)	0	842	4.6	42	2.4	13108	0.02
		0.5	1028	5.5	48	2.1	14865	0.01
		1.0	943	6.6	49	8.2	14595	0.12
		2.0	805	9.3	37	16.2	11023	0.08
		5.0	816	22.2	48	14.6	14564	0.10
129	13 ³⁾ (116)	0	518	6.8				
		0.5	744	9.9				
		1.0	610	17.0				
		2.0	326	29.1				
		5.0	676	80.2				

1) 休眠卵（黒縮x小石丸）を産卵後13日間25℃に保護し、その後5℃に40日間保護した後（産卵後53日後）、Neイオンビームを照射した。照射後、再び5℃に43日間冷蔵した後、25℃に移し胚発育を再開させた。これらの卵から孵化した幼虫を人工飼料で飼育し、5齢幼虫期で体細胞突然変異を検出した。

2) 休眠卵（黒縮x小石丸）を産卵後13日間25℃に保護し、その後5℃に116日間保護した後（産卵後129日後）、Neイオンビームを照射した。照射後、25℃に移し胚発育を再開させた。体細胞突然変異の検出法は1)と同じ。

2. 卵色突然変異検出1. 体細胞突然変異の検出

上記1)・2)の蚕蛾に、別に飼育した卵色突然変異系統（pe/re）蚕蛾を交配し、産卵後の卵における卵色突然変異を検出した。

Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness

(15B517)

M. Durante^a, M. Belli^b, D. Bettega^c, Y. Furusawa^d

ABSTRACT

The objective of this experiment aim is the measurement of genetic effects of heavy ions with or without shielding. The latest results about chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes induced by heavy ions accelerated at HIMAC are presented here.

BACKGROUND AND OBJECTIVES

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 the latest results obtained at the HIMAC accelerator (Chiba, Japan) with ⁵⁶Fe-ions for the chromosomal aberration endpoint.

SUMMARY OF THE PREVIOUS YEARS

Experiment on shielding of heavy ions started in the year 2000. We performed four runs in the years 2000-2002, using 500 MeV/n and 200 MeV/n iron ion beams, and results have been summarised in recent publications [4, 5]. Briefly, we demonstrated that shielding increases the effectiveness per incident ion of the 500 MeV/n, and the effect is higher for light, low-Z

materials, such as PMMA, and lower for heavy shields such as lead at the same thickness in g/cm². The effect is a combination of physical and biological effects. The effectiveness per unit dose at the sample position is slightly lower for shielded beams, whose dose-average LET is higher than the pure beam and exceeds the peak of the RBE-LET relationship. On the other hand, the dose per incident particle is increased by the shield, because of the slow down of the primary particles. The latter effect predominates (see figure 1).

RESULTS IN FY2003

Beamtime in FY2003 has been exploited to expand previous measures with ⁵⁶Fe ions to different thickness values, and to start measurements with ²⁸Si ions (490 MeV/n). Silicon has an LET around 50 keV/μm, and therefore the shield will shift this value toward the peak of the RBE-LET curve, unlike the iron, where LET values are always higher than the peak. We measured chromosomal aberrations in lymphocytes exposed to the direct Si beam, and to the beam shielded with 117 mm PMMA, 55 mm Al, or 20 mm Pb. All these shield reduce the primary beam residual range in water from 140 mm to 20 mm. Results are under analysis. Measurements with silicon ion beams will also be performed at the the NSRL in Brookhaven.

ACKNOWLEDGEMENTS

Italian Space Agency (ASI) generously supported this research work. The excellent co-operation of the HIMAC crew and colleagues of the NIRS 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, *Phys. Med.* **17** (suppl. 1): 2001, 269-271.
4. M. Durante, G. Gialanella, G. Grossi, M. Pugliese, P. Scampoli, T. Kawata, N. Yasuda and Y. Furusawa, *J. Radiat. Res.* **43** (suppl.): 2002, 107-111.
5. G. Grossi, M. Durante, G. Gialanella, M. Pugliese, P. Scampoli, Y. Furusawa, T. Kanai and N. Matsufuji, *Adv. Space Res.*, in press (2004).

^a University "Federico II", Naples, Italy

^b National Institute of Health, Rome, Italy

^c University of Milan, Italy

^d NIRS, Chiba, Japan

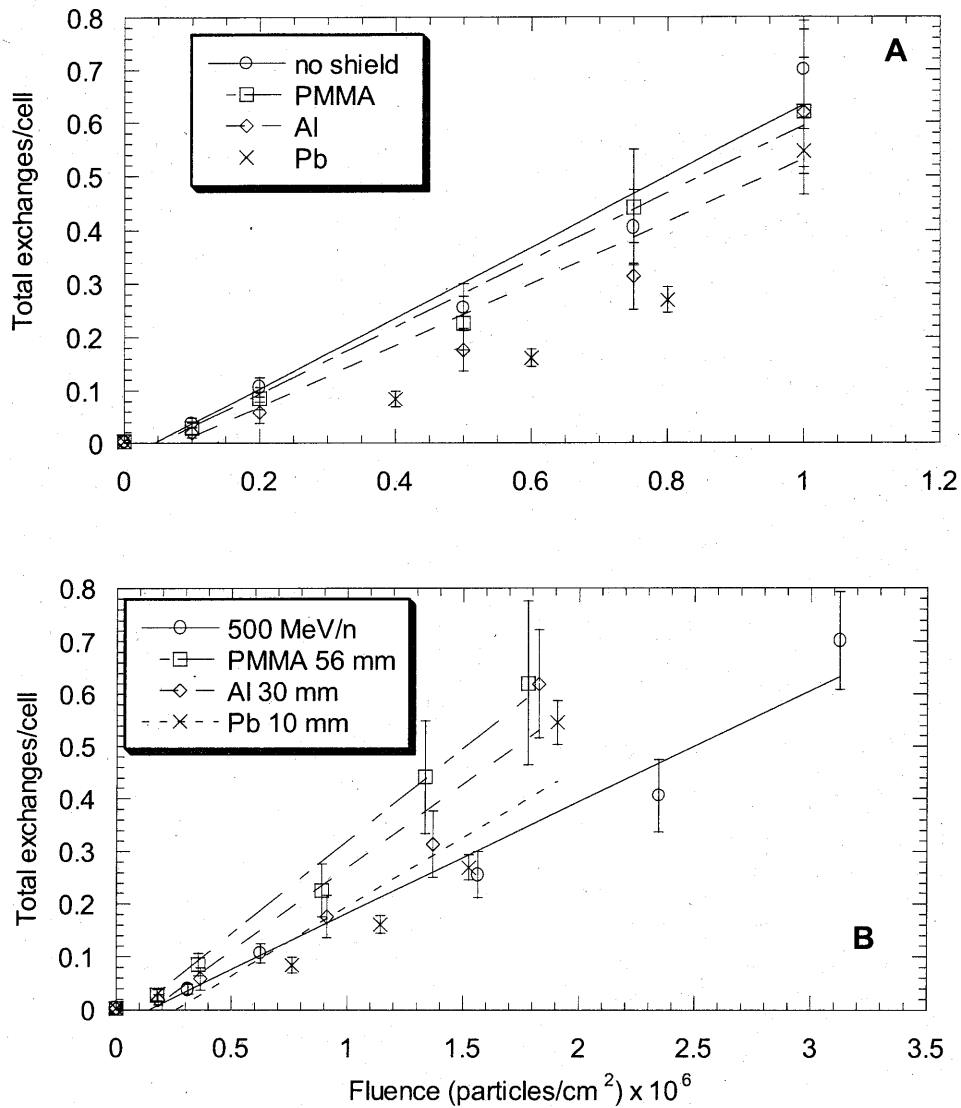


Figure 1. The yield of chromosomal exchanges induced in human peripheral blood lymphocytes by accelerated iron ions. Interchanges were measured in chromosomes 1, 2, and 4 by FISH-painting and then corrected for the target size to provide whole-genome equivalent (WGE) frequencies. WGE frequencies are plotted vs. the dose at the sample position (A) or the fluence of primary iron ions incident on the shields (B). Results for 3 shields (56 mm PMMA, 30 mm Al, or 10 mm Pb) are shown. Those three shields reduced the range of the primary beam from 71 mm to 8 mm in water. It is noted that shielded beams are less effective than the direct beam per unit dose, but they become more effective when plotted vs. the fluence.

Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ion

13B520

Koichi Ando¹, Francesca Antonelli², Mauro Belli², Daniela Bettega³, Paola Calzolari³, Valentina Dini², Marco Durante⁴, Yoshiya Furusawa¹, Giancarlo Gialanella⁴, Gianfranco Grossi⁴, Gabriella Pugliese⁴, Paola Scamporrì⁴, Giustina Simone², Eugenio Sorrentino², Maria 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 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 goals of this experiment is to compare biological effects of accelerated monoenergetic with SOBP carbon ions in different cell lines with different radiosensitivity to photon radiation

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 [1] and low energy carbon ions [2, 3]. The cells were maintained in monolayer culture using appropriate media supplemented with foetal calf serum.

Single irradiations with carbon beams on the 6 cm SOBP (290 MeV/n + PMMA, LET 40 and 75 keV/μm) were performed at the HIMAC.

Cells were plated on T-25 flasks then irradiated with doses ranging from 0.50 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).

RESULTS AND DISCUSSION

Figures 1 and 2 show dose-response curves for cell killing effect on the four human cell lines irradiated with gamma rays and carbon ion beams with 2 different LET values. Based on these survival curves, the parameters for cellular radiosensitivity, such as D_{10} , α , and β values, were calculated by a fitting using the linear-quadratic model ($S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$) and shown on Table 1. The RBE values, calculated as ratios α_C/α_γ (RBE_1) and D_{10_γ}/D_{10_C} (RBE_2), are also shown in Table 1.

Table 1. D_{10} , α , β parameters and RBE values for the four cell lines

Cell line	LET (keV/μm)	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	D_{10} (Gy)	RBE_1	RBE_2
M10	γ ⁶⁰ Co	0.44 ± 0.04	0	5.2	1	1
	40	0.55 ± 0.05	0.12 ± 0.01	2.6	1.2	2.0
	75	0.96 ± 0.07	0.12 ± 0.02	1.9	2.2	2.7
SCC25	γ ⁶⁰ Co	0.58 ± 0.05	0.01 ± 0.01	3.7	1	1
	40	0.86 ± 0.07	0.02 ± 0.02	2.4	1.5	1.5
	75	0.99 ± 0.07	0.02 ± 0.02	2.2	1.7	1.7
SQ20B	γ ⁶⁰ Co	0.13 ± 0.02	0.017 ± 0.002	8.4	1	1
	40	0.23 ± 0.03	0.065 ± 0.004	4.4	1.8	1.9
	75	0.51 ± 0.03	0.048 ± 0.005	3.4	3.9	2.5
V79	γ ⁶⁰ Co	0.16 ± 0.03	0.020 ± 0.007	7.4	1	1
	40	0.51 ± 0.07	0.04 ± 0.01	3.6	3.2	2.0
	75	0.85 ± 0.08	0.03 ± 0.02	2.4	5.3	3.1

The RBE_1 values range from 1.2 to 3.2 for 40 keV/μm beam and from 1.7 to 5.3 for 75 keV/μm beam irradiation. The RBE_2 values range from 1.5 to 2.0 for 40 keV/μm beam and from 1.7 to 3.1 for 75 keV/μm beam irradiation.

These values are almost consistent with previous reports using other cell lines irradiated with carbon-ion beams with lower LET values in other facilities [4].

- [1] M. Belli et al., Int. J. Rad. Biol. **76**, (2000) 831.
- [2] G. F. Grossi et al., Annual Report 2000, LNL-INFN 178/01, (2000) 80
- [3] G. F. Grossi et al., Annual Report 2001, LNL-INFN 182/02, (2001) 87
- [4] M. Suzuki et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **48**, (2000) 24

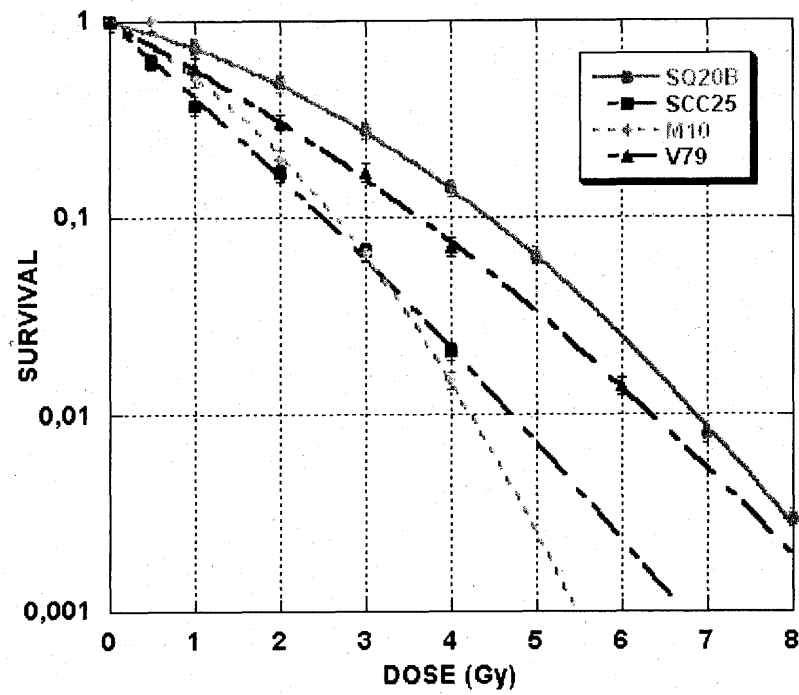


Fig. 1. Dose-response curves for cell survival following irradiation by 40 keV/μm carbon-ion beams

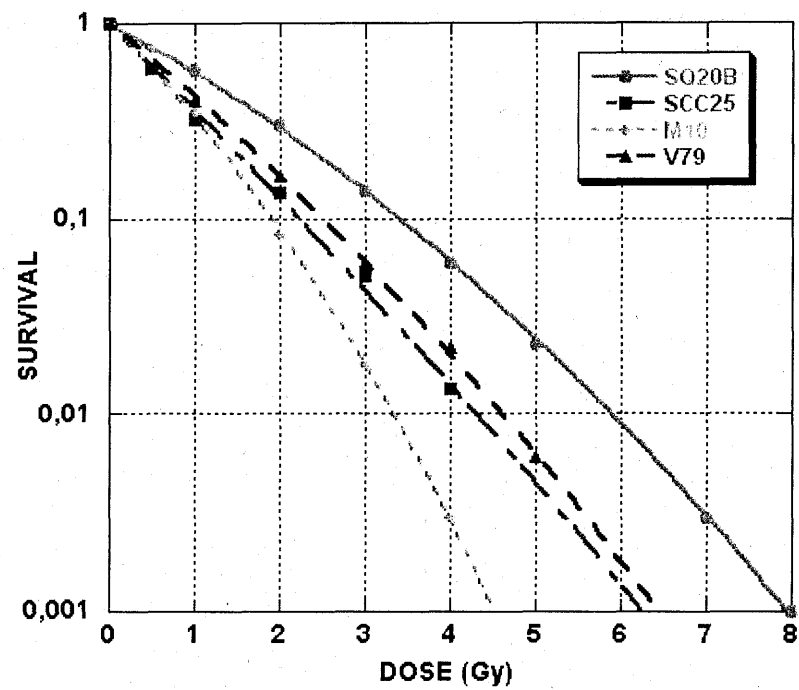


Fig. 2. Dose-response curves for cell survival following irradiation by 75 keV/μm carbon-ion beams

宇宙放射線（重粒子）照射の発がんに及ぼす影響

Effects of heavy-particle irradiation on carcinogenesis.

(13B521)

野島久美恵^a、樋野興夫^b

K.Nojima, O. Hino,

Abstract)

The Ekar rat model of hereditary renal carcinoma (RC) is an example of Mendelian dominantly inherited predisposition to a specific cancer in an experimental animal. We investigate the effects of space radiation on carcinogenesis. We analyzed RBE ratio of Ekar rats; compare the effects of heavy-ions (C-290MeV/u, Fe-500MeV/u) irradiation and X-ray irradiation. Pregnant rats were exposed to carbon-ion, iron-ion and X-rays at a single dose of 1Gy, 2Gy, 3Gy on day 19 of gestation. The offspring were sacrificed at 8 weeks of age. We measured organ weight and tumor genesis. Thymus, Lung, Liver, Spleen weight were no different at 1Gy but 50% decrease at 3Gy irradiation. Kidney, Brain, Testis were radiation sensitive organs these weight were 80% decrease at 1Gy, and 40% decrease at 3Gy. Dose-response relationship for radiation-induced carcinoma, These RBE were observed 1.1 for carbon-ion, 1.6 for iron-ion.

1. 研究の目的及び年次計画

宇宙環境での大きな問題として宇宙放射線による発がんのリスクがあげられている。本研究は、リファインされたラット遺伝性腎癌の系を用いて宇宙放射線による発がんのリスク予想およびメカニズムについて研究することを目的とする。

年次計画：初年度（13年度）：ラットの導入許可が得られないため実験しなかった。14年度：胎生19日目のラット（母親）にHIMAC炭素線や鉄線を腹部のみ照射し、生後8週目に子供を屠殺し、非照射群と比較する。15年度：胎生19日目のラットに照射し、生後6ヶ月飼育し、既知の腎癌の原因遺伝子(Tsc 2)の動態について解析する。

2. 今年度の研究経過及び成果

15年度は、♂Ekar ラットと♀F344 ラットを交配し胎生19日目に炭素線あるいは鉄線をそれぞれ照射し、生後8週目に屠殺し、臓器重量の比較を行うとともに、病理組織標本作製し、腎腫瘍の有無について検討した。

胎児期被ばくの影響

胎児期に放射線被爆したラットは、放射線の線種や線量に応じて死亡したものもある。特に鉄線を3Gy照射されたラットは生後間もなく全て死亡した。生後8週まで生存したラットについて比較したところ線量に応じて体重、各種臓器重量が大きく減少していた。特に、脳、腎臓、精巣の萎縮が顕著であった。X線、炭素線、鉄線を比較すると、3Gyでは非照射のラットの30%以下にまで低下するなど胎児期の被ばく影響が大きいことがわかった。

腎癌への影響

胎生19日目に放射線を被爆したラットの生後8週目の腎臓の組織標本にを観察するとX線、炭素線、鉄線とも腎腫瘍が発症していた。またその数は線量に応じて増加していた。それぞれの線種、線量に応

じて腎腫瘍の数を腎臓の最大断面で計測した。腎腫瘍は非照射では 0.9 個、X線 (○) 1 Gy では 3.7 個、3 Gy では 42 個、炭素線 (■) 1 Gy では 4.1 個、3 Gy では 54.1 個、鉄線 (▲) 1 Gy では 14.7 個、2 Gy では 49.6 個であった。腎癌の発症率を指数関数のグラフにより比較し、腎癌を 10 個発症するための線量 (X線 1.86Gy、炭素線 1.74Gy、鉄線 1.07Gy) をもとにしてX線に対する生物効果比 (RBE) を求めると、炭素線は約 1.1、鉄線は約 1.6 であった。(Fig-1) X線、炭素線に比べて鉄線では、低い線量でも放射線の影響が大きく出てきたので、さらに低線量の 0.5 Gy の追加実験を行っている。この結果をLQモデルで解析すると炭素線のRBEは 1.1 であり鉄線は 1.6 であった。(Fig-2) X線、炭素線に比べて鉄線では、低い線量でも放射線の影響が大きく現れたので、さらに低線量の 0.5 Gy の追加実験を1月末のマシントイムで行った。腎癌の原因遺伝子であるTsc遺伝子の変異については現在解析中である。

Fig-1) X線、炭素線、鉄線による Ekar ラット腎腫瘍の発症率

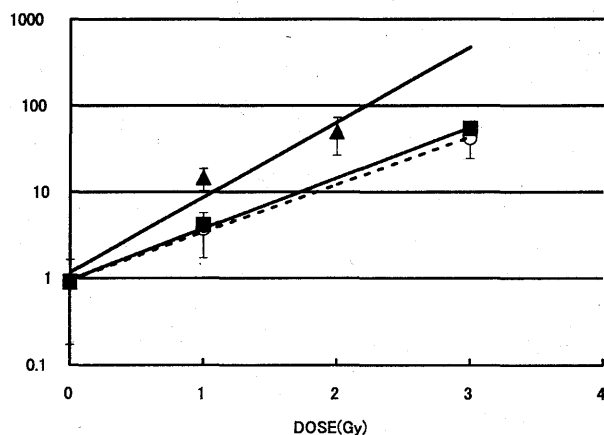
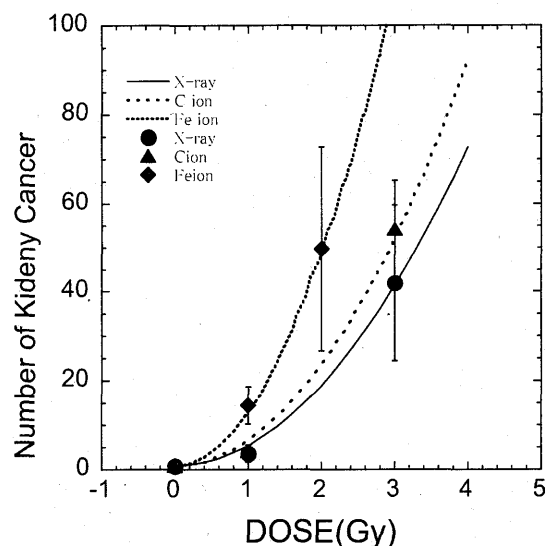


Fig-2) Ekar ラット腎腫瘍の発症率 (LQモデル)



参考文献

- 1) Hino O, Hereditary renal carcinogenesis fitting Kunudson's two-hit model: genotype, environment, and phenotype, *Genes Chromosomes Cancer*, 38, 357-367 (2003).

- a. 放医研宇宙放射線防護プロジェクト
- b. 財) 癌研究会癌研究所・実験病理部

宇宙放射線（重粒子線）のマウス血液細胞に対する生物効果
Particle Radiation Effects of Mice Hematopoietic Stem Cells in vivo
(14B522)

野島久美恵^a、長谷川正午^b、長岡俊治^c

K. Nojima, S. Hasegawa, S. Nagaoka

Abstract

Radiation induced acute changes of mouse hematopoietic functions and its recovery were studied in different LET of heavy ions, helium (2keV/μm) carbon (13 keV/μm and 40 keV/μm), neon (30 keV/μm and 60 keV/μm), silicon (55 keV/μm), argon (85 keV/μm) iron (200 keV/μm). After whole body irradiation was applied up to 3 Gy, the subsequent hematopoietic parameters were followed by the blood analysis for 3 weeks. All functions, spleen weight, WBC, hemoglobin concentration, granulocyte-monocyte colony forming unit (GM-CFU) in bone marrow and spleen indicated dose dependent reduction within 2 days after the irradiation and followed by a slow recovery. Complete recovery took approximately 3 weeks for all functions. GM-CFU in spleen showed the highest sensitivity to all particles indicating a large reduction down to less than 1 % of control at 3 Gy exposed. Of the particle exposed Ne (60 keV/μm) induced the largest effects and the slowest recovery, whereas Fe (200 keV/μm) indicated significantly the least effects and quick recovery. The results suggested a strong LET dependency of the hematopoietic progenitor cells which may have a RBE maximum less than 100 keV/μm.

1. 研究の目的及び年次計画

宇宙環境で人類が長期活動を行う時に最も懸念されるのが、重粒子線などの高LET放射線が含まれている宇宙放射線による被曝である。個体では、造血器官は放射線に感受性であり、放射線に被ばくした生体の造血幹細胞は放射線の被曝線量に応じて減少すること

が知られている。本課題では、宇宙放射線の環境下での造血細胞の動態を予測するためにHIMACから得られる種々の核種の粒子線がマウス血液系細胞に与える生物影響を調べることを目的とした。

1年目 C3H 雄、雌マウスにHIMACより得られる重粒子線のモノビームのプラトー部分を使って1Gyを40匹ずつ、3Gyを40匹ずつに照射した。照射後1.5、2.5、3.5、5.5、7.5日目にマウスそれぞれの群より4匹ずつ屠殺し脾臓の重量、末梢血細胞数および脾臓、骨髓細胞中の造血幹細胞(GM-CFU)の増減を測定し、核種およびLETによる相違について検討する。

2. 今年度の研究経過及び成果

本年度はC3Hマウス雄50匹(1Gy:20匹、3Gy:20匹、0Gy:10匹)、雌50匹(1Gy:20匹、3Gy:20匹、0Gy:10匹)にヘリウム線150 MeV/u (LET:2 keV/μm、以下同様)、炭素線135 MeV/u (40 keV/μm)、炭素線290 MeV/u (13 keV/μm)、ネオン線230 MeV/u (55 keV/μm)、ネオン線400 MeV/u (30 keV/μm)、シリコン線490 MeV/u (60 keV/μm)、アルゴン線500 MeV/u (90 keV/μm)、鉄線500 MeV/u (200 keV/μm)のモノビームのプラトー部分を使って均一に1回照射し、照射後比較的早期(1.5、2.5、3.5、5.5、7.5日目)にマウスを屠殺し脾臓の重量、末梢血細胞数および脾臓、骨髓細胞中の造血幹細胞(GM-CFU)の増減について測定し、雌雄差、線量の差および線種、LETの差について比較した。どの測定結果も照射後3日以内に一過性に減少し、その後回復してくることがわかった。雌雄差は認められなかった。線量依存

性は大きく3 Gyは1 Gyの3倍以上の効果が見られた。それぞれの結果から、1.5日目および照射7.5日目の値を用いて核種(LET)依存性について検討した。脾臓重量では、照射1.5日目ではLETに依存して減少するが、7.5日目では60 keV/μmまではLETに依存して減少するがそれ以上になると臓器重量が増える事がわかった(Fig 1,2)。白血球数は1.5日目も7.5日目もLET依存性については同じような傾向をたどり60 keV/μmが最低値を示すように見えた(Fig 3, 4)。骨髓中および脾臓中のGM-CFUについても同様の傾向を示し、照射による影響がLETに依存して増大するのは60 keV/μm付近までで、それ以上のLETになると高LET重粒子線による影響は、少なくなることがわかった。ヘリウム線については2月末に照射を行ったので、現在実験進行中である。

高LETの放射線は、LETに依存してフルエンスの量が減少するので、ターゲットにヒットしない確率が考えられる。そこで、今回使用した線量1 Gyと3 Gyの時の細胞1個あたりにビームのあたる確率を求めた。最低のフルエンスが予想されるLET 200 keV/μm、1 Gyにおいて、細胞1個あたりに、3発あたることがわかった。最低値を示した60 keV/μmと90 keV/μmの間では、ヒット率が1 Gyでは4個、3 Gyでは10個の違いがあるがこの影響が造血細胞の動態に大きく関与してくるのかについては検討する必要がある(Table 1)。LET依存性については、HIMACで動物実験の可能な条件はすべて完了した。細胞レベルでLETに依存した生物影響が最も大きいと言われている100 keV/μm以上から200 keV/μm付近を得られるビームが供給されることを望む。

Fig.1 照射1.5日後の脾臓重量のLET依存性

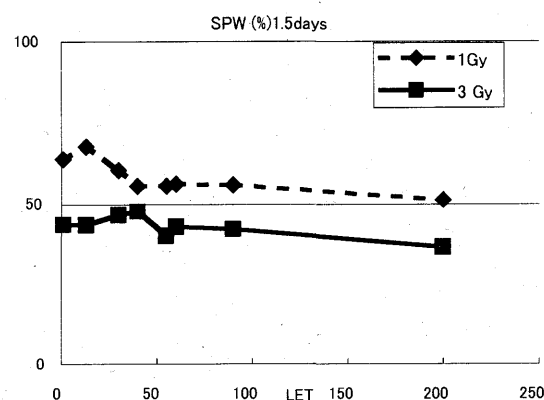


Fig.2 照射7.5日後の脾臓重量のLET依存性

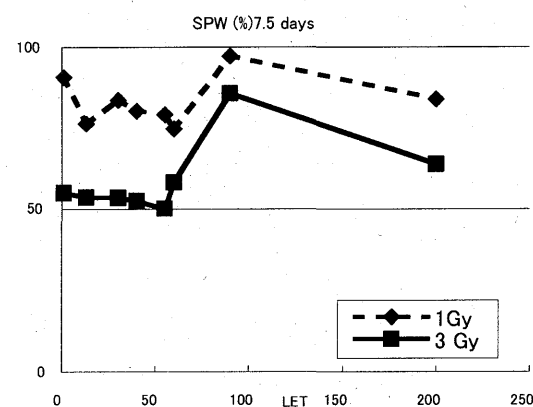


Fig.3 照射1.5日後の白血球数のLET依存性

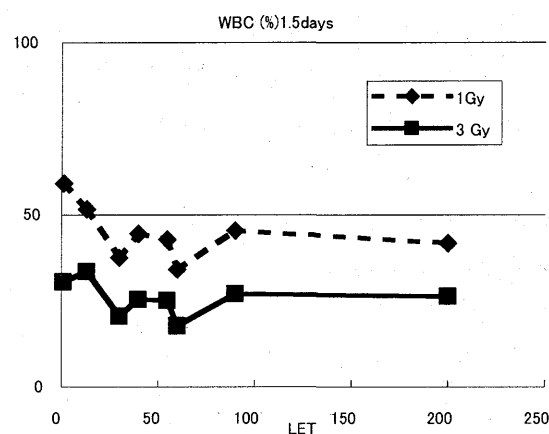


Fig.4 照射7.5日後の白血球数のLET依存性

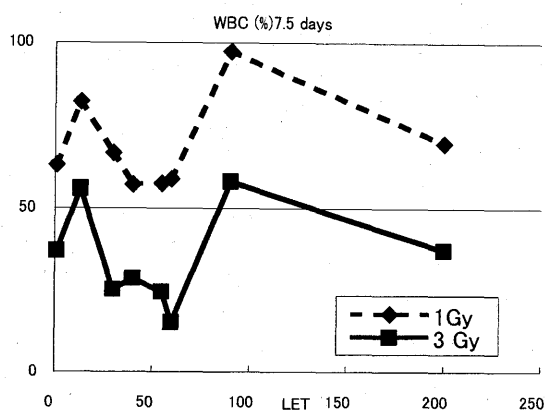


Fig.5 照射1.5日後の骨髄中の顆粒球単球系造血幹細胞のLET依存性

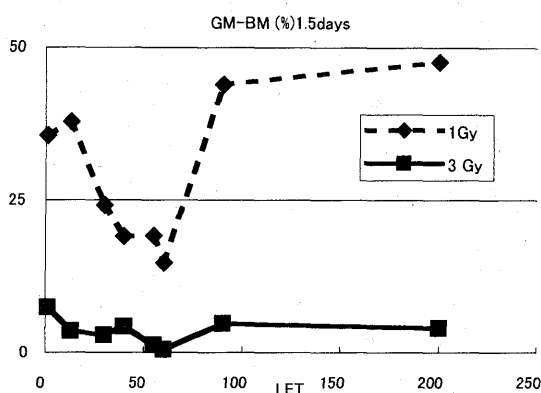


Fig.6 照射7.5日後の骨髄中の顆粒球単球系造血幹細胞のLET依存性

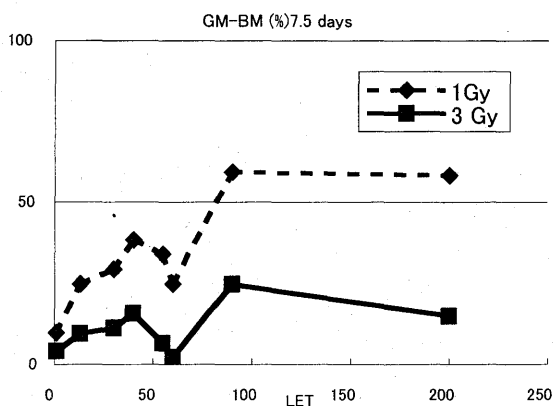


Fig.7 照射1.5日後の脾臓中の顆粒球単球系造血幹細胞のLET依存性

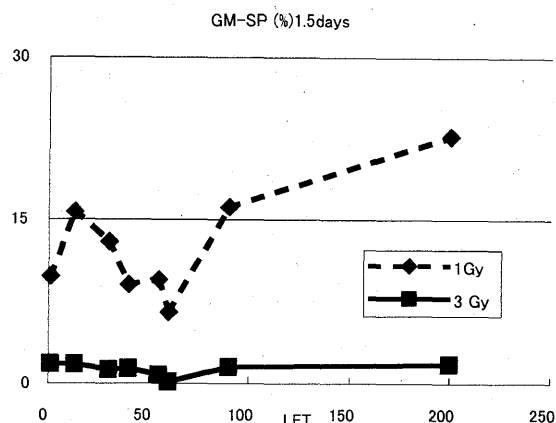


Fig.8 照射7.5日後の脾臓中の顆粒球単球系造血幹細胞のLET依存性

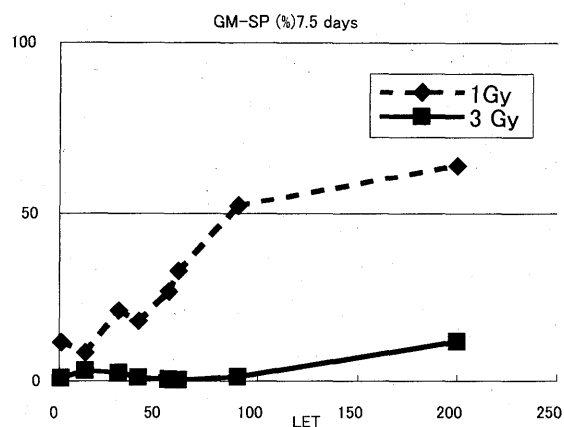


table 1 イオン種とLETとフルエンスの関係

	Energy	LET	Fluence	(N/100 μ^2)
Ions	(MeV/u)	(keV/ μ m)	1Gy	3Gy
Carbon	290	13	48.1	144.0
Neon	400	30	20.2	62.5
Carbon	135	40	15.6	46.9
Silicon	490	55	12.5	34.1
Neon	230	60	10.4	31.3
Argon	500	90	6.9	20.8
Iron	500	200	3.1	9.4

a. 放医研宇宙放射線防護プロジェクト

b. 東京医科歯科大学・歯学部

c. 藤田保健衛生大学・衛生学部

Molecular Study of the Mechanisms of Plant Genetic Mutation by Space Environment

(14B524)

^a Lijun Wei,, ^b Jian-long Xu, ^dYoshi Furusawa ^c Junming Wang, ^aYeqing Sun

Abstract

We have obtained several rice mutants planted from seeds flown on recoverable satellites. Some new traits, such as good yields, diseases resistances and higher nutrient values, have been identified, putatively as consequences of the space radiation.

The radiations in the space cover a wide spectrum of energy. To examine the individual roles of these radiation factors, the seeding height (SH), seeding setting rate (SSR) and total physiological changes rate (TPCR) of rice seeds were analyzed after aboard Shenzhou IV spacecraft and treatment in high energy particle accelerator with several LET (13 keV/um in C, 80 keV/um in Ne, 450keV/um in Fe) of particles in lower dose(2.0mGy).

It is considered as sensitivity (S) if TPD \geq 20 %, whereas, it is no sensitivity (NS). The results show that 80 keV/um LET particles (Ne) induced similar sensitivity to space environment.

1. Background and aims

Plant seeds traveling in space can be mutated. There are many factors affecting living things during space flight, such as microgravity, cosmic radiation, ect. A large number of plant mutants have been obtained after space flight on satellite in China in the last decade and some commercial crop varieties were release. The fact that space environments have the potential of causing genetic mutations is well proved. We have obtained several plant mutants from the seeds on board recoverable satellites. Some new traits have been identified, putatively as the results of the space traveling. However, further studies will not make progress until the mechanisms of these mutations are understood.

Much of current knowledge on the potential late effects of space radiation comes from estimating risks to crewmembers. Experimental data suggest that exposing to high-atomic-number and

high-energy (HZE) particles may pose a risk of damage to the central nervous system. Biophysical models and data for cell killing and mutation indicate that as the LET increase, the biological effect of the radiation increases to a maximum near a LET of 100 keV/um and then decreases at higher LET. It indicated that some individual range of HZE is key factors on mutagenic effect in space environment. The radiations in the space cover a wide spectrum of energy, it is likely that HZE particles are the most effective. We have completed to determine radiation parameter inside the Chinese recoverable satellite which was used to aboard plant seeds, it was composed of low flux of high-energy particles (>40Mev/u). For understanding the mutagenic effects of space environment, it is critical to analysis HZE characteristic.

Our purpose of this research is to study which spectrum energy of space particles is key factors to induce mutation of plant seeds. We used three different LET particles (from 13keV/um to 450 keV/um) in lower dose (2.0mGy) as simulation radiation of space to treat the dry rice seeds while the same rice seeds were aboard on spacecraft .To use the wealth of database to dissection complexity of space radiation. The physiological change rate is one of database to general indicate sensitivity of radiation, so in this experiment, by analyzing the total physiological change rate between space flight and simulate radiation evaluate key ranges in three different LET spectrums particles.

2. Materials and Methods

2.1 Materials

The rice seeds with different heading times were presented by Zhejiang Academic of Agriculture. There are Zhongzuo59(L01), lemont(L02) and Nanjing11(L03).

2.2 Methods

The experimental samples were divided into 3 parts.

One part was put in a radiation environment, which were radiated in HIMAC as follows:

sample	L01-1 L02-1 L03-1	L01-2 L02-2 L03-2	L01-3 L02-3 L03-3	L01 L02 L03
ion	Carbon	Neon	Iron	No irradiation
Energy	290 MeV/u,	400 MeV/u	200 MeV/u	0
LET	13 keV/um	80 keV/um	450 keV/um	0
dose	2mGy	2mGy	2mGy	0

Another part was onboard Chinese Shenzhou IV spacecraft on December 31st 2002 and flight for 6 days and 18 hours. The last part was taken as control.

The seeds were collected after simulation radiation in HIMAC and flight in space, and they were germinated and grew under a controlled environment in June 2003. Seedling height (SH), seedling setting rate (SSR) and total physiological change rate (TPCR) were analyzed (see table below).

variety	Treatment	SH(cm)	SSR	TPCR
Zhongzuo59	L01-1 (LET 13keV/um)	6.78 (1.22)	0.67 (0.91)	0.13
	L01-2 (LET 80keV/um)	3.56 (0.64)	0.83 (1.12)	0.24
	L01-3 (LET 450keV/um)	5.96 (1.07)	0.79 (1.07)	0.14
	Space	9.26 (1.67)	0.64 (0.86)	0.53
	L01 (control)	5.55	0.74	0
Lemont	L02-1 (LET 13keV/um)	5.76 (0.94)	0.82 (0.95)	0.11
	L02-2 (LET 80keV/um)	6.42 (1.05)	0.86 (1.00)	0.05
	L02-3 (LET 450keV/um)	5.32 (0.87)	0.81 (0.94)	0.18
	Space	7.13 (1.16)	0.85 (0.99)	0.15
	L02 (control)	6.14	0.86	0
Nanjing11	L03-1 (LET 13keV/um)	4.7 (0.74)	0.89 (0.96)	0.30
	L03-2 (LET 80keV/um)	7.92 (1.25)	0.88 (0.95)	0.20
	L03-3 (LET 450keV/um)	4.88 (0.77)	0.93 (1.00)	0.23
	Space	-	-	-

	L03 (control)	6.34	0.93	0
--	------------------	------	------	---

$$TPCR = \left| \frac{1-SH(treat)/SH(CK)}{1-SSR(treat)/SSR(CK)} \right|$$

The number in bracket shows the change ratio of treatment to control.

From the above table we can see, after the treatment, the SH, SSR and TPCR are changed respectively. Seedling growth of Zhongzuo 59 was accelerated after treated with C, Fe and space flight, while growth suppression was happened after treat with Neon. Seedling growth of Lemont was accelerated after treated with Neon and space flight, while growth suppression was happened after treat with Carbon and Fe. Seedling growth of Nanjing 11 was accelerated after treated with Neon, while growth suppression was happened after treat with Carbon and Fe. The TPCR of Nanjing 11 treated with carbon, Neon or Fe, and zhongzuo 59 treated with Neon and space is more than 20%. If the TPCR is more than 20%, we can consider the variety is sensitive to the treatment. So according to this standard the induction radiation sensitivity (IRS) of the variety is clarified as follows:

variety	space	particle		
		C	Ne	Fe
Zhongzuo59	S	NS	S	NS
Lemont	NS	NS	NS	NS
Nanjing11	-	S	S	S

The results show the IRS to space and HZE particles is similar. Because the varieties in this experiment are very limited, the result needs to be proved next year.

3.Future plans

The seeds of the first generation were collected and will be planted this year. The mutations will be selected, and the ratio of mutations will be analyzed. In order to identify the mutation of rice in China, we have radiated samples of southern rice last year, and we will radiate another 10 samples of northern rice this year. The same experiment will be carried out after the seeds are recovered.

^aHarbin Institute of Technology, ^b Chinese Academy of Agricultural Science, ^c Zhejiang Academic of Agriculture, ^dNIRS

重粒子線誘発突然変異のスペクトラム

Mutation Spectrum of Accelerated Heavy Ions

(14B525)

高辻俊宏^a、松瀬美智子^a、中沢由華^a、藤安得博^a、星正治^b、高田純^b、石川正純^b、遠藤 暁^c、野島久美恵^d、古沢佳也^d、吉川 勲^a

T. Takatsuji, M. Matsuse, Y. Nakazawa, N. Fujiyasu, M. Hoshi, J. Takada,
M. Ishikawa, S. Endo, K. Nojima, Y. Furusawa and I. Yoshikawa

Abstract

Using *Drosophila melanogaster* which has X-linked white-ivory eye-color mutation *wⁱ* and two recessive genes of wing-hair *mwh* and *flr* transheterozygously located on the third chromosomes, we scored mosaic spots in eye and wing of male flies irradiated with accelerated heavy ions at the period of larvae. Results of two irradiation conditions were compared. One is that all dose were irradiated with one heavy ion spill (irradiation time was about 0.3 sec), and another was that the dose were divided into multi spills (50-100 spills, irradiation time is about 3-6 minutes). The dose was selected that the average hit of the ion to the cell nucleus was about 0.2. If some difference exists, some information must be transmitted from hit cells or the protoplast to the nucleus which is not hit. As a result, the difference was not observed, and any sign of the bystander effect was not detected.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線などの高LET放射線の遺伝的効果は、重粒子線の種類、LETとともに、突然変異のタイプや生物側の生理的条件、細胞の置かれている細胞周期を含む環境などによって異なる。

る。ショウジョウバエ体細胞の突然変異検出系では、突然変異と粒子線の種類、LETの関係が、突然変異のタイプによって異なることが明らかとなった。

重粒子線のバイスタンダ効果が発見されたことにより、いわゆる逆線量率効果は、被曝の情報が近隣の細胞に伝わることに由来すると考えることができるようになった。このことは、低線量放射線のリスクを押し上げる重大な要因となり得るが、これは、*in vitro* 系で見いだされたにすぎない。*In vivo*系においての検討が急務である。

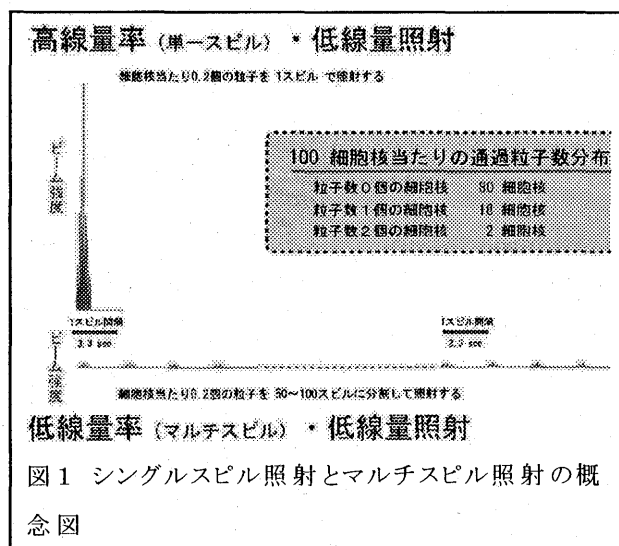
2. 昨年度までに得られている結果

使用したショウジョウバエは、眼色と翅毛の2つの突然変異系を含んでいる。重粒子線照射は幼虫時に行う。幼虫内の眼と翅の原基細胞は、細胞分裂中であり、突然変異を起こした1個の細胞は多数の細胞に分裂する。突然変異の結果は、成虫となったショウジョウバエにおいて、複眼内の赤いスポット状細胞集団として、また、翅表面の縮れた毛を持つスポット状細胞集団として観察される。翅毛突然変異については、ネオンビームおよび炭素、シリコン、アルゴンビームに関してLET依存性が大きく、ばらつきは大きいものの、LETの増加が100 keV/μm付近以上で減少に転じる傾向となっている。これは、LETの増加に伴う突然変異断面積の急激な増加が鈍っ

てくることによっている。また、眼色突然変異においては、RBE依存性がほとんど見いだされていない。このことは、突然変異断面積がLETとほぼ比例することに対応している。眼色突然変異の断面積は、 $2 \times 10^{-3} \mu\text{m}^2$ 、翅毛突然変異断面積の最大値は $2 \times 10^{-2} \mu\text{m}^2$ 程度であった。

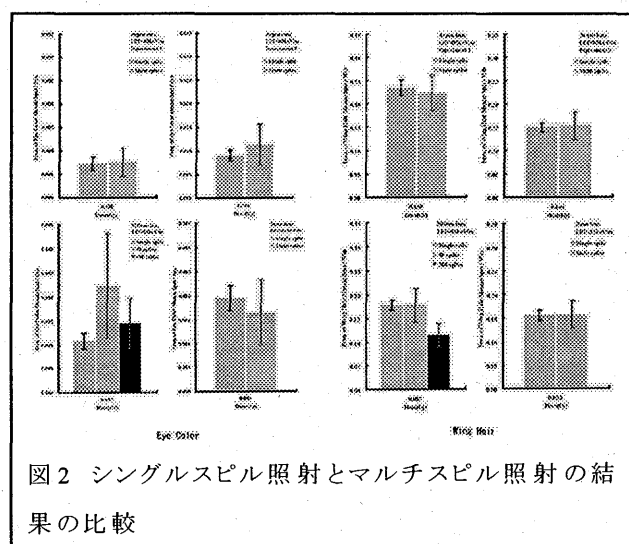
3. 今年度の研究内容

重粒子線のバイスタンダ効果あるいは低線量における線量率効果が*in vivo*系で見いだせるかどうかを調べるために、以下のような実験を行った。



昨年度使用したものと同系統のショウジョウバエにHIMACからの1スピルのビームを照射した場合と、数分をかけて50~100スピル程度のビームを照射した場合を比較した(図)。いずれも原基細胞の核に当たるイオンの数が平均0.2個程度になるような線量とした。この場合、核に当たるイ

オンの数が2個以上である細胞は、核にイオンが当たった細胞の約10%にすぎない。従って、イオンが当たった大部分の細胞は単一粒子照射であると考えられる。細胞間情報伝達あるいは核外の被ばくからの情報が無視できる場合には両者に大きな差はないはずである。1スピルでは、0.3秒程度で照射が完了するので、細胞間情報伝達などに要する時間が0.3秒以上数分以内であれば、両者の結果に差異が現れる可能性がある。



4. 結果

図2に示すように、アルゴン(LET 85 keV/μm)、シリコン(LET 55 keV/μm)、ネオン(LET 31 keV/μm)いずれについても、眼色突然変異および翅毛突然変異は、照射方法に関して大きな差異はなかった。つまり、この実験系においては、バイスタンダー効果を示すような結果は得られなかった。

^a長崎大学環境科学部

^b広島大学原爆放射能医学研究所

^c広島大学工学部

^d放射線医学総合研究所

Role of Nitric Oxide Radicals in Cancer Therapy with Heavy Ion-Beams
(13B-612)

松本英樹^a、林 幸子^a、金 朝暉^a、畑下昌範^a、大西武雄^b、古澤佳也^c
H. Matsumoto, S. Hayashi, Z-H. Jin, M. Hatashita, T. Ohnishi, Y. Furusawa

Abstract

PURPOSE: To investigate whether NO generating agents can sensitize the tumoricidal effect by accelerated carbon ion beams.

MATERIALS AND METHODS: Human non-small cell lung carcinoma (H1299) 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 (10 Gy, 150 KVp). An NO generating agent, isosorbide dinitrate (ISDN) was administered at 0.3 mM to tumors just before irradiation and 2 days after irradiation.

RESULTS: A significant inhibition of H1299 tumor growth was observed by irradiation with accelerated carbon ion beams at 7.5 Gy or X-rays at 10 Gy. In addition, the sensitization of the tumoricidal effect by carbon ion beams or X-rays by ISDN was observed, which was independent on the p53 status. In immunohistochemical analysis, apoptotic cells were found in the section of tumors 4 days after combined treatment with X-rays and ISDN regardless in the p53 status.

CONCLUSIONS: NO at the relatively high concentrations (0.3 mM) sensitized the tumoricidal effect of X-rays or carbon ion beams in the p53-independent manner, suggesting that NO generating agents, which are used for angina pectoris, can be adopted as sensitizers in radiation cancer therapy.

【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による抗腫瘍効果の高濃度 NO ラジカルによる増感の可能性を明らかにすることを目的とした。

【材料および方法】

- (1) 材料：ヒト非小細胞肺癌細胞株 (H1299) にコントロールベクター、野生型及び変異型 p53 を導入した細胞をヌードマウス (BALB/c AJcl-nu、6 週齢、雄) の右大腿皮下にそれぞれ移植した。腫瘍径が 4-6 mm 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, 6 cm-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 10 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) アポトーシス細胞の検出：各処理後 4 日目の腫瘍を摘出し、パラフィン包埋後薄切し、TUNEL 法によりアポトーシス細胞を染色した。

【昨年度までの研究成果】

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 H1299/wtp53 及び H1299/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。

(2)非照射腫瘍における腫瘍増殖遅延

SAS 腫瘍を用いた場合と同様に、7.5 Gy の炭素線を照射した H1299/mp53 腫瘍の反対側の H1299/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 ラジカル特異的スカベンジャーである 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)非照射腫瘍における腫瘍増殖促進

SAS 腫瘍を用いた場合と同様に、7.5 Gy の炭素線を照射した H1299/wtp53 腫瘍の反対側の H1299/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 c-PTIO の照射前投与によりこの腫瘍増殖促進は減弱した。

【今年度の研究成果】

X 線照射実験 (Fig. 1 及び Fig. 2)

(1)X 線単独照射による腫瘍増殖遅延

10 Gy の X 線照射により H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*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。

(2)ISDN 単独投与による腫瘍増殖への影響

0.3 mM の ISDN 投与により H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*mp53* 腫瘍何れにおいても ISDN による増殖促進及び抑制効果は認められなかった。

(3)ISDN/X 線併用治療による腫瘍増殖遅延

0.3 mM の ISDN 投与後に 10 Gy の X 線を照射し、2 日後に更に 0.3 mM の ISDN を投与することにより、H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*mp53* 腫瘍何れにおいても明らかな腫瘍増殖遅延の促進が認められた。またこれらの腫瘍増殖遅延の促進の一因として p53 非依的なアポトーシス誘導の促進が示唆された。

炭素線照射実験 (Fig. 3)

(1)炭素線単独照射による腫瘍増殖遅延

5.0 Gy の炭素線照射 (290 MeV/u, LET 70 KeV/μm, 6 cm-SOBP) により H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*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。

(2)ISDN 単独投与による腫瘍増殖への影響

0.3 mM の ISDN 投与により H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*mp53* 腫瘍何れにおいても ISDN による増殖促進及び抑制効果は認められなかった。

(3)ISDN/炭素線併用治療による腫瘍増殖遅延

0.3 mM の ISDN 投与後に 5.0 Gy の炭素線を照射し、2 日後に更に 0.3 mM の ISDN を投与することにより、H1299/*neo*、H1299/*wtp53* 及び H1299/*mp53* 腫瘍何れにおいても明らかな腫瘍増殖遅延の促進が認められた。

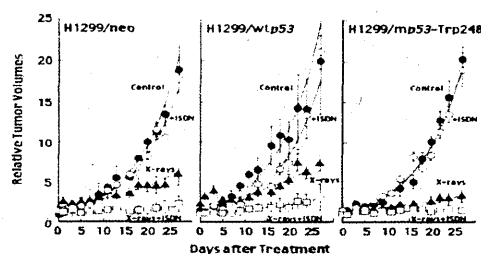


Fig. 1. Tumor Growth Curves of H1299/*neo*, H1299/*wtp53* and H1299/*mp53*-Trp248 after the treatment either with X-irradiation alone, ISDN alone or the combination with them. Closed circles, control; open circles, treated with ISDN (0.3 mM) alone; closed triangles, irradiated with X-rays (10 Gy) alone; open squares, treated with the combination of X-rays and ISDN.

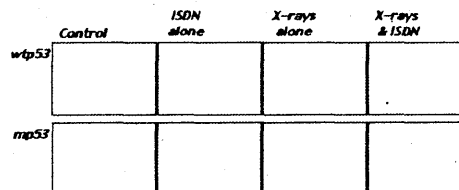


Fig. 2. Immunohistochemical analysis of induction of apoptosis in tumors of H1299/*neo*, H1299/*wtp53* and H1299/*mp53*-Trp248 4 days after the treatment either with X-irradiation alone, ISDN alone or the combination with them.

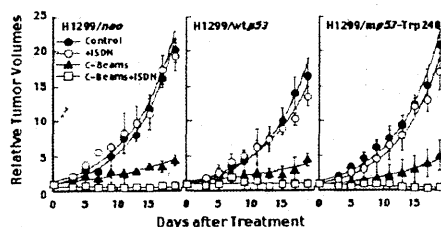


Fig. 3. Tumor Growth Curves of H1299/*neo*, H1299/*wtp53* and H1299/*mp53*-Trp248 after the treatment either with carbon ion beam-irradiation alone, ISDN alone or the combination with them. Closed circles, control; open circles, treated with ISDN (0.3 mM) alone; closed triangles, irradiated with carbon ion beams (5 Gy) alone; open squares, treated with the combination of carbon ion beams and ISDN.

- 福井医科大学放射線基礎医学教室
- 奈良県立医科大学生物化学教室
- 放医研

重粒子照射による致死性心室性不整脈の根治治療

The Potential of a Heavy particle radiotherapy as the Definitive Noninvasive Treatment for the Life Threatening Ventricular Tachy-arrhythmias (13B625)

吉岡公一郎¹、網野真理¹、藤倉寿則¹、臼井和胤¹、篠崎芳郎¹、
田邊晃久¹、盛英三²、田中越郎³、山崎正俊⁴、中川晴道⁴、安井健二⁴、本莊晴
朗⁴、神谷香一郎⁴、児玉逸雄⁴、古澤佳也⁵

K. Yoshioka¹, M. Amino¹, H. Fujikura¹, K. Usui¹, Y. Shinozaki¹,
T. Tanabe¹, H. Mori², E. Tanaka³, M. Yamazaki⁴, H. Nakagawa⁴,
K. Yasui⁴, H. Honjyo⁴, K. Kamiya⁴, I. Kodama⁴, Y. Furusawa⁵

Abstract

We have previously reported the efficacy of a heavy ion beam (HB) for the life-threatening ventricular arrhythmias (VT/VF) due to unstable cardiac excitability after myocardial infarction (MI) of rabbit. MI was made by microsphere injection into the coronary arteries via percutaneous transcatheter approach. We investigated the mechanism about anti-arrhythmic effect of HB using a high-resolution optical-mapping. Irradiation MI (HM group) and non-irradiation MI (non-HM group) rabbit models were produced. HB have been irradiated to the left anterior wall of heart (area : 20 x 20mm², depth from the skin : 20~30mm). Hearts were excised 2 weeks later and stained with a voltage-sensitive dye under Langendorff-perfusion. High speed digital camera was used for data acquisition and analysis. In results, APD on the surface of anterior wall under constant stimulation were characterized by a partial prolongation and shortening in the epicardial-borderzone (EPZ) of non-HM group, however in the HM group APD were homogenized at the irradiated area. Application of premature-stimuli with progressive shorting of the coupling interval in the presence of isoproterenol (0.1μM) resulted in sustained VT in non-HM group, whereas no

VT in HM group. HB has a possible to influence on heterogenesis area in EPZ change to uninformize the APD dispersion.

1. 研究の目的とバックグラウンド

心臓突然死の原因は、心室頻拍・細動 (VT/VF) が 90% と言われる。これらの重症不整脈の予防・治療には ①種々の薬物、②カテーテルアブレーション、③植え込み型除細動器 (ICD) などが用いられているが、いずれも理想的な手段とは言い難い。我々は、平成 13 年より心筋梗塞作成後 (亜急性期) のウサギに適切なエネルギー量の炭素線照射を加えると、VT/VF 発生をほぼ完全に抑制できることを報告した。不整脈治療の目的で重粒子線照射 (HR) を行った研究は、世界的に報告は無く、本研究の目的は従来の治療法とは根本的に異なる低侵襲不整脈治療を開発することにある。

2. 昨年度までに得られている結果

ウサギを用いて非貫壁性の心筋梗塞を非開胸下に作成し (MI n=20)、放医研にて左前胸部から HR した (MI+HR n=4, Control+HR n=4, MI n=4, Cont n=4)。照射野は 20 x 20mm、深度は約 30 mm。Carbon, 290 MeV/u のビームと 5 mm のリッジフィルターを用い、5 mm の SOBP を左心室自由壁に一致させ、照射量は 10 - 20Gy とした。

1) これまで 40 - 100Gy の照射を行うと、5 週間後には筋肉線維化 (病理学的検討) が生じるが心臓超音波検査にて心機能は低下しないことを確認した。2) 照射 3-5 週間後における電気生理検査では、HR を行った家兎では VT/VF は抑制され、HR を行っていない家兎では全例 VT/VF が誘発された。3) HR 3-5 週間後に ^{99m}Tc MIBI と ^{123}I MIBG を静脈内注射し、心臓を摘出してオートラジオグラフィを行い、心筋局所交感神経のノルエピネフリン (NE) 代謝と局所血流の分布を評価した結果、照射後心筋における局所血流は一定であり、HR による血流障害は受けないことを確認した。4) MIBG 画像では、梗塞巣や梗塞周囲において心外膜側を主として不均一に亢進する交感神経終末の NE 代謝が、HR により均一化すること (機能的除神経) を観察している。5) 64 誘導心表面マッピングを用いた ARI 計測では、HR 後の NE 負荷および左星状神経節直接刺激で ARI dispersion の改善が認められ、交感神経終末の過剰発現を心外膜を中心に破壊することで VT/VF を発生しにくくしている可能性が示唆された。

3. 今年度の研究内容

1) 家兎心臓を摘出し、Langendorff 還流下で膜電位感受性色素 (di-4-ANEPPS) による染色を行った後、高速デジタルビデオカメラシステムによる心室表面の活動電位光シグナルマッピング実験を行なった。完全房室ブロック作成後、心室表面の 1 点から基本刺激 (S1-S1 200-400 ms) を与え、興奮伝播の等時線表示を行って、伝導速度を求めるとともに、活動電位持続時間の二次元分布を解析した。また基本刺激 (S1) につづいて、短い連結期の早期刺激 (S2-S4) を与えて VT を誘発し、興奮伝播・消退のダイナミクスを観察した。

2) 分子生物学的には重粒子心外膜照射後により引き起こされる心筋イオンチャネル遺伝子発現の変化 (Ca^{2+} ・ K^{+} チャネル) を定量 PCR により解析した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

1) これまでに行った予備実験では、以下の所見が得られている。①心内膜下梗塞巣を覆う残存心筋、特に心筋線維を横切る方向の伝導速度が低下し、等時線に歪みが発生する。②梗塞巣周囲の残存心筋の APD が延長し、その空間的な不均一性が増大した。③HR は梗塞部残存心筋の APD 均一化をもたらした。④MI 後の心臓 (HR 無し) で、梗塞部残存心筋から湧き出す形の VT が誘発されやすいことが観察された。今までのところ MI n=5, MI+HR n=2, Cont n=5, Cont+HR n=2 を解析終了しており、今後 MI+HR n=3, Cont+HR n=3 を追加実験として必要とする。

2) 分子生物学実験では梗塞部残存リモデリング心筋および HR 後心筋において、 $\text{Kv}_{4.X}$ 、 $\text{Kv}_{1.X}$ 、 $\text{Kir}_{2.X}$ 、 Mirp1 、 EARG 、 LQT1 、 L-Ca の変化を確認するため、これらのプライマー・プローベを作成し Taq-Man Prove 法により定量 PCR を行う準備を行った。サンプルに MI+HR n=4, Cont+HR n=4 の家兎が必要である。Cont n=4, MI n=4 については既に定量 PCR を施行し、 L-Ca の m-RNA 量は Cont に比し MI で不均一にばらついていることを確認した。

東海大学循環器内科¹、国立循環器病センター研究所²、東京農業大学応用生物科学部³、名古屋大学環境医学研究所⁴、放射線医学総合研究所⁵

Department of Cardiology Tokai University, Kanagawa, Japan¹, Department of Cardiac Physiology National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan², Department of Nutritional Sciences Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japan³, Research Institute Environmental Medicine Nagoya University, Aichi, Japan⁴, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan⁵

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, 出水祐介^a, 佐々木良平^a, 古澤佳也^b, 安藤興一^b
K. Sugimura^a, H. Nishimura^a, Y. Demizu^a, R. Sasaki^a, Y. Furusawa^b, and K. Ando^b

Abstract

DNA double strand breaks (DSBs) induced by carbon ion irradiation and DSBs repair were assessed in this study. Human prostate cancer cell line DU145 was transfected with Rad51 antisense oligonucleotides and irradiated with carbon ions. Surviving fraction and other parameters were obtained. Clonogenic assay revealed that transfection of Rad51 antisense oligonucleotides increased radiosensitivity very little in carbon ion irradiation, whereas it increased about 1.7 fold in X-ray irradiation. Comet assay was also performed for quantitative analysis of DSB induction and repair. There was no difference of DSB induction and repair rate after carbon ion irradiation in the cells treated with Rad51 antisense oligonucleotides and with control oligos. These results may suggest that carbon-ion-induced DSBs are difficult to be repaired by homologous recombination.

1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線照射は光子線に比し LET が高く、細胞にとって致命的となると思われる DNA 二重鎖切断がより高頻度に発生すると考えられる。しかし、実際には全ての細胞が細胞死に至るわけではなく、粒子線照射によって生じた DNA 損傷の一部は DNA 修復機構により修復されることが考えられる。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、DNA 二重鎖切断とその修復に関する研究を行う。特に DNA 二重鎖切断修復に関与する相同組み換えにおいて重要な役割を担う Rad51 に着目し、その核内局在の変化や、

Rad51 アンチセンス導入後の粒子線感受性の変化、コメットアッセイを用いて DNA 二重鎖切断と修復の定量的評価を行い、炭素線照射後の DNA 二本鎖切断とその修復機構について研究する。

2. 昨年度までに得られている結果

1) 4 種類の前立腺癌細胞 (DU145, TSU-Prl, PC3, LNCap) に対して炭素線照射後 clonogenic assay を行い、高～低 LET (12-120 keV/μm) による炭素線照射を行い、 α/β 値や SF2 などの各種パラメータ値を得た。

2) Western blotting により DNA 二重鎖切断修復蛋白群 (Rad51, DNA-PK, Ku70, NBS1) の発現量の変化を評価した。照射前後においてその発現量に明らかな変化は認められなかった。

3) 免疫蛍光染色を用いて Rad51 蛋白の核内での局在を観察を行った。粒子線照射後 24 時間後においても比較的多くの Rad51 nuclear foci が観察され、X 線照射と比し照射後長時間経過しても修復が完了していない DNA 損傷が多く存在するものと思われた。

4) アンチセンス導入による粒子線感受性の変化の観察 (clonogenic assay)。X 線照射においては Rad51 アンチセンス導入によって放射線感受性の増加が見られたが、炭素線照射においては、高・低いずれの LET に

においても Rad51 アンチセンス導入による放射線感受性の変化はわずかであった(図 1)。表 1 に Rad51 アンチセンス導入後の SF₂ の変化を示した。

5) comet assay による DNA 二重鎖切断の定量的評価においては、Rad51 アンチセンスオリゴ及びコントロールオリゴを導入した細胞において、明らかな損傷の発生と修復に差は見られなかった (図 2A, B)。

3. 今年度の研究内容

使用した粒子線は 290MeV/u, ϕ 10 cm, 6 cm SOBP の炭素線。照射には高 LET (= 約 120 keV/ μ m) 部分を用いた。

前年度に引き続き、comet assay による DNA 損傷と修復の定量的評価を行った。Rad51 アンチセンス及びコントロールオリゴ導入後の細胞に高 LET 炭素線を照射し、照射後一定の時間間隔で comet assay を行い DNA 損傷修復の定量的評価を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度(前期)は 2 回実験を行ったが、いずれも評価に値する comet の観察ができなかった。よって、新たな研究成果は示せない。実験手技の見直しが必要と考え、後期のマシンタイムは申請しなかった。

図 1

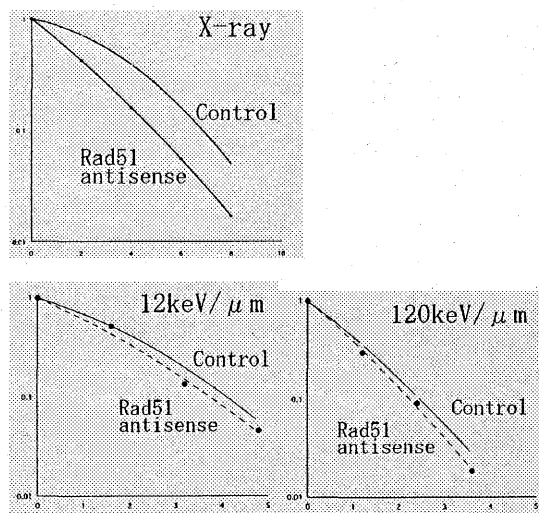


表 1	X-ray	12 keV/ μ m	120 keV/ μ m
control	0.716	0.42	0.164
Rad51 antisense	0.42	0.338	0.132

図 2A

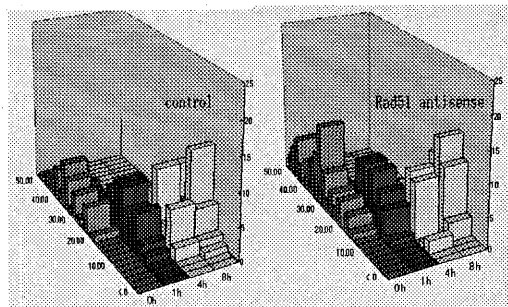
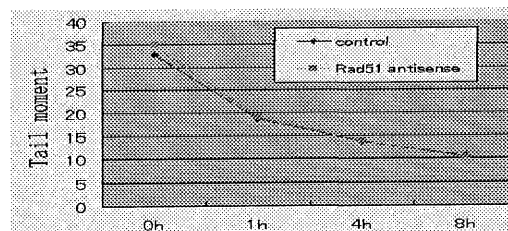


図 2B



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

膵癌に対する重粒子線照射と化学療法の併用効果に関する研究 Combination of chemotherapy and heavy-ion particle therapy for pancreas cancer (14B632)

山田滋、安藤興一

S. Yamada, K. Ando

Abstract

The purpose of this study is to investigate the combination of chemotherapy and heavy-ion particle therapy for pancreas cancer. We measured surviving fractions in four culture pancreas cancer cells. The cell killing of heavy-ion irradiation is more effective compared to that of X ray irradiation. Gemcitabine induced radiosensitization for pancreas cancer cells.

1、研究の目的とバックグラウンド

膵癌は、早期発見、拡大手術等の進歩にも関わらず未だ十分な治療成績の得られない疾患であり、重粒子線は新たな治療法として 2000 年より臨床試験が開始された。それらの結果より安全性が確立され、さらに切除標本の解析より予想された以上の有効性が示されている。これらの結果に基づいて根治照射の開始が望まれるが、周囲に放射線感受性の高い消化管が存在するため、単純に線量増加を行うことは困難である。そこで他の治療法との併用療法が必要になってくる。現在では臨研究班からも早急に重粒子線と化学療法との併用療法が望まれている。本研究では、膵臓がんに対する重粒子線照射の抗腫瘍効果および腸管などに対する正常組織障害を明確にするとともに、Gemcitabine 5FU などの抗がん剤との併用修飾効果を検討し、最大治療効果比となる投与方法を決定し臨床にて最適な投与方法を確立することを目的とする。また重粒子線とX線の作用機序についての検討も行う。

2、昨年度までに得られている結果

臨床では、膵癌の術前炭素イオン線治療の第I/II相試験において22人の患者を治療し、その優れた局所制御効果が示され、新しい8回短期照射の臨床試験が開始された。膵臓癌培養細胞株、MIAPaca (膵管内乳頭腺癌由来)、Bx-Pc, Panc-1, SUIT2 (浸潤性膵癌由来)に重粒子線照射、X線照射を行い、その影響を検討した。常酸素状態ではD10値はLET 80, 50, 13 keV μ mそれぞれに於いて、Bx-Pc 2.0Gy, 2.2Gy 3.0Gy Panc-1 2.8Gy, 3.0Gy, 3.5Gy SUIT2 3.1Gy, 3.3Gy, 4.5Gy, MIAPaca 2.4 Gy, 2.6 Gy, 3.4 Gy であり、X線照射におけるD10は、Bx-Pc, 4.2Gy Panc-14.6Gy SUIT2 で5.0Gy, MIAPaca で4.3Gyと重粒子線はX線に比しその生物学的効果は高いことが明らかとなった。

また低酸素(窒素ガス1時間処理)ではMIAPaca細胞ではLET50,13 keV μ mで7.5Gy,9.0Gy Panc-1細胞で7.5Gy,10Gyであった(Fig2)。Panc-1細胞においてはGEMと重粒子線の併用効果が14,50KeV μ mともに著明に認められた。。

3. 今年度の研究内容

□膵癌の培養細胞にX線・重粒子線照射し、低酸素濃度においてLETなどの線質条件を変えてコロニー形成率にて生存率を求めOERを算出する。常酸素および低酸素条件において、重粒子線照射と化学療法とのタイミングと増感効果を検討する。

□培養細胞よりRNA・タンパク質を抽出し、直接局所再発にかかわっていると考えられる RAS, VEGF-C, VEGF-D,

VEGFR-3のRNA量およびタンパク質量を測定し、X線照射後と重粒子線照射後で発現量の差を測定する。さらにこれらのRAS から VEGF にいたる1連の pathway の活性に大きくかかわっている他の癌遺伝子の産生するタンパク(EGFR, Raf, MEK, PI3K etc)を測定し、重粒子線照射によりどのような経路が活性化されているのかを確立する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

膵臓癌培養細胞株、MIAPaca に低酸素状態で重粒子線照射、X線照射を行い、その影響を検討した(Fig1)。低酸素状態におけるD10値はLET 80, 50, 13 keV μm 、X線でそれぞれに於いて、3.6GyE, 6.2GyE, 8.0GyE, 10.0GyEであった。常酸素状態では2.4 GyE, 2.6 GyE, 3.4 GyE, 4.3GyEであり、これよりOERは1.5, 2.4, 2.4, 3.0であった。重粒子線は膵癌細胞においてOERは小さくこのため抗腫瘍効果がX線と比較して高くなると考えられた。タンパク質の挙動については現在実験中である。

5. 参考文献

- (1) S.Yamada et al. CANCER LETTERS 150:215-221,2000
- (2) 山田 滋 肝胆膵 46:781-786 2003
- (3) 山田 滋 外科治療 90:303-308, 2004

a, 放医研、重粒子医科学センター

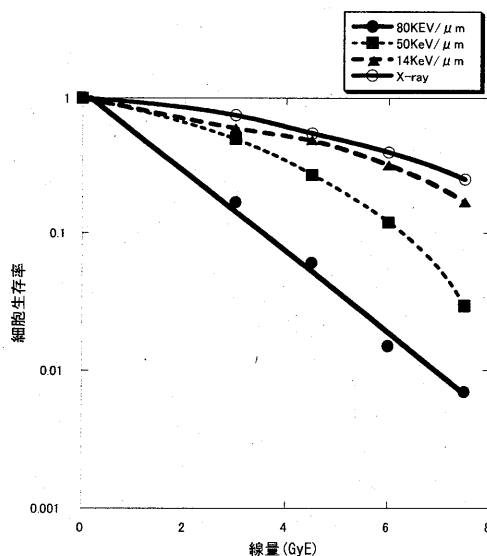


Fig1 MIAPaca の X 線・重粒子線に対する生存曲線 (低酸素)

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

(13P005)

金井達明、加瀬優紀^a、坂間誠^a、草野陽介^b、松藤成弘、浦壁恵理子、蓑原伸一、兼松伸幸、小森雅孝
T.Kanai, Y. Kase^a, M. Sakama^a, Y. Kusano^b, N. Matsufuji, E. Urakabe, S. Minohara, N. Kanematsu, M. Komori

Abstract

In order to understand field size dependences of the dose calibration factor, we investigated effect of the large angle scattered particles in water phantom. In the dosimetry and treatment planning for carbon beam therapy, it is necessary to take into account of the large angle scattering in a water phantom.

Beam qualities of the therapeutic beams were measured using the Rossi counter. The clinical doses were tried to be calculated using the dual radiation action theory. The obtained clinical dose distributions reproduced experimental distributions in some limited conditions. In order to find more reasonable calculation method for the clinical doses from physical measurements of the beam quality, it is necessary to continue these research activities more.

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13年度は、眼の炭素線による治療を実現し、更新したシステムの安定した運用の基に、新たな照射法（積層原体照射法）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。

平成14年度では、積層照射法の患者適用のための準備のための試験を行った。また、患者毎のモニタ線量校正値を取得するためのデータベースを測定した。

2. 今年度の研究経過及び成果

平成14年度において、炭素線治療での線量測定の標準状態に関する検討において、非常に小さな照射野においては予想より実測の線量測定値が小さくなることを示した。この現象は、陽子線においては観測されなかった。この現象

の原因は、水中における多重散乱以外の大角度の散乱による寄与であろうと予測される。陽子線では生じない炭素線の核破砕反応粒子の寄与であろうと思われる。平成15年度では、各種炭素線条件に対する大角度散乱粒子の寄与の大きさおよびその寄与粒子のLETスペクトルを測定したので報告する。

また、臨床線量の物理的測定からの導出を目的として、ROSSIカウンタで治療炭素線のy分布を測定し、臨床線量の推定を行ってきた。

報告では、大角度散乱と臨床線量に絞って述べる。

大角度散乱による線量寄与

大角度散乱の線量寄与を次の方法で推定した。

(1) 無限に広い一様な照射野を作り、直線的に区切った半分をコリメータで遮蔽し大きな水中に入射する。(2) 深さごとに遮蔽されていない部分から遮蔽されている部分への1次元の線量分布を測定する。(3) ペンシルビームの線量分布を3つのガウス分布として半無限平面で積分すると、各ガウス分布に対応した3つの誤差関数の和で表される。測定した線量分布をこの誤差関数でfitしてガウス分布の係数を求める。(4) 水中での深さを変数として、各パラメータの深さ依存性を調べる。(5) さらに、ROSSIカウンタで一定の厚さの水を通過後のyスペクトルを測定し、大角度散乱粒子の特性を測定する。

HIMAC炭素線(350MeV/u)を使った2種類の拡大Braggピーク(SOBP60と100mm)に対する各深さでの線量分布測定結果を図に示す。図において、マークで表した点は60mmSOBPに対する線量分布で実線で表した結果は100mmSOBPに対する結果である。結果を見やすくするために、ダイヤモンドマークは飛程より深部での分布を表している。側方線量分布は拡大Braggピークの種類によらないという結果が得られた。また、入射エネルギーに対しては散乱成分の寄与は大きく変わることも判明した。また、yスペクトルの測定位置に対する変化を図に示す。これからわかるように、側方散乱成分はLETの低い軽い核による寄与であることがわかった。

Comparison of Lateral Dose Distributions
of Different SOBP beams

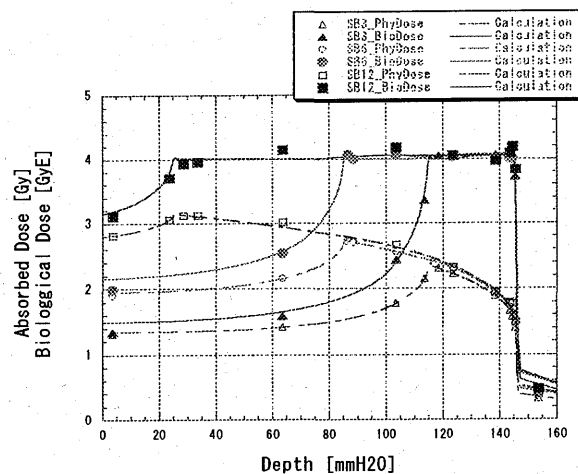
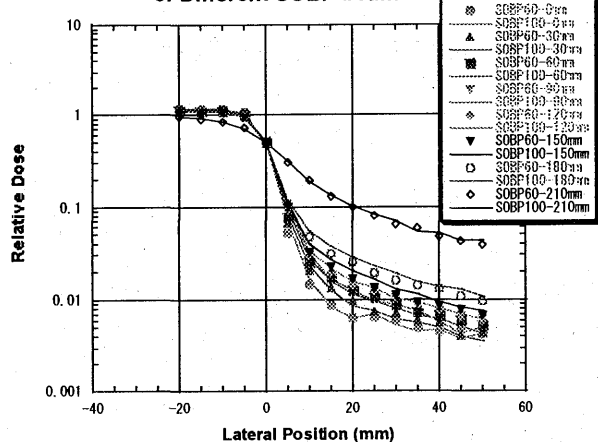
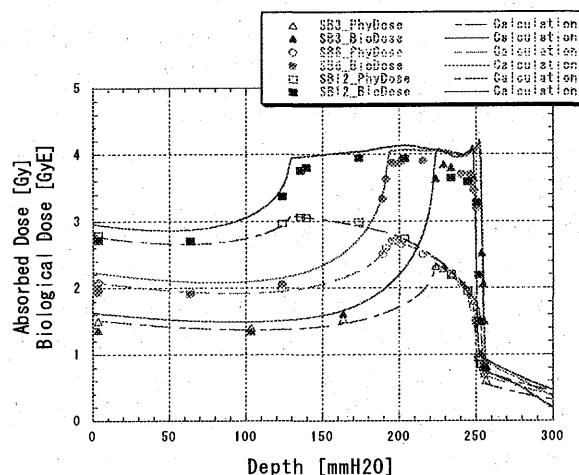
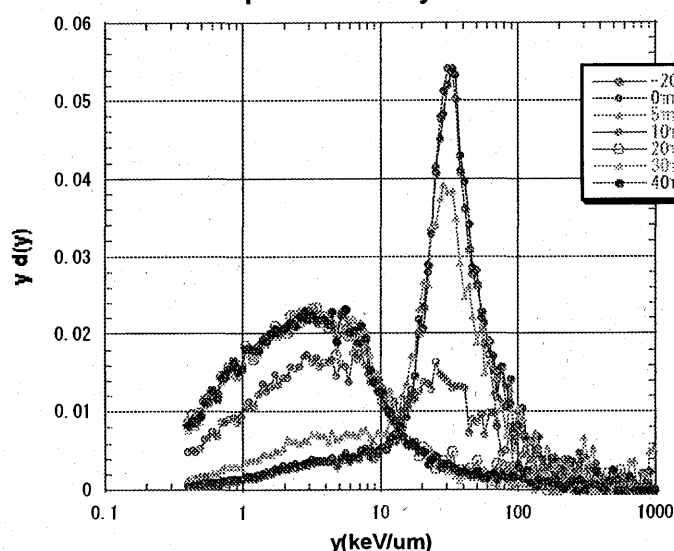


図 異なるSOBPに対する側方線量分布

Y Spectra of stray Particles



a 東工大 b AEC

図 $2\mu\text{m}$ Rossiカウンタで測定した $350\text{MeV}/n$ SOBP60の治療ビームを $+0\text{mm}$ からプラス方向に遮蔽した一様ビームに対する y 分布

臨床線量に関する基礎的実験

$2\mu\text{m}$ サイズのRossiカウンタを使用し、 290 、 $400\text{MeV}/n$ の治療ビームに対する y 分布をとり、Kellerer-RossiのDual Radiation Action 理論に従って、HSG細胞に対する生物学的線量分布を計算した。それらの結果を図に示す。ここでは、 $150\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上では生物効果の飽和が生じているとして計算している。

これらの結果から、炭素線ではある程度生物線量が経験的な分布に一致している結果が得られていることがわかった。

しかし、同じ手法・同じパラメータでコバルトに適用すると大きく不一致する結果となった。

今後、これらの結果からさらに満足する臨床線量推定法を開発していく。

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 (13P009)

佐藤幸夫、大澤大輔^A、本間寿広、曾我文宣、平林誠貴^B、岡田裕樹^B
放医研、^A京大、^B理科大

Y.Sato, D.Ohsawa^A, T.Honma, F.Soga, M.Hirabayashi^B, Y.Okada^B
NIRS, ^AKyoto university, ^BTokyo-Rika university

Abstract

We carried out two different experiments at the NIRS-HIMAC injector linac and the NIRS-930 cyclotron. As new materials for a multi-wire-type beam profile monitor, the secondary-electron (SE) yields from SiC, W and C were measured using 6.0 MeV/n C^{6+} beams at HIMAC. In the cyclotron, the doubly differential cross sections (DDCS) of electron emission from water vapor were measured using 10.0 MeV/n α beams at angles of between 20 and 160 degrees. The accuracy of DDCS was improved by precisely determining the $\Delta W/W$ value of the spectrometer by analyzing the Auger electrons. A track structure of 6.0 MeV/n α was also obtained by using the DDCS data and the KURBUC code.

1. Introduction

This (009) study was strongly motivated by the following three goals: 1) to experimentally obtain fundamental information about the track structure of heavy ions at the Bragg-peak region, particularly regarding the doubly differential cross section (DDCS) of electron emission from water vapor; 2) to develop biophysical models of cell killing and DNA damage using both the existing biological data and this DDCS data; and 3) to support related biophysical experiments at HIMAC using 2.6, 4.3, 6.0 MeV/n heavy-ion beams. The above-mentioned DDCS data have so far been few, 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; the data at around the 10-MeV/n region are of great interest. These purposes will be highly important in radiation biology and cancer therapy with heavy ions.

2. Results before 2002

Since 1994, the development of an apparatus for DDCS experiments has been carried out concerning detectors, a water molecular beam, an electrostatic analyzer and a counting system [1]. In 1999 the apparatus became partially usable and was moved from the NIRS-HIMAC injector linac to the NIRS-930 cyclotron in order to use cw beams, which are suitable for counting. In 2001 the density at the center of molecular beam was precisely measured to be $8.31 \times 10^{13}/\text{cm}^3$ (3.21×10^{-3} Torr) and its thickness (FWHM) was 10.2 mm when the vapor flow was 40 sccm [2]. For good precision in the DDCS data, particularly in the 10 keV region, the still remaining subject concerns only the

dependence of the detection efficiency of MCP on the electron energies.

A nearly non-destructive monitor (SEM type) was developed for both the beam intensity and profile [3], which has already been used for several biological experiments using 4.3-6.0 MeV/n heavy-ion beams of the NIRS-HIMAC injector linac. A new biophysical model was developed for analyzing single-track events for cell killing in the high-LET region, in which the critical LET value for inducing lethal damage by a single track was found to be 152 keV/ μm for Chinese hamster V79 cells [4]. Also, the difference in biological effects between a broad beam and a microbeam was analyzed.

3. Contents during 2003

The SE yields from SiC, W and C wires were measured, and the results were compared to those from thin metal foils using 6.0 MeV/n C^{6+} beams at the NIRS-HIMAC injector linac. The purpose of this research is to study the characteristics of electron emission from wires having a very small diameter (several μm).

In the cyclotron, we measured the DDCS values of electron emission from water vapor with impact of 10.0 MeV/n α particles. Based on the obtained DDCS values, the track structure of 6.0 MeV/n α particle was calculated by the KURBUC code.

Concerning the application of a thin-foil SEM profile monitor to the 3-GeV beam line in the joint project of JPARC at Tokai, the radiation damage of polypropylene foils (3 μm) was continuously tested using 500-MeV proton beams ($\sim 10^{14}$ pps) at the booster synchrotron at KEK.

4. Results in 2003

A. HIMAC

The measured SE yields from SiC, W, C wires unexpectedly showed a similar order, 40-60 electrons per ion. These materials have been expected to be strong against thermal damage. These results from SiC and C are the first observation, as far as we know, and suggest a promising possibility for their application to beam profile monitors in high-intensity accelerators, though their conductivities are on the order of $10\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ and $10\text{k}\Omega\cdot\text{cm}$, respectively. Electrostatic field near the surface of such wires should be very high, resulting in an efficient emission of secondary electrons; the plateau voltage was actually only 10 V, while it was 20-30 V for the case of thin foils.

B. Cyclotron

The Faraday-cup (beam damp) was improved to the water-cooled type. The usable α -beam intensity was subsequently increased up to several 100 nA; at present it takes about 30-40 minutes to obtain data at one fixed degree.

The energy spread ($\Delta W/W$) of the electrostatic spectrometer was precisely determined from an analysis of Auger electrons, as shown in Fig.1; the $\Delta W/W$ value was found to be 15.9%, while a geometrical calculation showed it to be 12.5%. This Auger analysis also showed that the absolute electron energy should be reduced by a factor of 0.962.

Based on the obtained DDCS data of 6.0 MeV/n α , the track structure in liquid water (Fig.2) was calculated by using the KURBUC code.

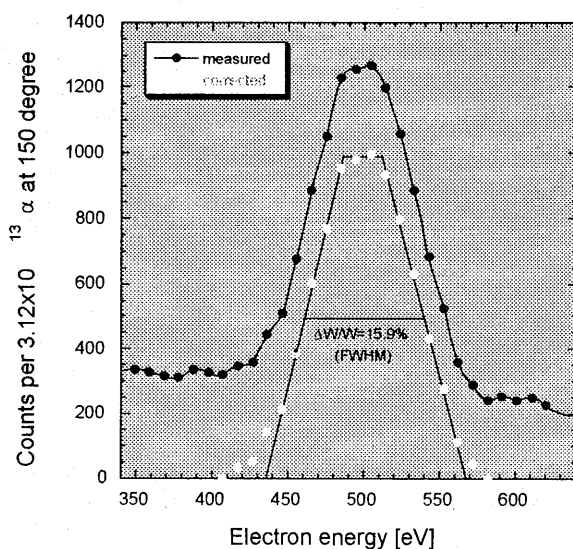


Fig.1 Auger electron spectrum at an angle of 150 degree.

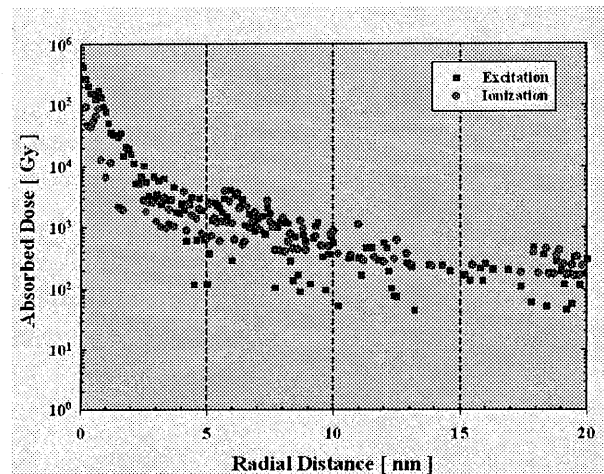


Fig.2. Radial dose distribution of a 6.0 MeV/n α particle in liquid water. The gray (blue) square dot is for excitation and the black (red) circle for ionization.

The DDCS data using 10.0 MeV/n α particles were measured at angles of between 20-160 degrees. Part of the results are shown in Fig.3. The energy of the BE peak at a 60 degree agrees well with the calculated value of 5.49 keV.

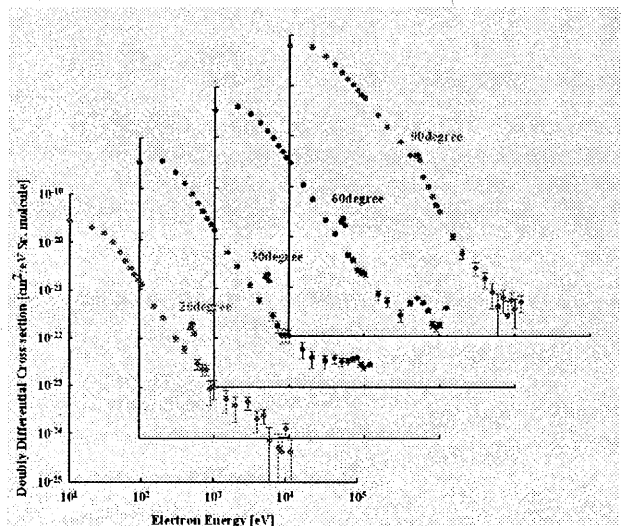


Fig.3. DDCS data of electron emission from water vapor with an impact of 10.0 MeV/n α particle, at several angles.

