



NIRS-M-177
ISBN 4-938987-27-9
HIMAC-093

HIMAC10 年の歩み

—HIMAC10 周年記念 研究成果要覧—



2004 年 7 月

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

序文

現在、わが国のがんによる死亡数は年間約 31 万人で、全死亡者数の 3 分の 1 近くを占めています。しかも、このがん死亡割合は年齢と共に増加傾向にあり、60～69 歳に限ると 50% 近くにまで跳ね上がります。これまで国を挙げてがん対策が推進され、治療率は著しく改善されましたが、一部のがんでは依然として難治性であり、さらに高い予後の QOL が求められています。放射線医学総合研究所（放医研）ではこういった要望に応えるべく、1984 年に始まった「対がん 10 ヶ年総合戦略」の一環として重粒子線がん治療装置（通称 HIMAC）を建設し、重粒子線治療（炭素線を使用）を開始しました。

HIMAC は、医療を目的とした重粒子線加速器としては世界初のもので、今からちょうど 10 年前の 1994 年 6 月 21 日、本装置を用いて重粒子線がん治療が開始されました。重粒子線治療はそれ以来、所内外の関係者の協力のもと実施され、多くの疾患でその安全性と効果が明らかになりました。そして平成 15 年 10 月には、厚生労働省より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で高度先進医療の承認が得られ、同年 11 月より高度先進医療を実施するに至りました。このように重粒子線治療は、臨床試験開始以来 10 年目を経て、また HIMAC プロジェクト構想以来実に 20 年目にして、一般医療の仲間入りを果たしたことになります。現在この実績に基づき放医研では、重粒子線がん治療の普及に向けて、装置小型化の研究開発を進めているところです。

一方、HIMAC は治療以外でも共同利用研究に供されてきました。HIMAC はシンクロトロンリングを 2 台備え、入射器ビームが直接利用可能であり、また陽子から Xe まで加速可能であるなどユニークな機能を備えています。夜間や週末などがん治療を行わない時間は、生物・物理工学的実験のための共同利用施設として国内外の研究者に提供されています。最近は加速器の運転時間は年間約 5,500 時間で、毎年 500 人以上の外部研究者に解放されてきました。この共同利用研究は、便宜上 3 つのカテゴリー（治療・診断、生物、物理・工学）に分けていますが、毎年 120 以上の課題が採択され、次々と優れた成果が出てきています。

この業績集は、HIMAC 利用 10 周年を記念して刊行することになったものです。内容的には、単なる記念集の枠を超えて、できるだけ科学的評価に耐え得るものにするように努めました。本業績集が、同種の加速器を用いて臨床・基礎研究を行っている、あるいは行おうとしている関係者の参考になれば望外の喜びです。

今後とも HIMAC が、科学の進歩にいささかでも貢献する存在であり続けるよう、努力する所存です。



2004 年 7 月

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター長
辻井博彦

目 次

タ イ ト ル	著 者	頁
序文	辻井博彦	
I. 臨床試験		
1. 放医研における重粒子線治療 10 年の歩み	辻井博彦、他	3
2. 頭頸部領域における炭素イオン線の臨床試験研究成果	溝江純悦、他	19
3. 肺がんに対する重粒子線治療	宮本忠昭、他	26
4. 肝細胞癌に対する重粒子線治療	加藤博敏、他	32
5. 骨・軟部腫瘍	鎌田正、他	39
6. 前立腺癌	辻比呂志、他	43
7. 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療	山田滋、他	47
8. 膵癌に対する重粒子線治療法	山田滋、他	51
9. 子宮がんに対する重粒子線治療	大野達也、他	55
10. 中枢神経系腫瘍における炭素イオン線の臨床試行研究成果	溝江純悦、他	59
11. 脈絡膜悪性黒色腫 ―陽子線を含めて―	柳 剛、他	68
12. 重粒子線治療と PET 診断	吉川京燦、他	71
13. 重粒子線がん治療臨床研究班		81
II. 装置の改良		
1. 加速器の改良	村上健、他	87
2. 照射装置の改良	取越正己	95
3. 治療計画の改良	兼松伸幸、他	100
III. 共同利用研究－治療・診断		
1. 肺癌に関する基盤的、技術的研究	宮本忠昭	107
2. 生検材料を用いた重粒子線治療の照射効果に関する分子病理学的研究	中野隆史、他	111
IV. 共同利用研究－生物		
1. 重粒子線治療応用を目指す生物学的研究	佐々木武仁	117
2. 高 LET ビームを利用した放射線生物学	大原弘	122
3. DNA 損傷の修復メカニズム	古澤佳也	126
4. <i>p53</i> の遺伝子からみたがん細胞の炭素線感受性	高橋昭久、他	131
5. 炭素線治療の生物学的優位性	安藤興一	136
6. The Induction of Somatic Mutations by High-LET Radiations using the Drosophila Assay System	吉川勲、他	145
7. HIMAC における酸素効果に関する研究	伊藤敦	149
8. The Influence of Shielding on the Biological Effectiveness of Accelerated Heavy Ions	Durante, Marco	154
V. 共同利用研究－物理・工学		
1. 粒子線治療法の新技術	金井達明、他	161
2. 高エネルギー重イオンビームの医学利用	富谷武浩	166
3. 高エネルギー重イオン加速器の遮蔽設計に関する基礎研究	中村尚司	170
4. 重イオンビームによる原子分子の電離－オコロコフ効果の観測－	小牧研一郎	178
5. 短寿命核ビームによる核モーメントと固体物性及び核物質分布研究	南園忠則、他	184
6. 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	190
7. HIMAC Research in Support of Manned Space Exploration	Miller, Jack et al.	198

8. HIMACにおける検出器開発と各種反応断面積の測定	福村明史、他	202
9. 電離トラック構造の解明－高エネルギー重イオン測定器の開発－	鈴木昌世、他	208
10. 重粒子線と放射線化学	勝村庸介	212

資料

A1. 重粒子線治療患者統計		219
A2. HIMAC 運転状況及び共同利用研究の実施状況		231
A3. 研究成果一覧		239
A4. HIMAC レポート一覧		297
A5. HIMAC 共同利用研究実施課題一覧		305

I. 臨床試験

Clinical Study

放医研における重粒子線治療 10 年の歩み

10 Years' History of Heavy Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences

辻井博彦

鎌田正、溝江純悦、宮本忠明、馬場雅行、加藤真吾、加藤博敏、辻比呂志、山田滋、安田茂雄
大野達也、柳剛、石川仁、江澤英史、神立進、吉川京燦、岸本理和、小松秀平、長谷川安都佐
山口和也、若月優、矢代智康、高木亮、北林宏之、石川博之、大野泉、菅原俊幸、安藤裕
森田新六、鈴木通也、大藤正雄

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

Abstract

In 1994, a clinical study on heavy-ion therapy was begun at NIRS using HIMAC (Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba), which was the world's only heavy ion accelerator complex dedicated to medical use in a hospital environment. Among several types of ion species, carbon ions were chosen for clinical use because they had the most optimal properties in terms of biologically effective dose-localization. The purpose of the clinical study was to investigate the efficacy of carbon ions against a variety of tumors, as well as to develop effective techniques for delivering charged particle beams. The RBE of carbon ions was estimated to be 2.0~3.0 at the SOBP for acute skin reactions. As of February 2004, a total of 1,796 patients were entered in Phase I/II or Phase II trials. Of them, 1,549 patients who had a minimum follow-up of 6 months were analyzed for toxicity and tumor response. The results have shown that carbon ion therapy has the potential ability to provide a sufficient dose to the tumor with acceptable morbidity in the surrounding normal tissues. Tumors that appear to respond favorably to carbon ions include locally advanced tumors and those with histologically non-squamous cell type of tumors such as adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, malignant melanoma, hepatoma, and bone and soft tissue sarcoma. By using biological properties of high-LET radiations, the efficacy of treatment regimen with small fractions and short treatment times has been confirmed for tumors of the parenchymal(parallel) organs such as the liver and lung as well as other types of tumors including prostate cancer, bone and soft tissue tumor, and head and neck cancer.

Key words: Heavy ion therapy, Carbon ion therapy, RBE

はじめに

平成 6 年(1994 年)6 月 21 日、放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター(当時、重粒子治療センター)において重粒子加速器(HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)から発生される炭素イオン線を用いてがん治療臨床試験が開始された[1-5]。今から丁度 10 年前のことである。本装置は、1984 年(昭和 59 年)に始まった「対がん 10 カ年総合戦略」の一環として建設されたもので、1993 年 10 月に竣工、その翌年から臨床応用が開始された。医療を目的とした重粒子加速器としては世界初のもので、がん治療と同時に国内外の生物・物理工学研究にも供される多目的共同利用施設としても稼働してきた。

炭素線は、従来の放射線よりも線量集中性に優れ、かつ高い生物効果を有しているため、各種粒子線の中では最もがん治療に適している。そのため、これまで放射線抵抗性と言われてきた難治性がんに対して有効性が期待され、従来の治療よりも治療期間を大幅に短縮できる可能性がある[6-8]。重粒子線がん治療は今年で 10 年の節目を迎えることになるが、これを記念するかのように、厚生労働省より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で高度先進医療の承認が得られ、

平成 15 年 11 月 1 日より実施している。重粒子線治療はこれで行く一般医療の仲間入りを果たしたことになるが、次の目標は保健医療として認められることである。

放医研ではこれまで、所内外の関係者の支援のもと多くの部位のがんに対し重粒子線治療(炭素線を使用)を行い、本治療法の安全性と抗腫瘍効果を明らかにしてきた。HIMAC 利用 10 周年に当たり、重粒子線がん治療 10 年間の軌跡を振り返るとともに、その臨床成果をまとめた。

1. がん治療における炭素線の魅力

一般に、電子より重い粒子を高速に加速したものは重粒子線と呼ばれる[7]。これはさらに非荷電粒子線(中性子線)と荷電粒子線(陽子線、パイ中間子線、重イオン線)に分けられ、このなかでがん治療に用いられているのは、中性子線、陽子線、重イオン線である。放医研では、がん治療に重イオン線の一つである炭素線を用いているが、ここでは特に断らない限り、重粒子線というと炭素線を指す。

炭素線や陽子線などの荷電粒子線は、共通の性質として、体内でエネルギーが小さくなり止まる寸前で最大の電離を起こしブラッグピークを形成する。放射線治療においてはこの性質は非常に

有利で、病巣の近くに重要器官があっても、比較的安全に高線量を照射出来ることになる。一方、電離放射線の生物作用は DNA に与える損傷によると考えられ、その程度は放射線の飛跡に沿って生じる電離密度に左右される。飛跡の単位長さあたりに付与される平均エネルギーのことを線エネルギー付与 (LET) というが、これは粒子の比重が重くなるほど、また深部にいくほど大きくなる (図 1)。炭素線のブラッグピークは、この LET が光子線や陽子線より大きな値を有するため、生物効果 (RBE) は 2~3 倍大きく、放射線損傷は回復しにくい。また、組織内酸素濃度の影響を受けにくく、また細胞周期内での放射線感受性差は小さいという、がん治療上都合の良い生物学的特徴を有している。

重イオン線の線量分布において、ピーク部の RBE は粒子の質量が大きなもの程大きくなるが、これはプラトー部にも当てはまる。従って、生物学的線量分布という観点から、プラトー部の RBE に対するピーク部の RBE の比をとって比較してみると、炭素線が各種イオン線のなかで最も大きな値を取り、最もバランスのとれた粒子線ということになる (図 2) [6, 9]。これが、放医研でわれわれが炭素線を選択した最大の理由なのである。

以上をまとめると、炭素線は、陽子線のように単に物理的な線量集中性が優れているだけでなく、体内深部に行くほど RBE が大きくなり、

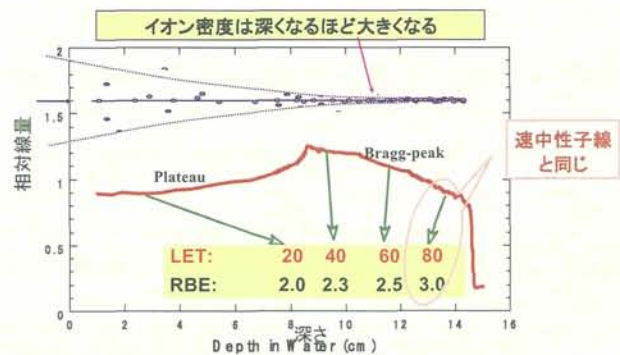


図 1. 炭素イオン線の LET と RBE (290MeV, SOBP=60mm)

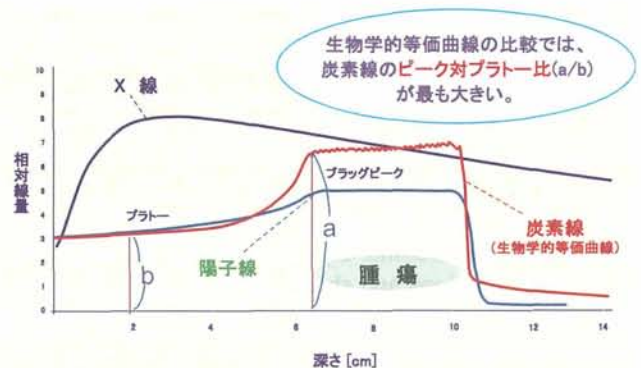


図 2. 各種放射線の深部曲線

図3 放医研における重粒子線がん治療実施体制

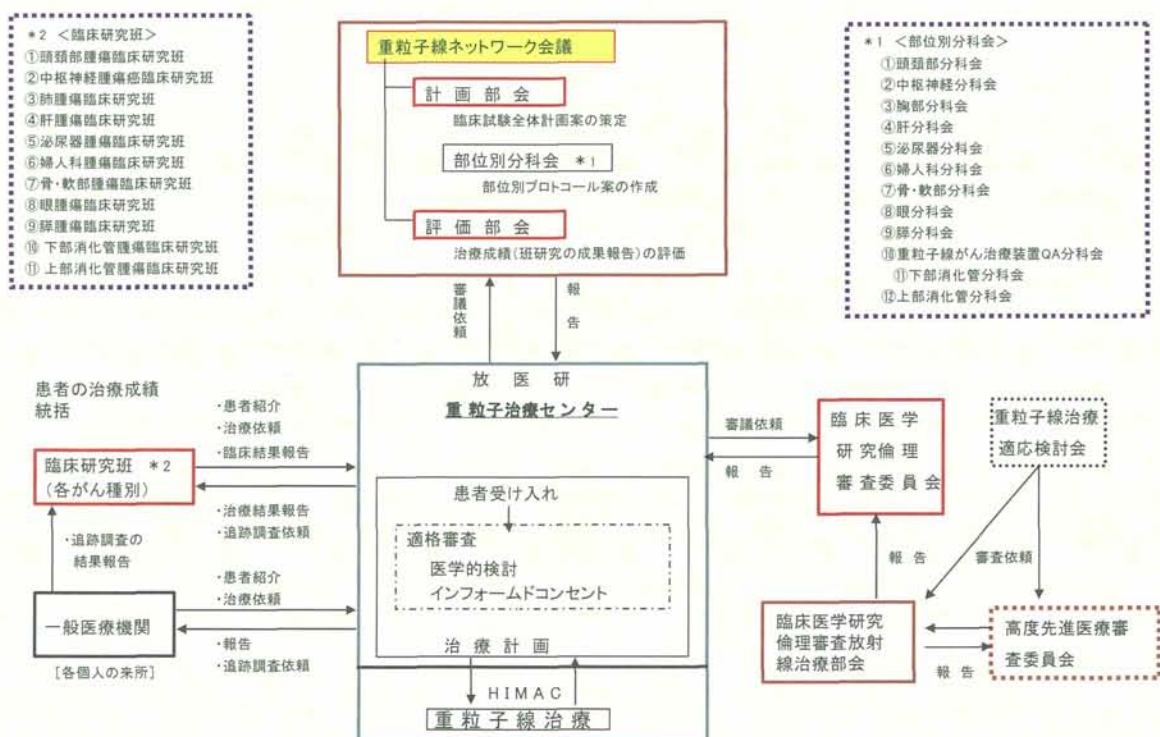
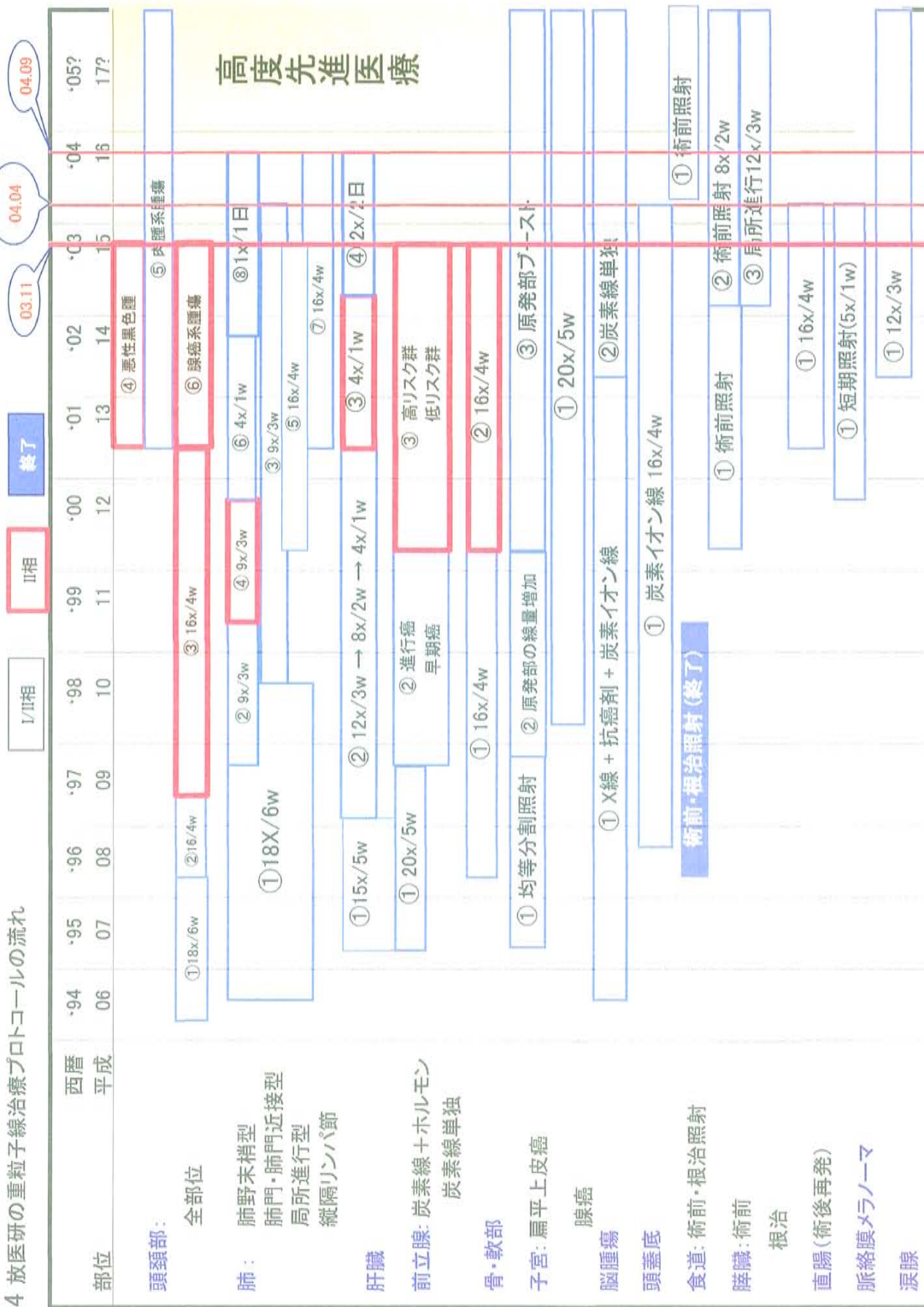


表 1. 重粒子線治療プロトコル一覧 (2004 年 3 月現在)

プロトコル名	番号	Phase		登録期間
頭頸部腫瘍	9301	I / II	18回/6週	終了(H6.6~H8.2)
頭頸部腫瘍 II	9504	I / II	16回/4週	終了(H8.4~H9.2)
頭頸部腫瘍 III	9602	II	16回/4週	(H9.4~)(H15.11~) 高度先進医療
頭頸部 IV (骨軟部)	0006	I / II	16回/4週	(H13.4~)
頭頸部 V (悪性黒色腫)	0007	II	16回/4週	(H13.4~)(H15.11~) 高度先進医療
T3/T4舌癌	9304	I / II	重イオン+手術 16回/4週	終了(H6.9 ~H7.2)
中枢神経腫瘍	9302	I / II	X線+重イオン 25回/5週+8回/2週	終了(H6.9~H14.2)
中枢神経腫瘍 II	0101	I / II	重イオン 20回/5週	(H14.4~)
非小細胞肺癌	9303	I / II	肺野型+局所進行癌 18回/6週	終了(H6.10~H10.8)
非小細胞肺癌 II	9701	I / II	肺野型+局所進行癌 9回/3週	終了(H9.9~H11. 2)
非小細胞肺癌 III	9801	I / II	肺門近接型 9回/3週	(H10.10~)(H16.4~) 高度先進医療
非小細胞肺癌 IV	9802	II	肺野末梢型 9回/3週	終了(H.114 ~H13. 2)
非小細胞肺癌 V	9903	I / II	局所進行癌 16回/4週	(H.112~H15. 2) (H15.11~) 高度先進医療
非小細胞肺癌 VI	0001	I / II	肺野末梢型 4回/1週	(H12.10~)
非小細胞肺癌 VII	0005	I / II	肺門・縦隔リンパ節転移 12回/3週	(H13.4~)
非小細胞肺癌 VIII	0201	I / II	肺野型 1回	(H15.4~)
肝細胞癌	9401	I / II	15回/5週	終了(H7.4 ~H9.2)
肝細胞癌 II	9603	I / II	12回/3週→8回/2週→4回/週	終了(H9.4 ~H13. 2)
肝細胞癌 III	0004	II	4回/1週	終了(H13.4~H15.2)
肝細胞癌 IV	0202	I / II	2回/1週	(H15.4~)
前立腺癌	9402	I / II	重イオン+ホルモン	終了(H7.4~H9.10)
前立腺癌 II	9703	I / II	重イオン単独・及び重イオン+ホルモン	終了(H9.10~H12.2)
前立腺癌 III	9904	II	20回/5週	(H12.4~)(H15.11~) 高度先進医療
子宮頸癌	9403	I / II	均等分割	終了(H7.4 ~H9.11)
子宮頸癌 II	9702	I / II	原発部のみ線量増加	終了(H9.10~H12.2)
子宮頸癌 III	9902	I / II	20回/5週	(H12.4~)
子宮腺癌	9704	I / II	12回/3週+ブースト8回/2週	(H10.4~)
総合研究 I	9404	I / II	プロトコル開発の基礎研究	(H17.4~)(H15.11~) 高度先進医療
総合研究 II	9404	I / II	プロトコル開発の基礎研究	(H7.4~)
骨・軟部腫瘍	9501	I / II	16回/4週	終了(H8.4~H12.2)
骨・軟部腫瘍 II	9901	II	16回/4週	(H12.4~)(H15.11~) 高度先進医療
食道癌 (術前)	9502	I / II	20回/5週	終了(H8.4~H11.2)
食道癌 (根治)	9503	I / II	24回/6週	終了(H8.4~H11.2)
食道癌 (術後)	9905	I / II	切除非適応 12回/3週	終了(H12.4~H13.2)
食道癌 (術前短期)	0301	I / II	8回/2週	(H16.4~)
直腸癌術後再発	0003	I / II	16回/4週	(H13.4~)(H16.4~) 高度先進医療
頭蓋底腫瘍	9601	I / II	総合より独立 16回/4週	(H8.10~)(H16.4~) 高度先進医療
腭癌 I (術前)	9906	I / II	16回/4週	終了(H12.4~H15.2)
腭癌 II (術前)	0203	I / II	8回/2週	(H15.4~)
腭癌 III	0204	I / II	局所進行 12回/3週	(H15.4~)
眼腫瘍 II	0002	I / II	重粒子線	(H13.1~)(H16.4~) 高度先進医療
眼腫瘍	P9601	II	陽子線治療	(H8.9~)
涙腺 I	0102	I / II	12回/3週	(H14.4~)

図4 放医研の重粒子線治療プロトコルの流れ



その生物学的線量分布は他のイオン線よりも優れ、そのぶん周辺正常組織の副作用が少なく、エックス線や陽子線に抵抗性を示す難治性がんにも高い効果が期待できることになる。炭素線はまた、短期照射が可能であると言う点も治療上有利な点である[10, 11]。これについては後述する。

2. 放医研における重粒子線治療実施体制

2-1. 臨床試験について

放医研の重粒子線治療は、開始以来一貫して「重粒子線治療ネットワーク会議（現委員長：海老原敏、前国立がんセンター東病院長）」を頂点とする体制のもと、出来るだけ倫理的、科学的に実施するように努めてきた（図 3）。各種委員会はいずれも所内外の専門家および学識経験者から構成され、定期開催が義務づけられている。臨床試験プロトコル（研究計画書）は、疾患別分科会を経て計画部会（現部会長：山下孝、癌研究会附属病院放射線治療部長）で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会（現委員長：尾形悦郎、癌研究会附属病院名誉院長）および同放射線治療部会で倫理面の審査を受け、最終的に重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものである。また、重粒子線治療の安全性（副作用）や抗腫瘍効果については、評価部会（現部会長：森田皓三、愛知県がんセンター名誉院長）で評価を受けた後、重粒子線治療ネットワーク会議に報告されてきた。

これまでに作成されたプロトコルの一覧表を表 1 に、経時的な実施状況を図 4 に掲げる。図

4 のなかで縦線は、これまでに作成されたプロトコルの高度先進医療への移行時期を示している。

2-2. 高度先進医療について

重粒子線治療はこれまですべて臨床試験として行われてきたが、平成 15 年 11 月より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で高度先進医療を行うことが承認された。高度先進医療とは、新しい医療技術の出現や医療に対するニーズの多様化に対応して、先進的な医療技術と一般の保険診療の調整を図る主旨のもと「特定承認保険医療機関」で実施することが許された医療のことである。対象患者から自己負担金として、通常の医療費（健康保険自己負担分）に加えて高度先進医療のための特別料金の徴収が可能となった。高度先進医療に係る費用計算は、HIMAC 装置の建設費、人件費、消耗治療材料、加速器の運転費（水・光熱費など）や維持管理費などを勘案して算出した。

放医研ではこれまで、速中性子線や陽子線治療も行われてきたが、高度先進医療として承認されたのは今回が初めてである。実施に当たっては、第 I/II 相試験を終了したもの、すでに第 II 相試験に移行していたもの、及び総合プロトコルで治療していたものをまず高度先進医療に移行することを基本方針とした（表 2）。高度先進医療を円滑に実施するための体制としては、センター内に「高度先進医療審査委員会」を設置し、さらに「重

表 2 高度先進医療と臨床試験の実施要領

グループ	概要	対象プロトコル		高度先進医療 実施予定
1	線量増加試験を終了、第 II 相試験中のもの、および安全性が確認されたもの	9602 頭頸部Ⅲ 0007 頭頸部Ⅴ（黒色腫） 9904 前立腺Ⅲ 9901 骨・軟部Ⅱ 9903 肺Ⅴ （局所進行肺癌）	9404 総合Ⅰ* （・身体各部の局所限局性の進行がん・転移又は再発がんが局所に限局しているもの）	平成 15 年 11 月から実施
2	今年度中に線量増加試験を終了可能と思われるもの	9601 頭蓋底 0002 眼 0003 直腸術後	9801 肺Ⅲ（肺門近接）	平成 16 年 4 月から実施予定
3	第 II 相試験を既に終了あるいは終了可能だが、より短期間での治療を目指して線量増加試験中もの	0201 肺Ⅷ（Ⅰ期肺癌） 1 回照射	0202 肝Ⅳ 2 回照射	平成 16 年 9 月以降に実施予定
4	線量増加試験中で、試験を継続することが必要と判断されるもの	0101 中枢Ⅱ 0102 涙腺 0203 膝Ⅱ術前 0204 膝Ⅲ根治 0006 頭頸部Ⅳ（骨軟部）	0005 肺Ⅶ （縦隔リンパ節転移） 9902 子宮Ⅲ 9704 子宮腺癌 9404 総合Ⅱ（症例数がまだ不足しているもの）	臨床試験継続

*これまでに安全性が確認された線量分割法での治療が応用可能なもの

粒子線治療適応検討会」で対象患者の適格性の医学的判断を行うことにした。高度先進医療に係る細かい取り決めについては「高度先進医療実施のためのガイドライン」に記載されている。

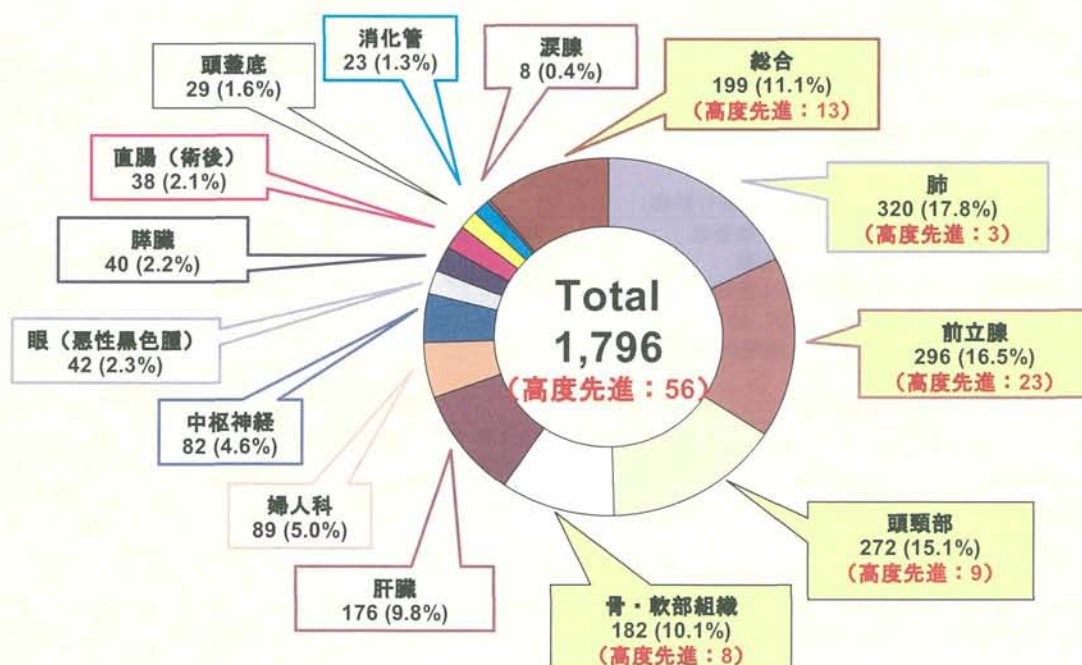
高度先進医療の承認により、重粒子線治療は一

般医療の仲間入りを果たしたといえるが、疾患によっては、現時点で得られている治療成績では不十分である。例えば、脳腫瘍や膵癌などの超難治がんはさらなる成績向上を目指す必要があり、そのための臨床試験の継続は放医研に課せられた

表3 放医研における重粒子線治療の登録患者数 (治療期間: 1994年6月～2004年2月)

部位	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003		合計
										臨床	高度先進	
頭頸部	9	10	19	31	22	38	29	39	40	26	9	272 (15.2)
中枢神経	6	8	10	6	9	7	15	10	6	5	-	82 (4.6)
頭蓋底	-	-	-	6	4	2	2	4	8	3	-	29 (1.6)
肺	6	11	27	17	28	33	45	51	55	44	3	320 (17.8)
肝臓	-	12	13	19	25	17	22	28	18	22	-	176 (9.8)
前立腺	-	9	18	10	30	30	31	44	47	54	23	296 (16.5)
婦人科	-	9	13	11	10	11	13	5	10	7	-	89 (5.0)
骨・軟部組織	-	-	9	13	19	18	25	23	32	35	8	182 (10.1)
消化管	-	-	1	16	4	-	2	-	-	-	-	23 (1.3)
膵臓	-	-	-	-	-	-	3	7	12	18	-	40 (2.2)
直腸(術後)	-	-	-	-	-	-	-	10	13	15	-	38 (2.1)
涙腺	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3	-	8 (0.4)
眼悪性黒色腫	-	-	-	-	-	-	-	8	16	18	-	42 (2.3)
総合	-	24	16	30	17	32	14	12	14	27	13	199 (11.1)
合計	21	83	126	159	168	188	201	241	276	277	56	1,796 (%)
											333	

図5 重粒子線治療の疾患分布 (登録期間: 1994年6月～2004年2月)



責務の一つである。従って、今後の重粒子線治療は、高度先進医療の実施とともに、一部の疾患については臨床試験も継続することになっている。

3. 疾患別治療成績とその評価

3-1 プロトコルの概要

1994年6月から開始した炭素線治療においては、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、肺癌、肝細胞癌、前立腺癌、子宮癌、骨・軟部腫瘍、食道癌など、従来法では治療困難な疾患を対象としてきた[11]。これまでに合計43のプロトコル（陽子線1を含む）が作成され、2004年2月までに登録された患者総数は1,796名（1,864病巣）である（表3、図5）。

炭素線治療の安全性を確認し抗腫瘍効果の手がかりを得るための第I/II相試験においては、疾患毎に照射回数と照射期間を固定し、照射線量は5~10%ずつ段階的に増加させるという方法をとった。第I/II相試験により推奨線量が決まると第II相試験に移行したが、その時期は、頭頸部局所進行癌は平成9年4月、肺癌（I期の非小細胞肺癌）は平成11年4月、前立腺癌と骨・軟部腫瘍は平成12年4月、肝癌は平成13年4月であった。表4に、2004年4月現在、主な疾患に対して用いられている線量分割法と生物学的等価線量（BED）を示す。

前述したように、炭素線は治療上有利な生物学的線量分布を有しているが、その利用により

治療を短期間に終わることが可能である[7, 10, 11]。事実、I期肺癌や肝癌に対しては1、2回照射で済む治療が行われており、また照射回数が比較的長い前立腺癌や骨軟部腫瘍においても、X線や陽子線治療の照射回数と比べると約半分の16~20回で済んでいる。現在、患者さん一人当たりの照射回数は平均14回、約3週間である（図6）。図7で示すように、登録患者数は毎年右肩上がり増加しているが、これは照射法が確立され円滑に実施可能になったことに加えて、一人当たりの治療回数・期間が大幅に短縮されたことによる。

以下、約1,800名の登録患者のうち2003年8月までに治療された患者、即ち治療後6ヶ月以上経過した1,549名（1,615病巣）について治療成績をまとめた。

3-2 全体の有害反応

これまでに登録された症例の約64%は、最適な照射量や照射期間を決めるための第I/II相試験（線量増加試験）で治療された患者で、治療線量を5~10%ずつ増加させることにより、安全性と抗腫瘍効果の両面で最も妥当と思われる推奨線量が求められた。この線量増加試験は、治療線量が大きくなるほど良好な局所制御率が期待できるが、その反面、有害反応もより重篤になるという側面をもっている。理想的には、重篤な有害反応が発生する直前に線量増加を終了することで、多

表4 主な疾患に対して用いられている線量分割法(2004年4月)

部位	線量分割法 (GyE/回/週)	1回線量 Gy	BED ($\alpha/\beta=10$)	BED ($\alpha/\beta=2.5$)
頭頸部: ACC,MM,Adeno	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
	Sarcoma 70.4 / 16 / 4	4.4	101.4	194.3
脳:	58.0 / 20 / 5	2.9	74.8	125.3
頭蓋底:	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
肺: I期 肺野抹消型	72.0 / 9 / 3	8.0	129.6	302.4
	60.0 / 4 / 1	15.0	150.0	420.0
	32.0 / 1 / 1日	32.0	-	-
	I期 肺門型 57.6 / 9 / 3	6.4	94.5	205.1
	局所進行型 68.0 / 16 / 4	4.2	96.6	183.6
肝臓:	69.6 / 12 / 3	5.8	5.8	110.0
231.1	58.0 / 8 / 2	7.2	100.1	226.2
	52.8 / 4 / 2	13.2	122.5	331.6
	33.6 / 2 / 2日	16.8	90.0	259.4
	70.4 / 16 / 4	4.4	101.4	194.3
骨・軟部	66.0 / 20 / 5	3.3	87.8	153.1
前立腺	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
膵臓:	照射単独 38.4 / 12 / 3	3.2	50.7	87.6
	術前 30.0 / 8 / 2	3.7	41.3	75.0
直腸	73.6 / 16 / 4	4.6	107.5	209.0
	70.4 / 16 / 4	4.4	101.4	194.3

図6 炭素粒子線治療は治療期間の短縮が可能

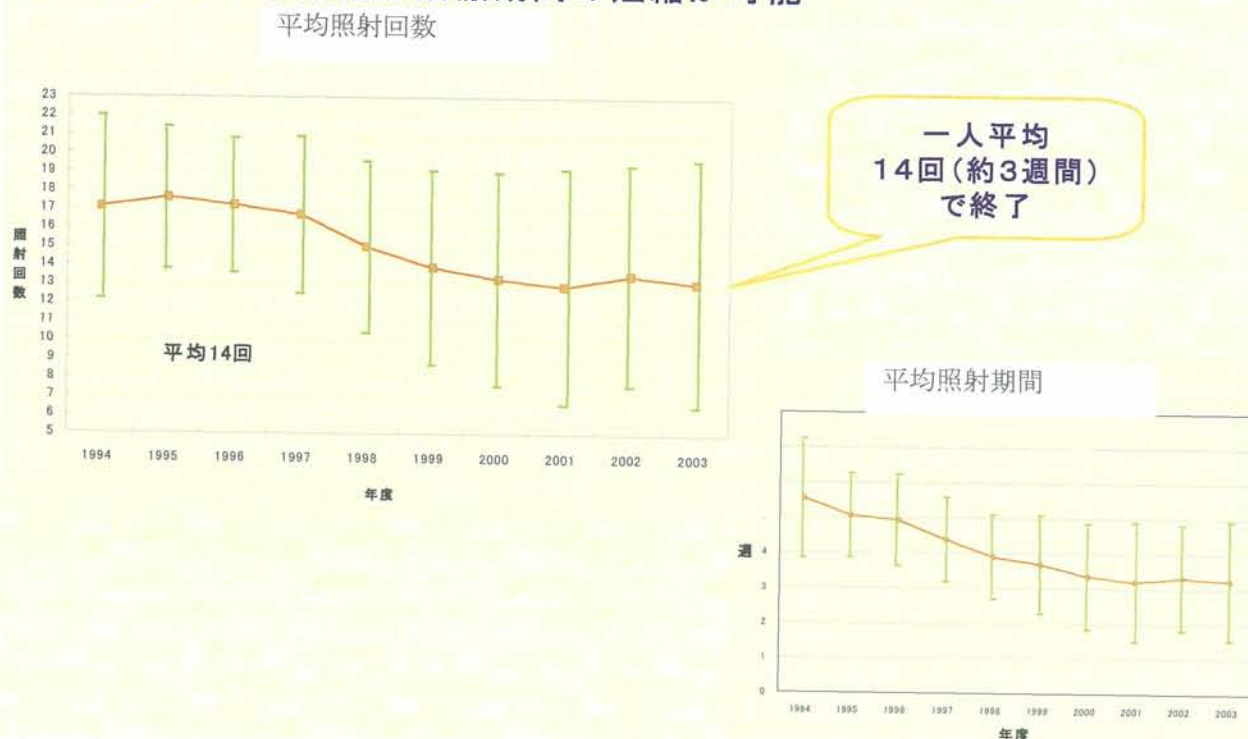


図7 放医研における重粒子線治療の登録患者数

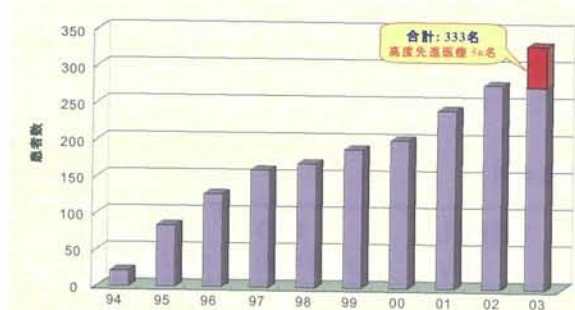


図7. 放医研における重粒子線治療の登録患者数

くのプロトコルでそれが可能であったが、最も初期の第 I/II 相試験で治療された前立腺癌、子宮癌、食道癌のうち高線量が照射された症例のなかから、消化管の重篤な副作用が出現した (表 5)。

まず、照射後 3 か月以内に発生した早期反応についてみると、皮膚、口腔粘膜、肺、食道で第 3 度の反応を呈する患者がそれぞれ 39 例、28 例、3 例、2 例 認められた。照射後 3 か月以降に発生した遅発反応は、初期の第 I/II 相試験において、腫瘍とともに皮膚を高線量で照射せざるを得なかった患者 16 例 (1.2%) に第 3 度以上の皮下硬結等が認められた。同様に初期の第 I/II 相試験において、段階的線量増加の過程で高線量で照射された患者の中から、消化管や膀胱・尿道に狭窄・潰瘍または穿孔を生じて手術を要する患者が、それぞれ 2.1%(17/794)、1.8%(7/378)いた。このうちの 2 名は食道癌患者で癌再発により死亡したが、

他の患者は現在も再発はなく生存中である。消化管の副作用については、原因を詳細に検討し、安全線量を決定するとともに照射方法を改善するなどした結果、その後は同様の副作用は全く認められなくなった。

3-3 疾患別にみた局所制御率と生存率

表 6-1、6-2 に主な疾患についての治療成績を掲げたが、表 2 に示したように高度先進医療の実施時期の順に従い、疾患を 4 グループに分けて解説する。

第 1 グループ

1) 頭頸部腫瘍

炭素線治療を最初に行ったのがこの頭頸部腫瘍である。対象となった症例は、他の治療法により治癒が困難と考えられる局所進行癌または再発癌で、部位的には、鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底に浸潤した腫瘍が最も良い適応疾患とされた。最初の第 I/II 相臨床試験では 18 回/6 週という分割法が採用され、1996 年 2 月までに 17 名が治療された。1996 年 4 月からは、照射期間を短くして 16 回/4 週で照射する第 I/II 相臨床試験で 19 名が治療された[12]。2 つの臨床試験について有害反応や抗腫瘍効果について比較した結果、両者間に差はないと判断され、1997 年 4 月から第 II 相試験が開始され、現在に至っている。頭頸部腫瘍に対しては 57.6GyE/16 回/4 週を用いているが、これまでのところ特に重篤な副作用は認めていない。

これまでの治療成績をまとめると、部位では

表5 放医研の炭素イオン線臨床試験における有害反応のまとめ (治療期間: 1994年6月～2003年8月)

月以降)	早期反応 (3ヶ月以内)								遅発性反応 (3ヶ月以降)							
	No	0	1	2	3	4	5	No	0	1	2	3	4	5		
観察部位																
皮膚																
頭部	100	23	61	15	1	0	0	94	88	6	0	0	0	0		
顔面・頸部	251	15	108	105	23	0	0	245	122	115	8	0	0	0		
胸部	301	0	279	21	1	0	0	283	0	280	3	0	0	0		
上腹部	196	33	136	26	1	0	0	191	28	151	9	3	0	0		
下腹部	359	274	82	3	0	0	0	356	318	37	1	0	0	0		
その他	413	26	278	96	13	0	0	393	57	296	27	10	3	0		
合計	1620	371	944	266	39	0	0	1562	613	885	48	13	3	0		
(%)	(100)	(23)	(58)	(16)	(2)	(0)	(0)	(100)	(39)	(57)	(3)	(1)	(0.2)	(0)		
口腔粘膜	276	48	115	85	28	0	0	271	219	45	7	0	0	0		
肺	411	383	14	11	3	0	0	382	123	244	14	0	1	0		
消化管																
上部	253	215	29	7	2	0	0	240	226	2	10	2	0	0		
下部	564	510	45	9	0	0	0	554	468	57	14	6	9	0		
膀胱・尿道	382	298	80	4	0	0	0	378	239	110	22	7	0	0		

鼻・副鼻腔腫瘍の進行癌、また組織型では腺癌系（腺癌、腺様嚢胞癌）や悪性黒色腫で、80～90%という良好な局所制御率が得られている（表6-1）[13]。ただし、悪性黒色腫は局所制御率こそ84%と良好であったが、長期生存率はさらに改善すべきである判断されたため、遠隔転移を抑える目的で「炭素線と抗癌剤併用」を開始した。最初、炭素線治療前の抗癌剤投与を行ったが、この方法ではむしろ遠隔転移は増加傾向があると判断されたため、中止することとした。現在は、「抗癌剤同時併用照射」を用いているが、2年生存率80%と向上を認めている。なお、頭頸部原発の骨・軟部肉腫はまだ局所制御不十分と判断されたため、さらに線量増加を行なうための第I/II相試験を継続中である。

2) 前立腺癌

これまで3つの臨床試験が実施された。第1はB2-C期を対象として、内分泌療法併用のもとで炭素線の線量増加試験を行った。第2は適応を広げ、A2-B1期に炭素線単独の線量増加試験、B2-C期には内分泌療法併用照射を実施した[14]。最初の臨床試験において、線量増加に伴い直腸の重篤な副作用が発生したが、このことで消化管の安全線量が明らかになり、また、消化管についてDVH分析を行った結果、消化管潰瘍の危険性を予測し得るDVH曲線が得られた。これは非常に有用な曲線で、新規の患者は治療計画時点でDVH曲線同士を比

較することにより、障害の発生を未然に防ぐことが出来るようになった。

以上により、前立腺癌に対する照射法を確立できたため、平成12年4月からは第3の臨床試験（第II相）を開始した。ここでは、症例を治療前の諸因子（PSA、グリーソンスコア、TNM分類）により高リスク群と低リスク群に分け、高リスク群には内分泌療法を併用し、低リスク群では炭素線単独治療を行った。照射線量を66GyE/20回/5週（重度の糖尿病合併例では5%減少）に固定して200例以上の治療を行ったが、これまで重篤な有害反応は全く認めていない。この線量は、直腸および尿道の耐容線量であると同時に、局所制御を得るためにほぼ十分な量で、しかも前立腺癌に対する外照射としては極めて短期間の治療である。局所再発は、初期の最も低い線量で治療された1例に認められたのみである。

66GyE照射群の5年生化学的非再燃生存率は、低リスク群で96%、高リスク群で88%であったが、高リスク群の生存率は他の治療法と比べても極めて良好である。生化学的非再燃率をエンドポイントに予後因子を検討した結果、Gleason's scoreとPSA値が有意な予後因子であった。以上の結果をもとに、高リスク群（進行癌）に対しては炭素線照射とホルモン併用療法、低リスク群に対しては炭素線単独療法を採用することとし、高度先進医療に移行した。

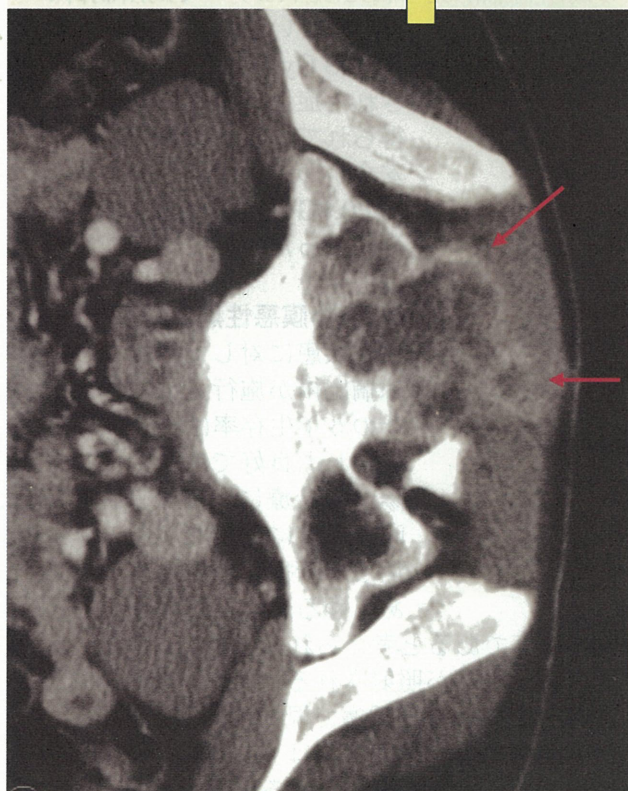
表6-1 放医研における炭素イオン線治療結果。[]:原病生存率、():初回治療例の生存率、*:4年生存率

プロト コール	相	対象	照射法(回/週)	患者数	3年局所制御率	粗生存率	
						3年	5年
頭頸部-1+2	I/II	局所進行癌	49~70 /16~18 /4~6	34	81%	48%	37%
頭頸部-3	II	局所進行癌	57.6 /16/4	182	78%	46%	33%
		腺様嚢胞癌		50	91%	65%	56%
		腺癌		17	93%	60%	60%
		悪性黒色腫		68	84%	41%	14%
		その他		49	51%	38%	22%
頭頸部-5	II	悪性黒色腫	57.6 /16/4	26	85%(2年)	-	-
		うち化療同時併用		19	86%(2年)	80%(2年)	
頭蓋底	I/II	頭蓋・傍脊髄	48.0~60.8 /16/4	28	86%	91%	79%
肺-1	I/II	I期(肺野型)	59.4~95.4 /18/6	47	65%	66%	42%[55%]
肺-2	I/II	I期(肺野末梢型)	72.0~79.2 /9/3	34	90%	56%	42%[55%]
肺-3	II	I期(肺野末梢型)	72.0 /9/3	50	98%	68%	61%[78%]
		IA (≤3cm)		29	100%	78%	65%[89%]
		IB (>3cm)		21	95%	52%	52%[62%]
肺-4	I/II	I期(肺野末梢型)	52.8~60.0 /4/1	71	93%	73%	-
肺-5	I/II	I期(肺野末梢型)	28~ (1回照射)	24	-	-	-
肺-6	I/II	I期(肺門型)	57.6~61.2 /9/3	20	95%	50%	-
肺-7	I/II	局所進行癌	68~76 /16/4	37	93%	-	41%[53%]*
肝-1	I/II	T2~4 MONO	49.5~79.5 /15/5	24	81%	50%	25% (50%)
肝-2	I/II	T2~4 MONO	48~70 /4~12/1~3	82	87%	48%	24%
肝-3	II	T2~4 MONO	52.8 /4/1	44	90%	88%:2年	-
肝-2+3		1週4分割全例	52.8 /4/1	66	94%	68% (77%)	-

表6-2. 放医研における炭素イオン線治療結果 (治療期間: 1994年6月~2003年8月)

プロトコール	相	対象	GyE / 回/ 週	患者数	3年局所制御率	粗生存率	
						3年	5年
前立腺-1	I/II	B2~C	54~72 /20/5	35	100%	94%	89%
前立腺-2	I/II	A2~C	60~66 /20/5	61	100%	97%	89%
前立腺-3	II	T1C~C	66 /20/5	151	100%	92%	-
前立腺-2+3	まとめ	A2~C	66 /20/5	201	100%	94%	89%
		低リスク		42	100%	96%	96%
		高リスク		159	100%	93%	88%
		PSA≤20		107	100%	95%	95%
		PSA>20		94	100%	92%	83%
子宮頸部-1	I/II	III~IVa (扁平上皮癌)	53~72 /24/6	30	49%	40%	37%
子宮頸部-2+3	I/II	II~IVa (扁平上皮癌)	64~73 /20~24/5	29	68%	49%	49%
		III			71%	54%	54%
		IVa			63%	38%	38%
子宮腺癌	I/II	II~IVa (腺癌)	62~68 /20/5	22	55%	68%	68%
骨・軟部-1	I/II	手術非適応	53~74 /16/4	57	67%	47%	36%
骨・軟部-2	II	手術非適応	70.4 /16/4	98	88%	54%	-
骨・軟部-1+2		骨肉腫(骨盤、傍脊髄)	70.4 /16/4	30	68%	58%	46%
		脊索腫(骨盤、傍脊髄)	70.4 /16/4	44	98%	91%	88%
直腸癌		骨盤内再発	67.2~73.6 /16/4	29	80% (2年)	73% (2年)	-
脈絡膜悪性黒色腫		T3または乳頭近接	5/1	33	100%(2年)	100%(2年)	-

図8 上段は仙骨原発骨肉腫。治療後に化骨が見られる。下段は仙骨原発脊索腫。治療後、著名に縮小している



照射前



60ヶ月後



照射前



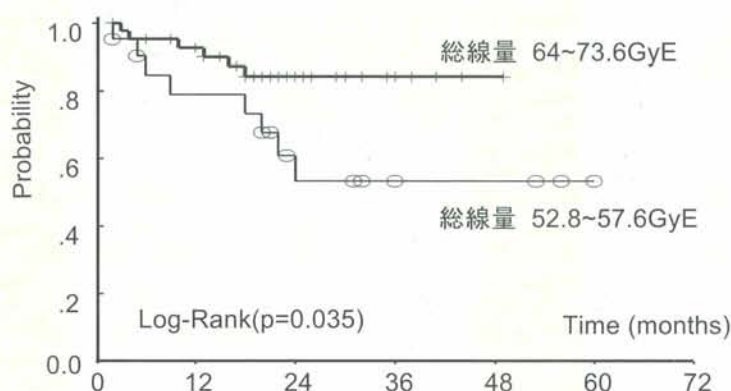
40ヶ月後

3) 骨・軟部腫瘍

骨・軟部腫瘍の多くは放射線抵抗性腫瘍であり、周囲に重要臓器が存在するなどして、通常の放射線の適応は困難であることが多い。特に、脊椎、傍脊椎、骨盤、後腹膜など体幹部から発生した腫瘍は手術切除が困難な場合が多く、予後不良である。本疾患は一般の放射線治療では殆ど治療されることのなかった疾患であるが、すぐれた生物学的線量分布を有する炭素線を用いれば、優れた成績が期待できる疾患である。

われわれが対象としたのは手術が困難または不可能とされた症例であったが、局所制御率は、最初の第 I/II 相線量増加試験で 67%、次の第 II 相試験では 88%と、良好であった。特に、脊索腫と骨肉種の制御率はそれぞれ 98%、68%と良好で、適応疾患の代表格であることが分かった (図 8)。副作用として、病巣が体表面近くにあるため皮膚への高線量照射が避けられない症例で、びらんや潰瘍などが全体の 10%前後認められたが、経験を積むにつれこういった有害反応は殆ど問題にならなくなった。また、線量と制御率との間には明瞭な比例関係が認められ (図 9)、推奨線量 70.4GyE/16 回/4 週が求められた[15]。

図9 骨軟部腫瘍の炭素イオン線治療における照射線量と局所制御率 (Kamada, et al. J. clin. Oncol. 2002)



第 II 相試験では、これまでのところ 3 年局所制御率 88%、3 年生存率 54%である。また、骨盤あるいは脊椎に発生した切除が困難な骨肉腫においては 46%の 5 年生存率が得られており、頭蓋底発生を除く脊索腫においても局所制御 98%、90%近い 5 年生存率が得られている。

第 2 グループ

4) 直腸癌 (術後骨盤内再発)

近年、直腸癌の骨盤内局所再発は、術式や手術操作の改良により改善してきているが、現在でも手術後約 20%にみられる[16-18]。局所再発症例の多くは手術適応がなく放射線治療となることが少なくない。しかし、再発後の放射線治療の成績

は十分とはいえず、50%生存期間は 12 か月、3 年生存率は 10%前後とする報告が多く[19]、疼痛制御のみが役割であるとさえいわれている。

これまで炭素線により 29 例が治療されたが、特に重篤な有害反応は認められていない。局所制御率は、1 年で 67.2GyE では 80%で、70.4GyE では 92%と良好で、疼痛に関しては有効以上が 96%、生存率は全体で 1 年が 87.1%、2 年が 78.4%であった。本試験の成績は手術療法に匹敵するものであり、従来の放射線治療の成績と比較すると極めて良好な成績である。

5) 頭蓋底腫瘍

頭蓋底腫瘍は頭蓋骨の底部に発生する腫瘍の総称である。腫瘍が脳の深部にあること、また重要な神経組織や血管などが近くにあるため、外科療法は危険性が高く、治療成績も不良である。炭素線治療において、主な組織型は脊索腫 (15 例) と髄膜腫 (6 例) であったが、線量増加に伴い腫瘍の縮小効果が見られ、重篤な有害反応は認められていない。局所効果は、低線量群 (48.0 および 52.7GyE) で脊索腫および髄膜腫にそれぞれ 1 例の局所再燃が見られた以外はすべて局所制御が

得られている。特に最終の線量 (60.8 GyE/16 回/4 週) で照射された症例はすべて局所制御が得られている。以上の結果から、安全かつ有効な線量分割法として 60.8GyE/16 回を採用することになった。

6) 脈絡膜悪性黒色腫瘍

本疾患に対しては古くから眼球摘出術が施行されてきたが、その 5 年生存率は約 60%程度と必ずしも良好ではない。一方、陽子線治療による眼球保存率は、眼球保存に有利な症例のみを選別して治療した場合 90%程度で、あらゆる患者を対象とすると 70%程度であると考えられる。特に、大きな腫瘍で広範に眼球が照射される症例や、視神経乳頭や黄斑部に接近した腫瘍で視神経乳頭が照射される症例では、視力保存はもちろん、眼球保存も困難である。本疾患に対する陽子線治療は主に欧米で行われ、日本では唯一放医研で行われてきた。治療計画法についてみると、欧米では主に単純 X 線写真を利用することに対して、われわれは CT 情報を利用することにより出来るだけ正確な照射を目指すという違いがある。

これまでに炭素線で 33 例が治療された。局所再発例、死亡例はなく、2 年局所制御率、生存率は 100%である。1 例で肝転移が出現したが、治

療前より腫瘍浸潤による網膜出血のあった症例であった。これまでのところ眼球摘出例はなく、全例、保存的治療にて経過観察中である。

第3グループ

7) 肺癌（非小細胞肺癌）

Ⅰ期肺癌(T1-2/N0/M0)

発生部位により肺野末梢型と肺門近接型に分けたが、これは両者で耐容線量が異なり、それぞれについて線量分割法の検討を行う必要があると考えたからである。これまで主に手術非適応例または手術拒否例を対象に臨床試験が行なわれた。

第1の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験では、18回/6週照射法により、肺野

末梢型 37例(38

病巣)、肺門近接

型 10例、合計

47例(48病巣)

が治療され、線

量増加に伴い局

所制御率の明ら

かな向上が認め

られた[20]。第2

の第Ⅰ/Ⅱ相試験

では、対象を肺

野末梢型のみと

し、9回/3週照

射法が実施され、

さらにその結果

に基づいて、

72GyE/9回/3週

照射法による第

3の第Ⅱ相臨床試験が行われたが、90%以上とい

う良好な局所制御率が得られた。Ⅰ期肺癌をⅠA

($\leq 3\text{cm}$)、ⅠB ($> 3\text{cm}$)に分けた時の原病生存率はそれぞれ 89%、62%で、他の治療法より優れた数字

である。その後、さらに照射期間の短縮を目指し、

第4の4回/1週照射法による第Ⅰ/Ⅱ相試験で71

例が治療され、局所制御率は93%であった。現在、

第5の第Ⅰ/Ⅱ相試験として、究極の照射法ともい

える1回照射法を行っているところである(図

10)。

一方、Ⅰ期肺癌のなかでも肺門近接型は比較的

表在性の病巣が多いため、肺野型よりも低い線量

(57.6GyE/9回/3週)で安全に制御可能であるこ

とが分かった。

以上まとめると、手術非適応のⅠ期肺癌のうち

肺野末梢型に対して、短期照射(9回/3週、4回

/1週)の安全性が確認され、その抗腫瘍効果も手術

と同等あるいはそれ以上の成績が得られた。現在、

1日1回で終了する照射法を実施中であるが、

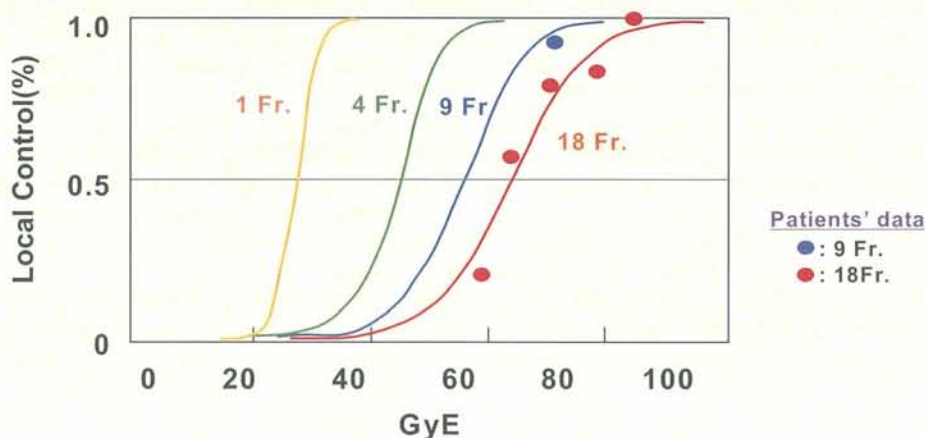
この臨床試験が終了後に、4回または1回照射法

による高度先進医療を実施する予定である。

局所進行肺癌（胸壁浸潤型）

局所進行癌は、まず照射効果を病理学的に検索する目的で術前照射が行われた。5例中3例に対して計画通り手術が行なわれたが、2例は病理学的に悪性細胞が消失していた[21]。この結果を参考に炭素線単独照射により線量増加試験が行われた2000年4月から開始された「局所進行型」肺癌は、病期Ⅱ、ⅢA(one level, $2\text{cm} \leq$)、パネーコースト型腫瘍、縦隔型肺癌を対象とし、37名が解析対象となった。全体の局所制御率は92.7%で、原病生存率(46ヶ月)52.7%が得られた。これらの成績は、外科成績に匹敵すると思われる。

図10 非小細胞肺癌(Ⅰ期)における線量-制御率関係



8) 肝細胞癌

これまでに3つのプロトコルにより臨床試験が行なわれた。いずれのプロトコルも対象は、他治療により十分な効果が期待できないか、他治療の無効症例である。第1の第Ⅰ/Ⅱ相試験では15回/5週間照射法にて24例が治療され、局所制御率は81%であった[22]。第2の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、短期照射法の開発を目的として12回/3週→8回/2週→4回/1週がこの順で行われ、いずれの分割法も安全に実施できることが確認された。その結果に基づき、52.8GyE/4回/1週照射法による第Ⅱ相試験が行われたが、この照射法が行われた全症例(66例)の90%以上において治療後の肝機能低下は見られないかごく軽微だった。また3年局所制御率と3年生存率はそれぞれ94%、68%で、安全性と局所制御率両面において優れた分割法であることが示されている[23]。現在、さらに短期照射である2回/2日照射法を実施しているところである。

肝癌に対する放射線治療は、すでに陽子線治療で一定の実績があるが、その適応と限界については余り詳細な分析はなされていない。今回、炭素線照射の肝機能に及ぼす影響とともに適応選択の基準が明らかになった。炭素線照射後の副作用についての分析では、高度の肝外門脈側副血行路（門脈圧亢進症）を有した患者は照射後に高度肝機能低下の危険性が高いことが分かった。これは、放射線治療の適応を決める上で非常に重要な知見である。それ以外は、肝機能による制約は少なく、中等度以上の肝機能を有すれば炭素線治療の適応となる。

広範囲に浸潤している例、多発例は炭素線単独での根治は困難である。3cm以下の病変は、何らかの理由でエタノール注入療法(PEI)、ラジオ波熱凝固療法(RFA)が受けられない例が炭素線治療の適応となる。3cmを超える病変は、PEI、RFAのみでコントロールすることは困難なため、炭素線治療の良い適応である。特に5cmを超え10cm以下の病変では、局所制御率が1年91%、2年および3年以上87%、累積生存率が1年86%、2年77%、3年60%と大変良好で、手術を含む他治療より高いことが明らかとなっている。以上より、中等度以上の肝機能を有し、最大腫瘍径が5cmを超える単発例は、炭素線治療の最も良い適応例と考えられる。

第4グループ

9) 子宮癌

従来の治療法では制御困難とされる局所進行性の扁平上皮癌を対象に、3つの臨床試験が行われた。第1の第I/II相試験では、全骨盤照射と局所限局照射とともに線量増加を行なった[24]。線量増加とともに局所制御率の向上が得られたが、同時に高線量照射群のなかから消化管に穿孔を来す症例も出現した。この結果に基づき計画された第2の第I/II相試験では、全骨盤に44.8GyE/16回/4週照射した後、子宮病巣に限局した照射線量(8回/2週)を段階的に増加するという方法をとった。消化管の副作用は明らかに減少し、局所制御率も向上した。これら2つの臨床試験から、直腸・S状結腸の耐容線量は57.6~62.4GyEであることが分った。現在、第3の第I/II相試験を実施中であるが、これは、骨盤リンパ節領域の線量を39GyE/13回、子宮病巣の総線量を54GyE/5回に固定して照射後、消化管を外して子宮病巣中心部にのみ絞って2回の照射を追加し、中心部の総線量を64.0GyEから72.0GyEまで増加させるという照射法である。第2、3の臨床試験で治療された症例を合計した29例の分析では、III期とIVa期の局所制御率が71%、63%と良好で、また、線量別にみた制御率は、64.0GyE群は7/11(64%)、68.0-68.8GyE群は7/11(64%)、72.8GyE群は

6/7(86%)と線量増加とともに成績の向上が得られていた。

次に、子宮腺癌に対する治療は、II期、III期、IVA期を対象に臨床試験が行なわれているが、2段階で標的を腫瘍中心部に絞こむ照射法で、現在は総線量71.2GyEを用いている。子宮頸部腺癌は、経過観察期間が短いながらも、4年局所制御率は54%で、中心部再発に対する救済手術も含めた局所制御率は80%に達していた。これは、生物学的線量分布の良さによるもので、炭素線が子宮腺癌に対して大いに期待できる所以である。

これまでに合計9例が消化管に穿孔を来し、外科的処置を要した。幸い、1名の局所再発と1名の他病死が生じた以外は、その後28-92か月にわたり再発・転移なく健在である。解析の結果、これらの症例はいずれも極度の進行癌で、穿孔を来した腸管に近接していたため、結果的に腸管への高線量投与が避けられなかったことや、コントロール不良の糖尿病を合併していたことなどが原因と考えられた。

10) 中枢神経腫瘍

これまでに2つの臨床試験が行われた。第一のプロトコールでは、星細胞腫14例、悪性グリオーマ(悪性神経膠腫)48例、及び脳転移4例が治療された。治療成績の分析の結果、星細胞腫と脳転移については他の治療法でも比較的良好な成績が得られていることから、炭素線治療の適応外にすることとなった。

悪性グリオーマに対する標準的治療法は、まず手術切除で可能な限り減量を図り、ついで術後照射を行なうという方法で、その際、照射単独よりも抗癌剤併用の方が生存率の向上が得られることが無作為試験で示されている。1994年10月より開始された炭素線治療においても、まずX線で50Gy/25回/5週の照射を行ない、照射開始時と第4または5週目にACNU投与、その後、腫瘍部分にのみ炭素線8回/2週で5段階の線量増加を行った。その結果、炭素線の線量増加に伴い局所制御率および生存率の向上が得られ、重粒子線治療の有用性が示された。また、遅発脳反応は、炭素線の標的体積を超えるGrade3以上の遅発反応は見られなかった。

第2のプロトコールは炭素線単独治療で、開始時線量(30.0GyE/12回+28.0GyE/8回)で6例の照射を行った後に、2段階目の線量(30.0GyE/12回+32.0GyE/8回)に移っている。まだ始まったばかりで、効果についての分析はまだ先のことである。

11) 涙腺癌

涙腺原発の上皮性悪性腫瘍は低頻度であるが、眼球・視力温存の意味で良い適応である。これま

で12回3週照射法で治療された8例はいずれも局所制御が得られている。本疾患については、引き続き治療範囲の設定法についての検討が重要である。

12) 膵癌

外科的切除による5年生存率は20%未満で、さらに切除不能局所進行膵癌では2年生存率が10%前後と極めて低い。膵癌細胞は一般に放射線に抵抗性であるが、肝転移と並んで再発の50%を占める後腹膜再発をいかに制御するかが、膵癌の治療成績を上げるための当面の課題であると思われた。そこで、炭素線ですぐ局所効果の改善を狙い、さらに将来は抗がん剤を併用した治療戦略を立てることにした。

第1のプロトコルでは手術前照射(44.8~48.0GyE/16回/4週間)により22例の治療を行った。現在までに局所再発はなく、1年生存率52.4%、2年生存率35.7%であり、22例中7例生存中で、最も長期生存は30ヶ月である。この結果に基づいて、現在、より短期照射による術前照射と根治照射による臨床試験を行っているところである。

13) 食道進行癌(術前照射)

食道癌に対する手術療法の成績は比較的早期の癌を除くと満足できるものではない。一方、手術前の化学放射線療法により術後の局所再発は減少するものの、手術単独治療に比較して有害事象の発現が多く、その割に生存率の改善は明らかではない。しかし、組織学的にCRが得られた症例では生存期間の延長が報告されている(8,9)。よって、局所効果に優れ、低侵襲な治療を手術と組み合わせることで治療成績の改善が期待できる。今回、新たに「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素線による術前短期照射の第I/II相臨床試験」を開始した。短期照射(8回/2週)を採用することにより、生存率の向上を目指した治療法である。

4. 要約

放医研では1994年6月、HIMACから得られる炭素線を用いてがん治療臨床試験が開始された。それ以来、2004年2月末までに合計1796名(1864病巣)の症例が登録され、平成15年10月には高度先進医療としての承認が得られるまでになった。これまでの経験をまとめると、炭素線治療は特に、①疾患部位としては、頭頸部(眼を含む)、頭蓋底、肺、肝臓、前立腺、骨・軟部組織、直腸癌の骨盤内再発に対して、②組織型では、光子線が効きにくいとされる腺癌系(腺癌、腺様嚢胞癌、肝細胞癌)や肉腫系腫瘍(悪性黒色腫、骨・軟部肉腫など)に対して有効であり、さらに、③生物学的線量分布の利点を生かすことにより、いろいろな疾患で短期小分割照射法が有効

であった。なかでも、肺や肝などでは1、2回で治療を終える超短期照射が可能で、また前立腺や子宮癌では20回/5週照射、頭頸部や骨・軟部では16回/4週照射と、一般の放射線治療に比べて短期の照射が可能であった。一方、頭頸部など一部のがんでは、今後さらに生存率を向上させるため遠隔転移対策が重要で、炭素線と抗がん剤の併用治療を開始したところである。悪性グリオーマや、膵癌、子宮癌、食道癌などは、今後さらに成績改善の必要があると考えられ、引き続き臨床試験を行っている。なお、有害反応(副作用)についてみると、初期の頃、線量増加に伴い消化管潰瘍・穿孔を生じ手術を要するものがいたが、照射方法を改善することにより同種の副作用は認めなくなった。

References

- [1] Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., Mizoe J., Mukai M., et al.: J. Brachytherapy Int. 13, 1-8 (1997).
- [2] Tsujii H., Morita S., Miyamaoto T., Mizoe J., Kamada T., et al.: Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS. Progress in Radio-Oncology VII (Edited by Kogelnik H.D., Monduzzi Editore), Italy, pp.393-405 (2002).
- [3] Tsujii H., Mizoe J., Kamada T., Baba M., Kato S., et al.: Radiotherapy and Oncology (in press).
- [4] Kanai T., Furusawa Y., Fukutsu K., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H.: Radiat. Res. 147, 78-85 (1997).
- [5] Kanai T., Endo M., Minohara S., Miyahara N., Koyama-Ito H., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44, 201-210 (1999).
- [6] Chen G.T.Y., Castro J.R., Quivey J.M.: Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 10, 499-529 (1981).
- [7] Raju M.R.: Heavy particle radiotherapy. (Academic Press, New York) (1980).
- [8] Kraft G.: Prog. Part. Nucl. Phys. 45, S473-S544 (2000).
- [9] 川島勝弘: 重粒子線物理学から、がん治療における放射線生物学(恒元博、大原弘編、放医研シンポジウムシリーズ)、20, 214-224 (1988).
- [10] Koike S., Ando K., Uzawa A., Takai N., Furusawa Y., et al.: Radiation Protection Dosimetry 99, 405-408 (2002).
- [11] 辻井博彦、鎌田正、溝江純悦、宮本忠昭、馬場雅行、他: 放射線科学 46, 295-314 (2003).
- [12] Mizoe J., Tsujii H., Kamada T., Matsuoka Y., Tsuji H., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (in Press).
- [13] Yamamoto N., Mizoe J., Hasegawa A., Ohshima K., Tsujii H.: Int. J. Clin. Oncol. 8, 386-390 (2003).
- [14] Akakura K., Tsujii H., Morita S., Tsuji H., Yagishita T., et al.: The Prostate 55, 252-258

- (2004).
- [15] Kamada T., Tsujii H., Tsuji H., Yanagi T., Mizoe J., et al.: *J. Clin. Oncol.* 20, 4466-4471 (2002).
 - [16] Galandiuk S., Wieand H.S., Moertel C.G., et al.: *Surg. Gynecol. Obstet.* 174, 27-32 (1992).
 - [17] Bozzetti F., Mariani L., Micel R., et al.: *J. Surg. Oncol.* 62, 207-213 (1992).
 - [18] McCall J.L., Cox M.R., Wattchow D.A.: *Int. J. Colorectal Dis.* 10, 126-132 (1995).
 - [19] Ciatt S.: *Acta. Radiol. Oncol.* 21, 105-109 (1982).
 - [20] Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., et al.: *Radiotherapy and Oncology* 66, 127-140 (2003).
 - [21] Yamamoto N., Miyamoto T., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., et al.: *Lung Cancer* 42, 87-95 (2003).
 - [22] Kato H., Tsujii H., Miyamoto T., Mizoe J.E., Kamada T., et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59, 1468 (2004).
 - [23] Kato H.: *Hepatocellular Carcinoma Screening, Diagnosis, and Management (NIH)*, pp.195-196 (2004).
 - [24] Nakano T., Suzuki M., Abe A., Suzuki Y., Morita S., et al.: *Cancer J. Sci. Am.* 5, 362-369 (1999).
 - [25] Murakami T., Tsuji H., Furusawa Y., Ando K., Kanai T., et al.: *J. Nucl. Mater.* 248, 360-368 (1997).
 - [26] Endo M., Koyama-Ito H., Minohara S.: *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 8, 231-238 (1996).
 - [27] Minohara S., Kanai T., Endo M., Noda K., Kanazawa M.: *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.* 47, 1097-1103 (2000).
 - [28] Denekamp J., Waites T., Fowler J.F.: *Int. J. Radiat. Biol.* 71, 681-694 (1997).

頭頸部領域における炭素イオン線の臨床試験研究成果

Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Cancer

溝江純悦、長谷川安都佐、山本信治、辻井博彦、今野昭義*、岡本美孝**、頭頸部腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

*総合南東北病院アレルギー頭頸部センター、**千葉大学耳鼻科

Abstract

Base on the results of Phase I/II dose escalation studies from June 1994 to February 1997, we have started phase II clinical trials in order to determine the effectiveness of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. Between April 1997 and October 2003, a total of 193 patients were entered into a phase II study of carbon ion radiotherapy. Of them, 173 patients (175 sites) were treated between April 1977 and February 2003 and were candidates for this analysis. A total of 134 cases were irradiated by 57.6 GyE/16 fractions and a total of 20 cases were irradiated by 64.0 GyE/16 fractions. A grade 3 skin reaction was observed in 8.6% and a grade 3 mucosal reaction was observed in 12.3%. There was no grade 4 or greater acute reaction. A grade 2 late skin reaction was seen in 5.3% and a grade 2 late mucosal reaction in 3.1%. No grade 3 or greater late reaction was seen before the time of analysis. The local control rate of 57 patients with malignant melanoma was 82%, 36 adenoid cystic carcinoma 57%, 15 adenocarcinoma 92% and 10 squamous cell carcinomas 61% at 5 years.

Preliminary results of Phase II clinical trial for head and neck cancer are showing acceptable acute and late morbidity with excellent local control of the tumors. These results observed in carbon ion radiotherapy appear promising compared with those achieved by low-LET irradiation.

1. 背景

頭頸部領域における放射線治療は、Chemo-Radiation や 3D-Conformal RT 及び IMRT の普及により治療成績の向上が見られている。しかし、主にこれらの治療対象は扁平上皮癌であり、又、周辺に眼球・視神経・脳幹部などの重要臓器が存在するときには照射線量が制限されるために治療が難しいことが多い。

炭素イオン線は、過去に行なわれた速中性子線と同様に生物学的に高 LET 放射線であり、頭頸部領域の X 線治療では難治の腫瘍に対してその効果が期待されている。また、炭素イオン線は陽子線と同様に加速エネルギーに応じた Bragg peak を持ち線量分布に優れていることから、周囲の重要臓器に対して最小限の照射で腫瘍照射が可能となる。

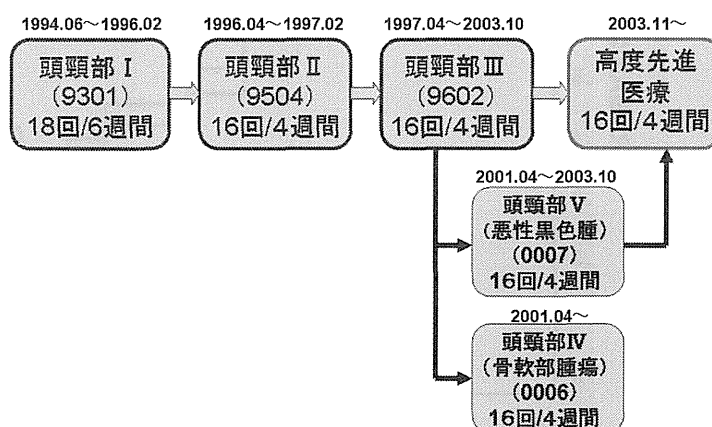
粒子線の抗腫瘍効果と正常組織反応（特に遅発反応）を解明し、重粒子線の治療対象疾患を決定するフェイズ II 臨床試験（9602）が 16 回/4 週間の線量分割法で 1997 年 4 月より開始された。

フェイズ II 臨床試験（9602）の途中で、頭頸部領域の骨軟部腫瘍において局所制御の向上を目的に、炭素イオン線治療の線量増加試験を行い、その有効性および安全性を確認するフェイズ I/II 臨床試験（0006）が 2001 年 4 月から開始された。また同様に、フェイズ II 臨床試験（9602）の途中で、頭頸部領域の悪性黒色腫に対してその局所制御に見合った高い生存を得るための、抗癌剤併用炭素イオン線治療がフェイズ II 臨床試験（0007）として 2001 年 4 月から開始された。

2. プロトコールの流れ

頭頸部領域の悪性腫瘍に対する炭素イオン臨床試験は、1994 年 6 月より炭素イオン線の最初のプロトコールとして行われた（9301）。18 回/6 週間の線量分割法で行われた 9301 の結果を受けて、1996 年 4 月から、より短期間での治療の可能性を探る 16 回/4 週間での臨床試験が行われた（9504）。2 つのフェイズ I/II 臨床試験の結果は両群に明らかな差が無かったことから、重

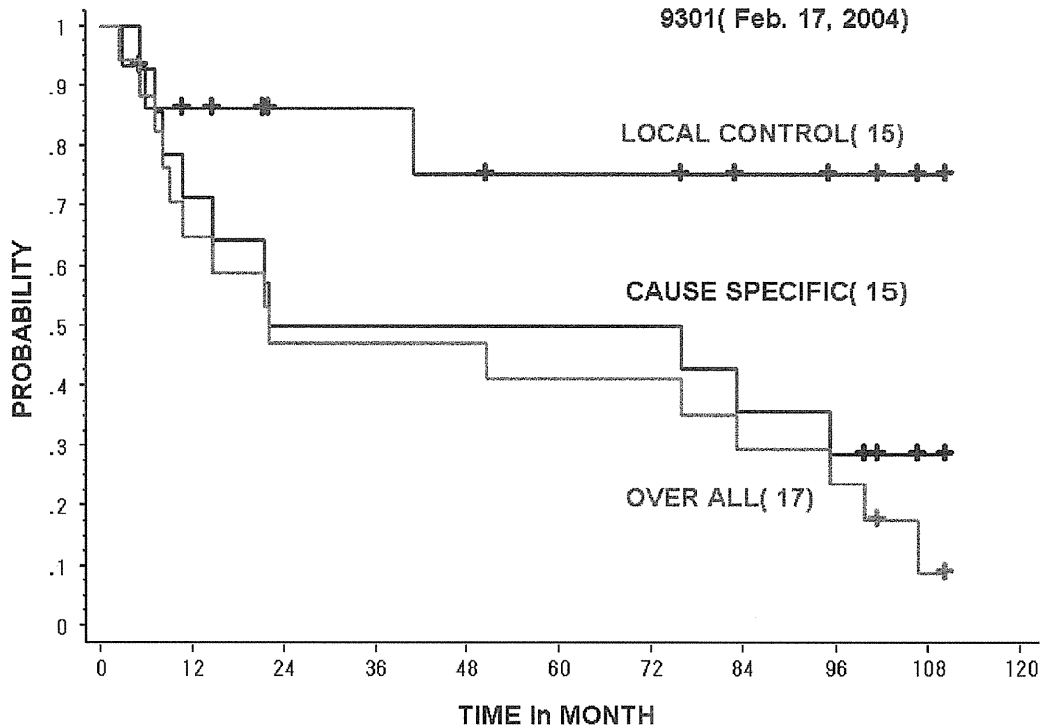
頭頸部悪性腫瘍に対する臨床試験の経過



3. 治療成績

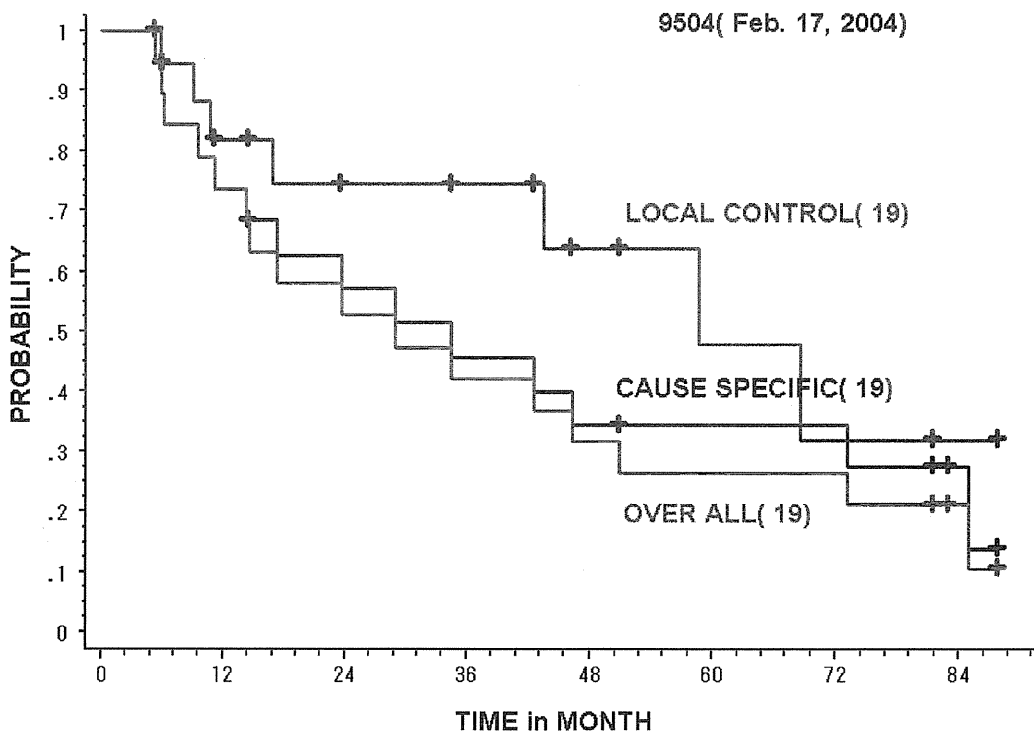
3-1. 9301: 皮膚の最大耐容線量は 70.2 GyE/18 回/6 週間と判断された。ただし、皮膚が広範に標的体積に含まれた場合にはその耐容線量は 64.8 GyE/18 回/6 週間以上であった。ま

た、粘膜の耐容線量は 70.2 GyE/18 回/6 週間以上であった。部位的には上咽頭・唾液腺で、組織学的には腺様嚢胞癌・悪性黒色腫などで良好な局所制御が期待される結果であった。



3-2. 9504: 皮膚の最大耐容線量は 64.0 GyE/16 回/4 週間と判断された。ただし、皮膚

が広範に標的体積に含まれた場合にはその耐容線量は 57.6 GyE/16 回/4 週間以上であった。



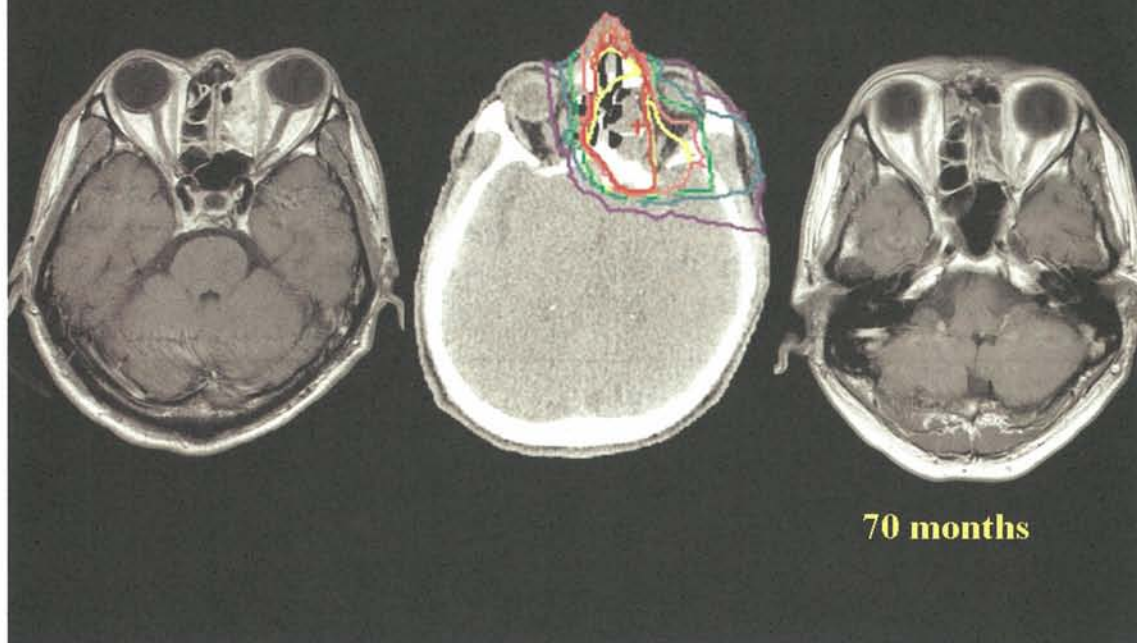
18回/6週間分割法と16回/4週間分割法の間に、局所制御および生存率に関して有意差を認めなかった。特に腺癌系腫瘍や悪性黒色腫などの非扁平上皮癌に対して、重粒子線の良い治療効果が期待された。扁平上皮癌については、PS不良例、低線量照射例、体積が大きいものなど予後不良因子例が多く、さらに検討が必要と思われた。以上の結果を受けて、64.0 GyE/16回/4週間の線量分割法（皮膚が広範に標的体積に含まれた場合には57.6 GyE/16回/4週間）でフェイズII臨床試験を行うことになった。

3-3. 9602: 本プロトコルでは193部位の治療が行われた。正常組織反応は、早期で

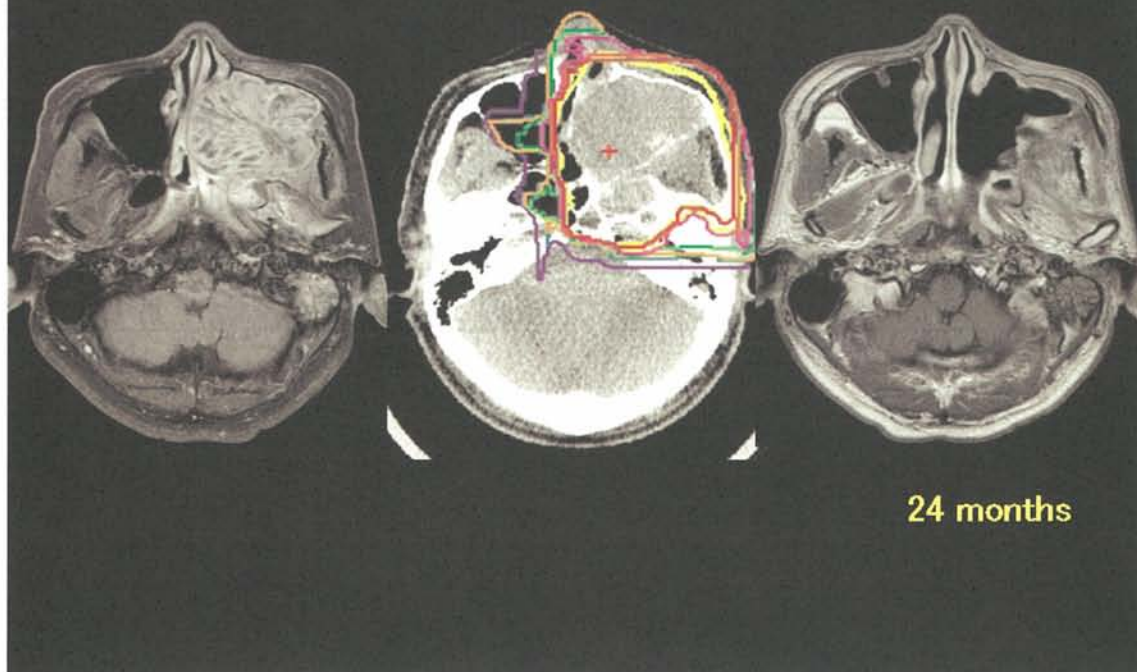
grade 3が10%前後発生するものの、遅発反応はgrade 2以下であり、臨床上問題は無い治療である。局所制御率は5年で75%を示しており、特に光子線治療では難治とされる腺癌・腺様嚢胞癌・悪性黒色腫などの非扁平上皮癌に対しての治療効果が顕著である。本プロトコルでは途中解析の結果から、頭頸部領域の骨・軟部組織腫瘍に対するフェーズ I/II 臨床試験（0006）と悪性黒色腫に対するフェーズ II 臨床試験（0007）のプロトコルが2001年4月から分離している。2003年11月で本プロトコルの登録症例は終了し、以降の症例は高度先進医療として追加登録されている。

Histology / Site (9602)	ParaNasal Sinuses	Nasal Cavity	Oral Cavity	Salivary Gland	Pharynx	Orbita	Thyroid	Ears	Others	Total
Malignant Melanoma	17	39	6	1	3	5				71
Adenoid Cystic Carcinoma	15	3	7	10	5	6		1	2	49
Adenocarcinoma	4	4	1	2	3	3		1		18
Papillary Adenocarcinoma	1						12			13
Squamous Cell Carcinoma	3		2		2			3		10
Osteosarcoma	3				1				2	6
Mucoepidermoid Ca.	1		1	4						6
Rhabdomyosarcoma	1				1				1	3
Others	5	1	3	2	2	1			3	17
Total	50	47	20	19	17	15	12	5	8	193

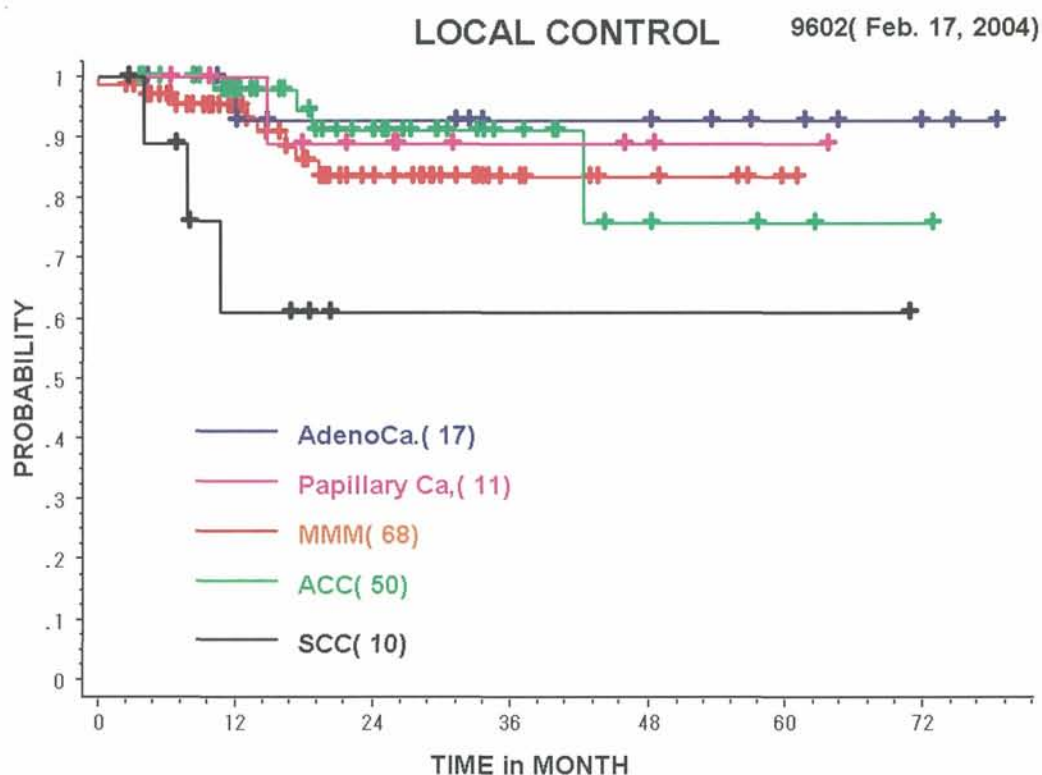
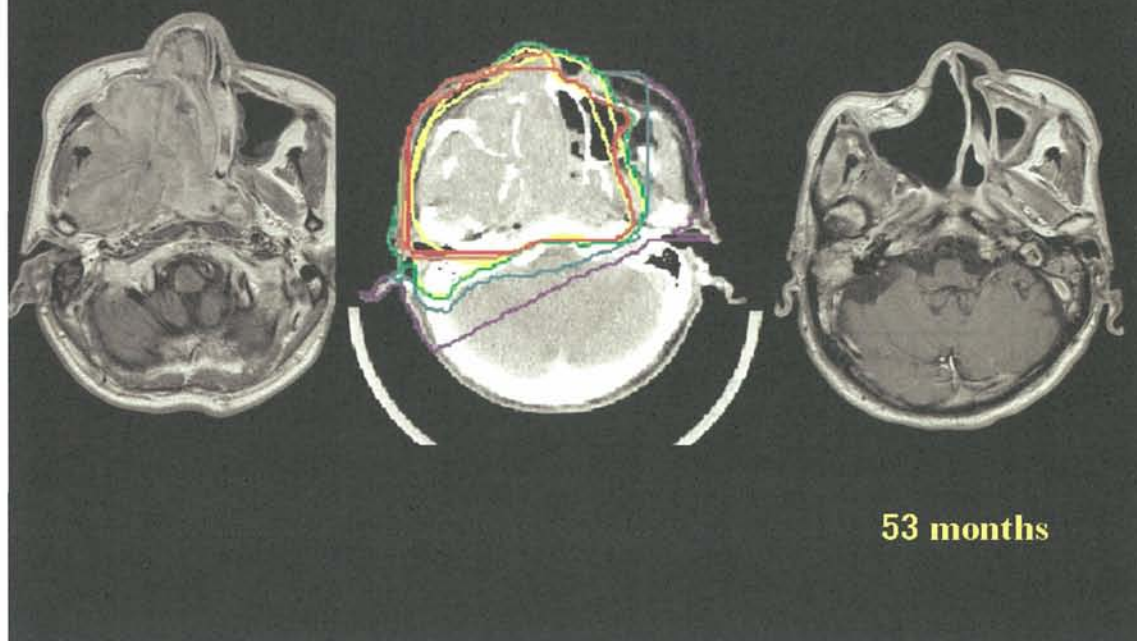
SCC of the left ethmoid sinus
57.6GyE/16fr/4wks



ACC
57.6GyE/16fr/4wks



Malignant Melanoma 57.6GyE/16fr/4wks



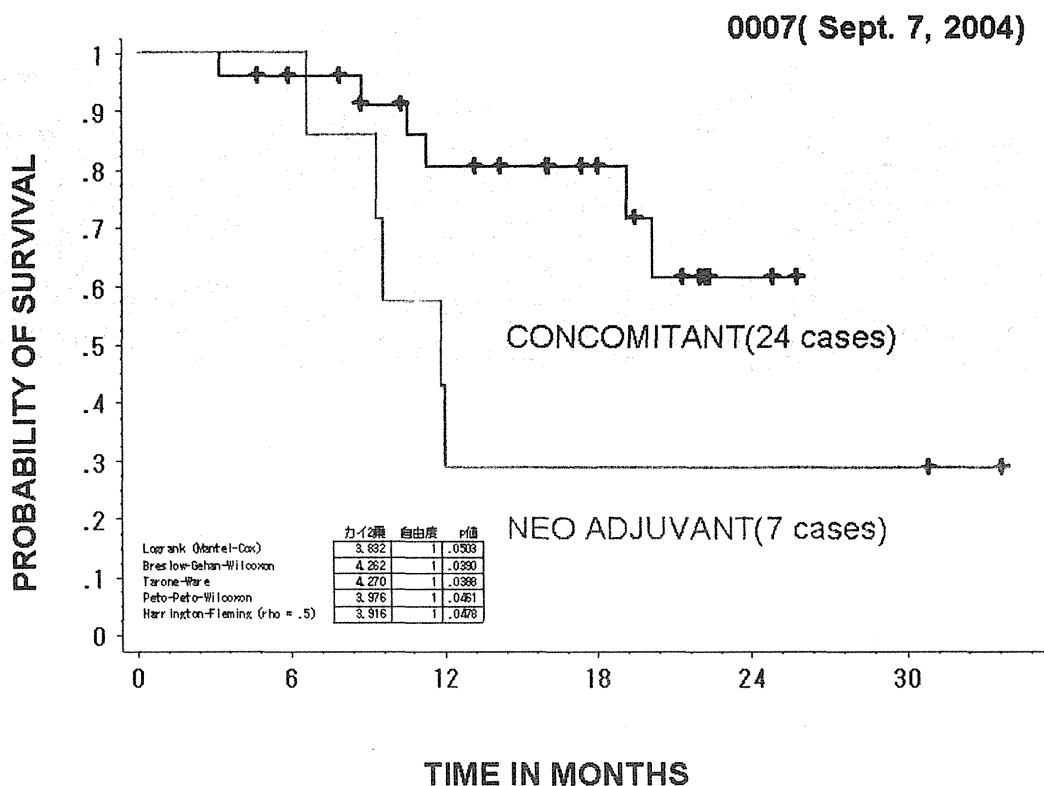
3-4. 0006: 今までに4例が登録されている。観察された正常組織反応では、腫瘍浸潤のある口蓋部粘膜で Grade 3 の急性期反応が1例で見られた。他の、正常皮膚の急性期反応、および、皮膚・粘膜の遅発反応はともに Grade 1~2 の軽微な反応である。観察されている腫瘍反応は

観察可能期間が6か月以上の3例において、PR (1) および SD (2) である。

3-5. 0007: 初期の7例の登録症例では、炭素イオン線治療前の2コースの DAV 療法は全例完遂した。炭素イオン線治療後に2例で遠隔

転移および頸部リンパ節転移が発生したために DAV 療法を途中で中止した。DAV 療法は投与中の自覚症状は殆ど無く、また、投与後の血液変化も軽微であった。7 例の炭素イオン線治療前の腫瘍反応を臨床的にみると、縮小が 2 例、著変なしが 2 例、増大が 3 例であった。この結果から、炭素イオン線治療と 5 コースの DAV 療法を同時に行うべく、プロトコルの部分修正が提案された。8 例目以降の 19 例（登録 6 カ

月以上経過）では、急性期の皮膚・粘膜反応は初期の 7 例に比し特に強い印象は無い。局所制御率及び累積生存率のいずれも、初期の 7 例に比し良い傾向を示している。重粒子線治療の高度先進医療承認に伴い、本プロトコルは平成 15 年 11 月で終了となった。症例数が 27 例と予定（60 例）の約半数であるが、今後、本プロトコルをガイドラインとした高度先進医療のデータを積み重ねる予定である。



4. 他の成績との比較

頭頸部領域の悪性腫瘍に対する治療は、手術切除が基本である。しかし、切除による顔面の変形や機能喪失が、術後の QOL や ADL を大幅に低下させるときには、放射線治療が選択される。扁平上皮癌に於いては抗癌剤併用の X 線治療が推奨されるが、眼球・視神経・脳幹部などの重要臓器が近接する腫瘍では十分な X 線線量が照射できないために、その成績は芳しくない。このような扁平上皮癌や非扁平上皮癌が重粒子線の良い適応と考えられる。

悪性黒色腫に対する根治手術と X 線治療の併用では、一時的な局所制御は 60~70% に達するが、その後 50~90% が再発し、また、多くの遠隔転移を見るために、最終的な 5 年生存率は 17

~48% と、平均 20% 台である。炭素イオン線治療でも、局所制御は 80% 台であるが、生存率は 20% 台にとどまっている。その原因は遠隔転移の発生であるが、現在行っている抗癌剤併用治療での生存率の向上が期待される。

腺様嚢胞癌は、根治的手術切除では 5 年局所制御率は 90% を超える。しかし、手術不能例での X 線治療は 32~56% と低い。これに対し、速中性子線治療では 57~76% の局所制御を得ることができる。同じ高 LET 放射線である炭素イオン線では、75% の 5 年局所制御率を示している。腺様嚢胞癌では、局所制御率から 10% 前後低い生存率が得られる。一般的な治療を行った場合の腺様嚢胞癌での平均生存期間は 79 カ月と長く、たとえ転移が発生しても、転移発生から死亡までの平均

期間は 49 カ月と長い。これは悪性黒色腫の平均生存期間 30 カ月、また、未分化癌の 13 か月と比較して異質の経過であり、腺様嚢胞癌の経過管理において重要である。

5. まとめと展望

炭素イオン線の適応はX線治療が難しい非扁平上皮癌と、扁平上皮癌でも周囲に重要な正常臓器があり十分なX線照射が不可能な例と結論できる。しかし、これまでの経過では **Strength of recommendation** は B の段階であるが、これを A の段階まで押し上げれば、頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療が世界に広まる可能性がある。

肺がんに対する重粒子線治療

Heavy Ion Therapy for Lung Cancer

宮本忠昭、馬場雅行、菅原俊幸、矢代智康、藤澤武彦*、肺腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院
*千葉大学医学部 呼吸器外科

Abstract

Five clinical trials and their results of carbon beam radiotherapy for peripheral type of stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) were briefly described. In the phase I/II study, using a regimen of 18 fraction over 6 weeks, the local control rate and 5 years-overall survival rate of 47 patients treated with carbon beams were 65%, and 42%, and using a regimen of 9 fraction over 3 weeks, those of 34 patients were 92% and 41%. Radiation pneumonia was not serious and a few (2.1%). In the phase II clinical study using the same regimen, the local control rate of 50 patients was 98% without radiation pneumonia, resulting in 61.0% of 5 years-overall survival rate. These therapeutic results indicated that carbon beam therapy could be an alternative to surgery especially for the lung cancer patients with an advanced age and/or complications. In the following phase I/II trial, using a regimen of 4 fraction over one week, the local control rate and overall survival rate of 79 patients was 93% and 73% at 36 months after therapy. And now, a single-dose treatment is under investigation for 24 patients. In addition, the excellent local control rate of 95% as well has been demonstrated for the locally advanced lung cancer treated with carbon beams. All of these results would provide the promising prospects in the treatment of lung cancer.

はじめに

2003 年 10 月、重粒子線治療は高度先進医療として認められた。肺癌に対する重粒子線治療の臨床試験は[1]、1999 年 11 月より頭頸部癌に引き続いて[2]開始されたので 10 年を経過したことになる[3-6]。対象は、外科治療の適応とされる非小細胞肺癌・病期 I 期および「局所進行型」肺癌であり、しかも原則として肺の合併症などにより手術非適応とされる症例を選んだ。研究は、dose-limiting toxicity を示す線量（フェイズ I）、至適抗腫瘍効果を明らかにする（フェイズ II）の臨床研究法に従い行われた。この研究には、同時に適正な肺癌の重粒子線照射治療法を確立する目的も加えられた。病期 I 期肺癌の至適線量分割法を決める研究は、分割回数毎にプロトコルが作成され、回数と治療期間の短縮が計画され最終的には 1 回照射法へと進化した。

一方、「局所進行型」肺癌は、線量分割を 16 回/4 週間に固定して縦隔内の諸臓器（脊髄、食道、気管など）の安全線量を明らかにしながら局所領域（loco-regional）の腫瘍の制御線量を明らかにするフェイズ I/II 研究が行われた。その結果、両対象疾患に対

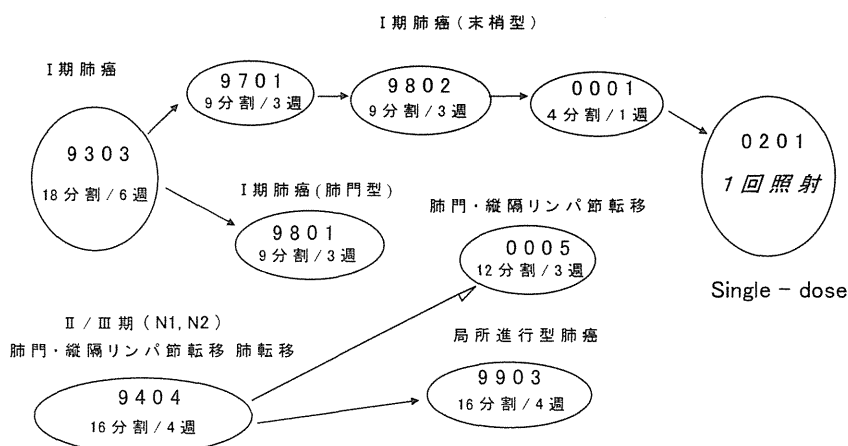
して安全にしかも 90%以上の腫瘍制御が得られる至適線量が明らかにされるとともに、生存率は外科治療成績に匹敵する成績となった。

プロトコルと作成経緯

図-1 に肺癌に特化したプロトコルを作成年代順に示した。プロトコルが実行された時期は、表-1 に示した。

重粒子線治療の臨床研究は、すべて「重粒子線治療ネットワーク会議」によって認定されたプロトコルにより運営されている。非小細胞肺癌を大きく、①臨床病期 I 期と「局所進行癌」との二つに分けた。前者を「肺野型」肺癌として、「肺野末梢型」と「肺門近接型」に細分し 18 回/6 週

図-1 非小細胞肺癌に対する重粒子線治療臨床試行の経緯



間の線量分割法によるフェイズ I/II 研究から開始された (9303)。

②「肺野末梢型」では、引き続き 9 回/3 週間の線量分割によるフェイズ I/II 研究 (9701) が行われた。ここで明らかにされた至適線量 (72GyE) を用いてフェイズ II 研究 (9802) が行われた。この線量での効果が確認された後、4 回/1 週間の超短期分割法 (0001) に進み、当プロトコルは 2004 年 11 月に終了した。3 年を経過して 9802 プロトコルに近似する成績が求められたので、2003 年 4 月より 1 回照射法のプロトコルが開始された。③「肺門近接型」は、9303 プロトコルにおいて気管支の遅発性有害反応が線量規制因子であることが明らかにされた。そこでこのプロトコル (9801) では、適応を「肺門型」肺癌に広げた。線量分割法は、9 回/3 週間に固定して気管支の遅発性有害反応を重視して長期観察の下に線量増加を進め、2004 年 2 月に終了した。また、④原発照射後に一定の割合で生ずる肺門・縦隔リンパ節転移を適切に治療するため平成 13 年 4 月から肺門・縦隔リンパ節転移に対する重粒子線治療のプロトコル (0005) が発足した。⑤「局所進行型」肺癌は、「胸壁浸潤型」IIIA (現在は II B) の 18 回/6 週間の線量分割法を用いた術前照射 (9303) の経験に基づいて、16 回/4 週間の分割照射法により Pancoast tumor など SST を含めて「局所進行型」肺癌 (9903) のプロトコルが作成された。この治療は、照射野の食道、気管支などの安全線量および局所領域の腫瘍の至適線量が明らかにされ 2003 年 2 月に終了した。

治療結果と考察 (表-1)

1) 臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する重イオン治療

1. 肺野型肺癌の治療経過と成果

9303 プロトコル (1994/11-1998/8) 18 回/6 週間分割: 47 症例 (48 病巣) を対象として局所制御率: 65%、原病生存率 (5 年): 61%、粗生存率 (5 年): 41.6% が得られた。このトライアルでは 54.9GyE から 95.4GyE まで 10%あるいは 5%アップで線量増加を行った。グレード II-III の放射線肺臓炎 (dose-limiting toxicity) の最大耐容線量 (MTD: maximum tolerated dose) は 95.4GyE であり、腫瘍制御率は、線量増加に依存し向上し 90GyE で 100%に達した。95%以上腫瘍制御線量として 90GyE を選択すると MTD 以下であり、この線量は安全線量域内にあるので至適腫瘍制御線量 (OD: optimal dose) と考えられた。

9701 プロトコル (1997/9-1999/2) 9 回/3 週間分割: 34 症例を対象として局所制御率: 90.2%、原病生存率 (5 年): 50%、粗生存率 (5 年): 41.6% が得られた。このトライアルでは 68.4GyE から 79.2GyE まで 5%アップで線量増加を行った。

MTD は 79.2GyE であり、全ての線量レベルで再発が認められなかったことより 10%以下の 72GyE を OD とした。

9802 プロトコル (2000/4-2003/11): 9 回/3 週間分割、72GyE: 50 症例 (51 病巣) を対象として局所制御率: 98%、原病生存率 (5 年): 78.5%、粗生存率 (5 年): 60.7% が得られた。グレード III 以上の放射線肺臓炎は認められなかった。

0001 プロトコル (2000/12-2003/11): 4 回/1 週間分割、52.8GyE (IA)、60GyE (IB): 79 症例 (80 病巣) を対象として局所制御率: 93.2%、原病生存率 (38 ヶ月): 82%、粗生存率 (38 ヶ月): 72.6% が得られ、5 年生存に向けて 9802 プロトコルの成績と同じ傾向が認められた。

0201 プロトコル (2003.4-): 1 回照射、28GyE レベル: 6 症例 を対象に行われ、6 ヶ月評価で、再発が 2 名あり局所制御率は 66%となった。1 回照射法での OD を明らかにするために腫瘍制御の向上に向け線量を 32GyE に増加した。現在、この線量で 17 症例を照射した。肺の反応はグレード I 以下であり、肺の繊維化反応も著しく軽減している [8, 9]。

2. 確実な重粒子線照射法に向けて

病期 I 期肺癌の実際の治療を通して、肺癌の重粒子線による確実な照射法の確立を目指して研究開発を行ってきた。以下にその要点を整理した。

① Targeting: 肺野条件で得られた CT 画像上の腫瘍陰影 (GTV) の境界が鮮明で球形の場合は、最低 5mm のマージンを設けて標的を入れる。境界が不鮮明であり多型性を呈する場合は、肺静脈を目印に腫瘍の発生した区域と周辺の区域を鑑

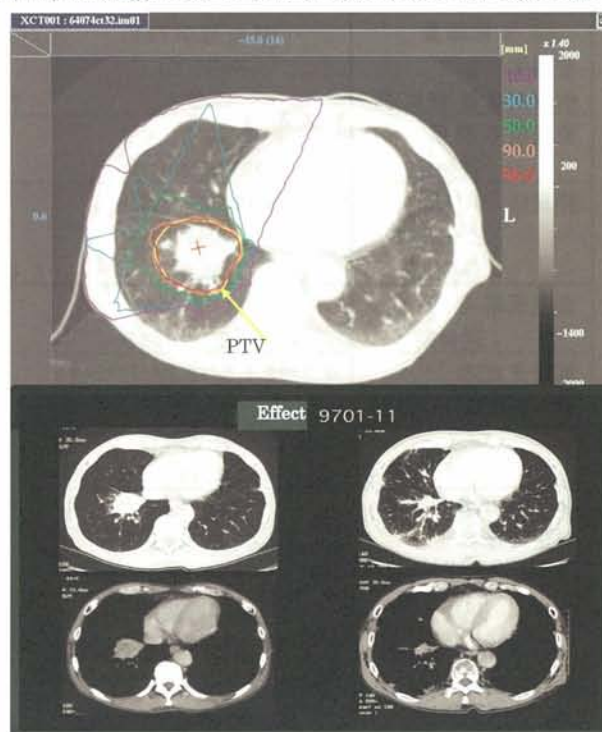


図-2

表1-a 炭素線による肺癌プロトコール

	非小細胞肺癌Ⅰ	非小細胞肺癌Ⅱ	非小細胞肺癌Ⅲ	非小細胞肺癌Ⅳ
番号(フェイズ研究)	9303 (Ⅰ/Ⅱ)	9701 (Ⅰ/Ⅱ)	9801 (Ⅰ/Ⅱ)	9802 (Ⅱ)
施行期間	94/10-97/8(末梢型) -98/8(近接型)	97/9-99/2	98/10-04/2	99/4-00/12
対象 型(病期Ⅰ)	病期Ⅰ 肺野	病期Ⅰ 肺野末梢	病期Ⅰ 肺門・肺野近接	病期Ⅰ 肺野末梢
分割法	18回/6週	9回/3週	9回/3週	9回/3週
dose up 総線量	59.4/64.8/72.0/79.2/ 86.4/90.0/95.4	68.4/72.0/ 75.6/79.2	54.0/57.6/61.2	72.0
登録数	48(終了)	35(終了)	25	51(終了)
解析対象者(病巣)数	47 (48)	34 (34)	20 (20)	50 (51)
皮膚反応 早期	I: 43, II: 5	I: 31, II: 3	I: 20/20	I: 50/51, II: 1/51
遅発性	I: 48, II: 0	I: 34, II: 0	I: 20/20	I: 50/51, II: 1/51
肺反応 早期	0: 41, I: 1, II: 3, III: 2	0: 30, I: 1, II: 2, III: 1	0: 20/20	0: 49/50, II: 1/50
≥gradeⅢ	4.2%	2.9%	0%	0%
遅発期	0: 4, I: 42, II: 1	0: 0, I: 33 (評不: 1)	0: 4/20, I: 16/20	I: 48/50, II: 2/50
気管支反応			0: 1/20, I: 15/20, II: 4/20	
一次反応(%)	CR: 12.5 PR: 41.7 NC: 45.8	CR: 11.8 PR: 73.5 NC: 14.7	CR: 75.0(15/20) PR: 15.0(3/20) NC: 10.0(2/20)	CR: 15.7 PR: 49.0 NC: 35.3
局所制御率*	64.9%	90.2%	95.0%(19/20)	98.0%(50/51)
粗生存率*	41.6%: 5Y	41.2%: 5Y	60.7%: 56M	60.7%: 5Y
cause specific*	61.0%: 5Y	50.0%: 5Y	17.2%: 56M	78.5%: 5Y
DLT	放射線肺臓炎	放射線肺臓炎	気管支粘膜反応	放射線肺臓炎
最大制限線量:	95.4 GyE(末梢型) 79.2 GyE(近接型)	79.2 GyE		
≥90%腫瘍制御線量	86.4 GyE	72 GyE		72 GyE

表1-b

	非小細胞肺癌Ⅴ	非小細胞肺癌Ⅵ	非小細胞肺癌Ⅶ	非小細胞肺癌Ⅷ
番号	9903 (Ⅰ/Ⅱ)	0001 (Ⅰ/Ⅱ)	0005 (Ⅰ/Ⅱ)	0201 (Ⅰ/Ⅱ)
施行期間	2000/4-03/3	2000/12-03/11	2003/4-(04/3)	2003/4-(06/3)
対象 型(病期Ⅰ)	Ⅱ,ⅢA, ⅢB (SST, 縦隔型)	病期Ⅰ 肺野末梢	転移 肺門・縦隔リンパ節	病期Ⅰ 肺野末梢
分割法	16回/4週	4回/1週	12回/3週	1回
dose up 総線量	68.4/72.0/75.6	52.8: 60.0	45.6/48.0	28.0/32.0
登録数	40(終了)	82	6	24
解析対象者(病巣)数	37 (37)	71 (72: T1:38, T2:34)	6 (6)	5 (5)
皮膚反応 早期	I: 32/36, II: 4/36	I: 67/72, II: 5/72	I: 6/6	I: 5/5
遅発性	I: 33/34, II: 1/34	I: 69/64	I: 6/6	
肺反応 早期	0: 35/36, II: 1/36	0: 70/70, 2: 1/70	0: 5/6, II: 1/6	0: 3/5, I: 2/5
≥gradeⅢ	0%	0%	0%	
遅発期	I: 35/35	0: 6/67, I: 60/67, II: 1/67	0: 1/6, I: 3/6, II: 2/6	
食道反応 早期	0: 4/14, I: 10/14			
遅発期	0: 11/12, IV: 1/12**			
気管支反応	0: 7/13, I: 5/13, IV: 1/13**			
一次反応(%)	CR: 2.8 PR: 86.1 NC: 11.1	CR: 7.3(5/69) PR: 56.5(39/69) NC: 36.2(25/69)	CR: 16.7(1/6) PR: 66.6(4/6) NC: 16.7(1/6)	PR: 80(4/5) NC: 20(1/5)
局所制御率*	92.7%	93.2%	83.3%(5/6)(>12M)	
粗生存率*	41.4%: 46M	72.6%: 38M		
cause specific*	52.7%: 46M	82.0%: 38M		
DLT	放射線肺臓炎 気管支粘膜反応、食道反応	放射線肺臓炎	食道反応	放射線肺臓炎
最大制限線量:	< 76 GyE			
≥90%腫瘍制御線量	72 GyE			

* Kaplan-Meyer, **同一症例(気管・食道瘻)

別して Targeting の境界を定める。腫瘍に隣接する気管支に浸潤が疑わしい場合は、亜区域枝まで入れる。区域枝が入る場合、全管腔は含めない。胸壁あるいは縦隔壁の臓側胸膜まで含める。以上を考慮して CTV を設定する。一例の線量分布とレスポンスを示した (図-2)。

② Copy paste technique: 呼吸性移動に伴う肺と腫瘍の境界に起こる辺縁再発を防止するため腫瘍の上下に 1 枚 (5mm thickness) 以上のスライスを移動して仮想標的を作成する[10]。③ 門数と照射方向: 対向照射時に起こる破砕反応による線量分布の劣化を防ぐことと周辺肺組織の線量をできるだけ下げるため斜行 4 方向照射を原則とする。④ 呼吸時に同調した呼吸同期照射を行う。⑤ 位置決めおよび照合を確実にかつ容易に行うため金属マーカー (イリジウム) を腫瘍周辺の 2 箇所に入れる。

3. 領域リンパ節転移に対する炭素線治療と 0005 プロトコール

病期 I 期肺癌の重粒子線治療の成績は、肺門・縦隔リンパ節転移に対する対策にも左右される。I 期肺癌の標準外科治療は、肺葉切除と領域リンパ節の廓清である。臨床病期 I 期で N0 と診断された非小細胞肺癌の患者において手術後にみられる病理学的な肺門・縦隔リンパ節転移陽性率は、15%から 25%程度とされる。外科領域においても肺門・縦隔リンパ節転移の廓清が生存率の向上に寄与することが証明され、その意義が明らかにされている。I 期肺癌の放射線治療においては、予防的な領域リンパ節の照射について活発な議論がされている。しかし、原発の局所制御率が外科治療のそれに匹敵する 95%以上に達した場合は、予防的にしても「監視的」にしても対策が必要となろう。重粒子線治療は、標的として原発腫瘍のみを照射し、領域リンパ節転移は出現した時点で治療した。原発腫瘍の照射後に定期的に CT 等の検査を行いリンパ節の持続的増大を早期に確認し、転移を疑う症例を PET 診断で確定することにより早期に診断して照射する、いわゆる「監視的」肺門・縦隔リンパ節転移照射を試みてきた。炭素線により原発腫瘍を照射した 81 名の病期 I 期肺癌の患者 (9303+9701) の初発癌関連事象の発生率は、照射野内および辺縁再発は 23.4% (19/81)、肺門・縦隔リンパ節のみの転移は 11.1% (9/81)、癌性胸膜炎などの胸膜播種を含む局所転移と遠隔転移の合計は 20.9% (17/81) の計 55% (45/81) であった。これら初発事象の炭素線治療開始後の発生時期を検討すると、肺門・縦隔リンパ節のみの転移は、平均 8 ヶ月であり、有意差は見られないものの原発再発及び転移の発生平均 12 ヶ月より早期に出現した。肺門・縦隔リンパ節のみの 9 例は、すべて one level に 1 個の段階で発

見された。このグループの cause-specific survival は 78% であった。2 例の死亡例は、転移所属リンパ節を有したまま、呼吸不全 (COPD の悪化) と腎梗塞による腎不全で死亡した。このうち、縦隔照射を行った残りの 7 例の局所制御率は 100% であった[7]。

炭素線による肺門・縦隔照射は、食道潰瘍の発生により治療を完遂できない 1 例を経験した。より安全性の高い治療法を求めて、肺門・縦隔リンパ節転移に対する炭素線照射のフェイズ I / II の新しい 0005 プロトコールを 2003 年 4 月より 45.6GyE と 48GyE/12 分割/3 週間で開始している。

4. 病期 I 期肺癌に対する外科療法および放射線治療の成績

臨床病期 I 期・非小細胞肺癌に対する手術による成績は、局所制御率 95%以上、5 年生存率は 50% を越える。一方、慣用放射線療法の局所制御率は 50-60%、5 年生存率は、20%以下である (表-2)。

表-2 非小細胞肺癌・病期 I の放射線治療成績

論文数	10(2) (日本)		
研究年	1964-1994		
症例数	961		
性別	男	781	
	女	180	
Tサイズ	T1	400	
	T2	529	
	不明	36	
組織型	AD	25.80%	
	SQ	56.70%	
	others	17.40%	
手術拒否率		15.8± 10.3%	
局所制御率	3年	55.3± 11.4%	(n= 3)
	5年	50.0± 11.4%	(n= 3)
粗生存率	3年	30.0± 8.0%	(n= 7)
	5年	22.1± 10.3%	(n=10)
原病生存率	3年	37.5± 11.4%	(n= 4)
	5年	25.5± 11.5%	(n= 5)

* n: 論文数

この成績の相違は、放射線治療が手術不能の予後の悪い患者を対象としていることを考慮しても、放射線治療の力量不足によるものと受け止めざるを得ない。この第一の原因は、不十分な局所制御にあるとされる。肺癌に対する慣用の放射線治療による局所制御率は、厳しい評価をすると報告されている数字より低いと考えられている。局所制御率の向上を目指した照射線量の増加は、常に正常組織の傷害、特に放射線肺臓炎の併発によって阻まれている。しかし、近年、定位的放射線療法の導入により照射容量を少なくして短期間に必要線量を照射することができるようになった。

4cm 以下であれば 95%以上の局所制御率と外科治療に匹敵する生存率が得られたと報告されている。

5. 「肺門部」肺癌に対する重粒子線治療と 9801 プロトコール

肺門部は、心臓、食道、および気管や大きな気管支があり、血管・リンパ管が集中する肺組織の中でも特別な解剖学的部位であり、放射線治療においても肺野領域と耐容線量が異なるとされている。「肺野型」肺癌を対象とした重粒子線治療においても、病期Ⅰ期の中に肺門に近接した病巣を有する患者が入ることが予測されたため、気管支鏡にて直接に見える部位に腫瘍がある症例を「肺門近接型」肺癌として「肺野末梢型」と区別して線量増加を行った。9303 プロトコールでは 47 名の患者の内、肺門近接型は 10 例であった。当症例からの放射線肺臓炎の発症はなく、当有害事象に関しては「肺野型」肺癌を「肺野末梢型」と「肺門近接型」に分ける必要のないことが明らかにされた。一方、この 10 症例の重粒子線治療による気管支反応を観察することにより、気管支反応のグレード別スコア表を作成することが可能となった。このスコア表においてグレードⅢ以上の気管支の有害反応（難治性の潰瘍形成あるいは気管の完全閉塞）が 79.6GyE 以上の線量で発症することが明らかになった。もし、大きな肺外気管支にこのような傷害が発生した場合は生命維持に重大な支障となると思われる。そこで、肺外気管支に対して重粒子線治療による有害反応の線量規制をグレードⅡ（浅い潰瘍あるいは気管支の部分狭窄）とし、これを最大制限線量として線量増加を行うことにより、「肺門部」肺癌の適正線量を明らかにするフェイズⅠ/Ⅱ研究を開始することが可能となった。18 回/6 週間分割法において、気管支反応のグレードⅢの反応は 79.6GyE で発生した。そこで、9 回/3 週間の分割照射（9801）では、上記 79.6GyE の 25%減に相当する 57.6GyE を開始線量と設定して、9 回/3 週間分割法による「肺門部」肺癌を対象としたフェイズⅠ/Ⅱ研究（9801）が 1998 年 10 月に開始された。同プロトコールは、2004 年の 2 月まで 23 例が治療された。この内 20 例が「肺門部」であり、3 例が「肺門近接型」である。現在まで解析対象例 20 例の内、再発が 1 例で局所制御率は 95%である。気管支反応はすべてグレードⅡ以下の反応である。「肺門部」肺癌に対しては、手術、レーザー治療、気管支腔内照射などの治療法があり、よい成績を残している。しかし、手術非適応、後 2 法の治療適応範囲を超えて拡大あるいは浸潤している症例に対してこれらの治療法に優る確実な治療法になると思われる[11]。

6. 「局所進行型」肺癌と 9903 プロトコール

2000 年 4 月から開始された「局所進行型」肺癌（9903）は、病期Ⅱ、ⅢA（one level、2cm≤）、Pancoast tumor など SST、「縦隔型」肺癌を対象としている。16 回/4 週間の分割で、フェイズⅠ/Ⅱ研究として 68、72、76 GyE の三段階の線量増加を行い、MTD と OD を明らかにすることを目的とした。2003 年 2 月に 40 名が登録されて終了した。この内 37 名が解析対象例である。再発は 68GyE レベルで 2 例に見られたのみで、72GyE と 76GyE レベルからは出ていない。全体の局所制御率は 92.7%であった。皮膚および肺反応では、グレードⅢ以上は認められなかった。しかし、肺門・縦隔まで照射範囲に含まれた 14 例の内、76GyE レベルの線量（6 例）より 1 例のグレードⅣ（気管支食道瘻）が発生した。このプロトコールにおける MTD は、72-76GyE の間にあると判断した。72GyE 以上から再発が見られないので、この線量を OD とした。

原病生存率（46 ヶ月）：41.4%、粗生存率（46 ヶ月）：52.7%が得られた。これらの成績は、外科成績に匹敵すると思われる。対象例を、領域リンパ節に転移の有無により分けて評価すると、有：66.7%（46 ヶ月）、無：34.5%（46 ヶ月）となり、有意差は見られないが、リンパ節転移例の生存率が低いことが分かった。この傾向は、N2 例と N0/N1 例との間にも見られた。これは遠隔転移の出現の頻度の相違によるものである。当プロトコールの結論は、①OD は、72GyE である。②気管・気管支の MTD は、60GyE 未満、食道の MTD は、50GyE 未満であり、安全線量は、前者が 50GyE、後者が 40GyE と考えられる。③リンパ節転移の少ない症例の予後がよい。N2 例は炭素線の単独照射では不十分である。④Pancoast tumor など SST は、最も適した適応である。さらに、手術療法と比べた場合、炭素線療法では術中の癌細胞の散布の心配はなく、また標準的リンパ節廓清術では処理されない対側リンパ節の治療も可能であるなどの利点もあり、今後新たに重篤な有害事象が出現しない限り手術を上回る局所制御率も期待される。

終わりに

病期Ⅰ期肺癌の重粒子線治療の最終目的は、1 回照射法の開発である。現在、OD を明らかにするため 28GyE から 32GyE に線量をアップしてトライアルを継続中である。臨床的に認められる有害反応はない。肺の線維化も腫瘍周囲の小さな領域に限局し照射領域もきれいである。照射時間も 1 時間以内に終了する。外来通院も可能である。CT による肺癌検診により沢山の小型肺癌が発見されようとしている今、今後さらに増加する高齢者の肺癌患者を主たる対象として、安全かつ確実

に肺癌を治せる重粒子線治療を組み込んだ新しい肺癌診療システムの構築が望まれる。一方、進行期肺癌に対して、近年、有効な抗癌剤や分子標的薬剤が次々と開発されている。化学療法のトライアルが進むにつれて、局所制御の重要性が明らかになり、放射線治療の併用の重要性が強く認識されている。炭素線治療により安全で、完璧な局所制御効果が得られることを考えると、化学療法の信頼にたる相棒として、重粒子線治療を組み入れた進行肺癌の治療体系も考えられる。

参考文献

- [1] 宮本忠昭：日本医事新報 3635 (1993).
- [2] 宮本忠昭、溝江純悦：癌の臨床 41,1548-1560 (1995).
- [3] 宮本忠昭、青柳壽幸、辻井博彦、山口豊：日本外科学会誌 98, 60-67 (1997).
- [4] 宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、辻井博彦、山口豊：日本外科学会雑誌 100、729-734 (1999).
- [5] 宮本忠昭、山本直敬、小藤昌志、西村英輝、辻井博彦、藤澤武彦：日本外科学会雑誌 103, 250-255 (2002).
- [6] 宮本忠昭：癌と化学療法 30, 209-214 (2003).
- [7] Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., et al.: Radiotherapy and Oncology 66, 127-140 (2003).
- [8] Nishimura H., Miyamoto T., Yamamoto N., Koto M., Sugimura K., Tsujii H.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55, 861-866 (2003).
- [9] Yamamoto N., Miyamoto T., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., et al.: Lung Cancer 42, 87-95 (2003).
- [10] Koto M., Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H., Yamada S., Tsujii H.: Radiotherapy and Oncology 71, 147-156 (2004).
- [11] 山本直敬、宮本忠昭、小藤昌志、西村英輝、藤澤武彦：気管支学 23, 712-720 (2001).

肝細胞癌に対する重粒子線治療

Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma

加藤博敏、山田滋、安田茂雄、山口和也、大野泉、北林宏之、大藤正雄、肝腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

Abstract

Background: In recent years, radiation therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) using proton beams has been credited with marked achievements mainly because of its excellent dose distribution. Since the carbon ion radiation is known to possess the excellent dose distribution and the higher linear energy transfer (LET) resulting in a higher cytotoxic effect than that of proton beams, it is expected to produce higher therapeutic effects on cancers. **Patients and Methods:** Twenty-four patients with 24 lesions and 82 patients with 86 lesions were treated within a phase I/II clinical trial with a 15-fraction/5-week irradiation regimen and a short-course therapy regimen of 12-fraction/3-week, 8-fraction/2-week or 4-fraction/1-week irradiation, respectively. Forty-four patients with 47 lesions were treated within a phase II clinical trial with a fixed 4-fraction/1-week regimen. Fifty-eight % of all the 150 patients had previously undergone other treatments. A further phase I/II clinical trial using a 2-fraction/2-day irradiation regimen is going on from April 2003. **Results:** No severe adverse effects and no treatment-related deaths have occurred up to now. Three-year local control rates were 81%, 86%, 86% and 93% in the 15-fraction/5-week (n=24), 12-fraction/3-week (n=34), 8-fraction/2-week (n=24) and 4-fraction/1-week irradiation therapy (n=75), respectively. Especially in the 52.8GyE/4-fraction irradiation therapy, the 3-year local control and cumulative survival rates were 94% and 68%, respectively. **Conclusion:** Carbon ion radiotherapy appears safe and effective for patients with HCC. It has promising potential as a new, radical and minimally invasive therapeutic option for HCC.

1. 背景

肝がんは肺、胃、大腸に次いで我が国の悪性新生物による死亡原因の第四位を占め、年間死亡実数は約3万4千人である。原発性肝がんは、肝細胞癌(95%)と胆管細胞がん(3%)に大別され、重粒子線治療の臨床試験は大半を占める肝細胞がんを対象として行われてきた。肝細胞がんは、世界的に見て最も一般的な悪性腫瘍の一つで、主にアジア、アフリカに多く見られるが、イタリア、スペイン、フランスなどでも多いことが知られている[1]。わが国では、肝細胞がんの85%がC型肝炎ウイルス感染、85%が肝硬変を合併し、毎年、約3万人に発症している。発症の予備群であるC型肝炎ウイルス感染者は全国に200万人以上と推定されるため肝細胞がんの発生母地である肝硬変および肝細胞がんの発症数は今後も増加が予想され、2010年には4万5千人になるとの推計がある。

わが国の肝細胞がんの85%はそれ自体が高度の肝障害である肝硬変に発生するため、がんを治すことだけにとらわれると、肝機能を低下させ、結果的に生命を脅かす危険を常に伴っている。また、一旦治療が成功した場合でも、肝硬変を合併する限り、新たな発がんの機会にみまわれることになる。したがって、狙った腫瘍は必ず治せること(高い根治性)と、侵襲が低く、次の治療に耐え得る肝機能を温存できること(低侵襲性)が、肝細胞がんの治療法に課せられた必須条件となる。

肝細胞がんの代表的な治療法は、肝切除療法：

がんそのものを除去する、肝動脈塞栓療法(TAE)：がんの栄養血管を塞栓する、エタノール注入療法(PEI)：エタノールを注入して凝固壊死させる、ラジオ波熱凝固療法(RFA)：ラジオ波で熱凝固させる、である。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝臓研究会編、2002年)によると1998年1月1日より1999年12月31日までの2年間において、各治療法の施行率は肝切除療法が29.2%、TAEが42.1%、化学療法併用油性造影剤の肝動脈注射療法が51.4%、化学療法が8.8%、PEI、Microwave凝固壊死療法、RFAが合わせて35.1%である[2]。それぞれの利点と欠点をあげると、肝切除療法は、がん細胞を取り除く最も確実な方法であるが、肝、全身への負担が大きい[3]。TAEは安全で比較的侵襲が低く有用な治療法であるが[4, 5]、根治性に限界がある[6, 7]。PEIやRFAは簡便で根治性の高い治療法だが、比較的小さいがん(3cm以下)に効果が限られる[8, 9]。つまり、根治性が高く、低侵襲でかつ大きながんにも有効な治療法はこれまで存在しなかったと言っても過言ではない。

肝細胞がんの治療として放射線治療を行うことは、放射性肝障害の問題からこれまでは困難であると考えられていた[10, 11]。しかし、最近では照射機器の進歩に伴い局所に限った照射が可能となったことから、肝臓に対する放射線治療の研究が進んでいる[8, 12]。高エネルギーX線は、単独療法から始まり、他治療と併用して根治性を高める研究が行われている[13-15]。陽子線や、炭素イオン線に代表される重イオン線は粒子が生体

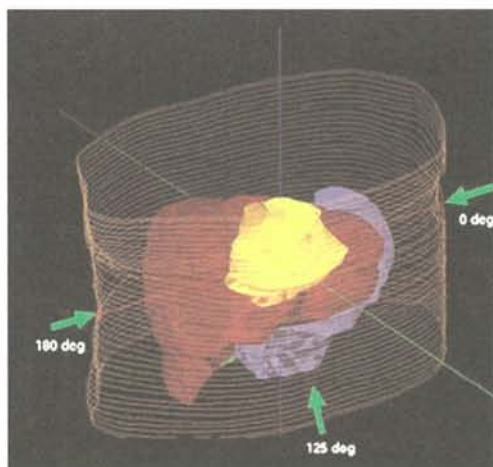


図 1-1 治療計画の 3 次元画像。
緑矢印：照射方向（左、右、右斜前方の 3 門照射）。
黄領域：標的体積、赤領域：肝臓、青領域：胃。

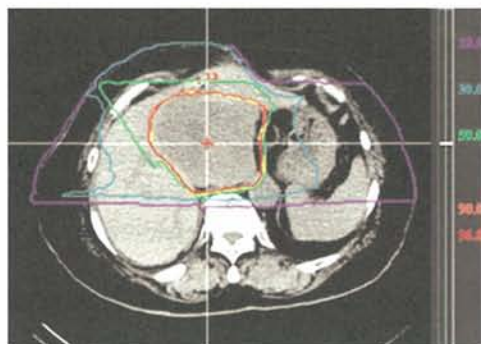


図 1-2 線量分布。
黄：標的、赤：96%線量域、橙：90%線量域、緑：50%線量域、青：30%線量域、紫：10%線量域

内で停止する時に Bragg-peak と呼ばれる高線量のピークを形成し、それより後方には放射線が及ばない。このため線量集中性が高く、病巣への選択的照射治療が可能となる（図 1）。近年、陽子線による高い治療成績が報告され[16, 17]、この優れた線量分布の有用性が明かとなった。重イオン線は、陽子線や X 線よりも高い生物効果（細胞致死作用）を有するため、より高い治療効果が期待でき、根治性と低侵襲性を兼ね備えた新しい治療法として期待されている[18-21]。

2. 重粒子線治療臨床試験のこれまでの経緯

肝細胞がんに対する重粒子線治療臨床試験は 1995 年 4 月より開始された。まず、重粒子線治療の安全性を明らかにし、

かつ有効性を確認するための第一次 I/II 相臨床試験を 1997 年 3 月までに行い、5 週間 15 回照射法により 24 例 24 病変を治療した[22]。次いで、1997 年 4 月から 2001 年 3 月までに、短期照射法の安全性と有効性を確認するための第二次 I/II 相臨床試験を行い、82 例 86 病変を治療した（3 週間 12 回照射法：34 病変、2 週間 8 回照射法：24 病変、1 週間 4 回照射法：28 病変）。2001 年 4 月から 2003 年 2 月までの 2 年間に 1 週間 4 回照射法の有効性を確認するための第 II 相臨床試験を行い、44 例 47 病変を治療した。第一次および第二次の第 I/II 相臨床試験では至適線量を求めるため、1 回線量を 10%ずつ増加させる線量増加試験を行った。第一次プロトコルでは 1 回 3.3 GyE から 5.3 GyE、総線量 49.5GyE から 79.5GyE（15 回照射法）、第二次プロトコルでは 1 回 4.5GyE から 5.8GyE、総線量 54.0GyE から 69.6GyE（12 回照射法）、1 回 6.0 GyE から 7.25 GyE、総線量 48.0GyE から 58.0GyE（8 回照射法）、1 回 12.0 GyE から 13.2 GyE、総線量 48.0GyE から 52.8GyE（4 回照射法）だった。これらの結果を踏まえて、第三次プロトコルでは、1 回 13.2GyE、4 回照射、総線量 52.8GyE に固定した第 II 相臨床試験を行った。

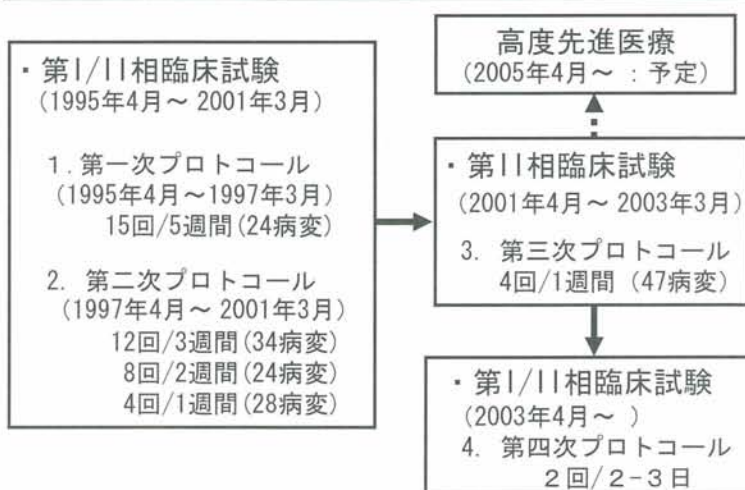
大部分が他の治療後の無効例もしくは再発例か、既存の治療法では十分な治療効果が期待できないと判断された症例だった（表）。

3. 臨床試験成績

3-1. 有害反応

治療に関連した死亡は一例も見られなかった。肝有害反応は、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) [23]を基に肝腫瘍臨床研究班で作成した肝障害の総合評価基準に従って判定した。また、重粒子線照射の肝機能への影響を評価するために、肝障害度の指標として国際標準である Child-Pugh score [24]

肝細胞癌に対する炭素イオン線治療臨床試験



の治療前後の変化を検討した。ただし、観察期間内に肝障害度に影響を与えた可能性のある胆管胆石嵌頓などの他疾患を罹患した症例や、肝内病変（局所再発や他部位再発）に対する追加治療が施行された症例を解析対象から除外した。

入院治療を必要とする肝有害反応（Grade 3）の発生率は、治療開始後3ヶ月以内（早期）では、5週間15回照射法で4%、3週間12回照射法で0%、2週間8回照射法で0%、1週間4回照射法で3%だった。治療開始後3ヶ月以降の遅発性肝有害反応は、5週間15回照射法で5%、3週間12回照射法で0%、2週間8回照射法で6%、1週間4回照射法で4%だった。いずれもその後回復し、そのまま連続して肝不全に陥った症例はなかった。研究班会議において、肝有害反応の内容および発生率は許容範囲内と判断された。

Child-Pugh scoreを用いて、肝障害度を5点から15点の間で評価できる。肝障害度の悪化に伴い点数の上昇が見られるが、重粒子線治療に伴う点数の上昇は、早期（治療開始後3ヶ月以内）、晚期（治療開始後3ヶ月以降）とも多くの症例において1点以下に留まり（図2）、肝機能の変化は警備であることが明らかになった。臨床的に意義の高い晚期において、2点以上上昇した症例の割合は、分割回数が少なくなるほど（照射期間が短くなるほど）小さくなる傾向が見られた。

その他、皮膚および消化管においても重篤な有害反応は見られず、いずれも許容範囲内と判断さ

れた。

3-2. 治療成績

肝細胞がんは肝硬変を母地とするため次々と発生してくる。このため、症例の生存はそれら再発病変に対する治療や、肝機能が低下した際の肝不全の治療も含めた全体の成果により決定し、生存率は特定の治療法だけの成果を反映しない。よって、肝細胞がんの治療成績を治療法別に比較する場合、生存率ではなく局所制御率による方が判りやすいといえる。本臨床試験の場合、全体の57%が他治療後の無効例もしくは再発例であり、かつ、第I/II相臨床試験では有効治療線量を求めるための線量増加試験を行ったため、適正線量よりも低い線量による治療が混在している可能性がある。このため、本臨床試験における生存率を単純に他の治療法と比較することはできない。

本稿では、解析対象を重粒子線治療開始からの経過観察期間が1年以上の症例とし、全解析対象病変の局所制御率を、分割回数別に示した（表）。また、他治療の治療成績と比較可能なデータとして、有効性を確認するために行った第II相臨床試験で用いた照射方法（総線量52.8GyE/4回照射）により治療を行った66症例69病変（第二次I/II相臨床試験：22例22病変、第II相臨床試験：44例47病変）の局所制御率と累積生存率を別に示した（図3）。計算はKaplan-Meier法によった。

3-2-1. 分割回数別の局所制御率

分割回数間で有意差は無かったが、短期照射ほど局所制御率が高い傾向がみられた（表）。5週間15回照射法（24病変）では、1年92%、2年、3年、4年、5年はいずれも81%だった。3週間12回照射法（34病変）では、1年97%、2年、3年、4年、5年はいずれも86%だった。2週間8回照射法（24病変）では、1年91%、2年、3年、4年、5年はいずれも86%だった。1週間4回照射法では、肝癌IIのプロトコール（28病変）で1年、2年、3年いずれも89%、肝癌IIIのプロトコール（47病変）で1年98%、2年94%だった。

3-2-2. 総線量52.8GyE、4回照射における治療成績

第二次I/II相臨床試験で最後に行った1週間4回照射、52.8GyEの治療法は、安全性と有

Child-Pugh score の治療開始後の変化

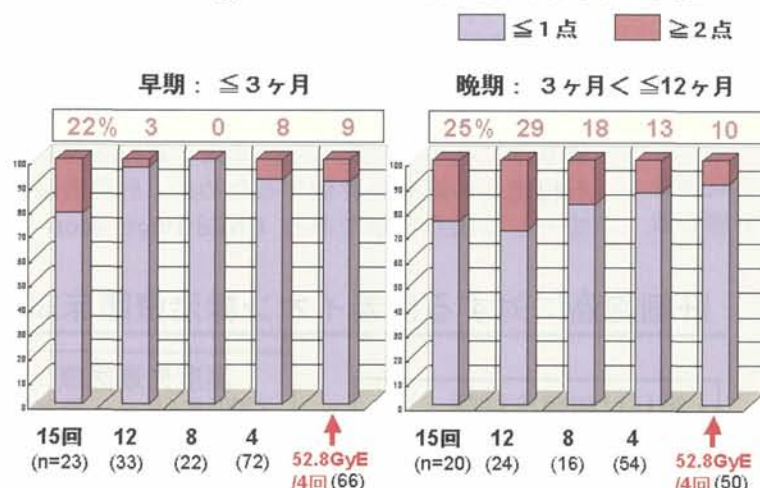


図2 治療開始前後のChild-Pugh scoreの変化

肝障害度の指標として国際標準であるChild-Pugh scoreの治療開始前後の変化を検討した。Child-Pugh scoreにより肝障害度を5点から15点の間で評価できる。肝障害度の増悪に伴い点数の上昇が見られるが、治療による点数の上昇は、早期（治療開始後3ヶ月以内）、晚期（治療開始後3ヶ月以降）とも、多くの症例において1点以下に留まった。

効性が確認されたため、そのまま第 II 相臨床試験に用いられた。第二次 I/II 相臨床試験 22 例 22 病変と第 II 相臨床試験の 44 例 47 病変を合わせた延べ 66 例 69 病変が 1 週間 4 回照射、52.8GyE の治療法で治療された。二つのプロトコルで治療された症例の生存期間は第 1 回目の治療開始

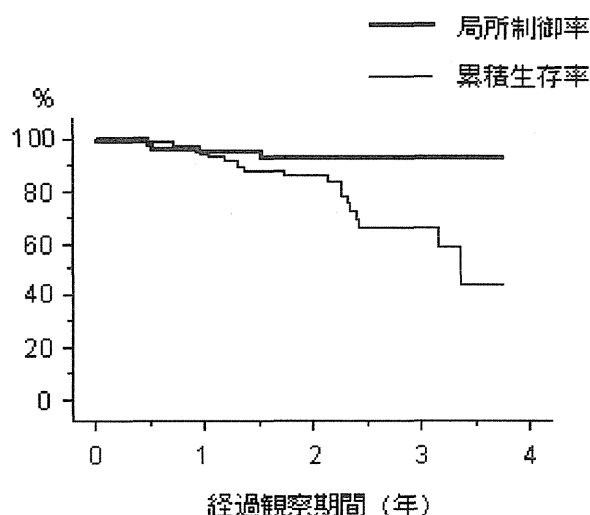


図3 52.8GyE/4回照射法における治療成績

第二次 I/II 相臨床試験で 22 例 22 病変、第 II 相臨床試験で 44 例 47 病変の延べ 66 例 69 病変が 52.8GyE/4 回照射法により治療された。二つのプロトコルで治療された症例の生存期間は第 1 回目の治療開始から計算されるため、ここでの生存率の解析対象数は 61 例となった。治療成績は、局所制御率 1 年 96%、2 年 94%、3 年 94%、累積生存率 1 年 95%、2 年 86%、3 年 68%だった。

から計算されるため、ここでの生存率の解析対象数は 61 例となった。治療成績は、局所制御率 1 年 96%、2 年 94%、3 年 94%、累積生存率 1 年 95%、2 年 86%、3 年 68%だった (図 3)。肝硬変を有する症例に対する肝切除療法の累積生存率は、1 年 85%、2 年 74%、3 年 64% (第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告、2002 年、日本肝癌研究会編) であることから、重粒子線治療は肝切除に匹敵する治療効果を有する可能性が明らかになった。

4. 重粒子線治療の適応条件

広範囲に浸潤している例、多発例は重粒子線単独での根治は困難である。肝機能による制約は少なく、中等度以上の肝機能を有すれば (Child-Pugh grade A もしくは B) 適応となる。3cm 以下の病変は、PEI、RFA といった低侵襲、

高い局所制御率、低コストの治療法が存在するので、何らかの理由で、PEI、RFA が受けられない例が重粒子線治療の適応となる。3cm を超える病変は、PEI、RFA のみでコントロールする事は困難であり、重粒子線治療の良い適応である。特に 5cm を超え 10cm 以下の病変の治療成績は、局所制御率が 1 年 91%、2、3、4、5 年 87%、累積生存率が 1 年 86%、2 年 77%、3 年 60%と大変良好で、肝切除の累積生存率 1 年 79%、2 年 65%、3 年 56% [2]に匹敵ことが明らかとなっている。この事実から、最大腫瘍径が 5cm を超え、局所に病変が集まっている症例は、重粒子線治療の最も良い適応例と考えられる。

5. 現在進行中の 2 回照射治療法、および今後の展望

このような治療成績を踏まえて、患者さんの負担をさらに軽減することと、一人でも多くの患者さんに治療を提供できる方法を確立することを目的として、2003 年 4 月から、原則として 2 日間で治療を終了できる 2 回照射法の臨床試験を行っている。2004 年 2 月までに 22 例に治療が行われたが、臨床的に問題となる有害反応は今のところ見られていない。今後は、入院日数を最低限に抑え、ほとんどの行程を外来で実施することが目標となるが、これまでの研究成果から考えて、臨床的には今でも実施可能と考えられる。

参考文献

- [1] Carr B.I., Flickinger J.C., Lotze M.T.: Cancer of the liver. In: CANCER, Principles & Practice of Oncology (Edited by DeVita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. Lippincott-Raven) pp.1087-1114 (1997).
- [2] Liver Cancer Study Group of Japan: Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan. Report 15 (Kyoto: Shinko-Insatsu) (2002).
- [3] Ribeiro A., Nagorney D.M., Gores G.J.: Localized hepatocellular carcinoma: Therapeutic Options. Current Gastroenterology Reports 2, pp.72-81 (2000).
- [4] Lo C.M., Ngan H., Tso W.K., et al.: Hepatology 35, 1164-1171 (2002).
- [5] Llovet J.M., Real M.I., Montana X., et al.: Lancet 359, 1734-1739 (2002).
- [6] Higuchi T., Kikuchi M., Okazaki M.: Cancer 73, 2259-2267 (1994).
- [7] Adachi E., Matsumata T., Nishizaki T., et al.: Cancer 72, 3593-3598 (1993).
- [8] Ohto M., Ebara M., Yoshikawa M., et al.: Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. In: Neoplasm of the Liver (Edited by Okuda K., Ishak K.G., Springer-Verlag), pp.335-341 (1987).
- [9] Curley S.A., Izzo F., Ellis L.M., et al.: Ann. Surg.

- 232, 381-391 (2000).
- [10] Ingold D.K., Reed G.B., Kaplan H.S., et al.: Am. J. Roentgenol. 93, 200-208 (1965).
- [11] Phillips R., Murikami K.: Cancer 13, 714-720 (1960).
- [12] Robertson J.M., Lawrence T.S., Dworzanin L.M., et al.: J. Clin. Oncol. 11, 1286-1293 (1993).
- [13] Yasuda S., Ito H., Yoshikawa M., et al.: Int. J. Oncol. 15, 467-473 (1999).
- [14] Cheng J.C-H, Chuang V.P., Cheng S.H., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 435-442 (2000).
- [15] Guo W-J, Yu E-X: Br. J. Radiol. 73, 1091-1097 (2000).
- [16] Matsuzaki Y., Osuga T., Saito Y., et al.: Gastroenterology 106, 1032-1041 (1994).
- [17] Matsuzaki Y.: Ann. Cancer. Res.-*Ther 7, 9-17 (1998).
- [18] Blakely E.A., Ngo F.Q.H., Curtis S.B., et al.: Adv. Radiat. Biol. 11, 295-378 (1984).
- [19] Hall E.J.: Radiobiology for the Radiologist. (Fourth Edition, Lippincott Company, Philadelphia) (1994).
- [20] Castro J.R.: Future research strategy for heavy ion radiotherapy. Progress in Radio-Oncology (Edited by Kogelnik H.D., Monduzzi Editore), Italy, pp.643-648 (1995).
- [21] Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., Mizoe J., Mukai M., et al.: J. Brachytherapy Int. 13, 1-8 (1997).
- [22] Kato H., Tsujii H., Miyamoto T., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 59, 1468-1476 (2004).
- [23] DCTD, NCI, NIH, DHHS. Common Toxicity Criteria, Version 2.0, In: Cancer Therapy Evaluation Program (1998).
- [24] Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al.: Brit. J. Surg. 60, 646-649 (1973).

表 対象例の内訳、およびプロトコール・分割回数別の局所制御率

プロトコール		肝癌 I		肝癌 II		肝癌 III
分割回数		15	12	8	4	4
総線量 (GyE)		49.5-79.5	54.0-69.6	48.0-58.0	48.0-52.8	52.8
症例数		24	34	24	28	47
年齢	平均	65±6	66±9	67±8	64±9	69±8
	範囲	54~77	44~80	44~80	37~77	46~84
Stage	II	11	8	8	11	12
	III	8	14	10	13	21
	IVA	5	12	6	4	14
最大腫瘍径 (cm)						
平均		4.9±1.8	4.0±1.2	3.8±2.3	4.9±2.2	3.9±1.6
範囲		2.1-8.5	1.5-7.2	1.2-12.0	2.2-12.0	1.2-7.5
1年局所制御率 (%)		92	97	91	89	98
2年局所制御率 (%)		81	86	86	89	94
3年局所制御率 (%)		81	86	86	89	—
4年局所制御率 (%)		81	86	86	—	—
5年局所制御率 (%)		81	86	86	—	—

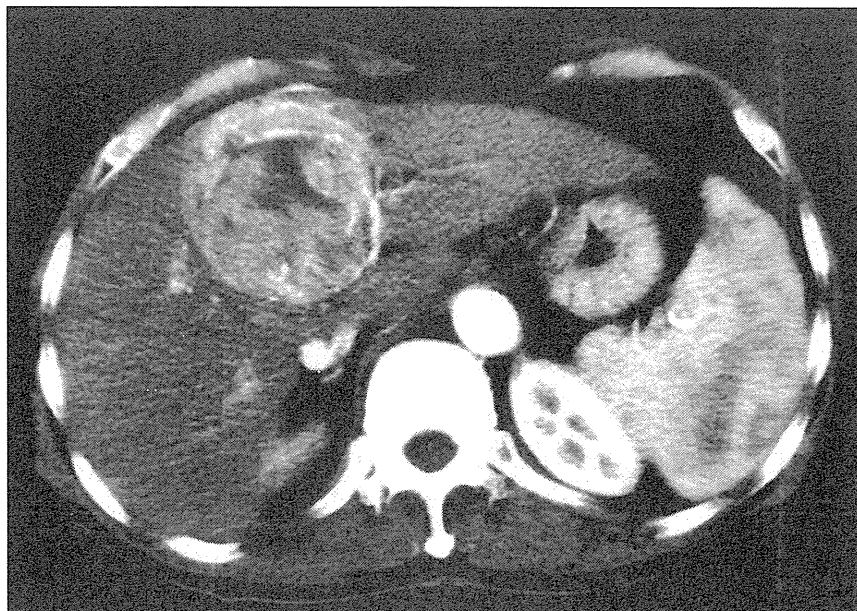


図 4-1 症例 1 (治療前)
最大腫瘍径 7cm の肝細胞癌、67 才男性。3 週間 15 回
照射法で治療を行った。

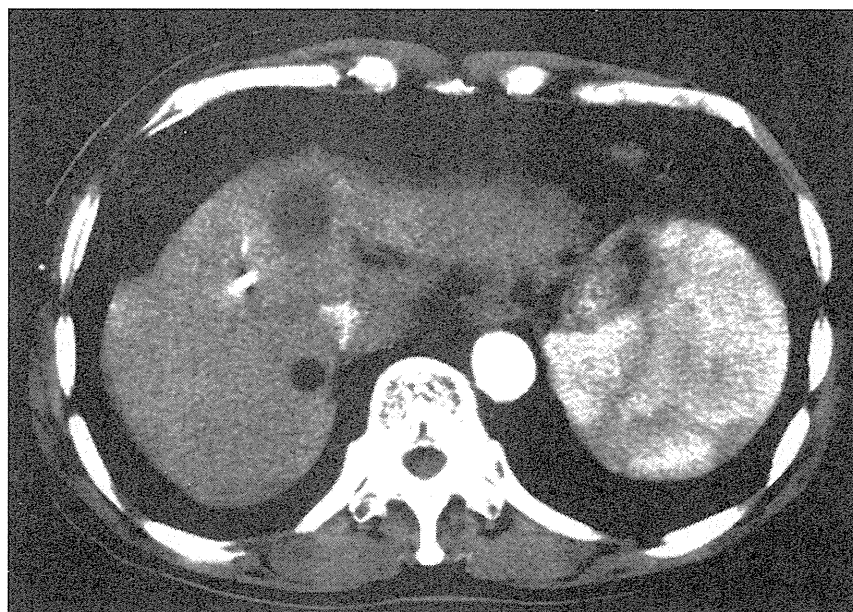


図 4-2 症例 1 (治療後 1 年)
腫瘍は著明に縮小し、造影剤による濃染も消失した。副
作用はまったく見られなかった。以後 5 年間、再発を認
めなかった。

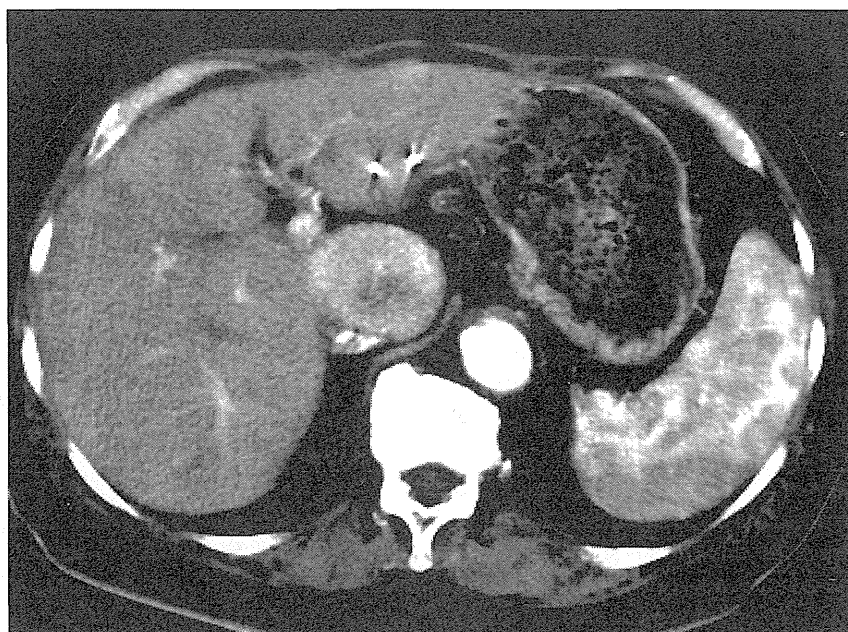


図 5-1 症例 2 (治療前)
最大腫瘍径 4.6cm の肝細胞癌、72 才男性。1 週間 4 回照射法で治療を行った。

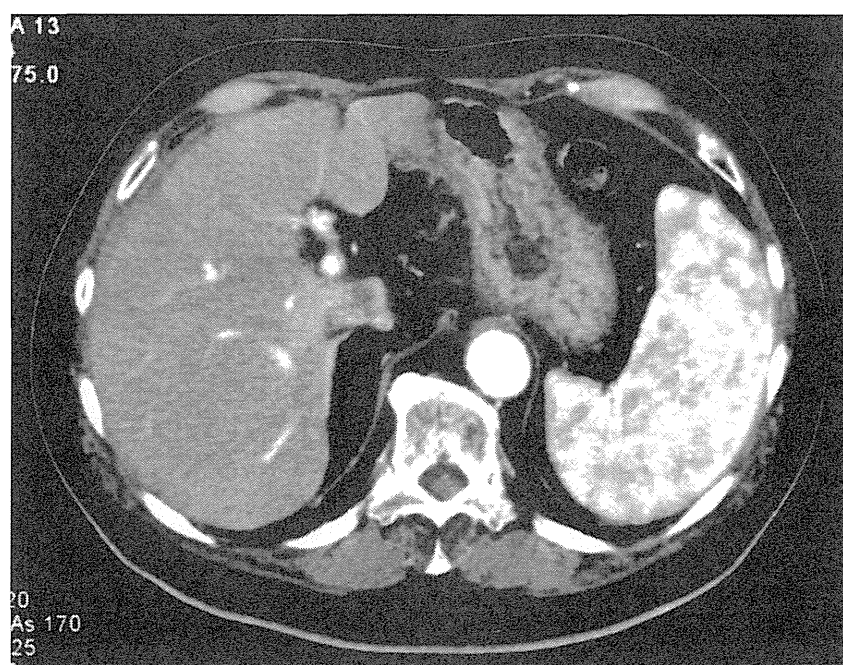


図 5-2 症例 2 (治療後 1 年)
腫瘍は著明に縮小し、ほぼ消失した。副作用はまったく見られなかった。以後 3 年間、再発を認めていない。

骨・軟部腫瘍

Bone and Soft Tissue Sarcomas

鎌田正、辻比呂志、柳 剛、石川仁、若月優、今井礼子、舘崎 慎一郎*、骨軟部腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院
*千葉県がんセンター

Abstract

Bone and soft tissue sarcomas (BSTSs) represent a heterogeneous group of rare malignant tumors with a wide spectrum in terms of histologic type, location, and outcome. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy, alone or in combination, have been employed for the treatment of BSTSs. Major role of radiotherapy has been considered to be adjuvant of surgery. Radiotherapy alone was indicated for patients with locally advanced, inoperable, recurrent, or metastatic disease. Of the 1,462 patients treated in the clinical trials between June 1994 and February 2003, one hundred and thirty nine had bone or soft tissue sarcomas not suitable for surgical resection. Carbon ion radiotherapy of the patients with BSTS was initiated under our phase I/II dose escalation protocol and a total of 59 patients were enrolled in the trial during the period from 1996 through 2000. A phase II study was followed in April 2000, and 80 patients were enrolled in the study until February 2003. BSTSs were one of the most radio-resistant tumors, however, two years local control rates in 2 studies were 77 % and 90 %. Four years survival rate was 47 % in the phase I/II study. Carbon ion radiotherapy seems to be a safe and effective modality in the management of BSTSs not eligible for surgical resection, providing good local control and offering a survival advantage without unacceptable morbidity.

1. 背景

悪性骨・軟部腫瘍治療の第一は外科切除であり、CT、MR、PET のような新しい画像診断の導入、多剤併用化学療法の進歩、手術における切除縁評価法の確立などにより、近年、大きく進歩している。悪性骨腫瘍の大半を占める四肢に発生する骨肉腫においては、化学療法を併用した広範切除術が行われ、患肢温存が可能となっただけでなく、5年生存率も1970年代に10～20%であったものが最近では50～80%と著明に改善した。同様に軟部腫瘍においても化学療法の併用に加えて放射線治療を含めた集学的治療により、形態と機能の温存をめざした切除が行われ、その5年生存率も70%以上と成績は改善して来ている。

しかしながら、脊椎、骨盤、後腹膜など体幹から発生した腫瘍あるいは進行症例では、切除縁を十分にとることが困難である場合が多い。これらの症例では、局所制御が困難であり、四肢では切断を余儀なくされる症例も存在している。放射線治療への期待はこのような症例で高いといえるが、骨・軟部腫瘍の多くはいわゆる放射線抵抗性腫瘍であり、また体幹部では放射線耐容の低い重要臓器の近傍に存在することが多いため、通常の放射線の適応は困難であることが多い。すなわち、脊椎、傍脊椎、骨盤、後腹膜などから発生した腫瘍あるいは進行症例では、現在も根治的治療手段に乏しい場合が多く、切除非適応症例では遠隔成績を得るに

たっていないのが現状である。

一方、炭素イオン線は、通常の放射線に比べて標的領域に高い線量を集中できると同時に、高LET放射線として高い生物効果を期待できるため、切除困難な骨・軟部腫瘍にたいしても優れた治療効果が期待できると考えられる。

2. 臨床試験の経過

骨・軟部腫瘍に対する炭素イオン線臨床試験は、まず1996年6月より、切除非適応の骨・軟部腫瘍を対象とした第I/II相の線量増加試験として開始され、2000年4月より線量を固定した第II相試験に移行した。

第I/II相線量増加試験は、治療期間および分割回数(4週間16回分割照射)を固定し、総線量(一回線量)を段階的に増加させ、第II相試験の推奨線量を決定することが目的とされた。骨・軟部腫瘍は、他の疾患と異り全身に発生することから、病巣の存在部位を“骨盤”、“傍脊椎”、“四肢その他”の大きく3カ所にわけ、それぞれの部位について線量増加を施行した。試験の開始線量は、

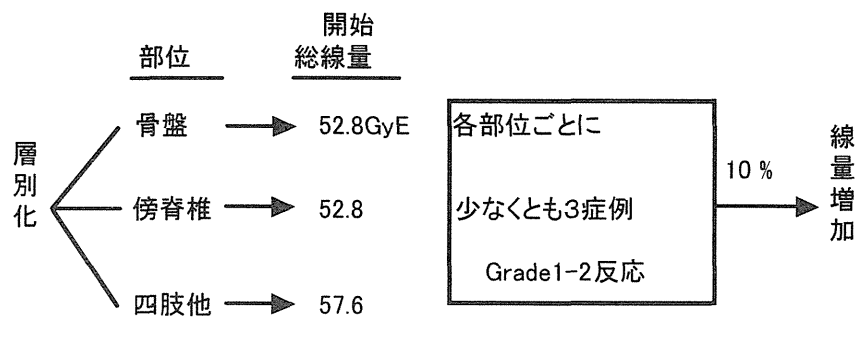


図1. 第I/II相試験における線量増加(4週間16回分割)

“骨盤”や“傍脊椎”では、消化管や脊髄などの重要臓器に近接して病巣が存在するため、52.8GyE（一回 3.3GyE）とし“四肢その他”では、57.6GyE（一回 3.6GyE）とした。少なくとも3名に対して同一線量での照射を行い、その安全性を確認後、10%の線量増加を行った（図1）。第Ⅱ相試験では、第Ⅰ/Ⅱ相試験により決定された総線量（70.4GyE および 73.6GyE）を用いて、その効果と安全性の確認が行われた。

3. 治療成績

このⅡ相臨床試験に登録された骨・軟部腫瘍の患者数は、第Ⅰ/Ⅱ相試験 59 名および第Ⅱ相試験 80 名（2003 年 2 月まで）で、臨床試験全体に占める割合はほぼ 10%であった。炭素イオン線照射の線量分布を図 2 に示す。



図 2. 炭素イオン線線量分布

第Ⅰ/Ⅱ相試験では、総線量 52.8GyE（1 回 3.3GyE）から開始し、57.6GyE、64GyE、70.4GyE、73.6GyE まで線量を増加した。70.4GyE の 10 例中 1 例で皮膚に強い副作用が観察されたことから、安全性を考え、その次の線量増加は、5%とし 73.6GyE で照射を行った。73.6GyE では、17 例中 7 例で強い皮膚反応が認められたため、それ以上の線量増加は行わなかった。第Ⅰ/Ⅱ相線量増加試験の結果、副作用として病巣が体の表面に近い場合皮膚の広範囲へ高線量の照射が避けられない症例で、線量増加に伴いびらんや潰瘍など強い皮膚の炎症が全体の 10%前後で認めた。以上か

ら、この分割法における最大の投与可能線量として、皮膚が問題となる場合には 70.4GyE、それ以外の場合には 73.6GyE が明かとなった。抗腫瘍効果としては、治療後 6 ヶ月までに観察された最大の腫瘍縮小率に画像所見の変化（造影効果の低下など）を加えた奏効率は（CR+PR）56%であった。局所制御率は、開始線量の 52.8GyE では約 50%、70.4GyE 以上では約 90%であった。図 3 には、73.6GyE で治療された仙骨脊索腫の治療前後の MR 画像を示した。治療後、4 年以上経過しているが再発の徴候を認めない[1]。

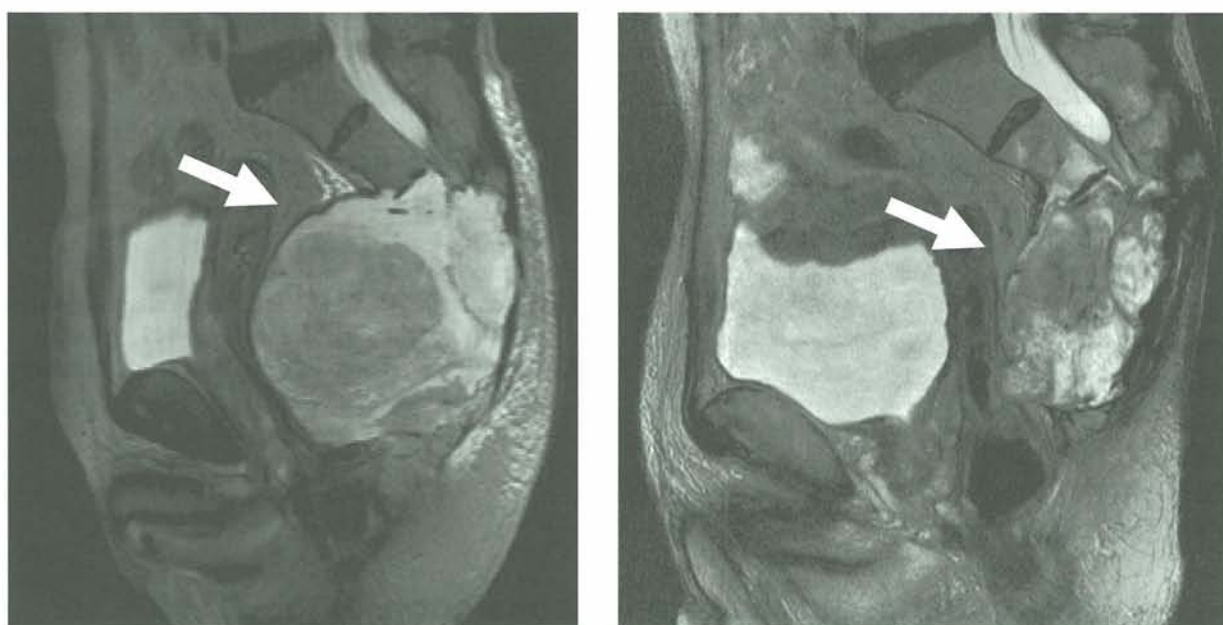
線量を 70.4 あるいは 73.6GyE に固定した第Ⅱ相試験においては、現在までのところ 2 年局所制御率は 90%、2 年生存率は 74%である。図 4 には、第Ⅱ相試験の局所制御率ならびに生存率を示した。いずれも切除非適応の症例を対象としている

ることを考慮すると良好な治療結果と考えられる。有害反応（Grade3 以上）としては、これまで皮膚において早期 2 例（Grade3）、遅発性 7 例（Grade3：6 例 Grade4：1 例）の有害反応を認めた。遅発性皮膚障害については、総線量の他に 1）腫瘍皮下浸潤、2）腫瘍体積、3）仙骨部、4）手術既往、5）化学療法追加、6）2 門照射が、危険因子

となる可能性が示唆された。70.4GyE と 73.6GyE の両者の間に局所制御率に差を認めないことから、70.4GyE を標準線量とするとともに可能な限り 3 門以上の照射を行うなど照射技術にも工夫を加え皮膚線量の低減を図り、最近では回避可能となった。

4. 他の成績との比較

骨・軟部腫瘍の病理組織、悪性度は多彩であり、単純な成績比較は困難である。これまでに 1 年以上観察が可能でかつ病理組織型が同一で 20 例以



炭素イオン線治療前

炭素イオン線治療後4年

図 3. 脊索種（仙骨）

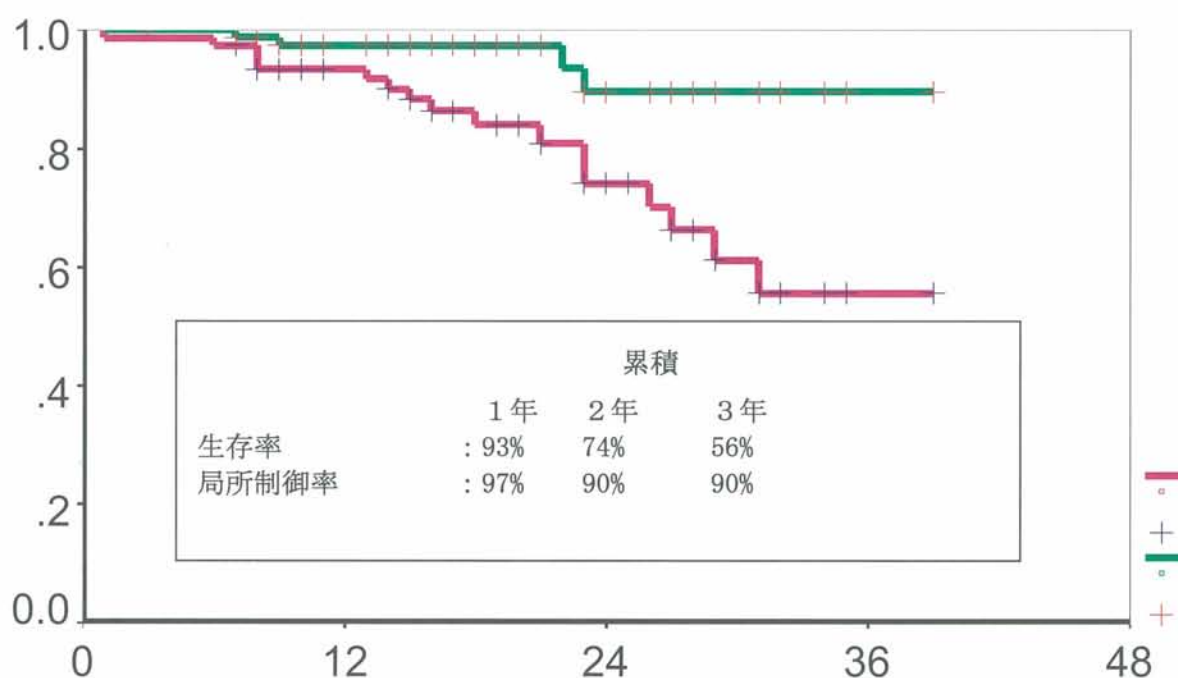


図 4. 第Ⅱ相試験における局所制御率および生存率

上の治療を行ったのは、骨肉腫（29名）および脊索腫（30名）である。いずれも切除が困難な症例を対象としたが、切除成績と比較しても遜色がない結果が得られている[2]。（表1、2）

5. まとめと展望

切除非適応となった骨・軟部腫瘍を対象に 1996

年に第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（線量増加試験）を開始し、2000年4月から2004年11月まで第Ⅱ相臨床試験（線量固定）を行った。これらの臨床試験には骨・軟部腫瘍患者174名が参加した。

線量増加とともに局所制御率の改善を認める一方、最大線量を照射した群においては、皮膚・軟部の障害の発生を一部の症例に認めた。第Ⅱ相

試験では、これまでのところ約 90%の 2 年局所制御率が得られ、同様に約 70%の 2 年生存率が得られている。また、骨盤あるいは脊椎に発生した切除が困難な骨肉腫においても約 40%の 5 年生存率が得られている他、頭蓋底発生を除く脊索腫においても 90%以上の局所制御が得られるとともに 90%近い 5 年生存率が得られつつある。今後、さらに長期観察を続ける必要があるものの、切除非適応の症例のみならず、高齢者や切除にともなう機能損失がきわめて大きい症例では炭素イオン線治療が、今後、切除に替わりうるものと思われる。

また、これまでのところ、四肢発生の骨・軟部腫瘍への照射経験は限られたものであるが、患肢温存が困難な症例にたいしても炭素イオン線と

切除との併用による患肢温存の適応拡大の可能性も示唆される。

これらの結果を受けて切除非適応の骨・軟部腫瘍に対する炭素イオン線の臨床試験は、2003 年 11 月第Ⅱ相臨床試験の症例登録を終了し、高度先進医療に移行した。

References

- [1] Kamada T., Tsujii H., Tsuji H., Yanagi T., Mizoe J., et al.: J. Clin. Oncol. 20, 4466-4471 (2002).
- [2] Imai R., Kamada T., Tsuji H., et al.: submitted to Clinical Cancer research.

