



NIRS-M-273  
HIMAC-141

平成 25 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

2013 Annual Report of the  
Research Project with Heavy Ions  
at NIRS-HIMAC

2014 年 10 月  
October, 2014

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



## 平成 25 年度 HIMAC 共同利用報告書 巻頭言

重粒子線による放射線治療は、1950 年代末～1992 年の期間、アメリカのローレンス・バークレイ研究所で先駆的研究が行われたことは周知のことである。しかしながら厳密な前向き研究に基づく臨床データは報告されなかった。1994 年に放射線医学総合研究所(放医研)の HIMAC が稼働。放医研では当初より、臓器別に重粒子線治療ネットワーク会議を全国のエキスパートをメンバーとして開催し、厳密な臨床研究を行ってきた。現在では、多くの臓器で先進医療として優れた治療成績を報告している。分割法・線量増加トライアルの過程、その結果としての治療成績、それらすべてを国際的な論文等で発表しており、炭素線による信頼に足る臨床データは、世界で HIMAC によるものだけである。

国内外で炭素線治療装置が導入され、また、計画されており、ある放医研フェローの方は、全世界を駆け巡って炭素線導入の指導を行われておられる。まさに、放医研が炭素線治療の世界のセンターであり、今後、ますますの指導的役割を果たされることが期待される。

さて、HIMAC は治療の行われない夜間や週末に、共同利用として物理・工学、生物の実験にマシンタイムが割り当てられているが、ここ 10 年ぐらいは年間 5000～5500 時間で推移している。課題数は物理・工学、生物、治療・診断併せて 130-140 と使えるマシンタイムの関係で常に一定している（常にフル稼働している）。年間共同利用研究員数はここ数年 625～720 程度で経緯しているが、昨年、一昨年は 720、660 と減少した。にもかかわらず、外国人の実験参加者はここ数年間、44、85、107、122、132、148 と増え続けていることは特筆すべきことで、海外での炭素線治療への興味の高まりを象徴しているものと思われる。

4 月に開催された共同利用研究成果発表会では、多くの優れた研究が発表された。

放医研の関係者の皆様、課題採択・評価部会委員会の皆様のご努力、ご協力のお陰をもって、平成 25 年度の成果をまとめた HIMAC 共同利用報告書を発刊されましたことはご同慶の至りであります。また、共同利用運営委員会委員長として感謝申し上げます。

HIMAC 共同利用がさらに活発となり世界のセンターとして機能され続けられることを祈念しつつ。

平成 25 年度 HIMAC 共同利用運営委員会 委員長  
弘前大学大学院医学研究科放射線科学講座 高井良尋



# 2013年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

## Operation of HIMAC in 2013

加速器エンジニアリング(AEC)

川島 祐洋、本多 保男、近藤 貴律

### Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2013 totaled 6000 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4998 hours and 5280 hours respectively. The unscheduled breakdown was 28 hours in total.

2013年度のHIMACの運転状況は以下のとおりである。2013年度入射器および主加速器運転状況を図1に、2013年度HEBT運転状況を図2に示す。

入射器運転時間(供給+調整)は約6000時間で、シンクロトロンへの供給は5888時間、他、待機、調整などの時間となっている。上記とは別に中エネルギーコースでの実験で213時間供給を行っている。シンクロトロンへの供給と中エネルギーコースでの実験はタイムシェアリング運転により並行して行われている。

主加速器では上シンクロトロン4998時間、

下シンクロトロン5280時間の供給を行った。ここでいう供給は、治療および実験供給の合算時間を示している。

HEBT(ビーム輸送系)から供給されるビームの利用形態としては、治療利用が水平コース(下HEBT)1804時間、垂直コース(上HEBT)844時間となっている。下HEBTの実験利用は2648時間、上HEBTの実験利用は2054時間となっている。下HEBTは物理実験、上HEBTは生物実験を主に供給し、その他、照射系での実験利用も含んだ時間を表している。

治療利用については上シンクロトロンより新治療研究棟へ供給しており供給時間は1050時間となっている。

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

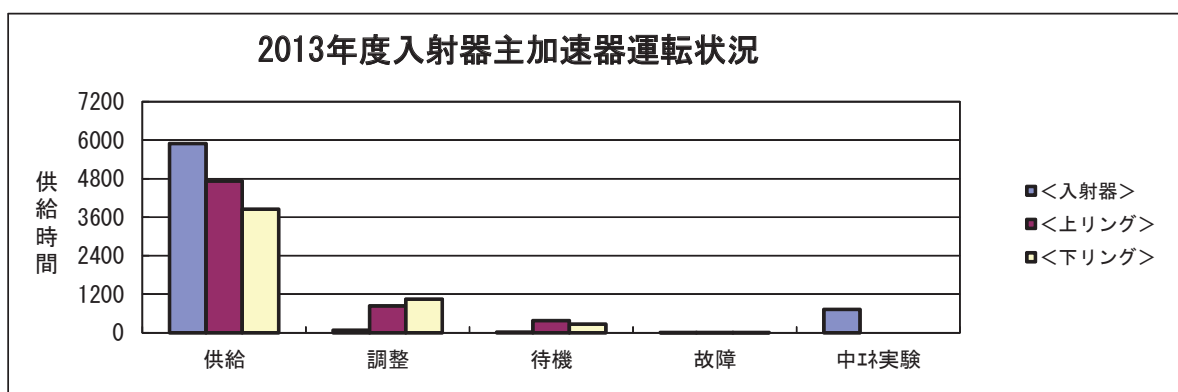


図1. HIMACの入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。

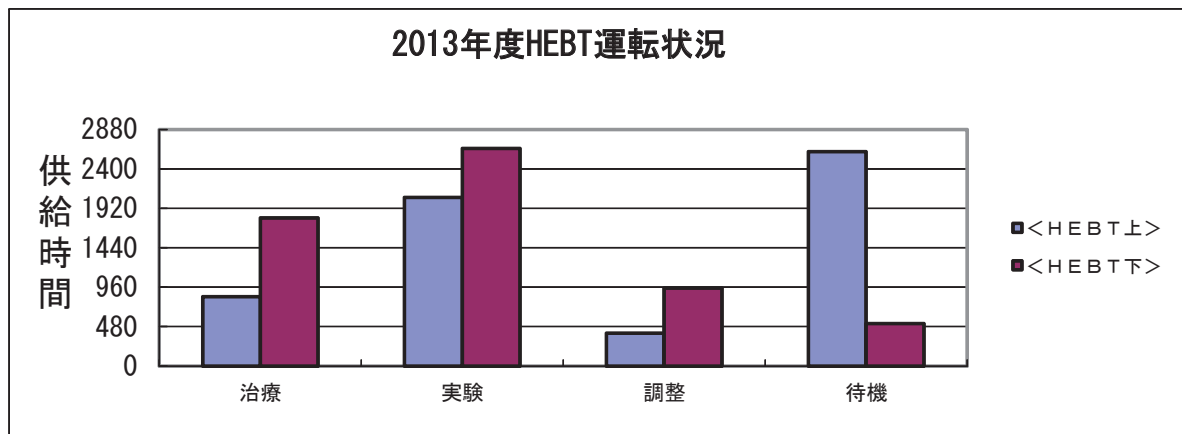


図 2. 高エネルギービーム輸送系 (HEBT) の運転状況

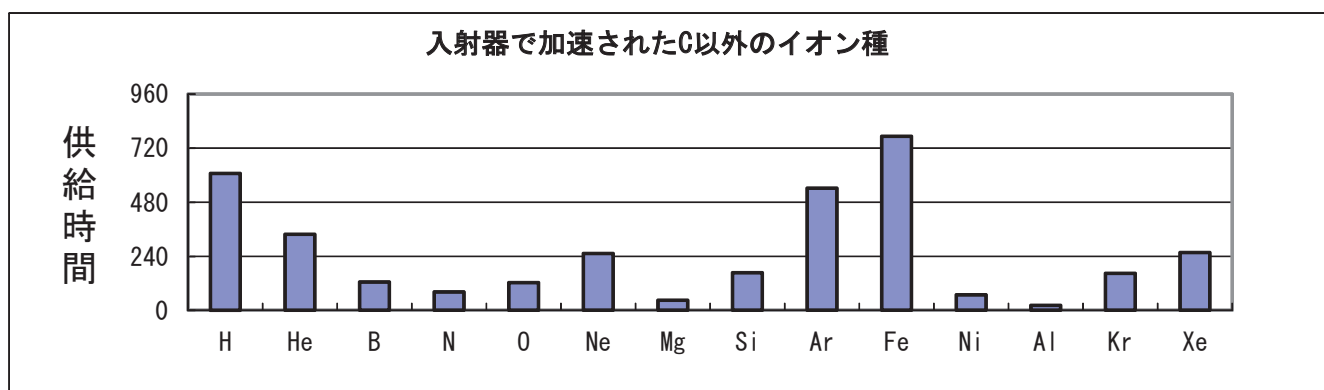


図 3. 入射器で加速されたC以外のイオン種

治療供給は通常火曜日から金曜日に実施、他に月曜日の供給を月 1~2 回行う。

ビーム供給のうち予定どおりに供給できなかった 30 分以上の故障は、入射器、上下シンクロトロン、HEBT を合わせて延べ 28 時間 (約 0.1%) であり、非常に高い稼働率となっている。

図 3 に C イオンを除いたイオン種別の加速実績を示す。供給した全てのイオン種の加速時間を合算すると 10293 時間となる。HIMAC はタイムシェアリング運転を行っており、上リング、下リング、中エネルギーコースそれぞれに異なるイオン種を供給することが出来る。イオン種毎に積算した時間は、冒頭で述べた入射器運転時間より大きい値になる。

このうち主に治療照射や生物実験で利用される C イオンが約 6726 時間 (65.3%) となっている。その他に加速されたイオン種は図 3 に示す通りである。

今期は新規に A 1 イオンの供給を実施している。イオン種については引き続き、新しい核種の供給に向けて R&D を進め、実験マシンタイムの自由度を上げられるよう整備を行っていく予定である。また、シンクロトロンでは引き続き加速・取り出し効率を上げる調整を実施している。

HEBT ではオプティクス見直しを実施した事により、シンクロトロンの出射軸変動の影響がアイソセンターで小さくなる様にした。治療室直近をドリフトとし、平坦度測定結果と合わせてビーム判定基準を見直した結果、準備時の軸調整は殆ど行わなくなった。また無調整となった結果、長期における軸変動の様子を押さえやすくなり、現在変動要因の調査を行っている。

高効率小型入射器については、今年度より、BIO 実験へのビーム提供が開始された。また、小型入射器から供給されたビームを使う治療ファイルについても各エネルギーの整備を行い、照射系で評価を行っている段階である。

新治療棟では、加速エネルギーを 11 段から 200 段へ拡張しての R&D が進められている。また、自動調整システムの見直しにより、日々の調整時間が大幅に短縮された。

今後とも幅広い利用要望に答えるべく供給可能なイオン種、エネルギーを増やしつつ、共同利用実験の成果に貢献したいと考えている。

---

加速器エンジニアリング (AEC)

2013 (H25) 年度 HIMAC 共同利用研究の実施状況  
 Summary of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC in FY2013  
 近藤貴律<sup>A</sup>、濱野毅<sup>B</sup>、村上健<sup>B</sup>

Abstract

Proposals of 137 were accepted in FY2013 at HIMAC. The beam time of 5270 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings from 60 to 80 were published every year in these 10 years. More than 650 researchers, including 148 foreign researchers, participated in the project. Constant effort of maintenance and improvement of the experimental halls and devices support progress of the project.

1. 研究課題数

図1は、共同利用が開始された平成6年度(1994年度)から、平成25年度(2013年度)までの実施課題数の推移である。1997年位からは120-143課題で推移している。平成24年度(2012年度)に実施された課題は137課題であった。

HIMAC 共同利用研究では、採択やマシンタイムを編成の都合から、課題を3つのカテゴリーに分けている。それらは、(1) 治療・診断班、(2) 生物班、(3) 物理・工学班、である。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発、診断方法の開発研究等を行なう。患者に対する治療は共同利用の範疇には入らずここでの報告の対象外である。興味のある方は、放医研のHP等をご覧いただきたい。生物班は細胞や動物等を照射対象とする課題を意味しており、その他の照射実験は全て物理・工学班に分類されている。

治療・診断班に関しては、重粒子線治療に限定されていることから、放医研以外の医療関係者の参加は少なく、課題数もそれほど多くはないのはやむを得ないところである。

共同利用が開始されたころは、生物課題の照射対象は培養細胞と小型哺乳類が中心であった。しかし、最近ではそれ以外の生物、すなわち微生物や植物、貝類などを照射対象とする課題が入ってきた。またイオン種に関しても、当初はほとんどが炭素線だけであったが、最近では様々なイオン種(様々なLET)が使用されるようになってきた。大型の動物の利用に関しても時々問い合わせがあるが、付属施設や設備の関係で現在のところ実施は困難である。目的別では、宇宙科学への応用を目的とした生物実験が増加している事も最近の特徴である。

物理・工学は非常に広い分野を含む。近年は、放射線化学などの分野のユーザーの増加が目立っている。また、生物と物理・工学の両方にまたがるような内容の提案も見られるようになってきているのが特徴である。また、半導体デバイスの放射線影響研究のように長年継続して研究も複数ある。

物理・工学の課題でも、生物室の利用希望者が増加しているのもここ数年の特徴である。これは広がった一様照射野の使用を希望するユーザーが増えているためであり、一番簡便な方法として、生物室の照射野を利用している事による。こうい

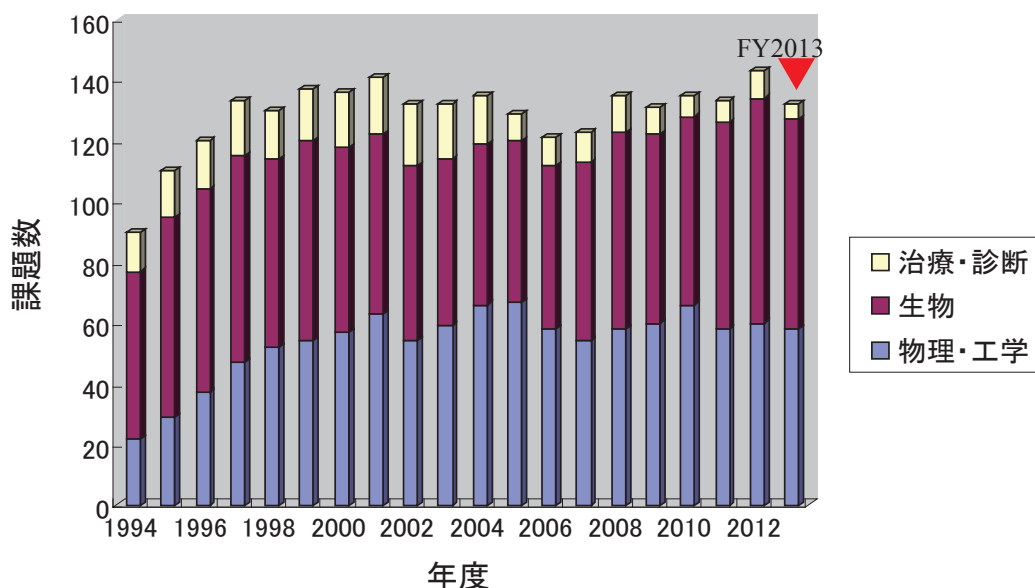


図1. HIMAC 共同利用研究課題数

った利用が増えていくようであれば、いずれ実験室の整備方針に関しても再検討が必要になるかもしれない。

## 2. マシントイム

加速器は基本的に月曜日の夜から土曜日の夜まで 24 時間運転が行われている。火曜日から金曜日の昼間は治療のためにビームが使われており、共同利用実験は、主として夜間と週末に実施されている。また月に一回程度は日曜日にも連続運転をしている。

HIMAC 共同利用研究に提供されたマシンタイムの時間数を、年度毎に示したのが図 2 である。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。イオン源 3 台を利用すれば、それぞれの課題に違った種類のイオンを提供することも可能である。そこで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は独立な時間として集計している。

平成 24 年度に HIMAC 共同利用研究に利用されたマシンタイムは、延べ時間で合計 5270 時間であった。この他に治療照射のために 3700 時間弱（これも上下シンクロトロンを別々に合計した延べ時間）が利用されている。加速器の運転状況については、運転報告を参照されたい。

平成 23 年 3 月の東日本大震災後、節電の要請があったために、平成 23 年 4 月の共同利用実験は全てキャンセルとなった。平成 23 年度のマシントイムが前年、後年に比べて減少しているのは、そのためである。

平成 25 年度に共同利用研究に供されたマシンタイムの内訳は、生物関係が約 980 時間、物理・工学関係で約 4300 時間であった。ビームを切り替える際の加速器本体の調整時間等はこの時間には含まれていない。

物理工学の場合は、短い場合は一晩、長い場合は一週間程度、連続して利用されている。一方、生物実験の場合は、一課題あたりの利用時間が短い課題が多いので、一晩に複数の課題をスケジュールしている。生物実験に関しては、照射室でのビームの利用だけではなく、インキュベータやクリーンベンチなど附属施設の利用時間による制限も大きい。これらは建物の増設を必要とするために、なかなか簡単に改善できないところに運営上の難しさがある。

現在では、陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが供給可能となっている。これらは、PIG、10GHzECR、18GHzECR の 3 台のイオン源を利用して供給されている。また、SB コースを利用して、不安定核ビームの供給も行われている。

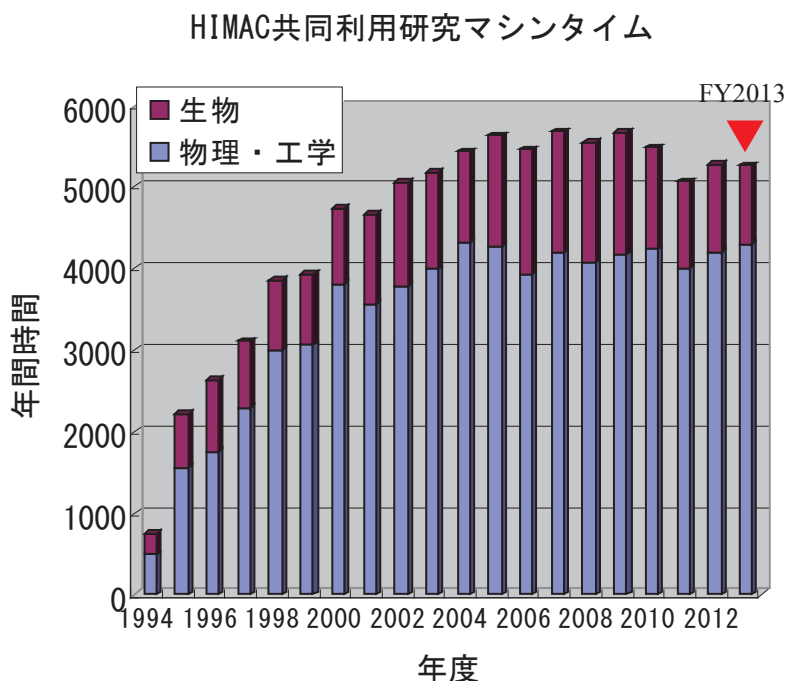


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数



### 3. 研究成果

研究成果については次のような分類を行っている。原著は査読のある雑誌に掲載された論文、Proceedings は国際会議などで内容が刊行物として残されているものを対象としている。それ以外の発表で、アブストラクトのみの発表は口頭発表（ポスター発表の場合も含む）に分類している。その他は、総説や単行本、依頼原稿などの出版物が主であり、更に学位論文や特許なども含んでいる。原著論文等については、投稿した段階（受理される前）の論文は含まれていないが、投稿が受理されて印刷中（現段階ではページ数が確定していない）の分も含まれており、これらは次年度に、ページ数が確定した後、もう一度掲載される。このため、複数年にわたる累積数を計算するとき、単純に加算すると二重にカウントされる分がある。また、今回報告漏れの分については、今後の報告書に反映させていく予定である。その結果、今後もリスト上の数が変わる可能性がある事に

注意して欲しい。

平成 25 年度の研究成果は巻末の研究成果一覧にまとめられているが、原著論文 60 篇、プロシーディングス 64 篇、口頭発表 360 篇、その他 83 篇が報告されている。

これらの研究成果を年度毎にまとめて示したのが図 3 である。年度毎の推移を見ると、1998 年頃からはほぼ一定の数の成果が出ている。最近の特徴は、博士論文や修士論文作成の報告が増加している事であり、平成 25 年度は博士論文が 3 編、修士論文が 26 編、また 4 年生の卒業研究に HIMAC の実験が利用された例が 20 件報告されている。HIMAC が次世代の研究者育成にも大きな役割を期待されている事が分かる。報告書の取りまとめが 2 月末なので、学位論文については報告漏れも多く、また平成 25 年度分とそれ以前の分が混在している。

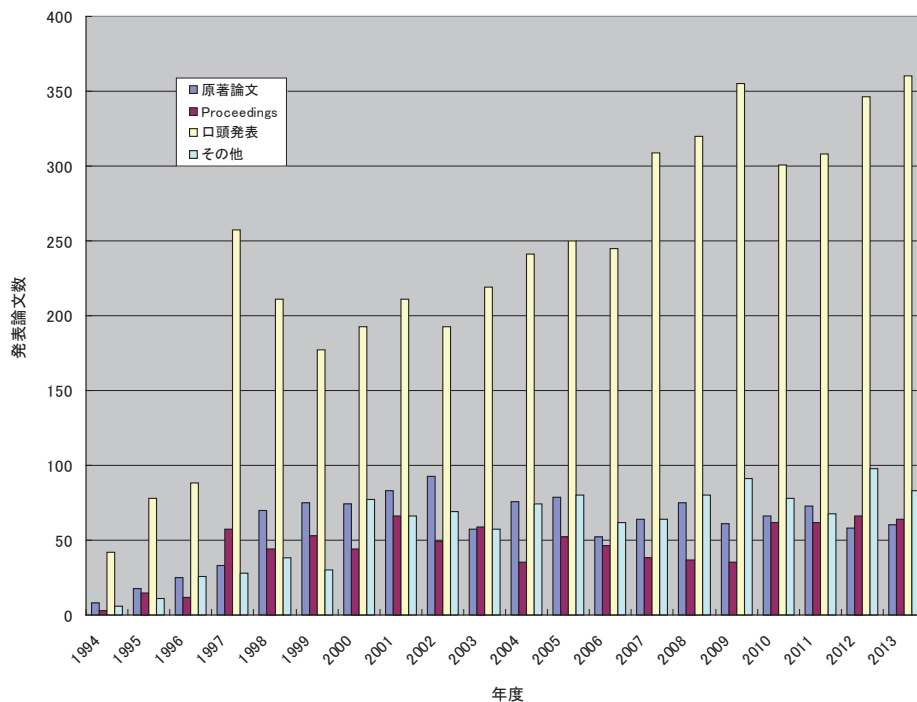


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

### 4. 参加研究者数

平成 25 年度に共同利用研究員として研究に参加した所外の研究者数は 660 名、所内の研究者が 147 名であった（図 4 参照）。これ以外に、客員研究員や客員協力研究員で参加されている方が若干名おられる。これらの参加者数は、平成 25 年度は若干現象気味であるが、マシンタイムの量がほぼ一定である事から、今後も大幅な増加は起きないものと思われる。

参加者の内、二割強の 148 人が海外在住者で

ある。外国在住者が申請者になっている課題も 26 課題あった。これからも、国際的な利用は一定の割合を占めていくものと考えられる。

### 5. 共同利用研究への対応と実験室の環境整備

HIMAC 共同利用研究への対応、および実験室の環境整備について、AEC 実験サポートグループの仕事を中心に紹介する。

物理・工学では、定常的な電力、冷却水などの供給と共に、必要に応じてビームラインの大気開

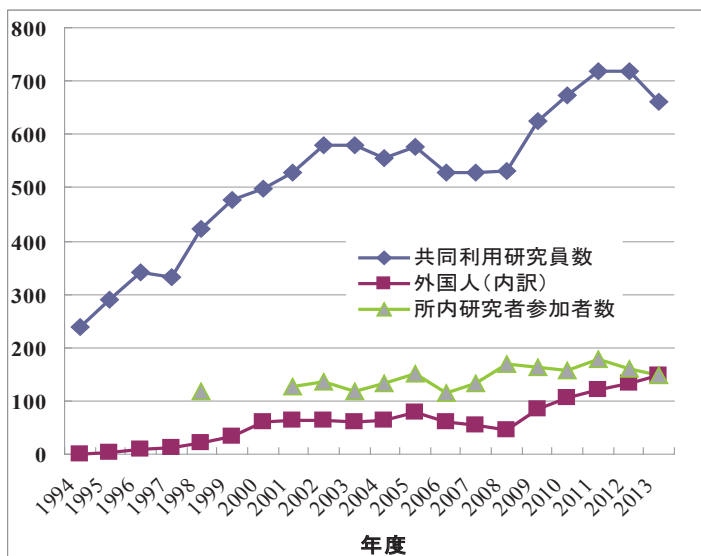


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

放を行い、実験装置が接続できる環境を提供している。また、2次ビームライン機器（ターゲット等）の交換作業は、HIMAC 運転スケジュールとの調整が必要となる作業である。

準備に要する期間、機器、面積は、課題により大きく異なるため、実験室、準備室利用に関するスケジュール管理も重要な仕事である。更に、提供する共用品および、消耗品の在庫管理、発注作業に加え、故障モジュールの修理対応も適宜実施し、実験がスムーズに実施できるような環境整備に努めている。

個々の課題への対応としては、装置設置場所確保の要望に応えるため、環境整備（共用品の新規購入など）、提供する共用品の動作確認（Ge 検出

器、測定モジュール等）などを行い、従来の環境維持とともに対応している。

生物実験関係では、共用消耗品の準備、利用設備の予約などの作業を実施している。利用設備の整備としてRI室で利用されていたインキュベータのファンが故障し、メーカーによる修理もできなくなってしまったため新規購入した。また、機器老朽化対策として各インキュベータへCO<sub>2</sub>を安定供給するための切替え器の更新も実施した。設備の利用状況としては引き続き要望が多くインキュベータ、クリーンベンチの割り当てが難しい状況が続いている。

その他、ピペットマンや電子天秤など、修理、校正対応を行うなど従来から使用している機器の点検を継続的に実施している。その他、使用頻度の高い遠心機のローター部分の更新および温度センサー故障の修理、調整対応を行った。

環境整備の面ではイメージャー、及びFACSを新規導入し、生物実験を更に効率的に行えるようにした。

物理・工学、生物ともに、半期ごとに行われる定期点検期間には、総合的に点検、整備、修理および共用品、消耗品の在庫確認などを実施し、設備、機器が有効活用できる環境整備に努めている。

また、マシンタイムスケジュールの調整についても、利用申込の情報をもとに、実験時間を可能な限り有効利用出来るよう調整している。

今後ともよりよい実験環境づくりを目指し、多くの研究結果が出されるように、支援を充実させたいと考えている。

<sup>A</sup> AEC

<sup>B</sup> 放医研国際重粒子医科学研究プログラム

## 目次

### 治療・診断班

#### Clinical Study and Diagnosis

12L083	今井 礼子	骨盤肉腫における重粒子線治療後の神経障害解析 The analysis of neurological adverse reaction after carbon ion radiotherapy for pelvic	3
13L087	小藤昌志	頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の危険因子に関する研究 Risk factors for radiation-induced otitis media after carbon ion radiotherapy	5
13L088	桃原幸子	非小細胞肺癌患者を対象とした重粒子線治療前後における MET-PET と FDG-PET の診断能の比較 Comparison of C-11 methionine and F-18-FDG uptake in non-small cell lung cancer	7
13L089	大橋 靖也	肺癌におけるメチオニン PET の各種集積指標 TNR、SUVmax、SUVpeak、SUVave の比較 Comparison of TNR, SUVmax, SUVpeak and SUVave for measuring C-11-methionine PET uptake and its change before and after carbon ion radiotherapy for lung cancer	9
13L090	高橋 涉	早期肺癌への炭素線治療に伴う肺機能障害の検討：1 回照射における肺機能変化の評価およびその予測因子に関する研究 Changes in pulmonary function after single-fraction carbon-ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer	12

### 生物班

#### Biology

13J132	松浦成昭	重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明 Inhibition of metastasis and angiogenesis by heavy ion beam	17
12J157	鶴澤玲子	粒子線分割照射による正常組織反応の研究 Side effects of fractionated irradiation of particle beam in experimental animals	19
11J164	吉田由香里	群馬大学重粒子線治療装置の前臨床生物実験における比較対照用基礎研究 Preclinical comparison study of biological assessment of carbon ion beams at Gunma University of Heavy ion medical center	21
11J175	馬立秋	マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と樹状細胞療法の併用療法の研究 A Combined Therapy of Carbon-Ion Irradiation and Immunotherapy in a Mouse Model	23
11J178	藤田真由美	放射線照射による癌由来細胞株の浸潤能変化とその抑制に有効な阻害剤の探索 Search of inhibitors effective in suppressing the altered invasiveness of irradiated-cancer cells	25
12J183	佐藤克俊	局所再発腫瘍における炭素イオン線抵抗性獲得とそれに伴う転移に関わる性質変化に関する研究 Induction of carbon ion beam resistance and changes in the metastatic potential in the local recurrent tumor model	27
12J185	野村大成	ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究 Effectiveness and Safety of Heavy Ions on Human Cancer Tissues Maintained in SCID Mice	29
13J186	松本文彦	頭頸部癌における EGFR, IGF-1R と重粒子線の関係の検討 The relation between EGFR, IGF-1R and heavy ions in head and neck carcinoma	31
13J187	Tinganelli, W.	Carbon ion irradiation for the immune system activation (Ab-scopal effect)	33

11J265	森田 隆	哺乳動物 ES 細胞に対する重粒子線の影響の解析 Effect of heavy ion particles to mouse ES cells at NIRS-HIMAC	35
13J272	村山千恵子	重粒子線照射による粘膜炎・唾液腺障害に対する D- メチオニンの防護効果 D-Methionine as a protector for heavy ion radiation-induced oral mucositis	37
11J277	田畑哲之	重粒子線利用による植物品種識別法の開発 Development of cultivar identification method using heavily ion-beams.	39
11J278	下川卓志	重粒子線照射による肺晩発障害機構の解明 Elucidating the Mechanisms Behind Late Lung Injury after Heavy Ion Beam Irradiation	41
12J281	松本謙一郎	重粒子（炭素）線の生物影響に対する抗酸化剤の影響 Effects of Anti-oxidants to the Biological Results of Heavy-Ion (Carbon) Irradiation	43
13J285	高井伸彦	重重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明 Early effects on the cognitive function and microvessel density after local brain irradiation with carbon ions.	45
13J301	Moeller, Ralf	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation	47
13J302	Moeller, Ralf	Molecular characterization of different error-prone DNA repair pathways in heavy ion irradiated Bacillus subtilis spores: systematic studies of the temporal DNA repair cascade from germination to outgrowth	49
13J303	松本謙一郎	ヒト神経細胞 SK-N-SH 細胞における重粒子線による酸化ストレス影響およびハイドロキシアパタイトに対する重粒子線の効果 Effects of Heavy Ion irradiations on the Oxidative Stress Induced in Human Neuron-like SK-N-SH cells, and on Hydroxylapatite to Produce Carbon Dioxide Minus Radicals	51
13J306	Sunagawa, Mayumi	mFISH and mBAND study of chromosome aberrations induced by high-LET radiation	53
13J307	Kim, Eun Ho	Radiosensitization of Metformin to low and high LET radiation	54
13J308	西原昌宏	重粒子線照射による多年生植物の突然変異に関する研究 Mutagenic effects of the heavy ion irradiation in perennial plants with NIRS-HIMAC	56
13J309	Kato, Takamitsu	重粒子線による一本鎖切断と二本鎖切断の可視化 Visualization of single strand break and double strand breaks along with heavy ion tracks	58
12J335	澤尻昌彦	重粒子線の骨代謝におよぼす影響 Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism	60
11J356	長谷川正俊	放射線抵抗性腫瘍細胞の生存と分化に対する重粒子線の影響 Effect of Heavy Ion Beams on Survival and Differentiation of Radioresistant Tumor Cells	62
11J361	藤森亮	次世代がん治療標的分子に対する粒子線の効果に関する研究 Biological effects of particle ion beams on the next-generation molecular targets for radiotherapy	64
11J363	横堀伸一	微生物の重粒子線照射下での生存条件の検討 Study on effects of heavy ion beam on survivability of microorganisms	66
11J364	Zhang, Hong	Relationship between telomere length and radiosensitivity of human cancer cell lines induced by heavy ion irradiation	68

12J366	益谷美都子	DNA 損傷応答阻害剤の重粒子線及び低 LET 放射線に対する効果増強作用 Sensitization Effects on Heavy Ion and Low Linear-Energy-Transfer Radiation by Blocking DNA Repair Response	70
12J368	劉 翠華	中皮腫細胞致死メカニズムおよび潜在的致死損傷修復の LET 依存性の検討 The mechanism of lethal effect and LET dependence for PLDR in mesothelioma cell lines	72
12J371	崔 星	消化器癌幹細胞に対する重粒子線照射による細胞生存と DNA 修復への影響 Effects of Heavy-Ion Irradiation on Clonogenic Survival and DNA Repair in Gastrointestinal Cancer Stem Cell	74
13J372	Li, Qiang	Inhibiting autophagy increases apoptosis induced by high-LET radiations in tumor cells	77
13J375	中島菜花子	重粒子線による DNA 損傷応答を制御するエピジェネティクスの研究 Epigenetic factors (chromatin structures) regulate DNA damage responses following heavy ion irradiation	79
11J376	松本英樹	重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明 Elucidation of Normal Tissue Stem Cell Responses Irradiated with Low-Dose of Heavy Ion Particles	81
11J379	鈴木雅雄	重粒子線分割照射における培養細胞の生物効果に関する研究 Cell death and mutation induction on human normal/tumor cells by split dose irradiations with different heavy-ion species	83
11J382	Zhou, G.	RAC2-dependent NADPH oxidase activity is associated with the resistance of quiescent cells to ionizing radiation	85
11J384	高橋美智子	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出と原因遺伝子の同定 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions and Determination of Mutated Gene	87
12J385	Durante, M	Oxygen Enhancement Ratio of heavy ions in partial hypoxic conditions	89
12J386	Xuea, Lian	Mechanism of DNA damage and Mutation in Mammalian cells induces by Low Dose Heavy Ions	91
12J387	Shao, Chunlin	The different involvement of human macrophage triggered abscopal effect under low LET gamma and high LET heavy ion irradiation	93
12J389	二宮康晴	XRCC4 に着目した重粒子線作用機序に関する研究 Mechanism study on the role of XRCC4 in radioresistance to heavy ion irradiations.	95
12J390	唐澤久美子	乳癌の炭素イオン線感受性に関する研究 Radiosensitivity of Carbon Ion Beam on Human Breast Cancer Cell	97
12J391	若月 優	放射線抵抗性とバイスタンダー効果の関係 The correlation between radioresistance and bystander response	99
12J393	秋山(張)秋梅	各種重粒子線酸素ラジカル経路細胞損傷とその防御・修復機構 The effects of various heavy iron particle radiations on cultured human cells via ROS generation:the cell defence and repair systems	101
12J394	平井崇久	がんの陽子線治療と重粒子線治療の生物効果の比較と増感剤の検討 Comparison of Biological Effectiveness between Proton Radiotherapy and Heavy Ion Radiotherapy and Investigation of Radiosensitizer	103
12J395	藤澤 寛	相同組換え修復に関与する修復タンパク質の挙動に関する研究 Study of dynamics of DNA damage repair proteins that work in homologous recombination repair pathway	105

12J396	松本孔貴	局所制御と転移抑制を目指した放射線との併用療法の検討 Study of combination therapy with radiation for local control and metastasis suppression	106
13J398	中山文明	FGF1 シグナルの重粒子線感受性に関する研究 FGF1 signaling on C-ion sensitivity of the cells	108
13J399	Baumstark-Khan, Christa	Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment	110
13J401	Sihver, L.	Radiation quality on sub-cellular level: correlation of physical characteristic of heavy ion beam with scavenger-controlled plasmid DNA damage	112
13J402	坪井康次	炭素線により生じる DNA 損傷とその修復メカニズムの解明 Carbon beam induced DNA damage and its repair mechanism	114
13J403	Choi, Eunae	Study on modeling the biological response including sublethal damage repair, to fractionated carbon beam irradiation	116
13J404	Zhou, L.	Characterization and Target-select Identification of Genomic Variations Induced by Heavy Ion Irradiations in Plants	118
13J405	柴田 淳史	分子モデリングにより開発した新規相同組換修復阻害剤の重粒子線治療における増感効果の解析 Analysis of the effectiveness of Mre11 inhibitors for the biological response following heavy-ion irradiation	120
13J406	Staaf, Elina	Biological effects of Dual Bragg Peak Carbon Ion exposure.	122
13J424	伊藤 敦	高 LET 粒子線による DNA 酸化損傷生成の可視化 Distribution of 8-OHdG, an oxidation product of DNA, induced by high-LET radiations	124
11J452	岡安隆一	重粒子線照射による細胞損傷応答とその応用 Cell damage responses induced by heavy ion irradiation and their applications	126
13J462	LE SECH, Claude	Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts and irradiated by fast atomic ions	128
12J467	高橋昭久	重粒子線による生と死のシグナル制御機構の解明 The control mechanisms of cellular survival and death signals by heavy-ions	130
12J468	平山亮一	重粒子線による有・低酸素環境下での RBE ならびに OER RBE and OER of Heavy ions in vitro and in vivo	132
12J472	清水喜久雄	重粒子線による突然変異生成の分子機構の解析 Molecular analysis of heavy ion induced mutations in the budding yeast.	134
12J487	井出 博	重粒子線が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の除去動態 Analysis of DNA-Protein Cross-links Induced by Accelerated Heavy Ion Beams	136
12J488	寺東宏明	重粒子線誘発クラスター DNA 損傷の複雑性解析とその生物効果の解明 Biological Effects of Clustered DNA Damage Produced by Heavy Ion Beams with its Complexity	138
12J491	松本孔貴	低酸素環境を経験したがん細胞の転移能及び細胞致死に重粒子線が与える影響 The effect of heavy-ion beam to metastatic abilities and survival of tumor cells cultured in hypoxic condition	140
12J492	斎藤裕一朗	グリオーマ幹細胞の重粒子線 DNA 損傷応答 Analysis of DNA damage response using by heavy ion beam in glioma stem cell	142
11J494	矢島浩彦	重粒子線による DNA 二本鎖切断に対する初期応答の分子生物学的解析 Molecular biological analysis of early responses to DNA double strand breaks induced by heavy ion radiation	144

11J495	Nickoloff, Jac A.	Genetic Control of the DNA-repair Response to Photon and Hadron-particle Radiation	146
11J496	古澤佳也	重粒子線のトラック構造の広がりとその生物効果 Track structure of heavy-ion beams and its radiobiological effects	148
12J497	Autsava promporn, N.	Intercellular Communication and Heavy-Ions-Induced Bystander Effects	150
12J499	松尾陽一郎	蛍光修飾ヌクレオチドを用いた放射線による生体分子の損傷量評価手法に関する研究 Study of the technique to evaluate amount of bimolecular damage by the radiation using the fluorescence-modified oligonucleotide	153

物理・工学班

Physics and Engineering

13H005	松藤成弘	重粒子線治療照射法に関する総合的研究 General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC clinical trial	157
13H026	松多健策	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性 Study of Nuclear Moments and Solid State Physics with Polarized Unstable Nuclear Beams	159
13H028	白井敏之	がん治療用加速器の総合的研究 Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy	160
13H032	東 俊行	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起 Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions by periodic field in a crystal	162
12H045	松尾 崇	高電離重イオン衝撃による気体分子の電離過程の研究 Ionization of gaseous molecules in energetic fully stripped-ion impact	166
12H060	河野俊之	重粒子ビームの線質測定に関する研究 Study on beam quality of heavy ion therapeutic beams	168
12H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究 Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams	170
12H095	久保山智司	半導体の放射線の影響に関する研究 Study of radiation effects on semiconductor devices	172
12H105	小林正規	放射線による音響信号の形成とその伝播機構 Production and propagation mechanisms of acoustic signals in materials	174
13H111	佐々木慎一	高エネルギー重荷電粒子に対する気体の W- 値の系統的測定 Experimental Study of Ionization Yields in Gases for Heavy Ions	176
11H138	山内知也	固体飛跡検出器中に形成される重イオントラックの構造 Damage structure along heavy ion tracks in solid state nuclear track detectors	178
12H157	小林憲正	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成とその変成 Formation and alteration of organic compounds in possible space environments by heavy ion bombardment	180
12H158	松藤成弘	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究 Study of the biological and clinical effects caused by secondary radiation on charged-particle radiotherapy	182

13H177	河野俊之	核破碎反応により生成される陽電子崩壊核を利用した照射野確認システムに関する研究 Study on the system for evaluating the irradiation field by using positron emitters produced through fragmentation reactions	184
13H180	中川清子	重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル量の研究 Yields of radicals produced in methanol irradiated by heavy ions	186
13H186	鷲尾方一	重イオンビームのエネルギー付与特性を利用したナノ空間制御材料の創製 Fabrication of nano space controlled materials using high-energy heavy ion irradiation	188
11H189	寺沢和洋	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答 Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions	190
12H212	久下謙一	銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発 Development of minute-track-detecting system by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials	192
11H233	Burmeister, Soenke	Intercomparison and Verification of Active Dosimeters for Space	194
11H238	久保謙哉	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法の物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam	196
11H244	小林俊雄	重 RI ビーム粒子識別用検出器のビーム試験 Developments of Particle-Identification Detectors for Heavy RI Beams	198
11H248	Pinsky, Lawrence	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications	200
12H252	魚住裕介	生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定 Measurements of neutron- and photon-production cross sections from heavy-ion reactions on tissue equivalent elements	202
12H262	為ヶ井 強	粒子線照射を用いた鉄系超伝導体における臨界電流増強とギャップ関数の同定 Enhancement of Critical Current Density and Identification of Gap Symmetry in Iron-based Superconductors by means of Particle Irradiation	204
12H264	増田公明	重イオンに対する無機シンチレータの応答特性 Response of Inorganic Scintillators for High-energy Heavy Ions	206
13H270	小平 聡	重イオン照射による CR-39 における局所放射線損傷メカニズムの研究 Study of track formation mechanism in CR-39 plastics by heavy ion irradiation	208
11H281	勝村庸介	高エネルギー重粒子線による水分解：気体生成物物のオンライン収率測定 Water Radiolysis with High-Energy Heavy Ions; Yield Measurements of Gaseous Products by Online Analysis	210
11H282	Berger, Thomas	Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosimeter (EuCPAD) for Astronauts	212
11H284	高田義久	粒子線ブロードビーム照射法の高精度化と省力化の研究 Study for high precision broad beam delivery method for particle therapy and improvement of its efficiency	214
11H285	山谷泰賀	重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究 Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy	216
11H286	小平 聡	CR-39 を用いた高エネルギー荷電粒子が人体内中に生成する短飛程二次粒子の線量寄与の研究 Verification of dose contribution due to short range secondary particles produced by high energy charged particles by means of CR-39	218



11H287	田口光正	重粒子線治療用天然高分子ゲル線量計の開発 Development of a Natural-Polymer-Based Gel Dosimeter for Radiation Therapy with Heavy Ion Beams	220
11H290	三原基嗣	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発 Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use	222
12H291	泉川卓司	粒子線 CT のためのシリコンストリップ検出器の開発 Development of silicon micro strip detector for proton computed tomography	224
12H295	川崎賀也	宇宙ステーション曝露部で使用する光検出器読出用集積回路の重粒子線による影響 Effect of Heavy Ion Beams on the Readout Devices of the Photo Detectors Used at ISS Exposure Facility	226
12H296	長江大輔	RI ビーム飛行時間検出器の開発 Development of time of flight detectors for RI beams	228
12H297	前山拓哉	LET 依存性のないゲル線量計の開発 Development of no quenching 3D gel dosimeter about LET dependence	230
12H298	東 明男	二次電子放出材質の研究 Study on Materials for Secondary Electron Emission	232
12H299	Zeitlin, C.	HIMAC Beam Time for CRaTER	234
12H301	山田康洋	インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究 Study on chemical reactions of localized Mossbauer probes in solid gas matrices by means of in-beam Mossbauer Spectroscopy	236
12H302	小川 達彦	高エネルギー重イオンによって生成する放射能のベンチマーク測定 Benchmark experiment of activation induced by high-energy heavy ions	238
12H303	梶本剛	リッジフィルターで生成される 2 次中性子線のマイクロドシメトリ Microdosimetry for secondary neutrons produced in ridge filter	240
12H307	大田晋輔	アクティブ標的を用いた重陽子非弾性散乱の研究 Deuteron Inelastic Scattering using Active Target	242
12H308	郡司修一	小型衛星搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器の性能評価 Performance Test of Gamma-ray Burst Polarimeter for Small Satellite	244
12H309	柳田由香	銀活性リン酸塩ガラスの LET 依存性 LET dependence of silver activated phosphate glass	246
12H312	西村大樹	重粒子線による超許容ベータ崩壊の研究 Research on the super-allowed beta decays via heavy ion beam	248
13H313	齋藤究	重荷電粒子に対する希ガスシンチレーションの蛍光効率とエネルギー分解能に関する研究 Study of Scintillation Yield and Energy Resolution in Rare Gases for Heavy Ions	250
13H314	Obertelli, A.	Performance measurement of MINOS	251
13H315	渡辺賢一	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発 Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy	254
13H318	阿部康志	固体水素標的を用いた、陽子ドリップライン近傍核生成法の開発 Development of proton drip line nuclei production method utilizing solid hydrogen target	256
13H319	Rosenfeld, Anatoly	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	258

13H320	眞正浄光	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量と線質分布に関する研究 Research of dose and radiation quality using Thermoluminescence Slab Dosimeter for Heavy Ion beam	260
13H321	増田公明	重イオンによるエアロゾル粒子生成効率 Production Rate of Aerosol Particles by Heavy Ion Irradiation to the Air	262
13H322	Hirn, A.	On-ground calibration of the 3-dimensional silicon detector space dosimetry telescope TRITEL with energetic heavy ions	264
13H323	Nascimento, Luana	Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C in hadron beams.	266
13H324	越水正典	重粒子線照射によるリチウムイオン電池材料におけるイオン伝導チャンネルの形 成 Formation of lithium conduction channel in Li-ion battery materials by irradiation of heavy charged particles	268
13H325	塔隆志	赤外線照射による無機シンチレータの放射線損傷からの回復の研究 Study for radiation damage recovery of inorganic scintillator by illumination of infrared light	270
13H326	Nam, U.W.	Calibration of prototype TEPC and personal dosimeter designed for	272
研究成果一覧 List of Publications			275
平成 25 年度共同利用研究課題一覧 List of Proposals in 2013			307
平成 25 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会 Annual Meeting in 2013			315
HIMAC 共同利用研究発表会の風景			329

治療・診断班

Clinical study and Diagnosis



## 骨盤肉腫における重粒子線治療後の神経障害解析 (12L083)

The analysis of neurological adverse reaction after carbon ion radiotherapy for pelvic sarcoma

今井 礼子<sup>a</sup>

Reiko Imai

Abstract

Background and purpose: Since 1996 carbon ion radiotherapy for unresectable sarcomas has been organized and treated cases have been accumulated. Pelvic sarcomas accounted for 75% of those cases and counted 600 cases so far. Sacral sarcomas accounted for 63 % of pelvic lesions. Among those cases, neurological adverse reactions sometimes happened. In order to decrease the incidence of the reactions, it is important to analyze risk factors and apply the result to clinical practice.

Material and Methods: We evaluated the adverse reaction of sciatic nerves related to irradiation of carbon ion beams. Patients with sacral chordoma were candidates for this analysis. We figured DVH (dose volume histogram) of sciatic nerves in 25 patients extracted from those with sacral chordoma treated with carbon ion radiotherapy between 1996 and 2010. And 11 patients with sacral osteosarcoma were added to this study. On the images of planning CT, ROIs of sciatic nerve and roots were put and calculated to make a DVH.

Results: The grade of sciatic nerve injury tended to be related to high proximal involvement of the tumor, tumor volume, much total dose. Among sacral osteosarcoma patients the higher grade of symptom related to much dose-volume irradiation which was same as sacral chordoma patients. DVH analysis, high volume of high dose was also related to the grade of nerve injury.

### 1. 研究目的とバックグラウンド

切除非適応骨盤肉腫に対する重粒子線治療は1996年から開始され、9501 および 9901 プロトコールにおいては、2013年2月までに600例以上を登録した。重粒子線治療を受けた骨軟部肉腫の75%が骨盤部(仙骨部を含む)肉腫であり、このうち仙尾部が63%をしめていた。切除不能例であるため骨盤部が多かった。これら骨軟部肉腫に対する重粒子線治療の成績は、切除非適応症例(条件の厳しい症例)が対象であるにも関わらず良好である。特に、仙骨脊索腫においては切除と匹敵する治療成績が得られており、また治療後の神経機能の損失も切除例よりは

軽度である。高齢者が多い疾患であることもあり、近年では仙骨脊索腫に対しては重粒子線治療が第一選択となりつつある。良好な予後と切除と比較すれば温存された神経機能であるが、長期観察例のなかには坐骨神経障害を訴える例がある。重粒子線治療後の神経障害は不可逆であるためリスクファクターを解析し、臨床に応用することが必要と考えられた。

## 2. 今年度の研究内容

対象：1996年6月から2009年2月までに治療した仙骨脊索腫症例、および今回は比較対象として仙骨骨肉腫症例についても解析した。仙骨骨肉腫は非常に稀なため症例数は少ない。両側の坐骨神経についてDVH（dose volume histogram）を作成し、神経障害の程度（grade）と比較した。神経障害の比較にはCTCAEver3.0を用いた。

## 3. 解析結果

今年度は仙骨脊索腫症例のうち抽出した25症例（50本）と仙骨骨肉腫症例11例（22本）の坐骨神経障害と線量の関係について解析した。神経障害は、高位までの腫瘍浸潤、坐骨神経に浸潤または接する大きな腫瘍、総線量73.6 GyE/16Fr、長い経過観察、と相関がある傾向がみられた。高線量のvolumeが大きいDVHは神経障害の

gradeが高い傾向があった。しかし、左右同じDVHを持つ症例において、腫瘍が浸潤している側の神経症状のgradeが高かった。今回は、宿主側の因子について、preliminaryな検討を行ったが、DMとの関連性はわからなかった。適切な解析方法の検討も必要であると考えられた。

## 4. まとめ

骨盤肉腫の重粒子線治療後の神経障害解析を、仙骨脊索腫25症例（50本）、骨肉腫11症例（22本）で行った。

- a. 放射線医学総合研究所 重粒子医学センター病院  
Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

# 頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の危険因子に関する研究

## Risk factors for radiation-induced otitis media after carbon ion radiotherapy (13L087)

小藤昌志<sup>a</sup>、長谷川安都佐<sup>a</sup>、高木亮<sup>a</sup>、佐々原剛<sup>a</sup>、伊川裕明<sup>a</sup>、神宮 啓一<sup>b</sup>  
M. Koto<sup>a</sup>, A. Hasegawa<sup>a</sup>, R. Takagi<sup>a</sup>, T. Morikawa<sup>a</sup>, S. Kandatsu<sup>a</sup>, R. Kishimoto<sup>a</sup>, K. Jingu<sup>b</sup>

### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study is to determine the risk factors for developing radiation-induced otitis media (OM) after carbon ion radiotherapy (C-ion RT).

**Materials and Methods:** Twenty-six patients with skull base tumors who were treated with C-ion RT at a total dose of 60.8 GyE in 16 fractions were included in this study. OM was diagnosed by MR or CT images. The correlations of the dosimetric parameters of eustachian tuber, eustachian tube, middle ear cavity, and mastoid cells with the incidence of OM were retrospectively analyzed.

**Results:** Of the 52 ears (26 enrolled patients), 8 ears which had OM or received temporal bone surgery before C-ion RT were excluded from this study. Finally 44 ears were analyzed. Ten ears developed OM. Dose-volume histogram analysis revealed that the percentages of eustachian tuber, eustachian tube, middle ear cavity, and mastoid cells volume receiving more than 10, 20, 30, 40, and 50 GyE (V10-50) were significantly higher in patients with OM than in those without OM, respectively. To investigate the risk factors of the development of otitis media in cases that the eustachian tuber were irradiated with high dose, we selected 9 patients without OM who showed larger V40 than minimum V40 value of the patients with OM. V30-60 of the eustachian tube and V20-60

of middle ear cavity of the 9 patients without OM showed a tendency lower than them of 10 patients with OM. On univariate analysis, diabetes, V30 of the eustachian tube were found to be correlated with the development of OM, although the correlation was not statistically significant.

**Conclusions:** Dosimetric parameters of the ear may be risk factors for the developing of OM after C-ion RT.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

頭蓋底領域から発生するX線抵抗性腫瘍の局所進行による手術不能症例は炭素イオン線治療の良い適応である。頭蓋底腫瘍を対象とした9601プロトコールの治療成績は良好で長期生存が得られているが患者のQuality of life (QOL)の維持が重要な課題となっている。

放射線治療による耳管閉塞や中耳への照射の結果生ずる滲出性中耳炎は重篤な有害事象ではないが、聴力低下、耳鳴り、めまいなど炭素イオン線治療後患者のQOLを低下させる要因の一つであり、炭素イオン線治療後の有害事象としても発生率が少ない。腫瘍が聴器に存在する場合、聴器に近接する場合、治療前に腫瘍による滲出性中耳炎や聴力低下が見られたり、また聴器への高線量照射が避けられない事より将来的な聴力低下に対して患者の理解も得られ

やすい。しかし聴器とは離れた腫瘍でも上咽頭の耳管隆起付近への照射に伴う耳管閉塞による滲出性中耳炎が発生する事が実臨床で問題となっている。

滲出性中耳炎はX線照射後にも起こり得るがこれまでにその危険因子についての報告は多くない。もちろん重粒子線治療後の滲出性中耳炎の危険因子の報告は皆無である。

近年、放射線治療計画より算出可能な関心臓器のDVH (Dose volume histogram) パラメーターは放射線障害発生の危険因子となると報告されている。炭素イオン線治療でも頭頸部腫瘍治療時の視力障害、脳障害、前立腺癌治療時の直腸障害、骨軟部腫瘍治療時の皮膚障害発生などでその危険因子としての有効性が示されている。炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の危険因子は現在のところ明らかではないが、このDVHパラメーターが危険因子となる可能性がある。

炭素イオン線治療に於いてこれまでも耳管、中耳への線量は可能な限り抑えているが明確な指標が無い状態であった。闇雲にこれらへの線量を抑える事は腫瘍に対する照射範囲が不十分になったり、腫瘍線量の低下を来す可能性がある。今回の研究でDVHパラメーターが危険因子となる事が示せれば治療計画に於いて有用な情報と成り得る。

この研究の目的は頭頸部腫瘍における炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の発生状況を調べ、滲出性中耳炎の危険因子についてDVHパラメーターを中心に明らかにすることである。

### 3. 今年度の研究内容

今年度の研究では重粒子線治療が施行された頭蓋底腫瘍の患者を対象に滲出性中耳炎の危険因子としてのDVHパラメーターの有用性を検討した。特に耳管閉塞を来す要因について詳細に検討を行った。解析対象は1年以上経過を追えた26例、52聴器。治療

前より中耳炎を認めた7聴器、側頭骨の術後の1聴器を除いた44聴器が最終的に解析された。対象患者の両側耳管隆起、耳管(峽部)、中耳、乳突蜂巣を関心領域に設定し滲出性中耳炎の有無とこれら領域のDVHパラメータ(10GyE-50GyE以上照射された体積(V10-50))との関係性を評価した。

### 4. 解析結果

10聴器に滲出性中耳炎を認めた。耳管隆起、耳管、中耳、乳突蜂巣に於いてDVHパラメータは有意に中耳炎症例で高く線量体積効果が認められた。臨床的に問題となる耳管隆起の照射条件を揃え他の部位の影響を調べる為に耳管扁桃のV40が中耳炎症例の最小値1.74ml以上の非中耳炎症例を選択した。9例がこれに該当した。この2群間の比較で耳管のV30-60、中耳のV20-60が非中耳炎症例で低い傾向が認められた。単変量解析では耳管のV30が危険因子として有意傾向が認められた。

### 5. まとめ

今回の解析では重粒子線治療後の滲出性中耳炎の発生に線量体積効果が確認された。特に耳管隆起を照射される症例の滲出性中耳炎の危険因子として耳管のV30が指標になる可能性が示唆された。

a. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

National Institute of Radiological Sciences Research Center Hospital for Charged Particle Therapy

b. 東北大学病院 放射線治療科  
Department of Radiation Oncology, Tohoku University School of Medicine



# 非小細胞肺癌患者を対象とした重粒子線治療前後における MET-PETとFDG-PETの診断能の比較

## Comparison of C-11 methionine and F-18-FDG uptake in non-small cell lung cancer (13L088)

桃原 幸子<sup>a)</sup>、吉川 京燦<sup>a)</sup>、大橋 靖也<sup>a)</sup>、長谷部 充彦<sup>a)</sup>、田村 克己<sup>a)</sup>、  
谷本 克之<sup>a)</sup>、張 明栄<sup>a)</sup>、山本 直敬<sup>a)</sup>、佐賀 恒夫<sup>a)</sup>、鎌田 正<sup>a)</sup>  
S.Toubaru<sup>a)</sup>, K.Yoshikawa<sup>a)</sup>, S.Ohashi<sup>a)</sup>, M.Hasebe<sup>a)</sup>, H.Ishikawa<sup>a)</sup>, K.Tamura<sup>a)</sup>,  
K.Tanimoto<sup>a)</sup>, M.Zhang<sup>a)</sup>, N.Yamamoto<sup>a)</sup>, T.Saga<sup>a)</sup>, T.Kamada<sup>a)</sup>

### Abstract

**Background:** We evaluated the difference of Methionine and FDG uptake in patients with non-small cell lung cancer (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma) who had received carbon ion beam radiotherapy (CIRT).

**Methods:** One hundred thirty patients and 50 patients were received MET-PET/CT and FDG-PET/CT before CIRT in this study, respectively. After CIRT, 118 patients from 130 patients and 33 patients from 50 patients received post therapeutic MET- and FDG-PET/CT, respectively.

The tumor activity of both tracers were evaluated using the semiquantitative tumor to normal tissue ratio (TNR) and the maximum semiquantitative standardized uptake value (SUVmax).

Mann-Whitney U test was performed for evaluation of the difference of tumor activity between before and after CIRT in both MET- and FDG-PET/CT. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was also performed and the area under the curves (AUC) were calculated and compared for occurrence of local recurrence, occurrence of metastasis, and prognosis in both MET- and FDG-PET/CT.

**Results and discussions:** In MET-PET/CT, the average TNR before and after treatment were 4.0 ( $\pm 2.6$ ) and 2.5 ( $\pm 1.1$ ), the average SUVmax before and after treatment were 4.2 ( $\pm 3.1$ ) and 2.7 ( $\pm 1.4$ ), respectively. In FDG-PET/CT, the average TNR before and after treatment were 8.5 ( $\pm 6.7$ ) and 4.1 ( $\pm 1.6$ ), the average SUVmax before and after treatment were 6.5 ( $\pm 4.8$ ) and 3.2 ( $\pm 1.2$ ), respectively. There were statistically significant declines in the TNR and SUVmax after treatment ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0025$ ,  $p = 0.0038$ ). Based on the 2-year-clinical follow up results, we analyzed the ability of MET-PET/CT and FDG-PET/CT for differential diagnosis about the occurrence of local recurrence, metastasis, and prognosis by receiver operating characteristic (ROC)

analysis. AUCs of ROC analysis using TNR and SUVmax were similar to each other in both MET- and FDG-PET/CT. The range of AUCs for predicting metastasis and prognosis in FDG-PET/CT after CIRT were less than 0.5 and diagnosis accuracy was poor. We thought the reason of this was due to inflammatory accumulation of FDG after irradiation. The range of any AUCs but that was 0.52 to 0.68, low accuracy. AUCs for prediction of local recurrence and prognosis using both TNR and SUVmax from FDG-PET/CT were tended to be larger than from MET-PET/CT in pre-treatment. AUCs for prediction of local recurrence using both TNR and SUVmax from MET- and FDG-PET/CT were similar to each other in post-treatment.

**Conclusion:** There was no large difference between TNR and SUVmax in this study. FDG had slightly higher diagnostic ability than MET for predicting local recurrence and prognosis before CIRT. But after CIRT, the diagnostic-ability of FDG has very poor for predicting metastasis and prognosis, it seemed to be due to inflammatory accumulation after CIRT.

### 1. 研究目的とバックグラウンド

非小細胞肺癌に対する重粒子線治療は5年局所制御率が90%を超える良好な成果を出してきた。われわれは重粒子線治療の前後でPET検査を施行し、病期診断や治療効果判定を行っている。他施設からこれまでに報告された論文によると、FDG-PETは病期分類、治療後効果判定および再発診断に関して有用であるとされているが、放射線肺臓炎などの放射線治療後の炎症に強く集積する可能性があるため正確な評価には注意が必要である。今回、重粒子線治療前・後のPET検査をMET-PET/CTとFDG-PET/CTを行ったグループに分け、統計的手法を用いてそれぞれの診断能を比較・検討した。

## 2. 今年度の研究内容

2007年3月から2013年8月までの期間で重粒子線治療の前後にPET/CT検査が施行された非小細胞肺癌患者のうち、治療後半年以上の経過が追えた339検査を対象とした。このうちMET検査は治療前130(腺癌84・扁平上皮癌46)例で、治療後は118(腺癌78・扁平上皮癌40)例であった【除外症例：治療後検査がFDGで施行8症例、肝臓の生理的集積の影響で評価困難1例、治療後検査日が平均3か月から外れた3例】。FDG検査は治療前50(腺癌36・扁平上皮癌14)例で、治療後は33(腺癌23・扁平上皮癌10)例であった【除外症例：治療後検査が未施行26例、高血糖1例、治療後検査日が平均3か月から外れた1例、追加症例：治療前検査がMETあるいは他院FDGで施行11例】。MET検査は<sup>11</sup>C-methionineを平均710±66.6MBq静脈内投与し、投与後20分から撮像開始した。FDG検査は18F-fluorodeoxy glucoseを平均281±55.5MBq静脈内投与し、投与後60分から撮像開始した。PET/CT装置はSiemens社製のBiograph16、東芝メディカルシステムズ社製のAquiduoを使用した。腫瘍部の集積はTNR(腫瘍内の最も高い集積部に設定した半径5mmの円形ROIの平均SUVと正常組織の平均SUVとの集積比)とSUVmax(腫瘍内の最も高いpixel値)を用いてそれぞれ評価した。検討項目は、MET・FDG検査それぞれにおける重粒子線治療の前後の集積変化をMann-WhitneyのU検定を用いて評価した。また、上記指標を用いて治療後2年以内の局所再発出現・転移出現・予後をそれぞれ評価し、その診断能をROC解析で調べた。評価指標としてAUC(area under the curve)を用いた。肺癌症例でのFDG検査はまだ経過観察期間が2年以内(平均経過観察期間は治療前検査で13か月、治療後検査で18か月)と短いため、MET検査も2年以内での臨床評価を用いた。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

**結果と考察：**治療前後の集積変化を検討した。MET検査では治療前後の平均はTNRで4.0(±2.6)→2.5(±1.1)、SUVmaxで4.2(±3.1)→2.7(±1.4)と有意に低下した( $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ )。FDG検査では平均はTNRで8.5(±6.7)→4.1(±1.6)、SUVmaxで6.5(±4.8)→3.1(±1.2)と有意に低下した( $p=0.0025$ ,  $p=0.0038$ )。観察期間2年における治療結果は、MET検査症例では局所再発17例(15例)、転移41例(39例)、癌死12例(10例)であった。ここでかっこ内は治療後症例に限った場合を示す。同様にFDG検査症例では局所再発6例(6例)、転移10例(4例)、癌死3例(2例)であった。上記結果を基に局所再発・転移・予後に関してROC解析を行った。

		局所再発	転移	予後
		AUC	AUC	AUC
前	MET-TNR	0.55	0.61	0.56
	MET-SUVmax	0.52	0.60	0.57
	FDG-TNR	0.64	0.64	0.68
	FDG-SUVmax	0.67	0.59	0.67
後	MET-TNR	0.55	0.60	0.59
	MET-SUVmax	0.60	0.59	0.58
	FDG-TNR	0.59	0.42	0.46
	FDG-SUVmax	0.59	0.41	0.41

TNRとSUVmaxそれぞれを用いたROCの結果を比較するとAUCはいずれも非常に近い値であった(差の範囲=-5~+5)。また、FDGの治療後で転移と予後予測に関してTNRとSUVmaxいずれもAUC<0.5で非常に精度が低かったが、これは治療後FDG検査における炎症の影響がMETより大きい可能性が考えられた。他の組み合わせではAUCは0.52~0.68とLow accuracyであった。治療前に関してFDGとMET検査を比較するとTNRとSUVmaxともに局所再発と予後予測に関してFDGがMETよりAUCが高く転移予測では差が無かった。すなわち、TNRでは局所再発と予後はFDG検査のAUCがMET検査より高い傾向だった(FDGのAUC=0.64と0.68、METのAUC=0.55と0.56)が、転移に関しては差が無かった(0.61と0.64)。同様にSUVmaxでも局所再発と予後はFDGが高い傾向(FDGのAUC=0.67と0.67、METのAUC=0.52と0.57)であったが転移に関しては差が無かった(0.59と0.60)。治療後はTNRもSUVmaxも局所再発に関してFDGとMETともにほぼ同等のAUCであった。転移・予後に関してはMETのみがLow accuracyでFDGの精度は低かった(前述)。

**結論：**今回の検討ではTNRとSUVmax間に大きな差は無かった。治療前評価では局所再発と予後予測に関してFDGがMETよりやや精度が高かった。しかし、治療後ではFDGは転移と予後予測で非常に精度が低く炎症の影響が強いことが示唆された。

a) 放射線医学総合研究所 重粒子センター医科学病院

肺癌におけるメチオニン PET の各種集積指標

TNR、SUVmax、SUVpeak、SUVave の比較

Comparison of TNR, SUVmax, SUVpeak and SUVave for measuring C-11-methionine

PET uptake and its change before and after carbon ion radiotherapy for lung cancer

(13L089)

大橋 靖也<sup>a)</sup>、吉川 京燦<sup>a)</sup>、桃原 幸子<sup>a)</sup>、長谷部 充彦<sup>a)</sup>、谷本 克之<sup>a)</sup>、  
張 明榮<sup>a)</sup>、山本 直敬<sup>a)</sup>、佐賀 恒夫<sup>a)</sup>、神立 進<sup>a)</sup>、鎌田 正<sup>a)</sup>

S. Ohashi<sup>a)</sup>, K. Yoshikawa<sup>a)</sup>, S. Toubaru<sup>a)</sup>, M. Hasebe<sup>a)</sup>, H. Ishikawa<sup>a)</sup>, K. Tanimoto<sup>a)</sup>,  
M. Zhang<sup>a)</sup>, N. Yamamoto<sup>a)</sup>, T. Saga<sup>a)</sup>, S. Kandatsu<sup>a)</sup>, T. Kamada<sup>a)</sup>

*Abstract:*

Purpose

Standardized quantitative assessment of metabolic tumor response with PET necessitates a consistent and reliable measurement of tumor activity. TNR, tumor to normal tissue ratio, is a simple but relatively stable uptake index which compares the tumor uptake to reference uptake in the body, usually uptake of muscle around the spine. But a major drawback of TNR is its inter-observer difference. By SUVpeak, which it defines as the largest possible mean value of a 1cm<sup>3</sup> spherical VOI positioned within a tumor, inter-observer variation is removed, and the susceptibility to noise is reduced. We compared the usefulness of TNR with SUV-based indexes driven from Methionine PET/CT, for assessment of patient's prognosis with lung cancer treated by Carbon-ion beam therapy using Kaplan-Meier method and Bland-Altman plot.

Material and Method

A total of 67 patients with lung cancer underwent C-11-MET PET/CT scan in pre- and post-carbon ion radiotherapy. All patients were followed more than 2 years after treatment. We used TNR, SUVpeak, SUVmax, SUVave, TNRpeak and TNRmax. Bland-Altman plots were used to evaluate difference between TNR and the other uptake indexes in pre- and post-treatment scan.

Result

Cutoff values for each MET uptake indexes were

defined by ROC analysis, and the probability of survival was significantly lower with increasing MET uptake measured by all the kinds of TNR, TNRpeak6, TNRpeak15 and SUVs but SUVmax in pretreatment. In post-treatment, only TNRpeak6 among all indexes was statistically significant index on the treatment outcome by Kaplan-Meier analysis. SUVpeak6 avoids inter-observer difference and reduces the susceptibility to noise. Random error was observed between TNR and SUVmax in pre-treatment both pre- and post-treatment as revealed by the Bland-Altman plot analysis. However, proportional bias was observed between TNR and SUVpeak6 in pre-treatment and SUVpeak15 in both pre- and post-treatment.

Conclusions:

TNRpeak6 in both pre- and post-treatment was statistically significant prognostic variable for overall survival estimated using the Kaplan-Meier method, and it avoids inter-observer difference and reduces the susceptibility to noise.

**研究目的とバックグラウンド**

一般的に PET の腫瘍への集積の強さを表すための指標として関心領域 (region of interest, ROI) 内で最も大きな値を持つ 1 ピクセルの値を使った SUVmax がよく用いられている。SUVmax は、簡便で測定者間の変動はない指標であるが、臨床においては統計的ノイズによる影響を受けやすく治療前後の集積の比較評価を行った場合、ノイズによる影響で検査間の誤差があることが指摘されている。

2009 年に米国核医学会が提唱した PET を加味した

固形癌の内科的治療の効果判定の基準として PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) がある。その中で新たな PET の評価法として SUVpeak の使用が提唱されている。SUVpeak は 1cm<sup>3</sup> の球形 VOI を腫瘍内で動かし全領域における球形 VOI の SUV 平均値の中で最も高い値と定義される。これは測定者間の変動がなくノイズによる影響も少なく検査間の誤差も少ない指標として注目されている。Matt Vanderhoek らは FDG-PET による固形癌患者の SUVmax と SUVpeak それぞれの標準偏差と変動係数を求め比較を行っている。その結果 SUVpeak の方が僅かにばらつきが小さい指標であるが統計学的に有意な差を認めなかったと報告している。

本研究は <sup>11</sup>C-methionine-PET/CT (MET-PET/CT) で肺癌患者の予後予測評価に TNR、SUVpeak、SUVmax、SUVave、TNRpeak、TNRmax の指標間に差があるか否かを検討した。TNR とは腫瘍内の円形 ROI の SUV 値と正常組織 SUV 値との集積比である。

## 2. 今年度の研究内容

本研究所に現行の PET/CT 装置が導入された 2006 年 6 月から 2010 年 12 月までの間に重粒子線治療目的に来院した肺癌症例で <sup>11</sup>C-methionine 検査 (PET/CT) を施行した 67 症例 (男性 32 例、女性 35 例、平均年齢 73±9 歳) を対象とした。これらの症例はいずれも最低 2 年以上の経過観察もしくは 2 年以内に癌死した症例である。

解析方法：

PET 評価

- TNR 半径 5mm 腫瘍部円形 ROI と背部筋肉の両側に可及的に大きく ROI を設定し、それらの値の平均 (正常組平均) との比
- SUVpeak
  - SUVpeak6 : 半径 6mm 球形 VOI の SUV 平均値の腫瘍内最大値
  - SUVpeak15 : 半径 15mm 腫瘍部球形 VOI の SUV 平均値の腫瘍内最大値
- SUVmax 腫瘍内の最も高い pixel 値
- SUVave 腫瘍内の最も高い集積部に設定した半径 5mm の円形 ROI の SUV 平均値
- TNRpeak
  - TNRpeak6 : SUVpeak6 と正常組織平均との比
  - TNRpeak15 : SUVpeak15 と正常組織平均との比
- TNRmax SUVmax と正常組織平均との比

これらの各指標と予後との関係を Kaplan-Meier にて解析した。治療前後の変化率に関し TNR と他の各指標との誤差の種類を Bland-Altman plot にて分析した。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

治療前後それぞれで ROC 解析にて求めた Cutoff 値を用いて予後について Kaplan-Meier を行った結果治療前では SUVmax は有意な関係を認めなかった。それ以外の全ての指標で予後の間に有意な関係を認めた。一方治療後では TNRpeak6 のみが予後との間に有意な関係を認めた。すなわち治療前後共に有意な関係を認めたのは SUVpeak6 のみであった。

	Cutoff Value	Pre-treatment	Cutoff Value	Post-treatment
TNR	4.6	有意	2.7	
SUVpeak6	3.6	有意	2.0	
SUVpeak15	2.5	有意	1.5	
SUVmax	4.1		2.0	
SUVave	3.7	有意	2.2	
TNRpeak6	4.5	有意	2.8	有意
TNRpeak15	2.5	有意	2.5	
TNRmax	5.1	有意	3.3	

Bland-Altman 解析では TNR と SUVmax 間に治療前後で偶然誤差が認められた。これは SUVmax がノイズの影響を受けやすいことによることが推察された。

TNR と SUVpeak6 では治療前では回帰直線に正の傾き (0.31) を認め比例誤差が推定された。これは TNR と SUVpeak ではノイズの影響による測定値の大きさ

に一定の比例した誤差の傾向があると推察された。

TNR と SUVpeak15 では SUVpeak6 と比較して回帰直線の傾きが大きく (0.68) すなわち比例誤差が存在し、測定値が増加すれば 2 測定値の乖離がより大きく増加していた。

治療前に対して治療後は 95%信頼区間が狭くなっている。これは重粒子線治療により治療前に比べて治療後の腫瘍部の集積が多くの症例である一定レベル以下に低下しているために集積の差が少なくなっていることによると推定された。

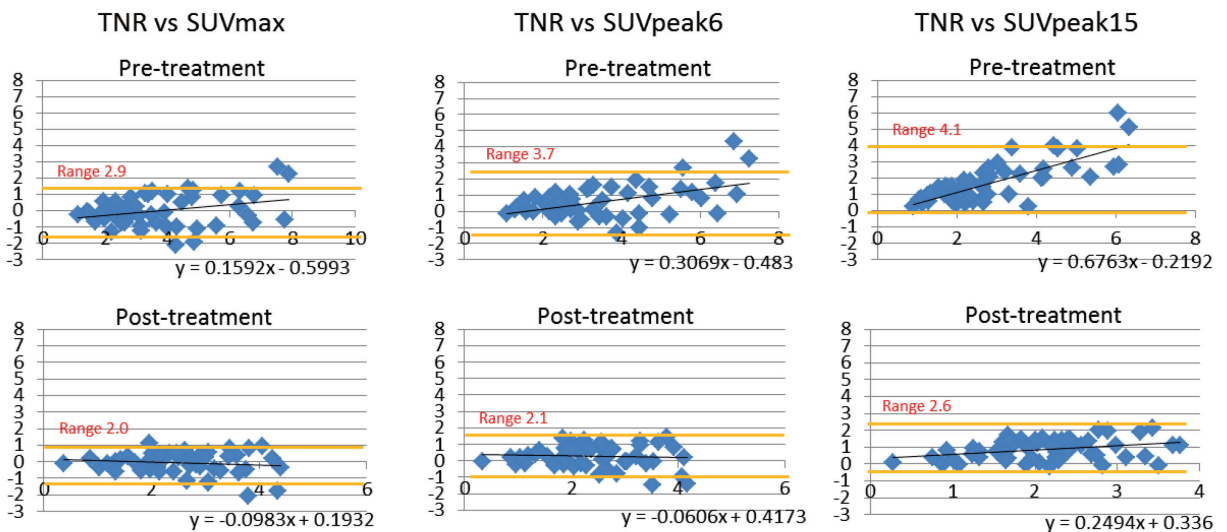
結論:

TNRpeak6 は Kaplan-Meier 解析で治療前後共に予後に対し有意な指標であった。また TNR と SUVmax 間には偶然誤差が認められ、SUVmax のノイズによる影響が考えられた。

a) 放射線医学総合研究所 重粒子センター医科学  
病院

.....

### Bland-Altman Plot



—: The red line interval shows 95% limits of agreement.

## 早期肺癌への炭素線治療に伴う肺機能障害の検討:

### 1 回照射における肺機能変化の評価およびその予測因子に関する研究

Changes in pulmonary function after single-fraction carbon-ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer

(課題整理番号 L090)

高橋 渉<sup>1</sup>、中嶋美緒<sup>1</sup>、山本直敬<sup>1</sup>

W. Takahashi, M. Nakajima, N. Yamamoto,

<sup>1</sup> 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

#### **Abstract**

##### **Objective**

To investigate the long-term impact of single-fraction carbon-ion radiotherapy (SF-CIRT) on pulmonary function tests (PFT) in stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

##### **Materials and Methods**

A review of prospectively corrected data from SF-CIRT-treated patients was performed. Patients who underwent PFT immediately before and at 6, 12, and 24 months after irradiation in the absence of relapsing disease were analyzed.

##### **Results**

Twenty-five patients treated between 2008 and 2011 fulfilled the inclusion criteria. According to a dose escalation study protocol, a median prescribed single-fraction dose of 46 GyE (range, 44–50 GyE) was delivered. All treatment-related complications were self-limited, without any grade 3–5 toxicities. Two years post-CIRT, the mean values of forced expiratory volume in 1 sec (FEV1) [-7.3% ± 13.6% (p = 0.001)] and the FEV1 per unit of forced vital capacity (FEV1/FVC)

[-13.2% ± 10.4% (p = 0.0001)] were lesser than the pre-CIRT values.

##### **Conclusion**

Regarding late pulmonary function changes, stage I NSCLC patients have good long-term preservation after SF-CIRT.

#### **研究内容と成果**

##### 1. 研究の目的とバックグラウンド

肺癌の局所治療において、治療による肺機能の損失の程度は重要であり、その後の生活の質に直接影響する。一般的に放射線治療は外科切除に比べて肺機能への影響は少なく、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) など元来低肺機能であることから手術非適応となった症例に対しても有用な選択肢となっている。なかでも炭素線治療はその優れた線量集中性により、通常の X 線治療を上回る安全性が確認されている治療である。

近年、肺癌の定位照射や陽子線治療において照射に伴う肺機能障害が軽微であるとの報告がいくつかなされている。一方、炭素線治療に伴う呼吸機能の変化についての報告は少ない。当院から過去に一度、早期肺癌への炭素線治療後の肺機能低下について

での報告がなされている。治療前後の肺機能を比較し、肺活量と1秒量の低下がそれぞれ10%以下であり、肺の障害が軽度な安全な治療であることを示したが、症例はいずれも以前に当院で行なっていた9回照射および18回照射法により治療されたものであり現行の照射法とは異なる。

現在、当院では炭素線1回照射による末梢型I期肺癌の治療が先進医療として行われている。1日で36.0~50.0GyEに及ぶ炭素線を4方向から照射し、病巣に集中させることで従来の放射線治療に劣らない良好な局所制御が得られている。従来の分割照射による炭素線治療に比べて短期間で終わり、外来での治療も可能なため患者への身体的負担も軽減できている。

放射線治療においては分割回数を減らし1回線量が上がると、治療期間が短縮できる反面、正常組織への影響が強くなり有害事象が増えることが知られている。そのため、1回に大線量を投与する1回照射においては従来用いられていた9回、18回などの分割照射に比べて肺機能損失の程度が大きい可能性があり検証が必要である。また、重粒子線治療は従来のX線治療に比べ正常肺への線量投与を著しく下げることができるが、正常肺へ照射された線量の大小が肺機能温存への程度寄与するかの報告もなされていないため評価を試みたい。

以上のように、当院で加療された早期肺癌症例について炭素線1回照射に伴う肺機能変化を評価することを目的とした。

## 2. 昨年度までに得られている結果

新規課題であるので該当せず。

## 3. 今年度の研究内容

当院において臨床試験または先進医療による炭素線1回照射で加療された原発性末梢型I期肺癌症例を対象とした。

照射後に起きる肺機能の変化について治療前後の肺機能検査をもとに評価した。評価項目として全肺容量 total lung volume (TLC), 肺活量 vital capacity (VC), 1秒量 forced expiratory volume in 1 s (FEV1.0), 肺拡散能 diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO)などの変化を解析した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

研究1年目は連続25症例について1回照射前後の肺機能変化を検討した。

照射線量の中央値は46GyE(44~50GyE)であり、有害事象については全症例grade2以下と重篤な副作用の発生はなかった。治療後2年時点での肺機能は、治療直前と比較して1秒量 (FEV1)、1秒率(FEV1/FVC)でそれぞれ $-7.3\% \pm 13.6\%$  ( $p = 0.001$ )、 $-13.2\% \pm 10.4\%$  ( $p = 0.0001$ )と有意な低下を認めたが、程度としてはgrade1(CTCAE v4.0)に留まり呼吸機能への影響はわずかなものであると考えられた。

なお同内容は平成26年4月に横浜で行われる日本医学放射線学会総会でも報告予定である。





生 物 班  
Biology



重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明  
**Inhibition of metastasis and angiogenesis by heavy ion beam  
(13J132)**

小泉 雅彦<sup>a</sup>, 松浦 成昭<sup>a</sup>, 皆巳 和賢<sup>a</sup>, 乾 翔輝<sup>a</sup>,  
西原 明日香<sup>a</sup>, 吉岡 彩<sup>a</sup>, 松本 孔貴<sup>b</sup>

M. Koizumi, N. Matsuura, K. Minami, S. Inui, A. Nishihara, A. Yoshioka and Y. Matsumoto

**Abstract**

The purpose of this study is to investigate the effects on metastatic potential and angiogenesis of cancer cells and to clarify their mechanisms. We demonstrated that carbon ion beam irradiation suppressed human anillin (ANLN), RhoA and phosphorylation of myosin light chain (MLC). Furthermore, on PI3k/Akt pathway, Akt phosphorylation was suppressed by carbon ion beam irradiation in a time-dependent manner, and cell migration capability was suppressed by inhibition of active RhoA on pancreatic cell lines. They played a very crucial role for formation or organization of actin structures, and contributed to cell motility, migration and invasion. In this study, we demonstrated that carbon ion beam irradiation suppressed the expression of p-FAK and GTP-cdc 42. Next, carbon ion beam irradiation suppressed ratio of cancer stem like cells in pancreatic cancer. Furthermore, migration and invasion capability of cancer stem like cells were suppressed by carbon ion beam irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々はこれまで、炭素イオン線照射により腫瘍細胞の転移能や血管新生能が抑制されることを報告してきた。本研究の目的は、その抑制に至る細胞内分子メカニズムを解明し、転移能、血管新生能抑制の面から炭素イオン線を用いた効果的な治療法について検討することである。

これまでの研究により、炭素イオン線照射後において細胞骨格関連タンパクである Human anillin (ANLN) と RhoA および下流分子である myosin light chain 2 (MLC2) のリン酸化が抑制されることを証明した。また、ANLN の活性に影響を及ぼし、それ自身も強い転移促進分子である PI3K/Akt 経路上のリン酸化 Akt の活性が炭素イオン線照射後、経時的に抑制されることを明らかにした。更に、膵癌細胞株、肺癌細胞株において炭素イオン線照射による RhoA の不活性化が遊走能を抑制する事を明らかにした。一方、血管新生能抑制機序の解明のために、接着能に関わる分子 integrin のタンパク発

現を解析し、炭素イオン線照射による接着能亢進と integrin $\alpha$ 6,  $\beta$ 1 の発現亢進を明らかにした。

今年度の研究では、①細胞運動に対する影響: 昨年度までに、細胞遊走に重要な FAK の局在について、蛍光免疫染色を用いて検討した。本年度は、リン酸化 FAK の発現および、下流に存在する Rho family タンパクである cdc42 に対する炭素イオン線の影響を検討した。②癌幹細胞様細胞の遊走・浸潤能に対する炭素イオン線の影響: 既に、いくつかの研究グループによって炭素イオン線照射が癌幹細胞様細胞にも殺細胞効果をもたらすことが報告されているが、照射後生き残った癌幹細胞様細胞の細胞運動に関しては報告がない。昨年は、乳癌細胞を用いて、癌幹細胞様細胞と非癌幹細胞様細胞を分離して、炭素イオン線照射後の細胞遊走能・浸潤能を検討した。今年度は、膵癌細胞を用いて同様の実験を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

①低線量炭素イオン線の細胞浸潤能に対する影響: 乳癌細胞株、膵癌細胞株に対する細胞の浸潤能は炭素イオン線 0.1 Gy 照射で有意な抑制がみられた。一方、0.01 Gy 照射では、乳癌細胞株においては、浸潤能に有意な差はみられなかったが、膵癌細胞においては抑制傾向がみられた。細胞の種類により低線量域において、炭素イオン線の浸潤能に対する影響に違いがみられる可能性が示唆された。

②細胞運動に対する影響: 蛍光免疫染色において、乳癌細胞株の FAK の発現が、炭素イオン線照射により、線量依存的に低下した。

③癌幹細胞様細胞の遊走・浸潤能に対する影響: 乳癌細胞 MDA-MB-231 において、幹細胞マーカーを有する細胞の割合が、炭素イオン線 3.3 Gy 照射で有意に低下した。一方、X 線照射では癌幹細胞様細胞の割合に変化はなかった。さらに、癌幹細胞様細胞と非癌幹細胞様細胞を分離し、炭素イオン線照射後の細胞遊走能・浸潤能を検討したところ、線量依存的に癌幹細胞マーカー発現細胞の細胞の遊走能、浸潤能が低下した。この現象は、X 線照射された

癌幹細胞ではみられなかった. この結果から, 炭素イオン線照射が, 癌幹細胞の転移能抑制効果をもつ可能性が示唆された.

### 3. 対象と方法

対象: MDA-MB231(ヒト乳癌細胞株), Panc-1, AsPC-1(ヒト膵癌細胞株)

方法: 細胞照射は, 炭素イオン線(290 MeV/u, 6cmSOBP)を用いた.

①細胞運動に対する影響: MDA-MB231 に対し炭素イオン線 0.1, 0.6, 3.3 Gy を照射し, 照射 24 時間後, pFAK(Tyr397)の発現を western blotting で, cdc42 の活性を pull down assay にて評価した.

③ 幹細胞様細胞の遊走・浸潤能に対する影響: Panc-1, AsPC-1 に対し炭素イオン線 0.2, 0.8, 4.0 Gy を照射し, 照射 24 時間後, FACS を用いて膵癌幹細胞マーカー (CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>) 細胞の割合を検討した. さらに分離した, 非癌幹細胞と癌幹細胞を用いて, 遊走能を boydenchamber assay で, 浸潤能を Matrigel invasion assay で評価した.

### 4. 結果

①細胞運動に対する影響: 乳癌細胞株の pFAK の発現が, 炭素イオン線照射では, 線量依存的に低下した. 一方, X 線照射では, 0.5 Gy 照射された細胞の pFAK の発現が亢進した. (Fig. 1). さらに, FAK の下流に存在する cdc42 の活性においても, X 線 0.5 Gy で活性の亢進がみられた. 炭素イオン線照射では, 線量依存的に cdc42 活性が抑制された (Fig. 2).  
 ③幹細胞様細胞の遊走・浸潤能に対する影響: 癌幹細胞マーカーを有する細胞の割合が, 炭素イオン線照射で有意に低下した (data not shown). また, 炭素イオン線照射によって, 癌幹細胞の遊走, 浸潤能が低下した (Fig. 3, 4).

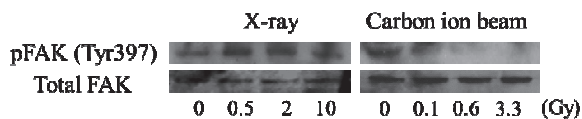


Fig. 1 X 線, 炭素イオン線照射後の pFAK 発現の比較

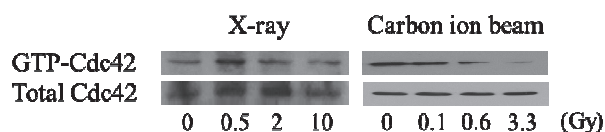


Fig. 2 X 線, 炭素イオン線照射後の活性化 cdc42 発現の比較

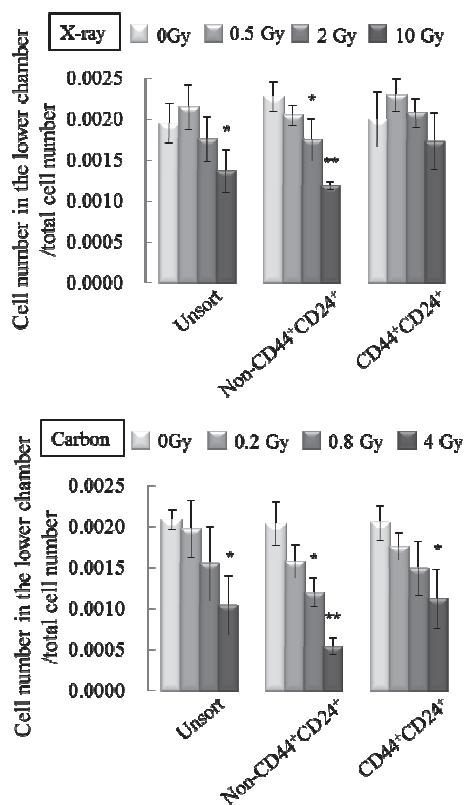


Fig. 3 X 線, 炭素イオン線照射後における AsPC-1 癌幹細胞の細胞遊走能の比較

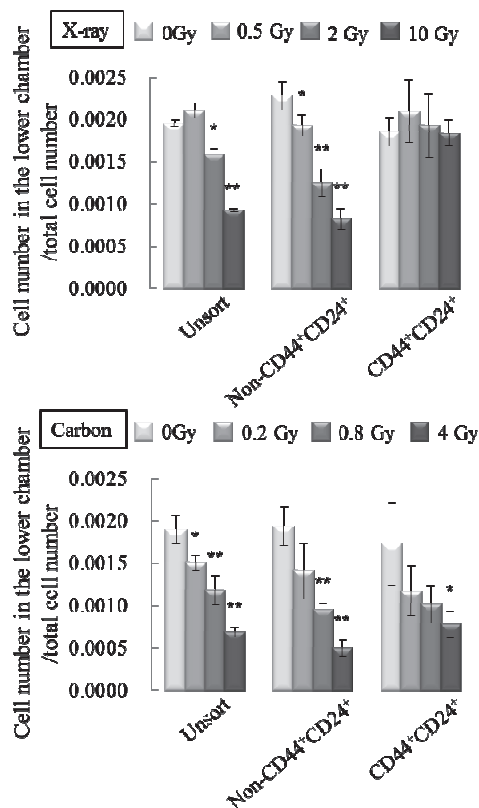


Fig. 4 X 線, 炭素イオン線照射後における AsPC-1 癌幹細胞の細胞浸潤能の比較

<sup>a</sup> 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

<sup>b</sup> 放医研次世代照射治療研究プログラム

粒子線分割照射による正常組織反応の研究  
 Side effects of fractionated irradiation of particle beam in experimental animals  
 (12J157)

鶴澤玲子<sup>1</sup>、安藤興一<sup>2</sup>、小池幸子<sup>1</sup>、古澤佳也<sup>1</sup>、平山亮一<sup>1</sup>、松本孔貴<sup>1</sup>、松藤成弘<sup>1</sup>

A.Uzawa, K.Ando, S.Koike, Y.Furusawa, R.Hairyama, Y.Matsumoto, and N.Matsufuji

Abstract

We previously experimented effects of fractionated irradiation on the mouse skin with mono-peak and SOBP carbon ions (290 MeV/u). A linear regression line well fit to gamma-ray data in Fe-plot. However, this linearity was gradually lost with an increase of LET. It is necessary to examine the side effect of irradiation of particle beam in mucosal epithelia. I experimented using mouse tongue. Head of mice were locally irradiated with SOBP (middle position) carbon ions. Single doses and daily fractionation up to 5 fractions were used. 7days after the last irradiation, mice were sacrificed and tongue were harvest. Tongue epithelial thickness was measured. Calculated an isoeffect dose. Single : 10.5Gy, 2fraction : 12.5Gy, 3fraction : 13.9Gy, 4fraction : 14.7Gy, 5fraction : 17.5Gy. Analyzed these isoeffect dose using Fe-plot, and compared it with the data of the skin. Skin showed the  $\alpha/\beta$  ratio that was larger than mucosal epithelia.

(1) 研究の目的とバックグラウンド

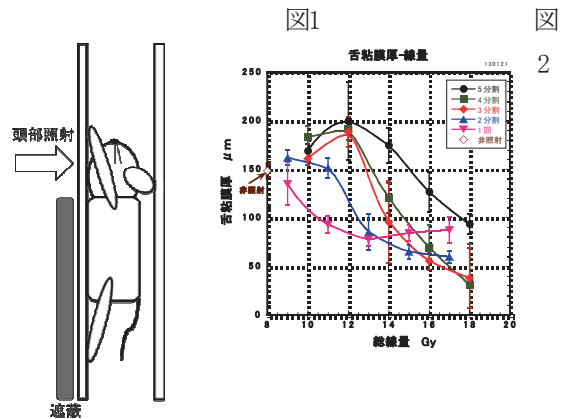
21B157課題において、正常組織への分割照射の影響を調べ、マウス皮膚への分割照射実験において高LETの粒子線では光子線と異なり、2~6分割照射からの外挿値より、1回照射での等効果線量が高くなる事が観察された。

治療の際に考慮しなくてはならない正常組織は皮膚だけではなく、粘膜組織も重要である。これまでにマウス小腸クリプト生存数を指標に、炭素線290MeV/u SOBP 20 keV/ $\mu$ m 80keV/ $\mu$ m 及びX線で分割照射を行ったデータがある。このデータを皮膚と同様のFe-plotで解析すると20 keV/ $\mu$ mやX線での分割照射では、1回照射での等効果線量が2~12分割からの外挿値と一致したが、80keV/ $\mu$ mでは皮膚と同様に、1回線量が多分割照射からの外挿値より高い線量を要するという結果が得られている。ただし、クリプト数が減少する線量の照射をすると、マウスは一週間以内に死んでしまうため、この実験は照射時間間隔を4時間で行っており、治療と同じ24時間間隔での分割照射実験ではない。その為、24時間間隔での分割照射が可能な舌粘膜組織への分割照射実験を行う。照射による粘膜への影響

は舌粘膜上皮の厚さを指標とする。これはJ272課題の村山らの手法を用いる。

ここで得られる粘膜上皮のデータとこれまでの皮膚反応のデータを比較することにより、皮膚と粘膜との分割照射に対する反応の相同性、あるいは相違点を明らかにできるのではないかと考えている。

(2) 昨年度までに得られている結果



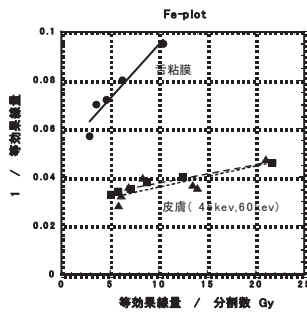
炭素線 290MeV/u SOBP 中心付近のビームを用い、図1のように麻酔後照射容器に固定したマウスの頭部（舌を含む）に1~5分割照射を行い、最終照射日から7日後に舌を採取し組織標本にして、画像解析により舌粘膜厚を測定した。

縦軸に舌粘膜厚、横軸に総照射線量として、分割数ごとに舌粘膜厚と線量関係を図2のグラフに示した。3分割以上の分割数では、低線量では舌粘膜厚の増加傾向が観察され、高線量になると舌粘膜厚の減少が観察される。一方、2分割より少ない回数照射では、低線量でも舌粘膜厚の増加が観察されず、線量依存的に舌粘膜厚の減少だけが観察された。

得られた結果より舌粘膜厚が100  $\mu$ mに減少する等効果線量を求めると、1回照射 : 10.5Gy、2分割照射 : 12.5Gy、3分割照射 : 13.9Gy、4分割照射 : 14.7Gy、5分割照射 : 17.5Gyとなった。この値を元に、図3のように縦軸に等効果線量の逆数、横軸に各分割の線量として、Fe-plotを描き、同様の照射を行った皮膚でのデータと比較した。皮膚の $\alpha/\beta$ 比が30~40Gyにたいして、舌粘膜では10Gy程度であつ

た。

図3



5分割照射高線量群には飼育期間の終了前に、激しく衰弱する個体があり、また、小分割数の実験群では採取日が舌粘膜の変化が十分に現れる前となっている可能性があるため、採取日の再考が必要となった。

(3) 今年度の研究内容

3回のマシンタイムで以下実験を行った。

1) 1回照射と5分割照射を行い、採取日を照射開始日から7~11日後に変えて、舌粘膜厚を測定するタイミングを検討した。

昨年度と同じ照射条件で、1回照射では7~15Gyでの5線量、5分割照射では総線量で、10~18Gyでの5線量を照射した。24年度は最終照射日から7日後を採取日として実験を行っている。1回照射では最終照射日と照射開始日が同日となる。24年度と同様の7日後、高線量では生存限界の10日後、低線量では生存可能なため11日後まで採取日を伸ばした。5分割では1回照射に合わせて、照射開始日から7日後、1回照射高線量では生存限界となる10日後、24年度と同様となる11日後に舌を採取して組織標本を作製し、舌粘膜厚を測定して経日的な舌粘膜厚の変化を調べた。

2) 炭素線 290MeV/u SOBPs の proximal ポジションで分割照射実験を行った。

1~5分割数ごとに、それぞれ5線量での照射を行い、1)で決定したタイミングで、舌を採取し、同様の手法で測定を行う。

3) 抗炎症剤の投与によって、照射後の肥厚が軽減されるか、また、照射後舌粘膜の肥厚がどのように推移するか測定する。

1) の実験で1回照射においても照射10日後で舌粘膜の変化が観察できる事が確認された。舌粘膜厚が最も厚くなる

照射条件=SOBP 中心1回照射においては11Gyで頭部を照射し、照射後抗炎症剤(リンデロン)を投与し、照射後の肥厚に変化が見られるか検討する。照射後肥厚がどのように変化するか採取日を延長して組織標本を作製し、測定を行う。

(4) 今年度の研究成果と解析結果

1) の実験

縦軸を舌粘膜厚、横軸を照射開始日からの経過日数として、照射総線量ごとに舌粘膜厚の経日的変化を示す。(図4:1回照射、図5:5分割照射)7日後では、1回照射でも5分割照射でも照射総線量による粘膜厚の差が小さい。10日後(図中の四角囲い部分)になると、1回照射、5分割照射のどちらにおいても低線量では粘膜層が、肥厚し、高線量では菲薄する事が観察できた。図中の円で囲った部分は、24年度の実験での採取日(最終照射日から7日後)となっている。24年度の実験条件では5分割照射高線量群のマウスの生存には厳しい条件であったことと、今回の観察結果から、照射開始日から10日後を採取日として、今後の実験を行うこととした。

図 4

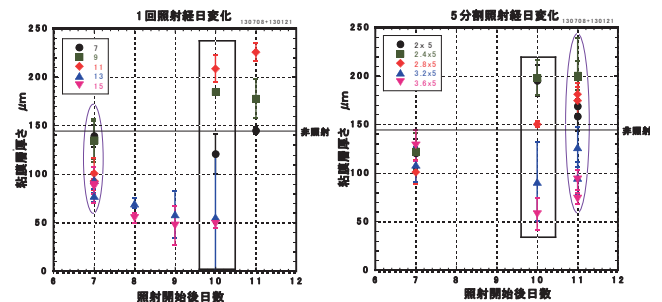


図5

照射開始日から10日後採取の結果を、舌粘膜と線量の関係で図6に表す。

図 6

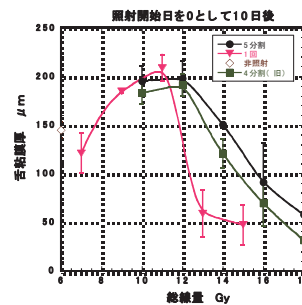


図6から舌粘膜厚が100 μmに減少する等効果線量を求めると1回: 12.3Gy、4分割: 14.7Gy、5分割: 15.7Gyとなった。正常舌粘膜厚の約半分となる75 μmでの等効果線量は、1回12.7Gy、4分割: 15.7Gy、5分割: 16.8Gyであった。

2) と3) の実験結果は現在解析中である。

1: 放医研重粒子医科学センター

2: 群馬大学重粒子線医学研究センター

群馬大学重粒子線治療装置の前臨床生物実験における比較対照用基礎研究  
—重粒子線治療の生物学的考察のための基礎研究—  
Preclinical comparison study of biological assessment of carbon ion beams  
at Gunma University Heavy Ion Medical Center  
—Basic research for biological observations of carbon-ion radiotherapy—  
(11J164)

吉田由香里<sup>a</sup>、安藤興一<sup>a</sup>、小池幸子<sup>b</sup>、鶴沢玲子<sup>b</sup>、磯野真由<sup>a</sup>、八高知子<sup>a</sup>、池田裕子<sup>a</sup>、  
古澤佳也<sup>b</sup>、大野達也<sup>a</sup>、中野隆史<sup>a</sup>  
Y. Yoshida<sup>a</sup>, K. Ando<sup>a</sup>, S. Koike<sup>b</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, M. Isono<sup>a</sup>, T. Yakoh<sup>a</sup>, H. Ikeda<sup>a</sup>,  
Y. Furusawa<sup>b</sup>, T. Ohno<sup>a</sup>, T. Nakano<sup>a</sup>

Abstract

The aim of this study is to evaluate survival curves for cells of murine NFSa fibrosarcomas after exposure to carbon ion beams when the doses reach a level high enough to cure the tumor. Murine NFSa fibrosarcomas growing in the hind legs of syngeneic mice were exposure to either X-rays or carbon ion beams. The tumors were removed and retransplanted into fresh recipient mice to obtain 50% tumor cell doses, from which the dose-cell survival relationship was constructed. Survival curves following carbon ion beams (LET20 keV/μm) showed continuous bending down to 10<sup>-7</sup>. Surviving fraction of 10<sup>-6</sup>~10<sup>-7</sup> was obtained after 50 Gy of X-ray irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

群馬大学重粒子線医学研究センターは 2010 年 3 月から治療を開始し、現在では前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓がん、骨軟部がんの治療が行われている。本課題では、現在実施している重粒子線治療の基盤となる生物学的考察を行うため、正常組織（腸管、肺、脳、など）、および腫瘍組織に対する分割照射効果の検討を主に *in vivo* 実験にて行い、臨床上で推進されている短期照射化に向けて、至適分割照射法の開発のため基礎実験を行うこと、炭素線の高線量域における腫瘍の生物学的効果について詳細に調べることを目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果

腫瘍組織に対し、炭素線を LET 20 および 77 keV/μm になるような位置で、照射間隔を 4 時間とし、1~12 回照射した。腫瘍の計測結果から得られた Specific TGD について分割回数毎に比較した結果、77 keV/μm において、分割回数が増えるにつれて当効果線量が減少する傾向が認められた。それぞれの LET において腸管と腫瘍の RBE を比較した結果、有意差は認められなかった。

高線量域における腫瘍の生物学的効果について調べる目的でマウスを用いた TD<sub>50</sub> assay を行った。これまでに炭素線 290 MeV/n, LET 20 keV/μm を用いて 10、30、40 Gy の生残率を得ることができた。

3. 今年度の研究内容

今年度は昨年度に引き続き炭素線の高線量域における腫瘍の生物学的効果について調べた。方法はこれまで同様、後肢にマウス由来繊維肉腫 NFSa 細胞を移植した C3H/He マウス（雄、8~10 週齢）にたいし、炭素線 290 MeV/n SOBP 60 mm のビームで腫瘍の中心が LET 20 keV/μm または LET 74 keV/μm になるような位置で照射した。照射後ただちに腫瘍を取り出し、シングルセルとし、1/4 倍ずつ 4 回希釈することで適切な濃度の 5 つの希釈液を作製した。得られた 5 つの希釈液を、前日に X 線 4.5 Gy を全身照射しておいた新しいマウスの後肢に移植し直し、移植後 4 ヶ月間における腫瘍発現割合について

調べた。各群におけるマウスは統計学的に評価するために最低の匹数である5匹/希釈液とした。各群における生存率は、{コントロール(非照射)群の $TD_{50}$ (マウスの50%に腫瘍が発現する細胞数)/実験(照射)群の $TD_{50}$ }により算出した。照射後に行うアッセイの都合上、1回のマシンタイムで実施可能な条件は最高で4群であり、今年度は、20 keV/ $\mu\text{m}$ については前回データを取得することが出来なかった0、20、50 Gy群と再試について、74 keV/ $\mu\text{m}$ については10、15、20、25 Gy群について検討した。また、比較対照実験として、群馬大学にてX線(Shimadzu TAITAN-225S, 200 kVp, 14.6 mA, 1.3 Gy/min)を用いて同様な方法で昨年度取得できなかったデータについて実施した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

今年度のマシンタイムで得られたNFSa腫瘍のLET 20 keV/ $\mu\text{m}$ および74 keV/ $\mu\text{m}$ における生存率を図1に示した。また、群馬大学にて実施したX線の結果を図2に示した。各群の生存率を算出するにあたり使用したコントロール群の $TD_{50}$ は、X線については $4.57 \pm 4.63$ 、炭素線については $0.65 \pm 0.23$ を用いた。今後、X線と炭素線のコントロール群の結果の違いについて検討しなければならないと考えている。

次年度は同様な方法で追加データを取得し、最終目的である炭素線の高線量域における細胞生存率曲線がLQモデルで説明できるかどうかという検証を行う予定である。

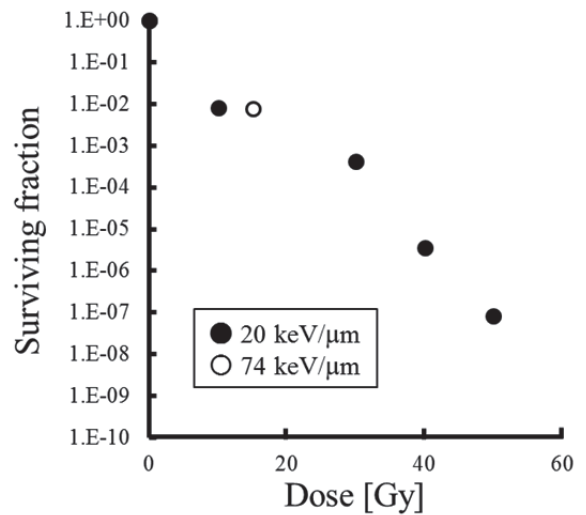


図1 炭素線 LET20 keV/ $\mu\text{m}$  および LET74 keV/ $\mu\text{m}$  における NFSa の生残率

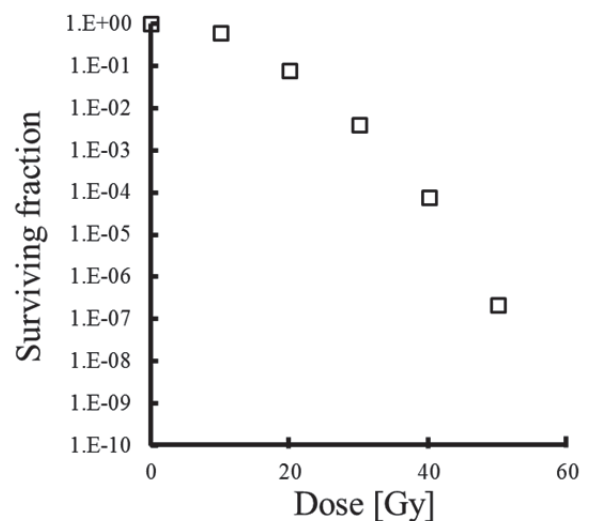


図2 X線における NFSa の生残率

- 
- a. 群馬大学重粒子線医学研究センター
  - b. 放医研重粒子医科学センター



## マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と樹状細胞療法の併用療法の研究

### A Combined Therapy of Carbon-Ion Irradiation and Immunotherapy in a Mouse Model

(11J175)

馬立秋<sup>1</sup>、入江大介<sup>2</sup>、佐藤克俊<sup>1</sup>、大塚裕美<sup>1</sup>、中里真弓<sup>1</sup>、菅和美<sup>1</sup>、森竹浩之<sup>1</sup>、今井高志<sup>1</sup>、下川卓志<sup>1</sup>

L. Ma<sup>1</sup>, D. Irie<sup>2</sup>, K. Sato<sup>1</sup>, H. Otuka<sup>1</sup>, M. Nakazato<sup>1</sup>, K. Suga<sup>1</sup>, H. Moritake<sup>1</sup>, T. Imai<sup>1</sup>, T. Shimokawa<sup>1</sup>

#### Abstract

【Purpose】 The goal of this study is to obtain evidence for expansion in the application range of the combination therapy, consisting of carbon-ion irradiation and dendritic cell (DC) immunotherapy. Moreover, we aim to clarify the mechanism of metastasis inhibition by combining heavy-ion radiotherapy and immunotherapy.

【Materials and methods】 Exp1. Mouse colon adenocarcinoma cells (Colon26) were grafted into the right leg of BALB/c mice. Seven or ten days later, the local tumors on the mice were irradiated with carbon-ions (1 or 2 Gy, 290 MeV/n, 6 cm SOBP). At 36 hours after irradiation, immature DCs were injected intravenously into a subset of the mice. The number of lung metastasis was evaluated at 3 weeks after irradiation. Exp2. Colon26 cells were grafted into both legs of BALB/c mice. Seven days later, tumor on the left leg was irradiated with carbon-ions (10 Gy, 290 MeV/n, 6 cm SOBP). Lung metastases were observed at 3 weeks after irradiation.

【Result】 **In Exp1**, the number of lung

metastasis showed no difference between the irradiation group and the combined therapy group in this experimental conditions. **In Exp2**, our results indicated that carbon-ion therapy decreases the metastasis not only from the irradiated local tumor, but also from other non-irradiated distant tumor, even though irradiation at the local tumor does not affect the growth of distant tumor.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

炭素イオン線治療はその物理・生物学的特性から従来の放射線治療に抵抗性の腫瘍に対しても有効であり、良好な治療成績が得られている。しかし症例によっては局所が制御できても転移によって予後不良となる事がある。そのため、転移抑制は炭素イオン線治療において重要な課題の一つである。そこで我々は炭素イオン線照射と他の治療法との「併用療法」による転移の制御の可能性について検討を行って来た。これまでの研究では、NR-S1マウス扁平上皮癌細胞株をC3H/Heマウスに移植した肺転移マウスモデルにおいて、移植腫瘍の増殖に影響の無い線量の炭素イオン線照射と樹状細胞療法の併用において顕著に転移が抑制される事を示した (Ohkubo et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 78:1524-31)。これは転移制御のために重粒子線治療と免疫療法の併用が有効である可能性を示唆するものである。

昨年までの研究成果によりマウス系統及び癌腫の適応拡大が示されたが、本年度の研究では、更なる適応拡大を目指して大腸がん細胞 (Colon26) と BALB/cマウス系統を用いて樹状細胞療法との併用を検討した。また、樹状細胞療法との併用効果における重粒子線照射の寄与についてその分子機構解明のための検討を行った。

## 2. 昨年度までに得られている結果

結果 1：炭素イオン線と樹状細胞療法との併用療法が扁平上皮癌、肺癌および骨肉腫由来の細胞株 (NRS1, LM8, LLC)、また異なるマウス系統 (C3H/He, C57BL/6J) においても効果があり、より広範囲な重粒子線治療対象に有効である可能性が示された。

結果 2：静脈注射においても腫瘍局注と同等以上の転移抑制効果が得られる事が明らかになり、より実臨床への応用の可能性が示された。

結果 3：炭素イオン線照射したがん細胞による樹状細胞の活性化を示し、炭素イオン線照射が併用効果誘導に大きな役割を担っていることを明らかにした。

## 3. 照射対象物の種類と数、照射ビームの種類

前期 3 回、後期 6 回の照射時間を利用し、BALB/cマウスの下肢または両下肢に移植した Colon26 移植腫瘍局所に対して炭素イオン線 (290 MeV/n, SOBP 6 cm) を、また in vitro で培養している Colon26 細胞に対して炭素イオン線 (290 MeV/n, mono, LET 約 80keV/um) をそれぞれ 0.5-10 Gy 照射した。

## 4. 今年度の解析結果のまとめ

### 結果 1: 併用療法の適応拡大

炭素イオン線-樹状細胞併用療法の適応拡大を目指して、これまでとは異なる腫瘍および異なる宿主マウス系統における併用療法の効果を検討した。まず Colon26 移植 BALB/c マウスを用いた転移マウス

モデルの至適化を行い、この腫瘍における移植腫瘍の増殖に影響を与えない線量として 1 Gy 照射とし、肺への転移数は照射後 21 日後に測定する事にした。この条件に基づき、併用療法の転移抑制効果について検討した。マウス右下肢に移植した径 6-7mm マウス腫瘍に対し炭素イオン線を照射して 1.5 日後に樹状細胞を静注した。その後、期日まで腫瘍径の測定を行ったところ、各処置群において腫瘍体積には有意な差は認められなかった。さらに、各郡間において肺転移数に有意な差は認められなかった。照射線量が少なすぎた、または非照射での転移数が少ないため差が出にくい可能性が考えられた。そこで、転移数を増やすために移植後の照射までの時間を延長し実験を行った。照射前 10 日に Colon26 をマウス下肢に移植し、移植腫瘍の増殖に影響を与えない線量として 2 Gy 照射として、さらに肺への転移数は照射後 21 日後に測定する事にした。その結果、炭素イオン線照射による肺転移の顕著な抑制を認めたが、樹状細胞との併用効果は認められなかった。現在高転移株の樹立を行うとともに、各課程について検証を行っている。

### 結果 2：炭素イオン線照射による転移抑制機構の解明。

炭素イオン線照射によりがん細胞自身の転移能が抑制されることが報告されているが、マウスモデルでの転移抑制にどの程度寄与しているかは明らかではない。そこで、Colon26 をマウス両下肢に移植し、7 日後に炭素イオン線を左下肢のみに 10 Gy 照射した。照射 3 週間後に肺転移を測定した結果、転移を顕著に抑制しており、照射した腫瘍からの転移だけではなく、遠隔腫瘍からの転移も抑制することが認められた。

---

1. 放医研・重粒子セ・先端粒子      2. 放医研・病院

放射線照射による癌由来細胞株の浸潤能変化とその抑制に有効な阻害剤の探索  
Search of inhibitors effective in suppressing the altered invasiveness of  
irradiated-cancer cells

(11J178)

藤田真由美、今留香織、荘司好美、今井高志

M. Fujita, K. Imadome, Y. Shouji and T. Imai

**Abstract**

Last year, we investigated the effect of irradiation on cell invasiveness with using 30 tumor cell lines and one normal embryonic lung fibroblast, and found that carbon-ion (C-ion) irradiation is effective in suppressing invasiveness of many cell lines; 11 cell lines showed over 25% reduction in invasiveness after 2 Gy of C-ion irradiation. However, we also observed that C-ion irradiation enhanced the invasiveness of 2 cell lines, PANC-1 and SF126. In order to search the inhibitors effective in suppressing the radiation-enhanced invasion, in this year, we used the Screening Committee of Anticancer Drugs (SCADS) compound library. Among 285 compounds, nitric oxide synthase (NOS) inhibitors and phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) inhibitors were both effective in suppressing PANC-1 invasion. Interestingly, most invading PANC-1 cells were nitric oxide (NO)-producing cells, and C-ion irradiation increased the NO-producing cell population, thereby enhancing invasion. Furthermore, we found that NO<sub>2</sub><sup>-</sup> content, indicative of the relatively stability of NO, were increased in irradiated PANC-1 or SF126 cell lines, whereas those were decreased in irradiated MIAPaCa-2 cells, whose invasiveness was suppressed by C-ion irradiation. These results shed light on the roles of NOS in the regulation of irradiation-altered invasiveness, with possible implications in management of tumor invasiveness.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

放射線がん治療の向上を図る上で、再発や転移を抑制することは重要な課題である。放射線照射は抗腫瘍効果を示す一方で、細胞の浸潤能や腫瘍移植マウスの転移能を変化させることが知られている。放射線照射による癌由来細胞株の浸潤能変化を調べ、それに関わるメカニズムを解析することは、放射線治療適応症例の選択に役立つ分子マーカーの開発や、放射線との併用で治療効果の向上が期待できる阻害剤の探索に役に立つものと考えられる。我々はこれまでに、ヒト膵癌由来細胞株2種類 (MIAPaCa-2 及び PANC-1) を用い、X 線および炭素線照射

により浸潤能が変化すること、またその応答は細胞株間で異なるというデータを得ている。このような応答差は他の癌由来細胞株でもみられるのか確認するため、昨年度はさらに 30 種のヒト癌由来培養細胞株及び1種の正常組織由来繊維芽細胞株を用い、X 線または炭素線照射後の浸潤能変化を調べた。今年度は炭素線照射後に浸潤能が上昇する細胞株に着目し、照射後の浸潤抑制に有効な阻害剤を同定した。

**2. 前年度までに得られている結果**

これまで我々は、ヒト膵癌由来細胞株2種類 (MIAPaCa-2 及び PANC-1) を用い、X 線及び炭素線照射後の浸潤能変化について解析を行ってきた。その結果、MIAPaCa-2 と PANC-1 細胞は X 線照射によって共に浸潤能が誘導されるが、炭素線照射の場合、MIAPaCa-2 では浸潤が抑制され、PANC-1 では浸潤が上昇することを見出した。MIAPaCa-2 細胞株が X 線により浸潤誘導されるメカニズムとして、マトリックスタンパク質分解酵素の MMP-2 と、アクトミオシンの収縮を制御する Rho-associated coiled-coil forming protein (ROCK) が関わっていることを明らかにした (Fujita M et al, Cancer Sci., 2011)。また、炭素線照射後の PANC-1 の浸潤能の上昇にはセリンプロテアーゼの plasmin や uPA が重要であることを見いだした。さらに、PANC-1 も MIAPaCa-2 と同様にスピンドル状態と球状状態の変換が可能であるため、PANC-1 の浸潤の抑制には、セリンプロテアーゼ阻害剤と ROCK 阻害剤を合わせて用いる必要がある事を明らかにした (Fujita M et al, Cancer Sci., 2012)。

MIAPaCa-2 及び Panc-1 で見られた炭素線照射後の浸潤能変化は、これらの2細胞株に特異的な現象か、あるいは他の癌種由来細胞株でも見られるのか確認するため、昨年度はさらに 30 種のヒト癌由来培養細胞株 (子宮頸癌、肺癌、食道癌、大腸癌、膵臓癌、脳腫瘍由来細胞株) 及び1種の正常組織由来繊維芽細胞株を用い、X 線(4 Gy) 及び炭素線(2 Gy)照射により浸潤能が変化する細胞株をスクリーニングした。その結果、非照射群に対し X 線照射後に 25%以上の浸潤能の増加が認められたのは 6 細胞株 (食道癌由来 5 種、膵癌由来 1 種) であり、25%以上の低下が確認されたのは 7 細胞株 (脳腫瘍由来 4 種、子宮頸癌由来 2 種、肺癌由来 1 種) であった。また、炭素線照射後に上昇が認められたのは 4 細胞株 (脳腫瘍由来 1 種、食道癌由来 2

種、子宮頸癌由来1種)であり、低下が確認されたのは11細胞株(脳腫瘍由来6種、食道癌由来2種、子宮頸癌由来1種、大腸癌由来2種)であった。また、炭素線照射で浸潤能が2倍以上上昇する細胞株として、PANC-1以外に脳腫瘍由来細胞株SF126が同定された。これらの結果より、炭素線照射は大多数の癌細胞株において浸潤抑制効果が高いこと、また、まれにPANC-1やSF126の様に浸潤能が2倍以上上昇する細胞株が存在することが明らかとなった。

### 3. 照射対象物の種類と数・照射ビームの種類

#### 照射対象物の種類と数:

ヒト膵癌由来培養細胞株PANC-1、MIAPaCa-2、ヒト脳腫瘍由来細胞株SF126を用いた。

#### 照射ビームの種類:

HIMAC (生物照射室、粒子数:  $2.0 \times 10^9$  pps) を使用し、290Mev 炭素線 2 Gy (MONO, LET: 80KeV) を細胞に照射した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

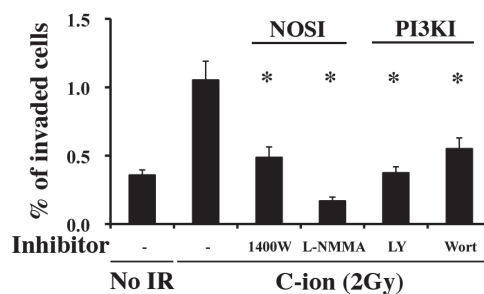
今年度は、まず、炭素線照射後に浸潤能が上昇するPANC-1に注目し、照射後の浸潤能の抑制に効果的な阻害剤を探索した。文部科学省新学術領域研究・がん支援・化学療法基盤支援活動が提供する、標準阻害剤キット(含まれる阻害剤: 285種)を用い、照射後の浸潤能を40%以上抑制できる阻害剤をスクリーニングしたところ、一酸化窒素合成酵素(NOS)の阻害剤2種及び、PI3Kの阻害剤2種が有効である事が明らかとなった(図1)。そこで、次にPANC-1の浸潤における一酸化窒素の意義について調べた。PANC-1を、一酸化窒素を産生している細胞を検出する試薬(DAF-2DA)で染色したところ、全細胞中の一酸化窒素産生細胞の割合はわずか4%であったのに対し、浸潤した細胞ではその殆ど(88%)が一酸化窒素産生細胞であることが明らかとなった。また、PANC-1浸潤細胞では、特にNOS1の発現が顕著に高いことも確認された。このことから、一酸化窒素を産生する細胞群はPANC-1の浸潤において重要な役割を担っている事が示唆された。また、全細胞中の一酸化窒素産生細胞の数は、炭素線照射により4%から18%(4.5倍)に増加する事、これに対し、炭素線照射後に浸潤する細胞数も約3.5倍に増加し、その浸潤細胞の84%は一酸化窒素を産生する細胞であった事から、炭素線照射後の一酸化窒素産生細胞数の増加が、炭素線照射後の浸潤細胞数の増加と関連している事が示唆された。

一酸化窒素産生細胞は他の細胞株の浸潤においても重要な役割を担っているのか、SF126細胞を用いて調べたところ、PANC-1の浸潤細胞と同様にSF126の浸潤細胞においてもNOSの発現量が全体の細胞に比べ高いことが確認された。炭素線照射により、PANC-1の一酸化窒

素産生細胞数が増加するが、我々は培地中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>(一酸化窒素の代謝物であり、一酸化窒素に比べ安定的に測定できる)の量も炭素線照射後に上昇する事を確認している。SF126及びMIAPaCa-2細胞を用いて、炭素線照射後の培地中のNO<sub>2</sub><sup>-</sup>量を調べたところ、炭素線照射後に浸潤能が上昇するSF126細胞ではPANC-1と同様にNO<sub>2</sub><sup>-</sup>量が上昇すること、一方で、炭素線照射により浸潤能が減少するMIAPaCa-2細胞では、NO<sub>2</sub><sup>-</sup>量は減少する事を見いだした。さらに、MIAPaCa-2細胞では、炭素線照射により一酸化窒素産生細胞の数も減少することを明らかにした。これらのことから、一酸化窒素産生細胞はPANC-1のみならず、複数の細胞株の浸潤において重要であり、また、照射後の浸潤能変化にも関与する可能性が示唆された(論文投稿中)。

今年度は本課題の最終年度である。本課題により、①ヒト膵癌由来細胞株MIAPaCa-2及びPANC-1では、特に、炭素線照射後の浸潤能変化が細胞株間で異なる事、その変化にはMMP-2やセリンプロテアーゼ、及びアクトミオシンの収縮を制御するRhoシグナルが重要である事を見いだした。また、②炭素線照射はX線照射に比べ、大多数の癌細胞株において浸潤抑制効果が高いこと、しかし、まれにPANC-1やSF126のように浸潤能が2倍以上上昇する細胞株が存在することが明らかとなった。③炭素線照射により上昇するPANC-1の浸潤能の抑制にはNOSの阻害剤やPI3Kの阻害剤が有効である事、さらに、④炭素線照射後の浸潤能変化には一酸化窒素産生細胞が重要である事が複数の細胞株で示唆された。今後は、本課題で見いだされた阻害剤のターゲット分子に着目し、それらがどのように照射後の浸潤変化に関与するのか明らかにし、また、なぜ特定の細胞株でのみ照射後に浸潤能が上昇するのか調べることで、照射後の浸潤変化の予測に役立つ基礎データを取得することが期待される。

図1. 炭素線照射後のPANC-1の浸潤能の抑制に効果的な阻害剤



放医研 重粒子医科学センター  
先端粒子線生物研究プログラム  
Advanced radiation biology research program,  
Research Center for Charged Particle Therapy,  
National Institute of Radiological Sciences, NIRS.

局所再発腫瘍における炭素イオン線抵抗性獲得と  
それに伴う転移に関わる性質変化に関する研究  
Induction of carbon ion beam resistance and changes in the metastatic potential in the  
local recurrent tumor model (12J183)

佐藤克俊<sup>a</sup>、入江大介<sup>a, b</sup>、森竹浩之<sup>a</sup>、今井高志<sup>a</sup>、下川卓志<sup>a</sup>  
K. Sato<sup>a</sup>, D. Irie<sup>a, b</sup>, H. Moritake<sup>a</sup>, T. Imai<sup>a</sup>, T. Shimokawa<sup>a</sup>

Abstract

The aim of this study is to investigate whether the repetition of carbon-ion beam (C-ion) irradiation generates C-ion resistant cancer cells, and whether the underlying mechanisms between the C-ion and X-ray resistance are different. The mouse squamous cell carcinoma cell line NRS1 was irradiated with a total dose of 30 Gy of 290 MeV/n C-ion beam, and then the irradiated NRS1 cells were established as in vitro C-ion resistant cancer cell NRS1-C30 (C30). The result from colony formation assay showed that the C30 cells acquired significant resistance to C-ion beam compared with NRS1 cells. Interestingly, X-ray resistance was not observed in the C30 cells. Two in vivo models, the NRS1-GT180 (GT180) and NRS1-CT90 (CT90) tumors, which were irradiated with a total dose of 180 Gy of  $\gamma$ -ray and 90 Gy of C-ion respectively, were established as regrown tumor models after  $\gamma$ -ray and C-ion radiotherapy. The result from measurement of tumor characteristics showed that the tumor growth and lung metastasis of GT180 tumors were significantly promoted, and the survival period of GT180 tumor-bearing mice was strikingly shortened compared with that of NRS1 tumors. On the other hand, these changes were not observed for CT90 tumors.

1. 研究の目的とバックグラウンド

in vitro および in vivo での照射後の腫瘍再発モデルを用いて、炭素イオン線照射後に再増殖した腫瘍またはがん細胞が炭素イオン線抵抗性を獲得するか、さらに、それに伴い増殖能や転移能等の悪性化に関わる性質が変化するかについても評価し、これらに関わる分子機構を解明することを目的とする。本研究と平行して、X線抵抗性がん細胞株も樹立し、得られた結果を比較することで両線質による抵抗性機構の相違につ

いても検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

①in vitro における X線及び炭素イオン線抵抗性がん細胞株の樹立

マウス扁平上皮がん細胞株 NRS1 細胞に対し総線量 60 Gy の X 線を照射し、X 線抵抗性がん細胞 NRS1-X60 (X60) 細胞を樹立した。X 線を 10 Gy 照射し、コロニー形成法により X 線感受性を解析した結果、X60 細胞は NRS1 細胞に比べて約 4 倍 X 線抵抗性であった。加えて炭素イオン線抵抗性を評価した結果、興味深いことに親株に比べて約 9 倍炭素イオン線抵抗性を示した。

②in vivo における $\gamma$ 線照射後の再発腫瘍モデルの樹立

C3H/He マウスに移植した NRS1 細胞に対して総線量 180Gy の $\gamma$ 線を照射し、その後再増殖した腫瘍 (GT180) を $\gamma$ 線照射後の再発腫瘍モデルとして樹立した。非照射時におけるこれらの腫瘍増殖率を測定した結果、GT180 腫瘍の増殖率は NRS1 腫瘍の約 2 倍であった。

3. 今年度の研究内容

in vitro モデルでは NRS1 細胞に 1 回 5 Gy の炭素イオン線照射を 6 回繰り返す、総線量 30 Gy 照射後に生存したがん細胞株を炭素イオン線抵抗性がん細胞株 NRS1-C30 (C30) として樹立した。これらの X 線及び炭素イオン線感受性をコロニー形成法により解析し、C30 細胞が炭素イオン線や X 線抵抗性を獲得するかどうか評価した。

in vivo モデルでは、C3H/He マウスの右下肢大腿部へ移植した NRS1 腫瘍に対し、1 回 15Gy の炭素イオン線を、総線量 90Gy に達するまで繰り返す照射し、その後再増殖した腫瘍 (CT90) を炭素イオン線照射後の

再発腫瘍モデルとして樹立した。さらに、NRS1、GT180、CT90 腫瘍の増殖能、肺転移能、担がんマウスの生存率を解析し、NRS1 腫瘍と比較したそれらの性質について評価した。

利用した炭素イオン線のエネルギーは 290 MeV/n とし、in vivo 及び in vitro 共に照射対象物を 6cm SOBP の中心に設置して照射実験を行った。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

##### ①In vitro における炭素イオン線抵抗性ががん細胞株の樹立

炭素イオン線抵抗性ががん細胞株 NRS1-C30 (C30) 及び親細胞株 NRS1 に対し炭素イオン線 5 Gy もしくは X 線 10 Gy を照射し、その後コロニー形成法により生存率を測定した。その結果、NRS1 細胞に比べて C30 細胞は 2.9 倍炭素イオン線抵抗性であった (T 検定、 $p=0.024$ )。一方、X 線感受性は両者とも同等であった ( $p=0.222$ )。この結果より、C30 細胞は炭素イオン線のみ抵抗性を獲得したことが示された。

##### ②In vivo における $\gamma$ 線及び炭素イオン線照射後の再増殖腫瘍の性質の解析

親腫瘍 NRS1、 $\gamma$ 線及び炭素イオン線照射後の再増殖腫瘍 GT180 及び CT90 を C3H/He マウスに移植し、それぞれの増殖能を測定した。増殖曲線の直線部分から NRS1、GT180 及び CT90 腫瘍の増殖率の平均値と標準偏差を求めた結果、それぞれ  $192.5 \pm 39.4$ 、 $378.9 \pm 105.3$ 、 $236.9 \pm 21.8$  mm<sup>3</sup>/日だった。T 検定による比較の結果、GT180 腫瘍は NRS1 腫瘍よりも増殖能が有意に高かった ( $p=0.008$ )。一方、CT90 腫瘍は NRS1 腫瘍と同等の増殖能だった ( $p=0.523$ )。

各腫瘍を C3H/He マウスに移植し、その 2 週間後に肺表面に形成された転移巣を解析した結果、NRS1、GT180 及び CT90 腫瘍の肺転移数の平均値と標準偏差は、NRS1、GT180 及び CT90 腫瘍でそれぞれ  $107.0 \pm 74.6$ 、 $235.0 \pm 143.5$  及び  $91.5 \pm 62.6$  個であった。T 検定の結果、GT180 腫瘍の肺転移数は NRS1 腫瘍よりも有意に高かった ( $p=0.042$ )。一方、CT90 腫瘍は NRS1 腫瘍と同等の肺転移数だった ( $p=0.190$ )。

さらに各腫瘍を C3H/He マウスに移植し、それらの生存率を解析した。その結果、NRS1、GT180、CT90 腫瘍を移植されたマウスの 50%生存期間はそれぞれ、29、18、26.5 日であった。この結果を Mann-Whitney U 検定により比較した結果、GT180 腫瘍は NRS1 腫瘍よりも有意に生存期間を短縮させることが示された ( $p=0.006$ )。一方、CT90 腫瘍のマウス生存率へ与える影響は NRS1 腫瘍と同等であった ( $p=0.182$ )。

以上の結果より、繰り返しの $\gamma$ 線照射後の再増殖腫瘍は悪性化する可能性が示された。一方、繰り返しの炭素イオン線照射は腫瘍の悪性化への寄与が少ないことが示された。

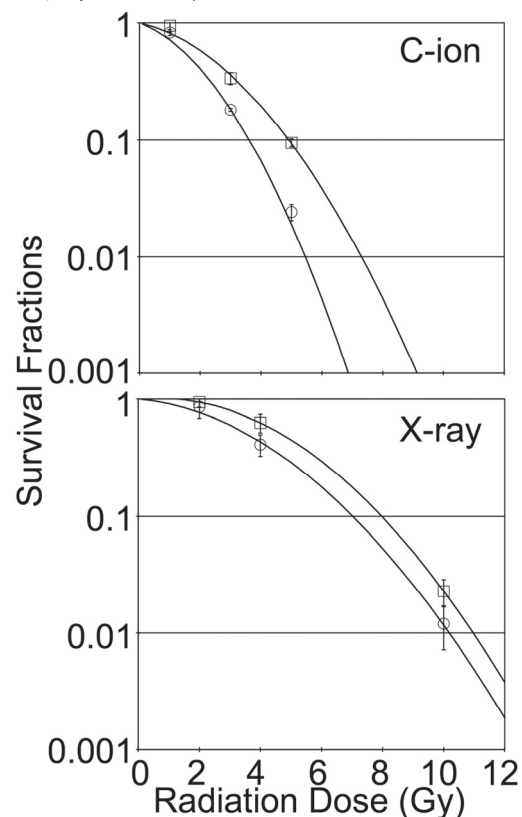


図. 1 NRS1 及び C30 細胞の炭素イオン線 (上段) 及び X 線照射後の生存率 (下段)。NRS1 及び C30 細胞はそれぞれ円及び四角で示す。プロットとエラーバーは平均値と標準偏差である。

a. 放医研 重粒子医科学センター 先端粒子線生物研究プログラム

Advanced radiation biology research program, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, NIRS.

b. 放医研 重粒子医科学センター 病院

Research Center Hospital, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, NIRS

ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究  
Effectiveness and Safety of Heavy Ions on Human Cancer Tissues  
Maintained in SCID Mice  
(12J185)

野村大成<sup>a</sup>、梁 治子<sup>a</sup>、足立成基<sup>a</sup>、坂巻 靖<sup>a</sup>、吉留克英<sup>a</sup>、野々村祝夫<sup>b</sup>、古澤 佳也<sup>c</sup>  
T. Nomura<sup>a</sup>, H. Ryo<sup>a</sup>, S. Adachi<sup>a</sup>, Y. Sakamaki<sup>a</sup>, K. Yoshidome<sup>a</sup>, N. Nonomura<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>c</sup>

## Abstract

Effectiveness and safety of heavy ions on human lung and prostate cancer, and those on normal tissues were examined with the use of these tissues maintained in C3H/HeJ/N0s-*scid* mice. Dose dependent suppressing effects of carbon ion, helium ion and X-rays were shown on human lung cancer (n=4~12) and prostate cancer (n=4~7) tissues. RBE was  $C \gg He > X$  in lung cancer and  $C > He = X$  in prostate cancer.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

ヒト組織に対する拒絶反応を無くした SCID マウスにヒト臨床がん組織を移植維持し、重粒子線（炭素イオン、ヘリウムイオン）のヒトがん組織への直接治療効果（有効性）を、X線と併せて調査研究するとともに、SCID マウスに移植維持したヒト正常組織への重粒子線による組織障害（安全性）を調査することより、有効かつ安全な重粒子医療の発展につなげ、国民の健康・医療・福祉の向上に貢献するのを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

2012 年度後期は、ヒト肺線がんおよび正常肺組織を移植維持した SCID マウスに重粒子線照射を行い、ヒト組織に対する有効性と安全性を調べた。炭素線および X 線照射により、ヒト肺線がん組織（575-1L034、n=7~8）の線量依存的増殖抑制がみられた。炭素線の増殖抑制の RBE は、約 5 であった。照射マウスにおいて、高線量 X 線（8~10 Gy）により照射部位の脱毛がみられ、毛色（Agouti）が白色に変化した。毛根の色素細胞の死による。しかし、炭素線 5 Gy では、毛色変化は見られなかった。

## 3. 今年度の研究内容

ヒト肺線がん組織（575-1L034）とヒト前立腺がん組織（415）、ヒト正常肺組織 4 種、ヒト正常甲状腺組織 1 種を医薬基盤研究所にて、麻酔下で C3H/HeJ/N0s-*scid*;LPS<sup>-</sup> マウスの両下腿部に皮下移植した。移植約 1 か月後（~200mm<sup>3</sup>）、また、ヒト正常組織は移植 1 週間後に、一つの照射箱に 2 匹を麻酔下で固定し、重粒子線センターにて炭素線、ヘリウム線の照射、医薬基盤研にて X 線照射を行った。照射終了後直ちに医薬基盤研究所に持ち帰り飼育観察を行った。炭素線照射条件は、C290MeV/μm、ピーク幅 SOBP60mm、照射野サイズ φ 10cm、線量モニター値 3.596E-5 Gy/count で、およそ 1 Gy/min 程度の線量率で照射した。ヘリウム線照射条件は、150MeV/μm、ピーク幅 SOBP60mm、照射野サイズ φ 10cm、モニター値 3.537E-5 である。X 線は、150KeV、20mA、0.5mm Al+0.2 mm Cu、線量率 0.97Gy/min である。遮蔽には、鉛板を用いた。

### 1) 炭素線照射実験

2013 年 4 月 25 日、前立腺がん移植部位（両下腿部）に炭素線 0、0.5、1、3、5 Gy の照射、医薬基盤研究所にて X 線 5、10 Gy の照射も行った。X 線 5 Gy（3 匹）以外は各線量群 4 匹（計 27 匹）である。また、ヒト正常肺にも炭素線 0、0.5、1 Gy（各 1 匹）の照射を行った。定期的に腫瘍サイズを測定し、腫瘍が大きくなった時点（2 か月）で観察を終了した。正常肺移植マウスに関しては、照射後 1 週間で安楽殺し、ヒト肺組織の病理学および遺伝子発現変化解析（マイクロアレイ）、マウス皮膚、直腸組織の病理学的調査を行った。

肺線がんおよび前立腺がんについて 9 月 10 日に同様の追加実験を行った。肺線がんおよび前立腺がん各線量群 2 匹計 20 匹に照射した。X 線は、肺がんは 2 Gy（4 匹）、前立腺がんには 2 Gy（2 匹）と 10 Gy（4 匹）を照射した。正

常肺組織には、0、1 Gy 各群 1 匹と 0.5 Gy 2 匹に照射し、正常甲状腺には0、0.5、1 Gy 各 1 匹に照射した。

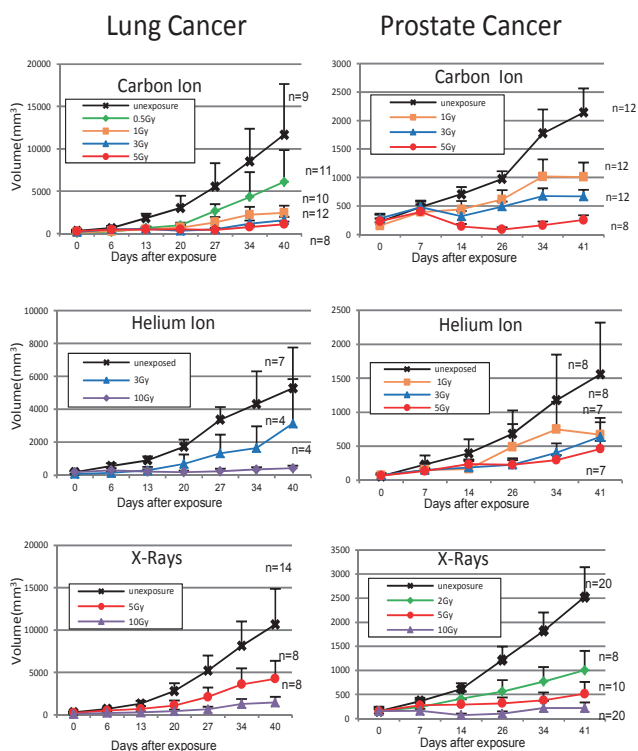
## 2) ヘリウム線照射実験

ヘリウム線照射は上記炭素線照射と同様の方法で、2013年7月3日にヒト前立腺がん組織移植部位に0、0.5、1、3、5 Gy (各群4匹、計20匹) 照射を行った。また、2 Gy (2匹)、5 Gy (2匹)、10 Gy (4匹) のX線照射を行った。ヒト正常肺 (2種) には、ヘリウム線0、1、3 Gy (各1匹) を照射した。

## 4. 今年度の研究成果と解析

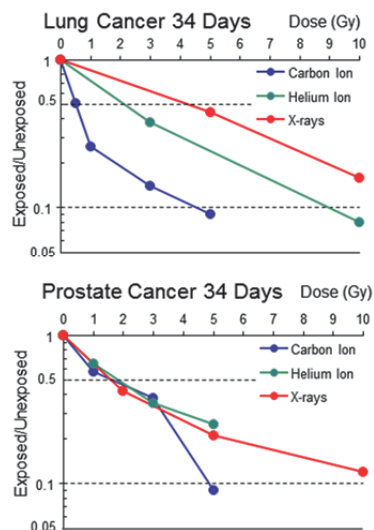
### 1) 炭素線、ヘリウム線によるヒト肺腺がんおよび前立腺がんの増殖抑制効果

がん腫瘍の最大径と最少径を表皮上からスライドキャリパーで測定し、Houchins の式により腫瘍体積を求め、時間経過を図に示した。肺腺がんおよび前立腺がんともに、図に示すごとく、炭素線、ヘリウム線、X線それぞれにおいて、照射線量依存照射線量依的に増殖抑制効果がみられた。



照射後34日目に、非照射群に対する照射線量による増殖抑制効果を比較し図に示した。肺がんにおいては、RBEは炭素線で約5、ヘリウム線で2以下であった。前立腺がんにおいては3 Gy までは炭素、ヘリウム、X線に差は

なく、炭素線大量照射 (5 Gy) で肺がんと同じレベルの抑制効果がみられた。炭素線のRBEは約2である。



### 2) ヒト正常肺および甲状腺組織への影響

病理学的解析に加え、炭素線およびX線照射したヒト正常肺組織からRNAを抽出し、マイクロアレイによる遺伝子発現の変化を調査した。原子炉中性子線により正常甲状腺で特異的に反応した14遺伝子 (文献2) は、正常肺の炭素線照射によっては1個を除きみられなかった。正常甲状腺における炭素線照射での遺伝子発現変化を解析している。

## 参考文献

1. Taisei Nomura, Shigeki Adachi, Haruko Ryo, et al. Differential radiation sensitivity to morphological, functional and molecular changes of human thyroid tissues and bone marrow cells maintained in SCID mice. *Mutat Res.* 657(1): 68-76, 2008.
2. Shigeki Adachi, Haruko Ryo, Taisei Nomura, et al. Effects of Fission Neutrons on Human Thyroid Tissues Maintained in SCID Mice. *Mutat Res.*, 696, 107-113 2010.
3. Nomura T. Opening lecture, Direct effects of radiation and chemicals on human tissue maintained in super-SCID mice. 11<sup>th</sup> Int. Conference on Environmental Mutagens. Proceedings. Page 45-46. Cataratas do Iguassu São Paulo, Brazil. Nov. 3-8, 2013.