Publications

- [1] Y.Sato *et al*, Rev. Sci. Instrum. **67** (1996) 2000.
- [2] H.Kawauti, HIMAC-041 (2001).
- [3] Y.Sato *et al*, Phys. Rev. **A61** (2000) 052901.
- [4] Y.Sato and F.Soga, Int. J. Radiat. Biol., **75** (1999) 101

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
(13P026)

松多健策^a、長友傑^a、中島良樹^a、三原基嗣^a、小倉昌子^a、藤原裕樹^a、神代真一^a、炭竈聡之^a、
南園啓^b、福田光順^a、南園忠則^a、百田佐多生^c、野尻洋一^c、大坪隆^d、太田雅洋^d、北川敦志^e、
取越正己^e、金沢光隆^e、須田充^e、佐藤真二^e、J.R. Alonso^f、G.F. Krebs^f、T.J.M. Symons^f

K. Matsuta, T. Nagatomo, Y. Nakashima, M. Mihara, M. Ogura, H. Fujiwara, S. Kumashiro, T. Sumikama,
K. Minamisono, M. Fukuda, T. Minamisono, S. Momota, Y. Nojiri, T. Ohtsubo, M. Ohta, A. Kitagawa,
M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, S. Sato, J.R. Alonso, G.F. Krebs and T.J.M. Symons

Abstract

In this issue, we report the precise magnetic and the quadrupole moments of ^{25}Na , and the alignment correlation term αE in β -ray angular distribution from purely aligned ^{13}B .

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, such as nuclear structure study through nuclear moments, study of the reaction mechanism through measurement of the nuclear orientation, study of the β decay through β -ray angular distribution and the hyperfine interactions of dilute impurities in materials.

In this research program, the following scientific achievements have been obtained by 2002.

- (1) We determined 8 nuclear moments, including magnetic moments μ and the electric quadrupole moments Q of ^{21}F , ^{27}Si [1], and ^{13}B [2], and μ of ^{35}Ar [3] and ^{33}Cl [4], for the study of the nuclear structure.
- (2) The Knight shift for ^{27}Si in Pt was measured [5] 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 [3] for the study of the behavior of dilute impurity in crystals.
- (4) We studied polarization mechanism of ^{12}B produced in heavy ion collisions at high energies up to 400 MeV/u [6] for the elucidation of the reaction mechanism.
- (5) Nuclear spin polarization and alignment of $^{12,13}\text{B}$ produced in heavy ion collisions were measured precisely [7], to find strong quenching of alignment from the kinematical model similar to the polarization.
- (6) Alignment correlation term in β -ray angular distribution from purely nuclear spin aligned ^{13}B was measured for the first time [8].

The electromagnetic moments of ^{25}Na

Nuclear moments of many unstable Na isotopes have been studied at CERN-ISOLDE using optical pumping technique. However, some of their nuclear moments, especially in the vicinity of the stability line, are in poor precision. Specifically, both the magnetic and the electric quadrupole moments of ^{25}Na ($I^\pi=5/2^+$, $T_{1/2}=59.1\text{s}$) have been in quite insufficient precision. This year, we measured both μ and Q moments of ^{25}Na at HIMAC.

The experimental procedure was similar to the previous works [1]. The polarized ^{25}Na nuclei were produced through the ^{26}Mg on Be collision at 100 MeV/u and separated by a fragment separator of HIMAC, and then implanted in a single crystal NaCl or TiO_2 placed in a strong magnetic field 5.0 kOe. NMR was observed for the stopped ^{25}Na by means of asymmetric β -ray emission.

Fig. 1. shows typical NMR spectrum for ^{25}Na in NaCl. From the spectrum, very precise values of the magnetic moment was determined to be $|\mu| = 3.6832(4) \mu_N$. This value is consistent with the old value, but is ten times more accurate.

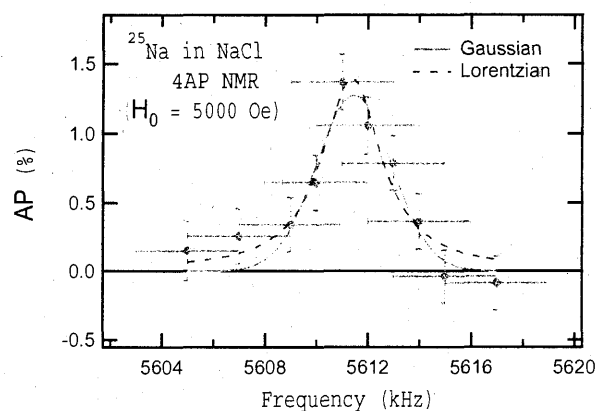


Fig. 1 Typical NMR spectrum for ^{25}Na in NaCl.

Fig. 2. shows the polarization effect as a function of the applied frequency modulation (FM). The polarization effect increases step by step when the modulation range goes beyond the quadrupole split frequencies. From the figure, we determined the quadrupole coupling frequency eqQ/h to be 40(14) kHz. From this result, the Q of ^{25}Na was determined as $Q = 1.0(4)$ mb, which is much more accurate than the old value 95(50) mb.

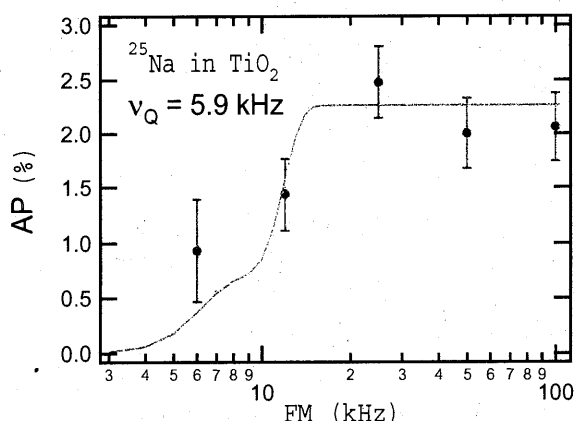


Fig. 2 Polarization as a function of FM.

Alignment correlation term in β -ray angular distribution from purely aligned ^{13}B

With the knowledge of the hyperfine interactions of ^{13}B in TiO_2 , we succeeded to control the spin of ^{13}B by β -NMR technique, and to convert the polarization produced in the ^{15}N on Be collision to the pure alignments as shown in Fig. 3. The figure shows the polarization at 3 different counting sections I, II and III. Between these counting sections nuclear spins are controlled by the NMR technique. Zero polarization in section II indicates the pure alignment state in this section.

The alignment correlation term αE in β -ray angular distribution for ^{13}B has been measured as a function of β -ray energy, as shown in Fig. 4. From the least squares fit, the alignment correlation coefficient was determined as $\alpha_- = 0.15(12) \text{ \%}/\text{MeV}$.

Future plan

^{25}Na was found to be a very promising nuclear probe for the future solid state physics studies. So, the Q moment will be measured very precisely in the next year. $^{34,35}\text{P}$ were found to be produced in sufficient rate and purity. So, the nuclear moments will be measured in the next step. Regarding β -decay studies, alignment correlation term for ^{20}F will be measured.

References

- [1] K. Matsuta et al., Hyp. Inter. **120/121** (1999) 673.
- [2] T. Nagatomo et al. To be published in Nucl. Phys.
- [3] K. Matsuta et al., Nuclear Physics A 701 (2002)383c.
- [4] K. Matsuta et al., HIMAC 共同利用研究報告書 2000; OULNS annual report 2000.
- [5] K. Matsuta et al., Hyp. Inter. **120/121** (1999) 719.
- [6] K. Matsuta et al., Hyp. Inter. **120/121** (1999) 713.
- [7] T. Nagatomo et al., Hyp. Inter. **136/137** (2001) 233. Ibid., to be published in Nucl. Phys.
- [8] K. Matsuta et al., HIMAC 共同利用研究報告書2002.

- a. 阪大大学院理学研究科, b. TRIUMF
c. 高知工科大物理工, d. 新潟大理学部
e. 放医研重粒子, f. Lawrence Berkeley Lab.

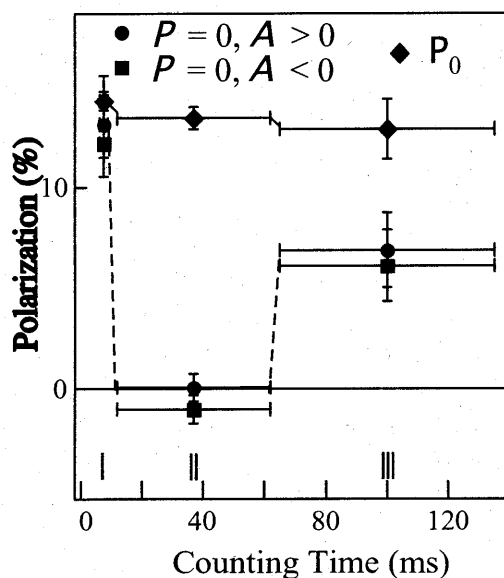


Fig. 3. Polarization controlled by the NMR.

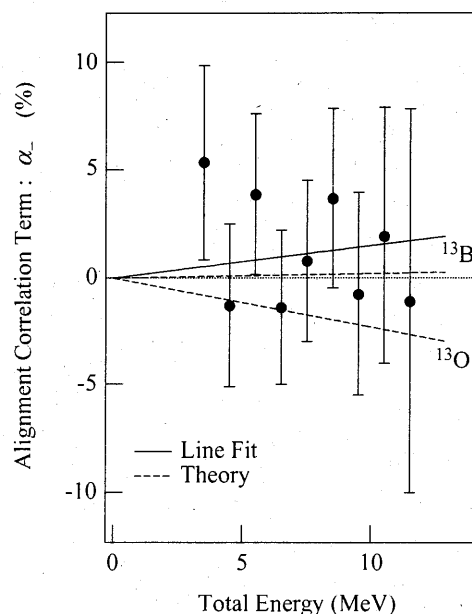


Fig.4. Alignment correlation term for ^{13}B .

がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy (13P028)

野田耕司^a、古川卓司^b、上杉智教^a、渋谷慎二^a、村松正幸^a、本間寿之^a、丹大輔^b、
上杉健弘^b、鳴瀬卓也^c、金沢光隆^a、北川敦志^a、取越正巳^a、佐藤幸夫^a、二宮史郎^d、
橋本義徳^c、藤沢隆^a、森本照久^d、内山宙志^b、高田栄一^a、山田聡^a

K. Noda^a, T. Furukawa^b, T. Uesugi^a, S. Shibuya^a, M. Muramatsu^a, T. Honma^a, D. Tann^b,
T. H. Uesugi^b, T. Naruse^c, M. Kanazawa^a, A. Kitagawa^a, M. Torikoshi^a, Y. Sato^a, S. Ninomiya^c,
Y. Hashimoto^d, T. Fujisawa^a, T. Morimoto^d, H. Uchiyama^b, E. Takada^a, S. Yamada^a

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. 研究の目的とバックグラウンド

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。

2. 昨年度までに得られている結果

- (1) スポットスキャンを目指して、縦、横両方向RFをON/OFFする事によりビームの高速ON/OFFを実現した。この時、運動量幅が約1桁増大するが、取出しチャンネルでのビーム光学条件を精度良く計算し、ビーム輸送系の光学パラメーターを再設計する事により取出し効率および輸送効率を損なうことなく照射点までビームを輸送することに成功した。
- (2) ビームの高品質化を目指し、電子ビーム冷却を利用した短バンチ生成実験を行った。その結果、鋸歯状波RFを用いて約20nsの短バンチ生成を得た。
- (3) 電子ビーム冷却によりビームが高密度になった時の不安定性を、非破壊型モニターであるシートガスプロファイルモニター(SBPM)用いて測定した。

3. 今年度の研究内容

- (1) RF-KOビーム取出し法におけるスピル全体構造の平坦化。
- (2) 従来型共鳴取出し法におけるリップル低減。
- (3) 高密度ビームにおけるカップリング不安定性の測定。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4-1 RF-KO法でのスピル全体構造の平坦化

治療照射の高精度化が期待できるスキニング法では、取り出しビームの時間構造での速い成分(リップルを取り除く事と同様に遅い成分(全体構造)を平坦にする事が求められる。これを実現するために以下のようなモデルを構築した。

- (1) 規格化位相空間で粒子分布はReileigh分布に従う。
- (2) RF-KOによるビーム加熱で分布が広がるが、Reileigh分布は維持される。
- (3) 粒子分布のうちでセパトリスで決まる半径より大きくなった部分が取り出される。

セパトリス内の各軌道近傍で線形化して考えると、RF-KOによるエミッタンス増大はキック角 θ の自乗に比例(比例定数:k)する事から、スピルの全体時間構造を一定にするためのキック角 θ を解析的に求めることができる。さらに、軌道半径が大きくなった場合の大きな非線形効果を考慮して、実験的にk値を求め、RF-KO法のAM関数を定めた。これを適応した場合のスピルを図1に示す。

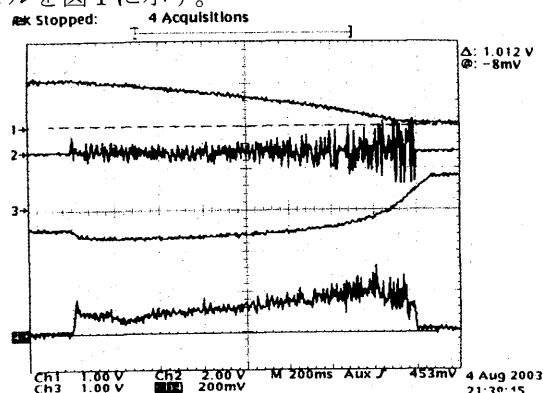


図1. モデルで求めたAMを使った場合のスピル全体構造(最下トレース)

これまでのスピル構造に比べれば相当の改善が見られるが、スピルの後半でのビーム強度が増大している事が判る。その理由の一つとして、スピル後半ではReileigh分布が維持できていない事が挙げられる。一方、図2に示すように、この状態でフィードバック法を適応することでほぼ一定のスピルが得られる。

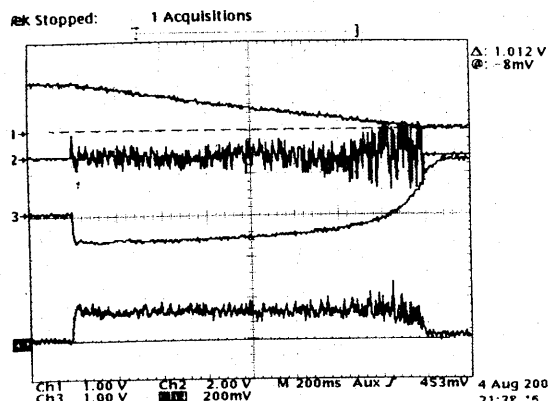


図2：図1の状態ではフィードバックを適応した場合。

4-2 従来型共鳴取り出し法におけるリップル低減

カウンター実験では計数効率を上げるためにコースティングビームでリップルの小さなビームスピルが求められる。そのために、主電磁石電源の電流リップル低減をはじめとする改善が図られ、低リップルのビームが得られた。

しかしながら、スピル長を0.3秒から1.5秒程度まで延ばした場合、スピルには1200Hzの巨大なリップルが観測された。これは、取り出し速度が約5倍遅くなった事により、QF電源の1200Hz電流リップルの影響が相対的に大きくなったためである。図3に示すように、特にエネルギーが低い場合には、その影響が顕著に現れる。このようなリップルを低減するためには、取り出し速度を制御する方法が考えられる。その方法の一つとして、単一周波数のRF-KO電場をセパトリックス近傍のチューンに対応させて印加し、エミッタンス増大させる方法を考案した。その結果、図4に示すように、1200Hzのリップルをほぼ取り除く事ができた。

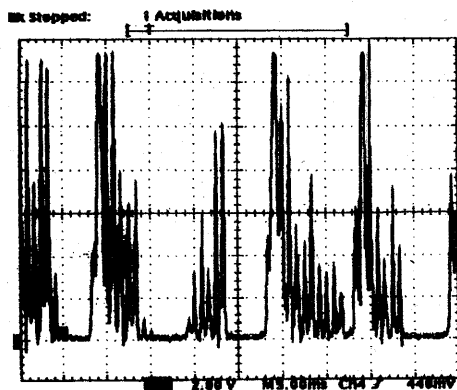


図3：従来型取り出し法（180MeV/n）での1200Hzリップル。

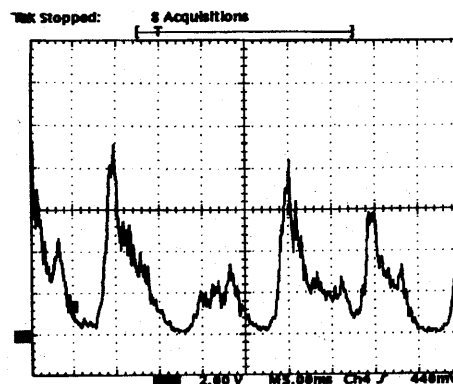


図4. 単一周波数RF-KOによる1200Hzリップルの低減。180MeV/nの場合。時間スケール：5ms/div。

しかし、図4(b)から判るように、100Hz成分は全く取り除けていない。これを調べるために、QF電源の外部入力から一定周波数のノイズ成分を入れ、その状態で単一周波数RF-KOを印加した場合のリップルの減衰率を測定した。その結果を図5に示す。図から判るように、各ノイズ周波数に対して、ほぼストップバンドのチューンに対応した周波数でRF-KOを印加した場合に、リップルが最小になる事が判る。これはセパトリックス近傍での取り出し速度を速めることがリップル低減に大きく寄与しているためである。

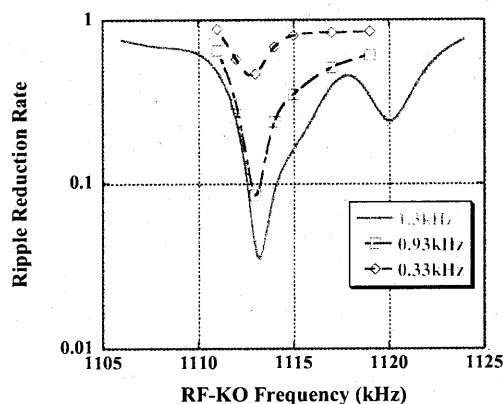


図5. 各ノイズ周波数に対するリップル減衰率のRF-KO周波数依存性。

4-3. 高密度ビームにおけるカップリング不安定性

一回の照射治療に必要なビームを加速して任意の時間に照射する事を目指して、ビームの大強度化が図られている。しかし、ビーム強度の増大に伴いビーム損失も増大する。この原因を調べるために、電子ビーム冷却で高密度ビームを作り出し、その振る舞いをSBPMで観測した。その結果を図6に示す。図6では3.3秒毎にビームが入射され、冷却蓄積によりビーム強度が増大し様子わかる。この時、さらなる冷却によりビームサイズが縮小するとビーム密度が非常に大きくなり、垂直方向のビームサイズが急激に増大していく（図6の4.5-5.5秒）。そのため

にビーム損失が生じると考えられる。この時、ビーム重心の動きを静電ピックアップで観測すると垂直方向に振動している事が判った。即ち、垂直方向にビームサイズが増大しているのではなく、コヒーレント振動が生じるために振動周期よりも十分長い時間で観測したために（図6）、ビームサイズが増大しているように見えたものと推測される。さらに、SBPMでこの振動の様子を観測すると、X-Y平面で傾いていることが判った。現在までの解析では、この傾きは、Skew-Q成分がある場合にカップリング共鳴を起こしているものと推測される。

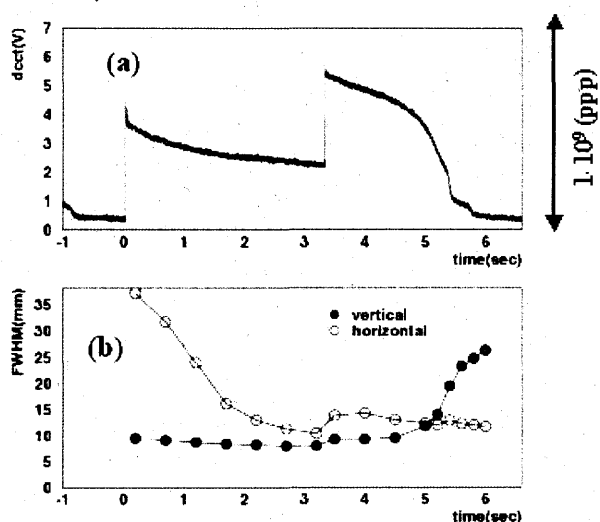


図6：SBPMによる6MeV/nのArビームのプロファイルの変化。(a) ビーム強度、(b) ビームの半値幅。○は水平、●は垂直方向。

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 成蹊大, ^d 阪大RCNP, ^e KEK

相対論的重イオンビームによる核オ कोरोコフ効果 Nuclear Okorokov effect of heavy ions with relativistic energy (13P032)

小牧研一郎^a, 山崎泰規^{a,b}, 東俊行^c, 畠山温^a, 高林雄一^d, 近藤力^a, 村中友子^c, 真杉三郎^c,
村上健^e, 高田栄一^e

K. Komaki^a, Y. Yamazaki^{a,b}, T. Azuma^c, A. Hatakeyama^a, Y. Takabayashi^d,
C. Kondo^a, T. Muranaka^c, S. Masugi, T. Murakami^e, and E. Takada^e

Abstract

By introducing a thin Si-detector for the target crystal to measure energy deposition of the transmitted ions thorough the crystal, we investigated Stark effect on a variety of coherently excited atomic states induced by the static crystal field in detail. We found large splitting and shift in the $n=2,3,4$ states of hydrogen-like Ar^{17+} and Fe^{25+} ions as well as the $n=3$ states of helium-like Ar^{16+} ions. In contrast, such effects were barely observed for the $n=2$ states of He-like Ar^{16+} and Fe^{24+} ions. In addition we have started observation of the double resonance by simultaneous absorption of two different quasi-photons.

1. Purpose

An ion passing through a crystal channel feels the periodic crystal potential as an oscillating field, which is equivalent to "photon" in a sense. When the internal energy difference of the ions, E_{trans} , corresponds to a frequency of the oscillating field, Okorokov effect (resonant coherent excitation, RCE) occurs. The resonance condition in the (220) plane in diamond structure is given by $E_{\text{trans}} = h\nu(\sqrt{2} k \cos\theta + l \cos\theta)/a$, where ν is the velocity of the projectile ion, γ is the Lorentz factor, θ is a tilt angle from the [110] axis, a is the lattice constant, (k, l) is the Miller index to identify atomic strings.

One of purposes of the present work is investigation of the atomic-level RCE, i.e. the resonant excitation of the ground state electron into the excited states in hydrogen-like (H-like: one bound electron) and helium-like (He-like: two bound electrons) ions by observing the charge-state distribution of the transmitted ions and the projectile de-excitation X-rays. Through these measurements, we develop high-precision spectroscopy together with studies of coherent dynamics. For instance, the angular distribution of the X-ray emission provides us the information of polarization of "quasi-photon" of RCE. We can learn Stark effect induced by huge static crystal field by adopting a newly developed Si-detector to trace the ion trajectory.

2. Results (~2002)

There are several processes accompanying RCE. After the resonant excitation, the excited state proceeds to one of three channels: resonant de-excitation to the ground state, de-excitation by emitting X-rays to the ground state, and ionization by the collision with the target electrons. We have several observation methods to detect RCE experimentally: 1) The ions in the excited state are more easily ionized through the collision with the target electrons compared with those in the ground state. Therefore, the fraction of the higher charge state in the charge-state distribution of the emerging ions from the crystal increases under the resonance condition. 2) At the same time, the yield of electrons stripped from the ions (loss electrons) also increases under the resonance condition. 3) When the ions escape from ionization, X-rays are emitted. Increase of de-excitation X-ray yield under resonance condition confirms RCE. The methods 1) and 2) are based on the same process, which compete with the process in the method 3). As the atomic number of the heavy ion becomes larger, the ionization cross section is reduced, and the lifetime of the excited state is shortened. Therefore, the method 3) becomes efficient. We have observed RCE through all of these three methods for H-like Ar^{17+} ions. Since the first observation, we have developed the following variety of experiments.

- RCE of 1s electron into to the $n=3$ and higher states.
- RCE of heavier Fe ions
- RCE of He-like ions
- RCE adopting a Si-detector as a target crystal to trace the ion trajectory
- High precision spectroscopy through the measurement of both H-like and He-like ions.

In 2002, we have succeeded in observation of 1) anisotropic X-ray emission originated from the polarized oscillating crystal field, 2) Stark effect on the $n=3$ states of H-like Ar^{17+} ions measured by a silicon surface barrier detector, and 3) RCE of both H-like Kr^{35+} and He-like Kr^{34+} ions (in the beginning of 2003) for the first time.

4. Present work and results (2003~)

4.1 Stark effect on the $n=2,3,4$ states of H-like Ar^{17+} and Fe^{26+} ions measured by a Si-Detector

Following the success of simultaneous measurements of the charge-state distribution of the transmitted ions and their energy deposition in 2002, we have extended observation of Stark effect of the excited level. We observed RCE of 1s electron to the $n=2,3,4$ states in 390 MeV/u H-like Ar^{17+} ions planar channeled in a silicon crystal. We also measured RCE to the $n=2, 3$ states in 457 MeV/u H-like Fe^{26+} ions. We recently established the manufacturing process of specialized thin silicon surface barrier detectors (SSD) by ourselves, and adopted a 26 μm -thick SSD for the crystal target, which provides us the information of the deposited energy of the channeled ions in the crystal. The present RCE condition is given as a function of the tilt angle from the [110] axis in the (220) plane, which is associated with the transition energy, and we scanned the angle and measured the charge state and the energy deposition, in coincidence, of transmitted ions.

relates to the oscillation amplitude of the ion trajectory in the channel, and the ions travel away from the channel center with a large amplitude deposit large energy to the SSD. In all cases, resonance positions coincide with the $j=1/2$ and $3/2$ levels at the region of the minimum deposited energy corresponding to the case of the ions passing at the midst of the channel, where the static crystal field is negligibly weak. However, at the region away from the channel center, these levels split and shift due to Stark effect, as the static crystal field increases. Thereby, the resonance spectra of the ionized fraction only as a function of the tilt angle, i.e., the transition energy, broaden to a large extent. Similar results were also obtained for the $(k,l)=(2,-1)$ and $(2,3)$ resonance of the 457 MeV/u H-like Fe^{26+} ions.

We estimated the field dependence of the atomic levels theoretically by the perturbation method, and obtained qualitative agreements between our observation and calculation in the Stark-split level structure of the $n=2, 3$ manifolds.

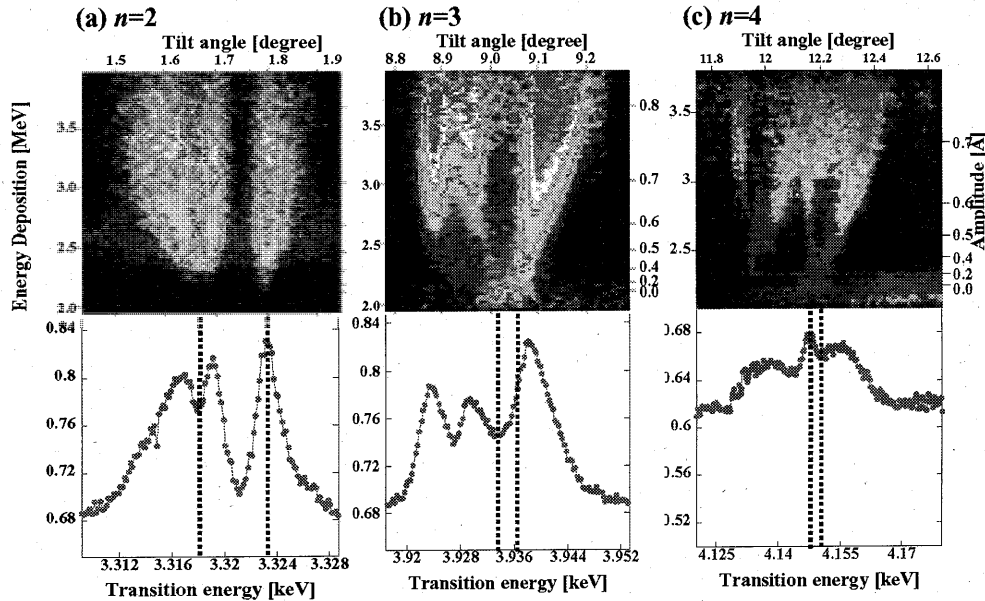


Fig. 1: The ionized fraction of the Ar^{17+} ions through RCE of 1s electron to the $n=2, 3, 4$ states. The x-axis shows the tilt angle relating to the transition energy, and the y-axis represents the ion energy deposition which uniquely corresponds to the ion trajectory, i.e., the static crystal field strength. The three figures below are made from the above contour map by integration in the energy deposition. Two dotted lines in each figure show the resonance positions for $1s-2p_{1/2}$ and $1s-2p_{3/2}$ in vacuum.

In Fig.1, contour maps of the ionized fraction of the Ar^{17+} ions the $(k,l)=(1,1)$ resonance to $n=2,3,4$ are shown as functions of the tilt angle and the deposited energy, together with resonance spectra only as a function of the tilt angle made from these contour maps by integration in the energy deposition. The energy deposition uniquely

Furthermore, using this data set of the transition energy of between $n=1$ and $n=2,3,4$ in vacuum, we are allowed to determine the precise transition energy and the supplied beam energy at the same time. This will lead to evaluation of Lamb shift of the excited state levels, which is now under way.

4.2 Stark effect on the $n=2, 3$ states of He-like Ar^{16+} and Fe^{24+} ions measured by a Si-Detector

We also extended the measurements with the SSD detector to the atomic levels of He-like ions where two electrons are bound to the nuclei.

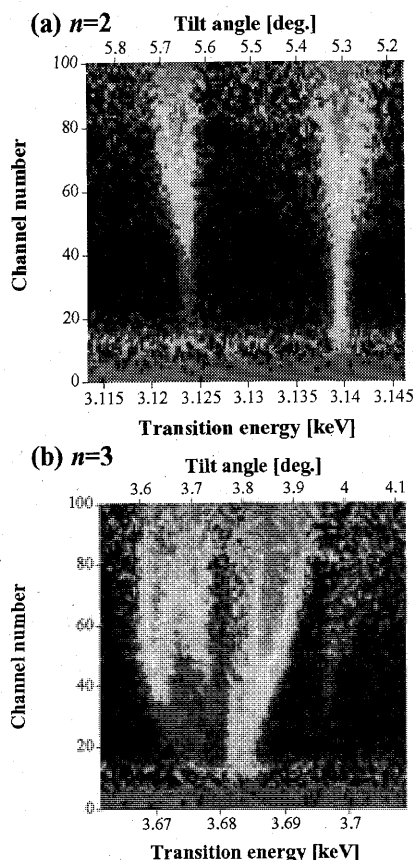


Fig. 2. The ionized fraction of He-like Ar^{16+} ions through RCE of 1s electron to the (a) $n=2$, (b) $n=3$ states. The x- and y-axes are defined in the same manner as Fig.1.

Figure 2(a) shows the result for the $(k,l)=(1,1)$ resonance of one of the two electrons in the ground state to the $n=2$ states in 416 MeV/u He-like Ar^{16+} ions ($1^1\text{S}:1s^2-2^3\text{S}/2^3\text{P}, 2^1\text{P}:1s2s, 1s2p$). In the drastic contrast to the H-like ions, level splitting and shift due to Stark effect were quite small. Furthermore, such effect were barely observed for the case for the $(k,l)=(2,-1)$ resonance of 457 MeV/u He-like Fe^{24+} ions. However, when we observed the RCE to $n=3$ states in He-like Ar^{16+} ions, we found a large Stark splitting and shift as shown in Fig.2(b) just like the case for the H-like ions. These features are qualitatively explained by the fact that the energy difference in the $n=2$ levels is too large for the Stark splitting and shift in the present static crystal field, however narrowing of the energy difference of each levels in the $n=3$ states again results in recovery of Stark effect. Thus, the present RCE technique is proved to be quite effective to investigate Stark effect of highly-

charged heavy ions in detail.

4.3 Double resonance measured by a Si-Detector

By selecting the tilt angle of the ions, it is possible to excite the ions through RCE under two different resonance conditions corresponding to the specific Fourier components of the oscillating crystal field. It is, in principle, equivalent to absorption of two photons with different energies. In order to confirm such interesting phenomena, we attempted the following two cases.

(1) H-like Ar^{17+} : $n=1 \rightarrow n=2$ and $n=1 \rightarrow n=3$

We observed the resonance spectra by measuring the charge-state distribution of the emerging ions and their energy loss under the condition of simultaneous excitation both to the $n=2, 3$ states from the ground state of 440.5 MeV/u H-like Ar^{17+} ions under the $(k,l)=(1,-1)$ and $(k,l)=(1,3)$ conditions, respectively. We observed enhancement of the ionized fraction under the double resonance condition compared with the excitation condition solely to the $n=2$ states.

(2) He-like Ar^{16+} : $1s \rightarrow 3p$ and $3p \rightarrow 2s$

We also attempted to observe the sequential double resonance of 387 MeV/u He-like Ar^{16+} ions. That is, the $(k,l)=(1,1)$ excitation of 1s electron to 3p accompanied by successive the $(k,l)=(0,1)$ de-excitation from 3p to 2s. It is analogous to the optical pumping with two Laser systems. Apparent increase of the ionized fraction was indeed observed, which may result from the higher ionization probability of the excited ions with 2s electron by the collision with the target electron because of its longer lifetime. This is in contrast to the excited ion with 2p electron. The detailed analysis of the obtained data is now under way.

5 Outlook

We intend to develop this RCE technique into two directions. One is the atomic high-precision spectroscopy dealing with Lamb shift and influence of strong fields, and the other is investigation of resonance dynamics by studying coherent length or double resonance phenomena.

- a. 東大院総合,
- b. 理研,
- c. 都立大院理,
- d. 広島大 VBL,
- e. 放医研重粒子

Fundamental Study on Heavy Ion CT

- Improvement of image quality and construction of fast CT system-

(14P034)

K. Nishimura^a, T. Inada^a, S. Abe^a, H. Satoh^a, N. Yasuda^a, K. Yokoyama^a,
H. Muraishi^b, T. Tomida^c, R. Kohno^d, T. Kanai^d, K. Kawachi^e, S. Tazawa^d

Abstract

Possibilities for an improvement of image quality in the heavy ion CT were studied. It was found that it is possible to realize the spatial resolution of less than 1mm in heavy ion CT by using the iterative reconstruction technique including the effect of Multiple Coulomb Scattering (MCS) correction. It was shown that the noise reduction using the wavelet shrinkage makes the radiation dose to be reduced as 1/6. Furthermore, the fast heavy ion CT system was constructed with use of the beam energy modulator in order to produce the quasilinear relationship between pixel value and thickness of step wedge phantom.

Background and objectives

Much attention has been paid to the heavy ion radiotherapy since the heavy ion beam has potentially a superior dose distribution due to physical and biological properties compared with a conventional X-ray beam, and the heavy ion radiotherapy is performed in HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba). For the effective treatment planning of radiotherapy, it is necessary to obtain an accurate three-dimensional distribution of the heavy ion stopping power. Its distribution is usually calculated from X-ray CT numbers. However, it is difficult to obtain an accurate distribution of stopping power by this method because there is no exact correlation between CT numbers and stopping powers, especially for materials with high atomic numbers¹⁾.

Research of the heavy ion CT will provide one of the techniques of raising the accuracy of the heavy ion radiotherapy planning²⁾ since the heavy ion CT theoretically allows the distribution as stopping power to be obtained directly.

Summary of previous experiments

We measured the overall spatial resolution of the heavy ion CT based on the measurement of residual range distribution using intensifying screen and CCD camera with optical image intensifier (I I). We also discussed the method estimating the electron density resolution in the heavy ion CT by the fluctuation of residual range distribution for a projection angle. As a result, the spatial resolution was estimated as 1.18 mm³⁾ and the density resolution was consistent with the one obtained from the density resolution phantom⁴⁾.

Present work

We prepared a numerical phantom with four kinds of circular phantoms of 1mm, 1.5mm, 2.0mm and 2.5mm in diameter, and evaluated the improvement of the spatial resolution by the Multiple Simultaneous Image Reconstruction Technique (MSIRT)⁵⁾ with the MCS correction.

We studied the noise reduction in the heavy ion CT image by the wavelet shrinkage. We obtained the reconstructed images of the spatial resolution phantom for two kinds of beam intensities: 3.6×10^8 pps and 6.0×10^7 pps, and discussed the reduction of radiation dose.

Furthermore, we constructed the fast heavy ion CT system with the beam energy modulator in order to produce a uniform pixel value versus depth shown in Fig.1 and attempted to reconstruct the CT image of the spatial resolution phantom.

Results and discussion

We demonstrated that it is possible to realize the spatial resolution of less than 1mm in heavy ion CT

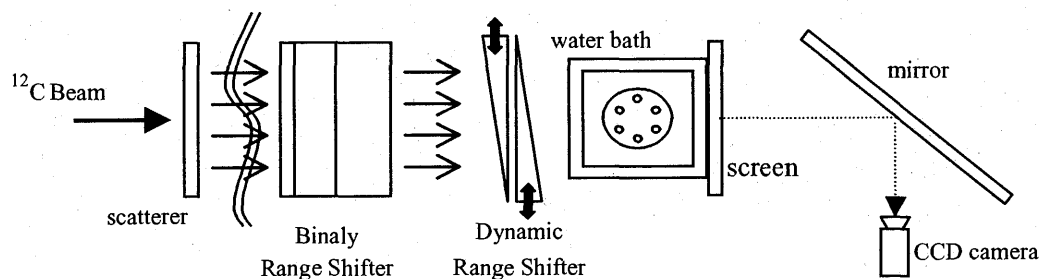


Fig.1 Schematic diagram of new heavy ion CT system

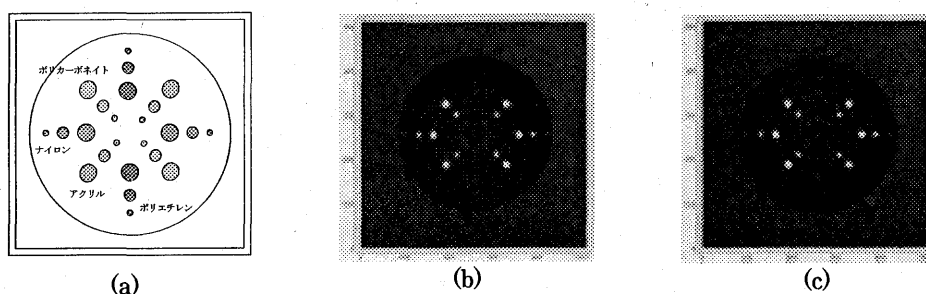


Fig.2 Spatial resolution phantom (a) and its reconstructed image for different beam intensities: (b) 3.8×10^8 pps, (c) 6×10^8 pps.

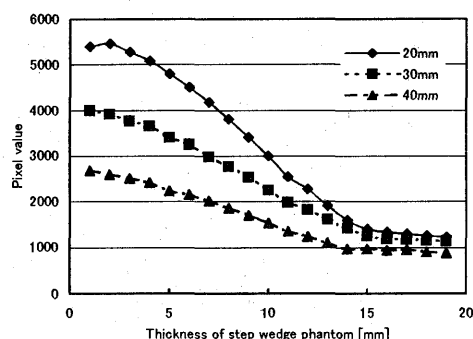


Fig.3 Characteristic curves measured for three kinds of dynamic range.

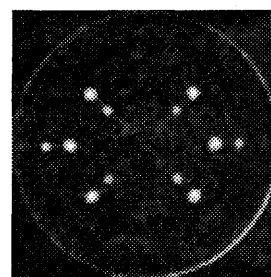


Fig.4 Reconstructed image of spatial resolution phantom by new system.

using the iterative reconstruction technique with MCS correction.

Fig.2 shows the spatial resolution phantom and its images reconstructed by the filtered back projection method for different beam intensities. Fig. 2(c) is the image processed the noise reduction using wavelet shrinkage to the reconstructed image. There is no significant difference in the image quality. Therefore, the noise reduction using the wavelet shrinkage makes the radiation dose to be reduced as 1/6.

Fig. 3 shows the relation between pixel values versus thickness of step wedge phantom. Fig. 4 shows the reconstructed image of the spatial resolution phantom using the residual range distribution obtained from this

relation. Consequently, it was considered that this new system is practical since the acquisition time is less than 1/13 compared with the conventional system.

References

- 1) Mustafa A A, et al.: *Phys Med Biol*, 28: 169-176, 1983
- 2) Nishimura K, et al.: *Jpn J Med Phys* 19: 108-113, 1999
- 3) Muraishi H, et al.: *Jpn J Med Phys* 23[Sup.2]: 266-269, 2003
- 4) Yasuda N, et al.: *Proc. of KJMP*: 228-230, 2002

a Ibaraki Prefectural University of Health Sciences
b Kitasato University
c Shizuoka Prefectural Shizuoka Cancer Center
d National Institute of Radiological Sciences
e Nuclear Safety Technology Center

Light Ion Fragmentation (14P037)

C. Zeitlin^a, L. Heilbronn^a, J. Miller^a, T. Murakami^b, A. Fukumura^b, Y. Iwata^b

Author affiliations: ^aLawrence Berkeley National Laboratory, ^bNational Institute of Radiological Sciences

Abstract

We continue to accumulate fragmentation data for ion beams at energies from 290 to 800 MeV/u. The primary goal of the measurements is to improve the database of fragmentation cross sections used in transport calculations by NASA; these calculations are important for determining dose and dose equivalent received by astronauts on space missions, both current and planned. A significant dose from heavy ions in the Galactic Cosmic Rays (GCR) is unavoidable for astronauts on long-duration missions, especially in Mars exploration missions which could last up to 3 years.

The fragmentation data are taken with a stack of silicon detectors placed in the forward direction (that is, at 0°) with respect to the incident beam. In the most recent runs, Feb. 2003 and Feb. 2004, we have extended the energy range covered in our data sets, using beams of ¹⁴N, ¹⁶O, ²⁰Ne, and ²⁸Si at 290 MeV/nucleon. We have also acquired ²⁸Si data at 800 MeV/nucleon to supplement previous data obtained at 400 and 600 MeV/nucleon. Also, we obtained data ⁴⁰Ar at 650 MeV/nucleon that will be compared to a previously-obtained data set at 400 MeV/nucleon. In Table 1, we show a comprehensive list of data obtained at HIMAC in all our experiments to date. When fully analyzed, these data will allow us to fill in a significant part of the fragmentation database that is needed for the further development of transport codes.

Cross sections are measured behind targets made of polyethylene, carbon, aluminum, copper, tin, and lead. Subtracting the carbon-target cross sections from those obtained with polyethylene (CH₂) yields hydrogen-target cross sections, which are of particular interest both in shielding applications and in astrophysics.

Analysis of charge-changing and fragment production cross sections has been performed on many of the data sets obtained at HIMAC, including earlier runs in the time period from 1997-2000 with ¹²C, ¹⁴N, and ¹⁶O beams. An article [1] containing the Ne beam cross sections and a detailed description of the analysis method has been published. Additional publications will be forthcoming in the near future as more data analysis is completed.

A related experiment was performed in May 2001, with our 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 dσ/dθ. Analysis is in progress, and we expect that in future runs, we will shift our focus to these types of off-axis measurements.

Background

As discussed above, the principal application of this work is the study of effects of heavy ions in the galactic cosmic radiation (GCR) on humans and spacecraft. Model codes for the transport of heavy ions through matter are continually being improved, 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

For identification of surviving primaries and fragments, we use a stack of silicon detectors, augmented by plastic scintillators and a 12.7 cm-thick NaI crystal. The wide range of beams and targets for which we have data will make it possible for us to study the systematics of fragmentation as a function of the masses of the beam ion and target, and the charge of the fragment. Detectors are placed longitudinally along the beamline so that they subtend specific acceptance angles. The cross sections obtained at different angles give an indirect measurement of fragment angular distributions.

Ion	Beam Energies (MeV/nucleon)
⁴ He	230 ¹
¹² C	290 ² , 400 ²
¹⁴ N	290, 400 ²
¹⁶ O	290, 400 ²
²⁰ Ne	290, 400 ¹ , 600 ²
²⁸ Si	290, 400 ² , 600 ² , 800
⁴⁰ Ar	400, 650
⁵⁶ Fe	400, 500

Table 1. Beam ions and energies for data sets obtained in this experiment. Entries marked with a 1 are data sets that are partially analyzed; those marked with a 2 have been fully analyzed.

In Fig. 1, we compare an event sample observed with a detector placed at a large acceptance angle (d3mm1) to the same sample as measured with a small-acceptance detector (d5mm2). These data were obtained in Feb. 2004 with a 650 MeV/u ^{40}Ar beam and a polyethylene target with a depth of 2 g cm^{-2} . At large acceptance, the spectrum below charge 8 is indistinct and no identification of lighter fragments can be made. This is typical of a spectrum obtained at large acceptance – one can usually see peaks for fragments with greater than about half the beam charge ($Z > Z_{\text{beam}}/2$). At smaller acceptance (d5mm2), peaks for light fragments are easily resolved because the multiplicity of fragments in this angular cone is on average much smaller than at the larger acceptance. Also, in Fig. 2 we show the advantage of splitting the d5mm2 output signal into two paths – one with low gain, showing the full spectrum but lacking resolution at the lowest Z's. The higher gain path (gain increased by a factor of about 10) for the same detector shows superior resolution for charges 1 through 3. Thus the system can cover the wide dynamic range that is seen in these experiments.

In the spectra shown in Figures 1 and 2, one can see hints of nuclear structure that is manifested in the fragment production cross sections. There is a slight, but noticeable increase in the production of even-Z fragments. Production of fragments with charges 9, 5, and 4 is suppressed, in the case of charge 4 the cause being the immediate decay of any ^8Be that is produced.

Future Plans

The data acquired so far will fill large gaps in the nuclear fragmentation database when they are fully analyzed. Much work is still needed in this area. 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).

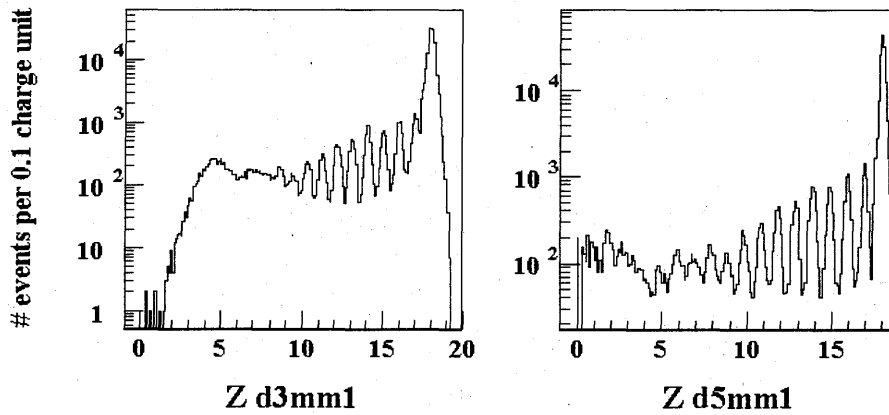


Figure 1

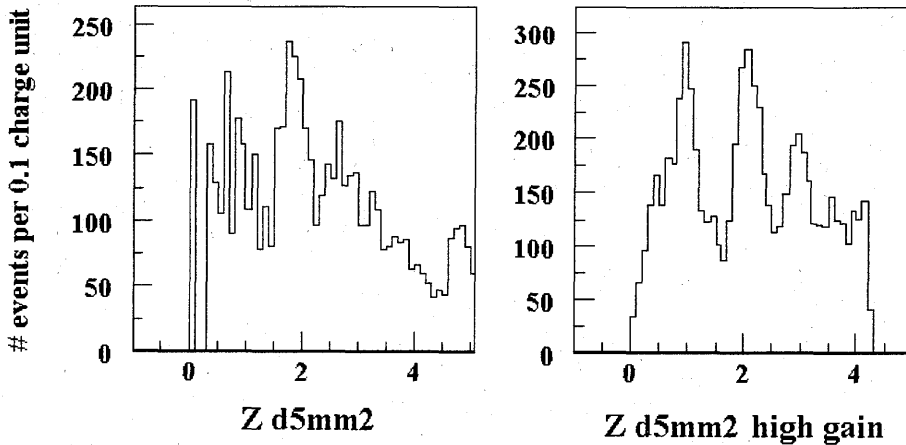


Figure 2

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、松居友平^a、馬渡威^a、岩谷聡^a、福田一志^a、村上健^b
M. Ogawa^a, J. Hasegawa^a, Y. Matsui^a, T. Mawatari^a, S. Iwatani^a, H. Fukuda^a,
and T. Murakami^b

Abstract

To examine the enhancement of effective charge of heavy ions in a dense plasma target, we developed and tested a charge separation spectrometer. To determine the beam position on the spectrometer, we first measured the energy loss of 4.3 MeV/u and 6 MeV/u xenon ions in the plasma target. Because of strong magnetic field in the plasma target, the beam trajectory was bended, which caused the attenuation of the beam signal at the spectrometer. We obtained time-integrated image of the beam spot, but improvement of detector sensitivity is required for more precise analysis of the charge state distribution at the pinch time.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線に対する高温物質（プラズマ）の阻止能は、重イオン慣性核融合の燃料標的設計を行なう上で非常に重要な物理量である。プラズマ阻止能 S 、入射イオンの平均電荷 Z_{eff} 、プラズマのクーロン対数 $\ln\Lambda$ の間には、一般に次のような関係が成立する。

$$S \propto Z_{eff}^2 \ln\Lambda. \quad (1)$$

自由電子の効果により、プラズマ中では Z_{eff} 及び $\ln\Lambda$ が上昇し、阻止能が常温物質に比べて大きく増大することが理論的に予想されている。したがって、プラズマ標的中では入射イオンの飛程は減少し、そのエネルギー付与分布は常温物質の場合と大きく異なるものになる。常温物質に比べプラズマの阻止能データは現状では非常に限られており、プラズマ阻止能理論の検証も十分ではない。本研究ではプラズマ効果による阻止能増大を実験により観測し、プラズマ阻止能理論の検証を行なう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

Z ピンチ放電により生成された高密度ヘリウムプラズマに 4.3 MeV/u または 6 MeV/u の鉄イオンを入射し、そのエネルギー損失を測定した。その結果、プラズマの阻止能が常温物質に比べ大きく増大することを実験的に確認した。プラズマの電子密度が比較的低い時 ($\sim 10^{18} \text{ cm}^{-3}$) は、理論値と実験値はよく一致したが、電子密度が上昇するに従って実験値が理論値を上回ることが分かった。これは、はしご様励起・電離などのいわゆる密度

効果によりプラズマ中での入射イオンの有効電荷が理論計算の予測よりも増大したことが原因であると考えられる。この高密度領域での有効電荷上昇を調べるために、フルストリップの酸素プラズマをプラズマ標的に入射しエネルギー損失を測定することで、プラズマのクーロン対数を求めた。入射エネルギーが 4.3 MeV/u、6 MeV/u いずれの場合も、プラズマのクーロン対数は常温物質に比べ2倍程度に増大しており、本実験における入射エネルギー領域ではクーロン対数増大がプラズマ効果による阻止能増大の主要因であることが分かった。さらに酸素イオンのエネルギー損失値を用いて鉄イオンのプラズマ中での有効電荷を求めた結果、得られた有効電荷はいずれも理論予測値を大きく上回っていることが分かった。これは、高密度領域における阻止能増大が、有効電荷上昇に起因することを証明するものである。

3. 今年度の研究内容

高密度領域での有効電荷の上昇をより直接的に観測するために、今年度はプラズマ標的通過後のイオンの荷電状態分布測定を試みた。荷電状態分析用の電磁石と分析チャンバーをプラズマ標的の下流に新たに設置した。図1に分析チャンバーとその後方の検出器について示す。電磁石を通過して価数ごとに分離されたイオンは、プラスチックシンチレータに入射する。プラスチックシンチレータの前面（ビーム入射側）にはプラズマ標

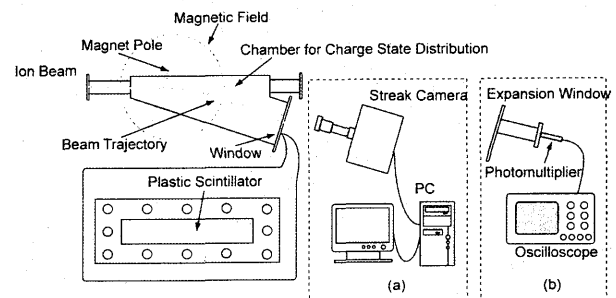


図1 荷電状態分析実験配置図

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	$1.2 \times 10^{19} \text{ cm}^{-3}$
	最大温度	7 eV
ビーム	イオン種	Fe, Xe
	入射エネルギー	4.3, 6 MeV/u

的からの光を遮るために厚さ 15 μm のアルミ箔を貼った。シンチレータの発光は、ストリークカメラまたは光電子増倍管で検出しその時間変化を記録した。ストリークカメラを用いる場合は、分離された各価数のイオンを複数同時に記録できる点が優れているが、光量とのトレードオフで時間分解能が決まる。光電子増倍管を用いた場合は、測定位置が固定のため、多数回の繰り返し測定が必要である。

マシンタイムで利用した標的およびビームについて表 1 にまとめる。まず荷電状態分析装置の試験を鉄ビームを用いて行なった。密度効果による有効電荷の上昇が顕著に現れると予想されるキセノンビームを用いてエネルギー損失測定及び価数分解測定を行なった。入射エネルギーはどちらの場合も 4.3 MeV/u または 6 MeV/u とした。

4. 今年度の研究成果と解析結果

6 MeV/u 鉄イオンを炭素膜に入射した場合の荷電状態分布の測定結果を図 2 に示す。各価数のビームスポットが分離されて観測されている様子が分かる。各価数のビームスポットの位置を読み取り、設計時に計算したビーム軌道と比較したところ、良い一致が見られた。

プラズマ標的を通過後の荷電状態分布を測定するためには、まず標的内におけるイオンのエネルギー損失を知る必要がある。4.3 MeV/u キセノンイオンのエネルギー損失を測定した結果を図 3 に示す。横軸の時間はプラズマピンチ時間を原点としてプロットしてある。プラズマ密度の上昇に伴いエネルギー損失が増加し、ピンチ時には理論計算の予想を大きく超えてエネルギー損失が増大している。この増大は先に述べたように密度効果によるものであると考えられる。

次にプラズマ標的通過後の Xe イオンのビームスポット像を図 4 に示す。これはプラズマ標的の放電開始の約 1 μs 前から 10 μs に渡って時間積分した像である。ビーム信号強度が足りないために S/N の悪い画像になっているが、左右に二つのスポット像が認められる。左側のスポットは放電開始前（プラズマ標的なし）に通過したビームによ

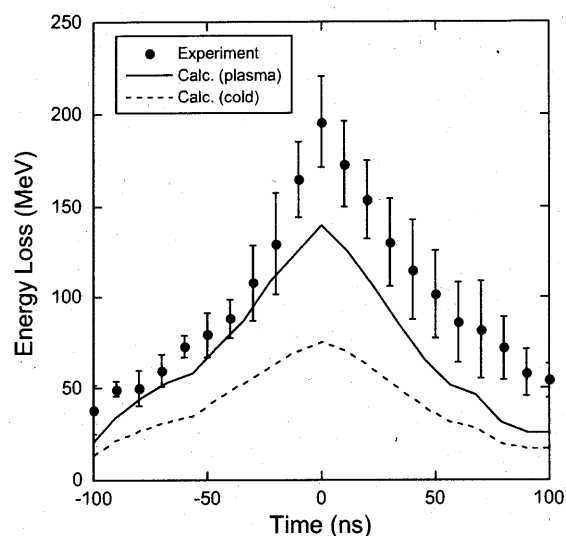


図 3 4.3 MeV/u Xe イオンのエネルギー損失の時間変化

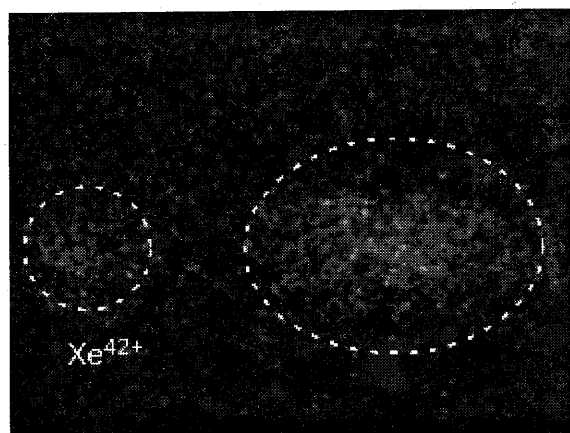


図 4 プラズマ標的通過後の 4.3 MeV/u Xe イオンのビームスポット像

るもので、加速器からの入射価数と同じ 42 価のキセノンイオンに相当する。右側のスポットはプラズマを通過したイオンによるものであり、最初の位置（左）とはかなり異なる場所にビームが移動している。エネルギー損失分を考慮しても、プラズマ標的を通過することでかなり低い価数になっていることが分かる。しかし、プラズマ標的の密度変化の時間スケールに比べて積分時間が長過ぎるため、価数を同定するには到らなかった。マイクロチャンネルプレート検出器などを用いることでビーム検出感度を上げ、測定の時間分解能をさらに向上させることが必要であることが分かった。

^a 東工大原子炉、^b 放医研

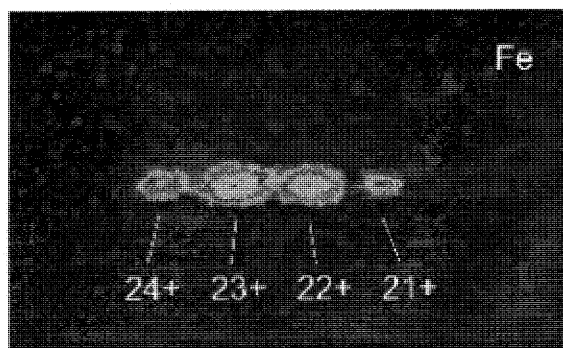


図 2 炭素膜通過後の鉄ビームのスポット像

高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究 Ionization of atoms and molecules in energetic fully stripped-ion impact (15P045)

松尾 崇^a、河野俊之^b、中橋喜悦^b、大野由美子^b、渡辺紳一^a、村上 健^c
T. Matsuo, T. Kohno, Y. Nakahashi, Y. Ohno, S. Watanabe and T. Murakami

Abstract

The present study was intended to get insight into ionization mechanisms in energetic fully stripped-ion impact on molecules. 6-MeV/amu-He²⁺, -C⁶⁺, -Ne¹⁰⁺, and -Ar¹⁸⁺ ions were used as projectiles, and hydrocarbon molecules as targets. The gross ionization cross sections were measured with the parallel-plate condenser method. A mass-spectroscopic technique was also applied to separate recoiled ions from target molecules.

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値を決定すること、さらに、分子の電離・解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用いて、炭化水素分子の全電離断面積の絶対値測定を行った。さらに、炭化水素C_nH_{2n+2} (n=1-3), C_nH_{2n} (n=2-3) に対しては、2次イオン質量分析を行い部分電離断面積を求めた。

昨年度は構造異性体の断面積効果に注目して測定を行った。つまり、分子式は同じでも立体的構造の違いが断面積にどのように影響されるか調べた。その結果、線形分子のプロピレンC₃H₆の断面積は、環状分子シクロプロパン(CH₂)₃のそれよりもいずれの入射粒子でも2-3%小さい値となった。これに対し、電子衝突

の実験では、我々の結果とは異なる特徴が報告されている。つまり、プロピレンC₃H₆の断面積は、シクロプロパン(CH₂)₃よりも大きいという結果が出ている。

さらに、C₄H₈, C₄H₁₀, C₅H₁₂の分子についても予備的な測定を行った結果、断面積に異性体効果のあることが示唆された。

以上のことより、分子の電離・解離における異性体効果をさらに詳しく調べるため。本年度は、全電離断面積の絶対値を再測定することに加えて、2次イオンの質量分析を行った。

3. 今年度の研究内容

3-1 実験方法

入射粒子として中エネルギーコースからの6MeV/amu-He²⁺, C⁶⁺, Ne¹⁰⁺, Ar¹⁸⁺を用いた。実験は、全電離断面積の測定および2次イオンの質量分析の2種類を行った。

[全電離断面積の測定]: 入射ビームI_pは径0.5mmの円形スリットを通ったのち衝突箱に入る。衝突箱の中は10⁻⁴ torr-10⁻⁵ torrの標的気体が閉じこめてあり、また150V/cmの平行電場を作る電極がある。入射イオンの衝撃により生成された2次イオンはこの電場により集電極に集められカレントインテグレータで電流I_rとして測定される。標的気体圧(粒子密度)P_tはバラトロンを用いて測定した。2次イオンと入射粒子強度比(I_r/I_p)を標的気体圧P_tの関数として測定し、その傾きおよび粒子密度から全電離断面積σを求めた。標的分子は次のようである: C₄H₈ (1but_C4H8, iso_C4H8, cis2_C4H8, trans2_C4H8), C₄H₁₀ (nor_C4H10, iso_C4H10), C₅H₁₂ (nor_C5H12, iso_C5H12, neo_C5H12)。

[2次イオン質量分析]: ノズルから流出する標的気体に入射ビームを交叉させ、生成する2次イオンを150V/cmの電場で引き出し、約1.5kVの電場で加速してセクター型電磁石に入射させる。分析されたイオンはチャンネルトロンで検出される。電磁石の電流を変えていながら、

チャンネルトロンのシグナルをカウントすることにより2次イオンの質量スペクトルが求まる。今年度は、ノルマルブタン、イソブタンについて測定を行った。

3-2 全電離断面積測定結果

昨年に引き続き、測定値の精度と再現性の統計学的な評価を行った。精度に最も関係する量は、バラトロンによる圧力測定値およびカレントインテグレータによる電流値である。これらの測定に大きな問題がない場合は、実験期日があ異なっても（つまり入射ビームや装置のアライメントの条件）、断面積の値には約1.2%以内で再現性のあることが確かめられた。その結果次のことが明らかになった。

- (1) ノルマルブタン $n\text{-C}_4\text{H}_{10}$ のほうがイソブタン $\text{iso-C}_4\text{H}_{10}$ よりも有意に大きい断面積をもつ。
- (2) C_5H_{12} の異性体の中では、イソペンタンの値が他の2つより有意に小さく、ノルマルペンタンと環状のネオペンタン（ジメチルプロパン）の間には有意な差はみられなかった。
- (3) C_4H_8 の幾何異性体間には断面積の有意な差はみられなかった。

3-3. 2次イオン質量分析

Ar^{18+} とノルマルブタン（ $n\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ）の結果をFig. 1およびFig. 2に示してある。 $\text{C}_4\text{H}_{10}^+$ をはじめとして C_4H_n^+ のイオンが生成していることが分かる。さらに、 C_3H_n^+ 、 C_2H_n^+ が効率よく生成されていることが分かる。 CH_n^+ 系の分子も生成され、 C^+ イオンは CH_2^+ 、 CH^+ イオンよりも強いピークとして現れている。これは、 Ar^{18+} の高電離イオンで衝撃した場合の特徴であり、多重電離により強い分子の解離が起こるためと考えられる。

4. まとめ

ブタンのようなかなり大きい炭化水素分子の2次イオン質量スペクトルの測定を行った。今回明らかになった問題点は、2次イオンの引き出し電場およびアインツェルレンズの設定により、質量スペクトルが大幅に変化することである。分子の場合は、解離により生成イオンが運動エネルギーをもつ。これにより、電場による収集効率が、イオン種により異なってくるため

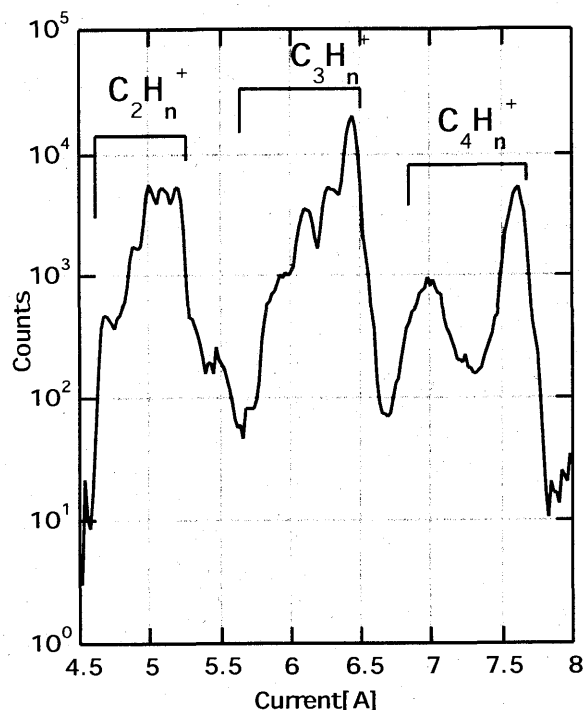


Fig. 1

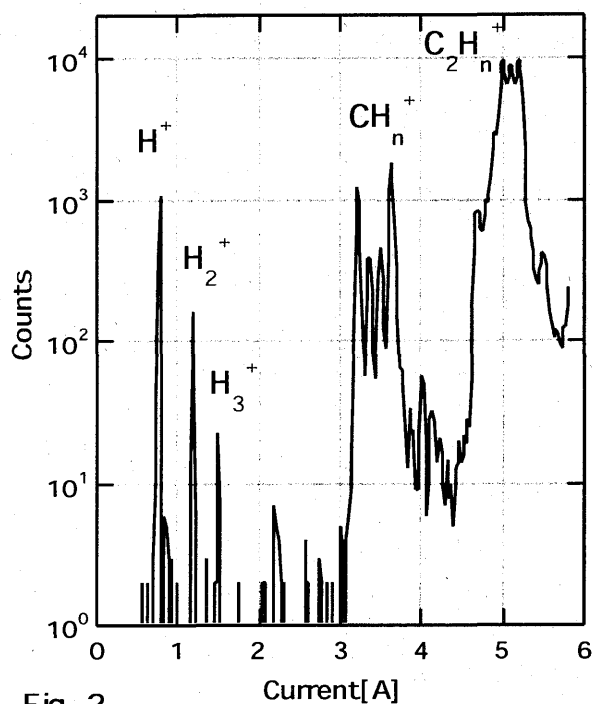


Fig. 2

と考えられる。最適の条件を求めていくことが今後の課題となる。16年度はこの点を解決するとともに、水やベンゼンなど常温で液体の試料を標的にして実験を行っていく予定である。

a: 神奈工科大工, b: 東工大総合理工, c: 放医研
加速器物理学

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
(15P051)

小林俊雄^a, 大津秀暁^a, 大関和貴^a, 渡辺極之^a, 関陽子^a, 松田洋平^a,
篠原督和^a, 直井由紀^a, 三木俊也^a, 石元茂^b, 鈴木祥仁^b, 高橋豊^c, 高田栄一^d

T.Kobayashi^a, H.Otsu^a, K.Ozeki^a, K.Watanabe^a, Y.Seki^a, Y.Matsuda^a,
T.Shinohara^a, Y.Naoi^a, T.Miki^a, S.Ishimoto^b, S.Suzuki^b, Y.Takahashi^c, E.Takada^d

Abstract

We have systematically studied (p,2p) proton-knockout reactions from carbon isotopes (^{9,10,11,12,13,14,15,16}C) using solid hydrogen target at 250 AMeV incident energy.

1. 研究概要

今年度は、不安定核ビームと陽子標的を逆運動学で用いた(p,2p)陽子ノックアウト反応の系統的測定を入射エネルギー250AMeVで行った。今年度の特徴としては、(1)陽子標的として、ポリエチレン(CH₂)の代わりに厚さ5mmの固体水素標的を用い、バックグラウンドとなる標的中の炭素を劇的に減少させた。又同時に有効的に標的中の水素原子数を増加させ、イールドを増加させた。(2)ほぼ同じ入射エネルギー(約250AMeV)において、炭素同位体の陽子過剰核から放医研で実験可能な限界の中性子過剰核中性子になる、⁹C, ¹⁰C, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵C, ¹⁶Cの8同位体について、系統的にデータを取得した。

2. 研究経過と結果

(2-1) 実験経過

昨年度末の実験を含め、3回の測定により陽子過剰側から中性子過剰側にわたる広い範囲で炭素同位体の系統的データを取得した。

2月 : ^{15,16}C (1次ビーム: ¹⁸O @350AMeV)

7月 : ^{13,14}C (1次ビーム: ¹⁸O @350AMeV)

10月 : ^{9,10,11,12}C (1次ビーム: ¹²C @400AMeV)

2次ビームのエネルギーは全て約250AMeVである。(2-

2) 固体水素標的

以前は水素標的としてポリエチレンを用いていたが、(p,2p)反応の生成核が陽子等の荷電粒子を放出して崩壊するチャンネルでは殆ど標的中の炭素からのバックグラウンドが主であった。その為興味のある陽子深部空孔状態の測定は殆ど不可能であった。標的を厚さ5mm、直径35mmの固体水素にする事で、標的中の炭素を劇的に減らす事に成功した。図1に固体水素有／無の場合について陽子分離エネルギー分布を示す。バックグラウンドは固体水素セルの窓(9ミクロン厚マイラー2枚)からと思われるが、S/Nは140であり、実質的には空標的の測定をする必要が無く、実効測定時間の増加につながる。又、純粋な水素を標的とする事から、これまで用いていた1mm厚のポリエチレンよりもイールドが多く、これも実効測定時間の増加につながった。

3回の測定において、固体水素標的は安定に動作し、

又窓の破裂などの事故も起こっていない。放医研のような地下施設でも十分安全に使用できる事を証明できた。

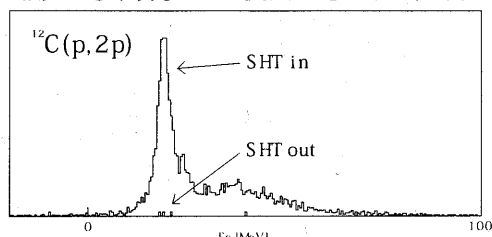


図1: 固体水素有／無の陽子分離エネルギー分布の例

(2-2) 磁気分析器の改善

これまで、磁気分析器による入射核破砕片の運動量分析は、ビーム位置検出器により標的上へ外挿したビーム位置と磁石下流の16面の位置検出器で測定した位置／角度を用いていた。運動量／放出角度分解能の向上の為、磁石上流に位置検出器を置き、放出角度を独立に測定可能にした。その結果、放出角度分解能として2.6mrad(rms)、運動量分解能として0.8%(rms)が得られ、これまでの約2倍分解能が改善された。

粒子識別に関しては、まだ改善の余地があるが、図2に示すように、ボロンのアイソトープは分離できている。

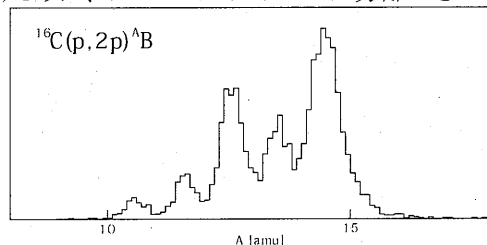


図2: ¹⁶C(p,2p)反応でのB-isotopeの質量分布

(2-3) 解析結果

今年度のデータは解析中であるが、その途中結果を示す。

図3に、(左)(p,2p)反応 inclusive の場合、(中)(p,2p)反応の空孔状態が中性子崩壊のみの場合、(右)(p,2p)反応の空孔状態が荷電粒子を放出して崩壊した場合、について陽子分離エネルギー分布を示す。

結果を簡単にまとめると、

- (1) 中性子過剰になるにつれて、陽子分離エネルギーが1MeVから23MeVまで深くなっている。なお、陽子分離エネルギーのオフセットについては作業中。
- (2) 陽子過剰側では、(p,2p)反応で生成される娘核基底状態に加え、基底状態よりアイソスピンが1大きいIAS(Isobaric Analog State)がはっきり観測された。
- (3) 空孔状態が中性子を放出して崩壊するチャンネル、

つまり前方にボロン同位体が放出される場合については、分離エネルギー分布で最も重いボロン同位体の基底状態付近を選ぶ事により、炭素同位体の p 殻にある陽子の運動量分布を求める事ができる。運動量分布に関しては解析中。

(4) 空殻状態が荷電粒子を放出して崩壊する場合の多くは、炭素中陽子が s 殻にあった場合と考えられる。その分離エネルギー分布の形や、対応する運動量分布についても解析中。

(5) 中性子過剰側で、高励起状態にかなり巾の狭い状態が観測された。

などの点が見て取れる。さらに、粒子識別などの改善をはかりながら、解析を続ける予定である。

3. まとめと今後

固体水素標的を用い S/N が良い状態で、陽子過剰側から中性子過剰側にわたる8個の炭素同位体からの (p,2p)陽子ノックアウト反応のデータを系統的に取得した。シミュレーションを含む解析を続行中である。

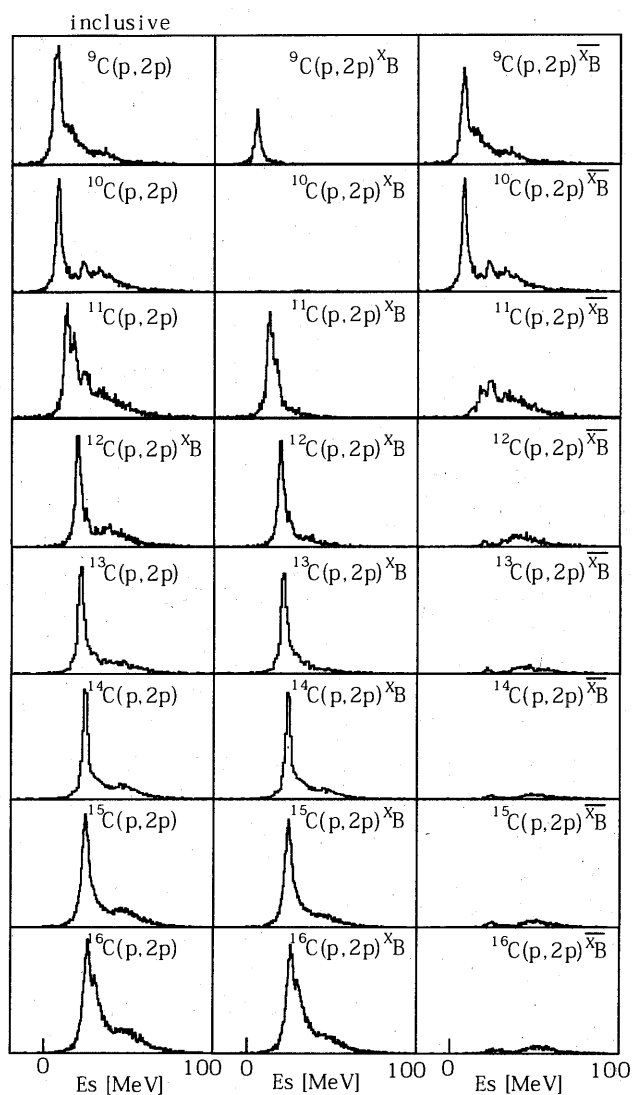


図3:炭素同位体からの陽子分離エネルギー分布

a. 東北大学理学部 b. 高エネルギー物理学研究所
c. 大阪大学RCNP d. 放射線医学総合研究所 医用
重粒子物理工学研究部

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
(15P054)

金澤光隆、北川敦志、取越正巳、野田耕司、村上健、佐藤眞二、金井達明、
富谷武浩、水野秀之、浦壁恵理子、井関康、佐藤耕輔、稲庭拓、李強
M.KANAZAWA, A.KITAGAWA, M.TORIKOSHI, K.NODA, T.MURAKAMI,
S.SATO, T.KANAI, T.TOMITANI, H.MIZUNO, E.URAKABE, Y.ISEKI, K.SATO,
T.INANIWA, and C.Li

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 adopted. To measure the three dimensional dose distributions, multi-pad ionization chamber was used. Irradiating with spot scanning method, we have measured the irradiated dose distribution with this ionization chamber and compared with the calculated values. In this report current status of the beam experiments of the irradiation system are 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15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。

2-1. ポジトロンカメラでの飛程確認

ポジトロンカメラでの飛程確認は頭頸部で行うことを想定して、180mm Φ のアクリルの

球をつかって行った。ビームとしては ^{10}C を使い、2点照射を行って、その停止位置の重心を求めた。ビームの運動量幅は0.8%にスリットを使い制限した。この場合のレンジ幅は3.6mmになる。またビームサイズは水平、垂直共に約7mm (FWHM)であった。照射された粒子数はスポットあたり 5×10^5 で、この場合のピークでの線量は160mGyEと、実際の一回治療線量に比べて十分小さくできている。図1がポジトロンカメラで測定したデータで、二つにデータを分けて、z方向に射影した分布を図2-1、図2-2に示すがそれぞれ1mm以下の良い精度で測定できた。

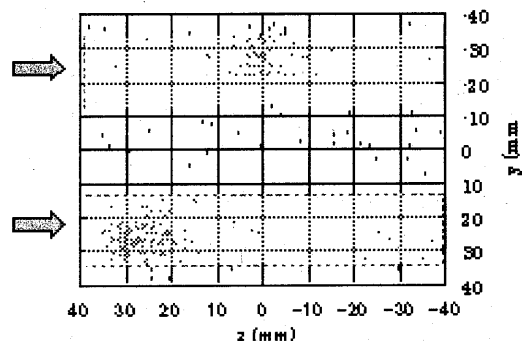


図1. ポジトロンカメラで測定したイベントのzy平面での分布。

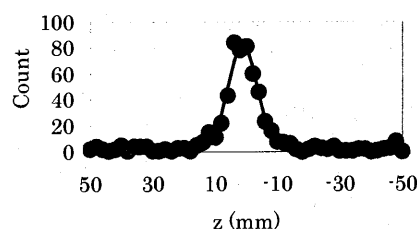


図2-1. 0mmのところをねらって照射したスポットで、測定した値は $0.25 \pm 0.27\text{mm}$.

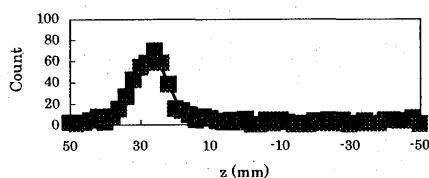


図2-2. 26mmのところをねらって照射したスポットで、測定した値は 26.15 ± 0.22 mm.

2-2. ^{11}C ビームのスポットスキニング照射実験

照射実験のSOBP領域としては直方体の次の形状として、真ん中がくぼんだ形(図3)のSOBP領域を照射して、その結果の線量分布を測定した。この形状はくぼんだ部分に脳幹部があり、そこをさけるような照射として想定した。

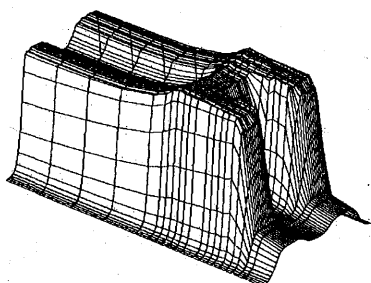


図3 真ん中にSOBP幅が小さい領域を作った照射野で、スポットスキニングで作る場合の、計算で求めた線量分布図。図の左からビームを入射させている。

最初に、利用する ^{11}C ビームのスポット線量分布を正しくモデル化することを行った。図4-1に深さ方向の線量分布を、図4-2に水平方向のスポットビームの分布を運動量ごとにガウス分布でフィットした結果を示す。この上でスポットスキニング照射を行って、測定値と計算値の比較を行った。結果は図5に示す。深さ方向の線量分布は、照射野中心軸と広いSOBPの中心をプロットしてある。この部分について計算、実験とも線量分布のばらつきは $\pm 2\%$ に収まっている。計算値とのずれは1%程度である。

一方、横方向線量分布は、測定値は $\pm 3.5\%$ 程度では計算値とあっている。ただ、右肩の部分で実験値が -3% と少なくなっている。

るところもみえるが、全体としては計算と良く合った線量分布が得られている。

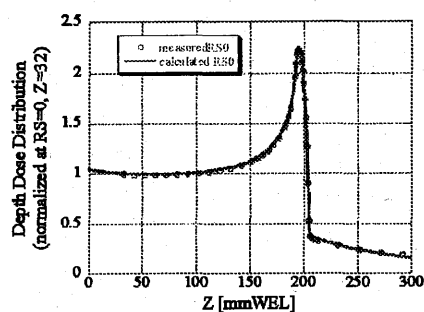


図4-1. 測定値と計算で使っている深さ方向の線量分布。

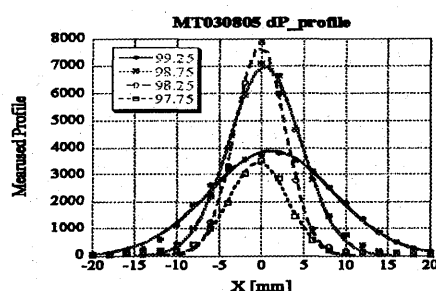


図4-2. 水平方向の分布を運動量ごとにガウス分布でフィットした結果。

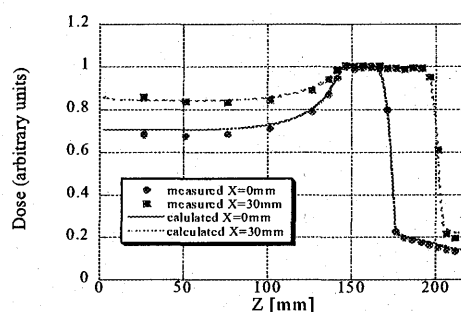


図5-1 スポットスキニング照射で得られた凹型照射野の深さ方向の線量分布の測定値と計算値。

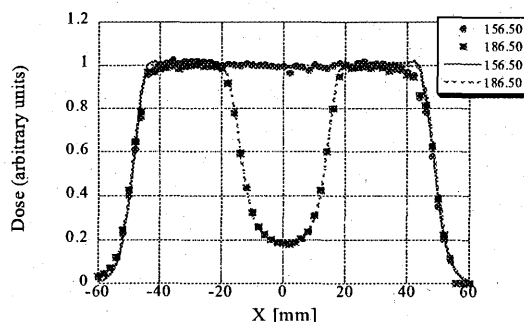


図5-2. スポットスキニング照射で得られた横方向の線量分布の測定値と計算値。

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

(15P056)

桜井敬久¹、郡司修一¹、門叶冬樹¹、鈴木一史¹ 乾恵美子²、安田仲広³

H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, Y. Ohoshima, 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. However the energy resolution determined with the PSL was about 30%. To investigate the reason of the deterioration, we measured the affection of background accumulation and of methods for data reading.