表1.Actuarial Survival in Osteosarcoma of the Trunk

	No. of Pts.	Site	Overall		Surgery			
					(+)		(-)	
			2year	5year	2year	5year	2year	5year
MSKCC 1) (1977-1994)	40	Pelvis	57%	34%	70%	41%	10%	10%
Royal Ortho Hosp 2) (1971-1996)	36	Pelvis	35	18	65	41	7	0
COSS 3)4) (1979-1998)	67	Pelvis	60	27	-	34	-	0
		Spine	44	30	-	-	-	-
NIRS, C-ion (1996-2002)	29	13 Pelvis 16 Spine }	62	44	-	-	62	44

1)Clin Orthop. 1998 2)J Bone Joint Surg[Br]. 1999 3)J Clin Oncol. 2003 4)Cancer. 2002

表2.Local Control and Survival Rate in Chordomas

	No. of Pts.	Site S:sacrum Sp:spine	treatment	Local	Survival	
				5-year	5year	10year
MGH 1) (1972-1992)	21	S	surgery	77%	-	50%
						(disease free)
Sweden 2) (1963-1998)	39	S+Sp	surgery	44	84%	64%
Chiba C.C. 3) (1972-1998)	13	S	surgery	46	82	64
LBL 4) (1977-1989)	14	S	surgery + He-ion	55	85	22
NIRS (1996-2002)	30	S+Sp	C-ion	96	88	-
						(cause specific)

1) Neurosurgery. 1999 2) Cancer.2000 3)Cancer. 1999 4) IJROBP.1993

前立腺癌

Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer

辻比呂志、柳 剛、石川仁、若月優、島崎淳、泌尿器腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

Abstract

In radiotherapy for prostate cancer, treatment outcome with both of high probability of tumor control and low incidence of normal tissue morbidity is required. Carbon ion radiotherapy (C-ion RT) is characterized with well dose concentration and high linear energy transfer (LET), and therefore can be expected to meet the requirement of prostate cancer patient. Clinical trial of C-ion RT for the prostate cancer was initiated in 1995, using carbon ion beams generated by the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC). So far, two hundred and forty-seven patients have received the treatment as protocols.

As a result, incidence of late radiation morbidities after the current C-ion RT were surprisingly low both in the rectum and the genitourinary system, compared to other radiation therapy. In addition, five-year biochemical relapse free survival of the patient subgroup of PSA \geq 20ng/ml was about 78% and was substantially superior to other literature studies of radiation therapy.

1. 背景

前立腺癌に対する放射線治療は、PSA (Prostatic Specific Antigen) の測定が普及したことによって、大きな転換期を迎えた。罹患率自体も著しく上昇しているが、PSA を用いたスクリーニングによって発見される早期の症例が増加してきたことで、放射線による根治的治療のニーズが急激に高まってきた。これに呼応して、欧米で実績のある様々な新しい治療法が導入され、国内でも実施されるようになってきた。その方向性は、治療線量を増加させることによって、成績の向上を図りつつ、同時に新たな技術を用いることによって直腸障害を増加させない、というものである。X 線を用いた三次元原体照射 (3-D Conformal Radiotherapy: 3DCRT) や強度変調照射 (Intensity Modulated Radiotherapy: IMRT)、小線源治療などがその代表的なものと言える。

これに加えて、物理的に線量集中性に優れた荷電粒子線を用いた治療においても、前立腺癌は重要な対象疾患となってきた。米国では、荷電粒子線の中でも陽子線を用いた治療が主流であり、そのメリットは、ブラッグピークを持つことに由来する線量集中性の高さにある。一方、速中性子線治療によって、前立腺癌の治療成績の向上が得られたという事実があり、前立腺癌は高 LET 放射線は有用な疾患の一つと考えられる。速中性子線

治療は、高頻度の直腸障害のために広く普及するには至らなかったが、線量集中性にも優れた重イオン線を用いることによって、その高い生物効果を十分に生かした治療が実施可能となる。

こうした事実を背景に、放射線医学総合研究所 (以下、放医研) では平成 7 年 6 月に炭素イオン線を用いた前立腺癌の対する臨床試験を開始した。

2. プロトコールの流れ

前立腺癌に対しては、これまでに 3 つの臨床試験が実施されてきた (表 1)。最初の 2 つは、適正な線量を定めるための線量増加試験で、最初に B2~C 期の局所進行癌症例を対象とするホルモン療法併用プロトコールで、2 つめは A2~B1 期へも適応を拡大し、これらの症例ではホルモンを併用しない炭素イオン線単独療法の確立を目的とした。最終的に 97 症例を登録し、適正線量および適切な治療方法が確立されたため、平成 10 年 2 月に 2 つめの試験を終了し、C 期以下のすべての前立腺癌が対象となりうる第 II 相臨床試験に移行した。この第 II 相試験では、病期、治療前 PSA 値、Gleason's score によって症例を高リスクと低リスクの 2 群に分け、低リスクには炭素イオン線単独療法を、高リスクにはホルモン療法併用炭素イオン線治療を行うこととした。

表 1 放医研における前立腺癌に対する炭素イオン線治療

プロトコール	試験デザイン	対象病期	期間	線量	ホルモン療法	症例数
9402	第 I/II 相 線量増加	B2~C	95.6~ 97.12	54.0~ 72.0	併用	35
9703	第 I/II 相 線量増加 線量固定	A2~B1 B2~C	98.1~ 00.2	60.0~66.0 66.0	非併用 併用	20 42
9904	第 II 相	A2~C	00.4~ 03.7	66.0	リスクにより 層別化	152

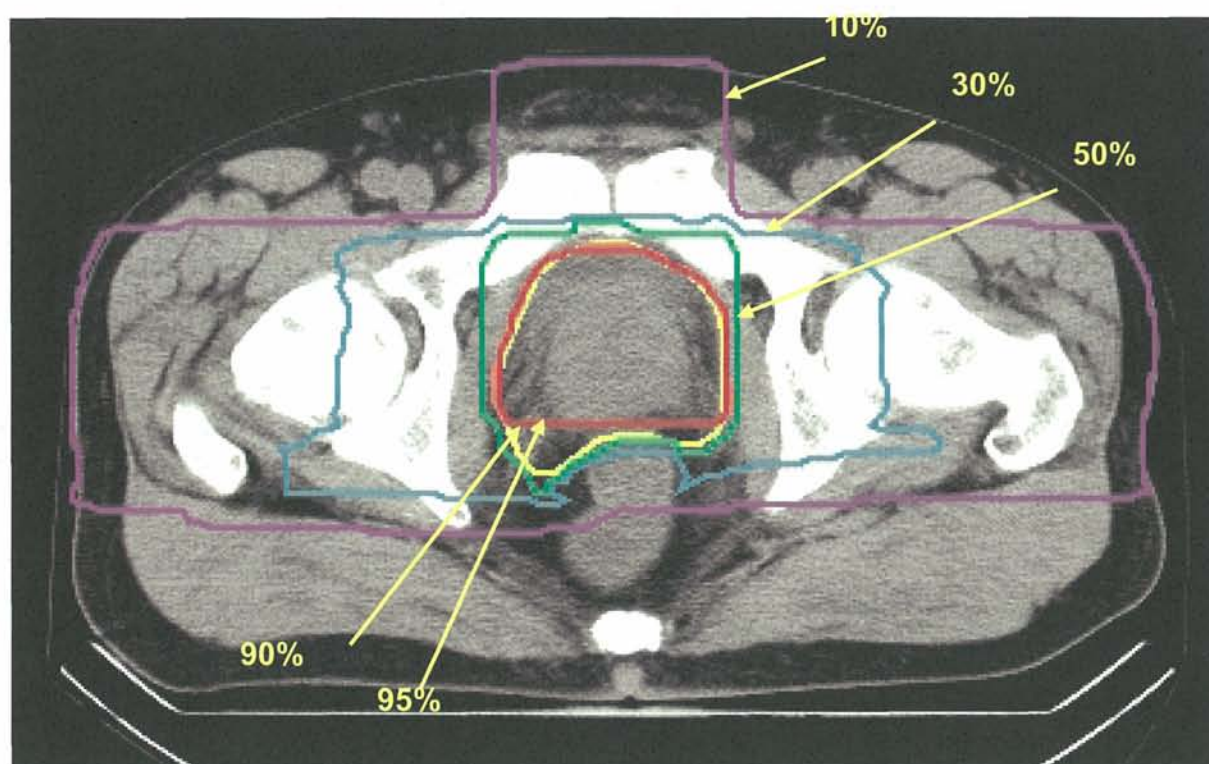


図1 前立腺癌に対する炭素イオン線治療の線量分布

これらの臨床試験における炭素イオン線治療では、前立腺および隣接する精嚢線への限局した照射によって、炭素イオン線の高い抗腫瘍効果を最大限に生かすとともに、再発のリスクの高い症例では、長期のホルモン療法（照射後少なくとも1年間）を義務づけて再発率の低減を図っている。

最初の臨床試験で、数例に Grade 3 の遅発性有害反応が経験されたため、症例毎の線量分布を Dose-volume histogram (DVH) を用いて詳細に分析し、以後の治療に活用した。結果的に総線量は 66.0GyE/20 回分割で、治療後半には直腸を回避した照射野を用いる照射方法が、前立腺癌に対する適正な治療法として確立された。その線量分布を図1に示す。前立腺の後縁から直腸前壁にか

けて 95%から 50%に急激に線量の低下する体内線量分布が実現されている。

平成 15 年 7 月までに、これらの臨床試験に登録された症例数の合計は 249 例で、内 247 例で予定通りの治療が行われた。上記の照射法が確立されてからの症例数は 203 例で、この内 6 ヶ月以上観察可能な症例数は 170 例である。

これら 170 例における有害反応をまとめたものを表 2 に示す。治療方法が確立してからの有害反応は軽微かつ低頻度で、直腸、膀胱/尿道のいずれも 3 度以上の反応は認められず、2 度の反応が直腸で 1.2%、膀胱/尿道で 4.1%に発生しているにすぎなかった。

表 2 炭素イオン線治療による遅発性有害事象

症例数	直腸				膀胱/尿道			
	0 度	1 度	2 度	3 度以上	0 度	1 度	2 度	3 度以上
170	156	12	2	0	97	66	7	0
(%)	(91.8)	(7.1)	(1.2)	(0)	(57.1)	(38.8)	(4.1)	(0)

この結果を、欧米での他の放射線治療と比較したものを表 3 に示す。直腸、尿道/膀胱のいずれ

においても、現行の炭素イオン線治療での有害反応発生率が最も低いことが分かる。

表 3 放射線治療後の有害反応発生率

施設	放射線治療	線量	症例数	有害反応 (Grade 2 以上)	
				直腸(%)	尿道/膀胱(%)
(1)	従来の X 線治療	67~77	189	14.8	8.5
(2)	3 次元原体照射	≥76	232	11.0	7.0
(3)	強度変調照射	81~86.4	772	2.0	10.0
(4)	陽子線	75	643	21.0	5.4
放医研	炭素イオン線	66	170	1.2	4.1

(1) MD Anderson Hospital、(2) Fox-Chase Cancer Center、
(3) Memorial Sloan Kettering Hospital、(4) Loma Linda University

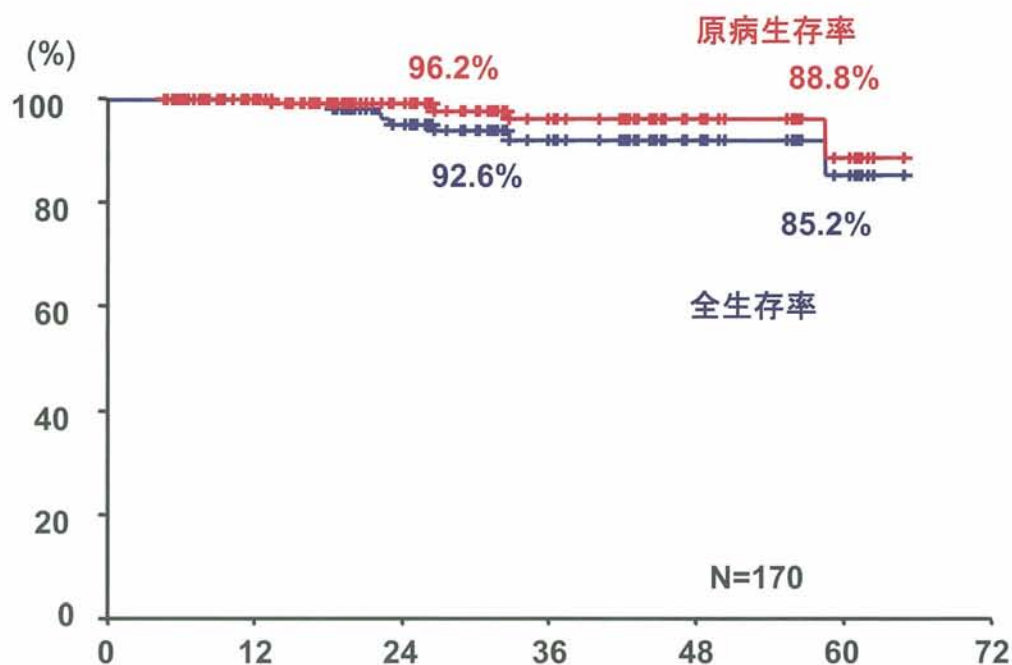


図 3 炭素イオン線治療後の生存率

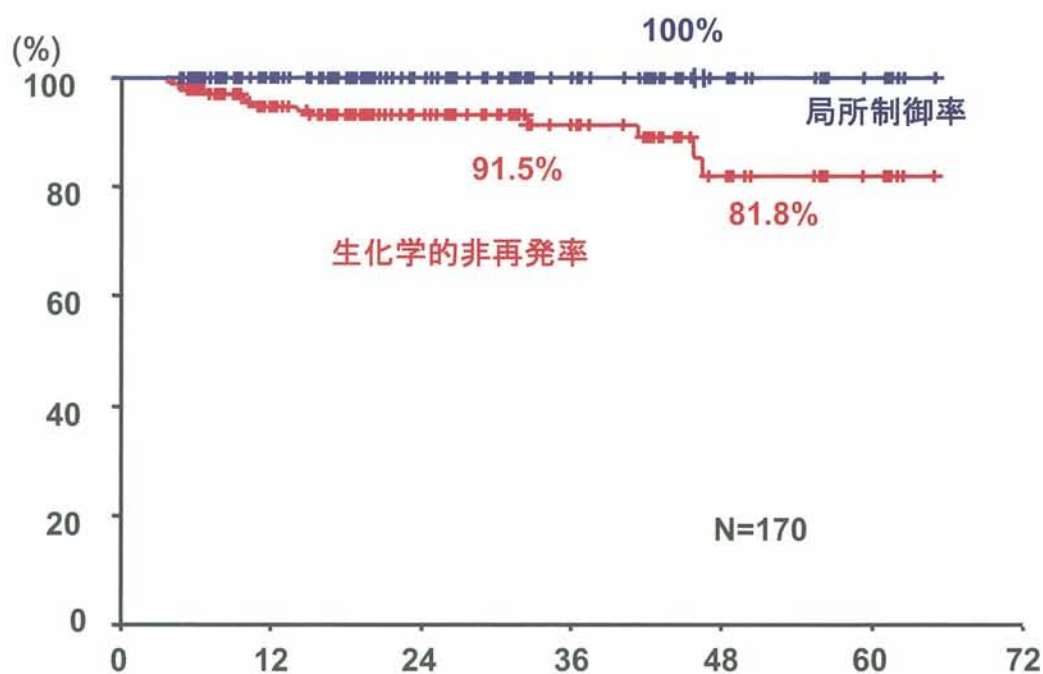


図 4 局所制御率と生化学的非再発率

抗腫瘍効果については、生存率、局所制御率、生化学的非再発率につき、分析した。平成 15 年 7 月までに死亡した症例数は 8 例で、4 例が原病死、4 例が他因死であった。5 年原病生存率は 88.8%、全生存率は、85.2%であった（図 3）。

炭素イオン線照射領域内の再発は、1 例も認められておらず、局所制御率は 100%であった（図 4）。

治療後に PSA の再上昇を来さない生化学的非再発率（5 年）も 81.8%と高い値を維持してい

た。特に再発のリスクが高いとされる治療前の PSA が高い症例や、Gleason's score が高い症例でも、70%を超える非再発率が得られている事実 は特筆に値する。

治療前 PSA 値が 20ng/ml 以上の群の生化学的非再発率を他の放射線治療と比較したものを表 4 に示す。この優れた治療成績は、炭素イオン線による優れた局所効果と適切なホルモン療法の併用という治療戦略の賜物と考えられる。

表 4 放射線治療後の非再発率

施設	放射線治療	線量	症例数	5 年生化学的非再発率 (治療前 PSA > 20ng/ml)
(1)	従来の X 線治療	67~77	189	51%
(2)	3 次元原体照射	≥76	232	26~63%
(3)	強度変調照射	81~86.4	772	81%*
(4)	陽子線	75	643	57%
放医研	炭素イオン線	66	182	78%

* 3 年非再発率

(1) MD Anderson Hospital、(2) Fox-Chase Cancer Center、
(3) Memorial Sloan Kettering Hospital、(4) Loma Linda University

3. まとめ

放医研では、過去 8 年半にわたり炭素イオン線による前立腺癌の治療を行ってきた。その結果は、前述のように極めて良好であり、現状でも、炭素イオン線治療は最も良質な前立腺癌の治療法であると言える。その成果が認められ、平成 15 年 10 月に高度先進医療として承認され、同年 11 月よりその運用を開始している。

今後は現状に満足することなく、さらに完成度の高い治療法の確立を目指して、線量分割法、患者固定法、治療計画法などの見直しや、再発のリスクに代表される症例毎の様々な要因を考慮した治療の最適化が実現出来るようなデータの集積、分析が必要である。その結果として、現状をさらに凌駕するような成績が得られれば、炭素イオン線治療の普及に向けて、重要な成果となると考えられる。

直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

Carbon-Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer

山田滋、鎌田正、安田茂雄、落合武徳*、加藤博敏、山口和也、大野泉、北林宏之、辻井博彦

下部消化管腫瘍臨床研究班

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

*千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学

Abstract

The rate of local recurrence for rectal cancer ranges from 10 to 40%¹⁻³). Patients with locally recurrent rectal cancer have low rates of subsequent local control and overall survival. To improve long-term local control and survival of locally recurrent rectal cancer, we have initiated a radiation dose-escalation trial using carbon ion beams.

In this paper, 22 patients who were enrolled onto this study between April 2001 and February 2003 were analyzed. Criteria for trial eligibility were confirmation of locally recurrent rectal cancers without distant metastases by CT, MRI and PET findings. The dose was determined as 67.2GyE (4.2GyE per fraction) and escalated to 70.4GyE (4.4GyE) in 5% increments.

All toxicities in the 22 patients were relatively few and mild in these patients. All patients completed the scheduled treatment course. Tumor response was evaluated in 21 patients. The overall tumor response rate (CR+PR) was 45%. The overall actual local control rates at one year were 70% and 100% at 67.2GyE and 70.4GyE respectively.

The one and two year overall survival rate were 95.2% and 72.6% respectively.

The above results substantiate the superior usefulness of heavy ion radiotherapy in the treatment of recurrent rectal cancer to conventional photon radiotherapy or combination with chemotherapy.

再発直腸癌

1. 背景

直腸癌の骨盤内局所再発は近年、術式や手術操作の改良および高リスクの直腸癌患者に対しては術前・術後治療も多く行われるようになり再発率は低下してきているが、現在でも再発率は 10 から 30%以上と依然として高い値を維持している[1, 2]。再発病巣に対する治療は外科的切除が第一選択であるが、切除不能なものが多い。しかし治癒切除可能であれば、再切除後の 5 年生存率は 30%前後、50%生存期間は 25 ヶ月前後と比較的良好である[3]。治癒切除を施行するためには十分な Surgical Margin をとる必要があり、骨盤内臓全摘術が適応となることが多い。しかし骨盤内臓全摘術は一般的に手術時間 10 時間以上また出血量 5000ml 以上の大手術であり、患者への侵襲がかなり大きいこと、失う機能が多く創治癒遷延、骨盤内感染などの術後合併症もしばしば認められ、重篤な合併症や在院死も経験する。局所再発症例の多くは手術適応がなく放射線治療となることが多い。再発後の放射線治療の予後は十分とはいえず、50%生存期間が 12 か月、3 年生存率 10%前後とする報告が多く[4]、疼痛制御のみの役割が主体であるとされている。

直腸癌は正常の直腸粘膜と比較して明らかに低酸素であることより、放射線抵抗性であるとされている[5]。このためX線などの低 LET 線では治療効果が低く低酸素細胞に対しても高い殺細胞作用を示す高 LET 線の治療に期待がもたれた。

22 人の直腸癌再発患者に速中性子線を用いた治療の結果では、X線単独治療に比べて速中性子線は除痛効果の出現が早く、73%と効果出現率も高くさらに治療 9 月後でも 46%の患者に疼痛制御の持続が認められ、X線より効果は勝っていたとしている。しかし、再発腫瘍は消化管など放射線感受性の高い重要臓器に隣接していることが多く、中性子線ではこのような重要臓器を照射野から外すことが困難であり十分な線量を腫瘍に照射することができなかった[6]。そこで高 LET 線のなかで線量分布が優れている重粒子線に期待がもたれた。

2. 目的と方法

目的

直腸癌術後再発に対する炭素イオン線治療は、2001 年 4 月から phase I/II 臨床試験（直腸術後 0003）が開始された。目的は、重イオン線治療に対する正常組織反応と腫瘍に対する局所反応の評価ならびに治療技術の確立であり、適正線量の決定のため線量を増加させる形式を採っている。

対象と方法

対象は、直腸癌切除後の骨盤内(ただし初回時の手術野に近接した骨盤周囲の軟部組織もこれに含める)に限局する再発病変で、先行する直腸癌切除の組織学的手術根治度が A であり、かつ明らかな骨破壊像・膀胱浸潤を認めない病変であり、照射の標的体積内に消化管が含まれる病変は対象

外とした。さらに過去に膀胱に対する治療がなされていない初回治療例、原則として治療体積の最大径が 15cm を超えない、年齢 80 才以下、PS は 0～2 が適格条件とされた。一方、当該照射部位に放射線治療の既往があるもの、他に外科的治療の困難な合併疾患を有するもの、活動性の重複癌を有するものは除かれた。炭素イオン線の線量はグレイ等価線量(GyE)で 67.2GyE/16 回/4 週間（1 回線量 4.2GyE）から開始し、照射効果と安全性を確認しながら 5% ずつの線量の増減を行うものとした。

本臨床試験では、現在までに総線量 67.2GyE および 70.4GyE、73.6GyE/16 回/4 週間の 3 段階の線量で治療が行われた。ここでは 6 ヶ月以上経過観察することができた 22 人について紹介する。年齢は 45 から 78 歳で平均は 62.2 歳である。再発部位としては骨盤内が最も多く 16 例ついで会陰部 5 例、吻合部 1 例であった。先行する手術は腹会陰式直腸切断術が 17 例で低位前方直腸切除術が 5 例であった。治療線量は 67.2GyE が 10 例、70.4GyE が 12 例であった。

3. 治療結果

炭素イオン線照射による副作用としては、現在までのところ消化管・尿路・皮膚等に grade3 以上(NCI-CTC)の急性期障害は認められていない。治療効果の検討では、局所一次効果（定義：照射開始後、6 ヶ月までの間に観察された照射野内測定可能病変における最大の効果）では CR が 4 例に認められた。奏功率（照射野局所の腫瘍の完全消失(CR)および 1 方向が 30%以上の縮小 (PR) をみた症例の全適格例に占める割合）としては 67.2GyE では 60%で、70.4 GyE では 31%であっ

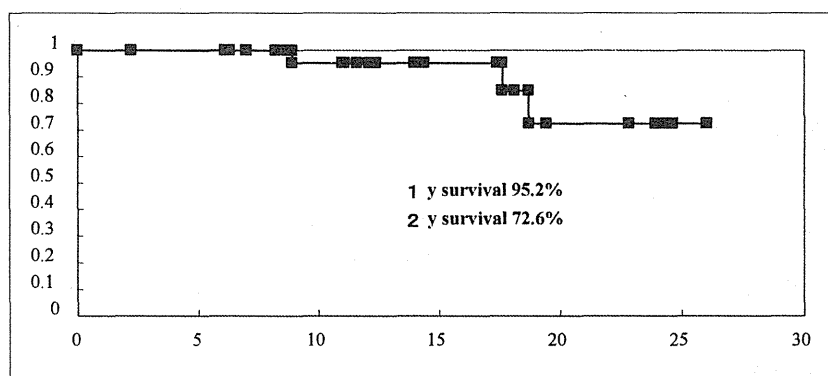


図 1. 直腸癌術後局所再発患者の重粒子線治療後の生存率

表1 直腸癌局所再発に対する手術および放射線療法の成績

Study and Reference	Number of patients	Treatment	Survival rate 2 y	Survival rate 5y	Local control rate
Kato(1994)	32	Surgery	82%	46%	
Wabebo(1998)	53	Surgery	62%	31%	
O'Connell 1982	17	50Gy	45%	0%	24%(2y)
Wong CS, 1991	22	45-50Gy	27%	16%	9%(5y)
Lybert MLM 1992	76	44(6-66)Gy	61%(1y)	13%(3y)	28%(3y)
Knol HP, 1995	50	60(12-80)Gy	27%	8%	
Murata, 1997	17	44.8(24-69)Gy	32.9%(1y)		53%
	18	44.2(12-60)Gy	44.4%(1y)		46%
NIRS, 2004	29	70.4(67.2-73.6)GyE	72%		81%(1y)

た。しかし直腸癌再発病巣に関しては治療後の経過を追っていくと6ヶ月以降にも縮小傾向が認められる症例も多く認められた。そこで局所制御率（治療開始日から起算して一定期間後の照射野局所の腫瘍の再発あるいは再燃を認めない症例の全適格例に占める割合）を検討すると1年で67.2GyEでは80%で、70.4 GyEでは90%と良好な制御効果が認められた（図1）。疼痛に関しては、有効以上が96%と良好な結果であり早期に著効する例が多かった。生存率はover allで1年生存率は95.2%、2年生存率は72.6%であった。本試験の成績は手術療法の成績に匹敵するものであり、従来の放射線治療の成績と比較すると著し良好な成績であるといえる（表1）。

症例

重粒子線にて治療した症例を示す（図2、3）。59才男性、直腸癌(Rb)にて腹会陰式直腸切断術施行後、CT検査にて骨盤内右梨状筋前面に腫瘍が認められ、直腸癌術後リンパ節再発と診断される。線量分布図（腹臥位）で示すように消化管を避け再発腫瘍に対し炭素イオン線70.4 GyE/16回を3門にて照射した。治療直後は画像上大きな変化は認められなかった。治療3ヶ月後、CEAは2.0 ng/mlと正常値まで低下が認められたが、腫瘍は縮小傾向であったものの縮小率10%程度であった。しかし、8ヶ月後には腫瘍の著明な縮小が認められた。皮膚・消化管をはじめ現在までのところ副作用は認められていない。

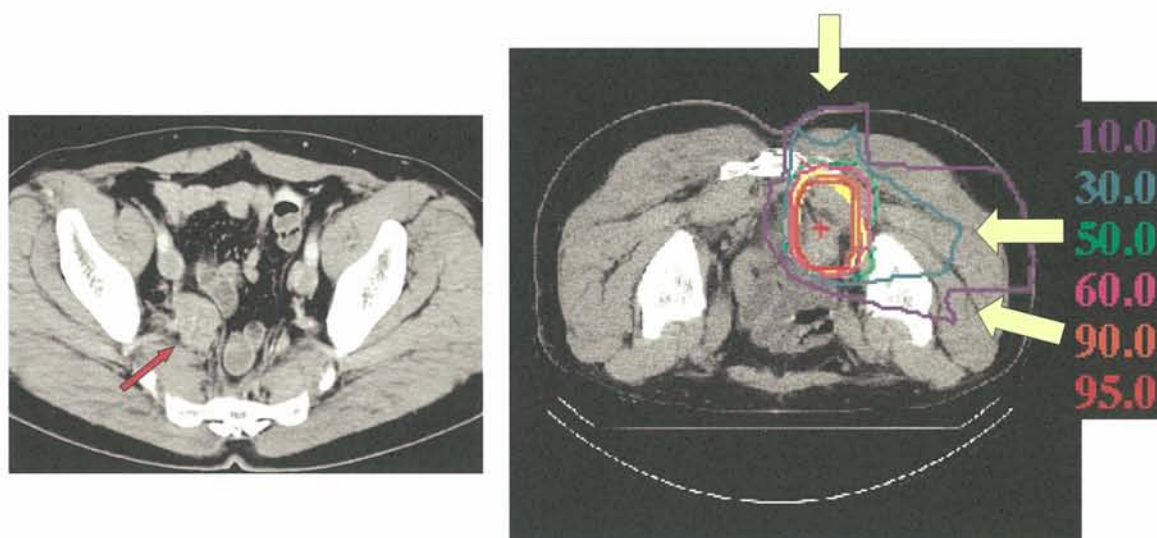


図2. 直腸術後骨盤内再発症例

右：CT所見骨盤内右梨状筋前面に3.5cmX2.5cmの腸管に近接した腫瘍が認められる。左：線量分布図（背臥位）で示すように消化管を避け再発腫瘍に対し炭素イオン線70.4GyE/16回を3門にて照射した。



図3. CT所見の推移 治療後3ヶ月までは画像上大きな変化は認められなかった。しかし、8ヶ月後には腫瘍の著明な縮小が認められた。

4. まとめ

重粒子線は患者に過大な負担をかけることなく治療成績を向上させることが示された。

参考文献

- [1] Galandiuk S., Wieand H.S., Moertel C.G., et al.: Surg. Gynecol. Obstet. 174, 27-32 (1992).
- [2] Bozzetti F., Mariani L., Micel R., et al.: J. Surg. Oncol. 62, 207-213 (1992).
- [3] McCall J.L., Cox M.R., Wattchow D.A.: Int. J. Colorectal. Dis. 10, 126-132 (1995).
- [4] Ciatt S.: Acta Radiol. Oncol. 21, 105-109 (1982).
- [5] Wendling P., Manz R., Thews G., et al.: Advances in Experimental Medicine & Biology 180, 293-300 (1984).
- [6] Eising E., Potter R., Haverkamp U.: Strahlenther Onkol. 166, 90-94 (1990).

膵癌に対する重粒子線治療法

Preoperative Carbon ion Therapy

for Patients with Localized, Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas

山田滋、加藤博敏、税所宏光*、安田茂雄、山口和也、大野泉、北林宏之、辻井博彦、膵腫瘍臨床研究班
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院
*千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学

Abstract

Adenocarcinoma of the pancreas continues to be a significant source of cancer mortality in Japan. Even after resection, predicted 5-year survival rates are still less than 20%. Local recurrences in the pancreas bed are seen in 50% of the patients undergoing presumed curative resection. We examined the effect of preoperative carbon ion therapy in terms of reducing the rate of local recurrence in patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. Between April 2000 and February 2003, 22 patients were enrolled into this trial. Carbon ion therapy was given once daily, 4 days a week, for a fixed 16 fractions in 4 weeks. The dose was set to 44.8GyE (2.8GyE per fraction) and escalated to 48.0GyE at 5% increments. Three grade3 acute reactions occurred among 12 of the patients treated with a dose of 48.0GyE. Thus, the maximum-tolerated dose(MTD) was deemed to be 44.8GyE. Of 22 patients, 15(68%) had resection. All tumor specimens revealed evidence of grade 2 treatment effects with significant fibrosis, hyalinization, and necrosis (Pathological grade2 is defined as a less than 33% active cancer cells.). Remarkable antitumor effects were observed. The overall actual local control rates were 100% and 100% at 1 year and at 2 years of follow-up respectively. No local failure was observed in any of the 18 enrolled patients. The one and two year overall survival rate for the enrolled patients and those with resection were 52.4%, 35.7% and 73.3%, 50.0% respectively. The above results suggest the superior usefulness of heavy ion radiotherapy in the treatment of pancreatic carcinoma to conventional photon radiotherapy.

背景

膵癌の死亡率は肺および大腸癌などとともに近年増加の傾向を示している[1]。膵癌に対する治療は外科的切除が主流であるが、切除例の5年生存率は18%と低く、消化器癌の中で最も治療成績が悪い[2]。肉眼的に治癒手術であっても、特に後腹膜における微少癌残遺が原因で組織学的非治癒切除となることが多く、また肝転移と並んで再発の50%を占める後腹膜再発が予後を悪くする主要因である事実を考慮すると、膵後腹膜への癌浸潤をいかに制御するかが、膵癌の治療成績を上げるための当面の課題であると思われた[3]。膵剥離後面からの再発をおさえるため、切除例に対し術前・術中・術後照射がX線・電子線を用いて試みられてきたが、再発率および生存率とも非照射群に対し大きな差は認められなかった[3, 4]。最近では5-FUなどを併用する放射線化学療法が切除例に対する補助療法として行われている。治癒切除後の補助療法として、Gastrointestinal Tumor Study Groupにより行われた唯一の無作為比較試験では、膵頭十二指腸切除後の放射線治療と5-FUの投与により、生存期間中央値が11か月から20か月に有意に延長することが示された[5]。しかし、24%の患者が切除後の回復遅延のため、当臨床試験における放射線化学療法を行えなかったと報告されている。これに対して、術前治療は、切除という大きな侵襲を後ろにもってこることにより、全治療期間の短縮、全治療を完遂できる患者の割合の増加、微小転移の抑制等の観点からみて意義の高い戦略といえる。これまでに行わ

れた術前放射線化学療法としては、Fox Chase Cancer Centerの5FUを併用する術前放射線化学療法の第2相試験がある。53人の適格症例のうち切除できたのは24人(45%)であった。局所再発率は13%と良好であったが、44%の患者がGrade3以上の肝毒性を示すなど合併症が高率であったと報告されている[6]。

プロトコールの流れ

膵臓 I(9906)の結果から、重粒子線治療は膵癌に対する術前治療として安全に施行でき、かつ従来の放射線治療と比較して局所制御の飛躍的な向上が期待できることが示された。この結果を受けて2003年4月より照射期間を16回から8回に短縮する膵臓 II(術前 0203)および遠隔転移の無い手術不能な局所進行膵癌に対する膵臓 III(根治 0204)の臨床試験が開始された。現在順調に登録中であり、これらの成果が待たれるが、基礎実験においても重粒子線と増感作用を示す薬剤が報告されていることより、今後はさらに化学療法などとの併用療法により一層効果の高い治療法を追求する予定である。

目的と方法

膵臓癌に対する術前炭素イオン線治療は、2000年6月からphase I/II 臨床試験(膵臓 I 9906)が開始された。目的は、重イオン線治療に対する正常組織反応と腫瘍に対する局所反応の評価ならびに治療技術の確立であり、適正線量の決定のため線量を増加させる形式を採用している。

対象は画像診断による臨床進行度が病期 I ～ IVa（膵癌取り扱い規約第 4 版）の膵臓原発の浸潤性膵管癌であり、A2 と A3、Rp3、PV3、N3 は対象外とした。さらに過去に膵癌に対する治療がなされていない初回治療例、原則として治療体積の最大径が 15cm を超えない、年齢 80 才以下、PS は 0～2 が適格条件とされた。一方、当該照射部位に放射線治療の既往があるもの、他に外科的治療の困難な合併疾患を有するもの、活動性の重複癌を有するものは除かれた。炭素イオン線の線量はグレイ等価線量(GyE)で 44.8GyE および 48.0GyE/16 回/4 週間(1 回線量 2.8GyE-3.0GyE) の 2 段階の線量で治療が行われた[6]。照射方向は左右と前後からの 4 門である。照射野は原発巣と 1・2 群のリンパ節および膵外神経巣とした。具体的には腹腔動脈分岐部から下腸間膜動脈までを照射野に含めることを原則とした。実際の膵頭部癌の症例の線量分布を炭素イオン線と X 線で比較すると、炭素イオン線では標的にのみ線量を集中させることが可能であり、脊髄・胃・十二指腸などの隣接臓器の線量を著しく低下させることは上段の線量分布からも下段の計算値からのヒストグラムからも明瞭である(図 1)。

治療結果

本臨床試験では、総線量 44.8GyE および 48.0GyE/16 回/4 週間の 2 段階の線量で 22 人の治療が行われた。登録した 22 人中治療を休止・中止した症例はなく全員が予定通りの照射量の炭素イオン線治療を受け 15 人に切除術が施行された(切除率 68%)。手術が施行できなかった 7 人のうち 4 人は治療後に肝転移、3 人は腹膜播種が判明し切除術が施行されなかった。炭素イオン線照射による副作用としては、grade3 の胆管炎 1 例および縫合不全 2 例が 48GyE で認められたが、44.8GyE では grade3 以上の障害は消化管・骨髄・皮膚等に認められなかった。治療効果の検討では、組織学的効果判定は全例が grade2 (かなりの効果：癌の 2/3 以上に癌細胞の変性・壊死ならびに融解・消失などを認める場合)であった。局所再発に関しては、CT・PET による画像診断や剖検による検索で、これまでのところ 1 例もみられていない。生存率は、全症例で 1 年 52.4%であったが、組織学的治癒切除が施行された 7 例では 1 年 73%、2 年で 50%であった。

症例

重粒子線にて治療した症例を示す。64 才男性。CT にて膵体部に 30mm の腫瘍を認め CT にて膵

図 1

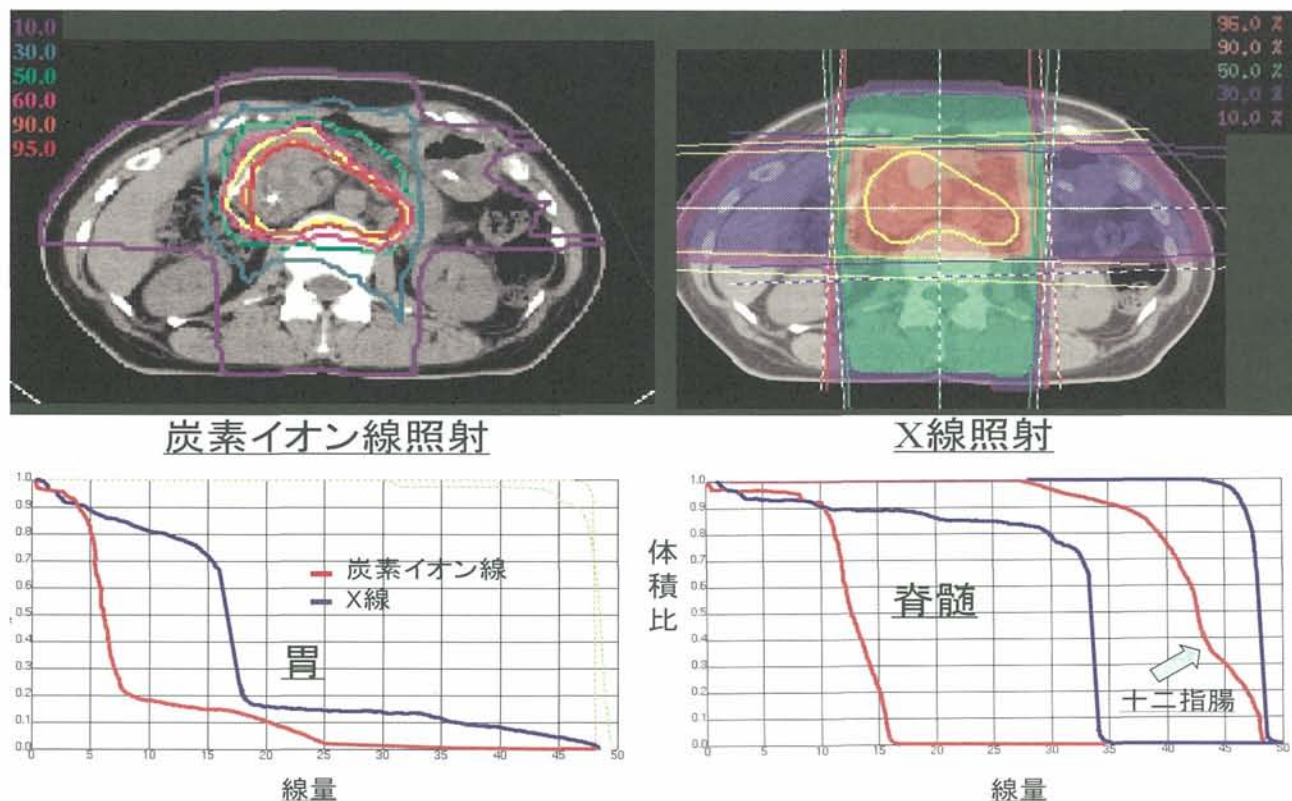


図 1. 炭素イオン線と X 線治療の線量分布の比較

膵頭部癌の患者の線量分布(上段)と Dose-volume histogram (DVH)(下段)である。上段左が重粒子線、右が同一症例の X 線における線量分布で、下段はその線量分布から計算して描出した胃・脊髄・十二指腸の DVH である。

体部癌の診断であった。炭素イオン線 44.8GyE/16 回を 4 門にて照射した。治療直後は CT 画像上やや縮小した程度であったが、FDG-PET では集積が明らかに低下していた (図 2)。膵体尾部切除が施行され、組織学的効果判定

では Grade2 であった。

以上の結果より膵癌に対する術前重粒子線治療は安全に施行され、かつ効果の高い治療法として期待された。

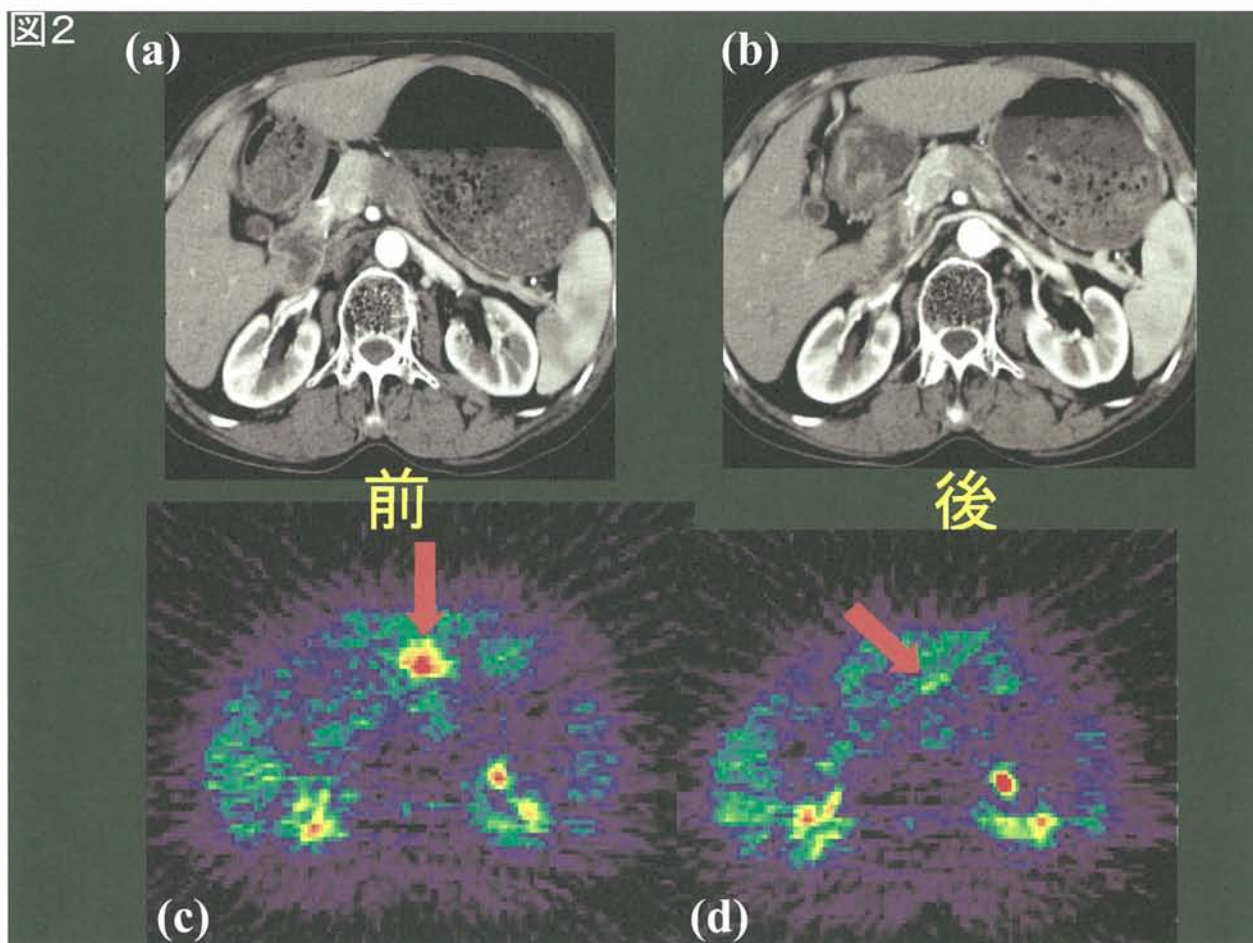


図 2.炭素イオン線治療前後の画像

64 才男性 膵体部癌 炭素イオン線 48.0GyE 照射後 CA19-9 は 72.1U/ml から 19.9 に低下、CT では腫瘍はやや縮小したが FDG-PET では著明な集積の低下が認められた。(a)照射前 CT、(b)照射後 CT、(c)照射前 FDG-PET、(d)照射後 FDG-PET

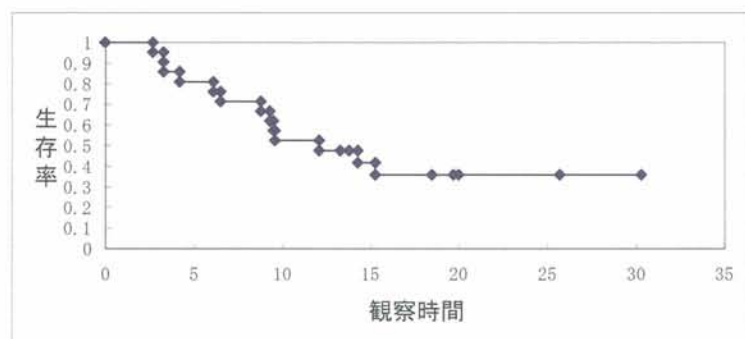


図 3.膵癌に対する重粒子線治療後の生存率 (n=22)

参考文献

- [1] 厚生労働省大臣官房統計情報部 「人口動態統計」平成 13 年.
- [2] 1996 年膀胱癌全国登録調査報告.
- [3] Staley C.A., Lee J.E., Cleary K.R.: Am. J. Surg. 171, 118-125 (1996).
- [4] Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S. et al.: Arch. Surg. 126, 885-889 (1991).
- [5] Gastrointestinal Tumor Study Group: Cancer 59, 2006-2010 (1987).
- [6] Hoffman P.H., Lipsitz S., Pisansky T.: J. Clin. Oncol. 16, 317-323 (1998).

子宮がんに対する重粒子線治療

Carbon Ion Therapy for Uterine Cervical Cancer

大野達也、加藤真吾、中野隆史*、鈴木通也、婦人科腫瘍臨床研究班

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

*群馬大学大学院 腫瘍放射線学

Abstract

Between June 1995 and August 2003, the four phase I/II dose escalation studies of carbon ion radiotherapy for locally advanced uterine cancer have been performed. Forty-four patients received carbon ion radiotherapy in 24 fixed fractions over 6 weeks (9403 and 9702) and 36 patients received in 20 fixed fractions over 5 weeks (9704 and 9902). The median tumor size in this population was 6.5 cm in diameter. In the beginning of these studies, 8 patients developed grade 4 late morbidity of the rectum and sigmoid colon. These patients underwent colostomy and they are all alive with disease free except one local recurrence. The technique of cone down irradiation to the primary lesion was improved and now there are no severe morbidity in the rectum and sigmoid colon. On the other hand, the tumor control rate increased as the total dose was escalated. The overall local control rate were 71% and 63% at 5 year for stage IIIB and IVA cervical squamous cell carcinoma, and 54% at 4 year for stage III and IVA cervical adenocarcinoma. Carbon ion radiotherapy is considered to be effective for the bulky squamous cell carcinoma and adenocarcinoma which are hard to cure in conventional radiotherapy.

背景

子宮にできるがんは総称して子宮がんと呼ばれるが、通常、体部から発生する子宮体がん、頸部から発生する子宮頸がんに大別される。また、病理組織型としては、体部に発生することの多い腺癌、頸部に発生することの多い扁平上皮癌、その他に分類することができる。わが国では、子宮頸部の扁平上皮癌の発生頻度が減少傾向にある一方で、頸部の腺癌や体がんは増加傾向にある。

子宮がんによる死亡は、がん全体としてみれば減少傾向にある[1]。これは、子宮集団検診の普及により早期がんが多く発見・治療されるようになったことが主な原因と考えられている。一方、進行期で発見された子宮がんでは、その治療成績は今なお不良である。

放医研では、1961年以来、これまで3500人以上の子宮がん放射線治療の実績を有し、荒居博士の考案した治療法は、本邦の子宮頸癌取扱い規約の中で標準的放射線治療法として取り上げられている。一般に、子宮頸がんの放射線治療は、子宮腔内の小線源治療（放射線を出す小さな密封線源を子宮内に挿入する治療）と骨盤の外部照射を組合せて行なわれる。I、II期の頸部扁平上皮癌では、80%以上の高い局所制御率が得られているが[2, 3]、この主たる理由は、小線源治療によって腫瘍に集中した大線量投与が行なわれるからである。さらにIII期以上になると、子宮頸がんは切除困難となるため、放射線治療が主体となる。しかし、大きな腫瘍ほど放射線治療の制御率は低下し、5cmを超える腫瘍では約40%の局所再発がおこる[2, 3]。大きな腫瘍で放射線治療の制御率が低下する理由としては、小線源治療で十分治療されない部位が出てくることや、低酸素腫瘍の存在など生物学的に放射線抵抗性が高まることなど

が考えられている。また、腺癌は、扁平上皮癌に比べて放射線抵抗性であることが多く、手術非適応の頸部腺癌や体部腺癌の場合は難治性である。つまり、大きな腫瘍でも線量を十分に投与でき、放射線抵抗性の腫瘍に対しても有効な治療の開発が望まれているのである。

炭素線治療は、従来のX線やガンマ線治療に比べて病巣への線量集中性や殺細胞効果が優れており[4]、上述のような腫瘍に対しても根治性の高い治療ができると期待されている。

子宮がんに対する重粒子線治療の経緯

子宮がんの炭素線治療は1995年6月に開始された。この臨床試験は、従来の放射線治療では制御困難とされる局所進行子宮がんを対象とし、その炭素線治療の安全性と有効性を調べ、治療技術を確認することを目的としている。本治療の特徴は、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週間という比較的短期間内での治療を目指している。もう一つの特徴は、安全性と有効性を確認しながら治療線量を増加させていく、線量増加試験の形式となっていることである。

これまでの子宮がんに対するプロトコールの経緯を表1に示す。はじめのプロトコール9403は、III期の4cm以上の腫瘍とIVA期の腫瘍を対象に、はじめ子宮病巣と骨盤リンパ節領域に16回/4週の照射を行ない、次いで子宮病巣に絞って8回/2週の照射を行ない、合計24回/6週で治療する方法であった。1回治療線量は2.2GyEから3.0GyEまで5段階に増加し、子宮病巣の総線量は52.8GyEから72.0GyEとなった[5]。

次のプロトコルからは、頸部の扁平上皮癌に対しては 9702、頸部と体部の腺癌に対しては 9704 というように、病理組織別にプロトコルが独立した。プロトコル 9702 では、9403 の結果に基づき、骨盤リンパ節領域の線量を 44.8GyE に固定して、子宮病巣の総線量を 68.8GyE と 72.8GyE の 2 段階で治療する試験となった。この試験ではプロトコル 9403 に比べて高線量が子宮病巣に投与されたため、局所制御は向上したが、子宮に近接した消化管に強い遅発性反応が出現した。この結果、消化管を避けながら腫瘍中心部に高線量を投与するために、さらにもう 1 段階、子宮病巣中心部に絞って治療する照射法の開発を進めた。

現行のプロトコル 9902 では、骨盤リンパ節領域の線量を 39GyE/13 回、子宮病巣の総線量を 54GyE/5 回に固定して治療後、消化管を外して子宮病巣中心部にのみ絞って 2 回の治療を追加し、中心部の総線量を 64.0GyE から 72.0GyE まで 3 段階で増加させる試験となった。現在は総線量 72GyE で症例を登録中である。

子宮腺癌に対する治療は、II 期、III 期、IVA 期を対象にプロトコル 9704 で行なわれているが、9902 にならい 2 段階で標的を腫瘍中心部に絞りこんでいる。現在は総線量 71.2GyE で症例を登録中である。

また、2003 年 4 月からは治療開始時の骨盤リンパ節領域の照射を前後左右から前左右の 3 門に変更し、子宮頸部と直腸の間に距離を保つための膣内スパーサーを挿入するなどして、より腸管の線量軽減に務めている。

治療成績

<有害反応>

有害反応は、照射開始 90 日以内に発生する早期反応と 91 日以降に発生する遅発性反応にわけ、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の分類に従って評価されている。これまでの観察では、皮膚や膀胱に Grade3 以上の重篤な早期・遅発性反応は認められていない。消化管の早期反応については、全 80 名中、プロトコル 9403 で 4 名、プロトコル 9702、9704 で 1 名ずつの計 6 名に止痢薬を要する下痢がみられたのみであった。炭素線治療では従来の放射線治療に比べて下痢をはじめとする消化管の早期反応は少ないといえる。遅発性反応としては、消化管に穿孔を来して、人工肛門造設などの手術を必要とした症例がプロトコル 9403 に 6 名、プロトコル 9702 に 1 名、9704 に 1 名の計 8 名に認められた。解析の結果、腸管の耐用線量は 57.6GyE から 62.4GyE にあると考えられたが、これらの症例はいずれも極度の進行状態であり、穿孔を来した腸管と腫瘍が近接していたため、結果的に腸管への

高線量投与が避けられなかったことや、コントロール不良の糖尿病を合併していたことなどが原因と考えられた。また、穿孔部位の病理組織像では、平滑筋の強い変性を認め、炭素線が腸管に対して強い反応を起こしうることがわかった。幸いなことに、1 名の局所再発と 1 名の他病死が生じた以外は、その後 28-92 か月（中央値 76 か月）にわたり再発転移なく健在である。前述したように、腸管を外しながら腫瘍中心部に絞り込んでいく照射法に改良したことによって、現在では腸管の重篤な反応はみられなくなった。

<治療成績>

現在までに行なわれてきた第 I/II 相臨床試験では、安全性を確認するため少ない線量から治療が開始され、その後、腫瘍に対する有効性をみながら数段階で線量増加を行なうという形式をとってきた。治療に用いられた線量と腫瘍の大きさは様々であるため、治療効果を解析するにあたっては、治療線量や腫瘍の大きさ別に腫瘍の制御状態を検討することが望ましい。

子宮頸部扁平上皮癌に対するプロトコル 9702 と 9902 を合同解析し、子宮病巣の制御を線量別にみると、64.0GyE 群は 7/11 (64%)、68.0-68.8GyE 群は 7/11 (64%)、72.8GyE 群は 6/7 (86%)と線量増加とともに成績の向上が得られている。これを、さらに腫瘍の大きさで層別化すると、150ml 未満の腫瘍の制御率は、64.0GyE 群は 5/7 (71%)、68.0-68.8GyE 群は 3/3 (100%)、72.8GyE 群は 4/4 (100%)となり、さらに、150ml 以上では、64.0GyE 群は 2/4 (50%)、68.0-68.8GyE 群は 4/8 (50%)、72.8GyE 群は 2/3 (67%)と大きい腫瘍でも線量増加とともに制御されている。

腺癌プロトコル 9704 において、子宮頸部腺癌の局所制御を線量別にみると、62.4-64.8GyE 群は 4/7 (57%)、68.0GyE 群は 7/10 (70%)であった。また、子宮体部腺癌の局所制御率は 62.4-64.8GyE 群は 1/3 (33%)、68.0GyE 群は 2/2 (100%)であり、いずれも扁平上皮癌の場合と同様、線量の増加とともに成績の向上が得られている。腺癌の再発症例 9 名中 8 名は子宮病巣中心部からの再発であったが、そのうち 5 名は子宮摘出術により救済されているため、4 年累積局所制御率は 78%となっている。現在は、71.2GyE を病巣中心部に投与しており、さらなる成績の向上が期待される。

一方、本臨床試験の対象のように腫瘍径が 6-7cm を超えてくると、遠隔転移を来す症例が多くなるため、局所制御のみならず、遠隔転移出現とその制御の可否は生存率にも影響してくる。プロトコル別にみた 5 年累積生存率は、9403 で 37%、9702 で 43%、9702+9902 で 54%である。9902 はまだ 3 年時点ながらも 57%となっており、

向上する傾向にあるといえる。また、腺癌症例を対象としたプロトコール 9704 では 4 年累積生存率は 68%となっている。

他の治療成績との比較

頸部扁平上皮癌 III 期と IVA 期、子宮頸部腺癌 III-IVA 期の治療成績について、炭素線治療と通常の放射線治療の比較を表 2、3 に示す。炭素線治療では同じ病期であっても、巨大な腫瘍を対象にしていることや、低い線量で治療された症例も含まれていることを考えると良好な成績と考えられる。

子宮頸部腺癌症例は、経過観察期間が短いながらも、炭素線治療の 4 年局所制御率は 54%で、救済手術も含めた局所制御率は 80%にも達する。これは、分布の良さだけでなく、炭素線では生物学的に致死作用が強いという利点が生かされた結果であるといえよう。

まとめと今後の展望

子宮がんに対する炭素線治療では、子宮病巣中心部に向かって照射標的を絞り込んでいく照射法の開発を重ねてきた。その結果、周囲の膀胱や腸管の線量を減らして、腫瘍中心部に照射するこ

とが可能となった。また、腸管を避けて照射するためには、子宮病巣と腸管の解剖学的位置関係の把握が重要であることもわかってきた。現在、プロトコールを追う毎に正常組織の反応は軽減され、一方の腫瘍制御は、線量の増加とともに向上している。これまで難治であった大きな頸部扁平上皮癌症例であっても制御されており、腺癌症例も有望と考えられる。

参考文献

- [1] がんの統計'03
<http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2003/index.html>.
- [2] Arai T., Nakano T., Morita S., Sakashita K., Nakamura Y.K., Fukuhisa K.: Cancer 69, 175-80 (1992).
- [3] Nakano T., Kato S., Ohno T., Tsujii H., Sato S., et al.:Cancer (in press).
- [4] Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., Mizoe J., Kamada T., et al.: Proc. 7th Int. Meeting on Progress in Radio-oncology (ICR0/OGRO) 7 (2002).
- [5] Nakano T., Suzuki M., Abe A., Suzuki Y., Morita S., et al.: Cancer J. Sci. Am. 5, 362-369 (1999).

表1 子宮がん重粒子線治療プロトコールの流れ

プロトコール番号 分割回数／総治療期間	9403 24分割／6週	9702 24分割／6週	9902 20分割／5週	9704 20分割／5週
対象病理組織	扁平上皮癌／腺癌	扁平上皮癌	扁平上皮癌	腺癌
全骨盤（子宮病巣＋ 骨盤リンパ節領域）	線量増加	固定	固定	固定
子宮病巣	線量増加	線量増加	固定	線量増加
子宮病巣中心部			線量増加	線量増加
総線量	52.8-72.0GyE	68.8-72.8GyE	64.0-72.0GyE	62.4-71.2GyE
登録期間	1995年6月 -1997年12月 (登録終了)	1997年12月 -2000年2月 (登録終了)	2000年4月 -2003年8月 (登録中)	1998年4月 -2003年8月 (登録中)
解析対象者数	30	14	14	22



図1 骨盤矢状断でみた線量分布図
膀胱や腸管をさけて腫瘍に集中している

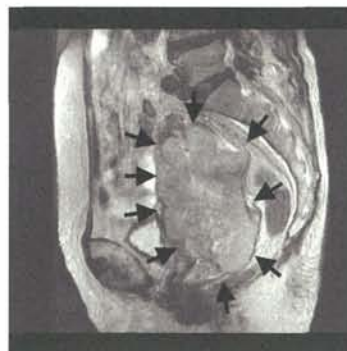


図2 症例：IIIB期子宮頸部扁平上皮癌（左：治療前，右：治療後）

表2 治療成績の比較：5年局所制御率

	Conventional Radiotherapy*	Carbon ion Radiotherapy
頸部扁平上皮癌 III期	49—69%	71%
頸部扁平上皮癌 IVA期	18—28%	63%
頸部腺癌 III-IVA期	26—36%	54%(4y)

表3 治療成績の比較：5年生存率

	Conventional Radiotherapy*	Carbon ion Radiotherapy
頸部扁平上皮癌 III期	40—50%	54%
頸部扁平上皮癌 IVA期	4—20%	38%
頸部腺癌 III-IVA期	24—33%	64%(4y)

* data from the Mallinckrodt Institute of Radiology, M.D. Anderson Cancer Center, the French Cooperative Study, the Patterns of Care Studies in USA, Osaka University, and NIRS (tumor size > 5 cm)

中枢神経系腫瘍における炭素イオン線の臨床試行研究成果

Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy for CNS Tumor

溝江純悦、長谷川安都佐、山本信治、辻井博彦、高倉公朋*、中枢神経腫瘍臨床研究班

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

*東京女子医科大学 脳神経外科

Abstract:

Preliminary results of combined therapy of X-ray, ACNU and carbon ion radiotherapy show the clinical utility of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas because of the increased local control and survival rate according to the carbon ion doses. These results led to a new protocol for malignant gliomas treated only with carbon ion radiotherapy from April 2002.

Carbon ion radiotherapy for skull base tumors is feasible and well tolerated, because the preliminary results of treatment show a high local control rate and survival rate without unacceptable normal tissue morbidity.

1. 背景

中枢神経系腫瘍（特に星細胞腫や悪性グリオーマ）の治療に於いては、手術療法、放射線療法、時には化学療法が併用されるが、その結果は満足すべきものではない。このような難治性腫瘍に対して、高 RBE という高い生物効果と荷電粒子線としての良好な線量分布を併せ持つ重粒子線の治療効果が期待される。1994 年 10 月より行われた 9302 のプロトコルは、中枢神経系腫瘍に対する重粒子線治療の有効性を明らかにするためのフェイズ I/II 臨床試験であり、重粒子線治療による腫瘍の局所制御の解明、早期および遅発正常組織反応の解明、および線量分割法に関する基礎的データの収集を行った。2002 年 4 月からは、

重粒子線治療のみで悪性グリオーマを治療する 0101 のプロトコルが開始されており、手術療法、放射線療法、時には化学療法を併用してもその結果が満足すべきものではない難治性腫瘍に対する高 RBE という高い生物効果と荷電粒子線としての良好な線量分布を併せ持つ重粒子線の治療効果が期待される。

頭蓋底・傍頸髄腫瘍に対する従来の光子線による放射線治療では、近接する正常組織が制限因子となり、その局所制御率は低い。これに対して物理空間的線量分布に優れる陽子線治療では線量の増加が可能で、局所制御の大幅な向上を得ている。しかしながら、陽子線の高線量でもってしても制御しがたい症例群も指摘されており、たとえ

中枢神経系腫瘍に対する臨床試験の経過

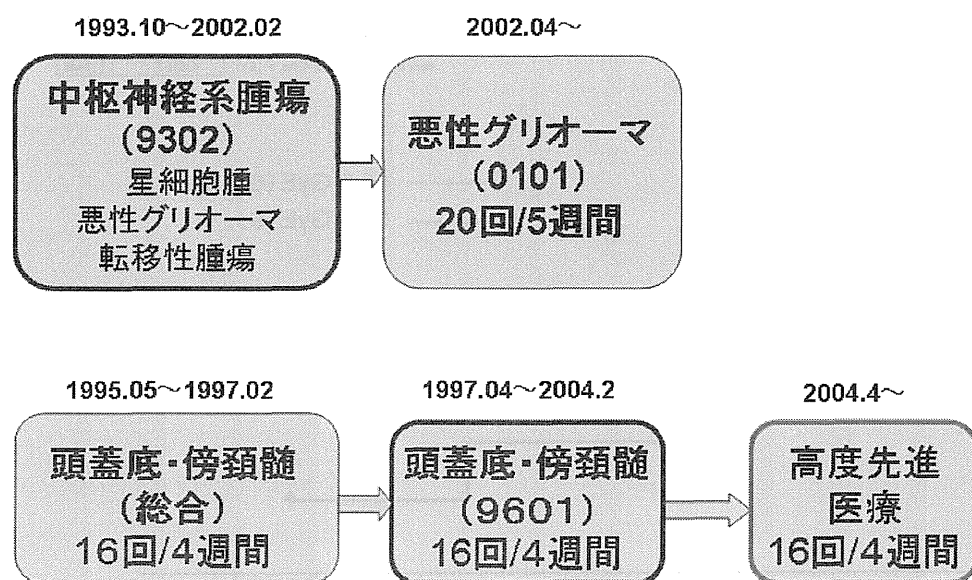


図 1 : プロトコルの流れ

ば予後不良な群としては、1) 軟骨肉腫よりも脊索腫、2) 脊索腫の中では頭蓋底より傍頸髄、chondroid より non-chondroid、および男性より女性、3) 髄膜腫では benign よりは atypical または malignant type、60 才未満より 60 才以上の群であることが指摘されている。このような難治性の頭蓋底・傍頸髄腫瘍に対して重粒子線の持つ高い生物効果が期待される。

2. プロトコルの流れ

中枢神経系腫瘍に対する炭素イオン臨床試験は、1994 年 10 月より開始された (9302)。星細胞腫には炭素イオン線単独で 24 回/6 週間の線量分割法が、悪性グリオーマに対しては、50 Gy/25 回/5 週間の X 線と 2 コースの ACNU(100mg/m²) 投与後に 8 回/2 週間での炭素イオン線治療が、そして、転移性脳腫瘍には 16 回/4 週間の線量分割法で臨床試験が行われた。

2002 年 4 月から開始された悪性グリオーマに対する炭素イオン線単独治療のプロトコルは、9302 での経験と頭頸部及び頭蓋底での臨床試験の結果から、脳に対する炭素イオン線の安全線量が推定されたことから可能となった。9302 に於いて行われた 50 Gy/25 回/5 週間の X 線治療に変わり、30 GyE/12 回/3 週間の炭素イオン線治療を MR の T2 高信号領域に照査し、その後、8 回/2 週間 (dose escalation) で MR で造影される腫瘍部分に追加するプロトコルである。

3. 治療成績

3-1. 9302

- 1) 本プロトコルでは、重粒子線が正常神経組織に高い RBE を示す可能性があることから、照射後長期間の観察後に線量増加を行った。そのために試験期間が当初の 3 年から 7.5 年に延長した。
- 2) 星細胞腫は 24 回/6 週間の線量分割法で炭素イオン線単独照射が行われ、第 2 段階目まで線量増加が行われた (50.4, 55.2 GyE)。比較的深部に病変が存在する症例や、画像的に悪性グリオーマが強く疑われる症例などが本臨床試験の多くを占めている。この疾患は、X 線照射の進歩などによりその成績が向上しており、今後、重粒子線治療の対象とすることが、X 線照射の結果をも参考にする必要がある。
- 3) 悪性グリオーマは、まず 50Gy/25 回/5 週間の X 線治療と第 1 週および第 4 又は 5 週目の ACNU 100mg/m² の投与後に、8 回/2 週間の重粒子線治療 (dose escalation) が行われた。試験期間中に第 5 段階目まで線量増加が行われた (16.8, 18.4, 20.0, 22.4, 24.8 GyE)。その結果、重粒子線の線量増加に伴い局所制御率および生存率が上昇する傾向が確認されており、重粒子線治療の有用性が示された。また、この治療線量で確認されている正常組織反応、特に、遅発脳反応は Grade 2 以下であり、炭素イオン線の標的体積を超える Grade 3 以上の遅発反応はみられていない。他にも星細胞腫や頭蓋底腫瘍および頭頸部腫瘍の治療結果から正常脳組織に対する安全線量の推定が可能となり、これらの結果を

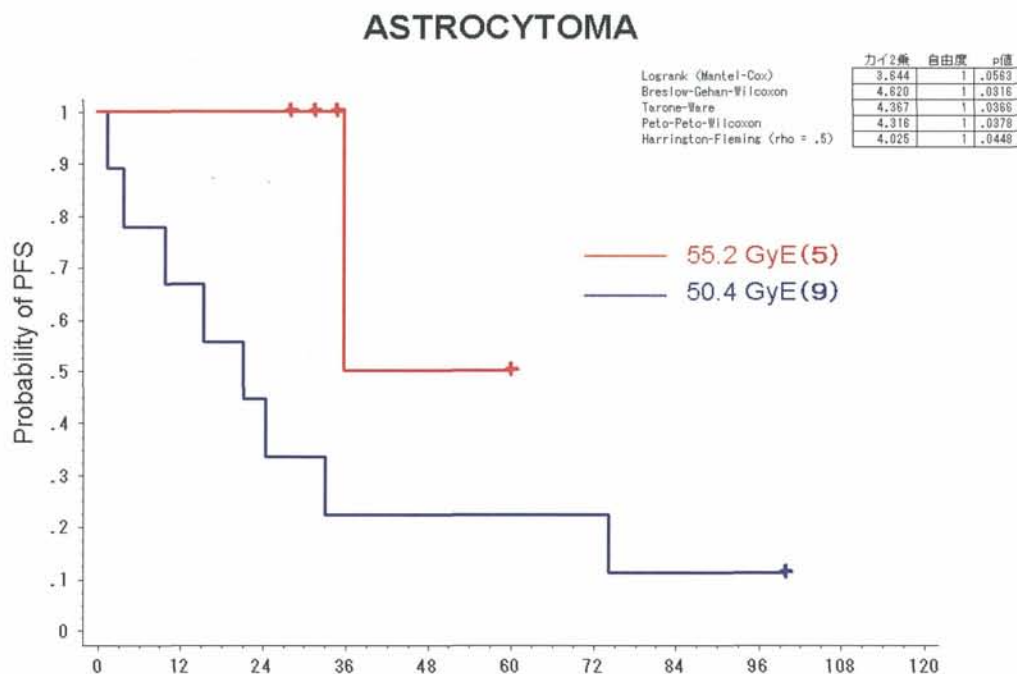


図 2 : Progression Free Survival(PFS) of Astrocytoma grade 2

受け、重粒子線単独治療に移行することになった。

- 4) 転移性脳腫瘍では、ガンマナイフやXナイフなどのX線治療の急速な進歩により、その多くがX線で治療されているのが現状である。本プロトコールは比較的短期間（16回/4週間）での照射に於ける耐容線量を明らかにす

る目的があったが、これらに関するデータは他の治療データ（頭蓋底、頭頸部）から得られるようになっている。これらの理由などから、第1段階目（52.8GyE/16回/4週間）で4例を照射後症例の登録が為されなかった。

- 5) 以上の経過を経て、本プロトコールは2002年2月で終了した。

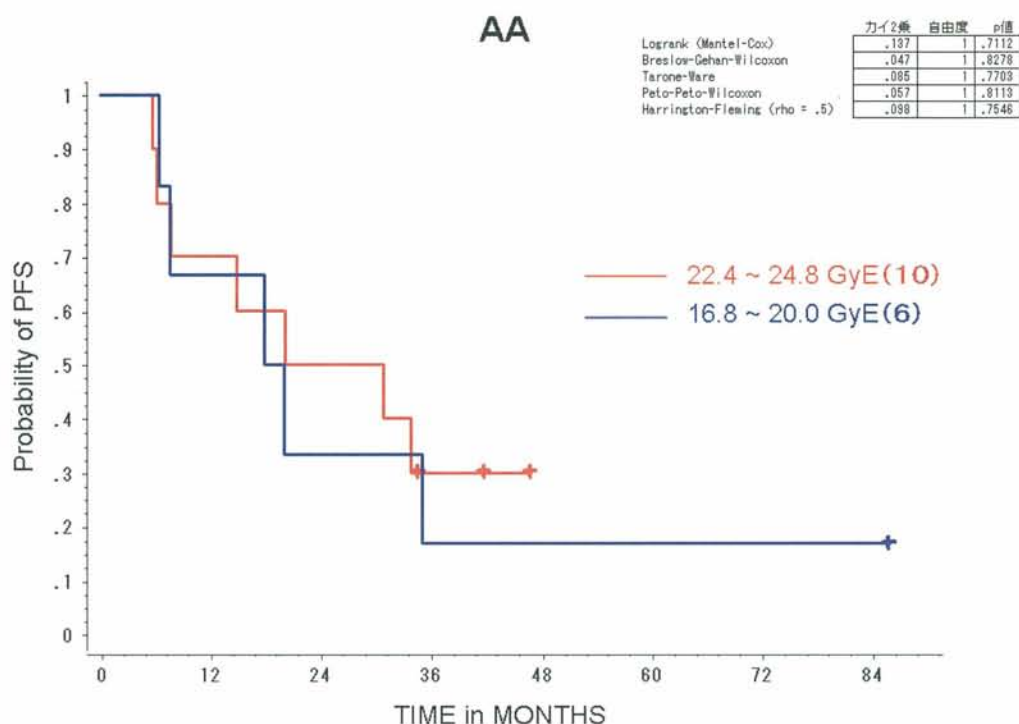


図 3 : PFS of Anaplastic Astrocytoma(AA)

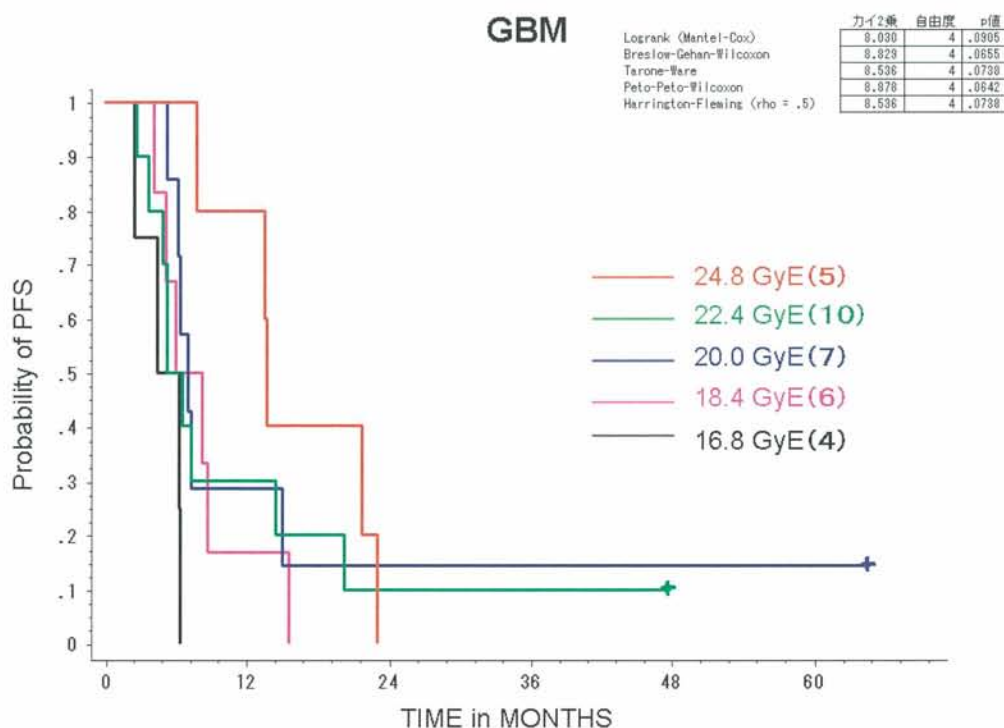


図 4 : PFS of Glioblastoma Multiforme(GBM)

ASTROCYTOMA

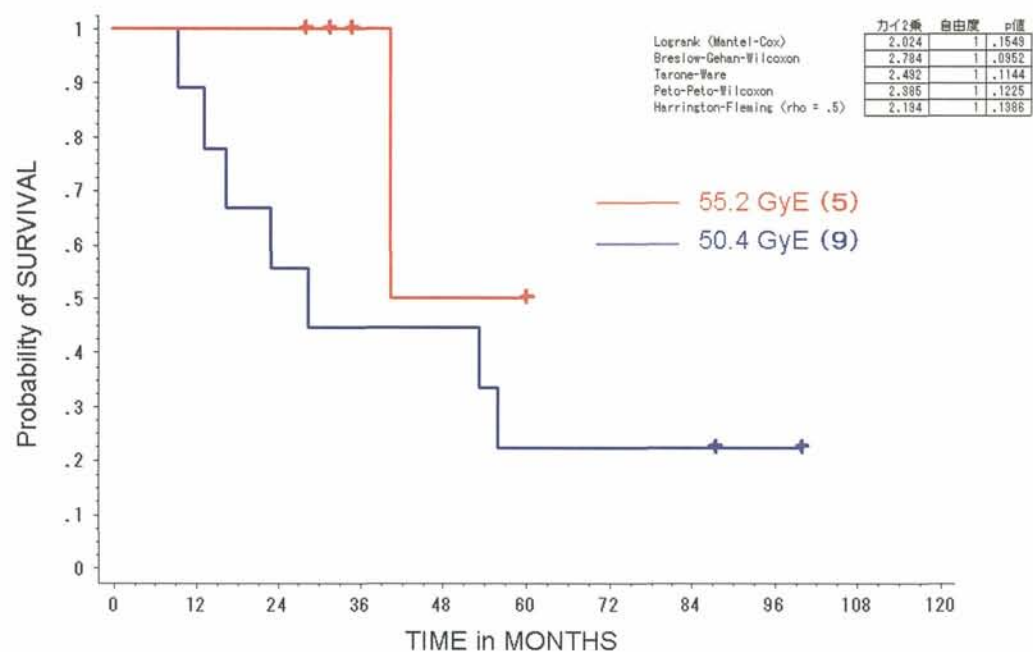


図 5 : Survival of Astrocytoma grade 2

AA

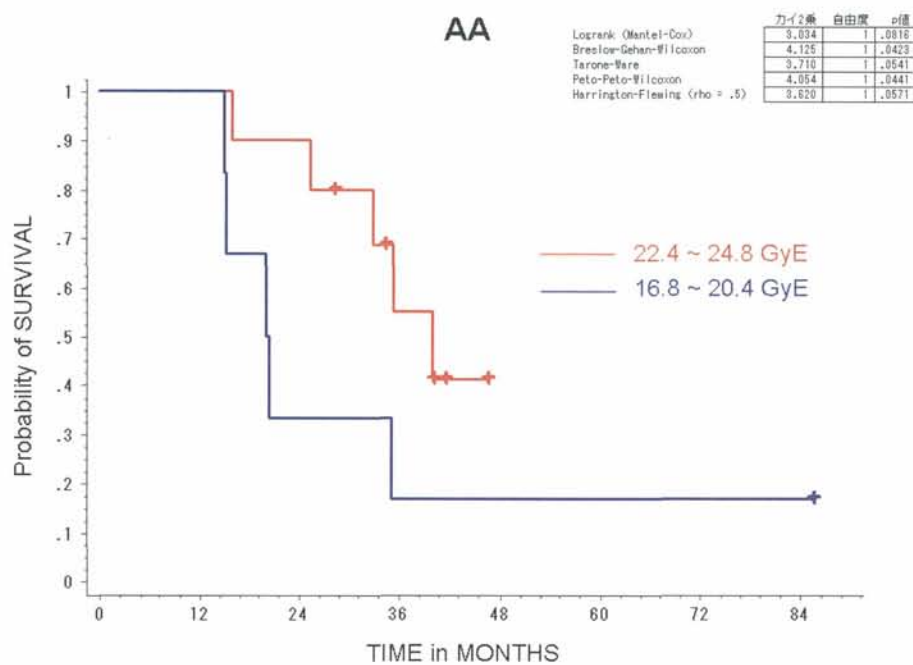


図 6 : Survival of AA

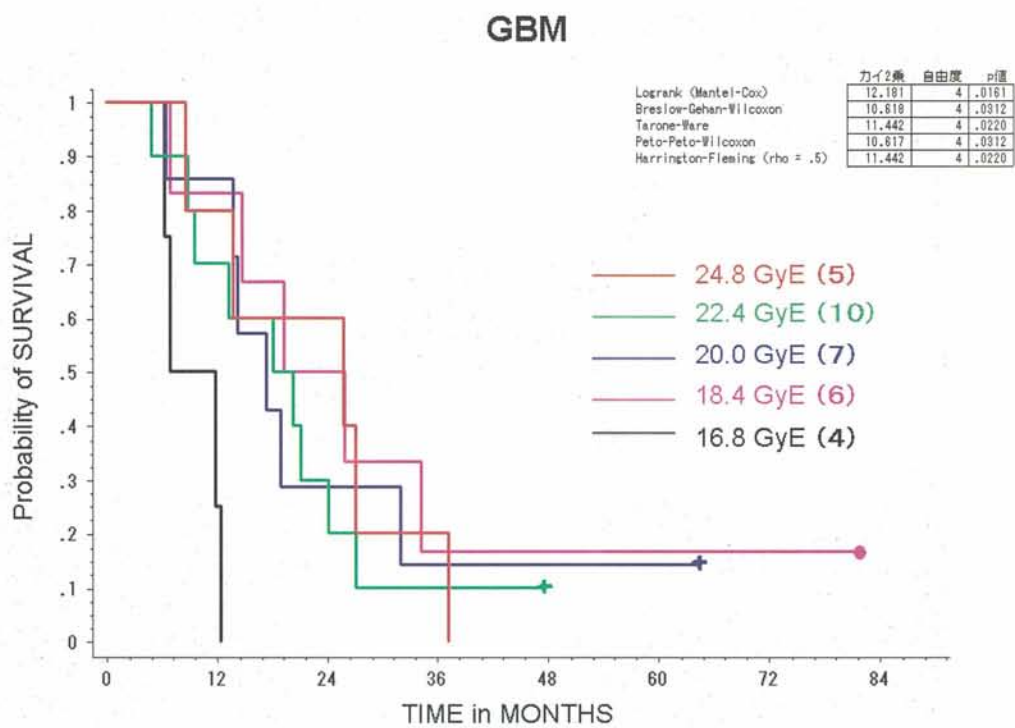


図 7 : Survival of GBM

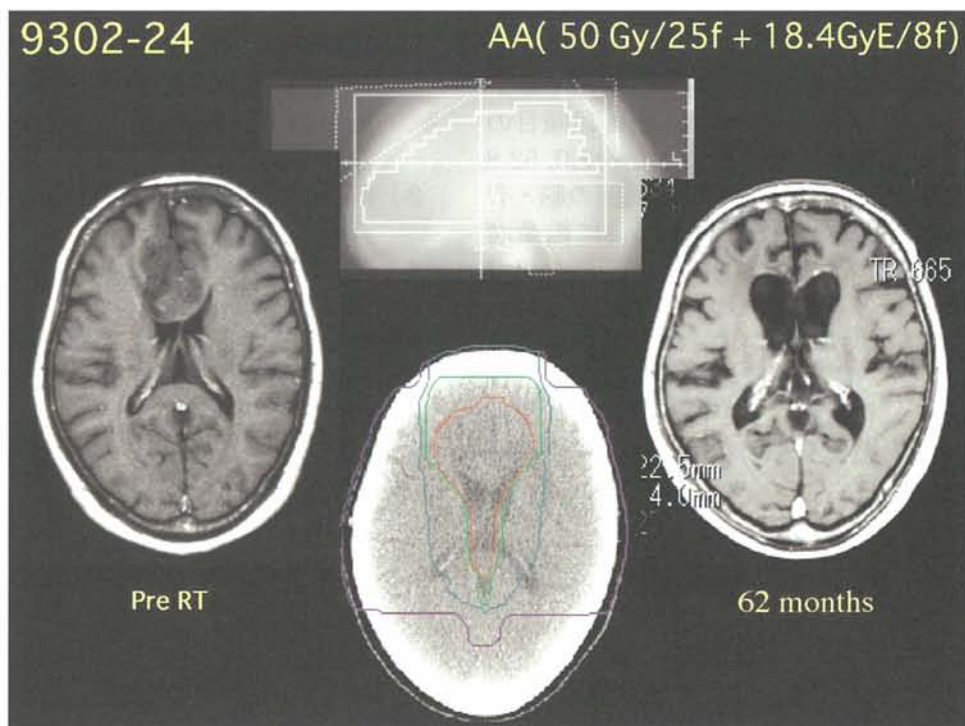


図 8: AA 例 (X線 50 Gy/25 回/5 weeks + ACNU(100mg/m²)x2 コース + 炭素イオン線 18.4 GyE/8 回/2 週)

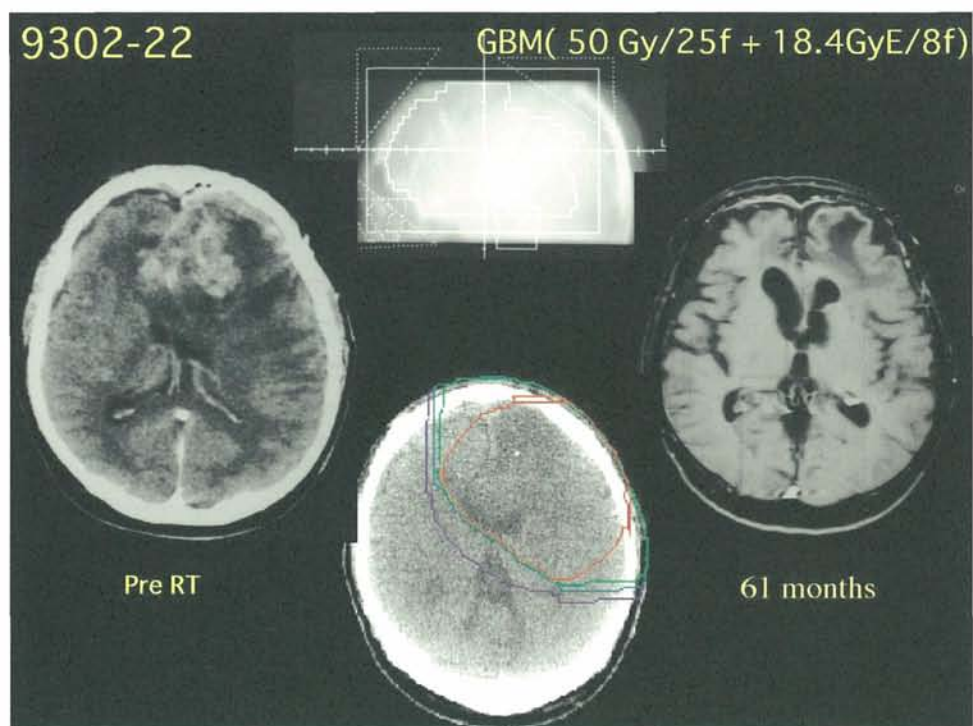


図9：GBM例（X線 50 Gy/25 回/5 weeks + ACNU(100mg/m²)x2 コース + 炭素イオン線 18.4 GyE/8 回/2 週）

3-2. 9601

- 1) 頭蓋底および傍頸髄腫瘍に対する炭素イオン線のフェイズ I/II 臨床試験は、第4段階目の線量まで線量増加試験が行われた(48.0, 52.8, 57.6, 60.8 GyE/16 回/4 週間)。周囲の脳・脊髄などの重要臓器の反応を確認後に線量増加を行っているために、登録予定期間を超過したが、試験の延長が認められていた。
- 2) 腫瘍反応は照射線量にかかわらず、殆どが NC である。線量の低い群（48.0 および 52.7GyE）で脊索腫および髄膜腫にそれぞれ 1 例の局所再燃をみているが、他には再燃例

はない。特に最終の線量（60.8 GyE/16 回/4 週間）で照射された症例は、解析時点で最短 6 カ月、最長 16 カ月であるが腫瘍縮小は認められておらず、また、再燃も無い。

- 3) 解析時点で重篤な早期および遅発反応は認められていない。
- 4) 以上の経過を持って、本プロトコールは 2004 年 2 月で終了した。
- 5) 今後の同症例に対しては、60.8 GyE/16 回・4 週間の線量分割法で、高度先進医療として治療することとなった。

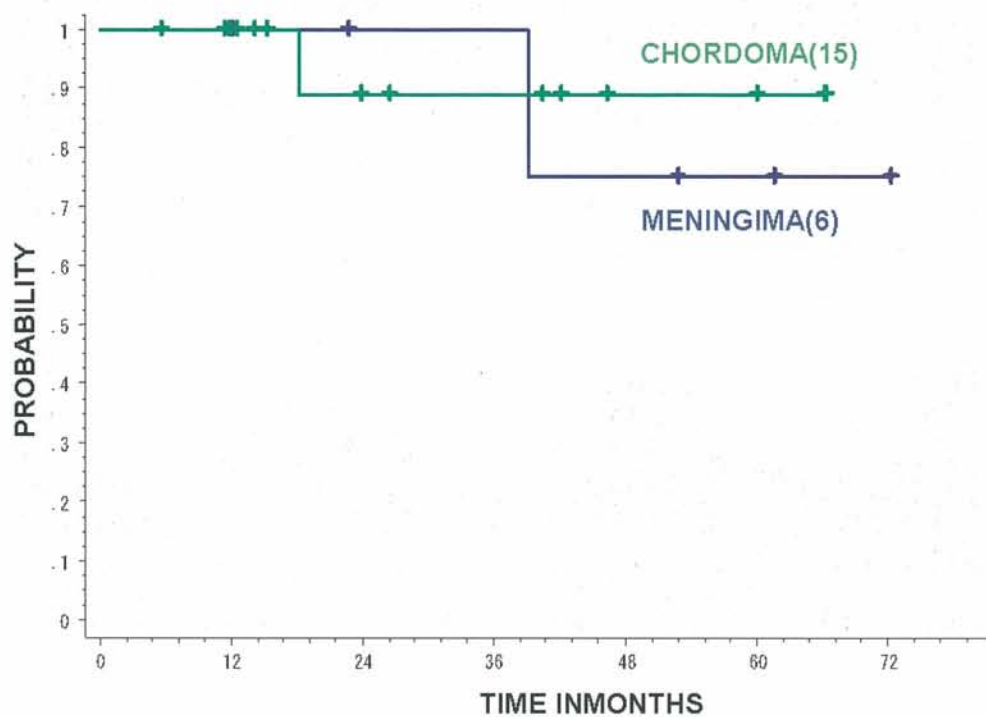


図 10 : 脊索腫（15 例）及び髄膜腫（6 例）の局所制御曲線

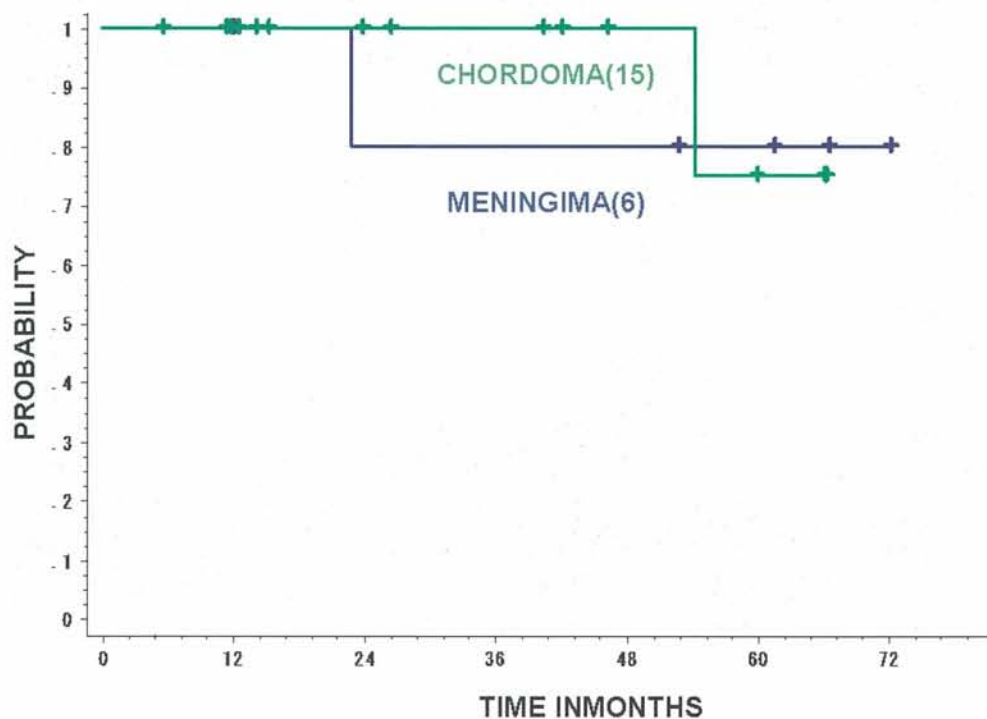


図 11 : 脊索腫（15 例）及び髄膜腫（6 例）の生存率制御曲線

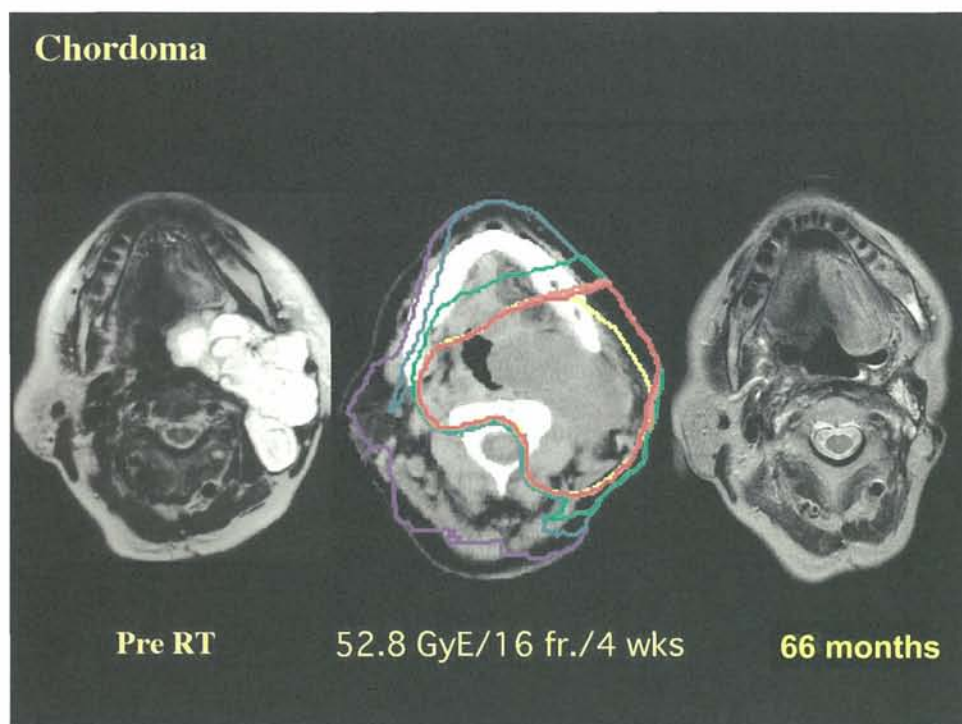


図 12 : 脊索腫(炭素イオン線 52.8 GyE/16 回/4 週)

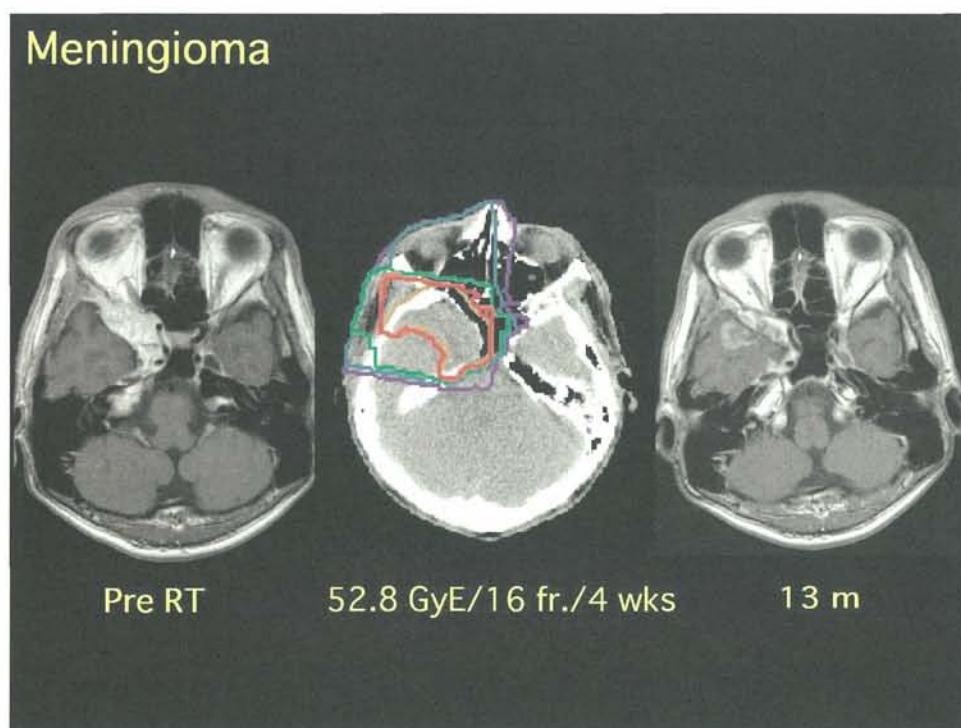


図 13 : 髄膜腫 (炭素イオン線 52.8 GyE/16 回/4 週)

3-3. 0101

- 1) 開始時線量 (30.0GyE/12 回+28.0GyE/8 回) で 6 例の照射を行った後に、2003 年 4 月より 2 段階目の線量 (30.0GyE/12 回 + 32.0GyE/8 回) で 4 例の照射を行っている。
- 2) 2 段階目の線量で治療した 4 症例では、線量増加に伴う急性期反応の増加は認められなかった。
- 3) 開始時線量で治療された 6 例中、4 例の GBM では 2 例が局所再燃、2 例が照射野外進展を

示し、又、2 例の AA はいずれも局所制御がなされている。

- 4) 開始時線量で治療された 6 例中、2 例で GTV 内の放射線脳炎が見られ、うち 1 例でステロイドの投与が行われた。2 段階目の線量で治療した 4 例中 1 例で治療終了直後に腫瘍中心部に嚢胞が発生し、シャント手術を行った。

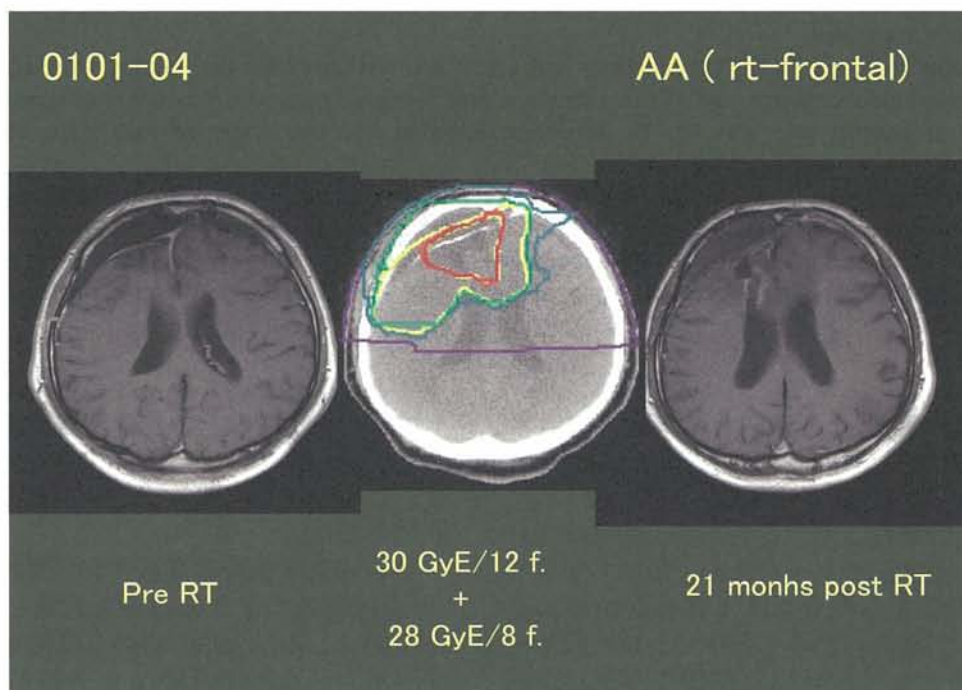


図 14：重粒子線単独治療が行われた AA (58.0 GyE/20 回/5 週間)

4. 他の成績との比較

悪性グリオーマに対する手術後の治療は、従来の X 線治療ではその有効性が確認されているが、X 線治療以外では有効な手段が無い。放射線線量の増加 (Brachytherapy 等を含む) や放射線増感剤の併用は、従来の分割照射 (50~60 Gy) に比べて優れた生存率は示されなかった。9302 で行われた X 線・抗ガン剤・炭素イオン線の結果は、Anaplastic Astrocytoma の低線量群 (16.8, 18.4, 20.0 GyE) の median progression free survival (m-PFS) が 18 ヶ月、median survival time (MST) が 20 ヶ月であり、高線量群 (22.4, 24.8 GyE) では各々 31 ヶ月および NR である。また、Glioblastoma Multiforme では 5 段階の線量群毎に各々、4 ヶ月、7 ヶ月 (16.8 GyE)、7 ヶ月、19 ヶ月 (18.8 GyE)、7 ヶ月、17 ヶ月 (20.0 GyE)、5 ヶ月、18 ヶ月 (22.4 GyE)、14 ヶ月、26 ヶ月 (25.0 GyE) と、明らかに従来の X 線治療をうわまっており、また、炭素イオン線の線量の上昇と

共に、m-FPS および生存が改善している。

頭蓋底腫瘍に対する炭素イオン線の結果は、脊索腫および髄膜腫に於いて各々 1 例の局所再燃を見るのみで、その成績は優秀である。しかし、その成績はいずれも長期予後の結果から判断される疾患であるため、最終的な結論にはもう少し時間が必要と思われる。

5. まとめと展望

悪性グリオーマに対する炭素イオン線治療の臨床試験では、炭素イオン線の線量増加と共に m-PFS および MST の増加が確認され、炭素イオン線の同腫瘍に対する今後の進展が期待される。

脈絡膜悪性黒色腫 -陽子線を含めて-

Charged Particle Radiotherapy for Choroidal Melanoma

柳 剛、辻比呂志、溝江純悦、石川仁、長谷川安都佐、高木亮、若月優、中野隆史*

大西克尚**、眼腫瘍臨床研究班

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

*群馬大学大学院医学系研究科 腫瘍放射線学

**和歌山県立医科大学 眼科

Abstract

The phase I/II clinical study of carbon ion radiotherapy (CIRT) for choroidal melanoma was commenced in Jan. 2001 at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS), which was based on the long line of the study of proton radiotherapy (PRT) since Oct. 1986. PRT is applied to small to medium sized tumor, and carbon is used to large sized tumor at present.

So far 41 patients received PRT. Skin reactions and visual acuity status after the therapy were acceptable. Seven patients developed glaucoma and one of them received enucleation. Local recurrence was observed in one patient and 5-year local control rate was 97.4%. Five-year survival and eye retention rate were 85.4% and 95%, respectively.

On the other hand, thirty-three patients received CIRT and 24 patients with follow-up period of more than 6 months were analyzed. Skin reactions after CIRT were comparable to those of PRT. Neovascular glaucoma was observed in 7 patients and the incidence of glaucoma was strongly depending on the site and size of the tumor. All patients were alive without any local recurrence, and only one patient developed liver metastasis at 22.3 months after the treatment.

1. 背景

脈絡膜悪性黒色腫はメラノサイトより発生する悪性腫瘍である。腫瘍が増大すると網膜剥離を引き起こしたり、網膜から強膜へ進展していき、さらに転移を引き起こすこともある。従来は眼球摘出が唯一の治療法であったため、眼球の形態や、可能ならば機能をも温存しうる保存的治療の必要性が叫ばれてきた。こうした中で、粒子線治療は欧米を中心として眼球温存療法の重要な選択肢として位置づけられ、高い効果を挙げてきた[1]。

1970年代後半に、Gragoudasらは陽子線を用いて、CharやCastroはヘリウムイオンを用いて、サイズが中等度以下の悪性黒色腫に対して荷電粒子線治療を行った[2, 3]。これらの結果は長期的にみてもきわめて良好で、この腫瘍によって眼球摘出を必要とする患者の割合は、10-15%へと低

下するに至った。しかしながら、大きな腫瘍に対しては、緑内障などの正常組織反応の頻度が増えることもあり、いまだ保存的治療が確立しておらず、眼球摘出を原則としている施設が多いのが現状である[4]。

放射線医学総合研究所においては、1986年に小・中等度の大きさの腫瘍を対象とした陽子線治療を開始し[5]、1996年からは第Ⅱ相臨床試験のプロトコール(p9601)へと引き継がれた[6]。さらに2001年には、陽子線と比べ線量分布と生物学的効果が向上した炭素イオン線による臨床試験を開始した。その対象は陽子線治療で視力温存が困難な大腫瘍あるいは視神経乳頭に近接した腫瘍である。これまでのところ、いずれの試験も良好な成績を挙げており、以下にその研究成果の一端を紹介する。

2. プロトコールの流れ

陽子線：p9606

治療開始 1996.12～

種類：第2相試験

適格条件：直径 15mm or 高さ 10mm

線量：60GyE/5fractions (T1)、70GyE/5fractions (T2, T3)

プロトコール：終了

炭素イオン線：0002

治療開始 2001.1～

種類：第1/2相試験

適格条件：>直径 15mm or >高さ 5mm or 視神経乳頭に近接

線量：70GyE 77GyE/5fractions)

プロトコール：進行中

3. 結果（正常組織反応および治療成績）

プロトコール p9601(陽子線治療)

このプロトコールには 41 名が登録され、いずれも半年以上経過しており解析対象は 41 名(70Gy:39 例、60GyE:2 名)である。早期皮膚反応は Grade 0/ 1/ 2 がそれぞれ 23/14/4 例であった。遅発性皮膚反応については Grade 0/ 1 がそれぞれ 29/12 例であった。血管新生緑内障は 7 例(10.9%)発症し、うち 1 例は痛みのために眼球摘出となった。白内障は 4 例(9.8%)に認められた。視力が 0.1 以上に温存されていたのは 13 例(全 41 例中の 32%、治療前から 0.1 以上の視力があった患者 35 例中では 37%)であった。

陽子線治療後 14 か月で局所再発が 1 例認められ眼球摘出となったが、それ以外は全例で原発巣は制御されており、5 年局所制御率は 97.4%であった(図 1)。遠隔転移は 6 例で認められ、そのうち 3 例が死亡し、他因死が 2 例で認められたため、5 年生存率(overall survival)は 85.4%であった。眼球摘出は局所再発 1 例、新生血管緑内障 1 例の合計 2 例であり、眼球温存率は 95%であった。

プロトコール 0002 (炭素イオン線治療)

33 名が登録され、半年以上経過した解析対象患者は 24 名(70GyE: 11 名、77GyE: 13 名)である。早期皮膚反応は Grade2 が 70GyE で 1 名、77GyE で 2 名出現したが、いずれも無治療あるいはステロイド軟膏塗布にて軽快した。24 例中 7 例(29.2%)で血管新生緑内障が合併した。

局所再発例、死亡例はなく、2 年局所制御率、生存率は 100%である。1 例で肝転移が発見されたが、治療前より腫瘍浸潤による網膜出血のあつ

た症例であった。炭素イオン線にて治療された症例につき、治療前後の MRI、PET 画像および治療時の線量分布等を示す(図 2)。

4. 他の成績との比較

保存的治療の目標は、腫瘍を局所的に制御しつつ、できるだけそれぞれの臓器の形態や機能も温存することである。脈絡膜悪性黒色腫に関してはもともと唯一の根治治療が眼球摘出であったため、この腫瘍の患者が多い欧米では、眼球温存療法に対して積極的な取り組みが行われてきた。コバルト 60 やヨード 125 プラークの強膜縫着療法、ガンマナイフそして粒子線治療(陽子線、ヘリウムイオン線)などである[7-11]。従って治療法の選択としては、一般的には小腫瘍に対して強膜縫着療法、中等度の腫瘍には陽子線治療というのが主流であり、より大きな腫瘍に関しては眼球摘出を意識しつつ様々な方法が試みられているのが現状であろう。

もちろん保存的療法を患者に薦めるにあたっては、その治療法で機能が温存できるのみならず、治療成績が従来の方法と同等以上であることも重要である。脈絡膜悪性黒色腫の陽子線治療に関しては、従来の適応症例より大きな腫瘍を治療した場合にも、その生存率が眼球摘出の生存率よりもよいという報告もあり、高い効果が実証されている[12]。これは、放射線治療では手術に比べて治療そのものによって腫瘍が播種するという危険性が少ないことと関連していると考えられる。

具体的に陽子線治療の治療成績について他施設からの報告をみると、Fuss らの 78 名の患者

を対象とした報告によれば 10mm 以下の大きさの腫瘍の 5 年局所制御率は 95.8%であり、また、Egger らの 2435 例の様々な大きさを含めた報告では 5 年生存率は 81.8-87.9%である[7,8]。当施設でも 5 年局所制御率が 97.4%、累積生存率が 5 年で 85.4%とほぼ同等な成績が得られている。

さらに 2001 年からは当施設では炭素イオン線による脈絡膜悪性黒色腫の治療を開始している。炭素イオン線は陽子線よりも側方へのビームの半影が少なくシャープな線量分布を形

局所制御率および累積生存率 (陽子線治療患者)

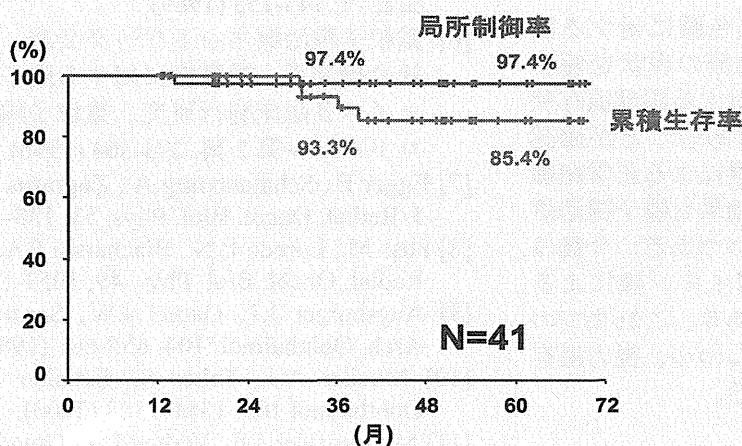


図 1 陽子線治療患者の局所制御率および累積生存率
局所制御率は 97.4%、累積生存率は 85.4%であった。

炭素イオン線治療症例：39歳、男性

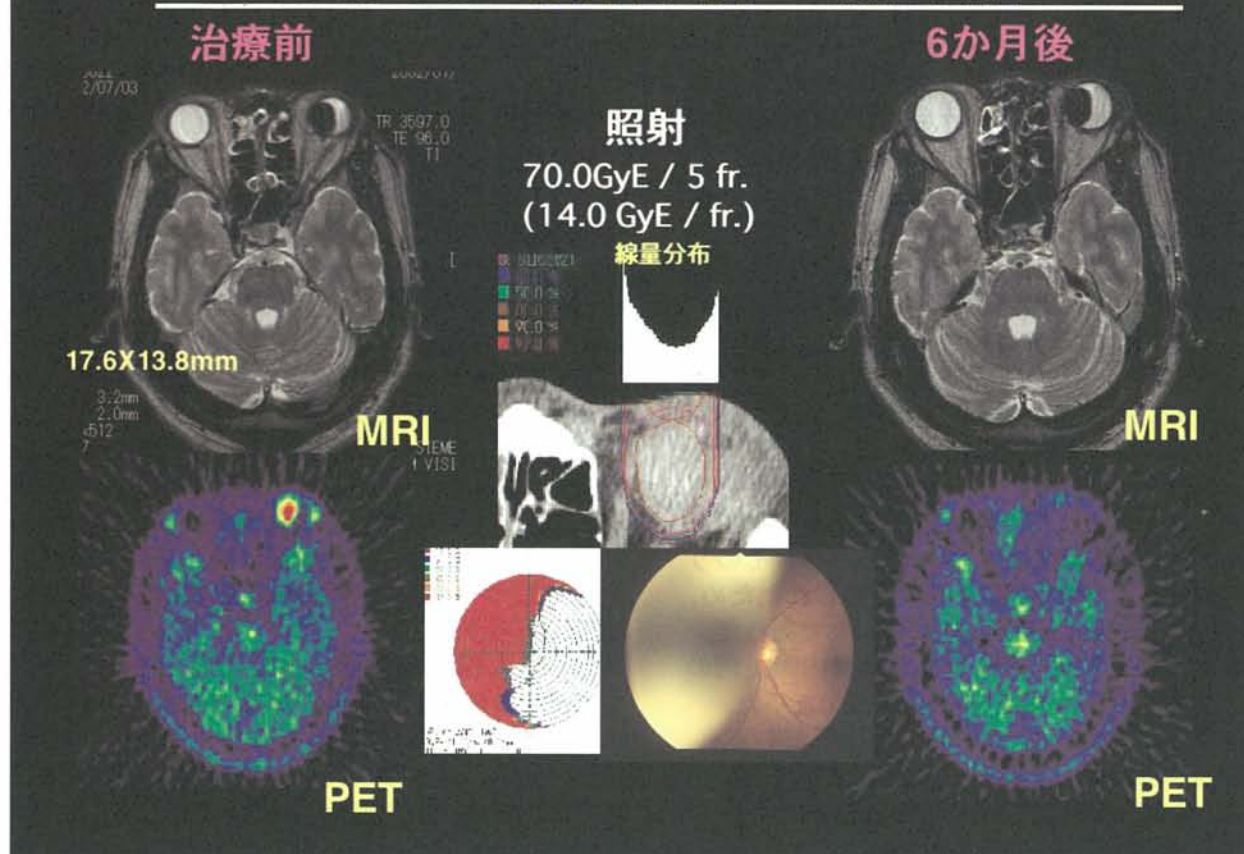


図2 症例呈示 (39歳、男性、脈絡膜悪性黒色腫)

治療前後のMRI画像 (T2強調横断像)、PET画像、線量分布、展開図、治療前眼底写真を示す。特に6か月後のPET画像において、病巣部の明らかな集積低下を認める。

成することが可能であり、また高 LET 放射線であるため生物学的効果が高く、よりよい治療成績が期待される。現在のところ正常組織反応も予想範囲内であり、局所効果も陽子線治療と同等以上であることが示されつつある。

5. まとめと展望

当施設における脈絡膜悪性黒色腫に対する陽子線治療および炭素イオン線治療の現状を報告した。陽子線治療はこの腫瘍に対する眼球温存療法として安全で効果的な方法であることが確認できた。また、炭素イオン線治療による正常組織反応は許容範囲内であり、局所効果も陽子線治療と同等以上であることが示されつつある。今後は、すべての対象症例に対して炭素イオン線による高度先進医療を適用する予定であり、これまでの高い眼球温存率、生存率を維持しつつ、視力温存率の向上を図りたいと考えている。

参考文献

- [1] Suit H.D., Urie M.: J. Natl. Cancer Inst. 84, 155-164 (1992).
- [2] Castro J.R., Char D.H., Petti P.L., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 39, 989-996 (1997).
- [3] Gragoudas E.S., Seddon J.M., Egan K., et al.: Ophthalmology 94, 349-353 (1987).
- [4] Collaborative Ocular Melanoma Study Group: COMS Report No.10. Am. J. Ophthalmol. 125, 779-796 (1998).
- [5] 森田新六、恒元博、佐藤真一郎、他：日放腫会誌 1, 145-153 (1989).
- [6] 重粒子線治療ネットワーク会議、放射線医学総合研究所：眼腫瘍に対する陽子線治療のフェイズII臨床施行研究、重粒子線臨床施行プロトコル第2集, 293-304 (1996).
- [7] Egger E., Schalenbourg A., Zografos L., et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 51, 138-147 (2001).
- [8] Fuss M., Loredon L.N., Blacharski P.A., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49, 1053-1059 (2001).
- [9] Augsburger J.J., Gamel J.W., Sardi V.F., et al.: Arch. Ophthalmol. 104, 655-661 (1986).
- [10] Mueller A.J., Talies S., Schaller U.C., et al.: Ophthalmol 107, 1381-1388 (2000).
- [11] Munzenrider J.E., Verhey L.J., Gragoudas E.S., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 493-498 (1989).
- [12] Seddon J.M., Gragoudas E.S., Albert D.M. et al.: Am. J. Ophthalmol. 99, 282-290 (1985).

重粒子線治療とPET診断

Carbon Ion Radiotherapy and Functional Diagnosis using PET

吉川京燦、石川博之、佐合賢治、田村克己、張 宏、松野典代、今井康則、古賀雅久、神立 進、
須原哲也、鈴木和年、辻井博彦

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

Abstract

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

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.

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

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

2. 検討項目のまとめ

これまでの共同利用研究における重粒子線治療とPET診断に関する主な検討項目をまとめると、重粒子線治療対象患者を中心に肺がんや脳腫瘍、頭頸部がん、眼窩悪性黒色腫、肝がん等の腹部腫瘍、子宮がん等の骨盤腔腫瘍、骨軟部腫瘍の

治療前のがん病巣のPETによる代謝情報の解析を行い、悪性腫瘍の代謝情報の解析と診断への応用に関し検討した。また、治療後のがん病巣のPETによる代謝情報の変化の解析によって治療効果の判定や予後の予測診断の検討を行った。PET製剤は糖代謝を測定するFDG以外にアミノ酸代謝の指標である¹¹C-メチオニンを用いた。

以下に主な検討結果をまとめる

- (1) ¹¹C-メチオニンPETの有用性
 - ・腫瘍検出率
重粒子治療対象患者の85%が治療前に明瞭に検出
 - ・メチオニン全身PETの有用性
原発巣・転移病巣の検出
 - ・肺癌における肺門・縦隔リンパ節診断の検討
メチオニンPETによるリンパ節転移診断の正診率が約90%
 - ・肺癌リンパ節診断におけるPETとSPECT (TlおよびGa)の比較検討
PETがSPECTに比べてspecificityに勝り、分解能も優れる
 - ・肺癌の重粒子治療前評価と治療後リンパ節転移出現に関する検討
 - ・再発の評価
CTなど形体画像診断より早期に再発を検出
 - ・治療効果・予後評価の検討

治療終了早期の効果判定、予後評価における PET の有用性

特に頭頸部腫瘍、骨軟部腫瘍、眼窩悪性黒色腫の検討

- ・癌浸潤範囲の評価
脳腫瘍における PET と造影 MRI 所見との対比
- ・メチオニン PET による食道癌診断の検討
- ・放射線治療後の脳腫瘍再発と radiation necrosis の鑑別について
 ^{11}C -methionine, FDG-PET の対比、 ^{11}C -methionine の有用性

(2) FDG-PET の有用性

- ・FDG 全身像
原発肺癌の FDG 全身像による検出能は 92%
- ・肝癌の評価
分化度の高い肝癌で集積の低いものが多数認められている
- ・脳腫瘍でメチオニン PET との比較
腫瘍描出能はメチオニンが勝る
- ・肝癌の治療効果評価および再発診断

(3) PET による自己放射化画像の検討

- ・Auto activation PET 画像化の方法論と、PET 寝台の改造および治療計画 CT との重ね合わせ画像作成法の基礎検討
- ・Auto activation PET 画像と治療計画 CT との正確な対比 (fusion 画像) の作成と検討
- ・PET 検査時と治療計画 CT 撮像時の呼吸位相差による重ね合わせ誤差の検討
- ・PET-CT を用いた fusion 画像と、従来の PET と治療計画 CT の fusion 画像 (従来 PET 法) の比較検討

3. 主な結果

● PET 全身像

PET の癌診断における有用性の一つが、全身像が容易に得られ癌の局在や転移病巣の検出に PET が応用できる事である。これにより臨床病期診断や治療後の経過観察に有用な診断手段の一つとなった。図 1 は左上葉 S3 原発の小細胞肺癌、77 才、男性の症例の FDG および ^{11}C -methionine PET 全身像である (冠状断層像、吸収補正なし)。FDG

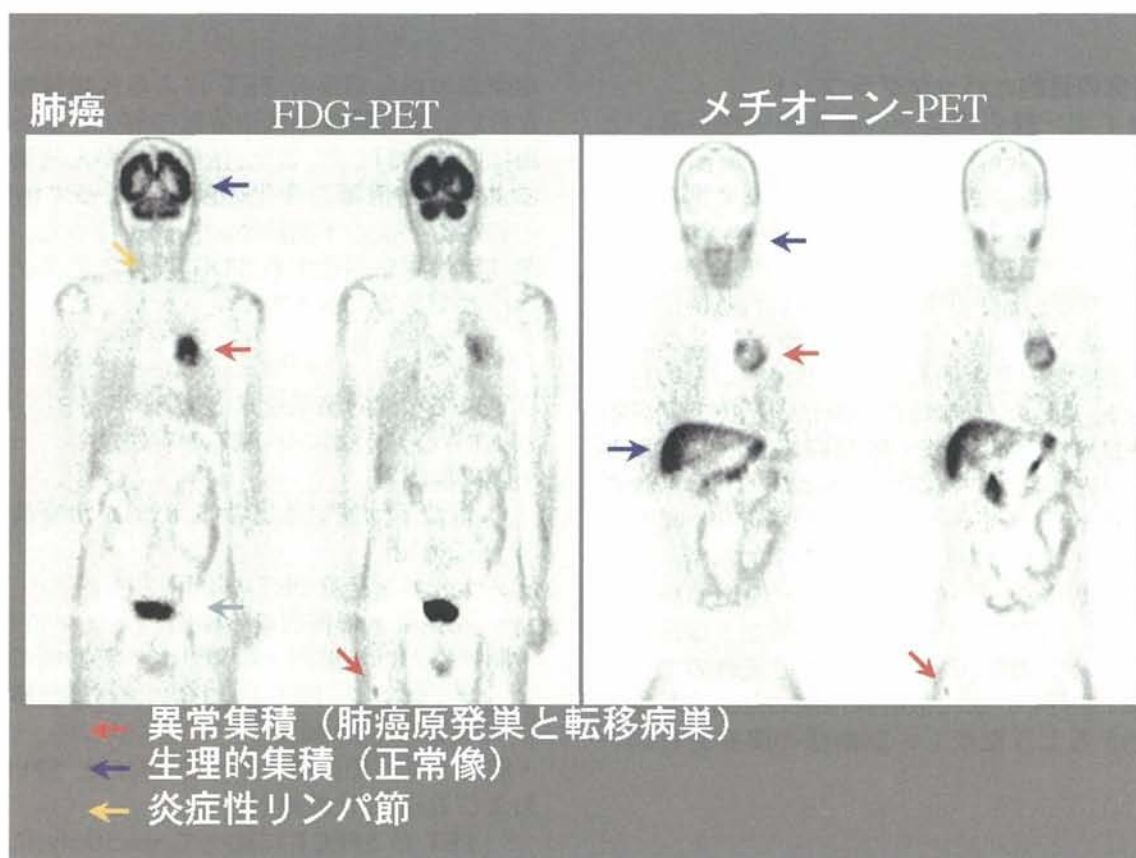


図 1 FDG と ^{11}C -methionine PET による全身像

肺癌症例の FDG 検査 (左) とメチオニン検査 (右) の全身像 (同一症例)。吸収補正なし。いずれの画像でも左肺の肺癌病巣と右大腿骨の小転移病巣が明瞭に描出されている。FDG 全身像で右頸部に認められる小集積は炎症性リンパ節で、メチオニンでは描出されていない。FDG やメチオニンはそれぞれ生理的に集積する部位が異なり、それらの性質を考慮して診断に応用されている。

と ^{11}C -methionine PET の両方で左上肺野の大きな腫瘍が描出されており、右大腿骨近位には小集積を認め骨転移の所見である。FDG-PET では右下頸部に炎症性のリンパ節への小集積が認められる。FDG と ^{11}C -methionine PET ではそれぞれ生理的集積亢進部周囲では腫瘍検出が難しく使い分けが必要である。

FDG whole body PET による肺癌の検出検討を行った。肺の腺癌 17 例、扁平上皮癌 5 例、小細胞癌 1 例、悪性線維性組織球腫 (MFH) 1 例の 22 症例が評価された。腫瘍径 (CT 計測) 1.2~7.6 cm (平均 3.0 cm) であった。結果は、全体の症例では 91.7% (22 症例/24 症例) が検出され、このうち 2cm 以下の症例では 85.7% (6 症例/7 症例) が検出された。最小で 1.3cm が検出され、腫瘍径・SUV 増加とともに描出度増加傾向が認められた。描出 (-) の症例は 2 例とも高分化型肺腺癌であった。腫瘍径 1.2 cm, SUV 0.98 の症例と 2.1 cm, SUV 1.04 の症例の 2 例が描出 (-) であった。この結果 FDG 全身像は肺癌検出に非常に有用であることが示された。

● 骨軟部腫瘍における重粒子線治療の効果判定、予後評価における PET の有用性

骨軟部腫瘍の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。

【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、Ewings 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係した因子であった。

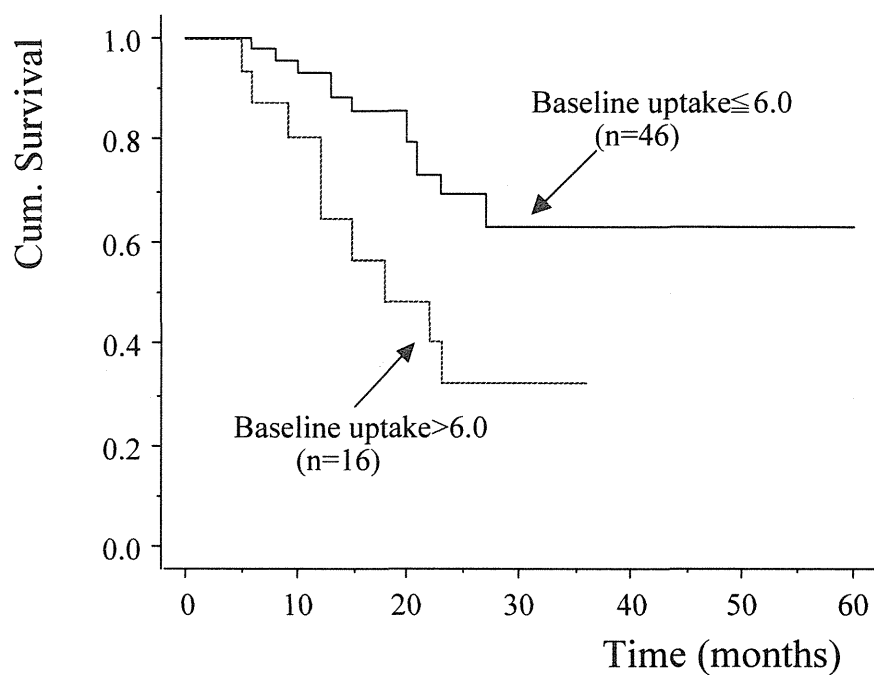


図2 重粒子前 MET 集積率と予後

重粒子線 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い(2 年生存率 69.4%対 32.3%、 $P=0.01$)

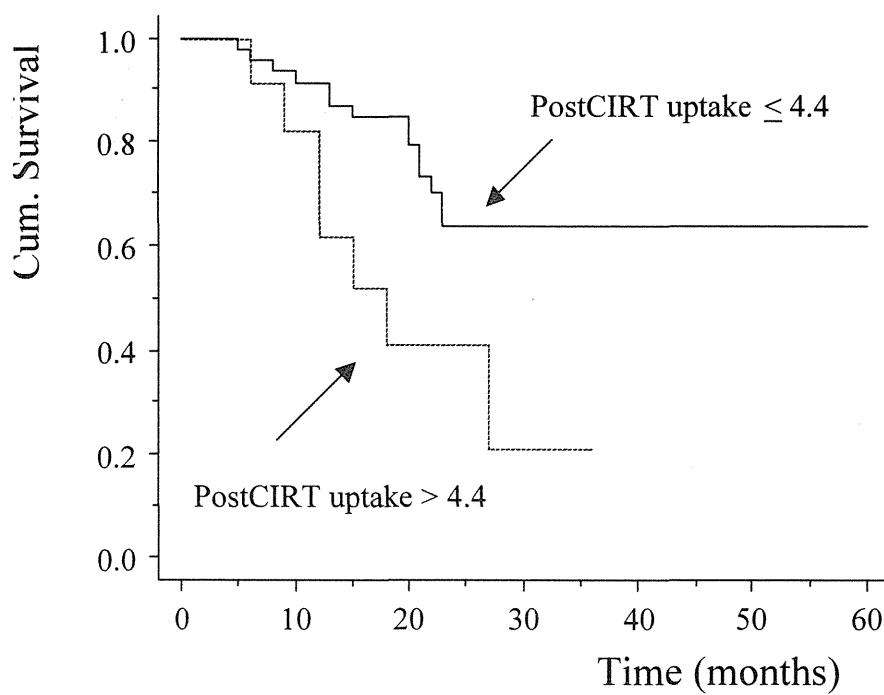


図3 重粒子後 MET 集積率と予後

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い (2 年生存率 63.7%対 41.3%、 $P=0.01$)

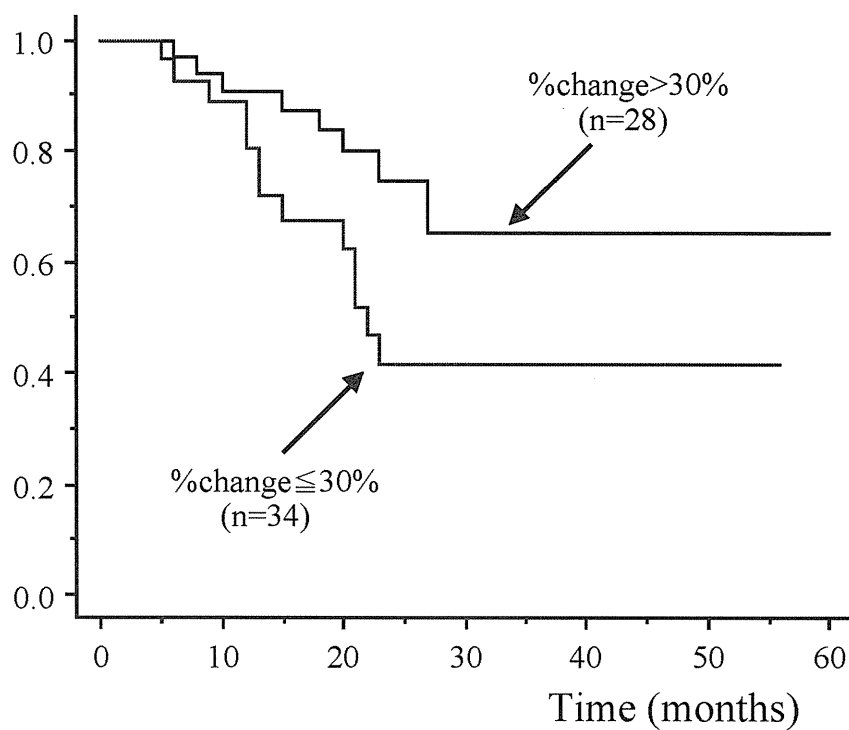


図4 重粒子前後 MET 集積率変化と予後
 重粒子前後の MET 集積率変化では、30%より多く治療後に集積が低下した症例の方が有意に生存率が高い（2 年生存率 74.6%対 41.6%、 $P=0.049$ ）

●鼻腔悪性黒色腫における重粒子線治療の効果判定、予後評価における PET の有用性

わが国において頭頸部悪性黒色腫は全悪性黒色腫の 33～56%を占めているが、その中で鼻腔悪性黒色腫は非常に稀な疾患である。治療において外科的切除が一般的であり安全域等、考慮すると切除範囲は広範となり機能的、審美的な欠損は避けられない。放医研・重粒子医科学センター病院で鼻腔悪性黒色腫に対し施行した炭素イオン線治療(HIMAC)に関し、重粒子線治療前後における ^{11}C -methionine PET の有用性および予後評価に対する検討を行った。

【検討項目】

PETによる短期予後と腫瘍縮小制御率評価の可能性を検討した。検討では治療後の腫瘍局所コントロールは CR,PR,SD の 3 評価のみで PD は存在しなかった。そこで、腫瘍縮小制御率として、腫瘍縮小が認められた CR と PR 症例を腫瘍縮小制御ありと分類し評価した。以下の 6 項目に関して統計的に検討した。

- 検討 1. 短期予後と治療前の MET 集積、
 - 検討 2. 短期予後と治療後の MET 集積、
 - 検討 3. 短期予後と集積残存率、
 - 検討 4. 腫瘍縮小制御率と治療前の MET 集積、
 - 検討 5. 腫瘍縮小制御率と治療後の MET 集積、
 - 検討 6. 腫瘍縮小制御率と集積残存率
- また、検討には Kaplan-Meier 法を用いた。

【対象症例】

対象は鼻腔悪性黒色腫 28 症例、53 検査。治療前 28 検査、炭素線治療後 25 検査に関して検討した。性別は男性 14 名、女性 14 名。平均年齢 66.6 歳。治療後の経過観察は 4.8～35.3 ヶ月 (平均 16.2 ヶ月)。検討症例の生存期間は中間値として 12.9 ヶ月であった。53 検査の薬剤投与量平均は 677.5 MBq (18.3 mCi) であった。

【結果】

検討 1：治療前 TMR が 10.7 以下の症例はそれ以外の症例より有意に予後良好であった (2 年生存率 68.8%対 31.2%、 $P=0.038$)。

検討 2：治療後 TMR が 7.0 以下の症例はそれ以外の症例より有意に予後良好であった (2 年生存率 79.0%対 21.0%、 $P=0.043$)。

検討 3：今回の検討では有意な差は認めなかった。

検討 4：治療前 TMR が 10.7 を越える症例では腫瘍縮小制御率が有意に高かった (2 年腫瘍縮小制御率 58.9%対 41.1%、 $P=0.0171$)。

検討 5：今回の検討では有意な差は認めなかった。

検討 6：集積残存率が 80%以下の症例では腫瘍縮小制御率が有意に高かった (2 年腫瘍縮小制御率 77.8%対 22.2%、 $P=0.0017$)。

【結論】

鼻腔悪性黒色腫の重粒子治療前および後の

表 1 PET による鼻腔悪性黒色腫重粒子線治療総合評価まとめ

総合評価			
	治療前 TMR	治療後 TMR	治療前後集積残存率
短期予後評価	結果 1 治療前 TMR が 10.7 以下の症例はそれ以外の症例より有意に予後良好であった (2 年生存率 68.8%対 31.2%、 $p=0.038$)	結果 2 治療後 TMR が 7.0 以下の症例はそれ以外の症例より有意に予後良好であった (2 年生存率 79.0%対 21.0%、 $p=0.043$)	×
腫瘍縮小制御率	結果 3 治療前 TMR が 10.7 を越える症例では腫瘍縮小制御率が有意に高かった (2 年腫瘍縮小制御率 58.9%対 41.1%、 $p=0.0171$)	×	結果 4 集積残存率が 80%以下の症例では腫瘍縮小制御率が有意に高かった (2 年腫瘍縮小制御率 77.8%対 22.2%、 $p=0.0017$)

※Kaplan-Meier法 p 値は Breslow-Gehan-Wilcoxon にて評価した

MET 集積率は、重粒子治療患者予後を予測する有用な指標であった。また、治療前後の MET 集積残存率は腫瘍縮小制御率評価の有用な指標であった（表 1）。

●肺癌の重粒子治療前評価と治療後リンパ節転移出現に関する検討

肺癌の重粒子治療前 PET 評価と治療後リンパ節転移出現に関する検討では、I 期非小細胞肺癌症例で、重粒子治療後 1 年以上経過した 53 例のうち、11 例に肺門または縦隔リンパ節転移出現が診断された。これら症例における治療前および治療終了時に施行したメチオニン PET 評価結果とリンパ節転移出現の関係を解析し、PET によるリンパ節転移診断の可能性を検討した。転移診断には X 線 CT および PET 所見が用いられた。原発巣の重粒子治療終了からリンパ節転移診断までの期間は平均 7 ヶ月であった。転移出現リンパ節領域には治療前後の PET で既に集積増加傾向を示す症例があった。PET 診断を参考にした治療後の厳重な観察によるリンパ節転移判明後の適切な治療で転移の制御が可能と考えられ、原発巣の制御期間や遠隔転移が予後を決定すると思われた。

● PET による自己放射化画像の検討

^{12}C イオン照射によって微量ではあるが ^{11}C 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。また、この画像処理の臨床上的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。そこで、PET-CT を用いて自己放射化反応で生じた ^{11}C 分布を測定し CT 画像との重ね合わせ画像を

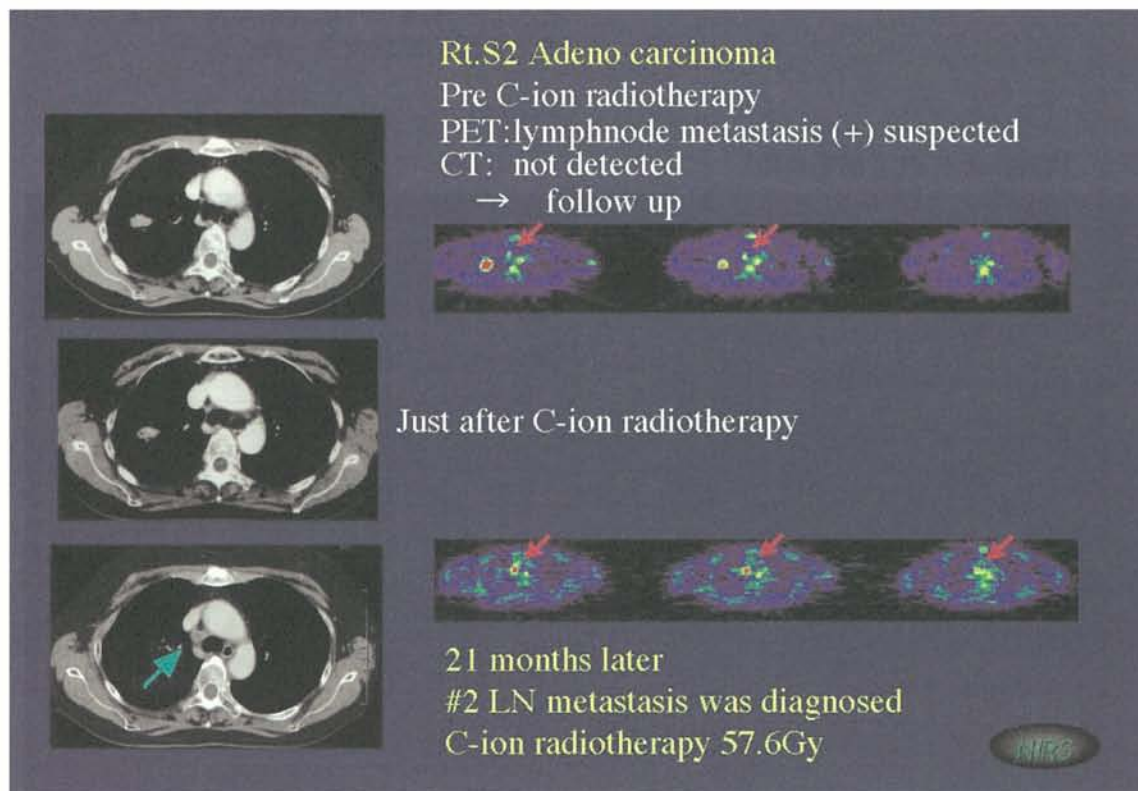


図 5 ^{11}C -methionine PET による肺癌リンパ節転移の評価
右 S2 肺癌の PET と CT 評価。右 S2 の腫瘍部に明瞭な ^{11}C -methionine 集積が同定される。上段の重粒子前評価で縦隔リンパ節に微少な ^{11}C -methionine 集積を認めたが、CT では同定できず、経過観察となった。治療後 21 ヶ月後の評価で PET および CT で縦隔リンパ節転移が確定診断された。

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した。

【方法と症例】

異なった治療部位の疾患で 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い比較検討した。PET-CT 装置を用い 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。症例の内訳は、眼球悪性黒色腫、上顎洞癌、肺癌、膵癌、直腸癌再発、骨盤部骨軟部腫瘍、前立腺癌の 7 例である (表 2)。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。

【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、膵癌、前立腺癌などの症例では腫瘍部への ^{11}C 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 ^{11}C 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 ^{11}C 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。

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 (図 6)。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ものと考えられた (図 7)。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。

表 2 検討症例と PET 測定条件

症例と重粒子線治療

異なった 7 疾患 (7 症例)

眼球悪性黒色腫
上顎洞癌
肺癌
膵癌
直腸癌再発
骨盤部骨軟部腫瘍
前立腺癌

各症例 2 回ずつ測定 (計 14 回)

	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
膵癌	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

照射終了直後より PET 測定開始までの時間

PET-CT 平均 11 分 42 秒 (9 分 58 秒～13 分 31 秒)

通常 PET 平均 10 分 38 秒 (5 分 26 秒～21 分 4 秒)

データ収集時間は 40 分間

但し、通常 PET の 1 例 (眼症例) のみ 20 分間

MR3

表3 PET-CT と通常 PET の結果比較結果

PET-CTと通常PETの結果比較

腫瘍部、周辺の骨部の11C分布を比較

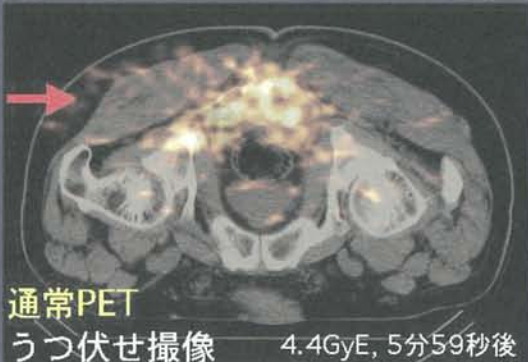
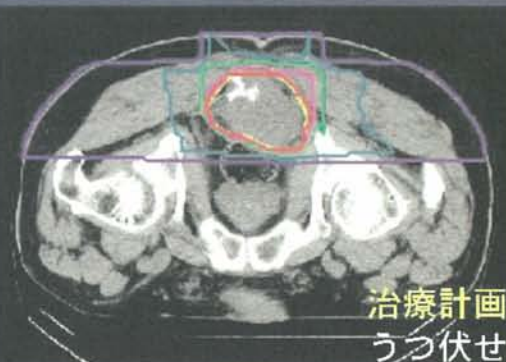
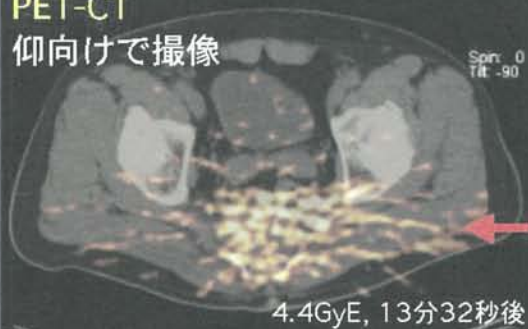
評価結果を○（良く一致）、×（ズレの可能性）で評価

	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

NIR3

PET-CT
仰向けで撮像



骨軟部腫瘍

→ ビームの方向

PET撮像時の体位が
PET-CTでは仰向けのため体位が異なるが腫瘍部のactivityは一致すると判断

NIR3

図6 骨軟部腫瘍の自己放射化画像

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。

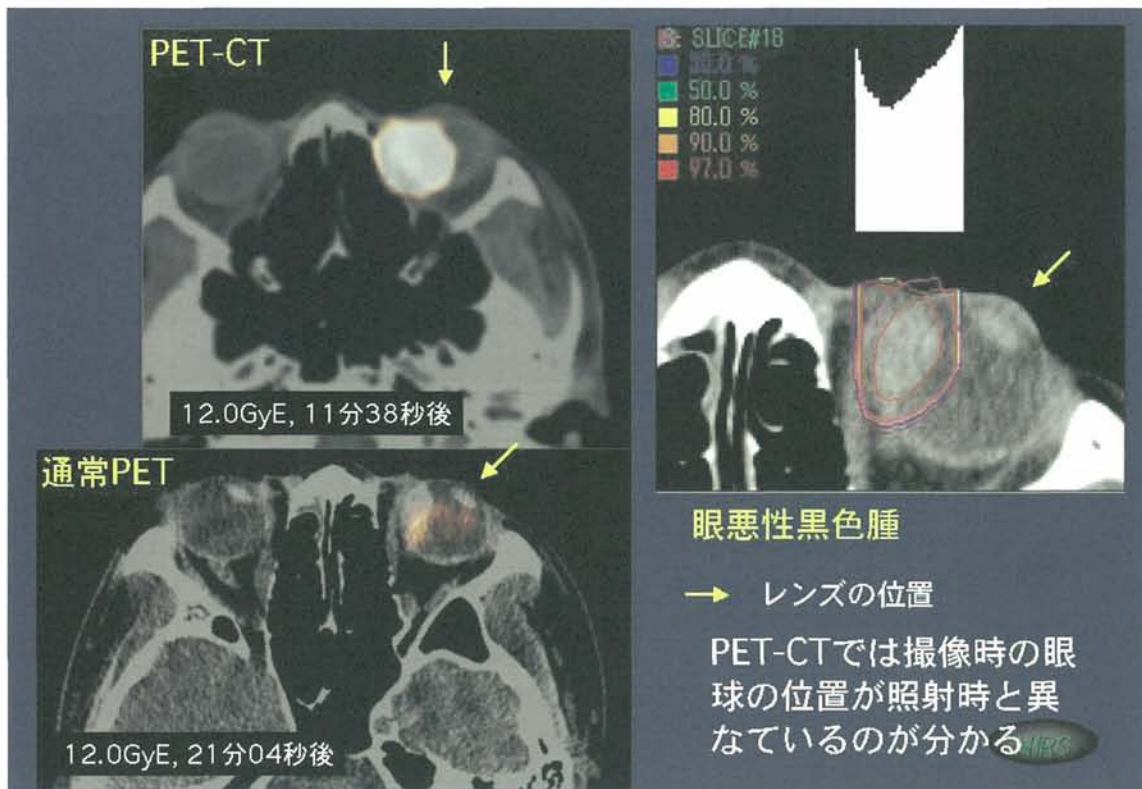


図7 眼窩悪性黒色腫の自己放射化画像

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可能性が考えられた。

【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。

重粒子線がん治療臨床研究班

頭頸部腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 岡本美孝	千葉大学大学院医学研究院
井上武宏	大阪大学大学院医学系研究科
荻野 尚	国立がんセンター東病院
鎌田信悦	(財) 癌研究会附属病院
岸本誠司	東京医科歯科大学
澁谷 均	東京医科歯科大学
沼田 勉	国立病院機構千葉医療センター
野間弘康	東京歯科大学名誉教授
幡野和男	千葉県がんセンター
花澤豊行	千葉大学大学院医学研究院
林 隆一	国立がんセンター東病院
林崎勝武	千葉県がんセンター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター
溝江純悦	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
柳 剛	放医研重粒子医科学センター

肺腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 藤澤武彦	千葉大学医学部附属病院
大和田英美	前千葉大学医学部教授
加藤治文	東京医科大学
木村秀樹	千葉県がんセンター
栗山喬之	千葉大学大学院医学研究院
小池輝明	新潟県立がんセンター新潟病院
児玉哲郎	国立がんセンター中央病院
小林紘一	慶應義塾大学医学部
近藤 丘	東北大学加齢医学研究所
呉屋朝幸	杏林大学医学部
高木啓吾	東邦大学医学部
土屋了介	国立がんセンター中央病院
中野隆史	群馬大学医学部
西脇 裕	国立がんセンター東病院
東山聖彦	大阪府立成人病センター病院
山下 孝	(財) 癌研究会附属病院
宮本忠昭	放医研重粒子医科学センター
馬場雅行	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

肝腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 大藤正雄	放射線医学総合研究所
猪狩功遺	(財) 癌研究会附属病院
江原正明	千葉大学大学院医学研究院
大原 潔	筑波大学臨床医学系
木村道雄	千葉市立海浜病院
近藤福雄	社会保険船橋中央病院
杉浦信之	国立病院機構千葉医療センター
隆 元英	済生会習志野病院
高安賢一	国立がんセンター中央病院
中村広志	千葉社会保険病院
古瀬純司	国立がんセンター東病院
松崎靖司	筑波大学臨床医学系
宮崎 勝	千葉大学大学院医学研究院
山本 宏	千葉県がんセンター
吉川正治	千葉大学医学部附属病院
吉村 均	奈良県立医科大学
竜 崇正	千葉県立佐原病院
加藤博敏	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

骨・軟部腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 舘崎慎一郎	千葉県がんセンター
阿部哲士	帝京大学医学部
井須和男	国立病院機構北海道がんセンター
岩本幸英	九州大学大学院医学研究院
内田淳正	三重大学医学部
兼平千裕	東京慈恵会医科大学
亀田典章	東邦大学医学部附属佐倉病院
川口智義	(財) 癌研究会附属病院
櫛田和義	神奈川県立がんセンター
佐藤啓二	愛知医科大学
高橋和久	千葉大学大学院医学研究院
恒吉正澄	九州大学大学院医学系研究科
中馬広一	国立がんセンター中央病院
町並陸生	河北総合病院
矢部啓夫	慶應義塾大学医学部
和田卓郎	札幌医科大学
宮本忠昭	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

泌尿器腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 島崎 淳	千葉大学医学部名誉教授
赤倉功一郎	東京厚生年金病院
赤座英之	筑波大学臨床医学系
秋元 晋	井上記念病院
五十嵐辰男	千葉大学フロンティアメディカル 工学研究開発センター
井坂茂夫	幸手総合病院
伊藤晴夫	千葉大学大学院医学研究院
兼平千裕	東京慈恵会医科大学
香村衡一	国立病院機構千葉東病院
鈴木啓悦	千葉大学医学部
高波眞佐治	東邦大学医学部
島 亮	東京歯科大学市川総合病院
原田昌興	神奈川県立がんセンター
藤目 真	順天堂大学医学部
丸岡正幸	千葉県がんセンター
柳下次雄	日本老人福祉財団佐倉ゆうゆうの 里診療所
辻比呂志	放医研重粒子医科学センター
森田新六	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

下部消化管腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 落合武徳	千葉大学大学院医学研究院
太枝良夫	千葉市立海浜病院
亀岡信悟	東京女子医科大学
唐沢久美子	順天堂大学
幸田圭史	千葉大学大学院医学研究院
斉藤典男	国立がんセンター東病院
嶋田 紘	横浜市立大学医学部
杉原健一	東京医科歯科大学
関本貢嗣	大阪大学大学院医学系研究科
西堀英樹	慶應義塾大学医学部
早田浩明	千葉県がんセンター
不破信和	愛知県がんセンター病院
望月英隆	防衛医科大学校
森 武生	都立駒込病院
森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
山本義一	川鉄病院
山田 滋	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

上部消化器腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 落合武徳	千葉大学大学院医学研究院
伊東久夫	千葉大学大学院医学研究院
出江洋介	東京都立駒込病院
岡住慎一	千葉大学大学院医学研究院
小澤壯治	慶應義塾大学医学部
河野辰幸	東京医科歯科大学
島田英昭	千葉大学大学院医学研究院
永田松夫	千葉県がんセンター
鍋谷圭宏	千葉大学大学院医学研究院
松原久裕	千葉大学大学院医学研究院
吉田 操	東京都立墨東病院
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター
溝江純悦	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
宮本忠昭	放医研重粒子医科学センター
馬場雅行	放医研重粒子医科学センター
山田 滋	放医研重粒子医科学センター
安田茂雄	放医研重粒子医科学センター

膵腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 税所宏光	千葉大学大学院医学研究院
浅野武秀	千葉県がんセンター
石井 浩	国立がんセンター東病院
伊藤 博	千葉大学大学院医学研究院
大原 潔	筑波大学臨床医学系
齋藤博文	千葉市立海浜病院
高田忠敬	帝京大学医学部
田中武継	千葉労災病院
中郡聡夫	国立がんセンター東病院
駒 嘉宏	君津中央病院
菱沼正一	栃木県立がんセンター
平岡眞寛	京都大学大学院医学研究科
船越頭博	国立病院機構九州がんセンター
宮内英聡	千葉大学大学院医学研究院
山口武人	千葉大学医学部附属病院
山田章吾	東北大学医学部附属病院
加藤博敏	放医研重粒子医科学センター
山田 滋	放医研重粒子医科学センター
宮本忠昭	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

婦人科腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 鈴木通也	放射線医学総合研究所
伊東久夫	千葉大学大学院医学研究院
稲葉憲之	獨協医科大学
岩崎秀昭	千葉市立青葉病院
河西十九三	(財)ちば県民保健予防財団がん検診センター
五味弘道	聖マリアンナ医科大学
坂本穆彦	杏林大学医学部
須藤久男	松戸市立病院
関谷宗英	千葉大学大学院医学研究院
田中尚武	千葉県がんセンター
恒松隆一郎	国立がんセンター中央病院
中野隆史	群馬大学大学院医学系研究科
幡野和男	千葉県がんセンター
平井康夫	(財)癌研究会附属病院
三橋 暁	千葉大学大学院医学研究院
加藤真吾	放医研重粒子医科学センター
大野達也	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

中枢神経腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 高倉公朋	東京女子医科大学
石毛尚起	(独)国病機構千葉医療センター
久保長生	東京女子医科大学
白土博樹	北海道大学医学部
田中隆一	新潟大学脳研究所
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
中里洋一	群馬大学大学院医学系研究科
野村和弘	国立がんセンター中央病院
藤巻高光	帝京大学医学部
松谷雅生	埼玉医科大学
山浦 晶	千葉大学大学院医学研究院
山田章吾	東北大学医学部附属病院
吉井與志彦	琉球大学医学部
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター
溝江純悦	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
柳 剛	放医研重粒子医科学センター

眼腫瘍臨床研究班

氏名	所 属
(班長) 大西克尚	和歌山県立医科大学
小口芳久	前慶應義塾大学医学部教授
金子明博	国立がんセンター中央病院
岸 章治	群馬大学医学部
佐野秀一	佐野眼科医院
鈴木康之	帝京大学医学部
中野隆史	群馬大学大学院医学系研究科
溝田 淳	順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
村山重行	静岡県立静岡がんセンター
辻比呂志	放医研重粒子医科学センター
柳 剛	放医研重粒子医科学センター
鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
辻井博彦	放医研重粒子医科学センター

II. 装置の改良

Development of the Facility

加速器の改良

Development and Improvement of the Accelerators

村上健、野田耕司

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 加速器物理工学部

Abstract

New devices related to HIMAC accelerators are continuously developed during the operation of ten years. These include Time-Sharing-Acceleration of the injector, installation of the Medium Energy Experiment Course, the 18GHz-ECR ion source, the RF knock-out extraction system of the synchrotron, the electron cooler, and many types of beam monitors. These new devices enhanced the usefulness and improved quality of the beam from HIMAC, as well as stimulating the operation crew.