- a. 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部、
- b. 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学
- c. 放医研重粒子



## 頭頸部癌における EGFR, IGF-1R と重粒子線の関係の検討

The relation between EGFR, IGF-1R and heavy ions in head and neck carcinoma  
(13J186)

松本文彦<sup>a</sup>, 唐澤久美子<sup>b</sup>

F Matsumoto<sup>a</sup>, K Karasawa<sup>b</sup>

### Abstract

The aim of this study is to evaluate the effect of carbon ion radiotherapy and radiosensitization of cetuximab for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). We used FaDu from ATCC. We performed western blotting to evaluate expression levels of p-EGFR and EGFR after radiotherapy with cetuximab. RT PCR array was examined to RNA after carbon ion radiotherapy and cetuximab. Western blotting showed enhancement of the expression level of p-EGFR by 4Gy radiation and the expression was suppressed by cetuximab. PCR array was performed (using RT<sup>2</sup> PCR array, Qiagen) according to the manufacturer's instructions. Eighty-four genes that related to EGF/PDGF signaling pathway were examined. The changes were shown in gene expression relevant to apoptosis. IL-2 and LTA showed high expression in cetuximab treatment and carbon ion radiation combined with cetuximab compared to control. This project is still underway. We plan other experiment to evaluate radiosensitization of cetuximab to carbon ion radiotherapy in HNSCC.

1. 研究の目的とバックグラウンド  
増殖因子とその受容体からのシグナルは、腫瘍の発生・進展に大きな役割を果たしている。近年、癌治療の分子標的としてチロシンキナーゼ活性を有する増殖因子受容体が注目されている。消化器癌などでは、epidermal growth factor receptor (EGFR)などを標的とする分子標的治療薬の開発、臨床試験が進み、一部はすでに臨床応用され放

射線治療との併用で高い効果を示している。本邦では cetuximab が頭頸部癌においても認可され放射線併用で用いられるようになってきた。しかしながら、cetuximab の頭頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療との併用に関しては十分な研究が進んでいないのが現状である。そこで EGFR と抗 EGFR 抗体の重粒子線治療における働きを γ線と炭素線で検討し、分子標的治療薬と重粒子線の併用によるさらなる腫瘍制御の可能性を検討する。

EGFR の発現と頭頸部扁平上皮癌に対する炭素線照射の効果との関係。抗 EGFR 抗体 (Cetuximab) 併用による重粒子線照射効果の変化の検討

### 2. 今年度の研究内容

ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いた γ線による EGFR のタンパク発現の変化  
ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いた炭素線照射および cetuximab 併用による PCR array を用いた RNA の変化の検討

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

本課題は平成 25 年度後期に採択され、初回の陽子線照射実験を 12 月 2 日施行した。報告時現在、実験結果の解析中であり十分な結果が得られていない。

ウェスタンブロットを用いて γ線における EGFR および p-EGFR の発現状況及び変化を検討した。γ線照射による EGFR の変化は認められなかったが、p-EGFR においては 4Gy 照射で発現の上昇があり cetuximab の投与によりそれらが抑制されることが認められた。

PCR array にて、EGF および PDGF シグナリングに関係する遺伝子 84 種類を炭素線照射および cetuximab の投与の有無について検討を行った。Cetuximab 投与群および cetuximab と炭素線の併用群において、いくつかの遺伝子の発現変化が認められた。特にアポトーシスに関係する遺伝子において変化が多く認められ、cetuximab 投与および炭素線併用において IL-2、LTA が著明に上昇していた。

今回はまだ十分に実験が行えていないが、来年度も引き続き本実験を行う予定である。報告時現在、実験体制、器具も整備されたので来年度に充実した研究が行えるものと期待している。引き続き  $\gamma$  線と炭素線における ctuximab の効果を頭頸部扁平上皮癌細胞で解析していく予定であり、今回得られたデータはその足がかりとなるには十分と考える。

図 1 :  $\gamma$  線を用い cetuximab を照射 6 時間まえに投与し照射後 10 分、1 時間、4 時間でタンパクを採取した。

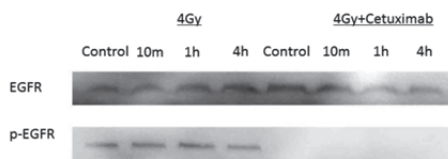


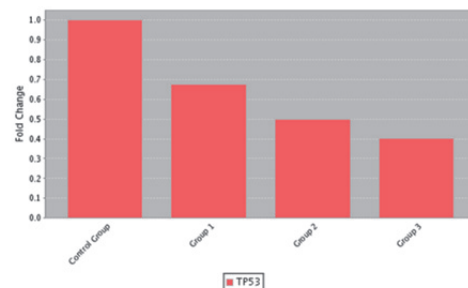
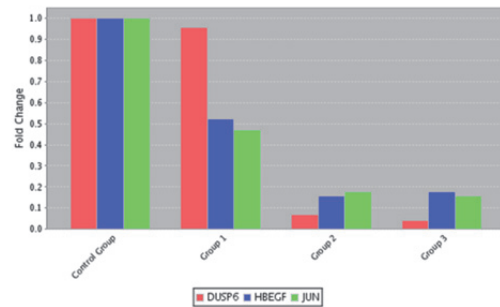
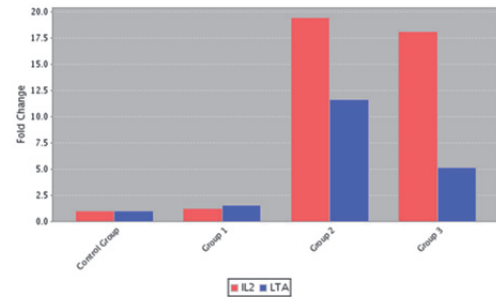
図 2 :

Group1: carbon ion 1Gy 単独

Group 2: cetuximab 単独

Group 3: carbon ion 1Gy+cetuximab

サンプルは照射後 72 時間で採取した。



- a. 国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科  
National cancer center hospital department of head and neck surgry.
- b. 放医研治療課  
National institute of radiological sciences research center hospital for charged particle therapy, treatment team

# Carbon ion irradiation for the immune system activation (*Ab-scopal effect*)

(13J187)

W. Tinganelli<sup>a,b</sup>, T. Shimokawa<sup>c</sup>, S. Yamada<sup>c</sup>, S. Koike<sup>c</sup>, F. Natale<sup>d</sup>, R. Okayasu<sup>b,c</sup> and Y. Furusawa<sup>b,c</sup>

## ABSTRACT

Carbon Ion radiation is one of the most innovative, powerful and for sure the less invasive methods for cancer treatment. Besides the well-known advantages derived from the better capacity to kill the tumor cells and to spare the healthy tissues around, tumor irradiation has been shown to produce in a statistical low number of cases not only the neoplastic malignant shrinking but also the shrink of metastasis located out of the irradiation field, a rare phenomenon known as ab-scopal effect. Even if it is not so clear the mechanistic process behind, the immune system activation seems to play a key role. To improve the understanding of this project under a molecular point of view, in the framework of the International Open Laboratory, collaboration between NIRS, GSI Darmstadt (Germany) has been done.

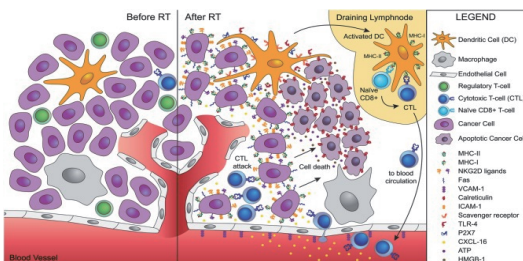
## 1. INTRODUCTION

Metastasis and tumor recurrence are the main cancer death cause. Ionizing radiation in some patient has been seen to produce a rare phenomenon known as ab-scopal effect. Despite the effect is extremely rare, its consequence on the cancer can be stunning, leading to the disappearance of malignant growths throughout the entire body also about the distal metastasis out of the irradiation field.

Study about how this happen is still on going, but is absolutely clear now that the immune system, and more specifically dendritic cells and T cells, is involved.

The idea is that the radiation would produce a complete rearrangement of the membrane cell antigens. This new “antigens set” would then be recognized by the dendritic cells as “not self” anymore and targeted by T cells (Fig.1) [1].

The purpose of our project is to study the carbon irradiation effects on the innate-adaptive immune response pathway activation true the analysis of genes expression, blood prostaglandin E<sub>2</sub> and leucocyte tumor infiltration in an experimental model were only one of two in mice-injected posterior limbs tumor were irradiated.



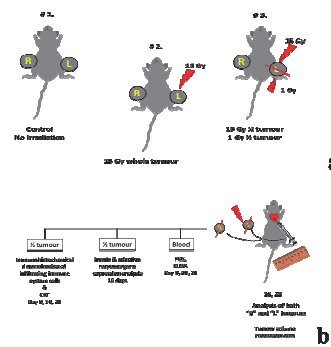
**Figure 1:** Tumor cells express new antigens set after irradiation. This could be recognize from dendritic cells as “not self” and then an immune response is activated [1].

## 2. MATERIAL AND METHODS

C3H female mice were used for our experiments. Seven days before irradiation, 10<sup>6</sup> squamous carcinoma cells (SCCVII) were injected in both mice posterior limbs.

Mice were irradiated at day zero with a 15 Gy SOBP of 6 cm at HIMAC-NIRS facility. For one experimental group (Fig 2a #3) we performed half/half tumor irradiation with 2 different doses using a collimator, 1+15 Gy.

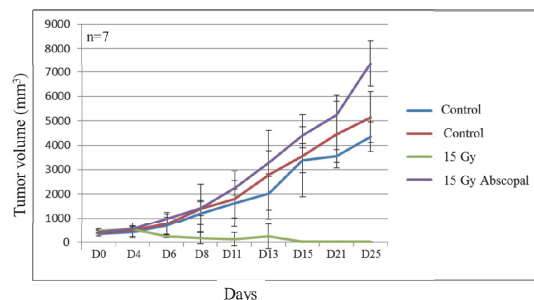
PCR array (Qiagen immune and adaptive response pathway), blood PGE<sub>2</sub> and HMGB1 ELISA and immuno-histochemistry analysis at days 9, 16 and 25 then has been done (Fig 2b).



**Figure 2:** 2a. Three different experimental groups have been used for our abscopal effect study: #1 control, #2 left limb 15 Gy irradiation and #3 left limb 1+15 Gy irradiation. 2b. Tumor growth, ELISA blood analysis, PCR array for the innate and adaptive immune response and immunohistochemistry analysis at 9, 16 and 25 days has been done. Both tumors were analyzed the irradiated tumor and the abscopal tumor (out of the irradiated field).

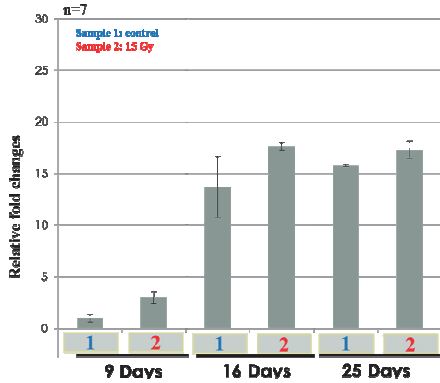
## 3. RESULTS

The first end point of our results was to measure the irradiated, the ab-scopal and the control tumors growth during the time. An increased volume for the abscopal tumor (out of the irradiation field) after 25 days has been found (Fig 3). The idea is that this happen for the increased release of PGE<sub>2</sub> after irradiation that should produce a phenomenon known as Phoenix rising effect [2]. Besides this, PGE<sub>2</sub> could increase the T regulatory cells, well known for their immune suppressor activity in tumor infiltrations [3].



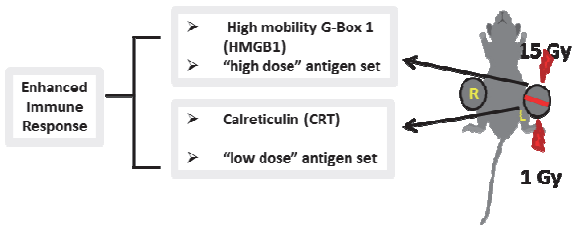
**Figure 3:** Twenty-five days tumor growth curve.

Measures of the blood PGE<sub>2</sub> level in mice have been done (Fig 4). Nine days after irradiation the PGE<sub>2</sub> level was 3-4 times higher in the irradiated mice. Sixteen and 25 days after irradiation the PGE<sub>2</sub> level was not significant different from the control. Anyway PGE<sub>2</sub> release level has not been normalized for the tumor mass.



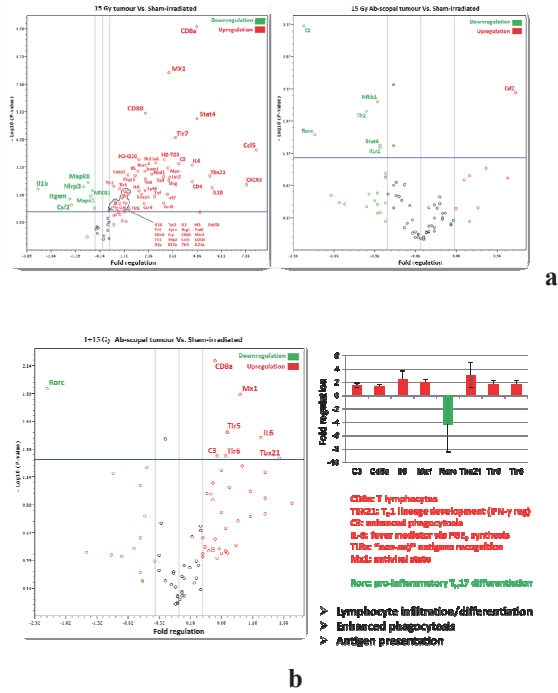
**Figure 4:** PGE<sub>2</sub> ELISA relative fold changes for in vivo C3H female mice experiments after 9, 16 and 25 days. All the results have been normalized for the 9 days control.

To look at the immune-system genes expression a PCR array for the innate and adaptive immune response pathway (96 well plates from Qiagen) have been used. Clear immune-system pathway activation has been found in the 15 Gy irradiated tumor while no activation has been found for the abscopal tumor. In one experiment we performed a half/half 1+15 Gy tumor irradiation (fig).



**Figure 5:** The double irradiation fields could produce a double set of antigens in 2 different cell populations, “low antigen set” and “high antigen set”. Those two populations than would contribute to the immune-system enhancement.

In this last irradiation protocol the immune and adaptive pathway was activated. Even if the experiment should be repeated to confirm it, the idea that the double irradiation field would be able to stimulate 2 different cells populations with both the “low dose antigens” and the “high dose antigens” necessary for the correct activation of the immune-system it looks here promising.



**Figure 6:** PCR array results of 15 Gy irradiated tumor (a left figure) compared with the 15 Gy abscopal (a right figure) and the 1+15 abscopal (b figure).

#### 4. REFERENCES

[1] Demaria S, Formenti SC. Radiotherapy effects on anti-tumor immunity: implications for cancer treatment. *Front Oncol.* 2013 May 22;3:128  
 [2] Li F, Huang Q, Chen J, Peng Y, Roop DR, Bedford JS, Li CY. Apoptotic cells activate the "phoenix rising" pathway to promote wound healing and tissue regeneration. *Sci Signal.* 2010 Feb 23;3(110)  
 [3] Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jan;63(1):67-72

<sup>a</sup>GSI, Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany

<sup>b</sup>International Open Laboratories, NIRS, Chiba, Japan

<sup>c</sup>Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS, Chiba, Japan

## 哺乳動物 ES 細胞に対する重粒子線の影響の解析

Effect of heavy ion particles to mouse ES cells at NIRS-HIMAC

(11J265)

吉田佳世<sup>a</sup>、木津あかね、北田紘平、江口-笠井清美<sup>b</sup>、森田隆<sup>a</sup>

K. Yoshida<sup>a</sup>, A. Kizu<sup>a</sup>, K. Kitada, K. Eguchi-Kasai<sup>b</sup>, T. Morita<sup>a</sup>

### Abstract

It is important to estimate the influence of space radiation on the human body during long stays in space including missions to International Space Station (ISS), the Earth's moon, or Mars. In order to estimate radiation effects, we selected a way to expose mouse ES cells to the space environment in a frozen condition. We will analyze the ES cells on DNA damages, chromosome aberrations, developmental capability after getting the sample from ISS.

We analyze the effects of heavy ion to mouse ES cells by focus formation of histone H2AX phosphorylation and chromosome aberrations to estimate the influence of space radiation.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙放射線の影響を解析することは、それらのリスクの評価および防御対策の策定に重要である。我々は、マウス ES 細胞を凍結させ、国際宇宙ステーションに打ち上げて、数年凍結保存した後、地上に戻し、放射線による細胞生存率の低下、DNA 損傷、染色体の異常、さらに、受精卵に移植後の発生を調べ、長期滞在へのリスクを評価することを計画した。2013 年 3 月にマウス ES 細胞をスペース XII 号機で国際宇宙ステーション (ISS) に ES 細胞を打ち上げ、2014 年 4 月には、約 1 年経過し、宇宙放射線に被曝したサンプルが冷凍状態で回収される予定である。この宇宙実験の結果を評価する上で重要と

なる地上での重粒子線による ES 細胞およびマウス個体への影響を測定することが目的である。

### 2. 昨年度までに得られている結果

(1) 我々は、ヒストン H2AX 遺伝子型 (H2AX+/+, +/-, -/-) を持つマウス ES 細胞を樹立することができた。Fe イオン線を照射した結果、H2AX 遺伝子を欠失したホモの ES 細胞では感受性が野生型、ヘテロ型に比較して高まることを明らかにした。

(2) 野生型およびヒストン H2AX 遺伝子を欠損させたマウス個体について、Fe イオン線を照射し、生殖細胞の染色体への影響を観察した結果、5Gy の Fe イオン線照射では、XY ボディの形状が破壊され、染色体も断裂しており染色体の維持が困難であることが示唆される。その結果、精細胞の死により、精子形成不全が起こると考えられた。

### 3. 今年度の研究内容

(1) 今年度は 2013 年 3 月に ISS に打ち上げたマウス ES 細胞が回収されるため、凍結マウス ES 細胞に、Fe イオン線を照射し、リン酸化ヒストン H2AX のフォーカスの形成で定量する実験を行った。凍結マウス細胞に Fe イオン線 (500MeV/u) を 0-2 Gy 照射し、凍結状態で大阪市立大学へ持ち帰り、解凍した後、培養し、 $\gamma$ H2AX のフォーカスを計量した。

(2) 凍結した野生型マウス ES 細胞に、Fe イオン線 (500 MeV/u) を 0-5 Gy までの線量で照射し、1 番と 2 番染色体の HISH 法で、染色体の異常をと線量の関係を解析する予定であるが、現在まだ凍結保存中である。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

凍結マウス ES 細胞に、Fe イオン線 (500MeV) を 0, 0.5, 2 Gy 照射後、培養し生じた DNA 損傷をリン酸化ヒストン H2AX のフォーカスの形成で定量する実験を行った。凍結細胞融解後の 37℃ での培養時間は 1, 6, 24 時間とした。

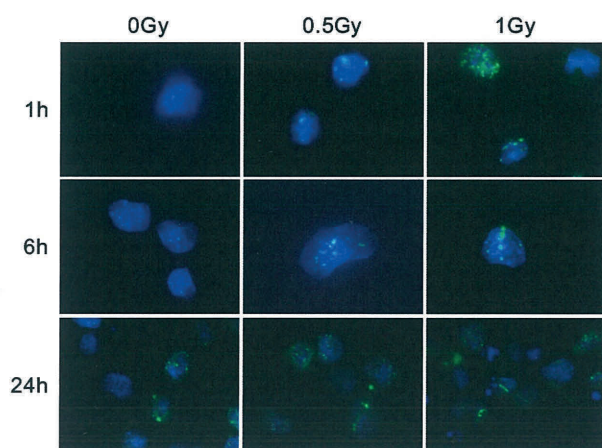


図 1 Fe イオン照射した野生型マウス ES 細胞を用いて H2AX フォーカス形成数を調べた。緑色は  $\gamma$ -H2AX のフォーカス、青色は DAPI による染色である。

図 1 に示すように、凍結状態で照射した後、培養後、 $\gamma$ H2AX のフォーカスが観察された。これらの写真をもとに、フォーカスを計数し、図 2 のグラフで示した。Fe イオン線を照射線量が 0.5, 1 Gy と増加するにしたがって、フォーカスの数は増加し、6 個存在するものも検出された。

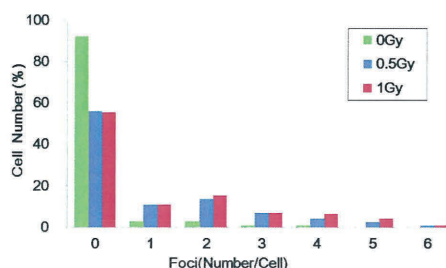


図 2. Fe イオン線照射量による  $\gamma$ -H2AX のフォーカス数の変化

また、Fe イオン線照射後の細胞培養時間による影響を解析した。その結果 1 Gy

照射の場合、培養後 24 時間では、フォーカス数が減少することが明らかとなり、6 時間の方がよいと考えられた。

次に、ヒストン H2AX 遺伝子型によるフォーカス形成の変化を解析した (図 4)。ヒストン H2AX がヘテロの状態では、フォーカス形成が野生型に比較して少なくなっていることが明らかとなった (図 5)。

以上の結果から、フォーカス形成解析には細胞当たりの計数を総合的に評価できる指標が必要であると考えられた。

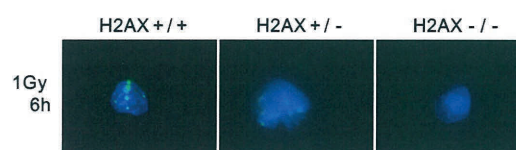


図 4. H2AX 遺伝子改変マウス ES 細胞を用いた H2AX フォーカス数の変化。

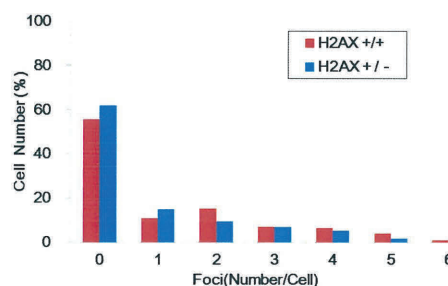


図 5. マウス ES 細胞での H2AX 発現量による  $\gamma$ -H2AX のフォーカス形成に対する影響

a 大阪市立大学大学院医学研究科遺伝子制御学,  
b 放射線医学総合研究所  
謝辞

本実験は放射線医学総合研究所重粒子線共同研究費および、JAXA および日本宇宙フォーラムとの共同研究費で実施された。  
国際学会発表

Yoshida, K., Hada, M., Eguchi-Kasai, K., Teramura, T., Cucinotta, F.A., Morita, T.:  
Detection of Chromosome Aberration by using Histone H2AX-deficient Mouse ES Cells (Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013, May 15-18, 2013, Chiba, Japan

# 重粒子線照射による粘膜炎・唾液腺障害に対する D-メチオニンの防護効果

## D-Methionine as a protector for heavy ion radiation-induced oral mucositis

(13J272)

村山千恵子<sup>a</sup>、吉川正信<sup>a</sup>、平山亮一<sup>b</sup>、鶴澤玲子<sup>b</sup>、余語克紀<sup>c</sup>、松本謙一郎<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>  
C. Murayama<sup>a</sup>, M. Yoshikawa<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, K. Yogo<sup>c</sup>,  
K. Matsumoto<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>

### Abstract

To evaluate if D-methionine (D-met) can prevent oral mucositis or salivary hypofunction resulting from heavy ion irradiation during treatment for head and neck cancers. C3H mice were irradiated with five fractionated doses of carbon ion beams (290MeV/u) or 150kV X-rays to induce oral mucositis (ulcers on tongue). D-met (150 mg/kg) was administered to mice orally 7 min before irradiation. Six days after the last irradiation, mice were sacrificed and tongues were harvested. Tongue epithelial thickness was measured. D-met administration before carbon ion beams or X-rays provided the significant protection from radiation-induced mucositis, measured by epithelial thickness. D-met increased the survival of mice exposed to five fractionated doses of carbon ion beams irradiation. Moreover, prevention of carbon ion radiation-induced acute and chronic salivary hypofunction was detected in mice receiving D-met.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線治療は優れた腫瘍への線量分布から正常組織障害は、通常の低 LET 放射線治療と比べてはるかに少ないが、やはり防護剤を用いることにより治療成績の向上が期待される。

D-メチオニンは硫黄を含む求核剤であり、明白な副作用を伴うことなく、低 LET 放射線照射または白金含有抗癌剤治療を受けている患者に対して、抗腫瘍効果を損なわず粘膜炎、聴器毒性、腎毒性などに対して予防または軽減効果を示すことが報告されている。吉川らは、米国 NIH 口腔外科部門にて D-メチオニンの低 LET 放射線照射後の口腔粘膜に対する放射線防護効果の前臨床試験を行った。そこで本研究では、D-メチオニンに対して新たに重粒子線治療による口腔内正常組織障害(粘膜炎・唾液分泌低下など)の予防薬・軽減薬としての可能性が期待できるかを検討する。

### 2. 昨年度までに得られている結果

#### 1) 口腔内正常組織障害を指標とした炭素イオン線の X 線照射に対する RBE の算出

炭素イオン線(HIMAC: 290MeV/u, 6cm-SOBP Middle, LET 50keV/ $\mu$ m)、X 線(150kV, 20mA) のマウス頭頸部への局所照射を各々 5 日間行った後に摘出舌の粘膜上皮細胞厚を計測したデータより

RBE を算出した。舌粘膜上皮細胞の菲薄化が軽度～中等度では RBE 値は一定で 1.82-1.85 であった。

#### 2) D-メチオニンの放射線防護効果

マウス舌粘膜上皮細胞障害、唾液腺障害および生存率を指標として D-メチオニンの放射線防護効果を検討した。D-メチオニン(150 mg/kg) は、照射 7 分前に経口投与後に前述の照射を行った。線量照射線量では舌粘膜上皮細胞は、むしろ肥厚傾向が観察されるが、線量の増加に伴い舌粘膜上皮細胞の菲薄化が起きる。X 線、炭素イオン線照射(6cm-SOBP Middle)ともに D-メチオニン投与により肥厚化・菲薄化が抑制されており D-メチオニンの舌粘膜上皮細胞障害防護効果が確認された。また放射線による唾液腺障害に対する D-メチオニンの防護効果をピロカルピン投与刺激後の唾液量を測定して評価した結果、照射後急性期、後期唾液腺障害ともに D-メチオニン投与により軽減されることが確認された。

#### 3) D-メチオニンの最適投与タイミング

D-メチオニンの投与タイミングは、これまで NIH でのプロトコールに準じて照射 7 分前を採用してきたが、至適タイミングの検討はなされていなかったため今回は D-メチオニンの至適投与タイミングを検討した。照射前 30 分、7 分および照射直後の D-メチオニン投与では、生食群と比べて有意な防護効果が認められたが、照射 30 分後の投与では防護効果は得られなかった。最も防護効果が大きかったのは、やはり照射 7 分前投与であった。

### 3. 今年度の研究内容

マウス舌粘膜上皮細胞障害、唾液腺障害および生存率を指標として D-メチオニンの炭素イオン線(HIMAC: 290MeV/u, 6cm-SOBP Middle, LET 50keV/ $\mu$ m)に対する防護効果を報告してきたが、本年度はさらに 1) 炭素イオン線の enter 部分における舌粘膜上皮障害(粘膜上皮の肥厚化ならびに軽度菲薄化)に対する D-メチオニンの防護効果、2) 腫瘍に対する D-メチオニンの防護効果の有無、および 3) メチオニンのレドックス能について検討した。C3H マウスの頭頸部に対し、昨年度と同様に炭素イオン線、X 線の局所照射を各々 5 日間行った。最終照射後 4～6 日目にマウスにピロカルピン投与後唾液量を測定し、組織(舌・口唇・唾液腺)を摘出した。粘膜上皮細胞厚を計測して放射線防護効果を評価した。D-メチオニン(150 mg/kg) は、照射 7 分前に経口投与した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に示すように炭素イオン線の enter 部分で観察される舌上皮粘膜細胞の菲薄化に対しても D-メチオニン是有効な防護効果を示すことが確認された。

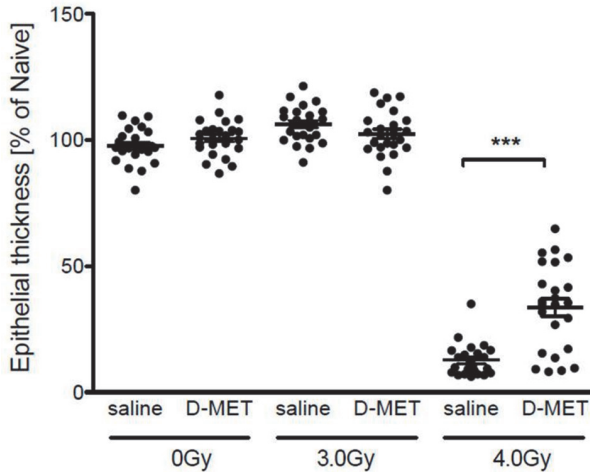


図 1. 炭素イオン線照射後の舌粘膜上皮細胞厚の変化. 頭頸部照射位置は enter. 標記線量は Dose at middle of SOBP.

D-メチオニンが腫瘍に対して防護効果を示すかを検討した。C3H マウスの下肢に移植された SCCVII 腫瘍に対して炭素イオン線を 5 日間分割照射した後、腫瘍径を測定して腫瘍増殖を観察した。D-メチオニンは照射 30 分前に経口投与した。

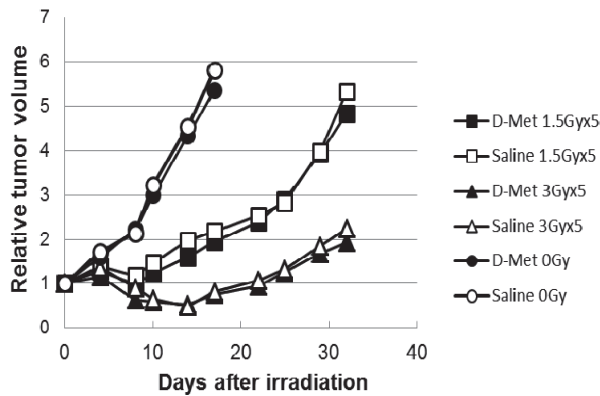


図 2. 炭素イオン線照射後の腫瘍増殖曲線. 腫瘍照射位置は SOBP middle.

図 2 に示したように腫瘍に対する防護効果は認められなかった。

メチオニンのレドックス能 (ヒドロキシラジカルの消去能、還元力) について検討した結果、in vivo Redox 状態についてメチオニンの投与による差は見られなかった (図 3)。

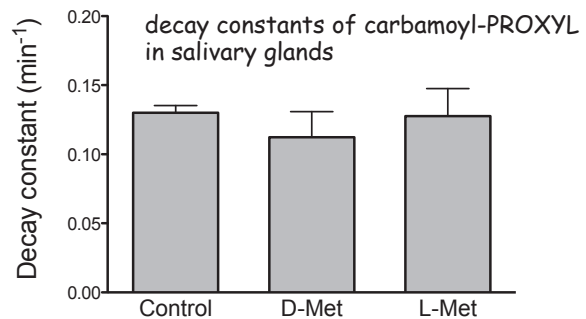
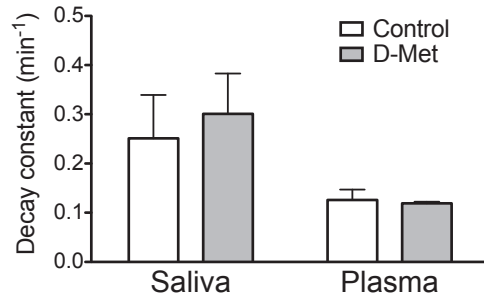
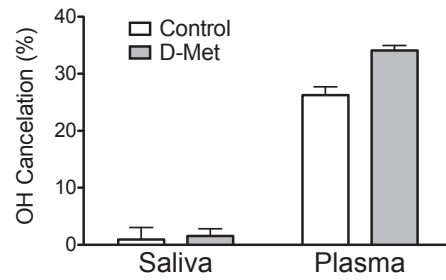


図 3. メチオニンのレドックス能の測定

#### 5. まとめ

D-メチオニンが炭素イオン線照射時に腫瘍の抗癌効果を損なうことなく正常組織に対して選択的な防護作用 (舌粘膜上皮細胞の肥厚・菲薄化、唾液腺障害の軽減ならびに生存率の改善) を示すことを明らかにした。作用機序についても検討中であり、D-メチオニンの抗酸化能 (OH ラジカル、過酸化水素の消去) は弱いことを確認した。また D-メチオニンは安定ニトロキシドラジカルであるテンポールとの併用で相乗的な放射線防護効果を示すことが報告されており D-メチオニンの作用機序解明を急ぎたい。D-メチオニン併用炭素イオン線分割照射実験で得られた唾液量および生存率に対する改善効果は臨床的有用性を示唆するものである。今後は、他の正常組織に対する防護効果についても検討を拡大し D-メチオニンの適応条件の最適化を図りたい。低 LET 放射線または重粒子線に対して有効な防護効果を示す防護剤の相違を明らかにし、重粒子線治療に適した放射線防護剤開発を進めたい。

- 東海大学・医学部
- 放医研・重粒子医科学センター
- 北里大学



## 重粒子線利用による植物品種識別法の開発

Development of cultivar identification method using heavily ion-beams.

(11J277)

田畑哲之<sup>a</sup>、松山知樹<sup>b</sup>、古川浩二<sup>c</sup>、渡邊 学<sup>d</sup>、村上 健<sup>e</sup>

S.Tabata<sup>a</sup>, T. Matsuyama<sup>b</sup>, K. Furukawa<sup>c</sup>, M. Watanabe<sup>d</sup> and T. Murakami<sup>e</sup>

### Abstract

Mutation induction by ion-beam irradiation is a general-purpose technique used for plant breeding because it has a high LET. On the other hand, some of irradiated plants are phenotypically indistinguishable but have the mutations in their genomic DNA. We will use them and demonstrate the development of 'DNA marks' for cultivar identification, especially in vegetative crops. The following steps allow for mutated cultivar identification and may apply to cultivar identification of vegetative crops after ion-beam irradiation: 1) The investigation and selection of stable morphological characteristics. 2) Detection of DNA mutations in non-coding regions; for example, repeated sequences or retrotransposons. In the present study, we have raised plants induced by ion beams in Cymbidium, Zoysia grass and Taro and detected DNA polymorphic patterns of them for 'DNA marking'.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

農林水産物の安全・安心に係る信頼確保のための品種識別については、環境要因に左右されない DNA マーカーによる取組が有効である。しかし、栄養繁殖作物では、枝変わりのような小さな変異でも品種となるため、原品種と区別できる DNA マーカー作出は非常に難しい。この状況を打開するために、イオンビーム照射後、ゲノム DNA の非遺伝子領域から変異を検出し、その情報を基に「DNA マーク」を付与した系統を作出する。キクではイオンビーム照射により育成されたごく近い品種群の識別を実現した<sup>1)</sup>。本研究ではシンビジウム・

シバの新品種候補、サトイモ有力品種を供試し、多型検出の効率化を進め、従来法では不可能とされる DNA レベルでの栄養繁殖作物の品種内識別や産地判別手法の開発を行う。

### 2. 昨年度までに得られている結果

シンビジウム（プロトコム様球体へ炭素イオン照射）では9系統の新品種候補に対し、5回（炭素4回、ネオン1回）の照射を行い、炭素 10Gy、ネオン 4Gy の試験区で形態の異常・生育の遅れを観察した。シバ（茎長）およびサトイモ（多芽体・茎長）では、これまでに8回の炭素とネオン照射を行い、順次育成し、枯死・汚染による個体数を除いた生存率を調べた。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

#### 1) 照射および各照射区の生存率調査

シンビジウム：昨年度と異なる洋ラン属（慧星蘭属）の PLB に対し炭素2回の照射を行い、無菌下での生存率の確認を行った。今年度7月の照射では、10Gy 照射でも全ての品種で90%以上の高い生存率を示したため（表1）、1月の照射では20Gy まで線量を上げ照射を行った。昨年度と同様、シンビジウム新品種についても照射を行った。

シバ・サトイモ：全照射体の生育初期での形態・形質調査を終えた。生存率に関しては、シバでは、100Gy で5-8%へ（表2）、サトイモでは20Gy で3-30%へ下がった（表3）。これらの試験区以外の照射体群を変異検出ステップへ供試した。

表1 炭素イオンビームを照射した慧星蘭・シンビジウム新品種群の生存率 (%)

照射月	2013年7月				2014年1月				
	慧星蘭	慧星蘭	慧星蘭	慧星蘭	慧星蘭	慧星蘭	慧星蘭	シンビジウム	シンビジウム
品種	OR159	OR220	OR294	OR295	OR159	OR220	Burr335	BB961	CF1174
Control	90 (9/10)	100 (10/10)	100 (10/10)	100 (10/10)	10	10	10	10	10
5Gy	100 (20/20)	100 (20/20)	100 (20/20)	95 (19/20)	20	20	20	20	22
10Gy	90 (18/20)	100 (20/20)	100 (20/20)	100 (20/20)	20	20	20	20	22
20Gy	-	-	-	-	20	20	20	-	-
7月照射は生存率 (生存数/照射数)					1月照射は照射数				

表2 炭素イオンビーム照射したシバの生存率

品種	ちばフェアグリーン	系統A
核種	C	C
Control	糸状菌汚染	59% (10/17)
2 Gy	72% (13/18)	38% (6/16)
5 Gy	65% (13/20)	29% (5/17)
10 Gy	80% (16/20)	56% (9/16)
20 Gy	35% (7/20)	40% (6/15)
50 Gy	63% (12/19)	41% (7/17)
100 Gy	5% (1/19)	8% (1/13)

カッコ内の数値は生存数/供試数(糸状菌汚染数を除く)

## 2) 変異検出およびDNA マーク作成

今年度は各照射体群から、形態・形質に異常のなかったものを供試し、DNA マーク作成のためのDNA 変異 (DNA 多型) 検出を進めた。検出では各サンプルのレトロトランスポゾン (LTR 領域を抽出) と 15merRAPD プライマー<sup>1)</sup> を利用し、これまでに 160 通りの PCR 増幅 (変性 94°C, 30 秒、アニーリング 55°C 30 秒、伸長 72°C 60 秒を 30 サイクル) を行い、泳動パターンを比較した。多型バンドは TA クローニングキット (Invitrogen) を用いて、クローニングし、塩基配列を決定した。このステップは、かずさ DNA 研究所および理化学研究所で行い、増幅し易いプライマーをデザインした DNA マークを作成後、向山蘭園、千葉県農林総合研究センターへ順次提供する。

供試系統数は、シンビジウム48系統、シバ112系統、サトイモ96系統となり、シンビジウムの同一品種内 (新品種候補) で4系統、シバ新系統Aで2系統、サトイモ (ちば丸) で3系統の多型が検出された (図1)。このうち、シンビジウム4系統、サトイモ1系統については、現時点で形態・形質に異常がなく、明瞭なDNA多型も確認できたため、マーク付与系統候補として維持している。

表3 炭素イオンビーム照射したサトイモの生存率

系統名	ちば丸6	ちば丸8	ちば丸9	ちば丸10
核種	Ne	Ne	Ne	Ne
Control	100% (21/21)	95% (21/22)	96% (25/26)	93% (28/30)
2Gy	100% (20/20)	100% (23/23)	100% (27/27)	91% (29/32)
5Gy	100% (24/25)	100% (23/23)	100% (26/26)	94% (32/34)
10Gy	90% (19/21)	91% (20/22)	92% (24/26)	77% (27/35)
20Gy	5% (1/21)	22% (5/23)	30% (8/27)	3% (1/34)

カッコ内の数値は生存数/供試数

## 4. 今後の展開

今後、調査と DNA マーク作出を繰り返すことでさらに DNA マーク付与系統は増える。これにより、品種内識別や産地判別に資する手法であることが示される。また、花き類に加えたサトイモやシバでの実例により、植物全般への展開の可能性も示されたと考える。

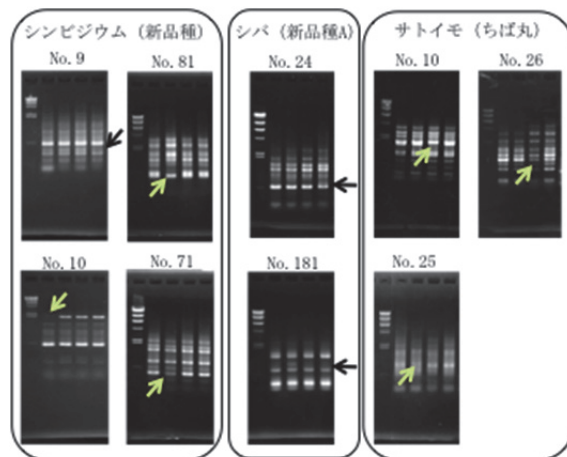


図1 イオンビーム照射体のDNA変異領域検出  
上記ナンバーはDNA多型 (矢印) のあった系統番号を示す

## 参考文献

- 1) Shirao T, Ueno K, Abe T and Matsuyama T: Development of DNA markers for identifying chrysanthemum cultivars generated by ion-beam irradiation. *Molecular Breeding*: 31:729-735, 2013.

- a. かずさ DNA 研究所
- b. 理化学研究所
- c. 株式会社 向山蘭園
- d. 千葉県農林総合研究センター
- e. 放射線医学総合研究所

## 重粒子線照射による肺晩発障害機構の解明

### Elucidating the Mechanisms Behind Late Lung Injury after Heavy Ion Beam Irradiation

11J278

下川卓志<sup>a</sup>、佐藤克俊<sup>a</sup>、馬立秋<sup>a</sup>、入江大介<sup>b</sup>、松本謙一郎<sup>a</sup>、中西郁夫<sup>a</sup>、大塚裕美<sup>a</sup>、菅和美<sup>a</sup>、森竹浩之<sup>a</sup>、今井高志<sup>a</sup>

T. Shimokawa<sup>a</sup>, K. Sato<sup>a</sup>, L. Ma<sup>a</sup>, D. Irie<sup>b</sup>, K. Matsumoto<sup>a</sup>, I. Nakanishi<sup>a</sup>, M. Moritake<sup>a</sup>, H. Otsuka<sup>a</sup>, K. Suga<sup>a</sup>, T. Imai<sup>a</sup>

#### **Abstract**

Radiation induced pneumonitis and consequential pulmonary fibrosis are well known serious side effects of thoracic radiation therapy. Even though clinical reports have indicated that the risk of carbon-ion radiotherapy is lower, it is essential to understand the molecular and pathogenic mechanisms underlying these symptoms for improvement of radiotherapy. In this project, we aim to identify molecular mechanisms, which can become novel targets for prevention or treatment of radiation induced pneumonitis and pulmonary fibrosis.

We locally irradiated in the thorax of C3H/He and C57BL/6J mice by carbon-ion beam (290MeV/n, SOBP 6cm or mono-energetic beam), and subsequently performed histological analyses of the lung at different time points after irradiation.

Contrary to our expectations, the low LET irradiation by mono-energetic beam induced similar levels of radiation pneumonitis/fibrosis compared to the same dose of carbon ion irradiation at the center of SOBP 6cm beams. On the other hand, the low LET irradiation by SOBP beam induced milder adverse effect than the irradiation at the SOBP center.

#### **1. 研究目的とバックグラウンド**

日本における最新のがん統計によると、肺がんは男女とものがん死亡の1位であり、2011年度は約7万人の方が亡くなっている(1)。肺がんの治療の第一選択は外科手術ではあるが、種々の理由による手術非適応例や手術拒否例には放射線療法が一般的に用いられている。その中で、粒子線はがん病巣のみを集中的に治療し、副作用を軽減することができるため現在期待されている。

がん治療においては、抗腫瘍効果だけでなく正常組織へのダメージ制御が重要である。肺がん治療に伴う胸部放射線照射後に起こる有害事象では、特に重篤な晩発障害として放射線肺炎・肺線維症が知られている。一般的な放射線治療では、肺がん治療患者の5-15%に照射後1-6ヶ月後に放射線肺炎が認められている。一方で、炭素イオン線治療ではグレード3以上の有害事象は定位放射線治療に比べ少なく、分割回数を減らした治療においては認められていない(2)。しかし今後、重粒子線治療の適応を拡大し、より進行期症例の治療を行う際には、現在よりも広範囲を照射するような治療も必要になると予想される。その場合には正常肺組織への線量も相対的に増加する事から、一般的な放射線治療と同様にその長期的影響や予防・治療法の検討が必要となる。

本研究では、マウス肺晩期障害実験モデルを用いて重粒子線治療後の有害事象発症メカニズムを明らかにし、その有効な治療・予防法の確立を最終的な目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

胸部局所照射による放射線肺炎/線維化発症に関するマウス系統差を利用した実験を行ってきた(3)。これまでの実験により、1) C3H/He(♀)とC57BL/6J(♂)の交配F1マウスが放射線肺炎/線維化発症の感受性に関してC56BL/6Jと同じ表現形を示すことが認められ、2) SOBP 中心での照射と同程度に mono-energetic beam、LET13keV/μm での照射においての晩発死が誘導される可能性が示唆された。

## 3. 今年度の研究内容

前期2回(6/15、同日昼夜)、後期3回(2/22、同日昼夜)の利用時間の配分を受けた。C3H/HeマウスおよびC57BL/6Jマウスに炭素イオン線(290MeV/n, SOBP6cm または mono)を照射し、経時的に観察を行った。一部マウスは、実験動物用3DマイクロX線CT R\_mCT2 (RIGAKU)にてCT撮影を行った  
後期照射分は報告書提出時点では実行前のため、結果は出ていない。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### 結果1：線質の違いによる肺晩発影響の検討

これまでの我々の放射線肺炎/線維化モデルではマウス胸部に対しSOBP中心で照射し、マウス系統差による感受性の違いの比較解析を行ってきた。しかし実際に問題となっているのは腫瘍周辺に存在する正常組織の影響であ

り、主にプラトー領域での被ばくである。そのため今後の研究展開を考慮し、照射条件をプラトー領域に変更してその実験条件の検討を行った。培養細胞による先行研究により、プラトー領域(LET13keV/μm)はこれまでのSOBP中心に比べRBEが低く(4,5)、同吸収線量では障害が少ないと予想された。しかし mono-energetic beam、LET13keV/μm 10Gy で胸部に照射したマウスは、SOBP 中心での照射と同様に肺の線維化を伴って死亡することが明らかになった。一方でSOBPのプラトー領域での照射マウスは有意に生存日数が長いことが示された。

### 結果2：予防薬または治療薬候補の効果検討

予備実験として、CTでの肺の変化の撮影、片肺照射およびSplit照射による条件検討を行い、薬剤効果測定のための実験モデル至適化を行った。その際、発症時期に大きく影響する因子の存在が示唆されたため、26年度に検証を行う予定である。

- (1) がんの統計' 12, 財団法人がん研究振興財団
- (2) Tsujii H et al, Jpn J Clin Oncol, 45, 670-685, 2012
- (3) Moritake T et al, Int J Radiat Biol Phys, 84, E95-E102, 2012
- (4) Tsujii H et al, J. Radiat. Res., 48, Suppl. A1-A13, 2007
- (5) Aoki M et al. J. Radiat. Res., 41, 163-175, 2000

- 
- a. 放医研・重粒子セ・先端粒子
  - b. 放医研・病院

Effects of Anti-oxidants to the Biological Results of Heavy-Ion (Carbon) Irradiation  
(12J281)

Ken-ichiro Matsumoto, Ikuo Nakanishi, and Megumi Ueno

National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba  
263-8555, Japan.

## Abstract

Effects of an anti-oxidative compound, 4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPOL), against radiation induced shortening of a mouse leg, which was index of fibrosis of leg muscle, was tested. Single radiation dose of 32 Gy carbon-ion beam induced leg shortening 3-4 weeks after the irradiation. Administration of 30 mM TEMPOL in drinking water started from 1 week before irradiation could attenuate the leg shortening. Bolus intra femoral injection and/or intra venous injection of 1.5  $\mu\text{mol/g}$  b.w. TEMPOL also attenuated the leg shortening.

## 1. Background and Purpose

Density of X-ray-induced  $\bullet\text{OH}$  in the aqueous reaction mixture was estimated as 100  $\mu\text{m}^{-1}$ , which density corresponded to local concentration of 1.6 mM.<sup>1</sup> For carbon ion beam, both very high density more than 1000  $\mu\text{m}^{-1}$ , which corresponded to 1600 mM, and X-ray-like moderate  $\bullet\text{OH}$  generations (100  $\mu\text{m}^{-1}$ ) were observed. The X-ray-like moderate  $\bullet\text{OH}$  generation increased in lower LET when an identical dose was given. The X-ray-like moderate  $\bullet\text{OH}$  could possibly be attenuated using adequate dose of anti-oxidants, while regulation of very high density  $\bullet\text{OH}$  generated by carbon-ion beam is probably impossible.

Fibrosis of normal tissues often accompanies radiation treatment of cancer. It was reported that a single radiation dose of 35 Gy X-ray to local irradiation to flank of the animal caused shortening the leg due to fibrosis of muscle.<sup>2</sup> Shortening length of leg was index of fibrosis of muscle. In this study, effects of an anti-oxidative compound, 4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPOL), against radiation induced fibrosis of mouse leg muscle was tested.

## 2. Current Experiment

### *Animals, Chemicals, and Beams*

Seven-week-old female C3H mice were purchased from Japan SLC, Inc. (Hamamatsu, Japan) and then habituated for 1 week, then used for experiments.

4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPOL) was purchased from Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). Thirty mM water solution of TEMPOL was prepared for discretionary intake of TEMPOL in drinking water. For intra femoral and intra venous injection, isotonic 300 mM TEMPOL water solution was prepared.

Sixty-five mice were irradiated with single dose of 32 Gy of 290 MeV/u carbon-ion beam (C290SOBP60 $\phi$ 10) through 50 or 117 mm binary filter. Total machine time was 5 hr (1 hr  $\times$  5 times).

### *Administration of TEMPOL*

The TEMPOL administration by drinking water was started 1 week before irradiation and continued to end of observation period. The intra femoral or intra venous injection of TEMPOL was done 30 min before carbon-ion beam irradiation.

### *Carbon Beam Irradiation*

Mice were anesthetized by i.p. injection of pentobarbital. The mice were fixed on the special acryl plate by adhesive tape. A single radiation dose of 32 Gy was delivered to the left hind leg of the mice.

### *Measurement of leg length*

Lengths of legs were measured every one week after irradiation of carbon-ion beam. Mice were anesthetized by isoflurane, and fixed on a special jig. The lengths of both hind legs of the mice were measured using digital caliper. The control was non-irradiated right leg.

### 3. Results

Single dose of 32 Gy X-ray irradiation made leg shortening started 3-4 weeks after irradiation. TEMPOL did not affect to the X-ray induced leg shortening (Fig. 1). Single dose of 32 Gy carbon ion beam also made started leg shortening 3-4 weeks after irradiation (Fig. 2A). The leg shortening was little severe at higher LET. The lower LET carbon ion beam induced leg shortening was similar level as that of X-ray. Administration of 30 mM TEMPOL in drinking water all though the experimental period could attenuate the carbon beam induced leg shortening (Fig. 2B). Intra femoral (Fig. 2C) and/or intra venous (data not shown) injection of TEMPOL also attenuate the leg shortening. Contrary to our expectations, TEMPOL gave a radio-protective effect against carbon ion beam induced leg shortening, but not against X-ray induced one.

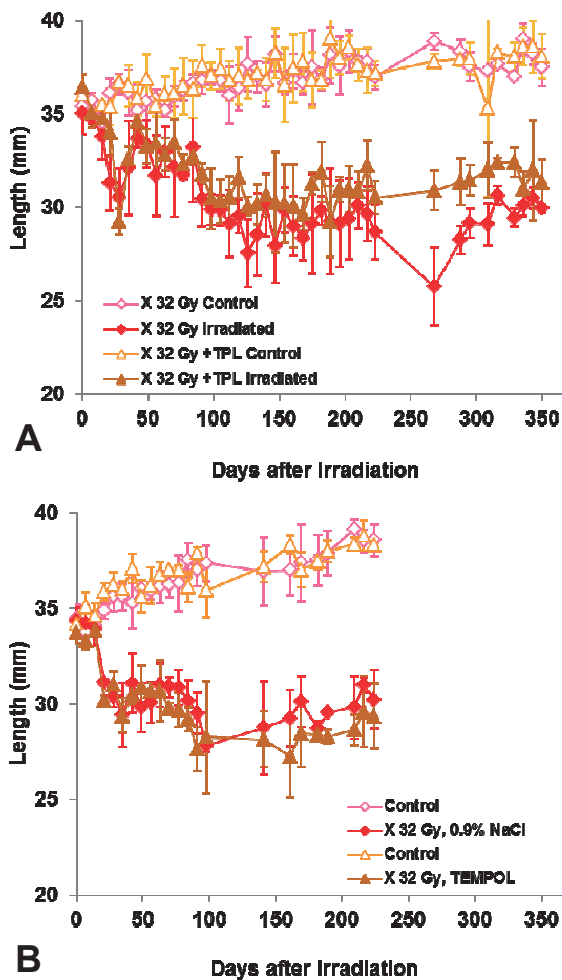


Fig. 1. Change of leg length after irradiation of 32 Gy X-ray and effect of TEMPOL. (A) Effect of TEMPOL in drinking water. (B) Effect of intra femoral injection of TEMPOL before irradiation.

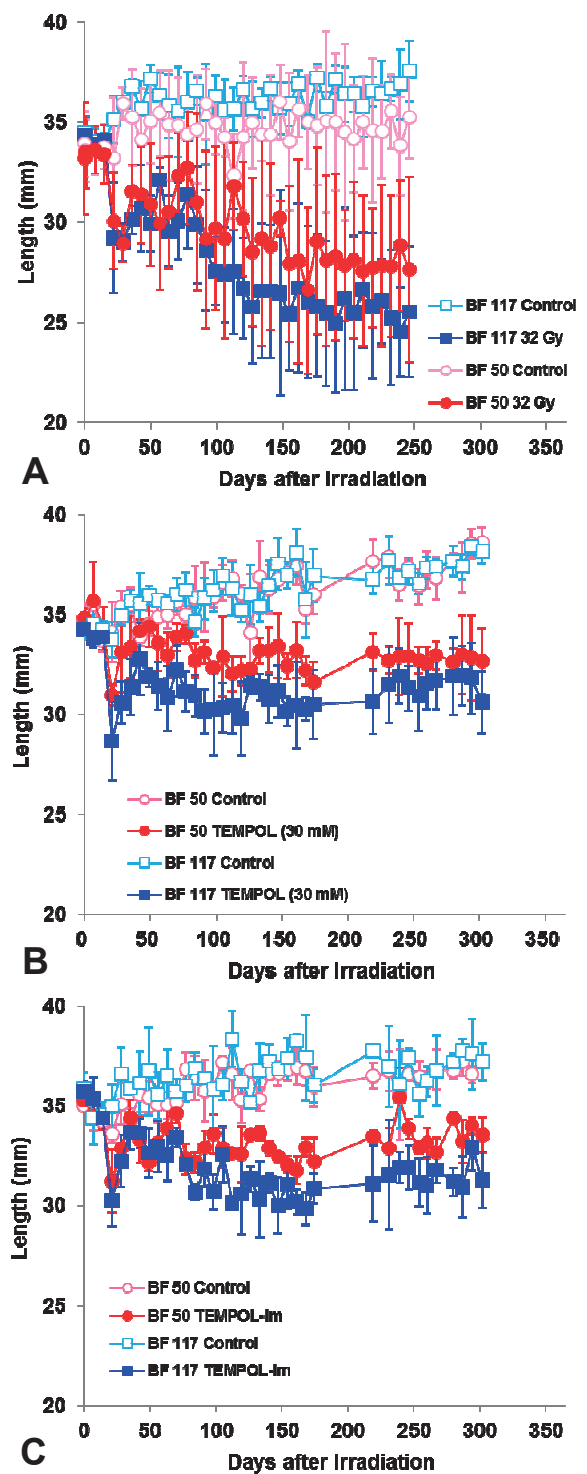


Fig. 2. Change of leg length after irradiation of 32 Gy carbon ion beam and effect of TEMPOL. (A) Effect of LET to leg shortening. (B) Effect of TEMPOL in drinking water. (C) Effect of intra femoral injection of TEMPOL before irradiation.

### References

1. Matsumoto K, et al. 2011 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC, pp. 145–146, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, August, 2012.
2. Ishii H, et al. Int. J. Oncol. 35, 315–319, 2009.

## 重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明

Early effects on the cognitive function and microvessel density after local brain irradiation with carbon ions.

(13J285)

高井伸彦<sup>a</sup>, 鶴沢玲子<sup>b</sup>, 古澤佳也<sup>b</sup>,  
松本孔貴<sup>b</sup>, 平山亮一<sup>b</sup>, 中村沙織<sup>a</sup>, 大庭義史<sup>a</sup>  
N. Takai<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, S. Koike<sup>b</sup>,  
K. Matsumoto<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, S. Nakamura<sup>a</sup>, Y. Ohba<sup>a</sup>

### Abstract

This study investigated early effects on the cognitive function and microvessel density (MVD) after local brain irradiation with carbon ions using mice. Irradiation was carried out a 290 MeV/u 5 mm-SOBP carbon beam produced by the Heavy Ions Medical Accelerator in Chiba, Japan. The whole of brain was irradiated, excluding eyes and brain stem. The mice irradiated with single dose of 10-30 Gy showed deficit in short-term working memory assessed at 36 hr after irradiation, whereas mice receiving carbon irradiation showed no deficit in long-term memory.

Histopathological observation revealed no abnormal finding in the irradiated brain at 1 week after irradiation, although irradiated mice showed marked neuronal degeneration at the hippocampus within CA1 to CA3 layers at 16 weeks after irradiation. In the irradiated group, neuronal cells in the hippocampal CA1-3 areas were reduced by 30-49%. However, MVD of the hippocampus and cerebral cortex decreased rapidly from 1 week after irradiation. The cerebral MVD also declined from 1 to 12 weeks and radiation vasculopathy generally was dose and time dependent.

It is possibility that radiation-induced degeneration of neuronal cells caused by same mechanism as the ischemia follow vasculature breakdown.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

(a) 悪性脳腫瘍や小児性脳腫瘍に対する放射線治療は、照射範囲を全脳まで拡大して予防照射を行い、その5年生存率は改善されつつある。しかしながら治療後の晩発性知能・認知機能障害などの副作用の併発が報告されており (Schmidinger, M. 2003), その障害をいかにして低く抑えるかが課題とされている。国外においては、化学療法や放射線療法による認知機能の低下は、治療中および治療後に生じる重要な問題と認識されており、治療後の Quality of Life (QOL) を向上させるための様々の試みが行われているが、国内国外を問わず依然として認知機能の障害に結びつく科学的根拠は極めて少ない。また中枢神経の生物学的効果比 (RBE) の科学的根拠が極めて少なく、病理組織

学的な変化を指標にしたこれまでの報告は、判定を行なうまでに数ヶ月から数年を要する必要がある。定量評価は非常に困難である。これまで我々は、動物モデル脳に炭素線および陽子線を 10-30Gy 単回照射した場合、病理組織学的変化に先立ち、認知機能の低下が生じることを明らかにしてきた。また脳の毛細血管密度を指標にした場合、比較的早期から減少が生じることを基礎検討の中で見いだしており、この新しい評価法を確立し、認知機能と脳内毛細血管密度変化との関連性、線量および時間依存性を検証することを目的とする。

(b) 初年度 第二期より採択

(c) 今年度は 2014 年 2 月 22 日に 1 回目の照射実験を予定しており、報告書は予備検討した結果を記載している。

### 2. 昨年度までに得られた研究成果

旧課題 (21B267) において、脳局所照射領域の毛細血管密度の変化を計測するため、認知機能の低下を生じさせる線量 (30Gy) を半脳に照射し、新たな測定法の定性および定量評価能力の検討を実施した。

これまで炭素線 10-30Gy 照射により、照射1週間後から注意力の低下が生じることを明らかにしてきたが、脳内毛細血管密度への影響を解析したところ、照射1週間後から、記憶に重要な海馬領域 (Hippocampus) および大脳皮質 (Cortex) の毛細血管密度が低下し始めることを光学的に確認した (図1, 2)。また照射12週間後では、非照射側の海馬領域の毛細血管密度の低下が生じており、照射影響が、脳全域に広がること示唆された。

照射1週間後において定量が可能ということが判明したことから、この評価法によって線量依存性を示すことができるかについて検討するため、10 -60 Gy 照射を行なった。

その結果、照射1週間後において、10-30Gy では線量依存性が認められるものの、60Gy 照射では血液脳関門の破綻および血管透過性亢進によるものと考えられる要因によって、バックグラウンドの

増加が生じ、定量性が確保できないことが判った。また脳内毛細血管密度を指標に検討したことにより、炭素線により脆弱性を示す脳内部位があることが判明した。

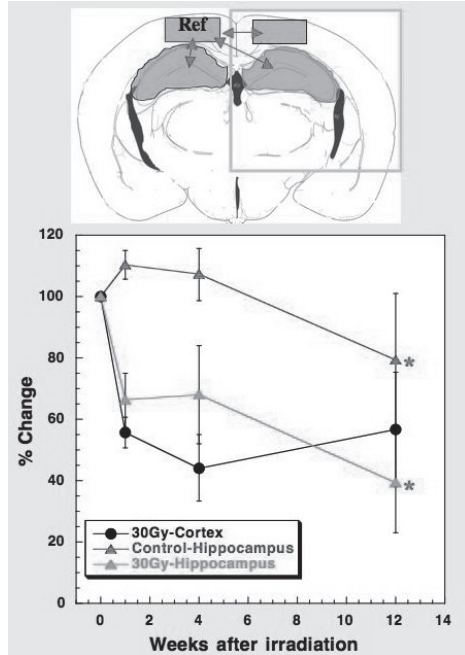


図1 炭素線 30Gy 照射後の脳内毛細血管密度の変化

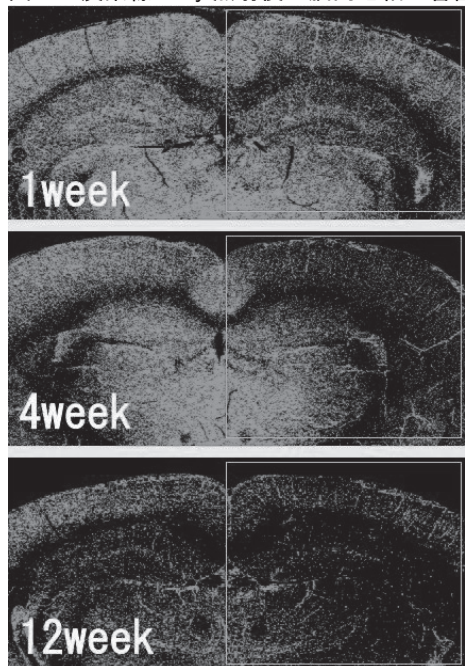


図2 炭素線 30Gy 照射後の脳内毛細血管密度

### 3. 今年度の研究内容

照射対象物：マウス C57Bl/c 雄性 (8 週令)  
照射ビーム：7.6cm-5mmSOBP  
マシンタイム：0 回

現時点(2014/2/19)では照射実験を行っていないが、昨年度までに実施してきた旧課題における照射動物モデルの病理組織学的検討を実施し、脳内毛細血管密度の観点から炭素線に脆弱性を示す脳部位の病理組織学的解析を行なった。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

記憶に重要な役割を担う海馬領域の CA1-3 が、炭素線に脆弱性を示す脳内部位であることが、これまで脳内毛細血管密度に解析によって判明したことから、脆弱性を示す脳部位における種々のタンパク発現を、免疫病理組織学的手法を用いて検討をおこなった。

脳内毛細血管密度が有意な低下を示した炭素線照射 1 週間後において、外傷性脳損傷のマーカーとなる GFAP を免疫染色したところ、3Gy 照射群では海馬神経細胞層の外側において、GFAP 陽性のアストロサイトの出現が認められた(図3)。また線量が 10-30Gy と増加するに従い、海馬神経細胞層においても、GFAP 陽性のアストロサイトが認められることが判明した。GFAP 陽性のアストロサイトは血管内皮細胞増殖因子 VEGF の分泌することが知られているが、放射線によって壊死を示す領域においては VEGF が不完全な血管を形成し、浮腫を悪化させることが報告されている。

以上の結果より、記憶に重要な海馬において、炭素線照射後に毛細血管密度の低下が生じ、それを起因として、GFAP 陽性のアストロサイトが発現し VEGF が産生されることにより、海馬神経細胞の減少を誘発していることが判明した。また照射 1 週間後に生じる注意力低下は、毛細血管密度の低下と密接に関わっていることが示唆された。今後定量解析を実施する。

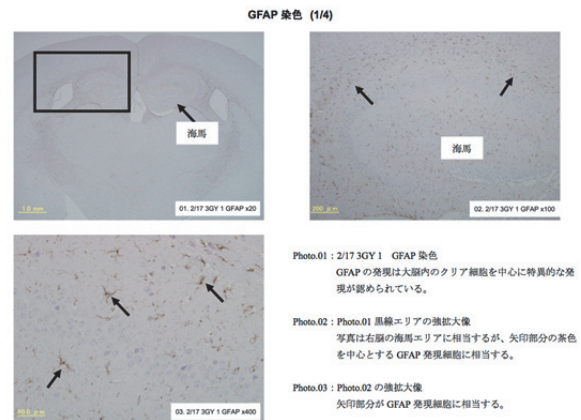


図3 炭素線 3Gy 照射後の GFAP 陽性アストロサイト

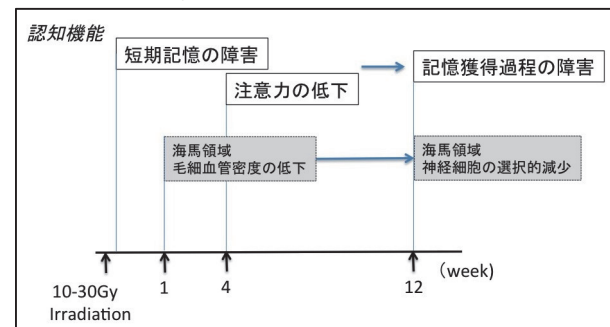


図4 炭素線照射後の認知機能障害のまとめ

a. 長崎国際大学薬学部

b. 放医研(粒子線生物研究グループ)



**[13J301] Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (13J301) (STARLIFE project)**

Ralf Moeller<sup>a</sup>, Stefan Leuko<sup>a</sup>, Marina Raguse<sup>a</sup>, Thomas Berger<sup>a</sup>, Günther Reitz<sup>a</sup>, Ryuichi Okayasu<sup>b</sup> and the STARLIFE consortium

**Abstract**

The majority of experiments on microorganisms in space were performed using Earth-orbiting robotic spacecraft, human-tended spacecraft or space stations. In-depth knowledge regarding the biological effects of the radiation field in space is required for assessing the radiation risks in space. To obtain this knowledge, microorganisms and different biomolecules have been studied as radiobiological model systems in space and at heavy ion accelerators on the ground. The proposed research project STARLIFE is aimed to compare the response of astrobiological model systems (i.e., archaea, bacteria, lichens, viral and fungal species as well as selected biomolecules), which have been and/or will be in previous, ongoing or intended future space experiments, to heavy ion irradiation experiencing in space. The STARLIFE project is an international consortium of different research groups coordinated by DLR's Astrobiology Research Group. With this project, selected astrobiological model systems will be exposed under identical conditions to low and high LET heavy ions (He, Ar, Fe) in the range of 2 to 200 keV/μm at the HIMAC facility at NIRS and with 200 keV X-rays at DLR (Cologne, Germany) as a reference. Various biological endpoints (e.g., vitality, survivability, cell proliferation, mutagenesis, damage induction) with a combination of various biochemical and molecular biological methods (e.g., colony formation assays, most probable number, vitality staining, microscopy, spectroscopy, PCR/RT-PCR, ATP formation, metabolism, biomarker stability, and mutation screening) will be used to gain a better understanding and broader spectrum of the effects of heavy ions and to evaluate the potential and resistance level of the tested model systems for future space experiments/survivability under simulated space conditions.

In preparation on this project, we established a consortium ("STARLIFE") of various international laboratories and research

groups (under the coordination of DLR) in order to determine and investigate a selection of previously, present and intended used astrobiological model systems for the intended heavy ions radiation experiments. To our knowledge, this proposal is the first (international) approach to directly and cooperatively determine the effects of heavy ion radiation on currently (internationally) used model systems in the astrobiology community.

**1. Introduction and Motivation**

In-depth knowledge regarding the biological effects of the radiation field in space is required for assessing radiation risks to humans in space. To obtain this knowledge, microorganisms, plants, and animals have been studied as radiobiological model systems in space and at heavy ion accelerators on the ground. Radiation interacts with matter primarily through ionization and excitation of electrons in atoms and molecules. Biological effects are induced either through direct energy absorption by key biomolecules, such as proteins and nucleic acids, or indirectly via interactions of those molecules with radiation-induced radicals, which are produced, for example, by radiolysis of cellular water. Since the advent of space flight, the ability of microorganisms to survive exposure to outer space conditions e.g. parts of the galactic cosmic rays has been investigated to examine the following questions: How far can we stretch the limits for life (metabolism and growth or survival)? Is interplanetary transport of microorganisms by natural processes (meteorite-mediated lithopanspermia) feasible? To what extent does the space environment sterilize spacecraft during interplanetary travel between planets? Can we use the ground based facilities e.g. HIMAC be used to simulate certain planetary environments/outer space conditions? The question of whether certain microorganisms can survive in the harsh space environment has intrigued scientists since decades.

**2. Experimental design and considerations**

For studying the effects of the selected astrobiological model systems (see **Table 1**) an integrated systems approach will be used, i.e. all experiments were performed in a combination of various biochemical and molecular biological methods to characterize the interaction of following parameters: (i) determination of the microbial survival/vitality, (ii) characterization of the induced DNA and macromolecule damage, (iii) action of mineralogical components, and (iv) stability of biomarkers.

**Table 1.** Overview of the biological systems selected for STARLIFE project heavy ion experiments

Biological system	Astrobiological relevance
<i>Bacillus subtilis</i> spores	biodosimetric system (reference strain for all biological systems)
halophilic archaea ( <i>Halobacterium salinarum</i> spheres, <i>Halococcus morrhuae</i> )	extremophilic bacteria (Mars-relevance)
<i>Deinococcus radiodurans</i> , <i>D. aerius</i> , <i>D. aetherius</i>	extremophilic bacteria (radiation resistance)
<i>Deinococcus phoenicis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> SAFR-032	spacecraft-associated microorganisms (Planetary Protection)
lichen ( <i>Pleopsidium chlorophanum</i> , <i>Buelia frigida</i> , <i>Xanthoria elegans</i> )	complex (eukaryotic and multicellular) systems
lichen ( <i>Circinaria gyrosa</i> , <i>Rhizocarpon geographicum</i> )	complex (eukaryotic and multicellular) systems
tardigrades ( <i>Richtersius coronifer</i> , <i>Mniobia sp. rotifers</i> )	eukaryotic and multicellular animals
<i>Chroococcidiopsis</i> sp. (desert strains)	photosynthetic microorganisms (Mars-relevance)
isolated artificial plasmid DNA	nucleic acid (building blocks of life)
<i>Gloeocapsa</i> sp. (cyanobacterium)	photosynthetic microorganisms (Mars-relevance)
<i>Arthrospira</i> sp. (cyanobacterium)	photosynthetic microorganisms (Mars-relevance)
environmental cyanobacteria	photosynthetic microorganisms
<i>Paenibacillus phoenicis</i>	spacecraft-associated microorganisms (Planetary Protection; spore former)
Mars soil analog	interaction of soil materials

material	with radiation
biofilm of <i>Deinococcus geothermalis</i>	biofilm comparison (planktonic cells versus biofilm)
biofilm of <i>Bacillus subtilis</i> NCIB3610	biofilm comparison (planktonic cells versus biofilm)
RNA virus (bacteriophage MS2)	virus (astrobiological relevance: RNA stability)

Following methods will be used to determine the effects of heavy ion radiation:

- 1) colony formation assay, most probable number approach, cultivation (*microbial survival / vitality*),
- 2) staining and light/fluorescence microscopy (*integrity of complex systems / structures / metabolisms*),
- 3) PCR, qPCR, RT-PCR, and RAPD (*DNA lesions, genome stability / integrity*),
- 4) pulse amplitude modulated (PAM) fluorescence analyses (*photosynthetic pigments stability*),
- 5) protein oxidation detection assay (*oxidative damage to proteins*),
- 6) scanning / transmission electron microscopy (SEM/TEM) (*ultra-structural analysis*),
- 7) spectroscopy (RAMAN/UV-VIS spectroscopy) (*biomarker stability*),
- 8) electrophoresis, mutation screening via sequencing, transformation/transfection (*mutagenesis*).

Please note that the data analyses in currently in progress (from the beam time in May of 2013).

### 3. Expected results of the heavy ion irradiations in frame of the STARLIFE project

As a major result for this intended heavy ion project we expect a detailed intercomparison of the biological effects of the selected astrobiological model systems to heavy ion radiation. With those data in hand, further (space and ground-based) experiments will benefit in order to select heavy ion radiation-resistant/-sensitive specimens for resulting future more-detailed (mechanism-oriented) studies. Further on, the determination of the individual (ionizing) radiation resistance will give valuable information on potential survival of microbial species and/or biogenic markers in a lithopanspermia.

<sup>a</sup>German Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; <sup>b</sup>National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

**[13J302] Molecular characterization of different error-prone DNA repair pathways in heavy ion irradiated *Bacillus subtilis* spores: systematic studies of the temporal DNA repair cascade from germination to outgrowth (13J302) (hiiSPORES)**

Ralf Moeller<sup>a</sup>, Marina Raguse<sup>a</sup>, Günther Reitz<sup>a</sup>, Ryuichi Okayasu<sup>b</sup>

**Abstract**

The proposed research project hiiSPORES is aimed to provide a detailed understanding of the interaction of several error-prone DNA repair pathways (i.e., mismatch repair, translesion synthesis, uracil-DNA glycosylase, apurinic/apyrimidinic (AP), non-homologous end-joining, alone or combined with each other) in heavy ion irradiated *Bacillus subtilis* spores, one of the common used microbial model organisms for space radiation-related laboratory studies. For studying the DNA repair of treated spores during germination an integrated systems approach was used, i.e. all experiments were performed in a combination of various biochemical and molecular biological methods to study the spore resistance to heavy ion bombardment.

**1. Introduction**

Endospores of the Gram-positive bacterium *B. subtilis* 168 are highly resistant to inactivation by different physical stresses. Spores have been established as a powerful biosimetric system for environmental monitoring and astrobiological studies both in space flight and ground-based simulations in order to obtain information on the biological damage produced by space conditions.

**2. Motivation**

Ionizing radiation can damage cellular components through direct deposition of radiation energy into biomolecules (e.g., DNA, RNA, proteins) and indirectly by generating reactive oxygen species (ROS) from the radiolysis of intracellular H<sub>2</sub>O. The biological effects of ionizing radiation are thought to arise from the formation of single- and double-strand breaks (SSB and DSB) in cellular DNA and clustered DNA damage, e.g., two or more closely spaced lesions, including abasic sites, base lesions, SSB or DSB). The biological effects of ionizing radiation depend on the quality and the dose of radiation.

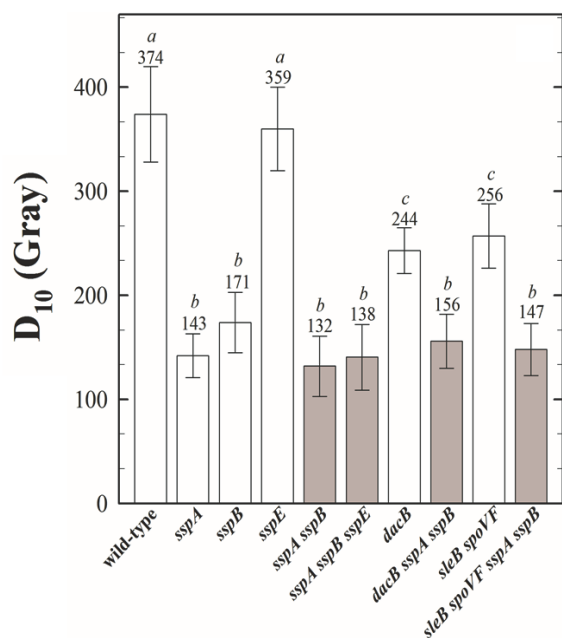
High-LET radiation (e.g., high-energy charged-(HZE) particles) are densely ionizing radiation since they lose the energy throughout a small distance, causing dense ionization along their track with high localized multiple DNA damage. The biological effects of high-LET radiation are in general much higher than those of low-LET radiations with the same energy. This is because high-LET radiation deposits most of its energy within the volume of one cell and the damage to DNA is therefore larger. Spore DNA resides in the innermost spore compartment, the core, and dormant spores of *B. subtilis* possess a complex arsenal of protective attributes in the core, in particular a low core water content as well as abundant novel core constituents such as the: i) calcium chelate of dipicolinic acid (Ca-DPA) that comprises ~25% of core dry weight; and ii) small, acid-soluble spore proteins (SASP) of the  $\alpha/\beta$ -type that bind spore DNA and protect it from many types of damage, e.g., UV photoproducts, apurinic / apyrimidinic sites, oxidative lesions. Spore DNA is saturated with a group of unique proteins called  $\alpha/\beta$ -type SASP, which are encoded by multiple genes and synthesized only during sporulation in the developing spore. SASP are nonspecific DNA-binding proteins that bind to random sequence double strand DNA that comprise approximately 5% of total spore protein. The high levels of  $\alpha/\beta$ -type SASP in spores are sufficient to saturate the spore DNA, and the DNA within this nucleoprotein complex is protected from a variety of environmental insults.

The importance and interaction of both types of SASP, i.e., the DNA-binding  $\alpha/\beta$ -type and non DNA-binding  $\gamma$ -type, alone and in combination with various other protective spore core components e.g., core water content, Ca-DPA have been assessed in their roles as radio-protectants. In *B. subtilis* spores have several mechanisms for DNA repair, e.g., BER via AP endonucleases (by ExoA and Nfo) and DNA double-strand break repair (via NHEJ by YkoU and V), radical detoxification (superoxide

dismutase SodA, major spore catalase KatX) as well as oxidative stress response (DNA-binding protein MrgA), spores of knockout mutant strains have been also included for analyses.

### 3. Spore survival of heavy ion irradiation

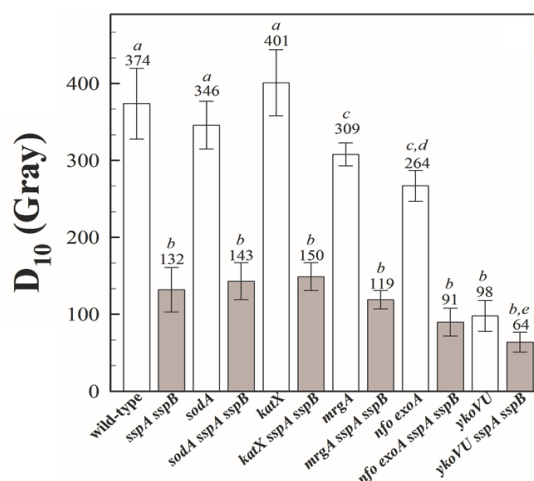
Spore structures (e.g., the spore coat and cortex) and components in the spore core (e.g., Ca-DPA,  $\alpha/\beta$ -type SASP) have previously been demonstrated to protect spores from inactivation after exposure to various sporicidal treatments such as exposure to hydrogen peroxide. Spores lacking various spore core components were irradiated with 500 MeV Fe ions (**Fig. 1**). The results show that spore core dehydration (*dacB*) and DPA (*sleB spoVF*), but not  $\gamma$ -type SASP, function in addition to  $\alpha/\beta$ -type SASP (*sspA sspB*) as radioprotectants in the spore core.



**Fig. 1** Spore resistance to irradiation with high-energy charged Fe ions. Spores differing in various core components, including major  $\alpha/\beta$ -type SASP, the single  $\gamma$ -type SASP, Ca-DPA (due to loss of DPA synthetase encoded by *spoVF*), or core water content (due to the *dacB* mutation); with (white bars) and without (grey bars) protection by  $\alpha/\beta$ -type SASP. Spores were irradiated in water and  $D_{10}$  values are expressed as averages  $\pm$  standard deviations ( $n = 3$ ) as described in the text. Lower-case letters above the bars denote groups significantly different by ANOVA ( $P < 0.05$ ).

Spores of strains defective in ROS detoxification, the oxidative stress response DNA-binding protein MrgA, or DNA repair were exposed to Fe ions and their sensitivities were compared. Repair of DSB and base modification/loss via NHEJ and BER appear to

be important mechanisms for spore resistance to Fe ion irradiation, and the MrgA-mediated oxidative stress response plays a lesser role. In contrast, ROS detoxification by catalase or superoxide dismutase appear to play a very minor role, if any in spore resistance to Fe ion irradiation, as is also the case in spore resistance to oxidizing agents such as hydrogen peroxide and superoxide (**Fig. 2**).



**Fig. 2** Spore resistance to irradiation with 500 MeV Fe ions. Spores deficient in radical detoxification by SodA (superoxide dismutase), KatX (major spore catalase), DNA protection by MrgA (oxidative stress resistance DNA-binding protein), DNA repair by ExoA and Nfo, or YkoV and YkoU [with (white bars) and without (grey bars) protection by  $\alpha/\beta$ -type SASP], were exposed in water and  $D_{10}$  values are expressed as averages  $\pm$  standard deviations ( $n = 3$ ). Lower-case letters above the bars denote groups significantly different by ANOVA ( $P < 0.05$ ).

### 4. Outlook

Future experiments testing HZE particle irradiation with particles carrying energies are needed to analyze the regulation of the global transcriptional response during early and late stages of spore germination, where DNA repair mechanisms interacting the restoration of the genomic integrity. Studies on the nature of the heavy ion irradiation-induced damage to the spore are needed to obtain detailed information on spore ionizing radiation resistance. The aim is to identify the main responsible factors involved in the spore resistance to HZE particle bombardment and to elucidate the mechanisms, which allow spores to survive.

<sup>a</sup>German Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; <sup>b</sup>National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

ヒト神経細胞 SK-N-SH 細胞における重粒子線による酸化ストレス影響および  
ハイドロキシアパタイトに対する重粒子線の効果

Effects of Heavy Ion irradiations on the Oxidative Stress Induced in Human Neuron-like  
SK-N-SH cells, and on Hydroxylapatite to Produce Carbon Dioxide Minus Radicals  
(13J303)

Ken-ichiro Matsumoto, Hiroko P. Indo, Misato Oki, Shigeaki Suenaga, Ikuo Nakanishi  
and Hideyuki J. Majima

Kagoshima University, 8-25-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan  
National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba  
263-8555, Japan.

## Abstract

Effects of Carbon, Silicon and iron on the oxidative stress induced in human neuron-like cells SK-N-SH cells were examined in this study. It was found that reactive oxygen species (ROS) levels generated from mitochondria increased by heavy ion particle irradiation.

## 1. Background and Purpose

Space environmental conditions are composed of micro gravity and space radiation, of which the dose is at least one hundred times more compared with that on the earth. Long-term manned space mission inevitably receive space radiation exposure and microgravity might give a synergistic effect on those space radiation effects [1]. We have sent SK-N-SH cells to International Space Station (ISS), Japan Experimental Module (JEM), namely Kibo, located at the International Space Station (ISS) by STS131 (19A). The cells were cultured at  $36.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$  with 1G or  $\mu\text{G}$  condition for 14 and 28 days at Cell Biology Experiment Facility (CBEF). Then, ISS cultured cells were fixed or frozen and stored at  $-80^\circ\text{C}$  degree. The cells were returned by STS/132 (ULF4). The fixed or frozen ISS cultured cells were transported to Kagoshima University, and then the frozen cells were re-cultured (the recultured cells). We examined whether they induced the intracellular oxidative stress using the recultured cells. The results showed that the recultured cells of both 1G and  $\mu\text{G}$  condition increased ROS and showed the sequential footprints of oxidative effects. In addition, the levels of antioxidant enzymes also increased compared with the control cells. These results suggest that the recultured cells induced

intracellular oxidative stress and it was considered that the recultured cells might be affected by space radiation independent of microgravity. We already have reported for the first that X-rays irradiation induce generation of ROS from mitochondria [2,3]. The data from this investigation implies increased cellular defense system stimulated by the space environment factors. The data could be applied to develop new treatments and preventative measures against the space effects, and to investigate further the effects of human long-duration stays in space. In this study, SK-N-SH cells were irradiated by heavy ions, carbon, silicon, and iron particle irradiation.

## 2. Current Experiment

### Cells

Human neuron-like cells, SK-N-SH cells, of which p53 status is normal, were used in this study.

### Heavy Ion Beam Irradiation

0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 mGy of carbon, silicon and iron were irradiated. In control study, X-irradiation of 0, 0.001, 0.01, and 0.1 Gy were irradiated in SK-N-SH cells.

### Intracellular ROS Generation Detection

Relative levels of mitochondrial ROS 2-[6-(4'-Hydroxy)phenoxy-3 H -xanthen-3-on-9-yl]benzoic acid (HPF; Daiichi Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan), which is a newly synthesised fluorescent dye for selective detection of hydroxyl radical ( $\cdot\text{OH}$ ), a highly reactive oxygen species (hROS), was developed by our group [4] and used in this study. The dynamic range of fluorescence augmentation should be wide, because both

molar absorption and quantum efficiency values are greatly increased upon O-deacylation. Although HPF alone barely fluoresced, HPF selectively and dose-dependently afforded a strongly fluorescent compound, fluorescein, upon reaction with hROS, but not other ROS. Glass-bottom (35-mm) dishes (MatTek Corp., Ashland, MA) with monolayers were prepared for staining with HPF. The cells were then loaded with 10  $\mu$ M HPF and incubated for 15 minutes at 37°C. Bio-images of HPF were taken using a CSU-10 confocal laser scanning unit (Yokogawa Electric Co., Tokyo, Japan) coupled to an IX90 inverted microscope with a UPlanAPO 20 objective lens (Nikon, Tokyo, Japan) and a C5810-01 color chilled 3CCD camera (Hamamatsu Photonics). HPF was excited at 488 nm and the emission was filtered using a 515-nm barrier filter. The intensity of the laser beam, the exposure time of the 3CCD camera and the gain of the amplifier were held at 500  $\mu$ W, 1.0 s and 18 dB, respectively, to allow fluorescence quantitative comparisons of the relative fluorescence intensity of the cells between groups. Cells were chosen and scanned at more than three spots for analysis on a random basis. The values of the average fluorescence intensity/cell were obtained using IPLab Spectrum version 3.0 software (Scanalytics Inc., Fairfax, VA) with some modification of the program by the author (H.J.M.).

### 3. Results

Following 0, 0.001, 0.01, 0.1 Gy irradiation, cells were kept frozen, and thawed up and contributed to measure cellular oxidative stress. It was found that ROS were elevated following 0.01 and 0.1 mGy irradiation.

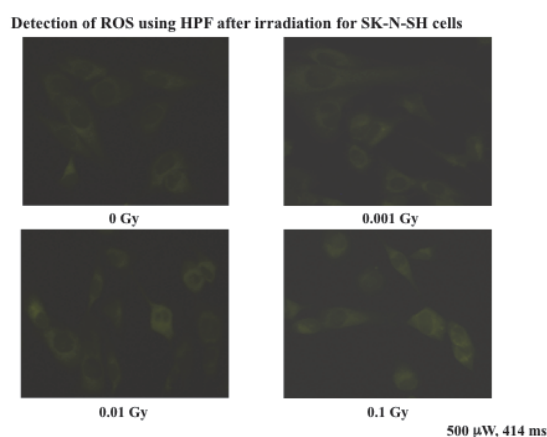


Fig. 1. Change of HPF fluorescent intensity following 0, 0.001, 0.01 and 0.1 mGy iron particle irradiation.

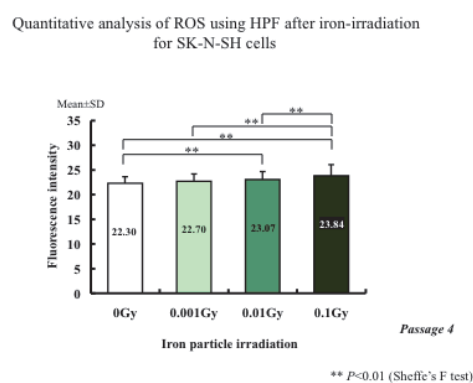


Fig. 2. Change of HPF intensity semi-quantitative detection following irradiation.

### 4. References

1. Majima HJ, Indo HP, et al.: Bio-assessment of risk in long-term manned space exploration – cell death factors in space radiation and/or microgravity: a review -. *Biol Sci Space* 23: 43-53, 2009.
2. Motoori S, Majima HJ, et al.: Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase protects against radiation-induced cell death in the human hepatocellular carcinoma cell line HLE. *Cancer Res* 361: 5382–5388, 2001.
3. Indo HP, Majima HJ et al.: Roles of mitochondria-generated reactive oxygen species on X-ray-induced apoptosis in a human hepatocellular carcinoma cell line, HLE. *Free Rad Res* 46: 1029-1043, 2012.
4. Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, Majima HJ, Nagano T: Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. *J Biol Chem*, 278:3170-3175, 2003.

## mFISH and mBAND study of chromosome aberrations induced by high-LET radiation (13J306)

Mayumi Sunagawa<sup>1,2</sup>, Ye Zhang<sup>1,3</sup>, Samrawit A. Yeshitla<sup>1,2</sup>, Munira Kadhim<sup>4</sup>, Bobby L. Wilson<sup>2</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>5</sup> and Honglu Wu<sup>1\*</sup>

### Abstract

Chromosomal translocations and inversions are considered stable, and cells containing these types of chromosome aberrations can survive multiple cell divisions. An efficient method to detect an inversion is multi-color banding fluorescent *in situ* hybridization (mBAND) which allows identification of both inter- and intrachromosome aberrations simultaneously. Post irradiation, chromosome aberrations may also arise after multiple cell divisions as a result of genomic instability. This study was aimed at investigating stable or late-arising chromosome aberrations in human lymphocytes induced after low- and high-LET radiation exposure. Human lymphocytes were exposed to gamma rays and carbon ions *ex vivo*, and cultured the cells for multiple generations. Chromosome aberrations were analyzed in cells collected at first mitosis and at several time intervals during the culture period post irradiation. With gamma irradiation, about half of the damages observed at first mitosis remained after 7 day- and 14 day- culture, suggesting the transmissibility of damages to the surviving progeny. After carbon ion exposure, about half of the damages observed at first mitosis remained at 7 days, but a higher yield of damaged cells was observed at 14 days compared to 7 days. Further studies are needed to determine whether new damages in the cells were formed days post irradiation.

### Background and objectives of the experiments

Energetic heavy ions pose a great health risk to astronauts in extended ISS and future Mars missions. High-LET heavy ions are particularly effective in causing various biological effects, including cell inactivation, genetic mutations and cancer induction. Most of these biological endpoints are closely related to chromosomal damage, which can be an indicator of health risks. Here we propose to quantitatively analyze chromosomal damage induced by energetic heavy ions

in human epithelia and lymphocyte cells, by using advanced cytogenetic techniques including the multi-color fluorescence *in situ* hybridization (mFISH) and mBAND techniques, which will allow for analysis of chromosomal exchanges involving all human chromosomes and intrachromosomal aberrations, respectively.

### Activities and results in FY2013

Previously, we exposed the lymphocytes to gamma and Fe ions at Brookhaven National Laboratory (BNL) and found that about half of the damages observed at first mitosis remained after 7 day- and 14 day- culture with gamma irradiation, while a significantly lower yield of aberrations remained at the same population doublings after Fe ion exposure at the doses that produced similar frequencies of gamma-induced chromosome aberrations as observed at first mitosis. At these equitoxic doses, more complex type aberrations were observed for Fe ions at 48 hr, indicating that Fe ion-induced initial chromosome damages are more severe and may lead to cell death. Human lymphocytes were exposed *ex vivo* to 290 MeV/u carbon ions at HIMAC in April, 2013. With carbon exposure, a higher yield of aberrations was observed at 14 days compared to those observed at 7 days, suggesting that the quality and fluence of energetic charged particles might be related to the effectiveness of the induction of delayed damages in chromosomes. Further analysis of chromosome aberration using mBAND and mFISH is ongoing to provide a quantitative assessment of LET effects on chromosomal aberration induction.

<sup>1</sup>NASA JSC, Houston, TX, USA, <sup>2</sup>Texas Southern Univ., Houston, TX, USA, <sup>3</sup>Wyle Laboratories, Houston, TX, USA, <sup>4</sup>Oxford Brookes Univ., UK, <sup>5</sup>NIRS, Chiba, Japan

# Radiosensitization of Metformin to low and high LET radiation (13J307)

Eun Ho Kim<sup>1</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>2</sup>, Yoshitaka Matsumoto<sup>2</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>2</sup>, Mi-Sook Kim<sup>3</sup>,  
Won-Gyun Jung<sup>3</sup>

## Abstract

The purpose of this study was to investigate the efficacy of Metformin as a radiosensitizer for use in combination therapy for human hepatocellular carcinoma (HCC). We investigated the effect of Metformin on the responses to  $\gamma$ -irradiation (low LET radiation) and carbon-ion irradiation (high LET radiation) in HCC cells. Cell survival was assessed by colony formation assay after combination treatment with Metformin and single fraction  $\gamma$ -irradiation and carbon-ion irradiation (13 and 70 keV/mm [LET 13 and LET 70]). The DNA damage response (DDR) was assessed by western-blotting and immunofluorescence assay. Treatment with Metformin enhanced the cytotoxic effect of  $\gamma$ -irradiation and LET 13 and LET70 carbon-ion irradiation. Moreover, the radiosensitization effect was greater for LET70 than for LET 13 irradiation. Metformin, in combination with carbon beam, ultimately increased HCC cellular apoptosis. Prolonged and increased levels of  $\gamma$  H2AX were observed both after LET 13 and LET70 carbon-ion irradiation in the presence of Metformin. Taken together, Metformin might be applicable to a wide therapeutic range of LET radiation through their effects on the DDR.

## 1. Introduction

Carbon-ion radiotherapy has several potential advantages over X-rays. The biological effects of high linear energy transfer (LET) radiotherapy used with carbon-ion irradiation are more pronounced than low-LET conventional radiotherapy, such as X-rays or gamma rays. High LET radiotherapy is suitable for the local control of tumors because of its high relative biological effectiveness (RBE) and reduced oxygen enhancement ratio. Carbon beam has significant biological and therapeutic advantages compared with photon beam and also radiosensitizer can result in improvement the efficacy of carbon therapy. However, effective radiosensitizers for high LET radiation are not available currently. Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride), the most widely used agent in the treatment of type 2 diabetes with the benefit of a good tolerability profile and low cost, has more recently sparked keen interest as a potential anticancer agent. Recent evidence demonstrates that metformin is not directly cytotoxic to cancer cells at clinically achievable concentrations. And the synergistic benefit of metformin combined with chemotherapy or radiotherapy in clinical studies against certain cancers has been reported. However, the synergistic effect of a clinically effective combination of metformin and radiation treatment has rarely been reported in high LET radiation. Therefore, we will evaluate the efficacy of metformin to enhance the anti-tumor effects of carbon-ion beam irradiation on various human cancer cells.

## 2. Materials and Methods

Human hepatocarcinoma Huh7 cells and Human hepatocarcinoma HepG2 were grown in RPMI 1640 medium supplemented with 10% FBS, glutamine, HEPES, and antibiotics at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> humidified incubator. Cells were irradiated with mono-peak C-ions having dose-averaged LET of 13, 70 keV/ $\mu$ m and a dose rate of 2.0-5.0Gy/min.  $\alpha$ -actin anti-cleaved PARP1 antibodies  $\gamma$  H2AX (Millipore) was also used. Metformin (marketed as Nexavar by Bayer) was purchased from Sigma, dissolved in DMSO to make a 10 mmol/L stock solution, and stored at 4°C.

## 3. Results

Radiosensitive effect on  $\gamma$ -ray and carbon beams in HCC cells.

Figure 1 shows the dose-response curves of 2 HCC cell lines irradiated with  $\gamma$ -ray and carbon beams with different LET values (13 and 70 keV/ $\mu$ m) in the presence of Metformin. In this study, we used the optimal Metformin concentration, corresponding to an inhibitory concentration of 25% at 48h exposure to Metformin. This concentration was used by another laboratory in HCC cell lines and a similar level of sensitization was observed. Survival decreased in Metformin-treated cells after  $\gamma$ -ray and carbon-ion irradiation compared to the controls.

Metformin enhances carbon beam-induced apoptosis

We next investigated whether the reduced clonogenic survival by combined treatment of Metformin and  $\gamma$ -ray, LET 13 carbon-ion and LET 70 carbon-ion irradiation was associated with induction of apoptosis. We observed enhanced PARP cleavage on treatment with Metformin in combination with carbon beam compared to the groups treated with either Metformin alone (Fig2). The intensity of the cleaved PARP-1 band increased up to 48 h after exposure to Metformin and carbon beam.

Influence of Metformin on carbon beam-induced DNA damage

To further analyze the effect of Metformin on DSB processing, the level of phosphorylated H2AX( $\gamma$  H2AX), which is a marker for DSB, was examined by immunofluorescence and western blot analysis at 0,6 and 24h after treatment. As shown in Figure3, prolonged and increased levels of  $\gamma$  H2AX were observed after carbon-ion irradiation in the presence of Metformin.

## 4. Discussion

As the sensitization effect of Metformin combined with photon beams is well characterized in vitro, it is important to compare the sensitizing effect of Metformin for photon and other types of radiation with clinical applications. Furthermore, radiosensitizers for charged



particle radiation therapy evaluated using animal models should show a lower cell-killing effect on normal cells at the entrance region and a pronounced definite effect on cancer cells at the spread-out Bragg peaks. Therefore, Metformin is useful for sensitizing to both low and high LET radiation therapies.

### References

1. Qu Z et al. In vitro and in vivo antitumoral action of metformin on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012;42: 922-933.
2. Song CW et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep* 2012; 2:362.
3. Kim EH et al. Low and high linear energy transfer radiation sensitization of HCC cells by Metformin. *J Radiat Res* 2013; 00:1

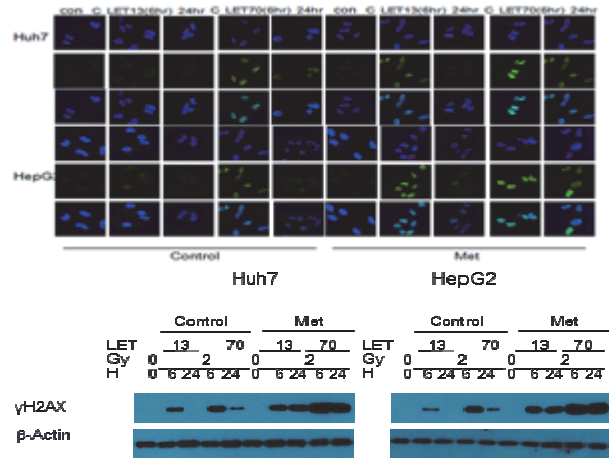


Fig3. Influence of Metformin on carbon beam-induced DNA damage

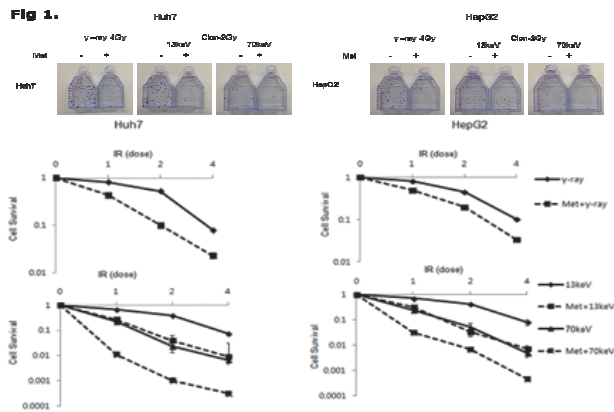


Fig1. Radiosensitive effect on  $\gamma$ -ray and carbon beams in HCC cells.

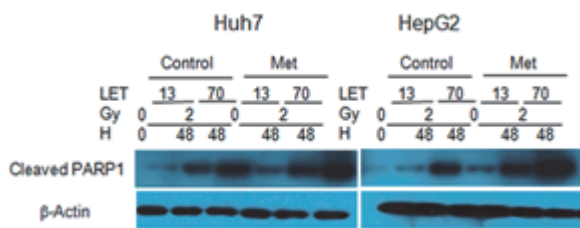


Fig2. Metformin enhances carbon beam-induced apoptosis

<sup>1</sup>Division of Heavy Ion Clinical Research, KIRAMS (Korea Institute of Radiological and Medical Sciences)  
<sup>2</sup>Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences  
<sup>3</sup>Department of Radiation Oncology, KIRAMS

# 重粒子線照射による多年生植物の突然変異に関する研究

## Mutagenic effects of the heavy ion irradiation in perennial plants with NIRS-HIMAC

(13J308)

西原昌宏<sup>a</sup>、佐々木伸大<sup>a</sup>、藤原一道<sup>b</sup>、星伸枝<sup>b</sup>、小原繁<sup>b</sup>、浅川知則<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>

M. Nishihara, N. Sasaki, K. Fujiwara, N. Hoshi, S. Obara, T. Asakawa, Y. Furusawa

### Abstract

Recently, the attempts to generate new plant cultivars using heavy ion beams have been applied in higher plants. However, the plant materials are limited to only few model plants and flowers. In this study, we investigated the biological effect of Ne ion beam at NIRS-HIMAC on the growth and mutagenesis in several perennial plants.

Two gentian (*Gentiana scabra*) cultivars, 'Bzc-1' and 'Aokorin', were irradiated at doses ranging from 1 to 12 Gy. After the subculture of node explants, the lengths of elongated shoots were measured. Compared to non-irradiated shoots, growth rates were ca. 68% and 35% at the 4 Gy and 6 Gy of irradiation, respectively.

Variegated leaves, indicating the depletion of chlorophyll biosynthesis probably caused by the effect of irradiation, were observed in several elongated shoots. Such changes were most effectively observed in the 5 Gy irradiated section of 'Bzc-1', in which more than 40% shoots had certain variegated leaves.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、重イオンビームを用いた植物の突然変異の誘発研究は、わが国独自のバイオ技術として確立されつつある。しかし多くの知見は種子への照射によるものであり、形質の確認に年数を要する樹木等の多年生植物や自殖弱勢を示す植物では自殖後代を検定することが困難であった。最近、HIMAC を用いて幼植物体へ重イオンビームを照射することで、極めて短時間で突然変異体を獲得する試みがなされている。し

かしながら、園芸植物、特に、宿根草や木本植物といった多年生植物への応用例は極めて少ないのが現状である。そこで、本研究では植物材料としてゲノムサイズの大きなリンドウ (約 5 Gbp) と、比較的ゲノムサイズの小さな木本植物であるリンゴ (約 740 Mbp) を用いて、重イオンビームを用いた突然変異を誘発する手法を確立し、実用品種母本を育成することを目的とする。研究初年度である今年度は、多年生草本植物であるリンドウの培養個体を材料として、Ne イオンビームを用いた場合の照射線量と植物体の生育量ならびに、葉緑素を欠損した色素変異体を指標とした変異誘導率を確認することを目的として実験を行った。

### 2. 今年度の実施内容

今年度は多年生植物の 1 種で、特に仏花として需要の高い花き園芸植物であるリンドウ (*Gentiana scabra*) 育成系統 "Bzc-1"、品種 "あおこりん" の試験管内培養物を照射材料として用いた。植物培養用のカルチャーボックス (70 x 70 x 100 mm) に 4 本ずつ継代したリンドウ培養個体がおおよそ 70 mm の高さまで生育したものにイオンビームとして Ne 400 MONOΦ10 を用いて 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 Gy となるように照射を行った。

### 3. 今年度の解析結果

Ne イオンビームを照射してから 17 日後に地上部を節ごとに切り出し、新しい培地に移植し、その後の生育を観察した。継代後 34 日後の 'Bzc-1' の生長量 (伸長した地上部の長さで評価した) を Fig. 1 に示した。未照射の場合 (グラフでは 0 Gy と表記) と比較して、2 Gy の照射では約

75%、4 Gy では 68%の成長率であった。

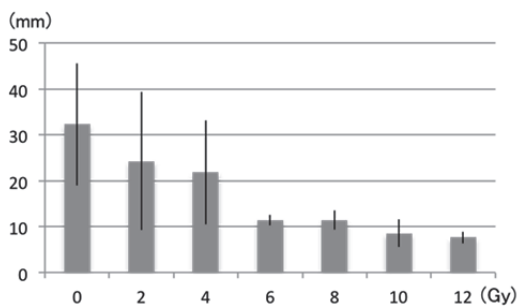


Fig. 1 ‘Bzc-1’への Ne イオンビーム照射線量と生長量 (n=4~5)

これに対し、6 Gy, 8 Gy ではいずれも約 35%の成長率であったことから、リンドウ

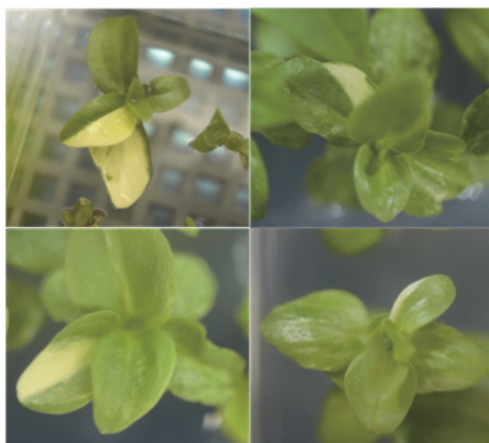


Fig. 2 Ne イオンビーム照射によって生じたと考えられる色素体異常のキメラ斑

(*G. scabra*) 培養物では、Ne イオンビームを用いた場合には 4 ~ 6 Gy 付近が最も生育に差が生じる照射量であることが推察された。品種‘あおこりん’では継代後 45 日の時点では生長量を比較できる程度には生育していなかったため観察を継続中である。

継代から 20 日程度のところから、Ne イオンビーム照射個体から節培養した個体の葉において、葉緑素を欠損して黄化したと思われるキメラ斑が観察された。継代後 44 日後に観察されたキメラ斑の一例を図 2 に示した。

継代後 24 日後に黄化したキメラ斑を持

つ個体をカウントしたところ、‘Bzc-1’では、5 Gy 照射区において 4 割以上の個体においてキメラ斑が観察された (Table)。3 Gy と 6 Gy では 2 割程度の個体でキメラ斑が観察されたことから、変異の導入率として 5 Gy 付近が最も効率的であると推察された。‘あおこりん’においては、‘Bzc-1’と比較してキメラ斑が確認された個体数は少なかったが、3 Gy 照射区において 1 割以上の個体でキメラ斑が観察された。このことから、‘あおこりん’では変異を誘発するには 3 Gy 付近が最も適していると考えられた。

Table Ne イオン照射によって生じたと考えられる色素体変異の割合

照射量 (Gy)	Bzc-1			あおこりん		
	継代数	変異数	変異率 (%)	継代数	変異数	変異率 (%)
0	9	0	—	6	0	—
1	20	0	—	27	0	—
2	27	0	—	17	0	—
3	18	4	22.2	32	4	12.5
4	27	0	—	32	0	—
5	18	8	44.4	72	3	4.2
6	15	4	26.7	15	0	—
7	27	2	7.4	26	0	—
8	9	0	—	17	0	—
10	12	0	—	9	0	—
12	9	0	—	7	0	—

<sup>a</sup> 岩手生工研セ; Iwate Biotechnology Research Center

<sup>b</sup> 岩手県農研セ; Iwate Agricultural Research Center

<sup>c</sup> 放医研重粒子医科学センター; Research Center for Heavy-ion Therapy, National Institute of Radiological Sciences

## 重粒子線による一本鎖切断と二本鎖切断の可視化

### Visualization of single strand break and double strand breaks along with heavy ion tracks

(13J309)

Justin Bell<sup>1</sup>, Jeremy Haskins<sup>1</sup>, Junko Maeda<sup>1</sup>, Yoshihiro Fujii<sup>2</sup>, Akira Fujimori<sup>3</sup> and Takamitsu Kato<sup>1</sup>

#### Abstract

High LET radiation produces dense ionization, which is believed to produce extensive DNA damages along with their tracks. It is easy to visualize DNA double strand breaks with immunocytochemistry such as antibody against phosphorylated histone H2AX, ATM, and 53BP1.

We aimed to visualize single strand breaks along with double strand breaks by combination of Poly (ADP-ribose) and gamma-H2AX and assess impact of PARG inhibition against heavy ions. Unfortunately, original plan using shRNA knockdown methods needed extra paper works. Therefore, instead of shRNA, we used PARG inhibitor to reduce PARG activity.

This half year, we had completed the second aim. PARG inhibition by Tannic Acid sensitized cells to heavy ion radiation.

#### Background and Objectives of the experiment

Our previous research showed the direction of heavy ion exposure is important for biological effects in heavy ion exposure (Fujii et al 2013). Horizontal and vertical irradiation produce different ratio of chromosomal aberrations. It is so clear that horizontal irradiation gives linear track structure along with heavy ion path. It was easily visualized by immunochemical methods.

Although DNA double strand break is easily visualized by many antibodies, single strand breaks do not have suitable antibodies. To overcome this issue, we planned to use poly(ADP-ribose) as a marker for single strand breaks. Poly(ADP-ribose) is a ribose chain produced by Poly(ADP-ribose) polymerase after DNA breaks. It is working as a marker for single strand breaks and base damages. This poly(ADP-ribose) is quickly degraded by poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) in the normal condition. Therefore, it is difficult to visualize poly(ADP-ribose) in normal cells. We aimed to knockdown PARG by shRNA method. However, we decided to use inhibitor of PARG instead of more paper works. Using PARG inhibited cells, we can visualize poly (ADP-ribose) in the

cells after stimulation.

The original hypothesis was to visualize single strand break distribution along with double strand breaks produced by heavy ions. However, limited time schedule because we started this project from latter part of FY2013, we had decided to complete aim 2, which is the effect of PARG in heavy ions. We showed PARG inhibition induced sensitization to high LET radiation.

#### Materials and Methods

Carbon-ions and iron-ions were accelerated to 290MeV/n and 500MeV/n respectively, in HIMAC (Heavy ion Medical Accelerator in Chiba) at NIRS. Center of carbon SOBP 6cm and Mono beam of Iron ion was used.

A549 lung carcinoma cell lines were used in this experiment. Cells were maintained with alphaMEM with 10% fetal bovine serum supplemented with antibiotics and antimycotics. Cells were incubated for 37C with 5% CO2 concentration. AG1522 normal human fibroblast cells were used for immunostaining. They were synchronizd into G0/G1 by contact inhibition.

Cells were cultured in T25 flasks in log phase. Tannic Acid 20uM was treated for 24 hours before irradiation.

For survival, after cells were exposed to radiation, cells were trypsinized and plated to 60mm dishes. Cells were incubated for 7 to days to form colonies. Colonies were fixed in 100% Ethanol and stained with 0.1% Crystal Violet. Colonies containing more than 50 cells were scored as survivors.

For cell cycle analysis, after treatment of drug, cells were trypsinized and fixed in 70% Ethanol and stained with PI. Flow cytometry analysis was carried out with BD FACS Calibur. Cell cycle analysis was done by ModFit Programs.

For DNA repair, cells were pre-treated with drug for 24 hours before irradiation and kept in drug containing media till fixation. Cells were fixed with 4% Paraformaldehyde and treated with 0.2% Triton X-100 solution. Immunocytochemistry was carried out with gammaH2AX antibody and Alexa

Fluor 488. Microscopic analysis was carried out Zeiss Axioskop z-stage microscope with Metamorph software and CoolsnapHQ2 CCD camera.

## Activities and Results in FY2013

### Cell Cycle Distribution after Drug Treatment

20uM Tannic Acid treatment blocked cells in G1 and S phases (Figure 1). This blocking was not observed 2uM treatment. Tannic Acid seems to activate mid S phase checkpoint.

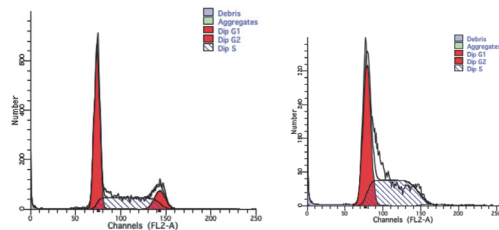


Figure 1. Cell cycle distribution after PARG inhibitor treatment.

### Cytotoxicity Test

PARG inhibitor was added for three days in culture and cell number was counted by Coulter Counter. Cytotoxicity was observed more than 5uM. Based on flow analysis, cells may be accumulated in G1 and S phase. However, plating efficiency was not changed as seen in simple growth. It suggested that cells were accumulated in G1 and S but it is reversible.

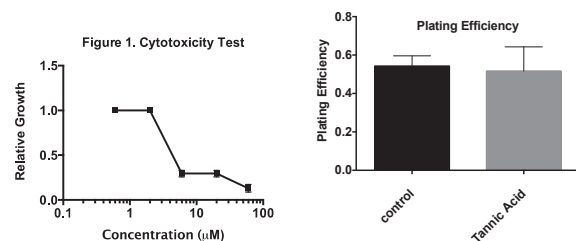


Figure 2. Cytotoxicity measured by growth inhibition and clonogenicity.

### Cell Survival After heavy ion exposure.

Survival fraction was obtained by colony formation assay. Both in gamma-rays and carbon ions, cells were sensitized by PARG inhibitors. D10 values of gamma-rays control and drug pretreated were 6.79 Gy and 4.2 Gy, respectively. For carbon SOBP, 2.51 and 1.61 Gy respectively. Drug sensitization was 1.62 folds in gamma-rays and 1.56 folds in carbon SOBP. Drug sensitizations in gamma-rays and carbon-ions were very similar.

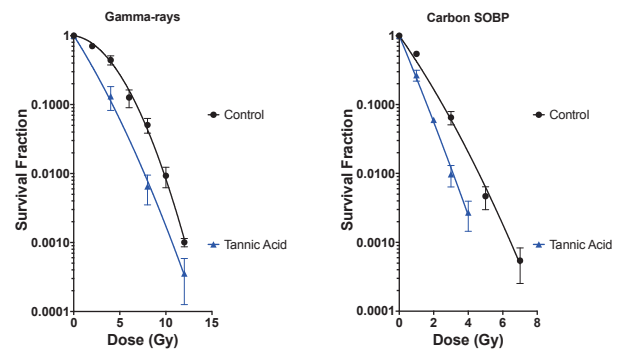


Figure 3. Cell survival curves after PARG inhibitor.

### GammaH2AX foci analysis for DNA double Strand Breaks.

We expected that PARG inhibitor, Tannic Acid, sensitizes cells from inhibition of DNA double strand breaks. It was big surprise to observe there were no difference in DNA repair kinetics in normal human fibroblast cells after gamma-ray exposure.

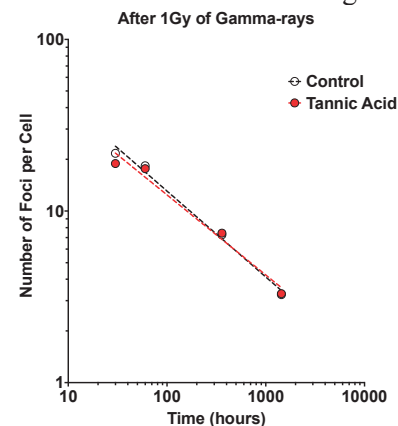


Figure 4. GammaH2AX foci formation assay and DNA double strand break time course.

## Conclusions and Future Plans And Discussion

PARG inhibitor, Tannic Acid, does sensitizes cells to both gamma-rays and heavy ions. DNA double strand break kinetics was very similar between control and PARG inhibition. It suggests that sensitization is coming from more likely single strand break repair or cell cycle distribution. We will continue experiments and find out molecular mechanisms of PARG sensitization.

We did not have time to conduct experiments for immunocytochemistry. We would like to try more visualization in near future.

1. Colorado State University, 2. Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, 3. National Institute of Radiological Sciences

# 重粒子線の骨代謝におよぼす影響

## Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism

(12J335)

澤尻昌彦<sup>a</sup> 野村雄二<sup>a</sup> 寺東宏明<sup>b</sup> 丸山耕一<sup>c</sup>

M.Sawajiri, Y Nomura, H Terato, K. Maruyama

### Abstract

．．．． Prevention of skeletal events is one of the goals of radiotherapy in patients with bone metastases. Periostin is a recently identified factor that is preferentially expressed in periosteum, indicating a potential role in bone formation and maintenance of structure. Periostin is thought to function as an adhesion molecule during bone formation. Furthermore periostin can support osteoblastic cell line attachment and spreading. To examine the effects of carbon ion and gamma ray irradiation on cancer metastasis and distraction bone, mouse calvarias MC3T3-E1 and breast cancer cells were cultured. The authors examined periostin expression in osteoblastic MC3T3-E1 cells and breast cancer FM3A/R cells after irradiation. We independently identified and isolated periostin from osteoblast cells and breast cancer cells, using the western blotting. We explored the relationship between bone distraction and periostin, which are necessary for the maturation of osteoclasts from osteoclast precursors, and mature osteoclasts can be distinguished by assessing TRAP activity.

### 1. 研究目的とバックグラウンド

本研究の目的は、放射線治療における腫瘍周囲正常骨の放射線性障害の予防と腫瘍の骨浸潤における放射線照射の影響を調べることである。これまで骨代謝とがん細胞とがん細胞に誘導される破骨細胞による骨破壊作用を解明するために炭素線とガンマ線を照射した骨、軟骨芽細胞の骨浸潤や骨代謝因子におよぼす影響を調査してきた。

### 2. 昨年度までに得られている結果

過去の動物実験あるいは培養細胞実験において、重粒子線照射群では非照射群、ガンマ線照射群に比べ軟骨吸収、骨吸収減少傾向が認められた。

また動物実験では炭素線照射後、骨梁内には未吸収の軟骨が見られ骨梁の肥厚など炭素線照射が軟骨内骨化における骨代謝を阻害した可能性を示した。

骨浸潤能が高いとされる乳がんは、破骨細胞の分化と成熟を誘導することが知られている。放射線照射による局所制御、転移と骨浸潤に対する抑制効果を検討するために重粒子線、ガンマ線を照射した。乳がん細胞に放射線、特に重粒子線を照射することで破骨細胞の誘導が阻害されて骨浸潤や骨転移を防止する可能性が示された。

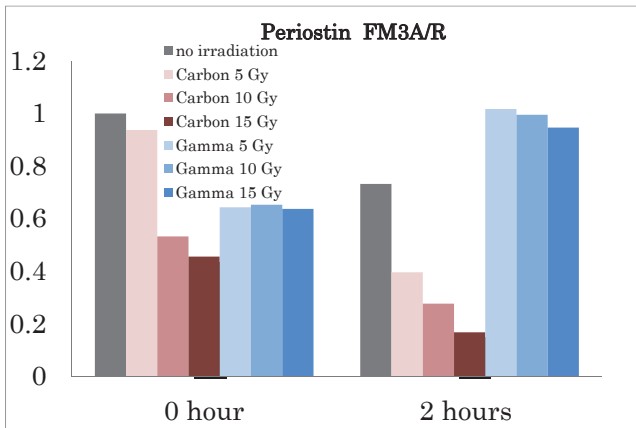
### 3. 今年度の研究内容

ペリオスチンは、骨芽細胞に特異的に発現する細胞間接着因子である。近年の研究により、細胞の接着や移動、増殖に関与するという報告がなされている。腫瘍とペリオスチンの関係は多くのがん種でペリオスチンの発現とがんの骨浸潤、骨転移などの悪性化や進行度に密接な関係があることが報告されている。そこで本年度は骨芽細胞と骨浸潤性腫瘍細胞に対して、放射線を照射しペリオスチンの変化を解析することで、腫瘍の骨転移あるいは骨浸潤の予防策について検討した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

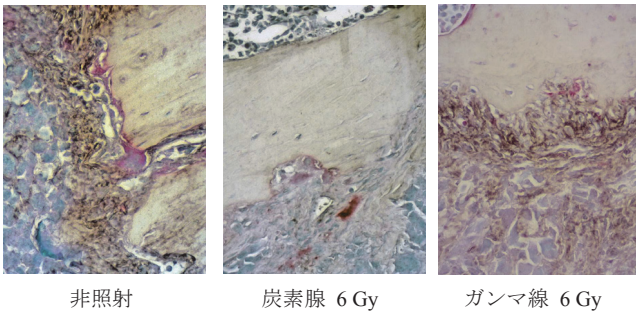
ペリオスチンは、正常骨組織の骨芽細胞のみならずがん細胞からも盛んに産生されている。このために、骨芽細胞 (MC3T3-E1)、骨浸潤性のマウス乳がん細胞 (FM3A/R) にガンマ線あるいは炭素線を照射した後、経時的にペリオスチンをウエスタンブロットにより計測した。

骨浸潤、骨転移性がん細胞においてペリオスチンが高頻度に認められることが知られている。そこで、放射線照射によるペリオスチン発現の増強と、骨転移あるいは骨浸潤に対する抑制効果を調べるために、マウス乳がん細胞 FM3A/R に炭素線あるいはガンマ線を照射した後、ペリオスチンを計測した。



上記グラフのように炭素線照射ではペリオスチンの発現は抑制された。一方、ガンマ線照射では直後にペリオスチンの発現が減少したが短時間で回復した。しかし、炭素線照射ではペリオスチンの発現抑制が続いた。

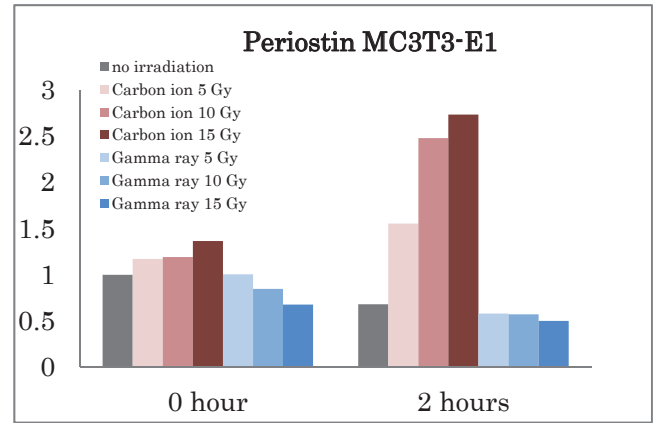
続いて炭素線、ガンマ線を照射した乳がん細胞、及び非照射乳がん細胞 FM3A/R をマウスの頸骨に移植して骨浸潤を誘導した。移植後1週間後に頸骨に移植した乳がん細胞が骨破壊した部位の切片を作成した。



Periostin-TRAP-methyl green による3重染色 ×400

骨破壊の先進部における乳がん細胞にペリオスチンの高発現が見られる。一方、炭素線照射した乳がん細胞では骨破壊の程度も低く、骨破壊に寄与するとされる破骨細胞が小型化している。炭素線照射とペリオスチンの抑制で骨破壊が阻害される可能性を示している。

ペリオスチンはがん細胞の悪性度、転移能、浸潤能の指標とされているために、炭素線照射によってがん細胞によるペリオスチンの発現抑制、骨転移や骨浸潤の抑制効果が期待される。



同様に骨芽細胞に対する放射線照射による反応を調査したところガンマ線照射直後より骨芽細胞におけるペリオスチンの発現は軽微な減少傾向を示すが、炭素線照射後のペリオスチンの発現は強く増強された。これは乳がん細胞と異なる反応である。

過去の動物実験において、炭素線照射骨では骨梁の肥厚が見られ、軟骨内骨化における軟骨の残存と低石灰化などペリオスチンの過剰発現との関連が疑われる現象であり引き続き検討すべき課題である。

## 5.今後の展望

腫瘍が骨内浸潤する辺縁部において周囲正常骨組織と腫瘍細胞との相互作用を明らかにすることや周囲正常骨に対する照射の影響をあきらかにすることが放射線治療の質的向上のためにもとめられている。骨軟骨部における重粒子線治療後に見られる骨梁の肥厚や石灰化の低い繊維化した骨増生と骨芽細胞におけるペリオスチンの過剰発現との関連を明らかにすることが求められるであろう。さらに骨形成細胞、骨吸収細胞との相互作用に多様な役割を演じていると考えられるため、骨芽細胞と腫瘍細胞の共存培養系における照射の影響を検討する予定している。

- 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
- 佐賀大学医学部総合分析実験センター
- 放射線医学総合研究所

## 放射線抵抗性腫瘍細胞の生存と分化に対する重粒子線の影響

### Effect of Heavy Ion Beams on Survival and Differentiation of Radioresistant Tumor Cells (11J356)

長谷川正俊<sup>a</sup>, 藤谷信将<sup>a</sup>, 浅川勇雄<sup>a</sup>, 玉本哲郎<sup>a</sup>, 片山絵美子<sup>a</sup>, 井上和也<sup>a</sup>, 武田麻衣子<sup>b</sup>

大野達也<sup>c</sup>, 吉田由香里<sup>c</sup>, 加藤真吾<sup>d</sup>, 石内勝吾<sup>e</sup>, 若月優<sup>f</sup>, 村上健<sup>f</sup>

M. Hasegawa, N. Fujitani, I. Asakawa, T. Tamamoto, E. Katayama, K. Inoue, M. Takeda

T. Ohno, Y. Yoshida, S. Kato, S. Ishiuchi, M. Wakatsuki, T. Murakami

#### Abstract

The purpose is to investigate the radiobiological effect of heavy ion (CI) beams on survival and differentiation of radioresistant human tumor cells, especially cancer stem cells.

Human ependyoblastomas with wild-type p53 and glioblastomas with mutant-type p53 were transplanted into nude mice and irradiated with CI beams (290 MeV/u, 6 cm spread-out Bragg peak) or 150-kV X-rays. Tumor diameters were measured by calipers for 6 weeks to evaluate tumor growth after 2, 4, 8, 16, or 24 Gy irradiation. Other tumors were excised for immunohistochemistry and cDNA microarray analysis 6, 24, or 48 hours after 2, 4, 8, 16, or 24 Gy irradiation. A part of each tumor was fixed in formalin for histological examination. Apoptosis was estimated by the TUNEL assay, and CD133, CD44, Nestin, p53, PTEN, Ki67, and GFAP expressions were evaluated immunohistochemically. RNA was extracted from another part of each tumor, and cDNA microarray analysis, hierarchical clustering, gene ontology analysis, and pathway analysis were performed.

Tumor growth delay was observed in every ependyoblastoma after irradiation compared with the unirradiated control group. Tumor regrowth was not observed in most of the tumors of 16- and 24-Gy groups following CI beam or X-ray irradiation. Apoptosis increased significantly 6 hours after CI beam or X-ray irradiation, but only a few apoptotic cells were found 48 hours and 6 weeks after irradiation. Significant changes in gene expression profiles were found following irradiation, and pathway analysis demonstrated that apoptosis, cell cycle, and p53 signaling pathways are involved; however, there were few differences between the profiles induced by CI beams and those by X-rays. Most of the cells were intensely Nestin-positive and weakly CD44-positive, and some of the tumor cells were weakly CD133-positive. Following 8 Gy or higher irradiation, Ki-67 labeling index decreased markedly (from 70.0% to 1.7%) and CD133-positive rate increased slightly, but no significant change was noted in CD44 or Nestin expressions.

p53 signaling and apoptosis-related pathways were suggested to be involved following irradiation of ependyoblastomas with wild-type p53, and tumors showed a significant decrease in growth fraction and a slight increase of the CD133-positive rate after high-dose irradiation. These results suggest that CD133-positive and Ki-67-negative cells may be resistant to both X-rays and CI beams.

#### 1. 研究の目的と背景

重粒子線は生物効果比が大きく、空間的線量分布の改善のみでは根治困難な難治性悪性腫瘍における有用性が期待されているが、個々の腫瘍の感受性の他に、腫瘍内においても癌幹細胞等の治療抵抗性細胞の存在や細胞周期、分化、低酸素等種々の因子が問題になる。これまでにアポトーシスを指標とすると、炭素イオン線のRBEは、放射線抵抗性腫瘍では比較的大きいことを示唆し、高LETの炭素イオン線で誘発されるアポトーシスを指標として、腫瘍内の放射線感受性の不均一性と腫瘍の分化、遺伝子発現との関係を明らかにしてきた。平成23年度からの本課題では、放射線抵抗性で再発への関与が大きいと考えられる細胞に関連して、重粒子線による細胞死と細胞の分化の関係、特に幹細胞の関与について明らかにすることを目的として研究を行ってきた。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

炭素イオン線とX線の照射後6時間において、小腸クリプト細胞、海馬顆粒層細胞、p53野生型腫瘍ではアポトーシスが高率であること、p53変異型の膠芽腫では低率であるが、炭素線照射後にはX線に比して高率で、アポトーシスを指標とするRBEは4.3~6.1、増殖遅延から評価したRBEは2.1~2.2であることを報告した。さらに、炭素イオン線、X線2Gyの1回照射後、4、6、24時間後に腫瘍のcDNAアレイ解析、階層型クラスタリング、Gene Ontology解析、Pathway解析等を実施したが、p53野生型の2腫瘍では、炭素イオン線、X線のいずれでも高率なアポトーシス誘発に一致して顕著な遺伝子発現がみられ、アポトーシス、p53伝達、細胞周期等に関与する経路の遺伝子発現を認めた。上衣芽腫では、血管周囲の



腫瘍細胞とそれ以外の部位の腫瘍細胞をレーザーマイクロダイセクションで採取し、同様の解析をおこない、同一腫瘍内でもアポトーシスの頻度と遺伝子発現が異なることを示唆した。一方、p53変異型の放射線抵抗性腫瘍の2Gy照射後ではアポトーシス誘発、遺伝子発現は乏しかったので、さらに線量を増加し、p53野生型の上衣芽腫、p53変異型の膠芽腫をヌードマウス皮下に移植して、1)炭素イオン線(290MeV/u, 6cm-SOBP)、X線(200kV: 20mA) 0.5Gy, 2Gy, 8Gy, 16Gyの1回照射をおこない、p53変異型の膠芽腫、2Gy照射後6時間における遺伝子発現は非照射対照群とほぼ同様であったが、8Gyおよび16Gy照射群では顕著な遺伝子発現の変動がみられ、さらにX線と炭素イオンでは異なる発現傾向を認め、特に炭素イオン線16Gy照射後で最も明瞭であった。経時的な検討では、4~6時間後~24時間後に遺伝子発現の変動が認められた。ただしp53野生型の上衣芽腫で変動を認めたp53, Bax, Fas, TRAIL, PI3K等には有意な変化を認めず、p53R2, p70S6K, TRAIL-R, NF-kB, IkbA, IAP, STAT, HSP, VEGF等の発現変動を認め、アポトーシス抑制、その他の種々のpathwayの関与が示唆された。

### 3. 今年度の研究内容

p53野生型の上衣芽腫、p53変異型の膠芽腫をヌードマウス皮下に移植して、23、24年度までの実験を継続、発展して炭素イオン線(290MeV/u, 6cm-SOBP)、X線(150kV) 2Gy, 4Gy, 8Gy, 16Gy, 24Gy(ただし、24GyはX線のみ)の1回照射後の腫瘍について、1) cDNAアレイ解析、階層型クラスタリング、Gene Ontology解析、Pathway解析、2)上記腫瘍の照射から、6時間、48時間、6週間後の組織で、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作成し、CD133, CD44, Nestin, PTEN, p53, Ki-67, GFAP等の免疫組織化学およびH.E.染色、3)X線照射後および炭素イオン線照射後の上衣芽腫の増殖遅延、再増大の検討目的で、腫瘍径の計測を照射後6週間行った。

### 4. 今年度実施結果と解析結果

1) cDNAアレイ解析等の結果はこれまでも報告したように、p53野生型腫瘍では、p53, Bax, Fas, TRAIL, PI3K等に変動を認めたが、p53変異型腫瘍ではこれらに有意な変化を認めず、p53R2, p70S6K, TRAIL-R, NF-kB, IkbA, IAP, STAT, HSP, VEGF等アポトーシス抑制、他に関与する経路等の変動を認めた。

2) CD133, CD44, Nestin等の免疫組織化学では、p53野生型の上衣芽腫では、大部分の細胞が、Nestin強陽性、CD44弱陽性で、照射前後で有意な変化を認めなかったが、CD133は一部の細胞が弱陽性で、照射後に陽性率の軽度上昇が示唆され

た。Ki-67 labeling index (LI)照射後に低下したが、以下の3)に記載したように再増大の有無によって大きく異なった。p53変異型の膠芽腫では、大部分の細胞がCD44強陽性、多くの細胞がNestin陽性で、照射前後で有意な変化を認めなかったが、CD133は一部の細胞が弱陽性で、照射後に陽性率の軽度上昇が示唆された。

3) p53野生型の上衣芽腫では、X線照射後および炭素イオン線のいずれでも1~4Gy照射後のマウスでは再増大を認めたが、8G以上照射後のマウスでは増殖遅延が目立ち、一部のマウスでは6週間まで再増大を認めなかった。これらの腫瘍組織学所見では線維性結合織が主体で、その中に腫瘍細胞の小胞巣が散見された。腫瘍細胞は類円形であるが、対照群に比してやや大きく、核分裂像は乏しく、Ki-67 LIも著しく低下していた(対照群:70.0%、8G以上照射群:22~1.3%)が、CD133, CD44, Nestin, GFAPは多くの細胞が陽性だった。

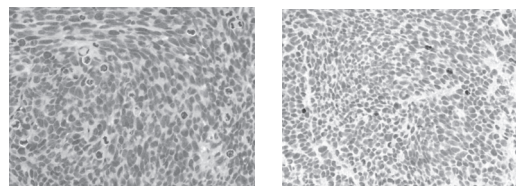


Fig.1 Control: H.E. and CD133

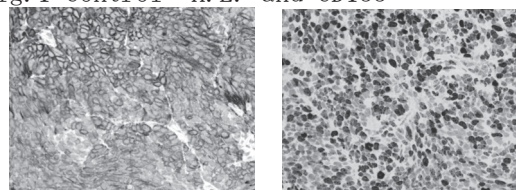


Fig.2 Control Nestin and Ki-67

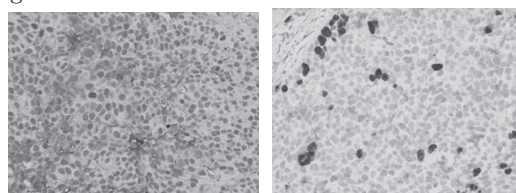


Fig.3 Carbon: CD133 and Ki-67; 16Gy (48h)

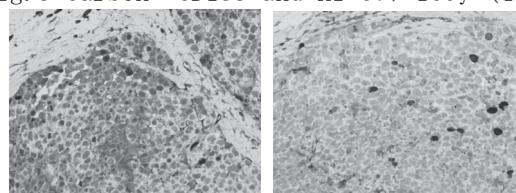


Fig.4 X-ray: CD133 and Ki-67; 16Gy (6weeks)

<sup>a</sup> 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学

<sup>b</sup> 奈良県立医科大学 病理診断学

<sup>c</sup> 群馬大学大学院医学系研究科

<sup>d</sup> 埼玉医科大学国際医療センター

<sup>e</sup> 琉球大学医学部 脳神経外科学

<sup>f</sup> 放射線医学総合研究所

## 次世代がん治療標的分子に対する粒子線の効果に関する研究 (11J361)

藤森 亮、平川博一、中島菜花子、矢島浩彦  
重粒子医科学センター、国際重粒子医科学研究プログラム、  
細胞分子機構研究チーム

### Biological effects of particle ion beams on the next-generation molecular targets for radiotherapy (J361)

Akira Fujimori, Hirokazu Hirakawa, Nakako Nakajima, Hirohiko Yajima  
Cellular and Molecular Biology Research Team  
Research Program for the Application of Heavy Ions in Medical Sciences  
Research Center for Charged Particle Therapy

#### Abstract

Last year, we used a model of CSCs (cancer stem cells) derived from a glioblastoma cell line, A172. The cells cultured in non-serum media formed spheres and expressed typical stem cell markers (Sox2, Nanog, Musashi, Nestin) in a few days. They exhibited significant resistance to both X-rays and heavy ion particles (carbon) compared with the parental cells, probably through their modified repair activity to DNA-DSBs (double-strand breaks). Here, we attempted to obtain *in vivo* CSC models. A172 cells did not grow on either nude mice or Nod-scid mice, so we examined other glioblastoma cells including U251 and U87  $\Delta$ . Both cell lines formed spheres as A172 when cultured in non-serum media. We have determined IR sensitivity of these cells under normal condition *in vitro* and *in vivo*. We found that U87  $\Delta$  cells showed less sensitivity to carbon ion beams and greater malignant phenotype with liver metastasis compared to U251. These model tumors will provide useful materials to understand malignant phenotype of CSCs and resistance to radiotherapy in glioblastoma.