2 研究の目的

現在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進めている。このデバイスを使用し、宇宙線の核種を弁別するには、宇宙線によるエネルギーデポジットを 2~3% の精度で測定する必要がある。しかしながら、一昨年までの実験ではエネルギー分解能が精々 30% 程度という値しか得られなかった。その原因が何に起因しているのかを調べるため、昨年度は、フェーディング (エネルギー情報が時間と共に失われていく現象) に対するエネルギー分解能の依存性を調べたが、フェーディングは影響を及ぼさないことが分かった。そこで今年度は、放医研で重粒子を照射してから山形でデータを読み出すまでに蓄積されるバックグラウンドが、エネルギー分解能に影響を及ぼすのかを調べた。また 1 回のレーザースキャンでは IP からのデータが完全に読み出せない事を発見したので、そのデータの読み出しを多数回行い、エネルギー分解能が良くなるか調べた。本報告書では、本年度に行われたこの 2 つの実験結果を報告する。また本文で出てくる解析方法等は、昨年度の報告書で述べているので、参照されたい。

3 バックグラウンドの蓄積に関する実験

放医研で Xe(290MeV/n) を低フラックスで照射し (1cm² におよそ 20 counts)、照射後 8 時間経ってから山形大学の IP リーダーでデータを読み出した。低フラックスで照射を行ったために、それぞれの重粒子のイメージは重なっておらず、1 つの重粒子のイメージは、21×21 ピクセル (1 つのピクセルは 25×25μm²) の中に収っていた。そこで、それぞれの重粒子のイメージの中心を真ん中に据えて、縦横 21 ピクセルの部分抜き出した (図 1 参照)。この操作を全てのイメージに対して行い、Xe のイメージの平均的な PSL 値を求めた。これが図 2 である。この図を見て分かったとおり、ピークはおおよそ 39 程度であった。一方、完全にデータを消去した IP を用意して、

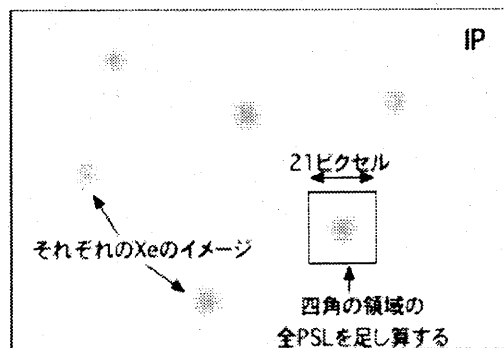


図 1: IP 上での Xe のイメージを示したポンチ絵。

これを暗室で 8 時間放置した。この部屋は特に宇宙線等のバックグラウンドの遮蔽を行っていないため、IP には 8 時間分の環境放射線や宇宙線によるバックグラウンドが蓄積される。そして、8 時間後に IP からのデータを読み出し、無作為に 21×21 ピクセル分を抜き出し、その PSL 値を求めた。そして、このデータと先ほどの 2 のデータを比べて、バックグラウンドの蓄積が Xe のイベントに比べて、どの程度影響を及ぼすかを調べた。バックグラウンドのデータは図 3 に示されている。この図を見ると、バックグラウンドの平均値は 0.5 であり、バックグラウンドのばらつきは 0.11 であった。データから分かったお

¹山形大学理学部 (Yamagata University, Science Division)

²山形大学 RI 総合実験室 (Yamagata University, RI Division)

³放射線医学総合研究所 (NIRS)

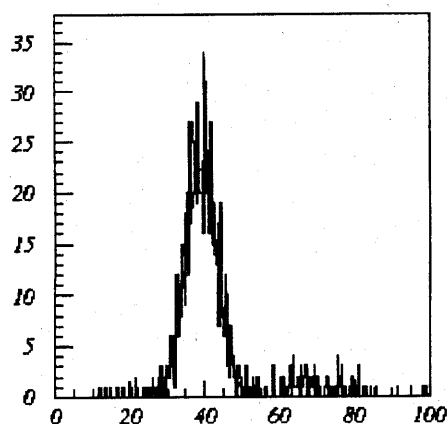


図 2: Xe の 1 イベントに対する PSL の分布。横軸が 1 イベントの PSL 値を示しており、縦軸がカウントを示している。

り、バックグラウンドの値は、Xe 等の信号に比べて、80 分の 1 である。それゆえ、バックグラウンドの影響で、Xe 等のエネルギー分解能が劣化しているのではない事が分かった。

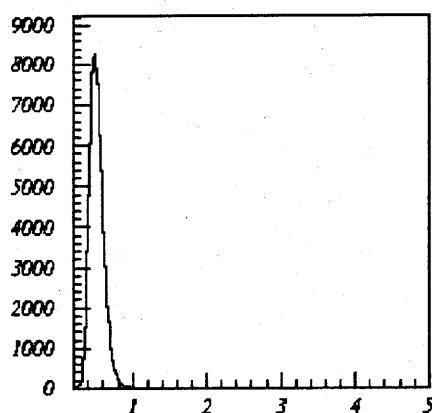


図 3: バックグラウンドに 8 時間さらした IP から無作為に 21×21 ピクセル分取り出して、その PSL を計算した。これを何度となく行い、平均値的なバックグラウンドの PSL を調べた。横軸が PSL で、縦軸がカウント数。

4 多数回読み出し

Fe を照射した後に、IP を IP リーダーにかけてレーザーでデータを読み出すが、1 回のレーザースキャンでは、データが完全に読み出せないことが分かった。図 4 は、Xe を照射した IP を 1 回目、2 回目、3 回目とレーザーでスキャンした結果である、この図から分かるように、2 回目や 3 回目の読み出しでも、重粒子のデータがまだ残っているのが分かる。それぞれのデータに対して Xe のイメージを抜き出して PSL 値を調べた所、1 回目で得

られる平均的な PSL 値は 6.7 であり、2 回目と 3 回目では、それぞれ 1.2 と 0.6 であった。この様に多数回読み出して、それらのデータを足し算しなければ、1 イベントのエネルギーデポジットに対応する完全な PSL 値が得られない。1 回のスキャンで得た PSL 値を使って、エネルギー分解能を調べたのでは、そのエネルギー分解能が向上しない可能性がある。そこで、1 回目に読み出したデータだけを使った場合と 1+2+3 回目のデータを全部足し算した場合で、重粒子のエネルギーデポジットに対するエネルギー分解能をそれぞれ調べた。その結果、各々のエネルギー分解能は、それぞれ 33.6% と 32.4% であった。この様に、読み出し回数を多くして、それらを足し算してエネルギー分解能を計算した方が良い値を得ることができたが、それでもエネルギー分解能は格段に向上するという事はなかった。

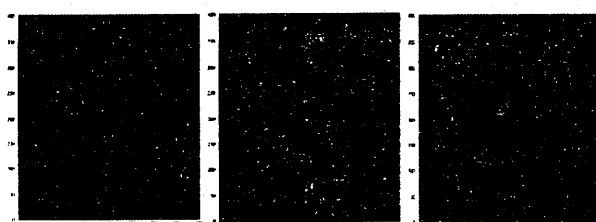


図 4: 左の図は、1 回目のスキャンで得られた Fe のイメージ。真ん中が 2 回目のスキャンで得られた Fe のイメージ。右の図が、3 回目のスキャンで得られた Fe のイメージ。図の中で、特に黒くなっている箇所が、Fe が照射された場所に対応する。

5 まとめ

昨年度の実験に続き今年度の実験でも、PSL でエネルギーデポジットを調べる際に、何がエネルギー分解能を劣化させているかを調べた。その結果、8 時間程度のバックグラウンドの蓄積では、エネルギー分解能を劣化させないことが分かった。また IP に蓄えられたエネルギーデポジットの情報は、1 回だけのレーザースキャンでは完全に読み出せないことが分かった。1 回目の読み出しでは、精々全エネルギーデポジットの 78% 程度を読み出すことができる。そこで、3 回の読み出しを行い、それぞれのデータを足し算して、Fe のイベントに対するエネルギー分解能を調べ、1 回読み出しの場合と比較した。その結果、多少 3 回分のデータを足し算した方がエネルギー分解能は向上したが、ドラスティックな改善は見られなかった。以上の様に現時点で、様々なエネルギー分解能の劣化の可能性を考えてはみたものの、まだ原因が特定できていない。今後、IP の場所による有感層の厚みのばらつきも調べてみる可能性がある。

ブロードビーム重イオン CT の応用に関する研究 Apprication of Broad Beam Heavy Ion CT (15P057)

大野由美子^a、河野俊之^a、柳澤正規^a、松藤成弘^b、金井達明^b
Y. Ohno^a, T. Kohno^a, M. Yanagisawa^a, N. Matsufuji^b and T. Kanai^b

Abstract

To achieve the heavy ion radiotherapy more precisely, it is important to know the distribution of the electron density in a human body, which is highly related to the range of charged particles. From a heavy ion CT image, we can directly obtain the 2-D distribution of the electron density in a sample. For this purpose, we have developed a broad beam heavy ion CT system. Some kinds of the solution targets with the known electron densities were used as samples. The experimental values were in good agreement with the calculated values. Also, we measured the water equivalent thickness of the polyethylene blocks for the energy calibration. From this result, we can convert the obtained electron density represented by the polyethylene equivalent thickness into that represented by the water equivalent thickness for C 290 MeV/u beam.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療では、患部までの重イオンのエネルギーを算出するのに必要な体内の電子密度分布を得ることが重要である。現在行われている治療では X 線 CT を用いて診断情報を得ており、これにより得られるのは体内の X 線の線減弱係数 (μ) の分布である。この分布から、過去に実験的に得られたデータをもとにした関係式を経て体内組織の電子密度分布に変換し、重粒子線の治療計画に用いているが、この計算と実際の飛程の間に若干の違いが存在し、治療の高精度化の障害となっている。これに対し、治療に用いるものと同じ重粒子線を用いた重イオン CT からは電子密度分布が直接的に得られる。そこで本研究では治療の高精度化を目指して重イオン CT の開発を進めてきた。過去、ペンシルビーム方式重イオン CT の基本的な性能を示し、重イオンを用いた CT の実現可能性を示したが、この方式では測定に多くの時間が必要であった。そこで、低線量化、測定時間の短縮をめざしてブロードビーム方式を採用し、ブロードビーム重イオン CT システムの開発を行った。この方式により、ペンシルビーム方式と比較して、空間分解能は保ったまま

測定時間の短縮と吸収線量の減少を達成できた。本研究では、ブロードビーム方式重イオン CT の総合的な性能評価と、さらに実用化に向けた応用研究を行うことを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果 新規課題のため、省略。

3. 今年度の研究内容

今年度は、重イオン CT システムに対する電子密度分解能測定、および 90° 対称試料の CT 画像測定、エネルギーキャリブレーション用ポリエチレンの水等価厚測定、また、測定の自動化のためのソフトウェア開発を行った。

実験は PH1 コースにおいて行い、CT 画像測定用ビームの核種・エネルギーは C 290 MeV/u の他、水中での飛程のほぼ等しい Ne 400 MeV/u を使用し、試料はポリエチレン、水、濃度の異なるリン酸カリウム水溶液およびエチルアルコールである。再構成された画像の濃淡がそのまま電子密度の分布を示す。エネルギーキャリブレーション用ポリエチレンの水等価厚測定実験では水カラムと平板電極、電離箱を用いて行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(4-a) エネルギーキャリブレーション用 ポリエチレンの水等価厚測定

エネルギーキャリブレーションには取り扱いやすく、組成も明らかであることから、放医研でボラス用に使われているのと同じポリエチレンを用いており、測定用試料の投影データはポリエチレン等価厚で表される。しかし実際の CT 画像測定において、人体軟組織はむしろ水に近く、測定試料はポリエチレンではなく水等価厚で表した方が都合がよい可能性もある。すべての実験でポリエチレンと水の両方でキャリブレーションを行うことは時間的に無理であるので、ここではキャリブレーション用ポリエチレンそのものの水等価厚を測定した。

これにより、試料のポリエチレン等価厚から、水に対する試料の電子密度比が得られることになる。Figure 1 に、C 290 MeV/u のプライマリビーム、ポリエチレン 10 mm、20 mm、40 mm を挿入した時のブラッグカーブを示す。各ブラッグカーブのピークの差からポリエチレンの水等価厚を算出した結果を Table 1 に示した。

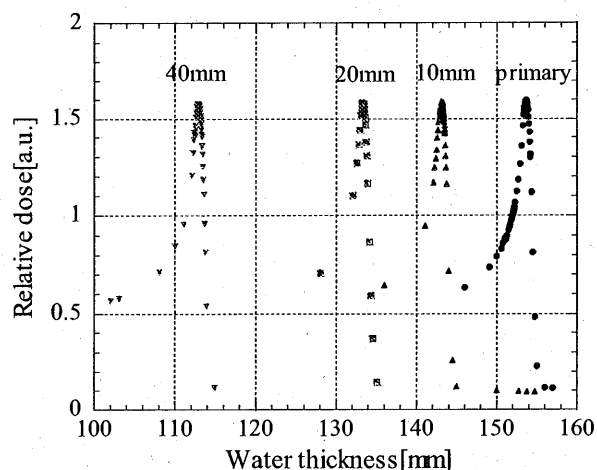


Fig. 1 水等価厚測定結果. 右からプライマリビーム、ポリエチレン 10 mm、20 mm、40 mm を入れたときのブラッグカーブ。

Table 1 ポリエチレンの水等価厚

Polyethylene thickness [mm]	Water equivalent thickness [mm]
10.35	10.51
20.00	20.29
40.05	40.77

(4-b) 電子密度測定

ポリエチレン円筒形容器の中に濃度（電子密度）既知の K_2HPO_4 溶液及びエタノール溶液、水を入れて CT 画像測定を行った。得られた投影データをもとに再構成された画像上の濃淡がそのまま電子密度の分布を示している。得られた画像の試料部分の平均をとった値を実験値の電子密度とする。このように、濃度既知のいくつかの試料の CT 画像測定を行った結果を計算値と比較したのが Fig. 2 である。横軸に電子密度の計算値、縦軸に実験値をプロットし、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。黒丸が実験データで、実線は計算

値＝実験値の場合を表す。使用ビームは C 290 MeV/u である。

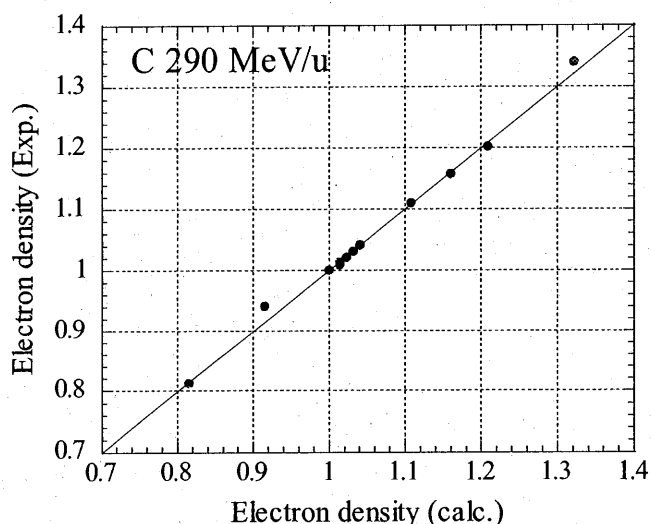


Fig. 2 C 290 MeV/u で測定した電子密度。横軸は計算値。縦軸は測定値。ポリエチレンを 1 として表した。

得られた電子密度は、平均イオン化ポテンシャルの違いの補正を行った結果、計算値と実験値がよく一致した。水をキャリブレーション物質に用いれば、水とイオン化ポテンシャルの値の近い生体を測定する際にはこの補正は無視しうる。

異なったイオン種を用いて同一の試料を複数回測定した結果より、絶対値の測定精度は $\pm 1\%$ 以下、また電子密度が 1% 異なる試料がそれぞれ判別できていることから、電子密度分解能は 1% 程度と考えられる。

^a 東工大・総合理工

^b 放医研・重粒子

重粒子ビームの線質測定に関する研究

Study on the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams

(15P060)

小森雅孝^a、浦壁恵理子^a、金井達明^a、平井正明^a、福村明史^a、松藤成弘^a、秋生賢吾^b、
加瀬優紀^b、河野俊之^b、坂間誠^b、西尾禎治^c

M. Komori^a, E. Urakabe^a, T. Kanai^a, M. Hirai^a, A. Fukumura^a, N. Matsufuji^a, K. Akiu^b,
Y. Kase^b, T. Kohno^b, M. Sakama^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 nuclide, so called beam quality, to understand biological effect of the beam precisely.

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. Using these counters, fragment particles were well identified by difference of the nuclides, and fluence and LET spectra on each element were derived.

1. 研究の目的とバックグラウンド

HIMAC では 1994 年の臨床試行開始以来、炭素線を用いて治療を行っている。核子当たり数 100MeV/n に加速されたビームは散乱体+ワブラー電磁石によって直径 10cm~20cm の一様ビーム（ブロードビーム）に拡大された後、リッジフィルタやボーラスといった機器で患者個々の腫瘍形状に合致するよう整形され、患者体内に入射する。体内に入射したビームはある確率で体内の原子核と衝突してフラグメント反応を起こし、双方はより軽い核種（フラグメント）へと分解される。よって、入射ビームの種類、エネルギーはよくわかっていても、照射標的である患者体内の腫瘍付近（体内深度 10~15cm 程度）ではさまざまなフラグメント粒子が、さまざまなエネルギーで照射されることになる。ここで、荷電粒子が生物に与える影響すなわち生物効果（RBE）を評価するには、粒子の種類、量（フルエンス）及び LET というパラメータ、いわゆる“線質”が必要である。よってブロードビームの生体組成等価物質に対するフラグメント粒子のフルエンス及び、その LET を測定し、線質のデータを取得することは重粒子線治療

において必須である。特にブラッグピーク領域での LET 値はビームが通過してきた標的物質厚によって急峻に変化するので、詳細な測定（標的物質厚 0.5 mm ピッチ程度）が必要である。

さらに、重粒子線が人体の不均質媒質中を通過していく場合は、縦方向の線量・線質に加えて横方向の線量・線質分布の情報が必要となる。物質中を通過する際の多重散乱や、フラグメント粒子発生時の横方向運動量移行などによりビームは広がっていく。均質媒質中では互いに補ってさほど重要ではないが、不均質媒質中では補う粒子数が不均衡となるので、線量・線質分布の計算には必ず必要となる。よってブロードビームを用いた深さ方向の線質分布及び、ペンシルビームを用いたビーム動径方向の線質分布を測定しデータベース化することが本研究の目的である。

2. 昨年度の結果

【深さ方向の線質測定】治療で用いられている 290、350、400 MeV/n の炭素ビームを含む He から Si までの MONO エネルギーを中心としたビームの線質を測定した。

【動径方向の線質測定】290、400 MeV/n の炭素ビームを用いてビーム動径方向の線質測定を行った。測定システムの粒子識別精度の問題で、解析は放出されるフラグメント粒子の多重度が 1 の事象に限って行われた。

3. 今年度の研究内容

【深さ方向の線質測定】SOBP 炭素ビーム及び Ar、Fe ビームの線質測定を行った。これまでに測定したビーム核種一覧を表 1 に示す。フラグメント核種ごとに線量平均 LET、フルエンス、線量への寄与率を導出し、データベースとしてまとめた。深さ方向の線質測定は本年度で終了する。

【動径方向の線質測定】昨年度の測定方法であると、ターゲット直後で多重度が 2 以上のイベントが全体

の約 30% 存在しており、これについて解析がされていないこと、また多重度 2 以上のイベントにより含まれるであろう Z の小さい粒子、特に H、He について解析されていないことが問題と考えられた。そこで多重度を小さくするために、検出器をターゲットから後方に配置し、ビーム軸に対して角度を振ることでこの点について改善を試みた。本年度はこの方法によって 290MeV/n の炭素ビームについてターゲット厚が 50mm、100mm、140mm、150mm、170mm の場合を測定した。ターゲットからの距離については、これまで 60cm、150cm、200cm での測定を行ってきた。多重度の測定から 200cm 地点ではほぼ多重度 1 の状態で測定出来ていると考えられた。事実、多重度の減少から粒子識別においてこれまで難しかった H について、その曲線がはっきりと見られた。このように粒子識別を行い、核種ごとのカウントを位置に対してプロットしたプロファイルの形状を見たところ、ガウス分布に近い形状をしていることが確認された。そこでプロファイルをガウス分布でフィットし標準偏差 σ をターゲット厚ごとに示したものを図 1 に示す。これから、ターゲット厚が増すほど、より軽い核種ほど粒子線は広がるということが確認された。この結果を模擬する計算方法の考察を行った結果、Moliere の散乱理論では核破砕反応時に横方向に与えられる角度を考慮する必要があると考えられる。実験値を模擬するためには、この角度はターゲットが厚いほど、すなわち入射粒子のエネルギーが小さいほど大きくなるということが必要となった。しかしより正確にこの角度を決定するためには、より薄いターゲットでの測定と統計量をためる必要があると考えられた。またマルチワイヤ比例計数管から測定された LET 値とそのカウントをかけることで得られた横方向線量分布の一例を図 2 に示す。横方向線量分布の形状もプロファイルの形状と良く一致していたため、Moliere の計算から導出された σ を用い、エネルギー損失の式から計算される LET 値と、核種ごとの粒子数の比を考慮して計算値を求めた。このような簡単な仮定をおいた計算の結果、H 以外で実験値を良く模擬できることが確認された。H については粒子識別する段階で高 LET の C 由来のものが含まれてしまったためずれが生じているが、今後検出器を改良することでこの点は改善されると考えられる。以上から、この動径方向の測定をさまざまな粒子線とエネルギーに対して行い、統

計量をためることが必要と考えられる。

表 1 測定ビーム核種一覧

核種	エネルギー	形状
He	150	MONO、SOBP60
C	135	MONO
	290	MONO、SOBP60、120*
	350	MONO、SOBP60*
	400	MONO、SOBP60*
Ne	230	MONO
	400	MONO、SOBP60
Si	490	MONO
Ar	500	MONO*
Fe	500	MONO*

*本年度測定の核種

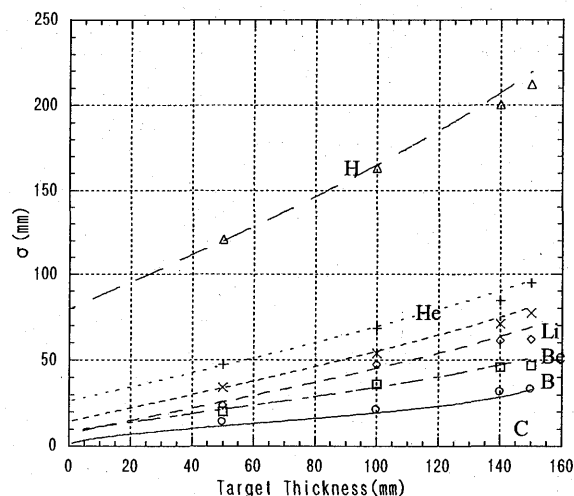


図 1 : ターゲット厚に対する核種ごとの σ

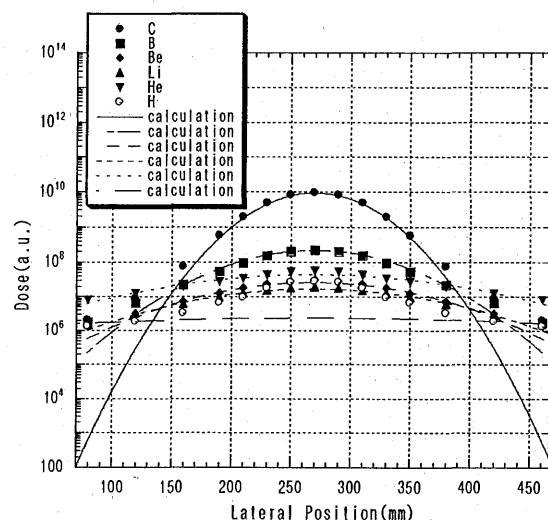


図 2 : 横方向線量分布 (ターゲット 150mm)

^a 放医研、^b 東工大、^c 国立がんセンター東病院

Microdosimetry of Light Ions and Neutrons

(13P065)

T.B. Borak^a, S. Guetersloh^a, P. Taddei^a, T. Murakami^b, Y. Iwata^b, C. Zeitlin^c, J. Miller^c, L. Heilbronn^c

Abstract

Dosimetry of energetic charged nuclei and neutrons 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 ($1\text{-}5\mu\text{m}$). The motivation for this was that the proportional counter serves as a microdosimeter that can detect energy deposition events similar to those encountered by biological systems having the similar dimensions

Objectives

The objectives are to investigate the response of a TEPC 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

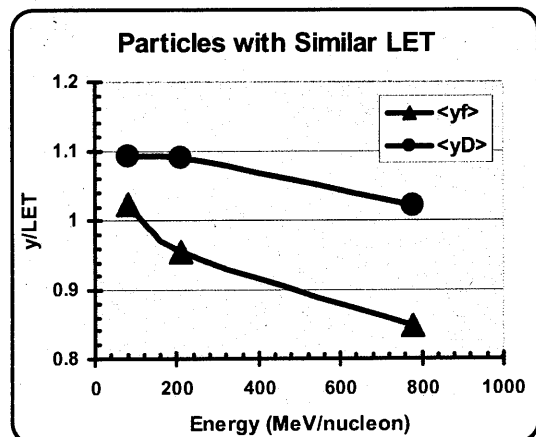
important to investigate how these results change as a function of energy and charge of the incident particle. Information for wall effects and charged particle equilibrium will help to understand the response of other types of dosimeters used for heavy ion dosimetry.

Recent Results

We have analyzed and published 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 (781 MeV/n), ^{20}Ne (211 MeV/n), ^{14}N (79 MeV/n). These particles have a LET of $\sim 40 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

Fig. 1 shows that even when the LET is the same, the mean lineal energy changes with incident particle velocity.

Fig. 1: The ratio of mean values of lineal energy, $\langle y_f \rangle$ and $\langle y_D \rangle$, to LET as a function of kinetic



energy for three ions with approximately the same LET of $40 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

^a. Colorado State University, USA

^b. Div. of Accelerator. Phy. & Eng. , NIRS

^c. Lawrence Berkeley Laboratory, USA

Recent Activities

We have begun new studies of the response of a TEPC to high-energy neutrons. The experimental arrangement is similar to that used for neutron production experiments at HIMAC. A veto detector upstream of the TEPC will be used to differentiate charged particles from neutrons. Photon interactions in the TEPC are distinguishable from neutron interactions because electrons passing through the gas cavity deposit significantly less energy than charged nuclei. A large solid scintillation neutron spectrometer is placed at the same angle from the central beam axis as the TEPC.

Fig.2 shows the experimental arrangement for the neutron experiments.

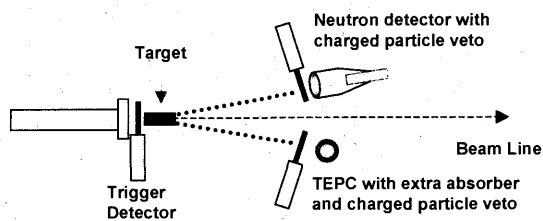


Fig. 2: Schematic diagram of the experimental arrangement to measure the response of a TEPC to high energy neutrons.

The first experiment consisted of 500 MeV per nucleon ^{26}Fe ions incident upon a thick polyethylene target. Both detector systems were at 5° from the central beam axis. Fig. 3 shows the measured energy distribution of neutrons at 5° . Fig. 4 shows the distribution of energy deposition in the TEPC in terms of lineal energy, y . The frequency averaged lineal energy was $7.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and the dose averaged lineal energy was $36 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

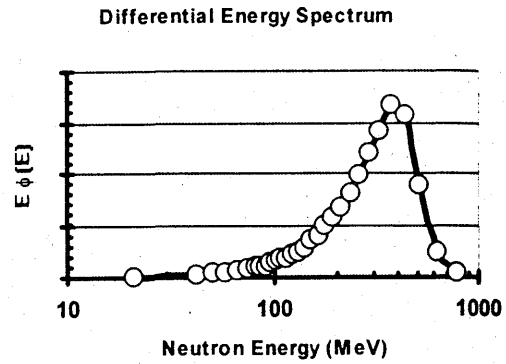


Fig. 3 Neutron energy distribution measured at 5° from the beam axis for 500 MeV/nucleon Fe ions on a thick polyethylene target

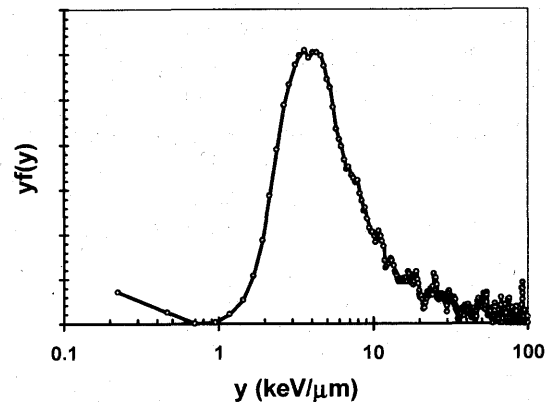


Fig. 4 The distribution of lineal energy measured in the TEPC for the neutron distribution shown in Fig. 3 above

Future work

We plan to refine the measurements using the TEPC and determine changes in the response when the detector is surrounded by hydrogenous materials. We also hope to make determine changes in the response of the TEPC for different neutron energy intervals using time of flight.

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

(13P066)

柏木利介¹, 内堀幸夫², 奥野祥二¹, 北村尚², 高島健³, 日比野欣也¹, 矢島佳央理⁴, 吉田賢二¹
T.Kashiwagi, Y.Uchihori, S.Okuno, H.Kitamura, T.Takashima, 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】はじめに

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2005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 Spectrometer)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総合テストを行う予定である。

ところで今回は、ダイヤモンド検出器の結果に関して報告を行う。

【2】現在の状況

本研究では、ダイヤモンド放射線検出器を用いて、阻止能などの測定を行うと共に $dE \times E$ 法を用いた元素弁別能力を試し、将来のこの検出器の有効性を確かめるものである。まず昨年度までに得られた結果を見ていただきたい(図1参照)。この結果を見て解かるように、Feのラインはきれいに得られているが、その下の元素である Mn、Ti、V、といったラインを描くことは出来なかった。なぜ、その様なことになったかを考え今年度は実験を行った。

その検討結果として、昨年度までと今年度では大きな違いが現れた。ダイヤモンド検出器に高エネルギーの重粒子が入射する際、付与されたエネルギーが検出されるが、そのピークの下に尾をひく現象がみられた。500MeV/nのFe粒子がダイヤモンド検出器と、その後ろに置かれたSi検出器を突き抜けた場合のスキッタープロットを図2に示す。

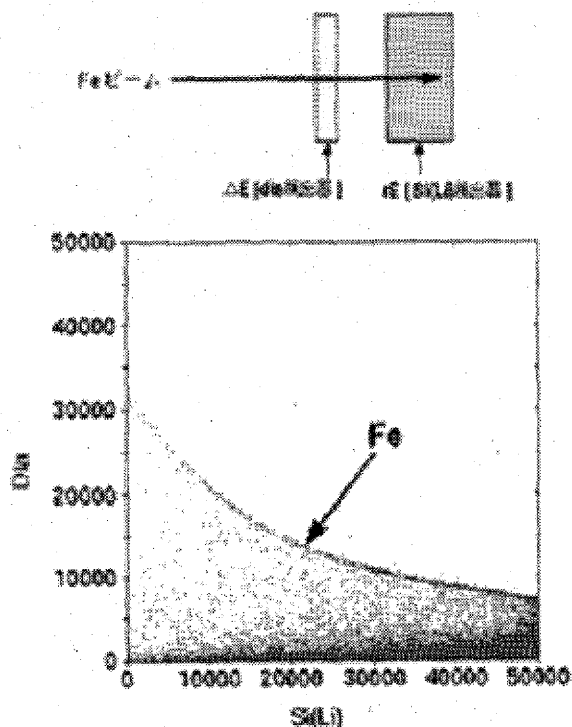


図1. ダイヤモンド検出器をdEとして使用した場合に得られたスキッタープロット。入射Feのエネルギーを変化させて取ったデータである。縦軸にダイヤモンド検出器(dE)、横軸にその後ろにおいたSi(Li)検出器(rE)のデータを示している。

本来ならばダイヤモンド検出器、Si検出器で突き抜けの際に付与されるエネルギーは一定であるべきだが、図2から解かるように、Si検出器では、一点にエネルギー分布が集約されているが、ダイヤモンド検出器で測定された出力値エネルギー分布は低いほうまで、つまりブロードな幅を持っていることが解かる。

つまりダイヤモンド検出器で付与されたエネルギーに即した波高値が出力されていなかったということである。この様子から図1でMnなどのFeからの破碎核のラインが検出できなかったことが解かる。ところで、この結果は2000年以前に製造

されたダイヤモンドに対する結果であるが、それ以降に作られたダイヤモンドを使用した検出器からは、図3に示すような良好な結果が得られている。

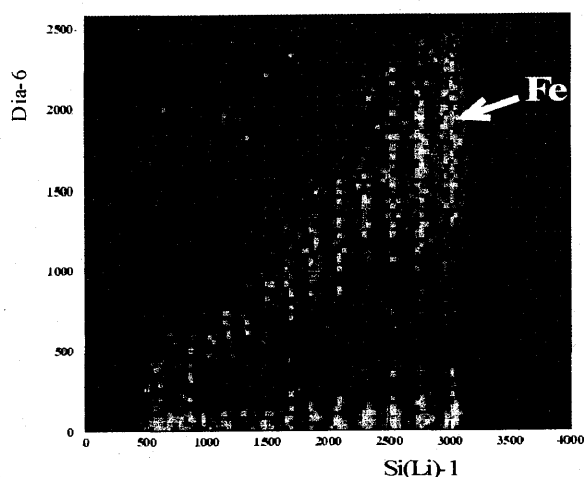


図2. 2000年以前に製造されたdia検出器とSi(Li)検出器に、Fe(500MeV/n)のビームを突き抜けさせて得られたスカッタープロット。

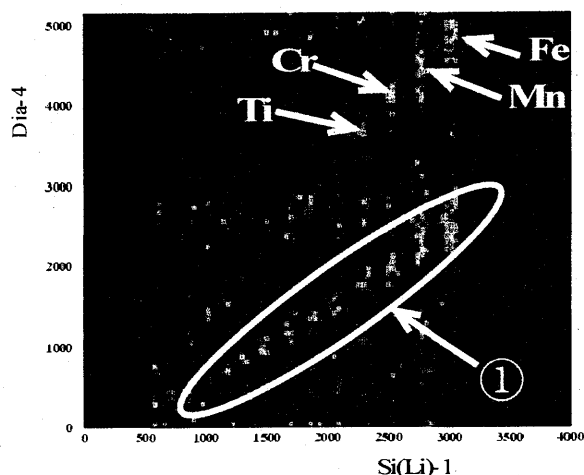


図3. 2001年以降に製造されたdia検出器とSi検出器のスカッタープロット(この図の中でFe, Mn, Cr, Tiを示したデータはdia検出器の中心、つまり電場が高い場合の原子番号依存性を表している。また①の領域はdiaウェハーに糊が塗られており、電場が弱い場所での波高値を表している。つまり得られたデータは、リーズナブルな結果が得られている。)

これはダイヤモンド素材の善し悪しに関することであると推定し調査を行った。その結果、現在購入しているある会社の高温高压法による単結晶IIaダイヤモンドは、2000年以前に作られた物と

2001年以降に作られた物では、本質的に差があることが解かってきた。これらの素材は放射線入射だけでなく化学的耐性に関する性質にも違いが見られた、ということである。我々はダイヤモンドとは共有結合結晶をしていると仮定してきたが、2000年以前の素材ではその内部構造でアモルファスの様な結晶を多く含んだ結晶で構成されているのかもしれないと考えている。しかしこれらは確かめられておらず、今後も放射線入射や化学的に確かめていかなければならない課題であろう。

【3】2001年以降に製作されたダイヤモンド検出器とSi検出器のスカッタープロット

2001年度以降に作られたダイヤモンド結晶から検出器を製作し、入射Feのエネルギーを変化させて得られたスカッタープロットを図4に示す。

Fe粒子のラインが得られたばかりでなく、今までに得られなかった、つき抜けビームに対するラインも良好に得られることができた。

この結果はイベント数が足りないプレリミナリーな結果ではあるが、今後はイベント数をためると共に破碎核ビームを入射させ、各粒子に対するラインを確認していきたいと考えている。

またこの図は、ダイヤモンド検出器に対して、ようやくFe以外のフラグメント成分を観測できるようになってきた結果と言えるだろう。

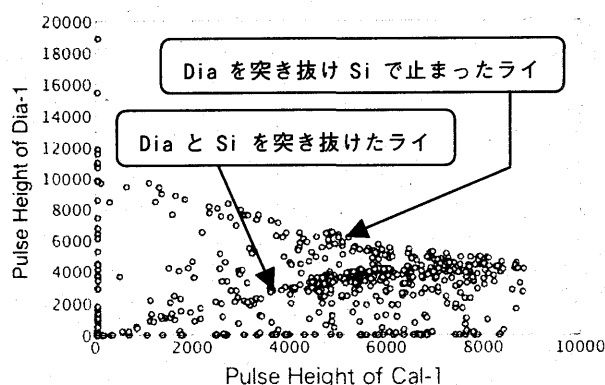


図4. エネルギーを変化させたFeビームを2001年以降に製造されたdia検出器(縦軸)に入射させた場合のスカッタープロット。横軸はdia検出器の後ろに置かれたSi(Li)検出器のシグナルである。

(Dia直後に置かれたSi(Li)検出器で止まったライン、そして両検出器を突き抜けたラインを見ることができる)

神奈川大学工学部¹、放医研²、JAXA³、東邦大学理⁴

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

(13P066) - 2002 年度分報告 -

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】はじめに

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 2005 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 Spectrometer)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いる。ところで今年度の報告では、ダイヤモンド検出器などの小型の検出器に対する重粒子照射について、チャージディビジョン型の小型の Si 位置検出器を用いたことに対する報告を中心に行うことにする。

ダイヤモンド検出器は有感領域が数 mm 程度であり、その構造を調べるには数 10~100 μm の分解能を持った位置検出器を使用する必要があると考え、本研究では 14mm \square という小型の Si-PSD (Position Sensitive Detector) を用いて計測を行った。

sつまり数 mm 程度からなる検出器に対しては、その入射位置分解能を高めることによって、検出器の性能検査を正しく検討できると考えられ、このようなアプローチを行ったのである。

【2】14mm \square の PSD のビームテスト

本研究で用いたチャージディビジョン型の Si-PSD の有感面積は約 14mm \square であり、厚さは約 300 μm である。この検出器を用いてビームテスト

を行った。用いたビームは Fe(500MeV/n)であり、Si-PSD の前に図 1 に示す真鍮(8mm \times 12mm)の形状のコリメータを配置した。

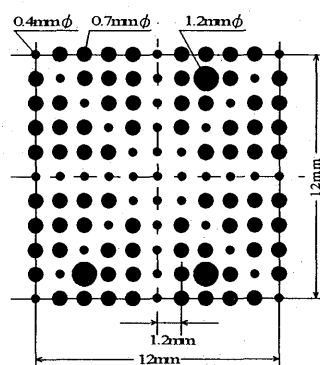


図 1. 多数の穴を持った真鍮コリメータの形状

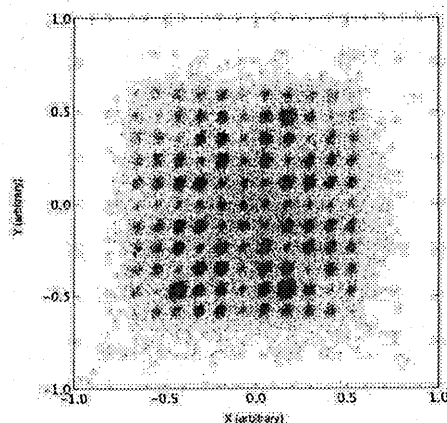


図 2. 14mm \square のチャージディビジョン型 Si 検出器で捉えられたコリメータを通過した画像

14mm \square の Si-PSD によって得られた画像を図 2 に示す。この結果で解かる様に、前に置かれたコリメータの穴の形状を確実に表していることが見て取れるだろう。

ただしこの実験はイベント数が少なく、位置分解能の絶対値を正確に出すには至らなかったが、プレリミナリーな結果としては $\sim 50 \mu\text{m}$ 程度の位置分解能が得られている。

【3】14mm□-PSD を用いたダイヤモンド検出器への入射位置

以上の様な、14mm□-PSD を用いてダイヤモンド検出器に対する入射位置の検定を行った。その結果を図3に示す。

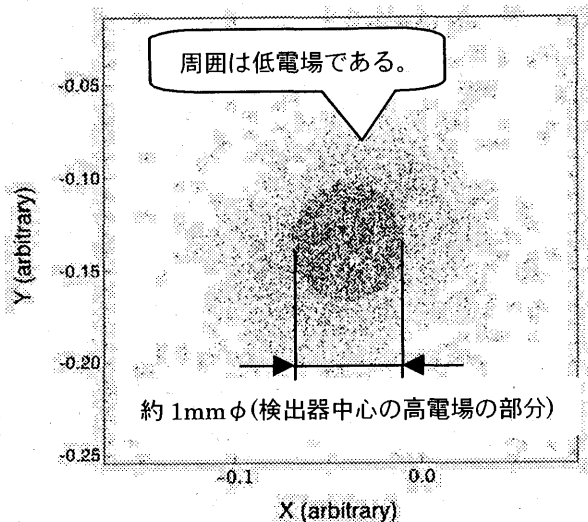


図3. ダイヤモンド検出器に対する Fe 重粒子の入射位置のマッピング

図3に示してある中心の領域はダイヤモンド検出器に対して高電場が印加されている領域である。その周囲は、使用したのりが塗布してある領域であり、幾分電場は小さい。今回用いた $\sim 50\mu\text{m}$ 程度の位置分解能を有する PSD を用いたことで、このような粒子の入射位置が精度良く明らかになった。

【4】ダイヤモンド検出器の細部構造の調査

ビームの入射位置が $\sim 50\mu$ 程度の確実性を得たことで、ダイヤモンド検出器における入射位置に対するスペクトルを検討することができた。

ダイヤモンド検出器に対して 500MeV/n の Fe 重粒子を照射した結果を図4に示す。最も高いピークでは Fe を照射しても、そのピーク波高値は時間的に変化していない。ただし、のりを塗られた周囲の領域では、そのピーク波高値は時間と共に減衰している。これは、のりを塗った部分では電場が弱いことで、ダイヤモンドの内部にあるトラッピングセンターによって、キャリア(電子・正孔)が確実に収集できず、また時間的に波高値が減衰していると思われる。

ただし検出器中心の高電場がかかっている領域

では、パルス波高値は減衰しない、という重要な結果が得られた。

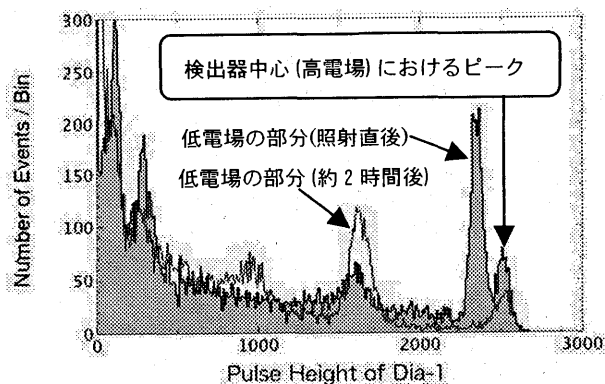


図4. ダイヤモンド検出器に Fe ビームを照射した際の波高値の変化 (検出器中心の高電場でのピークは照射時間による変化は無いが、周囲の低電場部分では変化していることが解かる。)

以上の様に、高電場が印加されている領域では、パルス波高値は Fe の照射時間によらないが、それ以外の周囲、つまり電場が弱い場所では波高値は減衰していることが解かった。この時間的変化を図5に示す。

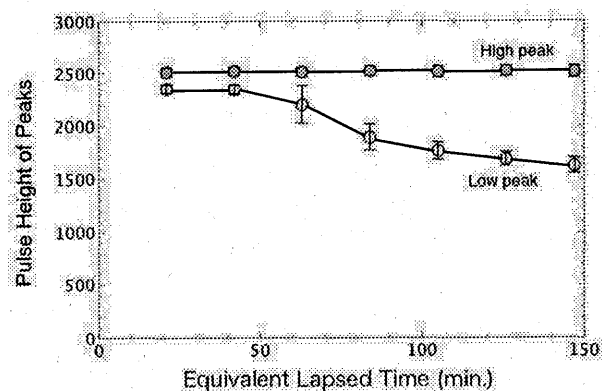


図5. パルス波高値の検出器入射位置による変化

【5】まとめ

今年度の実験では、14mm□で $\sim 50\mu\text{m}$ 程度の位置分解能を持った検出器を使用したことで、重粒子の入射位置に対する詳細な検討を行うことができた。またこの結果を考え、これからの実験にあたっていきたいと考えている。

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
(14P078)

金澤光隆、北川敦志、佐藤眞二、百田佐多生、
M.KANAZAWA, A.KITAGAWA, S.SATO, S.MOMOTA

Abstract

In the accurate calculation of the dose distribution in the patient body, cross-sections of fragmentation processes must be correct. Though there is calculation code of the dose distribution, only few data are available in the energy range of this calculation. To measure the cross-section, we can use a constructed secondary beam course as a spectrometer, which has a momentum acceptance of $\pm 2.5\%$, and has an angular acceptance of $\pm 13\text{ mrad}$ horizontally and vertically. There is also swinger magnet with which we can measure the angular cross-section up-to 5 degrees. We have used carbon and argon beams of 290 MeV/u. Measured differential cross-sections were integrated on $B\rho$, and were compared with a empirical formula of EPAX2. 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る。

この実験では2次ビームコースを、スペクトロメーターとして使い、体内で起こる核反応の断面積を測定する。さらに、逆

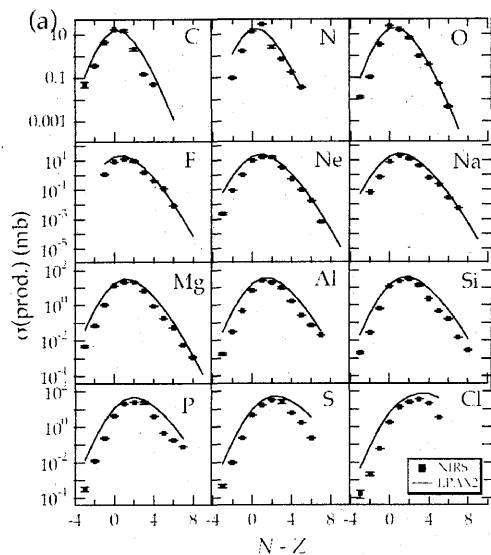
過程を利用して、ターゲットフラグメンテーションの断面積も求めることができる。このためビームとして、人体に含まれるC,O,Ca,N,Pを使って測定する。又、モデルを考える上でビームの原子核がさらに重くなる場合、反応の断面積がどのように変化するかということを知ることが重要である。

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)290MeV/uを選択している。又、炭素及びアルゴンビームについては、発生したフラグメント核をその $B\rho$ の関数として測定しただけでなく、角度分布も測定する事ができた。

炭素ビーム及びアルゴンビームを使った実験ではターゲットに炭素(グラファイト)、アルミ、Au(0.333mm)を使い、前方でフラグメント原子核の $B\rho$ を変えて微分断面積を測定する事ができている。生成の断面積については測定した微分断面積を $B\rho$ 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にアルゴンビームでターゲットをAuの場合に生成される破砕片の生成断面積を示す。全体としてSümmerer 達のEPAX2のモデル計算と良く合っている事がわかる。ただし良く見ると、陽子過剰核でEPAX2より測定値が小さな値を出している事がわかる。この傾向は陽子数Zが大きくなるほどハッ

キリしてきている。この傾向はターゲットがAlの場合(図2)にも現れている。EPAX2のモデル計算は質量数の大きな原子核ビームのデータを元に作られており、比較的軽い原子核ビームでも良く合うモデル計算が求められている。とくに体内フラグメンテーションの断面積を良く表せるモデルでは炭素ビームの場合に良くあっていることが重要である。現在得られている炭素ビームの場合にEPAX2と比較してみたのが図3である。ここで目立つのは、核子が一個とれる ^{11}C 及び ^{11}B の断面積の測定値がEPAX2の2倍程度になっていることである。またエネルギー依存性を見るためにビームエネルギー430MeV/uの場合の断面積のビームエネルギー290MeV/uの断面積に対する比をとってみたのが図4である。図からは ^{10}C と ^{11}C に関してエネルギーと共に増加の傾向が見え、他の破碎片と違った傾向を持つように見えるが、実験上の問題が無いかどうか検討をしたいと考えている。



$\sigma(\text{prod.})$ measured at NIRS. Solid lines are calculated by EPAX2.
Reaction: $^{40}\text{Ar} (290\text{MeV}/A) - ^{197}\text{Au} (0.333\text{mm})$

図1 Arビーム290MeV/nでAuターゲットの場合の生成断面積。実線はSümmerer 達のEPAX2のモデル計算。

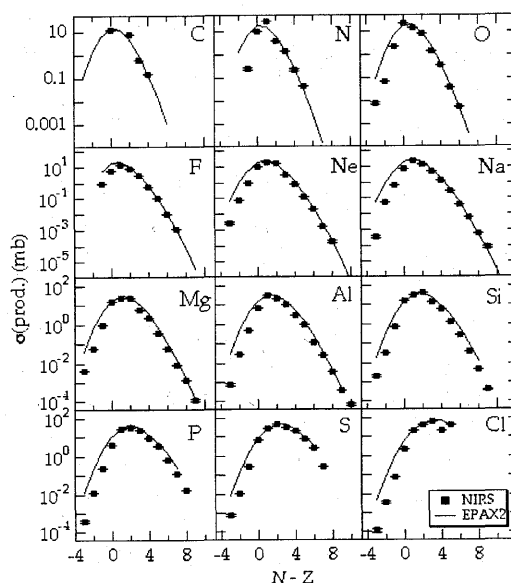


図2 Arビーム290MeV/nでAlターゲットの場合の生成断面積。実線はSümmerer 達のEPAX2のモデル計算。

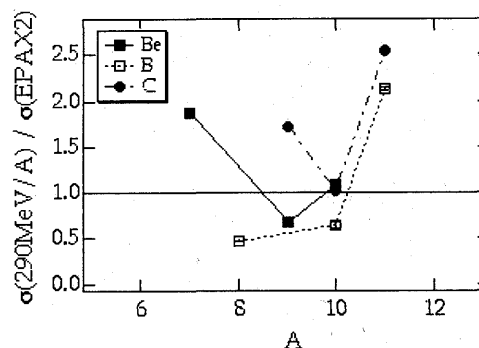


図3 炭素290MeV/uの場合の断面積のEPAX2に対する比

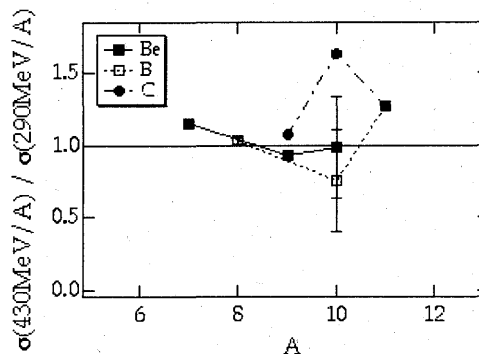


図4 ビームとターゲットともに炭素の場合の、ビームエネルギー430MeV/uの場合の断面積のビームエネルギー290MeV/uの断面積に対する比。

Measurements of element production cross sections and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets (14P083)

J. Skvarč^a, M. Giacomelli^a, A. N. Golovchenko^b, N. Yasuda^c, L. Sihver^{d,e}, K. Ochiai^c

Abstract

Several stacks consisting of CR-39 detectors and targets made of carbon, polyethylene and Al were irradiated with C, Si and Fe ions. Here we present early results on the measured emission angles of fragments for Fe and C ions in carbon, as well as multiplicities of detectable reaction products for Fe.

1. Background and objectives

In order to estimate the radiation damage to equipment and human crew on space missions, it is necessary to determine fragmentation cross sections from interactions of typical ions in the Galactic Cosmic Rays (GCRs) with space craft shielding and tissue-like materials. Using CR-39 detectors, an automatic track measurement system and pattern-matching routines for tracing of trajectories and detection of reactions (Skvarč and Golovchenko, 2001) we were able to measure the emission angles of fragments with accuracy of ~ 0.1 degree. Our previous HIMAC experiment with fragment emission angles measurements showed that a simplified model of the fragment emission angles fails to predict average emission angles for C fragmentation (Giacomelli et al., 2003). For the first time, data from the 2003 HIMAC irradiations are used to verify our new model of nuclear fragmentation which is also capable predicting the emission angles of fragments produced in nuclear reactions (Giacomelli et al., 2004).

2. Details of the experiment

In order to get a good charge resolution and angular measurement accuracy the stacks were composed of 5 detectors (D) and 1 target (T). The sequence DDTDDD assured both angular resolution of primary particles prior to the target and emitted fragments after the target. The thicknesses of targets were chosen so that at most about 20 – 30 % of the beam particle energy was lost in it. This allowed enough residual energy so that all particles pass the three detectors after the target. Target areas were 7 cm \times 7 cm and a region of about 35 cm² was counted on both sides of each detector. In total, this typically produced about 10000-30000 tracks per detector surface. Trajectories of particles are fitted with lines; and in case of reactions extrapolated toward the reaction point. This enables measurements of emission angles relative to the impinging direction of the projectile. Using this method fragment detection is possible at all emission angles including those close to the beam axis. Our results also show that the intersection distance between the extrapolated lines at the reaction occurrence point was in the order of a few microns. As few millimeter thick targets were used, this confirms our assumption that projectile in most cases undergoes a single reaction within the target.

The exposures were made with 100 MeV/u C, 500 MeV/u Fe and 180 MeV/u Si beams with targets of C, polyethylene and Al. In this report we present selected data from experiments with the C target for C and Fe beams. Projectile energies within are given in Table 1. Energy ranges were calculated using the SRIM program (Ziegler et al., 1985).

Projectile	Target	$E_{in}[\text{MeV/u}]$	$E_{out}[\text{MeV/u}]$
¹² C	C	67	45
⁵⁶ Fe	C	412	365

Table 1: Projectile energies before and after the target.

100 MeV/u C beam + carbon

We extracted emission angles for different fragments. Angular distributions for the fragments of ¹²C projectiles in graphite target at 57 MeV/u are presented in Fig. 1. Distributions of boron emission angles are narrower and peaked to lower values, while the width and the mean of angular distribution increases for beryllium, lithium and helium fragments. In parallel to measurements we started developing a new semi-empirical model to predict these emission angles (Giacomelli, 2003). The modeled values were compared with the experimental values and they show a good agreement, which is depicted in Fig. 1.

500 MeV/u Fe beam + carbon

Due to relatively high Z in comparison to C the production of fragments in materials before the target is significant. It is therefore critical for the accurate determination of the reaction cross sections to exclude from calculation of the cross sections lower Z particles present in the beam before the target. This was achieved using trajectory tracing across the entire stack, including the target. The track size distribution was converted into a Z distribution using a quadratic fit for detector surfaces immediately before and after the target (Fig. 2). In this way it was possible to recognize reactions on the basis of the change in Z. The peak FWHM was 0.5 e at Z=6 and 0.8 e at Z=26. The results of the measured fragment emission angles and the average emission angles for different Z are shown in Fig. 3. Fragments were detected down to charge Z=4. The number of the primary ions on the last detection surface before the target was 17110. A total of 1563 reactions with reaction point inside the target were found. Of those, 4 had 3 detected reaction products, 105 had 2 detected reaction products and 1454 had 1 detected reaction product with Z \geq 4. Data was examined for fragments with emission angle up to 20 degrees relative to the normal.

It is evident from the presented data that the average angles of fragments in reactions with two detected

^a J. Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia, ^b JINR, Dubna, Russia, ^c NIRS, Chiba, Japan, ^d Chalmers University of Technology, Gothenburg, Sweden, ^e Roanoke College, Salem, VA, USA.

products are consistently higher, with a more significant increase for $Z > 12$.

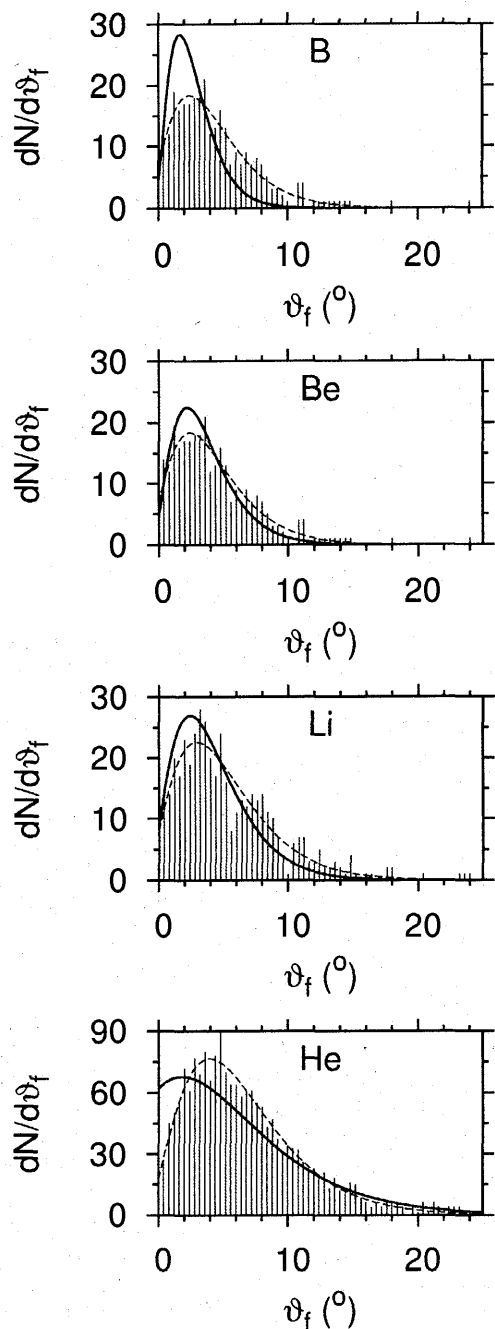


Fig 1: Distribution of fragment emission angles from the irradiation of graphite with ^{12}C projectiles with energies at the target center of approximately 57 MeV/u. Emission angle distributions were obtained for fragment charges from B to He. Dashed lines represent fits to the measured values, while solid lines represent values obtained from simulations with the newly developed model.

Future plans

Using data from already scanned detectors from other experiments performed in 2003 we will complete here described analysis for Fe in polyethylene and Al, C in polyethylene and Al as well as for Si in C, polyethylene and Al targets. In the future HIMAC experiments we plan to measure cross sections and emission angles for the radioactive beams.

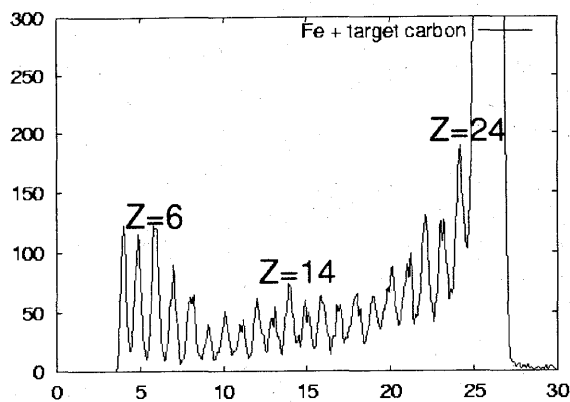


Fig. 2: Charge distribution of fragments after 8.2 mm of C for Fe beam with entry energy of 412 MeV/u.

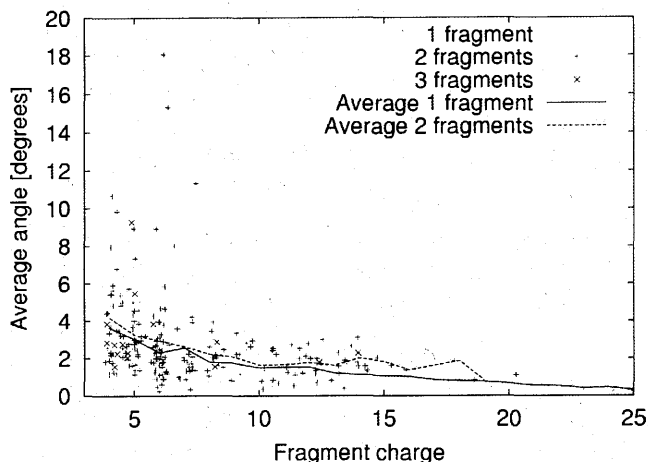


Fig. 3: Distribution of the fragment emission angles for 500 MeV/u Fe in C target for reactions with 1, 2 or 3 detected fragments.

References

1. M. Giacomelli, L. Sihver, J. Skvarč, R. Ilić and N. Yasuda, 2004. Projectile-like fragment emission angles in fragmentation reactions of light heavy ions in the energy region < 200 MeV/u: I. Modeling and simulations, to be published.
2. J. Skvarč and A. N. Golovchenko, 2001. A method of trajectory tracing of $Z \leq 10$ in the energy region below 300 MeV/u, Radiat. Meas. 34, 113-8.
3. J. F. Ziegler, J. P. Biersack and U. Littmack, 1985. The stopping and range of ions in solids, Pergamon Press, New York.
4. M. Giacomelli, J. Skvarč, R. Ilić, L. Sihver and N. Yasuda, 2003. The measurement of the fragment emission angles in the reactions of < 135 MeV/u ^{12}C and ^{16}O in tissue equivalent targets, Radiat. Meas. 36, 329-34.
5. M. Giacomelli, 2003. Study of emission angles in nuclear fragmentation of light ions, report NSE-031129, Chalmers University of Technology, Gothenburg, Sweden.

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
(14P087)

金属磁性体空洞による 2 次高調波を用いたビーム加速

Dual Harmonic Beam Acceleration using Magnetic Alloy Cavity

大森 千広、白壁 義久、高木 昭、武藤 正文、森 義治、上杉 智教 KEK
金澤 光隆、杉浦 彰則、野田 耕司、NIRS

C. Ohmori, Y. Mori, M. Muto, Y. Shirakabe, A. Takagi, T. Uesugi
M. Kanazawa, A. Sugiura and K. Noda

Abstract

Beam acceleration has been performed using a magnetic alloy (MA) cavity. A newly developed DDS (direct digital synthesis) generated dual harmonic RF frequencies ($H=4$ and $H=8$) and it drove the MA cavity. The beam acceleration efficiency was improved by 30% for both He^{2+} and C^{6+} ions.

HIMAC 上リングに設置された金属磁性体空洞を用いてビーム加速試験をおこなった。この加速空洞の利点の一つはQ値が低いため、ひとつの空洞で同時に複数のRF電圧を出力できる点である。簡易型のDDSとして固定の任意波形をメモリーに記録し、それを加速周波数に合わせて出力するモジュールを開発し、ビーム加速試験をおこなった。このモジュールの利点としてMA空洞と組み合わせることにより、シンクロトロンへのビーム入射時にはある程度の電圧の2次高調波($H=8$)を出力するが、加速が進み周波数が上がるとMA空洞のインピーダンス曲線を反映し、2次高調波電圧が自然に減少する点が上げられる。この特徴により簡便なシステムであるにもかかわらず、ビーム加速を妨げることなく、入射時のバンチ長を伸ばし、運動量の広がりを抑えることができる。表に今回の加速試験の結果をまとめる。HeおよびC

びCビームでともに約3割の加速効率の向上が確認された。これは2次高調波の位相を理想的に制御した場合に期待される4割程度の加速効率の向上に比べても遜色のない結果であるといえる。

スタディの時期	2003 年 11 月	2004 年 1 月
粒子	He	C
空洞	MA	MA
エネルギー	100MeV/U	100MeV/U
2 次高調波なし	1.5×10^{10} PPS	4.4×10^9 PPS
2 次高調波あり	1.9×10^{10} PPS	6.0×10^9 PPS
ありとなしの比	27%	36%

入射、加速時のビーム強度を図1、2に示す。2次高調波がない場合加速開始時にビーム損失が起きていることが解る。2次高調波を入れた場合はこの時点での損失が減少している。

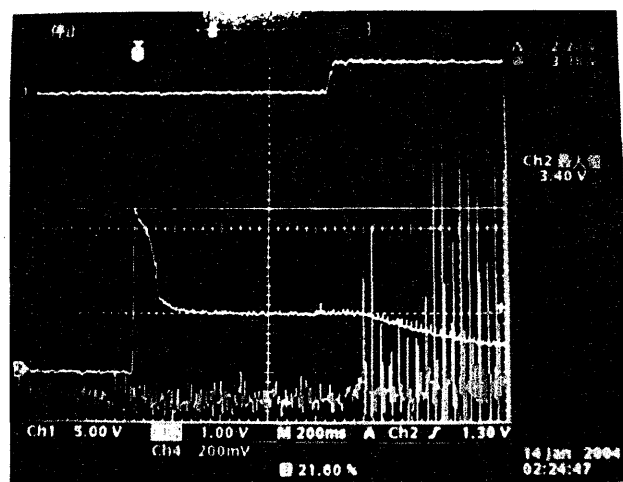


図1、2次高調波なし

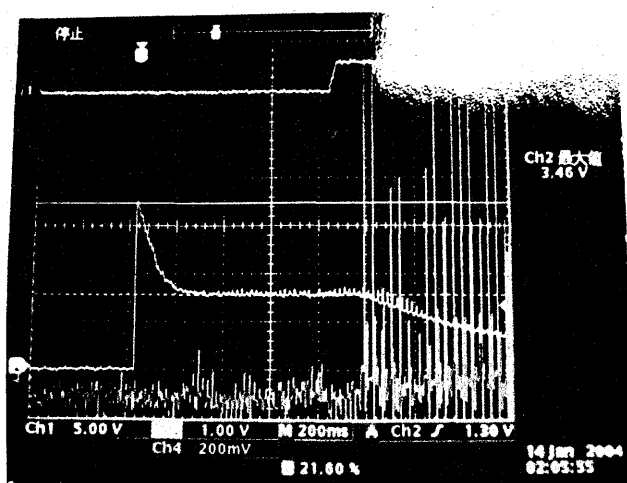


図2、2次高調波ありの場合

次に入射ビームの強度をアッテネータを用いて下げ、同様の実験を行った。この場合周回ビームのエミッタンスはアッテネータなしの場合と変わらないことが期待される。このとき加速ビームの強度は約 1.5×10^9 PPSであったが、2次高調波による加速効率の向上はわずか6%に過ぎなかった。

以上の結果は空間電荷効果が入射時のビーム損失に影響し、高強度の場合バンチ長を広げたことがこれを緩和し、加速効率を向上させたことを示唆している。今後、加速中のバンチの形状を調べ、ビーム損失の原因をより詳細に調べることを行うことを検討している。

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

(15P093)

福田光順^a、武智麻耶^a、三原基嗣^a、珍田武志^a、松政泰三^a、田中鐘信^a、中島良樹^a、松多健策^a、
南園忠則^a、大坪隆^b、滝沢愛^b、泉川卓司^c、鈴木健^d、細井基興^d、
百田佐多生^e、須田利美^f、佐藤眞二^g、北川敦志^g
M. Fukuda, M. Takechi, M. Mihara, T. Chinda, T. Matsumasa, K. Tanaka, Y. Nakashima,
K. Matsuta, T. Minamisono, T. Ohtsubo, A. Takizawa, T. Izumikawa, T. Suzuki,
M. Hosoi, S. Momota, T. Suda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for ^{12}C on Be, C and Al targets have been measured at 30A – 200A MeV in order to study the systematic enhancement of reaction cross sections in this energy region. The transmission method was employed using plastic, Si, NaI(Tl) counters and also a large area plastic counter.

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ニング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 (optical limit, zero range) 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¹⁾。

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。100A, 180A, 230A MeV の ^{12}C 1次ビームを用い

て、30A-200A MeV の領域の8点のエネルギーで Be, C, Al の各ターゲットに対して測定を行なった。結果はいずれのターゲット、エネルギーに対しても、Glauber 計算値に対して10%前後の増大があり、その増大はエネルギーとともに緩やかに減少していることが分かった。

今年度の研究内容

30A-360A MeV のエネルギー範囲で Be, C, Al ターゲットの系統的データを取り終わるべく、200A MeV 以上の領域での測定、及び200A MeV 以下での不足している部分の測定を行った。測定は前年度までと同様に、反応ターゲットの前後で目的の核種を識別して計数する透過法を用いて行った。エネルギーの低い領域では、ターゲット下流側の検出器として ΔE - E カウンターテレスコープを用い、エネルギーが高い領域では E カウンターを用い、Time-Of-Flight(TOF) を大型プラスチックカウンタ

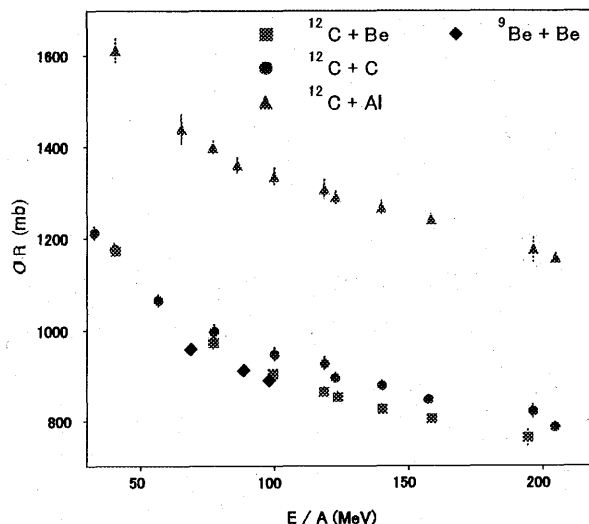


Fig. 1 Result for σ_R as a function of energy.

により測定する ΔE -TOF法を用いた。 ΔE -TOF法は反応ターゲット直後に厚め(20～40mm²)の CsI(Tl) シンチレータを置き、 ΔE を測定するとともに積極的にエネルギー損失

をさせて、その後の TOF 測定によりアイソトープを分離できるようにしている。

Fig. 1に反応断面積の測定結果をエネルギーの関数としてプロットしたものを示す。Be, C, Al ターゲットに対して、
30A~200A MeV の領域で系統的な質の良いデータが得られていることがわかる。(これより高いエネルギーのデータは現在解析中である。)

この反応断面積実験値とGlauber計算(optical limit; zero range) の計算値との比をプロットしたものがFig. 2である。このエネルギー領域で計算値に比べ実験値が約10%前後大きくなっており、その増大率はエネルギーとともに緩やかに減少していることがわかる。点線と色の薄いハッチは以前の研究で用いられていた増大率とその誤差である。本研究により誤差が大幅に小さくなったことがわかる。また、増大率が原子核の組み合わせをかえてもほとんど同じであるのは大変興味深い。

この反応断面積実験値の増大を説明するアイデアの一つとして、核子-核子相互作用のrangeがエネルギーの関数としてこのエネルギー領域で大きくなるというモデルがある。本研究における ^{12}C ビームのデータを用いて、逆にこのrangeをエネルギーの関数として求めた結果をFig. 3に示す。エネルギーの減少につれて増大率が大きくなっていることを反映して、rangeも緩やかに増大している。しかし、面白いことにCとAlターゲットの間で、わずかではあるが求められたrangeに系統的な差があるようである。増大率とあわせてこの辺りの考察を進めることにより、反応断面積増大のメカニズムの解明へつなげていきたい。

最後に、本研究で求められた最新の増大率を補正として

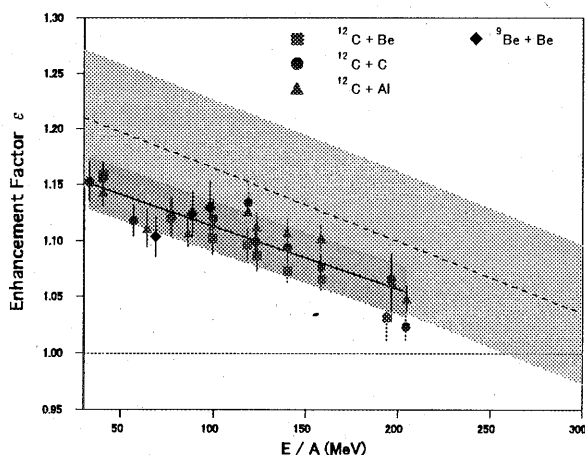


Fig. 2 Enhancement factor ϵ as a function of energy.

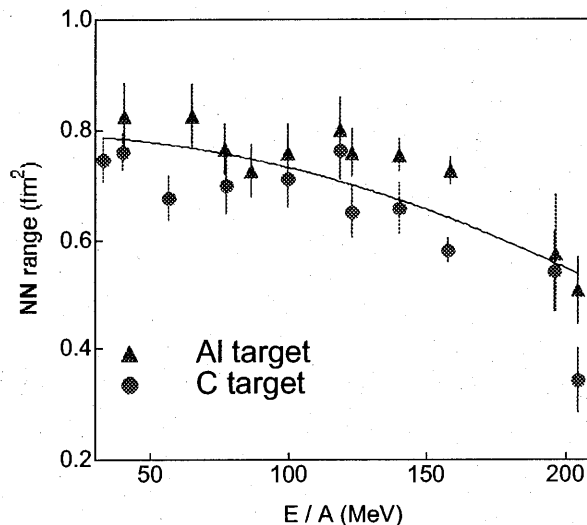


Fig. 3 Range parameter deduced from $\sigma_R(^{12}\text{C})$.

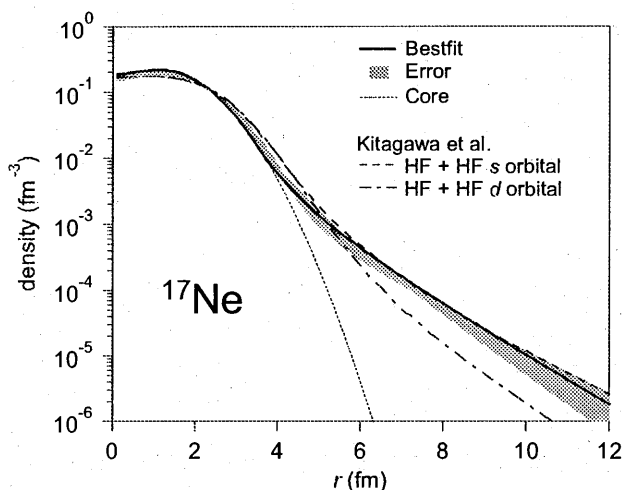


Fig. 4 Density of ^{17}Ne deduced from σ_R data.

用いて、既存の ^{17}Ne の反応断面積データから ^{17}Ne の核子密度分布を求めた予備的結果をFig. 4の実線とその誤差をグレー部分に示す。テール部分では、北川らのHartree-Fock計算²⁾でバレンス陽子が $2s_{1/2}$ に入っているとした場合(濃破線)とかなりよく一致する結果になった。

References

- 1) M. Fukuda et al., Nucl. Phys. A, 656, 209, 1999 and references therein.
- 2) H. Kitagawa et al., Z. Phys A358, 381, 1997.

- a. 大阪大学理学研究科
- b. 新潟大学理学研究科
- c. 新潟大学アイソトープ総合センター
- d. 埼玉大学理学研究科
- e. 高知工科大学
- f. 理化学研究所
- g. 放射線医学総合研究所

半導体素子の放射線の影響に関する研究

Study of radiation effects on semiconductor devices

(15P095)

久保山 智司^a、新藤 浩之^a、池田 直美^a、島田 修^b、岩田佳之^c、村上 健^c

S. Kuboyama, H. Shindou, N. Ikeda, O. Shimada, Y. Iwata, and T. Murakami

Abstract

Fine structure of the recent semiconductor devices has made them more sensitive to the space radiation environment with trapped high-energy protons and heavy ions.

A new failure mode caused by bulk damage had been reported on such devices with small structure, and its effect on commercial SDRAMs was analyzed from the irradiation test results performed at HIMAC.

SEU data of SRAMs were also collected to establish the method of estimating the proton-induced SEU rate from the results of heavy ion irradiation tests.

1. 研究目的

半導体素子は放射線の影響を受けやすい。地球近傍の軌道上では、バンアレン帯に捕捉されている陽子、銀河宇宙線や太陽からの飛来する重粒子が、電子機器に様々な影響を与える。特に近年の大規模集積回路では、微細化構造、低電源電圧化によってノイズマージンが小さくなり、放射線に対する感受性が高くなる傾向にある。また、従来とは異なる新しい構造の素子が登場し、それらの放射線に対する影響は従来の構造の素子とは異なると考えられる。

本研究は、微細構造を持つ様々な半導体素子に陽子や重粒子を照射し、その結果を評価解析することにより、誤動作や損傷等のメカニズムについて検討するとともに、試験技術・評価方法を確立することを目的とする。

平成 15 年度は、主に下記の項目について HIMAC を用いて照射試験を行った。

— 半導体素子のバルク損傷

— 半導体素子のシングスイベント効果

2. 研究経過並びに成果

2. 1 半導体素子のバルク損傷

半導体に放射線が入射した際の誤動作・故障モードとしては、シングスイベント効果・トータルドーズ効果によるものが一般に知られているが、近年は新たなモードとしてバルク損傷により誤動作・故障が引き起こされることが報告された。この効果を確認するため、2 種類の民生用 256Mbit SDRAM について、HIMAC にて陽子および鉄の照射試験を実施した。DRAM はコンデンサの充放電によりデータを記録するが、このメモリキャパシタ部が損傷を受けることにより、リフレッシュサイクル時間の仕様値に達する前に充電状態のキャパシタから電荷が抜けてしまうため、エラーが発生する。そこで、照射前にリフレッシュサイクル時間をパラメータとしてエラー数の測定を行った後、バイナリフィルタを用いて適当なエネルギーに設定したイオンを SDRAM に垂直照射し、照射後にエラー数の測定を行って、それらの値を比較した。

図 1 に、民生用 256Mbit SDRAM に 60MeV の陽子を照射した場合の結果を示す。この DRAM のリフレッシュサイクル時間の仕様値は 64msec である。照射前には 400msec までエラーが発生しなかったのに対し、照射後は仕様値以下の時間でエラーが発生しており、明らかに放射線を照射したことにより性能が劣化していることがわかる。また、バルク損傷によるエラーは高温になるほど増加することについても確認することができた。今後は SRAM 等他のデバイスについても試験を実施する予定である。

2. 2 半導体素子のシングリイベント効果

半導体のシングリイベント耐性を確認するためには、重粒子や陽子を照射し、評価解析を行うのが一般的である。特に近年は素子構造の微細化や低電源電圧化により、陽子の入射によって生成される比較的 LET の小さな核反応生成物による SEU (シングリイベントアップセット: データの反転) が重要になってきた。これは、地球を取り巻くバンアレン帯には陽子が豊富に存在するためで、しかし、陽子の照射試験には、照射施設が少ない、供試体が放射化しやすいため試験後の取り扱いや評価が難しい、等の制約がある。

そこで、重粒子による照射試験の結果から、陽子による SEU の発生確率をシミュレーションにて予測するための手法の検討を開始した。検討の第一段階として、検討のための実験データの取得を行った。供試体として内部構造が既知の SRAM を用いて鉄及び陽子の照射試験を行い、SEU 発生率の算出及び発生位置のマッピングを行った。デバイスの感応領域をイオンが貫通するようにエネルギーを設定し、チップ面に対し垂直入射から水平入射まで、入射角度を変化させて測定を行った。

図 2 に、鉄イオンを照射した際の SEU 反転断面積の入射角度分布を示す。チップ面に対し水平入射に近くなるほど、イオンが複数のセルを貫通して一度に反転するマルチビットアップセット (MBU) が発生するため、見かけ上の反転断面積が大きくなるが、図ではこのような MBU を 1 イベントとしてカウントするように補正している。図より、SEU 発生率に角度依存性がほとんどみられないことがわかった。感応領域が薄い平板であると仮定すると、そこに入射するイオン数は $\cos \theta$ に従って減少し、平板中にデポジットする電荷量は $1/\cos \theta$ に従って増加するため、これを考慮すると本来は図中の点線より上にいくはずであるが、そのようになっていないことがわかる。これは、従来の理論の限界を示す新しい結果である。今後、異なる条件で照射試験を継続して実施し、正しいモデリング手法を確立するためのデータ

の蓄積を行う。

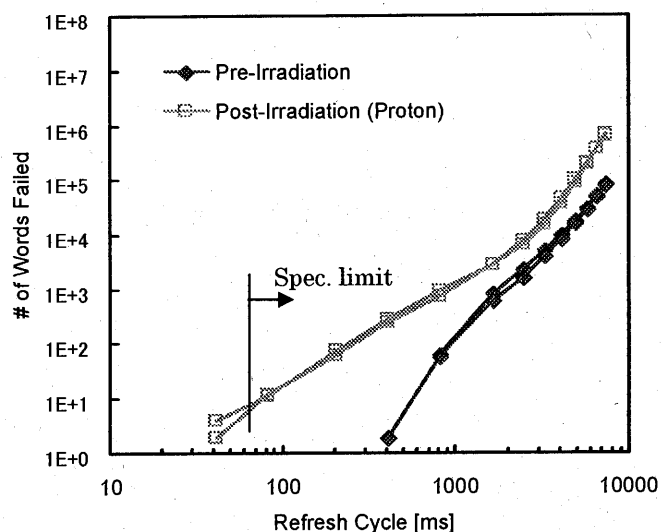


図 1 民生用 256Mbit SDRAM のバルク損傷評価結果 (60MeV 陽子垂直入射)

リフレッシュサイクル時間の仕様値は 64msec である。

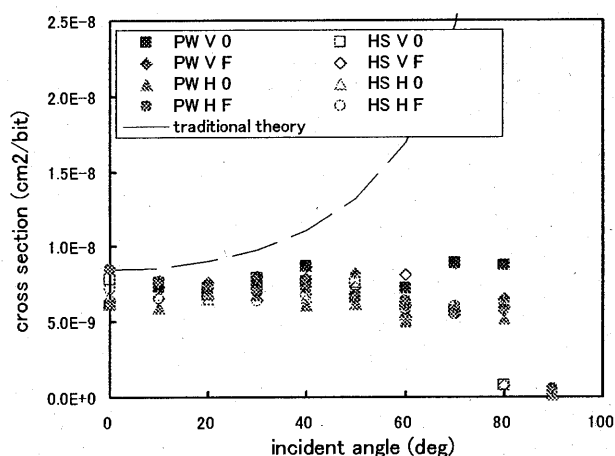


図 2 SRAM の SEU 反転断面積の角度分布 (2GeV Fe)

PW と HS は SRAM 内のブロックの名称、V/H はチップの基準方向に対して縦/横、0/F は書き込みデータを表す。点線は、PW H F の従来の理論による予測値を示す。

- 宇宙航空研究開発機構 総合技術研究本部
Institute of Space Technology and Aeronautics,
JAXA
- 菱栄テクニカ (株) Ryoei Technica Co.
- 放医研 加速器物理工学部
Department of Accelerator Physics and
Engineering, NIRS

PZT を基礎材とする音響型放射線検出器

Radiation detector based on acoustic principles using piezoelectric lead-zirconate-titanate
(15P105)

宮地孝^a、長谷部信行^a、藤井雅之^a、小林正規^a、奥平修^a、山下直行^a、
永島敦^a、中村勇介^a、蔵座元英^a、村上健^b、内堀幸夫^b、柴田裕実^c
T.Miyachi^a, N.Hasebe^a, M.Fujii^a, M.Kobayashi^a, O.Okudaira^a, N.Yamashita^a,
A.Nagashima^a, Y.Nakamura^a, G.Kuraza^a, T.Murakami^b, Y.Uchibori^b, H.Shibata^c

Abstract

Response of a piezoelectric lead-zirconate-titanate (PZT) element was studied by bombarding 400 MeV/n Xe ions. The Xe was obtained by a chopper, which consisted of a rotating disk of 30cm in diameter. On its circumference, four 1mm wide slits were perforated equidistantly, through which the Xe beam of about 3mm in diameter was passed. Consequently, the beam duration was obtained in the order of 100 μ s. Sixteen PZT elements were so arranged that the integrated thickness was sufficient enough to stop the Xe ions. A clear step in the output signal was confirmed to be in coincidence with ions through the slits. The step signal was analyzed by Fourier method. By cutting off Fourier components below 200Hz and above 3kHz, it was reproduced in a bipolar form. Each output amplitude was regarded as a peak-to-peak amplitude of the bipolar signal. Thus the amplitudes are well expressed as a function of the PZT thickness, which is calculated by the Bethe and Bloch formula. It is pointed out that the output amplitudes is thickness-independent within the experimental accuracy.

圧電性のジルコン酸チタン酸鉛 (PZT) に関する放射線検出器特性を継続して研究している[1]。本稿は、直接照射法による実験で、チョッパー導入による改善の成果を主に報告する。また懸案であった表面効果[2]に関する肯定的主張を述べる。信号形成過程について、完全に理解されている訳ではない。これまでの結果[3]から、信号形成でビーム照射の時間変化を考慮する必要があると考

えられるので、ビーム照射時間を調整することを実施した。HIMAC のビーム引出形式から、スピル時間を調整できないので、チョッパーを導入した。チョッパーを図1に示す。

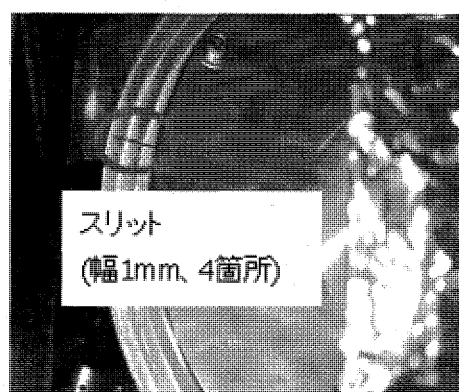


図1. チョッパーの円盤

これは直径 30cm、厚さ 1cm の SUS の円盤でその周辺に等周 4 箇所幅 1 mm、長さ 1 cm のスリットを配置したものを回転させた。回転数は光ダイオードでモニターした。本報告では 1800rpm に設定し、ビームの継続時間を $\sim 150\mu$ sにした。PZT 素子は低 Q 値を母材とした二種類の形状のものをを用いた。;素子A (直径 20 mm、厚さ 0.5 mm) と素子B (直径 20 mm、厚さ 1 mm) である。これらの素子を平行にならべ、中心軸に沿ってビームを照射した。上流側からみて、3番と6番に素子Bをおいた。これらの素子の集合体は真空中に維持された容器内におかれた。素子の位置の設置精度は 1 mm程度である。

各素子からの出力信号はそれぞれの前置増幅器で処理された。増幅器の出力信号は計数室に導かれた。信号はデジタルオシロスコープで観測され、波形として記録された。観測された波形の一例を図2に示す。

この波形についての Fourier 成分を図 3 に示す。50Hz を含む低周波成分は商用電源を介して混入した雑音であり、高周波成分は計数室環境で混入した雑音であると推察した。ここでは周波数帯 200Hz から 3 kHz の成分のみに着目した。その結果得られた出力成分を図 2 中の実線で示した。

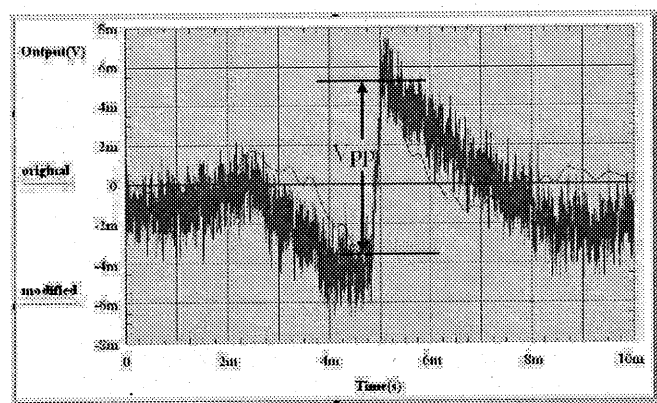


図 2. 観測された波形と特定周波数の波形

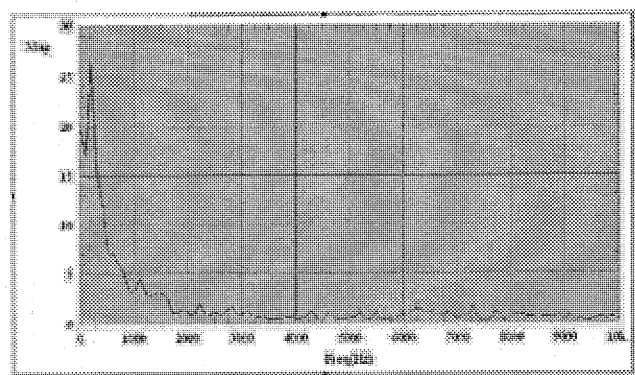


図 3. 波形の周波数成分

出力振幅はこの周波数帯で取られた信号の振幅として定義した。この振幅を積算した素子の厚さの関数としてプロットした (図 4)。

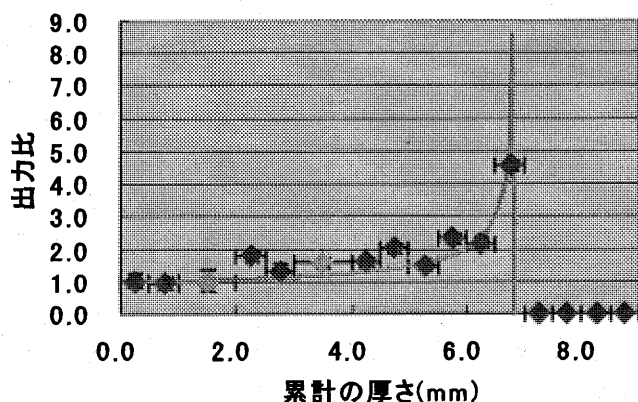


図 4. Bragg curve

図中の横線は素子個々の厚さを示す。縦線は当該素子で複数回観測された振幅の分散を示す。図中の実線は Bethe-Bloch の式による電離損失の計算値で、一番目の素子で規格化した。なお素子配列の下流領域で予想される散乱による損失は無視した。

チョッパーを導入して、ビームの時間変化を与え、周波数解析から出力信号の振幅を求める方法を採用した。この方法をとれば、雑音信号が除去可能であることが分かった。今後最適なビームの継続時間を調べることにする。信号の形状がバイポーラーである。これは水中照射の場合予測される波形である。従って、定量的な処理を開発できれば、理論との比較やこの分野の発展に寄与する。相対的な出力振幅は電離損失の計算値と矛盾しない。しかし細部において相違があり、今後に残された課題である。なお出力振幅は素子の厚さによらない。このことは表面効果として提案してきたが、この提案を確認するものである。しかし表面効果自体の研究は緒についたところである。間接照射については未だ肯定的な結果を得ていない。

- a. 早稲田大学
- b. 放医研
- c. 京大院工

参考文献

- [1] T.Miyachi et al. Jpn. J. Appl. Phys. **42** (2003) 1456
- [2] T.Miyachi et al. IEEE Conference 2002 (Norfol, 2002) N3-2
- [3] T.Matsuyama et al. IEEE Conference 2001 (San Diego, 2001) N22-79

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、角尾卓紀^a、遠藤真広^a
M. Torikoshi^a, T. Tsunoo^a, M. Endo^a

Abstract

In treatment planning for hadron therapy, a mean excitation energy is an important factor as well as an electron density. Although the mean excitation energy does not very much affect range estimation, but its 10 % uncertainty gives rise to deviation of about one percent in the range estimation. The electron densities of materials equivalent to a compact bone (BE-T) and equivalent to a lung tissue (LP) were measured by the dual-energy x-ray CT. The mean excitation energies were derived from the residual range of C^{6+} -beam in water by using Bethe-Bloch formula under the condition that the electron densities were known. The preliminary values of BE-T and LP were 123 eV and 65 eV, respectively. The uncertainty of both values was estimated in about 12 ~ 13 %.

1. 研究の背景と目的

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 から得られる CT 値を基に行われている。しかし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される。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、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、2種類の単色X線を用いた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。この方法にでは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。更に臨床応用技術の開発を目的として、この方法を拡張した2色混合X線CTの開発を行っている[1]。

これまでに2色X線CT法により組織等価・骨等価試料、水溶液試料の電子密度分布を測定したが、その定量性を評価をするために、相補的方法として C^{6+} ビームの水中飛程を測定して電子密度を決定し、2色X線CTで得られた値と比較してその測定精度を検証した。その結果、両方法でもとめた電子密度は平均1%以下で合っていた[2]。Bethe-Blochの式による物質の阻止能の計算には、電子密度以外に物質固有の平均励起エネルギーが必要である。このパラメータは計算結果に大きくは影響しないため、通常の生体物質程度であれば、水の平均励起エネルギー値を用いることで大きな問題は起こっていない。しかし、阻止能計算に1%程度の変化を引き起こす要因となるため、この値を求めることは次の段階として重要であろう。本実験では2色X線CTの測定により電子密度が既知である試料に対して、どの程度有効に平均励起エネルギーが決められるかを見た。

2. 試料

試料には緻密骨等価材(BE-T)並びに肺等価材(LP)を用いた。これらは2色X線CT測定により、電子密度が次の様に測定されている。

$$BE-T : 5.46 \times 10^{23}, \quad LP : 1.13 \times 10^{23}$$

それぞれの厚さはBE-T: $t=10.41\text{mm}$ 、LP: $t=99.7\text{mm}$ であった。更に標準試料として、電子密度並びに平均励起エネルギー(I)が既知のアルミニウム(Al)を同時に測定した。厚さは $t=6\text{mm}$ である。Alの電子密度と平均励起エネルギーは以下の通りである。

$$\rho_e = 7.83 \times 10^{23}, \quad I = 166 \text{ eV}$$

3. 実験と結果

HIMAC 生物照射室において 290 MeV/u C^{6+} のモノピーク、直径 11cm の一様ビームを試料に照射し、そのエネルギー損失量を水カラムを用いて測定した。ビームは水カラム直前のスリットにより約 2mm×2mm にコリメートした。試料はスリット前面の開口部に張り付けた。ビームの入射エネルギーはバイナリフィルター(BF)の厚さを変えて変化させた。BF は 0mm、20.23mm、60.0mm の 3 種類とした。エネルギー損失量はビームの水中飛程の変化量を測定して求めた。水中飛程は Bragg ピークの 82% となる深度を水中飛程として求めた。ビームの入射エネルギーは水中飛程から計算で求めた。水カラムへの入射エネルギーは BF=0mm: 265.2MeV/u、BF=20.23mm: 241.7 MeV/u、BF=60mm: 191.0MeV/u であった。

水中飛程は約 5 時間の実験の最初と最後で約 0.2mm 変化していた。飛程の変化は時間に比例するとして飛程の測定値を補正した。表 1 に各試料の厚さ当たりの水等価厚 WEL をまとめる。

表 1 試料の厚さ当たりの WEL

BF(mm)	0	20.23	60
エネルギー(MeV/u)	265.2	241.7	191.0
Al	2.17	2.17	2.17
BE-T	1.54	1.54	1.54
LP	0.34	0.35	0.35

4. 平均励起エネルギー

ビームの各試料中でのエネルギー損失量は、試料と通過した場合と通過しない場合のビームの水中飛程の変化量から求めることができる。このエネルギー損失量を Bethe-Bloch の式にて評価し、測定値を最も良く再現するように平均励起エネルギーを決めた。その結果を表 2 に示す。

表 2 平均励起エネルギー測定

	Aluminum	BE-T	LP
$\rho_e^{1)}$	1.30 ²⁾	0.91 ³⁾	0.19 ³⁾
$I(eV)$	151	123	65

1) 電子密度はアボガドロ数で除した値を示す。2) 理論値、3) 2 色 X 線 CT による測定値。

図 1 にはエネルギー損失量の測定値と、最適化したパラメータを用いた計算結果を示す。

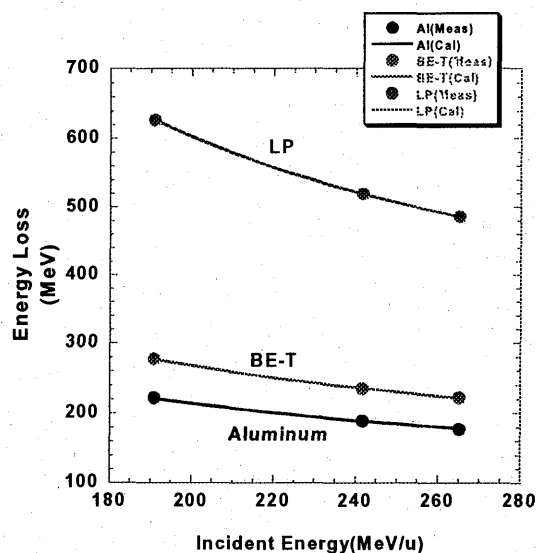


図 1 エネルギー損失量の測定値と計算値

Al で得られた平均励起エネルギーは 151eV であり、理論値 166eV に比べ約 10%小さい値である。これはエネルギー損失を約 1.2%過大評価することに相当し、粗い近似では飛程測定の精度を表していると考えられる。BE-T 並びに LP 試料では、更に電子密度の精度約±1%が加わるため、総合精度は 1.5%程度と考えられる。これは平均励起エネルギー精度に直すと約 12~13%である。水カラム法による精度を上げるためには、飛程の絶対値測定の精度を上げることが課題である。

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(2000) 371-377
- [2] M. Torikoshi, *et al.*, "Electron density measurement with dual-energy X-ray CT using synchrotron radiation," *Phys. Med. Biol.*, 48(2003) 673-685

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、飯島和彦^a、斎藤究^a、安田仲宏^b、福村明史^b

S.Sasaki^a, T.Sanami^a, H.Tawara^a, K.Iijima^a, K.Saito^a, N.Yasuda^b and A.Fukumura^b

Abstract

In order to determine precisely W for a heavy particle and to observe its dependence on the particle energy and species, an apparatus was designed and constructed. The performance was examined by measuring the number of electrons produced in Ar gas by C, N and Ar ions from HIMAC.