1. はじめに

HIMAC は 1993 年に完成し、順調なコミッショニングの後、加速器は 1994 年からビームの供給を開始した。加速器のスペックや当初の状況に関しては、参考文献[1-3]に詳述されているので、そちらを参照されたい。順調にビームを供給する一方で、更なるビームの質の向上を目指した各種の機器の開発、あるいは運転の効率化や調整方法の合理化に向けた各種の取り組みが行われてきた。

新たな機器開発の大きな動機となったのは、新しい治療法の採用や、より高品質の治療への要求である。また各種の共同利用実験で使用されるビームの種類や質に対する要望が広がってきたことも大きい。結果的にはこれらの開発、改良は互いに連関をもち、様々な状況においてビームの質、すなわち時間構造や、長時間安定性、適正な強度への調整方法などの改善につながった。また故障の早期発見にも役立って、多くのユーザーへ利益をもたらしたと考えられる。更にこれらの開発研究がオペレーターを含む加速器関係者への大きな刺激となり、技術的な向上を引き起こし、ひいては 10 年間、故障によるビーム供給の停止割合が極めて低かった事につながったことも大いに考えられる。

医療応用を主たる目的とする HIMAC においては、加速器の運転スケジュールは極めて厳密に決められており、特に長期の運転停止を行うことは事実上出来ない状態である。運転開始当初を除けば、8 月と 3 月の年 2 回の定期点検だけが長期の運転停止期間である。従って、装置の組み込み調整、各種の改造が必要となっても、これらの限られた期間に行うことが至上命令となっている。このため、大きな改造は 2 ないし 3 年の長期に渡り分割して実施する事も少なくなかった。このあたりがいわゆる物理実験を主目的とする加速器の維持、管理との大きな相違である。

この章では、加速器に関係した各種の機器開発等について、主な点を解説する。

2. 入射器に関連した開発

2.1. 中エネルギービーム照射コース (Medium Energy EXperiment Course) の整備

入射器 (図 1) からの取り出されるビームは短パルス (典型的に 1ms 程度) であるが、その瞬間的な強度は $\sim 100 \mu A$ に達する大電流のビームである。これらの性質は静電的な加速器から供給される直流的なビームと好対照を成しており、ユニークな実験を実施できる可能性があった。そこで、

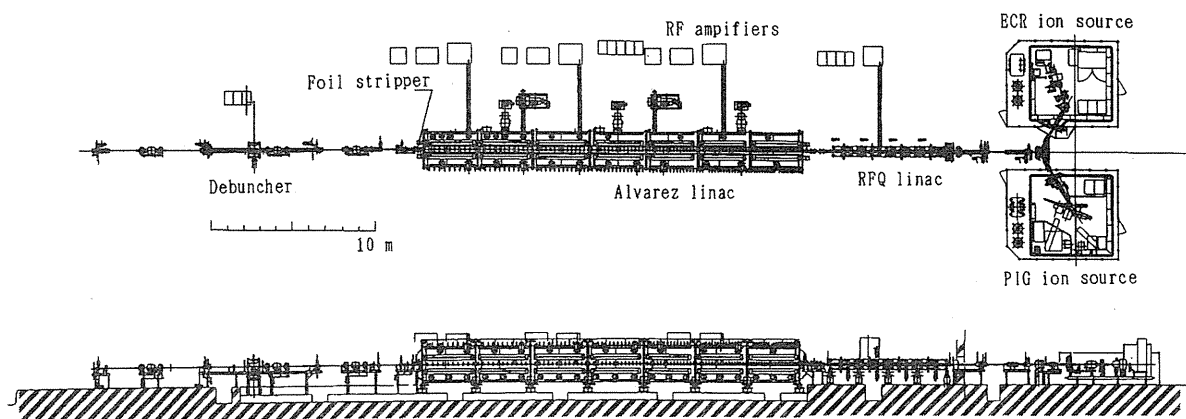


図 1. HIMAC 入射器

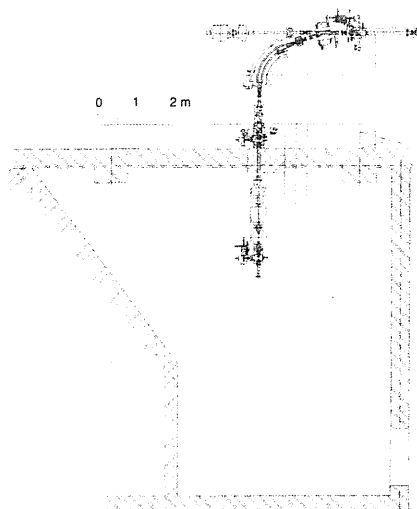


図 2. 中エネルギービーム照射コース

1993 年から翌年にかけて、図 2 に示すような中エネルギービーム照射コース (MEXP) を新たに設置した[4]。これはアルバレー型線形加速器の下流にパルス運転の振り分け電磁石 (変更角度 20 度) を設置し、上下シンクロトロンと同時に一部のビームを実験コースに導入出来る様にしたものである。この結果、上下シンクロトロン、MEXP の 3 箇所「同時」にビームを利用する事が出来るようになった。

また MEXP へのビームは振り分け磁石の下流で更に 70 度の変更電磁石を通過し、全体で 90 度の偏向角がある。この事を利用し、実験へのビーム供給だけではなく、入射器からのビームのエネルギー分析にも利用されている。このコースの分散 (一次の運動量分解能) はほぼ 2000mm あり、ビームのエネルギーの絶対値の校正、及びビーム内の運動量の幅の測定に利用されている。

2.2. 入射器の時分割加速 (Time Sharing Acceleration)

HIMAC の特徴の一つはシンクロトロンリングが二台備わっている事で、その結果、治療では二室同時に供給が可能である。また前章で述べたように MEXP の整備により、共同利用実験においては三つの実験が同時に進行可能になった。

しかしながら、共同利用実験では要求されるイオン種は非常に多種多様であり、同時に使用出来るイオン種が一種類に限定される限り、これらのメリットを完全に生かしきれていないといえない。そこで、1996 年より 2 年をかけて、二つのリング、および MEXP に、最大 3 種類のイオンを同時に供給することを目指した改造を行った。この運転形態は時分割加速 (TSA) と呼ばれる[4]。

時分割加速を実現するためには、次のような改造が必要であった。(1) イオン源の合流マグネットのパルス化、(2) 入射器のビーム輸送系、すなわちイオン源の合流部分からシンクロトロンへの振り分け磁石までの輸送系、の全ての磁石のパルス化、(3) 入射器のビーム輸送系部の、ファラデーカップやプロファイルモニターがイオン種毎に独立して動作する様にする事、(4) それらの多重化された運転のための制御装置の開発、(5) 複雑な運転に対応できる、マンマシンインターフェースの開発、などである。

運転パルスとの関係を図 3 に示す。上リングと下リングへ交互にビームを供給するとともに、その間に MEXP へ送るためのパルスが挿入されている。入射器をはじめ全ての機器はをパルス毎に状態を変え、それぞれのパルスにおいて、すべての運転パラメーターが加速核種ごとに最適化される。このため、電荷・質量比の大きく違うイオン種の同時加速もまったく問題なく行える。

現在では、共同利用実験においては時分割加速が「通常」の運転となり、多くの実験にビームを供給出来る原動力となっている。

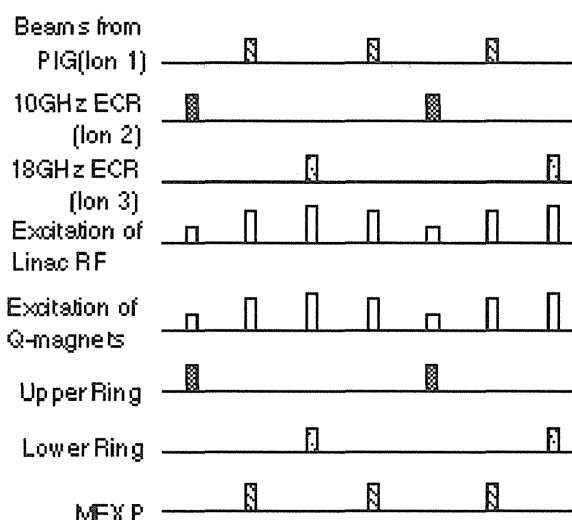


図 3. 時分割加速における運転パルスの関係

2.3. 18GHz-ECR イオン源の新設

HIMAC 運転開始時は PIG と 10GHz-ECR の 2 種のイオン源が用意されていた。この 2 種のイオン源はほぼ順調に稼動し、当初予定されていた He から Ar までのイオン種の供給は問題なく行われていた。特に 10GHz-ECR は当初の予想を越えて、きわめて安定に動作し、治療用カーボンビームの供給に活躍していた。

しかしながら、種々の実験が提案されるようになると、Ar よりもより質量の大きなイオン種への

要望が高まってきた。そこで、それまでの10GHz-ECRの運転経験も反映させた形で、新たに18GHz-ECRの開発と設置が行われた[5-7]。スペースの制約から、18GHz-ECRは増設した2階デッキ上に設置され、90度の変更及び分析用の電磁石を経て、イオン源の合流磁石に導かれる。図4に設置の様子を示す。

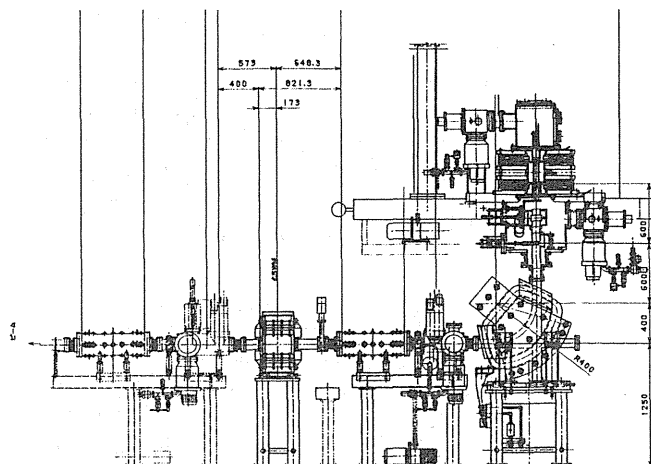


図4. 18GHz-ECR イオン源

18GHz-ECR も極めて順調な運転続けており、現在のHIMACではFe、Kr、Xeなど、当初は予定されていなかった重いビームの供給も行われている。

2.4. 非破壊モニター

上で述べた時分割加速が行われるようになると、新たなモニター類の開発も必要になった。複数のイオン種を複数のユーザーに提供している

場合、ビーム強度を確認するためにファラデーカップを挿入することは全てのユーザーへのビーム供給が止まってしまうことを意味する。また、ビーム供給途中でエネルギーの変化を測定するために、中エネルギービームコースへ切り替えることは大きな時間のロスにつながる。そこで次の二点を目的として非破壊型のモニターを開発した。(1) 出来るだけ良い精度でビームのエネルギー(速度)を測定する事、(2) 出来るだけ測定のレンジを広く取りながらのビーム強度を手軽に測れる。いずれも時分割加速に対応し、かつマイクロバンチ構造をもつ、線形加速器固有のビームであることを考慮する必要があった。

図5に、速度モニター、強度モニターに共通して使用されるセンサー部と、その原理を示す。静

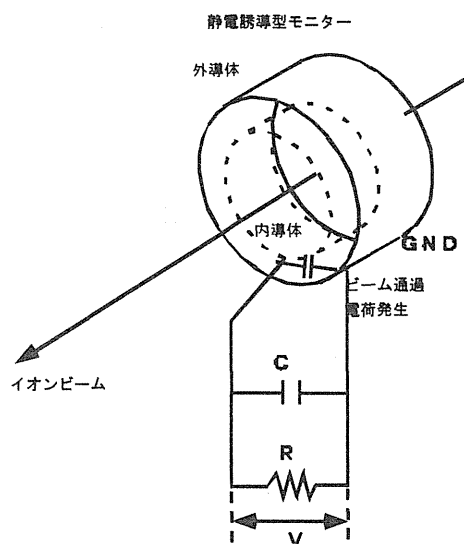


図5. 非破壊型強度モニターセンサー部構造

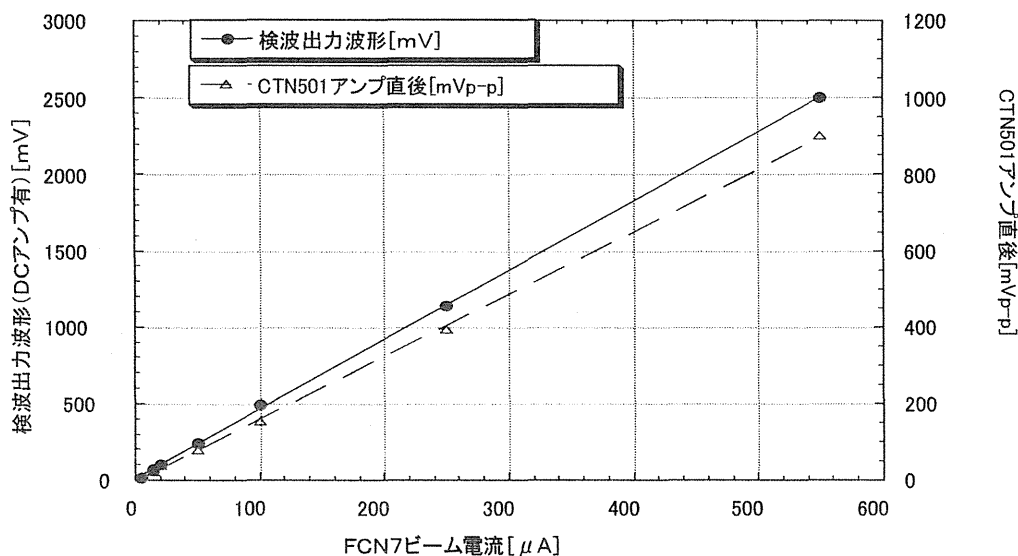


図6. ビーム電流とモニター出力の関係

電誘導型のセンサーで、ビームが金属円筒を通過する際に誘起する電荷を利用する。大きな問題は微弱な信号に対する雑音対策であった。結局、周波数特性の良いプローブと増幅器を電極直後に直結すること、及びこれらの回路類を強固なシールド箱に格納することで、信号を処理する際のS/N比を上げる事が出来て実用化につながった。

速度モニターでは2個の電極を1017mm離して設置し、二つの電極からの信号の位相を比較することで、約1/1000の分解能を得ることが出来た[8]。

また強度モニターにおいては、電極からの信号を高速の整流回路で処理する[9]。この際、整流回路の非線形性を避けることと、アンプの飽和を防ぐために、増幅器の増幅度を自動的に2段階に変化させることで測定レンジを大きくとることが出来た。図6にファラデーカップによるビーム量の測定と非破壊型強度モニターの測定結果を比較して示す。ビームを供給しながら、5 μ Aから数100 μ Aまで測定可能であり、直線性も良い。

3. シンクロトロンに関連した開発

3.1. 遅い取り出し

治療に使われるビームは、ビームを少量ずつ長時間にわたり引き出す、いわゆる「遅い取り出し」を必要とする。当初、シンクロトロンのビーム取り出し(図7)は、3次の共鳴を利用した通常型の「遅い取り出し」の方法だけを採用していた。この方式の問題点は偏向電磁石や四極電磁石の電源の安定度がビームのリップルに大きく影響することである。このため、通常は、取り出されたビームは大きなリップルが避けられないものと考えられていた。HIMACにおいては、これらの電源を改良することにより、電源電流について

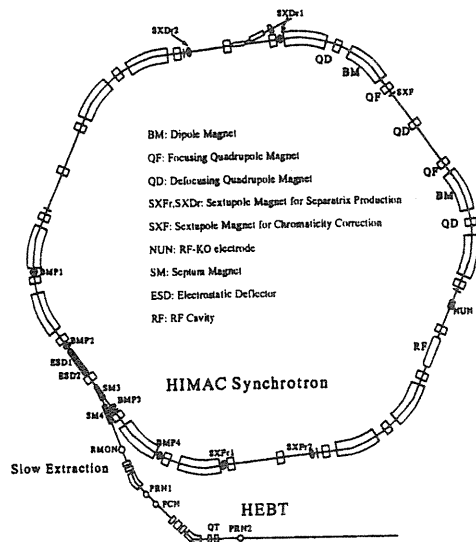


図7. シンクロトロンのビーム取り出し装置の配置

10⁻⁶の安定性を得ることが出来、リップルを大幅に低減することが出来た。図8に大きく改善された取り出しビームのスピル構造を示す。

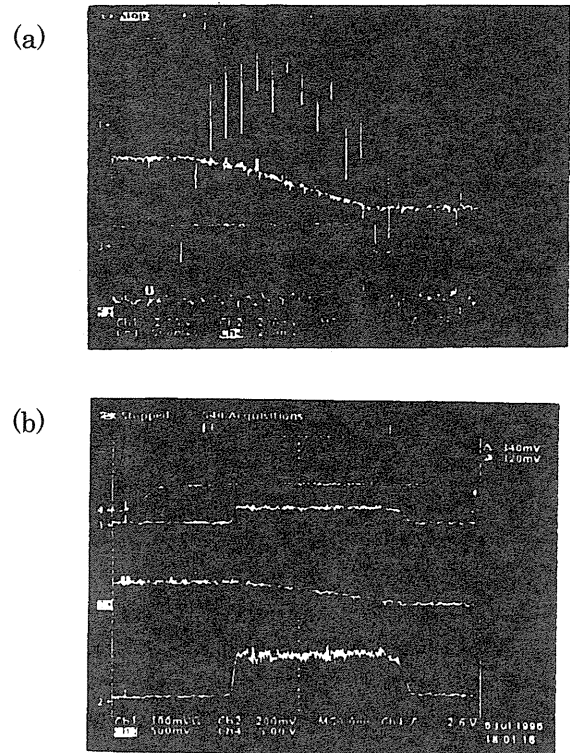


図8. 取り出されたビームのスピル構造。
(a) 通常観測されるビームのスピル構造、
(b) 大幅に改善されたスピル構造。

3.2. RF ノックアウト取り出し

治療において呼吸同期照射が採用されるようになると、リップルの低減と同時に、高速でのビームオン、オフが必要となってきた。このために開発されたのがRFノックアウト法(RF-KO)によるビームの取出しである[10, 11]。これは横方向に振幅及び周波数変調をかけた電場を加えることでビームにかく乱を起こしてビームを取り出す方法である。

電極にかけられる信号波形は典型的に図9に示されるようなものである。RF-KO信号系の応答が速いことから、ビームに関しては1ms程度の非常に早い応答で、ビームを出したり止めたりすることが出来る。またセパトリックスの大きさを一定に保つことが出来るために、横方向のエミッタンスは通常に取り出しに比べ1/3程度に抑えることが出来た。振幅変調をかけることで、全体的なスピルの構造を制御することが出来、より治療に適したビームの供給が可能になった。また周波数変調を利用することで、主四極電磁石の電流リップルの影響を低減することが出来た。取り出し

れたビームの典型的な様子を図 10 に示す。非常に早いビームのオン、オフが実現されている事が分かる。

その後、RF-KO 法は更に改善を加えられ、二重周波数変調法、及び機能分離型法が開発された[12]。その結果、リップルのより一層の低減が実現すると共に、60 μ s 程度の極めて早いビームスイッチングが実現しており、将来のスポットスキャンニングへの対応も十分なものとしている。

現在では通常の共鳴法、RF-KO、二重 RF-KO による取り出し方法を、ビームを利用する側の内容により使い分けている。

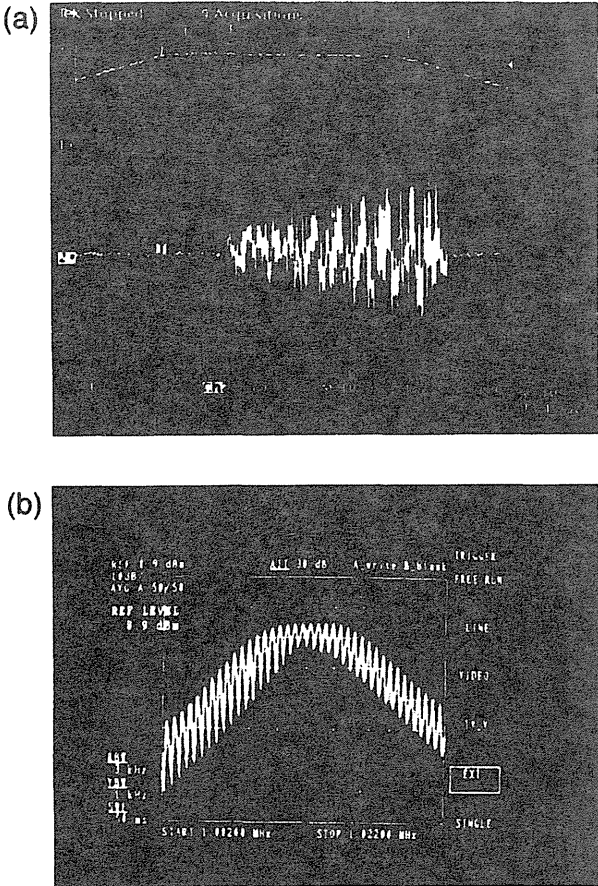


図 9. RF-KO 法に用いられる電場。(a) 偏向電磁石の電流（上）と振幅の形状（下）、(b) 周波数分布、中心周波数が 1.012MHz でスパンが 20kHz。周波数は鋸型に 777Hz で変調を受けている。

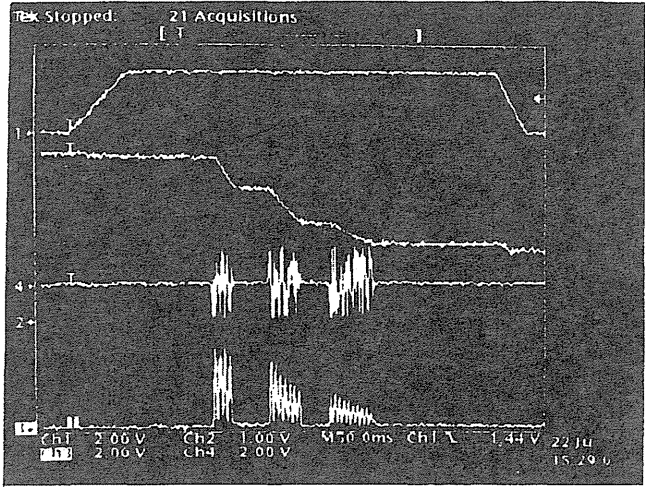


図 10. RF-KO 法により取り出されたビームのスピル構造。上から、六曲磁石の電流、周回ビームの強度、RF 電場、取り出されたビームを示す。

3.3. 電子冷却装置 (Electron Cooler)

HIMAC はがん治療はもちろんの事、その他の様々な基礎研究に対しても重イオンビームを提供している。これらの要求を満たし、より高度な治療や実験に対応するためには、より高品質、大強度のビームを作ることが肝要である。この目的のために、HIMAC 下リングに電子冷却システムが取り付けられ基礎的な加速器の研究が進められている[13, 14]。設置された電子冷却システムの写真を図 11 に示す。

この新技術を用いると、ビームの運動量幅及び空間的広がり非常に小さいビームを得ることが出来る。ビーム冷却の進行する容姿を図 12 に示す。ビームの冷却が進行し、横方向の広がりが狭くなって、中心部での強度が上がっている様子が良くわかる。この観測には、後述するシートビームモニターが利用された。

この冷却されたビームを使えば、ビーム・ビーム相互作用など原子、分子の実験が可能になるだけでなく、生体や細胞のごく一部を狙った照射等が可能になると考えられる。更に、冷却されたビームを位相空間で回転させる事により、非常に短パルスで瞬間的な強度の極めて大きいビームを得ることも出来る。これらは各種化学反応の時間的发展を直接観測するような実験にも、その可能性を開くものであると考えられる。

また、冷却されたビームは位相空間上で非常に小さな体積を占めるのみとなるので、冷却一蓄積

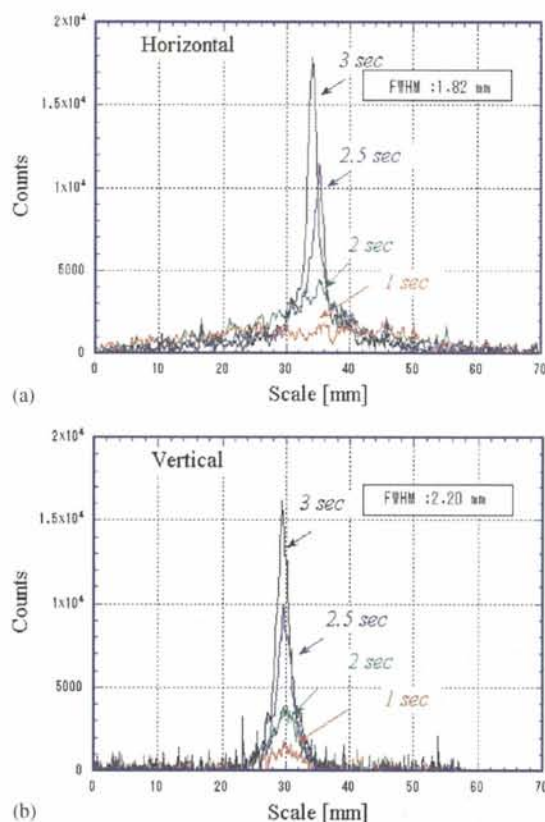


図 12. 冷却されたビームの様子

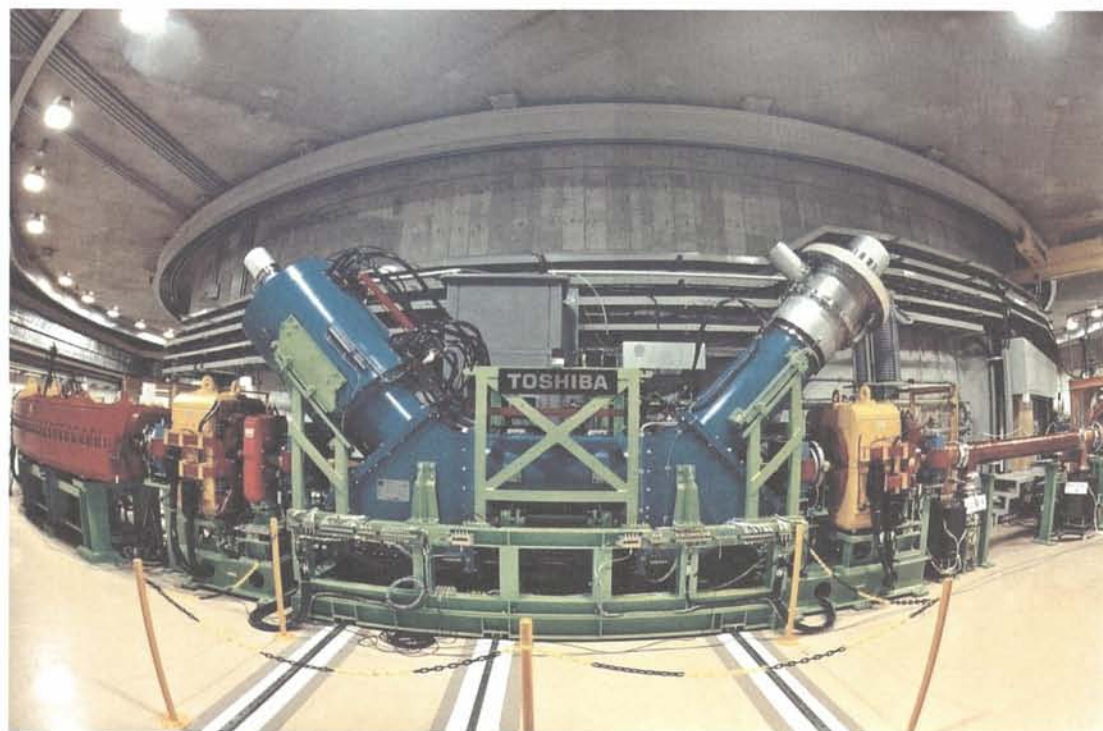


図 11. EC の全体図

法 (Cooling-Stacking) を適用することにより、大強度の粒子線ビームを作ることが出来る。たとえばポジトロンエミッターの大強度ビームを作り、各種の医療応用に应用することが出来る。また Fe 以上の重いビームに関しては、イオン源で供給可能な強度には限界があり、それを超えるような大強度は冷却-蓄積法によって得ることが将来可能となるであろう。冷却-蓄積法の障害となるビームの不安定性に関する研究も進められており、そのメカニズムの解明も進められている [15]。

3.4. シートビームモニター

非常に応答が早く、非破壊型のモニターとして使える、酸素ガスシートビームモニターが開発された [16]。図 13 に示すように、高压で噴出された酸素ガスはノズルとスキマーによって流れを整形され、スリットを通してチェンバーの中に導かれる。酸素分子は磁気モーメントを持つために、ガスの通過するチェンバー途中に置かれた多極磁石で作られる非一様磁場によって収束力を受ける。その結果、酸素ガスによる $85\text{mm} \times 1.3\text{mm}$ の薄いシートが形成される。このシートはシンクロトロンのビームと 45° の角度で交差し、その一部はイオン化される。作られたイオンは垂直方向の電場によって移動し、マイクロチャンネルプレートによって検出され二次元のプロファイルイメージを作る。そのイメージは CCD カメラによって検出される。シートの中の密度は 10^{-4}Pa であり、イオン化されなかったガスは直ちに真空ポンプによって排気されるのでシンクロトロンの真

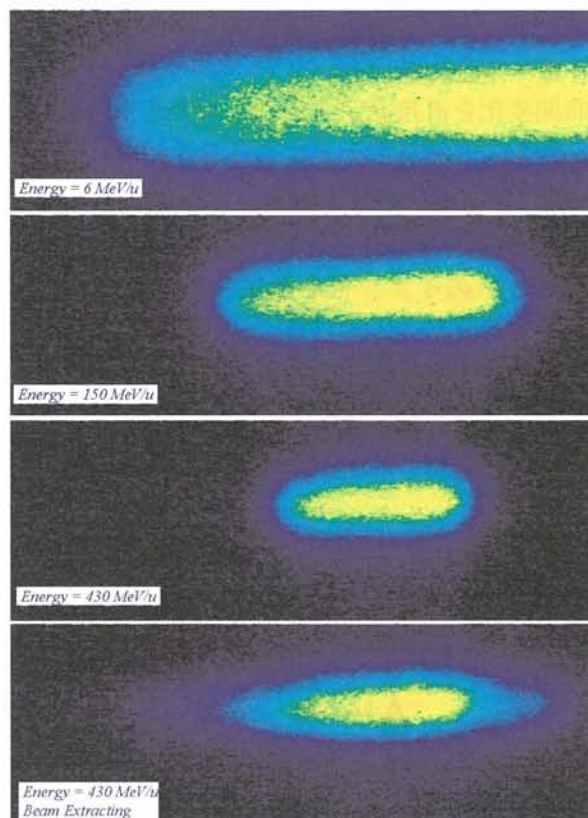


図 14. シートビームモニターによって観測されたビームプロファイル

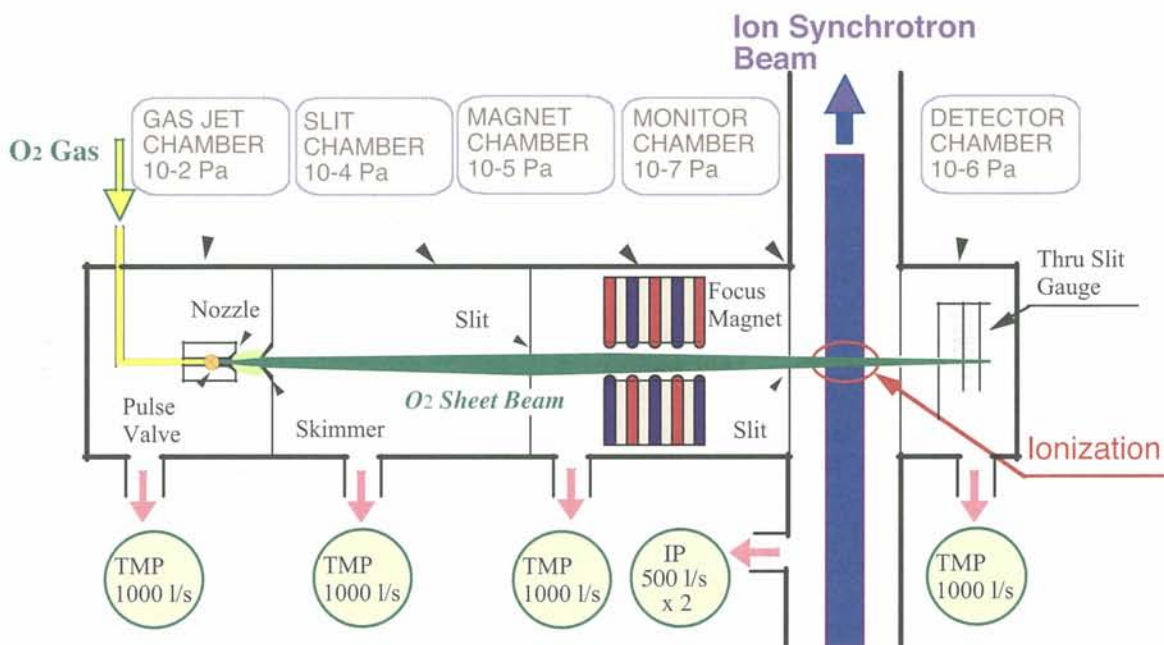


図 13. シートビームモニター

空 (10^{-8} Pa) に悪影響を与えることはない。

図 14 にシートビームモニターで観測されたビームプロファイルを示す。ビームの加速に伴って変化するビームのプロファイルが一目で観測可能である。また非破壊型で且つ応答が速いことから、電子冷却実験においてビームのプロファイルの時間変化を直接測定することができ、同種の実験に極めて有効なモニターとなっている。

3.5. MCP モニター

残留ガスのイオン化を測定するモニターも開発され使用されている[17]。これはイオン化された粒子をマイクロチャンネルプレート (MCP) と位置読み出しのために抵抗線アノード型の検出器で検出するものである。原理を図 15 に示す。0.38mm と空間分解能が良く、運転も手軽である。

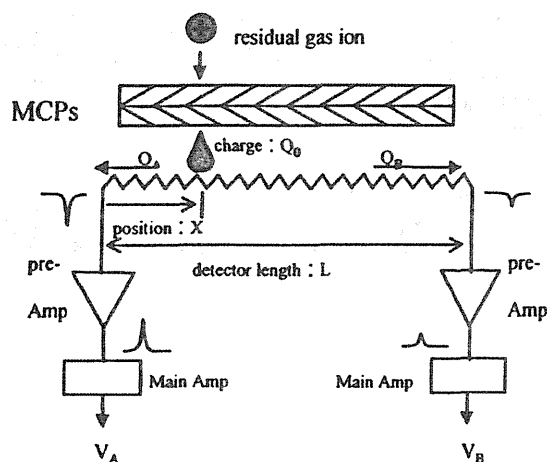


図 15. MCP モニター

4. 参考文献

- [1] Hirao Y., Ogawa H., Yamada S., Sato Y., Yamada T., et al.: HIMAC レポート、HIMAC-001 (1992).
- [2] 山田 聡、高田栄一、河野俊之、野田耕司 (編集) : HIMAC レポート、HIMAC-009 (1995).
- [3] Sato K., Yamada S., Ogawa H., Kawachi K., Araki N., et al.: Nucl. Phys. A588 229c-234c (1995).
- [4] Murakami T., Yamada S., Kitagawa A., Muramatsu M., Noda K., et al.: Proc. 18th Int. Linac Conf. Geneva, 830-832 (1996).
- [5] Kitagawa A., Muramatsu M., Yamada S., Okada T., Yamamoto M., et al.: Rev. Sci. Instrum. 69, 674-676 (1998).
- [6] Kitagawa A., Muramatsu M., Sekiguchi M., Yamada S., Jincho K., et al.: Rev. Sci. Instrum. 71, 981-983 (2000).
- [7] Kitagawa A., Yamada S., Murakami T., Ogawa H., Sato Y., et al.: Proc. 12th Int. Workshop on ECR Ion Source, RIKEN, 254-257 (1995).
- [8] Kato T., Murakami T., Yamada S., Yoshizawa J.,

Kobayashi C., et al.: 第 11 回加速器科学研究会
プロシーディング、兵庫 (1997).

- [9] 加藤剛、村上健: HIMAC レポート、HIMAC-037 (2001).
- [10] Noda K., Kanazawa M., Itano A., Takada E., Torikoshi M., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 374, 269-277 (1996).
- [11] Noda K., Itano A., Ogawa H., Kanazawa M., Kumada M., et al.: Proc. 16th RCNP Osaka Int. Symp. on Multi- GeV High-Performance Accel. and Related Technol., Osaka, 171-178 (1997).
- [12] Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Uesugi T., Muramatsu M., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 492, 253-263 (2002).
- [13] Noda K., Murakami T., Takada E., Kanazawa M., Honma T., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 441, 159-166 (2000).
- [14] Noda K., Honma T., Murakami T., Takada E., Yamada S., et al.: Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 1259-1261 (2000).
- [15] Uesugi T., Fujisawa T., Noda K., Hashimoto Y., Machida S., et al.: Phys. Rev. 7, 064203 (2004).
- [16] Hashimoto Y., Fujisawa T., Morimoto T., Fujita Y., Honma T., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 527, 289-300 (2004).
- [17] Honma T., Ohsawa D., Noda K., Iwashita T., Ogawa H.Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A490, 435-443 (2002).

照射装置の改良

Improvement of Irradiation System

取越 正己

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 加速器物理工学部

Abstract

Since irradiation for carbon radiotherapy was started in 1994, most apparatus work quit well. During this period, some improvements of apparatus and sub-systems were carried out in the irradiation system in order to optimize the dose distribution and promote the treatment more efficiently and safely. In this report, the present status and performance of the irradiation system was briefly reviewed and some of the improvements were also outlined.

1. はじめに

HIMAC では垂直ポートを持つ A 室、水平、垂直ポートの B 室及び水平ポートの C 室の 3 治療室、4 ポートで重粒子がん治療のための照射が行われている。図 1 に代表例として B 室の水平・垂直ポートを示す。各ポートを構成する機器の多くは光子治療用の機器と異なり、製作に当たっては R&D を含む細心の設計検討が行われた。その結果、殆どの機器は運用開始後 10 年を経た今も目立った不具合無く稼働している。制御は各治療室毎に独立のシステムを有し、サーバー機能を持つ照射管理システムを共通要素とした分散システムを構築している。治療開始に際して、速中性子治療の実績と生物実まとめた。治療を開始に際して、速中性子治療の実績と生物実験結果に基づく、当時として知りうる限りの知見を尽くしてモデ

ルを構築し、治療線量や分割回数決められた。

1994 年から治療を開始し、患者数の増加と共に照射方法・照射技術の効率化、高度化が行われた。その主立った項目を年度別に表 1 にまとめた。表記以外にも照射装置、システムに多数の改良・修正が加えられていることはもちろんである。

表 1 照射システムの主な改造と高度化

年度	項 目
1996	呼吸同期照射の開始
1999	シミュレーション室新設・運用開始
1999	C 治療室に座位治療台設置、多門照射運用開始
2000	積層原体照射システム構築
2001	線量測定用多層電離箱開発・運用
2002	140MeV/u 眼治療の開始

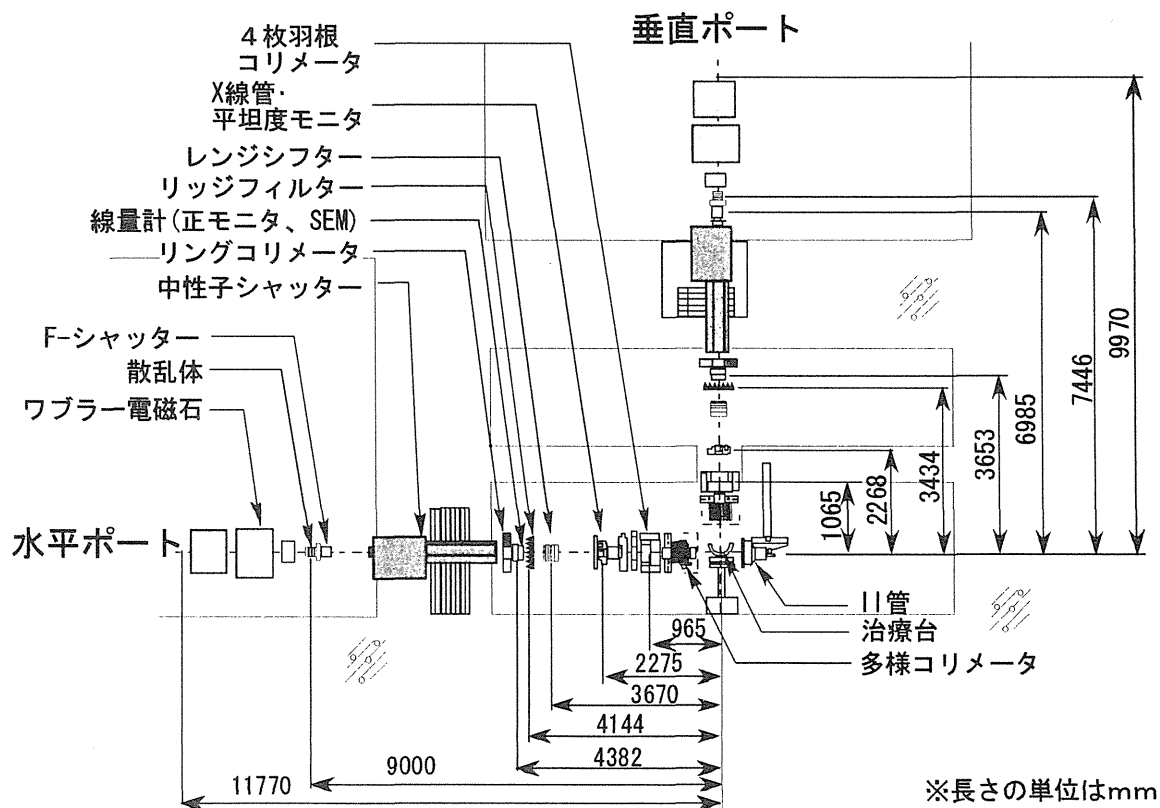


図 1 B 治療室の水平・垂直ポートの機器配置を示す。構成機器名は水平ポートのみ記したが、機器構成は垂直ポートも共通である。

HIMAC の装置は医療機器にはなっていないが、臨床適用を目的とした新規の装置・方法の運用等については、QA プログラムを策定して、それに則った審査を行い、安全性を確認した上で認可するシステムを採っている。

照射系の基本となる装置、システムの考え方の詳細は既刊の報告書[1-3]を参照して戴き、ここでは装置運用の現状と、表 1 に挙げた内容等の概要を紹介する。

2. 重粒子の特徴と装置運用の概観

重粒子治療の特徴

重粒子線は入り口での線量は小さいが、飛程終端付近で極大値を持ち、その極大部分を Bragg ピークと呼ぶ。炭素線では Bragg ピークでの LET は $200\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上に達し、生物学的効果比 (RBE) は極めて大きな値となる。更に重粒子は物質内での散乱が小さく線量の局所性が非常に良い。また物質内での飛程が入射エネルギーと物質の電子密度等の関数として正確に計算できる。これらは X 線や速中性子に比べ大きな長所である。一方、標的位置や照射位置、照射線量の誤差は従来以上に大きな影響を持つことも否めず、諸刃の剣の性質を持っている。これら重粒子線の特長を十分生かすためには、精度良い治療計画と標的位置の決定が重要となる。炭素線治療を開始するに当たって、その照射分割回数や照射線量を決める必要があった。放医研は約 20 年に亘る速中性子がん治療の実績から、その平均 LET $80\text{keV}/\mu\text{m}$ での 4 回分割照射における皮膚に対する RBE が 3 との知見を有していた。この LET は炭素線では飛程の深部端から 8mm 浅い所に相当し、速中性子治療の知見を基に、そこでの臨床 RBE を 3 に規格化した。RBE の LET 依存性は HSG 細胞の 10% 生存率を与える線量から得た RBE[4] に求めた。

重粒子線を空間的に広がりを持った腫瘍に照射する場合は、必要線量が腫瘍全体に均等に当たるように、ビームを広げる工夫が必要となる。HIMAC ではワブラー法[5]による空間的な拡大とリッジフィルターを用いたエネルギー拡大を行って線量の一様な照射野を形成している。後者の広がりを拡大 Bragg ピーク (SOBP) と呼ぶ。SOBP は 1 回線量 0.9Gy 、総照射回数 18 回の照射を行うときに、ターゲット内細胞が一様に殺傷される様に設計される。線量の一様性は SOBP 中心で 5% 以内と規定している。治療照射する際に形成される一様照射野は、アイソセンターで $\phi 100\text{mm}$ 、 150mm 、 200mm の 3 種類を基本に、様々なリッジフィルター、レンジシフターを組み合わせた 300 種類以上が整備され、種々の治療計画に対応している。ビームのエネルギーは 290、

350、 400MeV/n であり、それぞれ水中飛程 145、200、 255mm に相当する。後述の眼治療には 140MeV/u が使われる。

照射装置の多くは仕様通りの性能を発揮してこの 10 年間概ね順調に稼働している。治療室に供給可能なビーム強度は、上限値 $3.6 \times 10^8 \text{pps}$ (毎秒当たりの炭素粒子数) が 1999 年後期より $2 \times 10^9 \text{pps}$ となり、このため物理線量率は 8Gy/分 以上を達成している。同一エネルギーでの一連の治療を開始する前に行う標準線量測定で、炭素線の深部線量分布を測定し、核種とエネルギーの確認と線量計の動作を確認する。線量測定には主に電離箱型の正モニタと 2 次電子放出型モニタ (SEM) を用いている。正モニタによる測定線量が計画線量に達すると直接グローバルインターロック [6] に信号を出してビームを遮断する。SEM は正モニタの補助モニタとして治療線量の 5% 増しでビーム遮断する。日々の標準線量測定では正モニタと SEM の動作再現性を $\pm 1\%$ 内で確認している。図 2 に 1997 年 11 月から 2004 年 2 月に至るまでの線量計動作の再現性を示す。線量計の変更、校正定数の変更等による変動はあるが、その間は安定動作を示している。

治療は当日の午前 6 時に治療計画室から送信される治療スケジュールに従って進められる。治療計画データは予め治療室に送信されており、治療時には患者の入室と共に ID カードを読み込めると、その治療計画データが治療制御計算機に読み込まれ、治療開始ボタンの押下で機器が設定される。治療線量は、治療条件に応じて事前に決定されている MU 値を当日の標準線量測定結果に従って補正し、正モニタと SEM の計数値で指定する。

治療照射に先立つ患者位置決めは、治療計画用 CT 画像で構成した DRR 画像及びシミュレーション時に撮った位置決め画像を X 線撮影結果と

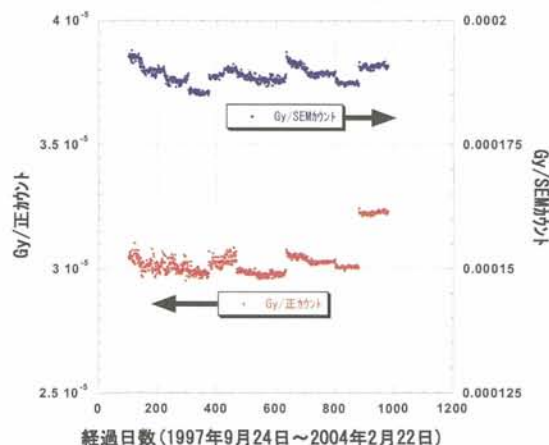


図 2 正モニタ、SEM の動作安定性を示す

比較して位置決めする。20 分程度の調整で頭頸部で $\pm 1\text{mm}$ 以内、体幹部で $\pm 3\text{mm}$ 以内の精度と推測されている。

開始当初は 20 件程度の治療で午後 7～8 時頃までかかることもあった。最近は 40 件でも午後 6 時前後に終了しており、ノウハウの蓄積と共に、効率化が進んだ結果と思われる。

3. 装置の改造と照射方法の高度化

以下では、表 1 に挙げた主な高度化や装置改良の概要を報告する。

3. 1 呼吸同期照射 [7]

肺や肝臓等、呼吸と共に動く臓器に対しては、比較的広い範囲に照射を行っていた。しかし、例えば肝臓ではその辺縁の横隔膜に近い部分は、呼吸に応じて 3～4cm 上下移動することがある。重粒子治療の長所を十分に生かすためには、より限局した領域に精度良く照射することが急務の課題であった。

臓器位置の再現性は呼吸同期 CT で確認することができるため、治療計画で呼吸の位相を定めると標的の対応する位置が決まり、従来以上に領域を限局することができる。一方、呼吸の特定の位相に同期してビームを照射するためには、シンクロトロンからのビームの出射、停止を短時間で行う必要があったが、RF ノックアウト法の開発により数ミリ秒でビームの ON/OFF が可能となった。呼吸の検出は患者の体表面に貼り付けた歪みゲージの信号を用いた。信号を連続的にモニターすると呼吸に応じた呼吸曲線が描ける。一般に息を吐いた時（呼期）の臓器位置が安定しているため、呼吸曲線に適当な閾値を設け、ビーム照射可能なタイミングを設定する方法で、臓器位置が再現した時だけビームを照射することが可能となった。最近は赤外線 LED を患者体表面に貼り、その動きを CCD カメラでモニターして呼吸を検出している。ビーム許可信号のタイミングは固定であるため、呼期とタイミングが合わない場合も発生し、治療時間は一般的に非呼吸同期に比べ長い。

3. 2 座位照射への拡大

放射線治療では臥位による照射が一般的である。HIMAC でも、水平治療台に据えられたカプセル内に横臥して、水平若しくは垂直方向から照射を受ける方法を主としている。この方法では、斜めの照射が困難であり、患者の体を傾けられる位置決めの限界は約 20° と言われている。これ以上の傾斜では体がずり落ちる等で、安定した位置決めが難しい。一方、頭頸部のがん治療では、多数の方向から照射して重要臓器を避けることが望ましい。頭頸部の腫瘍は呼吸性移動もなく位置決めは比較的容易であり、座った姿勢で照射を受けることができる。座位ではコプレーナ照射であ

る限り方向に制限がなく、多門照射が可能となる。頭頸部に関してこれらのメリットを生かすために、平成 11 年度に C 治療室に座位治療台が新設された。座位治療台ではヘッドレストにより頭部が固定される。座位位置決め用に縦型 CT を設けた。水平面内で回転し、通常の CT を倒した構造を持つ。通常は天井にあり、撮影時に頭頸部の高さまで降下する機構を持つ。座位治療台を実際に治療位置に設置する際は、臥位治療台を治療位置から外す必要があるが、それに要する時間は約 30 分である。このため、一日の治療で臥位と座位を使い分けることも可能である。これまでの座位の治療実績は頭頸部の患者 12 人(39 ポート)である。実績が少ない理由に、臥位に比べて座位の場合、20～30 分掛かる位置決め時に患者に強い負担が大きい等があり、今後、改良の余地がある。

3. 3 積層原体照射システムの導入

通常の照射では照射ビームの SOBP は患部の最も厚い部位に一意的に合わせる。ビームの奥行き側は患者ボラスにより患部形状に合わせるため、患部の厚さの薄いところでは、高線量域が正常組織中に残ることになる。患部を球形として、この事情を図 3 に示す。この照射方法では、例えば仙骨の骨肉腫のような浅在性の患部の場合、高線量域が皮膚に達することが予想され、皮膚障害の原因となり得る。この対策として、短い SOBP の照射野を重ね合わせて患部形状全体を照射する方法が検討された。すなわち薄い板状の照射野を形成し、外形形状を腫瘍標的に合うように多様コリメータで整形し、それを積み重ねて立体的患部形状を近似する方法である。各層の SOBP は 2.5mm とし、奥行きをレンジシフターで変えながら照射する。この操作を各層の線量を管理しながら繰り返すことにより、図 4 に示すように、患部体積全体に治療線量を与え、且つ、正常組織への被ばく線量を従来以上に低減することができる。但し、通常の照射野形成法に比べ、SOBP 領域の等価線量が約 2% 高くなる可能性がある。

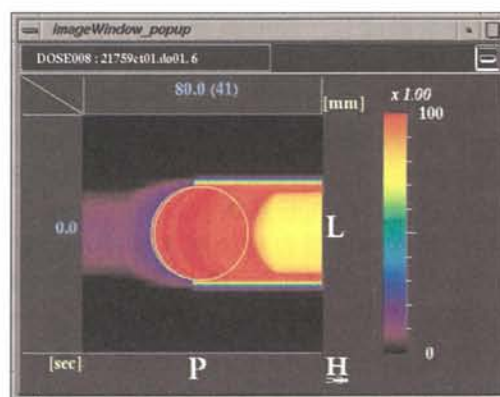


図 3 球体標的に対する線量分布

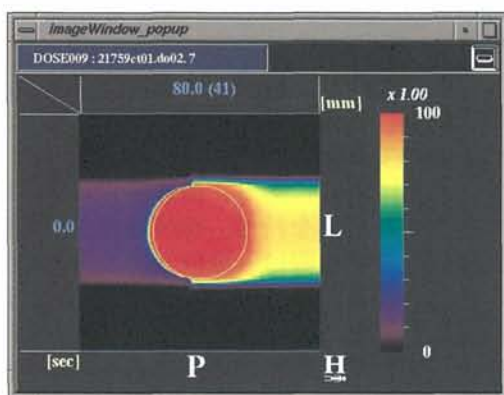


図4 積層原体照射の場合の線量分布

積層原体照射法では一回の治療中に多様コリメータ、レンジシフト及びワブラー電流を変化させる必要があり、従来の照射法に比べると制御が複雑になる。更に、順次変化する照射野が計画通りであることの担保、機器の設定値の担保などQA上の問題があった。照射野は事前に代表的な機器設定について確認しておけば、実際の照射に際しては機器設定値の監視だけで照射野は担保できると考えている。このため、機器の設定値は計画値から外れた場合は次の層に進まない、且つ機器設定の実測値を記録する処置を講じた。もう一つの問題として、機器の動作回数が飛躍的に増大する。例えば、標準的な一回の治療は約20層で構成され、これを最低2回繰り返すために、機器の動作回数は約40回となる。大雑把には一回の積層原体照射で普通の照射の一週間分の機器動作回数となり、システムへの負荷が極めて高くなる。機器の老朽化等の観点を含め、機器の監視・保守体制を強化する予定である。

3. 4 多層電離箱による標準線量測定

正確な線量測定はQA上の最重要事項であるが、現在は治療ビームのエネルギーを変更するたびに標準線量測定を実施していることは述べた通りである。測定内容はSOBP 60mmでφ100mmの照射野を形成し、深度線量分布、SOBP形状、線量計の安定性を監視する。SOBPの端部等の深さが±0.3mm以内で前日の値と一致していること、また、線量計の応答と深度線量分布の入り口の線量との比が前日の比と±1%以内で一致することを治療に移行する判断基準としている。

従来はアクリル吸収材の厚さを徐々に変えて、アイソセンターにおいた指頭型線量計で線量を測り、深度線量分布を測定した。測定だけで約15分の作業であった。測定の効率化を目指して、一回の測定で深度線量分布を測定できる多層電離箱（MLIC）が開発された。これは、深さ方向に約2mmの電離空間を持つ小さい電離箱を64

個並べた構造を持つ。各電離箱は約4.2mmの水等価厚を持ち、全長で出射エネルギー430MeV/nの炭素ビームの飛程にほぼ相当する。一回の測定で深部線量分布の全体を測定することができ、SOBP中心で約2Gy相当の測定を5回繰り返す時間は5分程度となった。更に、ビーム停止方法の変更により、最終的には測定時間は1分程度まで短縮された。

3. 5 その他

患者は一回目の照射を受ける前に、治療計画に従って模擬位置決めを受ける。必要ポート数だけ実際通りの手順で位置決めを行い、最終位置決定時のX線撮影を行い、これを実際の位置決め時に参照画像として利用する。また、患者コリメータや多様コリメータと患者の間の距離はここで初めて決められ、その値は治療計画データに付加される。従ってシミュレーション室は実際の治療室を正確に模擬した装置でなければならない。このため水平・垂直ポート、治療台、ライトローカライザ、X線管、II管等を治療室内と同じ位置関係で設置している。更にCT装置を置き、位置決め時のCT撮影が可能となっている。眼治療のシミュレーションのみ、治療室で実施している。

眼腫瘍（Eye Melanoma）の治療はサイクロトロンからの陽子線を使って行われていたが、サイズの大きな腫瘍に限って平成13年1月より炭素線で実施されるようになり、平成15年末から全ての眼治療は炭素ビームで行うことが決定された。治療には140MeV/nの炭素ビームが使用され、水中飛程で38mmに相当する。SOBPは20mm～30mmを使用し、4分割照射で約14GyEを照射する。患者ボーラスとコリメータを使用するが、患部に近づけるために専用ノズルを用いる。治療はA室垂直ポートで行われ、患者は仰向きで治療を受ける。眼球の動きを静止させるために、患者の顔近くにLEDを置き、患者がこれを注視したタイミングで照射する。照射には呼吸同期法を適用し、医師が患者の眼球位置が静止したことを判断して、加速器にビーム引き出し許可のゲート信号を発信する。平成16年2月末までに約40名の治療が実施された。

4. まとめ

HIMAC治療開始後の照射装置の改造や高度化の主な例を述べた。これ以外に数多くの改造や機能追加が行われている。一方、治療はその先進性や効率化にもまして、その安全性が重要視される。このため、装置・システムの改造や高度化は治療照射を安全に進めつつ実施する必要がある。このため機器やシステム的大幅な改造や機能追加に際して、担当者は安定稼働しているシステムへのバグの作り込みを最も恐れ、慎重な対応を取らざる

るを得ない。場合によっては作り込んだシステムの実運用を一時的に見合わせることもある。本文で挙げた例は、そのような結果実用化された主な例である。但し、積層原体照射法は 2004 年 4 月時点ではまだ実運用されていない。これは、投与線量が通常の治療計画値と若干異なる、システムに潜在的な不具合が残る恐れ等のために十分なコンセンサスが取れていないことがその背景にある。また装置の全てが当初の仕様通り稼働しているわけではない。実際に運用してみると、実情にそぐわない等の理由で作り替えた例もある。初めての試みでは、このような試行錯誤はやむを得ないことであろう。同様に、治療線量の決定に関しても、肺や肝の治療に見られるように一回線量が最初のモデルから増加する傾向にあり、線量決定に重要な臨床 RBE のモデルもそれに伴い見直しが必要となろう。

照射法の改善・高度化に伴い治療が進展すると共に、治療法の進展に伴い照射法や装置の改造・高度化が進む。両者は車の両輪としてバランスの取れた進展が最も望まれるところであろう。

参考文献

- [1] 編集－山田 聡、高田栄一、河野俊之、野田耕司：重粒子線がん治療装置建設総合報告書 (HIMAC-009, NIRS-M-109)、98 頁 (1995).
- [2] Kanai T., Endo M., Minohara S., Miyahara N., Koyama-Ito H., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44, 201-210 (1999).
- [3] 辻井博彦編、「重粒子線治療の基礎と臨床」(NIRS-M-136) 医療科学社、26 頁及び 31 頁 (2000).
- [4] Furusawa Y., Fukutsu K., Itsukaichi H., et al.: Proc. of 3rd Workshop on Phys. and Biol. Research with Heavy ions (HIMAC-006, NIRS-M-99) (1993).
- [5] Koehler A. M., Schneider R. J., Sisterson J. M.: Med. Phys. 4, 297-301 (1997).
- [6] Katsumata M., Kai S., Kondo T., et al.: Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Osaka, 408-410 (2001).
- [7] Minohara S., Kanai T., Endo M., Noda K., Kanazawa M.: Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys. 47, 1097-1103 (2000).

治療計画の改良

Improvements in Treatment Planning

兼松伸幸、遠藤真広、古山浩子、金井達明

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 医学物理

Abstract

Treatment planning system developed for carbon-ion radiotherapy with HIMAC has been supporting the clinical studies with occasional enhancements. Several significant achievements with the treatment planning system are reviewed here, covering not only novel techniques developed with HIMAC but also practical systematization and perspective discussions. As one of the essential parts of the HIMAC treatment system, the treatment planning system has contributed toward proving the efficacy of carbon-ion radiotherapy and is offering a system model for the future developments.

1. はじめに

放射線という科学技術を医療に有効に利用するには、その体系を構成する人体とビームとを定量的にモデル化することが必要である。このような計算モデルを利用して、患者ごとに適切な治療ビームを設計し、予想される効果を定量的に評価するのが治療計画である。

重粒子線治療の治療計画に関しては、人体の密度分布の取得、照射機器や体内でのビームの振る舞い、生物学的効果、三次元画像処理など、必要な技術要素は多岐にわたる。また、炭素線治療のように新しい治療技術においては、ほとんどが初めての試みであるため、研究的なシステムを安全に臨床に利用しながら性能や実用性を改善していくという過程が必要となる。

ここでは、放医研が開発した重粒子治療計画装置 HIPLAN を中心に、重粒子線治療計画システムに関して放医研で行われた主要な研究開発について、それらの概要や意義を紹介する。

めには、ターゲットに十分な線量を投与し、かつ周辺の重要臓器を避ける治療計画が必要である。このような治療計画を作成するには、CT 画像をもとに 3 次元モデルを作成し、その表示を高速に切り替えることや、高速に 3 次元線量分布計算を行う必要があり、強力なコンピュータ支援が必要である。

炭素線用の治療計画システムは市場に存在しないため、遠藤らは HIMAC 用の治療計画システム HIPLAN を新たに開発した[1]。

当時最先端の UNIX ワークステーションをハードウェアに採用し、治療計画で重要となる画像処理については商用の医用画像表示ソフトウェアを最大限に利用して、CT 画像を 3 次元的に扱う 3 次元治療計画装置である。Fig. 1 にソフトウェア構造を示すように、ベースとなる画像処理ソフトウェアの更新により、システム性能の向上が可能となっている。

炭素線治療計画に必要な、人体内での炭素線破碎反応や高 LET 放射線としての生物効果は、物理

2. 研究の背景

炭素線を用いた治療は HIMAC 以前には米国ローレンスバークレイ研究所で研究的に行われていたことがある。HIMAC の治療システムはこれを大いに参考に行っているが、治療計画装置も同様である。体内での飛程の計算が本質的に重要な炭素線治療に対して、CT 画像を用いた三次元治療計画や高 LET 線による RBE の概念等々、基本的な考え方は踏襲している。

しかしながら、時も場所も人も装置も異なる HIMAC のために治療計画システムを構築するのは容易なことではなく、放医研にとってはほとんどゼロからの出発であった。

3. 研究開発の成果

3.1 治療計画装置 HIPLAN の開発

重イオン線の特徴を最大限に利用するた

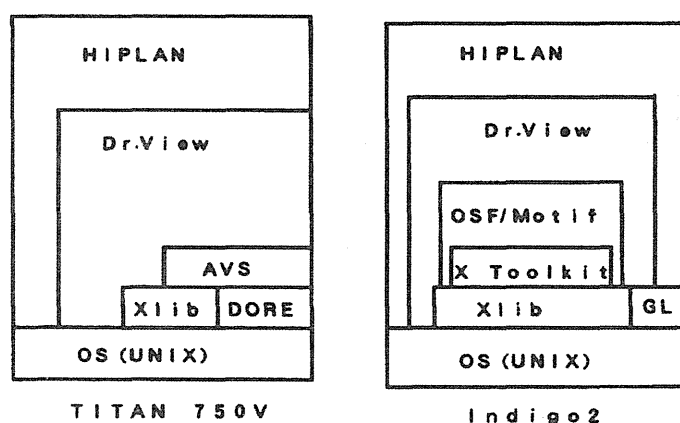


Fig. 1 System architecture of HIPLAN. Hardware platforms are TITAN 750V and indigo2. 3D graphics libraries are DORE and AVS for TITAN 750V, and GL for Indigo2. Dr. View is a general purpose medical image processing software system, on which the treatment planning system named HIPLAN is constructed..

実験あるいは生物実験等に基づいて高精度にモデル化し、この計算結果を線量分布計算に組み込まれている。その他、HIMAC 治療室に装備される X 線撮影装置による位置決め of 模擬画像である DRR 機能、照射機器の自動設定機能、補償フィルターや患者コリメータなどの設計機能、DVH など線量分布評価機能などを備え、診断装置や照射装置とオンラインで接続されている。HIPLAN は HIMAC の治療システムの中核として、改良を加えられながら、10 年経った今でも活躍している。

3.2 原子核反応の研究

放射線治療計画で重要なのは、ビームのもつ物理的性質を正しく計算機上にモデル化して臨床的に有用な情報を提供することである。炭素線の場合、核破砕反応により炭素ビームが壊れて二次的なイオンが発生する。炭素イオンは高 LET 粒子として大きな生物効果が期待されるが、破砕反応で生ずる二次粒子は炭素イオンに比べ低 LET となるため、破砕反応は物理的な線量分布を変えるだけでなく、生物効果を特徴づける量である RBE を弱めることにもなる。従って体内でビームを核種ごとのフルエンス、LET、線量というような物理量を正確に予測する計算モデルが必要となる。

Sihver, Shardt と金井は、放医研と同様に炭素線治療を推進するドイツ GSI 研究所のビームと理研の HIMAC 研究開発用のビームを用いてイオン線の水中反応の測定を行い、数学的なモデル化を行った[2]。

測定された線量分布とモデル計算値との比較を Fig. 2 に示すように、破砕反応を含む複雑な現象の総合的な結果である物理線量をよく再現することが示された。

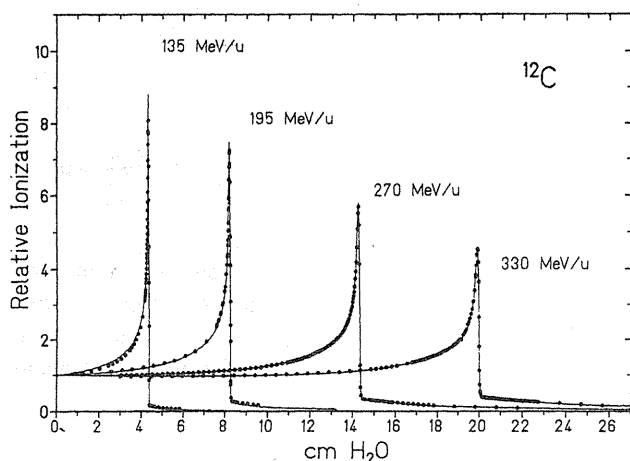


Fig. 2 Measured Bragg curves for 135, 195, 270 and 330 MeV/u ^{12}C in water (solid points), together with the calculated total Bragg curves (solid lines).

この研究は、単に優れた炭素線の物理反応のモ

デルを構築したというだけでなく、炭素線治療施設間で同一のモデルを確立したことにより、炭素線治療の臨床評価のための共通基盤が整備されたことを意味する。

3.3 治療計画システム評価

治療計画システムを実際に医療に利用するには、個々の機能の性能が良いだけではなく、治療システム全体として、矛盾なく効率的に動作させることが必要である。

古山は、粒子線治療研究を進める諸施設の治療計画システムの調査結果と、数年間の HIMAC の臨床利用経験を基に、Fig. 3 に示すように HIMAC の治療計画の方法を詳しく紹介し、治療計画システムの現状の問題点と、それらを踏まえた上で目指すべき将来像を示した[3]。

この報告では、HIPLAN は研究的な臨床試験のために必要に応じて改良が加えられ、粒子線治療に必要な機能性能の標準仕様を確立したが、システムの効率性や光子線治療の標準規格との整合性確保が困難となり、HIPLAN をこのまま発展させていくには限界があることが示された。

一般的な観点で HIMAC のシステムを評価し、将来システムのあるべき姿を提示することは、HIMAC の重要な使命の一つである。

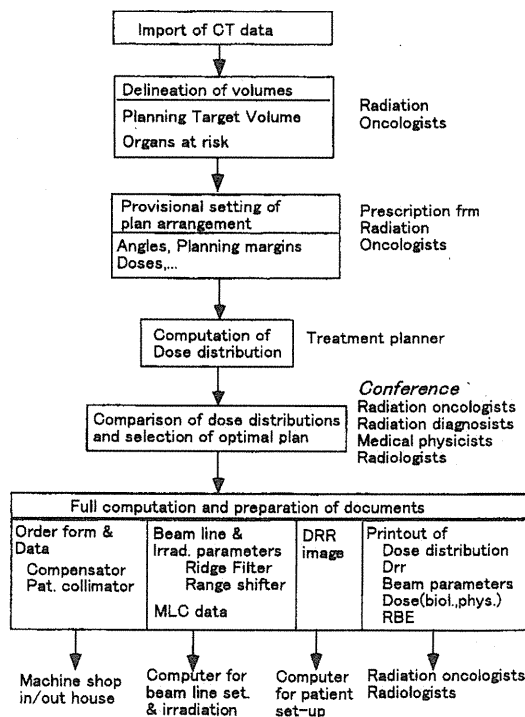


Fig. 1 Flow of treatment planning at HIMAC.

3.4 臨床線量分布測定比較システムの開発

医療においては品質保証が重要であるが、重粒子線治療では患者ごとに特別な照射器具を作成するため、定型的で簡便な線量検証は困難である。また、RBE を考慮した臨床線量を直接測定する手段がないということが問題をさらに難しくして

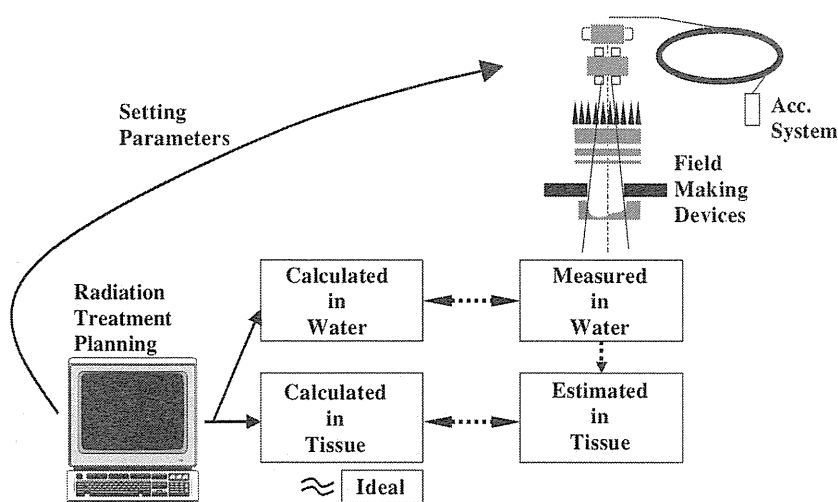


Fig. 1 Relationship between the radiation treatment planning system and irradiation devices. The RTP attempts to realize an ‘ideal’ dose distribution and presents the ‘calculated dose in tissue’, while one can observe the ‘measured dose in water’. Here we make a conversion from ‘measured in water’ to ‘estimated in tissue’. There are two kinds of comparison (dashed line); in water and in tissue.

いる。

溝田らは、測定手段の確立している物理線量分布を測定し、治療計画と同じ物理生物モデルを用いて臨床線量分布に焼き直す手法を研究し、線量分布比較システムを開発した[4]。

Fig. 4 に比較システムの構成を示す。このシステムは治療計画装置とは独立の線量分布計算機能と位置づけることができる。

このシステムでは、測定された深部線量分布からファントム内でのビームの深さ情報を得て、深さに応じて計算上の RBE 値を適用することで臨床線量分布を得る。計算においては補償フィルターやレンジシフターなどの設定値情報を利用せず、測定される物理線量分布から臨床線量分布を得るため、治療計画と照射を含めた総合的な精度検証を行うことが可能である。

線量分布評価システムとしては、測定結果を治療計画と同様に患者の CT 画像上に重ねたり、計画との差を表示させる画像表示機能を備えており、単に物理的な精度検証だけではなく、臨床的な分布評価を行うことを容易にしている。

3.5 積層原体照射治療計画の開発

主に臨床研究を主とするほとんどの粒子線治療施設では、準静的な照射野形成技術が利用されてきた。これは、安全性の高い照射技術であるが、形成できる治療体積は筒状に制限される。さらに優れた線量分布形成のために、世界各地で高度な照射方法が研究開発されているなか、放医研では独自に考案した動的照射法である積層原体照射法を HIMAC の照射システムに導入した。

兼松らは、この積層原体照射を患者ごとに最適な形で適用してその線量分布を計算できるよう

に、HIPLAN を改良した[5]。

Fig. 5 に、仮想的な T 型の標的に対する治療計画で計算される線量分布を示す。標的に一般的な臨床線量を投与しようとする、物理線量分布は一樣ではないが、計画通りに標的の厚さの変化に合わせた拡大ブラッグピークが形成されていることが、実験的にも検証された。

積層原体照射法は従来の照射法と共通の照射装置で実施可能であり、実際に治療計画システムも照射システムも臨床用システムそのものに機能追加を行うことで実現した。

このため、HIMAC の最重要課題である臨床試験に支障なく、しかも従来の治療と十分な連続性を保ったまま、治療性能の向上を実現できる。

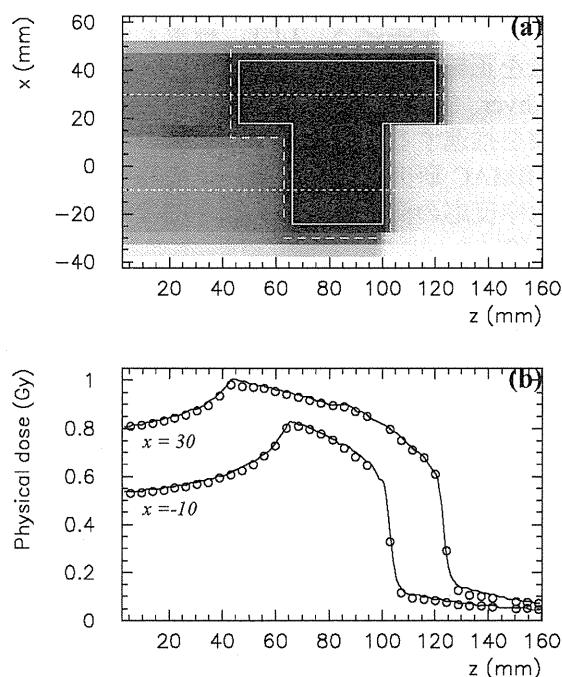


Fig. 2 A variable SOBP formation with the layer-stacking system; (a) planned clinical dose distribution for T-shaped target in water and (b) the planned (solid lines) and measured (circles) physical dose profiles.

3.6 データ互換治療計画システムの構築

重粒子線治療と一般の放射線治療とは、基本的には照射するビームの性質が異なるだけで、放射線治療としての考え方や手順などはほとんど共通である。治療計画の機能においては標的や臓器の空間情報の入力、線量分布の表示や評価は全く同等と言ってよい。HIPLAN は基本的に臨床研究

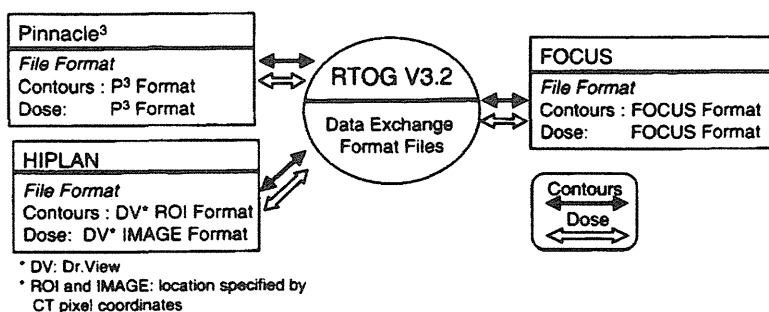


Fig. 6 A schematic diagram of the treatment planning data exchange system through RTOG data exchange format files.

用の装置であるため、当然ながら特に操作性において市販の放射線治療計画に劣る部分が多く存在する。そこで、市販製品の優れた部分を重粒子線治療に利用できれば、治療計画システム全体の性能や効率の向上をより効率的に実現することが可能になる。このための共通データ形式の一つとしては RTOG 形式という公開形式が存在する。

古山と溝江は HIPLAN を改良し、RTOG 形式のデータ入出力を可能とした[6]。

Fig. 6 に RTOG 形式の治療計画データを媒介として複数の治療計画装置を含むシステム構成を示す。このことにより、RTOG 形式に対応する市販の放射線治療計画装置の機能が HIPLAN の代用として利用できるようとなった。

これは HIPLAN にはない機能や操作性を補って、現在の HIMAC の臨床研究に貢献するだけでなく、治療計画システム開発におけるモジュール化の具体例として、将来の粒子線治療計画システム構築に対する方向性を示した。

3.7 治療計画用 CT の校正方法の研究

粒子線治療の高精度化のためには患者内の密度分布を正確に知ることが重要である。このため治療計画では X 線 CT 画像が利用されるが、CT 値は診断用 X 線の減弱に関係する量であって、必ずしも重粒子線治療で必要となる阻止能を表す量ではなく、CT 値から相対阻止能への対応付け、すなわち校正が必要となる。日本国内の粒子線治療施設では、施設ごとに異なる経験的な方法で CT 値と相対阻止能の間の校正が行われて来たが、粒子線治療における標準手法の確立が望まれていた。

兼松らは、この問題を解決するために、従来手法と同程度に簡単で、精度に関して理論的な裏付けをもち、またどの施設の誰が行っても同じ結果となるような特定の校正手法を考案した[7]。

Fig. 7 にこの手法による校正カーブと、人体の反応を理論的に計算した結果、及び、生体物質を使った実験結果との比較を示す。この手法は、この人体反応計算と同じ理論モデルに基づいてい

るため、実際にほぼ一致した結果となった。

本手法の優れているところは、このカーブを得るのに最低限の測定と計算で済むところで、CT の校正という日常的な品質管理業務の簡略化及び誤りの防止に大いに役立つと期待される。実際に、この研究成果は標準手法としてマニュアル化され、HIMAC を始めとして既に日本国内の多くの粒子線治療施設で利用されている。

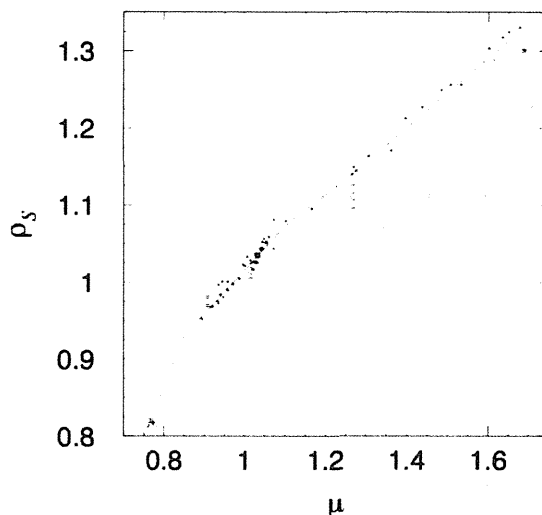


Fig. 7. Test of the polybinary calibration with HIMAC: The solid polyline relating x ray attenuation μ to ion stopping power ρ_s derived from the measured tissue-substitute responses (asterisks) agrees with theoretically calculated tissue responses (dots) and measured tissue responses (open circles).

4. おわりに

HIPLAN を核とする HIMAC の治療計画システムは臨床試験を遂行するという使命を果たしてきた。しかしながら、長期間にわたる研究とそれを反映させた改良の結果である現システムは、必ずしも医療に最適の形態となっているとは限らない。今後、重粒子線治療を普及させるためには、HIMAC で得られた知識や成果を基に、医療用として実用的で信頼性の高いシステムを再構築する必要がある。実際、HIMAC でも、より実用的な市販製品ベースの治療計画システムへの移行が進められており、HIPLAN はその役割を終えつつある。

また、例えば、放射線生物学モデルの高度化、スキャニング照射、強度変調照射、画像情報による四次元的な適応治療など、重粒子線治療において治療計画が重要な役割を果たす研究課題は多数残されているが、もはや HIPLAN の基本設計で

は対応できない部分が多い。そのため、研究用としても新たな治療計画装置を開発することが必要である。つまり、HIPLANを開発し、これを核にシステムを構築してきた経験と成果は、放医研として推進して行く重粒子治療技術の研究に、今後とも生かされていくことになる。

参考文献

- [1] Endo M., Koyama-Ito H., Minohara S., Miyahara N., Tomura, H., et al.: J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 8, 231-238 (1996).
- [2] Sihver L., Schardt D., Kanai T.: Jpn. J. Med. Phys. 18, 1-21 (1998).
- [3] 古山浩子: 放射線医学物理 19, 29-36 (1999).
- [4] Mizota M., Kanai T., Shinbo M., Futami Y., Endo M.: Phys. Med. Biol. 47, 923-945 (2002).
- [5] Kanematsu N., Endo M., Futami Y., Kanai T., Asakura H., et al.: Medical physics 29, 2823-2829 (2002).
- [6] Ito H., Mizoe J.: J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 15, 75-79 (2003).
- [7] Kanematsu N., Matsufuji N., Kohno R., Minohara S., Kanai T.: Phys. Med. Biol. 48, 1053-1064 (2003).

III. 共同利用研究－治療・診断

Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC

Clinical Study and Diagnosis

肺癌に関する基盤的、技術的研究

Basic and Technical Research on Lung Cancer

宮本忠昭

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

Abstract

In association with clinical study of carbon beam therapy for lung cancer, the basic research for lung cancer and the patients with this disease has been carried out for the past 10 years. With regard to lung damage by the carbon beams, firstly pulmonary function was measured and analyzed for the patients with stage I non-small cell lung cancer. FVE1.0 and TLC (total lung capacity) was found to be reduced significantly at 6 and 12 months after therapy but the reduction rate was a little, which can support the safety of this treatment modality. Secondly, the regional lung damage by the beams was investigated by using correct fusion of CT images with carbon beam dose distribution, diagnostic follow-up CT images and blood flow and ventilation spect images. It demonstrated the graded decrease blood flow by dose and the compensatory increase of blood flow in the adjacent lobe of lung unexposed to irradiation. On the other hand, the biological study of carbon beam effects on lung cancer cells and tumors line was conducted. Firstly, by using 7 or 4 human lung cancer cell line, the radiosensitivity of carbon beams was compared with that of photons by different histological patterns. It was found that there was no essential difference in the sensitivity pattern for lung cancer histology between the carbon beams and photons though the former doubled the later in power. Secondly, by using IA cell lines among them, the dynamic of clonogenic cells (clonogen) in a nude tumor and the changes in its morphology following irradiation was investigated, clarifying that the clonogen proliferating under anoxic or hypoxic conditions played a pivotal role for tumor regrowth and stemmed from the different clone which had been genetically selected and developed under these conditions. The finding of clonogen becomes one of the evidence supporting the superiority of a single-dose radiotherapy to fractionated radiotherapy.

重粒子線プロジェクト・共同利用研究における治療研究班は臨床試行班による重粒子線がん治療の円滑な推進を目指した基盤的、技術的研究を担う研究班である。肺癌に対する重粒子線治療の臨床研究は炭素線の至適分割法や線量を明らかにするとともに重粒子線の確実な照射法を開発し、確立するのが目的である。一方、共同利用研究ではこれと歩調を合わせて①炭素線による肺組織の傷害の評価に関する基盤的研究と②肺癌（細胞）の増殖動態と炭素線の抗腫瘍効果の基礎的研究を行ってきた。これらの研究はより安全にかつより効果的に肺癌の重粒子線治療を発展的に推進するために必要な研究である。

1. 炭素線による肺組織の傷害の評価に関する基盤的研究 (1996-2003)

(当研究は、筑波大学臨床医学系呼吸器内科と東京慈恵会医科大学放射線科および千葉大学工学部情報画像工学科との共同研究である。)

1) 病期Ⅰ期・非小細胞肺癌患者に対する肺機能および血液ガス測定による呼吸機能の評価

放射線治療による肺傷害は放射線肺臓炎であり、線量の増加を阻害する最大の関門 (dose-limiting toxicity) となる。これは照射後早期 (6ヶ月以内) に発症する肺炎とそれ以降 (遅発性) に生ずる肺線維症による肺機能の低下からなる。当研究は遅発性肺傷害を定量的に評価した研究である。

1994年10月から1999年2月まで炭素線で治療された病期Ⅰ期・非小細胞肺癌患者81名の内、照射後6ヶ月と1年後に肺機能検査と血液ガス分析がなされた52例を対象として重粒子照射による呼吸機能の変化について調査分析が行われた。

照射された炭素線の線量は平均76.2GyE (59.2-95.4) である。呼吸機能は照射前、照射後6ヶ月と12ヶ月に測定され、得られたパラメーターはDunnet試験を用いて統計的に比較解析された。その結果、重粒子線治療後の6ヶ月と12ヶ月において1秒量 (FEV1.0) と全肺葉量 (TLC) の低下が統計的に有意に認められた。しかし、他のパラメーターに変化は見られなかった (表-1)。全肺機能指数にて評価すると、6ヶ月と12ヶ月において8%弱の肺機能の低下が認められた。

この結果より、重粒子線治療による病期Ⅰ期・非小細胞肺癌患者の肺機能に重篤な傷害 (遅発性傷害) は極めて軽度であり COPD などにより手術非適応な患者においても安全に照射ができる治療法であることが明らかにされた [1,2]。

2) 融合画像による局所肺機能の定量的研究

放射線療法は局所療法であり、炭素線による肺傷害も照射肺野に局限して発生する。しかし、局所肺傷害を定量的に評価し、放射線による肺傷害を想定した予後を予測する科学的方法の研究は著しく遅れている。それは、放射線照射による局所肺の解剖的損傷および機能的欠損等を定量的に測定する適切な方法が開発されていないから

表-1 Changes in lung function in 52 patients at follow-up

	Before irradiation	6 months after irradiation	Change (%)	P value	12 months after irradiation	Change (%)	P value
FEV ₁ (L)							
Observed	1.43 (0.59)	1.35 (0.55)	-6	0.0003	1.33 (0.56)	-7	<0.0001
% of predicted	60.9 (22.7)	57.3 (21.3)	-6	0.0003	57.0 (22.1)	-6	0.0002
FEV ₁ /FVC%	65.3 (13.0)	63.1 (15.3)	-3	0.0282	65.3 (13.0)	0	0.0036
FVC (L)							
Observed	2.17 (0.67)	2.14 (0.61)	-1	0.1089	2.11 (0.66)	-2	0.2057
VC (L)							
Observed	2.29 (0.68)	2.24 (0.61)	-2	0.1189	2.21 (0.64)	-3	0.0612
% of predicted	80.8 (20.0)	79.3 (16.9)	-2	0.2258	78.8 (18.3)	-2	0.2607
TLC (L)							
Observed	4.45 (1.12)	4.25 (1.20)	-4	0.0012	4.16 (1.06)	-6	<0.0001
RV/TLC%	47.1 (9.5)	45.2 (10.8)	-4	0.1358	45.9 (10.1)	-3	0.1593
Dl _{CO}	10.06 (3.81)	9.86 (3.46)	-2	0.1735	9.82 (3.82)	-2	0.3079
(ml/min/mmHg)							
PaO ₂ (mmHg)	81.8 (12.2)	80.4 (10.9)	-2	0.2588	78.7 (12.2)	-4	0.0375
PaCO ₂ (mmHg)	42.7 (4.5)	42.4 (4.5)	-1	0.5330	43.2 (5.1)	1	0.5214

FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; VC = vital capacity; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; DLCO = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; PaO₂ = partial pressure of oxygen in arterial blood; PaCO₂ = partial pressure of carbon dioxide in arterial blood.
Values are means (SD).

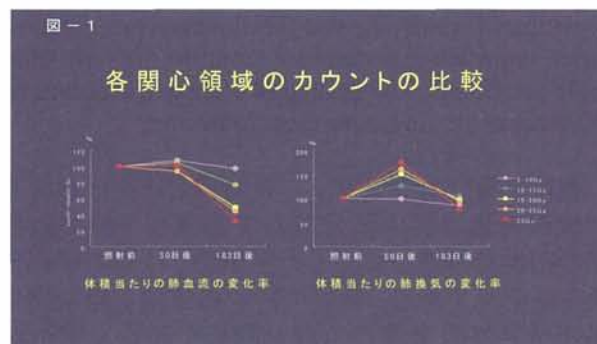
である。

現在、CT 検査の普及により局所肺傷害は肺の CT 濃度の上昇などより形態的变化の定量的評価は可能となった。従来の局所肺機能は肺血流シンチ、換気シンチを用いて評価している。我々は、新たにテクネガスを肺換気シンチ検査に導入してこれを使用した。

炭素線による局所肺傷害の評価には、炭素線の CT 画像上に載せられた線量分布と肺反応の出現した診断用 CT 画像および肺シンチスPECT画像を正確に融合することが前提になる。このために、SPECT 撮影時にテクネシウム標識アルブミンを用いて心・縦隔を正確に描出することより CT 画像との融合を正確に行うことに成功し、良好な Fusion 画像を作成することができた[3]。また、非線形変換法を開発し、体位の相違および呼吸による CT 画像の歪みを補正することに成功した。さらに、CT 画像により肺を分葉毎に分けて評価する方法を開発し[4]、線量分布と換気・血流傷害の正確な照合を行うことにより、肺葉ごとの肺血流、換気量を定量的に評価できるようになった[5]。

1 回照射と 4 回分割照射の患者を対象に CT (線量分布と診断画像) および SPECT 画像を fusion させて得られた融合画像を用いて局所肺血流量と換気量の変化を線量別に評価した。その結果、照射後 2 から 6 ヶ月後に 15GyE から 20GyE 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 (図-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から腫瘍より末梢に血流低下していた部分が照射後に肺血流改善を示したと考えられる症例を経験した (図-2)。照射による正常肺組織傷害の血流低下領域と腫瘍の縮

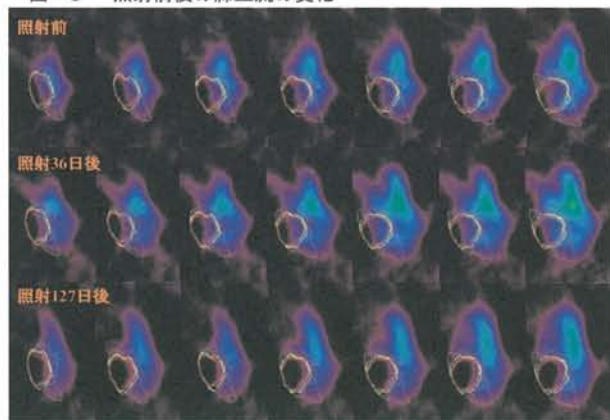
小効果による血流改善領域が混在する可能性が示唆された。1 回照射群ではかなり明確な線量分布に一致するような血流低下領域を示す症例を経験した。4 門照射の線量の重なる部分に重ならない部分よりも明瞭な血流低下領域を認めた (図-3)。照射による換気障害の評価は、微小粒子のエロソールである Tc-99m ガスを用いているために気道の狭窄を認める症例での評価が難しく、一定の傾向は得られていない。



当研究により、照射肺での重粒子照射後の肺局所の血流量・換気を正確に評価することができた。また、非照射肺において代償的に血流量が増加することも観察可能となった。今後は、さらに換気シンチ画像の取り扱いを検討することおよび腫瘍の位置、大きさ、組織型なども踏まえた上で症例を増して検討する必要がある。当研究で採用した方法は放射線治療一般に応用可能であり、広く局

所肺機能の定量的評価法として普及するであろう。

図-3 照射前後の肺血流の変化



2. 肺癌（細胞）の増殖動態と炭素線の抗腫瘍効果の基礎的研究（1994-2003）

（当研究は、千葉大学呼吸器内科および放医研・フロンテア研究センターとの共同研究である。）

1) 組織型別肺癌に対する炭素線感受性と炭素線の LET 依存性の研究

肺癌に対して組織型の相違による炭素線の感受性は光子線と異なるか否かを細胞レベルで予め明らかにしておくことが炭素線治療の治療研究を効率よく進めるに当たって大切なことである。一方、炭素線治療に使用しているリッジフィルターは HSG 細胞の炭素線の LET 依存性の生物データに基づいて均質な生物学的線量分布を保証する SOBP を提供できるように設計されている。肺癌細胞が HSG 細胞と異なる LET 依存性を示す場合は生物学的線量分布が違ってくる。肺癌を SOBP 内に捉えて確実に必要とする線量を照射するには肺癌細胞の炭素線の LET 依存性についての情報が必要である。7 種のヒト肺癌（3 腺癌、1 扁平上皮癌、1 大細胞癌、2 小細胞癌）培養細胞株を用いた。照射は 290MeV の炭素線の Bragg peak を 6cm に拡大 (SOBP) しうるリッジフィルターを用いた。SOBP 内では HSG 細胞に対して均質な生物学的線量分布を保証されるように規格化されている。13、40、50 および 80keV/μm の各 LET において照射を行い集落形成法にて線量効果曲線を求めた。

この曲線より①7種のヒト肺癌細胞に対する X線と炭素線 (80keV) の dose-response 曲線から 10%生存率を示す線量を求めて両放射線の関係を図-4a に示した。各細胞の両線源に対する感受性はよく相関し、同一の効果を生ずる線量比は 2:1 (RBE:2) となった。X線に対する感受性は炭素線に対する感受性とパラレルであった。この内4種の細胞において各 LET における 10%生存率下での RBE を比較すると正に相関した関係が得られた[6] (図-4 b)。以上より炭素線に特異的に感受性を示す組織型は見られなかった。②この

4種細胞を用いて SOBP 内の生物学的線量分布の均質性を調べると HSGに比べて LET の増加に伴って相対線量が減少する、すなわち依存性が低下する傾向が見られた。

図-4a Relationship in dose at 10% survival between X-ray & carbon beams(80keV/μm)

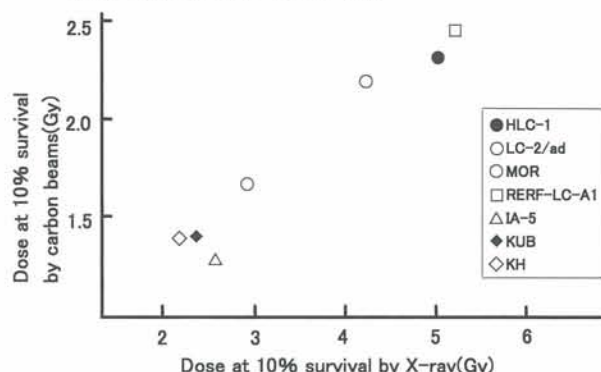
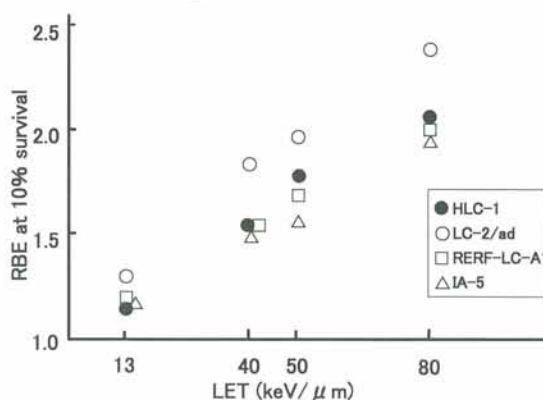


図-4b Relationship between LET & RBE of carbon beams



2) 線量分割に影響する肺癌腫瘍の repopulation とその本態の研究

放射線治療の研究は線量分割法の研究とも云える。炭素線治療も然りである。腫瘍に対する分割の基本は2分割であり、さらにその基本は初回照射後の clonogenic tumor cell の本体と動態を理解することである。ヒト肺大細胞癌由来株(IA)の培養細胞とヌードマウス腫瘍を用いて照射後の clonogenic cell の動態と本体の研究を行った。その結果①腫瘍の放射線を左右する最大の因子は低酸素細胞の存在であり、存在の程度は血流に左右され、血流は腫瘍の増大とともに減少する。②腫瘍は放射線照射による殺細胞効果により構造が崩壊し無血流となる。しかし、生残 clonogenic tumor cell は無酸素下にも係わらず盛んに細胞分裂を繰り返し増大し、再び血管を新生して腫瘍構造を取り戻し、増殖を再開する。③再増殖に参加する clonogenic tumor cell は、無酸素下細胞分裂に適応して選択された新しい性質を獲得した clone であり、低酸素の環境に適応した遺伝子変異を起こしているものと推測されることなどが明らかにされた。

一連の実験を代表する 2 つのデーターを提示する。照射後再発腫瘍は、照射前腫瘍に比べて血量が乏しく低酸素状態でも活発に増殖する(図-5)。再発腫瘍内は、低酸素内で高い腫瘍形成能を有する clonogenic tumor cell を多く含んでいる[7]。

(表-2)

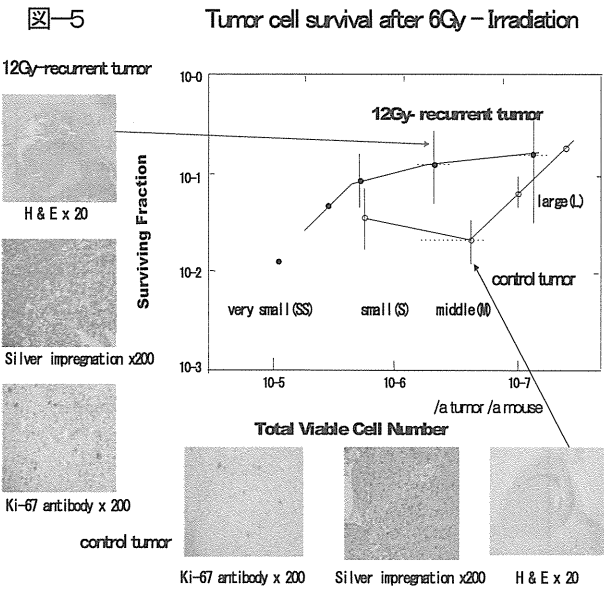


表-2 Clonogenic IA cells in hypoxia *

IA	IA T (control)	IA 12Gy-T (12Gy-irradiated)
Colonies/104	18.0 ± 2.1	117.5 ± 38.1
		345.0 ± 162.2

IA T: cells derived from a nude tumor

IA 12Gy-T: cells derived from a regrowing tumor after 12Gy irradiation

* 12days incubation in a constant flow of mixed gas consisting of 99.99999% N2 + 5% CO2 for 12 days.

線量分割に伴い変化する腫瘍の放射線効果は、既知のものでも 4R (repair, repopulation, reoxygenation, reassortment)などが考えられる。前 2 者は効果の減少に、後 2 者は効果の増強に参与する。一般には分割により照射線量の増量が必要なので前 2 者が主たる要因である。その本体は解明されておらず、かつこれを有効に阻止する有効な方法が開発されていない現段階では、1 回照射が最も有効な対策であろう。一方、平成 13 年度より repair と repopulation の本態を支配する主要遺伝子を突き止めるため、IA 細胞と腫瘍から成る実験システムを用いてマイクロアレイ法による遺伝子解析を行い関与遺伝子のスクリーニングを開始した。

分割照射による腫瘍効果の低下を阻止する薬剤等を開発する新しい分子遺伝学的アプローチの始まりである[8, 9]。

参考文献

- [1] 本間敏明、富岡真一郎、大津格、井上雅樹、長谷川鎮雄、宮本忠昭：日本呼吸器学会誌 37, 97-101 (1999).
- [2] Kadono K., Honma T., Kamahara K., Nakayama M., Satoh H., et al.: CHEST 122 (2002).
- [3] Uemura K., Toyama H., Miyamoto T., Mori Y., Yoshikawa K.: World Journal of Nuclear Medicine 1 [Sup.2], S229 (2002).
- [4] 植英規、佐藤善隆、羽石秀昭、外山比南子、宮本忠昭、他：Medical Imaging Technology 21, 122-130 (2003).
- [5] 植英規、瀧田憲晃、羽石秀昭、外山比南子、宮本忠昭、他：核医学 38, 615 (2001).
- [6] 滝口恭男、宮本忠昭、長尾啓一、滝口裕一、栗山喬之：肺癌(第 38 回日本肺癌学会総会) 37(5), 758 (1997).
- [7] Miyamoto T., Ishi S.: Radiotherapy and Oncology 58 [Sup.1], 391 (2001).
- [8] 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.
- [9] 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.

生検材料を用いた重粒子線治療の照射効果に関する分子病理学的研究

Molecular Pathological Study of Carbon Ion Therapy using the Tumor Biopsy Specimen

中野隆史、岡 邦行、鈴木義行、新部 譲

群馬大学大学院 腫瘍放射線学

大野達也

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

背景

がんの原発巣を制御できるか否かは予後を大きく左右する。放射線治療で原発巣の治療を目指すには、正常組織に対してなるべく低侵襲性を保ちながら、腫瘍を根絶させるだけの線量を投与することが肝要である。しかし、腫瘍の放射線感受性が低い時や、すぐ近くに高感受性の健常臓器が存在した時には、局所再発や有害反応につながる。現在の放射線治療は、腫瘍の大きさや、リンパ節・遠隔転移の状態に病理学的情報を加えて治療方針を決定することが多い。とりわけ、腫瘍の放射線感受性はさまざまであることから、治療開始前または開始早期に腫瘍の照射効果を予測できれば、治療の個別化に活かすことができると考えられる。

これまで、培養細胞や実験動物を用いて、様々な照射効果予測に関する基礎的研究が行なわれ、多くの知見が得られている。しかし、これらの知見が、放射線治療を施行されている固形腫瘍に対して、実際にあてはまる現象かどうかについては十分に検討されているとは言えない。我々は、（１）基礎的研究で得られている知見が実際の光子線治療や重粒子線治療でもあてはまるか、（２）光子線治療と High LET である重粒子線治療とで

はどのような違いがあるのかについて、臨床検体である子宮がん組織を対象に、放射線生物学的、病理形態学・分子病理学の面からアプローチをしてきた。

病理形態学は、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色に代表される。比較的容易に検体の診断が可能で、これまでの長い知見の蓄積を擁し、現在の「がん診断の golden standard」であることは明らかである。しかし、一方では、同じ診断名の組織であっても、放射線治療に対する反応や予後は異なることが知られている。悪性腫瘍には分子生物学的異常が関与していることが多いため、分子生物学的観点からのアプローチは疾患に対する理解を深めると考えられる。分子病理学は、遺伝子の異常や欠損から疾患の病因を特定し、病態を記述する研究分野であり、腫瘍を対象にした場合、悪性度や治療に対する反応、予後に直結する情報を与える。分子病理学と病理形態学を補完的に用いることで、腫瘍の特性はより明らかになり、診断や治療への応用が期待されるのである。

ここでは、実際の放射線治療を受けた子宮がん組織を用いて行なわれた、照射効果に関する放射線生物学的、病理学的研究の成果をまとめた。

Histological grade for radiation effect (by Oboshi-Shimosato)

Grades	Findings
0	Cancer cell damages are not noted and cancer nests have not been destroyed.
1	Cancer cell damages are noted but cancer nests have not been destroyed.
2	Cancer cell damages are noted and cancer nests have been destroyed.
2a	Viable cancer cells are frequently observed.
2b	Viable cancer cells are few.
3	Non-viable cancer cells are present but viable cancer cells are hardly observed.
4	Neither viable nor non-viable cancer cells are observed.

病理形態学的にみた治療早期の腫瘍細胞ダメージ

治療早期に出現する照射効果を病理形態学的に比較するため、子宮頸部扁平上皮癌の光子線治療と重粒子線治療における照射開始後1週、3週目、終了時の腫瘍組織を採取し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を行ない、細胞の変性と壊死を指標にした大星下里分類にて照射効果を判定した。1週時に2B以上の治療効果を示した症例の比率が光子線治療群の14%いたのに対して、重粒子線治療群では50%であった。3週時は2B以上の治療効果を示す症例は光子線治療群の48%だったのに対して、重粒子線治療群では90%であった。つまり、重粒子線治療では1週、3週目という早期から細胞変性・壊死が光子線治療に比べて高度に生じていた。後述するように、治療早期のアポトーシスの頻度は光子線治療と重粒子線治療で差がなかったことから、子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療による細胞死は主に壊死であり、重粒子線治療早期では光子線治療よりも盛んに壊死にいたる機構が生じていることが推測された。

病理形態学的にみた局所制御の予測（ドリル生検）

通常の放射線治療における病理形態学的照射効果はヘマトキシリン・エオジン（HE）染色で判定されている。我々は、ドリル針を用いた子宮頸部からの組織検体を用いて、viableな腫瘍細胞（Grade2B以下）が照射後2ヶ月の時点でもみられる場合には局所再発の可能性が高いことを報告してきた。このドリル生検は、頸部の表層を採取するパンチ生検と異なり、1-2cm深部からの組織を採取できるため、より精度高く診断できることが大きな特徴となっている。重粒子線治療において、このドリル生検による効果判定が有用であるか検討した結果、照射終了後2ヶ月の組織学的効果がGrade3、4と判断された群の1、3、5年局所制御率は82%、74%、74%であったのに対して、GradeIIB以下の1、3、5年局所制御率は9%、9%、9%であった（ $p<0.0001$ ）。

このことから、ドリル生検は、治療後の経過観察や追加治療の適応の検討に有用であることが明らかとなった。2ヶ月という判定時期は扁平上皮癌に有効であり、腺癌の判定時期は今後の検討課題である。

Growth Fraction (GF)

GFは腫瘍におけるcycling cellの比率である。一般に、GFが高い腫瘍は増殖が旺盛で手術療法の遠隔成績が不良になると考えられている。一方、cycling cellの放射線感受性はG0期細胞より高いため、放射線治療では局所制御が高率に得られ、

必ずしも予後不良ではない。cycling cellを同定するKi67抗体で免疫染色し、子宮頸癌の腫瘍組織におけるGFを求めた所、GFが高い群では光子線治療による局所制御ならびに予後が良好であることを報告してきた。特に、照射開始1週後の9Gy時にはGFが増加し、この増加が大きい群では予後が良好であった。子宮頸癌の腫瘍組織におけるGFを求めた所、治療前には光子線治療群では37%、重粒子線治療群では41%であったが、1週間後にはそれぞれ、55%、59%と増加し、特に、重粒子線治療群で大きく増加していた。これには、腫瘍の縮小が早期から良好であることと関連があるのではないかと考えられた。

Mitotic Index of Proliferating Cell Population (pMI)

分割照射期間中に起こるとされている腫瘍の増殖（accelerated proliferation）は治療抵抗性の一因と考えられている。これまで腫瘍の増殖速度を知りうる臨床応用可能な指標は極めて少なかった。培養細胞ではほとんどがcycling cellとなっており、分裂指数（Mitotic Index）は細胞周期速度を反映すると考えられる。しかし、ヒト腫瘍では過半数を占めるG0期細胞の存在のため、増殖速度が正しく反映されない。そこで、Ki67抗体による免疫染色でcycling cellを求め、cycling cell中のMitotic cellの割合からヒト腫瘍の増殖速度Mitotic Index of Proliferating Cell Population (pMI)を考案した。これを用いて光子線による照射効果との関連を調べたところ、pMIが3.5%をこえる群では5年局所制御率43%、5年生存率0%と成績不良であったのに対し、pMIが3.5%以下の群では5年局所制御率90.5%、5年生存率82%と有意に良好であった。一方、重粒子線治療でもpMIが4%をこえる群で局所制御が有意に不良であった。

c-erb-2 癌遺伝子産物

c-erb-2 癌遺伝子産物はEGFレセプターに類似しており、癌の増殖に関与するとされている。子宮頸癌の光子線治療でc-erb-2蛋白が高発現している群は、5年局所制御率63%、5年生存率44%と成績不良であったのに対して、c-erb-2蛋白が発現していない群は、5年局所制御率92%、5年生存率75%と有意に成績良好であった。c-erb-2蛋白を発現する腫瘍はGFが低く、pMIが高い傾向を示し、この遺伝子が発現する腫瘍は細胞回転が速く増殖が旺盛な一方で、休止期の細胞集団を多く含んでいることが示唆された。

p53, p21, p27

p27/Kip1はcyclin-cyclin-dependent kinase complexesを抑制し、腫瘍の増殖を調節すること

が知られている。また、p53は癌抑制遺伝子として作用し、p21とともに細胞周期の調節に関わっている。これまで、多くの報告においてこれらの遺伝子産生蛋白の発現が予後因子となることが示されている。しかし、放射線治療中のp53、p21蛋白発現の変動は明らかでなかった。そこで、p53、p21遺伝子蛋白の発現を免疫組織学的に同定し、光子線治療、重粒子線治療での相違を検討した。その結果、治療前の子宮頸癌組織中のP53蛋白の発現は、光子線治療で7%、重粒子線治療では4%であり、p21蛋白の発現は、光子線治療で9%、重粒子線治療では12%といずれも有意差はなかった。1週(9Gy)後のP53蛋白の発現は、光子線治療で14%、重粒子線治療では9%、また、p21蛋白の発現は、光子線治療で18%、重粒子線治療では22%といずれも治療前より増加したが、線質の違いによる発現頻度には差が認められなかった。次に、P53、p27蛋白発現と局所制御との関連を調べてみると、光子線治療では、p53蛋白陰性群の5年局所制御率は81%で、陽性群の61%に比べ有意に良好であった。また、p27蛋白陰性群の5年局所制御率は63%で、陽性群の80%に比べ有意に不良であった。一方、重粒子線治療の5年局所制御率はp53蛋白陰性群で65%、陽性群は50%であり、p27蛋白陽性群は65%、陰性群は50%と、p53、p27蛋白ともに、発現による局所制御の差は認められなかった。このことから、光子線で治療抵抗性を示す腫瘍の特徴を有していても、重粒子線治療ではその影響が小さいことが考えられた。

アポトーシス

アポトーシスは遺伝子にプログラムされた自発的な細胞死であり、放射線、抗癌剤、ホルモン、温熱などの刺激は腫瘍細胞にアポトーシスをおこす。放射線感受性の高い腫瘍では放射線誘発アポトーシスの頻度も多いことが知られており、照射効果との関連が注目されてきた。我々は、9Gy/5分割照射後の組織におけるアポトーシス細胞の頻度をTUNEL法にて調べた。その結果、治療前0.22%に比べて9Gy照射後は1.20%と有意にアポトーシス細胞の頻度が上昇したが、その多寡によって照射効果には有意な差がみられなかった。また、重粒子線治療の場合、治療前0.12%に比べて8.8-11.2GyE/4分割時点で0.56%と増加したが、両者に差はなく、線質の違いによる放射線誘発アポトーシスの差は認められなかった。

腫瘍内酸素分圧の測定

腫瘍内の低酸素細胞の存在が、放射線抵抗性につながる事が明らかとなっている。我々は、光子線治療および重粒子線治療を施行した腫瘍内の酸素濃度をポーラログラフィー電極を用いて照射前と照射開始1週後に測定した。まず、光子線治療では、治療前の酸素濃度が20mmHgをこえる腫瘍群の3年局所制御率は100%であったが、20mmHg以下の腫瘍群では78%と有意に予後不良であった。照射開始1週間後には酸素濃度が上昇したが、酸素濃度が20mmHgをこえる腫瘍群の3年局所制御率は94%であったのに対し、20mmHg以下の腫瘍群は43%と有意に予後不良であった。一方、重粒子線治療では照射開始1週間後には酸素濃度が上昇したが、治療前、照射開始1週間後ともに酸素濃度の高低による局所制御の差は認められなかった。このことから、光子線治療では低酸素腫瘍の存在が局所制御に関与しているが、重粒子線治療では低酸素腫瘍の存在は局所制御に影響していないことが明らかとなった。High LETである炭素線のOxygen Enhancement Ratio (OER)が低いことを臨床的にも示す貴重な結果である。

まとめ

これまでの結果からは、光子線治療ではKi67、p53、p27、腫瘍内酸素分圧といった因子において局所再発との関連が認められ、放射線生物学的・分子病理学的には放射線抵抗性腫瘍の所見と考えられた。一方、重粒子線治療の場合、こうした因子と局所制御には相関が認められなかった。これは、光子線で治療抵抗性を示す腫瘍の特徴を有していても、重粒子線治療ではその影響が小さいことを示している。つまり、重粒子線治療の生物学的効果を反映していると考えられた。

一方、アポトーシスのように治療法によって差のみられない因子もあることから、光子線治療の抵抗性因子がすべて重粒子線治療で克服されるわけでないことも明らかである。

これまでの検討は、主に扁平上皮癌を対象としていることから、今後は腺癌をはじめとする非扁平上皮癌のデータ蓄積が必要である。さらに、重粒子線治療における照射効果の先行指標の確立や、効果判定の基準化をすすめるとともに、本治療に好適な対象患者を放射線生物学的・分子病理学的観点から検証していくことが重要であろう。

IV. 共同利用研究一生物

Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC

Biology

重粒子線治療応用を目指す生物学的研究

Biological Studies toward the Application to Heavy-Ion Radiotherapy

佐々木武仁

東京医歯大名誉教授 大学院 口腔放射線医学

Abstract

Although understanding on biological mechanisms involved in heavy-ion radiotherapy such as RBE, OER, recovery and reoxygenation of hypoxic tumor cells has been progressed by recent HIMAC related research, there is still much to be learned about RBE for hypoxic tumor cells and α/β ratio for both tumors and critical normal tissues in fractionated heavy-ion therapy. Much progress has been also made on newly developing studies on presumably heavy-ion specific biological effects such as inhibition of tumor angiogenesis and metastases, bystander effect mediated by NO radicals. More studies toward their application to radiotherapy are certainly required.

放射線の生物学的効果は、放射線の線エネルギー付与 (linear energy transfer; LET) によって変わることは、旧くから知られ、Eric Hall による放射線生物学の教科書の第 1 版 (1973) [1]には既に、生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE) は LET が増加するにつれて増加し、LET 100 keV/ μ m でピークを形成すること、その理由として細胞内標的間の平均距離と丁度一致する電離間平均距離を与えるのが LET 100 keV/ μ m であることが記載されている。更に、酸素増感比 (oxygen enhancement ratio; OER) が 100 keV/ μ m 以上で急激に低下し、166 keV/ μ m では 1.0 を示すこと、また亜致死損傷からの回復は高 LET 放射線では見られないこと、放射線感受性の細胞分裂周期依存性は中性子線では少ないことも既に記載されている。このことから高 LET 放射線を悪性腫瘍の治療に用いれば高い治療効果が得られることは早くから予測されていたが、速中性子線による治療効果が様々な理由により予測したほど高く無く、生物学的な研究もこれらの記述を変えるほど進まなかったものと思われる。これらの高 LET 放射線の生物学的効果についての記述は、その後の改訂で殆ど変わらず、僅かに第 4 版 (1994) で 100 keV/ μ m における平均電離間距離は DNA 2 重鎖の直径 (2nm) と一致していることが記載されているのみで、第 5 版 (2000) でも変わっていない。このような教科書的記述と HIMAC を用いた最近の研究成果を比較すると、最近 10 年間に如何に進歩したかが理解でき、同時に HIMAC を用いた生物学的研究が国際的に高 LET 粒子線治療の進歩に重大な責任を持つことも理解できる。本項では重粒子線治療応用を目指す生物学的研究についての最近の進歩を筆者なりに概観してみた。

1. 重粒子線の特徴的生物学的効果

ヒト細胞に対する粒子線の細胞致死効果の RBE は、炭素線の平均 LET が、13-20 keV/ μ m

では 1.06-1.70 に分布し、約 50-100 keV/ μ m では 1.97-3.10 に分布することが多くのヒト培養細胞を用いた実験により明らかにされた [2-4]。一般に X 線、 γ 線に抵抗性を示す細胞ほど高 LET 放射線に対する RBE は大きい傾向にあり、結果的に細胞間の放射線抵抗性の違いが小さくなっている。例えば、p53 変異型の glioblastoma 細胞は野生型の細胞より X 線、 γ 線に抵抗性を示すが、炭素線に対する RBE は野生型より大きいことが示された [2]。ヒト舌癌細胞のヌードマウス移植腫瘍でも同様のことが明らかにされ、腫瘍成長遅延効果でみた炭素線の RBE は野生型の細胞で 2.1、変異型では 2.6 であることが報告されている [5]。ヒト食道癌細胞のヌードマウス移植腫瘍に対する炭素線の RBE も 2.02 と報告されている [6]。RBE は分割照射によって更に大きくなることがマウス繊維肉腫 (NFSa) で示され、炭素線 1 回照射の RBE は LET が 44 及び 74 keV/ μ m ではそれぞれ、1.8、2.4 を示したが、4 回分割照射では、2.3、3.0 を示すことが報告された [7]。V79 細胞のスフェロイドにおける RBE は標的細胞が常酸素性細胞の場合には 2.1 であるが、低酸素性細胞の場合には 4.3 と極めて高い RBE を示すことが示されているので [8]、X 線、 γ 線に対して抵抗性を示す低酸素性細胞が標的腫瘍細胞である腫瘍の場合には炭素線に対して高い RBE を示すことが予想される。

酸素増感比は LET が高くなると減少するが、粒子線約 20-600 keV/ μ m に対する OER は、50 keV/ μ m から X 線に対する 3 より減少し、100 keV/ μ m から 2 以下に減少し、300 keV/ μ m で最小値に達したがそれでも明らかに 1.0 以上を示すことが報告された [9]。最近さらに、V79 細胞のスフェロイドにおける炭素線 Bragg ピークでの OER が 1.4 であることも報告されている [8]。また、V79 細胞の亜致死的損傷からの回復は粒子線 74-442 keV/ μ m で 30 分で急速に起こり、1000 keV/ μ m 鉄イオン線を含むすべての粒子線照射後 3 時間では

2 回目のX線照射に対して細胞生存率曲線における完全な肩の回復がみられることが報告された[10]。これらの新しい知見は、従来から教科書に記載されている、重粒子線のOERは1に近く、低酸素性細胞の存在は治療上あまり問題ではないという概念や、亜致死損傷からの回復による放射線抵抗性も重粒子線ではあまり重要ではなく、分割照射による回復はそれ程考慮する必要がないという概念が、より精密なデータが要求される場合には、ともに間違っている可能性を示す知見で、今後治療計画を立てる上で重要な生物学的問題となる。(分割照射の項参照)

2. 重粒子線の分割照射効果

悪性腫瘍の放射線抵抗性要因は、*in situ* における腫瘍細胞の放射線抵抗性ばかりでなく、分割照射による治療では治療期間中の変動要因である細胞動態学的因子の4つのRの、回復、再増殖、再酸素化、再分布も重要である。光子線治療では、腫瘍のみならず正常組織においてもこれらの因子が複雑に関与していることが明らかにされているが、粒子線照射でもこれらに因子の関与が次第に明らかにされてきた。前項でも述べたように亜致死損傷からの回復は粒子線照射後約3時間で完全に起こることが明らかにされている[10]。再酸素化についての研究では、マウス繊維肉腫のOERは、ガンマ線に対して3.4で、74 keV/ μ m炭素線に対しては1.6であるが、再酸素化はガンマ線30 Gy照射では4日後に起こるのに、炭素線16 Gy照射では1日後に起こり、炭素線では再酸素化が早く起こることが示された[11]。3種類のマウス腫瘍についてのX線と73 keV/ μ m炭素線の比較実験では、EMT6腫瘍では再酸素化パターンは両方の放射線で違いは見られないが、8 Gy炭素線照射でSCCVII腫瘍では照射後30分で、SCCVII-variant-1腫瘍では12時間後に再酸素化が見られ、両者の腫瘍とも13 GyのX線照射よりも再酸素化が早く起こることが示された[12]。

正常組織における分割照射効果は極めて複雑な様相を呈する。マウス皮膚の湿性皮膚炎スコア3.0を指標として分割照射効果による等効果線量の増大を調べた研究では、分割照射による皮膚の回復には、分割回数のみならず、分割線量にも依存する等効果総線量の増大が報告されている。20 keV/ μ m炭素線(6cm拡大Braggピークの入射平坦部に相当)照射では、1回照射に比べて2回照射の等効果総線量は著しく増大するが、それ以上の3回から8回分割照射でも等効果総線量は増大せず、分割照射に伴う回復線量が何らかの放射線感受性増大機構で相殺されている可能性が考えられる。80 keV/ μ m炭素線では、分割照射による等効果線量の増大は僅かではあるが、8回照射まで直線的に増加している。20 keV/ μ m炭素線分割

線量を1回2 Gyまたは5.19 Gyに固定した実験では、2分割までは回復は見られず、3分割以降に急激な等効果線量の増大が見られるが、4-5回分割でもそれ以上の等効果線量の増大は見られない[13]。同様のことをマウス小腸で検討した研究では、20 keV/ μ m炭素線照射では、1回照射に比べて2回照射の等効果総線量は著しく増大するのは皮膚と同じであるが、4分割以後でも更に等効果総線量は増大するのが皮膚と異なることが示された[14]。

このような分割に伴う等効果総線量増大は、主として生存標的細胞の回復と再増殖が原因と思われるが、そればかりではなく、細胞周期での同調、Go期細胞からの動員(Cell Recruitment)なども関与している可能性がある。マウス小腸クリプト細胞の生存率曲線では、9 Gyの20 keV/ μ m炭素線照射では、2度目の照射を4時間後に行うと曲線が右方向に移行するのみならず、勾配が緩やかになり、明らかな放射線抵抗性の誘導が見られるが、96時間後には1回照射と同じ勾配を示した[15]。1 Gy/回の20 keV/ μ m炭素線多分割照射では、6回以上の照射で放射線抵抗性誘導が見られたが、80 keV/ μ m炭素線多分割照射では抵抗性の誘導は見られない[10]。9 Gyの20 keV/ μ m炭素線照射後に、小腸のサイトカインbFGF発現を見ると、照射4時間後に間質部の血管に強い発現が見られ、発現領域面積はその後経時的に減衰し、放射線抵抗性誘導と相関していた[10]。このことは間質におけるbFGF発現とクリプト上皮細胞との相互作用がクリプト上皮細胞の放射線抵抗性誘導に関与している可能性を示唆しているものと思われる。クリプト上皮細胞のRBEと腫瘍の成長遅延効果とのRBEの比較から、分割回数が2-5回が中等度のLET炭素線の連日照射では高い治療効果比を与えると報告されている[16]。これらの正常組織の分割照射効果と、腫瘍の分割照射効果は、生存細胞の回復、再増殖、さらに腫瘍における早期の再酸素化などによって大きく変動するため、これらの因子が異なる他の腫瘍系でのデータも必要で、治療効果比の高い分割照射法に向けてのさらなる研究成果が待たれる。

X線、ガンマ線の分割照射法の選択に重大な影響を与えるパラメータとして、組織反応の分割線量依存性が知られている。多くの実験動物の正常組織反応における分割線量と等効果総線量との関係の分析から早期組織反応と晚期組織反応では、明らかに後者の分割線量依存性が大きく、前者ではあまり依存しないことが明らかにされ、原因として、組織反応の標的細胞の線量・細胞生存率曲線の直線・二次モデル(LQモデル)における α/β 比の値が晚期組織反応では早期組織反応より小さいことが示された[17]。放射線治療では一般に晚期組織反応を増強せず、腫瘍に対する効

果を増強することが望ましいので、 α/β 比の大きい腫瘍に対しては、通常の 2 Gy より小さい分割線量を用いて、頻回照射をする過分割照射法 (Hyperfractionation) が考案された[18]。また、 α/β 比の小さい前立腺癌に対して、比較的大きな分割線量を用いる小数回分割照射法 (Hypofractionation) が適用され比較的良好な治療成績が報告されるようになってきている[19]。

このような背景から、炭素線による腫瘍及び正常組織反応についての、分割線量依存性を α/β 比で表現し、それを分析することは重要な意味がある。マウス繊維肉腫の成長遅延効果と皮膚反応のスコアから見た炭素線の分割線量依存性を Fe-プロットで推定した結果、 α 値は LET の増加と共に増大し、腫瘍と皮膚との差は無かったが、皮膚の β 値は LET の増加と共に増大したが、腫瘍の β 値は LET に無関係であることが報告された[20]。ヒト気管上皮初代培養細胞の 1 回照射における生存率曲線の LQ モデルによる解析から α/β 比を推定した報告では、140 keV/ μ m の鉄イオン線照射直後のコロニー法による α/β 比はガンマ線では 21 Gy、鉄イオン線では 120 Gy と約 6 倍増大したが、PLD 回復後には α/β 比はガンマ線では 5.4 Gy、鉄イオン線では 71 Gy と約 13 倍に増大したことが報告され、回復のある場合には高 LET 放射線の α/β 比はより増大する傾向が示された[21]。ヒト腫瘍由来の培養細胞を用いた 1 回照射の細胞生存率曲線の解析から、炭素線の α/β 比を X 線と比較すると、悪性黒色腫細胞に対して炭素線では α/β 比が増大し、扁平上皮癌細胞ではあまり変わらない傾向が示唆されている[22]。これらのデータは 1 回照射の分析で、X 線の α/β 比から炭素線の α/β 比が推定できる可能性を示したことは意義がある。しかし、このデータだけから治療効果の高い分割照射法を考案することは困難である。特に注意すべきは、多くの動物実験と臨床データから蓄積された分割照射法による腫瘍及び正常組織の分割線量と等効果総線量との関係の分析から、照射法が考案されていることで、分割照射によるデータ蓄積が今後とも重要とおもわれる[23]。

3. 重粒子線治療効果の増強を目指す研究

重粒子線は高 LET 放射線であるために X 線・ガンマ線のような低 LET 放射線と比べてその生物学的効果が大きく、また空間的な線量分布も優れているため高い治療効果が期待され、それを更に有効にするための時間的線量配分方法について研究がされてきた。しかし、そのような努力にもかかわらず、重粒子線に対して明らかに抵抗性を示す悪性腫瘍が存在することも同時に明らかにされている。このような腫瘍に対してはまったく新しい概念で取り組むことも必要である。こ

で注目するのは、重粒子線が X 線・ガンマ線と質的に異なる生物学的作用を持つことを利用した新しい治療方法についての研究である。これらの研究はまだ治療応用に至っていないが、今後の発展によっては新しい治療方法の開発に繋がる可能性を持つものと考えたい。

そのひとつは、腫瘍血管新生を標的とする治療方法である。ヒト血管内皮細胞を用いた、in vitro での細胞遊走能・浸潤能は炭素線照射により、腫瘍細胞の浸潤性に重要な役割を果たす matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) 活性が抑制されるのに伴い、線量依存的に抑制された[24]。血管内皮細胞の血管新生に関与する α 5 β 3 integrin の発現と MMP-2 の活性も炭素線照射により抑制され、更に 3 次元培養における血管腔様構造形成能が 0.1 Gy 炭素線照射により抑制されること、背部皮下法における腫瘍細胞の血管新生誘導能の測定でも、炭素線照射により血管新生は抑制されたことが報告された[24, 25]。X 線照射では、低線量でも大線量 (16 Gy) でも血管内皮細胞の遊走能、血管腔様構造形成能は共に促進された[24]。一方、X 線および種々の LET の炭素線を用いた肺扁平上皮癌細胞における実験では、VEGF mRNA 発現及びその蛋白レベル増加が、線量依存的に起こり、LET には依存しないことも報告されている[4]。固形腫瘍においては低酸素下における HIF-1 α の安定化とそれによる VEGF の発現との関係も関与する可能性があり、それらに対する放射線の作用も未知である。これらの炭素線照射の血管新生能に関する効果は、極めて興味深い知見であるが、まだ腫瘍における機構は明らかでなく、線量・効果関係も未知で、今後の研究成果が待たれる。

腫瘍細胞の転移能に対する粒子線の影響についても興味深い知見が報告されている。マウス骨肉腫およびマウス悪性黒色腫に炭素線を 1 及び 2 Gy 照射し、それを皮下注射及尾静脈注射したときの肺転移結節数を調べると共に減少した。しかし、皮下移植腫瘍に炭素線 25 Gy 照射すると腫瘍は消失するが肺転移結節数はむしろ増加した。これは、腫瘍消失に伴う生存期間の延長による転移結節数の増加なのか、または原発腫瘍における血管新生抑制因子の産生が腫瘍消失に伴い停止することによる 2 次的な転移増大なのか不明である[25]。この場合血管新生抑制剤の併用療法が有効である可能性がある。これらに関しても今後の研究結果に待たなければならない。

放射線照射を受けた細胞から放出される NO ラジカルを介する Bystander 効果も興味深い現象で、かねてから X 線照射された glioblastoma cell lines, A-172/ mp53 が産生した NO ラジカルは非照射 A-172/ wtp53 の放射線抵抗性を誘導することが報告されていたが[26]、ヒト唾液腺癌細

胞 (HSG) に炭素線照射し、非照射細胞と co-culture すると非照射細胞の増殖促進と微少核頻度の増加が NO を介して起こることが報告された。この効果は 13 keV/μm よりも 100 keV/μm 炭素線の方がより効果的であった[27]。更に興味深い事に、ヒト舌癌細胞 SAS/mp53 及び SAS/wtp53 のヌードマウス移植腫瘍では、7.5 Gy 炭素線照射を受けた SAS/mp53 腫瘍の反対側の非照射 SAS/wtp53 腫瘍で増殖遅延が見られ、この効果は NO ラジカル特異的スカベンジャー (c-PTIO) の照射前の投与により完全に消失した。ところが、SAS/wtp53 腫瘍を照射した場合には反対側の非照射 SAS/mp53 腫瘍において増殖促進効果が見られ、この効果は c-PTIO の照射前の投与により減弱した。まったく同様の効果が、ヒト非小細胞肺癌細胞 (H1299/mp53 及び H1299/wtp53) のヌードマウス移植腫瘍においても観察されている。このように、NO ラジカルを介する Bystander 効果には炭素線照射時に腫瘍増殖遅延効果と増殖促進効果の両者を誘導する可能性が示された[28]。

このような NO ラジカルを介する Bystander 効果を人為的に放射線治療に応用するために、NO ラジカル産生薬剤の利用が試みられている。狭心症や心筋梗塞などの治療に広く使用されている硝酸エステル剤の硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate: ISDN) は、その作用機序として亜硝酸薬から遊離されるフリーラジカルの NO ラジカルの作用により平滑筋細胞が弛緩することによることが知られている。ヒト非小細胞肺癌細胞 (H1299/mp53 及び H1299/wtp53) のヌードマウス移植腫瘍において、X線 10 Gy、または炭素線 5Gy 照射の前、および照射 2 日後に 0.3 mM の ISDN を投与すると、照射単独よりも明らかな腫瘍増殖遅延の増強が認められた[29]。これらの実験結果は、NO を介する Bystander 効果を薬剤を用いて修飾し放射線治療効果を高める可能性を示唆するもので、今後前臨床的研究が必要と思われる。

4. まとめ

重粒子線の生物学的効果の RBE、亜致死損傷からの回復、再酸素化について大きな成果が得られ、治療における生物学的特長の理解が著しく進歩した。しかし、悪性腫瘍の低酸素性腫瘍細胞が治療の標的である場合の分割照射時の RBE、腫瘍及び正常組織の分割照射時の α/β 比のデータがもっと必要である。重粒子線特有の効果と思われる血管新生の抑制、転移抑制、Bystander 効果などの新しい生物学的効果が発見され、将来の治療への応用研究が期待されている。

参考文献

- [1] Hall E.J.: Radiobiology for the Radiologist (Harper & Row Publ., New York) (1973).
- [2] Tsuboi K., Tsuchida Y., Nose T., Ando K.: Int. J. Radiat. Biol. 74, 71-79 (1998).
- [3] Suzuki M., Kase Y., Yamaguchi H., Kanai T., Ando K.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48, 241-250 (2000).
- [4] Ando S., Nojima K., Ishihara H., Suzuki M., Ando M., et al.: Int. J. Radiat. Biol. 76, 1121-1127 (2000).
- [5] Asakawa I., Yoshimura H., Takahashi A., Ohnishi K., Nakagawa H., et al.: Anticancer Res. 22, 2037-2043 (2002).
- [6] Takahashi A., Yano T., Matsumoto H., Wang X., Ohnishi K., et al.: Cancer Lett. 122, 181-186 (1998).
- [7] Koike S., Ando K., Oohira C., Fukawa T., Lee R., et al.: J. Radiat. Res. 43, 247-255 (2002).
- [8] Staab A., Zukowski D., Walenta S., Scholz M., Mueller-Klieser W.: Radiat. Res. 161, 219-27 (2004).
- [9] Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., et al.: Radiat. Res. 154, 485-496 (2000).
- [10] 青木瑞穂、安藤興一、古澤佳也、鶴澤玲子、小池幸子、他：平成 15 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 (HIMAC-083, NIRS-M-173)、93-95 頁 (2004).
- [11] Ando K., Koike S., Ohira C., Chen Y.-J., Nojima K., et al.: Int. J. Radiat. Biol. 75, 505-512 (1999).
- [12] Oya N., Sasai K., Shibata T., Takagi T., Shibuya K., et al.: J. Radiat. Res. 42, 131-141 (2001).
- [13] Ando K., Koike S., Nojima K., Chen Y.-J., Ohira C., et al.: Int. J. Radiat. Biol. 74, 129-138 (1998).
- [14] 安藤興一：炭素イオン線分割照射効果の特徴、重粒子線治療の基礎と臨床 (辻井博彦編、医療科学社、東京)、65-68 頁 (2000).
- [15] 安藤興一、小池幸子、鶴澤玲子、扶川武志、高井伸彦、他：平成 14 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 (HIMAC-069, NIRS-M-166)、66-72 頁 (2003).
- [16] Koike S., Ando K., Uzawa A., Takai N., Fukawa T., et al.: Radiat. Protev. Dosim. 99, 405-408 (2002).
- [17] Withers H.R.: Cancer 55, 2086-2095 (1985).
- [18] Peters L.J., Ang K.K., Thames H.D.: Altered fractionation schedules. Principles and practices of radiation oncology (Edited by Perez C.A. et al., JB Lippincott, Philadelphia), pp.97-113 (1992).
- [19] Livsey J.E., Cowan R.A., Wylie J.P., Swindell R., Read G., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 1254-1259 (2003).
- [20] 安藤興一、鶴澤玲子、扶川武志、高井伸彦、青木瑞穂、他：日本放射線影響学会講演要旨

- 集、第 46 回大会（京都）、146 頁（2003）。
- [21] Suzuki M., Piao C.Q., Hall E.J., Hei T.K.: *Radiat. Res.* 155, 432-439 (2001).
- [22] 安藤興一、古澤佳也、鵜澤玲子、小池幸子、高井伸彦、他：平成 15 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書（HIMAC-083, NIRS-M-173）、66-70 頁（2004）。
- [23] 佐々木武仁：分割照射法の生物学的基礎、癌・放射線療法 2002（大川智彦、田中良明、佐々木武仁編、篠原出版新社、東京）、147-157 頁（2002）。
- [24] Takahashi Y., Teshima T., Kawaguchi N., Hamada Y., Mori S., et al.: *Cancer Res.* 63, 4253-4257 (2003).
- [25] 手島昭樹、松浦成昭、尾形俊至、川口敦子、鈴木祐子、他：平成 15 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書（HIMAC-083, NIRS-M-173）、55-57 頁（2004）。
- [26] Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Ohnishi K., Shioura H., et al.: *Radiat. Res.* 155, 387-396 (2001).
- [27] Shao C., Furusawa Y., Aoki M., Matsumoto H., Ando K.: *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 837-844 (2002).
- [28] 松本英樹、林幸子、金朝輝、畑下昌範、加納栄一、他：平成 14 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書（HIMAC-069, NIRS-M-166）、159-160 頁（2003）。
- [29] 松本英樹、林幸子、金朝輝、畑下昌範、加納栄一、他：平成 15 年度放射線医学総合研究書重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書（HIMAC-083, NIRS-M-173）、156-157 頁（2004）。

高 LET ビームを利用した放射線生物学

Heavy-Ion Radiobiology in NIRS

大 原 弘

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 粒子線生物

Abstract

The heavy-ion radiobiology has been recognized as a big part in the extensive development of the HIMAC Co-operative Research Project, which started 10 years ago. For every year, more than 60 of the different subjects have been proposed to elucidate their own biological effectiveness on those beams of the accelerated carbons as well as the others produced by HIMAC with a variety of methods for biological observation from molecular to a whole organization level. And so, they have been kept their activity actively and extensively to demonstrate the effectiveness of the beams and further to establish the biological bases of the heavy-ion-radiotherapy. However, the purpose of heavy ion biology with high LET beams would be the achievement of such studies to analyze some mechanisms of radiation action to the living organizations, which could lead us the complete understandings of cell inactivation by radiation and the establishment of protection from radiation hazards as well, since such a high LET beams of a particle radiation can be considered as a useful tool to approach to the real site of radiation sensitivity in the living cell organization, for example, by the use of so-called micro-beams recently developed in many other institutions in the world. The HIMAC will allow such extensive and collaborative research activities of those related fields of studies like physics, biology and medicine in a recent future of the next 10 years.

1. 高 LET ビームの利用の歴史

高 LET ビームという用語は、放射線生物学では 1878 年頃から教科書に現れている。これは大型サイクロトロンの開発が進み、速中性子線ビームが医学や生物学の研究に利用され始めたためと思われる。線質効果を生物に与えるビームとして炭素および酸素イオン線（track core で 100-500keV/ μm ）が枯草菌に対する致死効果研究に使用されたのは英国（Hammersmith）で 1956 年頃であった[1]。

その後、1960 年代は米国（Lawrence Berkeley Laboratory, Yale University）などで限られた透過距離（ $< 1 \text{ mm}$ ）と生物実験には不向きな加速器装置を用いながら重イオン線の生物効果の研究は単層培養細胞を用いてそれなりに成果を挙げていた[2]。一方、オランダでは Barendsen のグループが主にポロニウムの α 線を用いて先導的な高 LET 線生物効果の研究を進め、アルファ粒子、重イオン、速中性子線などの効果（RBE や OER）について重要な成果を提出した[2]。

1970-1980 年代は、大型サイクロトロンの稼動によって得られる高エネルギー速中性子線ビームが医学および生物学に利用された。サイクロトロンは欧州、米国から日本まで世界各所に普及したが、その中性子ビームはある程度広範囲の照射野と照射深度を保つことが可能となり、生体深部の腫瘍治療やその基礎研究に盛んに応用された。高 LET ビームである中性子線の生物効果の特徴は、細胞致死効果に関する高い生物効果比（RBE）、低線量域における細胞の亜致死障害（SLD）や潜在致死障害（PLD）回復能抑制効果、酸素効果比（OER）の減少などが LET の変動と密接に関連するものと考えられた。その後、種々の生物実験

から生物効果の RBE は細胞生残率曲線が示す LET の変動に対する変化と基本的に相似であることが知られている。高 LET 線の生物効果はエネルギー密度または粒子密度にも依存するので、LET だけが RBE 変動のパラメーターではないことも明らかになった[3]。日本でも NIRS や医科研のサイクロトロンの稼動に拠り基礎研究や中性子線治療の研究に国際レベルに匹敵する成果が得られている[4]。

1980 年以降、米国ではバークレーの重粒子線用加速器、BEVALAC の稼動によりヘリウム、カーボン、ネオン、アルゴン、酸素、リチウムなどの粒子線ビームが産生された。先の幅広い LET 分布を含む中性子線ビームと異なり、単一エネルギーに近いエネルギー分布を示す高 LET ビームの利用が可能となり、人体の中央部に達するほどの透過度（深度）も確保された。バークレーでは物理・生物の基礎研究と放射線治療のトライアルが集中的に進められ、重粒子線治療の目指す方向が与えられた[5]。粒子線の 1 次ビームは一般にエネルギー分布幅（Bragg peak）が狭すぎて放射線治療の標的となる腫瘍塊などを全体照射するには適当でない。しかし、粒子線では 1 次ビームの飛程を変えてそれを寄せ集める拡大ビーム（SOBP）の設計と作製が可能である。現在では、SOBP は腫瘍塊など照射対象物体の 3 次元構成に準拠して設計され、しかも SOBP 内の生物効果は均一に達成されることも可能である。この時、SOBP 内に生じる物理的イオン化量（LET）の変動とそれに対応する生物効果比（RBE）は重要な因子となる。つまり、重粒子線の高 LET ビームは、中性子線やガンマ/X 線のビームが線質について設計不能であるのに対して、極めて能動的に

設計可能である。高 LET ビームには物理学と生物学はビームの特性記述に互いに欠くべからざる重要因子である。

1990年代では、日本で本格的な重粒子加速器、理研リングサイクロトロンが稼動を開始、先行の国際的な研究成果を踏まえて物理と生物の研究が理研と放医研で始った。特に、最近の10年間に HIMAC で展開された高 LET ビームの生物研究は放射線生物学の各分野に及んでおり、新しく豊富な内容を積み上げるに至った。

2 HIMAC ビームによる生物学の展開

HIMAC における最初の生物研究は、放医研粒子線治療センターで治療用に設計された炭素線 ($C\cdot12$, $290MeV/u$) ビームの性能評価に関する成果であろう[6]。ここでは、培養細胞5系統を用いて拡大ピークの各点における1回照射による生残曲線ならびに $C3H$ 系マウスの皮膚反応が求められた。その結果、拡大ピーク内の物理学的ならびに生物学的線量分布を検討して *neutron-equivalent method* により臨床トライアルに用いられるべき線量が推定されると拡大ビームは生物照射へ応用可能となった。これにより平成6年度10月から多様な生物研究がスタートした。ここで HIMAC 共同利用研究に応募した研究課題は55件に及び、応募した研究者の所属機関は全国にわたり、放医研を含めて大学および放射線関連研究所など22機関であった。また、放医研内部でも各生物関連研究部から研究課題の応募があり、その数は応募総数の約半数(23件)に及んだ。その研究分野は遺伝子、分子、細胞、腫瘍、正常組織、生体(マウスおよびショウジョウバエ、メダカなど小動物)の各レベルを網羅して、それぞれの実験システムと観察指標に従って炭素線 ($290MeV/u$) の RBE 探索が始められた。

平成9年度(1997)にはこの共同研究は3年半を経過し、生物研究課題が年々増加して65件に至った。共同研究に関連して1995-1997に出版された原著論文数は20編になった。その中で約30%は分子レベルの研究で、主として DNA の切断を指標とした RBE が探索されたが切断効率と LET はかならずしも平行せず、むしろ修復不能の切断が目立った。細胞レベルでは染色体異常を指標とした炭素線の RBE や修復阻止効果などが探索され、細胞致死効果としては間期死(アポトーシス)の誘発を指標とする研究も多数進められた。これらは高 LET ビームの特性記述には標準的な実験指標であるが、高 LET ビームのラジカル形成能や局所照射というビームの特性を生かせる研究として脳の組織や機能に対する効果の研究が炭素線のみならず陽子線でも進められた。しかし、この3年間の成果としては HIMAC における成果の良き対照となった理研リングサイクロト

ロンの炭素線やネオン線に関する成果を含んでいる[7]。

1998-2000年の3年間は、共同研究の応募課題数はほぼ60件台に安定したが、HIMAC の $290MeV/u$ の炭素線に関する生物効果の研究が一層の広がりを見せ、分割照射の効果や温熱療法と重粒子線の併用療法に関する基礎研究が纏まりをみせた。すなわち、この3年間に共同研究関連の生物学研究では毎年20編を超える原著論文が発表された。その主な課題は脳など中枢神経組織細胞および骨、腸などの正常組織に対する効果を探索する研究が充実した。LET と RBE の関連は細胞レベルでは染色体異常を指標として探索する研究が盛んに行われた。さらに生物実験には $400MeV/u$ のネオンおよび $490MeV/u$ のシリコンなど新しいビームが応用可能となった。そのため、LET に対応する RBE の変動は種々の観察指標で幅広く探索できるようになった。細胞レベルではこのほかに重粒子線により誘発される突然変異、細胞周期感受性、アポトーシスなどに関する効果が纏められている。また、重粒子線による生物効果の研究は一部宇宙生物学のシミュレーションが可能と考えられるため、宇宙生物学に関連する課題も数題すすめられ、HIMAC の生物研究への広範な応用性を証明した。この共同研究は、その時代の放射線生物研究のトピックに関しても十分門戸が開かれており、米国をはじめ、イタリア、ドイツの研究者が実験に訪れて、業績を残している[7]。その結果、1999年4月には HIMAC 共同研究の成果を背景に放医研が主催するワークショップ[8]が開催され、引き続き名古屋で開催された国際宇宙研究会議(COSPAR)に参加予定の外国関連研究者を交えて HIMAC の成果が世界に発信された。これにより、HIMAC の利用は生物学の分野でも国際共同研究として広がったと言える。

2001-2003年は共同研究が益々充実を示し、応募課題は予備審査制度に加えて評価システムなども確立、大幅な課題増加はなくなったが、依然として60近くの課題が毎年採択実行された。その結果、課題関連の原著論文の刊行は毎年30編を超え、益々充実の度合いを増したといえる。なかでも、治療のための継続的な基礎研究では分割照射の効果や温熱療法との併用に関する研究に大きな成果が得られた。正常組織(腸管)に対する分割照射では回数の増加によって抵抗性が得られたが、X線ではこのような現象は見られないという。また、腫瘍細胞の放射線感受性には p53 遺伝子にたいする依存性が問題になっているが、炭素線の致死効果ではこの依存性を上回る効果が確認され、重粒子線ががん治療への有用性が支持された。これに対して正常組織にたいする効果として炭素線の拡大ビームを利用したラットの脳

にたいする効果の病理組織学的知見がまとめられ、炭素線を含む放射線の脳局部組織に対する損傷は虚血による組織損傷とは本質的に異なることも明らかになった。これらの成果は炭素線ビームの特徴である線量集中と局在性が疾病治療にも生物研究にも有効であることを証明している。

共同研究の生物班では、毎年 60 に及ぶ実行課題数も然ることながら、その研究分野は多方面に及び、多彩な質的变化に富み、その実験研究および観察指標は個人的ともいえる多様性を示している。多くの研究が炭素線という高LETビームを使う以上、得られた照射効果をX線の効果と比較した値 (RBE) を求められている。しかし、高LETビームによる線質効果を考えると、物理的指標としてのLETとそれに起因する生物効果 (RBE) の相関性は総てのケースについて同質な統一を求めることが困難であることはこの蓄積した共同研究の成果をみれば明らかと思われる。生物学で個別の研究のために設定された実験条件は多彩であり、得られる結果も一様でない。それらの相互比較は可能の場合も、不可能の場合もあるが、RBEとLETは数値的には明瞭である。しかし、LETもイオン種、エネルギー、トラック構造など同じ値にたいしても線質変動因子を包含している。高LETビームに中性子線を用いていた当時は、LET vs. RBEの関係は単一エネルギーをもつ粒子線の利用によってかなり明らかになる筈であった。現に、この 290MeV/u炭素線ビームに関する生物効果の蓄積は克ってなかった程の量に増加した。その中で、LET vs. RBEの概容を展望できるのは 3 種のイオンビーム (^3He , ^{12}C , ^{20}Ne) による培養細胞の不活化効果を酸素下および低酸素下で調べた報告[9]であろう。

炭素線の研究が進むとともに日本各地で粒子線治療施設の建設と稼動（国立がんセンター陽子線治療施設、兵庫県粒子線治療センター、静岡、福井の重粒子線治療施設）が進み、それらのビームの特性に関して生物学的調査による性能確認が不可欠なことから放医研と各施設の研究者間で共同研究も進んでいる。これは重粒子線によるがん治療の基礎を支える放医研の高 LET 生物学の実績による成果であろう。

3 まとめと展望

高 LET ビームの生物学への貢献は、第一にその生物効果、特に RBE の高さであろう。次いでその効果を照射部位に特定できる可能性であろう。所謂粒子線は、この二つの特性を共に備えていることによって、医学利用や人間の宇宙進出（放射線防護）にとって有用となる。

粒子線ビームが高いイオン化能を保持し、そのビームがうまく感受性標的をヒットすれば高い生物効果を生むことは間違いないが、問題はそ

の精度がどのように予測できるかである。その一つに、放射線の生物学的線質効果を反映する物理学的反応断面積の変化をどのような関数で表現可能かという問題がある。LETはそのもっとも有力な記述変数として生物効果 (RBE) と対比されて来た。また、この生物効果を説明するために、その記述変数と幾つかの関数モデルが microdosimetric quantityを基礎にして提出され、LETの他に Z^2/β^2 がその記述変数として提案された。HIMACの共同研究ではこの問題についても培養細胞を用いて現在利用可能なイオンビームを用いて得られた実験結果について検討されたが、結論として高LETビームの生物効果を完全に説明するモデルはないとされた[9]。現状でこの認識は多分間違いないが、今や世界でトップを誇る粒子線施設を有するHIMACでは生物学でも物理学でも理論的にあるいは実験的にもっと積極的なアプローチがあつて然るべきである。その一つの試みとして複数の物理学的変数を想定するモデルの開発とか、現今の生物学が注目して来た生物効果（エンドポイント）ばかりでなく、被ばく後最終効果を決定的にする条件や過程に注目する必要がある。DNAの切断は損傷として認識され、多くの不活化モデルに活用されたが、それだけでは解決に至らなかった。とすると、損傷から損傷決定にいたる過程も問題視できる。その意味で初期損傷という物理化学的な反応が修復という生物学的な反応で修飾される過程を含めた最終的反應断面積の変化をどのような関数で表現できるか考える価値はあると思う。HIMAC共同研究では分子レベルから、細胞組織、個体レベルまで多様な生物効果 (RBE) が探索された。これはHIMACが実に多様な生物材料の照射実験を可能にしていることを如実に示しており、恐らく世界に類のないことである。願わくは、これらの生物効果が基本的に物理学的な背景と相俟って新しい不活化モデルとして提案されることが望ましい。それを放射線生物学で実現できるのは粒子線生物学、すなわち高LETビームの生物学であろう。このようなアプローチは今後のHIMACの研究方向としては重要なものの一つであると考ええる。今までのHIMAC生物学が殆ど医学利用へ探索を目指して進められて来た実情を振り返ると現在のHIMAC生物研究はもう少し物理学へ関心を向けるべきかも知れない。

粒子線の物理学的特性である単一エネルギーに近い分布を示すブラッグピークとその拡大ピーク (SOBP) は医学的にも生物学的にも放射線作用の根源であると理解できる。そればかりでなく、このピークは放射線の生物影響に線質効果をもたらす物理学的指数変動の場としても重要でもある。LETもエネルギーもここに実存の場がある。従って、物理学と生物/医学の共通の場とし

でも重要である。HIMAC の炭素線拡大ピークは医学的にも生物学的にも有効な治療または不活化効果を示していることは過去の 10 年間に蓄積した研究成果が示しているが、その局在的効果の有効性をもっともよく示した研究は幾つか挙げられる。特に粒子線ビームの効果が放射線特有の障害であるという病理学の発見は放射線作用の独立性を示唆するものであり、このような局在的不活化作用は脳の機能や腫瘍の治療研究における有用性を強く示唆するものである。このような成果は HIMAC の保持する汎用性によるものであり、世界的にも国内的にも他の施設では容易に出来ないものである。

この様に生体組織にたいするビームの集中は個体における組織の役割機能を明らかにするが、ビーム（線量）の局在性を個々の細胞断面積内で適用可能にするときは、それはビームの束でなく 1 本のビームによる細胞の選択的不活化を意味する。さらに、この 1 本のビームによる細胞照射がもたらす結果は細胞標的への実際の接近も然ることながら、1 本のビームが保有する物理学的線量と線質が細胞の最終的感受性を支配することになる。可能かどうかを別として、これは放射線生物学をより実質的で有効な医学利用や放射線防護の確立へ、また放射線の生物、細胞にたいする作用機構解明へ、さらには生命機構の解明へも近道を拓くものと考えたい。これは高 LET ビームの生物学が夢みることができる一つの理想ではないかと思われる。そのためには新しいビームの開発が差し当たり高 LET ビームの生物学を一層進める手段として大いに望まれる。これに一步近付くものとして最近、日本では原研高崎、理研等、また世界では英国グレイ研究所など各施設で意欲的に開発されているマイクロビームがある。マイクロビームは単一である必要はなく線質においても線量においても多種多様であってよい。HIMAC はそのように多様なビームを工学的にも、物理学的にも、医学・生物学的にも研究できる可能性を持っている粒子線研究の場であり、高 LET 生物学の発展の場でもある。

4 参考文献

- [1] Bacq Z.M., Alexander, P.: Fundamentals of radiobiology (Pergamon Press, New York), pp.90-99 (1961).
- [2] Raju, M.R.: Biological effects of High-LET radiations, Heavy Particle Radiotherapy, Chapter2, pp.39-77 (1980).
- [3] Raju, M.R.: Neutrons, heavy Particle radiotherapy, Chapter 3, pp.78-187 (1980).
- [4] 放医研特別研究「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」第 1-2 集、放射線生物学的研究、264-438 頁 (1977).
- [5] Blakely, E.A. et al.: Biological and medical research with accelerated heavy ions at the BEVALAC (LBL-11220), pp.73-86 (1980).
- [6] Ando K., Kanai T., Furusawa Y., Suzuki M., Koike S., et al.: Proc. NIRS seminar on the application of heavy ion accelerator to radiation therapy of cancer in connection with XXI PTCOG meeting (HIMAC-008, NIRS-M-103, Edited by Kanai T., Takada E.), pp.32-40 (1994).
- [7] 生物班報告書、平成 11 年度、放射線医学総合研究所 重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 (HIMAC-026, NIRS-M-139)、55-190 頁 (2000).
- [8] "Risk Evaluation of Cosmic-Ray Exposure in Long-Term Manned Space Mission (Edited by Fujitaka K. et al., Kodansha Scientific Ltd.)", (1999).
- [9] Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., et al.: Radiat. Res. 154, 485-496 (2000).
- [10] Kobayashi Y. et al.: In the "Risk Evaluation of Cosmic-Ray Exposure in Long-Term Manned Space Mission (Edited by Fujitaka K. et al., Kodansha Scientific Ltd.)", pp.51-69 (1999).

DNA 損傷の修復メカニズム

High LET Radiation and Mechanism of DNA Damage Repair

古澤佳也

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 粒子線生物

Abstract

Clarifying the mechanism of repair from radiation damage gives most important information on radiation effects on cells. Approximately 10 % of biological experiments groups in HIMAC cooperative research group has performed the subject. They gave a lot of new findings on the mechanism, and solved some open questions. 1) The reason to show the peak of relative biological effectiveness RBE at around 100-200 keV/ μ m causes miss-repair of DNA damage. 2) Sub-lethal damage generated by high LET radiation can be repaired fully. 3) Potentially lethal damages by high-LET radiation also repaired, but the efficiency decreased with the LET, and so on.

【はじめに】

1Gy の電離放射線に曝されると、ヒトの細胞には数十万の電離が起こり、遺伝情報を持つ DNA にも数千の損傷が起こると考えられる。またこのうち約 500 個が強い細胞致死作用を現す DNA 二本鎖切断であろうと推測されている。切断の多さに関わらず 1Gy の放射線による細胞の生存率は 50%以上であり非常に効率よく二本鎖切断が治されていることが認められる。こういった理由で修復のメカニズムは非常に重要な位置を占める。致死からの回復現象[1]は、亜致死損傷回復や潜在的致死損傷回復として知られている。しかし現象論的事実としては捉えられているものの、分子レベルでの知見と対応できていなかった。さらに細胞機能の回復機構やこれに関わる分子的修復機構などは、解明されないまま癌の放射線治療における分割照射の有用性の説明に用いられて来た。また高 LET 放射線は、水ラジカルを介した間接作用よりも、DNA を直接電離する直接作用の割合が高く、このため化学的プロセスの加わる酸素効果や損傷の化学的修飾（防護剤/増感剤）は小さくなる。さらに粒子線の飛跡に沿って複雑なクラスター損傷が生成されるため、損傷の修復は困難であろうとの考えから、修復は小さいか見られないとされてきた。

最近の遺伝子工学の発達にともない二種類の DNA 二本鎖切断修復系；非相同末端結合系[2]と相同組換え修復系[3]が明らかになり、さらに比較的容易に特定の遺伝子をノックアウトできる細胞（DT-40；鶏白血病 B 細胞）が見つかった。この細胞を用いて 2 種類の修復系を持たない細胞株が作り出され[4]、遺伝的に同じ背景をもつ細胞でそれぞれの修復遺伝子の機能を調べることが可能となった。加えて放医研に重粒子加速装置が完成し、高 LET 放射線が放射線生物学的基礎研究にも用いることができるようになった。そこでわれわれは細胞の致死に対する感受性の修復系と LET について検討した。HIMAC の共同利用に於

ける修復・回復関連の課題は、例年 50-60 課題中一割程度あり、これらの成果から興味深い成果を拾ってみると、必ずしも教科書的記述が当てはまらない事実が見え、損傷とその修復の本態もこれらの成果からすこしずつ浮かび上がって来ている。

【修復の様式と機構】

二つの修復可能損傷

従来から細胞の放射線損傷として、致死損傷（LD: lethal damage）に対して、亜致死損傷（SLD: sub-lethal damage）と潜在的致死損傷（PLD: potentially lethal damage）が知られている（図 1）。実態は判っていないが、放射線を 2 回に分割して照射した場合に見られる SLD は本来は生存可能な損傷であり、その修復（SLDR: SLD Repair）が起こらないうちに別の新たな損傷が加わると LD に変換される。一方、PLD は本来は致死的な損傷であるが環境条件によって生存的となったり、より強く致死性を示すようになる。細胞増殖抑制条件下での照射では、細胞の増殖が遅いため時間稼ぎが出来て、その間に損傷の修復が起こって生存率が回復すると説明される。また浸透圧処理などによるストレスでは、染色体の立体構造が変わるため、修復が起こり易くなり、あるいはその損傷が固定されると考えられている。

二つの修復機構

先に述べた非相同末端結合修復系（NHEJ；non-homologous end-joining）（図 2 右）は、Ku 系、DNA-PKcs などの蛋白が関与し、DNA 切断部位の再結合が起こる。単純な断端の結合であるが、その過程では断端付近の核酸塩基の切出しや挿入を伴い遺伝情報の正確さは無視される。このため誤った修復をおこなすが、それでも DNA 鎖の再結合自体にメリットがあり、タンパクをコードしていない部分であれば生命維持ができるはずである。

一方、相同組換え修復（HRR; homologous recombination repair）（図2左）はRad系のタンパクの関与が知られており、修復のためには同じ遺伝情報をもつ相同DNAが必要とされる。修復の課程は同じ配列を持つ姉妹染色体間で交叉が起こり、切断を受けていない側の塩基配列情報に従ってDNA合成がなされ、最終的に交叉部位が解裂して修復を完了する。相同なDNAの塩基配列を鋳型として修復を進めるため遺伝情報は保たれ誤りのない修復が行われることが特徴であるが、相同な姉妹染色体のない細胞分裂から次のDNA合成までの時期（G₁/S期）は修復できない。

【修復とRBE】

RBEのピークの疑問

細胞致死の効率を、低 LET 放射線であるX線やγ線のそれと比べて、同じ生物効果をもたらすのに必要な線量の比を生物学的効果比（RBE: Relative Biological Effectiveness）と呼ぶ。一般に培養細胞ではRBEは低LET領域では大きな変化は無く、10 keV/μm 付近から上昇を見せ、100-200 keV/μm で極大値を示した後、LETの増加に伴って単調な減少に転ずる[5, 6]。これは、約100keV/μm 付近で電離の分布がDNA二本鎖の距離と等しくなるためであり、効率よく二本鎖切断を起こし得るからだと説明されていた。しかし、

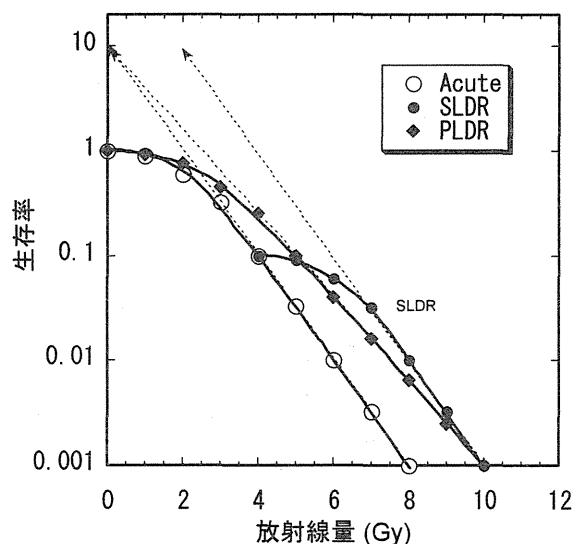


図1. PLDRとSLDRの生存率曲線。SLDRでは一回目の照射で4Gyを与えたあと修復を行わせ、2回目の放射線を与えると元の生存率曲線と相似の曲線となり、修復された細胞集団は無傷の細胞に戻っている。PLDRは曲線の傾きが変わり、細胞の感受性そのものが変わった様に見える。曲線の肩は細胞固有の標的数に因るもので、図では10個の標的に損傷が出来た場合に致命的となる事を示している。

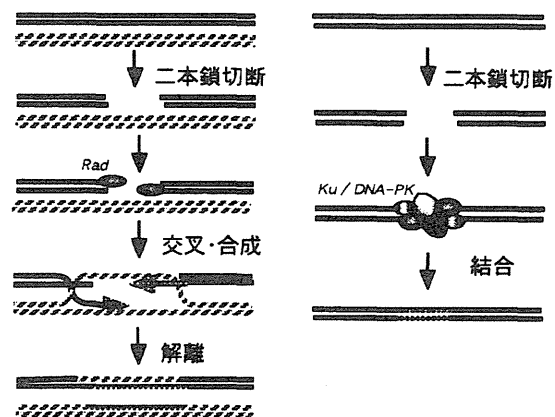


図2.DNA二本鎖切断の相同組換え修復(左)と非相同末端結合修復(右)の様式。詳細は本文参照

培養細胞で見られるこの振る舞いは、同じ二本鎖DNAを持つ細菌類では見られない点で矛盾がある。また、RBEの最大値は、比較的放射線に抵抗性な細胞株では高く、致死よりも突然変異などは高い値を示す事など、解明すべき疑問が多く残っていた。

DNA二本鎖切断修復とその効率

X線に対するDT-40細胞と、そのDNA二本鎖切断修復遺伝子ノックアウト細胞の生存率曲線（図3）は、一次曲線、一次二次曲線、さらにそれらの混ざった二相性の曲線が観察された。どちらの修復系も働けないku^{-/-}rad^{-/-}ダブルノックアウト細胞の生存率は線量の一次項のみに依存してSF = exp(-αD)で表され、最も感受性の野生株と10%生存率レベルで比べると6倍も高感受性であった。rad^{-/-}株ではNHEJが行われ抵抗性となるが誤修復を伴うために修復効率は悪く、ku^{-/-}rad^{-/-}株に比べ3倍程度だけ抵抗性であった。野生株は

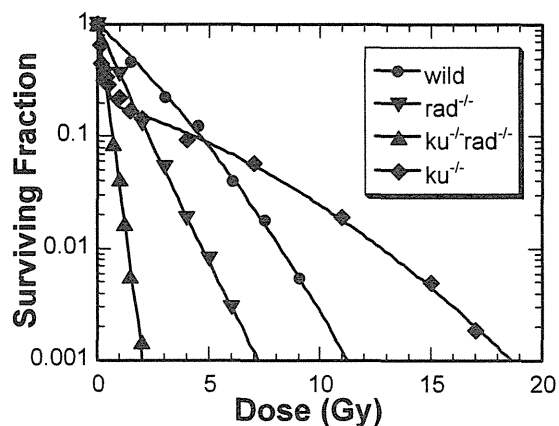


図3. DT40細胞のX線に対する生存率曲線。相同組換え修復欠損(rad^{-/-})、非相同末端結合欠損(ku^{-/-})、両欠損(ku^{-/-}rad^{-/-})および正常(wild)の細胞株。

通常のLQモデル式； $SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ で表せ、 $ku70^{-/-}$ 株では特異な二層性の曲線となった。この細胞のDNA含量の測定からは全細胞の約80%がG₁/S期でHRRによる修復はできない。そのため小線量域で $ku^{-/-}rad^{-/-}$ 株と全く同じ感受性を示し、残りの約20%のS/G₂期にある細胞は抵抗性を示している。高線量域の生存率曲線からの外挿値（線量→0、生存率～20%）は細胞分画の結果ともよく一致した。つまり、低線量域での急峻な線量効果関係はG₁/S期にある修復不能な細胞群のものであり、高線量域での抵抗性はS/G₂期の細胞群の生存率を観測しているものと考えられる。この抵抗性分画ではKuタンパクよりもRadタンパクが効率的に働いて、ほとんどの修復はHRRによると考えられる。ここではHRRとNHEJが共存する野生株と比べても抵抗性となっている。これはHRとNHEJが競合的に働き、NHEJによる誤修復のために総合的な修復効率がHRRだけの場合に比べて低いものとなったと考えられる。 $ku70^{-/-}$ 株の線量効果関係に対しては2成分の合成で $SF = (1-\gamma) \cdot \exp(-\alpha D) + \gamma \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ の式でフィットさせ、 γ はG₁/S期にある細胞の割合を与えている。この式の第二項部分からHRRだけが働く細胞分画の感受性をみると、 $ku70^{-/-}rad54^{-/-}$ 株と比べて約20倍の感受性の違いが得られ、驚くべきHRR系の修復効率の高さが示唆される。

LET 依存性とミスリペアー

LETとRBEの関係はDT-40細胞の親株とその $rad^{-/-}$ 株、および $ku^{-/-}$ 株のS/G₂期にあるものは極大を持つLET依存性を示した（図4）。しかし $ku^{-/-}rad^{-/-}$ 株または $ku^{-/-}$ 株でG₁/S期にあつて修復ができない細胞ではこの極大は観察できなかった。RBEの増加は細胞が感受性になることを意味しているので、修復系が働く細胞では100-200 keV/μmあたりにDNAの初期損傷が効率的に致死性損傷に変換されていることになる。鈴木ら（13B329）[7]はNHEJの阻害剤であるWortmanninを添加することにより低LETに対する感受性は上昇するもののRBEの上昇は小さくなることを見出しているし、岡安ら（14B452）[8]もNHEJの出来ないLigase欠損のヒト繊維芽細胞（180BR）で80keV/μmビームに対してRBEが全く上らないことを示している。他方、杉村ら（13B626）[9]はヒト前立腺癌細胞（DU145）に $rad51$ アンチセンスを用い、組換え修復を抑制するとX線では感受性の増加が見られるのに重粒子線に対してはわずかな変化しか見られず、高LET重粒子線の損傷はHRRに依る修復が少ない可能性を示している。これは修復系がよく働いている系ほど高いRBEを示すことであり、修復の結果として細胞が致死性となっていることから、

我々はRBEの上昇はDNA損傷の誤修復であると考えている。このことから細胞のRBEの極大は二本鎖切断の誤修復に起因すると考えられ、低LETでは細胞にとって有益な修復系であっても高LETでは災いしているようである。これは高LETでは近接した部位に複数の鎖切断を生成する頻度が上昇し、所謂クラスターダメージを形成して誤修復の確率を上昇させるものと考えられる。NHEJに対しては一本のDNA上の近傍に複数の二本鎖切断が生成されると塩基の欠失サイズが大きくなる可能性が考えられ、HRRでは対を為す姉妹染色分体の相同部位に切断が生成する確率が高くなって組換え修復ができなくなるであろう。一方の二本鎖切断のNHEJによる修復後にHRRで組換え修復をおこす事もあるだろうが、この場合NHEJによる修復には誤修復が伴い、その誤った遺伝情報がHRRで他方の姉妹染色分体に伝搬する。さらに高いLET領域では同じ線量を与えるのに必要な粒子の数は減少し、細胞が粒子線でヒットされる確率そのものが低下するため、RBEは再び減少に転ずると考えられる。これらのことからRBEのLET依存性は、DNAと電離密度構造による至適LETの存在と所謂オーバーキルといった古典的考えから脱皮する必要がある。このように細胞の致死の原因はDNAの二本鎖切断の修復に依存しており、DNA切断自体はそのほとんどが再結合されていると考えられる。

また、PLD、SLDの損傷の本態に関して、損傷はDNAレベルの鎖切断ではなく染色体切断であると考え、LDを同位染色体切断または同位染色体を持たない時期の染色体分体切断、PLDを一本の染色体分体切断（旧；DNA単鎖切断に相当）、SLDはそのうち同位染色体を持つ時期の染色体分体切断（旧；DNA二本鎖切断に相当）と

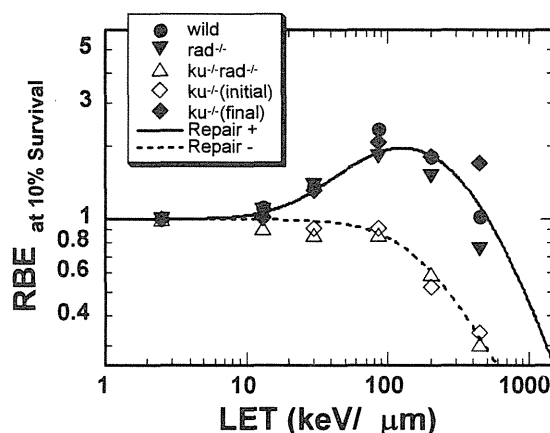


図4. DNA二本鎖切断修復の違いによるRBEのピーク形成の有無。非相同末端結合欠損株は、低線量域(initial)と高線量域(tail)に分けて解析した。両欠損株と $ku^{-/-}$ (initial)は二本鎖切断の修復が出来ない。

考えている。

【亜致死損傷】

前に述べたように、高 LET 放射線に対しては修復は起こりにくいと考えられているが、我々 (12B320、15B248) は SLDR は、高 LET 放射線では生存率曲線の肩が小さくなるため、修復があっても見られなくなるためであると考え、最初の放射線に高 LET 放射線を用い修復処理後に X 線を照射して、この X 線に対する生存率曲線の肩の大きさと、修復時間を変えた場合の生存率の時間推移を調べた (図 5)。修復時間に対する生存率の推移は、最初の放射線が X 線でも 440keV/μm の鉄イオンでもはじめの 30 分程度で急速に上昇し 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。また始めの放射線照射後 3 時間後の X 線による生存率曲線は、X 線のみ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の照射の影響が完全に忘れられたように見える。この事は用いたどの LET のビームでも同様に観察され、高 LET 放射線でも SLDR が完全に起こっている事が示された。

分割照射に関して、前澤ら (9B317) [10] はマウスメラノサイトをを用い、等線量 (24 時間間隔) で 1~5 回の分割照射を 14keV/μm (総線量 4Gy) と 100keV/μm (総線量 1.6Gy) のビームを用いて行い、生存率と hprt 突然変異誘発の効果を調べている。14keV/μm では分割回数が 1~3 回までは生存率は上昇し 3~5 回で大きな変化が見られないのに対し、突然変異の誘発は 1~5 回まで徐々に減少するように見える。これは低 LET では耐性が獲得されたと考えられる。ところが、100keV/μm では生存率も突然変異の誘発も分割回数に関係なくほぼ一定であり、14keV/μm の一回照射に近い値を示した。この事からは、高 LET では修復が起こらず照射の時間間隔が長くなるとも (分割回数が増えても) 線量の積算値が同じであれば同じ程度の生存率と突然変異が観察されているようであり、我々の結果とは異なる。また、鈴木ら (13B328) [11] は低線量反復照射を行った後、X 線の急性照射を行って突然変異を見ている。低線量照射によって誘発頻度は一時的に高まるが、照射を繰り返す内に総線量は高くなっても誘発頻度が低下してくる結果 [12] を得ていて、適応反応が繰り返し照射の内に強くなっている事を示しているのかもしれない。

【潜在的致死損傷】

我々は、(12B416、12B320) [13] はヒト正常細胞 GM05389 と耳下腺癌由来 HSG 細胞を用い、PLDR の LET 依存性を調べたところ、回復処理

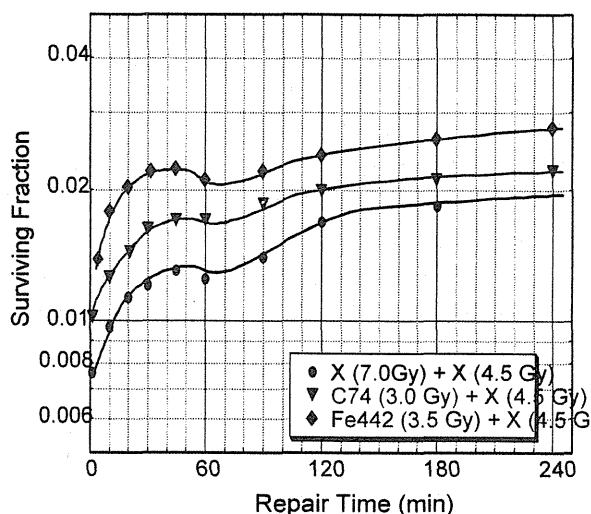


図 5. 重粒子線照射後に X 線で検出した亜致死損傷修復の時間依存性。

の有無によらず同じ生存率 (10%) になる場合の PLDR による線量修飾比 (DMF: Dose Modifying Factor) が、X 線に対してはそれぞれの細胞で 1.24 と 1.19 であるのに対して、100keV/μm では少し小さくなって 1.14 と 1.09 となるものの、400keV/μm という非常に高い LET であっても 1.12、1.06 であって、非常に高い LET においても PLDR が残っていることを示した。川崎ら (7B315) [14] も NIH3T3 細胞を用い致死の LET-RBE 関係と PLDR を調べ、我々の結果と同様に、PLDR は γ 線では大きく (1.36)、LET と共に小さくなるものの 90keV/μm でも 1.13 を観察している。また 200keV/μm のビームで時間依存的な PLDR による生存率の上昇が観察されている。さらに、PLDR の細胞周期依存性を求め、Go 期に同調した細胞は次の DNA 合成開始の 4 時間前に PLDR 能力が戻ることを示した。さらに奥村ら (8B414) [15] は修復能を欠く Scid 細胞と正常細胞およびその Hybrid 細胞を用い、DNA 二本鎖切断の DNA-PK による PLDR を調べている。50keV/μm 重粒子線では三者とも PLDR が見られず、X 線では Scid の場合のみ見られなかったことから、重粒子線による DNA 損傷は DNA-PK 活性が正常でも PLDR が出来なかったとしている。また DNA 切断は同一線量 (40Gy) に対して、X 線の場合 12 時間後に Hybrid では 93.5% 再結合されたが Scid では 88%、重粒子線では 77% と 61% であり、このことから重粒子線による DNA 二本鎖切断には DNA-PK が関与していると考えられ [12]、この事からは PLD は NHEJ 系で修復されている可能性が伺われる。

【まとめ】

近年の遺伝子工学の発展と高 LET 重粒子線に

よって、DNA の初期損傷から生物効果のエンドポイントの間に横たわる修復機構のブラックボックスの中身が説明出来るようになりつつある。亜致死損傷や潜在的致死損傷と呼ばれ実体が不明確であった損傷の分子レベルでの理解が進み、PLD は全ての二本鎖切断であり、SLD はそのうち相同染色体が存在する場合の二本鎖切断であること、浸透圧処理などで観察される早い PLDR は HRR による回復であり、コンフルエントな細胞でみられる遅い PLDR は NHEJ によることなど[16]が明確になってきた。細胞の致死の機構には DNA 二本鎖切断修復；相同組換え修復と非相同末端結合修復が大きな役割を果たすが、修復の効率は HRR で非常に高く NHEJ では低く、またそれらの間に競合があること、放射線感受性の細胞周期依存性の原因は姉妹染色分体有無と HR 修復系の働きが関与する事などが示唆された。また生物効果の LET 依存性に関して、通常みられる RBE の極大は DNA 二本鎖切断の誤修復によって形成される事が示され、古典的放射線生物学の考が高 LET 放射線に利用によって前進しつつある。

参考文献

- [1] Elkind M.M., Sutton H.A.: Nature 184, 1293-1295 (1959).
- [2] 花田克浩、池田日出男：蛋白核酸酵素 44: 1838-1844 (1999).
- [3] 園田英一郎、武田俊一：実験医学 16、1624-1,630 頁 (1998).
- [4] Takata M., Sasaki M.S., Sonoda E., et al.: EMBO J 17, 5497-5508 (1998).
- [5] Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., et al.: Radiat. Res. 154, 485-496 (2000).
- [6] Furusawa Y., Aoki M., Kanai T., Yatagai F., Yang T.C., et al.: Future Res. Strat. Space Radiat. Sci., 104-109 (2000).
- [7] 鈴木紀夫、富田雅典、松本義久、古澤佳也、安藤興一：平成 13 年度、放射線医学総合研究所 重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 (HIMAC-049, NIRS-M-159)、93-94 頁 (2002).
- [8] 齋藤志織、岡安隆一：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報告書 (HIMAC-069, NIRS-M-166)、141-142 頁 (2003).
- [9] 杉村和朗、西村英輝、出水祐介、佐々木良平、古澤佳也、安藤興一：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報告書 (HIMAC-069, NIRS-M-166)、168-169 頁 (2003).
- [10] 前沢博、斉藤瑞穂、古澤佳也：平成 10 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 (HIMAC-023, NIRS-M-133)、104-105 頁 (1999).
- [11] 鈴木雅雄、鶴岡千鶴、石崎寛治、林寛子、山根由裕、他：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報告書 (HIMAC-069, NIRS-M-166)、99-100 頁 (2003).
- [12] Shimasaki T, Ihara M, Furusawa Y, Okumura Y : Radiation Protection Dosimetry 99, 155-157 (2002).
- [13] 船田文：修士論文、国際基督教大学、(2003).
- [14] 川崎祥二、渋谷光一、浅海淳一、黒田昌宏、平木祥夫：平成 10 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(HIMAC-023, NIRS-M-133)、102-103 頁 (1999). 同平成 9 年度、186-191 頁 (1998).
- [15] 奥村寛、島崎達也、井原誠、王立紅、岡市協生、他：平成 9 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 (HIMAC-020, NIRS-M-125)、228-229 頁 (1998).
- [16] 内海博：放射線生物研究 35, 268-283 (2000).

$p53$ の遺伝子型からみたがん細胞の炭素線感受性

Radiosensitivity of Cancer Cells against Carbon-Ion Beams in an Aspect of the $p53$ Gene Status

高橋昭久、大西武雄

奈良県立医科大学 医学部 生物学教室

松本英樹

福井大学 医学部 放射線基礎医学領域

Abstract

We can easily understand that radiation sensitivities of cancer cells are dependent on the status of cancer-related genes. It is important to clarify which genes affect radiation sensitivity and reflect the effectiveness of radiation therapy for cancer cells. We have studied about the function of a tumor suppressor gene of $p53$, because $p53$ controls apoptosis, cell cycle and DNA repair from an aspect of important roles in cell fate. By analysis of function of $p53$ gene, therefore, we aim to predict the therapeutic effectiveness and to select the modalities of cancer therapies such as radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia. As a final goal, we want to accept the most effective therapy, namely tailor-made cancer therapy, for each patient. Here, we introduce that carbon-beam therapy induced the expression of $p53$ -independent apoptosis-related genes and NO radicals in mutated $p53$ cancer cells.