#### (a) Aim and Background

To understand biological mechanism of radio-resistance in tumors.

Recent studies have demonstrated that resistant to cancer treatments

can be attributed to CSCs or differ in cellular development stages.

#### (b) Results in 2012

Stemness significantly contribute to the radio-resistance of glioblastoma cells A172 probably through their modified repair activity to DNA-DSBs (paper in preparation). We tried to look tumorigenicity of A172 cells using animals (NOD.CB17-Prkdc scid/J) by following description by Qiang (ref.1), however, neither types of monolayer or sphere cells ( $10^4, 10^5, 10^6$  cells) exhibited any tumorigenicity.

#### (c) Materials and Methods

Cells: Two additional human glioblastoma cell lines (U251, U87  $\Delta$ ) in a shape of monolayer (M) or sphere (S). S type cells were maintained in DMEM/F12 culture medium with B27 supplement, epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor and heparin.

Mice: BALB/cAJci-nu/nu (20 mice).

Beams: Carbon 70 keV/ $\mu$ m, mono peak and SOBP 6 cm.

#### (d) Results in 2013

This year, we newly employed glioblastoma cell lines that were reported to be tumorigenic in mice and to express some stem cell markers in previous publication (ref.2).

*In vitro*, M-type and S-type cells were pictured under microscope.

Both U251 and U87  $\Delta$  formed spheres as A172 did when cultured in non-serum media. (Fig. 1).

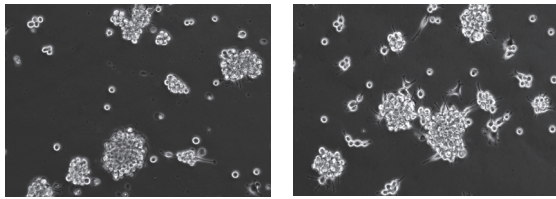


Fig.1 Appearance of stem cell-like spheres under serum-free condition in U251 (left) and U87  $\Delta$  (right).

Using M and S type of these glioblastoma cell lines, we compared the sensitivity to either X-ray or carbon ion beams (now under analyses).

*In vivo* Effect of radiation on the growing tumor was examined using carbon ion beams (Fig. 2 and 3). Growth of U251 tumors are significantly suppressed after treatment with carbon ion beams.

We found that without any irradiation, U87  $\Delta$  cells showed greater aggressiveness with liver metastases compared to U251 cells (Fig. 4). These model tumors will provide useful materials to understand malignant phenotype of CSCs and resistance to radiotherapy in glioblastoma. Our preliminary results suggested that combination therapy of indomethacin and carbon particle is effective on the U87  $\Delta$  on nude mice (Fig. 5).

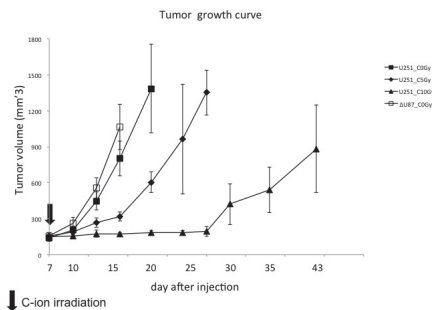


Fig.2 Tumorigenicity and tumor growth curve of U251 and U87  $\Delta$  cells (injected as M-type) with or without carbon ion beam treatments.

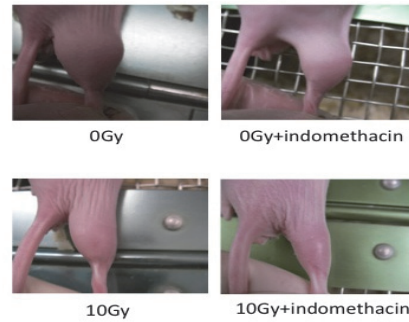


Fig.3 Appearance of the tumors (injected as M-type) 21 days after irradiation with carbon ion beams (SOBP 6cm).



Fig.4 Liver metastasis of U87  $\Delta$  cells at 24 days after injection.

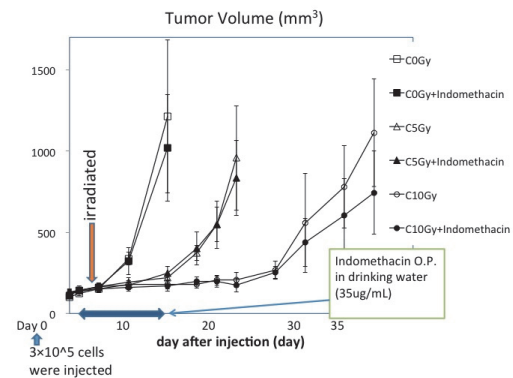


Fig.5 Tumor growth (U87  $\Delta$  cells) on nude mice pretreated with indomethacin (open symbols).

## References

1. Qiang, L. *et al.* Isolation and characterization of cancer stem-like cells in human glioblastoma cell lines. *Cancer Letters* 279: 13-21, 2009.
2. Inoue, A. *et al.* Cancer stem-like cells of glioblastoma characteristically express MMP-13 and display highly invasive activity. *Inter. J. Oncol.* 37: 1121-1131, 2010.

微生物の重粒子線照射下での生存条件の検討  
Study on effects of heavy ion beam on survivability of microorganisms  
(11J363)

河口優子<sup>a</sup>、高橋裕一<sup>b</sup>、富田-横谷香織<sup>c</sup>、林宣宏<sup>d</sup>、  
吉田聡<sup>f</sup>、小林憲正<sup>e</sup>、横堀伸一<sup>a</sup>

Kawaguchi, Y.<sup>a</sup>, Y. Takahashi<sup>b</sup>, K. Tomita-Yokotani<sup>c</sup>, N. Hayashi<sup>d</sup>,  
S. Yoshida<sup>f</sup>, K. Kobayashi<sup>e</sup>, & S. Yokobori<sup>a</sup>

Abstract

We are planning to perform space exposure experiment of microbes at the International Space Station: we are looking for suitable microbes for long-term space exposure experiment. For this purpose, in this subject, we examined effects of heavy ion beam, which might be important factor for survival of microbes in space, on the air-dried microbes [Deinococci as well as a terrestrial cyanobacteria, a fission yeast, lichenes, and mosses).

All species we tested were highly tolerant to heavy ion beams such as He and Ar ion beams. These species are suggested to be tolerant enough to survive in space condition on the particle beams for 1 year or more.

1. 研究の目的とバックグラウンド

生命は地球上で誕生としたという説と、地球外で誕生したという説がある。その検証のため、地球外の天体や宇宙空間における生命存在並びに相互移動の可能性を知ることは重要な科学的課題である。一方、高度 77 km までの微生物の直接採取が報告されている。しかし、それ以上の高々度で、大気球を用いた採取実験を行うことは困難である。そこで、われわれは、国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」の JEM 曝露部を利用し、宇宙ステーション高度(400 km)での宇宙空間での微生物・有機物の捕集と曝露実験を計画している(TANPOPO 計画)(山岸他 2007, 2008)。

本研究では、宇宙での微生物の生存に対する重粒子の影響を評価しようとするものである。解析対象微生物として、放射線耐性真正細菌 *Deinococcus radiodurans* R1、*Deinococcus geothermalis* DSM11300、我々が対流圏の最上部で採取した高い紫外線耐性を示す

*Deinococcus aeri* (Yang et al. 2009)、並びに対流圏の最上部で採取した高い紫外線耐性を示す *Deinococcus aetherius* (Yang et al. 2010)を用いる。*Deinococcus* 属真正細菌同様に高い放射線耐性が期待されるシアノバクテリア、真菌、コケ植物、地衣類についても、重粒子照射実験を行い、その生存に対する影響を検討する。

2. 昨年までに得られている結果

微生物培養液を乾燥したサンプル Pyrex またはプラスチック容器中に封入し、室温で、Ar 線、He 線、C 線の照射を行った。これらの重粒子線を照射した微生物サンプルについては、照射を行わなかった対照サンプルとともに、コロニー計数法等により、生存率を求めた。

Ar 線に関しては、*Deinococcus radiodurans*、*D. geothermalis*、*D. aeri*、*D. aetherius* の D<sub>10</sub> はそれぞれ 1,151 Gy、576 Gy、1,151 Gy、26,000 Gy となった。また、*D. radiodurans* にルーセントタイトを共存させて照射した場合、*D. radiodurans* の D<sub>10</sub> は 2,558 Gy となり、ルーセントタイトが無い場合に比べて、高い生存率を示した。各菌種の放射線耐性は *D. aetherius* > *D. aeri* ≥ *D. radiodurans* > *D. geothermalis* であることを示唆した。この結果は各々の DNA 修復系や耐性機構に由来するものと考えられる。

3. 今年度の研究成果と解析結果

1) *Deinococcus* 属真正細菌：*Deinococcus radiodurans* R1、*Deinococcus aeri* TR0125、*Deinococcus aetherius* ST0316 の He 線並びに Ar 線についての耐性は下の表のようにまとめられた (Kawaguchi et al. 2013)。これらの *Deinococcus* 属細菌は、He 線、Ar 線に対して高い耐性を示した。また、Ar 線は He 線

よりもこれらの細菌の生存に対する影響が大きい。

表：重粒子線照射された乾燥細胞の生存  $D_{10}$  (kGy)

種	He	Ar
<i>D. radiodurans</i>	46.1	1.2
<i>D. aerius</i>	115.3	1.2
<i>D. aetherius</i>	575.6	3.8

(Kawaguchi et al. (2013)の表 2 を改変)

2) 陸生シアノバクテリア：少量の乾燥ラン藻 *Nostoc* sp. HK-01 の藻塊を小チューブに分配し、HIMAC にて重粒子線(He イオン)曝露(33.6, 134, 269 および 538Gy) を行った。重粒子線曝露後のラン藻を加水し、FDA 染色により蘇生検定を行ったところ、重粒子線曝露ラン藻(33.6, 134, 269 および 538Gy) 全てにおいて、対照と同様にエステラーゼ活性を確認したことから、ラン藻は重粒子線耐性を有する(下図)。

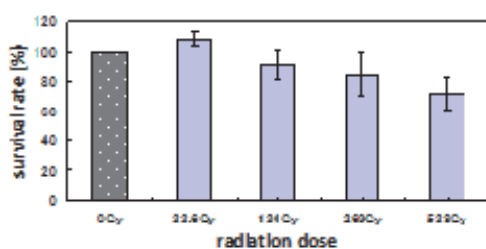


Fig.1 Survival of *Nostoc* sp. exposed to He ions.

3) 地衣類ならびにコケ植物：地衣類並びにコケ植物について、重粒子線(He 線、C 線)耐性を調べた。3 種の地衣類(*Cladonia chlorophaea*, *Candelariella vitellina*, *Caloplaca flavovirescens*) と 1 種のコケ(*Funaria hygrometrica*) の He 線に対する耐性を菌糸の伸長の有無により解析すると、*C. flavovirescens* ( $D_{10}$ : 1,640Gy) と *C. chlorophaea* ( $D_{10}$ : 2,900Gy) は高い耐性を示した(Takahashi et al. 2013)。また、*C. vitellina* の  $D_{10}$  は 200Gy と他の 2 種類の地衣類と比較すると小さく、地衣類間での重粒子線耐性に大きな差があることが示唆された。

4) 分裂酵母：*Schizosaccharomyces pombe* の胞子は細胞壁を有し、乾燥、放射線に高い耐性を示す。乾燥試料に He 線曝露(33.6, 134, 269 および 538Gy) を行った。538Gy の照射でも 98%以上の生存率を示し、*S. pombe* の胞子が高い重粒子線耐性を有する

ことが分かった。

以上より、1)から 4)で議論した微生物は、いずれも高い重粒子線(He 線、C 線、または Ar 線)耐性を示した。重粒子線に関して考えると、宇宙空間で 1 年またはそれ以上これらの微生物は生存可能であると考えられる。

#### 参考文献

- Kawaguchi, Y., Y., Yang, K. Shiraishi, N. Kawashiri, Y. Takahashi, T. Sugino, K. Nakagawa, A. Tanigawa, H. Hashimoto, S. Yoshida, K. Kobayashi, K. Satoh, I. Narumi, S. Yokobori, & A. Yamagishi (2013) The possible interplanetary migration of aggregated microbes: Viability of *Deinococcus* spp. under the environmental conditions at ISS for exposure experiment of microbes in Tanpopo mission. Ori. Life Evol. Biosph. (in press)
- Takahashi, Y., S. Shibata, J. Yokoyama, H. Hashimoto, S. Yokobori, & A. Yamagishi (2013) Selection of lichens resistant to the cosmic environment — thermal cycle treatment, UV irradiation and heavy particle beam. Biol. Sci. Space. 27: 9-18
- 山岸明彦、矢野創、奥平恭子、小林憲正、横堀伸一、田端誠、河合秀幸 (2007) TANPOPO: 有機物と微生物の宇宙空間曝露と微隕石及び微生物の捕集実験。Biol. Sci. Space 21: 67-75
- Yamagishi, A., H. Yano, K. Kobayashi, S. Yokobori, M. Yamashita, H. Hashimoto, M. Tabata, & H. Kawai (2008) Tanpopo: Astrobiology exposure and micrometeoroid-capture experiments. Viva Origino 36: 72-76
- 
- a. 東京薬大・生命科学 (<sup>b</sup>Sch. Life Sci., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.,)
- b. 山形大・院理 (<sup>b</sup>Sch. Life Sci., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.,)
- c. 筑波大・院生命環境 (<sup>b</sup>Sch. Life Sci., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.,)
- d. 東京工大・院生命理工 (<sup>b</sup>Sch. Life Sci., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.,)
- e. 横浜国大・院工 (<sup>a</sup>Grad. Sch. Engineer., Yokohama Natl. Univ.)
- f. 放医研・環境放射線影響研究グループ(<sup>c</sup>Natl. Inst. Radiological Sci.)

**Relationship between telomere length and radiosensitivity of human cancer cell lines  
induced by heavy ion irradiation  
(11J364)**

**Hong Zhang, Bing Wang\*, Kaoru Tanaka\*, Yasuharu Ninomiya\*, Xin Zhou, Zhang Xin, Yi Xie**

**Abstract**

We have found that cancer cells with shorter telomere were more sensitive to carbon-ion radiation. However, the molecular mechanisms involved remain elusive. Here we provide evidences supporting that telomere dysfunction-mediated mitochondrial impairment plays a role in the exacerbated senescence progress in MCF-7 cells with shorter telomere. We find elevated ROS level, decreased mitochondrial DNA, mitochondrial mass, and ATP production in both senescent and telomere shortened MCF-7 cells. The major regulator of mitochondrial biogenesis PPAR- $\gamma$  coactivator (PGC)-1 $\alpha$  is down-regulated in both transcription and translation level. MitoTEMPO, a specific mitochondrial antioxidant, could greatly rescue MCF-7 cells from senescence after carbon-ion irradiation. We therefore postulate that mitochondrial dysfunction mediated by telomere shortening could significantly contribute to the cellular inactivation progress in cancer cells.

**I. Background and objectives of the experiment**

Telomerase activity is important for cancer cells to maintain their immortalization. Our previous findings showed that carbon-ion radiation repressed telomerase via hTERT depression, thus limited the proliferation of cancer cells. The direct consequence of telomerase inhibition is the loss of telomere repeat. Critically shortened telomere could not retain its functional structure, thus results in chromosome degradation and/or rearrangements, DNA damage response, and eventually leads to cell death. Functional telomere structure requires not only sufficient telomere repeats, but also proper assembly of telomere binding proteins. DNA-PKcs is one of the core elements for non-homologous end joining (NHEJ). Reports showed double strand breaks (DSBs) induced by heavy-ion radiation are primarily repaired by NHEJ, but not homologous recombination. Besides its importance in DSBs repair, DNA-PKcs also participates in telomere end protection. We found that DNA-PKcs inhibition could sensitize MCF-7 cells to carbon-ion radiation. Further investigations showed that the increased radiosensitivity was caused by disturbed telomere function, despite of the partially impaired DSBs

repair capacity. Recent studies indicate that mitochondria are one of the main downstream effectors of telomere dysfunction. Our next step then is to investigate the potential role of mitochondria in regulating the enhanced radiosensitivity caused by telomere shortening.

**II. Results obtained in previous project**

Telomere dysfunction, either caused by DNA-PKcs inhibition or telomere shortening, could result in increased radiosensitivity to carbon-ion radiation. The resultant cellular senescence was regulated by p53 signaling pathway.

**III. Activities and results in FY 2014**

(I) Telomere shortening resulted in ATP reduction and increased oxidative stress

We found senescent cells were evident in MCF-7 cells with shorter telomere (MCF-7st). Cellular senescence was further aggravated by 1 Gy carbon-ion radiation (Figure 1). Since senescence is often associated with energy metabolism turnover and oxidative stress, ATP and ROS were measured. ATP production was significantly reduced, accompanied with increased ROS as expected (Figure 2).

(II) Mitochondrial function was impaired in MCF-7st

Since ATP and ROS generation are closely related to mitochondria, mitochondrial biogenesis was evaluated by mtDNA copy number and mitochondrial mass. Synchronous reductions in both mtDNA copy number and mitochondrial mass were observed in MCF-7st cells, which were more severe after carbon-ion radiation (Figure 3). Together with our previous findings of decreased mitochondrial membrane potential in MCF-7 cells after carbon-ion radiation, we concluded that mitochondrial dysfunction could be induced by carbon-ion radiation. The situation was worsen in cancer cells with telomere dysfunction.

(III) Telomere shortening mediated mitochondrial dysfunction via depressed PGC-1 $\alpha$  expression

PGC-1 $\alpha$  is the master switch of mitochondrial

-----  
Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

\*National Institute of Radiological Sciences, Japan

biogenesis. It's therefore logical to determine whether mitochondrial dysfunction was regulated by PGC-1 $\alpha$  Expression. PGC-1 $\alpha$  was repressed at both transcription and translation level in MCF-7st cells. Carbon-ion radiation could lead to further PGC-1 $\alpha$  repression (Figure 4).

(IV) MitoTEMPO counteracted senescence in MCF-7 cells

To verify whether mitochondrial dysfunction contributes to the senescence progress in MCF-7 cells after carbon-ion radiation, MitoTEMPO was used to relieve the effect of mitochondrial dysfunction. As illustrated in Figure 1, MitoTEMPO not only partially prevented irradiated MCF-7st cells from entering senescence, but also reduced the basal level of cellular senescence.

#### IV. Conclusions

In fiscal year 2014, further investigation on the molecular mechanism involved in increased radiosensitivity of cancer cells caused by telomere shortening was carried out. The connection between telomere dysfunction and mitochondrial biogenesis impairment was elucidated. Mitochondrial biogenesis acted as the downstream effector of telomere dysfunction, which was mediated by PGC-1 $\alpha$  expression. Our current findings show that targeting telomere-PGC-1 $\alpha$ -mitochondrion axis could be an important approach to improve the efficacy of carbon-ion radiotherapy.

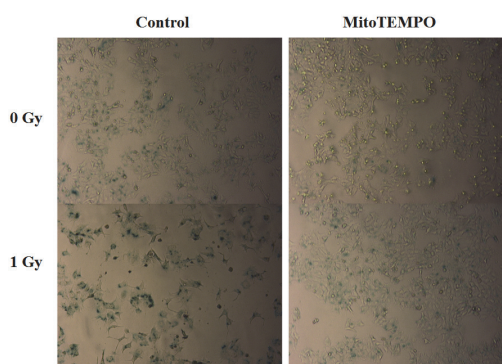


Figure 1. Cellular senescence in MCF-7st cells before/after 1 Gy carbon-ion irradiation. MCF-7st cells were continuously cultured with the presence of 5  $\mu$ M Mitochondrial antioxidant MitoTEMPO.

#### V. Related Research Achievements

[1] Xin Zhou et al. DNA-PKcs Inhibition Sensitizes Cancer Cells to Carbon-Ion Irradiation via Telomere Capping Disruption. PLoS One. 2013 Aug 27;8(8):e72641.

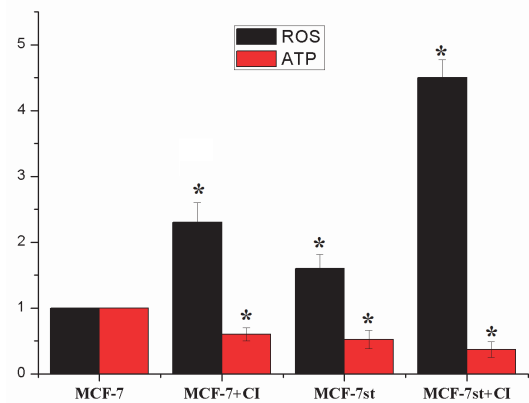


Figure 2. Telomere shortening impacted energy metabolism and redox status in MCF-7 cells before/after carbon-ion irradiation (CI). ATP production was measured using commercial available kit; ROS level was detected using DCFH-DA staining. \*: p<0.05 versus control.

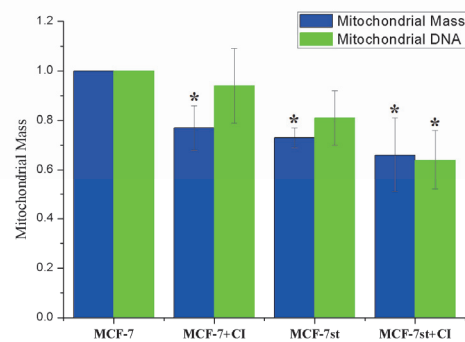


Figure 3. Effects of telomere dysfunction and carbon-ion irradiation on mitochondrial biogenesis. MtDNA copy number was measured by real-time PCR; Mitochondrial mass was quantified by FACS using MitoTracker green staining. \*: p<0.05 versus control.

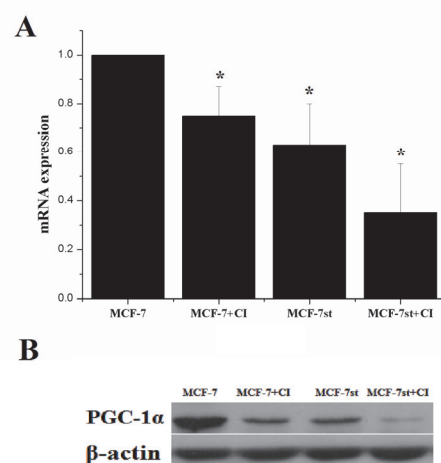


Figure 4. Regulation of PGC-1 $\alpha$  in MCF-7 cells in transcription and translation levels before/after carbon-ion irradiation. A. Transcription of PGC-1 $\alpha$  mRNA was quantified by real-time RT-PCR; B. Representative image of western blotting for PGC-1 $\alpha$  expression. \*: p<0.05 versus control.

DNA 損傷応答阻害剤の重粒子線及び低 LET 放射線に対する効果増強作用  
Sensitization Effects on Heavy Ion and Low Linear-Energy-Transfer Radiation by  
Blocking DNA Repair Response (12J366)

藤森浩彰<sup>a</sup>、平井崇久<sup>a, b</sup>、佐藤 聡<sup>a</sup>、齋藤総一郎<sup>a</sup>、茂木 章<sup>c</sup>、原田博美<sup>a</sup>、  
笹井啓資<sup>b</sup>、岡安隆一<sup>d</sup>、藤森 亮<sup>d</sup>、益谷美都子<sup>a</sup>

H. Fujimori<sup>a</sup>, T. Hirai<sup>a, b</sup>, A. Sato<sup>a</sup>, S. Saito<sup>a</sup>, A. Motegi<sup>c</sup>, H. Harada<sup>a</sup>, K. Sasai<sup>b</sup>, R.  
Okayasu<sup>d</sup>, A. Fujimori<sup>d</sup>, M. Masutani<sup>a</sup>

During carcinogenesis, cells acquire mutator phenotypes associated with various types of DNA repair aberration. The deficiencies in DNA repair could be therefore the targets for tumor selective radiosensitization. We have shown that PARP-1 and PARG could be the targets for sensitization of  $\gamma$ -irradiation and carbon-ion beam irradiation. To identify and evaluate effective targets for radiosensitization in a genome-wide manner, a comprehensive screening approach has been taken. We have identified a novel radiosensitization target, *DNMT3b* gene. *DNMT3b* inhibition is reported to increase the level of  $\gamma$ H2AX after  $\gamma$ -irradiation. Knockdown of *DNMT3b* sensitized cancer cells to both  $\gamma$ -irradiation and carbon-ion beam irradiation.

## 1. 研究目的とバックグラウンド

細胞はがん化の過程において高変異形質を獲得し、種々の DNA 修復応答経路

に異常を有する。従って DNA 修復応答阻害剤は種々の線質の放射線治療においてがん細胞選択的に増感作用を発揮する可能性があると考えられる。がんの重粒子線治療は放射線医学総合研究所をはじめとする国内外の施設での臨床成績に基づき適応が拡大されつつある。種々の放射線による DNA 損傷に対する DNA 修復応答機構は未解明な点が多く、効果的増感法の開発には基礎的研究が必要である。種々の線質に有効な放射線増感の標的について包括的な理解と意義の検討のために網羅的手法を用いて増感標的の検討を開始した。がん治療効果の増強剤の作用機序が明らかになり臨床に応用可能な知見を集積できると考えられる。

## 2. 前年度までに得られている結果

ヒト膀胱癌細胞株を用いて細胞レベルでの PARP 阻害剤 (AZD2281) の炭素線への増感効果とメカニズムを示した (Hirai et al., Cancer Sci, 2012)。 *Parp-1* 欠損及び *Parg* 欠損マウス ES (embryonic stem) 細胞において炭素線照射後、コロニー形成法で生存率を測定した。LET13 keV/ $\mu$ m 及び LET70 keV/ $\mu$ m の両方において *Parg* 欠損 ES 細胞では野生型に比較して致死感受性の亢進を示した (Shirai et al. Biochem Biophys Res Commun, 2013)。 また、PARG 機能阻害はヒト肺がん細胞株に



対してガンマ線の増感作用を示すことが報告されている (Nakadate et al., Biochem Biophys Res Commun, 2013)。前年度までに放射線増感の標的について網羅的手法を用いて増感標的の検討を開始した。lenti-virus の shRNA ライブラリーを用いた放射線増感の標的スクリーニング系を作成した。

### 3. 今年度の研究内容

PARG の機能阻害下における炭素線照射への増感の機構をがん細胞株において低 LET 放射線の増感と比較検討する。また網羅的な放射線増感の標的スクリーニング法により新たに見いだした DNA 修復応答経路の増感標的について、阻害による低-高 LET 放射線への増感効果を検討する。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

1) PARG 機能阻害による重粒子線に対する増感作用

炭素線 (C290MONO) 照射後の増感を骨肉腫 U2OS 細胞株においてノックダウン法により機能阻害を行い、コロニー形成法により調べたところ、LET70 keV/ $\mu$ m 条件での照射後、生存率 10%での enhancement ratio (ER) は約 1.5 であり増感効果を認めた。

2) 新たな DNA 修復応答経路の増感標的の候補の検討

Lenti-virus の shRNA ライブラリーを用いた網羅的な放射線増感の標的スクリーニング系を作成し、増感標的遺伝子群を見いだした。増感標的遺伝子にはこれまで報告のある *PARP-1*、*BRCA-1*、*BRCA-2*、*RAD51* などが含まれていた。新たな増感標的の一つ DNA methyltransferase 3b (DNMT3b) は エピゲノム制御に重要な役

割を果たす de novo の DNA メチル化を行う酵素であり、がん細胞株において高発現の例が報告されている。HeLa 細胞 variant 株においてノックダウン法により機能阻害を行った。ガンマ線の増感作用を認めた。炭素線 (C290MONO) 照射後の増感を調べたところ、LET70 keV/ $\mu$ m 条件での照射後、生存率 10%での enhancement ratio (ER) は約 1.2 でありガンマ線に対する ER 値と同等であった。リアルタイム PCR 法で各がん細胞における *DNMT3b* の発現レベルを比較したところ、肺癌 A549 細胞株では HeLa 細胞株の約 5 倍であった。そこで A549 株において *DNMT3b* のノックダウンを行った。A549 株において *DNMT3b* のノックダウンはガンマ線及び炭素線の両者に対して増感効果を示した。ER 値は炭素線で 1.5、ガンマ線では 1.2 であった。A549 株では炭素線の方が ER 値が高かった。*DNMT3b* のノックダウンによってガンマ線照射後では  $\gamma$ H2AX の集積が増加し、二重鎖切断の修復遅延が示唆された。炭素線での細胞応答の変化の機序を現在検討している。*DNMT3b* の特異的低分子阻害剤はこれまで報告がないが、*DNMT3b* の高発現を示すがんにおいて低-高 LET 放射線の増感標的として有効である可能性が考えられる。

---

<sup>a</sup> 国立がん研究センター研究所ゲノム安定性研究分野

<sup>b</sup> 順天堂大学医学部放射線治療学講座

<sup>c</sup> 京都大学医学部

<sup>d</sup> 放射線医学総合研究所

中皮腫細胞致死メカニズムおよび潜在的致死損傷修復の LET 依存性の検討  
The mechanism of lethal effect and LET dependence for PLDR in mesothelioma cell lines  
(12J368)

劉翠華、鈴木雅雄、Narongchai Ausavapromporn、村上健  
Cuihua Liu, Masao Suzuki, Narongchai Ausavapromporn, Takeshi Murakami

Abstract

Six kinds of malignant pleural mesothelioma (MPM) cell lines and one kind of normal embryonic lung fibroblast cell line were used in this study. Cells were irradiated with X rays or heavy-ion beams and analyzed at immediate plating (IP) and 24h delay plating (DP). The RBE values were calculated with  $D_{10}$  at IP and DP after radiations. The results indicated the RBE values are same or higher in DP than that in IP. Comparing MPM cells, RBE values of normal embryonic lung fibroblast cell line are higher than MPM cell lines at high LET. The mitotic catastrophe induced by high LET carbon-ion beams is higher than that irradiated by x-rays in 6 kinds of MPM cell lines.

1. Research purpose and background

MPM is an aggressive and lethal cancer arising from mesothelial cells lining of serous membranes, and is considered to be often associated with previous exposure to asbestos fibers. So far, no effective therapeutics has been established for the disease-advanced case. In the past project 21B368, confluent cultures of 6 kinds of mesothelioma cell lines were used, the radio-sensitivity and apoptosis irradiated by heavy ions were measured. The results showed that the high LET carbon ions are significantly more effective in cell killing effect for MPM cell line, however the apoptosis was very low as anti-apoptosis proteins such as BCL-2 and SURVIVIN are over expression in all 6 kinds of MPM cell lines even irradiated with high LET ion-beams. As PLDR has been proposed as playing an important role in the response of human tumors to radiotherapy, the project aims at the mechanism of cell lethal effect and the LET dependence for PLDR to heavy ions in MPM cell lines. To explain the lethal mechanism after high LET ion beams,

mitotic catastrophe and miRNA profile were analyzed.

2. Past work until last year

The PLDR of Six kinds of MPM cell lines and 1 normal cell line were analyzed. The data indicated the PLDR values were decreasing trend with increasing LET values both in mesothelioma and normal cells. Comparing with normal fibroblast cells, the PLDR in mesothelioma cells was lower than that in normal cells at low LET.

The expression of anti-apoptosis protein in MESO-1, H226, H2052 cell lines were also analyzed at different times after 6Gy carbon-ion radiation (13keV/um, 80keV/um). The results analysis by Quantity One soft and indicated in the 3 kinds of MPM cell lines the relative quantity of BCL-2, SURVIVIN decreased at 3 hours after high LET carbon-ion irradiation then increased with culture time, but not the case in low LET radiation.

3. Work for this year

3.1. Materials and methods

**Cells:** Six kinds of human MPM cell lines (MESO-1, MESO-4, H226, H2052, H2452, H28) and one normal embryonic lung fibroblast (HFL-I) were used for this study.

**Irradiation:** Confluent Cells were irradiated with heavy-ion beams accelerated by the HIMAC. Carbon ion beams (energy: 135MeV/u (C135), 290MeV/u (C290)), and iron ion beam (energy: 500MeV/u (Fe500)) (LET: 13, 55, 100, 200, 400 keV/um) were used. All irradiations were carried out at room temperature.

**Potential lethal damage repair (PLDR):** Colony formation assay was conducted after irradiation. Cultures were then either immediately trypsinized

(IP) or maintained further 24hrs in the incubator (DP) for the cell-survival assay. The RBE values in IP and DP was calculated by  $D_{10}$  at IP and DP

**Analysis of miRNA profile:** Confluent MPM cells were seeded 3 days before exposure to radiations. Irradiation was performed with X rays or high LET carbon ions, miRNA included total RNA was isolated from  $\sim 10^7$  cells by using EXIQON miRCURY RNA isolation kit, according to the manufacture's protocol. Total RNA quantification was performed using the Nano Drop-1000 spectrophotometer; RNA integrity was assessed by capillary electrophoresis using the Agilent Bioanalyzer 2100 with the RNA 6000 Nano kit.

Following RNA isolation, the miRCURY™ Hi-Power labeling kit (Exiqon) was used for miRNA labeling according to the manufacturer's instructions. After the labeling procedure was terminated, the Hy3-labeled samples were hybridized to the miRCURY LNA Array (Exiqon) according to the manual provided with the array.

### 3.2 Result obtained in the fiscal year 2013:

1. Potentially lethal damage repair (PLDR): The results of RBE at IP and DP are shown in table 1. The data indicated the RBE values in DP are same

as or higher than that in IP as PLDR induced. RBE values were increasing with increasing LET values both in MPM and normal cells. As PLDR is higher in normal cells, comparing with fetus lung normal fibroblast cells, the RBE values of DP in MPM cells in high LET is lower than that in normal cells.

2. microRNA and gene expression profiling: The miRCURY LNA™ microRNA Array Hi-Power labeling kit that can detected 1892 kinds of miRNA was used. MESO-1 cells irradiated with X ray and 80keV/um carbon ions at D10 dose, miRNA array analyzed at 2 hours after radiation. The result indicated in high LET that 17 kinds of down regulated miRNA were found, 4 kinds of miRNA was up regulated. The function of those miRNA will be analyzed.

---

a) Research program for the Application of Heavy-ion in Medical Sciences, Research Center for Charged particle therapy, National Institute of Radiological Sciences.

Table 1. RBE values influenced by PLDR in 6 kinds of mesothelioma cell lines and 1 kind of normal cell line

	RBE values	X-ray	13keV/um	55keV/um	100keV/um	200keV/um	400keV/um
MESO-1	RBE IP	1	1.09	1.66	2.09	2.16	1.63
	RBE DP	1	1.08	1.65	2.24	2.43	1.58
MESO-4	RBE IP	1	1.14	2.05	2.33	2.21	1.56
	RBE DP	1	1.05	2.13	2.04	2.81	2.14
H2052	RBE(IP)	1	1.16	1.89	2.38	2.71	
	RBE(DP)	1	1.12	1.84	2.51	2.73	
H226	RBE IP	1	1.10	1.73	2.77	2.40	
	RBE DP	1	1.15	2.04	3.17	2.65	
H2452	RBE IP	1	1.14	1.85	2.55	2.67	2.29
	RBE DP	1	1.14	1.87	2.07	3.04	2.40
H28	RBE IP	1	1.36	2.59	3.33	2.79	
	RBE DP	1	1.33	2.56	3.58	2.90	
HFL-I	RBE IP	1	1.34	1.96	2.34	2.99	2.35
	RBE DP	1	1.23	2.20	3.41	4.48	3.58

# 消化器癌幹細胞に対する重粒子線照射による細胞生存と DNA 修復への影響

## Effects of Heavy-Ion Irradiation on Clonogenic Survival and DNA Repair in Gastrointestinal Cancer Stem Cell (12J371)

崔星、白井敏之

Sei Sai and Toshiyuki Shirai

### Abstract

To investigate whether carbon ion beam had beneficial effects by targeting putative human cholangiocarcinoma stem cells, cancer stem-like cells sorted from HuCCT1 were treated with or without carbon ion or X-ray irradiation and then colony and spheroid formation assays,  $\gamma$ H2AX foci immunofluorescence assays, as well as xenograft tumor growth control analyses were performed. CD44+/ESA+ cells significantly have higher number of colonies, spheres compared to CD44-/ESA- cells. CD44+/ESA+ cells were showed radioresistance to both X-ray and carbon ion beam, but the carbon ion beam more effectively killed those of cancer stem-like cells. In addition, carbon ion beam has more potential to eradicate xenograft tumors compared to X-rays at isoeffective doses. In conclusion, carbon ion beam has a great advantage in targeting radioresistant human cholangiocarcinoma cells in vitro and in vivo.

### Introduction

Although cholangiocarcinoma (CC) is a relatively rare neoplasm, the rates of CC have been rising worldwide over the past several decades. CC accounts for about 3% of all gastrointestinal malignancies and 10% of all primary liver cancers. Patients with CC are generally managed - though never cured with chemotherapy, radiation therapy, and other palliative care measures. For non-resectable cases, the 5-year survival rate is 0% where the disease is inoperable because distal lymph nodes show metastases, and less than 5%

in general. Over the past decades, HIMAC has been successful in treating more than 400 cases of hepatocellular carcinoma but not CC, and achieved promising results. Recently, we have reported that a carbon ion beam has a marked effect on colon as well as pancreatic cancer stem cells (CSCs), which are resistant to photon beams (1, 2). Here we are the first to explore the effects of carbon ion beam on human CC stem-like cells.

### Materials and Methods

The HuCCT1 human CC cells were cultured in DMEM with 10% FCS. CSCs sorted from above cells by FACS Aria were irradiated with carbon-ion (290 MeV/n, 50KeV/ $\mu$ m, 6-cm, SOBP) or X-rays. Colony and spheroid formation,  $\gamma$ H2AX foci formation assays as well as xenograft tumor growth control analyses were performed. Antibodies of CD44-PE and ESA-FITC were used.

### Results

#### *Determination of CSC Properties of CD44+/ESA+ Cells*

When equal numbers of cells were plated in a dish, CD44+/ESA+ CC cells had much greater clonal formation capacities than that of CD44-/ESA- cells (Figure 1). The ability to form spheroid bodies in CD44+/ESA+ was significantly higher than that in CD44-/ESA- ( $p < 0.01$ ; Figure 1). Tumorigenic assay showed that the tumorigenicity of CD44+/ESA+ CC cells was much higher than CD44-/ESA- cells (Figure1). These results suggested that CD44+/ESA+ cells

isolated from HuCCT1 cells present the characteristics of cancer stem-like cells.

*Clonogenic Assays of CSCs in vitro by Carbon ion vs X-ray Irradiation*

Figure 2 showed that the colony formation for cancer stem-like CD44+/ESA+ cells are significantly higher than non-cancer stem like CD44-/ESA- cells after exposure to either X-ray or carbon ion beam, suggesting that cancer stem-like cells showed resistance to both X-ray and carbon ions. The number of colony formed from the cancer stem like cells significantly decreased after carbon ion beam compared to X-ray at isoeffective doses (Figure 2).

*γH2AX Foci Formation After Carbon ion vs X-ray Irradiation*

The number of γH2AX foci in CD44+/ESA+ cells was almost the same after 1 h irradiation, however, not only the large number but also the large-sized γH2AX foci were observed 24 h after carbon ion beam compared to X-ray. (Figure 3).

*Histopathological Changes of Xenograft Tumor After Carbon ion vs X-ray Irradiation*

Carbon ion irradiation with 15 Gy induced more severe HuCCT1 xenograft tumor cell cavitation and fibrosis compared with 30 Gy X-ray, and tumors were significantly destroyed following 30 Gy carbon ion irradiation.(Figure 4).

**Discussion**

The *in vitro* colony and spheroid formation study and *in vivo* tumorigenicity study clearly showed that CD44+/ESA+ cells have CSC properties compared to CD44-/ESA- cells. Colony assay showed that CSCs were resistance to both X-rays and carbon ion, but carbon ion beam more effectively destroyed those of cells at isoeffective doses. The large number and large-sized γH2AX foci were observed in CD44+/ESA+ cells after 24 h carbon ion beam compared to X-ray.

Histopathological findings demonstrated that xenograft tumors were more effectively destroyed by carbon ion beam compared to X-ray at isoeffective doses. All together, carbon ion beam has a promising possibility for targeting putative human CC stem-like cells and achieve high radiocurability.

**References**

1. Cui X\* et al. Effects of Carbon Ion Irradiation on Colon Cancer Stem-like Cells and Its Comparison with X-rays. 2011 Cancer Res 71(10): 3676-87.
2. Oonishi K, Cui X\* et al. Different Effects of Carbon Ion Beams and X-rays on Clonogenic Survival and DNA Repair in Human Pancreatic Cancer Stem-Like Cells. 2012 Radiother & Oncol. 105(2):258-65

\*, Corresponding author

放医研・重粒子・次世代P

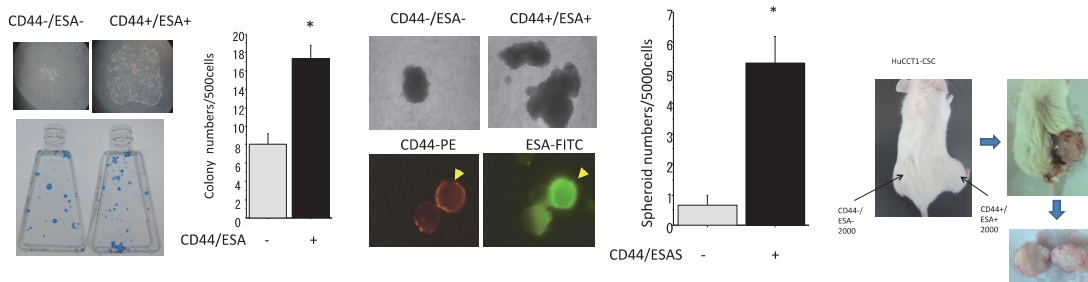


Figure1. Colony, spheroid, and tumor formation of CSCs and non-CSCs delivered from HuCCT1 cells.

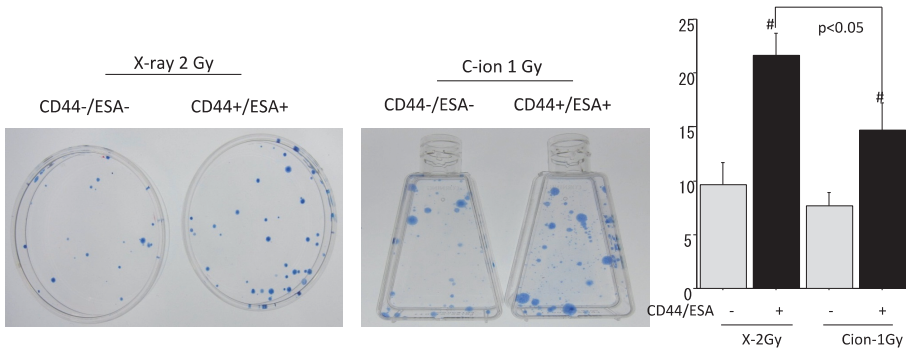


Fig.2

Figure 2. Colony formation of CSCs and non-CSCs sorted from HuCCT1 cells after X-ray or carbon ion irradiation.

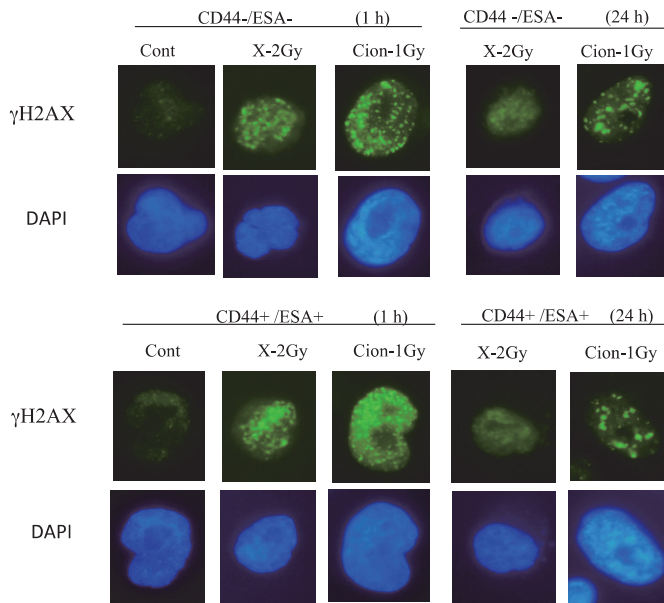


Figure 3.  $\gamma$ H2AX foci formation of CSCs and non-CSCs sorted from HuCCT1 cells after 1 and 24 h X-ray or carbon ion irradiation.

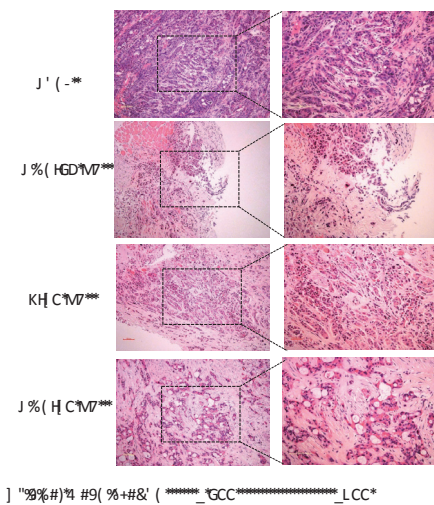


Figure 4. Histopathological changes of xenograft tumors after 2.5-month carbon-ion or X-ray irradiation.

# Inhibiting autophagy increases apoptosis induced by high-LET radiations in tumor cells (13J372)

X-D. Jin<sup>a</sup>, Y. Liu<sup>a</sup>, Q. Li<sup>a</sup>, X-G Zheng<sup>a</sup>, Y.Furusawa<sup>b</sup>, R.Hirayama<sup>b</sup>, Y.Matsumoto<sup>b</sup>

## Abstract

To explore the mechanisms of radiosensitization by inhibiting autophagy to high-LET radiation, we investigated the relationship between radiation-induced autophagy and apoptosis in tumor cells. The cells pretreated with 3-MA, CQ or rapamycin were irradiated with the carbon ions of 75 keV/ $\mu\text{m}$  at 2 Gy. Flow cytometric measurements of Annexin V-FITC staining and DNA fragmentation were used to quantify apoptotic cells. The protein expression of cleaved caspase-3 was analyzed by western blot. We found that apoptotic level was significantly higher in the presence of 3-MA or CQ compared with the radiation treatment alone while these effects were suppressed by the autophagy promoter rapamycin.

## 1 Background and objective

Our previous study indicated that high-LET radiation can induce apoptosis and autophagy respectively, in cancer cell effectively. Other reports revealed that autophagy and apoptosis are often induced by the same stimuli and share similar effectors and regulators, suggesting complex cross-talk between the two processes. Therefore, we investigated the ability of high-LET carbon ions to induce apoptosis and autophagy in different cancer cells in this study. Moreover, the relationship between autophagy and apoptosis and relevant mechanisms underlying were examined.

## 2 Activities and results

To elucidate molecular mechanisms of radiosensitization by inhibiting autophagy, HeLa and MDA-MB-231 cells pretreated with autophagy inhibitor or promoter were irradiated

with the carbon ions of 75 keV/ $\mu\text{m}$  at 2 Gy and then the cell apoptosis was measured at 4 h or 24 h after irradiation, respectively. The apoptotic rates of HeLa cells induced by the carbon ions were significantly higher in the presence of 3-MA than those induced by the irradiation alone at 4 h and 24 h post-irradiation. On the contrary, the cell apoptosis was suppressed in the presence of rapamycin at 4 h significantly and 24 h post-irradiation (Fig.1). Moreover, the protein expression of cleaved caspase-3 increased in HeLa cells co-treated with 3-MA while decreased in case of the co-treatment with rapamycin as shown in Fig.2. Fig.3 exhibits flow cytometric measurements of DNA fragmentation in MDA-MB-231 cells at 24 h after irradiation. The profiles indicate that the high-LET radiation increased the apoptotic rate of MDA-MB-231 cells at 24 h post-irradiation while this effect was reduced or promoted by the co-treatment with rapamycin or CQ. Western blot analysis of cleaved caspase-3 in MDA-MB-231 cells is shown in Fig.4. Once again, the results obtained in the apoptosis measurements above were confirmed at the level of protein expression. Certainly, these results indicated that inhibition or promotion of autophagy enhanced or mitigated the high-LET radiation-induced apoptosis in HeLa and MDA-MB-231 cell lines. Our results are consistent with the observations by Park *et al*, where inhibiting or enhancing autophagy with 3-MA or rapamycin greatly disturbed apoptosis induction by chlorpyrifos in human dopaminergic SH-SY5Y cell line. We consider that there would be two pathways of molecular mechanism underlying this phenomenon. On the one hand, the elimination of damaged mitochondria by autophagy would prevent the release of proapoptotic substances

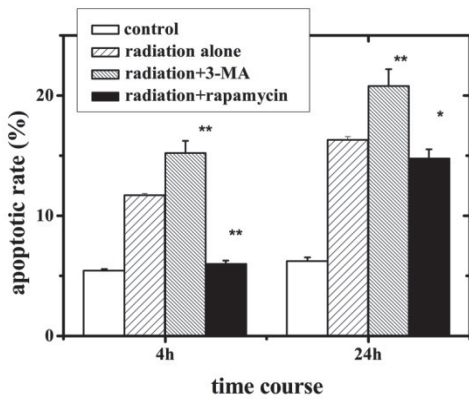
from mitochondria, thus preventing apoptosis. On the other hand, some regulators may be involved in autophagy and apoptosis. Bcl-2, an anti-apoptotic protein, inhibits autophagy by disrupting the interaction of Beclin 1/Atg6 with class III PI3K complex and thus depressing the early stages of autophagosome formation

### 3 Future plan

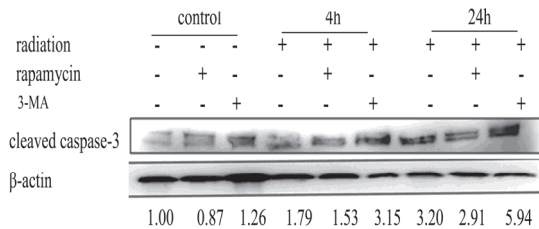
Further experiments would be concentrated on molecular mechanism of autophagy induced by high-LET radiation in tumor cells.

<sup>a</sup> Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

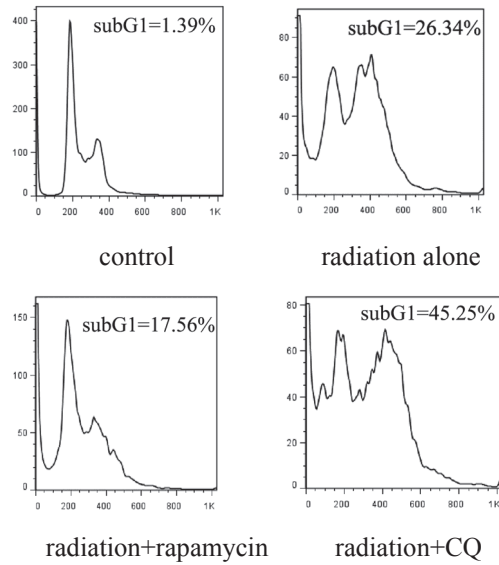
<sup>b</sup> National Institute of Radiological Sciences, Japan



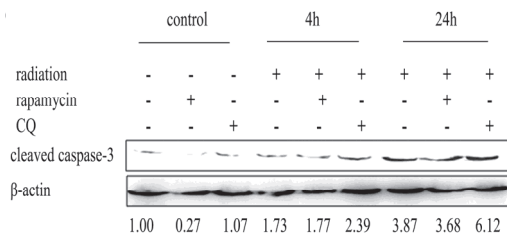
**Fig.1** Influence of pharmacologic inhibition or promotion of autophagy on high-LET radiation induced apoptosis in HeLa cells. (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ , compared with irradiation alone)



**Fig.2** The protein expression of cleaved caspase-3 and  $\beta$ -actin in HeLa cells; the relative level of cleaved caspase-3 in comparison to  $\beta$ -actin is indicated below each immunoblot image.



**Fig.3** DNA fragmentation of MDA-MB-231 cells was induced at 24 h after irradiation.



**Fig.4** The protein expression of cleaved caspase-3 and  $\beta$ -actin in MDA-MB-231 cells co-treated with irradiation and reagents.



# 重粒子線による DNA 損傷応答を制御するエピジェネティクスの研究 Epigenetic factors (chromatin structures) regulate DNA damage responses following heavy ion irradiation (13J375)

中島 菜花子<sup>a</sup>、柴田 淳史<sup>b</sup>  
Nakako Izumi Nakajima, Atsushi Shibata

## Abstract

Heavy ions induce multiple closely localised double strand break sites (Clustered DSBs). The clustered DSBs are repaired dependently by E3 ubiquitin ligase RNF8. RNF8 is known as a DNA repair factor within the heterochromatin (HC) region. We found that HC-building factor siKAP1 did not affect the repair defect in RNF8 knockdown cells post Fe ions irradiation. This suggests that RNF8 is required for clustered DSBs repair following heavy ion irradiation not only in HC-regions but also in euchromatin regions. It is also known that RNF8 recruits 53BP1 and BRCA1 to DSB sites. The repair of clustered DSBs in 53BP1 knockdown cells were impaired to similar levels as the defect in RNF8 knockdown cells, whereas no repair defect was observed in BRCA1 knockdown cells. To confirm these results, 53BP1 defective MEF were irradiated with Iron ions. The  $\gamma$ H2AX clusters induced by heavy ions in 53BP1 defective cells were remained 96 hours post irradiation. Taken together, clustered DSBs induced by heavy ions are repaired by RNF8-53BP1 dependent pathway.

## [研究の目的とバックグラウンド]

細胞核には、転写が活発に行われヒストン構造が弛緩している「ユークロマチン領域」とヒストン構造が凝集している「ヘテロクロマチン領域」が存在する。E3 ユビキチンリガーゼである RNF8(RING finger factor8)は、ヘテロヘテロクロマチン領域の DNA 修復に必須の因子として知られている。RNF8 はヘテロクロマチン領域に出来た DSB 部位に MDC1 依存性にリクルートされ、DSB 部位近傍のヒストンをユビキチン化することでクロマチンを弛緩し、53BP1, BRCA1 等の DNA repair 因子を損傷部位にリクルートする。

これまでの研究で、高 LET の重粒子線はその電離密度の高いコア領域では、局所に集まった DNA 二重鎖切断(Clustered DSB)が発生し、その修復は照射後 24 時間から 96 時間かけて行われ、X 線による単純な DSB の修復より顕著に遅い事(文献 1)。その遅い修復は RNF8 依存性である事が明らかにされている。

当課題は、RNF8 の重粒子線による Clustered

DSB 修復における機能を明らかにし、照射対象物の RNF8 の発現と機能を人為的に調節する事で、重粒子線の効果を高めることを目的としている。

## [前年度までの結果]

これまで我々は重粒子線のコアトラック領域にできる DNA 二重鎖切断(DSB)の修復の 90% 以上が、RNF8 依存性に行われることを明らかにした。照射対象であるヒト正常繊維芽細胞のヘテロクロマチン領域の割合は約 10~20% であることから、重粒子線による Clustered DSB の修復においては、RNF8 がヘテロクロマチン領域以外の修復に機能していることが予想された。Heterochromatin-building factor KAP1 をノックダウンした細胞では、クロマチン領域に必須な DNA 修復因子の欠損による修復効率への影響が認められないことが知られている。鉄線照射後では、KAP1 と RNF8 を両方ノックダウンした細胞では、RNF8 のみノックダウンした細胞と同様の修復欠損が認められた。すなわち、Clustered DSB の修復においては、RNF8 はヘテロクロマチン領域上の DSB 修復のみではなく、ユークロマチン領域の DSB 修復に機能している事が示唆された。さらに、DNA 損傷シグナルを受けて RNF8 が DNA 損傷部位にリクルートする分子 53BP1 の発現阻害により RNF8 と同等の修復欠損が認められることを明らかにした。

また、我々是对数増殖期のヒト肺がん細胞(A549)の RNF8 遺伝子発現阻害および機能阻害には、X 線・炭素線増感効果があることを確認している。

## [今年度の研究内容]

昨年度は 53BP1 が Clustered DSB 修復必須であることを示す結果が得られた。RNF8 は BRCA1 も DNA 損傷部位にリクルートすることが知られている。G2 期においては 53BP1 と BRCA1 はどちらが DNA 損傷部位に結合するかにより、その後の修復経路を決定すると言われている。H25 年度では、BRCA1 の Clustered DSB 修復における機能を解析した。また、これまでの RNAi 干渉法による遺伝子発現阻害実験の結

果をノックアウトマウス由来の MEF 細胞を用いて検証した。

<sup>a</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>b</sup> 群馬大学

### [今年度の研究成果と解析結果]

(1)BRCA1 の G1 期における DNA 修復機能は報告されていないが、Clustered DSB 修復に対する BRCA1 の機能を 53BP1 と同様に検討した。RNAi 干渉法により BRCA1 をノックダウンしたヒト繊維芽細胞(1BR hTERT)に鉄線を照射し、 $\gamma$ H2AX 解析により G1 期細胞の DNA 修復を評価した。結果、siControl と比較して有為な修復欠損は認められなかった。

(2)RNAi 干渉法による 53BP1 および BRCA1 ノックダウンの結果を、ノックアウトマウス由来の MEF を使用して確認した。G1 期の細胞において、53BP1<sup>+</sup>細胞は X 線照射後の DSB に対して修復欠損を示さないが、鉄線照射による Clustered DSB に対しては、有為に修復欠損を示した。BRCA1 の C 末端配列の変異体を有した  $\Delta$ BRCT 細胞では、G1 期において X 線・鉄線とも修復欠損は認められなかった。

(3)MEF 細胞は DAPI 染色によりヘテロクロマチン領域が明瞭に観察できる。53BP1<sup>+</sup>細胞で重粒子線照射 96 時間後に残存した  $\gamma$ H2AX フォーカスの局在を観察すると、残存  $\gamma$ H2AX フォーカスはヘテロクロマチン領域と一致しなかった。このことから、重粒子線による Clustered DSB 修復においては、RNF8 はクロマチンリモデリング以外に機能していることが強く示唆された。

これまでの結果から、G1 期では重粒子線による Clustered DSB は RNF-53BP1 依存性に修復され、この修復経路に BRCA1 は必須でないことの確証が得られた。また RNF8 依存性の Clustered DSB 修復はヘテロクロマチン領域のみならずユークロマチン領域において機能するユニークな修復経路であることが今年度の結果からも支持された。

### [参考文献]

文献 1: NI. Nakajima et al., Visualisation of  $\gamma$ H2AX foci caused by heavy ion particle traversal; distinction between core track versus non-track damage. PLOS ONE 2014

重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明  
Elucidation of Normal Tissue Stem Cell Responses Irradiated with Low-Dose of  
Heavy Ion Particles  
(11J376)

松本英樹<sup>a</sup>、大塚健介<sup>b</sup>、畑下昌範<sup>c</sup>、隈部篤寛<sup>d</sup>、平山亮一<sup>e</sup>、尾崎匡邦<sup>e</sup>、李 恵子<sup>e</sup>、  
山下 慶<sup>e</sup>、古澤佳也<sup>e</sup>

H. Matsumoto, K. Otsuka, M. Hatashita, A. Kumabe, R. Hirayama, M. Ozaki, H. Li,  
K. Yamashita, Y. Furusawa

## Abstract

### PURPOSE

To investigate how normal tissue stem cells respond against low-dose heavy ion particles in ICR mice.

### MATERIALS AND METHODS

ICR male mice (Jcl:ICR, 5 weeks old) were used. The mice were irradiated with accelerated carbon ion beams (135 MeV/u, 25 keV/ $\mu$ m) at 0.01 to 2 Gy. The small intestine and testis were excised 2 days after the irradiation. These excised tissues were fixed, embedded in paraffin and made of thin-sections on slide glasses. Then the TUNEL-positive (apoptotic) cells in the thin-sections were detected by the immunohistochemical method.

### RESULTS

The accelerated carbon ion-induced TUNEL-positive (apoptotic) cells were obviously observed in the small intestine and testis even though given dose of 0.01 Gy. The number of TUNEL-positive cells/intestinal crypt or testicular lobule gradually increased with increase in irradiated dose. These observations were almost suppressed by c-PTIO administrated into the peritoneal cavity. Furthermore, the locations of TUNEL-positive (apoptotic) cells in both small intestine and testis were most likely the positions of the tissue stem cells in both organs.

These results suggested that the apoptosis may be induced in the tissue stem cells of small intestine and testis after irradiation with accelerated carbon ion at low dose.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、照射装置の進歩・照射方法の工夫により、放射線がん治療において低線量あるいは低線量率放射線被ばくの問題が唱えられつつある。強度変調放射線治療 (IMRT) および画像誘導放射線治療 (IGRT) においては、低線量率照射となることがあり、また周辺の正常

組織に低線量被ばく域が存在している。これら、放射線がん治療における低線量・低線量率放射線の照射および被ばくが新たな問題を浮き彫りにしてくる可能性が考えられる。このような背景を踏まえて、重粒子放射線に対する正常組織反応、特に組織幹細胞の動態およびそれに対する Nitric oxide (NO) の寄与を明らかにすることを目的とした。

今年度は割り当てられたマシンタイム回数が少なく、これまでに得られた知見を確認するに留まったので、過去 3 年間の成果をまとめて報告する。

#### 2. 今までの研究内容

- (1) ICR マウス (雄、5 週齢) へは、炭素線 (135 MeV/u, 25 keV/ $\mu$ m) を用い、0.01~2.0 Gy を単回全身照射した。また c-PTIO (6.7 mg/kg) を照射 6 時間前から 2 時間間隔で 3 回腹腔内投与し、NO の寄与を解析した。
- (2) 照射後 36 時間目にマウスから小腸および精巣を摘出し、正常組織反応の指標としてアポトーシスの誘導を TUNEL 染色により検討した。

#### 3. 今までに得られた結果

##### (1) 高線量炭素線照射によるアポトーシスの誘導

炭素線を全身に 2.0 Gy 照射し、36 時間後に小腸および精巣を摘出し、アポトーシスの誘導を TUNEL 染色により検討した。小腸および精巣において、非照射の場合と比較して、顕著に TUNEL 陽性細胞の誘導が認められた (図 1 および 2)。これらは c-PTIO の照射前投与により抑制された。

##### (2) 低線量炭素線照射によるアポトーシスの誘導

炭素線を全身に 0.01 ~ 0.05 Gy 照射し、36 時間後に小腸および精巣を摘出し、アポトーシスの誘導を TUNEL 染色により検討した。小腸および精巣において、非照射の場合と比較して、有意に TUNEL 陽性細胞の誘導が認められた (図 3 および 4)。これらは c-PTIO の照射前投与により抑制された。さらに精巣小葉あるいは小腸腺窩当たりの TUNEL 陽性細胞の個数に線量依存

性が認められた (図 5)。

### (3)炭素線により誘導されるアポトーシス細胞の分布

(1)および(2)の TUNEL 陽性細胞の分布を詳細に観察した。精巣においては、何れの陽性細胞も精巣小葉の精原細胞あるいは精母細胞が分布する最外層および第 2 層目に局在し、精子幹細胞および前駆細胞に特異的にアポトーシスが誘導されていることが示唆された。小腸においては、何れの陽性細胞も小腸腺窩のパネート細胞の近傍に局在し、小腸幹細胞および前駆細胞に特異的にアポトーシスが誘導されていることが示唆された。

以上の結果から、高 LET 放射線による低線量照射により小腸および精巣においてアポトーシスが誘導され、それらの誘導には NO が関与していることが示唆された。また炭素線 (135 MeV/u, 25 keV/μm) の 0.01 ~ 0.05 Gy において、アポトーシス細胞の出現頻度に線量依存性が認められた。さらにアポトーシス誘導が認められた細胞は、組織幹細胞あるいは生殖幹細胞の可能性が示唆された。これらのことは、腹部腫瘍および前立腺腫瘍の重粒子線がん治療において低線量被ばくしたであろう正常組織の応答 (反応) 解析の重要性を示唆している。

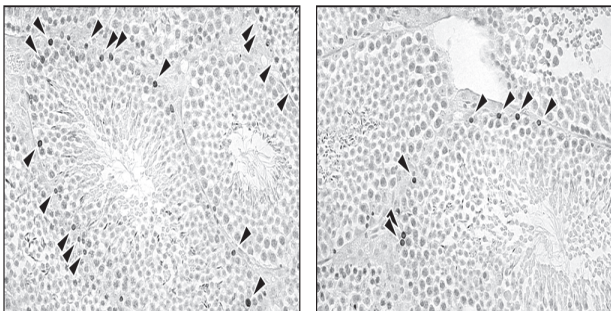


図 1. 精巣における炭素線 (2.0 Gy) 誘発 TUNEL 陽性細胞の局在。矢じり, TUNEL 陽性細胞。

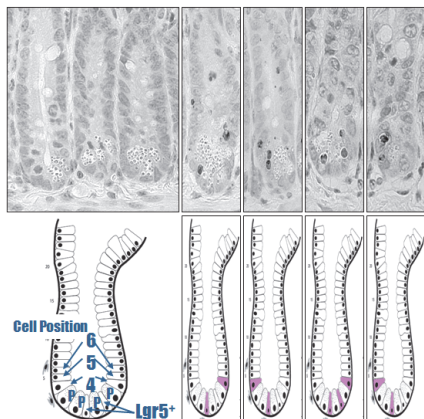


図 2. 小腸における炭素線 (2.0 Gy) 誘発 TUNEL 陽性細胞の局在。

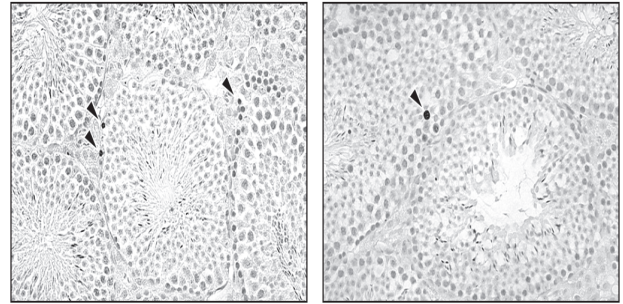


図 3. 精巣における炭素線 (0.02 Gy) 誘発 TUNEL 陽性細胞の局在。矢じり, TUNEL 陽性細胞

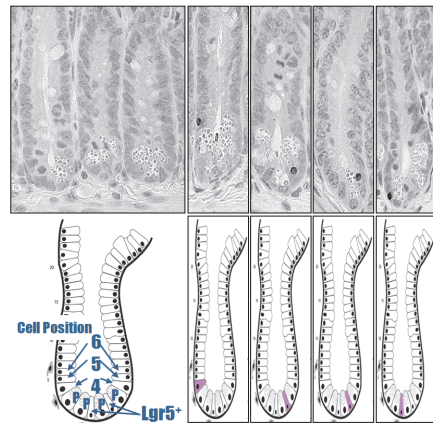


図 4. 小腸における炭素線 (2.0 Gy) 誘発 TUNEL 陽性細胞の局在。

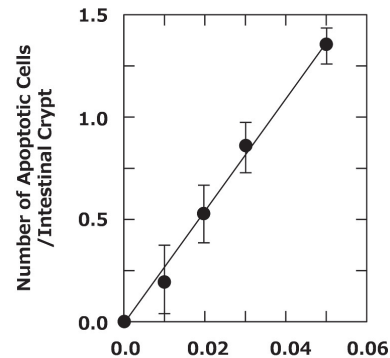


図 5. 小腸における炭素線 (0.01 ~ 0.05 Gy) 誘発 TUNEL 陽性細胞の出現頻度。

- 
- a. 福井大学高エネルギー医学研究センター
  - b. 電力中央研究所放射線安全研究センター
  - c. 若狭湾エネルギー研究センター
  - d. 慶応大学医学部放射線科学教室放射線治療科
  - e. 放射線医学総合研究所

## 重粒子線分割照射における培養細胞の生物効果に関する研究

Cell death and mutation induction on human normal/tumor cells by split dose irradiations with different heavy-ion species

( 11J379 )

鈴木雅雄<sup>a</sup>, 稲庭拓<sup>b</sup>, 佐藤眞二<sup>c</sup>, 村上健<sup>a</sup>

M. Suzuki, T. Inaniwa, S. Sato, T. Murakami

We have been studying the biological effects of both cell death and mutation induction using normal human cells or tumor cell lines by split-dose irradiations. This year we focused on the cell-killing effect induced by two different split-dose-irradiation protocols; (1) the long-term intervals (24h) and (2) the short-term intervals ranging from 0 to 180min. We will plan to examine the so-called Elkind recovery curves and provide biological data for analyzing heavy-ion sensitivity using the microdosimetric kinetic model (MKM) in the protocol (2). The split dose irradiations of the protocol (1) was carried out under the conditions of 4 fractions for carbon- and neon-ion beams or 3 fractions for silicon- or iron-ion beams of the dose obtained 20 to 40% of the surviving fraction by the single dose irradiation. The protocol (2) was performed to divide the doses, which obtained around 5% of the surviving fraction for carbon- and silicon-ion beams, equally into two fractions at the defined time intervals. Figure 1 shows the so-called Elkind recovery curves for carbon- and silicon-ion beams. There is clear evidence that the split-dose recovery is induced by the ion beams with comparatively lower LET values, but not by the ions with comparatively higher LET value. Using these biological data we have a plan to analyze heavy-ion radiosensitivity and repair kinetics by the MKM.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線によるがん治療の最適な治療スケジュール構築のためには、重粒子線独自の分割照射法を確立することが必要である。しかしながら、生物実験データを基にしたスタンダードと成り得る分割照射法の知識は乏しい。また、生物学的基礎研究においても、重粒子線照射可能な実験施設の制約等の理由から、重粒子線に対する放射線生物学的効果の一般化された見解が得られているとは言い難いのが現状である。

本研究課題は、最適な分割照射スケジュール立案のために必要不可欠な生物学的基礎データを取り、得られた実験データを MKM (the microdosimetric kinetic model) に適用して重粒子線の細胞致死効果や細胞損

傷修復に関するパラメーターを決定し、重粒子線治療の高度化に資する論理の構築に寄与することを最終目的として計画した。

目的達成に必要な分割照射法として、(1)24 時間間隔の長時間間隔に対する生物効果、(2)0 から 3 時間程度の比較的短時間間隔に対する生物効果、を感受性の異なるヒト由来のがん細胞株および正常細胞を用いて明らかにする。特に、ヒト由来の正常細胞を用いて、正常細胞に対する晩発影響として *HPRT* 遺伝子座における遺伝子突然変異誘発効果を生物学的エンドポイントとして、重粒子線分割照射に対する晩発影響を明らかにする。同時に、ヒトがん細胞および正常細胞の重粒子線分割照射による分割毎での細胞致死感受性の変化と潜在的致死障害からの回復能 (PLDR) のイオン種・LET 依存性を調べて、致死効果と遺伝子突然変異の異なる二つの生物学的エンドポイントの比較検討から、重粒子線の最適な分割照射法を明らかにすることを目的とする。さらには、現在がん治療が行われている炭素イオンビームに加え、その他の核種のイオンビームによる分割照射の生物効果を明らかにし、炭素イオン以外のイオンビームによるがん治療の可能性を検討する。

### 2. 前年度までに得られている結果のまとめ

(1) 24 時間間隔の長時間間隔に対する生物効果を調べる実験では、連続照射を行うマシントイム配分の困難さから、年度内にそれぞれのイオン種について 1 回の実験しか行うことが出来ず、結果はプレリミナリーで確定的な結論を導くことは出来ていないが、それぞれのイオン種・エネルギーにおいて正常細胞及びがん細胞何れも生存率は照射回数と共に指数関数的に減少しており、分割照射間での放射線感受性に変化がないことが示唆された(平成 23 年度の報告書参照)。また、低エネルギーのネオンイオンのみ、がん細胞の分割照射感受性と正常細胞の感受性に大きな差がないことが判った(平成 23 年度の報告書参照)。

(2) 0 から 3 時間程度の比較的短時間間隔に対する生物効果を調べる実験では、炭素イオンにおいて、比較的 low LET であるビームに対しては、X 線で報告されている Elkind recovery 曲線と同じような分割照射による致死損傷からの回復が観察されたが、LET が比較的高

いシリコンイオンビームでは、ほとんど回復が起こらないことが判った(平成 24 年度の報告書参照)。

### 3. 今年度の研究内容及び結果

平成 25 年度は、平成 23・24 年度に引き続き以下に示す二種類の分割照射法による細胞致死感受性をコロニー形成法で調べた。

- (1) 24 時間間隔の長時間間隔に対する生物効果を調べる実験とし、単一照射に対する生存率が 20-40%となる線量を一回線量として、24 時間間隔で 3-5 日間の連続照射を行い、一日オーダーの分割照射で生ずる致死感受性の変化を調べた。今年度は、平成 23 年度の報告書で作成したグラフに対して、同等の実験を繰り返し、各実験データにエラーバーを付けることが出来るレベルまでデータを集積した(図1)。
- (2) 0 から 3 時間程度の比較的短時間間隔に対する生物効果を調べる実験として、単一照射に対する生存率が 5%程度となる線量を等量に二分割し、十数分から 3 時間の比較的短い時間間隔で分割照射を行い、いわゆる Elkind recovery を調べる実験を行った。

平成 25 年度は、(1)のタイプの実験として、炭素イオン 3、4、5 日連続照射をそれぞれ 1 回、ネオンイオン 3 日連続照射 1 回、鉄イオン 3 日連続照射 1 回、のビームタイム配分を受けた。また、(2)のタイプの実験として、シリコンイオン 4 回、炭素イオン 6 回、のビームタイム配分を受けた。さらに炭素以外の核種によるイオンビームに対するがん治療の可能性を探る目的で、ヘリウムイオン 3

回、酸素イオン 1 回の配分を受けた。実験は、昨年までと同様に国内の公的な細胞バンクより供給されたヒト由来正常細胞 2 種類(皮膚由来正常線維芽細胞:NB1RGB、肺由来正常線維芽細胞:HFL-1)とがん細胞株 2 種類(神経膠芽腫:T98G、唾液腺由来細胞株:HSGc-C5)を用いた。(1)のタイプの照射では、炭素イオン(binary filter : 0 mmH<sub>2</sub>O 厚と146.15)、ネオンイオン(binary filter : 0 と130.95)、鉄イオン(binary filter : 0 と63.26)の3イオン種、6エネルギーで照射した。また(2)のタイプの照射では、炭素イオン(binary filter : 0 mmH<sub>2</sub>O 厚と113.65)、シリコンイオン(binary filter : 0)の2イオン種、3エネルギーを用いた。(2)のタイプの実験では、唾液腺由来細胞株(HSGc-C5)のみを用いた。

今年度行った実験の内、データの集積が進んだ(1)のタイプの照射実験の結果を図1に示す。データはこれまでに行った実験をほぼ再現するものとなった。すなわち、それぞれのイオン種・エネルギーにおいて正常細胞及びがん細胞何れも生存率は照射回数と共に指数関数的に減少しており、分割照射間での放射線感受性に变化がないことが示唆された。またネオンイオンのみで、がん細胞の分割照射感受性と正常細胞の感受性の差が他のイオンに比べて小さくなることが判った。

- 
- a:重粒子医科学センター国際重粒子医科学P
  - b:重粒子医科学センター次世代重粒子治療研究P
  - c:重粒子医科学センター物理工学部加速器開発室

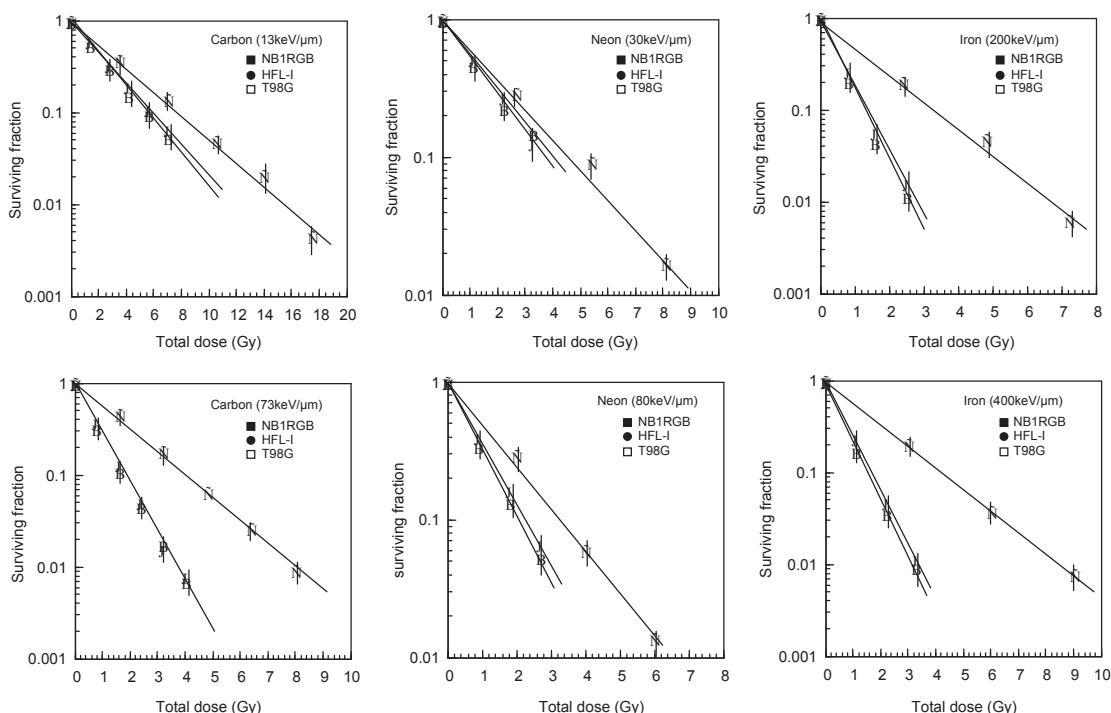


図1. 3 種類のヒト由来正常細胞およびがん細胞の分割照射における致死感受性。

グラフ左より炭素イオン(290MeV/n)、ネオンイオン(400MeV/n)および鉄イオン(500MeV/n)を示す。

上段が低エネルギービーム、下段が高エネルギービームを示す。データは、3-5 回の独立したマシンタイムの平均値と標準誤差を示す。

## **RAC2-dependent NADPH oxidase activity is associated with the resistance of quiescent cells to ionizing radiation (11J382)**

Hailong PEI<sup>a,c,1</sup>, Wentao HU<sup>a,c,1</sup>, Nan DING<sup>a,c</sup>, Jinpeng HE<sup>a,c</sup>, Jufang WANG<sup>a</sup>, Yoshiya FURUSAWA<sup>b</sup>, Ryoichi HIRAYAMA<sup>b</sup>, Yoshitaka MATSUMOTO<sup>b</sup>, Cuihua LIU<sup>b</sup>, Yinghui LI<sup>d</sup>, Tetsuya KAWATA<sup>e</sup>, and Guangming ZHOU<sup>a,\*</sup>

**Abstract:** In this study, we demonstrated that knockdown of RAC2 resulted in significant reduction in the yield of ROS in G1 cells. The induction of DNA single- and double-strand breaks in G1 cells by X-rays was also inhibited by the knockdown of RAC2 and the difference in DNA damage levels between G1 and G0 cells was diminished. These findings suggest that low level of RAC2 in G0 cells exposed to X-rays results in low level of oxidative stress and DNA damage, providing novel insights into the biochemical mechanisms responsible for the resistance of G0 cells to ionizing radiation.

**Background and Objectives:** High atomic-number, high-energy (HZE) particles in deep space are of substantially low abundance but largely contribute to biological effects of space radiation while we found G0 cells were more resistance than G1 cells. Interestingly, G0 cells exhibit relatively little DNA damages upon exposure to ionizing radiation, and this property let us hypothesize that G0 cells possess biochemical mechanism that prevents damaging accumulation of ROS following ionizing radiation. In order to expound the mechanism underlying the resistance of G0 cells to ionizing radiation, we set out to demonstrate the regulatory

functions of RAC2 in the generation of ROS and DNA damages after exposure.

### **Activities and results in FY 2013:**

Differential expression of RAC2 protein was observed in G0 and G1 cells. We found extremely small quantities of RAC2 expression were observed in G0 cells, whereas strong signals for RAC2 protein were detected for cell lysates prepared from G1 cells (Fig. 1A& 1B). When G0 cells were irradiated with 2 Gy X-rays, RAC2 expression levels were only slightly up-regulated ( $p=0.045$ ). In contrast, G1 cells displayed a much higher degree of up-regulation ( $p=0.024$ ). RNAi technology was used and confirmed by Western blot (Fig. 1C).

G1 cells displayed higher NADPH oxidase activity, which was diminished by the knockdown of RAC2. The consumption of NADPH in G0 cells was significantly lower than that measured for G1 cells ( $p=0.044$ ), indicating that the activity of NADPH oxidase in G0 cells was lower than G1 cells. Whilst both G0 and G1 cells showed an increase in NADPH consumption following exposure to 2 Gy X-rays, we found that G1 cells consumed higher rate NADPH ( $p=0.037$ ), indicating that NADPH oxidase was much more highly activated in G1 cells than G0 cells (Fig.

2A). Upon addition of the NADPH oxidase specific inhibitor DPI, the activity of NADPH oxidase was completely inhibited in both cells, independent of radiation. Consistent with these results, absence of RAC2 resulted in a drastic reduction in the consumption of NADPH in both G0 and G1 cells, implying that RAC2 plays a major role in determining the activity of cellular NADPH oxidase.

RAC2 enhanced the generation of ROS in G1 cells. Given that RAC2 serves as an important activatory subunit of NADPH oxidase, we proposed that RAC2 is involved in the generation of ROS. We

found that the levels of ROS increased dramatically in G1 cells, whereas in G0 cells there was little change observed after 2Gy X-ray irradiation ( $p=0.008$ ) (Fig.4A&4B). Upon 2 Gy X-ray radiation, the levels of ROS increased little in RAC2-knockdown G1 cells than the wild type G1 cells ( $p=0.007$ ). Expectedly, low level of ROS remained in G0 cells regardless of RAC2 expression level.

Low RAC2 expression resulted in lower ROS level, rendering G0 cells more resistant to ionizing radiation (Fig. 4).

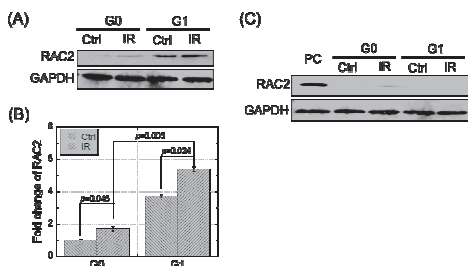


Figure.1 Expression of RAC2 in G0 and G1 cells. A, The expression of RAC2 was measured by Western blot. B, Gray-scale analysis of RAC2 in G0 and G1 cells. C, RNAi technique used to silence RAC2 expression and Western blot checked the inhibition efficiency of shRNA. PC: positive control.

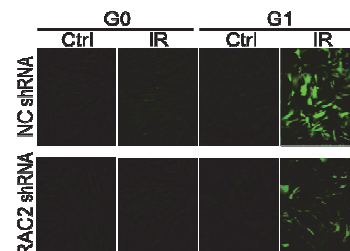


Figure.3 Yields of ROS in G0 and G1 cells irradiated by 2 Gy X-rays.

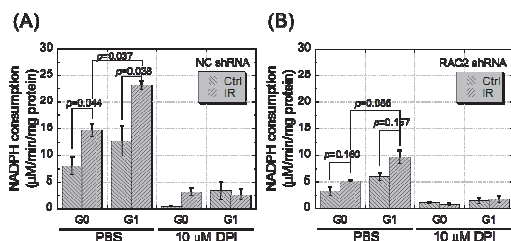


Figure.2 NADPH consumption of G0 and G1 cells after exposure to 2 Gy X-rays. A, G0 and G1 cells transfected with control shRNA (NC shRNA). B, G0 and G1 cells transfected with RAC2 shRNA. 5  $\mu$ M DPI was used to inhibit the activity of NADPH oxidase. Error bars denote mean  $\pm$  SE derived from three independent experiments.

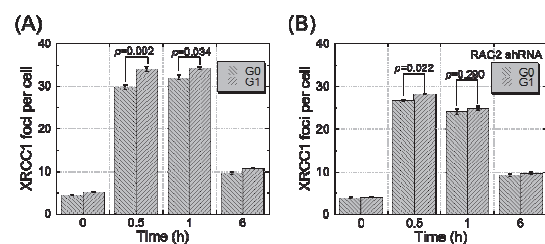


Figure.4 Kinetics of DNA damage and repair. XRCC1 foci induced by 2 Gy X-rays in G0 and G1 cells transfected with control shRNA (A) or RAC2 shRNA (B).

<sup>a</sup>Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

<sup>b</sup>Graduate School of Chinese Academy of Sciences, China

<sup>c</sup>National Institute of Radiological Sciences, Japan

<sup>1</sup>These authors equally contributed to this work.



# 重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出と原因遺伝子の同定 Generation of Mutants Tolerant to Nutrient-stress with Heavy Ions and Determination of Mutated Gene (11J384)

下山哲也<sup>a</sup>、黒田理恵<sup>a</sup>、栗林美早<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>、岡村正愛<sup>c</sup>、高橋美智子<sup>a</sup>  
M. Kuribayashi<sup>a</sup>, A. Watanabe<sup>a</sup>, T. Shimoyama<sup>a</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, M. Okamura<sup>c</sup>, and M. Takahashi<sup>a</sup>

## Abstract

Many important mechanism of plant has been elucidated using transgenic plants and mutants in the research area of plant nutrition. We also have produced the transgenic plants tolerant to Fe-deficiency or Ni-excess. However, mutants are more useful because they are applicable to the cultivation in the field soon. In addition, more useful mutants are required to clarify the detailed mechanism of plant as for plant nutrition.

To produce the useful and novel stress-tolerant plant efficiently, plants were irradiated under Ni excess and Zn-deficient conditions. We screened the tolerant lines using the irradiated *Arabidopsis thaliana* (M2). Phenotypes of enhanced tolerance to nickel-excess and changed response to zinc deficiency were observed by our preliminary experiments using M2 or M3 seedlings.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

申請者らはこれまでに、遺伝子導入技術により鉄欠乏耐性植物やニッケル過剰耐性植物を作出してきた(Takahashi et al. 2001, Kim et al. 2005)。また、種子照射や突然変異誘発化合物による変異体の解析により、植物栄養学分野において重要なメカニズムの多くが解明されてきた。

近年、放医研の共同利用研究によりシュークロース濃度を高めた培地によりアントシアニン合成を誘導した状態で重イオンビームを照射することで、これまでにない花色の変異体を高い効率で得ることができるという新手法が報告された(Hase et al. 2010)。これはアントシアニン合成系の遺伝子発現系が働いている条件下で照射することで、アントシアニン合成に関連した遺伝子の発現系に効率よく変異導入が行われたことを示唆した。本研究ではこの方法を植物栄養学分野に応用し、栄養過剰ストレスまたは栄養欠乏ストレス条件下で各栄養ストレスに応答する遺伝子群の発現系に高い効率で変異を導入することを試みる。これにより各栄養ストレス耐性に寄与する遺伝子や元素集積（土壌からの有害元素、放射性元素、有

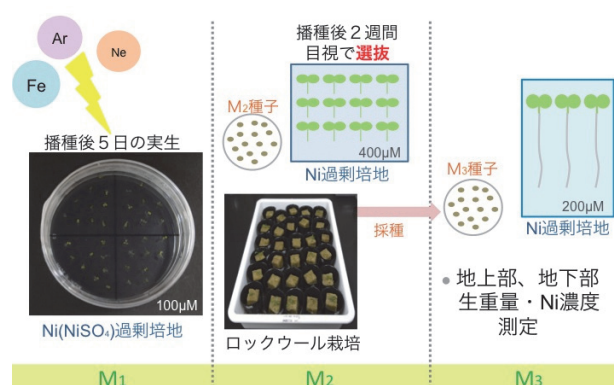
用元素（レアメタル）の回収）に寄与する遺伝子の発現が強化された植物を作出する。またその原因遺伝子を同定することにより、新規の栄養ストレス耐性メカニズムを解明する。

## 2. 今年度の研究内容

今年度は HIMAC 生物照射室で、シロイヌナズナ (ecotype, Columbia (col-0)) を材料に、3種類 の重イオンビーム（ネオン：Ne400 MONOΦ10、アルゴン：Ar500 MONOΦ10、鉄：Fe500 MONOΦ10）照射の影響を調査した。

ニッケル過剰培地および亜鉛欠乏培地で発芽させたシロイヌナズナの実生への照射を行い、照射系統数を増幅した。また、昨年度 HIMAC において照射したシロイヌナズナ個体群の種子を用いて、ニッケル過剰耐性を検定した。さらに、亜鉛欠乏条件下で発現する GFP の蛍光強度や局在の変化の再現性を調査した。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果



## 図 1. Ni 過剰条件における照射と選抜方法

昨年度と一昨年度の研究からシロイヌナズナ実生への Ne400 および C290 照射では 30 から 60 Gy、Fe500 では 10 から 20 Gy、Ar400 では 25 から 35 Gy で生育度が半減することが分かった。図 1 のようにニッケル過剰培地にシロイヌナズナの種子を直播きし 5 日後に照射を行った。ロックウールに移植後採取した M2 種子を用いてニッケル過剰培地で耐性個体の選抜を行った。

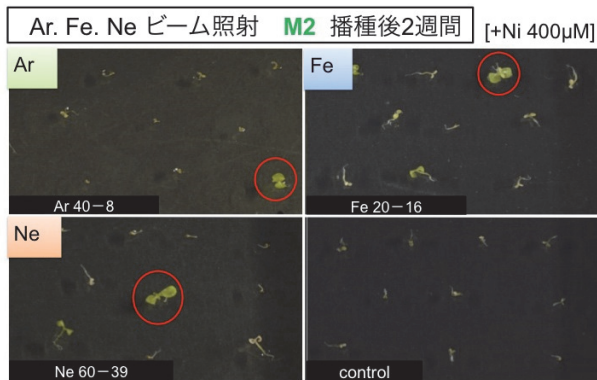


図 2. Ni 過剰耐性個体 (M2) の選抜

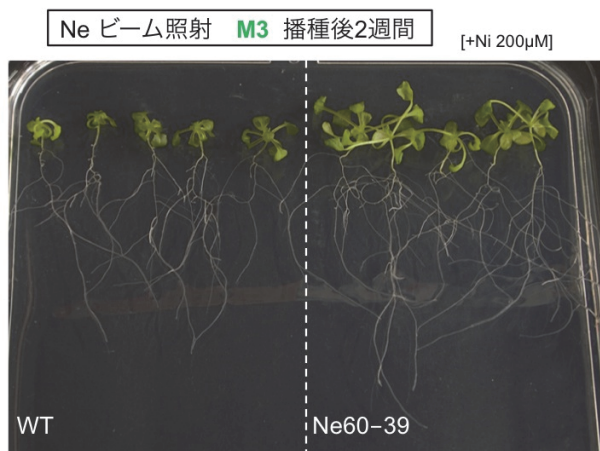


図 3. Ne400 照射したナズナ (M3) のニッケル過剰培地における生育

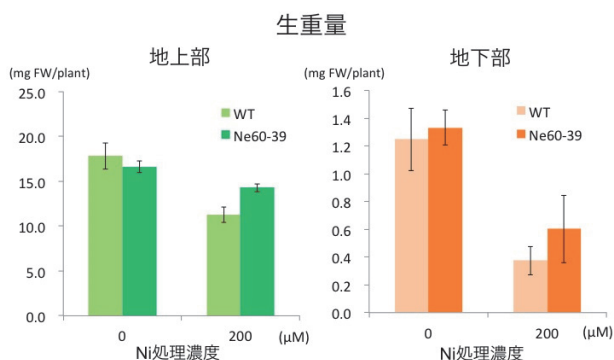


図 4. ニッケル過剰培地において栽培した Ne400 照射したナズナ (M3) の生重量

その結果、Fe、Ar、Ne のいずれの実験区からもニッケル過剰耐性個体 (M2) が選抜され、Fe 照射で多くの耐性個体が選抜された (図 2)。Ne400 を 60Gy 照射した区からは M2 および M3 世代において過剰耐性を示す系統が選抜された (図 3、図 4)。耐性系統個体中のニッケル濃度は照射していない個体よりも高い傾向を示した (図 5)。また、亜鉛欠乏培地上で Ne 照

射した、亜鉛欠乏条件で GFP を発現するナズナ実生の M3 個体で GFP の蛍光強度の変化が観察された (図 6)。これらのことは本法により Ni 過剰耐性および亜鉛欠乏応答機構に関わる遺伝子の配列に変異が入る可能性を示唆した。

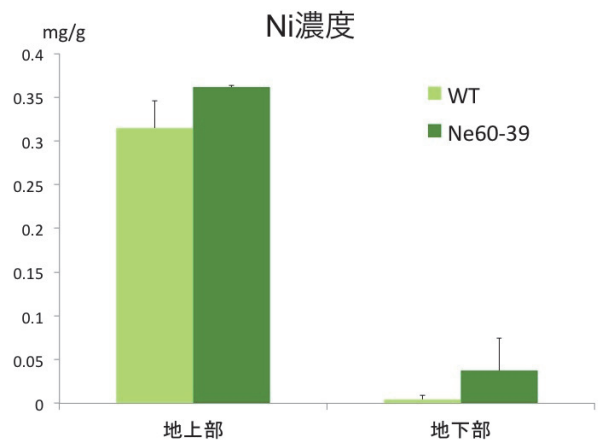


図 5. C290 照射したシロイヌナズナの Ni 過剰耐性 (左: 未照射ナズナ、右: 40Gy 照射ナズナ)

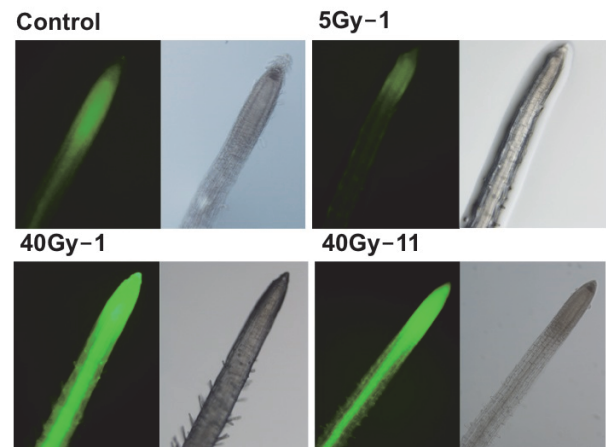


図 6. Ne400 照射したナズナの亜鉛欠乏条件下における GFP 蛍光強度の変化

#### 今後の研究

耐性個体の選抜を照射したすべての系統で行い、出現する変異の頻度を各条件で把握するとともに、変異遺伝子の同定を行う。

#### 参考文献

- Takahashi M. et al. Nature Biotech. 19, 466-469 (2001)
- Kim S. et al. Plant Cell Physiol. 46, 1809-1818 (2005)
- Hase, Y. et.al.. Plant Biotechnol. 27, 99-103 (2010)

- a. 宇都宮大学農学部; Utsunomiya University, Fac. of Agriculture
- b. 放医研重粒子医科学センター; Research Center for Heavy-ion Therapy, National Institute of Radiological Sciences
- c. キリン (株) R&D 本部 基盤技術研究所; Central Laboratories for Key Technologies, Kirin Company, Ltd

# Oxygen Enhancement Ratio of heavy ions in partial hypoxic conditions (12J385)

M. Durante<sup>a,b,c</sup>, W. Tinganelli<sup>a,c</sup>, E. Scifoni<sup>a</sup>, M. Ozaki<sup>d</sup>, Y. Kaneko<sup>d</sup>, R. Hirayama<sup>d</sup>  
and Y. Furusawa<sup>c,d</sup>

## ABSTRACT

The possibility to scale the dose, but also to perform a “LET painting”, i.e. patching different ion beams maximizing the high linear energy transfer (LET) components in the hypoxic regions is highly promising but requires the most accurate knowledge of the oxygen enhancement ratio (OER) in any voxel of the irradiated tissue. To obtain this, a simple parametric model has been developed, based on an extension of the Alper Howard-Flanders formalism, for getting the two-dimensional dependence of the OER on LET of the irradiation mean and the oxygen concentration of the tissue. To improve and verify this semi-empirical model experiments with CHO cell lines at different oxygenation condition were then performed in the framework of International Open Laboratory at National Institute Radiological Science (NIRS) in collaboration with Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI).

## 1. INTRODUCTION

Hypoxia is a characteristic feature of locally advanced solid tumors resulting from an imbalance between oxygen (O<sub>2</sub>) supply and consumption. As a tumor grows, it rapidly outgrows its blood supply, leaving portions of the tumor with regions where the oxygen concentration is significantly lower than in normal tissues.

Hypoxic cells are more resistant to radiation and chemotherapy. New avenues are opening for facing this problem, since positron emission tomography (PET) tracer imaging techniques of different oxygen concentration are becoming available. This will soon provide a spatially resolved oxygenation map of the target tissue area and consequently will open the door to possible tuning of the treatment according to that.

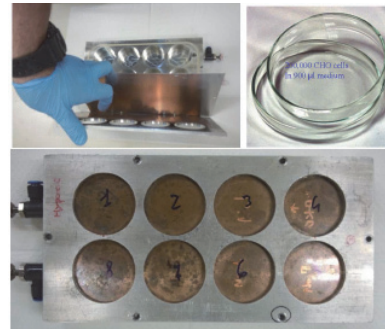
The main goal of the GSI-NIRS International Open Laboratory (IOL) Radiation Quality Research Unit was the verification, with a set of experimental OER (Oxygen Enhancement Ratio) data points of a semi-empirical model developed at GSI that is being used for the implementation of adaptive treatment planning in TRiP98 [1,2], for specifically targeting hypoxic tumors.

The longstanding lack of experimental measurements exactly in those conditions of oxygen concentration (pO<sub>2</sub>) and linear energy transfer (LET) most relevant for a clinical application of the method, guided the need of this project, joining the two most experienced groups worldwide (GSI and NIRS) on hypoxic irradiation with ion beams. The IOL kick-off meeting was held in Darmstadt on 05.09.2011, the last and final progress report meeting was held in Chiba, Japan on 29.01.2014, where actual results were presented.

## 2. MATERIAL AND METHODS

Seven glass petri dishes (for ion irradiation, eight for X-rays irradiation) with 200,000 CHO cells (Chinese

Hamster Ovary) were gassed together and irradiated through a thin, 0.5 mm, aluminum foil window (Fig1).



**Figure 1:** Experimental setup for hypoxic irradiation at several tunable oxygen concentrations adopted at NIRS for the present project, with ion beams and X-rays.

Mixing three different gases: carbon dioxide, nitrogen and oxygen (air) we can obtain the required oxygen concentration:

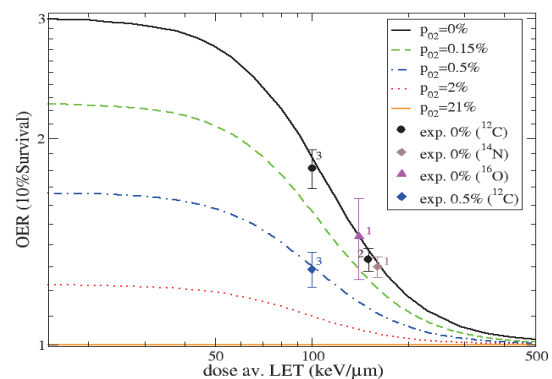
- 1) anoxic condition (0% Oxygen): 1 hour with 1000 ml/min nitrogen and 50 ml/min carbon dioxide;
- 2) hypoxic condition (0.5% Oxygen): 1 hour with 900 ml/min nitrogen, 50 ml/min carbon dioxide, 25 ml/min air;
- 3) hypoxic condition (2% Oxygen): one hour with 900 ml/min nitrogen, 52.5 ml/min carbon dioxide and 100 ml/min air.

The samples were irradiated with different ions and LETs at HIMAC-NIRS facility:

- Carbon 30, 50, 100, 150 keV/μm
- Silicon 300 keV/μm

## 3. RESULTS

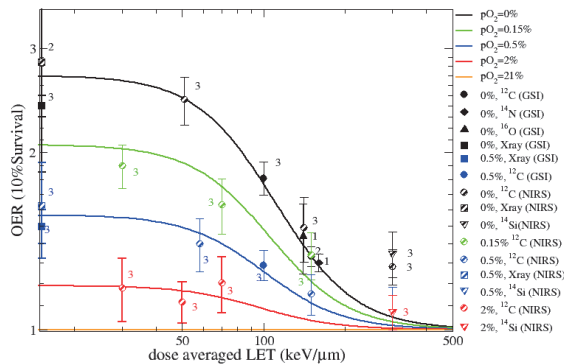
Starting from the situation of five experimental points performed at GSI and HIT Heidelberg during the last years [3,4] (Figure 2), to verify our semi-empirical method other OER measurements were than necessary.



**Figure 2:** OER dependence on LET and oxygen concentration, compared to independent experimental data performed at GSI and HIT Heidelberg [5]

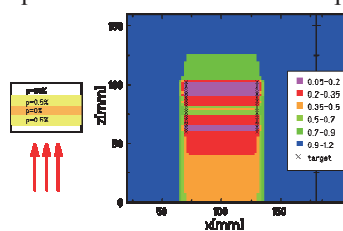
In the framework of the IOL, experimental points about the complete anoxic (0%) and different partially hypoxic (0.5%, 2%) conditions have been measured at NIRS (Figure 3).

The results (Figure 3) showed a reasonable agreement with the prediction model and with the previous data from GSI, especially in the slope region. The higher OER value found for the very high LET is due to the large ions fragmentation, since we used the HIMAC-NIRS passive beam experimental room.

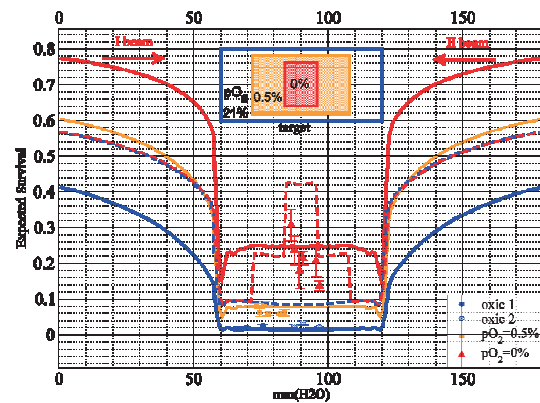


**Figure 3:** Model of the dependence of OER from LET for different oxygen partial pressures under implementation in TRiP98 and independent experiments performed at GSI-IOL/NIRS (points)

One last experiment has been done to prove our semi-empirical model in a complex tumor irradiation target (Fig.4). Despite a technical dosimetry-irradiation problem our experimental points, when the physical dose is scaled to match the oxic control and then the hypoxic and the anoxic are recomputed to this new physical dose, fit quite well with the calculated prediction data (Fig.5).



**Figure 4:** One field irradiation of a complex tumor target with an anoxic core surrounded by hypoxic and then normoxic cells. As is possible to see from the simulation, the expected survival is higher in the center because of the anoxia and decrease with the oxygenation level



**Figure 5:**

#### 4. REFERENCES

- [1] E. Scifoni et al., Phys. Med. Biol. Submitted
- [2] E. Scifoni et al., GSI Scientific Report 2011
- [3] M. Durante et al. GSI Scientific Report 2012
- [4] W. Tinganelli PhD Thesis, 2012
- [5] W. Tinganelli et al. GSI Scientific Report 2011

<sup>a</sup>GSI, Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Germany, <sup>b</sup>TUD, Technische Universität Darmstadt, Germany, <sup>c</sup>International Open Laboratories, NIRS, Japan, <sup>d</sup>Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS, Japan

# Mechanism of DNA damage and Mutation in Mammalian cells induces by Low Dose Heavy Ions

Lian Xue<sup>a</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>b</sup>, Yoshitaka Matsumoto<sup>b</sup>, Huizi Li<sup>b</sup>, Cuihua Liu<sup>b</sup>, Dong Yu<sup>c</sup>, Yasuharu Ninomiya<sup>d</sup>, Bing Wang<sup>d</sup>, Ryuichi Okayasu<sup>b</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>b</sup>

(12J386)

## Abstract

We previously proved the existence of Low dose hyper-radiosensitivity (HRS) and later appeared radioresistance (termed Induced radioresistance (IRR)) in normal human skin fibroblast cells exposed to carbon ion beams with the endpoints of survival and mutation. As more and more evidence indicated that the initiation of “early G2 checkpoint” concerns the transition from HRS to IRR. To investigate whether there’s any difference for the mechanism of HRS/IRR between low and high LETs of irradiation, we detected further the early G2 checkpoint in ATM deficient cells under X ray and carbon ion particles.

The early G2 checkpoint was assessed at 2 h after X ray and carbon ion radiation in human skin fibroblast cells with deficient ATM. There was the initiation of early G2 checkpoint by X ray and carbon particles even in cells without ATM, which was observed in much lower doses of carbon radiation. Our data supplied a clue that besides ATM, other genes may involved in the mechanism of HRS/IRR especially by carbon radiation. More work is to be done to explore the concerning mechanism.

## 1. Research background

Recent advances in studies of biological effects of low-dose ionizing radiation have brought forward several unexpected phenomena. Low-dose hyper-radiosensitivity is one of them, which denotes an effect in which cells die from excessive sensitivity to low

doses (<0.5 Gy) of ionizing radiation (low-dose hypersensitivity, HRS), but become resistant to higher doses (induced radioresistance, IRR). The unique physical and biological properties of carbon ions make it a potentially potent way for tumor radiotherapy in near future. In this way, the heavy charged particle beam gives a lower radiation dose at the entrance region (about 0.2-0.5Gy), which is absorbed by normal tissues, while gives a higher dose (Bragg peak) deeper in the medium with a higher RBE obtained in the Bragg peak region that can focus on a target volume of tumor even if it is seated deeply in a body. The aim of this study was to find out whether HRS/IRR occurred under low levels of carbon radiation, and the corresponding mechanism, which may provide some experimental data for protection in the process of carbon ion radiation therapy in near future.

## 2. Past work

In previous work with HIMAC, HRS/IRR was found to exist only in normal human skin fibroblast cell line (GM0639, ATM+/+) irradiated by Carbon ions (C,290, MONO, with LET of 70KeV/μm, at 0.5Gy/min of dose rate) with both survival and mutation, while not in cells with ATM inherent deficiency (AT5BIVA, ATM-/-), or GM0639 cells treated with ATM stimulator (Chloroquine) or inhibitor (KU55933) prior to carbon ion radiation, which suggested that ATM may play a role in the mechanism. We also proved that more cells

that was in G2 phase when exposed to low dose radiation proceeded into mitosis in the early few hours post radiation, while mitotic index decreased dramatically in cells irradiated with higher doses, which indicated that early G2 checkpoint might be critical to the occurrence of HRS/IRR.

### 3. This year's work

#### 3.1 Early G2 checkpoint of ATM deficient cells exposed to carbon ion beams

As ATM has been reported to be the main regulator of early G2 checkpoint under irradiation, the latter is the mechanism for low dose HRS/IRR. To explore further whether there's any specifically different mechanism of HRS/IRR under heavy ion beams, we investigated the early G2 checkpoint in AT5VIBA cells with deficient ATM after exposure to X ray and carbon ion beams. The initiation of G2/M checkpoint induced by IR was described through the reduction of cells in M phase. Multi-parameter flow cytometry was carried out to quantitatively assess the mitotic entry in the early period post radiation by detecting the cells positive for phosphor histone H3.

#### 3.2 Results

Fig 1

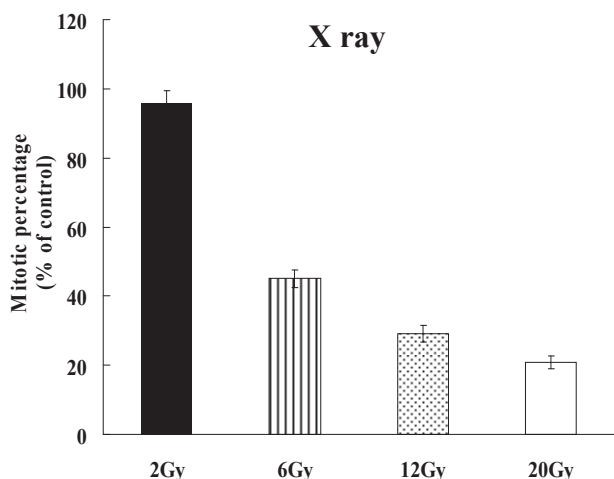
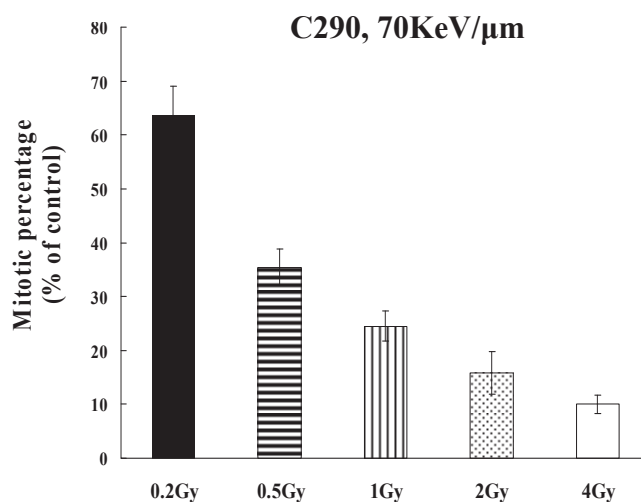


Fig 2



It is interesting to find out that at the early 2 h after radiation, only doses higher than 2 Gy of X ray could initiate the early G2 checkpoint (Fig 1), while doses as low as 0.2 Gy of carbon radiation could partially inhibit the premature entry into M phase (Fig 2). The reduction of mitotic entry at early periods following X ray and carbon ion beams in AT5BIVA cells both occurred in a dose-dependent manner.

As the dose range for HRS in carbon ion beams that we found previously was around 0.2 Gy. In this way, there may be other signaling pathways involved in the regulation of early G2 checkpoint and the corresponding mechanism for HRS/IRR by heavy ion particles. More work is to be done to explore the concerning mechanism.

<sup>a</sup> School of Public Health, Medical College of Soochow University, SuZhou, China

<sup>b</sup> Next generation Medical Physics Research Program Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan

<sup>c</sup> School of Radiological Medicine and Protection, Medical College of Soochow University, SuZhou, China

<sup>d</sup> Research Center for Radiation Protection, Radiation Risk Reduction Research Program, Active Radiation Protection Research Team, National Institute of Radiological Sciences, Japan

# The different involvement of human macrophage triggered abscopal effect under low LET gamma and high LET heavy ion irradiation

(12J387)

Chen Dong<sup>a</sup>, Wenzhi Tu<sup>a</sup>, Jiamei Fu<sup>a</sup>, Teruaki Konishi<sup>b</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>b</sup>, Yukio Uchihori<sup>b</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>b</sup> and Chunlin Shao<sup>a</sup>

## Abstract

To investigate whether the abscopal effect could be transferred by macrophage and led to a distant bystander effect, we used an in vitro model and compared the difference between low LET  $\gamma$ -ray and high LET carbon ions irradiation. It was found that both low LET and high LET irradiation could lead to secondary injury by MN, apoptosis and cell injury associated protein assay in BEAS-2B cells using a multi-cell co-culture system, however this phenomenon was distinctly lower in carbon ions compared with  $\gamma$ -rays. Further studies showed that high expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$ , respectively released by  $\gamma$ -ray irradiated NCI-H446 and bystander U937 cells, was involved in this progress, furthermore,  $\gamma$ -ray irradiated H446 cancer cells induced activation of U937 cells was another reason for this secondary bystander effect.

## Background and objectives

The “abscopal effect”, which is used to describe systemic effects that were clinically observed at non-irradiated sites after treatment with localized radiotherapy, is one of the important factors influencing the prognosis of patients who underwent radiotherapy. Irradiated tumor tissue will malignantly affect the surrounding normal cells and show a series of response, such as DNA damage, apoptosis, and even transfer to the abscopal cells, which may be leading to the secondary carcinogenesis. The formation mechanism of secondary cancer is still not very clear, but inflammatory cytokine released response to ionizing irradiation is thought to be a major reason. Recent research has proved that, macrophage, especially tumor-associated macrophages (TAMs), play an indispensable role in this process.

So far, most experiments studies of radiation induced abscopal effect were in vivo studies and nearly no cell model, accordingly, in this paper we present the comparison of the secondary radiation induced bystander effect (RIBE) between low LET  $\gamma$ -ray and high LET carbon ions, using small lung cancer cell- macrophage-normal epithelial cell system, in order to obtain the mechanism of abscopal effects in vitro.

## Results

### 1. Observation of the abscopal effect triggered by human macrophage.

Human macrophage U937 cells was co-cultured with human small lung cancer cells NCI-H446, which is used as the radiation targeted cells, for 6 h first, then it was used for the secondary co-culture with human bronchial epithelial cell BEAS-2B for another 6 h.

Figure 1 illustrates that both MN and apoptosis rate in abscopal BEAS-2B cell increased after different irradiated dose and different rays, which had a maximum distribution at 4 Gy point in Gamma rays. It indicated that there are some cell injury factors transferred by U937 cells from target cells to abscopal cells. In carbon heavy ion irradiation experiments, the DNA damage and apoptosis rate in BEAS-2B cell were uneven after co-cultured, which is quite different as gamma ray group. Meanwhile, from these two experiments, we can see when U937 cells were just co-cultured with non-irradiated H446 cells, they might also bring some cell injury signaling to BEAS-2B cells, taking the form of increased MN and apoptosis rate.

### 2. Observation of the conceivable bystander effect cytokine in abscopal effect

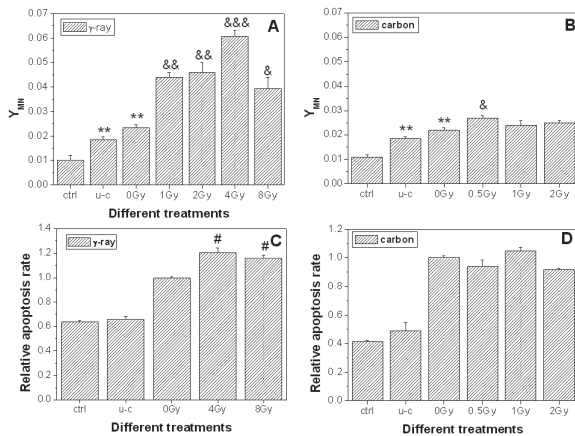
Based on the experiments results above, we inferred that the targeted H446 cells might get different extent of damage after exposed to different LET irradiation and it would infect the released cytokine which from U937 cells to BEAS-2B cells. We chose to check the concentration of TNF- $\alpha$  in the supernatant of H446 cells and IL-1 $\alpha$  in the supernatant of U937 cells, since these two cytokines are commonly correlated with cell inflammatory reaction and take part in the abscopal effect. From Fig. 2A we can see the concentration of TNF- $\alpha$  was substantially increasing after radiation exposed in both  $\gamma$ -ray and carbon ions irradiation, especially in 4 Gy  $\gamma$ -ray irradiation group, which is about 2 fold of other dose group in both LET irradiation. Analogously, the concentration of IL-1 $\alpha$  in U937 cells was presented a similar situation. That is U937 cells

that co-cultured with 4 Gy  $\gamma$ -ray irradiated H446 cells would release far more IL-1 $\alpha$  than co-cultured with H446 under other dose of stimulated radiation. Moreover, the IL-1 $\alpha$  in 0 Gy group was also greater than the control, it is corresponding with the above MN and apoptosis results in BEAS-2B cell (Fig.1).

### 3. The activation of macrophage U937

To determine the degree of activation of U937, CD 13 and CD 33 were selected to be the marker of the activated macrophage. Fig. 3A illustrated that after co-cultured with  $\gamma$ -ray exposed H446 cells, both the expression of CD13 and CD 33 increased obviously, particularly in 4 Gy dose group. Interestingly, this increased would be inhibited when U937 cells were pre-treated with filipin to disrupt membrane microdomains. According to the above experimental results, we conjectured this phenomenon indicated that when H446 cells were exposed to photon, they would release TNF- $\alpha$  and it would activated U937 cells through the glycosphingolipid enriched membrane signaling transfer, then activated U937 cells would release some cytokines, like IL-1 $\alpha$  to induce the injury of abscopal BEAS-2B cells. However, CD 13 and CD 33 didn't increase in U937 cells when co-cultured with carbon ions irradiated H446 cells.

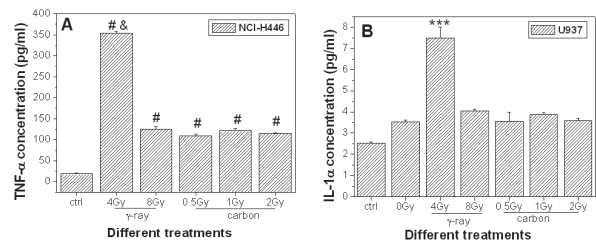
Figure 1



**Figure 1** Dose response of the abscopal bystander micronucleus formation (A&B) and relative apoptosis rate (C&D) in BEAS-2B cells after 6 h co-cultured with U937 cells, which respectively co-cultured 6 h with

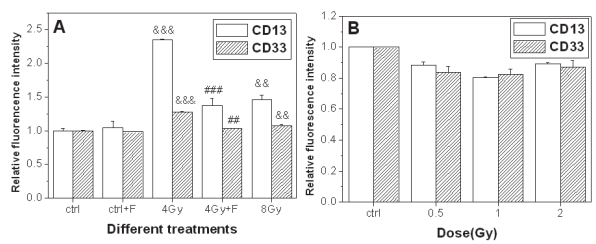
different dose of  $\gamma$ -ray (A&C) or carbon heavy ions (B&D) irradiated H446 cells first.

Figure 2



**Figure 2** ELISA of the TNF- $\alpha$  concentration in supernatant of NCI-H446 cells 6 h after different dose and different LET irradiation (A) and IL-1 $\alpha$  concentration in supernatant of U937 cells 6 h after co-cultured with irradiated NCI-H446 cells for 6 h (B).

Figure 3



**Figure 3** Flow Cytometer analysis of the macrophage markers CD13 and CD33 in U937 cells after co-cultured with  $\gamma$ -ray (A) and carbon heavy ions (B) irradiated NCI-H446 cells.

a: Institute of Radiation Medicine, Fudan University, China.

b: National Institute of Radiological Sciences, Japan.



## XRCC4に着目した重粒子線作用機序に関する研究

Mechanism study on the role of XRCC4 in radioresistance to heavy ion irradiations.

(12J389)

二宮康晴、王 冰、田中薫、丸山耕一、勝部孝則

Y. Ninomiya, B. Wang, K. Tanaka, K. Maruyama, T. Katsube

要旨 :XRCC4 deficientなCHO細胞であるXR1細胞に、ある領域のdeletion mutantヒト XRCC4遺伝子を導入した細胞(X細胞)では、野生型のヒトXRCC4遺伝子を導入した細胞(wild細胞)と比較して、high LET放射線に対して、抵抗性になることを、前課題において見いだした。そこで、XRCC4遺伝子の、high LET放射線に抵抗性をもたらす領域の、機能と作用機序を明らかにする為に、DNA損傷修復能に対する解析を行なった。

Preliminaryではあるが、DNA-PK dependent non-homologous end-joining (D-NHEJ)経路のinhibitorと、DNA-PK非依存性のBackup non-homologous end-joining (B-NHEJ)経路のinhibitorを用いて、Survival fraction (SF)解析を行なったところ、X細胞においてB-NHEJ経路のinhibitorでのみFe-ion 1Gyにおける抵抗性が顕著に低減する結果を得た。このXRCC4の欠失領域は、B-NHEJ経路の活性制御に関与する可能性がある。現在、更なる検証を行なっている。

Abstract: Using the X cell lines that were XRCC4 deficient XR1 cells derived from CHO cells, our previous study showed that cells, harboring human XRCC4 gene with deletion in certain domain, were radioresistant to high LET irradiations compared to that harboring wild type human XRCC4 gene.

To elucidate the domain and mechanism responsible for the radioresistance, DNA repair capability was investigated. Our preliminary data showed that radioresistance of X cells to 1Gy Fe-ion irradiation

significantly reduced by treatment with inhibitor of B-NHEJ. Further study is in progress.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

目的:細胞において、XRCC4 遺伝子が、high LET 放射線に対して抵抗性をもたらす領域(high LET 抵抗性領域)の、機能と作用機序を明らかにする。

バックグラウンド:申請者は、これまでの研究過程において、XRCC4 deficient な CHO 細胞である XR1 細胞に、ある領域の deletion mutant ヒト XRCC4 遺伝子を導入した細胞(X 細胞)では、野生型のヒト XRCC4 遺伝子を導入した細胞(wild 細胞)と比較して、SF 解析の  $D_{30}$  の線量近辺において、high LET 放射線に対して、抵抗性になることを見出している。これまで、wild 細胞と X 細胞を比較し、細胞死の解析では差が認められなかった。しかし、SF 解析と同じ12日目まで、30 時間以降の  $\gamma$  H2AX foci kinetics の解析を行なったところ、X 細胞では、wild 細胞より、 $\gamma$  H2AX 陽性細胞の割合(%)が低い傾向が認められた。そこで、DNA 損傷修復能に関して、更に inhibitor を用いた解析を、今年度は行なった。

### 2. 今年度の研究内容

LET 70 keV/ $\mu$  m の炭素線(290 MeV/u)及びLET 200 keV/ $\mu$  m の鉄線(500 MeV/u)を細胞に照射した。解析はSFにより行った。

### 3. 2年度の研究成果と解析結果

Preliminary ではあるが、D-NHEJ 経路の inhibitor の NU-7026 と、B-NHEJ 経路の

照射及び別の B-NHEJ inhibitor の AZD2281 を用いて、更なる検証を行なっ

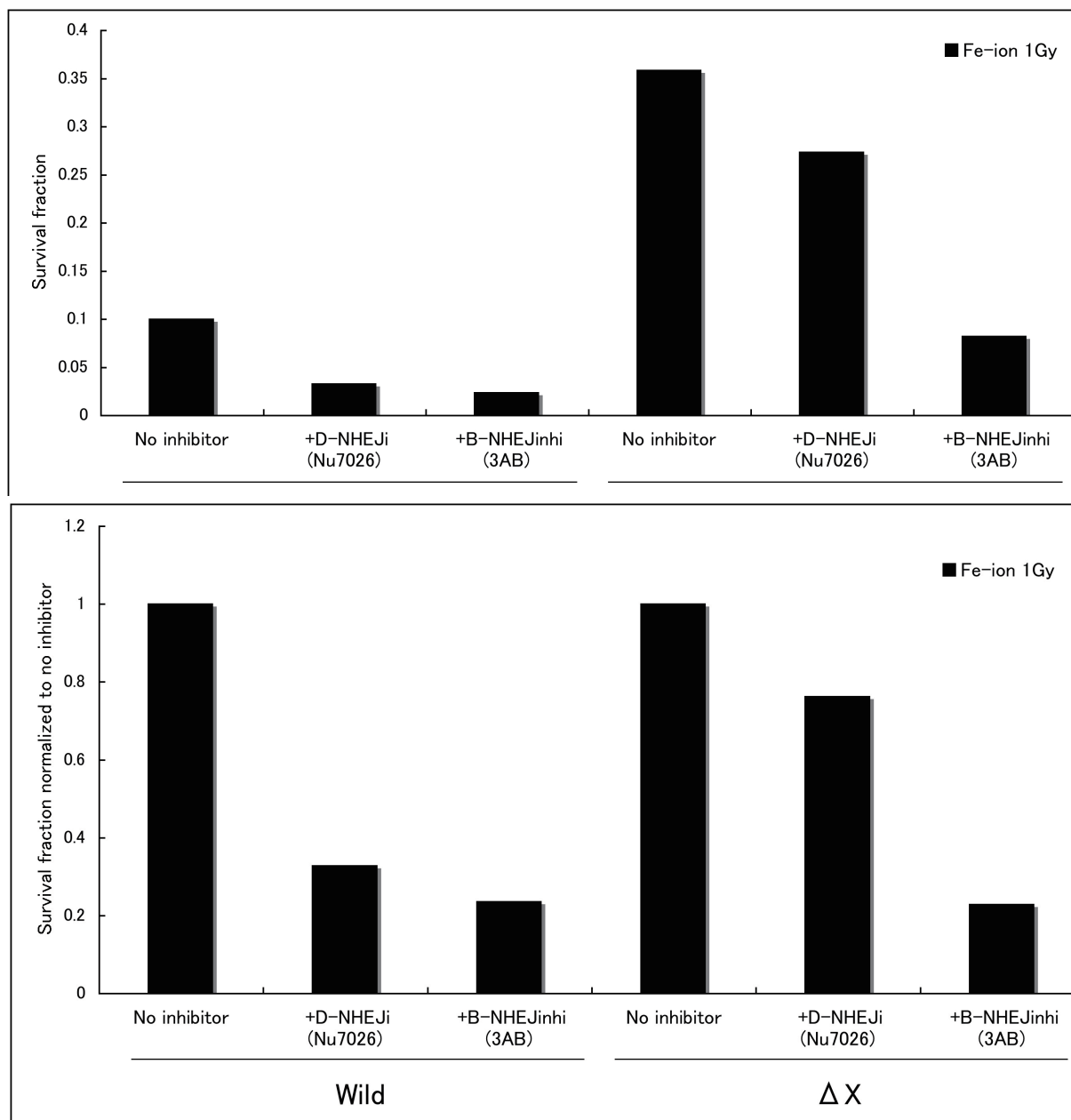


Fig. 1. A. Survival fraction of cells irradiated with 1Gy Fe-ions. B. Survival fraction normalized to data on cells without inhibitor.

inhibitor の 3-aminobenzamide(3-AB)を用いて、SF 解析を行なったところ、X 細胞においてB-NHEJ inhibitor の 3-ABでのみFe-ion 1Gy への抵抗性が顕著に低減する結果を得た(Fig.1)。現在、C-ion

ている。

放医研 (NIRS)

# 乳癌の炭素イオン線感受性に関する研究 Radiosensitivity of Carbon-Ion Beam on Human Breast Cancer Cell (12J390)

唐澤久美子<sup>a</sup>、荘司好美<sup>a</sup>、藤田真由美<sup>a</sup>、井上達也<sup>b</sup>、堀本義哉<sup>c</sup>  
K. Karasawa, Y. Shoji, M. Fujita, T. Inoue, Y. Horimoto

## Abstract

There are only a few studies on the carbon-ion (C-ion) radiosensitivity of breast cancer, and these have not evaluated the radiosensitivity of each sub-type on X-ray or C-ion beam. We evaluated radiosensitivity of each sub-type of human breast cancer cell line on C-ion beam and X-ray. Six human breast cancer cell lines with different subtypes, Luminal-HER2 negative (MCF7), Luminal-HER2 positive (BT474), HER2 type (SK-BR-3), Triple negative (MDA-MB-468) and DCIS (DCIS.com) were used. Radiosensitivities were assessed with survival curves created from colony-formation assays or high-density surviving assays. A PANTAC HF320-S X-ray generator was used with 200 kVp, 20 mA, and a 0.5mm Al + 0.5 mm Cu filter. The HIMAC was used for C-ion irradiation, with 290 MeV / u, MONO-peak, LET of 80KeV/ $\mu$ m. The differences between the D<sub>10</sub> values for cell line were large with X-ray, and the survival curve shoulders for MCF7, SK-BR-3, and MDA-MB-468 were wide. On the other hand, the differences between of the D<sub>10</sub> values for cell lines were small with C-ion beams, and the survival curves were linear without shoulders for all cell lines. The RBE of C-ion beam was approximately 3 in all cell lines. C-ion beams were effective against all sub-types of breast cancer.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

乳癌は日本人女性に最も多いがんで年間約6万人が罹患し、その半数以上がT1(2 cm以下)である。早期乳癌の標準治療は、乳房温存手術(乳房部分切除)と術後温存乳房への乳房照射を組み合わせた局所療法に、乳癌のタイプや悪性度に応じた全身薬物療法を組み合わせる方法である。乳癌の5年生存率は82%を越え、より良く治すことが課題となっている。

炭素イオン線は、線量集中性にすぐれ、生物学的効果からも有利で、X線による高精度治療と比較しても、正常組織の有害反応が少なく、高い局所効果が期待できる。従来、放射線療法は術後の予防照射として全乳房に対して行われており、ピンポイントに高い局所効果を示す炭素イオン線は注目されていなかった。

しかし近年、腫瘍サイズやサブタイプなどから適応を厳選すれば全乳房照射に代わり、加速乳房部分照射(Accelerated Partial Breast Irradiation: APBI)を行っても同等の治療成績が

得られることがわかってきた<sup>1</sup>。

これを受け、放医研では炭素イオン線による早期乳癌の原発腫瘍に対する根治放射線療法の臨床研究を開始した。この治療は、標準治療法に比べて低侵襲で、整容性や利便性、患者のQOLを改善することが期待される。炭素イオン線治療の有用性を裏付ける基礎研究のデータは種々のがん腫で蓄積されてきており、共同研究者の今井、藤田らは放医研の医用加速器(HIMAC)共同利用研究に多くの報告を行っている<sup>2,3</sup>。しかし、全ての領域で十分とは言えず、特に乳癌細胞に対する炭素イオン線の感受性を検討した報告はMatsuzakiらの報告<sup>4</sup>しかなく、ここでは細胞や条件を変えての検討は行っていない。

そこで、炭素イオン線の乳癌治療での有用性を検証する目的で、種々のタイプの乳癌細胞に対する炭素イオン線の抗腫瘍効果を、生存曲線を比較することで基礎的に検証する。さらに、その結果を臨床試験の第一相の結果と重ね合わせて分析する事で、臨床研究の方向性をより早く正確に定めることができる。

## 2. 昨年度までに得られている結果

下記の3種類のヒト乳癌細胞株を用い、炭素イオン線と対照とするX線照射による生存曲線をコロニー形成法とMTTアッセイ法<sup>2,3</sup>にて解析した。

Luminal-HER2 negative (MCF7)

Triple negative (MDA-MB-468)

DCIS (DCIS.com)

使用した放射線とその照射条件は以下の通りである。

炭素イオン線: 290 MeV 単ビーム LET 80KeV/ $\mu$ m (HIMAC) 2.0 Gy, 1.5 Gy, 1.0 Gy, 0.5 Gy, 0 Gy の5点でプロット。

X線: 200 keV, 20 mA, 60 FSD (PANTAC HF320-S) 4.0 Gy, 3.0 Gy, 2.0 Gy, 1.0 Gy, 0 Gy の5点でプロット。

解析の結果、X線では細胞株により感受性の差が大きく、特にMCF-7では生存曲線の肩が大きかったが、炭素イオン線では3細胞株とも同様に線量依存性に生存が抑制され、生存曲線の肩はなく直線的であった。

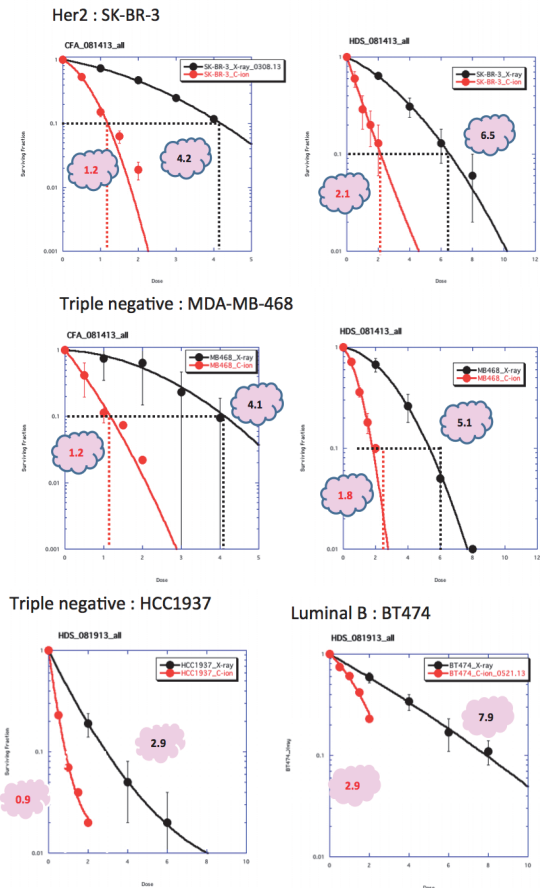
ヒト乳癌細胞株に対し、炭素イオン線は乳癌細胞株で、X線と比較して細胞の種類に関係なく生存を抑制する可能性が示唆された。

3. 今年度の研究内容

- 2) 炭素イオン線とX線の照射効果の差異、線量依存性の差異を検討する。
- 3) 異なる細胞間での生存の差異を検討する。
- 4) サブタイプ分類 (Luminal A、Luminal B、Her2-enriched、Basal-like) 別の感受性の差を検討するため、同じサブタイプ毎に数種の異なる株に対し、炭素イオン線と対照とするX線照射を行い、生存率を解析する。
- 5) ヒト非浸潤性乳管癌、ヒト正常乳腺細胞株における炭素イオン線およびX線による生存曲線がヒト浸潤性乳癌細胞株とどのように異なるかを解析する (Moritake T, Imai T, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 84: e95-e102, 2012, Fujita M, Imai T, et al. Cancer Sci., 102:792-798, 2011)。それにより乳癌浸潤巣周囲の非浸潤部分や周囲正常組織の反応を予測する。
- 6) これらの基礎的結果を臨床例の病理学的結果や有害反応と比較検討することにより、乳癌における炭素イオン線治療の最適な方法を基礎から検討する。

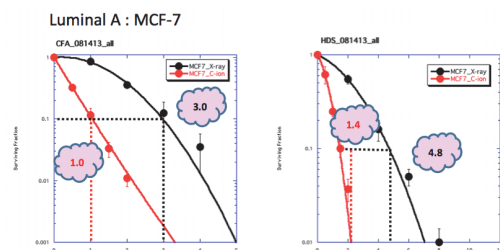
4. 今年度の研究成果と解析結果

X線では細胞株により D<sub>10</sub> 値の差が大きく、MCF7、SK-BR-3 と MDA-MB-468 では生存率曲線の肩が大きかった。炭素イオン線では細胞株による D<sub>10</sub> 値の差は小さく、6細胞株すべてにおいて生存率曲線は直線的であった。他の細胞でも調べられているように、X線では細胞株により感受性の差が大きいことが示された。一方で、炭素イオン線では、サブタイプが異なる細胞株間の差は小さく生存率曲線は肩がなく直線的であった。



Cell Name	Assay	D <sub>10</sub> X-ray	D <sub>10</sub> C-ion	RBE (X/C)
MCF-7	CFA	3.0	1.0	3.0
	HDS	4.7	1.4	3.3
BT474	CFA	ND	ND	ND
	HDS	7.3	2.9	2.5
SK-BR-3	CFA	4.2	1.2	3.6
	HDS	6.5	2.1	3.1
HCC1937	CFA	ND	ND	ND
	HDS	2.9	0.9	3.2
MDA-MB-468	CFA	4.1	1.2	3.5
	HDS	5.3	1.8	2.9

Subtype	ER	PgR	Her2	その他	Cell Line
Luminal A	+	+	-	Ki-67低値	MCF7
Luminal B	+	+	+	Ki-67低~高値	BT474
Her2	-	-	+		SK-BR-3 (MDA-MB-453)
トリプルネガティブ Basal-like	-	-	-		MDA-MB-468 HCC1937



参考文献

1. Smith BD, et al. APBI consensus statement from ASTRO. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 74:987-1001, 2009.
2. Matsumoto Y, Imai T, et al. Int J Radiat Biol. 84: 299-314, 2008.
3. Fujita M, Imai T, et al. Cancer Sci. 103: 677-683, 2012.
4. Matsuzaki H, et al. Breast Cancer 5:261-268, 1998

- a. 放医研 重粒子 NIRS Particle Therapy
- b. 放医研 発達期被ばく影響研究プロジェクト NIRS Experimental Radiobiology for Children's Health Research Group,
- c. 順天堂大学乳腺科 Juntendo University, Dep. Breast Surgery

## 放射線抵抗性とバイスタンダー効果の関係

The correlation between radioresistance and bystander response  
(12J391)

若月優、入江大介

M. Wakatsuki and D. Irie

### Abstract

The bystander effect, whereby cells that are not traversed by ionizing radiation exhibit various responses when in proximity to irradiated cells, is well documented in the field of radiation biology. In the present work, we investigated the bystander response induced by ionizing radiation in chondrosarcoma cells.