1 はじめに

W 値 (1 イオン対を生成するために必要な粒子の平均エネルギー) は電子や α 線に対してはほとんど一定であるが、重荷電粒子では強い粒子 (Z) 並びにエネルギー依存性を示すと考えられる。しかしながら、現状ではまだ測定例が少なく、その詳細が知られていない段階にあり、重荷電粒子に対する線量評価や吸収エネルギーの推定に大きな不確定要素となっている。重荷電粒子に対する W 値の系統的な測定が望まれる。また、絶対蛍光効率についてはほとんど測定例がない。本研究は、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や固体シンチレータに対して行い、特に W 値を中心に基礎データを取得し、粒子種やエネルギー依存性の機構の解明を目的としている。

W 値や W_s 値の測定では、物質中に吸収される粒子のエネルギーとその結果発生する電荷数 (光子数) を精密に決定することが本質的である。このために、電荷数並びに入射粒子数を正確に掌握できるグリッド型電離箱を導入し、その動作特性試験や、基本的な希ガスにおける測定を実現するために純化装置を導入し、ビーム計測法の検討等の試験測定を初年度から 2 年度にかけて行い、2 年度後半から今期にわたって本測定を行った。粒子エネルギーについては、TOF 装置を導入し、He、C、N、Ne、及び Ar のイオンに対して測定と計算による比較を行ってきた。この結果、1-2% 程度の誤差でエネルギーを決定できることが分かった。さらに、本年度後半の実験では、空気や組織等価ガスにおける W 値を測定するために、高速電流アンプ

を用いた測定手法の検討を行った。

2 実験

実験装置や手法については、これまでの報告に詳しく記されているので、ここでは簡略に述べる。装置は、エネルギーデグレータ、TOF 装置、電離箱、及びビーム計測用 Si 検出器から構成される。デグレータは 2.2 μm 厚のハーバー箔により封じられ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 μm 厚) と 2 個の 1mm ϕ ビームコリメータが互いに 20cm 離して置かれる。TOF 装置は、デグレータと電離箱の間或いは電離箱の後方に置かれる。スタート、ストップの信号を得るために厚さ 7 μm プラスチックシンチレータが 100cm 或いは 200cm の距離を離して設定される。電離箱は 2.2 μm 厚のハーバー箔で封じられ、最大 2 気圧までの試料気体が封入される。電離箱には、長さ 30cm、幅 4.5cm の平板電極がビーム軸方向に対して平行に置かれ、その間にグリッド電極が設定される。収集電極は 10 個の分割電極 (Pad) をビーム方向に並べた構造を持つ。各 Pad はビーム方向に 28mm の幅を持ち、間隔 1mm で配列される。Pad で測定される電荷量は微分 W 値を与えるが、各電極間の電荷量の積算を行うことにより吸収エネルギーの積算値に対応した (積分) W 値も測定可能である。

測定では、中エネ実験室を利用し本年度は C、N、Ar イオンを使用した。これらの粒子ビームは、ハーバー箔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、2 個のコリメータを通過させた後、TOF 装置や Si 検出器でエネルギーを計測するか、或いは試料気体を満たした電離箱内へ入射させる。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、Ar ガスを純化装置で連続純化しながら使用した。

グリッド型電離箱のように電子を収集電荷とするパルス法においては、入射粒子数を 1 近くまで減ずること

ができれば、粒子個数に対応させながら生成電荷の観測が可能で、気体中で吸収される粒子エネルギーを曖昧さなく評価できる。しかしながら、空気や電子親和性の組織等価ガスでは、電子を収集電荷とできないため（親和性分子に付着し負イオンが生成される）この方法は適用されない。これを解決するため、高速電流増幅器（KEITHLEY428）を用いた数ミリから百ミリ秒に及ぶ長い測定時定数によるイオンを収集電荷とするパルス計測法を開発し（「イオンパルス計測法」といい、電子を収集電荷とするパルス法とは区別する）、本年度のマシントimeを利用して空気やP10 ガスを試料とした試験実験を試みた。これまでのところ妥当な結果を得ており、系統的な測定を計画している。

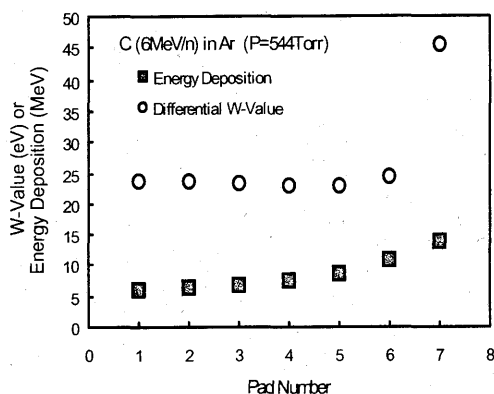


図1 Pad で求めた微分W値とその有効体積内での吸収エネルギー

3 結果

図1に各Padで測定したAr中のC-イオンに対する微分W値をPad上の有効体積で消費された粒子エネルギーとともに示す。ここで、横軸はPadの番号を表し、ビーム上流方向から順につけられる。図から理解されるように、微分W値は粒子飛程の終端部(Pad7)を除いてほとんど一定の値を取ることが分かる。ビームエネルギーは、TOF装置による測定値とSRIMコードによる計算値との比較によって評価した。差違は1-2%程度でイオン種に関わりなくよく一致した。図2に各電極の電荷量を合算して求めた(積分)W値を示す(図中Multi-Padとして示されている)。ここでは、エネルギー減弱器を使用し一体型収集電極によって測定した結果(図中Single Pad)と比較した。実験誤差(±3%~5%)の範囲内で両測定結果は一致し、Padによる測定が正しいことが示される。また、W値は粒子エネルギーが十分に大きいときは電子やα線の値等しい一定値(26eV)を取るが、エネルギーが小さくなるに従い増大していくことが分かる。Heイオンに関しては顕著なエネルギー依存性を認めることができなかったが、Heを除く他の粒子に対しては同様なエネルギー依存性が観測されている。

空気や組織等価ガスの測定を目的に、先に述べた「イオンパルス計測法」の試験実験を進めている。コリメータやビーム減弱器を用いて1~数個の粒子を電離箱内に導く手法については変更がない。電離箱はグリッドを取り外し平行平板型とした。図3に、この手法を用いて測定した、空気中にC-イオン(65MeV)を入射させたときの収集電荷量(電流計出力電圧)を電極へ印可した電圧の関数として測定した結果を示す。これから得られるW値は36.1eVで、5MeVα線に対して定されている値(35.0V)と比較して良い一致が得られている。詳細な測定が待たれる。

4 おわりに

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のみで、今回の結果のように全エネルギーを吸収させて測定した例はほとんど無く、また、パルス

図2 吸収エネルギーの関数として測定したと(積分)W値

方式での測定も試みられたことがない。本研究により得られた結果は興味深いものといえる。現在、Arガスに対してHe、C、N、Ne、Arの各粒子について測定を終了し、結果をまとめている。これらは学術雑誌に公表される予定である。

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

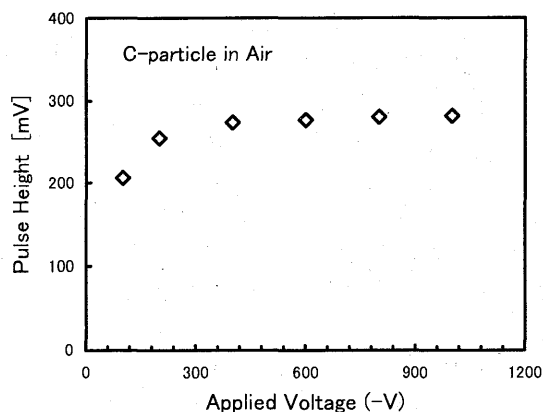
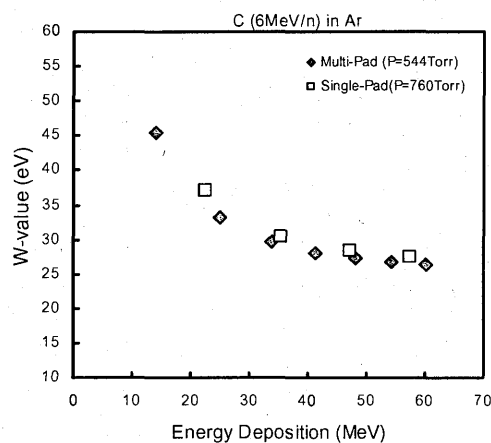


図3 印可電圧の関数として測定した空気中で電離電荷量の収集特性



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)

八津川誠^a、笠松良崇^a、菊永英寿^b、木下哲一^b、渋谷哲^c、橋本知典^b、
新井理太^c、二宮和彦^a、横山明彦^c、佐藤渉^a、高橋成人^a、柴田貞夫^d、篠原厚^a
M. Yatsukawa^a, Y. Kasamatsu^a, H. Kikunaga^b, N. Kinoshita^b, S. Shibusawa^c, T. Hashimoto^b,
M. Arai^c, K. Ninomiya^a, A. Yokoyama^c, W. Sato^a, N. Takahashi^a, S. Shibata^d, A. Shinohara^a

Abstract

The multitracer technique enables simultaneous tracing of a number of elements in various biological and chemical systems. This technique is therefore useful in various fields such as medicine, pharmacology, biology, chemistry, and environmental science. For the supply of a multitracer solution, however, chemical separation must be performed to remove the target material after several-day cooling of the target irradiated with high-energy heavy ions. Accordingly, this technique has been available only for considerably long-lived nuclides. In the present study, we have developed a new target system for the rapid preparation of a variety of elements, including short-lived nuclides, in the form of solution. Test experiments with the target fragmentation reaction suitable for multitracer production were performed using HIMAC. Some radioactive nuclides in solutions were successfully recovered and we have estimated the yields for each of them.

1. 研究目的とバックグラウンド

以前我々の研究グループでは「重イオン核反応生成物の超微量元素分析」というテーマのもと、核反応で生成する核破碎生成物・分裂核の生成量（反応断面積、質量分布）に関する研究を HIMAC を利用して行った。この研究で得られた成果をもとに、本研究ではマルチトレーサーの新規製造法の開発を目的として実験を行ってきた。具体的にはマルチトレーサー研究の可能性を広げるため、より広範囲の短寿命核種をオンラインで取り出せる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している。今年度は昨年に引き続き、液体キャッチャー循環型ターゲットシステムの実用化に向けての実験を行い、さらに液性による収率の違いを調べた。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究グループでは、これまでに HIMAC 加速器による ^{12}C (180-400MeV/u) と ^{40}Ar (290-650MeV/u) ビームを使って、Cu や Au 等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j得ている[1,2]。そして、それらを元に新しいマルチトレーサー製造法として液体をキャッチャーとして用いる方法を採用し、液体循環型ターゲットシステムを作成し Au, Nb をターゲットとしてテスト実験を行った。このシステムは系の中に入れた溶媒をビームが照射されている間循環させ、照射終了後に遠隔操作でマルチトレーサー溶液を回収するという仕組みで、照射時間を変えることによって得られるトレーサーの寿命を自由に調節することができるという利点を持つ。しかし、放射化した水の β 線や照射室内のバックグラウンドの影響が強く、核破碎反応の反跳生成物を検出することはできなかった。

3. 今年度の研究内容

今年度の研究では、まず液体キャッチャーとしてイオン交換水を用いて反跳生成物の捕集が可能であることを確かめることを第1の目的として行った。ターゲットを厚さ $12.7\mu\text{m}$ の Nb 箔に固定し、放射化した水起源の β バックグラウンドを抑えるために厚さ 1cm のアクリル材を用いた測定容器を作り、照射終了後すぐに溶液を取り出し、バックグラウンドの低い照射室の外に設置した検出器で測定を行った(図 1)。ビームは ^{40}Ar (290MeV/u) を用いた。

次に、液性による各元素の収率の違いを調べるため、様々に pH を調製した酢酸溶液 (pH3, pH5)、硝酸-アンモニア混合溶液 (pH3.13, pH5.05, pH5.98, pH9.86) を用いて、2回のビームタイムにおいて照射・測定を行った。ターゲットは同じ Nb を用い、ビームはいずれも ^{12}C

(290MeV/u) であった。また、硝酸－アンモニア混合溶液はアンモニアの濃度を 1×10^{-3} mol/l で固定し、硝酸で pH の調節を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

イオン交換水を用いて 20 分間照射した実験の測定で、 β 線の遮蔽などバックグラウンドを下げた結果、何も見えなかった昨年度とは異なり、 ^{56}Mn , ^{70}As , ^{74}Br 等の核種が液体キャッチャー内に見られた。さらに、照射終了後に pH3.5 の塩酸溶液で洗い流したところ、新たに Y の同位体が数種確認された。

上で得られた結果をふまえて、溶媒の液性の収率への影響を調べたところ、図 2 に示す結果が得られた。図 2(A) は 20 分照射で酢酸溶液を用いた時の結果で、図 2(B) は 40 分照射で硝酸－アンモニア混合溶液を用いた時の結果である。ここで収率とは、カプトン箔をキャッチャーホイルとしてターゲットである Nb 箔を挟み込んで照射し、照射終了後にカプトン箔上に捕集された反跳生成物を測定して、検出された量に対する値をパーセント表示したものである。

図 2(B) において、Na が全溶媒において 100% を超えているが、これはターゲットチェンバーに用いた材質が Al であったため、Al の核破砕反応からの反跳生成物が含まれていることに起因すると考えられる。また、図 2 から全体的な傾向として酸性度が上がるにつれて収率が上がっていることがわかる。一方、酸性溶液に不溶でアルカリ性溶液に可溶な Se はこの性質から予想される通りの傾向を示していることがわかった。これらの結果から溶媒を様々に変えることによりトレーサーの取捨選択ができるというマルチトレーサー溶液の製造に関する新たな可能性が示唆された。

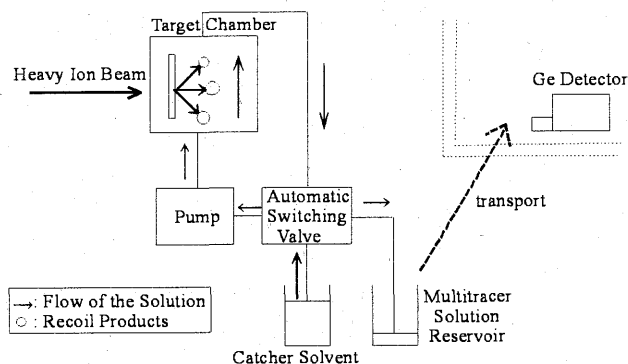


図 1：液体キャッチャー循環型ターゲットシステム

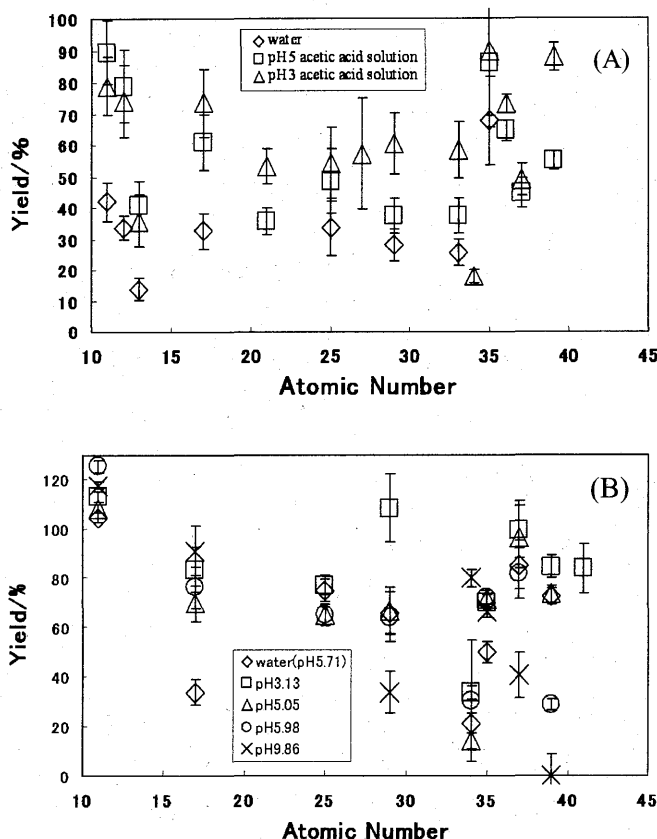


図 2：(A)酢酸溶液、(B)硝酸－アンモニア混合溶液によって捕集された元素に対する捕集率。同位体として複数の核種が検出された元素に関してはそれらの平均値を示している。

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)

^a阪大院理

^b金大院自然

^c金大理

^d放医研重粒子

InterComparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS (13P113)

Y. Uchihori¹, K. Fujitaka¹, N. Yasuda¹, H. Kitamura¹, M. Takada¹, K. Yajima¹, E. R. Benton², T. Doke³, K. Terasawa³, T. Fuse³, T. Takashima⁴, C. Zeitlin⁵, J. Miller⁵, L. Heilbronn⁵, S. Guetersloh⁵, T. Berger⁶, Y. Akatov⁷, V. Bengin⁷, M. Hajek⁸, R. Gaza⁹, B. Gersey¹⁰, R. Wilkins¹⁰, D. Woods¹⁰, H. Tawara¹¹, A. Nagamatsu¹², S. Burmeister¹³

Abstract

Five ICCHIBAN (Inter-Comparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS) experiments have been performed since Feb. 2002. The main objective of these experiments is to intercompare space radiation instruments used on manned space missions by the space agencies in the world. The results help us to understand discrepancies between results obtained in space radiation dosimetry experiments on future and past space missions. A total of 16 laboratories in 10 nations have participated to the experiments and the results from ICCHIBAN-1 and -2 experiments have been summarized already as a HIMAC Technical Report. The investigators in this field have recognized the importance of intercomparison and the ICCHIBAN project has been extended to the other accelerator facilities and the space environment.

1. Objectives

The objectives of the ICCHIBAN project are:

- Determine the response of space radiation instruments and dosimeters to heavy ions of charge and energy similar to that found in the galactic cosmic radiation (GCR) spectrum.
- Compare the response and sensitivity of various space radiation monitoring instruments. Aid in reconciling differences in measurements made by various radiation instruments during space flight.
- Establish and characterize a heavy ion "reference standard" against which space radiation instruments can be calibrated.

2. Results from Previous 2 Years

The ICCHIBAN-1 (IC-1) and -3 (IC-3) experiments were for active detectors and performed in the PH2 beam course. For the IC-1, Carbon 400 MeV/u and Iron 400 MeV/u and, for the IC-3, Silicon 800 MeV/u and Iron 500 MeV/u were provided. The space radiation instruments

were exposed using ~2 cm diameter beams in identical conditions. The beam characteristics were measured using reference detectors consisting of a position sensitive silicon detector, thick silicon stacks, two Time of Flight scintillation counters and a NaI scintillation counter. The combination of these detectors could measure beam profile, beam intensity, beam velocity, species of ion, range of the ion beam, etc. The space radiation instruments were mounted on the computer controlled X-Z/rotating table that could change position and angle of exposure to the ion beams. One set of measured LET distributions from a Carbon beam is shown on Figure 1. In these experiments, we obtained many new results and they were reported in ref. [1].

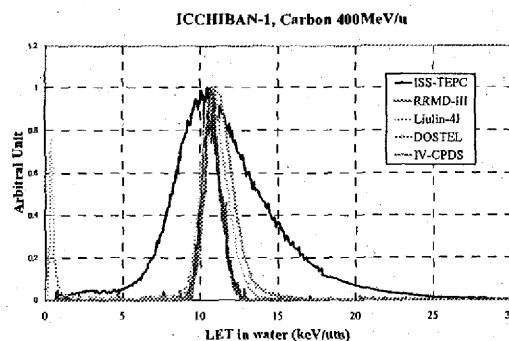


Figure 1. LET/y distribution of instruments for Carbon 400 MeV/u beam in ICCHIBAN-1. The instruments were exposed vertically (0°) relative to the beam.

The ICCHIBAN-2 (IC-2) experiment was for passive detectors and performed in the BIO exposure room. For the IC-2, He 150 MeV/u, C 400 MeV/u, Si 490 MeV/u and Fe 400 MeV/u were provided. For passive detectors, two kinds of exposure were performed: 1) known exposures and 2) unknown (or blind) exposures. In the former case, participants can investigate the response of their detectors under known conditions. In the latter case, participants were

not informed of the details of exposure conditions such as the ion species and exposure intensities. After participants reported their analyzed results to ICCHIBAN Working Group (ICWG), they were given the information regarding the actual exposure conditions. The reported results were compared by the ICWG and the intercomparison is described in ref. [1]. Figure 2 shows a comparison from one of the blind exposures.

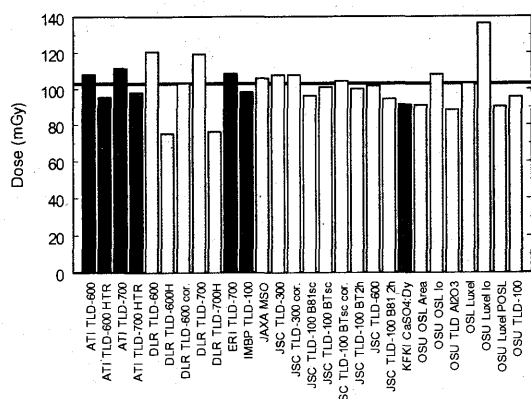


Figure 2. Results from TLDs and OSL for the absorbed dose values for the Blind #1 exposure in ICCHIBAN-2.

3. Investigations During this Year

The ICCHIBAN-4 experiment, for passive detectors, was performed in May, 2003 using He 150 MeV/u, C 400 MeV/u, Ne 400 MeV/u and Fe 400 MeV/u beams in the HIMAC BIO room. Participants were from 10 laboratories throughout the world.

The exposure methodology was similar to ICCHIBAN-2, but we added several exposures using γ -ray sources. By including γ -rays, we achieved a radiation field that is more similar to the actual space radiation environment. Detectors were mainly TLD, OSL and CR-39 PNTD. While the high-LET heavy ions could be measured using CR-39 PNTD, low-LET radiation like He or γ -rays could be measured by TLD or/and OSL. The mixed field of heavy and light ions, and γ -rays was very good for the investigation of the detector capability in space-like mixed radiation fields.

The ICCHIBAN-5 experiment was performed on Feb. 2004 and we have no preliminary results. However, because this experiment was performed using wide, uniform beams in BIO exposure room, we will be able to better compare the response in uniform beams estimate total dose. Using a pencil beam in the PH2, we could not compare radiation dose because dose depends on the beam size and uniformity, as well

as the detector size. Several of the instruments such as TEPC must assume that the radiation field is uniform (or non-localized). The wide, uniform beams in the BIO make it possible to directly compare TEPC with Silicon detectors.

A Double Sided Strip Silicon Detector (DSSD) has been developed to confirm the position of the ion beam. This year, in order to detect low LET ions like He or protons, a special electronic circuit, the front end card (FEC), was developed. Each strip of the DSSD is connected to a pre-amplifier and the signals from the pre-amplifiers are digitized using an ADC. To read the FEC, an ADC board and an interface card based the Space-Wire standard were prepared. This system has been developed and will be available in the beginning of the next fiscal year.

4. Results

Results from the ICCHIBAN-1 and -2 experiments and conclusions of the detailed intercomparison of space radiation instruments by ICWG are reported in ref [1]. The Results have been discussed amongst the participants in several workshops and conferences. The participants and other investigators in this field obtained very new and important knowledge from the ICCHIBAN experiments and have recognized the importance of the ICCHIBAN project. Based on this understanding, we agreed that ICCHIBAN experiments will be extended to other accelerator facilities around the world. One experiment, Proton-ICCHIBAN, has already been performed at the Loma Linda Univ. Medical Center, CA, USA and another experiment is planned for the NASA Space Radiation Laboratory in BNL, NY, USA (NSRL-ICCHIBAN). In addition, we have extended the intercomparison experiments to the space environment and several passive detectors were launched aboard a Russian Progress spacecraft and installed in the Russian Service Module of the International Space Station on Feb., 2004 (Space-ICCHIBAN).

Reference

[1] HIMAC Technical Report, HIMAC-078.

- ¹ ISRL, NIRS, Japan, ² Eril Research Inc., USA,
- ³ Waseda Univ., Japan, ⁴ JAXA(ISAS), Japan,
- ⁵ LBNL, USA, ⁶ DLR, Germany, ⁷ IMBP, Russia,
- ⁸ ATI, Austria, ⁹ Oklahoma State Univ., USA,
- ¹⁰ Prairie View A&M Univ., USA,
- ¹¹ KEK, Japan, ¹² JAXA(NASDA), Japan,
- ¹³ Kiel Univ., Germany

Thick-target yields from 400 MeV/nucleon Fe stopping in targets of Li, C, Al, Cu and Pb

(13P120)

R. Ronningen¹, L. Heilbronn², Y. Iwata³, T. Murakami³, T. Nakamura⁴, H. Iwase⁴, and S. Yonai⁴

Abstract

Double-differential thick-target yields from 400 MeV/nucleon Fe stopping in Li, C, Al, Cu and Pb have been measured using NE-213 liquid scintillator neutron detectors placed at 90, 120, and 160 degrees relative to the beam axis. In addition, a Bonner sphere spectrometer was used at 0, 30, 60 and 90 degrees in the laboratory for runs taken with Cu and Li targets. These data are important in extending the work of Kurosawa et al [1] to back angles and for neutron energies below 3 MeV. 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 program of neutron measurements at HIMAC has accomplished a great deal in providing the scientific community with a data base of thick (stopping) target neutron yields and double-differential neutron production cross sections from heavy-ion interactions. The work of Kurosawa et al. [1,2] has provided an extensive thick-target database, for example. The measurements of double-differential cross sections by Iwata et al. [3] are complementary to these. These measurements have been invaluable in the design of accelerator facilities such as the RI beam facility at RIKEN, and the Rare Isotope Accelerator (RIA). They also are of importance in the development of Galactic Cosmic Ray (GCR) transport models.

RIA's preliminary designs call for beam powers of up to 400 kilowatts for about 1 GeV protons, about 800A MeV 3He ions, about 500A MeV Ne ions, and heavier ions up to about 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, and as such, lithium is one of the targets used in the experiment described here.

According to GCR transport model calculations, neutrons will comprise a significant portion of the radiation dose received by astronauts on planetary habitats. Interactions of the primary GCR on the planetary surface produces most of the neutrons. Thus,

much of the neutron flux is produced at backward angles, relative to the direction of the incoming GCR.

In this past year's experiment, we performed an experiment to augment a selected system from the Kurosawa data set by measuring low-energy neutrons (below 5-10 MeV) at the same angles used by Kurosawa et al. for the reaction of 400A MeV Fe ions on a stopping copper target and on a lithium target. Low-energy neutrons are of biological interest due to their high weighting factors [4], so any calculation that is ultimately used to determine radiation risk will need benchmark experimental data on low-energy neutrons. It should be pointed out that in addition to the biological risk from low-energy neutrons, there is a risk to electronic components from such neutrons, and as such, any data obtained here will be of interest to that community, as well.

In addition to measuring low energy neutrons, we also measured neutrons at backward angles. These measurements extend the angular range of the Kurosawa measurements from 90 degrees to 160 degrees. The data collected from this set of angles will be important in understanding the production of albedo neutrons in low-earth orbit, as well as neutrons on the surface of planetary habitats.

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 400 AMeV Fe to targets placed along the PH2 beam course. All targets were thick enough to stop the beam.

Beams were delivered every 3.3 seconds in pulses that lasted approximately 0.5 seconds. Beam intensity was on the order of 2×10^5 ions per pulse for runs taken with the NE-213 neutron detectors. For runs involving the Bonner sphere spectrometer sets, beam intensities were on the order of 5×10^6 . In general, live time was on the order of 80 to 90 percent.

Immediately after exiting the beam-line vacuum system, the beam passed through either a 0.1-mm thick plastic scintillator, referred to as the trigger detector (used for runs taken with the NE-213 detectors), or through a parallel plate ionization chamber (used for high-intensity runs with the Bonner sphere spectrometer). The trigger detector and ionization chamber were used to count the number of incident ions. The targets were placed approximately 30 cm downstream from the beam scintillator. Target thicknesses used were: Li – 17.2 cm (9.12 g/cm²), C –

4.5 cm (8.08 g/cm²), Al – 4.0 cm (10.8 g/cm²), Cu – 1.5 cm (13.44 g/cm²), and Pb – 1.5 cm (17.01 g/cm²).

The NE213 neutron detectors used were cylinders (12.7 cm in diameter and 12.7 cm in depth) of liquid scintillator. Three detectors were placed at 90°, 120°, and 160° in the lab. Flight paths from target center to detector center varied between 206 and 306 cm. A 5-mm thick, solid-plastic scintillator was placed directly in front of each neutron detector, to reject any events due to charged particles. The picture below shows the general layout of the NE213 detectors, along with the Bonner sphere spectrometer.



Fig. 1 General layout of the experimental setup.

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. Background neutrons were measured using the shadow-bar technique.

To obtain information on the low energy neutrons we used a set of Bonner spheres (moderators of polyethylene having diameters of 5.08 cm, 7.62 cm, 12.7 cm, 20.32 cm, 25.4 cm, and 30.48 cm) and a detector of 4 mm x 4 mm LiI(Eu) scintillator for measurements of the low-energy neutrons at the same angles used by Kurosawa et al. (0, 30, 60 and 90 degrees). At each angle, measurements were taken using each sphere and the “bare” (no moderating sphere) detector. Shadow bar measurements at these angles were also performed.

Results

An on-line analysis of the data for the two targets at 90 degrees is shown in Fig. 2, where the neutron fluence (in units of n/cm² per lnE) is plotted against neutron energy. Background neutron events are not subtracted from these data, which will be done when analysis of the shadow bar data is done. Analysis of these data is in progress. The unfolding code BUNKI [5] was used to obtain the fluence spectrum. The Sanna [6] response matrix was used. However, this matrix is limited to neutron energies of 400 MeV.

Preliminary Analysis of 400A MeV Fe + thick Li, Cu target data
90 deg (bkg NOT subtracted)

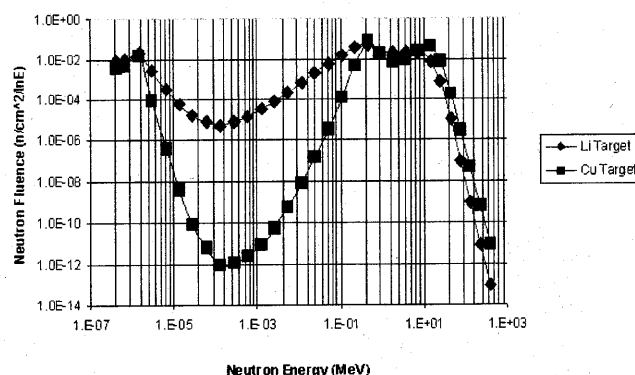


Fig. 2 Preliminary 400 AMeV Fe + Cu and Li spectra at 90°, using data from the Bonner sphere spectrometer.

We plan to use a response matrix developed for this detector system by Sannikov, Mares and Schraube [7], for which responses to neutrons having energies over 1 GeV were calculated. In addition, this response matrix will be used in two other unfolding codes, MAXED [8] and BONDI-2001 [9] and results will be compared to those from BUNKI.

References

- [1] T. Kurosawa et al., Phys. Rev. C **62** 044615 (2000).
- [2] T. Kurosawa, et al., Nucl. Sci. and Eng. **132**, 30 (1999).
- [3] Y. Iwata et al., Phys. Rev. C **64**, 054609, (2001).
- [4] ICRP publication 58, Annals of the ICRP **20**, Elsevier Science, New York.
- [5] K. A. Lowry and T. L. Johnson, U. S. Naval Research Laboratory Report NRL-5430, Washington, DC (1984); and L. W. Brackenbush and R. I. Scherpelz, "SPUNIT: a computer code for multisphere unfolding", in *Proc. of the Health Physics Society topical meeting on computer applications in health physics* (Columbia Chapter of the Health Physics Society, Richland, WA, 1984).
- [6] R.S. Sanna, USAEC, HASL-267 (1973).
- [7] A.V. Sannikov et al., Rad. Prot. Dosimetry **70**, 291 (1997).
- [8] M. Reginatto, P. Goldhagen, Health Phys. **77**, 579 (1999).
- [9] B. Mukherjee, Nucl. Instr. and Meth. A **432**, 305 (1999).

¹National Superconducting Cyclotron Laboratory, Michigan State University

²Lawrence Berkeley National Laboratory

³NIRS

⁴Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

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 sucrose radicals produced by heavy-ion irradiation with various LETs (linear energy transfer) and the possibility for a sucrose ESR (electron spin resonance) dosimeter. The obtained spectral pattern was the same as that for helium (He) ions, carbon (C) ions, neon (Ne) ions, argon (Ar) ions, and iron (Fe) ions. Identical spectra were measured after one year, but the initial intensities decreased by a few percent when the samples were kept in ESR tubes with the caps at ambient temperature. The total spin concentration obtained by heavy-ion irradiation had a linear relation with the absorbed dose, and correlated logarithmically with the LET. Qualitative ESR analyses showed that the production of sucrose radicals depended on both the particle identity and the LET at the same dose. The production of spin concentration by He ions was the most sensitive to LET. Empirical relations between the LET and the spin yield for various particles imply that the LET at a certain dose can be estimated by the spin concentration.

1. 研究目的

スクロース(砂糖)に γ -線などを照射すると、室温で寿命のきわめて長い(安定な)スクロースラジカルが生成することは、以前からよく知られている(Fig. 1 に示してあるような ESR 線形のスペクトル)。ラジカルの安定性に加え線量依存性があるため、ESR 線量計としての有用性が指摘されてきたが、未だに確立していない。また、重粒子線を照射し生成するスクロースラジカルがどのような特性

を示すのか、全く不明であった。例えば、生成するラジカルには、重粒子線の LET の効果や重粒子の依存性があるのか、よくわかっていなかった。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さまざまな特性を明らかにすることにある。

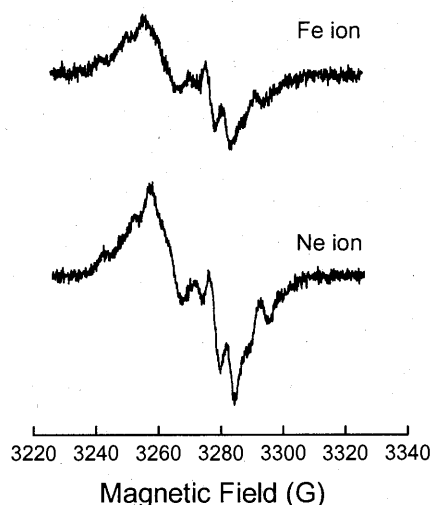


Fig. 1. ESR spectra of sucrose radicals produced by Fe ions (500 MeV/u) and Ne ions (230 MeV/u) irradiation. The dose was 50 Gy for each. (Ref. 1.)

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イオン)を照射し、生成したスクロースラジカルを詳しく ESR で解析したところ、安定ラジカル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見出した。すなわち、同一線量における He イオン照射では、LET の変化に対するラジカル量の変化が大きいと分かった。さらに、重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^{2,3}。また、重粒子線照射の線量依存性があることを

見出した。

3. 今年度の研究内容

重粒子線としては C イオン(400 MeV/u)と Ne イオン(400 MeV/u)を用い、重粒子線の依存性や線量の依存性も合わせて検討した。第一に、線量を 50 Gy とし、同一エネルギーを持つ異なる重粒子 C イオンと Ne イオンについて LET を変えて照射実験をした。第二に、10~50 Gy と線量を変化させ、ラジカル生成における He イオン(150 MeV/u)の線量依存性を検討した。さらに、Ar イオン(500 MeV/u)についても実験を行った。すべての照射実験と ESR 測定は、室温で行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 2 は、スクロースラジカルの ESR 解析で得られたスピン量と重粒子線の LET の関数としてプロットしたものである。これまで得られている結果と今回の結果を併せてプロットしてある。この解析から、同一線量(50 Gy)で LET が高くなるにつれてラジカル量が減少することが分かる。また、粒子の原子番号が高くなるにつれ、高 LET 側にシフトしていることが分かる。

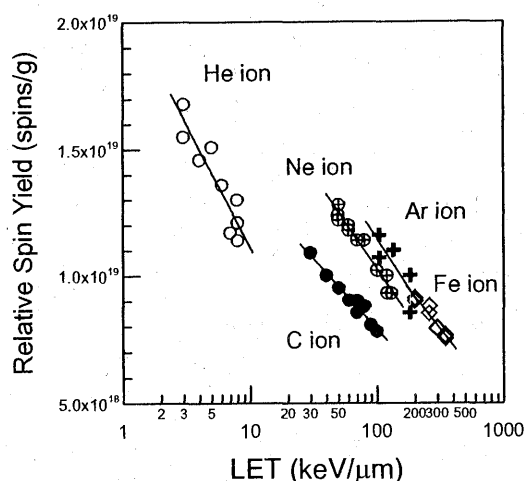


Fig. 2. Plot of the relative spin yield versus LET for He ions (150 MeV/u), C ions (290 MeV/u), Ne ions (230 MeV/u), Ar ions (500 MeV/u), and Fe ions (500 MeV/u) irradiation. All data points were the same dose (50 Gy).

Fig. 3 は、スクロースラジカルの ESR 解析

で得られたスピン量と重粒子線の LET に対してプロットしたものである。この解析から、同一線量(50 Gy)で C イオンと Ne イオンともに粒子エネルギーが高くなるとラジカル量が急激に減少することが分かる。従って、同一粒子の高いエネルギーでは LET 変化に対して、生成するスピン量の変化は敏感であることが分かった。

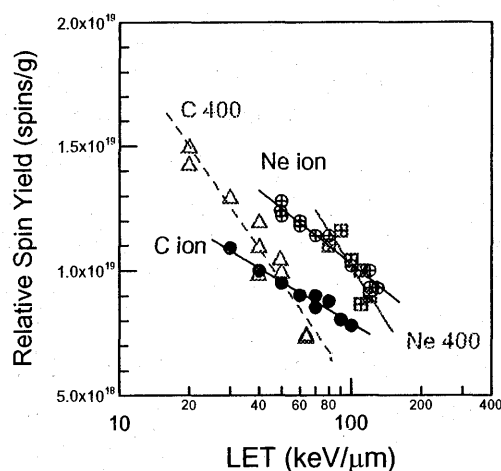


Fig. 3. Plot of the relative spin yield as a function of LET. The C ions (290 and 400 [MeV/u]) and Ne ions (230 and 400 [MeV/u]) were used. The dose was 50 Gy for both particles.

さらに、10~50 Gy の He イオンの線量変化で、ラジカル生成と線量のよい直線関係が得られた¹。

5. 参考文献

1. K. Nakagawa and Y. Sato: ESR Investigation of Sucrose Radicals Produced by Particle Irradiation, *Spectrochim. Acta Part A*, in press (2004).
2. K. Nakagawa and Y. Sato: Effects of Heavy Ion Irradiation on Sucrose, *Adv. ESR Appl.*, **18**, 253-257 (2002).
3. K. Nakagawa and T. Nishio: Electron Paramagnetic Resonance Investigation of Sucrose Irradiated with Heavy Ions, *Radiat. Res.*, **153**, 835 (2000).

¹ 福島医大 RI 研

² 放医研加速器物理

LET calibration of the TL response of $\text{CaF}_2\text{:Tm}$ – further investigations (13P126)

T. Berger^a, M. Hajek^a, P. Hofmann^a, L. Summerer^a, Y. Uchihori^b, H. Kitamura^b, N. Vana^a

^a Atominstute of the Austrian Universities, Vienna

^b National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan

Abstract

The response of various types of thermoluminescent materials as $^6\text{LiF:Mg,T}$ (TLD 600), $^7\text{LiF:Mg}$ (TLD 700), Ti and $\text{CaF}_2\text{:Tm}$ to heavy charged particles is investigated. The data gathered during the irradiation campaigns in the years 2001-2003 is a base for the further evaluation of the different LET dependencies of the high temperature emission peaks of LiF thermoluminescent materials. It is also used to evaluate data gathered during exposure of thermoluminescent dosimeters onboard the International Space Station ISS. Additional CR – 39 track etch detectors were used for beam monitoring and for dose verification.

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. 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) [1] based on LiF thermoluminescent dosimeters (TLDs) was developed at the Atominstute 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 HTR is hereby defined as the ratio of the high temperature emissions of LiF TLDs after irradiations with heavy ions normalized on the Peak 5 height of the main dosimetric peak 5 based on ^{60}Co reference calibration

Objectives of the experiment

The purpose of the first experiments in FY2001 was to calibrate the response of $\text{CaF}_2\text{:Tm}$ to ions with different LET values. Results are shown in [2]. $\text{CaF}_2\text{:Tm}$ were then used in combination with other TLD materials to evaluate the radiation payload on cosmonauts during 2 long term missions in 2001 and 2002 onboard the ISS [3]. The aim of the irradiation campaign in FY2002 and FY 2003 was to calibrate TLD 600

($^6\text{LiF:Mg}$, Ti) and TLD 700 ($^7\text{LiF:Mg}$, Ti) in a wide LET range to achieve detailed calibration curves for the High Temperature emissions of the TLDs. Further TLD 600 and TLD 700 as well as the dosimeter materials TLD 700H ($^7\text{LiF:Cu}$, P) and TLD 200 ($\text{CaF}_2\text{:Dy}$) were investigated to gain more knowledge about their LET efficiency. The detailed knowledge of the efficiency of TLDs is the base for exact determination and recalculation of the absorbed dose in a mixed radiation field [4]. The data was compared with CR – 39 track etch measurements.

Activities and Results in FY2003

During February 2003, five exposure series at the biology exposure room of HIMAC were performed, including, helium, carbon, neon, silicon and iron ions, each lasting three hours. The crystals were exposed directly into the beam as well as behind layers of aluminium and PMMA to cover a wide range of LET values per ion. Additional CR – 39 track etch detectors were used to evaluate the absorbed dose and to measure the LET – distribution behind the different shielding materials. The energy loss in the different layers was calculated with the SRIM/TRIM 2000 code.[5] The TLDs and the CR – 39 track etch detectors were evaluated after return to Vienna at the Atominstute of the Austrian Universities.

The irradiation dose was chosen to be nominal 50 mGy to stay in the dose range of the exposure in space.

Table 1 gives an overview of the ions and the LET ranges covered during this exposure series.

Table 1: Ions and LET ranges

Ion (Mev/n)	LET range (keV/ μ m in H ₂ O)
Helium 150	2.02 – 9.35
Carbon 290	13.41 – 33.33
Neon 290	45.08 – 112.55
Silicon 490	57.11 – 195.4
Iron 500	202 – 400

The following Figures will show the combined results of the HIMAC irradiations performed in the years 2001 – 2003.

Efficiency of TLD materials

Figure 1 shows the LET dependent efficiency of the main dosimetric peak 5 (red) of ⁶LiF: Mg, Ti dosimeters and the efficiency of the high temperature peaks (dark red) of TLD 600.

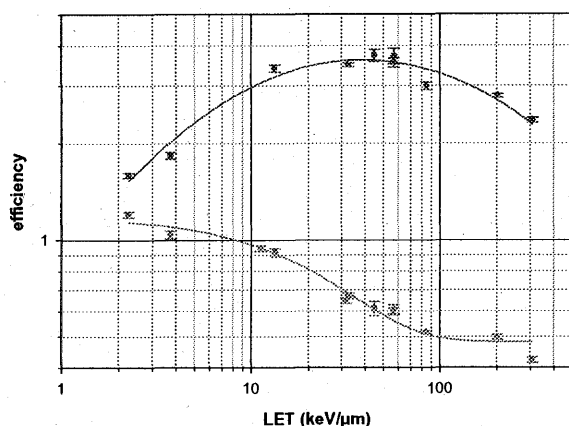


Figure 1: Efficiency for TLD 600 (dark red: high temperature peaks, red: peak5)

Figure 2 shows the LET dependent efficiency of the main dosimetric peak 5 (blue) of ⁶LiF: Mg, Ti dosimeters and the efficiency of the high temperature peaks (dark red) of TLD 600.

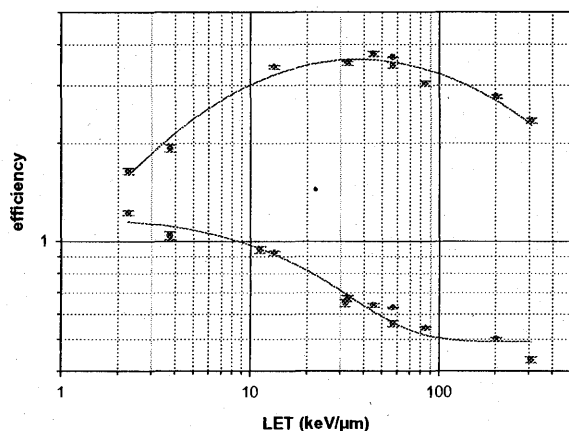


Figure 4: Efficiency for TLD 700 (dark blue: high temperature peaks, blue: peak 5)

It is clearly visible from the Figures 1 and 2 that the efficiency for the main dosimetric peak 5 drops down to ~ 0.5 for LET values at around 200 keV/ μ m, while we observe also an overresponse of 1.2 for LET values around 2 keV/ μ m. This overresponse in the low LET region can be explained as a microdosimetric effect, due to the deposition of a fraction of energy in the supralinear part of the dose response [6]. In contradiction the efficiency of the high temperature peaks increases with increasing LET – and reaches a plateau at around 60 keV/ μ m followed by a decrease in efficiency. Waligorski [7] calculated this response by means of track structure theory and came to the conclusion, that it is similar to the RBE versus LET curve for various biological endpoints. This supports the assumption, that LiF TLDs could mimic biological systems.

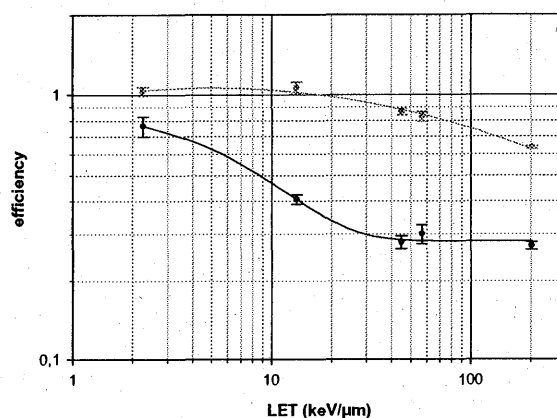


Figure 3: Efficiency for TLD 700H and TLD 200

Figure 3 shows the efficiency of TLD 700H and TLD 200. The different LET efficiencies of the dosimeter systems can also be applied for the determination of so called “LET regions of interest”. Dividing the measured dose values for TLD 200 and TLD 700H in the LET region between 50 and 200 keV/ μ m – where the efficiency for TLD 700H is almost constant, and the TLD 200 efficiency decreases – would result in information concerning the LET of the particles. This data can then be compared with HTR values obtained with TLD 600 and TLD 700 dosimeters. These assumptions will be further investigated in irradiations planned with heavy ions at HIMAC in the next years.

High Temperature Ratio (HTR)

The high temperature emissions were evaluated based on the different ions and LET ranges for TLD 600 and TLD 700 dosimeters. Figures 4 to

8 show the results for the Helium, Carbon, Neon, Silicon and Iron exposures for TLD 600.

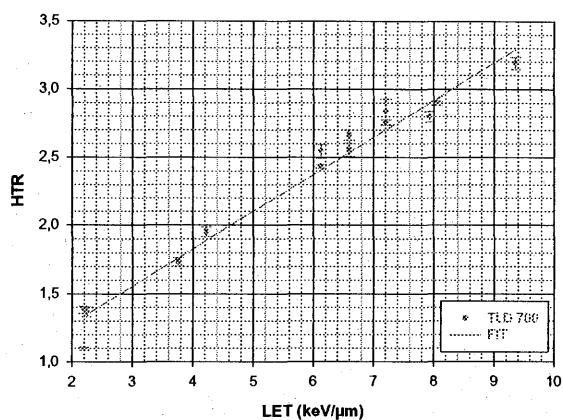


Figure 4: HTR for Helium (TLD 600)

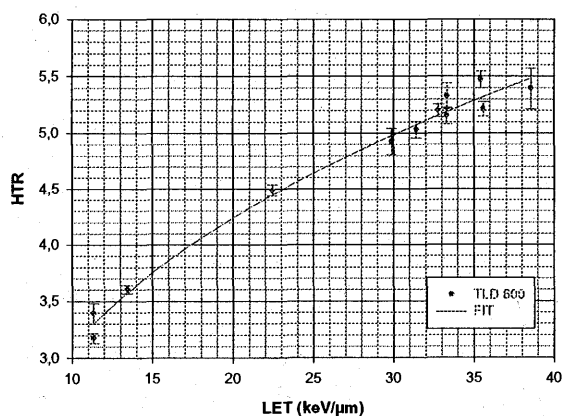


Figure 5: HTR for Carbon (TLD 600)

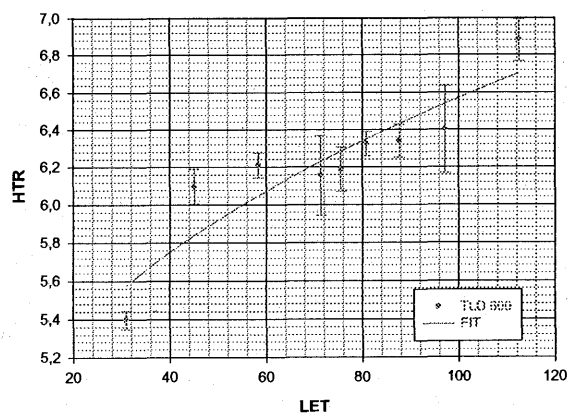


Figure 6: HTR for Neon (TLD 600)

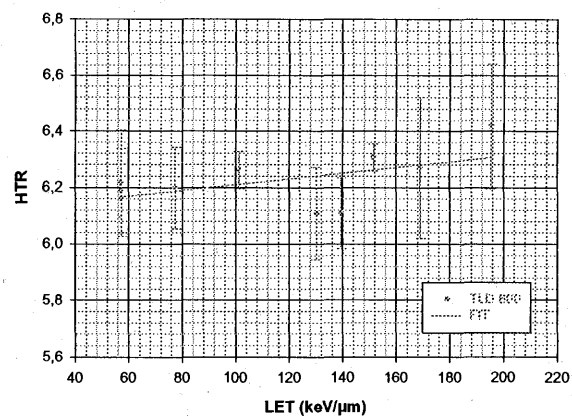


Figure 7: HTR for Silicon (TLD 600)

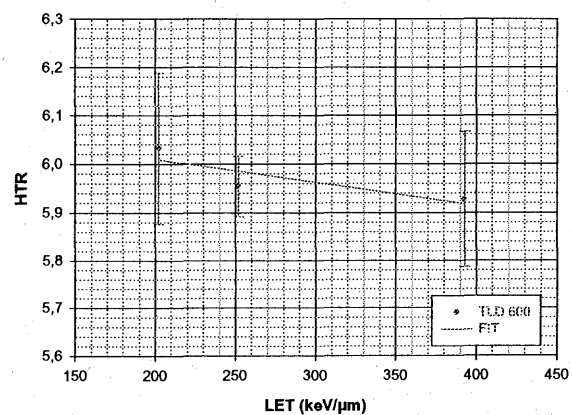


Figure 8: HTR for Iron (TLD 600)

A combined and detailed HTR versus LET calibration curve for LET values ranging from 2 to 400 keV/μm for TLD 600 and for TLD 700 can be seen in Figures 9 and 10.

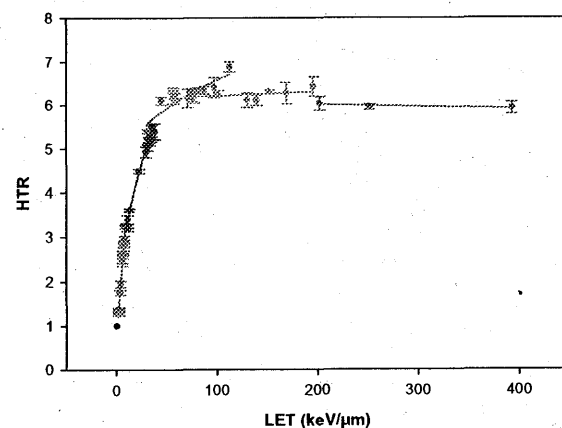


Figure 9: HTR versus LET for Helium, Carbon, Neon, Silicon and Iron for TLD 600

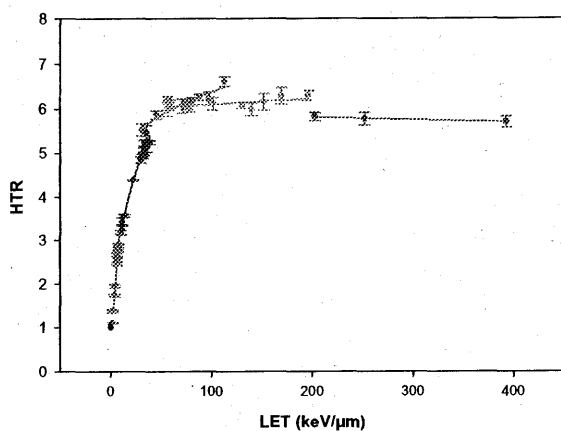


Figure 10: HTR versus LET for Helium, Carbon, Neon, Silicon and Iron for TLD 600

It is clearly visible from the data that the HTR not only depends on LET but also on the ion species and therefore on the specific ionisation density of the ions. As can be seen in Figures 9 and 10 the HTR versus LET relationship is linear up to HTR values of ~ 5.5 resulting in LET values of ~ 50 keV/ μ m. This region covers mostly data from Helium and Carbon exposure. For LET values exceeding 100 keV/ μ m the HTR remains almost constant (Silicon data) whereas it decreases for higher LET values (Iron data). Therefore the HTR versus LET calibration curve is non unique for HTR values exceeding 5.5. This problem can be solved by applying not only the dosimeter systems TLD 600 and TLD 700 for dose verifications in mixed radiation fields, but a combination of TLDs of various materials – including TLD 700H and TLD 200 – as well as CR – 39 track etch detectors.

Track Etch Detectors

As mentioned before also CR – 39 track etch detectors were irradiated. The data from the CR – 39 track etch detectors was used for dose verification and also for the evaluation of the LET distribution for mixed ion irradiations which were performed in February 2003. The total evaluation is currently under progress.

Figure 11 - 13 shows an example of the differential LET – spectra for Carbon, Silicon and Iron ions. Based on this data a calibration curve for the determination of the LET distribution for mixed ion irradiations was established (see Figure 14).

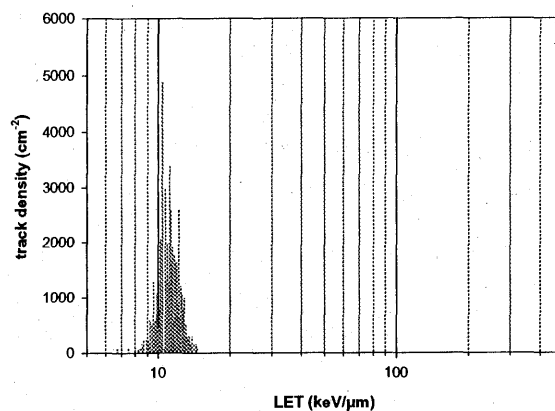


Figure 11: Differential LET – spectra for Carbon

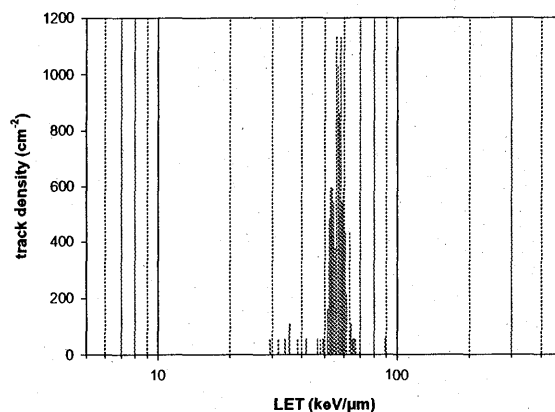


Figure 12: Differential LET – spectra for Silicon

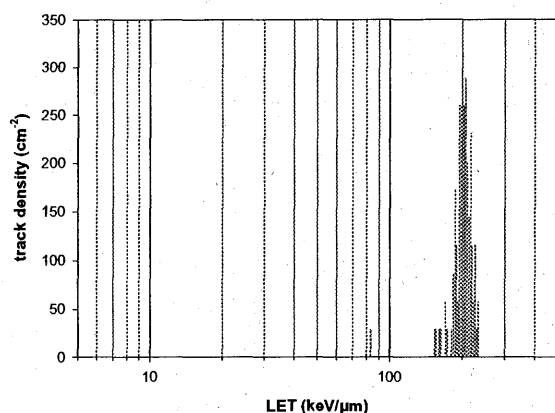


Figure 13: Differential LET – spectra for Iron

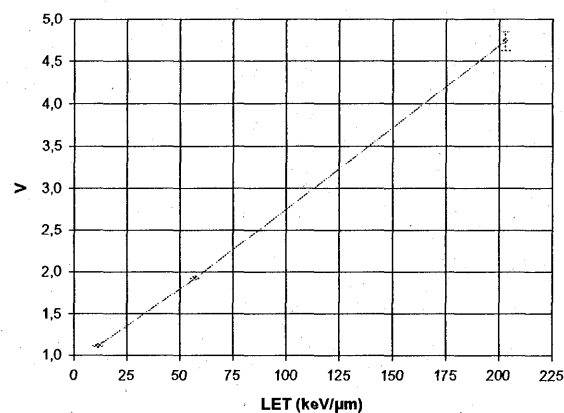


Figure 14: Calibration curve for CR - 39

Future Plans

The refinement of the HTR versus LET calibration curve for LiF TLDs will go further on based on the data gathered up till now and in FY2003 exposures. The correlation of the TLD data with CR – 39 track etch data is currently evaluated. Work is currently under progress to correlate the HTR versus LET calibration curve with an LET versus Efficiency calibration curve. Based on this relationship an HTR versus Efficiency calibration curve for various ion species can be established. Using these curves it will be possible to calculate the efficiency of TLDs based on the HTR measured with TLD 600 and TLD 700, and therefore recalculate the absorbed dose. First results for Carbon ions show excellent agreement with measurements performed with the ionization chamber.

[1] 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

[2] Summerer L. *Thermoluminescence System CaF₂:Tm – Models, Dosimetric Properties and Applications*, TU-Wien, Ph.D. thesis, 2002

[3] Berger, T., Hajek, M., Summerer, L., Vana, N., Akatov, Y., Shurshakov, V., Arkhangelsky, V. *Austrian dose measurements onboard space station MIR and the International Space Station – overview and comparison*, 2nd World Space Congress, 10 – 19 October 2002, Houston, USA, submitted to *Advances in Space Research*

[4] Berger, T., Dose Assessment in Mixed Radiation Fields – Special Emphasis on Space Dosimetry, *PhD Thesis, TU – Vienna*, 2003

[5] 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>

[6] Olko, P., Bilski, P., et.al. *Modeling the Response of Thermoluminescence Detectors Exposed to Low – and High- LET Radiation Fields*, J.Radiat. Res. 43: Suppl., S59-S62 (2002)

[7] Waligorski, M., Katz, R., *Supralinearity of peak 5 and 6 in TLD 700*, Nucl. Instr. Methods, 175, 48-50, 1980

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 (13P129)

東俊行^a, 村中友子^a, 真杉三郎^a, 近藤力^b, 高林雄一^c
畠山温^b, 小牧研一郎^b, 山崎泰規^{b,d}, 村上健^e, 高田栄一^e

T. Azuma^a, T. Muranaka^a, S. Masugi^a, C. Kondo^b, Y. Takabayashi^c, A. Hatakeyama^b,
K. Komaki^b, Y. Yamazaki^{b,d}, T. Murakami^e, and E. Takada^e

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, which is called channeling. We aimed to study dynamics of molecular ions, H_2^+ , of 160 MeV/u and their fragment ions, H^+ ions 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^+ ions, travels in the crystal potential with mutual Coulomb repulsion. We observed the angular-distribution of the H^+ ions transmitted through the crystal using a 2D position sensitive detector. We found that the trajectory of the channeled ions are indeed guided by the planar channels. With a help of simulation, we concluded that we are able to deduce the impact parameter information from the observed angular distribution when we adopt an extremely thin crystal of $\sim 1\mu\text{m}$ thickness.

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. 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 Å-thick Au crystal under the planar channeling condition reported in 1972. 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. It is noted that such high-energetic ions have an advantage that there's practically no possibility for reconstruction of molecular ions, which simplifies the analysis to a large extent.

2. Results (~2002)

We have developed a parallel beam of 160 MeV/u H_2^+ and H_3^+ ions with a combination of magnets and a collimator of 1 mm diameter, and succeeded in observing the channeling phenomena. The ions emerging from the crystal mounted on a goniometer 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 (MCP) and delay-line anodes for x- and y-axis, and utilizes timing signals produced by secondary electrons. We measured the angular distribution of fragment H^+ ions produced during the passage of 160 MeV/u H_2^+ and H_3^+ ions through a 21 μm -thick Si crystal by the use of the 2D position sensitive detector. For comparison, we also measured angular distribution of H^+ ions passing through these crystals which are not produced from molecular ions but directly supplied from the accelerator. From these observations we have confirmed narrowing in the angular distribution under the planar channeling condition reflecting reduction of multiple scattering for all the cases. And we concluded the H^+ fragment is produced at the entrance region of the crystals, and have no chance to survive as molecular ions.

3. Present work (2003~)

In 2003 we concentrated our research to investigate the relation of the ion impact parameter and its exit angle under the planar channeling condition, which is crucial to detailed study of the fragment ion dynamics made from Coulomb explosion of a molecular ion in the

channel.

We employed the extremely thin Si crystal of about $1\mu\text{m}$ in thickness. Figure 1 shows the ion yield as functions of the incident angle of the H_2^+ beam with respect to the direction parallel to the (110) crystal plane and the scattering angle of the H^+ ions. This result represents the drastic change of observed angular distribution of transmitted ions under the planar channeling condition. This provides us the detailed information of the ion trajectory. In the channeling condition, the H^+ ions are indeed guided by the crystal plane, which is shown clearly as a sloped-line in the figure. Furthermore, it is noted that the slope of the channeled component is close to 60 degree in the figure, that is, the exit angle is roughly twice of the tilt angle. Taking the geometrical configuration into account, this suggests that the ion preferentially guided to the direction of the mirror reflection.

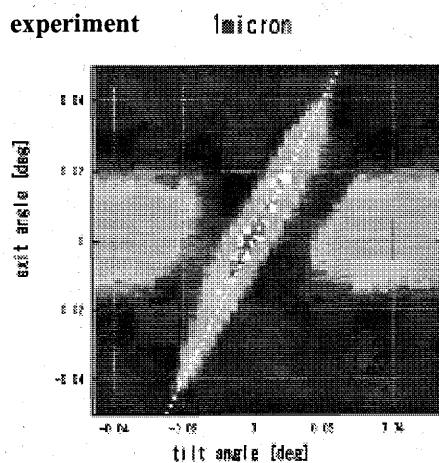


Fig. 1. The observed distribution of exit angle as a function of tilt angle in the case of H_2^+ incidence on $\sim 1\mu\text{m}$ -thick Si crystal. The tilt angle is defined as the incident angle of the beam with respect to the (110) planar direction (x -direction)

In order to understand this characteristic behavior, we simulated ion trajectories under the planar channeling whose motion is classically governed by the planar potential made from the atomic arrangement in the crystal.

First, the period of the oscillation of the ion trajectory is smaller than $1\mu\text{m}$, and the ions experience the close approach to the channeling wall and reflection only once at most, which is in the similar situation as the glancing-ion interaction with surfaces. Accordingly, the foil

thickness distribution drastically reflects this exit angle distribution. From comparison of the simulated pattern with the observed data, we also could derive the practical thickness of the crystal as $0.8(+/-0.1)\mu\text{m}$. The simulated pattern is shown in Fig. 2. We also confirmed that we observed the slope and detailed structure of the pattern change, when we changed the foil thickness.

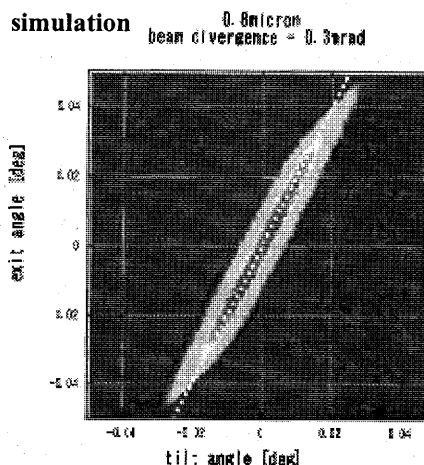


Fig. 2. The simulation result of the exit angle distribution as a function of tilt angle in the case of H_2^+ incidence on $\sim 1\mu\text{m}$ -thick Si crystal. The definition of axes is the same as Fig. 1.

In addition we simulated the influence of incident angular distribution the ion beam as well as the beam size. In addition, we also studied the case of the much thicker crystals since we have been previously studied them experimentally. It is concluded that we are able to deduce the impact parameter of the channeled ions from their exit angular distribution by employing this thin crystal. However, the information of impact parameter is largely obscured due to the phase change of the trajectories during the passage in the planar channel.

-
- a. 都立大院理,
 - b. 東大院総合,
 - c. 広島大 VBL,
 - d. 理研,
 - e. 放医研重粒子

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

(13P131)

稲庭拓^b、西尾禎治^a、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、河野俊之^b

T. Inaniwa^b, T. Nishio^a, 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. Kohno^b

Abstract

Tumor treatments by using heavy charged particle have been widely taken place. This is mainly because heavy charged particles have advantages over conventional X-ray therapy such as high dose localization and high relative biological effectiveness (RBE). Because of these advantages the beam control with high precision is needed for the treatments. Therefore the final goal of this study is constructing the confirming system that can measure the dose distribution and region of irradiation in patient body by using the positron emitter that is produced through target fragmentation reaction with irradiation of proton beam

In this work, $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$, and $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$, ^{13}N , ^{11}C , reaction cross sections were investigated by irradiating the proton beam to $(\text{CH}_2)_n$ and $\text{H}_2\text{O}(\text{gel})$ targets, 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. Then the feasibility of this confirming system using positron camera is verified with proton beam irradiation against some targets.

1. 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。

荷電粒子線治療の高精度化にとって患者体内での照射野及び線量分布を直接測定できることが重要である。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 対を外周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 ビームの入射核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、陽子線照射による標的核破砕反応を利用した同様の研究が行われている。

近年、世界的に見ても、陽子線治療が稼動中、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。

本研究では、陽子線照射による標的核破砕反応を通して生成される β^+ 崩壊核を利用した、患者体内での照射野及び線量分布の確認システムの構築を目的とした。この確認システムは、治療計画において計算によって算出した β^+ 崩壊核分布と実際に PET や positron camera によって測定された β^+ 崩壊核分布を比較、検証することで成り立つ。治療計画において計算によって β^+ 崩壊核分布を算出する際には、生成 β^+ 崩壊核種ごとの生成反応断面積の精度良い実験データが必要不可欠であるが、その実験データが不足しているのが現状である。本研究では、ポリエチレン、水をターゲットとして用いることで $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$, $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$, ^{13}N , ^{11}C 反応に対する生成反応断面積を精度良く求めると共に、反応断面積を含む物理情報を利用し、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。

2. 昨年度の研究結果

HIMAC の 2 次ビームコースにて、230 MeV の陽子線を利用して実験を行なった。ターゲットとして $(\text{CH}_2)_n$ 及び約 1% 濃度のゼラチンによって固められた水を使用した。扱い及び入手が容易であることに加え、人体構成要素の 1 つである ^{12}C 及び ^{16}O を含んでいること等が理由として挙げられる。

消滅 γ 対を同時計測するシステムとして、2 次ビームコースに常時設置されているサイズが直径 60 cm、厚さ 3 cm 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 6 cm \times 6 cm \times 12 cm の NaI (Tl) 結晶サイズの検出器 10 個 (NaI (Tl) detector array) から成る検出システム (図 1 参照) を利用した。SN 比及びデータ収集効率の

優れたNaI(Tl) arrayで破碎反応により生成された β^+ 崩壊核種及びその数を限定し、荒いエネルギー点での反応断面積絶対値を決定した。また、位置分解能の良いポジトロンカメラで生成した β^+ 崩壊核の相対数を求め細かなエネルギー点での反応断面積相対値を決定した。

$(\text{CH}_2)_n$ ターゲットを用いた実験により、他の実験により比較的データが多く報告されている $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$ 反応の生成反応断面積を求め、他の実験データと比較することで本実験システムの信頼性、有用性を示した。システムの信頼性を示した上で、水ターゲットを用い、データ数の不足している $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$, ^{13}N , ^{11}C , それぞれの反応に対する生成反応断面積を求めた。 $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$ 反応に対する断面積結果を図2に、 $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$, ^{13}N , ^{11}C に対する断面積結果を図3に示した。

尚、図2において、赤色で示したデータが本実験シス

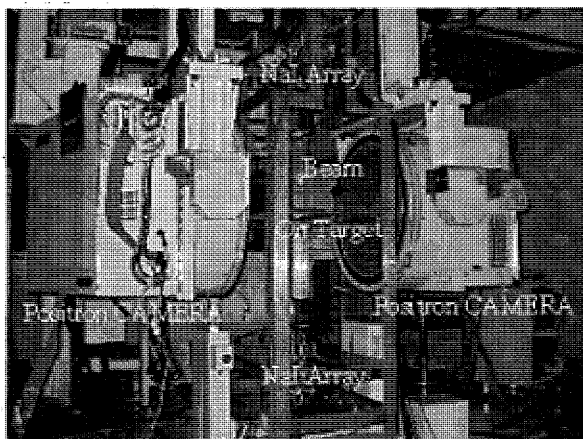


図1：消滅 γ 対同時計測システム。

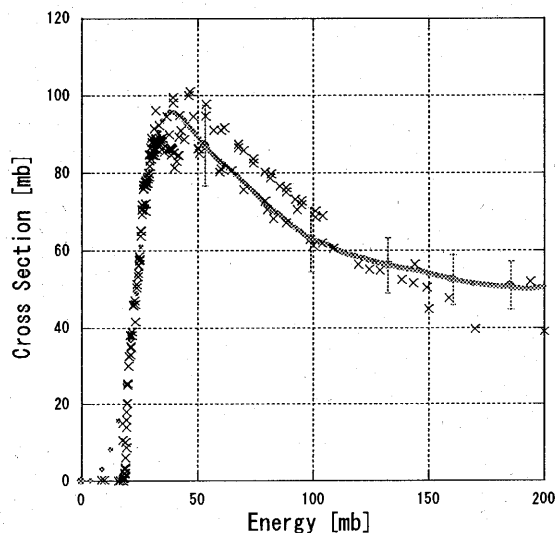


図2： $^{12}\text{C}(\text{p},\text{X})^{11}\text{C}$ 反応に対する生成反応断面積

テムにより求めた反応断面積データであり、黒色で示したのが他の実験により報告されている実験データである。また、図3において $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{13}\text{N}$, ^{11}C 反応に対する生成反応断面積を求める際には、同図に示したように薄いターゲットを用いた実験も行った。

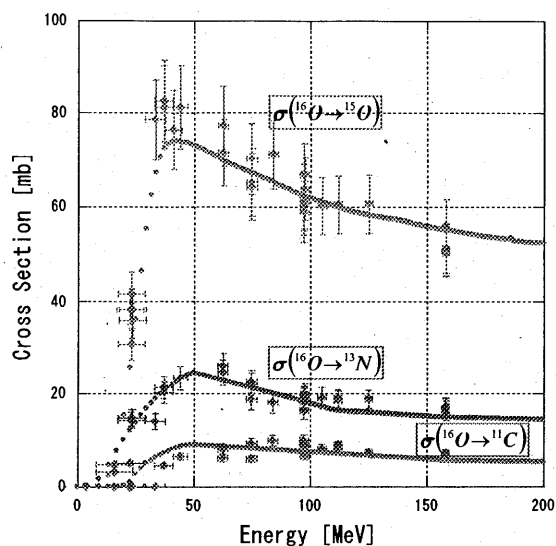


図3： $^{16}\text{O}(\text{p},\text{X})^{15}\text{O}$, ^{13}N , ^{11}C 反応に対する生成反応断面積

このようにして求めた、核種ごとの生成反応断面積を用い、本研究の目的である、患者体内での照射野及び照射線量の確認システムの実現可能性を示すための実験を行った。この実験では、 $(\text{CH}_2)_n$ 、PMMA、 $(\text{CH}_2)_n$ と水を合わせたターゲットに対し、様々なエネルギーの陽子線を照射することでターゲット内に生成する崩壊核分布を計算により予測し、実際にpositron cameraにより検出した崩壊核分布との比較を行った。この実験結果の一例として図4にPMMAターゲットに対し230MeVの陽子線を照射した場合についてpositron cameraによって検出した崩壊核分布と計算によって予測した崩壊核分布を比較した図を示した。図4において、実験値を青色、計算値を赤色で示した。

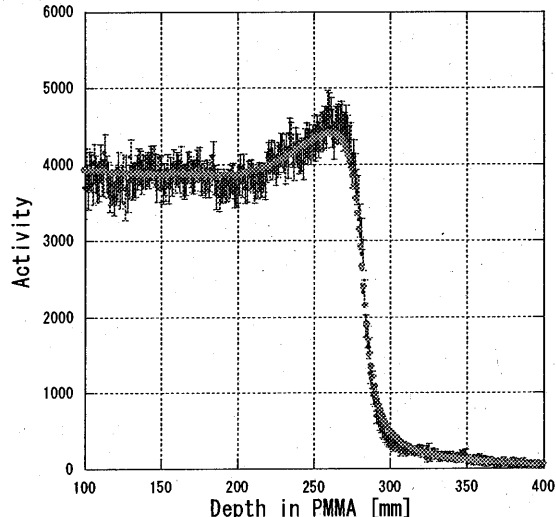


図4：実験及び計算によって求めた崩壊核分布の比較

これらの実験の結果、全てのターゲット及び入射陽子線エネルギーに対し、実験及び計算によって求めた崩壊核分布が誤差の範囲内で一致した。このことから、陽子線照射により生成する陽電子崩壊核種ごとの生成反応断面積が既知であれば、良い精度でpositron cameraにより検出される崩壊核分布を予測することが可能であることがわかった。また、positron cameraにより検出される

崩壊核分布の終端部と計算によって求めた入射陽子線の平均飛程との間の距離は、入射陽子線のエネルギーによらず、ターゲット物質によって決まる一定の値を示すことがわかった。陽子線の平均飛程がわかることで、その陽子線によりターゲットに与えられる線量分布が計算可能であることをふまえれば、positron camera により崩壊核分布の終端部を精度良く検出することで陽子線の平均飛程及び線量分布を推定できるといえる。

^a国立がんセ東、^b東工大、^c放医研、^d埼玉がんセ

プラスチックシンチレータ中での ^{11}C と ^{12}C の核破砕反応 Fragmentation Reactions of ^{11}C and ^{12}C in Plastic Scintillator (14P132)

丸山浩一^a, 喜久村力^b, 戸塚圭^b, 花田剛士^b, 濱田稔^b,
石村倫子^a, 平野江里子^a, 金澤光隆^c, 北川敦志^c, 前田和茂^d

Koichi Maruyama^a, Riki Kikumura^b, Takashi Hanada^b, Kei Totsuka^b, Minoru Hamada^b,
Noriko Ishimura^a, Eriko Hirano^a, Mitsutaka Kanazawa^c, Atsushi Kitagawa^c, Kazushige Maeda^d

Abstract

It is important for heavy ion therapy to estimate the contribution from the fragmentation reactions. In order to identify fragmentation events of ^{11}C in plastic scintillator, we used plastic scintillation counters (fragments detectors) in addition to the ΔE -E system. A total absorption peak of ^{11}C observed with the E counter associates a broad bump structure. The bump can be explained by a spectrum that is caused by the events with hits in fragments detectors. The contributions from the fragmentation are estimated for both of ^{11}C and ^{12}C , and they increase as a function of incident energies. Contributions of fragmentation events are similar to both of ^{11}C and ^{12}C .

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線の生体内での核破砕反応の評価は、治療計画における線量分布計算の高精度化のために重要である。

我々は、平成13年度に ΔE -Eカウンタシステムを用いた ^{11}C ビーム測定を行い、その結果 ^{11}C の全吸収ピークの下に幅広いバンプを確認した。このバンプは ^{11}C のシンチレータ中での核破砕反応による破砕生成荷電粒子や中性子により、入射エネルギーの一部がEカウンタ外に出たためと考えられる。この成分が治療に使用する場合エネルギー吸収に関わる線量計算に大きな影響を与える可能性がある。

そこで我々は、 ΔE -Eカウンタの周囲に破砕粒子検出器を設置することで ^{11}C ビームによる破砕生成荷電粒子の検出を試みた。 ^{12}C ビームについても同条件での測定により、 ^{11}C と ^{12}C の比較を行っている。本研究の目的は、将来の治療の基礎データとして、 ^{11}C と生体構成物質との核破砕反応の評価を行うことである。

2. 昨年度までに得られている結果

ΔE -Eカウンタシステムとその両側（側面2方向）に配置した破砕粒子検出器により、Eカウンタ（標的物質：プラスチックシンチレータ、PS）内で生じた破砕生成荷電粒子の検出に成功した。その結果より、標的PS内での核破砕反応の発生割合は、エネルギーと共に増加傾向を示し、358MeV/u (^{11}C) では、全体の約30%に達していた。また、 ^{12}C での測定結果も同様の傾向を示し、両者の核破砕反応発生割合の比は、300MeV/uで0.92となり、理論値0.96に近い値が得られた。

3. 今年度の研究内容

- ① 昨年度の実験の継続で ^{11}C と ^{12}C の標的PS中での核破砕反応の寄与の大きさを評価する。今年度は、破砕粒子検出器に改良を加え、より高精度な測定、解析を試みた。
- ② ^{11}C ビームの利点を生かした新たな方法で標的PS内での核破砕反応の評価を試みる。核破砕反応しない ^{11}C 割合を評価するために、標的内で静止した ^{11}C の β^+ 崩壊を消滅 γ 線検出器により計数することを試みた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

図1に今年度の測定装置の配置図を示す。

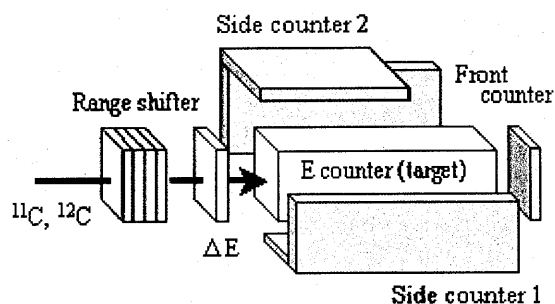


図1.測定装置の配置図

^a 北里大, ^b 北里大大学院, ^c 放医研, ^d 東北大

今年度の実験では、図1で示したように E カウンタの周囲 5 面を薄いカウンタ（サイド 1,2, フロントカウンタ）で囲んだ。その結果、昨年度よりも高い幾何学的効率で、破砕生成荷電粒子を検出することに成功した。

図2に ^{11}C ビームで得られた E カウンタのエネルギー分布を示す。 ^{11}C の全吸収ピークと、そのピークよりも低チャンネル側に、前述したバンプ部分が見られる。破砕粒子検出器にヒットを伴うイベントは E のバンプ下方にそれと同様な形として現れている。これは、核破砕反応により生成された陽子、軽核、中性子等が E カウンタ外に飛び出したことによるものと考えられる。つまり周囲の破砕粒子検出器で検出された信号の多くは核破砕反応で生じた破砕生成荷電粒子によると推定できる。 ^{12}C でも ^{11}C と同様なバンプ部分と破砕生成荷電粒子の分布が確認できた。

図3に示すのは、 ^{11}C 飛程末端位置において、2 対の消滅 γ 線検出器の同時計数によって得られた崩壊曲線である。図から ^{11}C の半減期約

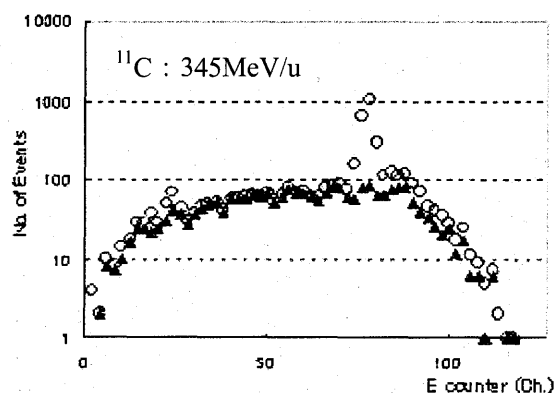


図2. E カウンタでのエネルギー分布
○：全イベント，▲：破砕粒子検出器にヒットを伴うイベント。

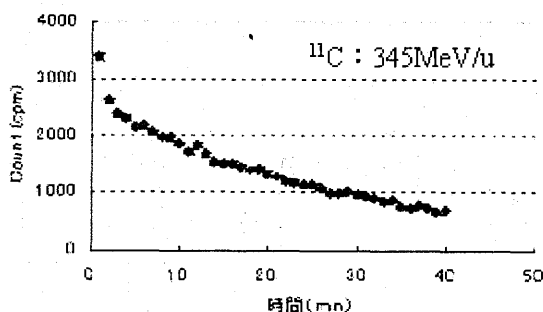


図3. ^{11}C 飛程末端位置での崩壊曲線

20min での壊変の様子が見られる。また、測定開始直後に破砕生成物 (^{10}C) と考えられる半減期の短い核種成分も確認された。飛程末端位置における ^{11}C 数と入射した ^{11}C 数との比を求めることで、核反応を生じなかった ^{11}C の割合を求めることができ、前述した核破砕反応発生量のデータと合わせて核破砕反応の評価ができる可能性がある。

このように定義した核破砕反応発生割合のエネルギー依存性を図4に示す。入射ビームエネルギーが高くなるにつれ、 ^{11}C 、 ^{12}C ともに核破砕反応発生割合が大きくなっている。最も高いエネルギー (345 MeV/u) での発生割合は、両者とも約 50% であった。図5に各エネルギーにおける ^{11}C と ^{12}C の核破砕反応発生割合の比を示す。両者の比の平均は、0.99 であった。

今年度の装置、解析方法により PS 中での核破砕反応の評価法を確立した。来年度は、PS 以外の生体構成物質 (C, H, O, N) を素材とした標的物質中での核破砕反応の評価を行う予定である。

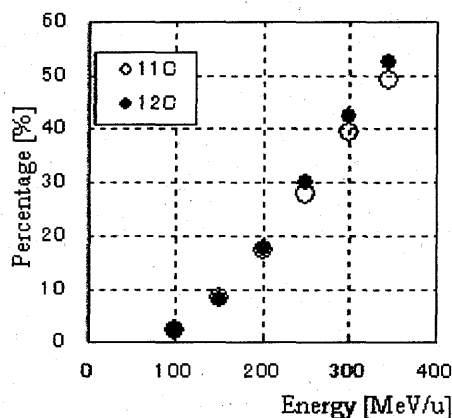


図4. 核破砕反応発生割合のエネルギー依存性

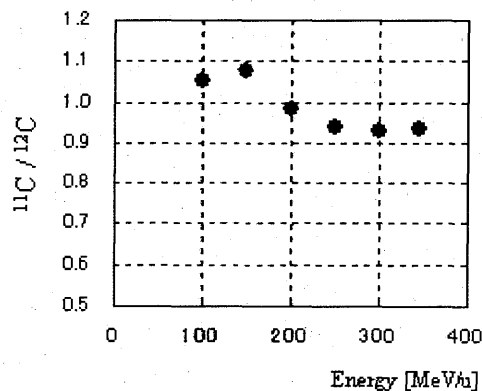


図5. 各エネルギーにおける ^{11}C と ^{12}C の核破砕反応の発生割合の比

科学衛星搭載観測機器の耐放射線素子開発と照射実証実験

The Development and Irradiation Test of Radiation Hard Scientific Instruments on Spacecraft (14P133)

高島健^a、今村剛^a、鈴木仁研^a、金田英宏^a、尾中敬^a、中川貴雄^a、土井靖生^b、平尾孝憲^b、松浦周二^a、
川原田円^c、国分紀秀^c、村島未生^c、山田学^d、高橋幸弘^e、吉田和哉^e、内堀幸夫^f、北村尚^f
T.Takashima^a, T.Imamura^a, H.Suzuki^a, H.Kaneda^a, T.Nakagawa^a, Y.Doi^b, T.Hirao^b, S.Matsuura^a,
M.Kawahara^c, M.Kokubun^c, M.Murashima^c, M.Yamadani^d, Y.Takahashi^e, K.Yoshida^e,
Y.Uchihori^f and H.Kitamura^f

Abstract

We study the development and irradiation test method for devices and scientific sensors on spacecraft by proton beam. The radiation dose that a satellite receives in planetary explorer and inner magnetosphere becomes about 10 times in comparison with that in the earth vicinity. It is holding the success of interplanetary missions, to carry out the radiation measure neatly.