1 炭素線による $p53$ 非依存性アポトーシス誘導

1-1. 炭素線による RBE

ヒト腫瘍の約半分において $p53$ 遺伝子の変異が検出されており、 $p53$ 遺伝子の変異が発がんあるいは腫瘍の悪性化に関与していることが示唆されている。これまでに我々は、神経膠芽腫細胞 A-172、舌扁平上皮がん細胞 SAS、非小細胞肺癌細胞 H1299 に $p53$ 遺伝子を導入し、遺伝的背景をそろえた細胞間で炭素線による RBE を調べてきた。

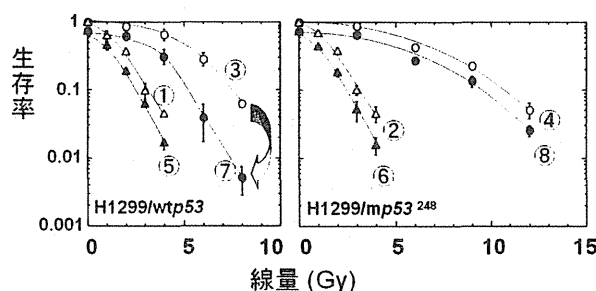


図 1. X 線・炭素線に対する感受性と温熱による増感効果 ○, X 線照射; ●, X 線照射と温熱処理 (44°C, 30min) 併用; △, 炭素線照射 (100 keV/μm); ▲, 炭素線照射 (100 keV/μm) と温熱処理 (44°C, 30min) 併用。

生存率曲線の multi-hit モデルから算出した D_0 を指標とした炭素線の RBE は 100 keV/μm でピークとなり、いずれの細胞も約 2-2.5 程度であった。変異型 $p53$ 細胞は正常型 $p53$ 細胞に比べて 1.2-1.3 倍程の X 線抵抗性をもたらすが (図 1③, ④)、LET が高くなるにつれ、放射線感受性が増し、 $p53$ の遺伝子型による感受性に違いは認められなくなる (図 1①, ②) [1, 2]。その結果、変異型 $p53$ 細胞は

正常型 $p53$ 細胞に比べて、炭素線の RBE は高い値を示した。移植腫瘍系でも同様な結果を得ており [3]、炭素線療法は $p53$ 遺伝子型によらず治療効果が期待でき、X 線に比べて炭素線治療は高い治療効果が得られるであろう。

1-2. $p53$ 遺伝子型と細胞死型

放射線による細胞死は古くは増殖死と間期死の 2 つに大別されてきた。増殖死 (分裂死あるいは遅発死と呼ぶこともある) は、放射線照射を受けた細胞が分裂中あるいは細胞分裂を契機にして死滅する。一方、間期死 (早期死) とは、細胞が分裂することなく放射線被曝後、数時間で起こす細胞死である。近年、細胞死についてネクロシスとアポトーシスという概念が定着してきた。ネクロシスと呼ばれる細胞死は比較的大線量 (数十 Gy) の放射線による損傷によって、タンパク質の合成が関与しない受動的な細胞崩壊現象であり、「細胞他殺」ともいえる。一方、アポトーシスは個体の発生や恒常性の維持のために、能動的な異常細胞排除機構として機能し、いわば、「細胞自殺」である。アポトーシスは中線量 (数 Gy) の放射線によって誘発し、タンパク質合成阻害剤や RNA 合成阻害剤により抑制される。つまり、放射線誘導アポトーシスはタンパク質や RNA 合成を必要とするプログラムされた細胞死である。前述の間期死がまさにアポトーシスであり、分裂する細胞においても見られることもある [4]。我々が注目してきた $p53$ の遺伝子産物によってアポトーシス誘導は制御されている (図 5①, ②)。 $p53$ はこのアポトーシス誘導による細胞死に導く経路と、細胞周期の調節や修復の誘導による生存に導く経路の 2 つを誘導する。これまでも $p53$ の遺伝子型と放射線感受性が調べられ、効くこともあれば、効かないこともあると相矛盾した報告があった。これは細胞の $p53$ 遺伝子以外の遺伝的背景が異なり、 $p53$ による生存と死を導くバランスが異なる

るためと考えられる。 $p53$ の異常な細胞は $p53$ のはたらきが抑えられており、 $p53$ 依存性に生存することができないため死に、代わりに $p53$ 依存性アポトーシスは起こらず生存すると考えられている(図5③, ④)。本実験で用いた正常型 $p53$ 細胞は $p53$ 依存性アポトーシス機構の方が生存機構よりも優先的であると考ええると、 $p53$ の機能が抑えられてアポトーシスを引き起こさない $p53$ の異常な細胞はX線に抵抗性であったと説明できる。

1-3. LET とアポトーシス誘導

$p53$ 欠失型のH1299細胞に正常型または変異型の $p53$ 遺伝子を導入した細胞を用いて、アポトーシスとネクローシスの二つの細胞死型についてLET依存性をアクリジンオレンジ・エチジウムブロマイド二重染色蛍光顕微鏡観察法で調べた。等死亡率の各LETの線量を細胞に照射して、48時間後でのアポトーシス頻度とネクローシス頻度を図2に示した。細胞死の総和はいずれもほぼ一定であるのに対して、LETが高くなるにつれてアポトーシス頻度が増え(図2②)、ネクローシスの頻度が減った(図2①)。高LET炭素線照射は細胞死におけるアポトーシスの占める割合を高めた(図5⑤, ②)。また、このことは程度の差こそあれ、変異型 $p53$ 細胞(図2③, ④)と $p53$ 欠失型細胞(図2⑤, ⑥)でも同様の傾向を示した。これは高LETになるにつれて、 $p53$ 非依存的にアポトーシス頻度が高く、ネクローシス頻度が低くなることを意味する(図5⑥, ⑦)。高LET炭素線では修復されにくいDNA損傷が増えることで、 $p53$ 非依存性アポトーシスが誘導されているものと考えられる。このことは、SAS細胞培養系やSAS細胞移植腫瘍系[5]でも同様な結果を得ており、炭素線ががん細胞の退縮につながるアポトーシスを高頻度に誘導することから、炭素線のがん治療での有用性が大いに期待される。

2 炭素線感受性の温熱増感

2-1. X線による温熱増感

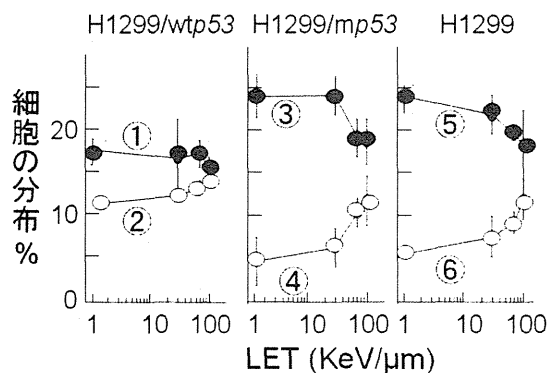


図2. 死亡率30%を与えるLETの異なる放射線による細胞死型 ○, アポトーシス; ●, ネクローシス。

古くから、温熱処理すると新生タンパク質は正しくフォールディングできなくなり、すでにフォールディングしているタンパク質は不可逆的な凝集を引き起こし、細胞は大きな打撃をうける。また、放射線によるDNA損傷の修復に関与するDNAポリメラーゼ α や β 、リボヌクレオチドリダクターゼ、DNA-PKのサブユニットであるKuタンパク質などは温熱により失活しやすいことが知られている。温熱処理によって、放射線によるDNA鎖切断やチミグライコールなどの損傷が修復されにくくなることが知られている。これらの結果から、X線による温熱増感のメカニズムとして、放射線によるDNA損傷を修復する酵素が温熱によって失活することが原因であると考えられてきた。我々は、この現象に $p53$ が関与しているのかを明らかにするために、 $p53$ 以外の遺伝的背景が同じ細胞を用いて調べてきた(図1)[1, 2]。その結果、X線感受性の温熱増感は、正常型 $p53$ 細胞で相乗的に認められるものの(図1③, ⑦)、変異型 $p53$ 細胞では相加的ではないことを見出した(図1④, ⑧)。 $p53$ 依存性生存機構が温熱で不活性化されて、 $p53$ 依存性アポトーシスが増えると考ええると、正常型 $p53$ のみX線照射と温熱処理併用により相乗的な殺細胞効果とアポトーシス頻度の増加が見られた今回の結果を説明できる。また、この結果はあらかじめ患者のがん細胞について $p53$ の遺伝子型を検索することがX線照射と温熱処理併用によるがん治療方針の決定に役立つことを意味している。

2-2. 炭素線による温熱増感

高LET放射線によるDNA損傷は、低LET放射線と比べて質的に異なり、一般的に修復不能であると考えられている。もしも、放射線照射と温熱処理の併用による相乗効果が、放射線によるDNA損傷修復関連酵素が温熱に失活しやすいことが原因であるとしたら、高LET放射線によるDNA損傷は修復不能なため、相乗効果が認められないと考えられる。ホ乳類の培養細胞やがん細胞のヌードマウス移植実験で、高LET放射線照射と温熱処理の併用については、相加効果しか認められなかったという報告も、相乗効果があったという報告もある。用いられた細胞株が異なるので、そのような効果の差が起こるのであろう。我々はH1299細胞を用いた実験で、正常型と変異型 $p53$ 細胞の両者とも、RBEのピークを示した100 keV/μm高LET炭素線照射で温熱処理との相乗的な殺細胞効果は認められなかった(図1①と⑤, ②と⑥)。SAS細胞培養系を用いた実験においても同様の結果を得ている[1]。変異型 $p53$ 細胞のTERはいずれのLET領域でも0.9-1.1と変動はなく、放射線照射と温熱処理の相加効果しか認められなかった。一方、正常型 $p53$ 細胞のTERはX線で1.7、炭素線30-70 keV/μmで1.4と相乗効果を認めた。しかし、100 keV/μmで1.2とLETが高くなるにつれてTERの値が小さくなった。100 keV/μm高LET炭素線で

は修復されにくい DNA 損傷が増えることで、*p53* 非依存性アポトーシスが誘導されると考える。さらに、正常型 *p53* 細胞では *p53* 依存性の生存の経路が絶たれ、変異型 *p53* 細胞では *p53* 依存性アポトーシスを起こさなくても、*p53* 遺伝子に関係ない細胞死を引き起こしていると考え、感受性に差がなくなり、温熱処理併用による相乗的な殺細胞効果が認められなくなると説明できる。

2-3. 拡大ブラックピークビーム (SOBP) による温熱増感

実際に治療で使用する炭素線は厚みのある腫瘍部位に均一に高い線量を集中させるために SOBP が用いられている。我々は SAS がん細胞移植系で抗腫瘍効果を指標に炭素線の温熱による増感について調べた。放射線照射と温熱処理併用による相乗効果を確認するため、それぞれ単独では影響の認められないポイントで経日的な相対腫瘍重量変化を調べた結果、正常型 *p53* 移植腫瘍のみ X 線と同様に SOBP 照射の場合でも温熱処理との併用による顕著な腫瘍増殖の抑制が認められた。正常型 *p53* 移植腫瘍の相対腫瘍重量が 5 倍に到達するまでの日数は炭素線照射と温熱処理併用では 5.8 日遅延した。正常型 *p53* 移植腫瘍のみ X 線と同様に炭素線照射の場合も温熱処理との併用によって顕著な Caspase-3 と PARP 断片化およびアポトーシスの出現が認められた。治療で用いられている SOBP は純粋な炭素線の単一ビームとは異なり、その発生過程で様々な二次放射線成分を含むため、X 線と同様に *p53* 依存性生存機構がはたらいっており、その生存機構が温熱で不活性化されると考えると、これらの結果を説明することができる。これらのことから、正常型 *p53* 腫瘍のみに適用であるが、集学的療法の一つとして炭素線照射と温熱処理併用の適用が期待される[6]。

3 炭素線による一酸化窒素 (NO) ラジカル生成と細胞死誘導

近年、放射線に曝露されていない非標的細胞にも放射線影響が現れる可能性がある「バイスタンダー効果」が注目されている[7]。放射線によるがん治療においても、放射線による直接的な抗腫瘍効果とがん細胞の二次的な応答による間接的な抗腫瘍効果の総和として現れてくると考えられる。以前より放射線がん治療に際して、原発巣のみに放射線治療を施行したにもかかわらず、原発巣から離れた放射線照射や他の治療を施行していない転移巣が縮小または消失する、いわゆる「遠達効果」と称する特異な現象が報告されている[8]。しかしながら、この放射線誘発バイスタンダー効果の分子メカニズムについてはほとんど明らかにされていない。X 線や炭素線を照射したがん細胞において NO ラジカルの産生が誘導されること、この NO ラジカルが共存する非照射のがん細胞に作用してアポトーシスを誘導することを

我々は明らかにした。

3-1. *p53* 遺伝子型と NO ラジカル生成

内因性の NO ラジカルは一酸化窒素合成酵素 (Nitric Oxide Synthase, NOS) によって L-アルギニンのグアニド基が酸化されて L-シトルリンへと転換されるとき副産物として生成される。NOS には、endothelial NOS、neuronal NOS および inducible NOS (iNOS) の 3 種類のアイソマーが存在する。3 種類の NOS により生成される NO ラジカルは、血管弛緩、神経情報伝達、免疫反応および炎症反応でのシグナル伝達因子として重要な生理的機能を担っている。がん細胞において高発現が見られるのは主に iNOS である。ヒト腫瘍 (子宮がん、乳がん及び脳腫瘍) において iNOS の産生や活性が上昇していることが報告されている。

我々は、X 線あるいは炭素線照射後の iNOS の誘導動態を検討した。X 線および炭素線照射後に iNOS の蓄積誘導が認められたのは変異型 *p53* 細胞のみであり (図 3①, ②)、細胞外への NO ラジカルの放出が認められたのも変異型 *p53* 細胞のみであった (図 3⑤, ⑥; 図 5⑧) [9, 10]。 *p53* タンパク質は *p53* 標的遺伝子のプロモーターに存在する特異的塩基配列 (*p53* consensus sequence, *p53CON*) に結合して転写を促進するだけでなく、TATA-box をもつプロモーターに対しては TATA-box binding protein と結合して転写を抑制する。また転写因子 NF- κ B との相互作用により NF- κ B を必須とするプロモーター活性も抑制する。iNOS 遺伝子のプロモーターには TATA-box が存在し、転写には NF- κ B が必須であるため、正常型 *p53* 細胞においては iNOS の蓄積誘導は正常型 *p53* タンパク質により抑制され、変異型 *p53* 細胞においてはその様な抑制がかからないので、

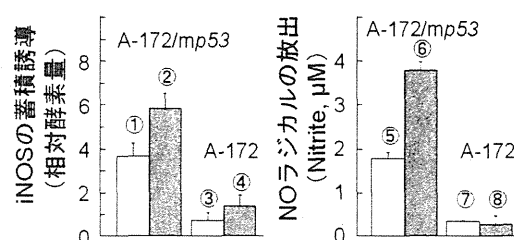


図 3. X 線・炭素線による iNOS の蓄積誘導と NO ラジカルの放出 (照射後 10 時間目) □, X 線 (2.5 Gy); ■, 炭素線 (6 cm SOBP, 70 keV/μm, 2.5 Gy)。

iNOS の蓄積誘導および NO ラジカルの放出が認められたものとする[11]。

3-2. NO ラジカルによる細胞影響

過剰に産生された NO ラジカルは N_2O_3 や $ONOO^-$ の生成を促し、DNA やタンパク質を修飾し、様々な

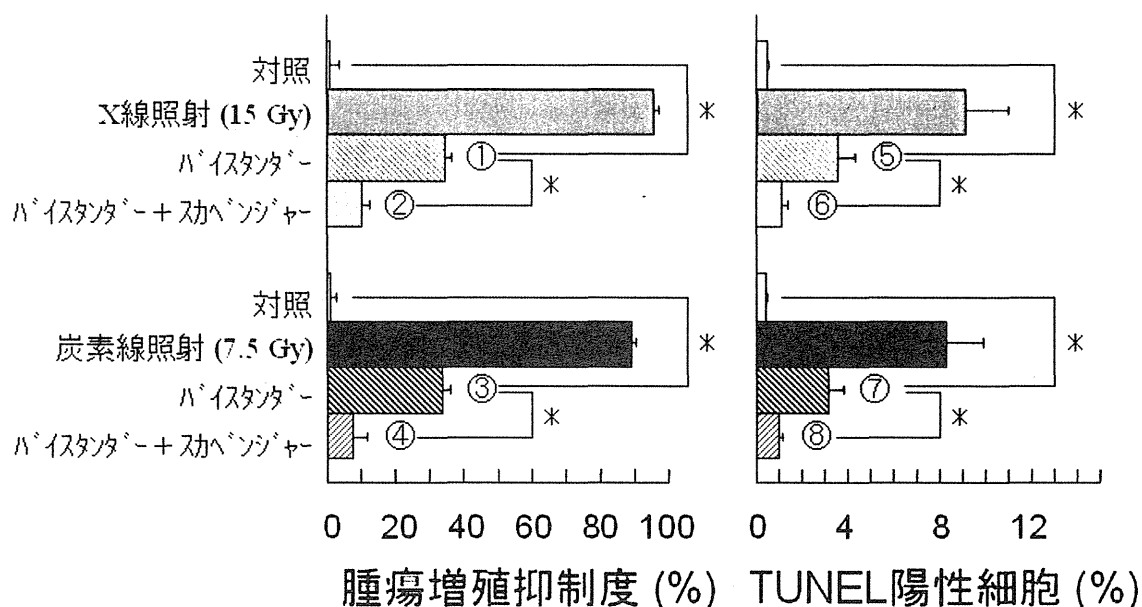


図 4. 変異型 *p53* 腫瘍由来 X 線・炭素線誘発 NO ラジカルによる非照射の正常型 *p53* 腫瘍での腫瘍増殖遅延およびアポトーシス誘導 腫瘍増殖抑制率は照射後 25 日目の相対腫瘍体積から算出した。TUNEL 陽性細胞出現率は照射後 4 日目の腫瘍を摘出し、TUNEL 法により染色し、算定した。*, $P < 0.05$ 。

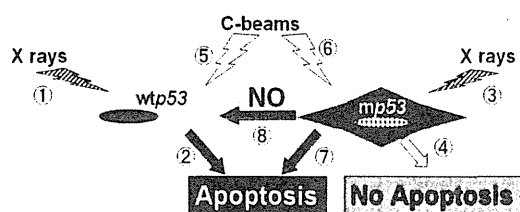


図 5. 炭素線によるアポトーシス誘導

組織での細胞障害に関与し、アポトーシスを誘導することが明らかにされている[12]。X線を照射した変異型 *p53* 細胞を 24 時間培養して Conditioned Medium (CM) を調製し、この CM に曝露した正常型 *p53* 細胞において、顕著な DNA ラダー形成および Caspase-3 の活性化が認められ、蛍光色素染色により典型的なアポトーシス像が認められた。しかし、CM に NO ラジカル特異的スカベンジャーである c-PTIO を添加すると、ほぼ完全にアポトーシスが抑制された。さらにがん細胞移植腫瘍において X 線あるいは炭素線誘発 NO ラジカルによるアポトーシス誘導を検討した。両大腿皮下に、正常型および変異型 *p53* 細胞を移植したヌードマウスを準備し、変異型 *p53* 移植腫瘍に X 線あるいは炭素線を照射して、両腫瘍の増殖動態を解析した。照射された変異型 *p53* 移植腫瘍の反対側にある非照射の正常型 *p53* 移植腫瘍において統計学的に有意な増殖遅延があり(図 4①, ③)、正常型 *p53* 移植腫瘍において TUNEL 陽性(アポトーシス)細胞が認められた(図 4⑤, ⑦)。これらの現象は

照射前に c-PTIO を腹腔内投与することにより抑制された(図 4②, ④, ⑥, ⑧)。

これらの結果は、NO ラジカルが X 線および炭素線に対するがん細胞の感受性修飾因子の一つであり、放射線による抗腫瘍効果に NO ラジカルによるアポトーシス誘導が大きく寄与していることを示唆している。さらに「遠達効果」および「バースタンダー効果」の一因が NO ラジカル(図 5⑧)であることを示唆するものである。

参考文献

- [1] Takahashi A., Ohnishi K., Wang X., Kobayashi M., Matsumoto H., et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 489-494 (2000).
- [2] Takahashi A., Ohnishi K., Ota I., Asakawa I., Tamamoto T., et al.: Int. J. Radiat. Biol. 77, 1043-1051 (2001).
- [3] Asakawa I., Yoshimura H., Takahashi A., Ohnishi K., Nakagawa H., et al.: Anticancer Res. 22, 2037-2044 (2002).
- [4] 太田一郎、高橋昭久、大西武雄: 癌関連遺伝子からみたアポトーシス、癌放射線療法 2000 (大川智彦、田中良明、佐々木武仁編集、篠原出版)、203-214 頁 (2002).
- [5] 高橋昭久、大西健、青木瑞穂、古澤佳也、大西武雄: 日本医学放射線学会誌 62、531-534 (2002).
- [6] Takahashi A., Ota I., Tamamoto T., Asakawa I., Nagata Y., et al.: Int. J. Hyperthermia 19, 145-153 (2003).
- [7] Nagasawa H., Little J.B.: Cancer Res. 52,

- 6394-6396 (1992).
- [8] Antoniades J., Brady L.W. Lightfoot D.A.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2, 141-147 (1977).
 - [9] Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Ohnishi K., Shioura H., et al.: *Radiat. Res.* 155, 387-396 (2001).
 - [10] Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Shioura H., Ohtsubo T., et al.: *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1649-1657 (2000).
 - [11] Forrester K., Ambs S., Lupold S.E., Kapust R.B., Spillare E.A., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 2442-2447 (1996).
 - [12] Chung H.T., Pae H.O., Choi B.M., Billiar T.R., Kim Y.M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **282**, 1075-1079 (2001).

炭素線治療の生物学的優位性

Biological Advantages of Carbon-Ion Radiotherapy

安藤興一

粒子線治療生物研究グループ

Abstract

A question whether high LET radiotherapy be advantageous was answered by in vivo experiments. The biological effectiveness of carbon ions relative to γ rays (RBE) was compared between the tumor growth delay and an early skin reaction of syngeneic mice. The RBE was larger for a tumor than skin when irradiated with large doses of high-LET (linear energy transfer) carbon ions. The intra-track damage (α term of a linear quadratic model) of a tumor and skin equally increased with an increase of the LET, while the inter-track damage (β term) of skin alone increased with the LET. These data provide evidence that high-LET radiotherapy could achieve therapeutic gain by minimizing the difference in response to fractionated irradiation between the tumor and normal tissue.

【はじめに】

加速された高エネルギー粒子は、入射後生体構成原子と反応することによりエネルギー損失する。その最大損失は飛跡終末端で顕著となりブラッグピークを形成するが、反面から見ればこれは大量のエネルギー放出でもある。線エネルギー付与あるいはLETとは粒子が水中を通過する際に、単位距離当たりに水へ付与するエネルギーであり、放射線の生物効果を決定づける上で優れた物理量である。LETは粒子のエネルギーと種類に依存する；X線や γ 線などの光子線は0.1ないし10 keV/ μ mのLETであるが、ウラニウム粒子は10,000 keV/ μ mを越えるLETを具有する。これらの中間である150 keV/ μ m近傍のLETが最大の生物効果をもたらすので、がん治療にはこの中間LETが適していると考えられている。歴史的観点からすると1970年代にカリフォルニア・ローレンスバークレー研究所で粒子線治療が開始され、以降は陽子線や炭素線による治療が世界中で10施設以上にて行われるようになってきた。放医研では1994年からHIMACシンクロトロンを用いて炭素線治療を開始し、10年間で1,600名を越すがん患者を治療してきた[1]。一方、陽子線はカリフォルニア・ロマリンダ大学病院にて1990年以降約10,000名のがん患者治療を行っている[2]。腫瘍に対する治療効果が高い高LET粒子線は正常組織に対しても強い副作用をもたらす危険はある。この点を危惧する研究者からは重粒子線治療はメリットが無い、という意見も出されている[3]。我々は実験動物を用いて、腫瘍と正常組織に対する炭素線照射効果の強さを比較することにより炭素線の示す腫瘍抑制効果の方が正常組織障害よりも大きいことを明らかにした[4]。本報告ではその内容について説明する。

【材料と方法】

二つの組織

放医研炭素線治療では拡大ブラッグピーク(Spread-Out Bragg peak; SOBP)にて腫瘍を照射している。拡大ブラッグピーク内部は生物効果を均一にするために、物理線量は不均一にしてある。これは、拡大ブラッグピーク内部の線エネルギー付与(LET)が不均一であるためであり、体内深部に至るほどLETが大きくなる。我々が知りたいことは、LETと物理線量が同じ場合に腫瘍と正常組織の間で炭素線生物効果の大きさに違いがあるのか？という点である。これを調べるため、腫瘍としてC3Hマウスに自然発生した可移植性繊維肉腫NFSaを、また正常組織としては皮膚を選んだ。腫瘍の場合、先ず腫瘍細胞を雄マウス右下肢皮下へ移植し、腫瘍が一定サイズ(7-8mm)に達したときに照射を開始した。皮膚の場合、照射開始7日前に雌マウス右下肢皮膚の体毛を脱毛剤にて脱毛しておいた。これは照射後に起こる皮膚反応を容易に観察・計測するためである。腫瘍の実験には881匹、皮膚の実験では2,323匹のマウスを用いた。各実験群は5匹とし、繰り返し実験で得られた全データを用いて解析した。

照射法

ブラッグピークを6 cm幅に拡大した290 MeV/u炭素線にてマウス右下肢部を限局照射した。使用したいLETを選択するには、適切な厚さのPMMAをマウス上流に置くことで対処した。低いLETは入射平坦部を用い、それは14 keV/ μ mから20 keV/ μ mを含んでいた。LETの高い拡大ブラッグピークは、40 keV/ μ m以上から100 keV/ μ mまでの照射に用いた。マウスはネンブター麻酔下にてルサイト板にテープで固定し、右下肢を28 × 100 mmの照射野内に置いたが、足は照射野外とした。対照としてセシウム γ 線を

用いた。線量率は炭素線で約 3 Gy/ 分、 γ 線 1.6 Gy/分であった。照射時間は 1 日 1 回ずつ、24 時間間隔で、最大 8 日間とした。各 LET・分割回数には 5 以上の線量群を作り、得られた線量—効果関係から一定の生物効果をもたらす等効果線量を求めた。皮膚について調べた LET は 14、20、40、50、60、80、100 keV/ μ m であり、腫瘍については 14、20、44、74 keV/ μ m であった。本稿でのデータ表示では、腫瘍と皮膚の比較をするため、皮膚の 40 keV/ μ m と腫瘍の 44 keV/ μ m を纏めて 42 keV/ μ m とし、また皮膚の 80 keV/ μ m と腫瘍の 74 keV/ μ m を纏めて 77 keV/ μ m として表記した (図 1)。

解析法

腫瘍に対する照射効果は、増殖遅延時間を測定することにより得た。即ち、照射後隔日に腫瘍径をノギスにて計測し、体積を計算し、増殖曲線グラフを描いた。グラフ上にて腫瘍体積が照射時の 5 倍に至るまでの時間を計算し、非照射対照群との差を増殖遅延 (Tumor Growth Delay; TGD) 時間とした。

照射した皮膚を隔日に観察し、皮膚反応に点数 (スコア) をつけた。観察最長期間は 5 週間であった。得られた個々のマウスの皮膚反応スコアのうち最高となる 5 数値を平均し、これをその個体における平均皮膚反応スコアとした。

種々の分割照射効果を解析するため、線量効果関係を求めた、即ち、前述した TGD time と平均皮膚反応スコアを照射総線量に対してプロッ

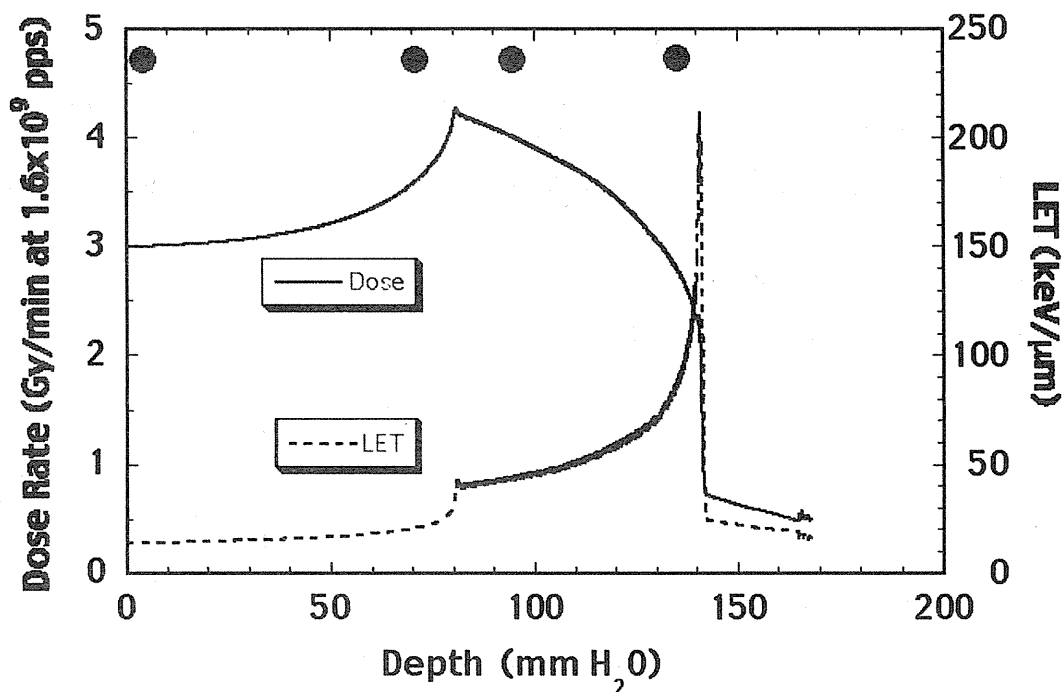
トした。三次多項式を用いて、これらのデータから線量—効果曲線を求めた。これらの曲線上で、同一効果 (腫瘍では TGF time が 15 日、皮膚では反応スコアが 3.0) をもたらす線量を求め、等効果線量とした。炭素線の γ 線に対する生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness; RBE) は、同一の分割回数毎に炭素線の等効果線量と γ 線の等効果線量を比較することにより得た。更に、分割照射による組織反応から、その組織における放射線の飛跡内損傷 (intra-track damage) と飛跡間損傷 (inter-track damage) を求めるため、線形—二次回帰の Fe-plot を行なった。横軸に分割照射線量を取り、縦軸に総線量の逆数を取り、データを直線回帰すると、その縦軸への外挿と傾きはそれぞれ dual radiation action 理論で述べられている α と β に対応する。

【結果と考察】

図 2 は腫瘍増殖遅延 (A) と皮膚反応 (B) の線量効果曲線を示す。いずれの図にても、 γ 線 (\square) は最右側に位置しており、炭素線 LET が大きくなる (14, 20, 42, 77 keV/ μ m) につれて線量効果曲線が左へ移動していることが分かる。この図で点線と交差する線量が各 LET での等効果線量である。

図 2 は 4 分割照射の結果であるが、我々は 1 から 6 分割照射全てについて同様な線量—効果関係を求めた。そこで求めた等効果線量と分割回数との関係を図 3 に示す。 γ 線 1 回照射の等効果線量は腫瘍遅延で 60Gy、皮膚反応で 50Gy であった。

Fig.1



全体的に観ると、炭素線 LET が高くなるにつれて、等効果線量は少なくなっていた。また、 γ 線と低 LET 炭素線（14 および 20 keV/ μm ）では、分割回数が4回までは等効果線量は分割回数の増

大とともに増加したが、それ以上の分割照射は等効果線量の更なる増加をもたらさなかった。拡大ブラッグピーク内部の 77 keV/ μm 炭素線照射では腫瘍への分割照射効果は認められなかった。

Fig.2 A

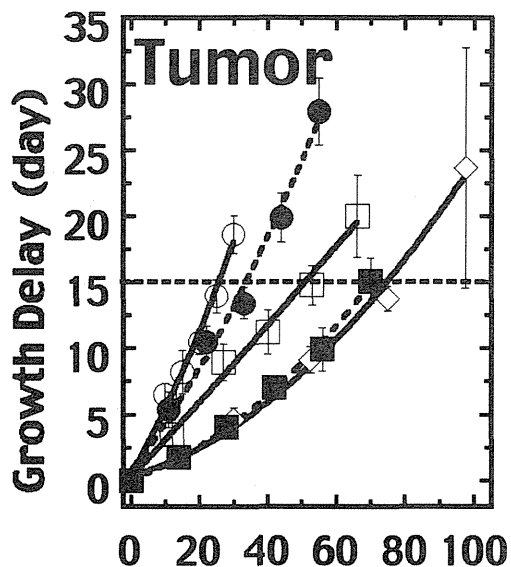


Fig.2 B

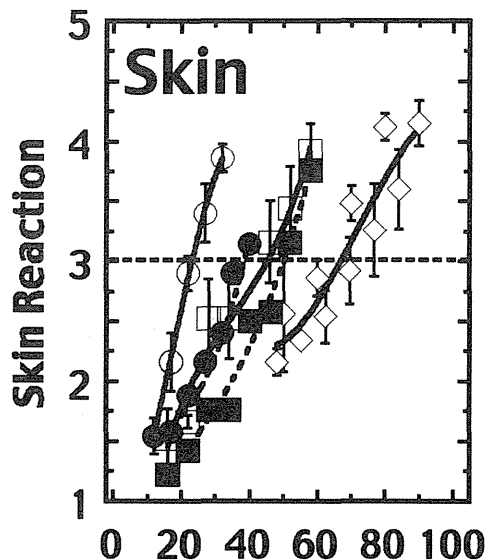
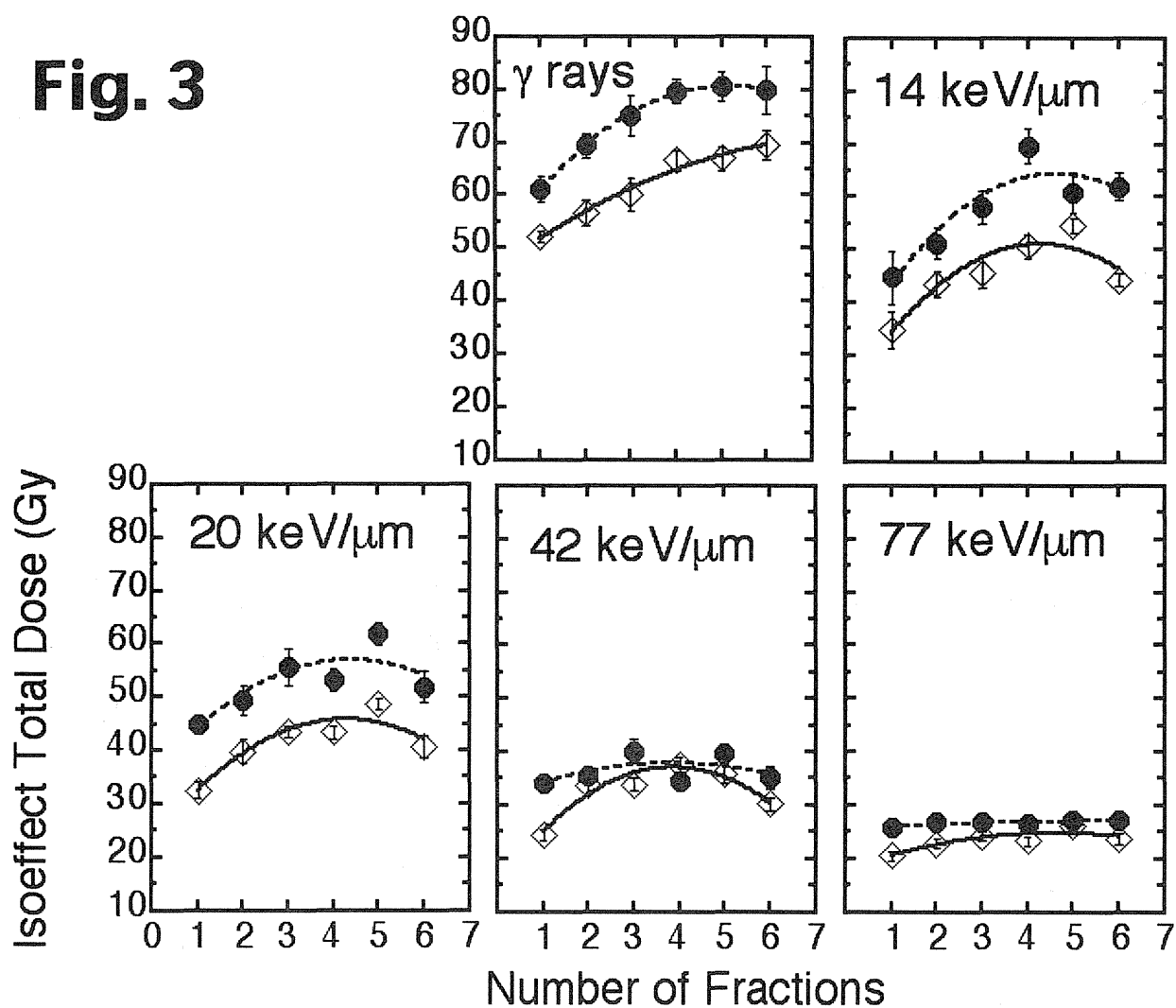


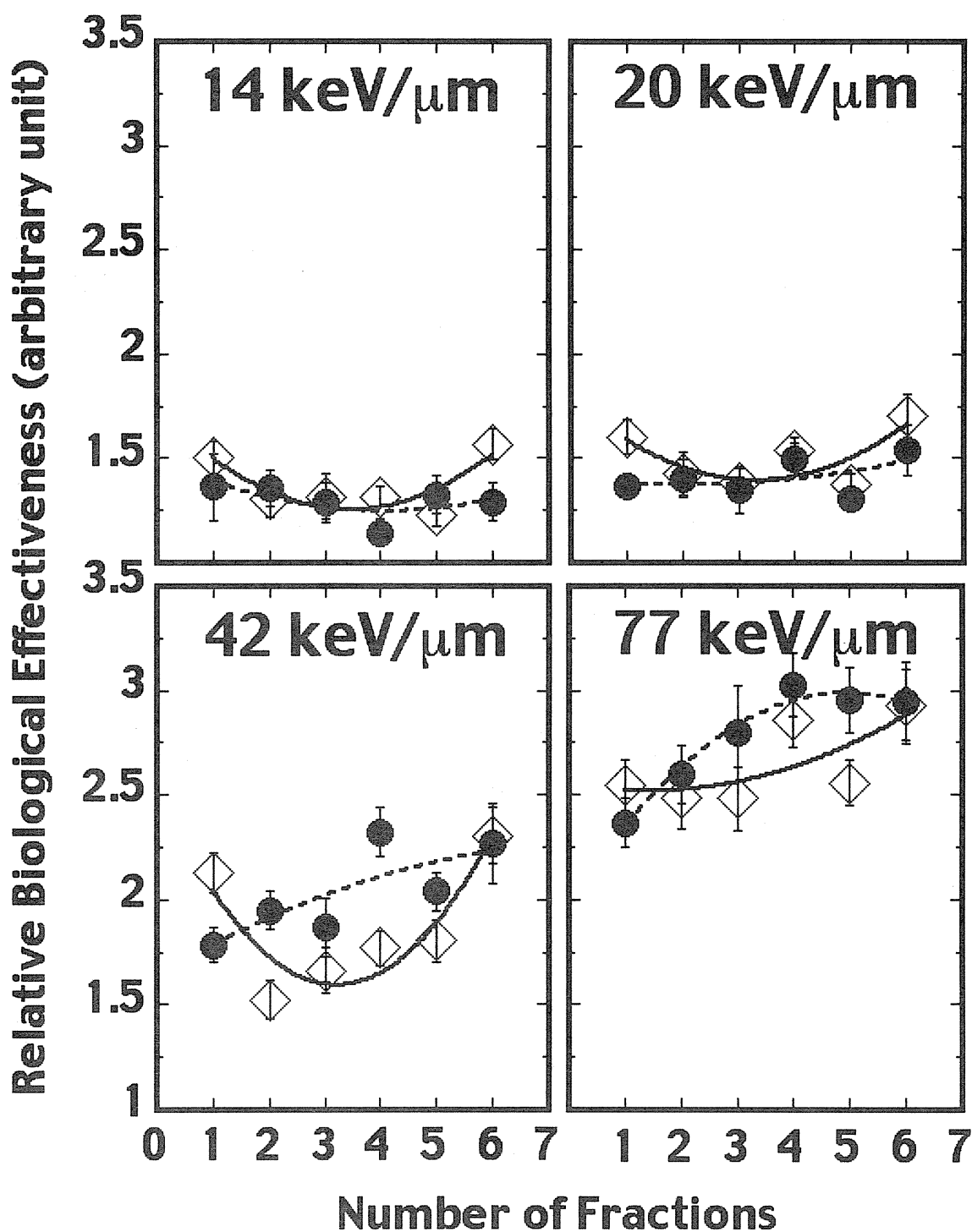
Fig. 3



これら分割回数ごとの等効果線量を炭素線と γ 線との間で比較することにより、炭素線の各 LET について RBE を計算した (図 4)。低 LET 炭素線 (14 および 20 keV/ μm) の RBE は、12. から 1.7 の範囲であり、分割回数に対する依存性は明らかでなかった (図 4 A)。42 keV/ μm 炭素線になると RBE は大きくなるとともに、分割回数増大とともに増加した。そして 2 および 4 分割では腫瘍に対する RBE は皮膚に対する RBE より有

意に大きかった。腫瘍に対する RBE を皮膚に対する RBE で割った比を求め、これを治療効果比としたところ、2 分割と 4 分割でそれぞれ 1.16 ± 0.09 と 1.31 ± 0.09 であった (図 4 B)。77 keV/ μm 炭素線の治療効果比も 3 分割と 5 分割照射では 1.0 より大きかった。炭素線 RBE は分割照射線量が大きくなるにつれて減少した (図 4 C)。低 LET 炭素線の RBE は腫瘍増殖抑制と皮膚反応の間で差はなかった。しかし、高 LET (42

Fig. 4 A



及び $77\text{keV}/\mu\text{m}$) 炭素線で分割照射線量が大きい場合、腫瘍増殖抑制の RBE が皮膚反応の RBE よりも大きくなっていった。このように、炭素線の RBE が分割線量の大きさと組織の違いで変わる

ことは大変重要である。組織間における RBE の違いが何に起因するかが明らかになれば、将来、炭素線治療の有効の腫瘍を事前に選別することが可能になるであろう。

Fig.4B

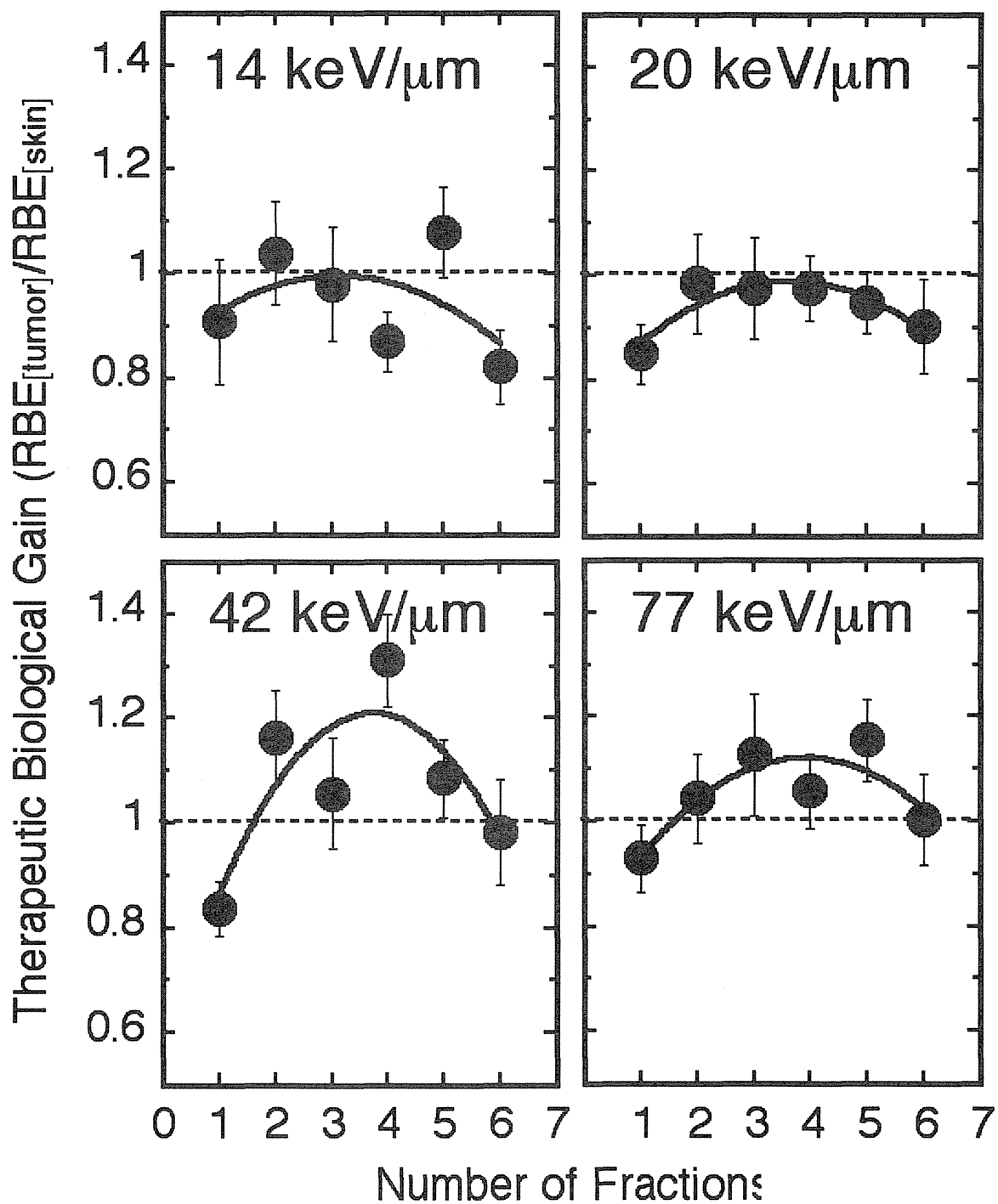
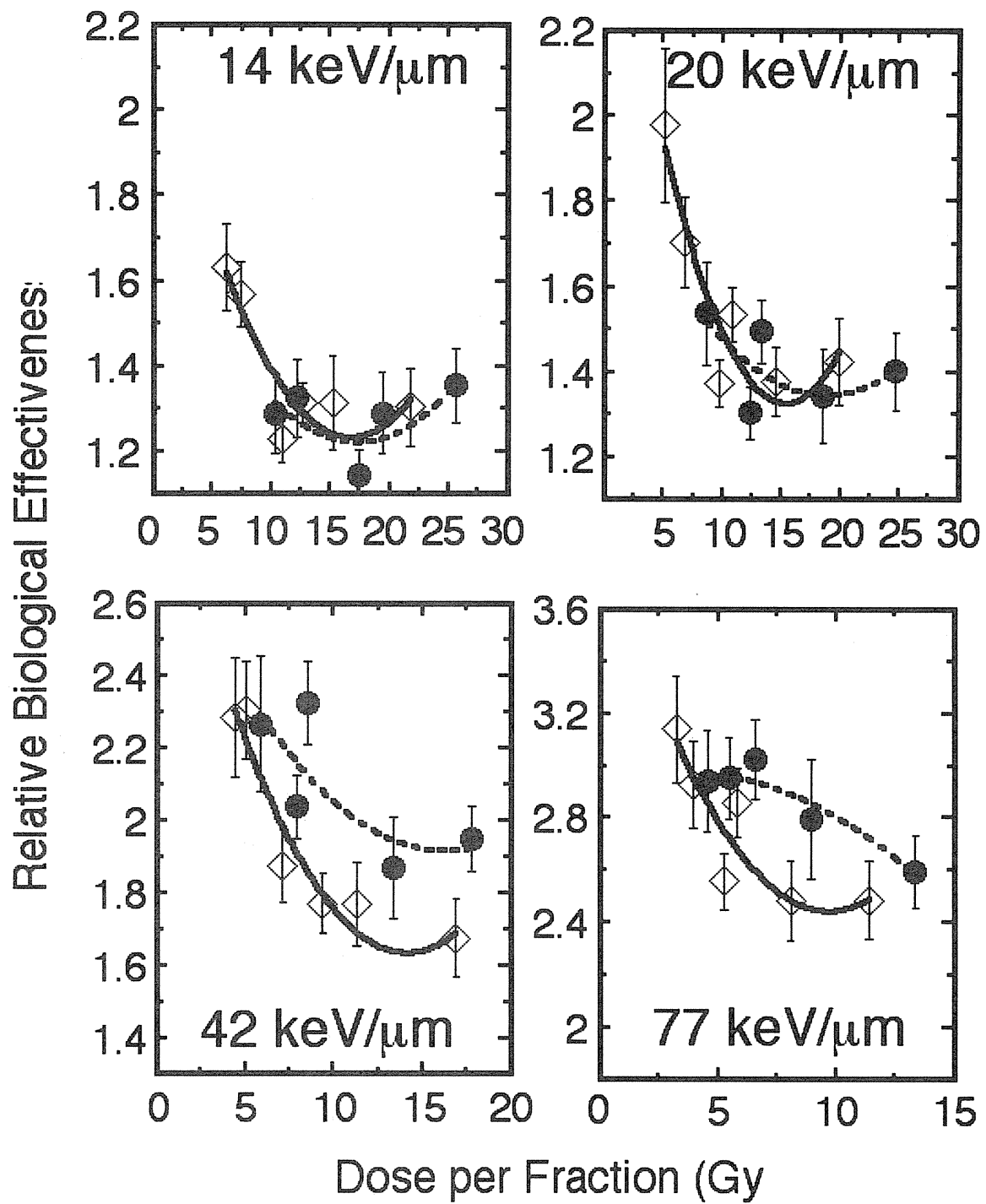


Fig.4C



組織の放射線障害は、基本的に組織を構成する細胞の DNA 損傷に由来する。高 LET 放射線は密度の高い電離を起こすため、飛跡内 (intra-track) 損傷あるいは単一 (single) ヒットで DNA 2 本鎖切断をおこすが、低 LET 放射線による DNA 2 本鎖切断は飛跡間 (inter-track) 損傷あるいは二回 (dual) ヒットで起こる、とされている。今回のデータから、腫瘍と皮膚の損傷を LET の関数として調べてみた。

図 5A は等効果線量の逆数を縦軸に、分割線量を横軸にプロットしてある。腫瘍 (左) と皮膚 (右) とともに γ 線 (\diamond) よりも炭素線の方が上に移動していること、また $77 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (\circ) で例示されるごとく、傾きの変化は皮膚の方が腫瘍よりも大きいことが見て取れる。ここで用いた Fe-Plot という解析法では回帰直線が縦軸と交差したところが α 値 (飛跡内損傷) を、そして直線の傾きが β 値 (飛跡間損傷) を近似する。これらの α 値と β 値を LET に対してプロットしたものが図 5B である。

LET の増大とともに α 値 (ここに含まれる E は等効果をもたらし細胞生存率である) は増加しており、腫瘍 (\bullet) の方が若干急峻な勾配を示しているが、皮膚 (\diamond) との間には大きな違いは認められない。一方、 β 値については、腫瘍の LET 依存性は殆ど無いが、皮膚では明らかに LET の増大とともに増加していた。これらの α 値、 β 値を基にして腫瘍と皮膚の細胞生存率を擬似的に描いたものが図 5C である。ここでは E (等効果をもたらし細胞生存率) として、腫瘍では 10^{-5} 皮膚では 10^{-6} と仮定した。腫瘍の 10^{-5} は実験から求めた値である [5] が、皮膚の 10^{-6} は経験に基づいた推定値である。シンボルは計算値である。 γ 線では、腫瘍の方が皮膚よりも低感受性であるが、炭素線 ($77 \text{ keV}/\mu\text{m}$) では腫瘍と皮膚の差はほぼ無くなり、類似した生存率曲線となった。これは、腫瘍に対する炭素線の生物効果の方が、皮膚に対する生物効果よりも強い、ということを意味している。

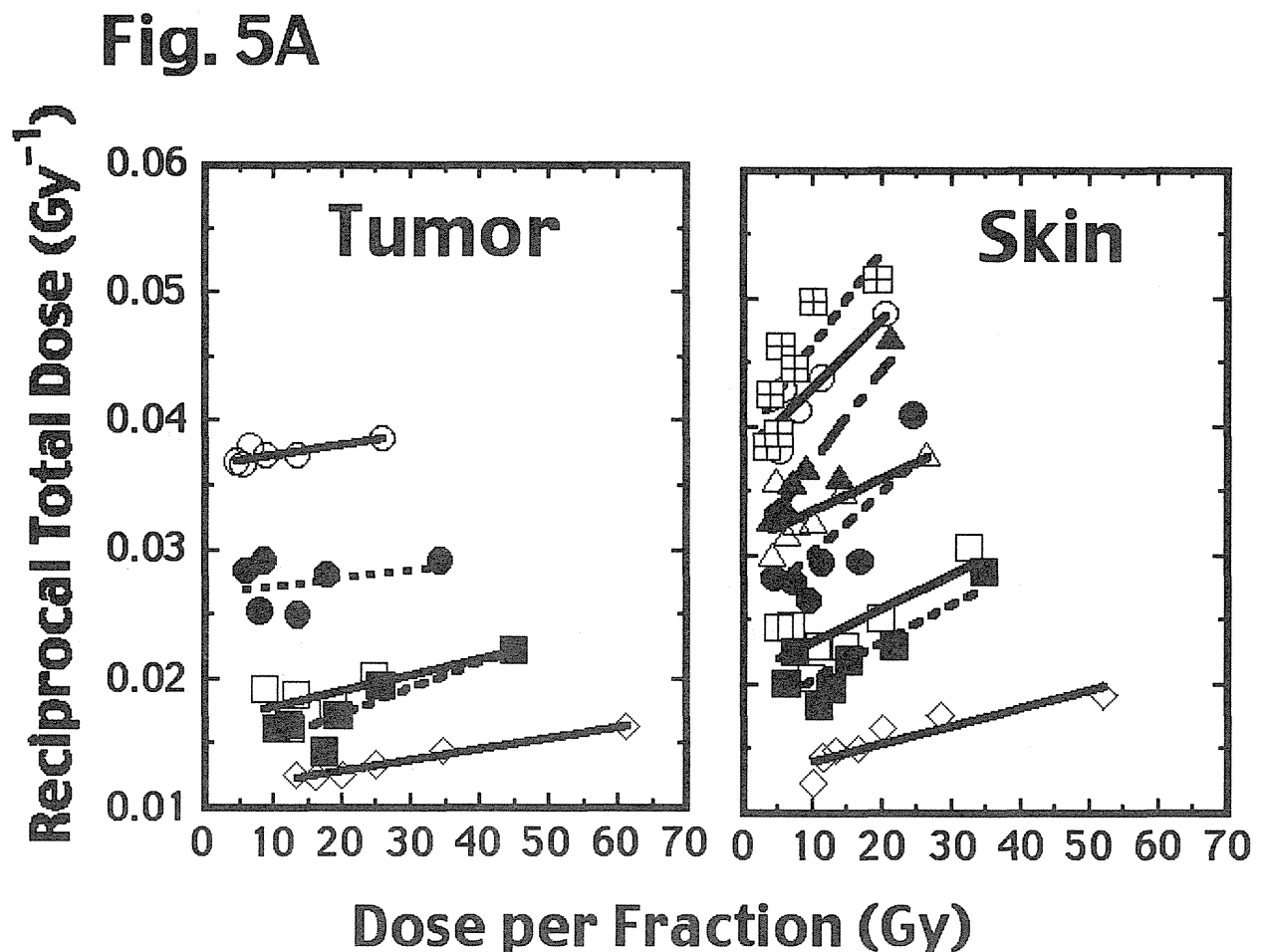


Fig. 5B

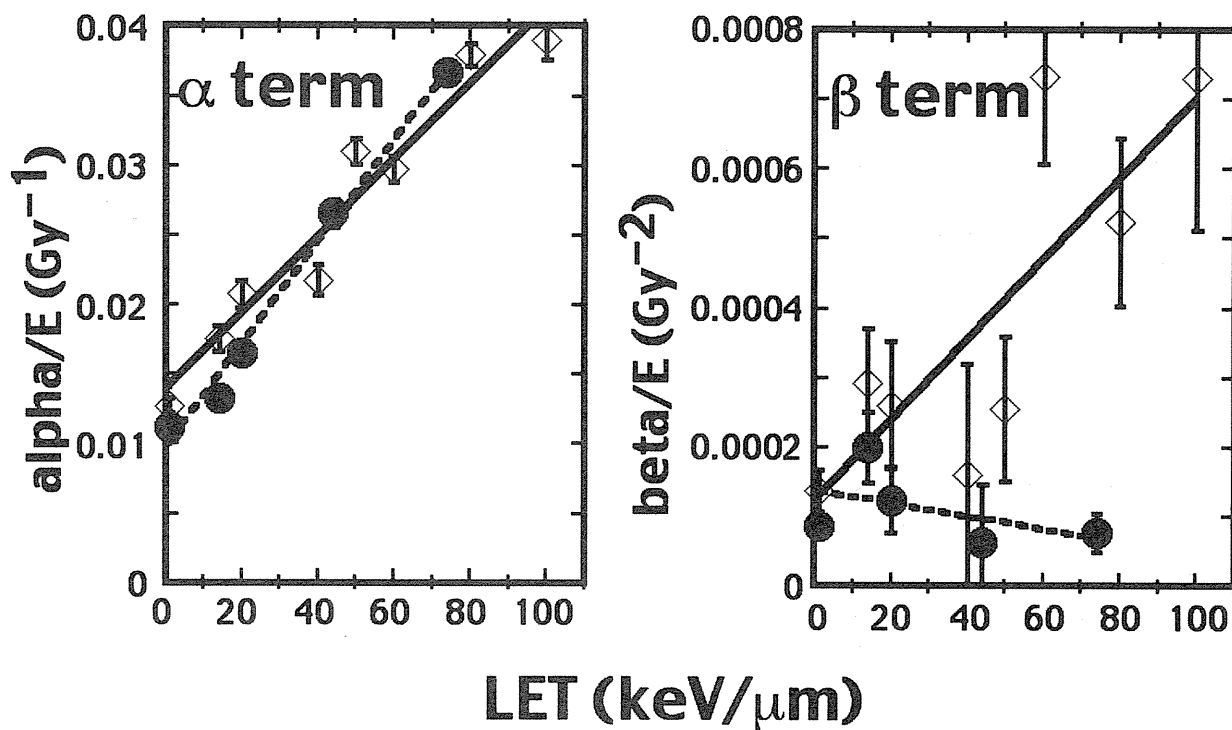
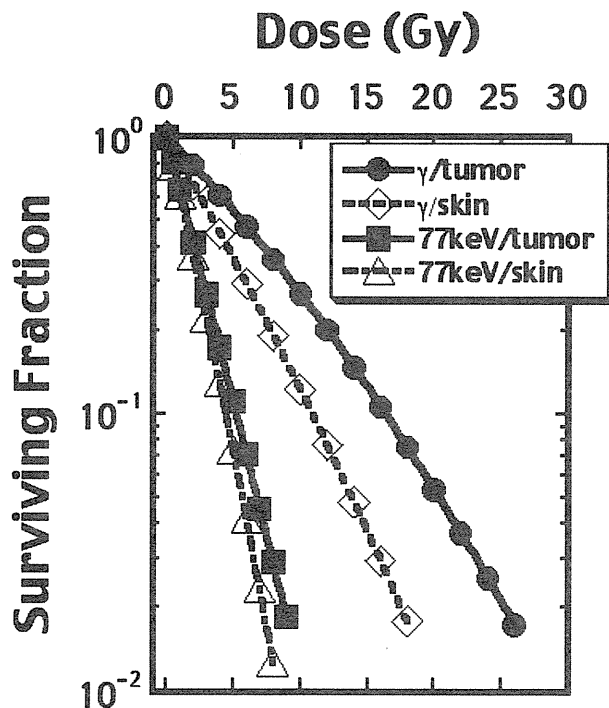


Fig.5C



本研究で得られた結果から明らかになったことは、炭素線拡大ブラッグピークが治療効果比を高める、ということである。低 LET の入射平坦部では治療効果比を高めることができない。LET が高くなると腫瘍と皮膚の間で異なってくるものは β 値であった (図 5B)。腫瘍と皮膚の間で

は酸素状態が異なると思われる。NFSa 腫瘍には約 10% の低酸素細胞が含まれており [6]、 γ 線 10Gy 以上ではおもに低酸素細胞の生存率が腫瘍増殖遅延を決定していると考えられる。一方、皮膚には低酸素細胞は少ないが、X 線 30 Gy 以上で皮膚反応を決定している [7]。1 回照射での等効果線量が腫瘍で 60Gy、皮膚で 50Gy であることからして、腫瘍のみならず皮膚の低酸素細胞が幾分か関与している可能性はある。NFSa 腫瘍については炭素線照射が再酸素化 (reoxygenation) を加速することが分かっている [8]。しかし、皮膚における低酸素細胞が分割照射とともにどのような動態を示すか、は不明である。組織の違いは α 値でなく β 値に現れたわけだが、これは飛跡内損傷と飛跡間損傷に対する修復機構が異なること、また飛跡間損傷修復機構の違いが腫瘍と皮膚の分割照射効果の違いに寄与していることを示唆している。高 LET 粒子線治療の可能性はまだその一部が明らかにされた段階であり、今後の展開を進めるためには生物学的アプローチがますます重要になるとと思われる。特に、修復機構が組織 (腫瘍と正常組織) 間でどのように異なるのか、酸素状態は修復機構に対して重要なのか、などの問題は意義のある手掛かりになったと思う。こうした生物学研究を進めることにより、腫瘍特性情報の取得や腫瘍感受性の個別化が可能となり、ひいては新しい診断法、治療計画、予後予測法などを創出することが期待される。

参考文献

- 1) <http://www.nirs.go.jp/tiryout.htm>
- 2) <http://www.proton-therapy.org/facts.htm>
- 3) Katz R., Cucinotta F.A.: Tracks to therapy. Radiat. Meas. 31, 379-388 (1999).
- 4) J. Radiat. Res. (in press).
- 5) Ando K., Koike S., Satoh S.: Nonlinear survival curves for cells of solid tumors after large doses of fast neutrons and γ rays. Radiat. Res. 131, 157-161 (1992).
- 6) Ando K., Koike S., Shikita M., Hayata I., Ohtsu H., Satoh S.: Radiosensitivity of late recurrences following radiotherapy of murine fibrosarcomas. Radiat. Res. 113, 334-345 (1988).
- 7) Majima H., Ando K., Koike S., Furukawa S., Hiraoka T., Kawachi K., Kanai T.: Biological studies of proton irradiation under combination with a hypoxic cell sensitizer. Nippon Acta Radiologica 42, 398-405 (1982).
- 8) Ando K., Koike S., Ohira C., Chen Y.-J., Nojima K., Ando S., Ohbuchi T., Kobayashi N., Shimizu W., Urano M.: Accelerated reoxygenation of a murine fibrosarcoma after carbon ion radiation. Int. J. Radiat. Biol. 75, 505-512 (1999).

The Induction of Somatic Mutations by High-LET Radiations using the *Drosophila* Assay System

Isao YOSHIKAWA, Toshihiro TAKATSUJI
Faculty of Environmental Studies, Nagasaki University

Abstract

Two types of somatic mutation in *Drosophila melanogaster* were examined to evaluate the RBE of ^{252}Cf neutrons and heavy ions (carbon ions and neon ions) accelerated with a synchrotron for inducing mutations as a function of LET. One is the loss of heterozygosity for wing-hair mutations and the other the reversion of the mutant *white-ivory*. The measurements were made using a combined mutation assay system; so that induced mutant wing-hair clones as well as revertant eye-color clones could be detected simultaneously in the same fly. Larvae were irradiated at the age of 3 days post-oviposition.

The efficiency of ^{252}Cf neutrons for inducing wing-hair mosaic spots is very high, $\text{RBE} = 8.5$, but that for eye-color mosaic spot is almost equal ($\text{RBE} = 1.2$) to that of ^{137}Cs γ -rays.

RBE-LET relationships were obtained for the induction of wing-hair and eye-color mosaic spots. The RBE of carbon and neon ions for producing wing-hair mosaic spots increased with increasing LET values. The RBE for the induction of eye-color mutants did not change with LET. These relationships suggest that more complex types of DNA damage such as non-rejoinable strand breaks or clustered double strand breaks that increase with LET may be responsible for inducing the wing-hair mutation, while simpler forms of molecular damage may induce reversion in the *white-ivory* allele.

INTRODUCTION

There is a need for more information on the biological effects of high-LET radiation, to allow us to predict the risks of radiation exposure in space or during cancer therapy. High-energy heavy ions and neutrons are a components of galactic cosmic rays and constitute a significant part of the biologically effective dose of radiation that astronauts receive during manned space exploration [1-4].

There are several somatic mutation assay systems in *Drosophila melanogaster*. These include the wing-spot [5] test and the *white-ivory* (w^i) reversion assay [6]. The mutant wing hair mosaic spots of *multiple wing hairs* (*mwh*) and *flare hair* (*flr*) result primarily from a somatic recombination that involves two recessive genes, *mwh* and *flr*, which are both located on the 3rd chromosome. In contrast, revertant red mosaic spots in *white-ivory* eyes result from the excision of a duplicated 2.96 kb-DNA fragment of the *white-ivory* gene on the X chromosome [7].

To obtain information on the mutagenic potential of high-LET radiation, we analyzed production of the somatic mutations in terms of the RBE and LET.

For this purpose, a *Drosophila* strain was constructed that enabled us to detect the two types of mutations simultaneously in the same fly [8, 9]. This method eliminates possible experimental bias in comparing RBE values for different mutations, which may arise from problems of dosimetry or uncontrollable physical conditions.

DETECTION OF SOMATIC MUTATION IN DROSOPHILA

Drosophila embryo forms both the larva and islands of cells called imaginal discs, from which the adult

skeletal structures form during metamorphosis. These imaginal discs do not start to differentiate and only undergo somatic cell division until the end of larval development. Distinct areas of the adult structure (e.g. wing or eye) are expected to be clones of the progeny cells derived from one single imaginal disc cell. This expectation can be tested experimentally if it is possible to genetically mark individual clones during development in a stable way. When a larva is irradiated with any type of radiation inducing a genetical event in an imaginal disc cell, which is expressed in the adult structure, the phenotypic change based on genetic markers is identified as a marked clone.

Combining the wing-hair and eye-color assay systems

The wing-hair loci *mwh* and *flr* are located on the left arm of the third chromosome at map positions 0.3 and 38.8, respectively [10].

For the eye-color reversion assay, the genotype *Dp[1:1:1:1] w^i* (hereafter as $(w^i)_4$) was used throughout this series of experiments. It possesses 4 copies of the X-linked eye-color mutation *white-ivory* in a tandem quadruplication, and shows an increased response to mutagens compared to strain with a single copy of w^i [6].

We installed both systems in one strain of flies.

Radiation exposure

Females with *mwh* on the 3rd chromosome and $(w^i)_4$ on the X-chromosome were mated with males with the *flr* allele on the 3rd chromosome, and allow to egg-laying. Three days later, the larvae were collected from the culture bottles for irradiation. Immediately after exposure, all the larvae were kept at

25°C until the adults emerged seven days later. Adult flies typically emerge about 10 days after egg-laying.

Detection of mutations

The emerged flies were sorted by eye and body color phenotype, and then the males, in which both the *mwh/flr* and (*w*)₄ mutation assays are possible, were collected. They were scored for wing-hair mosaic spots, both *mwh* single and *mwh-flr* twin, and red spot in *white-ivory* eyes. The detailed procedures are given in our other papers [8, 9]. Also, the detail information on the genetic markers and their phenotypes is found in Lindsay and Zimm [10].

MUTATION INDUCTION AND RBE FOR ²⁵²Cf NEUTRONS COMPARED TO ¹³⁷Cs γ-RAY

The left panel in Fig. 1 shows the frequency of the wing hair mosaic spots plotted as a function of dose for both types of radiation. ²⁵²Cf radiation appeared to be about 6 times more effective than ¹³⁷Cs γ-rays.

The right panel in Fig. 1 is a similar graph for the eye color mosaic spots. The mutagenic efficiency of ²⁵²Cf radiation was almost equal to that of ¹³⁷Cs γ-rays [8].

²⁵²Cf radiation consists of mixed neutron and γ-ray radiation; 67% of the total tissue dose is neutrons and the remaining 33% γ-rays [11]. The RBE of the neutron was estimated to be about 8.5 for the wing spots and about 1.2 for the eye spots. Large RBE values with high LET values have also been reported for the induction of wing-hair mutations by other fission neutrons [12, 13].

RBE-LET RELATIONSHIP FOR TWO TYPES OF SOMATIC MUTATION INDUCED BY CARBON AND NEON IONS

²⁵²Cf neutrons have higher LET value (average 40 keV/μm) than that of ¹³⁷Cs γ-rays. This suggests that mitotic crossing over depends on LET, but eye-color reverse mutation does not.

To obtain more detailed information of the LET dependence, we performed similar analysis for

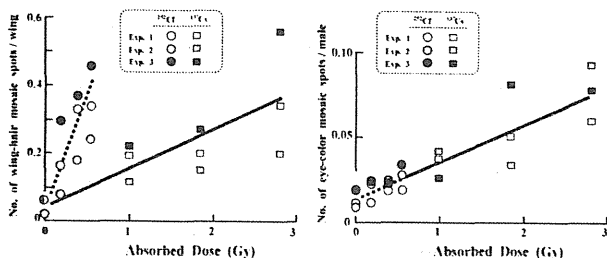


Fig. 1. Induction of wing-hair and eye-color mosaic spots by mixed neutron/γ-radiation of ²⁵²Cf or ¹³⁷Cs γ-rays. The RBE of ²⁵²Cf neutrons is 8.5 for wing-hair mosaic spots and 1.2 for eye-color reverse mutations, respectively.

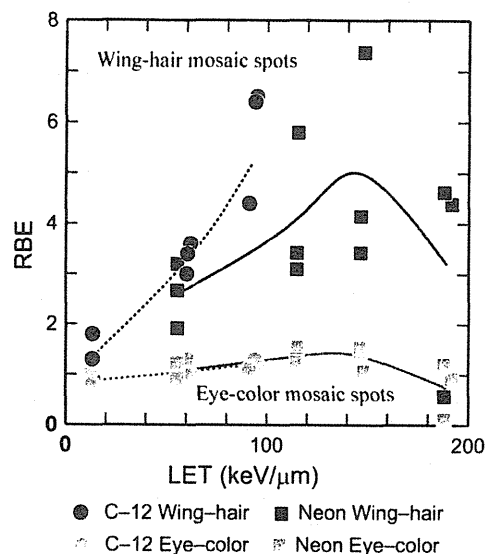


Fig. 2. RBE-LET relationships for somatic crossing over and reversion induction in *Drosophila* irradiated with carbon and neon ions.

accelerated carbon ions (290 MeV/u) and neon ions (400 MeV/u) generated by the HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) synchrotron at the National Institute of Radiobiological Sciences, Japan.

Fig. 2 shows the relationship between RBE and LET for the induction of wing-hair and eye-color mosaic spots caused by carbon and neon ions.

For the wing-hair, it is clear that the carbon ions with the highest LET ($\approx 95 \text{ keV}/\mu\text{m}$, $\text{RBE} \approx 6.5$) was much more effective than those with lower LET values ($\approx 13 \text{ keV}/\mu\text{m}$, $\text{RBE} \approx 1.5$ and $\approx 60 \text{ keV}/\mu\text{m}$, $\text{RBE} \approx 3.3$). For neon ions, the RBE tends to peak near $150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and decrease with farther increase in LET. The RBE shows a strong LET dependence.

In comparison to the wing-hair, both ions showed no significant LET dependence for the eye-color. These data show that high-LET radiations are not more effective than X-rays in inducing the eye-color mosaic spots.

LET DEPENDENCE OF MUTATION CROSS SECTION FOR THE TWO TYPES OF SOMATIC MUTATION

Cross section of some biological event for some charged particle is the product of the geometrical target cross section and the probability that the event occur when a particle pass through the target. Therefore, the cross section expresses effect per particle. Fig. 3 shows the relationship between the cross section and LET for induction of the wing-hair and the eye-color mutations. The numbers of cells of wing and compound eye imaginal discs necessary for calculation of the cross sections were calculated under the following assumptions.

1. Imaginal disc cell number is proportional to the mutation frequency per absorbed dose by X-rays.
2. Imaginal disc cell number is averagely follows

next expressions [14].

$$\text{Wing: } N = 2^{\frac{t}{T_w}}$$

$$\text{Eye: } N = 2 \times 2^{\frac{t-16h}{T_E}}$$

Where N is the number of the imaginal disc cells, t is age of the larva, T_w is doubling time of wing imaginal disc cells (8.01 h), and T_E is doubling time of eye imaginal disc cells (7.67 h).

The cross section for the wing-hair increases with LET about proportional to the square of LET and reaches plateau or drop in LET region of above 100 keV/μm. Fluctuation of the data is large at high LET region, and it is not clear whether the cross section reaches plateau or drop. If the cross section reaches plateau, it suggests that the probability that the event occur when a particle pass through the target reaches unity, and the cross section is almost same as the geometrical target cross section. If the cross section drops, it suggest that the cell which is passed through by a charged particle is selectively killed and the apparent mutation frequency decreases. The cross section for eye-color is about proportional to the LET. It is parallel to the fact that the RBE value is constant.

The maximum cross sections for the wing-hair and the eye-color are both about the size of diameter 0.1 μm sphere. It means that the geometrical size of the target is larger than 0.1 μm. It is extremely larger than the diameter of DNA double helix (2 nm), and a little larger than the diameter of chromatin fibre (≈25 nm).

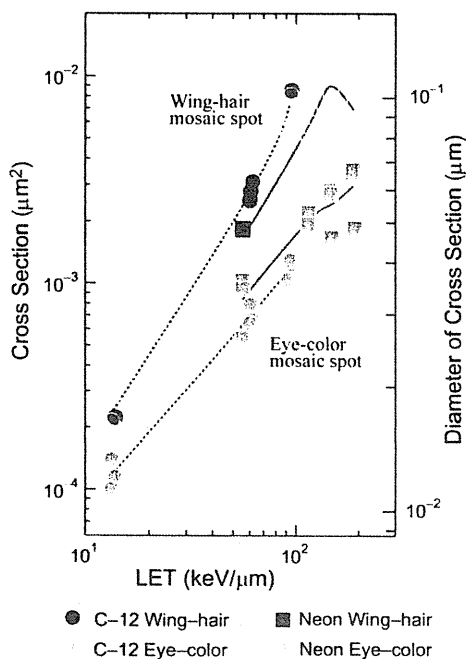


Fig. 3. LET dependence of cross section for mutational events in wing-hair and eye-color. Right scale indicates sphere diameter which has the same cross section.

DNA DAMAGE AND MUTATION CAUSED BY HIGH-LET RADIATION

In these experimental series, the assay system permitted the comparison of the two types of somatic mutation without experimental bias.

It is generally accepted that in the wing-hair mosaic spots, all *mwh-flr* twin spots are the descendants of cells that underwent homologous recombination proximal to the *flr* locus, and the *mwh* large single spots result primarily from recombination between the *mwh* and *flr* loci or from small terminal deletions covering the *mwh* locus [8, 13]. Using a mitotic recombination suppressor system, Schweizer [14] suggested that homologous recombination is the main mechanism for the loss of heterozygosity at the *mwh* locus.

The *white-ivory* eye-color mutation is caused by tandem duplication of a 2.96 kb-DNA sequence in the white locus. Reversion to the wild type is associated with excision of one copy [6, 7].

We discuss the possible mechanism(s) by which intracellular DNA lesions may initiate the two types of mutations. The linear dose response seen in these studies for mutations produced by any type of radiation indicates the absence of an intertrack effect. The most commonly observed types of damage to the DNA in a cell following irradiation are single and double strand breaks, base damage and DNA-protein cross-links due to the stochastic nature of radiation. Base damage and single strand breaks are readily repaired within a cell. On the other hand, double strand DNA breaks have been implicated as the initial molecular damage leading to specific genetic changes (chromosome aberration, mutation, instability). Nikjoo *et al.* [15, 16] classified DNA damage resulting from low and high LET radiation according to the complexity and clustering of the damage. It has been suggested that the more complex types of clustered damage are less repairable and hence more likely to produce detectable biological lesions [16, 17].

The RBE-LET relationship observed for wing-hair mosaic spot induction suggests that the DNA damage induced by high-LET radiation is qualitatively different from that induced by low-LET radiation [8, 16]. This suggests that the amount of more complex types of DNA damage, such as non-rejoinable or clustered double strand breaks, may increase with the LET value of ions, at least up to 95 keV/μm. Therefore, it is possible that the large *mwh* single and *mwh-flr* twin spots result from more complex types of double stranded DNA breaks [15, 17].

The origin of the eye-color reversion mutation is less clear. The *white-ivory* eye-color mutation reverts to wild type with the excision of a duplicated fragment in both germ and somatic cells [6, 7]. The mechanism responsible for this excision is not well known, but evidence suggests that intra-chromosomal recombination is the main mechanism for *w*ⁱ reversion [6, 18]. However, alternatives such as

mispairing of the duplicated sequence at the replication fork [18], gene conversion or unequal crossing over cannot be ruled out, as all these processes may lead to loss of the duplicated fragment.

To elucidate the mechanism(s) for inducing these mutations it is necessary to characterize the molecular nature of the damage further both experimentally and theoretically.

REFERENCES

- [1] NCRP Guidance on Radiation Received in Space Activities, Report 98, Natl. Council. on Rad. Prot. and Meas. Washington, DC. (1989).
- [2] Tsuboi K., Yang T.C. and Chen, D.J. Rad. Res. (1992) 129: 171-176.
- [3] Kiefer J., Stoll U., Schneider E.: Adv. Space Res. 14, 257-265 (1994).
- [4] Cucinotta F.A., Wilson J.W., Katz R., Atwell W., Bdhwar G.D., Shavers M.R.: Adv. Space Res. 18, 71-78 (1996).
- [5] Graf U., Würgler F.E., Katz A.J., Frei H., Juon H., et al.: Environ. Mutagen. 6, 153-188 (1984).
- [6] Green M.M., Todo T., Ryo H., Fujikawa K.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1986) 83: 6667-6671.
- [7] Karess R. E., Rubin G.M.: Cell 30, 63-69 (1982).
- [8] Yoshikawa I., Hoshi M., Ikenaga M.: Mutat. Res. 357, 35-42 (1996).
- [9] Yoshikawa I., Takatsuji T., Hoshi M., Takada J., Kanai T., et al.: Int. J. Radiat. Biol. 74, 239-248 (1998).
- [10] Lindsley D.L., Zimm G.G.: The genome of *Drosophila melanogaster*. (Academic Press, San Diego) (1992).
- [11] Hoshi M., Takeoka S., Tsujimura T., Kuroda T., Kawami M., Sawada S.: Phys. Med. Biol. 33, 473-480 (1988).
- [12] Ikenaga M., Yoshikawa I., Ayaki T., Ryo H.: in: Biological Sciences in Space (Edited by: Watanabe S., Mitarai G., Mori S., MYU Research), pp.47-52 (1987).
- [13] Ayaki T., Fujikawa K., Ryo H., Itoh T., Kondo S.: Genetics 126, 157-166 (1990).
- [14] Schweizer P.M.: Int. J. Radiat. Biol. 67, 303-313 (1995).
- [15] Nikjoo H., Charlton D.E., Goodhead D.T.: Adv. Space Res. 14, 161-180 (1994).
- [16] Nikjoo H., O'Neill P., Goodhead D.T., Terrissol M.: Int. J. Radiat. Biol. 71, 467-483 (1997).
- [17] Goodhead D.T., Thacker J., Cox R.: Int. J. Radiat. Biol. 63, 543-556 (1993).
- [18] How D., Clements J.: Mutat. Res. 228, 193-202 (1990).

HIMAC における酸素効果に関する研究

Studies on Oxygen Effect in Heavy-Ion Induced Damage Conducted at HIMAC

伊藤 敦

東海大学 工学部応用理学科 エネルギー工学専攻

Abstract

Control of hypoxic fraction in tumors is one of critical problems in tumor radiotherapy. In this report clinical and basic biological researches on the radiosensitivity of hypoxic cells conducted at HIMAC are reviewed. The former researches include the reoxygenation phenomenon after carbon ion irradiation in tumor cells transplanted into mice, the development of oxygen microelectrode for the measurement of oxygen microenvironment in tumors with high spatial resolution, and the effect of a hypoxic sensitizer misonidazole on hypoxic cells. The latter biological researches cover the dependence of OER (Oxygen Enhancement Ratio) on the linear energy transfer (LET) of heavy ions using cultured cells, in which the dependences on ion species and ion energy were also examined. Finally the mechanism of decreasing oxygen effect with increasing LET was discussed from the dense generation of oxygen free radicals along a beam track. The response of hypoxic cells to high LET radiation including type and repair of the induced damage should be further examined for the control of the tumor hypoxic fraction by heavy ions.

1. HIMAC での酸素効果研究に関する課題

“酸素効果が小さい”という重粒子線の特徴は、低 LET 放射線にくらべて重粒子線の低酸素分画 (hypoxic fraction) に対する治療の優位性を示すものとしてよく知られている。ここでは、酸素効果の LET 依存性、酸素効果低下の機構、といった基礎的課題と、酸素が関与する治療における課題について、HIMAC で行われた研究を中心にまとめる。

平成 15 年度までに HIMAC で行われた研究課題は以下のようにまとめられる。

実験腫瘍に関する *in vivo* 研究 (4 課題)

- 腫瘍再酸素化の問題
- 腫瘍内部の酸素濃度を測定するための微小酸素電極の開発
- 肺癌における重粒子線と化学療法の併用効果

細胞、溶液を用いた *in vitro* 研究 (4 課題)

- 酸素効果の LET、線質 (イオン種、加速エネルギーなど) 依存性
- 酸素効果減少の機構について
- 低酸素増感剤の効果

2. 実験腫瘍に関する *in vivo* 研究

2.1. 腫瘍再酸素化

腫瘍再酸素化とは、X 線あるいは重粒子線照射後 (priming irradiation とよばれる)、腫瘍の再酸素化が起こる、すなわち hypoxic fraction が変化し、一定時間後の X 線照射 (test irradiation とよばれる) の効果が変わる現象をいう。分割照射効果に影響を与える重要な因子である。HIMAC では priming irradiation が X 線の場合と重粒子線とでどのように異なるのかが検討された。

図 1 は安藤らによる C3H マウスに移植した繊維肉腫 NFSa の増殖遅延を指標に、priming

irradiation を γ 線と炭素線 (15-73 keV/ μ m) とで比較したものである[1]。なお、test irradiation は X 線である。priming と test irradiation の間の時間において hypoxic fraction の変化を求めるために、test irradiation では常酸素下照射と腫瘍を縛って低酸素にした状態での照射を行った。パネル(a)の γ 線の場合が照射 3 日後から再酸素化が観察され、4-7 日で顕著となるのに対し、パネル(b)の炭素線では照射 1.5 日から再酸素化が観察された。いずれも 9 日で再酸素化は消失した。

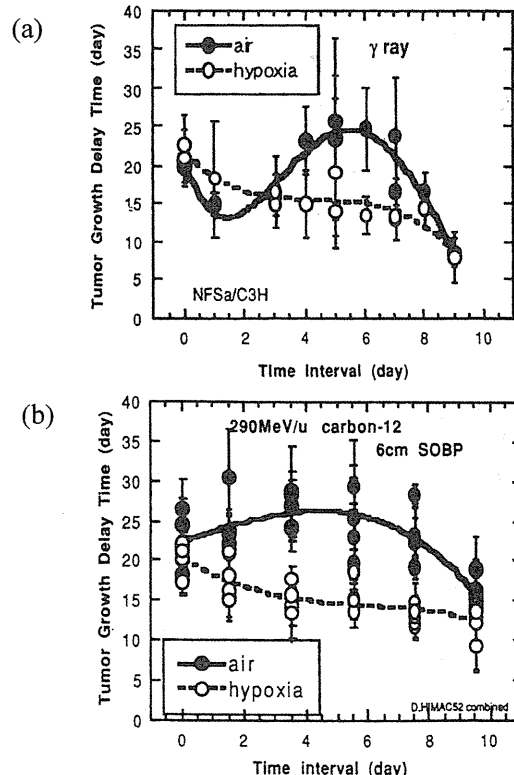


図 1. 移植腫瘍 NFSa の増殖遅延における腫瘍再酸素化の時間経過[1]

笹井らは、移植腫瘍 SCCVII と EMT-6 を用いて、priming irradiation を X 線と炭素線 (LET 73

keV/ μm) で比較した[2, 3] (図 2)。SCCVII (variant-1) において、X 線での再酸素化が 12 時間から起こるのに対し、炭素線では早くも 1 時間から検出された。再酸素化の時間経過は異なるが、安藤らと同様に、炭素線での早期の再酸素化が示された。重粒子線での再酸素化が早いという結果は、分割照射のプロトコル作成に関して考慮すべき重要な結果である。しかしながら、パネル(b)の EMT-6 の場合は、hypoxic fraction のインターバル期間での変化が X 線と炭素線で平行しており、腫瘍によって再酸素化の経過がなぜ異なるのかについてさらに今後の研究が望まれる。また、安藤らと笹井らの実験系での再酸素化の時間スケールの違いについては、異なった機構による可能性も考えられる。

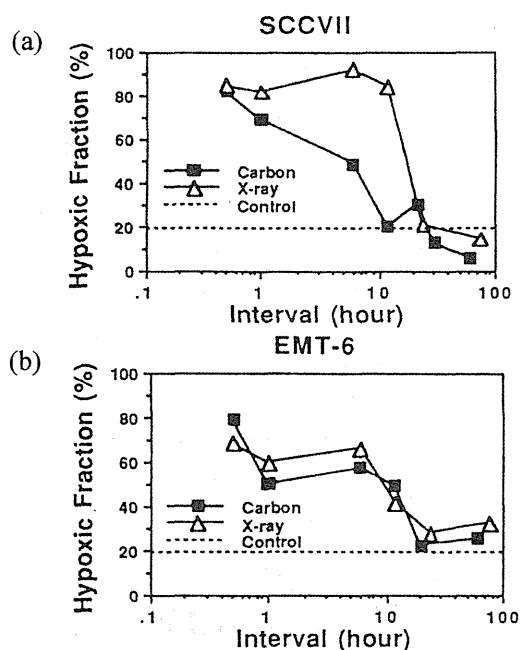


図 2. SCCVII と EMT-6 移植腫瘍における再酸素化の時間経過の比較[2]

2.2. 微小酸素電極の開発

上記腫瘍の再酸素化の問題にも関連して、腫瘍内の酸素濃度分布は、治療効果を評価するための重要な情報である。古澤らは従来の Eppendorf などの小型 Clark 型電極を用いた酸素濃度計にかわって、作用極と参照極が同軸に位置する同軸型の微小領域測定用電極[4]を開発した[5]。S/N 比が高く、低酸素濃度域での測定に適しているとされる。図 3 に電極の構造を示す。先端径は 2-10 μm で、1 μm の電極の微動が可能である。位置分解能は 10 μm 程度である。図 4 は移植腫瘍内濃度測定結果である[6]。腫瘍表面から 260 μm までの深さを 10 μm おきに測定した。表面より 150 μm で酸素濃度がほぼゼロとなることがわかる。強度等の課題が残されているが、脳内の酸素濃度測定に用いら

れており[7]、実際の腫瘍への適用が期待される。

2.3. 膵癌における重粒子線治療

平成 14 年度より開始された課題として、膵癌に対する重粒子線照射と化学療法の併用効果の研究[8]は、酸素効果に関連が深い。膵癌は人体では低酸素状態であることが報告されており、通常の X 線照射に抵抗性である原因の一つとされている。膵癌細胞を用いて、低酸素下での照射と化学療法併用のタイミングに関する研究がはじめられた。治療の幅を広げる基礎研究として期待したい。

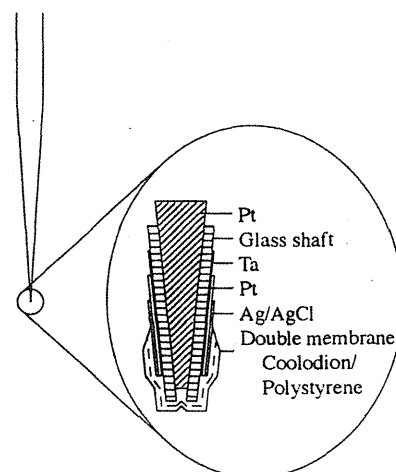


図 3. 同軸型微小酸素電極の構造[5]

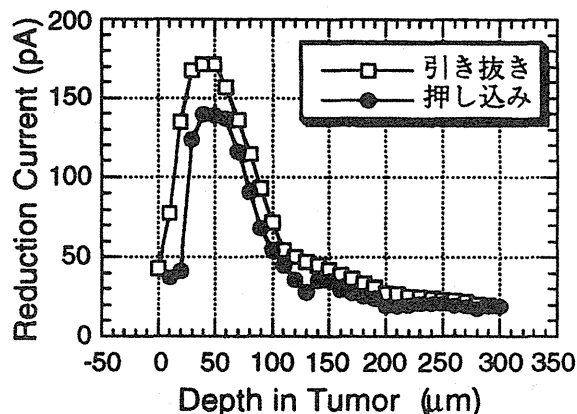


図 4. NFS 腫瘍内酸素濃度分布[6]

3. 細胞、溶液を用いた *in vitro* 研究

3.1. 酸素増感比 (OER) の LET 依存性

酸素効果が LET 増加に伴ってどのように低下するのかについての知見は、重粒子線治療における重要な基礎データの一つである。培養細胞を用いて、粒子種やエネルギーを変えた詳細な研究が行われてきた。ローレンスバークレー国立研究所の Bevalac におけるヒト腎臓 T1 細胞での結果が、

Blakely らの総説[9]にまとめられている。LET は X 線から $600 \text{ keV}/\mu\text{m}$ にわたり、また、粒子種は、炭素、ネオン、アルゴンが用いられた。OER は X 線での 3 付近から LET が $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ までほぼ変わらず、それ以降 LET とともに減少し、 $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ で約 2 となった。さらに、LET が約 $300 \text{ keV}/\mu\text{m}$ で 1 近くとなり酸素効果がほとんどなくなる。これら 3 種の粒子の間に OER の違いはわずかであった。特徴的なのは、それ以前に得られた低エネルギー α 線及び重粒子線では、LET の小さい領域から OER が低下しはじめている点である。Blakely らは Bevalac の高エネルギービームでは低 LET のフラグメントが混入する結果であろうと推測した。

これらの結果に対し、古澤らは理研リングサイクロトロンおよび放医研医用サイクロトロンのヘリウム、炭素、ネオンの低エネルギービームを用いて OER-LET スペクトルを測定した。データの一部を図 5 に示す[5]。最終的なデータは文献 10 にまとめられた。

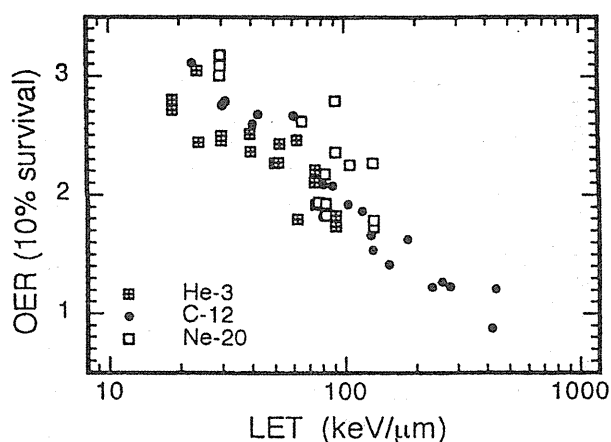


図 5. OER の LET 依存性[5]。低エネルギーヘリウム、炭素、ネオンビームによる。

エネルギーは 12-135 MeV/u で、Bevalac の 400-570 MeV/u にくらべてはるかに低い。細胞はチャイニーズハムスター V79、及びヒト HSG 細胞である。すべての粒子種において Blakely らと同様の結果であった。すなわち、炭素とネオンにくらべて、ヘリウムは小さい LET から OER が低下した。これらの結果より、軽い粒子における OER 低下の特徴は、低 LET フラグメントの混入によるというよりむしろ、粒子のトラック構造に違いに帰せられるべきと考えられた。ついで、HIMAC での炭素 (135, 290 MeV/u)、ネオン (230, 400 MeV/u)、理研での鉄 (90 MeV/u)、ネオン (90 MeV/u) のデータが加えられた[10]。

以上の結果を合わせて酸素効果についてまとめると、

- 粒子が大きくなるに従って LET-OER スペク

トルは高 LET 側にシフトする傾向がある。特に、軽い粒子の OER が低 LET から低下するのが顕著である。

- 酸素効果は、LET が約 $300 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以上でほぼなくなる。なお、超高 LET 領域では、LET $6000 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の鉄イオンにおいて、酸素効果が再び現れるようだ[10]。
- 粒子種が同一であれば、加速エネルギーは LET-OER スペクトルに影響しない。
- LET-OER スペクトルの細胞種依存性はほとんどない。

3.2. 酸素効果減少の機構

OER が高 LET で減少する原因を考える上で考慮しなければならない重要な因子は、前述のように粒子のトラック構造であろう。Tobias らは、LET が $90 \text{ keV}/\mu\text{m}$ のアルゴン、ネオン線にて、酸素効果の K 値 (OER の 1/2 を得るのに必要な酸素濃度) が γ 線に比べて約 2 倍であることを示した[11]。この結果は重粒子線による損傷は局所的で、その固定に高濃度の酸素が必要であることを示唆している。

このような高 LET に特有の局所的損傷は、粒子トラック内に高密度に生成されたラジカルからも誘発されると考えられる。高 LET 領域での水の放射線分解に関して、水由来ラジカルが高密度に生成される結果、ラジカル同士の再結合過程によって、 $\cdot\text{OH}$, e_{aq}^- , $\cdot\text{H}$ 収量が減少し、 H_2O_2 , H_2 , $\text{HO}_2\cdot$, O_2 収量が増大することが報告されている[12]。特徴的なことは、分子状酸素も生成されることである。酸素効果減少の機構として、これまでに 2 つのモデルが提案されている。一つは、Alper [13], Howard-Flanders [14] によって提案された Interacting radicalモデルである。生体分子ラジカルが損傷としての固定されるのは、ラジカル同士の反応とラジカルと酸素との反応によるが、これらは競合過程である。高 LET では生体分子ラジカルが高密度に生成される結果、ラジカル同士の反応による固定が主要となり、酸素が不必要となる。Alper らは一つの生体分子ラジカルを想定していたが、最近クラスター損傷の原因となる多重ラジカルへと拡張された[15]。もう一つは、Neary [16] による Oxygen-in-the-trackモデルである。上述のように高 LET では低酸素状態でも分子状酸素が生成される結果、酸素効果がなくなるというものである。G 値は、0.005 (LET が $90 \text{ MeV}/\mu\text{m}$) と非常に小さいが、局所的に生成されれば、酸素の拡散を考慮しても酸素効果が生じるのに十分は濃度となると説明された[17]。その後 2 つのモデルに対する賛成と反対の議論がいくつか現れたが、いずれも間接的であった (総説[18]を参照)。我々は、Oxygen-in-the-trackモデルに対してより直接的な実験的証拠を得たいと考え、まず、酸素が生成

されれば、それは活性種の可能性があるので、 $^1\text{O}_2$ の寿命を延ばす D_2O での感受性を調べた。結果として、 D_2O 下でわずかに感受性は増大したが、顕著ではなかった。ついで、酸素の関与する産物を直接検出することを試みた[19]。実験系は、グアニンの酸化損傷としてよく知られている8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)あるいは8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxy- guanosine (8-oxodG)に着目した。8-OHdGは $\cdot\text{OH}$ によって生成され、反応過程に酸素が関与する。この産物が低酸素下にて生成されれば、Oxygen-in-the-trackモデルを支持する実験的な根拠の一つとなりうる。生成量は非常に少ないことが予想されたので、2'-deoxyguanosineの高濃度溶液を用い、検出はHPLCにより分離後電気化学検出器によって行った。結果を図6に示す[20]。パネル(a)は常酸素下、パネル(b)は低酸素下である。いずれもLETの上昇とともに8-OHdG収量は減少しているが、LETが100 keV/ μm を越える付近から低酸素下での収量はほぼ飽和状態、あるいはやや上昇する傾向が観察された。この結果は、低酸素状態で酸素が生成されたと考えると説明ができる。さらにより高いLETでの挙動を調べる必要があるだろう。

図7にLET-OER グラフを細胞 (ヒト HL-60)

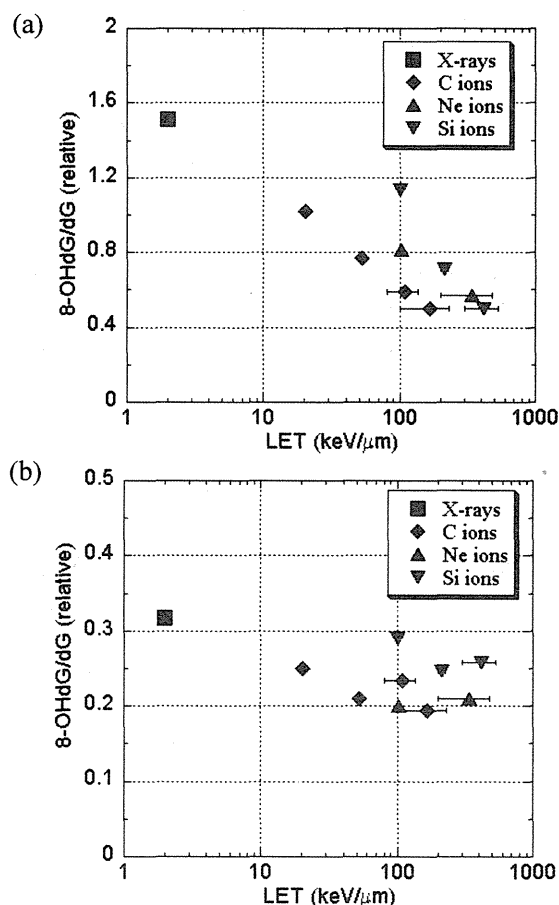


図6. 8-OHdG 生成の LET 依存性[21]。(a) : 常酸素下、(b) : 低酸素下。500 μM の 2'-deoxyguanosine 水溶液に照射。

と 8-OHdG とで重ねてみた。両者はよく一致しており、細胞の酸素効果の原因がラジカル経由の損傷であることを示唆している。

なお、酸素効果と直接関係するものではないが、8-OHdG を細胞内での $\cdot\text{OH}$ 生成のマーカーとして最近検出が試みられた[21]。LET が 20-80 keV/ μm において、X 線で有意に検出された 100 Gy 照射では、全く生成が認められなかった。我々の水溶液系と同様、LET が上昇すると収量が下がるのでさらに高線量での実験が望まれる。

酸素効果に関する今後の課題の一つは、低酸素下での損傷を明らかにすることである。古澤らによる低酸素増感剤ミソナダゾールの効果を調べた実験はこの点で興味深い。コロニー生存率を指標としたとき LET 増加に依存して増感剤の効果が減少した。これは酸素効果の減少と対応している。しかしながら、アポトーシスを指標とした場合、低酸素における重粒子線照射に対するミソナダゾールの増感効果は全く観察されなかった[22]。アポトーシスの OER の LET 依存性は一部予備的な結果は得られているが、今後の興味ある問題と考えられる。

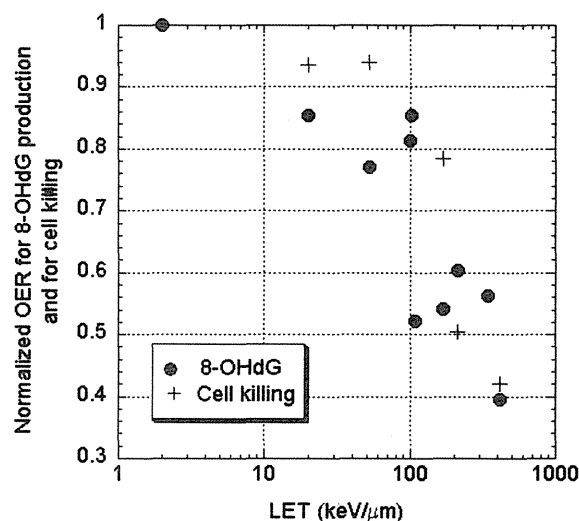


図7. 細胞死と 8-OHdG 生成の OER [21]。LET 依存性を比較した。

4. 今後の課題

最後に酸素が関与する現象について今後の課題をまとめる。

1) 再酸素化における腫瘍の違いについて。再酸素化は、低 LET 放射線と明らかに異なる結果が得られており、治療における今後の課題の一つと考えられる。開発中の微小電極の活用も重要な手段となるだろう。

2) 酸素効果の基礎的研究に関しては、細胞系でのモデルの検証があげられる。これに関連して、本稿ではふれなかったが重粒子線の効果におけ

るラジカルの関与についてもさらに進展が期待される。また、低酸素状態での損傷に関する知見がさらに蓄積されることが望まれる。

5. 謝辞

本稿をまとめるにあたり、放医研重粒子医科学センター安藤興一博士、古澤佳也博士にご助言をいただきました。ここに感謝いたします。

6. 参考文献

- [1] 安藤興一、小池幸子、陳玉昭、根本久美恵、小林信義、他：平成7年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、48頁(1996).
- [2] 笹井啓資、大屋夏生、平岡真寛、小池幸子、野島久美恵、他：平成8年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、51-52頁(1997).
- [3] Oya N., Sasai K., Shibata T., Takagi T., Shibuya K., et al.: J. Radiat. Res. 42, 131-141 (2001).
- [4] Baumgärtl H., Lübbers D.W.: Microcoaxial needle sensor for polarographic measurement of local O₂ pressure in the cellular range of living tissue. Its construction and properties. In Polarographic Oxygen Sensors: Aquatic and Physiological Applications. (Edited by Gnaiger E, Forstner H., New York, Springer), pp.37-65 (1983).
- [5] 古澤佳也、谷下一夫、佐野浩史、笹木啓資、宮原信幸、伊藤敦：平成6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、71-72頁(1995).
- [6] 古澤佳也、宮原信幸、扶川武志、岡浩太郎、谷下一夫、他：平成7年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、81-82頁(1996).
- [7] Masamoto K., Takizawa N., Kobayashi H., Oka K., Tanishita K.: Brain Res. 979, 104-13 (2003).
- [8] 山田滋、安藤興一：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報告書、174-175頁(2003).
- [9] Blakeley E.A., Ngo F.Q.H., Curtis S.B., Tobias C.A.: Adv. Radiat. Biol. 11, 295-389 (1984).
- [10] 古澤佳也、斉藤瑞穂、金井達明：平成8年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、95-96頁(1997).
- [11] Tobias C.A., Blakeley E.A., Yang T.C.H., Chatterjee A.: Radiat. Res. 70, 694 (1977).
- [12] LaVerne J.A.: Radiat. Res. 153, 487-196 (2000).
- [13] Alper T.: Radiat. Res. 5, 573-86 (1956).
- [14] Howard-Flanders P.: Adv. Biol. Med. Phys. 6, 533-603 (1958).
- [15] Michel B.D., Prise K.M.: Int. J. Radiat. Biol. 69, 351-358 (1996).
- [16] Neary G.J.: Int. J. Radiat. Biol. 9, 477-502 (1965).
- [17] Baverstock K.F., Burns W.G.: Radiat. Res. 86, 20-33 (1981).
- [18] 伊藤敦：放射線生物研究、京都、放射線生物研究会 39, 314-323 (2004).
- [19] 伊藤敦、平山亮一、村山千恵子、篠原邦夫、古澤佳也：平成13年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、118-119頁(2002).
- [20] 伊藤敦、平山亮一、村山千恵子、古澤佳也：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報告書、119-120頁(2003).
- [21] 盛武敬、坪井康次、安西和紀、安藤興一、小澤俊彦、能勢忠男：平成13年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、130-131頁(2002).
- [22] 斉藤瑞穂、古澤佳也、山田武：平成10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、千葉、108-109頁(1999).

The Influence of Shielding on the Biological Effectiveness of Accelerated Heavy Ions

Marco Durante

Dipartimento di Scienze Fisiche, Università Federico II, Italy

Abstract

This paper summarizes the results obtained at the HIMAC in the past five years concerning the effects of shielding on the biological effectiveness of heavy ions. We will concentrate on the Fe-ion projectile, and on shield blocks in lucite (PMMA), aluminum and lead. The iron beams were accelerated at the HIMAC up to 200 or 500 MeV/n. The measured endpoint was the induction of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. For comparison, we will also show the results obtained at the NSRL in Brookhaven (USA), with Fe beams accelerated at 1 or 5 GeV/n. The results show that shielding decreases the effectiveness of the iron beams per unit dose. However, when we consider the effectiveness per unit incident particle (action cross-section for the induction of aberrations), we found drastic differences between the low-energy HIMAC and high-energy NSRL beams. In fact, shielding increases the biological effectiveness per incident 500 MeV/n Fe-ion, while decreases the effectiveness per incident 1 GeV/n particle. The biological cross sections for the induction of aberrations had similar trends as the measured dose per particle behind the shield. The results show that physics and biology are entwined in the characterization of shielding performance at accelerators and in space.

Introduction

Shielding is arguably the only feasible countermeasure for cosmic radiation exposure during long-term interplanetary missions. Model calculations are commonly used for shielding design in spacecraft [1], but it is generally acknowledged that physical [2] and especially biological [3] measurements are urgently needed to validate the codes' predictions. The US National Academy of Sciences included the effect of thickness and composition of shielding on chromosomal aberrations as a high-priority research question for radiation protection in deep space missions [4]. To address this issue, we started in the year 1999 a large International collaboration to study the influence of shielding on the induction of chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to accelerated heavy ions [5]. Preliminary results have been already published [6, 7]. In this paper, we will summarize all the results so far gathered using the projectile ^{56}Fe , accelerated either at the HIMAC accelerator in Japan or at the NSRL in Brookhaven (USA).

Materials and Methods

Irradiations

A summary of the beam used in these experiments is provided in Table 1. At the HIMAC, we studied the fragmentation of iron accelerated at 500 MeV/n. Due to the presence of scatterers and of the exit window, the actual energy of the extracted beam was 414 MeV/n. The beam was shielded with blocks in polymethylmethacrylate (PMMA, lucite), aluminum, or lead. We also measured the biological effectiveness of the iron beam accelerated at 200 MeV/n (actual energy in air around 115 MeV/n). Most of the studies

at NSRL used the 1 GeV/n Fe-beam, and one experiment studied the 5 GeV/n beam without shielding. At NSRL we also used shield blocks in low-density polyethylene (LDPE) and carbon (CCAT CC-1, carbon filled-carbon). The same experimental setup was used at HIMAC and NSRL. Dosimetry at HIMAC has been described in detail [6, 7], and similar procedure was followed at NSRL. The dose at the sample position was measured by ionization chambers, while the fluence of primary ions incident on the shield was measured by CR-39 plastic nuclear track detectors. For comparison with heavy-ion data, we used a dose-response curve measured with X-rays (250 kVp, 19 mA, 1 mm Cu shielding), at a dose rate of approximately 1 Gy/min.

Cells

Blood was drawn from a venous puncture into a Vacutainer CPT (Beckton-Dickinson, Lincoln Park, USA). Isolated lymphocytes were loaded by a syringe into specially constructed lucite holders. Both the loading chamber and the holder wall toward the beam were 1 mm thick. The shield material was attached to the blood holder wall exposed to beam, in order to include secondary fragments emitted at large scattering angles in the laboratory within the target area. Cells were exposed in air at room temperature. The dose-rate ranged from 0.1 to 3 Gy/min. Immediately after exposure, lymphocytes were aspirated from the holder using a syringe, and moved in a T25 tissue culture flask containing 10 ml of RPMI-1640 medium supplemented with 1% phytohaemagglutinin (Gibco).

Chromosome analysis

Lymphocytes were incubated for 48 h at 37 °C, and then chromosomes were prematurely condensed using the phosphatase inhibitor calyculin A [8]. Slides were prepared following a standard procedure, and then hybridized *in situ* with whole chromosome human DNA probes using the HYBrite (Vysis, Downers Grove, IL) denaturation/hybridization system. Cocktails of 2-3 chromosomes were used for painting. DNA probes specific for human chromosomes 1, 2, 4 or 5 were used in different experiments. Slides were scored at an epi-fluorescent Axioskop microscope (Carl Zeiss, Germany) connected to a video camera. The slide scan and chromosome search was automatically performed using the Metafer4 software (MetaSystem, Altlusheim, Germany), whereas chromosome images in 3 colors were automatically acquired and stored using the ISIS image analysis software (MetaSystem). The scoring was finally performed off-line on the saved images. The number of cells scored for each data point ranged from 67 to 4727. All chromosome aberration types were scored separately. However, for the sake of clarity we present here only data relative to total interchanges, i.e. dicentric, translocations, plus complex-type exchanges (including incomplete-type) involving the painting fraction of the genome. Frequencies were finally normalized to the whole-genome using the Lucas' formula [9]. Hence, all results presented here refer to whole-genome equivalents of total chromosomal exchanges.

Statistical analysis

Standard errors on the aberration frequency values were evaluated assuming Poisson statistics. All dose- and fluence-response curves were fitted using the functions:

$$Y=Y_0+\alpha D \quad \text{and} \quad Y=Y_0+\sigma F$$

where Y is the measured frequency of total exchanges (WGE) per cell; Y_0 is the (fitted) background yield; α (Gy^{-1}) the (fitted) yield of total exchanges (WGE) per unit dose; D the measured dose in Gy; σ (μm^2) the (fitted) yield of aberrations per unit fluence; and F the measured fluence of primary Fe-ions hitting the shield.

Results

The dose- and fluence-response curves measured at the HIMAC are shown in Figure 1. It is noted that the three different shields (PMMA, Al, and Pb) reduce the beam effectiveness per unit dose, but increase the biological effectiveness per unit particle incident on the shield. The reduced effectiveness per unit dose is mostly caused by the increased average LET of the shielded beams [7]. In fact, the dose-average LET of the 500 MeV/n is around 200 keV/ μm , and it is

increased by shielding. At those very high LET values, the RBE decreases.

The action cross sections for the induction of aberrations are plotted in Figure 2 vs. the shielding thickness for the 500 MeV/n (Fig. 2B) and 1 GeV/n (Fig. 2C) beams. It is clear that shielding increases the effectiveness per incident 500 MeV/n Fe-particle (Fig. 2B), but decreases the effectiveness per incident 1 GeV/n Fe-particle (Fig. 2C). This different behavior is related to the different physical properties of the two beams. In Figure 2A we plotted the ratio between the measured dose (in the sample position) and fluence of Fe-ions (incident on the shield). The plot is similar to the trends described in Figures 2B and 2C. For comparison, we also report in Figure 2 the measured Bragg curves in water for the HIMAC 500 MeV/n and NSRL 1 GeV/n Fe beams.

Discussion

We report in this paper the results of several accelerator runs aimed to study the influence of the shielding on the biological effectiveness of high-energy iron ions. The yield of total chromosomal exchanges in human peripheral blood lymphocytes was plotted as a function of the absorbed dose and of the fluence of primary Fe-ions incident on the shield, and the plots can be seen in Figures 1 and 2.

Fragmentation modifies the quality of the incident beam. At a given absorbed dose, samples exposed behind the shield are immersed in a mixed radiation field, including fast projectile fragments with $1 \leq Z \leq 25$ and neutrons. Considering that the mean free path for fragmentation of iron particles in water is around 10 cm, it is clear that after thick shields only a few primary particles survive, whereas a wide spectrum of secondary fragments is produced.

Physics and biology are entwined in the characterization of shielding performance at accelerators and in space. The results presented here demonstrate that both physical beam transport through the targets and biological effectiveness of the mixed charged particle field determine the biological effects, following a complex pattern. For a given projectile charge and biological endpoint, the effectiveness depends on the projectile energy and shielding thickness and material. Data can be useful for the benchmark of current codes used for shielding design in spacecraft.

Acknowledgements

The SHIELD research project described in this paper involves the University of Naples Federico II, University of Milan, University of Pavia, and the National Institute of Health (Rome). This project was generously supported by the Italian Space Agency (ASI grants I/R/99-00-01), Italian National Institute for Nuclear Physics (INFN group V, grant SHIELD),

and NASA (NRA-02-OBPR-02). We are very grateful to the crew of the HIMAC accelerator for their skillful and patient co-operation during the many accelerator runs described in these experiments. We are indebted

to Dr. Yoshiya Furusawa at NIRS for his continuous assistance and support to this experiments.

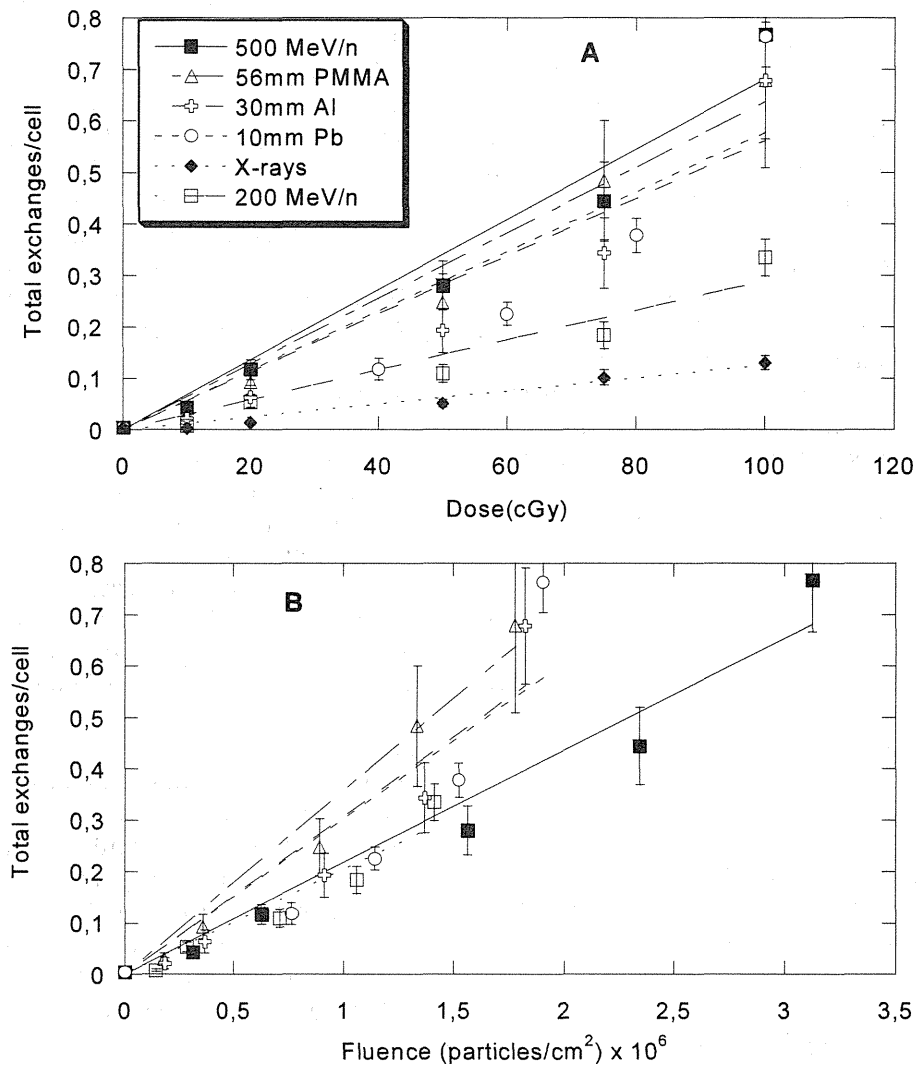


Figure 1. Induction of chromosomal aberrations in cells exposed to Fe-beams at HIMAC. Total chromosome interchanges per lymphocytes are plotted vs. (A) the dose absorbed by the sample, and (B) the fluence of primary Fe-ions incident on the shield. Shielding thickness and material for the 500 MeV/n beam are indicated in the legend. The dose-response curve for X-rays is displayed in panel A, and the aberrations induced by the (unshielded) 200 MeV/n beam are shown in both panels.

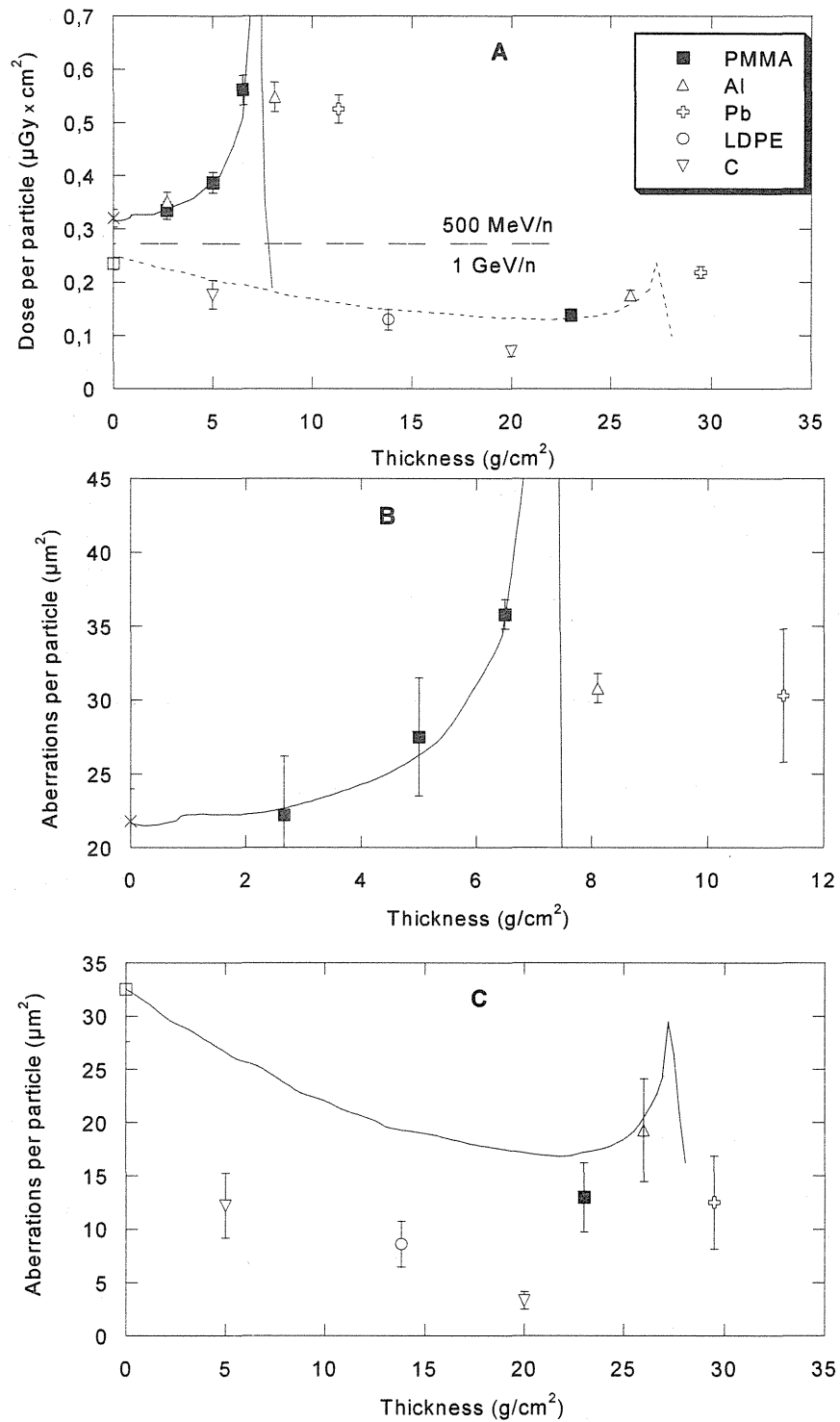


Figure 2. Dose or aberrations per particle vs. the shielding thickness for different materials. (A) Dose (in the sample position) per particle (incident on the shield) measured in HIMAC and NSRL experiments. (B) Cross-section for the induction of total exchanges in the HIMAC experiments (projectile Fe 500 MeV/n). Data points are the fitted slopes of the lines shown in Figure 1B. (C) Same as in Figure 2B for the NSRL experiments (projectile Fe 1 GeV/n). The lines represent the Bragg curves in water for the HIMAC and NSRL beams, normalized at the measured value for a zero thickness. Different symbols refer to different shielding materials (see legend in panel A).

Table 1. Summary of the experiments performed with ^{56}Fe ions. Beams at 200 and 500 MeV/n were accelerated at HIMAC (Japan), while 1 and 5 GeV/n were accelerated at NSRL (USA).

Energy ¹ (MeV/n)	Range ² (mm)	Shield material ³	Shield thickness (mm)	Shield thickness (g/cm ²)	Fluence on the shield ⁴ (particles/ $\mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$)
200	8.0	-	-	-	1.41
500	71.6	-	-	-	3.13
500	8.0	PMMA ⁵	56	6.5	1.79
500	24.0	PMMA	43	5.0	2.56
500	47.3	PMMA	23	2.7	3.03
500	8.1	Al	30	8.1	1.82
500	14	Pb	10	11.3	1.92
1000	290	-	-	-	4.35
1000	52	PMMA	198	23.0	7.14
1000	158	LDPE ⁶	150	13.8	7.69
1000	71	Al	96	26.0	5.56
1000	117	Pb	26	29.5	4.55
1000	231	C ⁷	30	5.0	5.56
1000	100	C	120	19.8	14.08
5000	1780	-	-	-	4.35

1. Acceleration energy in vacuum
2. Residual range in water of the primary ions calculated at the sample position.
3. Shield material between the exit window and the sample. Further passive absorbers are located along the beamline.
4. Fluence of primary ions hitting the shield in order to produce a dose of 1 μGy at the sample position (behind the shield).
5. Polymethylmethacrylate or lucite ($\rho=1.16 \text{ g/cm}^3$)
6. Polyethylene ($\rho=0.92 \text{ g/cm}^3$)
7. CCAT CC-1, carbon-filled carbon ($\rho=1.65 \text{ g/cm}^3$)

References

- [1] Wilson J.W., Tripathi R.K., Qualls G.D., Cucinotta F.A., Prael R.E., et al.: J. Radiat. Res. **43**, S87-S91 (2002).
- [2] Miller J., Zeitlin C., Cucinotta F.A., Heilbronn L., Stephens D., Wilson J.W.: Radiat. Res. **159**, 381-90 (2003).
- [3] George K., Willingham V., Wu H., Gridley D., Nelson G., Cucinotta F.A.: Adv. Space Res. **30**, 891-892 (2002).
- [4] National Academy of Sciences, Radiation Hazards to Crews on Interplanetary Missions. Report of the Task Group on the Biological Effects of Space Radiation (National Academy Press, Washington DC) (1997).
- [5] Durante M.: Phys. Med. **17**, S269-S271 (2001).
- [6] Durante M., Gialanella G., Grossi G., Pugliese M., Scampoli P., et al.: J. Radiat. Res. **43**, S107-S111 (2002).
- [7] Grossi G., Durante M., Gialanella G., Pugliese M., Scampoli P., et al.: Adv. Space Res. **33** (2004).
- [8] Durante M., Furusawa Y., Gotoh E.: Int. J. Radiat. Biol. **74**, 457-462 (1998).
- [9] Lucas J.N., Awa A.A., Straume T., Poggensee M., Kodama Y., et al.: Int. J. Radiat. Biol. **62**, 53-63 (1992).

V. 共同利用研究－物理・工学

Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC

Physics and Engineering

粒子線治療法の新技術

New Techniques Developed for Carbon-Ion Radiotherapy

金井達明、蓑原伸一、取越正巳、兼松伸幸、福村明史、小森雅孝、浦壁恵理子、河野良介
放射線医学総合研究所 医学物理部・加速器物理工学部

Abstract

HIMAC irradiation system has been developed for carbon-ion radiotherapy. It is most important in radiotherapy that target volume should accurately be irradiated. Second, the irradiation to normal tissue should be minimizing as far as possible. And then, it is very important to expect biological effect of the irradiation on human tissues. Use of high-energy charged particle such as carbon or proton beams in the radiotherapy makes it possible to localize the irradiated dose on the target volume very effectively due to their physical characteristics. At HIMAC, a relatively conservative method has been adopted for the carbon irradiation to patient, that is, combination of a scatterer and wobbler magnets are used for making uniform irradiation fields instead of beam scanning methods. This choice offers a safe and reliable irradiation system and makes it possible to apply the carbon-ion therapy on various site of cancer. From these clinical trials using carbon beam, we are now gradually understand the response of human tissues and tumors to the carbon irradiation.

New techniques improving radiotherapy are also developed during 10 years. A layer-stacking conformal irradiation using the carbon beam was developed for localization of the carbon dose to the target volume effectively. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy was also developed for the irradiation of lung or liver cancers. Using this technique, margin due to the respiratory movement can be reduced dramatically and make it possible to irradiate moving targets safely.

はじめに

重粒子線による治療はアメリカにおけるローレンス・バークレー研究所での主にネオンによる治療から始まっているが、わが国の HIMAC による炭素線治療でその有効性が広く認められることとなった。重粒子線、特に炭素線を人体に照射し、がん治療を行うには、ひとつには正確に炭素線を人体内の標的に照射すること、2 番目には人体の標的以外の組織にはなるべく線量を少なくする治療照射を実現させること、および最後に照射した結果の生物学的効果を予測できるということが重要となる。

HIMAC における重粒子線治療では、照射法そのものは比較的保守的な方法で行われてきた。このような保守的な方法の採用は信頼性の高い照射を提供し、非常に多様で豊富な臨床試験結果を生み出す原動力になったと考えられる。保守的な照射方法においても、正確に標的に照射するには、安全で信頼性の高い照射システムを構築し運用することが必要となる。また、正常組織への線量を極力最小にするには、多方向からの照射や積層原体照射などの新しい照射技術の開発も必要である。生物学的効果の予測できる知識の集積は、生物実験のみならず、治療結果の解析も

重要となる。

ここでは、HIMAC の照射システムを中心に、呼吸同期照射や積層原体照射などの開発などに関する主要な研究開発報告について、その概要や研究の意義を紹介する。

(1) HIMAC 治療の照射システムに関する総合報告 [1]

HIMAC の照射システムでは、散乱体とワブラー電磁石の組み合わせで最大 20cm 直径の照射野を形成する方法を採用している (図 1)。また、深部方向への Bragg ピークの拡大には、リッジフィ

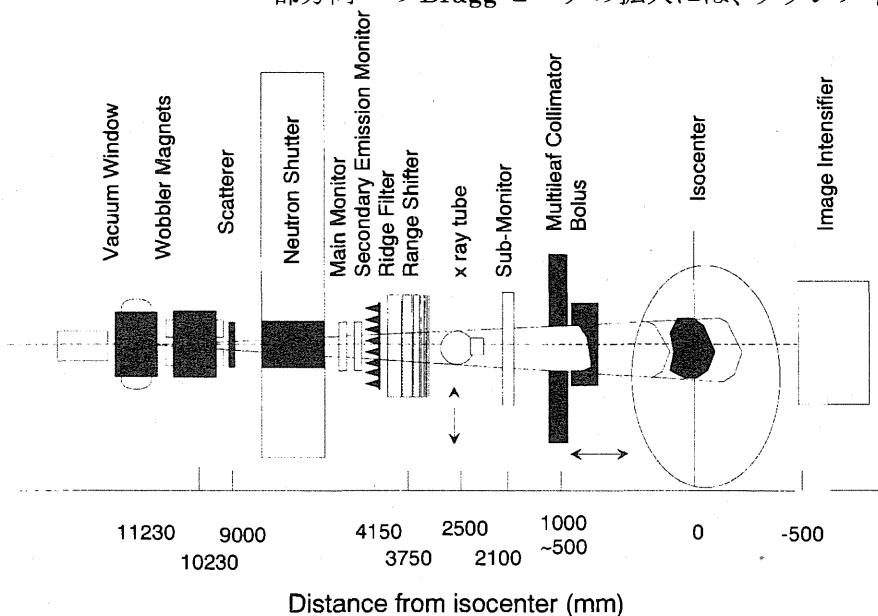


Fig. 1. Illustration of the irradiation system of the treatment rooms at the HIMAC facility.

ルタと呼ばれる屋根上のアルミ製吸収体をビームコースに挿入している。これらの比較的保守的な拡大ビームを実現する照射方法の採用により、多様な臨床試験に適用していくことが可能になった。

炭素線は、体内の深さによりその生物学的効果の程度が異なる。従って、拡大 Bragg ピークを形成するには生物学的効果の程度 (RBE) を考慮に入れて腫瘍反応が標的内で一様にする設計を行う必要がある。RBE は線量の大きさにより一般的には異なる値を示す。従って、線量に依存する RBE や拡大 Bragg ピークの設計を行うことが自然である。一方では、HIMAC で採用している照射法では線量レベルによりリッジフィルタを設計しなおすことは現実的ではない。そこで、HIMAC では固定的な RBE を決めてすべての線量域で使用している。RBE の値付けは、炭素線の生物学的な LET 依存性と中性子線治療で使用されてきた RBE の考察から決定した。図 2 にその様子を示す。

この方法には、様々の議論がもちろん存在する。炭素線の照射では X 線照射と等価な反応を必ずしも期待できない。われわれの生物学的知識はすべてを理解できるまで到達していない。従って、HIMAC では、固定的な RBE を使用し臨床結果を通じて RBE の概念を再検討していく方針で、臨床試験での線量増加試験を行っている。

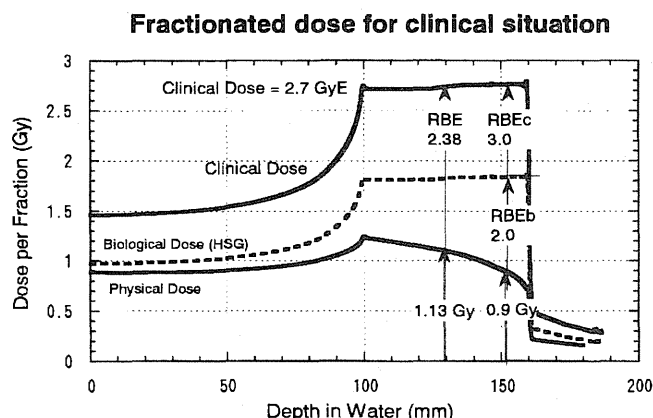


Fig. 2. Schematic method used to determine the RBE at the center of the SOBP for the clinical situation.

(2) 積層原体照射のシステム[2]

腫瘍標的を厚さ一定のスライス状に分割し、スライスの厚さと同じ厚さの拡大 Bragg ピーク (ミニピーク) で最深部から順番に体内飛程をレンジシフタで調節しながら照射していく。この方法で、幅の広い拡大 Bragg ピークを形成することができる。図 3 に示すように、この照射においてミニピークの深さを調節すると共に多葉コリメータ

で照射範囲を調節していけば、標的部位だけを 100% 線量レベルにすることができる。この方法により、従来の方では、1 門照射では正常組織に 100% 線量投与せざるを得なかった部分を、大幅に線量を減少する照射が可能になる。

炭素線の HIMAC 照射コースを使用して、上記積層原体照射を試験的に実現させた。

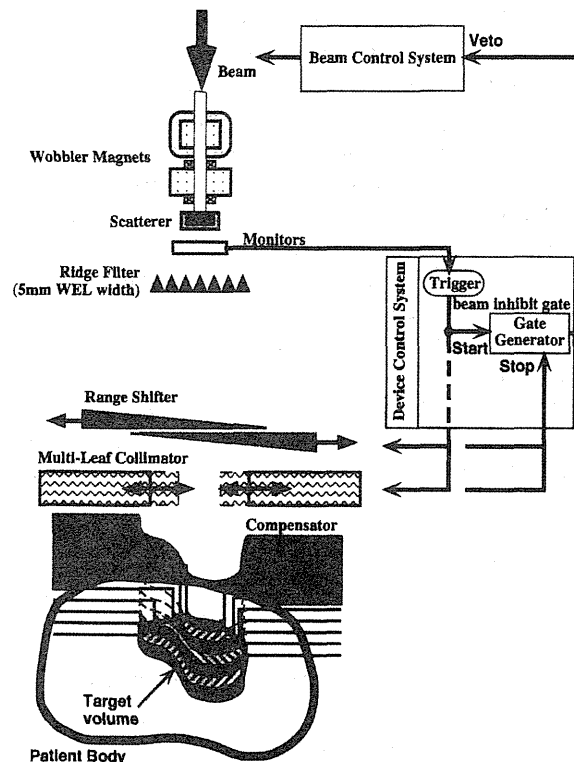


Fig. 3. Schematic illustration of the broad-beam three-dimensional irradiation system.

(3) CT を使った患者位置決め[3]

粒子線照射のシャープな線量分布をいかすためには、照射室での毎回の患者位置決めを高精度かつ迅速に実現する必要がある。その一手法として照射位置で撮影した CT 画像から、3 次元的位置ズレを自動的に算出する方法を研究開発した。この方法では治療計画に用いた CT 画像群 (3 次元データセット) を位置決めの基準とし、これらと照射位置で撮影した 1 枚の CT 画像を比較することで、3 次元的な並進・回転を含むズレ量を算出する。自動比較する計算機プログラムでは、画像間のマッチング評価に、Downhill-simplex 法、Random-downhill 法、Simulated annealing 法を、また空間的な精度を上げるために 3 次元的な補間として tri-linear 補間法などを用いた。これらの計算手法について、頭部ファントムの CT 画像を用いた実験で位置ズレ検出の精度を評価した。精度は計算手法の組み合わせと CT スライス厚及び解剖学的な部位によって変わるが、いずれも 0.05mm (or deg.) から 0.16mm (or deg.) と極め

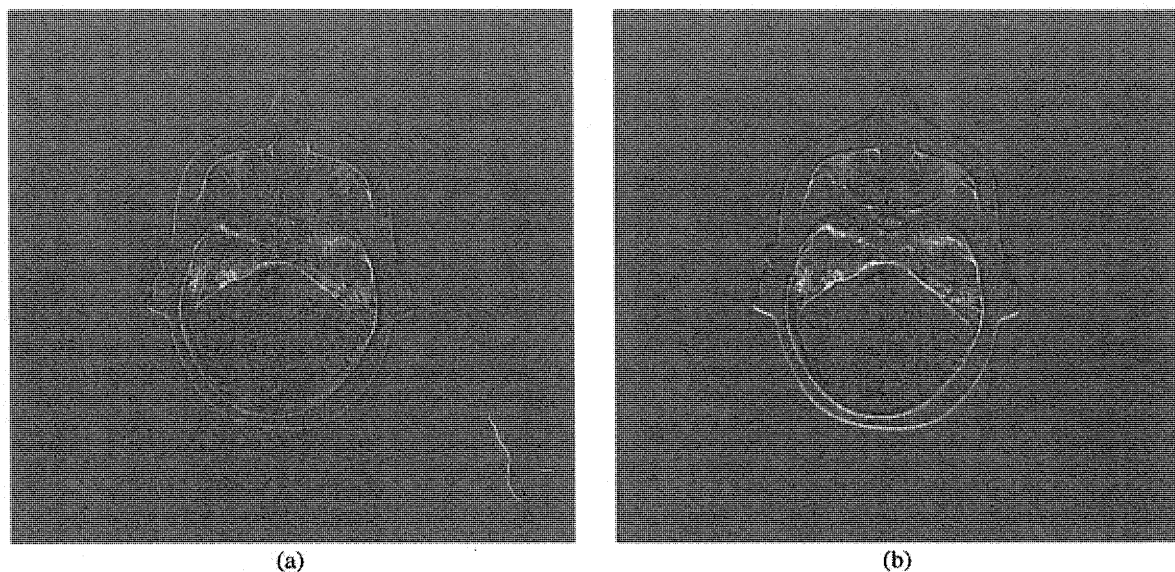


Fig. 4. Image (a) shows a typical example of the subtraction of the interpolated slice from the verification slice with the optimal parameters found by downhill simplex with trilinear interpolation.

Image (b) shows dark and light lines that resulted from the intentional translation from the optimal parameters by 1/10 of a pixel.

て高い精度でズレ量を検出できた。頭部ファントムの実験例（図 4）では、Downhill-simplex 法と tri-linear 補間法の組み合わせが標準的と思われ、Sun Ultra-SPARC 計算機で約 20 秒の計算時間を要した。

（４）HIMAC における呼吸同期照射システム[4, 5]

呼吸に伴って運動する標的臓器へ線量を集中させるために、図 5 に示すような総合的な呼吸同期照射システムを開発した。まず体表面に貼り付けた赤外 LED 光の位置変動で呼吸運動を検出する。

一般に呼気終端で運動が最も遅くかつその再現性がよい。そこで患者呼吸波形に応じて呼気終端でゲート信号を生成し加速器へビーム要求おこなうと、シンクロトロンでは RF-knockout 法でビーム取出しが行われ、照射が実施される。これを繰り返すことで治療照射を実現する。また治療計画用として呼吸同期 CT 撮影の開発もおこなった。さらに患者位置決め時には、X 線連続透視画像上に呼吸波形を重畳表示することで、呼吸波形と臓器運動の関係を検討できるようにした。これらのシステムの動作を評価するために運動するファ

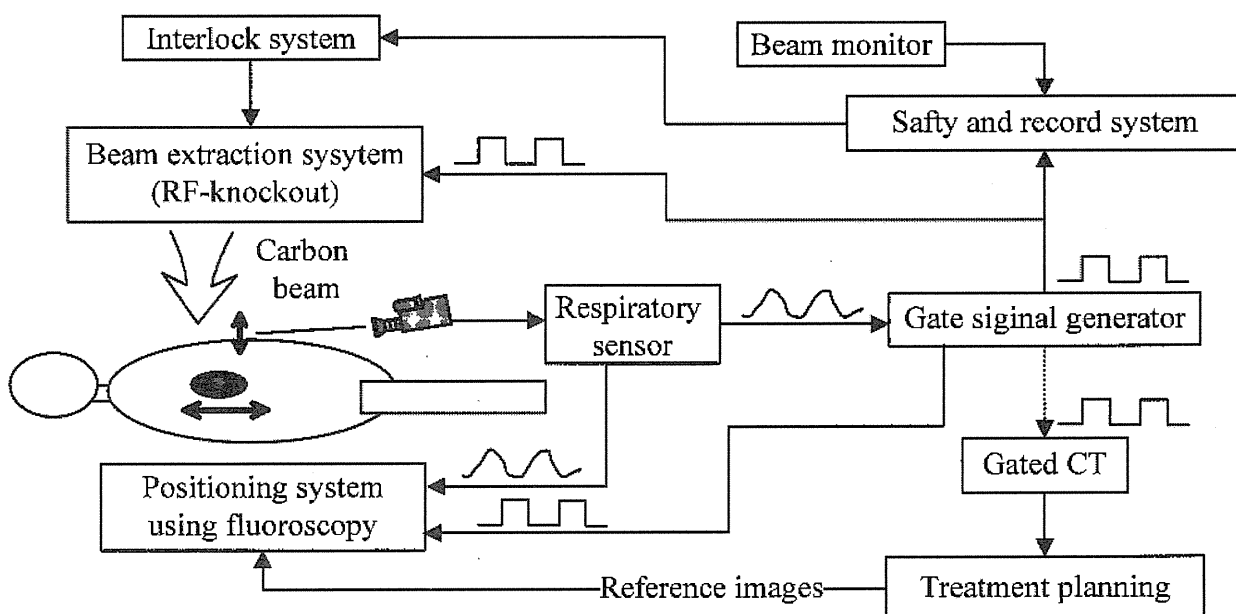


Fig. 5. Schematic illustration of the respiratory gated irradiation system.

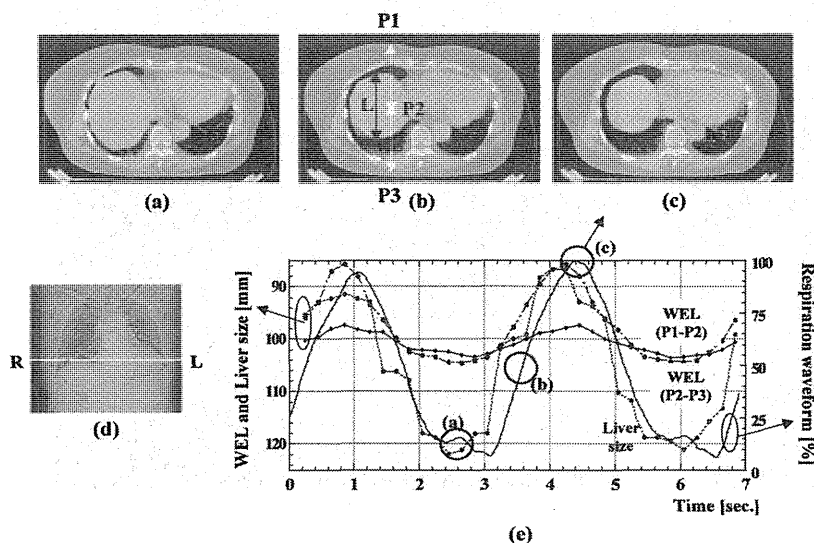


Fig. 6. A set of sequentially reconstructed CT images with a respiration waveform, where changes in geometrical liver size (L) and water equivalent path lengths (P1-P2 and P2-P3) were analyzed.

ントム上での線量分布測定を行うとともに、患者のX線透視画像を用いて呼吸同期照射の効果を検討した。患者の解析例では、ビームに直交する照射野側方への運動が20~30mmある例で、呼吸同期照射によりマージンを5~10mmまで減らせることがわかった。1999年7月末までに150名以上の患者に呼吸同期照射が適用された。(現在、肺がん・肝がんの全症例で呼吸同期照射が行われており、2004年2月までに約500名に適用された。)

また、患者呼吸に伴うビーム飛程の変動・不確定性を評価するために、ダイナミックCTを用いた新たな計測方法を提案し、臨床例での解析をおこなった。特に粒子線で重要なのは、幾何学的距離の変動だけではなく、CT値を用いて体内媒質の不均質性を補正して水等価厚に換算した飛程の変動である。

ダイナミックCT撮影で得られるX線投影データから、0.2秒ごとに0.5秒間の投影データを用いてハーフスキャンCT画像再構成を行い、時系列CT画像セットを得る。またCT撮影時に患者呼吸波形も同時に収集することで、呼吸波形と時系列CT画像の時間的な対応付けを行う。これらのデータを用いて、関心点までの飛程が呼吸によってどのように変動するか解析が可能となる。一例として、肝右上葉にがんを持つ患者のCT画像の解析をおこなった(図6)。この例では腹部表面と背中中部から

標的アイソセンターまでの飛程、及びビーム軸に沿った肝臓の大きさを計測した。その結果それぞれの水等価厚は呼吸運動によって6.2 mm、18.9 mm、35.2 mm変動していた。しかしながらこの変化は、呼吸同期照射によって顕著に減少することを示された。本研究は臓器運動・形状変化に伴う体内での粒子線飛程の変動を評価する有効な手法となり得る。

(5) 患者線量測定に使用するための多層電離箱[6]

HIMACにおいては、毎朝、治療前にある決まった照射を行い、深部線量分布を測定して治療ビーム自身と治療照射装置の動作のチェックを行っている。この測定では、モニタあたりの線量の大きさと、水中飛程の再現性を中心に調べている。また、患者ごとの照射条件でのモニタ値の設定は、補償フィルタ・コリメータを除いた条件での線量測定を通じて行われている。これらの測定を、迅速に正確に行うために多層電離箱を開発した(図7)。多層電離箱は、ギャップ2mmの平行平板電離箱を64層重ねた多チャンネルの電離箱で構成されている。各電離箱の信号板と高電圧板がファントムの役目もかねている。各信号板と高電圧板の厚さは水より密度が高く測定点の幾何学的な位置は水とほとんど同じになっている。このことから、治療ビームの発散などの影響の補正は行う必要がない。しかし、信号板と高電圧板の物質は水とは異なり、重い荷電の元素を含むのでFragmentationの大きさは水と異なる。このことから、正確な線量の導出には、慎重な感度のキャリブレーションが必要である。

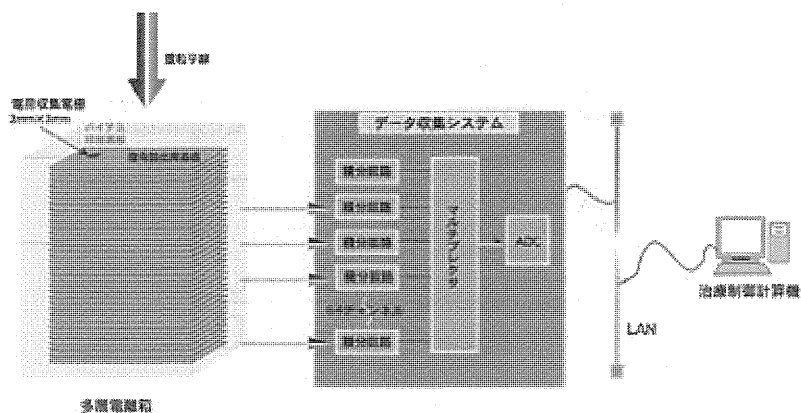


Fig. 7. Schematic illustration of the multilayer ionization chamber system.

おわりに

HIMAC における臨床試験は、わが国に利用できる加速器が存在しない時点からどのように治療するか設計を行い開始されてきた。その物理的・生物学的パラメータは、低エネルギーの実験結果から計算による知識・推定を基に構築してきた。これらの重粒子線治療システムは、予想をはるかに上回る臨床上の成果をもたらしている。これらの臨床上の成果は、重粒子線治療の将来を約束するもののように思われる。これらの成果をさらに発展させていくためには、性能のよい安価な加速器の開発が望まれるのは当然であるが、重粒子線をどのように照射し治療を行うかについてもさらに見通しのよい理論的根拠を構築していく必要がある。

また、粒子線治療を広く普及していくためには、医療用として実用的で信頼性の高いシステムを再構築する必要がある。このような粒子線治療システムを次の 10 年で目指して持続的な開発を行っていくことがもっとも重要である。

参考文献

- [1] Kanai T., Endo M., Minohara S., Miyahara N., Koyama-Ito H., et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44, 201-210 (1999).
- [2] Futami Y., Kanai T., Fujita M., Tomura H., Higashi A., et al.: *Nucl. Instr. and Meth. A* 430, 143-153 (1999).
- [3] Kress J., Minohara S., Endo M., Debus J., Kanai T.: *Med. Phys.* 26, 941-948 (1999).
- [4] Minohara S., Kanai T., Endo M., Noda K., Kanazawa M.: *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.* 47, 1097-1103 (2000).
- [5] Minohara S., Endo M., Kanai T., Kato H., Tsujii H.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 121-125 (2003).
- [6] 新保宗史、浦壁恵理子、二見康之、遊佐顕、山下晴男、他：日本医学放射線学会雑誌 60, 274-279 (2000).

高エネルギー重イオンビームの医学利用

Medical Applications of High Energy Heavy-Ion Beams

富谷武浩

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 加速器物理工学

Abstract

Recent researches on the medical applications of the secondary beams of HIMAC are reviewed. The secondary beam course was constructed in 1999 and the facilities for medical irradiation were installed in 2001. The facilities include horizontal and vertical deflection magnets for spot scanning, a multi-leaf collimator system, a pair of parallel plate ionization chambers for dosimetry, a binary range-shifter, a pair of X-ray radiography, a positron camera, a patient chair with three-dimensional motion and rotation, a two-dimensional beam monitor consisting of Si semiconductor and a cross-bar beam monitor consisting of a pair of one-dimensional parallel plate ionization chambers of 128 cells each. Topics covered are: tomochemistry imaging with SR monochromatic X-rays to measure electron density of materials of biomedical concern, heavy ion CT for the same purpose, projectile and target autoactivation, radioactive β^+ secondary beams as a probe for testing beam end-point, spot-scanning treatment with radioactive β^+ secondary beams.

1. はじめに

重粒子線治療では粒子線飛程をCT値からあらかじめ校正されたテーブルを用いて変換し、推定する。しかし、粒子線の飛程は物質の電子密度に依存するのに対して、CT値はX線吸収係数に比例し、電子密度に比例するわけではないので、上記換算法には誤差があるので、なんらかの方法により換算法の検証をする必要がある。直接、物質の電子密度分布を測る方法にはTomochemistry [1-3]と陽子あるいは重粒子線CTがある[4-6]。物質内の重粒子線飛程を測る方法には重粒子線の自己放射化により生じる β^+ 放射能[7, 8]を測定するか、または β^+ 放出核種のビームをプローブとして用い、その停止点をポジトロンCT(PET)またはポジトロン・カメラ(PC)で測定できる[11-13]。放医研では1999年に二次粒子生成・分離装置[14, 15]が完成し、陽電子放出二次粒子線である ^{11}C を用いたビーム停止位置確認法の開発[16]、スポット・スキャン照射を用いた ^{11}C による治療法の開発研究[17-19]が行われている。 β^+ 放出核分布測定のための*in situ*ポジトロン・カメラの開発[20-23]も平行して行われた。

β^+ 放出ビームを生体に打ち込むとその分布は生体の代謝により経時的に変化する。ウサギの後肢大腿筋、大脳に ^{11}C 、 ^{10}C を打ち込み、代謝過程の研究が行われ、世界に類例がない貴重な結果が得られた[16, 26, 27]。

2. Tomochemistry

Tomochemistry はX線エネルギー情報を変えた二つのCT像からコンプトン効果を反映する画像と光電効果成分を反映する画像とを得る方法で、X線CT出現後まもなく提案され、精力的に研究され、技術的にも完成していた。臓器間の電子密度にはそれ程の差が無く、前者の画像はコントラストに乏しく診断に役立たず、後者は臓器の実効原子番号を反映した高コントラストの画像が得

られるが、光電効果を反映する成分が投影データには乏しく、雑音が大きく、線量の増加をもたらす結果となり、診断法としては実用にならなかったが、重粒子線治療計画の検証法としての役割は大きい。取越等(P110)は放射光より得られる2色の準単色X線ビームを用いたtomochemistryを研究し、代表的人体ファントム材料の電子密度を測定し、またコントラストのよい実効原子番号分布の画像を得ている[1-3]。

3. 重粒子線CT

陽子線を含めて重粒子線CTは被写体を透過した重粒子線の残留飛程あるいは残留エネルギーを測るので、ごく小数の粒子で測定でき、被爆線量が小さく、位置分解能もよいと思われていたが、多重クーロン散乱のため高い位置分解能は期待できず、電子密度分布画像であり、コントラストに乏しく、著しい進歩をとげたX線CTに比較すると診断には利点に乏しい。しかし、電子密度を反映した画像が得られるので、重粒子線治療計画の検証には有用である。西村等(P034) [4]はシンチレータにCCDカメラを組み合わせた二次元検出器と簡単なレンジ・シフターとを用いた残留飛程測定法で ^{12}C のCT画像を得ている。河野等(P057) [5,6]はペンシル・ビームとBGOを用いた全エネルギー検出器を用いてtranslate-rotate方式の重イオンCTの基礎実験を経て2個のファイバー・シンチレータ型位置検出器とプラスチック製全エネルギー検出器を組み合わせたファンビーム方式の重イオンCT装置の開発を行った。種々の物質の電子密度を290 MeV/uの ^{12}C 、400 MeV/uの ^{20}Ne ビームで測定し、計算値との間により直線性があることを確かめた[5]。

4. 自己放射化

安定同位元素である ^{12}C ビームが物質を通過する際に、核破碎反応を起こし、その一部は中性子がはぎ取られて ^{11}C などの β^+ 放出核種になる。 β^+

放出核種は飛程終端で陽電子消滅対ガンマ線を放射するので、その分布を PET (P015, D014) またはポジトロン・カメラで測定できる。 ^{11}C の停止位置分布は ^{12}C のそれとは少し分布が異なるが、 ^{12}C の停止位置分布を推定するにはじゅうぶん役に立つ[7, 8]。

自己放射化法を陽子線治療に適用する試み (P131) がなされているが、陽子線の場合は入射粒子は放射化せず、標的核が放射化するため分布は陽子線の飛程全般にわたり広く分布し、陽子線停止位置の情報には乏しいが、同じ線量を当てるのに必要な粒子線数が ^{12}C ビームに比べ 70 倍ほどあるので、陽電子放出核の放射能は陽子線の場合の方がはるかに高い[9, 10]。両者の位置決定精度の比較研究が望まれる。

5. 放射性二次粒子線の生成

二次粒子線生成装置 (P054) の概略を図 1 に示す[12]。図の左下の一次粒子線を生成ターゲットに当て、生じた各種二次粒子を第 1 偏向電磁石とスリットにより A/Z にしたがって分離し、さらに第 2 の偏向電磁石とエネルギー・デクレイダーとスリットにより分離する[11-15]。生成核の分析は第 2 焦点 F2 に設けた半導体検出器で ΔE を測定し、焦点 F1 と F2 に設けた二つのプラスチック検出器で飛行時間を測定し、粒子種識別を行っている。 ^{12}C から作られる陽電子放出二次粒子線 ^{11}C 、 ^{10}C 、 ^9C の収率は標的の厚さ、純度、運動量の広がり依存するがおおよそ各々 3×10^{-3} 、 2×10^{-4} 、 3×10^{-5} である。

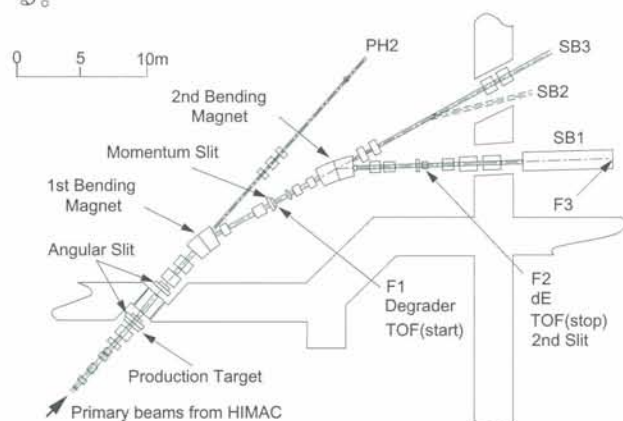


図 1. 二次粒子線生成・分離装置

6. In situ ポジトロン・カメラの開発

陽電子消滅位置を測定する装置としては診断用に市販されている PET を利用できるが、ビーム入射口をあけねばならず、照射位置への PET の設置は無理である。一部欠損した不完全な PET を特別製作した例はあるが、不完全な画像再構成になる。Off site の PET で測定するには患者を移動せねばならず、位置の再現性が問題になり、移動時間中にかなり放射能が減衰してしまう。このため、放医研では特に PET にこだわらず、in situ に設置できるポジトロン・カメラを採用した。カメ

ラは直径 60cm、厚さ 3 cm の円板形 NaI(Tl) 結晶と直径 2 インチの光電子増倍管 109 本とを組み合わせたアンガー型シンチレーション・カメラを 2 台対向させた同時計数焦点型ポジトロン・カメラである[20-23]。

消滅ガンマ線に対する同時計数効率 は 18% から 21% であり、総合検出効率は約 3% である。位置分解能は半値幅にして 8.6 mm である。カメラの外観を図 2 の写真に示す。



図 2. In situ ポジトロン・カメラの外観

7. 放射性二次粒子線のプローブとしての利用

照射部位の解剖学的な構造が複雑で、CT 値から重粒子線飛程への換算に誤差が多く見込まれるか、標的の近傍に放射線感受性の高い重要臓器がある場合には、重粒子線照射を慎重に行う必要がある。治療線量に比べ、じゅうぶん少ない量の β^+ 放出二次粒子線をテスト照射し、ポジトロン・カメラで位置測定し、計算との差異により、計画通り治療するか、飛程をトリミングするか、治療計画を再検討するかを選択する方式が考えられる (P015, P054)。テスト照射には測定が迅速に行え、半減期が短く、繰り返し多点照射が可能なが望ましい。 ^{11}C は半減期が 20.39 分と長く、例えば 5 分くらいの時間で測定にかかるイベント数はごくわずかである。それに対して、 ^{10}C は半減期 19.255 秒であり、都合がよいが、陽電子の最大エネルギーが ^{11}C の 0.97 MeV に対して ^{10}C のそれは 1.87 MeV と高く、 β^+ 飛程が長いことが問題になるが、計算、実験から問題ないことが確かめられた[16]。 ^{10}C の半減期はシンクロトロン周期 3 秒と同程度なので、シンクロトロンの同期信号をカメラに送り、データ収集を制御することにより、スピン間の測定を行っている[16]。ビーム方向の位置決定精度は 2.7×10^5 個の ^{10}C の照射で ± 0.6 mm であり、運動量の広がりを考慮した Bragg ピークでその線量は 100 mGyE で、通常の 1 回の分割線量の 4 ~ 6 GyE の 1.7 ~ 2.5 % である[20]。

8. スポット・スキャンによる二次粒子線治療

β^+ 放出二次粒子線を治療に用いれば β^+ の終端

分布がPETないしはポジトロン・カメラで画像化でき、治療線量分布の確認に役だつ。二次粒子線の特徴は(i) 収量が低い、(ii) 運動量幅が大きい、(iii) エミッタンスが大きくビーム径が大きいことがあげられる。収量は比較的高い ^{11}C でも一次粒子線の1%程度であり、二次粒子線の利用効率を上げねばならない。それにはビームをスポット状に絞り、水平・垂直偏向電磁石を用いてスキャンするスポット・スキャン照射法(P054)がビーム利用効率が高く有利である[17-19]。ビーム・スポットを三次元スキャンして一様照射野を形成するにはビーム径、運動量幅と、スポット・ピッチとの関係を最適化せねばならない。二次粒子線の場合には(ii) の欠点を逆に利用してリッジ・フィルターを用いずに運動量に幅を持たせることができる。計算による予測と深部線量測定から、分布のピークの運動量を100とし、運動量スリットの幅を $100\pm 2.5\%$ に設定するより、 $98.5\pm 1\%$ に設定すると収量は約半減するが、線量分布のdistal falloff 幅(ピークの80%から20%に落ちる幅)を6 mm から3 mm に減少でき、線量分布を改良できる[17-19]。

各スポット毎の線量コントロールは平行平板型空気電離箱により測定する。電離箱はとくに速い時間応答が必要で、ハーモニック雑音への対策を施してある。HIMAC ではビームのオン・オフを迅速に行えるので、ビームのオフ時にビームを移動する方法を採り、ビーム強度が変動しても線量に影響しないよう考慮した。スキャン速度は所要線量に依存し、1スピルで、50~500点を照射できる。

スポット・スキャンではビームの停止信号が出てから実際にオフするまでの時間遅延による漏れ線量が問題になる。漏れ線量は時間遅延とビーム強度の積であり、ビームの揺らぎにも依存する。RF knockout ビーム取出法で、時間遅延は垂直方向 RF のみの制御では600 μs 程度あるが、垂直・

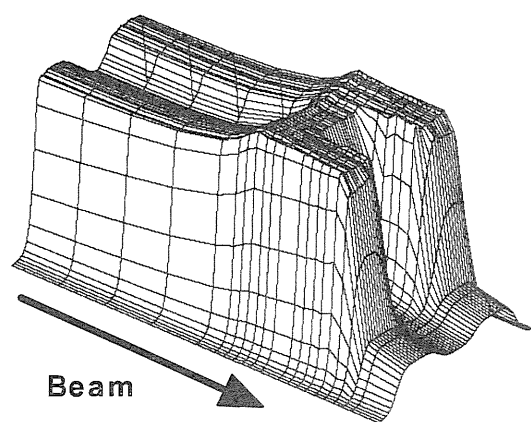


図3. ^{11}C ビームを用いた凹型照射野の線量分布の計算例

縦方向 RF の双方を制御して50 μs に短縮でき[24]、ビーム・スピルの揺らぎに関しては垂直 RF 場の振幅変調の改良とフィードバックを併用して平坦度を $\pm 5\%$ と大幅に改良でき[25]、スポット・スキャン法の照射線量精度向上を期待できる。

スポット・スキャンでないと実現しにくい凹型照射野の線量の計算結果を図3に示す。計算と実測はよく一致しており、平坦度のよい照射野形成に成功した[19]。

9. 陽電子放出核種の代謝研究

一次重粒子線の自己放射化、陽電子放出放射性二次粒子線のどちらの手段を用いるにせよ、生体内に蓄積した放射能分布は不変であるという前提が成り立たないと役に立たない。この前提を崩す要因としては (i) 標的部位が体液性で放射能が拡散してしまう、(ii) 放射能が血流で洗い出される、(iii) 代謝により化学形が変化して照射部位から洗い出される等が考えられる。

off site のPET を使用したウサギの後肢大腿筋に ^{11}C を照射した予備的実験から、 ^{11}C の代謝には生物学的半減期50分~110分程度の長い成分と、3~4分程度の成分とがある事が判明した。実験結果はもっと速い成分が有ることを示唆していたが[26]、off siteの測定では被験体の移動に時間を要し、代謝初期の測定ができない。そこで、この速い成分を測定するために、*in situ* のポジトロン・カメラを用い、半減期の短い ^{10}C を用いた実験を行い、第3の速い成分の有無を検討した[16, 27]。ウサギの後肢大腿筋と脳の代謝測定した洗い出し曲線の一例を図4に示し、解析結果を表1に示す。速い成分の存在は重要で、テスト照射の場合には ^{10}C が ^{11}C よりも有利なことがわかる。

10. ^{9}C , ^{8}Be , ^{8}Li ビームの利用

二次粒子の一つである ^{9}C は126.5 msの半減期で飛程終端で β^+ 崩壊し、 ^{9}B になる。さらに ^{9}B は二つの α と p とに崩壊し、それぞれ飛程が短かく阻止能の高い粒子線となり、ごく小部分に線量を集中させる効果があり、高い生物学的効果が期待できる(P150) [28]。 ^{12}C から ^{9}C をつくる収率はきわめて低い。局所に集中して三つの粒子からエネルギー付与された場合の生物学的効果が既知の知識から推定したものと合うかに興味もたれる。現在、細胞を用いて生物学的効果を調べる実験を行っている。 ^{8}Be , ^{8}Li にも同種の効果が期待できる。

11. まとめ

重粒子線 CT の研究から、その CT 値は物質の電子密度に比例することを検証し、重粒子線治療計画の精度検証に役立つことを示した。陽電子放出放射性二次粒子線のプローブとしての利用の研究では基礎的検討から100mGyE程度の線量で、1 mm 以下の精度でビーム停止位置を測定でき、実用になることを示した。陽電子放出二次粒子線

を用いたスポット・スキャン照射法の研究では、スキャン方式、ビーム制御法、線量制御、ビーム形状の実験的研究、スポット照射の計算方式などの基礎的検討をほぼ終えて実用に向けてのさらなる研究・開発が待たれる。

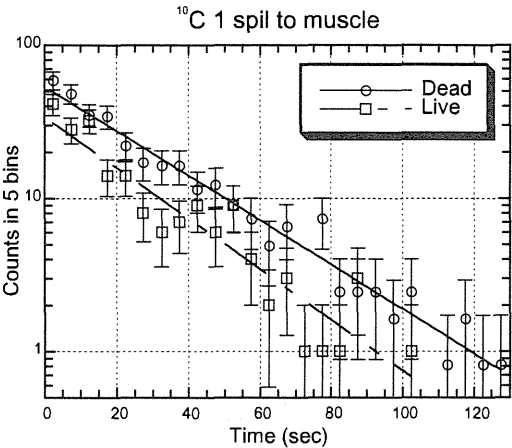


図 4. ウサギ大脳内の¹⁰Cのtime-activity カーブ

表 1. ウサギ大脳、大腿筋中の C 代謝パラメータ

	大 脳		大腿筋	
	半減期(s)	比率(%)	半減期(s)	比率(%)
速い成分	2.0±1.8	35±3	10±8	30±4
中間成分	140±18	30±3	195±52	19±3
遅い成分	(1.0±0.2)×10 ⁴	35±1	(3.2±0.4)×10 ⁴	52±2

12. 参考文献

[1] Torikoshi M., Tsunoo T., Endo M., Noda K., Kamada M., et al.: J. Biomed. Opt. 6, 371-377 (2000).

[2] Torikoshi M., Tsunoo T., Sasaki M., Endo M., Noda Y., et al.: Phys. Med. Biol. 48, 673-685 (2003).

[3] Tsunoo T., Torikoshi M., Sasaki M., Endo M., Yagi N., et al.: IEEE Trans. Nucl. Sci. 50, 1678-1682 (2003).

[4] Abe S., Nishimura K., Satoh H., Muraishi H., Inada T., et al.: Jpn. J. Med. Phys. 22, 39-47 (2002).

[5] 河野俊之、藤原友宏、大野由美子、松藤成弘、金井達明：医学物理 20, 71-82 (2000).

[6] 大野由美子：博士論文、東京工業大学 (2004).

[7] Tomitani T., Yoshikawa K., Kanazawa M., Yoshida K., Wada Y., et al.: Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 339-345 (1997).

[8] Yoshikawa K., Tomitani T., Kanazawa M., Yoshida K., Wada Y., et al.: J. Nucl. Med. Tech. 24, 167-168 (1996).

[9] 西尾禎治、成嶋功一、北川敦志、村上健、金井達明、他：日本医学物理学会第 83 回大会、神戸、2002.4.

[10] 稲庭拓：修士論文、東京工業大学 (2004).

[11] Kanazawa M., Kitagawa A., Nishio T., Torikoshi M., Noda K., et al.: Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 2742-2744 (2002).

[12] Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Nishio T., Torikoshi M., et al.: Nucl. Phys. A701, 244c-252c

(2002).

[13] Kanazawa M.: 9th Heavy Charged Particles in Biology and Medicine, Lyon, 2003.10.

[14] Kouda S., Torikoshi M., Kanazawa M., Kitagawa A., Murakami T., et al.: Proc. 1997 Particle Accel. Conf., Vancouver, 3822-3824 (1997).

[15] Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Nishio T., Torikoshi M., et al.: Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 2357-2359 (1998).

[16] 水野秀之：博士論文、東北大学 (2003).

[17] 浦壁恵理子：博士論文、京都大学 (2001).

[18] Urakabe E., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Noda K., et al.: Jpn. J. Appl. Phys. 40, 2540-2548 (2001).

[19] Urakabe E., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Tomitani T., et al.: 9th Heavy Charged Particles in Biology and Medicine, Lyon, 2003.10.

[20] 井関 康：博士論文、東京工業大学 (2004).

[21] Iseki Y., Futami Y., Tomitani T., Koda S., Nishio T., et al.: IEEE Trans. Nucl. Sci. 48, 1550-1560 (2001).

[22] Iseki Y., Mizuno H., Futami Y., Tomitani T., Kanai T., et al.: Nucl. Instr. Meth. A 515, 840-849 (2003).

[23] Iseki Y., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Mizuno H., et al.: Phys. Med. Biol. 49, 3179-3195 (2004).

[24] Furukawa T., Noda K.: Nucl. Instr. and Meth. A 489, 59-67 (2002).

[25] Furukawa T., Noda K., Muramatsu M., Uesugi T., Shibuya S., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 522, 196-204 (2004).

[26] Tomitani T., Pawelke J., Kanazawa M., Yoshikawa K., Yoshida K., et al.: Phys. Med. Biol. 48, 875-889 (2003).

[27] Mizuno H., Tomitani T., Kanazawa M., Kitagawa A., Pawelke J., et al.: Phys. Med. Biol. 48, 2269-2281 (2003).

[28] Li Q., Kanai T., Kitagawa A.: Phys. Med. Biol. 48, 2971-2986 (2003).

高エネルギー重イオン加速器の遮蔽設計に関する基礎研究

Basic Research for Shield against High Energy Neutron

中村尚司

東北大学 CYRIC

Abstract

For 9 years from 1994 to 2003, our group, Tohoku Univ., RIKEN, KEK, NIRS, LBL, have been performing the cooperative experiments using heavy ion beams of the HIMAC. The experiments have produced comprehensive data on double differential neutron cross sections (so-called thin target yield), thick target neutron production yield, neutron penetration through shields, response functions of various high-energy neutron detectors and spatial distribution of radioactive products through spallation reactions in a medium. The outlines of the results obtained by our group are described here briefly.