Human chondrosarcoma cells (HTB94) and human skin fibroblasts (AGO1522) were irradiated with carbon irradiation of varied Linear energy transfer (LET) using a transwell insert co-culture system that precludes physical contact between targeted and bystander cells. We investigated the bystander signaling between mixed cultures of tumor cells and normal human skin fibroblasts (AGO1522). We analyzed DNA damage by using micronucleus formation assays.

Bystander AG01522 fibroblasts show increases above the levels of MN in control cells after co-culture with tumor cells. However, there were no differences between high and low LET.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、正常細胞や腫瘍細胞に対する放射線照射により誘発されるバイスタンダー効果に関して多くの報告がある。バイスタンダー効果は実際に照射を受けた細胞が、周囲の照射を受けていない細胞に与える影響であり、その影響を与える経路として、ギャップ結合を介したものと、メディアムを介したものがあることがすでに複数の報告で示されている。しかしながら、そのメカニズムの詳細に関してはまだ明らかにされていない。

一方軟骨肉腫は放射線抵抗性の腫瘍として知られており、一般に外科的切除が治

療の第一選択とされているが、切除不能症例や残存症例などに対して、放射線治療が行われている。軟骨肉腫の放射線抵抗性の要因として、腫瘍における細胞外基質の存在や細胞周期が長いこと、血管が少ないこと等が考えられているが、その詳しいメカニズムは明らかになっていない。また近年、陽子線治療・炭素イオン線治療の報告が複数なされており、従来の X 線による放射線治療と比較して、良好な成績が報告されている。

昨年度の評価にて、バイスタンダー効果に関しての有識者との議論が必要との評価をいただいたため、専門家に意見をいただき、研究の目的を修正した

以前の研究にて、軟骨肉腫細胞(HTB94)とヒト線維芽細胞 (AG0157)を共培養し、照射された軟骨肉腫細胞のバイスタンダー刺激によるヒト線維芽細胞における反応を調べたところ、高 LET である鉄イオン照射軟骨肉腫細胞との共培養されたバイスタンダー線維芽細胞における反応が X 線照射、陽子線照射細胞との共培養における反応と比較して有意に大きな反応を示した。この結果から照射された軟骨肉腫細胞から産生・放出されるバイスタンダー刺激は LET 依存性がある可能性が示唆された。

この結果を踏まえ、研究目的を 1)炭素イオンにおける LET 依存性バイスタンダー効果、にまず焦点をあて、昨年度から修正した。具体的には LET の異なる炭素イオン線照射による軟骨肉腫細胞から産

生・放出されるバースタンダー刺激を調べることにより、バースタンダー刺激に LET 依存性があるのかを解析した。

### 3. 今年度の研究内容

照射対象物： 軟骨肉腫細胞 (HTB94)  
 ヒト線維芽細胞 (AG0157)  
 照射ビーム： 炭素イオン線 209MeV

軟骨肉腫細胞に対して LET の異なる炭素イオン線照射 (15、30、70 KeV/μl) を行ったのち、コロニー形成法を用いてそれぞれの LET における炭素イオン線の殺細胞効果の違いを調べた

その後、LET の異なる炭素イオン線照射 (15、30、70 KeV/μl) された軟骨肉腫細胞とバースタンダーヒト線維芽細胞を共培養し、micronucleus assay を用いて、ヒト線維芽細胞における DNA 損傷を調べ、それぞれの LET の炭素イオン線照射後の軟骨肉腫細胞のバースタンダー刺激の違いを解析する。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

1) 軟骨肉腫細胞に対して 3 種類の LET (15、30、70 KeV/μl) を用いて炭素イオン線照射 1Gy-8Gy を行い、コロニー形成法により、で細胞の生存率を計測した。その結果、高 LET 炭素イオン線照射では低 LET 炭素イオン線照射と比較して高い殺細胞効果を示し、LET 依存性の殺細胞効果が示された。(図 1)

2) LET の異なる炭素イオン線 (15、30、70 KeV/μl) を 2Gy 照射された軟骨肉腫細胞とバースタンダーヒト線維芽細胞を共培養し、DNA 損傷の頻度を micronucleus assay を用いて、計測するとコントロールと比較して照射細胞と共培養した線維芽細胞におけるバースタンダー反応をいずれの LET でも認めしたが、LET による差は無い傾向であった。

図 1 LET の異なる炭素イオン線 (15,30,70 KeV/μl) における生存曲線

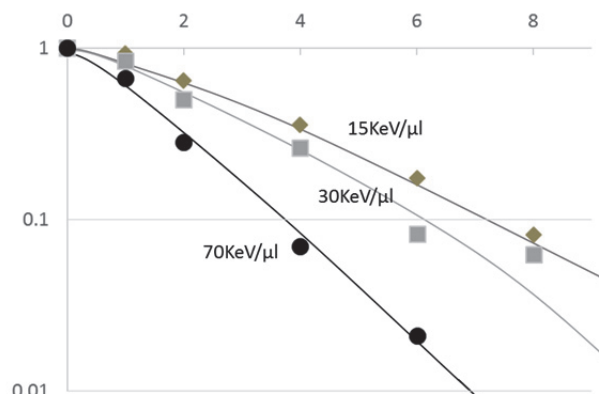
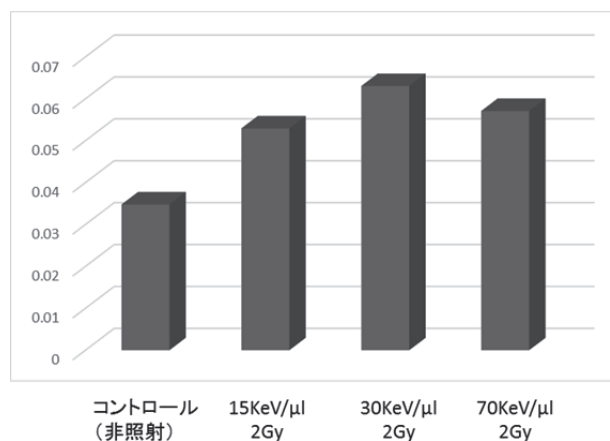


図 2 LET の異なる炭素イオン線 (15,30,70 KeV/μl) 照射された軟骨肉腫細胞と共培養されたヒト線維芽細胞における DNA 損傷の頻度



### 参考文献

Masaru Wakatsuki et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):e103-8

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院  
 Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

## 各種重粒子線酸素ラジカル經由細胞損傷とその防御・修復機構

Various effects of heavy ion particles on cultured human cells via ROS generation: the cell defence and repair systems  
(12J393)

秋山(張)秋梅<sup>a</sup>、松井亜子<sup>a</sup>、吉川幸宏<sup>a</sup>、鈴木雅雄<sup>b</sup>

Q-M. Zhang-Akiyama<sup>a</sup>, A. Matsui<sup>a</sup>, Y. Yoshikawa<sup>a</sup>, M. Suzuki<sup>b</sup>

### Abstract

The space environment includes various kinds of space radiations with low dose-rate, and also high LET heavy ion particles, under microgravity conditions.

Reactive oxygen species (ROS) act as a mediator of ionizing radiation-induced cellular damage. In this study, our goal was to evaluate the biological effects of cosmic radiations, by comparing their effects with the findings that ROS play a critical role in the action of gamma-rays. We also planed to evaluate the effects of low-dose-rate irradiation.

Materials and methods: OGG1 over-expressing cells and OXR1 knock-down cells were irradiated with high LET Carbon and Fe particle radiations. The survival of the irradiated cells was determined by the colony formation assay. 8-oxoG in the nucleus and micronucleus formation were detected by immunostaining. Gene expression levels were analysed by western blotting. The mitochondrial morphology was observed 3.5 days after irradiation.

Results: 8-oxoG could not be detected 3 hours after carbon particle irradiation. The rate of micronucleus formation was smaller than that induced by gamma-ray irradiation. OXR1 protein level was increased by heavy-ion beams and OXR1-knock-down cells were more sensitive than control cells to heavy-ion beams. The mitochondrial morphology was significantly changed by particle irradiation.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙環境では重粒子線を含めた様々な線種による低線量率放射線に長期間晒される事が予測される。これらの影響を正しく評価する為には、低線量率照射実験と分子レベルの解析を基にしたメカニズムの解明が不可欠である。

放射線は DNA のみならず各細胞小器官に損傷をもたらす。これらの損傷の多くは、細胞内の水分子が放射線と作用し発生する活性酸素種(ROS)による細胞構成成分の非特異的酸化を起因としている。我々は以前、酸化的塩基損傷の修復酵素を高発現させると  $\gamma$  線感受性が上がることを見出した。このように  $\gamma$  線のような低 LET 線では ROS の寄与が大

きいが、炭素線や鉄線といった高 LET 線において同様の議論が成り立つかは未知数である。

そこで、(あ)酸化損傷 DNA 修復遺伝子 OGG1 と (い) ヒト酸化ストレス応答遺伝子 oxidation resistance 1 (OXR1)、(う) ROS 消去酵素 Mn superoxide dismutase (SOD2)に注目し研究を行った。

### 2. 昨年度までに得られている結果

先行研究(2)を参考に炭素、鉄、アルゴンイオンビームを用いた細胞の生存率測定を行った。それまでに行っていた  $\gamma$  線照射による生存率測定の結果と比較すると、すべての線種において生存率の大きな低下が見られた。また、高 LET の炭素イオンビームを照射した HeLa 細胞内のミトコンドリアの形態を観察したところ、照射後 40 時間よりミトコンドリアの断片化が確認された。

### 3. 今年度の研究内容

細胞培養は DMEM 10% FBS, 37°C, 5%CO<sub>2</sub> 条件下で行った。

(生存率測定)

一定数の細胞 T25 フラスコに播き、12-16 時間培養したのち 0, 1, 3, 5 Gy の高 LET 鉄イオンビーム (500MeV/u, 64.83 mmH<sub>2</sub>O)を照射した。2 週間前後培養したのちクリスタルバイオレットで染色しコロニーを数えた。0, 2, 4, 6 Gy の高 LET 炭素イオンビーム (290 MeV/u) も同様に行った。

(8-oxoG 免疫染色)

高 LET、2.5Gy の炭素イオンビームを照射した細胞を 3 時間後に固定した。核 DNA 上の 8-oxoG を 8-oxoG 抗体を用いて免疫染色し蛍光顕微鏡で観察した。

(微小核形成)

細胞周期を S 期直前に合わせた細胞に高 LET、2.5Gy の炭素イオンビームを照射した。細胞を 24 時間培養した後、固定、免疫染色により核を染色し、微小核を数えた。全微小核数/全核数を計算した。

(OXR1 タンパク発現誘導)

T25 フラスコを使用し、コンフルエントになった HeLa 細胞に 2.5Gy の炭素イオンビームを照射した。一定時間培養した細胞を回収し、ウェスタンブロットにより OXR1 タンパクの発現誘導を調べた。

(ミトコンドリア形態観察)

3.5 cm dish にまいた細胞に高 LET の炭素イオンおよび鉄イオンビームを照射した。一定時間培養後 MitoTracker で染色し蛍光顕微鏡を用いて観察し、ミトコンドリアが断片化している細胞を数えた。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

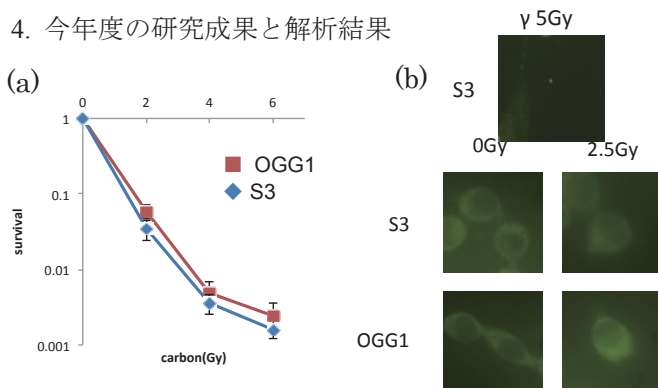


Fig. 1. C イオンビームに対する OGG1 過剰発現 HeLa 細胞の (a)感受性, S3:control, OGG1;過剰発現株。 (b) 核内の 8-oxoG 免疫染色観察図。

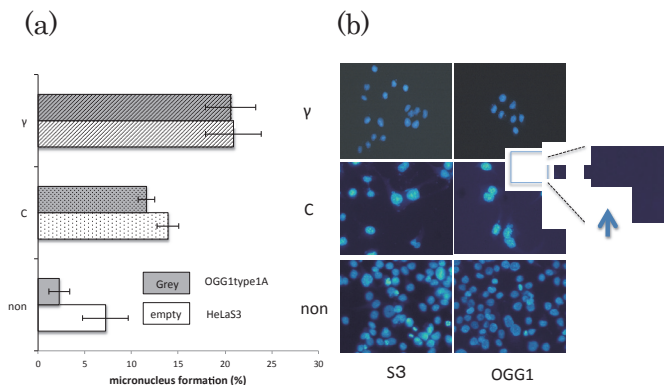


Fig. 2. (a)炭素イオンビームに対する OGG1 過剰発現 HeLa 細胞内の微小核形成率。 (b)核観察図。

#### (あ) OGG1 過剰発現細胞

炭素イオンビームによる感受性, 8-oxoG 形成(Fig. 1) についてγ線で見られていたようなコントロール細胞との差はみられなかった。微小核形成率(Fig. 2)でも細胞間の差は見られなかったが、重粒子線による微小核形成率はγ線よりも低い結果であった。

これらの結果とγ線の結果から、重粒子線による DNA 損傷は直接影響が大きく、ROS による損傷は比較的少ないと考えられた。

#### (い) ストレス応答遺伝子

炭素イオンビーム照射後 8 時間から OXR1 タンパクの発現が誘導された (Fig. 3)。さらに、OXR1 遺伝子ノックダウン HeLa 細胞は重粒子線に感受性を示した (Fig. 4)。

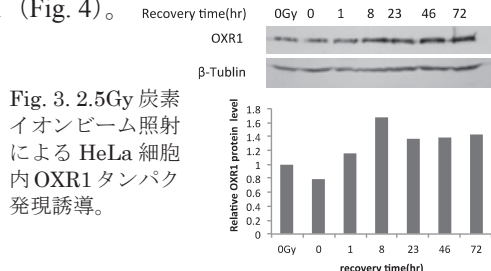


Fig. 3. 2.5Gy 炭素イオンビーム照射による HeLa 細胞内 OXR1 タンパク発現誘導。

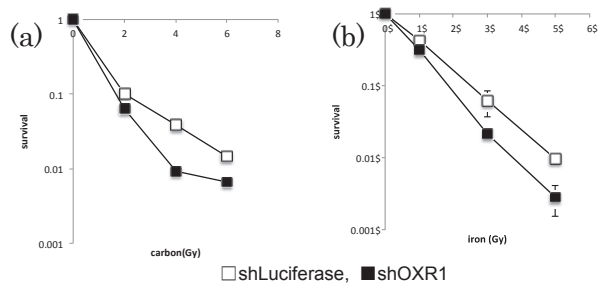


Fig. 4. (a)炭素イオンビーム, (b)鉄イオンビームに対する OXR1 発現抑制 HeLa 細胞の感受性。

これらの結果から、高線量率の重粒子線照射によって ROS が発生し細胞の生存に影響を与えることが示唆された。

(う) SOD2 を過剰発現させた HeLa 細胞を用い、重粒子線によるミトコンドリアの断片化を観察するために、コントロール細胞を用いて条件検討を行った。高 LET のイオンビームによるミトコンドリア断片化率は線量依存的に増加することを確認した (Fig. 5.)。

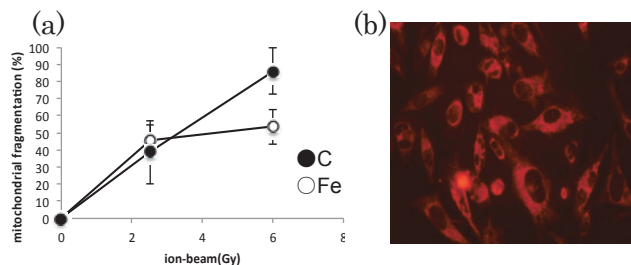


Fig. 5. (a) 重粒子線照射による T-REx HeLa 細胞内のミトコンドリア断片化率。 (b)6Gy 高 LET 炭素イオンビームを照射し、3.5 日後の細胞におけるミトコンドリア形態。

#### 5. 今後の展望

酸化ストレス防御と修復の両方向から高線量率重粒子線が及ぼす生物影響のさらなる解明を行っていく。この知見を元に、低線量率/低線量放射線が細胞に及ぼす影響の研究を行う。

#### 参考文献

- (1) Chang PW, Zhang QM, Takatori K, Tachibana A, Yonei S. Increased sensitivity to sparsely ionizing radiation due to excessive base excision in clustered DNA damage sites in Escherichia coli. *Int J Radiat Biol.* 2005;81:115-123.
- (2) C. Tsuruoka, M. Suzuki, K. Fujitaka. LET and ion-species dependence for cell killing and mutation induction in normal human fibroblasts. *Biol Sci Space.* 2003;17:185-186.

a: 京都大学大学院理学研究科  
環境応答遺伝子科学研究室  
b: 重粒子医科学センター  
国際重粒子医科学研究プログラム



## がんの陽子線治療と重粒子線治療の生物効果の比較と増感剤の検討

### Comparison of Biological Effectiveness between Proton Radiotherapy and Heavy Ion

#### Radiotherapy and Investigation of Radiosensitizer (12J394)

平井崇久<sup>a, b</sup>、斎藤総一郎<sup>b</sup>、藤森浩彰<sup>b</sup>、西尾禎治<sup>c</sup>、岡安隆一<sup>d</sup>、藤森亮<sup>d</sup>、  
笹井啓資<sup>a, b</sup>、益谷美都子<sup>b</sup>  
T. Hirai<sup>a, b</sup>, S. Saito<sup>b</sup>, H. Fujimori<sup>b</sup>, T. Nishio<sup>c</sup>, R. Okayasu<sup>d</sup>, A. Fujimori<sup>d</sup>, K. Sasai<sup>a</sup>,  
M. Masutani

The aim of this study is to perform basic research, which leads to optimal use of proton radiotherapy and carbon radiotherapy based on the physical and biological characteristics of both radiation qualities. Moreover, we aim to develop effective sensitizers for proton, which remain underdeveloped at present.

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-1 is an important enzyme for base excision repair (BER). Since radiation-induced single strand breaks are mainly repaired by BER, the radiosensitization effect of PARP inhibitors is thought to occur through a block in the BER pathway, leading to an increase of collapsed replication forks generating persistent double strand breaks, which are potentially lethal lesions.

We showed the radiosensitization effect of PARP inhibitor (PARPi) in cancer cells exposed to carbon-ion and  $\gamma$ -irradiation. In this study we found that PARPi also sensitized proton beam irradiated cancer cells.

### 1. 研究目的とバックグラウンド

本研究は陽子線と炭素線の物理学・生物学的特性を踏まえ、両治療法の棲み分けにつながる基礎研究を行うことを目的とする。また、現在未開発である陽子線に有効な増感剤開発を目的とする。

筆者らはこれまで DNA 損傷応答に関わる poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-1 に注目し、その阻害剤による増感の研究を行ってきた。PARP-1 は塩基除去修復 (BER) に重要な酵素である。放射線による DNA 一本

鎖切断 (SSB) は主に BER で修復されるため、BER 阻害による複製フォークの崩壊からより致死的な DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘導することが PARP 阻害剤 (PARPi) の放射線増感効果の機序と考えられている。

また、筆者らは PARPi の炭素線照射後のがん細胞株に対する致死効果増強とその機構を細胞レベルで検討し、PARPi が幅広い線質の有効な放射線増感剤になりうることを示した (Hirai et al., *Cancer Sci*, 6: 1045–1050, 2012)。本研究より、同様に PARPi が陽子線に増感効果を示すことが細胞レベルで確認された。

### 2. 今年度の研究内容

- 1) ヒト細胞株を用いた、陽子線による細胞照射条件の検討
- 2) 陽子線の生物学的効果の比較
- 3) PARPi (AZD2281) の陽子線増感の検討

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

- 1) ヒト細胞株を用いた、陽子線による細胞照射条件の検討

HIMAC BIO ポートにおける生物照射用プラスチック (T25) の細胞接着面への陽子線ブラッグピーク (BP) と入口部分 (ER) での照射再現性を検討した。

#### 【陽子線照射ビーム条件】

- ・加速粒子・エネルギー : Proton・160 MeV/u
- ・ビーム条件 : H160MONO  $\phi$  10
- ・binary filter 値 (mmH<sub>2</sub>O) : ER 0, BP 164.81
- ・線量率 (Gy/count) : ER 約 0.25 Gy/min、BP 約 1 Gy/min

#### 【陽子線照射設定条件】

- ・ コリメーターサイズ (mm) : ER 65、BP 80
- ・ サンプル間隔 (mm) : ER 120、BP 180
- ・ 生物照射用フラスコ : T25 (ファルコン BD 社)

### i) 陽子線の物理的な線量測定結果

3 回の照射実験より percentage depth dose (PDD) の高い再現性を認めた (図 1)。

#### HIMAC BIOコース 160MeV protonのPDD再現性検証

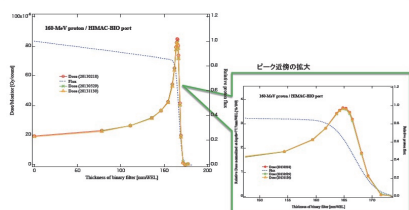


図 1

### ii) 照射条件の検討

本研究の初期の検討より HIMAC における陽子線の細胞致死効果が有意に BP よりも ER で高くなるのが観察された。このことから、HIMAC の陽子線 mono beam BP の細胞照射は、従来から行われている重粒子線照射実験と同様の条件で行うと結果的に細胞致死効果に大きなバラツキが生じ、細胞照射精度を保つことが困難であることが分かった。以下の方法により照射条件の改善を目的とした検証を行った。

同数の細胞を接着させた T25 を 10 個連結し、T25 間に Gafchromic Film EBT3 (IPS 社製) を貼付し照射を行った (図 2)。同照射では、入射口側フラスコが ER、入射口反対側の端のフラスコ細胞接着面 (底面) よりも前に BP が来るように条件設定した。各 T25

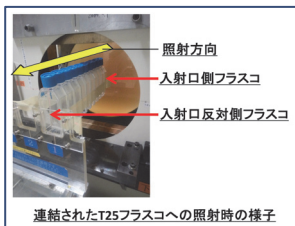


図 2

へ照射線量は T25 底面と天面の厚みとその間の EBT3 の厚みも含め算出した。同実験より、線量計測による BP 位置に一致する T25 で細胞致死効果が最大となり、線量と細胞生存率に矛盾しない結果を得た。同結果より、バイナリーフィルター (BF) と T25 の距離が陽子線 BQ 照射を困難にしている主な因子と考えられた。即ち、BF にて BP

照射用に調整された空気中の直進性が低下した低エネルギービームでの照射によって細胞への照射線量の不安定性から結果的に細胞生存率の低下・バラツキを生じたと考えられた。この結果の考察より T25 のビームライン上手前約 3 mm に厚さ 10 cm のボラス (ポリエチレン製) を設置して照射を行った。同設定を用いることで 10cm のボラスを出た BP 用に調整された低エネルギービームの空気中の通過距離を短縮しての照射が可能となった。

### 2) 陽子線の生物学的効果の検討

上記照射条件を用いて陽子線の ER と BP 照射での細胞生存への影響をコロニー形成法にて計測し、10%生存における RBE を算出した。γ線照射は <sup>60</sup>Co γ線照射装置 (Gammacell 220) を用い、その結果を RBE 算出の基準とした。細胞株は膀胱癌細胞株 MIA PaCa2 と肺腺癌細胞株 A549 を用いた。MIA PaCa2 における ER と BP での RBE は各々 1.1 と 1.2、A549 では ER と BP 共に 1.0 であり先行研究とほぼ同等の RBE 値を得た。

### 3) PARPi の陽子線への増感効果の検討

MIA PaCa2 を用いて陽子線への PARPi (AZD2281) の増感効果の観察をコロニー形成法にて行い、ER、BP 照射共に PARPi 投与による生存率の有意な低下を認めた。また、PARPi 存在下 ER 2 Gy 照射後 10 時間に S 期停止増大を認めた (図 3)。これらの結果から、PARPi の陽子線への増感メカニズムが炭素線照射時と同様に S 期で起こっている可能性が示唆された。

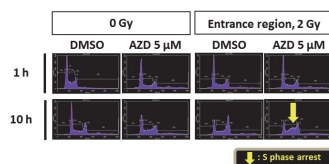


図 3

- 順天堂大学医学部放射線治療学講座
- 国立がん研究センター研究所ゲノム安定性研究分野
- 国立がん研究センター東病院臨床開発センター
- 放射線医学総合研究所

相同組換え修復に関与する修復タンパク質の挙動に関する研究  
Study of dynamics of DNA damage repair proteins that work  
in homologous recombination repair pathway (12J395)

藤澤寛<sup>a</sup>、平川博一<sup>b</sup>、中島菜花子<sup>b</sup>、矢島浩彦<sup>b</sup>、岡安隆一<sup>b</sup>、藤森亮<sup>b</sup>、上坂充<sup>a</sup>

H. Fujisawa<sup>a</sup>, H. Hirakawa<sup>b</sup>, N. Nakajima<sup>b</sup>, H. Yajima<sup>b</sup>, R. Okayasu<sup>b</sup>, A. Fujimori<sup>b</sup>, M. Uesaka<sup>a</sup>

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the radio-sensitivity based on the dynamics of DNA damage repair proteins in homologous recombination repair pathway. We focused on heavy ion induced complex damages, RPA and Rad51 proteins, and ATR kinase that is recruited to the RPA-coated single strand DNA. The sensitizing effects were analyzed and confirmed by cell survival curves, cell cycles, and repairs of the double strand breaks.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究では相同組換え修復経路で機能するタンパク質に着目し、重粒子線により生じた DNA 損傷部位への集積や、阻害剤を用いた増感効果を調べることを目的とする。

重粒子線による DNA 損傷は、X線での損傷と比べて塩基損傷や一本鎖・二本鎖切断 (DSB) が狭い空間に密に含まれる「複雑な損傷」と言われる。この複雑な損傷により細胞生存率低下を引き起こすと考えられるが、修復経路の選択や複雑な損傷と細胞死との中間過程の現象に関しては分かっていないことが多い。我々は DSB に着目し、複雑な DNA 切断末端は効率的に DNA 末端リセクションが起こることを報告した (H. Yajima, H. Fujisawa, et al. DNA repair, 2013)。この成果は複雑な損傷を受けた細胞は、相同組換え修復 (HR 修復) と ATR リン酸化酵素がより働くことを示唆している。そこで本研究において HR 修復タンパク質 RPA と Rad51、および ATR キナーゼに着目し、フォーカス形成や細胞生存率を調べた。

2. 昨年度までに得られている結果

炭素線 (290MeV/u, LET 70keV/ $\mu\text{m}$ ) 照射に

よって得られる修復タンパク質フォーカス数の時間変化を調べ、X線 (200kV, 20mA, 1.3Gy/min) と比較した。X線では RPA と Rad51 のフォーカス数は 1~2 時間でピークを迎え、時間経過と共に減少し、炭素線では Rad51 は X線と同じような挙動を示すが、RPA は時間が経ってもフォーカスは残った。

3. 今年度の研究内容

炭素線照射後時間が経っても RPA が存続することから ATR キナーゼの活性が高いと考えられる。そこで炭素線 (290MeV/u, LET 70keV/ $\mu\text{m}$ ) により生じる DSB 修復への ATR の作用を阻害剤を用いて調べた。ヒト骨肉腫細胞 U2OS やヒト子宮頸がん細胞 HeLa およびヒト正常繊維芽細胞 1BR-hTERT を用いた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

ATR 阻害剤を用いた X線および炭素線のコロニー形成法では、HeLa 細胞で生存率の低下が見られたが、U2OS および 1BR-hTERT 細胞ではその低下の程度が小さかった。

フローサイトメータによる細胞周期解析を行うと、炭素線 3Gy 照射の場合、12 時間後における G2 期の割合が増加した。一方炭素線を照射し ATR を阻害した場合は、G2 期の割合が減り、G1 期の割合が増え、阻害剤による細胞周期チェックポイントの解除が確認できた。

DSB の指標  $\gamma$  H2AX のフォーカス数での修復評価では、HeLa 細胞において X線、炭素線とも 4~6 倍の阻害効果が確認された。正常細胞では X線は 2 倍以下、炭素線の場合は阻害の有無の差はほとんどなかった。

---

a. 東大院・工

b. 放医研・重粒子医科学センター/IOL

## 局所制御と転移抑制を目指した放射線との併用療法の検討

### Study of combination therapy with radiation for local control and metastasis suppression (12J396)

松本孔貴<sup>a</sup>、李惠子<sup>a,b</sup>、山下慶<sup>a,b</sup>、金子由美子<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、岡安隆一<sup>c</sup>、白井敏之<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>a</sup>

Yoshitaka Matsumoto<sup>a</sup>, Huizi Li<sup>a,b</sup>, Kei Yamashita<sup>a,b</sup>, Yumiko Kaneko<sup>a</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>a</sup>,  
Ryuichi Okayasu<sup>c</sup>, Toshiyuki Shirai<sup>a</sup> and Yoshiya Furusawa<sup>a</sup>

#### Abstract

The aim of this study is to determine the radio-sensitizing effects of Hsp90 inhibitor, PU-H71, on cell survival and metastatic potential in a highly metastatic cell line exposed to ionizing radiation with different LETs. LM8 murine osteosarcoma cells with high metastatic potential and AG01522 normal human fibroblast cells were treated with 0.1  $\mu$ M PU-H71 or 0.1% DMSO, and irradiated with either X-ray (200 kV, 20mA) or carbon-ion (C-ion) beams (290 MeV/u, 6 cm spread-out Bragg-peak). Cell survival was evaluated by colony formation assay. Metastatic potential was evaluated by measuring cell migration, invasion and adhesion with boyden chamber assay, matrigel invasion assay and adhesion assay, respectively. Cell cycle distribution was assessed by flow cytometry. Retained double strand breaks (DSBs) were observed with static-field gel electrophoresis assay. Protein expression was examined by Western blotting. A significant radiosensitizing effect was observed following PU-H71 treatment for LM8 (cancer cell) survival after not only X-ray but also C-ion beam exposure. There was a minimal effect on AG01522 (normal cells). PU-H71 treatment inhibited DSB repair and suppressed the expression of Rad51 and Ku70 protein, which is a central component of the homologous recombination pathway of DNA double-strand break repair, but did not affect the cell cycle distribution. PU treatment showed a tendency to suppress the invasion ability of LM8 cells, however, no significant radio-sensitizing effects on the metastatic phenotypes of migration, invasion and adhesion were observed after ionizing radiation. The clonogenic survival results indicate that the combination of PU-H71 treatment with ionizing radiation could specifically target cancer cells while sparing healthy tissue. The observed inhibition of DSB repair and suppression of Rad51 and Ku70 protein indicates that

inhibition of both homologous recombination and Non-homologous end joining is one of the mechanisms behind the radio-sensitizing effect of PU-H71.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

Hsp90 タンパクは、熱や放射線等の外的ストレスにより発現が上昇し、そのクライアントプロテインと結合することで分子シャペロンとして細胞の増殖・生存や癌化に関わる種々の癌遺伝子産物やシグナル伝達分子の機能、局在、安定化に参与する。また、Hsp90 の発現や生存における依存度は正常細胞よりも腫瘍細胞において高いことから、Hsp90 阻害剤はがん細胞特異的に作用する薬剤として注目されている。本研究では、Hsp90 阻害剤の 1 種であり、現在臨床試験が行われている PU-H71 (以下、PU) と放射線との併用効果を、細胞致死だけでなく転移抑制の観点からも検討を行うことを目的とした。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

PU による X 線及び炭素線(ビーム入口部 14 keV/ $\mu$ m 及び SOBP 中心部 50 keV/ $\mu$ m)の細胞致死増感効果を検討した。その結果、X 線及び炭素線どちらにおいても PU による細胞致死増感効果が観察された(図 1)。その増感比(E.R.: Enhancement Ratio)は X 線においては 0.1 $\mu$ M、0.2 $\mu$ M の低濃度で最も大きく、濃度が高くなるにつれて小さくなった。一方で、高 LET 炭素線では X 線に

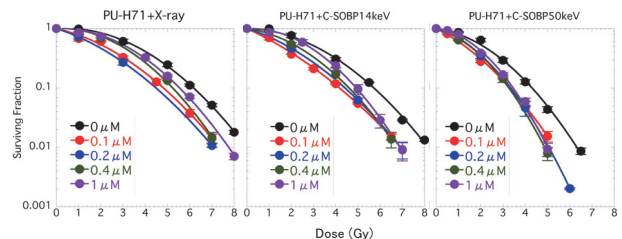


図 1 PU と放射線の細胞致死増感効果

比べ全体的に E.R.が高く、濃度変化による E.R.の変化が小さかった(図 1)。

#### 3. 今年度の研究内容

##### 実験 1. 細胞致死に対する PU の放射線増感効果

PU 単剤処理及び放射線との併用後の癌細胞(LM8)

および正常細胞 (AG01522) の細胞生存率はコロニー形成法で評価した。X 線照射により細胞内に生成する DNA 二本鎖切断 (DSB) 量は Static-Field Gel Electrophoresis 法で定量した。増感メカニズムについては、DSB 修復タンパクの発現変化を Western blotting 法で評価した。

## 実験 2. 転移抑制に対する PU の放射線増感効果

PU 単剤処理及び放射線との併用の癌細胞の転移能に対する効果は、遊走能、浸潤能および接着能の変化について、それぞれ Boyden chamber assay、Matrigel invasion assay、Cell adhesion assay を用いて評価した。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### 実験 1. 細胞致死に対する PU の放射線増感効果

#### 1-1. PU 単剤投与による細胞致死効果

高転移能を有するマウス骨肉腫由来細胞 LM8 とヒト線維芽細胞 AG01522 を用い、PU 単剤処理による細胞致死効果の濃度依存性を調べた。その結果、正常細胞では PU 高濃度処理をしても細胞生存率が減少しないのに対し、癌細胞では 1 $\mu$ M まで濃度依存的に生存率が減少し、それ以上の濃度ではほぼ一定の値 (生存率  $\approx$  0.6 レベル) を示した (図 2)。

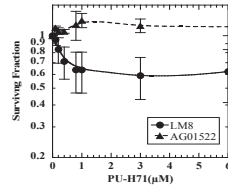


図 2 PU 単剤投与による細胞生存率

#### 1-2. 細胞致死に対する PU の放射線増感効果

上記濃度依存性の結果から、PU 単剤処理による細胞致死効果が低い 0.1 $\mu$ M (生存率  $\approx$  0.98) を用い、PU と X 線及び炭素線 (ビーム入口部 14 keV/ $\mu$ m 及び SOBP 中心部 50 keV/ $\mu$ m) の細胞死における併用効果を検討した。正常細胞ではほぼ増感を示さなかったのに対し、癌細胞では炭素線においても X 線と同程度の有意な細胞致死増感効果が観察された (図 3)。

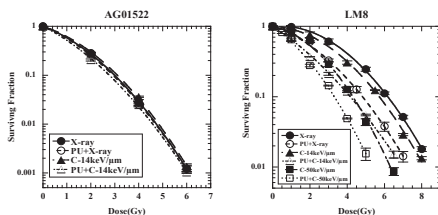


図 3 PU と放射線併用による細胞生存率

#### 1-3. DNA 二本鎖切断修復

PU 処理群、非処理群の双方において時間経過に伴い DSB 量が減少したが、照射後 1 時間以降では PU 処理群において非処理群に比べ DSB 量の減少が緩やか

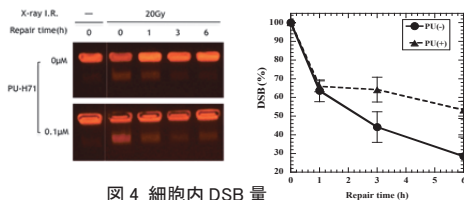


図 4 細胞内 DSB 量

となり、DSB 修復の阻害が確認された。(図 4)

### 1-3. DSB 修復タンパクの発現

PU 処理により、相同組換修復 (HR: Homologous recombination) に関わる Rad51 と非同末端結合 (NHEJ: Non-homologous end joining) に関わる Ku70 の発現が抑制された。PU と放射線を併用した場合には、照射 1 時間後抑制が最も顕著であり、時間経過に伴いその発現が上昇した。また、X 線に比べ炭素線において Rad51 の抑制がより強かった (図 5)。

## 実験 2. 転移抑制に対する PU の放射線増感効果

### 2-1. PU 単剤投与による転移抑制効果

全てのエンドポイントにおいても、PU 処理群と非処理

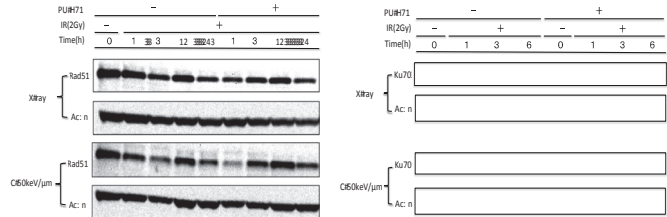


図 5 DSB 修復タンパク Rad51 と Ku70 の発現

群において有意な差は見られなかったものの、浸潤能に関しては PU 処理を行うことで非処理に比べ抑制される傾向がみられた。

### 2-2. 転移抑制に対する PU の放射線増感効果

X 線と炭素線照射単独では、遊走能及び浸潤能において線量依存的な抑制効果が見られたが、接着能では線量依存性は見られず、その抑制効果は遊走能より浸潤能でより顕著であった。PU と放射線の併用処理では、全てのエンドポイントにおいても PU 処理群と非処理群の間で有意な差は見られなかったが、浸潤能において併用による抑制の増感傾向が観察された (図 6)。

#### a. 放医研・重粒子

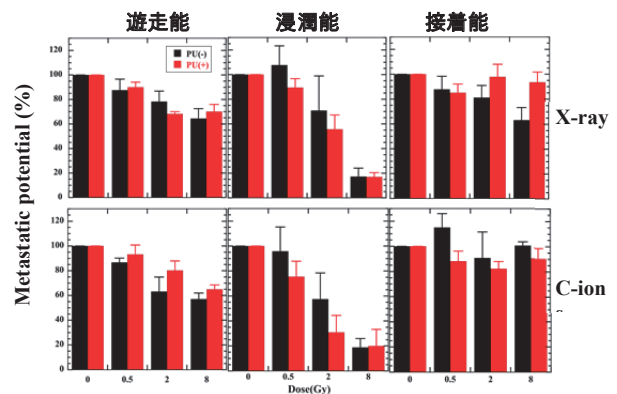


図 6 PU と放射線の併用による転移能

#### b. 千葉大・医薬府

#### c. 放医研・IOL

## FGF1 シグナルの重粒子線感受性に関する研究

FGF1 signaling on C-ion sensitivity of the cells

(13J398)

中山文明<sup>a</sup>、梅田禎子<sup>a</sup>、藤田真由美<sup>a</sup>、今留香織<sup>a</sup>、増澤幹男<sup>b</sup>、今井高志<sup>a</sup>

F. Nakayama<sup>a</sup>, S. Umeda<sup>a</sup>, M. Fujita<sup>a</sup>, K. Imadome<sup>a</sup>, M. Masuzawa<sup>b</sup>, and T. Imai<sup>a</sup>

### Abstract

This study focuses on clarifying the contribution of FGF1 to C-ion sensitivity of angiosarcoma cell lines, ISOS-1 and ISO-HAS. ISOS-1 cells have a D<sub>10</sub> value of 1.69 Gy after X-ray irradiation, and 1.29 Gy after C-ion irradiation. In addition, C-ion irradiation significantly diminished the *in vitro* invasiveness of ISOS-1 and ISO-HAS cells and increased their apoptosis. In contrast, the highly stable FGF1 mutants drastically reduced colony formation of ISOS-1 cells, although wild type FGF1 and slightly stable mutant did not decrease it. Moreover, C-ion irradiation and the highly stable FGF1 mutants co-operated to decrease colony formation and the *in vitro* invasiveness of ISOS-1 cells. However, AZD4547 (inhibitor of FGF receptors) recovered colony forming capability of ISOS-1 cells under treatments of the highly stable FGF1 mutants; therefore, these FGF1 mutants can exert the anti-tumor effects through FGF receptor signaling pathway. These findings suggest that C-ion irradiation can prominently suppress proliferation and metastasis of angiosarcoma and the combination of highly stable FGF1 mutants enhances these effects.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

血管肉腫は、頭部皮膚に好発する極めて予後の悪い悪性腫瘍である。頭部原発病巣に対して電子線照射が実施されているが、1治療あたり総照射線量が50-80Gyと幅があり、照射方法、治療回数も施設間でばらつきがある。また、重粒子線(炭素線)治療例はわずかで、その基礎研究は未だなされていない。

一方、Fibroblast growth factor-1 (FGF1)は多彩な薬理作用を有する優れた生理活性物質である。また、FGF受容体は多くのがん細胞の増殖に関与しており、FGFシグナル伝達経路ががん治療の標的の一つとなっている。我々は放射線障害の予防治療へのFGF1の有用性を報告してきた。さらに、種々のFGF1変異体を作成し、FGF受容体への反応性を増強させることで、野生型FGF1より優れた放射線防護効果を発揮することを示してきた。しかしながら、炭素線との併用に関しては未だ検討されておらず、腫瘍に対する影響も不明であった。

本年度は、炭素線による血管肉腫細胞に対する効果を検討するとともに、FGF1シグナルの関与を明らかにし、重粒子線によるがん治療に有用な知見を得る。

### 2. 今年度の研究内容

#### (1) FGF1の血管肉腫細胞株に対する影響の検討

FGF1蛋白のアミノ酸残基を置換して、野生型より活性の高いFGF1変異体を作成し、5段階の異なる活性を有するFGF1群を準備した。マウス血管肉腫細胞株ISOS-1に対して、これらのFGF1変異体を加えて、WST-1アッセイ及びコロニー形成法を行い、細胞増殖率、細胞増殖能とFGF1の活性を比較検討し、最も腫瘍抑制的に作用するFGF1変異体を決定した。

#### (2) 炭素線の血管肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果の検討

ISOS-1 細胞に炭素線 (290 MeV, 80 keV/ $\mu$ m, mono beam) を照射し、コロニー形成能、浸潤能、アポトーシスの測定を行い、炭素線の血管肉腫細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。

### (3) FGF1 と炭素線の併用効果の検討

ISOS-1 細胞に対する重粒子線と FGF1 変異体の併用効果をコロニー形成能、浸潤能、アポトーシスの測定で検討した。さらに、FGF 受容体阻害剤を用いることで、FGF1 変異体の併用効果が FGF 受容体を介するものか検討した。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

### (1) FGF1 変異体の血管肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果

FGF1 に 1 から 4 か所のアミノ酸を置換させた FGF1 変異体、すなわち 1M(Q40P)、2M(Q40P/S47I)、3M(Q40P/S47I/H93G)、4M(Q40P/S47I/H93G/K112N) を作成し、大腸菌に蛋白質を発現させ His タグにて抽出精製した。これらの FGF1 変異体の FGF 受容体に対する反応性を、BaF3 細胞に FGFR1c を強制発現させたトランスフェクタントを使った WST-1 アッセイで調べた。その結果、変異が増えるほど FGF 受容体に対する反応性が増加し、野生型 FGF1 が最も弱く、4M が最も強く FGF 受容体に反応した。

一方、ISOS-1 細胞に対する WST-1 アッセイでは、FGF1 もその変異体も ISOS-1 の増殖率に影響を与えなかった。しかしながら、ISOS-1 細胞を用いたコロニー形成法では、2 つ以上の変異数のある FGF1 変異体で、コロニー数の減少を認め、変異数に応じてコロニー形成能を抑制した。すなわち、FGF1 活性の強さとコロニー形成能抑制に相関関係が認められた。そして、4M は ISOS-1 細胞の増殖能を最も強

かに抑制し、最も腫瘍抑制的に作用する FGF1 変異体だった。

### (2) 炭素線の血管肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果

ISOS-1 細胞の X 線照射による  $D_{10}$  値は、1.69Gy と放射線高感受性を示した。さらに、炭素線による ISOS-1 細胞の  $D_{10}$  値も 1.29Gy であり、炭素線は血管肉腫細胞株に対しても X 線より高い生物学的効果を示した。一方、マトリジェルをコートしたトランスウェルチャンバーを用いた浸潤アッセイにより、ISOS-1 細胞は浸潤能の極めて高い細胞であることが判明した。そして、炭素線はこの浸潤能を著しく低下させ、2Gy で浸潤率が非照射に比べて 9%まで減少した。また、Hoechst33258 核染色により、炭素線による ISOS-1 細胞のアポトーシスを検討したところ、炭素線 2Gy 照射後 24 時間でアポトーシス発生率が約 50%に増加した。

以上、炭素線の ISOS-1 細胞に対する抗腫瘍効果は、増殖能、浸潤能、アポトーシスにおいて極めて高かった。

### (3) FGF1 変異体と重粒子線の併用効果

100ng/ml の 4M と炭素線の併用で、コロニー形成能はさらに抑制された。浸潤能も抑制され、2Gy 照射時、4M の添加により浸潤細胞が半減した。しかしながら、4M は有意な抗アポトーシス効果を示さず、炭素線による血管肉腫細胞のアポトーシスを阻害しなかった。一方、1 $\mu$ M の FGF 受容体阻害剤 (AZD4547) を加えることで、4M によるコロニー形成能抑制は消失した。

よって、FGF1 変異体による ISOS-1 細胞の増殖能抑制効果は、ISOS-1 細胞表面の FGF 受容体を介する作用であることが明らかとなった。

---

a. 放医研重粒子、先端粒子

b. 北里大医療衛生、病態生化

# Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment

(13J399)

Christa Baumstark-Khan<sup>a)</sup>, Luis F Spitta<sup>a)</sup>, Christine E Hellweg<sup>a)</sup>,

Sebastian Henschenmacher<sup>a)</sup>, Sebastian Bernd Diegeler<sup>a)</sup>, Teruaki Konishi<sup>b)</sup> Yukio Uchihori<sup>b)</sup>

Abstract:

For sake of better risk assessment for the astronaut, the cellular response to such ionizing radiation qualities, as predominate in Space, needs to be better understood. Cell cycle control as a central element in DNA damage response will be investigated as it is a central switch for cellular decision making between life and death. Thus cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells will be investigated after heavy ion exposure relevant for the Space radiation environment. The RBE-LET dependency will be determined for different biological endpoints. Of special interest are the activation of transcription factors and the identification of genes expressed in DNA damage response after high LET exposure.

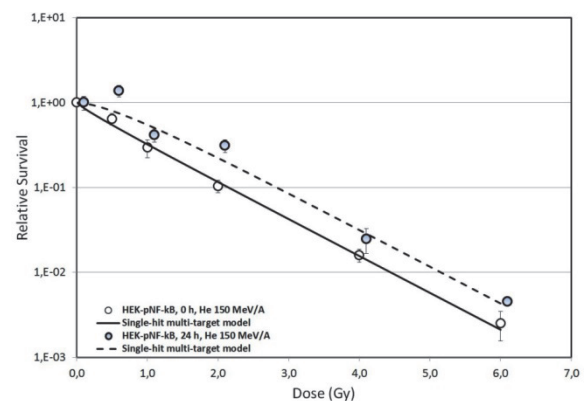
Beam times: 29<sup>th</sup> October 2013 (Experiment set 1: He 150 MeV/n); 10<sup>th</sup> (Experiment set 1: Fe 500 MeV/n) and 31<sup>st</sup> January 2014 (Experiment set 2: He 150 MeV/n) Experiment sets performed: dose-effect curves, cell cycle analysis, NFκB activation in mammalian cells, extraction of RNA in order to check for specific gene up- or down-regulation

*First activities starting in FYI October 2013:*

Cells were sent in advance to the Laboratory of T. Konishi. Frozen samples were delivered without major delay within 4 days and kept frozen in the Lab. After arrival of Dr. Luis F. Spitta, the cells were thawed and kept in culture. A first test was performed with X-rays and cytokines in order to check for activation of NFκB. After this important test for the affirmation of inducibility of the NFκB reporter system within the cells, preparations could start for the heavy ion exposures in the corresponding dates of the beam times. So far, in all beam times, the experiment time was from 22h – 26h.

*Dose-effect curves / colony forming assay:*

The dose-effect curves were incubated after the irradiation in petri dishes that were kept at 37°C for a total growing time of around 15-20 days. Figure 1 shows the results obtained from seeding cells 0 h after irradiation (He 150 MeV/n) and seeding 24h with the same irradiation doses. The dose-effect curves for Fe irradiation have been stained in Japan and will be sent to Germany for the final analysis and calculation of the results.

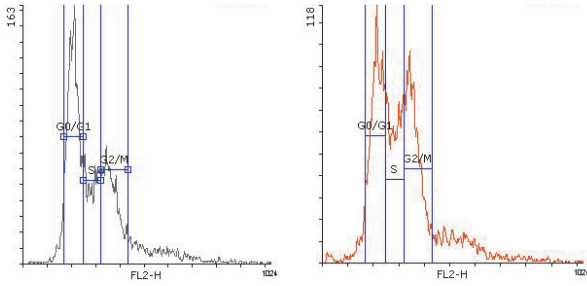


**Figure 1.** Colony forming assay showing the relative survival versus the applied dose of irradiated HEK cells with He 150 MeV/n (n=1).

*Cell cycle analysis:*

Figure 2 shows the results obtained for irradiated cells with Fe 500 MeV/n. There is a clear shift from the G1 Phase of the cellular cycle to the G2 Phase of our cell reporter system. The Doses applied in the experiments were from 0-3 Gy.





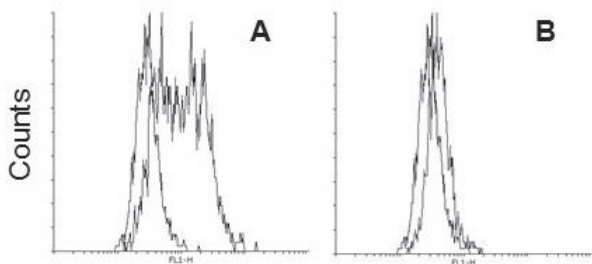
**Figure 2.** Cell cycle analysis. Histograms obtained from flow cytometry demonstrating the shift from the G1 phase into the G2 phase of the cell cycle. These are results obtained from irradiated cells with Fe 500 MeV/n (n=1).

*RNA Experiments:*

The irradiated cells were incubated for 8 h, 12 h and 18 h and then harvested in order to be kept frozen for analysis back in the laboratories of the DLR. The samples will be sent frozen back to Germany by our Japanese cooperation partner Dr. Teruaki Konishi.

*NFκB activation:*

Figure 3 shows the activation of NFκB (and in accordance with the reporter system, a production of GFP) measured with flow cytometry. The control (A) demonstrates the activation by the cytokine TNF-α and (B) shows the low activation by He ions. These results are comparable to X-irradiation. The doses used in these experiments ranged from 0-10 Gy for He ions.



**Figure 3.** NFκB activation measured with flow cytometry after cytokine induction (A) and irradiation (B) with He 150 MeV/n (n=1).

**Summary and Outlook**

We observe in our experiments and the analysis that has been performed so far only a minor effect caused by He irradiation concerning the NFκB activation in our cell reporter system, but an even greater effect with Fe ions already at low dose. Nevertheless, the experiments still need repetition. The research performed at ground based analogues for space radiation simulation such as HIMAC are crucial for our research. Therefore, in order to complete our data achieved so far, we need to continue with further repetitions of the already performed experiments and to even expand our studies with specific ions that only HIMAC is able to provide. There is still analysis going on and the corresponding samples (e.g. RNA or colony forming assay) will be sent to Germany. Furthermore, it is also planned to include *double strand breaks assays*. These experiments will be implemented in future beam times. In our beam times with He 150 MeV/n and Fe 500 MeV/n these experiments were kept out of the schedule due to lack of time.

- 
- a) German Aerospace Center (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Department of Radiation Biology, Working Unit Cellular Biodiagnostics, Linder Hoehe, 51147 Cologne, Germany
  - b) Research, Development and Support Center, National Institute of Radiological Sciences

# Radiation quality on sub-cellular level: correlation of physical characteristic of heavy ion beam with scavenger-controlled plasmid DNA damage

(13J401)

K. Pachnerova Brabcova<sup>a</sup>, L. Sihver<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>b</sup>, Y. Matuo<sup>b</sup> and T. Murakami<sup>c</sup>

## Abstract

DNA cluster damages are a typical consequence of ionizing radiation exposure. However, the dependencies of the damages on the linear energy transfer remain unclear. We have measured DNA cluster damages, induced by heavy ions, in DNA plasmid in water with and without different scavengers. For the detection of oxidized bases, two different *E. coli* enzymes were used. The preliminary results suggest that the occurrence of strand breaks depends mainly on the scavenging capacity due to reaction with hydroxyl radical, regardless on the scavenger type, while the occurrence of oxidized bases show a more complex dependence.

## 1. Introduction

Compared to DNA damages induced by mutagenic chemicals, exogenous or normal metabolic products, ionizing radiation is specific in localization of the effects, since the energy deposited to DNA is related to the ionization events created along the tracks of the charged particles. The extent of the localizations depends on the ionization density of the radiation, which can be described with a simplifying approach using linear energy transfer (LET). The localizations of the DNA damages is called locally multiplied damage sites, or clustered damages, in which two or more lesions (strand breaks, abasic sites, oxidized bases) are formed within a few helical turns. While most of the DNA damages caused by the ionizing radiation will be quickly repaired by cell repair mechanisms, cluster damages are very difficult to repair, if not impossible [1].

Measurements of the cluster damages have been a subject of intensive scientific research during the last decade. However, a significant disagreement between the experimental results and the theoretical predictions still remains; for an overview see for example [2,3,4]. The main goal of our project is measurements of the clustered damages induced by different charged particles; with different LETs in various scavenging environments, in sub-cellular structures of plasmid DNA.

## 2. Materials and methods

Plasmid pBR322 (4163 bp), dissolved in 1x TE buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA), purchased from New England BioLabs Inc. was purified via dialysis, during which the salts were removed leaving only plasmid solute in pure water. Three types of scavengers were included in our study, all purchased from Sigma-Aldrich: coumarin-3-carboxylic acid (C3CA), glycyl glycine (GlyGly) and dimethylsulfoxide (DMSO). The reaction between a scavenger and hydroxyl radical, the product of water radiolysis mainly responsible for indirect DNA damage, can be considered as of pseudo first order. Its reaction rate, also called scavenging

capacity, equals to  $k \times [S]$ , where  $k$  is rate constant and  $[S]$  is scavenger concentration. The following rate constants in  $M^{-1}s^{-1}$  were used:  $6.8 \times 10^9$  (C3CA),  $2.6 \times 10^8$  (GlyGly),  $7.0 \times 10^9$  (DMSO).

The samples of the pure plasmid, plasmid with C3CA in total concentrations of  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ , and  $10^{-2}$  M, plasmid with GlyGly in total concentrations of  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ , and  $10^{-1}$  M, and plasmid with DMSO in total concentrations of  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ , and  $10^{-2}$  M were prepared. All samples, which contained 10 ng/ $\mu$ l of the plasmid in 20 mM potassium phosphate buffer, pH 6.8, were placed in thin polypropylene micro tubes.

Irradiations with two different primary beams were performed in HIMAC BIO during April (500 MeV/u  $^{55}\text{Fe}$ ) and July (290 MeV/u  $^{12}\text{C}$ ), 2013. The irradiations were performed with non-degraded beams and beams degraded with PMMA. The samples were irradiated in order of minutes at room temperature, without stirring, otherwise kept on dry ice. The LET spectra at the positions of the micro tubes were measured with nuclear track detectors (CR-39).

As post-irradiation treatment, *E. coli* base excision repair enzymes were used: formamidopyrimidine DNA glycosylase (Fpg) and Endonuclease III (Nth); both purchased from New England BioLabs Inc. These proteins catalyse mostly cleaving of oxidized purines (Fpg) or pyrimidines (Nth) and due to associated lyase activity convert the resulting abasic sites to strand breaks [5]. Each sample of the pure plasmid or the plasmid with scavenger was divided into three sub-samples and incubated at 37 °C for 1 hour without enzymes or with Fpg or Nth in specific reaction buffers recommended by the producer. The incubational reactions were stopped by adding of 2  $\mu$ l of DNA loading dye, purchased from New England BioLabs Inc., containing bromophenol blue, 3.3 mM Tris-HCl and 11 mM EDTA. The optimal enzyme concentrations were found by titration to maximize the specific cutting activity together with minimizing the non-specific activity.

The forms of the damaged plasmid DNA were separated with agarose gel electrophoresis on 1% agarose gel under 100 V in 0.5x Tris-acetate-EDTA (TAE) buffer solution. Under the described conditions, the DNA plasmid is separated into four fractions of different conformations: supercoiled (SC), circular (C), linear (L), and fragments; the last one cannot be detected due to method's limits. The images of gels stained with fluorescent dye SYBR Green I, purchased from Sigma-Aldrich, were analysed with the integral Luthien software developed at the Nuclear Physics Institute in Prague.

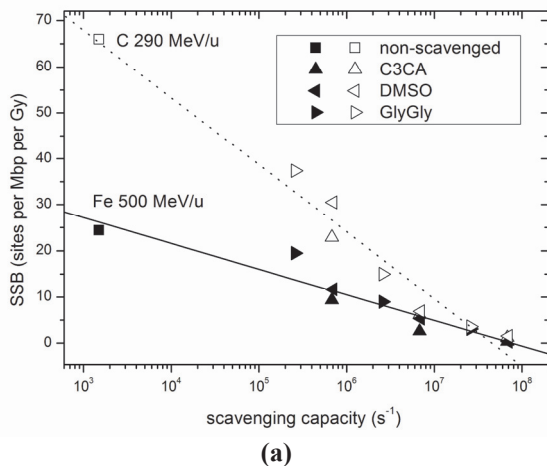
The number of induced single and double strand breaks (SSB, DSB) was calculated with a simplified Cowan model [6], which only describes transitions among the SC, C, and L forms (neglecting fragments)

and assumes that DSB is the dominating mechanism for the formation of L form.

### 3. Results

The observed DNA damages were divided into groups of isolated and clustered sites. Isolated sites include SSB and isolated oxidized bases. The number of isolated oxidized bases corresponds to the increase of SSB after enzymatic treatment compared to the number of SSB detected without the enzymes. The isolated oxidized bases are localized far enough from each other to not form DSB after they are transformed to new strand breaks. Likewise, the clustered sites include DSB and clustered oxidized bases, where the clustered bases correspond to the difference between DSB induced with and without enzymatic treatment. In this case, the close localization of the recognized bases leads to breaks forming a DSB.

Since the limitation of beam time and the large number of the irradiated samples, the experiments cannot be repeated to perform any commonly used uncertainty analysis under current circumstance. Instead, the uncertainties were estimated according to a model experiment. Randomly selected samples were analyzed twice and then it was postulated that the uncertainty of these samples could be considered as a good estimate for the uncertainty of the rest of the samples. In that way, the relative standard deviation was estimated to 15 %.



**Figure 1.** Sites of SSB (a) and DSB (b) induced by non-degraded beams of 290 MeV/u carbon with LET=13 keV/ $\mu$ m (open marks) and 500 MeV/u iron with 198 keV/ $\mu$ m (full marks) in environment with different scavenging capacity. The shapes of marks indicate types of scavenger (non-scavenged, C3CA, DMSO or GlyGly). The lines are due to linear fits.

The SSB and DSB per Mbp and Gy induced by non-degraded beams for all used scavengers and non-scavenged samples are shown in Figure 1. The scavenging capacity of the non-scavenged samples was estimated to 1500 s<sup>-1</sup> due to residual TE buffer. First of all, it is clear that the carbon beam induce more strand breaks compare to the iron beam if we consider the same delivered dose. Second, with increasing scavenging capacity the number of induced sites decreases down to zero. It means the most of the detected strand breaks are scavengable and the direct effect of the ions is of a low

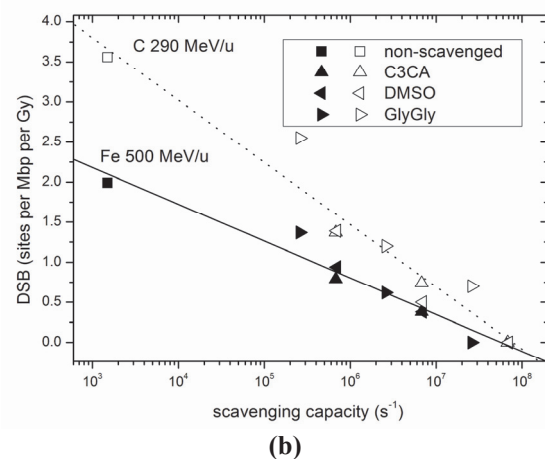
extent compared to the indirect effects. Linear correlations (in semi-logarithmic scale) of the variables irrespective of the type of scavengers have high correlation coefficients (from -0.95 to -0.98). The same analysis of isolated or clustered bases gave smaller correlation coefficients (from -0.89 to -0.93).

The preliminary results suggest that, if we consider one type of radiation source, the occurrence of SSB and DSB depends mainly how much of induced hydroxyl radicals is scavenged, independently on the type of the scavenger. On the other hand, the occurrence of oxidized bases, isolated or clustered, is dependent on more factors and the type of the scavenger plays some role.

### 4. Outlook

The measured dependence of cluster damages on LET will be investigated in more detail and compared to LET spectra measured with CR-39. We also plan to compare the measured concentration of hydroxyl radicals with model calculations. As a next step, we will compare the measured data against  $Z_{\text{proj}}^2/\beta^2$ , since this will include both the ionization density in the direction of the particle track line, as well as the vertical spread of the secondary electrons. In the future, we also hope to cover the important LET region around 100 keV. $\mu$ m<sup>-1</sup>, where the particles have the highest relative biological effectiveness.

Further, the accuracy of the DNA cluster measurement would be significantly improved with measurements of the initial DNA fragment distribution; the lack of their measurement can lead to underestimation of the results. We are currently considering different options to do so.



<sup>a</sup>CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, Sweden; <sup>b</sup>UNIVERSITY OF FUKUI, Japan; <sup>c</sup>NIRS, Japan.

### References

- [1] Belli M. et al. (2011), PNAS 10(20), 8293-8298.
- [2] Terato H. and Ide H. (2004), Biol Sci in Space 18(4), 206-215.
- [3] Leloup C. et al. (2005), Int J Radiat Biol 81(1), 41-54.
- [4] Hada M. and Georgakilas A.G. (2008), J Radiat Res 49, 203-210.
- [5] Boiteux S. (1993), J Photoch Photobio B 19, 87-96.
- [6] Cowan R. et al. (1987), J Theor Biol 127, 229-245.

炭素線により生じる DNA 損傷とその修復メカニズムの解明  
Carbon beam induced DNA damage and its repair mechanism  
(13J402) Part 1

“Clustered DNA damage formation after therapeutic carbon-ion beam irradiation”

石川隆明、<sup>a</sup> Ariungerel Gerelchuluun<sup>a</sup>、鈴木健之<sup>a</sup>、洪 正善<sup>a</sup>、平山亮一<sup>b</sup> Asaithamby Aroumagme<sup>c</sup>、  
David J Chen<sup>c</sup>、坪井康次<sup>a</sup>  
T. Ishikawa<sup>a</sup>、A. Gerelchuluun<sup>a</sup>、K. Suzuki<sup>a</sup>、Z. Hong<sup>a</sup>、R. Hirayama<sup>b</sup>、A. Asaithamby<sup>c</sup>、D.J.Chen<sup>c</sup>、K.Tsuboi<sup>a</sup>

Abstract

To investigate the differences in clustered DNA damages formation among irradiations with 290MeV carbon (C)-ions, protons and x-rays, we irradiated medulloblastoma cells (ONS76) with these radiation qualities and visualized 53BP1, OGG1, and XRCC1 foci by immunocytochemical staining.

So far, we found that 53BP1 foci significantly enlarged and colocalized with OGG1, not with XRCC1, at 24 hours after irradiation with C-ions. This co-localization of these two kinds of foci was also observed after proton and X-ray irradiations. We are now conducting analyses on the numerical change of 53BP1 / OGG1 / XRCC1 foci with time after irradiation, and on the change of 53BP1 foci volume with relation to the chromatin structure.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線照射により細胞には二重鎖切断、単鎖切断、塩基損傷等の DNA 損傷が生じるが、これら損傷が組み合わさった Clustered DNA Damage (CDNAD) は修復困難であり、細胞死や発がんの原因となる重大な損傷と考えられている。宇宙放射線を想定した高 LET 粒子線による CDNAD 形成に関する報告(1)はあるが、陽子線、炭素線といった治療用粒子線による CDNAD 形成はまだ明らかにされていない。

そこで本研究では 290MeV 炭素線を用いて塩基損傷、単鎖切断、二重鎖切断を観察し、X 線・陽子線と比較をすることで、その生物学的作用に関して明らかにすることを目的とした。

2. 昨年度までに得られている結果  
新規採用課題のため該当しない。

3. 今年度の研究内容

照射対象としてヒト髄芽腫細胞 (ONS76) に、EGFP でタグ付けした XRCC1 をトランスフェクションした細胞株を使用した。サンプルを 290MeV 炭素線の 6cm SOBP 中心に設置した。照射線量は 2Gy、8Gy とし、照射後 30 分、1、3、6、12、24 時間後にサンプルを固定し、53BP1、OGG1、H3K9me3 に対する免疫染色を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

炭素線照射後 53BP1、OGG1、XRCC1 foci は時間経過とともに減少し、24 時間後においても残存する 53BP1 foci は巨大化した(図 1)。またこれらの巨大化した残存 53BP1 foci は OGG1 foci と共局在していた。この現象は X 線、陽子線照射においても同様に観察され、その生物学的意義を現在検討中である。

さらに、53BP1、XRCC1、OGG1 foci 形成の時間的変化、53BP1 foci の形態変化と OGG1 foci の共局在、残存する 53BP1 foci とクロマチン構造についても解析中である。

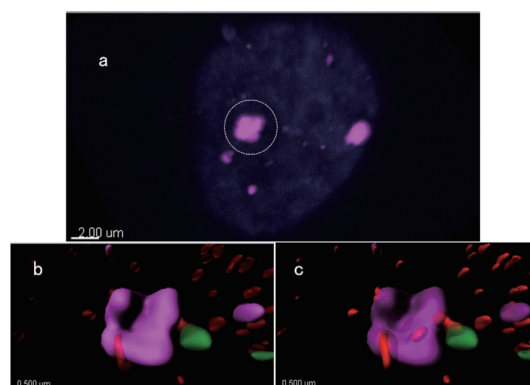


図 1. 炭素線 6cm SOBP 中心 2Gy 照射 24 時間後の 53BP1、OGG1、XRCC1 foci の形成. (a) 53BP1、DAPI (b-c) 53BP1 (magenta)、OGG1 (red) と XRCC1 (green) の局在. (b-c) は (a) 破線部の拡大、(c) は 53BP1 foci 内部の OGG1 foci を可視化したものを表す。

参考文献

1. Aroumagme Asaithamby, et al.. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 2011, 108: 8293-8298.

<sup>a</sup>. 筑波大学陽子線医学利用研究センター  
Proton Medical Research Center, University of Tsukuba  
<sup>b</sup>. 放医研重粒子医科学センター  
Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS  
<sup>c</sup>. The University of Texas Southwestern Medical Center

# 炭素線により生じる DNA 損傷とその修復メカニズムの解明

## Carbon beam induced DNA damage and its repair mechanism

(13J402) Part 2

“Radiosensitivity of NHEJ or HR deficient CHO cells to protons and carbon-ions”

Ariungerel Gerelchuluun<sup>a</sup>, 石川隆明<sup>a</sup>, 鈴木健之<sup>a</sup>, 洪 正善<sup>a</sup>, 平山亮一<sup>b</sup> Asaithamby Aroumagme<sup>c</sup>,

David J Chen<sup>c</sup>, 坪井康次<sup>a</sup>

A. Gerelchuluun<sup>a</sup>, T. Ishikawa<sup>a</sup>, K. Suzuki<sup>a</sup>, Z. Hong<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, A. Asaithamby<sup>c</sup>, D.J.Chen<sup>c</sup>, K.Tsuboi<sup>a</sup>

### Abstract

To clarify how non-homologous end-joining (NHEJ) and homologous recombination (HR) pathways contribute to repair of DNA lesions induced by particle beams, we exposed Chinese hamster ovary (CHO) cells that are deficient in NHEJ and HR pathway factors to  $\gamma$ -rays, protons, and carbon-ion beams, and examined their radio-sensitivity and genome stability maintenance.

We found that the clonogenic survivals were clearly dependent on the status of NHEJ and HR in these cells, and NHEJ deficient cells were most sensitive to  $\gamma$ -rays and protons. It was found that proton beams enhanced the sensitivity of NHEJ deficient cells, while carbon ion beams enhanced the sensitivity of both NHEJ and HR deficient cells.

These results suggest that NHEJ pathway plays an important role in repair of DSB induced by both protons and carbon-ion beams. However, as compared to proton beams, HR pathway may play more contribution in repair of DSB induced by carbon-ion beams.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

DNA 二本鎖切断を修復する主な経路は非相同末端結合 (NHEJ) と相同組み換え (HR) であるが、最近の報告では、二本鎖切断の修復に際して NHEJ と HR のどちらが選択されるかは、細胞周期のみならず、放射線の線質 (LET) によっても影響されることが示唆されているが(1)、実際に治療に使われる陽子線と炭素線照射により生じる DNA 損傷の修復において、NHEJ と HR がどのように関与し機能しているかは未だ明らかとなっていない。

本研究では、炭素線照射で生じる DNA 損傷の修復のメカニズムを検討し、炭素線照射後に起きる DNA 二重鎖切断修復に NHEJ と HR パスウェイがどの程度関わっているのかを、NHEJ 及び HR 欠損細胞 (CHO) を用いて明らかにして陽子線、エックス線の結果と比較検討することとした。

### 2. 昨年度までに得られている結果

新規採用課題のため該当しない。

### 3. 今年度の研究内容

#### 1) 290MeV 炭素線照射により生じる DNA 二本鎖切断修復メカニズムの検討

NHEJ 又は HR 修復経路が欠損したチャーニーズハムスター (CHO) 細胞を対象として、実際の臨床でビームが照射を受ける腫瘍組織の中心領域に相当する Spread out Bragg peak (SOBP) で 290MeV 炭素線照射を行った。

照射後、① DNA 二本鎖切断生成、② 染色体の

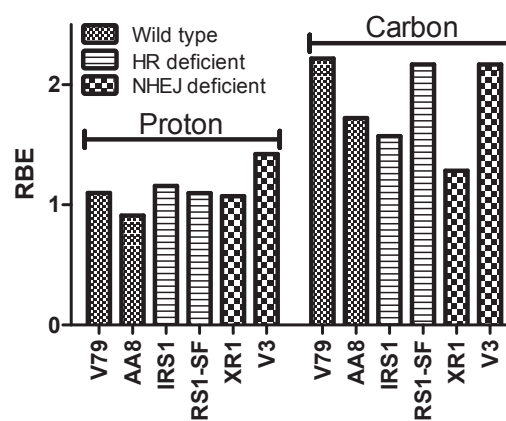
異常生成、③ 細胞生存率の検討を行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

現時点では、上記の②細胞生存率の結果が出ており、すでに得ている陽子線、 $\gamma$  線のデータと比較検討した。まず、いずれの放射線に対しても、各 CHO 細胞の感受性は NHEJ 又は HR の機能状態に強く依存することが示された。ガンマ線と陽子線に対しては、NHEJ 欠損株の感受性が最も高く、HR 欠損株は NHEJ 欠損株と野生株の中間の感受性を示した。D<sub>10</sub> で評価した陽子線の  $\gamma$  線に対するこれらの CHO 細胞の生物効果比 (RBE) は 0.9-1.4 であり、一方、炭素線照射では 1.3-2.2 であった (Fig. 1)。この結果から推察すると、陽子線照射による DNA 損傷は  $\gamma$  線と同様に NHEJ が主な修復メカニズムであるが、炭素線照射による DNA 損傷の修復には HR も大きく関与していることが示唆された。

尚、DNA 二本鎖切断生成、染色体の異常生成に関するデータは現在鋭意解析中である。

Fig.1 RBE at 10% Survival Fraction



### 参考文献

1. Grosse N, et al.. Deficiency in homologous recombination renders Mammalian cells more sensitive to proton versus photon irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014, 88(1):175-81.

<sup>a</sup> 筑波大学陽子線医学利用研究センター

Proton Medical Research Center, University of Tsukuba

<sup>b</sup> 放医研重粒子医科学センター

Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS

<sup>c</sup> The University of Texas Southwestern Medical Center

Study on modeling the biological response including sublethal damage repair,  
to fractionated carbon beam irradiation

(13J403)

Eunae Choi <sup>a,b</sup>, Masao Suzuki <sup>c</sup>, Wonguyn Jung <sup>a</sup>, Naruhiro Matsufuji <sup>c</sup>

Abstract

New LQ model 1) can reproduce by choosing the optimal values for PLDR parameter  $\gamma$  and SLDR parameter  $\theta$ . So we obtained  $\gamma$  from 24 hour delayed assay. And then we tried to derive  $\theta$  under fixed  $\gamma$ . But we not determined. And cell survival response well fitted in 75keV/ $\mu\text{m}$  without the effect of SLDR being taken into account ( $\theta=0$ ). But we searched for the  $\theta$ =about 0.3 which gave the best fit to the experimental data. It is not matched. So we progressed clonogenic assay for 12 h, 36h, 48h delayed assay.

$$1) \log S_n(d, \theta) = -\{(n-1)[\gamma(\alpha d + \beta d^2) + \beta d^2 n - 1(\theta)] + (\alpha d + \beta d^2) + 2\beta d^2 * \theta(1 - \theta^{n-1}) / (1 - \theta)\}$$

And then we determined each  $\gamma$  from delayed assay and derive  $\theta$  under fixed  $\gamma$ . Another way to derive  $\theta$  is best fitting to the experimental data. By comparing, we obtained  $\theta$ .

1. Purpose and background of research

Carbon ions provide a higher physical selectivity because of their finite range in tissue and biologic advantages due to an increased relative biologic effectiveness

(RBE) within the Bragg peak. These advantages lead to improved dose distributions, permitting dose escalation within the target and an optimal sparing of adjacent normal tissues. So, carbon beam therapy suggests a clinical gain in the treatment of tumors characterized by poor radiosensitivity and critical location. Furthermore, Concerns about causing damage to the surrounding healthy tissues has led to the development of "fractionated" carbon beam irradiation. The underlying assumption is that protraction of the treatment in time will allow the normal tissues at risk to recover and regenerate. However, a protracted dose therapy may also allow the tumor to recover and repopulate in time. Along with these adverse effects of treatment protraction there may be a positive "inverse" dose effect caused by a possible resensitization of the tumor due to repopulation and/or reoxygenation of the inner hypoxic tumor cells. Researchers have long been aware of the effect the processes of regrowth, resensitization, and sublethal damage repair may have on the treatment outcome. However, in the majority of the works on modeling of the treatment

outcome, only the response of a static tumor has been considered. Tumor control probability models (TCP model) are usually based on the assumption that the distribution of the surviving cells is subject to the Poisson approximation of the binomial statistics, and that the cell kill occurs according to the single hit mechanism or the linear quadratic model (LQ model) of cell damage with complete repair of the cells between any two consecutive fractions. So, it becomes necessary to construct models that extend the existing radiobiological theory of conventional radiotherapy to the new frontiers of carbon beam.

## 2. Results of previous year

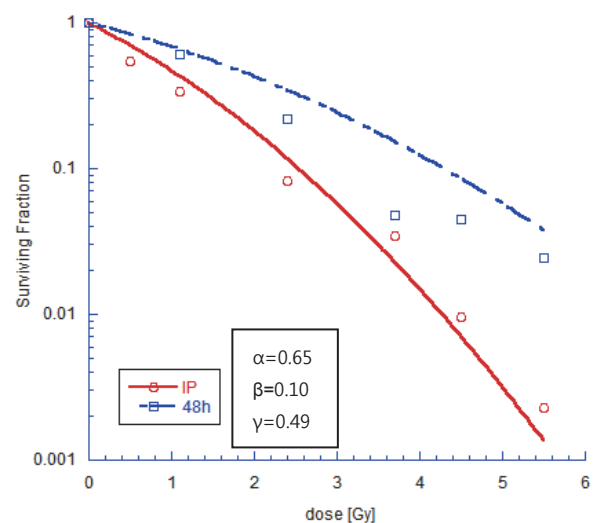
We are conducting a first experiment as 13J403.

## 3. Current year results

Clonogenic survival assay: After carbon irradiation (27<sup>th</sup>-30<sup>th</sup>, Jan), different numbers of each cell line were immediately plated onto 100-mm-diameter (Falcon3003) to make 60–70 colonies per dish for colony formation. For delayed assay, irradiated cells were incubated for 12 h, 36h, 48h in a 5% CO<sub>2</sub> incubator at 37°C and plated in the same way for an immediate assay. Colonies were fixed and stained with a 5% Giemsa solution after a 14- to 21-day incubation period, which fitted each cell line for

colony formation. Any colony consisting of more than 50 cells was scored as a surviving colony.

Estimation of PLDR-like repair from the delayed assay : The surviving fractions of the delayed assay are shown in Fig. 1. Cell survival probability was increased in the delayed plating.



**Fig. 1.** Cell survival of delayed assay. The value of  $\gamma$  was derived from eq.  $\log S = -\gamma(\alpha d + \beta d^2)$ . Circles: immediate assay (single fraction), Squares: delayed assay. Solid line: fit to immediate assay with eq.  $\log S = -n(\alpha d + \beta d^2)$ . Dashed fit to the cell survival data by eq.  $\log S = -\gamma(\alpha d + \beta d^2)$  with  $\alpha$  and  $\beta$  values for immediate assay.

<sup>a</sup> Korea Institute of Radiological and Medical Science

<sup>b</sup> Korea university

<sup>c</sup> National Institute of Radiological Sciences

# Characterization and Target-select Identification of Genomic Variations Induced by Heavy Ion Irradiations in Plants (13J404)

L. Zhou<sup>a</sup>, W. Li<sup>a</sup>, J. Chen<sup>a</sup>, Y. Du<sup>a</sup>, L. Yu<sup>a</sup>, S. Luo<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>

## Abstract

Mutation techniques has played a great role in breeding new plant varieties and is one of the most important fields of applications of nuclear techniques in agriculture. However, no research has been performed at the genome level and scale in this field. In this study, the mutations induced by high energy heavy ion radiations will be investigated at the gene level using reverse genomic techniques in monocot and dicot plants; the characteristics of mutations (single point mutation, insertion/deletion, etc.) and the dosage effect of mutation induction will be clarified; target-select mutation screening methods will be developed using Targeting Induced Local Lesions IN Genomes (TILLING). The findings of this study will advance the understanding of the mechanism of interaction between irradiation and genetic constitution.

## 1. Background and objectives of the experiment

Recently, heavy ion beams have been widely used in plant breeding as a novel physical mutagen. Heavy ion beams result in a high mutation rate and create a wide range of mutation types due to their higher linear energy transfer (LET) and greater relative biological effect (RBE) compared to low LET irradiations. The ability of heavy ion beams to induce mutations in plants was 10 times more efficient than X-rays or gamma-rays. Most results of plant mutation breeding induced by heavy ions were investigated using forward genetic methods. That means heavy labor-consuming. Reverse genetic methods will be used in this study in order to build a

high-throughput platform for plant mutant screening induced by heavy ions. TILLING technology allows for the reverse selection of single point mutations by the cleavage of mismatches in heteroduplex DNA. It is a suitable technology to perform efficient selection of individuals possessing such desirable alleles of interest. Once selected, these individuals can be used as parents for further breeding.

## 2. Activities and results in FY 2013

Dry seeds of Rice (monocot), Lotus japonicus (dicot) and Arabidopsis (dicot) were irradiated by high energy Carbon, Neon and Argon ion beams generated by HIMAC in National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Physical parameters for ion beams including LET values (when ions arriving the up surface of seed samples, computing assisted with SRIM2008 software) and energies (provided by HIMAC) were shown in table 1.

Table 1. Physical parameters of heavy ion beams provided by HIMAC

Ion	energy (MeV/u)	field shape	LET (keV/micron)
C	290	MONO	14.3
Ne	400	MONO	30.01
Ar	500	MONO	92.2

In 2014, the survival rate, morphological / physiological bio-endpoints will be investigated. The mutations induced by heavy ion beam radiations will also be investigated



at the genome level using reverse genetic and genomic techniques in these model plants; the characteristics of mutations and the dosage effect of mutation induction will be clarified; target-select mutation screening methods will be developed. Meanwhile, new high throughput techniques for target-select mutation screening will be established, which is expected to significantly increase the capacity, efficiency and efficacy of radiation plant breedings.

---

<sup>a</sup> Department of Biophysics, Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, 509 Nanchang Road, Lanzhou City, Gansu Province, 730000 People's Republic of China

<sup>b</sup> Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan

# 分子モデリングにより開発した新規相同組換え修復阻害剤の重粒子線治療における増感効果の解析

## Analysis of the effectiveness of Mre11 inhibitors for the biological response following heavy-ion irradiation

(13J405)

柴田 淳史<sup>a</sup>、中島 菜花子<sup>b</sup>

Atsushi Shibata, Nakako Izumi Nakajima

### Abstract

Heavy ion therapy is a promising cancer therapy for patients having tumors that cannot be surgically removed or chemotherapeutically treated. Carbon therapy shows less side-effects such as skin inflammation by specifically targeting tumors due to the Bragg peak. Although the clinical benefit is evident, molecular mechanisms underlying heavy ion induced DNA damage response and the repair are not fully understood.

We recently developed a specific inhibitor against MRE11 exo or endonuclease activity. MRE11 is known as an essential factor promoting DSB end resection during homologous recombination. By several molecular biological analyses, we demonstrate that MRE11 endonuclease activity initiates DSB end resection. Further, following endonuclease dependent incision, MRE11 3'-5' exonuclease activity increase resection coordinating with EXO1/BLM which digests DNA in the 5'-3' direction. In addition, we demonstrate that the rate of HR usage in G2 cells after heavy ions is greater than X-rays. Therefore, we hypothesize that HR inhibition by MRE11 inhibitors would augment heavy-ion sensitivity. In this study, we investigated the role of MRE11 nuclease activity in heavy-ion induced DSB repair and examined cell viability in heavy ion irradiated-tumor cells in the presence of MRE11 inhibitor.

### [研究の目的とバックグラウンド]

放射線療法と化学療法との併用において、作用機序を明確にした上で併用薬剤を選択することは必須の課題である。さらに DNA 修復因子やクロマチンリモデリング因子等、DNA 損傷応答と関連した様々な遺伝的欠失を診断した上で癌治療方針を導き出すことは、現在の放射線・化学療法に当然求められてきている。MRE11 阻害剤は HR 経路で働くヌクレアーゼを特異的に阻害することにより HR 経路を妨げるという点で新しい化学療法剤として期待され

る。

重粒子線による DNA 障害パターンは通常 X 線とは大きく異なり、その修復機序も異なると考えられているため、両者を同時に比較検討することは放射線致死感受性を議論する上で極めて重要である。特に、これまでの重粒子線研究の結果によると、重粒子線照射後の DNA 修復においては、X 線等の低 LET の放射線と比較して DNA の削り込みに関連する応答が大きく、HR 経路の割合が高いという報告がされている (HIMAC 共同研究課題 J452, J494)。これらのことから、MRE11 阻害剤は、特に重粒子線に効果的な増感剤として期待が持たれる。本研究では、1)MRE11 ヌクレアーゼ阻害剤により HR 経路を中断した場合の癌細胞における放射線感受性の検討。2)もう一つの異なる MRE11 ヌクレアーゼ阻害剤で HR 経路を遮断し、修復経路を NHEJ に移行させた場合の放射線感受性の検討。3)炭素線照射後の癌細胞殺傷効果に対する MRE11 阻害剤の増感効果の検討。これら 3 点を中心に、DSB 修復機能解析から MRE11 阻害剤の臨床応用への可能性を検討する。また本研究では放射線照射後の DSB 修復反応を、ヒト正常細胞と癌細胞の違いを考慮した上で検討することで、より臨床を意識した橋渡し研究を行うことを目標とする。

### [今年度の研究内容]

DSB は二つの異なる修復機構 NHEJ と HR により修復される。NHEJ は DNA リガーゼ IV を介した比較的単純な経路であるのに対し、HR

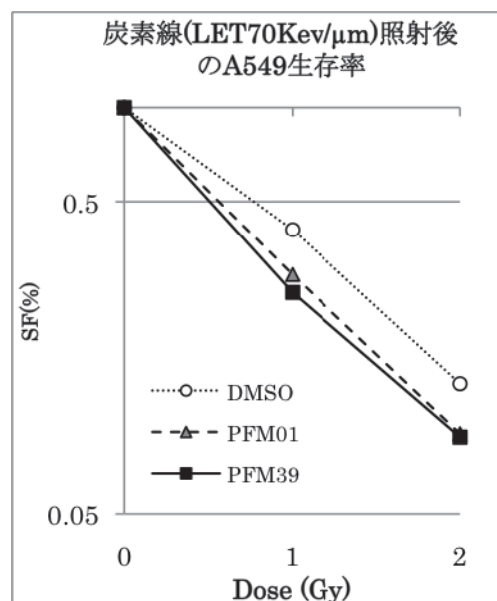
はより複雑な修復機構で DSB を修復する。MRE11 は二つの異なるヌクレアーゼ活性、すなわちエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼ活性を有する。これまで課題代表者はサセックス大学・アメリカ・スクリプス研究所と共に、それぞれのヌクレアーゼ活性を特異的に阻害する 2 種の化合物を開発した。化合物は MRE11 タンパクの活性部位の X 線構造解析を基盤とすることでデザインされ、高い特異性を示す。我々の分子生物学的手法を用いた実験から、エキソヌクレアーゼ阻害剤は HR 修復過程の途中で阻害効果を発揮し、細胞内に未修復の DSB が蓄積することを見出した。つまりエキソヌクレアーゼ阻害剤は HR 阻害剤として活用出来ると示唆された。一方、エンドヌクレアーゼ阻害剤は HR の開始を阻害するため、DSB 修復経路が NHEJ へ移行する。従ってエンドヌクレアーゼ阻害剤存在下では、放射線照射によって DSB 修復欠損は示さない (文献 1)。しかし NHEJ は修復後に変異を残す経路として知られているため、HR から NHEJ へ移行し修復された配列周辺では欠失変異・転座を生じている可能性が考えられる。

重粒子線によって生じた DSB は、一般的に複雑な DSB 切断端を有していると考えられている。そのような複雑な構造を有する DSB 切断端を修復する際には、損傷 DNA 末端を取り除くプロセッシングという作業が必要となる。プロセッシングが必要な修復には時間がかかり、NHEJ が遅延するため、DSB 修復経路は NHEJ から HR へと移行する。そのため重粒子線によって生じた DSB は主に HR によって修復される。以上のように我々がこれまで行ってきた研究成果による知見を元に、HR 阻害剤である MRE11 エキソ・エンドヌクレアーゼ阻害剤による癌細胞殺傷増感効果を作用機序と併せて検討する。

## [今年度の研究成果と解析結果]

### Mre11 阻害剤の重粒子線増感効果

対数増殖期の肺がん細胞 A549 を MRE11 エンドヌクレアーゼ阻害剤(PFM01)およびエキソヌクレアーゼ阻害剤(PFM39)25 $\mu$ M 存在下で一時間培養し、炭素線 ( LET70keV/ $\mu$ m ) を照射後、コロニー形成アッセイで生存率を計測した。その結果、MRE11 エキソ・エンド阻害剤の増感効果が認められた。



本課題は平成 25 年度後期から採択されたため、他の結果については現在解析中である。

### [参考文献]

文献 1: Shibata A. et al., DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice Is Directed by Distinct MRE11 Nuclease Activities. *Mol. Cell* 2014

<sup>a</sup> 群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット

<sup>b</sup> 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター

# Biological effects of Dual Bragg Peak Carbon Ion exposure. (13J406)

Elina Staaf<sup>1,2</sup>, Yoshitaka Matsumoto<sup>1</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Exposure to one type or energy of ion at the time is generally well investigated, giving good estimates of the risks involved. However, exposure to a mixed beam of different LET is not so well investigated. The purpose of the study is therefore to investigate the effect of a dual Bragg Peak Carbon beam of mixed linear energy transfer (LET) on cells, with the aim to ascertain if the results are additive or synergistic. With the help of a rotating range shifter CHO cells were irradiated by C-135, Fe-500 and Ne-230 at the position with the rotating range shifter, fixed blade, or without shifters. The cellular responses were assessed by means of clonogenic survival and micronuclei. A possible synergistic effect was observed for clonogenic survival after Ne-230 exposure.

## 1. INTRODUCTION

We are continually exposed to a variety of DNA damaging agents, physical as well as chemical. Exposure to one agent at the time is generally well investigated, giving good estimates of the risks involved. For ionizing radiation (IR) single linear energy transfer (LET) exposures, such as from gamma radiation or Carbon ions are well characterized and can generally be well predicted. When mixed beams (combinations of different LETs) occur the situation is more complicated, and the risks for stochastic effects such as cancer more difficult to predict. Astronauts are for example exposed to charged particles of high LET in combination with gamma radiation background from the interaction of particles with the shielding material [1]. Medical exposures can also give rise to mixed beams, for example when employing Spread our Bragg Peak for improved tumor treatment. The question is: do IR of different LET add up as you expect (additivity), or do they interact to form a synergistic (a greater than additive) response?

## 2. MATERIALS AND METHODS

CHO cells were seeded in 3.5 cm discs 1 day before exposure. AG01522 fibroblasts were seeded in 2- or 4-well chamber slides 3 days before exposure.

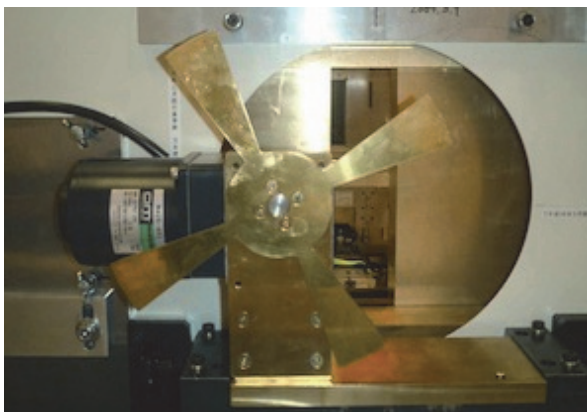


Figure 1. Rotating range shifter employed in the Dual Bragg Peak experiments.

At HIMAC-NIRS facility, a rotating range shifter was positioned in the path of the beam (Figure 1). The shifter was constructed with 4 mm thick brass blade, that when spinning (100 rounds per minute) produced a dual-peak Bragg curve. The range of the 2<sup>nd</sup> peak was shifted to 21.4 mm water equivalent depth upstream from the original peak. Three irradiation conditions were applied: rotating range shifter (mixed beam), fixed blade (shifted beam), or without shifters (normal beam). Ion types and beam LET applied are presented in Table 1.

	normal (keV/um)	shifted (keV/um)
C-135	29	128
Fe-500	300	700
Ne-230	65	355

Table 1: Ions and beam LET (keV/um)

The different beam energies were designed to position the normal and shifted beams of the ions at different points at the RBE-LET relationship, as to produce a mixture of ions with different biological effects (Figure 2). For C-135, the shifted beam was expected to have a higher RBE, while for Fe-500 the normal beam was expected to have a higher RBE

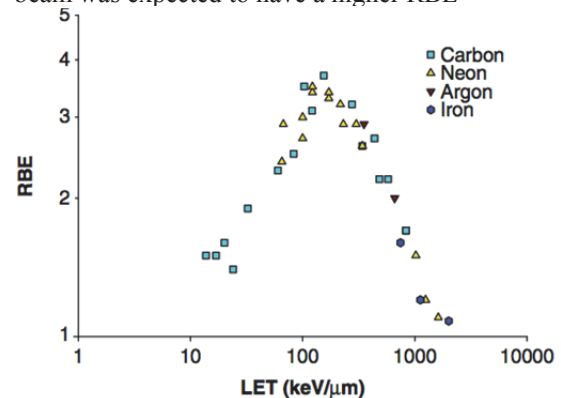


Figure 2. RBE-LET relationship for CHO cells [2]

CHO were harvested for clonogenic survival and micronuclei, 10 days and 24 h after exposure respectively. AG01522 fibroblasts were harvested for immunofluorescent foci (1, 2 and 4 h incubation) as well as chromosomal aberrations (fluorescence in situ hybridization) and micronuclei, 44 and 96 h after exposure. AG01522 results are still under evaluation, and the CHO results only will be presented here.

## 3. RESULTS

The results for normal and shifted beam were in general in agreement with the expected RBEs for the energies of the normal and shifted beams.

For C-135 (Figure 3), lower survival and more micronuclei per dose for shifted beam was observed compared to the normal beam.

For Fe-500 (Figure 4) it, the opposite result compared to C-135 was expected, and this was also observed.

The normal beam had lower survival and more micronuclei per dose compared to the shifted.

For Ne-230 (Figure 5), the expected RBE values for normal and shifted beam were very similar, but the shifted beam nevertheless gave rise to slightly more damage.

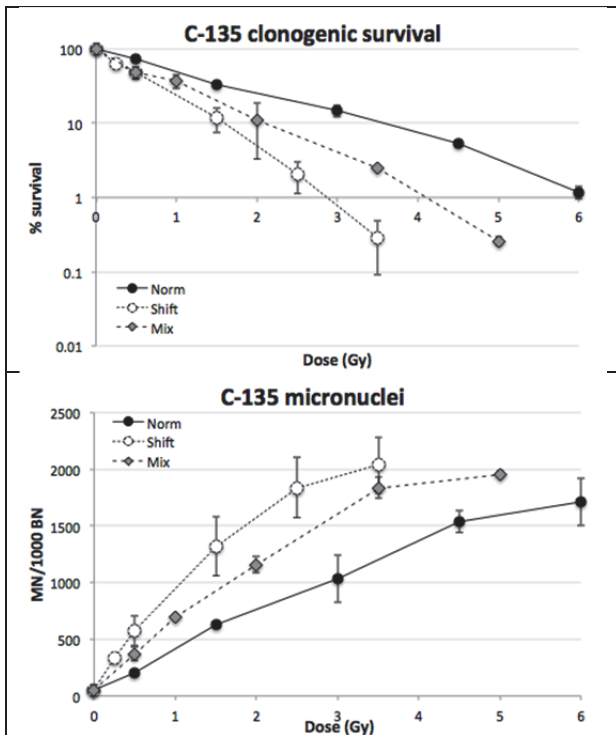


Figure 3: C-135, survival and micronuclei. Two individual experiments

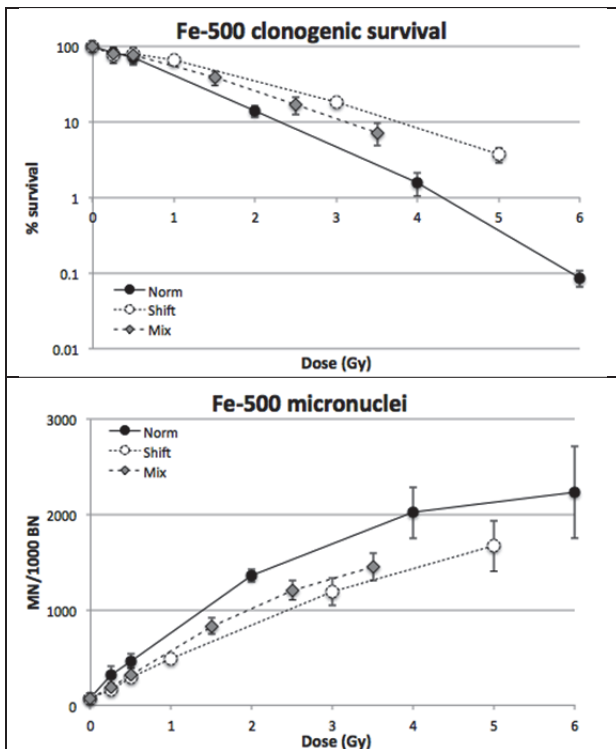


Figure 4: Fe-500, survival and micronuclei. Three individual experiments.

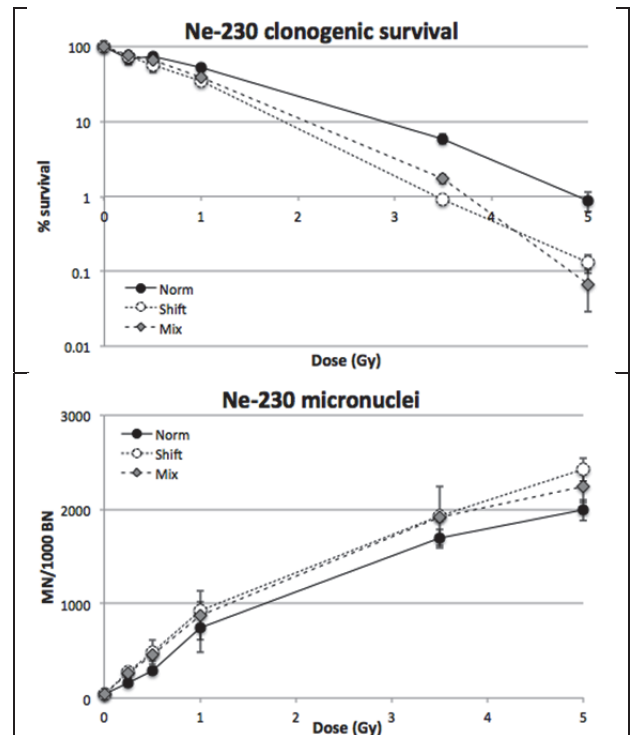


Figure 5: Ne-230, survival and micronuclei. Two individual experiments.

The mixed beam results were intermediate to the normal and shifted beam results for C-135 and Fe-500. For Ne-230 clonogenic survival, the mixed beam results were overlapping the damage from the shifted beam at low doses, and even surpassing it at the highest dose, indicating a possible synergistic effect. For Ne-230 micronuclei, all result overlapped however.

#### 4. CONCLUSIONS AND FUTURE PLANTS

In summary, the results for normal and shifted beams were consistent with those expected based on RBE for the given beam energies. A synergistic effect for mixed beam exposure was observed for Ne-230 clonogenic survival, while all other results displayed additivity. In conclusion, it is possible to achieve synergism by applying a rotating range shifter, but not for all ion types and LET combinations. Nevertheless, this could be one strategy to apply when developing new cancer treatments! The future plans for this project are: 1) To finish the analysis of AG01522 fibroblast data. 2) Summarize results as scientific articles and submit results for publishing in scientific journals. Currently, no additional experiments are planned.

#### 5. REFERENCES

- [1] Simonsen et al. Health. Phys 79, 515–25, 2000
- [2] Sorensen et al. Acta Oncologica 50: 757-762, 2011

#### 6. AFFILIATIONS

- 1: Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan
- 2: Department of Microbiology, Tumor- and Cell Biology, Karolinska Institutet, Sweden

## 高 LET 粒子線による DNA 酸化損傷生成の可視化

### Distribution of 8-OHdG, an oxidation product of DNA, induced by high-LET radiations

(13J424)

伊藤 敦<sup>a</sup>、北畠里実<sup>a</sup>、後田藤太<sup>a</sup>、青木宏之<sup>a</sup>、平山亮一<sup>b</sup>、亀山洋子<sup>c</sup>、村山千恵子<sup>c</sup>、  
富田雅典<sup>d</sup>、岡畑恵雄<sup>e</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>

A. Ito<sup>a</sup>, S. Kitabatake<sup>a</sup>, T. Ushiroda<sup>a</sup>, H. Aoki<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, C. Murayama<sup>c</sup>, Y. Kameyama<sup>c</sup>,  
M. Tomita<sup>d</sup>, Y. Okahata<sup>e</sup>, and Y. Furusawa<sup>b</sup>

#### Abstract

The observation of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) distribution using an immuno-staining method was carried out for mouse brain tissue, cultured mammalian cells and a DNA-lipid complex film to estimate the size of the penumbra area with low LET characteristics in a track structure of heavy ions. Each specimen has its feature to 8-OHdG staining; Mouse brain tissue was easily stained by an anti-8-OHdG antibody in the nuclear region, but to detect a low LET region the background was likely to interfere 8-OHdG staining spots. For cultured cells irradiated with heavy ions, the inner-nuclear distribution pattern of 8-OHdG was found to differ from that of X-rays. However the reproducibility of the result needs to be improved. A DNA-lipid complex film is the most promising for detecting the penumbra region. First we developed a method for making thin and uniform films. The response of this film to the anti-8-OHdG antibody was checked by Fenton reaction and X-ray exposure, both of which are known to produce OH radicals. Irradiation of heavy ions produced many dots with diameters ranging from a few microns to 15 microns. Some inner structure inside the fluorescent dots was also observed. The dose, LET and ion-species dependences in the production of these dots are being examined.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は、高 LET 放射線の生物作用がそのトラック構造と密接に関係しているとの観点から、酸素効果の減少、クラスター損傷の生成と修復など、高 LET 放射線の特徴をトラック構造に沿って生成される放射線産物を可視化した画像に基づいて検討を行う。このために 8-OHdG 抗体による免疫染色を動物組織、培養細胞、DNA フィルムと幅広い材料を用いて試み、それらを比較することによって信頼性の高いデータを得ることを目的とする。

高 LET 放射線のトラック構造は、一般に電離密度の高い中心部の core と周辺部の低 LET 領域で

ある penumbra に分けられるとされる。従ってこの両者の寄与を評価することが高 LET 線の生物作用を知るために重要である。例えば我々は LET が 440keV/μm の高 LET 領域において、OH ラジカルに由来する間接作用が致死の約 50%も寄与することを示したが<sup>1)</sup>、これも penumbra の寄与を考慮しなければならないことを示唆している。我々はこれまでに、penumbra 領域サイズの粒子種及び LET による違いを可視化するために、OH ラジカルによる DNA 酸化的損傷である 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG と略記)生成の空間分布を免疫染色法によって求めることを試みてきた。8-OHdG の免疫染色法は標準的なプロトコールが確立されていなかったため、培養細胞及びマウス組織の 2 種類の試料を対象として、プロトコールの決定と、常酸素下の照射において 8-OHdG の生成分布を得た。また、マウス組織においては、8-OHdG 観察に適した組織の検索を行った。しかしながらいずれの系においてもいくつかの粒子種と LET について画像が得られたのみで、いまだルーチンに安定して結果が得られる系が確立されたとは言い難い現状である。

以上の背景から、本研究では、引き続き 8-OHdG を OH ラジカル生成領域のプロブとして利用し、8-OHdG 領域の可視化を行うことによって、penumbra 領域の LET 及び粒子種依存性を求めることを最終目的とする。このために、これまで試行錯誤してきた培養細胞とマウス組織に加えて、水に不溶性の DNA フィルム<sup>2)</sup>利用の可能性を探り、それら 3 種類の試料での結果を比較検討して結論を求める。

1) A. Ito et al., *Radiat. Res.*, **165**, 703 (2006).

2) 岡畑恵雄、川崎剛美、*未来材料*、**3**, 46 (2003).

## 2. 今年度の研究内容と成果

### (1) マウス脳組織における 8-OHdG 可視化

これまで脳組織のうち小脳及び大脳周辺領域を対象に、線量依存的に 8-OHdG 染色核が増加することを報告した。今年度は、大脳周辺領域の画像をさらに高倍率で観察することによって、細胞内 8-OHdG 分布を明らかにすることを目標とした。そのために、固定液をパラホルムアルデヒドからブアン溶液に変えることによって、染色後のバックグラウンドの低下に成功した。しかしながら、図 1 に示すように、核内の内部構造はよく染色されているが、penumbra の広がりを観察するにはバックグラウンドの様相が問題であり、染色法を蛍光抗体法に変更する、あるいは分解能向上のため免疫電顕の導入などの工夫が必要であることが判明した。

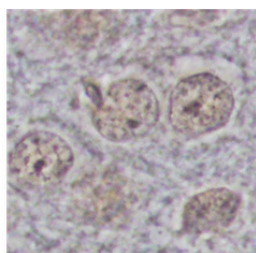


Fig. 1. 8-OHdG staining of nuclei in a mouse brain tissue.  
Irradiation: Fe ion with an LET of 440keV/ $\mu$ m.  
Observation: Phase contrast, x100.

### (2) 培養細胞における 8-OHdG の可視化

図 2 にヒト肺がん由来 A549 細胞に Fe (LET 440keV/ $\mu$ m) を照射した結果を示す。2Gy でドット状の蛍光が強く観察され、X 線の場合には細胞核が一様に染色されたのと対照的であった。図 3 には、さらに 0.5Gy で  $\gamma$ -H2AX と二重染色した結果を示す。二重鎖切断生成部位により強く 8-OHdG が染色される傾向が見られたが、8-OHdG の染色に関してはまだ再現性に乏しく、今後の課題である。

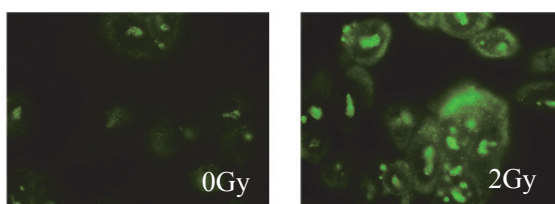


Fig. 2. 8-OHdG staining of human A549 cells.  
Irradiation: Fe ion with an LET of 440keV/ $\mu$ m.  
Observation: Fluorescence, x100.

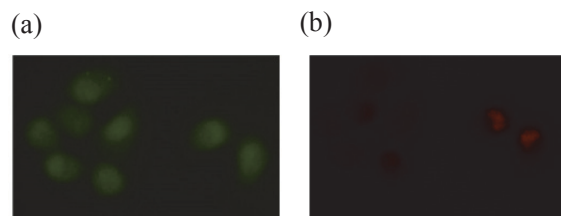


Fig. 3. 8-OHdG and  $\gamma$ -H2AX staining of human A549 cells. (a) 8-OHdG, (b)  $\gamma$ -H2AX  
Irradiation: 0.5Gy of C ion with an LET of 13keV/ $\mu$ m. Observation: Fluorescence, x40.

### (3) DNA フィルムにおける 8-OHdG 可視化

DNA フィルムは脂質複合体にすることによって、水不溶性にできる。我々は比較的均一な DNA 脂質複合体薄膜を作製する方法を考案した。フィルムは照射前にブアン固定を行い、照射後蛍光抗体法で 8-OHdG を可視化した。まず、フェントン反応処理、X 線照射によって、フィルム全面に蛍光発光が起こることを確認した。重粒子線照射では、上記処理と対照的に、ドット状の発光が観察された。ドットのサイズはさまざま、直径 1-15 $\mu$ m にわたり、Chatterjee and Schaefer<sup>3)</sup>による penumbra の計算結果と矛盾しない。また、内部構造も確認できた。C 照射の場合について、図 3 に示す。図の例では、中心部が抜けていて中心部から離れるに従って減衰する蛍光が観察された。しかしながら、ドット密度の線量依存性が明確でなく、またサイズの問題も今後の検討課題である。

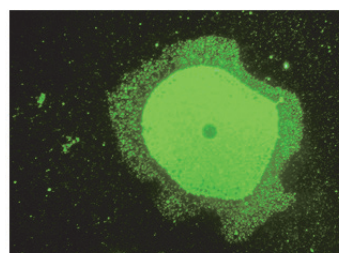


Fig. 4. 8-OHdG staining of DNA film.  
Irradiation: 100Gy of C ions with an LET of 13keV/ $\mu$ m. Observation: Fluorescence, x100.

3) A. Chatterjee and H.J. Schaefer, Radiat. Environ. Biophys., **13**, 215 (1976).

<sup>a</sup> 東海大・工

<sup>b</sup> 放医研・重粒子医科学センター

<sup>c</sup> 東海大・医

<sup>d</sup> 電中研・放射線安全

<sup>e</sup> 山形大院・理工学

## 重粒子線照射による細胞損傷応答とその応用

### Cell damage responses induced by heavy ion irradiation and their applications (11J452)

岡安隆一<sup>a</sup>、正岡綾<sup>a</sup>、平川博一<sup>a</sup>、李恵子<sup>b</sup>、松本孔貴<sup>a</sup>、中島菜花子<sup>a</sup>、  
砂田成章<sup>c</sup>、藤森亮<sup>a</sup>

R. Okayasu<sup>a</sup>, A. Masaoka<sup>a</sup>, H. Hirakawa<sup>a</sup>, H. Li<sup>b</sup>, Y. Matsumoto<sup>a</sup>, N. Nakajima<sup>a</sup>,  
S. Sunada<sup>c</sup>, A. Fujimori<sup>a</sup>

#### Abstract

In order to further improve heavy ion radiotherapy, we are studying factors affecting carbon ion radiation responses. Our particular interest is in the combined treatment of an Hsp90 inhibitor and carbon ion radiation. After screening various Hsp90 inhibitors with heavy ion treatment in tumor and normal human cells, we found several effective candidates in addition to known inhibitor 17AAG. All of these Hsp90 inhibitors showed significant tumor radio-sensitization with high LET carbon ions while normal cells were not significantly affected. Although inhibition of DNA Double strand break repair was suggested, the molecular mechanisms underlying this sensitization are not fully understood, especially with high LET radiation. We are currently studying the mechanistic aspect of this interesting phenomenon.

#### 1. Purpose/Background

The purpose of this project is to understand the biological basis for NIRS heavy-ion radiotherapy in order to have assurance for the patient being treated and to attain future improvement of this therapy. It is known that among the damage induced by heavy ions, DNA double strand breaks (DSBs) are the key for all kinds of biological consequences including cell death (e.g., Okayasu et al Radat. Res. 2006, Okayasu IJC 2012). Thus, in order to modify biological outcomes, it is crucial to regulate DNA DSB and its repairing processes. We have found that by combining an Hsp90 inhibitor with heavy ion irradiation, further reduction in cell survival was obtained. Our proposal is based on this finding and we have been performing studies in vitro and in vivo with a mouse xenograft model. Although cell cycle check point studies are important for damage responses with radiation, very few

studies have been conducted in this aspect with heavy ions (reported last year).

#### 2. Brief highlights of the results obtained in the past year

We had reported High LET heavy ions affected cell cycle checkpoint and G2 delay more than what you observe with X-rays, indicating that more unrepaired DSBs remaining after high LET heavy ions irradiation.

Concerning the study of factors enhancing tumor cell killing with high LET irradiation, we studied molecular mechanisms of cell sensitization by 17AAG, an Hsp90 inhibitor. SQ5 tumor cells were treated with or without 17AAG, and cell extracts were prepared at the different repair time points after high LET heavy ions. DSB repair protein levels were analyzed by immunoblot (Fig. 1).

The expression level of Rad51 was significantly decreased with 17AAG treatment when compared to cells without treatment (top column), indicating that this inhibitor have an effect on DNA DSB repair pathway, especially homologous recombination (HR) pathway. In addition to 17AAG, we tested another Hsp90 inhibitor, PU-H71, to examine the combination effect with high LET heavy ions. PU-H71 treated tumor cells showed significant radio-sensitization with high LET heavy ions.

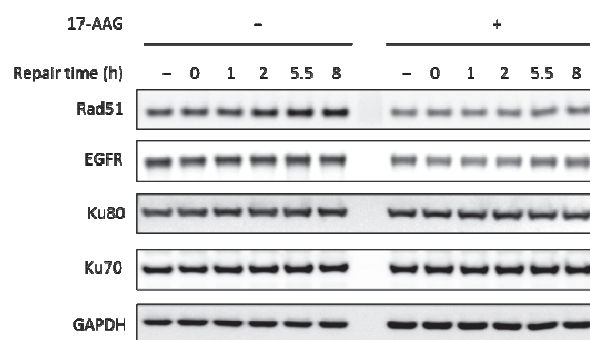


Fig.1 Immunoblot analysis for SQ5 tumor cells with carbon ion irradiation with or without 17-AAG pretreatment.



This result indicates that PU-H71 is also a good candidate for radio sensitizer in high LET heavy ion irradiated tumor cells.

### 3. Studies for this year

This year, we used other Hsp90 inhibitors in addition to 17AAG and PU-H71, and examined SQ5 lung tumor cell radio-sensitivity with high LET heavy ions. Furthermore, *in vivo* tumor growth inhibition was tested using xenograft mouse model with PU-H71 treatment to examine if this chemical could work in an *in vivo* setting.

Radiation sources : X-rays, Carbon ions (290 MeV/n, 70 keV/μm or SOBP) and iron ions (500 MeV/n, 200 keV/μm) were used.

### 4. Results and analysis of this year's study

(Highlights only)

The tumor cell radio-sensitization by X-ray or carbon ions irradiation after Hsp90 inhibitors treatment was examined using SQ5 lung tumor cells (Fig. 2). These results indicated that all inhibitors we used were able to efficiently sensitize cells with low and high LET irradiation. Normal cells were also treated with these inhibitors, and radio-sensitivity was examined. However, normal cells didn't show significant radio sensitization, indicating that Hsp90 inhibitors have a selective effect for tumor cells (data not shown due to space limitation).

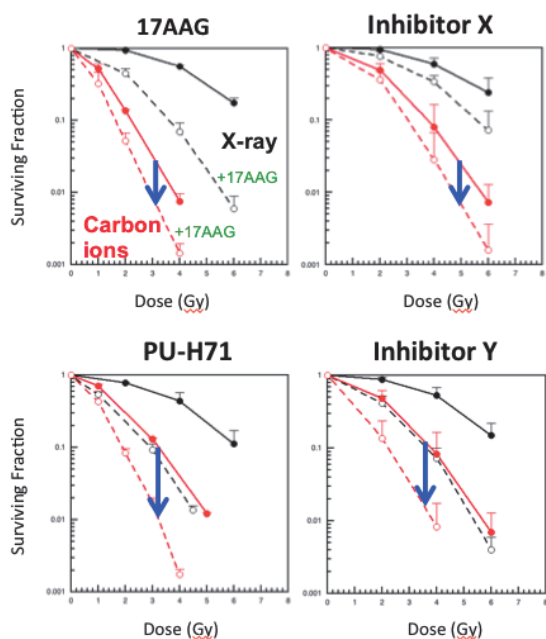


Fig. 2 Tumor cell radio-sensitization with X-rays or carbon ion irradiation after various Hsp90 inhibitor pre-treatment.

To confirm these Hsp90 inhibitors' effect *in vivo*, the following experiment was performed. Tumor cells were transplanted to the leg of nude mice, and PU-H71 was administered one time after the tumor was grown to a suitable size. Next day, tumor on the leg was locally irradiated with carbon ions. Tumor size was measured with caliper and the size of the tumor was plotted on the graph as a function of post-irradiation days (Fig. 3). No Significant differences were observed between with and without PU-H71 treatment alone (closed and open squares). However, the tumor growth was further inhibited with the combination treatment of PU-H71 and carbon irradiation (circles and triangles). These results suggest that PU-H71 or other Hsp90 inhibitor pre-treatment could improve the carbon ion radio-therapy. To apply this combined treatment for future medical use, more detailed mechanistic studies will be required.

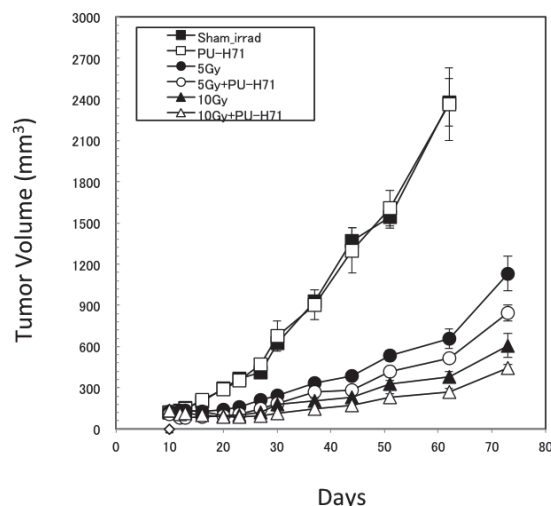


Fig. 3 Tumor growth *in vivo* using Balb/c nu/nu mice. Error bar is shown as S.E.

### References:

- Okayasu R, Okada M, Okabe A, Noguchi M, Takakura K, Takahashi S. *Radiat. Res.* 165:59-67, 2006.
- Okayasu R. *Int J Cancer* 130(5):991-1000, 2012.

- a. 放医研・国際オープンラボ/重粒子医科学セ
- b. 千葉大・医学薬学府
- c. 東京大・工

# Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts and irradiated by fast atomic ions

13J462 (February 2014)

N. Usami<sup>a</sup>, Y. Furusawa<sup>b</sup>, K. Kobayashi<sup>a</sup>, S. Lacombe<sup>c</sup>, E. Porcel<sup>c</sup> and C. Le Sech<sup>c</sup>

## Abstract

The objective of this work is to propose a strategy based on the combination of the addition of high-Z atoms, contained in molecules or in nanoparticles, added in cancerous cells and irradiation by fast ions. Precedent studies were focused on the effects of high-Z atoms - platinum, gold - and nanoparticles combined with C<sup>6+</sup> or He<sup>2+</sup> irradiation.

The present report is dedicated to study a possibility to induce a synergy of radiosensitization when platinum salt and gold salt are both present.

## 1 Purpose

Our work is based on a long experience in this field illustrate in the papers [1, 2]. The present results concern the induction of cell death - HeLa - loaded with platinum and gold salts and irradiated with carbon ions (Energy = 270 MeV/uma, LET = 13 keV.μm<sup>-1</sup>, dose rate = 7 Gy.min<sup>-1</sup>).

The rationale is the following. Many experiments performed at HIMAC have shown that the combination of high-Z atoms and ion irradiation augment significantly the molecular damages and the cell death rate. In order to increase even more the cell death we propose to decrease the cell defences during and after irradiation. Gold salt, already used in medicine for their antiinflammatory properties, have been chosen. A lot of works, performed in different groups, suggest that such molecule can interfere with the cell defences against oxidative stress via inhibition of NF-Kappa-B [3]. Briefly stated in one hand we augment the oxidative stress and in the second we decrease the cell defences.

## 2 Materials and methods

**Cell culture.** HeLa cells were cultured in minimum essential medium Eagle (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and antibiotics (penicillin and streptomycin). Subconfluent cells were trypsinized, resuspended in the medium and aliquoted into flasks. Four populations of cells were prepared. Controls correspond to cells irradiated without any additional compound. A second set of cells is incubated 6 hours before irradiation with 350 μM platinum salt - chloro terpyridine platinum PtTC - only. A third set of cells is incubated 6 hours before irradiation with 2mM gold salt - aurothioglucose AuTG - only. The fourth set of cells is incubated 6 hours before irradiation with 350 μM PtTC and 2mM AuTG together.

**Irradiation at HIMAC.** Irradiation of cells by C<sup>6+</sup> ions with initial energies of 290 MeV/amu and LET set at 13 keV/μm were performed in the native mode. For irradiation, the flasks were fixed in a sample holder, perpendicularly to the beam and irradiated under

atmospheric conditions at room temperature. More details concerning the experimental conditions can be found in [4] and references therein.

No significant toxicity at the cellular level with the present experimental conditions was observed.

**Cell proliferation and colony-forming assay.** After irradiation, cells were trypsinized and plated into 100 mm Petri dishes (Falcon 3002) at the density of 200 surviving cells per dish. After 14 days incubation, the colonies were fixed with 10 % formalin and stained with 1 % methylene blue. The colonies were counted and the surviving fraction at the different doses was calculated.

## 3 Results

The survival curves obtained for the four populations of HeLa cells loaded or not with PtTC and/or AuTG are reported in figure 1 below.

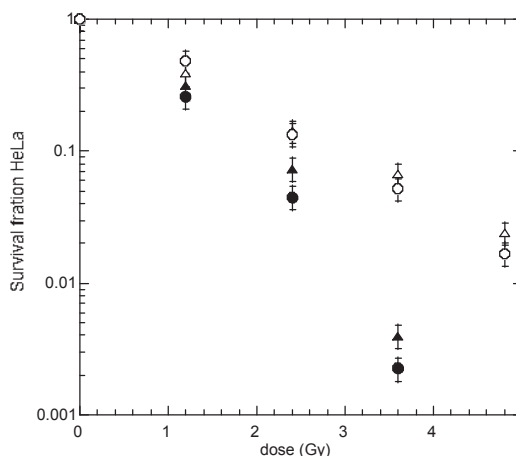


Figure 1. Open triangles and circles stand respectively for survival fraction of the control and HeLa cells with added AuTG. Filled triangles and circles represent respectively the survival fractions of HeLa cells loaded with PtTC and AuTG plus PtTC. Error bars are estimated to be 20 %.

The cell death rate is much larger when the cells are loaded with PtTC than without. Next it is interesting to remark that the presence of AuTG in addition to PtTC - filled circles - induces an additional increase of the cell death rate, suggesting a synergic effect.

The survival fractions of the control - open triangles - follows a linear law in log scale versus the dose. In presence of AuTG the survival fraction - open circles - exhibits also a linear law, and a small enhancement in the cell death rate compared to the former survival fraction.

The cell killing in presence of the radiosensitizers is very efficient. For this reason the dose range was limited to 4 Gy for experiments with added salts. The survival fractions -SF- can be

fitted using an exponential law,  $SF = \exp(-\alpha D)$ , related to the slope at the origin. This is made for the four populations of the cells, loaded or not, with metal compounds. The table below summarizes the values of  $\alpha$  corresponding to the different experiments :

$\alpha(\text{control})$	$\alpha(\text{AuTG})$
$0.78 \pm 0.001$	$0.84 \pm 0.001$
$\alpha(\text{PtTC})$	$\alpha(\text{AuTG} + \text{PtTC})$
$1.06 \pm 0.04$	$1.26 \pm 0.05$

***a neat increase of about 60% of the value of the linear coefficient  $\alpha$  – 0.78 up to 1.26 - is obtained.***

The difference between the survival fractions SF(D, Control) and SF(D, AuTG) is small as shown in figure 1 and table above, whereas the difference between SF(D, PtTC) and SF(D, PtTC plus AuTG) is significantly larger.

#### 4 Discussion

***Proposed Interpretation.*** The increase in the cell death rate when PtTC is added is easily understood at the light of the precedent experiments made on the CHO cell line [4], some of them being performed in presence of the free radical scavenger dimethylsulfoxide DMSO.

Briefly stated, the secondary electrons ejected along the ions tracks, or the incident ion itself, trigger an Auger effect in the high-Z atom. As a result the emission of the secondary electrons is amplified, which subsequently induces the production of a dense cluster of water radicals in its close vicinity. The enhanced oxydative stress explains the increase of the cell death rate when PtTC is present. It is of interest to remark that the difference between SF(D, PtTC) and SF(D, PtTC plus AuTG) is significantly larger as noticed above.

To interpret this finding we propose that a specific mechanism due to AuTG exists, different from the Auger effect. We make the hypothesis that this effect is able to decrease the cell defences or to induce modulation of the different pro-apoptotic signals by partial NF- $\kappa$ B blockade as suggested in different papers concerned with anti-inflammatory drugs [5, 6].

In summary when PtTC and AuTG molecules are present the former molecule induces mainly an oxydative stress and the latter decreases the defences. The oxydative stress produced by PtTC becomes more efficient when the cell defences are decreased. Combination of both mechanisms leads to a synergic effect responsible for a larger HeLa cell death induction in that case.

#### 5 Projects

More studies are needed to understand better the different mechanisms and the biological consequences of this combination. Experiments have been proposed for 2014 involving the decrease of cell defences by inhibition of the transcription factor NF- $\kappa$ B. Since Decreasing at the same time the cell defences, and increasing the oxidative stress due to the ionising particles, might be an interesting way to improve radiotherapy index in general.

Different cancerous cell lines will be considered in addition to HeLa.

#### 5. Conclusion

The present study suggests that the combination of two salts containing different high-Z atoms like platinum and gold potentiate irradiation by different mechanisms, leading to a synergic effect. This open the possibility to make different choices for such combination.

An attractive way is to consider pharmacological inhibitors of NF- $\kappa$ B activity or anti oxydant proteins like glutathion. The combination with other compounds behaving as radiosensitizers, such as the nano-particles or high-Z containing molecules, might be efficient. Such combinations open a new approach to improve the therapeutical efficiency of radiation in cancers.

<sup>a</sup>Photon Factory KEK, <sup>b</sup>NIRS, <sup>c</sup>Paris Sud Univ (France)

#### References

- [1] K. Kobayashi, N. Usami, E. Porcel, S. Lacombe, C. Le Sech. Mutation Research 704 ,123–131 (2010).
- [2] C. Le Sech, K.Kobayashi, N.Usami, Y. Furusawa, E. Porcel and S.Lacombe. Nanotechnology 23, 078001 (2012).
- [3] J. P. Yang, J. E Merin, T. Nakano, T. Kato, Y. Kitade, T. Okamoto, Inhibition of the DNA-binding activity of NF- $\kappa$ B by gold compounds in vitro, FEBS Letters 361 89-96 (1995).
- [4] N. Usami, Y. Furusawa, K. Kobayashi, S. Lacombe, A Reynaud-Angelin, E. Sage, Ting-Di Wu, A. Croisy, J-L. Guerquin-Kern and C. Le Sech, IJRB 84 603-611(2008).
- [5] N. Magné, R. A. Toillon, V. Bottero, C. Didelot, P. V. Hutte, J. P. Gérard, J. F. Peyron, NF-KB modulation and ionizing radiation: mechanisms and future directions for cancer treatment, Cancer Lett 231(2) 158-168 (2006).
- [6] K. Y. Kim, J. Y. Seol, G. A. Jeon, M. J. Nam, The combined treatment of aspirin and radiation induces apoptosis by the regulation of bcl-2 and caspase-3 in human cervical cancer cell, Cancer Lett 189 157-166, (2003).

## 重粒子線による生と死のシグナル制御機構の解明

The control mechanisms of cellular survival and death signals by heavy-ions  
(12J467)

高橋昭久<sup>a</sup>、吉田由香里<sup>b</sup>、八高知子<sup>b</sup>、仲川洋介<sup>c</sup>、古澤佳也<sup>d</sup>

A. Takahashi<sup>a</sup>, Y. Yoshida<sup>b</sup>, T. Yako<sup>b</sup>, Y. Nakagawa<sup>c</sup>, and Y. Furusawa<sup>d</sup>

### Abstract

**Background:** Ionizing radiation induces DNA double-strand breaks (DSBs). DSBs are potentially lethal lesions. To overcome a threat to cell survival, there are two major pathways for the repair of DSBs: homologous recombination (HR) and non-homologous end-joining (NHEJ). However, it is unclear whether high-LET radiation specifically inhibits one repair pathway or both repair pathways. **Materials and Methods:** To clarify the relationship between DSB repair and radiosensitivity in the presence of radiation with different LET values, the embryonic fibroblasts from repair gene (NHEJ-related *LIG4* and/or HR-related *Rad54*) knockout mouse were used. These cells were exposed to Fe-ion beams (200 keV/μm) of NIRS, X-rays and C-ion (13, 50 and 70 keV/μm, and SOBP 50 keV/μm) of Gunma University, and C-ion (108 keV/μm), Ne-ion (437 keV/μm) and Ar-ion (1,370 keV/μm) of TIARA. The cell survival ratios were investigated using colony formation assays. RBE ratios were calculated by 10% survival dose. In addition, the sensitization ratios were calculated by 10% survival dose of wild-type cells per repair deficient cells. **Results:** Wild-type cells and *Rad54*-deficient cells, in other words, NHEJ proficient cells were high RBE with increasing LET. Although HR deficient cells were the almost constant of sensitization ratio, NHEJ deficient cells were high sensitization ratio as compared with HR deficient cells even if increasing LET. **Discussion:** These results suggest that (1) the determination factor of high RBE in high LET radiation may be the suppression and/or misrepair of NHEJ, and (2) targeting NHEJ yields high radiosensitivity of SOBP C-ion beams as compared with targeting HR.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

がん細胞の遺伝的背景の違いは放射線療法におけるがん細胞の致死感受性に大きく影響するとされている。がん細胞のどの遺伝子を検索すればその感受性を知ることができるのか、効率の良い治療効果が望めるのかを明らかにする必要がある。また、次のステップとして、がん細胞の遺伝子にかかわらず、高い治療効果が望まれる治療法を開発して行くことも重要である。

これまでに、我々はがん抑制遺伝子 *p53* を放射線療法の先行指標として注目し、低 LET 放射線では *p53* の機能を失った細胞は抵抗性であるが、高 LET 重粒子線では *p53* 遺伝子に関係なく効率的にアポトーシスを引き起こし、高い殺細胞効果をもたらすことをヒトの神経膠芽腫細胞、舌がん細胞、肺がん細胞、ヒト歯肉扁平上皮がん細胞で見出している。今年度は放射線による致命傷の DNA 二本鎖切断に対して生存するのに重要な NHEJ 修復と HR 修復に注目した。これらの欠損細胞を用いて重粒子線における NHEJ 修復と HR 修復の寄与の程度を明らかにすることを目的とした。

### 2. 昨年度までに得られている結果

*p53* の機能を失ったヒト歯肉扁平上皮がん Ca9-22 細胞を用い、X 線と比べて鉄線でアポトーシス出現頻度および Caspase-3 活性は等線量で約 10 倍、等生存率線量で約 1.5 倍高かった。さらに、鉄線誘導 Caspase-3 活性は、Caspase-8 阻害剤に比べて Caspase-9 および阻害剤で顕著に阻害された。一方、生存にかかわる Akt-mTOR シグナル系に関連するタンパク質量は照射 2-3 時間後をピークに X 線よりも鉄線を照射した場合の方が減少していたことを明らかにしてきた。重粒子線による効率の良い *p53* 非依存的アポトーシス誘導は、生存シグナル経路の抑制によってもたらされたと考えた。

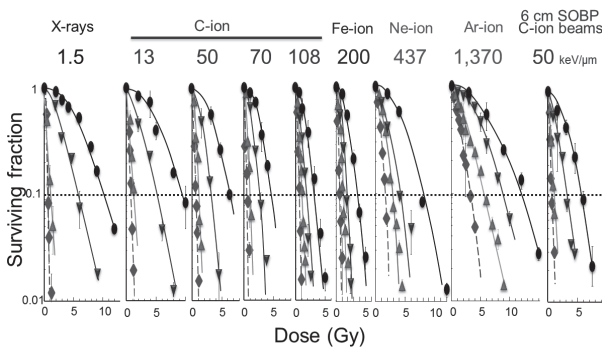
### 3. 今年度の研究内容

(1)細胞:がん抑制遺伝子 *p53* 欠損マウス胚線維芽細胞由来の HR 関連 *Rad54* 欠損, NHEJ 関連 *LIG4* 欠損、二重欠損および野生型の細胞を用いた。

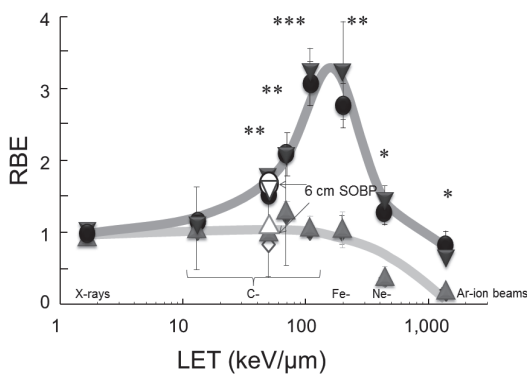
(2)照射:放医研で鉄線(200 keV/μm)照射した。対照線源として X 線(TITAN-225S, Shimadzu) 及び群馬大学重粒子線医学センターで炭素線(13, 50, 70 keV/μm; SOBP 50 keV/μm), 原研高崎の TIARA でネオン線(437 keV/μm), アルゴン線(1,370 keV/μm)を照射した。

(3)生存率:コロニー形成法にて生存率を調べた。10%生存率線量値から RBE および増感比を求めた。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果



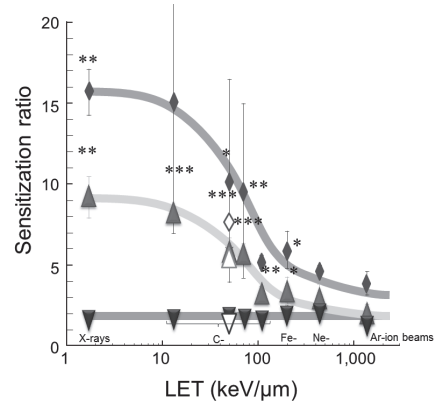
**Fig. 1.** LET-dependent effect of DNA DSB repair on radiosensitivity. ●, wild-type cells; ▲, *LIG4*-deficient cells; ▼, *Rad54*-deficient cells; ◆, *LIG4*- and *Rad54*-deficient cells.



**Fig. 2.** LET-RBE curves. ●, wild-type cells; ▲, *LIG4*-deficient cells; ▼, *Rad54*-deficient cells; ◆, *LIG4*- and *Rad54*-deficient cells.

$D_{10}$  値はいずれの線質においても、野生型細胞 > HR 修復欠損細胞 > NHEJ 修復欠損細胞 > 二重修復欠損細胞の順に低くなった。200 keV/μm 以下の線質において、野生型細胞お

よび *Rad54* 欠損細胞は LET が高くなるにつれて高感受性になった。*LIG4* 欠損および二重欠損細胞の放射線感受性は LET 依存的な差異が無かった。200 keV/μm を超えると、いずれの細胞でも一様に抵抗性を示した(**Fig. 1**)。



**Fig. 3.** LET-sensitization ratio curves. ▲, *LIG4*-deficient cells/wild-type cells; ▼, *Rad54*-deficient cells/wild-type cells.

RBE は野生型および HR 修復欠損細胞のみ、100-200 keV/μm で約 3 の高いピークが認められた。NHEJ 修復欠損細胞および二重修復欠損細胞は 200 keV/μm 以下の線質において、LET 無関係に一定で RBE は約 1 であった。また、200 keV/μm を超えると RBE はいずれの細胞も一様に低下した(**Fig. 2**)。HR 修復欠損による増感比は LET 無関係に一定で約 2 であった。一方、NHEJ 修復欠損の増感比は LET が高くなるに従い減少するものの、200 keV/μm 以下で有意に HR 修復欠損よりも高い増感効果を示した(**Fig. 3**)。

### 5. まとめ

重粒子線の高 RBE の要因は NHEJ 修復の抑制と誤修復であり、炭素線の増感剤の主要な標的候補は NHEJ 修復であることが示唆された。NHEJ 修復を阻害することで再発や転移の原因となる放射線抵抗性で休眠状態のがん幹細胞に細胞死をもたらすことができれば、がんの根治治療の切り札になるかもしれない。さらに、がん化の原因となる誤修復を減らし、二次発がんの抑制も期待できる。

- a 群馬大学・先端科学者育成ユニット
- b 群馬大学・重粒子線医科学センター
- c 奈良県立医科大学・口腔外科学教室
- d 放医研・重粒子医科学センター

# 重粒子線による有・低酸素環境下での RBE ならびに OER RBE and OER of Heavy ions in vitro and in vivo (12J468)

平山亮一<sup>a</sup>、鶴澤玲子<sup>a</sup>、松本孔貴<sup>a</sup>、尾崎匡邦<sup>a</sup>、山下慶<sup>a</sup>、李恵子<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>a</sup>  
R. Hirayama<sup>a</sup>, A. Uzawa<sup>a</sup>, Y. Matsumoto<sup>a</sup>, M. Ozaki<sup>a</sup>, K. Yamashita<sup>a</sup>, H. Li<sup>a</sup>, Y. Furusawa<sup>a</sup>

## Abstract

CHO cells and deficient cells in non-homologous end joining (NHEJ) and in homologous recombination (HR) were irradiated with X-rays, C-, Si-, Ar- and Fe-ions (15-200 keV/μm), and the dose-response survival curves on these cells were compared. HR-deficient 51D1 cells and NHEJ-deficient xrs6 cells showed radiosensitivity in comparison to CHO cells. However, contribution of OH radical-mediated indirect actions from radiation on cell killing of 51D1 cells were similar to the response of CHO cells. Contribution of indirect action in xrs6 cells were smaller than that in both 51D1 and CHO cells.