1. 研究の目的とバックグラウンド

21世紀を迎えスペース時代が幕をあけた。地球近傍ではスペースステーションを中心に天文から気象などの実用衛星まで多くの計画が進んでいる。また、技術の飛躍的な向上により、太陽系惑星や小惑星への探査計画が実現化してきている。日本でもX線天文を中心に独自の衛星と科学観測機器の開発が進み、1998年には日本初の火星探査衛星の打ち上げに成功しており、惑星探査も世界に肩を並べるようになった。しかし、現在、深刻な問題が起こっている。それは、衛星を支える電子部品の減少である。一般に衛星では、MIL規格（アメリカ軍規格）が使用されるが、この多くがかつての冷戦時代の古い規格部品であるため、最先端の科学観測を行う上では能力不足なのである。また、生産コストの問題から、その生産が減少しているために、耐放射線電子部品の種類も限られている。一方、民生品では自動車部品など高性能かつ高信頼性の部品が数多く流通している。そこで、これらの電子部品について放射線照射試験を行い、使用できるものを選択する必要がある。簡便なシールドで使用可能なものであれば、コストの面からも重要な選択肢となりうるからである。これらは、日本における今後の科学衛星開発にとって必要不可欠なものと期待されている。

衛星にとって重量と電力のリソース（資源）は非常に貴重である。特に科学観測機器にとって無駄なリソースを省くことは、サイエンス成果そのものに反映される。例えば、放射線対策のために厚いAl板で観測

機筐体を作成するのは簡単であるが、その重量を節約するためにレンズを小さくしたのでは、集光能力が下がってしまい科学的価値のあるデータを得られなくなってしまう。放射線シールドについて、適切な対策を行う知識を共有することが重要となってくる。

2. 今年度の研究内容

今年度は以下の試料について放射線照射を実施し、各試料の耐放射線性能の評価を行った。

a) 赤外線天文衛星（ASTRO-F）搭載赤外線検出器の放射線影響試験

日本で初となる本格的な赤外線天文衛星（ASTRO-F）は現在最終組上げ段階に入っている。この衛星に搭載される高性能赤外線望遠鏡の心臓部となるGe:Ga圧縮型赤外線検出器は、宇宙の遠方からやってくる非常に微弱な光子をとらえることができる。一方で、この衛星の軌道はSAA上空を通過するために高エネルギーのプロトン粒子の影響を受けることとなる。放射線に対する耐久性は測定済みであるが、SAA上空を通過後に、観測要求を満たすようなバックグラウンドが低下するまでの時間を観測計画の上から把握する必要がある。特に、赤外線検出器は³Heによる極低温で動作するために、粒子入射による温度上昇現象も無視できない。これらの影響を定量的に測定するために、SAA上空を模擬した100MeVのプロトンを用いた測定を実施した。

b) ASTRO-E2搭載硬X線検出器の放射化特性

2004年度に打ち上げをひかえたX線天文衛星に搭載される硬X線検出器の宇宙線によるセンサー部の放射化を定量的に求めることを目的とする。放射化によるセンサー周囲からのX線、 γ 線の放出は、微弱なX線測定をする上で問題となる。どのような核種が高エネルギーの宇宙線によって生成されるか、またその減衰時間はどの程度かを把握しておくことが、高精度の測定に繋がる。本実験ではSAA上空通過時の放射化

を模擬して比較的低レートの照射と照射後の長期にわたるバックグラウンド測定を実施した。

c) アナログ VLSI の耐放射線特性試験

デジタル処理 LSI については、プロセスや SOI 化をはじめ耐放射線性の高い民生品もでてきている。一方で、衛星搭載の検出器を想定した場合にアナログ処理部は必ず必要であると同時に省電力化、小型化が非常に重要な要素となってきた。この流れの中で次世代の衛星搭載機器での利用を目指したアナログ VLSI の開発を我々は実施している。今回は試作として耐放射線ルールにのっとりプロセスで製作した 32ch のアナログ VLSI に対するプロトン照射試験を実施した。 γ 線による Dose 試験では数 Mrad の耐性を実証しているものであり、粒子線による影響との比較が主目的である。

d) 金星探査衛星用検出器の耐放射線試験

金星探査は惑星気象学という新しい分野を開拓する。この衛星にはリモートセンシング用のカメラが多波長にわたって搭載される予定である。可視光に限定される物でなく、多くは新規開発のイメージセンサーを用いる。この開発段階において放射線耐性を高めるような技術開発が必要である。本年度は CCD に代わるイメージ素子とその読出し電子部品の耐放射線試験を実施し、開発にフィードバックする。

3. 今年度の研究成果と解析結果

a) 赤外線検出器の放射線影響試験結果

放射線耐性については、問題ないことが確認できた。しかし、相対的な感度上昇については理論的な予想よりも数十倍大きな変動が見られたが、30 分後には通常レベルに戻ることが確認できた。この結果より、観測計画への新しい制限事項を得ることができた。S/N に関しては十分に小さいレベルであり観測上問題ないことが確認できた。

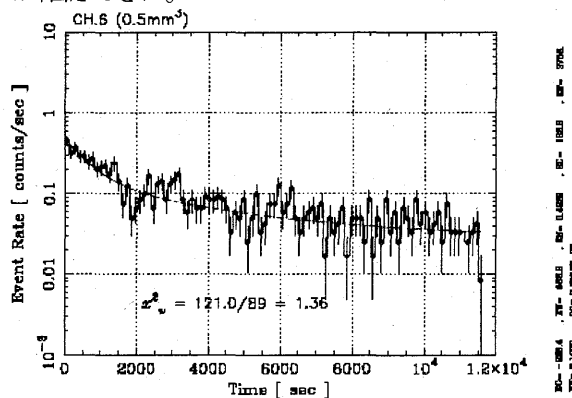


図1: 長波長検出器のプロトン照射 600 秒後からのグリッチレート (ノイズ) の変化。

一方で、SAA 上空通過を想定した試験では、ハ

ウジングの放射化が予想よりも大きいことが確認された。SAA 上空通過後 1 時間後でも観測上のバックグラウンドとしては高い状態である。今後の観測計画に反映させることを検討している。

b) 硬 X 線検出器の放射化特性測定結果

SAA 上空通過の積算を想定した約 10^8 個のプロトン照射によるセンサー部 BGO と GSO の放射化スペクトルの変化を 15 時間にわたって測定した。その結果、BGO から 511keV と Bi 由来の特性 X 線の混入が確認されたが、遅くとも 10 時間以内に速やかに減衰しきっていることが確認できた。これらの混入は、複数の信号処理により本来の天体由来の X 線から分離できることも確認できた。

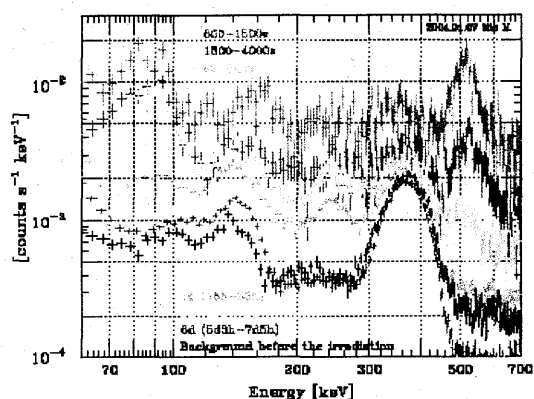


図2: GSO の放射化バックグラウンドスペクトル。照射前バックグラウンド測定は、HIMAC 照射室内で鉛遮蔽を施して測定したもの

c) アナログ VLSI の耐放射線特性試験結果

プロトン照射においては 10kRad を超えたあたりで VLSI データ出力に異常を生じ、出力を得ることができなくなった。特に消費電力が増加が見られないが、電源を OFF 後に出力が回復したことより、内部回路の一部にラッチアップが生じたと考えられる。アナログ出力波形を制御するパラメータが照射量とともに変化する現象が確認された。耐放射線プロセスによる製作だったために予想外の結果であり、プロセスを見直した新 VLSI 製作と試験を考えている。

d) 金星探査衛星用検出器の耐放射線試験結果

CCD に代わる素子として CMOS 並びに MCP の 20kRad 相当のプロトン照射試験を実施した。結果は、いずれの素子も大きな障害を得ることなく動作し、金星探査用イメージ検出器としての選択肢の幅を広げることができた。今後、詳細な応答試験を実施していく。

a 宇宙航空研究開発機構, b 名古屋大学, c 東京大学, d 北海道大学, e 東北大学, f 放医研,

中性子過剰核のアイソバリックアナログ状態

Isobaric Analog State of Halo Nuclei

(14P134)

岩田佳之^a、村上健^a、北川敦志^a、家城和夫^b、樋口純^b、山口幸司^b、Á. Horváth^c L. Heilbronn^d

Y. Iwata^a, T. Murakami^a, A. Kitagawa^a, K. Ieki^b, J. Higuchi^b, K. Yamaguchi^b, Á. Horváth^c and

L. Heilbronn^d

Abstract

The charge-exchange reaction of halo nuclei was studied in reverse kinematics to determine the density distribution of halo nuclei such. A first attempt was made using a secondary beam of ${}^6\text{He}$ having $E/A=183$ MeV. The momentum of neutrons from the $p({}^6\text{He}, {}^6\text{Li})n$ reaction was measured in coincidence with the ${}^6\text{Li}$ fragment. The array of position sensitive neutron detector has been modified to have better time and position resolutions. With the modified array, we found that the width of a prompt g-ray peak seen in time-of-flight spectra was approximately 1ns in FWHM. The further analysis is in progress.

1. 研究の目的

短寿命核ビーム生成装置の発展により自然界には存在しない原子核を二次ビームとして利用することが可能となり、近年、短寿命核の核構造や反応に関する研究が盛んに行われている。そのなかで幾つかの中性子過剰な短寿命核は核芯の周りに弱く束縛された中性子が空間的に広がって分布している特異な構造（中性子ハロー・スキン構造）を持つことが知られている。これら中性子過剰な短寿命核の(p,n)反応を調べることで、その特異な陽子・中性子密度分布を明らかにすることを目的とする。

2. 昨年度行った測定及び結果

昨年度は中性子過剰核の一つである ${}^6\text{He}$ に関して実験を行った。実験は SB2 コースを用いた。短寿命核である ${}^6\text{He}$ は核子あたり 250MeV の ${}^{10}\text{B}$ を 5.7g/cm^2 の ${}^9\text{Be}$ 標的に照射することで起こる核破碎反応により生成する。反応による生成された ${}^6\text{He}$ は、SB2 コースのフラグメントセパレータにより分離される。二次ビームである ${}^6\text{He}$ のエネルギーは核子あたり 185MeV である。ビームのプュリティーは T(19%)、 ${}^6\text{He}$ (79%)、 ${}^8\text{Li}$ (2%)であった。これらの粒子識別はビームの飛行時間及びシリコン検出器によるエネルギー損失の情報からイベ

ントごとに弁別した。また ${}^6\text{He}$ の強度はスピルあたり 2.6×10^4 で、これは INTENSITY コードで予想された計算結果と同程度であった。

${}^6\text{He}$ ビームはトリガープラスチック検出器 (500 μm 厚) 及びシリコン検出器 (500 μm 厚) を通過後、 1.35g/cm^2 のポリエチレン標的に照射され、 $p({}^6\text{He}, {}^6\text{Li})n$ 反応を起こす。トリガープラスチック検出器の信号は、ビームおよび中性子の飛行時間測定に使用される。またシリコン検出器により入射ビームのエネルギー損失が測定され、ビームの粒子識別に用いられる。反応により生成される ${}^6\text{Li}$ フラグメントは前方に放出され、位置検出型シリコンストリップ検出器 (40 \times 40pixels ; 500 μm) によりエネルギー損失が測定される。このデータから標的で生成される粒子の識別を行うことができる。

(p,n)反応は直接反応であるため、フラグメントは前方ピークを示す。運動学から対応する中性子は約 90 度方向に放出され、そのエネルギーは前方に行くに従いゼロから急激に増加する。これら中性子を実験室系で 67° から 83° 設置された中性子検出器により計測し、中性子の運動量分布を測定した。中性子検出器は 5 台の NE213 液体シンチレーション中性子 ($5''\phi \times 5''$) と 10 台の大型位置検出型 NE213 液体シンチレーション中性子検出器 ($3'' \times 3'' \times 1000\text{cm}$) を用いた。

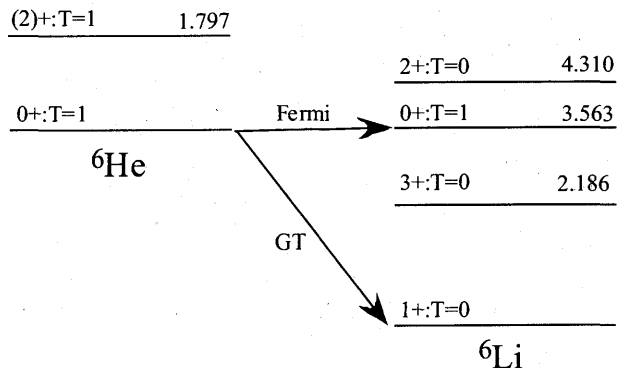


図1 レベルスキーム。

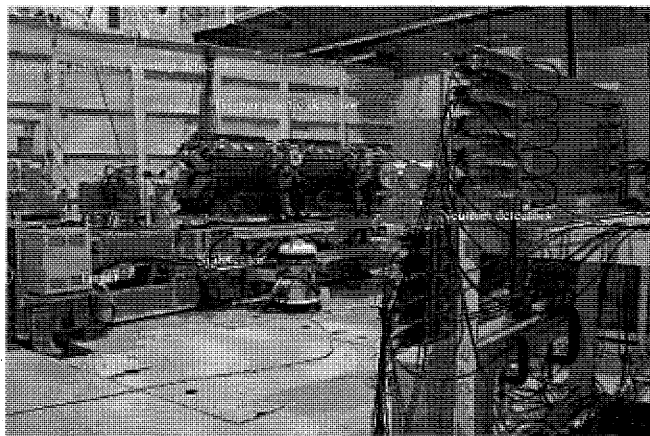


図2 実験セットアップ。

(p,n)反応ではフェルミ及びガモフテイラー遷移が強く見られることが知られており、対応する反応の終状態は ${}^6\text{He}$ のIASまたは ${}^6\text{Li}$ の基底状態である(図1参照)。そのため、得られた中性子のエネルギー分布には鋭い2本のピークを示す。5"の中性子検出器により計測された中性子のエネルギー分布を求めたところ、2つの終状態に対応するピークが見られたが、十分な統計的を得られなかった。また大型位置検出型中性子検出器は予想していた時間及び位置分解能が得られず、満足ゆくデータを得ることができなかった。

3. 本年度行った測定及び結果

本年度は中性子検出器に改良を加え、平成15年5月に再び ${}^6\text{He}$ のIASに関する測定を行った。実験セットアップは平成14年度に行った実験とほぼ同じである。その外観を図2に示した。標的はポリエチレンの他、ポリエチレン内の炭素による寄与を差し引くため、炭素標的も用いた。

図2は横軸に標的上流に置かれたシリコン検出器でのエネルギー損失(ΔE_{Si})と、縦軸に標的下流に置かれたシリコンストリップ検出器でのエネルギー損失(ΔE_{SSD})の相関をプロットしたものである。中性子と同時計測されたイベントのみプロットしてある。両シリコン検出器でのエネルギー損失が等しい位置にT、 ${}^6\text{He}$ 、 ${}^8\text{Li}$ のスポットが見られる。これは反応を起こさなかったビームと中性子のアクシデンタルコインシデンスのイベントと思われる。その他、 ΔE_{Si} が ${}^6\text{He}$ と同じで、 ΔE_{SSD} がより大きいイベントのスポットが見られる。これは $p({}^6\text{He}, {}^6\text{Li})n$ 反応から放出された ${}^6\text{Li}$ である。このように、2つのシリコン検出器により良好な粒子弁別が得ることが出来た。

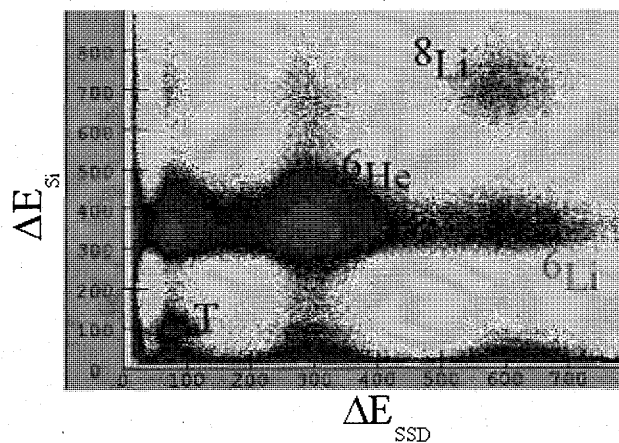


図2 シリコン検出器でのエネルギー損失

中性子の飛行時間の絶対値を求めるためには、時間オフセットを正確に求める必要がある。その時間オフセットを求めるため、1cm厚の銅標的を用いた測定も行った。図3は改良を加えた中性子検出器で測定された飛行時間分布である。 ${}^6\text{He}$ ビームと銅標的の反応により放出される γ 線の鋭いピークが見られる。ピークの半値幅は全ての検出器で約1nsであり、今回の検出器の改良で十分な性能が得られていることがわかった。現在は解析途中であるが、今後さらに解析を進め、中性子のエネルギー・角度分布等を求める。

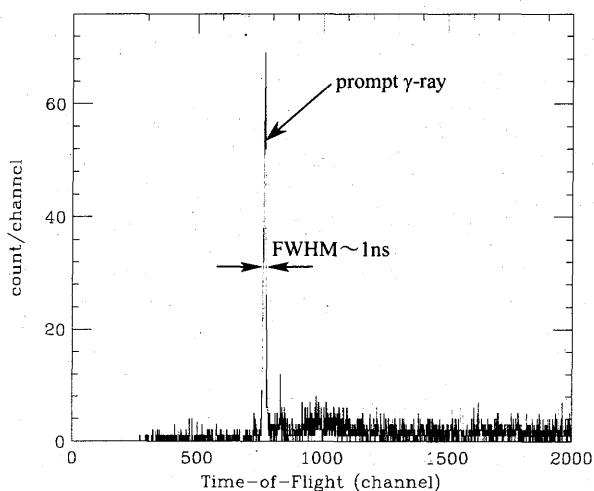


図3 飛行時間分布。

4. まとめ

中性子ハロー・スキン構造を持つと考えられている中性子過剰な不安定核に(p,n)反応を適応することで、その特異な核構造を調べた。改良を加えた中性子検出器は十分な性能が得られていることがわかった。今後はさらに解析を進め中性子過剰核の密度分布を求める。

^a NIRS

^b Rikkyo University

^c Eötvös Loránd University, Hungary

^d Lawrence Berkeley Laboratory, USA

高分子中核飛跡の径方向サイズと化学構造

Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers

(14P138)

山内知也^a、安田仲宏^b、小倉紘一^c、藤井正美^d、レミ・バリオン^e

T. Yamauchi^a, N. Yasuda^b, K. Ogura^c, M. Fujii^d and R. Barillon^e

Abstract

The thin films of poly-carbonate, PC, have been examined by the IR method. The commercially obtained films with 3 μ m thickness were suited to obtain the unsaturated IR spectra for the carbonate ester bonds. Carbon ion exposure has caused the significant decrement of the absorbance of C=O and C-O-C, which related to carbonate ester bond. On the other hand, the densities of CH₃ and phenyl-rings were hardly changed by the irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重イオン照射が高分子材料に与える種々の影響の中でも、特に個々のイオントラックの持つ特性に焦点をあて、その径方向サイズと構造とを理解するために本研究は進められている。飛跡検出器である CR-39 プラスチックと LR-115 硝酸セルローズとを主たるターゲットにしているが、本年度からはエンジニアリングプラスチックとして利用されているポリカーボネイト (PC) についても実験を進めた。それは CR-39 との比較において、個々の官能基の重イオン照射に対する安定性についての基礎データを取得し、イオントラックの形成機構を明らかにするためである。

本研究において用いられるトラック特性評価のための方法論は、次の3つである。

1) AFM 法：極短時間の化学エッチング処理後にトラック径方向サイズを原子間力顕微鏡 (AFM) 観察によって求め、その成長パターンからトラックエッチングを担うトラックコアサイズを評価する。

2) UV 法：トラックが一定の半径を持つ円柱形であると近似するトラックオーバーラッピングモデルに基づいて、紫外-可視光 (UV-Visible)

吸収スペクトルのフルエンス依存性を解析し、トラック同士の重なりが顕著となるクリティカルフルエンスよりトラックサイズを求める。同手法では、光学特性が変化した領域のサイズを求めることになるが、第1ピーク (240 nm) と第2ピーク (280 nm) の強度に見られるガンマ線照射効果の線量依存性がこのような解析の基礎になっている (図1参照)。イオン照射についてもその吸収スペクトルに関して、イオンの電荷が高くなるにつれて第2ピークの寄与が大きくなることを先に確認している。これらの結果は、第2ピークが、局所的に線量の高い部分 (コア) に関係していることを示唆する。

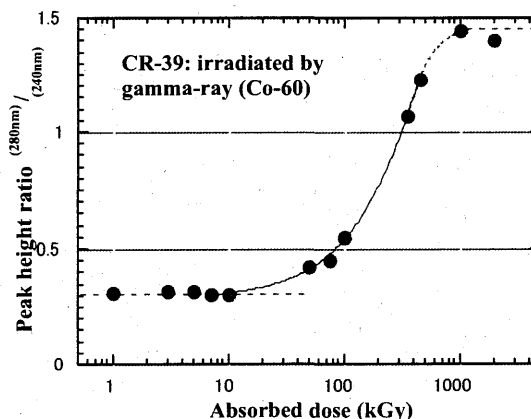


図1 ガンマ線照射した CR-39 検出器の UV スペクトルのピーク比。

3) IR 法：試料を数マイクロの薄膜に出来る場合については、未飽和の赤外線 (IR) 吸収スペクトルを得ることが可能であり、試料の厚さと密度を知ることが出来れば、スペクトルの強度変化より定量的な分析を行うことができる。

2. 昨年までに得られている結果

CR-39 に関しては、AFM 法と UV 法とを用いて、Fe 以下のイオンに関してイオントラック径を求めている。2つの手法からの結果は互いによく一致

しており、トラックコア半径としては、2~4nm という値が得られており、UV 法からはトラックコア半径が阻止能の3乗根にほぼ比例することが示された。

LR-115 については、薄膜を得るのが容易であり、IR 法が適している。F 以下の軽いイオンについてはトラックの線量分布モデルに従った分析も系統的に行われている。

3. 今年度の研究内容

- 1) CR-39 プラスチックに Fe 及び Xe イオンを、それぞれ、6 MeV/u 以下の入射エネルギーで照射した。AFM 法のための試料については低フルエンスでよいこともあり何ら問題はなかったが、Xe については UV 法に必要な様なフルエンスでの照射を実施することができなかった。
- 2) PC 薄膜及びそのスタックに、Fe、及び C イオンを、それぞれ、6 MeV/u 以下の入射エネルギーで照射し、IR 法の試料とした。
- 3) 雰囲気制御型照射チェンバーを制作し、真空排気系を整備するとともに、試料ホルダー駆動用ステッピングモーターの制御プログラムを作成した。
- 4) UV 法や FT-IR 法においては直径2センチ範囲で一様なイオンビームが必要になるが、その評価のためにイメージングプレートを利用した (C イオンのみ)。

4. 今年度の研究成果と解析結果

イメージングプレートによる計測から、中エネにおけるビーム強度の一様性は、2センチのビーム径内において約10%以内に保たれていることを確認した。

他の2つと比べて、IR 法では化学状態についての情報が得られる利点がある。CR-39 中のトラック形成機構については、ポリカーボネイト結合部からの二酸化炭素の放出と新しい端点としての水酸基の生成が主要な過程であることを明らかにしてきたが、ポリカーボネイト結合の密度変化を

直接計測するには至っていない。そこで、同じくポリカーボネイト結合部を持ち、薄膜を得やすい PC について実験を進めた。図2は未照射 PC の IR スペクトルである。C=O については3枚重ねにしても厚さと吸光度とが比例することが明らかになっており、ベール則を用いて、ピーク強度変化から密度変化を議論することは可能である。図3は炭素イオン (40 MeV) を照射した際の主たる吸収バンドの強度変化を示している。CH₃ やフェニル環の密度には大きな変化がない一方で、カーボネイトエステル結合に関係する吸収バンドについてはフルエンスの増加とともに強度が低下しており、この部分が優先的に破壊されていると考えられる。

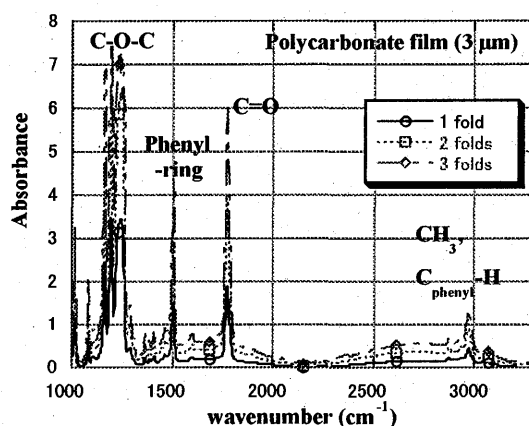


図2 ポリカーボネイト薄膜の IR スペクトル。

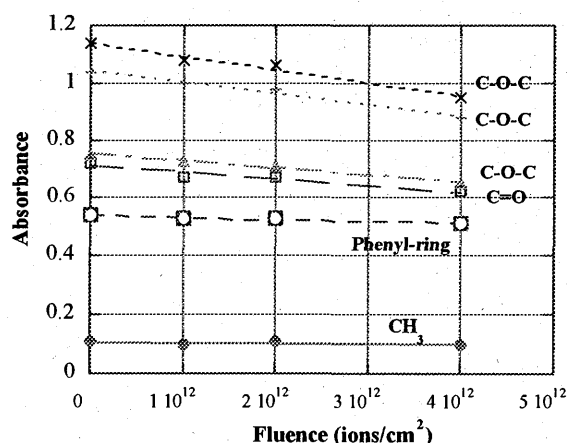


図3 C イオン (40 MeV) 照射による PC の IR スペクトル変化。

^a 神戸大学, ^b 放医研, ^c 日本大学, ^d 青森大学, ^e ストラスブール・ルイ・パスツール大学

高エネルギー中性子検出器の中性子-陽子弁別特性の試験評価と高エネルギー中性子の応答関数計測

Characterisation of particle discriminations between high-energy neutrons and protons, and the measurement of response functions to high-energy neutrons. (14P-139)

高田真志*, 栗屋伊智郎†, 岩岡光男‡, 岩井 敏§, 木村卓也†, 梶田真喜夫†,
高木俊治§、佐藤 理§, 中村尚司¶, 藤高和信*

M.Takada, I.Awaya, M.Iwaoka, S.Iwai, T.Kimura, M.Masuda,
S.Takagi, S.Sato, T.Nakamura, and K.Fujitaka

Abstract

In an aircraft and a space station, neutrons, gamma rays and protons mainly contribute to an exposure, and the neutron component accounts for half in an aircraft and over 10% in a space station. The neutron dosimetry is very important for aircrews and astronauts, but has not been acquired satisfactorily yet. We have developed the high-energetic neutron measurement unit for onboard an aircraft and a spacecraft. The characterisation of a particle discrimination between neutrons and protons using different pulse shapes from neutrons and protons was studied at the HIMAC. A measurement of response functions to neutrons up to 400 MeV is necessary in order to obtain a neutron spectrum at a high altitude.

1 研究の目的及び年次計画

宇宙飛行士や、航空機の搭乗員の放射線被ばくが現在、問題になっている。これまでは、荷電粒子成分に関しては、十分な計測に基づき評価されて来たが、中性子に関しては、極わずかしき測定が行われておらず、搭乗員の放射線防護に必要な十分なデータの蓄積が無い。そのため、国内外を問わず、飛翔体内部の10MeV以上の中性子エネルギースペクトルの測定データの必要性が迫られており、特に、エネルギースペクトルの測定が求められている。また、計算コードの検証、放射線防護の精度向上のためにも、実測データは必要である。

これまで、放医研で、有機液体シンチレータ (NE213)

と減衰時間が長いプラスチックシンチレータ (NE115) を組み合わせたホスウィッチ型中性子検出器を完成させ、HIMACなどで粒子弁別の性能評価を行った。この手法は十分な成果を得ることができた [1]。さらに、この手法に改良を加え、搭載可能なコンパクト型にし、ケース収納し、持ち運び可能にすることで、容易に航空機などの飛翔体中の中性子エネルギー測定を行うことができるようにした [2]。

完成した検出器と、電子回路などを組み合わせ、来年度に、航空機に搭載し、ボナーボールと組み合わせて、熱中性子～100MeVの中性子エネルギースペクトルの測定を実施する予定である。飛翔体への搭載前に、

1. 完成した検出器の動作確認 (光の取得など)
2. データ取得システムの動作確認 (ダイナミックレンジ、擬似パルス、処理スピードなど)
3. 陽子のみと、中性子のみを検出器からの信号形状を得て、粒子識別への反映
4. 中性子に対する応答関数の測定 (数 MeV-400MeV)
5. 中性子と陽子が混在した放射線場で、粒子識別、中性子エネルギースペクトルの計測の実証試験

を行い、測定システムを完成させる。来年度、完成させ、搭載実験を可能にする。

2 今年度の研究経過及び結果

今年度の始めに、中性子検出器と計測システムを完成させることができた (写真1参照)。HIMACでプロトンビームを用いて、検出器に印加する最適な電圧を、プロトン150MeV相当のパルスで信号が飽和しないレベルに決定した。パルス計測は、ケーブルによる減弱が30～40%あったために、その影響を減らすために、検出器からの信号を、検出器のすぐそばでデジタルオシロで直接、計測した。

デジタルオシロスコープを用いて、中性子と陽子の

*放医研 宇宙P

†(株) 三菱重工業 神戸造船所 機械・宇宙部

‡(株) 高信頼性部品 技術部

§(株) 三菱総研 安全科学研究本部

¶東北大学 CYRIC

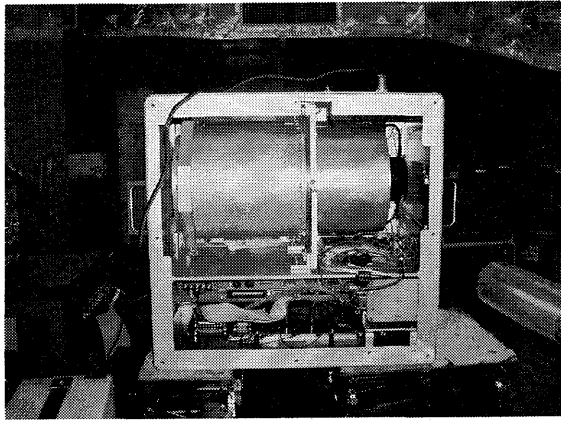


図 1: High-Energy Neutron Detector Unit based on the phoswich neutron detector

パルス波形を取得した。陽子と中性子は、検出器の前面から、検出器全面に照射されるようにした。パルスのダイナミックレンジが広いために、粒子識別に重要なテイル部分を高い波高分解能で取得するために、パルスを3つの異なるゲインに分けて、デジタルオシロで取得した。これにより、テイル部分を高分解能で取得し、粒子識別を向上させることができた。得られた波形データは、各波形のピーク値で各データを規格することで、パルスのテイル部分（トリガーより100nsec以降）に、粒子に依存の波形の差を見出した（図2参照）。粒子識別（図3参照）は、パルス波高とテイルの比率を2次元プロットすることで、中性子（図中の真中の成分）と陽子（図中の上部の成分）、ガンマ線（図中の下部の成分）の事象を十分に弁別できることが分かった。現在、1次元での弁別の可能性（2次元を用いずに済む方法）を探っている。

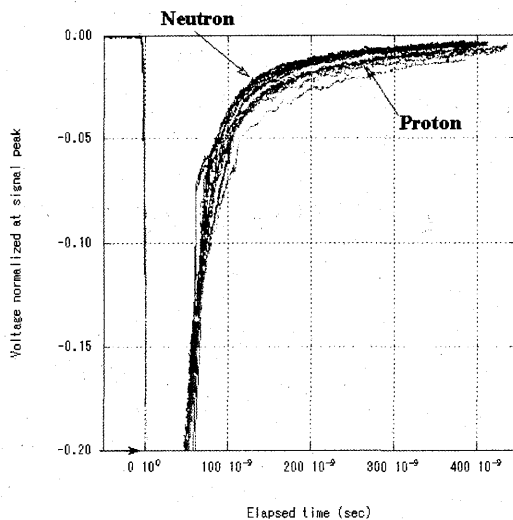


図 2: High-Energy Neutron Detector Unit based on the phoswich neutron detector

搭載用のデータ取得システムでのデータ取得テストを行った。デジタルオシロで取得した波形から予想されるパルスを10nsecの時間間隔で取得することはできた。しかし、時々、想定外のパルスのデータが取得された。このノイズは、データ取得ボードのタイミングによるものであり、テストパルスでは判明しなかったエラーであったが、ビーム実験により判明した。エラーパルスは、ある一定のパルスが入射したときに、現れるもので、システムのクリアーに起因することが分かった。その後、そのエラーは修復された。また、取得した波形データ、実装データ取得システムのデータから、粒子識別には、テイル部分でのより高分解能のデータ取得が必要であることが分かり、その後、テイル部分の分解能を上げる改良を加えた。サイクロトロンでの70MeV陽子入射実験では、ノイズの除去が出来ており、波形のテイル成分を取得できていることを確認できた。今後、よりエネルギーの高い（高いパルスハイト）ビームで、データ取得システムの特性を再度、調べ、ビーム強度の限界も調べる。

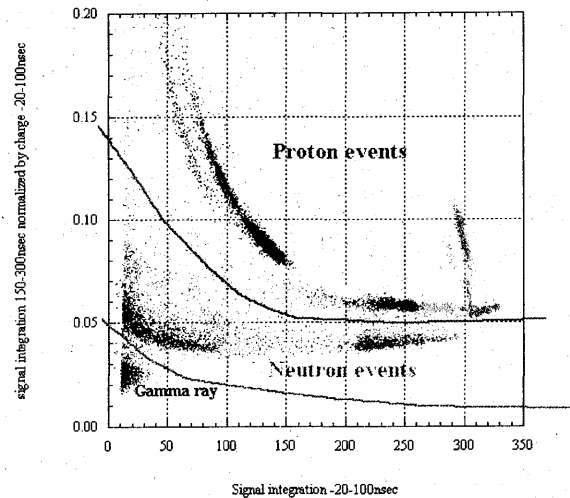


図 3: High-Energy Neutron Detector Unit based on the phoswich neutron detector

TOF法を用いて中性子の応答関数を実験的に評価する実験を実施した。テイル成分をより明確に取得することを考えて、フォトマルアンプを使用を試みたが、このフォトマルアンプのノイズ除去、できるだけ低いエネルギーの中性子成分を取得するための、タイミング調整に時間を要したために、十分な統計量のデータを取得することが出来なかった。

参考文献

- [1] M.Takada et al., NIM A465 (2001) 512-524.
- [2] M.Takada et al., JNST (to be published).

勝村庸介、林銘章、何輝、室屋裕佐、Wach Radoslaw、藤本宏涼、山下真一、
宮崎豊明、村上健

Y. Katsumura, M. Lin, H. He, Y. Muroya, W. Radoslaw, K. Fujimoto, S. Yamashita
T. Miyazaki, *T. Murakami

Abstract

Measurement of G-values for water decomposition products by irradiation with heavy ion beams having different LET has been carried out. The combination of several chemical systems has been applied to derive the value for each decomposition product. It was found that the G-values determined in the present experiment are very different from the reported. The origin of the difference has been discussed.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、国内では高エネルギーイオンビームの RBE 特性を活用したがん治療が行われるようになった。これら高エネルギーイオンビームによる放射線分解の理解は放射線治療の基礎の観点から重要であるが、これまで報告はほとんどない。本研究では GeV 級重イオンビームによる水の放射線分解 G 値の測定と、イオンの飛跡に形成されるトラック構造について、低エネルギーイオンビームの場合と比較検討した。

2. 今年度の研究内容

放射線医学総合研究所の HIMAC からの He, C, Ne, Si, Ar, Fe 等の治療用重粒子ビームによる水の放射線分解 G 値

を測定し、報告のある軽イオンの G 値と比較した。トラック内での反応は LET 増加によりすみやかに進行する。まとめるパラメータとして LET は必ずしも適切でないことが判った。

キーワード：イオンビーム、重粒子、水の放射線分解、LET、G 値

3. 今年度の研究成果と解析結果

実験：放射線医学総合研究所、HIMAC 施設からのイオンビーム He 150MeV/u、C 290MeV/u、Ne 400MeV/u、Si 490MeV/u、Ar 500MeV/u、Fe 500MeV/u を用いた。いずれも水中 15cm 前後の飛程を持ち、入射直後の 1cm 分を照射に用いた。各々の LET は 2.2、12.8、30.3、54.9、93.2、185keV/μm である。10cm φ の照射野の均一度は±2%以下のである。線量率はビームにより異なるが 3-10Gy/min である。Fe(CN)₆⁴⁻の酸化、NO₃⁻の還元による NO₂⁻、H₂O₂、ギ酸存在下の MV^{•+}（メチルビオローゲンラジカルカチオン）の収量を分光測定あるいは生成物分析により、OH、e_{aq}⁻、H₂O₂、OH+H+e_{aq}⁻の収量を線量を変え測定し、その傾きから G 値を決定した。線量は γ 線 で校正した電離箱で測定した。

東京大学大学院工学系研究科

*放射線医学総合研究所

実験結果と議論: 図1に評価された e^-_{aq} 、 OH 、 H_2O_2 の G 値の LET 依存性をこれまでの報告値 [1] と一緒に記載した。

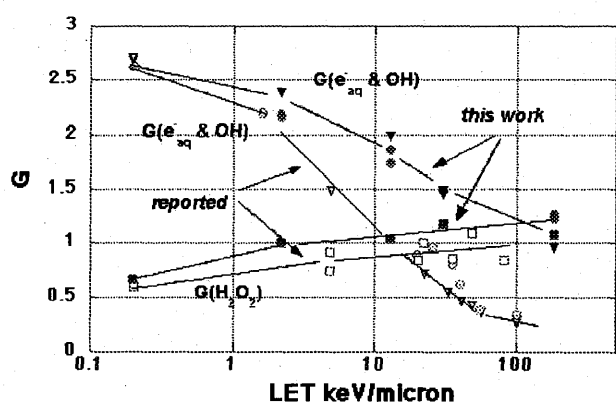


図1 e^-_{aq} 、 OH 、 H_2O_2 の G 値の報告値と実験値の LET 依存性

水和電子 (e^-_{aq})、 OH 、 $OH+H+e^-_{aq}$ の G 値は LET が増加するに従い減少するのに対し、 H_2O_2 は増加し、飽和傾向を示す。これは従来から知られている高 LET 放射線による分解の特徴とよく対応している。しかし、絶対値は高 LET 側に系統的にシフトしていることが判る。これらは、従来の値が平均 G 値を示すのに対し、本実験では微分 G 値に対応すべきものであること、従来の実験がプロトンヘリウムを中心としたイオンを用いているのに対し、本実験では高エネルギーの重イオンを用いていることが理由として挙げられる。異なるイオンビーム間の比較に、パラメータとして LET を用いることは必ずしも適当ではないことが判る。捕捉能の逆数は時間を示し、その時間に存在するラジカル種の収量を示すことから、ギ酸- MV^{2+} 系でギ酸濃度を变化させた時に得られた結果を検討すると、LET の高い

粒子の形成するトラック内ではスパー内反応が速く進行し、収量が減少していることを示している。

結言: GeV 級重粒子による水の放射線分解 G 値を決定し、トラック内反応の時間スケールについて検討した。LET は必ずしも適切なパラメータでないことが判った。

4. 来年度の実験計画

今年度、十分なデータが得られなかった Si ビームと He イオン照射実験を追加する予定である。同時に、イオンビームのトラック構造を統一的に記述する可能性について、経験的なスパー拡散モデルに基づく、計算も実施したい。

それ以外に、これまでは入射直後のエネルギーでの実験であった。LET のダイナミックに変化する飛程末端での水の分解について検討を開始したい。そのためには、ミリのオーダーでダイナミックに変化するブラックピークを測定するためには高位置分解能の測定と適切な化学系を考案する必要がある、この課題に取り組む予定である。

参考文献

- [1] J. A. Elliot, AECL-1073, COG-94-167 "Rate Constants and G-Values for the Simulation of the Radiolysis of Light Water over the range 0-300°C" (1994)

重粒子放射線治療場の深部 RBE と 2 次粒子線の寄与の評価 (15P143)

Evaluation for depth RBE for therapeutic carbon beam and secondary fragments

遠藤 暁、鬼塚昌彦^A、高田真志^B、石川正純^C、田中憲一^D、
前田直子^E、星 正治^D、山口 寛^B、早淵尚文^F、静岡 清

Satoru Endo, Yoshihiko Onizuka^A, Masashi Takada^B, Masayori Ishikawa^C, Kenichi Tanaka^D,
Masaharu Hoshi^D, Naoko Maeda^E, Hiroshi Yamaguchi^B, Naofumi Hayabuchi^F, Kiyoshi Shizuma

Microdosimetric single event spectra as a function of depth in phantom for the carbon beam from HIMAC has been measured by a tissue equivalent gas proportional counter (TEPC) coupled with scintillation counter system. Fragments produced by carbon beam in the phantom are identified by ΔE -TOF distribution between two scintillation counters, which are positioned at the up- and down-stream of the TEPC. Lineal energy distribution for carbon beam, and also five fragments of proton, helium, lithium, beryllium and boron ions are obtained in the lineal-energy range of 5-1000keV/ μm at five depths (3.9-230mm). The dose distribution of the carbon beam and fragments are obtained, separately.

1. PURPOSES AND BACKGROUND

Clinical irradiations with carbon beam are performed at HIMAC, Chiba, Japan. In previous work, the beam quality of carbon beam was evaluated using physical quantity of linear energy transfer (LET) by a multi-wire LET chamber¹⁾. Considering effects of biological materials, microdosimetric lineal energy is more suitable quantity than LET. Especially, fragments and scattered particles are emitted to different direction from the incident beam. In this case, to determine LET for fragments, the chord length for each particle in a detector has to be corrected by such as kinematics. The LET cannot be obtained for those particles without information of the track structure. In contrast, the lineal energy can be defined by the same way for randomly running particles, and the averaged value of the lineal energy corresponds to the mean value of LET. The most case, the lineal energy is defined as the energy depositions in a spherical target site divided by mean chord length²⁾. This means the lineal energy is defined the same way for main carbon beam and the produced fragments.

In this report, we present the microdosimetric lineal energy distributions for the 400MeV/nucleon carbon and the produced fragments. To consider a beam quality for clinical irradiation, the RBEs as a function of depth in phantom are evaluated for both of carbon beam and the fragments from the obtained lineal energy spectrum, separately.

2. MATERIALS AND METHODS

Setup and Measurements

Microdosimetric lineal-energy measurements for 400MeV/nucleon carbon beam have been carried out using tissue equivalent proportional counter (TEPC 1/2'') at the physics beam line of HIMAC. Acrylic phantom ($\rho=1.17\text{g cm}^{-3}$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) was used for measurements of depth dependence of lineal energy distribution. The schematic diagram of the experimental setup is shown in Fig. 1. The TEPC was filled with tissue equivalent gas

(propane based TE-gas) at the pressure of 33 Torr, which corresponds to 1 μm site sphere in tissue. Three amplifier modules (ORTEC 671) of "low", "medium"

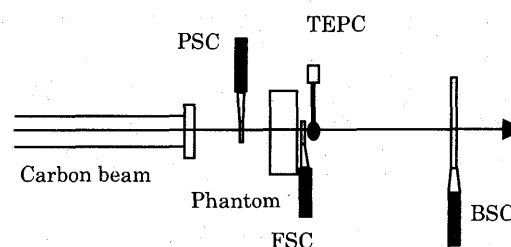


Fig. 1. Schematic diagram of the measurement. PSC: pickup scintillation counter, FSC: forward scintillation counter, BSC: backward scintillation counter. The ΔE measured by FSC, and also time of flight (TOF) was measured between FSC and BSC (290cm flight length).

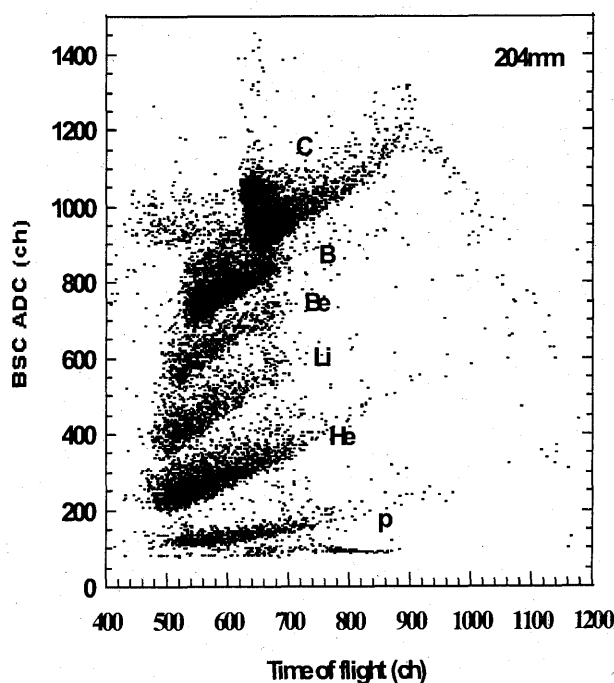


Fig.2 Particle identification at 204mm depth.

and “high” gains (gain ratio is 1:7.7:137) were used for taking pulse height distribution in TEPC to cover wide lineal energy region. The high gain signals were used for the trigger through a timing SCA module and coincidence with pickup scintillation counter (PSC) signals. To determine a particle passing through the TEPC, forward scintillation counter (FSC) was positioned just in front of TEPC. The backward scintillation counter (BSC) was also used for particle identification in off line analysis. Time of flight (TOF) was taken a time difference between FSC and BSC. The carbon and fragments particles were identified by ΔE -TOF distribution by FSC (3 mm thick and $1 \times 1 \text{ cm}^2$) and BSC (5 mm thick and $10 \times 10 \text{ cm}^2$) counters of which flight length was 290 cm.

3. RESULTS

Analysis

The data were taken in a trigger condition of both of PSC and TEPC hit. To identify charged particles passing through the TEPC, a condition of FSC-hit was required in off-line analyses.

An example of scattered plot for energy deposition in FSC (ΔE) and TOF between FSC and BSC is shown in Fig. 2. We use the ΔE -TOF scattered plot for particle identification. Six clusters are clearly observed in the figure and the each cluster are identified into C, B, Be, Li, He and p. The microdosimetric single event spectrum for every gated cluster was analyzed.

Escape event estimation

Escape events, which FSC and TEPC were hit, but not hit BSC. Such events are caused by particles stopped in TEPC-wall or scattered from the counter system in a large angle. The stopped carbon events are increased near Bragg peak so that the carbon spectrum near Bragg peak are estimated from incident carbon events. On the other hand, the solid angle of measurement was limited to be 15 msr by dimensions of FSC and BSC in the experimental setup. The fragments are emitted into relatively large angle. These particles escape from the trigger. To estimate amount of the escape events, the $f_{\text{tot}}(y)$ distribution are fitted with linear combination of C, B, Be, Li, He and p spectra as;

$$f_{\text{tot}}(y) = f_C(y) + a_B f_B(y) + a_{Be} f_{Be}(y) + a_{Li} f_{Li}(y) + a_{He} f_{He}(y) + a_p f_p(y) \quad (1)$$

where a_i ($i = B, Be, Li, He$ and p) is a fitting parameters. At the result of this fit, the each a_i did not have large changes depending on the depth. Therefore, the each fitted parameter was taken an average over the depth. The averaged values are $a_B: 2.64 \pm 0.51$, $a_{Be}: 6.24 \pm 2.6$, $a_{Li}: 3.24 \pm 1.11$, $a_{He}: 6.0 \pm 1.64$ and $a_p: 4.2 \pm 0.96$, respectively. Example of the convoluted spectra using the escaped correction are shown in Fig. 3(a). The $f_{\text{tot}}(y)$ distribution is reproduced well with the convolution of those of fragment particles. The main beam of carbon was decreased with the depth.

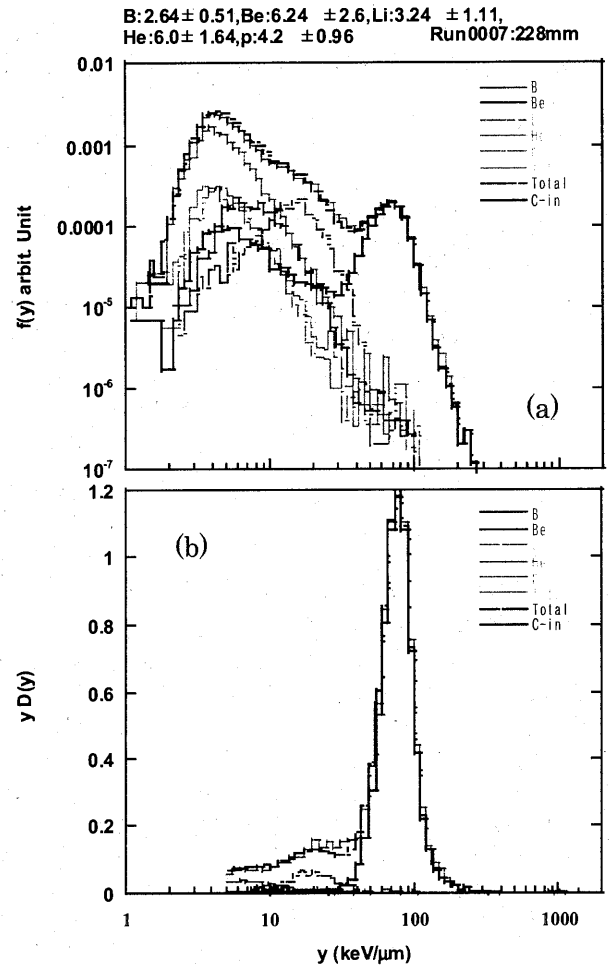


Fig. 3 (a) $f(y)$ distribution. The total spectra were convoluted by C, B, Be, Li, He and p spectra. The total spectra were nicely reproduced by the summation of them. (b) $yD(y)$ distribution.

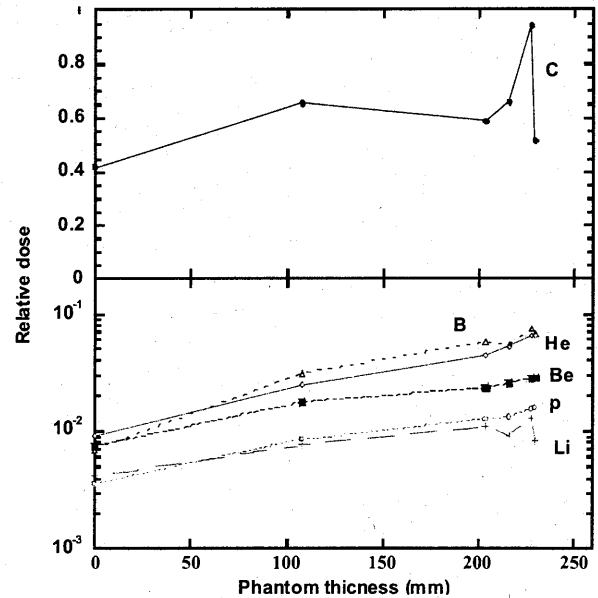


Fig.4 Fractional dose of C, B, He, Be, Li and p.

From $f_{\text{tot}}(y)$ distribution, the dose distribution of y $D(y) (=y^2 f(y))$ which is normalized as $\int_0^{E_{\text{max}}} y f(y) dy = 1$ are obtained as Fig.3(b). In this experiment, the

acceptance of the y range was 5 to 1000 keV/ μm , however, the proton lineal energy is dominated in the region; $y < 5$ keV/ μm . In order to check spectrum in the region of $y < 5$ keV/ μm , $f(y)$ distribution is compared with that at the 0.7 mm depth without scintillation system.

Fractional dose

There is a relation between absorbed dose (D) and frequency mean lineal energy ($y_F = \int y f(y) dy$) as

$$D = nk y_F \quad (2)$$

where k is a constant related with a diameter of the counter and n is a fluence of incident particles³⁾.

From Eq. 2, we estimated the relative dose spectrum as a function of depth. Calculated dose for carbon beam and the fragments produced are shown in Fig. 4. Near the Bragg peak, the dose by carbons is decreased to about half, and the remaining dose is mainly caused by B and He fragments.

4. SUMMARY

The microdosimetric single event spectra for 400MeV/nucleon carbon beam at HIMAC were measured as a function of a simulated phantom depth. Fragments of B, Be, Li, He and p in phantom produced by the carbon beam were identified by ΔE -TOF scintillation counters system.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their sincere thanks to staffs in HIMAC for stable operation of accelerator and managements for experiments.

REFERENCES

- 1) Matsufuji N, Fukumura A, Komori M, Kanai T, Kohno T., Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy. *Phys Med Biol.* 48(11):1605-23, 2003.
- 2) ICRP (International Commission on Radiation Units and Measurements) Microdosimetry, *ICRU Report* 36 (Bethesda, MD: ICRU), 1983.
- 3) Onizuka Y., Endo S., Ishikawa M., Hoshi M., Takada M., Kobayashi T., Sakurai Y., Utsumi H., Uehara S., Hayabuchi N., Maeda N., Takatsuji T. and Fujikawa K., Microdosimetry of epithermal neutron field at the Kyoto University Reactor, *Radiat. Prot. Dos.* 99, 383-385, 2002.
- 4) A. Tilikids, B. Lind, P. Nafstadius and A. Brahme, An estimation of the relative biological effectiveness of 50 MV bremsstrahlung beam by microdosimetric techniques, *Phy. Med. Biol.* 41, 55-69, 1996.

Hiroshima Univ.

^AKyushu Univ,

^BNIRS,

^CRCNST, Univ. of Tokyo

^DRIRBM, Hiroshima Univ.

^EIzumisano Hospital,

^FKurume Univ.

水に対する重粒子線の反応

Reaction of heavy ions for water targets

(15P145)

並木佳世子^{a,b}、安田仲宏^b、落合佳子^{a,b}、小平聡^c

K. Namiki^{a,b}, N. Yasuda^b, K. Ochiai^{a,b}, S. Kodaira

Abstract

We have measured the total charge changing cross section (σ_{tcc}) of C in water target at the incident energy range of 50 - 250 MeV/n. We used CR-39 sheets in order to identify the particle charge, directly in water. We have applied the new microscope (High speed imaging microscope: HSP-1000) to measure the etch pits. It can measure it 100 times faster than the traditional method, so that we can obtain good statistics (more than 50,000 events for incidents) to measure the total charge changing cross section. We present the preliminary results in this report.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙飛行士の宇宙滞在期間が長期化するにつれ、宇宙放射線による被ばく線量の正確な測定や効果的な遮蔽設計、遮蔽材の開発が求められてきている。GCR 中の重イオン成分は約数百 MeV/n にピークを持ち、数十 MeV/n から十 GeV/n まで多く分布している。このエネルギー領域では重イオン(入射粒子)が物質中の原子核(標的核)と衝突すると双方が複数の破砕片に壊れてしまう、核破砕反応が起こる。この反応の詳細は未だはっきりと分かっていないため、発生した核破砕片は正確な線量評価の妨げとなっている。過去に様々な検出器で、様々な入射粒子と標的核の組み合わせで核破砕反応の研究がされてきた。1970から1980年代では特に GeV/n 程度の高エネルギー領域での研究が盛んに行われてきたが、数十から数百 MeV/n の低・中エネルギー領域では近年になってようやく研究され始め、まだそのデータがほとんどない状態である。

検出器には重粒子に対し高感度である、CR-39 固体飛跡検出器を用いた。標的をはさみ込みスタ

ックにして使うことにより、1)どこで核破砕が起き、2)どんな粒子が、3)どの方向に放出されたかを調べることができる。放出粒子の角度は CR-39 上にできたエッチピットの位置を顕微鏡で測定し、トラッキングすることで求める。

我々は、数十から数百 MeV/n の領域での核破砕反応の詳細を求めることを目的とした。生成された粒子の電荷と放出角度を調べることによって二重微分断面積を得る。入射粒子は宇宙線に比較的多く含まれる Fe、Ne と RBE 効果の高い C とし、標的は人体の 70% を占める成分である水を用いた。

2. 今年度の研究内容

アクリル製の水槽を用意し、その中に U 字型のジグを CR-39 で前後を挟んで入れ、水を注ぎ、水標的と CR-39 のスタックを作った。ジグは 1 cm から 0.5 mm までの様々な厚さがあり、それを組み合わせて水標的の厚さを変化させた。組んだスタックに C(135、290 MeV/n)、Ne(230、400 MeV/n)、Fe(200、500 MeV/n)を照射した。1つの核種・エネルギーに対し6スタックずつ照射した(標的の厚みを変えた2種類×3スタック、C 290 MeV/n に関しては1種類×6スタック)。スタックの下流ではビームのエネルギーストラグリングが大きくなるため、1スタックの CR-39 の数は3~4枚程度にした。

照射後、スタックを崩し、CR-39 を 7N、70℃の NaOH 水溶液で 24 時間エッチングした。エッチング後に CR-39 の表裏にできたエッチピットを高速顕微鏡(放医研とセイコープレジジョン(株)の共同開発;HSP-1000)で撮像した。撮像面積は1枚の CR-39 (5 cm×5 cm)に対し 16 cm² (4 cm×4 cm)とした。16 cm² の撮像に要した時間は15分程度であった。その後、楕円フィットプログラムでエッチピットのフィッティングを行い、その特徴量(中心、長径、

短径、面積等)を算出した。短径の頻度分布をとり、一次粒子の数を求めた。

今年度は C の水標的に対する一次粒子の反応の確率を表す、Total charge changing cross section (σ_{tcc})を求めた。 σ_{tcc} は以下の式で表される。

$$\sigma_{tcc} = -\frac{M}{N_A \rho x} \ln \left(\frac{N_{p,out}}{N_{p,in}} \right)$$

ここで、 N_A はアヴォガドロ数、 ρ 、 M 、 x はそれぞれ標的物質(ここでは水)の密度[g/cm³]、質量数[g/mol]、厚さ[cm]である。また、 $N_{p,in}$ は標的に入射前の一次粒子の数、 $N_{p,out}$ は標的通過後の一次粒子の数を示す。 σ_{tcc} の単位は[b](barn)で表され、1 barn=10⁻²⁴ cm²である。解析は C 135 MeV/n×2 種類×1 スタックと、C 290 MeV/n×1 種類×1 スタックの計 3 スタック、11 枚の CR-39 について行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は、入射エネルギーが約 50～約 250 MeV/n の領域の、C の水標的に対する Total charge changing cross section を求めた。入射粒子のエネルギーごとにその σ_{tcc} をプロットしたのが図 1 である。横軸はエネルギー[MeV/n]、縦軸は σ_{tcc} である。本研究の結果は菱形で表した。100 MeV/n 付近から上のエネルギー領域では 1.2 barn 程度のほぼ一定の値を示し、それ以下の数十 MeV/n の領域ではエネルギーが下がるにつれ、反応の割合が急激に大きくなっていくことが分かる。

水標的と C の組み合わせで過去に行われた実験結果の結果を図 1 にプロットし、本研究の結果と比較した。四角は Golovchenko ら[1]による、検出器に CR-39 を用いたものであるが、厚さ 2 mm のアクリル製の箱に水を注入して水標的とした実験であり、我々が行った、直接水に CR-39 を挿入する方法と異なる。三角は Schall ら[2]による、大面積電離箱を用いた実験である。過去の 2 つの実験はエネルギーは減少するにつれ、 σ_{tcc} が上昇する様相を示している。一方、本研究の手法は、標的と検出器の間には、水しかない状態で、かつ、標的と検出器が接している状態であり、この点が、これまでの結果と異なる。結果は、入射エネルギーが 100 MeV/n 付近まで減少するにつれ、 σ_{tcc} が緩やかに

減少し、そこから急激に上昇し始めるという様相を示した。特に 100 MeV/n 近傍で、これまでのデータの食い違いが大きいことが図から読み取れる。今後、1 つ 1 つの飛跡をトラッキングして、これを再検証するとともに、破断片の放出角度などを詳細に測定したい。

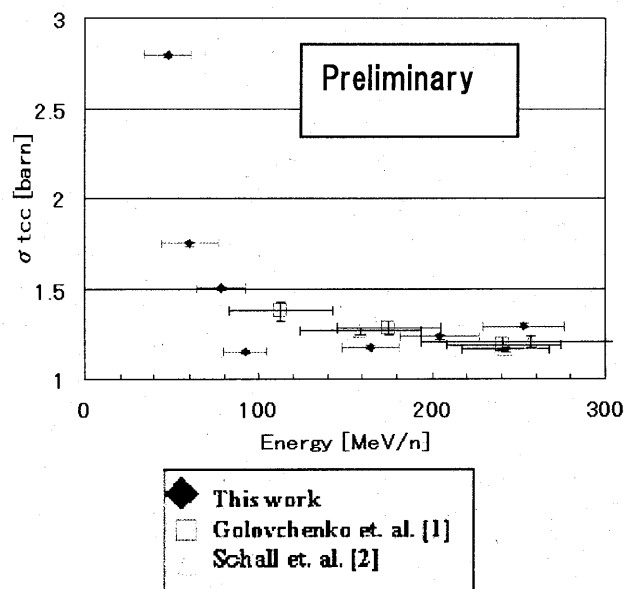


図 1 total charge changing cross section.

参考文献

- [1] A. N. Golovchenko et. al., Nucl. Instr. Meth. B 159, 223 (1999)
- [2] I. Schall et. al., Nucl. Instr. Meth. B 117, 221 (1996)

- a) 東邦大学 連携大学院(放医研)
- b) 放医研 宇宙放射線防護プロジェクト
- c) 早稲田大学 理工総研

固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 核同位体弁別実験
Beam experiment for identification of iron-isotopes using CR-39 track detector
(15P146)

小平聡^a、長谷部信行^a、道家忠義^a、浅枝真行^a、安田仲宏^b、北川敦志^b
佐藤真二^b、内堀幸夫^b、北村尚^b、小倉紘一^c

S. Kodaira^a, N. Hasebe^a, T. Doke^a, M. Asaeda^a, N. Yasuda^b, A. Kitagawa^b
S. Sato^b, Y. Uchihori^b, H. Kitamura^b, K. Ogura^c

Abstract

By using heavy ion accelerator beam from the HIMAC at NIRS, we have carried out the isotope identification test of a same CR-39 stack. ^{56}Fe and ^{55}Fe ions with an energy of 460 MeV/nucleon were independently exposed to a stack. The mass resolution for ^{56}Fe and ^{55}Fe were obtained to be 0.280 ± 0.117 amu and 0.278 ± 0.111 amu in rms, respectively. A detailed analysis of sources of the mass dispersion in the present mass identification showed that the most significant contributions were “thickness measurement error” and “surface position measurement error”. Eliminating these errors as much as possible, the mass resolution is expected to be improved to be ~ 0.20 amu.

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙線の核成分は、安定元素のみならず様々な半減期を持つ放射性同位体があり、宇宙線の起源や輸送過程における豊富な情報を担ってくる。特に、超鉄核を含めウラン元素に至るまでの核成分は、鉄族までの軽元素の元素合成過程とは異なる過程 (r-process, s-process) で元素が合成される。これら鉄族よりも重い核は、通常 r-process と s-process の両方の影響を受けて合成されているが、これらの同位体組成比を詳しく調べることは、その元素合成過程の分別をすることができ、その宇宙線の起源がどこにあるのか

知ることが出来る。また、これらの interaction mean free path が極めて小さいことを利用し、宇宙線の伝播や、加速時期・時間などに対しても極めて良い情報源となる。しかし、このような非常に重い同位体の観測は、その flux が鉄核などに比べて 10^4 程度下がること、また質量が重くなるほど高い質量分解能が要求されるなど、困難を伴う為に未だ観測された例が無い。そこで本研究では、大面積化が容易で高い質量分解能を期待できる、固体飛跡検出器 (solid state nuclear track detector) を、こうした非常に重い同位体観測に用いることを考えた。

2. 今年度の研究内容と解析結果

固体飛跡検出器として CR-39 (BARYOTRAK) を用い、超鉄核同位体観測に向けた第一段階として、鉄核に対する質量分解能を評価することにした。HIMAC-SB2 にて 460 MeV/n の ^{56}Fe と ^{55}Fe ビームをそれぞれ独立に同じ CR-39 へ照射を行った。固体飛跡検出器を用いる場合には、固体飛跡検出器のシートを何枚も重ねスタックにし、いわゆる “L-R pairs” を用いて、入射粒子の質量弁別を行うことができる。L はエッチング後の検出器表面に生成された etch-pit のコーンの長さで、R は粒子の残留飛程である。一般的に、“L-R” 法は electronic counter における ΔE -E 法に相当している。

光学顕微鏡による観察を行い、 L と R を求め、 ^{56}Fe と ^{55}Fe に対してそれぞれ独立に L - R pairsを得た。これに最小自乗法を用いて $L=f(R)$ の関数として6次関数によるfittingを行い、個々の粒子のtrajectoryに沿ったそれぞれのシートでの飛跡の長さに対して、質量値 M_i を決定した。個々の入射粒子の質量 M は各シートでの質量値 M_i の平均値で与えられる。 ^{56}Fe と ^{55}Fe をそれぞれ独立に取り、これらをあわせた質量分布を図1に示す。

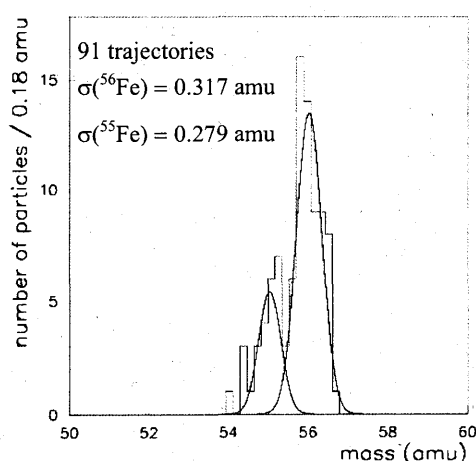


図1 鉄核における質量分布

本解析では、更に個々の質量値を平均して、この質量分布幅の標準偏差をとり、最終的な質量分解能値を得ることにした。この結果、 ^{56}Fe と ^{55}Fe に対する質量分解能 σ_M はそれぞれ、 $\sigma_M(^{56}\text{Fe}) = 0.280 \pm 0.117$ amu、 $\sigma_M(^{55}\text{Fe}) = 0.278 \pm 0.111$ amuであった。本解析で得られた質量分解能値には、 L と R を得るにあたって、色々な測定誤差を多分に含んでいると考えられる。そこで、質量分解能に寄与する測定誤差を見積もったところ、合計で、0.108 amu程度寄与していることがわかった。この中で、主に寄与している測定誤差は、CR-39の厚み測定誤差(0.050 amu [46.3%])によるものと、CR-39表面上のetch-pit観察における位置測定誤差

(0.034 amu [31.5%])であることが明らかになった。

現在、光学的にCR-39表面に生成された各etch-pitの近傍でlocalに厚みを測る方法を開発中である。この厚み測定の精度は ± 1.00 μm 程度を期待することができ、etch-pit近傍でのシート厚が測ることが出来れば、0.006 amu程度までシートの厚み測定誤差を抑えることが出来る。また、今回の測定に使用した、対物レンズ($\times 20$)のpixelあたりの分解能は ± 0.62 μm 程度であるので、より高倍率の対物レンズで測定を行えば、この誤差を小さくすることができる。例えば、 $\times 40$ (± 0.31 μm 程度の分解能)で観察を行えば、表面位置決定誤差の質量分解能値への寄与は0.017 amu程度になる。

以上のように、質量分解能に寄与する主たる測定誤差を極力抑えることが出来れば、CR-39の鉄核に対する質量分解能は最終的に ~ 0.20 amuまで向上すると考えられ、この程度の分解能があれば鉄核に対する弁別には十分である。今実験でCR-39を用いた鉄核の同位体弁別に際し、生じる測定誤差の内訳が明らかになったことから、測定系の改善を進め、CR-39及びその他の固体飛跡検出器を視野に入れ、鉄よりも重い同位体の弁別能について引き続き評価していく予定である。

- 早大理工総研
- 放医研
- 日大生産工

Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-process Isotope Observer (RIO) (15P147)

B. A. Weaver,* A. J. Westphal,* N. Yasuda,† S. Kodaira†

Abstract

We report on preliminary results from the exposure of BP-1 glass track-etch detectors to ^{86}Kr in June 2003. We have carefully measured the range ^{86}Kr in BP-1 glass detectors. We plan to perform measurements of the track fading and registration effect of ^{86}Kr tracks in BP-1

1 Introduction

Our galaxy is filled with a “gas” of relativistic nuclei and electrons—the galactic cosmic rays (GCRs). The source of GCR nuclei is unknown, but there is a general consensus among high-energy astrophysicists that GCRs are accelerated by supernova (SN) shocks in the interstellar medium. The evidence in support of this picture is strong but indirect. The fact that the cosmic-ray spectrum extends continuously, without steps or peaks, to more than five orders of magnitude in energy beyond the limit of SN shock acceleration appears to be incompatible with this picture, at least without extreme fine-tuning of models. A “smoking gun” is needed to definitively establish that SN shocks are indeed the accelerator of GCRs. If GCRs are accelerated in SN shocks, they will be enhanced in freshly-synthesized r-process material. We are preparing to propose the R-process Isotope Observer (RIO) [1, 2]. RIO will make the first measurements of the isotopic abundances of the “ultraheavy” GCRs (those in the range $32 \leq Z \leq 42$) and will determine the fractional contribution of freshly-synthesized r-process material in GCRs through the measurement of several key isotopic ratios.

For some time now our group has been using the track-etch detector, BP-1, a barium-phosphate glass developed at Berkeley [3]. BP-1 has been used in the past in the successful Trek detector [4, 5, 6] and has also been proposed for use in the Extremely-heavy Cosmic-ray Composition Observer (ECCO) [7, 8].

Our project in June 2003 was to verify the suitability of BP-1 glass for measuring the isotopic composition of ultra-heavy cosmic rays. In addition, we hope to apply our results to improvements in range-energy codes and to further development of models of track formation.

Below we will present a few results in terms of the track-etch signal $\xi = \ln(s - 1)$, where s is the ratio of track etch rate to general etch rate. The detectors discussed below were etched in 49% fluoboric acid (HBF_4) at 50°C .

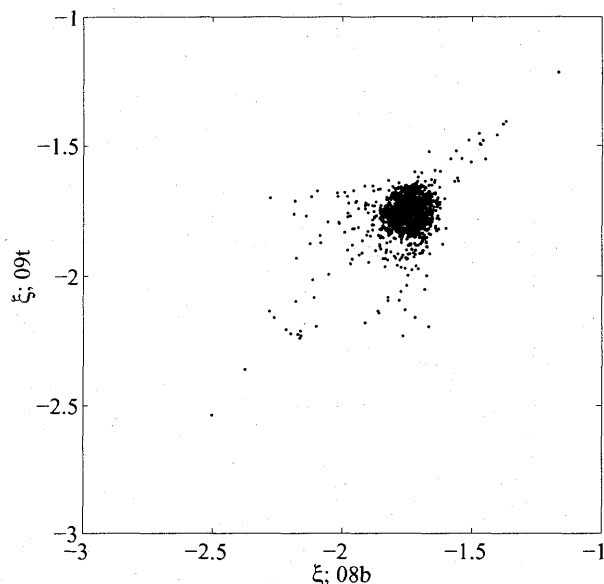


Figure 1: Track-etch signal of 400 A MeV Kr adjacent surfaces of two BP-1 detectors.

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 adjacent surfaces of two BP-1 detectors. Alongside and below the peak due to the main beam can clearly be seen groups of charges which underwent orbital electron capture and loss.

3 Track-etch Signal

We have found that simple track-formation models [9] are very unsuccessful in predicting the response (that is, the value of ξ) of BP-1 to relativistic heavy ions [10]. We hope to extend our results from the previous Xe exposure at the HIMAC to Kr.

We have measured the intrinsic dispersion for Kr ions. The intrinsic signal dispersion is the most important contribution to the degradation of mass resolution. The intrinsic dispersion is due to real fluctuations in detector signal on small scales. We have found that the intrinsic dispersion appears to be a function of energy of the particle forming the track, but further work is needed to verify this.

*Space Sciences Laboratory, Berkeley

†NIRS

4 Conclusion

BP-1 detectors show promise for resolving ultraheavy cosmic-ray isotopes. More results from this exposure will be forthcoming. We would like to thank the operators of the HIMAC.

References

- [1] B. A. Weaver and A. J. Westphal, in *Proceedings of the 28th ICRC*, edited by T. Kajita *et al.* (Universal Academy Press, Inc., Tsukuba, 2003), p. 2249.
- [2] B. A. Weaver and A. J. Westphal, *Space Rad.* **4**, 1 (2003).
- [3] S. C. Wang *et al.*, *Nucl. Inst. Meth. B* **35**, 43 (1988).
- [4] A. J. Westphal, P. B. Price, B. A. Weaver, and V. G. Afanasyev, *Nature* **396**, 50 (1998).
- [5] B. A. Weaver *et al.*, *Nucl. Inst. Meth. B* **145**, 409 (1998).
- [6] B. A. Weaver and A. J. Westphal, *Astrophys. J.* **569**, 493 (2002).
- [7] A. J. Westphal, B. A. Weaver, and G. Tarlé, *Adv. Space Res.* **27**, 797 (2001).
- [8] 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.
- [9] R. L. Fleischer, P. B. Price, and R. M. Walker, *Nuclear Tracks in Solids* (University of California Press, Berkeley, 1975).
- [10] B. A. Weaver and A. J. Westphal, *Nucl. Inst. Meth. B* **207**, 314 (2003).

過熱液滴型検出器における放射線検出機構の解明とその応用に関する研究

Study on radiation-induced nucleation in superheated liquid and its application in radiation dosimetry

(15P148)

M. DAS¹, N. Yasuda², A. Homma¹, M. Wakisaka¹, K. Shiraishi¹ and T. Sawamura¹

Mala DAS¹, 安田仲宏²、本間彰¹、脇坂雅志¹、白石和正¹、澤村晃子¹

Abstract

The threshold temperature of nucleation in superheated emulsion by different heavy ions has been investigated at the heavy ion medical accelerator at Chiba. The self made superheated emulsions has been irradiated with C (180MeV/u, 230MeV/u), Ne(400MeV/u), Si(180MeV/u, 490MeV/u) and Fe(500MeV/u). Calculation has been done to estimate the approximate threshold temperature for the heavy ions of different energies and a comparison has been made with the experimental results.

1. Background and Purpose of study

From the discovery of the bubble detector and SDD, many works have been done in the detection of neutron and gamma rays, now it is well established that SDD and Bubble detector is one of the very useful detector for the detection of neutron and gamma rays. But from the beginning, less intension has been given to the detection of heavy ions and therefore the physics of nucleation with heavy ions becomes unexplored still now. It is our intension to measure the threshold temperature of nucleation by different heavy ions of different energy with the self made superheated emulsions and to study the nucleation in superheated liquid by heavy ions.

The detection principle depends on the variation of threshold energy for nucleation of the superheated liquid with ambient temperature. The threshold energy decreases with the increase in ambient temperature. By suitably varying the temperature, it is possible to detect the different ions of different energies. It is also interested to study the shift of threshold temperature with varying single ion energy for which C (180MeV/u and 230MeV/u) and Si (180MeV/u and 490MeV/u) ions of two different energies have been used. The effective length of the detector used in the

experiment was about 8 cm and 1.5cm diameter. Most of the heavy ions stop in the detector along its length and the Bragg peak is inside the detector. The detector is sensitive to different heavy ions at room temperature if it is irradiated horizontally. Therefore, in the present experiment, the detector has been irradiated vertically such that the path of the ions inside the detector is about 1.5cm only which eliminates the Bragg peak inside the detector.

2. Experiment

In the experiment, broad beam ($\phi \sim 10\text{cm}$) has been used. The detection system consists of superheated emulsions in a glass vial with an aluminum holder to heat the system. The temperature has been changed from room temp. $\sim 25^\circ\text{C}$ to about 80°C and the nucleation has been observed by counting the number of drops nucleated with the help of acoustic transducer, preamplifier, pulse shaping circuit and the multi-channel analyzer. The beam current has been monitored by the scintillation counter at the experimental site. For Si-490MeV/u, Lucite has been used to reduce the beam energy to 350MeV/u for the experiment.

3. Analysis and results

During irradiation of the superheated emulsion, the number of drops would decay exponentially with time. The observed variation of normalized initial nucleation

rate $\left[\frac{1}{N_o I_B} \left(\frac{dN}{dt} \right)_{t=0} \right]$ in presence of

heavy ions of different energies has been shown in figure1. N_o is the total number of drops present initially in the emulsion and I_B (no of ions/spill) is the ion beam current. The room temperature was 25°C and according to the estimation, the emulsion is sensitive to Si-180MeV/u ion below 25°C as the Bragg peak is inside the detector. Therefore, in order to find out the threshold temperature for Si-180MeV/u, experiment at lower temperature is recommended. The estimation on the threshold temperature has

been done by relating $\frac{W}{kRc}$ (W = threshold

energy for nucleation and R_c is the critical radius) to the LET of ions in R114 with $k=0.1$ by assuming that only 5% of deposited energy is utilized for nucleation. Before incident into the detector, the ions pass through 6m of air, 1mm of Al and 1mm of glass. The energy losses in the air, in Al and in glass have been taken into consideration for each ion. The experimentally obtained threshold

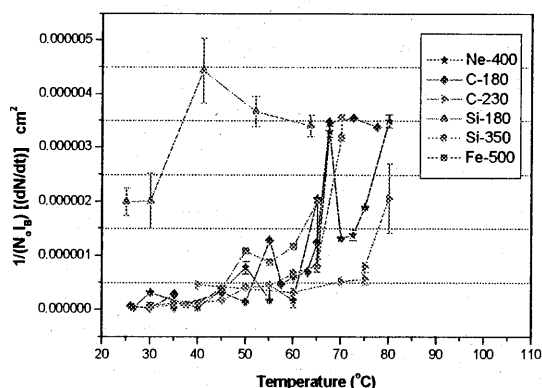


Figure-1. Observed variation of initial nucleation rate with temperature.

temperatures have been shown in figure-2 along with the results obtained from calculation. In summary, there is a fair agreement between the estimated temperatures and the experimental results within the experimental uncertainty. The nature of the response of the emulsion with temperature for different heavy ions are now under analysis. In order to reduce the experimental uncertainty, long time irradiation should be needed with suitable ion fluence. It is to be noted that the estimation has been done by assuming the fitting parameter to be 0.1. This assumption is based on the earlier works on neutron induced nucleation in superheated emulsion[1]. But for heavy ions, the theory of nucleation may be different from neutron and more detailed discussions should be needed to find a suitable fitting parameter in this case.

Reference

1. Mala Das, T. Sawamura, M. Kitaichi, S. Sawamura, "Application of superheated emulsion in neutron spectrometry at 45MeV electron LINAC". *Nucl. Instrum. Meth. A* **517** (1-3), 34 - 41 (2004).

1. Hokkaido Univ.
2. NIRS

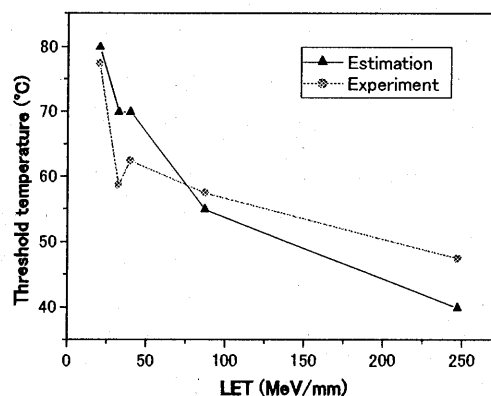


Figure2. Comparison of observed threshold temperature with estimated value.

CR39 と写真乾板を用いたハイブリッド飛跡検出器の開発

Development of hybrid track detector using CR39 and photographic plate

(15P149)

久下謙一^a、安田仲宏^b、遠藤雄輔^a、林賢太郎^a、長谷川朗^a、熊谷宏^c
Kuge K.^a, Yasuda N.^b, Endo Y.^a, Hayashi K.^a, Hasegawa A.^a, Kumagai H.^c

Abstract

Hybrid track detector using CR39 and color photography was prepared by coating multi-layered color photographic emulsions on one side of CR39. Etch pits and color tracks were observed at the same time. Photographic plate with different sensitivity emulsions and couplers were exposed to light, α -, β - and γ -rays. We observed sensitivity difference to the radiation by color changes on one plate.

1. 研究の目的と背景

固体飛跡検出器として現在プラスチック飛跡検出器 CR39 や、銀塩写真乾板が用いられている。これらはともに小型、軽量で、素子だけで測定でき、特殊な環境（高空、宇宙空間、海中など）での使用が可能である。このように両者はよく似た特徴を有しているため、これまで「どちらを選択するか」という競合関係にあった。しかし、得られる放射線情報には異なる点もあるため、「同時に使用する」ことでより多くの情報を得ることができる。ここでは、両者を組み合わせてその長所を活かしたハイブリッド飛跡検出器を開発することを目的とする。

写真乾板は古くからの放射線検出器であり、この高い空間分解能を持つ検出器は他にない。荷電粒子以外に電子線、 γ 線にも感度を持っているが、そのためノイズも多い。しかし、これは逆に放射線混在場での全線量の測定を可能にする。他方の CR39 は荷電粒子に対して高感度であり、線エネルギー付与 (LET) の分解能が高く、エッチピットは極めて明瞭である。さらに γ 線、電子線には不感であるため、放射線混在場でも中性子や荷電粒子を選択的に検出でき、ノイズの無い鮮明な像が得られる。しかし高エネルギーの p 、 α 、 Li のような軽い粒子は検出できない。CR39 上に写真乳剤を塗布することにより、一方の面を CR39、他方は写真乾板として、両者を同時に観察できる系を構築できる。測定できる放射線の種類が異なるため、お互いの欠点を補完しあった測定が可能である。

高エネルギーの重粒子による核破砕反応により、より軽い粒子のフラグメントが放出されると、これらによる被曝を生じる。宇宙空間、重粒子線治療時などでこの影響は大きい。このとき生じる p 、 α 、 Li などの軽い粒子は CR39 では検出できないため、すべてを含めた被曝量

の測定が正確になされていない。写真乳剤による同時測定が必要である。写真乳剤では重い粒子も同時に検出するので、これらを区別する必要がある。CR39 とで同時に観察することで、CR39 で測定した重い粒子の情報を元に、乳剤側に記録されたこれらの飛跡を除外すれば、より軽い粒子のみを抽出することができ、各種粒子の混在場での全粒子の測定が可能である。

写真乳剤は多種多様なものが開発されている。これまでの原子核乳剤は高感度を目指していた。これは逆に γ 線なども効率よく検出するためノイズを増大する。写真感度を決める乳剤側の因子は、1. ハロゲン化銀粒径の増大による吸収の増大、2. 増感による励起電子の利用効率の上昇、の2つである。さらに放射線の場合、隣接するハロゲン化銀粒子間の距離を縮めて、2次電子による感光を増大させるという銀量密度の因子が加わる。これらを区別した乳剤設計で、核種の弁別の可能性がある。

さらにこれまでの共同研究(12P096)で、カラー写真を用いて飛跡の3次元情報を色分け表示する方法を開発してきた。特性の異なる乳剤を用いた写真乾板も、従来の白黒現像ではすべて同じ黒化銀像となるため、乳剤間の感光の違いは区別できない。この手法を応用して写真乾板をカラー化することにより、各乳剤ごとに異なる発色をさせれば、乳剤間の感光の違いを識別することが可能である。これと CR39 とを組み合わせたハイブリッド飛跡検出器の概念図を図1に示す。

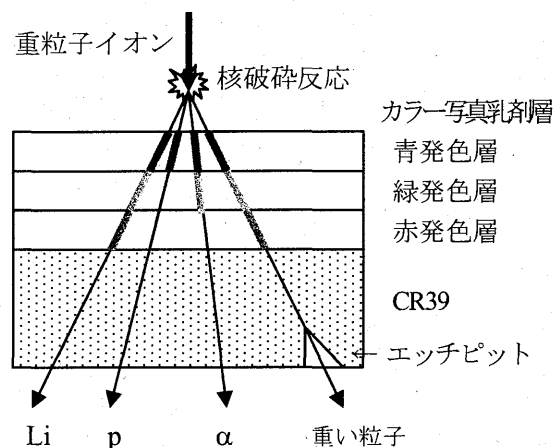


Fig. 1, Schematic diagram displaying tracks of light nuclides on photographic emulsion layers with different colors and on CR39 plate

2. 本年度の研究内容

本年度は自製カラー写真乾板の調製条件についてさらに検討を加えた。膜の剥離を防止するための硬膜剤を検討した。さらに写真乳剤の放射線検出条件についても調べた。CR39に感度の異なる各種カラー写真乳剤を塗布したものに、種々のイオンを照射して光学顕微鏡で観察し、カラー飛跡像とCR39のエッチピットとの対応について調べた。また異なる放射線照射に対しての、乳剤ごとの感度の違いを表示する方法を検討した。

3. 実験方法

自製カラー写真乾板は以下のように作製した。各色に発色するカップラーを、昨年までの共同研究と同じ方法で写真乳剤に混入した。用いた乳剤は原子核乳剤(G3:富士写真フィルム)や、ハロゲン化銀粒子の粒径の異なる各種の感度を持つ乳剤である。これをフィルムベースまたはCR39へ塗布した。CR39への写真乳剤の塗布では、昨年までの共同研究で検討してきた方法に改良を加えた。

Cイオン(290MeV/n: 1回)、Siイオン(490MeV/n: 2回)、Arイオン(500 MeV/n: 2回)を、 10^4 – 10^7 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 21個、自製塗布白黒乾板 6個、市販カラーフィルム 45個、カラー乳剤塗布 CR39 が 14 個である。測定器の校正用線源を用いて α 、 β 、 γ 線の露出も行った。写真乾板を線源に密着して 50 時間～122 時間露出した。

カラー現像処理は、昨年までの研究で用いた C41 カラー現像改良処方で行った。乳剤の剥離溶解防止のためこれまでのムコクロル酸の添加ではなく、アグファ 406 硬膜液(主成分 1.5%クロムミョウバン)に現像前に浸漬する方法を用いた。CR39のエッチングは、カラー現像後濃厚 NaOH 溶液で乳剤塗布面と反対の面のみ行った。

カラー飛跡像と CR39 のエッチピットを、光学顕微鏡で両面を同時に観察した。またカラー現像した写真乳剤膜の吸収スペクトルを求めた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

硬膜液への浸漬時間を変えて、剥離防止の効果を調べた。1 時間の浸漬で防止効果が見られ、現像処理中の乳剤膜の溶解剥離はほぼ抑えられた。

カラー写真乳剤を塗布した CR39 に重粒子を照射した場合、明瞭なカラー飛跡像が得られなかった。膜は保持されており、これまでのような乳剤膜の剥離ではない。現像条件の不適切が考えられるが、フィルムベースに塗布した試料の場合は適切に現像されるため、なぜ CR39 に塗布した場合現像されないのかはまだ解明されてい

ない。カップラーの混入処理が手作業のため一定でなく、乳剤中の銀量が低下して粒子間距離が拡大し、高エネルギー粒子の場合飛跡が小さくなって、光学顕微鏡では解像されないことも考えられる。ただ、大きい飛跡の得られる重い Si や Ar イオンの照射でも観察されなかった。実験手順の詳細な検討が必要である。

写真乳剤の違いによる、放射線と光に対する写真感度の違いを比較するため、大粒径(0.8 μ m)、小粒径(0.2 μ m)の未増感乳剤それぞれに、マゼンタカップラー(M)、イエローカップラー(Y)を混入したもの、小粒径(0.2 μ m)、高感度の原子核乳剤にシアンカップラー(C)を混入した乾板を、光と α 、 β 、 γ 線で露出した。カラー現像後の吸収スペクトルを図2に示す。

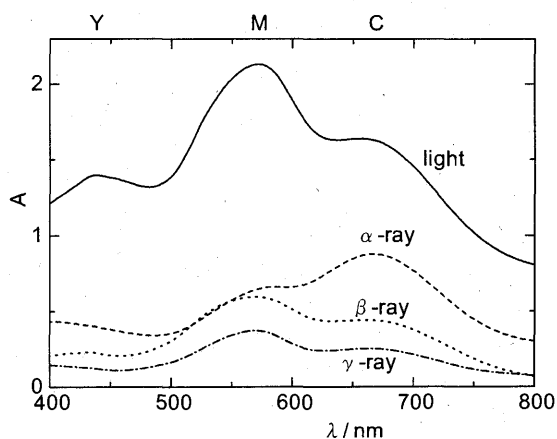


Fig. 2. Absorption spectra of color-developed photographic plate exposed to light (solid line), α -ray (dashed line), β -ray (dotted line) and γ -ray (chain line). Y : unsensitized small grain (0.2 μ m) emulsion, M : unsensitized large grain (0.8 μ m) emulsion, C : high sensitivity nuclear emulsion with small grain (0.2 μ m).

3種類の乳剤ごとの感度の違いが、色の違いで表示されている。露光の場合大粒径未増感乳剤の感度が最大で、以下原子核乳剤、小粒径未増感乳剤の順であり、 β 線、 γ 線露出では同じ順である。しかし、 α 線露出の場合マゼンタ M の発色が弱く、大粒径未増感乳剤のほうが原子核乳剤より感度が低い。これは放射線の種類により乳剤ごとの感度が異なることを示している。またカラー現像を用いることにより、1枚の乾板で検出可能である。

大粒径未増感乳剤は粒径が大きいため高感度であり、原子核乳剤は粒径は小さいが各種増感がなされているため感度が高い。写真乳剤の感度上昇の因子を使い分けることによる、放射線の種類の弁別の可能性が示唆された。今後 p、 α とそれ以上重いイオンとの違いを生じる条件を探索する。

a : 千葉大学工学部、b : NIRS、c : 千葉大学 R I 総合センター

Research on Biological Effects of Radioactive Ion Beam (15P150)

Q.Li^{a,b}, A.Kitagawa^a, T.Kanai^a, Y.Furusawa^a, M.Kanazawa^a, E.Urakabe^a, T.Tomitani^a, S.Sato^a,
M.Aoki^a, M.Komori^a, M.Yoshimoto^a and Z.Wei^b

Abstract

To explore the medical use of a radioactive ^9C -ion beam in cancer therapy, which represents a double radiation source coming from the external beam itself and the delayed particles emitted internally, physical and radiobiological experiments were performed in the secondary beam line (SBL) at HIMAC. The experiments were concerning the optimization of the beam line parameters to produce a ^9C beam with higher production rate and purity, LET spectrum measurements at different depths and cell survival effects along the penetration of the optimal ^9C beam. In parallel a theoretical model to evaluate the biological effect induced by the β -delayed particle decay beam has been developed, and then the extra cell-killing effect could be predicted. This research project has already achieved lots of experimental and theoretical results, and the potentially therapeutic value of ^9C beams is partially shown.