1. はじめに

HIMAC 建設当時、高エネルギー重イオンによる中性子生成とその輸送を計算出来るコードは全くなく、実験データも非常に限られていた。そこで高エネルギー重イオン加速器の遮蔽設計に資するため、HIMAC の運転開始直後より、重イオン核反応による中性子生成二重微分断面積、重イオンによる中性子生成量、重イオン生成中性子の物質透過、高エネルギー中性子検出器の応答特性、重イオンによる核破碎生成物の媒質内分布などの様々な測定を行ってきた。これらは東北大学をはじめ、理研、高エネルギー研、放医研、LBL (米国) と共同で行われ、博士論文 8 編、学術論文 27 編、原子力学会賞受賞 3 名というすばらしい成果をあげることが出来た。ここに、この 9 年間の研究成果を振り返り、その概要を簡単に紹介する。なお、詳しくは HIMAC レポートとしてまとめているので、そちらを参照されたい。

2. 重イオンによる中性子生成量の測定[1-4]

重イオンによる中性子生成量 (いわゆる Thick Target Yield) の実験は、共同利用開始の先頭を切って東北大と高エネルギー研が共同で始めた実験である。1 年間ほどの様々な試行の後、ターゲットの直ぐ上流に薄い(30 mm 径×0.5 mm 厚)の NE102A プラスチックシンチレータを置いて、TOF のスタート信号と入射重イオンビーム量測定の両方に使用し、ターゲットの 2~5m 下流に荷電粒子弁別のための NE102A (15 × 15 cm × 5 mm 厚)ベトカウンタと中性子測定のための NE213 液体シンチレータ (12.7 cm 径× 12.7 cm 長)を設置して、それをストップ信号とする TOF 測定を行う方式を確立した。その測定方式により、ヘリウムからキセノンまで間の様々なエネルギー・種類の重イオンを C, Al, Cu, Pb の 4 種の厚い (入射重イオンを完全に止める厚さ) ターゲットに入射して、生成される中性子のエネルギースペクトルを 0, 7.5, 15, 30, 60, 90 度の角度で系統的に測定した。図 1 に得られたスペクトルの一例 (400MeV/核子 Fe イオン入射) を計算値と共に

示す[4]。計算にはモンテカルロコード HIC[5]によって得られる、重イオンによる二次粒子生成微分断面積の結果を利用した。角度ごとに得られたスペクトルは、全ての入射粒子とターゲットの組み合わせに対し、一般的に互いによく似ていて、次のような特徴を持っている。

1) 前方方向のスペクトルは、入射粒子の核子当りエネルギーの 60-70 %位の高エネルギー端に幅広いピークを持っている。このピークは、軽いターゲットで、エネルギーが高くて重い入射イオンになるほど、より顕著になる。これはノックオンやブレークアップ反応過程で前方に放出された高エネルギー中性子成分に対応し、入射粒子核からターゲット核への運動量移行が、重い核に対してよりも軽い核に対しての方が大きいことによる。

2) 中性子スペクトルは 2 成分を持っている。1 つは蒸発 (平衡) 過程から重心系でほぼ等方に放出される 10 MeV 以下の低エネルギー成分であり、もう 1 つは前平衡またはカスケード過程で前方に強く放出される 10 MeV 以上の中性子成分である。従って、エネルギースペクトルは放出角度が大きくなると軟化する。

3) 前方での高エネルギー中性子端は入射粒子の核子当りエネルギーの約 2.5 倍のところまで広がっている。このような高エネルギー中性子は核内核子のフェルミ運動を考慮してもまだ高過ぎるので、核内核子のクラスター効果のようなものがあって、特定の核子により多くのエネルギーが集中して放出されるようなメカニズムがあるのかも知れない。

このような系統的な実験データはこれまでに全くなく、世界で初めてのものとなった。この結果は、ORNL の RSICC (Radiation Safety Information Computational Center) のデータベースに登録され、理研の RI ビームファクトリの遮蔽設計に用いられ、CERN のグループがこの結果を元にコンクリート遮蔽計算を行う[6] など、

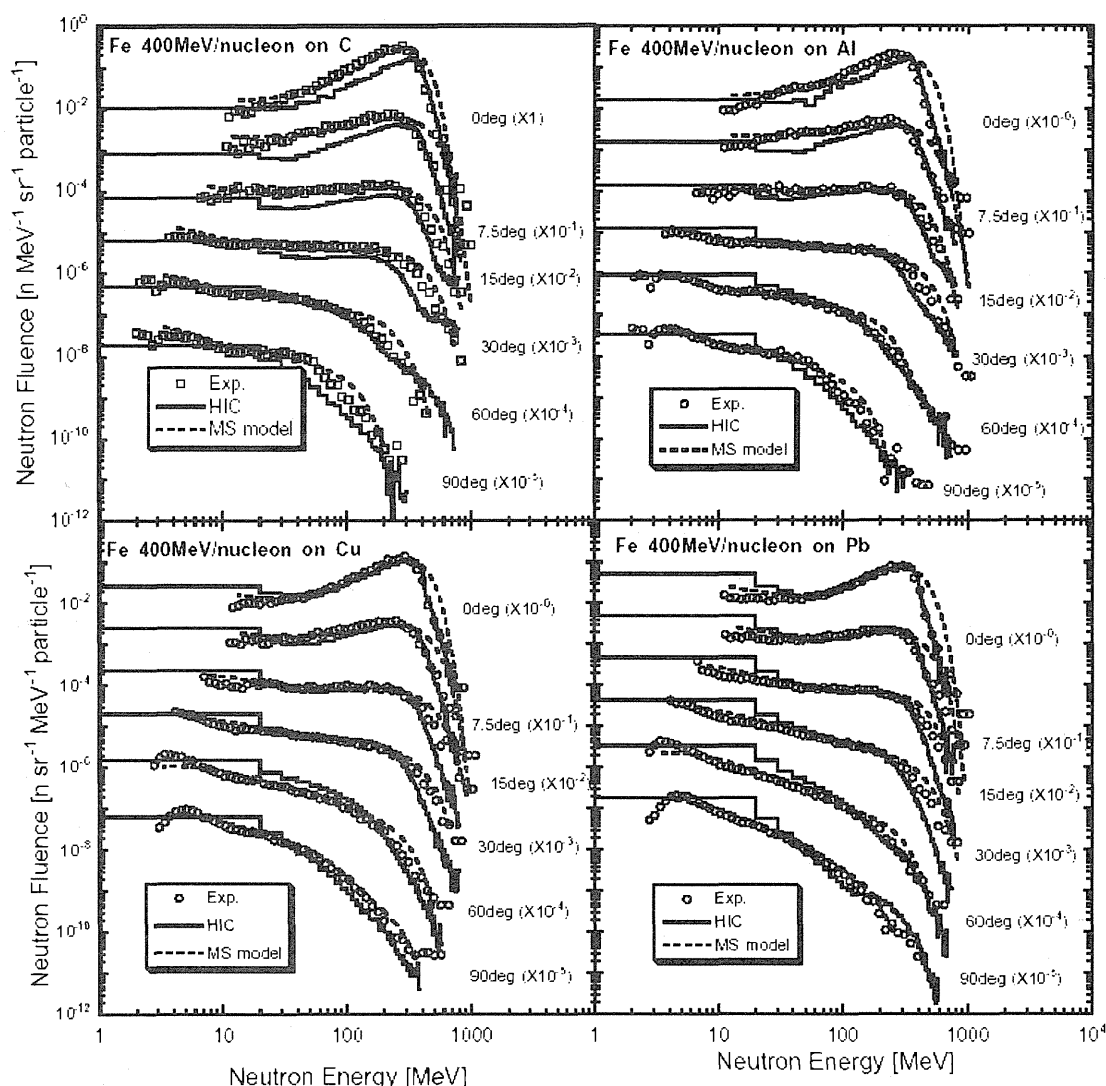


Fig.1 Neutron energy spectra from the 400 MeV/nucleon Fe ion on thick C, Al, Cu and Pb targets at 0 to 90 degrees. The measured data drawn in the plots are compared with the HIC calculation (solid line) and the moving source (MS) model fitting (dashed line).

あちこちで利用されている。

なお、この実験はアメリカの LBL 等のグループによって、宇宙関連で必要な別種のターゲットを用いた実験として引き続いて行われている。

3. 重イオン核反応による中性子生成二重微分断面積の測定[7, 8]

2. で述べた実験に引き続いて、薄いターゲットを用いて、重イオンによる中性子生成二重微分断面積の実験が東北大、放医研、LBL の共同で行われた。測定システムや方法は2. で述べたのと同じであるが、薄いターゲットなので、入射ビームはターゲットでエネルギーの5-10%を失って、そのままビームダンプまで空中を通り抜ける。従って、ビームダンプや室内散乱によるバックグラウンド中性子を差し引くために、シャドーバー (15 × 15 cm で長さ 60 cm の鉄製) を置いた測定を繰り返して行っている。得られた結果の一例

を計算値 (HIC コードと QMD コードおよび Moving Source Model) と比較して図 2 に示す。中性子スペクトルの形状は図 1 に示した厚いターゲットの結果とよく似ていて、ノックオン成分、蒸発成分、カスケード成分の3成分に分けられる。HIC コードは Bertini の核内カスケード・蒸発モデルに基づいており、QMD コード[9]は核内ポテンシャル平均場を考慮した量子分子動力学モデルに基づいている。実験値は半経験的な Moving Source Model の結果によく合っているのは当然であるが、HIC と QMD を比べると、QMD の方が実験値により近い。

4. 高エネルギー中性子検出器の応答特性の測定

TOF 法が使えない、100 MeV を超える高エネルギー中性子の遮蔽体透過実験に使うことを目的にして、大型有機液体シンチレータや自己 TOF 測定器を開発し、そのエネルギー応答測定を行っ

た。

大型有機液体シンチレータは2.で述べたNE213であり、800 MeV/核子のSiイオンと400 MeV/核子のCイオンを厚いCターゲットに入射して、白色（連続エネルギー）中性子を発生し、イオンのビーム軸に対し15度の方向に5 m離してNE213を置き、TOF法を用いて検出器の中性子応答関数を測定した。線源中性子のスペクトルは2.で既に得られている値を用いて、TOFゲー

トで線源中性子エネルギーを分割して、50 MeVから800 MeVまでの応答関数を求めた[10]。これまで200 MeV近辺までの応答関数は測定されているが[11, 12]、このような高エネルギー領域まで測定されたのは初めてである。ただし、400 MeV以上は検出効率とエネルギー分解能が低くなること、線源中性子の強度が低いことのために、応答関数のエネルギー幅は150 MeV以上と非常に広がっている。

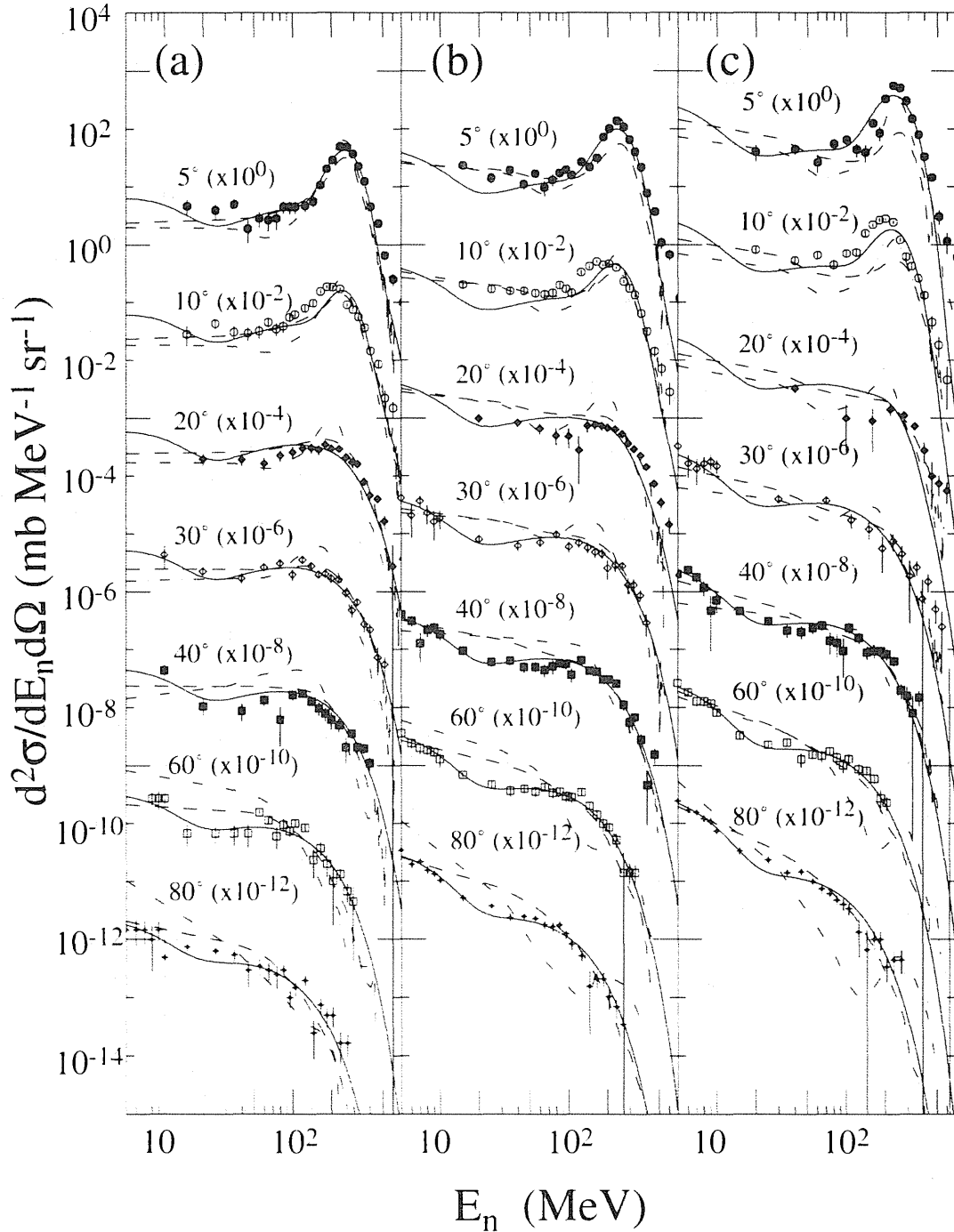


Fig. 2. Double-differential cross sections for the C beam at $E/A = 290$ MeV. The targets are (a) C, (b) Cu, and (c) Pb. The solid curves show the results calculated by the moving-source model. The dashed and dot-dashed curves show the results of the QMD and HIC calculations, respectively.

自己 TOF 測定器はこれまでに無い新しく開発した検出器 [13] で、20 個の NE102A プラスチックシンチレータ (10 cm × 10 cm × 0.6 cm) から成るラジエータ、1 個のスタート検出器 (NE102A、10 cm × 10 cm × 0.5 cm) とそこから 1.2 m 離して置いた 9 個のストップ検出器 (NE102A、20 cm × 20 cm × 2 cm) から成っている。ラジエータで中性子との核反応 (主に $H(n,n)p$ 反応) で発生した荷電粒子のエネルギーを、スタート検出器とストップ検出器の TOF で測定し、応答関数を用いてそれを中性子エネルギーに変換するものである。この自己 TOF 検出器の中性子応答関数を NE213 と同じ方法で 60 MeV から 800 MeV まで求めた [14]。NE213 と自己 TOF 検出器の検出効率を図 3 に比較しているが、前者の方が検出効率ははるかに高いものの 100 MeV 以上で減少しているのに対し、後者は 100 MeV 以上ではほぼ一定であり、かつエネルギー分解能も数 100 MeV 領域では前者よりも優れているため、両検出器は相補的に利用できる。

5. 重イオン生成中性子の物質透過の実験 [15-17]

4. で開発した検出器に加えて、C, Bi の核破砕検出器や TEPC (組織等価比例計数管) を用いて、400 MeV/核子の C イオンを厚い Cu ターゲットに入射して前方に発生した中性子の遮蔽体 (コンクリート、鉄) 透過実験を行った。核破砕検出器は $C(n,2n)$ 、 $Bi(n,4n)$ から $Bi(n,10n)$ 反応を用いて、これらの反応断面積は既に求めている [18]。TEPC は 5 インチ直径の LETSW5 で、この中性子応答特性も既に求めている [19]。コンクリート、鉄とも大きさは 1 m × 1 m で、厚さはそれぞれ 50 cm から 200 cm まで (一部 400 cm)、20 cm から 100 cm まで変えて測定した。4. で得られた応答関数を用いて、FORIST コード [20] によるアンフォールディングから得られたエネルギースペクトルを図 4(a),(b) に示す。自己 TOF と NE213 の結果は、鉄 100 cm 透過後のデータ以外はほぼ一致しているが、自己 TOF のスペクトルは 200-300 MeV にピークがあるのに対し、NE213 にはピークが無く平坦である。これは NE213 の応答関数が高エネルギー領域で分解能が低いためである。また、自己 TOF の結果は 400 MeV 以上で低く、100 MeV 以下でデータが無いのは検出効率が低いためである。両実験値と MCNPX コード [21] による計算値は、コンクリートは 200 cm 透過後の結果を除いて良く合っているが、鉄は 20 cm を除いて 100 MeV 以下の計算値が実験値より

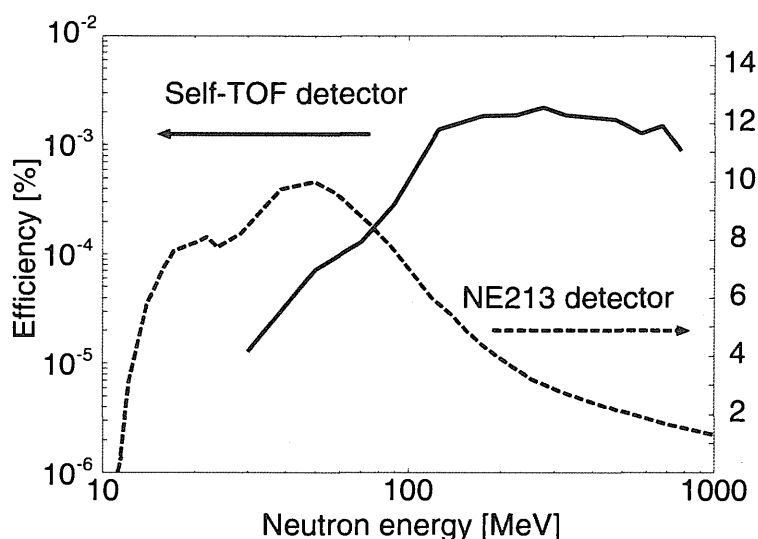


Fig. 3. Neutron detection efficiencies of the Self-TOF detector (solid line) and NE213 organic liquid scintillator (broken line).

過大評価を与えている。これは MCNPX に使用している鉄の断面積に問題があるためであろう。表 1 に自己 TOF、NE213、核破砕検出器の実験値から求めた、表記されたエネルギー範囲の積分中性子束の減弱距離を LAHET [22]、MCNPX の計算値と比較して示した。実験と計算は、コンクリートの自己 TOF の結果を除くと 10 % 以内で良く一致している。

6. 重イオンによる核破砕生成物の媒質内分布の測定 [23-26]

プロトンからアルゴンの間の様々なエネルギーの重イオンをその飛程より厚い銅のターゲット (厚さ 5 cm で 10 cm × 10 cm の銅板を重ねたもの) に入射して、その途中 (5 cm 毎) に挟んだ様々な試料 (C, Al, Cr, Fe, Cu, Ni, Pb) 中に、核破砕反応により生成した放射性核種の、銅体系内での放射能分布を測定した。銅ターゲット表面に置いた Cu 試料中に ^{7}Be から ^{65}Zn までの 40 核種が確認されたが、これは大きく 3 成分に分けられる。

(I) 最近接距離が小さい反応からのターゲットフラグメントまたは入射重イオンからのフラグメント、(II) 最近接距離が大きい反応からのターゲットフラグメント、(III) 両者の中間のもの、である。質量数分布の形状は入射粒子に依存せずほぼ同じである。これらの核種の放射能の銅ターゲット中での深さ分布の例を図 5 に示す。ターゲット核から離れた軽い核種の深さ分布は、p や He のような軽イオンの場合はターゲット中でのエネルギーの減少に伴い減少しているが、C や Ne のようなより重いイオンの場合はほぼ一定である。また、全ての場合に飛程を超えると放射能は減少している。

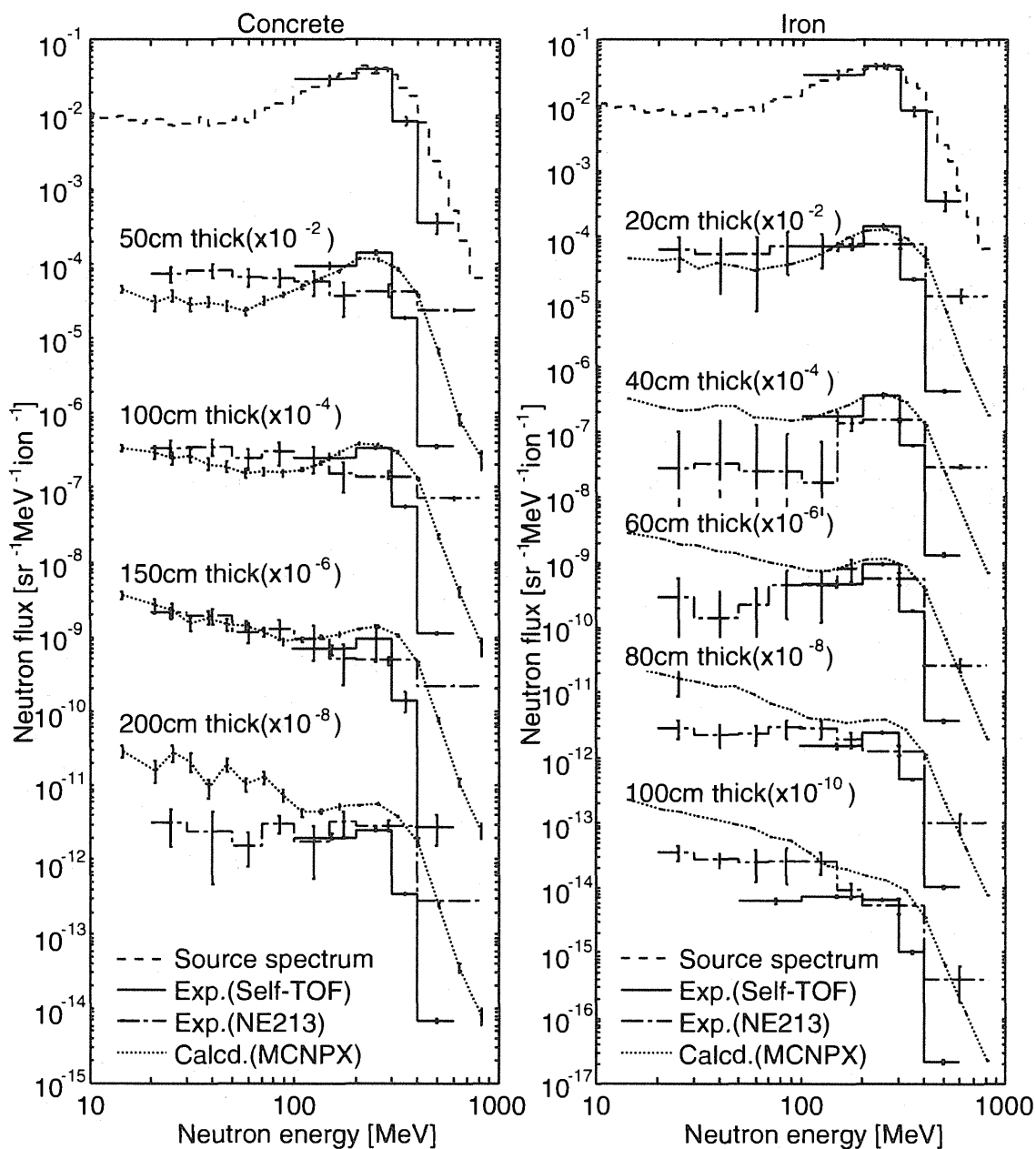


Fig. 4. Comparison of measured and calculated neutron energy spectra penetrating through concrete (a) and iron (b) shields. Solid lines indicate the experimental results of the Self-TOF detector, dot dash lines the experimental results of the NE213, dotted lines the calculations of MCNPX and broken line indicates the source neutron spectrum measured with the TOF method by Kurosawa et al.

一方、ターゲット核に近い重い生成核種の深さ分布は、2次粒子からの核種生成の寄与が増えるので、深さと共にむしろ増加している。このような2次粒子による生成が寄与しない軽い核種の場合は、ターゲットの深さ分布を入射粒子のターゲット中でのエネルギーの変化に換算することによって、核種生成断面積のエネルギー依存、いわゆる励起関数を求めることが出来る。こうして求めた断面積の例として、Cuの結果を図6に示す。陽子に対する断面積の測定値は他の実験値と比較しているが、非常に良く一致している。重イオンに対する断面積はほとんど存在していないの

で、貴重なデータを供給することができた。

7. おわりに

以上述べてきたように、この9年間の研究で数多くの研究成果を得ることが出来た。この成果をまとめて、数値データを入れたハンドブックをLBLのHeilbronn氏と共同で現在執筆している[27]。これらの成果が広く世界中の人に利用されることを期待している。

Table 1. Comparison of measured and calculated attenuation lengths of the neutron fluence for each detector and calculation through concrete and iron.

	Energy range	Concrete		Iron	
		λ [g/cm ²]	C/E	λ [g/cm ²]	C/E
Self-TOF LAHET MCNPX	100-600 MeV	86.9	1.16	123.0	0.97
		101.2			
				119.7	
NE213(A) MCNPX(A)	20-800 MeV	124.4	1.04	160.5	1.03
		129.4		165.6	
NE213(B) MCNPX(B)	20-800 MeV	99.0	1.09	137.0	1.05
		108.3		140.4	

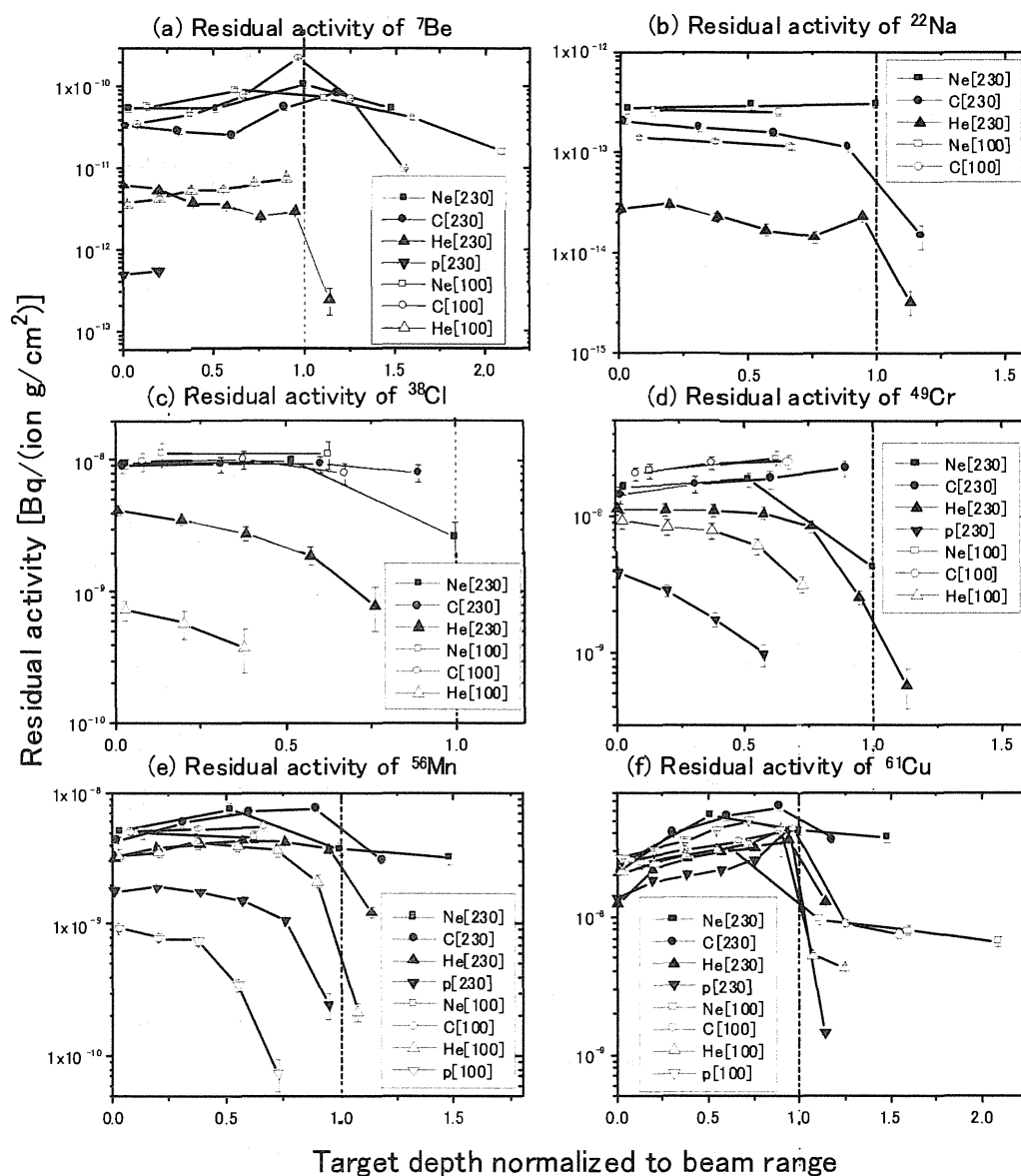


Fig. 5. Spatial distribution of residual activities within Cu target depth. For example, “Ne” signifies 230 MeV/nucleon Ne irradiation.

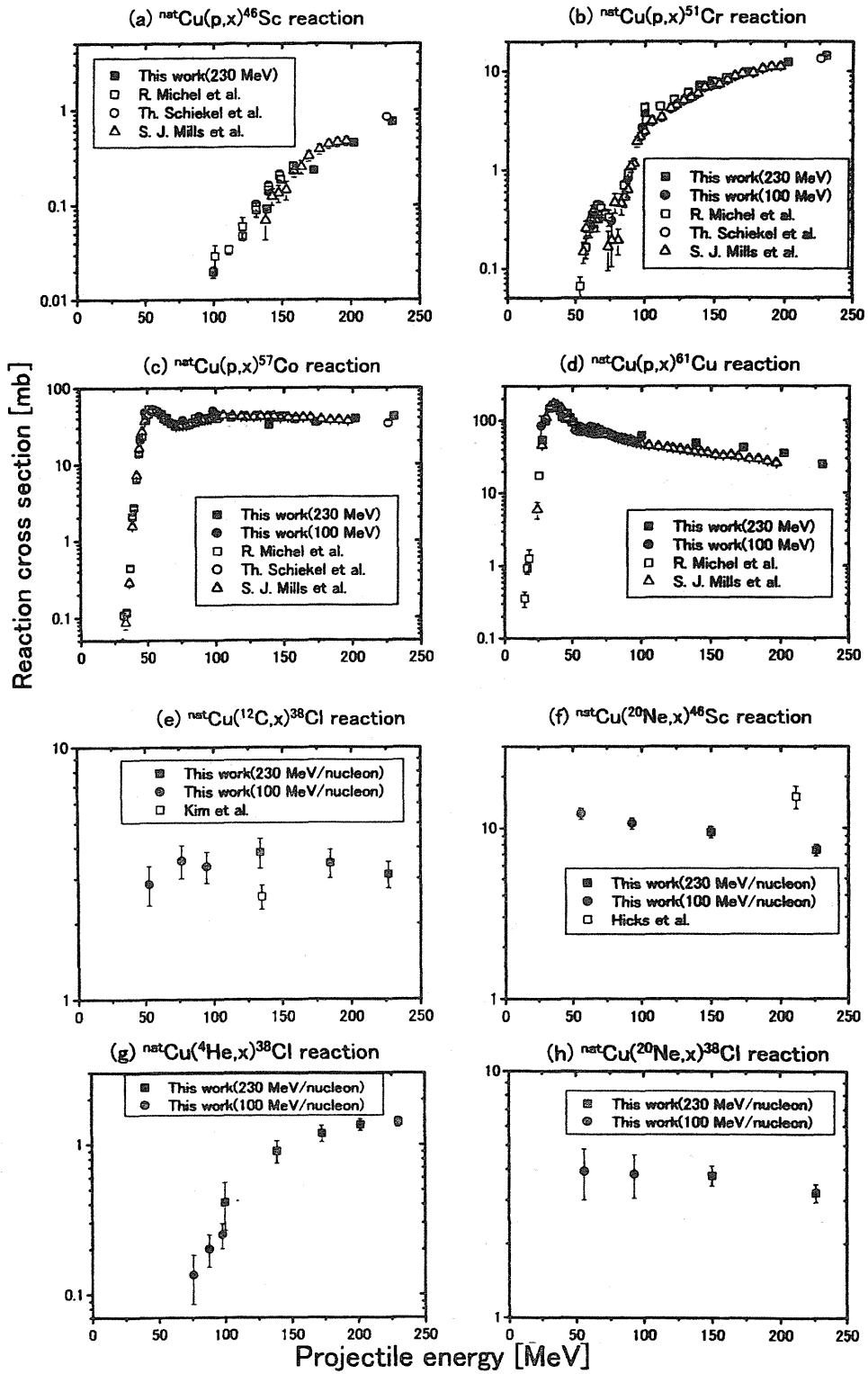


Fig. 6. Excitation functions of nuclides produced in Cu bombarded by 100 and 230 MeV/nucleon p, C, He and Ne ions.

参考文献

- [1] Kurosawa T., Nakamura T., Nakao N., Shibata T., Uwamino Y., Fukumura A.: Nucl. Instr. and Meth. A 430, 400-422 (1999).
- [2] Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Uwamino Y., Shibata T., et al.: Nucl. Sci. Eng. 132, 30-57 (1999).
- [3] Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Uwamino Y., Shibata T., et al.: J. Nucl. Sci. Technol. 36, 41-53 (1999).
- [4] Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Iwase H., Sato H., et al.: Phys. Rev. C. 62, 044615 (2000).
- [5] Bertini H.W., Gabriel T.A., Santoro R.T., Hermann O.W., Larson N.M., Hunt J.M.: ORNL-TM-4134, Oak Ridge National Laboratory (1974).
- [6] Agosteo S., Nakamura T., Silari M., Zajacova Z.: Nucl. Instr. and Meth. B 217, 221-236 (2004).
- [7] Iwata Y., Murakami T., Sato H., Iwase H., Nakamura T., et al.: Phys. Rev. C 64, 054609 (2001).
- [8] Heilbronn L.H., Iwata Y., Iwase H., Murakami T., Sato H., et al.: Phys. Rev. C (in press).
- [9] Aichelin J.: Phys. Rep. 202, 233 (1991).
- [10] Sasaki M., Nakao N., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: Nucl. Instr. and Meth. A 480, 440-447 (2002).
- [11] Nakao N., Nakamura T., Baba M., Uwamino Y., Nakanishi N., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 362, 454 (1995).
- [12] Nakao N., Kurosawa T., Nakamura T., Uwamino Y.: Nucl. Instr. and Meth. A 463, 275 (2001).
- [13] Sasaki M., Nakao M., Shibata T., Nakao N., Nakamura T.: Nucl. Instr. and Meth. A 446, 545-554 (2000).
- [14] Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: Response function measurements of the self-TOF neutron detector for neutrons up to 800 MeV. J. Nucl. Sci. Technol. 38, 8-14 (2001).
- [15] Sasaki M., Kim E., Nunomiya T., Nakamura T., Nakao N., et al.: Nucl. Sci. Eng. 141, 140-153 (2002).
- [16] Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Fukumura A., Takada M.: Nucl. Instr. and Meth. B 196, 113-124 (2002).
- [17] Nunomiya T., Yonai S., Takada M., Fukumura A., Nakamura T.: Radiation Protection Dosimetry 196, 207-218 (2003).
- [18] Kim E., Nakamura T., Konno A., Uwamino Y., Nakanishi N., et al.: Nucl. Sci. Eng. 129, 209 (1998).
- [19] Nunomiya T., Kim E., Kurosawa T., Taniguchi S., Nakamura T., et al.: Radiation Protection Dosimetry 102, 49 (2002).
- [20] Johnson R.H.: FORIST: PSR-92, ORNL/RSIC, Oak Ridge Nat. Lab. (1976).
- [21] MCNPXTM User's Manual, edited by Waters L.S., TPO-E83-G-UG-X-00001, Los Alamos Nat. Lab. (1999).
- [22] Prael R.E., Lichtenstein H.: LA-UR-89-3014 (1989).
Prael R.E., Madland D.G.: LA-UR-95-3605, Los Alamos Nat. Lab. (1995).
- [23] Yashima H., Uwamino Y., Sugita H., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Phys. Rev. C 66, 044607 (2002).
- [24] Yashima H., Uwamino Y., Iwase H., Sugita H., Nakamura T., et al.: Radiochim. Acta 91, 689-696 (2003).
- [25] Yashima H., Uwamino Y., Iwase H., Sugita H., Nakamura T., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B (in press).
- [26] Yashima H., Uwamino Y., Iwase H., Sugita H., Nakamura T., et al.: Radiation Protection Dosimetry (in press).
- [27] Nakamura T., Heilbronn L.: Preparing for publication.

重イオンビームによる原子分子の電離－オコロコフ効果の観測－

Ionization Processes of Atoms and Molecules by Heavy Ion Beams

--- Observation of Okorokov Effect ---

小牧研一郎

東京大学大学院 総合文化研究科

Abstract

Heavy ion beams from the LINAC and the Synchrotron have been utilized to studies in atomic and molecular physics. Gross ionization cross sections of collisions of various 6-MeV/u heavy ions with gaseous atomic and molecular targets were measured. The cross section $\sigma \propto q^m$ showed a systematic deviation ($m \approx 1.8$) from first Born approximation for hydrocarbon molecules.

Various aspects of resonant coherent excitation (RCE, Okorokov effect) were investigated for heavy ions with a few bound electrons planar channeled in Si crystals at relativistic energies. The relativistic high energy enabled us to observe sharp and clear resonances in keV energy region. Simultaneous measurement of the charge state of exit ions and their energy deposition to the SSD used as the target opened a new field of high precision spectroscopy of heavy ions in a strong electric field ranging to GV/m and Lamb shift measurements. RCE was also observed as increase in deexcitation X-ray emission. Anisotropy in angular distribution of emitted X-rays from RC-excited states was clearly observed which reflects the alignment of excited states.

HIMAC では、LINAC から中間エネルギー (6MeV/u) の、主リングからは、数百 MeV/u の多様な多価重イオンが供給されている。本稿では、この両エネルギー領域のビームを用いて行われた原子物理研究を紹介する。

多価重イオンの関わる原子分子過程では、裸のイオンの場合は標的の電子の励起・電離とイオンへの捕獲、イオンの運動量変化などの過程が、イオンに束縛電子がある場合はこれらの過程に加えてイオンの電子の励起・電離、標的への移行が加わる。これらの諸過程の結果、イオンの価数・運動量の変化、標的の電離 (価数変化)・解離、2 次電子・光子の放出などが起こりその観測から多価重イオンと物質の相互作用が研究されている。

A. 中間エネルギー領域における高電離重イオン衝撃による原子・分子の電離

1 目的と背景

高速 (>MeV/u) の重イオンが気相の原子・分子と衝突すると、1 価のイオンだけではなく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、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素過程として重要である。しかし分子標的の電離断面積に関しては、これまでまとまった報告がなされておらず、全電離断面積の絶対値測定および 2 次イオン質量分析により、高速重イオンによる分子の電離・解離のメカニズムを理解することは有意義である。

2 実験方法

入射粒子として中エネルギーコースからの 6MeV/u-He²⁺, C⁶⁺, Ne¹⁰⁺, Ar¹⁸⁺を用いた。

[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 $10^{-4} \sim 10^{-5}$ Torr の標的気体が閉じこめてあり、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より集められカレントインテグレータで電流 I_s として測定される。2 次イオンと入射粒子強度比 (I_s / I_p) を標的圧力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を求めた。

[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 2.7kV で加速され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き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を求めた。

3 結果と考察

3-1 断面積の入射電荷依存性

表 1 にはこれまでに得られた炭化水素の全電離断面積を、図 1 には C_nH_{2n+2} 標的の入射電荷依存性をプロットしてある。断面積 σ を入射電荷 q のべき乗でフィッティングさせてその指数 m を求めると、CH₄=1.80, C₂H₆=1.79, C₃H₈=1.74, C₅H₁₂=1.73 となる。

いずれの場合も、1 次 Born 近似の予測 ($m=2$) より小さいことが分かった。つまり今回の入射粒子

のスピードにおいても、炭化水素分子の断面積は1次Born近似からはズレることが明らかになった。厳密には q が大きくなるに従って指数 m の値も次第に小さくなる。つまり、断面積と入射電荷の関係は、単純なべき乗の関係では表せないことが分かった。

表1 炭化水素の全電離断面積

	He ²⁺	C ⁶⁺	Ne ¹⁰⁺	Ar ¹⁸⁺
CH ₄	1.554	12.40	29.60	79.80
C ₂ H ₆	2.787	23.40	54.70	139.7
C ₃ H ₈	4.278	33.10	77.30	193.7
nor-C ₄ H ₁₀	5.485	43.35	100.6	247.3
iso-C ₄ H ₁₀	5.416	42.87	99.05	243.9
nor-C ₅ H ₁₂	6.621	51.69	120.5	293.5
iso-C ₅ H ₁₂	6.546	50.07	117.9	288.1
neo-C ₅ H ₁₂	6.761	52.48	120.2	292.9
C ₂ H ₂	1.887	15.00	38.70	98.40
C ₂ H ₄	2.372	18.70	46.10	115.5
C ₃ H ₆	3.660	28.94	68.27	172.3
(CH ₂) ₃	3.768	29.75	69.43	175.7
1but-C ₄ H ₈	4.853	38.52	90.43	225.4
iso-C ₄ H ₈	4.861	38.44	90.03	225.2
cis2-C ₄ H ₈	4.887	38.75	90.21	227.1
tran2-C ₄ H ₈	4.886	38.40	90.63	226.2

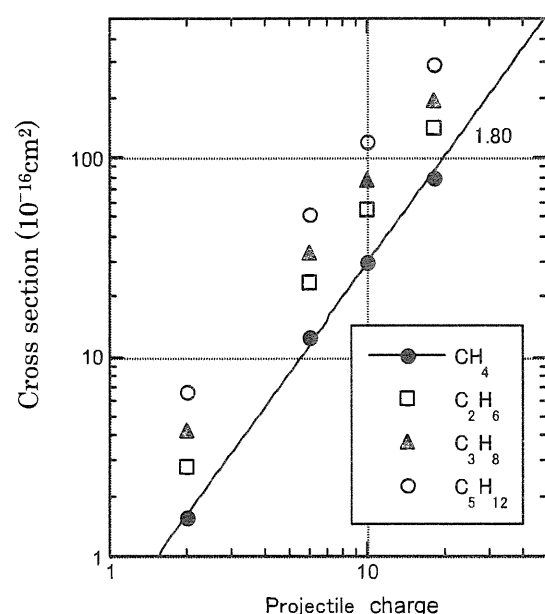


図1 C_nH_{2n+2}の全電離断面積の入射電荷依存性

3-2 断面積の異性体効果

- (1)C₃H₆異性体では、環状のシクロプロパン(CH₂)₃の断面積がプロピレンの断面積よりも大きい。この結果は同速度の電子衝突の結果とは異なる。測定精度の問題が残されているが、1次ボルン近似が成立していないことが理由として考えられる。
- (2)ノルマルブタンn-C₄H₁₀のほうがイソブタン

iso-C₄H₁₀よりも有意に大きい断面積をもつ。

(3)C₅H₁₂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。

(4)C₄H₈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。

B 相対論的重イオンのオコロコフ効果

1 背景と意義

高速の、平行度の高いイオンビームを結晶の軸や面に平行に入射すると、大部分のイオンは結晶原子と衝突せず、原子列（原子面）と原子列（原子面）のあいだの隙間（チャンネル）を進む。これをチャネリングと言う。チャネリングするイオンは原子列（原子面）の個々の原子とは小角散乱を繰り返して、結果として原子列（原子面）が連続体であるかのように相互作用する。すなわち、イオンの軌道を決めるのは、結晶のつくる3次元のポテンシャルを軸（面）に沿って平均した2(1)次元のポテンシャルで、連続体ポテンシャルと呼ばれる。

しかし、実際の結晶は粒々の原子でできており、走行するイオンは連続体ポテンシャルによる平均の力の他に振動する場を感じる。例えば、原子が等間隔 d で並んでいる原子列に平行に軸チャネリングするイオンはイオンの速度を v として $\nu = v/d$ の振動数の振動電場を感じる。この振動数あるいはその高調波に対応するエネルギーがイオンの内部自由度の励起エネルギーと一致すると、共鳴して励起が起こる可能性がある。これを干渉性共鳴励起（resonant coherent excitation, RCE）と言い、その条件は

$$\Delta E = nh\nu = nhv/d \quad (1)$$

で与えられる。

1966年オコロコフはRCEによって原子核が励起され得ること、イオンに束縛された電子が励起され、脱励起光が観測されると予言した[1,2]。しかし、RCEによる脱励起光は観測されなかった。1978年ダッツらは励起の結果増加した電離としてRCEを観測した[3]。これは、当時実験されていた軽イオンでは励起された電子の軌道半径は結晶のチャンネル幅に近く、結晶透過中の衝突により電離される確率が、光を出して脱励起する確率より圧倒的に大きいためである。脱励起光によるRCEの観測は1988年藤本らによって、より重いイオンを用いて行われた[4]。

RCEの研究にHIMACの主リングで得られる相対論的エネルギーのビームを用いることは、いくつかの利点がある。その第1はエネルギーが高いことにより共鳴を起こすことができる励起エネルギーが高くなり、励起確率の高い低い高調波（小さい n ）でkeV程度の励起が可能となり、多様な重イオンでのRCEが観測可能となる。

第2は、高エネルギーでは諸原子過程の確率が小さくなることである。これにより、イオンに束

縛された電子の固体内での励起・電離確率は減少し、イオンが固体から電子捕獲する確率は更に小さくなり、REC 後電離したイオンが再捕獲することがほとんど無くなり RCE 検出の S/N が格段に高まる。これは同時に、束縛電子の基底・励起状態の寿命が長くなり、RCE の coherence が高まることを意味する。また、実用上は、より厚い結晶を用いることが可能となり、結晶性の良い結晶や SSD を標的にすることが可能となる。

2 実験方法と装置

上述のように、RCE が起こったことは、励起状態の方が電離確率が高いことを利用して、透過イオンの荷電分布の変化として、または、電離に伴う 2 次電子の増加として、あるいは電離と競争過程にある脱励起に伴う発光の増加として検出される。

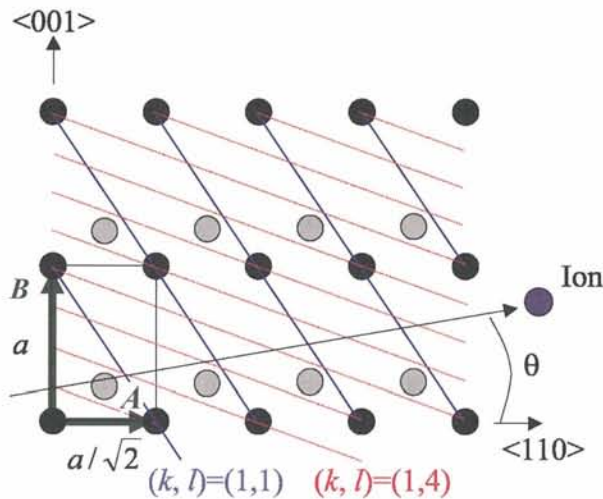


図2 Si (220) 面の原子配置

RCE を観測するには、何らかの方法によってイオンの感じる振動電場の振動数 $\nu = v/d$ を共鳴条件の前後でスキャンする必要がある。 d を固定してビームエネルギーをスキャンするのが自然であるが、ビームエネルギーの変更が容易でないシンクロトロンでは、ビームエネルギーすなわち速度 v を固定して、結晶の周期 d をスキャンする。これを実現するには面チャネリングを利用する。

図2はダイヤモンド構造の結晶の(220)面の上の原子配列の模式図である。原子は、2つのベクトル A : [110] 方向に長さ $a/\sqrt{2}$ 、 B : [001] 方向に長さ a を2辺とする長方形を単位として2次元に周期的に配列している。 a は格子定数である。このような2次元の原子の配列は、原子が直線に沿って並んだ原子列（例えば、図の実線や破線）が等間隔に平行に並んだものと見ることができる。チャネリングするイオンが原子面に平行に、ある方向（図の [110] 方向と角 θ をなす方向）に進むと、平行な原子列群と一定の周期で交わる。

一つの原子面には図の実線、破線以外にも無数の方向に平行原子列群を考えることができる。そ

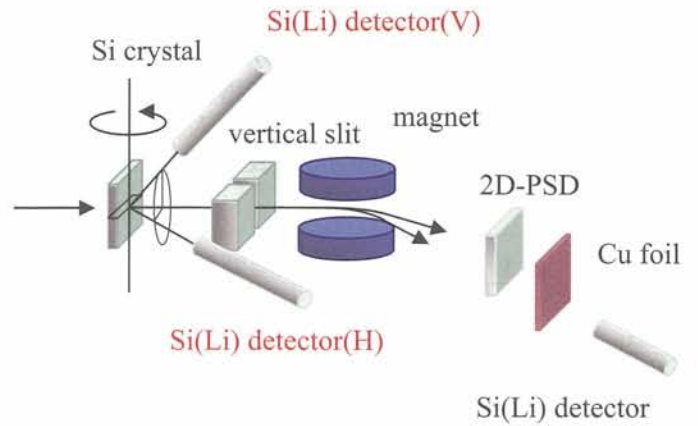


図3 REC 測定装置

れらを区別するために2次元の Miller 指数を用いる。 k, l を整数として、位置ベクトル A/k と B/l で与えられる2点を通る方向の原子列を (k, l) 原子列と呼ぶ。図の実線では $(k, l) = (1, 1)$ 、破線では $(k, l) = (1, 4)$ である。イオンの入射方向が A と角 θ をなすとき、イオンが (k, l) 原子列を横切る周期 $d(k, l)$ は

$$\frac{1}{d(k, l)} = \frac{k \cos \theta}{A} + \frac{l \sin \theta}{B} \quad (2)$$

で与えられる。共鳴の条件は、Si (220) 面の場合 $A = a/\sqrt{2}$ 、 $B = a$ であるので、

$$\Delta E = h\nu = \frac{\beta \hbar c}{a} (\sqrt{2} k \cos \theta + l \sin \theta) \quad (3)$$

となる。ここで c は真空中の光速、 $\beta = v/c$ 、 $\gamma = 1/\sqrt{1-\beta^2}$ はローレンツ因子であり、相対論効果による結晶の縮みを表す。

実験は HIMAC の物理汎用コースで行った。図3に装置の概要を示す。ビームは上流のマグネットで平行化し、穴径 1mm、厚さ 50mm の鉄製コリメータを透過したイオンをゴニオメータを納め

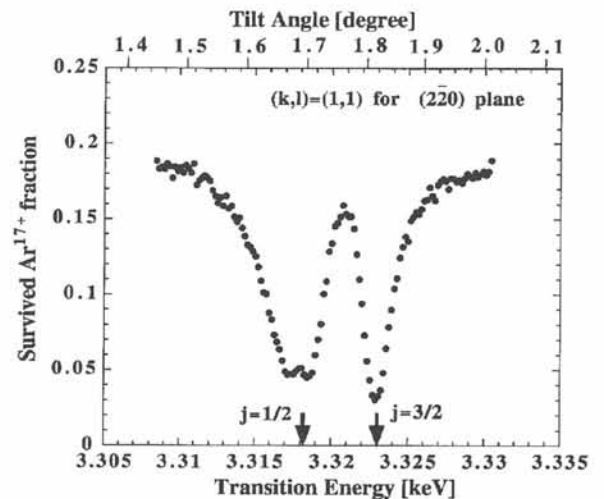


図4 390MeV/u の Ar^{17+} イオンを厚さ 95 μm の Si を(220)面チャネリング透過させたときの Ar^{17+} の割合の入射角依存性

た散乱槽に導いた。試料結晶としては厚さ 1 から 100 μm の Si 単結晶を用い、チャネリング面が水平になるようにセットした。ゴニオメータ上の試料結晶を透過したイオンは磁場により荷電を分離して 2 次元位置敏感検出器で検出する。

脱励起 X 線の測定は、散乱槽に設置した 2 台の Si(Li) 検出器で行った。これらは、ビームに対して 41° の方向で、1 台は水平面内に、もう 1 台は鉛直面内に置き、放出 X 線の角度分布の異方性を調べる。

3 実験結果

3-1 共鳴の観測

図 4 は 390MeV/u の Ar^{17+} イオンを厚さ 95 μm の Si で (220) 面チャネリングさせ、ビームと [110] のなす角 (上の横軸) をスキャンした時の透過イオン中の 17 価イオンの割合である。横軸は式(3)によって換算した励起エネルギーである[5, 6]。

観測された共鳴曲線は、イオンの励起状態の準位構造を反映している。2 つの大きなピークは l -s 相互作用で分裂した 2p 状態すなわち、 $2p_{1/2}$ と $2p_{3/2}$ に対応し、 $2p_{1/2}$ がさらに 2 つに分裂していることや両者が裾を引いていることはイオンが結晶の中で GV/m 程度の強い静電場による Stark 効果を受け、 $n=2$ の 4 つの状態が混合し、準位がシフトしたためである。

共鳴曲線を定量的に理解するには結晶中を相対論的エネルギーで面チャネリングする重イオンの電子状態、その間の遷移確率などを理論的に予測する必要がある。イオンが感じる電場はチャネル内の位置によって異なり、チャネル中央 (原子面と原子面の中央) では 0 であるが、原子面に近づくにしたがって強くなり GV/m にもなる。図 4 ではチャネル内のいろいろな位置で起こった共鳴が重ね合わさっているため、幅の広い共鳴曲線になっている。すなわち、共鳴曲線の微細構造は、励起が起きた時のイオンの位置の分布を反映しており、その解析には、イオンのチャネル内の位置の情報が必要になる。

3-2 位置分解 RCE の観測

イオンのチャネル内位置の情報を得るため、透過型の Si 検出器(SSD)を試料結晶として用いた。SSD を面チャネリングして透過したイオンは、イオンの軌道が出会った電子の密度に応じたエネルギーを失い、これが SSD の信号となる。すなわち、チャネルの中央を真っ直ぐ透過したイオンのエネルギー損失が最も小さく、振動する軌道の振幅が大きくなるとともにエネルギー損失も大きくなる。軌道振幅とエネルギー損失の対応関係は Monte Carlo シミュレーションで計算することができる[7]。

図 5 は、厚さ 95 μm の SSD を試料としたときのエネルギー損失と 2DPSD によるイオン荷電を同時測定し、共鳴によって増加した 18 価イオンの

割合を入射角あるいは対応する励起エネルギーを横軸、イオンのエネルギー損失あるいは対応するイオン軌道の振幅を縦軸として等高線表示したものである[8]。縦軸はイオンの位置における電場にほぼ対応し、上に行くほど強い電場となっている。すなわち、図 5 は電場 (縦軸) の関数として準位エネルギー (横軸) とその準位への共鳴励起強度 (色調) を表している。図 5 中の 4 本の曲線は、結晶内の位置における Stark 分裂・シフトした準位の計算値であり、観測された準位位置と良くあっている。

これは、1957 年に出版された Bethe-Salpeter の教

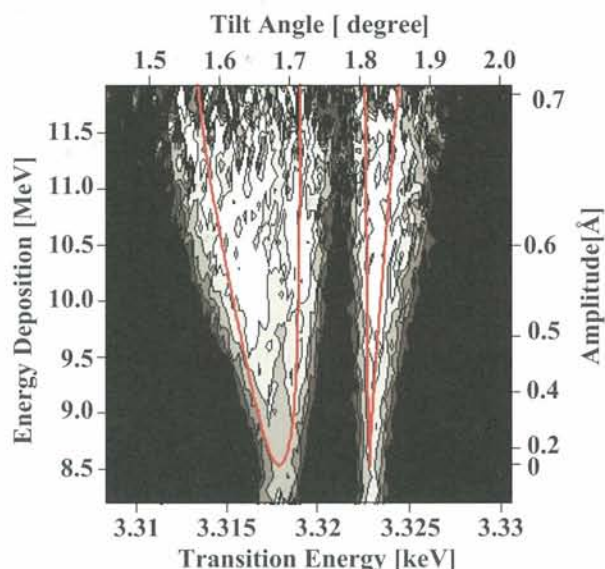


図 5 入射角 (遷移エネルギー) とエネルギー損失 (軌道振幅) の関数としての RCE 強度

科書にある、1 電子系イオンに対する l -s 相互作用と Stark 効果による摂動が同程度であるような強電場中の重イオンのエネルギー準位を実験的に観測したことになる。

この手法を用いると、結晶場による Stark 効果の影響を取り除いた、(真空中の) 重イオンの分光を数十 ppm の精度で行うことができる。絶対値を決めるためにはビームの速度を知る必要がある。既知の励起エネルギーを基準として較正することにより、未知の励起エネルギーおよびビームエネルギーを高精度で決めることが可能となる。これは高エネルギーであることにより、束縛電子の incoherent な衝突が抑えられたことによる。

3-3 脱励起 X 線の観測

図 6 は厚さ 21 μm の Si を (220) 面チャネリングした 390MeV/u の Ar^{17+} イオンの $n=1 \rightarrow 2$ の $(k, l) = (1, 1)$ 共鳴前後における脱励起 K X 線強度(a)と Ar^{18+} の割合(b)の入射角依存性である[9]。Ar イオンの静止系では X 線エネルギーは 3.3keV であるが、ドップラー効果のため、実験室系で前方 41° に放出された X 線エネルギーは約 5keV になる。

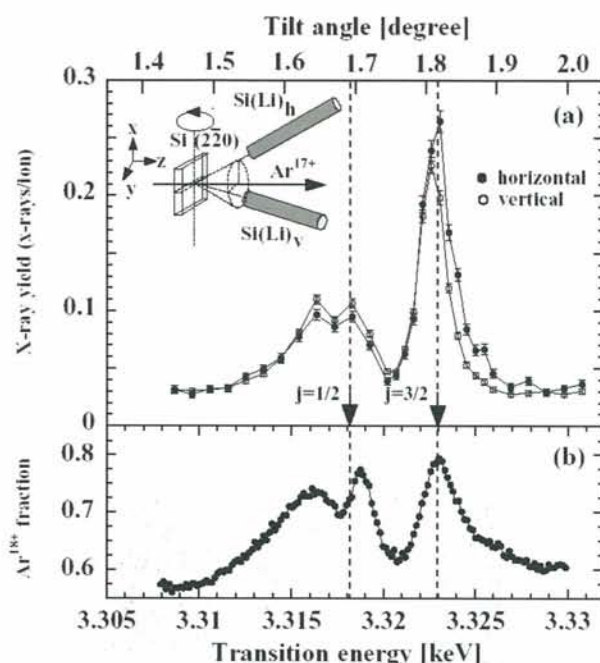


図6 厚さ21 μ mのSiを(220)面チャネリングした390MeV/uの Ar^{17+} イオンの $n=1 \rightarrow 2$ (k, l) = (1,1)共鳴曲線。(a)2方向の脱励起X線強度、(b) Ar^{18+} の割合。

荷電分布で共鳴が起こった角度で、X線収量が増加しており、共鳴によって励起された $n=2$ 状態が、電離を免れてX線を放出して脱励起したことを表している。 $I \cdot s$ 相互作用による $j=1/2$ と $j=3/2$ の分離、Stark効果による共鳴の広がりも同様に見られるが、荷電分布の共鳴曲線と比べると、 $j=1/2$ のピークが相対的に小さい。これは、 $2p_{1/2}$ は光子放出確率の小さい2s成分を含むためである。

励起状態の電子が結晶電子との衝突によって電離されるか、光子(X線)を放出して脱励起するか、はイオンの原子番号、イオンの出会う電子の密度に大きく依存し、軽イオンでは電離が、重イオンではX線放出が優勢となる。図6(a)の縦軸は等方的放出を仮定したときの入射イオン1個当たりの放出X線光子数である。460MeV/uの Fe^{25+} イオンで行った同様の測定では、 $2p_{3/2}$ 共鳴では、入射イオン1個当たり、約1個の放出X線を観測した。

3-4 X線放出角分布の異方性

以下ではチャネリング面の法線方向にx軸、イオンの進行方向にz軸をとって議論する。

RCEにおいてイオンが感じる振動電場は、共鳴の指数(k, l)、イオンの位置(チャネル中心からの距離 x)、入射角などに依存する大きさの x, y, z 成分をもつ。すなわち、その大きさにしたがって励起状態に含まれる np_x, np_y, np_z 成分に偏りが生じる。

双極放射では、例えば $p_x \rightarrow s$ 遷移で放出されるX線強度は yz 面内で強く $\pm x$ 方向で0となる。よって、励起状態に偏りがあれば、イオン静止系で見

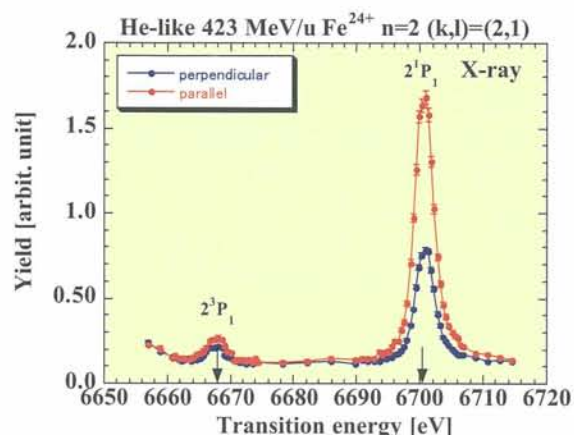


図7 厚さ21 μ mのSiを(220)面チャネリングした423MeV/uの Fe^{24+} イオンの $n=1 \rightarrow 2$ (k, l) = (2,1)共鳴における2方向の脱励起X線強度。

た放出X線角度分布の異方性が見られるものと考えられる。実験でもちいた2台の検出器は、イオン静止系のx軸、y軸方向にあり、その強度差は p_y, p_x 成分の差を反映する。

この考えを図6の場合に適用すると $2p_z$ が $2p_x$ より多く励起され、460MeV/uの Fe^{25+} イオンの(k, l) = (2,1)共鳴では逆になると予測されたが、いずれも顕著な異方性は見られなかった。これは、水素型イオンの $n=2$ 状態がStark混合していること、励起後の結晶電子との衝突による $2s \leftrightarrow 2p$ 遷移により、励起時の2p間の偏りが解消されるためと考えられる。

図7は423MeV/uのHe型 Fe^{24+} イオンの $n=1 \rightarrow 2$ (k, l) = (2,1)共鳴における2方向の脱励起X線強度である。He型イオンの 2^1P_1 からのX線では、Arの場合y軸方向の強度がx軸方向の強度の約5割増、Feでは2倍であった。

水素型と違って異方性が観測された主な理由は、He型では、2sを含む 1S_1 状態と観測された2pを含む 1P_1 状態のエネルギー差が大きいため結晶場のStark効果ではほとんど混合しない。このため、励起された 1P_1 に含まれる $2p_x, 2p_y, 2p_z$ 成分比は結晶電子との衝突による $2s \leftrightarrow 2p$ 遷移では変わらず、励起されたときの2pの偏りが脱励起時まで残っているためと考えられる。

4 今後の展望

出射荷電や脱励起X線で観測されたRCE共鳴曲線を定量的に説明するためには、チャネル内の位置に依存したStark効果、共鳴励起、結晶電子との衝突などの過程を取り入れたシミュレーションにより、重イオンに束縛された電子の時間発展を追跡することが必要である。

実験的には、極薄単結晶試料を用いた測定により、共鳴のRabi振動の観測などに挑戦したい。

参考文献

- [1] Okorokov V.V., Yad. Fiz. 2, 1009 (1965) [Sov. J. Nucl. Phys. 2, 719 (1966)].
- [2] Okorokov V.V., Zh. Eksp. Teor. Fiz. Pis'ma Rad. 2, 175 (1965) [JTEP Lett. 2, 111 (1966)].
- [3] Datz S., Moak C.D., Crawford O.H., Krause H.F., Dittner P.F., et al.: Phys. Rev. Lett. 40, 843 (1978).
- [4] Fujimoto F., Komaki K., Ootuka A., Vilalta E., Iwata Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 22, 354 (1988).
- [5] Azuma T., Komaki K., Ito T., Yamazaki Y., Sano M., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 135, 61-65 (1998).
- [6] Komaki K., Azuma T., Ito T., Takabayashi Y., Yamazaki Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 146, 19-28 (1998).
- [7] Azuma T., Ito T., Takabayashi Y., Komaki K., Yamazaki Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 193, 178-182 (2002).
- [8] Azuma T., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Sano M., et al.: Phys. Rev. Lett. 83, 528-531 (1999).
- [9] Azuma T., Muranaka T., Takabayashi Y., Ito T., Kondo C., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 205, 779-783 (2003).

短寿命核ビームによる核モーメントと固体物性及び核物質分布研究

Study of Nuclear Moments, Solid State Physics and Nuclear Matter Density Distributions

by Means of Short-Lived-Nuclear Beams

南園忠則、松多健策、福田光順
大阪大学大学院 理学研究科

Abstract

Nuclear electromagnetic moments of short-lived nuclei produced through the projectile fragmentation process in high energy heavy ion collisions have been determined by detecting β -NM(Q)R of them implanted in various metals and ionic crystals to study nuclear structure. Using the nuclear moments as probes, internal electromagnetic fields in crystals have been experimentally and theoretically studied to clarify the electronic structures of the dilute impurities. In order to make concrete the understanding of the nuclear structure given by the nuclear moments, the nuclear matter distributions in the short-lived nuclei have also been determined by detecting reaction cross sections of the heavy ion collisions at intermediate beam energies.

1. はじめに

核子当り数百 MeV から 1GeV の重イオンビームを用いた高エネルギー重イオン衝突実験に関しては、バークレー (LBL) で永宮正治達がいち早く 1975 年には勉強会と、実験研究を始めている[1]。1984 年には南園忠則達が参加して[2]、入射核破砕片の分離と偏極現象を利用した β -NMR 法による研究を提案し、1986 年には入射核破砕片分離器が完成している。ここで一言付け加えると、後に大きな流行となる不安定核ビームの発案者ならびに実際の研究者として当初より杉本健三が常に参加しており、LBL の研究者達が等しく氏を時代の先駆者と認める程、その貢献は大きい。その後日米共同研究の現場監督は谷畑勇夫、橋本治、野尻洋一、松多健策と引き継がれ、1993 年 BEVALAC の研究利用終了まで数々の成果を上げた。日本チームが撤退する際、日本側で現地購入した「測定器」は全て HIMAC に共同利用物品として移設され、「偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性」の研究が「イオンと物質との相互作用」を含んだ形で、長期計画として始まった。HIMAC の破砕片分離器は、金沢光隆[3]を責任者に 1997 年に完成している。

さて、本研究の意図はイオンと物質の相互作用を明らかにして、物質の表面、空孔、粒界及び不純物に起因する不連続特異点の電子構造を明らかにすることであり、これはとりもなおさず、新物質開発の基礎を築くことである。一方、必要な研究の方法と手段を確立するために、探索子(プローブ)としての短寿命核の分離と、その核モーメントを精密に決定することも必要となる。このモーメントの研究は、安定核領域から離れた領域にある原子核の構造を明らかにし、核物質の新態様を見いだすことにもつながる。また、実験効率の向上にむけ、破砕過程を最大限に利用してプローブ核の生成収率を上げ、スピン偏極度を最大にすることが要求されるため、原子核衝突過程のメ

カニズムを明らかにする必要もある。また、これらの知見を総合し、偏極核の β 崩壊の研究から核内の核子、メソン、クオークのダイナミクスを研究することも可能になる。さらには、分光学的に測定した Q モーメントから明らかになった陽子ハロー構造を、衝突断面積の測定から定量する分野にも広げる。

2. β -NMR と β -NQR 法

HIMACでの研究は分離器の建設前から開始され、分離器の建設後は既設の磁気共鳴装置と検出器をこれに結合し、システムとして完成した。図1に示したのは高エネルギー重イオン衝突で生成する破砕片の分離と反跳角度ならびに運動量選択による核スピン偏極を生成する装置と方法の概念図である[5]。ここでは、生成した偏極短寿命核を減速して、強磁場 (H_0 /偏極方向) 中に置かれた結晶に植え込み核スピン偏極を保持する。これに高周波磁場をかけ β 線の非対称放出を利用

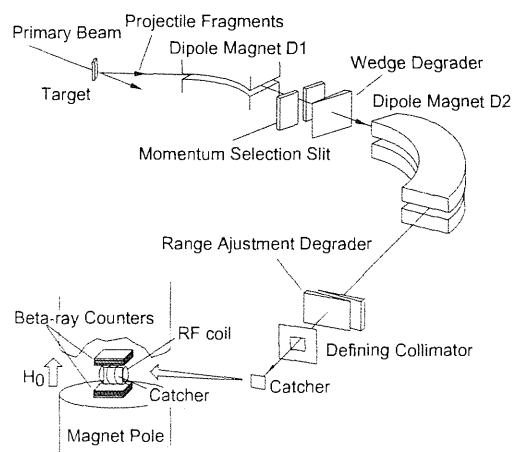


図 1 入射角破砕片の選択、植え込み β -NMR

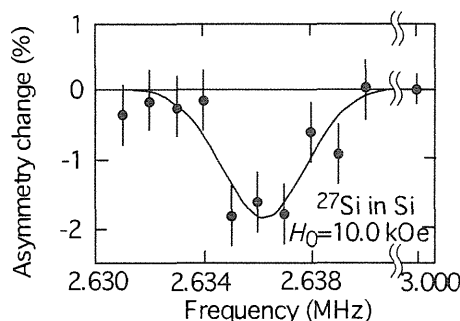


図2 ^{27}Si のSi結晶中 β -NMR スペクトル

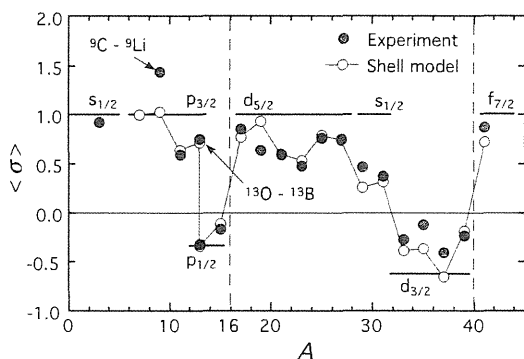


図3 鏡映対の磁気モーメントから得た $\langle \sigma \rangle_z$

用して核磁気共鳴を検出する。分離器は運動量分析の後、エネルギー減衰板と運動量分析による飛程分析を組み合わせることで、破砕片の荷電と質量を分離する。任意の反跳角度をつけるために標的直前に2つのスウィンガー磁石を設置した。破砕片の運動量の選択は、分離器の第1焦点におかれたスリットと分離器全体の調整により行っている。

偏極核が β 崩壊する際に放出する β 線は偏極方向に対して非対称に分布する。すなわち偏極を P 、偏極方向からの β 線運動量方向の角度を θ とすると、角度分布は $W(\theta) = 1 + AP \cos \theta$ となる。ここで、 A は β 崩壊の非対称パラメーターであり理論的に精度よく与えられる。偏極方向の β 線計数率を U 、反対方向の計数率を D 、として実験では $R = U/D = 1 + 2AP$ を観測する。ここでは、 $|AP| \ll 1$ とした。この偏極核に核磁気共鳴を行い偏極を完全に崩せば、分布に非対称が消え ($R = 1$)、 R の変化から共鳴条件を知ることができる (β -NMR) [5]。

阪大グループが開発した β -NQR 法[6]は、四重極モーメントと電場勾配との相互作用で分離したスペクトル線を個別に決定する困難な方法から脱却して、RF を同時に多重にかけ、 eqQ/h を変数として効率的にスペクトルを観測するもので

ある。これにより、測定効率がスピン $I = 1$ の場合で 30 倍向上し、磁気モーメントの測定と同じ容易さで実験ができることとなった。この β -NQR 法はスピンの大きい核の四重極相互作用研究に特に有効である。

3. 核モーメント

3. 1 磁気モーメント

1995 年以來の 10 年間に、核子当り 100 MeV の ^{22}Ne 、 ^{28}Si 、 ^{36}Ar 、 ^{35}Cl 、 ^{15}N 、 ^{26}Mg 、ビームから入射核破砕過程により生成される、スピン偏極した ^{21}F 、 ^{27}Si 、 ^{35}Ar 、 ^{33}Cl 、 ^{13}B 、 ^{25}Na の β -NMR を行った[7,8]。典型的な例として ^{27}Si を Si 結晶に植え込んだときの β -NMR スペクトルを図 2 に示す。この結果、次の様に 6 種の核の磁気モーメントを決定して、核構造の精密な議論を行った。

$$\begin{aligned} |\mu(^{21}\text{F}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=4.2 \text{ s})| &= 3.9194 \pm 0.0012 \quad \mu_N \\ |\mu(^{27}\text{Si}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=4.2 \text{ s})| &= 0.8653 \pm 0.0003 \quad \mu_N \\ |\mu(^{35}\text{Ar}; I^\pi=3/2^+; T_{1/2}=1.8 \text{ s})| &= 0.6323 \pm 0.0003 \quad \mu_N \\ |\mu(^{33}\text{Cl}; I^\pi=3/2^+; T_{1/2}=2.5 \text{ s})| &= 0.757 \pm 0.001 \quad \mu_N \\ |\mu(^{13}\text{B}; I^\pi=3/2^-; T_{1/2}=17 \text{ ms})| &= 3.1778 \pm 0.0004 \quad \mu_N \\ |\mu(^{25}\text{Na}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=59 \text{ s})| &= 3.6832 \pm 0.0004 \quad \mu_N \end{aligned}$$

これらの磁気モーメントの値を OXBASH コードを用いた殻模型の予言値と比較した結果、5% 以内で良い一致を示した。系統的な研究から、メソン効果および相対論的補正を施した後に、詳細に渡る波動関数の検定が可能となる。鏡映対については、その和からアイソスカラーモーメントの議論が可能であり[9-11]、特に Sachs theorem からパイメソン効果が打ち消し合うので、核マトリックスが実験的に決定出来る[12]。これを殻模型と比較する。図 3 に示すように、波動関数の良さが十分見て取れる。相対論効果やスピントensor 効果の定量的期待が持たれる。

3. 2 四重極モーメント

磁気モーメント研究と並行して ^{21}F 、 ^{27}Si 、 ^{13}B 核を MgF_2 、 Al_2O_3 、 TiO_2 結晶中に植え込んで、 β -NQR を観測し、電気四重極 (Q) モーメントを次のように決定した[7,9,10]。

$$\begin{aligned} |Q(^{21}\text{F}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=4.2 \text{ s})| &= 110 \pm 22 \quad \text{mb}, \\ |Q(^{27}\text{Si}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=4.2 \text{ s})| &= 63 \pm 14 \quad \text{mb}, \\ |Q(^{13}\text{B}; I^\pi=3/2^-; T_{1/2}=17 \text{ ms})| &= 36.6 \pm 0.8 \quad \text{mb}. \end{aligned}$$

^{21}F を MgF_2 単結晶中に植え込んだときの典型的な β -NQR スペクトルを eqQ/h の関数として図 4 に示す。

^{27}Si の Q モーメントは殻模型予言の半分以下であり、鏡映核間での非対称変形効果のような特異な現象が起こっている可能性を示唆している[9-11]。これまでにない新モードの発見が期待される。これらの Q モーメント測定は、これまでならいずれも 5 年程度の研究期間を要する困難なものであつ

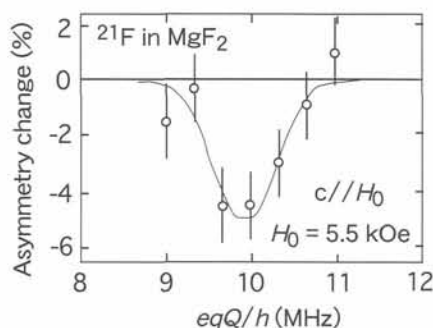


図4 ^{21}F を MgF_2 単結晶中 β -NQR

たが、HIMAC と β -NQR を用いて比較的容易にこの種の決定が出来るようになった。 Q モーメントを相対誤差 $\sim 1\%$ のレベルで決定出来るようにしたので2重閉殻 ± 1 核子核の議論[13]に見られるような精度の高い構造の議論が出来るようになった。今後の発展が期待出来る。

^{25}Na の実験では TiO_2 中でのNQR スペクトルは得られなかったものの、周波数変調幅を変えながら

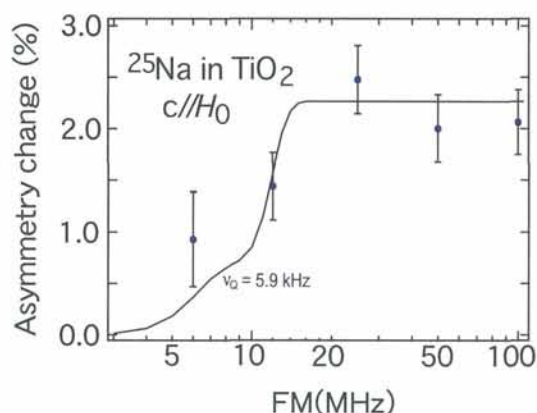


図5. TiO_2 中 ^{25}Na の四重極効果の積分依存

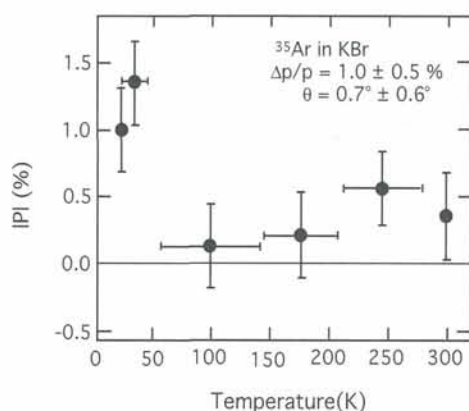


図6 KBr 中 ^{35}Ar 偏極保持温度依存性

NMR を検出することにより、図5に示すような Q モーメントの測定が出来た。その結果は、 $|Q(^{25}\text{Na}; I^\pi=5/2^+; T_{1/2}=59 \text{ s})| = (1.0 \pm 0.4) \text{ mb}$ である。

4. Pt 中不純物の Knight shift 及び ^{35}Ar の各種イオン結晶中の超微細相互作用

金属中の不純物の Knight shift から電子構造が解明出来る。これまでに Pt 中の様々な不純物の Knight shift やスピン格子緩和時間を系統的に測定してきたが、HIMAC では1998年度に ^{27}Si の Knight shift を決定し、特異な原子番号依存性を見いだした[14]。特記すべき点は、赤井久純の第一原理に基づく KKR 理論バンド計算コードが我々実験家にも実行出来るようになった[15]事であり、これからの系統的な研究に拍車がかかる。また、1999年度、 ^{35}Ar をイオン結晶 KBr 中に植え込み、核スピン偏極保持条件決定後に磁気モーメント測定に成功した[8]。希ガス元素としては固体中への植え込みでの偏極保持に成功した最初の例となった。 ^{35}Ar は KBr 中では極低温でのみ偏極を保持し、常温では全く保持しない。図6に示したように強い温度依存性を示し、 ^{35}Ar の結晶中でのポテンシャルが浅く、拡散が起こりやすいことを示している[8]。

5. 高エネルギー入射核破碎過程の核スピン偏極、整列生成機構

核子当たり 100 MeV の入射核破碎過程のうち、主に一核子移行反応における不安定核種 $^{20,21}\text{F}$, ^{27}Si , ^{35}Ar 等の核偏極機構に注目して研究した[7]。また、1998年度には核子当たり 100~400 MeV の高エネルギーで $^{13}\text{C} + (\text{Be}, \text{Cu}, \text{Ta}) \rightarrow ^{12}\text{B}$ 反応での ^{12}B の偏極の運動量依存性を始めて観測した[16]。

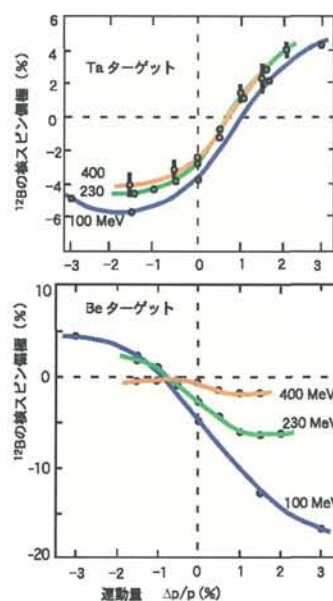


図7 ^{12}B のスピン偏極標的依存性

図7に結果の一部を示す。核偏極の定性的な振る舞いは、エネルギーによらず、偏極度の絶対値がエネルギーに依存することを初めて明らかにした。偏極度は軽いターゲットでは入射エネルギーに強く依存し、重いターゲットでは大きな変化はみられない。このことから、原子核間の核力のエネルギー依存性を初めて明らかにした。また、2000年度 $^{13}\text{C} + \text{Be} \rightarrow ^{12}\text{B}$ および $^{15}\text{N} + \text{Be} \rightarrow ^{13}\text{B}$ 反応で生成する、 ^{12}B および ^{13}B の核スピン整列や磁気準位占有率の決定に初めて成功し、2003年度に完結した(図8)。核スピン整列は運動量分布の広い範囲で正であるので、運動学的モデルからの理論的予想と定性的には一致するが、その大きさは核スピン偏極と同様、単純な運動学的モデルでの理論値から1/6にも減少している。偏極度の減少率も1/6程度であり、このことから、減偏極現象は反応機構そのものによっており、生成後のスピン格子緩和その他の外的要因では説明できない事が明かとなった[17,18]。これから、反応機構に重要

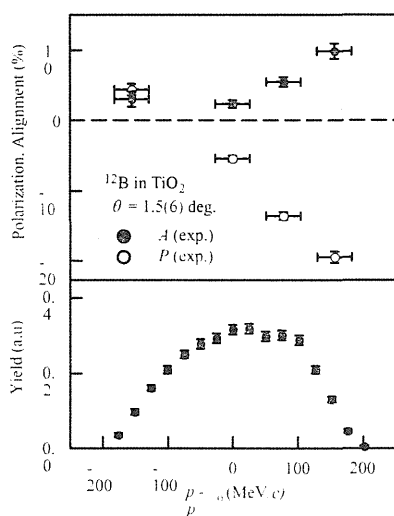
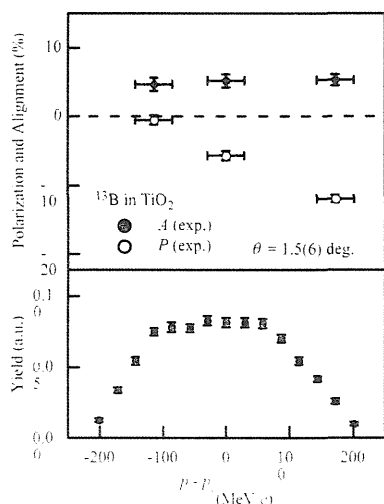


図8 $^{12,13}\text{B}$ の核スピン偏極及び整列



な修正を加える必要がある事が分かった。

6. ^{13}B ベータ崩壊の核スピン整列相関項

^{13}B の電磁気モーメントを測定し、引き続き ^{13}B の TiO_2 単結晶中超微細相互作用の研究を行った。これにより技術的整備が整ったので、スピン制御の技術を駆使して、 ^{13}B の核スピン偏極を正、負の核スピン整列に変換し、ベータ線角度分布の整列相関項をベータ線エネルギーの関数として初めて測定した。図9が得られた整列相関項である。これから、予備的な整列相関係数として $\alpha = (0.15 \pm 0.12)\%/\text{MeV}$ を得た。越桐らの理論計算値に一致しているが、今後精度をあげる必要がある。

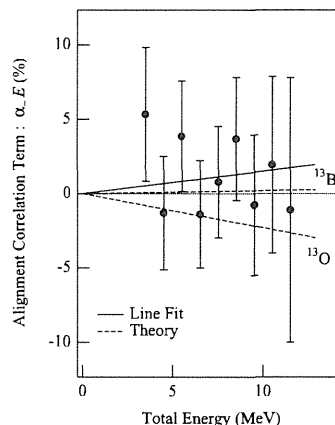


図9 ^{13}B の整列相関

整列相関項からは β 崩壊相互作用による荷電空間でのパリティ保存則の検証[19]と、擬ベクトル流の時間成分への巨大ソフトパイオン効果について精度のよい研究[20]ができる。結果として、核内核子、メソン、クォークの物性に肉薄する。

7. 重粒子線による反応断面積の研究

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が、不安定核の核子密度分布を研究するための良い手段となった[19]。反応断面積実験値のエネルギー依存性はGlauber理論との比較から、核表面近傍のハローやスキンなどの短寿命核特有の興味深い密度分布を与える。しかし、単純なGlauber理論(optical limit, zero range)は数百 MeV/核子以下の領域で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いる。現在このずれは、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ので、この因子の不確実性が結論の誤差を決めている[21]。

本研究の目的はこの補正因子の精度を上げるために、 ^{12}C 、数10～数100 MeV/核子領域で反応断面積を精密測定し、同時に補正因子なしで反応断面積を再現する理論構築の足がかりを築くことである。

HIMAC での研究は 1998 年から始まったが、この研究の他の意図は、1992 年に我々が ^8B の巨大電気四重極モーメントから初めて立証[6]した陽子ハローの独立な確認にある。

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標的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う。100, 180, 230 MeV/核子の ^{12}C 1 次ビームを用いて、30-200 MeV/核子領域の 8 点のエネルギーで Be, C, Al の各標的に対して測定を行なった。結果はいずれの標的、エネルギーに対しても、Glauber 理論に対して 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。

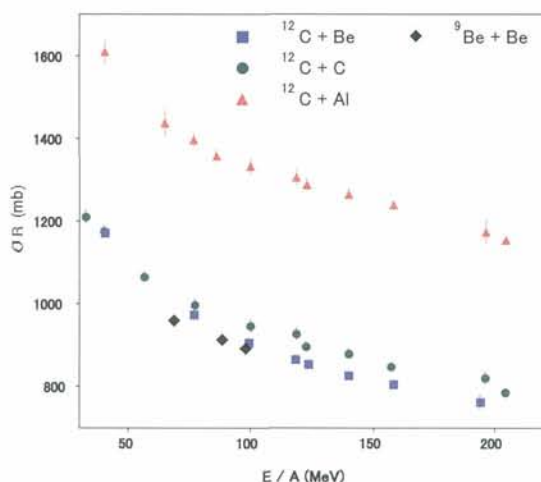


図 10 σ_R の核子あたりエネルギー依存性

2003 年度には 30-360 MeV/核子の範囲で Be, C, Al 標的を用いて、200 MeV/核子以上の領域での測定、及び 200 MeV/核子の測定を行い系統的データをとった。図 10 に解析が終了した領域の測定結果をエネルギーの関数として示した。

この実験値と Glauber 理論値との比 ε を図 11 に示した。この領域で実験値が理論値より約 10% 大きく、かつ、 ε はエネルギーとともに緩やかに減少している。点線と色の薄いハッチは以前の研究[21]で用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改良された結果、 ε が標的によらずほとんど一定であることがわかり大変興味深い。

この ε 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図 12 に示す。エネルギーの減少につれて range も緩やかに増大している。しかし、面白いことに C と Al 標的の間でわずかな系統的差がある。このように ε と range など併せて考察することによって、

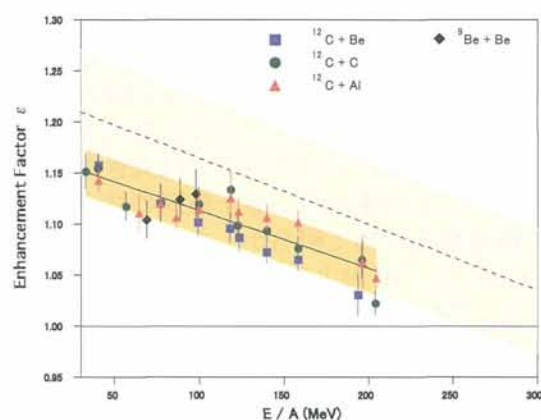


図 11 エンハンスメント因子 ε

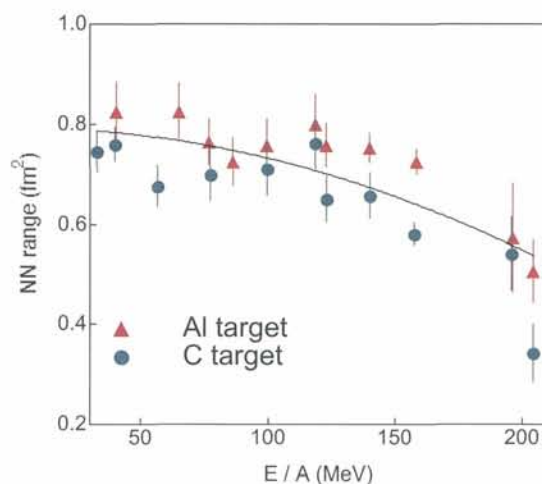


図 12 $\sigma_R(^{12}\text{C})$ から得たレンジパラメタ

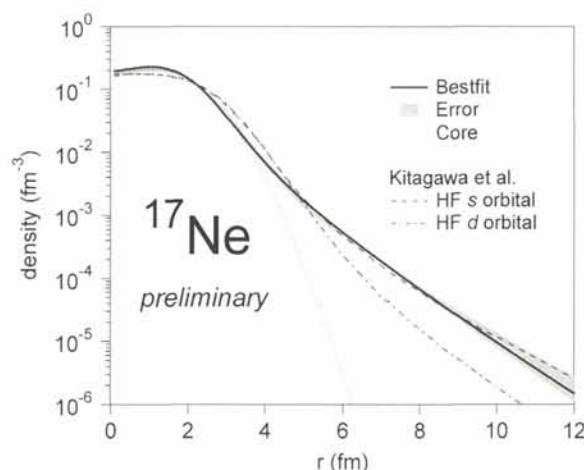


図 13 σ_R から得た ^{17}Ne の密度分布

反応断面積増大の機構の解明に繋げる。一方、本研究で求められた ε を補正として用いて、既存の ^{17}Ne の反応断面積から ^{17}Ne の核子密度分布を求めた予備的結果を図 13 の実線とその誤差をグレー部分で示す。テール部分では、北川らの Hartree-Fock 計算[22]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)とよく一致した[23]。また、 ^8B の断面積も再解析され、陽子ハローが追試立証された[23]。

8. 展望

方法の開発、ビームの植え込み、イオンと物質の相互作用、物性物理、核モーメントによる殻構造、入射核破碎過程の偏極現象、低中間エネルギー領域での反応断面積の増大効果、 β 崩壊過程に見る核子とメソンとクオーク効果、のように各独自テーマの最先端を研究させてもらっている。ここで全てのテーマが、実はお互いの目的のために必要不可欠な発展であるという事を一言述べさせてもらう。現在、大いなる発展の礎が整ったところであり、これからの飛躍を望みたい。

参考文献

- [1] Nagamiya S., Tanihata I., Schnetzer S., Anderson L., Bruckner W., et al.: J. Phys. Soc. Japan 44 [Sup.], 38 (1978).
- [2] BEVALAC Proposal E732 at LBL; 大阪大学理、LBL、原子核研究所共同研究、Dec. 1984.
- [3] Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Nishio T., Torikoshi M., et al.: Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 2357-2359 (1998).
- [4] Onishi T., Matsuta K., Fukuda M., Minamisono T., Nojiri Y., et al.: Proc. Int. Symp. on Non-Nucleonic Degrees of Freedom Detected in Nuclei, Osaka, 393-396 (1997).
- [5] Sugimoto K., Mizobuchi A., Nakai K., Matuda K.: J. Phys. Soc. Japan 21, 213 (1966).
Minamisono T.: J. Phys. Soc. Japan 34 [Sup.], 324-330 (1973).
- [6] Minamisono T., Ohtsubo T., Minami I., Fukuda S., Kitagawa A., et al.: Phys. Rev. Lett. 69, 2058-2061 (1992).
Minamisono T., Nojiri Y., Mizobuchi A., Sugimoto K.: Nucl. Phys. A 236, 416-422 (1974).
- [7] Matsuta K., Onishi T., Fukuda M., Minamisono T., Akai H., et al.: Hyperfine Interactions 120/121, 673-677 (1999).
- [8] Matsuta K., Tsubota T., Ha C., Miyake T., Sasaki M., et al.: Nucl. Phys. A701, 383c-386c (2002).
- [9] Asahi K., Matsuta K.: Nucl. Phys. A 693, 63 (2001).
- [10] Matsuta K., Minamisono T., Fukuda M., Mihara M., Sato K., other Osaka-RIKEN-HIMAC-LBL collaboration members: Nucl. Phys. A704, 98c-106c (2002).
- [11] Matsuta K., Minamisono T., Ogawa Y., Miyake T., Morishita A., other Osaka-RIKEN-HIMAC collaboration members: Proc. Int. Symp. on Physics at Drip Lines (RIKEN Review 39), 74-77 (2001).
- [12] Minamisono T., Nojiri Y., Matsuta K., Takeyama K., Kitagawa A., et al.: Nucl. Phys. A 516, 365-384 (1990).
- [13] Minamisono T., Fukuda S., Ohtsubo T., Kitagawa A., Nakayama Y., et al.: Nucl. Phys. A 559, 239-252 (1993).
- [14] Matsuta K., Minamisono T., Tanigaki M., Onishi T., Fukuda M., et al.: Hyperfine Interactions 120/121, 719-723 (1999).
- [15] Sato K., Akai H., Maruyama Y., Minamisono T., Matsuta K., et al.: Hyperfine Interactions 120/121, 145-149 (1999).
- [16] Nagatomo T., Matsuta K., Hashimoto K., Ota M., Armura K., et al.: Hyperfine Interactions 136/137, 233-237 (2001).
- [17] Matsuta K., Ozawa A., Nojiri Y., Minamisono T., Fukuda M., et al.: Phys. Lett. B 281, 214-218 (1992).
- [18] Matsuta K., Onishi T., Fukuda M., Minamisono T., Mihara M., et al.: Hyperfine Interactions 120/121, 713-717 (1999).
- [19] Minamisono K., Matsuta K., Minamisono T., Yamaguchi T., Sumikama T., et al.: Phys. Rev. C 65, 015501-1 (2002).
- [20] Minamisono K., Matsuta K., Minamisono T., Yamaguchi T., Sumikama T., et al.: Phys. Rev. C 65, 0152091 (2002).
- [21] Fukuda M., Mihara M., Fukao T., Ishihara M., Itoh S., et al.: Nucl. Phys. 656, 209-228 (1999).
- [22] Kitagawa H., Tajima N., Sagawa H.: Z. Phys. A 358, 381387 (1997).
- [23] 田中鐘信: 博士学位論文、大阪大学 (2004).

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 Knockout Reactions

小林俊雄

東北大学大学院 物理研究科

Abstract

We have developed experimental technique to study the single-particle properties of bound protons in the exotic nuclei. Using high-energy RI beams on a hydrogen target in the inverse kinematics, (p,2p) proton-knockout reactions from the unstable beams have been studied for light nuclei such as ${}^6,8\text{He}$, ${}^{10,11,12}\text{Be}$, ${}^{9,10,11,12,13,14,15,16}\text{C}$ at 250 AMeV incident energy.

1. 原子核内の束縛陽子状態の研究

原子核は2種類のフェルミ粒子である陽子と中性子が強い相互作用によって結びついた多体系である。半径約1フェルミの大きさを持つ核子（陽子と中性子）が約250個集まった系の半径が約7フェルミである事を考えると、非常に密に詰まった多体系と言う事ができる。一方殻模型は原子核の性質を良く記述する模型であり、密に詰まった系の中を核子がある決まった粒子軌道上を運動しているという描像が成り立つ。この単一粒子軌道の特徴付ける重要な量に、束縛エネルギー、運動量分布、軌道角運動量等の物理量がある。これらの情報を得る実験手法として、高エネルギー陽子・電子ビームを用いて、核内束縛核子を弾き出すknockout反応が用いられてきた。この反応は“達磨抜き”と言うことができ、系に空孔状態を作る事によって弾き出された束縛核子の状態を調べる方法である。

従来の方法は図1に示すように、陽子ビームと核内核子の準弾性散乱により核内核子を弾き出し、終状態の2個の核子のエネルギー・運動量の測定から、弾き出された核子の束縛(分離)エネルギー、運動量、角運動量など単一粒子軌道の波動関数に関する情報を得る。

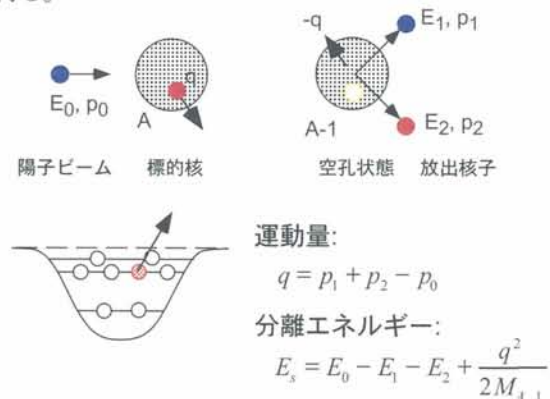


図1: 従来の陽子ビームによるknockout反応

安定線から離れた不安定原子核には、中性子ハローや中性子スキン等の安定核にはない面白い現象が見い出されている。この現象は数個の外殻核子束縛エネルギーが弱い事が主な原因であり、こ

れらの現象の理解には弱束縛核子の粒子軌道の性質の理解が必要不可欠である。一般的には図2に示す様に、中性子数の増加に伴い中性子分離エネルギーは減少する一方、陽子分離エネルギーは増加する。従って、陽子過剰核では弱束縛陽子と強束縛中性子、中性子過剰核では弱束縛中性子と強束縛陽子が関与し、安定核には見られない状況の一つである。

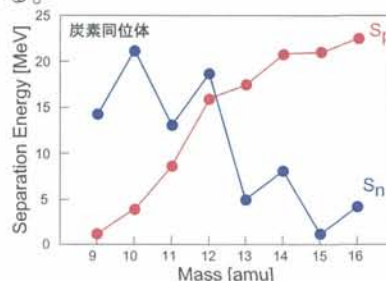


図2: 炭素同位体($z=6$)の陽子分離エネルギー(S_p)と中性子分離エネルギー(S_n)の質量依存性

短寿命不安定核内での陽子・中性子軌道情報をknockout反応を用いて研究するには、逆運動学を用いる必要がある。つまり図3の様に、調べたい不安定核を入射核破碎反応により生成・分離して不安定核ビームを作り、陽子標的に入射させて核子knockout反応を起こす。調べたい束縛核子が中性子の場合は(p,pn)中性子knockout反応、陽子の場合は(p,2p)陽子knockout反応が必要であるが、この研究では比較的測定の容易な (p,2p)陽子knockout反応に絞って実験を行った。

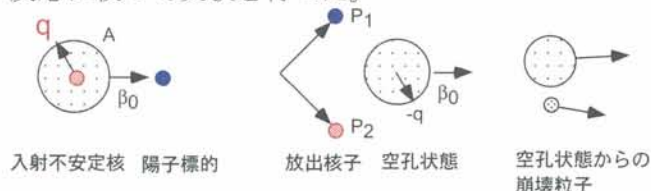


図3: 逆運動学を用いたknockout反応

実験では、重心系で90度散乱をした2個の陽子を、実験室系 ± 40 度付近で測定する。必要な測定量は

- 不安定核ビームの速度($\vec{\beta}$)
- 2個の陽子のエネルギー(T_i)と運動量(\vec{p}_i)

であり、これから、弾き出された陽子の運動量 (\vec{q}) は、

$$\vec{q} = (\vec{p}_1 + \vec{p}_2) - \left[\frac{\gamma}{\gamma+1} (\vec{p}_1 + \vec{p}_2) \cdot \vec{\beta} + (M_A - M_{A-1}) \right] \vec{\beta}$$

分離エネルギー (E_s 又は S_p) は、

$$E_s = \gamma(\vec{p}_1 + \vec{p}_2) \cdot \vec{\beta} - \gamma(T_1 + T_2) - (\gamma-1)n_p - \frac{q^2}{2M_{A-1}}$$

と求まる。分離エネルギー分布は入射核から陽子を一個取り除いた空孔状態である残留核の基底状態と励起状態の強度分布を表す。運動量測定で得られる運動量分布 $d\sigma/d\vec{q} \propto |\phi(\vec{q})|^2$ は、運動量空間波動関数 $\phi(\vec{q})$ と実空間波動関数 $\psi(\vec{r})$ がFourier変換で関係している為、核子密度分布 $\rho(\vec{r}) \propto |\psi(\vec{r})|^2$ の情報と関係する。

逆運動学の特徴は、残留核がビーム速度(光速の約60%)で前方に放出される為、残留核又はその崩壊粒子の全てが零度付近に放出される事である。その為崩壊で放出される全ての粒子を検出する事が比較的容易であり、励起状態の崩壊様式が同時に測定できる。

Knockout反応は核内陽子と標的陽子の準弾性散乱を用いている為、反応機構が単純である為には、核子当たりの入射エネルギーは、

- 入射エネルギーでの陽子のドブロイ波長が核内核子間距離より

充分短い、

- 入射エネルギーが核内陽子の束縛エネルギーに較べて充分大きい、

という条件を満たす必要がある。つまり逆運動学では比較的高エネルギー不安定核ビームが必要であり、放医研HIMAC加速器施設での実験に適している。入射エネルギーとしては、深い束縛状態の陽子knockout反応を考えると約1 AGeVが最適と考えられる。しかし実験では入射エネルギー程度までのエネルギーを持つ高エネルギー陽子を測定する必要があり、入射エネルギーを250 AMeV程度に選んだ。それでも平均結合エネルギーの約30倍程度の入射エネルギーであるから、そう悪い条件ではないと考えている。

不安定核ビームからの陽子knockout反応による物理の興味としては、

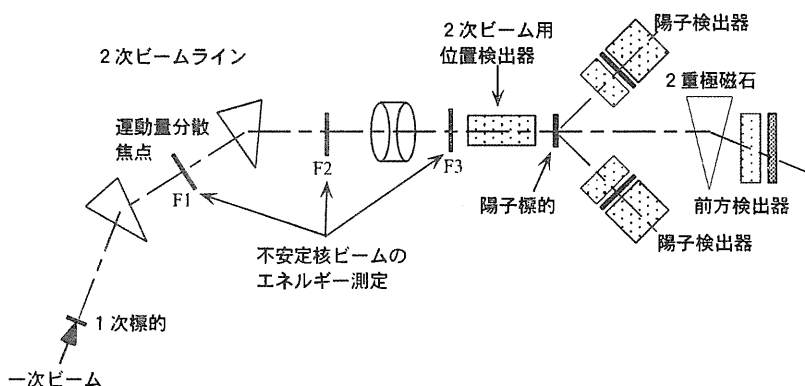


図4: (p,2p)反応測定装置の模式図

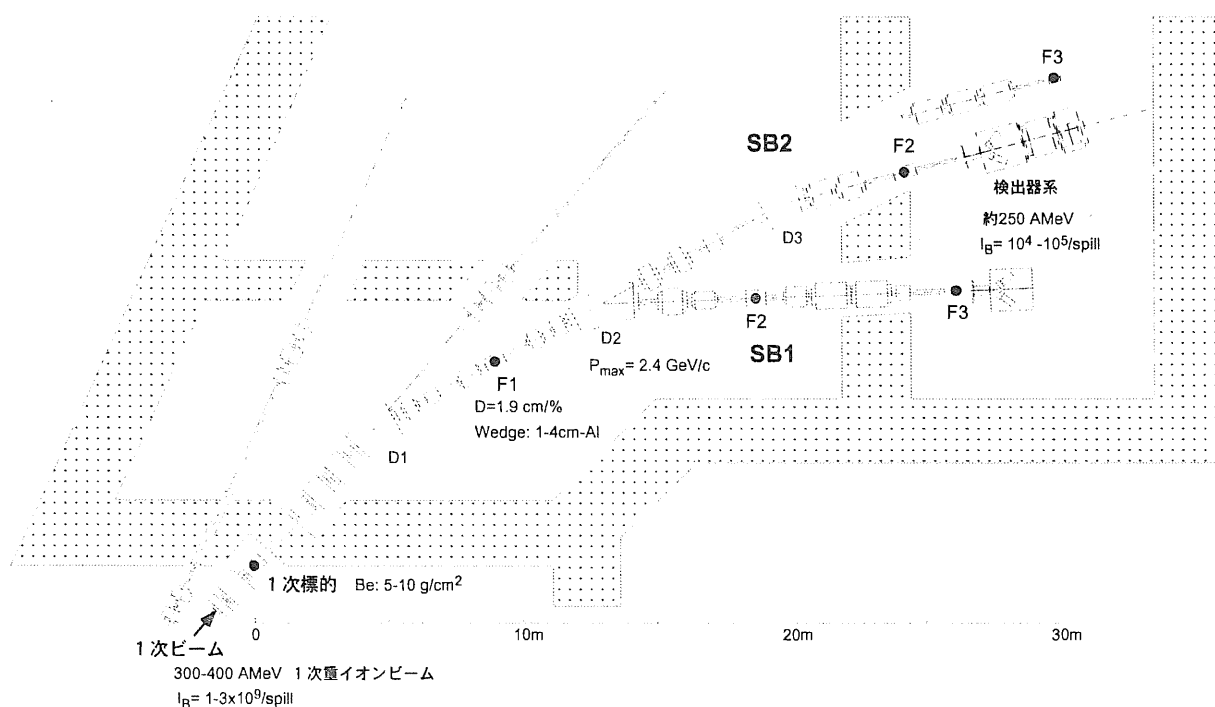


図5: 2次ビームラインと検出器系

- 陽子過剰核側の弱束縛陽子軌道
 - 中性子過剰核側の強束縛陽子軌道
 - 深部(1s)陽子軌道の変化
 - 中性子過剰核の励起状態
 - ドリップライン外側の共鳴状態
- などの研究があげられる。

2. 実験方法と検出器

実験には、図4に模式的に示すように、

- 2次ビームライン
- 不安定核ビームのエネルギー測定用検出器
- 陽子標的に入射するビームベクトル測定用位置検出器
- 陽子標的
- (p,2p) 反応から放出されるエネルギー 0-250MeVを持つ2個の陽子の方向・全エネルギーを測定する陽子検出器系2セット
- 前方に放出される、空孔状態からの崩壊粒子の電荷・質量数・運動量を測定する前方検出器系

等、数種類の検出器系が必要である。

(2-1) 2次ビームライン

2次ビームラインは、F1, F2, F3の3つの焦点面を持つ。F1は運動量分散焦点、F2とF3はアクロマティック焦点で、F1にはくさび型デグレーダ(wedge)、F2には質量スリットが設置されている。初期はSB1ラインを用い、SB1ラインが治療専用になった後はSB2ラインを用いた。実験室配置を図5に示す。SB2ラインの標準構成ではF3から壁までの間に検出器が納まらず、実験時はF2-F3間の3連4重極磁石を平行移動して検出器を配置する。

1次ビームとして、300-400 AMeVの $^{12,13}\text{C}$, ^{15}N , ^{18}O ビームを用い、1次標的とF1 wedgeの厚さを調節してエネルギー約250 AMeVの2次ビームを得た。ビーム種にもよるが、2次ビーム強度は 10^4 - 10^5 粒子/spill程度である。

(2-2) ビームライン検出器

2次ビームは $\pm 2.5\%$ 程度の運動量分散を持ち、数種類のビームが混じっている為、各ビームの粒子識別(電荷 z 、質量数 A)と速度(β)を測定する必要がある。これは、

- ビームライン2重極磁石による運動量分析

- F1,F2,F3焦点面に設置したplastic scintillator間の飛行時間(TOF)

- F1 scintillatorを用いた水平方向位置

● 各scintillator中でのエネルギー損失
の4種類の情報を用いて行う。この方法によりビームに対するエネルギー分解能として、 $\sigma_E/E \approx 1.5\text{MeV}/250\text{MeV}$ 程度が得られる。陽子標的直前には10面からなるdrift chamber(DC)を置き、標的上でのビーム位置と方向を測定する。

図6に、F3焦点に設置した検出器系の全体配置図を、図7に写真を示す。

(2-3) 陽子検出器系

陽子検出器系は、位置・角度測定用DC、エネルギー損失用plastic scintillator、全エネルギー測定用の直径6"厚さ5"NaI(Tl) scintillatorからなるアームが2セットある、測定角度範囲は水平・垂直方向に約 ± 10 度あり、立体角は約0.1 srである。

NaI(Tl): 入射エネルギー250 AMeVでは、(p,2p)反応からの陽子の平均エネルギーは約120 MeVで、20 MeVから200 MeV以上まで広く分布する。NaI(Tl)は210MeVまでの陽子を検出器中で止める事ができ、大体必要なエネルギー領域をカバーし

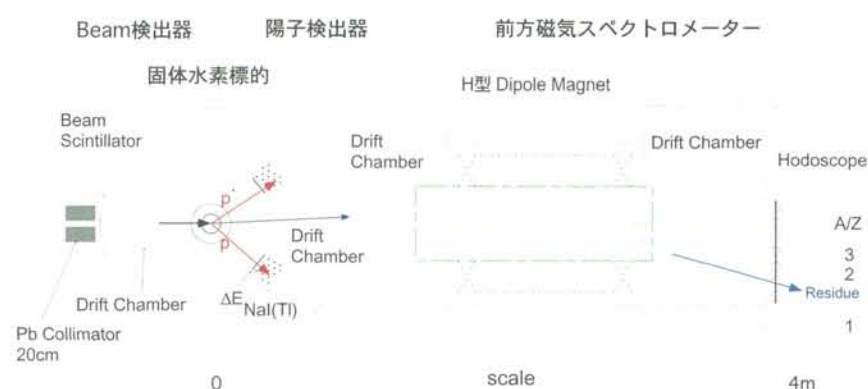


図6 : (p,2p)反応測定の検出器配置



図7 : 検出器系の写真

ている。230MeV1次陽子ビームと陽子標的の $p(p,2p)$ 反応を用いてエネルギー校正を行い、エネルギー分解能は $\sigma_E/E \approx 1.1\text{MeV}/120\text{MeV}$ 程度である。

DC：一組の検出器はX4面Y4面からなり、粒子の通過位置と角度を測定する。角度測定精度は約6mrad (rms)であり、分離エネルギー分解能を決定している。2台のDC情報から2陽子の放出（反応）位置が約1.5mm (rms)精度で測定でき、ポリエチレンと炭素からなるスタック標的の分離や、固体水素周囲の物質からのbackground分離に役立つ。

(2-4) 前方検出器系

前方検出器系は、window frame型2重極磁石、DC(X4面Y4面が2セット)、plastic scintillator hodoscope(7台)からなる磁気分析器で、エネルギー損失、TOF、運動量測定から粒子のエネルギー、電荷（原子番号）、質量数を求める。磁石は、重量8トン、最大磁場0.8T、有効磁場長1mであり、250 AMeV $A/Z=3$ の粒子を数度しか曲げられない。磁場強化が必要だが、移動型磁石としては重量の限界であろう。性能としては、運動量分解能1.2%(rms) @2.2 GeV/c、散乱角分解能3 mrad(rms)、TOF分解能0.1 nsec(rms)程度であり、質量数20程度までの粒子識別には十分な性能を持つ。

なお磁気分析器の製作が完了する2001年8月までは、前方検出器として3枚のplastic scintillatorを用い、粒子の電荷(原子番号)のみの識別を行った。

(2-5) 固体水素標的

2003年2月に使用を開始するまで、陽子標的としてポリエチレン CH_2 （厚さ約0.1 g/cm²）とCのスタック標的を用い、差引で陽子からの寄与を求めている。(p,2p)反応で生成される空孔状態の崩壊が、中性子放出のみの場合のS/Nは充分良いが、荷電粒子放出を伴う場合は殆どがbackgroundで、例えば1s空孔状態の観測は不可能であった。

炭素からのbackgroundを減らし、かつ一様な厚



図8：固体水素標的と陽子検出器系

さを持つ水素標的として、直径30mm、厚さ5mmの固体水素標的を開発した。標的全体を図8に示す。

真空との境界は9 μm 厚マイラー膜を用いているが、図9からわかるようにS/Nが劇的に改善され、1s空孔状態の観測が可能になった。

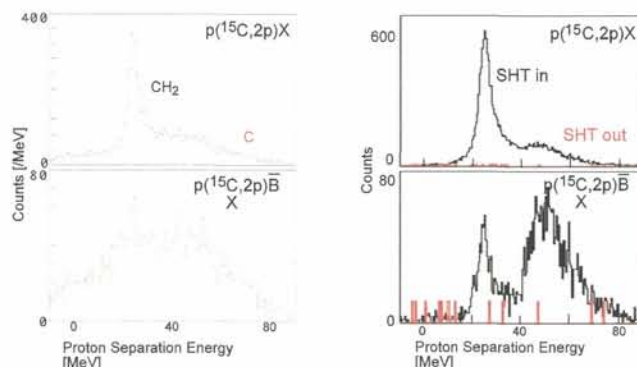


図9： CH_2 (左)と固体水素(右)を用いた $^{15}\text{C}(p,2p)$ 反応の分離エネルギー分布。下図は荷電粒子崩壊を伴う場合。

(2-6) その他の検出器

中性子過剰核では、空孔状態からの中性子崩壊が重要である。前方中性子を検出する目的で前方中性子hodoscopeを設置したrunも行ったが、磁石の曲げ能力不足の為前方に放出される荷電粒子が中性子検出器に大量のbackgroundを作り、前方中性子の測定はこの配置では非常に困難であった。

3. 結果

以下では、前方磁気分析器が使用可能な期間に取得したデータを主にまとめる。

(3-1) $p(^{11,12}\text{Be},2p)^{10,11}\text{Li}$ 反応

中性子ハロー核として有名な ^{11}Li の構造の理解には、 $^{10}\text{Li}(^9\text{Li}+n)$ 共鳴状態の構造の理解が必要不可欠である。特に ^{10}Li 基底状態付近のp波・s波の位置が重要である。p波共鳴は比較的良く知られているので、外殻中性子がs波($2s_{1/2}$ 軌道)である事が知られている ^{11}Be から $p(^{11}\text{Be},2p)^{10}\text{Li}$ 反応で陽子を弾き出し ^{10}Li のs波共鳴を選択的に生成する事を試みた。

^{12}Be はp軌道とsd軌道が半々程度混じっている事が知られている原子核であり、図10の様に中性子軌道の混じりに関しては ^{11}Li と共通点がある。その為、分離エネルギー校正も兼ねて $p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$ 反応の測定を行った。

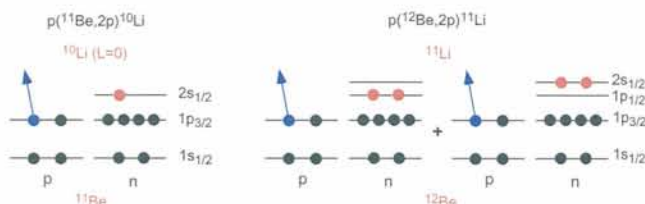


図10： $^{11,12}\text{Be}$ と $^{10,11}\text{Li}$ の配位

$p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$ 反応に関しては、前方に放出される粒子を選択する事により、 ^{11}Li 基底状態が直接生成された場合と、 ^{11}Li 励起状態が中性子放出により $^6,7,8,9\text{Li}$ 状態へ崩壊する場合を分離した結果を図11に示す。

^{12}Be から(p,2p)反応で直接生成する ^{11}Li 基底状態が観測され、その中から分離(励起)エネルギー分

解能は1.7 MeV (rms)であった。 ^9Li へ崩壊する励起状態として、分解能は悪いが $E_x=1.3\text{MeV}$, 4.9MeV , 6.4MeV の状態が観測され、基底状態への遷移強度と 1.3MeV と 5.0MeV 状態への遷移強度はほぼ等しい。励起状態がこの様に強く生成されるのは非常に不思議である。

$p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ 反応に関しては、図11のように $^9\text{Li}+n$ のthreshold付近に強いピーク構造が観測された。

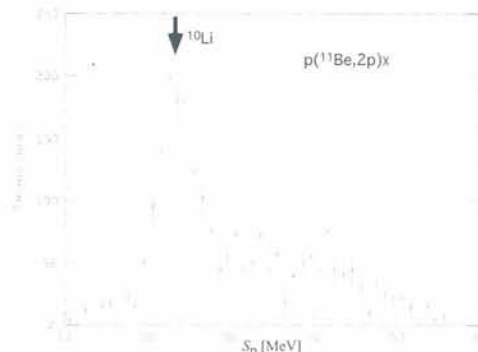


図12： $p(^{11}\text{Be}, 2p)^{10}\text{Li}$ 反応での分離エネルギー分布

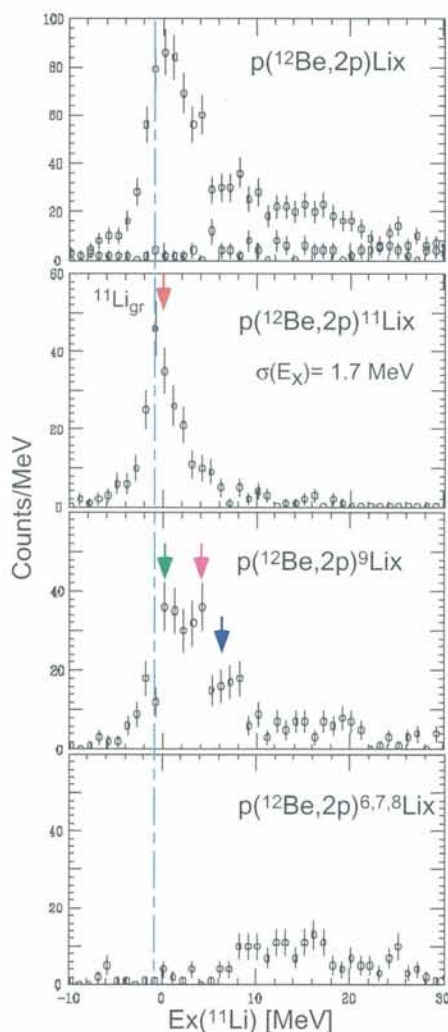
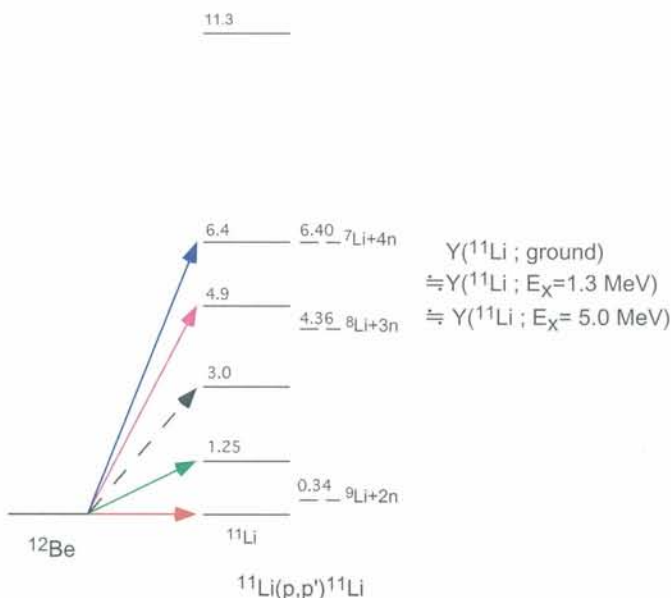


図11： $p(^{12}\text{Be}, 2p)^{11}\text{Li}$ 反応での励起エネルギー分布と崩壊様式による分類



(3-2) $p(^{9,10,11,12,13,14,15,16}\text{C}, 2p)^{8,9,10,11,12,13,14,15}\text{B}$ 反応

^9C から ^{16}C のわたる炭素同位体は、中性子軌道 $1p_{3/2}$ 、 $1p_{1/2}$ 、 $1d_{5/2}/2s_{1/2}$ が順次埋まるにつれ、中性子分離エネルギーが21MeVから1MeVまで減少し、陽子分離エネルギーは1MeVから23MeVまで増加する領域をカバーする。一方原子核半径は ^9C から

^{14}C まではほぼ一定であるが、 ^{15}C と ^{16}C では半径が増加する。この領域で(p,2p)反応を用いて陽子軌道(p,s)の変化や、空孔状態として生成されるB同位体の励起状態の測定を系統的に行った。

図13に陽子分離エネルギー分布を、前方粒子の条件無しの場合(上段)、空孔状態が中性子のみを

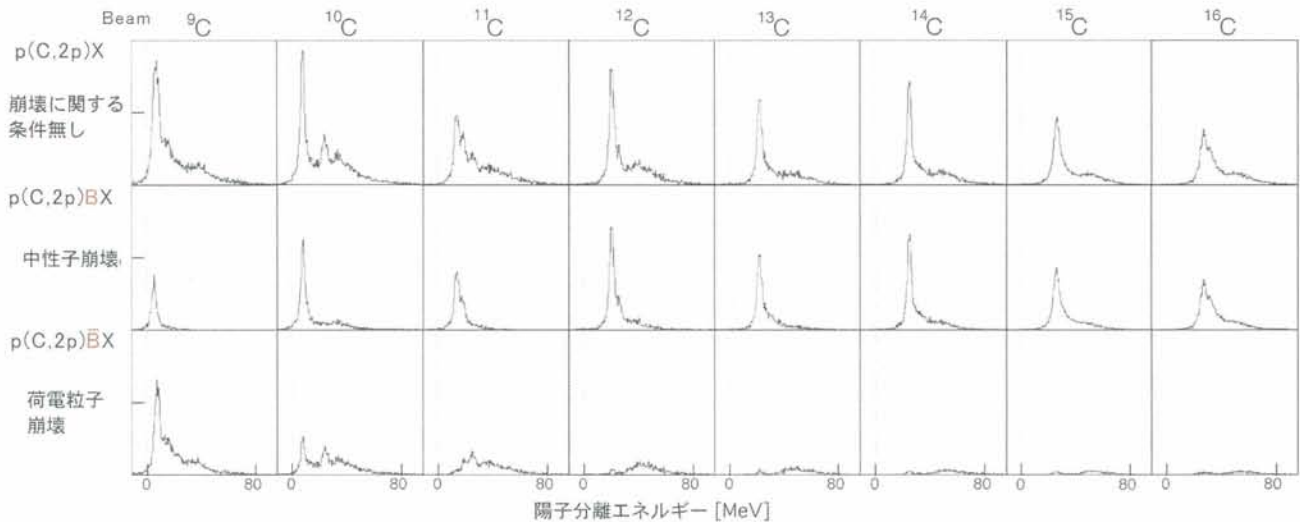


図13 : $p(^{9-16}\text{C}, 2p)^{8-15}\text{B}$ 反応での分離エネルギー分布

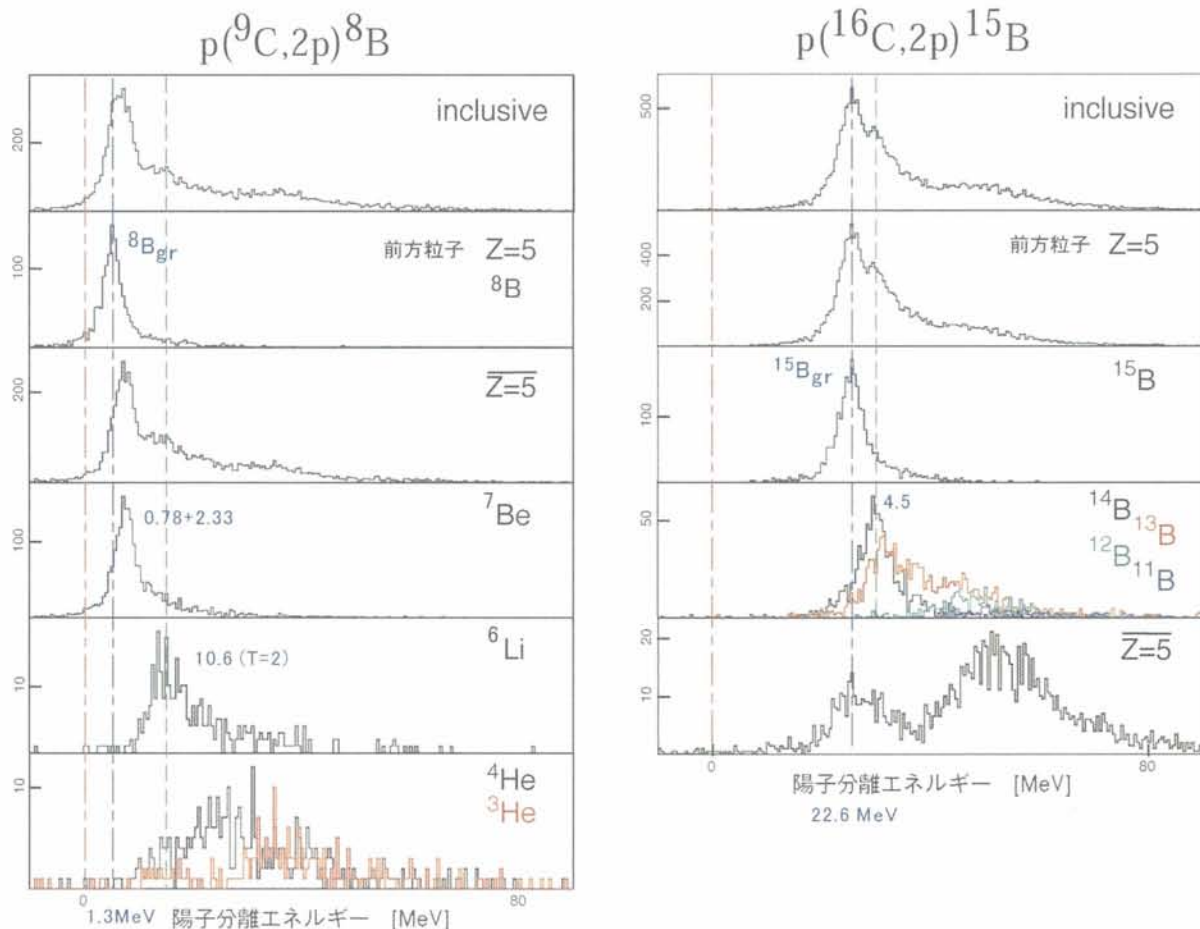


図14 : $p(^9\text{C}, 2p)^8\text{B}$ 反応と $p(^{16}\text{C}, 2p)^{15}\text{B}$ 反応での分離エネルギー分布と、前方放出粒子による分類

放出して崩壊した場合(中段)、空孔状態が荷電粒子を放出して崩壊した場合(下段)、に分けて示す。簡単に考えると、中段は陽子p軌道の空孔状態(p-hole)、下段は陽子s軌道の空孔状態(s-hole)に対応する。

この図から、

- 基底状態付近にある巾の狭いp-hole状態と、高励起状態のある巾の広いs-hole状態。
- ^{A-1}B 基底状態への分離エネルギーは質量数が増えるにつれて増加する
- 中性子過剰側では荷電粒子放出による崩壊は減少する。

等の特長がわかる。

次に各同位体について、陽子過剰核である ^9C と中性子過剰核である ^{16}C を例として図14に示す。陽子過剰核では、娘核の基底状態のアイソスピンより1大きいアイソスピンを持つ高励起状態が観測され、これはアイソスピン合成から期待される状態だと考えられる。中性子過剰核では比較的知られていないB同位体の励起状態が観測され、その崩壊様式の情報も同時に得られた。

陽子 $1p_{3/2}$ 軌道と $1s_{1/2}$ 軌道に対する束縛エネルギーの質量数依存性を図15に示す。軌道間隔が ^{12}C から上では広がっているのは、 ^{13}C から中性子 $1p_{1/2}$ 軌道に中性子が入り始め、陽子 $1p_{3/2}$ 軌道と中性子 $1p_{1/2}$ 軌道間の引力の為に陽子 $1p_{3/2}$ 軌道と $1s_{1/2}$ 軌道間隔が広がる為と考えられる。

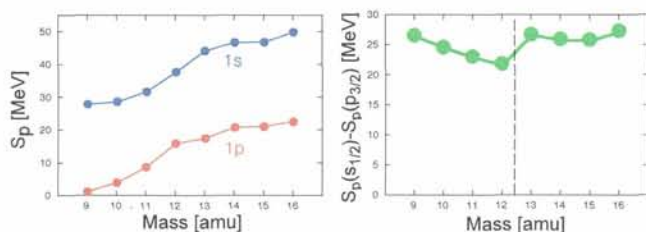


図15：陽子p軌道とs軌道分離エネルギーの質量数依存性

観測された(p,2p)全断面積の相対値を図16に示す。空孔状態が中性子放出により崩壊するp-hole状態の相対強度は、偶数・奇数効果はあるもののほぼ一定なのに対し、荷電粒子放出で崩壊するs-hole状態は質量数の増加につれて急激に減少する。これらの値は各軌道を占める粒子の占有数に比例すると考えられ面白い情報を含むと考えられる。

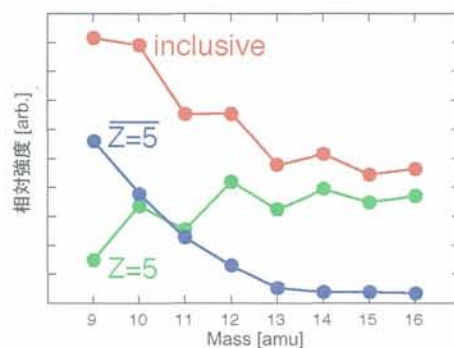


図16：観測された(p,2p)全断面積の相対値

s軌道とp軌道に対応する分離エネルギーを選択し、 q_{\perp} 方向について積分した ^{12}C 中の陽子運動量分布 $d\sigma/dq_{\parallel}$ ($\equiv \int d\sigma/d^3q dq_{\perp}$)を図17に示す。 q_{\perp} 方向に制限をつけると下段の様にs軌道($L=0$)とp軌道($L=1$)に特徴的な分布となり、軌道角運動量が正しく判別できている。各軌道にある陽子の運動量分布の巾(rms)の質量依存性を図18にまとめる。p軌道では分離エネルギーの増加と角運動量障壁の効果で ^{12}C まで巾が緩やかに増加しその後一定の値を取るが、s軌道は全領域にわたりほぼ一定である事がわかる。

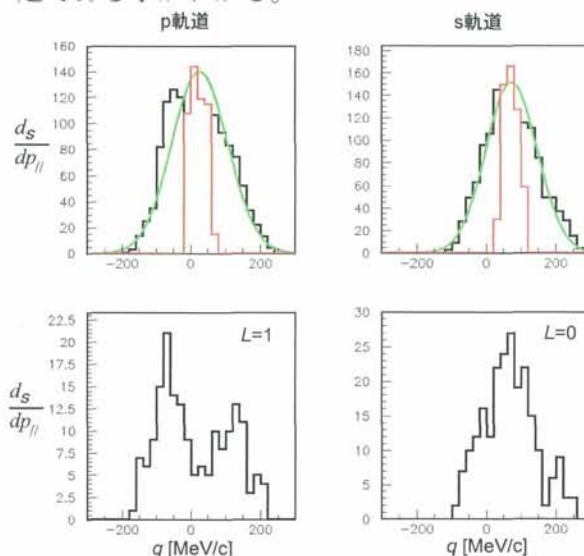


図17：s,p軌道の陽子運動量分布 $d\sigma/dq_{\parallel}$

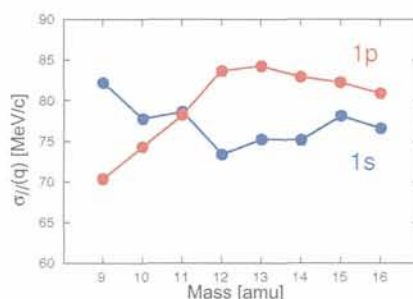


図18：陽子運動量分布巾(rms)の質量依存性

4. まとめとこれからの方向

不安定核中の陽子軌道を調べる方法として、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knockout反応の手法を開発し確立した。

最初はP008実験としてNaI(Tl)検出器を用いた200MeV陽子の全エネルギー測定の実験から始めた。以後、ビームライン検出器、陽子検出器系、前方磁気分析器、固体水素標的と順次製作を進め、非常に時間はかかってしまったが、系統的で良質のデータが取得できる状態にやっとなったとすることができる。又この実験では比較的高エネルギーの不安定核ビームを必要とする事から、HIMAC加速器施設の特長を生かせる実験の一つとも考えている。

現在、最大の問題点は分離エネルギー分解能が2MeV(rms)と悪い事であり、drift chamber + NaI(Tl)検出器のかわりになるSi-strip + Ge検出器のR&Dを平行して進めてきた。現在基本的な問題は解決したと考えている。又、(p,2p)陽子knockout反応よりも面白い(p,pn)中性子knockout反応を250 AMeV領域で十分な分解能で行うには、まだ色々な工夫が必要だと思われる。

この一連の実験は、P008、P051実験として東北大、理研、京都教育大、阪大RCNP、KEKのメンバーによる共同実験として行われた。

最後にこの実験に必要なdebunchされた引出ビームの開発・調整・運転を行ってくれたHIMAC加速器チームの方々に感謝する。

HIMAC Research in Support of Manned Space Exploration

J. Miller, L. Heilbronn, C. Zeitlin
Lawrence Berkeley National Laboratory

Abstract

High energy heavy ions in the galactic cosmic radiation (GCR) present significant health risks to humans in space. Many of the accelerator facilities and the experimental and theoretical methods developed for proton and heavy ion physics have been applied to radiobiology and radiotherapy, and research in those fields is critical to understanding health risks from space radiation. HIMAC is one of the few accelerators at which it is possible to simulate GCR heavy ion radiation, and has played a significant role in ground-based studies of GCR-like particles. International collaborations have made a series of measurements at HIMAC of the fragmentation and transport of heavy ions in matter.

Introduction

Protons and heavier ions in the galactic cosmic radiation (GCR), present risks to the health of crewmembers in low Earth orbit and beyond [1, 2]. The transient but intense flux of protons in a solar particle event (SPE) can produce acute radiation effects, but SPE are relatively straightforward to shield against. GCR exposures are chronic and may produce adverse health effects later in life. They also present a greater challenge to shielding designers, for reasons outlined below.

High energy atomic nuclei comprise only a small fraction of the charged particles in the GCR, but since the radiation dose per particle is roughly proportional to the square of the particle charge, even relatively small numbers of “heavy” ions (charge, $Z > 1$) can contribute significantly to the radiation dose and dose equivalent over time. This is especially the case outside the protective effects of Earth’s magnetic field and at the high orbital inclination of the International Space Station, where the geomagnetic field strength is relatively low.

The space radiation health community has turned increasingly to accelerators for space radiation research. Ground-based experiments have many fewer constraints on size, power and complexity than do flight experiments, and while access to accelerators is limited, it is much easier to obtain than access to space. Until the mid-1970’s, accelerator experiments were driven primarily by the interests of the nuclear and high energy physics communities. Over the past several decades, however, proton and heavy ion irradiation has become an established treatment for some localized cancers and for other maladies [3], and in recent years high energy heavy charged particles have become a standard tool for radiation biologists [4]. Radiation biology, biophysics and related physics research is currently being carried out at a small

number of proton and heavy ion accelerators around the world.

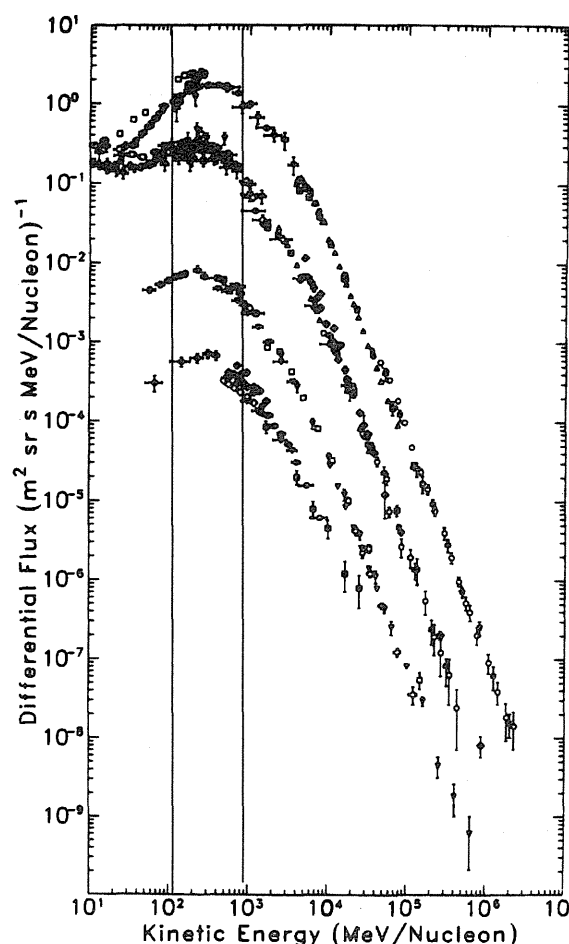


Figure 1. Flux of selected nuclei in the galactic cosmic radiation as a function of kinetic energy per nucleon. The solid lines denote the approximate energy range of HIMAC. (Original plot from [5].)

The energy range of greatest interest for space radiation applications is roughly 100-1000 MeV/nucleon (Fig. 1), and by virtue of its beam manifest and support facilities, HIMAC is very well-suited for this research. Typically, accelerators constructed originally for nuclear and high energy physics have been adapted for radiotherapy and

radiation biology. At HIMAC the traditional pattern has been reversed, and an accelerator designed and built specifically for hadron therapy has been increasingly used for basic science.

In the following pages we present several examples of basic and applied physical space radiation research at HIMAC.

Nuclear Fragmentation and Transport

Heavy ions ($Z>1$) present some unique challenges in space radiation risk assessment and shielding, since nuclear fragmentation of the incident ions in spacecraft or planetary habitat structures and in crewmembers' bodies can modify an initially well-known radiation field. Thus, the effects of materials and structures on the internal radiation environment will be a constraint on the design of future spacecraft and habitats—it is already a consideration on whether to add shielding material to the ISS [6]. Consequently, a great deal of effort has gone into modeling and testing the radiation transport properties of materials for use in space. Reducing the uncertainties in the model predictions is critical: the greater the uncertainty, the greater the weight penalty in the form of increased shielding thickness required under the ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle of radiation protection practice [7].

The GCR environment in the solar system is well known and the basic physics underlying the transport properties of high energy charged particles is well understood (see, e.g., [8]). However, accurate and precise models require accurate and precise measurements of the nuclear fragmentation cross sections [9] as source terms and must be tested against measurements of the final state radiation fields for given incident radiation. Similar arguments apply in the case of the self-shielding of the human body.

Fragmentation cross sections

At HIMAC, in an ongoing program started in 1997 in collaboration with NIRS physicists, we have measured charge-changing and fragment production cross sections near the beam axis for helium, carbon, nitrogen, oxygen, neon, silicon, argon, and iron beams (Table I). Charged fragments and surviving primaries are identified by energy loss in a stack of silicon detectors augmented by plastic scintillators and a thick NaI detector. All data sets include runs taken behind targets composed of polyethylene, graphite, aluminum, copper, tin, and lead. The Ne beam cross sections and a detailed description of the analysis methods can be found in [10].

Table I.

	Beam Energies (MeV/nucleon)
⁴ He	230
¹² C	290, 400
¹⁴ N	290, 400
¹⁶ O	290, 400
²⁰ Ne	290, 400, 600
²⁸ Si	290, 400, 600, 800
⁴⁰ Ar	400, 650
⁵⁶ Fe	400, 500

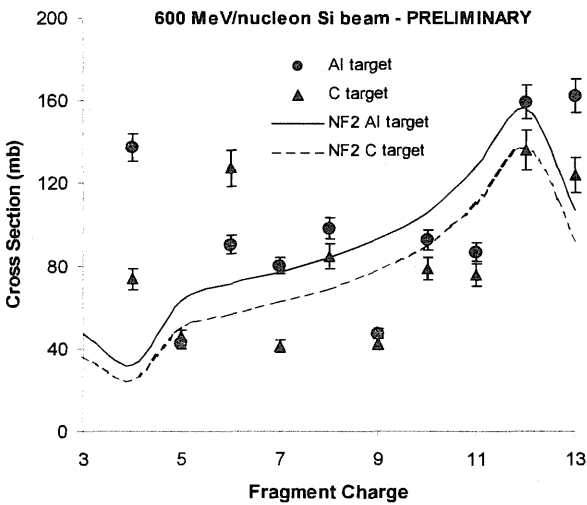


Fig. 2. fragment production cross sections for 600 MeV/u ²⁸Si on aluminum and carbon targets.

For example, Fig. 2 shows fragment production cross sections for 600 MeV/u ²⁸Si on aluminum and carbon targets, with calculated cross sections from the NUCFRG2 nuclear fragmentation model [11] (labelled “NF2” in the plot). The fragmentation cross sections in Fig. 2 clearly show enhanced production of even-Z fragments, as has been observed in other systems [12]. For most beam ions, the fragment with the largest cross section is one unit of charge below the primary; this was not the case with the Ne beam, and the same effect is seen here with Si. NUCFRG2 does not model the details correctly, although it roughly approximates the data. Similar deficiencies in NUCFRG2 and other theoretical models were seen in the Ne data, and are also seen when comparing to measured cross sections for ¹²C.

Shielding Measurements

Accelerators are also used to test specific materials which are already in use or which might be used in spacecraft and planetary habitats. At HIMAC we have studied the radiation shielding and transport properties of materials provided by NASA Langley Research Center, NASA Johnson Space Center and NASA Marshall Space Flight Center (MSFC). These have included aluminum alloys, polyethylene, epoxy composites, simulated lunar and Martian soil and inflatable habitat walls. Figure 3 shows preliminary data taken in February 2004 for a lightweight hydrocarbon composite material being developed at MSFC. In this case 62% of the primary iron ions survive.

Neutron Production

Starting in 2000, a Japanese/Hungarian/U.S. collaboration has been conducting research on the production of neutrons from high-energy heavy-ion interactions. The collaboration includes researchers and students from NIRS, Tohoku University, Rikkyo University, Michigan State University, Eötvös University, Hungary and LBNL. The research has focussed on neutron production from thin targets (cross-section measurements) and thick targets (neutron yield measurements), as well as the study of isobaric analog states in neutron-rich nuclei.

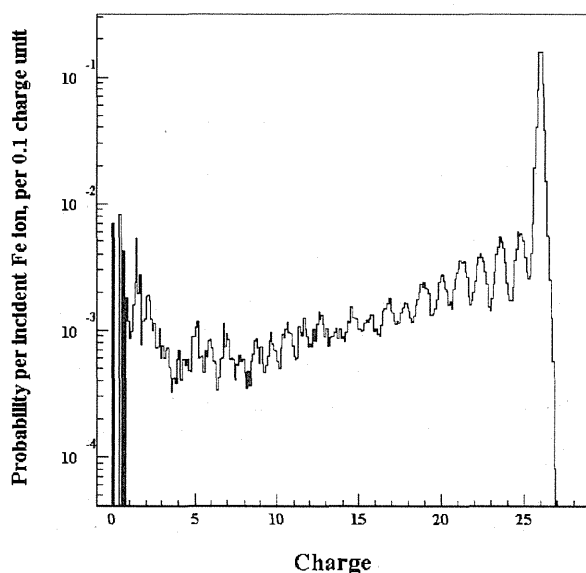


Fig. 3 Relative yield of fragments produced by 500 MeV/u iron ions in a hydrocarbon composite material being developed at NASA-Marshall Space Flight Center. Measurements such as these are being used by materials scientists to evaluate the radioprotective properties of candidate structural and shielding materials for spacecraft and planetary habitats.

Thus far, over 500 hours of HIMAC beam time has been used in the research.

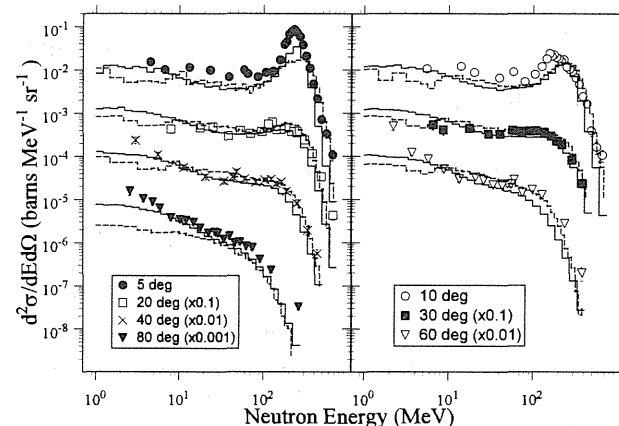


Fig. 4. Neutron cross sections (b/sr/MeV) produced by 290 MeV/nucleon ^{12}C interactions in a simulated Martian regolith target. The spectral angles and offsets are noted in the legends. The solid and dashed histograms show results of PHITS and SHIELD-HIT calculations of the data, respectively.

These data are needed for understanding secondary neutron production in shielding as well as for dose determination in heavy ion radiotherapy. The isobaric analog-state studies are key for studying the nuclear structure of neutron-rich isotopes. The thick-target and thin-target neutron measurements are critical for accelerator shielding design, including design of the target station and beam dump for radioactive beams facilities such as the Rare Isotope accelerator at RIKEN and the proposed Rare Isotope Accelerator project in the U.S. The data have been used as benchmarks in the development of heavy-ion transport models, such as PHITS, SHIELD-HIT, HETC and MCNP-X. Figure 4 shows the neutron cross sections measured from 290 MeV/nucleon ^{12}C interacting in a 5 g/cm²-thick target made of simulated Martian regolith. The solid and dashed histograms show PHITS and SHIELD-HIT calculations of the data, respectively.

Space Flight Instrument Tests

Our LBNL group has an ongoing collaboration with a group from Colorado State University to study the response of a commonly used dosimeter, a tissue equivalent proportional counter (TEPC) to heavy ions. We have found that a clear understanding of the TEPC response as a function of particle charge and trajectory through the detector is necessary for the correct interpretation of TEPC results [13, 14].

The ICCHIBAN project, an international collaboration led by Dr. Y.Uchihori of NIRS, is using accelerated ions at HIMAC to do the first

systematic intercomparison of passive and active detectors used in space. The LBNL spectrometer has provided data against which passive and active space radiation detectors and dosimeters can be benchmarked. Detectors have been provided from many ISS partner nations, including Japan, the U.S., Russia, Germany, Bulgaria, the U.K., Austria and Hungary.

Concluding remarks

Particle accelerators are a powerful tool for space radiation research: facilitating basic research in biology and physics; making possible focussed and systematic ground-based measurements that would be impractical to make in space; and serving as a proving ground for materials, radiation protection concepts and instrumentation. In recent years it has become increasingly clear that the mitigation of space radiation health risks will require collaboration among experimenters and theorists, biologists and physicists. Accelerator experiments are a critical part of these efforts, and NIRS and HIMAC, by virtue of their facilities and strong support for international collaborations in nuclear physics, biophysics and radiation biology are playing an essential role in making manned space exploration a safer enterprise.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the exceptional support of our many colleagues at NIRS and HIMAC, including Drs. T. Murakami, Y. Iwata, A. Fukumura, Y. Uchihori, N. Yasuda, M. Takada, N. Matsufuji, K. Fujitaka, H. Yasuda and the outstanding HIMAC operations staff led by Dr. E. Takada. They have made our work at NIRS/HIMAC a scientifically fruitful and personally rewarding experience. Our work in Japan would not have been possible without financial support from the NASA Space Radiation Health Program and the Japan Society for the Promotion of Science.

References

- [1] National Research Council, Task Group on the Biological Effects of Space Radiation, Space Studies Board: Radiation hazards to crews of interplanetary missions - Biological issues and research strategies. National Academy Press, Washington, DC (1996).
- [2] National Research Council, Space Studies Board: Radiation and the international space station - recommendations to reduce risk. National Academy Press, Washington, DC (2000).
- [3] Chu W.T.: "Hadron therapy" in biomedical uses of radiation (edited by Hendee W.R., Wiley-VCH Publishers, New York, Weinheim, Cambridge, Basel, and Tokyo), Part B- Therapeutic Applications, pp.1055-1131 (1999).
- [4] Blakely E.A., Kronenberg A.: *Radiat. Res.* 150, S126-S145 (1998).
- [5] Simpson J.A.: *Annual Rev. Nucl. Part. Sci.* 33, 323-81 (1983).
- [6] Miller J., Zeitlin C., Cucinotta F.A., Heilbronn L., Stephens D., Wilson J.W.: *Radiat. Res.* 159, 381-390 (2003).
- [7] Wilson J. W., Nealy J.E., Schimmerling W., Cucinotta F.A., Woods J. S.: NASA TP-3312 (1993).
- [8] Wilson J.W., Townsend L.W., Schimmerling W., Khandelwal G.S., Khan F., et al.: NASA RP-1257 (Washington, DC) (1991).
- [9] Townsend L.W., Ramsey C.R., Tripathi R.K., Cucinotta F.A., Norbury J.W.: *Nucl. Instr. and Meth. B* 149, 401-413 (1999).
- [10] Zeitlin C., Fukumura A., Heilbronn L., Iwata Y., Miller J., Murakami T.: *Phys. Rev. C* 64, 024902 (2001).
- [11] Wilson J.W., Shinn J.L., Townsend L.W., Tripathi R.K., Badavi F.F., Chun S.Y.: *Nucl. Instr. and Meth. B* 94, 95-102 (1994).
- [12] Zeitlin C., Heilbronn L., Miller J., Shavers M.: LBNL Report No. 47656 (2001).
- [13] Gersey B., Borak T.B., Guetersloh S., Zeitlin C.J., Miller J., Heilbronn L., Murakami T., Iwata Y.: *Radiat. Res.* 157, 350-360 (2002).
- [14] Guetersloh S.B., Borak T.B., Taddei P.B., Zeitlin C.J., Heilbronn L., et al.: *Radiat. Res.* 161, 64-71 (2004).

HIMAC における検出器開発と各種反応断面積の測定

Review on Detectors Applied to the HIMAC Beams and Reaction Cross Section Measurements

福村明史

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 医学物理

岩田佳之、村上健

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 加速器物理工学

Abstract

One of the features of the research activities at HIMAC is the broadness of disciplinary fields, i. e. not only cancer treatment but also nuclear physics, radiation biology, space research and so on. According to research purposes, various detectors have been developed and applied to HIMAC beams for 10 years. On September 6 and 7 in 2001, we organized a workshop titled “Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams”. This paper briefs the decade of HIMAC from the viewpoint of the detectors and their application to reaction cross section measurements, mainly based on the proceedings of the workshop and the HIMAC Annual Reports.

1. はじめに

HIMAC 共同利用研究の特徴は、内外の様々な研究者の参加により研究課題が非常に広範にわたる点にある。すなわち、基礎科学からがん治療を代表とする応用分野まで、あるいは原子核や細胞など微小な世界を対象にするものから、人体、宇宙といったより巨視的な世界をキーワードとするものまで、研究テーマは多岐にわたる。それゆえ個々の研究目的に応じて、多種多様な検出器の研究開発が行われてきた。またそれらを応用し数々の測定が行われ、国際的に見ても貴重なデータが蓄積されてきた。

筆者らは、実験者相互の情報交換を促進し研究のさらなる発展を図る目的で、平成 13 年 9 月 6、7 日の二日間、「HIMAC における核反応断面積の測定と検出器の研究」と題するワークショップを開催した。幸い、外国人を含む多数の参加者を得て活発な議論が展開された。

本稿では、当ワークショップの報文集や毎年発行されてきた HIMAC 共同利用研究報告書を元に、HIMAC 共同利用研究物理・工学班の 10 年間の活動を、検出器ならびにその応用、特に断面積測定に焦点をあて概説する。

2. HIMAC で利用される検出器と応用分野

重粒子線は比較的 LET 値が高いため、一般にその検出は容易である。例えば、水中の LET が $20\text{keV}/\mu\text{m}$ の重粒子線を水等価厚 1mm の検出器で測定を行う場合、粒子が一個通過するたびに検出器に与えられるエネルギーは約 20MeV ($=20\text{keV}/\mu\text{m} \times 1000\mu\text{m}$) である。この値は、一般の γ 線が検出器に与えるエネルギーより数倍ないし一桁程度大きな値であり、それだけ大きな信号が得られることを意味する。

よって HIMAC では、様々な種類の放射線検出器に対し、応答特性試験や校正試験等が行われてきた。平成 15 年度末までに採択された物理・工

学班の全 165 課題のうち、検出器に関係するタイトルを含むものは 60 近く存在し、その割合は全体の約三分の一に達する。またこれらの課題以外でも検出器はさまざまな形で実験に使用されている。

ところで、共同利用研究における HIMAC ビームの用途は大別すると次の三つに区分できよう。

まずは医学利用である。これは、HIMAC の設置目的から明らかである。

次に HIMAC で特徴的なのは、宇宙線シミュレータとしての利用であろう。HIMAC の供給するビームの種類およびそのエネルギー範囲は銀河宇宙線のそれらと重なることから、宇宙関連の研究課題が数多く実施されている。国際宇宙ステーションが目下建設中であることもこれに関係していると言えよう。

さらに最後のカテゴリーとして挙げられるのは、前二者以外の物理学を中心とした基礎実験である。一般の加速器施設ではむしろこちらの方が多い。

以下では、これら三つの区分にしたがい、HIMAC ビームを用いて実施された検出器に関する研究を概観する。

2. 1 重粒子線がん治療用の検出器

治療用の検出器開発は、HIMAC の運転開始当初から高いプライオリティで実施されてきた。6P005 (記号は開始年度、Physics の頭文字、課題番号を示す。以下も同様)「重粒子線治療照射法に関する総合的研究」や 6P017「重粒子線の線量評価及び線量分布に関する研究」はその代表例で、重粒子線治療と密接に関わり合いを持ちながら研究が進められてきた。

治療線量の絶対評価を行うには、数 Gy/min という高い線量率のビームに対して、高位置分解能で高精度の線量測定を、実時間でかつ安定的に行えることが必要である。様々な検討がなされた結

果、HIMAC では生体の原子番号に近い空気を検出媒体とする電離箱が利用されてきた。空気電離箱は治療室や生物照射室の線量測定で使用されるほか、ドイツ重イオン科学研究所 (GSI) や国内外の陽子線治療施設との間で実施した吸収線量相互比較実験[1-3]でも基準線量計として使用された。これらの経験は国内及び国際的な治療線量評価プロトコル[4,5]にも反映され、粒子線治療における線量の統一に大きく貢献した。

線量分布測定を主目的として行われた研究としては、8P034「重イオン線によるラジオグラフィの研究」、8P036「TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定」、8P039「イメージングプレートによる重イオントラックの測定」、12P105「音響素子による重イオン検出の試み」などがある。しかしながら多くの場合、読み出しの即時性が劣ることや LET 依存性が大きくブラッグピークが鈍る点などが障壁となり、臨床応用へは至らなかった。一方、P005 の下で開発が進められてきた多層電離箱[6]やビーム形状を可視化するシンチレーション光の応用[7,8]により、線量分布測定の能率は飛躍的に改善し、これらは重粒子線治療の品質管理ツールとして利用されている。このほか、ビームの体内飛程を精度良く評価する目的で 9P053「ポジトロンエミッターを用いた粒子飛程測定法の開発」、9P057「重イオン透過型 CT に関する基礎研究」において、ポジトロンカメラや E カウンターなども開発されてきた。このように治療用の検出器開発は多少の紆余曲折を経ながらも、重粒子線がん治療の遂行に大きく寄与してきた。

2. 2 宇宙環境用検出器の地上試験

宇宙空間で使用される検出器は、莫大な打ち上げコストや過酷な宇宙環境といった制約から、予め可能な限り地上で動作試験を実施するのが普通である。

HIMAC は、銀河宇宙線を模擬できる、国際的に見ても希有な加速器であることから、世界中の多くの宇宙関連グループが HIMAC 共同利用研究に参加している。建設中の国際宇宙ステーションや有人火星探査プロジェクトなどが話題となっている点も、宇宙関連テーマを後押しする要因となっていると考えられる。

宇宙飛行士の個人被ばく線量を評価する目的で、様々なタイプの放射線検出器が主に HIMAC の生物照射室で試験されてきた。例を挙げると、8P042「重粒子線に対する固体線量計複合パッケージの応答特性に関する研究」、12P104「宇宙放射線測定用小型線量計の重粒子線に対する応答特性の評価」、12P107「Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent

Flyers」、13P113「Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams」、13P126「LET calibration of the TL response of $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ 」、13P127「国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性評価」、15P161「Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al_2O_3 for use in Space Radiation Dosimetry」など数多く存在する。これらの課題では、放射線管理用個人被ばく線量計として市販されている、TLD(Thermo-Luminescence Dosimeter)、ガラス線量計、OSL (Optically Stimulated Luminescence)線量計、バブル線量計、DIS(Direct Ion Storage)線量計、写真フィルムならびに CR-39 等について、重粒子線照射時の応答特性が試験された[9-23]。図 1 にはこれらの結果の一例を示す。多くの検出器では、感度の LET 依存性が強く認められ、LET 成分が混在する宇宙環境では、単独使用による線量評価は困難である。CR-39 などの LET 情報を視覚的に提供する検出器については、画像処理技術の著しい発展に伴い、読み取り速度や解析処理速度が大幅に改善されてきた[24, 25]。

一方、各種宇宙線モニターの試験も数多く実施されてきた。7P031「スペースシャトル又はスペース・ステーション用放射線モニターの開発と校正テスト」、8P033「スペースシャトル(STS-84)内での宇宙放射線量の実時間計測装置(RRMD)の

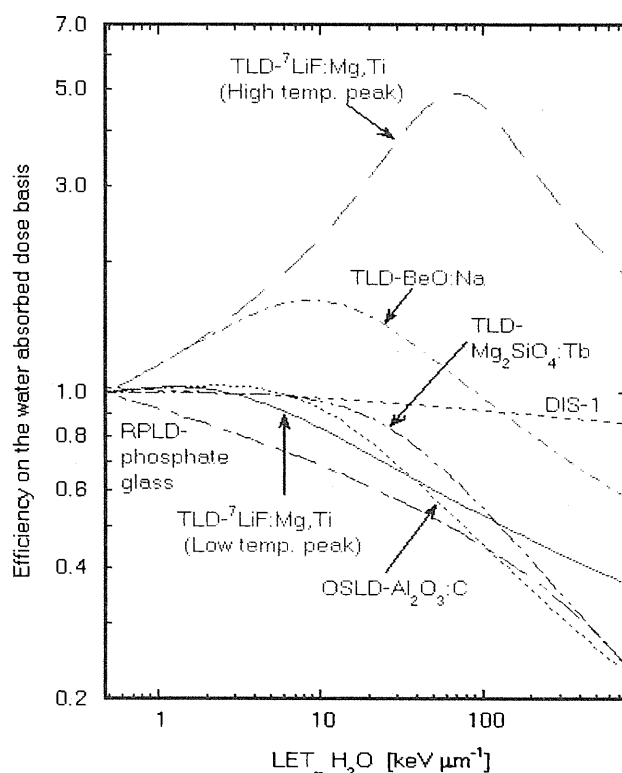


Fig. 1 Responses of various dosimeter as a function of LET[23](12P104)

重イオンによる事前テスト及び、立方体型テレスコープの開発」、9P046「宇宙環境中における重荷電粒子-中性子の各種弁別測定技術の開発」、10P070「宇宙環境における重粒子線のフォスウィッチ・カウンタへの影響」、11P084「Calibration of LIULIN-4 Type System at HIMAC with Heavy Ions」、12P090「衛星搭載用シリコンストリップ検出器の重イオン照射実験」、12P091「宇宙環境放射線測定器の粒子線に対する応答特性の評価」、12P098「スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究」、そして12P108「宇宙でのLET測定用DSSDテレスコープのエネルギー校正」などの課題がこれに該当する。

こうした数多くの宇宙関連課題が実施された結果、HIMACの宇宙放射線シミュレータとしての利用価値は世界的規模で認知されるようになった。最近では各国で使用されている宇宙用放射線検出器の特性試験や相互比較を行う目的で、10カ国16研究機関が参加するICCHIBAN(Inter-Comparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS)プロジェクト[26]が進行中で、その成果が世界から注目されている。図2にはその結果の一部を示す。詳細は最近出版されたHIMACレポート[27]をご覧ください。

なお、本稿の範囲を超えるが、宇宙空間で使用するCCDやメモリーなどの半導体素子では高LET放射線による照射効果の影響が問題になっており、近年この問題に関係する課題の申請が目立っている。このうち一部は「共用」枠での実施が検討されている。

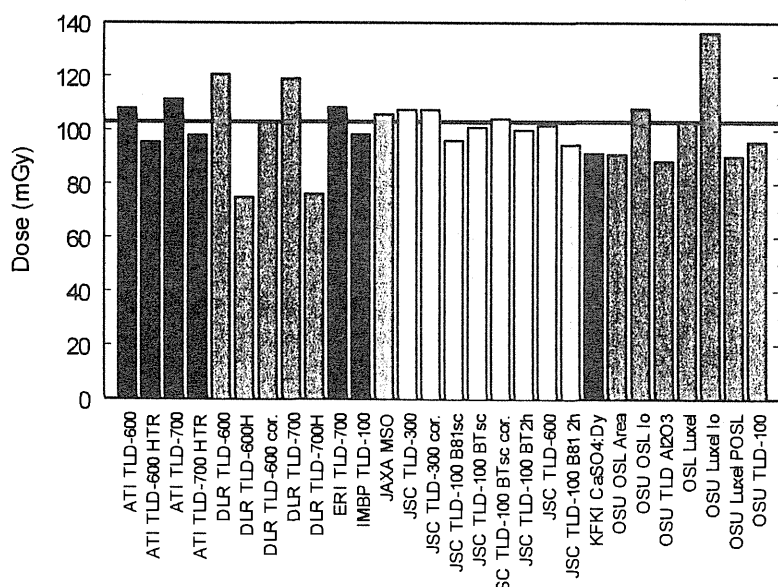


Fig.2 Comparison of Absorbed Dose Estimation at ICCHIBAN(InterComparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS) [27](13P113)

2. 3 その他の検出器

ここでは、スペクトル測定等の物理実験で用いられた検出器について簡単に紹介する。本節で扱う検出器は、前節までのものに比べ、より基礎的なデータを取得することを主目的としていることから、実験レイアウトの自由度が大きい物理・汎用照射室で使用されることが多い。また検出器の形状や大きさも目的に応じて様々で、エネルギー分解能や応答時間特性などがより重要視される傾向がある。

平板形状のビーム透過型の検出器は、荷電粒子の数、 ΔE 情報、時間情報等を得るのに適しており、HIMAC 共同利用研究では広く用いられてきた。なかでも平板状のプラスチックシンチレータは、応答時間がナノ秒程度と高速で、任意の大きさの物が比較的安価に得られることから、ビームモニタ、VETO カウンタ、TOF 検出器などに広く利用されている。また波高値から ΔE 情報を得ることも可能で、応答関数の測定[28]あるいは粒子識別への応用がなされた[29, 30]。より高い原子番号の粒子識別には、 ΔE に対する直線性や分解能の高いシリコン半導体検出器も使用されている[31,32]。

一方、荷電粒子のE情報を得るための検出器としては、ビーム飛程をカバーするために厚さ10cm 超の無機シンチレータが使用されている[30, 33]。検出器内でのビームの飛程が長い場合、エネルギースペクトルは検出器内での核反応の影響を受けるため注意を要する。

重粒子線の生物影響を理解するために LET の測定が行われるが、これには組織等価型の比例計数管が使用される[30, 34-36]。

HIMAC ビームより二次的に発生する高エネルギー中性子は、放射線防護の観点から重要であり、また数百 MeV 程度の高エネルギー中性子は他では得られないことから、中性子検出器についても研究が行われてきた。

中性子検出器に関わる研究課題としては、10P064「重イオン生成中性子の物質透過に関する研究」、12P102「高エネルギー中性子測定用大型シンチレータの応答関数の測定」、12P103「ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究」、13P124「新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定」、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」、14P140「高エネルギー中性子に対

するプラスチックシンチレータの応答関数取得」などがある。中性子の検出には反跳陽子の利用が有効なため、水素原子を含む有機シンチレータが主に使用される[37-39]。100MeV 以上の高エネルギー中性子のエネルギースペクトル測定用として自己 TOF 型（ラジエータから中性子によって発生した陽子のエネルギーを TOF 法によって求め、このスペクトルから中性子のエネルギースペクトルを求める方法）の検出器などが新たに開発された[40, 41]。

3. HIMAC で行われた断面積測定

高エネルギー重粒子線が、人体や遮蔽体などの物質に入射すると、それを構成する標的核と核相互作用を起こす。一次粒子はより軽い粒子へと破碎され、時には標的核も破碎される。重粒子線の LET や飛程は、粒子の種類やそのエネルギーに依存することから、失われた一次粒子数や二次粒子の発生量を把握することは、重粒子線の線量分布や放射線防護を考える上で重要である。そこで前述の検出器等を用いて、核反応断面積や二次粒子の発生率などが幾つかのグループにより測定されてきた。

6P018「重粒子線による核フラグメンテーションの研究」では ΔE 型のプラスチックシンチレータにより、ポリエチレン、グラファイト、PMMA などの生体構成元素を含むターゲット内での炭素、ネオンビームの減衰率が測定され、電荷変化断面積が求められた[42, 43]。9P060「重粒子治療ビームの線質に関する研究」では、 ΔE -E カウンターテレスコープと LET カウンターの組み合わせにより、炭素ビームが PMMA に入射した際のフラグメントの収量およびその線量への寄与が PMMA の厚さの関数として求められた[30]。14P083「Measurement of element production cross section and fragment emission angles of C, Si and Fe in H, C and Al targets」では、CR-39 を ΔE 検出器として用い、ビームエネルギー付近から約 50 MeV/u の低エネルギー領域にまでわたって断面積が測定された[43]。これらの結果の一例として、炭素ビームに対する PMMA の電荷変化断面積を図 3 に示す。9P037「Light Ion Fragmentation」では、NASA の輸送計算コード用の断面積データベースを整備する目的で、 ΔE 型の厚いシリコン半導体検出器を複数個重ね合わせ、水素、炭素、アルミニウム、銅、スズ、タンタルおよび鉛に対する、ヘリウムから鉄までのビームの電荷変化断面積やフラグメント生成断面積が測定された[32]。11P077「重イオンによる放射化断面積の系統的測定」では陽子からシリコンまでのビームが銅ターゲットに照射され、ターゲット内で生じた誘導放射能とその生成断面積が系統的に測定された[44]。11P078「重粒子線の

体内フラグメンテーションの断面積の測定」では、二次ビームコースをスペクトロメータとして利用し、その上流におかれた金あるいはアルミニウムターゲットの、炭素、窒素、酸素ならびにアルゴンビームに対するフラグメント生成断面積が求められた[45]。

このほか、中性子に関する生成率や断面積の測定が実施されているが、その詳細については「高エネルギー重イオン加速器の遮蔽設計に関する基礎研究」の項を参照されたい。

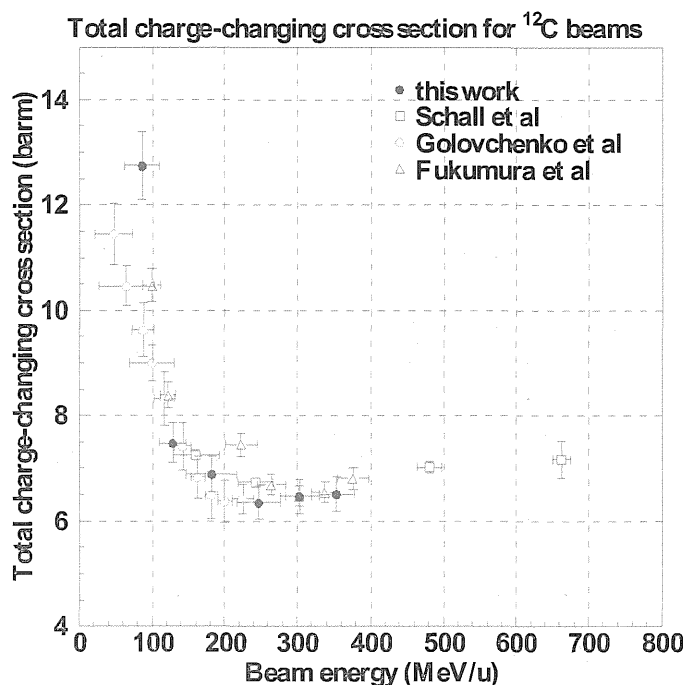


Fig. 3 Total charge-changing cross section of PMMA for carbon-12 beam as a function of beam energy[29, 44](6P018, 9P060, 14P083)

4. まとめ

様々なタイプの放射線検出器が重粒子線に対して試験され、治療用または宇宙用として応用され、あるいは基礎データの取得に活用されてきた。

深夜や週末に実施されたこうした地道な共同利用研究の結果、HIMAC におけるがん治療は名実ともにトップランナーとして世界の粒子線治療をリードするまでに至り、また HIMAC の宇宙放射線シミュレータとしての価値は世界的に認知されてきた。さらに HIMAC で取得された各種の断面積データは、理論モデルや輸送計算のための貴重なベンチマークデータとして重要な位置を占めつつある。

HIMAC 共同利用研究の次の 10 年後にはどのような成果が見られるのだろうか、そのさらなる進化が期待されるところである。

参考文献

- [1] Fukumura A., Hiraoka T., Omata K., Takeshita M., Kawachi K., et al.: Phys. Med. Biol. 43,

- 3459-3463 (1998).
- [2] Vatnitsky S., Moyers M., Miller D., Abell G., M. Slater J., et al.: Radiotherapy and Oncology 51, 273-279 (1999).
 - [3] Fukumura A., Kanai T., Kanematsu N., Yusa K., Maruhashi A., et al.: (Proceedings Series - International Atomic Energy Agency: Standards and codes of Practice in Medical Radiation Dosimetry ISBN92-0-111403-6) Vol. 2, 321-326 (2003).
 - [4] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: Absorbed dose determination in external beam radiotherapy - an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. (Technical Reports Series No.398, IAEA, VIENNA) (2000).
 - [5] 西台武弘、入船寅二、大谷浩樹、金井達明、斎藤秀敏、他：外部放射線治療における吸収線量の標準測定法（第二版）、通商産業研究社 (2003).
 - [6] 新保宗史、浦壁恵理子、二見康之、遊佐顕、山下晴男、松藤成弘、他：日本医学放射線学会雑誌 60, 274-279 (2000).
 - [7] Fukumura A., Noda Y., Omata K., Hiraoka T., Futami Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 416, 148-151 (1998).
 - [8] 吉本光男、金井達明、養原伸一：医学物理、23 [Sup.3], 102-103 (2003).
 - [9] Yamamoto M., Kanai T., Ishigure N., Furukawa A., Doi M., et al.: Medical Imaging Technology, Vol.13 No.4 (1995).
 - [10] Yamamoto M., Yasuda N., Kaizuka Y., Yamagishi M., Kanai T., et al.: Radiat. Meas. 28, 227-230 (1997).
 - [11] Amemiya K., Takahashi H., Nakazawa M., Yasuda N., Yamamoto M., Nakagawa Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 159, 75-80 (1999).
 - [12] Takahashi H., Amemiya K., Kaizuka Y., Nakazawa M., Yasuda N., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 422, 751-755 (1999).
 - [13] Yamamoto M., Yasuda N., Kurano M., Kanai T., Furukawa A., et al.: Nucl. Instr. and Meth. B 152, 349-356 (1999).
 - [14] Yasuda H.: J. Nucl. Sci. Technol. 36, 1105-1107 (1999).
 - [15] Yasuda H., Fujitaka K.: Radiation Protection Dosimetry 87, 203-206 (2000).
 - [16] Yasuda H., Fujitaka K.: Radiat. Meas. 32, 355-360 (2000).
 - [17] Yasuda H., Fujitaka K.: Radiation Protection Dosimetry 87, 115-119 (2000).
 - [18] Yasuda H.: Radioisotopes 49, 260-265 (2000).
 - [19] Kuge K., Yasuda N., Kumagai H., Nakazawa K., Kobayashi T., Aoki N., Hasegawa A.: Radiat. Meas. 34, 203-206 (2001).
 - [20] Yasuda H.: Health Phys. 80, 576-582 (2001).
 - [21] Yasuda H., Kobayashi I.: Radiation Protection Dosimetry 95, 339-343 (2000).
 - [22] Kuge K., Yasuda N., Kumagai H., Aoki N., Hasegawa A.: Nucl. Instr. and Meth. A 482, 558-564 (2002).
 - [23] Yasuda H.: Radiat. Res. 156, 805-808 (2001).
 - [24] 「特許」安田仲宏、本間義浩：放射線の飛跡検出方法及び放射線の飛跡検出装置、特願 2002-97495 号、出願中 (2002).
 - [25] 「特許」安田仲宏、本間義浩：顕微鏡装置、特願 2002-97497~9 号出願中 (2002).
 - [26] Uchihori Y., Fujitaka K., Yasuda N., Benton E., the ICCHIBAN Collaboration: J. Radiat. Res. 43, S81-S85 (2002).
 - [27] Uchihori Y., Benton E.: (HIMAC-078) (2004).
 - [28] Matsufuji N., Kanai T., Komami H., Kohno T.: Nucl. Instr. and Meth. A 437, 346-353 (1999).
 - [29] Fukumura A., Hiraoka T., Noda Y., Tomitani T., Takeshita, T. et al.: Int. Nucl. Phys. Conf. (INPC2001), 281-284 (2002).
 - [30] Matsufuji N., Fukumura A., Komori M., Kanai T., Kohno T.: Phys. Med. Bio. 48, 1605-1623 (2003).
 - [31] Doke T., Hayashi T., Hasebe N., Kikuchi J., Kono S., et al.: Jpn. J. Appl. Phys. 35, 6241-6247 (1996).
 - [32] Zeitlin C., Fukumura A., Heilbronn L., Iwata Y., Miller J., Murakami T.: Phys. Rev. C 64, 024902 (2001).
 - [33] Matsufuji N., Kanai T., Komami H., Kohno T.: Nucl. Instr. and Meth. A 430, 60-68 (1999).
 - [34] Gersey B., Borak T.B., Guetersloh S., Zeitlin C.J., Miller J., et al.: Radiat. Res. 157, 350-360 (2002).
 - [35] Kohno T., Kiyota T., Matsufuji N., Futami Y., Kanai T.: Nucl. Instr. and Meth. A 450, 456-466 (2000).
 - [36] Guetersloh S.B., Borak T.B., Taddei P.B., Zeitlin C.J., Heilbronn L., et al.: Radiat. Res. 161, 64-71 (2004).
 - [37] Sasaki M., Nakao N., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: Nucl. Instr. and Meth. A 480, 440-447 (2002).
 - [38] Takada M., Taniguchi S., Nakamura T., Nakao N., Uwamino Y., et al.: Nucl. Instr. and Meth. A 465, 498-511 (2001).
 - [39] Takada M., Taniguchi S., Nakamura T., Fujitaka K.: Nucl. Instr. and Meth. A 465, 512-524 (2001).
 - [40] Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: J. Nucl. Sci. Technol. 38, 8-14 (2001).
 - [41] Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Fukumura A., Nakamura T., Shibata T.: Nucl. Instr. and Meth. A 476, 327-331 (2002).
 - [42] Fukumura A., Hiraoka T., Tomitani T., Kanai T., Murakami T., et al.: Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 325-330 (1997).
 - [43] Golovchenko A.N., Skvarc J., Yasuda N., Giacomelli M., Tretyakova S.P., et al.: Phys. Rev. C 66, 014609 (2002).
 - [44] Yashima H., Uwamino Y., Sugita H., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Phys. Rev. C 66, 044607 (2002).