Tumors of SCCVII cells in one group of mice were made hypoxic by clamping before irradiation with C-, Ne-, Si-, Ar- and Fe-ions of the LET range from 15 to 200 keV/μm, whereas those in another group received irradiation without clamping. Mice received either single-dose or two fractionated doses with a fixed interval of 24 h for 2 days. Tumor cell survivals and micronuclei were determined by *in vivo-in vitro* colony formation and micronucleus assay, respectively. We couldn't see the difference LET-RBE, -OER relationship between cell lethality and micronuclei frequency.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療において低酸素性がん細胞の存在は解決すべき課題となっている。培養細胞 (*in vitro*) や移植腫瘍 (*in vivo*) の致死効果では、高 LET 炭素線を用いた場合、生物学的効果比 (RBE) は上昇するが、酸素増感比 (OER) は 1 にはならず、低酸素による放射線抵抗性が観察される。炭素線治療においても同様な現象が起きている可能性が高く、低酸素による放射線抵抗性を克服するような治療法が重要と考えられる。本研究課題では *in vivo* 実験系において分割照射のデータを取得し、単回照射の既知データと比較することで、分割照射による RBE と OER の LET 依存性を明らかにする。培養細胞を用いた *in vitro* 実験系では、前課題で使用した CHO 細胞の DNA 損傷修復欠損細胞を用いて、DNA 損傷修復能と RBE ならびに OER の LET 依存性について明らかにし、放射線初期過程における細胞種の違いについても明らかにすることを目的とする。

## 2. 昨年度までに得られている結果

### ①放射線作用別に解析した重粒子線の細胞致死効果

NHEJ 修復欠損細胞で xrs6 細胞と HR 修復欠損細胞である 51D1 細胞の LET-RBE, -OER 曲線を作成した。xrs6 細胞は RBE のピークがはっきり観察されず、CHO 細胞とは異なる LET 依存性が観察されている。

51D1 細胞では、大気下照射での RBE ピーク値が CHO 細胞よりも小さい値を示したが、LET-RBE の傾向は CHO 細胞のそれと類似していた。OER の LET 依存性については、細胞種の違いは観察されなかった。しかし、これらの実験は十分な繰り返し実験が行われていないため、信頼性が十分ではなかった。

### ②マウス移植腫瘍における酸素効果と LET 依存性

移植腫瘍を 24 時間間隔で分割照射を行い、細胞生存率を調べた。低酸素状態は輪ゴムを用いて下肢を結紮し、腫瘍を低酸素状態にさせてから照射を行った。照射後は結紮をほどき、照射時だけを低酸素状態にした。炭素線照射 (15 keV/μm) では大気下および低酸素下照射では分割照射による生存率の上昇が確認された。しかし、鉄線 (200 keV/μm) では分割照射による生存率上昇は確認できなかった。

## 3. 今年度の研究内容

### ①LET-RBE, -OER の放射線化学・生物学的アプローチによる機構解明

- 1) DNA 損傷修復欠損細胞を用いた RBE, OER の LET 依存性を調べた (前年度に引き続き)。
- 2) xrs6 細胞と 51D1 細胞における大気下と低酸素下での細胞致死に対する間接作用の寄与率の LET 依存性を調べた。

### ②分割照射によるマウス移植腫瘍の生物応答を指標とした LET 依存性

- 1) 単回照射と分割照射における細胞致死および微小核形成頻度の LET-RBE, -OER を調べた。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### ①放射線作用別に解析した重粒子線の細胞致死効果

CHO, xrs6 ならびに 51D1 細胞の LET-RBE 曲線を図 1 にまとめた。CHO 細胞や 51D1 細胞では LET 150 keV/μm 付近に RBE 値のピークが観察されたが、51D1 細胞の最大値は CHO 細胞よりも小さかった。xrs6 細胞の LET-RBE 曲線は明らかに他の細胞とは異なる形状を示した。低酸素下では CHO 細胞と 51D1 細胞は非常に似たような LET 依存性を示したが、xrs6 細胞では異なる依存性を示した。さらに細胞致死における OH ラジカル由来の間接作用の寄与率を調べると、xrs6 細胞は炭素線 (15 keV/μm) で 45%、鉄線 (200 keV/μm) で 26%であった (すべて大気下照射)。この値は CHO 細胞よりも小さい値であった。低酸素下においても、xrs6 細胞の細胞致死に対する間接作用の寄与率は CHO 細胞に比べ、小さいものであった。51D1 細胞は CHO 細胞よりも高

感受性細胞株であるにもかかわらず、細胞致死における間接作用の寄与率は CHO 細胞とほぼ同程度であった。また、傾向は大気下でも低酸素下でも同様であった。これらの結果から、放射線感受性と細胞致死における直接・間接作用の寄与率は複雑な関係であることが判明した。

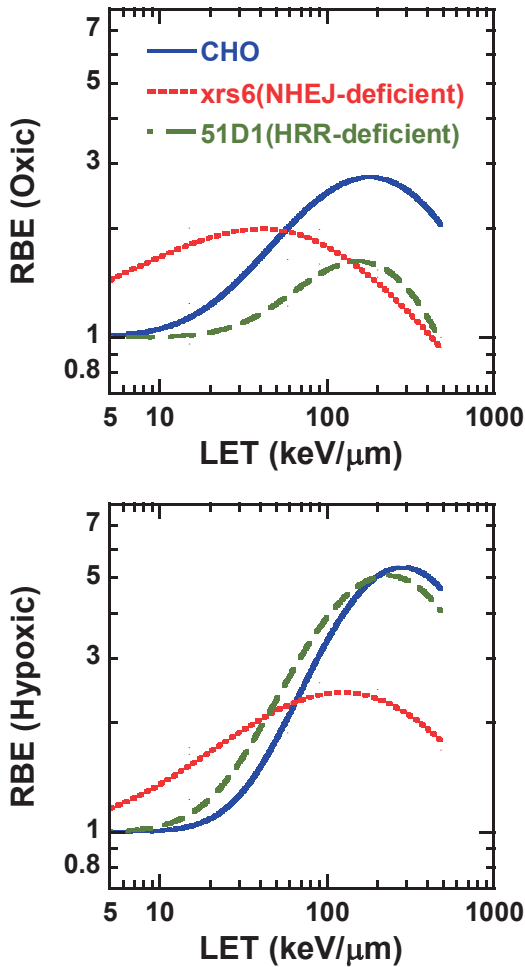


図1 細胞致死に対する CHO、xrs6 ならびに 51D1 細胞の LET-RBE 関係

②分割照射によるマウス移植腫瘍の生物応答を指標とした LET 依存性

ネオン線およびシリコン線での単回照射と分割照射（照射-24h-照射）の生存率曲線を図2に示す。ネオン線の低酸素下での照射では、亜致死損傷の回復が観察されたが、他の条件下では分割照射による生存率の上昇は観察されなかった。前年度の結果を踏まえると、LET 50 keV/μm を超える高 LET 領域では、亜致死損傷による生存率の回復が観察されないことが明らかになった。OER はシリコン線では単回照射で 1.4、分割照射で 1.7 となり、低酸素下照射での亜致死損傷回復により OER が大きくなった。一方、シリコン線では照射回数にかかわらず、OER は 1.3 であった。

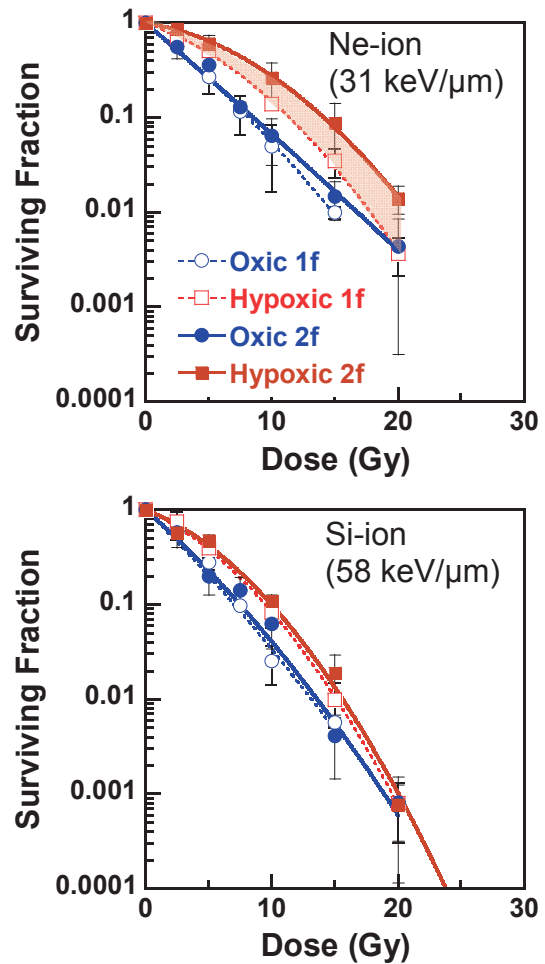


図2 単回照射と分割照射における細胞生存率曲線

a. 放医研・次世代重粒子プログラム (NIRS)

## 重粒子線による突然変異生成の分子機構の解析

Molecular analysis of heavy ion induced mutations in the budding yeast.

(12J472)

松尾陽一郎<sup>a</sup>、泉佳伸<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>b</sup>、清水喜久雄<sup>c</sup>

Y.Matuo<sup>a</sup>、Y. Izumi<sup>a</sup>、Y.Furusawa<sup>b</sup>、K.Shimizu<sup>c</sup>

### Abstract

Our research group has been studying ion-beam induced mutation of the budding yeast, S288c (*RAD*<sup>+</sup>) as model of eukaryote cell. In cases of ion-beam irradiations, several features of deep interest can be observed, contrasting with the low-LET radiations such as gamma-rays. The yeast cells were irradiated with carbon ions (<sup>12</sup>C<sup>5+</sup>; 290 MeV) with the dose 50 to 200 Gy. Carbon ion beam was generated from synchrotron in HIMAC.

When we analyzed the survival rate with different radiations, the survival rate was reduced along with the LET. While the mutation frequencies were enhanced along with the LET. The mutation frequency increased consistently with LET. This result indicates the high LET ion beam is more mutagenic than low LET ion beam.

In the research project of this year (12J472), we analyzed the mutation spectrum due to difference in LET. Moreover, we examined the new method to evaluate DNA lesions caused by low or high LET radiation using a polymerase chain reaction. We obtained the result that the efficiency of DNA synthesis decreased with increasing LET. It means that DNA lesions, in particularly double-strand breaks, affect the rate of DNA synthesizing reaction. This result shows the possibility that this method will be used to evaluate simultaneously the biological effects caused by various radiations with low or high LET.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、がん治療をはじめとして、粒子線の医学応用や遺伝子資源の開発への利用が急速に広がっている。ガンマ線・エックス線の場合と比較して、粒子線が物質中を通過するとき、その

飛跡に沿って密にイオン化を起し、局所的にエネルギーを付与する。このため、細胞の生死および突然変異誘発にとって極めて重要となるDNAの損傷が、粒子線照射の場合、構造的異性、空間分布を持つことが推測される<sup>1)</sup>。

我々は、出芽酵母(*S.cerevisiae*) S288c株の細胞やDNAを対象として、生存率・突然変異率や突然変異スペクトル、及びDNA鎖損傷における粒子線の特徴を、線種の異なる放射線と比較して明らかにすることを目的として研究を行った。

### 2. 昨年度までに得られている結果

実験 1) 粒子線照射による *URA3* 突然変異スペクトルの解析；粒子線照射による突然変異生成機構を解析するために出芽酵母の S288c 株を用い、LET:13 から 107 keV/μm の炭素線を照射した場合の致死率・突然変異率を評価した。この結果から、致死率及び突然変異率は LET に依存することが示された。また、シーケンス解析の結果から、炭素線及びガンマ線では一塩基置換(主に GC:TA トランスバージョン) が起こるが、炭素線ではガンマ線とは異なり変異部位が主にヌクレオソーム構造でのリンカーDNA 領域に局在して生じることが示された。

実験 2) ポリメラーゼ反応を利用した DNA 損傷の評価；電離放射線を照射した DNA の損傷量を評価するために、照射した DNA を PCR の鋳型として、リアルタイム PCR 法を用い評価した。PCR 法の原理から、鋳型となる DNA に放射線照射による損傷があれば、ポリメラーゼ連鎖反応を阻害すると考えられる。すなわち、ポリメラーゼ連鎖反応での DNA 合成効率から、鋳型として機能する未損傷の DNA 量を評価できると考えられる。ガンマ線の吸収線量の増加に伴って、DNA 合成効率が低下することによ



り鋳型として機能しない DNA 量が増加したことが明らかになった。

### 3. 今年度の研究内容

実験 1) 粒子線照射による *URA3* 突然変異スペクトルの解析；高 LET 粒子線に独特の突然変異を明確にすることを目的とし、LET が異なる場合での変異スペクトルを得るために、本年度は LET が  $25\text{keV}/\mu\text{m}$  の炭素線を照射した場合の *ura3* 変異体を 5-FOA 培地により選択した。約 100 の *ura3* 変異体のコロニーを単離し、QIAGEN® tissue kit により DNA を抽出し、PCR により *URA3* 領域の増幅を行った。今年度内に *URA3* 遺伝子のシーケンス解析を行い、従来の結果と比較する計画である。

実験 2) ポリメラーゼ反応を利用した DNA 損傷の評価；炭素線及びガンマ線を照射した DNA の損傷量を評価した。出芽酵母 S288c の *URA3* 領域(804 bp)を PCR 法によって増幅し精製した反応物を DNA サンプルとした。DNA サンプル量は 0.1 および 1.0 ng/1 反応とした。DNA サンプルに対し、放射線医学総合研究所 HIMAC で炭素粒子 (290 MeV, LET :  $50\text{keV}/\mu\text{m}$ ) を照射した。また千代田テクノ大洗研究所でガンマ線(LET:0.2KeV)を照射した。吸収線量は 1.0 Gy–100.0 Gy であった。照射したサンプル DNA を鋳型とし、EcoTM Real-TimePCR System (illumina®)を用い、未損傷の鋳型 DNA の量を評価した。ここで、解析対象となる *URA3* 配列は、我々のグループの既往研究により突然変異のホットスポットが確認された領域(約 200bp)とした。

Fig.1 にガンマ線と炭素線を照射した場合の鋳型 DNA の失活の割合を示す。Fig.1 は、ガンマ線照射と比較して炭素線照射の場合は直線の傾きが大きいことを示している。DNA 切断が数 bp 以内に複数生じた場合(クラスター損傷)、酵素活性が強く阻害されることが報告されている<sup>[1]</sup>。従って本結果は、ガンマ線照射と比較して、炭素線照射では多くの DNA 切断が数 bp 以内に生じ、DNA の合成効率を低下させたことを示していると考えられる。また、反応に供される鋳型 DNA 量を変化させた場合、ガンマ線と比較して炭素線照射の場合、傾きが大きくなった。

これはガンマ線と比較して炭素線のほうが直接効果が高いことを意味していると考えられる。今回の結果は、DNA 鎖切断を指標とするリアルタイム PCR を用いた手法が、LET が異なる放射線による影響を評価できる可能性を示すものである。特にクラスター損傷は、放射線による細胞死や突然変異への寄与が大きく<sup>[2]</sup>、クラスター損傷を評価できる手法の開発は重要である。

今後の展開として、N-グリコシラーゼおよび AP-リアーゼとして機能するエンドヌクレアーゼ III (Nth) タンパク質による反応を経ることで、AP サイトを一本鎖切断へと変換し、従来の結果と比較することで鎖切断と Ap サイトの生成量を評価することができると考える。また、リアルタイム PCR の増幅領域を変化することで、これらの損傷の集中度合(クラスター損傷の程度)を評価可能であると考え、研究を継続する計画である。

[1] J. A. Sikorsky, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 355, 431–437 (2007)

[2] 鹿園直哉、他、放射線生物研究、41、409-423 (2006)

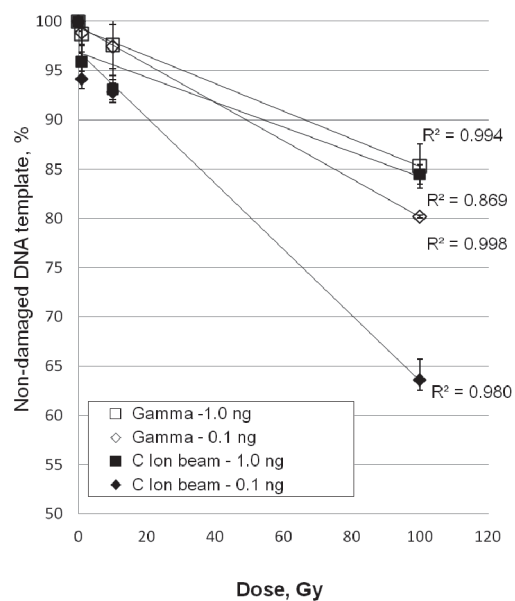


Fig.1 リアルタイムPCRによるDNA合成効率の評価(ガンマ線照射と炭素線照射の場合の比較)

- a. 福井大学附属国際原子力工学研究所
- b. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
- c. 大阪大学 ラジオアイソトープ総合センター

重粒子線が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の除去動態  
Analysis of DNA-Protein Cross-links Induced by Accelerated Heavy Ion Beams  
(12J487)

井出 博<sup>a</sup>, 中野敏彰<sup>a</sup>, 光定雄介<sup>a</sup>, 平山亮一<sup>b</sup>, 鶴澤玲子<sup>b</sup>, 古澤佳也<sup>b</sup>  
H. Ide<sup>a</sup>, T. Nakano<sup>a</sup>, Y. Mitsusada<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>b</sup>, A. Uzawa<sup>b</sup>, and Y. Furusawa<sup>b</sup>

## Abstract

DNA double-strand breaks (DSBs) are the major cause of cell death by ionizing radiation and preferentially formed under oxic (or normoxic) conditions. In contrast, DNA-protein cross-links (DPCs) are preferentially formed under hypoxic conditions. Thus, it is possible that together with DSBs, DPCs contribute to the lethal events of hypoxic cells upon irradiation. If true, this will provide a novel insight into the radiation response of hypoxic tumor cells. However, not much is known about the quantitative aspect of the induction and repair of DPCs *in vivo*. In a previous study, we irradiated normoxic and hypoxic mouse tumors by C-ion beams and analyzed the induction and elimination of DPCs. The formation of DPCs was 4-fold greater in hypoxic tumors than in normoxic tumors. The amount of DPCs was rapidly decreased to 70% during the 6 h of postincubation, but it did not change significantly thereafter, with the 60% of DPCs remaining after the 18 h of postincubation. Conversely, DSBs were repaired efficiently in irradiated tumors and their level returned to near the background level after 18 h. As an extension of these studies, we irradiated normoxic and hypoxic mouse tumors by X-rays and analyzed the induction and elimination of DPCs in the present study. The data were compared to those obtained with C-ion beams.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線の致死作用は、主にゲノムに生じた DNA 二本鎖切断 (DSB) に由来するが、低酸素性細胞における DSB 生成量は、常酸素細胞に比べ顕著に減少する。同時に、低酸素性細胞では、常酸素細胞では認められ

ない特徴的なゲノム損傷として DNA-タンパク質クロスリンク (DPC) が生成することが知られている。DPC は非常にかさ高い分子であり、その立体障害により複製や転写を阻害するため細胞に重篤な影響を与えることがこれまでの研究で明らかにされている。しかし、低酸素性細胞特異的に生じる放射線誘発 DPC 損傷が DSB に加えどの程度細胞死やゲノム不安定性に寄与するかは明らかにされていない。この点は、腫瘍組織に含まれる低酸素性細胞の放射線応答を考える上で興味深い問題である。

本研究では、低酸素状態の培養細胞および人為的に低酸素状態にしたマウス移植腫瘍を炭素イオン線および X 線で照射し、照射直後の DPC 生成量および照射後におけるゲノムからの DPC 除去動態を明らかにする。これと並行して、DSB 生成量および照射後の DSB の修復動態を調べ、両者を比較することにより低酸素性細胞および腫瘍の放射線致死に対する DPC と DSB の寄与を見積もる。さらに、DPC 生成の LET 依存性などについても検討する。

## 2. 昨年度までに得られている結果

DPC に含まれるクロスリンクタンパク質を fluorescein isothiocyanate (FITC) で標識し、直接蛍光測定あるいは Western blot を用いた DPC の定量法 (FITC 標識法) を確立した。さらに、常酸素および低酸素状態のマウス SCCVII 移植腫瘍を炭素イオン線照射し、ゲノム DNA を単離精製後、FITC 標識法で DPC を分析した。DPC は、常酸素および低酸素のいずれの腫瘍においても線量依存的に増加するが、生成量は常酸素腫瘍に比べ低酸素性腫瘍の方が約 4 倍多いことが明らかとなった。さらに、照射後における

ゲノム DPC の経時的変化を調べた。常酸素および低酸素腫瘍いずれの場合も、DPC の量は照射後 6 h まで減少したが、それ以降はほとんど減少せず、18 h 後でも約 60% の DPC が残留していた。腫瘍から単離したゲノム DPC を 37°C でインキュベートし安定性を調べた結果、DPC は不安定な DPC (半減期 11 h, 40%) と安定な DPC (半減期  $3.5 \times 10^4$  h, 60%) の二つのタイプからなることが分かった。この結果から、*in vivo* における DPC の初期の減少は、修復による酵素的な過程ではなく、自発的な加水分解に由来していると考えた。また、照射腫瘍における DSB の経時的変化を調べた。常酸素および低酸素腫瘍いずれの場合も、DSB は照射後 18 h でほとんど修復された。したがって、ゲノムにおける DPC と DSB の除去 (修復) 動態が大きく異なっていることが明らかとなった。

### 3. 今年度の研究内容

下肢に SCCVII 腫瘍をもつ C3H/He マウスの大腿部を輪ゴムで結紮し人為的に低酸素状態にした腫瘍、および、結紮しない常酸素状態の腫瘍を X 線照射し、DPC 生成の線量依存性とゲノムからの経時的な除去動態を調べた。後者では、照射後、腫瘍を常酸素状態に戻し、経時的に腫瘍を摘出した。DPC 分析用の DNA は、腫瘍をホモジェナイズ後、CsCl 密度勾配超遠心で精製した。DPC の定量は、直接蛍光測定および抗 FITC 抗体を用いた Western 法により行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

X 線照射した腫瘍の DPC を蛍光測定により分析した結果を図 1 A に示す。常酸素および低酸素のいずれの腫瘍においても、線量依存的な DPC 量の増加が認められた。しかし、DPC 生成量は常酸素腫瘍に比べ低酸素腫瘍の方が多かった。DPC 生成の線量依存性から求めた線量あたりの DPC 生成比は、1(常酸素) : 3.9(低酸素)であった。DPC 生成の線量依存性は、常酸素・低酸素ともにこれまでに得られた炭素イオン線照射 (SOBP, 80 keV/ $\mu\text{m}$ ) の結果とほぼ一致した。

Western blot による DPC 分析でも、蛍光測定と同じ結果が得られた。以上の結果から、X 線・炭素イオン線ともに、DPC 生成は酸素により同程度抑制されることが明らかとなった。さらに、DPC 生成の LET 依存性は小さいことが示唆された。

X 線照射 (40 Gy) した腫瘍におけるゲノム DPC の経時変化を図 1B に示す。DPC の量は照射後 6 h まで減少したが、それ以降はほとんど減少せず、18 h 後でも約 60% の DPC が残留していた。照射後におけるゲノム DPC の動態は、常酸素および低酸素腫瘍でほぼ同じであった。この結果は、これまでに得られた炭素イオン線誘発ゲノム DPC の動態とほぼ一致した。したがって、炭素イオン線だけでなく X 線照射においても、安定な DPC (60%) と不安定な DPC (40%) が生成することが明らかとなった。

今後は、鉄イオン線などを用い、DPC 生成の線量および LET 依存性を明らかにしていく予定である。

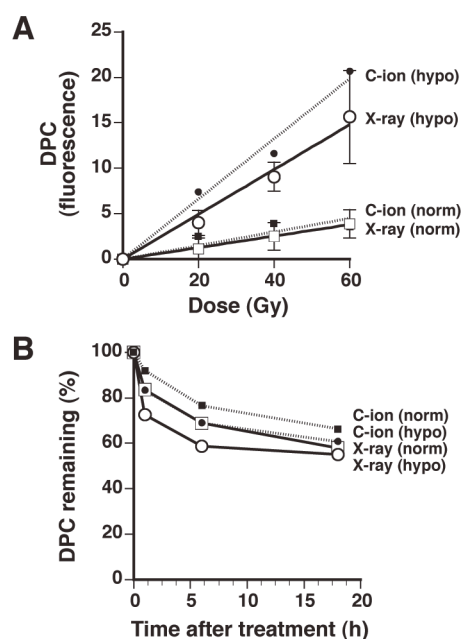


図 1 X 線および炭素イオン線照射した腫瘍における DPC 生成(A)とゲノムからの除去動態(B)

<sup>a</sup> 広島大学大学院理学研究科

<sup>b</sup> 放医研重粒子医科学センター

**重粒子線誘発クラスターDNA 損傷の複雑性解析とその生物効果の解明**  
**Biological Effects of Clustered DNA Damage Produced by Heavy Ion Beams with its Complexity**  
**(12J488)**

寺東宏明<sup>a</sup>, 井出 博<sup>b</sup>, 平山亮一<sup>c</sup>, 古澤佳也<sup>c</sup>  
H. Terato<sup>a</sup>, H. Ide<sup>b</sup>, R. Hirayama<sup>c</sup> and Y. Furusawa<sup>c</sup>

**Abstract**

**Heavy ion beams make living organisms more critical consequence than gamma-ray and X-ray. As we consider that generation of clustered DNA damage is one of major driving force to affect the biological result, we have estimated clustered DNA damage containing multiple base lesions in the cells irradiated with heavy ion beams by static field electrophoresis. In this study, we evaluated the reparability of clustered DNA damage by colony formation assay with the mutant cell strains lacking the genes for base excision repair (BER) enzymes. We found that respective BER steps showed different effect for the sensitivity to heavy ion beams.**

**1. Objective and background**

Since ionizing radiations wreak a catastrophic damage on living organisms, we have believed existence of a specific form of radiation damage. Recently, we started to consider clustered DNA damage as one of the damage, too. Clustered DNA damage is a specific damage form consisting of multiple lesions in the limited region of the DNA molecule. This damage is caused by passage of the radiation track. Heavy ion beams generate more condensed and vast form of the track than low-LET radiation such as gamma-ray and X-ray. Thus, we suppose that heavy ion beams can result more critical results with some story of clustered DNA damage.

During the process of this study (15B455 and 18B455), we indicated that the yields of clustered DNA damage decreased in elevation of the LET in the DNA molecule target

irradiated *in vitro* (gamma > carbon > iron) (*J Radiat Res* **49**: 133-146, 2008). Then, we target to analyze yields of the damage in the irradiated cells with heavy ion beams (21B455 and the present study). In this year, we focused clustered DNA damage consisting multiple base lesions (clustered base damage: CBD) for the biological effect with heavy ion beams. We here used mutant cell strains lacking the genes for DNA repair enzymes for this purpose.

**2. Result in the previous year**

We estimated yields of isolated and clustered DNA damages in the cells irradiated with heavy ion beams including carbon, silicon, argon and iron ion beams. The LETs were 13, 55, 90 and 200 keV/μm, respectively. The isolated and clustered DNA damages both decreased in elevation of the LETs. These results were similar to our previous study with irradiated DNA molecules (*J Radiat Res* **49**: 133-146, 2008). On the other hand, the surviving fractions of irradiated cells examined were commonly shown curves of radio-biological effectiveness along the LET-elevation.

**3. Experimental in this year**

For evaluating of influence of CBD in the biological effect with heavy ion beams, we measured surviving fractions of the cells irradiated with heavy ion beams.

Oxidative base lesions such as 8-oxoguanine are preferentially removed in base excision repair (BER) pathway, and we used mutant cell strains with BER enzymes in this study. First, we compared two Chinese hamster ovary cell

strains, AA8 and EM9. The AA8 is a wild type for BER and EM9 lacks XRCC1 gene. The gene product of XRCC1 is a collaborator for LIGIII as a specific DNA ligase in BER. Therefore, EM9 cannot complete BER after base excision step. Next, we compared another mutant set for BER in this study. The wild type and mutant lacking both Ogg1 and Nth1 were treated in the same manner. Ogg1 and Nth1 are DNA glycosylases for oxidative purines and pyrimidines, respectively.

In the experiment, those cells were irradiated with carbon beam without any binary filter (LET = 13 keV/μm), and seeded in new petri dishes (φ6 cm) for counting the growing colonies. The respective irradiation exams in this year are listed below:

**C290MONOΦ10: 4/26/13, 6/14/13, 11/16/13, 1/9/14**

**Si490MONOΦ10: 10/31/13**

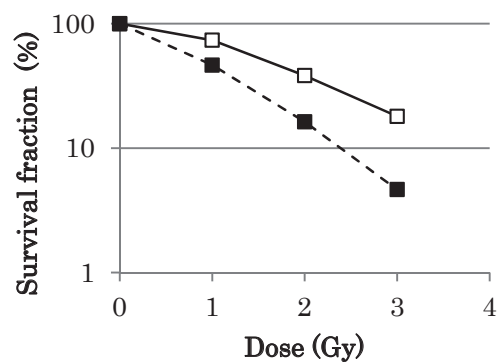
**Ar500MONOΦ10: 11/9/13**

**Fe500MONOΦ10: 4/13/13, 1/11/14**

#### 4. Result in this year

The surviving fraction of EM9 was lower than that of AA8 (Fig. 1). This result suggests that BER is involved in repair for clustered DNA damage and an interesting hypothesis. Eukaryotic BER proceeds as follows: (1) DNA glycosylase removes base lesion, (2) APE1 (AP endonuclease) removes sugar moiety at abasic site, (3) POLβ processes the site and installs appropriate deoxyribonucleotide, (4) LIGIII seals the gap of sugar phosphate backbone of DNA. EM9 lacking XRCC1 can only complete to step (3) of BER for CBD. Thus, the double strand break (DSB) of DNA from halfway process of CBD lingers in EM9 cell. DSB is more malignant than CBD, and EM9 might be more sensitive than the wild type for carbon ion beam.

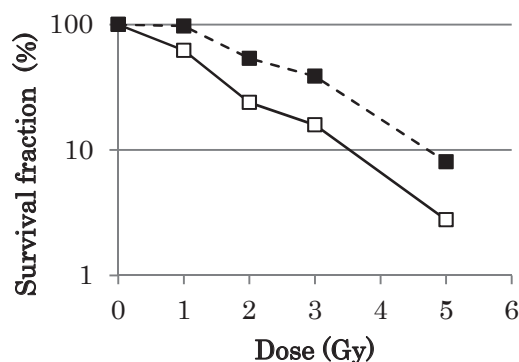
The result indicated that the mutant showed less sensitivity for the carbon beam irradiation (Fig. 2). There is no process of CBD by BER in the Mef cell without two DNA glycosylases, because of stalling at the step (1) in BER. On



**Fig. 1: Survival fractions of CHO-AA8 (open rectangle) and EM9 (closed rectangle) strains for carbon ion beam (LET = 13 keV/μm).**

the other hand, the wild type strain has some transient DSB after the irradiation. The retention time of the DSB might elongate with the complexity of the CBD. Thus, the wild type showed more sensitivity than the mutant for carbon ion beam in this set.

Conclusively, BER apparently affects the



**Fig. 2: Survival fractions of the wild type (open rectangle) and mutant without OGG1 and NTH1 (closed rectangle) for carbon ion beam (LET = 13 keV/μm).**

biological consequence resulted by heavy ion beams. This result might be from the improper process of clustered DNA damage by BER. In the next year as the final year of this project, we further discuss this matter to reveal the whole picture of heavy ion beam effect.

<sup>a</sup>Analytical Research Center for Experimental Sciences, Saga University, <sup>b</sup>Graduate School of Mathematical and Life Sciences, Hiroshima University, <sup>c</sup>Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

低酸素環境を経験したがん細胞の転移能及び細胞致死に重粒子線が与える影響  
The effect of heavy-ion beam to metastatic abilities and survival of tumor cells  
cultured in hypoxic condition  
(12J491)

松本孔貴<sup>a</sup>、山下慶<sup>a,b</sup>、李惠子<sup>a,b</sup>、金子由美子<sup>a</sup>、孫略<sup>c</sup>、盛武敬<sup>c</sup>、  
鶴澤玲子<sup>a</sup>、平山亮一<sup>a</sup>、尾崎匡邦<sup>a,b</sup>、安藤興一<sup>d</sup>、増永慎一郎<sup>e</sup>、白井敏之<sup>a</sup>、古澤佳也<sup>a</sup>  
Y. Matsumoto<sup>a</sup>, K. Yamashita<sup>a,b</sup>, H. Li<sup>a,b</sup>, Y. Kaneko<sup>a</sup>, L. Sun<sup>c</sup>, T. Moritake<sup>c</sup>,  
A. Uzawa<sup>a</sup>, R. Hirayama<sup>a</sup>, M. Ozaki<sup>a,b</sup>, K. Ando<sup>d</sup>, S. Masunaga<sup>e</sup>, T. Shirai<sup>a</sup> and Y. Furusawa<sup>a</sup>

#### Abstract

The tumor microenvironment influences behavior and prognosis of malignant tumor. Most tumors are characterized by low pH, glucose depletion, high lactate levels, and focal hypoxia. Tumor hypoxia has been associated with treatment resistance, poor outcome, and enhanced metastatic potential. The irregular vasculature of solid tumors creates regions of chronic hypoxia and regions transient hypoxia, which are characterized by cyclic periods of hypoxia and reoxygenation. The effect of irradiation to the tumor cells experienced the cycle hypoxia, is not clear. The aim of study is to clarify the effect of irradiation to the cells selected by the cyclic hypoxic treatment in respect of cell survival and metastatic potentials of tumor cells. LM8 cells were cultured in 1% O<sub>2</sub> condition for 24 h and then cells were reoxygenated by normal culture medium for 2 days (1 cycle). The cells were cultured in this cycle maximum 10 cycles. LM8 cells were irradiated with X-rays or carbon beams (C-ions) at the center of 6 cm SOBP. LM8 cells cultured by 10 hypoxic cycles showed high discharge amount of lactic acid compared with oxic and 1 cycle hypoxic cell group. Additionally, The 10 cycles cells showed the resistance to apoptosis induced by hypoxic and irradiation, and these cells were more resistant to irradiation than oxic cells. The resistance ratio of X-rays is higher than C-ions. Furthermore, these cells showed high metastatic potentials, migration and invasion abilities compared with oxic condition, and C-ions also effective to suppress the high metastatic potentials of these cells.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

高 LET を有する重粒子線は高い生物効果により優れたがん治療法として確立されつつある。重粒子線は高い生物効果以外にも、腫瘍内の酸素環

境に影響を受けにくい特徴が古くから知られ、低酸素環境でも効率的にがん細胞を死滅することができると考えられる。一方で、近年低酸素環境に置かれたがん細胞において、HIF-1 等の転写因子が発現を亢進し、そのシグナル伝達を介して放射線や化学療法に対する抵抗性や再発、遠隔転移などに関与する事が明らかとされつつある。低酸素環境に順応した細胞は、放射線や抗癌剤に対して抵抗性を示す事も近年報告されているが、重粒子線を用いた知見は得られていない。本課題では、2012 年度に取得したデータを元に、1 回の低酸素処理では無く、低酸素と常酸素を間欠的に経験したがん細胞の代謝変化及び放射線に対する応答について、細胞致死と転移能抑制の観点から評価することを目的とする。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

2012 年度は、高転移性を有するマウス骨肉腫由来 LM8 細胞を用いて、以下の結果を示した。

##### 結果 1. 慢性的低酸素環境は転移能を亢進する

1%酸素分圧下で LM8 を培養した結果、低酸素処理時間に依存して LM8 の遊走能が上昇し、12、24 時間で常酸素環境細胞に比べ有意に亢進した。

##### 結果 2. 慢性的低酸素環境は放射線抵抗性を亢進する

1%酸素分圧下で異なる時間細胞を培養し、低酸素環境下で X 線照射を行った結果、培養時間に依存して放射線抵抗性が増強された。

##### 結果 3. 慢性的低酸素環境細胞に対して重粒子線は有効である

1%酸素分圧下で異なる時間培養した細胞を、1%酸素分圧下で X 線及び炭素線照射を行い、細胞致死と遊走能、浸潤能の線量依存性を評価した。結果、低酸素培養により亢進した転移能を X 線に比べ効率的に抑制した

#### 3. 今年度の研究内容

2012年度までに21B491課題で取得した結果を受けて、本年度は高転移性を有するLM8細胞とその親株で転移性の低いDunn細胞を用いて、1%低酸素下培養と常酸素化培養(再酸素化)のサイクルを繰り返した後、1)細胞の代謝系の変化、2)放射線抵抗性、3)転移能変化を評価した。1%酸素分圧下で48時間培養+常酸素化培養2日間を1サイクルとし、最大10サイクルを実行し、サイクル間で細胞を再播種した。照射には炭素線(290 MeV/u, 6cm SOBP)のSOBP中心部(50 keV/μm)を用い、基準放射線としてX線(200 kV, 20 mA)を用いた。低酸素環境下の構築には、嫌気培養用アネロパック(アネロパック・ケンキ5%、三菱ガス化学株式会社)、または低酸素インキュベータ(ワケンビーテック株式会社、9000E)を用いて1%酸素分圧下での培養を行った。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

##### 実験 1. 間欠的低酸素処理が細胞の代謝系に与える影響

細胞から排出される乳酸量を間欠的低酸素処理後の有無で比較した結果、Dunn及びLM8両細胞で間欠的低酸素処理により有意に乳酸排出量が亢進した(図1)。また、転移性の低いDunn細胞よりも高転移性のLM8において乳酸量が有意に高かった。

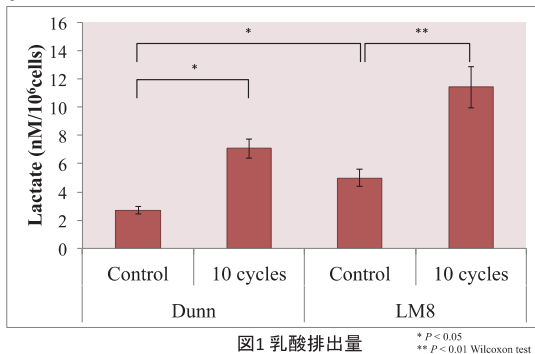


図1 乳酸排出量

##### 実験 2. 間欠的低酸素処理後の細胞死

1回の低酸素処理と間欠的低酸素処理後の細胞におけるアポトーシス頻度を調べた結果、1回の低酸素処理で見られた高いアポトーシス頻度が間欠的低酸素処理細胞では、有意に減少した(図2)。

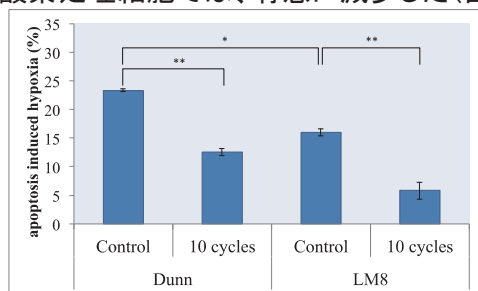


図2 低酸素処理後のアポトーシス頻度

##### 実験 3. 間欠的低酸素処理後の細胞の放射線感受性

通常酸素圧下で培養を続けた細胞、1回低酸素処理細胞及び間欠的低酸素処理細胞に対して、X線及び炭素線を照射し、細胞生存率をコロニー形成法で求めた。その結果、1回の低酸素処理では細胞生存率に大きな変化は見られなかったのに対し、間欠的低酸素処理群は常酸素処理群及び1回低酸素処理群に比べ有意に抵抗性を示した(図3)。特にX線では抵抗性の増大が顕著であった。

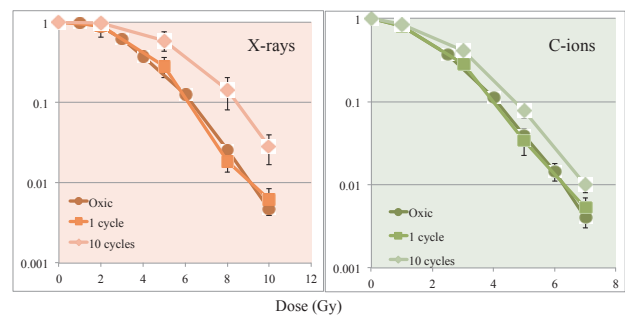


図3. 低酸素環境細胞の放射線感受性

##### 実験 4. 間欠的低酸素処理後の細胞の転移能に対する放射線の効果

通常酸素圧下で培養を続けた細胞、1回低酸素処理細胞及び間欠的低酸素処理細胞に対して、X線及び炭素線を照射し、照射後の遊走能及び浸潤能変化の線量依存性を調べた。その結果、常酸素化群に比べ、1回の低酸素処理では顕著な差は見られなかったが、間欠的低酸素処理群では転移能が有意に高かった(図4)。

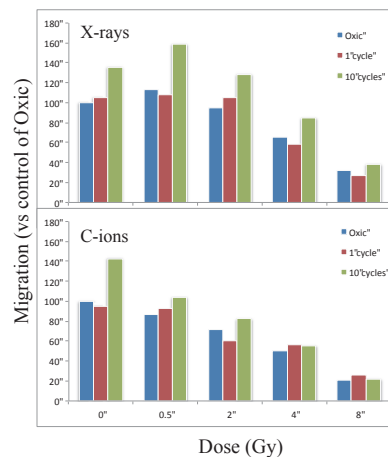


図4. 低酸素環境細胞の遊走能に対する放射線の効果

- 放医研・重粒子
- 千葉大・医薬府
- 筑波大・陽子線
- 群馬大・重粒子
- 京大原子炉・粒子線

# グリオーマ幹細胞の重粒子線 DNA 損傷応答

## Analysis of DNA damage response using by heavy ion beam in glioma stem cell (12J492)

斎藤裕一郎<sup>a</sup>、平山亮一<sup>b</sup>、小松賢志<sup>a</sup>

Yuichiro Saito<sup>a</sup>, Ryoichi Hirayama<sup>b</sup> and Kenshi Komatsu<sup>a</sup>

### Abstract

Plagl1 was identified as a novel glioma stem cell (GSC) marker and a tumorigenesis factor. Previously, we reported that Plagl1 might induce homologous recombination (HR) and it might cause higher resistance to anti-cancer therapies in GSCs. In recent study, we found additional evidences that HR repair was enhanced in GSCs and it might protect GSCs from cell death by repression of apoptosis.

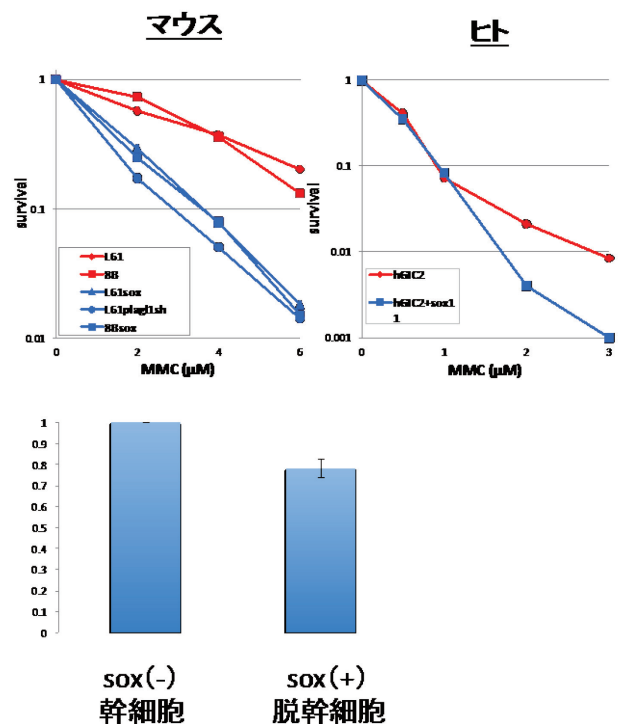
### 1. 研究の目的とバックグラウンド

グリオブラストーマの遺伝子発現解析から、新規癌幹細胞マーカーPlagl1が同定された<sup>[1]</sup>。Plagl1は単なるマーカーではなく、腫瘍形成に直接機能する幹細胞因子であり、神経分化因子Sox11によって抑制される。本研究は、このPlagl1陽性のグリオーマ幹細胞と人為的に脱幹細胞化した細胞間のDNA損傷応答を比較し、難治性グリオーマの治療抵抗性の分子メカニズムを解明することを目的とする。

### 2. 昨年度までに得られている結果

グリオーマ幹細胞(Plagl1陽性)とグリオーマ脱幹細胞(Sox11陽性)を放射線および抗癌剤で処理し、細胞の生存率を計測した結果、グリオーマ幹細胞はDNA架橋剤マイトマイシンC(MMC)に対して強い抵抗性を示した。また、グリオーマ幹細胞では放射線照射後のDNA修復の進行を示す $\gamma$ H2AXフォーカスの減衰が遅延した。これらはグリオーマ幹細胞における相同組換え修復(HR)の亢進を示唆する。さらに、MMC処理後のアポトーシスをフローサイトメトリー解析、 $\gamma$ H2AXフォーカス形成およびウェスタンブロットによるPARPの断片化で検討した結果、脱幹細胞ではアポトーシス細胞の増加が

確認されたが、グリオーマ幹細胞では認められなかった。またヒトグリオーマ幹細胞を用いて、HRが起きた細胞でのみGFPが発現するマーカー遺伝子を用いたDR-GFPアッセイを行ったところ、グリオーマ幹細胞では脱幹細胞と比較してHR活性が若干上昇していた。



(上) マウス、ヒト細胞 MMC感受性  
(下) DR-GFP解析  
L61, 8B, hGIC2: 幹細胞 その他: 脱幹細胞

### 3. 今年度の研究内容

#### DNA 損傷修復経路の解析

これまでの研究結果より、グリオーマ幹細胞はHR活性の亢進が示唆されたため、HR修復に伴うATRキナーゼの活性化について、ウェスタンブロット法によって検討した。

また、HR修復の機能が放射線線量に依存してどのように変化するかを検討した。

#### 細胞の作製



昨年度までに得られたヒトグリーマ幹細胞および脱幹細胞を用いた結果では HR の活性に大きな影響が見られなかった。この原因を探った結果、脱幹細胞でも Plagl1 の発現が若干確認された。そこで新たに脱幹細胞を作製し直した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

HR 修復の初期過程で重要な機能を有する ATR キナーゼの活性を、その基質である Chk1、Rad17 のリン酸化を指標としたウェスタンブロット法で検討した (図 3)。その結果、グリーマ幹細胞では、ガンマ線、MMC 処理により Chk1、Rad17 リン酸化の顕著な誘導が見られたが、グリーマ脱幹細胞では見られなかった (図 1)。

また、D.T. Goodhead などにより提唱された修復活性の飽和という概念”Saturable repair model”を検討した結果、HR 活性は放射線の線量に依存して不活性化したのに対して、NHEJ の活性はほとんど影響されなかった (図 2)。HR が亢進し、放射線抵抗性を呈するグリーマ幹細胞ではこの不活性化が抑制されている可能性があるため、今後はグリーマ幹細胞での応答を解析する。

最後に、昨年度までの DR-GFP アッセイの結果から、HR 活性には大きな変化が見られなかったが、Plagl1 発現がほとんど見られない脱幹細胞を複数クローン作製し、HR 活性を測定した結果、脱幹細胞で 5 分の 1 程度と、顕著な HR 活性の抑制が見られた (図 3)。以上の結果から、グリーマ幹細胞では HR 活性の亢進が顕著に起きている可能性が考えられた。今後はその亢進が放射線、薬剤抵抗性の原因となるかを HR 阻害剤などを用いて検討する。

#### 5. 参考文献

[1] Hide et al. (2009) *Cancer Res* 69:(20), 7953-7959

- a. 京大・放生研・ゲノム動態
- b. 放医研・次世代・実験治療

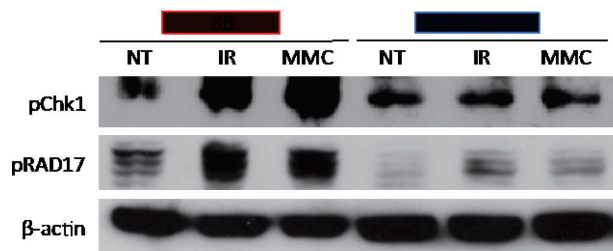


図 1 : DNA 損傷誘発後の Chk1, RAD17 のリン酸化を指標とした ATR 経路の活性化

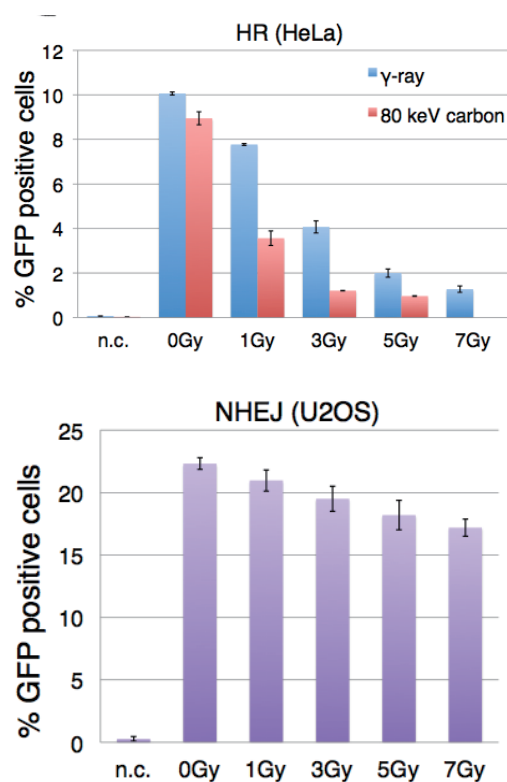


図 2 : レポーター遺伝子を用いた HR, NHEJ 活性の放射線照射による影響の検討

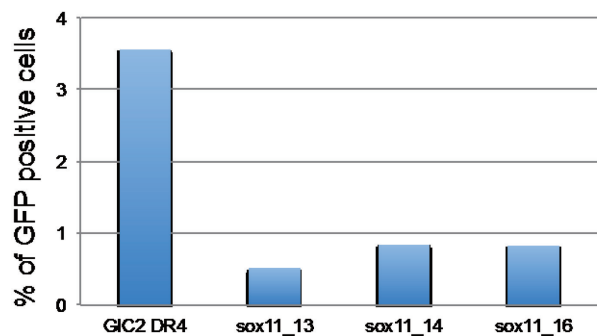


図 3 : グリーマ幹細胞、脱幹細胞の HR 活性の比較

# 重粒子線による DNA 二本鎖切断に対する初期応答の分子生物学的解析

Molecular biological analysis of early responses to DNA double strand breaks induced by heavy ion radiation

(11J494)

矢島 浩彦<sup>a,b</sup>、藤澤 寛<sup>c</sup>、中島 菜花子<sup>a,b</sup>、平川 博一<sup>a,b</sup>、Penelope A. Jeggo<sup>b,d</sup>、岡安 隆一<sup>b</sup>、  
藤森 亮<sup>a,b</sup>

H. Yajima<sup>a,b</sup>, H. Fujisawa<sup>c</sup>, N. Nakajima<sup>a,b</sup>, H. Hirakawa<sup>a,b</sup>, PA. Jeggo<sup>b,d</sup>, R. Okayasu<sup>b</sup> and A. Fujimori<sup>a,b</sup>

## Abstract

DNA double strand breaks (DSBs) induced by ionizing radiation can be repaired by two major pathways, non-homologous end-joining (NHEJ) and homologous recombination (HR). It is thought that heavy-ion radiation produces complex DSBs because of its high LET, and that the efficiency of NHEJ is diminished for repair of this kind of DSB. Although it can be assumed that the role of HR may be expanded in the response to heavy-ion radiation, evidence at the molecular level to support this notion is extremely lacking. Since an early process of HR is an exposure of 3'-single strand DNA (SSD), called DNA end resection, we analyzed the phosphorylation level of CtIP, which works in this process, and RPA that appears on the exposed SSD. Our results indicate that complex DSBs efficiently activate the DNA end resection. Up to 85 % of heavy ion-induced DSBs on tracks exhibited resection signals. Further, not only S/G2 cells, but also around 30 % of G1 cells showed the resection activity in a CtIP-dependent manner. We also found that CtIP forms foci for a prolonged period in a hypophosphorylation status after irradiation, suggesting that CtIP may have an unknown role(s) in addition to the initiation of resection.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線で誘発される損傷の中でも DNA 二本鎖切断 (DSB) は重篤な損傷であり、重粒子線による癌細胞殺傷効果も DSB 誘発が主たる要因になっていると考えられる。X 線に比べると、重粒子線によって生じた DSB は近傍に塩基損傷などが同時に生じている場合が多く (complex DSB)、この様な性質が重粒子線に特異的な生物効果を生むと考えられる。

しかし、損傷構造の違いに応じて実際に分子レベルでどの様に異なった反応が起きているかは未だに明らかではない。complex DSB がどのような初期反応を引き起こすかを明らかにする事で、初めてエンドポイントの違いがどのように生じるかが解き明かされると考えられる。

上記の観点から本研究の目的は、重粒子線によってもたらされる DNA 損傷に特異的な初期応答を明らかにすることである。初期応答としては、タンパク質のリン酸化やユビキチン化などの研究が進んでいるが、重粒子線照射に対する初期応答の研究は極めて乏しい。こうした分子レベルでの解析を着実に進める事は、医療の個別化や増感標的分子の探索を含めた重粒子線治療の高度化や宇宙放射線防護のための基礎研究として重要であると考えられる。

## 2. 昨年度までの研究結果

ヒト細胞において主要な DSB の修復系は非相同末端結合 (NHEJ: Non-Homologous End Joining) と相同組換え (HR: Homologous Recombination) によるものであり、重粒子線によって生じる DSB は NHEJ による修復の効率が低いことが知られている。そのためまず、HR へのシグナルが昂進しているかを調べた。

HR の初期過程は DNA 末端リセクションとして知られており (図 1)、そこで中心的な役割を果たす CtIP のリン酸化のレベルを検証した。また、その後に生じる RPA のリン酸化 (図 1) も同時に調べた。その結果、同じ線量では重粒子線照射によって X 線よりはるかに強いシグナルが観察された。G2 期で生じた DSB 全体の 20%程度だけが HR による修復を受ける (リセクションを受ける) と考えられている X 線の場合とは異なり、重粒子線によって粒子線の飛跡上に生じた DSB の~85 %はリ

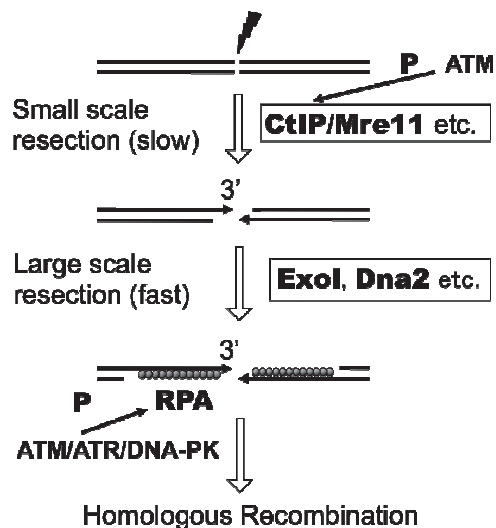


図1. HRの初期過程、DNA末端リセクションの模式図。P: リン酸化反応。

セクションを受けていた。以上から、個々の損傷の質の違いによって X 線とは異なる細胞応答が引き起こされていることが実証できた。さらに細胞周期を解析した結果、G1 期細胞の約 30 %が重粒子線照射の後にリセクション活性を示すことが明らかになり、マイクロホモロジーを利用した末端結合 (MMEJ) 等によって修復されると考えられる。また、クロマチン構造の変換に関与する RNF20 が、RPA のリン酸化には必要だが CtIP のリン酸化には必要ないことを示す結果も得られている。

### 3. 今年度の実験内容

昨年度と同様に、鉄線 (LET: 200 keV/μm) と炭素線 (LET: 70 keV/μm) でU2OS, HeLaなどのヒト培養細胞を主として照射した。一定時間おいた後に回収し、細胞抽出液を調製してウェスタン・ブロットによって解析した。また、チャンバースライド上に増殖させた細胞を照射し、蛍光抗体法によって各タンパク質を可視化し損傷応答を観察した。

### 4. 今年度の研究成果

G1 期細胞に見られるリセクション反応をさらに解析し、これも CtIP に依存していることを明らかにした(図2)。この結果を加え、これまでの結果をまとめて DNA repair 誌に発表した。概略を図3に示す。さらに、照射後の高度リン酸化の時期を過ぎた後に CtIP

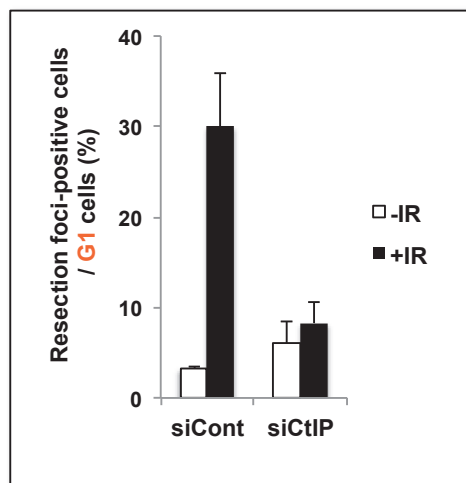


図2. G1 期リセクションの CtIP 依存性。siCont: 対照 U2OS 細胞。siCtIP: CtIP ノックダウン U2OS 細胞。

がフォーカスを形成し長時間に渡って維持されており、その間に低レベルのリン酸化を受けているなど、CtIP の新たな機能を示唆する結果も得られており解析を進めた。以上から、3年目となった本課題の、重粒子線に対する細胞の初期反応を明らかにするという目的の主要なところは達成できたと考えている。

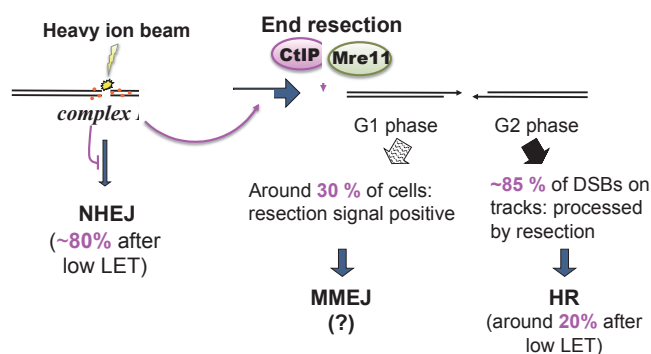


図3. これまでの成果のまとめ。

- 放医研 重粒子医科学センター
- 放医研 国際オープンラボラトリー
- 東大院 工学系研究科
- サセックス大学

# Genetic Control of the DNA-Repair Response to Photon and Hadron-Particle Radiation (11J495)

Christopher Allen<sup>\*1,2</sup>, Hirokazu Hirakawa<sup>1</sup>, Nakako Nakajima<sup>1</sup>, Maurice King<sup>2</sup>, Sophia Moore<sup>2</sup>, Mayumi Sugiura<sup>1</sup>, Yuko Hoki<sup>1</sup>, Ryoko Araki<sup>1</sup>, Masumi Abe<sup>1</sup>, Ryuichi Okayasu<sup>1</sup>, Jac A. Nickoloff<sup>1,2</sup> and Akira Fujimori<sup>1</sup>

## Abstract

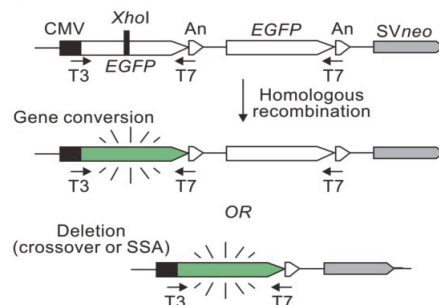
DNA damage caused by radiation or genotoxic chemicals can cause genome instability which is a hallmark of cancer cells. Thus, cancer cells that survive cancer treatment may display even greater genome instability than untreated cancer cells, and this could drive tumor progression to more invasive and/or metastatic states. Inherited cancer predisposition syndromes are often caused by defects in specific DNA repair pathways. Normal cells have stable genomes with very low mutation rates. Several mutations in key genes are required to convert a normal cell to a cancer cell, thus acquisition of a “genome instability” (mutator) phenotype is often an early step in carcinogenesis. Low and high LET ionizing radiation (IR) has immediate genetic effects (mutation, homologous recombination, chromosomal abnormalities). We previously determined that low and high LET IR also induces delayed genetic effects, including delayed homologous recombination (DHR). In the past year we determined that DHR persists for ~2 weeks and then resolves, and we initiated studies to explore the mechanism(s) underlying radiation-induced DHR by performing whole-exome DNA sequencing in cells that display DHR following low or high LET IR exposure and in unirradiated control cells.

## Background and Objectives

Genome instability is a critical feature of cancer cells and it can be induced by radiation and other agents that induce DNA damage. Genome instability can be induced immediately after DNA damage induction, potentially reflecting mis-repair of DNA lesions. Such mis-repair may reflect difficulties in repairing certain types of damage, such as complex (clustered) damage created by high LET IR. Alternatively, if damage induces mutations within DNA repair genes, the resulting DNA repair defect(s) could result in delayed genome instability. The objectives of the experiments are to define the period in which delayed genome instability occurs following IR exposure, and to investigate the mechanism(s) underlying delayed genome instability.

## Activities and Results in FY2013

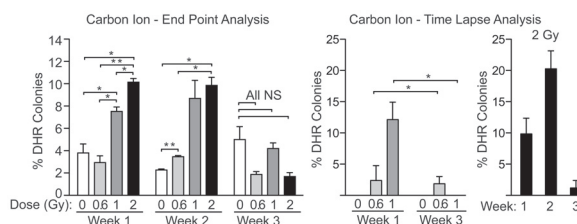
We previously scored DHR using a colony-scoring assay (“end-point assay”) in which a derivative of human colorectal carcinoma RKO cells were



**Fig. 1. Strategy for detecting delayed instability at the GFP locus.** (A) The HR substrate has 1,137-bp direct repeats [700-bp GFP and 437-bp poly(A) signal sequences] separated by 225 bp and SV40 promoter-driven neo. The XhoI frameshift mutation (black bar) inactivates the upstream GFP. HR products include gene conversion of the XhoI site and deletions by crossover or SSA. PCR primers targeted to T3 and T7 promoter sequences amplify GFP in both types of recombination products.

engineered with a GFP direct repeat HR substrate integrated as a single copy in a unique chromosomal locus [1] (Fig. 1). The derivative, termed RKO36, can be used to assay DHR and other delayed events including mutation, chromosome instability, and reduced clonogenic survival (delayed death) [2, 3]. Importantly, DHR was found to be a novel form of delayed genome instability that is not associated with either delayed chromosomal instability or delayed death [1].

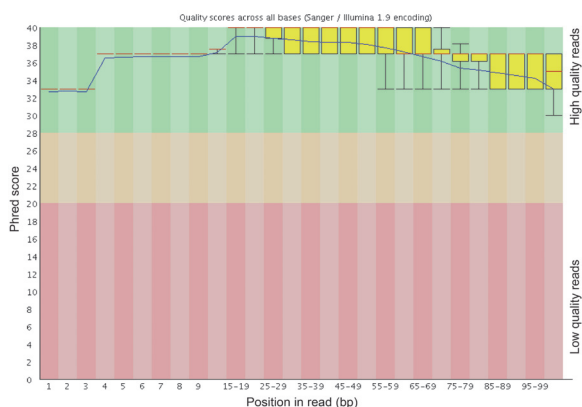
In the current study we measured carbon ion radiation induced DHR by the standard endpoint assay and in parallel, by a time-lapse microscopy assay. Both assays were performed over a 3-week period after irradiation. Both assays showed similar patterns, with DHR evident during weeks 1 and 2, but reduced to background levels during week 3 (Fig. 2). Similar



**Fig. 2. DHR persists for 2 weeks and then resolves.** Values are averages of 3 determinations (+/- SEM). \* indicates P<0.05; \*\* indicates P<0.01 (t-tests).

results were seen with X-rays (not shown).

To investigate potential mechanisms that might drive DHR, we used Next-Generation Sequencing to determine the spectra of mutations in the exomes of RKO36 cells that had been irradiated with equitoxic doses of X-rays (3 Gy) or carbon ions (1 Gy) and manifested a DHR phenotype (GFP<sup>-</sup> cells that became GFP<sup>+</sup> within 7 days after irradiation). Unirradiated GFP<sup>-</sup> cells were used as a control. Paired end sequencing of 100 bp exome-enriched fragments yielded 150-200X coverage of the entire exome. The quality of the sequencing reads was assessed using Phred quality score analysis [4]. A Phred score of 30 or more yields >99.99% confidence that the base pair calls are accurate and a Phred score of 40 yields a 99.999% confidence level. We found that the quality of the sequencing for our samples was excellent. For example, in the Carbon IR sample, the Phred score was >28 (lower limit for quality control) across each 100 bp read, averaging approximately 36 and falling to 34 near the end of the read (Fig. 3). The quality score distribution over all sequences for this sample was calculated as 38.



**Fig. 3. High quality Next-Generation sequencing data.** Phred scores are plotted vs position of sequence in 100 bp reads. All sequence reads were very high quality (green region).

The sequences were mapped against Human Genome reference data (NCBI). An annotated table of synonymous, non-synonymous, and insertion/deletion mutations was generated using software programs BWA, GATK and ANNOVAR [5-7]. Subsequent data processing identified 543 and 413 non-synonymous mutations that are unique to the carbon-ion and X-ray data sets, respectively, that were not found in the

unirradiated cells nor in the reference database of frequent SNPs. These data sets represent the first exome-wide, mutation signatures associated with DHR induced by heavy-ion and X-ray irradiation.

Preliminary analysis of these data from the carbon ion treated cells identified unique non-synonymous mutations in the AKT3 oncogene (stress response signaling protein) and XRCC4 (DNA repair protein). In the X-ray data we found a unique, non-synonymous mutation in the PARP superfamily member, PARP10. PARP proteins are known to be involved in DNA repair [8]. Taken together our preliminary findings suggest that mutations in the DNA damage response network might contribute to delayed genomic instability, manifested in our studies as DHR or delayed mutation. These data will form the basis future collaborative grant applications.

## References

1. Huang, L., et al., Ionizing radiation induces delayed hyperrecombination in mammalian cells. *Mol. Cell. Biol.*, 2004. 24: p. 5060-5068.
2. Durant, S.T., et al., UV radiation induces delayed hyperrecombination associated with hypermutation in human cells. *Mol. Cell. Biol.*, 2006. 26: p. 6047-6055.
3. Huang, L., et al., Targeted and non-targeted effects of low-dose ionizing radiation on delayed genomic instability in human cells. *Cancer Res.*, 2006. 67: p. 1099-1104.
4. Ewing, B., et al., Base-calling of automated sequencer traces using phred. I. Accuracy assessment. *Genome Res.*, 1998. 8(3): p. 175-85.
5. Li, H. and R. Durbin, Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, 2009. 25(14): p. 1754-60.
6. DePristo, M.A., et al., A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat. Genet.*, 2011. 43(5): p. 491-8.
7. Wang, K., M. Li, and H. Hakonarson, ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.*, 2010. 38(16): p. e164.
8. Ame, J.C., C. Spenlehauer, and G. de Murcia, The PARP superfamily. *Bioessays*, 2004. 26(8): p. 882-93.

- 
1. NIRS, Japan
  2. Colorado State University, USA

## 重粒子線のトラック構造の広がり と 生物効果

### Track structure of heavy-ion beams and it's radiobiological effects

(11J496)

古澤 佳也<sup>a</sup>、中島 菜花子<sup>a</sup>、横谷-渡辺 立子<sup>b</sup>、山下 慶<sup>a,c</sup>、平山 亮一<sup>a</sup>

Y. Furusawa,

NI. Nakajima, R. Yokoya-Watanabe, K. Yamashita, R. Hirayama

#### Abstract

It is unclear how energy deposition and energy distribution of heavy-ion tracks contribute to biological effects. DNA Double Strand Breaks (DSBs) are most critical damage for cell survival after irradiation. To quantify the magnitude of DSBs induced by heavy ions, we visualized the DSBs of heavy-ion trajectories in human fibroblasts by with staining anti- $\gamma$ H2AX antibody or anti-53BP1 antibody. Then the density and distribution of DSBs following heavy ion irradiation in cell nuclei were calculated using ImageJ. Non-cycling NHEJ defective human fibroblasts were irradiated with heavy ions of carbon, silicon and iron with LETs of 24, 128 and 442 keV/ $\mu$ m that were provided by 115 MeV/u. The density of DSBs within the Si ion track was higher than of the Fe ion. This result may illustrate why radiation with an LET of around 150 keV/ $\mu$ m has the greatest RBE for cell killing.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線を用いた研究の多くは LET と線量に対する効果に着目している。同一 LET で加速イオン種が異なれば生物効果が異なることを暗示する結果も見受けられるが、トラック構造あるいは飛跡に沿ったイオン化密度と生

物効果の関係について系統的に解析したものはほとんどない。生物種やエンドポイントが異なれば効果も異なるので、過去のデータから解析することも困難である。このような状況で LET が同じでも粒子種によって効果が異なるのは、そのトラック構造が関与していると考えられる。イオン化密度の異なる部分では放射線の直接効果と間接効果のバランスが影響している可能性もある。そこでエンドポイントをそろえ、近似したトラック構造を持つ同一速度あるいは同一核子当りエネルギーで異なったイオン種ビームで、生物効果の違いを化学的レベル、DNA レベル、染色体レベル、細胞レベルで検討する。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

始めにエネルギーを 115MeV/u に揃えた He150・C135・Ne135・Si135・Ar135・Fe200 のヒト正常繊維芽細胞に対する生物効果をコロニー形成法で計測した。次に、核種の違いによる DSB 発生量・質の違いの解析を試みた。DSB は放射線が引き起こす DNA 損傷の中で最も重篤な傷であり、DSB 量は最も生物効果に影響を及ぼすと考えられている。まず、重粒子線による DSB を生物核内で視覚化するため、重粒子線を細胞核に対して水平に照射した。DNA 修復の影響を防ぐため、照射対象

は接着障害によって休止期に同調した XLF(NHEJ)欠損ヒト繊維芽細胞を用いた。照射 30 分後、細胞を固定・抗  $\gamma$ H2AX 抗体で蛍光免疫染色し、高解像度蛍光顕微鏡で観察した。H24 年度では、トラックの周り（ペナンプラ領域）にできる  $\gamma$ H2AX フォーカスの特性を解析した。トラック中心(コア)に近い部分では重粒子線に特徴的な  $\gamma$ H2AX フォーカスが密集してできるクラスターが多く、コアから離れた領域には X 線によるものと似たシンプルな形状の  $\gamma$ H2AX フォーカスが観察され、イオン化による DSB はクラスターを形成し、 $\delta$  線による DSB はシンプルなフォーカスを形成することを示唆する結果が得られた。

### 3. 今年度の研究内容

H25 年度は、コア DSB 分布の定量を検討した。蛍光顕微鏡で取得した画像から、画像解析ソフト ImageJ を用いて  $\gamma$ H2AX 蛍光輝度を数値化し、粒子の進行方向を Y 軸として、Z 軸を核全体の輝度の平均値、X 軸をトラックの横への広がりを算出した。図 1 は Fe 線 500 keV/u のトラック例(図 1a)と ImageJ による 3D 輝度分布である(図 1b)。Y 軸の輝度分布平均値を算出すると、 $\gamma$ H2AX フォーカスが核内で連続してできていれば、トラック中心の輝度平均が 100 に近くなり、不連続であれば平均値は低くなる。また、ペナンプラ領域の  $\gamma$ H2AX フォーカスが複数あれば X 軸の

横への  
広がりが  
大きくなる

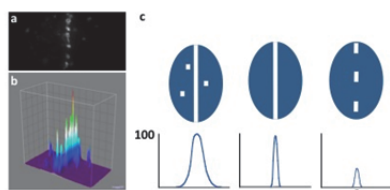


図1  $\gamma$ H2AX輝度の数値化 a. 鉄線500keV/ $\mu$ mを水平照射したヒト繊維芽細胞核の典型的  $\gamma$ H2AXトラック b. a. の  $\gamma$ H2AX輝度分布3Dグラフ c.  $\gamma$ H2AX輝度2次元分布 トラックの横への広がり、密度の違いがそれぞれ下のグラフのように表される。

(図 1 c)。図 1 の輝度分布平均が図 2 である。LET の異なる炭素線では輝度平均は LET に比例して変化し、この解析が重粒子線の細胞核への影響を定量評価する方法として有用であることを示している。

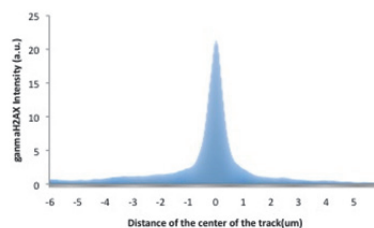


図2 XLF欠損細胞、鉄線500keV/ $\mu$ m照射の  $\gamma$ H2AX輝度分布、20トラック分の平均値

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

C135, Si135, Fe200 について、同様に蛍光輝度分布解析を行った(図 3)。C線 (24 keV/ $\mu$ m) はトラック中心の輝度平均が低く、すなわち DSB 発生の密度が低く、トラックの横への広がりが大きい結果となった。Si 線 (128 keV/ $\mu$ m) は、Fe 線 (442 keV/ $\mu$ m) よりトラック中心部の輝度平均が高く、横への広がりが少ない。すなわち Si 線はより局所的に高い密度で DSB を引き起こしていることが示された。この結果は、Si 線の RBE が Fe 線より高いことを説明する要因の一つであると考えられる。

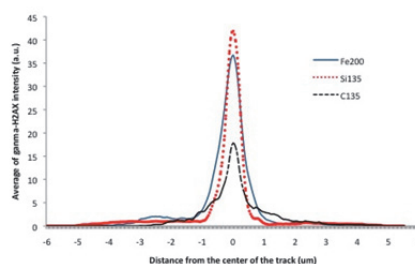


図3 C135, Si135, Fe200の輝度解析分布の比較

- a 放射線医学総合研究所
- b 日本原子力研究開発機構
- c 千葉大学大学院(連携大学院)

# Intercellular Communication and Heavy-Ions-Induced Bystander Effects (12J497)

**N. Autsavapromporn<sup>1,2\*</sup>, C. Liu<sup>2</sup>, T. Murakami<sup>2</sup> and M. Suzuki<sup>2</sup>**

**ABSTRACT:** Radiotherapy is one of the most commonly used treatments for cancer, particularly for heavy ions. However, the mechanism underlying the response between irradiated cancer cells and neighboring normal cells are poorly understood. Using the layers tissue culture strategy, human glioblastoma cells (T98G) were irradiated with a single dose of 6 Gy or doses divided into 3 fractions given at consecutive days ( $3 \times 2$  Gy) of high-LET carbon ions (LET~76 keV/ $\mu$ m). Within 10-20 min after irradiation, the cells were trypsinized and co-cultured with NB1RGB fibroblasts in the presence or absence of gap-junction inhibitor (AGA) for 4 h. During this time, irradiated cancer and bystander cells were grown on either side of an insert. Bystander cells were then harvested and assayed for clonogenic survival, micronucleus formation or allowed to grow for 10 weeks and assayed for induction of DNA damage, mutation and protein oxidation. We found that the bystander cells that co-cultured with T98G cells exhibited reduced cloning efficiency and an increased of micronucleus formation. Interestingly, treatment with AGA shows a significant increase of survival and decrease of micronucleus formation. Furthermore, the progeny of bystander cells that co-cultured with T98G cells for 10 weeks showed that there was induction of DNA damage, mutation frequency and protein oxidation. However, the level of DNA damage and mutant frequency is reduced if there is treatment with AGA. Overall, these findings indicated that intercellular communication and oxidative metabolism amplifies the stressful effects in bystander cells and their progeny.

**KEY WORDS:** Gap Junction Intercellular Communication, Bystander Effects, Genomic Instability, Carbon Ions

## BACKGROUND AND OBJECTIVE FOR THIS EXPERIMENT

Recently, radiotherapy using high linear energy transfer (LET) is the most effective treatment for cancer, particularly carbon ions. During carbon radiotherapy, it is more likely that an individual will be partially rather than wholly exposed to ionizing radiation (IR). It has been generally accepted that to elicit an important biological response, the energy from IR must be deposited in the direct DNA damage in the target cells; that is bystander cells that neighbor targeted cells would be unaffected. However, observation made over the past 20 years have clearly confirmed that the biological effects of IR are not confined to the cells that has been directly targeted by IR, but involve a number of bystander effects and delay effects. Whereas intercellular communication of signaling molecules via gap-junction or soluble extracellular mediated factors that lead to cell death among irradiated tumor cells, between irradiated and bystander tumor cells, and between irradiated tumor cells and bystander normal cells, would be beneficial in the treatment of some conditions.

The transmission of stressful effects from irradiated tumor cells to normal bystander cells and the persistence of such effects in their progeny would have profound implication for long term health risks of exposure to IR. The mechanism of the bystander effects is not yet clear. However, there is evidence indicating that IR-induced bystander effects might have been at least three different pathways to mediate the expression of bystander signaling from irradiated cells: gap junction communication, soluble factors released from irradiated cells or oxidative metabolism. However, the biological and molecular events underlying the role of intercellular communication

between carbon-irradiated cancer cells and bystander normal cells remain largely undefined. Our experiments were aimed at evaluating this concept.

## MATERIALS AND METHODS

### 1. Cells

-Confluent density-inhibited normal human fibroblasts (NB1RGB)

-Confluent human glioblastoma (T98G) cells

### 2. Radiation Types

290 MeV/u carbon ions (LET ~76 keV/ $\mu$ m)

### 3. Cell survival assay

Cells were assayed for colony formation immediately after exposure or following various incubation periods at 37°C.

### 4. Induction of DNA damage

Assayed by micronucleus formation using the cytokinesis block technique. At least 1000 cells/treatment were examined and micronuclei in binucleated cells were considered for analysis.

### 5. Inhibition of gap junction communication

18- $\alpha$ -glycyrrhetic acid (AGA) was added at non-toxic concentrations (50  $\mu$ M) 30 min before exposure and remained until analyses.

### 6. Protein oxidation analysis

The OxyBlot Oxidized Protein Detection Kit was used.

### 7. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT) mutagenesis analysis

Mutation induction was measured as 6-thioguanine resistant clones at the *hpert* locus.

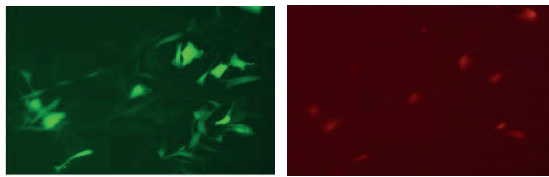
## ACTIVITIES AND RESULTS IN FY 2012-2013

### 1 Functional gap-junction communication coupling between T98G and NB1RGB cells: To assess functional

<sup>1</sup> Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200 THAILAND; <sup>2</sup> Research Program for the Application of Heavy-Ions in Medical Sciences, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, 263-8555 JAPAN; \*Corresponding author (E-mail: autsavapromporn186@gmail.com)

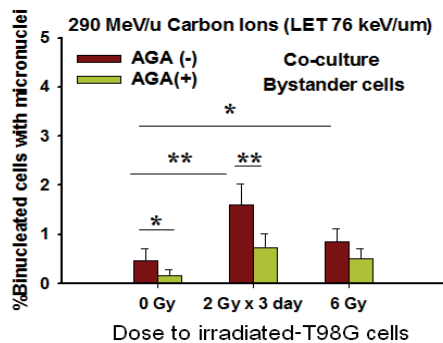


gap-junction coupling between cancer cells and normal human cells, typically donor cells are loaded with a junction-permeable fluorescent dye (calcein-AM) and a cell tracker fluorescent dye (Cell Tracker Orange CMTMR). Labeled and unlabeled cells are then mixed and cultured at confluent state. After 4-6 h, if gap-junctions from between donor and receiver cells, calcein will spread into receiver cells, and then laterally through gap-junction into adjacent cells. The donor cell is identified by the CMTMR (which is restricted to the donor cell). The degree of coupling is reflected in the number of instances of dye spread to receiver cells, and to how many other receiver cells the day has spread (Fig. 1).



**Fig. 1** Transfer of calcein (green dye) from human glioblastoma T98G cells to normal human skin fibroblasts NB1RGB cells. T98G cells were loaded with calcein and CMTMR (Orange dye) and mixed with NB1RGB cells at a ratio of 5:95. By 4h, calcein was communicated to neighboring cells.

**2 Use of the layered tissue culture strategy to investigate carbon ions-induced bystander effects:** Irradiated T98G cancer cells were harvested within 10-20 min after exposure to 6 Gy either single dose or fractionated dose (2 Gy × 3 days) from carbon ions. Then, they are seeded on the top side of the insert with bystander NB1RGB cells growing on the bottom side of the insert. After 4 h of co-culture, the bystander cells were harvested and were seeded to assay for colony formation and micronucleus formation.

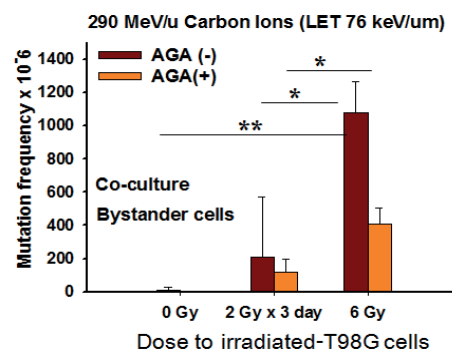


**Fig. 2** Micronucleus formation of bystander NB1RGB fibroblasts in layered co-culture with carbon-irradiated T98G cancer cells. (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ ,  $n=5$ ).

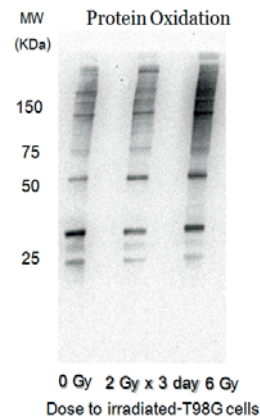
Clearly, Fig. 2 shows that the bystander effect occurs in both the direct-single and fractionated doses compared with the control. However, the micronucleus formation from bystander NB1RGB cells receiving fractionated irradiation gave higher than single-dose irradiation. Interestingly, inhibiting of gap-junction with AGA against the toxic effects in both conditions. Together, these data

indicated that GJIC amplifies the stressful effects of high-LET carbon ions.

**3. Use of the layered tissue culture strategy to investigate carbon ions-induced long-term effects (genomic instability):** Irradiated T98G cancer cells were harvested within 10-20 min after exposure to 6 Gy either single dose or fractionated dose (2 Gy × 3 days) from carbon ions. Then they are seeded on the top side of the insert with bystander NB1RGB cells growing on the bottom side of the insert in the presence and absence of gap-junction inhibitor (AGA). After 4 h of co-culture, the bystander cells were harvested and seeded in 75 cm<sup>2</sup> flasks. Following 10 weeks, the progeny of bystander cells were harvested and assayed for mutation and protein oxidation.



**Fig. 3** Mutant frequencies at hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (*HPRT*) in the progeny of bystander cells following 20 population doublings after irradiation (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.001$ ,  $n=4$ )



**Fig.4** Persistence of oxidative stress in the progeny of bystander cells those were detectable at 20 population doublings after irradiation: The level of protein carbonylation.

Fig. 3 shows that the progeny of bystander normal NB1RGB cells that had been in co-cultured with T98G cancer cells exposed to high-LET carbon ions were effective at inducing of mutation that were detectable at 10<sup>th</sup> week after co-culture, especially in fractionated dose. However, the genomic instability is reduced if GJIC is interrupted by gap-junction inhibitor AGA treatment. Consistent with the above results, an increase in the levels of protein carbonylation was observed (Figure 4),

indicating that an increase reflected enhanced oxidative stress that likely results from excess reactive oxygen species (ROS) generation caused by perturbed oxidative metabolism and their persistence in the progeny of bystander cells. Taken together, these findings indicated that intercellular communication and oxidative metabolism amplifies the stressful effects in bystander cells and their progeny.

### **CONCLUSIONS**

In conclusion, our data highlight the importance role of radiation dose and radiation quality (LET) in non-targeted effects that are triggered under conditions wherein all cells or a small fraction of cells in the population is irradiated. Characterizing the nature of the communicated molecules between the cells would have translational implications in radiotherapy and the formulation of countermeasures against the toxic effects of ionizing radiation.

### **ACKNOWLEDGEMENT**

This research were supported by Japan Society for the Promotion of Science and Research Program for the Application of Heavy-Ions in Medical Sciences, National Institute of Radiological Sciences

### **PRESENTATIONS**

- 1) **Autsavapromporn N.**, Suzuki M., Liu C., and Murakami T., Short-and Long-Term Effects from the Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Non-Irradiated Human Cells: Implication for Radiotherapy and Space Radiation, Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013 (May 15-18, 2013), Chiba, **JAPAN**
- 2) **Autsavapromporn N.**, Suzuki M., Liu C., and Murakami T., Intercellular Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Non-Irradiated Bystander Fibroblasts: The Impact of Fractionated Irradiation, 52<sup>nd</sup> Annual Conference of the Particle Therapy Co-operative Group (June 2-8, 2013), Essen, **GERMANY**
- 3) **Autsavapromporn N.**, Suzuki M., Liu C. and Murakami T., What We Know About the Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Bystander Human Fibroblasts, 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Radiation Research Society (September 14-18, 2013), New Orleans, Louisiana, **USA**

蛍光修飾ヌクレオチドを用いた  
放射線による生体分子の損傷量評価手法に関する研究

Study of the technique to evaluate amount of bimolecular damage by the radiation  
using the fluorescence modification oligonucleotide  
(12J499)

松尾陽一郎<sup>a</sup>、岡田翔太<sup>a</sup>、戸田圭哉<sup>a</sup>、  
泉佳伸<sup>a</sup>、安田仲宏<sup>a</sup>、清水喜久雄<sup>b</sup>、古澤佳也<sup>c</sup>

Y. Matuo<sup>a</sup>, S. Okada<sup>a</sup>, K. Toda<sup>a</sup>, Y. Izumi<sup>a</sup>, N. Yasuda<sup>a</sup>, K. Shimizu<sup>b</sup> and Y. Furusawa<sup>c</sup>

**Abstract**

We have developed an assessment method employing oligonucleotide samples consisting of several dozen base pairs and subjected to fluorescence modification, with a fluorescent image analyzer or fluorescent microscope used to measure the amount of radiation-induced damage. When no oligonucleotides are broken, the oligonucleotide, fluorescence modification molecule and quenching material are identical molecules. The optical energy conferred on the fluorescence modification molecule is transferred to the quenching material, and is released as thermal energy. This means that fluorescence is inhibited even when exposed to excitation light. However, if there is damage to oligonucleotides such as breakage, the inhibiting effect of quenching material is suppressed, and fluorescence is emitted. This means that with exposure to an excitation light, the amount of radiation-induced oligonucleotide breakage can be assessed based on the amount of fluorescence emitted.

**1. 研究の目的とバックグラウンド**

放射線による生体分子の損傷を高感度・簡便に検出する手法として、数十塩基程度のオリゴヌクレオチドを蛍光修飾したサンプルを用い、放射線による損傷量を蛍光分光光度計や蛍光顕

微鏡などで読みとり評価する手法を開発する。5'末端を蛍光修飾分子(6-FAM: 6-Carboxyfluorescein)で、3'末端をクエンチャー物質(TAMRA: Carboxytetramethyl-rhodamine)で修飾したオリゴヌクレオチドを緩衝液に溶解したものをサンプルとする。オリゴヌクレオチドに切断が生じていない状態では、オリゴヌクレオチドと蛍光修飾分子とクエンチャー物質は同一鎖上にあり、蛍光修飾分子に与えられた光エネルギーが分子内励起移動によりクエンチャー物質へ移動し、熱エネルギーとして放出されると考えられる。従って、励起光を照射しても蛍光は抑制される。しかしながら、オリゴヌクレオチドに切断などの損傷が生じれば、クエンチャー物質による抑制効果が抑えられて蛍光が発せられると考えられる(Fig.1)。このことから、放射線照射によるオリゴヌクレオチドの切断量は、励起光を照射した場合の蛍光強度を介して評価できると考えられる。異なる線種によるヌクレオチドの損傷の頻度を評価することへの適用性について検討するために、蛍光修飾ヌクレオチドに対し、粒子線及びガンマ線を照射し、蛍光修飾ヌクレオチドの切断に伴って生じる蛍光強度を測定した。

**2. 今年度の研究内容**

両端を 6-FAM と TAMRA で修飾したオリゴヌクレオチドをサンプルとして使用した。配列は[6-FAM] TCATCCTAGTCCTGT - TGCTGCCAAGCT [TAMRA] である。6-FAM 及び TAMRA の構造式を Fig.2 に示す。サンプルは TE 緩衝液に溶解し、濃度は 100 μM であ

る。HIMACにおいて、ヘリウム粒子線 (150MeV, LET : 2.2 keV/ $\mu$ m) をバイナリーフィルター無しで照射した。吸収線量は0.01 Gy - 10.0 Gyである。比較のために、大阪大学産業科学研究所のコバルト 60 照射施設の<sup>60</sup>Co線源を用い、0.1Gy - 10.0Gyのガンマ線を照射した(線量率 : 0.16、1.6 Gy/min)。ヘリウム粒子線およびガンマ線の照射は常温にて行い、輸送時は-20℃に保った。照射したサンプルを1cm角の石英セルに挿入し、蛍光分光光度計(F-4500、日立ハイテック)により、6-FAMの至適励起波長494nmの励起光を照射し、最大蛍光波長516nmの蛍光強度を計測した。計測条件は、励起・蛍光側スリット幅:10nm、スキャンスピード2400nm/min、ホトマル電圧400Vである。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

本手法では液体状態の蛍光修飾オリゴヌクレオチドの測定を室温環境下(25℃)で行う。これらのサンプルを室温で保管した場合の蛍光強度の安定性を明らかにする必要がある。Fig.3は、約4時間の常温環境下でも蛍光修飾オリゴヌクレオチドが安定であることを示している。実際の測定に要する時間が数分であることを考えると、常温での測定に問題がないといえる。

Fig.4 に、ヘリウム粒子線および $\gamma$ 線を照射した場合の6-FAMの蛍光強度(未照射のサンプルの蛍光強度を1とした場合の比)を示す。ガンマ線、ヘリウム粒子線ともに吸収線量の増加に伴って蛍光分子FAMの蛍光強度が増大すること、また、ガンマ線と比較して生物効果の高いヘリウム粒子線の方が同一線量でも蛍光強度が強いことが示された。本結果は低線量放射線による生体分子の切断量が蛍光を介して評価できること、また線種の違いを区別して評価できる可能性があることを意味している。一方で、20mGy以降は、蛍光強度が一定となる結果が得られた。吸収線量に対し蛍光強度が一定となる要因としてFAMの放射線分解などの理由が考えられる。今後、FAMの放射線分解についての検討、および一本鎖・二本鎖の蛍光修飾ヌクレオチドを合成し、一本鎖切断と二本鎖切断を区別した評価が可能かどうかを検討する計画で

ある。

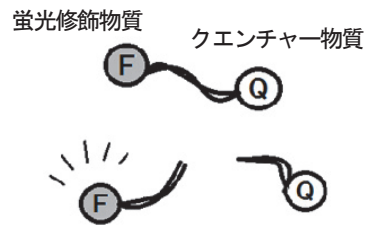


Fig.1 蛍光修飾オリゴの概念図。(上) クエンチャー物質の抑制が効いた状態、(下)切断が生じ、クエンチャー物質による抑制が抑えられ蛍光が観測できる状態。

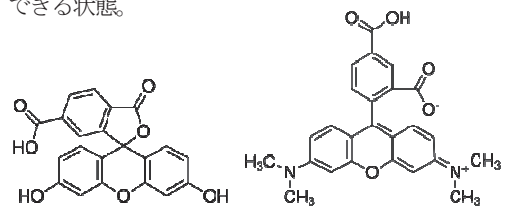


Fig.2 (左) 6-FAM: 6-Carboxyfluorescein, (右) TAMRA: Carboxytetramethylrhodamine.

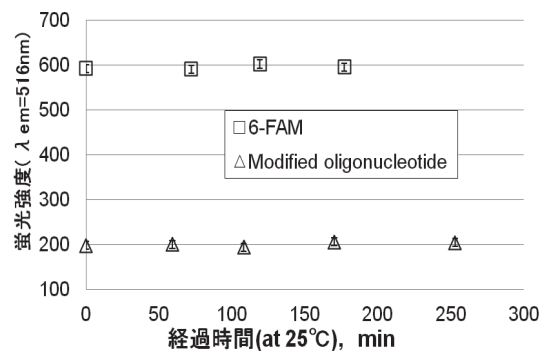


Fig.3 常温でサンプルを保管した場合の蛍光強度変化 ( $\lambda_{ex}=494nm$ ,  $\lambda_{em}=516nm$ 、 $N=5$ 、エラーバーはSD)

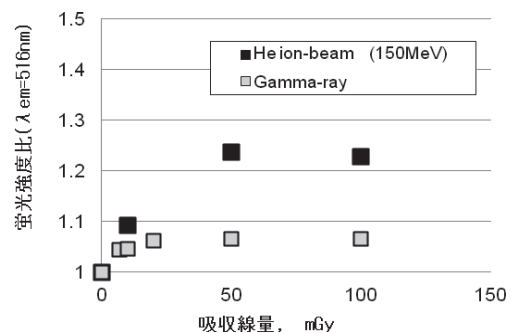


Fig.4 ガンマ線およびヘリウム粒子線照射の場合の6-FAMの蛍光強度比 ( $\lambda_{ex}=494nm$ ,  $\lambda_{em}=516nm$ )

- 福井大学附属国際原子力工学研究所
- 大阪大学 ラジオアイソトープ総合センター
- 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

物理 · 工学班  
Physics and Engineering



## 重粒子線治療照射法に関する総合的研究

### General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC clinical trial (13H005)

松藤成弘、岩田宗磨<sup>i</sup>、稲庭拓、兼松伸幸、古場裕介、福田茂一、古川卓司、溝田学、ほか

N. Matsufuji, S. Iwata<sup>i</sup>, T. Inaniwa<sup>i</sup>, R. Ogata, N. Kanematsu, Y. Koba, S. Fukuda, T. Furukawa, M. Mizota, *et al.*

H005 is aimed at conducting experimental studies required from ongoing carbon ion radiotherapy. This year, much effort was put on the practical issues such as acquisition of fundamental data needed in updating the treatment planning system and in the scanning irradiation. In addition, properties of the irradiation field were investigated together with developing new detection modalities.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題は炭素線治療照射を高度化し推進するための研究を行うことを目的とする。治療環境で実験を行い、治療の高精度化・最適化に必要な情報を得ることが要求される。課題に含まれる研究テーマが多いので、今年度の結果については主なものを抜粋して報告する。

#### 2. 前年度の主な結果

- ・ XiO-N 線源データ取得
- ・ 新治療棟のスキヤニング照射野整備
- ・ 照射野効果の測定
- ・ 多層電離箱開発・校正 など

#### 3. 今年度の研究内容と成果

##### 【XiO-N 積層原体照射コミッションング】

昨年度より一部の症例に対して導入した拡大照射用高精度治療計画装置 XiO-N のさらなる適用拡大を目指し、XiO-N を利用した積層原体照射法のコミッションングを行った。H005 のマシンタイム内で

は詳細な線量分布測定を行うことにより、XiO-N で計画した治療計画データによる照射機器パラメータ、飛程補償フィルター、患者コリメータが適切に転送・製作・動作されていることを検証した。これらの結果から本年度10月より XiO-N を利用した積層原体照射の治療運用を開始した。さらに順次、従来の治療計画から XiO-N へ移行を行い12月にはすべての拡大照射の治療計画は XiO-N で行われるようになった。

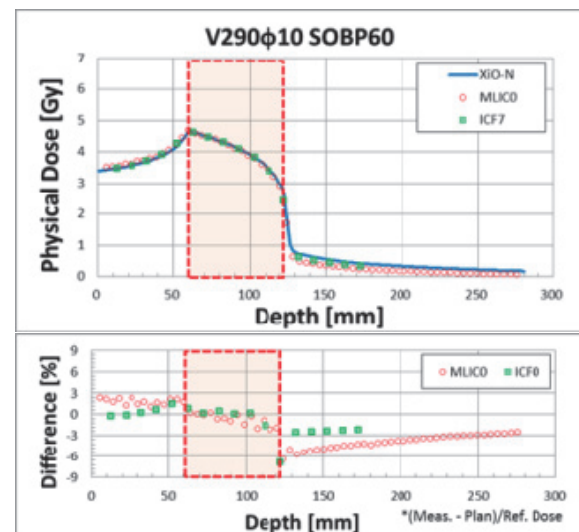


図 1 XiO-N による治療計画分布の検証例

##### 【水平 350 MeV/u ビームのコミッションング】

現在、HIMAC 拡大照射に利用しているビームエネルギーは水平方向 290, 400, 430 MeV/u、垂直方向 290, 350, 400 MeV/u となっており 350 MeV/u ビームは垂直のみの利用となっている。スキヤニング照射が可能な新治療棟の研究棟の設立により HIMAC 拡大照射法の治療へのビーム供給は従来のシンクロトロン 2 リング供給から 1 リング供給となる機会が

大きく増えた。1 リング供給にて水平・垂直のビーム供給を行う場合、水平・垂直が同じエネルギーであれば、ビームエネルギー変更に時間を要しないというメリットが生じる。従って水平方向 350 MeV/n のビームが利用できれば、290, 400 MeV/n に加え 350 MeV/n の水平、垂直方向の共通利用が可能となる。さらにビームの質の観点からも利用できるビームエネルギー間隔は狭い方がよいことから水平 350 MeV/u ビームの導入を目指した。

H005 のマシンタイム内では水平 350 MeV/u ビームの平坦度照射野条件作成、治療計画データの取得、治療計画の線量分布検証を行った。これらの結果から来年度より水平 350 MeV/u ビームの導入を予定している。



図 2 350MeV/n 深部線量分布測定の様子

【シンチレーティング Glass GEM の炭素線応答】  
重粒子線治療など高精度放射線治療における QA/QC のための線量分布測定では主として電離箱線量計を用いた走査的な測定が行われているが、非常に時間と手間を要することが問題となっている。簡易的に線量分布測定を行う検出器としてゲル線量計や組織等価型 TL スラブ線量計などが開発されているが、重粒子線のような高 LET 放射線において線量と応答の線形性が得られないことが分かっている。LET が大きく変化する重粒子線の線量分布測定では LET 依存性のない検出器の開発が必要であるが、ガス中の電離を利用した検出器は LET 依存性

が非常に小さいことから重粒子線の線量分布測定への応用が期待されている。本研究の目的はガス検出器の一つである Glass GEM とシンチレーションガス(Ar/CF<sub>4</sub>)を用いて炭素線の 2 次元線量分布の測定を行うことである。本検出器はシンチレーションガス中の電離量分布をガラス製の GEM(Gas Electron Multiplier)にて電子増幅し、その際発生した光量分布を Anode 部の ITO(Tin-doped Indium Oxide)透明電極の裏側からミラーと冷却 CCD カメラを用いて撮影するというものである。

H005 のマシンタイム内ではシンチレーティング Glass GEM の炭素線応答測定と構造の最適化のための基礎特性を詳細に調べた。炭素線通過時に Anode 部やミラーなどから発生するチェレンコフ光の影響があるなど初期段階で多くの構造的問題点が判明したが、材質などを工夫することによってこれらの改善を試みた。しかし、これらの改善後も GEM 部から発生した発光量は電離箱で測定した線量に比例していないことが判明し、現在その原因を追究している。今後、シンチレーションガスの種類やガス圧の変更なども試みる予定である。

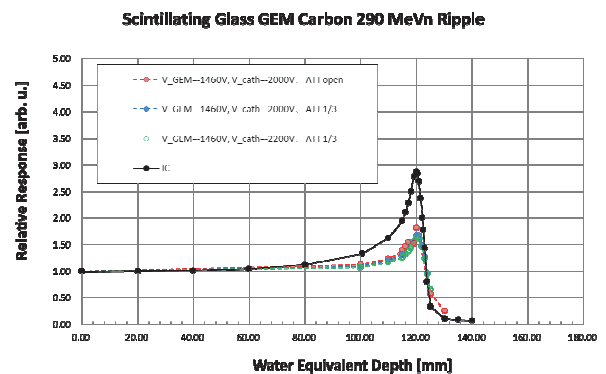


図 3 GEM による深部線量分布測定の様子

今年度はこの他組織等価 TLD の開発、新型多層電離箱試験、照射野効果測定、新治療棟のスキヤニング照射野整備などを実施した。



**偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性**  
**Study of Nuclear Moments and Solid State Physics**  
**with Polarized Unstable Nuclear Beams**  
**(13H026)**

松多健策<sup>a</sup>、三原基嗣<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、上庄康斗<sup>a</sup>、長友傑<sup>b</sup>、朱升云<sup>c</sup>、袁大慶<sup>c</sup>、鄭永男<sup>c</sup>、范平<sup>c</sup>、  
 百田佐多生<sup>d</sup>、大坪隆<sup>e</sup>、泉川卓司<sup>f</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、北川敦志<sup>g</sup>、取越正己<sup>g</sup>、金沢光隆<sup>g</sup>、  
 佐藤真二<sup>g</sup>、Jose R. Alonso<sup>h</sup>、T. James M. Symons<sup>h</sup>

K. Matsuta, M. Mihara, M. Fukuda, Y. Kamisho, T. Nagatomo, S.Y. Zhu, D.Q. Yuan, P. Fang,  
 S. Momota, T. Ohtsubo, T. Izumikawa, T. Minamisono, A. Kitagawa, M. Torikoshi, M. Kanazawa,  
 S. Sato, J.R. Alonso, and T.J.M. Symons

**Abstract**

We didn't have beam time in 2013. We just report recent achievements of the analysis etc. We have been studying polarization mechanism and NQR of <sup>28</sup>P implanted in  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The resonance peak at  $\nu_Q = 200$  kHz in NQR spectrum observed previously, becomes less significant. The polarization of <sup>28</sup>P produced through charge exchange process as a function of fragment momentum, has been well reproduced as a result of the mixing of two reaction mechanisms.

**Nuclear moment studies**

Utilizing the polarized unstable nuclear beams available at NIRS-HIMAC, the following nuclear moments had been obtained by 2012.

$ \mu(^{13}\text{B})  = 3.1778(4) \mu_N$ ,	$ \mu(^{21}\text{F})  = 3.9194(12) \mu_N$ ,
$ \mu(^{22}\text{F})  = 2.6956(12) \mu_N$ ,	$ \mu(^{23}\text{Ne})  = 1.0817(9) \mu_N$ ,
$ \mu(^{25}\text{Na})  = 3.6832(4) \mu_N$ ,	$ \mu(^{24\text{m}}\text{Al})  = 2.98(4) \mu_N$ ,
$ \mu(^{27}\text{Si})  = 0.8653(3) \mu_N$ ,	$ \mu(^{28}\text{P})  = 0.312(2) \mu_N$ ,
$ \mu(^{33}\text{Cl})  = 0.757(1) \mu_N$ ,	$ \mu(^{35}\text{Ar})  = 0.6323(3) \mu_N$ ,
$ Q(^{13}\text{B})  = 36.6(8) \text{ mb}$ ,	$ Q(^{21}\text{F})  = 110(22) \text{ mb}$ ,
$ Q(^{22}\text{F})  = 8(4) \text{ mb}$ ,	$ Q(^{25}\text{Na})  = 1.0(4) \text{ mb}$ ,
$ Q(^{25}\text{Al})  = 260(20) \text{ mb}$ ,	$ Q(^{27}\text{Si})  = 63(14) \text{ mb}$

Regarding the quadrupole moment of <sup>28</sup>P, a candidate of the resonance was found at around  $\nu_Q = 200$  kHz in 2011. If we can use the theoretical value of EFG obtained from the KKR band structure calculation (EFG =  $70 \times 10^{19} \text{ V/m}^2$ ), the  $Q$  moment of <sup>28</sup>P could be  $|Q(^{28}\text{P})| = (120 \pm 14) \text{ mb}$ , consistent with the shell model

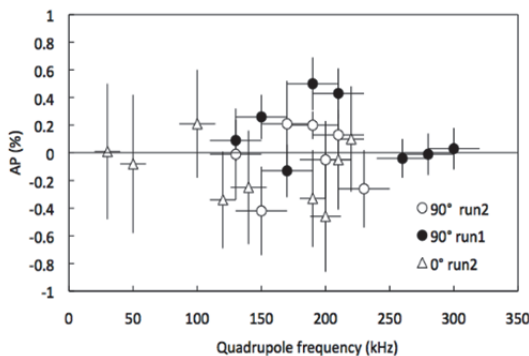


Fig. 1. Typical NQR spectrum for <sup>28</sup>P in  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, observed in 2012.

calculation. We measured NQR spectra for different crystal angles in 2012, as shown in Fig. 1. The resonance peak at  $\nu_Q = 200$  kHz observed previously, becomes less significant. We need further measurements as well as the more reliable theoretical calculation of EFG.

**Reaction mechanism for charge exchange process**

The polarization of <sup>28</sup>P produced in the charge exchange reaction has been re-analyzed. Momentum distribution was reproduced perfectly by the double Gaussians as shown in Fig.2. These two peaks are supposed to be the ones from direct knockout process (larger one) and the sequential process of the pickup and stripping (smaller one). Assuming zero polarization for knockout process, the observed momentum dependence of the fragment polarization was reproduced fairly well considering the mixing ratio.

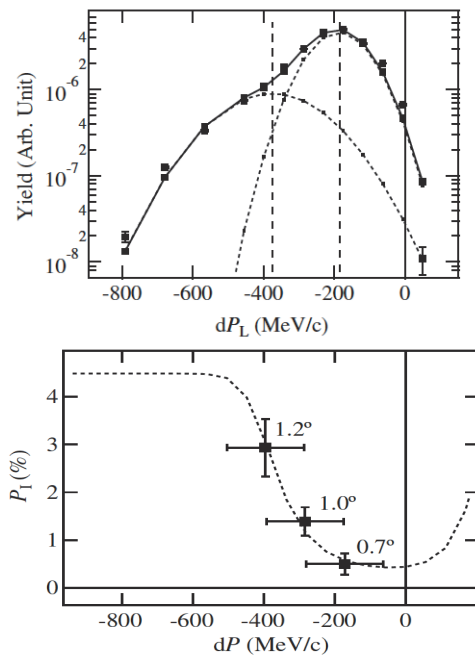


Fig. 2. Momentum distribution of <sup>28</sup>P and polarization.

a. 阪大理学研究科, b. J-PARC, c. 中国原子能研,  
 d. 高知工科大工, e. 新潟大理学部, f. 新潟大RIセン  
 ター, g. 放医研重粒子, h. Lawrence Berkeley Lab.

がん治療用加速器の総合的研究  
Study on Accelerator Dedicated to Ion Therapy  
(13H028)

白井敏之<sup>a</sup>、水島康太<sup>a</sup>、原 洋介<sup>a</sup>、片桐 健<sup>a</sup>、古川卓司<sup>a</sup>、岩田佳之<sup>a</sup>、稲庭 拓<sup>a</sup>、佐藤眞二<sup>a</sup>、  
野田耕司<sup>a</sup>、藤本哲也<sup>b</sup>、門脇徹人<sup>b</sup>、飯泉直也<sup>c</sup>、内田洵喜<sup>c</sup>

T. Shirai<sup>a</sup>, K. Mizushima<sup>a</sup>, Y. Hara<sup>a</sup>, K. Katagiri<sup>a</sup>, T. Furukawa<sup>a</sup>, Y. Iwata<sup>a</sup>, T. Inaniwa<sup>a</sup>,  
S. Sato<sup>a</sup>, K. Noda<sup>a</sup>, T. Fujimoto<sup>b</sup>, T. Kadowaki<sup>b</sup>, N. Iizumi<sup>c</sup>, J. Uchida<sup>c</sup>

Abstract

We have developed the energy variable (201 steps) slowly extracted carbon beam for the 3D scanning irradiation at HIMAC synchrotron. We have also studied the compensation method of the asymmetric beam from the synchrotron for the rotating gantry.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、粒子線がん治療の高精度化、高効率化を進めるために、またその基礎となる生物・物理実験の幅を広げるために、HIMAC 加速器の高度化を図ることを目的としている。同時に粒子線がん治療用加速器全般にわたる要素技術の研究開発をおこなうものである。

2. 昨年度までに得られている結果

(1) 照射ビームの可変エネルギー運転の研究

レンジシフターを使用しない3次元スキヤニング照射システムを実現するために、200 エネルギーのシンクロトロン運転パターンを作成し、新治療研究棟治療室まで輸送することによって、ビーム計測をおこなった。

(2) 照射ビームの安定化に関する研究

HIMAC では上下二つのシンクロトロンリングが存在するため、片方のリングの電源による受電変動が、もう片方のリングの電源に影響する。この問題を解決するためにシンクロトロン電源の電圧・電流変動の除去するフィードフォワード補正システムを開発し、変動を1/10程度まで抑制できた。

3. 今年度の研究内容

今年度は、レンジシフターを使用しないスキヤニング照射の臨床応用に向けて、201 エネルギーのシンクロトロン制御・ビーム輸送方法の確立と、回転ガントリーに向けた水平・垂直ビームエミッタンスの平準化に取り組んだ。

4. 今年度の研究成果

4-1. 照射ビームの可変エネルギー運転の研究

現在の放医研における3次元スキヤニング照射では、照射中に430MeV/nから140MeV/nまで11段階にエネルギーを変化させながら、30mm以

下の薄いレンジシフターでレンジを制御している。しかしながら、線量分布のさらなる改善を目指すために、回転ガントリーの運用開始時には、加速器の供給エネルギーを201段階まで拡大することによって、レンジシフターを使用しないスキヤニング照射システムに移行することを予定している。

去年度の成果をもとに、本年度は、臨床で使用されるシンクロトロン運転パターンならびにビーム輸送ラインの電源パターンの作成に取り組んだ。その作成手順は、下記のようなものである [1]。

1. 201 エネルギーパターンと最大・最小エネルギーが共通な、26 エネルギーパターンを作成し、ビーム調整を実施する。
2. 補間計算により、26 エネルギーパターンから、201 エネルギーパターンを作成する。

このようにすることにより、調整に要する時間を大幅に短縮することができた。26 エネルギーパターンの最大・最小エネルギーは、430MeV/n と 56 MeV/n であり、各エネルギーは水中飛程差が12 mm になるように設定されている。図1には26 エネルギーパターン(上図)と、それをもとにした201 エネルギーパターン(下図)を示している。

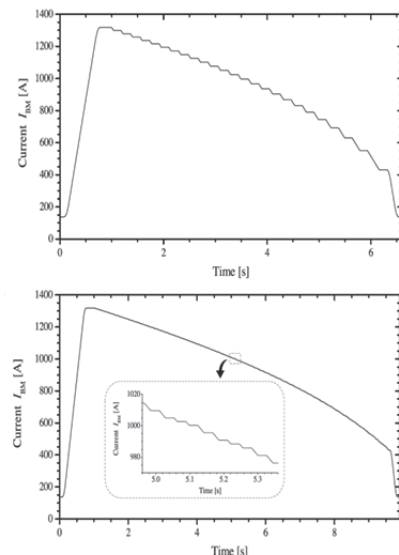


図1: 26エネルギーパターン(上図)と、それをもとに補間計算で作成した201エネルギーパターン(下図)の偏向電磁石電流波形。

26 エネルギーパターンでは、ベータトロニックはエネルギーによらず一定であるが、6極電磁石

の励磁電流を調整することで、低エネルギーになるほどセパトリックスを拡大している。図 2 はベータトロンチューンの測定値を示している。ビーム射出時はチューンがほぼ一定であり、加減速を含めても 3 次までのベータトロン共鳴を横切っていないことがわかる。図 3 は 201 エネルギーパターンを使用して、治療模擬照射(前立腺)を実施した結果である。従来とほぼ変わりなく 60 秒以内で照射が終わることを確認できた。

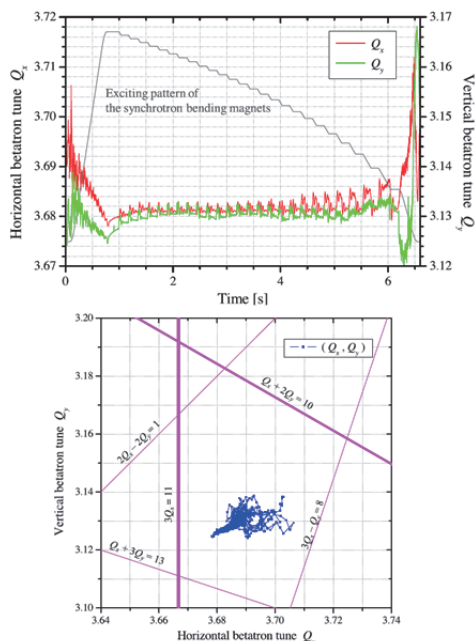


図 2: 加速器運転中のベータトロンチューン変動。上図はパターン内の時間変動を示し、下図はチューンダイアグラム上の変化を示す。

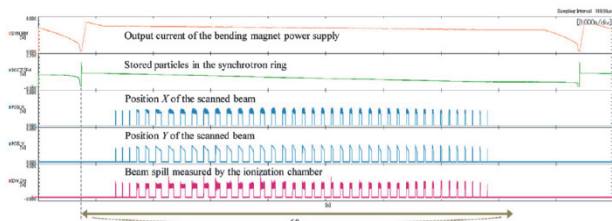


図 3: 201 エネルギーパターンをもちいた治療模擬照射(前立腺)の例。

#### 4-2. 水平・垂直ビームエミッタンスの平準化

HIMAC のようにシンクロトロンを用いる粒子線治療装置では、一般的に照射ビームの水平・垂直エミッタンスが一致せず、かつエネルギーによってその比が異なる。そのため、回転ガントリーにおいては、エネルギーごと、角度ごとにビーム光学系を調整する必要が生じる。前述のように放医研の回転ガントリーにおいては、201 エネルギーパターンを使用する予定であるため、この調整時間の短縮化は重要なテーマとなっている。そこで我々はビームを厚さを制御した薄い散乱体に通すことで、どのエネルギーにおいても水平・垂直のエミッタンスをほぼ一致させる研究を進めている [2]。

今年度は予備実験として、新治療研究棟のビーム輸送ラインに薄膜を設置し、その効果を確認した。

図 4 は散乱体の有無によるビームプロファイルの比較を示している。散乱体によりビームプロファイルは、Gaussian 分布に変化するが、設計通りの丸形状にはなっていない。この原因は、散乱計算の精度不足よりも、ビーム輸送ラインのビームパラメータの理解不足であると考え、ビームパラメータの計算機モデルの改良を中心に研究を進めることにした。図 5 は 400MeV/n と 140MeV/n ビームをビーム輸送ラインの蛍光膜プロファイルモニターで測定した結果と、新しいビームモデルからの計算値の比較である。水平方向の非対称ビームプロファイルについてもある程度計算で再現できるようになってきたため、来年度はこの新しいビームモデルをもちいて、再度薄膜の効果を検証する予定である。

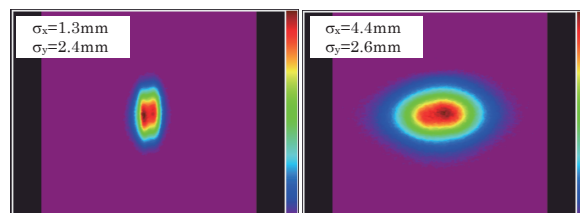


図 4: 散乱体(100 $\mu$ m)の引き抜き時(左図)と、挿入時(右図)のビームプロファイルの比較。散乱体挿入時のビームサイズ計算値は $\sigma_x=\sigma_y=2.5$ mm。

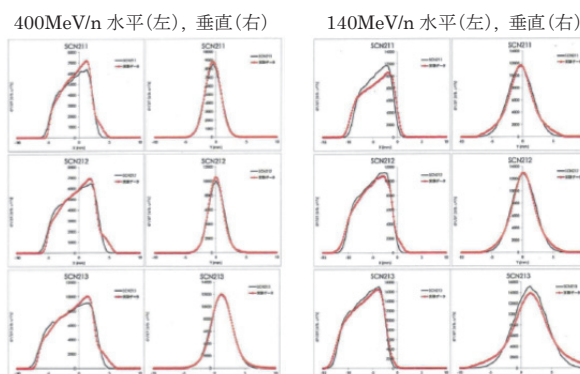


図 5: ビーム輸送ラインの水平・垂直ビームプロファイルの実測値(赤線)と新ビームモデルからの計算値(黒線)。エネルギーは 400MeV/n(左 2 列)と 140MeV/n(右 2 列)。

#### 謝辞

本研究を遂行するにあたり、HIMAC 加速器運転ならびに実験準備に協力いただいた AEC の皆さんに、深く感謝いたします。

#### 参考文献

- [1] K. Mizushima et al, "Experimental studies of systematic multiple-energy operation at HIMAC synchrotron", NIM-B, in press.
- [2] T. Furukawa et al. "Compensation of the asymmetric phase-space distribution for a slowly extracted beam from a synchrotron", NIM-A, **565**, p.430 (2006).

a. 放医研重粒子、b. AEC、c. 筑波大学

結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起  
Resonant coherent excitation of highly ionized heavy ions  
by periodic field in a crystal (13H032)

東俊行<sup>a,b</sup>, 中野祐司<sup>a</sup>, 井上研二<sup>b</sup>, 畠山温<sup>c</sup>,  
中井陽一<sup>d</sup>, 小牧研一郎<sup>e</sup>, A. Bräunning<sup>f</sup>, Alena Ananyeva<sup>f</sup>, 高田栄一<sup>g</sup>, 村上健<sup>g</sup>  
T. Azuma<sup>a,b</sup>, Y. Nakano<sup>a</sup>, K. Inoue<sup>b</sup>, A. Hatakeyama<sup>c</sup>,  
Y. Nakai<sup>d</sup>, K. Komaki<sup>e</sup>, A. Bräunning<sup>f</sup>, Alena Ananyeva<sup>f</sup>, E. Takada<sup>g</sup>, T. Murakami<sup>g</sup>

**Abstract**

We investigated three-dimensional and two-dimensional resonant coherent excitation (2D-RCE, 3D-RCE) of highly-charged heavy ions induced by a periodic electric field due to the arrays of the atomic strings or planes in a thin Si crystal ( $\sim 1 \mu\text{m}$ -thick). The traveling ions are coherently excited in the energy region up to the x-ray on its way through the target crystal. In 2013, we successfully produced the highly excited state ( $n=3$ ) by a two-step resonance, that is, the ladder-type double resonance of 3D-RCE. Using a beam-foil technique, we also clearly observed the 2s metastable state in 2D-RCE induced by a periodic electric field due to the arrays of the atomic strings.

**1. Purpose**

Energetic ions passing through a crystal experience periodic oscillating fields by traversing the periodic arrays of atomic planes. If one of the traversing frequency matches the electronic transition energy of the ions, they are resonantly excited: resonant coherent excitation (RCE). High-energy heavy ions at HIMAC enabled RCE in the x-ray energy region. In particular, three-dimensional RCE (3D-RCE) using the periodicity of the array of the atomic planes opened up a variety of application of RCE techniques.

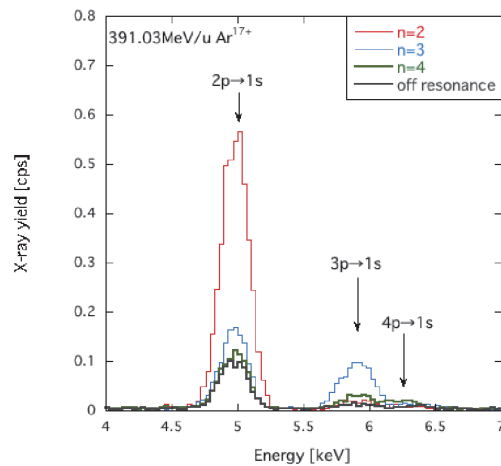
When the ions travel in a crystal at a velocity  $\mathbf{v}$ , the resonance condition for the transition energy  $\Delta E$  is represented by  $\Delta E = h\gamma\mathbf{G}\cdot\mathbf{v}$ , where  $h$  is Planck's constant,  $g$  is the Lorentz factor and  $\mathbf{G}$  represents the reciprocal lattice vector specifying the corresponding atomic planes. The reciprocal lattice vector  $\mathbf{G}$  is specified by the  $(k,l,m)$  Miller indices. The resonance condition of 3D-RCE is satisfied by tuning two independent angles of the incident ions with respect to the atomic plane,  $\theta$  and  $\phi$ , respectively. Tilting the crystal with respect to

the crystal corresponds to scanning the oscillating frequency of the crystal electric field.

The RCE process can be observed through the measurements of (i) the charge-state distribution of the emerging ions from the thin crystal, and (ii) de-excitation x-ray yields. In the former method, the ionization probability in the crystal is enhanced by RCE because of the larger ionization cross-sections of the excited states. In addition to the process (i), the produced secondary electrons resulting from ionization has nearly the same velocity as the incident ions and proceeds into the forward direction. Measurement of the secondary electrons is an alternative approach to observe RCE. With these techniques, we can examine a variety of dynamics of coherent interaction of ions with a crystal field, and explore coherent manipulation of the atomic internal state.

**2. Highlights of Previous Results in 2012**

**2-1. Higher state resonance of H-like Ar ions**



**Fig. 1** The de-excitation x-ray energy spectrum from the 2p, 3p, and 4p excited states of H-like  $\text{Ar}^{17+}$  ions under the resonance conditions to the  $n=2, 3$  and 4 states.

We observed the excitation into the higher  $n$  states using 3D-RCE for 391 MeV/u H-like Ar<sup>17+</sup> ions. Highly excited states are more likely ionized by the collision with target atoms rather than de-excitation emitting x-rays. Nevertheless, we succeeded in observing resonances not only in the charge-state fraction spectra, but also in de-excitation x-ray yield spectra. When we selectively excited into  $n=3$  state, we could observe an increase of the yield of  $2p \rightarrow 1s$  de-excitation x-rays in addition to that of  $3p \rightarrow 1s$  x-rays. In the case of the excitation into the  $n=4$  state, enhancements of the x-rays of  $3p \rightarrow 1s$ ,  $2p \rightarrow 1s$  were also observed.

In 3D-RCE measurements we use a thin crystal of  $\sim 1$   $\mu\text{m}$  thickness, and excited ions has a chance to leave from the target into vacuum escaping collisional ionization. This leads to enhancement of x-rays emission compared to ionization.

### 3. Works and Results in 2013

In the past, using the ladder-type double resonance technique, we had manipulated both of two ground-state electrons in the  $n=1$  state of He-like ions into the  $n=2$  state to form double-excited state, namely  $1s^2 \rightarrow 1s2p \rightarrow 2p^2$ . We had also succeeded in the  $\Lambda$ -type double resonance of  $1s \rightarrow 2p \rightarrow 2s$ , but we have not tried the ladder-type resonance to form higher  $n$  excited states of H-like ions via a two-step process. In 2013, we excited a single ground state electron of H-like ions to  $n=2$  and  $n=3$  sequentially. This is aimed to study the multi-color process in future, which is an analogy to resonance enhanced multi-photon enhanced ionization (REMPI) via excited states.

In the following, we show that we succeeded in such ladder-type double resonances through two types of techniques in 3.1 and 3.2.

#### 3-1. Highly excited state formation by ladder-type double resonance I

Using 455.3 MeV/u H-like Ar<sup>17+</sup> ions passing through a 1  $\mu\text{m}$ -thick Si crystal, we excited the  $1s$  ground state electron to the  $2p_{3/2}$  excited state by the array of crystal planes specified by  $(k, l, m)=(1, -1, 0)$ , and subsequently excited the  $2p_{3/2}$  state further to the  $3s, 3d$  states by the array of crystal planes  $(k, l, m)=(1, 2, 3)$ .

In this configuration, the resonance widths as a function of tilting  $\theta$  angle are roughly the same for both transitions.

We measured the charge-state fraction spectra for a double resonance of  $n=2$  and  $3$  as well as single resonances to  $n=2, 3$  respectively. We surely observed a large enhancement in the double resonance condition. By comparing with the single resonances, we can discuss whether the observation is described by  $n=1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$  sequential double resonance or simply by the sum of  $n=1 \rightarrow 2, n=1 \rightarrow 3$  transitions.

In addition, we found the Ly- $\alpha$  x-ray yield ( $n=2 \rightarrow n=1$ ) naturally increases under the single resonance condition, compared with that under the non-resonance condition. Under the double resonance condition, the increase was again observed, but it was rather small compared with a single resonance condition. This unexpected behavior at a glance is rationalized by the fact that the population of the  $2p_{3/2}$  state decreased as a result of the further excitation of  $2p_{3/2}$  state to the  $3s, 3d$  states, which is a clear proof of the ladder-type double resonance.

#### 3-2. Highly excited state formation by ladder-type double resonance II

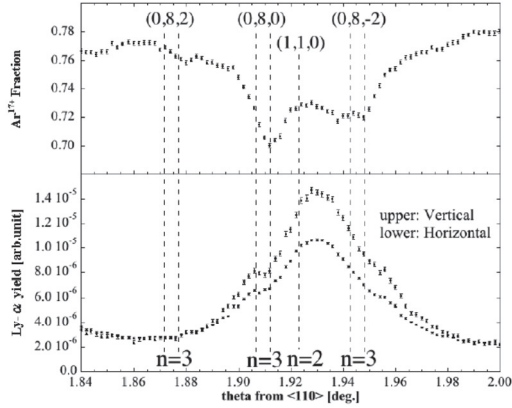
To further confirm the above observation, using 389.5 MeV/u H-like Ar<sup>17+</sup> ions passing through a 1  $\mu\text{m}$ -thick Si crystal, we excited the  $1s$  ground state electron to  $2p_{3/2}$  state by the array of the planes specified by  $(k, l, m)=(1, 1, 0)$ , and subsequently excited from  $2p_{3/2}$  states  $3s, 3d$  states by  $(k, l, m)=(0, 8, m)$  ( $m = -2, 0, 2$ ). In this configuration, the latter resonance has much narrower resonance width as a function of tilting  $\theta$  angle, reflecting the Miller index. The resonance profile of the survived Ar<sup>17+</sup> ions (Fig.1 upper) shows that the resonance of  $1s \rightarrow 2p_{3/2}$  transition was observed as a broad dip (namely, decrease) in the region from 1.86 deg. to 1.98 deg. with a peak at 1.92 deg. The double resonance of  $1s \rightarrow 2p_{3/2} \rightarrow 3s, 3d$  transitions were found at 1.88°, 1.91°, and 1.95° as further narrow dips.

Concerning the resonance profile of Ly- $\alpha$  x-ray yields (Fig.2 lower), the x-ray yield enhanced due to  $1s \rightarrow 2p_{3/2}$  transition, but under the double resonance condition with additional  $2p_{3/2} \rightarrow 3s, 3d$  transitions, significant narrow

dips were observed. This indeed confirms the ladder-type double resonance.

### 3-3. Observation of 2S metastable state formation in 2D-RCE using a beam-foil technique.

In contrast with 3D-RCE, the drastic static



**Fig. 2** The ladder-type double 3D-RCE ( $1s \rightarrow 2p \rightarrow 3s, 3d$ ) of H-like  $\text{Ar}^{17+}$  ions. (Upper) the resonance profile of the fraction of the survived  $\text{Ar}^{17+}$  ions. (Lower) the resonance profile of

(DC) Stark effect plays a crucial role in 2D-RCE for ions traveling through a crystal under the planar-channeling condition. In the past decade, we have observed the level shift of the transition energies originating from this DC Stark effect, and the energy-level evolution and mixture of 2s and 2p components depending on the ion trajectory has been also traced by measuring the ion energy loss in the target by adopting a solid-state Si energy detector as a target crystal itself.

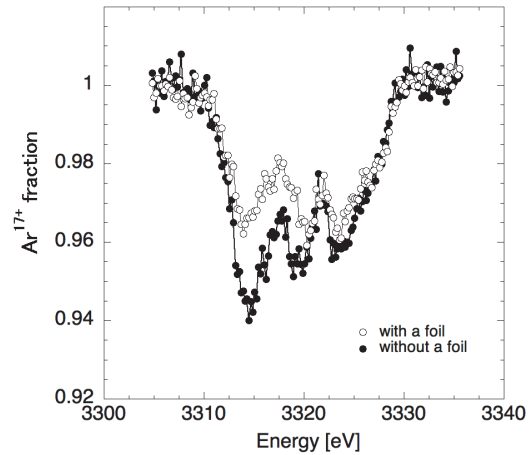
The  $2s_{1/2}$  lifetime of  $3.5 \times 10^{-9}$  s for 391 MeV/u  $\text{Ar}^{17+}$  is equivalent to the ion flight pass of about 1.0 m. In contrast, the lifetimes of both  $2p_{1/2}$  and  $2p_{3/2}$  state are  $1.4 \times 10^{-14}$  s, and they will de-excite immediately after excitation.

As is already described, electron-loss probabilities of the  $n=2$  excited states in a solid target are much larger than that of the 1s ground state. Thereby, when we place a thin Al foil of 8  $\mu\text{m}$  thickness at the position 50-mm downstream of the crystal,  $2s_{1/2}$  component is preferably ionized. Using this scheme we can extract the population of the metastable 2s state selectively under the DC Stark effect.

We investigated the 2D-RCE by an array of atomic strings specified by ( $k=1, l=1$ ) through

observing the survival fraction of the 391 MeV/u  $\text{Ar}^{17+}$  passing through a 1  $\mu\text{m}$ -thick Si crystal under the planar-channeling condition.

Generally, the  $n=2$  states of H-like heavy ions, has two energy levels reflecting the spin-orbit ( $l$ - $s$  interaction); the lower one is for  $2s_{1/2}$  and  $2p_{1/2}$  (precisely describing, they are slightly different due to QED effect), and the higher one is for  $2p_{3/2}$ . Due to the dipolar selection rule, the RCE excitations from the the 1s ground state to  $2p_{1/2}$  and  $2p_{3/2}$  are expected, but excitation to  $2s_{1/2}$  is forbidden in the middle of



**Fig. 3** 2D-RCE ( $1s \rightarrow 2p$ ) profiles of the fraction of the survived  $\text{Ar}^{17+}$  ions for H-like  $\text{Ar}^{17+}$  under the planar channeling condition.

●: with a Al foil. ○: without aAl foil.

the planar channel where no DC field exists. However, when ions move away from the channel center and approach the channel wall, they feel the stronger DC field, and two energy levels split into four levels. Especially, 2s and  $2p_{1/2}$  states are heavily mixed in the lower-energy two levels.

Figure 3 shows resonance spectra of the observed fraction of survived  $\text{Ar}^{17+}$  ions with and without the foil downstream of the crystal. Without the foil, the resonance spectrum consists of three peaks reflecting the position-dependent DC Stark effect in the crystal, the left lower-energy one is the mixture of two levels mainly composed of 2s and  $2p_{1/2}$ , and the other two levels corresponding to the higher energy-two levels. When we inserted the foil, we found a significant enhancement of the ionization for left peak at the low-energy side.

This observation confirms us the contribution of metastable 2s state, and we concluded that we successfully extract the information of metastable state formation experimentally.

#### 4. Outlook

We are aiming to ionize the H-like or He-like ions using a ladder-type double resonance technique that is well established now. Released electrons by the double resonance should have a specific energy similar to the case of photoelectron induced by photo-ionization. We already have installed and tested the large collision chamber for a new magnetic analyzer

and detectors prepared in this large chamber. By observing the released electron energy precisely using these apparatus, we hope to create a new field of RCE induced photoelectron spectroscopy of heavy ions in near future.

- a. 理研・原子分子物理,
- b. 首都大理工,
- c. 農工大工,
- d. 理研・仁科センター,
- e. 理研・原子物理,
- f. GSI, Germany,
- g. 放医研

# 高電離重イオン衝撃による気体分子の電離過程の研究

## Ionization of gaseous molecules in energetic fully stripped-ion impact (12H045)

松尾 崇<sup>a</sup>、河野俊之<sup>b</sup>、大野由美子<sup>c</sup>、宮武裕和<sup>b</sup>、渡辺紳一<sup>a</sup>、村上 健<sup>d</sup>  
T. Matsuo<sup>a</sup>, T. Kohno<sup>b</sup>, Y. Ohno<sup>c</sup>, H. Miyatake, S. Watanabe<sup>a</sup> and T. Murakami<sup>d</sup>

### Abstract

In order to understand excitation and ionization mechanisms in heavy ion collisions, the mass/charge spectra for secondary ions from gaseous molecules were measured under impact of 6 MeV/amu ions with charge stats  $q=1, 6$  and  $18$ . The obtained mass/charge spectra of secondary ions showed apparent formation of  $D^-$  and  $O^-$  ions from  $D_2O$  molecules. The charge dependences of production cross sections for these ions were found to be scaled as  $\sim q^n$  ( $n=1.6\sim 2.1$ ), indicating that negative ions were mainly produced at distant collisions.

### 1. 目的と背景

高速 ( $>MeV/amu$ ) の重イオンと気相の原子・分子との衝突により、高い電離状態のイオンや励起状態の分子が効率よく生成される。重イオン衝突による電離過程の研究は、重イオンによる放射線作用や治療の基礎過程として重要であるばかりでなく、宇宙空間物理、ビームモニタリング、各種のプラズマ応用においても重要である。しかしながら、分子標的の電離・励起断面積は、限られたものしか報告されていない。

本研究の目的は、重イオン-分子衝突における電離断面積の絶対値を求めること、さらに2次イオン質量分析により部分電離断面積を求め、重イオン衝撃による分子の電離・解離のメカニズムを理解することである。

### 2. 昨年度までの経過

#### 2-1. プラスイオン生成

全電離断面積測定装置および質量分析装置を用いて、高電離イオン ( $6\text{-MeV/amu-H}^+, \text{He}^{2+}, \text{-C}^{6+}, \text{-Ne}^{10+}, \text{and -Ar}^{18+}$ ) と気体状の分子の衝突系に対して全電離断面積の絶対値測定を行った。さらに、炭化水素 ( $C_nH_{2n}, C_nH_{2n+2}; n=2-4$ ) に対して2次イオン質量分析を行い、生成した分子イオンの同定を行った。電離により生成したイオンは大きな確率で解離し、さまざまな2次イオン生成されることを確認した。

さらに、2次イオン分子の生成が標的分子の構造や原子配置にどのように影響されるのかを調べるために、エチレン  $C_2H_4$  および重水素化エチレン異性体を標的にして実験を行った。

$C_2H_4$  と  $C_2H_2D_2$  異性体の全電離断面積および部分電離断面積を求め比較した。その結果、分子が電離状態になると構成原子の速い移動が起こり (scrambling: 高い振動励起状態になることによる)、解離イオンの生成に大きく影響することが分かった。

#### 2-2. マイナスイオン生成

重イオン衝撃では、多重電離などプラスイオン生成の断面積が大きいことが特徴である。よって、これまでは、プラスイオンの生成に関する研究が主として行われてきた。しかしながら、中性の励起分子  $M^*$  も生成すると考えられる。例えば、放射光を使った光励起電離の実験では、第1イオン化エネルギーより高いレベルにある中性の励起分子 (超励起分子  $M^{**}$ ) が効果的に生成されることが報告されている。

昨年度より、我々は超励起分子  $M^{**}$  が生成された時の解離現象に着目して研究を行ってきた。Figure 1 には  $H^+-D_2O$  衝突によって生成したマイナスイオンのスペクトルを示してある。

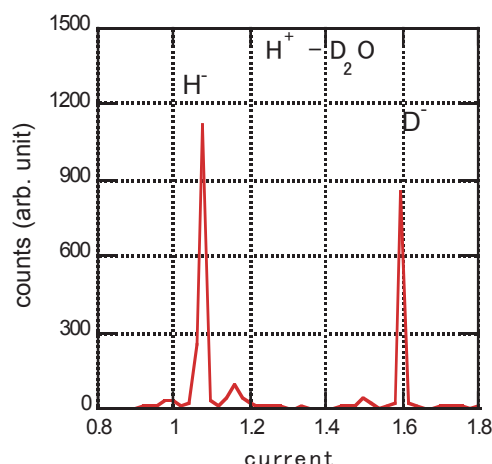


Fig.1 Mass spectra for negative ions in  $H^+-D_2O$  collisions.

質量比  $m/q=2$  のところに  $D^-$  のピークが現われている。  $H^-$  のピークは不純物によるものである。  $D_2^-$  に相当するピークは表れなかった。



衝突でできた分子M\*\*は、さまざまな緩和過程を経て最終生成物に変化していく。その1つに、次に示すような、プラスとマイナスのイオンが組となって生じる、イオン対生成がある。



重イオン-分子衝突で、A<sup>-</sup>イオンの生成が確認されたことは、重イオン衝撃においても超励起状態がかなりの確率で生成されると判断される。

### 3. 実験方法と装置

今年度は、申請者の都合により、マシンタイムは1回のみであった。入射粒子として中エネルギーコースからの6MeV/amu H<sup>+</sup>を用いて、分子標的からのマイナスイオンの生成について研究を行った。

これまでに用いてきた2次イオン分析装置は、イオン引き出し部での電位、および質量分析マグネットの電流の方向を変えることにより、負イオンの質量分析を行うことができる。

今回は、水素H<sub>2</sub>、重水素D<sub>2</sub>、水H<sub>2</sub>O、重水D<sub>2</sub>O、を標的に負イオンの生成を確かめる実験を行った。

### 4. 結果と考察

#### 4-1 2次イオン質量分析

Figure 2は同じくH<sup>+</sup>-D<sub>2</sub>O衝突における、高M/q領域のスペクトルを示している。

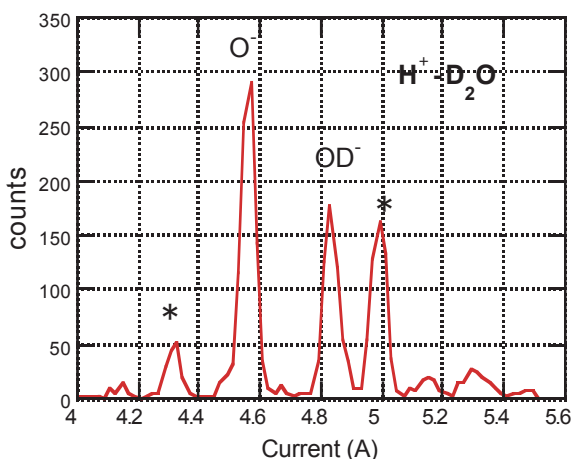


Fig.2 Mass spectra for negative ions in H<sup>+</sup>-D<sub>2</sub>O collisions.

標的由来と考えられるO<sup>-</sup>イオンが観測されている。しかしながら不純物からと思われる、質量数14, 15, 18, 19というイオンもかなりの強度で観測された。

D<sup>-</sup>およびO<sup>-</sup>イオンの強度はターゲットガス圧と正の比例関係があり、標的由来と考えられ

る。得られたスペクトルより、D<sup>-</sup>およびO<sup>-</sup>の生成量(断面積に比例)を求め、その入射電荷依存性を両対数グラフに取った。その結果をFig.3に示してある。

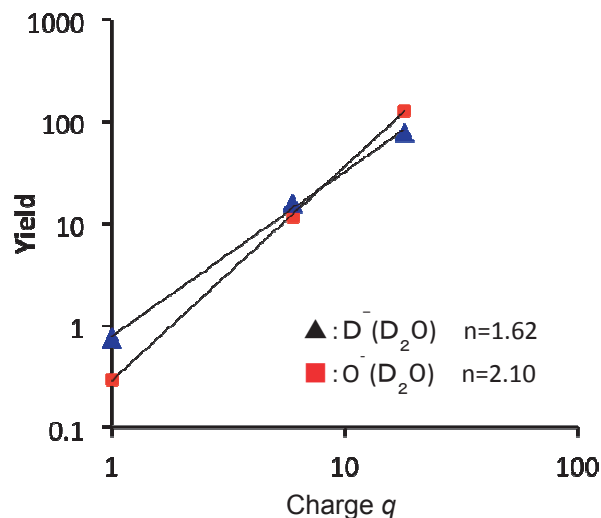


Fig.3 Projectile charge  $q$  dependence of production of secondary negative ions.