1 Background and objective

In the past decade carbon beam has attracted growing interest in cancer therapy. This could be attributed to the excellent characteristics of the carbon beam in physical and biological selectivities like dose localization in the Bragg peak and high relative biological effectiveness over the peak. To enhance the efficacy of heavy ion beams in treating tumors, we have even proposed a novel idea using β -delayed particle decay beams such as ^9C , ^8B and ^8Li . These radioactive ion beams (RIB) can isotropically emit low energy particles after their decays. So one of these RIBs represents a double radiation source, the external beam radiation itself and the internally emitted particles. In principle the low-energy delayed particles could lead to an increase in cell-killing effect in the stopping region of the incident ions and might be very useful in cancer therapy.

To reveal the potential use of ^9C beams in cancer therapy, we proposed this research project at NIRS-HIMAC. Before we started the radiobiological cell experiments, we used some beam times to optimize the beam line parameters to produce a ^9C beam with higher production rate and purity in the SBL at HIMAC. In order to show the radiation quality of the ^9C beam, LET spectra at different penetration depths were measured with a LET counter in combination with a water column. These physical measurements provided substantial bases for the subsequent radiobiological cell experiments. Finally cell-surviving effects at the depths around the Bragg peak of the ^9C beam were measured using HSG cells by means of

colony-forming assay. To evaluate RBEs of the ^9C beam, simulated low-dose rate γ -ray exposures to the HSG cells were also carried out, which were used as the reference under the condition of low dose rate similar to the radiation of the ^9C beam. Our experimental and theoretical results are concisely summarized in this report and future plans for this research project are briefly analyzed herein.

2 Research activities in FY2003

2.1 optimization of the beam line parameters

To get the optimal conditions to produce a ^9C beam with higher production rate and purity, different thickness Beryllium production targets in combination with different thickness Aluminum degraders were tested in the SBL. The production rate and purity of the produced ^9C beam under each combination were measured. The optimal conditions were determined according to the measured data.

2.2 momentum distribution measurement

Under the optimal conditions determined above, the momentum distribution of the produced ^9C beam was measured with the particle identification system of the SBL and by changing the magnetic rigidities of the particles in the both bending magnets.

2.3 uniform irradiation field

For cell exposures, uniform irradiation fields were made for the produced ^9C beam under the optimal conditions by means of the wobbling magnets in the SBL. Before using the wobbling magnets, a nearly Gaussian-shaped beam spot was obtained by tuning the quadrupole magnets in the SBL. Different currents for the horizontal and vertical magnets were tested and finally a uniform irradiation field, being suitable for the subsequent cell exposures, was acquired.

2.4 LET spectrum measurement

The LET spectra at different penetration depths of the ^9C beam were measured with a proportional counter. To compare the LET spectra with those of a therapeutic ^{12}C beam, the ^{12}C beam was replaced with an ^{11}C beam so that the ^9C and ^{11}C beam had the same momentum spread of 5%. The ^{11}C beam was also produced in the SBL, however, another thickness production target was employed so that the ^{11}C and ^9C beams had almost the same range of 15cm in water.

2.5 cell exposures to the ^9C beam

A special irradiation platform was designed for exposing cell samples to the ^9C beam. The HSG cell samples were elaborately arranged at different depths along the beam penetration in a cell stacking container. Different entrance doses were applied for the exposures. So different surviving curves at the

corresponding depths were obtained. Due to the low intensity of the ^9C beam, the dose rate at the entrance of the ^9C beam was about 0.28Gy/h.

2.6 reference γ -ray exposures

We applied the strategy of pulse exposures (0.25Gy/exposure) to the reference γ -rays. The time interval between two pulse exposures was 30 minutes. Therefore the simulated dose rate was about 0.5Gy/h, which was similar to the dose rate of the ^9C beam. In this way, the reference surviving curve was obtained and the RBE values at 80% and 70% survival levels were derived for the ^9C beam. Based on the data acquired at the low dose rate, the radiation-induced damage repair during the irradiation was estimated.

2.7 modelling

A model to evaluate the biological effect induced by the delayed particles from the β -delayed particle decay beams has been established. In the model, the specific energy deposited in sensitive target like cell nucleus is applied to evaluate the cell-killing effect induced by the emitted particles. Once the radio-sensitive characteristic of cells exposed to external particle beam is determined, the extra cell-killing effect can be derived from the calculated specific energy distribution. The combined biological effect of the incident beam and internally emitted particles on the cells is obtained in a straightforward manner. In a first order approximation we handle the biological effects due to the external beam and the internally delayed particles independently. This simplification balances partially the escalation in specific energy due to the external beam and the multi-killing due to the external beam and the internal particles. Based on this model, the advantage of ^9C beams in terms of cell survival fractions along the beam penetration paths can be demonstrated definitely.

3 Results

The combination of 40mm thick Beryllium target and 10mm thick Aluminum degrader was found to produce the ^9C beam with higher production rate of 9.07×10^{-6} and purity of 82.88% at the full momentum acceptance, which was considered to be the optimal condition in the SBL. The momentum distribution of the ^9C beam under the optimal condition could be fitted to a Gaussian profile centered at 838.9MeV/c/u with a standard deviation of 26.1MeV/c/u. The uniformity of the irradiation field made by the wobbling magnets was measured to be up to 93.8% for the ^9C beam. We found some extra LET components in the measured LET spectra at the depths around the Bragg peak of the ^9C beam, which could be attributed to the delayed particles. The depth dose distributions of the ^9C and its counterpart ^{11}C beams, derived from the measured LET spectra, were comparable. The dose-averaged LET distributions were also acquired

from the measured LET spectra for the ^9C and ^{11}C beams. Both of them are providing the bases for the subsequent radiobiological experiments. The cell survival curves at the different depths are shown in Fig.1, accompanied with the results of the simulated low-dose γ -rays and X-rays with usual dose rate of 3~5Gy/min. The effect of damage repair dominated the tendency of survival curves for the ^9C beam at the low-dose rate. Taking the data acquired under the simulated low-dose rate condition as the reference, the relationship between RBE and dose-averaged LET for the ^9C beam was obtained at 50% survival level as shown in Fig.2. The outstanding characteristic, that is higher RBE, of the ^9C beam at the depths around its Bragg peak was revealed from the measured cell surviving effects even though the experiments have been made at the low-dose rate.

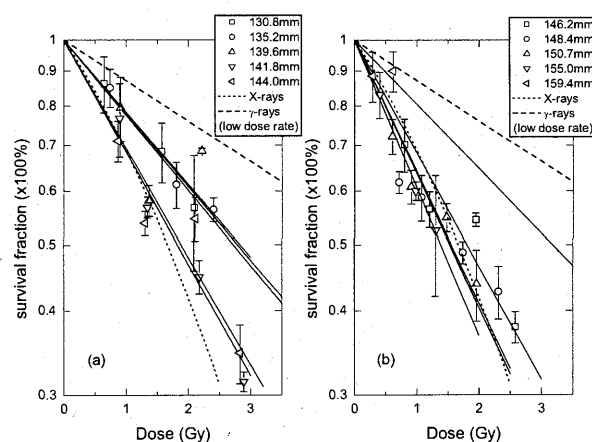


Fig.1 Surviving effects of HSG cells exposed to the ^9C beam and other reference radiations.

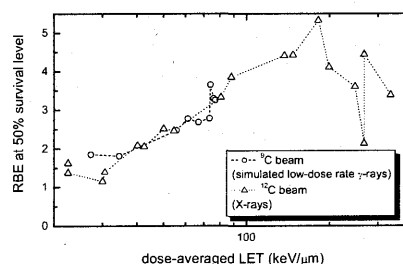


Fig.2 The relationship between RBE and dose-averaged LET.

4 Future plan

The spot scanning system will be applied in the further study so that the dose rate enables to be increased. The definite benefit using ^9C beams in cell killing effect is anticipated to be drawn with the experiment P150.

^a National Institute of Radiological Sciences, Japan

^b Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

イオンマイクロビームによる細胞照射に関わる要素技術開発

Development of elemental technique for single particle irradiation system to cell

(15P151)

湯川雅枝^a、安田仲宏^a、松本健一^{a,b}、濱野毅^a、石川剛弘^a、今関等^a、磯浩之^a、
四野宮貴幸^a、佐藤幸夫^a、山口寛^a、古澤佳也^a、鈴木雅雄^a、小西輝昭^c

M. Yukawa^a, N. Yasuda^a, K. Matsumoto^{a,b}, T. Hamano^a, T. Ishikawa^a, H. Imaseki^a,
H. Iso^a, T. Shinomiya^a, Y. Sato^a, H. Yamaguchi^a, Y. Furusawa^a, M. Suzuki^a, T. Konishi^c

Abstract

A single-ion microbeam facility (SPICE: Single Particle Irradiation system to Cell) are constructing at NIRS. The system was design to deliver the defined number of helium or hydrogen ions into an area smaller than the nuclei of cells in culture on thin films. The beam will be focused into $2\mu\text{m}\phi$ (in diameter) by triplet-Q magnet. We have established the monitoring system using thin plastic scintillator, IIT and CCD camera to measure the size and position of microbeam. The monitoring system for microbeam has been evaluated in the middle energy course using 4.3 MeV protons. We have designed and made two new type collimators to get the microbeam, and have evaluated its scattering effect. We have confirmed that the collimated beam spot (100 ions/sec) was observed in CCD image as small light spot. This system is now installed into SPICE apparatus.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、細胞への放射線照射の影響に関する研究は、粒子マイクロビームを用いることによって照射された細胞のみならず、隣接する非照射細胞およびその周辺に存在する細胞への影響にまで広がってきた。通常の放射線場で放射線防護上問題となる細胞へのヒットレベルは、この効果が問題とされるいわゆる低線量領域であるため、この効果の定量化と放射線防護への反映が重要である。放医研において、平成 14 年度の補正

予算、施設整備費により、 α 粒子による軽イオンマイクロビーム細胞照射装置 (SPICE: Single Particle Irradiation system to CELL) の設置が行われ、現在調整を行っている。細胞照射専用のマイクロビームラインの設置は、真空中で $1\mu\text{m}\phi$ 以下の分解能 (10-90 %) のマイクロビームを実現している Scanning Micro-PIXE 分析で実績のある、既設の静電加速器を用いて行われる。SPICE においては、マイクロビームの大気中への取り出し、個々の細胞への照射、照射粒子数の制御・計数など様々な要素技術の開発並びに設計する装置の事前確認が必要である。SPICE 装置の立ち上げに平行して、粒子エネルギー領域の似通った中エネルギービームコースにおいて実験を行った。

2. 昨年までに得られている結果

コリメータを用いて得られるマイクロビームのサイズがどこまで小さくできるかという評価を P122 にて行った。コリメータをビームが通過する際、コリメータの穴壁にイオンが衝突し、散乱成分が多く発生することが分かっており、散乱に関する詳細データおよびコリメータ側壁の形状の関係を元に新規にコリメータを設計・製作した。

3. 今年度の研究内容

SPICE 装置を模擬するために、図 1 に示すセットアップにより、実験を行った。

^a NIRS, ^b Toho Univ., ^c Rikkyo Univ.

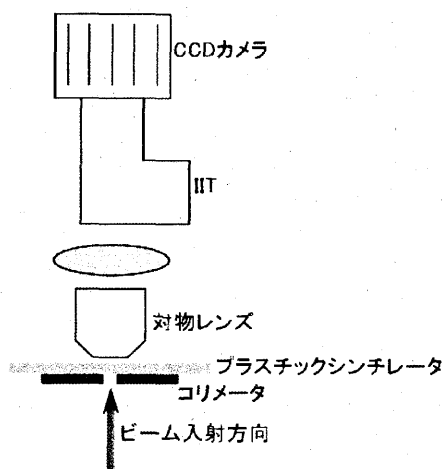


図1 実験のセットアップ

a) コリメータの評価

新たに製作したコリメータは、エッジ散乱をできるだけ減らすために、1) aspect ratio を 1/100 程度にしたものと、2) 2 枚のコリメータの間にスペーサを挟んだものを準備した。図中プラスチックシンチレータの代わりに CR-39 を設置して、コリメータ通過後に得られるビームの広がりを測定した。

b) ビーム位置のリアルタイム検出法の確立

実際に細胞照射を行う際には、細胞皿上でのビームの位置およびサイズをリアルタイムで計測できるシステムを準備する必要がある。図1のように「薄いシンチレータと対物レンズおよび高感度 CCD カメラ」を用い、ビームスポットを画像情報として得る方法を用いた。画像で得られるサイズと実際サイズ(CR-39 による)を比較し、使用するカメラの感度と観察に必要なビーム強度の関係に関する情報を得た。

3. 今年度の研究成果と解析結果

100 μm 厚のスペーサを 7 μm ϕ 、4 μm ϕ の Ta 製コリメータで挟んだ構造のダブルコリメータおよび、200 μm 厚の Si ウェハに 3 μm 角の穴あけ加工したコリメータの評価をビームを用いて行った。それぞれのコリメータ直後に貼り付けた CR-39 に、4.3 MeV/n の p イオンを照射した。図2

にコリメータ通過後の CR-39 エッチピット像を示す。いずれのコリメータもシングルコリメータと比較して、散乱成分が抑制されていることがわかった。特に、aspect ratio を 1/100 程度にしたコリメータで得られるビームは、エッジが切れていて散乱成分が少ないことがわかった。

コリメータを用いて得られるマイクロビームを 10 μm 厚のプラスチックシンチレータに入射し、そこから得られた発光を高感度 CCD カメラで撮像した。用いたコリメータは、10 μm ϕ 100 μm 厚 Ta 製コリメータで、コリメータとプラスチックシンチレータは密着した状態とした。図3に CCD で撮像したビームスポットを示す。このときのビーム強度は約 300 ions/sec で、その時のビームサイズは約 10 $\mu\text{m}\phi$ であった(CR-39 測定による)。画像から得たビームサイズは、20 $\mu\text{m}\phi$ であり、CR-39 で測定したその約 2 倍であった。これにより、上記のシステムにて、 $\sim 10^2$ ions/sec 強度条件におけるマイクロビームを、リアルタイムで位置およびサイズが測定できることを確認した。これらは、SPICE 装置に組み込まれた。



図2 新規に開発したコリメータで得たマイクロビーム(左・ダブル、右・aspect ratio 1/100)。

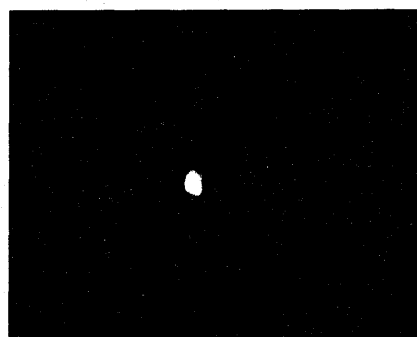


図3 マイクロビームの CCD 像(スポットのサイズが 20 $\mu\text{m}\phi$ 程度)。

Study on the applications of emulsion technology for the purpose of astrophysics and medicine
(15P152)

丹羽公雄^a、歳藤利行^a、中村琢^a、伴尊行^a、長縄直崇^a、高橋寛^a、渋谷寛^b、小川了^b、柴崎昌紀^b、
福島知佳^b、青木茂樹^c、児玉康一^d、兼松伸幸^e、小森雅孝^e、遊佐顕^f、尼子勝哉^g、村上晃一^g、
佐々木節^g、尾崎正伸^h、国分紀秀ⁱ

K. Niwa^a, T. Toshito^a, T. Nakamura^a, T. Ban^a, N. Naganawa^a, S. Takahashi^a, H. Shibuya^b, S. Ogawa^b,
M. Shibasaki, C. Fukushima^b, S. Aoki^c, K. Kodama^d, N. Kanematsu^e, M. Komori^e, K. Yusa^f, K. Amako^g,
K. Murakami^g, T. Sasaki^g, M. Ozaki^h and N. Kokubunⁱ

Abstract

We carried out some basic studies on the application of automatic high-speed emulsion readout system to study the fragmentation processes of carbon beam. Using several thousands of primary carbon particles, we reconstructed their tracks together with secondaries from interactions in the emulsion chamber. Based on the reconstructed tracks, we performed a precise measurement of range straggling of carbon beam. The result is compared with Geant4 Monte Carlo simulation. Also studied were several techniques to identify the charge of reconstructed tracks.

1. 研究の目的とバックグラウンド

この研究の目的は、素粒子実験で開発されたエマルジョン自動読み取り装置をさまざまな物質を標的とした入射核破砕反応の解析に導入し、破砕で生じる原子核の多重度や各破砕原子核の横方向運動量などを測定、あるいは飛跡の微細構造を測定することにより線質（飛跡構造に由来する生物効果）の空間分布を決定し、医療分野、宇宙放射線環境分野に有効利用するための基礎研究及び改良を行うことである。現時点において、このような試みは諸外国を含めて行われたことはなく、本研究が唯一のものである。得られたデータはモンテカルロシミュレーション(Geant4)の重粒子線治療応用を確立させるのに必要な調整用・検証用データとして利用する。

2. 今年度の研究内容

4月11日(135MeV/u 炭素ビーム、生物照射室)

エマルジョンフィルムだけを積層したチェンバーに炭素ビームを照射し、自動読み取り装置の基礎特性およびチェンバー中の飛跡、反応の再構成をテストした。

6月30日(180MeV/u 炭素ビーム、生物照射室)

エマルジョンフィルムだけを積層したチェンバーに炭素ビームを照射し破砕原子核の電荷決定能力をテスト。また同種のチェンバーを用いてビーム飛程のストラグリングの精密測定を行った。さらに1T永久磁石とエマルジョンフィルムを使った破砕原子核の同位体分離用スペクトロメータにも炭素ビームを照射し、運動量測定精度を調べた。

9月18日および1月24日(430MeV/u 炭素ビーム、物理照射室)

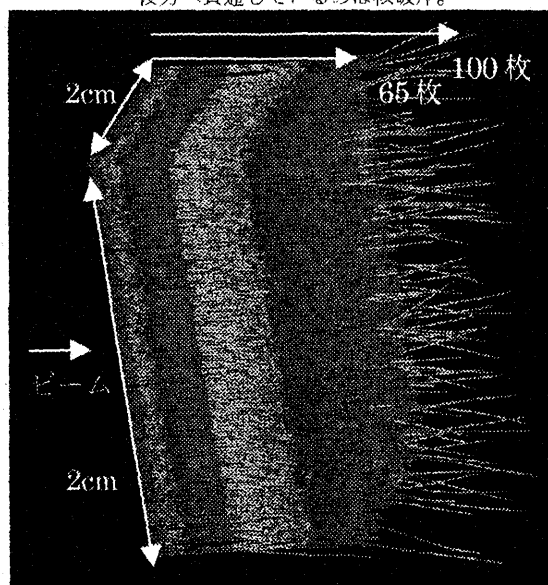
炭素ビームと水の反応素過程を調べるためのチェンバーを製作。9月18日に第一回照射、その結果をもとに水ターゲットチェンバーの組み立て精度の再検討を行い、改良版を製作。1月24日に第2回目のビーム照射を行った。(解析中)

3. 今年度の研究成果と解析結果

4月11日マシントイム

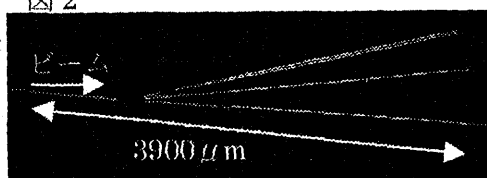
エマルジョンフィルム(1枚の厚さ280 μm)をビームが電離エネルギー損失で停止するのに必要な枚数(100枚)積層したチェンバーを作成しビームを照射した。2cm四方の領域で飛跡の読み取りを行ったのちそれらを再構成し、チェンバー内でビームが一斉

図1 フィルムの層ごとに色がかえてある。
炭素ビームは65枚目まで到達。
後方へ貫通しているのは核破片。

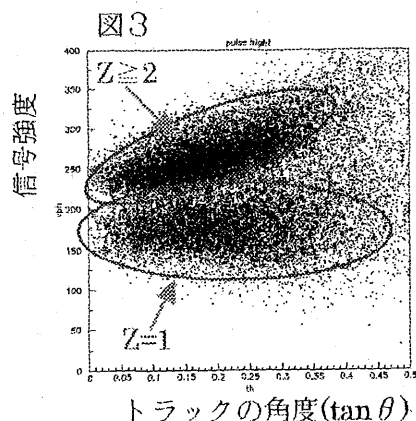


に静止する様子をとらえ(図1)、同時に数百例の破砕反応を検出した。図2はその一例であり、反応ごとに2次粒子の多重度と3次元的な角度測定ができることを示した。

図2



6月30日マシ
ンタイム
核破砕反応
の2次粒子
に対して、
読み取り時
に得られた
信号強度を、
その角度と
ともに分析

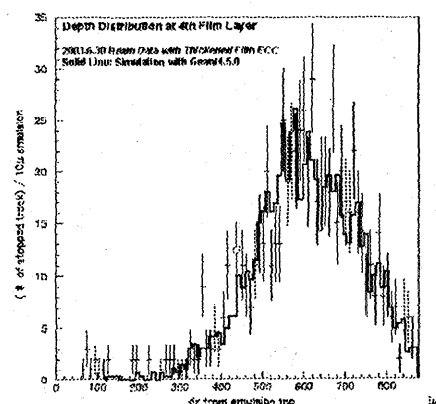


したところ図3に示すように $Z=1$ の粒子と $Z\geq 2$ の粒子が分離できることが分かった。また、飛程の終端部分のエマルジョンフィルムを厚型フィルムに置き換え、飛程のストラグリングを精密に測定することを目的としたチェンバーを製作し解析を行った。ビームが停止したフィルム中で測定された停止点の

Z座標分布を

図4の誤差つきデータ点で示す。拡がり
はFWHMで
 $240\mu\text{m}$ とな
った。一方、
Geant4
Ver.5.2.0を用
いて、生物照
射室ビームラ

図4 C12ストラグリング分布



インの全てのエレメントおよびエマルジョンチェンバーの物質全部を組み込んだシミュレーションを行った。図4の連続線によるヒストグラムがシミュレーションの結果であり、実験データをよく再現していることが分かる。さらに1テスラ永久磁石を用いた磁気回路にエマルジョンチェンバーを挿入したスペクトロメータを構成し、炭素ビームを照射した。最上流フィルムと最下流フィルムでの角度差から z (電荷)/ p (運動量)を測定した結果を図5に示す。得られた z/p の相対誤差は約18%であった。チェンバー組み立て方法を工夫し各フィルムの平面性を確保することで、まずは陽子、重陽子、三重陽子の分離を目的に(相対誤差10%程度が目標)改良を行う。

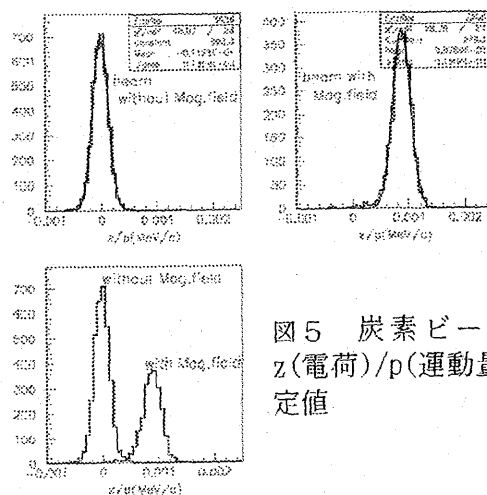


図5 炭素ビームの
 z (電荷)/ p (運動量)測
定値

^a名古屋大学大学院理学研究科、^b東邦大学理学院、^c神戸大学発達科学部、^d愛知教育大学教育学部、^e放医研医学物理部、^f群馬大学医学部、^g高エネルギー加速器研究機構、^h宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究本部、ⁱ東京大学大学院理学系研究科

Benchmark Analysis and Evaluation of Materials for Shielding (15P153)

E. R. Benton¹, B. B. Gersey², Y. Uchihori³, N. Yasuda³, H. Kitamura³, and M. R. Shavers⁴

Abstract

The goal of this project is to provide a benchmark set of heavy ion beam measurements behind “standard” targets made using radiation detectors routinely used for astronaut dosimetry. These measurements are used in testing and validating space radiation transport codes currently being developed by NASA. The radiation dosimetry instruments being used include the ISS Passive Dosimeter System (PDS), a Tissue-Equivalent Proportional Counter (CARR-TEPC), and the Liulin Mobile Dosimetry Unit (MDU). Each set of benchmark measurements include LET/ γ spectra, and dose and dose equivalent as functions of shield thickness. Measurements are being conducted at the NIRS HIMAC, using heavy-ion beams of energy commonly encountered in the galactic cosmic ray (GCR) environment and that have been identified as being of particular concern to the radiation transport code development community. Measurements are being made behind a set of “standard” targets including Al, Cu, polyethylene (HDPE) and graphite that vary in thickness from 0.5 to >30 g/cm². In addition, we are measuring the shielding properties of novel shielding materials being developed by and for NASA, including carbon and polymer composites.

I. Overview of Project

The purpose of the BEAMS project, funded through the Space Radiation Shielding Program at the NASA Marshall Space Flight Center, is to conduct an extensive, systematic program to measure and characterize the space radiation shielding properties of a wide range of baseline and multifunctional spacecraft materials and to establish a database of the shielding properties of these materials. The results of these measurements will be used both to validate space radiation transport codes currently being developed by NASA and to aid in the selection and development of new materials for human space exploration-class spacecraft such as vehicles for a return to the moon or for transit to and from Mars. The project consists of the following components: 1) laboratory testing to characterize the shielding properties of candidate multifunctional spacecraft materials at ground-based particle accelerators; 2) establishment of a baseline set of thick target “benchmarks” for use in assessing the accuracy of space radiation transport codes used to characterize the radiation shielding properties of spacecraft materials—measurements are being made behind a set of “standard” targets, including Al, Cu, HDPE and graphite, and vary in thickness from 0.5 to >30 g/cm², during heavy ion, proton, and neutron exposures; 3) development and testing of new composite materials for use in space radiation shielding; 4) a computer modeling component wherein the shielding properties are characterized using radiation transport codes; 5) a database component

wherein the results of laboratory measurements, computer modeling results, and measurements and results made by other laboratories and available in the scientific literature are collected and compiled into a single reference.

A key feature of the project is that all accelerator-based measurements will be made with instrumentation routinely used for astronaut dosimetry during spaceflight, since similar instrumentation will likely be used for space crew dosimetry during human interplanetary space travel. These detectors include CR-39 Plastic Nuclear Track Detectors (PNTD) [Benton et al., 2002], Tissue Equivalent Proportional Counters (CARR TEPC) which is functionally identical to the Johnson Space Center TEPC used for space crew dosimetry aboard the NASA Space Shuttles, [Gersey et al., 2001], Thermoluminescent Dosimeters (Pille portable TLD system) and portable Si spectrometers (Liulin-4 MDU) [Uchihori et al., 2002]. Measured quantities include LET spectra and charge spectra from CR-39 PNTD and Si spectrometers, lineal energy (ν) spectra from TEPC, and dose, dose equivalent and average quality factor as a function of shielding thickness and composition from all instruments.

II. Background and Significance

One of the biggest obstacles to human space exploration is the risk posed by prolonged exposure to space radiation. Space crews traveling aboard interplanetary spacecraft will be exposed to a constant flux of galactic cosmic rays (GCR) and to rare, but intense fluxes of charged particles during solar particle events (SPEs). Any interplanetary spacecraft will require substantial shielding—50 g/cm² Al by one estimate [Wilson et al., 2001]—if the 500 mSv limit for astronaut exposure is not to be exceeded. NASA is also dedicated to following the ALARA (as low as reasonable achievable) principle in limiting crew exposure to radiation.

Previous work using radiation transport codes has demonstrated that materials that possess a low mean atomic mass make the best space radiation shields [Wilson et al., 1997]. Low mean atomic mass means a high density of nuclei, leading to a greater probability of nuclear interactions and the fragmentation of heavy nuclei. Materials with low mean atomic mass (and charge) translate into materials with fewer neutrons and, as a consequence, fewer secondary neutrons will be created during nuclear interactions. Secondary neutrons build up with increasing shielding depth and, in materials with high mean atomic mass, neutrons can become the dominant contributor to the dose equivalent.

Materials with high hydrogen content are quite effective in shielding HZE particles. Some light nuclei, most notably carbon and oxygen, tend emit α -particles rather than neutrons in nuclear interactions, making them the most effective elements for inclusion in radiation shielding after hydrogen. Materials may benefit from being doped with ^{10}B , ^9Be , and ^6Li due to the high neutron absorption cross sections of these low Z elements. Heavy ion accelerator-based testing is needed to validate the shielding properties of materials based on this knowledge.

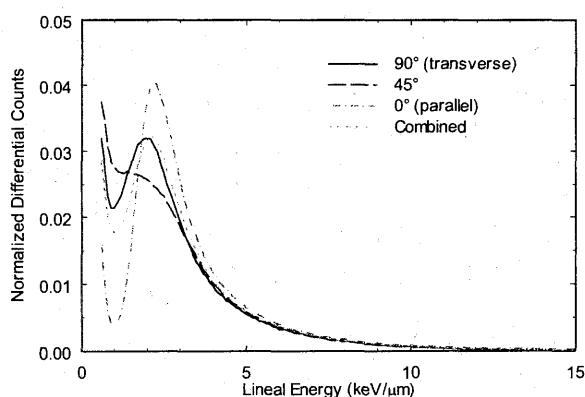


Figure 1. Differential Lineal Energy spectra normalized to incident number of counts measured by the CARR TEPC at three incident angles during 150 MeV/n He irradiations at HIMAC.

III. Preliminary Results

During HIMAC experiments carried out in May 2003 as part of the BEAMS project, CR-39 PNTD and the CARR-TEPC were exposed to beam of 230 MeV/n Ne, 490 MeV/n Si, 500 MeV/n Fe and 400 MeV/n C. The TEPC was also exposed to 150 MeV/n He as part of the ICCHIBAN experiment in order to characterize the response of this detector to low LET heavy ions. The active volume of the CARR-TEPC is a right cylinder 1.78 cm in diameter and length surrounded by A-150 tissue equivalent plastic. Different orientations of the right cylindrical active volume in relation to the He particle beam produced different chord length distributions of the particles through the active volume. In order to properly characterize the response of the CARR-TEPC to heavy ions at HIMAC, the device was irradiated in three orientations relative to the incident He beam. Figure 1 shows the differential Lineal Energy spectra for the three incident angles. This type of detector analysis is used in determining the angular response of the CARR-TEPC during heavy ion irradiations behind thick targets and will improve the accuracy of measurements taken for the BEAMS project.

CR-39 PNTDs were exposed behind targets of HDPE, Al, Cu, graphite, and carbon composite, ranging in depth from 0.5 to 20.0 g/cm². Figure 2 shows a comparison of the differential LET fluence spectra measured in CR-39 PNTD exposed behind ~5 g/cm² HDPE, Al and Cu targets to a fluence of 5000 cm⁻² Fe

particles. LET_∞H₂O of the incident Fe beam at the front of the target was 200 keV/μm, based on measured of the Bragg curve using the water equivalent binary filter in the HIMAC BIO room. The main peaks in all three curves are shifted to the left due to the attenuation of the beam through the mass of the target. The HDPE peak shows the largest shift, while the two other peaks are nearly the same. This result is consistent with Range/Energy calculations. Also, as expected, there is a greater amount of projectile fragmentation in the HDPE (seen to the left of the main peak) than in the Al and Cu targets.

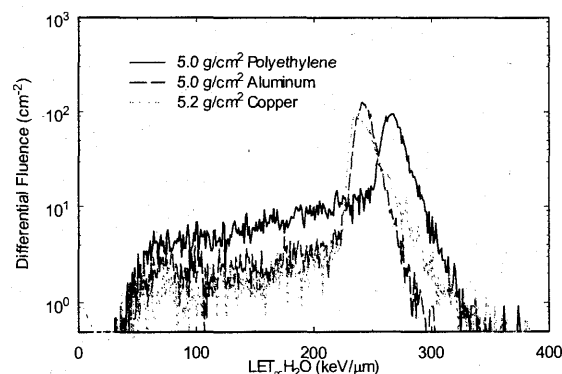


Figure 2. Differential LET fluence spectra for the 500 MeV/n Fe beam measured in CR-39 PNTD behind ~5 g/cm² HDPE, Al and Cu targets.

IV. References

- Benton, E. R., Benton, E. V. & Frank, A. L. (2002). "Passive dosimetry aboard the Mir Orbital Station: internal measurements," *Rad. Meas.* **35**(5): 443-460
- Gersey, B., Borak, T. B., Guetersloh, S., Zeitlin, C., Miller, J., Heilbronn, L., Murakami T. & Iwata, Y. (2001). "The response of a spherical tissue-equivalent proportional counter to ^{56}Fe particles of 200-1000 MeV/nucleon," *Rad. Res.* **157** 350-360.
- Uchihori, Y., Kitamura, H., Fujitaka, K., Dachev, T. P., Tomov, B. T., Dimitrov, P. G. and Matviichuk, Y. (2002) "Analysis of the calibration results obtained with Liulin-4J spectrometer-dosimeter on protons and heavy ions." *Rad. Meas.* **35** pp. 127-134.
- Wilson, J. W., Cucinotta, F. A., Kim, M. H. & Schimmerling, W. (2001). "Optimized Shielding for Space Radiation Protection," *Physica Medica XVII*: Supplement 1.
- Wilson, J. W., Miller, J., Konradi, A. & Cucinotta, F. A. (1997). *Shielding Strategies for Human Space Exploration*. Hampton, VA, NASA Langley Research Center.

¹ Eril Research, Inc., San Rafael, CA 94915-0788 USA

² Center for Applied Radiation Research, Prairie View A&M University, Prairie View, TX 77446, USA

³ International Space Radiation Laboratory, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Inage, Chiba, Japan 263-8555

⁴ NASA Johnson Space Center, Houston, TX 77058-3696, USA

重粒子の fragments を用いた質量弁別
Mass discriminations using fragments of heavy ions
(15P154)

長谷部信行^a、浅枝真行^a、梶原延浩^a、小平聡^a、三木大輔^a、宮地孝^a、
奥平修^a、椎名厚仁^a、山下直之^a
北川敦志^b、佐藤眞二^b、内堀幸夫^b

N.Hasebe^a M.Asaeda^a N.Kajiwar^a S.Kodaira^a D.Miki^a T.Miyachia^a
O.Okudaira^a A.Shiina^a N.Yamashita^a
A.Kitagawa^b S.Sato^b Y.Uchihori^b

This work is aimed at observing heavy isotopes in cosmic rays. In order to realize real time measurement onboard, we have developed a silicon detector system. In this report, we discuss a resolving power of the system to iron isotopes, which were produced by bombarding ^{56}Fe on a Be target at the secondary beam channel of HIMAC. The present detector system can identify the secondary products; ^{55}Fe , ^{53}Mn , ^{51}Cr , ^{49}V and lighter elements by means of E- ΔE projection. The products agreed with simulation data based on the code LISE. By correcting for energy deposit due to exact track length, it is possible to resolve ^{56}Fe and ^{55}Fe in a mass plot. It is concluded a set of silicon detectors can be successfully operated as a realtime detector in a iron region. This type of detector is looked forward to realizing a realtime detector responsible for a mass region above iron isotopes.

将来、国際共同研究で実施する超重核のリアルタイム検出法で必要とされる検出器の開発と超重核の生成と崩壊に関する基礎デ

ータを集積する。このために、シリコンを主体とする検出器システムに関して、超重核とその fragments の質量弁別能を評価した。

本報告では、鉄核同位体の分離、鉄核の fragments の検出について報告する。

シリコン検出器システムの概要を図1に示す。検出器システムは厚さ 300 μm の一対の位置有感型検出器 (PSD)、2枚の厚さ 1mm のシリコン検出器、3枚の一辺 62mm、厚さ 5mm の Si(Li)型、2枚の一辺 75mm、厚さ 5mm の Si(Li)型、それらの下流の1個の veto counter から構成されている。各検出器信号は夫々の前置増幅器を介して、計数室に導かれて、CAMAC システムの波高分析回路で解析された。この検出器システムの上流に厚さ 1mm のプラスチックカウンターをおき、reference 信号とした。

一次ビームは ^{56}Fe を使用した。これを Be ターゲットに照射して二次ビームを作成した。生成された核種については LISE の計算と対応して、同定した。なお ^{56}Fe と ^{55}Fe が混在するビームを試行したが、混在ビームを調整できなかったので、前者を照射する時は直接ラインを通した。

核種同定のため、E- ΔE プロットをした(図

2)。一次 ^{56}Fe で形成される二次核種である。この図から ^{55}Fe と ^{53}Mn , ^{51}Cr , ^{49}V の核種が形成されていることがわかる。さらに ^{56}Fe と ^{55}Fe に関する質量分布を図3に示す。この結果 ^{56}Fe と ^{55}Fe が分離出来ているのが確認された。以上の結果から、以下結論した。

1. 鉄族の質量分離可能。
2. ^{56}Fe の fragments の計測は可能である。
E- ΔE プロットから fragments の同定可能。
3. シリコン検出器システムの energy acceptance が小さく、生成量が少ない。
今後の課題として、
 1. シリコン検出器システムを改善して、energy acceptance を上げる。
 2. PSD を補強して軌跡決定精度をあげる。
 3. 質量分離能力を向上させる。
 4. (項目1. と相補的であるが) 二次ビームチャンネルの運転パラメーターを吟味する。
 5. 超鉄族領域での同位元素分離に関するデータを集積する。

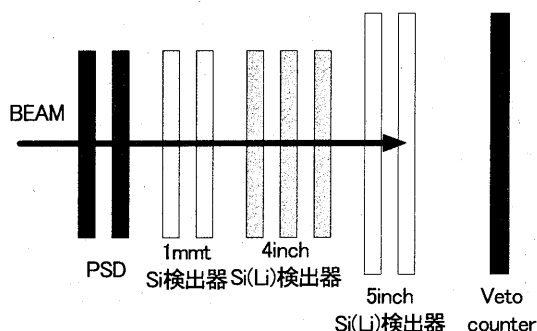


図1 シリコン検出器システムの概念

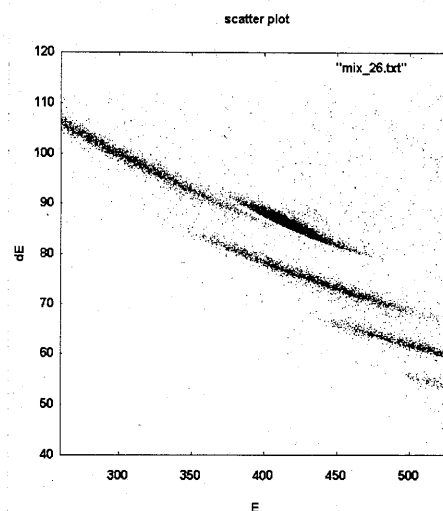


図2 ^{56}Fe で形成された fragments の E - ΔE プロット

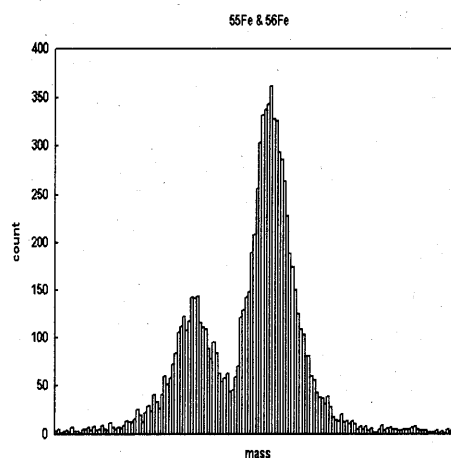


図3 ^{56}Fe と ^{55}Fe の質量弁別

Calibration experiments for identification of space heavy ions by CR-39 (15P155)

Z.Q.Wei^a, N.Yasuda^b, H.M.Xie^a, K.Fujitaka^b and M.T.Mei^c

Abstract

Two calibration experiments of CR-39 with Si and Fe ions for space heavy ion identification have been performed. It is necessary for studying mechanism of space particle induced mutation breeding. In the experiments, 135 MeV/u ²⁸Si ion beams with density of 500 cm⁻² supplied by HIMAC were used to irradiate a stack of 22 pieces of CR-39 films vertically and 200 MeV/u ⁵⁶Fe ion beams with the same density were for irradiating another stack of 16 pieces of CR-39 films. After the films were etched (etch time t), diameters (d) of the tracks in respective films along a trajectory were measured under a 3-D automatic microscope. Then, etch rates $V_T (=d/2t)$ were got. Relative distances (R) to every V_T refer to the stack bottom (usually film 1 of ion incidence as reference). A fitted line and its fitted formula could be drawn from R in ordinate and V_T^{-1} in abscissa. The slope (dR/dV_T^{-1}) of the line was obtained. It is just the point in the calibration curve we need.

1. Background and objectives of the experiments

A subject "Study of mechanism and application of space radiation induced mutation breeding on rice" has been established in NSFC, China. In order to verify space heavy particles being main cause (in addition, micro-gravity, vacuum, magnetic field etc.) of induced biological effects in space and in order to study correlation of various mutation and its serious degree with different particle parameters, measurement and identification of the particles are necessary. CR-39 sheets are a part of a sandwich detecting system. The system consists of rice seeds and CR-39 solid state nuclear track detectors. The seeds hit by space particles could be determined with etched tracks in CR-39. Furthermore, the space heavy particles could be identified with measured parameters of the tracks such as residual range and etch rate.

Identification of space heavy particles by CR-39 has not had a normal way up to now in the world. The research is for setting an identification method through a mathematical mode^[1]. For completing the mode, necessary coefficients could be obtained by means of

fitting experimental data. For this reason, two calibration experiments with Si and Fe ions supplied by HIMAC were done.

2. Contents of the experiments

2.1 135 MeV/u ²⁸Si ions and 200 MeV/u ⁵⁶Fe ions with density of 500 cm⁻² supplied by HIMAC were used to irradiate CR-39 films vertically. After the ions degraded through ~6m air and relative detectors to measurement, the ranges of the ions in water are 6.39mm for Si ions and 8.03mm for Fe ions, the energies of the ions reaching sample surface corresponding to which are about 73.5 MeV/u and 112 MeV/u respectively.

2.2 CR-39 with area of 2×2cm and nominal thickness of 600μm made in USA was adopted in the calibration experiments. A stack of 22 pieces of CR-39 films was for Si ion irradiation. Another stack for Fe ion irradiation contained 16 pieces of CR-39 films.

2.3 Etch and track measurements of CR-39 for Si ion irradiation were completed in NIRS, Japan and that for Fe ion irradiation were carried out in IMP, China. The etch conditions were the same as follows: 6.25 mol NaOH solution at 70°C for 32h.

2.4 Eight and nine series of track trajectories were traced to Si ions and Fe ions respectively. The diameters (d) of tracks in respective films along 8 or 9 trajectories were measured under a 3-D automatic microscope. Etch rate ($V_T = (d/2)/32h$). It is a function of $(dE/dx)_{E<E_0}$ and reflects a damage extent of CR-39 suffering from ion irradiation. The relative distance to V_T from the stack bottom (usually film 1 of ion incidence as reference) is symbolized as R. 8 or 9 curves could be drawn by means of R in ordinate and V_T^{-1} in abscissa. Their fitted lines and formulas were obtained. Hence, two slopes (dR/dV_T^{-1}) of two lines could be acquired from the formulas.

3. Results and discussions of the experiments

3.1 Figure 1 shows the tracks of Si ions in CR-39 films 3, 6, 9 and 12 as an example. As shown in film 12, there is no track due to smaller range of the ions than total thickness of 11pieces films. It is seen that the diameters increase with LET of the ions.

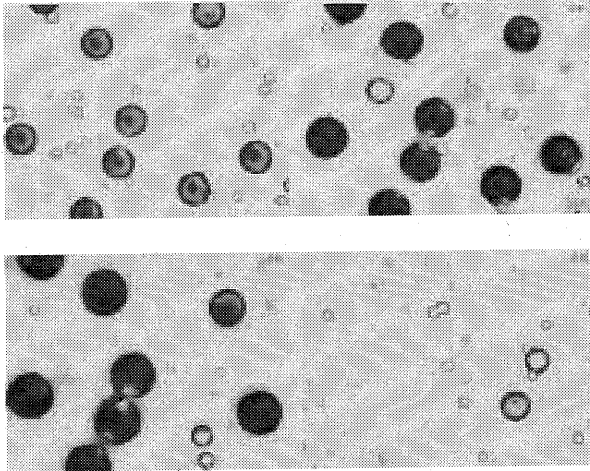


Figure 1 The tracks of Si ions in CR-39 films 3, 6, 9 and 12

3.2 Figures 2 and 3 show fitted line and its fitted formula of CR-39 for 73.5 MeV/u Si ions and 112 MeV/u Fe ions respectively. V_T of the first three films for Fe ions is not the same close as that for Si ions. On the contrary, V_T of the last several films for Fe ions is just so close. We have not yet understood this strange results.

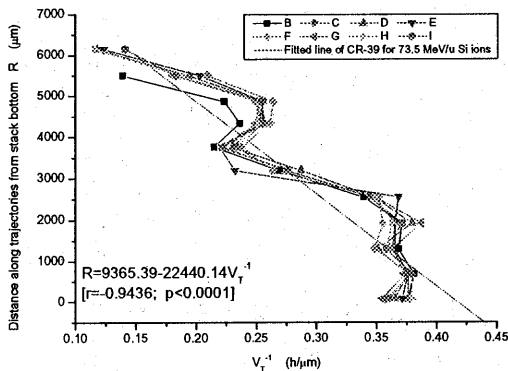


Figure 2 Fitted line and its fitted formula of CR-39 for 73.5 MeV/u Si ions.

3.3 Figure 4 shows two points of Si ions and Fe ions for a calibration curve. Adoption of titles of two coordinate axes in the figure are based on a mathematical mode^[1] $Z^{3.03} = p(dR/dV_T^{-1})$. A point of C ion, which came from HIRFL in Nov.1999 shows also in the figure. When more points are

obtained, a calibration curve and its fitted formula will be drawn. If slope (dR/dV_T^{-1}) of CR-39 from space is measured, Z could just be known from the calibration curve.

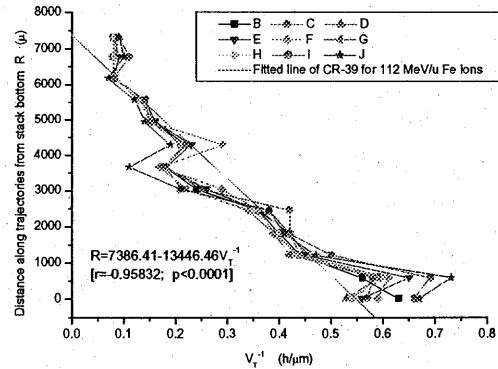


Figure 3 Fitted line and its fitted formula of CR-39 for 112 MeV/u Fe ions.

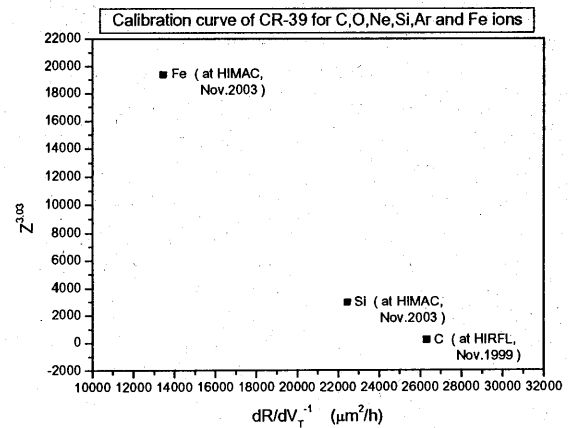


Figure 4 The calibration curve of CR-39 for ^{12}C , ^{28}Si and ^{56}Fe ions

4. Future plan of the study

Future plan of the study is further to complete the calibration experiment of CR-39 films by using ^{16}O , ^{20}Ne and ^{40}Ar ions because of their larger abundance than other ions in cosmic space. These experiments will be done at NIRS or HIRFL.

^a Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences,

^b National Institute of Radiological Sciences,

^c South China Agricultural University.

[1] Xie Hongmei, Wei Zengquan et al., Identification of heavy ions in space. Nuclear Techniques, 25 (2002) 7:520-5

普及型炭素線治療施設における照射野形成法の研究

Study of the Irradiation Nozzle of Small Size Carbon Therapy System (15P156)

東 修^{1A)}、小菅 新一^{A)}、宮内 康行^{A)}、野瀬 祐之^{B)}、金井 達明^{C)}、小森 雅孝^{C)}

O. AZUMA^{1A)}, S. KOSUGE^{A)}, Y. MIYAUCHI^{A)}, H. NOSE^{A)}, T. KANAI^{B)}, M. KOMORI^{B)}

A) 石川島播磨重工業株式会社 高エネルギーシステム部

B) 石川島播磨重工業株式会社 基盤技術研究所

〒235-8501 横浜市磯子区新中原町1番地

C) 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 医学物理部

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1

Abstract

An irradiation nozzle for the small size carbon therapy system was developed. This nozzle shapes the 400MeV/n carbon beam to the irradiation area with the diameter of 22cm within the length of 5.5m. Preliminary data as the effect of scatterer, range dose distribution after ridge filter, and lateral dose distribution by single circle wobbling were taken with the use of HIMAC carbon beam, and were compared with the Monte Carlo simulation.

1. はじめに

現在放射線医学総合研究所を中心に開発が進められている普及型炭素線治療施設においては、施設の全国的普及を目指すため、建設費および敷地面積を抑制することが求められている。施設の構成用の中で治療上最も重要な照射野形成装置においては、建屋を小さく抑えるために、装置の長さを従来の半分の約5mに抑えることが最も大きな開発課題になっている。本研究では400MeV/nの炭素ビームを5.5mの長さで整形できる普及型炭素線治療用照射野形成装置のモデル試験装置を設計・製作し、HIMAC共同利用により、実際の炭素ビームを用いて性能実証試験を行った。今年度のビーム試験では、基本的な物理線量の計測を行った。

2. 今年度の研究内容

普及型施設の炭素ビームエネルギーは約400または350MeV/nとされている。そこで、これを400MeV/nとして、装置長さをできるだけ短くする装置パラメーターを検討した。その結果次の仕様の照射野形成装置が設計可能であることが分かった。

- 1) ビームエネルギー：400MeV/n
- 2) 最大飛程：23cm以上
- 3) 照射野：φ22cm

4) 照射法（平坦度確保）：ワブラー法

5) 横方向ビーム整形法：多葉コリメーター

6) 装置長：5.5m

以上のパラメーターを基に、試験用照射野形成装置を設計した。本装置は3分割され、イオンの種類およびビームエネルギーに応じて装置長を変更できる。また、本装置は次の要素から構成されている。

- 1) ワブラー電磁石および電源
- 2) 散乱体
- 3) 線量モニター（イオンチェンバー、SEM）
- 4) 固定コリメーター
- 5) リッジフィルター
- 6) 高速レンジシフター（バイナリー）
- 7) 平坦度モニター（イオンチェンバー）
- 8) 高速多葉コリメーター

制御及びデーター収集はできる限り自動化することとし、個々の装置の制御・計測にはGPIBを、全体の制御・データー収集にはイーサネットを用いた。

以上の基本計画の下に、今年度は装置の詳細設計・製作を実施し、その第1次試験として、次章に示す基本的物理線量を計測した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

以下には、今年度のビーム試験による計測結果を示す。また、計測結果は炭素線のモンテカルロシミュレーションを可能とするコードPHITSによる計算結果と比較する。以下の解析では、供給された炭素ビームはエネルギー400MeV/n、ビーム半径（標準偏差）0.6cmとしている。

3.1 散乱体

散乱体の効果を確認するため、厚さ1.6mmの鉛散乱体を透過した後の線量分布を図1-1に示す。

¹ E-mail: osamu_azuma@ihi.co.jp

また、鉛散乱体厚による透過ビーム半径の標準偏差を図1-2に示す。散乱体透過後のビームでは、いずれもx、y両方向の線量分布が良く一致しており、ビームが円形のガウス分布になっていることが分かる。各グラフで実測値とPHITSによるシミュレーションが良く一致していることが分かる。また、図1-2では、散乱体透過後の標準偏差の実測値は次に示すHighlandの式を用いた評価に極めて近いことが分かる。

$$\sigma_{\text{Highland}} = \sqrt{\sigma_0^2 + \sigma_{\text{formula}}^2}$$

$$\sigma_{\text{formula}} = \frac{13.6}{p\beta} \cdot \frac{d}{L} \left(1 + 0.038 \cdot \ln \frac{d}{\beta L} \right)$$

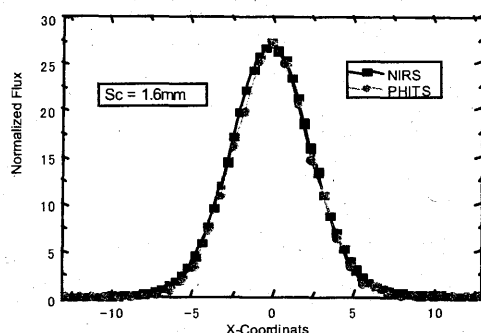


図1-1 散乱体（材質：鉛、厚さ1.6mm）透過後の線量分布

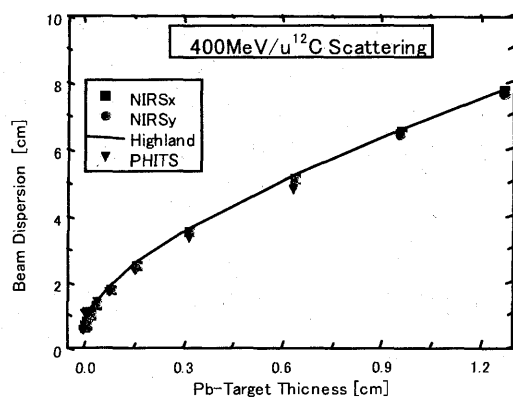


図1-2 鉛散乱体厚と透過ビーム半径（標準偏差）の関係

3. 2 リッジフィルター

拡大ブラッグピーク幅8 cmとして設計したリッジフィルターを用いた場合の水ファントム中の線量分布を図2に示す。

図から分かるように、簡易設計コード (Design) およびシミュレーション (PHITS) による結果と実測値 (NIRS) の間には「ずれ」が見られる。これは装置長を短くしたことによる影響と考えられる。

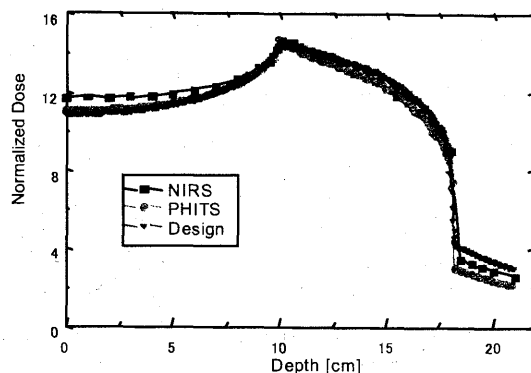


図2 拡大ブラッグピーク

3. 3 単円ワブラー

図3にはワブラー直径φ10 cm、φ15 cm、φ20 cmの各ケースの単円ワブラーによる換算ビーム分布を示している。ワブラー回転直径を大きくするために、散乱体を厚くしてビーム径を大きくしているため、ワブラー直径が大きくなるに連れて線量自体が小さくなっているが、線量分布の一樣化の様子が示されている。

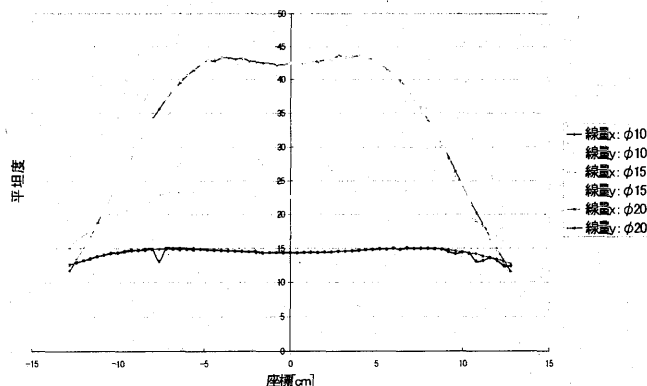


図3 単円ワブラーによる線量分布（平坦度）

4. 結論と考察

普及型照射野形成装置技術実証のための試験用照射野形成装置を開発し、実ビーム試験を行った。その結果、基本的物理線量が設計通りに計測でき、これにより普及型照射野形成装置の設計手法が基本的に正しいことが分かった。

なお、今年度は本装置の初めての試験であり、ビーム時間に比べて計測項目が多かったため、各試験項目は基本的な線量分布に止まった。そのため、リッジフィルター試験に見られた様な、装置長の短縮に伴うビーム角度の影響を十分に検証することができなかった。この課題を解決し、普及型照射野形成装置の開発を進めるためには、更に計測方法を改良してビーム試験を実施して行く必要がある。

重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成

Amino acid precursors from possible interstellar media by heavy ion bombardment
(15P157)

小林憲正^a、金子竹男^a、遠西寿子^a、坪井大樹^a、村松康行^b

K. Kobayashi^a, T. Kaneko^a, H. Tonishi^a, T. Tsuboi^a and Y. Muramatsu^b

Abstract

A wide variety of organic compounds have been found in space. It is suggested that organic compounds can be formed in molecular clouds by cosmic rays. We examined possible formation of amino acid precursors from possible interstellar media by heavy ion bombardment. Mixtures of methanol, ammonia and water were irradiated with carbon beams (290 MeV/u) or helium beams (150 MeV/u). A wide variety of amino acids were detected in the products after acid hydrolysis. G-values of amino acids by C- or He-beams were higher than those by gamma-rays. Stability of amino acids against heavy ion irradiation was also examined.

1. 研究の目的とバックグラウンド

隕石や彗星中の有機物は、地球上での生物圏の材料として注目されているが、これらは星間塵アイスマントル中でまず生成したと推定されている。模擬星間塵アイスマントルに陽子線[1]、もしくは紫外線[2]を照射することによりアミノ酸（前駆体）が生成することが報告されている。また、星間物質中に存在すると考えられるメタノール・アンモニア・水を出発材料として、種々の条件下でこの混合物への γ 線および紫外線照射を行ったところ、生成物の加水分解物中に多様なアミノ酸および核酸塩基が生成することがわかった。また、そのエナジエティックスに関しては、以下のことが示された。

(1) グリシンのエネルギー収率（G値=100eV当たりの生成分子数）は、紫外線照射の場合、相にかかわらず約0.01であり、低温の固相状態でも高温の気相の時とほぼ同様にアミノ酸（前駆体）が生成することがわかった。

(2) γ 線の場合も相（温度）によるG値の差

は認められなかった。しかし、線量率によりG値の変動がみられ、10 Gy/hrでは、紫外線とほぼ同様のグリシンのG値(0.01)を示したが、線量率の増大とともにG値が減少した。

一方、星間空間で生成した有機物は、彗星や隕石などにより、地球に届けられ、地球生命圏の素材になった可能性が示唆されている。その場合、星間塵環境下で生成した有機物は、星間塵環境や、小惑星や彗星環境下で宇宙線などを浴びて分解、あるいは変成を受ける可能性が考えられる。

実際の星間空間、特に暗黒星雲において、最も重要なエネルギーは宇宙線である。宇宙線には様々なエネルギーのプロトンおよび重粒子を含む。しかし、これまで星間での宇宙線による有機物の生成の定量的評価はなされてこなかった。本申請研究では、模擬星間物質に重粒子線を照射することにより、星間塵アイスマントルでの有機物、特にアミノ酸などの生体有機物の生成を定量的に評価することを目的とした。また、アミノ酸関連分子に重粒子線を照射することにより、宇宙環境下での安定性の評価も試みた。

2. 昨年度までに得られている結果

本年度が初年度であるため、昨年度までの成果はない。

3. 今年度の研究内容

3- 1. 模擬星間物質からのアミノ酸の合成

円筒形の Pyrex 製容器（100 mm ϕ × 50 mm）に、模擬星間物質として、メタノール・アンモニア・水の混合溶液（モル比は1 : 1 : 2.8）を50 g入れ、これに生物照射室、均一照射場を用いて、次の重粒子線を照射

した。

(1) 炭素ビーム (290 MeV/u; 840 Gy)

(2) ヘリウムビーム (150 MeV/u; 800 Gy)

照射後、試料の一部をとり、酸加水分解後、アミノ酸分析システム (島津 LC-10A) によりアミノ酸の定量を行った。

3- 2. アミノ酸への重粒子線照射

種々のアミノ酸の混合溶液を Pyrex 製チューブに入れ、封管後、炭素ビーム (290 MeV/u; 420-1600 Gy) を照射した。照射後、試料の一部をとり、酸加水分解後、アミノ酸分析システム (島津 LC-10A) によりアミノ酸の定量を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4- 1. アミノ酸の合成

模擬星間物質への重粒子線照射物を加水分解すると多種類のアミノ酸の生成が確認された。アミノ酸のエネルギー収率 (G 値) を Table 1 に示す。

He 照射と C 照射間には生成するアミノ酸の種類やG値に関して、大きな相違はなかった。同様な出発材料に γ 線照射した場合 (東京大学原子力総合センター・ ^{60}Co 線源使用), 生成したアミノ酸組成ではあまり差はなかった。しかし, γ 線照射の場合, アミノ酸のG値は線量率に依存し, 低線量率 (2 Gy/h) では, グリシンのG値 (G_{gly}) が 0.008 であったのに対し, 高線量率 (2500Gy/h) では 0.0003 と極めて低くなった。今回の重粒子照射は 200 - 400 Gy/h で $G_{\text{gly}}=0.015$ あるので, 線量率を加味しても重粒子線照射の方が γ 線照射や紫外線照射 ($G_{\text{gly}}=0.01$) よりも高収率でアミノ酸が生成することが示唆された。今後, 他の線種, 線量率での実験を行い, さらに検討していく予定である。

4- 2. アミノ酸の分解[3]

今回の炭素線照射の線量 (420-1600Gy) では, グリシンなどの多くのアミノ酸はほとんど分解しなかった。ただし, フェニルアラニンやチロシンは若干の分解を示した

(840 Gy で各 86%, 76%の回収率)。

Table 1. G-values of amino acids by heavy ion irradiation of a mixture of methanol, ammonia and water

Amino acids*	G-value X 1000	
	He (800 Gy)	C (840 Gy)
Asp	4.5	5.2
Thr	2.5	2.7
Ser	10.1	10.7
Glu	5.1	7.3
α AAA	0.25	trace
Gly	14.4	16.3
Ala	4.6	8.6
α ABA	trace	0.39
Val	2.2	4.3
Ile	1.4	3.2
Leu	2.4	6.1
Tyr	trace	0.93
Phe	0.8	2.4
β ABA	n.d.	0.36
β Ala	0.33	0.95
β AIBA	0.09	0.19
γ ABA	0.05	0.85

* AIB: aminobutyric acid;

AIBA: aminoisobutyric acid

分解過程の解析のためにはさらに線量を高める必要があると考えられる。そのような実験を平成16年度に計画している。

5. 参考文献

[1] Kobayashi et al., Adv. Space Res., 16, 21 (1995), Kasamatsu et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 70, 1021 (1997).

[2] Caro et al., Nature, 416, 403 (2002); Bernstein et al., Nature, 416, 401 (2002), Takano et al., Chem. Lett., 32, 612 (2003).

[3] 小林憲正ほか, Space Util. Res., in press.

a. 横浜国立大学大学院工学研究院

b. 放医研比較環境影響研究グループ

治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究
Study on the biological effects caused by neutron and charged-particle fragments
on charged-particle radiotherapy
(15P158)

松藤成弘^a、金井達明^a、福村明史^a、高田真志^a、野田豊^a、金ウングジュ^a、
河野俊之^b、渡部恵理子^b、加瀬優紀^b、坂間誠^b

N. Matsufuji^a, T. Kanai^a, A. Fukumura^a, M. Takada^a, Y. Noda^a, U. Kim^a,
T. Kohno^b, E. Watanabe^b, Y. Kase^b and M. Sakama^b

Abstract Neutrons emitted through spallation reaction inside a patient's body or beam delivery devices may cause significant acute or late biological effects to healthy tissues surrounding tumour target on charged particle therapy. The effects are, however, not yet investigated neither theoretically nor experimentally. This study aims at estimating the effects caused by fragment particles, especially by neutrons, through experimental approach. We carried out 3 test experiments in latter half of this fiscal year. Neutrons produced via bombardments between incident C-290, 400MeV/n and H-160MeV beams and water target were measured by a pair of a veto detector and a liquid scintillator at BIO port of HIMAC. As a preliminary result, it was estimated that 0.048, 0.0413 and 0.041 neutrons having energy between 1MeV and 18MeV were produced for the incidence of one C-290, 400MeV/n and H-160MeV ion to water target, respectively.

1. 研究の目的と背景

治療用重粒子線には物質内での核反応の結果、中性子も含んだ様々なフラグメントが混入する。一般にフラグメントは一次粒子よりも長い飛程を有する。そのため一次粒子の飛程を越えた深部に fragment tail と呼ばれる領域を形成する。とりわけ中性子は電荷を有していないためその飛程に上限が存在しない。更に中性子は数多くが生じ、多重散乱を通じて動径方向へも大きく散乱されることが予想される。従って特に照射野外、即ち腫瘍周囲に存在する正常組織への付与線量について主因になる可能性がある。

従ってフラグメント粒子のもたらす生物効果の正確な理解は、二次がん为代表される、治療照射に伴う晩発障害のリスクを評価する際に不可欠である。また、中性子や荷電粒子フラグメントの生成量やエネルギー分布はスポットスキャン法やブロードビー

ム法といった、照射野の形成法にも依存する可能性があり、粒子線治療の最適化を図る際の重要な指標の一つとなる。

これまで、治療重粒子線のフラグメント化についての研究は専ら荷電粒子を中心に実施されてきた。中性子については鉄など重元素を標的に選んだ研究が行われているが、体内や組織等価物質中での中性子のビルドアップとその影響を調べた例は殆どない。

以上の状況を鑑み、本研究では計測を通じて中性子・荷電粒子フラグメントによる生物学的効果の評価を行う。入射ビームとして治療用炭素線、陽子線を用い、発生する荷電粒子・中性子フラグメントのフルエンス、エネルギー (LET) 分布を、特に中性子に主眼を置いて測定する。得られた結果に基づき、照射野の内外での治療ビームの物理・生物線量分布を正しく評価することを目的とする。

2. 昨年度の結果

新規課題につきなし

3. 今年度の研究内容

【測定体系】今年度は粒子線治療場でのカウンティングによる中性子計測の実現可能性を調べるため、治療室とほぼ同等のジオメトリーで構成されている生物照射室で測定を行った。表 1 に実験に用いたビームの一覧を、図 1 には測定系の配置を示す。標的には人体の模擬材として水を用い、isocenter から 173cm 上流、4 枚羽根コリメータの直後に設置した。fragment tail 部で測定を行うこととし、一次粒子の飛程を上回る厚さの水を準備した。また、照射野形成機器の影響を除外するため、ワブラー、散乱体、リッジフィルタ等の照射野形成機器は用いないペンシルビームとした。

照射点には直径 5"×長さ 5"の BC501a(NE213)液体シンチレータを設置し、その直前面に 5"×5"×厚

さ 5mm の BC400(NE102A)シンチレータを VETO 検出器として配置した。また、照射室の最上流部・ダクト出口には全入射一次粒子数の計数を行うため、300mm×300mm×厚さ 1mm の BC400(NE102A)シンチレータをビームモニターとして配置した。尚、測定条件により一次粒子の強度がビームモニターでの計数上限を上回る場合には、照射ラインに設置され正モニターとして運用されている平行平板電離箱をモニターとして用いた。また、標的から放出される中性子の角度依存性を評価するため、標的からの距離 173cm を一定としてビーム軸から 40°、60° の位置に VETO+NE213 検出器を設置しての測定も行った。測定に平行して、rem カウンタによる各点での線量当量積算値の測定も行った。

【測定結果】VETO+NE213 検出器に入射した粒子のうち、荷電粒子の成分については VETO 検出器が信号を発することにより除去した。残る中性子と γ 線については、NE213 の減衰時定数の粒子種 (LET) 依存性を利用し、波形立ち上がり部分 30ns の電荷積分値と波形全体 200ns の電荷積分値を二次元プロットすることによって弁別した。

得られた中性子のスペクトルは、Am-Be 線源から放出される 4.43MeV γ 線のコンプトン端の位置を利用して MeVee 単位でスケーリングし、アンフォールディングプログラム FERDO/U を用いて中性子のエネルギー分布を導出した。図 2 には、中性子のエネルギースペクトルを積分し、入射一次粒子数で規格化した、放出中性子の角度分布を示す。更にこの分布を全空間で積分し、入射粒子 1 個あたりの中性子生成量を推定した。その結果、C-290MeV/n: 0.048、C-400MeV/n: 0.0413、H-160MeV: 0.041 となった。本実験では測定可能な中性子のエネルギー領域は $1\text{MeV} < E_n < 18\text{MeV}$ と狭い領域に限られており、C-290MeV/n での生成量が同 400MeV/n を上回っていることについては 400MeV/n の場合では発生する中性子の平均エネルギーが上昇して測定領域内の成分が相対的に低下した可能性がある。16 年度は ^3He 比例計数管などを用いて測定エネルギー領域の下限の拡大を図り、生物効果の高い低エネルギー中性子の成分を評価した上で全臨床線量に対する中性子の寄与を評価する。その一方、より治療照射場に近い条件での測定を行う一方、TOF 等を利用して水ターゲットから生成される中性子の二重微分断面積など基礎的なデータの計測を行う予定である。

表 1 測定を行った入射ビーム種

核種	E (MeV/n)	飛程/水厚(mm)
H	160	178 / 200
C	290	163 / 200
	400	275 / 300

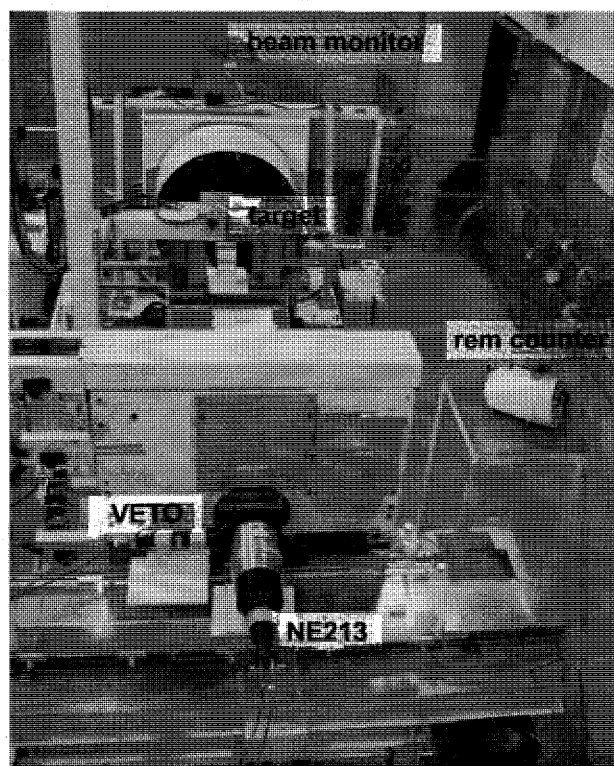


図 1 生物照射室における測定の様子

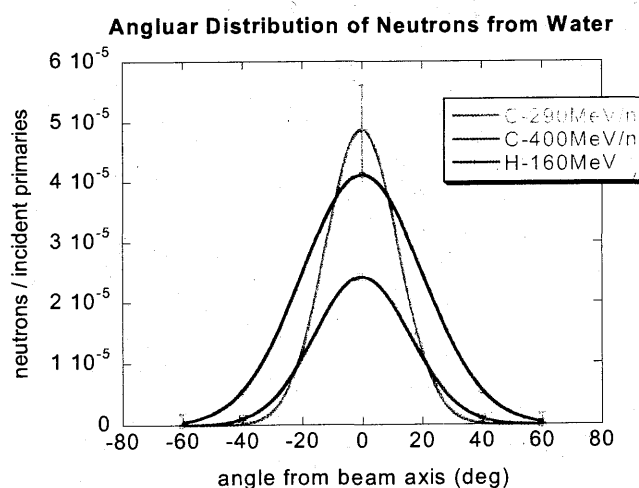


図 2 生成中性子の角度分布

^a放医研、^b東工大

粒子線による平坦な照射野形成の研究

Study of Formation of Flat Field by Particle Radiations

(15P159)

高田義久、河野良介^a、滝沢賢一、日向猛、寺下洋右、上村俊、金井達明^a

Y. Takada, R. Kohno^a, K. Takizawa, T. Himukai, Y. Terashita, S. Kamimura, T. Kanai^a

Abstract

Insertion of a bolus disturbs the dose distribution when a fixed modulation method is used for large field formation. This is due to the different lateral spreads of dose distributions of pencil beams passing through the different thicknesses of the bolus at the same water-equivalent depths. A bi-material bolus is used to control the lateral spreads at the same depths while keeping the range losses at the design values. Improvement of the field flatness has been observed for a 290MeV/u carbon beam and a 160-MeV proton beam.

1. 研究の目的と背景

粒子線治療の照射野形成のため 2 重散乱体法や Wobbler 法と共に使われている Bolus は、著しい場合は標的領域内に 10% 程度の線量分布の不均一をもたらすことがある。その原因は、ビームが通過したボラスの場所により飛程損失が異なることに対応して体内に入射するビームのエネルギーが異なりまたボラスでの散乱の違いにより、人体内の同じ深さで各ペンシルビームの横方向の拡がり異なることによる。これを Bi-material bolus を使用することで散乱も同時に制御し分布の平坦化を図るのが研究の目的である。

2. 研究内容、結果

生物ポートを使い 290MeV/u の炭素イオンおよび 160MeV の陽子線を使って実験を行った。SOBP 幅は 6cm とした。図 1 (a)(b) に示すように、通常のボラスまたは Bi-material Bolus をビームライン下流端に置き、それを通過した粒子線が水中でつくる線量分布を 96 channels の 2mm 分解能の 1 次元平行平板電離箱アレイ検出器で測定した。この測定を水中の深さを変えて繰り返し、2 次元分布を測定した。

図1. 実験に使った通常ボラス (左) と Bi-material bolus (右)

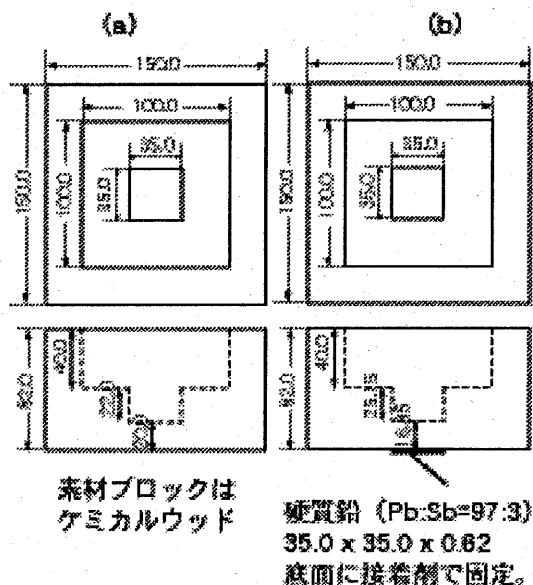


図 2 (a) に、通常のボラスを使用した場合の、図 2 (b) に Bi-material Bolus を使用した場合の水中の 2 次元線量分布を等線量線表示したものを示した。いずれも炭素線に対するもので

ある。図3(a)(b)には、内側と外側の物理線量がほぼ等しくなる深さでの通常ボラスとBi-material Bolusを使用した場合のLateral分布を示した。これから分かるように通常ボラスでは境目で8%p-p程度のDip & bumpが見られるがBi-material Bolusでは2-3%に軽減されているのが見てとれる。

図2. 290MeV/uの炭素線がSOBP幅=60mmの条件下で、Bolusを通過後の水中での等物理線量曲線(x-z分布) $y=0$

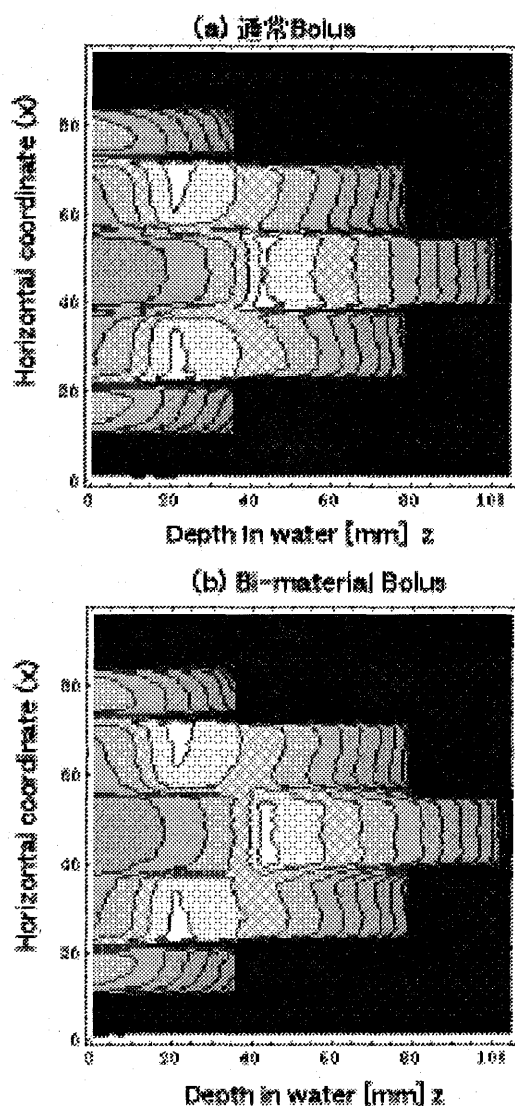
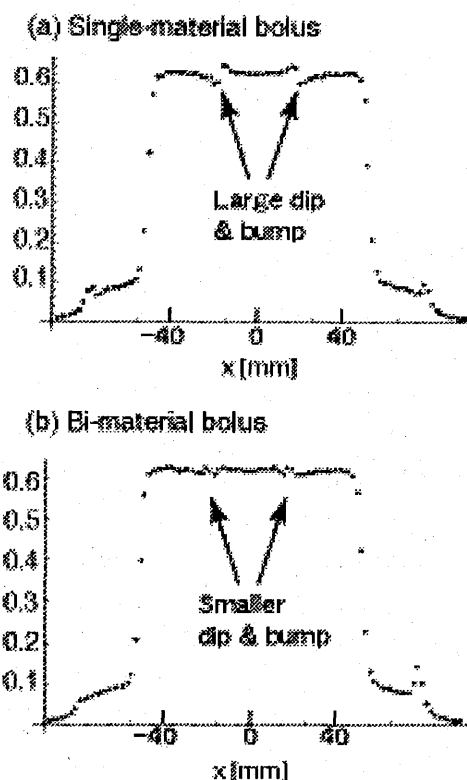


図3 : x-distribution at $z = 39$



陽子線についても同様の測定を行ったが既存の陽子線用のリッジフィルターがピーク領域で十分な平坦度が得られなかったため平坦になるべき領域を作れなかった。

3. まとめと今後の課題

Bi-material bolus により Bolus による線量分布の不均一さを改善する効果を炭素線に対して初めて示した。陽子線については、最適なリッジフィルターを作り再度測定を行う。Bolus 形状がより複雑なものを作り、詳細に調べる。炭素線のペンシルビームモデル計算に必要な基礎データを測定する。

無印は、筑波大学物理工学系、a は放射線医学総合研究所

中高エネルギーハドロン誘起反応における軽核生成反応率の測定
Measurements of Hadron Induced Production Rates of Light Nuclei
at Intermediate Energies
(15P160)

松村宏^a, 佐波俊哉^a, 高田真志^b

H. Matsumura^a, T. Sanami^a and M. Takada^b

Abstract

In C, Al, and Ag targets, the energy spectra have been measured for elementally separated Li to C fragments produced in alpha induced reaction at 400 MeV. Furthermore, the cross sections of ^7Be and ^{10}Be produced by 400 MeV alphas on Cu, Ag and Au targets have been determined by γ -spectrometry and accelerator mass spectrometry. The effect due to the difference of the initial interactions of alphas, photons and neutrons was found in the production ratio ($^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$).

1. 研究の目的とバックグラウンド

中高エネルギー(100-1000MeV)加速器施設において、加速された粒子が加速器構造材等に入射することで起こる核反応により、軽核(^{28}Mg くらいまで)が有意に生成される。このような軽核生成の見積りは加速器施設設計や管理のために重要である。しかしながら、使用出来る実験データは、Green et al., Phys. Rev. C, **29**, 1806 (1984)の物理的測定(480MeV p+Ag)と放射化の手法により若干測定されているに過ぎず、核反応モデルも明確になっていないので、シミュレーションコードによる計算も大変難しい。したがって、本実験の目的は、中高エネルギー粒子により生成される軽核生成に関する基礎データを収集することにある。ひとつに生成した軽核を直接に物理的な手法により測定し、核種ごとの微分断面積、エネルギー分布を得る。ここで複数種類の標的核について調査を行い、標的間の特徴の系統性を明確にすることで、未測定標的の軽核生成の様子も推測出来るようにしたい。また、もうひとつにカウンターによる直接生成核測定だけでなく、同時照射された放射化箔中に生成した軽核の一部核種(^7Be , ^{10}Be , ^{22}Na , ^{24}Na 等)をオフラインで全測定する(放射

化学的測定) ことにより生成断面積を求め、直接測定法の inclusive なデータを補完する。すなわち物理測定法と放射化学測定法を組み合わせることでお互いの短所の相補を試みる。

2. 今年度の研究内容

本年度は最初の実験なので、主に新規に作成した測定チェンバーのテスト及び予備測定に主眼を置いた。2003/10/07, 10/08 に PH2 コースにて 100 MeV/u α ビームを 1.2×10^{10} pps で利用した。図1に示す様に実験装置を配置した。装置は、上流部のオンライン軽核分析装置と下流部のオフライン照射用部で構成されており、オンライン用ターゲットとして C, Al, Ag 箔を、オフライン用ターゲットとして Al, Cu, Ag, Au 箔を用いた。

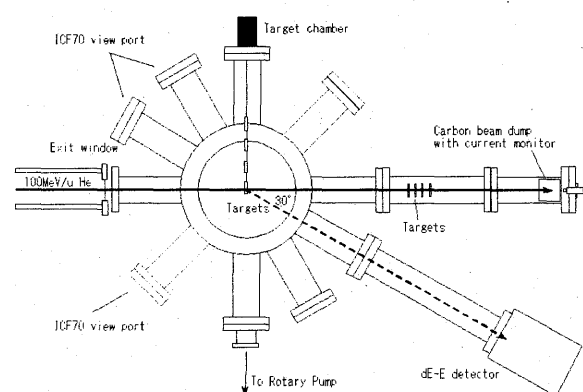


図1 実験装置配置図

ビームライン軸に対して 30° に配置した dE-E-TOF オンライン検出器において、生成核の原子番号、質量数、エネルギーを調べた。オフライン試料に対しては、 γ 線スペクトロメトリ及び加速器質量分析で ^7Be と ^{10}Be の断面積を調べた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

オンライン測定に関して、当初予定していたような TOF の分解能が得られなかったため、生成核の質量数を分離出来なかったが、生成軽核の元素ごとの 30° 方向のエネルギースペクトルを得ることが出来た。その結果の一例として図 2 に Al 標的における軽核のエネルギースペクトルを示した。Li から C までの軽核について測定出来た。今後、核種弁別が課題である。一方、オフライン測定に関して、Al, Cu, Ag, Au 標的における ^7Be 及び ^{10}Be 生成断面積が測定出来た。図 3, 4 にそれらを標的核の質量数(A_t)に対してプロットした。光核反応並びに現在同時研究の中性子核反応の結果と同じ傾向を示す事がわかったが、図 5 に示すように、 ^{10}Be と ^7Be の生成比については、 α 核反応は光核反応と一致し、中性子核反応とは異なる結果が得られた。

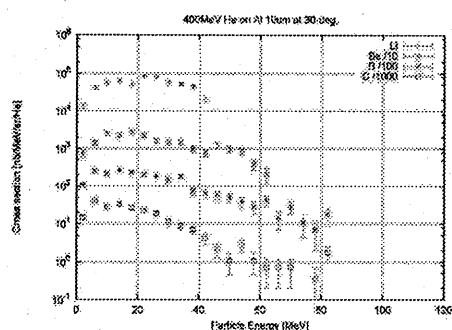


図 2 Al 標的における 30° 方向の軽核のエネルギースペクトル。上から Li, Be, B, C を示す。

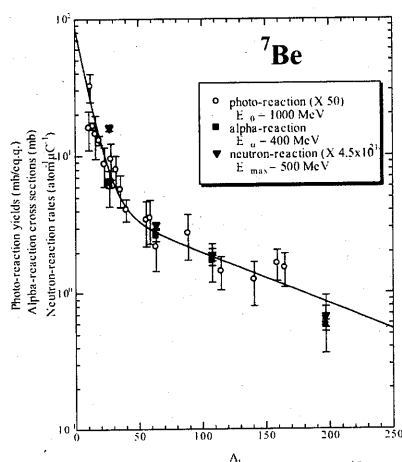


図 3 ^7Be 生成断面積の標的核質量依存性。

400MeV α (本実験値, ■), $E_0=1000\text{MeV}$ 光子(○)[1-4], $E_{\text{max}}=500\text{MeV}$ 中性子(▼) [5]。異なる反応間での比較が出来るように縦軸は任意にシフトしてある。

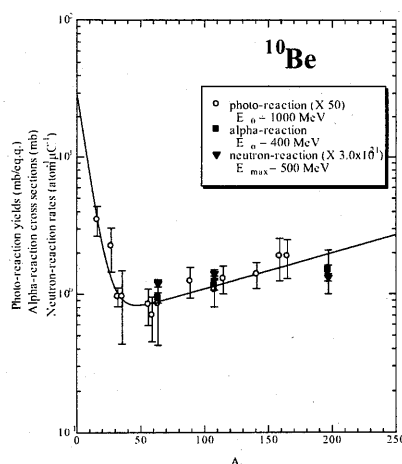


図 4 ^{10}Be 生成断面積の標的核質量依存性。

400MeV α (本実験値, ■), $E_0=1000\text{MeV}$ 光子(○)[1-2], $E_{\text{max}}=500\text{MeV}$ 中性子(▼) [5]。異なる反応間での比較が出来るように縦軸は任意にシフトしてある。

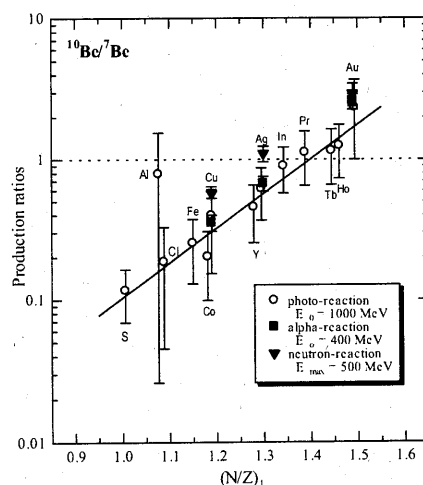


図 5 生成比($^{10}\text{Be}/^7\text{Be}$)の標的核中性子-陽子構成比($(N/Z)_t$)依存性。

400MeV α (本実験値, ■), $E_0=1000\text{MeV}$ 光子(○)[1-2], $E_{\text{max}}=500\text{MeV}$ 中性子(▼) [5]。

参考文献

- [1] H. Matsumura *et al.*, Radiachim. Acta, **88**, 313 (2000).
- [2] S. Shibata *et al.*, Radiachim. Acta, **80**, 181 (1998).
- [3] V. di Napoli *et al.*, J. Inorg. Nucl. Chem. **40**, 1619 (1978).
- [4] V. di Napoli, *et al.*, J. Inorg. Nucl. Chem. **38**, 1 (1976).
- [5] H. Matsumura *et al.*, unpublished.

- a. 高エネ研放射線科学センター
- b. 放医研宇宙放射線防護プロジェクト

Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al_2O_3 for use in Space Radiation Dosimetry (15P161)

Ramona Gaza^a, Eduardo G. Yukihara^a, Stephen W.S. McKeever^a, Hisashi Kitamura^b, Kaori Yajima^b, and Yukio Uchihori^b

Abstract

The objective of this project is to characterize the Optically Stimulated Luminescence (OSL) response of aluminum oxide (Al_2O_3) dosimeters to high-energy heavy charged particles (HCPs) for space dosimetry applications. We intended not only to achieve a better understanding of the physical mechanisms responsible for the OSL to low and high Linear Energy Transfer (LET) particles, but also to develop a method that allows the discrimination between the dose due to the low and high-LET part of the spectrum of particles in space. Single and mixed field HCP irradiations are being carried out at HIMAC as part of this investigation. The final goal is to develop a personal dosimeter for astronauts in space radiation fields.

I. Background

The complex radiation field found in space, consisting of electrons, protons, and heavy charged particles (Benton and Benton, 2001), represents a major challenge for any passive dosimetry system. TL dosimeters (TLDs) are known to have a high sensitivity and 100% relative efficiency for radiation with low linear energy transfer (LET), but the luminescence efficiency drops significantly with increasing LET above $\sim 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Plastic nuclear track detectors (PNTDs) are able to provide the LET spectrum of the radiation, but they are insensitive to particles with $\text{LET} < 5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (in the case of CR-39). For these reasons, the combined use of TLDs (or OSLDs) and PNTDs has been recommended for the operational radiation safety program for astronauts in low-Earth orbit (NCRP 2000).