- [45] Momota S., Notani M., Tanihata I., Suzuki K., Ozawa A., et al.: Nucl. Phys. A701, 150c-155c (2002).

電離トラック構造の解明- 高エネルギー重イオン測定器の開発 -

Real Time Visualization of Single Ionization Tracks Generated by Heavy Ions in Gaseous Media

鈴木昌世

高輝度光科学研究センター (JASRI/SPRing-8) ビームライン部門

増田公明

名古屋大学 太陽地球環境研究所

Abstract

The ionization track structures generated by high energy heavy ions in matter are of great importance in radio-chemistry, radiology, and heavy ion radiotherapy such as conducted at HIMAC. In order to investigate these structures microscopically, we have proposed a new microdosimetric instrument based upon proportional scintillation imaging chamber that can visualize the ionization track structures in detail.

Having verified its capability with a prototype filled with Ar(92%) + CH₄(5%) + TEA(3%) gas mixture, we have constructed a full-scale model. It is associated with a conversion volume large enough to establish the secondary electron equilibrium. The full-scale model is also associated with an advanced optical readout system that can perform two-dimensional single photon counting by selecting single heavy ion events only.

The optical image obtained for C ions of 290 MeV/u from HIMAC indicates that there is a central region with an extension of 8 mm as well as a surrounded region with an extension of 35 mm. The extensions of the central and surrounded are presumably determined by the thermalization length of the secondary electrons in the gas medium and by the δ -ray range produced by the heavy ions, respectively.

1. はじめに

高エネルギー重イオンは、物質中を透過する際、その軌道に沿って2次電子群を生成する。この2次電子群の電子密度を位置の関数として記述することは放射線物理、放射線化学、そして放射線生物学に於いて極めて重要な課題である。HIMACに代表される重粒子放射線医療の分野でも、高エネルギー重イオンが生物体に及ぼす影響を解明する上で、2次電子群の空間密度分布は重要な初期条件と認識されている。本稿では、以下、この高エネルギー重イオンが軌道に沿って発生した2次電子群を「電離トラック」と呼ぶことにする。

一般に電離トラックの中心部分は *distant collision* で生成された2次電子群が、その周辺部分は *close collision* で生成された2次電子群が主として構成すると考えられている。電離事象毎の運動量移行が僅かな *distant collision* は頻度が高く、運動量移行が大きな *close collision* は頻度が低いことから、この2種類の衝突現象に等しくエネルギーが分配されることも予想されている (*equipartition theory*)。

電離トラック中の電子密度は、重イオンの走行方向に垂直な方向(動径方向)に減衰する。しかし、その減衰の様子に関しては、長い間、「 $1/r^2$ 」のような単一連続関数で記述されるのか、或いは中心部分(*core*)と周辺部分(*penumbra*)の存在が反映して2重ガウス分布のような独立関数の和で記述されるのか」という基本的な問題が議論されてきた[1, 2]。

この問題に対する実験的アプローチでは、比例計数管法が広く用いられて[3-6]、「 $1/r^2$ 法則」を支

持する結果が報告されている[7]。しかし、この方法は最小計測可能体積(*smallest detection feasible volume*)に関して制限がある。仮に*core*の空間的広がりが最小計測可能体積よりも微細である場合には、*core*の構造は正しく計測されない。また、重イオンビームに近接した領域では、計数管とビームとの相互作用が計測を制限する。

一方、理論的アプローチでは、コンピューター・シミュレーション技術を駆使して、種々の高エネルギー荷電粒子が様々な物質中に生成する電離トラックの空間的・時間的挙動が詳細に記述可能となっている[10]。理論的アプローチも、電離トラック内にエネルギーが特異的に付与された中心領域があるという証左は希薄という結論を導いている[11]。しかし、こうした理論計算の結果は、電子・原子衝突断面積などの基礎データの精度に左右される。

従って、重イオンビームとの相互作用に制限されることなく電離トラック構造の詳細が取得できる新たな検出器技術が求められてきた。こうした状況に鑑み、HIMAC 共同利用研究に於いて、電離トラックの光学的イメージを実時間で計測可能な高エネルギー重イオン測定器の研究開発を実施した。本稿では、開発経緯を概観した上で、HIMAC を利用して実測された重イオン電離トラックを紹介し、重イオンの電離トラック構造に関して計測上の議論を行いたい。

2. 開発経緯

2.1. プロトタイプによる測定器開発

高エネルギー重イオン測定器の開発初期には、プロトタイプを用いた試験的な実験を実施した。

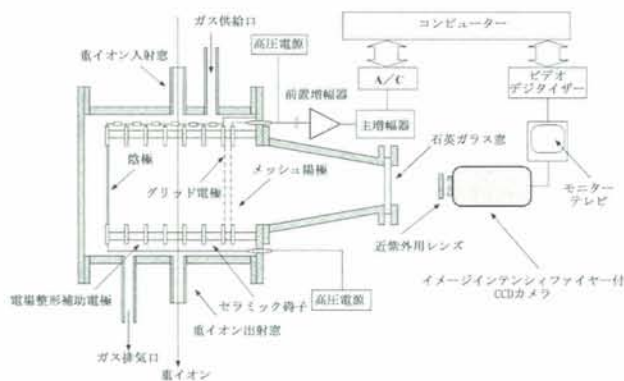


図 1 プロトタイプの説明図

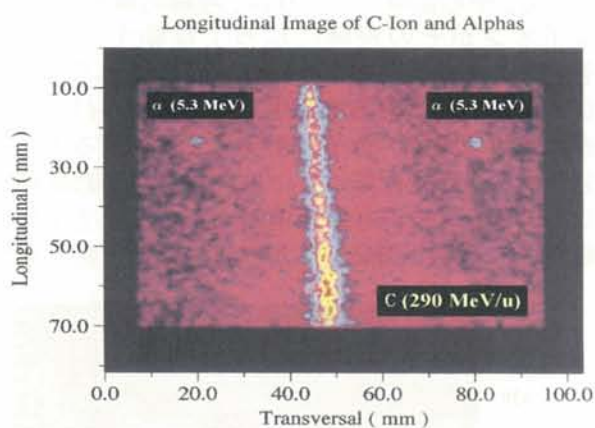


図 2 プロトタイプで観測された単一 C (290 MeV/u)イオンの電離トラックの光学イメージ（上方左右の輝点は位置校正用の α 粒子像）。

ここで、同プロトタイプを例に採り、高エネルギー重イオン測定器の動作原理を紹介しておく。

プロトタイプは希ガス比例蛍光飛跡検出器と光学読み出し系とから構成される（図 1）[12]。検出器は、drift chamber と parallel plate avalanche chamber とから構成されている。重イオンを入射するdrift chamber は円筒形で、その有効体積は直径 10cm、高さ 15 cm である。Parallel plate avalanche chamber は、間隔 8 mm で対向する 2 枚のメッシュ電極から構成される。使用したメッシュは直径 50 μ m、間隔 500 μ m のステンレス製メッシュで、光学的透過率は 95% である。これらの電極はアルミニウム製のフランジ上にセラミック製の磚子を利用して組み上げ、アルミニウム製の真空容器に格納されている。真空容器には、検出媒体として Ar(92%) + CH₄(5%) + TEA(3%) 混合ガスが大気圧で供給される。真空容器には、重イオン入出射窓（厚さ 200 μ m ステンレス箔）、及び光学イメージ観測窓（石英ガラス）が取り付け

てある。光学読み出し系は、UV レンズ、イメージ・インテンシファイヤー付 CCD カメラ、TV モニターから構成されている。

今、drift chamber 内を高エネルギー重イオンが通過し、その経路に沿って 2 次電子を発生させたとする。発生した 2 次電子群は、その後、drift chamber 内の電場に従って、parallel plate avalanche chamber に向かって移動する。parallel plate avalanche chamber に到達した 2 次電子群は印加されている強電場の下で電子なだれを起こす。電子なだれ中では、原子・分子の電離過程に加えて、励起過程も進行する。Ar(92%) + CH₄(5%) + TEA(3%) 混合ガス中に発生した電子なだれは、TEA 励起分子の放射性脱励起過程により波長 280 nm 近傍で強く発光する[13]。

こうしてガス蛍光画像に変換された 2 次電子の空間分布は、光学窓を介して UV レンズを装着したイメージ・インテンシファイヤー付 CCD カメラでビデオ画像として撮影される。ビデオ画像は TV モニターで観察されると同時に、必要に応じてデジタル画像に変換され、オフラインで詳細な画像解析が行われる。

プロトタイプを用いた初期実験は HIMAC 物理汎用照射室（1）にて実施された。図 2 に測定された単一 C (290 MeV/u)イオンの生成した電離トラックの光学イメージを示す。

観測された単一 C (290 MeV/u)イオンの電離トラック光学像からは、飛跡中央部分には幅 5 mm 程度の範囲に電子密度の高い領域が、また周辺部分には幅 40 mm 程度の範囲に電子密度の低い領域が認められた。こうした成果は、プロトタイプがマイクロシメトリの新たな計測手段になりえることを示し、且つ冒頭に述べた電離トラックの 2 重構造 (core-penumbra) を支持すると思われた。

しかし、プロトタイプは重イオン検出体積が限定されており、2 次電子平衡が成立していないという問題を残した。また、計測される電離トラック画像のダイナミックレンジがビデオ信号の S/N 比で制限されるという問題も指摘された。さらには、電離トラックを側面より捕捉するよりも、正面から捕捉して動径方向の分布を直接的に計測するべきであるという指摘もなされた。

2.2. 測定実機の製作

こうした緒点を踏まえて、2 次電子平衡を保証する十分な検出空間を有し、且つ 2 次元単一光子計数装置を装着した高エネルギー重イオン測定器の製作に着手した。図 3 に完成した実機の写真、図 4 に実機と計測システムの構成図を掲げる。

同実機は 2 次電子平衡を達成する円筒型領域（直径 60 cm、長さ 150 cm）と、平衡に達した 2 次電子の空間分布に従って比例蛍光を誘導する円板状メッシュ電極対（直径 60 cm、電極間隔 10



図3 HIMAC 物理汎用照射室に搬入された高エネルギー重イオン測定器

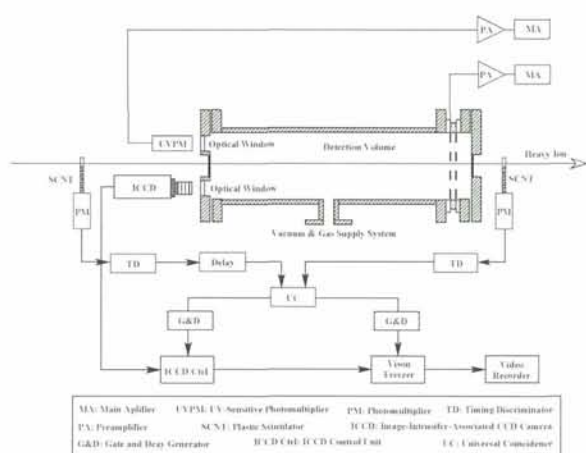


図4 高エネルギー重イオン測定器と計測システム

mm) から構成される。充填ガスは大気圧の Ar(97%) + Triethylamine (TEA)(3%)混合ガスである。2 次電子の空間分布を再現する比例蛍光画像は、実機外部に装着された超高感度 CCD カメラによって計測される。実機の入射および出射窓には、プラスチック・シンチレーター (直径 2 mmφ、長さ 5 mm) が取り付けられており、重イオンの通過領域を限定し、且つ超高感度 CCD カメラが電子シャッターを開閉するタイミングを制御する。実験では、4 kV/cm 程度の電場を円板状メッシュ電極対間に発生させて比例蛍光を誘導し、超高感度 CCD カメラを単一光子有感領域で動作させて、比例蛍光画像を 2 次元単一光子計数法で取得した。この手法では、検出光子数の統計的ゆらぎが支配するために、計測時間を延長して画質を向上させることが可能である。他の重粒子飛跡の偶発的混入を極力除去するために、微弱なビームを敢えて使用し、且つアンチ・コインシデンス回路を計測系に組み込んだ。

3. 研究結果と考察

高エネルギー重イオン測定器の評価実験は、主として C (290 MeV/u)イオンを用いて行われた。図 5 に C (290 MeV/u)イオンが形成した電離トラックを正面から捕捉した光学イメージを掲げる。同イメージは、単一 C イオンにより誘導された蛍光光子の空間分布を 2 次元光子計数法により約 7500 回積算して得られた。

観測された電離トラックでは、直径 8 mm 程度の中心領域と、直径 35 mm 程度の周辺領域とが認められる。周辺領域の広がり、通常、高エネルギー重イオンが発生する δ 線の飛程で決定されるが、対応する δ 線のエネルギーは今の場合 50 keV 程度となる。周辺部の広がりについてはプロトタイプでも同程度の広がりを見ている。

一方、中心領域の広がり、理論的観点からは、重イオンがその飛跡に沿って移動する際に原子・分子を共鳴励起する距離と定義される。しかし、共鳴励起によって発生した 2 次電子は、その後、周囲の原子・分子と衝突して熱化するまでに分散する。熱化距離は、一般に、共鳴励起距離よりも大きく、取得された電離トラックの光学像に観測される中心領域の広がり、ほぼ、熱化距離

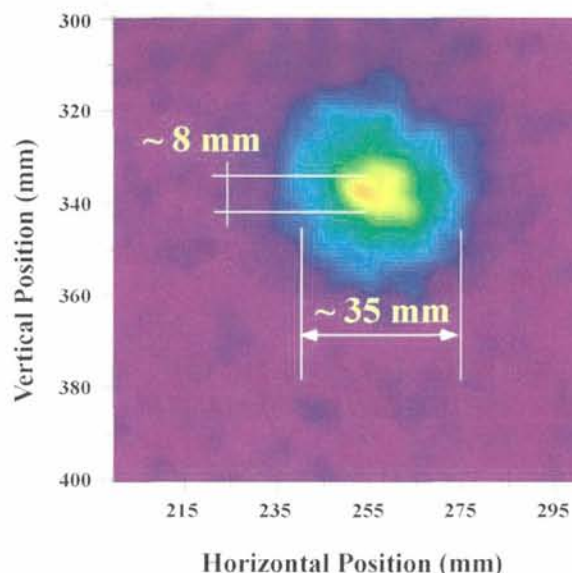


図5 C (290 MeV/u)イオンの電離トラックを正面から捕捉した光学イメージ。

で決定されていると考えられる。

但し、今回取得された電離トラックの画像データからは、2 次電子分布が連続的に変化しているように見える。換言すれば、中心部分・周辺分が互いに異なる 2 次電子分布関数に従っているとは必ずしも主張していない。しかし、7500 事象を超える単一重イオンの計測にあつては、重イオンの軌道の分散が危惧される。中心部に高い 2 次電子密度分布が存在しても集積過程で平滑化される可能性は否定できない。事実、中央部分の広がりプロトタイプでは狭く観測されている。

将来的には、プロトタイプのように2次電子平衡は保証されないものの、単一重イオンの電離トラックを個別に観測するシステムと、実機のように2次電子平衡を保証して電離トラックを統計的に観測するシステムとの併用が求められるだろう。

謝辞

本稿は、平成6年度～8年度の期間、HIMACに於ける共同利用研究で実施した「希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた重イオン電離トラックの実験的研究」(6P-012, 7P-012, 8P-012)に基づく。その期間中、放射線医学総合研究所の村上健氏、曾我文宣氏には全面的なご支援を賜った。また、早稲田大学理工学総合研究センターの岡田宏之氏には重イオン実験に際して多大な協力をお願いした。理化学研究所の高橋旦氏には実験結果に関して有益な議論を賜った。関係各位のご助力、ご支援をここに記して深く御礼申し上げる。

参考文献

- [1] Chatterjee A., Scafer H.J.: Radiat. Environ. Biophys. 13, 215 (1976).
- [2] Magee J., Chatterjee A.: J. Phys. Chem. 84, 3529 (1980).
- [3] Varma M.N., Baum J.W., Kuehner A.V.: Radiat. Res. 62, 1 (1975).
- [4] Wingate C.L., Baum J.W.: Radiat. Res. 65, 1 (1976).
- [5] Varma M.N., Baum J.W.: Radiat. Res. 81, 355 (1980).
- [6] Kanai T., Kawachi K.: Radiat. Res. 112, 426 (1987).
- [7] Metting N.F., Rossi H.H., Braby L.A., Kliauga P.J., Howard J., et al.: Radiat. Res. 116, 183 (1988).
- [8] Hodges D.C., Marshall M.: J. Phys. E 10, 324 (1977).
- [9] Kliauga P.: Radiat. Res. 124, s5 (1990).
- [10] G. Paretzke H.: Kinetics of Nonhomogeneous Process (Edited by Freemann G.R., Wiley, New York), pp.89 (1987).
- [11] Kramer M., Kraft G.: GSI Report GS/91-1, 205 (1991).
- [12] Suzuki M., Takahashi T., Kuwahara K., Okada H., Masuda K.: Nucl. Instr. and Meth. A 392, 55 (1997).
- [13] Suzuki M., Strock P., Sauli F., Charpak G.: Nucl. Instr. and Meth. 254, 556 (1987).

重粒子線と放射線化学

Radiation Chemical Research at HIMAC

勝村庸介

東京大学大学院 工学系研究科

Abstract

The research activities relevant to ion beam radiation chemistry carried out at HIMAC facility, NIRS, have been reviewed. The work is classified into two groups; ESR and aqueous solution.

はじめに

－ 放射線化学研究における HIMAC の魅力

HIMAC 施設は種々のイオンが発生でき、しかも水中を 10cm 以上透過する飛程を持ち、従来の放射線化学研究で使用することのできなかったイオン種、飛程が利用できることが大きな特徴である。従来のイオンビーム研究では高々数 10 MeV のエネルギーで、照射領域は対象とする物質の表面に限定される事が多く、そのための実験的な制約も多いものの、逆に色々な工夫が行われてきている。例えば、場所ごとに変化する LET の効果を明確にするために微分 G 値を算出する方法や、高分解能の FTIR を用いて数 10 μ m の分解能で飛程に沿って測定する手法が考案されている。それに対し、HIMAC では飛程が十分とれるのである程度の大きさの試料の照射が可能になった。さらに、医療用の装置である事からマシンの信頼性が格段に高く、精度の高い線量評価のもとで予定通りの照射が実施でき、照射実験に集中したい研究者にとっては非常に実験しやすく、効率の高い実験環境になっている事も見逃せない点である。これまでのイオンビーム放射線化学についての実験手法、現在までの研究動向については総説[1]を参照されたい。

本稿では HIMAC を使用した放射線化学関連の研究の成果とその意義について述べる。HIMAC で実施されてきた放射線化学的な研究は大きく分けて二つある。ESR と水溶液の放射線分解実験で、各々について紹介する。

イオン照射により生成するラジカルの ESR 研究

ESR法を用いた研究では、イオンビームで生成するラジカル種の同定、収量のLET依存性や線量依存性から空間分布を議論し、温度変化を検討する事ができる。さらに、ESRイメージングの適用も可能性がある。一方で、測定に十分なラジカル量生成にはある程度の線量が必要である事、不安定ラジカルを捕捉するためには低温照射の手法を導入する必要がある、対象とする系は機構がある程度判明しているが、比較のために平行して γ 線照射実験もする必要がある。この項目では、HIMACで進められたESRを用いたCFCl₃マトリ

ックス中のtetramethyleneのカチオン生成、アラニン、スクロースの3課題について紹介する。いずれも生物照射室での実験である。

(1) CFCl₃中のtetramethylethylene (TMS)のカチオン生成機構解析

(広島大学、塩谷優グループ)

本グループはこれまでにフロンマトリックスを用いて種々の炭化水素分子のカチオンラジカルを生成し、ESR解析からカチオンの構造の研究を精力的に進めてきた。この経験を生かした実験を進めた。一般に、カチオンラジカルは室温では不安定であるため、低温、液体窒素温度(77K)での実験手法を確立した。液体窒素デューワーを用いた照射で実施できる事を実証した。

適当な濃度のTMSをCH₃Cl中に溶解しイオンビームを照射すると γ 線照射同様のTMS⁺が生成する。そのスペクトルと電子構造を図1に示す。イオン種の種類によらず同じTMS⁺を観測できる[2]。また、その収量は飛程内の各場所の線量にほぼ対応し、逆にブラッグピークをモニターする事もできる。C 290MeV/nを用いて、TMS濃度の依存性、線量による収量変化などを詳細に測定した。これらのデータを用いてラジカルの空間分布を評価した。

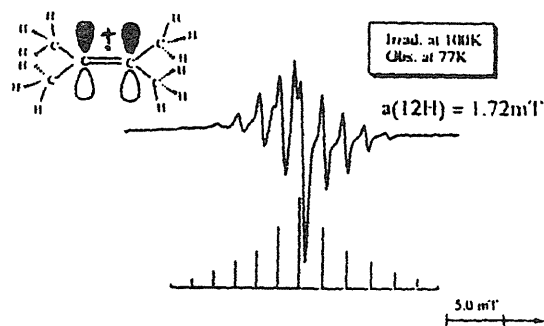


図 1. TMS⁺のスペクトルと電子構造

TMS のマトリックスに生じたカチオンの捕捉(図2)が下記のWAS式[3]に従うとして解析した結果、

$G(TME^+) = G_{fi} + G_{gi} \{ \alpha_s [TME] \}^{1/2} / (1 + \{ \alpha_s [TME] \}^{1/2})$
 γ 線照射と炭素イオン照射での G_{fi} は各々、0.29、0.0026、($G_{fi} + G_{gi}$)は0.019、0.052と算出でき、炭素イオンの場合はイオン化がトラック内で密度高く生じているとして解釈している。さらに、トラックコアの半径を6.9nmと見積もった。

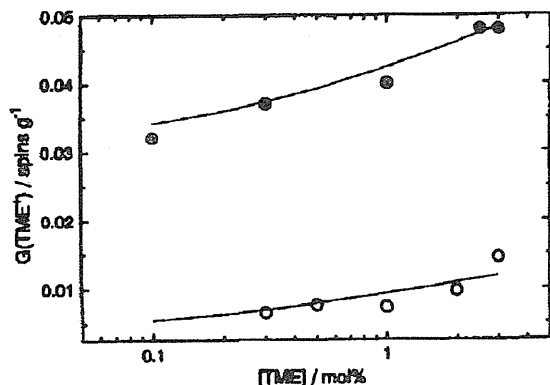


図 2. TMS⁺生成G値のTMS濃度依存性

これらはイオンビームが形成するトラック構造を評価した点で高く評価できるが、学会以外での報告がなされていない事は残念である。

(2) イオン照射時の α -アラニンのラジカルの挙動解析

(神奈川大学、峯岸安津子グループ)

α -アラニンはアミノ酸の一種で通常粉末結晶である。放射線照射によりラジカルが生成する。このラジカルは長期間安定で、ESRによって定量できる。ラジカル収量と線量の関係を精度よく求めておけば線量計として利用でき、アラニン線量計として実用的に使用されている。生成ラジカルは脱アミノラジカルとされていたが、これ以外に脱カルボキシルラジカルが生成する事が[4]、重水素化アラニンを用いて、実験結果とシミュレーションを比較する詳細な実験から再確認された(図3)。

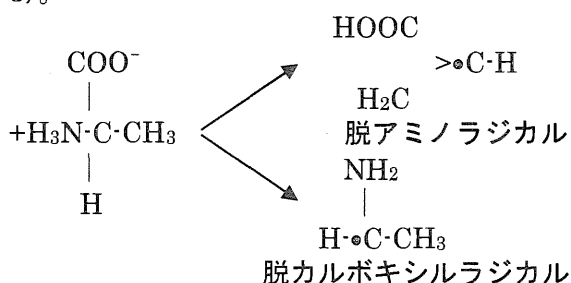


図 3. α -アラニン照射で生成するラジカル

さらに、照射温度を変化させる事によりこれらのラジカル生成G値を評価した(図4)。試料の示差熱分析による結晶状態との対応を求め、収量が(I)77-140K、(II)-90K、(III)-270K、(IV)-350Kおよび(V)-440Kの温度領域に分けられる事を示した。

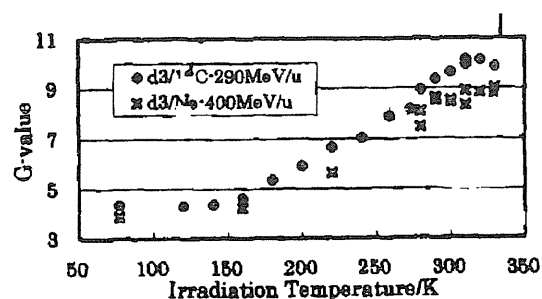


図 4. 290MeV/n C イオン照射 α -アラニン-d3 のラジカル生成 G 値と照射温度

また、イオン種を変化させることにより、生成G値のLET依存性からLETの増加するに従い、G値は減少することを示した(図5)。

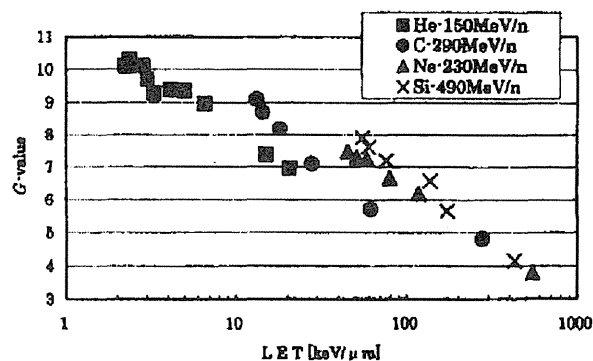


図 5. α -アラニン-d3 を Bragg Curve に沿って室温照射した際のラジカル生成 G 値の LET 依存性

これらはアラニン中の放射線分解の詳細な検討である事、温度依存性を測定し、G値のLET依存性など、イオンビーム放射線化学という観点から貴重な知見を得たといえる。早急に論文としてまとめる必要がある。

(3) スクロースラジカル生成のLET依存性[5, 6] (福島医大、中川公一グループ)

古くからスクロース(砂糖)に放射線を照射すると安定なスクロースラジカル図6が生成する事はよく知られていた。安定なラジカルのためESR線量計としての有用性が期待されている。重粒子線の照射時のスクロースラジカルについては研究がなされていなかった。

図7に各種イオンビームで50Gy照射した時のスクロースラジカルのスピン数を、LETを横軸にしてプロットしたものである。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が明らかである。このような観測は水溶液系で

は報告されてきたが、ラジカルについては新しい貴重な知見である。

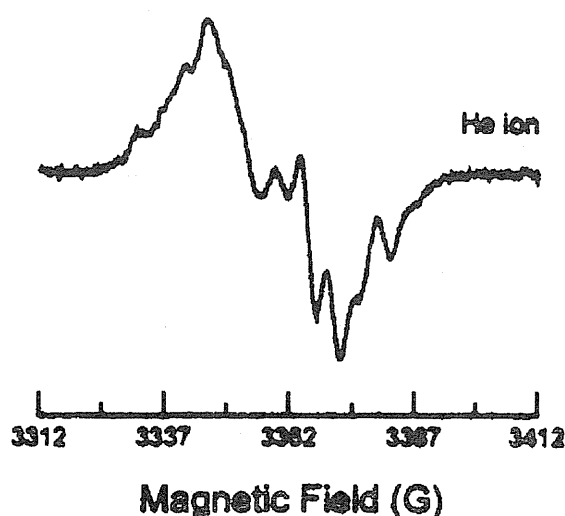


図 6. スクロースに He 150 MeV/u を 50Gy 照射後に観測される ESR スペクトル

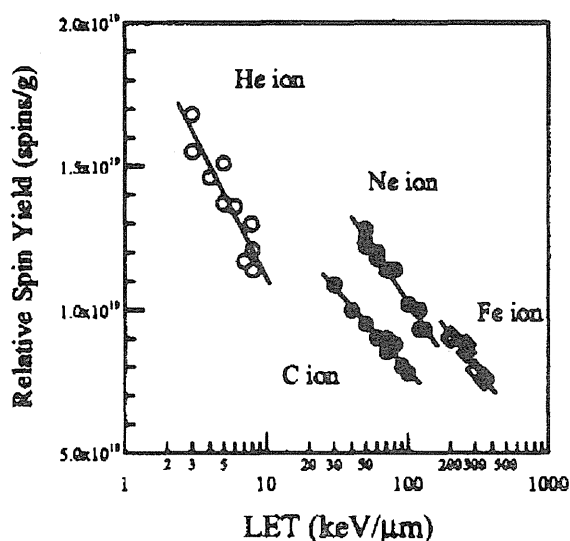


図 7. スクロースに He (150MeV/u)、C (290MeV/u)、Ne (230MeV/u)、Fe (500MeV/u) ビームを 50Gy 照射したときの生成スピンの LET 依存性

イオン照射による水溶液の放射線分解の研究

水溶液は最もポピュラーな物質であり、その放射線効果は医学、生物はもちろん、工学的には原子力分野での基礎となることから、これまで多くの研究がなされてきているが、低 LET 放射線については十分な知見が得られているが高 LET 放射線が引き起こす反応についての理解は不十分である。特に HIMAC 利用のメリットはプロトン、ヘリウムビームなどのマイクロ秒のパルス特性、あるいは治療用の高エネルギーで種々のイオン

種が使用できることである。これらの特性を生かした研究が実施されてきた。

(1) イオンビームパルスラジオリシスシステムの構築とその利用 [7-13]

(東大、勝村庸介グループ)

パルスラジオリシスは放射線照射で生じる反応性中間体を、時間分解能をもった吸収測定によりその挙動を追跡できることから、電子線パルスと組み合わせたシステムが世界各地の大学、研究所で使用されている。最近では、その時間分解能もピコ秒、サブピコ秒にまで到達している。しかし、イオンビームを用いたパルスラジオリシスシステムはこれまで英国、米国の報告であった。HIMAC のパルス特性を生かすべく、中エネルギー照射室にプロトン、ヘリウムのパルスビームを用いたイオンビームパルスラジオリシスシステムが世界で三番目として構築された。

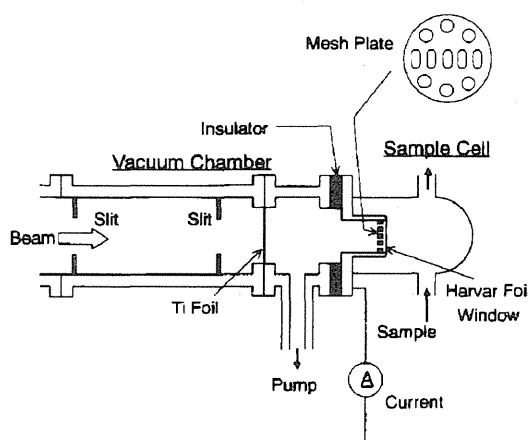


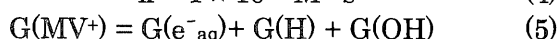
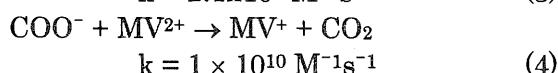
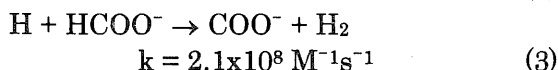
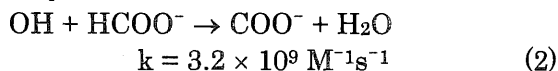
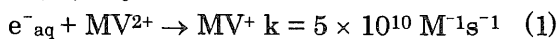
図 8. HIMAC の中エネルギー室に構築したイオンビームパルスラジオリシスシステムの構造

HIMAC でのパルスビームはマイクロ秒である。使用したビームはプロトン 6MeV とヘリウム 24MeV で、水中の飛程は 0.4mm 程度となる。この微小領域の信号を正確に測定する事が重要となることから、Ar+イオンレーザーを分析光として用いた。照射窓には 10 μ m の Harvar フォイルを用い、水中に到達した時のプロトン、ヘリウムビームは各々 5.2、20.7MeV となる。飛程 400 μ m のうちの最初の 100 μ m 部分を検出する。図 8 にシステムを示す。

水分解の評価手法として反応速度定数 k を持つ、捕捉剤濃度 $[S]$ を変化させ、捕捉能 $k[S]$ を変化した時の収量を測定した。OH ラジカル、水和電子の捕捉剤として、各々 SCN^- と $S_2O_8^{2-}$ を使用し、生成する $(SCN)_2^{\cdot-}$ と $SO_4^{\cdot-}$ を定量した。電子線パルスラジオリシスで同じ実験を行い、イオンビームを用いた実験結果と比較をした。いずれの場合の収量

も電子線照射よりも収量は低く、水分解はイオンの飛程に沿って密度高く生じている事を明確に示すとともに、シミュレーション計算を行い、比較検討した。

さらに、ギ酸をふくむメチルビオローゲン水溶液を用いて水分解生成物収量の時間変化を推定する実験を行った。この系での反応は次のように進行する。



この系にギ酸に加え、半分の OH を捕捉するように t-ブタノールを加えると以下の反応が進行する。

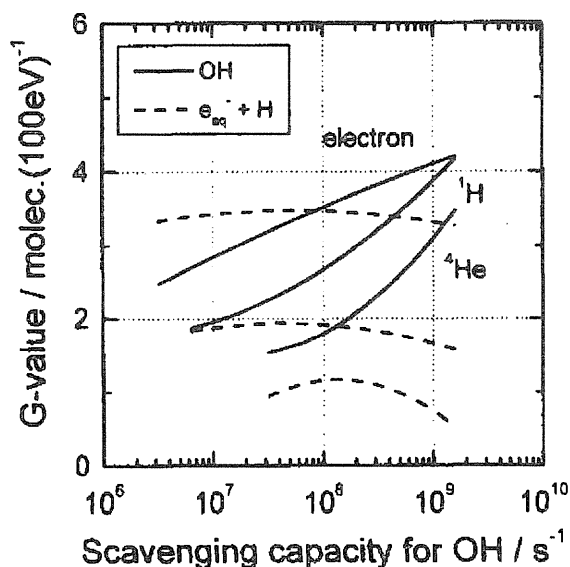
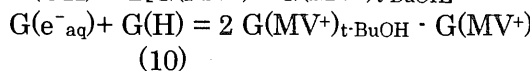
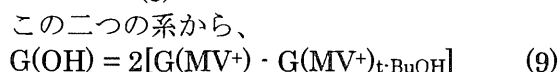
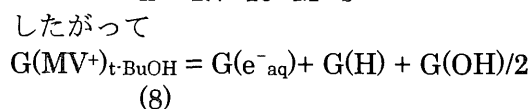
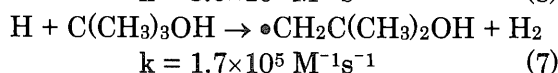
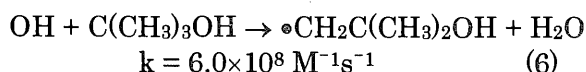


図 9. 電子線、プロトン、ヘリウムイオン照射時の G(水和電子+H 原子) と G(OH ラジカル) の捕捉能依存性



が得られる。

これらの実験から $G(e^-_{aq}) + G(H)$ と $G(OH)$ の捕捉能依存性を評価でき、図 9 が得られる。これら

はプロトン、ヘリウム照射を行って水分解で生成する水和電子、水素原子、OH ラジカルの照射後の時間変化を実験的に示した。

これらの実験のうち、最後の部分はイオンビーム放射線化学の第一人者の一人である、米国ノートルダム大学の Prof. Jay A. LaVerne と国際共同研究として実施された。

(2) 治療用イオンビームによる水の放射線分解の G 値評価

(東大、勝村庸介グループ)

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、イオンの飛跡に沿って形成されるトラック構造を、各種イオン種で比較検討した。

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 を照射に用いた。各々の LET は 2.2、12.8、30.3、54.9、93.2、185 keV/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 3-10 Gy/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、線量を変えて測定し、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。

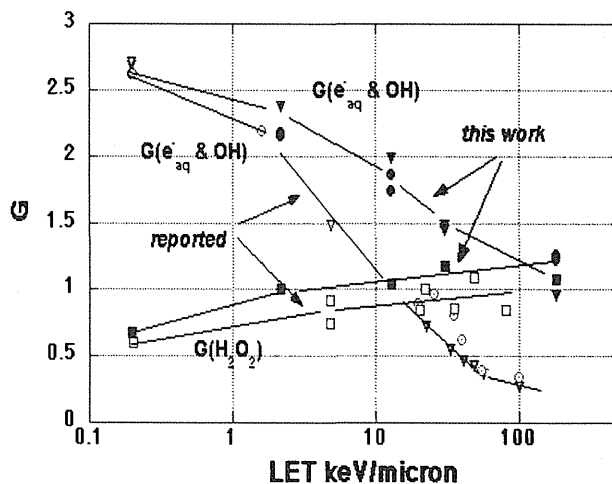


図 10. HIMAC からの種々イオンによる水分解 G 値の LET 依存性

図 10 に得られた e^-_{aq} 、OH、 H_2O_2 の G 値の LET 依存性をこれまでの報告値と一緒に記載した。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[14]、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+} 系でギ酸濃度を変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 (図 11)。

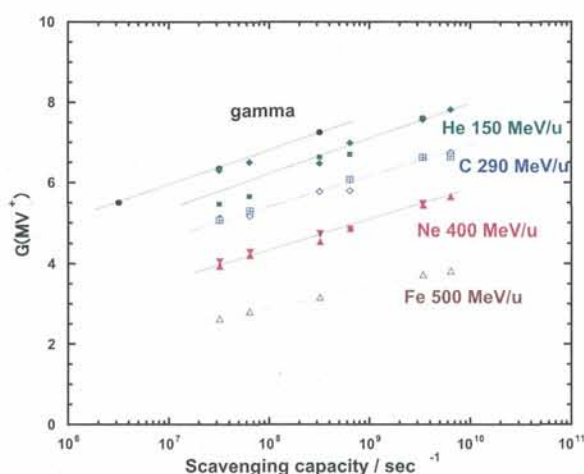


図 11. MV^{2+} 収量の捕捉能に対するプロット

捕捉能の逆数がその時間でのラジカル収量に対応する事から、ラジカルの時間変化を示す。高 LET になるに従い、トラック内反応は早く進行し、収量が減少する事を示す。これは、既に ESR 研究で紹介した図 5、7 のようなラジカル収量とよい対応を示している。

これらのデータはスパー拡散モデルやモンテカルロ法などの理論的な計算により再現できるかどうかを確認、検討するという課題に取り組んでいる。さらに、詳細な検討によれば水の分解をイオンビームの速度、電荷を考慮して、飛跡の周囲のエネルギー付与分布を考慮して、統一的に説明できる可能性を秘めている。このような扱いが成立すれば、使用するイオンの種類とエネルギーが与えられれば、実験を行わなくとも計算で水分解を予測できる事も可能となることから、更なる

検討が望まれており、今後の課題である。

さらに、LET がダイナミックに変化するブラックピーク飛程近傍での検討も必要である。そのためには、ミリのオーダーで変化するブラックピークを測定するための高位置分解能の測定法の確立と適切な化学系を考案する必要がある。照射領域を直接確認できるような可視化技術 (図 12) による粒子線の新しい実用的線量測定法の確立も模索されている。

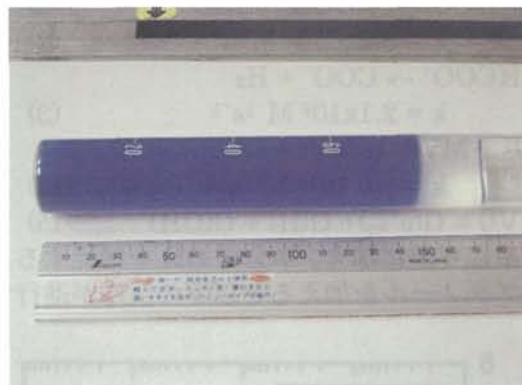


図 12. メチメビオローゲンを用いた炭素イオンの可視化 (100Gy 照射)

おわりに

HIMAC の種々イオンビームを活用しての放射線化学分野での研究はまだまだ発展できるものと考えられる。しかし、HIMAC の有用性は放射線化学分野の研究者に必ずしも十分に認識されていない。さらなる利用者の開発と新しいアイデアに基づく実験が期待される。

参考文献

- [1] Kudo H., Katsumura Y.: "Ion Beam Radiation Chemistry", Radiation chemistry: present status and future trends, Studies in Physics and Theoretical Chemistry 87, (edited by Jonah C.D., Rao B.S.M., Elsevier Science, Amsterdam), pp.37-66 (2001).
- [2] Warman J.M.: The dynamics of electrons and ions in non-polar liquids, The Study of Fast Processes and Transient Species by Electron Pulse Radiolysis (edited by Baxendale J.H., Busi F., NatoAdvanced Study Series C 86, D. Reidel Publishing Company), pp.433-534 (1982).
- [3] Shiotani M., Yoshida H.: ESR of radical ions, CRC Handbook of Radiation Chemistry (edited by Tabata Y., CRC Press), pp.440-467 (1991).
- [4] Sangtuen E., Hole E.O., Haugedal S.H., Nelson W.H.: J. Phys. Chem. A, 101, 9763 (1997).
- [5] Nakagawa K., Nishio T.: Radiat. Res. 153, 835 (2000).
- [6] Nakagawa K.: Chem. Lett. 422 (2000).

- [7] Chitose N., Katsumura Y., Zuo Z., Domae M., Ishigure K., Murakami T.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 93, 3939-3944 (1997).
- [8] Chitose N., LaVerne J.A., Katsumura Y.: J. Phys. Chem. A **102**, 2087 (1998).
- [9] Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Zuo Z., Murakami T.: Radiat. Phys. Chem. 54, 385-391 (1999).
- [10] Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Zuo Z., Murakami T., LaVerne J.A.: J. Phys. Chem. A 103, 4769-4774 (1999).
- [11] Katsumura Y., Chitose N., Domae M., Zuo Z., LaVerne J.A., Murakami T.: Radiat. Res. 2, 49-52 (2000).
- [12] Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Cai Z., Muroya Y., Murakami T., Laverne J.A.: J. Phys. Chem. A 105, 4902-4907 (2001).
- [13] Katsumura Y.: Res. Chem. Intermed. 27, 333-341 (2001).
- [14] Elliot J. A.: AECL-1073, COG-94-167 (1994).

A1. 重粒子線治療患者統計

Statistical Data of Clinical Study

重粒子線治療患者統計

集計対象：1994年6月～2004年2月（重粒子線治療登録日）

総治療件数：1864件 総症例数：1796件 総患者数：1738人

図1. 登録患者数

図2-1. 居住地別患者分布（県）

図2-2. 居住地別患者分布（地域）

図3. 部位別分布

図4-1. 照射開始時の患者年齢分布

総治療件数1864件の内、不適格例及び不完全例53件を除く1811件

図4-2. 頭頸部 図4-3. 中枢神経 図4-4. 肺・縦隔 図4-5. 肝臓

図4-6. 前立腺 図4-7. 子宮 図4-8. 骨・軟部 図4-9. 直腸

図5-1. 平均照射回数 図5-2. 照射回数割合 図5-3. 照射回数（グループ別）

図6-1. 平均照射期間 図6-2. 照射期間割合 図6-3. 照射期間（グループ別）

表1. 居住地別患者分布（地域）

表2. 主な紹介施設リスト

表3. 部位別分布

表4. 照射回数分布（1811件の内5件は予定照射回数）

表5. 照射期間分布

図1. 登録患者数



図2-1. 居住地別患者分布（県）

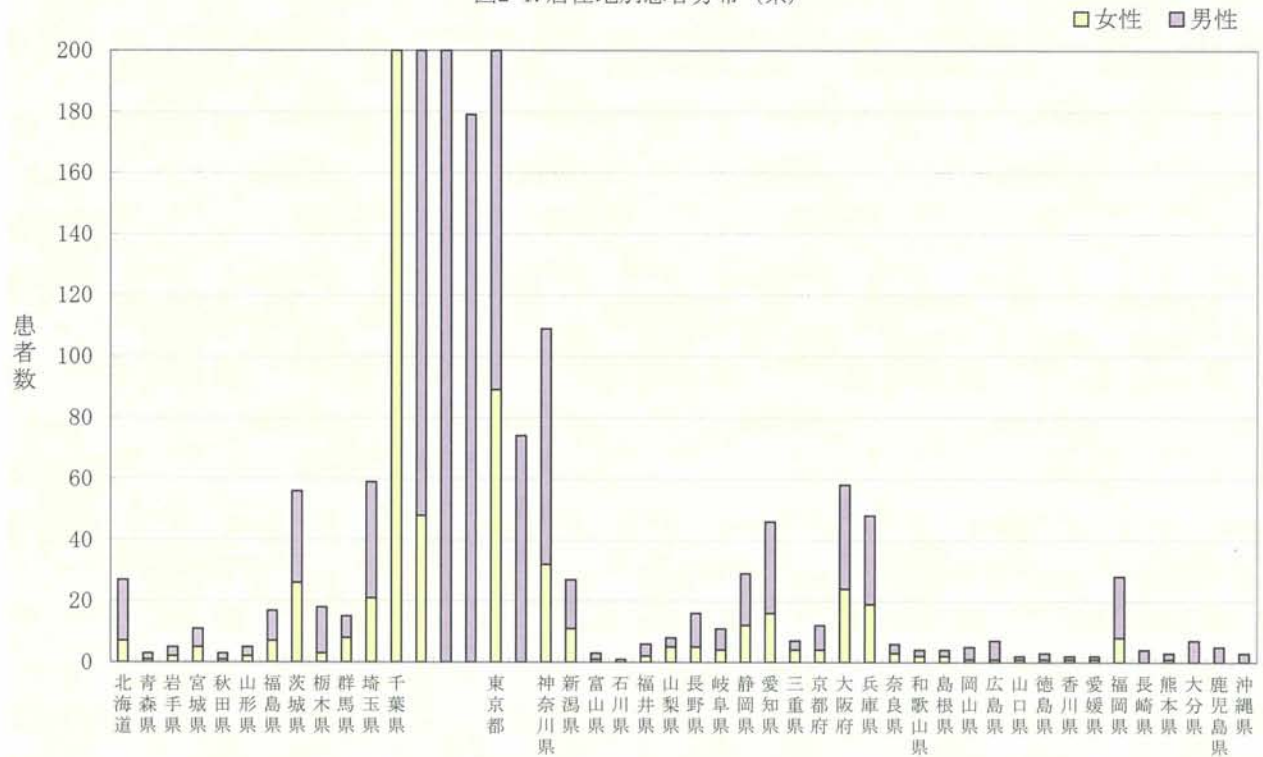


表1. 居住地別患者分布（地域）

地域区分	女性	男性	合計
北海道	7	20	27
東北	18	26	44
北関東	58	90	148
南関東	285	611	896
東京	89	185	274
北陸信越	20	33	53
東海	36	57	93
近畿	52	76	128
中国	5	13	18
四国	3	4	7
九州沖縄	9	41	50
合計	582	1156	1738

図2-2. 居住地別患者分布（地域）

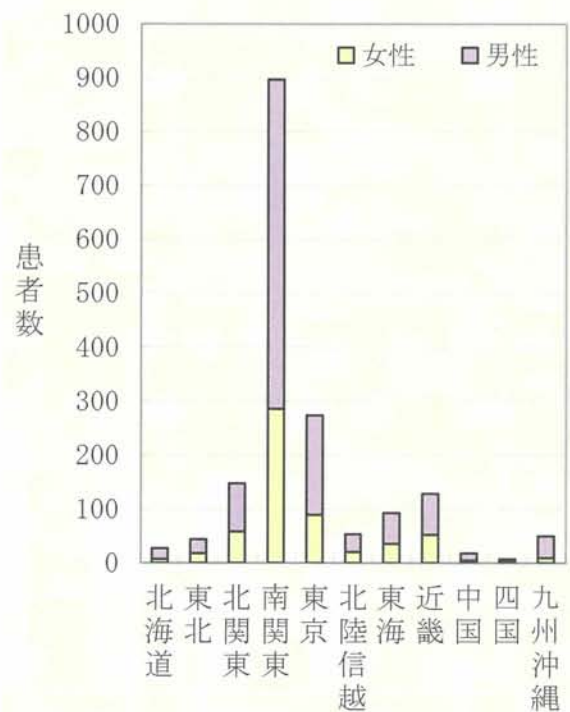


表2. 主な紹介施設（約287施設中30施設のみ掲載）

順位	施設名	件数	順位	施設名	件数
1	千葉大学医学部附属病院	204	16	東京医科歯科大学医学部附属病院	19
2	国立がんセンター中央病院	115	16	東京医科大学病院	19
3	千葉県がんセンター	86	18	井上記念病院	18
4	東邦大学医学部付属佐倉病院	78	18	千葉社会保険病院	18
5	癌研究会附属病院	74	20	国立佐倉病院	17
6	国立がんセンター東病院	52	21	千葉市立海浜病院	16
7	国立千葉医療センター	31	21	千葉労災病院	16
7	船橋市立医療センター	31	23	神奈川県立がんセンター	15
9	愛知県がんセンター	25	23	兵庫県立成人病センター	15
10	大阪府立成人病センター	24	25	千葉県済生会習志野病院	14
10	筑波大学附属病院	24	25	千葉健生病院	14
12	帝京大学医学部附属病院	23	25	東京厚生年金病院	14
13	慶応義塾大学病院	22	28	総合病院国保旭中央病院	13
13	東京女子医科大学病院	22	28	国保君津中央病院	13
15	社会保険船橋中央病院	19	30	順天堂大学順天堂医院	12

表3. 部位別分布

部位	合計
頭頸部	295
中枢神経	82
頭蓋底	39
肺・縦隔	411
肝臓	198
前立腺	314
腎臓	8
膀胱	5
子宮	96
骨・軟部	225
直腸	48
食道	33
すい臓	44
腹部	15
涙腺	9
眼	42
合計	1864

図3. 部位別分布

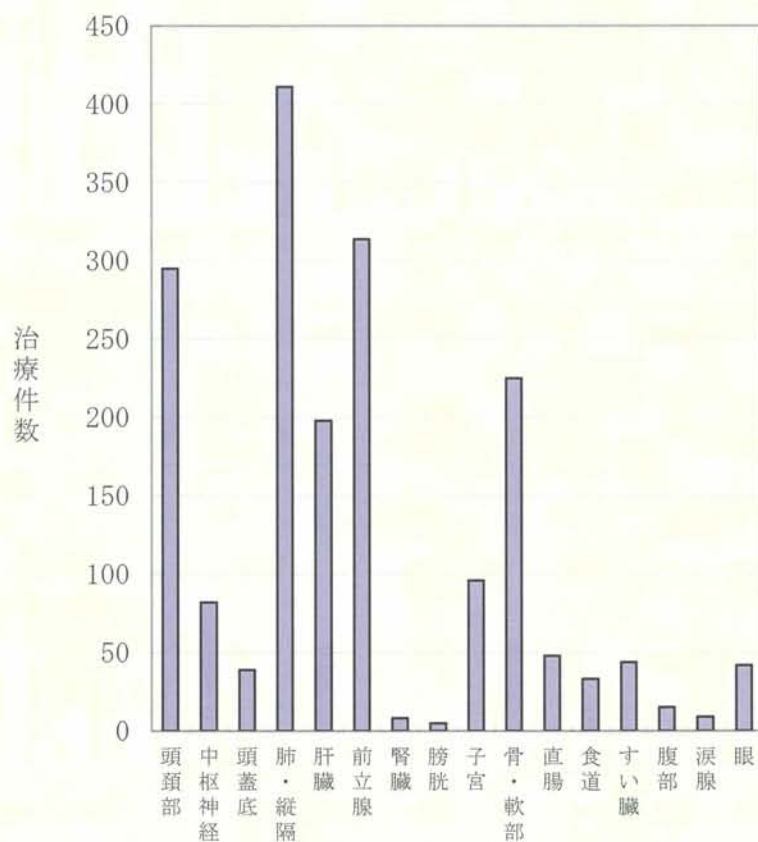


図4-1. 照射開始時の患者年齢分布（不完全および不適格例を除く）

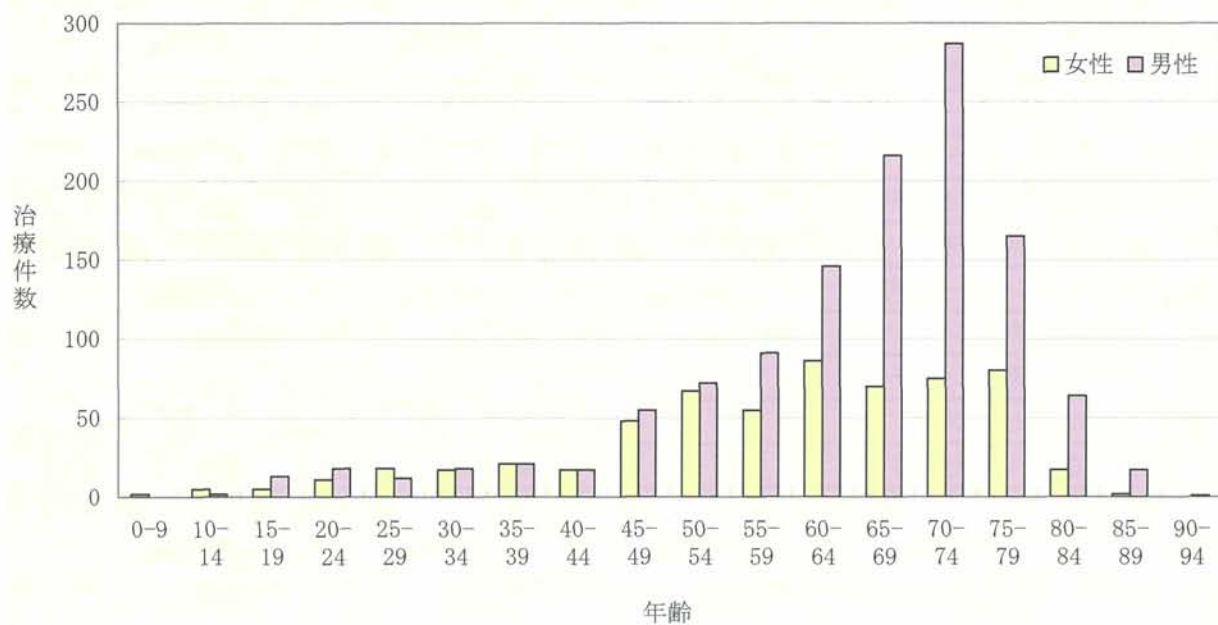


図4-2. 頭頸部

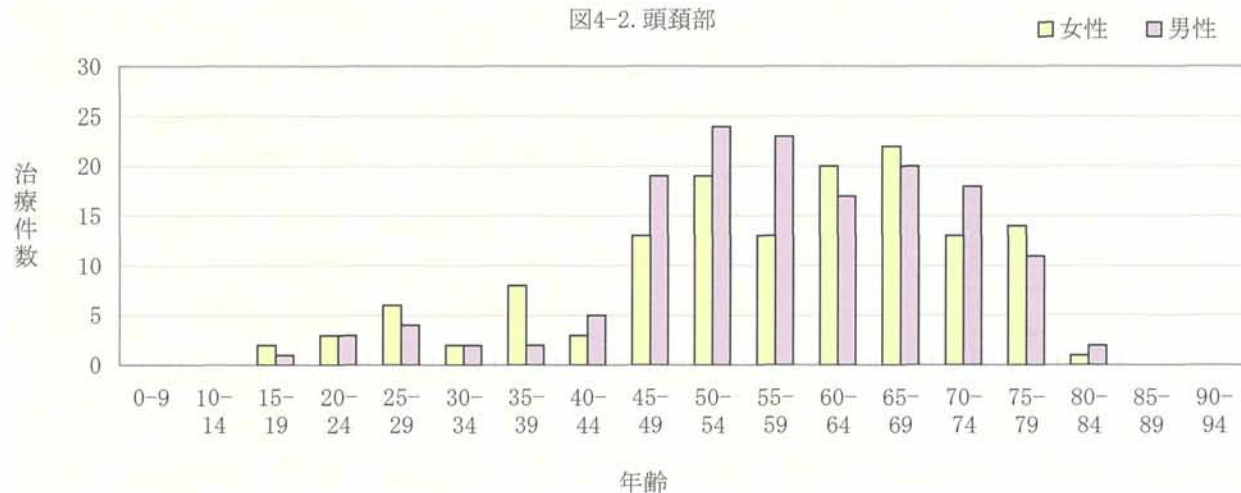


図4-3. 中枢神経

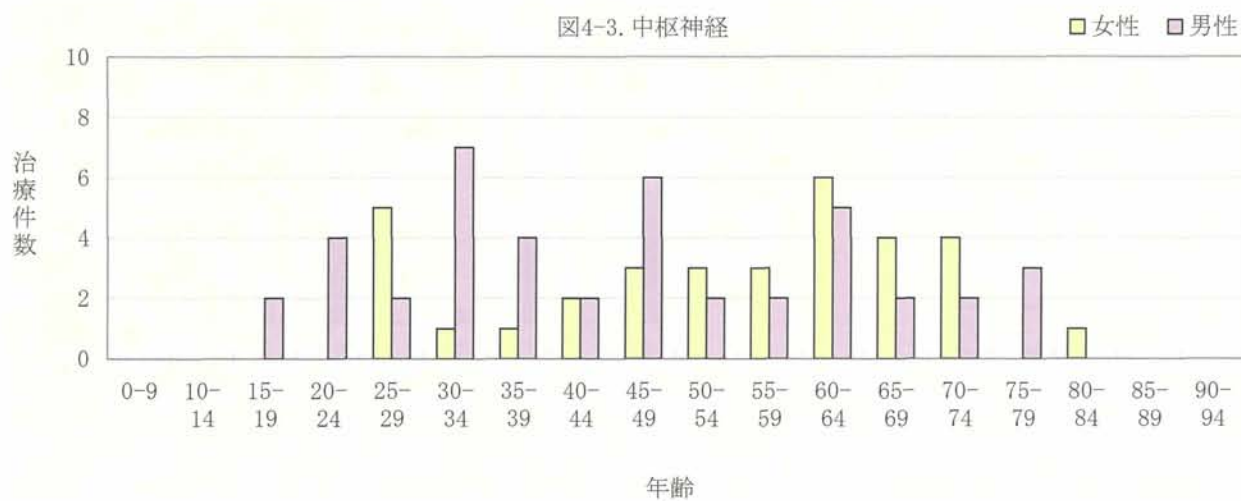


図4-4. 肺・縦隔

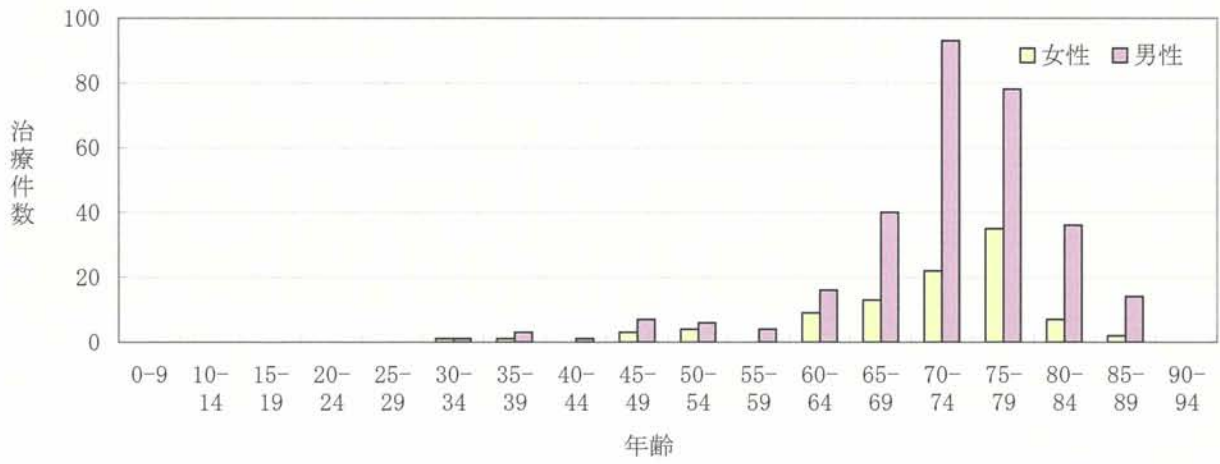


図4-5. 肝臓

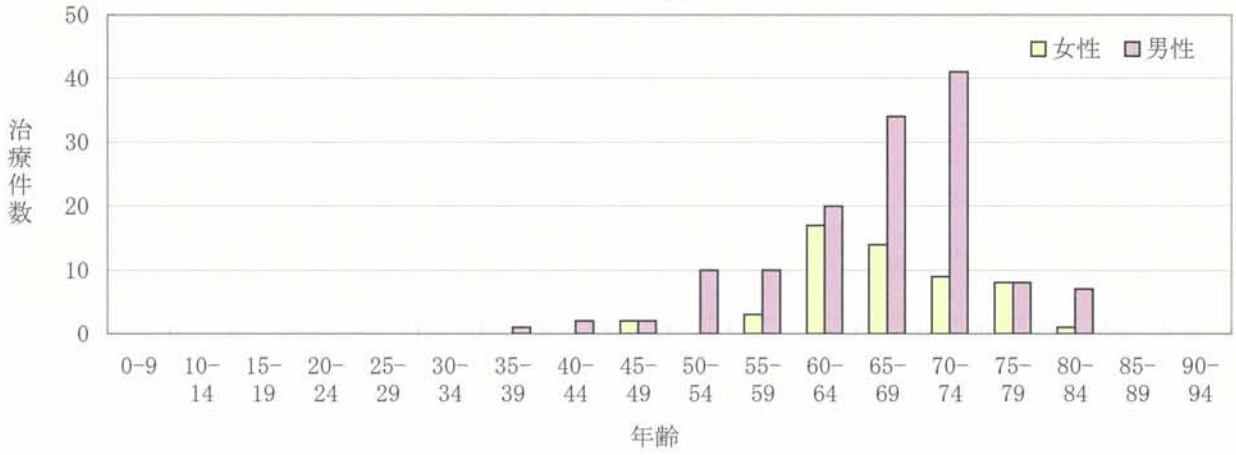


図4-6. 前立腺

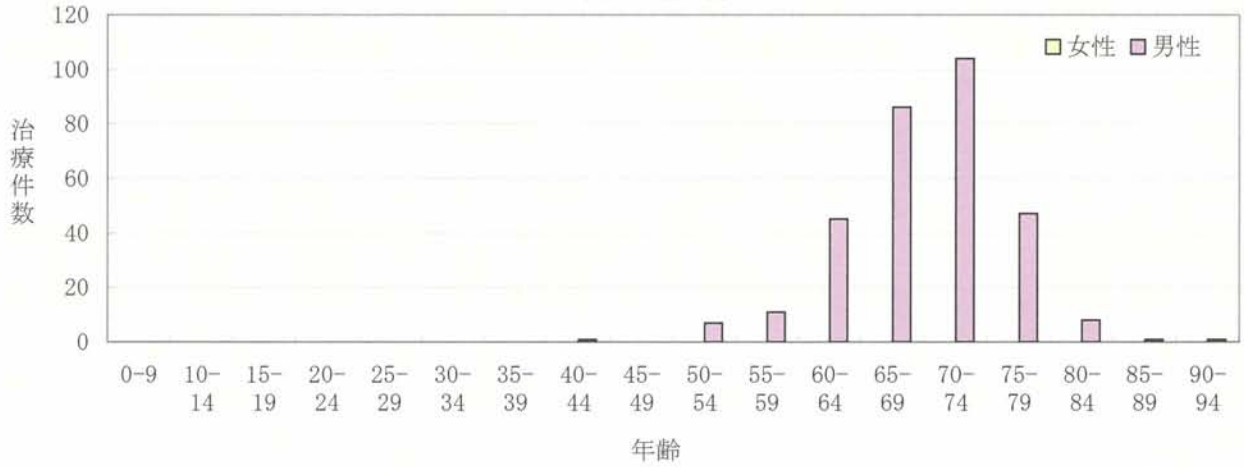


図4-7. 子宮

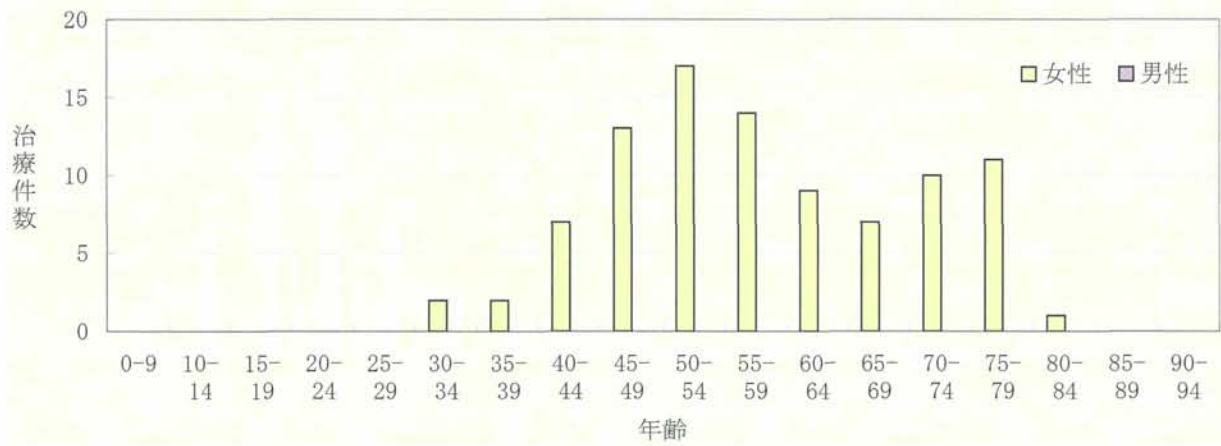


図4-8. 骨・軟部

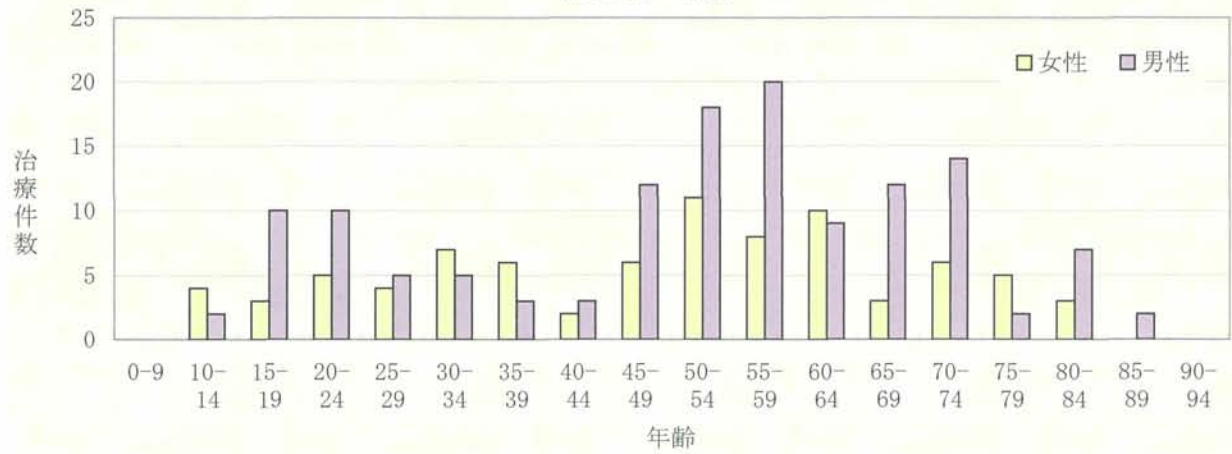


図4-9. 直腸

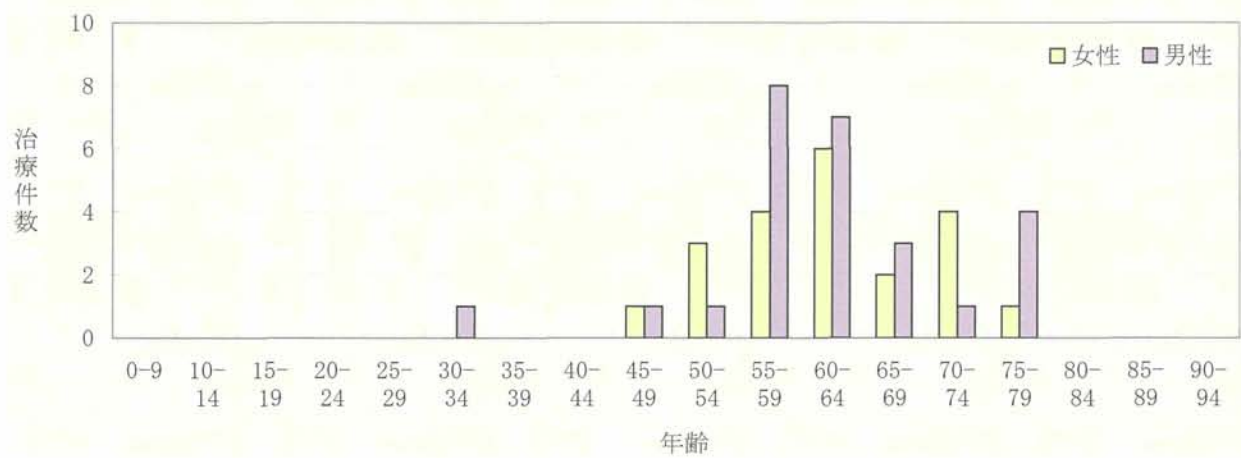


表4. 照射回数分布

照射回数	年度										合計
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
1回										23	23
2回										19	19
4回						8	33	61	60	23	185
5回								8	16	17	41
6回						2					2
8回	3	4	7	3	19	28	14	7	3	12	100
9回				10	25	33	27	6	2	8	111
12回	1	1	4	18	16	4	9	5	16	24	98
15回		11	15	3	2			1			32
16回		23	39	70	65	70	72	97	135	122	693
18回	12	19	27	5	4						67
20回		9	21	22	35	36	46	48	63	88	368
24回	3	13	13	23	9	7	1	3			72
治療件数	19	80	126	154	175	188	202	236	295	336	1811
回数合計	324	1411	2171	2577	2627	2621	2691	3053	3974	4406	25855
平均	17.1	17.6	17.2	16.7	15.0	13.9	13.3	12.9	13.5	13.1	14.3
標準偏差	4.7	3.7	3.6	4.2	4.6	5.2	5.7	6.3	5.9	6.6	5.7

図5-1. 平均照射回数
(1回の治療当り)

図5-2. 照射回数割合

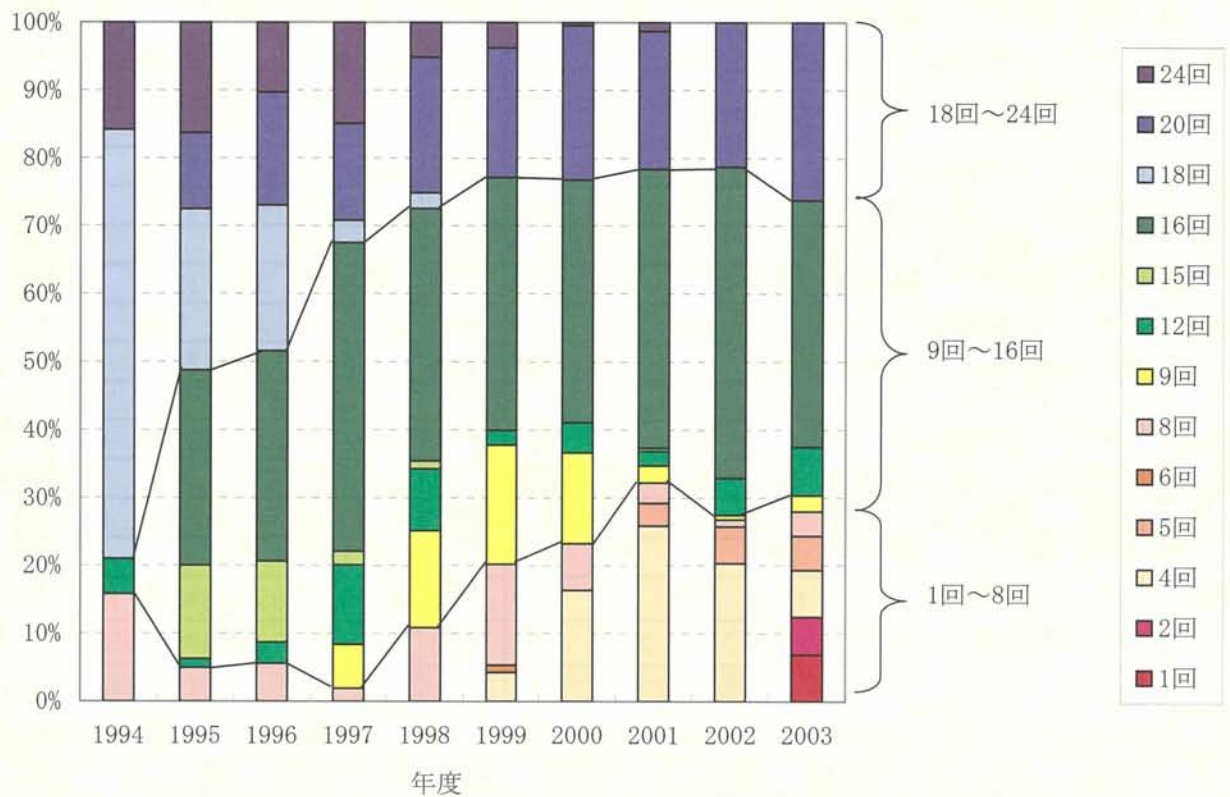


図5-3. 照射回数（グループ別）

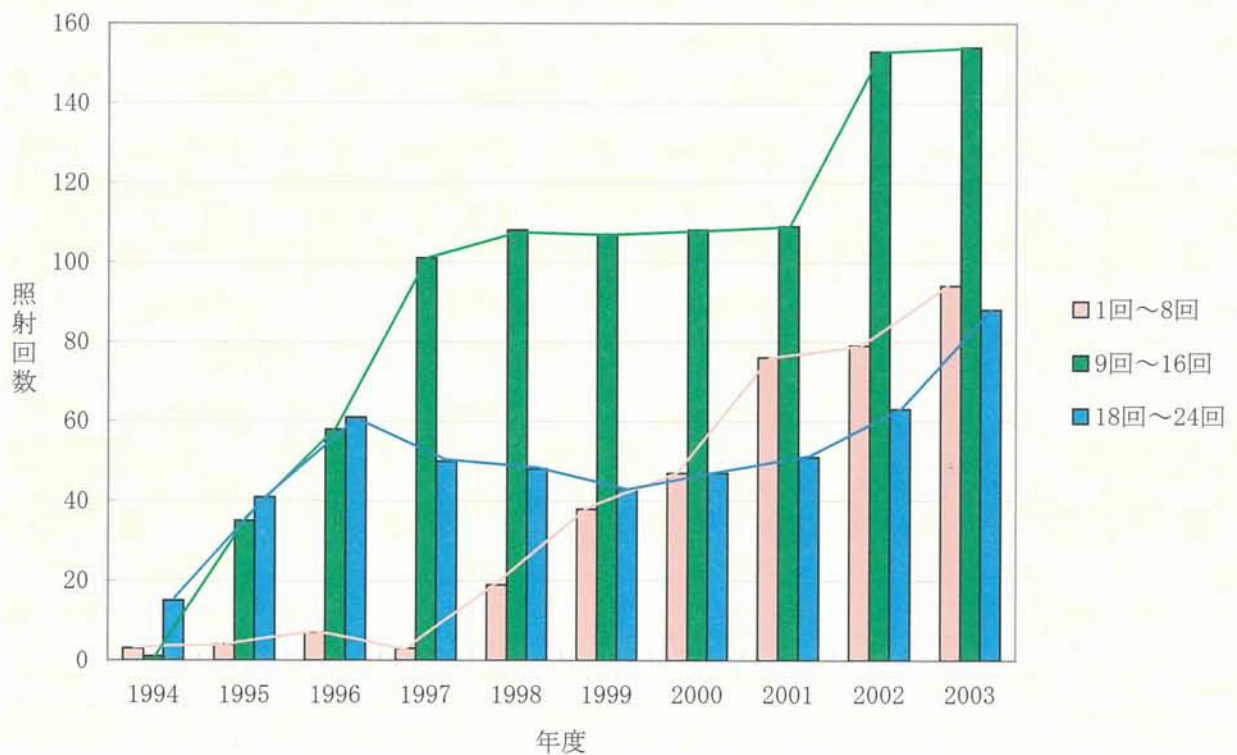


表5. 照射期間分布

照射期間	年度										合計
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
1～7日						5	28	60	50	65	208
8～14日	2	2	6	2	12	23	15	14	28	25	129
15～21日	1	1	3	25	45	37	37	10	17	32	208
22～28日	0	12	24	42	38	37	42	45	86	77	403
29～35日	0	24	32	42	45	48	48	74	86	103	502
36～42日	9	20	40	25	29	32	31	29	28	34	277
43～49日	4	18	15	18	6	5	1	4			71
50日～	3	3	6			1					13
治療件数	19	80	126	154	175	188	202	236	295	336	1811
平均(W)	5.6	5.1	4.9	4.4	3.9	3.7	3.4	3.2	3.3	3.2	3.7
標準偏差(W)	1.7	1.2	1.3	1.2	1.2	1.4	1.5	1.7	1.5	1.7	1.6

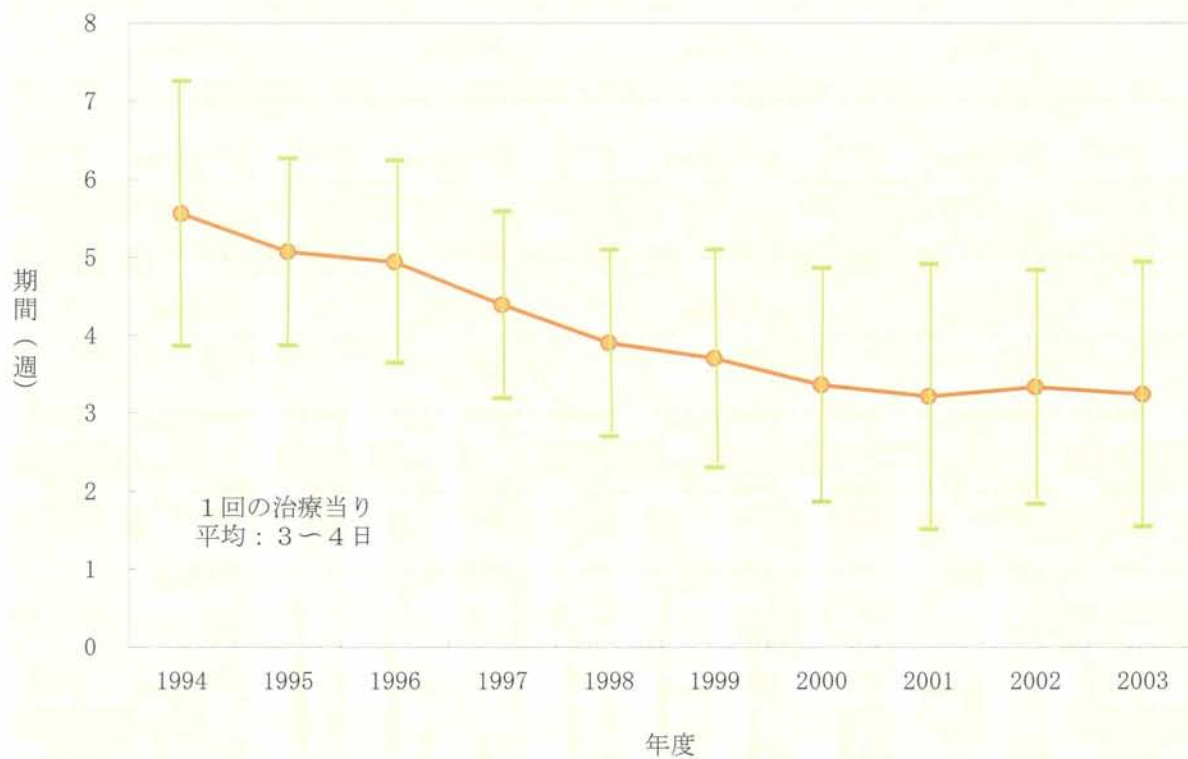
図6-1. 平均照射期間
(1回の治療当たり)

図6-2. 照射期間割合

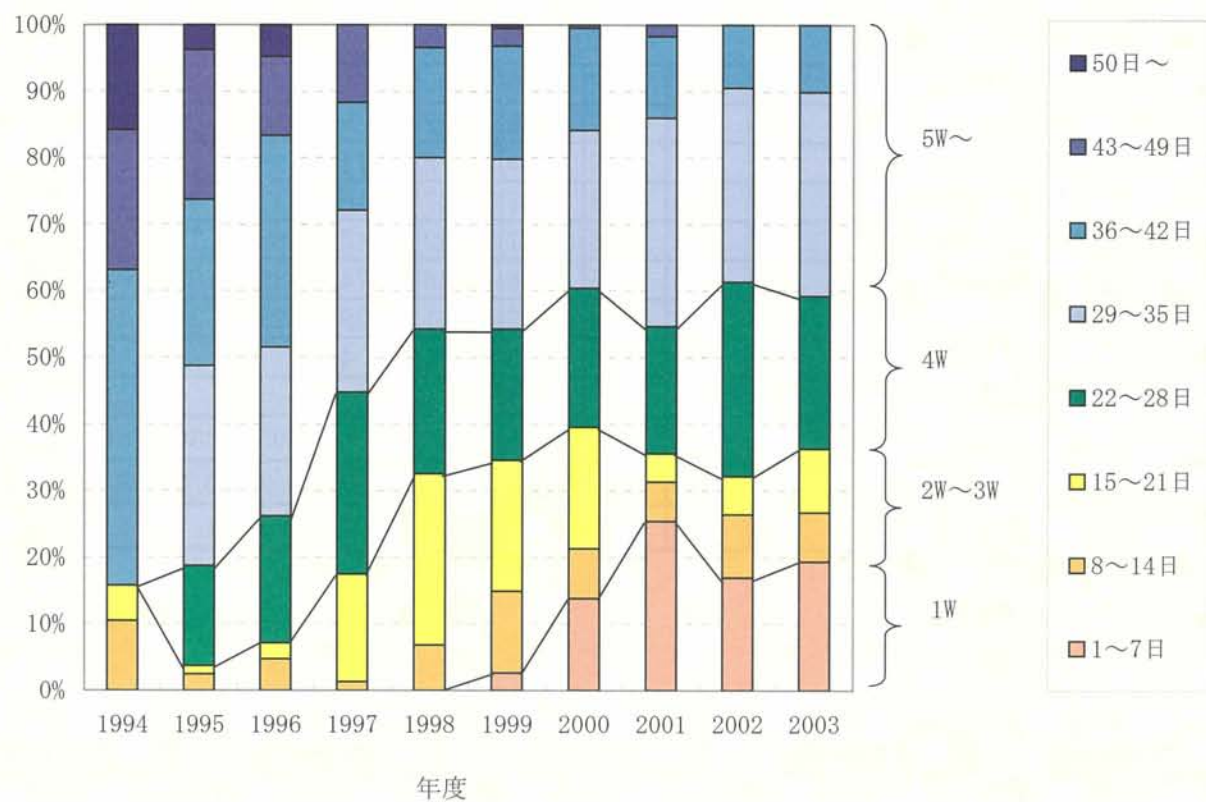
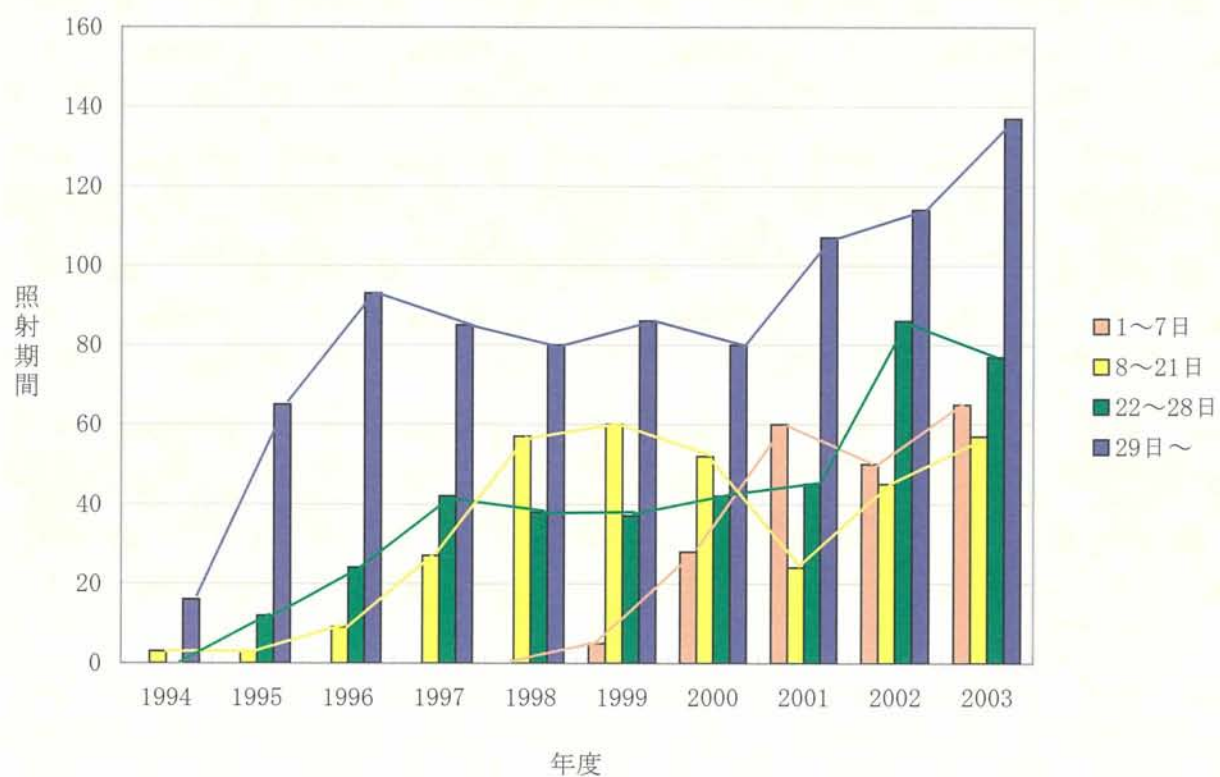


図6-3. 照射期間（グループ別）



A2. HIMAC 運転状況
及び共同利用研究の実施状況
Summary of the HIMAC Operation
and Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

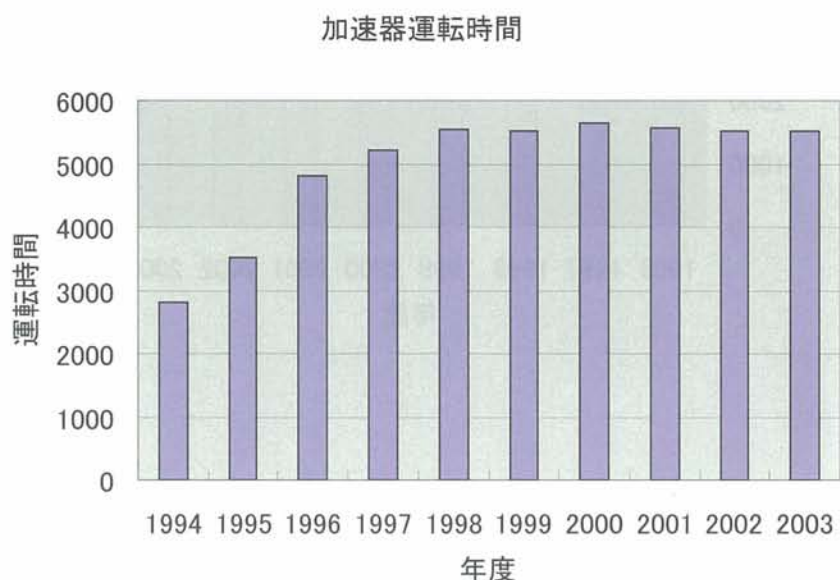
HIMAC 運転状況及び共同利用研究の実施状況

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

1. 加速器運転状況

- ・ 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。ここでは入射器の運転時間を施設の運転時間（加速器運転時間）とする。
- ・ 近年は、施設としては約 5500 時間の運転を行っている。
- ・ 1994、1995 年度は集計方法が異なっているので、加速器の運転時間のみ掲載する。

1.1 加速器（入射器）運転時間

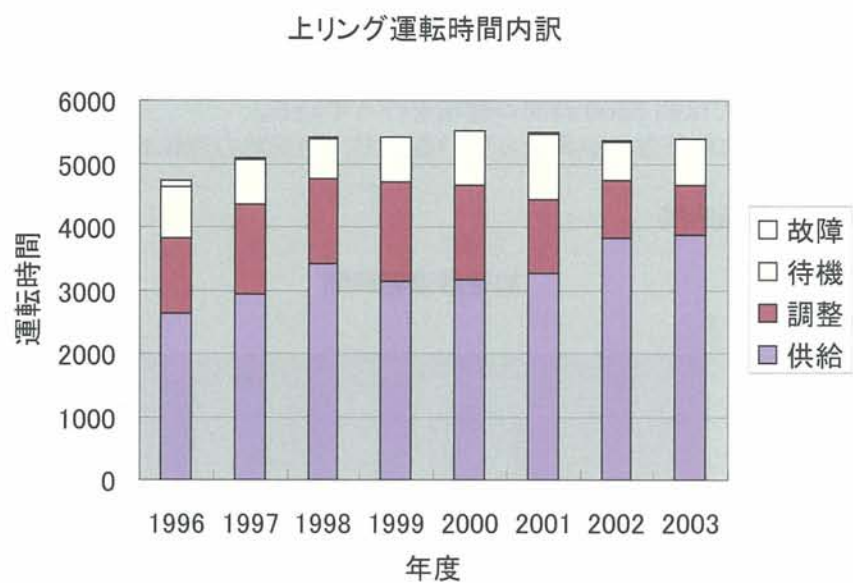


1.2 加速したイオン種

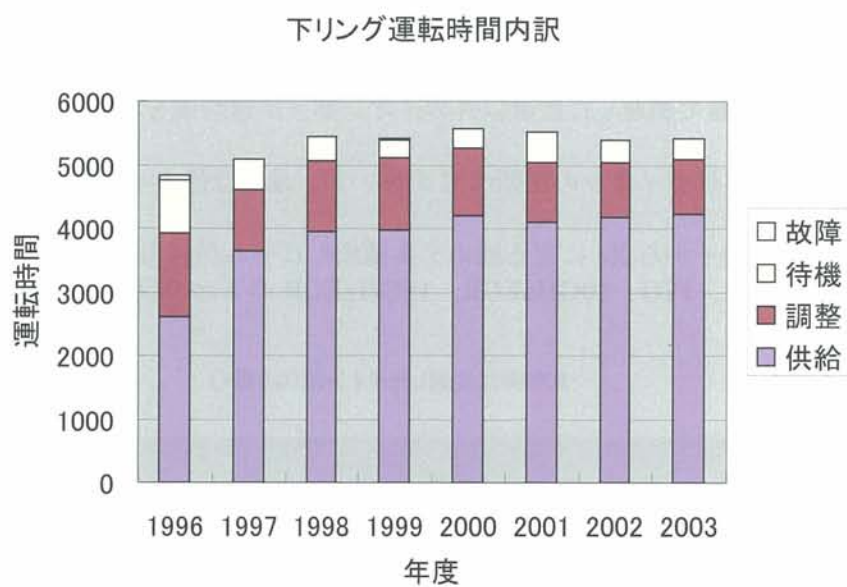
- ・ 2003 年度に入射器で加速した炭素以外のイオン種と加速時間を示す。C イオンの加速が 4761 時間であった。
- ・ 生物実験で利用されるイオンの種類は C が多いが、最近は他のイオン種に対する要望も増加しつつある。
- ・ 物理・工学では陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが利用されている。
- ・ イオン源としては、PIG、10GHzECR、18GHzECR の 3 台が設置されている。



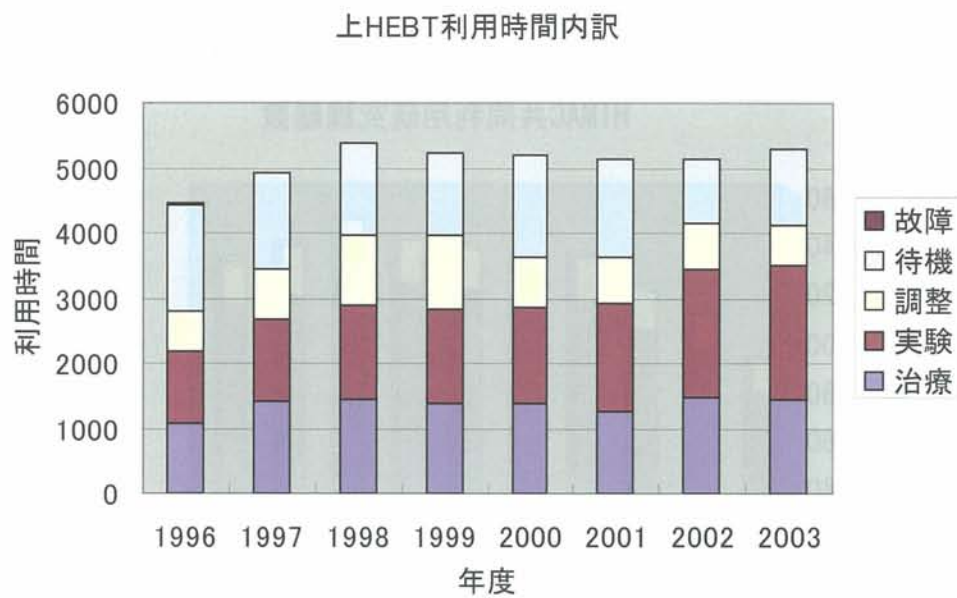
1.3 上リング運転時間



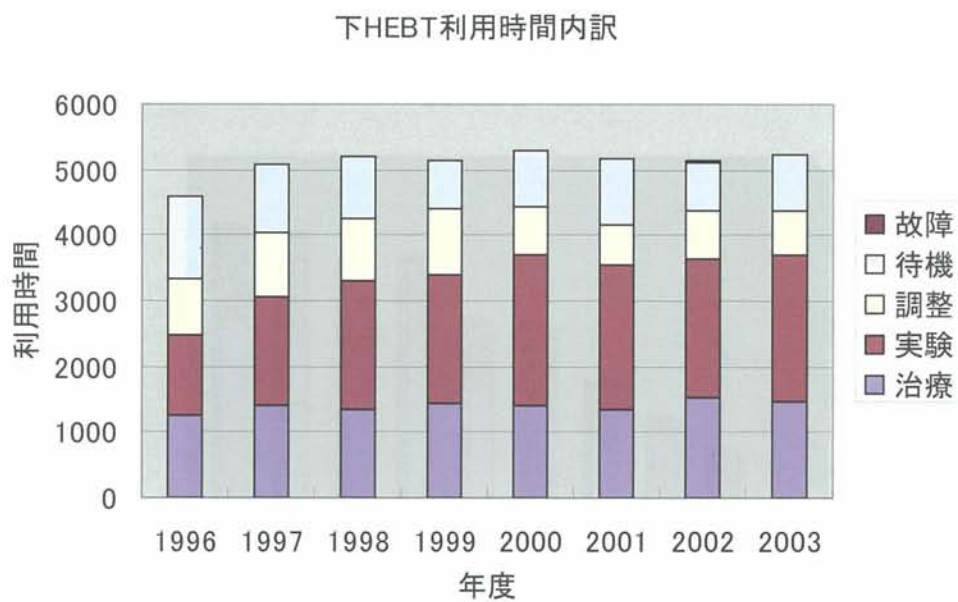
1.4 下リング運転時間



1.5 上 HEBT 利用時間内訳



1.6 下 HEBT 利用時間内訳

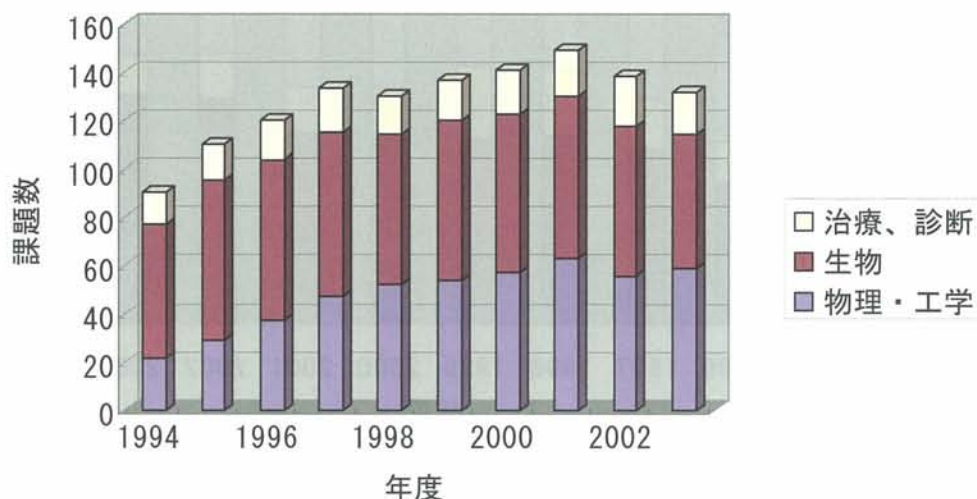


2. 共同利用研究のまとめ

2.1 研究課題数

- ・ HIMAC 共同利用研究では、便宜上、課題を 3 つのカテゴリー（治療・診断班、生物班、物理・工学班）に分けている。
- ・ 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。
- ・ その他の照射実験は全て物理・工学班に分類。

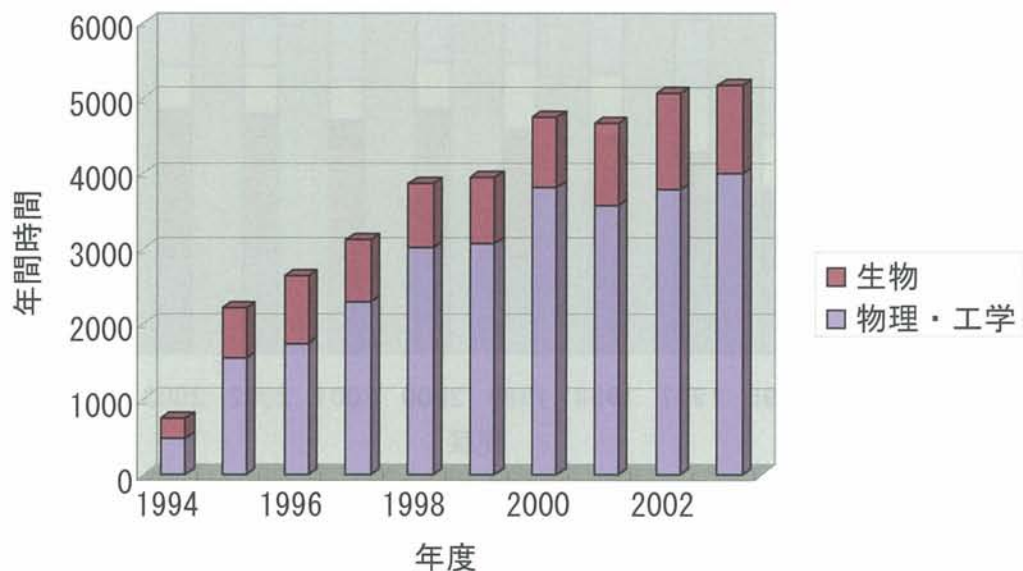
HIMAC共同利用研究課題数



2.2 マシンタイム

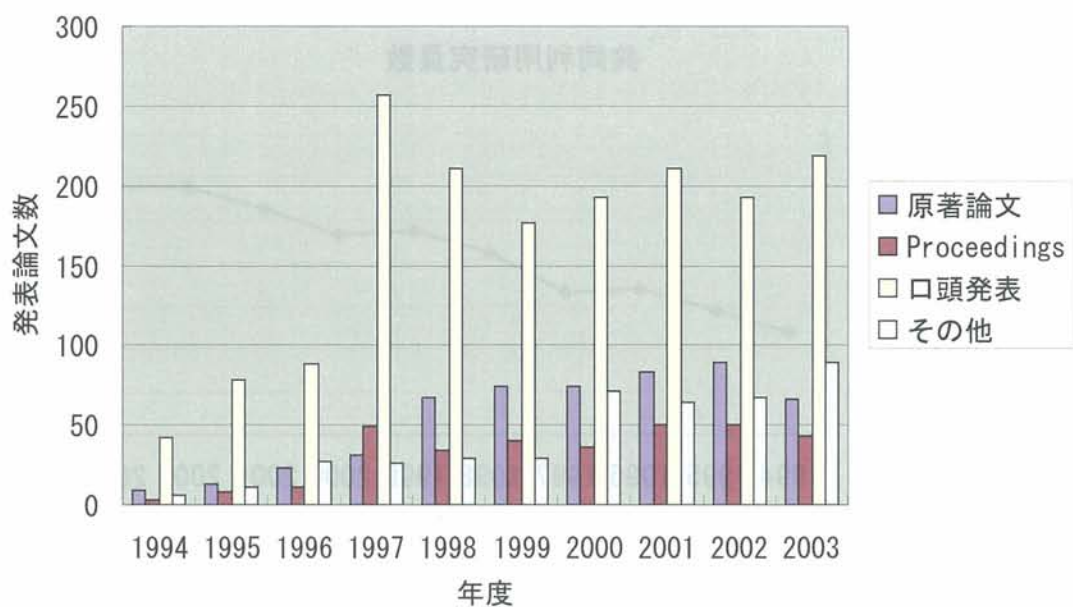
- ・ HIMAC ではシンクロトロンリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。複数の課題が平行して実施されている場合は、マシンタイムについても独立な時間として集計している。
- ・ 生物実験の場合、生物室での線量測定的时间は原則として実験には含まれていない。

HIMAC共同利用研究マシンタイム



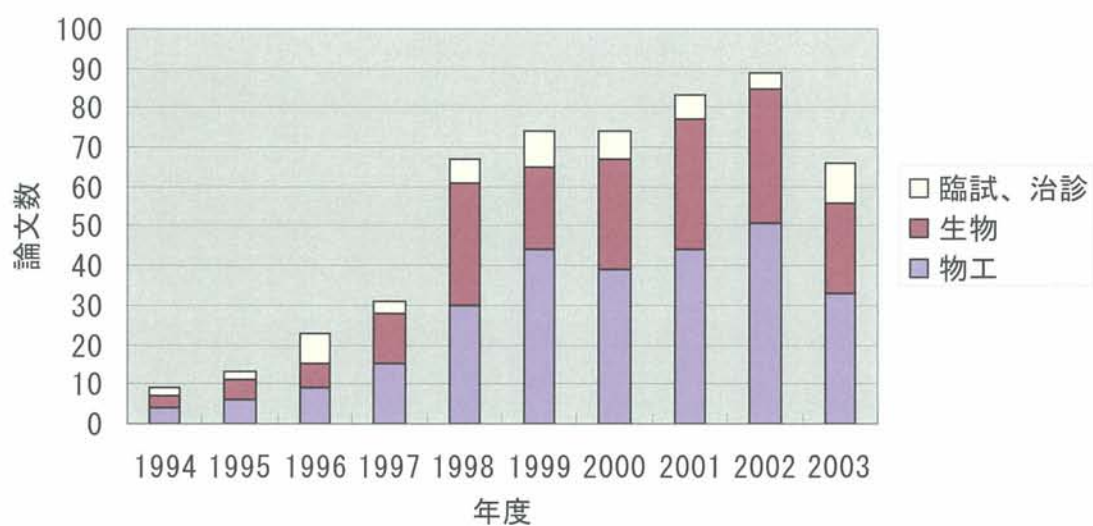
2.3 研究成果

HIMAC共同利用研究成果



2.4 研究成果班別

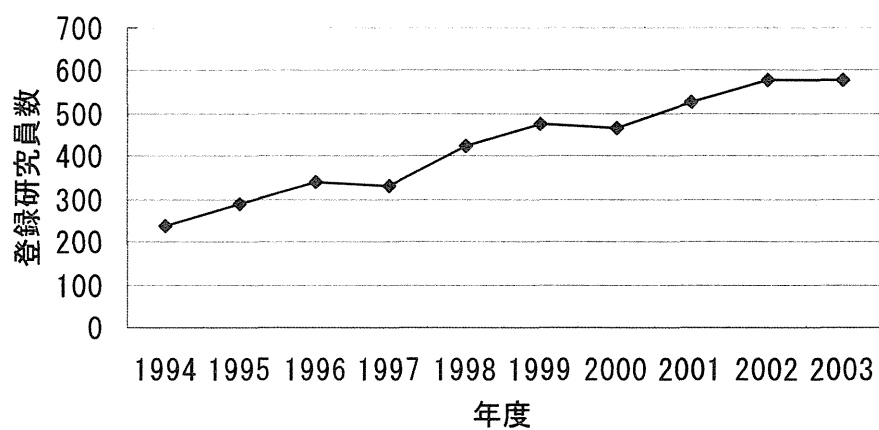
原著論文分野別内訳



2.5 参加研究者数

- ・ 所外の研究者が HIMAC 共同利用研究に参加する際には、原則、共同利用研究員として登録される。
- ・ この他、放医研の職員の参加が約 150 名程度。

共同利用研究員数



A3. 研究成果一覽

List of Publications

原著

臨床試験、治療・診断

- Fujita M., Shimada S., Fukuchi K., Nishimura T.: Distribution of cocaine recognition site in rat brain in vivo and ex vivo autoradiography with [^{123}I] RTI-55. *J. Chem. Neuroanat.* 7, 13-23 (1994).
- Oka K., Nakano T., Arai T.: c-erbB-2 oncoprotein expression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 73, 668-671 (1994).
- Nakano T., Arai T., Morita S., Oka K.: Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32, 1333-1336 (1995).
- 吉田弘、吉川京燦、今関恵子、吉田克彦、内田佳孝、幡野和男、宇野幸一、有水 昇: ^{11}C -methionine PETにおけるPatlak法とDARの関連・悪性リンパ腫症例における検討、*日本医学放射線学会雑誌* 55, 582-586 (1995).
- Fujita M., Nisino H., Kumazaki H., Shimada S., Tohyama N., Nishimura T.: Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 39, 127-136 (1996).
- Nakano T., Oka K.: Negative role of Mn-SOD expression of tumor cells in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer Res.* 56, 2771-2775 (1996).
- Nakano T., Oka K., Hanba K., Morita S.: Intratumoral administration of Sizofiran activates Langerhans cell and T-cell infiltration in cervical cancer. *Clinical Immunol. Immunopathol.* 79, 79-86 (1996).
- Oka K., Nakano T., Hoshi T.: Comparative analysis of response to radiation in cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinomas: MIB1 and PC10 labeling indexes. *Cancer* 77, 2280-2285 (1996).
- Terahara A., Nakano T., Ishikawa A., Morita S., Tsujii H.: Dose-volume histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 549-554 (1996).
- Yoshikawa I., Hoshi M., Ikenaga M.: Distinct difference in relative biological effectiveness of ^{252}Cf neutrons for the induction of mitotic crossing over and intragenic reversion of the white-ivory allele in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 357, 35-42 (1996).
- Yoshikawa K., Tomitani T., Kanazawa M., Yoshida K., Wada Y., Kanai T., Imai Y., Suhara T., Kato H., Koga M., Kandatsu S., Yoshioka H., Tsujii H.: The initial imaging of C-11 distribution yielded by auto activation of C-12 beams in the heavy ion therapy, *J. Nucl. Med. Tech.* 24, 167-168 (1996).
- 安川朋久、山口豊、青柳壽幸、吉川京燦: ^{11}C -メチオニンPETによる肺癌の肺門、縦隔リンパ節転移診断、*肺癌* 36, 919-926 (1996).
- Nakano T., Oka K., Ishikawa A., Morita S.: Correlation between c-erbB-2 oncogene and cell proliferation parameters in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer* 79, 513-520 (1997).
- Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., Mizoe J., Mukai M., Nakano T., Kato H., Kamada T., Ishikawa A., Matsuoka Y.: Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the NIRS. *J. Brachytherapy Int.* 13, 1-8 (1997).
- 古賀雅久、吉川京燦、小島隆行、溝江純悦、辻井博彦、池平博夫、穴戸文男: 脳腫瘍の ^1H -CSI(MRSI)とポジトロンCTとの比較、*日本臨床* 55, 1774-1778 (1997).
- 青柳壽幸、山口 豊、安川朋久、吉川京燦、戸川貴史、油井信春、木村秀樹、鈴木和年、宮本忠昭、辻井博彦: ^{11}C -Methionine PETおよび ^{201}Tl SPECTによる肺癌リンパ節転移診断能の比較検討、*肺癌* 37, 169-177 (1997).
- Durante M., Kawata T., Nakano T., Yamada S., Tsujii H.: Biodosimetry of heavy ions by interphase chromosome painting. *Adv. Space Res.* 22, 1653-1662 (1998).
- Matsuzaki H., Miyamoto T., Miyazawa Y., Okazumi S., Koide Y., Isono K.: Biological effects of heavy ion beam on human breast cancers. *Breast Cancer* 25, 261-268 (1998).
- Nakano T., Oka K., Ishikawa A., Morita S.: Immunohistochemical prediction of radiation response and local control in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer Detect. Prev.* 22, 120-128 (1998).
- Nakano T., Morita S., Furukawa S., Kanai T., Miyahara N., Shibayama K., Hiraoka T., Abe A., Ohono T., Tsujii H.: Proton beam therapy for ocular melanoma, *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 9, 42-45 (1998).
- Ohno T., Nakano T., Niibe Y., Tsujii H., Oka K.: Bax protein expression correlates with radiation-induced apoptosis in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer* 83, 103-110 (1998).
- Abe A., Nakano T., Morita S., Oka K.: Clinical evaluation of serum and immunohistochemical expression of SCC and CA19-9 in radiation therapy for cervical cancer, *Anticancer Res.* 19, 829-836, (1999).
- Nakano T., Suzuki M., Abe A., Suzuki Y., Morita S., Mizoe J., Sato S., Miyamoto T., Kamada T., Kato H., Tsujii H.: The phase I&II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer J. Sci. Am.* 5, 362-369 (1999).

- Niibe Y., Nakano T., Ohno T., Tsujii H., Oka K.: Relationship between p21/WAF-1/CIP-1 and apoptosis in cervical cancer during radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44, 297-303 (1999).
- Tatsumi M., Yutani K., Kusuoka H., Nishimura T.: Technetium-99m HL91 uptake as a tumor hypoxia marker: relationship to tumor blood flow. *Euro. J. Nucl. Med.* 26, 91-94 (1999).
- Tatsumi M., Yutani K., Watanabe Y., Miyoshi S., Tomiyama N., Johkoh T., Kusuoka H., Nakamura H., Nishimura T.: Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: Comparison with FDG PET. *J. Nucl. Med.* 40, 566-573 (1999).
- Yutani K., Kusuoka H., Fukuchi K., Tatsumi M., Nishimura T.: Applicability of ^{99m}Tc -HL-91, a putative hypoxic tracer, to detection of tumor hypoxia. *J. Nucl. Med.* 40, 854-861 (1999).
- Yutani K., Tatsumi M., Shiba E., Kusuoka H., Nishimura T.: Comparison of dual-head coincidence gamma camera FDG imaging with FDG PET in detection of breast cancer and maxillary lymph node metastasis. *J. Nucl. Med.* 40, 1003-1008 (1999).
- Yutani K., Tatsumi M., Uehara T., Nishimura T.: Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am. J. Roentgenol.* 173, 1337-1339 (1999).
- 本間敏明、富岡真一郎、大津格、井上雅樹、長谷川鎮雄、宮本忠昭：肺癌の重粒子線治療における肺傷害の定量的解析についての検討、*日本呼吸器学会誌* 37, 97-101 (1999).
- Kato H., Ohto M., Tsujii H.: Phase I-II study of carbon-ion therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) by the heavy ion therapy oncology group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46, 777 (2000).
- Oka K., Suzuki Y., Nakano T.: High growth fraction at 9 grays of radiotherapy is associated with a good prognosis for patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 89, 1526-1531 (2000).
- Oka Y., Suzuki K., Nakano T.: Expression of *p27* and *p53* in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy alone: radiotherapeutic effect and prognosis. *Cancer* 88, 2766-2773 (2000).
- Suzuki Y., Nakano T., Arai T., Morita S., Tsujii H., Oka K.: Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1229-1234 (2000).
- Suzuki Y., Nakano T., Ohno T., Abe A., Morita S., Tsujii H.: Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 126, 332-336 (2000).
- Tomizawa M., Miyamoto T., Kato H., Ohtu H.: Relative Biological Effectiveness of carbon ions for causing fatal liver failure after partial hepatectomy in mice. *J. Radiat. Res.* 41, 151-161 (2000).
- Yasukawa T., Yoshikawa K., Aoyagi H., Yamamoto N., Tamura K., Suzuki K., Tsujii H., Murata H., Sasaki Y., Fujisawa T.: Usefulness of PET with ^{11}C -methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. *J. Nucl. Med.* 41, 283-290 (2000).
- Iwadata Y., Mizoe J., Osaka Y., Yamaura A., Tsujii H.: High LET carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild type *p53*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 803-808 (2001).
- Miyamoto T., Ishi S.: Radioresistant proliferating clonogenin an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 58 [Sup.1], 391 (2001).
- Motoori S., Majima H.J., Ebara M., Kato H., Hirai F., Kakinuma S., Yamaguchi C., Ando K., Ozawa T., Nagano T., Tsujii H., Saisho H.: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line. *Cancer Res.* 61, 5382-5388 (2001).
- 宮本忠昭、山本直敬、小藩昌志、西村英輝、藤澤武彦：肺門型肺癌に対する重粒子線治療、*気管支学* 23, 712-720 (2001).
- 植英規、瀧田憲晃、羽石秀昭、外山比南子、宮本忠昭、山本直敬、森 豊：肺葉構造のセグメンテーションと CT-SPECT 画像合成に基づく肺機能評価、*核医学* 38, 615 (2001).
- Ishikawa M., Hosoi R., Kobayashi K., Nishimura T., Inoue O.: Rolipram depresses [(3)H]2-deoxyglucose uptake in mouse brain and heart in vivo. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 1212-1215 (2002).
- Kadono K., Honma T., Kamahara K., Nakayama M., Satoh H., Sekizawa K., Miyamoto T.: Effect of Heavy-ion Radiotherapy on Pulmonary Function in Stage I Non-small Cell Lung Cancer patients. *CHEST*. 122 (2002).
- Kamada T., Tsujii H., Tsuji H., Yanagi T., Mizoe J., Miyamoto T., Kato H., Yamada S., Morita S., Yoshikawa K., Kandatsu S., Tateishi A. for the Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas: Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 20, 4466-4471 (2002).
- Momosaki S., Sun X-Z., Takai N., Hosoi R., Inoue O., Takahashi S.: Changes in histological construction and decrease in 3H-QNB binding in the rat brain after prenatal X-irradiation. *J. Radiat. Res.* 43, 277-282 (2002).

- 溝江純悦、辻井博彦、今野正義、海老原敏：腺癌系腫瘍に対する炭素イオン治療の途中解析、頭頸部腫瘍、28, 192-197 (2002).
- Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., Mizoe J., Kamada T., Kato H., Yamada S., Morita S., Yoshikawa K., Kandatsu S., Fujisawa T., the Working Group for Lung Cancer: Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 66, 127-140 (2003).
- Nishimura H., Miyamoto T., Yamamoto N., Koto M., Sugimura K., Tsujii H.: Radiographic pulmonary and pleural changes after carbon ion irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 861-866 (2003).
- Tomitani T., Pawelke J., Kanazawa M., Yoshikawa K., Yoshida K., Sato M., Takami A., Koga M., Futami Y., Kitagawa A., Urakabe E., Suda M., Mizuno H., Kanai T., Matsuura H., Shinoda I., Takizawa S.: Washout studies of ^{11}C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beams of HIMAC. *Phys. Med. Biol.* 48, 875-889 (2003).
- Yamamoto N., Mizoe J., Hasegawa A., Ohshima K., Tsujii H.: Primary sebaceous carcinoma of the lacrimal gland treated by carbon ion radiotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 8, 386-390 (2003).
- Yamamoto N., Miyamoto T., Nishimura H., Koto M., Tsujii H., Ohwada H., Fujisawa T.: 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).
- 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, 122-130 (2003).
- Akakura K., Tsujii H., Morita S., Tsuji H., Yagishita T., Isaka S., Ito H., Akaza H., Hata M., Fujime M., Harada M., Shimazaki J., the working group for genitourinary tumors: Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *The Prostate* 55, 252-258 (2004).
- Hirai F., Motoori S., Kakinuma S., Tomita K., Ito H., Katou H., Yamaguti T., Yen H., Clair D., Nagano T., Ozawa T., Saisho H., Majima H.: Mitochondrial signal lacking manganese superoxide dismutase failed to prevent cell death by reoxygenation of following Hypoxia in a Human pancreatic Cancer Cell Line, KP4. *Antioxid. Redox Signal.* 6, 523-535 (2004).
- Kato H., Tsujii H., Miyamoto T., Mizoe J.E., Kamada T., Tsuji H., Yamada S., Kandatsu S., Yoshikawa K., Obata T., Ezawa H., Morita S., Tomizawa M., Morimoto N., Fujita J., Ohto M., the Liver Cancer Working Group: Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59, 1468-1476 (2004).
- Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Tomemori T., Sago K., Mei T., Kandatsu S., Kamada T., Tsuji H., Suhara T., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H.: [^{11}C]Methionine Positron Emission Tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 10, 1764-1772 (2004).

生物

- Kawase Y., Akashi M., Ohtsu H., Aoki Y., Akanuma A., Suzuki G.: Effect of hman recombinant granulocyte colony-stimulating factor on induction of myeloid leukemias by X-irradiation in mice. *Blood* 82, 2163 (1993).
- Matsushita S., Ando K., Koike S., Grdina D.J., Furukawa S.: Radioprotection by WR-151327 against the late normal tissue damage in mouse hind legs from gamma ray radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 867-872 (1994).
- Matsuzaki Y., Osuga T., Saito Y., et al.: A new effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106, 1032-1041 (1994).
- Akashi M., Hachiya M., Paquette R.L., Osawa Y., Shimizu S., Suzuki G.: Irradiation increases manganese superoxide dismutase mRNA levels in human fibroblasts, possible mechanisms for its accumulation. *J. Biol. Chem.* 270, 15864-15869 (1995).
- Akashi M., Hachiya M., Osawa Y., Spirin K., Suzuki G., Koeffler H.P.: Irradiation induces WAF1 expression through a *p53*-independent path-way in KG-1 cells. *J. Biol. Chem.* 270, 19181-19187 (1995).
- Murakami M., Eguchi-Kasai K., Sato K.: Biological effects of active oxygen on an X-ray-sensitive mutant mouse cell line(SL3-147). *Mutat. Res.* 336, 215-221 (1995).
- Ono T., et al., : Spontaneous mutant frequency of lacZ gene in spleen of transgenic mouse increases with age. *Mutat. Res.* 338, 183-188 (1995).
- 坪井篤、小島栄一、田中 薫、金井達明：炭素線による造血系障害の RBE に関する研究、*日本医政会誌* 55, 247-252 (1995).

- Akashi M., Takagi S., Hachiya M.: Anti-cancer agent OK432 induces manganese superoxide dismutase in human granulocytes. *Int. J. Cancer* 68, 384-390 (1996).
- Eguchi-Kasai K., Murakami M., Itsukaichi H., Fukutsu K., Kanai T., Furusawa Y., Sato K., Ohara H., Yatagai F.: The role of DNA repair on cell killing by charged particles. *Adv. Space Res.* 18, 109-118 (1996).
- Heda K., Hirono T., Azami A., Suzuki M., Furusawa Y., Maezawa H., Usami N., Yokoya A., Kobayashi K.: Single- and double-strand breaks in pBR322 plasmid DNA by monochromatic X-rays on and off the K-absorption peak of phosphorus. *Int. J. Radiat. Biol.* 70, 437-445 (1996).
- Namba H., Irie T., Fukushi K., Iyo M., Hashimoto T., Ando K.: Time courses of changes in cerebral blood flow and blood-brain barrier integrity by focal proton radiation in the rat. *Neurological Research* 18, 83-86 (1996).
- Suzuki M., Watanabe M., Kanai T., Kase Y., Yatagai F., Kato T., Matsubara S.: LET dependence of cell death, mutation induction and chromatin damage in human cells irradiated with accelerated carbon ions. *Adv. Space Res.* 18, 127-136 (1996).
- Uehara S., Miyoshi M., Andou K., Koike S., Masuda K.: Early skin shrinkage, late skin contraction and leg contracture of mice exposed to two equal reactions of neutron. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 8, 21-27 (1996).
- Fukushima S., Ozeki S., Tang J-T., Koizumi M., Matsumura S., Inoue T., Inoue T., Yamazaki H., Murayama S., Hatanaka K., Ejiri H., Kasai K.: Induction of *p53* protein by carbon-ion and proton beam irradiation in two close human lymphoblastoid cell lines with different *p53* status. *Oncology Reports* 4, 481-484 (1997).
- Fukutsu K., Kanai T., Furusawa Y., Ando K.: Response of mouse intestine after single and fractionated irradiation of accelerated carbon ions with a spread-out Bragg peak. *Radiat. Res.* 148, 168-174 (1997).
- Iizuka M., Ando K., Aruga T., Itsukaichi H., Fukutsu K., Nagasawa H., Moriya H.: Effects of reoxygenation on repair of potentially lethal radiation damage in cultured MG-63 osteosarcoma cells. *Radiat. Res.* 147, 179-184 (1997).
- Ikenaga M., Yoshikawa I., Kojo M., Ayaki T., Ryo H., Ishizaki K., Kato T., Yamamoto H., Hara R.: Mutations induced in *Drosophila* during space flight. *Biol. Sci. Space* 11, 346-350 (1997).
- Imamura M., Murata T., Akagi K., Tanaka Y., Imamura M., Inoue K., Mizuma N., Kobayashi Y., Watanabe H., Hachiya M., Akashi M., Furusawa Y., Yamanaka H., Takahashi S., Nakano T., Nagaoka S., Ohnishi T., Obiya Y., Harada K.: Relationship between LET and RBE values for *Escherichia coli* determined using carbon ion beams from the TIARA cyclotron and HIMAC synchrotron. *The Journal of General and Applied Microbiology* 43, 175-177 (1997).
- Matsumoto T., Miyazaki T., Kosugi Y., Kumada T., Koyama S., Kodama S., Watanabe M.: Reaction of long-lived radicals and vitamin C in γ -irradiated mammalian cells and their model system at 259K. Tunneling reaction in biological system. *Radiat. Phys. Chem.* 49, 547-551 (1997).
- Matsuzaki Y., Chiba T., Shoda J., Tanaka N., Okumura T., Tsuji H., Akine Y.: The usefulness of proton irradiation for hepatocellular carcinoma: present status and future prospects, *Progress in Hepatology*, 3, Hepatocellular, Carcinoma 117-129, (1997).
- Okada S., Okeda R., Matsushita S., Kawano A.: Histopathological and morphometrical study of the late effects of heavy-ion irradiation on rat spinal cord. *Radiat. Res.* 150, 304-315 (1997).
- Sasaki H., Yatagai F., Kanai T., Furusawa Y., Hanaoka F., Zhu W.-G., Mehnati P.: Dependence of induction of interphase death of Chinese hamster ovary cells exposed to accelerated heavy ions on Linear Energy Transfer. *Radiat. Res.* 148, 449-454 (1997).
- Suzuki M., Kase Y., Kanai T., Yatagai F., Watanabe M.: LET dependence of cell death and chromatin-break induction in normal human cells irradiated by neon-ion beams. *Int. J. Radiat. Biol.* 72, 497-503 (1997).
- Yoshikawa I., Hoshi M., Ikenaga M.: Distinct difference in relative biological effectiveness of ^{252}Cf neutrons for the induction of mitotic crossing over and intragenic reversion of the white-ivory allele in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 357, 35-42 (1997).
- 伏木信次：神経細胞分化・移動の異常－発生病理解明へのアプローチ、脳と発達 29, 102-107 (1997).
- 鈴木雅雄：クロマチン損傷と放射線感受性の相関性、癌の臨床 43, 156-162 (1997).
- Ando K., Koike S., Nojima K., Chen Y-J., Ohira C., Ando S., Kobayashi N., Ohbuchi T., Shimizu W., Kanai T.: Mouse skin damages caused by fractionated irradiation with carbon ions. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 129-138 (1998).

- Ando S., Nojima K., Majima H., Ishihara H., Suzuki M., Furusawa Y., Yamaguchi H., Koike S., Ando K., Yamauchi M., Kuriyama T.: Evidence for mRNA expression of vascular endothelial growth factor by X-ray irradiation in a lung squamous cell line. *Cancer Lett.* 132, 75-80 (1998).
- Durante M., Furusawa Y., Gotoh E.: A simple method for simultaneous interphase-metaphase chromosome analysis in biodosimetry. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 457-462 (1998).
- Durante M., Cella L., Furusawa Y., George K., Gialanella G., Grossi G., Pugliese M., Saito M., Yang T.C.: The effect of track structure on the induction of chromosomal aberrations in murine cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 253-262 (1998).
- Eguchi-Kasai K., Murakami M., Itsukaichi H., Fukutu K., Yatagai F., Kanai T., Ohara H., Sato K.: Repair of DNA double-strand breaks and cell killing by charged particles. *Adv. Space Res.* 22, 543-549 (1998).
- Han Z.-B., Suzuki H., Suzuki F., Suzuki M., Furusawa Y., Kato T., Ikenaga M.: Relative Biological Effectiveness of accelerated heavy ions for induction of morphological transformation in hamster embryo cells. *J. Radiat. Res.* 39, 193-201 (1998).
- Harada K., Sugahara T., Ohnishi T., Ozaki Y., Obiya Y., Miki S., Miki T., Imamura M., Imamura M., Kobayashi Y., Watanabe H., Akashi M., Furusawa Y., Mizuma N., Yamanaka H., Ohashi E., Yamaoka C., Yajima M., Fukui M., Nakano T., Takahashi S., Amano T., Sekikawa K., Yanagawa K., Nagaoka S.: Inhibition in a microgravity environment of the recovery of *Escherichia coli* cells damaged by heavy ion beams during the NASDA ISS Phase I Program of NASA Shuttle/Mir Mission No. 6. *Int. J. Mol. Med.* 1, 817-822 (1998).
- Hyodo-Taguchi Y., Fushiki S., Kinoshita C., Ishikawa Y., Hirobe T.: Effects of low-dose X-irradiation on the development of the mouse cerebellar cortex. *J. Radiat. Res.* 39, 11-19 (1998).
- Inoue O., Kobayashi K., Takai N., Furusawa Y., Ando K., Nakano T., Nishimura T.: An increase in [3H]QNB binding by proton-beam irradiation in intact rat brain: an apparent positive cooperativity of binding. *Neuroscience Letters* 250, 33-36 (1998).
- Kitai R., Kabuto M., Kubota T., Kobayashi H., Matsumoto H., Hayashi S., Shioura H., Ohtsubo T., Katayama K., Kano E.: Sensitization to hyperthermia by intracellular acidification of C6 glioma cells. *J. Neurooncol.* 39, 197-203 (1998).
- Majima H., Oberley T.D., Furukawa K., Mattson M.P., Yen H.-C., Szweda L.I., St. Clair D.K.: Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death. *J. Biol. Chem.* 273, 8217-8224 (1998).
- Matsumoto H., Hayashi S., Shioura H., Ohtsubo T., Kitai R., Ohnishi K., Hayashi N., Ohnishi T., Kano E.: Suppression of heat-induced HSF activation by CDDP in human glioblastoma cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 915-920 (1998).
- Matsumoto H., Hayashi S., Shioura H., Ohtsubo T., Nishida T., Kitai R., Ohnishi T., Kano E.: Suppression of heat-induced *p53* accumulation and activation by CDDP or X-rays in human glioblastoma cells. *Int. J. Oncol.* 13, 741-747 (1998).
- Ohara H., Okazaki N., Watanabe S., Minamihisamatsu M.: Induction of asymmetrical type of chromosome aberrations in cultured human blood lymphocytes irradiated in various LET values with different energies and ion beams produced by HIMAC & RRC. *Adv. Space Res.* 22, 1673-1682 (1998).
- Ohnishi K., Wang X., Takahashi A., Matsumoto H., Aoki H., Ohnishi T.: Effects of protein kinase inhibitors on heat-induced hsp72 gene expression in human glioma cell line. *Cell Signal* 10, 259-264 (1998).
- Ohnishi K., Wang X., Takahashi A., Matsumoto H., Ohnishi T.: The protein kinase inhibitor, H-7, suppresses heat induced activation of heat shock transcription factor 1. *Mol. Cell. Biochem.* 197, 129-135 (1998).
- Ohnishi T., Takahashi A., Yano T., Matsumoto H., Wang X., Ohnishi K., Tamamoto T., Tsuji K., Furusawa Y., Yukawa O.: Hyperthermic enhancement of tumor growth inhibition by accelerated carbon-ions in transplantable human esophageal cancer. *Int. J. Hyperthermia* 14, 195-202 (1998).
- Okaichi K., Wang L., Ihara M., Okumura Y.: Sensitivity to ionizing radiation in Saos-2 cells transfected with mutant *p53* genes depends on the mutation position. *J. Radiat. Res.* 39, 111-118 (1998).
- Suzuki K., Kodama S., and Watanabe M.: Effect of low dose preirradiation on induction of the HSP70B-LacZ fusion gene in human cells treated heat-shock. *Radiat. Res.* 149, 195-201 (1998).
- Suzuki M., Kase Y., Kanai T., Ando K.: Correlation between cell death and induction of non-rejoining PCC breaks by carbon-ion beams. *Adv. Space Res.* 22, 561-568 (1998).

- Takahashi A., Yano T., Matsumoto H., Wang X., Ohnishi K., Tamamoto T., Tsuji K., Yukawa O., Ohnishi T.: Effects of accelerated carbon-ions on growth inhibition of transplantable human esophageal cancer in nude mice. *Cancer Lett.* 122, 181-186 (1998).
- Takahashi A., Wang X., Tamamoto T., Ohnishi K., Aoki H., Tsuji K., Furusawa Y., Yukawa O., Ohnishi T.: The mechanism of hyperthermic enhancement of tumor growth inhibition by carbon-ion beams in esophageal cancer. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 9, 117-120 (1998).
- Takahashi T., Mitsuhashi N., Furuta M., Hasegawa M., Ohno T., Saito Y., Sakurai. H H., Nakano T., Niibe H.: Apoptosis induced by heavy ion (carbon) irradiation of two human tumours with different radiosensitivities in vivo: relative biological effectiveness(RBE) of carbon beam. *Anticancer Res.* 18, 253-256 (1998).
- Tsuboi K., Tsuchida Y., Nose T., Ando K.: Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell lines with *p53* mutation: clonogenic survival and cell-cycle analysis. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 71-79 (1998).
- Waldren C., Vannais D., Drabek R., Gustafson D., Kraemer S., Lenarczyk M., Kronenberg A., Hei T., Ueno A.: Analysis of mutant quantity and quality in human-hamster hybrid AL and AL-179 cells exposed to ¹³⁷Cs-gamma or HZE-Fe ions. *Adv. Space Res.* 22, 579-585 (1998).
- Yoshikawa I., Takatsuji T., Hoshi M., Takada J., Kanai T., Furusawa Y., Nikjoo H., Ikenaga M.: The relative biological effectiveness of accelerated carbon ions with different LET for inducing mitotic crossing over and intragenic reversion of the white-ivory allele in *Drosophila* larvae. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 239-248 (1998).
- 場崎潔、阿部由直、立崎英夫、赤井沢隆、安藤総一郎、安藤興一：マウス小腸腺窩細胞の分裂遅延、アポトーシス高感受性細胞群生存率およびコロニー形成能をエンドポイントとした炭素線ビームの RBE、日本放射線腫瘍学会誌 10, 27-33 (1998).
- 川崎祥二他：重粒子線の生物学的効果比と潜在性地誌損傷からの回復、岡山大学医療技術短期大学部紀要 9, 75-81 (1998).
- 坪井康次、土田幸広、高野晋吾、能勢忠男、安藤興一：悪性神経膠腫の重粒子線治療に関する基礎研究、*Neuro-Oncology* 8, 17-20 (1998).
- 田内広、遠藤 暁、松浦伸也、笠井清美、古澤佳也、鈴木雅雄、安藤興一、澤田昭三、小松賢志：マウス L5178Y 細胞における HPRT 欠損突然変異の LET および細胞周期依存性、*広島医学* 51, 422-424 (1998).
- 伏木信次：遺伝子からみた脳形成障害の発生病理、*京府医大誌* 107, 767-782 (1998).
- Ando K., Koike S., Ohira C., Chen Y.-J., Nojima K., Ando S., Ohbuchi T., Kobayashi N., Shimizu W., Urano M.: Accelerated reoxygenation of a murine fibrosarcoma after carbon ion radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 505-512 (1999).
- Cui X., Brennenman M., Meyne J., Oshimura M., Goodwin E.H., Chen D.J.: The XRCC2 and XRCC3 repair genes are required for chromosome stability in mammalian cells. *Mutation Research* 434, 75-88 (1999).
- Durante M., Yamada S., Ando K., Furusawa Y., Kawata T., Majima H., Nakano T., Tujii H.: Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods. *Phys. Med. Biol.* 44, 1289-1298 (1999).
- Fukuda S., Iida H.: Effects of clinostat microgravity and heavy-particle radiation on bone and calcium metabolism in rats. *J. Jpn. Soc. Bone Morphom.* 9, 35-44 (1999).
- Hirai K., Yoshioka H., Kihara M., Hasegawa K., Sakamoto T., Sawada T., Fushiki S.: Effects of ethanol on neuronal migration and neural cell adhesion molecules in the embryonic rat cerebral cortex: a tissue culture study. *Dev. Brain Res.* 118, 205-210 (1999).
- Hirai K., Yoshioka H., Kihara M., Hasegawa K., Sakamoto T., Sawada T., Fushiki S.: Inhibiting neuronal migration by blocking NMDA receptors in the embryonic rat cerebral cortex: a tissue culture study. *Dev. Brain Res.* 114, 63-67 (1999).
- Ihara M., Suwa A., Komatsu K., Shimasaki T., Okaichi K., Hendrickson E.A., Okumura Y.: Heat sensitivity of double-strand DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) activity. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 253-258 (1999).
- Inouye M., Hayasaka S., Takahashi S., Kubota Y., Murata Y.: A comparison of effects between accelerated heavy ion irradiation and X-irradiation on the development of rat cerebellum. *Environmental Medicine* 43, 69-71 (1999).
- Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Shioura H., Ohtsubo T., Kitai R., Ohnishi T., Kano E.: Intercellular signaling initiated by nitric oxide produced in heat-shocked human glioblastoma cells. *Nitric Oxide* 3, 180-189 (1999).
- Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Ohnishi K., Ohtsubo T., Kitai R., Shioura H., Ohnishi T., Kano E.: Nitric oxide is an initiator of intercellular signal transduction for stress response after hyperthermia in mutant *p53* cells of human glioblastoma. *Cancer Res.* 59, 3239-3244 (1999).

- Nishimura M., Wakana S., Kakinuma S., Mita K., Ishii H., Kobayashi S., Ogiu T., Sado T., Shimada Y.: Low frequency of Ras gene mutation in spontaneous and gamma-ray-induced thymic lymphomas of scid mice. *Radiat. Res.* 151, 142-149, (1999).
- Ofuchi T., Suzuki M., Kase Y., Ando K., Isono K., Ochiai T.: Chromosome breakage and cell lethality in human hepatoma cells irradiated with x rays and carbon-ion beams. *J. Radiat. Res.* 40, 125-133 (1999).
- Ohnishi T., Takahashi A., Ohnishi K., Matsumoto H.: DNA damage formation and *p53* accumulation in mammalian cells exposed to the space environment. *Biol. Sci. Space* 13, 82-87 (1999).
- Ohnishi T., Ohnishi K., Wang X., Takahashi A., Okaichi K.: Restoration of mutant TP53 to normal TP53 function by glycerol as a chemical chaperone. *Radiat. Res.* 151, 498-500 (1999).
- Okaichi K., Wang L., Sasaki J., Saya H., Tada M., Okumura Y.: A point mutation of human *p53*, which was not detected as a mutation by a yeast functional assay, led to apoptosis but not p21Waf-1/Cip1/Sdi1 expression in response to ionizing radiation in a human osteosarcoma cell line, Saos-2. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 975-980 (1999).
- Okochi E., Watanabe E., Shimada Y., Takahashi S., Wakazono K., Shirai T., Sugimura T., Nagao M., Ushijima T.: Preferential induction of guanine deletion at 5'-GGGA-3' in rat mammary glands by 2-amino -1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine. *Carcinogenesis* 20, 1933-1938 (1999).
- Sun X-Z., Takahashi S., Fukui Y., Hisano S., Kubota Y., Sato H., Inoue M.: Different patterns of abnormal neuronal migration in the cerebral cortex of mice prenatally exposed to irradiation. *Dev. Brain Res.* 114, 99-108 (1999).
- Takatsuji T., Yoshikawa I., Sasaki M.S.: Generalized concept of the LET-RBE relationship of radiation-induced chromosome aberration and cell death. *J. Radiat. Res.* 40, 59-69 (1999).
- Tauchi H., Endo S., Eguchi-Kasai K., Furusawa Y., Suzuki M., Matsuura S., Ando K., Nakamura S., Sawada S., Komatsu K.: Cell cycle and LET dependence for radiation-induced mutation: A possible mechanism for reversed dose-rate effect. *J. Radiat. Res.* 40 [Sup.], 45-52 (1999).
- Tsuchida Y., Tsuboi K., Ohyama H., Ohno T., Nose T., Ando K.: Cell death induced by high-LET carbon beams in human Glioblastoma cell lines. *Brain Tumor Pathology* 15, 71-76 (1999).
- Yoshikawa I., Takatsuji T., Nagano M., Takada J., Endo S., Hoshi M.: RBE LET relationships of high-LET radiations in *Drosophila* mutations. *J. Radiat. Res.* 40 [Sup.], 106-119 (1999).
- Ando S., Nojima K., Ishihara H., Suzuki M., Ando M., Majima H., Ando K., Kuriyama T.: Induction by carbon-ion irradiation of the expression of vascular endothelial growth factor in lung carcinoma cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1121-1127 (2000).
- Aoki M., Furusawa Y., Yamada T.: LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V79 cells. *J. Radiat. Res.* 41, 163-175 (2000).
- Durante M., Yamada S., Ando K., Furusawa Y., Kawata T., Majima H., Nakano T., Tujii H.: X-rays vs. carbon-ion tumor therapy: Cytogenetic damage in lymphocytes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 47, 793-798 (2000).
- Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T., Ando K.: 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 (2000).
- Hatashita M., Kano E., Hayashi S., Matsumoto H., Ohtsubo T., Jin Z.-H., Itoh H.: Effect of the *p53* gene on synchronization of cells with hydroxyurea and on the cell phase response to hyperthermia in vitro, *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.*, 16, 107-115 (2000).
- Inouye M., Takahashi S., Kubota Y., Hayasaka S., Murata Y.: Similarity between effects of carbon-ion irradiation and X-irradiation on the development of rat brain. *J. Radiat. Res.* 41, 303-311 (2000).
- Kang Y., Hirano K., Suzuki N., Enomoto A., Morita A., Irimura T., Sakai K.: Increased expression after X-irradiation of MUC1 in cultured human colon carcinoma HT-29 cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 324-30 (2000).
- Kawata T., Gotoh E., Durante M., Wu H., George K., Furusawa Y., Cucinotta F.A.: High-LET radiation-induced aberrations in prematurely condensed G2 chromosomes of human fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 929-937 (2000).
- Kraemer S.M., Ueno A., Kronenberg A., Waldren C.A.: Measuring the spectrum of mutations induced by nitrogen ions and protons in the human-hamster hybrid cell line, ALC. *Radiat. Res.* 154, 743-751 (2000).
- Kubota Y., Takahashi S., Sun X-Z., Sato H., Aizawa S., Yoshida K.: Radiation-induced tissue abnormalities in fetal brain are related to apoptosis immediately after irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 649-659 (2000).
- Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Shioura H., Ohtsubo T., Kitai R., Ohnishi T., Yukawa O., Furusawa Y., Kano E.: Induction of radioresistance to accelerated carbon-ion beams in recipient cells by nitric oxide excreted from irradiated donor cells of human glioblastoma. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1649-1657 (2000).

- Matsumoto H., Hayashi S., Jin Z.-H., Hatashita M., Kano E.: Interactive effects of nitric oxide and *p53* on cellular thermosensitivity. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 16, 69-82 (2000).
- Nakagawa H., Moritake T., Tsuboi K., Ikota N., Ozawa T.: Induction of superoxide in glioma cell line U87 stimulated with lipopolysaccharide and interferon gamma: ESR using a new flow-type Quartz cell. *FEBS Lett.* 14, 187-190 (2000).
- Nojima K., Ando K., Fujiwara H., Ando S.: Effects of carbon ions on primary cultures of mouse brain cells. *Adv. Space Res.* 25, 2051-2056 (2000).
- Ohnishi T., Komatsu K., Tauchi H., Wang X., Takahashi A., Ohnishi K., Shiba A., Matsumoto H.: Heat-induced accumulation of *p53* and *hsp72* is suppressed in lung fibroblasts from SCID mice. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 711-716 (2000).
- Sasaki R., Murakami M., Okamoto Y., Kono K., Yoden E., Nakajima T., Nabeshima S., Kuroda Y.: The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1337-1345 (2000).
- Shimada Y., Nishimura M., Kakinuma S., Okumoto M., Shiroishi T., H. Clifton K., Wakana S.: Radiation-associated loss of heterozygosity at the *Znfn1a1*(Ikaros) locus on chromosome 11 in murine thymic lymphomas. *Radiat. Res.* 154, 293-300 (2000).
- Shimura M., Okuma E., Yuo A., Hatake K., Takaku F., Ishizaka Y.: Oxidative stress involved in room temperature induced apoptosis of HL-60 cells. *J. Leukoc. Biol.* 68, 87-96 (2000).
- Suzuki M., Kase Y., Yamaguchi H., Kanai T., Ando K.: Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 241-250 (2000).
- Suzuki M., Kase Y., Kanai T., Ando K.: Change in radiosensitivity with fractionated-dose irradiation of carbon-ion beams in five different human cell lines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 251-258 (2000).
- Takahashi A., Ohnishi K., Tsuji K., Matsumoto H., Aoki H., Wang X., Tamamoto T., Yukawa O., Furusawa Y., Ejima Y., Tachibana A., Ohnishi T.: WAF1 accumulation by carbon-ion beam and alpha-particle irradiation in human glioblastoma cultured cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 335-341 (2000).
- Takahashi A., Ohnishi K., Wang X., Kobayashi M., Matsumoto H., Tamamoto T., Aoki H., Furusawa Y., Yukawa O., Ohnishi T.: The dependence of *p53* on the radiation enhancement of thermosensitivity at different LET. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 489-494 (2000).
- Takano S., Tsuboi K., Tomono Y., Mitsui Y., Nose T.: Tissue factor, osteopontin, (alpha)v(beta)3 integrin expression in microvasculature of gliomas associated with vascular endothelial growth factor expression. *Br. J. Cancer* 82, 1967-1973 (2000).
- Tauchi H., Komatsu K., Ishizaki K., Yatagai F., Kato T.: Mutation spectrum of MSH3-deficient HHUA/chr.2 cells reflects in vivo activity of the MSH3 gene product in mismatch repair. *Mutat. Res.* 447, 155-164 (2000).
- Waldren C.A., Ueno A., Vannais D.B., Kraemer S.M., Lenarczyk M., Zhang Y., Kronenberg A., Davies A., Hei T.K.: A brief look at some in vitro tests of genotoxic effects of ionizing radiation; Experience with the AL-CD59 assay. *Rad. Res.* 527-530 (2000).
- Yamada S., Durante M., Ando K., Furusawa Y., Kawata T., Majima H., Tsujii H.: Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity. *Cancer Lett.* 150, 215-221 (2000).
- Yano R., Shimura M., Taniguchi M., Hayashi Y., Suzuki T., Hatake K., Takaku F., Ishizaka Y.: Selective gene transfer to neuroblastoma cells by a monoclonal antibody targeting RET, a receptor tyrosine kinase. *Human Gene Therapy* 11, 995-1004 (2000).
- Ando K., Furusawa Y., Suzuki M., Nojima K., Majima H., Koike S., Aoki M., Shimizu W., Futami Y., Ogino T., Murayama S., Ikeda H.: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East. *J. Radiat. Res.* 42, 79-89 (2001).
- Ando K.: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East. *Physica Medica* 17, S292-295 (2001).
- Costes S., Sachs R., Hlatky L., Vannais D., Waldren C.A., Fouladi B.: Large-mutation spectra induced at hemi-zygous loci by low-LET radiation; evidence for intrachromosomal proximity effects. *Radiat. Res.* 156, 545-557 (2001).
- Durante M.: Influence of the shielding on the space radiation biological effectiveness, *Physica Medica* 17, S269-271 (2001).

- Durante M., Antonelli F., Ballarini F., Belli M., Bettega D., Biaggi M., Calzolari P., Ferrari A., Gialanella G., Giussani A., Grossi G., Massariello P., Ottolenghi A., Pugliese M., Scampoli P., Simone G., Sorrentino E., Tabocchini M.A., Tallone L.: Space radiation shielding: biological effects of accelerated iron ions and their modification by aluminum or lucite shields, *Micrograv. Space Stat. Utiliz.*, 2, 179-181 (2001).
- Furusawa T., Kotani E., Ichida M., Sugimura Y., Yamanaka H., Takahashi S., Fukui M., Kogure K., Sakaguchi B., Fujii H., Ikenaga M., Watanabe T.: Embryonic development in the eggs of the silkworm, *Bombyx mori*, exposed to the space environment. *Biol. Sci. Space* 15, 1-6 (2001).
- Furusawa Y.: LET and repair of DNA double-strand break. *Jpn. J. Cancer Clin.* 47, 17-20 (2001).
- George K., Wu H., Willingham V., Furusawa Y., Kawata T., Cucinotta F.A.: High- and low-LET induced chromosome damage in human lymphocytes: a time-course of aberrations in metaphase and interphase. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 175-183 (2001).
- Hinoue A., Fushiki S., Nishimura Y., Shiota K.: In utero exposure to brief hyperthermia interferes with the production and migration of neocortical neurons and induces apoptotic neuronal death in the fetal mouse brain. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 132, 59-67 (2001).
- Kawata T., Durante M., Furusawa Y., George K., Ito H., Wu H., Cucinotta F.A.: G2-Chromosome aberrations induced by high-LET radiations. *Adv. Space Res.* 27, 383-391 (2001).
- Kawata T., Durante M., Furusawa Y., George K., Takai N., Wu H., Cucinotta F.A.: Dose-response of initial G2-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 165-174 (2001).
- Kawata T., Ito H., Furusawa Y., Durante M., George K., Wu H., Cucinotta F.: Heavy-ion induced chromatid break and repair kinetics in normal human fibroblasts. *Biol. Sci. Space* 15, 276-277 (2001).
- Kawata T., Durante M., Furusawa Y., George K., Ito H., Wu H., Cucinotta F.A.: Rejoining of isochromatid breaks induced by heavy ions in G2-phase normal human fibroblasts. *Radiat. Res.* 156, 598-602 (2001).
- Kawata T., Durante M., George K., Furusawa Y., Gotoh E., Takai N., Wu H., Cucinotta F.A.: Kinetics of chromatid break repair in G2-human fibroblasts exposed to low- and high-LET radiations, *Physica Medica* 17S1, 226-228 (2001).
- Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Ohnishi K., Shioura H., Ohtsubo T., Kitai R., Ohnishi T., Kano E.: Induction of radioresistance by nitric oxide-mediated bystander effect. *Radiat. Res.* 155, 387-396 (2001).
- Mehnati P., Yatagai F., Tsuzuki T., Hanaoka F., Sasaki H.: Judgment on "Hit or Non-hit" of CHO cells exposed to accelerate heavy- ions (Fe- or Ar-ions) using division delay and CR-39 plastics as an indicator. *Fukuoka Acta Med.* 92, 46-58 (2001).
- Murakami M., Minamihisamatsu M., Sato K., Hayata I.: Structural analysis of heavy ion radiation-induced chromosome aberration by atomic force microscopy. *J. Biochem. Biophys. Methods* 48, 293-301 (2001).
- Nishimura M., Kakinuma S., Wakana S., Mukaigawara A., Mita K., Sado T., Ogiu T., Shimada Y.: Reduced sensitivity to and ras mutation spectrum of N-ethyl- N-nitrosourea-induced thymic lymphomas in adult C.B-17 scid mice. *Mut. Res.* 486, 275-283 (2001).
- Ohtsubo T., Igawa H., Saito T., Matsumoto H., Park H.J., Song C.W., Kano E., Saito H.: Acidic environment modifies heat- or radiation-induced apoptosis in human maxillary cancer cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 1391-1398 (2001).
- Oya N., Sasai K., Shibata T., Takagi T., Shibuya K., Koike S., Nojima K., Furusawa Y., Ando K., Hiraoka M.: Time course of reoxygenation in experimental murine tumors after carbon-beam and X-ray irradiation. *J. Radiat. Res.* 42, 131-141 (2001).
- Shao C., Aoki M., Furusawa Y.: Medium-mediated bystander effects on HSG cells co-cultivated with cells irradiated by X-rays or a 290 MeV/u carbon beam. *J. Radiat. Res.* 42, 305-316 (2001).
- Shigematsu N., Ihara N., Kawata T., Kawaguchi O., Takeda A., Ishibashi R., Kutsuki S., Kubo A., Kanai T., Furusawa Y., Isobe K., Uno T., Ito H.: Cell killing and mutation induction by heavy ion beams. *Int. J. Mol. Med.* 7, 509-513 (2001).
- Shimada Y., Nishimura M., Kakinuma S., Takeuchi T., Ogiu T., Suzuki G., Nakata Y., Sasanuma S., Mita K., 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, 465-73 (2001).
- Sun X.Z., Takahashi S., Fukui Y., Hisano S., Kubota Y., Sato H., Inouye M.: Neurogenesis of heterotopic gray matter in the brain of the microcephalic mouse. *J. Neurosci. Res.* 66, 1083-1093 (2001).

- Suzuki M., Piao C.Q., Hall E.J., Hei T.K.: Cell killing and chromatid damage in primary human bronchial epithelial cells irradiated with accelerated ^{56}Fe ions. *Radiat. Res.* 155, 432-439 (2001).
- Suzuki S., Miura Y., Mizuno S., Furusawa Y.: Theoretical analysis of mixed irradiation (3). *Biol. Sci. Space* 15, 264-265 (2001).
- Takahashi A., Ohnishi K., Asakawa I., Kondo N., Nakagawa H., Yonezawa M., Tachibana A., Matsumoto H., Ohnishi T.: Radiation response of apoptosis in C57BL/6N mouse spleen after whole-body irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 939-945 (2001).
- Takahashi A., Ohnishi K., Ota I., Asakawa I., Tamamoto T., Furusawa Y., Matsumoto H., Ohnishi T.: *p53*-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 1043-1051 (2001).
- Takano S., Sone H., Tsuboi K., Matsumura A., Nose T., Mistui Y.: Thrombospondin-1 inhibits glioma angiogenesis. *Neuro-Oncology* 3, 271 (2001).
- Takano S., Tsuboi K., Matsumura A., Ohshima N., Mistui Y., Nose T.: Interferon-beta inhibits glioma angiogenesis in vitro and in vivo through down-regulation of VEGF and up-regulation of IP-10. *Neuro-Oncology* 3, S44 (2001).
- Tsuzuki A., Egashira T. and Kura S.: Analysis of *MTH1* gene function in mice with targeted mutagenesis. *Mutat. Res.* 477, 71-78 (2001).
- Watanabe N., Okochi E., Hirayama Y., Shimada Y., Yanagihara K., Yoshida M., Takahashi S., Mochizuki M., Sugimura T., Nagao M., Ushijima T.: Single nucleotide instability without microsatellite instability in rat mammary carcinomas. *Cancer Res.* 61, 2632-2640 (2001).
- 小西輝昭、中島宏、岡庭達也、竹安明浩、檜枝光太郎、安田仲宏、佐藤幸夫、古澤佳也：重粒子線照射による DNA および細胞に及ぼす影響評価のための CR-39 の利用、放射線 27, 43-54 (2001).
- 伏木信次：脳形成障害の分子病態、小児の脳神経 26, 95-101 (2001).
- Aoki M., Furusawa Y., Shibamoto Y., Tsujitani M.: Effect of a hypoxic cell sensitizer Dranidazole in radiation-induced apoptosis of mouse L5178Y lymphoma cells. *J. Radiat. Res.* 43, 161-166 (2002).
- Asakawa I., Yoshimura H., Takahashi A., Ohnishi K., Nakagawa H., Ota I., Furusawa Y., Tamamoto T., Ohishi H., Ohnishi T.: Radiation-induced growth inhibition in transplanted human tongue carcinomas with different *p53* gene status. *Anticancer Res.* 22, 2037-2044 (2002).
- Durante M.: Biological effects of cosmic radiation in low-Earth orbit, *Int. J. Mod. Phys.*, A17, 1713-1721 (2002).
- Durante M., Gialanella G., Grossi G., Pugliese M., Scampoli P., Kawata T., Yasuda N., Furusawa Y.: Influence of the shielding on the induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed to high-energy iron ions. *J. Radiat. Res.* 43, S107-S111 (2002).
- Fukuda S., Iida H., Yan X.: Preventive effects of running exercise on bones in heavy ion particle irradiated rats, *J. Radiat. Res.* 43, S233-S238 (2002).
- Furusawa Y., Aoki M., Durante M.: Simultaneous exposure of mammalian cells to heavy ions and X-rays. *Adv. Space Res.* 30, 877-884 (2002).
- Hino O., Mitani H., Sakurai J.: "Second hit" of *Tsc2* gene in radiation induced renal tumors of Eker rat model. *International Congress Series* 1236, 163-174 (2002).
- Hosoi Y., Matsumoto Y., Tomita M., Enomoto A., Morita A., Sakai K., Nakagawa K., Umeda N., Zhao H.J., Ono T., Suzuki N.: Phosphorothioate oligonucleotides, suramin and heparin inhibit DNA-dependent protein kinase activity. *Br. J. Cancer* 86, 803-808 (2002).
- Jin Z.H., Shioura H., Kano E., Hayashi S., Hatashita M., Matsumoto H., Ohtsubo T.: Effects of combined treatment with 40 degree C hyperthermia and bleomycin on the accumulation of heat shock protein in murine L cells. *Int. J. Oncol.* 20, 137-142 (2002).
- Kagawa K., Murakami M., Ishikawa Y., Abe M., Akagi T., Yanou T., Kagiya G., Furusawa Y., Ando K., Nojima K., Aoki M., Kanai T.: Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54, 928-938 (2002).
- Kakinuma S., Nishimura M., Sasanuma S., Mita K., Suzuki G., Katsura Y., Sado T., 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).
- Kawata T., Ito H., Motoori K., Ueda T., Shigematsu N., Furusawa Y., Durante M., George K., Wu H., Cucinotta F.A.: Induction of chromatin damage and distribution of isochromatid breaks in human fibroblast cells exposed to heavy ion. *J. Radiat. Res.* 43, S169-S173 (2002).
- Kobayashi K., Hosoi R., Momosaki S., Koike S., Ando K., Nishimura T., Inoue O.: Enhancement of the relative uptake of ^{18}F -FDG in mouse fibrosarcoma by rolipram. *Ann. Nucl. Med.* 16, 507-510 (2002).

- Koike S., Ando K., Uzawa A., Takai N., Furusawa Y., Fukawa T., Oohira C., Aoki M., Monobe M., Lee R., Suzuki M., Nojima K.: Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions. *Radiation Protection Dosimetry* 99, 405-408 (2002).
- Koike S., Ando K., Oohira C., Fukawa T., Lee R., Takai N., Monobe M., Furusawa Y., Aoki M., Yamada S., Shimizu W., Nojima K., Majima H.: Relative biological effectiveness of 290 MeV/u carbon ions for the growth delay of a radioresistant murine fibrosarcoma. *J. Radiat. Res.* 43, 247-255 (2002).
- Kotani E., Furusawa T., Nagaoka S., Nojima K., Fujii H., Sugimura Y., Ichida M., Suzuki E., Nagamatsu A., Todo T., Ikenaga M.: Somatic mutation in larvae of the silkworm, *Bombyx mori*, induced by heavy-ion irradiation to diapause eggs. *J. Radiat. Res.* 43, S193-S198 (2002).
- Momosaki S., Sun X.-Z., Takai N., Hosoi R., Inoue O., Takahashi S.: 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).
- Monobe M., Ando K.: Drinking beer reduces radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. *J. Radiat. Res.* 43, 237-245 (2002).
- Ritter S., Nasonova E., Furusawa Y., Ando K.: Relationship between aberration yield and mitotic delay in human lymphocytes exposed to 200 MeV/u Fe-ions or X-rays. *J. Radiat. Res.* 43, S175-179 (2002).
- Sakashita T., Doi M., Yasuda H., Fuma S., Hader D.-P.: Effects of gamma-ray and high energy carbon ion irradiation on swimming velocity of *Euglena gracilis*. *Adv. Space Res.* 30, 1023-1030 (2002).
- Sakashita T., Doi M., Yasuda H., Takeda H., Fuma S., Nakamura Y., Hader D.-P.: High-energy carbon ion irradiation and the inhibition of negative gravitaxis in *Euglena gracilis*. *Z. Int. J. Radiat. Biol.* 78, 1055-1060 (2002).
- Sakashita T., Doi M., Yasuda H., Takeda H., Fuma S., Nakamura Y., Hader D.-P.: Comparative study of gamma-ray and high-energy carbon ion irradiation on negative gravitaxis in *Euglena gracilis*. *Journal of Plant Physiology* 159, 1355-1360 (2002).
- Sakashita T., Doi M., Yasuda H., Fuma S., Hader D.-P.: Protection of negative gravitaxis in *Euglena gracilis* Z against gamma-ray irradiation by Trolox C. *J. Radiat. Res.* 43, S257-S259 (2002).
- Shao C., Furusawa Y., Aoki M., Matsumoto H., Ando K.: Nitric oxide-mediated bystander effect induced by heavy-ions in human salivary gland tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 837-844 (2002).
- Sun X.Z., Takahashi S., Inouye M., Fukui Y.: Distribution of calbindin-D28K immunoreactive neurons in rat primary motor cortex. *J. Med. Invest.* 49, 35-39 (2002).
- Sun X.-Z., Takahashi S., Kuobota Y., Sato H., Cui C., Fukui Y., Inoue M.: Types and three dimensional distribution of neuronal ectopias in the brain of mice prenatally subjected to X-irradiation. *J. Radiat. Res.* 43, 89-98 (2002).
- Suzuki S., Miura Y., Mizuno S., Furusawa Y.: Models for mixed irradiation with a 'Reciprocal-Time' pattern of the repair function. *J. Radiat. Res.* 43, 257-267 (2002).
- Takahashi S., Sun X.-Z., Kubota Y., Takai N., Nojima K.: Histological and elemental changes in the rat brain after local irradiation with carbon ion beams. *J. Radiat. Res.* 43, 143-152 (2002).
- Tauchi H., Ichimasa M., Ichimasa Y., Shiraishi T., Morishima K., Matsuura S., Komatsu K.: Studies of mutagenesis caused by low dose rate tritium radiation using a novel hyper-sensitive detection system. *Fusion Science and Technology* 41, 413-416 (2002).
- Wu H., Furusawa Y., George K., Kawata T., Cucinotta F.A.: Analysis of unrejoined chromosomal breakage in human fibroblast cells exposed to low- and high-LET radiation. *J. Radiat. Res.* 43, S181-S185 (2002).
- Yamamoto K., Takeda N., Yamatodani A.: Establishment of an animal model for radiation-induced vomiting in rats using pica. *J. Radiat. Res.* 43, 135-141 (2002).
- Yamamoto K., Matsunaga S., Matsui M., Takeda N., Yamatodani A.: Pica in mice as a new model for the study of emesis. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24, 135-139 (2002).
- Zhou H., Randers-Pehrson G., Suzuki M., Waldren C.A., Hei T.K.: Genotoxic damage in non-irradiated cells: Contribution from the bystander effect. *Radiation Protection Dosimetry* 99, 227-232 (2002).
- Zhou H., Suzuki M., Geard C.R., Hei T.K.: Effects of irradiated medium with or without cells on bystander cell responses. *Mutat. Res.* 499, 135-141 (2002).
- Ishihara H., Tanaka I., Wan H., Cheeramakara C.: Disappearance of nuclear binding proteins specifically bound to the upstream region of the interleukin-1 beta gene immediately after irradiation of mouse Macrophages. *J. Radiat. Res.* 44, 117-123 (2003).
- Kotani E., Ohba T., Niwa T., Storey K.B., Storey J.B., Hara S., Saito H., Sugimura Y., Furusawa T.: 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).

- Lenarczyk M., Ueno A., B. Vannais D., Kraemer S., Kronenberg A., C. Roberts J., Tatsumi K., Hei T.K., Waldren C.A.: The "pro-drug" RibCys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells. *Radiat. Res.* 160, 579-583 (2003).
- Monobe M., Arimoto-Kobayashi S., Ando K.: b-Pseudouridine, a beer component, reduces radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. *Mutation Research* 538, 93-99 (2003).
- Monobe M., Koike S., Uzawa A., Ando K.: Effects of beer administration in mice on acute toxicities induced by X rays and carbon ions. *J. Radiat. Res.* 44, 75-80 (2003).
- Moritake T., Tsuboi K., Anzai K., Ozawa T., Nose T.: Reduction of nitroxides and radioprotective ability in Glioblastoma cells. *Brain Tumor Pathology* 20, 1-5 (2003).
- 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. *Radiat. Res.* 159, 670-675 (2003).
- Okeda R., Okada S., Kawano A., Matsushita S., Kuroiwa T.: Neuropathology of delayed encephalopathy in cats induced by heavy-ion irradiation. *J. Radiat. Res.* 44, 345-352 (2003).
- Sawajiri M., Mizoe J., Tanimoto K.: Changes in osteoclasts after irradiation with carbon ion particles. *Radiat. Environ Biophys.* 42, 219-223 (2003).
- Sawajiri M., Mizoe J.: Changes in bone volume after irradiation with carbon ions. *Radiat. Environ. Biophys.* 42, 101-106 (2003).
- Shao C., Furusawa Y., Aoki M.: Sper/NO-induced reversible proliferation inhibition and cycle arrests associated with a micronucleus induction in HSG cells, Nitric Oxide: *Biol. Chem.* 8, 83-88 (2003).
- Shao C., Furusawa Y., Aoki M., Ando K.: Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effect on human fibroblast cell. *Radiat. Res.* 160, 318-323 (2003).
- Shimada Y., Nishimura M., Kakinuma S., Ogiu T., Fujimoto H., Kubo A., Nagai J., Tano K., Yoshinaga S., Bhakat K.K.: Genetic susceptibility to thymic lymphomas and *K-ras* gene mutation in mice after exposure to X-rays and *N*-ethyl-*N*-nitrosourea. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 423-430 (2003).
- Suzuki M., Tsuruoka C., Kanai T., Kato T., Yatagai F., Watanabe M.: Qualitative and quantitative difference in mutation induction between carbon- and neon-ion beams in normal human cells. *Biol. Sci. Space* 17, 302-306 (2003).
- Takahashi A., Ota I., Tamamoto T., Asakawa I., Nagata Y., Nakagawa H., Kondo N., Ohnishi K., Furusawa Y., Matsumoto H., Ohnishi T.: *p53*-dependent hyperthermic enhancement of tumor growth inhibition by X-ray or Carbon-ion beam irradiation. *Int. J. Hyperthermia* 19, 145-153 (2003).
- Takahashi Y., Teshima T., Kawaguchi N., Hamada Y., Mori S., Madachi A., Ikeda S., Mizuno H., Ogata T., Nojima K., Furusawa Y., Matsuura N.: Heavy ion irradiation inhibits in vitro angiogenesis even at sublethal dose. *Cancer Res.* 63, 4253-4257 (2003).
- Ueno A., Vannais D., Lenarczyk M., Waldren C.A.: Ascorbate added after irradiation reduces the mutant yield and alters the spectra of CD59-mutants in AL cells irradiated with high LET carbon beam. *J. Radiat. Res.* 43, S245-S249 (2003).
- Wu H., Durante M., Furusawa Y., George K., Kawata T., Cucinotta F.A.: 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).
- Ishihara H., Tanaka I., Wan H., Nojima K., Yoshida K.: Retrotransposition of limited deletion type of intracisternal A-particle elements in the myeloid leukemia cells of C3H/He mice. *J. Radiat. Res.* 45, 25-32 (2004).
- Nishimura M., Kakinuma S., Yamamoto D., Kobayashi Y., Suzuki G., Sado T., Shimada Y.: 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).
- Waldren C.A., Vannais D.B., Ueno A.M.: A role for long-lived radicals (LLR) in radiation-induced mutation and persistent chromosomal instability: counteraction by ascorbate and RibCys but not DMSO. *Mutat. Res.* 551, 255-265 (2004).
- Waldren C.A.: Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shifts. *Hum. Exp. Toxicol.* 23, 95-100 (2004).
- Yasumura K., Sugimura I., Igarashi K., Kakinuma S., Nishimura M., Doi M., Shimada Y.: Altered expression of Tgf and Dap3 in Ikaros-defective T cell lymphomas induced by X-irradiation in B6C3F1 mice. *British Journal of Haematology* 124, 179-185 (2004).