$Ion\ yield \sim q^n$  と仮定して  $n$  の値を求めた(1次Born近似では  $n=2$  である)。その結果、 $n$  の値はO<sup>-</sup>に対して2.10、D<sup>-</sup>に対して1.62であった。標的ガス圧の測定精度が良くないことを考慮すべきであるが、D<sup>-</sup>の生成に比較して、O<sup>-</sup>の生成には内殻励起の関与が大きいことが推察される。

### 5. まとめ

以上の結果より、高電離重イオンと分子の衝突において、負イオンの生成が確認されたと言える。この結果は世界的にも初めてのことである。しかし負イオンの強度は弱く、強度測定は不純物のイオンに大きく影響される。不純物の原因は、ターゲットノズルと入射ビームとの衝突、標的ガス導入機器の壁への不純物の付着、入射イオンとビーム形成用スリットとの衝突による2次電子など様々な要因が考えられる。今後測定装置を改良して、より正確な断面積を求める必要がある。

a: 神奈川工科大創造工, b: 東工大総合理工, c: 群馬県健康科学大学, d: 放医研物理工学

重粒子ビームの線質測定に関する研究  
Study on beam quality of heavy ion therapeutic beams  
(12H060)

河野俊之<sup>a</sup>、陳志凌<sup>b</sup>、稲庭拓<sup>b</sup>、福村明史<sup>b</sup>、佐竹佑介<sup>b,c</sup>、松藤成弘<sup>b</sup>  
T. Kohno<sup>a</sup>, Z. Chen<sup>b</sup>, T. Inaniwa<sup>b</sup>, A. Fukumura<sup>b</sup>, Y. Satake<sup>b,c</sup> and N. Matsufuji<sup>b</sup>

**Abstract**

Production of fragment particles in a patient's body is one of important issues on heavy ion therapy. It is required to know the fluence and the energy distribution of each fragment species, so called radiation quality, to understand the biological effect of the incident beam precisely. In this study, a single ion track imaging system, which consists of scintillators, an image-intensified camera, data acquisition (DAQ) and trigger system, was developed. The system has been further tested with beams of 290MeV/n Carbon-ion, 180MeV/n Helium-ion and 160 MeV Proton at HIMAC to study the feasibility of utilizing the  $\Delta E$ -E-range method to improve Z and even A (isotope) discrimination of various light ions in a compact system. Track reconstruction algorithm and data analysis method has also been established and studied with the experimental data acquired.

1. Purpose and background of research

Carbon-ion radiotherapy has been carried out at HIMAC using carbon-ion beams with the broad beam method since 1994 and with fast 3D scanning method since 2011. Clinical effect given in the therapy is affected by not only the primary carbon ions but also each fragment species. The energy transfer and fragmentation patterns associated with intermediate-to-low-velocity heavy ion collisions in the beam delivery system and a patient body is controlled by complex dynamics involving excitation, ionization, electron capture, and electron loss. However, no well-established theoretical models exist for predicting the nuclear interactions and so phenomenological models are typically used based on parameters derived from experimental data. Unfortunately, the experimental data presently available are insufficient to validate such phenomenological hadronic interaction models. This means that various secondary particles from fragmentation reactions are hard to be calculated precisely with Monte-Carlo Simulation. Thus, measuring the spatial distribution of beam quality such as fluence and energy for each species of particles in treatment room is very important for the estimation of therapeutic effectiveness of the beam. However, existed methods cannot fulfill those requirements:  $\Delta E$ -E telescope hardly discriminate isotopes because of the limited energy resolution; Time-of-flight technique cannot fit the limited space of the treatment room.

We develop a camera-based track imaging system integrated with a tissue-equivalent plastic scintillation

$\Delta E$ -E telescope. We think this compact system has good potential to measure beam quality of heavy ion therapeutic beams in treatment rooms.

2. Results of previous year

A prototype system was developed to study the feasibility of using the range of tracks in the bulk scintillator of  $\Delta E$ -E telescope to improve Z and even A (isotope) discrimination. Our approach is to attach a camera equipped with an image intensifier (I.I, Hamamatsu C9016-02) orthogonally to the scintillator of the E-detector (Figure 1). The incoming ion first passes through the  $\Delta E$  detector, which triggers the camera. The Camera captures the image of the ion scintillation track(s) in the scintillator. The DAQ records readouts from  $\Delta E$ -E telescope simultaneously. Ranges of tracks reconstructed from the images are used for particle identification along with  $\Delta E$ -E readouts.

The prototype system has been tested with beams of 290MeV/n Carbon-ion at HIMAC to capture images of scintillation track. CsI (high light yields but high density) and EJ-240 (tissue-equivalent but very low light yields) were tested as E-detector scintillator with cameras (Hamamatsu C8800 CCD camera and ORCA Flash 4 sCMOS camera) respectively. Although the images are noisy and the light yield along the tracks is very low, ranges of tracks were obtained successfully after image post-processing. We developed an algorithm to reject noise by comprehensive criteria based on the characters of the I.I. noise: size, brightness, isolation and position. Measurements of carbon ions of 290 MeV/n show a range resolution of  $\sim 1.396$  mm (0.9%) for EJ-240 plastic scintillator. Utilizing the range of the tracks,  $\Delta E$ -E-range method shows good potential to improve Z and even A (isotope) discrimination.

However, results also suggested the signal-noise ratio of track images needs significant improvement to be able to discriminate various isotopes in wide therapeutic energy range.

3. Current year results

Results of previous experiments suggested the track mis-segmentation and the perspective effect degrade the range resolution of the system.

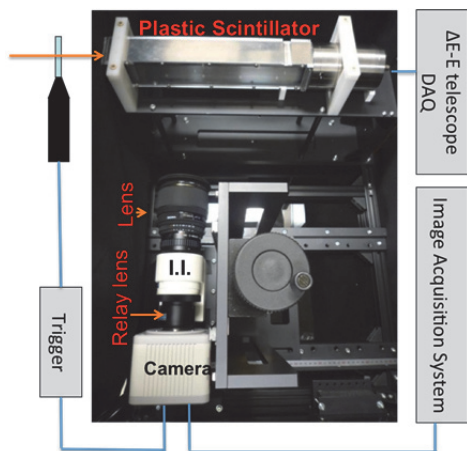
We studied the method to use a mirror to capture orthogonal images of scintillation track (Figure 1). The two orthogonal images of every ion track are used to cross check the track segmentations to reduce

the probability of misidentification of track pixels.

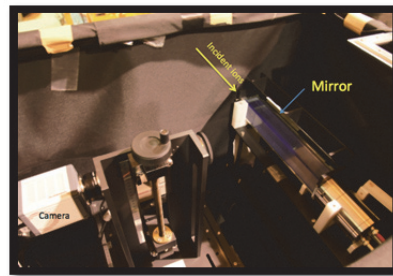
The orthogonal image also provides a new ability to measure the track in 3D, which can be also used to correct perspective effect. To be able to extract and use the track geometries from mirrored images, track reconstruction algorithm is improved. The mirrored images are used to correct such effect (Figure 2). The range resolution is improved to 1.31mm for 290MeV/n Carbon-ions (Figure 3).

To study the feasibility of using the system to distinguish lighter ions other than carbon, we have further tested the system with 180MeV/n Helium-ion. We got clear Helium-ion and proton tracks on images with CsI scintillator. However, because the scintillation light output of Helium ions is one order of magnitude lower than that of carbon ions, we had optimized the setup and reduced the image lag of the camera to use plastic scintillator EJ-240. After the update, the system is capable to measure the range of Helium-ions in EJ-240 effectively at 180MeV (Figure 4). More data and improved statistical methods needed to fully study the performance of the system.

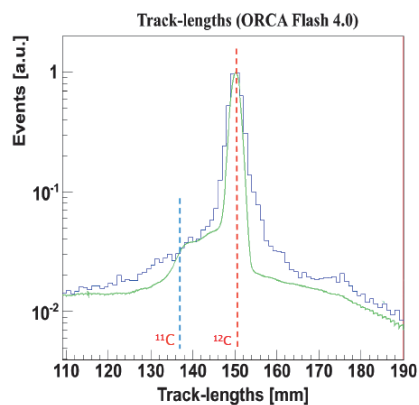
The system has also been tested with 160 MeV Proton at HIMAC. The intensity of proton beams was too high for the camera of the system. We are studying the solution for the next beam times.



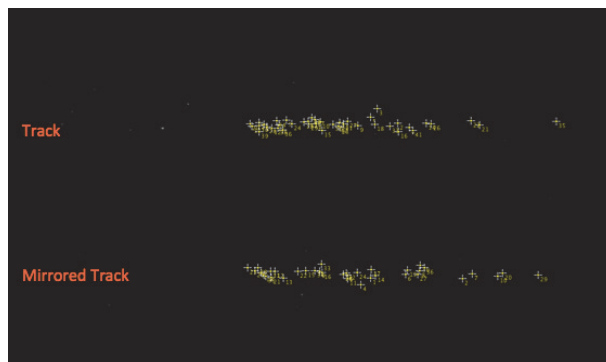
**Figure 1:** The system consists a  $\Delta E$ -E telescope, an image-intensified camera with wide-angle lens, data acquisition (DAQ), trigger electronics and image acquisition system (PC and software). The tissue-equivalent scintillator of E-detector and camera are enclosed in a black box.



**Figure 2:** Photo of the experimental setup to use a mirror to capture orthogonal images of scintillation track.



**Figure 3:** Range distribution of 290MeV/u Carbon ions.



**Figure 4:** Crosscheck track segmentation with orthogonal images.



**Figure 5:** A reconstructed track of Helium-ions in plastic scintillator EJ-240.

<sup>a</sup> 東工大 Tokyo Institute of Technology

<sup>b</sup> 千葉大 Chiba University

<sup>c</sup> 放医研 National Institute of Radiological Sciences

重粒子線による核反応断面積の研究  
Nuclear Reaction Cross Sections Studied with Heavy-Ion Beams  
(12H093)

福田光順<sup>a</sup>, 西村太樹<sup>h</sup>, 武智麻耶<sup>f</sup>, 森田祐介<sup>a</sup>, 田中聖臣<sup>a</sup>, 渡邊浩太<sup>a</sup>, 大野淳一<sup>a</sup>, 上庄康斗<sup>a</sup>,  
山岡慎太郎<sup>a</sup>, 三原基嗣<sup>a</sup>, 松多健策<sup>a</sup>, 南園忠則<sup>a</sup>, 大坪隆<sup>b</sup>, 泉川卓司<sup>c</sup>, 長島正幸<sup>b</sup>,  
本間彰<sup>b</sup>, 田代圭介<sup>b</sup>, 室岡大樹<sup>b</sup>, 芳賀恭介<sup>b</sup>, 加藤慎也<sup>b</sup>, 河野準平<sup>d</sup>, 松永 達<sup>d</sup>,  
大甕舜一郎<sup>d</sup>, 竹内勇貴<sup>d</sup>, 西村拓真<sup>d</sup>, 山口貴之<sup>d</sup>, 鈴木健<sup>d</sup>, 朱易帆<sup>h</sup>, 保高寿也<sup>h</sup>, 金野峻平<sup>h</sup>,  
田口義真<sup>h</sup>, 菅家悠生<sup>h</sup>, 南雲淳也<sup>h</sup>, 吉延俊輝<sup>h</sup>, Y. Ayyad<sup>i</sup>, 百田佐多生<sup>e</sup>,  
鈴木伸司<sup>g</sup>, 佐藤真二<sup>g</sup>, 福田茂一<sup>g</sup>, 北川敦志<sup>g</sup>

M. Fukuda, D. Nishimura, M. Takechi, Y. Morita, M. Tanaka, K. Watanabe, J. Ohno, Y. Kamisho,  
S. Yamaoka, M. Mihara, K. Matsuta, T. Minamisono, T. Ohtsubo, T. Izumikawa, M. Nagashima,  
A. Honma, K. Tashiro, D. Murooka, K. Haga, S. Kato, J. Kohno, S. Matsunaga, S. Ohmika, Y. Takeuchi,  
T. Nishimura, T. Yamaguchi, T. Suzuki, I. Zhu, T. Hodaka, S. Kinno, Y. Taguchi, Y. Kanke, J. Nagumo,  
T. Yoshinobu, Y. Ayyad, S. Momota, S. Suzuki, S. Sato, S. Fukuda, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for unstable nuclei  $^8\text{He}$ ,  $^{14}\text{B}$ ,  $^{9,10,11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$  on  $\text{CH}_2$ , Be, C and Al targets have been measured at 50A - 200A MeV in order to study the nucleon density distributions and nuclear structures in these nuclei. The transmission method was employed using plastic, PPAC, Si, NaI(Tl), CsI(Na), and CsI(Tl) counters. Developments of detectors for  $\Delta E$  and time measurements were performed using  $^{12}\text{Ni}$  400A, 500A MeV primary beams.

った。

- ①  $^{15}\text{N}$ ビームで生成した $^{16}\text{N}$ ( $2^-$ ;  $E_x=0.120$  MeV,  $T_{1/2}=5 \mu\text{s}$ ) アイソマー状態のアイソマー比を、 $^{16}\text{N}$ の運動量・角度の関数として測定した。
- ②  $^{14}\text{B}$ の反応断面積を測定し、核子密度分布の議論を行った。
- ③  $^{26,27,28}\text{P}$ の反応断面積を測定し、その結果から $^{26}\text{P}$ の核半径がやや大きいことがわかり、 $^{26}\text{P}$ における陽子ハロー存在の可能性を指摘した。

研究目的

最近、核子当たり数10~数100 MeV のエネルギー領域での核反応断面積( $\sigma_R$ )測定は不安定核の核子密度分布を研究するための良い手段であることが解ってきた<sup>1)</sup>。我々は、反応断面積と核子密度分布を結びつける手段として用いるGlauber計算を確かなものとするために、安定核 $^{12}\text{C}$ やさらに、密度分布が比較的良好にわかっている不安定核 $^{11}\text{Be}$ などについて反応断面積をHIMACにおいて系統的かつ精密に測定してきた。その結果、改良した Glauber 計算により補正なしでこのエネルギー領域の反応断面積を非常によく再現できることが明らかになった<sup>2)</sup>。

本研究ではその結果を利用し、不安定核の核子密度分布を精度よく決定することにより不安定核核構造を明らかにすること、またさらに、不安定核中の陽子・中性子分布を実験的に独立に導出する方法の開発、反応断面積に関連した物理量の新研究方法の開発、など核表面密度に関する発展的課題の追求を目的としている。

前年度までの結果

前年度までは以下のようなテーマについての研究を行

今年度の研究内容

今年度はまず、前記②のデータをさらに詳細に解析した。反応標的の下流は大立体角の粒子識別検出器( $\Delta E$ -E)がセットされているため、反応断面積測定と同時に1核子剥離断面積も測定できる。 $^{14}\text{B}$ の場合は結合エネルギーの小さな中性子(0.97 MeV)が剥される反応の断面積が興味

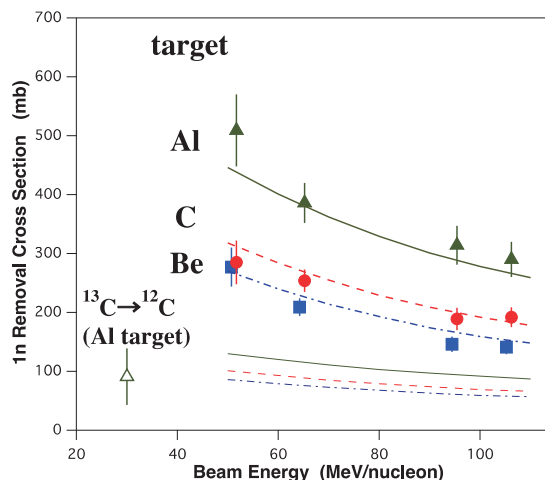


図11 中性子剥離断面積 $\sigma_{nR}$ ( $^{14}\text{B}$ )の実験値を導出したため、 $^{14}\text{B}$ と $^{13}\text{B}$ の反応断面積の差の比較

出した。その結果を図1の黒塗りシンボルに示す。比較のために、安定核である  $^{13}\text{C}$  の Al 標的に対する  $\sigma_{-in} (^{13}\text{C} \rightarrow ^{12}\text{C})$  もプロットしてある。この比較からわかるように、 $^{14}\text{B}$  の断面積は  $^{13}\text{C}$  のものより5~6倍も大きくなっている。このことは  $^{14}\text{B}$  に中性子ハローが存在することを示唆している。もし、中性子ハローのコア部分に対する独立性が高ければ、 $\sigma_{-in} \doteq \sigma_R(^{14}\text{B}) - \sigma_R(^{13}\text{B})$  が成り立つことが一般的に知られている。そこで、昨年度導出した $^{14}\text{B}$ の反応断面積を良く再現する  $^{14}\text{B}$  の核子密度分布とそのコア部分である $^{13}\text{B}$ の密度分布(調和振動子型)を用いて、上式右辺を計算した結果を、図1の6本の曲線で示す。上側の太い3本はバレンス中性子軌道として  $2s_{1/2}$  を仮定した場合であり、下側の細い3本は  $1d_{5/2}$  を仮定した場合である。 $2s_{1/2}$  を仮定した場合、上式が良く成り立っていることがわかる。このことは、 $^{14}\text{B}$  において  $2s_{1/2}$  に入ったバレンス中性子がハロー構造を形成していることを強く示唆していると言える。

次に、 $^{12}\text{N}$  について反応断面積の測定結果を述べる。 $^{12}\text{N} (I^\pi=1^+, T_{1/2}=11\text{ms})$  は1陽子結合エネルギーがわずかに0.60 MeVの陽子ドリップライン核である。核子当たり300 MeVの $^{16}\text{O}$  1次ビームとBe生成標的により、50~180 MeV/nucleonの $^{12}\text{N}$  2次ビームを何点かのエネルギーで生成し、SB2分離ビームラインにより核種分離・エネルギー調整を行いF3にて透過法により反応断面積の測定を行った。その結果をビームエネルギーの関数としてプロットしたものを図2に示す。このプロットのうち700 MeV/nucleon付近のデータだけはLBLでの実験値である<sup>3)</sup>。本研究の実験値は、Koxの安定核の系統性を表す経験式に比べ10~20%大きくなっており、 $^{12}\text{C}$ の同エネルギー領域での実験値に比べても10%程大きくなっている。この反応断面積実験値を、単一粒子模型を用いた核子密度分布でfitした結果を図3左に示す。このときの自由パラメータはコア(調和振動子型)の半径と単一粒子密度の振幅である。図3右にはfitされた密度分布の平均

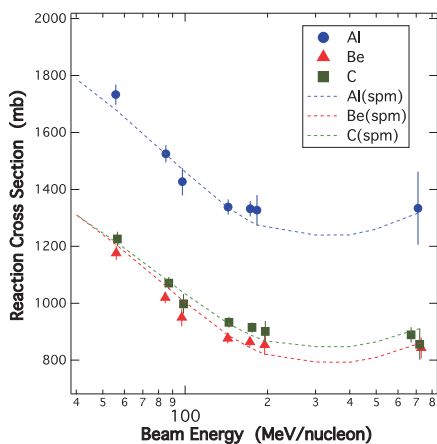


図2  $^{12}\text{N}$  反応断面積実験値と図3左の核子密度分布(2乗半径を黒四角で示している。誤差は1%程度でbest-fit)を用いた Glauber 計算値(破線)の比較

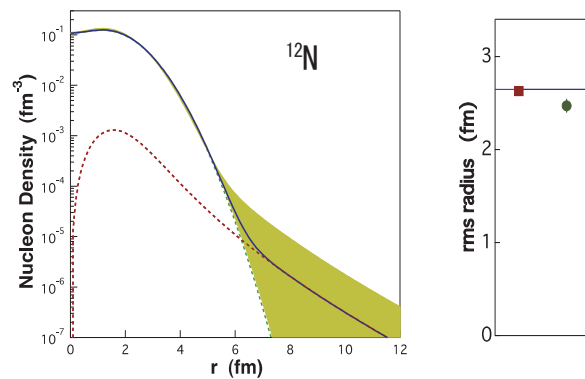


図3  $^{12}\text{N}$  反応断面積実験値をGlauber 計算で fit することにより求めた $^{12}\text{N}$ の核子密度分布(左)。グレー部は誤差を示す；右は平均2乗半径実験値(シンボル)と理論値(実線)<sup>4)</sup>の比較

シンボルの中に隠れている。直線で表されているのは陽子の外側への広がりを取り入れた Hartree-Fock 法による理論計算<sup>4)</sup>であり、本研究の実験値を極めて良く再現している。これに対し、黒丸で示されているのは、LBLの高エネルギーにおける実験値から導出された平均2乗半径<sup>3)</sup>で、本研究の値よりわずかに小さい。このことは、本研究の中間エネルギーにおける反応断面積の、薄い核子密度への高感度性を示していると考えられる。

最後に、検出器開発の成果の1つを示す。より質量数の大きな核種の識別のための対策の1つとして、高分解能飛行時間検出器を開発中である。この検出器は、チェレンコフ放射の放出時間の即時性を利用し、全反射により放射光を高速光電子増倍管へと導く工夫をしたものである。 $^{58}\text{Ni}$  500 MeV/nucleon の1次ビームによるテストで、1つの検出器全体の時間分解能として $\sigma = 8.5 \pm 0.4$  psという極めて良い値を記録した。このときの時間

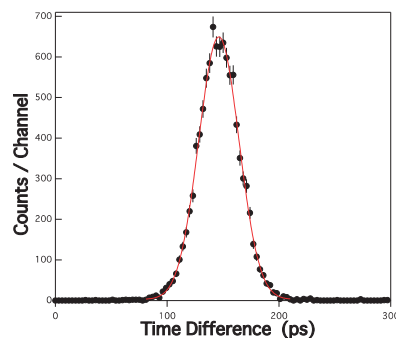


図4 全反射型チェレンコフカウンターの時間差スペクトル。2つの検出器の時間差スペクトルであるため、1つ当たりの分解能はスペクトルの幅よりは狭い。

差スペクトルを図4に示す。

## References

- 1) M. Fukuda et al., Nucl. Phys. A, 656, 209, 1999 and references therein.
- 2) M. Takechi et al., Phys. Rev. C 79, 060601(R)1-5, 2009.
- 3) A. Ozawa et al., Nucl. Phys. A608 (1996) 63.
- 4) H. Kitagawa, Prog. Theor. Phys. 102 (1999) 1015.

- a. 大阪大学理学研究科                      g. 放射線医学総合研究所  
b. 新潟大学自然科学研究科                h. 東京理科大学理工学  
c. 新潟大学アイソトープ総合センター  
d. 埼玉大学理学研究科                      i. 大阪大学核物理研究センター  
e. 高知工科大学  
f. GSI, Germany

# 半導体素子の放射線の影響に関する研究

## Study of radiation effects on semiconductor devices

(12H095)

久保山 智司<sup>a</sup>, 丸 明史<sup>a</sup>, 新藤 浩之<sup>a</sup>, 海老原 司<sup>a</sup>, 大友 洋光<sup>b</sup>, 島田 修<sup>b</sup>, 大園 浩之<sup>b</sup>

青木 大成<sup>b</sup>, 岩田 佳之<sup>c</sup>, 村上 健<sup>c</sup>

S. Kuboyama<sup>a</sup>, A. Maru<sup>a</sup>, H. Shindou<sup>a</sup>, T. Ebihara<sup>a</sup>, H. Otomo<sup>b</sup>, O. Shimada<sup>b</sup>, H. Ohzono<sup>b</sup>,  
T. Aoki<sup>b</sup>, Y. Iwata<sup>c</sup>, and T. Murakami<sup>c</sup>

### Abstract

Space is extremely hard environment by radiation and temperature. Therefore, it's mandatory to consider radiation effects called SEEs (Single Event Effects). Especially, recent advanced semiconductor devices with small feature size are more sensitive to the radiation effects. Generally, radiation sensitivity of semiconductor devices is higher as process rule is shrunken because new error mechanisms are introduced, thus it's necessary to perform a radiation test whenever new process is rolled out. It's important to investigate the mechanism of the radiation effects by performing the radiation tests for new space products and Commercial Off The Shelf (COTS).

We are focusing to DICE circuit that it is a general technique of Radiation Hardness By Design (RHBD). We added improvement to DICE for 65nm process and checked that the measure against Charge Sharing was possible.

### 1. 研究目的

半導体部品は、一般的に放射線に対して影響を受けやすく、我々が HIMAC を利用した研究で実施しているシングルイベント効果 (Single Event Effect) は半導体部品の誤作動を引き起こし、最悪の場合には破壊してしまう。そのため、宇宙空間や原子炉等の放射線環境で半導体製品を使用するには、地上と比べ特異な環境である事から部品交換が困難であり当初より部品の持つ耐放射線性を照射試験により確認する必要がある。またそこで得られた知見を以て放射線対策にフィードバックをかけることでより耐放射線性を高めることが可能となり、非常に重要な研究となっている。一方で、近年の半導体部品は製造プロセスの微細化、高性能化、新材料の採用などに伴い、これまで得られた対策では十分な解決策にはならず、新たな対策を施す必要性が出てきている。従って十分な評価によりエラー発生メカニズムを

解明する事は耐放射線性の観点から非常に重要である。

本研究は、あらかじめ耐放射線設計がなされた宇宙用部品と民生用部品の様々な最先端の半導体部品に対し放射線試験を実施し、放射線に起因する誤作動や損傷等のメカニズムを解明することを目的としている。本年度は 65 nm 製造プロセスにより製造した耐放射線性回路の評価を行った。

### 2. 今年度の研究成果

#### 2-1. 耐放射線性回路の評価概要

90 nm 以降の半導体微細プロセスでは、トランジスタ間の距離がより狭くなるため単発の粒子の入射によって発生する電荷が複数のトランジスタに収集されるチャージシェアリングが発生する可能性が大きくなる。また、記憶保持データ反転現象 Single Event Upset (SEU) に対処する回路として、図 1 に示す Dual Interlocked Storage Cell (DICE) 回路が有効であることがわかっているが、チャージシェアリングは複数のトランジスタに影響が出てくるため、SEU を回避することが困難となってきた。回避策としては SEU につながるトランジスタペアの物理的距離を取ることが考えられるが面積的ペナルティが増加するため放射線耐性とのトレードオフとなる。

本グループではこれまでに 90 nm プロセスを用いて要素回路を試作し回路対策の有効性を確認してきた。本年度は昨年度から引き続き 65 nm プロセスによる要素回路の試作したサンプルに対し、放射線評

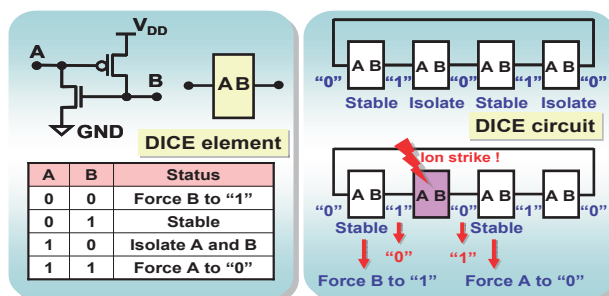


図 1 DICE 回路概要。

価を行った。試作した回路は(a)対策無しの LNQD2, (b)前年度設計した DICE3 回路のレイアウトを放射線入射による影響を受けにくいようにモディファイした回路 DICE3-WB, (c)単発粒子による複数トランジスタの反転に対し、更に耐性を向上させるため、DICE 回路の記憶ノードそのものをそれぞれ倍にし、お互いでフィードバックし合うように構成した回路 Hyper\_DICE である。図 2 に示すのが、本試作で設計した Hyper\_DICE のレイアウト図である。要素セルのサイズとしては縦 1.8  $\mu\text{m}$ , 横 16.6  $\mu\text{m}$  である。Hyper\_DICE 回路は DICE3 回路と比較し、記憶ノード事態を倍にしたことでデータ反転のためには複数のトランジスタを反転させる必要があり、単発粒子による反転に非常に高い耐性を持つ。また、前年度設計した DICE3 では追加トランジスタの電位分離のため、追加 p-Tr の Well の電位分離を必要としたため、レイアウト面積が大きくなっていたが、Hyper\_DICE 回路ではこの電位分離が不要となったことで、レイアウト面積をコンパクトにすることができている。

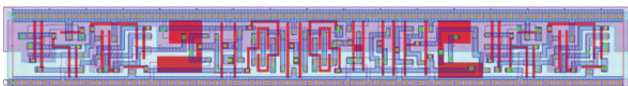


図 2 Hyper\_DICE のレイアウト図。

本照射試験では 3 種の要素回路をそれぞれ用いて 8Kbit 構成になっている評価回路を用意した。その搭載しているトランジスタ領域がある面に対して垂直粒子が入射するところからクリティカルなトランジスタペアが見つかるように角度を  $\phi=0\sim 90$  度,  $\theta=0, 80^\circ$  の範囲で変化させ(図 3), 各角度それぞれ 9 GeV の Xe イオンをフルエンスが  $1\text{E}+7$  [particles/cm<sup>2</sup>] に到達するまで照射を行った。また、F-SAME と 0-SAME という 2 条件でどちらもラッチ回路が保持しているデータと入力データを同じ状態で実施し、回路のデータ保持能力に対する耐放射線性評価を行った。F-SAME と 0-SAME は保持するデータの”H”と”L”の違いである。

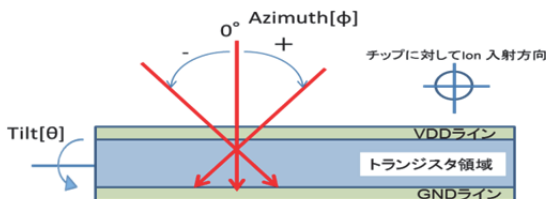
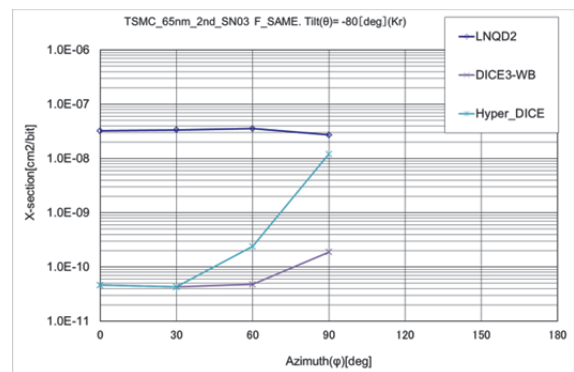


図 3 要素回路に対する照射角度の定義。

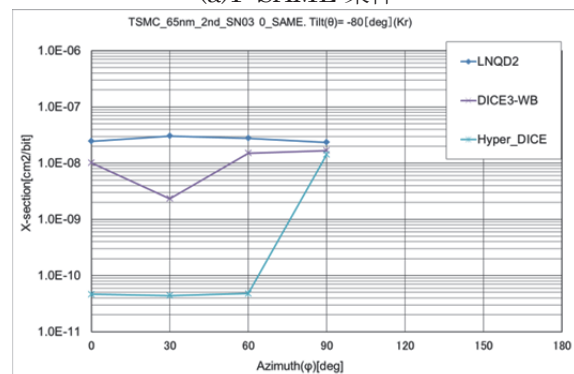
## 2-2 照射試験結果

図 4 に試験結果を示す。何も対策を施していない

LNQD2 は全角度にわたって反転断面積を有しており、すなわち要素回路の面積に占める感応領域が広い事を表している。Hyper\_DICE 回路は正面照射 ( $\theta=0^\circ$ ) ではどちらのデータ条件でもエラーは発生しなかったが、 $\theta=80^\circ$  の角度照射の際、 $\phi=90^\circ$  付近にエラー数のピークがあることが判明した。また、DICE3-WB 回路については F-SAME 条件で高い放射線耐性が確認されたものの、0-SAME 条件では広い感応角度を有することが明らかになった。エラー原因箇所の特定のため、引き続き長 range の粒子を用いて角度照射のデータを蓄積する必要がある。



(a)F-SAME 条件



(b)0-SAME 条件

図 4 65 nm プロセスを用いて試作した回路の照射試験結果。

## 3. まとめと今後の予定

65 nm プロセスで製作した評価回路が一定の耐放射線性を有している事を確認したが、宇宙空間で安心して使うためには更なる回路検討が必要であることが判明した。今後は回路のクリティカルポイントを特定につながるデータを蓄積し、回路改善を行うと共に、新たな対策を検討し、先端プロセスである 65 nm を使った半導体部品の宇宙適用を目指したい。

- 宇宙航空研究開発機構 研究開発本部  
Aerospace Research and Development Directorate, JAXA
- 菱栄テクニカ(株) Ryoei Technica Corporation
- 放射線医学総合研究所 物理工学部  
Dept. of Accelerator and Medical Physics, NIRS

# 放射線による音響信号の形成とその伝搬機構

## Production and propagation mechanisms of acoustic signals in materials

### (12H105)

小林正規<sup>a</sup>、宮地 孝<sup>a</sup>、武智誠次<sup>b</sup>、三浦義矩<sup>b</sup>、三橋知明<sup>b</sup>、奥平 修<sup>c</sup>、岡田長也<sup>d</sup>、藤井雅之<sup>e</sup>、  
柴田裕実<sup>f</sup>、村上 健<sup>g</sup>、内堀幸夫<sup>g</sup>  
M. Kobayashi<sup>a</sup>, T. Miyachi<sup>a</sup>, S. Takechi<sup>b</sup>, Y. Miura<sup>b</sup>, T. Mitsuhashi<sup>b</sup>, O. Okudaira<sup>c</sup>, N. Okada<sup>d</sup>, M. Fujii<sup>e</sup>,  
H. Shibata<sup>f</sup>, T. Murakami<sup>g</sup>, Y. Uchihori<sup>g</sup>

#### Abstract

We have been developing an acoustic-type radiation detector using a piezoelectric lead zirconate titanate (PZT) element. This report exclusively serves as quantitative evaluations of the sensitivity and the electromechanical coupling factor (ECF). The PZT detector was directly irradiated with a 400 MeV/n Xe beam. The beam intensity was varied with a beam collimation device. As a result, there existed a region where the output amplitude was independent of the intensity. The ECF was estimated by the resonance method, in which the resonant ( $f_r$ ) and antiresonant ( $f_a$ ) frequencies of the element were measured by an impedance analyzer. When the element temperature was retained at a constant value,  $f_r$  monotonically increased with an accumulated energy in the element. Hence,  $f_r$  or ECF is considered to be a potential indicator of the radiation field.

今年度は、HIMAC から供給される $\sim 6 \times 10^7$ ppp の 400MeV/n の Xe ビームの照射軸上に口径が 1 $\sim$ 3.5mm の計 6 種類のコリメータを挿入することによって、ビーム強度と信号形成域の変化を更に大きくした。その実験装置の概略を図 1 に示す。PZT 検出器は昨年度と同じものを使用した。

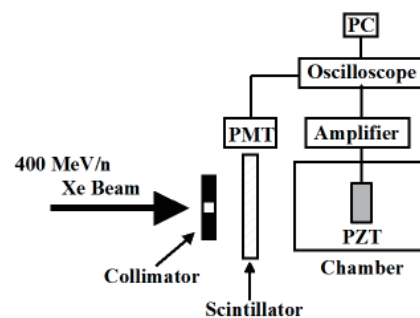


図 1 実験装置の概略図

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は PZT 圧電素子を用いた放射線検出器の開発を試みている。そのために、放射線と物質との相互作用によって PZT 検出器で観測された信号の生成機構やその検出器の性能特性の把握に努めている。その際、放射線を液体媒質へ照射する場合（間接照射実験）と PZT 検出器へ照射する場合（直接照射実験）の両方で実施している。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、HIMAC から供給される $\sim 1 \times 10^7$ ppp の 400MeV/n の Xe ビームをコリメータの口径を調整することによって、その照射条件を制御した。直接照射実験で、PZT 検出器から得られる出力信号を調べた結果、限られた照射時間内では、その信号の大きさは必ずしも Xe 粒子の数には依存しないことを報告した。このことは検出器の不感状態の存在を示唆している[1]。

また、 $\sim 1 \times 10^8$ ppp の照射下で PZT の電気機械結合係数 (ECF) を共振法[2]を用いて調べた。この ECF の 2 乗は、 $(f_a^2 - f_r^2)/f_a^2$  でおおよそ見積もることができる。ここで、 $f_a$  は反共振周波数、 $f_r$  は共振周波数であり、インピーダンスアナライザによってそれらを測定した。その結果、ビーム照射量の蓄積に伴い、ECF の大きさは次第に減少していくことを報告した。このことは検出器の感度の低下を示唆している[3]。

#### 3. 今年度の研究内容

i) 直接照射実験での検出器の出力評価：

ii) 検出器内の温度上昇による観測値への影響：

直接照射では、Xe 粒子が PZT 素子内に留まるので、運動エネルギーが直接素子に加えられて温度が上昇する。温度上昇による  $f_a$  と  $f_r$  への寄与を強度 $\sim 1 \times 10^8$ ppp のビーム照射下で調べた。温度を素子表面に取り付けた熱電対で測定し、同時に  $f_r$  と  $f_a$  をインピーダンスアナライザで測定した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

i) 口径が 3.5mm のコリメータを使用したときに得られた(a) 光電子増倍管(PMT)と(b) PZT からの信号を図 2 に示す。

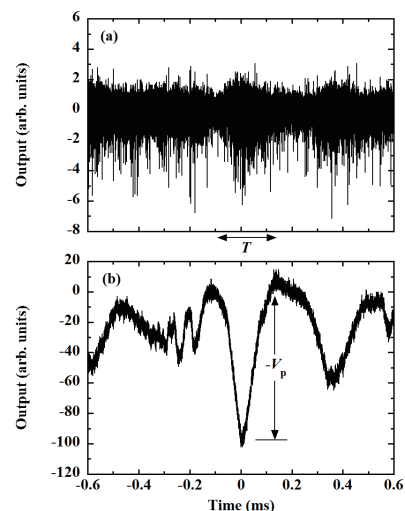


図 2 (a) PMT と (b) PZT から得た信号波形



ビームパルスの照射時間を  $T$ 、その  $T$  内に含まれる Xe の粒子数を  $N$  としたとき、今回抽出したイベントのそれぞれのパラメータは図 3 のようになる。

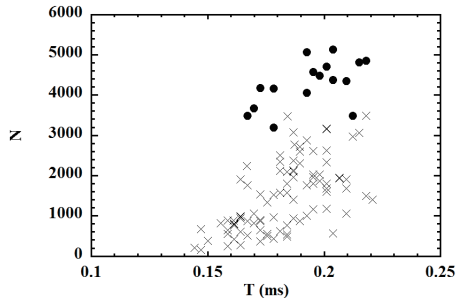


図 3 抽出したビームパルスの  $T$  と  $N$

ここで、黒丸はコリメータを用いなかった場合、×印はコリメータを用いた場合のものである。計 6 種類のコリメータを挿入することによって、大きく異なった Xe 粒子数を含むパルスを作り出すことが確認できた。

個々のパルス照射に対する PZT 検出器から観測された信号の大きさを  $V_p$  としたとき (図 2(b) 参照)、 $N$  と  $V_p$  との関係プロットしたのが図 4 である。

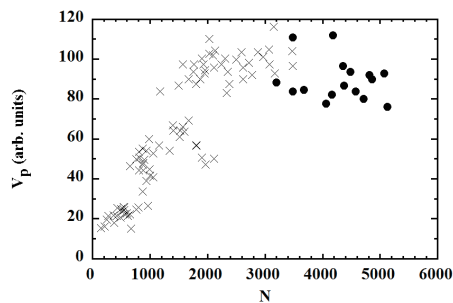


図 4  $N$  vs.  $V_p$

この図から、 $N$  の変化に対し  $V_p$  が大きく変化する領域とあまり変化しない領域が見て取れる。これは、検出器の不感状態の存在を示唆していると思われ、今回の実験結果からも確認できた。

ii) 図 5 に測定した検出器表面の温度を示す。

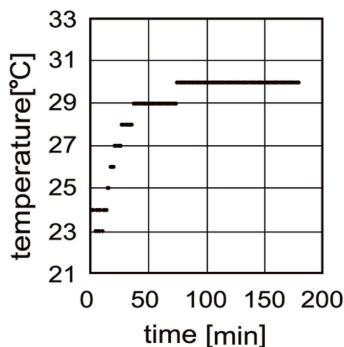


図 5 表面温度の照射時間依存性

横軸の時間 0 はビームを照射し始めた時刻であり、時間の増加は、ビーム照射量の蓄積が増していることを意味している。表面温度はビーム照射の開始と共に上昇していき、やがて一定値になる。一定値になるのは大気との熱平衡によるものであると考えられる。

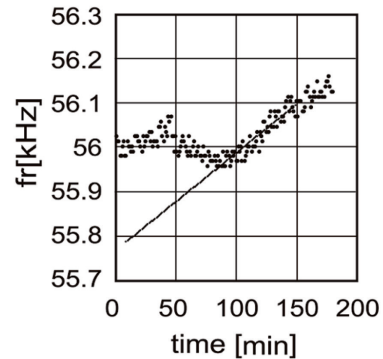


図 6  $f_r$  の照射時間依存性

図 6 に温度と同時に測定した共振周波数の変化を示す。ビーム照射当初、周波数はあまり変化しないが、表面温度が一定値に達すると照射時間と共に単調に増加することが見て取れる。

表面温度が一定の間取得した  $f_r$  と  $f_a$  から、ECF の 2 乗と累積した照射エネルギーの関係が得られた。図 7 にその結果を示す。

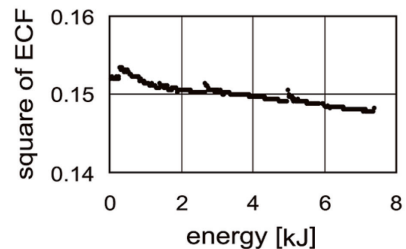


図 7 ECF の 2 乗の累積照射エネルギー依存性

この図から、ECF の 2 乗が一様に低下している、即ち、検出器の感度が劣化していることが見て取れる。ところで、累積照射エネルギーに関して、 $f_a$  は殆ど一定であった。図 7 の変動は専ら  $f_r$  の変化によるものであった。この図から、 $f_r$  或いは ECF は放射線場の表示として有望と云える。

#### 参考文献

- [1] S. Takechi et al., Nucl. Instrum. Methods A 737 (2014) 52-55.
- [2] D. A. Berlincourt et al., in Piezoelectric and Piezomagnetic, ed. W. P. Mason, (Academic Press, N.Y., 1967) Vol. I, Part A, pp. 242-245.
- [3] M. Kobayashi et al., Jpn. J. Appl. Phys. 52 (2013) 126604.

<sup>a</sup>千葉工大、<sup>b</sup>大阪市大、<sup>c</sup>JAXA、<sup>d</sup>本多電子  
<sup>e</sup>ファームサイエンス、<sup>f</sup>阪大、<sup>g</sup>放医研

# 高エネルギー重荷電粒子に対する気体の $W$ -値の系統的測定

## Experimental Study of Ionization Yields in Gases for Heavy Ions

(13H111)

佐々木慎一<sup>a</sup>、佐波俊哉<sup>a</sup>、岸本祐二<sup>a</sup>、飯島和彦<sup>a</sup>、斎藤究<sup>a</sup>、萩原雅之<sup>a</sup>、村上健<sup>b</sup>  
S. Sasaki<sup>a</sup>, T. Sanami<sup>a</sup>, Y. Kishimoto<sup>a</sup>, K. Iijima<sup>a</sup>, K. Saito<sup>a</sup>, M. Hagiwara<sup>a</sup>, and T. Murakami<sup>b</sup>

### Abstract

In order to measure the energy depositions of high energy charged particles, a TOF system was newly designed and the performance of the TOF system has been tested. Using the TOF system, the value of  $W$ , the average energy to produce an ion pair, and the differential values ( $w$ -value) were planned to be measured for particles with energies more than 100MeV/n and less than 6 MeV/n from HIMAC in argon, air and tissue-equivalent gases of the pressures more than 0.2MPa. In this fiscal year, however, we could not make the machine-time application from the reasons of our various circumstances, and the experiments were postponed.

### 1 これまでの経緯

放射線による物質の電離収率を表す量として知られる  $W$ -値 (1 イオン対を生成するために必要な粒子の平均エネルギー) は電子に対してほとんど一定であるが、重荷電粒子に対しては粒子依存性及びエネルギー依存性を示すことが知られる<sup>(1)</sup>。また、粒子のエネルギーが完全に吸収された場合の電離 (全電離) とその一部しか吸収されなかった場合の電離 (部分電離) では、その収率 (前者が  $W$ -値に対応し、後者は微分  $W$ -値と呼ばれ  $w$  で表される) は異なり、エネルギーに対する応答にも相違があると考えられる。しかしながら、現状では荷電粒子のエネルギーを変えて測定した例が少なく、その詳細はよく知られていない。このことは、重荷電粒子に対する線量評価や吸収エネルギーの推定に大きな不確定要素となっている。

これまでの荷電粒子に対する  $W$ -値の測定は数 Torr 程度の低圧気体を中心に行われてきた。また、粒子のエネルギー自体も 0.1MeV/u 以下と小さい。常圧の測定は極めて少なく、測定があってもエネルギーが大きくなり、 $w$ -値のみに対して行われている<sup>(2)</sup>。 $W$ -値における気体圧力に対する依存性はほとんど知られておらず、また  $W$  と  $w$  の関係についてもよく理解されていない現状では、これらの値を直接に比較することはできない。治療分野で使用

される粒子エネルギー領域、検出器で通例用いられる圧力を考えると、広いエネルギー範囲にわたる、かつ常圧での  $W$ -及び  $w$ -値の系統的な測定が望まれる。

このような背景にあって、我々は HIMAC からの重イオンビームに対する気体の電離収率測定を試み、検出器に使用される最も基本的なガスであるアルゴン、空気並びに組織等価ガスの電離収率を異なる荷電粒子に対してエネルギーを変化させて測定し、 $W$ -及び  $w$ -値の決定を行ってきた<sup>(3,4)</sup>。我々が用いた手法は、生成電荷を入射イベント毎の信号として取り出すパルス法と呼ばれるものである。加速器ビームを用いた実験では、吸収エネルギーを知るために入射粒子数を厳密に知ることが必要となる。パルス法により入射粒子を 1 個近くまで観測ができれば、粒子個数に対応させながら生成電荷の観測が可能となり、気体中で消費される粒子のエネルギーを曖昧さなく評価できる。本研究では、電子親和性の空気等を含めた全ての気体に対して適応可能な、並行平板型電離箱と高速電流増幅器を用いた数ミリ秒から百ミリ秒に及ぶ長い測定時定数のイオンを収集電荷とする遅いパルス計測法を開発し (「イオンパルス法」) 測定を行っている。これまでの中エネ実験室における結果<sup>(2,4)</sup>により、He を除く粒子に対して、3MeV/u 以下のエネルギーで  $W$ -値のエネルギー依存性を確認した。一方、 $w$ -値はほとんどエネルギーによらず一定で、先の  $W$ -値はエネルギーが高くなるに従い  $w$ -値に漸近していく。しかしながら、エネルギーの高いところで  $W$  が一定となるか、その値と  $w$  が一致するのかわかりず曖昧さを残していた<sup>(6)</sup>。これらの点を解決し、もう一つのテーマである圧力依存性の測定を進展させるため、高圧気体に対する実験も視野に、物理汎用実験室において 100MeV/n 以上の荷電粒子に対して、また実験室中エネ実験室においては 1 から 5MeV/n の粒子の測定を行っている段階にある。

### 2 現在の状況

実験では、TOF 装置を用いた粒子の飛行時間測定、そ

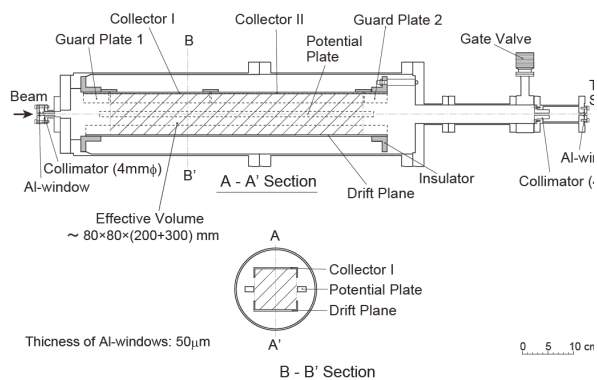


図1 高圧気体を用いた測定のための電離箱。入射及び出射窓（直径3mmφ）には50 μm厚のAl箔を使用した。また、6MeV/n以下の粒子に対する場合は、窓径を1mmとし、2.2 μm厚のハーバー膜を使用した。

の結果と阻止能計算コードによる評価から粒子エネルギーの決定、及び高圧試料気体における電離効率測定を主として行ってきた<sup>5)</sup>。実験装置は、前回の研究課題で作成した高圧用電離箱（図1参照）を用いている。昨年度までに、TOF装置の性能の向上を終了し概ね1%の精度でエネルギーを決定できるようになった。

このように準備を行ってきたが、今年度は、日程調整並びに諸般の事情によりマシンタイム申請が行えなかった。従って、今年度は上記の装置を用いた実験は行えていない。

しかしながら、装置の準備、測定法の改良等は終了しているので、来年度についてはマシンタイム申請を行い実験を再開したいと考えている。

### 参考文献

- (1) ICRU Report 31, 1979.
- (2) 佐々木他：平成21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II（2010年4月）。
- (3) S. Sasaki, *et al.*, IEEE Trans. Nucl. Sci., **52** (2005) 2940-2943.
- (4) S. Sasaki, *et al.*, IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record, N15-221 (2007).
- (5) S. Sasaki, *et al.*, IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record, N13-146 (2010).
- (6) 佐々木慎一：気体のW値測定の現状、RADIOISOTOPES, **61** (2012) 415-427.

a 高エネルギー加速器研究機構、b 放射線医学総合研究所

## 固体飛跡検出器中に形成される重イオントラックの構造

Damage structure along heavy ion tracks in solid state nuclear track detectors  
(11H138)

山内知也<sup>a</sup>、森豊<sup>a</sup>、金崎真聡<sup>a</sup>、又井悠里<sup>a</sup>、松川兼也<sup>a</sup>、楠本多聞<sup>a</sup>、田尾陽<sup>a</sup>、  
小田啓二<sup>a</sup>、北村尚<sup>b</sup>、小平聡<sup>b</sup>、小西輝昭<sup>b</sup>、安田仲宏<sup>c</sup>、レミ・バリオン<sup>d</sup>

T. Yamauchi<sup>a</sup>, Y. Mori<sup>a</sup>, M. Kanasaki<sup>a</sup>, Y. Matai<sup>a</sup>, K. Matsukawa<sup>a</sup>, T. Kusumoto<sup>a</sup>, A. Tao<sup>a</sup>,  
K. Oda<sup>a</sup>, H. Kitamura<sup>b</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, T. Konishi<sup>b</sup>, N. Yasuda<sup>c</sup>, and R. Barillon<sup>d</sup>

### Abstract

The polymeric etched track detectors of PET, PC, PI and PADC films are exposed to proton and heavy ions, He, C, Al, Si, Ar, Fe, Kr and Xe ions, in the air. Chemical damage parameters of damage density, which is the number of loss of considered function groups per unit length of tracks, effective track core radius, in which the considered chemical groups are lost, and the radiation chemical yields, G values, for each group are evaluated as a function of the stopping power. The chemical damage parameters for the losses of ether and carbonate ester bonds in PADC are hardly affected by the environmental conditions in the cases of He and C ion irradiations whether irradiated in air or in vacuum. The yield of OH group formation was fairly suppressed in vacuum irradiations, compared to that in air.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

エッチング型飛跡検出器は、数年以上の長期連続積分計測が可能である一方で、大半のイオン検出器が窒息するような高強度パルスビームであっても、また電子やガンマ線との混成場においてもイオンのみを検出するという他にない特長を持っている。イオンの軌跡に沿って形成される放射線損傷であるイオントラックに沿ったエッチングが、他の影響を受けていない領域でのそれよりも速く進行するとエッチピットが形成される。その密度やそれぞれのサイズと幾何形状に関わる情報から、イオンのフルエンスやエネルギー、電荷を知ることが可能である。

均一な特性を広い面積に実現させるには、高分子材料が適している。高い感度の検出器としては、CR-39 という商品名で知られている、ポリ

アリルジグリコールカーボネート (PADC) が利用されている。汎用プラスチックであるポリエチレンテレフタレート (PET) や、代表的なエンジニアリング・プラスチックであるビスフェノール A ポリカーボネート (PC)、また硝酸セルロース (CN) も飛跡検出器として利用されてきた歴史を持っている。応用面で特記すべき分野として、レーザー駆動イオン加速実験があり、ここでは電子ビームや X 線との混成場の中でプロトンのみならず重イオンを計測する必要が出てきている。Al や Fe イオンの発生も報告されるようになってきており、それらと C や O イオンとの弁別が課題になっている。高い検出閾値を有する材料として Kapton 等のポリイミド (PI) 樹脂が利用されはじめています。

本研究は、高分子系飛跡検出器に形成される潜在飛跡の構造と形成機構を分子レベルで明らかにしようとするものであり、PADC や CN、PC、PET、PI を対象としている。このような基礎研究は、学術的な関心にとどまるものではなくて、更に感度の高い、あるいは感度が任意に制御出来るような、次世代型固体飛跡検出器を開発するために必要な分子配列に関する知見を得ることに通じることを期待している。同時にエッチピット形成感度を系統的に評価しており、レーザー駆動イオン加速等の分野に対して提供可能なデータを蓄積している。

### 2. 昨年までに得られている結果

既に PADC や PET、PC 薄膜については 6 MeV/n 以下のエネルギーをもったプロトンと重イオンの照射効果について系統的な結果が得られてき

ており、トラック単位長さ辺りの損失量として定義した、エーテルやカーボネートエステル基の損傷密度等の化学的損傷パラメータを阻止能の関数として評価した。PI についてもデータを得た。さらに、数 100 MeV/n 以上の高エネルギーイオンに対する実験も開始された。代表的なエッチング型飛跡検出器の感度をそれぞれの分子配列との関係で議論できる段階に到達した。

### 3. 今年度の研究内容

- 1) 中エネルギー照射室において、大気中で高分子薄膜材料 (PADC、PC、PET、PI) に H、He、C、Al、Si、Ar、Fe、Kr、Xe イオンを照射した。Al イオンは初めての発生・加速であった。
- 2) 生物照射室において Kr 及び Xe イオンを高分子材料 (PADC、PC、PET、PI) に照射し、エッチング特性を評価した。PADC については赤外線分光分析を実施した。
- 3) 物理照射室 PH1 において、大気中で Xe イオンを照射した。中エネルギー照射室や生物照射室での実験とは異なり、平坦なビームではなく絞ったビームを用いて中心域にて高いフルエンスを実現させた。フルエンスの計測方法も同時に確立し、赤外線分光分析には顕微赤外システムを使用した。これにより高フルエンス照射が可能になった。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に PADC 中に形成される 6 MeV/n 以下のプロトンと重イオン (He から Xe まで) のイオントラックにおける、カルボニル基損失の損傷密度を阻止能の関数として示している。He と C については、真空中での照射であっても大気中での照射であっても同密度にほとんど変化がないことが見出された。その一方で、これらのイオンに対するエッチピット形成感度は、真空中照射条件下では著しく低下していることが知られていた。同様の傾向は、カルボニル基を含むカーボネートエステル基よりもさらに放射線感

受性が高いエーテル基についても観察された。赤外線スペクトル上に確認された真空中照射と大気中照射との相違は、ヒドロキシル基の伸縮振動に帰属されるピーク周辺でのみ観察された。図 2 に 48 MeV の C イオンを双方の照射環境にて照射した前後の PADC のスペクトルを示す。真空中照射では大気中照射よりもヒドロキシル基の生成が抑制されていることが示されている。親水基であるヒドロキシル基の生成はトラックエッチング速度の増加に寄与するものであり、真空中ではエーテル基等は失われるものの、変成を伴った再結合が生じていると見られる。

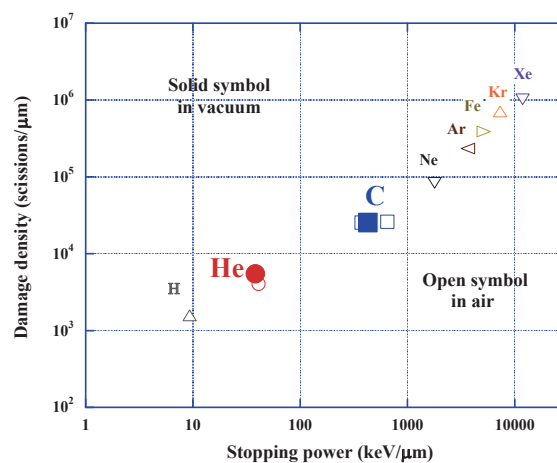


図 1 PADC 中に形成されるイオントラックのカルボニル基 (C=O) 損失の損傷密度。

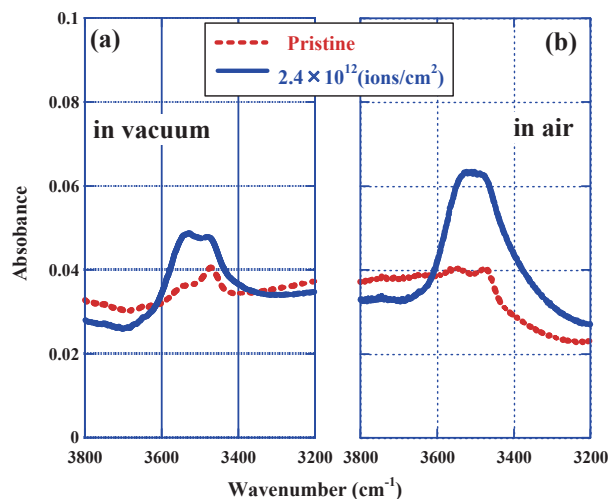


図 2 C イオン (48 MeV) 照射前後の赤外線スペクトル (ヒドロキシル基) : 真空中(a)、大気中(b)。

<sup>a</sup> 神戸大, <sup>b</sup> 放医研, <sup>c</sup> 福井大, <sup>d</sup> ストラスブール大。

重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成とその変成  
Formation and alteration of organic compounds in possible space environments by heavy ion  
bombardment  
(12H157)

小林憲正<sup>a</sup>, 金子竹男<sup>a</sup>, 大林由美子<sup>a</sup>, 江藤碧<sup>a</sup>,  
時村隼人<sup>a</sup>, 松田知之<sup>a</sup>, 横堀伸一<sup>b</sup>, 吉田聡<sup>c</sup>  
K. Kobayashi<sup>a</sup>, T. Kaneko<sup>a</sup>, Y. Obayashi<sup>a</sup>, M. Eto<sup>a</sup>, H. Tokimura<sup>a</sup>, T. Matsuda<sup>a</sup>,  
S. Yokobori<sup>b</sup> and S. Yoshida<sup>c</sup>

## Abstract

A wide variety of organic compounds including amino acid precursors and nucleic acid bases have been found in extraterrestrial bodies such as carbonaceous chondrites. It was suggested that these organic compounds were originally formed from interstellar media in molecular clouds, and that they were altered in circumstellar, interplanetary environments and in parent bodies of meteorites. We examined possible formation and alteration of organic compounds in such space environments. Amino acid precursors with high molecular weights were formed by from possible interstellar media by irradiation with high-energy heavy ions (HIMAC) or protons (Tandem accelerator, TIT). Some nucleic acid bases were also detected by proton irradiation. Stability of organic compounds such as amino acid precursors and nucleic acids in space environments was examined by heavy ions irradiation (HIMAC) and by soft X-rays, UV and  $\gamma$ -rays irradiation. Stability of amino acids and their precursors in actual space environments will be tested as a part of *the Tanpopo Mission* by utilizing Exposed Facility of the International Space Station.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

生命の誕生以前に生体有機物の存在は必須である。すなわち無生物的に生体有機物が合成されなければならない。生命誕生時の地球の大気が酸化であったならば、化学反応は起こりにくく、必然的に地球外からの有機物の供給を考えなければならない。隕石や彗星中に多様な有機物が存在することが知られており、その安定同位体比より、それらの有機物が極低温で生成したことが示唆されている。そこで、分子雲中の星間塵アイスマントル中での生成の可能性が注目されるようになった。

星間で生成した有機物は原始太陽系星雲に取り込まれ、さらに太陽系生成時に隕石母天体や彗星に取り込まれる。地球へは、隕石や彗星により、さらに隕石・彗星から生じたダスト(宇宙塵)の形で供給したと考えられる。これらの

過程で、宇宙線や太陽輻射などの影響を受け、有機物は変成したであろう。

本研究では、星間での有機物の生成におよぼす宇宙線、特に重粒子線の効果を調べることを第1の目的とした。また、そのようにして生成した有機物、特にアミノ酸や核酸関連分子が、太陽系環境で宇宙線などによりどのように変成するのかを調べることを第2の目的とした。

## 2. 前年度までにえられている結果

模擬星間物質(メタノール・アンモニア・水の混合溶液)に室温、もしくは液体窒素温度で炭素ビーム(290 MeV/u)などを照射した。生成物を酸加水分解後、アミノ酸分析システム(島津 LC-10A)によりアミノ酸の定量を行ったところ、各試料からグリシンなどのアミノ酸の生成が確認された。グリシンのG値は炭素線を室温で照射した場合、0.014であった。これに対し、ヘリウム線(150 MeV/u)、アルゴン線(500 MeV/u)、鉄線(500 MeV/u)の場合はG値が下がり、ネオン線(400 MeV/u; 室温)ではG値が0.028と最も高いG値を示した。液体窒素温度(固相)では、室温(液相)の場合よりも若干低いG値となった。核酸塩基の検出も試みたが、検出下界以下であった。

加水分解前の生成物をゲルろ過法、熱分解GC/MS法などで分析したところ、推定分子量は約2300で、その構造中に、種々の芳香族炭化水素、複素環化合物、ニトリル類を含む極めて複雑な有機物であることがわかった。

惑星間環境での有機物の変成を調べるために、アミノ酸への重粒子線照射を行い、 $\beta$ 線照射や紫外線照射の結果との比較を行ったところ、一般に高エネルギー光子(紫外線・軟X線)の方が重粒子線よりもアミノ酸等の有機物の分解への寄与が大きいことがわかった。

## 3. 今年度の研究内容(下線部が本年実施したHIMAC照射実験)

### 1) メタノール・アンモニア・水の系への種々

の重粒子線照射によるアミノ酸・核酸塩基合成  
前年度にひきつづき、種々の重粒子線による星間塵アイスマントル中でのアミノ酸前駆体の生成の比較のため、メタノール・アンモニア・水(モル比1:1:2.8)の混合溶液への炭素線(290 MeV/u), ネオン線(400 MeV/u), アルゴン線(500 MeV/u)の照射を行った。照射線量を様々に変えて実験を行った。照射生成物は、酸加水分解後、陽イオン交換HPLCによりアミノ酸分析を行った。

比較として、一酸化炭素・メタン・アンモニア・水等の混合気体への陽子線(2.5 MeV)照射を東工大タンデム加速器を用いて行い、同様にアミノ酸の分析を行った。また、HPLCおよびLC/MS(逆相および HILIC カラム使用)により核酸塩基類の検出を試みた。

## 2) 重粒子線照射に対するアミノ酸・アミノ酸前駆体および核酸塩基の安定性評価

一酸化炭素・アンモニア・水(モル比 1:1:0.05)等の混合気体への陽子線(2.5 MeV)照射生成物(CAW)やアミノ酸・ヒダントイン類の水溶液にHIMACからの重粒子線(290 MeV/u 炭素線, 500 MeV/u アルゴン線)を照射した。照射前後の試料を加水分解後、陽イオン交換HPLCで分析し、アミノ酸の安定性(回収率)を調べ、紫外線や $\gamma$ 線に対する安定性と比較し、宇宙での安定性を考察した。

また、種々の核酸塩基やヌクレオシドに対し、HIMACからの重粒子線(290 MeV/u 炭素線, 400 MeV/u ネオン線)を照射した。照射前後の試料を加水分解後、HPLC(逆相カラムや HILIC カラム使用)で分析し、核酸塩基の安定性(回収率)を調べた。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

### 1) メタノール・アンモニア・水の系への種々の重粒子線照射によるアミノ酸合成

メタノール・アンモニア・水(モル比 1:1:2.8)の混合溶液への炭素線(290 MeV/u), ネオン線(400 MeV/u), アルゴン線(500 MeV/u)の照射生成物中のアミノ酸分析を行ったところ、いずれの照射生成物からも、加水分解後にグリシン等のアミノ酸の生成が確認された。グリシンが最も多く生成し、そのG値は10 cm $\phi$ 照射場の場合、線種にかかわらず10<sup>-3</sup>程度であり、炭素線を高フルエンス率(3cm照射場)で照射した場合に若干高い値を示した。これらの結果は、過去の実験結果と一部異なるところがあり、次年度、再度確認する予定である。

比較として、一酸化炭素・メタン・アンモニア・水等の混合気体への陽子線(2.5 MeV)を東工大タンデム加速器を用いて照射した。一酸化炭素・アン

モニア・水の混合気体に照射した場合にはグリシンのG値が0.4と、極めて高い値を示したが、メタンを加えると、アミノ酸の多様性は増すものの、グリシンのG値は1桁減少した。アミノ酸の他、ウラシル、アデニン、グアニン、チミンなどの核酸塩基類がLC/MSにより同定された。シトシンはGC/MSで同定されているので、すべての主要核酸塩基が模擬星間物質から生成可能ということになる。核酸塩基は、アミノ酸と異なり、遊離態として生成することが多い。

### 2) 重粒子線照射に対するアミノ酸前駆体および核酸塩基の安定性評価

高分子態アミノ酸前駆体CAWの水溶液に炭素線、アルゴン線を照射した時、照射線量に応じてアミノ酸回収率の減少が観察された。CAWやヒダントイン類(低分子態アミノ酸前駆体)は、遊離アミノ酸よりも重粒子線照射に対して安定であることがわかった。また、宇宙環境でのアミノ酸・アミノ酸前駆体の安定性を考える場合、太陽からの紫外線が最も分解に大きく寄与することが示された。

核酸塩基類はアミノ酸前駆体よりもさらに重粒子線に対する安定性が高く、また、分解生成物も芳香環構造を維持する傾向が高いことがわかった。

### 3) 今後の展望

国際宇宙ステーションの曝露部を用いて、宇宙塵の捕集および有機物の曝露実験を行う実験「たんぼぼ計画」が採択され、2015年に始まる予定である。曝露実験に用いる有機物としては、HIMAC実験の結果などからグリシン、イソバリン、ヒダントイン類(アミノ酸前駆体)およびCAW(高分子態アミノ酸前駆体)が選定された。また、極低温の分子雲環境下での重粒子線による有機物生成をデジタル加速器(KEK)を用いて行うことを計画している。

- 
- a. 横浜国立大学大学院工学研究院
  - b. 東京薬科大学生命科学部
  - c. 放医研環境放射線影響研究グループ

治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究  
Study of the biological and clinical effects caused by secondary radiation  
on charged-particle radiotherapy

(12H158)

松藤成弘<sup>a,b</sup>、福村明史<sup>a</sup>、赤羽恵一<sup>a</sup>、高田真志<sup>a</sup>、岩田佳之<sup>a</sup>、米内俊祐<sup>a</sup>、稲庭拓<sup>a</sup>  
河野俊之<sup>b</sup>、坂本晴香<sup>a,b</sup>、古場裕介<sup>a</sup>、深堀麻衣<sup>a</sup>、脇田明尚<sup>a,b</sup>、赤羽直幸<sup>a,c</sup>、玉津早  
駿<sup>a,d</sup>

山本治<sup>a,e</sup>、佐竹佑介<sup>c</sup>、韓樹林<sup>d</sup>、松山哲大<sup>c</sup>

N. Matsufuji<sup>a,b</sup>, A. Fukumura<sup>a</sup>, K. Akahane<sup>a</sup>, M. Takada<sup>a</sup>, Y. Iwata<sup>a</sup>, S. Yonai<sup>a</sup>, T. Inaniwa<sup>a</sup>  
T. Kohno<sup>b</sup>, H. Sakamoto<sup>a,b</sup>, Y. Koba<sup>a</sup>, M. Fukahori<sup>a</sup>, A. Wakita<sup>a,b</sup>, N. Akaba<sup>a,c</sup>, S.  
Tamatsu<sup>a,d</sup>

O. Yamamoto<sup>a,e</sup>, Y. Satake<sup>c</sup>, S. Hang<sup>d</sup>, T. Matsuyama<sup>c</sup>

Abstract

In heavy ion radiotherapy, clonogenic cell survivals obtained by cell irradiation are generally used as the biological endpoint. But those experimental cell lines sometimes show chronic change in radiosensitivity. Thus, it is desired to establish more stable and easier modality in order to estimate the biological effectiveness. So, we focus on the BD (bubble detector) for this purpose because the sizes of the interest unit, domain which is microdosimetric unit in cell nucleus and the effective length which is critical region to trigger the phase transition in BD, are in the same order of magnitude (~1 $\mu$ m).

To understand the response of the BD to therapeutic ions, the BD medium was encapsulated in a flat container and irradiated by 290MeV/u carbon ions and 160MeV protons. However, its property was not stable enough to clarify the response. This year much effort was made to manufacture the BD by our group, then the BD was irradiated by 290MeV/u carbon ions. The numbers of bubbles against absorbed dose were obtained.

1. 研究の目的とバックグラウンド

荷電粒子の生物学的効果が線量のみならず粒子の種類やエネルギー、即ち線質に依存することは古くから知られていた。治療用重粒子線は物質を通過する際、一部が原子核と衝突して核反応を起こす。その結果一次粒子数が減少する一方で、中性子も含んだ様々な二次粒子（フラグメント）が発生する。中性子や陽子などは Bragg peak 近傍では一次粒子数を上回る生成量が予測され、多重散乱を通じて動径方向へも大きく散乱される。従って特に照射野外、即ち粒子線治療においては腫瘍周囲に存在する正常組織への付与線量の主因となると推定される。このことは、照射野の内外で線質、即ち生物効果が大きく変化することを示唆するものである。現在、生物効果

を評価する指標として細胞を用いた生物実験が行われている。しかし、実験に使用する細胞の放射線感受性は徐々に変化するため、確実な指標とは言い難い。そこで、細胞照射実験に依らずとも簡便に生物効果を評価できる指標として過熱液滴型検出器(以下自作したものを SBD : Superheated Bubble Detector とする)の利用を考える。過熱液滴型検出器は、ポリマーゲル中に分散した過熱液体の微小液滴の相転移を利用して放射線を検出する。再圧縮操作を行うことで繰り返し使用可能であり、組織等価な構成であることから医療応用も期待されている。過熱液滴型検出器は数十 nm オーダーの領域への線量付与によって相転移が観測されるため、粒子のトラック構造の違いを反映したマイクロシメトリ的な測定の可能性があり、生物効果の推定に有用となりうることを示唆された。過熱液滴型検出器は微小線量を検出できるため、照射野外における二次粒子の生物効果も評価できる可能性がある。以上の状況を鑑み、本研究では計測を通じて治療用放射線による照射野内外の生物学的効果の評価を行う。入射ビームには炭素、陽子を用い、治療用放射線の深部線量分布、空間分布を測定する。得られた結果にマイクロシメトリ的な解析方法を採用し、照射野の内外での治療ビームの物理・生物線量分布を正しく評価することを目的とする。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は、平板型過熱液滴型検出器 Flat BD (図 1) を開発し、入射ビームの線質を変化させた際の過熱液滴型検出器の応答を評価した。実験は生物照射室にて行った。Flat BD に対し、炭素線 290MeV/u 及び陽子線 160MeV ビームを照射し、検出器上流に PMMA 板を挿入することにより照射深を変更し、それぞれの線質における吸収線量に対する気泡生成率を取得した。得られた気泡生成率に対し、現在、放



放射線医学総合研究所で炭素線治療計画に使われている生物効果モデル MKM を用いて、Flat BD の応答の説明を試みた。しかし昨年までに使用された Flat BD には不具合が生じている。圧力を解放してから、放射線を照射していないにも関わらず気泡や気体領域が発生して、時間が経つにつれて数もサイズも増大していく様子が見られた。そのため、本課題では安定した検出器の作成が大前提となる。

### 3. 今年度の研究内容

前年度に使用した Flat BD には不具合が発生したため安定した SBD(図 1)を自作した。SBD はグリセリンと数種の試薬を混合して重合反応が起こり高分子化する水性ゲルに、液化イソブテンガスを混合して製作する。以下の試薬と液滴となるガスをを用いて製作した。

[重合に用いる試薬]

- ・ アクリルアミドメチレンビス：橋かけポリマー
- ・ テトラメチルエチレンジアミン：ゲルの硬度に寄与
- ・ 過硫酸アンモニウム：重合時間に寄与

[検出液滴]

- ・ 1-ブテン C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> 沸点-6.8℃

また、圧力をかけることによって再利用できるようになるので、容器も高圧力に耐えること出来る物を使用した。容器はアクリルの容器部分と金属のピストン部分に分かれていて、ピストンを押し込むことで圧力をかけることができる。実験は生物照射室(図 2)で、ビーム軸上に SBD を設置して照射を行った。開発初期は感度が不明であったため、数百  $\mu$  Gy から数十 mGy の範囲でのビームの照射を行った。そのためには  $10^4 \sim 10^5$  [pps] の間でビーム強度を制御する必要があった。このビーム強度は、治療照射ポートに備え付けられている線量モニターでは線量率が低すぎて、全一次粒子を正確に計数することができない。そこで粒子数をモニターするためにビームラインの最上流にプラスチックシンチレーターを設置した。シンチレーターから取り出された信号は、すぐ後ろに接続された前置増幅器で増幅され、BNC ケーブルによって制御室のディスクリミネータを通し、スケーラーに入れることでカウントを表示させた。自作した SBD に 290MeV/u 炭素線照射して、炭素線由来の気泡が生成されることが確認できた。生成される気泡を計数し、吸収線量に対する基礎的な応答特性を明らかにした。

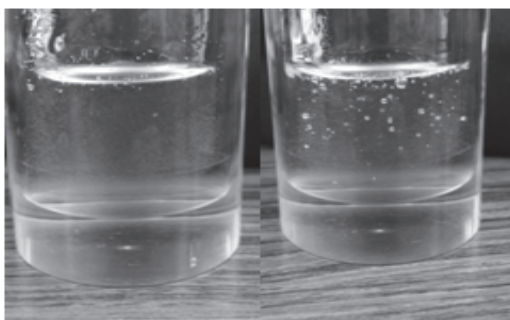


図 1 SBD (左) 照射前 (右) 照射後

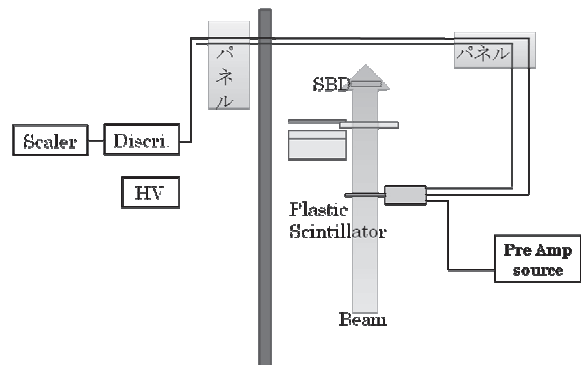


図 2 照射体系

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

計数された気泡と線量の関係を示す(図 3)。図より、8mGy までの線量域で概ね良い直線性が確認された。しかしその後気泡数が減少している。これはゲルの硬度が足りず気泡がゲル内から揮発していったのではないかと考えられる。線量と気泡数の関係より、SBD の炭素線に対する感度が数個 [bub/mGy]であることが確認された。この線量域であれば  $10^7$  [pps] 程度のビーム強度で照射を行えるので、治療照射ポートに備え付けられている線量モニターでビームの制御を行うことが可能である。今後の課題としては炭素線に対するレスポンスが安定しないため、SBD の作成条件の最適化を行っていく予定である。SBD の品質を作用する要因として、試薬の量の調整、液滴(ガス)の混合前の攪拌、製作時の温度管理が挙げられる。試薬の量の調整を行うことで、重合体の硬度や混合してから固まるまでの時間を調整する。さらに液化ガスを本体容器に入れる前に攪拌して細分化することで、ゲル内での液滴のサイズを変えることができる。それによって、より生物効果に近い量を測定することができるよう相転移に関わる領域のサイズを変更する。製作作業を行う全工程中にガスや試薬の温度を一定に保つことで、液滴の無駄な消失を防ぐことができ感度の低下を抑えることができる。SBD が安定に出来次第、LET 依存性などの SBD の基本的な応答特性を明らかにする。その後 SBD の生物効果評価ツールとしての応用を、マイクロドシメトリの概念を基に検討していく。

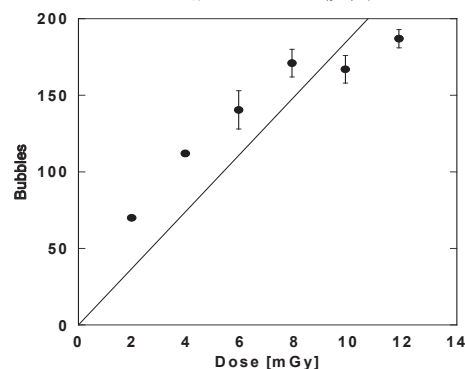


図 3 SBD の吸収線量と気泡数の関係

a. 放医研 b. 東工大 c. 東邦大 d. 千葉大 e. 横浜市立大

# 核破碎反応により生成される陽電子崩壊核を利用した 照射野確認システムに関する研究

Study on system for evaluating irradiation field by using positron emitters  
produced through fragmentation reactions  
(<sup>13</sup>H177)

宮武裕和<sup>a</sup>、河野俊之<sup>a</sup>、佐藤眞二<sup>b</sup>、稲庭拓<sup>b</sup>、吉田英治<sup>b</sup>、山谷泰賀<sup>b</sup>

H. Miyatake<sup>a</sup>, T. Kohno<sup>a</sup>, S. Sato<sup>b</sup>, T. Inaniwa<sup>b</sup>, E. Yoshida<sup>b</sup>, T. Yamaya<sup>b</sup>

## Abstract

To evaluate the fields irradiated with heavy-ions in a patient's body, utilization of the positron emitters produced through projectile fragmentation reactions of stable heavy-ions has been proposed. Through the previous works, the method of estimating the range of incident heavy-ions and the one dimensional dose distributions has been established for the homogeneous and the bi-material targets with known chemical composition. In this year, the study on the extension of this method to the targets with unknown chemical composition was carried out.

Seven kinds of tissue equivalent materials were used to simulate a human body. The uniform and the multilayered targets were irradiated with <sup>12</sup>C beams of 290 MeV/u. From the measured annihilation radiation distributions, the ranges of incident heavy-ions in the targets were estimated. In the analysis, all the targets were assumed to be uniform water, and the real chemical composition was used for only two targets. The results showed that it seemed to be adequate to regard the targets as water in spite of the difference in their chemical composition.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線を用いたがん治療では、重粒子線の持つ優れた特性である良好な物理線量分布、Braggピーク領域における高い生物学的効果比等を利用することで、従来のX線、γ線、非荷電粒子線に比べ、患部に線量を集中させ、周辺の正常組織への影響を最小限にとどめることが可能である。一方で、この特性は、ビーム制御等を誤って患部を外れた照射となった場合には、正常組織に大きな影響を与える可能性がある。そこで、患者体内での荷電粒子の振る舞いや与えられる線量分布を何らかの形でモニタすることが非常に重要となる。本研究では入射核破碎反応により生成される陽電子崩壊核を利用し、そこからの消滅放射線を観測することで、患者体内での線量分布を外部から直接的に確認するためのシステムを構築することを目的としている。

## 2. 昨年度までに得られている結果

核破碎反応による陽電子崩壊核の生成、輸送、崩壊、消滅放射線の検出を理論的に計算するコードを開発し、この計算値と、ポジトロンカメラあ

るいはPET装置により測定された消滅放射線分布を最尤推定法(Maximum Likelihood Estimation Method: MLE法)により比較することで、標的中の線量分布や飛程推定を行う手法の開発を行ってきた。元素組成が既知である均質標的内にスキヤニング法で作成した照射野の3次元線量分布を推定する方法を開発しつつ、元素組成が未知あるいは不均質な標的については、pencil beamの飛程推定について検討してきた。その結果、数cmの骨模擬物質と水からなる2層標的に対して、標的全体を水と仮定して行った飛程の推定値と実測値との差が±1mm程度におさまることがわかった。

## 3. 今年度の研究内容

今年度は、1次元標的中での飛程推定のみならず、絞って研究を行い、MLE法による飛程推定において未知組成標的を水と仮定する手法が飛程の推定精度に与える影響を評価するための実験を行った。

昨年度に続き、まずは骨あるいは肺を模擬した物質と水で構成される2層標的に対する照射実験を行い、標的の実際の元素組成に関わらず水と仮定してMLE法による飛程推定を行った。これらの実験結果ならびに昨年の結果から、水の前に数cm程度の人体模擬物質を置いて、全体を水と仮定して飛程推定が可能であることが示唆された。そこで、これをより詳しく検証するため、人体軟組織や骨を模擬する物質の1層標的に対しても同様の実験を行った。さらに、より現実的な状況下での評価を目的として、3層標的中での飛程推定も行った。

標的物質には、典型的な人体組織に近い密度やCT値をもつ試料を選択した(表1)。これらを用い、1層から3層の種々の標的パターンを構成した。照射実験は、SB1コースで入射粒子<sup>12</sup>C 290 MeV/uのpencil beamを用いて行った。照射終了直後からポジトロンカメラで消滅放射線を約20分間測定し、消滅放射線分布の測定値と計算値を比較することで飛程を推定した。

表 1 照射標的に用いた人体模擬物質。

標的物質	密度(g/cm <sup>3</sup> )	CT 値
肺(参考)	0.26	-741
肺等価物質	0.32	-686
水	1.0	0
筋肉(参考)	1.1	41
PMMA	1.2	120
上腕骨(参考)	1.5	756
骨等価物質	1.5	781
塩化ビニル	1.5	856
テフロン	2.2	941
アルミニウム	2.7	1967

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

代表的な結果として、テフロン 1 層標的および骨等価物質 2 cm、肺等価物質 6 cm、水からなる 3 層標的における消滅放射線分布を図に示す。これらの図において、横軸は標的中の深さ、縦軸はポジトロンカメラで検出された消滅放射線検出数を表し、背景が塗られている区間は水以外の物質である。点は測定値、実線は標的を水と仮定した計算値、図 1 の破線は実際のテフロンの元素組成(C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>)<sub>n</sub>を用いた計算値である。テフロン標的中の飛程の推定値  $R_{MLE}$  は、水の組成を仮定した場合は  $89.9 \pm 0.4$  mm、実際の組成を用いた場合は  $90.4 \pm 0.3$  mm となり、有意な差はなかった。一方、別途行われた測定による飛程  $R_{exp}$  は  $90.0 \pm 0.5$  mm であった。したがって、両飛程の差を  $\Delta R$  ( $= R_{MLE} - R_{exp}$ ) とすると、元素組成の扱い方によらずテフロン標的では  $\Delta R$  は  $\pm 1.0$  mm におさまった。一方で分布形状に着目すると、テフロンを水と仮定した場合は、分布の平坦部の再現性が良くない。これは、水と仮定した場合、テフロン中の <sup>19</sup>F の標的核破砕反応による陽電子崩壊核 <sup>18</sup>F および <sup>17</sup>F が考慮されないためである。しかし、ピーク位置の再現性は良いことから、飛程推定には大きな影響が生じなかったものと考えられる。

3 層標的については、標的全体を水と仮定した場合の飛程の推定値  $R_{MLE}$  は  $193.3 \pm 0.7$  mm、測定による飛程  $R_{exp}$  は  $193.2 \pm 0.3$  mm となった。図 2 では、20~80 mm の肺等価物質の区間で消滅放射線の検出数が少ない。これは、低密度である肺等価物質中では標的核破砕反応の発生数が少ないためである。しかし、この標的についても、ピーク位置と形状の再現性が良いため、飛程推定に大きな影響が出なかったものと考えられる。

以上の結果も含め、全 14 標的に対する結果を表 2 に示す。既知組成と書かれたもの以外は標的全体を水と仮定して飛程推定を行った結果である。ほとんどの標的に対して  $\Delta R$  は  $\pm 1.0$  mm におさまることがわかった。これより、人体を構成す

るような物質に対しては、水と仮定しても飛程推定に及ぼす影響は小さいといえる。

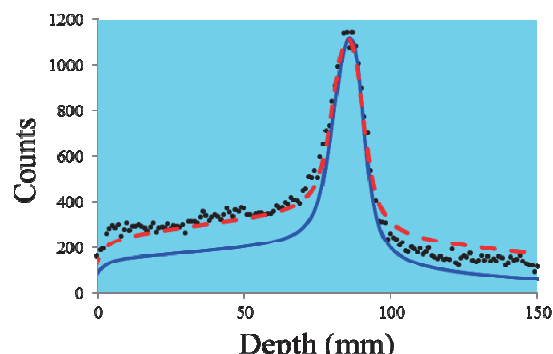


図 1 テフロン標的中で生じた消滅放射線分布。

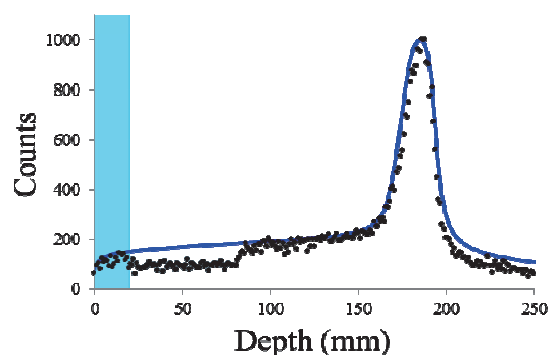


図 2 骨等価物質、肺等価物質、水の 3 層標的中で生じた消滅放射線分布。

表 2 各標的中の飛程の推定値  $R_{MLE}$ 、測定値  $R_{exp}$ 、両飛程の差  $\Delta R$  (mm)。典型的な誤差はそれぞれ、0.4 mm、0.3 mm、0.5 mm 程度である。

標的	$R_{MLE}$	$R_{exp}$	$\Delta R$
水	160.4	161.0	-0.6
PMMA ブロック	138.3	139.2	-0.9
PMMA ブロック (既知組成)	138.4	139.2	-0.8
塩化ビニル 20 mm+水	156.3	157.2	-0.9
骨等価物質 20 mm+水	152.4	153.8	-1.4
骨等価物質 60 mm+水	136.9	138.0	-1.1
テフロン 20 mm+水	144.5	144.9	-0.4
テフロン 40 mm+水	128.9	128.8	+0.1
アルミニウム 20 mm+水	138.5	138.9	-0.4
アルミニウム 40 mm+水	115.5	115.3	+0.2
肺等価物質 20 mm+水	172.5	174.2	-1.7
肺等価物質 80 mm+水	213.3	214.6	-1.3
塩化ビニルブロック	124.0	124.5	-0.5
テフロンブロック	89.9	90.0	-0.1
テフロンブロック (既知組成)	90.4	90.0	+0.4
骨等価物質 20 mm +肺等価物質 60 mm+水	193.3	193.2	+0.1

<sup>a</sup> 東工大 Tokyo Institute of Technology

<sup>b</sup> 放医研 National Institute of Radiological Sciences

# 重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル量の研究 Yields of radicals produced in methanol irradiated by heavy ions (13H180)

中川清子<sup>a,b</sup>、村上 健<sup>c</sup>  
S. Nakagawa<sup>a,b</sup> and T. Murakami<sup>c</sup>

## Abstract

The radicals produced in methanol irradiated by heavy ions were studied by spin trapping with phenyl-t-butyl nitron (PBN). The concentration of the solute was 0.1 and 0.5 mol/L. C-ion (135 MeV/u and 290 MeV/u) and Ne-ion (400 MeV/u) were irradiated and LET-values were 13 - 63 eV/nm for C-ion and 31 - 108 eV/nm for Ne-ion. The ratio between the spin adduct, PBN-CH<sub>3</sub>O/PBN-CH<sub>2</sub>OH obtained with 0.5 mol/L solution was 1.7 times larger than that with 0.1 mol/L one for all irradiation. On the contrary, the ratio (PBN-CH<sub>3</sub>O + PBN-CH<sub>2</sub>OH) / PBN-H obtained with 0.5 mol/L solution was less than that with 0.1 mol/L one. The decreasing by Ne-ion irradiation was more effective than C-ion.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

重イオン照射のようなLETの高い放射線照射では、照射によって高密度に活性種が生成し、生成物のG値がLETの低い放射線(γ線・電子線等)と異なることが知られている。したがって、重イオン照射を含めた放射線照射による生成物のG値のLET依存性を調べることにより、生成物の反応機構が照射の初期に生成する活性種の影響をどの程度うけるかがわかる。スピントラップ剤を利用して、安定化したラジカルをESR測定することで、初期生成ラジカル量を直接観測することが可能となる。

イオンビーム照射における初期生成ラジカルの研究は、水溶液中においては多くの測定例があるが、アルコール溶媒においてはほとんど行われていない。γ線照射の研究によれば、アルコールではHR-O・ラジカルと・R-OHラジカルの2種類が生成することが知られている。2-プロパノールでは、前者のラジカルは非常に不安定ですぐに後者に変化してしまうため、使用するスピントラップ剤や照射温度などが適当でないと観測が非常に難しい。

一方、メタノールでは、前者のラジカルを比較的安定に検出することが可能である<sup>1)</sup>。また、メタノールは分子構造が水分子に近く、水溶液との比較も重要である。

そこで、本研究では、スピントラップ剤を利用して、イオンビーム照射によりメタノール中に生成するラジカルの分布について検討することとした。

## 2. 昨年度までの成果

スピントラップ剤としてフェニル-t-ブチルニトロン(PBN)0.1 mol/Lを溶解したメタノール溶液に、ヘリウム(150 MeV/u)、炭素(135, 290, 400 MeV/u)、ネオンイオン(400 MeV/u)を照射した時に生成するラジカルを測定した。PBN-CH<sub>2</sub>OHに対するPBN-OCH<sub>3</sub>の生成比は、炭素およびネオンイオンの照射ではヘリウムイオン照射と比較して小さく、LETの増加に伴って減少した。一方、PBN-Hに対するPBN-CH<sub>2</sub>OH + PBN-OCH<sub>3</sub>の生成比は同じLET領域において、炭素イオン照射の方がヘリウムイオン照射より大きかった。全ラジカル量は、同じLET領域において、ネオンイオン照射の方が炭素イオン照射より多かった。また、ラジカル生成比においてイオンの初期エネルギーによる影響は認められなかった。

今年度は、ラジカルの反応距離を調べるため、高濃度(0.5 mol/L)のPBNを溶解したメタノール溶液に、炭素イオン(135 MeV/u, 290 MeV/u)およびネオンイオン(400 MeV/u)を照射してラジカルの生成量を測定した。また、0.1 mol/L溶液でアルゴンイオン照射による高LET領域での測定も行った。

## 3. 今年度の研究内容

フェニル-t-ブチルニトロン(PBN)のメタノール溶液(0.5 mol/L)を作成し、50 μLを2 mm φのESR試料管に封入し、真空ラインで脱気した。HIMACの生物照射室で、炭素イオン(135 MeV/u, 290 MeV/u)、ネオンイオン(400 MeV/u)を照射した。アルゴンイオン照射では、0.1 mol/L溶液を使用した。LET

は 13 - 63 (C), 31 - 108 (Ne) および 100 - 240 (Ar) eV/nm であった。生成ラジカルの減衰の影響を抑えるため、照射時間は 25 分以内に設定し、線量で 30~120 Gy 照射した。

生成したラジカルの測定には、MB 2 の ESR 装置を使用した。ESR 測定条件は、マイクロ波出力: 4 mW, 共鳴周波数: 9.2 GHz, 磁場: 325±25 mT, 磁場変調幅: 50 μT であった。

イオンビーム照射は室温、ESR 測定は 263 K で行った。照射後の試料は、生成ラジカルの反応を抑えるため、液体窒素中に保管した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

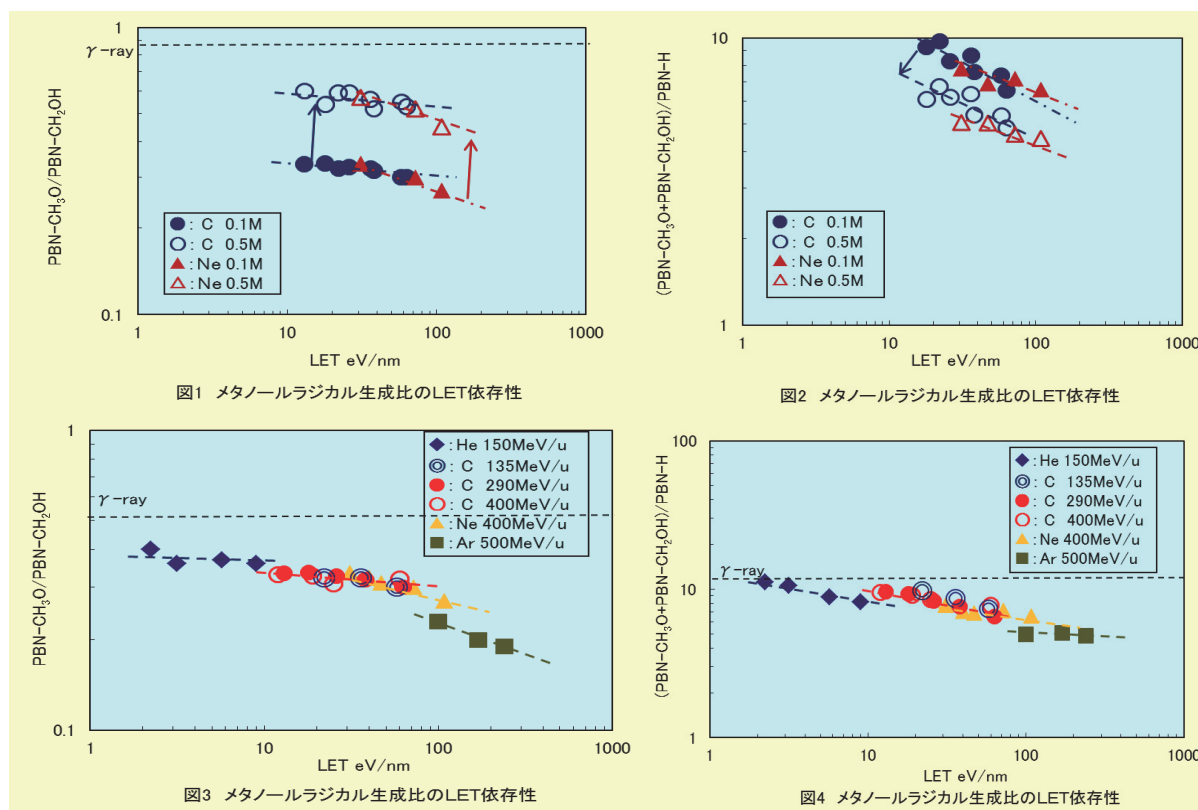
0.5 mol/L 溶液での PBN-CH<sub>2</sub>OH に対する PBN-OCH<sub>3</sub> の初期生成比を 0.1 mol/L 溶液と比較して図 1 にプロットする。すべての照射において、0.5 mol/L 溶液で 0.1 mol/L 溶液の 1.7 倍 (PBN 濃度 5 倍の三乗根) 程度に増加した。この事は、二種のラジカルがイオン

トラックから拡散した後に PBN と反応していることを示している。

PBN-H に対する PBN-CH<sub>2</sub>OH+PBN-OCH<sub>3</sub> の生成比を図 2 にプロットする。高濃度溶液での照射で、PBN-H の生成割合が増加していることがわかる。これは、プロトンの拡散がメタノールラジカルより速い事を反映している。0.5 mol/L 溶液と 0.1 mol/L 溶液での PBN-CH<sub>2</sub>OH+PBN-OCH<sub>3</sub> の生成比の減少割合は炭素イオン照射では 0.7 倍であったが、ネオンイオン照射では 0.65 倍で、よりメタノールラジカルの生成効率が低下した。ネオンイオン照射では、炭素イオン照射よりイオントラック内でメタノール由来の活性種の再結合反応が効率よく起こるためと考えられる。

0.1 mol/L 溶液では、同じ LET 領域において、アルゴンイオン照射による PBN-OCH<sub>3</sub>/PBN-CH<sub>2</sub>OH および (PBN-CH<sub>2</sub>OH+PBN-OCH<sub>3</sub>)/PBN-H とネオンイオン照射より小さかった (図 3-4 参照)。今後、さらにシリコンイオンや鉄イオンの照射を検討する。

1



参考文献 1) S. W. Mao and L. Kevan, Chem. Phys. Lett., 24, 505 (1974).

- a 都産技研, b 神奈川大  
c 放医研重粒子医科学センター

## 重イオンビームのエネルギー付与特性を利用したナノ空間制御材料の創製

Fabrication of nano space controlled materials using high-energy heavy ion irradiation

(13H186)

鷲尾方一<sup>a</sup>、大島明博<sup>b</sup>、濱 義昌<sup>a</sup>、坂上和之<sup>a</sup>、岡 壽崇<sup>c</sup>、村上 健<sup>d</sup>

M. Washio<sup>a</sup>, A. Oshima<sup>b</sup>, Y. Hama<sup>a</sup>, K. Sakaue<sup>a</sup>, T. Oka<sup>c</sup>, and T. Murakami<sup>d</sup>

**Abstract:** High-energy ion beams from MEXP port in HIMAC were irradiated to various fluorinated polymers and polyimide, bioplastics such as PLLA, under vacuum at room temperature (RT).

In the case of fluorinated polymers, micro functional proton exchange membranes (MF-PEMs) with controlled hydrophilic and hydrophobic hybrid structures in the thickness direction were fabricated by ion beam induced grafting technique. Stacked poly(tetrafluoroethylene-co-hexafluoropropylene) (FEP) films covered by stencil mask were irradiated by various ions. After the irradiation, FEP was grafted with functional monomer in Waseda University. The structure and characteristics of fabricated MF-PEMs were evaluated by XPS, SEM-EDX imaging, 3D-Raman imaging, and so on. Moreover, electrochemical analysis and fuel cell test was carried out. From Raman imaging, it was observed that MF-PEM with the controlled hydrophilic and hydrophobic hybrid structures would be obtained by our fabrication process.

### 1. 研究の目的とバックグラウンド

高分子に対するイオンビーム誘起の放射線化学は、固体材料への量子ビームからのエネルギー付与、放射線場で使用される材料の健全性、材料への機能付与や加工等、基礎から応用に至る非常に多岐に渡る先端科学分野に資する可能性を秘めているが、必ずしも十分な理解と利用には至っていない。本課題では、各種高分子(i) 含フッ素系高分子 (PTFE, FEP)、(ii)ポリイミド (PI) 等の耐熱高分子、(iii)バイオプラスチックを主な試料とし、HIMAC からの高エネルギーイオンを真空中照射し、分光分析、構造解析等を行い、イオン照射による化学反応の微小空間における局所性に関して基礎的知見を取得するとともに、

ナノ空間でのエネルギー付与量を制御し、空間的な分布を持ったラジカルを誘起し、グラフト反応させることを試み、固体高分子形燃料電池用の空間制御型の機能性材料の創製を行った。

### 2. 前年度までに得られている研究内容

本課題の基礎となる 16P186, 19P186 課題を通して、前述の高分子に、中エネルギー照射室 (H, He, C, Ne, Ar, Si, Fe) で各種イオンを  $10^9 \text{ n/cm}^2 \sim 10^{13} \text{ n/cm}^2$  のフルエンスまで、真空中室温下で照射した。照射後、顕微 FT-IR、UV-vis 測定、<sup>19</sup>F-NMR、ESR、DSC などにより、イオンの飛跡方向での局所的な化学構造ならびにモルフォロジー変化を評価してきた。その結果、各種フッ素系高分子において、直接微細加工が可能であることを見出すとともに、フッ素系高分子の FEP に各種イオン照射を行うことで生成したラジカルを ESR にて評価し、その収量とイオンの透過した距離の関係は、SRIM2013 によって得られるブラッグカーブに概ね対応することを明らかにしてきている。また、イオン照射後、生成したラジカルを利用したグラフト反応が可能であることを示してきた。

### 3. 今年度の研究内容

本年度は、イオンビームによって誘起されるラジカルの挙動とそれらを利用したナノ空間制御を行ったフッ素系の機能性電解質膜の合成を試みるとともに、ポリイミドならびにバイオプラスチックに対する微小空間での局所反応に関する照射実験を行った。

フッ素系高分子 (FEP) に対して、C, N, Ne, Ar, Kr, Xe の各種イオン (6MeV/u) を中エネルギー照射室にて室温真空中 ( $2 \times 10^{-4} \text{ Pa}$  以下) 照射した。ビームサイズは典型的な場合で  $\phi 25 \text{ mm}$  程度である。照射試料は、厚さ  $25 \mu\text{m}$  の FEP フィルムを SRIM コードのよる各種イオンの飛程分の膜厚になるように重ねあわせ

て、スタック構造とし照射した。照射後、ESR により、25 $\mu\text{m}$  毎のラジカル収量を大気中で測定し、ビームの進行方向(膜厚方向)に対するエネルギー付与特性を評価した。また、イオンの飛跡方向での空間的なエネルギー付与ならびイオンビームの直進性を利用して、ステンシルマスクを使うことで、試料内に空間的な分布を持ったラジカルを誘起することを行った。空間的に誘起したラジカルは、大気中に取り出すことで、安定な過酸化ラジカルに転換し、後グラフト反応を利用して、空間的に機能制御された燃料電池用の電解質膜を合成した。SRIM2003 によるシミュレーションから、様々なイオン種を用いることで、単一核種では難しい傾斜的なエネルギー付与分布を得ることができ、基材に用いた FEP(Flon Industry)フィルムの 25 $\mu\text{m}$  および 50 $\mu\text{m}$  の膜厚を組み合わせることで、様々な空間機能制御材料の合成を行うことが可能となる。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

試料内部に立体的な微細形状を有する空間機能制御材料の創製を行うため、イオンビームの空間的なエネルギー付与ならび直進性を利用して、ステンシルマスクを通してイオン照射を行った。格子状のステンシルマスクを通して FEP に照射し、冷却後、スチレンモノマーをグラフトさせ、スルホン化処理を行うことで、電解質膜を作製した(MF-PEM)。作製した MF-PEM は、レーザー顕微鏡像による観察から、ステンシルマスクの形状に合わせて、親水部の膨潤が原因と考えられる格子状の凹凸があることが確認された。この凹凸は、イオンのフルエンスが大きくなると、大きくなった。MF-PEM について、SEM-EDX を用いて、元素マッピングを行った結果を Fig.1 に示す。膨潤した部分にイオン交換基であるスルホン基を示す S 元素の輝点があることから、マスクを通してイオン照射された部分のみが機能化されていることがわかる。

フルエンスを小さくして表面の凹凸が少ない MF-PEM を合成し、燃料電池による発電試験を行った結果、水素/酸素を燃料とする PEFC ならびにメタノール/酸素を燃料とする DMFC とも、発電性能が、マスク無しの場合の PEM に比べ低下した。この原因として、フルエンスを小さくしたことによって、誘起されるラジカル量が減少し、グラフト反応が不十分であっ

たことが挙げられるほか、三相界面においてイオン化した水素/酸素の膜内部への伝達にロスが生じていることが考えられた。

これらの実験結果を踏まえ、格子状の親水/疎水の構造だけでなく、膜表面も機能化する必要があると考え、表面の機能化についても検討した。膜表面の機能化には、イオン照射前に、阪大産研設置の超低エネルギー電子線加速器を用いて加速電圧 70kV で真空中室温照射し、表面から 7 $\mu\text{m}$  の領域のみにラジカルを誘起した試料に対して、HIMAC でイオン照射を行って、機能化を行った(SM<sup>2</sup>F-PEM)。その結果、膜表面の隆起は大きく抑制されるとともに、発電性能は、SM<sup>2</sup>F-PEM は、通常型の 1.5 倍の出力を示した。

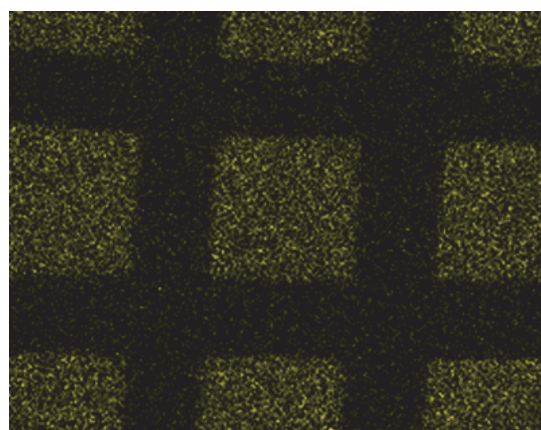


Fig. 1 EDX-imaging of MF-PEM. Yellow point: S element.

イオンと電子ビームを組み合わせたハイブリッドグラフト重合法が本フッ素系の基材膜に適用可能であることがわかり、空間的に制御された SM<sup>2</sup>F-PEM の創製に成功した。

#### 5. 今後の展開予定

今後、ステンシルマスクの格子間隔のマイクロオーダーからナノオーダーへの縮小やイオンならびに電子の照射方法を SRIM ならびに egs でシミュレートし、ナノ空間機能制御材料の創製を検討するとともに、本新規材料の実用化に向け、簡易化したプロセス設計を検討する予定である。

- 早大理工研, RISE, Waseda Univ.
- 阪大産研, ISIR, Osaka Univ.
- 東北大 高等教育開発推進セ, Tohoku Univ.
- 放医研物理工学部, HIMAC, NIRS

# 位置有感比例計数管の重イオンに対する応答

Response of a position-sensitive tissue equivalent proportional counter to heavy ions

(11H189)

寺沢和洋<sup>a,e</sup>、道家忠義<sup>b,e</sup>、佐々木慎一<sup>c</sup>、谷森達<sup>d</sup>、松本晴久<sup>e</sup>、  
俵裕子<sup>c</sup>、内堀幸夫<sup>g</sup>、窪秀利<sup>d</sup>、込山立人<sup>e</sup>、北村尚<sup>g</sup>、  
身内賢太郎<sup>f</sup>、永松愛子<sup>e</sup>、伊藤裕一<sup>e</sup>、布施哲人<sup>e</sup>、岸本祐二<sup>c</sup>、  
齋藤究<sup>c</sup>、高橋一智<sup>c</sup>、寺門康男<sup>h</sup>、中澤道夫<sup>h</sup>、江口信次郎<sup>h</sup>

K. Terasawa<sup>a,e</sup>, T. Doke<sup>b,e</sup>, S. Eguchi<sup>h</sup>, T. Fuse<sup>e</sup>, Y. Kishimoto<sup>c</sup>, H. Kitamura<sup>g</sup>, T. Komiyama<sup>e</sup>,  
H. Kubo<sup>d</sup>, Y. Itoh<sup>e</sup>, H. Matsumoto<sup>e</sup>, K. Miuchi<sup>f</sup>, M. Nakazawa<sup>h</sup>, A. Nagamatsu<sup>e</sup>, K. Saito<sup>c</sup>,  
S. Sasaki<sup>c</sup>, K. Takahashi<sup>c</sup>, T. Tanimori<sup>d</sup>, H. Tawara<sup>c</sup>, Y. Terakado<sup>h</sup>, Y. Uchihori<sup>g</sup>

## Abstract

We have been developing a new space dosimeter named “Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC)” with tissue equivalency and position sensitivity. The detector is a gas time projection chamber filled with methane-based tissue equivalent gas. The Bread Board Model (BBM) for the detection part was manufactured and irradiated. Data acquisition for energy deposition and three dimensional tracks has been performed.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙滞在の長期化は、宇宙放射線被曝の問題をより顕在化させるが、被曝測定の際に重要な課題となるのは測定精度であり、宇宙での滞在期間に影響し、有人ミッションのシナリオ決定の骨格を形成する要因の一つとなっている。

地球周回低軌道や地磁気圏外といった環境を問わず、宇宙放射線被曝線量に寄与しつづけるのは銀河宇宙線である。放射線の種類としては、主として荷電粒子（主に陽子から鉄まで）とその2次粒子（中性子を含む）であるが、技術的な問題から、荷電粒子と中性子について従来別々の検出器で測定が行われてきた<sup>1,2)</sup>。更に、中性子については十分な測定が行われているとは未だ言い難い。そこで、荷電粒子と中性子の両方を測定できるような検出器の開発に着手した。

米 NASA が従来から標準検出器として採用している TEPC (Tissue Equivalent Proportional Counter)<sup>3)</sup> は、文字通り生体組織等価物質で構成され、中性子に感度を持つ点で有利があるが、位置検出できないため、線量計測に必要な物理量である LET の実時間計測を宇宙長期滞在に対して必要な測定精度で行うことが原理的にできない。そこで、TEPC に位置有感性を加えた PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber) の開発を本研究で行っている。

マイクロパターン検出器の一種である Micro-Pixel Chamber ( $\mu$ -PIC)<sup>4)</sup> を用いた Time Projection Chamber (TPC)がその原理である。

被曝線量の評価は通常、吸収線量と線質係数の積である線量当量で行う。線質係数は LET の関数として与えられるので、宇宙放射線線量計として成立するための最初の条件は、LET を精度よく測定できることにある。入射粒子の3次元な飛跡から、検出器内での経路長  $R$  と粒子が検出器内に付与したエネルギー  $E$  を測定することで、LET を  $E/R$  として求めることができる。

銀河宇宙線には数百 MeV/n 付近にエネルギー分布のピークがあり、HIMAC から供給されるビームを、模擬銀河宇宙線として使用できる。本研究の第一歩は、今回開発する検出器でまだ行われていない、これらの荷電粒子についての応答を調べることにある。

National Council on Radiation Protection -142 (NCRP-142)等で宇宙放射線被曝線量は個人線量計 (パッシブ) とエリアモニター (アクティブ) の両方で十分な精度で測定することが勧告・推奨されているが、国際宇宙ステーション上の日本の実験モジュール内では、現状でアクティブな測定は行われておらず、本研究でまずはそれを目指す。

## 2. 昨年度までの取り組みと結果

有効体積が  $100 \times 100 \times 100 \text{ mm}^3$  の大きさを持った既存の  $\mu$ -PIC 検出器を用いて C 400 MeV/n、Si 800 MeV/n、Fe 500 MeV/n のビームを照射した。使用したガスは、アルゴンベースのガス (Ar: 90%、 $\text{C}_2\text{H}_6$ : 10%の混合ガス) と線量計測の際に使用するプロパンベースの生体組織等価ガス ( $\text{C}_3\text{H}_8$ : 55%、 $\text{CO}_2$ : 39.6%、 $\text{N}_2$ : 5.4%の混合ガス) である。生体組織等価ガスは、NASA の TEPC で使用しているものと同じで、気圧はいずれも1気圧である。照射実験の結果、阻止能の計算と比較して妥当な付与エネルギーの平均値を得ることができた<sup>5)</sup>。

更に、宇宙船への搭載性を考慮し、小型の  $\mu$ -PIC

a. 慶應義塾大学・医学部 (Keio Univ.)

b. 早稲田大学・理工学総合センター (Waseda Univ.)

c. 高エネルギー加速器研究機構・放射線科学センター (KEK)

d. 京都大学大学院・理学研究科 (Kyoto Univ.)

e. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

f. 神戸大学大学院・理学研究科 (Kobe Univ.)

g. 放射線医学総合研究所 (NIRS)

h. 明星電気 (株) (Meisei Electric Co. LTD.)



を新たに開発し（有効面が  $25 \times 25 \text{ mm}^2$ ）、より原子番号の小さい He ビーム、H ビームについても検出に成功し、更に生体組織等価物質で作られたドリフトケージの開発も行った。

また、位置分解能については、 $400 \mu\text{m}$  ピッチの電極で隣り合う 4 本を接続し、x-y 面でそれぞれ 64 本あるストリップの読み出しをそれぞれ 16ch とし（全体で 32ch）測定を行った。各ストリップからの応答は前置増幅器、FlashADC を用いて読み出している。

更に、プロパンベースガスよりも、ドリフト電子の移動速度が速く、安定性もよいメタンベースの生体組織等価ガス（ $\text{CH}_4$ : 64.4%、 $\text{CO}_2$ : 32.4%、 $\text{N}_2$ : 3.2%の混合ガス）の使用も開始し、いずれのガスを使用した場合も、荷電粒子に対して、NCRP 等で推奨している 30%以内<sup>6)</sup>の測定精度を達成できる見込みとなった<sup>7)</sup>。

### 3. 今年度の研究内容

前年度に引き続きメタンベースガスを使用した実験を継続し、更に、 $\mu$ -PIC 基板の改良を行った。具体的には、電極表面の有効領域外に、一部陽極ストリップと同電位の部分があったため、裏側へ回す改良を行い、基板全体として四角形だったものを円形にし、信号経路も円状に配置するようにした。それに伴い、電場整形のためのガードリングも円形に改良した。年度の後半は、宇宙船への搭載化を考慮し、実機を想定した Bread Board Model (BBM) の製作を検出部について開始した。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

まず、検出器側で測定した LET 値とビーム粒子

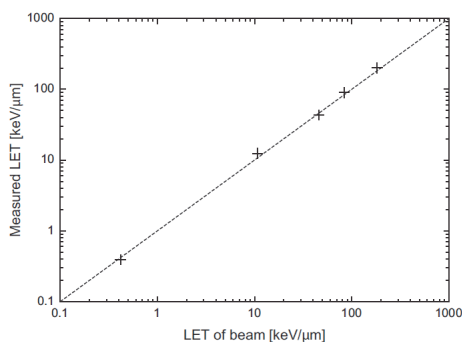


Fig.1 Relationship between measured LET and tagged LET from beam ion energy

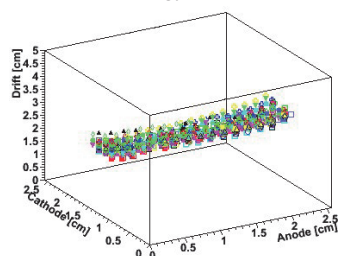


Fig.2 Reconstructed 3-dimensional tracks for the irradiation of irons with the energy of 500 MeV

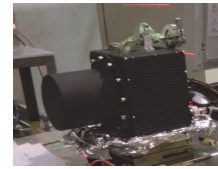


Fig.3 Photo for the detection part of a PS-TEPC bread board model

のエネルギーから阻止能計算した LET 値の比較し、陽子から鉄までに範囲での関係を調べ、メタンベースガスにおいても、以前のアルゴンベースガスの際の結果と同様にリニアリティーを得た<sup>8)</sup>。Fig.1 にその関係性を示す。更に、 $\mu$ -PIC 改良後の  $500 \text{ MeV/n}$  の鉄ビームを照射した場合の 3 次元飛跡データを取得した (Fig.2)。入射条件は、Anode 軸に平行で、ビームスポットは数 mm  $\phi$  (1cm 弱) であるが、概ねビームプロファイルを再現できていることから、改良後の検出器も TPC として機能できていることを確認した。「研究内容」の項目でも述べたとおり、電極基板の改良、BBM 検出部と一から作り替え、再び全体を組み上げたこともあり、現時点で、実験ならびに解析は継続中であり、必要な改修後、次回以降のビーム照射で各粒子についてのデータを取得する予定である。

Fig.3 は今年度に製作した BBM 検出部の写真である。左側の円筒部分にガスが封入されており、各電極が納められ有効領域を形成している。

以上、本年度は地上での手作りによる試作を終え、実機製作へ向けての過渡的な時期という位置づけといえる。

### 謝辞

本研究は、宇宙航空研究開発機構、(財) 日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクトに始まり、継続して研究を行っております。また、宇宙環境利用科学委員会研究班 RT・高エネルギー加速器研究機構の共同開発研究課題として研究を行っております。ここに感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) T. Doke et al., *Radiat. Meas.* 33 (2001) 373.
- 2) H. Matsumoto et al., *Radiat. Meas.* 33 (2001) 321.
- 3) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.* 139 (1994) 344.
- 4) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 5) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 6) K. Terasawa et al., *KEK Proc.* 2011-8 (2011) 189.
- 7) *NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements*, (2002).
- 8) Y. Kishimoto et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A732 (2013) 591.

# 銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発

## Development of minute-track-detecting system by fluorescent-labeling method on silver-salt photographic materials (12H212)

久下謙一<sup>1</sup>、中 竜大<sup>2</sup>、水口剛太郎<sup>3</sup>、鈴木秀祐<sup>3</sup>、北原 怜<sup>1</sup>、大石恭史<sup>4</sup>、安田仲宏<sup>5</sup>、小平 聡<sup>6</sup>

Ken'ichi Kuge<sup>1</sup>, Tatsuhiko Naka<sup>2</sup>, Gotaro Mizuguchi<sup>3</sup>, Shusuke Suzuki<sup>3</sup>,  
Ryo Kitahara<sup>1</sup>, Yasushi Ohishi<sup>4</sup>, Nakahiro Yasuda<sup>5</sup>, Satoshi Kodaira<sup>6</sup>

### Abstract

Analyzing systems for radiation tracks using silver-salt photographic materials were developed and newly planned. A system by fluorescent-labeling method was investigated continuously. Other systems of elimination of  $\gamma$ -ray noise by adjusting the sensitivity of photographic materials and of energy-loss detection by using plasmon absorption of gold-nanoparticles formed on a track were also planned and investigated.

### 1. 研究の目的と背景

銀塩写真感光材料は放射線にも感度を有し、高い空間分解能と三次元記録の可能な特性は、いまだ微細な放射線飛跡の重要な検出手段である。他方で飛跡検出の基本的な方法は当初より大きくは変わっていない。ファインケミカルの頂点を極めた銀塩感光材料の技術は飛跡検出には充分活かされているとは言えない。これまでの開発の成果を活用し、新しい工夫を加えることで、銀塩感光材料の特長を極めた新たな解析手法が可能になると期待される。

### 2. 本年度の研究内容

昨年度は飛跡を発光させて検出する蛍光標識化法を報告した<sup>1)</sup>。今年度はこの①. 蛍光標識化法の手法の確立と、さらに②. 飛跡解析における $\gamma$ 線ノイズ除去法の開発、③. 金微粒子のプラズモン吸収を利用したエネルギーロス検出法など、銀塩感光材料を用いた新しい飛跡検出手法の開発を進めた。

①について、蛍光標識化色素として、これまでオキサカルボシアニン色素のNK863を用いていた。今回新規購入した同じ色素で同じ処理をしたところ、飛跡が光らないという問題が生じ、この解決にあたった。また、これ以外の蛍光標識化に有効な色素の探索を行った。

②について、重粒子や反跳粒子の飛跡検出では、混在する $\gamma$ 線がノイズとなる。このとき $\gamma$ 線の方がエネルギーロスが小さい場合には、低感度の感光材料では $\gamma$ 線には感

光しなくなることが考えられる。感光材料の感度調整は減感色素であるフェノサフラニン(PS)を用いて行った。この方法は色素添加か、色素溶液浸漬の処理ですむので、操作が簡便である。PS添加感光材料での、重粒子線や $\alpha$ 線と、 $\gamma$ 線との検出特性比較を行った。

③について、以前の共同利用研究(18P212)において、金沈着現像法を用いた飛跡上の潜像核個数線密度の測定により、ダイナミックレンジの広いエネルギーロス測定が可能であることを示した<sup>2)</sup>。

銀塩写真感光材料では感光作用を1点に集中させて高感度が得られるように材料設計されており、ハロゲン化銀粒子上には通常1個の潜像核が形成される<sup>3)</sup>。これは逆に高いエネルギーロスでは飽和するという問題を生じる。過大なエネルギーロスで複数形成される潜像核の個数線密度を求めたのが、上記18P212の測定法の原理である。

化学増感法の一種である硫黄増感を施すと潜像核が複数個形成されやすくなり、潜像核の分散が起こる<sup>4, 5)</sup>。この分散が起こると感度が低下するので、通常は単独の硫黄増感は行われぬ。しかし金沈着現像法により分散の程度を測ることができれば、潜像核の分散を強めた感光材料により線形応答性の高いエネルギー測定法が可能となる。

18P212で用いた測定方法は、電子顕微鏡観察を伴う手間のかかるものであった。金沈着現像法で形成される金微粒子は、プラズモン吸収により特有の色を示す。この色は金微粒子間の相互作用により変化するので、潜像核個数線密度が増大すると相互作用も大きくなり、それに伴う色の変化からエネルギーロスが求められると予想される。硫黄増感により潜像核が分散すると感度が急激に低下する。予備実験として硫黄増感の増感レベルによる感度変化を求め、潜像核の分散レベルの推定を行った。

### 3. 実験方法

①. 蛍光標識化: ヨウ化銀沈殿を作製し、そこへ新旧の色

素を吸着させて、発光を見た。濾紙上に直接沈殿を作製して色素溶液を滴下する方法と、液相中で沈殿を作製し色素溶液を加える方法の2とおりで試した。銀イオン、ヨウ化物イオンが過剰の条件でヨウ化銀形成を行い、これらイオンの吸着による影響を調べた。さらに50種余の色素について、同上的方法でヨウ化銀に吸着した場合の発光の有無を調べた。

②.  $\gamma$ 線ノイズ除去: 放射線に対する感度が比較的高い粒径 $0.74\mu\text{m}$ の八面体純臭化銀粒子乳剤に、PSを $3\sim 300\mu\text{mol/molAg}$ 添加した。写真センチメートルにより段階露光を与え、特性曲線を作成して感度を測定した。またHIMACの重粒子線や、 $^{241}\text{Am}$ の $\alpha$ 線を照射し、現像処理の後、飛跡を光学顕微鏡で観察した。飛跡形成粒子については、単位長さあたりの現像銀粒子個数である Grain density GD を、飛跡を作らない $\gamma$ 線に対しては、乳剤膜の単位体積中の現像銀粒子個数である Volume density VD を求めた。

③. プラズモン吸収を利用したエネルギーロス検出: 粒径 $0.32\mu\text{m}$ の八面体純臭化銀粒子乳剤に、増感剤のチオ硫酸ナトリウムを $0.25\sim 50\mu\text{mol/molAg}$ 添加し、 $65^\circ\text{C}$ で1時間の増感処理を行った。写真センチメートルで段階露光を与え、特性曲線を作成して感度を評価した。

これらの研究のために炭素イオン( $290\text{MeV/n}$ ; 2回)とヘリウムイオン( $150\text{MeV/n}$ ; 2回)を、 $10^4\sim 10^7\text{ ions/cm}^2$ の密度で照射した。照射試料は、OPERA フィルム、電子顕微鏡フィルム、PS 染色電子顕微鏡フィルム、PS 添加単分散粒子自製フィルム、低感度フィルム、写真印画紙などの感光材料を積層したパックで、合計43パックに照射した。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

①. については、ヨウ化銀形成において銀イオン、ヨウ化物イオンが過剰の場合、旧色素でも発光しにくく、両者が当量の付近で明瞭な発光を示した。一方新色素はすべてのケースで発光せず、色素側にも不発光の要因があることが示唆された。50種余の調べた色素のうち、Fig. 1に示すNK3896色素がヨウ化銀に吸着した状態で発光した。

今後この色素についても検討を進める。

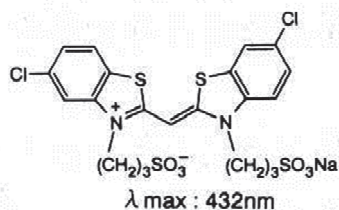


Fig. 1 Structure of dye Nk3896

②. については、PSの添加量を増やすと、光感度は大きく減少した。重粒子線はエネルギーロスが大きく飛跡が明瞭であり、 $\gamma$ 線ノイズの影響が顕著ではなかった。 $\alpha$ 線と $\gamma$ 線を同時照射した場合のGDと、 $\alpha$ 線を遮蔽して $\gamma$ 線のみ照射した場合のVDをFig. 2に示す。GDはPS添加量 $30\mu\text{mol/molAg}$ のレベルまで変化せず、それ以上の添加で急減した。一方、 $\gamma$ 線のVDは添加量増加に伴い減少し、 $30\mu\text{mol/molAg}$ のレベルでほぼ0となった。このレベルでは $\alpha$ 線のみ検出され、 $\gamma$ 線は検出されないことになる。段階的な感度調整で、 $\gamma$ 線ノイズ除去が可能になるとと思われる。

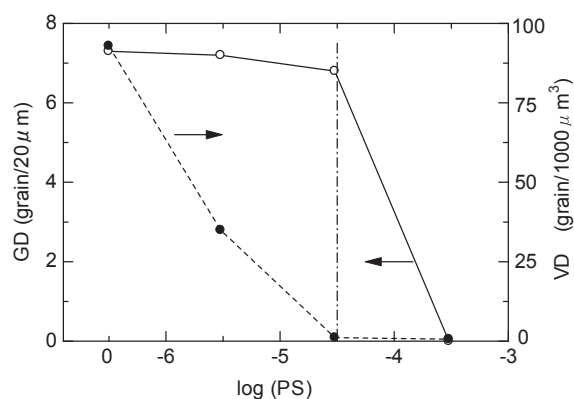


Fig.2 GD of  $\alpha$ -ray (left axis) and VD of  $\gamma$ -ray (right axis) vs. amount of added phenosafranine ( $\text{mol/molAg}$ ) with logarithmical scale.

③. については、硫黄増感レベルに対する光感度変化を求めた。増感レベルの上昇に伴い感度が上昇してピークに達した後急減した。潜像核の分散が強まったためと思われる。分散の程度を評価するとともに、次のマシントイムで重粒子線を照射し、増感レベルに対する潜像核個数線密度の変化を求め、また金微粒子のプラズモン発光の変化を調べる。

#### 参考文献

1. K.Kuge et al., Jpn.J.Appl.Phys., **52**, 106402 (2013).
2. K.Kuge, et al., J.Soc.Photogr.Sci.Tech.Jpn., **75**, 334 (2012).
3. T.Tani: Photographic Sensitivity (Oxford Univ. Press, New York 1995) Chap. 4, p. 81.
4. H.E.Spencer et al., J.Opt.Soc.Am, **54**, 492 (1964).
5. K.Kuge et al., J.Imag.Sci.Tech., **40**, 14 (1996).

- 
1. 千葉大院融合、2. 名大院理、3. 千葉大工、4. 元富士フィルム、5. 福井大国際原子力、6. NIRS

# Intercomparison and Verification of Active Dosimeters for Space (11H233)

S. Burmeister<sup>1</sup>, J. Tammen<sup>1</sup>, S. R. Kulkarni<sup>1</sup>, T. Berger<sup>2</sup>,  
Y. Uchihori<sup>3</sup>, H. Kitamura<sup>3</sup>, S. Kodaira<sup>3</sup>

## Abstract

In preparation of manned missions to the planet Mars and the radiation protection for the International Space Station several electronic dosimetry instruments are used in space. All these instruments have different abilities. This project is to characterize the differences between three of these instruments. These are the MATROSHKA/SSD (Silicon Scintillator Detector), the ExoMars/IRAS (Ionizing Radiation Sensor) and the MSL/RAD (Radiation Assessment Detector) instruments; each of these instruments has the ability to provide dosimetry data for radiation protection. In two of these instruments the organic scintillator BC-430 is used. This material shows a non linear quenching effect which shall be investigated and characterized with this project.

## 1. Introduction

In the frame of the HIMAC Research Project two HIMAC runs have been and have been recently performed in fiscal year 2013 (See Table 1).

*Table 1: Ions and energies (8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> HIMAC run)*

	Ion	Energy (MeV/n)	
July 2013	Helium	230	
	Oxygen	400	
January 2014	Iron	500	
	Carbon	400	
	Currently under analysis	Silicon	800
	Helium	230	
	Neon	600	

In FY 2013 only the HET instrumentation for ESA's Solar Orbiter Mission has been exposed to heavy ion beams at HIMAC.

## 2. HET – evaluation of scintillation materials for the European Solar Orbiter Mission

HET Demonstration Model (HETDM) is designed to study its performance at accelerator facilities. HETDM consists of a SEPT Canberra detector, a hexagonal 2 cm thick crystal (GSO/BGO) and a Hamamatsu detector. Hamamatsu photo diodes are used for light collection from the crystal. Readout electronics is included a pre-amp with new design. The HIMAC accelerator facility is used to see the initial performance of the demonstration model with heavy ions. Furthermore quenching effects in the different scintillator materials shall be analyzed. In figure 4, the response of both crystal with He, C, and O ions are shown and it is learnt that, there is no such significant difference between these crystal with respect to resolution for our application. Also in figure 5, the E/dE vs E\*dE plot of He, C, O, Si and Fe for BGO crystal is shown. From these plots it is understood that either BGO or GSO can explain all science issues of HET. But quenching studies with these ions and mechanical properties of crystals prevails that, BGO is more suitable than GSO.

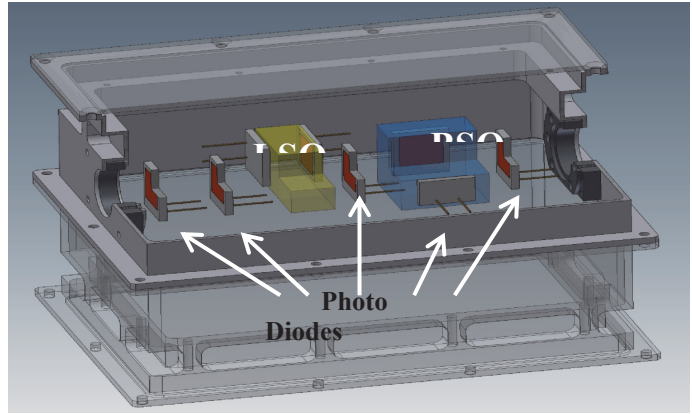
### Comparison of high density scintillation crystals with HIMAC ion beams: A short report

The High Energy Telescope (HET) is one of the instruments of the Energetic Particle Detector Suite (EPD) on ESA's Solar Orbiter mission. It is designed to measure electrons from 300 keV up to about 30 MeV, protons from 10 –100 MeV, and heavy ions from ~20 to 200 MeV/nuc. Thus, HET covers the energy range which is of specific interest for studies of the space environment and will perform the measurements needed to understand the origin of high-energy events at the Sun which occasionally accelerate particles to such high energies that they can penetrate the Earth's atmosphere and be measured at ground level. To achieve about mentioned broad energy ranges and varieties of species, a high density scintillation crystal is used in the design along with Si detectors. To verify functionality (energy coverage and particle identification capability) of designed instrument, a demonstration model has been built, called HET Demonstration Model (HETDM).

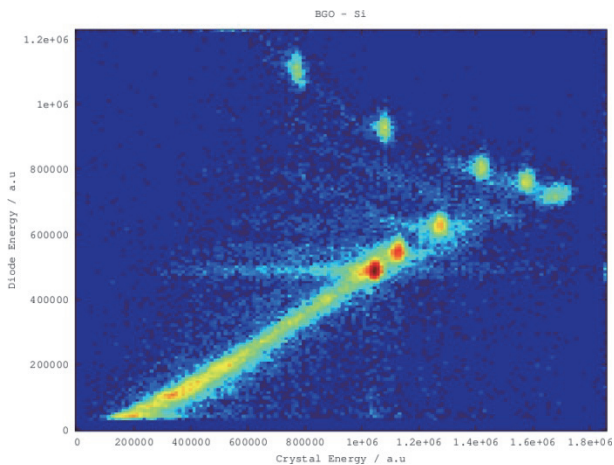
The HETDM has high density 2 cm thick, hexagonal scintillation crystal called Bismuth Germanate (BGO). Silicon detectors have been used as tracking as well as anti- coincident detectors. Apart from the HETDM,

one more particle telescope called Proton-Electron Telescope (PET) has been built with two crystals, Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) and Bismuth Silicate (BSO). A schematic diagram of our PET is shown in the figure 2. This has two entrance windows in opposite direction. Behind each entrance window, a tracking, crystal (BSO/LSO) and anti-coincident detectors are placed. In general, our PET is designed with two telescopes with different type of crystals on same electronic readout system (see figure 2). And it is built to understand crystal behavior of both crystals with high energy heavy ions (like He, C, O, Si and Fe ) and make a comparison with HETDM. Different thickness of PE material was used as an absorber as well as to get fragments of the ions.

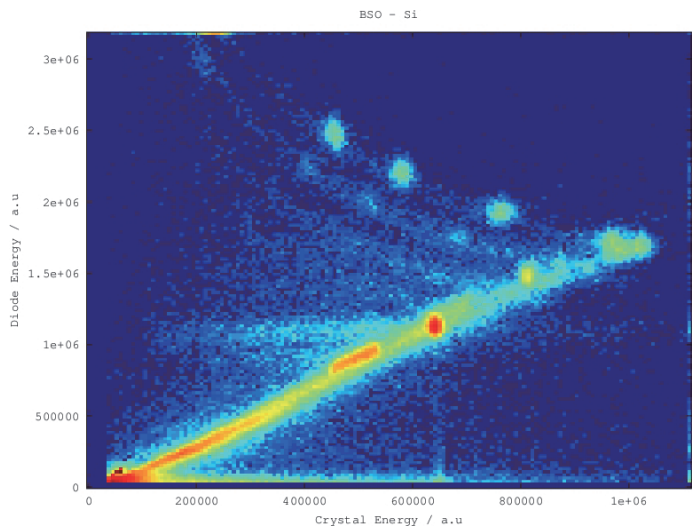
Detailed analysis of the data is in progress, and preliminary results with Si ion shown below. The x-axis of the plot shows energy seen in the scintillation crystal (in ADC channels) and y-axis shows energy seen in the Si tracking detector (in ADC channels). GEANT4 simulations of these models have been carried out. Currently we are analyzing data thoroughly comparing with simulations. And it is planned to find out the basic differences of these three crystals with respect to quenching, light output, etc.



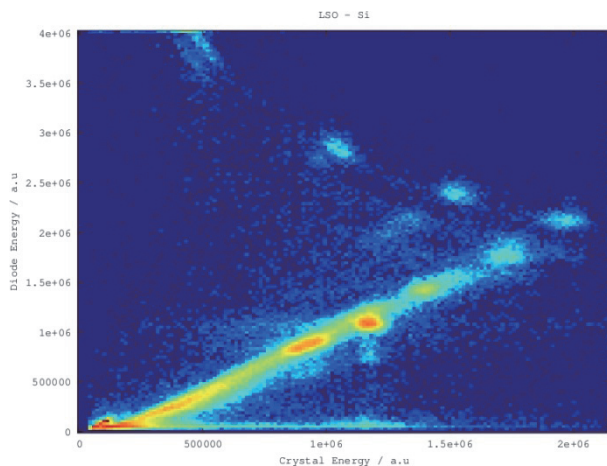
*CAD screen of our Proton-Electron Telescope*



*800 MeV Si beam seen in the HETDM.*



*800 MeV Si beam seen through tracking detector & BSO crystal of PET.*



*800 MeV Si beam seen through tracking detector & LSO crystal of PET.*

<sup>1</sup> Kiel University, Germany, <sup>2</sup>German Aerospace Centre (DLR), Cologne, Germany, <sup>3</sup>National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan.

# 不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (11H238)

久保謙哉<sup>a</sup>, 小林義男<sup>b</sup>, 山田康洋<sup>c</sup>, 三原基嗣<sup>d</sup>, 宮崎淳<sup>e</sup>, 佐藤渉<sup>f</sup>, 長友傑<sup>g</sup>,  
佐藤眞二<sup>h</sup>, 北川敦志<sup>h</sup>

T. Nagatomo<sup>a,b</sup>, M. K. Kubo<sup>a</sup>, Y. Yamada<sup>c</sup>, M. Mihara<sup>d</sup>, W. Sato<sup>e</sup>, Y. Kobayashi<sup>f</sup>, J. Miyazaki<sup>g</sup>,  
S. Sato<sup>h</sup> and A. Kitagawa<sup>h</sup>

## Abstract

A highly energetic  $^{57}\text{Mn}$ -ion beam provided by the HIMAC was implanted to n-type Si wafer and crystalline LiH. The Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Fe}$ , the decay product  $^{57}\text{Mn}$  were measured to investigate the chemical and physical state of the  $^{57}\text{Fe}$ . In addition to static information additional of  $^{57}\text{Fe}$ , plastic scintillator to start the clock by the  $\beta$ -ray emitted at the decay of  $^{57}\text{Mn}$  to  $^{57}\text{Fe}$  enabled us to observe the time course change of  $^{57}\text{Fe}$  in the sample over the time range of 1  $\mu\text{s}$  after the decay. We investigated the behavior of crystal defects and state change around  $^{57}\text{Fe}$  produced from  $^{57}\text{Mn}$  in Si and LiH.

## 1. Introduction

The in-beam Mössbauer spectroscopy using highly energetic ion implantation of  $^{57}\text{Mn}$  which decays into  $^{57}\text{Fe}$  with a half-life of 87 s, is in principle applicable to investigate the chemical, physical and magnetic behaviors of extremely dilute Mn and Fe in materials having no solubility to these elements. Starting in 2008 we successfully constructed an emission Mössbauer spectrum measurement system at HIMAC with high signal-to-noise ratio employing a  $\beta$ - $\gamma$  anti-coincidence method applied to various materials, e.g. MgO, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and LiH [1-3].  $^{57}\text{Mn}$  ions with energy of 240A MeV were implanted to the sample, and the 14.4 keV Mössbauer  $\gamma$ -ray from the daughter  $^{57}\text{Fe}$  was detected by a parallel plate avalanche counter (PPAC) specially designed to have a high selectivity to the Mössbauer  $\gamma$ -ray. Temperature dependent annealing of the crystal defects produced during the implantation and/or the  $\beta$ -decay of  $^{57}\text{Mn}$  was observed.