The OSL of dosimetry grade sapphire crystal (Al_2O_3) is already established for γ , beta and x-ray dosimetry (Landauer Inc.). The luminescence can be efficiently stimulated using visible light, allowing the use of the OSL technique to obtain a fast, all-optical measurement of absorbed dose (McKeever et al., 1996). The interest in using OSL from Al_2O_3 for radiation monitoring in space environments stems not only from its proved performance in dosimetry, but also from the potential to develop on-board readers for long duration space flights.

In Yukihara et al. (2004) and Gaza et al. (2004) we reported our initial efforts for the characterization of the OSL of Al_2O_3 as part of the ICCHIBAN

international inter-comparison project using Heavy Ions at NIRS-HIMAC. Different forms of Al_2O_3 crystals and LiF:Mg,Ti were exposed to several HCP beams (^4He 150 MeV/u, ^{12}C 400 MeV/u, ^{20}Ne 400 MeV/u, ^{28}Si 490 MeV/u, and ^{56}Fe 500 MeV/u), corresponding to LET values ranging from 2.26 to $189 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (in water). The results indicated that the OSL response depends upon a number of material and experimental factors and on the energy and type of particle used in the irradiation. Different OSL measurement modes – namely, continuous wave OSL (CW-OSL) integrated area, CW-OSL peak intensity, and pulsed OSL (POSL) – result in different OSL efficiencies for the same particles, and in different OSL dose response curves. Furthermore, the ionization density dependence of the OSL curve of Al_2O_3 , previously observed by Yasuda et al. (2002) and confirmed in our experiments, opened the possibility of developing methods to extract information about the radiation quality or to discriminate between low and high-LET radiation in a mixed field such as the one found in space.

Based on the above studies, we are in the process of developing a deconvolution method in which the OSL signal from the low LET part of the radiation field can be separated from that due to the high LET part of the field. Preliminary tests at OSU using “simulated” OSL signals from mixed fields (i.e. a linear superposition of OSL curves due to individual particles in known proportions) has so far resulted in encouraging results. Several other methods of investigation of the OSL decay shape are currently studied. These promising results require further investigation and development.

II. Objectives

The present project is concerned with the development of an OSL dosimetry system based on the OSL of Al_2O_3 for astronaut dosimetry. Essential and necessary research involves the complete characterization of the low and high-LET response of the $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ OSL signal over the range of LET expected in the space environment. This includes determination of quantities such as the efficiency of OSL production as a function of HCP energy and LET, and an examination of the ability to discriminate between different HCPs – based on energy or on LET – using the OSL signature from

the Al_2O_3 materials. The experiments planned in the present project have the following objectives (i) characterization of the OSL response of Al_2O_3 dosimeters to high-energy HCPs; (ii) understanding of the physical mechanisms responsible for the differential OSL response to high-LET and low-LET particles; (iii) development of procedures to discriminate between low-LET and high-LET dose deposition using OSL; and (v) evaluation of the suitability of Al_2O_3 as an OSL dosimeter for space dosimetry applications in mixed high-energy HCP fields.

Gaining a more complete understanding of this behavior requires a thorough study and characterization of the OSL properties of Al_2O_3 to both high-energy and low-energy HCP fields. Therefore, in this project we propose the use of the high-energy beam lines of the Biological Facility at HIMAC for a continuation of the study of the Al_2O_3 response to high-energy particles.

III. Activities

The first experiments of the present project were carried out between February 9 and February 19, 2004. Three different beams were used for the experiments: He (150 MeV/u), C (135 MeV/u), and Fe (500 MeV/u). Additional γ irradiations were also used as a reference or in the mixed field irradiation. Al_2O_3 dosimeters in two forms were used for the present study: single crystals generally known as TLD-500 and powder used in the LuxelTM dosimeters. Additional dosimeters were also used for reference: LiF:Mg,Ti (TLD-100), and CaF_2 (TLD-300).

The experiments consisted of exposing the dosimeters to four types of fields: (a) single γ and HCP fields (γ , He, Fe, C); (b) mixed γ and HCP fields (γ and He; γ and C; γ and Fe); (c) mixed HCP (He and C; He and Fe; C and Fe); and (d) single Fe field using polyethylene degrader. The single HCP radiation fields in (a) were intended to provide data for the determination of the efficiency of the dosimeters, as well as supporting data for the interpretation of results of mixed field irradiations. The irradiations with mixed fields will provide data to test methods of analysis of the OSL signal of Al_2O_3 in mixed radiation fields. In this regard, two approaches are devised: in the first one, information about the radiation quality factor of the radiation will be obtained by comparing signals of Al_2O_3 with different ionization density dependence (initial intensity and total OSL, for example); in the second one, a mathematical deconvolution procedure will be used to determine the contribution of low-LET and high-LET contribution separately by appropriate fitting of the OSL decay curves with curves obtained using single HCP radiation fields. The irradiations in the degraded field (d) are intended to provide

preliminary information to guide our future investigations on the ability of Al_2O_3 to separate the contribution of the high-LET fragments from the primary beam.

The dosimeters irradiated in these experiments are currently being read and analyzed.

IV. Future plans

The second year of the present research project includes experiments to improve our understanding of the OSL efficiency *versus* LET curve of Al_2O_3 and to test the deconvolution procedures elaborated based on the present irradiations in the HIMAC. Some of the objectives are to determine whether or not the response of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ can be represent by a single curve as a function of the LET, and to test the deconvolution techniques for separating the components with lower and higher than 10 keV/ μm .

V. References

- Akselrod, M. S., Kortov, V. S., Kravetsky, D. J., Gotlib, V. I. (1990). *Radiat. Prot. Dosim.* **33**, 119-122.
- Benton, E. R. and Benton, E. V. (2001). *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B* **184**, 255.
- Gaza, R., Yukihiro, E. G., McKeever, S. W. S. (2004). *Radiat. Meas.* (in press).
- McKeever, S. W. S., Akselrod, M. S., Markey, B. G. (1996). *Radiat. Prot. Dosim.* **65**, 267-272.
- NCRP Report No.142 (2002). *Operational Radiation Safety Program for Astronauts in Low-Earth Orbit: A Basic Framework*. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland.
- Yasuda, H., Kobayashi, I, Morishima, H. (2002). *J. Nucl. Sci. Technol.* **39**, 211-213.
- Yukihiro, E.G., Gaza, R., McKeever, S. W. S., Soares, C. G. (2003). *Radiat. Meas.* **38**, 59 – 70.

^aDepartment of Physics, Oklahoma State University, Stillwater, USA

^bNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.

結晶シンチレーターを用いた全吸収カロリメータの重粒子線 検出性能に関する研究 Study on Heavy Particle Identification with Total Absorption Calorimeter (15P162)

片寄祐作^a、日比野欣也^b、井上 武^a、市来高彦^a、北村 尚^c、奥野祥二^b、柴田槇雄^a、
田村忠久^b、鳥居祥二^b、内堀幸夫^c、吉田賢二^b
Y.Katayose^a, K.Hibino^b, T.Inoue^a, T.Ichiki^a, H.Kitamura^c, S.Okuno^b, M.Shibata^a, T.Tamura^b,
T.Torii^b, Y.Uchihori^c and K.Yoshida^b

Abstract

We have been developing a total absorption calorimeter for CALET instrument. The performance of two types of crystal scintillators, i.e. bismuth germanate(BGO) and lead tungstate (PbWO₄), has been studied as a material of detector for heavy ions. The light yield by heavy ions has been measured using a photodiode(PD) for BGO and an avalanche photodiode(APD) for PbWO₄. The linearity of light yield up to about 25GeV has been confirmed for both scintillators. The energy resolutions were about 0.4%(BGO with PD) and 3.4%(PbWO₄ with APD) around 1GeV. The position dependence of light yield was less than about $\pm 1\%$ for PbWO₄ with the length of 24cm and $\pm 2\%$ for BGO with the length of 30cm, respectively.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は宇宙ステーションにおいて高エネルギー一次電子観測を行う目的で電子観測装置(CALET)の開発を行っている。CALETはシンチファイバーからなる飛跡検出型カロリメータとその下に置かれる結晶シンチレーターからなる全吸収型カロリメータで構成される[1]。前者は数十〜百 GeVの電子観測に大きな成果を挙げている BETS 検出器がベースになっており後者を加えることにより陽子電子の選別能力、エネルギー分解能の向上に加え重い原子核成分の観測も可能となる。本研究では全吸収カロリメータの素材候補であるゲルマニウム酸ビスマス (BGO)、タングステン酸鉛結晶 (PbWO₄) の基本特性を調べる。

2. これまでに得られている結果

これまで行ったモンテカルロシミュレーションの結果から BGO、PbWO₄ カロリメータは TeV 領域の宇宙線観測に有効であることが分かり、PMT を用いた測定実験から少なくとも低エネルギー粒子に対して十分な性能があることが実験的にも確認された[2]。一方、CALET のカロリメータでは最小電離損失粒子(MIP)から 1000TeV シャワーまでに対応して、一つのシンチレーター (2.5cm×2.5cm×30cm) で 0.5MIPs から 10⁶MIPs までの6桁の

ダイナミックレンジで信号を読み出す必要がある[3]。これを実現するためには、入射粒子のエネルギー損失に対する発光量がこのダイナミックレンジで保証されている必要がある。今回の実験では、主に高エネルギー粒子によるエネルギー損失に対する発光量の依存性、エネルギー分解能等について調べる。

3. 今年度の研究内容

3.1 発光量のリニアリティ、エネルギー決定精度

BGO、PbWO₄それぞれに重粒子ビームを当て、シンチレータの発光量を調べた。図1に示すようにビーム上流に置かれたプラスチックシンチレーターによりトリガー信号をつくり、更にシリコン検出器により、ビーム位置、エネルギー損失を測定し粒子の重なりがないか確かめた。調べた結晶シンチレーターは、中国上海の SICAAS High Technology 社製の BGO と PbWO₄ で、それぞれの大きさは、2.5cm×2.5cm×30cm と 2.5cm×2.5cm×24cm である。ビームは、He 230MeV/u、C 290MeV/u、430MeV/u、Si 800MeV/u を使用し、約 1GeV から 25GeV までの4点測定した。BGO の光量の測定には浜松ホトニクス社のフォトダイオード S3204-08 を用いた。PbWO₄ の発光量は、BGO に対して約 50 分 1 以下と少ないため[2]、フォトダイオードの使用は CALET 検出器としては現実的ではなく、これの代わりに PD

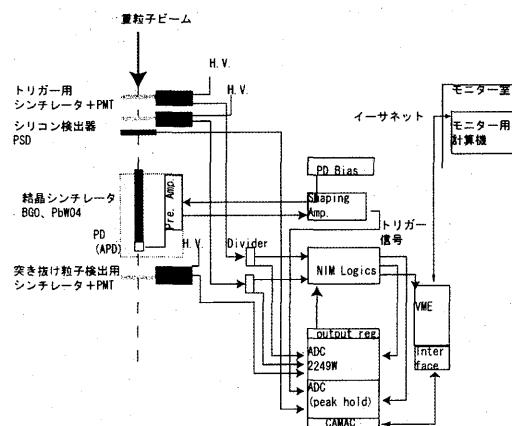


図 1:測定系

と比較して高いゲインが得られるアバランシェフォトダイオード (APD、浜松フォトニクス S8664-55) を使用した。

3.2 位置依存性

粒子の入射位置による測定発光量の変化を調べるため、ビームに対してシンチレータの位置を変え発光量を測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4.1 発光量のリニアリティー

重粒子ビームを結晶シンチレータの縦方向に対して垂直に入射させ、エネルギー損失に対する発光量を調べた。各粒子のシンチレータ内でのレンジは十分短く、シンチレータ内で全てのエネルギーを損失する。図2にエネルギー損失と ADC 分布のピークチャンネルの関係を示す。He によるエネルギー損失約 920MeV から Si による約 2240MeV までほぼ直線に乗っている。

4.2 エネルギー決定精度

ADC 分布の標準偏差をピーク値で割り、エネルギー精度を求めた。結果を図3に示す。BGO は上記の PD を用いて測定されており、これによる誤差を含めた結果で、 PbWO_4 については APD を使用した結果である。エネルギー精度はエネルギー E に依存して $1/\sqrt{E[\text{MeV}]}$ で下がっている。BGO については $\sim 0.12\%$ で一定になっている。

4.3 位置依存性

C 430MeV/n のビームを結晶シンチレータの横から照射することにより、BGO、 PbWO_4 それぞれの位置依存性を調べた。BGO には 300 μm のテフロン反射材と 12 μm のアルミナイズドマイラーが巻かれて、 PbWO_4 については同様なものと反射材なしの2種類について比較された。図4はその結果で横軸にシンチレータ中央からの距離 (PD、PMT から離れる方向に正)、縦軸に平均値からの偏差が示されている。BGO については約 $\pm 2\%$ 、 PbWO_4

については反射材あり、なしの違いはそれほど顕著でなく $\pm 1\%$ 程度であった。またシンチレータの端の方で測定光量が多いという結果が得られた。

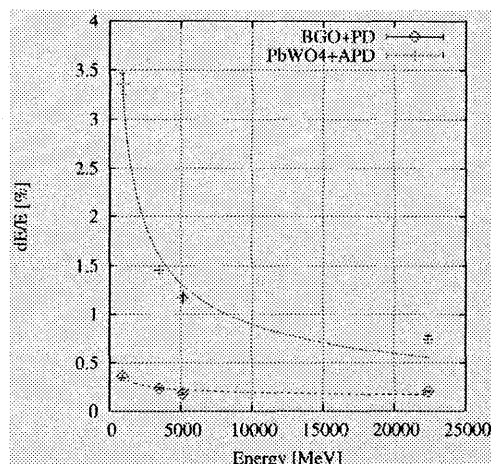


図3:エネルギー決定精度

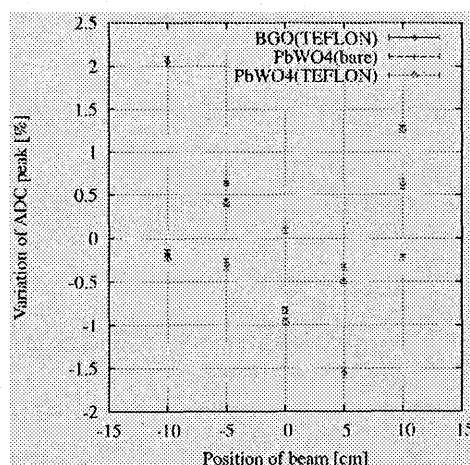


図4:位置依存性

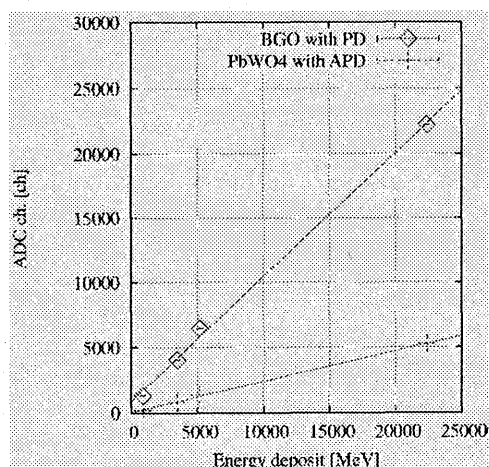


図2:エネルギー損失と波高値

〔文献〕

- [1] "The CALET, CALorimetric Electron Telescope, Mission for the International Space Station", T.Torii et al., Nucler Physics B(Proc. Suppl.) 113(2002) 103-110
- [2] "Development of Total Absorption Calorimeter of CALET", Y.Katayose et al., Proceedings of 28th International Cosmic Ray Conference (Tsukuba), vol. 8, 2197-2200 (2003)
- [3] "Expected Performance of CALET from Simulation", J.Chang et al., Proceedings of 28th International Cosmic Ray Conference (Tsukuba), vol. 8, 2185-2188 (2003)

- a. 横浜国立大学 工
- b. 神奈川大学 工
- c. 放医研 宇宙放射線防護プロジェクト

重粒子線による不均質媒質中の LET 分布並びに線量分布の研究

Study on LET Distribution and Dose Distribution in Heterogeneity for Therapeutic Carbon-Ion Beams

(15P-163)

河野良介^a、安田仲宏^a、日向猛^b、加瀬優紀^c、落合佳子^d、

小森雅孝^a、松藤成弘^a、兼松伸幸^a、金井達明^a

Ryosuke Kohno^a, Nakahiro Yasuda^a, Himukai Takeshi^b, Yuki Kase^c, Keiko Ochiai^d,
Masataka Komori^a, Naruhiro Matsufuji^a, Nobuyuki Kanematsu^a and Tatsuaki Kanai^a

Abstract

It is important for carbon-ion radiotherapy to evaluate biological dose distributions accurately in the body. The biological dose distribution is given by the product of the relative biological effectiveness (RBE) and the physical dose. Here, the RBE is related to linear energy transfer (LET) of charged particle. Therefore, in order to evaluate the biological dose distribution in regions of interest, we have to measure the LET distribution.

In this study, we used a CR-39 solid state track detector to measure the LET distribution in water for therapeutic ¹²C beam. For mono-energetic beam of 290 MeV/n, depth-dose distribution deduced from LET distributions using the CR-39 detectors is compared with the measurement by an ionization chamber. The dose distribution by the CR-39 indicated a good agreement with the result by the ionization chamber, though the CR-39 underestimated somewhat in the tail region of Bragg curve. We found that it was useful for LET distribution measurements to use the CR-39 detector.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療では、体内の線量分布を正確に求めること、つまり、ターゲットに必要な線量が正確に投与されているかどうか、あるいはターゲット周辺の正常組織には耐容線量以上照射されていないかどうかを正確に予測することは重要である。しかしながら、重粒子線治療の対象である肺がんや頭蓋底がんには、大きな不均質が存在し、現在の線量計算法であるブロードビーム法では、予測精度が悪いことは容易に想像できる。また、ボーラス不均質でも、ホットスポットやコールドスポットが形成されることがわかっており、現治療計画の線量予測精度の悪さは非常に大きな問題である。

それゆえ、最適な治療計画並びに正確な治療評価

を行うためには、不均質効果を正確に計算できるような線量計算法の開発が急務である。以上より、本研究の目的は、不均質媒質中の線量分布でも高精度に予測する線量計算法（高速モンテカルロ法）を開発し、実験的に検証を行うことにある。

2. 今年度の研究内容

重粒子線・線量計算において重粒子線治療の特徴である生物効果を加えた生物線量を計算するためには、計算のベースとなる深部 LET 分布を求めておく必要がある。一方、開発された線量計算アルゴリズムの検証のために、ボーラス通過後の水中における LET 分布測定や不均質媒質中の LET 分布測定を行う必要があり、様々な条件に対して容易に測定できる検出器が必要である。それゆえ、生物線量分布に支配的に寄与するカーボンイオンが検出可能であり、しかも二次元検出器であるので関心領域における分布測定も容易な CR-39 固体飛跡検出器の利用を考えた。今年度は、その LET 検出器としての CR-39 について性能評価を行った。

2.1. 水中における CR-39 照射実験

最初に、CR-39 により LET 分布が測定できるかどうかを検証するために、重粒子線照射実験を行った。図 1 に今回の重粒子線照射実験配置図を示す。照射されたビームは、エネルギーが 290MeV/n で、ワブラー電磁石と散乱体により直径 10 cm に拡げられた治療用の mono-energetic beam と SOBP 幅 60 mm の modulated beam である。またビーム強度は上流のプラスチックシンチレーションカウンタによりモニタされ、CR-39 には単位面積 (cm²) 当たり 3000 個となるように照射された。今回使用された CR-39 は、大きさが 50 mm×50 mm、厚さが 0.9 mm である。CR-39 は水中で深さ方向に

駆動できるサンプルホルダに取り付けられ、深さを変えて一枚ずつ照射された。

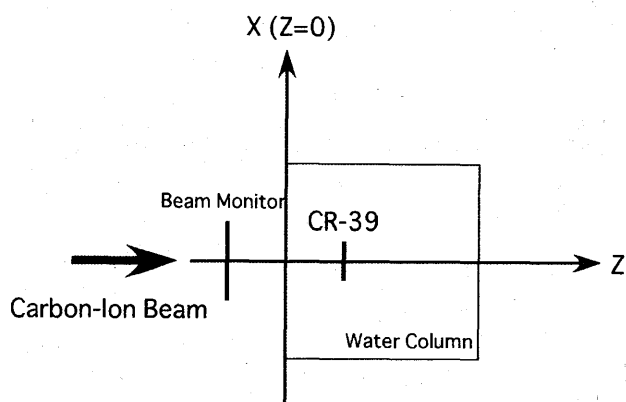


図1 水中における CR-39 による LET 分布測定実験配置図

2.2. エッチピット解析

重粒子線照射後、CR-39 はエッチングすることにより、エッチピットを測定可能な大きさまで拡大させる必要がある。そのため、NaOH・7N・70℃の条件で 24 時間エッチングを行った。エッチングされた各 CR-39 はマイクロメータにより厚さが測定され、バルクエッチング量が求められた。エッチングされた CR-39 に形成されたエッチピットの画像は高速顕微鏡により撮影された。図 2 に Z=0 と 120 mm でのエッチピットの顕微鏡画像を示す。

Z=0 mm におけるエッチピットの直径は約 30 μm 、Z=120 mm では約 80 μm であった。エッチピットの大きさの違いは入射粒子の LET の違いを示している。なお、図 2(B)の Z=120 mm の深さでは、核破砕反応により生成された LET の小さい(エッチピットの小さい)フラグメント粒子を観測することもできた。

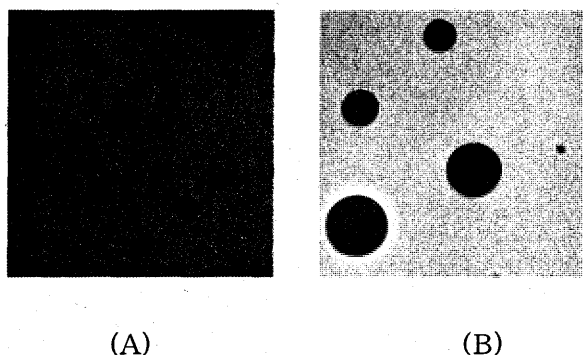


図2 Z=0 (A)と 120 mm (B) におけるエッチピット高速顕微鏡画像

撮影により得られたエッチピット画像は、エッチピット解析ソフトウェアを用いることによりエッチピットの長径や短径が自動的に測定された。最終的に、このようにして得られたバルクエッチング量やエッチピットの長径や短径を元に各エッチピットの LET が算出される。

3. 解析結果

図 3 に CR-39 と電離箱により測定された深部線量分布の比較を示す。ここで、CR-39 による線量は、各粒子の LET 値を足し合わせることで求められた。図 3 からわかるように、CR-39 による線量分布はブラッグピーク付近まで電離箱の結果とよく一致することがわかった。一方、ブラッグピーク以降のテール領域では、予想された通り、フラグメントにより生成された軽粒子の寄与が大きく、LET が 4 keV/ μm 以下の粒子については CR-39 では検出することができないために、線量を underestimate することがわかった。

以上より、CR-39 は、生物線量に支配的に寄与するカーボンイオンの LET を測定でき、LET 分布検出器として、本研究において十分有効であることがわかった。

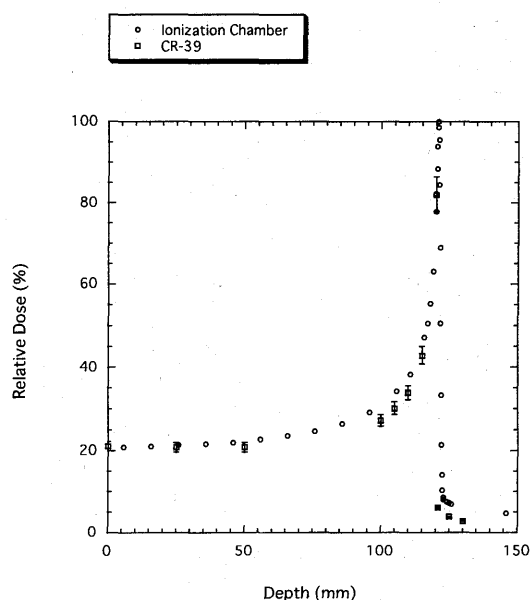


図3 電離箱と CR-39 による深部線量分布比較

^a放医研、^b筑波大、^c東工大、^d東邦大³

フラグメント生成反応研究のための検出器開発
Development of a Detector for Study of Fragment Production Reactions
(15P164)

芳原新也^a、金政浩^a、牧大介^a、今村稔^a、魚住裕介^a、松藤成弘^b
Sin-ya Hohara, Tadahiro Kin, Daisuke Maki, Minoru Imamura, Yusuke Uozumi,
Naruhiko Matsufuji

Abstract

A Gas Proportional Scintillation Counter (GPSC) has been developed as a dE detector for a study of fragments production reactions.

We carried out experiments for the detector performances tests with the ^{12}C beam at HIMAC.

1. Introduction

Double differential cross sections of proton induced reactions become more important as nuclear data in several fields, for example the radiation therapy, the dose forecast for astronaut, the feasibility study of accelerator-driven system or so on.

There are a huge number of double differential cross sections of neutron production reactions, but those of proton production reactions are not organized so good in terms of quality and quantity. Double differential cross sections of light fragments, for example carbon or beryllium, production reactions exist a few.

A dE-E detector for proton-induced fragments production cross-section measurements in several hundreds of MeV range is under development. One of candidate is a Gas Proportional Scintillation Counter (GPSC) because of its high energy resolution [1][2] and possible fast time response.

Performance tests of the developed GPSC with light heavy ions were needed.

We carried out an experiment for the test of GPSC's performances with the ^{12}C beam at HIMAC.

2. Experiment

A GPSC-PL-GSO stacked dE-E detector was used in this experiment. The schematic diagram of the detector and a target is shown in Fig 1. The incident beam was 290-MeV/u ^{12}C and the beam current was about 10^3 pps.

A measurement circuit was built with standard NIM/CAMAC modules. The schematic diagram of the measurement circuit is shown in Fig.2. An energy resolution and a response of the GPSC for light fragments were measured in terms of HU and deposited energy.

3. Result

We measured an energy resolution and a response of the GPSC. The energy resolution of the GPSC is shown in Fig.3. This shows that the anode output has about 20% energy resolution and the light output has about 50% energy resolution in a incident energy range of 1GeV to 3.5 GeV range.

The response (pulse height) of the GPSC for fragments is shown in Fig.4. Error bars in Fig.4 are σ of each peak. This shows a linearity response of the charge output of the GPSC. However, significant nonlinearity is shown for the light output.

The typical waveform of the GPSC signal is shown in Fig.5. The time response of the GPSC is shorter than 100ns. The time response of the GPSC is found to be comparable to that of plastic scintillators.

4. Reference

- [1] A. J. P. L. Policarpo, M. A. F. Alves, M. C. M. Dos Santos, and J. T. Carvalho, Nucl. Instrum. Meth. 102, 337 (1972)
- [2] M. Alice, F. Alves, A. J. P. L. Policarpo and M. Salete, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-22, 109 (1975)

^a九州大学 Kyushu University, Japan

^b放医研加速器物理工学部 National Institute of Radiological Sciences, Japan



Fig.1 A schematic diagram of detector and target



Fig.2 A schematic diagram of measurement circuit



Fig.3 Energy Resolution of GPSC

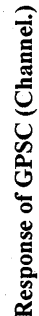


Fig.4 Response of GPSC

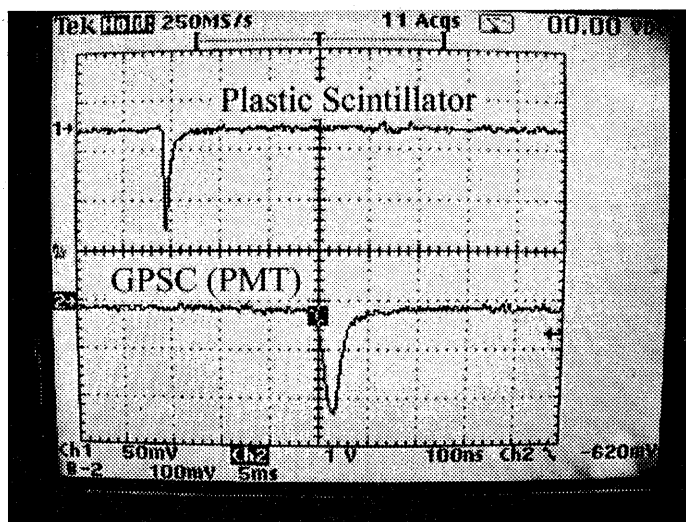


Fig.5 Time response of GPSC

電離箱用材料の基本特性の調査と試験

Investigation of characteristics of materials for electrode of an ionization chamber (15P165)

取越正己^a、宇野隆之^b、武井友昭^b、遊佐 顕^c、金井達明^a
M. Torikoshi^a, T. Uno^b, T. Takei^b, K. Yusa^c, T. Kanai^a

Abstract

Materials for electrodes of a multi-layer ionization chamber were investigated using 400 MeV/u C^{6+} beam. The conventional material used for the MLIC currently used at HIMAC is FR4. A ceramic of aluminum nitride (AlN) that is being used as the thin film circuit for compact electronics such as cellular phones is a candidate of the new material for the electrodes. In the experiments, the materials of FR4 and AlN were used. Aluminum was also used as a standard material. Water-equivalent-lengths (WEL) and energy-losses in the materials were measured by measuring residual range of the C^{6+} beam in water. The WEL per thickness of AlN was 2.7 mm. The electron density and excitation potential energy were estimated in 10.1×10^{23} and 162 eV in the average, respectively from the relation between the energy loss and the incident energy.

1. 研究の背景と目的

重粒子線がん治療では、治療に際して使用エネルギーの炭素線ビームに対する標準線量測定が行われる。HIMAC では従来はバイナリフィルターを用いて、SOBP60mm の場合の深部線量分布を測定していた。これにより線量計の健全性、治療ビームが計画通りのエネルギーの炭素線であることを確認していた。治療人数の増加に伴い、15分程度かかっていた標準線量測定の時間短縮のために2002年より多層電離箱^[1](MLIC)を使用し始めた。これにより一回の測定で線量の深度分布を測定が可能となり、測定時間は1桁以上減らすことができた。

多層電離箱はエポキシガラスの一種であるFR4基板材料で電極を製作し、深度方向に多数の電極を配列し、その結果多数の電離箱が深度方向に並んだ構成となっている。電離箱1個当たりの水等

価厚(WEL)は約4.3mmであり、64チャンネルで400MeV/uの炭素線の水中飛程をカバーすることができる。一方、1チャンネル当たりの水等価厚が大きいため、狭いSOBPの測定や低エネルギービームの測定を苦手とする問題がある。このため入射エネルギーが140MeV/u以下の眼治療の標準線量測定には使用できない。そこで、更に分解能の高い、すなわちチャンネル当たりのWELの薄いMLICの製作が望まれる。そのためには従来の基板材料FR4以外の材料を使用する必要がある。本研究ではFR4以外に使用可能な基板材料を調査し、電離箱に使用する際に必要な特性を炭素線を用いて調べた。以下で、その概要を報告する。

2. 試料

基板材料候補として現在MLICに使用しているFR4(密度が約 1.9g/cm^3)、窒化アルミAlN(密度約 3.2g/cm^3)を調査対象とした。新たに選択したAlNは基板材料として携帯電話などの電子機器の基板材料として使用されているセラミックである。組成元素が軽く、Siを主体とするFR4に比べて相対的に2次生成物が少ないと考えられるためMLICの候補とした。更に測定の基準とするために、特性が既知のアルミニウム(A1050)を用いた。

3. 実験

HIMAC生物照射室において400 MeV/u C^{6+} のモノピーク、直径10cmの一樣ビームを試料に照射し、そのエネルギー損失量を水カラムを用いて測定した。ビームは水カラム直前のスリットにより $4\text{cm(H)} \times 10\text{cm(V)}$ にコリメートした。試料はスリット前面の開口部に張り付けた。試料に入射するビームエネルギーはバイナリフィルター(BF)の厚さを変えることで変化させた。BFは0mm、49.24mm、100.24mm、149.8mmの4種類とした。エネルギー損失量は、ビームが試料を通過した後

の水カラム中でのビームの水中飛程の変化量を測定して求めた。ビームの入射エネルギーは水中飛程から計算で求めた。計算では水カラムの壁と使用した平行平板イオンチェンバーの亚克力窓を考慮した。飛程の測定誤差は 1mm 以下と考えられる。

4. 測定結果

試料なしの BF=0mm の水中飛程に、約 10 時間の間に 0.4mm の経時変化があった。試料を置いた場合の飛程算出にはこの経時変化を補正した。

飛程は Bragg ピーク値の 82%の高さとなる水中深度とした^[2]。試料を置いた時の飛程測定は Bragg ピーク近傍の狭い範囲の測定のため、十分広い範囲を測定した試料なしの BF=0mm の Bragg ピーク形状をフィットして 82%高さの深度を求めた。試料の有無による水中飛程の変化量をその試料の WEL とした。表 1 に各 BF 設定時の入射エネルギーと試料の WEL を示す。WEL は比較のために試料の厚さ当たりの値に規格化した。

表 1 入射エネルギーと試料の規格化 WEL

BF(mm)	0	49.24	100.24	149.8
エネルギー	385.5	337.0	285.6	228.7
Al	2.15	2.16	2.15	2.15
FR4 ¹⁾	1.65	1.66	1.65	1.65
FR4 ²⁾	1.63	1.63	1.64	1.62
AIN ³⁾	2.72	2.72	2.70	2.70
AIN ⁴⁾	2.71	2.71	2.70	2.70

¹⁾松下電工製 厚さ 5.38mm、²⁾日立化成製厚さ 5.43mm、³⁾厚さ 9.06mm、⁴⁾厚さ 21.14mm

結果から分かるように、このエネルギー範囲内では WEL に大きなエネルギー依存性は見られない。

エネルギー損失量のエネルギー依存性を用いて、各試料の dE/dx 計算に必要な電子密度(ρ_e)および平均励起エネルギー(I)を求めた。解析には Bethe-Bloch の式を用いて、測定値のエネルギー依存性をもっとも良く再現する ρ_e と I の値を求めた。計算では試料の厚さを 500 ないし 1000 分割して、分割した各層 δt 内ではエネルギー損失= $dE/dx \times \delta t$ が成り立つと近似し、その合計が測定値に等しいとした。結果を表 2 に示す。またエネルギー損失量の入射エネルギー依存性を図 1 に示す。図には表 1 で示したパラメータを用いた計算値を実(破)

線で示した。

表 2 各試料の電子密度と平均励起エネルギー

	Al	FR4 ¹⁾	FR4 ²⁾	AIN ³⁾	AIN ⁴⁾
ρ_e	1.34	0.90	1.02	1.71	1.64
$I(eV)$	198	60.5	199.5	172	151

注記：試料の注釈番号は表 1 に同じ。

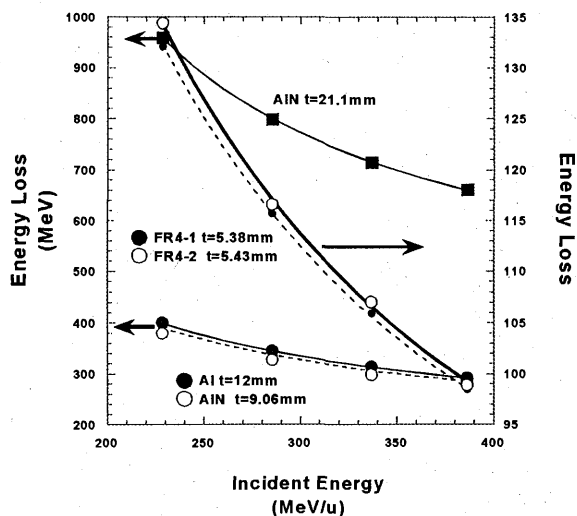


図 1 各試料を通過したビームのエネルギー損失量の入射エネルギー依存性。図中の実(破)線は表 2 のパラメータを用いた計算値を示す。

2種類の FR4 は I 値が大きく異なるが、測定精度が大きく I 値に影響することが伺える。本測定結果からは、AIN 材料を用いることにより、WEL 約 3mm/ch の MLIC の製作が可能と考えられる。今後は新規材料の範囲を広げ調査対象を広げる予定である。

参考文献

- [1] 新保宗史, 他 “重粒子線治療における深部線量分布測定用多層電離箱の開発”, NIPPON Acta Radiol. 60, pp.274-279 (2000)
- [2] H. Bichsel, *et al.*, “Aspect of Fast-Ion Dosimetry”, Radiat. Res. 153, 208(2000)

^a 放医研, ^b AEC, ^c 群馬大医

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)

(13C003)

T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura, M. Koto, H. Tsujii, J. Mizoe, T. Kamada, H. Kato, S. Yamada, S. Morita, K. Yoshikawa, S. Kandatsu, T. Fujisawa: Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 66, 127-140 (2003).

(15C017)

H. Katou, H. Tsujii, T. Miyamoto, J. Mizoe, T. Kamada, H. Tsuji, S. Yamada, S. Kandatsu, K. Yoshikawa, T. Obata, H. Ezawa, S. Morita, et al.: Results of the First Prospective Study of Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (in press).

(15D013)

H. Zhang, K. Yoshikawa, K. Tamura, T. Tomemori, K. Sago, T. Mei, S. Kandatsu, T. Kamada, H. Tsuji, T. Suhara, K. Suzuki, S. Tanada, H. Tsujii: ¹¹C-Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by Carbon Ion Radiotherapy. *Clinical Cancer Research* (in press).

(15D014)

T. Tomitani, J. Pawelke, M. Kanazawa, K. Yoshikawa, K. Yoshida, M. Sato, A. Takami, M. Koga, Y. Futami, A. Kitagawa, E. Urakabe, M. Suda, H. Mizuno, T. Kanai, H. Matsuura, I. Shinoda, S. Takizawa: Washout studies of ¹¹C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beams of HIMAC. *Physics in Medicine and Biology*, 48, 875-889 (2003).

(13B132)

Y. Takahashi, T. Teshima, N. Kawaguchi, Y. Hamada, S. Mori, A. Madachi, S. Ikeda, H. Mizuno, T. Ogata, K. Nojima, Y. Furusawa, N. Matsuura: Heavy ion irradiation inhibits in vitro angiogenesis even at sublethal dose. *Cancer Res.* 63, 4253-4257 (2003).

(15B137)

A. Takahashi, I. Ota, T. Tamamoto, I. Asakawa, Y. Nagata, H. Nakagawa, N. Kondo, K. Ohnishi, Y. Furusawa, H. Matsumoto and T. Ohnishi: p53-Dependent hyperthermic enhancement of tumor growth inhibition by X-ray or Carbon-ion beam irradiation. *Int. J. Hyperthermia*, 19, 145-153 (2003).

(15B140)

M. Monobe, S. Arimoto-Kobayashi, K. Ando: b-Pseudouridine, a beer component, reduces radiation-induced chromosome aberrations in

human lymphocytes. *Mutation Research*, 538, 93-99 (2003).*

M. Monobe, S. Koike, A. Uzawa and K. Ando: Effects of beer administration in mice on acute toxicities induced by X rays and carbon ions. *J. Radiat. Res.*, 44, 75-80 (2003).*

C. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, K. Ando: Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effect on human fibroblast cell. *Radiat. Res.*, 160, 318-323 (2003).*

(10B204)

R. Okeda, S. Okada, A. Kawano, S. Matsushita and T. Kuroiwa: Neuropathology of Delayed Encephalopathy in Cats Induced by Heavy-ion Irradiation. *J. Radiat. Res.*, 44, 345-352 (2003).

(14B231)

X.Z. Sun, S. Takahashi, Y. Kubota, R. Zhang, C. Cui, K. Nojima and Y. Fukui: Experiment model for irradiating a restricted region of the rat brain using heavy-ion beams. *The Journal of Medical Investigation* (in press)

(14B241)

Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, T. Ogiu, H. Fujimoto, A. Kubo, J. Nagai, K. Tano, S. Yoshinaga: Genetic susceptibility to thymic lymphomas and K-ras gene mutation in mice after exposure to X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea. *International Journal of Radiation Biology*, 79, 423-430 (2003).

M. Nishimura, S. Kakinuma, D. Yamamoto, Y. Kobayashi, G. Suzuki, T. Sado, Y. Shimada: Elevated Interleukin-9 Receptor Expression and Response to Interleukins-9 and -7 in Thymocytes during Radiation-Induced T-Cell Lymphomagenesis in B6C3F1 Mice. *Journal of Cellular Physiology*, 198, 82-90 (2004).

K. Yasumura, I. Sugimura, K. Igarashi, S. Kakinuma, M. Nishimura, M. Doi, Y. Shimada: Altered expression of Tfg and Dap3 in Ikaros-defective T cell lymphomas induced by X-irradiation in B6C3F1 mice. *British Journal of Haematology*, 124, 179-185 (2004).

H. Ishihara, I. Tanaka, H. Wan, C. Cheeramakara: Disappearance of Nuclear Binding Proteins Specifically Bound to the Upstream Region of the Interleukin-1 beta Gene Immediately after Irradiation of Mouse Macrophages. *Journal of Radiation Research*, 44, 117-123 (2003).

H. Ishihara, I. Tanaka, H. Wan, K. Nojima, K. Yoshida: Retrotransposition of limited deletion type intracisternal A-particle elements in the myeloid leukemia cells of C3H/He mice. *Journal of Radiation Research* (in press).

(15B247)

C. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, K. Ando: Role of gap junctional intercellular communication in

- radiation-induced bystander effect on human fibroblast cell. *Radiat. Res.*, 160, 318-323 (2003).*
- M. Monobe, S. Koike, A. Uzawa and K. Ando: Effects of beer administration in mice on acute toxicities induced by X rays and carbon ions. *J. Radiat. Res.*, 44, 75-80 (2003).*
- M. Monobe, S. Arimoto-Kobayashi, K. Ando: b-Pseudouridine, a beer component, reduces radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. *Mutation Research*, 538, 93-99 (2003).*
- T. Moritake, K. Tsuboi, K. Anzai, T. Ozawa, K. Ando and T. Nose: ESR spin trapping of hydroxyl radicals in aqueous solution irradiated with high-LET carbon-ion beams. *Radiation Research*, 159, 670-675 (2003).
- K. Kagawa, M. Murakami, Y. Ishikawa, M. Abe, T. Akagi, T. Yanou, G. Kagiya, Y. Furusawa, K. Ando, K. Nojima, M. Aoki, T. Kanai: Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo ion medical center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 54, 928-938 (2002).
- K. Kobayashi, R. Hosoi, S. Momosaki, S. Koike, K. Ando, T. Nishimura and O. Inoue: Enhancement of the relative uptake of ^{18}F -FDG in mouse fibrosarcoma by rolipram. *Annals of Nuclear Medicine*, 16, 507-510 (2002).
- S. Momosaki, X.-Z. Sun, N. Takai, R. Hosoi, O. Inoue, S. Takahashi: Changes in Histological Construction and Decrease in 3H-QNB Binding in the Rat Brain after Prenatal X-irradiation. *J. Radiat. Res.*, 43, 143-152 (2002).
- S. Koike, K. Ando, A. Uzawa, N. Takai, Y. Furusawa, T. Fukawa, C. Oohira, M. Aoki, M. Monobe, R. Lee, M. Suzuki, K. Nojima: Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions. *Radiation Protection Dosimetry*, 99, 405-408 (2002).
- S. Takahashi, X.Z. Sun, Y. Kubota, N. Takai, K. Nojima: Histological and elemental changes in the rat brain after local irradiation with carbon ion beams. *J. Radiat. Res.*, 43, 143-152 (2002).
- (15B248)
- H. Wu, M. Durante, Y. Furusawa, K. George, T. Kawata, F.A. Cucinotta: Truly incomplete and complex exchanges in prematurely condensed chromosomes of human fibroblasts exposed in vitro to energetic heavy ions. *Radiat. Res.*, 160, 418-424 (2003).
- (14B319)
- M. Lenarczyk, A. Ueno, D. B. Vannais, S. Kraemer, A. Kronenberg, J. C. Roberts, K. Tatsumi, T.K. Hei and C.A. Waldren: The "pro-drug" RibCys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells. *Radiat. Res.*, 160, 579-583 (2003).
- A. Ueno, D. Vannais, M. Lenarczyk and C.A. Waldren: Ascorbate added after irradiation reduces the mutant yield and alters the spectra of CD59-mutants in AL cells irradiated with high LET carbon beam. *Journal of Radiation Research*, 43, S245-S249 (2003).
- C.A. Waldren: Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shifts. *BELLE Newsletter*, 11, 31-36 (2003).
- C.A. Waldren, D.B. Vannais and A.M. Ueno: A role for lived-radicals (LLR) in radiation-induced mutation and chromosomal genomic instability. *Mutation Res.*, (in press).
- C.A. Waldren: Classical radiation biology: dogma, bystander effects and paradigm shifts. *Human and Experimental Toxicology* (in press).
- (15B335)
- M. Sawajiri, J. Mizoe, K. Tanimoto: Changes in osteoclasts after irradiation with carbon ion particles. *Radiat. Environ Biophys.*, 42, 219-223 (2003).
- M. Sawajiri and J. Mizoe: Changes in bone volume after irradiation with carbon ions. *Radiat. Environ. Biophys.*, 42, 101-106 (2003).
- (14B431)
- K. Takeshita, K. Fujii, K. Anzai, and T. Ozawa: In vivo monitoring of hydroxyl radical generation caused by x-ray irradiation of rats using the spin trapping/EPR technique. *Free Radic. Biol. Med.*, (in press).
- (13B446)
- M. Suzuki, C. Tsuruoka, T. Kanai, T. Kato, F. Yatagai and M. Watanabe: Qualitative and quantitative difference in mutation induction between carbon- and neon-ion beams in normal human cells. *Biological Sciences in Space*, 17, 302-306 (2003).
- (15B439)
- T. Moritake, K. Tsuboi, K. Anzai, T. Ozawa, K. Ando, T. Nose: ESR spin trapping of hydroxyl radicals in aqueous solution irradiated with high-LET carbon ion beams. *Radiation Research*, 159, 670-675 (2003).
- T. Moritake, K. Tsuboi, K. Anzai, T. Ozawa, T. Nose: Reduction of nitroxides and radioprotective ability in glioblastoma cells. *Brain Tumor Pathology*, 20, 1-5 (2003).
- (14B516)
- E. Kotani, T. Ohba, T. Niwa, K.B. Storey, J.B. Storey, S. Hara, H. Saito, Y. Sugimura, and T. Furusawa: De novo gene expression and antisense inhibition in cultured cells of Bm TRN-1, cloned from the midgut of the silkworm, *Bombyx mori*, which is homologous with mammalian TIA-1/R. *Gene*, 320, 67-79 (2003).
- D. Sakano, T. Furusawa, Y. Sugimura, T.M. Storey, and K.B. Storey: Metabolic shifts in carbohydrate metabolism during embryonic development of

- non-diapause eggs of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Insect Biotech. Sericol.* (in press)
- (13B612)
A. Takahashi, I. Ota, T. Tamamoto, I. Asakawa, Y. Nagata, H. Nakagawa, N. Kondo, K. Ohnishi, Y. Furusawa, H. Matsumoto, T. Ohnishi: p53-dependent hyperthermic enhancement of tumour growth inhibition by X-ray or carbon-ion beam irradiation. *Int. J. Hyperthermia*, 19, 145-153 (2003).
- (13P009)
H. Yamaguchi, Y. Sato, H. Imazeki, N. Yasuda, T. Hamano, Y. Furusawa, M. Suzuki, T. Ishikawa, S. Mori, K. Suzuki, K. Matsumoto, T. Konishi, M. Yukawa, F. Soga: Single Particle Irradiation System to Cell (SPICE) at NIRS. *Nucl. Instrum. and Meth.*, B210, 292-295 (2003).
- (10P020)
S. Minohara, M. Endo, T. Kanai, H. Kato, and H. Tsujii: Estimating uncertainties of the geometrical range of particle radiotherapy during respiration. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 56, 121-125 (2003).
- (13P026)
T. Nagatomo, K. Matsuta, K. Akutsu, T. Iwakoshi, Y. Nakashima, T. Sumikama, M. Ogura, M. Mihara, H. Fujiwara, S. Kumashiro, K. Minamisono, T. Minamisono, M. Fukuda, M. Miyake, S. Momota, Y. Nojiri, A. Kitagawa, M. Sasaki, M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, S. Sato, M. Hirai, T.J.M. Symons, G.F. Krebs, J.R. Alonso, S.Y. Zhu, J.Z. Zhu, Y.J. Xu and Y.N. Zheng: Precise Nuclear Moments of ^{13}B and the β -ray Angular Distribution. *Nucl. Phys. A*, (in press).
- T. Nagatomo, K. Matsuta, K. Akutsu, T. Iwakoshi, Y. Nakashima, T. Sumikama, M. Ogura, M. Mihara, H. Fujiwara, S. Kumashiro, K. Minamisono, T. Minamisono, M. Fukuda, M. Miyake, S. Momota, Y. Nojiri, A. Kitagawa, M. Sasaki, M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, S. Sato, M. Hirai, T.J.M. Symons, G.F. Krebs, J.R. Alonso, S.Y. Zhu, J.Z. Zhu, Y.J. Xu and Y.N. Zheng: Nuclear spin orientation of $^{12,13}\text{B}$ created in heavy ion collisions. *Nucl. Phys. A*, (in press).
- (13P028)
T. Fujisawa, Y. Hashimoto, T. Morimoto, Y. Fujita: Multi-pole magnets to focus an O_2 sheet beam for a non-destructive beam-profile monitor. *Nucl. Instr. Meth.*, A506, 50-59 (2003).
- T. Furukawa, K. Noda, M. Muramatsu, T. Uesugi, S. Shibuya, H. Kawai, T. Takada, S. Yamada: New approach toward optimum resonant slow-extraction. *Nucl. Instr. Meth.*, A515, 853-861 (2003).
- H. Fadil, A. Noda, T. Shirai, K. Noda, T. Furukawa, M. Beutelspacher, M. Grieser: Electron Cooling of Longitudinally Hot Ion Beams. *Nucl. Instr. Meth.*, A517, 1-8 (2004).
- T. Furukawa, K. Noda, E. Urakabe, M. Muramatsu M. Kanazawa, K. Maeda: Characteristics of fast beam switching for spot scanning. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, A503, 485-495 (2003).
- (13P032)
T. Azuma, Y. Takabayashi, T. Ito, K. Komaki, Y. Yamazaki, E. Takada and T. Murakami: Convoy electron emission from resonant coherently excited 390 MeV/u hydrogen-like Ar ions. *Nucl. Instr. Meth.*, B212, 397-401 (2003).
- Y. Takabayashi, T. Ito, T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki, H. Tawara, E. Takada, T. Murakami, M. Seliger, K. Toekesi, C.O. Reinhold, and J. Burdoerfer: Excited-state evolution probed by convoy electron emission in relativistic heavy ion collisions. *Phys. Rev.*, A68, 042703 (2003).
- T. Azuma, T. Muranaka, Y. Takabayashi, T. Ito, C. Kondo, K. Komaki, Y. Yamazaki, S. Datz, E. Takada, and T. Murakami: Angular distribution of X-ray emission from resonant coherently excited highly-charged heavy ions. *Nucl. Instr. Meth.*, B205C, 779-783 (2003).
- M. Seliger, K. Toekesi, C.O. Reinhold, and J. Burdoerfer: Highly transverse velocity distribution of convoy electrons emitted by highly charged ions. *Nucl. Instr. Meth.*, B205C, 830-834 (2003).
- Y. Nakai, T. Ikeda, Y. Kanai, T. Kambara, N. Fukunishi, T. Azuma, K. Komaki, Y. Takabayashi and Y. Yamazaki: Resonant coherent excitation of 94 MeV/u Ar^{17+} ions channeling through a Si crystal. *Nucl. Instr. Meth.*, B205C, 784-788 (2003).
- (14P034)
安田成臣, 阿部慎司, 西村克之, 佐藤 斉, 富田 哲也, 村石 浩, 神崎孝之, 稲田哲雄, 遊佐 顕, 金井達明, 河内清光: 残留飛程分布の測定による重イオン線 CT のウィナースペクトルと相対電子密度分解能. *Jpn. J. Med. Phys.*, 23 (in press).
- (13P043)
J. Hasegawa, N. Yokoya, Y. Kobayashi, M. Yoshida, M. Kojima, T. Sasaki, H. Fukuda, M. Ogawa, Y. Oguri, and T. Murakami: Stopping power of dense helium plasma for fast heavy ions. *Laser Part. Beams*, 21, 7-11 (2003).
- (15P054)
H. Mizuno, T. Tomitani, M. Kanazawa, A. Kitagawa, J. Pawelke, Y. Iseki, E. Urakabe, M. Suda, A. Kawano, R. Iritani, S. Matsushita, T. Inaniwa, T. Nishio, S. Furukawa, I. Ando, Y.K. Nakamura, T. Kanai and K. Ishii: Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit. *Phys. Med. Biol.*, 48, 2269-2281 (2003).
- Y. Iseki, H. Mizuno, Y. Futami, T. Tomitani, T. Kanai,

- M. Kanazawa, A. Kitagawa, T. Murakami T. Nishio, M. Suda, E. Urakabe, A. Yunoki, and H. Sakai: Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy. *Nucl. Instrum. Meth.*, A515, 840-849 (2003).
- (15P060)
N. Matsufujil, A. Fukumura, M. Komori T. Kanai and T. Kohno: Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 48, 1605-1623 (2003).
- (13P064)
T. Nunomiya, S. Yonai, M. Takada, A. Fukumura and T. Nakamura: Shielding experiment of heavy-ion produced neutrons using a tissue-equivalent proportional counter. *Radiation Protection Dosimetry*, 196, 207-218 (2003).
- (13P065)
S.B. Guetersloh, T.B. Borak, P.B. Taddei, C.J. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, Y. Iwata: The Response of a Spherical Tissue-Equivalent Proportional Counter to Different Ions Having Similar LET. *Rad. Res.*, 161, 64-71 (2004).
- (11P074)
S.L. Guo, L. Li, B.L. Chen, T. Doke, J. Kikuchi, K. Terasawa, M. Komiyama, K. Hara, T. Fuse, T. Murakami: Status of Bubble Detectors for High Energy Heavy Ions. *Radiation Measurements*, 36, 183-187 (2003).
- (14P083)
M. Giacomelli, J. Skvarč, R. Ilić, N. Yasuda, L. Sihver, The measurement of the fragment emission angles in the reactions of $<135\text{MeV/u}$ ^{12}C and ^{16}O in tissue equivalent targets. *Radiat. meas.*, 36, 329-334 (2003).
- R. Ilić, J. Skvarč, A. N. Golovchenko: Nuclear tracks: present and future perspectives. *Radiat. meas.*, 36, 83-88 (2003).
- (15P105)
T. Miyachi, N. Hasebe, H. Ito, T. Masumura, H. Okada, O. Okudaira, N. Yamashita, H. Yoshioka, M. Higuchi, T. Matsuyama, T. Murakami, Y. Uchihori, M. Kase, R. Kikuchi, M. Sato and T. Tou: Acoustic response of piezoelectric lead-zirconate-titanate to a 400MeV/n xenon beam. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 42, 1456-1457 (2004).
- (13P110)
M. Torikoshi, T. Tsunoo, M. Sasaki, M. Endo, Y. Noda, Y. Ohno, T. Kohno, K. Hyodo, K. Uesugi and N. Yagi: Electron density measurement with dual-energy x-ray CT using synchrotron radiation. *Phys. Med. Biol.*, 48, 673-685 (2003).
- (13P112)
A. Yokoyama, T. Murae, N. Kinoshita, H. Kikunaga, T. Ohki, M. Shigekawa, Y. Kasamatsu, A. Shinohara, S. Shibata, T. Saito: Radioisotope production in target fragmentation with high-energy heavy ions at HIMAC. *Czechoslovak Journal of Physics*, 53, A411-A416 (2003).
- (13P113)
Y. Uchihori, K. Fujitaka, N. Yasuda, E. Benton: Intercomparison of Radiation Instruments for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams at NIRS (ICCHIBAN Project). *Journal of Radiation Research*, 43S, S81-S85 (2002).
- (13P120)
L. Heilbronn, Y. Iwata, and H. Iwase: Off-line correction for excessive constant-fraction-discriminator walk in neutron time-of-flight experiments. *Nucl. Instrum. Methods A* (in print).
- (13P121)
K. Nakagawa and Y. Sato: ESR Investigation of Sucrose Radicals Produced by Particle Irradiation. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. & Biomol. Spectroscopy* (in press).
- (13P126)
N. Vana, M. Hajek, T. Berger: Thermoluminescent Dosimeters as a Tool for Dose Assessment during Long-term Space flights (Proceedings COSPAR COLLOQUIUM, Radiation Safety for Manned Mission to Mars, Dubna). *Advances in Space Research* (in press).
- T. Berger, M. Hajek, M. Fugger, N. Vana: Efficiency-corrected dose verification with thermoluminescence dosimeters in heavy-ion beams. *Proceedings of the Solid State Dosimetry Conference, Yale, Radiation Protection Dosimetry* (in press).
- T. Berger, M. Hajek, L. Summerer, M. Fugger, N. Vana: The efficiency of various thermoluminescence dosimeter types to heavy ions. *Proceedings of the Solid State Dosimetry Conference, Yale, Radiation Protection Dosimetry* (in press).
- T. Berger, M. Hajek: High-temperature emission in LiF:Mg,Ti thermoluminescence dosimeters. *Radiation Measurements* (in press).
- (13P130)
M.M. Murakami, Y. Kobayashi, M. Kokubun, I. Takahashi, Y. Okada, M. Kawaharada, K. Nakazawa, S. Watanabe, G. Sato, M. Kouda, T. Mitani, T. Takahashi, M. Suzuki, M. Tashiro, S. Kawasoe, M. Nomachi, and K. Makishima: Activation Properties of Schottky CdTe Diodes Irradiated by 150 MeV Protons. *IEEE Trans. Nuclear Science*, 50, 1013-1019 (2003).

(14P133)

T. Takashima et al.: Double-Side Silicon Strip Detector with VA32TA, Applied for Medium Energy Particle Detector for High-count Rate Environment. IEEE Trans. Nuclear Science (in press).

(14P135)

H. Yashimal, Y. Uwamino, H. Iwase, H. Sugita, T. Nakamura, S. Ito and A. Fukumura: Measurement and calculation of radioactivities of spallation products by high-energy heavy ions. Radiochim. Acta, 91, 689-696 (2003)

(14P138)

T. Yamauchi, D. Mineyama, H. Nakai, K. Oda, N. Yasuda: Track core size estimation in CR-39 track detector using atomic force microscope and UV-visible spectrophotometer. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, B208, 149-154 (2003).

(15P143)

Y. Onizuka, S. Endo, M. Takada, M. Ishikawa, M. Hoshi, S. Uehara, N. Matsufuji, T. Kanai, H. Yamaguchi, N. Maeda, N. Hayabuchi: An estimation of RBE for therapeutic carbon beam at HIMAC using microdosimetric technique. Jpn. J. Med. Phys., 55-58 (2002).

S. Endo, M. Takada, M. Ishikawa, M. Hoshi, S. Uehara, H. Yamaguchi, T. Kanai, N. Matsufuji, K. Shizuma and Y. Onizuka: Characterization of a Ultra-Miniature Counter for microdosimetric measurements in a therapeutic 400MeV/A Carbon-beam. Radiat. Prot. Dos., 99, 421-424 (2002).

(15P150)

Q. Li, T. Kanai and A. Kitagawa: A Model to evaluate the Biological Effect Induced by the Emitted Particles from a β -delayed Particle decay Beam. Phys. Med. Biol., 48, 2971-2986 (2003).

Q. Li: Progress in heavy ion radiotherapy. Acta Laser Biol. Sinica., 12, 386-396 (2003).

(15P151)

H. Yamaguchi, Y. Sato, H. Imaseki, N. Yasuda, T. Hamano, Y. Furusawa, M. Suzuki, T. Ishikawa, T. Mori, K. Matsumoto, T. Konishi, M. Yukawa, F. Soga: Single particle irradiation system to cell (SPICE) at NIRS. Nucl. Inst. and Meth., B210, 292-295 (2003).

プロシーディング等 (Proceedings)

(15C017)

加藤博敏: 肝癌の重粒子線治療—低侵襲・根治療法としての有用性について—、テラーメイド放射線治療を目指して: 第2回重粒子医科学センター・第1回フロンティア研究センター合同シンポジウム、千葉、17-23 (2003).

H. Katou, H. Tsujii, M. Ootou: Hepatocellular Carcinoma; Preliminary Results of the First Prospective Study on Short-Course Carbon-Ion Radiotherapy. Program/Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 22, 273-273 (2003).

(15D012)

K. Sagou, K. Yoshikawa et al.: An Application of combined PET/CT images to make MRI-PET fusion image in head and neck region. RSNA proceedings (2003).

(13B223)

K. Nojima, M.E. Vazquez, S. Nagaoka: Effects of Low Dose Particle Radiation to Mouse Neonatal Neurons in Culture. Biological Sciences in Space, 17, 263-264 (2003).

(14B241)

S. Kakinuma, A. Kubo, Y. Amasaki, K. Nojima, M. Monobe, H. Majima, T. Imaoka, M. Nishimura, Y. Shimada: Loss of heterozygosity in heavy-ion-induced murine T-cell lymphomas. 宇宙生物科学, 17, 187 (2003).

(14B319)

A.M. Ueno, D.B. Vannais, M. Lenarczyk and C.A. Waldren: Ascorbate, added after irradiation, reduces the mutant yield and alters the spectrum of CD59 mutations in AL cells irradiated with high LET carbon ions. Proceedings of the International Workshop on Radiation Risk and Its Origin at Molecular and Cellular Level, JAERI, 9-21 (2003).

J. Kumagai, K. Ohi, J. Roberts, S. Kodama, M. Watanabe, D.B. Vannais and C.A. Waldren: Effect of Ribcys on scavenging mutagenic long-lived radicals in mammalian cells after irradiation. ICMAA-VII, Eighth International Conference on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens VIII (2003).

C. A. Waldren, D. B. Vannais, A. Ueno, J. Roberts and J. Kumagai: A role for long-lived protein radicals (LLR) in mutagenicity and genomic instability: Alleviation by vitamin C and RibCys. ICMAA-VII: Eighth International Conference on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens VIII (2003).

(13B328)

M. Suzuki, C. Tsuruoka, H. Yasuda, Y. Uchihori and K. Fujitaka: Reduction in Life Span on Normal Human

Fibroblasts Exposed to Low-Dose Radiation in Heavy-Ion Radiation Field. Molecular Mechanisms for Radiation-induced Cellular Response and Cancer Development. Proceedings of the International Symposium on Biological Effects of Low Dose Radiation, Institute for Environmental Sciences, 306-311 (2003).

(14B332)

M. Suzuki, H. Zhou, T.K. Hei, C. Tsuruoka and K. Fujitaka: Induction of a bystander chromosomal damage of He-ion microbeams in mammalian cells (The 17th Annual meeting of Japanese Society for Biological Sciences in Space). Biological Sciences in Space, 17, 251-252 (2003).

(13B446)

C. Tsuruoka, M. Suzuki and K. Fujitaka: LET and ion-species dependence for cell killing and mutation induction in normal human fibroblasts (The 17th Annual meeting of Japanese Society for Biological Sciences in Space). Biological Sciences in Space, 17, 185-186 (2003).

(14B516)

古澤壽治: 宇宙開発の夢、400km 上空での蚕の行動、繊維学会予講集 58 巻 2 号(シンポジウム)、37-40 (2003).

(13B521)

野島久美恵、三谷弘明、樋野興夫、藤高和信: 重粒子線の発がんおよび影響(ラット遺伝性腎癌)、宇宙利用シンポジウム(第20回)(2004).

(13P009)

平林誠貴、大澤大輔、佐藤幸夫: 重イオン衝撃による水蒸気からの二次電子トラック構造及び動径線量分布、応用加速器発表会、東工大、41-44 (2003).

佐藤幸夫: 水中における荷電粒子のトラック構造、第7回 BESTEN 研究会「重粒子線と生体組織の相互作用の基礎と応用」、放医研 (2003).

(13P026)

T. Nagatomo, K. Matsuta, K. Akutsu, T. Iwakoshi, Y. Nakashima, T. Sumikama, M. Ogura, M. Mihara, H. Fujiwara, S. Kumashiro, T. Minamisono, M. Fukuda, K. Minamisono, S. Momota, Y. Nojiri, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa, M. Suda, S. Sat, M. Hirai, M. Sasaki, M. Miyake, T.J.M. Symons, G.F. Krebs, J.R. Alonso, S.Y. Zhu, J.Z. Zhu, Y.J. Xu, and Y.N. Zheng: Precise Nuclear Moments of ^{13}B and the β -Ray Angular Distribution. Proc. Int. Symp on A New Era of Nuclear Structure Physics (NENS03), Niigata (2003).

(13P028)

M. Muramatsu, A. Kitagawa, Y. Sakamoto, Y. Sato, S.

- Yamada, H. Ogawa, A. G. Drentje, S. Biri, Y. Yoshida: Development of Compact ECR Ion Source with Permanent Magnets for Carbon Therapy. Proc. 5th Symp. Accelerator and Related Technology for Application, Tokyo, 73-76 (2003).
- K. Noda, T. Furukawa, S. Shibuya, T. Uesugi, M. Muramatsu: Slow beam extraction at the HIMAC synchrotron. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 14-16 (2003).
- T. Uesugi, K. Noda, T. Fujisawa, H. Uchiyama, Y. Mori, S. Machida, Y. Hashimoto, E. Syresin, S. Shibuya: Study of beam instabilities with HIMAC synchrotron. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 114-116 (2003).
- T. Furukawa, K. Noda, S. Shibuya, T. Fujimoto, M. Muramatsu, E. Urakabe, S. Sato, T. Uesugi, M. Kanazawa, M. Torikoshi, H. Kawai, E. Takada and S. Yamada: Optical matching of slowly extracted beam with transport system. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 542-544 (2003).
- M. Muramatsu: 炭素イオン生成用永久磁石型小型 ECR イオン源、Proc. 14th Symp. Accelerator Science and Technology, Tsukuba, 58-62 (2003).
- (14P034)
- K. Nishimura, S. Abe, H. Sato, T. Tomida, N. Yasuda, H. Muraishi, K. Yusa, T. Kanai, M. Endo, T. Inada: Evaluation of Spatial Resolution in Heavy Ion CT System. Jpn. J. Med. Phys., 23[S2], 162-165 (2003).
- 安田成臣、阿部慎司、西村克之、富田哲也、佐藤 斉、村石浩、神崎孝之、稲田哲雄、遊佐 顕、金井達明、田澤修一、河内清光：残留飛程分布の測定による重イオン線CTのウィナーズペクトルと相対電子密度分解能、Jpn. J. Med. Phys., 23[S2], 166-169 (2003).
- H. Muraishi, K. Nishimura, S. Abe, H. Satoh, T. Tomida, N. Yasuda, A. Takayama, T. Inada, T. Fujisaki, S. Tazawa, T. Kanai, K. Kawachi: Simulation Study for Iterative Image Reconstruction including Multiple Coulomb Scattering Correction in Heavy Ion CT. Jpn. J. Med. Phys., 23[S2], 266-269 (2003).
- (15P045)
- T. Matsuo, T. Kohno, T. Nakazato, Y. Ohno, and T. Murakami: Mass spectra of secondary ions produced in 6MeV/amu bare ion collisions with hydrocarbon molecules. Proceedings of XXIII Int. Conf. Photon Electron Atom. Collisions, Stockholm, TH147 (2003).
- T. Matsuo, T. Kohno, Y. Ohno, S. Watanabe and T. Murakami: Gross ionization cross sections for hydrocarbon molecules under 6MeV/amu bare ion impact. Proceedings of XXIII Int. Conf. Photon Electron Atom. Collisions, Stockholm, TH146 (2003).
- (15P056)
- S. Gunji, H. Sakurai, F. Tokanai, Y. Ohoshima, N. Yasuda, and Y. Yamashita: A Study on Angular Resolution and Energy Resolution of Imaging Plate for Heavy Particles. Proceedings of 2003 IEEE Nuclear Science Symposium, Portland (2003).
- (15P093)
- M. Fukuda, M. Takechi, M. Mihara, K. Tanaka, T. Chinda, T. Matsumasa, Y. Nakashima, K. Matsuta, T. Minamisono, R. Koyama, W. Shinosaki, M. Takahashi, T. Ohtsubo, T. Suzuki, T. Izumikawa, S. Momota, T. Suda, M. Sasaki, S. Sato, and A. Kitagawa: Reaction cross sections of $^{12}\text{C} + ^{12}\text{C}$, ^{27}Al and density distribution of unstable nuclei. Proc. 6th Int. Conf. on Radioactive Nuclear Beams, Argonne (2003).
- K. Tanaka, M. Fukuda, M. Mihara, M. Takechi, T. Chinda, T. Sumikama, S. Kudo, K. Matsuta, T. Minamisono, T. Suzuki, T. Ohtsubo, T. Izumikawa, S. Momota, T. Yamaguchi, T. Onishi, A. Ozawa, I. Tanihata, and T. Zheng: Nucleon density distribution of proton drip-line nucleus ^{17}Ne . Proc. 6th Int. Conf. on Radioactive Nuclear Beams, Argonne (2003).
- M. Takechi, M. Fukuda, M. Mihara, K. Tanaka, T. Chinda, T. Matsumasa, Y. Nakashima, K. Matsuta, T. Minamisono, R. Koyama, W. Shinosaki, M. Takahashi, T. Ohtsubo, T. Suzuki, T. Izumikawa, S. Momota, T. Suda, M. Sasaki, S. Sato, And A. Kitagawa: Reaction cross sections of ^{12}C on ^{12}C , ^{27}Al and density distribution of unstable nuclei. Proc. Int. Symp. "A New Era of Nuclear Structure Physics", Niigata (2003).
- K. Tanaka, M. Fukuda, M. Mihara, M. Takechi, T. Chinda, T. Sumikama, S. Kudo, K. Matsuta, : T. Minamisono, T. Suzuki, T. Ohtsubo, T. Izumikawa, S. Momota, T. Yamaguchi, T. Onishi, A. Ozawa, I. Tanihata, and T. Zheng: Nucleon Density Distribution of Proton Drip-Line Nucleus ^{17}Ne . Proc. Int. Symp. "A New Era of Nuclear Structure Physics", Niigata (2003).
- (15P095)
- H. Shindou, S. Kuboyama, N. Ikeda, T. Hirao and S. Matsuda: Bulk Damage Caused by Single Protons in SDRAMs. Proc. Nuclear and Space Radiation Effects Conference (2003).
- (14P132)
- 濱田稔、川内覚、喜久村力、佐藤幸子、塚原智子、萩原大介、丸山浩一、井出達也、児玉清幸、橋本成世、花田剛士、金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田和茂： ^{11}C ビームによる核破砕反応の同定法、医学物理 23 巻[S2], 101-104 (2003).
- 喜久村力、川内覚、浜田稔、丸山浩一、井出達也、児玉清幸、橋本成世、花田剛士、浦壁恵理子、金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田和茂： ^{11}C 核破砕反応のエネルギー依存性の測

定、医学物理 23 卷[S2], 105-108 (2003).

花田剛士、井出達也、児玉清幸、橋本成世、川内
寛、喜久村力、濱田稔、丸山浩一、浦壁恵理子、
金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田
和茂：プラスチックシンチレータ中での ^{12}C 核
破碎反応の評価、医学物理 23 卷[S2], 109-112
(2003).

(14P133)

T. Takashima et al.: The Development of the High
Energy Particle Detector Onboard the SELENE
Spacecraft. The 28th International Cosmic Ray
Conference Proc., 3465-3468 (2003).

(15P146)

S. Kodaira, N. Hasebe, T. Doke, M. Asaeda, N.
Yasuda, A. Kitagawa, Y. Uchihori, H. Kitamura, K.
Ogura and H. Tawara: Identification of Iron
Isotopes using CR-39 Track Detector. Proc. of The
28th International Cosmic Ray Conference,
2253-2257 (2003).

(15P150)

Q. Li, A. Kitagawa, M. Kanazawa, E. Urakabe, T.
Kanai, T. Tomitani, S. Sato and Z. Wei: The
production of 9C beam in the secondary beam line
of HIMAC facility and its potential application in
cancer therapy. The 6th international conference on
radioactive nuclear beams, Argonne (2003).

Q. Li, Z. Wei, A. Kitagawa, T. Kanai, M. Kanazawa, E.
Urakabe, T. Tomitani and S. Sato: Preliminary
experiments of radioactive 9C beams applicable to
cancer therapy. Proceedings of Symposium of
China Gansu Nuclear Society in 2003, 179-181
(2003).

(15P157)

小林憲正、坪井大樹、枝澤野衣、長谷川直樹、金
子竹男、高野淑識、広石大介、池田秀松、村松
康行、春山純一、大竹真紀子、山下雅道：宇宙
空間および月・惑星環境下での有機物の安定性、
Space Util. Res., (2004).

(15P159)

Y. Takada and S. Kohno: Bi-material Bolus for
Minimizing the Non-uniformity of Proton Dose
Distribution. Proc. of The Third Korea-Japan Joint
Meeting on Medical Physics and The Second Asia
Oceania Congress of Medical Physics, 214-215
(2002).

学会及び研究会での口頭発表等
(Presented at Meetings)

(15C017)

加藤博敏、山口和也、大藤正雄、辻井博彦：肝細胞癌の血管侵襲および結節周囲の浸潤病変に対する造影三次元超音波診断、第10回肝血流動態イメージ研究会、東京、2004.1.

H. Katou: Short-Course Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Phase I/II and Phase II Clinical Trials. 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, 2004.1.

加藤博敏、山口和也、大藤正雄：(パネルディスカッション) 肝細胞癌の血管侵襲に対する鑑別診断：造影 Fusion 三次元超音波による血管侵襲の精密診断と重粒子線治療成績、第15回超音波ドプラ研究会、東京、2003.9.

加藤博敏、辻井博彦、大藤正雄：(ワークショップ) 血管侵襲を伴う StageIII および IVA 症例に対する重粒子線治療—2D および 3D 超音波検査と腫瘍マーカー値による微小血管侵襲の診断と治療成績—、第11回日本消化器関連学会週間、大阪、2003.10.

(14C033)

大野達也、加藤真吾、辻井博彦：子宮がん重粒子線治療における直腸線量軽減の工夫、第29回群馬放射線腫瘍研究会、前橋、2003.9.

大野達也：子宮癌の放射線治療—光子線から重粒子線へ— (2)、日本産科婦人科学会千葉地方部会平成15年度冬期学術講演会、千葉市、2004.2.

加藤真吾、大野達也、辻井博彦、中野隆史、福久健二郎、荒居龍雄：子宮頸癌の放射線治療成績—長期経過観察例の検討、第62回医学放射線学会学術発表会、横浜、2003.4.

加藤真吾、大野達也、辻井博彦、中野隆史、福久健二郎、荒居龍雄：子宮頸癌の放射線治療による遅発性有害反応の検討、日本放射線腫瘍学会第16回学術大会、東京、2003.11.

(14C034)

柳剛、辻井博彦、鎌田正、辻比呂志、今井礼子：重粒子線治療における皮膚反応の DVH 解析、第62回日本医学放射線学会総会、横浜市、2003.4.

(14D010)

高井伸彦、井上修、小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志： ^{14}C -Thymidine を用いた炭素線照射後早期における腫瘍再増殖能の判定、第46回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**

高井伸彦、井上修、細井理恵、小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、物部真奈美：下肢腫瘍の糖代謝および DNA 合成能に及ぼす炭素線局所照射の影響—ダブルトレーサー法による

早期腫瘍増殖能の判定—、日本医学放射線学会、2003.4.*

N. Takai, K. Ando, O. Inoue, S. Koike, Y. Furusawa: Selective and short-term learning impairment following focal brain irradiation of proton beam insult in rats, 8th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine together with the 2nd Meeting of the European Network for Light Ion Hadron Therapy, Baden, 2002.10.*

(15D011)

中川美鈴、上原知也、宮本重彦、佐竹諭、小池幸子、安藤興一、井上修、入江俊章、荒野泰：放射線治療効果の早期判定の指標となる細胞機能の探索、日本薬学会第123年会、2003.

上原知也、江尻南帆子、中川美鈴、荒野泰、高井伸彦、青木瑞穂、古沢佳也、安藤興一：癌の早期治療効果判定を目的とする放射性ヨウ素標識アミノ酸の開発、第6回ヨウ素利用研究国際シンポジウム特集号、2003.

(15D013)

H. Zhang, K. Yoshikawa, K. Tamura, K. Sago, Z. Ming-rong, T. Suhara, T. Kamada, H. Tsuji, S. Kandatsu, K. Suzuki, S. Tanada, H. Tsujii: Imaging of Osteosarcoma with Positron Emission Tomography and ^{11}C -Methionine, 第43回日本核医学会総会、東京、2003.10.

(15B137)

高橋昭久、大西健、青木瑞穂、古澤佳也、大西武雄：X線または炭素線と温熱併用による細胞死型の解析、第42回医学放射線学会生物部会、神奈川、2002.4.

大西武雄、高橋昭久：温熱による放射線感受性の増感機構の考察、関西ハイパーサーミア学会、大阪、2003.8.

高橋昭久、大西健、大西武雄：放射線と温熱併用による p53 依存性抗腫瘍効果、第5回関西ハイパーサーミア学会、大阪、2003.8.

高橋昭久：温熱と放射線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20回ハイパーサーミア学会、福岡、2003.9.

高橋昭久：炭素線を用いた研究—腫瘍治癒、重粒子線共同利用生物班ワークショップ 2003、千葉、2003.11.

(15B138)

川田哲也、斉藤正好、劉翠華、川上浩幸、宇野隆、安藤興一、伊東久夫：メラトニンのマウスに対する放射線防護に関する研究、第33回日本放射線影響学会、京都、2004.10.