物理・工学

- Hiraoka T., Kawashima K., Hoshino K., Bichsel H.: Energy loss of 70 MeV protons in tissue-substitute materials. *Phys. Med. Biol.* 39, 983-991 (1994).

- Kitagawa A., Yamada S., Kohno T., Murakami T., Muramatsu M., Noda K., Ogawa H., Sato Y., Yamada T., Yoshizawa J., Fu S., Sekiguchi M., Ohshiro Y., Hattori T., Shibuya S., Matsushita H., Sawada K., Morishita O.: Development of the National Institute of Radiological Sciences electron cyclotron resonance ion source for the heavy ion medical accelerator in Chiba, Rev. Sci. Instrum. 65, 1087-1089 (1994).
- 古山浩子、遠藤真広: Digitally reconstructed radiograph の開発、Jpn. J. Med. Phys., 14, 198-200 (1994).
- Hiraoka T., Bichsel H.: Stopping powers and ranges for heavy ions. Jpn. J. Med. Phys. 15, 91-100 (1995).
- Presnyakov L.P., Tawara H., Tolstikhina I.Yu., Uskov D.B.: Double ionization of atomic helium under heavy ion impact. J. Phys. B 28, 785-793 (1995).
- Sato K., Yamada S., Ogawa H., Kawachi K., Araki N., Itano A., Kanazawa M., Kitagawa K., Kohno T., Kumada M., Murakami T., Muramatsu M., Noda K., Sato S., Sato Y., Takada E., Tanaka A., Tashiro K., Torikoshi M., Yoshizawa J., Endo M., Furusawa Y., Kanai T., Koyama-Ito H., Matsufuji N., Minohara S., Miyahara N., Soga F., Suzuki M., Tomura H., Hirao Y.: Performance of HIMAC, Nucl. Phys. A588 229c-234c (1995).
- Utsunomiya H., Yamagata T., Yamagami M., Miki K., Kubono S., H. Tanaka M., Matsuyama Y., Sakurai H., Murakami T.: A high rate multi-wire drift chamber for heavy ion detection. Mem. Konan Univ., Sci. Ser. 42, 45-59 (1995).
- 遠藤真広、古山浩子、簗原伸一: 重粒子治療における 3 次元画像の役割、Medical Imaging Technology 13, 221-226 (1995).
- 宮本修治、小川正雄: ビーム標的相互作用実験 (重イオン・標的相互作用)、J. of Plasma and Fusion Research 71, 951-957 (1995).
- Doke T., Hayashi T., Hasebe N., Kikuchi J., Kono S., Murakami T., Sakaguchi T., Takahashi K., Takashima T.: A new silicon detector telescope for measuring the Linear Energy Transfer distribution over the range from 0.2 to 400 keV/ μm in space. Jpn. J. Appl. Phys. 35, 6241-6247 (1996).
- Endo M., Koyama-Ito H., Minohara S., Miyahara N., Tomura H., Kanai T., Kawachi K., Tsujii H.: HIPLAN-a heavy ion treatment planning system at HIMAC. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 8, 231-238 (1996).
- Hosokai T., Nakajima M., Iwase O., Nakamura T., Endou T., Fujii K., Aoki T., Horioka K., Kohno T., Oguri Y., Murakami T., Miyamoto S., Ogawa M.: Beam plasma interaction experiments at TIT and HIMAC. Fusion Engineering and Design 32-33, 551-556 (1996).
- Inada T., Nishimura K., Satoh H., Futami Y., Tomura H., Matsufuji N., Kanai T., Kawachi K., and Higashi A.: Heavy ion radiography. Jpn. J. Med. Phys. 16, 217-225 (1996).
- Kitagawa A., Yamada S., Muramatsu M., Ogawa H., Sato Y., Torikoshi M., Yoshizawa J., Sekiguchi M., Hattori T., Honda Y., Kimura T., Kobayashi C., Matsushita H., Okada T., Sakamoto H., Shibuya S., Yamamoto M., Sawada K.: Status of ion sources for the Heavy Ion Medical Accelerator HIMAC. Rev. Sci. Instrum. 67, 962-964 (1996).
- Noda K., Kanazawa M., Itano A., Takada E., Torikoshi M., Araki N., Yoshizawa J., Sato K., Yamada S., Ogawa H., Itoh H., Noda A., Tomizawa M., Yoshizawa M.: Slow beam extraction by a transverse RF field with AM and FM. Nucl. Instr. and Meth. A 374, 269-277 (1996).
- Sato Y., Tanaka A., Furusawa Y., Matsumoto S., Murakami T., Soga F., Takeo K., Fujita Y.: Application of 6MeV/n heavy-ion beams to biophysical experiments. Rev. Sci. Instrum. 67, 2000-2004 (1996).
- Shibuya S., Fukushima T., Kimura T., Muramatsu M., Kitagawa A., Yamada S.: Beam tests of a compact 2.45GHz Electron Cyclotron Resonance ion source. Rev. Sci. Instrum. 67, 1171-1173 (1996).
- 平岡武: QA と線量計; 最近の動向、放射線医学物理 16, 236-242 (1996).
- Azuma T., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Tawara H., Kitagawa A., Takada E., Murakami K., Shima K., Matsuo T., Tonuma T., Warczak A.: RECC and REC measurements for heavy ion impact on foil targets at relativistic energies. Physica Scripta T73, 250-251 (1997).
- Azuma T., Ito T., Komaki K., Tonuma T., Sano M., Kitagawa A., Takada E., Tawara H.: Relativistic heavy ion collision studies at HIMAC: X-rays from radiative electron capture into continuum and secondary electrons from binary encounter collisions. Nucl. Instr. and Meth. B 132, 246-249 (1997).
- Chitose N., Katsumura Y., Zuo Z., Domae M., Ishigure K., Murakami T.: Radiolysis of aqueous solutions with pulsed helium ion beams, Yield of $(\text{SCN})_2^-$ formed by scavenging OH as a function of SCN^- concentration. J. Chem. Soc., Faraday Trans. 93, 3939-3944 (1997).

- Fan X., Terasawa M., Mitamura T., Kohno T., Ueda K., Tsubakino H., Yamamoto A., Murakami T., Matsumoto S.: Irradiation effects on the magnetic properties of $\text{La}_{1.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_4$ by high-energy heavy ions, *Nucl. Instr. and Meth. B* 121, 331-334 (1997).
- Ito T., Azuma T., Komaki K., Yamazaki Y., Murakami T., Takada E., Kitagawa A., Sano M.: Channeling with 290MeV/u C^{6+} ions in a Si Crystal. *Physica Scripta* T73, 345-346 (1997).
- Kanai T., Furusawa Y., Fukutsu K., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H.: Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiat. Res.* 147, 78-85 (1997).
- Makino S., Matsuo T., Mizutani M., Sano M., Kohno T., Tonuma T., Tawara H., Kitagawa A., Murakami T.: Net ionization cross sections of rare gases by fully-stripped heavy ion impact. *Physica Scripta* T73, 238-239 (1997).
- Murakami T., Tsuji H., Furusawa Y., Ando K., Kanai T., Yamada S., and Kawachi K.: Medical and Other Applications of High-energy heavy-ion beams from HIMAC, *J. Nucl. Mater.* 248, 360-368 (1997).
- Ohtani H., Irifune T., Saitho H., Fukushima M., Nyui Y., Fukuda K. and Hiraoka T.: Dosimetric Characterization of Radiosurgery X-ray Beams with Film and Detectors. *Bulletin of Tokyo Metropolitan College of Allied Medical Sciences*, No. 10, 31-37, (1997).
- Sakaguchi T., Doke T., Hayashi T., Kikuchi J., Hasebe H., Kashiwagi T., Yamanaka H., Yamaguchi K., Badhwar G.D.: Radiation dosimetry measurements with real time radiation monitoring device(RRMD)-II in Space Shuttle STS-79. *Jpn. J. Appl. Phys.* 36, 7453-7459 (1997).
- Sato Y., Soga F.: Analysis of Relative Biological Effectiveness of high energy heavy-ions in comparison to experimental data. *J. Radiat. Res.* 38, 103-110(1997).
- Tawara H., Azuma T., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Matsuo T., Tonuma T., Shima K., Kitagawa A., Takada E.: X-rays from radiative electron capture into continuum at relativistic heavy ion collisions. *Phys. Rev. A* 55, 808-811 (1997).
- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Shirai T., Torikoshi M., Tadokoro M., Nishi M., Noda A., Noda K., Yamada S., Fujita Y.: Parallel plate ionization chamber for studying the time structure of slow extracted beam. *Beam Science and Technology* 2, 23-29 (1997).
- Yamamoto M., Yasuda N., Kaizuka Y., Yamagishi M., Kanai T., Ishigure N., Fukumura A., Kurano M., Miyahara N., Nakazawa M., Doke T., Ogura K.: CR-39 sensitivity analysis on heavy ion beam with atomic force microscope. *Radiat. Meas.* 28, 227-230 (1997).
- 簗原伸一：HIMAC の治療照射システムと臨床利用の現状、放射線医学物理 17, 119-130 (1997).
- Azuma T., Komaki K., Ito T., Yamazaki Y., Sano M., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Resonant coherent excitation of relativistic Ar^{17+} ions channeled in a Si crystal. *Nucl. Instr. and Meth. B* 135, 61-65 (1998).
- Fukumura A., Noda Y., Omata K., Hiraoka T., Futami Y., Matsufuji N., Murakami T., Kanai T.: Simple range measurement of therapeutic ion beams using visible rays generated in a bare plastic scintillator block. *Nucl. Instr. and Meth. A* 416, 148-151 (1998).
- Fukumura A., Hiraoka T., Omata K., Takeshita M., Kawachi K., Kanai T., Matsufuji N., Tomura H., Futami Y., Kaizuka Y., Hartmann G.H.: Carbon beam dosimetry intercomparison at HIMAC. *Phys. Med. Biol.* 43, 3459-3463 (1998).
- Ito T., Azuma T., Komaki K., Yamazaki Y., Sano M., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Energy loss of channeled 290MeV/u C^{6+} ions in a Si crystal. *Nucl. Instr. and Meth. B* 135, 132-137 (1998).
- Kanai T., Sudo M., Matsufuji N., Futami Y.: Initial recombination in a parallel-plate ionization chamber exposed to heavy-ions. *Phys. Med. Biol.* 43, 3549-3558 (1998).
- Kanai T., Tomura H., Matsufuji N., Futami Y., Higashi A., Miyahara N., Minohara S., Akagi S., Yamashita H., Itoh-Koyama H., Endo M., Kawachi K.: Dosimetric characteristics of the irradiation system at HIMAC. *Physica Medica* 16 [Sup.1], 63-69 (1998).
- Kanematsu N., Akagi T., Futami Y., Higashi A., Kanai T., Matsufuji N., Tomura H., Yamashita H.: A proton dose calculation for treatment planning based on the pencil beam algorithm. *Jpn. J. Med. Phys.* 18, 88-103 (1998).
- Kitagawa A., Muramatsu M., Yamada S., Okada T., Yamamoto M., Uno K., Biri S., Vamosi J., H.Zhou X.: Development of 18GHz NIRS electron cyclotron resonance ion source with high-voltage extraction configuration. *Rev. Sci. Instrum.* 69, 674-676 (1998).
- Komaki K., Azuma T., Ito T., Takabayashi Y., Yamazaki Y., Sano M., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Resonant coherent excitation of 390 MeV/u Ar ions planar channeled in Si crystal. *Nucl. Instr. and Meth. B* 146, 19-28 (1998).
- Komaki K.: Atomic Process of high energy heavy ions channeled in a Si crystal. *Nucl. Instr. and Meth. B* 135, 16 (1998).
- Matsufuji N., Tomura H., Futami Y., Yamashita H., Higashi A., Minohara S., Endo M., Kanai T.: Relationship between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadron-therapy treatment planning, *Phys. Med. Biol.*, 43, 3261-3275 (1998).

- Miller J., Zeitlin C., Heilbronn L., Borak T., Carter T., A. Frankel K., Fukumura A., Murakami T., E. Rademacher S., Schimmerling W., Stronach C.: Ground-based simulations of cosmic ray heavy ion interactions in spacecraft and planetary habitat shielding materials, *Acta Astronautica* 42, 389-394 (1998).
- Muramatsu M., Kitagawa A., Sato S., Tashiro K., Yamada S., Shibuya S., Hattori T.: Status of 2.45GHz Compact National Institute of Radiological Sciences electron cyclotron resonance ion source. *Rev. Sci. Instrum.* 69, 1076-1078 (1998).
- Neuner U., Ogawa M., Kobayashi. M. Takizawa. K. Nishigori H., Sakumi A., Nakajima M., Horioka. Y. Oguri K., Miyamoto S., Garnsomsart S.: Interaction experiments of MeV heavy ions with a laser plasma and a Z-pinch helium plasma. *Nucl. Instr. and Meth. A* 415, 586-590 (1998).
- Oguri Y., Abe, A. Sakumi S., Okazaki H., Watanabe T., Shibata K., Nishigori K., Ogawa M.: Development of a laser-produced plasma target for beam-plasma interaction researches. *Nucl. Instr. and Meth. A* 415, 657-661 (1998).
- Ohtani H., Irifune T., Hiraoka T., Satoh K., Urahashi S., Kanai T., Omata K.: Study of the physical characteristics and the dose evaluation of clinical proton beams -The effect of range shifter thickness on the slope of Spread-Out Bragg-Peak (SOBP)-. *Bulletin of Tokyo Metropolitan College of Medical Sciences* 11, 9-16 (1998).
- Rademacher S.E., Borak T.B., Zeitlin C., Heilbronn L., Miller J.: Wall effects observed in tissue equivalent proportional counters from 1.05 GeV/nucleon ^{56}Fe particles. *Radiat. Res.* 149, 387-395 (1998).
- Sakumi A., Okazaki H., Watanabe T., Shibata K., Fukuda H., Neuner U., Garnsomsart S., Ogawa M., Oguri Y.: Experiments on the interaction of fast heavy ions with a laser-plasma target. *Nucl. Instr. and Meth. A* 415, 648-652 (1998).
- Sihver L., Schardt D., Kanai T.: Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water. *Jpn. J. Med. Phys.* 18, 1-21 (1998).
- Sugawara M., Kusakari H., Murakami T., Kohno T.: Lifetime measurement of the $(11/2^-)$ isomer in ^{125}Cs . *Eur. Phys. Jou. A* 2, 237-239 (1998).
- Taniguchi S., Yamadera A., Nakamura T., Fukumura A.: Measurement of radiation tracks for particle and energy identification by using imaging plate. *Nucl. Instr. and Meth. A* 413, 119 (1998).
- Terasawa K., Doke T., Kikuchi J., Takahashi K., Torii S., Tamura T.: Fast neutron measurement using a three - dimensional tracking detector consisting of scintillating fibers. *Ionizing Radiation* 24(1), 119-126 (1998).
- Tomura H., Kanai T., Higashi A., Futami Y., Matsufuji N., Endo M., Soga F., Kawachi K.: Analysis of the penumbra for uniform irradiation fields delivered by a wobbler method. *Jpn. J. Med. Phys.* 18, 42-56 (1998).
- Yasuda H., Kaizuka Y., Nakazawa M., Yamamoto M.: Measurement of bulk etch rate of CR-39 with atomic force microscopy. *Nucl. Instr. and Meth. B*, 142 (1998)
- Yasuda N., Yamamoto M., Miyahara N., Ishigure N., Kanai T., Ogura K.: Measurement of bulk etch rate of CR-39 with atomic force microscopy. *Nucl. Instr. and Meth. B* 142, 111-116 (1998).
- 外村浩美、金井達明：Wobbler 法と二重リング二重散乱法における散乱や半影の計算、放射線医学物理 18,32-41 (1998)。
- 山下晴男、金井達明：重粒子線多門照射法に関する基礎的研究、日放腫会誌 10, 315-321 (1998)。
- 山本幹男、安田仲宏：がん治療用高線量重粒子線の微細イメージング - CR-39 と原子間力顕微鏡を用いる方法 -, 放射線 24, 13-23 (1998)。
- 小俣要、平岡武、佐方周防、福村明史、竹下美津恵：固体熱量計による吸収線量の測定(1) 固体カーボン熱量計の試作と基礎特性、放射線医学物理 18, 327-332 (1998)。
- 平岡武：ファントム材料の開発、高度人体ファントム専門研究会成果報告書、日本保健物理学会、48-58 (1998)。
- 平岡武、福村明史、小俣要、竹下美津恵：超小型電離箱の飽和特性と極性効果、放射線医学物理 18, 224-229 (1998)。
- Amemiya K., Takahashi H., Nakazawa M., Yasuda N., Yamamoto M., Nakagawa Y., Kageji T., Nakaichi M., Ogura K.: Ultra high resolution radiography using CR-39 solid state track detectors and atomic force microscope. *Nucl. Instr. and Meth. B* 159, 75-80 (1999).
- Azuma T., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Sano M., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Impact parameter dependent resonant coherent excitation of relativistic heavy ions planar channeled in crystals. *Phys. Rev. Lett.* 83, 528-531 (1999).
- Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Zuo Z., Murakami T., LaVerne J.A.: Radiolysis of aqueous solutions with pulsed Helium ion beams. 3. Yields of OH radicals and the sum of e_{aq}^- and H atom yields determined in methyl viologen solutions containing formate. *J. Phys. Chem. A* 103, 4769-4774 (1999).

- Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Zuo Z., Murakami T.: Radiolysis of aqueous solutions with pulsed helium ion beams - 2. Yield of $\text{SO}_4^{\cdot-}$ formed by scavenging hydrated electron as a function of $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ concentration. *Radiat. Phys. Chem.* 54, 385-391 (1999).
- Doke T., Hayashi T., Kikuchi J., Nagaoka S., Nakano T., Sakaguchi T., Terasawa K., D. Badhwar G.: Application of real-time radiation dosimetry using a new silicon LET sensor. *Mutation Research* 430, 191-202 (1999).
- Futami Y., Kanai T., Fujita M., Tomura H., Higashi A., Matsufuji N., Miyahara N., Endo M., Kawachi K.: Broad-beam three-dimensional irradiation system for heavy-ion radiotherapy at HIMAC. *Nucl. Instr. and Meth. A* 430, 143-153 (1999).
- Guo S.L., Guo H.-Y., Tu C.-Q., Wang Y.-L., Doke T., Kato T., Kyan A., Piao Y., Murakami T.: Registration of high energy heavy ion tracks in bubble detectors. *Nuclear Techniques*, 22, 399-401 (1999).
- Guo S.L., Li L., Guo H.-Y., Tu C.-Q., Wang Y.-L., Doke T., Kato T., Ozaki K., Kyan A., Piao Y., Murakami T.: High energy heavy ion tracks in bubble detectors. *Radiat. Meas.* 31, 167-172 (1999).
- Ito T., Azuma T., Komaki K., Yamazaki Y., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Direct observation of energy loss of charge-frozen hydrogen-like Ar ions. *Physica Scripta T80*, 256-258 (1999).
- Kanai T., Endo M., Minohara S., Miyahara N., Koyama-Ito H., Tomura H., Matsufuji N., Futami Y., Fukumura A., Hiraoka T., Furusawa Y., Ando K., Suzuki M., Soga F., Kawachi K.: Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44, 201-210 (1999).
- Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Uwamino Y., Shibata T., Fukumura A., Murakami K.: Measurements of secondary neutrons produced from thick targets bombarded by high energy neon ions. *Journal of Nuclear Science and Technology* 36, 41-53 (1999).
- Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Uwamino Y., Shibata T., Fukumura A., Murakami K.: Measurements of secondary neutrons produced from thick targets bombarded by high energy helium and carbon ions. *Nucl. Sci. Eng.* 132, 30-57 (1999).
- Kurosawa T., Nakamura T., Nakao N., Shibata T., Uwamino Y., Fukumura A.: Spectral measurements of neutrons, protons, deuterons and tritons produced by 100 MeV/nucleon He bombardment. *Nucl. Instr. and Meth. A* 430, 400-422 (1999).
- Matsufuji N., Kanai T., Komami H., Kohno T.: The response of a BGO scintillator to relativistic heavy ions. *Nucl. Instr. and Meth. A* 430, 60-68 (1999).
- Matsufuji N., Kanai T., Komami H., Kohno T.: The response of a NE102 scintillator to passing-through relativistic heavy ions. *Nucl. Instr. and Meth. A* 437, 346-353 (1999).
- Matsuo T., Kohno T., Makino S., Mizutani M., Tonuma T., Kitagawa A., Murakami T., Tawara H.: Gross ionization cross sections for rare-gas atoms and simple molecules in 6-MeV/amu fully stripped-ion impact. *Phys. Rev. A* 60, 3000-3007 (1999).
- Matsuta K., Minamisono T., Tanigaki M., Onishi T., Fukuda M., Mihara M., Akai H., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Sato K., Minamisono K., Ha C., Tanaka K., Kidera K., Morishita A., Kaminaka S., Tsubota T., Sumikama T., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Nishio T., Koda S., Ohtsubo T., Nojiri Y., Momota S., Hanna S.S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Knight shift for short-lived β emitters in Pt. *Hyperfine Interactions* 120/121, 719-723 (1999).
- Matsuta K., Onishi T., Fukuda M., Minamisono T., Akai H., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Sato K., Minamisono K., Ohsumi F., Muramoto Y., Oui S., Ha C., Tanaka K., Kidera K., Morishita A., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Nishio T., Koda S., Ohtsubo T., Fukuda S., Nojiri Y., Momota S., Ozawa A., Yoshida K., Suzuki T., Kobayashi T., Tanihata I., Hanna S.S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Electromagnetic moments of short-lived β emitters ^{21}F , ^{23}Mg , ^{27}Si and ^{39}Ca . *Hyperfine Interactions* 120/121, 673-677 (1999).
- Matsuta K., Onishi T., Fukuda M., Minamisono T., Mihara M., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Sato K., Minamisono K., Ohsumi F., Muramoto Y., Oui S., Ha C., Tanaka K., Kidera K., Morishita A., Tsubota T., Sumikama T., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Nishio T., Koda S., Ohtsubo T., Fukuda S., Nojiri Y., Momota S., Ozawa A., Yoshida K., Suzuki T., Kobayashi T., Tanihata I., Hanna S.S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Spin polarization of β emitting fragments in high energy heavy ions on Be collisions. *Hyperfine Interactions* 120/121, 713-717 (1999).
- Neuner U., Kobayashi H., Nakajima M., Ogawa M., Oguri Y., Takizawa M., Yamauchi S.: Performance of a carbon plasma stripper for intense beams. *J. Fusion Engineering and Design* 44, 285-286 (1999).

- Nishimura K., Inada T., Sato H., Abe S., Futami Y., Matsufuji N., Kanai T., Kawachi K., Higashi A., Kaneko M., Tazawa S.: Residual range distribution measured by heavy ion radiography. *Jpn. J. Med. Phys.* 19, 108-113 (1999).
- Ogawa M., Neuner U., Sakumi A., Hasegawa J., Sasa K., Horioka K., Oguri Y., Hattori T., Shiho M., Miyamoto S.: Heavy ion beam inertial confinement fusion studies in TIT. *J. Fusion Engineering and Design* 44, 279-283 (1999).
- Ohtani H., Hiraoka T., Irifune T., Satoh K., Urahashi S.: A Study of the physical characteristics and the dose evaluation of clinical proton beams -Dosimetry of dose distribution with films-. *J. of Tokyo Academy of Health Sciences* 1, 115-120 (1999).
- Ohtani H., Hiraoka T., Irifune T., Satoh K., Urahashi S.: Measurement of scattering attenuation factor in clinical proton beams. *J. of Tokyo Academy of Health Sciences* 2, 79-84 (1999).
- Sakaguchi T., Doke T., Hasebe N., Hayashi T., Kashiwagi T., Kikuchi J., Kono S., Nakano S., Takagi T., Takahashi K., Takahashi S.: LET distribution measurements with a new real-time radiation monitoring device-III onboard the Space Shuttle STS-84. *Nucl. Instr. and Meth. A* 437, 75-87 (1999).
- Sakumi A., Watanabe T., Shibata K., Hasegawa J., Ogawa M., Oguri Y.: Stopping power measurement of 225keV/u oxygen ions in laser-produced lithium hydride plasma. *J. Nuclear Science and Technology* 36, 326-331 (1999).
- Sato K., Tanigaki M., Onishi T., Fukuda M., Minamisono T., Mihara M., Matsuta K., Takeda S., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Minamisono K., Morishita A., Ohsumi F., Muramoto Y., Oui S., Fukao T., Matsumoto Y., Ohtsubo T., Fukuda S., Nojiri Y., Momota S., Yoshida K., Ozawa A., Kobayashi T., Tanihata I., Kitagawa A., Torikoshi M., Sagawa H., Kitagawa H., Krebs G.F., Alonso J.R., Symons T.J.M.: Quadrupole moments of short-lived β -emitters $^{13,19}\text{O}$ and ^{21}F . *Nucl. Phys. A* 654, 735c-738c (1999).
- Sato Y., Soga F.: Lethality of single-track events; comparison between calculations and experimental data. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1015-1019 (1999).
- Takabayashi Y., Ito T., Azuma T., Komaki K., Yamazaki Y., Tawara H., Torikoshi M., Kitagawa A., Takada E., Murakami T.: Convoy electron production and ionization in 390 MeV/u Ar^{17+} ion collisions with thin foils. *Physica Scripta* T80, 249-251 (1999).
- Takahashi H., Amemiya K., Kaizuka Y., Nakazawa M., Yasuda N., Yamamoto M., Sakai T., Kamiya T., Okada S.: High resolution imaging for charged particles using CR-39 and atomic force microscopy. *Nucl. Instr. and Meth. A* 422, 751-755 (1999).
- Torikoshi M., Noda K., Takada E., Kanai T., Yamada S., Ogawa H., Okumura K., Narita K., Ueda K., Mizota M.: Beam monitor system for high-energy beam transportation at HIMAC. *Nucl. Instr. and Meth. A* 435, 326-338 (1999).
- Urakabe E., Fujita Y., Hiramoto K., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Morita A., Nishi M., Norimine T., Noda A., Noda K., Ogawa H., Shirai T., Torikoshi M., Umezawa M., Yamada S.: Beam-profile control using an octupole magnet. *Jpn. J. Appl. Phys.* 38, 6145-6149 (1999).
- Vatnitsky S., Moyers M., Miller D., Abell G., M. Slater J., Pedroni E., Coray A., Mazal A., Newhauser W., Jaekel O., Heese J., Fukumura A., Futami Y., Verhey L., Daftari I., Grusell E., Molokanov A., Bloch C.: Proton dosimetry intercomparison based on the ICRU Report 59 protocol. *Radiotherapy and Oncology* 51, 273-279 (1999).
- Yamadara A., Taniguchi S., Ohuchi H., Nakamura T., Fukumura A.: Separation method of heavy-ion particle image from gamma-ray mixed images using an imaging plate. *Nucl. Instr. and Meth. A* 432, 318-325 (1999).
- Yamamoto M., Yasuda N., Kurano M., Kanai T., Furukawa A., Ishigure N., Ogura K.: Atomic force microscopic analyses of heavy ion tracks in CR-39. *Nucl. Instr. and Meth. B* 152, 349-356 (1999).
- Yasuda H., Suzuki M., Fujitaka K.: Utilizing ion-beam secondary radiation for experiments on space radiation effect. *J. Health. Phys.* 34, 381-386 (1999).
- Yasuda H., Komiya T., Fujitaka K.: Organ/tissue absorbed doses measured with a human phantom torso in the 9th Shuttle/Mir mission (STS-91). *Jpn. J. Aerospace Environ. Med.* 36, 105-112 (1999).
- Yasuda H.: Glow curve analyses of $^6\text{LiF:Mg,Ti}$ (TLD-600) and $^7\text{LiF:Mg,Ti}$ (TLD-700) exposed to high-energy heavy ions. *J. Nucl. Sci. Technol.* 36, 1105-1107 (1999).
- Yasuda H.: Incident-angle dependency found in track-formation sensitivity of a plastic nuclear track detectors (TD-1). *J. Health Phys.* 34, 387-390 (1999).
- Yasuda H.: Response of radiophotoluminescent glass (SC-1) to high-energy heavy ions. *Radioisotopes* 48, 645-647 (1999).

- Yasuda N., Yamamoto M., Amemiya K., Takahashi H., Kyan A., Ogura K.: Track sensitivity and the surface roughness measurements of CR-39 with atomic force microscope. *Radiat. Meas.* 31, 203-208 (1999).
- Yokoyama A., Morimoto S., Inoue T., Sanada J., Araki H., Saito T., Baba H., Shibata S., Shinohara A., Muroyama T., Ohkubo Y.: Reaction mechanism for target-like products from ^{197}Au target bombarded with ^{12}C ions of energies above 100 MeV/u. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 239, 143-149 (1999).
- 菊池丈幸、中西真、長江正寛、草野圭弘、藤井達生、高田潤、安田仲宏、村上健: 290MeV/n ^{40}Ar 照射によるBi-2223 焼結体へのピニングセンター導入の試み、粉体および粉末冶金 46, 994-998 (1999).
- 小川雅生、服部俊幸、堀岡和彦: 慣性融合ドライバ技術 (重イオンビームドライバ)、*J. of Plasma and Fusion Research* 75, 104-130 (1999).
- Bichsel H., Hiraoka T., Omata K.: Aspects of fast-ion dosimetry. *Radiat. Res.* 153, 208-219 (2000).
- Gunji S., Sato N., Sakurai H., Sekiguchi H., Inoue Y., Kato A., Kanase G., Yasuda N., Inui E., Kobayashi T.: Determination of dE/dx for heavy nuclides with the imaging plate. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 47, 865-869 (2000).
- Guo S.L., Doke T., Kikuchi J., Kyan A., Yoshihara E., Kato T., Murakami T.: Characteristics of bubble detectors for registration of high energy heavy ions. *Atomic Energy Science and Technology* 34, 30-34 (2000).
- Hayashizaki N., Hattori T., Matsui S., Tomizawa H., Yoshida T., Isokawa K., Kitagawa A., Muramatsu M., Yamada S., Okamura M.: Compact injector with alternating phase focusing—interdigital H-mode linac and superconducting electron cyclotron resonance ion source for heavy ion cancer therapy. *Rev. Sci. Instrum.* 71, 990-992 (2000).
- Ito T., Takabayashi Y., Komaki K., Azuma T., Yamazaki Y., Datz S., Takada E., Murakami T.: De-excitation X-rays from resonant coherently excited 390 MeV/u hydrogen-like Ar^{17+} ions. *Nucl. Instr. and Meth. B* 164, 68-73 (2000).
- Kanazawa M., Sato K., Itano A., Sudou M., Noda K., Takada E., Kumada M., Yamazaki C., Morii Y., Toyada E., Tsuzuki N., Yagi T.: HIMAC RF system with a digital synthesizer. *Nucl. Instr. and Meth. A* 443, 205-214 (2000).
- Katsumura Y., Chitose N., Domae M., Zuo Z., LaVerne J.A., Murakami T.: Ion Beam pulse radiolysis study of intratrack reactions in aqueous solutions. *Radiat. Res.* 2, 49-52 (2000).
- Kitagawa A., Muramatsu M., Sekiguchi M., Yamada S., Jincho K., Okada T., Yamamoto M., Biri B., Uno K.: Optimization on the radial magnetic field of an 18 GHz electron cyclotron resonance ion source at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba. *Rev. Sci. Instrum.* 71, 981-983 (2000).
- Kitagawa A., Muramatsu M., Sekiguchi M., Yamada S., Jincho K., Okada T., Yamamoto M., Biri B., Baskaran R., Sakata T., Sawada S., Uno K.: Status report on electron cyclotron resonance ion sources at the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba. *Rev. Sci. Instrum.* 71, 1061-1063 (2000).
- Kohno T., Kiyota T., Matsufuji N., Futami Y., Kanai T.: Response of multiwire proportional counter for energy loss measurement. *Nucl. Instr. and Meth. A* 450, 456-466 (2000).
- Kubo H.D., Len P.M., Minohara S., Mostafavi H.: Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center. *Med. Phys.* 27, 346-353 (2000).
- Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Iwase H., Sato H., Uwamino Y., Fukumura A.: Neutron yields from thick C, Al, Cu, and Pb targets bombarded by 400 MeV/nucleon Ar, Fe, Xe and 800 MeV/nucleon Si ions. *Phys. Rev. C* 62, 044615 (2000).
- Minohara S., Kanai T., Endo M., Noda K., Kanazawa M.: Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.* 47, 1097-1103 (2000).
- Miyata T., Sakamoto H., Yamamoto M., Okada T., Kobayashi C., Honda Y., Fujiimoto T., Takasugi W., Yokoyama T., Kageyama Y., Fukusima T., Ogawa H., Fujiwara M., Muramatsu H., Kitagawa A., Murakami T., Yamada S., Sato Y.: Status of the HIMAC pulsed Penning source. *Rev. Sci. Instrum.* 71, 972-974 (2000).
- Muramatsu M., Kitagawa A., Sato S., Sato Y., Yamada S., Hattori T., Shibuya S.: Development of the compact electron cyclotron resonance ion source for heavy-ion therapy. *Rev. Sci. Instrum.* 71, 984-986 (2000).
- Nakagawa K., Nishio T.: Electron paramagnetic resonance investigation of sucrose irradiated with heavy ions. *Radiat. Res.* 153, 835 (2000).
- Nakagawa K.: Effects of Heavy Ion Irradiation on Sucrose. *Chem. Lett.* 422 (2000).
- Nishigori K., Neuner U., Takizawa M., Kojima M., Sagami T., Sakumi A., Hasegawa J., Oguri Y., Ogawa M.: Energy loss and effective charge of low-energy oxygen ions in partial ionized plasma. *Laser and Particle Beams* 18, 639-646 (2000).

- Noda K., Murakami T., Takada E., Kanazawa M., Honma T., Yamada S., Nagafuchi T., Watanabe I., Kozu H., Shibuya S., Ohtomo K., Sasaki S.: Electron cooler for medical and other application at HIMAC. Nucl. Instr. and Meth. A 441, 159-166 (2000).
- Ogawa M., Neuner U., Kobayashi H., Nakajima Y., Nishigori K., Takayama K., Iwase O., Yoshida M., Kojima M., Hasegawa J., Oguri Y., Horioka K., Nakajima M., Miyamoto S., Dubenkov V., Murakami T.: Measurement of stopping power of 240 MeV argon ions in partially ionized helium discharge plasma. Laser and Particle Beams 18, 647-653 (2000).
- Oguri Y., Tsubuku K., Sakumi A., Shibata K., Sato R., Nishigori K., Hasegawa J., Ogawa M.: Heavy ion stripping by a highly-ionized laser plasma. Nucl. Instr. and Meth. B 161-163, 155-158 (2000).
- Sasaki M., Nakao M., Shibata T., Nakao N., Nakamura T.: Feasibility studies of the self-TOF detector for high-energy neutron measurements in shielding experiments. Nucl. Instr. and Meth. A 446, 545-554 (2000).
- Sato Y., Higashi A., Ohsawa D., Fujita Y., Hashimoto Y., Muto S.: Projectile charge dependence of electron emission from foils. Phys. Rev. A 61, 052901 (2000).
- Sato Y., Kitagawa A., Miyata T., Sakamoto H., Yamada S.: Ion-pumping mechanism in a pulsed Penning Source; application to the production of multiply charged ions. Nucl. Instr. and Meth. A 450, 231-234 (2000).
- Schaffner B., Kanai T., Futami Y., Shimbo M., Urakabe E.: Ridge filter design and optimization for the broad-beam three-dimensional irradiation system for heavy-ion radiotherapy. Med. Phys. 27, 716-724 (2000).
- Shibata K., Sakumi A., Sato R., Tsubuku K., Hasegawa J., Ogawa M., Oguri Y.: A TOF system to measure the energy loss of low energy ions in a hot dense plasma. Nucl. Instr. and Meth. B 161-163, 106-110 (2000).
- Soga F.: Heavy ion medical accelerator in NIRS. Acta Physica Polonica B 31, 59-69 (2000).
- Torii S., Tamura T., Tateyama N., Yoshida K., Ouchi Y., Yamagami T., Saito Y., Murakami H., Kobayashi T., Komori Y., Kasahara K., Yuda T., Nishimura J.: The balloon-borne electron telescope with scintillating fibers (BETS). Nucl. Instr. and Meth. A 452, 81-93 (2000).
- Yasuda H., Fujitaka K.: Glow curves from beryllium oxide exposed to high-energy heavy ions. Radiation Protection Dosimetry 87, 203-206 (2000).
- Yasuda H., Fujitaka K.: Non-linearity of high-temperature peak area ratio of $^6\text{LiF:Mg,Ti}$ (TLD-600). Radiat. Meas. 32, 355-360 (2000).
- Yasuda H., Fujitaka K.: Responses of TLD-Mg₂SiO₄:Tb and radiophoto-luminescent glass to heavy charged particles and space radiation. Radiation Protection Dosimetry 87, 115-119 (2000).
- Yasuda H., Komiyama T., Badhwar G.D., Fujitaka K.: Effective dose equivalent on the ninth Shuttle-Mir Mission (STS-91). Radiat. Res. 154, 705-713 (2000).
- Yasuda H.: Peak 4 instability in LiF:Mg,Ti (TLD-600/700): Comparison for gamma-ray and Fe-ion irradiation. Radioisotopes 49, 260-265 (2000).
- Yasuda H., Kobayashi I.: Optically stimulated luminescence from Al₂O₃:C irradiated with relativistic heavy ions. Radiation Protection Dosimetry 95, 339-343 (2000).
- 安田仲宏、雨宮邦招、高橋浩之、中沢正治、山本幹男、蔵野美恵子、小倉紘一：原子間力顕微鏡による CR-39 エッチピットの高速測定と画像処理、放射線 26, 71-78 (2000)。
- 河野俊之、藤原友宏、大野由美子、松藤成弘、金井達明：ペンシルビーム方式による重イオン CT の基礎研究、医学物理 20, 71-82 (2000)。
- 新保宗史、浦壁恵理子、二見康之、遊佐顕、山下晴男、松藤成弘、赤城卓、東明男、金井達明：重粒子線治療における深部線量分布測定用多層電離箱の開発、日本医学放射線学会雑誌 60, 274-279 (2000)。
- 米澤利香、飯田理人、皆川明洋、田川憲男、守屋正、養原伸一：呼吸に関する回帰表現に基づく超音波画像における動き推定、電子情報通信学会論文誌 J-83-D-II(9), 1934-1945 (2000)。
- 保田浩志、藤高和信、込山立人：低軌道宇宙飛行における高 LET 粒子線による脳細胞ヒットの頻度、保健物理 35, 177-185 (2000)。
- Asahi K., Matsuta K.: Nuclear electromagnetic moments; β -NMR and its applications. Nucl. Phys. A693, 63-76 (2001).
- Azuma T., Ito T., Takabayashi Y., Komaki K., Yamazaki Y., Takada E., Murakami T.: Resonant coherent excitation of hydrogen-like Ar ions to the $n=3$ states. Physica Scripta T92, 61-64 (2001).
- Chitose N., Katsumura Y., Domae M., Cai Z., Muroya Y., Murakami T., Laverne J.A.: Radiolysis of aqueous solutions with pulsed ion beams. 4. Product yields for proton beams in solutions of thiocyanate and methyl viologen/formate. J. Phys. Chem. A 105, 4902-4907 (2001).

- Doke T., Hayashi T., Borak T.B.: Comparisons of LET distributions in low earth orbit using tissue equivalent proportional counters (TEPCs) and a position sensitive Si-detector (RRMD-III). *Radiat. Res.* 156, 310-317 (2001).
- Doke T., Hayashi T., Kikuchi J., Sakaguchi T., Terasawa K., Yoshihira E., Nagaoka S., Nakano T., Takahashi S.: Measurements of LET-distribution, dose equivalent and quality factor with the RRMD-III on the Space Shuttle Missions STS-84, -89 and -91, *Radiat. Meas.* 33, 373-387 (2001).
- Golovchenko A.N., Skvarc J., Yasuda N., Ilic R., Tretyakova S.P., Ogura K., Murakami K.: Total charge-changing and partial cross-section measurements in the reaction of 110 MeV/u ^{12}C with paraffin. *Radiat. Meas.* 34, 297-300 (2001).
- Gunji S., Sakurai H., Tokanai F., Higuchi Y., Morimoto K., Sato N., Yasuda N., Inui E.: Detection of prompt luminescence from an imaging plate with heavy particle injection. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 48, 2365-2369 (2001).
- Guo S.L., Li L., Doke T., Kikuchi J., Kyan A., Yoshihira E., Kato T., Murakami T.: Characteristics of heavy ion tracks in bubble detectors. *Radiat. Meas.* 34, 269-272 (2001).
- Hajek M., Berger T., Schoner W., Summerer L., Vana N.: Dose assessment of aircraft personnel using passive detectors. *Radiat. Prot. Dosim.* 102, 1-4 (2001).
- Hasegawa J., Nakajima Y., Sakai K., Yoshida M., Fukata S., Nishigori K., Kojima M., Oguri Y., Nakajima M., Horioka K., Ogawa M., Neuner U., Murakami T.: Energy loss of 6 MeV/u iron ions in partially ionized helium plasma. *Nucl. Instr. and Meth. A* 464, 237-242 (2001).
- Honma T., Ogawa H.Y., Sano Y., Noda K., Takada E., Yamada S.: Ionization beam-profile monitor at HIMAC. *Nucl. Instr. and Meth. A* 459, 390-397 (2001).
- Iseki Y., Futami Y., Tomitani T., Koda S., Nishio T., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Mizuno H., Murakami T., Shimbo M., Suda M., Urakabe E.: Numerical simulation design study of a positron camera for heavy-ion radiotherapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 48, 1550-1560 (2001).
- Iwase H., Kurosawa T., Nakamura T., Yoshizawa N., Funabiki J.: *Nucl. Instr. and Meth. B* 183, 374 (2001).
- Iwata Y., Murakami T., Sato H., Iwase H., Nakamura T., Kurosawa T., Heilbronn L., Ronningen R.M., Ieki K., Tozawa Y., Niita K.: Double-differential cross sections for the neutron production from heavy-ion reactions at energies $E/A=290-600$ MeV. *Phys. Rev. C* 64, 054609 (2001).
- Kato T., Doke T., Kikuchi J., Nishikido F., Okada H., Morimoto K., Tanihata I.: Time and energy responses of liquid-xenon scintillation chamber for ^{20}Ne ion Beam at 135A MeV. *Jpn. J. Appl. Phys.* 40, 3377-3381 (2001).
- Katsumura Y.: Ion beam pulse radiolysis study on intra-track reactions in aqueous solutions. *Res. Chem. Intermed.* 27, 333-341 (2001).
- Kojima M., Nishigori K., Yoshida M., Sakumi A., Hasegawa J., Funk U., Neuner U., Oguri Y., Ogawa M.: Laser plasma induced from solid hydrogen for abeam-plasma interaction. *Nucl. Instr. and Meth. A* 464, 262-266 (2001).
- Kuge K., Yasuda N., Kumagai H., Nakazawa K., Kobayashi T., Aoki N., Hasegawa A.: Detection of colored tracks of heavy ion particles using photographic color film. *Radiat. Meas.* 34, 203-206 (2001).
- Nagatomo T., Matsuta K., Hashimoto K., Ota M., Armura K., Minamisono K., Sumikama T., Ogura M., Iwakoshi T., Miyake T., Kudo S., Akutsu K., Minamisono T., Fukuda M., Mihara M., Momota S., Nojiri Y., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Suda M., Hirai M., Symons T.J.M., Krebs G.F., Alonso J.R., Zhu S.Y., Zhu J.Z., Xu Y.J.: Nuclear spin alignment of $^{12,13}\text{B}$ produced in heavy ion collisions. *Hyperfine Interactions* 136/137, 233-237 (2001).
- Ogawa M., Oguri Y., Hasegawa J., Aoki T., Neuner U., Sakumi A., Nishigori K., Shibata K., Kojima M., Yoshida M., Nakajima Y., Nakajima M., Horioka K.: Stopping power of heavy ions in hot dense plasmas. *Acta Physica Polonica B* 32, 945-956 (2001).
- Ogawa M., Oguri Y., Neuner U., Nishigori K., Sakumi A., Shibata K., Kobayashi J., Kojima M., Yoshida M., Hasegawa J.: Laser heated dE/dX experiments in Japan. *Nucl. Instr. and Meth. A* 464, 72-79 (2001).
- Ogura K., Asano M., Yasuda N., Yoshida M.: Properties of TNF-1 track etch detector, *Nucl. Instr. and Meth. B* 185, 222-227 (2001).
- Saad A.F., Atwa S.T., Yasuda N., Fujii M.: FT-IR spectroscopy of carbon dioxide in CR-39 and SR-90 track detectors irradiated with ions and gamma-rays at different energies and fluences. *Radiat. Meas.* 34, 51-54 (2001).
- Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: Response function measurements of the self-TOF neutron detector for neutrons up to 800 MeV. *J. Nucl. Sci. Technol.* 38, 8-14 (2001).
- Shibata K., Sakumi A., Sato R., Tsubuku K., Nishimoto T., Hasegawa J., Ogawa M., Oguri Y.: Experimental investigation of the Coulomb logarithm in beam-plasma interaction. *Nucl. Instr. and Meth. A* 464, 225-230 (2001).

- Skvarc J., Golovchenko A.N.: A method of trajectory tracing of $Z < 10$ ions in the energy region below 300 MeV/u. *Radiat. Meas.* 34, 113-118 (2001).
- Takada M., Taniguchi S., Nakamura T., Fujitaka K.: Neutron spectrometry in a mixed field of neutrons and protons with a phoswich neutron detector Part II; application of the phoswich neutron detector to neutron spectrum measurements. *Nucl. Instr. and Meth. A* 465, 512-524 (2001).
- Takada M., Taniguchi S., Nakamura T., Nakao N., Uwamino Y., Shibata T., Fujitaka K.: Neutron spectrometry in a mixed field of neutrons and protons with a phoswich neutron detector Part I; response function for photons and neutrons of the phoswich neutron detector. *Nucl. Instr. and Meth. A* 465, 498-511 (2001).
- Tanaka M., Doke T., Hitachi A., Kato T., Kikuchi J., Masuda K., Murakami T., Nishikido F., Okada H., Ozaki K., Shibamura E., Yoshihira E.: LET dependence of scintillation yields in liquid xenon. *Nucl. Instr. and Meth. A* 457, 454-463 (2001).
- Terasawa K., Doke T., Hara K., Hasebe N., Kikuchi J., Kudo K., Takeda N., Yoshihira E.: A small scintillating fiber camera consisting of 0.25 mm square fibers for space dosimetry. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 48, 1118-1121 (2001).
- Terasawa K., Doke T., Hasebe N., Kikuchi J., Kudo K., Murakami T., Takeda N., Tamura T., Torii S., Yamashita M., Yoshihira E.: Scintillating fiber camera for neutron dosimetry in spacecraft. *Nucl. Instr. and Meth. A* 457, 499-508 (2001).
- Torikoshi M., Tsunoo T., Endo M., Noda K., Kumada M., Yamada S., Soga F., Hyodo K.: Design of synchrotron light source and its beamline dedicated to dual-energy x-ray computed tomography. *Journal of Biomedical Optics* 6, 371-377 (2001).
- Tsuruta T.: Neutron dosimetry using diallyl phthalate resin. *Reactor Dosimetry: Radiation Metrology and Assessment*, ASTM-STP-1398, 789-796 (2001).
- Tsuruta T.: Reduction in etching time for fission tracks in diallyl phthalate resin. *Radiat. Meas.* 34, 167-170 (2001).
- Urakabe E., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Noda K., Tomitani T., Suda M., Iseki Y., Hanawa K., Sato K., Shimbo M., Mizuno H., Hirata Y., Futami Y., Iwashita Y., Noda A.: Spot scanning using radioactive ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy. *Jpn. J. Appl. Phys.* 40, 2540-2548 (2001).
- Yasuda H.: Conservative evaluation of space radiation dose equivalent using the glow curve of $^7\text{LiF:Mg, Ti(TLD700)}$. *Health Phys.* 80, 576-582 (2001).
- Yasuda H.: Responses of Direct Ion Storage dosimeter (DIS-1) to heavy charged particles. *Radiat. Res.* 156, 805-808 (2001).
- Yasuda H., Suzuki M., Ando K., Fujitaka K.: Simulation of the low-Earth-orbit dose rates using secondary radiations from the HZE particles at NIRS-HIMAC. *Physica Medica* 17S, 133-136 (2001).
- Yasuda N., Uchikawa K., Amemiya K., Watanabe N., Takahashi H., Nakazawa M., Yamamoto M., Ogura K.: Estimation of the latent track size of CR-39 using atomic force microscope. *Radiat. Meas.* 34, 45-49 (2001).
- Yokoyama A., Morimoto S., Araki H., Sanada J., Baba H., Shinohara A., Shibata S., Saito T., Ohkubo Y.: Radiochemical study on the mechanism of target fragmentation of Cu, Nb, Pr and Au targets induced by ^{12}C and ^{40}Ar projectiles. *Radiochim. Acta* 89, 703-706 (2001).
- Zeitlin C., Fukumura A., Heilbronn L., Iwata Y., Miller J., Murakami T.: Fragmentation cross sections of 600 MeV/nucleon ^{20}Ne on elemental target. *Phys. Rev. C* 64, 024902 (2001).
- 安田仲宏、久下謙一、小林孝治、青木直和、長谷川朗、熊谷宏：原子核乾板の素粒子・原子核物理学での利用と多層カラー乾板の開発、*日本写真学会誌* 64, 87-91 (2001).
- 太田和志、田川憲男、皆川明洋、守屋正、蓑原伸一：階層構造を持つ動きモデルと超音波画像に基づく臓器の動き解析、*電気情報通信学会論文誌 A* 12, 1421-1430 (2001).
- Abe S., Nishimura K., Satoh H., Muraishi H., Inada T., Tomida T., Fujisaki T., Futami Y., Kanai T., Kawachi K., Tazawa S.: Heavy ion CT system based on measurement of residual range distribution. *Jpn. J. Med. Phys.* 22, 39-47 (2002).
- Azuma T., Ito T., Takabayashi Y., Komaki K., Yamazaki Y., Takada E., Murakami T.: Trajectory-dependent charge state and energy loss of relativistic heavy ions channeled in a silicon surface barrier detector. *Nucl. Instr. and Meth. B* 193, 178-182 (2002).
- Azuma T., Muranaka T., Kondo C., Takabayashi Y., Komaki K., Yamazaki Y., Takada E., Murakami T.: X-ray emission from resonantly coherent excited highly-charged heavy ions. *Atomic Collision Research in Japan*, 2810-2813 (2002).
- Borak T.B.: Quality factors for alpha particles. *Health Physics* 82, 102-104 (2002).
- Doke T., Hitachi A., Kikuchi J., Matsuda K., Okada H., Shibamura E.: Absolute scintillation yields in liquid argon and xenon for various particles. *Jpn. J. Appl. Phys.* 41, 1538-1545 (2002).

- Doke T., Hara K., Hayashi T., Suzuki S., Terasawa K.: LET distributions measured at the CERF facility with the RRMD-III. *J. Radiat. Res.* 43 [Sup.], S75-S80 (2002).
- Endo S., Takada M., Ishikawa M., Hoshi M., Uehara S., Yamaguchi H., Kanai T., Matsufuji N., Shizuma K., Onizuka Y.: Characterization of a Ultra-Miniature Counter for microdosimetric measurements in a therapeutic 400MeV/A carbon-beam. *Radiation Protection Dosimetry* 99, 421-424 (2002).
- Fukumura A., Hiraoka T., Noda Y., Tomitani T., Takeshita, T. Kanai M., Murakami T., Minohara S., Matsufuji N., Futami Y., Kohno T., Nakamura T.: Measurements of charge-changing cross sections and secondary charged particles for therapeutic heavy ion beams, International Nuclear Physics Conference (INPC 2001), 281-284 (2002).
- Furukawa T., Noda K.: Fast beam cut-off method in RF-knockout extraction for spot scanning. *Nucl. Instr. and Meth. A* 489, 59-67 (2002).
- Gersey B., Borak T.B., Guetersloh S., Zeitlin C.J., Miller J., Heilbronn L., Murakami T., Iwata Y.: The response of a spherical tissue equivalent proportional counter to ^{56}Fe particles with energies from 200 to 1000 MeV per nucleon. *Radiat. Res.* 157, 350-360 (2002).
- Giacomelli M., Ilıc R., Skvarc J.: Examination of fragment dose contribution in heavy ion radiotherapy. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 7, 1 (2002).
- Golovchenko A.N., Skvarc J., Yasuda N., Giacomelli M., Tretyakova S.P., Ilıc R., Bimbot R., Toulemonde M., Murakami T.: Total charge-changing and partial cross-section measurements in the reactions of $\sim 110\text{-}250$ MeV/nucleon C-12 in carbon, paraffin and water. *Phys. Rev. C* 66, 014609 (2002).
- Honma T., Ohsawa D., Noda K., Iwashima T., Y. Ogawa H., Sano Y., Takada E., Yamada S.: Design and performance of a non-destructive beam-profile monitor utilizing charge-division method at HIMAC. *Nucl. Instr. and Meth. A* 490, 435-443 (2002).
- Iwase H., Niita K., Nakamura T.: Development of General-Purpose Particle and Heavy Ion Transport Monte Carlo Code. *J. Nucl. Sci. Technol.* 39, 1142 (2002).
- Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Nishio T., Torikoshi M., Noda K., Murakami T., Suda M., Tomitani T., Kanai T., Futami Y., Shinbo M., Urakabe E., Iseki Y.: Application of an RI-beam for cancer therapy: In-vivo verification of the ion-beam range by means of positron imaging. *Nucl. Phys. A* 701, 244c-252c (2002).
- Kanematsu N., Endo M., Futami Y., Kanai T., Asakura H., Oka H., Yusa K.: Treatment planning for the layer-stacking irradiation system for three-dimensional conformal heavy-ion radiotherapy. *Medical physics* 29, 2823-2829 (2002).
- Kato T., Kurosawa T., Nakamura T.: Systematic analysis of neutron yields from thick targets bombarded by heavy ions and protons with moving source model. *Nucl. Instr. and Meth. A* 480, 571-590 (2002).
- Kitagawa A., Muramatsu M., Sasaki M., Yamada S., Biri S., Jincho K., Okada T., Sakaumi T., Takasugi W., Yamamoto M.: Study of the extracted beam and the radial magnetic field of electron cyclotron resonance ion source at HIMAC. *Rev. Sci. Instrum.* 73, 604-606 (2002).
- Koguchi Y., Tsuruta T.: Polymerizing condition of DAP resin as fission track detector. *Radiat. Meas.* 35, 171-175 (2002).
- Kojima M., Mitomi M., Sasaki T., Hasegawa J., Ogawa M.: Charge-state distribution and energy loss of 3.2 MeV oxygen ions in laser plasma produced from solid hydrogen. *Laser and Particle Beams* 20, 475-478 (2002).
- Kuge K., Yasuda N., Kumagai H., Aoki N., Hasegawa A.: Colored tracks of heavy ion particles recorded on photographic color film. *Nucl. Instr. and Meth. A* 482, 558-564 (2002).
- Matsuta K., Minamisono T., Fukuda M., Mihara M., Sato K., Minamisono K., Yamaguchi T., Onishi T., Miyake T., Sasaki M., Tanigaki M., Ohtsubo T., Momota S., Nojiri Y., Yoshida K., Ozawa A., Tanihata I., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Suda M., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M., Hanna S.S., Osaka-RIKEN-HIMAC-LBL Collaboration members other.: Recent studies on the nuclear moments of light mirror nuclei ($T = 1/2, 3/2$). *Nucl. Phys. A* 704, 98c-106c (2002).
- Matsuta K., Tsubota T., Ha C., Miyake T., Sasaki M., Sato K., Minamisono K., Tanaka K., Kaminaka S., Takemura A., Sumikama T., Nagatomo T., Hashimoto K., Mihara M., Fukuda M., Minamisono T., Ohtsubo T., Nojiri Y., Momota S., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Suda M., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Precise magnetic moment of short-lived beta emitter ^{35}Ar . *Nucl. Phys. A* 701, 383c-386c (2002).
- Mizota M., Kanai T., Shinbo M., Futami Y., Endo M.: Reconstruction of biologically equivalent dose distribution on CT-image from measured physical dose distribution of therapeutic beam in water phantom. *Phys. Med. Biol.* 47, 923-945 (2002).

- Momota S., Notani M., Tanihata I., Suzuki K., Ozawa A., Ito S., Kubo T., Inabe A., Okuno H., Watanabe Y., Sakurai H., Yoshida A., Teranishi T., Aoi N., Yoneda K., Iwasaki H., Fukuda H., Ogawa N., Kitagawa A., Kanazawa M., Torikoshi M., Suda M., Ono A.: Production of projectile-like fragments at intermediate energies. *Nucl. Phys. A* 701, 150c-155c (2002).
- Muramatsu M., Kitagawa A., Sato Y., Yamada S., Hattori T., Hanagasaki M., Fukushima T., Ogawa H.: Development of an ECR ion source for carbon therapy. *Rev. Sci. Instrum.* 73, 573-575 (2002).
- Nakagawa K., Sato Y.: Effects of heavy ion irradiation on sucrose; An implication of ESR dosimetry for cosmic rays. *Adv. ESR Appl.* 18, 253-257 (2002).
- Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Muramatsu M., Uesugi T., Kanazawa M., Torikoshi M., Takada E., Yamada S.: Source of spill ripple in the RF-KO slow-extraction method with FM and AM. *Nucl. Instr. and Meth. A* 492, 241-252 (2002).
- Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Uesugi T., Muramatsu M., Kanazawa M., Takada E., Yamada S.: Advanced RF-KO slow-extraction method for the reduction of spill ripple. *Nucl. Instr. and Meth. A* 492, 253-263 (2002).
- Sasaki M., Kim E., Nunomiya T., Nakamura T., Nakao N., Shibata T., Uwamino Y., Ito S., Fukumura A.: Measurements of high energy neutrons penetrated through concrete shields using the self-TOF, NE213 and activation detectors. *Nucl. Sci. Eng.* 141, 140-153 (2002).
- Sasaki M., Nakao N., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: Measurements of the response functions of an NE213 organic liquid scintillator to neutrons up to 800 MeV. *Nucl. Instr. and Meth. A* 480, 440-447 (2002).
- Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Fukumura A., Nakamura T., Shibata T.: Development of self-TOF neutron detector and its application to concrete and iron shielding experiments. *Nucl. Instr. and Meth. A* 476, 327-331 (2002).
- Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Fukumura A., Takada M.: Measurements of high energy neutrons penetrated through iron shields using the self-TOF detector and an NE213 organic liquid scintillator. *Nucl. Instr. and Meth. B* 196, 113-124 (2002).
- Sasaki M., Kitagawa A., Muramatsu M., Jincho K., Sasaki N., Sakuma T., Takasugi W., Yamamoto M.: Metallic ion beam production at HIMAC. *Rev. Sci. Instrum.* 73, 545-547 (2002).
- Sato Y., Miyata T., Miyoshi T., Kitagawa A., Muramatsu M., Murakami T., Honma T., Yamamoto M., Ogawa H., Yamada S.: Effects of ion pumping in a pulsed Penning source. *Rev. Sci. Instrum.* 73, 720-722 (2002).
- Shibata K., Tsubuka K., Nishimoto T., Hasegawa J., Ogawa M., Oguri Y.: Experimental study on the feasibility of hot plasmas as stripping media for MeV heavy ions. *J. Appl. Phys.* 91, 4833-4839 (2002).
- Terasawa K., Doke T., Kikuchi J., Hayashi T., Sakaguchi T., Takahashi K., Kono S., Yoshihira E., Nagaoka S., Nakano T., Takahashi S.: Real-time measurement of LET distribution for space dosimetry by RRMD, Ionizing Radiation 28(2), 169-180 (2002).
- Torii S., Tamura T., Tateyama N., Yoshida K., Kashiwagi T., Hibino K., Anraku K., Yamashita T., Makino F., Nishimura J., Yamagami T., Saito Y., Shibata M., Katayose Y., Uchihori Y., Kitamura H., Takayanagai M., Kasahara K., Murakami H., Kobayashi T., Komori Y., Mizutani K., Yuda T.: The CALET, CALorimetric Electron Telescope, Mission for the International Space Station. *Nucl. Phys. B [Sup.]* 113, 103-110 (2002).
- Uchihori Y., Fujitaka K., Yasuda N., Benton E., the ICCHIBAN Collaboration: Intercomparison of radiation instruments for cosmic-ray with heavy ion beams NIRS (ICCHIBAN Project). *J. Radiat. Res.* 43, S81-S85 (2002).
- Uesugi T., Machida S., Mori Y.: Experimental study of a half-integer resonance with space-charge effects in a synchrotron. *Phys. Rev. Special Topics-Accel. Beams* 5, 044201 (2002).
- Yashima H., Uwamino Y., Sugita H., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Projectile dependence of radioactive spallation products induced in copper by high-energy heavy ions. *Phys. Rev. C* 66, 044607 (2002).
- Yasuda H., Kobayasi I., Morishima H.: Decaying patterns of optically stimulated luminescence from $Al_2O_3:C$ for different quality radiations. *J. Nucl. Sci. Technol.* 39, 211-213 (2002).
- Yasuda H.: Application of solid-state integrating dosimeters to biological experiments in space. *Radiation Protection Dosimetry* 100, 499-502 (2002).
- Yasuda H., Fujitaka K.: Efficiency of a radiophotoluminescent dosimeter for low-Earth-orbit space radiation. *Radiation Protection Dosimetry* 100, 545-548 (2002).
- Yasuda H.: Solid — state integrating detectors as an indicator of biological doses from HZE particles. *Adv. Space Res.* 30, 927-932 (2002).
- Yasuda H.: Probability of cell hits in selected organs and tissues by high-LET particles at the ISS orbit. *Adv. Space Res.* 30, 1011-1015 (2002).
- Yasuda H.: A simplified system for reading time-resolved photoluminescence. *J. Radiat. Res.* 43, S63-S65 (2002).

- Yoshida S., Yamanaka K., Ohsugi T., Masuda H., Mizuno T., Fukazawa Y., Iwata Y., Murakami T., Sadrozinski H.F.W., Yamamura K., Yamamoto K., Sato K.: Heavy ion irradiation on silicon on strip sensors for GLAST. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 4, 1756-1762 (2002).
- 吉岡哲、鶴田隆雄、岩野英樹、檀原徹：DAP デテクターのフィッシュン・トラック年代測定への利用、フィッシュン・トラックニュースレター 15, 1-8 (2002).
- 佐藤裕幸、中川隆文、依田潔、中島克人、坂本豪信、遠藤真広：ワークステーションクラスタを用いた放射線治療計画の高速化、電子情報通信学会論文誌 D-I, 情報・システム, I-情報処理 85, 184-192 (2002).
- 小川雅生：粒子ビーム応用一その現状と展望一慣性核融合に向けた大強度重イオンビーム、*J. of Plasma and Fusion Research* 78, 521-567 (2002).
- Azuma T., Muranaka T., Takabayashi Y., Ito T., Kondo C., Komaki K., Yamazaki Y., Datz S., Takada E., Murakami T.: Angular distribution of X-ray emission from resonant coherently excited highly-charged heavy ions. *Nucl. Instr. and Meth. B* 205C, 779-783 (2003).
- Azuma T., Takabayashi Y., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Takada E., Murakami T.: Convoy electron emission from resonant coherently excited 390 MeV/u hydrogen-like Ar ions. *Nucl. Instr. And Meth. B* 212, 397-401 (2003).
- Fujisawa T., Hashimoto Y., Morimoto T., Fujita Y.: Multi-pole magnets to focus an O₂ sheet beam for a non-destructive beam-profile monitor. *Nucl. Instr. Meth.*, A506, 50-59 (2003).
- Furukawa T., Noda K., Muramatsu M., Uesugi T., Shibuya S., Kawai H., Takada T., Yamada S.: New approach toward optimum resonant slow-extraction. *Nucl. Instr. and Meth. A* 515, 853-861 (2003).
- Furukawa T., Noda K., Urakabe E., Muramatsu M., Kanazawa M., Maeda K.: Characteristics of fast beam switching for spot scanning. *Nucl. Instr. and Meth. A* 503, 485-495 (2003).
- Giacomelli M., Skvarč J., Ilić R., Yasuda N., Sihver L.: 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).
- Guo S.L., Li L., Chen B.L., Doke T., Kikuchi J., Terasawa K., Komiyama M., Hara K., Fuse T., Murakami T.: Status of bubble detectors for high energy heavy ions. *Radiat. Meas.* 36, 183-187 (2003).
- Hasegawa J., Yokoya N., Kobayashi Y., Yoshida M., Kojima M., Sasaki T., Fukuda H., Ogawa M., Oguri Y., Murakami T.: Stopping power of dense helium plasma for fast heavy ions. *Laser Part. Beams* 21, 7-11 (2003).
- Ilić R., Skvarč J., N. Golovchenko A.: Nuclear tracks: present and future perspectives. *Radiat. Meas.* 36, 83-88 (2003).
- Iseki Y., Mizuno H., Futami Y., Tomitani T., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Murakami T., Nishio T., Suda M., Urakabe E., Yunoki A., Sakai H.: Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy. *Nucl. Instr. Meth. A* 515, 840-849 (2003).
- Ito H., Mizoe J.: The exchange of treatment planning data using RTOG data exchange format. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 15, 75-79 (2003).
- Kanematsu N., Matsufuji N., Kohno R., Minohara S., Kanai T.: A CT calibration method based on the polybinary tissue model for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 48, 1053-1064 (2003).
- Katsuno T., Nitta S., Ohsawa D., Sato Y.: Detection of heavy ions for cancer therapy using amorphous carbon nitride a-CN_x films prepared by a nitrogen radical sputter method. *Diamond Relat. Mater.* 12, 672-676 (2003).
- Li Q., Kanai T., Kitagawa A.: A model to evaluate the biological effect induced by the emitted particles from a b-delayed particle decay beam. *Phys. Med. Biol.* 48, 2971-2986 (2003).
- Li Q.: Progress in heavy ion radiotherapy. *Acta Laser Biol. Sinica.* 12, 386-396 (2003).
- Matsufuji N., Fukumura A., Komori T., Kanai M., Kohno T.: Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 48, 1605-1623 (2003).
- Minohara S., Endo M., Kanai T., Kato H., Tsujii H.: Estimating uncertainties of the geometrical range of particle radiotherapy during respiration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 121-125 (2003).
- Miyachi T., Hasebe N., Ito H., Masumura T., Okada H., Okudaira O., Yamashita N., Yoshioka H., Higuchi M., Matsuyama T., Murakami T., Uchihori Y., Kase M., Kikuchi R., Sato M., Tou T.: Acoustic response of piezoelectric lead-zirconate-titanate to a 400MeV/n xenon beam. *Jpn. J. Appl. Phys.* 42, 1456-1457 (2003).
- Mizuno H., Tomitani T., Kanazawa M., Kitagawa A., Pawelke J., Iseki Y., Urakabe E., Suda M., Kawano A., Iritani R., Matsushita S., Inaniwa T., Nishio T., Furukawa S., Ando I., Nakamura Y.K., Kanai T., Ishii K.: Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit. *Phys. Med. Biol.* 48, 2269-2281 (2003).

- Murakami M.M., Kobayashi Y., Kokubun M., Takahashi I., Okada Y., Kawaharada M., Nakazawa K., Watanabe S., Sato G., Kouda M., Mitani T., Takahashi T., Suzuki M., Tashiro M., Kawasoe S., Nomachi M., Makishima K.: Activation properties of Schottky CdTe diodes irradiated by 150 MeV protons. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 50, 1013-1019 (2003).
- Nakai Y., Ikeda T., Kanai Y., Kambara T., Fukunishi N., Azuma T., Komaki K., Takabayashi Y., Yamazaki Y.: Resonant coherent excitation of 94 MeV/u Ar¹⁷⁺ ions channeling through a Si crystal. *Nucl. Instr. and Meth. B* 205C, 784-788 (2003).
- Sato Y., Kitagawa A., Muramatsu M., Murakami T., Yamada S., Kobayashi C., Kageyama Y., Miyoshi T., Ogawa H., Nakabushi H., Fujimoto T., Miyata T., Sano Y.: Charge fraction of 6.0 MeV/n heavy ions with a carbon foil: Dependence on the foil thickness and projectile atomic number. *Nucl. Instr. and Meth. B* 201, 571-580 (2003).
- Seliger M., Toekesi K., Reinhold C.O., Burdoerfer J.: Highly transverse velocity distribution of convoy electrons emitted by highly charged ions. *Nucl. Instr. and Meth. B* 205C, 830-834 (2003).
- Takabayashi Y., Ito T., Azuma T., Komaki K., Yamazaki Y., Tawara H., Takada E., Murakami T., Seliger M., Toekesi K., Reinhold C.O., Burdoerfer J.: Excited-state evolution probed by convoy electron emission in relativistic heavy ion collisions. *Phys. Rev. A* 68, 042703 (2003).
- Torikoshi M., Tsunoo T., Sasaki M., Endo M., Noda Y., Ohno Y., Kohno T., Hyodo K., Uesugi K., Yagi N.: Electron density measurement with dual-energy x-ray CT using synchrotron radiation. *Phys. Med. Biol.* 48, 673-685 (2003).
- Yamaguchi H., Sato Y., Imazeki H., Yasuda N., Hamano T., Furusawa Y., Suzuki M., Ishikawa T., Mori S., Suzuki K., Matsumoto K., Konishi T., Yukawa M., Soga F.: Single particle irradiation system to cell (SPICE) at NIRS. *Nucl. Instr. and Meth. B* 210, 292-295 (2003).
- Yamauchi T., Mineyama D., Nakai H., Oda K., Yasuda N.: Track core size estimation in CR-39 track detector using atomic force microscope and UV-visible spectrophotometer. *Nucl. Instr. and Meth. B* 208, 149-154 (2003).
- Yashima H., Uwamino Y., Iwase H., Sugita H., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Measurement and calculation of radioactivities of spallation products by high-energy heavy ions. *Radiochim. Acta* 91, 689-696 (2003).
- Yashima H., Uwamino Y., Iwase H., Sugita H., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Measurement and calculation of radioactivities of spallation products by high-energy heavy ions. *Radiochim. Acta* 91, 689 (2003).
- Yokoyama A., Murae T., Kinoshita N., Kikunaga H., Ohki T., Shigekawa M., Kasamatsu Y., Shinohara A., Shibata S., Saito T.: Radioisotope production in target fragmentation with high-energy heavy ions at HIMAC. *Czechoslovak Journal of Physics* 53, A411-A416 (2003).
- 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, 221-230 (2003).
- Fadil H., Noda A., Shirai T., Noda K., Furukawa T., Beutelspacher M., Grieser M.: Electron cooling of longitudinally hot ion beams. *Nucl. Instr. and Meth. A* 517, 1-8 (2004).
- Furukawa T., Noda K., Muramatsu M., Uesugi T., Shibuya S., Kawai H., Takada E. and Yamada S.: Global spill control in RF-knockout slow-extraction. *Nucl. Instr. and Meth. A* 522, 196-204 (2004).
- Guetersloh S.B., Borak T.B., Taddei P.B., Zeitlin C.J., Heilbronn L., Miller J., Murakami T., Iwata Y.: The response of a spherical Tissue-Equivalent Proportional Counter to different ions having similar LET. *Radiat. Res.* 161, 64-71 (2004).

Proceedings

臨床試験、治療・診断

- Yoshikawa K., Tomitani T., Kanazawa M., Tsujii H.: PET studies related to heavy ion therapy. 3rd Japan-France Workshop on Radiobiology, Imaging and Environmental Sciences, 3, 121-124 (1999).
- Miyamoto T., Yamamoto N., Nishimura H., Matuoka Y., Tujii H.: Carbonion radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer at stage I. *Lung Cancer* 29 [Sup.2], 182-183 (2000).
- Yoshikawa K., Tomitani T., Kanazawa M., Kanai T., Tamura K., Imai Y., Kandatsu S., Tsujii H.: Clinical application of autoactivation PET imaging derived from C-12 ion radiotherapy. *Proc. 3rd Symp. on Accel. and Related Technol. for Application*, Tokyo (2000).
- Miyamoto T., Ishi S.: Radioresistant proliferating clonogenin an avascular aggregate of a tumor could induce accelerated repopulation in fractionated radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 58 [Sup.1], 391 (2001).
- Ohno T., Tsujii H., Fukuhisa K., Morita S., Imai R., Nakano T., Arai T.: Second cancer following radiation therapy for uterine cervical carcinoma. 2nd Int. Workshop on Space Radiation Research (IWSSRR-2), Nara (2002).

- Tsujii H., Morita S., Miyamaoto T., Mizoe J., Kamada T., Kato H., Tsuji H., Yamada S., Yamamoto N., Murata H.: Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS. Progress in Radio-Oncology VII (Edited by Kogelnik H.D., Monduzzi Editore), Italy, pp.393-405 (2002).
- Uemura K., Toyama H., Miyamoto T., Mori Y., Yoshikawa K.: Registration of SPECT, PET and/or X-ray CT images in patients with lung cancer. World Journal of Nuclear Medicine 1 [Sup.2], S229 (2002).
- 吉川京燦: PET-CT の使用経験、第 1 回 POSICAM-PET 研究会報文集、15-18、(2002).
- Katou H., Tsujii H., Ootou M.: 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).
- Sagou K., Yoshikawa K., et al.: An application of combined PET/CT images to make MRI-PET fusion image in head and neck region. RSNA proceedings (2003).
- 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、千葉、17-23 (2003).
- 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、91-96 頁 (2003).
- 生物**
- Ohyama H., Yamada T.: Tear-drop assay for detection of apoptotic DNA fragmentation. Proc. 10th International Congress of Radiation Research I, 141 (1995).
- 田口貞善、岡本啓、山崎先也、小河繁彦、千家弘行、家森幸男、福田俊、土倉寛、飯田治三: 重粒子線がラット後肢骨格筋の単一線維 SDH 活性に及ぼす影響、第 12 回宇宙利用シンポジウムプロシーディングス、107-110 (1995).
- 池永満生、鈴木ひろみ、韓振波、吉川勲、鈴木文男、星正治、鈴木雅雄、古澤佳也、金井達明: 重荷電粒子の生物影響、第 13 回宇宙利用シンポジウムプロシーディングス、104-106 (1996).
- 田口貞善、岡本啓、小河繁彦、山崎先也、千家弘行、福田俊、飯田治三: 重粒子線照射と aging の骨格筋線維の組織化学特性及び骨強度への影響、第 13 回宇宙利用シンポジウムプロシーディングス、92-95 (1996).
- 鈴木雅雄、加瀬陽子、金井達明、安藤興一、渡辺正己、谷田貝文夫: 重粒子線で誘発されるクロマチン切断誘発の LET 依存性、宇宙生物科学、10, 224-225 (1996).
- Taomoto K., Ijichi A., Sasayama T., Hirota S., Soejima T., Karashima H., Irie T., Furusawa Y.: Experimental study on therapeutic effects of heavy ion radiation therapy for malignant glioma xenografts. Proc. 11th Int. Congress of Neurological Surgery, 393-396 (1997).
- Watanabe M.: Biological effects of high LET radiations. Proc. 7th Int. Symp. on Advanced Nuclear Energy Research; Recent Progress in Accelerator Beam Application (JAERI-Conf 97-003), 53-58 (1997).
- Watanabe M., Kayata S., Kodama S., Suzuki K., Sugahara T.: Genetical instability induced by low dose radiation. The 4th Int. Conf. "96 High Levels of Natural Radiation on Radiation Dose and Health Effects", 391-395 (1997).
- 池永満生、韓振波、鈴木ひろみ、石川智子、鈴木文男、鈴木雅雄、古澤佳也: 細胞癌化に対する重粒子線の相対的生物効果比 (RBE)、第 14 回宇宙利用シンポジウムプロシーディングス、70-71 (1997).
- 田口貞善、千家弘行、小河繁彦、山崎先也、岡本啓、福田俊: 重粒子線照射が若・高齢期ラットの骨格筋酸化系酵素活性に与える影響、第 14 回宇宙利用シンポジウムプロシーディングス、14, 66-69 (1997).
- 鈴木雅雄、加瀬陽子、金井達明、安藤興一: HIMAC 炭素イオンビーム照射によるヒト正常細胞の細胞死における LET 依存性、宇宙生物科学、11, 270-271 (1997).
- Eguchi-Kasai K., Itsukaichi H., Murakami M., Kanai T., Ohara H., Sato K.: Effects of heavy ion irradiation on cell cycle progression. Second Japan-France Workshop on Radiobiology and Isotopic Imaging, France, 189-192 (1998).
- Furusawa T., Ichida M., Kotani E., Tsukamoto S., Miyazaki J., Nishida S., Sugimura Y., Watanabe T.: Trehalase and saccharase activities of cocoon spinned under clinolotation. Biol. Sci. Space, 12, 246-247 (1998).
- Furusawa T., Ichida M., Nagaoka S. et al.: Embryonic development in the eggs of the silkworm, Bombyx mori, exposed to the Space Environment. J. Jpn. Soc. Microgravity Appl., 15, 666-671 (1998).
- Furusawa Y., Fukutsu K., Saito M., Kanai T.: LET dependence of biological effectiveness and oxygen enhancement for V79 cells exposed to heavy ion beams, The 2nd Japan-France Workshop on Radiobiology and Isotopic Imaging, Paris, 180-184 (1998).

- Kotani E., Furusawa T., Watanabe T., Sugimura Y., Ichida M., Ikenaga M.: The ground experiments for construction of the assesment of the cosmic effects on the silkworm. *Bombyx mori*: Effects on the larval gene expression by x-ray irradiation during the embryogenesis, *Biol. Sci. Space* 12, 248-249 (1998).
- Matsuki M., Yamashita F., Ishida-Yamamoto A., Yamada K., Kinoshita C., Fushiki S., Ueda E., Morishima Y., Tabata K., Yasuno H., Hashida M., Iizuka H., Ikawa M., Okabe M., Kondoh G., Kinoshita T., Takeda J., Yamanishi K.: Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 1044-1049 (1998).
- Suzuki M., Watanabe M., Kase Y., Kanai T., Yatagai F.: LET dependence of cell death, mutation induction and chromosome damage irradiated by accelerated carbon ions. *Solar-Terrestrial Predictions-V. Proc. a Workshop at Hitachi*, 486-494 (1998).
- Takahashi S., Tadakawa T., Yanagawa K., Nakano T., Sekikawa K., Amano T., Fukui M., Yajima M., Yamanaka H., Doke T., Watanabe H., Harada K., Tomita F.: Space radiation measurement and biological experiments on 4th Shuttle/Mir Mission. *Proc. 21th Int. Symp. on Space Technol. and Sci.*, Tokyo, 1234-1239 (1998).
- 原田和樹、尾崎由季、帯屋有里乃、御木白日、高橋昭久、王新江、大西武雄、小林泰彦、渡辺宏：III.STS-84での宇宙放射線環境計測・宇宙環境が与える大腸菌突然変異細胞への影響測定、スペースシャトル及びミール利用宇宙実験結果報告会予稿集、III 19-III 26 (1998).
- Abe S., Nishimura K., Imamichi S., Satoh H., Inada T., Fujisaki T., Futami Y., Kanai T., Matsuhiji N., Kawachi K.: Sensitometric properties in heavy ion radiography. *Jpn. J. Med. Phys.* 19 [Sup.61], 137-140 (1999).
- Furusawa T., Sugimura Y., Ichida M., Kotani E., Sakabe H., Watanabe T., Imamizo M., Higashibata A., Nakano T., Nagaoka S.: Properties of *Bombyx* cocoon silk produced under clinorotation. *Biol. Sci. Space* 13, 148-149 (1999).
- Kotani E., Furusawa T., Watanabe T., Sugimura Y., Ichida M.: Effect of the clonostat rotation on blastokinesis of the silkworm, *Bombyx mori*. *Biol. Sci. Space*, 13, 136-137 (1999).
- Monobe M., Suzuki M., Ando K., Ohara H.: Dependence on dose and particle species of chromosome aberration and cell lethality in human cells. *J. Radiat. Res.* 40, 380 (1999).
- Tsuboi K., Fujimori H., Tomono Y., Hamano K., Nose T.: Dumbbell-shaped trigeminal neurinoma in a child, *Acta Neurochir*, 141, 429-433 (1999).
- 高橋昭久、大西健、大西武雄：重粒子線と温熱処理における p53 遺伝子の意義、第 31 回族医研シンポジウム (1999).
- 村上正弘、南久松真子、江口・笠井清美、古川章、佐藤弘毅、早田勇：ネオンイオン線照射による染色体異常の原子間力顕微鏡による解析、*Biol. Sci. Space* 13, 250-251 (1999).
- Fukuda S., Iida H., Hasegawa S.: Bone metabolism damages by heavy ion irradiation locally to the neck in rats. *Proc. 10th Int. Congress of the Int. Radiation Protection Association* (2000).
- Hasegawa S., Fukuda S., Iida H.: Effects of heavy ion particle irradiation on bone metabolism of rats at different ages. *Proc. 10th Int. Congress of the Int. Radiation Protection Association*, Hiroshima (2000).
- Ueno A., Vannais D.B., Kraemer S., Kronenberg A., Roberts J.R., Tatsumi K., Hei T.K., Waldren C.A.: The 'Pro-Drug' Ribcys decreases the mutagenicity of high LET radiation in cultured mammalian cells. *COSPAR-2000*, F2.1-0012. (2000).
- 高辻俊宏、吉川勲、星正治、高田純、遠藤暁、石川純：重力要因と放射線の遺伝的相乗作用、*Space Util. Res.* 16, 33-36 (2000).
- Hasegawa M., Niibe H., Imai R., Nojima K., Maebayashi K., Suzuki Y., Takahashi T., Mitsuhashi N., Nakano T.: p53-dependent apoptosis induced by heavy-ion beams in human tumors in vivo. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51(S), 229-230 (2001).
- Shao C.L., Aoki M., Furusawa Y.: Single transfer pathways involved in the irradiation-induced bystander effects. *Proc. 44th Annual Meeting of the Japan Radiation Research Society*, 65 (2001).
- Waldren C.A., Ueno A., Zhang Y., Vannais D.B., Bedford J.S., Borak T.B., Kronenberg A., Roberts J.C., Hei T.K., Tatsumi K., Lenarczyk M.: Using non-toxic chemicals to reduce the mutagenicity of kinds of radiation encountered in space travel. *Proc. NASA; Bioastronautics Investigators' Workshop 2001*, 327-328 (2001).
- Zhou H., Suzuki M., Randers-Pehrson G., Vannais D.B., Chen G., Trosko J.E., Waldren C.A., Hei T.K.: Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 14410-14415 (2001).
- 盛武敬、坪井康次、安西和紀、小澤俊彦、安藤興一、能勢忠男：高 LET 粒子線照射により水溶液中に生じる OH ラジカルの検討、磁気共鳴と医学、12、37-40 (2001).

- 鈴木雅雄、T.K. Hei、E.J. Hall、C-Q. Piao、藤高和信：高エネルギー鉄イオンビームに対するヒト正常細胞の細胞致死と染色体損傷、宇宙生物科学、15、270-271 (2001)。
- Kakinuma S., Nishimura M., Kubo A., Nagai J., Mita K., Ogiu T., Majima H., Katsura Y., Sado T., Shimada Y.: Differences of molecular alteration between radiation-induced and N-Ethyl-N-Nitrosourea-Induced thymic lymphomas in B6C3F1 in mice. Proc. Int. Symp. on Radiation and Homeostasis, 179-182 (2002)。
- Matsumoto H., Hayashi S., Jin Z-H., Hatashita M., Shioura H., Ohtsubo T., Kitai R., Furusawa Y., Yukawa O., Kano E.: Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect. Proc. 60th Int. Symp. on Radiation and Homeostasis, Kyoto (2002)。
- Shimada Y., Nishimura M., Kakinuma S., Nagai J., Kubo A.: Spectrum of mutations in Ikaros, K-ras and *p53* genes in radiogenic thymic lymphomas in B6C3F1 mice. Proc. 1st Asian and Oceanic Congress for Radiation Protection (AOCRP-1), Seoul (2002)。
- Suzuki M., Yasuda H., Lee R., Ohira C., Majima H., Yamaguchi Y., Yamaguchi C., Fujitaka K.: Cellular response in normal human cells exposed to chronically low-dose radiation in heavy-ion radiation field. Proc. Int. Symp. on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 323-326 (2002)。
- Testard I., Sabatier L., Ritter S., Durante M., Kraft G.: Radiobiology for space research, nuclear science in Europe: impact, applications, interactions, NuPECC, Paris, 137-142 (2002)。
- Zhou H., Xu A., Suzuki M., Randers-Pehrson G., Waldren C.A., Hall E.J., Hei T.K.: The Yin and Yan of bystander versus adaptive response: lessons from the microbeam studies. Proc. Int. Symp. on Radiation and Homeostasis, Kyoto, 241-247 (2002)。
- 野島久美恵、今井高志、鈴木雅雄、長岡俊治、藤高和信、飛鳥田一郎：遺伝子発現解析を用いた放射線感受性細胞の分類、日本宇宙航空環境医学会第 48 回総会プロシーディング (2002)。
- 野島久美恵、鈴木雅雄、内堀幸夫、長岡俊治：宇宙放射線研究のための実験施設 (H I M A C 共同利用研究) (マウス脳初代培養細胞の低線量放射線感受性)。Biol. Sci. Space 16, 107-108 (2002)。
- 鈴木雅雄、鶴岡千鶴、内堀幸夫、保田浩志、藤高和信：宇宙空間を想定した重粒子散乱線で生ずる低線量照射場での遺伝的不安定性の誘導、宇宙生物科学、16、109-110、(2002)。
- 鈴木雅雄：Columbia の装置の使用経験から・He イオンマイクロビームによるクロマチン切断誘発のバイスタンダー効果、Workshop on Development of Cell Irradiation System using Microbeam (KEK Proceedings 2002-4), 57-66 (2002)。
- Kakinuma S., Kubo A., Amasaki Y., Nojima K., Monobe M., Majima H., Imaoka T., Nishimura M., Shimada Y.: Loss of heterozygosity in heavy-ion-induced murine T-cell lymphomas. Biol. Sci. Space 17, 187 (2003)。
- Kumagai J., Ohi K., Roberts J., Kodama S., Watanabe M., Vannais D.B., Waldren C.A.: Effect of Ribcys on scavenging mutagenic long-lived radicals in mammalian cells after irradiation. 8th Int. Conf. on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens (ICMAA-VIII) (2003)。
- Nojima K., Vazquez M.E., Nagaoka S.: Effects of low dose particle radiation to mouse neonatal neurons in culture. Biol. Sci. Space 17, 263-264 (2003)。
- Suzuki M., Tsuruoka C., Yasuda H., Uchihori Y., Fujitaka K.: Reduction in life span on normal human fibroblasts exposed to low-dose radiation in heavy-ion radiation field. Proc. Int. Symp. on Biological Effects of Low Dose Radiation, Aomori, 306-311 (2003)。
- Suzuki M., Zhou H., Hei T.K., Tsuruoka C., Fujitaka K.: 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). Biol. Sci. Space 17, 251-252 (2003)。
- Tsuruoka C., Suzuki M., Fujitaka K.: 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). Biol. Sci. Space 17, 185-186 (2003)。
- Ueno A.M., Vannais D.B., Lenarczyk M., Waldren C.A.: Ascorbate, added after irradiation, reduces the mutant yield and alters the spectrum of CD59 mutations in AL cells irradiated with high LET carbon ions. Proc. Int. Workshop on Radiation Risk and its Origin at Molecular and Cellular Level, JAERI, 9-21 (2003)。
- Waldren C.A., Vannais D.B., Ueno A., Roberts J., Kumagai J.: A role for long-lived protein radicals (LLR) in mutagenicity and genomic instability: Alleviation by vitamin C and RibCys. 8th Int. Conf. on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens VIII (ICMAA-VII) (2003)。
- 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)。

野島久美恵、三谷弘明、樋野興夫、藤高和信：
重粒子線の発がんに及ぼす影響（ラット遺伝
性腎癌）、宇宙利用シンポジウム（第20
回）（2004）。

物理・工学

Murakami T., Ogawa H., Yamada S., Sato Y.,
Yamada T., Kitagawa A., Yoshizawa J., Fu S.,
Kohno T., Sato K., Itano A., Kumada M.,
Takada E., Kanazawa M., Noda K., Sudou M.,
Hirao Y., Morishita O., Sawada K.: Design and
operation of the HIMAC injector, Proc. 1993
Particle Accel. Conf., Washington, 1686-1688
(1993).

Murakami T., Ogawa H., Yamada S., Sato Y.,
Yamada T., Kitagawa A., Yoshizawa J., Fu S.,
Kohno T., Sato K., Itano A., Kumada M.,
Takada E., Kanazawa M., Noda K., Sudou M.,
Hirao Y., Morishita O., Sawada K.: Beam test of
the HIMAC injector, Proc. Accel. Sci. and
Technol., Tsukuba, 62-64 (1993).

古山浩子、遠藤真広：重粒子線治療計画への画
像位置合わせ法の試用、3次元画像コンプ
レンス講演論文集、251-256 (1994)。

Futami Y., Tomura H., Matuhji N., Kanai T.:
Development of 3-dimensional irradiation
system for heavy-ion radiation therapy. Proc.
10th Symp. on Accel. Sci. and Technol.,
Hitachinaka, 442-444 (1995).

Murakami T., Yamada S., Ogawa H., Kitagawa A.,
Kohno T., Sato Y., Tashiro K., Muramatsu M.,
Yoshizawa J., Kimura T., Fukushima T.: Status
of the HIMAC Injector, Proc. of the 20th Linear
Accelerator Meeting in Japan, Osaka (1995).

Noda K., Minohara S., et al.: A treatment beam
control system for irradiation gated by
respiration of a patient, Proc. 10th Symp. on
Accel. Sci. and Technol., Hitachinaka (1995)

Yamamoto M., Kanai T., Ishigure N., Furukawa
A., Doi M., Hayata I., Kokado T., Nisikawa M.,
Kurano M., Nagasaka H., Shibu H., Ogura K.:
Analytical method for minute Etch Pits of
particle tracks using Atomic Force Microscope.
Medical Imaging Technology 13, (1995).

松藤成弘、金井達明、外村浩美、二見康之、福
村明史、河野俊之、河内清光：HIMAC 治療
ビームの線質測定、第10回加速器科学研究
発表会、ひたちなか (1995)。

峯岸安津子、塩谷優、村上健、古澤佳也、金井
達明：290MeV 12C ビームを照射した
DL- α -Alanine Bragg-Curve, 第38回放射
線化学討論会、47-48 (1995)。

Azuma T., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y.,
Tawara H., Kitagawa A., Takada E., Murakami
K., Shima K., Matsuo T., Tonuma T.: RECC
and REC measurements for heavy ion impact on
foil targets at relativistic energies. Abstract
Book of 8th Int. Conf. on Physics of Highly
Charged Ions, Ohmiya, 96 (1996).

Futami Y., Tomura H., Matsufuji N., Higashi A.,
Fujita M., Kanai T., Minohara S., Noda K.,
Kanazawa M., Torikoshi M., Shinozaki N.,
Takada E., Miyahara N., Koyama-Ito M. Endo
H., Sano M., Kouda S., Kitagawa A., Kuma M.,
Murakami T., Satao Y., Yamada S., Hirao Y.,
Kawachi K.: Status and development of
irradiation system for heavy-ion raditherapy at
HIMAC. Proceedings of 6th Sympo. On
Accelerators for Nuclear Science and Their
Applications, China, 20-23 (1996).

Makino S., Matsuo T., Kohno T., Mizutani M.,
Sano M., Tonuma T., Tawara H., Kitagawa A.,
Murakami K.: Net ionization cross section of
rare gases in fast fully stripped heavy ion
impact, Abstract Book of 8th Int. Conf. on
Physics of Highly Charged Ions, Ohmiya, 57
(1996).

Murakami T., Yamada S., Kitagawa A.,
Muramatsu M., Noda K., Ogawa H., Sato Y.,
Takada E., Tashiro K., Yoshizawa J.: Status of
the HIMAC Injector: Proc. 18th Int. Linac
Conf. Geneva, 830-832 (1996).

Ogawa M., et al.: Plasma-beam interaction
experiments at TIT. Proc. 11th Int. Conf. on
High Power Particle Beams, Prague (1996).

Onishi T., Matsuta K., Fukuda M., Minamisono T.,
Nojiri Y., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T.,
Sato K., Minamisono K., Tanigaki M., Ohsumi
F., Muramoto Y., Ooi S., Kitagawa A.,
Torikoshi M., Ohtsubo T., Fukuda S., Momota
S., Ozawa A., Yoshida K., Suzuki T., Kobayashi
T., Tanihata I., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons
T.J.M.: Electric quadrupole moments of
 β -Emitters ^{21}F and ^{23}Mg . Proc. Workshop on
Science with Radioactive Nuclear Beams '96
(KEK97-10), Tokyo, 318-321 (1996).

米田隆弘、遠藤健、田川憲男、守屋正、蓑原伸
一：多次元自己回帰モデルを用いた呼吸波形
の予測、電子情報通信学会技術研究報告
MBE95-155, 133-138 (1996)。

Azuma T., Ito T., Yamazaki Y., Komaki K.,
Tawara H., Tonuma T., Sano M., Kitagawa A.,
Takada E.: Binary encounter electron
production in 400 MeV/u carbon ion impact
ionization. XX-th Int. Conf. on Physics of
Electronic and Ionic Collisions, Vienna (1997).

- Endo T., Hatanaka K., Sato K., Saito T., Tamura H., Ano S., Tamura H., Noda K., Kanazawa M., Yamada S., Inoue H., Takeda O., Mizobata M.: Fast betatron tune controller for circulating beam in a synchrotron. Proc. 11th Symp. on Acc. and Sci. and Tech., Hyogo, 89-91 (1997).
- Fujimoto T., Takasugi W., Miyata T., Kobayashi C., Yokoyama T., Yamamoto M., Sakamoto H., Honda Y., Okada T., Kageyama Y., Fukushima T., Ogawa H., Ueda K., Sato Y., Murakami T., Kitagawa A., Tashiro K., Muramatsu M., Takayasu T., Yamada S.: Time-Sharing-Acceleration in the HIMAC injector. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 218-220 (1997).
- Fukumura A., Hiraoka T., Tomitani T., Kanai T., Murakami T., Minohara S., Matsufuji N., Tomura H., Futami Y., Kohno T., Nakamura T.: Attenuation of therapeutic heavy-ion beams in various thick targets due to projectile fragmentation. Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 325-330 (1997).
- Fukumura A., Futami Y., Matsufuji N., Takada M., Murakami T., Noda Y.: Simple range-measurement method using visible scintillation light. Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 275-277 (1997).
- Hartmann G.H., Brede H.J., Fukumura A., Hecker O., Hiraoka T., Jacob C., Jaekel O., Kriessbach A., Schardt D.: Results of a small dosimetry comparison with carbon-12 ions at GSI Darmstadt. Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 346-350 (1997).
- Ishikawa Y., Okumura K., Namai S., Narita K., Fukuzumi T., Ogawa H., Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Suda M., Tomitani T., Torikoshi M., Nishio T., Noda K., Murakami T., Usami T., Okamura T., Kokubo M., Haraguchi M., Matsuura J.: Development on the secondary-beam course with an automatic beam tuning system at HIMAC. Proc. 8th Symp. on Beam Engineering of Advanced Material Syntheses Including Bio-Medical Materials and Treatments, 35-38 (1997).
- Kim E., Nakamura T., Uwamino Y., Kumamoto Y., Fukumura A.: Measurement of residual radioactivity in copper exposed to high energy heavy ion beam. Proc. 1997 Int. Conf. on Radiation Dosimetry and Safety, Taipei, 117-121 (1997).
- Kouda S., Torikoshi M., Kanazawa M., Kitagawa A., Murakami T., Noda K., Sato Y., Takada E., Yoshizawa J., Futami Y., Higashi A., Kanai T., Matsufuji N., Tomura H., Yamada S., Kawachi K., Suda M., Tomitani T., Kumada M.: New secondary beam course for medical use in HIMAC. Proc. 1997 Particle Accel. Conf., Vancouver, 3822-3824 (1997).
- Kurosawa T., Nakamura T., Nakao N., Shibata Y., Uwamino Y., Nakanishi N., Fukumura A., Kumamoto Y.: Measurements of secondary neutrons produced from thick targets bombarded by heavy ions. Proc. Int. Conf. on Nuclear Data for Science and Technology, Italy, Vol. II, 1489-1491 (1997).
- Matsuo T., Kohno T., Makino S., Sano M., Tonuma T., Tawara H., Kitagawa A., Murakami T.: Net ionization cross sections for molecular gas targets in 6 MeV/amu fully stripped ion impact. XX-th Int. Conf. on Physics of Electronic and Ionic Collisions, Vienna, WE155 (1997).
- Morita A., Inoue M., Noda A., Iwashita Y., Shirai T., Urakabe E., Hiramoto K., Noda K.: Octupole magnet for expansion of irradiation area. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 399-401 (1997).
- Nakao M., Nakao N., Shibata T., Sasaki M., Nakamura T.: Development of self-TOF detector for high energy neutron spectrometry. Proc. 1997 Int. Conf. on Radiation Dosimetry and Safety, Taipei, 102-106 (1997).
- Nednarz G., Warczak A., Azuma T., Komaki K., Tawara H.: Continuum X-rays from radiative electron capture into continuum in relativistic heavy particle collisions: further analysis. Abstract of Mexican Physical Society Meeting, Mexico (1997).
- Noda K., Itano A., Ogawa H., Kanazawa M., Kumada M., Takada E., Torikoshi M., Minohara S., Sato S., Yamada S., Araki N., Tadokoro M., Hiramoto K., Sato K.: Slow beam extraction at HIMAC synchrotron. Proc. 16th RCNP Osaka Int. Symp. on Multi-GeV High-Performance Accel. and Related Technol., Osaka, 171-178 (1997).
- Ogawa M., Neuner U., Kobayashi H., Takizawa M., Nishigori K., Sakumi A., Oguri Y., Nakajima M., Horioka K.: Laser plasma and Z-Pinchi helium targets for interaction experiments. Proc. 1st Asia-Pacific Int. Symp. on the Basic and Application of Plasma Technologies, Taiwan (1997).

- Onishi T., Matsuta K., Fukuda M., Minamisono T., Nojiri Y., Kitagawa A., Torikoshi M., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Sato K., Minamisono K., Tanigaki M., Ohtsubo T., Ohsumi F., Muramoto Y., Ooi S., Fukuda S., Momota S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Separation of projectile fragments through range analysis and nuclear moments of ^{21}F . Proc. Int. Symp. on Non-Nucleonic Degrees of Freedom Detected in Nuclei, Osaka, 393-396 (1997).
- Onishi T., Matsuta K., Fukuda M., Minamisono T., Nojiri Y., Sasaki M., Yamaguchi T., Miyake T., Sato K., Minamisono K., Tanigaki M., Ohsumi F., Muramoto Y., Ooi S., Kitagawa A., Torikoshi M., Ohtsubo T., Fukuda S., Momota S., Ozawa A., Yoshida K., Suzuki T., Kobayashi T., Tanihata I., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Electric quadrupole moments of β -Emitters ^{21}F and ^{23}Mg . Proc. Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei (KURRI-KR-11), Kumatori, 49-52 (1997).
- Sano M., Matsuo T., Makino S., Kohno T., Kamiyama H., Mizutani M., Tonuma T., Tawara H., Kitagawa A., Murakami T.: Net ionization cross sections of 6 MeV/amu fully-stripped ion impact on rare gases. Abstract of 20th Int. Conf. Electronic and Atomic Collisions, WE156 (1997).
- Sano M., Matsuo T., Makino S., Kohno T., Kamiyama H., Mizutani M., Tonuma T., Tawara H., Kitagawa A., Murakami T.: Net ionization cross sections of 6 MeV/amu fully stripped ion impact on rare gases. XX-th Int. Conf. on Physics of Electronic and Ionic Collisions, Vienna, WE 156 (1997).
- Sasaki Y., Hatanaka K., Sato K., Tanabe T., Ono S., Noda K., Shinada K., Yamada Y., Nakano K.: Nondestructive DC beam current monitor with Nano-ampere resolution. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 255-257 (1997).
- Sato S., Komiyama A., Kanazawa M., Ichinohe K., Sano Y., Noda K., Takada E.: Beam-Ripple Monitor with secondary electrons. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 258-260 (1997).
- Shin K., Ono S., Ishibashi K., Meigo S., Takada H., Sasa N., Nakashima H., Tanaka S., Nakao N., Kurosawa T., Nakamura T., Uwamino Y.: Thick target yield measurements in TIARA, KEK and HIMAC. Proc 3rd Specialists Meeting on Shielding Aspects of Accelerators, Targets and Irradiation Facilities, Sendai, 83-94 (1997).
- Suda M., Ishi Y., Ishikawa Y., Kanazawa M., Kitagawa A., Kokubo M., Kouda S., Murakami T., Nishio T., Noda K., Takada E., Torikoshi M., Yamada S.: Secondary-beam tuning system at HIMAC. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 261-263 (1997).
- Takahashi H., Kaizuka Y., Nakazawa M., Yamamoto M.: Submicron imaging for charged particles using CR-39 with atomic force microscopy. Physica Medica 13 [Sup.], 159-161 (1997).
- Tawara H.: Radiative electron capture into the continuum and binary encounter electrons. Relativistic collision experiment, Kansas State University (1997).
- Tawara H., Azuma T., Ito T., Komaki K., Tonuma T., Kitagawa A., Takada E., Matsuo T.: Relativistic collision studies at HIMAC. US - Latin American Seminar on Atomic Collisions, Argentine (1997).
- Tomitani T., Yoshikawa K., Kanazawa M., Yoshida K., Wada Y., Kanai T., Fukumura A., Imai Y., Suhara T., Kato H., Koga M., Kanadatsu S., Yoshioka H., Tsujii H.: Imaging of ^{11}C distribution in patients induced by autoactivation of ^{12}C beams. Proc. 2nd Int. Symp. on Hadrontherapy (Advances in Hadrontherapy), 339-345 (1997).
- Tomitani T., Kanazawa M., Yoshikawa K., Kanai T., Fukumura A., Wada Y., Shinoda I.: Effect of target fragmentation on the imaging of autoactivation of heavy ions. Proc. XXVII PTCOG Meeting. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 9 [Sup.2], 79-85 (1997).
- Urakabe E., Hiramoto K., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Morita A., Nishi M., Norimine T., Noda A., Noda K., Ogawa H., Shirai T., Torikoshi M., Umezawa M., Yamada S., Fujita Y.: 'Ribbon Beam' irradiation formed by multipole magnets (Proc. XXVII PTCOG Meeting). J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 9 [Sup.2], 108-111 (1997).
- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Shirai T., Sugimura T., Torikoshi M., Nishi M., Noda A., Noda K., Tadokoro M., Fujita Y.: Parallel plate ionization chamber for the medical-use heavy-ion beams. Proc. 11th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Hyogo, 308-310 (1997).
- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Shirai T., Sugimura T., Noda A., Kanazawa M., Torikoshi M., Noda K., Yamada S., Tadokoro M., Nishi M., Fujita Y.: 'Ribbon Beam' irradiation formed by multipole magnets. Proc. 1997 Particle Accel. Conf., Vancouver, 3819-3821 (1997).

- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Noda A., Kanazawa M., Torikoshi M., Noda K., Yamada S., Tadokoro M., Nishi M. and Fujita Y.: Performance of parallel palate ionization chamber for medical irradiation. Proc. 1997 Particle Accel. Conf., Vancouver (1997).
- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Shirai T., Torikoshi M., Tadokoro M., Nishi M., Noda A., Noda K., Yamada S., Fujita Y.: Parallel plate ionization chamber for studying the time structure of slow extracted beam. Beam Science and Technology 2, 23-29 (1997).
- Urakabe E., Hiramoto K., Inoue M., Iwashita Y., Kanazawa M., Morita A., Nishi M., Norimine T., Noda A., Noda K., Ogawa H., Shirai T., Torikoshi M., Umezawa M., Yamada S., and Fujita Y.: Ribbon beam irradiation formed by multipole magnets. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 9 [Sup.2], 108-111 (1997).
- Uwamino Y., Kim E., Nakamura T., Fukumura A., Kumamoto Y.: Measurement of induced radioactivity in copper stopper by high energy heavy ions. Proc. Int. Conf. on Nuclear Data for Science and Technology, Italy, Vol. II, 1513-1515 (1997).
- Yamadera A., Taniguti S., Nakamura T., Fukumura A.: Measurement of heavy ion tracks using an imaging plate, Health Physics of Radiation-Generating Machines. Proc. 30th Midyear Topical Meeting, Health Physics Society, San Jose, 223-227 (1997).
- Yasuda N., Yamamoto M., Kanai T., Kyan A., Doke T., Amemiya K., Takahashi H., Nishida T., Ogura K.: LET measurement in cell size using CR-39 track detectors with atomic force microscope. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 9 [Sup.2], 67-69 (1997).
- Yonezawa R., et al.: Analysis of ROI movement in the liver using the B-Scan images and respiratory Correlations. IOMP'97 Nice, 410 (1997).
- 岡田高典、北川敦志、山田聡、村松正幸、山本貢、花ヶ崎充、影山雄生、小川聡史、出水屋浩、中島猛雄、J. Vamosi: NIRS-18GHz ECR イオン源の現状, Proc. 8th. Symp. on Beam Engineering of Advanced Material Syntheses, 31-34 (1997).
- 松藤成弘、他: 治療領域の重粒子線から生じる入射核フラグメントのエネルギー分布、1997 年核データ研究会報文集 (1997).
- 赤城、他: Hyogo Hadron Therapy Center、第 11 回加速器科学研究会 (1997).
- 中島猛雄、佐野悦信、出水屋浩、錦郡和夫、金澤光隆、高田栄一、野田耕司: HIMAC シンクロトロン COD 測定とその補正, Proc. 8th. Symp. on Beam Engineering of Advanced Material Syntheses, 89-92 (1997).
- 米澤利香、田川憲男、ケルマンシャヒ バフマン、守屋正、蓑原伸一: 呼吸と臓器変位の相関を利用した超音波画像上のオプティカルフローの高精度推定、電子情報通信学会技術研究報告 MBE97-64, 45-50 (1997).
- Fujita Y., Hashimoto Y., Muto S., Higashi A., Sato Y., Ohsawa D., Soga F.: First observation of micro-bunch structure of the 100MHz HIMAC-injector linac beam by a thin SEEM. Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 1503 (1998).
- Futami Y., Matsufuji N., Tomura H., Higashi A., Fujita M., Yamashita H., Endo M., Kanai T.: Broad beam three dimensional irradiation, CAR'98 - Computer Assisted Radiology and Surgery Proceedings of the 12th International Symposium and Exhibition, 516-519 (1998).
- Higashi A., Itano A., Akagi T., Suga D., Hishikawa Y.: Hyogo Hadrontherapy Center. Proc. 1st Symp. on Accel. and Related Technol. for Application, 5-8 (1998).
- Honma T., Yamada Y., Sato T., Suzuki K., Kanai T., Hiraoka T., Furusawa Y., Takada M., Yasuda N., Nonaka H., Ogawa H., Noda K. Yamada S.: Present status of cyclotron facility at NIRS. Proc. 15th Int. Conf. of Cyclotron and Their Applications, Cean, (1998).
- Iida M., Tagawa N., Minagawa A., Moriya T., Minohara S.: Parametric estimation of 2-D motion on ultrasonic images using respiratory signal. IEEE Int. Ultrasonic Symp., Sendai, 195-196 (1998).
- Kanase G., et al.: Development of an Imaging Plate as a heavy-nuclide detector. Proc. 1998 IEEE Nucl. Sci. Symp., Tronto (1998).
- Kanazawa M., Kitagawa A., Kouda S., Nishio T., Torikoshi M., Noda K., Murakami T., Suda M., Tomitani T., Kanai T., Futami Y., Yamashita H., Matsufuji N.: Secondary beam course for the medical use at HIMAC. Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 2357-2359 (1998).
- Kataoka J., et al.: Verification of the Astro-E Hard X-ray Detector based on newly developed Ground Support Equipment. Proc. SPIE, 3445, 143 (1998).
- Matsuta K., Onishi T., Mihara M., Fukuda M., Minamisono T., Sasaki M., Miyake T., Yamaguchi T., Sato K., Minamisono K., Ha C., Kidera K., Morishita A., Tanaka K., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Ohtsubo T., Momota S., Nojiri Y., Hanna S.S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Production of polarized ^{27}Si beam and its Hyperfine Interaction in Al_2O_3 . Proc. Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei (KURRI-KR-22), Kumatori, 70-73 (1998).

- Miller J.: Accelerator-based measurements of nuclear fragmentation and transport. Proc. 3rd Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station (1998).
- Nakamura T.: Shielding design of medical particle accelerator facilities. Proc. 1998 ANS Radiation Protection and Shielding Division Topical Conf., Tennessee, Vol. II, 409-415 (1998).
- Nakamura T., Kurosawa T., Nakao N., Shibata T., Uwamino Y., Fukumura A.: A systematic experimental study of thick-target neutron yield for high-energy heavy ions. Proc. 4th Specialists Meeting on Shielding Aspects of Accelerators, Targets and Irradiation Facilities, Tennessee, 37-58 (1998).
- Noda K., Kanazawa M., Kitagawa A., Takada E., Yamada S., Kobayashi C., Okada T., Okumura K., Sakuma T., Sano Y., Yamamoto M.: Acceleration of multiple-charged ions at HIMAC. Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 535-537 (1998).
- Sato K., Oki T., Ano S., Endo T., Kanazawa M., Noda K.: First beam test result of RFQ electric tune controller at HIMAC. Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 1330-1332 (1998).
- Shibuya S., Ohtomo K., Sasaki Y., Murakami T., Noda K., Yamada S.: Lattice design of the NIRS small ring for heavy ions. Proc. 6th European Particle Accel. Conf., Stockholm, 547-549 (1998).
- Takahashi T., Nomachi M., Fukazawa Y., Tashiro M., Ezawa H., Hamaya M., Horii M., Isobe N., Iyomoto N., Kataoka J., Kamae T., Kawaguchi G., Kubo H., Kubo S., Kubota A., Kokubun M., Makishima K., Matsuzaki K., Matsumoto Y., Mizuno T., Mori K., Morita N., Murakami T., Nakazawa K., Obayashi H., Odagi I., Onishi T., Ota N., Ozawa H., Sato K., Sato K., Sugiho M., Sugizaki M., Taguchi K., Tamura T., Tanaka Y., Tanihata C., Terada Y., Uchiyama Y., Yamaoka K., Yoshida A.: The Electronic system for the Astro-E Hard X-Ray detector. Proc. SPIE, 3445, 155 (1998).
- Urakabe E., Inoue M., Iwashita Y., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Shimbo M., Suda M., Tomitani T., Torikoshi M., Nishio T., Noda A., Noda K., Futami Y., Matsufuji N., Minohara S., Mizota M.: Irradiation field formation using the spot scanning, Proc. 1st Symp. on Accel. and Related Technol. for Application, 21-24 (1998).
- Yasuda N., Yamamoto M., Kanal T., Kyan A., Amemiya K., Takahashi H., Nishida T., Ogura K.: Etch pit analysis of CR-39 with atomic force microscopy. Proc. 15th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses (KEK98-4), Tsukuba, 271-276 (1998).
- 安田仲宏、山本幹男：HIMACにおけるCR-39による重イオン計測、電気学会研究会発表論文集 NE-98-8 (1998).
- 安田仲宏、山本幹男：原子間力顕微鏡によるCR-39上のエッチピット定量解析と線量測定への応用、研究会「放射線検出器とその応用」要旨論文集、71-72 (1998).
- 郡司修一、他：イメージングプレートの上重粒子線に対するレスポンス、98年度大気球シンポジウム、宇宙科学研究所 (1998).
- 松尾崇、河野俊之、菅原博史、戸沼正雄、佐野睦、水谷雅一、俵博之、北川敦志、村上健：6MeV/amuの高電離イオンと希ガス、2原子分子、炭化水素との衝突における電離断積の測定、原子衝突研究協会第23回研究会プロシーディング、89-90 (1998).
- 西村克之、佐藤齊、稲田哲雄、阿部慎司、二見康之、外村浩美、松藤成広、金井達明、河内清光、東明男、田沢修一、掛布光孝：残留飛程の測定による重イオンCT、放射線医学物理 18 [Sup.57], 114-117 (1998).
- 大沢大輔、佐藤幸夫、東明男、藤田雄三、橋本義徳、武藤豪：二次電子放出型ビームモニタによる100MHz HIMAC リニアックビームのマイクロバンチ構造の観測、ビームス 98、東京 (1998).
- 福村明史、平岡武、佐方周防、小俣要、竹下美津恵、野田豊、安田仲宏、雨宮邦招、河内清光、金井達明、松藤成弘、二見康之、早川吉則、東明男、赤城卓、沼野真澄、福田茂一、Daftari I., Schreuder N.: PTCOG27 陽子線・重粒子線線量国際相互比較、放射線医学物理 18 [Sup.57], 135-136 (1998).
- Azuma T., Takabayashi Y., Ito T., Komaki K., Yamazaki Y., Datz S., Takada E., Murakami T.: X-ray emission from resonant coherently excited 390 MeV/u Ar¹⁷⁺ ions channeled in crystals. 21th Int. Conf. on the Physics of Electronic and Atomic Collisions, Sendai (1999).
- Chou W., Mori Y., Shirakabe Y., Takagi A.: Design and test of a beam transformer as a chopper. Proc. 1999 Particle Accel. Conf., 565-567 (1999).
- Fujieda M., Iwashita Y., Noda A., Mori Y., Muramatsu R., Ohmori C., Sato Y., Yamamoto M.: Study of adiabatic condition on beam compression with barrier bucket. Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 251-253 (1999).
- Gunji S., et al.: Dependence of the images of the Imaging Plate on incident angles of heavy nuclides, Proc. 1999 IEEE Nucl. Sci. Symp. (1999).

- Higashi A., Sato Y., Ohsawa D., Soga F., Muto S., Hashimoto Y., Fujita Y.: Secondary-electron emission type of beam profile monitor for the HIMAC injector (6MeV/n). Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako (1999).
- Iseki Y., Futami Y., Tomitani T., Kouda S., Nishio T., Murakami T., Kitagawa A., Kanazawa M., Urakabe E., Shinbo M., Suda M. and Kanai T.: Numerical study on range measurement system with positron camera. Jpn. J. Med. Phys. 19, 203-206 (1999).
- Izumiya H., Sano Y., Nakajima T., Ogawa S., Aoki T., Kanazawa M., Takada E., Noda K.: Beam tuning with a real-time spectrum analyzer at HIMAC synchrotron. Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 567-569 (1999).
- Kaminaka S., Sato K., Tsubota T., Miyake T., Onishi T., Ha C., Sasaki M., Yamaguchi T., Minamisono K., Morishita A., Sumikama T., Mihara M., Fukuda M., Matsuta K., Minamisono T., Akai H., Nojiri Y., Momota S., Ohtsubo T., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M., Hanna S.S.: Knight shifts of 2nd and 3rd row light impurities in Pt. Proc. Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei (KURRI-KR-31), Kumatori, 44-48 (1999).
- Kanazawa M., Ichinohe K., Nakajima T., Komiyama A., Sato S.: Secondary emission monitor with electron multiplier. Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 486-488 (1999).
- Kohno T., Fujiwara T., Ohno Y., Matsufuji N., Kanai T.: Development of heavy ion CT system using pencil beam scanning method. Proc. 2nd Symp. on Accel. and Related Technol. for Application 17-20 (1999).
- Machida S., Uesugi T., Ikegami M.: Coherent mode of a high intensity beam in a synchrotron, Proc. 1999 Particle Accel. Conf., New York, 62 (1999).
- Matsuo T., Kohno T., Sugawara H., Tonuma T., Tawara H.: A scaling law for ionization of rare gases in fast fully stripped ion impact. 21st Int. Conf. on Physics of Electronic and Ionic Collisions, TH083-463 (1999).
- Matsuta K., Mihara M., Fukuda M., Minamisono T., Ha C., Miyake T., Sasaki M., Yamaguchi T., Sato K., Minamisono K., Tsubota T., Sumikama T., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Ohtsubo T., Momota S., Nojiri Y., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Polarization mechanism of ^{12}B produced through fragmentation process. Proc. Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei (KURRI-KR-31), Kumatori, 53-56 (1999).
- Muramatsu R., Fujieda M., Mori Y., Ohmori C., Sato Y., Yamamoto M., Kanazawa M., Moda K.: Bunch rotation using sawtooth RF, Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 102-104 (1999).
- Muramatsu R., Fujieda M., Mori Y., Ohmori C., Sato Y., Yamamoto M., Kanazawa M., Moda K.: The first beam acceleration test using high gradient cavity at HIMAC, Proc. 1999 Particle Accel. Conf., New York, 798 (1999).
- Nakamura T.: Radiation shielding and safety of high energy particle accelerator facilities. Proc. 3rd Int. Conf. on Isotope, Vancouver, 253-255 (1999).
- Ogawa H., Honma T., Sano Y., Noda K., Takada E., Sato S., Ogawa H.: Test of non-destructive beam profile monitor at HIMAC, Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 513-515 (1999).
- Ogawa M., Neuner U., Nishigori K., Kojima M., Sakumi A., Shibata K., Sato R., Oguri Y.: Energy loss and charge states of low-energy heavy ions interacting with Laser-produced plasma, 1st Int. Conf. on Inertial Fusion Science and Application, Bordeaux, Th/PO42-363 (1999).
- Ohmori C., Ezura E., Fujieda M., Mori Y., Muramatsu R., Nakayama H., Sato Y., Takagi A., Toda M., Uesugi T., Yamamoto M., Yoshii M.: High field gradient cavities loaded with magnetic alloys for synchrotrons (invited talk). Proc. 1999 Particle Accel. Conf., New York, 413-415 (1999).
- Ohno Y., Kohno T., Matsufuji N., Kanai T., Sakauchi S.: Scintillation detector system for heavy ion CT. Proc. 2nd Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, 372-375 (1999).
- Ohsawa D., Sato Y., Honma Y., Higashi A., Fujita Y., Soga F.: Energy and angular distribution of secondary electrons produced by 6MeV/n He^{2+} on water vapor. Proc. 21th Int. Conf. on the Physics of Electronic and Atomic Collision, Sendai (1999).
- Ohta K., Tagawa N., Minagawa A., Moriya T., Minohara S.: Estimation of 3-D motion field on ultrasonic images using regressive model and a respiratory signal. 24th Int. Symp. on Ultrasonic Imaging and Tissue Characterization (1999).
- Okada H., Doke T., Kikuchi J., Masuda K., Shibamura E.: Quenching factor for heavy ions in liquid argon. Proc. 13th Int. Conf. On Dielectric Liquids, 304-306 (1999).
- Takahashi H., et al.: Position readout of MSGC by position encoding into signal pulses. Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. and Med. Imaging Conf. 1, 580-583 (1999).
- Tamura H., Ninomiya S., Noda K., Sato K.: Super wide band cavity with an ALL-Pass network. Proc. 12th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Wako, 248-250 (1999).

- Tomitani T., Pawelke J., Kanazawa M., Yoshikawa K., Yoshida K., Sato M., Takami A., Koga M., Futami Y., Kitagawa A., Urakabe E., Suda M., Kanai T., Matsuura H., Shinoda I., Takizawa S.: Metabolic studies of ^{11}C in rabbit thigh muscle implanted by secondary beam of HIMAC. *Jpn. J. Med. Phys.* 19, 192-195 (1999).
- Tomitani T., Futami Y., Iseki Y., Kouda S., Nishio T., Murakami T., Kitagawa A., Kanazawa M., Urakabe E., Shinbo M., Kanai T.: Depth encoding of point-of-interaction in thick scintillation cameras. *Jpn. J. Med. Phys.* 19, 345-348 (1999).
- Uesugi T., et al.: Observation of quadrupole mode frequency and its connection with beam loss. *Proc. 1999 Particle Accelerator Conference*, New York, 1821 (1999).
- Yamamoto M., Fujieda M., Mori Y., Muramatsu R., Ohmori C., Sato Y., Takagi A., Uesugi T., Yoshii M., Kanazawa M., Noda K.: Multi-harmonic acceleration with high gradient MA cavity at HIMAC, *Proc. 1999 Particle Accel. Conf.*, New York, 863-865 (1999).
- Yunoki A., Doke T., Kikuchi J., Masuda K., Shibamura E.: Space charge effect on energy resolution for high-energy heavy ions in allene-doped liquid argon. *Proc. 13th Int. Conf. On Dielectric Liquids*, 323-326 (1999).
- 上杉智教、他：大強度ビームにおける共鳴条件とコヒーレント振動の関係、*Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, 429 (1999).
- 森香織、横井一磨、高橋浩之、中澤正治、安田仲宏：電極構造を工夫したマイクロストリップガス比例計数管の開発、「放射線検出器とその応用」要旨論文集、11-12 (1999).
- Abe S., Nishimura K., Satoh H., Inada T., Tomida T., Futami Y., Kanai T., Kawachi K., Tazawa T., Kakeno M.: Performance of heavy ion CT system with fluoroscopy detector and range shifter. *Jpn. J. Med. Phys.* 20 [Sup.4], 282-285 (2000).
- Amemiya K., Takahashi H., Yasuda N., Nakagawa M., Nakagawa Y., Kageji T., Nakaichi M., Hasegawa T., Shimizu H., Majima T., Yamamoto M., Kobayashi T., Sakurai Y.: High resolution alpha-autoradiography for measurement of ^{10}B distribution in subcellular scale using CR-39 and AFM. *Proc. 9th Int. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer*, Osaka (2000).
- Chou W., Mori Y., Muto M., Ohmori C., Shirakabe Y., Takagi A.: Fast beam chopper with MA cores. *Proc. 7th European Particle Accel. Conf.*, 2468-2470 (2000).
- Dachev T., Tomov B., Matviichuk Y., Dimitrov P., Lemaire J., Gregoire G., Cyamukungu M., Schmitz H., Fujitaka K., Uchihori Y., Kitamura H., Reitz G., Beaujean R., Petrov V., Shurshakov V., Benghin V.: Calibration results obtained with LIULIN-4 type dosimeters. The 33rd COSAR Scientific assembly, Warsaw (2000).
- Gunji S., Sakurai H., Tokanai F., Higuchi Y., Morimoto K., Sato N., Yasuda N., Inui E.: Application of prompt luminescence from an imaging plate for heavy particle detector, *Proc. 2000 IEEE Nucl. Sci. Symp.* (2000).
- Iseki Y., Kita Y., Kobayashi H., Makino S., Sato K., Futami Y., Kanai T., Kanazawa M., Kouda S., Murakami T., Nishio T., Shinbo M., Suda M., Tomitani T., Urakabe E., Mizuno H.: Positron camera system for heavy-ion radiotherapy at HIMAC. *Proc. 7th European Particle Accel. Conf.*, Vienna, 2524-2526 (2000).
- Iwase H., Kurosawa T., Nakamura T., Yoshizawa N., Funabiki J.: Development of heavy ion transport Monte Carlo Code. *J. Nucl. Sci. Technol.* [Sup.1], 142-145 (2000).
- Katsumura Y.: Ion beam pulse radiolysis study on intra-track reactions in aqueous solutions, *Proc. Trombay Symp. on Radiation and Photochemistry*, India, 348-354 (2000).
- Kim E., Nakamura T., Uwamino Y., Ito S., Fukumura A.: Measurement of induced radioactivity in copper exposed to high energy heavy ion beam. *J. Nucl. Sci. Technol.* [Sup.1], 811-815 (2000).
- Kurosawa T., Nakao N., Nakamura T., Uwamino Y., Shibata T., Fukumura A.: Measurements of thick target neutron yields from 100 to 800 MeV/nucleon heavy ions. *J. Nucl. Sci. Technol.* [Sup.1], 135-141 (2000).
- Matsuo T., Kohno T., Nakazato T., Kitagawa A., Murakami T.: Ionization of hydrocarbon molecules in 6-MeV/amu bare ion impact, *Atomic Collision Research in Japan* 26, 21-23 (2000).
- Matsuta K., Tsubota T., Mihara M., Fukuda M., Minamisono T., Ha C., Miyake T., Sasaki M., Sato K., Minamisono K., Kaminaka S., Takemura A., Sumikama T., Nagatomo T., Hashimoto K., Tanaka K., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Koda S., Nishio T., Ohtsubo T., Momota S., Nojiri Y., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M.: Hyperfine interactions of ^{35}Ar in KBr and its magnetic moment. *Proc. Specialist Research Meeting on Solid State Physics with Probes of Radiations and Nuclei (KURRI-KR-49)*, Kumatori, 161-165 (2000).

- Nakamura T., Sato H., Iwase H., Kurosawa T., Nakao N., Uwamino Y., Fukumura A.: Neutron production from thin and thick targets by high-energy heavy ion bombardment. Workshop Proc. of Shielding Aspects of Accelerators, Targets and Irradiation Facilities (SATIF 5), Paris, 59-68 (2000).
- Noda T., Honma K., Murakami T., Takada E., Yamada S., Fukushima T., Izumiya H., Ogawa H., Sano Y., Ito H., Nagafuchi T., Maeda K., Furukawa T.: Commissioning of electron cooler for medical and other application at HIMAC, Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 1259-1261 (2000).
- Ogura K., Asano M., Yasuda N., Yoshida M.: Properties of TNF-1 track etch detector. Proc. 4th Int. Symp. on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP2000), France (2000).
- Ohno Y., Kohno T., Matsufuji N., Kanai T., Sakauchi S., Tanigawa S.: Detector system for fan beam heavy ion CT. Proc. 3rd Symp. on Accel. and Related Technol. for Application, 115-118 (2000).
- Ohtomo K., Murakami T., Noda K., Yamada S.: Simulation of short bunched and accelerated beam by an un-tuned cavity. Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 1540-1542 (2000).
- Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakao M., Nakamura T., Shibata T.: Development of self-TOF neutron detector and its application to shielding experiment at HIMAC. J. Nucl. Sci. Technol. [Sup.1], 794-797 (2000).
- Sato K., Hanawa K., Iseki Y., Sukenobu S., Futami Y., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Murakami T., Noda K., Shinbo M., Suda M., Tomitani T., Urakabe E.: Spot scanning system with RI beam at HIMAC. Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 2548-2550 (2000).
- Suda M., Futami Y., Kanai T., Kanazawa M., Kitagawa A., Murakami T., Noda K., Shimbo M., Tomitani T., Torikoshi M., Urakabe E., Hanawa K., Iseki Y., Sato K., Mizuno H.: Medical application of the positron emitter beam at HIMAC. Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 2554-2556 (2000).
- Takada E., Honma T., Iwata Y., Kanazawa K., Kitagawa A., Kumada M., Murakami T., Muramatsu M., Noda K., Sato Y., Suda M., Torikoshi M., Yamada S., Kobayashi C., Sano Y., Ogawa H.: Present status of HIMAC. Proc. Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, Vienna, 2557-2559 (2000).
- Tanaka K.H., Yamanoi Y., Murakami T., Ito H., Yasuda K., Murata J., Muramatsu R., Tanaka Y.J., Hirai Y., Iwiyazaki K., Tanaka Y., Nagasaka Y., Haseno M., Okuno Y., Ushie K., Hara H., Tsuji S., Satake K., Kimura K., Kubohara R., Shibata Y., Kosuge F., Nakai K., Ochiishi H., Kouda S., Nakamura H., Morinobu S., Sugaya Y., Ohkuma Y., Takada E.: Energy spectra and angular distributions of IMFS produced in 8 GeV proton and 12 GeV proton and ^{20}Ne induced multifragmentation reactions. Proc. 9th Int. Conf. on Nuclear Reaction Mechanisms, Italy, Sup.N.115, 323 (2000).
- Tomizawa M., Arakaki Y., Machida S., Mori Y., Tokuda N., Yokoi T.: Design of small-beam loss slow extraction in a high intensity 50-GeV proton synchrotron, Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 2276-2278 (2000).
- Uesugi T., Machida S., Mori Y.: Experimental study of resonances in a high intensity synchrotron. Proc. 7th European Particle Accel. Conf., Vienna, 1333-1335 (2000).
- Yasuda H., Komiyama T., Badhwar G.D., Fujitaka K.: Organ/tissue doses measured with integrating solid detectors in a low-Earth-orbit space mission. Proc. 10th Int. Congress of the Int. Radiation Protection Association (IRPA-10), T-4-2 (2000).
- Yasuda N., Uchikawa K., Amemiya K., Watanabe N., Takahashi H., Nakazawa M., Yamamoto M., Ogura K.: Study on the latent track size of CR-39 using atomic force microscope. Proc. 1st Int. Symp. on Supercritical Water-cooled Reactors; Design and Technology, Tokyo, (2000).
- Yokota A., Kuboyama S., Aburaya T., Suzuki T., Andou T., Yamazaki J., Watanabe T., Yamauchi M., Mitsuhashi S., Iwata Y., Murakami T.: Study of the space radiation effect on the high definition television camera CCD. Proc. 4th Int. Workshop on Radiation Effects on Semiconductor Devices for Space Application (2000).
- 鬼塚昌彦、石川正純、遠藤暁、高田真志、他：放医研カーボンビームのマイクロドジメトリ、医学物理 20 [Sup.4], 166-169 (2000).
- 佐藤幸夫、山口寛：放医研におけるマイクロビーム施設計画、BEAMS2000、東海大学、103-106 (2000).
- 福村明史、平岡武、野田豊、富谷武浩、竹下美津恵、金井達明、村上健、蓑原伸一、松藤成弘、二見康之、河野俊之、中村尚司：治療用重粒子線に対する核反応断面積の測定、Jpn. J. Med. Phys. 20 [Sup.4], 180-181 (2000).

- Abe S., Nishimura K., Satoh H., Inada T., Tomida T., Fujisaki T., Muraishi H., Futami Y., Kanai T., Irie T., Kawachi K., Tazawa S., Kakeno M.: Application of an imaging plate to measurement of resolution for heavy ion imaging. *Jpn. J. Med. Phys.* 21 [Sup.2], 30-33 (2001).
- Borak T.B., Guetersloh S., Gersey B., Zeitlin C., Heilbronn L., Miller J. Murakami T., Iwata Y.: Measurements of target fragmentation by incident protons using a Tissue Equivalent Proportional Counter. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 35-39 (2001).
- Fukuda M., Mihara M., Tanaka K., Takechi M., Tsuchihashi M., Matsuta K., Minamisono T., Izumikawa T., Ohtsubo T., Suzuki T., Suda T., Sasaki M., Kitagawa A.: Reaction cross sections for ^{12}C and density distribution of unstable nuclei, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 23-25 (2001).
- Fukumura A., Hiraoka T., Noda Y., Tomitani T., Takeshita M., Kanai T., Murakami T., Minohara S., Matsufuji N., Futami Y., Kohno T., Nakamura T.: Measurements of charge-changing cross for therapeutic heavy ion beams. 2001 Int. Workshop on Secondary Particle Production from Heavy Ion Interaction, Berkeley (2001).
- Fukumura A., Hiraoka T., Noda Y., Tomitani T., Takeshita M., Kanai T., Murakami T., Minohara S., Matsufuji N., Futami Y., Kohno T., Nakamura T.: Measurements of charge-changing cross sections for carbon and neon beams, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 1-3 (2001).
- Furukawa T., Noda K., Shibuya S., Muramatsu M., Honma T., Fukushima T., Izumiya H., Ogawa H., Iwashima T., Nagafuchi T., Maeda K.: Beam alignment for electron cooling at HIMAC. *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka, 384-386 (2001).
- Gunji S., Sakurai H., Tokanai F., Kumagai O., Yasuda N.: Application of imaging plates to heavy particle detector, Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 78-82 (2001).
- Hirata Y., et al.: RF knockout beam extraction and dose control for spot scanning, *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka (2001).
- Honma T., Iwashima T., Y. Ogawa H., Ohsawa D., Noda K., Sano Y., Yamashita A., Nagafuchi T., Takada E., Yamada S.: A Non-destructive beam profile monitor utilizing charge-division method at HIMAC. *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka, 340-342 (2001).
- Ikawa E., Noda K.: Development on advanced current-source-type self-commutated converter for accelerator electromagnets. *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka, 60-62 (2001).
- Ikawa E., Yoshino T., Mori Y., Muto M., Noda K.: Development on hybrid filter for high-precision power source to accelerator electromagnets. *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka, 286-288 (2001).
- Iwase H., Kurosawa T., Nakamura T., Yoshizawa N., Funabiki J.: Development of heavy ion transport Monte Carlo Code. *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications* (edited by Kling A., Barao F., Nakagawa M., Tavora L., Vaz P., Springer Verlag) 973-978 (2001).
- Iwase H., Kurosawa T., Nakamura T., Sasaki M., Yoshizawa N., Funabiki J.: Development of heavy ion transport Monte Carlo Code. *Proc. 1st iTRS Int. Symp. on Radiation Safety and Detection Technology (ISORD-1)*, Seoul, 377-380 (2001).
- Iwata Y., Murakami T., Sato H., Iwase H., Nakamura T., Kurosawa T., Heilbronn L., Ronningen R.M., Ieki K., Tozawa Y., Niita K.: Double differential cross sections for the production of secondary neutrons from heavy ion reaction at energy $E/A=290-600$ MeV. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 61-65 (2001).
- Kanazawa M., et al.: Beam control in the spot scanning irradiation. *Proc. 2nd Asian Particle Accel. Conf.*, Beijing (2001).
- Katsumata M., Kai S., Kondo T., et al.: Beam interlock system for medical accelerator complex HIAMC. *Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol.*, Osaka, 408-410 (2001).
- Kitagawa A., Endo M., Hosaka M., Kanai T., Kanazawa M., Koda S., Minohara S., Murakami T., Noda K., Suda M., Tomitani T., Torikoshi M., Urakabe E., Yamada S., Yoshikawa K., Mizuno H., Nishio T., Shinbo M., Futami Y., Pawelke J., Hanawa K., Iseki Y., Sato K., Mizota M., Hirata M., Komiyama A.: Radioactive beam project at HIMAC. *Proc. 2nd Asian Particle Accel. Conf.*, Beijing 800-802 (2001).
- Kurosawa T., Nakamura T., Iwase H., Sato H., Nakao N., Uwamino Y., Fukumura A.: Measurements and calculations of secondary particle yields from 100-800 MeV/nucleon heavy ions. *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications* (edited by Kling A., Barao F., Nakagawa M., Tavora L., Vaz P., Springer Verlag) 1151-1156 (2001).

- Matsuta K., Minamisono T., Ogawa Y., Miyake T., Morishita A., Sato K., Momota S., Nojiri Y., Mihara M., Fukuda M., Zhu S.Y., Onishi T., Sasaki M., Yamaguchi T., Minamisono K., Akai H., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Nishio T., Koda S., Ohtsubo T., Fukuda S., Tanihata I., Yoshida K., Ozawa A., Kitagawa H., Sagawa H., Hanna S.S., Alonso J.R., Krebs G.F., Symons T.J.M., other Osaka- RIKEN-HIMAC collaboration members: Electromagnetic moments and effective operators in nuclei near and far from the stability line. Proc. Int. Symp. on Physics at Drip Lines (RIKEN Review 39), 74-77 (2001).
- Mori Y., Muto M., Ohmori C., Shirakabe Y., Takagi A., Yamaguchi S.: Test results of a fast beam chopper with MA cores. Proc. 2001 Particle Accel. Conf., Chicago, (2001).
- Nakamura T., Sasaki M., Nunomiya T., Nakao N., Kim E., Kurosawa T., Taniguchi S., Iwase H., Uwamino Y., Shibata T., Ito S., Fukumura A., Perry D.R., Wright P.: Shielding benchmark experiments through concrete and iron with high-energy proton and heavy ion accelerators. Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications (edited by Kling A., Barao F., Nakagawa M., Tavora L., Vaz P., Springer Verlag) 1085-1096 (2001).
- Noda K., Shibuya S., Furukawa T., Muramatsu M., Honma T., Fukushima T., Izumiya H., Ogawa H., Iwashima T., Noda A., Fadil H., Shirai T., Nagafuchi T., Maeda K., Uchiyama H., Takada E., Yamada S.: Electron cooling experiments at HIMAC. Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Osaka, 100-102 (2001).
- Ohno Y., Kohno T., Matsufuji N., Kanai T., Urakabe E.: Performance of broad beam heavy ion CT -1. Jpn. J. Med. Phys. 21 [Sup.3], 152-154 (2001).
- Ohno Y., Kohno T., Matsufuji N., Kanai T., Iwata Y.: Position sensitive detectors using fiber scintillators. Jpn. J. Med. Phys. 21 [Sup.2], 133-134 (2001).
- Sasaki M., Nunomiya T., Nakamura T., Nakao N., Shibata T., Fukumura A.: Measurement of the response functions of an NE213 organic liquid scintillator to high energy neutrons and its application to the shielding experiments. Proc. 15th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses, Tsukuba (2001).
- Sasaki M., Nakao N., Nunomiya T., Nakamura T., Shibata T., Fukumura A.: High energy neutron spectrometry behind shields using a self-TOF detector and an NE213 detector. Proc. 1st iTRS Int. Symp. on Radiation Safety and Detection Technology (ISORD-1), Seoul, 240-242 (2001).
- Takada E., Torikoshi M., Sato Y., Noda K., Murakami T., Kitagawa A., Suda M., Muramatsu M., Yoshimoto M., Sugiura A., Kumada M., Kono K., Kanazawa K., Honma T., Yamada S., Sano Y., Kobayashi C., Yamamoto M., Togashi T., Narita K., Kondo T., Ogawa H., Nakabushi H.: Present status of HIMAC. Proc. 13th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Osaka, 187-189 (2001).
- Takada M., Taniguchi S., Nakamura T., Fujitaka K.: Neutron spectrometry with phoswich neutron detector. 16th Int. Conf. on Application of Accel. in Research and Industry (CP576), 579-582 (2001).
- Tamura T., Torii S., Yoshida K., Hibino K., Yamagami T., Murakami H., Kasahara K.: Development of readout system for the CALET scintillating fiber detector. Proc. 27th Int. Cosmic Ray Conf., 2297-2300 (2001).
- Tsuruta T., Koguchi Y., Fujimura K., Yasuda N., Yamamoto M.: Solid state nuclear track detector with controllable detection sensitivity. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 91-94 (2001).
- Uchihori, et al. Y.: InterComparison of cosmic-rays with heavy ion beam at NIRS. Proc. 6th Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Oxford (2001).
- Uchihori Y.: InterComparison of cosmic-rays with heavy ion beam at NIRS. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 88-90 (2001).
- Yashima H., Sugita H., Uwamino Y., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Induced radioactivity measurements produced by heavy-ion spallation reactions. Proc. 1st International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology, Seoul (2001).
- Yashima H., Sugita H., Uwamino Y., Nakamura T., Ito S., Fukumura A.: Projectile dependency of radioactivity of spallation products induced in copper. Proc. Int. Conf. on Nucl. Data for Sci. and Technol., Tsukuba, 1179 (2001).
- Yasuda N., Yamamoto M., Skvarc J., Giacomelli M., Ilic R., Golovchenko A.N., Tretyakova S.P., Watanabe N., Amemiya K., Ogura K.: Measurement of the nuclear fragmentation in the reactions of therapeutic beams with tissue-like materials using CR-39 track detector. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 30-34 (2001).

- Yokoyama A., Morimoto S., Araki H., Sanada J., Baba H., Shinohara A., Shibata S., Saito T., Ohkubo Y.: Formation cross sections of the products from target fragmentation of Nb, Pr and Au induced ^{12}C and ^{40}Ar projectiles. Workshop on Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams (HIMAC-042), 95-99 (2001).
- Zeitlin C., Heilbronn L., Miller J., Fukumura A., Iwata Y., Murakami T., MacGibbon J., Pinsky L., Wilson T.: Nuclear fragmentation cross sections for NASA database development. Proc. Int. Nucl. Phys. Conf., Berkeley (2001).
- 遠藤暁、高田真志、石川正純、中里正治、上原周三、山口寛、金井達明、松藤成弘、静間清、早渕尚文、鬼塚昌彦: ウルトラミニチュアカウンターを用いた 400MeV/A 炭素ビームのマイクロドシメトリックな線質評価、医学物理 21 [Sup.2], 111-112 (2001).
- 三須敏幸、山田聡、野田耕司、本間寿広、北条悟、北川敦志、村上健、村松正幸、杉浦彰則、須田充、取越正巳、坂本幸雄、佐藤幸夫、熊田雅之、金沢光隆、吉本光男、河野耕二、宮原信幸、藤沢高志、古川卓司: 医用小型 FFAG 加速器の開発研究、第 12 回粒子線の先端的应用技術に関するシンポジウム報告集、岡山、49-52 (2001).
- 渋谷慎二、金沢光隆、村上健、野田耕司、山田聡: 放医研小型重イオンシンクロトロン of ラティス設計, Proc. 4th Symp. on Accel. and Related Tech. for Application (ARTA2001), Tokyo, 23-26 (2001).
- 川内秀貴、大澤大輔、藤沢高志、佐藤幸夫: 水蒸気ビーム生成と密度分布測定及び評価、第 4 回応用加速器研究発表会、東工大、67-70 (2001).
- 村石浩、西村克之、小田千鶴、富田哲也、阿部慎司、佐藤斉、藤崎達也、稲田哲雄、田沢修一、金井達明、河内清光: 逐次近似法による重粒子線 CT の画像再構成、Jpn. J. Med. Phys. 21 [Sup.3], 176-179 (2001).
- 富田哲也、西村克之、阿部慎司、佐藤斉、稲田哲雄、田沢修一、金井達明、河内清光: 飛程分布測定による重粒子線 CT のサイノグラム作成、Jpn. J. Med. Phys. 21 [Sup.3], 180-183 (2001).
- 平田陽一、佐野悦信、川島秀之、仲伏広光、小川博嗣、北川敦志、野田耕司、富谷武浩、須田充、水野秀之、浦壁恵理子、金沢光隆: スポットスキミングにおける RF ノックアウトビーム取り出し及び照射線量制御、Proc. 4th Symp. on Accel. and Related Tech. for Application (ARTA2001), Tokyo, 99-102 (2001).
- Azuma T.: Resonant coherent excitation of heavy ions channeled in a crystal, Proc. XXII Int. Conf. of Physics of Photonic, Electronic and Atomic Collisions, 687-697 (2002).
- Fadil H., Iwashita Y., Noda A., Shirai T., Muramatsu M., Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Beutelspacher M., Grieser M.: Electron cooling of ion beams with large momentum spread. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 1341-1343 (2002).
- Fukumura A., Hiraoka T., Noda Y., Tomitani T., Takeshita T., Kanai M., Murakami T., Minohara S., Matsufuji N., Futami Y., Kohno T., Nakamura T.: Measurements of charge-changing cross sections and secondary charged particles for therapeutic heavy ion beams. Int. Nucl. Phys. Conf. (INPC2001), 281-284 (2002).
- Furihata S., Nakamura T.: Calculation of nuclide productions from proton induced reactions on heavy targets with INC/GEM. J. Nucl. Sci. Technol. [Sup.2] 1, 758 (2002).
- Furukawa T., Noda K., Shibuya S., Muramatsu M., Kanazawa M., Takada E., Yamada S.: Progress of RF-knockout extraction for ion therapy. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 2739-2741 (2002).
- Hasebe N., Miyachi T., Okada H., Masumura T., Ito H., Yoshioka H., Higuchi M., Matsuyama T., Murakami T., Uchihori Y., Sato M.: Experimental studies of acoustic signals of high-energy charged particles. Scientific Session MEPhi-2002 (2002).
- Hashimoto Y., Fujita Y., Morimoto T., Muto S., Fujisawa T., Furukawa T., Homma T., Noda K., Sato Y., Uchiyama H., Yamada S., Morinaga A., Takano J., Takano K.: A gas sheet beam profile monitor for the HIMAC synchrotron. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 1900-1902 (2002).
- Iwase H., Kurosawa T., Sasaki M., Nakamura T., Yoshizawa N., Funabiki J.: Development of heavy ion transport Monte Carlo Code. J. Nucl. Sci. Technol. [Sup.2] 2, 1013 (2002).
- Iwase H., Niita K., Nakamura T.: Development of a general-purpose heavy ion transport code. Proc. 12th Biennial RPSD Topical Meeting of the American Nuclear Society, Santa Fe, 103 (2002).
- Kanazawa M., Kitagawa A., Nishio T., Torikoshi M., Noda K., Minohara S., Murakami T., Suda M., Tomitani T., Torikoshi M., Urakabe E., Kanai T.: Present status of the RI beam project in HIMAC, Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 2742-2744 (2002).
- Kapin V., Noda K.: Injection into RFQ using beams with different energies. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 909-911 (2002).

- Kapin V., Kanazawa M., Murakami T., Noda K., Yamada S., Syresin E.M., Shibuya S.: Stability analysis of intense ion beams in the NIRS S-ring. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 1359-1361 (2002).
- Komori M., Fukumura A., Hirai M., Kanai T., Kohno R., Kohno T., Matsufuji N., Nanbu S., Nishio T., Sasaki H.: Study on the fluence and LET distribution of projectile fragments produced from heavy ion therapeutic beams. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics 216-218 (2002).
- Murakami T., for KEK-PS E337/E393 and HIMAC P052 Collaboration: Fragment formation in GeV-energy proton and light heavy-ion induced reactions. Proc. Int. Symp. on Clustering Aspects of Quantum Many-Body Systems (POSTYK01), 177-184 (2002).
- Nakamura T., Kurosawa T., Kato T.: Double differential thick-target neutron yields bombarded by high-energy heavy ions. Proc. 12th Biennial RPSD Topical Meeting of the American Nuclear Society, Santa Fe, 101 (2002).
- Noda K., Kanazawa M., Murakami T., Muramatsu M., Takada E., Yamada S., Shibuya S., Ohtomo K., Fujimot T., Fujiwara H., Izumiya H., Ogawa H., Furukawa T., Syresin E.M.: S-ring project at NIRS. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 605-607 (2002).
- Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Muramatsu M., Honma T., Takada E., Yamada S., Syresin E.M., Ogawa H., Iwashima T., Takubo A., Uchiyama H., Tann D., Maeda K., Nagafuchi T., Fadil H., Shirai T., Noda A.: Electron cooling experiment at HIMAC synchrotron. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 1380-1382 (2002).
- Nunomiya T., Yonai S., Nakamura T., Takada M., Fukumura A.: Measurement of lineal-energy distributions for neutrons with Tissue Equivalent Proportional Counter. 1st Asian and Oceanic Congress for Radiation Protection (AOCRP-1), Seoul (2002).
- Ohno Y., Kohno T., Matsufuji N., Kanai T., Urakabe E.: Performance of broad beam heavy ion CT -2. Jpn. J. Med. Phys. 22 [Sup.2], 168-170 (2002).
- Ohno Y., Kohno T., Kanai T., Sasaki H., Nanbu S.: Target size dependence of spatial resolution in heavy ion CT. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 94-96 (2002).
- Onizuka Y., Endo S., Takada M., Ishikawa M., Hoshi M., Uehara S., Hayabuchi N., Maeda N., Shizuma K., Yamaguchi H.: Estimation of relative biological effectiveness for carbon beam. Proc. the 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics and the 2nd Asia Oceania Congress of Medical Physics, 219-221 (2002).
- Onizuka Y., Endo S., Takada M., Ishikawa M., Hoshi M., Uehara S., Matsufuji N., Kanai T., Yamaguchi H., Maeda N., Hayabuchi N.: An estimation of RBE for therapeutic carbon beam at HIMAC using microdosimetric technique. Jpn. J. Med. Phys. 55-58 (2002).
- Sasaki H., Komori M., Kohno T., Kanai T., Hirai M., Urakabe E., Nishio T.: Profile and dose distribution for therapeutic heavy ion beams. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 211-213 (2002).
- Sasaki M., Nakamura T.: Measurements of high energy neutrons penetrated through concrete shields using the self-TOF NE213 and activation detectors. Proc. 12th Biennial RPSD Topical Meeting of the American Nuclear Society, Santa Fe, 102 (2002).
- Sato H., Iwase H., Nakamura T., Kurosawa T., Nakao N., Uwamino Y., Iwata Y., Fukumura A., Heilbronn L., Ronningen R.M.: Measurement of neutron production cross sections by high-energy heavy ions. J. Nucl. Sci. Technol. [Sup.2] 1, 331 (2002).
- Shibuya S., Noda K., Yamada S., Syresin E.M., Iio J., Tachikawa T.: An electron-cooler-design for the S-ring at NIRS. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 1407-1409 (2002).
- Shibuya S., Muramatsu M., Noda K., Yamada S., Furukawa T., Uchiyama H., Tann D.: A beam intensity control method for ion therapy. Proc. 8th European Particle Accel. Conf., Paris, 2757-2759 (2002).
- Takada Y., Kohno S.: Bi-material bolus for minimizing the non-uniformity of proton dose distribution. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics and the 2nd Asia Oceania Congress of Medical Physics, 214-215 (2002).
- Tomita T., Nishimura K., Abe S., Sato H., Muraishi H., Inada T., Tazawa S., Kanai T., Yusa K., Kawachi K.: The performance of heavy ion CT system with fluorescent screen and CCD camera. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 432-435 (2002).
- Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., Mizoe J., Kamada T., Kato H., Tsuji H., Yamada S., Yamamoto N., Murata K.: Progress in radio oncology VII. Proc. 7th Int. Meeting on Progress in Radio-oncology (ICRO/OGRO) 7 (2002).
- Yashima H., Sugita H., Nakamura T., Uwamino Y., Ito S., Fukumura A.: Projectile dependency of radioactivities of spallation products induced in copper. Proc. 12th Biennial RPSD Topical Meeting of the American Nuclear Society, Santa Fe, 105 (2002).

- Yasuda N., Abe S., Nishimura K., Tomita T., Sato H., Muraishi H., Kanzaki T., Inada T., Fujisaki T., Yusa K., Kanai T., Tazawa S.: The noise power spectrum in heavy ion CT based on measurement of residual range distribution. Proc. 3rd Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 228-230 (2002).
- 鬼塚昌彦、遠藤暁、高田真志、石川正純、星正治、上原周三、松藤成広、金井達明、山口寛、前田直子、早瀬尚文：マイクロドジメトリ法による HIMAC 炭素線治療ビームの RBE の推定、医学物理 22 [Sup.2], 55-58 (2002).
- 村石浩、西村克之、阿部慎司、佐藤斉、富田哲也、稲田哲雄、藤崎達也、田澤修一、金井達明、河内清光：重粒子線 CT の画像再構成ー逐次近似法による多重散乱の補正ー、Jpn. J. Med. Phys. 22 [Sup.2], 164-167 (2002).
- 富田哲也、西村克之、阿部慎司、佐藤斉、村石浩、橋本亜樹生、稲田哲雄、田澤修一、金井達明、河内清光：重粒子線 CT における撮像系の高速化、Jpn. J. Med. Phys. 22 [Sup.2], 160-163 (2002).
- Fukuda M., Takechi M., Mihara M., Tanaka K., Chinda T., Matsumasa T., Nakashima Y., Matsuta K., Minamisono T., Koyama R., Shinosaki W., Takahashi M., Ohtsubo T., Suzuki T., Izumikawa T., Momota S., Suda T., Sasaki M., Sato S., Kitagawa A.: 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).
- Furukawa T., Noda K., Shibuya S., Fujimoto T., Muramatsu M., Urakabe E., Sato S., Uesugi T., Kanazawa M., Torikoshi M., Kawai H., Takada E., Yamada S.: Optical matching of slowly extracted beam with transport system. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 542-544 (2003).
- Gunji S., Sakurai H., Tokanai F., Ohoshima Y., Yasuda N., Yamashita Y.: A study on angular resolution and energy resolution of imaging plate for heavy particles. Proc. 2003 IEEE Nucl.Sci. Symp., Portland (2003).
- Kodaira S., Hasebe N., Doke T., Asaeda M., Yasuda N., Kitagawa A., Uchihori Y., Kitamura H., Ogura K., Tawara H.: Identification of iron isotopes using CR-39 track detector. Proc. 28th International Cosmic Ray Conference, 2253-2257 (2003).
- Li Q., Kitagawa A., Kanazawa M., Urakabe E., Kanai T., Tomitani T., Sato S., Wei Z.: The production of ^9C beam in the secondary beam line of HIMAC facility and its potential application in cancer therapy. Proc. 6th Int. Conf. on Radioactive Nucl. Beams, Argonne (2003).
- Li Q., Wei Z., Kitagawa A., Kanai T., Kanazawa M., Urakabe E., Tomitani T., Sato S.: Preliminary experiments of radioactive ^9C beams applicable to cancer therapy. Proc. Symp. of China Gansu Nuclear Society in 2003, 179-181 (2003).
- Matsuo T., Kohno T., Nakazato T., Ohno Y., Murakami T.: Mass spectra of secondary ions produced in 6MeV/amu bare ion collisions with hydrocarbon molecules. Proc. XXIII Int. Conf. Photon Electron and Atomic Collisions, Stockholm, TH147 (2003).
- Matsuo T., Kohno T., Ohno Y., Watanabe S., Murakami T.: Gross ionization cross sections for hydrocarbon molecules under 6MeV/amu bare ion impact. Proc. XXIII Int. Conf. Photon Electron and Atomic Collisions, Stockholm, TH146 (2003).
- Muraishi H., Nishimura K., Abe S., Satoh H., Tomida T., Yasuda N., Takayama A., Inada T., Fujisaki T., Tazawa S., Kanai T., Kawachi K.: Simulation study for iterative image reconstruction including multiple Coulomb scattering correction in heavy ion CT. Jpn. J. Med. Phys. 23 [Sup.2], 266-269 (2003).
- Muramatsu M., Kitagawa A., Sakamoto Y., Sato Y., Yamada S., Ogawa H., G. Drentje A., Biri S., Yoshida Y.: Development of compact ECR ion source with permanent magnets for carbon therapy. Proc. 5th Symp. Accel. and Related Technol. for Application (ARTA2001), 73-76 (2003).
- Muramatsu M.: 炭素イオン生成用永久磁石型小型 ECR イオン源、Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. and Technol., Tsukuba, 58-62 (2003).
- Nagatomo T., Matsuta K., Akutsu K., Iwakoshi T., Nakashima Y., Sumikama T., Ogura M., Mihara M., Fujiwara H., Kumashiro S., Minamisono T., Fukuda M., Minamisono K., Momota S., Nojiri Y., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Suda M., Sat S., Hirai M., Sasaki M., Miyake M., Symons T.J.M., Krebs G.F., Alonso J.R., Zhu S.Y., Zhu J.Z., Xu Y.J., Zheng Y.N.: Precise nuclear moments of ^{13}B and the b-ray angular distribution. Proc. Int. Symp on a New Era of Nuclear Structure Physics (NENS03), Niigata (2003).
- Nishimura K., Abe S., Sato H., Tomida T., Yasuda N., Muraishi H., Yusa K., Kanai T., Endo M., Inada T.: Evaluation of spatial resolution in heavy ion CT system. Jpn. J. Med. Phys. 23 [Sup.2], 162-165 (2003).
- Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Uesugi T., Muramatsu M.: Slow beam extraction at the HIMAC synchrotron. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 14-16 (2003).

- Shindou H., Kuboyama S., Ikeda N., Hirao T., Matsuda S.: Bulk damage caused by single protons in SDRAMs. Proc. Nuclear and Space Radiation Effects Conf. (2003).
- Takashima T., et al.: The development of the high energy particle detector onboard the SELENE spacecraft. Proc. 28th International Cosmic Ray Conference, 3465-3468 (2003).
- Takechi M., Fukuda M., Mihara M., Tanaka K., Chinda T., Matsumasa T., Nakashima Y., Matsuta K., Minamisono T., Koyama R., Shinosaki W., Takahashi M., Ohtsubo T., Suzuki T., Izumikawa T., Momota S., Suda T., Sasaki M., Sato S., Kitagawa A.: Reaction cross sections of ^{12}C on ^{12}C , ^{27}Al and density distribution of unstable nuclei. Proc. Int. Symp on a New Era of Nuclear Structure Physics (NENS03), Niigata (2003).
- Tanaka K., Fukuda M., Mihara M., Takechi M., Chinda T., Sumikama T., Kudo S., Matsuta K., Minamisono T., Suzuki T., Ohtsubo T., Izumikawa T., Momota S., Yamaguchi T., Onishi T., Ozawa A., Tanihata I., Zheng T.: Nucleon density distribution of proton drip-line nucleus ^{17}Ne . Proc. 6th Int. Conf. on Radioactive Nuclear Beams, Argonne (2003).
- Tanaka K., Fukuda M., Mihara M., Takechi M., Chinda T., Sumikama T., Kudo S., Matsuta K., Minamisono T., Suzuki T., Ohtsubo T., Izumikawa T., Momota S., Yamaguchi T., Onishi T., Ozawa A., Tanihata I., Zheng T.: Nucleon density distribution of proton drip-line nucleus ^{17}Ne . Proc. Int. Symp. on a New Era of Nuclear Structure Physics, Niigata (2003).
- Uesugi T., Noda K., Fujisawa T., Uchiyama H., Mori Y., Machida S., Hashimoto Y., Syresin E., Shibuya S.: Study of beam instabilities with HIMAC synchrotron. Proc. 14th Symp. on Accel. Sci. Tech., Tsukuba, 114-116 (2003).
- Yashima H., Uwamino Y., Nakamura T.: Radioactivities and cross sections of spallation products induced by heavy ions. Proc. 11th Int. Symp. on Reactor Dosimetry, Brussels, 597 (2003).
- 安田成臣、阿部慎司、西村克之、富田哲也、佐藤齊、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のウィナースペクトルと相対電子密度分解能、Jpn. J. Med. Phys. 23 [Sup.2], 166-169 (2003).
- 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：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、医学物理 23 [Sup.2], 109-112 (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 [Sup.2], 105-108 (2003).
- 吉本光男、金井達明、養原伸一：眼治療用飛程確認システムの開発、医学物理 23 [Sup.3], 102-103 (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).
- 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、第5回応用加速器・関連技術シンポジウム (ARTA2003)、41-44 (2003).
- 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 [Sup.2], 101-104 (2003).
- 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).

その他

臨床試験、治療・診断

- 宮本忠昭：重粒子線による癌治療、日本医事新報 3635 (1993).
- 吉川京燦、古賀雅久、加藤弘敏、吉岡大、神立進、辻井博彦、須原哲也、吉田勝哉、鈴木和年：PET 全身画像の腫瘍描出の評価、映像情報 Medical 27, 1205-1210 (1995).
- 中村譲、他：Ellis-Orton の NSD-TDF の概念と治療計画法、癌・放射線療法'95 (大川治彦編、篠原出版)、137-149 頁 (1995).
- 中野隆史、岡邦行、石川敦子、森田新六、辻井博彦：Apoptosis 関連 Ley 抗原の発現と子宮頸癌の放射線治療、癌の臨床 41, 673-680 (1995).
- 宮本忠昭、溝江純悦：肺癌に対する荷電粒子線治療、癌の臨床 41, 1548-1560 (1995).
- Arai O.: Cell death of adult canary forebrain induced by heavy ion irradiation, Neurosci. Res. [Sup.20], S154 (1996).

- Gee A.D., Gillings N., Smith D., Inoue O., Kobayshi K., Gjedde A.: Quantification of brain function using PET- The Effect of Amine pKa on the Transport and Binding of Amphetamine Analogs in the Pig Brain (Academic Press) (1996).
- 吉川京燦：重粒子線治療における PET 腫瘍診断の役割と展望、ISOTOPE NEWS 505, 2-6 (1996).
- 佐藤眞一郎、福久健二郎：統合病歴システムを指向した医用画像管理システムの構築と現状、新医療 23(8), 39-43 (1996).
- Matsuoka Y.: Medical application of radiation cancer therapy. 2.Heavy Particle Therapy. The book of human-radiation interface, pp.340-349 (1997).
- 松岡祥介、辻井博彦：重イオン治療・局所療法のいき着く所は、癌の臨床 43, 597-603 (1997).
- 松岡祥介、辻井博彦：Radiotherapy Today-放射線照射を中心とするがん治療の現状と行方、各種放射線治療法の現状と展望、5. 重イオン治療、INNERVISION 12, 30-34 (1997).
- 宮本忠昭、青柳壽幸、辻井博彦、山口豊：肺癌に対する重粒子線治療、日本外科学会誌 98, 60-67 (1997).
- 吉川京燦、他：重粒子線治療における PET 診断、重粒子線がん治療臨床試行報告書 (1) 1, 225-254 (1998).
- 寺原敦朗、中野隆史、辻井博彦：DVH による粒子線治療の臨床評価、癌と化学療法 25, 34-41 (1998).
- 中野隆史、大野達也、放射線治療におけるアポトーシスとその関連遺伝子蛋白の発現：癌の放射線治療 (金芳堂) (1998).
- 辻比呂志、辻井博彦：粒子線治療の可能性「重粒子 (イオン) 治療」、日本医学放射線学会誌付録、第 58 巻 7 号、11-13 頁 (1998).
- 吉川京燦、田村克巳、古賀雅久、神立 進、宮本忠昭、辻井博彦、村田啓、鈴木和年、棚田修二、佐々木康人：肺腫瘍- ^{11}C -メチオニンを用いた診断、INNERVISION 14, 62-66 (1999).
- 宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、辻井博彦、山口蓋：肺癌の重粒子線治療、日本外科学会雑誌 100, 729-734 (1999).
- 古賀雅久、吉川京燦、神立進、溝江純悦、辻井博彦、村田啓、棚田修二、佐々木康人： ^{11}C -メチオニン PET と ^1H -MRS による診断、INNERVISION 14(4), 70-72 (1999).
- 中野隆史、森田新六：ぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療、眼腫瘍 (箕田健生編、金原出版) (1999).
- Ohto M., Kato H., et al.: Clinical Applications of Fusion 3D. Medical Review, 73, 22-29 (2000).
- 加藤博敏、大藤正雄：プラクティカル内科シリーズ 9、肝硬変・肝細胞癌重粒子線治療 (南江堂)、146-152 頁 (2000).
- 加藤博敏：重粒子線治療の基礎と臨床、ECHO による診断-肝細胞癌の重粒子線治療と超音波診断-(医療科学社)、110-113 頁(2000).
- 吉川京燦、他：モダリティーから見た癌診断-PET による診断；21 世紀のがん治療、重粒子線治療の基礎と臨床 (辻井博彦編、医療科学社) (2000).
- 古賀雅久：MRS/MRI による診断-臨床における利用、重粒子線治療の基礎と臨床 (医療科学社)、118-120 頁 (2000).
- 溝江純悦、辻井博彦：重粒子線治療の立場から、癌の臨床、46, 204-207 (2000).
- 大野達也、辻井博彦：重イオン線 (HIMAC) での治療成績、新医療、2000 年 12 月号、68-71 頁 (2000).
- 加藤博敏、大藤正雄、辻井博彦：肝癌の診断と治療-最新の研究動向-肝細胞癌に対する重粒子線 (炭素イオン線) 治療、日本臨床 (増刊号)、665-669 頁 (2001).
- 加藤博敏：肝細胞癌に対する重イオン線治療-低侵襲・根治療法としての有用性、医学のあゆみ、196, 799-800 (2001).
- 久保長生、溝江純悦、高倉公朋：重粒子線治療、脳神経 Advanced Practice 第 5 巻 神経腫瘍 IV. 放射線治療 (高倉公朋編、メジカルビュー社)、98-103 頁 (2001).
- 宮本忠昭：肺癌臨床の新戦略-重粒子線治療の現状、分子呼吸器病 5, 44-55 (2001).
- 溝江純悦、辻井博彦：炭素イオンによる悪性腫瘍治療、JOHNS 17, 85-88 (2001).
- 溝江純悦：頭頸部癌に対する炭素イオン治療、医学のあゆみ 196, 794-795 (2001).
- 山本直敬、宮本忠昭、小藩昌志、吉川東燦、辻井博彦：肺癌に対する重粒子線治療、肺癌の臨床 4, 201-208 (2001).
- 山本直敬、宮本忠昭、小藩昌志、西村英輝、藤澤武彦：肺門型肺癌に対する重粒子線治療、気管支学 23, 712-720 (2001).
- 加藤真吾：密封小線源治療における Quality Assurance (QA) システムガイドライン (2002)、日本放射線腫瘍学会 QA 委員会編、63-68 頁(2002).
- 加藤博敏、大藤正雄：肝がん治療と超音波診断-造影三次元超音波(Fusion 3D)による精密診断法の開発-、放医研ニュース 73, 6-8 (2002).

- 吉川京燦：がん治療最前線「日本初の PET-CT 導入と臨床診断研究の開始」、放医研ニュース 69, 7-8 (2002).
- 吉川京燦：画像診断と悪性腫瘍「PET」、Medico 33, 429-436 (2002).
- 吉川京燦：シンポジウム 18 機能・分子イメージング PET による腫瘍診断（重粒子イオン治療との関連で）、日本癌学会総会記事 93, 41-42 (2002).
- 宮地孝、長谷部信行、岡田宏之、増村考洋、伊藤浩巳、吉岡秀樹、山下直之、奥平修：ピエゾ圧電素子による放射線検出器の開発及び超高速微粒子リアルタイム計測への応用、宇宙放射線 3, 13-27 (2002).
- 宮本忠昭、山本直敬、小藩昌志、西村英輝、辻井博彦、藤澤武彦：重粒子線治療、日本外科学会雑誌 103, 250-255 (2002).
- 溝江純悦、辻井博彦、今野正義：腺癌系腫瘍に対する炭素イオン治療の途中解析、頭頸部腫瘍 28, 192-197 (2002).
- 溝江純悦、辻井博彦：重粒子線治療、癌・放射線療法 2002 IV. 放射線治療概論 9. 粒子線治療（大川智彦編、篠原出版新社）357-367 頁 (2002).
- 大藤正雄、加藤博敏、山田修司、松谷正一、丸山紀史、秋池太郎、吉川正治、鈴木泰俊、甲嶋洋平、水本英明：コントラストエコとして造影 Fusion 3D の肝がん診断への臨床応用、メディカルレビュー 85, 34-39 (2002).
- Katou H., Tsujii H., Ootou M.: 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, 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, 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, 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).
- 宮本忠昭：肺癌の重粒子線治療、癌と化学療法 30, 209-214 (2003).
- 辻井博彦、鎌田正、溝江純悦、宮本忠昭、馬場雅行、加藤博敏、辻比呂志、山田滋、安田茂雄、大野達也、柳 剛、神立進、加藤真吾、吉川京燦、岸本理和、江澤英史：重粒子線治療：特に炭素イオン線治療について、放射線科学 46, 295-314 (2003).
- Kato H.: Hepatocellular Carcinoma Screening, Diagnosis, and Management (NIH), pp.195-196 (2004).
- 生物
- Eguchi-Kasai K., Itukaichi H., Murakami M., Fukutsu K., Furusawa Y., Kanai T., Shimizu K., Sato K.: Enhancement of cell killing by split exposure of high LET heavy ion beams. Proc. 3rd Workshop on Physical and Biological Research with Heavy Ions (HIMAC-006), 50-53 (1993).
- Furusawa Y., Fukutsu K., Ando K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T.: Biological effectiveness of heavy-ion beams on cultured mammalian cells. RIKEN Accel. Prog. Rep. 28, 111 (1994).
- 池永満生、原隆二郎、吉川勲：FMPT 実験結果の概要、HZE および宇宙放射線の遺伝的影響—ショウジョウバエに生じた突然異変、日本航空宇宙学会誌 42, 632-635 (1994).
- 池永満生、原隆二郎、吉川薫：宇宙飛行でショウジョウバエに誘発される突然変異-1992 年の FMPT 宇宙実験を中心に、放射線医学物理 43, 1-20 (1994).
- Sasaki H., Yatagai F., Kanai T., Furusawa Y., Hanaoka F.: LET dependence of interphase cell death induction for CHO cells exposed to accelerated heavy-ions, RIKEN Accel. Prog. Rep. 30, 132 (1996).
- Yamada S., Ando K.: The role of topoisomerase in multidrug resistance. Multidrug resistance in Cancer Cells (Edited by Gupta S. and Tsuruo T., John Wiley & Sons Ltd.), pp.137-149, (1996).
- 安藤興一：重粒子線の生物効果、がんに克つ驚異の HIMAC（森田皓三編、ミオシン出版）、58-68 頁(1996).
- 宮沢幸正、窪澤仁、磯野可一：著名な骨軟骨化生を伴った乳癌の 1 例、千葉医学雑誌 72, 147-151 (1996).
- 松崎靖司、千葉俊也、田中直見、秋根康之、板井悠二：肝細胞癌における放射線療法の実際—陽子線照射療法を中心として—、臨床成人病 26(4), 480-485 (1996).
- 松崎靖司、田中直見、秋根康之：肝細胞癌における放射線照射療法—陽子線照射療法の現況と展望—日本医事新報、No.3761, 10-16 (1996).
- 福田俊、飯田治三：重粒子線全身照射がラットの骨代謝に及ぼす影響、日本骨形態計測学会誌 6, 287-291 (1996).
- Yatagai F., Kagawa K., Fukunishi N., Hirano M., Shimazu T., Inaba N., Eguchi-Kasai K., Furusawa Y., Suzuki M., Watanabe M., Kato T., Hanaoka F.: Analysis of the mutations in human HPRT gene induced by heavy-ion irradiation (III). RIKEN Accel. Prog. Rep. 30, 133 (1997).