$^{57}\text{Mn}$  predominantly decays to the first excited state of  $^{57}\text{Fe}$  accompanied by emission of an energetic  $\beta$ -ray. The Mössbauer spectroscopy provides the information  $^{57}\text{Fe}$  staying his level having a half-life of 98 ns (Figure. 1). The emission

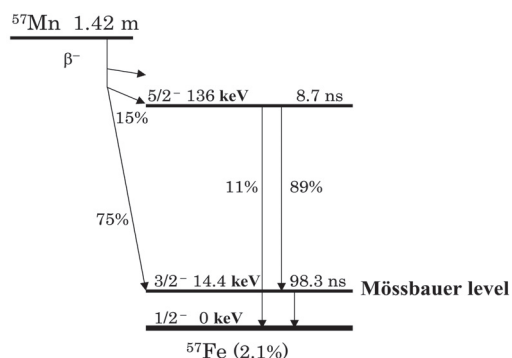


Figure 1. Simplified level scheme of  $^{57}\text{Fe}$  arising from  $^{57}\text{Mn}$ .

of the  $\beta$ -ray from  $^{57}\text{Mn}$  creates  $^{57}\text{Fe}$ , and starting a clock by the  $\beta$ -ray we can observe the time dependent chemical and physical state changes of  $^{57}\text{Fe}$  within about 1.0  $\mu\text{s}$  limited by the half-life of the Mössbauer level and the beam intensity. By introducing the time-resolved spectrum measurement system and obtaining the information of the initial state of  $^{57}\text{Fe}$  at the production, distinction of the behaviors of  $^{57}\text{Mn}$  and  $^{57}\text{Fe}$  will be enabled. Si and LiH were chosen as first samples representative of semiconductor and ionic compound, respectively.

## 2. Experiment

The  $\beta$ -ray from  $^{57}\text{Mn}$  was detected by three plastic scintillation counters placed at the three Mylar windows of a cubic cryostat vacuum chamber. One of the scintillators just in front of the PPAC worked also as the  $\beta$ - $\gamma$  anti-coincidence counter [1]. Every PPAC detection signal was traced back to the corresponding plastic scintillator signal and the elapsed time between the  $\beta$ -event detected by the scintillator and the Mössbauer event registered by the PPAC was recorded event by event. The PPAC driver signal corresponding to the energy shift by the Doppler velocity of the PPAC relative to the sample was also recorded simultaneously. Accumulation of statistically sufficient amount of events required 30

to 50 hours of beam time depending on the nature of the sample and measurement temperature both significantly affecting the recoilless fraction, the probability of the occurrence of Mössbauer effect.

### 3. Results

Figure 2 shows the Mössbauer spectra obtained at RT at different elapsed time after  $^{57}\text{Fe}$  formation. All the spectra were analyzed by a superposition of two independent singlet peaks. The peak at around  $-0.8 \text{ mms}^{-1}$  is assigned to the  $^{57}\text{Fe}$  atom at an interstitial site and the other peak at around  $+0.1 \text{ mms}^{-1}$  is assigned to the  $^{57}\text{Fe}$  atom at the Si site compared with the previous results by time integral measurements [4,5]. The linewidths at short elapsed time range are significantly wide compared to the later time due to the uncertainty relationship between the observation time duration and energy. The site distribution ratios between the interstitial and substitutional were almost 7:3 during the whole time range, suggesting that in n-type Si at RT the local environment around the  $^{57}\text{Fe}$  atom are not seriously damaged by the  $\beta$ -decay of  $^{57}\text{Mn}$ . LiH exhibited more complicated time dependent Mössbauer spectra, suggesting the chemical and/or physical state of  $^{57}\text{Fe}$  changes in the time range of several hundred ns.

### References

- [1] T. Nagatomo et al., Nucl. Instr. and Meth. B 269, 455-459 (2011).
- [2] Y. Kobayashi et al., Hyperfine Int., 198, 173-178 (2011).
- [3] T. Nagatomo et al., Hyperfine Int., 204, 125-128 (2012).
- [4] Y. Yoshida et al., Physica B, 401-402, 101-104 (2007)
- [5] Y. Yoshida et al., Hyperfine Int., 204, 133-137 (2012).

- 
- <sup>a</sup>. 国際基督教大 (International Christian Univ.)
  - <sup>b</sup>. 電通大先進理工 (Univ. Electro-Comm.)
  - <sup>c</sup>. 東京理科大 (Tokyo Univ. of Sci.)
  - <sup>d</sup>. 阪大院理 (Osaka Univ.)
  - <sup>e</sup>. 日大生産工 (Nihon Univ.)
  - <sup>f</sup>. 金沢大理 (Kanazawa Univ.)
  - <sup>g</sup>. KEK 物構研/J-PARC (KEK IMSS/J-PARC)
  - <sup>h</sup>. 放医研 (NIRS)

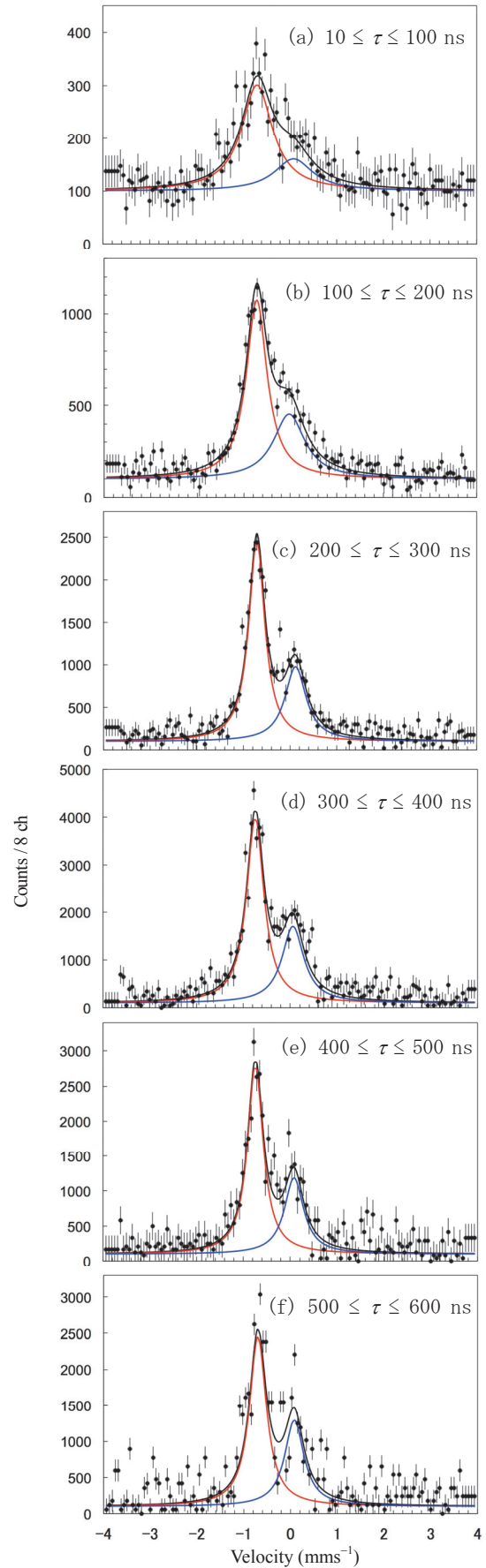


Figure 2. Time evolution of Mössbauer spectrum of n-type Si at RT.

# 重RIビーム粒子識別用検出器のビーム試験

## Developments of Particle-Identification Detectors for Heavy RI Beams (11H244)

小林俊雄<sup>a</sup>, 田高義<sup>a</sup>, 大津秀暁<sup>b</sup>, 清水洋平<sup>b</sup>, 高田栄一<sup>c</sup>  
T.Kobayashi<sup>a</sup>, T.Takou<sup>a</sup>, H.Otsu<sup>b</sup>, Y.Shimizu<sup>b</sup>, E.Takada<sup>c</sup>

### Abstract

**We have tested 2 kinds of particle-identification detectors for the SAMURAI spectrometer using primary 230 MeV proton beams and secondary beams at about 250 MeV/A.**

#### 1. 研究目的と状況説明

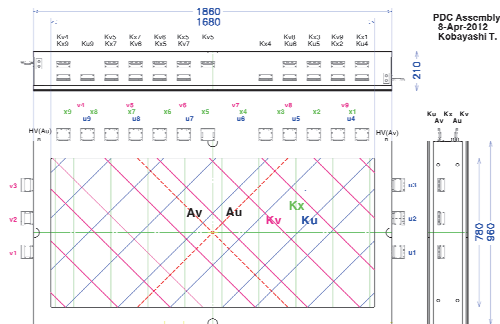
過去数年間、200-300 MeV/Aエネルギー領域でのRIビーム実験に用いる各種重イオン検出器を開発し、ビーム試験を行ってきた。これらの検出器は、理研RIBFに建設したSAMURAI (Superconducting Analyzer for Multi-particles from Radioisotope) スペクトロメータに用いる各種重イオン検出器の試作検出器と実機であった。SAMURAIは2012年度末までに主要部分が完成し、2012年3月のcommissioning実験でspectrometerの基本性能の確認が行われた。

今年度はSAMURAIスペクトロメータで残っている2種類の検出器(実機)のビーム試験を行った。

#### 2. 今年度の研究内容と結果

##### 2.1 陽子検出用 大型Drift Chamber (Proton Drift Chamber)

クーロン励起反応後の陽子放出による分解反応である( $\gamma, p$ )反応は、恒星内で起こる低エネルギー陽子のradiative capture反応の逆反応であり、その断面積を測定することは天体核物理の分野で重要である。実験ではRIビームを鉛などの重い標的に照射し、仮想光子を吸収して励起した核の崩壊を重破砕片と陽子の同時計測による不変質量法を用いて測定する。この反応で放出される陽子は零度方向にほぼビーム速度で放出され、分析磁石の下流の位置検出器で運動量を測定する。PDCはこの目的の為の大型位置検出器である。

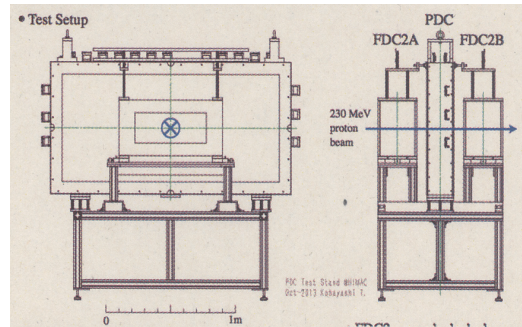


上図にPDCの概略を示す。検出器の構成は、Ku-Av-Kx-Au-Kvの5面構成で、Aはアノード面、Kはカソード面である。位置はカソード読み出しにより行い、有効領域は水平方向1.7m、上下方向0.8mである。アノード面はWalenta型 drift chamberで、drift distanceが8mm、half gapが8mm、カソード面はwire pitchが3mmで、4本をまと

めて1本のカソードストリップとしている。

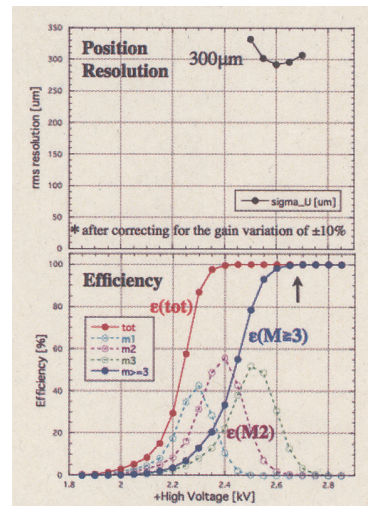
読み出しは、time-over-threshold型ASD(Amp Shaper Discriminator)からの論理信号の幅を測定し、電荷情報に換算し、カソードストリップの電荷分布から位置を求める。

下図に実験時のセットアップを示す。



PDCの両側の設置したreference chamberの位置分解能は100  $\mu$ m(rms)以下で、位置内挿に十分な精度を持つ。ビームは230MeV陽子ビームを可能な限り広げて検出器に照射した。

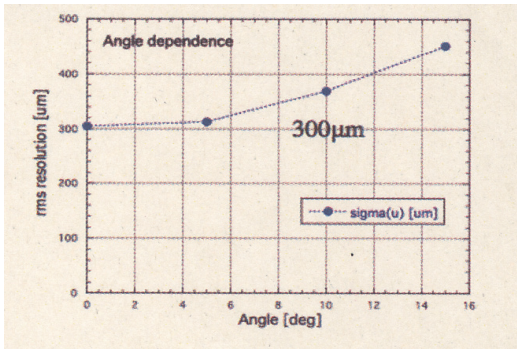
下図に検出効率と位置分解能の高電圧依存性を示す。



検出器は安定したプラトーを持ち、プラトー領域での位置分解能は約300  $\mu$ m(rms)であり、十分な位置分解能を持つことがわかった。

次ページに、位置分解能のビーム入射角度依存性を示す。位置分解能は0度入射での300  $\mu$ mから、15度では450  $\mu$ mを約1.5倍悪くなる。これは粒子が斜めに入射する場合にアノードでのアバランシェが点分布から横長の分布になる為と考えられる。原理的には入射角度を用いて補正できるはずであるが、まだ成功していない。



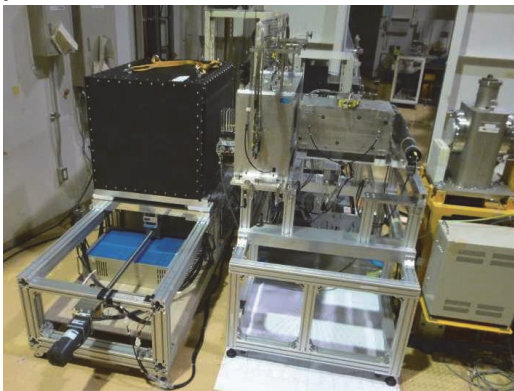


## 2.2 全エネルギー検出器 (Total Energy Detector)

入射核破砕反応で放出される重破砕片の粒子識別は、運動量(磁気剛性)、電荷、全エネルギー測定の3種類の情報を用いて行うが、エネルギー250 MeV/A、質量数100の場合、全エネルギー25GeVに対し全エネルギー分解能  $\sigma_E/E=0.1\%$ が必要であり、かなり難しい。HIMACで色々な結晶を試験した結果を用いてpure CsIを選定して検出器実機を製作した。実際には0.1%のエネルギー分解能を達成することは難しい。そのかわり磁気剛性の同じ(磁気剛性の測定を行った)同位体を物質を通してエネルギー損失を起こすと、全エネルギーの差が大きくなる事を積極的に用いる方法を用いる。経験的には重破砕片のエネルギーを半分程度に落とすと十分な質量分離が達成される。

TEDは、10cm x 10cm x 5cm厚のpure CsI結晶に3“光電子増倍管をつけた要素32個を8列x4行のマトリクスに並べたものであり、有効領域は80cm x 40cmである。結晶は磁気シールドと遮光を兼ねた鉄製の箱に入っている。各結晶にビームを入射できるように、水平方向に遠隔操作で移動可能な架台を製作した。上下方向の位置は鉄製箱の下にスペーサを挿入することで行った。

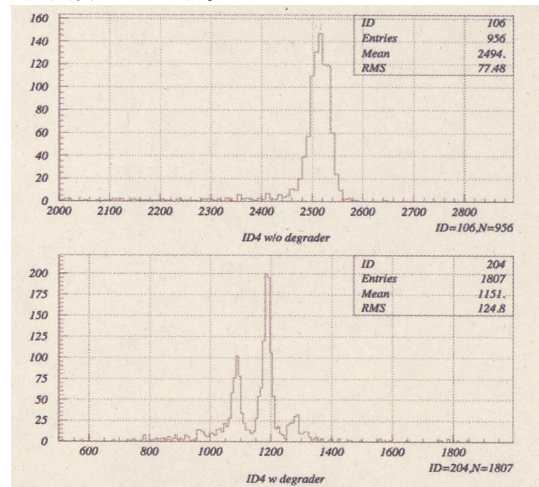
400MeV/A  $^{84}\text{Kr}$ ビームから質量数 約70、エネルギー約250MeV/Aの2次ビームを生成し、結晶に照射した。TEDの上流には、トリガー用シンチレータ、エネルギー損失測定用の電離箱、TEDへの入射位置測定用のdrift chamberと、遠隔操作の可変エネルギーデグレーダーを設置した。入射粒子の識別には、F1で運動量分散を $\pm 0.5\%$ に制限、F1-F3間のTOF、F3での電離箱による電荷測定の組み合わせにより行った。下にセットアップを示す。



32個の結晶に対して、結晶中心と左右5cmの位置へ、ビームの直接入射とアルミ14mmを通しての入射の組み合わせの測定を行った。又、各結晶の出力の高電圧依存性を測定した。Online解析では32個の結晶のうち特

に性能の悪いものは無かったので、以下には標準的な1個の結晶の結果を示す。

ビームが結晶の中心 $\pm 10\text{mm}$ に入射した場合、原子番号  $Z=32$  の同位体を選び、デグレーダ無の場合と有の場合の波高分布を示す。



磁気剛性を 1/1000 程度の分解能で測定した後に積極的にエネルギー損失をさせ、全エネルギーの差を大きくする事により、質量数75付近でも十分に質量を分離することができることがわかった。

より詳しい解析を行っている行っている。

## 3. まとめ

残っていた SAMURAI スペクトロメータ用の検出器である、陽子運動量分析に用いる大型 drift chamber (PDC) と、重破砕片の質量識別に用いる全エネルギー検出器 (TED) のビーム試験を行った。両方ともほぼ期待通りの性能を持つことが確認された。

- 東北大学大学院理学研究科
- 理化学研究所
- 放射線医学総合研究所物理工学部

# Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications (11H248)

L. Pinsky<sup>a</sup>, S. Hoang<sup>a</sup>, J. Idarraga<sup>a</sup>, M. Kroupa<sup>a</sup>, N. Stoffle<sup>a</sup>, Y. Uchihori<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>b</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, O. Ploc<sup>b</sup>, A. Bahadori<sup>c</sup>, E. Semones<sup>c</sup>, D. Turecek<sup>d</sup> and J. Jakubek<sup>d</sup>

## Abstract

The CERN-based Medipix2 Collaboration has produced a pixel-based detector called Timepix that includes a 14-bit ADC capability embedded within the footprint of each pixel. This HIMAC project has been an essential part of a larger effort to develop versions of this technology for use in the field of space radiation monitoring and dosimetry. Because of the nature of the space radiation and the relative biological effectiveness of the heavy ions present in it, it is necessary for us to obtain calibration data to enable us to develop the highest precision analysis tools, and to validate the Monte Carlo simulations of the detector in the space radiation environment. We are also required by NASA to have exposed our devices in radiation fields similar to those that will be encountered in space. Six of these Medipix-based devices, all of which were individually calibrated during the HIMAC running reported here have been operated successfully on the International Space Station for more than a year as part of an internal NASA Station Detailed Test Objective. The next generation of this device from the Medipix3 Collaboration, whose properties in part have been heavily influenced by the analysis of the data taken at HIMAC, has been fabricated and is being tested at CERN. In addition, a redesign of the current very successful Medipix2 Timepix device is planned, also driven in part by results obtained during the past running at HIMAC. We have been approved to continue our program at HIMAC over the coming 3-year period to enable us to characterize these improved Medipix2 Timepix devices and the next generation detectors from the Medipix3 Collaboration, along with evaluating their associated flight hardware and software.

## 1. Background and Objectives

This report summarizes the accomplishments of this very successful project with respect to the studies conducted at HIMAC in the period from 2011 through 2014 with respect to the investigation of a silicon-based hybrid pixel detector to be used to develop active radiation area monitors and personal dosimeters for use in space radiation environments. This project originally began in 2008 prior to the period reported here, when the Timepix first became available from the Medipix2 Collaboration at CERN. In part based on data taken at HIMAC during those earlier years, NASA became convinced to initiate the current project to deploy this technology initially on the ISS and to evolve it towards the basis for future active radiation monitoring activities.

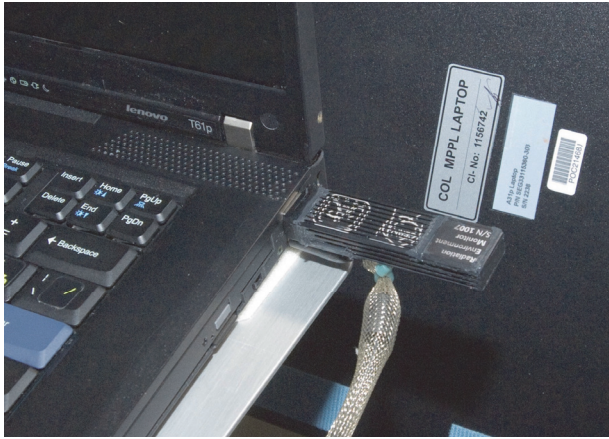
The TimePix is a robust mature hybrid pixel

detector technology based on electronics developed for use in the harshest radiation conditions at the core of the major experiments at the Large Hadron Collider (LHC) at CERN (the European Organization for Nuclear Research) in Geneva, Switzerland, and manufactured by IBM in the US. The advent of the Timepix version allowed us to begin to explore its properties and to make the case with NASA that it should be used as the basis of the next generation of space radiation dosimeters. This project has been successful. NASA has undertaken a formal project that includes the current deployment of 5 individual units on the International Space Station (ISS) as an initial “proof-of-concept” demonstration of the detector’s basic capabilities. See Figure 1. Based on this and the ground-based results from the HIMAC running reported here, NASA has also embarked on related projects to design and fly compact, stand-alone battery-powered units on the upcoming first test of the new US Orion Crew Module, with the further intention to incorporate the next generation of this technology into the built-in radiation area monitoring hardware to be deployed when these modules become operational. Beyond that, the use of the technology for portable personal dosimeter versions is also being seriously explored. Again, it is impossible to overstate the importance of the data taken at HIMAC in allowing us to achieve this success, and it will continue to be so in the future as we begin the formal program to develop operational hardware based on the next generation of the Medipix technology, the Medipix3 Collaboration’s Timepix3. There is also a re-design of the current Timepix by the Medipix2 Collaboration, and that device will need to be evaluated at HIMAC as a “plug-and-play” replacement in the current devices.

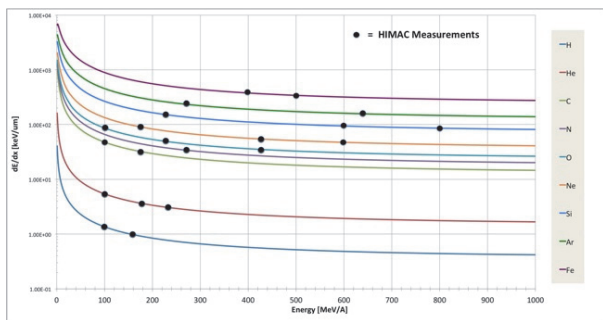
In addition to the primary NASA-sponsored dosimeter and radiation area monitor development program, we are also engaged an additional project that has been funded by the US Air Force Research Laboratory. It is intended to produce a prototype using this technology as the basis of a generic external radiation monitor for deployment on a wide variety of unmanned satellites to measure the details of the nature of the Earth’s Trapped Radiation with unprecedented precision, and with multiple simultaneous observations. The motivation for these measurements is the update of the current models (Ae8 and Ap8) of the Earth’s trapped radiation fields that are widely used to predict radiation effects on such satellites.. In order to accomplish that task simultaneous data are needed from as many points as practical within the trapped radiation field. The principal challenge for such a detector is to be able to provide both energy and directional data for electrons in the 100’s of KeV to a few MeV electrons. One potential source of background for such measurement

are the  $\delta$ -ray electrons produced by protons and heavier energetic ions as they traverse the surrounding structures in the detector support materials. That is where our HIMAC data has been extremely valuable.

Our continuing program is intended to employ our future HIMAC beam time to further all of these projects, especially the development of operational active dosimetry hardware for future astronauts.



**Figure 1.** This is a shows of one of the detector units attached to a USB port on one of the laptops onboard the ISS. This actual unit was calibrated at HIMAC.



**Figure 2.** This presents a plot of nominal  $dE/dx$  curves (logarithmic in  $dE/dx$ ) v. energy in  $MeV/\mu$ . The dots on the curves indicate beams that we have taken data with at HIMAC using the Timepix detectors.

## 2. Summary of Previous Years

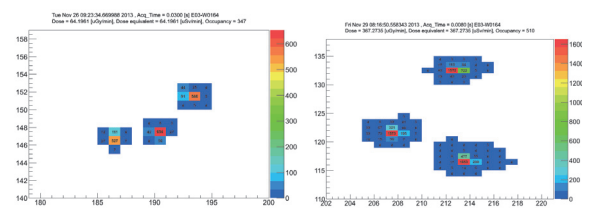
Figure 2 shows a synopsis of all of the data we have taken with the current generation of Timepix detectors at HIMAC including the runs from this past year. Our analysis has been targeted at several goals related to determining the capabilities of the detector to characterize the radiation fields that are present in the space radiation environment. From a physics and radiobiology standpoint, our goal is to produce the energy and charge spectrum of the significant charged-particle environment that is present in the vicinity of the detector, including the directionality of the components on a particle-by-particle basis. In order to accomplish those goals, at a detector level, we need to be able to determine the Linear Energy Transfer (LET) of each charged particle that traverses the detectors sensitive layer, and to simultaneously get sufficient velocity  $\beta$  ( $= v/c$ ), information from an

analysis of the structure of the tracks they produce to enable the combination to confine the range of the possible values for each particle sufficiently for reasonable dosimetric purposes. Besides measuring the total energy deposited in the detector, the track's path-length in the detector has to be determined, and along with it its directional axis. Another related operational issue is the need to control the number of tracks in each image of the detector that is downloaded to avoid having overlapping tracks in higher fluence environments and at the other extreme, to minimize the bandwidth that must be downloaded from the device. The data taken in prior years have narrowed the tasks to a few that are the more focused remaining goals of the data taken most recently. It should be noted that our current analysis makes use of all of the data we have taken at HIMAC, and not just that taken this past year.

The major recent challenges include the development of algorithms that can compensate for the non-linearity of the front end preamplifiers in each pixel with respect to very large charge depositions, and the capability to automatically distinguish primary heavy ion tracks from knock on "target-fragments" caused by protons interacting in the Si detector layer. One final challenge that we investigated during our most recent beam time is the identification of particles that stop in the sensor volume.

## 3. Activities and Results in 2013-2014

Our 2013-2014 HIMAC activity was focused on improving and tuning the algorithms mentioned in the previous section for use with thicker ( $500 \mu m$  thick) sensors. Figure 3 shows a comparison of stopping vertical H and He tracks in a  $500 \mu m$  thick Si sensor. Our presentation at the HITSRS meeting in Chiba in May, 2013 summarizes the space-based measurements and is being published in the proceedings of that symposium.



**Figure 3.** The top frame shows clusters from stopping protons and the bottom frame for stopping He nuclei. The transition to thicker sensors has allowed us to separate these similar tracks by allowing the charge to spread wider in the case of the He tracks, This is crucial for dosimetry applications because of the need to separate what would cause only a skin dose from the more penetrating particles that can deliver a depth dose. Also, knowing the range of such particles is particularly important when correcting from  $dE/dx$  in Si to water or tissue.

<sup>a</sup> University of Houston, Houston, Texas, USA.

<sup>b</sup> National Institute for Radiological Sciences, Chiba, Japan.

<sup>c</sup> NASA Johnson Space Center, Houston, Texas, USA.

<sup>d</sup> Institute for Experimental and Applied Physics, Czech Technical University in Prague, Czech Republic.

## 生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定

### Measurements of neutron- and photon-production cross sections from heavy-ion reactions on tissue equivalent elements

(12H252)

魚住裕介<sup>a</sup>、執行信寛<sup>a</sup>、今林洋一<sup>a</sup>、板敷祐太郎<sup>a</sup>、佐藤大樹<sup>b</sup>、梶本剛<sup>c</sup>、  
佐波俊哉<sup>d</sup>、古場裕介<sup>e</sup>、高田真志<sup>e</sup>、松藤成弘<sup>e</sup>、Tae-Yung Song<sup>f</sup>、  
Cheol Woo Lee<sup>f</sup>、Jong Woon Kim<sup>f</sup>、Sung-Chul Yang<sup>f</sup>

Y. Uozumi<sup>a</sup>, N. Shigyo<sup>a</sup>, Y. Imahayashi<sup>a</sup>, Y. Itashiki<sup>a</sup>, D. Satoh<sup>b</sup>, T. Kajimoto<sup>c</sup>,  
T. Sanami<sup>d</sup>, Y. Koba<sup>e</sup>, M. Takada<sup>e</sup>, N. Matsufuji<sup>e</sup>, T.-Y. Song<sup>f</sup>,  
C.W. Lee<sup>f</sup>, J.W. Kim<sup>f</sup>, S.-C. Yang<sup>f</sup>

#### Abstract

In the heavy-ion radiotherapy, considerable discussion has been attracted regarding potential risk of second cancer by secondary neutrons produced from primary heavy-ion reaction. It is essential to measure energy-angle double-differential cross sections (DDXs) of neutron- and photon-productions in heavy-ion reactions. Since the radiation weighting factor for neutron reaches at its maximum at around 1 MeV, measurements should cover this energy range. However, it is hard to measure the spectral cross sections of neutrons in this low energy range.

Experiments were carried out at HIMAC facility of NIRS. We have succeeded to lower the neutron energy threshold down to 0.6 MeV at energy of 290 MeV/u.

To investigate neutron production in deceleration process in a target, measurements of carbon, nitrogen and oxygen beams of 100 MeV/u bombarded a graphite target. Two sizes of liquid scintillator detectors were applied to cover wide neutron energy range. The present results for neutron productions are in reasonable agreements with PHITS.

#### 3. Purpose and background

Neutrons produced by the primary beam in the heavy-ion therapy could contribute to the integral

dose. Undesired exposure from secondary neutrons has attracted considerable discussion. Since neutrons have a large quality factor, even a small physical dose can results in serious biological effects. Low neutron doses are known to have a high potential for carcinogenesis.

There are strong demands on neutron spectral cross section measurements. Although there are several measured data, most of them are for heavy-nuclear targets aiming at radiation shielding study. A few data exist for tissue constituent element targets. These data do not cover the low energy range of spectra below 5 MeV. Moreover there is no photon data from a thin target.

Along the above context, we are intent to conduct experiments for energy-angle DDXs of neutron- and photon-productions at NIRS-HIMAC. We performed measurements by carbon, nitrogen and oxygen beams at 100 MeV/u for a carbon target.

#### 2. Results obtained by last year

By the last year, we made measurements with a <sup>12</sup>C of 100 MeV/u impinging on C, Al, AlN, and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. We obtained neutron production DDXs of reactions at 100 MeV/u in a neutron energy range down to about 0.6 MeV. Statistical errors of DDX for nitrogen and oxygen targets were large because of a large component of Al in AlN and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

targets.

### 3. Research of this year

In this year, we conducted DDX measurements of 100 MeV/u C, O, N beam on a carbon target in order to obtain clear data for C + N and C + O reactions. The typical experimental setup is shown in Fig. 1.

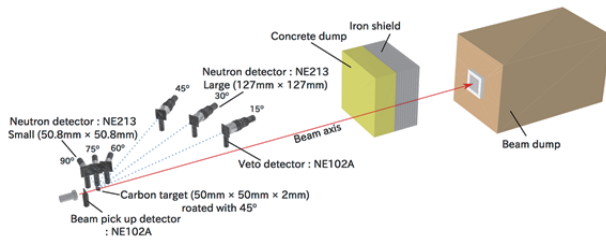


Fig.1 Typical setup of apparatus.

The beam spot size was about 10 mm in diameter on the target. Since the beam intensity was low of about  $7 \times 10^5$  particles/3.3 sec, the number of incident particles was counted individually by two 0.5-mm thick plastic scintillators, which were used as beam pickup detectors to provide trigger signals for TOF measurements. Energies of emitted neutrons were measured with two sizes of NE213 scintillators by the TOF technique. Detectors as well as the target placed in atmosphere at six directions from 15 to 90 degrees.

The background from the beam dump was suppressed by a shield made of iron plates and concrete blocks located between the beam dump and detectors.

We obtained DDX data in an energy range from the highest energy down to 0.6 MeV. The experimental results are presented in Fig. 2 for the 100 MeV/u C+C reaction and compared with PHITS, FLUKA and GEANT4 results. This figure shows PHITS reproduce experimental data more precisely than FLUKA and GEANT4.

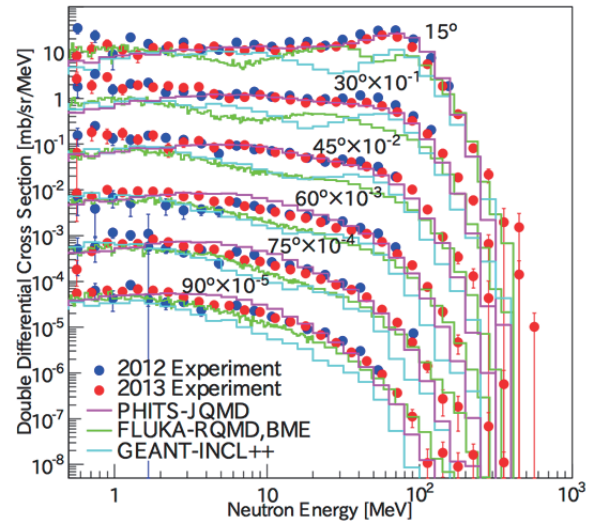


Fig. 2 Dots are measured DDX spectra of C(C,nx) reaction at 100 MeV/u. Calculated results by PHITS, FLUKA and GEANT4 are indicated by lines.

In addition, neutron energy spectra for 290 MeV/u Ar and 500 MeV/u Fe incidence on a carbon were also measured for radiation safety design of heavy ion accelerators.

### 3. Summary

We performed measurements of neutron DDX for 100 MeV/u C, N, O beams on a carbon target. We realized DDX measurements in the neutron energy threshold below 1 MeV though data points scatter due to poor statistics. Data analyses for photon- production cross sections were almost finished. We will improve the data accuracy and accumulate many data at beam energy of 100 MeV/u.

- 
- <sup>a</sup> 九大院工
  - <sup>b</sup> 日本原子力研究開発機構
  - <sup>c</sup> 広島大工
  - <sup>d</sup> 高エネルギー加速器研究機構
  - <sup>e</sup> 放医研
  - <sup>f</sup> 韓国原子力研究所

粒子線照射を用いた鉄系超伝導体における臨界電流増強とギャップ関数の同定  
 Enhancement of Critical Current Density and Identification of Gap Symmetry  
 in Iron-based Superconductors by means of Particle Irradiation  
 (12H262)

為ヶ井強<sup>a</sup>、田縁俊光<sup>a</sup>、大竹史哲<sup>a</sup>、卞舜生<sup>a</sup>、井上哲<sup>a</sup>、孫悦<sup>a</sup>、秋山弘樹<sup>a</sup>、北村尚<sup>b</sup>  
 T. Tamegai<sup>a</sup>, T. Taen<sup>a</sup>, F. Ohtake<sup>a</sup>, S. Pyon<sup>a</sup>, H. Inoue<sup>a</sup>, Y. Sun<sup>a</sup>, H. Akiyama<sup>a</sup>, and H. Kitamura<sup>b</sup>

### Abstract

Effects of 3 MeV  $H^+$  irradiation on the superconducting transition temperature,  $T_c$ , critical current density,  $J_c$ , and resistivity,  $\rho$ , are studied in  $(Ba_{1-x}K_x)Fe_2As_2$  single crystals with various doping levels. Obtained results are compared with the previous study on  $Ba(Fe_{1-x}Co_x)_2As_2$  single crystals.

### 1. Introduction

A new class of superconductors, iron-based superconductors (IBSs), have been discovered in 2008 [1]. Since then, extensive studies have been performed to clarify the mechanism of superconductivity for basic science and to increase the critical current density for applications. In IBSs, two kinds of scenario for the superconductivity, one based on spin fluctuations with a sign-reversing order parameter ( $s_{\pm}$ -wave) [2,3] and the other based on orbital fluctuations with a sign-preserving order parameter ( $s_{++}$ -wave) [4] have been proposed. Introduction of scattering center is believed to be a good probe to determine which scenario is more likely. Actually, through a systematic studies on the high-energy  $H^+$  induced suppression of  $T_c$ , we have demonstrated that the pair-breaking effect in  $Ba(Fe_{1-x}Co_x)_2As_2$  is not consistent with  $s_{\pm}$ -wave scenario [5]. We have also demonstrated that heavy-ion [6] and  $H^+$  irradiations [7] are very effective in enhancing  $J_c$  in  $Ba(Fe_{0.93}Co_{0.07})_2As_2$ . In this study, we extend similar measurements to another iron-based superconductors  $Ba_{1-x}K_xFe_2As_2$ .

### 2. Experiments

Single crystals of  $Ba_{1-x}K_xFe_2As_2$  were grown by the flux method [8,9]. In the irradiation experiments, we used 6 MeV  $H^+$  ions, and their energy was reduced to 3 MeV by

using an Al foil.  $Ba_{1-x}K_xFe_2As_2$  crystals with electrical leads were cooled down to 50 K using a cryocooler. Temperature dependence of resistivity was measured using the four-probe method right after each irradiation up to a total dose of  $\sim 1 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ . Magnetic properties including the irreversible magnetization were measured by using a commercial SQUID magnetometer. The uniformity of the irradiation effect was checked in terms of magneto-optical imaging using a garnet film.

### 3. Results and discussion

Figure 1(a) shows temperature dependence of resistivity in  $(Ba_{1-x}K_x)Fe_2As_2$  with  $x = 0.23$

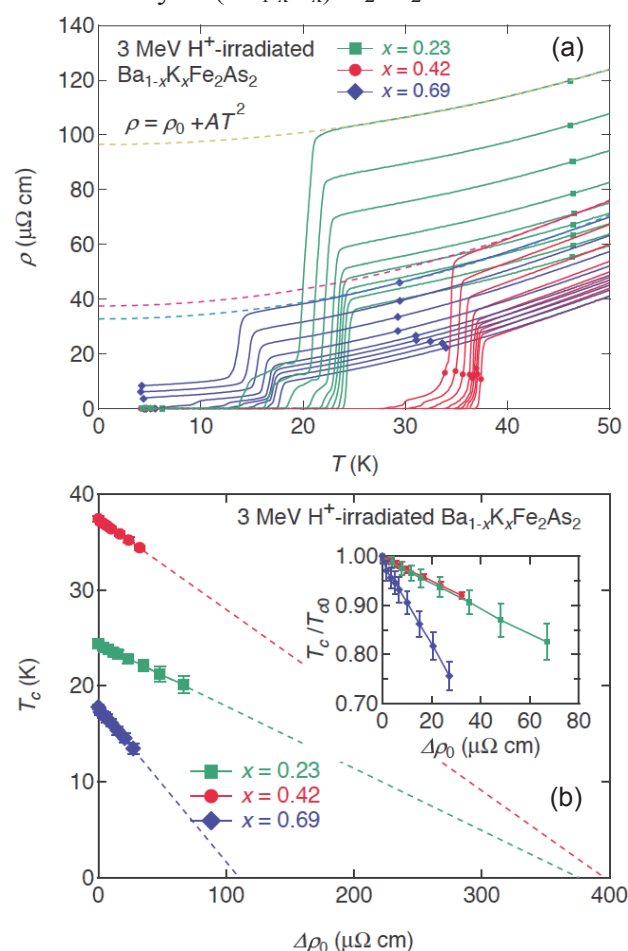


FIG. 1: (a) Temperature dependence of resistivity in  $Ba_{1-x}K_xFe_2As_2$  for different  $H^+$  doses up to  $\sim 1 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ . (b)  $T_c$  as a function of the change in residual resistivity ( $\Delta\rho_0$ ) in  $Ba_{1-x}K_xFe_2As_2$ .

(underdoped),  $x = 0.42$  (optimally-doped),  $x = 0.69$  (overdoped) by successively increasing the dose up to  $\sim 1 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ . It is clear that as the dose increases, resistivity increases and  $T_c$  is suppressed steadily.  $T_c$  as a function of the change in the residual resistivity ( $\Delta\rho_0$ ) is shown in Fig. 1(b). We can evaluate the normalized scattering rate  $g = \hbar/2\pi k_B T_{c0} \tau$  ( $\tau$ : scattering time including both intra- and interband scatterings) by several ways [6,9]. Figure 2 shows  $T_c/T_{c0}$  as a function of  $g^\lambda$ , where  $g^\lambda$  is evaluated from  $\tau^{-1} = \Delta\rho/\mu_0\lambda^2$  with doping level independent  $\lambda = 200 \text{ nm}$  for  $\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x\text{Fe}_2\text{As}_2$ . Similar to the case of  $\text{Ba}(\text{Fe},\text{Co})_2\text{As}_2$ ,  $T_c$  is suppressed much more slowly compared with the critical value  $g_c^\pm$ , for  $s^\pm$ -wave superconductors. It strongly suggests that a sign change in the order parameter is not present in  $\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x\text{Fe}_2\text{As}_2$ .

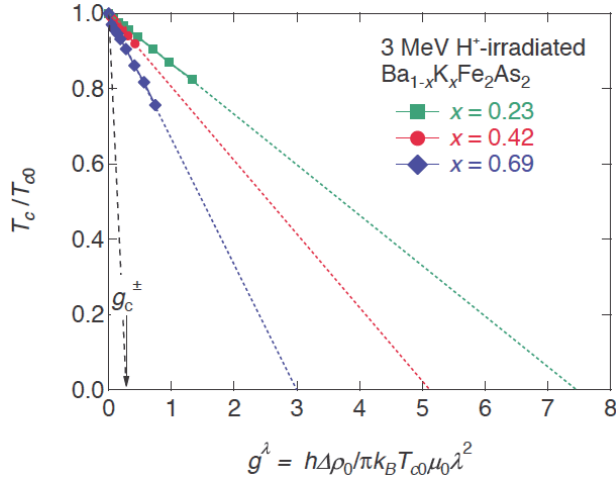


FIG. 2:  $T_c$  as functions of normalized scattering rate in  $\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x\text{Fe}_2\text{As}_2$  ( $x = 0.23, 0.42$ , and  $0.69$ ) evaluated by using the penetration depth (see text for detail).

Effects of 3 MeV  $\text{H}^+$  irradiations on  $J_c$  have been also studied in  $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$ . At the highest dose of  $1 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ ,  $J_c$  exceeds  $1 \times 10^7 \text{ A/cm}^2$  at  $T = 2 \text{ K}$  as shown in Fig. 3(a). This value is comparable with the value reported for  $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$  irradiated by 320 MeV Au at a matching field of 80 kG [10], and is one of the largest values ever reported in IBSs. Magnetic field dependence of  $J_c$  is very weak at low temperatures. In addition, it should be noted that a very large value of  $J_c$  is sustained even at  $T = 25 \text{ K}$  at  $H = 30 \text{ kOe}$  as shown in Fig. 3(b). This is very good news when one try to apply IBSs for high-field use at temperatures above the boiling point of hydrogen (= 20 K).

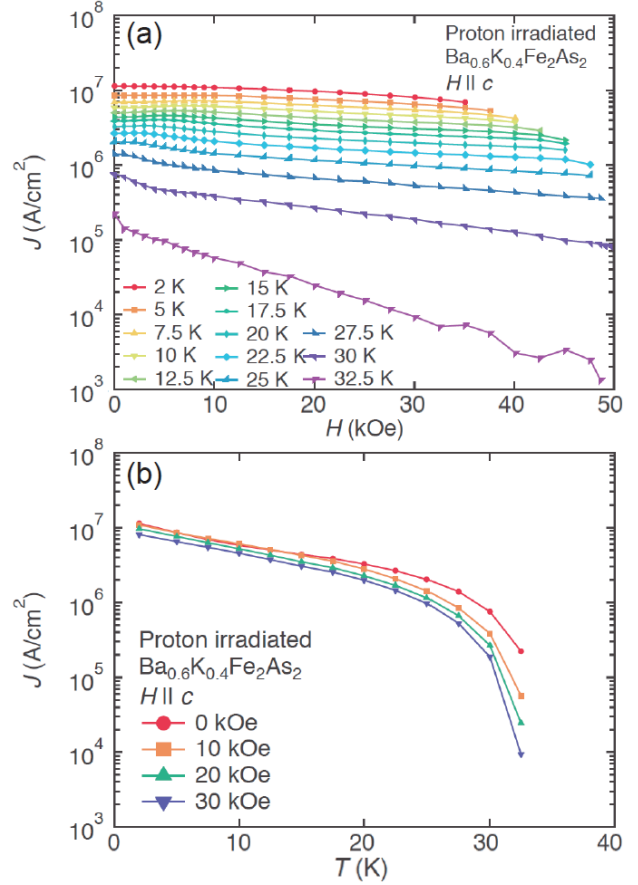


FIG. 3: (a) Magnetic field and (b) temperature dependence of critical current density  $J_c$  in  $\text{H}^+$  irradiated  $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$ .

## Reference

- [1] Y. Kamihara *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 329 (2008).
- [2] I. I. Mazin *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **101**, 057003 (2008).
- [3] K. Kuroki *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **101**, 087004 (2008).
- [4] S. Onari *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **103**, 177001 (2009).
- [5] Y. Nakajima *et al.*, *Phys. Rev. B* **80**, 012510 (2009).
- [6] Y. Nakajima *et al.*, *Phys. Rev. B* **82**, 220504(R) (2010).
- [7] T. Taen *et al.*, *Phys. Rev. B* **86**, 094527 (2012).
- [8] K. Kihou *et al.*, *J. Phys. Soc. Jpn.* **79**, 124713 (2010).
- [9] T. Taen *et al.*, *Phys. Rev. B* **88**, 224514 (2013).
- [10] S. Pyon *et al.*, *Appl. Phys. Express* **6**, 123101 (2013).

- a. 東大院工
- b. 放医研

# 重イオンに対する無機シンチレータの応答特性 Response of Inorganic Scintillators for High-energy Heavy Ions (12H264)

増田公明<sup>a</sup>, 松林恵理<sup>a</sup>, 牧野友耶<sup>a</sup>, 塚隆志<sup>a</sup>, 周啓東<sup>a</sup>, 杉浦祐樹<sup>a</sup>,  
毛受弘彰<sup>b</sup>, 櫻井信之<sup>b</sup>, 伊藤好孝<sup>a</sup>, 村上健<sup>d</sup>

K. Masuda<sup>a</sup>, E. Matsubayashi<sup>a</sup>, Y. Makino<sup>a</sup>, T. Sako<sup>a</sup>, Q. Zhou<sup>a</sup>, Y. Sugiura<sup>a</sup>,  
H. Menjo<sup>b</sup>, N. Sakurai<sup>c</sup>, Y. Itow<sup>a</sup> and T. Murakami<sup>d</sup>

## Abstract

For the upgraded version of the LHCf detector at LHC/CERN, sampling and imaging shower calorimeters using Ce-doped Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub> (GSO) scintillator will be used because of its high radiation hardness. In order to obtain the shower energies in the detectors with good accuracy, position dependence of the light collection efficiency has to be measured. Also the optical properties of the position sensors should be obtained. Based on a previous result of energy calibration for Arm1 detector, we examined the position-dependent distribution of relative light collection efficiency and calibrated the absolute position including the configuration of each scintillator plate using the 400MeV/c <sup>12</sup>C beam for Arm2 detector. The relative distribution of light collection was obtained and the position in the scintillator plates could be absolutely calibrated with a good accuracy by determining the position of detector edges by the heavy ion beam. GSO bars, which will be used as position sensors of the shower for Arm1 detector, and a new read-out system was tested and characteristics such as light attenuation and cross-talk were measured.

## 1. Introduction

The LHCf at LHC/CERN [1] is a unique experiment, which measures photons and neutral particles emitted to very forward region by beam collisions at the Interaction Point 1, in order to investigate hadron interaction models used in simulations and observations of very high-energy cosmic-ray interaction. The current LHCf detector uses a set of sampling and imaging calorimeters and consists of plastic scintillator plates and tungsten plates as active and passive materials, respectively, for electromagnetic and hadron showers, coupled with scintillation fibers for position sensors. This first generation of LHCf detector (Phase I)

was successfully operated in the p-p collision experiment with  $\sqrt{s} = 900$  GeV and 7 TeV and obtained energy spectra for photons [2,3] and neutral mesons[4]. For higher energy of LHC planned in the next year, where radiation dose on detectors is expected to be much higher than the Phase I, we have developed an upgraded detector using Ce-doped Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub> scintillators (GSO) because of its high radiation hardness [5,6]. In the present experiment, we have measured the position dependence of light collection efficiency with the real Arm2 detector system, which is very important quantity to achieve good energy and position resolutions as the detector is very compact and refractive index is high. Characteristics of the GSO bar system of Arm1 are also measured without tungsten and scintillator plates.

## 2. Apparatus and method

Apparatus and method are almost same as before [7,8].

### 2.1 Structure of detector

The detector is a sampling and imaging calorimeter. In this measurement passive tungsten layers were not installed to assure the heavy ions pass through without interaction. There are two towers of calorimeters with cross sections of 25mm x 25mm and 32mm x 32mm, each consisting of 16 layers of GSO plates, for Arm2 detector. On the other hand, 4 layers of GSO bar planes were set without tungsten and GSO plates for Arm1 detector and optical properties were measured..

### 2.2 Beam and electronics

The experiment was performed for three-night shift on July 23<sup>rd</sup> – 25<sup>th</sup>, 2013 for Arm2 GSO plates and for another three-night shift for Arm1 GSO bar planes. The 400 MeV/n <sup>12</sup>C beam was used. This higher energy was



selected so that the energy deposit in 16 GSO layers is not much different and the beam can pass through all layers. The beam intensity was around  $1 \times 10^4$  pps. The beam was collimated by an aluminum collimator of 20 mm long with a hole of 3 mm $\phi$ . Two plastic scintillators of 0.1 mm thick placed in front of the calorimeter were used in any-one mode to trigger the electronic circuits. On back of the detector, another plastic scintillator was set for measurement of the energy loss to assure the incident ion does not interact. Energy loss spectra of all GSO plates (Fig. 1) and plastic scintillators were recorded by ADC module. In the off-line analysis, energy losses of all detectors were examined to check the C ions did not interact.

### 2.3 Position control

In order to examine the position dependence of light collection efficiency, the detector was moved by a remote-controlled two-dimensional moving stage against the beam axis at a fixed position, in a step of 2 mm or 1mm near the edges of the detector. The accuracy of the ordinate of the stage is less than 0.1 mm.

### 3. Results

First, the edge positions of each GSO plate were determined using precise scan data with 1 mm step. This is necessary for comparison of the position dependent light yield distribution this time with that of the future real experiment after detector decomposition. Next, the position dependence of the measured light collection efficiency was obtained. Fig.2 shows the patterns of light collection yield for 32 mm scintillators. The red color at top edge indicates higher efficiency and corresponds to the position near the light guide. These patterns differ from the previous ones for Arm1 [8] because of different geometry of light guide connection. The gain of each channel was calibrated by the C-ion beam. The characteristics of GSO bars such as light attenuation and cross talk were also studied. In conclusion, a calibration work of upgraded LHCf detector was performed successfully.

#### References

[1] O. Adriani et al., JINST 3 S08006 (2008).  
 [2] O. Adriani et al., PLB 715, 298-303 (2012).

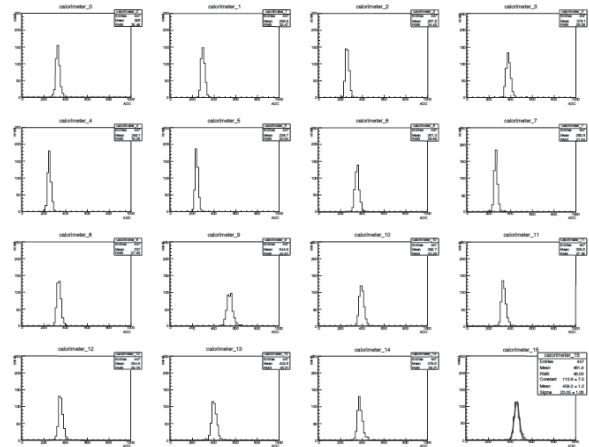


Fig. 1 Energy spectra of the 16 layers of GSO scintillator for passing  $^{12}\text{C}$  ions of initial energy of 400MeV/n. Lower energy peaks are due to interacting C ions.

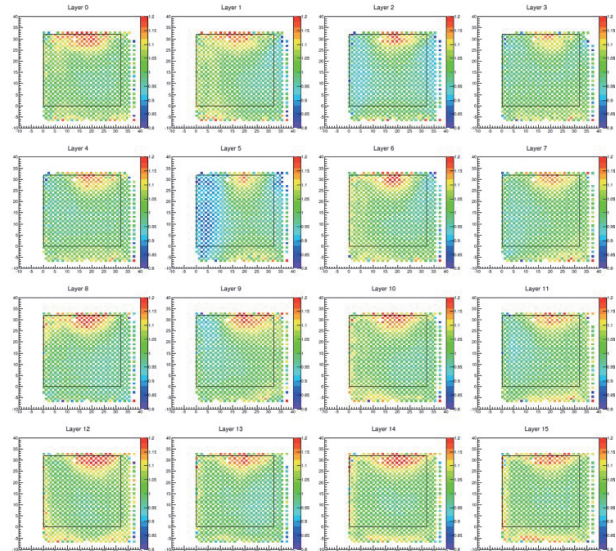


Fig.2 Position dependence of light collection efficiency for GSO scintillators with 32 mm square of the 16 layers in the large tower of Arm2 detector.

[3] O. Adriani et al., PLB 703, 128-134 (2011).  
 [4] O. Adriani et al., PRD 86, 092001 (2012).  
 [5] K. Masuda et al., 2010 Ann. Rep. HIMAC 264-265 (2011).  
 [6] K. Kawade et al., JINST 6 T09004 (2011).  
 [7] K. Masuda et al., 2011 Ann. Rep. HIMAC 249-250 (2012).  
 [8] K. Masuda et al., 2012 Ann. Rep. HIMAC \*\*\*-\*\*\* (2013).

- 
- a. 名大 STE 研 (STEL, Nagoya University)
  - b. 名大理 (LGS, Nagoya University)
  - c. 名大 KMI (KMI, Nagoya University)
  - d. 放医研重粒子 (HIMAC, NIRS)

# 重イオン照射による CR-39 における局所放射線損傷メカニズムの研究

Study of track formation mechanism in CR-39 plastics by heavy ion irradiation

(13H270)

小平聡<sup>A</sup>, 川嶋元<sup>A</sup>, 小西輝昭<sup>A</sup>, 北村尚<sup>A</sup>, 内堀幸夫<sup>A</sup>, 花岡慶祐<sup>A,B</sup>, 四之宮創<sup>A,B</sup>,  
長谷部信行<sup>B</sup>, 鷲尾方一<sup>B</sup>, 濱義昌<sup>B</sup>, 森豊<sup>C</sup>, 山内知也<sup>C</sup>

S. Kodaira<sup>A</sup>, H. Kawashima<sup>A</sup>, T. Konishi<sup>A</sup>, H. Kitamura<sup>A</sup>, Y. Uchihori<sup>A</sup>, K. Hanaoka<sup>A,C</sup>, S. Shinomiya<sup>A,C</sup>,  
N. Hasebe<sup>C</sup>, M. Washio<sup>C</sup>, Y. Hama<sup>C</sup>, Y. Mori<sup>D</sup>, T. Yamauchi<sup>D</sup>

## Abstract

The CR-39 plastic is widely accepted as a detector in the radiation monitoring field and better explanations are needed for its characteristic nature. Mass spectrometry (MS), electron spin resonance (ESR), and other methods provide us to help elucidation of chemical and physical processes taking place in CR-39. In this study, we applied ESR measurements for the detection of radiation-induced radicals and found that the ESR spectra of CR-39 were composed of several radicals and by the time-scan analysis each radicals had different life times. We will present irradiation effects of the heavy ions and the relation between ion species and radical types detected.

## 1. 研究の背景と目的

CR-39 (ポリアリルジグリコールカーボネート) は重粒子線計測に用いる代表的なプラスチック飛跡検出器として広く知られている。重粒子線照射によりCR-39ポリマー内には半永久的な損傷が残り、化学エッチング処理によりこの損傷部位が拡大化することで、 $\mu\text{m}$ スケールのエッチピットとして得られる。エッチピットの数が照射量に、大きさが電離損失量に対応するので、医療用や宇宙における重粒子線の線量評価に用いられている。放射線計測分野においてCR-39は広く利用されているにも関わらず、重粒子線照射によりどのような化学物質がCR-39内に生成または喪失し、エッチング処理でどのように損傷部分が拡大して、最終的にエッチピットとして得られるのかは未解明のままである。本研究ではCR-39における重粒子線飛跡生成メカニズムの解明を目標に、①照射時にCR-39内部で起きるラジカル反応とその生成物の検出と、②エッチピット形成部の種となる放射線損傷由来の分子フラグメントの検出を行い、照射時に生成する損傷部とエッチング処理を経て生成するエッチピットのLET依存性の関係性を包括的に分析することを目的とする。

## 2. 今年度の研究進捗

今年度は ESR 測定を中心に照射実験と解析を進めた。昨年度までには、ESR 測定において試料厚さと照射フルエンスに関する条件出しを行い、試料内での飛程 (プロトンから鉄イオンまで) や得られる ESR 強度の観点から最適な条件 (試料厚さ  $30 \mu\text{m}$ 、照射フルエンス  $1 \times 10^{12} \text{cm}^{-2}$ ) を見出した。しかしながら、これまでに得られたイオン種間での ESR スペクトルの変化にはばらつきが大きく、LET 依存性を議論するに至っていなかった。この原因は、各イオン種によって供給されるビーム強度が大きく異なるため (たとえば、炭素は SEM の電荷量でスピルあたり  $200 \text{nC}$  と大強度であるのに対して、シリコンは  $50 \text{nC}$  程度と 4 倍の強度差)、フルエンスを統一しても、照射にかかる時間が大きく異なるため、照射中にラジカルが減衰しているためであると考察した。そこで、陽子線ビーム強度をアッテネータにより調整することで、同じ  $1 \times 10^{12} \text{cm}^{-2}$  のフルエンスを照射するのに要する時間を変えた場合の ESR スペクトルの変化を調べた (図 1)。この結果、照射後数十分の間の劇的にラジカル数が減衰することがわかった。従って、更に実験条件として、最も強度が弱いシリコンに合わせ、 $1 \times 10^{12} \text{cm}^{-2}$  のフルエンス満了に要する時間を 83 分 (3000 スピル) で統一照射することとした。

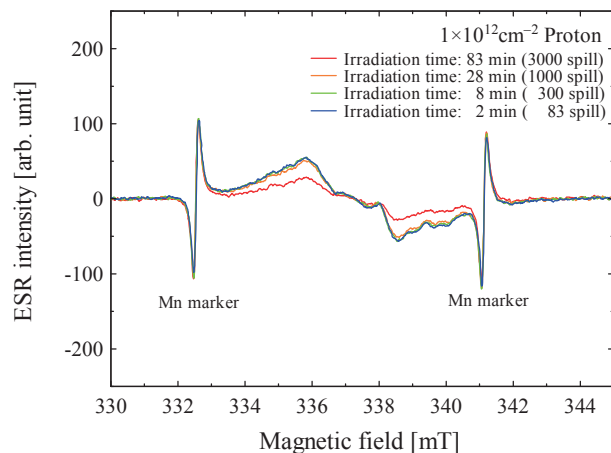


図 1. 陽子線照射フルエンス  $1 \times 10^{12} \text{cm}^{-2}$  の満了に要する時間を変えた場合の ESR スペクトルの変化。

本年度では、照射時間を揃えた同一実験条件ならびに Mn マーカーによるスペクトル校正を考慮し、注エネルギービーム照射室において、陽子、ヘリウム、炭素、シリコン、鉄イオンの一連の再照射実験を行った。図 2 に陽子線の照射フルエンス変化に対する ESR スペクトル変化、図 3 に炭素線の照射後経過時間に対する ESR スペクトル変化を示す。照射フルエンス、経過時間ともにスペクトル形状の変化を伴わず減衰することを確認した。図 4 にイオン種による ESR スペクトルの違いを示す。高 LET 粒子になるにつれてスペクトル形状が大きく変化、即ちラジカル生成物や種類あるいは再結合過程がイオン種間で異なっていることを確認した。また、照射後経過時間に対する最も大きいピーク値の変化をイオン種毎に比較した結果を図 5 に示す。最大ピークを作るラジカルの減衰は高 LET 粒子ほどゆるやかで長時間であることがわかった。

H270 では ESR や質量分析に必要な一連の照射はほぼ完了している。このため、今年度は課題申請せず、ラジカル種の同定と LET 効果に関する解析を中心に進める予定である。

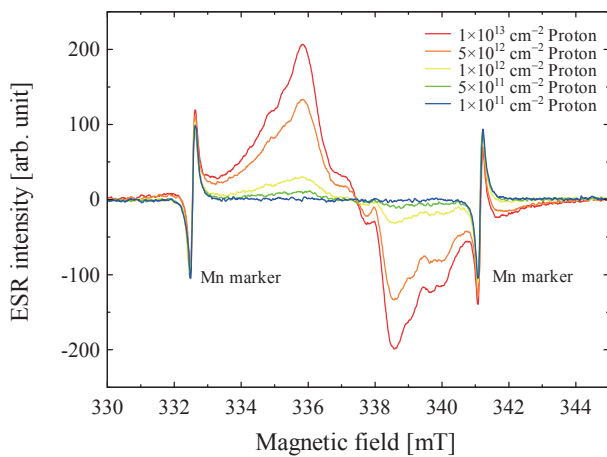


図 2. 陽子線の照射フルエンス変化に対する ESR スペクトル変化。

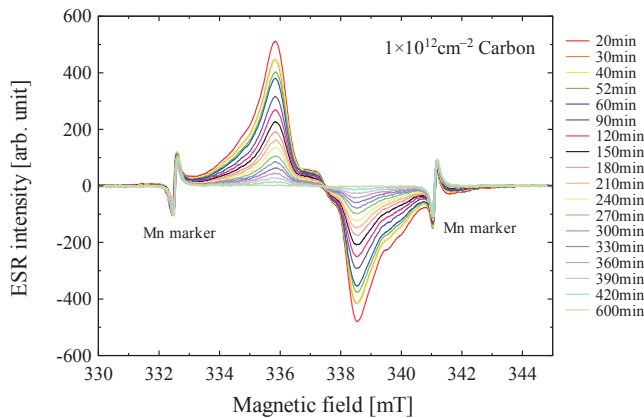


図 3. 炭素線の照射後経過時間に対する ESR スペクトル変化。

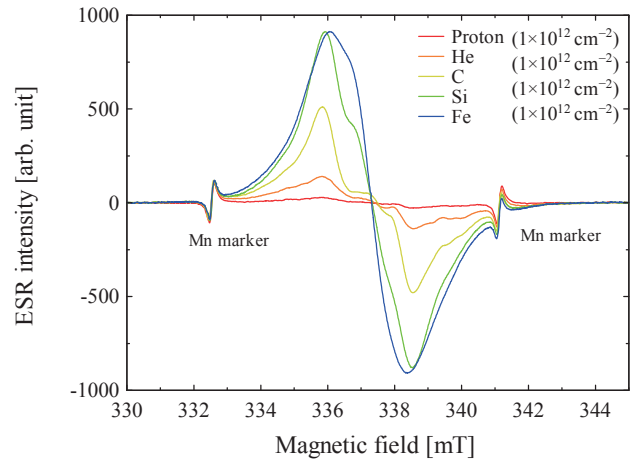


図 4. イオン種 (H, He, C, Si, Fe) による ESR スペクトルの違い (照射後 20 分)。

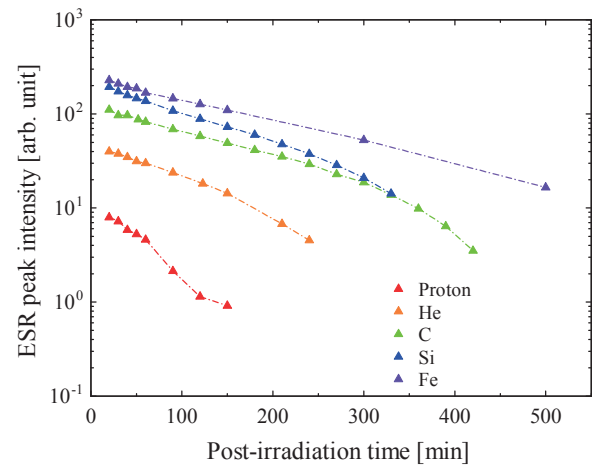


図 5. 照射後経過時間に対する最大ピーク強度変化。

### 3. まとめ

CR-39 にエッチピットが生成される原理を追及する目的で、本実験は2010年度より4年間進めてきた。実験手法の確認と実験条件出しを完了した。質量分析法では初めて分子フラグメントを同定し、H138の赤外分光による結果と矛盾ないことを確認した。ESR や質量分析に必要な一連の照射はほぼ完了しているため 2014 年度は一度実験をペンディングとし、本年度までに収集した照射試料の分析と解析に重点に統一的な重イオン飛跡生成機構の研究を進める予定である。

A. 放医研, B. 早大, C. 神戸大

# 高エネルギー重粒子線による水分解：気体生成物のオンライン収率測定

## Water Radiolysis with High-Energy Heavy Ions: Yield Measurements of Gaseous Products by Online Analysis

(11H281)

藤枝美菜,<sup>a</sup> 山下真一,<sup>a</sup> 勝村庸介,<sup>a</sup> 村上健<sup>b</sup>

M. Fujieda,<sup>a</sup> S. Yamashita,<sup>a</sup> Y. Katsumura,<sup>a</sup> T. Murakami<sup>b</sup>

### Abstract

Yield measurements of gaseous products produced in water radiolysis have been started since 2011. One of our goals is to detect/quantify molecular oxygen ( $O_2$ ) for verification of, so-called, oxygen-in-the-track hypothesis. An apparatus for online gas analysis with a thermo-conductivity detector (TCD) had been developed and applied to measurements of molecular hydrogen ( $H_2$ ) as a first step.

During the past one year, we have been working on two topics. One is evaluation of temporal behaviors of hydrated electrons ( $e^-_{aq}$ ) in heavy ion tracks, and the other is to introduce a quadrupole mass spectrometer (QMS) to the online gas analysis apparatus. Temporal decay of  $e^-_{aq}$  in the tracks became faster with increasing LET, indicating increasing density of water decomposition radicals in the tracks. Performance of the online gas analysis apparatus after introduction of QMS was checked with  $^{60}Co$   $\gamma$ -rays at Takasaki institute of JAEA, showing that currently accuracy of the apparatus is not always sufficient to detect minor products like  $O_2$ . During the coming one year, we will try to detect  $O_2$  with the apparatus in the cases of Fe ion irradiations.

### 1. 研究の背景と目的

重粒子線特有の生物効果として低い酸素増感比 (OER) が挙げられる。現象そのものは実験的に数多く示されているが、詳細なメカニズムは不明で、これを説明する 1 つの仮説としてトラック内酸素仮説が提唱されている。多重イオン化を考慮したモンテカルロ法シミュレーションでもトラック内で酸素 ( $O_2$ ) が生成さ

れ得ることが示されている。しかし、 $O_2$  の

- ・予測される収率が非常に小さい
- ・他の物質と反応しやすい
- ・大気中に高濃度で存在する

といった特徴が実験を困難にし、歴史的にもその収率はほとんど報告されていない。

本研究では、 $O_2$  などの気体生成物をオンラインで検出・定量する手法を確立し、各生成物の収率およびその時間挙動を調べることを目的とし、 $O_2$  検出を見据えつつ比較的検出が容易な水素 ( $H_2$ ) をオンラインで分析・定量し、これらの気体の挙動と関係の深い水和電子 ( $e^-_{aq}$ ) についても収率測定を行ってきた。

### 2. 今年度の研究内容

6 回のマシンタイムで実験を行った (執筆時点で No. 6 は未実施)。上半期は、 $e^-_{aq}$  収率の時間変化を評価し、下半期はオンラインガス分析装置に四重極型質量分析器 (QMS: Quadrupole Mass Spectrometer) を導入した。

Table Machinetimes in Apr. '13-Mar. '14.

No.	Date	Ion	Energy /MeV/u
1	May. 19-20	Ar	500
2	Jun. 20	He	150
3	Sep. 20	C	135
4	Oct. 4	He	150
5	Dec. 18	He	150
6	Mar. 9	C	135

### 3. 今年度の研究成果

#### 3.1 $e^-_{aq}$ 収率の時間挙動

硝酸イオンで  $e^-_{aq}$  を捕捉し、安定な化学種に転換し、収率を測定した。図 1 に LET の異なるイオンビームに対する  $e^-_{aq}$  収率の時間変化を示す。LET が高いほど  $e^-_{aq}$  収率が低く、ト

ラック内のラジカル密度が高くなり、ラジカル同士の反応がより顕著になったと解釈できる。

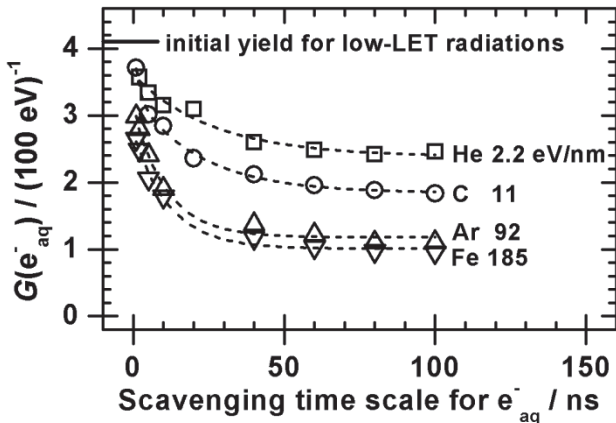


Fig 1. Time profiles  $e^-_{aq}$  for irradiations of  $^4\text{He}^{2+}$  2.2 ( $\square$ ),  $^{12}\text{C}^{6+}$  11 ( $\circ$ ),  $^{40}\text{Ar}^{18+}$  92 ( $\Delta$ ) and  $^{56}\text{Fe}^{26+}$  185 eV/nm ( $\nabla$ ).

### 3.2 オンラインガス分析装置へのQMS導入

QMSで空気をサンプリングして得たマススペクトルを図2に示す。

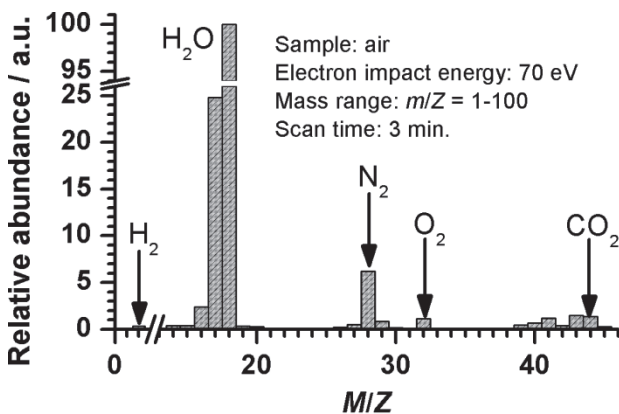


Fig 2. Mass spectrum of air observed by a newly introduced QMS.

$^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線照射によって生成された  $\text{H}_2$  分圧の時間変化を図3に、挿入図には照射に伴う  $\text{H}_2$  増加を示してある。生成気体が全て水中に溶存したままの場合、そのモル濃度  $c$   $\mu\text{M}$  と線量  $D$  Gy, 収率  $G$   $(100 \text{ eV})^{-1}$  の間には次の関係が成り立つ。

$$c = (G/9.65) D \quad (1)$$

このような、線量と  $\text{H}_2$  生成量との比例関係が確認できた。挿入図の直線の傾きから  $\text{H}_2$  の  $G$  値は 0.081 と求めたが、Pastina らの報告

値 0.106 [1] とは必ずしもよくは一致しなかった。生成した  $\text{H}_2$  を全ては検出しきれていない可能性がある。図3から分かるように、ピーク幅が広く、ベースラインに戻るまでの時間が長いため、定量精度は改善の余地がある。

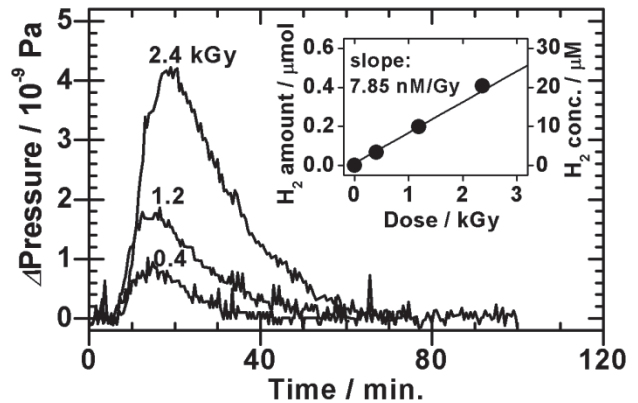


Fig 3. Chromatograms (partial pressure) of  $\text{H}_2$ , observed by QMS, produced in 1 M  $\text{NaNO}_3$  aqueous solution irradiated with  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays.

Inset shows  $\text{H}_2$  production as a function of dose.

### 4. まとめと来年度の予定

上半期は  $e^-_{aq}$  収率測定を継続し、LET 増加に伴う  $e^-_{aq}$  の減衰の加速が確認された。

下半期は、オンラインガス分析装置に新しくQMSを導入し、 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線を用いてパフォーマンスをチェックした。 $\text{H}_2$  生成量から定量性を検証した結果、報告値より 20% 程度過小評価してしまっていた。TCD (熱伝導度計) を用いた場合の気体分子検出量から QMS の定量精度を向上させる。QMS と TCD を補間的に用いて、実験を行っていく。

重粒子線による放射線水分解で生成する  $\text{O}_2$  の検出・定量に QMS を用いて挑戦する。感度・精度向上および測定時間短縮のためにピーク幅を狭くできるよう装置改良も続ける。

### 参考文献

[1] B. Pastina, et al, *J Phys. Chem. A*, **103**, 5841-5846 (1999).

a. 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo),

b. 放医研・重粒子医科学 (Res. C. Chrgd. Part. Therapy, NIRS).

## Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosemeter (EuCPAD) for Astronauts (11H282)

T. Berger<sup>a</sup>, K. Marsalek<sup>a</sup>, G. Reitz<sup>a</sup>, M. Vuotila<sup>b</sup>, E. Koivula<sup>b</sup>, M. Luszik-Bhadra<sup>c</sup>, P. Beck<sup>d</sup>, M. Latocha<sup>d</sup>, A. Jaksic<sup>e</sup>, U. Straube<sup>f</sup>, Y. Uchihori<sup>g</sup>, H. Kitamura<sup>g</sup>, S. Kodaira<sup>g</sup>

### Abstract

In space, humans as well as electronics are exposed to primary radiation of cosmic and solar origin as well as secondary radiation produced by primaries' interactions with matter. The radiation field in space is very complex starting with X-rays and gamma radiation, through protons, electrons, neutrons up to light and heavy charged particles covering together a huge range of energies. The annual exposure levels applicable for radiation workers on Earth are exceeded in extended space missions on the International Space Station (ISS). The European Crew Personal Active Dosimeters for Astronauts (EuCPADs) project aims at the development of an active dosimeter system to document the astronaut's exposures, to support risk assessments and to provide a complete data set for space crew dose management of the very diverse nature of space radiation. The aim of the HIMAC Research Project 11H282 is the calibration and testing of the active radiation detectors developed for this purpose.

### 1. Introduction

In the frame of the HIMAC Research Project 11H282 five experiment runs have been performed, starting in January 2012 (Run #1) with the last run performed in January/February 2014 (Run #5) (see Table 1).

Table 1: HIMAC runs #1 - #5 (ions and energies)

Run #	Date	Ion	Energy (MeV/n)
1	January 2012	Iron	500
		Silicon	490
2	June 2012	Helium	150
		Carbon	290
3	January 2013	Carbon	400
		Iron	500
4	June 2013	Helium	150
		Neon	400
5	January/February 2014	Helium	150
		Carbon	290
		Iron	500

The aim of these experiment runs performed at HIMAC for the research project 11H282 was the following:

- a) To test the prototype of the personal active dosimeter (based on silicon detector technology) and to generate calibration points in the desired LET range from 2 up to more than 400 keV/μm.
- b) To test the prototype of the Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) and to generate first calibration points in a LET region from 2 to over 400 keV/μm.

Figure 1 shows the set-up of the prototype of the active personal dosimeter (in red) for the irradiation in the Biology room (BIO room) at HIMAC while Figure 2 shows the setup for the prototype Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) (in red) in the BIO room at HIMAC.

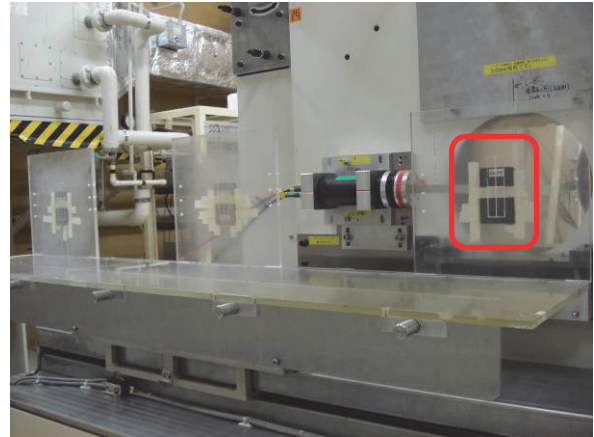


Figure 1: Setup of the prototype of the active personal dosimeter (in red) in the HIMAC BIO room

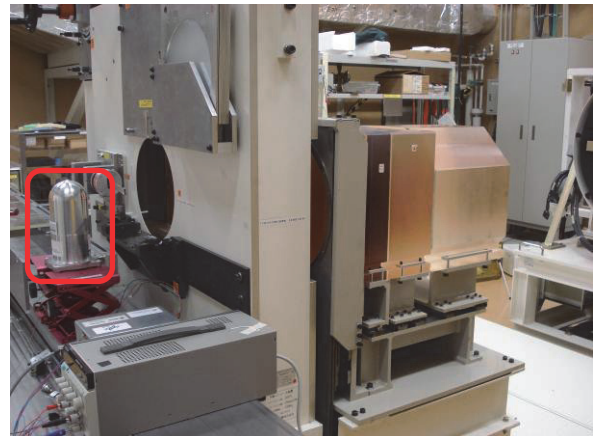


Figure 2: Setup of the prototype of the Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) (in red) in the HIMAC BIO room

### 2. Results

**TEPC:** Figure 3 shows the  $y^*d(y)$  spectra measured with the TEPC for three different Carbon energies. Figure 4 shows the  $y^*d(y)$  spectra measured with the TEPC for five different ion species starting with He up to Fe. It was proven, that the prototype of the TEPC is able to measure the relevant particle species very accurately and provides perfect data for further comparison with radiation transport codes (FLUKA and PHITS).

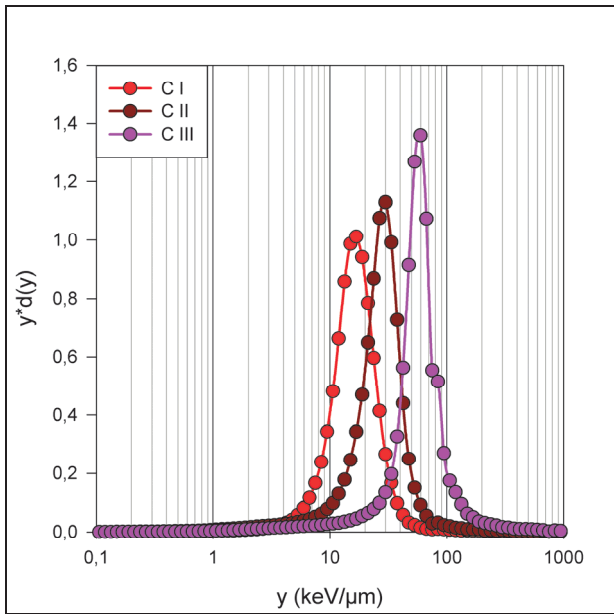


Figure 3:  $y \cdot d(y)$  spectra measured with the TEPC for three different Carbon energies (I: 273 MeV/n; II: 131 MeV/n; III: 75 MeV/n)

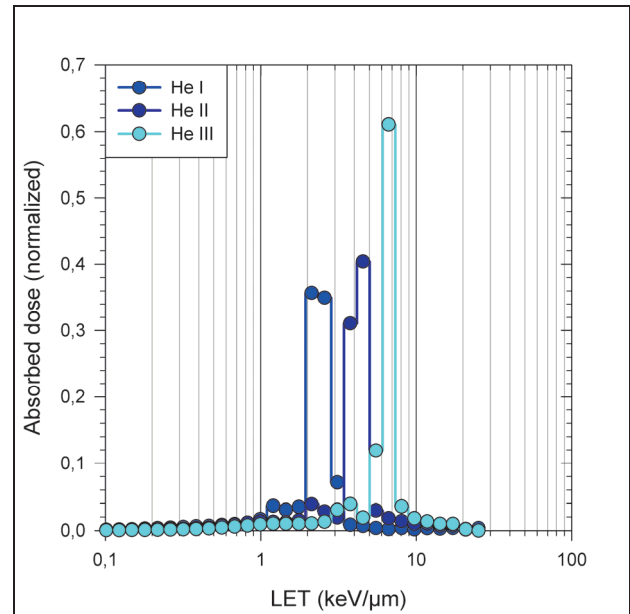


Figure 4: Absorbed dose versus LET measured with the active personal dosimeter for three Helium energies of I: 144 MeV/n; II: 69 MeV/n and III: 43 MeV/n.

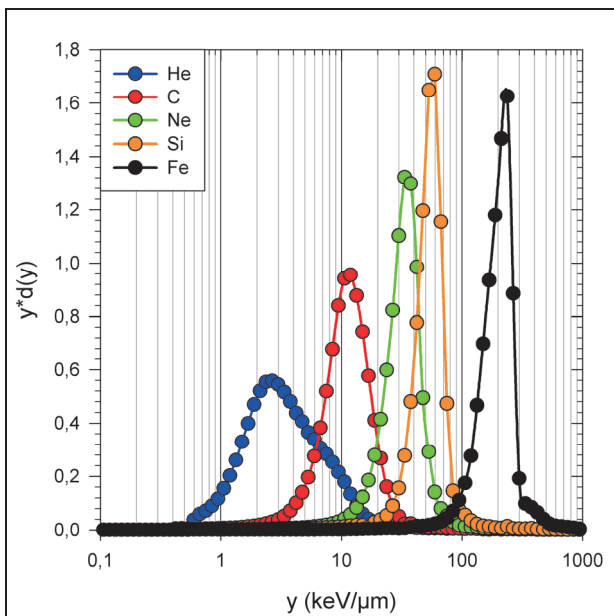


Figure 5:  $y \cdot d(y)$  spectra measured with the prototype of the TEPC for primary Helium, Carbon, Neon, Silicon and Iron ions at the BIO Room at HIMAC

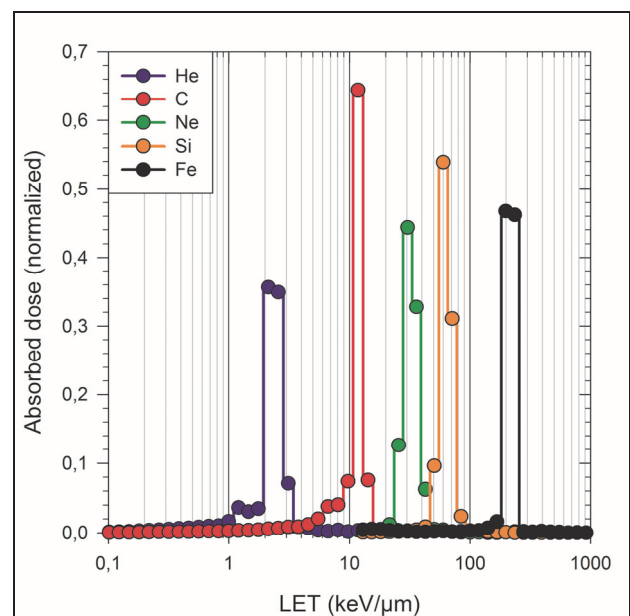


Figure 6: Absorbed dose versus LET measured with the prototype personal dosimeter for primary Helium, Carbon, Neon, Silicon and Iron ions at the BIO Room at HIMAC

Based on these results the current prototype of the TEPC will be further developed into a Flight Model for measurement onboard the International Space Station.

**Prototype Active Personal Dosimeter:** Figure 4 shows the absorbed dose (normalized) versus LET measured with one of the silicon detectors within the active personal dosimeters for Helium with three different energies. Combining the two applied silicon detectors within the dosimeter system it is possible to cover a LET region up to 1000 keV/μm and to clearly separate the relevant ion species used within the irradiation (Figure 5). This data is further applied for comparison with Monte Carlo Codes (PHITS).

### 3. Conclusion and Outlook

The results proofed, that the prototpye hardware performs very good for the applied ions and energies, giving confidence for the further development of the hardware of the system to be flown onboard the ISS.

<sup>a</sup>DLR, Germany; <sup>b</sup>MIRION, Finland; <sup>c</sup>PTB, Germany; <sup>d</sup>AIT, Austria, <sup>e</sup>Tyndall, Ireland; <sup>f</sup>ESA-EAC, Germany; <sup>g</sup>NIRS, Japan.

The EuCPAD project is carried out under ESA CONTRACT NO. 4200023059/09/NL/CP, Project Manager: M. Dieckmann, ESA-ESTEC, The Netherlands

# 粒子線ブロードビーム照射法の高精度化と省力化の研究 Study for high precision broad beam delivery method for particle therapy and improvement of its efficiency (11H284)

高田義久, 丹正亮平, 水谷昌平, Jahan Israt, 谷地館亮, 飯泉直也, 土居惇一, 松井健人, 山口秀徳, 原洋介<sup>a</sup>, 松藤成弘<sup>a</sup>  
Y. Takada, R. Tansho, S. Mizutani, J. Israt, R. Yachidate, N. Iizumi, J. Doi, K. Matsui, H. Yamaguchi, Y. Hara<sup>a</sup>, N. Matsufuji<sup>a</sup>

## Abstract

The bi-material bolus (BM bolus) made from Cycowood and brass improves dose uniformity in the target for proton beam<sup>1)</sup>. In order to apply it to the carbon beam, an accurate dose calculation model is required. We measured Bragg curves in water formed by a mono-energetic 290 MeV/u carbon beam passing through combination of a uniform aluminum-alloy plate with a thickness of 0, 10, 20, or 30 mm and a flat brass plate with a thickness of 1, 2, or 3 mm. Based on the data, we built a dose calculation model of carbons passing through the bi-material bolus and verified the accuracy. The model can reproduce the measurements within about  $\pm 1\%$ . While a calculated biologically effective dose (BED) distribution of a 290 MeV/u carbon beam passing through a single-material bolus is largely inhomogeneous, the BED homogeneity is significantly improved by use of a bi-material bolus.

We measured dose distributions in water of protons passing through combinations of bolus elements to study the effect of protons escaping a bolus element from the lateral face with the range loss less than that of protons penetrating the element from the top to bottom on the dose distribution.

## 1. Purpose and summary of the research

Purpose of the present study is to develop an optimized bi-material bolus for a carbon beam as well as for a proton beam. To build and verify an accurate dose calculation model of carbons passing through the bi-material bolus required for designing the bi-material bolus, we carried out a series of measurements of dose distribution for combinations of an aluminum-alloy plate with a thickness of 0, 10, 20, or 30 mm and a flat brass plate with a thickness of 1, 2, or 3 mm.

As for the bolus for protons, we noticed tail dose behind the range of a bolus element surrounded by thinner bolus elements. In order to study the source of extra dose, we measured dose distributions of protons passing through combinations of bolus elements. We also made the simplified Monte Carlo calculation to study the origin.

## 2. Contents of the this-year research

2.1 Bragg curves were measured in water of a 290

MeV/u carbon ion beam combinations of a uniform aluminum- alloy plate with a thickness of 0, 10, 20, or 30 mm and a flat brass plate with a thickness of 1, 2, or 3 mm.

2.2 Dose distributions were measured for protons passing through combinations of bolus elements.

## 3. Results of this-year research

Figure 1 shows measured (broken lines) and calculated (solid line) depth-dose curves in water for a 290 MeV/u carbon ion beam passing through a ridge filter with a ripple filter, combination of an aluminum- alloy plate with a thickness of 0, 10, 20, or 30 mm and a brass plate with a thickness of 1, 2, or 3 mm. Measured curves agree well with the calculated curves within an error of about 1%.

Figure 2 shows a spread-out Bragg curve of a 290 MeV/u carbon ion beam passing through a ridge filter with a ripple filter and a bi-material bolus for a RTOG phantom simulating a para-spinal tumor. The calculated curve reproduces the measured dose distribution very well. Figure 3 shows comparison between the BED distribution of carbon ions passing through a single-material bolus and that passing through a bi-material bolus. As seen in the figure, the bi-material bolus improves the dose uniformity significantly.

Figure 4 shows the dose distributions in water of protons passing through a single-material bolus. We observe a tail dose behind the range of protons penetrating the thickest part of the bolus as highlighted with the broken elliptical line of the figure 4(b). The tail dose can be also seen in the lateral dose distribution figure 4(c). We made a simplified Monte Carlo calculation to reproduce the effect but in fail. Effects other than a Gaussian multiple Coulomb scattering may contribute to the tail dose.

## References

1) Takada Y, et al.: Phys. Med. Biol. 53 (2008) 5555-5569.

---

Graduate School of Pure and Applied Sciences,  
University of Tsukuba

<sup>a</sup> National Institute of Radiological Sciences



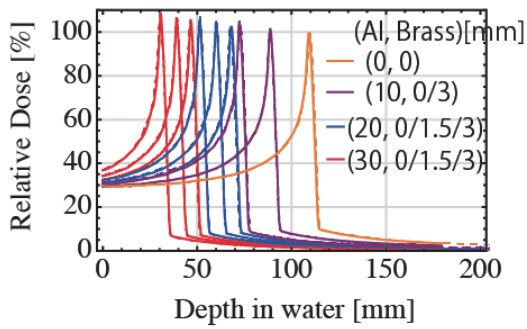


Figure 1. Depth-dose distributions of carbon ion beams passing through a ripple filter, an aluminum-alloy plate, and a brass plate. The broken and solid lines show the measured and calculated Bragg curves, respectively.

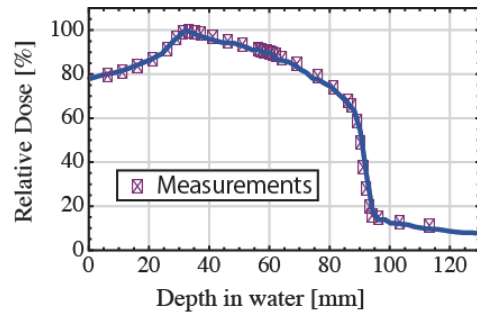
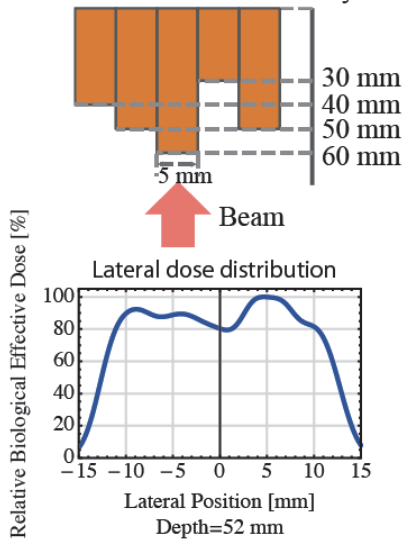


Figure 2. Depth-dose distributions of a carbon ion beam passing through a ridge filter with a ripple filter and a bi-material bolus. The symbols show measured doses. The solid line shows the calculated dose distribution.

Single-material bolus made from Cycowood



Bi-material bolus made from Cycowood and brass

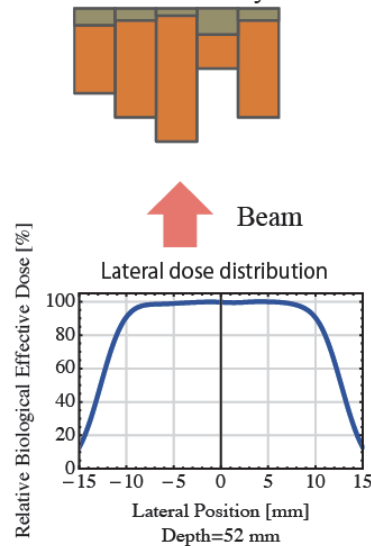


Figure 3. Lateral biologically effective dose distributions of 290 MeV/u carbon ion beams passing through the ridge filter with a ripple filter and a single-material bolus (left) or a bi-material bolus (right).

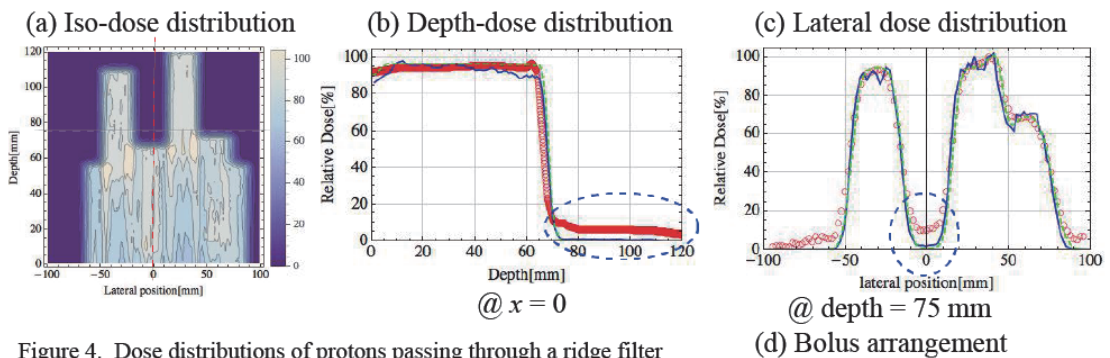


Figure 4. Dose distributions of protons passing through a ridge filter and a single-material bolus (4 by 4 matrix with units of size 30 mm x 30 mm). (a) iso-dose distribution. (b) depth-dose distribution at  $x = 0$ . (c) lateral dose distribution at depth of 75 mm. (d) arrangement of the bolus on the beam line.

重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究  
Development of OpenPET for Irradiation Field Imaging in Carbon Ion Therapy  
(11H285)

山谷泰賀<sup>a</sup>、吉田英治<sup>a</sup>、錦戸文彦<sup>a</sup>、田島英朗<sup>a</sup>、平野祥之<sup>a</sup>、稲玉直子<sup>a</sup>、中島靖紀<sup>a</sup>、辻厚至<sup>a</sup>、  
脇坂秀克<sup>a</sup>、稲庭拓<sup>b</sup>、佐藤真二<sup>b</sup>

T, Yamaya<sup>a</sup>, E. Yoshida<sup>a</sup>, F. Nishikido<sup>a</sup>, H. Tashima<sup>a</sup>, Y. Hirano<sup>a</sup>, N. Inadama<sup>a</sup>,  
Y. Nakajima<sup>a</sup>, A. Tsuji<sup>a</sup>, H. Wakizaka<sup>a</sup>, T. Inaniwa<sup>b</sup>, S. Satoh<sup>b</sup>

Abstract

The OpenPET geometry is our original idea to visualize a physically opened space. One of our targets is in-beam PET, which is a method for *in situ* monitoring of particle therapy. We expect the OpenPET will be the first practical 3D geometry to be realized, as conventional systems using positron cameras are basically limited to 2D imaging. In this work, we developed PET detectors which can be stably operated around the irradiation field in carbon ion therapy, and we developed small prototypes to show a proof-of-concept.

実証した<sup>[2]</sup>。照射中+照射後の PET 計測により、従来のオートアクティベーションでは実現不可能であった、一次粒子自体の 3 次元分布の画像化が可能であることが示された。

また、高強度ビーム照射において PET 検出器が受ける影響を検証した結果、決定的なダメージは無かったものの、最大強度である  $1.6 \times 10^9$  pps においては、二次粒子が入射しやすい位置の検出器が麻痺してしまうことが分かった。

そこで、本課題では、OpenPET の具現化に向けて、要素技術の研究開発を行うと共に、装置試作による実証試験を行う。具体的な課題は、以下の通りである。

- ・ 重粒子線照射場用 PET 検出器の開発
- ・ 小型試作機の開発と実証試験

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は、世界初の開放型 PET 装置「OpenPET」のアイデアを 2008 年に提案し<sup>[1]</sup>、粒子線治療における照射野イメージングや、直接的な腫瘍トラッキングの実現を目指している。具体的には、20P250 において、小型 OpenPET 試作機を開発し(Fig. 1 (a))、 $10^6$  pps 程度の  $^{11}\text{C}$  ビームによる照射野イメージングをファントム実験にて

2. 前年度のまとめ

- ・ 重粒子線照射場用 PET 検出器の開発
- ・ シンチレータ放射化等によるバックグラウンド

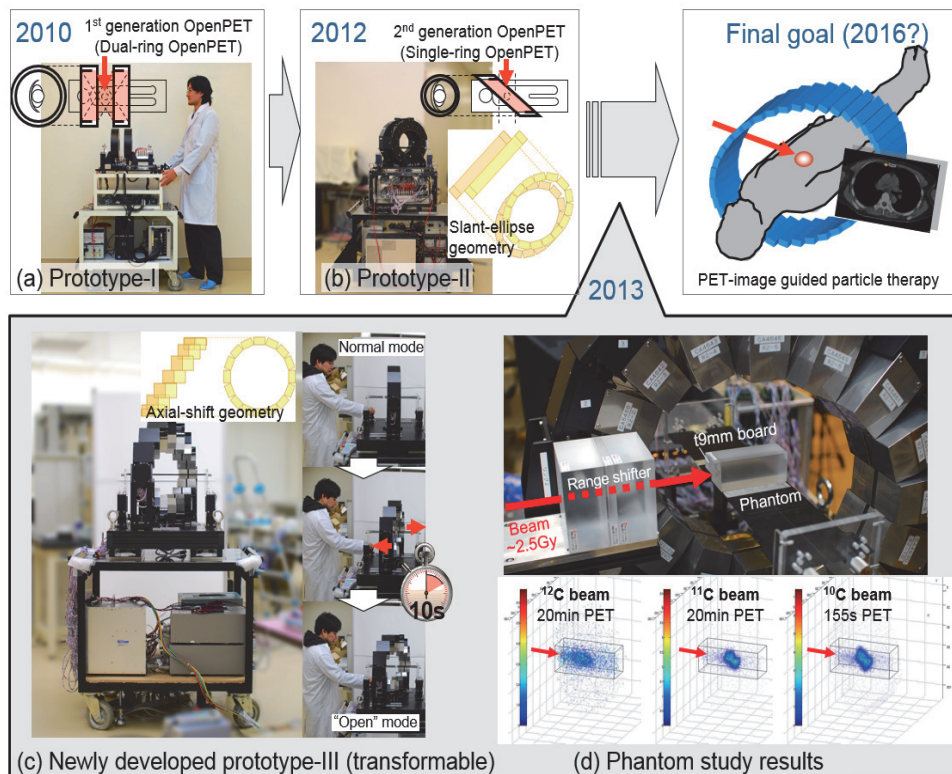


Fig. 1 Concepts and small prototypes of the dual-ring OpenPET (a) and the single-ring OpenPET (SROP) (b). As the 3rd prototype, in this year, we developed a transformable SROP prototype (c)-(d).

ドがあっても対象の 511keV の放射線の計測が十分にできるように、光電子増倍管のフロントエンド回路等にダイナミックレンジを高める改良を施した。試作検出器を PH2 コースで試験した結果、 $1 \times 10^8$ pps の炭素線照射下（厳密にいうと 3.3 秒周期の照射スパル間）において、位置弁別能およびエネルギー弁別能について問題ないことが示された。

#### ・小型試作機の開発と実証試験

Fig. 1(b)上に示すような第二世代 OpenPET (single-ring OpenPET: SROP) を提案し[3]、その小型試作機を開発した。試作機では、楕円状に 16 個の PET 検出器を配置したリングを 2 本製作し、ずらしながら 45 度傾けることによって、約 7.5cm 幅の開放空間を確保した。

### 3. 今年度の研究内容

#### ・重粒子線照射場用 PET 検出器の開発

これまでの実証実験の結果から OpenPET の実現可能性が示されたことから、2016 年 3 月の完成を目指して、ヒトサイズの実証機を開発を進めている。具体的には、昨年度の検討した仕様に基づいて、160 個の PET 検出器の製作を完了した。そして、データ収集システムを設計し、1 ペア分のプロトタイプシステムを開発して、HIMAC にて試験した。具体的には、PH2 コース ( $^{12}\text{C}$   $10^5 \sim 10^8$  pps) にて、OpenPET の検出器配置の中でもっとも検出器にとって過酷な環境と言える、水ファントムの後方 30 度、30cm の位置での検出器性能を評価した。

#### ・小型試作機の開発と実証試験

SROP の新しい方式として、各検出器を体軸方向に可動にする Axial Shift (AS) という新しい発想に基づいた新たな小型試作機を開発した (Fig. 1 (c))。AS 型 SROP は、通常のリング型 PET と SROP を自在に切り替えられるようにするアイデアである。小型試作機では、2 つの PET 検出器を体軸方向並べたユニットを、1 周 16 個真円状に配置した。各ユニットは、体軸方向にスライドするようにし、隣接するユニットとのずれ量を sin 関数となるようにした。通常のリング状 PET と SROP との切り替えは、ひとつのハンドル操作により約 10 秒で完了する。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

#### ・重粒子線照射場用 PET 検出器の開発

Fig. 2 にいくつかのビーム強度での検出器位置での 2D ポジションマップ（検出器の位置弁別性能を示すキャリブレーションパターン）を示す。3.3 秒の照射サイクルに同期した、照射スパル間のみでのデータ収集である。これより、 $10^7$

pps までは影響は見られなかった。 $10^8$  pps では、多少の位置弁別性能の変化が見られるが、問題のない範囲であった。

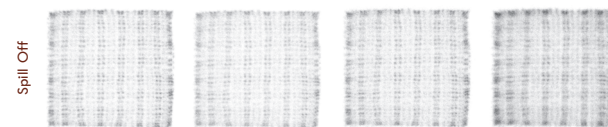


Fig. 2 Detector positioning performance (2D position histogram) of the prototype OpenPET detector, tested by increasing beam intensity (from left to right,  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$  and  $10^8$  particle per sec.)

#### ・小型試作機の開発と実証試験

AS 型 SROP 小型試作機の試験として、SB1 ポートにて、PMMA ファントム (4cm 角、10cm 長) に対して、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{10}\text{C}$  ペンシルビームを照射した。照射線量は、いずれも約 2.5Gy である。また、ラットおよびウサギを使った照射実験も行った。一例として、ファントム実験のイメージング結果を Fig. 1 (d)に示す。その結果、 $^{12}\text{C}$  照射では、(ブラッグピーク位置とは異なる) ピーク位置の特定には、照射後 20 分程度の PET 計測が必要であったが、 $^{11}\text{C}$  や  $^{10}\text{C}$  照射では、ビーム停止位置そのものが可視化されており、さらに PET 計測時間の大幅な短縮の可能性が示唆された。

約 10 秒照射、2.5Gy 線量の共通条件によるペンシルビーム照射実験から得られた結論をまとめる。

- ・  $^{12}\text{C}$  照射では、20 分程度の PET 計測が必要。ピーク位置の揺らぎは  $\pm 3.9\text{mm}$  であり、PET 装置の分解能より大きい。
- ・  $^{12}\text{C}$  照射では、画像中のピーク位置はブラッグピーク位置より 5.4mm 手前であった。物体依存であるため要注意である。
- ・  $^{11}\text{C}$ ・ $^{10}\text{C}$  照射では、照射中のみでの PET 計測でも、ピーク位置の揺らぎは  $\pm 2.1\text{mm}$  (PET 分解能の範囲内) であった。
- ・ RI ビーム照射では、ビーム停止位置そのものが可視化されている。
- ・ 照射中+照射後 60 秒計測の比較では、 $^{10}\text{C}$  照射による計数は  $^{11}\text{C}$  照射の約 12 倍。

#### 参考文献

- [1] Yamaya T, et al.: Phys. Med. Biol. 53, 757–73, 2008.
- [2] Yamaya T, et al: Phys. Med. Biol. 56, 1123–37, 2011.
- [3] Tashima H, et al: Phys. Med. Biol. 57, 4705-18, 2012.

a. 放医研・分子イメージング、b. 放医研・重粒子

# CR-39 を用いた高エネルギー荷電粒子が人体内中に生成する短飛程二次粒子の線量寄与の研究

Verification of dose contribution due to short range secondary particles produced  
by high energy charged particles measured with CR-39

(11H286)

小平聡<sup>A</sup>, 小西輝昭<sup>A</sup>, 北村尚<sup>A</sup>, 内堀幸夫<sup>A</sup>, Eric Benton<sup>B</sup>  
S. Kodaira<sup>A</sup>, T. Konishi<sup>A</sup>, H. Kitamura<sup>A</sup>, Y. Uchihori<sup>A</sup>, E. Benton<sup>B</sup>

## Abstract

The secondary particles produced by the nuclear interactions of high energy photon, proton and heavy charged particles play significant roles for extra radiation exposure to not only patients during the medical treatment but also astronauts during space mission at lower-Earth orbit and beyond. For example, proton beams can deposit dose to surrounding healthy tissue through nuclear reactions with the production of secondary short range, high LET (linear energy transfer) target fragments. The LET of such particles extends from about 20 keV/ $\mu\text{m}$  up to several thousand keV/ $\mu\text{m}$ , meaning that their biological effectiveness is relatively high compared to primary protons. To fully understand the possible risks from the secondary target fragment component, including the induction of secondary cancers, the experimental verification of the dose contribution from the secondary target fragments. The results reported here will be applied to the evaluation of the secondary short range particle tracks produced by target fragmentation reaction in the radiation field used in proton cancer therapy.

## 1. Introduction

放射線治療に用いられる粒子線やX線が、腫瘍に投与する線量以外に、それらが人体内外の物質との核反応によって二次粒子を発生させることが知られている。これらの被ばくと二次がん発生リスクとの関係を系統的に評価することが喫緊の課題となっている。標的核破砕反応や光核反応で生成する二次粒子は、人体内外の物質を通過する際に、確率的に繰り返し生成すると考えられている。これらの二次粒子は、高LET荷電粒子や速中性子であることから、生物学的効果が高く、人体に与える線量影響は無視できない。従来の線量計測法では、高密度な粒子線やX線とそれらからの二次粒子の同時計

測が難しいだけでなく、二次粒子の殆どが10  $\mu\text{m}$ よりも短い飛程しかないことから、検出自体が非常に難しい。そのため、二次粒子の線量寄与は投与される計画線量には反映されていないのが現状である。従来の放射線計測法では二次粒子の実測は困難であるが、本研究ではCR-39固体飛跡検出器と原子間力顕微鏡を組み合わせた精密計測法により、この問題を解決する。医療被ばくの観点から、粒子線やX線を成因とする二次粒子による被ばくのリスクとベネフィットを明確にするために、二次粒子の生成断面積や線量分布に関する精緻な基礎実験データを集約し、総括的な線量評価及び相互比較を目的とする。

## 2. Progress in 2013

前年度までに確立した原子間力顕微鏡 (AFM) による短飛程二次粒子計測技術を用いた、陽子線からの二次粒子計測と線量評価を進めた。本研究で着目している二次粒子は、陽子線による標的核破砕反応で生成する荷電粒子のうち、励起状態にある標的元素から蒸発過程などで放出される低エネルギーで重粒子成分のものである。これらは非常に高い LET を持つため、線量当量として無視できない。このほか核内カスケードにより即発的にノックアウトされる高エネルギーの陽子やアルファ粒子などの成分もあるが、入射陽子線と同様に LET が小さいため、共に CR-39 では計測にはかからない。陽子線からの二次粒子計測に関しては、特に約 15 keV/ $\mu\text{m}$  以上の高 LET 粒子の生成断面積や線量寄与を評価することを目的としている。

LET分布から線量を導出するには二次粒子の放出角度分布を調べる必要がある。そこで本年度は、陽子線の入射角度を変化させることに

よって、生成される二次粒子の放出角度分布やLET分布を評価した。CR-39を2枚組み合わせさせたパッケージに総計 $1.8 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}$ の照射密度になるように160MeVの陽子線の入射角度を0度（検出器に対して垂直）から75度まで変化させ照射した（図1）。なお、この際バイナリフィルタなしの条件で照射を行った。

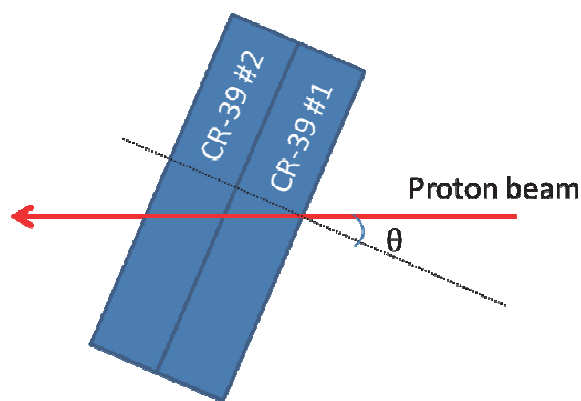


図1. 照射体系。二枚組のCR-39に角度を与えて陽子線を照射した。

照射後、CR-39は70度に保持した7N NaOH水溶液において30分エッチングを行い（バルクエッチング量は $1.16 \mu\text{m}$ ）、AFMを用いて約 $62500 \mu\text{m}^2$ の領域を $0.024 \mu\text{m}/\text{pix}$ の分解能で走査した。図2に入射角度毎の二次粒子の放出角度分布、図3にはLET分布を示す。この結果、入射陽子線の入射角度に対して、生成する二次粒子の放出角度やLET分布の依存性はほとんどないことがわかった。これは陽子線がCR-39中で生成する核反応が概ね等方的であることを示している。

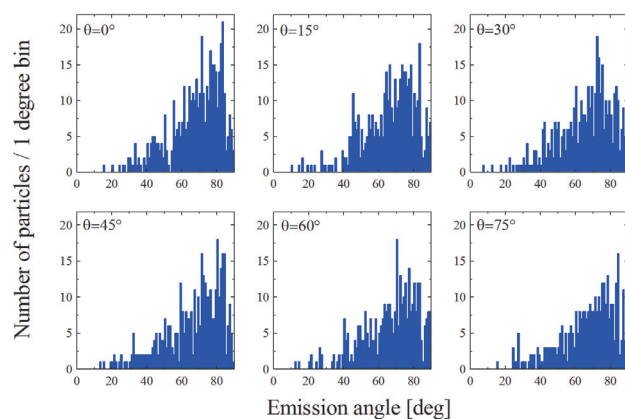


図2. 入射角度毎の二次粒子の放出角度分布。

一方で、昨年の報告のように、バイナリフィルタを厚く挿入することによって、水中のLET  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以下で、特に放出角度が小さい（入射角度と並行）成分が顕著に増加する傾向が見られた。放医研の大型サイクロトロンにおいて、70 MeVの陽子線をバイナリフィルタなしの同一条件で照射した結果では、160 MeVの陽子線が同程度のエネルギーにまで減衰するバイナリフィルタ挿入時に比べて、それらの成分の顕著な増加は見られなかった。これはバイナリフィルタ中で生成する二次粒子（主にノックアウトによって生じた入射陽子線と同等の高エネルギー成分）がバイナリフィルタ内部でエネルギー損失し、また前方方向に指向してCR-39中に飛跡を残した結果であると推察している。従って、バイナリフィルタを入れた場合は、前方に指向した成分が増加するために、CR-39中で生成する二次粒子の放出角度は等方性が失われることになる。このことから、次年度ではバイナリフィルタを入れた場合の角度依存性の評価とともに、線量導出のためにシミュレーションによる立体角補正の検討を進めたいと考えている。

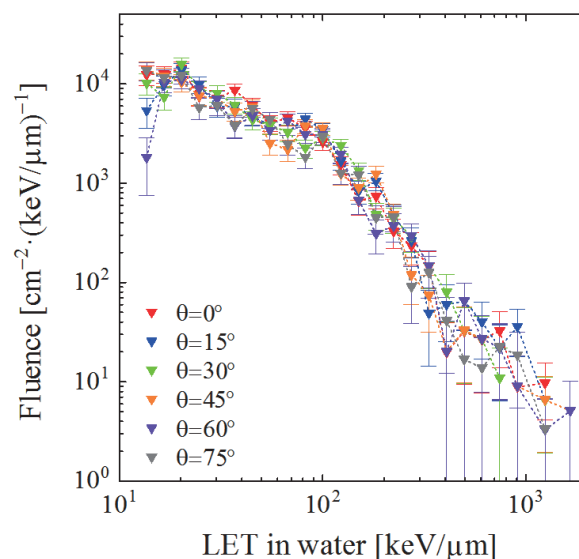


図3. 入射角度毎の二次粒子のLET分布。

- A) NIRS, Japan  
B) Oklahoma State Univ., USA

**重粒子線治療用天然高分子ゲル線量計の開発**  
**Development of a Natural-Polymer-Based Gel Dosimeter**  
**for Radiation Therapy with Heavy Ion Beams**  
**(11H287)**

田口 光正,<sup>a</sup> 廣木 章博,<sup>a</sup> 山下 真一,<sup>b</sup> 木村 敦,<sup>a</sup> 長澤 尚胤,<sup>a</sup> 村上 健<sup>c</sup>  
M. Taguchi,<sup>a</sup> A. Hiroki,<sup>a</sup> S. Yamashita,<sup>b</sup> A. Kimura,<sup>a</sup> N. Nagasawa,<sup>a</sup> T. Murakami<sup>c</sup>

### **Abstract**

Polymer gel dosimeters (PGDs) have been proposed to be used in measurement of three-dimensional dose distributions in tissue-equivalent materials because gel matrix consists mostly of water and suppress the diffusion of chemicals produced by radiation. Most of PGDs are composed of gelatin or agarose as the gel matrix and acrylamide or methacrylate as monomer. These PGDs are rather difficult in handling because of less thermal stability of the gel matrix and toxic constituents. We are proposing less toxic PGDs by employing natural polymer and less toxic monomers. Prepared transparent PGDs became white and cloudy by irradiation with gamma-rays and heavy ions. The cloudiness of PGDs was evaluated from absorbance by UV-Vis spectrometry.

This subject is now in its 3<sup>rd</sup> year. In this annual report, a dose rate effect in our PGD and comparison of He (150 MeV/u), C (290 MeV/u) and Fe ions (500 MeV/u) irradiations have been shown. The decrease in the absorbance appeared with decreasing dose rate as well as increasing a linear energy transfer (LET) of the heavy ion. The absorbance was influenced by the LET along the ion-track, which exhibited the maximum around Bragg peak.

### **1. 研究の背景と目的**

がんに対する放射線治療の高度化に伴い、患者のがん形状に合わせた複雑な線量分布の照射が可能になってきた。しかし、電離箱やガフクロミックフィルムなどによる従来の線量評価では、3次元的に複雑な線量分布を測定することは

困難であった。3次元の線量分布を測定するために、1990年頃からゲルマトリクス中での放射線誘起重合反応を利用するポリマーゲル線量計が開発され始めた。しかし、これまでに提案されているポリマーゲル線量計には以下のような欠点がある。

- ゲルマトリクスにゼラチンを使用しているものが多く、熱安定性や透明性が必ずしも高くない（室温で流動性が高くなったり、離水したりする）
- 照射により重合する化合物としてアクリルアミドやアクリル酸といった毒劇物が使用されている
- MRI や NMR といった高価で大掛かりな装置が線量評価に必要（分析時間が長く、評価に専門知識が必要）

我々は、放射線橋かけにより作製した、熱に安定な多糖類ゲルをマトリクスに、さらに非毒劇物のメタクリレート系モノマーを検出液に使用することで、「安全で環境にも優しく取扱いに専門知識が要らず、照射に伴う重合反応が白濁として視覚的に見えるポリマーゲル線量計」の開発を行っている。本研究では、ポリマーゲル線量計の白濁化に及ぼす重粒子線照射（線質）の影響を調べることを目的とする。

### **2. 昨年度までに得られている結果**

作製したポリマーゲル線量計は、HIMAC の 400 MeV/u 炭素線や 500 MeV/u 鉄線の照射、2 Gy 程度でも白濁し、線量に伴い白濁度合いが増加した。白濁度合いは、波長 660 nm の吸光度で評価し、<sup>60</sup>Co  $\gamma$ 線に比べ低く、LET の高い重粒子線照射の方が感度（線量応答性）が低下した。

また、直径 10 cm の均一照射野の上下左右をコリメータで削り、縦 2 cm x 横 2 cm の照射野に鉄線を照射した結果、照射野（白濁化領域）の端が鮮明であることも確認できた。

### 3. 今年度の研究内容

今年度は、ヘリウム線 (150 MeV/u)、炭素線 (290 MeV/u) と鉄線 (500 MeV/u) を照射した。いずれのマシントイムでも、2 種類のモノマーを含浸させて作製したポリマーゲル線量計に重粒子線を照射し、吸光度測定から白濁化に及ぼす線量率、及び線質の効果を調べた。また、重粒子線の飛程に沿った深さ方向の白濁化挙動を調べ、粒子線治療の線量評価に適用できるか検討した。

### 4. 今年度の研究成果

線量率を変えてトータル 5 Gy 照射したポリマーゲル線量計の吸光度を図 1 に示す。すべての重粒子線において、線量率が増加するほど、吸光度は低下した。また、吸光度は、高い LET の鉄線 (LET 182 eV/nm) で最も低くなった。高線量率や飛跡周りのエネルギー付与密度の高い LET では、ラジカルの再結合・不均化の停止反応が起き易くなると予想される。その結果、低分子量のポリマーが生成し、白濁化の要因となる凝集体の粒径が小さくなり、吸光度が低下したものと考えられる。

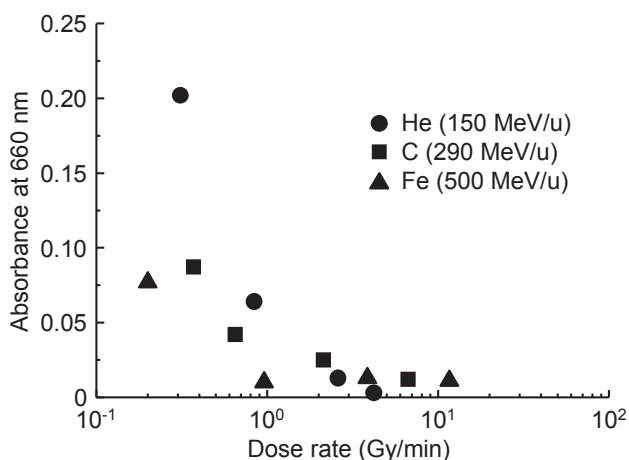


Fig. 1 Relationship between the dose rate and the absorbance of polymer gel dosimeters.

重粒子線の飛程（深さ方向の距離）に対するポリマーゲル線量計の吸光度を図 2 に示す。ここで、入射直後の線量をすべて 5 Gy とした。いずれのゲル線量計も、ある深さ方向の距離で吸光度の極大値を示した。ヘリウム線、炭素線、鉄線照射におけるブラッグピークは、それぞれ 14.5, 14.9, 7.3 cm であり、極大値を示した深さ方向の距離とほぼ一致することが分かった。このように作製したシート状ポリマーゲル線量計を積層することで、連続した空間的線量分布を評価できる見通しが得られた。

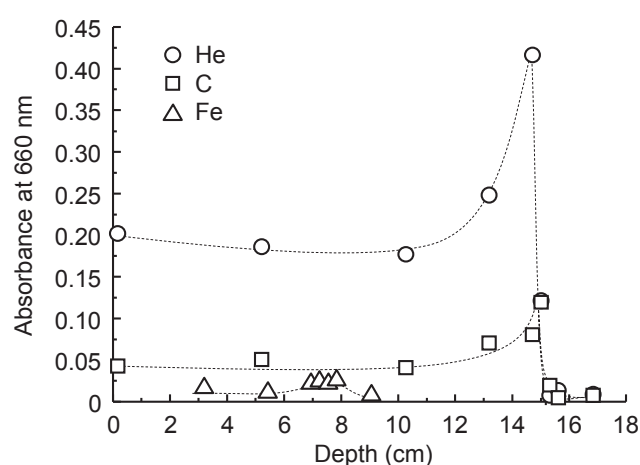


Fig. 2 Depth-distribution of the absorbance of polymer gel dosimeters irradiated with heavy-ions. Curves have been added as a visual guide.

### 5. まとめ

作製したポリマーゲル線量計は、HIMAC のヘリウム線、炭素線、鉄線の照射でも白濁が生じることを確認した。白濁度合い（吸光度）は、線量率や線質・LET が高いほど低下することが分かった。今後は、実際の治療線量等を想定した照射実験を行い、白濁度合いを評価するとともに、作製したシート状ゲルを容器の中に積層させることで、立体型ポリマーゲル線量計を作製し、空間的な線量分布評価に取り組む。

<sup>a</sup> 原子力機構・量子ビーム (QuBS, JAEA),

<sup>b</sup> 東大院工 (The Univ. of Tokyo),

<sup>c</sup> 放医研・重粒子医科学 (Res. C. Chrgd. Part. Therapy, NIRS).

# 物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発

## Development of Highly Polarized Unstable Nuclear Beams for Materials Science Use (11H290)

三原基嗣<sup>a</sup>、松多健策<sup>a</sup>、福田光順<sup>a</sup>、上庄康斗<sup>a</sup>、矢口雅貴<sup>a</sup>、岩元昂大<sup>a</sup>、若林優<sup>a</sup>、森田祐介<sup>a</sup>、大野淳一<sup>a</sup>、田中聖臣<sup>a</sup>、篠崎真一<sup>a</sup>、神戸峻輔<sup>a</sup>、山岡慎太郎<sup>a</sup>、渡邊浩太<sup>a</sup>、泉川卓司<sup>b</sup>、大坪隆<sup>c</sup>、鈴木伸司<sup>c</sup>、長島正幸<sup>c</sup>、阿部康介<sup>c</sup>、酒井拓<sup>c</sup>、中村佳裕<sup>c</sup>、西村太樹<sup>d</sup>、百田佐多生<sup>e</sup>、小沢頭<sup>f</sup>、長江大輔<sup>f</sup>、石橋陽子<sup>f</sup>、阿部康志<sup>f</sup>、丹羽崇博<sup>f</sup>、長友傑<sup>g</sup>、白井葉月<sup>h</sup>、吉田直貴<sup>h</sup>、南園忠則<sup>a</sup>、久保謙哉<sup>i</sup>、杉山純<sup>j</sup>、北川敦志<sup>k</sup>、取越正己<sup>k</sup>、佐藤眞二<sup>k</sup>

M. Mihara<sup>a</sup>, Y. Kamisho<sup>a</sup>, K. Matsuta<sup>a</sup>, M. Fukuda<sup>a</sup>, M. Yaguchi<sup>a</sup>, K. Iwamoto<sup>a</sup>, M. Wakabayashi<sup>a</sup>, Y. Morita<sup>a</sup>, J. Ohno<sup>a</sup>, M. Tanaka<sup>a</sup>, S. Shinozaki<sup>a</sup>, R. Kambe<sup>a</sup>, S. Yamaoka<sup>a</sup>, K. Watanabe<sup>a</sup>, T. Izumikawa<sup>b</sup>, T. Ohtsubo<sup>c</sup>, S. Suzuki<sup>c</sup>, M. Nagashima<sup>c</sup>, K. Abe<sup>c</sup>, T. Sakai<sup>c</sup>, Y. Nakamura<sup>c</sup>, D. Nishimura<sup>d</sup>, S. Momota<sup>e</sup>, A. Ozawa<sup>f</sup>, D. Nagae<sup>f</sup>, Y. Ishibashi<sup>f</sup>, Y. Abe<sup>f</sup>, T. Niwa<sup>f</sup>, T. Nagatomo<sup>g</sup>, H. Shirai<sup>h</sup>, N. Yoshida<sup>h</sup>, T. Minamisono<sup>a</sup>, M.K. Kubo<sup>i</sup>, J. Sugiyama<sup>j</sup>, A. Kitagawa<sup>k</sup>, M. Torikoshi<sup>k</sup>, and S. Sato<sup>k</sup>

### Abstract

Production of spin polarized short-lived lithium isotopes  $^8\text{Li}$  ( $I^\pi = 2^+$ ,  $T_{1/2} = 838$  ms) and  $^9\text{Li}$  ( $I^\pi = 3/2^-$ ,  $T_{1/2} = 178$  ms) is going to be carried out using heavy ion reactions. Spin polarization of  $^{58}\text{Cu}$  ( $I^\pi = 1^+$ ,  $T_{1/2} = 3.2$  s) will be measured using transient field method.

### 1. 研究目的

従来のNMRに比べ、約 $10^{10}$ 倍もの高い検出感度を示す $\beta$ -NMR法は、物質中希薄不純物のNMR測定を可能とし、不純物のサイト同定、局所電子状態、不純物原子の拡散機構などを調べる上で非常に有効な実験手法となる。 $\beta$ -NMRによる物性研究を進めるにあたり、プローブ核として用いる短寿命核を、高いスピン偏極度を持ち、かつ高強度のビームとして生成することが非常に重要となる。様々なビーム種を広いエネルギー範囲で供給可能なHIMACを利用して、プローブ開発およびそれを用いた物性研究を行うことが本研究の目的である。

### 2. 昨年度までに得られている結果

#### 2-1. 重イオン核反応によるスピン偏極 $^{12}\text{N}$ の生成

短寿命核 $^{12}\text{N}$  ( $I^\pi = 1^+$ ,  $T_{1/2} = 11$  ms)の高スピン偏極ビーム生成を目的とした、重イオン核反応による生成テストを行った。核子当たり70 MeVにおける $^{14}\text{N}$ 入射核破砕反応と、 $^{12}\text{C}$ 荷電交換反応の2種類の核反応を用いて $^{12}\text{N}$ を生成した結果、 $^{14}\text{N}$

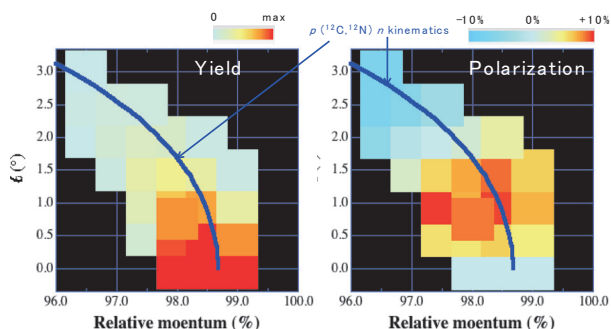


図1. CH<sub>2</sub>標的による $^{12}\text{C}$ 荷電交換反応により生成された $^{12}\text{N}$ の、収量およびスピン偏極の運動量と出射角度に対する依存性。

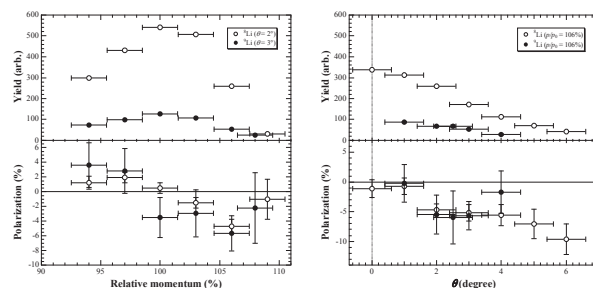


図2.  $^{11}\text{B}$ 入射核破砕反応により生成された $^{8,9}\text{Li}$ の、収量および偏極の運動量と出射角度に対する依存性。

入射核破砕反応において約-25%、 $^{12}\text{C}$ 荷電交換反応では $\text{CH}_2$ 標的の場合約+10%の偏極ビームが得られた [1]。とりわけ後者においては、 $p(^{12}\text{C}, ^{12}\text{N})n$ 反応が高偏極かつ高収量に寄与し、狭い運動量幅をもつ偏極 $^{12}\text{N}$ ビームが得られることを示した (図1)。

#### 2-2. 入射核破砕反応によるスピン偏極 $^{8,9}\text{Li}$ 生成

Liイオン電池材料中のLiイオン拡散係数の測定に有効な $\beta$ -NMRプローブ核として注目している、 $^8\text{Li}$  ( $I^\pi = 2^+$ ,  $T_{1/2} = 838$  ms) および  $^9\text{Li}$  ( $I^\pi = 3/2^-$ ,  $T_{1/2} = 178$  ms) の、入射核破砕反応による偏極ビーム生成テストを行った。その結果、図2に示すように偏極の運動量と角度に対する依存性は、定性的にはよく知られている kinematical model [2,3] を再現しているように見える。 $^8\text{Li}$  および  $^9\text{Li}$  共に約-5%の偏極が、相対運動量106%付近、出射角度2°以上の領域で得られた。

### 今年度の研究内容

本稿執筆の時点では、今年度のマシンタイム遂行前であるため実験計画について述べる。

#### 3-1. $^{10}\text{B}$ および $^{12}\text{C}$ ビームによるスピン偏極 $^{8,9}\text{Li}$ 生成

スピン偏極 $^{8,9}\text{Li}$ の生成条件の最適化を図るため、HIMACで供給可能な $^{10}\text{B}$ および $^{12}\text{C}$ からのスピン偏極 $^{8,9}\text{Li}$ ビーム生成テストを行う。昨年度の $^{11}\text{B}$ の入射核破砕反応による結果と比較して、



figure of merit が最も高くなる条件を決定する予定である。 $^{10}\text{B}$  ビームによる  $^9\text{Li}$  の生成反応に関しては、核子ピックアップを伴うため、大きなスピンの偏極が得られる可能性がある。

実験は SB2 コースを用いて行う。70A MeV に加速した  $^{10}\text{B}$  および  $^{12}\text{C}$  ビームを Be ターゲットに照射し、得られた  $^8,9\text{Li}$  核を二次ビームとして分離し、運動量と出射角度を変えながら  $^8\text{Li}$  および  $^9\text{Li}$  の偏極度を測定する。偏極測定は、第三焦点に設置した  $\beta$ -NMR 装置を用いて行う。 $^8,9\text{Li}$  を静磁場中に置かれた Pt 箔試料中に植え込み、放出された  $\beta$  線を、偏極方向に対して上下に設置した 3 連のプラスチックカウンターテレスコープにより検出する。NMR によって引き起こされた偏極変化を、 $\beta$  線計数の非対称度を指標として観測し、核反応により得られた  $^8,9\text{Li}$  の偏極量を求める。

### 3-2. transient field 法による偏極 $^{58}\text{Cu}$ 生成

磁化した磁性体内の偏極電子スピンを利用し、超微細相互作用を通じて核スピン偏極へと移行させる、transient field 法を適用し、短寿命核  $^{58}\text{Cu}$  ( $I^\pi = 1^+$ ,  $T_{1/2} = 3.2$  s) の核スピン偏極を生成するための実験 2011 年度から試みている。500A MeV に加速した  $^{58}\text{Ni}$  の荷電交換反応により、ベータ線計数にして約 100 cps と高い収量の  $^{58}\text{Cu}$  が得られている。これを減速して磁性体を通過させた後の  $^{58}\text{Cu}$  の偏極測定を行う。これまでに有意な偏極は観測されていない。2012 年度には水素アニールと電解研磨処理を施し磁性体表面の酸化膜をできるだけ除去したが結果は同様であった。偏極が観測されなかった原因としては、磁性体表面の酸化膜からの無偏極電子捕獲と、捕獲電子軌道の励起準位へのフィードが考えられる。前者については、核子当たり数十 MeV の  $\text{Cu}^{29+}$  イオンの鉄中での電子捕獲の平均自由行程は約  $1 \mu\text{m}$  であるのに対して、酸化膜がそれよりも厚いことは考えにくい。後者については、磁性体から電子捕獲した  $^{58}\text{Cu}$  イオン中の電子が偏極を保持したまま基底状態 (1s) にフィードされれば、超微細場は  $10^5$  T のオーダーになる。1 T の静磁場下でも電子スピン—核スピンのデカップリングは問題にならないため、核偏極へと移行することが期待できる。しかし、励起準位を経由する場合は、中間準位での超微細相互作用が偏極移行に大きく寄与するかもしれない。この場合超微細場は小さくなり、我々が採用した 0.4-1 T の静磁場下においてはデカップリングにより核偏極への移行が妨げられている可能性がある。

2013 年度は図 3 のように装置を改良する。ポイントは、磁性体を NMR 用磁石から分離し、独立に外部磁場をかけられるようにすることである。これにより、捕獲電子スピンと核スピンの磁性体の磁化と飛行中の偏極保持のためには、0.1 T 以下

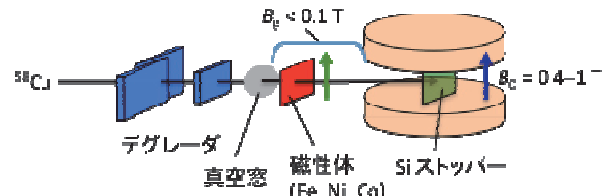


図 3. Transient Field 法による  $^{58}\text{Cu}$  スピン偏極生成装置概略図。

の低磁場で十分であると思われる。ビームエネルギーおよび保持磁場をパラメータとして偏極観測を目指す。

### 参考文献

- [1] M. Mihara et al., *Hyperfine Interactions* 220 (2013) 83.
- [2] K. Asahi et al., *Phys. Lett. B*251 (1990) 488.
- [3] K. Matsuta et al., *Phys. Lett. B*281 (1998) 214.