(15B140)

安藤興一：粒子線治療の生物効果、第33回日本医学放射線学会生物部会制がんシンポジウム、

- 金沢、2003.7.**
- 宮戸靖幸、大山ハルミ、安藤興一：Bcl-2 阻害剤 Tetrocarcin A によるヒト悪性黒色腫細胞のアポトーシス誘発とその機構、第 12 回日本アポトーシス研究会年会、東京、2003.8.
- K. Ando, S. Koike, T. Fukawa, N. Takai, A. Uzawa, M. Aoki, Y. Furusawa, M. Monobe, Y. Miyato, G. Zhou: Significance of the beta term in biological gain of carbon-ion radiotherapy. 9th workshop on heavy charged particles in biology and medicine and 3rd ENLIGHT co-ordination meeting, Lyon, 2003.10.*
- M. Monobe, K. Ando: Psedouridine reduces radiation-induced chromosome aberration in human lymphocytes. 9th workshop on heavy charged particles in biology and medicine and 3rd ENLIGHT co-ordination meeting, Lyon, 2003.10.
- 安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、高井伸彦、青木瑞穂、小池幸子、古澤佳也、宮戸靖幸、物部真奈美、周光明：炭素線治療におけるベータ値の意義、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 物部真奈美、有本佐賀恵、安藤興一：ベータシェードウリジンによる放射線誘発染色体異常減少、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.
- 高井伸彦、井上修、小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志： ^{14}C -Thymidine を用いた炭素線照射後早期における腫瘍再増殖能の判定、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**
- 川田哲也、斉藤正好、劉翠華、川上浩幸、宇野隆、安藤興一、伊東久夫：メラトニンのマウスに対する放射線防護に関する研究、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、古澤佳也、高井伸彦、扶川武志、青木瑞穂、物部真奈美、宮戸靖幸、佐藤眞一郎：炭素線 RBE と増殖速度との関係について、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**
- 青木瑞穂、志野弥生、聶晶、古澤佳也、安藤興一：がん細胞の放射線応特性の違いと重粒子線治療成績-II、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 平山亮一、村山千恵子、古澤佳也、安藤興一、伊藤敦：低酸素下における重粒子線誘発酸化的 DNA 損傷の LET 依存性、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- A. Uzawa, K. Ando, T. Fukawa, M. Aoki, N. Takai, Y. Miyato, G. Zhou, S. Koike: Radioresistance of mouse intestine induced by carbon-ion irradiation. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.*
- T. Moritake, T. Nose, K. Anzai, N. Ikota, K. Ando: Measurement and protection of the oxidative damage induced by high-LET carbon-ion irradiation in salmon sperm DNA solution. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- Y. Furusawa, K. Ando, M. Aoki, C. Shao, Y. Kobayashi, T. Funayama, S. Wada: Bystander effects through gap junction channels by heavy-ion microbeam. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- (14B211)
- S. Fukuda, H. Iida, N. Yayoshi: Influence of Heavy Ion Particle Irradiation in Mature Female Rats: the Life Span and Tumors and Bone Damage. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- 福田俊、飯田治三、弥吉直子：重粒子線全身照射が成熟ラットの寿命および各臓器に及ぼす影響、日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、2003.10.
- (13B223)
- K. Nojima, S. Nagaoka: Effects of Low Dose Particle Radiation to Mouse Premature Neurons in Culture, 14th IAA Humans in Space Symposium, Banff, 2003.5.
- 野島久美恵、J.W. Hopewell：炭素線照射による脊椎神経機能障害、第 44 回日本神経病理学会総会、名古屋、2003.5.
- 野島久美恵、長岡俊治：マウス培養神経細胞に対する低線量重粒子線の影響、第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003.7.
- 野島久美恵、M.E. Vazquez、長岡俊治：マウス脳初代培養細胞における神経細胞の高 LET 放射線感受性、日本宇宙生物科学会第 17 回大会、東京、2003.10.*
- 野島久美恵：地上での宇宙放射線研究、第 3 回放射線安全研究センターシンポジウム、千葉、2003.12.**
- (14B231)
- 高橋千太郎、孫学智、久保田善久、畑下鎮男：重粒子線照射による脳障害の組織化学的研究：MRI 画像と免疫組織化学的变化の関連、2003 年独立行政法人放射線医学総合研究所第 3 回核磁気共鳴医学班研究班会議、千葉、2003.5.
- 孫学智、高橋千太郎、久保田善久、張鋭、崔春、野島久美恵：Effects of local accelerated heavy-ion irradiation on the rat brain. 第 43 回日本先天異常学会学術集会、大阪、2003.7.
- X.Z. Sun, S. Takahashi, Y. Kubota, H. Sato, N. Takai, R. Zhang, K. Nojima: Study on regional injury induced by heavy-ion beams in rats. 日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、2003.10.
- (15B235)
- 野原恭子、山本浩一、大和谷厚：放射線宿酔発症機構の解明－放射線照射がカオリン摂取行動に与える影響－、日本放射線技術学会第 59 回

- 総会学術大会、横浜、2003.4.
- K. Yamamoto, K. Nohara, N. Takeda and A. Yamatodani: Ondansetron, dexamethasone and CP-99, 994 in the treatment of emesis following total body irradiation, 第1回神経行動薬理シンポジウム、岡山、2003.10.
- (13B238)
- 広部知久、笠井清美、村上正弘：マウスのメラノサイトの増殖・分化に対する炭素線の影響について、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- (14B239)
- T. Imaoka, M. Nishimura, J. Nagai, S. Kakinuma, Y. Shimada: Heavy ion-induced mammary carcinogenesis in four rat strains. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- 西村まゆみ、今岡達彦、柿沼志津子、永井絢也、島田義也：ラットにおける重粒子線による乳がん発生の系統差、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- (14B241)
- S. Kakinuma, M. Nishimura, A. Kubo, J. Nagai, T. Ogiu, H. Majima, T. Sado, Y. Shimada: Diverse Mechanism in Mutation of Ikaros Gene in Murine T-cell Leukemia Induced by Radiation or N-Ethyl-N-Nitrosourea in B6C3F1 Mice. International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- K. Yasumura, I. Sugimura, S. Kakinuma, K. Igarashi, Y. Shimada: Differentially expressed transcripts in Ikaros-defective lymphomas in irradiated B6C3F1 mice. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- M. Nishimura, S. Kakinuma, T. Sado, Y. Shimada: Elevated Interleukin-9 Receptor Expression and Response to Interleukins-9 and -7 in Thymocytes during Radiation-Induced T-Cell Lymphomagenesis in B6C3F1 Mice. 12th International congress of radiation research, Brisbane, 2003.8.
- Y. Shimada, M. Nishimura, S. Kakinuma, T. Ogiu, A. Kubo, J. Nagai: Age dependency of the mechanism of radiogenic thymic lymphomas in B6C3F1 mice, 12th International congress of radiation research, Brisbane, 2003.8.
- 柿沼志津子、久保歩、甘崎佳子、野島久美恵、物部真奈美、馬嶋秀行、今岡達彦、西村まゆみ、島田義也：重粒子線誘発マウス胸腺リンパ腫のゲノムヘテロ接合性、日本宇宙生物科学会第17回大会、東京、2003.10.
- 柿沼志津子、西村まゆみ、渡辺健一、甘崎佳子、高田真由美、矢島香代子、今岡達彦、島田義也：マウス胸腺リンパ腫における放射線とエチルニトロソウレアの複合影響の検討、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- 島田義也、柿沼志津子、西村まゆみ、今岡達彦、渡辺健一、甘崎佳子：放射線とアルキル化物質の複合効果-胸腺リンパ腫と乳癌をモデルとした線量効果関係と発がんメカニズム-、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- 安村今日子、三枝公美子、今井高志、柿沼志津子、五十嵐一衛、島田義也：転写因子 Ikaros の標的遺伝子の探索、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- 柿沼志津子、島田義也：HIAMAC 発がんの特徴、理研シンポジウム（非核加速器シンポジウム）、埼玉、2004.1.
- 田中泉、石原弘、吉野智恵子、吉田和子、島田義也：放射線誘発腫瘍における IAP 媒介ゲノム異常部位の検出、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- 石原弘、田中泉、吉野智恵子、C. Cheerarattana、鈴木桂子：C3H マウス放射線誘発骨髄性白血病細胞のゲノム異常に寄与する IAP LTR の転写機能の解析、日本放射線影響学会第46回大会、京都、2003.10.
- 石原弘、田中泉、吉野智恵子、C. Cheerarattana、鈴木桂子：レトロトランスポゾン IAP element LTR 内の C3H マウス造血系細胞に特異的な転写活性化部位の同定、第26回日本分子生物学会年会、神戸、2003.12.
- 田中泉、石原弘、吉野智恵子、石渡明子、吉田和子、大町康、荻生俊昭：マウス骨髄性白血病細胞においてレトロトランスポジションした IAP element の LTR-R 領域の構造的特徴、第26回日本分子生物学会年会、神戸、2003.12.
- 野島久美恵、M.E. Vazquez、長岡俊治：マウス脳初代培養細胞における神経細胞の高 LET 放射線感受性、日本宇宙生物科学会第17回大会、東京、2003.10.*
- 野島久美恵：重粒子線の発がんに及ぼす影響（ラット遺伝性腎癌）、宇宙利用シンポジウム、相模原市、2004.1.
- 野島久美恵、長岡俊治：Effects of Low Dose Particle Radiation to Mouse Premature Neurons in Culture、第26回日本神経科学大会、名古屋市、2003.7.
- 野島久美恵、長谷川正午、長岡俊治：高 LET 放射線によるマウス造血系への影響（LET 依存性）、日本放射線影響学会第46回大会、京都市、2003.10.*
- (14B242)
- 長谷川正俊、今井礼子、鈴木義行、加藤真吾、大野達也、桜井英幸、中野隆史：精粗細胞におけるアポトーシス誘導からみた重粒子線の RBE、第62回日本医学放射線学会、横浜、2003.4.
- 長谷川正俊、鈴木義行、桜井英幸、中野隆史、野島久美恵、今井礼子、大野達也、加藤真吾：粒

- 子線治療と p53、第 33 回放射線による制癌シンポジウム、金沢、2003.7.
- 長谷川正俊、野島久美恵、今井礼子、大野達也、桜井英幸、中野隆史：放射線感受性正常組織におけるアポトーシス誘導からみた重粒子線の RBE、第 62 回日本癌学会総会、名古屋、2003.9.
- (15B247)
- A. Uzawa, K. Ando, T. Fukawa, M. Aoki, N. Takai, Y. Miyato, et al.: Radiosensistance of mouse intestine induced by carbon-ion irradiation, ICRR, Brisbane, 2003.8.
- 安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、高井伸彦、青木瑞穂、小池幸子、古澤佳也、宮戸靖幸：炭素線治療におけるベータ値の意義、第 48 回日本放射線影響学会 2003.10.*
- 小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、古澤佳也、高井伸彦、扶川武志、青木瑞穂、物部真奈美、宮戸靖幸、佐藤眞一郎：炭素線 RBE と増殖速度との関係について、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**
- 平山亮一、村山千恵子、古澤佳也、安藤興一、伊藤敦：LET dependence of Oxidative DNA Damage Induced by Heavy Ions under Hypoxic Condition、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 高井伸彦、井上修、小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志： ^{14}C -Thymidine を用いた炭素線照射後早期における腫瘍再増殖能の判定、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**
- 川田哲也、斉藤正好、劉翠華、川上浩幸、宇野隆、安藤興一、伊東久夫：メラトニンのマウスに対する放射線防護に関する研究、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 安藤興一：粒子線治療の生物効果、第 33 回日本医学放射線学会生物部会制がんシンポジウム、金沢、2003.7.**
- 高井伸彦、井上修、細井理恵、小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、物部真奈美：下肢腫瘍の糖代謝および DNA 合成能に及ぼす炭素線局所照射の影響ダブルトレーサー法による早期腫瘍増殖能の判定、日本医学放射線学会、2003.4.*
- 高井伸彦、孫学智、高橋千太郎、扶川武志、安藤興一：胎児期 X 線照射によって誘発される高次脳機能障害と病理組織学的変化との関連性について、第 47 回日本放射線影響学会、2002.9.
- N. Takai, K. Ando, S. Koike, Y. Furusawa: Selective and short-term learning impairment following focal brain irradiation of proton beam insult in rats. 8th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine together with the 2nd Meeting of the European Network for Light Ion Hadron Therapy, Baden, 2002.10.*
- S. Koike, K. Ando, A. Uzawa, Y. Furusawa, N. Takai, T. Fukawa, M. Aoki, M. Monobe, Y. Miyato, S. Satou: RBE values of carbon ions for three transplantables. 8th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine together with the 2nd Meeting of the European Network for Light Ion Hadron Therapy, Baden, 2002.10.
- M. Monobe, S. Koike, A. Uzawa, M. Aoki, N. Takai, T. Fukawa, Y. Furusawa, K. Ando: Radioprotective effects of beer administration against radiation-induced acute toxicity in mice. 8th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine together with the 2nd Meeting of the European Network for Light Ion Hadron Therapy, Baden, 2002.10.
- M. Monobe, S. Koike, A. Uzawa, K. Ando, N. Takai, T. Fukawa, Y. Furusawa, T. Kanai, T. Ogino, K. Kagawa, G. Kagiya: Biological Effectiveness of Ion Beam Radiotherapy Facilities in Japan II: in vivo experiments. 8th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine together with the 2nd Meeting of the European Network for Light Ion Hadron Therapy, Baden, 2002.10.
- 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, 2002.3.
- 高井伸彦：放射線治療による海馬の変化、脳腫瘍シンポジウム、2002.3.
- (15B284)
- 古澤佳也、青木瑞穂、志野弥生、平山亮一、磯部喜治、月原一浩、大塚健太郎、小西輝昭、檜枝光太郎：高 LET 放射線による重致死損傷も効率的に修復される、第 46 回日本放射線影響学会大会、京都、2003.10.
- 田中瑠璃、中新井祐介、寺東宏明、古澤佳也、井出博：重粒子線により誘発される DNA 損傷の定量、第 46 回日本放射線影響学会大会、京都、2003.10.*
- 高倉かほる、船田文、古澤佳也、後藤英介：重粒子線照射による染色体損傷の動的解析、第 46 回日本放射線影響学会大会、京都、2003.10.
- 尹洪蘭、鈴木夕佳、松本義久、富田雅典、古澤佳也、榎本敦、森田明典、青木瑞穂、谷田貝文夫、細井義夫：ニワトリ B リンパ球 DT40 細胞と相同組み換え、非相同組み換え欠損細胞の温熱放射線増感作用、第 46 回日本放射線影響学会大会、京都、2003.10.
- 安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、高井伸彦、青木瑞穂、小池幸子、古澤佳也、宮戸靖幸、物部真奈美、周光明：炭素線治療におけるベータ値の意義、第 46 回日本放射線影響学会大会、京都、2003.10.*
- 出水祐介、香川一史、江島泰生、西村英輝、佐々木良平、副島俊典、岡本欣晃、杉村和朗、菱川良夫、古澤佳也：炭素線と X 線の mixed beam

- irradiation の有用性に関する基礎実験、第 274 回日本医学放射線学会関西地方会、大阪、2003.6.
- 田中瑠理、中新井佑介、寺東宏明、古澤佳也、井出博：重粒子線により DNA に生じるクラスター損傷の定量、第 28 回中国地区放射線生物研究会、広島、2003.7.*
- K. Takakura, A. Funada, M. Mohri, R. Lee, M. Aoki, Y. Furusawa, E. Gotoh: Cell killing and chromosomal aberration induced by heavy-ion beams in cultured human tumor cells. International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- T. Konishi, A. Takeyasu, S. Yamaura, S. Ishizawa, K. Hieda, N. Yasuda, Y. Satou, Y. Furusawa: LET-dependence of lesion clustering in irradiated DNA. International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- Y. Furusawa, M. Aoki, K. Takakura: Radiation-induced apoptosis of chicken lymphocyte B-cell line DT40. International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- F. Antonelli, M. Belli, V. Dini, E. Sorrentino, G. Simone, M.A. Tabocchini, S. Gerardi, Y. Furusawa: DNA fragmentation in AG1522 human fibroblasts irradiated with gamma-rays and charged particles: experimental. International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
- Y. Demizu, K. Kagawa, Y. Ejima, H. Nishimura, R. Sasaki, T. Soejima, K. Sugimura, Y. Hishikawa, Y. Furusawa: Biologic Assessment of Mixed Beam Irradiation of Carbon-Ion and X-ray. The 45th ASTRO Annual Meeting, Salt Lake, 2003.10.
- 安藤興一：粒子線治療の生物効果、第 33 回日本医学放射線学会生物部会制がんシンポジウム、金沢、2003.7.**
- K. Ando, S. Koike, T. Fukawa, N. Takai, A. Uzawa, M. Aoki, Y. Furusawa, M. Monobe, Y. Miyato, G. Zhou: Significance of the beta term in biological gain of carbon-ion radiotherapy. 9th workshop on heavy charged particles in biology and medicine and 3rd ENLIGHT co-ordination meeting, Lyon, 2003.10.*
- 安藤興一、鶴沢玲子、扶川武志、高井伸彦、青木瑞穂、小池幸子、古澤佳也、宮戸靖幸、物部真奈美、周光明：炭素線治療におけるベータ値の意義、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 小池幸子、安藤興一、鶴沢玲子、古澤佳也、高井伸彦、扶川武志、青木瑞穂、物部真奈美、宮戸靖幸、佐藤眞一郎：炭素線 RBE と増殖速度との関係について、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.**
- 青木瑞穂、志野弥生、聶晶、古澤佳也、安藤興一：がん細胞の放射線応答特性の違いと重粒子線治療成績—II、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- 平山亮一、村山千恵子、古澤佳也、安藤興一、伊藤敦：低酸素下における重粒子線誘発酸化的 DNA 損傷の LET 依存性、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
- A. Uzawa, K. Ando, T. Fukawa, M. Aoki, N. Takai, Y. Miyato, G. Zhou, S. Koike: Radioresistance of mouse intestine induced by carbon-ion irradiation. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.*
- (14B319)
C.A. Waldren, D.B. Vannais, J. Kumagai and A. M. Ueno: Do Radiation-Induced Long-lived Radicals (LLR) Cause Genomic Instability?, Toyama Medical University Seminar Series, 2003.
- (13B328)
M. Suzuki, C. Tsuruoka, Y. Uchihori, H. Yasuda and K. Fujitaka: Genomic Instability in Mutation Induction on Normal Human Fibroblasts Irradiated with Chronic Low-dose Radiations in Heavy-ion Radiation Field. 12th International Congress of Radiation Research, Australia, 2003.8.
- (14B332)
鈴木雅雄、鶴岡千鶴、藤高和信、H. Zhou, T.K. Hei, E.J. Hall : He イオンマイクロビームを用いたクロマチン切断誘発のバースタンダー効果、日本医学放射線学会第 42 回生物部会学術大会、横浜、2003.4.
- 鈴木雅雄、H. Zhou, T.K. Hei、鶴岡千鶴、藤高和信:He イオンマイクロビームによるクロマチン損傷誘発のバースタンダー効果、第 17 回宇宙生物科学会、東京、2003.10.
- 鈴木雅雄、H. Zhou, T.K. Hei、鶴岡千鶴、藤高和信：ヘリウムイオンを照射された細胞から湧出する“何者”かによって誘発されるクロマチン切断、日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、2003.10.
- 鈴木雅雄：マイクロビームを利用した研究、第 3 回放射線安全研究センターシンポジウム、『宇宙からヒトを眺めて』、千葉、2003.12.
- 鈴木雅雄：粒子放射線誘発バースタンダー効果の放射線治療への応用の可能性、放射線治療談話会、東京、2004.1.
- (15B334)
M. Takahashi, Y. Furusawa, K. Takakura: Apoptosis in ATM Deficient Cell Line Irradiated with Heavy Ion Radiation. The 12th International Congress of Radiation Research, 17-21, Brisbane, 2003.8.
- 高橋桃子、古澤佳也、高倉かほる：重粒子線による ATM 欠損細胞のアポトーシス、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.
- (15B335)
澤尻昌彦、滝波修一、谷本啓二：重粒子線の骨代

- 謝におよぼす影響、日本歯科放射線学会、札幌、2003.10.
- (14B419)
松本英悟、郷原陽治、横沢大輔、一政満子、一政祐輔、小松賢志、田内 広：突然変異高感度検出系を用いた低線量トリチウムβ線誘発突然変異の解析、日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、2003.10.
- (15B439)
T. Motritake, K. Tsuboi, K. Anzai, N. Ikota, T. Ozawa, K. Ando, T. Nose: Measurement and protection of the oxidative damage induced by high-LET carbon-ion irradiation in salmon sperm DNA solution. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003.8.
盛武敬、坪井康次、安西和紀、伊古田暢夫、安藤興一、小澤俊彦：高 LET 炭素線照射による DNA の酸化的損傷とエダラボンによる防護効果の解析、第 45 回磁気共鳴医学会第 7 回 SFRF-Japan 合同学会、八王子、2003.6.
- (13B424)
平山亮一、村山千恵子、古澤佳也、安藤興一、伊藤敦：LET dependence of Oxidative DNA Damage Induced by Heavy Ions under Hypoxic Condition、第 46 回日本放射線影響学会、京都、2003.10.*
伊藤敦、平山亮一、古澤佳也：重粒子線によるフリーラジカル生成と酸化的 DNA 損傷、理研シンポジウム「理研加速器を用いた物性材料・原子物理・応用原子核化学・生物医学の研究」(非核加速器シンポジウム)、和光、2003.12.
- (14B431)
竹下啓蔵、藤井香織、安西和紀、小澤俊彦：X 線により生体内で生成する OH ラジカルの in vivo スピントラップ/ex vivo ESR 測定法による評価、第 42 回電子スピンスイエンス学会年会、東広島市、2003.10.
竹下啓蔵、藤井香織、安西和紀、小澤俊彦：X-線照射で生成されるヒドロキシルラジカルの生体内スピントラップによる評価、日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第 27 回大会、東京、2003.10.
竹下啓蔵、藤井香織、安西和紀、小澤俊彦：OH ラジカルの DMSO-PBN を用いた二段階スピントラップで X 線照射ラット胆汁中のメチルラジカル付加体増加は OH ラジカル生成を表すか？、第 18 回日本フリーラジカル学会関東支部会研究会、横浜市、2003.12.
竹下啓蔵、藤井香織、小澤俊彦：重粒子線と X 線の生体内 OH ラジカル生成量の比較、日本薬学会第 124 年会、大阪、2004.3.
- (13B446)
鶴岡千鶴、鈴木雅雄、藤高和信：細胞致死・突然変異誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性、日本宇宙生物科学会第 17 回大会、東京、2003.9.
鶴岡千鶴、鈴木雅雄、藤高和信：細胞致死・突然変異誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性。日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、2003.10.
- (14B452)
R. Okayasu, S. Takahashi, Y. Kubota, S. Saito: Responses of non-homologous end joining deficient human and rodent cells exposed to high LET particles and X-rays. ICRR2003, Brisbane, 2003.8.
斎藤 志織、内堀 幸夫、鈴木雅雄、岡安 隆一：低線量重粒子線の細胞成長への影響、日本放射線影響学会、第 46 回大会、京都、2003.10.
- (15B455)
田中瑠理、中新井佑介、寺東宏明、古澤佳也、井出博：重粒子線により DNA に生じるクラスター損傷の定量、第 28 回中国地区放射線影響研究会、広島、2003.7.*
田中瑠理、中新井佑介、寺東宏明、古澤佳也、井出博：重粒子線により誘発される DNA 損傷の定量、日本放射線影響学会 46 回大会、京都、2003.10.*
H. Ide, R. Tanaka, Y. Nakaarai, H. Terato, and Y. Furusawa : Isolated and clustered DNA lesions induced by high-energy iron and carbon ions. Abstract submitted to 35th Scientific Assembly of COSPAR, Paris, 2004.7.
- (14B516)
定金恵子、島田秀弥、黄俊逸、古澤壽治、河野義明、亀田幸彦：家蚕の前部絹糸腺トレハラーゼに及ぼすバリドキシアミン A の影響、日本蚕糸学会第 73 回学術講演会、東京、2003.
坂野大介、小西綾、小谷英治、杉村順夫、古澤壽治：カイコの胚発育期における炭水化物代謝変換とその調節機構、日本蚕糸学会第 73 回学術講演会、東京、2003.
片山寿人、木田綾子、新田郁郎、宮田清司、古澤壽治、杉村順夫、高野良、亀井加恵子、原三郎：クワ葉に含まれる粘性多糖の構造と組織局在性、日本蚕糸学会第 73 回学術講演会、東京、2003.
有松裕治、小谷英治、杉村順夫、古澤壽治：カイコ消化液ヌクレアーゼのプロセッシングについて、第 69 回関西支部・第 59 回九州支部合同研究発表会、京都、2003.
定金恵子、島田秀弥、黄俊逸、有松裕治、古澤壽治：蚕の絹糸腺におけるトレハラーゼ活性の変動と mRNA の発現、第 69 回関西支部・第 59

回九州支部合同研究発表会、京都、2003.
 黄俊逸、小谷英治、古澤寿治：蚕卵でのトレハラ
 ーゼ活性上昇と遺伝子発現、第 69 回関西支部・
 第 59 回九州支部合同研究発表会、京都、2003.
 行松啓子、Wanchai De-Eknamkul、岡崎正樹、原三
 郎、古澤寿治：タイ産・黄繭種 (Nang-Lai) の
 生糸特性、第 69 回関西支部・第 59 回九州支部
 合同研究発表会、京都、2003.
 行松啓子、Wanchai De-Eknamkul、岡崎正樹、原三
 郎、古澤寿治：東北タイ・イサン地方における
 生糸作りとその特性、第 51 回日本シルク学会
 研究発表会、東京、2003.

(13B521)

野島久美恵、三谷弘明、樋野興夫：重粒子線の発
 癌に及ぼす影響 (ラット遺伝性腎癌の系統を用
 いて)、第 62 回日本癌学会総会、名古屋、2003.9.
 野島久美恵：地上での宇宙放射線研究、第 3 回放
 射線安全研究センターシンポジウム、千葉、
 2003.12.**
 野島久美恵、三谷弘明、樋野興夫、：宇宙放射線
 (重粒子線) の発がんに及ぼす影響 (ラット遺
 伝性腎癌)、第 20 回宇宙利用シンポジウム、
 相模原、2004.1.

(14B522)

K. Nojima: LET Dependent Recovery of Mouse
 Hematopoietic Stem Cells from Particle Irradiation,
 12th International Congress of Radiation Research,
 Brisbane, 2003.8.
 野島久美恵、長谷川正午、長岡俊治：高 LET 放射
 線によるマウス造血系への影響 (LET 依存性)
 日本放射線影響学会第 46 回大会、京都、
 2003.10.*
 野島久美恵：地上での宇宙放射線研究、第 3 回放
 射線安全研究センターシンポジウム、千葉、
 2003.12.**

(13B612)

H. Matsumoto, S. Hayashi, Z-H. Jin, E. Kano, M.
 Hatashita, A. Tachibana, T. Ohnishi: Modulation of
 nitric oxide-mediated bystander effects by chronic
 irradiation with gamma rays. The 12th International
 Conference of Radiation Research, Brisbane,
 Australia, 2003.

(13B625)

H. Fujikura, K. Yoshioka, E. Tanaka, H. Kasahara, Y.
 Sugio, K. Kimura, E. Kuwabara, T. Sekka, E. Sato,
 Y. Shinozaki, Y. Furusawa, H. Nakazawa, S. Handa,
 T. Tanabe, H. Mori: The irradiation of an
 accelerated heavy ion beam: application to the
 anti-arrhythmic therapy without massive
 myocardial damage. European Heart Journal 24,
 2003.

(13B626)

西村英輝、佐々木良平、江島泰生、副島俊典、余
 田栄作、出水祐介、河邊哲也、安藤興一、杉村
 和朗：重粒子線照射後の前立腺癌細胞における
 DNA 二本鎖切断と修復に関する基礎的研究、日
 本放射線腫瘍学会第 15 回学術大会、東京、
 2002.11.

H. Nishimura, R. Sasaki, Y. Ejima, K. Ando,
 Y. Furusawa, T. Soejima, E. Yoden, Y. Demizu, T.
 Kawabe, K. Sugimura: Double strand breaks
 induced by Carbon Ion Irradiation in prostate
 cancer cells. 21st Annual ESTRO Meeting, Prague,
 2002.9.

H. Nishimura, R. Sasaki, Y. Ejima, K. Ando, Y.
 Furusawa, T. Soejima, E. Yoden, Y. Demizu, T.
 Kawabe, K. Sugimura: Double strand breaks
 induced by Carbon Ion Irradiation in prostate
 cancer cells. 88th Annual Meeting of the
 Radiological Society of North America, Chicago,
 2003.

(13P009)

F. Soga, M. Hirabayashi, D. Ohsawa and Y. Sato:
 Radial dose distribution of 6.0 MeV/n α particle in
 water. ICRR2003, Brisbane, 2003.8.
 D. Ohsawa, M. Hirabayashi, T. Honma and Y. Sato:
 Secondary electron spectra from collisions of fast
 heavy ions (6, 10 MeV/n He^{2+}) with water vapor,
 ICPEAC2003, Stockholm, 2003.7.

(13P028)

野田耕司：スピル内の電流制御、平成 14 年度陽
 子線医学利用研究会、2003.2.
 野田耕司：HIMAC の電子ビーム冷却、日本物理
 学会第 58 回年次大会、東北学院大学、2003.3.
 K. Noda: Electron Cooling at NIRS-HIMAC,
 International Workshop on Cooling and Related
 Topics, Hotel Mt. Fuji, 2003.5.
 上杉智教、野田耕司、藤澤高志、橋本義徳、渋谷
 真二、内山宙志：電子冷却された高密度 HIMAC
 ビームの不安定性と XY 結合、日本物理学会第
 59 回年次大会、九州大学、2004.3.
 古川卓司、野田耕司：RF-knockout 法ビームスピ
 ルにおけるシンクロトロン振動の寄与、日本物
 理学会第 59 回年次大会、九州大学、2004.3.

(13P032)

村中友子、真杉三郎、東俊行、近藤力、高林雄一、
 畠山温、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 IX、
 H-like $\text{Ar}^{17+}(1s)$ の $n=3$ への励起によるシュタル
 ク効果、日本物理学会秋季大会、岡山、2003.9.
 真杉三郎、村中友子、東俊行、近藤力、高林雄一、
 畠山温、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
 X: H-like 及び He-like Kr イオンの共鳴励起、日
 本物理学会秋季大会、岡山、2003.9.

- 真杉三郎、村中友子、東俊行、近藤力、高林雄一、
畠山温、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村
上健：H-like 及び He-like Kr イオンの共鳴励起、
原子衝突研究協会第 28 回研究会、東京、2003.8.
- 村中友子、真杉三郎、東俊行、近藤力、高林雄一、
畠山温、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村
上健：H-like $\text{Ar}^{17+}(1s)$ の $n=3$ への励起によるシ
ュタルク効果、原子衝突研究協会第 28 回研究
会、東京、2003.8.
- 近藤力、村中友子、真杉三郎、石川明幸、東俊行、
畠山温、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
XI: He-like Ar、Fe イオンのシュタルク効果、日
本物理学会年次大会、福岡、2004.3.
- 真杉三郎、石川明幸、村中友子、東俊行、近藤力、
畠山温、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村
上健：極薄結晶を用いた高エネルギーイオンの
チャネリングおよび干渉性共鳴励起、日本物理
学会年次大会、福岡、2004.3.*
- T. Muranaka, C. Kondo, Y. Takabayashi, A.
Hatakeyama, T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki, E.
Takada and T. Murakami: Trajectory-dependent
resonant coherent excitation of hydrogen-like Ar^{17+}
ions to the $n=3$ states, 28th- ICPEAC (International
Conference on Photonic, Electronic, and Atomic
Collisions) Stockholm, 2003.7.
- C. Kondo, Y. Takabayashi, T. Ito, T. Muranaka, T.
Azuma, A. Hatakeyama, K. Komaki, Y. Yamazaki,
E. Takada, and T. Murakami: Anisotropic X-ray
emission from resonant coherent excited 423
MeV/u helium-like Fe^{24+} ions, 28th- ICPEAC
(International Conference on Photonic, Electronic,
and Atomic Collisions) Stockholm, 2003.7.
- T. Azuma, T. Muranaka, S. Masugi, C. Kondo, A.
Hatakeyama, K. Komaki, Y. Yamazaki, Y.
Takabayashi, E. Takada and T. Murakami:
Alignment and Stark effect in resonant coherent
excitation of heavy ions by crystal field,
18th-ISIAC (International Seminar on Ion-Atom
Collision), Stockholm, 2003.7.
- T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki: Convoy electron
emission from high-energetic ions channeling
through crystals, Austrian-Hungarian workshop on
charged-particle transport through nanostructures
and solids, Hungary, 2003.11.*
- 東俊行、真杉三郎、村中友子、近藤力、畠山温、
山崎泰規、小牧研一郎、高林雄一、高田栄一、
村上健：結晶場を利用した多価重イオンの偏極
およびその応用への可能性、2003 年度宇宙空間
原子分子過程研究会プログラム、JAXA 宇宙科
学研究本部、2003.1.
- 東俊行：高速重イオンと固体標的との衝突により
放出される高速二次電子、研究会「放射線・粒
子線と物質との相互作用の原子分子、生体の基
礎過程から医学、産業応用まで」、日本原子力
研究所関西研究所光量子科学研究センター、
2004.2.
- T. Azuma: Resonant coherent excitation of channeling
heavy ions, Workshop on relativistic channeling and
related coherent phenomena, Laboratori Nazionali
di Frascati, Italy, 2004.3.
- (14P034)
- K. Nishimura, S. Abe, H. Sato, T. Tomida, N. Yasuda,
H. Muraishi, K. Yusa, T. Inada, T. Kanai, M. Endo:
Development and evaluation of heavy ion CT with
detection system of screen and image intensified
CCD, World Congress on Medical Physics and
Biomedical Engineering, Sydney, 2003.8.
- S. Abe, K. Nishimura, N. Yasuda, T. Tomida, H. Sato,
H. Muraishi, T. Kanzaki, T. Inada, T. Fujisaki, K.
Yusa, T. Kanai, S. Tazawa, K. Kawachi: Wiener
Spectrum and Electron Density Resolution in
Heavy Ion CT Based on Measurement of Residual
Range Distribution, World Congress on Medical
Physics and Biomedical Engineering, Sydney,
2003.8.
- N. Yasuda, S. Abe, K. Nishimura, H. Sato, T. Tomida,
H. Muraishi, T. Inada, T. Kanai, S. Tazawa, K.
Kawachi: Comparison of Wavelet Shrinkage and
Fourier Noise Reductions in Heavy Ion Computed
Tomography, World Congress on Medical Physics
and Biomedical Engineering, Sydney, 2003.8.
- (13P043)
- J. Hasegawa, Y. Kobayashi, Y. Matsui, T. Mawatari, S.
Iwatani, K. Chishima, T. Sasaki, K. Kojima, M.
Yoshida, M. Ogawa, Y. Oguri, and T. Murakami:
Effective charge of heavy ions interacting with a
dense z-pinch plasma, 3rd International Conf. on
Inertial Fusion Sciences and Applications
(IFSA2003), Monterey, 2003.7.
- (15P045)
- T. Matsuo, T. Kohno, T. Nakazato, Y. Ohno, and T.
Murakami: Mass spectra of secondary ions
produced in 6MeV/amu bare ion collisions with
hydrocarbon molecules. XXIII Int. Conf. Photon.
Electron. Atom. Collisions, Stockholm, 2003.7.
- T. Matsuo, T. Kohno, Y. Ohno, S. Watanabe and T.
Murakami: Gross ionization cross sections for
hydrocarbon molecules under 6MeV/amu bare ion
impact. XXIII Int. Conf. Photon. Electron. Atom.
Collisions, Stockholm, 2003.7.
- (15P054)
- M. Kanazawa, A. Kitagawa, A. Kanai, T. Murakami,
K. Noda, M. Suda, T. Tomitani, M. Torikoshi, E.
Urakabe, S. Sato, H. Mizuno, J. Pawelke, K.
Hanawa, Y. Iseki. and K. Sato: Radioactive beams,
9th workshop on Heavy Charged Particles in
Biology and Medicine and 3rd ENLIGHT
co-ordination meeting, Lyon, 2003.10.
- E. Urakabe, T. Kanai, M. Kanazawa, A. Kitagawa, T.
Tomitani, M. Suda, S. Sato, K. Noda, T. Furukawa,
H. Mizuno, T. Inaniwa, and Y. Iseki: Spot scanning

using ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy, 9th workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine and 3rd ENLIGHT co-ordination meeting, Lyon, 2003.10.

(15P056)

S. Gunji et al.: A Study on Angular Resolution and Energy Resolution of Imaging Plate for Heavy Particles, J 2003 IEEE Nuclear Science Symposium in Portland, 2003.

郡司修一、桜井敬久、門叶冬樹、安田仲宏：イメージングプレートを用いた超重粒子検出器の開発、2004 年名古屋大学 STE 研究所研究会、2004.

(15P057)

Y. Ohno, T. Kohno, T. Kanai and N. Matsufuji: Measurement of Electron Density Distribution using Heavy Ion CT, International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry, Stockholm, 2003.6.

(15P060)

M. Komori, A. Fukumura, M. Hirai, T. Kanai, N. Matsufuji, E. Urakabe, K. Akiu, Y. Kase, T. Kohno, and M. Sakama: Study of the Fluence and LET Distribution of Projectile Fragments Produced from Heavy Ion Therapeutic Beams, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Sydney, 2003.8.

秋生賢吾、松藤成弘、小森雅孝、河野俊之、金井達明、浦壁恵理子、西尾禎治：核破碎反応により生成される粒子の角度分布、日本医学物理学会、金沢、2003.9.

小森雅孝：SOBP の LET、重粒子共同利用生物班ワークショップ、放医研、2003.10

小森雅孝：LET・深さ粒子成分、重粒子共同利用生物班ワークショップ、放医研、2003.10

(13P065)

S. Guetersloh, T.B. Borak, P. Taddei, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: The Response of a Spherical TEPC to Three ions with similar LET, Annual Meeting of the Rocky Mountain Chapter of the Health Physics Society, Ft. Collins, 2003.

P. Taddei, T.B. Borak, S. Guetersloh, C. Zeitlin, L. Heilbronn, J. Miller, T. Murakami, and Y. Iwata: The Response of a Spherical TEPC to Ions Having Different Charge but Similar Velocity, Annual Meeting of the Rocky Mountain Chapter of the Health Physics Society, Ft. Collins, 2003.

(14P078)

S. Momota, I. Tanihata, A. Ozawa, M. Notani, K. Yoshida, K. Morimoto, T. Onishi, T. Yamaguchi A. Yoshida, Y.X. Watanabe, L. Zhong, M. Kanazawa,

A. Kitagawa, M. Suda, Y. Nojiri : Momentum distributions and production cross sections of projectile-like fragments. RNB6, Argonne, 2003.9.

(15P093)

武智麻耶、福田光順、三原基嗣、田中鐘信、珍田武志、土橋正典、中島良樹、松多健策、南園忠則、鈴木健、大坪隆、小山亮、篠崎和佳子、高橋聖、泉川卓司、北川敦志、佐々木誠、須田利美、百田佐多生：中間エネルギー領域における ^{12}C の反応断面積、日本物理学会、仙台、2003.3.

武智麻耶、福田光順、三原基嗣、田中鐘信、珍田武志、土橋正典、中島良樹、松多健策、南園忠則、鈴木健、泉川卓司、大坪隆、小山亮、篠崎和佳子、高橋聖、北川敦志、佐々木誠、須田利美、百田佐多生：中間エネルギー領域における ^{12}C の反応断面積、日本物理学会、宮崎、2003.9.

田中鐘信、福田光順、三原基嗣、炭竈聡之、工藤修一、松多健策、南園忠則、大坪隆、鈴木健、百田佐多生、泉川卓司、山口貴之、大西崇、小沢顕、谷畑勇夫、Zheng Tao：陽子過剰核 ^{17}Ne のハロー構造、日本物理学会、宮崎、2003.9.

(15P105)

中村勇介、藤井雅之、長谷部信行、小林正規、蔵座元英、宮地孝、永島敦、奥平修、山下直之、村上健、内堀幸夫、柴田裕実、岡田長也、佐藤正典、董敦灼：ジルコン酸チタン酸鉛を母材とした放射線検出器、日本物理学会講演、岡山、2003.9.

藤井雅之、長谷部信行、宮地孝、小林正規、奥平修、山下直之、永島敦、中村勇介、蔵座元英、柴田裕実、村上健、内堀幸夫：PZT を用いた放射線検出器開発、KEK、2004.1.

(13P111)

佐々木慎一、佐波俊哉、俵裕子、斎藤究、飯島和彦、安田仲宏、福村明史：重荷電粒子に対する気体の電離収率の測定 II、応用物理学会、神奈川大学、2003.3.

佐々木慎一、佐波俊哉、俵裕子、斎藤究、飯島和彦、安田仲宏、福村明史：重荷電粒子に対する気体の電離収率の測定 III、応用物理学会、福岡大学、2003.9.

(13P112)

八津川誠、笠松良崇、高橋成人、佐藤渉、篠原厚、菊永英寿、木下哲一、渋谷哲、横山明彦、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、第 40 回理工学における同位元素・放射線研究発表会、東京、2003.7.

八津川誠、笠松良崇、菊永英寿、木下哲一、渋谷哲、橋本知典、新井理太、二宮和彦、横山明彦、

佐藤渉、高橋成人、柴田貞夫、篠原厚：オンライ
ン・マルチトレーサー製造のためのターゲッ
トシステムの開発、第 47 回放射化学討論会、
大阪、2003.10.

(13P113)

Y. Uchihori, K. Fujitaka, N. Yasuda, E. Benton:
ICCHIBAN Project: Current Status, Committee on
Space Research, COSPAR COLLOQUIUM,
"Radiation Safety for Manned Mission to Mars",
Dubna, 2003.9.

Y. Uchihori, K. Fujitaka, N. Yasuda, H. Kitamura, E.
Benton: Comparison of results from the 1st
ICCHIBAN experiment and current status of the
3rd ICCHIBAN Experiment, Workshops on
Radiation Monitoring for the International Space
Station, 8th Workshop, Berkeley, 2003.9.

H. Kitamura, Y. Uchihori, N. Yasuda, E. Benton, J.
Miller, C. Zeitlin, L. Heilbronn: Characterization of
Heavy Ion Beams used for the ICCHIBAN
Experiments, Workshops on Radiation Monitoring
for the International Space Station, 8th Workshop,
Berkeley, 2003.9.

内堀幸夫、安田仲宏、藤高和信、E. Benton、宇宙
放射線モニターの国際比較実験(ICCHIBAN)、
日本保健物理学会第 37 回研究発表会、千葉、
2003.6.

内堀幸夫：重粒子線を使用した宇宙放射線検出器
の開発、電気化学会応用加速器及び関連技術研
究会、東京、2003.4.

(13P120)

R.M. Ronningen, A.F. Zeller, L.H. Heilbronn, Y. Iwata,
T. Murakami, H. Iwase, and T. Nakamura:
Preliminary Study of Radiation Issues at the Rare
Isotope Accelerator, Sixth International Meeting on
Nuclear Applications of Accelerator Technology
(AccApp'03), Accelerator Applications in a Nuclear
Renaissance, San Diego, 2003.6.

(13P121)

K. Nakagawa and Y. Sato: ESR Investigation of
Sucrose Radicals Produced by Heavy Ion
Irradiation, 8th International Workshop on Electron
Magnetic Resonance of Disordered Systems,
Bulgaria, 2003.

(13P126)

T. Berger, M. Hajek, K. Horrak, L. Summerer, P.
Hofmann, N. Vana: Dose Determination in Heavy
Ion Beams with Thermoluminescent Dosimeters.
Poster Presentation at the 8th Workshop on Heavy
Charged Particles in Biology and Medicine, Baden,
2002.9

T. Berger: Results from Heavy Ion Irradiations
performed at the NIRS, Chiba, Japan, Seminar
"New Work" at the Atominsitute of the Austrian
Universities, Vienna, 2003.5

T. Berger, M. Hajek, P. Hofmann, N. Vana: Results

from the passive ICCHIBAN irradiation campaign.
Workshop on Radiation Monitoring on the
International Space Station, Berkeley, 2003.9.

(13P129)

真杉三郎、石川明幸、村中友子、東俊行、近藤力、
畠山温、小牧研一郎、山崎泰規、高田栄一、村
上健：極薄結晶を用いた高エネルギーイオンの
チャネリングおよび干渉性共鳴励起、日本物理
学会年次大会、福岡、2004.3.*

T. Azuma, K. Komaki, Y. Yamazaki: Convoy electron
emission from high-energetic ions channeling
through crystals, Austrian-Hungarian workshop on
charged-particle transport through nanostructures
and solids, Hungary, 2003.11.*

(13P131)

西尾禎治：第 85 回日本医学物理学会：治療用陽
子線の照射によりターゲット中の核破砕反応
で生成される β^+ 崩壊核の研究、横浜、2003.4.

稲庭拓：第 85 回日本医学物理学会：陽子線治療
によるターゲット破砕反応からの生成核種反
応断面積の決定、横浜、2003.4.

稲庭拓：第 86 回日本医学物理学会：陽子線治療
によるターゲット破砕反応からの生成核種反
応断面積の決定 2、金沢、2003.9.

(14P132)

丸山浩一、花田剛士、井出達也、児玉清幸、橋本
成世、川内覚、喜久村力、濱田稔、浦壁恵理子、
金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田
和茂： ^{11}C の核破砕反応、粒子線治療と線量分
布測定研究会、福井県若狭湾エネルギー研究セ
ンター、2003.3.

濱田稔、川内覚、喜久村力、佐藤幸子、塚原智子、
萩原大介、丸山浩一、井出達也、児玉清幸、橋
本成世、花田剛士、金沢光隆、北川敦志、須田
充、須田利美、前田和茂： ^{11}C ビームによる核
破砕反応の同定法、日本医学物理学会 (JSMP)
第 85 回学術大会、横浜、2003.4.

喜久村力、川内覚、浜田稔、丸山浩一、井出達也、
児玉清幸、橋本成世、花田剛士、浦壁恵理子、
金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田
和茂： ^{11}C 核破砕反応のエネルギー依存性の測
定、日本医学物理学会 (JSMP) 第 85 回学術大
会、横浜、2003.4.

花田剛士、井出達也、児玉清幸、橋本成世、川内
覚、喜久村力、濱田稔、丸山浩一、浦壁恵理子、
金沢光隆、北川敦志、須田充、須田利美、前田
和茂日時：プラスチックシンチレータ中での
 ^{12}C 核破砕反応の評価、日本医学物理学会
(JSMP) 第 85 回学術大会、横浜、2003.4.

R. Kikumura, T. Hanada, M. Hamada, K. Kodama, M.
Hashimoto, E. Urakabe, M. Kanazawa, A.
Kitagawa, M. Suda and K. Maruyama: A Novel

- Method to Estimate the Decrease of ^{11}C for Cancer Therapy due to Fragmentation Reactions, WC2003 (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering), Sydney, 2003.8.
- T. Hanada, K. Kodama, M. Hashimoto, R. Kikumura, M. Hamada, E. Urakabe, M. Kanazawa, A. Kitagawa, M. Suda, and K. Maruyama: Evaluation of Fragmentation Reactions of ^{12}C for Heavy-Ion Cancer Therapy, WC2003 (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering), Sydney, 2003.8.
- 花田剛士、井出達也、喜久村力、児玉清幸、橋本成世、濱田稔、丸山浩一：重粒子線治療における核破碎反応の治療への影響、日本放射線技術学会、秋田、2003.10.
- (14P133)
- 金田英宏他：ASTRO-F 焦点面観測装置に対するプロトンビーム照射試験、日本天文学会 2004 年春期年会、2004.
- 鈴木仁研他：ASTRO-F 衛星用 Ge:Ga 遠赤外線アレイド検出器の放射線特性、日本天文学会 2004 年春期年会、2004.
- T. Takashima et al.: Double-Side Silicon Strip Detector with VA32TA Applied for Medium Energy Particle Detector for High-count Rate Environment, IEEE Nuclear Science Symposium, 2003.
- T. Takashima et al.: The Development of the High Energy Particle Detector Onboard the SELENE Spacecraft, The 28th International Cosmic Ray Conference, 2003.
- (14P141)
- 山下真一、藤本宏涼、林銘章、室屋裕佐、何輝、ラドスロウ・ワーフ、勝村庸介、村上健：医療用重粒子ビームによる水の放射線分解、原子力学会 2004 年春の学会、岡山、2004.3.
- (15P145)
- 並木佳世子、安田仲宏、蔵野美恵子、宗大路、梅島洋介、永松愛子、俵裕子、熊谷秀則：広領域画像高速取得顕微鏡の画像に対応したエッチピット計測ソフトウェアの開発、固体飛跡研究会、大阪、2003.3.
- 並木佳世子、安田仲宏、蔵野恵美子、宗大路、梅島洋介、本間義浩、俵裕子、永松愛子、益川充代、熊谷秀則：CR-39 上のエッチピット解析用楕円抽出プログラムの開発および評価、応用物理学会、神奈川、2003.3.
- 並木佳世子、安田仲宏、小平聡、本間義浩、梅島洋介、俵裕子：超重核探査実験(ECCO)のための高速顕微鏡の開発、応用物理学会、福岡、2003.9.
- (15P146)
- S. Kodaira, N. Hasebe, T. Doke, M. Asaeda, N. Yasuda, A. Kitagawa, Y. Uchihori, H. Kitamura, K. Ogura and H. Tawara: Identification of Iron Isotopes using CR-39 Track Detector, The 28th International Cosmic Ray Conference, Tsukuba, 2003.7.
- 小平聡、長谷部信行、道家忠義、浅枝真行、安田仲宏、北川敦志、佐藤眞二、内堀幸夫、北村尚、俵裕子、小倉紘一：固体飛跡検出器による宇宙線超重核の質量分解能の評価、STE 研究集会・太陽圏シンポジウム、名古屋大学、2004.1.
- 小平聡、安田仲宏、長谷部信行、小倉紘一、道家忠義、俵裕子、浅枝真行、北川敦志、佐藤眞二、内堀幸夫、北村尚：CR-39 固体飛跡検出器を用いた超重核同位元素弁別、研究会「放射線検出器とその応用」(第 18 回)、高エネルギー加速器研究機構、2004.2.
- (15P148)
- 澤村晃子、Mala DAS、安田仲宏：固体飛跡検出器と過熱液滴型検出器の粒子検出閾値の比較と検討、第 19 回固体飛跡検出器研究会、東大阪市、2004.3.
- Mala DAS、本間彰、安田仲宏、脇坂雅志、白石和正、澤村晃子：Response of Superheated Emulsion to 180MeV/u ^{12}C -ion、2004 年春季応用物理学関係連合講演会、八王子市、2004.3.
- (15P149)
- 小林孝治、久下謙一、安田仲広、熊谷宏、長谷川朗：カラー現像を利用した銀塩感光材料中性子検出器の開発、2003 年度日本写真学会秋季大会、京都、2003.11.
- 久下謙一、安田仲弘、熊谷宏、長谷川朗：ロール状に巻いた市販カラーフィルムを用いた飛跡検出、第 19 回固体飛跡検出器研究会、東大阪、2004.3.
- (15P150)
- Q. Li, A. Kitagawa, M. Kanazawa, E. Urakabe, T. Kanai, T. Toritani, S. Sato and Z. Wei: The production of ^9C beam in the secondary beam line of HIMAC facility and its potential application in cancer therapy. The 6th international conference on radioactive nuclear beams, Argonne, 2003.9.
- (15P151)
- 松本健一、石川剛弘、磯浩之、安田仲宏、濱野毅、今関等、小西輝昭、佐藤幸夫、湯川雅枝、山口寛、古澤佳也、鈴木雅雄：CR-39 を用いた細胞照射用マイクロビームの測定、第 18 回固体飛跡検出器研究会、近畿大学、2003.3.
- M. Yukawa, H. Yamaguchi, Y. Sato, H. Imaseki, N. Yasuda, T. Hamano, K. Matsumoto, Y. Furusawa, M. Suzuki, T. Ishikawa, T. Mori, F. Soga: Single Particle Irradiation System to Cell (SPICE) at NIRS. 12th International Congress of Radiation Research (ICRR2003), Brisbane, 2003.8.

山口寛、佐藤幸夫、今関等、安田仲宏、濱野毅、石川剛弘、松本健一、古澤佳也、鈴木雅雄、酢屋得啓、森貞次、湯川雅枝、曾我文宣：放医研における単一粒子細胞照射装置(SPICE)について、第 86 回日本医学物理学会学術大会、金沢、2003.9.

(15P152)

歳藤利行：エマルジョン技術を使った医療用重イオンビームの核破碎反応の研究、日本物理学会 2003 年秋季大会、宮崎、2003.9.

尼子勝哉：宇宙・医療分野へのエマルジョンチェンバー技術の応用、第 5 回 Geant4 研究会、高エネルギー加速器研究機構、2003.7.

(15P157)

小林憲正、坪井大樹、枝澤野衣、長谷川直樹、金子竹男、高野淑識、広石大介、池田秀松、村松康行、春山純一、大竹真紀子、山下雅道：宇宙空間および月・惑星環境下での有機物の安定性、第 20 回宇宙利用シンポジウム、相模原、2004.1.

遠西寿子、古池敏行、金子竹男、小林憲正、高野淑識、高橋淳一、村松康行、広石大介、池田秀松、斉藤威、V. Tsarev：種々の放射線により模擬惑星大気および模擬星間物質から生成するアミノ酸のエネルギー収率、第 32 回生命の起源および進化学会学術講演会、奈良、2004.3.

(15P159)

Y. Takada and S. Kohno: Bi-material Bolus for Minimizing the Non-uniformity of Proton Dose Distribution, The Third Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics and The Second Asia Oceania Congress of Medical Physics, Korea, 2002.9.

(15P164)

芳原新也、今村稔、金政浩、牧大介、山下雄介、才保文伸、池田克彦、市川聖久、魚住裕介、的場優：核反応実験測定用ガス比例シンチレーション計数管の開発、日本原子力学会九州支部、福岡、2003.12.

芳原新也、今村稔、金政浩、山下雄介、才保文伸、池田克彦、魚住裕介、的場優：重イオン計測用ガス比例シンチレーション計数管の開発、研究会「放射線検出器とその応用」(第 18 回)、茨城、2004.2.

その他 (Books, Theses, Others)

(15C017)

H. Katou, H. Tsujii, M. Ootou: Carbon-Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Progress report on clinical trial of ion radiotherapy, pp.85-104 (2003).

加藤博敏、大藤正雄：肝癌診断の最前線—肝腫瘍性病変の Fusion 三次元超音波診断、日本醫事新報、4129, pp.33-36 (2003).

加藤博敏、山田修司、大藤正雄：肝臓の造影三次元超音波診断、肝胆膵、47, pp.193-201 (2003).

加藤博敏、山口和也、大藤正雄、辻井博彦：肝がんに対する重粒子線治療、放射線科学、46, pp.404-407 (2003).

加藤博敏：肝がん：切らずに治す重粒子線がん治療、放射線医学総合研究所第5回一般公開講座、千葉、2003.8.

(15D013)

吉川京燦：PET-CT の有効性、テーラーメイド放射線治療を目指して：第2回重粒子医科学センター・第1回フロンティア研究センター合同シンポジウム、pp.91-96 (2003).

(15D014)

吉川京燦：PET-CT の有効性 テーラーメイド放射線治療を目指して：第2回重粒子医科学センター・第1回フロンティア研究センター合同シンポジウム、pp.91-96 (2003).

(15B137)

J. Yasumoto, A. Takahashi, K. Ohnishi & T. Ohnishi: The role of the p53 molecule in radiation and hyperthermic therapies. J. Health Sci., 49, pp.273-277 (2003).

(14B419)

田内広：放射線障害を修復する遺伝子の研究現状、LHD 共同研究会：「LHD の DD 燃焼にともなう炉内システムにおけるトリチウム挙動とそのトレーサビリティとの研究」、土岐市 (2003).

(14B245)

王冰：ラット gonocyte 細胞における放射線誘発アポトーシス、放射線科学、45, pp.102-107 (2002).

(15B247)

「学会賞受賞」 Takai et al.: Selective and short-term learning impairment following focal brain irradiation of proton beam in rats, 8th HCPBM (Heavy Charged Particles in Biology and medicine, Austria) (2002).

(13B413)

竹安明浩、小西輝昭、石澤紗智、山浦晋、檜枝光太郎、松本健一、小口靖弘、安田仲宏、佐藤幸夫、古澤佳也：CR-39 を利用した細胞核内イオン通過部位と DNA 主鎖切断部位の比較、放射線、29, 151-158 (2003).

(15B439)

「科学技術振興機構・研究成果最適移転事業データ補完課題採択」盛武敬、松丸祐司、坪井康次：局所的な放射線被曝防護を目的とした医療用 X 線遮蔽装置の開発 (2003).

盛武敬：ESR spin trapping of hydroxyl radicals in aqueous solution irradiated with high-LET carbon ion beams 医学博士論文 (2003).

(13B446)

鈴木雅雄、鶴岡千鶴：突然変異における LET・加速核種依存性、放射線生物研究、38, pp.394-404, (2003).

(14B516)

「TV 放送」古澤壽治：宮崎緑の夢・実現！ライフサイエンス：蚕で宇宙放射線調査、CS テレビ、科学技術振興財団製作 (2003).

古澤寿治：松ヶ崎産 - 宇宙に飛び立ったカイコ、Kansai Walkers, 10, pp.235 (2003).

小谷英治、大庭忠司、古澤壽治、杉村順夫、林幸之：カイコ TIA-1 相同性蛋白質による細胞死誘導、繊維研究所研究報告 (財) 衣笠会発行、第6号、pp.9-16 (2003).

定金恵子、古澤壽治、林幸之：カイコの絹糸腺における炭水化物代謝に関する研究—特に前部絹糸腺におけるトレハラーゼについて、繊維研究所研究報告 (財) 衣笠会発行、第6号、pp.55-64 (2003).

(13B612)

松本英樹、小松賢志：放射線誘発バイスタンダー効果、低線量・低線量率放射線による生物影響発現、大西武雄編、篠原出版新社 (2003).

(13P028)

E. Syresin, K. Noda: Equilibrium transverse size of argon cooled ion beam; HIMAC Report-066 (2003).

E. Syresin, K. Noda, T. Uesugi, S. Shibuya: Transverse ion beam instability in HIMAC synchrotron; HIMAC Report-071 (2003).

(15P057)

大野由美子：ブロードビーム重イオン CT システムの開発と性能評価、平成 15 年度学位論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科 (2004).

(15P060)

秋生賢吾：核破碎反応により生成される粒子の角

度分布と横方向線量分布、修士論文、東京工業大学(2004).

(14P083)

M. Giacomelli: Fragment emission angles measurements with etched track detectors, Seminar at Karolinska Institutet, Stockholm (2003).

M. Giacomelli: Study of emission angles in nuclear fragmentation of light ions, Seminar at Chalmers University of Technology, Sweden (2003).

M. Giacomelli: Study of emission angles in nuclear fragmentation of light ions, report NSE-031129, Seminar at Chalmers University of Technology, Sweden (2003).

(13P126)

L. Summerer: Thermoluminescence System CaF₂:Tm – Models, Dosimetric Properties and Applications, PhD Thesis, Technical University Vienna (2002).

T. Berger: Dose Assessment in Mixed Radiation Fields – Special Emphasis on Space Dosimetry, PhD Thesis, Technical University Vienna (2003).

(15P093)

田中鐘信: Nucleon Density Distribution of Proton Drip-Line Nucleus ¹⁷Ne, 博士学位論文、大阪大学 (2004).

(15P105)

蔵座元英: 重イオンパルスビームを用いた PZT 検出器特性、卒業論文、早稲田大学 (2004).

宮地孝: 放射線を音で聞く、放射線科学、76, pp.41-46 (2003).

(13P131)

稲庭拓: 修士論文、東京工業大学総合理工学部 (2004).

(14P132)

花田剛士: がん治療用炭素線の原子核反応による減弱量の新しい評価法、修士論文、北里大学大学院医療系研究科医療放射線工学 (2004).

(14P133)

金星探査ミッションホームページ: 放射線試験様子の紹介、<http://www.stp.isas.jaxa.jp/venus/>

(14P141)

藤本宏涼: 治療用重粒子ビームによる水の放射線分解、平成 15 年度卒業論文、東京大学システム創成工学科生体・情報システムコース (2004).

(15P145)

並木佳世: 炭素線による水媒質での核破砕反応 (Total charge changing cross section) の CR-39 による測定—高速顕微鏡の開発を通して—、修士論文 (2004).

(15P146)

小平聡、長谷部信行、道家忠義、浅枝真行、安田仲宏、北川敦志、内堀幸夫、北村尚、俵裕子、小倉紘一: CR-39 飛跡検出器を用いた鉄核同位元素の質量分解能の評価、宇宙放射線、4, pp.53-65, (2003).

(15P154)

浅枝真行: Si(Li)検出器を用いた Fe 同位体の区別、卒業論文、早稲田大学 (2004).

(15P158)

渡部恵理子: 治療用重イオンビームの核破砕反応により生成される中性子測定、卒業論文、東京工業大学理学部 (2004).

(No number)

蓑原伸一: 重粒子線治療、放射線、28, pp.295-306 (2002).

共同利用研究課題一覽

List of Proposals

整理番号	申請者 (所属機関)	所内対応者	課題名
治 療・診 断			
13C003	宮本忠昭 (放医研、病院)	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：低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現について
15C017	加藤博敏 (放医研、病院)	加藤博敏	肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究
15C019	溝江純悦 (放医研、病院)	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
15C023	外木守雄 (東京歯科大、市川病院)	溝江純悦	放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究
14C024	馬場雅行 (放医研、病院)	宮本忠昭	小型肺癌に対する炭素線の超短期照射法における照射技術の開発と治療効果の評価に関する研究
15C025	鎌田 正 (放医研、病院)	鎌田 正	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL)調査に関する研究
13C028	辻 比呂志 (放医研、病院)	辻比呂志	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
14C030	山田 滋 (放医研、病院)	山田 滋	重粒子線照射後の各種サイトカインの動態に関する研究
14C031	山田 滋 (放医研、病院)	山田 滋	重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み
14C032	神立 進 (放医研、病院)	神立 進	重粒子治療評価のための超高速造影 MRI および血流 MRI を用いたヒト腫瘍微小循環測定法の開発
14C033	大野達也 (放医研、病院)	大野達也	婦人科腫瘍重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み
14C034	柳 剛 (放医研、病院)	柳 剛	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析
14C035	森 豊 (慈恵会医科大、放射線)	宮本忠昭	Fusion 画像による重イオン線の局所肺傷害の定量的評価に関する研究
14D010	井上 修 (大阪大学、医)	鈴木和年	治療効果判定のための放射性薬剤の開発評価 -核酸誘導体の腫瘍集積に関する検討-
15D011	荒野 泰 (千葉大学、薬)	入江俊章	癌の重粒子線治療効果を早期に判定する放射性薬剤の開発
15D012	古賀雅久 (波多医院)	吉川京燦	頭頸部腫瘍における PET-CT-MRI/MRS 画像の有用性の検討
15D013	吉川京燦 (放医研、病院)	吉川京燦	骨軟部悪性腫瘍重粒子線治療における C-11 methionine PET の有用性の研究
15D014	吉川京燦 (放医研、病院)	吉川京燦	CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討
生 物			
13B132	手島昭樹 (大阪大学、医)	古澤佳也	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
14B136	溝田 淳 (千葉大学、医)	宮原信幸	炭素線ならびに陽子線による網膜障害の基礎研究
15B137	大西武雄 (奈良県立医大)	古澤佳也	p53 非依存的重粒子線誘導アポトーシスを標的とした基礎的研究
15B138	斉藤正好 (千葉大、医)	安藤興一	メラトニンの重粒子線およびX線障害に対する防護効果の検討
15B140	安藤興一 (放医研、治療生物)	安藤興一	重粒子線治療の最適化のための生物学研究
15B141	古澤佳也 (放医研、治療生物)	古澤佳也	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-IV 混合ビームの生物効果
15B142	出水祐介 (神戸大、生医)	安藤興一	炭素線と γ 線の mixed beam irradiation：亜致死損傷回復を中心とした生物効果の検討

整理番号	申請者 (所属機関)	所内対応者	課題名
14B211	福田 俊 (放医研、宇宙放射線)	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
13B223	野島久美恵 (放医研、宇宙放射線)	野島久美恵	脳の正常組織と高次生体機能に対する重粒子線の影響解析
14B231	高橋千太郎 (放医研、比較環境)	高橋千太郎	重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究
15B234	伏木信次 (京都府立医科大)	野島久美恵	低線量重粒子線照射による胎生期マウス大脳皮質神経細胞死の解析
15B235	大和谷 厚 (大阪大学、医)	安藤興一	重粒子線による中枢神経系の障害発症における神経性アミノ酸の役割
13B238	廣部知久 (放医研、放射線障害)	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
14B239	今岡達彦 (放医研、低線量生体)	今岡達彦	重粒子線による乳癌発生に関する研究
14B240	中川秀彦 (放医研、レドックス)	中川秀彦	重粒子線による生体内一酸化窒素産生：誘導機構と生体影響
14B241	柿沼志津子 (放医研、低線量生体)	柿沼志津子	重粒子線による胸線リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究
14B242	長谷川正俊 (群馬大学、医)	野島久美恵	放射線感受性正常組織における重粒子線照射後の細胞死と回復の実験的検討
14B244	石原昭彦 (京大、総合人間学部)	野島久美恵	骨格筋への重粒子線の照射が筋繊維の形態および代謝特性に及ぼす影響
14B245	王 冰 (放医研、放射線障害)	王 冰	ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究
14B246	稲次基希 (放医研、脳)	稲次基希	炭素線照射によるパーキンソン・モデル動物に対する神経幹細胞移植の効果－PET による画像評価および行動学的評価－
15B247	高井伸彦 (放医研、治療生物)	高井伸彦	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-I 正常組織障害
15B248	青木瑞穂 (放医研、治療生物)	青木瑞穂	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-II 損傷修復と分割照射
15B249	溝田 淳 (千葉大、医)	宮原信幸	重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究
14B319	WALDREN, C. (放射線影響研究所)	巽 紘一	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by high LET Radiation
13B328	鈴木雅雄 (放医研、宇宙放射線)	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
14B332	鈴木雅雄 (放医研、宇宙放射線)	鈴木雅雄	マイクロビーム様粒子線低密度照射による細胞死・突然変異・DNA 損傷に関する研究
14B333	川田哲也 (千葉大学、医)	古澤佳也	ヒト線維芽細胞の重粒子線照射による生存率と FISH 法による染色体異常に関する研究
15B334	高倉かほる (基督教大、教養)	古澤佳也	高 LET 重粒子線による培養細胞アポトーシスの誘発機構
15B335	澤尻昌彦 (広島大、医)	溝江純悦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
13B413	檜枝光太郎 (立教大学、理)	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
14B419	田内 広 (茨城大学、理)	笠井清美	HPRT 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
13B424	伊藤 敦 (東海大学、工)	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
14B431	竹下啓蔵 (放医研、レドックス)	竹下啓蔵	重粒子線の in vivo における酸素ラジカル生成に関する研究
15B439	坪井康次 (筑波大学、臨床医)	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

整理番号	申請者 (所属機関)	所内対応者	課題名
15B444	CHEN, D. (LBNL)	笠井清美	Differential Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts
13B446	鈴木雅雄 (放医研、宇宙放射線)	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
14B451	山下昭二 (九州大学、農)	佐藤幸夫	重粒子線により誘起される DNA 微細構造変化の解析
14B452	岡安隆一 (放医研、宇宙放射線)	岡安隆一	重粒子線と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較
15B454	矢追 毅 (京都府立医科大学)	野島久美恵	低線量重粒子線照射応答性遺伝子の発現制御機構の解析
15B455	井出 博 (広島大学、理)	古澤佳也	重粒子線により生じる DNA クラスター損傷の解析
15B456	富田雅典 (理研、RI 技術室)	古澤佳也	DNA クラスター損傷に対する DNA2 本鎖切断修復タンパク質の応答
15B457	笠井清美 (放医研、放射線障害)	笠井清美	DNA 障害部位認識抗体を用いた重粒子線誘発 DNA 切断部位の可視化
15B458	竹下哲史 (長崎大学、地域共同)	古澤佳也	重粒子線による海藻類の変異誘導に関する研究
15B459	三枝公美子 (放医研、フロンティア)	三枝公美子	ヒト培養細胞を用いた重粒子線照射における遺伝子発現変化の検討
14B516	古澤壽治 (京都工芸繊維大)	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
15B517	DURANTE, M. (Federico II)	古澤佳也	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B520	GROSSI, G. (Federico II)	古澤佳也	Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ions
13B521	樋野興夫 (癌研究所)	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
14B522	野島久美恵 (放医研、宇宙放射線)	野島久美恵	宇宙放射線 (重粒子) のマウス血液細胞に対する生物効果
14B524	Sun Y. (Harvard M.S.)	古澤佳也	Molecular Study of the Mechanisms of Rice Genetic Mutation by HZE Particles in Space Environment
14B525	吉川 勲 (長崎大学、環境科学)	野島久美恵	重粒子線誘発突然変異のスペクトラム
13B612	松本英樹 (福井医大、放射線基礎)	古澤佳也	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割
13B625	吉岡公一郎 (東海大学、病院)	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 (神戸大学、生体情報)	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
14B632	山田 滋 (放医研、病院)	山田 滋	膵癌に対する重粒子線照射と化学療法の併用に関する研究
物 理・工 学			
13P005	金井達明 (放医研、医学物理)	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 (放医研、物理工学)	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
13P026	松多健策 (大阪大学大理)	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 (放医研、物理工学)	野田耕司	がん治療用加速器の総合的研究
13P032	小牧研一郎 (東大、総合文化)	村上 健	相対論的イオンビームによる核オコロコフ効果
14P034	西村克之 (茨城県立医療大)	河野良介	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究

整理番号	申請者 (所属機関)	所内対応者	課題名
14P037	MILLER, J. (LBNL)	岩田佳之	Light Ion Fragmentation Studies with Large Angular Acceptance and Multiple Particle Resolution
13P043	小川雅生 (東工大、原子炉)	村上 健	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
15P045	松尾 崇 (神奈川工科大)	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
15P051	小林俊雄 (東北大学、理)	高田栄一	陽子ノックアウト反応による原子核構造の研究
15P054	金沢光隆 (放医研、物理工学)	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
15P056	櫻井敬久 (山形大学、理)	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
15P057	河野俊之 (東工大、総合理工)	金井達明	ブロードビーム重イオン CT の応用に関する研究
15P060	小森雅孝 (放医研、医学物理)	小森雅孝	重粒子ビームの線質測定に関する研究
13P065	BORAK, T. (Colorado S. U.)	岩田佳之	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Heavy Ions)
13P066	柏木利介 (神奈川大学、工)	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
14P078	金沢光隆 (放医研、物理工学)	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
14P083	SKVARC, J. (J. S. Institute)	安田仲宏	Measurements of element production cross section and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets
14P087	森 義治 (KEK)	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、および新型空洞とビームチョッパーの開発研究
15P093	福田光順 (大阪大学、理)	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
15P095	久保山智司 (宇宙開発事業団)	岩田佳之	半導体素子の放射線の影響に関する研究
15P105	宮地 孝 (早稲田、理工総研)	村上 健	PZT を基礎材とする音響型放射線検出器
13P110	取越正己 (放医研、物理工学)	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 (KEK)	福村明史	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
13P112	篠原 厚 (大阪大学、理)	柴田貞夫	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
13P113	内堀幸夫 (放医研、宇宙放射線)	内堀幸夫	Intercomparision for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams at NIRS
13P120	RONNINGEN, R. (NSCL, MSU)	岩田佳之	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Intereactions of Energetic Heavy Ions with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith
13P121	中川公一 (福島県立医科大学)	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
13P126	BERGER, T. (Austrian Univ.)	内堀幸夫	LET calibration of TLD response in connection with CR-39 measurements
13P129	東 俊行 (都立大学、理)	村上 健	相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング
13P131	西尾禎治 (がんセンター東病院)	金沢光隆	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
14P132	丸山浩一 (北里大学、医療衛生)	金澤光隆	プラスチックシンチレータ中での ^{11}C と ^{12}C の核破碎反応

整理番号	申請者(所属機関)	所内対応者	課題名
14P133	高島 健 (宇宙科学研究所)	内堀幸夫	科学衛星搭載観測機器の耐放射線素子開発と照射実証実験
14P134	岩田佳之 (放医研、物理工学)	岩田佳之	中性子ハロー核のアイソバリックアナログ状態
14P138	山内知也 (神戸商船大、原子力)	安田仲宏	Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers
14P139	高田真志 (放医研、宇宙放射線)	高田真志	高エネルギー中性子検出器の中性子-陽子弁別特性の試験評価と高エネルギー中性子の応答関数測定
14P141	勝村庸介 (東大、工)	村上 健	重粒子線による水分解生成物の収量評価
15P143	遠藤 暁 (広島大学、工)	高田真志	重粒子放射線治療場の深部 RBE と 2 次粒子線の寄与の評価
15P145	並木佳世子 (東邦大、理)	安田仲宏	水ターゲットに対する重粒子線の反応
15P146	小平 聡 (早稲田、理工総研)	安田仲宏	固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 核同位体弁別実験
15P147	WEAVER, B. (U. of California)	安田仲宏	Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-process Isotope Observer (RIO)
15P148	澤村晃子 (北海道大、工)	安田仲宏	過熱液滴型検出器の重イオンに対する応答とその応用
15P149	久下謙一 (千葉大学、工)	安田仲宏	CR39 と写真乾板を用いたハイブリッド飛跡検出器の開発
15P150	WEI, Z. (Chinese Aca. of Sci.)	北川敦志	Research on biological effects of radioactive ion beam
15P151	湯川雅枝 (放医研、研究基盤)	湯川雅枝	イオンマイクロビームによる細胞照射に関わる要素技術開発
15P152	丹羽公雄 (名古屋大学、理)	兼松伸幸	宇宙・医療分野へのエマルジョンチェンバー技術の応用のための研究
15P153	BENTON, E. (Eiril Research Inc.)	内堀幸夫	BEAMS: Benchmark Evaluations and Analysis of Materials for Shielding
15P154	長谷部信行 (早稲田、理工総研)	内堀幸夫	重粒子の Fragments を用いた質量弁別
15P155	WEI, Z. (Chinese Aca. of Sci.)	藤高和信	Measurement and Identification of Space Heavy Ions by CR-39
15P156	東 修 (石川島播磨重工)	金井達明	普及型炭素線治療施設における照射野形成法の研究
15P157	小林憲正 (横浜国大、工)	村松康行	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成
15P158	松藤成弘 (放医研、物理工学)	松藤成弘	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究
15P159	高田義久 (筑波大、物工)	金井達明	粒子線による平坦な照射野形成の研究
15P160	松村 宏 (KEK)	高田真志	中高エネルギーハドロン誘起反応における軽核生成反応率の測定
15P161	McKeever, S. (Oklahoma S.U.)	内堀幸夫	Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al ₂ O ₃ for use in Space Radiation Dosimetry
15P162	片寄祐作 (横浜国大、工)	内堀幸夫	結晶シンチレータを用いた全吸収型カロリメータの重粒子線検出性能に関する研究
15P163	河野良介 (放医研、医学物理)	河野良介	重粒子線による不均質媒質中の LET 分布並びに線量分布の研究
15P164	魚住裕介 (九大、工)	松藤成弘	フラグメント生成反応研究のための検出器開発
15P165	取越正己 (放医研、物理工学)	取越正己	電離箱用材料の基本特性の調査と試験

H15 年度 HIMAC 共同利用研究
成果発表会

Annual Meeting in 2003

「H15年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表」

日時：2004年4月5日（月）、4月6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 ホワイエ	物理・工学 講演：B1セミナー室 ポスター：B1廊下
4月5日 （月）	10:00		挨拶、10:10 - 10:18 課題番号132-238 10:18 - 12:02	挨拶、10:30 - 10:40 A、宇宙 10:40 - 11:40
	12:00		昼休みとHIMAC共同利用生物 照射室説明会 12:02 - 13:30	昼休みと ポスターセッション 11:40 - 13:30
	14:00		課題番号239-319 13:30 - 15:14 コーヒープレーク 15:14 - 15:40	B、遮蔽/断面積/検出器、 13:30 - 15:00 コーヒープレーク & Users Meeting 15:00 - 16:00
	16:00		課題番号328-451 15:40 - 17:24	C、原子・分子 放射線化学 16:00 - 17:30
	17:00			
		懇親会、推進棟1F食堂、18:00 - 20:00		
4月6日 （火）	9:00		課題番号452-459 9:30 - 10:34 コーヒープレーク 10:34 - 11:00	D、治療関連I 9:00 - 10:30 コーヒープレーク 10:30 - 11:00
			課題番号516-632 11:00 - 12:04	E、治療関連II、 11:00 - 12:30
	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 12:10 - 13:30	昼休みとポスターセッション 12:30 - 13:30
	14:00	治療・診断班成果発表I 13:30 - 15:00		F、原子核 13:30 - 14:40 閉会の挨拶 14:40 - 14:50
		コーヒープレイク 15:00 - 15:20		
	16:00	治療・診断班成果発表II 15:20 - 16:50		

「平成 15 年度 HIMAC 共同利用研究発表会プログラム、治療診断班」

日時： 2004 年 4 月 6 日（火）13 時 30 分～16 時 50 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 HIMAC 共同利用生物照射室使用説明会

13:30～13:40	14D010	細井理恵	治療効果判定のための放射性薬剤の開発評価－核酸誘導体の腫瘍集積に関する検討
13:40～13:50	15D011	上原知也	癌の重粒子線治療効果を早期に判定する放射性薬剤の開発
13:50～14:00	15D014	吉川京燦	CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討
14:00～14:10	15D013	吉川京燦	骨軟部悪性腫瘍重粒子線治療における C-11 methionine PET の有用性の研究
14:10～14:20	15D012	古賀雅久	頭頸部腫瘍における PET-CT-MRI/MRS 画像の有用性の検討
14:20～14:30	14C032	神立 進	重粒子治療評価のための超高速造影 MRI および血流 MRI を用いたヒト腫瘍微小循環測定法の開発
14:30～14:40	14C033	大野達也	婦人科腫瘍重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み
14:40～14:50	15C017	山口和也	肝癌の重粒子線治療における最適照射範囲設定のための精密診断法に関する研究
14:50～15:00	15C025	鎌田正	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL) 調査に関する研究
15:00～15:20	コーヒーブレイク		
15:20～15:30	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：低酸素下加速分裂細胞の放射線感受性と血管誘導および低酸素関連遺伝子発現について
15:30～15:40	14C024	馬場雅行	小型肺癌に対する炭素線の超短期照射法における照射技術の開発と治療効果の評価に関する研究
15:40～15:50	14C035	森 豊	Fusion 画像による重イオン線の局所肺障害の定量的評価に関する研究
15:50～16:00	14C031	山田 滋	重粒子線治療における正常組織障害の定量的評価の試み
16:00～16:10	14C030	山田 滋	重粒子線照射後の各種サイトカインの動態に関する研究
16:10～16:20	13C028	辻比呂志	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
16:20～16:30	14C034	柳 剛	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析
16:30～16:40	15C023	外木守雄	放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究
16:40～16:50	15C019	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

※一課題の発表時間は 7 分、討議 3 分を予定

「平成 15 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会プログラム、生物班」

日時： 2004 年 4 月 5 日（月）10 時 10 分～4 月 6 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

10:10～10:18 開会の挨拶

口頭発表

2004 年 4 月 5 日（月）

課題番号 136-238

10:18- 10:26	14B136	熊谷 健	炭素線ならびに陽子線による網膜障害の基礎研究－培養脈絡膜悪性黒色腫細胞における重粒子線感受性についての研究－
10:26- 10:34	15B137	大西武雄	p53 非依存的重粒子線誘導アポトーシスを標的とした基礎的研究
10:34- 10:42	15B138	斉藤正好	メラトニンの重粒子線および X 線障害に対する防護効果の検討
10:42- 10:58	15B140	安藤興一	重粒子線治療の最適化のための生物学研究
10:58- 11:06	15B141	古澤佳也	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-IV 混合ビームの生物効果
11:14- 11:22	14B211	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
11:22- 11:30	13B223	野島久美恵	脳の正常組織と高次生体機能に対する重粒子線の影響解析
11:30- 11:38	14B231	高橋千太郎	重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究
11:38- 11:46	15B234	矢迫 毅	低線量重粒子線照射による胎生期マウス大脳皮質神経細胞死の解析
11:46- 11:54	15B235	山本浩一	重粒子線による中枢神経系の障害発症における神経性アミノ酸の役割
11:54- 12:02	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

12:02 - 13:30 （昼休み）HIMAC 共同利用生物照射室説明会

課題番号 239-319

13:30- 13:38	14B239	今岡達彦	重粒子線による乳癌発生に関する研究
13:38- 13:46	14B240	中川秀彦	重粒子線による生体内一酸化窒素産生：誘導機構と生体影響
13:46- 13:54	14B241	柿沼志津子	重粒子線による胸線リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究
13:54- 14:02	14B242	長谷川正俊	放射線感受性正常組織における重粒子線照射後の細胞死と回復の実験的検討
14:02- 14:10	14B244	石原昭彦	骨格筋への重粒子線の照射が筋繊維の形態および代謝特性に及ぼす影響
14:10- 14:18	14B245	王 冰	ラット精子形成細胞における粒子線の影響に関する研究
14:18- 14:26	14B246	稲次基希	炭素線照射によるパーキンソン・モデル動物に対する神経幹細胞移植の効果－PET による画像評価および行動学的評価－
14:26- 14:42	15B247	高井伸彦	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-I 正常組織障害
14:42- 14:58	15B248	青木瑞穂	重粒子線治療の最適化のための生物学研究-II 損傷修復と分割照射
14:58- 15:06	15B249	溝田 淳	重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究
15:06- 15:14	14B319	上野昭子	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by high LET Radiation

15:14 - 15:40 コーヒーブレイク

課題番号 132, 142, 328-451

15:40- 15:48	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
15:48- 15:56	14B332	鈴木雅雄	マイクロビーム様粒子線低密度照射による細胞死・突然変異・DNA損傷に関する研究
15:56- 16:04	14B333	川田哲也	ヒト線維芽細胞の重粒子線照射による生存率と FISH 法による染色体異常に関する研究
16:04- 16:12	15B334	高橋桃子	高 LET 重粒子線による培養細胞アポトーシスの誘発機構
16:12- 16:20	15B335	澤尻昌彦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
16:20- 16:28	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
16:28- 16:36	14B419	田内 広	HPRT 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
16:36- 16:44	13B132	鈴木祐子	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
16:44- 16:52	14B431	竹下啓蔵	重粒子線の in vivo における酸素ラジカル生成に関する研究
16:52- 17:00	15B439	盛武 敬	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
17:00- 17:08	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
17:08- 17:16	14B451	山下昭二	重粒子線により誘起される DNA 微細構造変化の解析
17:16- 17:24	15B142	出水祐介	炭素線と γ 線の mixed beam irradiation : 亜致死損傷回復を中心とした生物効果の検討

18:00-20:00 懇親会

2004 年 4 月 6 日 (火)

課題番号 452-459、424

9:30-	9:38	14B452	岡安隆一	重粒子線と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較
9:38-	9:46	15B454	矢迫 毅	低線量重粒子線照射応答性遺伝子の発現制御機構の解析
9:46-	9:54	15B455	井出 博	重粒子線により生じる DNA クラスター損傷の解析
9:54-	10:02	15B456	富田雅典	DNA クラスター損傷に対する DNA2 本鎖切断修復タンパク質の応答
10:02-	10:10	15B457	笠井清美	DNA 障害部位認識抗体を用いた重粒子線誘発 DNA 切断部位の可視化
10:10-	10:18	15B458	沖本宜音	重粒子線による海藻類の変異誘導に関する研究
10:18-	10:26	15B459	三枝公美子	ヒト培養細胞を用いた重粒子線照射における遺伝子発現変化の検討
10:26-	10:34	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
10:34 -	11:00		コーヒーブレイク	

課題番号 516-632

11:00-	11:08	14B516	古澤壽治	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
11:08-	11:16	13B521	樋野興夫	宇宙放射線 (重粒子) 照射の発がん性及び影響
11:16-	11:24	14B522	野島久美恵	宇宙放射線 (重粒子) のマウス血液細胞に対する生物効果
11:24-	11:32	14B525	吉川 勲	重粒子線誘発突然変異のスペクトラム
11:32-	11:40	13B612	松本英樹	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割
11:40-	11:48	13B625	網野真理	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
11:48-	11:56	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
11:56-	12:04	14B632	山田 滋	肺癌に対する重粒子線照射と化学療法の併用に関する研究

12:10 -13:30 (昼休み) ポスターセッション

ポスター発表

15B444	CHEN, David	Differential Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts
15B517	Durante, Marco	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B520	Grossi, Gianfranco	inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ions
14B524	Sun Yeqing (孫 野青)	Molecular Study of the Mechanisms of Rice Genetic Mutation by HZE Particles in Space Environment

口頭発表は 1 課題あたり発表 4 分討議 4 分を予定しています。

ポスターは原則として 4 月 5 日 (月) 12 時 00 分から 4 月 6 日 (火) 13 時 30 分の間、掲示してください。ポスターの大きさは横 90cm、縦 180cm です。画鋏等は会場に用意されています。

発表時間に余裕がありませんので口頭発表はすべて OHP (3 枚程度) を使用してください。

「H15 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：平成 16 年 4 月 5 日（月）10 時 30 分～4 月 6 日（火）15 時 10 分

場所：放射線医学総合研究所、重粒子線治療推進棟、地下セミナー室

4 月 5 日（月）

10:30 - 10:40 開会の挨拶

10:40 - 11:40 セッション A - 宇宙-

口頭発表（座長：佐藤幸夫）

13P113	Intercomparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams at NIRS	内堀幸夫（放医研）	20 分
14P133	科学衛星搭載観測機器の耐放射線素子開発と照射実証実験	高島 健（JAXA）	10 分
14P139	高エネルギー中性子検出器の中性子-陽子弁別特性の試験評価と高エネルギー中性子の応答関数測定	高田真志（放医研）	10 分
15P157	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成	小林憲正（横浜国大）	10 分
15P095	半導体素子の放射線の影響に関する研究	久保山智司（JAXA）	10 分

ポスター発表

13P126	LET calibration of TLD response in connection with CR-39 measurements	T. Berger (Austrian Univ.)
15P161	Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al ₂ O ₃ for use in Space Radiation Dosimetry	S. McKeever (Oklahoma S. U.)
15P155	Measurement and Identification of Space Heavy Ions by CR-39	Zengquan Wei (IMP)
15P154	重粒子の Fragments を用いた質量弁別	長谷部信行（早稲田）

11:40 - 13:30 昼休みとポスターセッション

13:30 - 15:00 セッション B - 遮蔽/断面積/検出器-

口頭発表（座長：福村明史）

15P151	イオンマイクロビームによる細胞照射に関わる要素技術開発	安田仲宏（放医研）	20 分
15P162	結晶シンチレータを用いた全吸収型カロリメータの重粒子線検出性能に関する研究	片寄祐作（横浜国大）	10 分
15P164	フラグメント生成反応研究のための検出器開発	魚住裕介（九大）	10 分
15P149	CR39 と写真乾板を用いたハイブリッド飛跡検出器の開発	久下謙一（千葉大）	10 分
15P146	固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 核同位体弁別実験	小平 聡（早稲田）	10 分
15P152	宇宙・医療分野へのエマルジョンチェンバー技術の応用のための研究	歳藤利行（名大）	10 分
15P160	中高エネルギーハドロン誘起反応における軽核生成反応率の測定	松村 宏（KEK）	10 分
15P148	過熱液滴型検出器の重イオンに対する応答とその応用	Mala Das（北大）	10 分

ポスター発表

14P037	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution	J. Miller (LBNL)
15P056	イメージングプレートでの重粒子検出器への応用	櫻井敬久（山形大）
13P065	Microdosimetry of Light Ions	T. Borak (Colorado S. U.)
14P083	Measurements of element production cross section and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets	J. Skvarc (J.Stefan Inst.)
14P078	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）
15P105	PZT を基礎材とする音響型放射線検出器	宮地 孝（早稲田）
13P120	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Interactions of Energetic Heavy Ion with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith	R. Ronningen (MSU)
15P147	Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-process Isotope Observer(RIO)	B.A.Weaver (UCB)
15P153	BEAMS: Benchmark Evaluations and Analysis of Materials for	E. Benton (Eric R. I.)

Shielding

15P165 電離箱用材料の基本特性の調査と試験

取越正己（放医研）

15:00 - 15:30 コーヒーブレイク

15:30 - 16:00 Users Meeting

16:00 - 17:30 セッションC-原子・分子/放射線化学-

口頭発表（座長：内堀幸夫）

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）	20 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
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）	10 分
13P043	重粒子線と高密度プラズマの相互作用	小川雅生（東工大）	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	八津川誠（阪大）	10 分
14P141	重粒子線による水分解生成物の収量評価	山下真一（東大）	10 分
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	中川公一（福島医大）	10 分
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）	10 分

ポスター発表

15P045	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（神奈川工大）
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	斉藤 究（KEK）
14P138	Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers	山内知也（神戸商船大）

18:00 - 20:00 懇親会

4月6日(火)

9:00 - 10:30 セッションD-治療関連I-

口頭発表(座長:金澤光隆)

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)	20分
15P060	重粒子ビームの線質測定に関する研究	小森雅孝(放医研)	20分
15P163	重粒子線による不均質媒質中のLET分布並びに線量分布の研究	河野良介(放医研)	10分
15P143	重粒子放射線治療場の深部RBEと2次粒子線の寄与の評価	遠藤 暁(広大)	10分
14P034	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究	西村克之(茨城医療大)	10分
15P057	ブロードビーム重イオンCTの応用に関する研究	大野由美子(東工大)	10分
15P150	Research on biological effects of radioactive ion beam	Wei Zengquan (IMP)	10分

10:30 - 11:00 コーヒーブレイクとポスターセッション

11:00 - 12:30 セッションE-治療関連II-

口頭発表(座長:富谷武浩)

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)	20分
14P087	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	森義治(KEK)	20分
15P156	普及型炭素線治療施設における照射野形成法の研究	宮内康行(IHI)	10分
15P054	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
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	稲庭 拓(東工大)	10分
14P132	プラスチックシンチレータ中での ^{11}C と ^{12}C の核破砕反応	喜久村力(北里大)	10分
15P145	水ターゲットに対する重粒子線の反応	安田仲宏(放医研)	10分

ポスター発表

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	取越正己(放医研)
15P158	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究	松藤成弘(放医研)
15P159	粒子線による平坦な照射野形成の研究	高田義久(筑波大)

12:30 - 13:30 昼休みとポスターセッション

13:30 - 14:40 セッションF-原子核-

口頭発表(座長:村上 健)

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	福田光順(阪大)	20分
15P051	陽子ノックアウト反応による原子核構造の研究	小林俊雄(東北大)	20分
15P093	重粒子線による核反応断面積の研究	福田光順(阪大)	20分
14P134	中性子ハロー核のアイソバリックアナログ状態	岩田佳之(放医研)	10分

14:40 - 14:50 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

20分の場合→講演15分+質疑応答5分

・ポスターは、原則として、

4月5日(月)11時40分から4月6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 W900mm x H1800mm 位です。画鋏等は会場に用意されています。

H15 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
相澤 志郎	放医研 企画
青木 瑞穂	放医研 治療生物
秋澤 宏行	千葉大学
浅枝 真行	早稲田大学理工総研
阿須賀 拓	神戸大学
東 俊行	東京都立大学
阿部 慎司	茨城県立医療大学
阿部 由直	弘前大学
安部 亮平	北里大学
甘崎 佳子	放医研 低線量プロジェクト
網野 真理	東海大学医学部
荒西 太士	水産総合研究センター
安藤 興一	放医研 治療生物
池田 直美	JAXA
石原 昭彦	京都大学
井出 博	広島大学
伊藤 敦	東海大学工学部
伊藤 浩子	放医研 医学物理
稲次 基希	放医研 脳研究
稲庭 拓	東京工業大学大学院
今井 礼子	放医研 病院
今岡 達彦	放医研 低線量プロジェクト
今島 満夫	千葉大学 薬学部
入谷 理一郎	放医研 実験動物
岩川 眞由美	放医研 フロンティア
岩田 佳之	放医研 物理工学
上田 順市	放医研 研究推進部
上富 勇	千代田興産
上野 昭子	放医研 遺伝子発現
上原 知也	千葉大学薬学部
魚住 裕介	九州大学
鶴沢 玲子	放医研 治療生物
宇田川 毅	IHI
内堀 幸夫	放医研 宇宙放射線
浦壁 恵理子	放医研 医学物理
遠藤 暁	広島大学 原医研
大賀 優	千葉県リハビリテーションセンター
太田 敏江	放医研 フロンティア
大西 武雄	奈良県立医科大学
大野 泉	放医研 病院
大野 達也	放医研 病院
大野 由美子	放医研 物理工学
岡内 隆	放医研 脳機能イメージング
岡田 真希	放医研 宇宙放射線
岡安 隆一	放医研 宇宙放射線
小川 雅生	東京工業大学原子炉研
沖本 宜音	長崎大学大学院
長田 春美	放医研 低線量プロジェクト
小澤 俊彦	放医研 理事
小嶋 光明	大分県立看護科学大学
鬼塚 昌彦	九州大学医学部
小島 隆行	放医研 画像医学部

氏名	所属機関名
小原 祥裕	日本原子力研究所 高崎研
小俣 一平	IHI
柿沼 志津子	放医研 低線量プロジェクト
笠井 清美	放医研 放射線障害
柏木 利介	神奈川大学
加瀬 優紀	東京工業大学
加瀬 耕二郎	(株) トヤマ
片寄 祐作	横浜国立大学
加藤 英雄	タツオカ
加藤 義国	千葉大学
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
神應 百重	千葉大学
上村 俊	筑波大学
川口 敦子	大阪大学
川田 哲也	千葉大学
河野 明広	放医研 実験動物
神田 玲子	放医研 放射線影響
神立 進	放医研 病院
喜久村 力	北里大学大学院
北林 宏之	放医研 病院
北村 尚	放医研 宇宙放射線
木梨 峰夫	AEC
木下 晶子	放医研 実験動物
季村 峯生	山口大学
清田 幸子	千葉大学
久下 謙一	千葉大学工学部
草野 陽介	AEC
久保田 善久	放医研 企画
久保山 智司	JAXA
熊谷 健	千葉大学眼科
桑原 義和	放医研 低線量
小池 幸子	放医研 治療生物
河野 良介	放医研 医学物理
古賀 雅久	医療法人 波多病院
小平 聡	早稲田大学
小玉 陽太郎	放医研 低線量プロジェクト
後藤 美也子	放医研 フロンティア
小林 憲正	横浜国立大学大学院
小林 千広	AEC
小林 俊雄	東北大学
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
斎藤 究	高エネルギー加速器研究機構
斎藤 正好	千葉大学
三枝 公美子	放医研 フロンティア
坂間 誠	東京工業大学
坂本 豪信	三菱電機
櫻井 亜希子	千葉大学 医学部
笹井 啓資	新潟大学

H15 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
佐々木 武仁	日本医科歯科大学
佐々木 康人	放医研 理事長
佐藤 眞二	放医研 物理工学
佐藤 幸夫	放医研 物理工学
佐藤 渉	大阪大学大学院理学研究科
澤尻 昌彦	広島大学
澤村 晃子	北海道大学
塩入 憲二	北里大学
志野 弥生	放医研 治療生物
柴崎 昌紀	東邦大学
柴田 貞夫	原子力安全技術センター
柴田 徳思	高エネルギー加速器研究機構
柴田 裕実	京都大学
渋谷 眞二	AEC
渋谷 寛	東邦大学
島田 義也	放医研 低線量プロジェクト
下條 智美	放医研 フロンティア
尚 奕	放医研 低線量プロジェクト
杉浦 彰則	放医研 物理工学
鈴木 紀夫	東京大学 医学部
鈴木 英男	スズキトレーディング (有)
鈴木 雅雄	放医研 宇宙放射線
鈴木 祐子	大阪大学
孫 学智	放医研 比較環境
田内 広	茨城大学
高井 伸彦	放医研 治療生物
高尾 善卿	IHI
高倉 かほる	国際基督教大学
高島 健	ISAS/JAXA
高田 真由美	放医研 低線量プロジェクト
高田 光弘	三菱電機 (株)
高田 義久	筑波大学
高橋 理	AEC
高橋 千太郎	放医研 放射線安全研究センター
高橋 桃子	国際基督教大学
高見 実智己	放医研 宇宙放射線
竹下 啓蔵	放医研 レドックス
高辻 俊宏	長崎大学
田中 薫	放医研 放射線障害
千葉 覚志	AEC
塚田 晃代	理化学研究所
辻 比呂志	放医研 病院
土田 大輔	東京慈恵会医科大学
坪井 康次	筑波大学
出水 祐介	神戸大学
歳藤 俊行	名古屋大学理学研究科
外木 守雄	東京歯科大学市川総合病院
永井 泰樹	大阪大学核物理研究センター
長岡 俊治	藤田保健衛生大学
中川 公一	福島県立医科大学
中川 秀彦	放医研 レドックス
長崎 淳	神奈川大学

氏名	所属機関名
中橋 喜悦	東京工業大学
夏目 敏之	立教大学
西川 猛志	千葉大学大学院
西村 由希子	放医研 低線量プロジェクト
二村 好憲	千葉大学
野口 実穂	放医研
野島 久美恵	放医研 宇宙放射線
野田 耕司	放医研 物理工学
野田 修平	放医研 フロンティア
馬場 雅行	放医研 病院
檜枝 光太郎	立教大学
日向 猛	筑波大学
平澤 雅彦	放医研 医学物理
平山 亮一	放医研 治療生物
廣部 知久	放医研 放射線障害
扶川 武志	放医研 治療生物
福島 知佳	東邦大学
福田 光順	大阪大学
福村 明史	放医研 医学物理
藤澤 高志	放医研 物理工学
藤森 健吾	AEC
古川 卓司	放医研 物理工学
古澤 壽治	京都工芸繊維大学
古澤 佳也	放医研 治療生物
古野 亜紀	放医研 フロンティア
細井 理恵	大阪大学
増田 康治	北九州病院
舛田 泰隆	AEC 兵庫事業所
松浦 成昭	大阪大学医学部
松尾 崇	神奈川工科大学
松下 悟	放医研 実験動物
松藤 成弘	放医研 物理工学
松村 史泰	北里大学
松村 宏	高エネルギー加速器研究機構
松本 治雄	日本環境調査研究所
松本 英樹	福井大学医学部
松本 孔貴	放医研 治療生物
丸橋 晃	京都大学原子炉研
三須 敏幸	放医研 物理工学
溝江 純悦	放医研 病院
溝田 淳	順天堂大学
峯岸 安津子	神奈川大学総合理学研究所
蓑原 伸一	放医研 物理工学
宮内 康行	IHI
宮地 孝	早稲田大学
宮原 信幸	放医研 医学物理
宮本 忠昭	放医研 病院
村上 晃一	高エネルギー加速器研究機構
村上 健	放医研 物理工学
村上 正弘	放医研 放射線障害
村松 正幸	放医研 物理工学
森 豊	東京慈恵会医科大学
森 義治	高エネルギー加速器研究機構

H15 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
盛武 敬	放医研 レドックス		
森宮 救			
矢追 毅	京都府立医科大学		
矢代 智康	放医研 病院		
安田 仲宏	放医研 宇宙放射線		
保田 浩志	放医研 宇宙放射線		
八津川 誠	大阪大学大学院		
柳 剛	放医研 病院		
山内 知也	神戸大学		
山口 和也	放医研 病院		
山下 真一	東京大学大学院		
山田 滋	放医研 病院		
山本 浩一	大阪大学医学部		
吉岡 公一郎	東海大学医学部		
吉川 京燦	放医研 病院		
吉田 克久	三菱電機		
吉本 光男	放医研 物理学		
李 強	放医研 医学物理		
劉 翠華	千葉大学		
若林 源一郎	九州大学工学部		
渡辺 雅彦	東京理科大学		
王 冰	放医研 放射線障害		