- 安藤興一：重粒子線の生物学、エネルギーレビュー 17(10)、14-16 (1997).
- 江口清美、大原弘：重粒子線照射の細胞周期進行への効果、癌の臨床、43、201-204 (1997).
- 今村正浩、原田和樹、帯屋有里乃、魚川享介、田中敬正：大腸菌を用いた重粒子線における生物学的効果比と LET との関係・科研費研究課題の成果、INNERVISION 12、64 (1997).
- 松崎靖司、千葉俊也、正田純一、安部井誠人、田中直見：肝細胞癌における放射線療法一陽子線照射療法の適応と展望、消化器科 24(2)、213-219 (1997).
- 松崎靖司、千葉俊也、田中直見：高度進行肝癌に対する放射線治療一肝細胞癌における陽子線照射療法の適応と展望一、外科治療 77(2)、171-178 (1997).
- 松崎靖司、田中直見：陽子線を用いた肝癌治療、内科 80(4)、693-696 (1997).
- 池永満生：宇宙環境が遺伝子に与える影響、創造の世界（小学館）、通算 104 号、27-37 (1997).
- 渡邊正己：放射線発がんとの遺伝的不安定性、Radioisotopes 46、597-599 (1997).
- 埜本勝司：悪性腫瘍に対する重粒子線治療の応用に関する基礎的及び臨床的研究、兵庫県立病院共同研究推進事業研究報告書第 7 号、25-32 頁 (1997).
- Akashi M., Koeffler H.P.: Li-Fraumeni syndrome and the role of p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. Clinical Obstetrics and Gynecology (Lippincott-Raven Publishers) MD 41, 172-199 (1998).
- Ueno A., Vannais D., McGraw M., Drabek R., Gustafson D., Robinson J., Waldren C.: Biodefence Mechanisms Against Environmental Stress. (Kodansha Ltd., Tokyo; Springer-Verlag, Heidelberg, Tokyo & Heidelberg), pp.145-149 (1998).
- 安藤興一：国際宇宙ステーション搭載実験計画、月刊地球/号外、22、98-103 (1998).
- 安藤興一：粒子線治療の生物学、日本医学放射線学会雑誌付録、58(7)、7-10 (1998).
- 奥村寛、島崎達也、井原誠、岡市協生：重粒子線に対する scid 細胞の放射線感受性、INNERVISION 13、35 (1998).
- 松本英樹、林幸子、塩浦宏樹、畑下昌範、加納永一：ストレス応答へのがん抑制遺伝子 p53 の関与一生体危機管理因子としての p53 蛋白質一、放射線科学 41、103-108 (1998).
- 松本英樹、林幸子、塩浦宏樹、畑下昌範、加納永一：集学的癌治療における癌関連遺伝子の関与一p53 遺伝子導入による癌治療の可能性一、癌の臨床 44、143-146 (1998).
- 松本英樹、林幸子、加納永一：NO 研究の新展開、放射線生物研究 33、79-90 (1998).
- 松本英樹、林幸子、塩浦宏樹、馬惠民、加納永一：放射線・温熱による iNOS の誘導と微小環境変化に伴う細胞致死感受性変化の可能性、癌の臨床 44、217-218 (1998).
- 大原弘、鉦山宗利：小型熱帯魚グッピーの放射線生物学、岡山実験動物研究会報、15 号、28-29 頁 (1998).
- 池永満生、吉川勲：宇宙開発の明と暗一環境保全と宇宙放射線の影響、「環境と健康」(池永、野村、森本編、へるす出版)、213-229 頁 (1998).
- Ohara H., Okazaki N., Watanabe S., Furusawa Y., Minamihisamatsu M.: Dose responses of chromosome aberration frequencies in human leucocytes. "Risk Evaluation of Cosmic-Ray Exposure in Long-Term Manned Space Mission (Edited by Fujitaka K. et al., Kodansha Scientific Ltd.)", pp.101-107 (1999).
- Yoshikawa I., Takatsuji T., Nagano M., Hoshi M., Takada J., Endo S.: The induction of somatic mutations by high-LET radiation observed using the Drosophila assay system, In "Risk Evaluation of Cosmic-Ray Exposure in Long-Term Manned Space Mission" (Edited by Fujita K., Majima H., Ando K., Yasuda H., Suzuki M., Kodansha Scientific, Tokyo), pp.89-99 (1999).
- 伏木信次、田口泰子、木下周子、石川裕二、広部知久：胎生期放射線照射による大脳皮質形成障害、放射線の生体影響とその修飾一実験発がんを中心として一(荻生俊昭、小木曾洋一編)、「放射線科学」臨時増刊号、実業公報社 42(6)、162-168 (1999).
- Furusawa Y., Aoki M., Kanai T., et al.: A method to estimate cell killing induced by heavy ions as a function of ion species and LETs. Exploring Future Research Strategies in Space Radiation Sciences (Iryokagakisha), pp.104-109 (2000).
- Hei T.K., Zhou H.J., Wu L.J., Randers-Pehrson G., Waldren C.A., Geard C.R.: Radiation-induced genotoxic damage in mammalian cells; from cytoplasm to nucleus and the bystander phenomenon. Free Rads. in Chem. Biol. & Med. (edited by Yoshikawa T., Toyokuni S., Yamamoto Y.), pp.241-247 (2000).
- 阿部由直、阿保満、安藤興一：炭素線分割照射の正常組織に与える影響正常組織に与える影響、癌の臨床 46(3)、188-191 (2000).
- 安藤興一：重粒子線の酸素効果と腫瘍再酸素化、癌の臨床 46(3)、184-187 (2000).
- 安藤興一：重粒子線の生物効果、平成 11 年度応用加速器および関連技術定例研究会資料第一巻 (ISSN 1345-5095) (2000).

- 安藤興一：炭素イオン線分割照射効果の特徴、重粒子線治療の基礎と臨床（辻井博彦編、医療科学社、東京）、65-68 頁（2000）。
- 久山順平、内田佳孝、宇野隆、安田茂雄、伊東久夫、斉藤正好、安藤興一：X線および重粒子のIn vivo照射時のマウス脾臓T細胞でのhprt遺伝子の損傷の検出、映像情報Medical 32, 756-758 (2000)。
- 香川一史、村上昌雄、菱川良夫、他：粒子線治療60年の歴史の向こうに、日本放射線腫瘍学会誌 12, 205-220 (2000)。
- 高橋昭久、大西健、大西武雄：重粒子と温熱併用療法におけるp53遺伝子の意義、重粒子線治療の基礎と臨床（辻井博彦編、医療科学社）、76-79 頁（2000）。
- 小谷英治、古澤壽治、杉村順夫、一田昌利、藤堂剛、池永満生、長岡俊治、益川充代、馬嶋秀行、野島久美恵：カイコを用いた宇宙環境評価に関する地上研究—放射線被曝休眠卵による皮膚体細胞突然変異の検出、京都工芸繊維大学地域共同センター成果報告 9, 7-12 (2000)。
- 石坂幸人、志村まり：HIVアクセサリ—遺伝子Vprの基礎と新規抗エイズ療法、医療 54, 110-118 (2000)。
- 石坂幸人、志村まり：非ウイルス性バクテリシステムの構築、技術予測レポート（日本ビジネスレポート社）、157-165 頁（2000）。
- 坪井康次、秋根康之、能勢忠男：陽子線治療「定位的放射線療法」、脳神経外科 advanced practice 1（高倉公朋編、メジカルビュー社）、146-153 頁（2000）。
- 坪井康次、土田幸弘、能勢忠男、安藤興一：神経膠芽腫の重粒子感受性、「重粒子線治療の基礎と臨床」（医療科学社）、69-75 頁（2000）。
- 田内広、白石貴博、松浦伸也、澤田純子、加藤千景、笠井（江口）清美、古澤佳也、安藤興一、小松賢志：突然変異高感度検出系を用いた高LET放射線影響のスペクトル解析、長崎医学会雑誌 75, 134-136 (2000)。
- Ishii T., Futami S., Nishida M., Suzuki T., Sakamoto T., Suzuki N., Maekawa K.: Brief note and evaluation of acute-radiation syndrome and treatment of a Tokai-mura criticality accident patient. 42, S167-S182 (2001)。
- Okumura Y., Ihara M., Shimasaki T., Takeshita S., Okaichi K.: Heat inactivation of DNA-dependent protein kinase; possible mechanism of hyperthermic radiosensitization. Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain (Edted by Kosaka M., Sugahara T., Schmidt K.L., and Simon E., Springer-Verlag), 420-423 (2001)。
- Testard I., Sabatier L., Ritter S., Durante M., Kraft G.: Radiobiology for space research. Impact and Applications of Nuclear Science, NuPECC report, Paris (2001)。
- 古澤壽治、小谷英治、一田昌利、杉村順夫、渡邊隆夫、長岡俊治、馬嶋秀行、坂部寛、藤堂剛、池永満生：カイコを用いた宇宙環境アセスメント方法の開発、宇宙環境利用に関する公募研究冊子（日本宇宙フォーラム/宇宙開発事業団）（2001）。
- 古澤壽治：カイコを用いた宇宙環境アセスメントの開発、2001年宇宙環境利用に関する「公募地上研究ニュース」第1巻（宇宙開発事業団）4-5 頁（2001）。
- 古澤壽治、小谷英治、杉村順夫、一田昌利、伊藤雅信、鈴木英子、長岡俊治、野島久美江、藤井博：カイコを用いた宇宙放射線影響評価に関する研究—カイコ卵への重粒子線照射による幼虫期での体細胞突然変異発現—、京都工芸繊維大学地域共同研究センター研究成果報告書、10, 9-13 (2001)。
- 高橋昭久、大西武雄：重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究、INNERVISION 16, 67 (2001)。
- 松本英樹、加納永一：NOラジカルをイニシエーターとする放射線誘発バースタンダー効果、癌の臨床 47, 8-11 (2001)。
- 松本英樹、林幸子、金朝暉、畑下昌範、加納永一：ストレス応答研究の新展開—放射線誘発バースタンダー効果—、放射線生物研究 36, 87-99 (2001)。
- 大野忠夫、坪井康次、能勢忠男：高活性キラーリンパ球の誘導法と脳腫瘍の細胞治療の試み、BRAIN MEDICAL 特集：脳腫瘍（メディカルレビュー）13(3), 26-32 頁(2001)。
- 坪井康次、塩山、秋根康之、能勢忠男：脳神経外科 Advanced Practice 「神経膠腫」陽子線治療（メジカルビュー社）、110-115 頁（2001）。
- 續輝久、愿山郁、早川浩：酸化的損傷ヌクレオチドにより誘発される変異の防御システム、医学のあゆみ別冊 [酸化ストレス・フリーラジカル医学生物学の最前線]、3-7 頁(2001)。
- Matsumoto H., Hayashi S., Jin Z-H., Hatashita M., Ohtsubo T., Ohnishi T., Kano E.: Intercellular signaling mediated by nitric oxide in human glioblastoma cells, "Methods in Enzymology" (edited by Packer L. et al., Academic Press), 359, pp.280-286 (2002)。
- 安藤興一：粒子線治療の生物効果研究を推進、放医研ニュース7月号（2002）。
- 安藤興一：容積効果と臨床応用に関する可能性、癌・放射線療法2002（大川智彦、田中良明、佐々木武仁編）、158-165 頁(2002)。

- 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, 102-107 (2002).
- 玉本哲郎、大西武雄：放射線・温熱治療の先行指標からの新戦略—p53 遺伝子を標的として—、癌の臨床 48, 295-301 (2002).
- 高橋昭久、大西健、青木瑞穂、古澤佳也、大西武雄：各種 LET 放射線による癌細胞の死型解析、日本医学放射線学会誌 62, 3-6 (2002).
- 今岡達彦、西村まゆみ、永井絢也、島田義也：内分泌かく乱物質と放射線発がん、放射線科学 45, 242-247 (2002).
- 坂下哲哉：ミドリムシは放射線にどう反応するか？、放医研 NEWS、2002 年 8 月号、3 頁 (2002).
- 松本英樹、林幸子、金朝暉、畑下昌範、加納永一：放射線適応応答と放射線誘発バイスタンダー効果、放射線生物研究 37, 420-430 (2002).
- 太田一郎、高橋昭久、大西武雄：癌関連遺伝子からみたアポトーシス、癌放射線療法 2000 (大川智彦、田中良明、佐々木武仁編集、篠原出版)、203-214 頁 (2002).
- 大西健、高橋昭久、大西武雄：p53 遺伝子を先行指標とする放射線・温熱治療のための基礎的研究、集学的癌治療の研究と臨床 (篠原出版)、48-54 頁 (2002).
- 長谷川正俊、今井礼子、野島久美恵、桜井英幸、鈴木義行、川島実穂、松浦正名、中村勇司、中野隆史：放射線治療におけるアポトーシスの意義：in vivo での実験的検討、日本医学放射線学会誌 62, 535-539 (2002).
- 鈴木雅雄、前澤博：マイクロビーム放射線の利用と生物作用の特色、放射線生物研究 37, 316-333 (2002).
- Waldren C.A.: Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shifts. BELLE Newsletter 11, 31-36 (2003).
- Yasumoto J., Takahashi A., Ohnishi K., Ohnishi T.: The role of the p53 molecule in radiation and hyperthermic therapies. J. Health Sci., 49, pp.273-277 (2003).
- 古澤寿治：松ヶ崎産 - 宇宙に飛び立ったカイコ、Kansai Walkers 10, 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 (衣笠会)、第 6 号、9-16 頁 (2003).
- 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).
- 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「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」 (2003).
- 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).
- 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, 394-404 (2003).

物理・工学

- 戸沼正雄：放医研 HIMAC での原始衝突実験計画、高エネルギーの REC 特性原子核研究 INS-T-527, 119-124 頁 (1994).
- Mizutani M., Matuo T., Shima K., Tawara H., Tomuma T., Kitagawa A., Murakami T.: Net ionizations cross section of rare gases by 6MeV/amu- C^{6+} ion impact. 原子衝突協会 Progress Report 1995 (1995).
- 宮原信幸、遠藤真広：重粒子治療における補償フィルター/患者コリメータ自動作成、放射線医学物理 15, 9-13 (1995).
- 山田聡編集：重粒子線がん治療装置[HIMAC]—その施設と前臨床実験—、月刊アイオニクス 5 月号 235, 1-150 ((1995)).
- 山本幹男、金井達明、石樽信人、古川章、早出勇、長坂英俊、小倉鉦一：原子間力顕微鏡による微小核飛跡の解析、放射線、21(4) (1995).
- 米田、遠藤、他：多次元自己回帰モデルを用いた呼吸波形の予測、電子通信情報学会 MBE 研究報告 (1996).
- 尹、田川、他：超音波画像を用いた臓器位置の自動追跡手法、電子通信情報学会 PRU 研究報告 (1996).
- Higashi A., Kanai T., Tomura H., Futami Y., Matsufuji N., Yatagai F.: Physical characteristics of irradiation yield for proton radiotherapy. RIKEN Accel. Prog. Rep. 30, 128 (1996).
- 井上俊彦：積層型プラスチックシンチレータによる重イオン粒子線深部線量測定装置の試作、平成 7 年度・平成 8 年度科学研究費補助金基盤研究(A)(2)研究成果報告書、(1996).
- 黒沢忠弘、中村尚司、中尾徳晶、柴田徳思、上養義朋、中西紀喜：C イオンによる生成中性子スペクトルの測定、原子核研究 41(3), 65-69 (1996).
- 佐藤幸夫、福久、他：統合病歴システムを指向した医用画像管理システムの構築と現状、新医療 23(8), 39-43 (1996).

- 佐藤幸夫：重粒子線によるがん治療（・HIMAC
を利用して）、応用物理学会誌 65, 578-586
(1996).
- 山本幹男：原子間力顕微鏡による微細重イオン
飛跡のイメージング、日本原子力学会誌、
38, 710-713 (1996).
- 松本信二：入門講座「粒子線生物学 3」放射線
科学 39, 375-381 (1996).
- 村上健：重イオンビームの科学への応用、化学
と工業 49, 1410-1412 (1996).
- 中村尚司、山寺 亮、馬場護、岩崎智彦、松山
武男、柴田徳思、今村峯雄、上養義朋、秦和
夫、神野郁夫、平山英夫、伴秀一、田中俊一、
中島宏、田中進、宇野暮智、高田真志、金琅
珠、紺野敦子、黒澤忠弘、吉岡正博、清住武
秀、名内奏志、佐波俊哉、作屋義昌、中尾徳
晶、柴田誠一、田辺英治、小野慎二、坂本幸
夫、中根佳弘、高田弘、明午伸一郎、中西紀
喜、藤田新、中島諄二、隅元芳一、福村明史：
高エネルギー粒子線の物質内挙動と輸送現象
に関する研究-TIARA を中心とするハド
ロン加速器遮蔽基礎データに関する研究平
成 5、6、7、年度科学研究費補助金、総合研
究(A)研究成果報告書、研究課題番号：
05302074 (1996).
- 藤高和信：宇宙環境の放射線防護、非破壊検査
45(4), 264-269 (1996).
- 平岡武：吸収線量の標準測定プロトコールの現
状、医用標準線量 1、1-12 (1996).
- 松藤成弘：重粒子治療ビームの線質について、
放射線生物研究 32, 167-182 (1997).
- 東明男、板野明史、辛嶋博、赤城卓、菱川良夫：
兵庫県立粒子線治療センター（仮称）、放射
線医学物理 17, 94-99 (1997).
- 二見康之：3 次元照射による線量分布の改善、
放医研ニュース、1997 年 No.8、5 月号、3
頁 (1997).
- 平岡武：陽子線の線量評価と相互比較、医用標
準線量 2、31-40 (1997).
- 鎌田正、辻井博彦、溝江純悦、松岡祥介、辻比
呂史、大坂康博、遠藤真広、簗原伸一、金井
達明：重イオン治療のための水平 C T システ
ムの開発、メディカルレビュー 69, 9-13
(1998).
- 南園忠則：不安定核の科学、放射線科学 41(3),
109-119 (1998).
- 南園忠則：不安定核の科学、放射線科学 41(4),
153-160 (1998).
- 南園忠則：不安定核の科学、放射線科学 41(5),
207-217 (1998).
- 平岡武：治療用線量のための標準測定法の現状
と問題点、放射線治療かたろう会誌、第 3
号、43-52 頁 (1998).
- 保田浩志、藤高和信：ミール宇宙ステーション
実測結果、月刊地球、127-133 (1998).
- Sakaguchi T., Doke T., Kikuchi J., Hayashi T.,
Takagi T., Takahashi K., Kono S., Piao Y.,
Yoshihira E., Nagaoka S., Nakano T.: The
elimination method of ghost signals caused by
particles incident on the electrode surrounding
DSSD used for RRMD-III. Technical Report
No.99(1999)-17, Advanced Research Institute
for Science and Engineering, Waseda University
(1999).
- 勝村庸介：水とイオンビーム、放射線と産業
84, 34-47 (1999).
- 長谷部信行：宇宙線中の核成分、宇宙放射線
1(1), 15-29 (1999).
- 内堀幸夫：リングイメージチェレンコフ検出
器、宇宙放射線 1(3), 207-217 (1999).
- 平岡武：ファントム材料の基礎データ（1）放
射線治療用ファントム、医用標準線量 4(1),
23-28 (1999).
- 平岡武：ファントム材料の基礎データ（2）質
量減弱係数、医用標準線量 4(2), 17-23
(1999).
- 平岡武：ファントム材料の基礎データ（3）質
量エネルギー吸収係数、医用標準線量 4(2),
25-31 (1999).
- Fukuda M., Mihara M., Tanaka K., Takechi M.,
Tsuchihashi M., Matsuta K., Minamisono T.,
Izumikawa T., Ohtsubo T., Suzuki T., Suda T.,
Sasaki M., Kitagawa A.: Reaction cross sections
for ^{12}C , Annual Report 2000 (OULNS, Osaka
University), pp.65 (2000).
- Fukumura A.: Study on dosimetry for therapeutic
carbon beams, Med. Phys. 27, 625 (2000).
- Hiraoka T., Bichsel H.: Stopping power and range
tables for carbon, nitrogen, neon, silicon and
argon ions in various dosimetric materials. Med.
Standard dose, Vol. 5 [Sup.1], (2000).
- Kanai T.: Heavy-ion radiotherapy. Atomic and
Molecular Data and Their Applications,
American Institute of Physics (2000).
- Yamada S., Murakami T.: Heavy Ion Medical
Accelerator in Chiba, Nuclear Physics News,
10, pp.28-33 (2000).
- Yoshihira E., Doke T., Hara T. Hayashi K.,
Kikuchi J., Kono S., Sakaguchi T., Takahashi
K., Tanihata C., Murakami T.: Omni-directional
silicon detector telescope for measurement of
LET distribution in space. Technical Report
N0'2000-21, ADVANCED RESEARCH
INSTITUTE For Science and Engineering
WASEDA UNIVERSITY (2000).
- 佐藤幸夫：高 LET 効果と RBE、放射線科学
43(7), 205-211 (2000).
- 取越正己：医用重粒子加速器(HIMAC)におけ
る重イオンビームイメージング、応用物理
69, 387-393 (2000).

- 松藤成弘、金井達明、河野俊之、福村明史、駒見英明、清田貴茂：治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究 (NIRS-M-137 / HIMAC-025)(2000).
- 大澤大輔：イオン衝撃による水分子からの二次電子放出 (下)、放射線科学 43、348-354 (2000).
- 大澤大輔：イオン衝撃による水分子からの二次電子放出 (上)、放射線科学 43、302-305 (2000).
- 柏木利介、他：「人工ダイヤモンド・センサーの開発」神奈川大学工学研究所所報 23、117 (2000).
- 平岡武：ファントム材料の基礎データ (4) 阻止能及び制限付阻止能、医用標準線量 5(1)、33-63 (2000).
- 平岡武：速中性子線量の絶対測定、医用標準線量 5(1)、11-20 (2000).
- 保田浩志：重荷電粒子線混在場における積算型固体線量計を用いた簡便な生物学的線量評価法の提案、原子力学会誌、42、455-457 (2000).
- Fukuda M., Mihara M., Tanaka K., Takechi M., Chinda T., Matsuta K., Minamisono T., Suzuki T., Suda T., Sasaki M., Kitagawa A., Izumikawa T., Ohtsubo T.: Reaction cross sections for ^{12}C , Annual Report 2001 (OULNS, Osaka University), pp.58 (2001).
- 金井達明: Absorbed dose determination in external beam radiotherapy, An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water (TECHNICAL REPORTS SERIES No. 398, IAEA) (2001).
- 古沢佳也：中エネ照射室における拡大ビームと細胞照射、放医研ニュース 52 (2001).
- 川内秀貴：水蒸気ビーム生成と密度分布測定及び評価－重イオン衝撃による水蒸気からの放出二次電子線研究用ターゲット開発、HIMAC Report-041 (2001).
- 曾我文宣：重イオンによる癌治療－日本と世界の現状について－、第 67 回電気化学会学術大会応用加速器及び関連技術－医療関連技術－論文集、1-6 (2001).
- 鳥居祥二、榎野文命：宇宙ステーションからの宇宙線観測、日本物理学会誌 56(1)、8-16 (2001).
- 鶴田隆雄、小口靖弘、反保元伸、児玉了祐、山中龍彦：新型固体飛跡検出器 (DAP) による超高強度レーザー誘起高輝度放射線測定、大阪大学レーザー核融合研究センター平成 13 年度共同研究成果報告書 (2001).
- 俵裕子、上垣内茂樹、益川充代、永松愛子、中野完、熊谷秀則、正木道子、蔵野恵美子、保田浩志、安田仲宏：受動・積算型線量計による宇宙放射線計測技術の開発、放射線 27、29-41 (2001).
- 福村明史：書評 (新刊紹介)、医学物理 21、209-210 (2001).
- 蓑原伸一：粒子線の呼吸同期照射、癌の臨床 47、77-81 (2001).
- Hasebe N., Miyachi T., Okada H., Takemura H., Okudaira O., Yamasita N., Shiina A., Miki D., Shibata T., Muto N., Fujimura G., Tanaka R., Uchihori Y., Yamamura K.: The development of large area silicon detector for heavy particles, Technical Report No.2002-2, Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University (2002).
- 久下謙一、小林孝治、長谷川朗、安田仲宏、熊谷宏：カラー感光材料を用いた放射線画像の形成、放射線 27、67-76 (2002).
- 三澤浩昭、吉川一郎、高島健、本田理恵、内堀幸夫、北村尚、武山芸英：BepiColombo/MMO 搭載カメラ用光学ガラスの放射線耐性試験、宇宙科学研究所報告、第 120 号 (2002).
- 平岡武：線量と線質 (単位と測定)、癌・放射線療法 2002 (篠原出版新社) (2002).
- 平岡武：平行平板形電離箱の極性効果、医用標準線量 7(1) (2002).
- 蓑原伸一：重粒子線治療、放射線 28、295-306 (2002).
- Giacomelli M.: Fragment emission angles measurements with etched track detectors. Seminar at Karolinska Institutet, Stockholm (2003).
- Giacomelli M.: Study of emission angles in nuclear fragmentation of light ions (NSE-031129), Seminar at Chalmers University of Technology, Sweden (2003).
- Syresin E., Noda K.: Equilibrium transverse size of argon cooled ion beam, HIMAC Report-066 (2003).
- Syresin E., Noda K., Uesugi T., Shibuya S.: Transverse ion beam instability in HIMAC synchrotron, HIMAC Report-071 (2003).
- 宮地孝：放射線を音で聞く、放射線科学 76、41-46 (2003).
- 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、53-65 (2003).

学位論文

生物

- 斎藤瑞穂：重粒子線によるアポトーシスの LET 依存性、卒業研究、東邦大学 (1996)。
- 斎藤瑞穂：放射線によるアポトーシスの誘発効果—重粒子線を中心に—、修士論文、東邦大学大学院理学研究科生物分子化学専攻 (1998)。
- 扶川武志：腫瘍内酸素分圧分布に及ぼす重粒子線照射の影響、修士論文、慶応義塾大学大学院生体医工学専攻 (1998)。
- Ryonfa L.: The Relation between Cell Killing and DNA Strand Breaks by Heavy-ion Beams, Master Thesis, International Christian Univ. (1999)。
- 下村学：炭素線分割照射後の腫瘍酸素分圧分布変化、卒業研究、慶応義塾大学理工学部機械工学科専攻 (1999)。
- Monobe M.: Charged particle and LET dependence of chromosome aberration and cell death in heavy ion irradiations, 修士論文、岡山大学大学院 (2000)。
- 山下啓：生物試料のための自動重粒子線照射装置の開発、卒業研究、立教大学理学部化学科生命理学 (2000)。
- 山本周平：放射線照射による腫瘍組織酸素消費率変化、卒業研究、慶応義塾大学理工学部システムデザイン工学専攻 (2000)。
- 川口幸作：重粒子線によるヒト細胞の DNA 二本鎖切断の定電圧電気泳動法とコメット法による研究、修士論文、国際基督教大学大学院理学研究科 (2000)。
- 草野陽介：重粒子線の細胞傷害における間接作用の評価、修士論文、東海大学大学院工学研究科応用理学専攻 (2000)。
- 谷越美香：T1 フェージを用いたブラッグピーク近傍の重粒子線致死効果の研究、卒業研究、立教大学理学部化学科生命理学 (2000)。
- 竹松浩二：重粒子線照射及び抗癌剤投与による腫瘍血管構築の経時的変化、修士論文、慶応義塾大学大学院生体医工学専攻 (2000)。
- 島雄大介：スフェロイドを用いた高線量域での重粒子線の RBE の算出、卒業研究、茨城県立医療大学 (2000)。
- 藤原寛充：炭素線照射後早期における成熟マウス正常脳組織障害の検討：海馬への障害、修士論文、岡山大学大学院 (2000)。
- 藤崎孝之：重粒子線による DNA 主鎖切断誘発機構の研究、修士論文、立教大学大学院理学研究科生命理学専攻 (2000)。
- 澤尻昌彦：重粒子線の骨代謝におよぼす影響 (北海道歯学会雑誌, Vol. 20, No.2, 1999)、博士論文、北海道大学大学院歯学研究科 (2000)。
- Monobe M.: Protection of radiation damages by beer intake、千葉大学大学院自然科学研究科 (2001)。
- 月原一浩：重粒子線照射による HSG 細胞の重致死損傷回復、卒業研究、立教大学理学部化学科生命理学 (2001)。
- 佐藤一史：重粒子線による track etch detector を用いた擬似マイクロビームの実験系の確立、卒業研究、国際基督教大学 (2001)。
- 佐野智久、平山亮一：低酸素下における重粒子線の生物作用、卒業研究、東海大学工学部原子力工学科 (2001)。
- 青木瑞穂：動物培養細胞におけるアポトーシス発現と増殖死の放射線エネルギー依存性、博士論文、千葉大学大学院自然科学研究科多様性科学専攻 (2001)。
- 船田文：重粒子線照射された HSG 細胞における潜在的致死傷外回復の LET 依存性、卒業研究、国際基督教大学大学院理学研究科 (2001)。
- 大塚健太郎：重粒子線照射した HSG 細胞での潜在致死損傷回復における LET 依存性について、卒業研究、立教大学理学部化学科生命理学 (2001)。
- 田山達之：重粒子線による DT40 細胞の DNA 二本鎖切断の定電圧電気泳動法による研究、卒業研究、国際基督教大学 (2001)。
- 角田奈美子：CR-39 を用いた画像マッピングによるホウ素中性子捕捉療法薬剤の評価、卒業研究、千葉大学工学部 (2002)。
- 高橋桃子：トリ B リンパ球細胞 DT40 の放射線誘発性アポトーシスの解析、卒業研究、国際基督教大学大学院理学研究科 (2002)。
- 奥村志乃：高感度検出系を用いた低線量重粒子線影響の解析、卒業研究、茨城大学理学部地球生命環境科学科 (2003)。
- 盛武敬：ESR spin trapping of hydroxyl radicals in aqueous solution irradiated with high-LET carbon ion beams、博士論文 (2003)。
- 船田文：重粒子線による細胞死と染色体損傷、修士論文、国際基督教大学大学院理学研究科 (2003)。
- 平山亮一：重粒子線によって誘発される酸化的 DNA 損傷の検出と評価、修士論文、東海大学大学院工学研究科応用理学専攻 (2003)。
- 屋良早香：高感度検出系を用いた低線量重粒子線影響の解析(2)、卒業研究、茨城大学理学部地球生命環境科学科 (2004)。
- 高橋桃子：重粒子線による AT 細胞のアポトーシス、修士論文、国際基督教大学大学院理学研究科 (2004)。

松本孔貴：スフェロイド(多細胞球状体)を用いた高線量域での重粒子線のRBEの算出、卒業研究、茨城県立医療大学(2004).

浅川勇雄：Radiation-induced growth inhibition in transplanted human tongue carcinomas with different p53 gene status (p53 遺伝子型の異なるヒト舌癌細胞株の移植系を用いたX線あるいは炭素線照射による腫瘍増殖抑制)、博士論文、奈良県立医科大学大学院医学研究科(2004).

田中瑠理：重粒子線により生じるクラスターDNA損傷の定量、修士論文、広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻(2004).

物理・工学

貝塚洋志：HIMACを用いたイオンビームパルスラジオリシスの研究、卒業研究、東京大学工学部(1995).

照井和志：パルス重粒子線による非常に長い寿命の核異性体の生成とその崩壊モードの研究、修士論文、千葉大学(1996).

千歳範壽：パルスラジオリシス法と拡散モデルを用いた水溶液のイオン照射効果の研究、修士論文、東京大学大学院工学系研究科(1996).

長坂英俊：原子間力顕微鏡を用いた粒子線飛跡の表題ナノメートル領域での解析、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室(1996).

野村俊文：重イオンシンクロトロンへの入射特性に関する研究、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻(1997).

伊藤高臣：相対論的炭素イオンによるシリコン結晶内でのチャネリング、修士論文、東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻(1997).

浦壁恵理子：非線型磁場によるビーム照射野の平坦化に関する研究、修士論文、京都大学(1997).

遠藤卓行：高周波四極電場を用いたベータトロン振動数制御に関する研究、修士論文、大阪大学(1997).

貝塚洋志：CR-39を用いた重粒子線がん治療のための線量測定、修士論文、東京大学大学院工学系研究科システム量子工学専攻(1997).

駒見英明：高エネルギー重イオンに対するシンチレータの応答と核破砕反応、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻(1997).

山岸みのり：原子間力顕微鏡による重粒子線飛跡解析法の研究、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室(1997).

小野順玄：位置敏感型 ΔE 検出器の開発、卒業研究、東京工業大学理学部応用物理学科(1997).

牧野佐平：6 MeV/amu 重イオン衝突による希ガス、分子の電離断面積、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻(1997).

雨宮邦招：固体飛跡検出器 CR-39 を用いた重粒子線量測定、卒業研究、東京大学工学系研究科システム量子工学専攻(1998).

喜屋武篤史：原子間力顕微鏡による短飛程粒子の飛跡生成感度に関する研究、卒業研究、早稲田大学理工総研(1998).

清田貴茂：LET 測定用マルチワイヤー比例計数管の開発、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻(1998).

西田高士：原子間力顕微鏡による固体飛跡検出器 CR-39 の感度測定、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室(1998).

Tanihata C.: Signal processing for the Astro-E hard X-ray detector under high counting environments, Master Thesis, Univ. of Tokyo (1999).

河忠久： β 放射性核 ^{27}Si 及び ^{39}Ca の電気四重極モーメント、修士論文、大阪大学大学院理学研究科物理学専攻(1999).

菊池丈幸：Bi 系銅酸化物超伝導体への元素添加と特性改善に関する研究、博士論文、岡山大学(1999).

金瀬吾郎：イメージングプレートの重粒子線に対するレスポンス、修士論文、山形大学、大学院理学研究科(1999).

金琅珠：高エネルギー中性子および重イオンによる核破砕生成核種の断面積測定とその応用に関する研究、東北大学大学院工学研究科(1999).

高林雄一：相対論的重イオンビームによる干渉性共鳴励起(オコロコフ効果)とコンボイ電子生成、修士論文、東京大学大学院理学系研究科物理学専攻(1999).

黒澤忠弘：高エネルギー重イオンによる二次粒子の生成に関する研究、博士学位論文、東北大学大学院工学研究科(1999).

今道静穂：重荷電粒子線ラジオグラフィにおけるセンシトメトリの基礎的研究、卒業研究、茨城県立医療大学(1999).

小石裕之：酸素分子の共振器内吸収分光用多モード半導体レーザーの開発、修士論文東京理科大(1999).

- 菅原博史：高電離重イオン衝突による希ガスの部分電離断面積、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (1999).
- 藤原友宏：ペンシルビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (1999).
- 福村明史：重粒子線がん治療における吸収線量評価に関する研究、博士論文、東北大学大学院工学研究科 (1999).
- 伊藤高臣：Resonant coherent excitation of relativistic heavy ions channeled in a Si crystal、博士論文、東京大学大学院総合文化研究科・広域科学専攻 (2000).
- 雨宮邦招：CR-39 と原子間力顕微鏡を用いた超高分解能放射線計測法の研究、修士論文、東京大学大学院工学系研究科システム量子工学専攻 (2000).
- 喜屋武篤史：宇宙放射線環境および重粒子線照射室内における散乱放射線の線量評価に関する研究、修士論文、茨城大学大学院理工学研究科地球生命環境科学専攻 (2000).
- 気仙涼子：Si 検出器を用いた重イオンビームのプロファイル測定、卒業研究、東京工業大学理学部応用物理学科 (2000).
- 宮沢克英：RICH 検出器による重粒子の検出実験、卒業研究、東邦大学理学部物理学科 (2000).
- 栗山幸治：重イオンビームによる半導体検出器の照射実験、修士論文、青山学院大学 (2000).
- 香本真一郎、田川憲男、蓑原伸一：空間的滑らかさを付与した呼吸回帰モデルに基づく超音波画像からの速度場検出、卒業研究、東京都立大学工学部電気工学科 (2000).
- 高野嘉久：重粒子線 CT 画像の再構成、卒業研究、茨城県立医療大学 (2000).
- 佐藤修彦：重粒子線に対するイメージングプレートの特性、卒業研究、山形大学理学部物理学科 (2000).
- 坂内俊輔：高エネルギー重イオンビームの飛程の精密測定と減速過程、修士論文 東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2000).
- 山下直之：超鉄核弁別のためのプラスチックシンチレータ検出器の基礎開発、卒業研究、早稲田大学理工学部 (2000).
- 松藤成弘：治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究、博士論文、九州大学大学院工学研究科 (2000).
- 千歳範壽：Ion beam pulse radiolysis study on intra-track processes in radiolysis of aqueous solutions (イオンビームパルスラジオリシス法を用いた水溶液の放射線分解におけるトラック過程の研究)、博士論文、東京大学大学院工学系研究科(2000).
- 大野由美子：ファンビーム方式重イオン CT 用検出器システムの開発、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2000).
- 谷越美香：卒業研究、立教大学 (2000).
- 谷川俊一郎：高エネルギー重イオン用 CsI 検出器の開発と入射核破碎反応、修士論文、東京工業大学大学院総合理工 (2000).
- 中里智治：6 MeV/amu 高電離重イオンと炭化水素分子との衝突における 2 次イオン分析、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2000).
- 坪田隆之：短寿命ベータ放射性核³⁵Arの磁気モーメント、修士論文、大阪大学大学院理学研究科物理学専攻(2000).
- 藤崎貴之：修士論文、立教大学 (2000).
- 藤村岳：重イオンビーム照射による半導体位置検出器の基礎実験、卒業研究、青山学院大学 (2000).
- 内河和之：原子間力顕微鏡による固体飛跡検出器 CR-39 の重粒子線損傷の研究、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室 (2000).
- 飯田理人、田川憲男、蓑原伸一：パラメータ決定機能を有するカルマンフィルタを用いた医用画像からの臓器変位の推定、修士論文、東京都立大学大学院工学研究科電気工学専攻 (2000).
- 武藤信雄：シンチレーション検出器の基礎実験、卒業研究、青山学院大学 (2000).
- 伊藤浩巳：音響素子による重イオンビームの検出、卒業研究、早稲田大学理工学部(2001).
- 衣川裕人：Ionization of atomic gas targets on energetic fully-stripped ion impact、修士論文、立教大学大学院理学研究科物理学専攻 (2001).
- 羽原弘士：重粒子検出用シンチレーションカウンターの設計・製作と性能評価、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2001).
- 浦壁恵理子：ラジオアクティブ(¹¹C)ビームを用いたスポットスキャン医療照射法の開発研究、博士論文、京都大学大学院理学研究科物理学専攻 (2001).
- 加藤隆：中高エネルギーイオン加速器施設の放射線遮蔽設計に関する研究、東北大学大学院工学研究科 (2001).
- 賀川純子：卒業研究、立教大学 (2001).

- 古川卓司：電子ビーム冷却におけるビーム・アラメントの研究、卒業研究、千葉大学理学部物理学科 (2001)。
- 高田真志：高エネルギー混在場における粒子弁別スペクトル・線量測定に関する研究、博士論文、東北大学大学院工学研究科 (2001)。
- 佐藤一史：重粒子線によるトラックエッチディテクターを用いた擬似マイクロビーム実験系の確立、卒業研究、国際基督教大学 (2001)。
- 勝野高志：カーボンアモルファス半導体を用いた重粒子線検出器に関する基礎研究、博士論文、岐阜大学大学院 (2001)。
- 小西輝明：卒業研究、立教大学 (2001)。
- 常陸雅子：医療におけるシンチレーションカウンター、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2001)。
- 太田和志：超音波画像と時空間動きモデルを用いた生体内部の動き解析、修士論文、東京都立大学大学院工学研究科電気工学専攻 (2001)。
- 大西崇：Electric quadrupole moments of short-lived β -emitting nuclei ^{21}F , ^{23}Mg and ^{27}Si 、博士論文、大阪大学大学院理学研究科物理学専攻 (2001)。
- 長友傑：重イオン衝突 (100 A MeV) で生成される入射核破砕片 $^{12,13}\text{B}$ 核スピン偏極および整列、修士論文、大阪大学大学院理学研究科物理学専攻 (2001)。
- 渡辺七重：CR-39 を用いた飛跡追跡法によるがん治療用重粒子線のフラグメント測定に関する研究、修士論文、東京大学大学院工学系研究科システム量子工学専攻 (2001)。
- 渡邊佳代：粒子線治療、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2001)。
- 乳井周平：試作蛍光板のX線・重粒子線に対する写真特性、卒業研究、茨城県立医療大学 (2001)。
- 半田聡：放射線治療における重粒子線の有用性、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2001)。
- 樋口善之：重粒子に対するイメージングプレートの特性、卒業研究、山形大学理学部物理学科 (2001)。
- 富田哲也：重粒子線 CT の画像再構成、卒業研究、茨城県立医療大学 (2001)。
- 林健太郎：RICH と Si 半導体検出器のフラグメント粒子に対する応答の研究、卒業研究、東邦大学理学部物理学科 (2001)。
- Summerer L.: Thermoluminescence system $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ - models, dosimetric properties and applications, Ph.D. thesis, Technical Univ. Vienna (2002)。
- Takechi M.: Master Thesis, Department of Physics, Osaka University (2002)。
- 横沢淳司：HIMACの2次ビームラインを用いた ^{11}C の線量の測定-レンジシフトとフラグメント粒子-、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 関口舞：超重核探索実験のための基礎研究、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室 (2002)。
- 関口良孝：TOF 用検出器の開発と重粒子線飛程の精密測定、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2002)。
- 丸井隆志：重粒子線の感光密度半径の測定、卒業研究、千葉大学工学部 (2002)。
- 気仙涼子：ファイバーシンチレータと $\Delta E \cdot E$ 検出器を用いた治療用重イオンビームの線質測定、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2002)。
- 橋本亜樹生：重粒子線 CT システムの高速化と画質向上、卒業研究、茨城県立医療大学 (2002)。
- 熊谷央一：イメージングプレートを用いた重粒子検出器の基礎開発、卒業研究、山形大学理学部物理学科 (2002)。
- 高林雄一：High precision spectroscopy of helium-like heavy ions with resonant coherent excitation、博士論文、東京大学大学院理学系研究科物理学専攻 (2002)。
- 佐々木道也：高エネルギー中性子検出器の開発と遮蔽実験への応用に関する研究、東北大学大学院工学研究科 (2002)。
- 山地由花：HIMACにおける ^{11}C 重粒子線の純度測定、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 小田千鶴：逐次近似法による重粒子線 CT の画像再構成、卒業研究、茨城県立医療大学 (2002)。
- 松本健一：コリメータを用いたマイクロイオンビームの基礎研究、卒業研究、東邦大学理学部 (2002)。
- 神保昌美：治療用に開発中の ^{11}C 重粒子線の純度、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 成嶋功一：治療用陽子線照射によるポリエチレンターゲット内での β^+ 崩壊核種生成反応の研究、修士論文、立教大学 (2002)。
- 清沢裕章：重粒子線測定器の設計・製作と性能評価、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 川内秀貴： He^{2+} イオンと水蒸気の電離断面積測定及び動径線量分布に関する研究、修士論文、東京理科大 (2002)。

- 増村考洋：PZT 素子による高速重イオンの音響信号の計測、修士論文、早稲田大学大学院 (2002)。
- 竹村春礼、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、奥平修、山下直之、椎名厚仁、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：HNX ミッション ENTICE 搭載用大面積シリコン検出器の実用性評価、修士論文、早稲田大学大学院理工学研究科 (2002)。
- 中村勇介：PZT 素子を使用した高エネルギー Xe ビーム検出の改善、卒業研究、早稲田大学理工学部 (2002)。
- 椎名厚仁、長谷部信行、宮地孝、岡田宏之、竹村春礼、奥平修、山下直之、三木大輔、柴田徹、武藤信雄、藤村岳、田中亮、内堀幸夫、山村和久：6 インチシリコン検出器の一様性、卒業研究、早稲田大学理工学部 (2002)。
- 杜沢優一：重イオン核反応による中性子二重微分断面積の測定、修士論文、立教大学大学院理学研究科 (2002)。
- 平野安聖：HIMACにおける ^{11}C 重粒子線の純度測定とレンジシフトの有用性についての研究、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 並木佳世子：超重核探索実験のための新しい高速顕微鏡の開発とその評価、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室 (2002)。
- 木下淑子：重粒子線治療に必要な ^{11}C の評価、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2002)。
- 木村光男：音響素子による重イオンビームの検出、卒業研究、早稲田大学 (2002)。
- 矢島佳央理：人工ダイヤモンド放射線検出器の開発と組織等価性の検証、卒業研究、東邦大学理学部物理学科 (2002)。
- 有村圭：短寿命核 ^{33}Cl の電磁気モーメント、修士論文、大阪大学大学院理学研究科物理学専攻 (2002)。
- Berger T.: Dose Assessment in Mixed Radiation Fields – Special Emphasis on Space Dosimetry, Ph.D. Thesis, Technical Univ. Vienna (2003)。
- 芦田太郎：DAP と CR-39 の共重合体による重イオンの検出、卒業研究、近畿大学理工学部 (2003)。
- 伊藤浩巳：PZT 素子による重イオン粒子の間接測定、修士論文、早稲田大学大学院理工学研究科 (2003)。
- 岩瀬広：Development and Experimental Evaluation of a General-Purpose Heavy-Ion Transport Monte Carlo Code (汎用重イオン輸送モンテカルロコードの開発と実験の評価)、東北大学大学院工学研究科 (2003)。
- 喜久村力：重粒子線治療の線量評価・生体内での核破砕反応に関する研究、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2003)。
- 近藤力：干渉性共鳴励起による脱励起 X 線の放出角度分布、修士論文、東京大学大学院理学研究科 (2003)。
- 高山明子：重粒子線 CT の逐次近似法による画像の再構成—多重散乱の補正による影響とその補正関数の導入—、卒業研究、茨城県立医療大学 (2003)。
- 佐々木瞳：治療用重イオンビームのプロファイルと線量の空間分布測定、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2003)。
- 佐藤幸子：放射線治療における ^{11}C の有効性、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2003)。
- 小口靖弘：感度制御可能な固体飛跡検出器の開発、修士論文、近畿大学大学院総合理工学研究科 (2003)。
- 小平聡：固体飛跡検出器 CR-39 を用いた Fe 核同位体分離に関する研究、卒業研究、早稲田大学理工学部 (2003)。
- 真杉三郎：430MeV/u Kr^{35+} イオンのコヒーレント共鳴励起、卒業研究、東京都立大学理学部物理学専攻 (2003)。
- 神崎孝幸：重粒子線 CT 画像のノイズ特性、卒業研究、茨城県立医療大学 (2003)。
- 水野秀之：ポジトロンカメラを用いた RI ビーム照射における生体内 RI 洗い出し効果に関する研究、博士論文、東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻 (2003)。
- 川内寛： ^{11}C 重粒子線治療における核破砕反応に関する研究、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2003)。
- 前田崇史：高エネルギー荷電粒子に対する銀塩感光材料の感度決定因子の解明、修士論文、千葉大学自然科学研究科 (2003)。
- 村中友子：シリコン半導体検出器を用いた高速多価重イオンのコヒーレント共鳴励起の観測、修士論文、東京都立大学大学院理学研究科物理学専攻 (2003)。
- 大島康典：イメージングプレートを用いた重粒子検出器の基礎開発、卒業研究、山形大学理学部物理学科 (2003)。

- 中井裕丈：プラスチック飛跡検出器中潜在飛跡の分光学的研究、卒業研究、神戸商船大学 (2003).
- 南部修也：半導体検出器を用いた重粒子線飛程とストラグリングの測定、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2003).
- 富田哲也：炭素イオンビームを用いた CT システムの開発とその性能評価、修士論文、茨城県立医療大学大学院 (2003).
- 布宮智也：高エネルギー加速器及び宇宙線起因中性子の深層透過に関する研究、博士論文、東北大学大学院量子エネルギー工学科 (2003).
- 落合佳子：がん治療用重粒子線の CR-39 による深部線量分布測定、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室 (2003).
- 林健太郎：宇宙放射線モニター国際比較実験のための大面積 Si 半導体位置検出器の開発、修士論文、東邦大学理学研究科 (2003).
- 林賢太郎：原子核乾板の特性評価と放射線飛跡検出への応用、卒業研究、千葉大学工学部 (2003).
- 嶺山太佑：ナノプローブ顕微鏡を用いた極小エッチピットのサイズ評価、修士論文、神戸商船大学 (2003).
- 濱田稔：NaI(Tl)シンチレーションカウンタによる ^{11}C 飛程評価、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2003).
- 旗持聡子：コヒーレント共鳴励起実験のための Si 表面障壁型半導体検出器の製作、卒業研究、東京都立大学理学部物理学専攻 (2003).
- 安田成臣：重イオン線 CT におけるノイズ解析と非線形ウェーブレット縮退によるノイズ低減、修士論文、茨城県立医療大学大学院 (2004).
- 井関康：陽電子放出核種ビームを用いた重粒子線がん治療体内飛程確認法に関する研究、博士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2004).
- 稲庭拓：陽子線照射によりターゲット中に生成される陽電子崩壊核に関する研究、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2004).
- 遠藤雄輔：写真乳剤を用いた多層カラー放射線検出器、卒業研究、千葉大学工学部 (2004).
- 加瀬優紀：組織等価比例計数管を用いた治療用重イオンビームの線質測定、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2004).
- 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).
- 岩淵雅也：CR-39 とルミネセンス線量計を用いた宇宙放射線線量計測法の研究、卒業研究、東邦大学理学部物理学科基礎物理学教室 (2004).
- 古川卓司：シンクロトロンにおける遅い取り出しビームの高速遮断に関する研究、修士論文、千葉大学大学院自然科学研究科数理物性科学専攻 (2004).
- 坂間誠：高 LET 重イオンに対するダイヤモンド検出器の応答、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2004).
- 秋生賢吾：核破砕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、東京工業大学大学院総合理工学研究科創造エネルギー専攻 (2004).
- 松本健一：マイクロビーム細胞照射装置 (SPICE) における磁場集束型イオンマイクロビームのシングルイオン化に、修士論文、東邦大学大学院理学研究科 (2004).
- 上杉健弘：HIMAC シンクロトロンにおける多重周回ビーム入射法の最適化、卒業研究、千葉大学理学部物理学科 (2004).
- 新田哲士：ICCHIBAN 実験で用いる大面積 Si 検出器の漏れ電流と分解能の評価、卒業研究、東邦大学理学部物理学科 (2004).
- 石川明幸：薄膜結晶中をチャネリング通過した高速イオンの出射角測定による軌道の特定、卒業研究、東京都立大学理学部物理学科 (2004).
- 石村倫子：核破砕反応が ^{11}C 重粒子線治療に及ぼす影響、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2004).
- 浅枝真行：Si(Li)検出器を用いた Fe 同位体の区別、卒業研究、早稲田大学 (2004).
- 蔵座元英：重イオンパルスビームを用いた PZT 検出器特性、卒業研究、早稲田大学 (2004).
- 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、博士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科 (2004).
- 田中鐘信：Nucleon Density Distribution of Proton Drip-Line Nucleus ^{17}Ne , 博士論文、大阪大学 (2004).
- 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、卒業研究、東京工業大学理学部 (2004).
- 土井龍介：重粒子線治療場炭素ビームの線質評価、卒業研究、広島大学工学部第 1 類 (2004).

藤本宏涼：治療用重粒子ビームによる水の放射線分解 (Radiolysis of water by irradiation with heavy ion beam)、卒業研究、東京大学工学部システム創成工学科生体情報システムコース (2004).

内山宙志：HIMAC に於ける、酸素分子ビームを用いたビームプロファイルモニターのガスシートビーム収束系の最適化に関する研究、修士論文、千葉大学大学院自然科学研究科理化学専攻 (2004).

八島浩：高エネルギー重荷電粒子の核破砕反応による核種生成の断面積と生成放射能の物質内分布に関する研究、東北大学大学院工学研究科 (2004).

平野江里子： ^{12}C 重粒子線と核破砕反応粒子の生体内における線量評価、卒業研究、北里大学診療放射線技術科学学科 (2004).

平林誠貴：重イオン衝撃による水分子からの二次電子トラック構造及び動径線量分布に関する研究、修士論文、東京理科大 (2004).

並木佳世子：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、東邦大学大学院理学研究科 (2004).

矢島佳央理：重イオンビームを利用した人工ダイヤモンド放射線検出器の開発、修士論文、東邦大学理学研究科物理学専攻 (2004).

佐々木道也：高エネルギー中性子測定用自己 TOF 型検出器の開発、第 34 回日本原子力学会賞奨励賞受賞 (2001).

Akifumi Fukumura らが Christoph Schmelzer 賞受賞, Darmstaedter Echo 紙、2001 年 11 月 25 日号 11 ページ.

Takai, Ando, Koike, Furusawa: Selective and short-term learning impairment following focal brain irradiation of proton beam insult in rats, 表彰 (8th workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine and the 2nd ENLIGHT Meeting in Baden near Vienna) (2002).

安藤、物部：「ビール飲めば放射線平気!? (被ばく障害防ぐ可能性)」読売新聞 2002 年 3 月 4 日朝刊 (2002).

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).

仁井田浩二、岩瀬広：Development of General-Purpose Particle and Heavy Ion Transport Monte Carlo Code、第 36 回日本原子力学会論文賞 (2003).

特許

安藤、物部：「シュードウリジンによる放射線影響の低減方法」、出願中 (2002).

盛武敬、坪井康次、安西和紀：放射線障害予防剤、出願中 (2002).

盛武敬、坪井康次、松丸祐司、盛武賢：X 線遮蔽装置、出願中 (2002).

安田仲宏、本間義浩：放射線の飛跡検出方法及び放射線の飛跡検出装置、特願 2002-97495 号、出願中 (2002).

安田仲宏、本間義浩：顕微鏡装置、特願 2002-97497~9 号出願中 (2002).

学会賞等

黒澤忠弘：高エネルギー重イオンによる 2 次中性子の生成に関する研究、平成 11 年度第 32 回日本原子力学会奨励賞 (1999).

Fukumura A.: Study on dosimetry for therapeutic carbon beams. Christoph Schmelzer 賞受賞, Germany, (2001).

A4. HIMAC レポート一覧

List of the HIMAC Reports

HIMAC レポート一覧

- HIMAC-001 (NIRS-M-89) Hirao Y., Ogawa H., Yamada S., Sato Y., Yamada T., Murakami T., Kitagawa A., Sato K., Itano A., Kumada M., Takada E., Kanazawa M., Noda K., Sudou M., Kawachi K., Soga F., Endo M., Kanai T., Minohara S., Koyama-Ito H. Kohno T.: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba -A design summary and update-, December 1992.
- HIMAC-002 (NIRS-M-87) Sihver L., Kanai T.: Energy loss, range and fluence distributions, total reaction and projectile fragmentation cross sections in proton- nucleus and nucleus-nucleus interactions, July 1992.
- HIMAC-003 (NIRS-M-90) Edited by Ando K., Kanai T.: Proceedings of the second workshop on physical and biological research with heavy ions, August 31, 1992.
- HIMAC-004 (NIRS-M-91) Kanai T., Minohara S., Kohno T., Sudou M., Takada E., Soga F., Kawachi K., Fukumura A., Yatagai F.: Irradiation of 135 MeV/u carbon and neon beams for studies of radiation biology, March 1993.
- HIMAC-005 (NIRS-M-96) Fu S., Kitagawa A., Yamada S.: Simulation study on ion extraction from ECR ion sources, July 1993.
- HIMAC-006 (NIRS-M-99) Edited by Ando K., Kanai T.: Proceedings of the third workshop on physical and biological research with heavy ions, September 2-3, 1993.
- HIMAC-007 (NIRS-M-101) Edited by Katsumura Y., Murakami T., Yoshida Y.: Proceedings of the Yayoi symposium on ion-beam radiation chemistry, 弥生研究会、原子力における放射線効果(2)ーイオンビーム放射線化学の新展開ーJanuary 21, 1994.
- HIMAC-008 (NIRS-M-103) Edited by Kanai T., Takada E.: Proceedings of NIRS international seminar on the application of heavy ion accelerator to radiation therapy of cancer in connection with XXI PTCOG meeting, November 14-16, 1994.
- (NIRS-M-108) 平成 6 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、1995 年 5 月.
- HIMAC-009 (NIRS-M-109) 編集ー山田 聡、高田栄一、河野俊之、野田耕司：重粒子線がん治療装置建設総合報告書、1995 年 5 月.
- HIMAC-010 (NIRS-M-110) Edited by Yamada S., Torikoshi M.: Papers contributed to the 10th symposium on accelerator science and technology, Hitachi-Naka, October 25-27, 1995.
- HIMAC-011 (NIRS-M-111) Kumada M.: Analysis of the ripple current in the HIMAC synchrotron, January 1996.
- HIMAC-012 (NIRS-M-112) Kumada M., Sato K., Matsumoto S., Noda K., Takada E.: Synchrotron power supply of sub-ppm ripple current, January 1996.
- HIMAC-013 (NIRS-M-116) 平成 7 年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、1996 年 6 月.
- HIMAC-014 (NIRS-M-120) 平成 8 年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、1997 年 4 月.
- HIMAC-015 (NIRS-M-121) 編集ー野田耕司、山田 聡：平成 8 年度粒子線がん治療加速器に関する共同研究報告書、1997 年 6 月.
- HIMAC-016 Papers contributed to the 11th symposium on accelerator science and technology, Hyogo, October 21-23, 1997.

- HIMAC-017 編集－勝村庸介、小川雅生、服部俊幸、野田耕司、山田 聡、村上 健：HIMAC 小型リングワークショップ報告書、弥生研究会：「放射線効果の解明と応用」第一回、1997 年 9 月 8 日。
- HIMAC-018
(NIRS-M-122) Kaneamatsu N., Akagi T., Futami Y., Higashi A., Kanai T., Matsufuji N., Tomura H., Yamashita H.: A proton dose calculation code for treatment planning based on the pencil beam algorithm (兼松伸幸：ペンシルビーム法陽子線量計算コード KDOSE マニュアル)、1997 年 11 月。
- HIMAC-019
(NIRS-M-123) Tomura H., Kanai T., Higashi A., Futami Y., Matsufuji N., Endo M., Soga F., Kawachi K.: Analysis of the penumbra for uniform irradiation fields delivered by a wobbler method (外村浩美、金井達明：Wobbler 法と二重リング二重散乱体法、線量計算プログラム BTIS)、1997 年 11 月。
- HIMAC-020
(NIRS-M-125) 平成 9 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、1998 年 4 月。
- HIMAC-021
(NIRS-M-129) Matsufuji N., Tomura H., Futami Y., Yamashita H., Higashi A., Minohara S., Endo M., Kanai T.: Relationship between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadrontherapy treatment planning, October 1998.
- HIMAC-022
(NIRS-M-128) 編集－野田耕司、山田 聡：1997 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同利用研究報告書、1998 年 7 月。
- HIMAC-023
(NIRS-M-133) 平成 10 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、1999 年 4 月。
- HIMAC-024
(NIRS-M-135) 編集－野田耕司：1998 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同研究報告書、1999 年 12 月。
- HIMAC-025
(NIRS-M-137) 松藤成弘、金井達明、河野俊之、福村明史、駒見英明、清田貴茂：治療用高エネルギー重粒子線の線量に関する研究、2000 年 3 月。
- HIMAC-026
(NIRS-M-139) 平成 11 年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、2000 年 4 月。
- HIMAC-027 編集－野田耕司：1999 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同研究報告書、2000 年 7 月。
- HIMAC-028 Beutelspacher M.: Longitudinal cooling force measurement with stochastic heating, November 2000.
- HIMAC-029 滝 慶行：非共鳴多光子イオン化法による微量気体分子の個数計測、2001 年 4 月。
- HIMAC-030 Syresin E., Noda K.: To formation of homogenous magnetic field in HIMAC cooler solenoid, March 2001.
- HIMAC-031 Syresin E., Noda K.: Simulation of electron cooling and intrabeam scattering in HIMAC, March 2001.
- HIMAC-032 Syresin E., Noda K.: Simulation of current loss and secondary electrons in HIMAC cooler, March 2001.
- HIMAC-033 Syresin E., Noda K.: Neutralized electron beam in HIMAC and NIRS S-ring coolers, March 2001.
- HIMAC-034 Syresin E., Noda K.: An electron gun for NIRS S-ring cooler, March 2001.

- HIMAC-035 Syresin E., Noda K.: An electron collector for NIRS S-ring cooler, March 2001.
- HIMAC-036 Syresin E., Hattori T., Noda K.: Cooling and storage of cluster ions in NIRS S-ring, March 2001.
- HIMAC-037 加藤 剛、村上 健 : HIMAC 入射器用非破壊型モニターの開発－強度モニターと速度モニター－、2001 年 4 月.
- HIMAC-038 Uesugi T., Noda K.: Space-charge effects in the low-energy beam-transport line of the HIMAC synchrotron, April 2001.
- HIMAC-039 (NIRS-M-147) 平成 12 年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、2001 年 4 月.
- HIMAC-040 古川卓司 : 電子ビーム冷却におけるビーム・アライメントの研究、2001 年 5 月.
- HIMAC-041 川内秀貴 : 水蒸気ビーム生成と密度分布測定及び評価－重イオン衝撃による水蒸気からの放出 2 次電子線研究用ターゲット開発－、2001 年 9 月.
- HIMAC-042 編集－岩田佳之、福村明史、村上 健 : HIMAC における核反応断面積の測定と検出器の研究 “Reaction cross sections and detectors applied to the HIMAC beams”、2001 年 9 月 6 日－7 日.
- HIMAC-043 編集－野田耕司 : 2000 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同研究報告書、2001 年 12 月.
- HIMAC-044 Edited by Noda K.: Papers Contributed in the international and domestic conferences including symposiums during the fiscal year 2001 by the members of the Department of Accelerator Physics and Engineering, December 2001.
- HIMAC-045 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: Simulations of electron cooling, intrabeam scattering and ion beam interactions with residual gas atoms in the KEK low-energy electrostatic storage ring, January 2002.
- HIMAC-046 Syresin E., Noda K.: Simulation of electron cooling, IntraBeam scattering and electron heating in NIRS S-Ring, January 2002.
- HIMAC-047 Syresin E., Noda K.: Design and simulations of NIRS S-Ring cooler, January 2002.
- HIMAC-048 Furukawa T., Noda K.: Fast beam cut-off method in rf-knockout extraction for spot-scanning, April 2002.
- HIMAC-049 (NIRS-M-159) 平成 13 年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書、2002 年 4 月.
- HIMAC-050 Syresin E., Noda K., Shibuya S.: Simulation of transverse electron cooling in HIMAC, June 2002.
- HIMAC-051 Syresin E., Selesnev I., Noda K., Shibuya S., Tachikawa T.: An electron gun with cathode diameter of 19 mm for NIRS S-ring cooler, June 2002.
- HIMAC-052 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: A proposal of an electron cooler/target for the bio-molecular ions in an ultra-low energy electrostatic ring, June 2002.
- HIMAC-053 Honma T., Ohsawa D., Noda K., Iwashima T., Ogawa H.Y., Sano Y., Takada E., Yamada S.: Design and performance of a non-destructive beam- profile monitor utilizing charged-division method at HIMAC, May 2002.

- HIMAC-054 Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Muramatsu M., Uesugi T., Kanazawa M., Torikoshi M., Takada E., Yamada S.: Source of spill ripple in the RF-KO slow-extraction method with FM and AM, July 2002.
- HIMAC-055 Noda K., Furukawa T., Shibuya S., Uesugi T., Muramatsu M., Kanazawa M., Takada E., Yamada S.: Advanced RF-KO slow-extraction method for the reduction of spill ripple, July 2002.
- HIMAC-056 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: Gun operation in the electron target/cooler of the KEK electrostatic ring, October 2002.
- HIMAC-057 Syresin E., Smirnov A., Noda K., Tanabe T.: Compensation of the transverse magnetic field in a modified solenoid of the KEK electron target/cooler, October 2002.
- HIMAC-058 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: A proposal of a Penning trap for the KEK electron target/cooler applied for bio-molecular ions, October 2002.
- HIMAC-059 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: Electron cooling of the ion beams with a wide momentum spread in the TSR and HIMAC -Betacool simulations and experimental results-, October 2002.
- HIMAC-060 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: Electron cooling and Related Problems in the Laser Equipped Cooler Ring Project, October 2002.
- HIMAC-061 Murakami T.: Simple model for calculating the charge-state distributions of heavy ions, November 2002.
- HIMAC-062 編集－村松正幸、野田耕司、山田 聡：2001 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同研究報告書、2002 年 12 月。
- HIMAC-063 編集－渋谷真二、野田耕司：小型リング研究会報告書、2002 年 12 月。
- HIMAC-064 Syresin E., Noda K., Fadil H., Noda A., Shirai T.: LSR electron cooler, March 2003.
- HIMAC-065 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: Electron energy behavior in the KEK electrostatic ring target/cooler, March 2003.
- HIMAC-066 Syresin E., Noda K.: Equilibrium transverse size of argon cooled ion beam in HIMAC, March 2003.
- HIMAC-067 Furukawa T., Noda K., Urakabe E., Muramatsu M., Kanazawa M., Maeda K.: Characteristics of fast beam switching for spot scanning, March 2003.
- HIMAC-068 編集－古川卓司：シンクロトロンにおける遅い取り出しビームの高速遮断に関する研究、2003 年 4 月。
- HIMAC-069 (NIRS-M-166) 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報告書、2003 年 4 月。
- HIMAC-070 Furukawa T., Noda K., Muramatsu M., Uesugi T., Shibuya S., Kawai H., Takada E. Yamada S.: New approach toward optimized resonant slow-extraction, August 2003.
- HIMAC-071 Syresin E., Noda K., Uesugi T., Shibuya S.: Transverse ion beam instability in HIMAC synchrotron, November 2003.
- HIMAC-072 Syresin E., Noda K., Tanabe T.: An interaction of stored ions with electron target in the KEK electrostatic ring, November 2003.

- HIMAC-073 Syresin E., Sidorin A., Noda K., Noda A., Shirai T., Fadil H.: Stability of LSR ion beam at cooling stacking injection, November 2003.
- HIMAC-074 Furukawa T., Noda K., Muramatsu M., Uesugi T., Shibuya S., Kawai H., Takada E., Yamada S.: Global spill control in rf-knockout slow-extraction, December 2003.
- HIMAC-075 Kapin V., Yamada S., Iwata Y.: Design of APhF-IH linac for a compact medical accelerator, December 2003.
- HIMAC-076 Noda K., Miyoshi T., Murakami T., Sato Y., Shevelko V.P., Tolstikhina I.Yu.: Penetration of fast highly charged ions through carbon foils, December 2003.
- HIMAC-077 編集－村松正幸、野田耕司、山田 聡：2002 年度粒子線がん治療用加速器に関する共同研究報告書、2003 年 12 月。
- HIMAC-078 Uchihori Y., Benton E.: Results from the first two InterComparison of dosimetric instruments for cosmic radiation with heavy ions beams at NIRS (ICCHIBAN-1&2) Experiments, February 2004.
- HIMAC-079 Iwata Y., Yamada S., Kapin V.: Beam dynamics of alternating-phase-focused linac, February 2004.
- HIMAC-080 水野秀之、金井達明、富谷武浩、金沢光隆、北川敦志、J. Pawelke、井関 康、浦壁恵理子、須田 充、河野明広、入谷理一郎、安藤興一、中村 譲、石井慶造：ポジトロンカメラを用いた RI ビーム照射における生体内 RI 洗い出し効果に関する研究、2004 年 4 月。
- HIMAC-081 浅倉裕史、遠藤真広、金井達明、兼松伸幸、：積層法対応機能の組み込まれた治療計画システムの運用評価と従来法との線量分布比較、2004 年 4 月。
- HIMAC-082 兼松伸幸、遠藤真広、金井達明、遊佐 顕、浅倉裕史：積層原体照射治療のための治療計画、2004 年 4 月。
- HIMAC-083 (NIRS-M-173) 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、2004 年 5 月。
- HIMAC-084 Syresin E., Noda K., Uesugi T., Shibuya S.: Cooling stacking injection and damping of transverse ion beam instability in HIMAC, May 2004.
- HIMAC-085 Donets E.D., Donets E.E., Syresin E., Noda K., Kitagawa A.: Possibilities of a heavy ion injection in the HIMAC based on the electron string ion source, May 2004.
- HIMAC-086 Syresin E., Smirnov A., Noda A., Noda K., Shirai T., Fadil H.: S-LSR low ion energy mode, May 2004.
- HIMAC-087 Syresin E., Noda K., Uesugi T., Meshkov I., Shibuya S.: Ion lifetime at cooling stacking injection in HIMAC, May 2004.
- HIMAC-088 編集－上杉智教、第 2 回小型リング研究会報告書、2004 年 4 月。
- HIMAC-089 藤澤高志、橋本義徳、内山宙志、上杉智教: SBPM 取り扱い説明書 (第 2 版)、2004 年 7 月。
- HIMAC-090 Kapin V., Iwata Y., Yamada S.: Effects of field distortions in IH-APF linac for a compact medical accelerator, July 2004.
- HIMAC-091 中村尚司：高エネルギー重イオン加速器の遮蔽設計に関する基礎研究、2004 年 8 月。

A5. HIMAC 共同利用研究 実施課題一覧

List of Accepted Proposals at HIMAC

平成 6 年度

課題番号	課題申請者 (治療・診断)	所属先	課題名
6C-001	松岡祥介	放医研	重粒子線治療の患者固定法と照射技術法の研究
6C-002	中野隆史	放医研	重粒子線治療の照射線量容積と腫瘍制御・正常組織障害との関係に関する臨床的研究
6C-003	村山重行	放医研	重粒子線治療における至適分割照射法の研究
6C-004	宮本忠昭	放医研	速中性子線および陽子線による治療研究
6C-005	佐藤眞一郎	放医研	重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究
6C-006	赤沼篤夫	放医研	重粒子線治療の臨床研究計画法ならびに評価法の研究
6C-009	磯野可一	千葉大学	乳癌縮小手術と重粒子線放射(とくに乳癌温存療法に対する応用)
6C-010	寺原敦郎	放医研	患者設定の歳の画像照合法の研究
6C-011	浅野武秀	千葉大学	各種重粒子線による腫瘍別、臓器別の治療法・障害確立の研究
6D-002	岡 邦行	放医研	癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子線治療による変化および予後因子との関連の研究
6D-003	志村昭光	結核予防会	スパイラル CT による小型肺癌集検の試み
6D-101	吉川京燦	放医研	画像による癌の機能診断と治療効果判定法に関する研究および画像診断法の総合的システム化の研究
6D-102	西村恒彦	大阪大学	重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断(神経伝達物質受容体の画像化)に関する研究
(生物)			
6B-101	岩川眞由美	筑波大学	マウス神経芽腫骨・骨髄転移に対する重粒子線治療の基礎的研究
6B-102	阿部由直	東北大学加齢 医学研究所	重粒子線による正常組織の障害と耐容性に関する生物学的研究
6B-103	阿部由直	東北大学加齢 医学研究所	重粒子線照射による腫瘍再増殖動態の解析
6B-104	渡辺敦光	広島大学原医 研	実験誘発腫瘍を用いた重粒子線の治療効果
6B-105	埜本勝司	兵庫県立成人 病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究
6B-106	坪井康次	筑波大学	神経膠種細胞の重粒子線感受性と細胞周期に関する研究
6B-107	鈴木紀夫	東京大学	放射線(重粒子)、サイトカインに対する細胞の応答機構および致死過程の解析
6B-108	向井 稔	放医研	重粒子線 BRM (biological response modifier)の併用療法の基礎的研究
6B-109	小野公二	京都大学原子 炉実験所	高精度コロニー形成率測定法による重粒子線の生物効果の解析
6B-110	大西武雄	奈良県立医科 大学	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
6B-111	鈴木雅雄	放医研	治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発
6B-112	安藤興一	放医研	腫瘍に対する生物効果線量分布を作成する技術に関する研究
6B-113	安藤興一	放医研	重粒子線照射による皮膚の耐容線量及び容積効果に関する研究
6B-114	松本信二	放医研	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
6B-201	松下 悟	放医研	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
6B-202	寺原敦朗	放医研	中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究
6B-203	伏木信次	京都府立医科 大学	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響

6B-204	桶田理喜	東京医科歯科大学	重粒子線による中枢神経損傷と修復の機序に関する病理学的研究
6B-205	小野哲也	東北大学	マウス正常組織における高 LET 放射線誘発突然変異の特性
6B-206	福津久美子	放医研	重粒子線による消化器粘膜の障害評価に関する研究、他
6B-207	大原 弘	岡山大学	小型熱帯魚（グッピー）における重粒子線の生物学的効果の研究
6B-208	村磯知探	放医研	正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究
6B-209	大津裕司	放医研	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
6B-210	中野隆史	放医研	重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究
6B-211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害の評価に関する研究
6B-212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
6B-301	古澤佳也	放医研	重粒子線 LET に対する細胞致死効果のスペクトル
6B-302	古澤佳也	放医研	酸素効果に及ぼす重粒子線の LET の影響
6B-303	窪田宜夫	横浜市立大学	HIMAC の重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用に関する研究
6B-304	前澤 博	東海大学	重粒子線によるヒト皮膚細胞応答の研究
6B-305	馬嶋秀行	福井医科大学	ヒト腫瘍細胞に対する重粒子線および X 線の Mix Beam の効果
6B-306	松原 升	横浜市立大学	染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物作用についての研究
6B-307	佐々木弘	九州大学	重粒子線を照射された細胞の増殖阻害動態とチェックポイント制御機構
6B-308	伊藤久夫	慶應義塾大学	がん治療の臨床試行に関連する研究
6B-309	鈴木捷三	東京大学	磁場下における重粒子線の生物作用機構
6B-310	渡辺 宏	原子力研究所 高崎研究所	重粒子線による DNA 損傷と修復の LET 依存性
6B-311	鈴木雅雄	放医研	重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究
6B-312	大原 弘	岡山大学	ヒト白血球における重粒子線の染色体異常に関する研究
6B-401	佐々木正夫	京都大学放生研	重粒子線の生物学的効果に関する基礎的研究
6B-402	谷田貝文夫	理化学研究所	遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究
6B-403	田内 広	広島大学	重粒子線による体細胞突然変異の細胞周期依存性の解明
6B-404	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による cell cycle arrest に対する p53 の関与
6B-405	松崎靖司	筑波大学	肝臓における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究
6B-406	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究
6B-407	大山ハルミ	放医研	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
6B-408	村上正弘	放医研	重粒子線による DNA 切断の誘発とその修復機構について
6B-409	市村幸子	放医研	重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答
6B-501	荒井興夫	獨協医科大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
6B-502	立崎英夫	筑波大学	重粒子線の線量率効果に関する研究
6B-503	吉川 勲	長崎大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
6B-504	原田和樹	PL 学園女子短期大学	高エネルギー宇宙重粒子線による DNA 損傷とその修復に関する基礎研究
6B-505	池永満生	京都大学	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線の RBE
6B-506	小島栄一	放医研	重粒子線生物学に関する研究（宇宙生物学）

6B-507	川瀬淑子	放医研	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究—分裂の盛んな臓器の腫瘍発生(マウスの腫瘍発生)
6B-508	明石真言 (物理・工学)	放医研	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
6P-001	遠藤真広	放医研	重粒子線治療計画法の開発に関する研究
6P-002	大野桂一	職業能力開発 大学校	重粒子線の照射初期過程における時間分解 ESR イメージングによる研究
6P-003	小川雅生	東京工業大学	重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究
6P-004	金井達明	放医研	重粒子線による三次元照射に関する研究
6P-005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
6P-006	隈元芳一	放医研	重粒子線治療における放射線防護
6P-007	郷農靖之	九州大学	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探索
6P-008	小林俊雄	理化学研究所	逆運動学による (p,2p) 準弾性散乱のテスト実験
6P-009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
6P-010	柴田貞夫	放医研	重イオン核反応生成物の超微量元素分析
6P-011	菅原昌彦	千葉工業大学	重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究
6P-012	鈴木昌世	理化学研究所	希ガス比例蛍光飛跡検出器及び個体飛跡検出器を用いた重イオン電離トラックの実験的研究
6P-013	高野幹男	京都大学化学 研究所	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピニングセンター導入
6P-014	俵 博之	核融合科学研 究所	高エネルギー多荷イオン衝突による励起・電離機構および多荷イオンの光学的研究
6P-015	富谷武浩	放医研	二次粒子線の医学利用に関する研究
6P-016	中村尚司	東北大学 CYRIC	重粒子による生成 2 次粒子と核破碎生成物媒質内分布
6P-017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価及び線量分布に関する研究
6P-018	福村明史	放医研	重粒子線による核フラブメンテーションの研究
6P-019	松本信二	放医研	粒子線の飛跡構造と TCP 評価の生物物理学的研究
6P-020	蓑原紳一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
6P-021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージ分析
6P-022	吉田陽一	大阪大学	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究

平成 7 年度

課題番号 (治療・診断)	課題申請者	所属先	課題名
7C-001	宮本忠昭	放医研	速中性子線及び陽子線治療による治療研究
7C-002	松岡祥介	放医研	重粒子線治療の患者固定法と照射技術法の研究
7C-003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における至適分割照射法の研究
7C-004	中野隆史	放医研	重粒子線治療における各治療粒子線による腫瘍別、臓器別の治癒・障害確率の研究
7C-005	佐藤真一郎	放医研	重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究
7C-006	寺原敦朗	放医研	患者設定の際の画像照合法の研究
7C-007	赤沼篤夫	放医研	重粒子線治療の臨床研究計画法ならびに評価法の研究
7C-008	中村 譲	放医研	重粒子線治療における生物学的効果を考慮した治療計画法に関する研究
7C-009	辻井博彦	放医研	重粒子線治療に於ける照射位置の 3 次元的确認修正法の研究
7C-010	磯野可一	千葉大学	乳癌縮小手術と重粒子線照射
7D-002	中野隆史	放医研	癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子治療による変化及び後因子との関連の研究
7D-003	松本 徹	放医研	スパイラル CT による小型肺癌集検の試み

7D-101	吉川京燦	放医研	画像による癌機能診断と治療効果判定法に関する研究および画像診断法の総合的システム化の研究
7D-102	西村恒彦	大阪大学	重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断(神経伝達物質容体の画像化)に関する研究
7D-103	福田 寛	東北大学加齢医学研究所	PET による癌の代謝特性診断および治療効果予測法の開発
(生物)			
7B-101	岩川眞由美	筑波大学	マウス神経芽・骨髄転移に対する重粒子線治療の基礎的研究
7B-102	阿部由直	東北大学加齢医学研究所	重粒子線による正常組織の障害と耐容性に関する生物学的研究
7B-103	阿部由直	東北大学加齢医学研究所	重粒子線照射による腫瘍再増殖動態の解析
7B-104	渡辺敦光	広島大学原医研	マウスにおける重粒子線の RBE に関する研究
7B-105	埴本勝司	兵庫県立成人病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究
7B-106	坪井康次	筑波大学	神経膠種細胞の重粒子線感受性と神経周期に関する研究
7B-107	鈴木紀夫	東京大学	放射線(重粒子線)、サイトカインに対する細胞の応答機構及び致死過程の解析
7B-108	向井 稔	放医研	重粒子線と BRM (biological response modifier) の併用治療の基礎的研究
7B-109	小野公二	京都大学原子炉実験所	高精度コロニー形成率測定法による重粒子線の生物効果の解析
7B-110	大西武雄	奈良県立医科大学	重粒子線と温熱との併用治療法の基礎的研究
7B-111	鈴木雅雄	放医研	治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発
7B-112	安藤興一	放医研	腫瘍に対する生物効果線量分布を作成する技術に関する研究
7B-113	安藤興一	放医研	重粒子線照射による皮膚の耐容線量及び容積効果に関する研究
7B-114	松本信二	放医研	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
7B-201	松下 悟	放医研	皮膚における重粒子線照射後の早期及び晩期障害の評価に関する研究
7B-202	寺原敦朗	放医研	中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究
7B-203	伏木信次	京都府立医科大学	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響
7B-204	桶田理喜	東京医科歯科大学	重粒子線による中枢神経損傷と修復の機序に関する病理学的研究
7B-205	小野哲也	東北大学	マウス正常組織における高 LET 放射線誘発突然変異の特性
7B-207	大原 弘	岡山大学	小型熱帯魚(グッピー)における重粒子線の生物学的効果の研究
7B-208	村磯知採	放医研	正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究
7B-209	大津裕司	放医研	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
7B-210	中野隆史	放医研	重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究
7B-211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害の評価に関する研究
7B-212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	生長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
7B-213	井上 達	放医研	p53 欠失造幹細胞の細胞動態を指標とした重粒子線における RBE の検討
7B-214	須藤久男	松戸市立病院	重粒子線の消化管に及ぼす影響
7B-215	根本久美恵	放医研	脳の病理組織学的障害を指標としたがん治療の基礎的研究

7B-216	新部英男	群馬大学	腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学研究
7B-301	古澤佳也	放医研	重粒子線の LET に対する細胞致死効果のスペクトル
7B-302	古澤佳也	放医研	酸素効果に及ぼす重粒子線の LET の影響
7B-303	窪田宜夫	茨城県立医療大学	HIMAC 重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用に関する研究
7B-304	前澤 博	東海大学	重粒子線によるヒト皮膚細胞応答の研究
7B-305	馬嶋秀行	福井医科大学	ヒト腫瘍細胞に対する重粒子線および X 線の Mix Beam の効果
7B-306	松原 升	横浜市立大学	染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物作用についての研究
7B-307	佐々木弘	九州大学	重粒子線を照射された細胞の増殖阻害動態とチェックポイントの制御機構
7B-308	伊東久夫	慶應義塾大学	がん治療の臨床試行に関連する研究
7B-309	鈴木捷三	東京大学	磁場下における重粒子線の生物作用機構
7B-310	渡辺 宏	原子力研究所 高崎研究所	重粒子線による DNA 損傷と LET 依存性
7B-311	鈴木雅雄	放医研	重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究
7B-312	大原 弘	岡山大学	ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究
7B-313	溝江純悦	放医研	分子放射線治療 (Molecular Radiotherapy) の研究
7B-314	伊藤 敦	東海大学	重粒子線の動物培養細胞致死作用に関与する活性酵素の研究
7B-315	川崎祥二	岡山大学	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
7B-401	佐々木正夫	京都大学放生研	重粒子線の生物学的効果に関する基礎研究
7B-402	谷田貝文夫	理化学研究所	遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究
7B-403	田内 広	広島大学原医研	重粒子線による体細胞突然変異の細胞周期依存性の解明
7B-404	井上俊彦	大阪大学	重粒子線による cell cycle arrest に対する p53 の関与
7B-405	松崎靖司	筑波大学	肝臓における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究
7B-406	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究
7B-407	大山ハルミ	放医研	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
7B-408	村上正弘	放医研	重粒子線による DNA 切断の誘発とその修復機構について
7B-409	市村幸子	放医研	重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答
7B-410	三好憲雄	福井医科大学	重粒子線の生物学的初期過程と重粒子線損傷のメカニズム
7B-411	根井 充	放医研	DNA 損傷誘発性遺伝子の重粒子線による発現機構
7B-412	三浦雅彦	東京医科歯科大学	放射線照射による PCNA 依存性修復並びに PCNA-DNA 複合体形成の LET 依存性
7B-413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子による乾燥 DNA 主鎖切断の誘発機構
7B-501	荒井興夫	獨協医科大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
7B-502	立崎英夫	筑波大学	重粒子線の線量効果に関する研究
7B-503	吉川 勲	長崎大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
7B-504	原田和樹	PL 学園女子短期大学	高エネルギー宇宙重粒子線による DNA 損傷とその修復に関する基礎研究
7B-505	池永満生	京都大学	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線の RBE
7B-506	小島栄一	放医研	重粒子線生物学に関する研究 (宇宙生物学)

7B-507	川瀬淑子	放医研	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
7B-508	明石真言	放医研	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
7B-509	湯川修身	放医研	疑似微重力下における高エネルギー粒子線のリンパ球への影響
(物理・工学)			
7P-001	遠藤真広	放医研	重粒子線治療計画法の開発に関する研究
7P-002	塩谷 優	広島大学	重粒子線の照射初期過程における時間分解 ESR イメージングによる研究
7P-003	小川雅生	東京工業大学	重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究
7P-004	金井達明	放医研	重粒子線による三次元照射に関する研究
7P-005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
7P-006	隈元芳一	放医研	重粒子線治療における放射線防護
7P-007	郷農靖之	九州大学	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査
7P-008	小林俊雄	理化学研究所	逆運動学による (p,2p) 準弾性散乱のテスト実験
7P-009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
7P-010	柴田貞夫	放医研	重イオン核反応生成物の超微量元祖分析
7P-011	菅原昌彦	千葉工業大学	重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究
7P-012	鈴木昌世	理化学研究所	希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた重イオン電離トラックの実験的研究
7P-013	高田 潤	京都大学化学研究所	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピンニングセンター導入
7P-014	俵 博之	核融合科学研究所	高エネルギー多荷イオン衝突による励起・電離機構及び多荷イオンの分光学的研究
7P-015	富谷武浩	放医研	二次粒子線の医学利用に関する研究
7P-016	中村尚司	東北大学	重粒子による生成二次粒子と核破碎生成物の媒質内分布
		CYRIC	
7P-017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
7P-018	福村明史	放医研	重粒子線による核フラグメンテーションの研究
7P-019	松本信二	放医研	粒子線の飛跡構造と TCP 評価の生物物理学的研究
7P-020	養原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
7P-021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
7P-022	吉田陽一	大阪大学	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究
7P-024	藤高和信	放医研	宇宙放射線 (重イオン) の遮蔽に関する基礎研究
7P-026	南園忠則	大阪大学	^{21}F の電気四重極モーメント測定の為の ^{21}F の生成および偏極機構の研究
7P-027	寺澤倫孝	姫路工業大学	高温超伝導材料に対する重イオン照射効果
7P-028	山田 聡	放医研	がん治療用加速器に関する総合的研究
7P-029	宇都宮弘章	甲南大学	高速 MWDC のテスト
7P-031	道家忠義	早稲田大学理工総研	スペースシャトル又はスペース・ステーション用放射線モニターの開発と校正テスト
7P-032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果

平成 8 年度

課題番号	課題申請者	所属先	課題名
(治療・診断)			
8C-001	中野隆史	放医研	陽子線治療の治療研究
8C-002	鎌田 正	放医研	粒子線治療における患者固定・再現法に関する研究
8C-003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における RBE の評価と至適分割照射法の研究
8C-004	中野隆史	放医研	重粒子線の生物効果と照射線量容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
8C-005	佐藤真一郎	放医研	重粒子線治療における診療情報処理の最適化に関する研究

8C-006	溝江純悦	放医研	重粒子線治療における 3 次元的位置決め法に関する研究
8C-010	磯野可一	千葉大学	乳癌縮小手術と重粒子線照射 (特に乳房温存両方に対する応用)
8C-011	溝江純悦	放医研	MRI 画像による重粒子線治療計画とその評価の研究
8C-012	松岡祥介	放医研	重粒子線治療の呼吸同期照射法の臨床的研究
8C-015	税所宏光	千葉大学	重粒子線に対する肝癌細胞の放射線感受性に関する基礎的研究
8C-016	江原正明	千葉大学	腹部臓器腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研究
8C-018	長谷川鎮雄	筑波大学	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究
8D-002	中野隆史	放医研	癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子治療による変化及び予後因子との関連の研究
8D-004	井上 修	放医研	PET による神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発
8D-101	吉川京燦	放医研	画像によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
8D-102	西村恒彦	大阪大学	重粒子線治療による中枢神経障害の画像診断 (神経伝達物質受容体の画像化) に関する研究
(生物)			
8B-001	安藤興一	放医研	脳腫瘍及び中枢神経系に対する重粒子線照射効果に関する総合研究
8B-002	古澤佳也	放医研	治療用リッジフィルターによる SOBP ビームの生物線量分布の検証
8B-104	渡辺敦光	広島大学原医研	マウスにおける重粒子線の RBE に関する研究
8B-105	埜本勝司	兵庫県立成人病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果及び中枢神経障害に関する基礎的研究
8B-106	坪井康次	筑波大学	重粒子線による悪性神経膠種治療機構に関する基礎的研究
8B-107	鈴木紀夫	東京大学	放射線 (重粒子線)、サイトカインに対する細胞の応答機構及び致死過程の解析
8B-110	大西武雄	奈良県立医科大学	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
8B-111	鈴木雅雄	放医研	治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発
8B-114	玉野井逸朗	放医研	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
8B-115	笹井啓資	京都大学	重粒子線照射と腫瘍の再酸素化現象
8B-116	阿部由直	東北大学加齢医学研究所	重粒子線照射による正常組織及び腫瘍の増殖反応に関する研究
8B-117	松本英樹	福井医科大学	重粒子線による NOS の誘導に関する研究
8B-118	黒田昌宏	岡山大学医学部病院	Mn-SOD 遺伝子治療と重粒子線治療の併用に関する研究
8B-119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
8B-120	岩川眞由美	筑波大学	横紋筋肉腫に対する重粒子線治療の基礎的検討
8B-121	國安芳夫	昭和大学藤が丘病院	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
8B-201	松下 悟	環境科学技術研究所	皮膚における重粒子線照射後の早期及び晩期障害の評価に関する研究
8B-202	寺原敦朗	放医研	中枢神経系の正常組織障害の評価に関する研究
8B-203	伏木信次	京都府立医科大学	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響
8B-204	桶田理喜	東京医科歯科大難治研	重粒子線による中枢神経損傷と修復の機序に関する病理学的研究
8B-205	小野哲也	東北大学	マウス正常組織における高 LET 放射線誘発突然変異の特性

8B-207	大原 弘	岡山大学	小型熱帯魚（グッピー）における重粒子線の生物学的効果の研究
8B-208	村磯知採	放医研	正常肝に対する重粒子線照射影響の評価に関する研究
8B-209	古瀬 健	放医研	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
8B-210	石川敦子	放医研	重粒子線による照射線量容積と肺の放射線障害との関係に関する基礎的研究
8B-211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害の評価に関する研究
8B-212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
8B-215	野島久美恵	放医研	脳の病理組織学的障害を指標とした癌治療の基礎的研究
8B-216	新部英男	群馬大学	腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学的研究
8B-217	久保田善久	放医研	マウス杯および胎児に及ぼす重粒子線の影響
8B-218	盛 英三	東海大学	重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発
8B-219	浅野武秀	千葉大学	重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究
8B-301	古澤佳也	放医研	重粒子線の LET に対する細胞致死効果のスペクトル
8B-302	古澤佳也	放医研	酸素効果に及ぼす重粒子線の LET の影響
8B-303	窪田宜夫	茨城県立医療大学	重粒子線のヒト腫瘍細胞の多細胞スフェロイドに対する作用
8B-306	松原 升	横浜市立大学	染色体異常誘発を指標とした重粒子線の生物作用についての研究
8B-307	佐々木弘	九州大学	重粒子線による間期死誘発の LET 依存性
8B-308	伊東久夫	慶應義塾大学	がん治療の臨床試行に関連する研究
8B-311	鈴木雅雄	放医研	重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究
8B-312	大原 弘	岡山大学	ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究
8B-314	伊藤 敦	東海大学	重粒子線の動物培養細胞致死作用に関与する活性酵素の研究
8B-315	川崎祥二	岡山大学	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
8B-316	前澤 博	東海大学	細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果
8B-317	前澤 博	東海大学	重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果
8B-318	山田 武	東邦大学	アポトーシスを指標とした重粒子線作用の LET 依存性
8B-319	Waldren C.A.	コロラド大	炭素粒子線 (290MeV/u) による哺乳類培養細胞の突然変異誘発に関する研究
8B-402	谷田貝文夫	理化学研究所	遺伝子レベルにおける重粒子線による分子損傷発現に関する研究
8B-404	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による cell cycle arrest に対する p53 の関与
8B-405	松崎靖司	筑波大学	肝臓における陽子線及び重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究
8B-406	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究
8B-407	大山ハルミ	放医研	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
8B-409	市村幸子	放医研	重粒子線に対する細胞のポリアミン合成代謝系の応答
8B-410	三好憲雄	福井医科大学	重粒子線照射によるがん培養細胞核 DNA 損傷度の定量化と照射後に生成する生体内活性酸素種の同定と定量化
8B-413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子による乾燥 DNA 主鎖切断の誘発機構
8B-414	奥村寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
8B-415	大関修治	大阪大学遺伝情報実験施設	粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼ C 活性化とその機構に関する研究
8B-501	荒井興夫	獨協医科大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
8B-502	立崎英夫	筑波大学	重粒子線の線量率効果に関する研究

8B-503	吉川 勲	長崎大学	宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
8B-504	原田和樹	PL 学園女子短期大学	高エネルギー宇宙重粒子線による DNA 損傷とその修復に関する基礎研究
8B-505	池永満生	京都大学放生研	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線の RBE
8B-506	小島栄一	放医研	重粒子線生物学に関する研究
8B-507	川瀬淑子	放医研	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
8B-508	明石真言	放医研	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
8B-510	長岡俊治	宇宙開発事業団	宇宙放射線によるヒト培養細胞の DNA 損傷の検出およびヒト染色体分析による宇宙放射線被曝影響の測定に関する研究
8B-511	Yang T.C.	NASA J.S.C.	高エネルギー粒子線 (C, Ne, Ar) の培養細胞に対する遺伝的影響と発癌作用
8B-512	野島久美恵 (物理・工学)	放医研	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果
8P-001	遠藤真広	放医研	重粒子線治療計画法の開発に関する研究
8P-002	塩谷 優	広島大学	重粒子線の照射初期過程における時間分解 ESR イメージングによる研究
8P-003	小川雅生	東京工業大学	重粒子線とプラズマの相互作用に関する研究
8P-004	金井達明	放医研	重粒子線による三次元照射に関する研究
8P-005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
8P-006	隈元芳一	放医研	重粒子線治療における放射線防護
8P-007	郷農靖之	九州大学	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探査
8P-008	小林俊雄	理化学研究所	逆運動学による(p,2p)準弾性散乱のテスト実験
8P-009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
8P-010	柴田貞夫	放医研	重イオン核反応生成物の超微量元素分析
8P-011	菅原昌彦	千葉工業大学	重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究
8P-012	鈴木昌世	高輝度光科学研究センター	希ガス比例蛍光飛跡検出器及び固体飛跡検出器を用いた重イオン電離トラックの実験的研究
8P-013	高田 潤	岡山大学	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピニングセンターの導入
8P-014	俵 博之	核融合科学研究所	高エネルギー多荷イオン衝突による励起・電離機構および多荷イオンの分光学的研究
8P-015	富谷武浩	放医研	二次粒子線の医学利用に関する研究
8P-016	中村尚司	東北大学 CYRIC	重粒子による生成 2 次粒子と核破砕生成物の媒質内分布
8P-017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
8P-018	福村明史	放医研	重粒子線による核フラグメンテーションの研究
8P-019	松本信二	放医研	粒子線の飛跡構造と TCP 評価の生物物理学的研究
8P-020	蓑原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
8P-021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
8P-022	吉田陽一	大阪大学産業科学研究所	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究
8P-024	藤高和信	放医研	宇宙放射線 (重イオン) の遮蔽に関する基礎研究
8P-026	南園忠則	大阪大学	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
8P-027	寺澤倫孝	姫路工業大学	高温超伝導材料に対する重イオン照射効果
8P-028	山田 聡	放医研	がん治療用加速器に関する総合的研究
8P-032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果

8P-033	道家忠義	早稲田大学理工総研	スペースシャトル(STS-84)内での宇宙放射線量の実時間計測装置(RRMD)の重イオンによる事前テスト及び、立方体型テレスコープの開発
8P-034	稲田哲雄	茨城県立医療大学	重イオン線によるラジオグラフィの研究
8P-035	中川公一	福島県立医科大学	重粒子線照射のアスコルビン酸（ビタミンC）への影響
8P-036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
8P-037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation
8P-038	峯岸安津子	神奈川大学総理研	重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカルのESRによる研究
8P-039	山寺 亮	東北大学 CYRIC	イメージングプレートによる重イオントラックの測定
8P-040	野田 章	京都大学化学研究所	高精度治療照射用ビームモニターの開発研究
8P-041	滝波修一	北海道大学歯学部病院	歯科用常温重合レジン重粒子線照射による物理的性質の変化に関する研究
8P-042	保田浩志	放医研	重粒子線に対する固体線量計複合パッケージの応答特性に関する研究

平成9年度

課題番号	課題申請者	所属先	課題名
治療・診断			
9C-001	中野隆史	放医研	陽子線治療の臨床研究
9C-002	鎌田 正	放医研	重粒子線治療における患者固定・再現法と位置決め法に関する研究
9C-003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における RBE の評価と至適分割法の研究
9C-004	中野隆史	放医研	重粒子線の生物効果と照射線量容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
9C-006	溝江純悦	放医研	重粒子線治療における3次元的位置決め法に関する研究
9C-010	磯野可一	千葉大学	乳癌縮小手術と重粒子線照射(特に乳房温存両方に対する応用)
9C-011	溝江純悦	放医研	MRI 画像による重粒子線治療計画とその評価の研究
9C-012	松岡祥介	放医研	重粒子線治療の呼吸同期照射法の臨床的研究
9C-017	辻井博彦	放医研	肝癌の重粒子線治療における適性線量分割法および治療効果判定法に関する研究
9C-018	長谷川鎮雄	筑波大学	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究
9C-019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control) の有用性に関する研究
9C-020	鎌田 正	放医研	重粒子線を用いた3次元照射のための頭頸部固定法の研究
9D-002	中野隆史	放医研	癌遺伝子産物、接着因子、増殖因子の発現の重粒子治療による変化及び予後因子との関連の研究
9D-004	井上修	大阪大学	PET による神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発
9D-005	西村恒彦	大阪大学	腫瘍組織における HL91, deoxygulucose, GLUT1 の分布・集積の比較検討
9D-006	吉川京燦	放医研	¹² C重粒子線によるAutoactivationの臨床応用研究
9D-007	古賀雅久	放医研	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
9D-101	吉川京燦	放医研	PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究

(生物)			
9B-001	安藤興一	放医研	脳腫瘍及び中枢神経系に対する重粒子線照射効果に関する総合研究
9B-002	古澤佳也	放医研	培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化に関する総合的開発研究
9B-105	埴本勝司	兵庫県立成人病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果と中枢神経障害に関する基礎的研究
9B-110	大西武雄	奈良県立医科大学	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
9B-111	鈴木雅雄	放医研	治療線量域での腫瘍細胞致死感受性の迅速な測定法の開発
9B-114	玉野井逸朗	放医研	移植腫瘍細胞の重粒子線照射による細胞動態変化
9B-116	阿部由直	弘前大学	重粒子線照射による正常組織および腫瘍の増殖反応に関する研究
9B-117	松本英樹	福井医科大学	重粒子線による NOS の誘導に関する研究
9B-118	黒田昌宏	岡山大学医学部附属病院	Mn-SOD 遺伝子治療と重粒子線治療の併用に関する研究
9B-119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
9B-122	坪井康次	筑波大学	膠芽腫細胞に対する重粒子線の致死的効果の研究
9B-123	鈴木紀夫	東京大学	放射線（重粒子線）に対する細胞の応答機構
9B-201	松下 悟	環境科学技術研究所	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
9B-203	伏木信次	京都府立医科大学	齧歯類脳の組織発生・細胞発生に及ぼす重粒子線の影響
9B-204	桶田理喜	東京医科歯科大難治研	重粒子線による中枢神経系の障害と修復の機序に関する病理学的研究
9B-207	大原 弘	岡山大学	小型熱帯魚（グッピー）に対する重粒子線の生物学的効果の研究
9B-209	古瀬 健	放医研	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
9B-211	福田 俊	放医研	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
9B-212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
9B-215	野島久美恵	放医研	脳の病理組織学的障害を指標とした癌治療の基礎的研究
9B-216	新部英男	群馬大学	腫瘍細胞の放射線感受性に及ぼす線質の影響に関する免疫組織化学的研究
9B-217	久保田善久	放医研	マウス胚及び胎児に及ぼす重粒子線の影響に関する研究
9B-220	山口政俊	福岡大学	重粒子線照射による脳の機能障害に関する基礎検討
9B-221	中村太保	北海道大学	重粒子線照射の骨代謝におよぼす影響
9B-307	佐々木弘	九州大学	重粒子線の間期死誘発の LET 依存性
9B-311	鈴木雅雄	放医研	重粒子線分割照射における培養細胞の致死効果および突然変異誘発効果に関する研究
9B-312	大原 弘	岡山大学	ヒト白血球における重粒子線の染色体異常誘発に関する研究
9B-314	伊藤 敦	東海大学	重粒子線の動物培養細胞致死作用に関与する活性酸素の研究
9B-315	川崎祥二	岡山大学	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
9B-316	前澤 博	東海大学	細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果
9B-317	前澤 博	東海大学	重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果
9B-318	山田 武	東邦大学	アポトーシスを指標とした重粒子線生物作用の LET 依存性
9B-319	Waldren C.A.	コロラド大	炭素粒子線による哺乳類培養細胞の突然変異誘発に関する研究
9B-320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル

9B-321	渡邊正巳	長崎大学	重粒子線による安定有機ラジカルの誘導と生物学的意義
9B-406	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響に関する研究
9B-407	大山ハルミ	放医研	重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
9B-413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子線による DNA 主鎖切断の誘発機構
9B-414	奥村 寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
9B-415	大関修治	大阪大学遺伝情報実験施設	粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼC活性化とその機構に関する研究
9B-416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線による細胞致死と DNA 損傷に関する研究
9B-417	Chen D.J.	Los Alamos Nat. Lab.	重粒子線誘発遺伝子不安定性における組替えの役割
9B-418	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究
9B-419	田内 広	広島大学原医研	体細胞突然変異の細胞周期依存性に対する放射線の LET の影響に関する研究
9B-420	山下昭二	九州大学	重粒子線照射による DNA 微細構造変化の解析
9B-421	三好憲雄	福井医科大学	ヒト白血病由来培養細胞への重粒子線照射効果とその増感メカニズムの検討
9B-422	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線感受性と p53 遺伝子の関連
9B-501	荒井興夫	獨協医科大学	宇宙生物学:宇宙空間を想定した粒子線の影響下における生物現象の実験的研究
9B-503	吉川 勲	長崎大学	宇宙環境下における粒子線の生物影響に関する研究
9B-504	原田和樹	PL 学園女子短期大学	高エネルギー宇宙粒子線による DNA 損傷とその修復に関する基礎研究
9B-505	池永満生	京都大学放生研	哺乳類細胞の試験管内発癌に対する重粒子線の RBE
9B-506	小島栄一	放医研	重粒子線の造血組織に対する影響及び防護に関する研究
9B-507	川瀬淑子	放医研	分裂の盛んな臓器の腫瘍の発生 (マウスの腫瘍の発生)
9B-508	明石真言	放医研	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
9B-510	長岡俊治	宇宙開発事業団	宇宙放射線によるヒト培養細胞の DNA 損傷の検出及びヒト染色体分析による宇宙放射線被ばく影響の測定に関する研究
9B-511	Yang T.C.	NASA JSC	Quantitative Studies on the Oncogenic and Cytogenetic Effects of Energetic Carbon, Neon, and Argon Particles in Mammalian Cells
9B-512	野島久美恵	放医研	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果
9B-513	井上 稔	名大環境医学研	ラット大脳の発生に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較
9B-601	国安芳夫	昭和大学藤が丘病院	膀胱癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
9B-602	盛 英三	東海大学	重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発
9B-603	茂松直之	慶応義塾大学	重粒子線によるがん治療の臨床試行に関する研究
9B-604	江原正明	千葉大学	肝癌の重粒子線治療における照射部位確認法の開発に関する研究
9B-605	税所宏光	千葉大学	肝細胞癌、膀胱癌に対する重粒子線治療の放射線感受性に関する基礎的研究
9B-606	阿部敦子	放医研	重粒子線治療の照射容積と組織障害との関係に関する基礎的研究
9B-607	岩川眞由美	筑波大学	後腹膜横紋筋肉腫に対する重粒子線治療の実験モデル
9B-608	笹井啓資	京都大学	重粒子線に対する腫瘍細胞の放射線感受性ならびに治療効果予測のための predictive assay

9B-609	松崎靖司	筑波大学	肝臓における陽子線および重粒子線照射効果機序及び治療効果予測法の研究
9B-610	西村恒彦 (物理・工学)	大阪大学	重粒子線照射による悪性腫瘍の機能・形態変化に関する研究
9P-001	遠藤真広	放医研	重粒子線治療計画法の開発に関する研究
9P-002	塩谷 優	広島大学	重粒子線照射効果の ESR 分光法による研究
9P-004	金井達明	放医研	重粒子線による三次元照射に関する研究
9P-005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
9P-006	白貝彰宏	放医研	重粒子線治療における放射線防護
9P-007	郷農靖之	九州大学	高エネルギー重イオン反応で生成する核異性体の探索
9P-009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
9P-010	柴田貞夫	放医研	重イオン核反応生成物の超微量元素分析
9P-011	菅原昌彦	千葉工業大学	重粒子線を用いた新しい核異性体の生成とその崩壊モードの研究
9P-013	高田 潤	岡山大学	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピンニングセンターの導入
9P-014	俵 博之	核融合科学研究所	高エネルギー多荷イオン衝突による励起・電離機構および多荷イオンの分光学的研究
9P-015	富谷武浩	放医研	二次粒子線の医学利用に関する研究
9P-016	中村尚司	東北大学 CYRIC	重粒子による生成 2 次粒子と核破砕生成物の媒質内分布
9P-017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
9P-018	福村明史	放医研	重粒子線による核フラグメンテーションの研究
9P-019	松本信二	放医研	粒子線の飛跡構造と TCP 評価の生物物理学的研究
9P-020	蓑原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
9P-021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
9P-022	勝村庸介	東京大学	重粒子線の生物作用に関する化学的基礎研究
9P-026	南園忠則	大阪大学	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
9P-027	寺澤倫孝	姫路工業大学	高温超伝導材料に対する重イオン照射効果
9P-028	山田 聡	放医研	がん治療用加速器に関する総合的研究
9P-032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
9P-033	道家忠義	早稲田大学理工総研	生体等価物質で覆った立方体型テレスコープの開発及び、スペースシャトル(STS-89, STS-91)内での宇宙放射線線量の実時間計測装置(RRMD-II, RRMD-III)の重イオンによる事前テスト
9P-034	稲田哲雄	茨城県立医療大学	重イオン線によるラジオグラフィの研究
9P-035	中川公一	福島県立医科大学	重粒子線照射のアスコルビン酸（ビタミンC）への影響
9P-036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
9P-037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation
9P-038	峯岸安津子	神奈川大学総理研	重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカルの ESR による研究
9P-039	山寺 亮	東北大学 CYRIC	イメージングプレートによる重イオントラックの測定
9P-040	野田 章	京都大学化学研究所	高精度治療照射用ビームモニターの開発研究
9P-041	滝波修一	北海道大学歯学部病院	歯科用常温重合レジン重粒子線照射による物理的性質の変化に関する研究
9P-042	保田浩志	放医研	固体線量計の複合解析による線質別線量計測
9P-043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度水素プラズマの相互作用に関する研究

9P-045	松尾 崇	東京医科歯科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
9P-046	藤高和信	放医研	宇宙環境中における重荷電粒子-中性子の各種弁別測定技術の開発
9P-048	山口 寛	放医研	分光技術を応用した粒子線検出システムの改良
9P-049	郭 士倫	中国原子力研究所	泡損傷検出器による中・高エネルギー重粒子の飛跡検出と粒子弁別
9P-051	小林俊雄	理化学研究所	陽子／クラスターknockout 反応による原子核構造の研究
9P-052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破砕反応の系統的研究
9P-053	江田 茂	放医研	ポジトロンエミッターを用いた粒子飛程測定法の開発
9P-054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
9P-056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線の基礎的研究
9P-057	河野俊之	東京工業大学	重イオン透過型 CT に関する基礎研究
9P-058	道家忠義	早稲田大学理工総研	高エネルギー重イオンによる液体 Xe の発光効率の測定
9P-059	東 明男	兵庫県保健部	陽子用照射ポート開発研究
9P-060	松藤成弘	放医研	重粒子治療ビームの線質に関する研究

平成 10 年度

課題番号	課題申請者 (治療・診断)	所属先	課題名
10C001	中野隆史	放医研	陽子線治療の臨床研究
10C003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における人癌の RBE の評価の研究
10C004	中野隆史	放医研	重粒子線の生物効果と照射容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
10C010	磯野可一	千葉大学	乳癌縮小手術と重粒子線照射(特に乳房温存療法に対する応用)
10C017	辻井博彦	放医研	肝癌の重粒子線治療における適性線量分割法および治療効果判定法に関する研究
10C018	長谷川鎮雄	筑波大学	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究
10C019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control) の有用性に関する研究
10C020	鎌田 正	放医研	重粒子線を用いた 3 次元照射のための頭頸部固定法の研究
10C021	辻比呂志	放医研	3 次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析及び治療計画最適化に関する研究
10C022	山田 滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた新しい感受性試験の研究
10D002	中野隆史	放医研	重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究(タイトル変更)
10D004	井上 修	大阪大学	PET による神経細胞とグリア細胞の弁別測定法の開発
10D005	西村恒彦	大阪大学	腫瘍組織における HL91, deoxygulucose, GLUT1 の分布・集積の比較検討
10D006	吉川京燦	放医研	¹² C重粒子線によるAutoactivationの臨床応用研究
10D007	古賀雅久	放医研	MRS・MRI による癌の機能診断と治療効果判定法に関する研究
10D101	吉川京燦 (生物)	放医研	PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
10B002	古澤佳也	放医研	培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化に関する総合的開発研究
10B105	埴本勝司	兵庫県立成人病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果と中枢神経障害に関する基礎的研究

10B110	大西武雄	奈良県立医科大学	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
10B116	阿部由直	弘前大学	重粒子線照射による正常組織および腫瘍の増殖反応に関する研究
10B119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
10B123	鈴木紀夫	東京大学	放射線（重粒子線）に対する細胞の応答機構
10B124	田中克明	横浜市立大学	重粒子線による血管内皮増殖因子発現の変動について
10B201	松下 悟	環境科学技術研究所	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
10B209	古瀬 健	放医研	重粒子線によるマウス全身照射の晩発影響に関する研究
10B211	福田 俊	放医研	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
10B212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
10B220	山口政俊	福岡大学	重粒子線照射による脳の機能障害に関する基礎検討
10B221	中村太保	北海道大学	重粒子線照射の骨代謝におよぼす影響
10B222	山田 滋	放医研	重粒子線の腸管に対する分割照射の研究
10B223	野島久美恵	放医研	中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討
10B224	川瀬淑子	放医研	重粒子線による白血病の発症とその機序
10B225	佐々木有	八戸工業高等専門学校	重粒子線によるマウス多臓器における DNA 損傷のアルカリ単細胞ゲル電気泳動法による検出
10B226	大原 弘	岡山大学	小型魚類の放射線感受性組織に対する重粒子線の作用
10B227	大原 弘	岡山大学	重粒子線によって誘発されるヒトの染色体異常：-転座と欠失の探索-
10B228	伏木信次	京都府立医科大学	成熟マウス脳における幹細胞の増殖・分化に対する重粒子線照射の影響解析
10B229	Durante M.	放医研	Chromosome aberrations in human cells induced by carbon SOBP: Analysis by PCC+FISH
10B315	川崎祥二	岡山大学	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
10B316	前澤 博	徳島大学医療技術短大	細胞増殖因子産生に対する重粒子線照射効果
10B317	前澤 博	徳島大学医療技術短大	重粒子線多分割照射の突然変異誘発効果
10B318	山田 武	東邦大学	アポトーシスを指標とした重粒子線生物作用の LET 依存性
10B319	Waldren C.A.	Colorado State Univ.	炭素粒子線による培養細胞突然変異誘発に対する防護剤の効果
10B320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル
10B322	鈴木雅雄	放医研	細胞死・突然変異・クロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET 及び加速核子依存性
10B323	鈴木雅雄	放医研	重粒子線分割照射による致死感受性と PLDR の変化に関する研究
10B407	大山ハルミ	放医研	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスに関する研究
10B413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子線による DNA 主鎖切断の誘発機構
10B414	奥村 寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
10B415	大関修治	大阪大学遺伝情報実験施設	粒子線照射による初期細胞応答としてのプロテインキナーゼ C 活性化とその機構に関する研究
10B416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線による細胞致死と DNA 損傷に関する研究
10B417	Chen D.J.	Los Alamos Nat. Lab.	重粒子線誘発遺伝子不安定性における組替えの役割
10B418	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究

10B419	田内 広	広島大学原医 研	体細胞突然変異の細胞周期依存性に対する放射線の LET の 影響に関する研究
10B420	山下昭二	九州大学	重粒子線照射による DNA 微細構造変化の解析
10B422	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線作用機序の検討
10B423	馬嶋秀行	放医研	放射線抵抗性癌細胞に対する粒子線の効果及び分子生物学的 抵抗因子の解明
10B424	伊藤 敦	東海大学	重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価
10B425	坪井康次	筑波大学	膠芽腫の修復関連遺伝子発現と炭素線感受性に関する研究
10B426	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響における細胞種間比較
10B428	桑原幹典	北海道大学	直接・擬直接作用条件下で重粒子線照射により誘発される DNA 鎖切断前駆ラジカルの検出と同定
10B429	三好憲雄	福井医科大学	癌培養細胞への重粒子線照射による極微弱発光の検出とそ の発光の生物学的意味付け
10B430	中川秀彦	放医研	重粒子線による生体内 NO 生成とその制御に関する研究
10B503	吉川 勲	長崎大学	体細胞突然変異による粒子線の生物効果の解析
10B506	小島栄一	放医研	重粒子線の造血組織に対する影響及び防護に関する研究
10B507	川瀬淑子	放医研	分裂の盛んな臓器の腫瘍の発生（マウスの腫瘍発生）
10B508	明石真言	放医研	宇宙空間を想定した粒子線による遺伝子発現・制御
10B510	長岡俊治	宇宙開発事業 団	宇宙放射線重粒子による DNA 損傷と修復プロセスに関す る研究
10B511	Yang T.C.	NASA JSC	Quantitative studies on cytogenetic effects of energetic C, Ne, and Si ions in mammalian cells
10B512	野島久美恵	放医研	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果
10B514	渡邊敏明	山形大学	哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響
10B515	Vazquez M.E.	BNL	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions
10B601	国安芳夫	昭和大学藤が 丘病院	肺癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研 究
10B602	田中越郎	東海大学	重粒子線を用いた非観血的局所心筋切除術の開発
10B603	茂松直之	慶応義塾大学	重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異及び染色体異常 の定量
10B610	西村恒彦	大阪大学	重粒子線照射による悪性腫瘍の機能・形態変化に関する研究
10B611	大野達也	放医研	炭素線照射された腫瘍細胞の微速度撮影装置による解析
10B612	松本英樹	福井医科大学	重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞 応答の修飾に関する研究
10B613	Gueulette J. (物理・工学)	Catholic U. Louvain	RBE of clinical ^{12}C and proton beams for intestinal crypt regeneration in mice
10P002	塩谷 優	広島大学	重粒子線照射効果の ESR 分光法による研究
10P004	二見康之	放医研	重粒子線による三次元照射に関する研究
10P005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
10P006	白貝彰宏	放医研	重粒子線治療における放射線防護 II
10P007	郷農靖之	九州大学	高エネルギー重イオン反応における高スピン核異性体の生 成機構
10P009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
10P010	柴田貞夫	放医研	重イオン核反応生成物の超微量元素分析
10P013	高田 潤	岡山大学	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピニングセンターの 導入
10P014	俵 博之	核融合科学研 究所	高エネルギー多荷イオン衝突による電子放出機構
10P015	富谷武浩	放医研	二次粒子線の医学利用に関する研究
10P017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
10P018	福村明史	放医研	重粒子線による核フラグメンテーションの研究

10P020	蓑原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
10P021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
10P022	勝村庸介	東京大学	パルスラジオリシス法によるイオンビーム化学反応の研究
10P026	南園忠則	大阪大学	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
10P028	野田耕司	放医研	がん治療用加速器の総合的研究
10P032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
10P033	菊池 順	早稲田大学理工総研	生体等価物質で覆った立方体型テレスコープの開発及びプロトタイプテスト
10P034	稲田哲雄	茨城県立医療大学	重イオン線によるラジオグラフィの研究
10P036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TLシートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
10P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation
10P038	峯岸安津子	神奈川大学総理研	重粒子線照射により生体関連物質に生成するラジカル of ESR による研究
10P040	野田 章	京都大学	高精度治療照射用ビームモニターの開発研究
10P041	滝波修一	北海道大学歯学部病院	歯科用常温重合レジン of 重粒子線照射による物理的性質 of 変化に関する研究
10P042	保田浩志	放医研	固体線量計 of 複合解析による線質別線量計測
10P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマ of 相互作用に関する研究
10P045	松尾 崇	東京医科歯科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子 of 電離過程の研究
10P046	高田真志	放医研	宇宙環境中における重荷電粒子・中性子の各種弁別測定技術 of 開発
10P048	内堀幸夫	放医研	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器 of 開発
10P051	小林俊雄	東北大学	陽子／クラスターknockout 反応による原子核構造 of 研究
10P052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応 of 系統的 research
10P053	二見康之	放医研	ポジτροンエミッターを用いた粒子飛程測定法 of 開発
10P054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
10P055	中村尚司	東北大学 CYRIC	重イオン核反応による中性子生成二重微分断面積 of 測定
10P056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線 of 基礎的研究
10P057	河野俊之	東京工業大学	重イオン透過型 CT に関する基礎研究
10P058	菊池 順	早稲田大学理工総研	重イオンビームによる液体キセノンの発光効率 of 測定
10P059	東 明男	兵庫県保健部	陽子用照射ポート開発研究
10P060	松藤成弘	放医研	重粒子治療ビーム of 線質に関する研究
10P061	増田公明	名大太陽地球環境研	液体アルゴンカロリメーターにおけるエネルギー損失 of 揺らぎ
10P062	村上 健	放医研	短パルスビームを利用した核異性体探索
10P063	村上 健	放医研	入射核破碎反応で生成される多粒子状態
10P064	中村尚司	東北大学 CYRIC	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究
10P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Light Ions)
10P066	柏木利介	神奈川大学	重粒子入射に対する新しい半導体検出器 of 応答
10P067	高橋浩之	東京大学	飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法 of 開発研究
10P068	寺澤倫孝	姫路工業大学	高エネルギー重イオン照射による固体中電子励起効果
10P069	金井達明	放医研	重粒子線飛程の精密測定

10P070	釜江常好	東京大学	宇宙環境における重粒子線のフォスウィッチ・カウンターへの影響
10P071	細野和彦	姫路工業大学	陽電子寿命測定法による原子空孔欠陥の測定
10P073	山寺 亮	東北大学 CYRIC	イメージングプレートによる重イオントラックの測定

平成 11 年度

課題番号 (治療・診断)	課題申請者	所属先	課題名
11C001	中野隆史	放医研	陽子線治療の臨床研究
11C003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における肺癌の RBE の評価および再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
11C004	中野隆史	放医研	重粒子線治療の生物効果と照射容積を考慮した治療法最適化の臨床研究
11C017	加藤博敏	放医研	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究
11C018	本間敏明	筑波大学	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究
11C019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control) の有用性に関する研究
11C020	鎌田 正	放医研	重粒子線を用いた 3 次元照射のための頭頸部固定法の研究
11C021	辻 比呂志	放医研	3 次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析および治療計画最適化に関する研究
11C022	山田 滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた放射線によるリンパ球染色体障害の測定
11C023	外木守雄	東京歯科大学	炭素イオン治療における口腔粘膜反応の定量化とその修飾因子の研究
11C024	宮本忠昭	放医研	小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究
11D002	中野隆史	放医研	重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究
11D005	西村恒彦	大阪大学	腫瘍組織における FDG 集積に関する集学的研究
11D006	吉川京燦	放医研	¹² C 重粒子線による Autoactivation の臨床応用研究
11D007	古賀雅久	放医研	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
11D008	井上 修	大阪大学	Autoactivation およびメチオニン残存集積に関する検討
11D101	吉川京燦 (生物)	放医研	PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
11B002	古澤佳也	放医研	培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化に関する総合的開発研究
11B105	埴本勝司	兵庫県立成人 病センター	重粒子線による実験脳腫瘍の治療効果と中枢神経障害に関する基礎的研究
11B110	大西武雄	奈良県立医科 大学	重粒子線と温熱との併用療法の基礎的研究
11B116	阿部由直	弘前大学	重粒子線照射による正常組織および腫瘍の増殖反応に関する研究
11B119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
11B123	鈴木紀夫	東京大学	放射線 (重粒子線) に対する細胞の応答機構
11B124	田中克明	横浜市立大学	重粒子線照射による血管内皮増殖因子発現の変動について
11B126	島田義也	放医研	重粒子線による胸腺リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究
11B201	松下 悟	放医研	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
11B211	福田 俊	放医研	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

11B212	坪内 進	鈴鹿医療科学 技術大学	成長軟骨細胞コロニー及び急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
11B220	井上 修	大阪大学	重粒子線照射による脳の機能障害に関する基礎検討
11B221	中村太保	北海道大学	重粒子線照射の骨代謝におよぼす影響
11B222	山田 滋	放医研	重粒子線の腸管に対する分割照射の研究
11B223	野島久美恵	放医研	中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討
11B224	川瀬淑子	放医研	重粒子線による白血病の発症とその機序
11B226	大原 弘	岡山大学	小型魚類の放射線感受性組織に対する重粒子線の作用
11B227	大原 弘	岡山大学	重粒子線によって誘発されるヒトの染色体異常：転座と欠失の探索
11B228	伏木信次	京都府立医科大学	中枢神経系幹細胞の増殖・分化・移動に対する低線量重粒子線の影響
11B230	後藤英介	国立感染症研究所	高 LET、低 LET 放射線混合照射による生物作用の検討
11B231	高橋千太郎	放医研	胎仔期及び成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究
11B232	井上 稔	名大環境医学研	ラット小脳の発達に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較
11B233	佐々木有	八戸工業高等 専門学校	重粒子線照射による DNA 損傷のマウス多臓器における検出
11B315	川崎祥二	岡山大学	重粒子線照射による放射線障害からの回復に関する研究
11B319	Waldren C.A.	Colorado State Univ.	炭素粒子線誘発突然変異に対するチアゾリジン誘導体 Rib-cys の防護作用の評価
11B320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル
11B325	曾我文宣	放医研	重粒子線の生物学的トラック構造の検出
11B407	王 冰	放医研	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究
11B413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子線による DNA 主鎖切断の誘発機構
11B414	奥村 寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
11B416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線による細胞致死と DNA 損傷に関する研究
11B417	Chen D.J.	Los Alamos Nat. Lab.	重粒子線誘発遺伝子不安定性における組替えの役割
11B418	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究
11B419	田内 広	広島大学原医 研	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
11B420	山下昭二	九州大学	重粒子線照射による DNA 微細構造変化の解析
11B422	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線照射時のチェックポイント制御に関する研究
11B423	馬嶋秀行	放医研	放射線抵抗性癌細胞に対する粒子線の効果及び分子生物学的抵抗性因子の解明
11B424	伊藤 敦	東海大学	重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価
11B425	坪井康次	筑波大学	膠芽腫の修復関連遺伝子発現と炭素線感受性に関する研究
11B426	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響における細胞種間比較
11B428	桑原幹典	北海道大学	直接・擬直接作用条件下で重粒子線照射により誘発される DNA 鎖切断前駆ラジカルの検出と同定
11B430	中川秀彦	放医研	重粒子線による生体内 NO 生成とその制御に関する研究
11B431	竹下啓蔵	放医研	重粒子線の in vivo におけるラジカル反応惹起性と障害との関係
11B432	村上正弘	放医研	重粒子線照射による染色体損傷の原子間力顕微鏡による解析

11B433	坪井康次	筑波大学	ESR を用いたヒト神経膠腫培養細胞の抗酸化能と重粒子線耐性に関する検討
11B434	Limoli C.L.	UC San Francisco	重粒子線誘発遺伝子不安定性
11B435	新部英男	群馬大学	重粒子線と X 線によって誘発される p53 依存性および非依存性アポトーシスの実験的検討
11B437	大関修治	大阪大学遺伝情報実験施設	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究
11B438	續 輝久	九州大学	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に関与する分子制御機構
11B503	吉川 勲	長崎大学	体細胞突然変異による粒子線の生物効果の解析
11B506	田中 薫	放医研	重粒子線の造血組織に対する影響及び防護に関する研究
11B511	Honglu Wu	NASA JSC	Effects of low dose and low dose rates on the cellular transformation and the induction of chromosome aberrations by charged particles
11B512	野島久美恵	放医研	凍結状態哺乳類細胞に対する重粒子線照射効果
11B514	渡辺敏明	山形大学	哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響
11B515	Vazquez M.E.	BNL	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions
11B516	古澤壽治	京都工芸繊維大学	カイコ生体反応による長期宇宙放射線暴露の総合的影響評価に関する予備的研究
11B601	内山勝弘	帝京大医学部市原病院	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
11B602	田中越郎	東海大学	重粒子線を用いた電気生理学的局所心筋切除術の開発
11B603	茂松直之	慶応義塾大学	重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異及び染色体異常の定量
11B612	松本英樹	福井医科大学	重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞応答の修飾に関する研究
11B614	島田英昭	千葉大学	食道癌に対する重粒子線と p53 遺伝子治療の併用効果の検討
11B615	山田 滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究
11B617	傳田忠道	千葉県がんセンター	重粒子線治療に対する肝細胞癌の感受性に関する研究
11B618	山口武人	千葉大学	重粒子線治療に対する膵癌の感受性に関する基礎的研究
11B619	中野隆史	放医研	カーボンイオン大線量 1 回照射による眼球正常組織の照射効果の研究
11B620	久山順平	千葉大学	被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及び X 線の慢性放射線障害予測法の開発
(物理・工学)			
11P002	塩谷 優	広島大学	重粒子線照射効果の ESR 分光法による研究
11P004	二見康之	放医研	重粒子線による 3 次元照射に関する研究
11P005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
11P006	野田 豊	放医研	重粒子線治療における放射線防護 II
11P009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
11P013	高田 潤	岡山大学	重イオン照射による Bi 系超伝導体へのピニングセンターの導入
11P014	東 俊行	筑波大学	相対論的多価イオン衝突による電子放出機構
11P015	富谷武浩	放医研	二次重粒子線の医学利用
11P017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
11P018	福村明史	放医研	線量評価のための核フラグメンテーションの研究
11P020	蓑原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
11P021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
11P022	勝村庸介	東京大学	パルスラジオリシス法によるイオンビーム化学反応の研究

11P026	南園忠則	大阪大学	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
11P028	野田耕司	放医研	がん治療用加速器の総合的研究
11P032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
11P034	稲田哲雄	茨城県立医療大学	重イオン線によるラジオグラフィの研究
11P036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
11P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation
11P038	峯岸安津子	神奈川大学総理研	α -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出
11P042	高田真志	放医研	固体線量計の複合解析による線質別線量計測
11P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
11P045	松尾 崇	東京医科歯科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
11P048	内堀幸夫	放医研	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発
11P051	小林俊雄	東北大学	陽子/クラスターknockout 反応による原子核構造の研究
11P052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的研究
11P054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
11P055	中村尚司	東北大学	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定
11P056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線の基礎的研究
11P057	河野俊之	東京工業大学	重イオン透過型 CT に関する基礎研究
11P058	菊池 順	早稲田大学理工総研	高エネルギー重イオンによる液体 Xe の発光効率の測定
11P059	東 明男	兵庫県健康福祉部	陽子用照射ポート開発研究
11P060	松藤成弘	放医研	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究
11P061	増田公明	名大太陽地球環境研	液体アルゴンカロリメーターにおけるエネルギー損失の揺らぎ
11P063	村上 健	放医研	入射核破碎反応で生成される多粒子状態
11P064	中村尚司	東北大学	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究
11P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Light Ions)
11P066	柏木利介	神奈川大学	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答
11P067	高橋浩之	東京大学	飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法の開発研究
11P069	金井達明	放医研	重粒子線飛程の精密測定
11P073	山寺 亮	東北大学	イメージングプレートによる重イオンの測定
11P074	郭 士倫	中国原子力研究所	泡損傷検出器による中・高エネルギー重粒子の飛跡検出と粒子弁別
11P075	長谷部信行	早稲田大学理工総研	シリコン検出器テレスコープによる超鉄核同位体の弁別とその限界
11P076	小川 了	東邦大学	チェレンコフ光を利用した高時間分解能 TOF カウンターの開発
11P077	上蓑義明	理化学研究所	重イオンによる放射化断面積の系統的研究
11P078	金沢光隆	放医研	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定
11P080	檜枝光太郎	立教大学	中エネルギービーム照射室のためのブラッグピーク近傍炭素イオン生物照射装置の開発作製

11P081	Datz S.	Oak Ridge Nat. Lab.	400MeV/u Ar イオン照射された DNA の二重 strand 切断に ついでの AMF による研究
11P083	Skvarc J.	J. Stefan Institute	Charge Removal Cross Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ion in Tissue-Like Targets
11P084	Dachev T.	STIL, Bulgaria	Calibrations of LIULIN-4 Type System at HIMAC with Heavy Ions
11P085	柴田貞夫	放医研	マルチトレーサー利用のための核反応断面積等基礎データ 測定
11P086	Ing H.	Bubble Tec. Ind. Inc.	Invesitigation of the Response of Bubble Detectors to HZE Particles
11P087	森 義治	KEK	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究 および新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究
11P088	鈴木 健	新潟大学	原子核・原子核衝突における閾値以下でのK ⁺ 中間子発生機 構に関する研究

平成 12 年度

課題番号 (治療・診断)	課題申請者	所属先	課題名
10C001	中野隆史	放医研	陽子線治療の臨床研究
10C003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における肺癌の RBE の評価および再酸素化お よび加速的再増殖過程の解析の研究
10C004	中野隆史	放医研	重粒子線治療の生物効果と照射容積を考慮した治療法最適 化の臨床研究
12C017	加藤博敏	放医研	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効 果判定法に関する研究
12C018	本間敏明	筑波大学	重粒子線治療による肺障害の定量的・総合的評価に関する臨 床的研究
12C019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control)の有用性に関する研究
10C021	辻 比呂志	放医研	3 次元画像解析による重粒子線治療の効果判定、障害分析お よび治療計画最適化に関する研究
10C022	山 田滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた放射線によるリンパ球染色体障害の 測定
11C023	外木守雄	東京歯科大学 市川総合病院	炭素イオン治療における口腔粘膜反応の定量化とその修飾 因子の研究
11C024	宮本忠昭	放医研	小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究
12C025	鎌田 正	放医研	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL)調査に関する研究
12C026	大阪康博	帯広厚生病院	頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化 の研究
10D002	中野隆史	放医研	重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究
10D006	吉川京燦	放医研	¹² C重粒子線によるAutoactivationの臨床応用研究
10D007	古賀雅久	医療法人波多 医院	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関す る研究
11D008	井上 修	大阪大学	オートアクチベーションおよび放射性薬剤 (¹⁸ F-FDGおよび ¹¹ C-methionine) の診断能の向上に関する検討
12D009	荒野 泰	千葉大学	ラジオアイソトープ標識抗テネニンC抗体を用いる重粒 子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
10D101 (生物)	吉川京燦	放医研	PET によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
10B002	古澤佳也	放医研	培養細胞による治療ビーム特性の検証と最適化
11B110	大西武雄	奈良県立医科 大学	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究

11B116	阿部由直	弘前大学	重粒子線照射による正常組織および腫瘍の増殖反応に関する研究
11B119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
11B126	島田義也	放医研	重粒子線による胸腺リンパ腫の発生とそのメカニズムの分子生物学的研究
12B127	谷下一夫	慶応義塾大学	腫瘍及び正常組織の微小循環に対する重粒子線照射の影響
12B128	荒野 泰	千葉大学	ラジオアイソトープ標識抗テネイシンC抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
12B129	松井芳文	千葉大学	重粒子線による p53 および細胞周期への修飾作用に関する研究
12B130	埴本勝司	兵庫県立成人病セ	重粒子線と血管新生阻害剤の併用による実験脳腫瘍の治療効果
12B131	島田義也	放医研	重粒子線による乳癌発生に関する研究
11B201	松下 悟	放医研	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
11B211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝および関連臓器の障害評価に関する研究
12B212	坪内 進	鈴鹿医療科学技術大学	急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
12B220	井上 修	大阪大学	MRS・MRI によるがんの機能診断と治療効果判定法に関する研究
12B221	中村太保	北海道大学	重粒子線照射の骨代謝におよぼす影響
10B222	山田 滋	放医研	重粒子線の腸管に対する分割効果および防護作用に関する研究
10B223	野島久美恵	放医研	中枢神経系組織及び細胞に対する重粒子線照射効果の検討
10B224	川瀬淑子	放医研	重粒子線による白血病の発症とその機序
10B226	大原 弘	放医研	小型魚類の放射線感受性組織に対する重粒子線の作用
11B231	高橋千太郎	放医研	胎仔期及び成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究
11B232	井上 稔	名大環境医学研	ラット小脳の発達に及ぼす重粒子線とエックス線の影響の比較
12B234	伏木信次	京都府立医科大学	マウス胎仔大脳皮質神経細胞に対する低線量重粒子線照射が及ぼす遺伝子発現変動の解析
12B235	大和谷厚	大阪大学	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成
12B236	嶋 昭紘	東京大学	重粒子線による生殖細胞突然変異の研究
10B315	川崎祥二	岡山大学	細胞周期G ₀ →S期間における重粒子線の細胞進行に対する影響
11B319	Waldren C.A.	Colorado State Univ.	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam
12B320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と RBE および OER のスペクトル
11B325	曾我文宣	放医研	重粒子線の生物学的トラック構造の検出
12B326	野島久美恵	放医研	放射線防護剤によるマウス及びマウス血液細胞への高 LET 放射線からの防護効果の検討
12B327	Barcello-Hoff M.H.	LBNL	Effect of HZE Tissue Microenvironment Components
10B407	王 冰	放医研	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究
10B413	檜枝光太郎	立教大学	重粒子線による DNA 主鎖切断の誘発機構
11B414	奥村 寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
12B416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常

10B418	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究
11B419	田内 広	広島大学原医研	HPRT 欠損突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルの LET 依存性解明
10B423	馬嶋秀行	放医研	癌細胞および正常細胞に対する粒子線の効果及び酸化的ストレス関与致死機構の解明
10B424	伊藤 敦	東海大学	重粒子線による細胞致死作用における間接作用の評価
10B426	笠井清美	放医研	重粒子線の細胞周期への影響における細胞種間比較
10B430	中川秀彦	放医研	重粒子線による生体内 NO 生成とその制御に関する研究
11B431	竹下啓蔵	放医研	重粒子線の in vivo におけるラジカル反応惹起性と障害との関係
11B435	長谷川正俊	群馬大学	重粒子線と X 線によって誘発される p53 依存性および非依存性アポトーシスの実験的検討
11B437	大関修治	大阪大学遺伝情報実験セ	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究
11B438	續 輝久	九州大学	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に關与する分子制御機構
12B439	坪井康次	筑波大学	膠芽腫細胞に対する重粒子線照射におけるラジカル反応の基礎的研究
12B440	坪井康次	筑波大学	膠芽腫に対する重粒子線治療効果に関する基礎的研究
12B441	石坂幸人	国際医療センター研	低線量重粒子線による RET 遺伝子組み替えの誘発
12B442	前林勝也	放医研	p53status の異なる 2 種類の細胞株を用いた重粒子線による放射線感受性に関する検討
12B443	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線照射時のアポトーシス誘導レセプターシステムの関与
12B444	Chen D.J.	LBNL	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
10B503	吉川 勲	長崎大学	体細胞突然変異による粒子線の生物効果の解析
11B506	田中 薫	放医研	重粒子線の造血組織に対する影響及び防護に関する研究
11B511	Honglu Wu	NASA JSC	Effects of low dose and low dose rates on the cellular transformation and the induction of chromosome aberrations by charged particles
10B514	渡辺敏明	山形大学	哺乳動物における重粒子線の生殖生理機能に及ぼす影響
10B515	Vazquez M.E.	BNL	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions
11B516	古澤壽治	京都工芸繊維大学	カイコ生体反応による長期宇宙放射線暴露の総合的影響評価に関する予備的研究
12B517	Durante M.	Univ. Federico II	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
11B601	内山勝弘	帝京大医学部市原病院	膵癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
11B602	田中越郎	東海大学	重粒子線を用いた電気生理学的局所心筋切除術の開発
10B603	茂松直之	慶応義塾大学	重粒子線照射後に発生する遺伝子突然変異及び染色体異常の定量
10B612	松本英樹	福井医科大学	重粒子線誘発 NO 産生がもたらす微小環境変化による細胞応答の修飾に関する研究
11B614	島田英昭	千葉大学	食道癌に対する重粒子線と p53 遺伝子治療の併用効果の検討
11B615	山田 滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究
11B619	中野隆史	放医研	カーボンイオン大線量 1 回照射による眼球正常組織の照射効果の研究

11B620	久山順平	千葉大学	被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及び X 線の慢性放射線障害予測法の開発
12B621	香川一史	兵庫県健康福祉部	播磨シンクロトロンと HIMAC から供給される炭素線の生物効果の比較
(物理・工学)			
10P004	二見康之	放医研	重粒子線による 3 次元照射に関する研究
10P005	金井達明	放医研	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
10P006	野田 豊	放医研	重粒子線治療における放射線防護 II
10P009	佐藤幸夫	放医研	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
10P014	東 俊行	東京都立大学	相対論的多価イオン衝突による電子放出機構
10P015	富谷武浩	放医研	二次重粒子線の医学利用
10P017	平岡 武	放医研	重粒子線の線量評価および線量分布に関する研究
10P018	福村明史	放医研	線量評価のための核フラグメンテーションの研究
10P020	蓑原伸一	放医研	重粒子線による呼吸同期照射法に関する研究
10P021	山本幹男	放医研	重粒子線効果の微細イメージング解析
10P026	南園忠則	大阪大学	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
10P028	野田耕司	放医研	がん治療用加速器の総合的研究
10P032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
11P034	西村克之	茨城県立医療大学	重イオン線によるラジオグラフィの研究
11P036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TL-シートによる重粒子線ビームプロファイルの測定
11P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution
11P038	峯岸安津子	神奈川大学総研	α -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出
10P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
12P045	松尾 崇	東京医科歯科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
12P048	内堀幸夫	放医研	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発
12P051	小林俊雄	東北大学	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
12P052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的研究
12P054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
10P055	岩田佳之	放医研	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定
12P056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートを用いた高エネルギー一次宇宙線中の重粒子線の基礎的研究
12P057	河野俊之	東京工業大学	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価
12P059	東 明男	兵庫県健康福祉部	陽子用照射ポート開発研究
12P060	松藤成弘	放医研	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究
10P063	村上 健	放医研	入射核破碎反応で生成される多粒子状態
10P064	中村尚司	東北大学	重イオン生成中性子の物質透過に関する研究
10P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Light Ions)
10P066	柏木利介	神奈川大学	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答
10P067	高橋浩之	東京大学	飛跡追跡法による新しい重粒子線測定法の開発研究
10P069	金井達明	放医研	重粒子線飛程の精密測定

11P074	郭 士倫	中国原子力研究所	泡損傷検出器による高エネルギーイオンの核荷電弁別とエネルギーの決定
11P075	長谷部信行	早稲田大学理工総研	大面積/肉厚シリコン検出器及びプラスチックシンチレータによる超鉄核の弁別
11P077	上養義朋	理化学研究所	重イオンによる放射化断面積の系統的測定
11P078	金沢光隆	放医研	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定
11P080	檜枝光太郎	立教大学	中エネルギービーム照射室のためのブラッグピーク近傍炭素イオン生物照射装置の開発作製
11P084	Dachev T.	STIL, Bulgaria	Calibration of LIULIN-4 Type System at HIMAC with Heavy Ions
11P087	森 義治	KEK	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究
11P088	鈴木 健	新潟大学	原子核・原子核衝突における閾値以下でのK ⁺ 中間子発生機構に関する研究
12P090	吉田勝一	広島大学	衛星搭載用シリコンストリップ検出器の重イオン照射実験
12P091	高田真志	放医研	宇宙環境放射線測定器の粒子線に対する応答特性の評価
12P093	福田光順	大阪大学	重粒子線による核反応断面積の研究
12P094	鬼塚昌彦	九州大学医療技術短大	マイクロドジメトリの手法を用いた重粒子放射線治療場の線質および線量評価の基礎研究
12P095	横田明俊	宇宙開発事業団	国際宇宙ステーション・日本実験モジュール搭載高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価
12P096	久下謙一	千葉大学	カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発
12P097	安田仲宏	東京大学	プローブ走査型顕微鏡を用いた放射線損傷の微細構造の研究
12P098	田村忠久	神奈川大学	スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究
12P102	秦 和夫	京都大学	高エネルギー中性子測定用大型シンチレータの応答関数の測定
12P103	石橋健二	九州大学	ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究
12P104	保田浩志	放医研	宇宙放射線測定用小型線量計の重粒子線に対する応答特性の評価
12P105	宮地 孝	東京大学	音響素子による重イオン検出の試み
12P106	寺澤倫孝	姫路工業大学	高エネルギー重イオンの電子励起効果の研究
12P107	Benton E.	Eril Res. Inc.	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers
12P108	道家忠義	早稲田大学理工総研	宇宙でのLET測定用DSSDテレスコープのエネルギー校正

平成 13 年度

課題番号 (治療・診断)	課題申請者	所属先	課題名
13C001	辻比呂志	放医研	眼の悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療ならびに陽子線治療の臨床研究
13C003	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物的研究、再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
13C004	中野隆史	群馬大学	子宮癌の重粒子線治療の線量分布と局所効果ならびに有害事象の関連に関する臨床研究
12C017	加藤博敏	放医研	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究
12C018	本間敏明	筑波大学	重粒子線治療による肺傷害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究

12C019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control)の有用性に関する研究
13C022	山田 滋	放医研	染色体障害を用いた新しい放射線感受性予測法の開発
11C023	外木守雄	東京歯科大学 市川総合病院	炭素イオン治療における口腔粘膜反応の定量化とその修飾因子の研究
11C024	宮本忠昭	放医研	小型肺癌に対する炭素線の 1 回照射法の研究
12C025	鎌田 正	放医研	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL)調査に関する研究
12C026	大坂康博	帯広厚生病院	頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化の研究
13C027	前林勝也	東京女子医科大学	子宮頸癌における重粒子線治療後の遠隔転移に関する先行指標の検討
13C028	辻比呂志	放医研	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
13D002	中野隆史	群馬大学	子宮癌の重粒子線治療の照射効果に関する放射線生物学的、分子病理学的研究
13D006	吉川京燦	放医研	¹² C照射時体内ポジトロン核種分布PET画像化及び治療計画CT対比による臨床応用研究
13D007	古賀雅久	医療法人波多 医院	MRI および MRS による脳腫瘍の放射線治療効果判定法の研究
11D008	井上 修	大阪大学	オートアクチベーションおよび放射性薬剤 (¹⁸ F-FDG および ¹¹ C-methionine) の診断能の向上に関する検討
12D009	荒野 泰	千葉大学	ラジオアイソトープ標識抗テネイシンC抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
13D101 (生物)	吉川京燦	放医研	がんの機能診断法に関する PET の応用研究
11B110	大西武雄	奈良県立医科大学	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究
11B119	安藤興一	放医研	重粒子線による治療効果比に関する研究
12B127	扶川武志	放医研	腫瘍及び正常組織の微小循環に対する重粒子線照射の影響
12B128	荒野 泰	千葉大学	ラジオアイソトープ標識抗テネイシンC抗体を用いる重粒子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
12B129	松井芳文	放医研	重粒子線による p53 および細胞周期への修飾作用に関する研究
13B132	手島昭樹	大阪大学	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
11B201	松下 悟	放医研	皮膚における重粒子線照射後の早期および晩期障害の評価に関する研究
11B211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関する研究
12B212	坪内 進	鈴鹿医療科学 大学	急性膵島細胞死で見た重粒子線の RBE
12B220	井上 修	大阪大学	重粒子線照射による放射性薬剤の腫瘍集積に関する検討
12B221	澤尻昌彦	広島大学	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
13B223	野島久美恵	放医研	脳の正常組織と高次脳機能に対する重粒子線の影響解析
11B231	高橋千太郎	放医研	胎仔期および成体ラット脳への重粒子線の影響に関する免疫組織化学的研究
12B234	伏木信次	京都府立医科大学	マウス胎仔大脳皮質神経細胞に対する低線量重粒子線照射が及ぼす遺伝子発現変動の解析
12B235	大和谷厚	大阪大学	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成
12B236	嶋 昭紘	東京大学	重粒子線による生殖細胞突然変異の研究
13B237	山田 滋	放医研	重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究
13B238	廣部知久	放医研	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響
11B319	Waldren C.A.	Colorado State Univ.	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by High LET Radiation
12B320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と障害からの回復

12B326	野島久美恵	放医研	放射線防護剤によるマウス及びマウス血液細胞への高 LET 放射線からの防護効果の検討
13B328	鈴木雅雄	放医研	重粒子線低線量反復照射が及ぼす遺伝的不安定性に関する研究
13B329	鈴木紀夫	東京大学	重粒子線照射後の DNA2 本鎖切断修復因子の応答
13B330	邵 春林	放医研	Mechanisms of Heavy Ions Induced Bystander Effect
13B331	三好憲雄	福井医科大学	メラノーマ細胞への重粒子線照射効果
13B407	王 冰	放医研	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究
13B413	檜枝光太郎	立教大学	ブラックピーク近傍の重粒子イオンを用いたイオン特異的な DNA 損傷の誘発と修復
11B414	奥村 寛	長崎大学	重粒子線に対する Scid 細胞の感受性
12B416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常
13B418	井上俊彦	大阪大学	重粒子線照射による細胞周期制御機構における特異性に関する研究
11B419	田内 広	茨城大学	HPRT 欠損突然変異高感度検出系を用いた突然変異スペクトルの LET 依存性解明
13B423	馬嶋秀行	鹿児島大学	活性酸素を介した重粒子線による細胞の障害研究
13B424	伊藤 敦	東海大学	重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析
13B426	笠井清美	放医研	ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響
11B431	竹下啓蔵	放医研	重粒子線の in vivo におけるラジカル反応惹起性と障害との関係
11B435	長谷川正俊	群馬大学	重粒子線と X 線によって誘発される p53 依存性および非依存性アポトーシスの実験的検討
11B437	大関修治	大阪大学遺伝情報実験施設	粒子線照射による細胞膜応答の特異性に関する研究
11B438	續 輝久	九州大学	重イオン等によるゲノム荷重の誘発とその回避に関与する分子制御機構
12B439	坪井康次	筑波大学	膠芽腫細胞に対する重粒子線照射におけるラジカル反応の基礎的研究
12B442	前林勝也	東京女子医科大学	重粒子線感受性に関する先行指標の検索
12B443	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線による Death Receptor を介した細胞死
12B444	Chen D.J.	LBNL	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
13B445	Okayasu R.	Colorado State Univ.	Genomic Instability Caused by High LET Radiation as Compared to Low LET Sources in Normal Human Cells
13B446	鈴木雅雄	放医研	突然変異およびクロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性
13B447	大倉一郎	東京工業大学	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果
13B448	今井礼子	放医研	重粒子線照射による細胞死の機序について
13B449	笠井清美	放医研	重粒子線による DNA 損傷の局所的解析の試み
13B450	伴 貞幸	放医研	重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成
13B503	吉川勲	長崎大学	体細胞突然変異による粒子線の生物効果の解析
11B511	Honglu Wu	NASA JSC	Effects of low dose and low dose rates on the cellular transformation and the induction of chromosome aberrations by charged particles
13B514	渡辺敏明	山形大学	重粒子線による精子形成障害の機序に関する基礎的研究
13B515	Vazquez M.E.	BNL	The influence of dose, LET and particle fragmentation on neurotoxicity induced by accelerated heavy ions

11B516	古澤壽治	京都工芸繊維大学	体細胞突然変異検出法によるカイコ個体への重粒子線影響解析
12B517	Durante M.	Univ. Federico II	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B519	坂下哲哉	放医研	鞭毛藻類 <i>Euglena gracilis</i> Z (ユーグレナ) の負の重力走性への重粒子線照射の影響と生物効果比について
13B520	Grossi G.	Univ. Federico II	Inactivation of Human Cells with Different Intrinsic Radiosensitivity by Carbon Ions
13B521	樋野興夫	(財) 癌研究会 癌研究所	宇宙放射線 (重粒子) 照射の発がんに及ぼす影響
11B601	内山勝弘	帝京大学医学部 附属市原病院	膀胱癌に対する重粒子線照射治療の有効性に関する基礎的研究
13B612	松本英樹	福井医科大学	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割
11B614	島田英昭	千葉大学	食道癌に対する重粒子線と p53 遺伝子治療の併用効果の検討
11B615	山田滋	放医研	PCC+FISH 法を用いた放射線に対する正常組織感受性試験の研究
11B619	中野隆史	群馬大学	カーボンイオン大線量 1 回照射による眼球正常組織の照射効果の研究
11B620	久山順平	千葉大学	被曝リンパ球の遺伝子変異の解析による重粒子線及び X 線の慢性放射線障害予測法の開発
13B622	安藤興一	放医研	次期治療ビームに関する研究
13B623	宮本忠昭	放医研	重粒子線治療における肺癌腫瘍の至適分割法の研究および低酸素下における悪性化の分子生物的研究、再酸素化および加速的再増殖過程の解析の研究
13B625	吉岡公一郎	東海大学	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	前立腺癌細胞に対する炭素線照射後の DNA 修復機構
	(物理・工学)		
13P005	金井達明	放医研	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	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
13P018	福村明史	放医研	線量評価のための核フラグメンテーションの研究
13P026	南園忠則	大阪大学	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	がん治療用加速器の総合的研究
13P032	小牧研一郎	東京大学	相対論的重イオンビームによる核オコロコフ効果
11P034	西村克之	茨城県立医療大学	重イオン線によるコンピューター断層撮影の研究
11P036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TLD による各種重粒子線場の 2 次元線量分布の測定
11P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution
11P038	峯岸安津子	神奈川大学総合 合理学研究所	α -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルの検出
13P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
12P045	松尾 崇	神奈川工科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
12P048	内堀幸夫	放医研	リングイメージチェレンコフ光を利用した高エネルギー重粒子検出器の開発
12P051	小林俊雄	東北大学	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
12P052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的研究
12P054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究

13P055	岩田佳之	放医研	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定
12P056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートの重粒子検出器への応用
12P057	河野俊之	東京工業大学	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価
12P060	松藤成弘	放医研	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究
13P064	中村尚司	東北大学	重イオン生成中性子の物質内挙動と透過に関する研究
13P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	軽い重イオンのマイクロドシメトリー (Microdosimetry of Light Ions)
13P066	柏木利介	神奈川大学	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答
13P069	金井達明	放医研	重粒子線飛程の精密測定
11P074	郭 士倫	中国原子力研究所	高エネルギー重イオン飛跡記録用高感度泡検出器の開発
11P075	長谷部信行	早稲田大学理工学総合研究センター	大面積シリコン検出器による超鉄核の弁別
11P077	上蓑義朋	理化学研究所	重イオンによる放射化断面積の系統的測定
11P078	金沢光隆	放医研	重粒子線の体内フラグメンテーションの断面積の測定
11P083	Skvarc J.	J. Stefan Institute	Charge Removal Cross Sections and Depth-Dose Distributions of Different High Energy Ions in Tissue-Like Targets
11P086	Ing H.	Bubble Tec. Ind. Inc.	Quantification of the Response of Bubble Detectors to HZE
11P087	森 義治	KEK	重粒子加速器のビーム高品質化のためのビーム力学の研究および新型加速空洞とビームチョッパーの開発研究
11P088	鈴木 健	新潟大学	原子核・原子核衝突における閾値以下での K+中間子発生機構に関する研究
12P093	福田光順	大阪大学	重粒子線による核反応断面積の研究
12P094	鬼塚昌彦	九州大学医療技術短大	マイクロドシメトリーの手法を用いた重粒子放射線治療場の線質および線量評価の基礎研究
12P095	横田明俊	宇宙開発事業団	高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価
12P096	久下謙一	千葉大学	カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発
12P098	田村忠久	神奈川大学	スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子検出性能に関する研究
12P102	谷口真吾	高輝度光科学研究センター	中間エネルギー中性子のレスポンスの測定と物質透過実験
12P103	石橋健二	九州大学	ホスウィッチ反跳陽子線による中性子測定の研究
12P105	宮地 孝	東京大学	音響素子による重イオン検出の試み
12P106	寺澤倫孝	姫路工業大学	高エネルギー重イオンの電子励起効果の研究
12P107	Benton E.	Eril Res. Inc.	Heavy Ion Response of Passive and Active Radiation Detectors used in the Dosimetry of Aircrews and Frequent Flyers
12P108	道家忠義	早稲田大学理工総研	宇宙での LET 測定用 DSSD テレスコープのエネルギー校正
13P110	取越正己	放医研	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	重荷電粒子に対する物質の電離集率並びに蛍光効率の測定
13P112	篠原 厚	大阪大学	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
13P113	内堀幸夫	放医研	Intercalibration of Space Radiation Monitors with Heavy Ion Beams
13P115	鶴田隆雄	近畿大学原子力研究所	感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究

13P116	Westphal A.	UC Berkeley	Verification and Calibration of BP-1 Detectors for the Extremely-Heavy Cosmic Ray Composition Observer (ECCO)
13P117	小井辰己	放医研	シンチレーション・ファイバー・カメラの重粒子線軌跡に対する応答関数の導出
13P118	稲辺尚人	理化学研究所	確率冷却用ピックアップ電極の開発
13P120	Ronnigen R.	NSCL, MSU	Measurements of Double-Differential Neutron Production Cross Sections from Intereactions of Energetic Heavy Ion with Lithium, Aluminum, Polyethylene and Simulated Martian Regolith
13P121	中川公一	福島県立医科大学	スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果
13P122	古澤佳也	放医研	重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析
13P123	山本幹男	放医研	陽子線照射による短飛程フラグメントの計測
13P124	高田真志	放医研	新型高エネルギー中性子検出器の発光量分布・検出効率の測定
13P125	安田仲宏	放医研	重イオン照射による高分子材料の損傷の研究
13P126	Summerer L.	Austrian Univ.	LET calibration of the TL response of CaF ₂ :Tm
13P127	俵 裕子	KEK	国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性評価
13P128	馬場 譲	東北大学	重粒子入射反応を利用した陽子・中性子による重粒子生成断面積の高効率測定
13P129	東 俊行	東京都立大学	相対論的エネルギーの分子イオンチャネリング
13P130	国分紀秀	東京大学	新規開発した硬 X 線用半導体検出器の宇宙線粒子に対する性能特性
13P131	西尾禎治	国立がんセンター東病院	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

平成 14 年度

課題番号	課題申請者 (治療・診断)	所属先	課題名
13C003	宮本忠昭	放医研	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
12C017	加藤博敏	放医研	肝癌の重粒子線治療における適正線量分割法および治療効果判定法に関する研究
12C019	溝江純悦	放医研	重粒子線に於ける PULC (Probability of Uncomplicated Local Control)の有用性に関する研究
13C022	山田 滋	放医研	染色体障害を用いた新しい放射線感受性予測法の開発
14C024	馬場雅行	放医研	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
12C025	鎌田 正	放医研	重粒子線に於ける Quality of Life (QOL)調査に関する研究
12C026	大坂康博	帯広厚生病院	頭頸部悪性腫瘍に於ける炭素イオン治療後の腫瘍体積変化の研究
13C028	辻比呂志	放医研	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
14C030	山田 滋	放医研	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	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	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	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	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析

14C035	森 豊	東京慈恵会医 科大学	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
13D002	大野達也	放医研	重粒子線治療の照射効果に関する病理学的研究
13D006	吉川京燦	放医研	¹² Cイオン照射時体内ポジトロン核種分布PET画像化及び治 療計画CT対比による臨床応用研究
13D007	古賀雅久	帯広厚生病院	MRI および MRS による脳腫瘍の放射線治療効果判定法の 研究
12D009	荒野 泰	千葉大学	ラジオアイソトープ標識抗テネイシンC抗体を用いる重粒 子線治療の効果判定と適応腫瘍の選定
14D010	井上 修	大阪大学	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
13D101	吉川京燦 (生物)	放医研	がんの機能診断法に関する PET の応用研究
14B110	大西武雄	奈良県立医科 大学	癌関連遺伝子からみた重粒子線治療の基礎的研究
13B132	手島昭樹	大阪大学	重粒子線によるがんの転移過程に及ぼす影響
14B134	田中越郎	東海大学	重粒子線照射の心臓疾患治療への応用
14B135	安藤興一	放医研	炭素線照射による組織損傷とその修復機構
14B136	溝田 淳	千葉大学	炭素線ならびに陽子線による網膜障害の基礎研究
14B211	福田 俊	放医研	重粒子線照射に伴う骨代謝及び関連臓器の障害評価に関す る研究
12B212	坪内 進	鈴鹿医療科学 大学	急性脾臓細胞死で見た重粒子線の RBE
13B223	野島久美恵	放医研	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
14B231	高橋千太郎	放医研	重粒子線による脳組織障害の予防・治療に関する研究
12B234	伏木信次	京都府立医科 大学	胎生期マウス大脳皮質層構築期の遺伝子発現に低線量重粒 子線照射が与える影響の解析
12B235	大和谷厚	大阪大学	重荷電粒子照射による放射線宿酔動物モデルの作成
13B237	山田 滋	放医研	重粒子線の消化管に対する体積効果に関する研究
13B238	廣部知久	放医研	メラノサイトの増殖・分化に対する重粒子線の影響
14B239	島田義也	放医研	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	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	島田義也	放医研	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	放射線感受性正常組織における重粒子線照射後細胞死と回 復の実験的検討
14B244	石原昭彦	京都大学	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
14B245	王 冰	放医研	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	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 細胞移植の効果に関する研究
14B319	Waldren C.A.	放射線影響研 究所	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by Carbon Beam
12B320	古澤佳也	放医研	重粒子線の線種および線質と細胞障害
13B328	鈴木雅雄	放医研	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
13B330	邵 春林	放医研	Mechanisms of Heavy Ions Induced Bystander Effect
13B331	三好憲雄	福井医科大学	ヒトメラノーマ培養細胞に与える放射線と重粒子線照射効 果の比較
14B332	鈴木雅雄	放医研	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	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

13B407	王 冰	放医研	リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究
13B413	檜枝光太郎	立教大学	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
12B416	高倉かほる	国際基督教大学	重粒子線が生成する細胞中の DNA 損傷と染色体異常
14B419	田内 広	茨城大学	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
13B424	伊藤 敦	東海大学	重粒子線によって誘発される DNA 酸化的損傷の分析
13B426	笠井清美	放医研	ヒト培養細胞の細胞周期への重粒子線影響
14B431	竹下啓蔵	放医研	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
12B439	坪井康次	筑波大学	膠芽腫細胞に対する重粒子線照射におけるラジカル反応の基礎的研究
12B442	前林勝也	東京女子医科大学	重粒子線感受性に関する先行指標の検索
12B443	岩立康男	千葉大学	グリオーマ細胞株における重粒子線照射後のプロテオーム解析
12B444	Chen D.J.	LBNL	Global gene expression induced by high LET charged particles in normal human fibroblasts
13B446	鈴木雅雄	放医研	突然変異およびクロマチン損傷誘発に対する重粒子線の LET・加速核種依存性
13B447	西坂 剛	北陸先端科技大学院大学	重粒子線を用いた腫瘍の治療に対する外因性および内因性のプロトポルフィリンの効果
13B448	今井礼子	放医研	重粒子線照射による細胞死の機序について
13B450	伴 貞幸	放医研	重粒子線照射後の遺伝子発現プロファイルの作成
14B451	山下昭二	九州大学	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	重粒子線と X 線による初期 DNA (染色体) 損傷、修復の比較
14B511	Honglu Wu	NASA JSC	Study of chromosome aberrations and gene expressions in human cells exposed to high energy heavy ions
14B516	古澤壽治	京都工芸繊維大学	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価に関する研究ーカイコの胚発生過程におけるポリオール蓄積量と放射線感受性ー
12B517	Durante M.	Univ. Federico II	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B519	坂下哲哉	放医研	鞭毛藻類 <i>Euglena gracilis</i> Z (ユーグレナ) の負の重力走性への重粒子線照射の影響と生物効果比について
13B521	樋野興夫	(財) 癌研究会 癌研究所	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 (重粒子) のマウス血液細胞に対する生物効果
14B524	Sun Yeging	Harverd Med. School	Molecular Study of the Mechanisms of Plant Genetic Mutatation by Space Environment
14B525	吉川 勲	長崎大学	重粒子線誘発突然変異のスペクトラム
13B612	松本英樹	福井医科大学	重粒子線癌治療における NO ラジカルの役割
14B614	島田英昭	千葉大学	食道癌に対する重粒子線と p53/NFkappaB 遺伝子治療の併用効果の検討
13B622	安藤興一	放医研	次期治療ビームに関する研究
13B625	吉岡公一郎	東海大学	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	前立腺癌細胞に対する炭素線照射後の DNA 修復機構
14B627	丹沢秀樹	千葉大学	悪性腫瘍と正常上皮における重粒子線による DNA 構造変化の検討
14B632	山田 滋 (物理・工学)	放医研	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
13P005	金井達明	放医研	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	重粒子線の生物効果初期過程における基礎物理研究
13P026	南園忠則	大阪大学	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	がん治療用加速器の総合的研究
13P032	小牧研一郎	東京大学	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	茨城県立医療大学	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究
14P036	岩田和朗	奈良県立医科大学	TLD による重粒子線場の 2 次元線量分布の測定
14P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation Studies with Multiple Particle Resolution
14P038	峯岸安津子	神奈川大学総理研	α -アラニンおよび N-アセチルアラニンの重粒子線照射で生成するラジカルを検出
13P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
12P045	松尾崇	神奈川工科大学	高電離重イオン衝撃による原子分子の電離過程の研究
12P051	小林俊雄	東北大学	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
12P052	村上哲也	京都大学	GeV エネルギー軽重イオンビームによる標的核多重破碎反応の系統的研究
12P054	金沢光隆	放医研	二次ビームコース及びこの医学利用に関する基礎研究
13P055	岩田佳之	放医研	重イオン核反応による中性子生成量及び二重微分断面積の測定
12P056	櫻井敬久	山形大学	イメージングプレートの重粒子検出器への応用
12P057	河野俊之	東京工業大学	ファンビーム方式重イオン CT システムの開発と性能評価
12P060	小森雅孝	放医研	重粒子ビームのフルエンス、LET 分布に関する研究
13P064	中村尚司	東北大学	重イオン生成中性子の物質内挙動と透過に関する研究
13P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	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	重粒子入射に対する新しい半導体検出器の応答
13P069	金井達明	放医研	重粒子線飛程の精密測定
14P075	長谷部信行	早稲田大学理工総研	Heavy Nuclei Explorer 用シリコン検出器の校正試験
14P077	上義義朋	理化学研究所	重イオンによる放射化断面積の系統的研究
14P078	金沢光隆	放医研	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. Stefan Institute	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	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
12P093	福田光順	大阪大学	重粒子線による核反応断面積の研究
12P094	鬼塚昌彦	九州大学医療技術短大	重粒子放射線治療場の線質・線量評価の基礎研究
12P095	久保山智司	宇宙開発事業団	高精細度テレビジョンカメラ用撮像素子の放射線影響評価
12P096	久下謙一	千葉大学	カラー写真を用いた重イオン粒子の飛跡の測定法の開発
12P098	田村忠久	神奈川大学	スペースステーション搭載用宇宙線観測装置の重粒子線検出性能に関する研究
12P105	宮地 孝	早稲田大学理工総研	音響素子による重イオン検出の試み
13P110	取越正己	放医研	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	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	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

13P113	内堀幸夫	放医研	Intercomparision for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS
13P115	鶴田隆雄	近畿大学原子力研究所	感度制御可能な固体飛跡検出器に関する研究
13P118	稲辺尚人	理化学研究所	確率冷却用ピックアップ電極の開発
13P120	Ronningen R.M.	NSCL, MSU	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	スクロースラジカル生成における重粒子線照射の効果
13P122	古澤佳也	放医研	重粒子線マイクロビーム照射装置の製作と生物効果の解析
13P123	山本幹男	放医研	陽子線照射による短飛程フラグメントの計測
13P126	Summerer L.	Austrian Univ.	LET calibration of the TL response of CaF ₂ :Tm-further investigations
13P127	俵 裕子	KEK	国際宇宙ステーション・宇宙生物実験用積算型線量計素子の重イオンに対する特性評価
13P129	東 俊行	東京都立大学	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	国立がんセンター東病院	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	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
14P133	高島 健	宇宙科学研究所	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	中性子ハロー核のアイソバリックアナログ状態
14P135	上養義朋	理化学研究所	ビームロスモニタの開発
14P136	須田利美	理化学研究所	高エネルギー重粒子線に対する無機シンチレータの応答関数測定
14P138	山内知也	神戸商船大学	Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers
14P139	高田真志	放医研	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
14P140	佐波俊哉	KEK	高エネルギー中性子に対するプラスチックシンチレータの応答関数取得
14P141	勝村庸介	東京大学	重粒子線による水分解性生物の収量評価

平成 15 年度

課題番号 (治療・診断)	課題申請者	所属先	課題名
13C003	宮本忠昭	放医研	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	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	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	東京歯科大学市川総合病院	放射線口腔粘膜障害の軽減法の研究
14C024	馬場雅行	放医研	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	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	重粒子線治療の臨床的 RBE に関する研究
14C030	山田 滋	放医研	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	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	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	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	骨軟部腫瘍の皮膚反応に対する DVH 分析
14C035	森 豊	東京慈恵会医科大学	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	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	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	医療法人波多医院	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	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 (生物)	放医研	CT 付 PET 装置による自己放射化画像の検討
13B132	手島昭樹	大阪大学	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	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	奈良県立医科大学	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	千葉大学	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	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	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	神戸大学	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
14B211	福田 俊	放医研	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	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	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	京都府立医科大学	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	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	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	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	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	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	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	京都大学	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	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	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	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	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	千葉大学	重粒子線による誘発 ERG の基礎的研究

14B319	Waldren C.A.	放射線影響研究所	Effects of Radioprotectors on Mutation in Cultured Mammalian Cells by high LET Radiation
13B328	鈴木雅雄	放医研	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	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	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	国際基督教大学	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	広島大学歯学部附属病院	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	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	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	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	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	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
15B444	Chen, D.	LBNL	Differential Gene Expression Induced by High LET Charged Particles in Normal Human Fibroblasts
13B446	鈴木雅雄	放医研	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	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	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	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	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	理化学研究所	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	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	長崎大地域共同研究セ	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	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	京都工芸繊維大学	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.	Univ. Federico II	Influence of the Shielding on the Space Radiation Biological Effectiveness
13B520	Gianfranco G.	Univ. Federico II	Inactivation of human cells with different intrinsic radiosensitivity by carbon ions
13B521	樋野興夫	(財) 癌研究会 癌研究所	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 (重粒子) のマウス血液細胞に対する生物効果
14B524	Sun Yeqing	Harverd Med. School	Molecular Study of the Mechanisms of Rice Genetic Mutation by HZE Particles in Space Environment
14B525	吉川 勲	長崎大学	重粒子線誘発突然変異のスペクトラム
13B612	松本英樹	福井医科大学	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	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	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	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	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	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	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	がん治療用加速器の総合的研究
13P032	小牧研一郎	東京大学	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	茨城県立医療大学	重粒子線によるコンピューター断層撮影の研究
14P037	Miller J.	LBNL	Light Ion Fragmentation Studies with Large Angular Acceptance and Multiple Particle Resolution
13P043	小川雅生	東京工業大学	重粒子線と高密度プラズマの相互作用
15P045	松尾 崇	神奈川工科大学	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	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	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	イメージングプレートと重粒子検出器への応用
15P057	河野俊之	東京工業大学	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	重粒子ビームの線質測定に関する研究
13P065	Borak T.B.	Colorado State Univ.	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	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	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. Stefan Institute	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	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	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	半導体素子の放射線の影響に関する研究
15P105	宮地 孝	早稲田大学理工総研	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	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	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	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
13P113	内堀幸夫	放医研	Intercomparison for Cosmic-ray with Heavy Ion Beams At NIRS
13P120	Ronningen R.M.	NSLC, MSU	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	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.	LET calibration of TLD response in connection with CR-39 measurements
13P129	東 俊行	東京都立大学	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	国立がんセンター東病院	陽子線と Beam ON LINE 型ボ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	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
14P133	高島 健	宇宙科学研究所	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	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	神戸商船大学	Radial size and chemical structure of nuclear tracks in polymers
14P139	高田真志	放医研	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	東京大学	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	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	東邦大学	水ターゲットに対する重粒子線の反応
15P146	小平 聡	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
15P147	Weaver B.A.	UC Berkeley	Verification and calibration of BP-1 detectors for the R-process Isotope Observer (RIO)
15P148	澤村晃子	北海道大学	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	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 Zengquan	Inst. of Mod. Phys., China	Research on biological effects of radioactive ion beam
15P151	湯川雅枝	放医研	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	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.	Eril Res. Inc.	BEAMS: Benchmark Evaluations and Analysis of Materials for Shielding
15P154	長谷部信行	早稲田大学理工総研	重粒子の Fragments を用いた質量弁別
15P155	Wei Zengquan	Inst. of Mod. Phys., China	Measurement and Identification of Space Heavy Ions by CR-39
15P156	東 修	石川島播磨重工業 (株)	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	横浜国立大学	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	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	筑波大学	粒子線による平坦な照射野形成の研究
15P160	松村 宏	KEK	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.W.S.	Oklahoma State Univ.	Optically Stimulated Luminescence Studies of the HCP response of Al ₂ O ₃ for use in Space Radiation Dosimetry
15P162	片寄祐作	横浜国立大学	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	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	九州大学	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	電離箱用材料の基本特性の調査と試験

HIMAC10 年の歩み
－HIMAC10 周年記念 研究成果要覧－

2004 年 7 月
放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1

発行 辻井博彦
(放医研 重粒子医科学センター)
編集 村上健
(放医研 重粒子医科学センター 加速器物理工学部)

本誌の内容についてのお問い合わせは、下記に御連絡下さい。

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1
放射線医学総合研究所 加速器物理工学部
電話：043-251-2111
FAX：043-251-1840

ISBN 4-938987-27-9