- a. 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- b. 新潟大学 RI センター (RI Center, Niigata Univ.)
- c. 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- d. 東京理科大学 (Tokyo Univ. Science)
- e. 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- f. 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- g. 高エネルギー加速器研究機構 (KEK)
- h. 東京工業大学 (Tokyo Institute of Technology)
- i. 国際基督教大学 (ICU)
- j. 豊田中央研究所 (Toyota Central R&D Labs., INC.)
- k. 放射線医学総合研究所 (NIRS)

# 粒子線CTのためのシリコンストリップ検出器の開発 Development of silicon micro strip detector for proton computed tomography (12H291)

泉川卓司<sup>a</sup>、皿谷有一<sup>b</sup>、川崎健夫<sup>b</sup>、後藤淳<sup>a</sup>、佐藤友哉<sup>b</sup>、須田英雄<sup>b</sup>、福田茂一<sup>c</sup>  
T. Izumikawa<sup>a</sup>, Y. Saraya<sup>b</sup>, T. Kawasaki<sup>b</sup>, J. Goto<sup>a</sup>,  
T. Sato<sup>b</sup>, H. Suda<sup>b</sup> and S. Fukuda<sup>c</sup>

## Abstract

The purpose of this study is to develop a small detection apparatus for proton computed tomography. Silicon micro strip detectors (SSD) were used to obtain the proton track. Two sets of the X- and Y-strip detectors were each placed behind and ahead of the object. The residual proton energy was measured by the NaI(Tl) detector. This year, we measured the electron density of PMMA and Polyethylene objects precisely.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

粒子線治療の際にはX線による画像診断により腫瘍の位置や物質密度を測定して、治療の際に与える放射線量を決定している。しかしながら、粒子線とX線では人体や物質との相互作用が異なるため、X線CT値から推定された線量分布には数パーセントの不定性が残ってしまう。そこで、X線ではなく粒子線を用いて電子密度を直接に測定できれば、この不定性が取り除かれることから、より精度の高い線量分布予測が可能となり、より適切な治療計画を策定することができる。このような観点から、粒子線を用いた断層写真に関する研究は、1988年に筑波大グループによりKEK陽子線加速器を用いて行われて以来、放医研も含めて世界各地でなされている。

本研究の目的は小型の粒子線CTの開発研究であるが、粒子の位置検出器として、シリコンストリップ検出器を用いている点に特徴を持つ。近年のシリコンストリップ検出器の技術・性能向上はめざましいものがあり、従来の位置検出器を用いた試みに比べて、コンパクトで位置分解能の優れた装置の開発が可能である。また、シリコンストリップ検出器を複数枚用いて、測定対象物の前方と後方の粒子軌跡を完全に追跡すると

ころも本研究の特徴の一つである。

## 2. 前年度までに得られている結果

これまでに開発してきた検出システムについて概説する(図1参照)。90度の角度で交差させたX方向用とY方向用のストリップ検出器の組を一組として、被写体の前方に2組、後方にも2組を配置し、被写体前後での粒子線の軌跡を正確に測定し、最後部に置かれたNaI検出器により粒子のエネルギーを測定する。これら粒子の軌跡とエネルギーの情報から粒子線透過像を得ることができる。シリコンストリップ検出器は、大きさ9cm×9cm、厚さ400μm、ストリップ間距離は約228μmピッチの物を使用した。但し、データ収集回路の単純化・高速化のために、使用領域は約4.5cm×1.5cmに制限、また、信号の読み出しは1本飛ばしに行った(すなわち456μmピッチで読み出した)。各ストリップの信号読み出しはIdea社製読み出しASICを用いた自作インターフェースを介して、一般的なPC用AD変換ボードにて行った。

粒子線検出のトリガー検出器としてストリップ検出器の最前方と最後方に厚さ3mmのプラスチックシンチレータを配置した。最後方にNaI(Tl)検出器を配置した。NaI(Tl)シンチレータは3"×φ3"の大きさの物を用いた。加速粒子は陽子線160MeV、およそ1~2kppsのビーム強度であった。

前年度の実験では、図2に示す様な5mm幅の階段状のポリエチレン製の被写体の2次元画像を撮影した。本装置では被写体の上流側と下流側の陽子線の軌跡を独立して測定することが出来ることを利用して、上下流の軌跡の交点(または再近接点の中心)を構成画像の座標として採用する解析方法を試みた。その結果、これまでの粒子線画像実験にあるような上流側だけの位置情報で画像構成する場合に比べて、画像の解像度

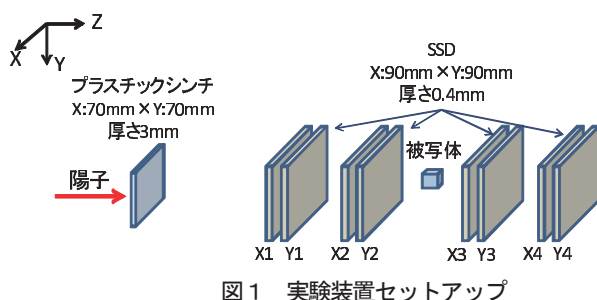


図1 実験装置セットアップ

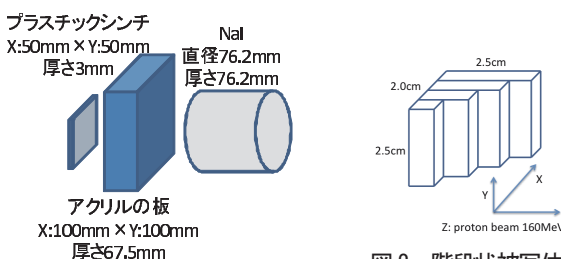


図2 階段状被写体

が大幅に向上することが確認された (図 3 (a)と(b))。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

今年度は電子密度分解能を調べるために、電子密度の似通った物質 (アクリルとポリエチレン) を用いた実験を行った。ビーム条件は昨年度と同じく陽子線 160MeV、およそ 1~2 kpps のビーム強度である。アクリルとポリエチレンの厚さはどちらも 10mm である。

図 4 に上流側の X 座標を横軸、陽子の残余エネルギーを縦軸とした相関図を示す。0<x<10mm 付近が物質無し、10<x<22mm 付近がポリエチレン、22<x<35mm 付近がポリエチレンとアクリルを重ねた領域、35<x<40mm 付近がアクリル 10mm のみを配置した領域である。測定結果をポリエチレンの電子数で規格化して解析したところ、アクリルの電子数を 0.2%の精度で再現することが出来、十分な密度分解能を持つことが分かった。

空間分解能の向上のために新たな画像構成の方法を試みた。すなわち、上流側下流側の軌跡を被写体のビーム軸方向の中間面まで外挿し、上流側軌跡との中間面との交点と下流側のそれとの中点を画像構成点とする方法である (図 3 (c))。この方法では空間分解能は(b)の場合よりも向上している。小さな被写体であるから可能な方法だと思われるが、分解能向上のヒントになるものと考えている。これらの方法での空間分解能を数値的に見るために、空気と被写体の境界を誤差関数で解析すると、境界部のぼやけの広がりを示すパラメーター  $\sigma$  は、a では約 1mm、b では約 0.45mm、c では約 0.33mm であった。

次年度にはさらに統計を上げた測定を行いたい、問題となっているのは、現状のデータ収集システムの計数速度が約 200Hz と低速なことである。現在、計数率を向上させるため、低速である原因となっている 128ch のマルチプレクサ回路を通した AD 変換を廃し、各ストリップをダイレクトに読み出す高速化したシス

テムを構築中である。

その他、水、骨、脳など異なる物質のイオン化ポテンシャルの違いの電子数密度導出に対する影響を見積もるために、モンテカルロシミュレーションを行った。同じイオン化ポテンシャルの値を用いても、電子数密度は 1~2%程度以下の精度で再現できることが分かった。

- a. 新潟大学アイソトープ総合センター
- b. 新潟大学大学院自然科学研究科
- c. 放射線医学総合研究所

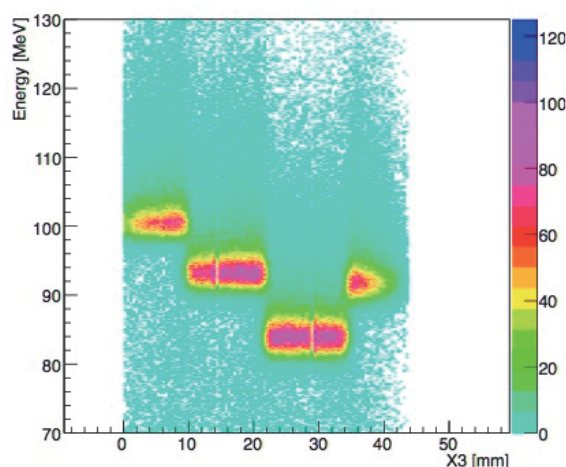


図 4 アクリル 10mm、ポリエチレン 10mm 通過後の残余エネルギー

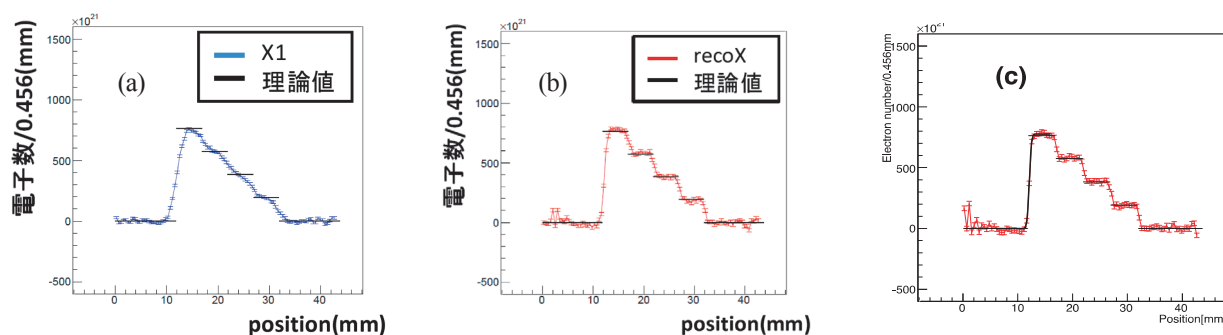


図 3 1次元電子数分布。(a) 被写体前方の位置情報だけを用いた場合。(b) 前方、後方の交点を位置座標とした場合。(c) 上流側下流側軌跡を被写体中間面まで外挿し、中間面とそれぞれの交点の中点を位置座標とした場合。

宇宙ステーション曝露部で使用する光検出器読出用集積回路の重粒子線による影響  
Effect of Heavy Ion Beams on the Readout Devices of the Photo Detectors  
Used at ISS Exposure Facility  
(12H295)

川崎賀也<sup>a</sup>、滝澤慶之<sup>a</sup>、梶野文義<sup>b</sup>、内堀幸夫<sup>c</sup>、北村尚<sup>c</sup>

Y. Kawasaki<sup>a</sup>, Y. Takizawa<sup>a</sup>, F. Kajino<sup>b</sup>, Y. Uchihori<sup>c</sup> and H. Kitamura<sup>c</sup>

Abstract

The Extreme Universe Space Observatory on JEM/EF (JEM-EUSO) is a space mission to study extremely high-energy cosmic rays. The JEM-EUSO instrument is a wide-angle refractive telescope in the near-ultraviolet wavelength region which will be mounted to the International Space Station. The focal surface detector is made of more than 6,000 multi-anode photomultipliers (MAPMTs). We are developing the Front-End ASIC for the readout of 64-channel MAPMTs. It has 64 inputs dedicated to each single anode of one MAPMT. The photon counting is carried out independently for each one of the 64 channels. The output of the photon counting discriminators is processed by the digital part of the ASIC composed of a set of counters. We tested the first version of this chip using 400MeV/u Xe beam, and a few error was found at digital part while the beam irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、JEM-EUSO(Extreme Universe Space Observatory onboard JEM)実験(文献 A, 図 1)の一環で、JEM-EUSO 実験で使用する予定の電子部品のシングル・イベント効果の確認である。

JEM-EUSO 実験は、口径約 2.5 m で約 60 度の視野を持つ超広視野望遠鏡で、高度約 400 km の軌道上の国際宇宙ステーションから、 $10^{20}$ eV を超える極限エネルギー宇宙線を観測する。宇宙から観測することにより、飛躍的に大きな有効面積を実現する。この高い統計精度は、荷電粒子による新しい天文学を創出し、極限エネルギー宇宙線の起源を解き明かす。超高エネルギー宇宙線は、大気を通過する際、大気分子を励起し紫外領域で発光させる。この発光を光子計数しながら撮像を行うことで、その宇宙線のエ

ネルギーと到来方向を知ることができる。現在、2017 年以降打ち上げに向けて、観測器の詳細設計が行われている。打ち上げ後の観測期間は、3+2 年を予定している。

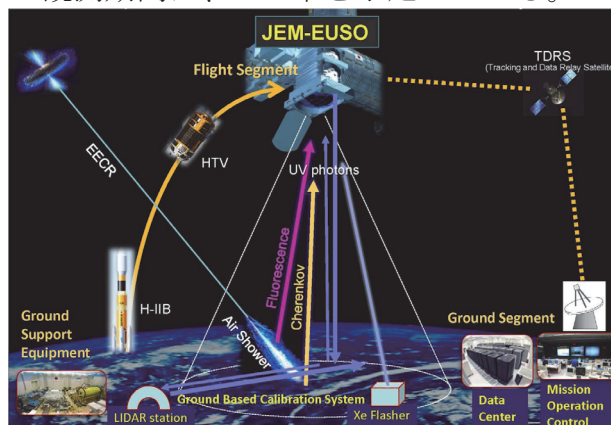


図 1. JEM-EUSO 概念図

JEM-EUSO 実験で用いる望遠鏡は、 $\pm 30$  度の広視野を約 0.1 度の角度分解能で観測するために、焦点面に約 30 万画素の光検出器を持つ。また、光速で進展する宇宙線空気シャワーを観測するために、 $2.5 \mu$  秒の時間分解能で光子計数撮像を行う。そこで、超低消費電力の前置処理用専用集積回路(フロントエンド ASIC; 文献 B, 図 2)を開発している。望遠鏡全体では、約 6000 個の ASIC を用いることになり、その信頼性の確保は、非常に重要である。

シングル・イベント現象は、宇宙環境に存在する高 LET 粒子である重イオンによって起こる単発的な現象であり、アップセット、ラッチアップなどの誤作動を引き起こし、観測に支障をきたす可能性が高い。我々の使用する ASIC には DAC やカウンタなどのデジタル素子が搭載されており、メモリやシフトレジスタにおけるアップセット現象が危惧される。このように新しい部品に対して、その信頼性を確固たるものとし、将来の JEM-EUSO 実験の成功をサポートす

るために、本研究を行う。

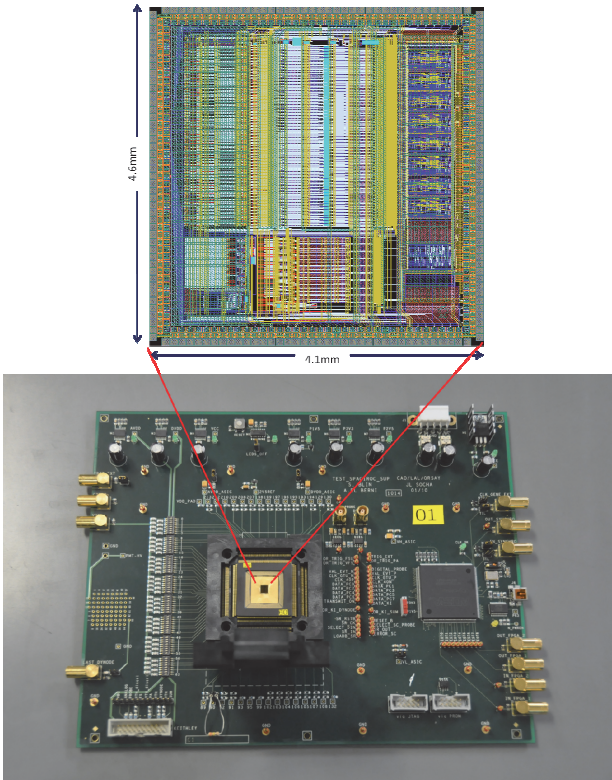


図 2. ASIC テストボード

## 2. 昨年度までに得られている結果

昨年度には、500MeV/u の Fe ビームによるシングル・イベント効果の確認試験を行った。軌道上での約 6 年相当分の照射の間、ASIC は正常に動作し続け、デジタル回路の誤動作は確認できなかった。

## 3. 今年度の研究内容

昨年度に続き、重イオンビームによる ASIC のシングル・イベント効果の確認試験を行う。昨年度は ASIC のベアチップに照射していたが、今年度はプラスチックパッケージ、及びセラミックパッケージに収めた状態で照射を行う。また、ビーム種もより LET 値が大きい 400MeV/u の Xe ビームを照射する。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

ASIC に対して、400MeV/u の Xe ビームによるシングル・イベント効果の確認試験を行った(図 3)。ビーム照射中に ASIC を動作させ、DAC の出力電圧、光子計数カウンタの出力、消費電力を監視した。

表 1 に各照射サンプルに対する照射時間とデジタル回路の誤作動数を示す。

表 1 : ASIC への照射時間と誤作動数

パッケージ	ASIC 番号	照射時間 (分)	誤作動数
プラスチック	71	60	0
	70	60	0
	69	47	1
	68	96	1
セラミック	07	60	6
	10	63	9

プラスチックパッケージの ASIC に対しては、4 個の ASIC に対して計 233 分の照射を行い、その間 2 回のデジタル回路の誤作動を確認した。セラミックパッケージの ASIC に対しては、2 個の ASIC に対して、計 123 分の照射を行い、その間 15 回のデジタル回路の誤作動を確認した。この誤作動は、全てカウンタ出力値の異常で、DAC の動作や消費電流値に異常は無かった。

今回のビーム照射は 1 時間当たり  $1.2 \times 10^9 \text{ ions/cm}^2$  で、軌道上での約 4 年分に相当するもので、この程度の頻度での異常は問題が無いと考える。



図 3. ビームライン上の ASIC テストボード

## 参考文献

- (A) “The JEM-EUSO mission,” Y.Takahashi et al., *New Journal of Physics*, 11, p-065009 (2009)
- (B) “SPACIROC: a rad-hard front-end readout chip for the JEM-EUSO telescope”, S.Ahmad, P.Barrillon, S.Blin-Bondil, S.Dagoret-Campagne, C.de La Taille, F.Dulucq, Y.Kawasaki and I.Hirokazu, *Journal of Instrumentation*, 5, C12012, 2010

- a. 理化学研究所
- b. 甲南大理工
- c. 放医研

RI ビーム飛行時間検出器の開発  
Development of time of flight detectors for RI beams  
(12H296)

長江大輔<sup>a</sup>、阿部康志<sup>a</sup>、岡田俊祐<sup>a</sup>、山口貴之<sup>b</sup>、石橋 陽子<sup>a</sup>、斉藤 祐多<sup>a</sup>、稲葉 成紀<sup>a</sup>、  
沢畑克樹<sup>a</sup>、小沢顕<sup>a</sup>、鈴木健<sup>b</sup>、河野準平<sup>b</sup>、山木さやか<sup>b</sup>、松永達<sup>b</sup>、榎本彩乃<sup>b</sup>、  
大甕舜一朗<sup>b</sup>、竹内勇貴<sup>b</sup>、北川敦志<sup>c</sup>、佐藤眞二<sup>c</sup>

D. Nagae<sup>a</sup>, Y. Abe<sup>a</sup>, S. Okada<sup>a</sup>, T. Yamaguchi<sup>b</sup>, Y. Ishibashi<sup>a</sup>, Y. Saito<sup>a</sup>, N. Inaba<sup>a</sup>,  
K. Sawahata<sup>a</sup>, A. Ozawa<sup>a</sup>, T. Suzuki<sup>b</sup>, J. Kouno<sup>b</sup>, S. Yamaki<sup>b</sup>, S. Matsunaga<sup>b</sup>,  
A. Enomoto<sup>b</sup>, S. Ohmika<sup>b</sup>, Y. Takeuchi<sup>b</sup>, A. Kitagawa<sup>c</sup>, and S. Sato<sup>c</sup>

Abstract

We are developing time of flight detectors used for RIEKN rare RI ring. In this year, we developed several detectors. Properties of these detectors were measured using Kr beam at  $E = 200$  A MeV and secondary beam produced using Fe beam at  $E = 500$  A MeV and Be target.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理化学研究所、RI ビームファクトリー[1]において稀少 RI を蓄積し、質量測定を行う為の「稀少 RI リング」[2]の開発が進行中である。質量測定は等時性磁場を利用した Isochronous Mass Spectrometry [3]を用いる。稀少 RI リングでは入射前と出射後の時間差の計測と稀少 RI リング上流での稀少 RI の速度を計測することにより、質量を決定する。その為、入射前の時間情報を取得する飛行時間スタート検出器はエネルギーロスが小さく、荷電状態が変化しないことが望ましい。加えて入射前のビームはサイズが大きいので大面積の有効領域が必要である。また質量を  $10^{-6}$  以下の誤差で決定することを考慮すると時間差測定用の検出器の時間分解能は  $\sigma = 100$  ps 以下が必要であり、速度は  $10^{-4}$  以下の誤差で決定する必要がある。以上の要請を満たすような稀少 RI リングで使用する数種の検出器開発を進めている。

2. 昨年度までに得られている結果

Kr 200 A MeV、Fe 500 A MeV からの二次ビームを用いて下記の検出器について時間分解可能、検出効率等の測定を行った。得られた結果は下記の通り。

①BE-MCP：比較的重いビームにおいての使用を目的としたスタート検出器（ビームが炭素薄膜を通過する際に放出される電子を電磁場(B, E)で制御しMCPへ導くTOF検出器；電場勾配の一様性が良くなるように検出器開口部分にAu+Wワイヤー( $\phi 12\mu\text{m}$ 、1mm ピッチ)を張った際の性能評価を行った。得られた時間分解能は $\sigma = 150$  ps, 検出効率は $\varepsilon = 38\%$ 。時間分解能、検出効率ともに目標に達しておらず、改良が必要である。  
②0.1mm<sup>t</sup>Pla：比較的軽いビームにおいての使用を目的としたスタート検出器（厚さ0.1mmのプラスチックシンチレーター+フィッシュテール型ライトガイド）； $\sigma = 57$  ps,  $\varepsilon = 100.0\%$ 。0.1mmのプラスチックシンチレーターでも十分な性能が得られることを示唆する結果が得られた。全体のジオメトリーを稀少 RI リング仕様に合わせて合わせる必要がある。  
③E-MCP：リング中でのビームの振る舞いの観測を目的とした検出器（炭素薄膜から放出される電子を電場(E)のみでMCPへ導く）； $\sigma = 350$  ps,  $\varepsilon = 78\%$ 。目標を満たしているが理研 GARIS で用いられている同様の検出器を考慮すると更なる改善が見込める。  
④チェレンコフ：ラディエーターからのチェレンコフ光を利用した速度測定用検出器； $\sigma \sim 455$  ps,  $\varepsilon \sim 30\%$ 。ラディエーターの種類の違いにより速度分解能、検出効率に大きな違いがあり調査が必要と分かった。

3. 今年度の研究内容

各検出器の特性を Kr 200 A MeV、Fe 500 A MeV からの二次ビームを用いて行った。

各検出器の改良は以下の通り。

①BE-MCP において磁場分布の一様性が良くなるように補助コイルを取り付けた。最大 6.0%の磁場のずれが 2.5%まで減少した。また電場分布一様性のさらなる向上を目指し、時間分解能の MCP 位置依存性を測定した。測定は電場勾配 60 V/mm、磁場は約 40 Gauss で測定を行った。②0.1mm<sup>4</sup>Pla では稀少 RI リング仕様のジオメトリーにおいて 0.1 mm のプラスチックシンチレーターでの性能評価を行った。③E-MCP では細かなジオメトリーの修正を加え、電場の一様性の改善を図った際の性能評価を行った。④チェレンコフでは二種類のラディエーター (TAFD30、TAFD40) に対し、チェレンコフ光の分布幅の測定を行い、速度分解能、検出効率を導出した。TAFD40 には 400±10 nm、TAFD30 には 400±40 nm の波長フィルターを用いた。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

①EB-MCP：補助コイルの効果のみでは以前の結果と大きく変わらないことから磁場の一様性改善のみでは時間分解能向上に効果がないこと示唆される。一方、二次電子飛行時間の出射位置依存性では最大のズレが 100 ps 程度に改善した。また MCP 位置を調整するとこれまでより時間分解能が 4%向上した。②0.1mm<sup>4</sup>Pla：稀少 RI リング仕様のジオメトリーでも十分な時間分解能、検出効率 ( $\sigma = 60$  ps,  $\varepsilon \sim 100\%$ ) が得られた。③E-MCP：時間分解能は前年度の結果に比べ、200 ps 程度改善し、130ps 程度となった。この時間分解能を考慮すると稀少 RI リング中での周回時間の測定から質量を  $10^{-4}$  程度の誤差で決定できることが分かった。また検出効率 70%を得られているので、周回数を十分測定できることが示された。④チェレンコフ：TAFD30 ラディエーターでは検出効率  $\varepsilon \sim 100\%$  が得られたが、TAFD40 ラディエーターでは検出効率が低かった。また速度分解能は TAFD30 では広がって見えるが、TAFD40 では  $\Delta\beta/\beta \sim 4 \times 10^{-3}$  が得られた。これらの結果は用いた波長フィルターに依存していることが考えられる。400±40 nm の波長フィルターと

TAFD30 の組み合わせの結果から飛行時間の選択は 2%幅で可能であり、<sup>78</sup>Ni の質量測定を想定すると十分に他の生成物との分離が可能であることが分かった。

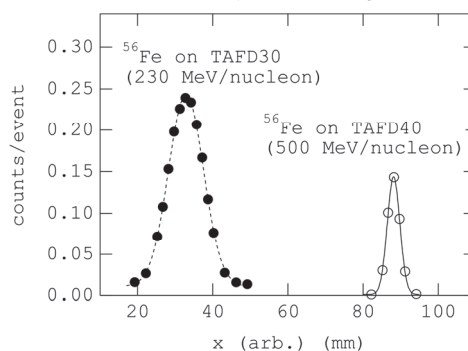


図1 チェレンコフ速度分解能  
横軸 x がチェレンコフ光の放出角度に対応している。

#### 5. 今後の予定

①EB-MCPは、GSI/ESRで稼働している同様の検出器と比較して、時間分解能、検出効率の点で劣っている。過去に電場の大きさが時間分解能に効く結果が得られているので、電場の増強 (付随して磁場の増強) を図る。磁場の一様性を上げるようにヨーク形状の改良、補助コイルの増設を行い、性能を評価する。②0.1mm<sup>4</sup>Pla、③E-MCPは今回の測定から十分な性能を所持していることが分かったので実機を製作し、その性能評価を行う。④チェレンコフではラディエーターの種類を変え、速度測定のためのチェレンコフカウンターとしての再テストを行う。

#### 参考文献

- [1] Y. Yano, NIM B 261, 1009 (2007).
- [2] A. Ozawa et al., Prog. Theor. Exp. Phys. 2012, 03C009 (2012).
- [3] M. Hausmann et al., NIM A 446, 569 (2000).

- 筑波大学 数理物質科学研究科
- 埼玉大 理工学研究科
- 放医研

# LET 依存性のないゲル線量計の開発 Development of no quenching 3D gel dosimeter about LET dependence (12H297)

前山拓哉<sup>a</sup>, 福西暢尚<sup>a</sup>, 石川顕一<sup>b,c,d</sup>, 深作和明<sup>b,e</sup>, 古田琢哉<sup>b,f\*</sup>,  
高木周<sup>b,g</sup>, 野田茂穂<sup>b</sup>, 姫野龍太郎<sup>b</sup>, 福田茂一<sup>h</sup>

T. Maeyama<sup>a</sup>, N. Fukunishi<sup>a</sup>, K. L. Ishikawa<sup>b,c,d</sup>, K. Fukasaku<sup>b,e</sup>, T. Furuta<sup>b,f\*</sup>,  
S. Takagi<sup>b,g</sup>, S. Noda<sup>b</sup>, R. Himeno<sup>b</sup>, S. Fukuda<sup>h</sup>

## Abstract

We report a new magnetic resonance imaging based nanocomposite Fricke gel dosimeter system, which is free from two main drawbacks of conventional Fricke gel dosimeters, namely, the diffusion of the radiation products and the linear-energy-transfer dependence of the radiation sensitivity when used for ion beams.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

ゲル線量計は線量に応じて反応する放射線感受性化合物をゲル中に分散させることで固定化し、反応後の生成物の分布を MRI 等で読み出すことにより三次元線量分布を測定出来るため、放射線治療で計画される三次元線量分布の検証ツールとして利用が期待される。一方、既存の全てのゲル線量計の感度が放射線の線質(重粒子線の場合はイオン種、イオン速度に依存して決まる)に依存して変化するため、得られたシグナル強度から直接線量を評価することができない。この問題を解決するため、線量応答が LET に依存しない新規のゲル線量計の開発を目指す。

## 2. 昨年度までに得られている結果

水溶液線量計をゲル媒体に混ぜることで作られるゲル線量計には照射後に生じる生成物が時間と共に拡散する問題があったが、我々の研究グループはゲル線量計にナノサイズの粘土を添加することで生成物の拡散抑制に成功した[1]。このナノクレイ添加ゲルに反応機構の明らかになっている水溶液線量計を加えることによるゲル線量計の改良を進めている。昨年度は水溶液線量計として線量応答が LET にほぼ依存しない放射線誘起還元反応型のニクロム酸水溶液線量計に着目し、このニクロム酸水溶液線量計をナノクレイ添加ゲルに混ぜたナノクレイ添加ニクロム酸ゲル線量計(NC-DCG)の重粒子線に対する特性評価を進めた。結果、この NC-DCG は水溶液で示す特性と異なり、添加しているゲル化合物により反応機構が変化し、LET 依存性を示すことが明らかとなった[2]。このため、ゲル線量計の開発には混合する水溶液線量計に対する有機物の添加効果を考慮した追究が必要であり、LET 依存性がすでに報告されているフリッケ水溶液線量計においてもゲル化剤の影響を考慮し、詳細に特性を評価する必要がでてきた。

## 3. 今年度の研究内容 [3][4]

脱気したナノコンポジットフリッケゲル線量計(NC-FG)を調製し、炭素線照射時の線量応答を評価

した。NC-FG は 1 wt% のナノクレイ(合成ヘクトライト、商品名 Laponite XLG: Rockwood Ltd.)、3 wt% ゼラチン(300 Bloom/porcine skin, Sigma-Aldrich)、1 mM 硫酸第二鉄アンモニウム、50 mM 過塩素酸からなる。N<sub>2</sub>O ガスを 30 分間バブリングし超純水中の溶存酸素を除去し、この超純水を攪拌しながらそこにゼラチンと Laponite XLG を加え、加熱して溶解させることにより一様な分散状態とし、その後、5wt% のフリッケ水溶液のストック溶液を液体状の NCgel に加えて混合することで NC-FG を調製した。できた NC-FG はパイレックス製の比色管に封入し、冷蔵保存し調製から一日後に照射実験に用いた。入射ビームは核子あたり 290 MeV のエネルギーに加速した炭素 <sup>12</sup>C<sup>6+</sup> を用い、比色管の底を入射面とし、照射を行った。サンプルの測定には 1.5 T MRI (Intera Achieva Nova Dual, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を用い、turbo Mixed シーケンスからサンプルの緩和速度  $R_1 (=1/T_1)$  を評価した。測定条件は TR = 2260 ms, TE<sub>1</sub> = 19 ms TE<sub>2</sub> = 100 ms, TI = 500ms, ETL = 6, pixel spacing = 0.78 mm である。NC-FG は照射から 3 日後と 9 日後に MRI 測定を行った。

## 4. 今年度の研究成果と解析結果

200 Gy (<sup>12</sup>C<sup>6+</sup> 290 MeV/u) 照射後の NC-FG 線量計の  $R_1 (1/T_1)$  分布を図 1 に示す。140 mm 近辺で非シャープな分布を持つことが分かる。また、右端の黒領域はキャップからの酸素の混入による鉄の自動酸化の影響である。同様に 400、600、800 Gy 照射時の  $R_1$  の増加分( $R_1 - R_1(0)$ )を図 2 に示す。 $R_1(0)$  には各々のサンプルのピーク後の線量寄与がほとんど無い領域(190 mm 付近)を用いている。入射表面の線量で 200 Gy 照射から 800 Gy と線量が増加した場合もシャープな分布を示していることを確認でき、各位置における  $R_1$  の入射表面線量に対する線形性( $\delta R_1$ )を評価し電離箱測定から得られる線量分布と比較した(図 3)。ここで、 $\delta R_1$  分布と線量分布はともに表面付近(5cm - 10cm)の値を規格化して表示し、 $\delta R_1$  分布のピーク位置は線量分布のピーク位置に合わせて表示してある。一般的に LET が増加することによる化学線量計(ポリマーゲル線量計やフリッケ水溶液線量計)の感度低下のため、図 3 の物理線量分布が示すピークに対して半分から 3 分の 1 以下のピークしか示さない。これに対して、図 3 の NC-FG の  $\delta R_1$  分布は線量分布と同じように高いピークを示しており、NC-FG の感度が LET 増加によってほとんど変化しないことを示している。フリッケ水溶液線量計と異なり LET 依存性が抑制される様子を示す NC-FG の



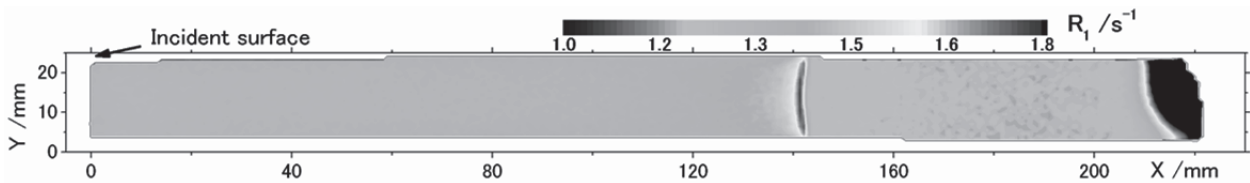
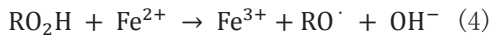
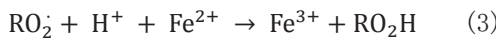
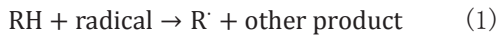


Fig 1.  $R_1$  distribution after  $^{12}\text{C}^{6+}$  290 MeV/u irradiation

詳細な反応メカニズムの評価は今後精査する必要があるが、現状考えられるメカニズムとして以下を推測している。

フリッケ水溶液線量計と異なりフリッケゲル線量計ではゼラチンなどのゲル化剤(RH)が、 $\text{Fe}^{2+}$ の濃度に対して十分大きいため、以下反応が主に進行することが明らかになっている。



ここで、鉄の酸化反応には酸素が必要不可欠であるため、フリッケゲル線量計を脱気した場合、鉄の酸化反応はほとんど進行しないと考えられる。一方、水の放射線分解の過程で LET が増加していくに従い、酸素分子の生成量が増加していくことが知られているが、この LET 増加により生成する酸素は鉄の酸化反応を促進に寄与すると考えられる。つまり、LET 増加に従いラジカルの量が減少し、フリッケゲル線量計の感度は低下するが、これを LET 増加に従う酸素の生成がフリッケゲル線量計の感度を増加させることにより、最終的な鉄の酸化量を LET に非依存にしていると考えられる。

#### 5 まとめ・今後の予定

本研究では炭素線 290MeV/u を用い NC-FG の重粒子線特性を MRI 測定により評価した。結果、NC-FG はこれまでのフリッケゲル線量計の問題であった照射後の生成物の拡散と LET 増加に起因する感度の低下が抑制された結果を示した。後者の LET 依存性が抑制された線量計はフリッケゲル線量計のみならず、その他すべてのゲル線量計並びに、固体線量計（フィルム線量計、シンチレータ、半導体線量計など）において唯一のものであり、初めて炭素線に対する 3 次元物理線量分布の直接測定を可能にする線量計である。フリッケゲル線量計に 1wt% と少量のナノクレイ添加とガス置換をすることで劇的に特性を改良できたメカニズムとして、酸素を必要とする鉄の酸化反応を起因とした酸素増感特性が LET 依存性を抑制すると推測している。今後はより詳細なメカニズムや LET 依存性を調べる予定である。

#### 参考文献

[1] Maeyama, T., et al., IFMBE Proc., 2012. 39: p. 1183-1186.

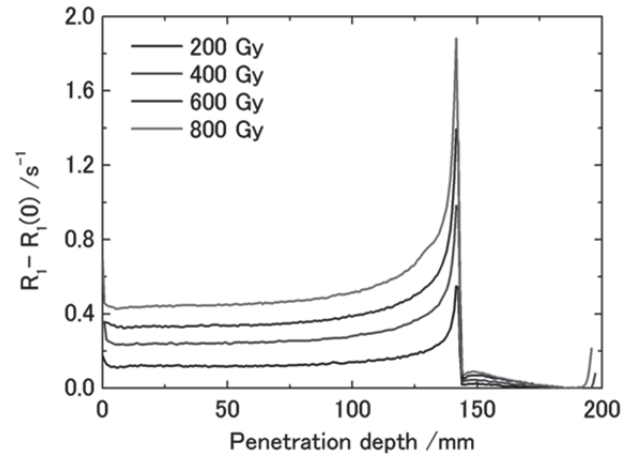


Fig.2  $R_1-R_1(0)$  distribution in the NC-FG dosimeters after irradiation with  $^{12}\text{C}^{6+}$  290 MeV/u

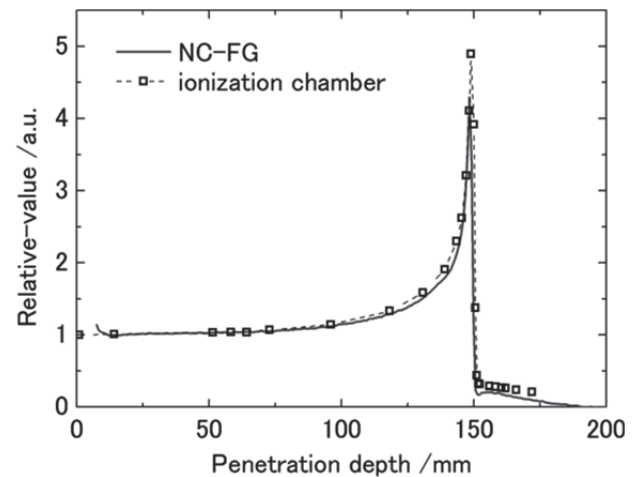


Fig.3 Comparison between the  $\delta R_1$  distribution of NC-FG and physical dose distribution measured with ionization chamber.

[2] Maeyama, T., et al., Journal of Physics: Conference Series, 2013. 444(1): p. 012033.

[3] Maeyama, T., et al., Radiat Phys Chem, 2014. 96(0): p. 92-96.

[4] 特願 2013-069797

a. 理研 仁科加速器研究センター

b. 理研 情報基盤センター

c. 東大院工 原子力国際

d. 東大院工 光量子科学研究センター

e. 碑文谷病院 脳神経外科

f. 原子力機構 基礎工 (\*現所属)

g. 東大院工 機械工学専攻

h. 放医研 重粒子医科学

## 二次電子放出材質の研究

### Study on Materials for Secondary Electron Emission (12H298)

東明男<sup>a</sup>, 橋本義徳<sup>b</sup>, 大澤大輔<sup>c</sup>, 白井敏之<sup>d</sup>, 野田耕司<sup>d</sup>

A. Higashi<sup>a</sup>, Y. Hashimoto<sup>b</sup>, D. Ohsawa<sup>c</sup>, T. Shirai<sup>d</sup>, K. Noda<sup>d</sup>

#### Abstract

On development and the spread of Secondary Electron Emission Monitor (SEM), it is important to search materials emitting large number of secondary electrons. Our first choice of materials is GaP because of its negative electron affinity. A setup and results of aluminum for a test are reported.

#### 1. 研究の目的とバックグラウンド

二次電子モニター (SEM) は構造の単純性と安定性が優れること、粒子ビームを準非破壊的に測定できること、他の多くのモニターとは異なり気体を用いないこと、電極間隔を短くできるので時間分解能が非常に高いこと等の利点があるが、収集電荷に限界がある。単膜あたりの二次電子放出量を増加させる開発が重要である。二次電子をより多く放出する材質の調査が本研究の目的である。

10keV 電子を入射させた場合は仕事関数が大きいほど放出電子数も大きく、全エネルギー3keV の Ar<sup>+</sup> が入射した場合は仕事関数が小さいほど放出電子数が増えるという結果が出ている<sup>1)</sup>。一方 6MeV/n の Ne<sup>10+</sup> 照射ではむしろ相関がないと考えても良い<sup>2)</sup>。金属電極を用いる限り二次電子放出率の劇的な増加は期待し難い。そこで負性電子親和力を持つ材質に着目する。

数百 keV の陽子を負性電子親和力の材質に入射させた例としてダイヤモンドがある。負性電子親和力でないとされる黒鉛に対して数倍以上の二次電子が放出されている<sup>3)</sup>。膜状の電極による場合は 6MeV/n の C<sup>6+</sup> をアモルファス窒化炭素 a-CN<sub>x</sub> に照射した例がある<sup>4)</sup>。この物質も負性電子親和力を示し、結果はアルミニウムに比して数倍の二次電子が放出される場合もあるが総量が減るなど課題が残る。

#### 2. 昨年度までに得られている結果

実験装置はかつて中エネ実験室で開発されたもの<sup>2)</sup>を用い、二次電子を放出させる電極をアルミニウ

ムと目的とする材質のそれとを交換することにより、アルミニウムに対する放出量の比を求める。昨年度最初は透過膜を用いた実験予定であったが、途中に実験経費削減が要請されたためビーム透過用の薄膜を用意する事を断念し、安価で容易に入手できる数百 μm の板により、ビームを停止させ後方に放出される二次電子の収量を測定する事にした。この方法によりファラディカップを兼ねる事が出来る。

10年以上前の実験装置であるため、経年変化と真空系の健全性を確認することから始まり、材質比較のための電極交換に際し必要な大気開放と分解さらに組み立てと再真空引きの手順やそれに要する時間短縮を模索した。その際広がったビームでの電極保護による時間短縮とバックグラウンド除去が可能な事から、最下流にビーム停止の電極板を置く方法も検討し試験した。しかし時間短縮可能でも導出精度が期待できないので、中央に試験用電極板を置きビーム停止させ、φ5mm のビームを使用した。昨年度は最終的に厚さ 500μm の Al 板を中央に置く測定を実現し、比較用のデータを収集できた。

#### 3. 今年度の研究内容

最初の検討用材質として負性電子親和力を持つアルカリ系化合物である GaP (リン化ガリウム) を採用する事にした。実験のセットアップは図 1 であるが、年度当初は昨年度から引き続き SEM 下流にアルミナ蛍光板によるプロファイルモニターがビーム調整時に挿入される様になっていた。

SEM 内部は3枚の電極がビーム軸に垂直に並べられている。両側の電極は□5cm 厚さ 1mm の銅板に□3cm の穴が開いており、厚さ 1μm のアルミニウム薄膜が張られている。モニターの上下流側はφ3cm のコリメータが取り付けられている。

最下流にプロファイルモニターがある場合、ビーム調整時の強ビームにより薄膜が破壊される事を避けるため、ビーム調整後に SEM を取り付ける必要があり、大気開放と再真空引きで時間ロスがあった。SEM 上流にもプロファイルモニターがあり、それを

用いばビーム調整時に SEM があってもビームが当たらないため、さらなる時間短縮が可能な事は分かっていたが、ビームラインに挿入できないという不具合があった。本年度最終実験時その不具合を解消できたので、この時間短縮が実現できた。

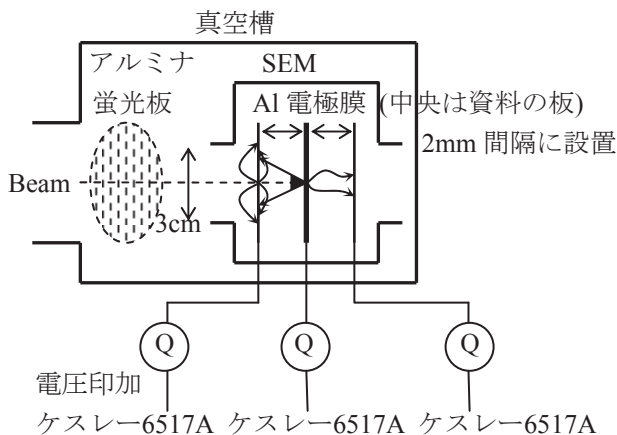


図1 本年度最終の実験時におけるセットアップ。

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

最初に用いた GaP は厚さ $280\mu\text{m}$   $\phi 50\text{mm}$  で S がドーピングされており、キャリアは電子である。これを $100\mu\text{m}$  の銅板に導電性接着剤を用い接着した。 $15\text{nA}$  の $\phi 5\text{mm}$  ペンシルビームを用いたが、GaP 表面が黒く変色した。そこで  $200\text{nA}$  の $\phi 20\text{mm}$  ビームでアッテネータ 1/3, 1/10, 1/30, 1/100 を用い、強度依存を考慮し測定した。図2は厚さ $500\mu\text{m}$  の Al 板、図3は厚さ $250\mu\text{m}$   $\phi 48\text{mm}$  で S がドーピングされた GaP、図4は厚さ $400\mu\text{m}$   $\phi 2\text{inch}$  で Zn がドーピングされキャリアが正孔となる GaP である。GaP 板は共に先と同様 $100\mu\text{m}$  の銅板に導電性接着剤を用い接着し、このビームで表面の色変化はなかった。

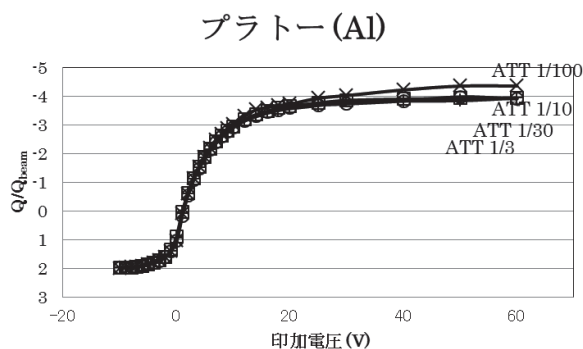


図2 厚さ $500\mu\text{m}$  の Al 板によるプラトー曲線。縦軸を上下反転させている。

プラトー (GaP S dope n-type)

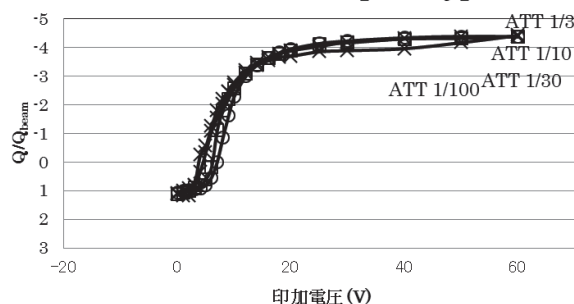


図3 厚さ $250\mu\text{m}$  で S がドーピングされた GaP 板によるプラトー曲線。縦軸を上下反転させている。

プラトー (GaP Zn dope p-type)

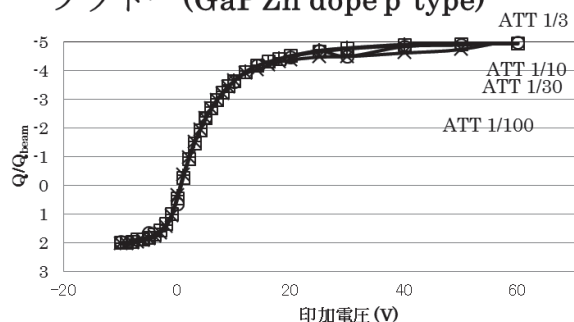


図4 厚さ $400\mu\text{m}$  で Zn がドーピングされた GaP 板によるプラトー曲線。縦軸を上下反転させている。

ここで分かる事は、GaP の場合でも Al と比べて顕著な二次電子収量の増加はなく、僅かなそれにとどまる事である。新たな材質を検討する必要がある。

他に分かる事は、S がドーピングされた電子キャリアの場合、二次電子が約  $5\text{V}$  程度の電圧を印加しないと収集できない事で、明らかに金属である Al や、Zn がドーピングされた正孔キャリアとは異なる物理機構があると思われる。なお、この測定で変化させたビーム強度での依存性はほとんどない様である。

#### 参考文献

- 1) M. Kudo, Y. Sakai, T. Ichinokawa, Applied Physics Letters, Vol. 76, (2000), pp. 3475.
- 2) Y. Sato, A. Higashi, D. Ohsawa et. al., Phys. Rev. **A61**, (2000), pp. 052901.
- 3) R. Kalish, V. Richter, E. Cheifetz, A. Zalman, and P. Yona, Appl. Phys. Lett., **73**, 46, (1998).
- 4) 勝野高志, 仁田昌二, 佐藤幸夫, 放医研ニュース No. 77, 2003年3月.

<sup>a</sup> 兵庫県立粒子線医療センター, <sup>b</sup> KEK, <sup>c</sup> 京大, <sup>d</sup> 放医研重粒子.

## HIMAC Beam Time for CRaTER (12H299)

C. Zeitlin<sup>a,1</sup>, N. Schwadron<sup>b</sup>, H. Spence<sup>b</sup>, J. Legere<sup>b</sup>, S. Smith<sup>b</sup>, A. Case<sup>c</sup>, Y. Iwata<sup>e</sup>

Contact information: 1. zeitlin@boulder.swri.edu

### Abstract

In May 2013, we performed experiments using the flight spare unit of the Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER) at HIMAC. The flight unit is aboard the LRO spacecraft, which is in lunar orbit and measures Galactic Cosmic Rays and Solar Energetic Particles. The 2013 experiment at HIMAC was intended to help us understand some of the complex physics observed by CRaTER when we study the flux of albedo protons that enter the telescope from the “nadir” direction, i.e., from the lunar surface. It is well known that albedo neutron spectra are sensitive to the chemical composition of the surface; in particular, neutron fluxes are strongly affected by the presence of hydrogen in the shallow subsurface. It is less clear whether or not albedo proton spectra may have similar sensitivity to the chemical composition of the surface. This is the question we set out to answer, using both data from HIMAC and Monte Carlo simulations.

### Background

CRaTER [1] has been making GCR and SEP measurements in lunar orbit since July 2009. The instrument is shown schematically in Figure 1, excluding the electronics box. In LRO’s nominal orbit, the zenith end of the telescope points away from the lunar surface and the nadir end points towards the surface. The six silicon detectors are arranged in pairs, each pair consisting of a thin (~149  $\mu\text{m}$ ) and a thick (1mm) detector. In between each pair lies a section of A-150 Tissue Equivalent Plastic (TEP) that serves to absorb energy from particles as they penetrate the instrument. In addition to causing particles to lose energy, the TEP also causes nuclear fragmentation of some of the incident heavy ions. Thus for particles entering the telescope from the zenith end, the two TEP pieces provide shielding for the D3/D4 and D5/D6 detector pairs. The first TEP piece has an areal density of about 6  $\text{g cm}^{-2}$ , the second piece 3  $\text{g cm}^{-2}$ . Readout of all channels is triggered by a hit above threshold in any of the six detectors.

The CRaTER experiment at HIMAC in May 2012 has been used to improve our understanding of the response of the instrument. Of particular interest in this experiment was acquiring the data needed to characterize the sensitivity of the instrument to  $\delta$ -rays produced when “out-of-cone” particles traverse the TEP [2].

### Identification of Albedo Particles

A high-energy particle that enters CRaTER has approximately constant  $dE/dx$  as it traverses the detectors and the TEP. Therefore there is no way to distinguish its direction. Such particles populate the region on the 45° line in Fig. 2, a scatter plot of  $dE/dx$  in D6 vs.  $dE/dx$  in D4. Lower-energy particles populate one of two bands, depending on the direction from which they entered CRaTER. Those coming from the

zenith direction populate the vertical band in Fig. 2; those coming from the lunar surface populate the horizontal band. Fig. 2 clearly shows that there are far more of these particles coming from the zenith than from the nadir, but the latter group of particles may carry information about the nature of the lunar surface. The proton energy range in this band is from about 60 to 150 MeV.

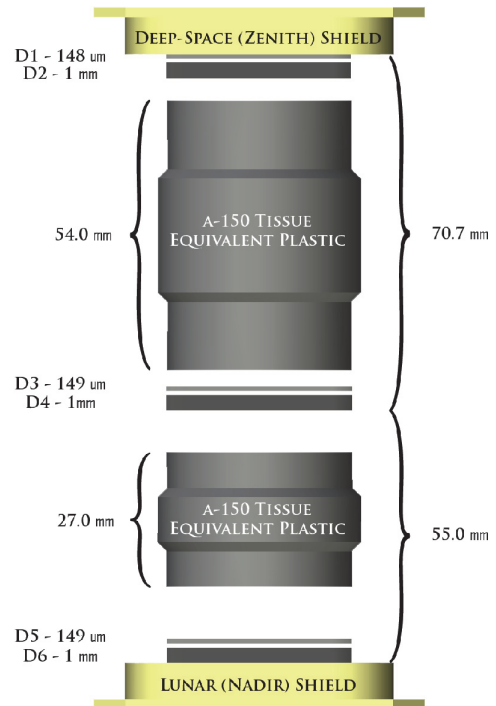
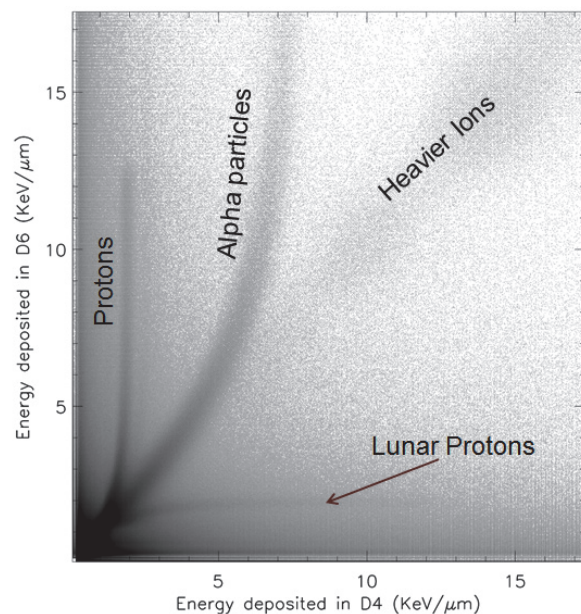


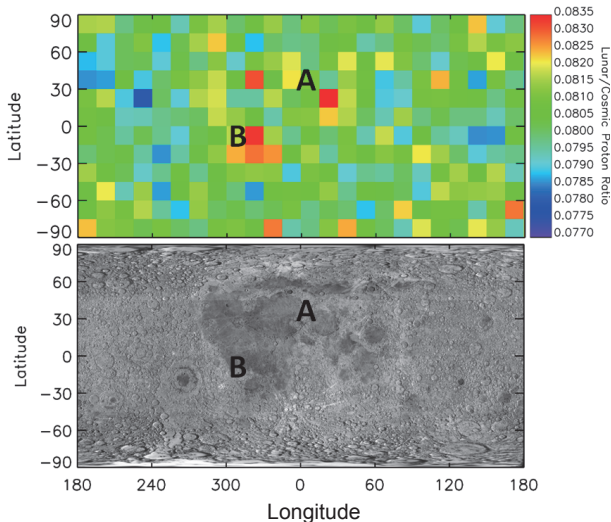
Figure 1: CRaTER Diagram. The thin detector thicknesses are not shown to scale.



**Figure 2: The direction of incidence can be determined for some particles at lower energies using scatter plots of deposited energy.**

### Lunar Albedo Map

Since we can identify protons that enter CRaTER from the nadir direction, it is reasonable to ask whether the rate at which such particles are detected depends on the position of the spacecraft over the Moon, as is the case for neutrons [3]. Figure 3 shows a coarsely-binned map of the albedo flux normalized to the incident flux. The map reveals a subtle dependence on position that we seek to understand through the 2013 HIMAC experiment. Note that the field of view for D6-D4 coincidences is a cone of half-angle  $33^\circ$ . This angle, combined with the (low) rate at which albedo protons are detected, defines the rather large “footprint” on the lunar surface over which position resolution can be obtained.



**Figure 3: Map of observed lunar albedo proton fluxes. The highlighted regions (A and B) are lunar maria. Overall, the albedo flux measured when is  $(0.9 \pm 0.3)\%$  higher when flying over lunar maria than it is when the spacecraft flies over lunar highlands.**

### Data Acquired

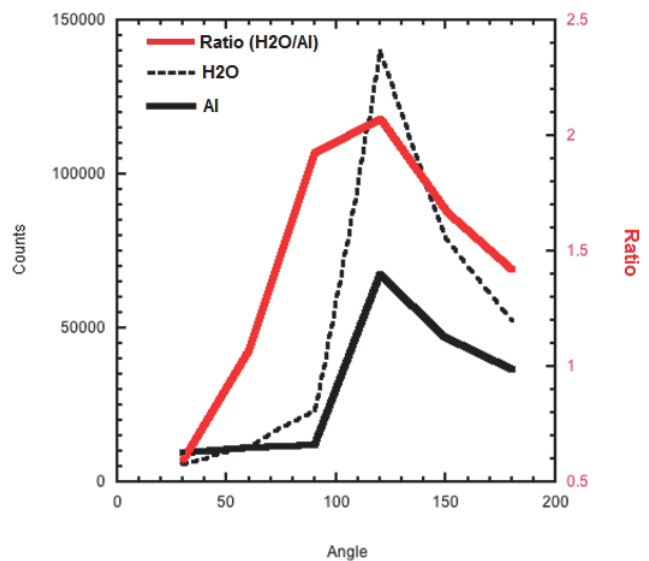
Three beams were used in the 2013 run: protons at 160 MeV,  $^4\text{He}$  at 180 MeV/nuc, and  $^{28}\text{Si}$  at 800 MeV/nuc. The first two beams are representative of the Galactic Cosmic Rays, in which H and He are by far the most abundant ions. The  $^{28}\text{Si}$  beam is in a broad sense representative of GCR heavy ions. Thick targets of lunar regolith simulant (both wet and dry), polyethylene, and aluminum were placed about 2 meters downstream of the vacuum exit window, and the flight spare CRaTER instrument was located near the exit window (slightly downstream and to the side). This enabled us to detect particles exiting the target at  $\sim 180^\circ$  with respect to the incident beam direction, analogous to the geometry of albedo proton detection by CRaTER in orbit over the Moon. In later runs with the proton beam, the detector was moved to take data at  $90^\circ$  as well.

### Results and Additional Experiment

The proton and helium beam data clearly show a difference in the yield of backscattered protons as a function of the target material. The silicon beam data are still being analyzed but the proton and helium data were quickly analyzed to determine the yield of albedo protons per incident beam ion. No significant differences were seen between aluminum, dry lunar regolith simulant, and wet lunar regolith simulant. The addition

of water to the regolith made little or no difference because the amount of water added was equivalent only to a few percent by weight. Further, the bulk chemistry of lunar soil has been determined from samples returned by the Apollo mission, and regolith is found [4] to consist of about 47%  $\text{SiO}_2$  by weight, 18%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 11%  $\text{CaO}$ , 11%  $\text{FeO}$ , 10%  $\text{MgO}$ , 2%  $\text{TiO}_2$ , and small percentages of other compounds. The average Z and A of these materials are about 11 and 23, respectively. Therefore on average a nucleus in lunar soil has nearly the same Z and A as aluminum (13, 27), so that aluminum targets appear to be reasonable proxies for regolith with the advantages of being both readily available and easy to use in a beam.

The results from the  $90^\circ$  and  $180^\circ$  measurements with proton beams at HIMAC led us to do additional tests with the proton beam used for therapy at Massachusetts General Hospital (MGH). Albedo protons at additional angles were measured with CRaTER, again using water and aluminum targets. The results, which include the data points obtained at HIMAC, are shown below in Fig. 4. The red line indicates the ratio of albedo proton yield, with the larger yield coming from the water target. There is a broad peak in the spectrum from about  $75^\circ$  to  $150^\circ$  which so far the team has not been able to reproduce using GEANT4 simulations. Applying these results to the lunar albedo measurements is not trivial, since water weight percentages on the moon are known to be small. However these measurements of fundamental physics are a necessary first step in



understanding the lunar data.

**Figure 4: Combined HIMAC and MGH data with proton beams showing large differences in yield between water and aluminum targets, as a function of angle.**

### Author Affiliations

<sup>a</sup>Southwest Research Institute, Boulder, CO, USA

<sup>b</sup>University of New Hampshire, Durham, NH, USA

<sup>c</sup>Harvard-Smithsonian CfA, Cambridge, MA, USA

<sup>d</sup>The Aerospace Company, El Segundo, CA, USA

<sup>e</sup>National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan

### References

[1] Spence et al., Space Sci. Rev. **150**, 243-284 (2010).

[2] Zeitlin et al., Space Weather 11.5 (2013).

[3] Litvak et al., JGR Planets 117.E12 (2012).

[4] Composition tables are given at <http://ares.jsc.nasa.gov/HumanExplore/Exploration/EXLibrary/DOCS/EIC050.HTML>

インビーム・メスバウアー分光による孤立プローブ核の化学反応の研究  
Study on chemical reactions of localized Mössbauer probes in solid gas matrices  
by means of in-beam Mössbauer spectroscopy (12H301)

小林義男<sup>a,b</sup>、山田康洋<sup>c</sup>、久保謙哉<sup>d</sup>、三原基嗣<sup>e</sup>、長友 傑<sup>f</sup>、佐藤 渉<sup>g</sup>、宮崎 淳<sup>h</sup>、  
佐藤祐貴子<sup>a</sup>、谷川祥太郎<sup>a</sup>、名取大樹<sup>a</sup>、鈴木聖人<sup>a</sup>、佐藤眞二<sup>i</sup>、北川敦志<sup>i</sup>  
Y. Kobayashi<sup>a,b</sup>, Y. Yamada<sup>c</sup>, M. K. Kubo<sup>d</sup>, M. Mihara<sup>e</sup>, T. Nagatomo<sup>f</sup>, W. Sato<sup>g</sup>, J. Miyazaki<sup>h</sup>,  
Y Sato<sup>a</sup>, S. Tanigawa<sup>a</sup>, D. Natori<sup>a</sup>, M. Suzuki<sup>a</sup>, S. Sato<sup>i</sup>, and A. Kitagawa<sup>i</sup>

<sup>a</sup>電通大院先進理工、<sup>b</sup>理研仁科センター、<sup>c</sup>東理大理、<sup>d</sup>ICU、<sup>e</sup>大阪大院理、<sup>f</sup>J-PARC/KEK、  
<sup>g</sup>金沢大院理、<sup>h</sup>日大生産工、<sup>i</sup>放医研 HIMAC  
<sup>a</sup>Univ. of Electro-Commun., <sup>b</sup>RIKEN, <sup>c</sup>Tokyo Univ. of Sci., <sup>d</sup>ICU, <sup>e</sup>Osaka Univ., <sup>f</sup>J-PARC/KEK,  
<sup>g</sup>Kanazawa Univ., <sup>h</sup>Nihon Univ., <sup>i</sup>NIRS HIMAC

The in-beam Mössbauer spectra of <sup>57</sup>Fe after <sup>57</sup>Mn ( $T_{1/2} = 1.45$  min) implantation into a Xe solid was measured at 14 K. In our previous study concerning an Ar solid at low temperatures, only a single resonance line of Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ) was measured, on the other hand, four single lines were revealed in the Mössbauer spectrum of a Xe solid sample. Their components were assigned to Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ), Fe<sup>+</sup> ( $3d^6 4s^1$ ), Fe<sup>0</sup> ( $3d^6 4s^2$ ), and Fe<sup>0</sup> ( $3d^7 4s^1$ ). The determinations were in good agreement with calculated electron densities at nuclei. The  $\beta$ -decay of <sup>57</sup>Mn did not seriously disturb the surrounding Xe lattices, showing a singlet peak in the obtained Mössbauer spectra. The excited states of Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ) and Fe<sup>0</sup> ( $3d^7 4s^1$ ) in Xe solid were stabilized in the time range of the Mössbauer lifetime of  $\sim 100$  ns.

### 1. The purpose and background

The in-beam Mössbauer spectroscopy using a short-lived <sup>57</sup>Mn implantation in rare gas matrices represents the simplest system to study the nature of isolated <sup>57</sup>Fe atoms produced just after the  $\beta$ -decay of <sup>57</sup>Mn. The purpose of this work was to study the chemical and electronic states of the <sup>57</sup>Fe atom in inert matrices, in contrast to the matrix isolation technique coupled with the <sup>57</sup>Fe atom produced by the EC decay of <sup>57</sup>Co.

### 2. Previous results obtained since last year

We have reported the in-beam Mössbauer spectra obtained after <sup>57</sup>Mn implantation into an Ar solid at low

temperatures [1]. Only one singlet peak ( $\delta = -2.16$  mm/s) was observed, indicating that the <sup>57</sup>Fe atoms arising from  $\beta$ -decay of <sup>57</sup>Mn had a unique form, and were not in several charge states or electronic configurations. The single line was determined to be Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ) in the excited state, from the value of the isomer shift and the results reported previously. There is no obvious electric field gradient around the <sup>57</sup>Fe atom, indicating that the Fe atom was in a symmetric surrounding in the Ar matrix. It was explained that the <sup>57</sup>Mn<sup>2+</sup> ion was trapped in a substitutional position of the fcc Ar lattice, and that <sup>57</sup>Fe<sup>3+</sup> was produced by  $\beta$ -decay of <sup>57</sup>Mn without disturbing the surrounding Ar lattice, which was followed by a charge transfer process with neighboring Ar resulting in the production of Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ).

In this study, we investigated the in-beam Mössbauer spectrum of <sup>57</sup>Mn implanted in a Xe matrix at low temperature. The electron mobility in a Xe solid is reported to be different from that in Ar solid. It is expected that exotic oxidation states of Fe atoms with different electronic configurations other than Fe<sup>+</sup> ( $3d^7 4s^0$ ) are produced in a Xe matrix.

### 3. Experiments in FY2013

<sup>57</sup>Mn nuclei were produced by the nuclear projectile fragmentation reaction of <sup>58</sup>Fe ions ( $E = 500$  A MeV) and a production target of <sup>9</sup>Be. The <sup>57</sup>Mn particles were separated by an in-flight RI beam separator installed in the SB2 hall at HIMAC. After passing through the

separator, the purity of  $^{57}\text{Mn}$  was about 90 % of the secondary beam. The typical intensity and energy of the  $^{57}\text{Mn}$  beam before passing through the energy degraders in front of a Xe solid sample were about  $1.2 \times 10^6$  ppp and 256 MeV/nucleon, respectively. The energy degraders were used to stop  $^{57}\text{Mn}$  probes at an adequate depth in the sample. A parallel-plate avalanche counter (PPAC) was employed as the Mössbauer  $\gamma$ -detector. The  $\beta$ - $\gamma$  anticoincidence method that uses a plastic scintillation detector to detect and reject extraneous  $\beta$ -rays was employed to obtain high-quality spectra with improved S/N ratios [2]. This technique was developed in the H238 experiment.

A Xe solid was prepared on a metallic substrate ( $30 \times 30$  mm) cooled down to 14 K using a pulsed tube refrigerator. The high-purity Xe gas was introduced to the metal plate using a gas-flow controller, and the thickness of the Xe solid was estimated to be 3 mm. The implanted  $^{57}\text{Mn}$  atoms were distributed around a depth of 0.3 mm from the surface of the solid with a large straggling range, and the mixture ratio of the atoms,  $^{57}\text{Mn}/\text{Xe}$ , was estimated to be about  $10^{-12}$ .

#### 4. Results and discussions

The Mössbauer spectrum measured during  $^{57}\text{Mn}$  implantation into the Xe solid at 14 K is shown in Fig. 1. While Mössbauer spectra of  $^{57}\text{Mn}$  in the Ar solid had only one peak of  $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$  in an excited state [1], the spectrum in this study had more than one component. We analyzed the spectrum assuming four singlet peaks. The most intense absorption line at  $\delta = -1.89(5)$  mm/s was assigned to  $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$ . The second largest one at  $\delta = 0.82(6)$  mm/s was assigned to a ground state neutral  $\text{Fe}^0 (3d^6 4s^2)$ . These Mössbauer parameters for  $\text{Fe}^+$  and  $\text{Fe}^0$  were in agreement with the values reported previously [3]. Another singlet peak at  $\delta = -0.84(12)$  mm/s corresponds to the species having an electron density between those of  $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$  and  $\text{Fe}^+ (3d^6 4s^1)$ . The isolated Fe atom that satisfies this condition is considered to be  $\text{Fe}^0 (3d^7 4s^1)$ .

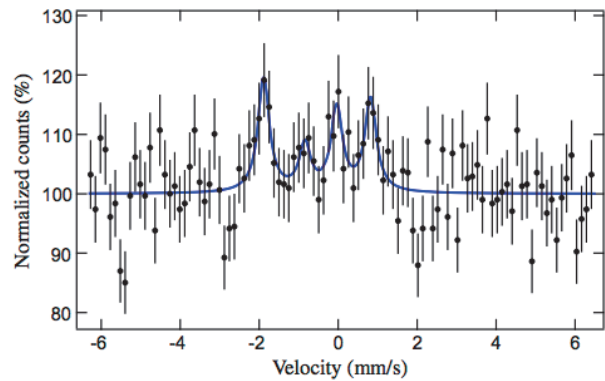


Fig. 1. In-beam Mössbauer spectrum of  $^{57}\text{Fe}$  obtained after  $^{57}\text{Mn}$  implantation in a Xe solid at 14 K.

The assignments of the four singlet peaks found in our experiment,  $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$ ,  $\text{Fe}^+ (3d^6 4s^1)$ ,  $\text{Fe}^0 (3d^6 4s^2)$ , and  $\text{Fe}^0 (3d^7 4s^1)$ , were confirmed by comparing the observed  $\delta$  values with calculated electron densities at the  $^{57}\text{Fe}$  nucleus. Electron densities in iron nuclei  $\rho(0)$  with various electronic configurations were calculated by R. Reschke *et al.* using Dirac-Folk calculations [4]. It was found that the observed  $\delta$  values were good correlation with the calculated  $\rho(0)$ . The  $\beta$ -decay of  $^{57}\text{Mn}$  does not disturb the surrounding cubic symmetry of the fcc Xe solid, and thus no doublet peaks were observed. The ion and atom with excited states,  $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$  and,  $\text{Fe}^0 (3d^7 4s^1)$  were observed because transitions to the ground states were forbidden in the surrounding Xe atoms with cubic symmetry [5].

#### References

- [1] Y. Yamada *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **567**, 14 (2013).
- [2] T. Nagatomo *et al.*, *Nucl. Inst. Met.*, **B269**, 455 (2011).
- [3] M. Van Heyden *et al.*, *Phys. Rev.*, B36, 38 (1987).
- [4] R. Reschke *et al.*, *J. Phys. Chem. Solid*, **37**, 837 (1977).
- [5] Y. Yamada *et al.*, *Hyperfine Int.*, doi 10.1007/s10751-013-0913-7 (2013).

# 高エネルギー重イオンによって生成する放射能のベンチマーク測定 Benchmark experiment of activation induced by high-energy heavy ions (12H302)

小川 達彦<sup>a</sup>, 佐藤 達彦<sup>a</sup>, 津田 修一<sup>a</sup>, 佐藤 大樹<sup>a</sup>, 村上 健<sup>b</sup>  
T. Ogawa<sup>a</sup>, T. Sato<sup>a</sup>, S. Tsuda<sup>a</sup>, D. Satoh<sup>a</sup>, T. Murakami<sup>b</sup>

## Abstract

Angular and energy dependences of fragmentation cross sections of  $^{12}\text{C}(\text{NatC},x)$ ,  $^{12}\text{C}(^{27}\text{Al},x)$ ,  $^{16}\text{O}(\text{NatC},x)$ , and  $^{16}\text{O}(^{27}\text{Al},x)$  reactions were measured in an energy range up to 400 MeV/u. In the experiment, charge, mass, and kinetic energy of the projectile fragments were measured using a telescope which consists of three scintillators and a TOF path. The obtained cross-sections are found to be useful for benchmarking of radiation transport simulation code.

## 1. 背景と目的

重粒子線治療や宇宙活動の進展に伴い、重粒子線による被ばくや放射化が世界的に問題となっている。その評価には放射線輸送計算コードを用いるのが一般的であるが、重粒子線の核反応によるフラグメント生成の予測については、ベンチマーク測定による精度向上が求められている[1]。

そこで本研究では、フラグメント生成断面積を測定し、そのエネルギー・放出角度依存性を解明することを目標として実験を進めている。昨年度は断面積のエネルギー依存性を測定する手法を確立し、限られた立体角ながら測定に成功した。そのため、今年度は  $^{12}\text{C}(\text{NatC},x)X$ ,  $^{12}\text{C}(^{27}\text{Al},x)X$ ,  $^{16}\text{O}(\text{NatC},x)X$ ,  $^{16}\text{O}(^{27}\text{Al},x)X$  反応を測定対象として、アクセプタンス角度を約 5 度まで広げた本測定を行うとともに、断面積の角度依存性についても測定を試みた。

## 2. 実験手法

表 1 に示した条件で照射を行い、ターゲット後方から出射するフラグメントをシンチレータテレ

スコープで検出した。

表 1、2013 年度に実施した実験の照射条件

ターゲット (g/cm <sup>2</sup> )	C (30)	Al (34)	C (23)	Al (26)	Al (0.62)
入射粒子 (MeV/u)	<sup>12</sup> C (400)		<sup>16</sup> O (400)		<sup>12</sup> C (290)

シンチレータテレスコプ(図 1)は上流から順に 500 μm NE102(図 1 の B)、3 mm BC408(同 C)、10 cm BGO(同 D)の 3 つのシンチレータで構成され、それぞれ TOF start 検出器、TOF stop 検出器 兼 ΔE 検出器、total E 検出器として機能し、フラグメントの運動エネルギー、質量、電荷を調べることができる。

このうち運動エネルギーから反応時のエネルギーを計算することで、フラグメント生成断面積のエネルギー依存性が得られる。また、薄いターゲットを用い、測定位置を変えることで生成断面積の放出角度依存性が測定できる。

エネルギー依存性の測定では 400MeV/u の <sup>12</sup>C、<sup>16</sup>O、放出角度依存性の測定では 290MeV/u の <sup>12</sup>C を入射粒子として用いた。

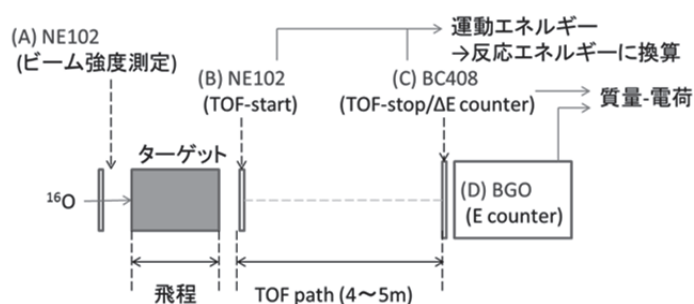


図 1 測定体系の概要。  
検出器(B)-(D)でフラグメントを検出する

a: 日本原子力研究開発機構 (Japan Atomic Energy Agency)

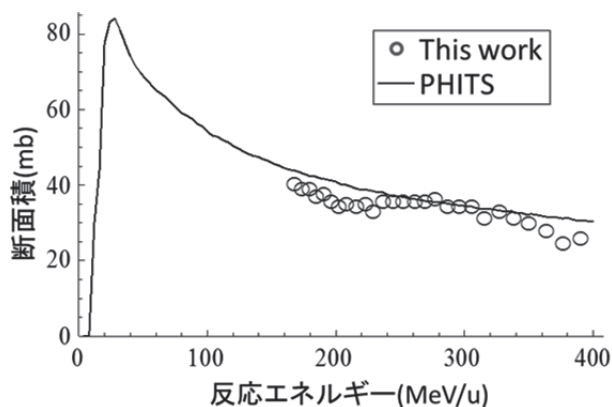
b: 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター(Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences)



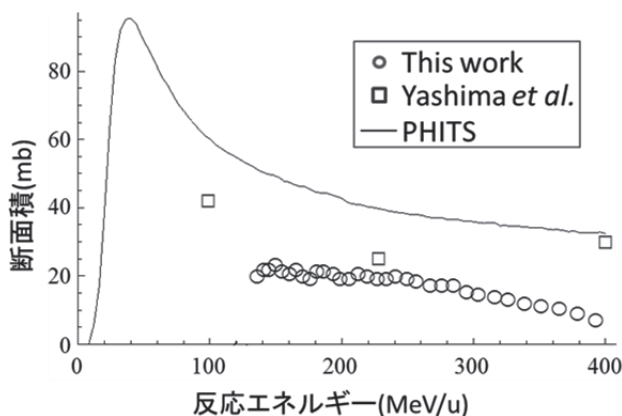
### 3. 結果

#### (1) エネルギー依存性

エネルギー依存性の測定結果のうち、炭素ターゲットに対する 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  の照射で得た  $^{12}\text{C}(\text{NatC},x)^{10}\text{B}$ ,  $^7\text{Be}$  反応断面積を図 2 に示す。なお、 $^{12}\text{C}$  を入射粒子に用いた測定では、 $^{11,10}\text{B}$ ,  $^{10,9,7}\text{Be}$ ,  $^{8,7,6}\text{Li}$  が識別でき、 $^{16}\text{O}$  を入射粒子に用いた測定ではそれに加えて  $^{15,14,13}\text{N}$ ,  $^{14,13,12,11}\text{C}$  が識別できた。



(a)  $^{10}\text{B}$  生成



(b)  $^7\text{Be}$  生成

図 2 本研究により得られた  $^{12}\text{C}(\text{NatC},x)^{10}\text{B}$ ,  $^7\text{Be}$  断面積と、文献値[2]・計算値の比較。実験値の統計誤差は~10%、系統誤差は 12%程度。

系統誤差として、(1)ターゲット中で二回以上反応して失われる分の補正(< 7%)、(2)ターゲット中で二回以上反応して増加する分の補正(< 10%)、(3)検出器立体角(2%)の不確定性を考慮した。

本研究では  $^{10}\text{B}$  など、先行研究で測れなかった多くの核種の生成断面積が得られた。粒子・重イオン輸送計算コード PHITS による計算結果との比較では、PHITS が軽い核ほど生成を過大評価してい

る。これは PHITS の原子核-原子核反応を再現するモデル(JQMD)において衝突が、軽い核を生成しやすい中心衝突に偏っているためと推測され、今後の JQMD 改良のための定量的な指針を得られた。

#### (2) 角度依存性

角度依存性の測定結果のうち、薄いアルミターゲットに対する 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  の照射で得た  $^{12}\text{C}(\text{Al},x)^7\text{Be}$  反応断面積を図 3 に示す。

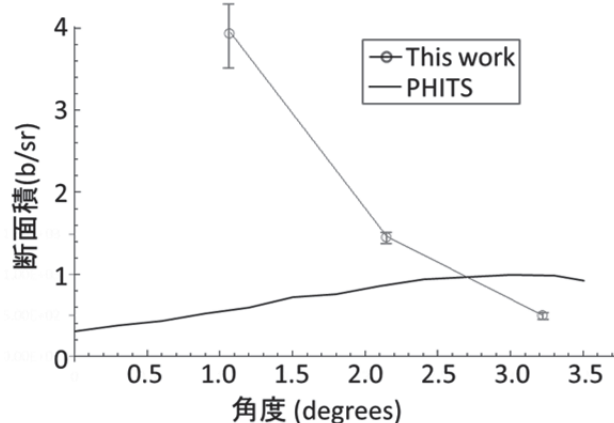


図 3 290 MeV/u の  $^{12}\text{C}$  入射に対する  $^{12}\text{C}(\text{Al},x)^7\text{Be}$  断面積の放出角度依存性。実験値と計算値の比較。

本測定により、PHITS が破断片生成を正面方向で過小評価することが明らかになり、角度依存性に関する JQMD 改良のための指針を得た。

### 4. 今後の展望

本年度の測定で、炭素とアルミのターゲットに対する断面積を得たので、今後は鉄・鉛など重いターゲットでの測定を行う予定である。また、角度依存性の測定については、測定系の改良(TOF path 延長やベト検出器の追加)により角度分解能の向上と測定角度範囲の拡張、核種の識別精度向上を計画している。

これらの測定により、計算コードの反応モデル改良に必要な系統性と測定精度を得る予定である。

### 5. 参考文献

- [1] H. Rohling *et al.*, *Phys. Med. Bio.* **58**, 6355-6368, (2013)
- [2] H. Yashima *et al.*, *Nucl. Instr. Meth.* **226**, 243-263, (2004)

# リッジフィルターで生成される 2 次中性子線のマイクロドシメトリ (12H303)

## Microdosimetry for secondary neutrons produced in ridge filter

梶本剛<sup>1</sup>、遠藤暁<sup>1</sup>、高田真志<sup>2</sup>、鎌田創<sup>3</sup>、田中浩基<sup>4</sup>、

鬼塚昌彦<sup>5</sup>、唐継龍<sup>1</sup>、永末信也<sup>1</sup>、田中憲一<sup>6</sup>、静間清<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 広大院工、<sup>2</sup> 放医研、<sup>3</sup> 海技研、<sup>4</sup> 京大原子炉、<sup>5</sup> 純真学園大、<sup>6</sup> 札医大

Tsuyoshi Kajimoto<sup>1</sup>, Satoru Endo<sup>1</sup>, Masashi Takada<sup>2</sup>, So Kamata<sup>3</sup>, Hiroki Tanaka<sup>4</sup>, Yoshihiko Onizuka<sup>5</sup>,  
Jiron Tan<sup>1</sup>, Shinya Nagasue<sup>1</sup>, Kenichi Tanaka<sup>5</sup>, Kiyoshi Shizuma<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hiroshima Univ., <sup>2</sup>NIRS, <sup>3</sup>NMRI, <sup>4</sup>RRI Kyoto Univ.,  
<sup>5</sup>Junshin Gakuen Univ., <sup>6</sup>Sapporo Medical Univ.

In order to evaluate for secondary neutrons produced at SOBP beam moderator, neutron energy spectra emitted from a ridge filter has been measured at 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, and 24 degrees. The neutron energy was determined with the time-of-flight technique. Since the spectrum at 10 degrees with small size neutron detectors gave good agreement with the spectrum with a large size one, the experiment and analysis were validated.

### 1. 目的と背景

これまで、放医研 HIMAC での炭素線の線質評価として、組織等価型比例計数管 (TEPC) システムを用いて、生成フラグメント粒子ごとのマイクロドシメトリを測定してきた<sup>1, 2, 3)</sup>。しかしながら、HIMAC・BIO コースの SOBP ビームによるマイクロドシメトリを測定した結果、中性子による事象が、モノエネルギー測定時に比べて格段に多いことがわかった。

平成 23 年度に SOBP ビーム整形装置で生成される中性子エネルギースペクトルおよびマイクロドシメトリスペクトルを BIO コースで測定した。検出器をセットする位置が制限されていたことから、検出器を 20 度近傍の一点にしか配置することができず、角度に対して系統的なデータを取得することができなかった。

本研究では、物理汎用コースで、リッジフィルターを標的としたときの生成中性子のエネルギースペクトルおよびマイクロドシメトリスペクトルを測定する。中性子エネルギースペクトル測定とマイクロドシメトリスペクトル測定で得られた結果を比較・検討し、ビーム整形時に生成される中性子による線量への寄与の程度を確認する。

### 2. 前年度の成果

BIO コースでの実験結果からリッジフィルターで生成される中性子に着目し、平成 24 年度は、290 MeV/u 炭素をリッジフィルターに照射し、粒子識別型組織等価比例計数管 (PID-TEPC) (Endo et al. Radiat. Environm. Biophys. 2010) で中性子のマイクロドシメトリスペクトルを物理汎用コースで測定した。測定角度は 0、5、10、20 度の 4 点である。得られた

マイクロドシメトリスペクトルを確認したところ、5-20 度はプロトンエッジが 140 keV/ $\mu$ m 付近に見えることから、中性子のマイクロドシメトリの測定に成功した。しかしながら、0 度は中性子成分の抽出に疑問が残るスペクトル形状を示した。

### 3. 実験および解析

本研究年度では、290 MeV/u 炭素をリッジフィルターに照射し、生成される中性子エネルギースペクトルを測定した。実験を物理汎用コースで実施することで、BIO コースでは 20 度近傍 1 点のみの測定だったのに対し、マイクロドシメトリスペクトルを測定している 5、10、20 度とその他に 2.5、7.5、15、24 度の合計 7 角度の測定に成功した。

図 1 に検出器配置を示す。リッジフィルターの山と谷へ均等にビームを入射させるために、リッジフィルターを X ステージ上にのせた。入射粒子数はリッジフィルターのビーム上流側に設置したプラスチックシンチレータにより計数された。リッジフィルターで生成される中性子を、大きさの異なる 2 種類の有機液体シンチレータで検出した。有機液体シンチレータの前には荷電粒子を識別するためにベトシンチレータ

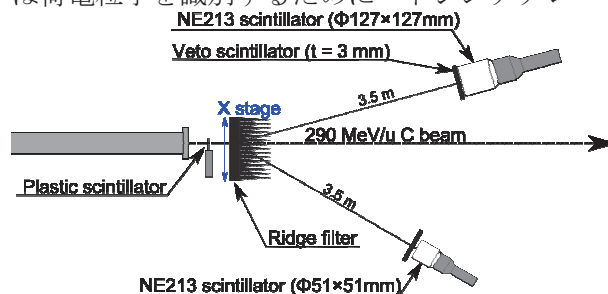


図 1 検出器の配置

タを設置した。また、ビームダンプや床からの散乱粒子を測定するためにリッジフィルターと有機液体シンチレータの間にシャドウバーを設置した測定も実施した。データ収集系は、NIM-CAMAC系とNIM-Digital Oscilloscope系の2系統を用意し、2台の有機液体シンチレータからの信号をそれぞれの収集系のトリガー信号とした。解析では、有機液体シンチレータで検出された事象から、荷電粒子事象を除去、液体シンチレータの波形弁別から中性子事象を抽出した。中性子のエネルギーは飛行時間法によって決定された。

### 3. 結果

得られた中性子エネルギースペクトルを図2に示す。測定角度10度については、大きさが異なる有機液体シンチレータで異なる時間に測定しており、エネルギースペクトルが一致していることから、実験および解析手法が妥当であることが確認された。

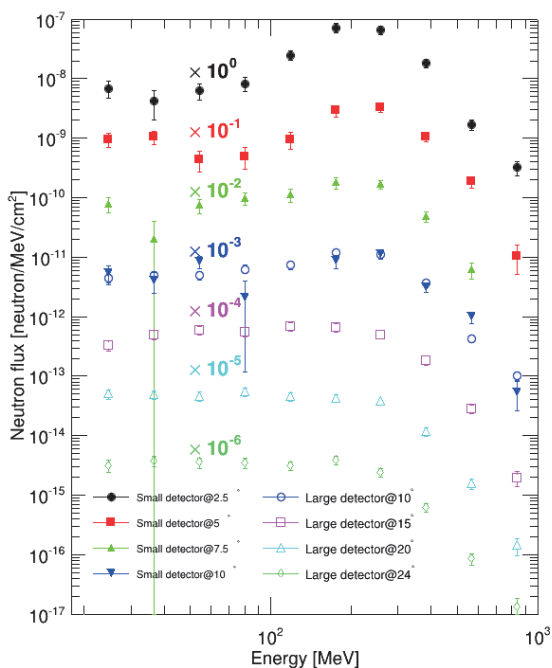


図2 リッジフィルターで生成され、リッジフィルターからの距離3.5 mでの中性子エネルギースペクトル

### 4. 考察

得られた中性子エネルギースペクトルにカーマ係数<sup>3)</sup>を掛けることで求められる線量を、平成24年度の測定で得られた中性子のマイクロドシメトリスpekトルから計算した線量と比較した。図3にリッジフィルターからの距離が3.5 mでの各角度での線量を示す。10度を除くとマイクロドシメトリから得られる線量の方が高い。

この原因は、測定で得られた中性子エネルギーpekトルは20 MeV以下の値は得られていないため、20 MeV以下の中性子による線量を考慮していないこと、マイクロドシメトリからの線量には $\gamma$ 線からの線量も含まれていることが考えられる。

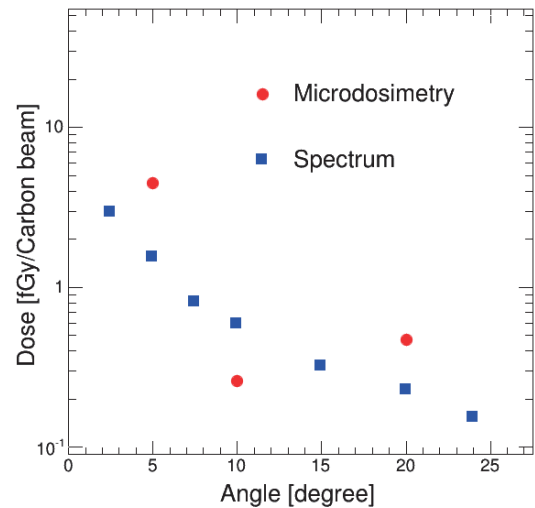


図3 各測定で得られたpekトルから計算した線量

### 5. まとめ

本研究年度の成果として、物理汎用ビームラインに標的としてリッジフィルターを設置し、リッジフィルターで生成される中性子のエネルギーpekトルを測定した。得られたpekトルにカーマ係数を掛けて得られる線量と、平成24年度に測定したマイクロドシメトリスpekトルから計算した線量と比較した。測定できなかった20 MeV以下の中性子を、線量計算では考慮しなかったため、マイクロドシメトリスpekトルから計算した線量が倍程度大きい値を示した。今後、20 MeV以下のエネルギーpekトルをモンテカルロ計算による計算値を用いて、線量を導出する。

### 6. 謝辞

本研究は、HIMAC共同利用実験12H303で行った。実験に際しては、放医研共同利用担当スタッフ、AEC実験サポートスタッフの協力が不可欠であった。

### 参考文献

- 1) S. Endo et al.: Med. Phys. 32(12), 3843-3848, 2005.
- 2) S. Endo et al.: J. Radiat. Res. 48, 397-406, 2007.
- 3) S. Endo, et al., Med. Phys. 34 (9), 3571-3578, 2007.
- 4) S. Endo, et al., Radiat. Environm. Biophys. 49:469-475, 2010.

# アクティブ標的を用いた重陽子非弾性散乱の研究

## Deuteron Inelastic Scattering using Active Target

(12H307)

大田晋輔<sup>A</sup>、Anna Corsi<sup>B</sup>、堂園昌伯<sup>C</sup>、Julien Gibelin<sup>D</sup>、橋本尚志<sup>E</sup>、川畑貴裕<sup>F</sup>、川瀬頌一郎<sup>A</sup>、久保野茂<sup>C</sup>、久保田悠樹<sup>A</sup>、李清秀<sup>A</sup>、前田幸重<sup>G</sup>、松原礼明<sup>I</sup>、松田洋平<sup>F</sup>、道正新一郎<sup>A</sup>、中尾太郎<sup>A</sup>、西隆博<sup>H</sup>、Alexandre Obertelli<sup>B,C</sup>、大津秀暁<sup>C</sup>、Clementine Santamaria<sup>B,C</sup>、笹野匡紀<sup>C</sup>、高木基伸<sup>A</sup>、田中良樹<sup>H</sup>、Tang Tzs Leung<sup>A</sup>、時枝紘史<sup>A</sup>、上坂友洋<sup>C</sup>、渡辺殊以<sup>H</sup>、矢向謙太郎<sup>A</sup>、山口英斉<sup>A</sup>、銭廣十三<sup>C</sup>、高田栄一<sup>I</sup>

S. Ota<sup>A</sup>, A. Corsi<sup>B</sup>, M. Dozono<sup>C</sup>, J. Gibelin<sup>D</sup>, T. Hashimoto<sup>E</sup>, T. Kawabata<sup>F</sup>, S. Kawase<sup>A</sup>, S. Kubono<sup>C</sup>, Y. Kubota<sup>A</sup>, C.S. Lee<sup>A</sup>, Y. Maeda<sup>G</sup>, H. Matsubara<sup>C</sup>, Y. Matsuda<sup>F</sup>, S. Michimasa<sup>A</sup>, T. Nakao<sup>A</sup>, T. Nishi<sup>H</sup>, A. Obertelli<sup>B</sup>, H. Otsu<sup>C</sup>, C. Santamaria<sup>B</sup>, M. Sasaki<sup>C</sup>, M. Takaki<sup>A</sup>, Y. Tanaka<sup>H</sup>, T.L. Tang<sup>A</sup>, H. Tokieda<sup>A</sup>, T. Uesaka<sup>C</sup>, Y.N. Watanabe<sup>H</sup>, K. Yako<sup>A</sup>, H. Yamaguchi<sup>A</sup>, J. Zenihiro<sup>C</sup>, and E. Takada<sup>I</sup>

### Abstract

We are developing a gaseous active target system in order to measure the deuteron inelastic scattering off stable and unstable nuclei in inverse kinematics aiming at the study of Equation of State of nuclear matter. To measure Isoscalar Giant Monopole Resonance in  $^{132}\text{Xe}$ , the active target has been modified for high intensity beam injection and was tested with  $^{132}\text{Xe}$  beam at 115 MeV/u and 200 MeV/u.

### Introduction

Equation of State (EoS) of nuclear matter is an important equation, which governs the bulk property of nuclei in femto-scale and one of neutron stars in universe at the same footing. Isoscalar Giant Monopole Resonance (ISGMR) is related to the incompressibility, which is one of the parameters in the EoS. The ISGMR can be studied via the inelastic scattering ( $d,d'$ ). To extract the ISGMR strength, the differential cross-section at the forward angle is most important since the monopole strength has peak at the forward angle.

We are developing the gaseous active target system called CAT to measure the low-energy recoiled particles corresponding to the forward angle scattering. The CAT consisted of the time projection chamber (TPC) and Si detector array surrounding the field cage of TPC. The deuterium gas filled in the TPC is not only the target but also the detector gas. Thick Gas

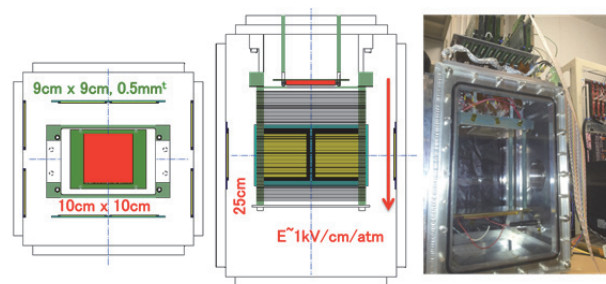


Figure 1: CNS Active Target (CAT) consisting of the time projection chamber (TPC) and Si detector array surrounding the field cage of TPC.

Electron Multiplier (THGEM) is used for the multiplication of the primary electrons. In this report the study of the effect of the newly added mesh grid for the high-rate heavy ion injection up to 100 kppp will be described.

### Previous Study

We have performed the measurement of the deuteron inelastic scattering off  $^{14}\text{O}$  to evaluate the basic property of our active target and to study the monopole transition in light nucleus. The trajectory of the recoiled particle was successfully measured together with the trajectory of the beam particle at the same time. The typical position resolution for the beam particles was measured to be 300  $\mu\text{m}$ . There was no significant difference between the resolutions with small (5-mm) and large (10-mm) pads. The typical energy resolution was around 15%. The resolutions for the recoiled particles are being evaluated.

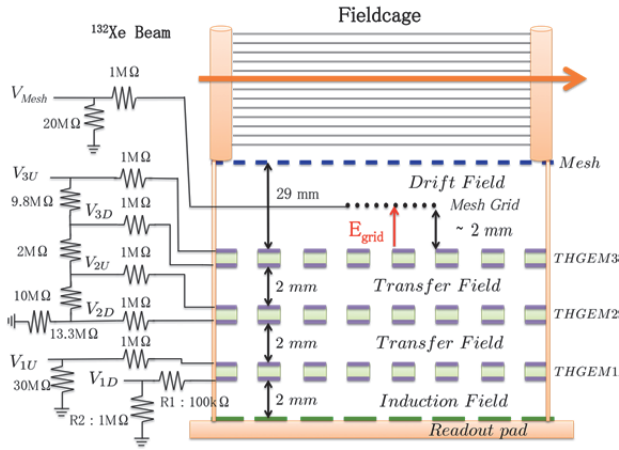


Figure 2: Schematic view of the amplification part of the TPC. The three THGEMs were used. The mesh grid located 2-mm above the GEM3U. R1 and R2 values were  $1\text{M}\Omega$  and  $30\text{M}\Omega$  for 40kppp beam injection, respectively, and they were  $100\text{k}\Omega$  and  $1\text{M}\Omega$  for 100kppp beam injection, respectively.

### Present Work

In the present work we performed the test for the high-rate Xe beam injection and the measurement to evaluate the basic performance. The primary beam of Xe at 100 and 190 MeV/u bombarded the active target. The energy of the beam was degraded by the 100- $\mu\text{m}$  thick Al window at the exit of the beam pipe. The beam particles were monitored with four multi-wire drift chambers and one plastic scintillator. Toward the high-rate injection, the mesh grid was put on top of the GEM along the beam path to reduce the number of the primary electrons generated through the ionization by beam particles. The wire spacing and wire diameter of the mesh grid is 50  $\mu\text{m}$  and 18  $\mu\text{m}$ , respectively. The schematic view of the multiplication part of the TPC is shown in Fig. 2. The voltage of the mesh grid was tuned to reduce the number of electrons and to keep it enough to track the particles. Figure 3 shows the effective gain along the beam path as a function of the mesh grid voltage taken with the 10kppp beam injection. The effective gain without the mesh grid was around 5000. The mesh grid can decrease the effective gain by 100 times or more. The efficiency decreased at the voltage difference of -10V.

At the voltage difference of -5V, the injection rate of 40 kppp was achieved. However, when the 100-kppp beam was injected in the CAT,

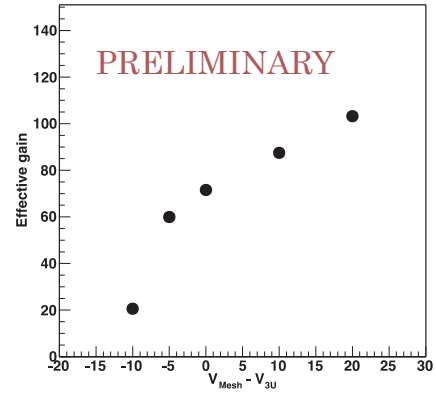


Figure 3: The effect of the mesh grid. The horizontal axis shows the voltage difference between mesh grid and THGEM3U. The vertical axis shows the effective gain along the beam path. The effective gain decreases when the voltage to the mesh grid decreases.

the THGEM1 became unstable because of the voltage drop. As shown in Fig. 2, a resistor R1 is put in series with the GEM. Large current causes the voltage drop at this resistor. To decrease the voltage drop, the resistor value was changed from  $1\text{M}\Omega$  to  $100\text{k}\Omega$ . The pull-up resistor value was also changed from  $30\text{M}\Omega$  to  $1\text{M}\Omega$ . With this change, the CAT worked stably under the 100-kppp beam injection.

We will continue the development toward the higher-rate injection up to 1MHz since in the future experiment the injection rate is expected to be more than 100 kHz and will measure the deuteron inelastic scattering off  $^{132}\text{Xe}$  in the next period. Analysis and the study of the high-voltage supply circuit are in progress.

<sup>A</sup> Center for Nuclear Study, the University of Tokyo

<sup>B</sup> IRFU, CEA

<sup>C</sup> RIKEN Nishina Center

<sup>D</sup> Laboratoire de Physique Corpusculaire de CAEN

<sup>E</sup> Research Center for Nuclear Physics, Osaka University

<sup>F</sup> Department of Physics, Kyoto University

<sup>G</sup> Faculty of Engineering, University of Miyazaki

<sup>H</sup> Department of Physics, the University of Tokyo

<sup>I</sup> National Institute of Radiological Sciences

HIMAC 共同利用研究報告書(12H308)  
小型衛星搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器の性能評価  
(Performance Test of Gamma-ray Burst Polarimeter for Small Satellite)

郡司修一<sup>a</sup>、中森健之<sup>a</sup>、北村尚<sup>b</sup>、小平聡<sup>b</sup>  
S.Gunji<sup>a</sup>, T.Nakamori<sup>a</sup>, H.Kitamura<sup>b</sup>, and S.Kodaira<sup>b</sup>

Abstract

We have been developing Gamma-Ray Burst (GRB) polarimeter for small satellite. The polarimeter consists of plastic scintillator and inorganic scintillator such as CsI(Tl), GSO(Ce), GYSO(Ce), or GAGG(Ce). To investigate the optimum inorganic scintillator, we have compared the characteristics of the spallation for four kinds of scintillator, using 150 MeV proton beam in HIMAC. After irradiation of about 10 krad, we measured the background pulse height spectrum of each scintillator in the cave of lead for three months. As the results, we confirmed that the counting rate of the background for the GAGG scintillator is the lowest of the four after one month of the irradiation. Then we decided to adopt the GAGG as the absorber of the GRB polarimeter.

1. 研究の目的と背景

ガンマ線バーストは宇宙最大の高エネルギー現象であり、超新星をも凌ぐルミノシティを持っている。しかし現在、そのエネルギー輻射メカニズムの詳細は分かっていない。もしエネルギー輻射メカニズムが解明されれば、超新星に代わって遠方の宇宙を探る標準光源になり得る。そのため、現在様々な観測が行われてきた。

GAP と呼ばれる超小型のガンマ線バースト偏光度検出器による観測から、偏光観測がガンマ線バーストの輻射メカニズムを明らかにする上で非常に役立つという事が明らかになってきた。しかし、GAP は 3 例のガンマ線バーストの偏光観測に成功したが、すでに運用を停止している。より、精密にガンマ線バーストの偏光を観測するには、もっと大きな有効面積を持った検出器が必要になる。

そこで、山形大学では小型衛星に搭載可能なより大型のガンマ線バースト偏光度検出器の開発を行っている。この検出器はコンプトン散乱の異方性を原理とした偏光度検出器であり、入射ガンマ線を散乱させるプラスチックシンチレーター(散乱体)とそれを吸収する無機シンチレーター(吸収体)で構成されている。シンチレーターが放射化すると、偽のイベントが発生するため、放射化が小さい方が望ましい。特に散乱されたガンマ線を吸収する無機シンチレーターは、一般的に原子番号が高い元素で構成されているため、放射化の影響が顕著に出ると思われる。そこで放射化の影響が少ない無機シンチレーターを調べる事が非常に大切となる。そこで我々は放射化の影響の少ない無機シンチレーターを実験的に調べるため、平成 25 年に CsI(Tl), GSO(Ce), GYSO(Ce), GAGG(Ce)の 4 つの結晶に 150MeV のプロトンに 10krad 程度 HIMAC で照射して実験を行った(低軌道に衛星を打ち上げた場合、10 年でおおよそ 10krad 程度の放射線を浴びる)。

2. 昨年度までに得られている結果

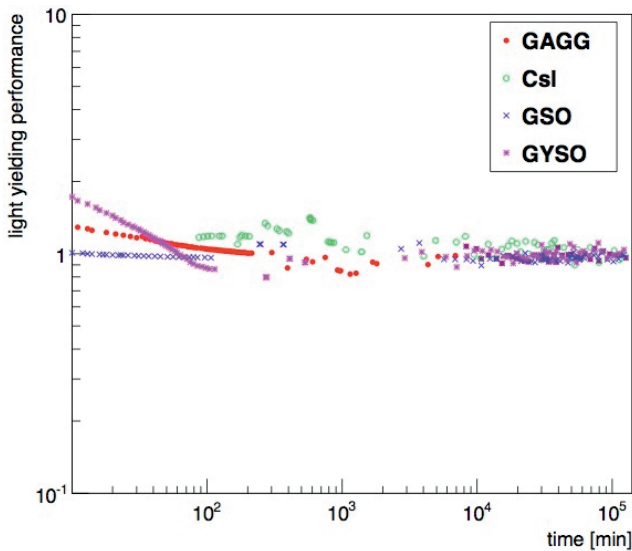
平成 24 年には発光剤と波長変換剤の割合が異なるプラスチックシンチレーターを数種類用意し、これらに様々な核種を照射してそのアクティベーションの様子を調べた。その結果、プラスチックシンチレーターに含まれる発光剤や波長変換剤の分量が多少違っていても、放射化による影響はほとんどない事が分かった。また鉄などの重元素を照射した場合には、プラスチックシンチレーの色が黄色く変色し、発光量も一時的に 20%程度少なくなるが、20 日程度でもとに戻る事が分かった。

### 3. 今年度の研究内容

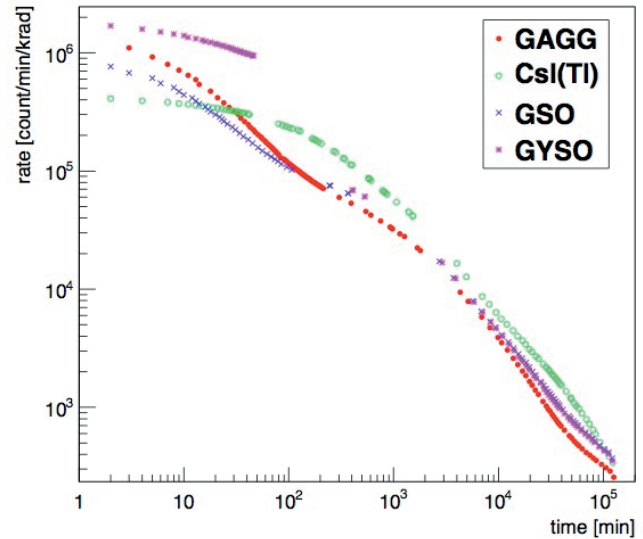
吸収体シンチレーターの候補である CsI(Tl)、GSO(Ce)、GYSO(Ce)、GAGG(Ce)に各々10krad程度 150MeV のプロトンを照射した。そして照射したプラスチックシンチレーターを光電子増倍管に取り付けて、5cm 厚の鉛のケージに入れてバックグラウンド測定を行った。また照射前と照射後で発光量に変化が無いかを調べるために、バックグラウンドの測定を行っている合間に、60keV のガンマ線を照射して、エネルギーキャリブレーションも同時に行った。

### 4. 今年度の研究成果と解析結果

図1は照射後の各シンチレーターの発光量の推移を示している。横軸は照射後からの時間であり、縦軸は照射前の発光量を1とした場合の相対的な発光量を意味している。ほとんどの結晶で照射後一時的に発光量が増えているが、照射後1週間で発光量がほぼ元に戻っている事が分かった。



またこのデータをキャリブレーションデータとして用い、それぞれの結晶で 30keV から 400keV までのバックグラウンドレートを照射後 3 ヶ月に渡って測定した。その結果が図2である。横軸は照射後からの経過時間を表し、縦軸は 1krad の照射に対してノーマライズされた 30keV から 400keV までのバックグラウンドレートである。



図を見て分かる通り、照射直後は GYSO(Ce)が最もバックグラウンドレートが高く、CsI(Tl)のレートが一番低い。しかし、1時間後には、CsI(Tl)のレートよりも、GAGG(Ce)や GSO(Ce)のレートの方が低くなり、そして1週間後には GAGG(Ce)のレートが最も低くなっているのが分かる。以上のデータを元に、仮に4種類の結晶が宇宙空間に打ち上げられた場合どのシンチレーターのバックグラウンドレートが一番低いかを計算した。その結果が以下の表に示されている。それぞれのバックグラウンドレートはほぼ6ヶ月程度で安定すると考えられるため、打ち上げから6ヶ月後のレートの比を示している。この結果から分かる様に GAGG は一番バックグラウンドレートが低い。また GAGG は発光量も大きく、ガンマ線のストッピングパワーも高いため、我々はこの実験から GAGG(Ce)が吸収体シンチレーターとして最適であると判断した。

結晶	CsI	GYSO	GSO	GAGG
相対レート	850	810	610	500

- a. 山形大学理学部  
(Faculty of Science, Yamagata University)
- b. 放射線医学総合研究所  
(National Institute of Radiological Sciences)

# 銀活性リン酸塩ガラスの LET 依存性

LET dependence of silver activated phosphate glass (12H309)

柳田由香<sup>a</sup>、小平聡<sup>b</sup>、北村尚<sup>b</sup>、小口靖弘<sup>a</sup>、牧大介<sup>a</sup>、竹内宣博<sup>a</sup>、

Y. Yanagida<sup>a</sup>, S. Kodaira<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>b</sup>, Y. Koguchi<sup>a</sup>, D. Maki<sup>a</sup> and N. Takeuchi<sup>a</sup>

## Abstract

The objective of this study is to investigate the emission mechanism of radiophotoluminescence (RPL) in the silver activated phosphate glass (glass dosimeter), which is now used as individual radiation dosimeter, because the emission mechanism of RPL in glass dosimeter has been not fully understood. We have investigated the assignments and characteristics of the X-ray induced colour centres in the Silver activated phosphate glass up to now. Optical properties such as optical absorption spectra related with heavy ions irradiation were measured for commercially available glass dosimeter.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線個人被ばく線量計の一つとして、ラジオフォトルミネッセンス (RPL) を利用した蛍光ガラス線量計が個人被ばく線量測定等に用いられている。この蛍光ガラス線量計には母材ガラスとして銀活性リン酸ガラスが用いられており、含有されている銀は常温では  $\text{Ag}^+$  の状態で安定してドープされている。ガラスに電離放射線が入射すると電子と正孔 (ホール) が生成される。生成された電子は  $\text{Ag}^+$  に捕獲され、 $\text{Ag}^0$  に、一方正孔は、一旦  $\text{PO}_4$  に移り、ある時間を経過した後、最終的に  $\text{Ag}^+$  に捕獲され、 $\text{Ag}^{2+}$  となると考えられている。この  $\text{Ag}^0$  と  $\text{Ag}^{2+}$  は常温で安定して存在し、紫外光による励起により RPL を発光すると報告されている。この RPL 発光量が照射線量に比例すること、発光中心は紫外線の刺激によって消失せず、繰り返し測定が可能であることから、精度良い線量計として広く用いられている。

この蛍光ガラスにおける銀の価数変化および RPL 発光との関係については、1969 年に横田氏 (当時の東芝総合研究所) が論文で発表しており、とくに横田氏らは、

ESR を用いた RPL の発光中心について詳細な実験を行い、議論を行っている。しかしこれ以降、詳細な発光メカニズムについてはあまり報告されておらず RPL 発光特性の詳細について 2007 年ごろから調べてきた。その結果、RPL 蛍光スペクトルに 2 つの発光波長領域 (ブルー発光とイエロー発光) が存在することをつきとめた。

次に、LET の異なる放射線による、蛍光スペクトルの違いを見るため、アルファ線 (コイン型線源 Am-241) を照射し、RPL 蛍光スペクトルを比較した。その結果、①ブルー発光とイエロー発光の強度の比率が異なった。また、各スペクトルを成分分離すると、②成分ごとのピーク波長が異なった。③そして成分分離した波長領域の広がりが狭くなった。このことは、アルファ線照射により形成される発光中心の励起に関するエネルギーバンドは狭く、同時に、発光に関するエネルギーバンドも狭いことになり、ガラスに LET の異なる電離放射線が照射されると、それにより形成される発光中心および RPL 蛍光スペクトルに差が出る可能性がある。

本研究では、LET の異なる放射線と RPL 光学特性との関係を明らかにし、銀活性リン酸塩ガラスの RPL 発光メカニズムを解明する。

## 2. 今年度の研究内容と進捗

### 2.1 光学特性評価 (RPL 蛍光スペクトル)

これまでの研究により、 $\text{Ag}^0$  は波長 370nm の光で励起すると、460nm を中心とするブルーの RPL を呈し、また、発光中心  $\text{Ag}^{2+}$  は、波長 320nm の光で励起すると、560nm を中心とするイエローの RPL を効率的に発光させることが分かっている。

本実験では、各種イオンビームの LET に依存した蛍光スペクトルを見るため、また、ガラス素子への最適な照射条件を調べるた



め、まずは照射条件の当たりをつけた。H24年度では、(He,C,Fe,)の照射に対して

H25年度では (H,Si,Ar,Kr,Xe) の照射を行った。

ガラス素子に、イオン種 H、C、Fe を、1mGy から 5Gy と変えて照射したときの蛍光ガラスの RPL 発光量を、ガラス線量計の読取装置で測定した結果、線量に依存して直線的に増加した。

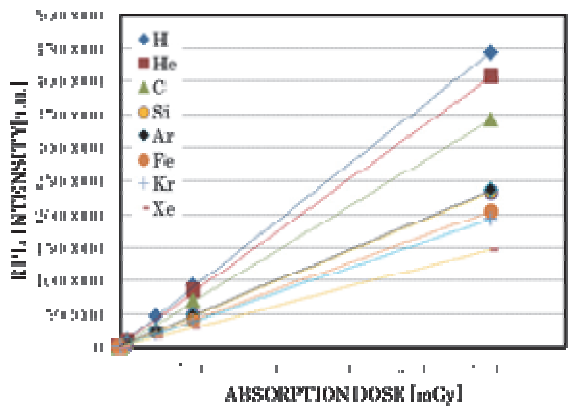


図1 各種イオンビーム照射後の吸収線量と RPL 読値との関係

次に、吸収線量 5Gy に対する、LET との関係を探ると、RPL 発光強度は H から Xe へ、LET が高くなるほど発光量が小さくなった。

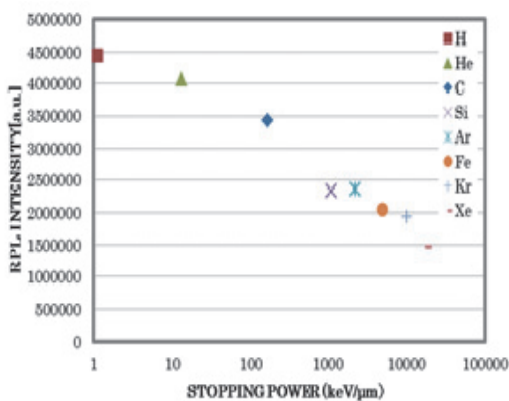


図2 LET と RPL 発光強度の関係

また、吸収線量 5Gy に対する、各種イオンビーム照射後の蛍光スペクトルを比較すると、460nm のブルーRPL と、560nm のイエローRPL の発光強度の比率が異なった。

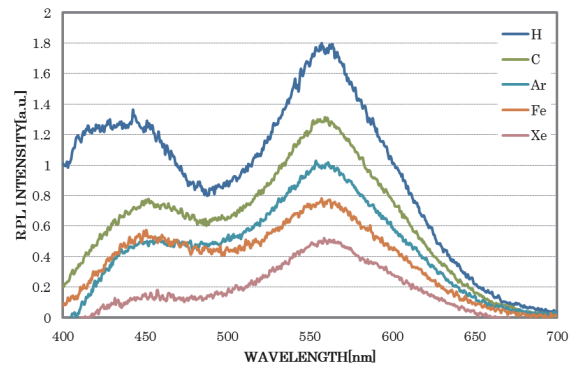


図3 イオン種と RPL 蛍光スペクトルの関係

### 3. まとめ

吸収線量に対する RPL 発光強度の直線性を確認することができた。また、LET の異なるイオンビーム照射後の RPL 発光強度を比較した結果、LET が高くなるほど、発光強度が小さくなった。

また、吸収線量 5Gy に対する、各種イオンビーム照射後の蛍光スペクトルを比較すると、460nm のブルーRPL と、560nm のイエローRPL の発光強度の比率が異なった。

このことから蛍光ガラス内における各種イオンビームが付与するエネルギーおよび、これにより電離した電子とホール、Ag<sup>+</sup>への捕獲のされ方による違いがアエラ割れていると考える。現在の蛍光スペクトルの測定方法は、蛍光ガラス全体を励起しているため、測定方法は、蛍光ガラス全体を励起しているため、ガラスの深さ方向に対する、発光中心の形成割合に関するデータは得られていない。

今後は、同一イオン種におけるエネルギー依存性とスペクトルとの関係を調べることで、および光学測定工夫により、ガラスの深さ方向についてのデータを取得する必要がある。

また、代表点に対して再現性を確認する必要がある。

また、照射直後から、経過時間とともに RPL が増加するビルドアップ現象についても、ブルーRPL およびイエローRPL の増加傾向を確認する。

a. 千代田テクノル、 b. 放医研

重粒子線による超許容ベータ崩壊の研究  
(12H312)

Research on the super-allowed beta decays via heavy ion beam

西村太樹, 朱易帆, 保高寿也, 千葉順成, 福田光順<sup>A</sup>, 藤田佳孝<sup>B</sup>, 阿部康介<sup>C</sup>, 馬場秀忠<sup>D</sup>, 福田茂一<sup>D</sup>, 本間彰<sup>C</sup>, 市川雄一<sup>D</sup>, 菊川直樹<sup>C</sup>, 金野峻平, 北川敦志<sup>D</sup>, 小島拓実, 小島和佳, 古浦新司, 劉斌<sup>B</sup>, 松多健策<sup>A</sup>, 三原基嗣<sup>A</sup>, 森田祐介<sup>A</sup>, 長島正幸<sup>C</sup>, 大坪隆<sup>C</sup>, 櫻井大, 鈴木伸司<sup>C,E</sup>, 佐藤眞二<sup>E</sup>, 田口義眞, 田中聖臣<sup>A</sup>, 田代圭佑<sup>C</sup>, 若林優<sup>A</sup>, 渡邊大介, 吉永健太  
D. Nishimura, Y. Zhu, H. Hotaka, J. Chiba, M. Fukuda<sup>A</sup>, Y. Fujita<sup>B</sup>, K. Abe<sup>C</sup>, H. Baba<sup>D</sup>, S. Fukuda<sup>E</sup>, A. Koura, B. Liu<sup>B</sup>, K. Matsuta<sup>A</sup>, M. Mihara<sup>A</sup>, Y. Morita<sup>A</sup>, M. Nagashima<sup>C</sup>, T. Ohtsubo<sup>C</sup>, D. Sakurai, S. Suzuki<sup>C,E</sup>, S. Sato<sup>E</sup>, M. Taguchi, M. Tanaka<sup>A</sup>, K. Tashiro<sup>C</sup>, M. Wakabayashi<sup>A</sup>, and K. Yoshinaga

Abstract

The beta-gamma spectroscopy experiments for measuring the branching ratio of the  $0^+ \rightarrow 0^+$  super-allowed beta emitters  $^{18}\text{Ne}$  and  $^{30}\text{S}$  have been performed. The branching ratios were determined by counting the numbers of 511-keV gamma rays and that of beta-delayed gamma rays emitted from the  $0^+$  state in the daughter nuclei. The preliminary results of the  $0^+ \rightarrow 0^+$  branching ratios for  $^{18}\text{Ne}$  and  $^{30}\text{S}$  have been improved by factors of 5 and 3, respectively. The  $Ft$  values deduced by these branching ratios become in good agreement with the average  $Ft$  value deduced by the other most precisely determined 13 decays.

1. 本研究の背景と目的

超許容純フェルミ型ベータ崩壊はスピン-パリティが  $0^+$  のアイソスピン多重状態間のベータ崩壊のことである。この崩壊は、スピンの反転するガモフテラー遷移の影響が無く、親核と娘核の波動関数がほとんど同じである特徴を持つ。したがって、その崩壊強度は「小林益川行列のユニタリー性」や「弱ベクトル電流保存仮説」といった基礎物理の検証に用いることができる。逆に、それらの仮定が正しいとすれば、原子核にとって良い量子数であると考えられているアイソスピンの対称性が大きく破れている

かどうかを検証する良いプローブとなる。したがって、本研究は原子核構造の解明やさらに核力の理解にとっても重要である。

現在、13核種での超許容純フェルミ型ベータ崩壊においてその崩壊強度に対応する  $Ft$  値が精度良く測定されており、それらの値は核種によらず一定である[1]。すなわち、これらは「小林益川行列のユニタリー性」や「ベクトル電流保存仮説」が正しく、アイソスピン対称性の破れが理論予想通り小さいことを意味している。ところが、 $^{18}\text{Ne}$  と  $^{30}\text{S}$  は「ベータ崩壊分岐比」が未だ精度良く測定されておらず、 $Ft$  値に大きな不定性を持っている。その理由はこれらの核種が基底状態へのベータ崩壊も起こすので、 $\gamma$  線の相対強度比のみならず全  $\beta$  崩壊数を測定する必要があるためである。そこで、我々は放射線医学総合研究所の HIMAC にて超許容純フェルミ型ベータ崩壊における分岐比の精密測定実験を行っている。

平成24年度は  $^{30}\text{S}$  からの「ベータ崩壊分岐比」を決定するための実験を初めて行い、 $^{30}\text{S}$  からの 677keV の  $\gamma$  線を観測することに成功した。また、その寿命は文献値と良く一致していることが分かった。しかしながら、 $^{30}\text{S}$  を含む2次ビームを低いエネルギーでストップに埋め込んだため、 $^{30}\text{S}$  ビームのスポットサイズが大きくなってしまい、約 10% しか鉛コリメータを通過しなかった。これにより、「ベータ崩壊分岐比」の精度は統計誤差だけで約0.7%になってしま

い、系統誤差も含めると 1%を超える結果になってしまった。

## 2. 今年度の研究内容

今年度は  $^{18}\text{Ne}$  および  $^{30}\text{S}$  の「ベータ崩壊分岐比」の精密測定実験を行った。HIMAC の重イオンシンクロトロンにより 500 (400) MeV/u に加速された  $^{36}\text{Ar}$  ( $^{20}\text{Ne}$ ) ビームを 27 (26) mm厚のポリエチレン標的に照射し、 $^{30}\text{S}$  ( $^{18}\text{Ne}$ ) を含む2次ビームを生成した。この2次ビームを2次ビームライン (SB2) に輸送し、粒子の分離および識別を行った。F1に設置したA1のエネルギー減衰版を厚くすることで、SB2を通過した後の  $^{18}\text{Ne}$  および  $^{30}\text{S}$  の純度は約 98% と高くすることに成功した。これらの2次ビームを第3焦点面に配置された 20 mm角の穴が空いた鉛コリメータを通過した後、6.0mm厚の  $\text{Gd}_2\text{SiO}_5$  (GS0) シンチレータで構成されるアクティブストッパーに埋め込んだ。エネルギーを高くしたことでコリメータの通過率は前回の10%に比べ、5倍の50%となった。

前回と同様に埋め込まれた  $^{30}\text{S}$  からの  $\beta$  線をGS0アクティブストッパーで測定し、 $\gamma$  線をストッパーの周りにビーム軸に対して  $45^\circ$ 、 $135^\circ$ 、 $225^\circ$ 、 $315^\circ$  と対称に150mm離れた位置に配置された4台のクローバ型ゲルマニウム検出器で測定した。

また、ゲルマニウム検出器の  $\gamma$  線検出効率の精密校正のため、 $^{12}\text{C}$  から  $^{10}\text{C}$ 、 $^{24}\text{Mg}$  から  $^{22}\text{Mg}$  をそれぞれ生成し、 $^{18}\text{Ne}$  および  $^{30}\text{S}$  の測定と同様のセットアップで  $\beta$  線および  $\gamma$  線の測定を行った。 $^{10}\text{C}$  および  $^{22}\text{Mg}$  はともに基底状態への分岐のない超許容純フェルミ型ベータ崩壊核種であり、その分岐比は既に非常に精密に決定されている。

## 3. 今年度の研究成果と解析結果

この実験によって得られた、 $^{18}\text{Ne}$  および  $^{30}\text{S}$  の  $0^+$  状態へのベータ崩壊分岐比は preliminary な結果ではあるが、それぞれ  $(7.34 \pm 0.04)\%$  および  $(75.86 \pm 0.34)\%$

となった。これらの値は既存の値に比べて5倍および3倍良い精度である。

本研究で得られたこれらのベータ崩壊分岐比の値を用いて導出された  $f_t$  値を他の核種の  $f_t$  値とともに娘核の原子番号を関数として図1に示す。図から分かるように、 $^{18}\text{Ne}$  と  $^{30}\text{S}$  の  $f_t$  値の精度が分岐比の精度の向上によって良くなった。また、それらの値が既存から導出された値では他の核種から得られた平均値よりも小さくなっていたのに対し、本研究から導出された値は一致する値となった。この結果から  $^{18}\text{Ne}$  および  $^{30}\text{S}$  についても、誤差の範囲内でこれらは「小林益川行列のユニタリー性」や「ベクトル電流保存仮説」が正しいことを意味している。今後は本結果に与える様々な系統誤差の影響を抑えて精度を向上させたり、他の超許容ベータ崩壊核種の研究を行っていったりしていく予定である。

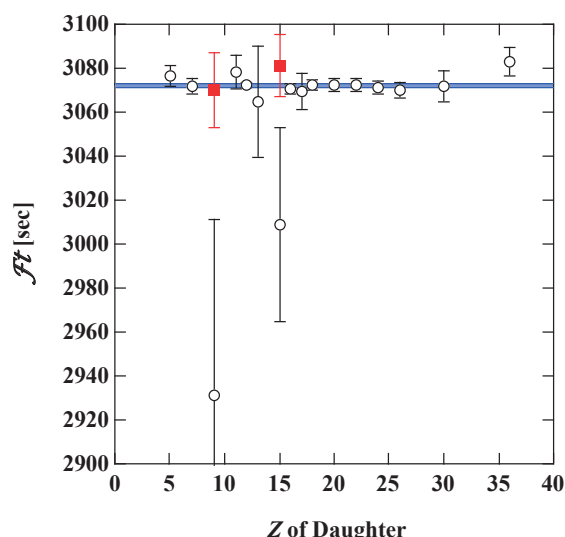


図1: 娘核の原子番号  $Z$  を関数とした超許容純フェルミ型ベータ崩壊の  $f_t$  値。白丸が既存の値で、四角が本研究で得られた値である。

## Reference

[1] J. C. Hardy, I. S. Towner, Phys. Rev. C 79, 055502 (2009) and references therein.

<sup>A</sup>阪大理, <sup>B</sup>阪大RCNP, <sup>C</sup>新潟大自然, <sup>D</sup>理研仁科センター, <sup>E</sup>放医研

重荷電粒子に対する希ガスシンチレーションの蛍光効率とエネルギー分解能に関する研究  
Study of Scintillation Yield and Energy Resolution in Rare Gases for Heavy Ions  
(13H313)

齋藤 究<sup>a</sup>、佐々木 慎一<sup>a</sup>、飯島 和彦<sup>a</sup>、岸本 祐二<sup>a</sup>、村上 健<sup>b</sup>  
K. Saito<sup>a</sup>, S. Sasaki<sup>a</sup>, K. Iijima<sup>a</sup>, Y. Kishimoto<sup>a</sup> and T. Murakami<sup>b</sup>

Abstract

In order to study scintillation yields and energy resolution in rare gases and to understand the ionization and scintillation mechanism, the measurements of scintillation in rare gases will be carried out using heavy ions with 100 MeV/u and 6 MeV/u from HIMAC in argon and xenon of the pressures more than 0.2 MPa.

1. 研究の目的とバックグラウンド

キセノンをはじめとする希ガスは、形状を自由にできる、耐放射線損傷に優れている、など利点を持つため、気体・液体の状態を問わず、有望な放射線検出器媒体として電離・蛍光過程が研究され、利用されてきた。

希ガスを電離箱式放射線検出器の検出器媒体として利用する場合、その特性を示すパラメータとしては、 $W$  値、ファノ因子などがある。 $W$  値は1電子・イオン対を生成する平均エネルギーとして定義される。生成される電子・イオン対数の統計的揺らぎはポアソン分布からずれており、そのずれがファノ因子である。 $W$  値、ファノ因子に関しては古くから研究がなされ、例えば、気体キセノンの  $W$  値としては  $21.9 \pm 0.03 \text{ eV}$ 、ファノ因子は  $0.29 \pm 0.02$ 、液体キセノンの  $W$  値としては  $15.6 \pm 0.3 \text{ eV}$  が報告されている。液体希ガスのファノ因子としては理論計算で、例えば、キセノンの場合  $0.05$  という値が報告されているが、実験では理論値より大きい値が報告されており、液体希ガスにおける計算と理論の差はいまだに議論の対象となっている。

一方、希ガスシンチレーションに関して、蛍光効率は1個のシンチレーション光子を発生させるために必要な平均エネルギーとして定義される  $W_s$  値として示されるが、 $W_s$  値に関しては幾つかの報告はあるものの、ファノ因子に関してはほとんど報告がなく、例えば、液体キセノンに関して、 $0.033 \pm 0.045$  という実験結果が報告されているのみである。しかしながら、この値も誤差が大きく、さらなる研究が必要である。また、我々の研究グループは HIMAC を利用した共同利用研究の成果より、重荷電粒子に対する電離効率・ $W$  値には線種依存性があることを報告してきた。しかしながら、 $W_s$  値の線種依存

はほとんど知られていない。

Platzman[1]によると物質に吸収された放射線のエネルギーは  $E = E_i N_i + E_{ex} N_{ex} + \varepsilon_i N_i$  の式で示されるように電離と励起に分配される。ここで、 $E_i$  は電子・イオン対を生成するための平均エネルギー、 $E_{ex}$  は励起原子を生成するために消費される平均エネルギー、 $N_i$  は電子・イオン対数、 $N_{ex}$  は励起原子数、 $\varepsilon_i$  は準励起電子のエネルギーである。電離箱での測定対象はイオン(電子)であり、 $N_i$  を測定していることになるが、希ガスシンチレーションでは  $N_i$  と  $N_{ex}$  を測定することとなり、さらに  $N_i$  と  $N_{ex}$  を分離して測定することも可能である。

重荷電粒子に対する希ガスシンチレーションの蛍光効率を知ることで、物質中でのエネルギー損失過程についてさらなる知見を得ることができると考えている。

本研究の目的は、希ガスシンチレーションの蛍光効率・エネルギー分解能を実験的に研究し、重荷電粒子の物質中でのエネルギー損失過程に関する知見を得ること、シンチレーションの本質的なエネルギー分解能を決定している要因・機構について明らかにすることである。

2. 今年度の研究内容

今年度は希ガスシンチレーションの蛍光効率の線種依存性についての実験を行う。使用する希ガスはアルゴン、キセノン、照射する重荷電粒子は Si 100MeV/u、C 6MeV/u である。

実験は今年度の最後に予定している。

参考文献

[1]R. L. Platzman, Int. J. Appl. Rad. Isotopes 10(1961)116.

a. 高エネ研

b. 放医研

# Performance measurement of MINOS (13H314)

C. Santamaria<sup>a,b</sup>, A. Obertelli<sup>a,b</sup>, S. Ota<sup>c</sup>, A. Corsi<sup>a</sup>, M. Sasano<sup>b</sup>, E. Takada<sup>d</sup>, L. Audirac<sup>a</sup>, H. Baba<sup>b</sup>, D. Calvet<sup>a</sup>, F. Château<sup>a</sup>, A. Delbart<sup>a</sup>, P. Doornenbal<sup>b</sup>, A. Giganon<sup>a</sup>, A. Gillibert<sup>a</sup>, Y. Kondo<sup>e</sup>, Y. Kubota<sup>c</sup>, C. Lahonde-Hamdoun<sup>a</sup>, V. Lapoux<sup>a</sup>, C.S. Lee<sup>c</sup>, H. Otsu<sup>b</sup>, A. Peyaud<sup>a</sup>, E.C. Pollacco<sup>a</sup>, H. Tokieda<sup>c</sup>, T. Uesaka<sup>b</sup>, J. Zenihiro<sup>b</sup> and the H307 collaboration

## Abstract

The performances of the annular MINOS Time Projection Chamber (TPC) used for vertex reconstruction of knockout reactions were measured at the HIMAC facility during the H314 experiment, using  $^{20}\text{Ne}$  beams at 350 and 180 MeV/nucleon. The TPC was used in combination with  $\text{CH}_2$  and C targets for (p,2p) knockout reactions. The obtained data were analyzed with a newly developed algorithm. This measurement validates the TPC, with a vertex position resolution less than 4 mm, the digital readout electronics and the data acquisition system. This work performed at HIMAC serves as a benchmark for future physics experiments.

## 1. Objectives

The MINOS device [1,2] has been developed at CEA Saclay for in-beam gamma and invariant-mass spectroscopy of exotic nuclei produced at low intensity via knockout-induced reactions at intermediate energies. It is composed of a thick liquid hydrogen target [3] (5-20 cm) to increase the luminosity and surrounded by an annular TPC equipped with a bulk-Micromegas [4] pad detection plane. The latter allows to reconstruct the position of the reaction in the target, attaining good energy resolutions despite a large target thickness.

In the last phase of the MINOS development, a performance measurement of the TPC was done using the so-called PH2 course in HIMAC facility. In the following, we present the experimental setup and the preliminary results.

## 2. Experimental Setup

Beams of  $^{20}\text{Ne}$  at 350 and 180 MeV/nucleon were used for the in-beam test of the MINOS TPC. Instead of the thick liquid hydrogen target, two 0.5 mm thick  $\text{CH}_2$  targets were placed inside the beam pipe in the air at atmospheric pressure and at 124 mm from each other to induce (p,2p) knockout reactions. A C target of 0.5 mm thickness was also used instead of one of the  $\text{CH}_2$  targets for subtraction of the C contribution.

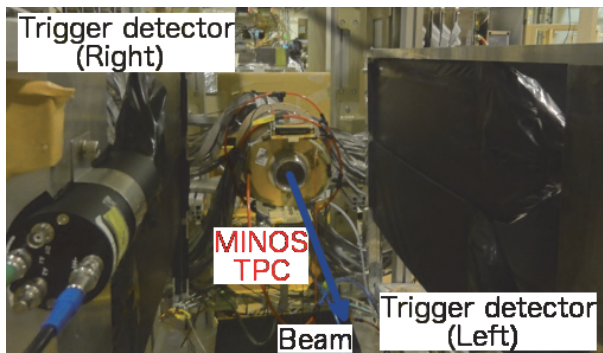


Fig. 1: MINOS experimental setup during the performance measurement in the PH2 course at HIMAC.

For beam tracking, Multi-Wire Drift Chambers (MWDC) were mounted upstream and downstream of the setup, as well as plastic detectors for beam trigger. The charged particles produced in the reactions of interest were selected by walls of plastic scintillators (the left and right trigger detectors in Fig. 1) placed on the sides of the MINOS device.

The MINOS detection system of about 5000 channels was read out by a dedicated digital readout electronics, composed of Front-End Cards (FEC) equipped with AFTER chips used in the T2K experiment [6] and connected to Feminos cards [5] developed for the present project. The FEC channel signals are divided in 512-time bins writeable up to 100 MHz and are read out by the Feminos cards. All channels are synchronized to a common clock and trigger with a dedicated board called the Trigger Clock Module. The MINOS data acquisition system was successfully coupled to the RIBF data acquisition system [7] used for the MWDC and the triggers information, as it will be done in the forthcoming experiments at RIBF.

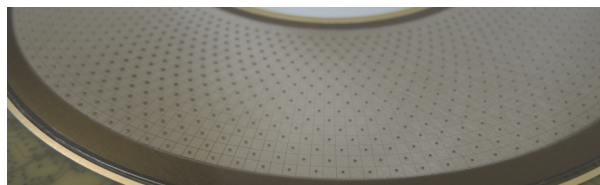


Fig. 2: Micromegas detection pad plane with "projective pad" geometry.

The MINOS TPC was tested in several configurations. Two gas mixtures were used:  $\text{Ar}(82\%) + \text{CF}_4(15\%) + \text{C}_4\text{H}_{10}(3\%)$  and  $\text{Ar}(97\%) + \text{C}_4\text{H}_{10}(3\%)$ . The voltages applied to the cathode of the TPC and to the mesh of the detector were varied in order to change the drift velocity inside the gas and the gain of the Micromegas detector. Finally, two TPC modules with two different Micromegas detection pad plane geometries were tested: a "projective pad" geometry (see Fig. 2) made of 18 concentric rings divided in 256 pads, the pads in the inner ring being smaller than those in the outer ring, and a "constant pad" geometry, with 18 rings of pads, each of an equal area.

## 3. Preliminary results

The drift velocity was measured with the different gas mixtures and applied voltages. The results are consistent with Magboltz simulations [8] within 10%.

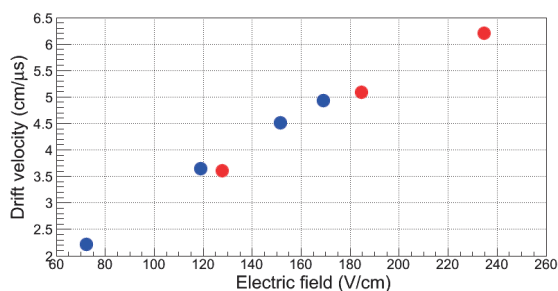


Fig. 3: Drift velocities as a function of the electric field applied in the TPC. The measurements for the module equipped with projective pad geometry are shown in blue, and the module with constant pad geometry in red.

An overall smaller drift velocity for the TPC module with constant pad geometry was found, probably due to more gas impurities ( $O_2$ ,  $H_2O$ ). The drift velocity as a function of the drift field for the two modules is shown on Fig. 3.

The measurements performed using the projective Micromegas detection plane have shown that even the smaller pads receive enough signal to be detected in the case of protons, which was a concern for this geometry. As an example, the raw TPC information for a (p,2p) knockout event is shown in Fig. 4. On left side are the two particle tracks detected on the Micromegas detection plane and weighted by the deposited charge on each pad. On the right side the energy signals as a function of time received for each pad during this event are drawn, their form given by the electronics system.

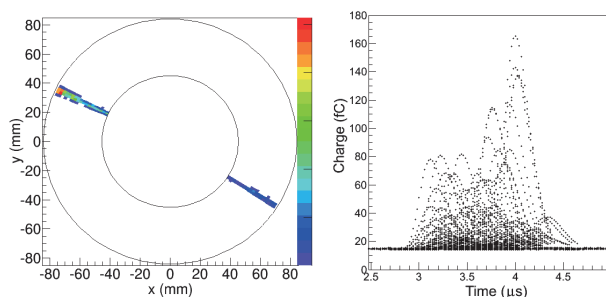


Fig. 4: A (p,2p) event is presented here. On the left side, we can see the detected proton tracks on the Micromegas plane, weighted by the deposited charge for each pad. On the right side, the energy signals deposited over time are presented on each pad touched in the event. It is extracted from a  $^{20}\text{Ne}$  beam run at 350 MeV/nucleon with the two  $\text{CH}_2$  targets, using a projective pad geometry and a  $\text{Ar}+\text{CF}_4+\text{C}_4\text{H}_{10}$  gas mixture.

The MINOS tracking algorithm was developed and tested with the experimental data for the vertex reconstruction of the knockout reactions occurring in the targets. It is based on the use of the Hough transform [9] to select and filter the two-particle events, in order to fit in three dimensions the tracks found and reconstruct the vertex position as the intersection of those tracks. As the energy loss occurs along the beam line in a thick target, the position along this axis is the most critical in terms of vertex position resolution. On Fig. 5 is shown the reconstructed vertex position in the beam direction.

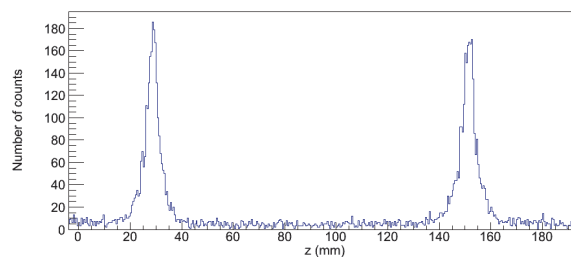


Fig. 5: Vertex position in the beam direction reconstructed with the MINOS tracking algorithm for conditions described in the text and similar to Fig. 4.

Full-width-at-half-maximum (FWHM) resolutions of 7.5 and 8.6 mm were found for the first and second 0.5 mm thick  $\text{CH}_2$  targets respectively, with the MINOS TPC equipped with the Micromegas projective pad plane and filled with an  $\text{Ar}(82\%)+\text{CF}_4(15\%)+\text{C}_4\text{H}_{10}(3\%)$  gas mixture for a beam of  $^{20}\text{Ne}$  at 350 MeV/nucleon, without subtraction of the C background contribution. The in-beam gamma spectroscopy experiments require a position resolution smaller than 5 mm to obtain a less than 20 keV gamma-ray resolution and a 150 MeV/c parallel-momentum resolution. The analysis is still ongoing for the resolution in the two pad geometries.

When only one proton is detected, we also want to use the beam position information to reconstruct the vertex information as the intersection between the beam and proton trajectories. The results will be compared to the previous case with two-proton detection.

Full-scale GEANT4 calculations are being performed to further test our tracking method and compare our data in terms of resolution and efficiency.

## 4. Conclusions

The first in-beam measurement with the full MINOS detection system was performed at HIMAC in October 2013. Detection response and performances, such as the vertex reconstruction capabilities, fulfill the requirements. The data analysis is ongoing with the comparison to simulations as well as beam tracking implementation [10]. This performance measurement will be used as a benchmark in the near future for foreseen experiments [11,12,13,14] at the Radioactive Isotope Beam Factory of RIKEN.

<sup>a</sup>CEA Saclay, <sup>b</sup>RIKEN Nishina Center, <sup>c</sup>CNS, University of Tokyo, <sup>d</sup>HIMAC-NIRS, <sup>e</sup>Tokyo Institute of Technology

## References

- [1] A. Obertelli *et al.*, Eur. Phys. J. A **50**, 8 (2014).
- [2] <http://minos.cea.fr>
- [3] C. Louchart *et al.*, Nucl. Instr. and Meth. A **736**, 81 (2014).
- [4] I. Giomataris *et al.*, Nucl. Instr. and Meth. A **376**, 29 (1996).
- [5] D. Calvet, paper presented at IEEE NSS/MIC 2013, Seoul, Korea, October 27<sup>th</sup>-November 2<sup>nd</sup> 2013.
- [6] P. Baron *et al.*, IEEE Trans. Nucl. Sci. **55**, 1744 (2008).
- [7] H. Baba *et al.*, Nucl. Instr. and Meth. A **616**, 65 (2010).

- [8] S.F. Biagi, Nucl. Instr. and Meth. A **421**, 234 (1999).
- [9] R.O. Duda and P.E. Hart, Commun. ACM 15 (1) (1972), 11-15.
- [10] C. Santamaria *et al.*, in preparation (2014).
- [11] Proposal NP1306-RIBF111 on the “Spectroscopy of neutron-rich Ca isotopes”, spokesperson J. Lee.
- [12] Proposal NP1312-RIBF118 on the “Shell evolution and systematic search for  $2^+_1$  energies”, spokespersons P. Doornenbal and A. Obertelli.
- [13] Proposal NP1312-SAMURAI18R1 on the “Two-neutron momentum correlations in Borromean nuclei”, spokespersons A. Corsi and Y. Kubota.
- [14] Proposal NP1312-SAMURAI21 on the “Spectroscopy of unbound oxygen isotopes II”, spokesperson Y. Kondo.

# 治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発 Development of Small Size Dosimeter for On-line Dose Monitoring in Radiotherapy (13H315)

渡辺賢一<sup>a</sup>、宮前英史<sup>a</sup>、山崎淳<sup>a</sup>、瓜谷章<sup>a</sup>  
K. Watanabe<sup>a</sup>, H. Miyamae<sup>a</sup>, A. Yamazaki<sup>a</sup> and A. Uritani<sup>a</sup>

## Abstract

We are developing a small-size dosimeter combining a photostimulable phosphor and an optical fiber. In this study, we evaluated various properties under carbon ion irradiation. The relationship between the absorbed dose and the measured value with our dosimeter was confirmed to show good linearity. Our dosimeter can measure Bragg curve and the position of the range end of carbon ions. The sensitivity, however, decreased with increasing the LET of carbon ions. The uncertainty of the measured values was evaluated to be 0.6 mGy/spill.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

我々の研究グループでは、放射線治療中のオンライン線量モニタリングを実現すべく、小型線量計の開発を進めている<sup>1), 2)</sup>。従来の放射線治療においては、事前の線量見積りで事実上十分な精度で線量を評価できていたが、スポットスキニング法等の非常に細かな線量分布を実現可能な照射法の開発が進んでおり、事前の線量評価が必ずしも十分な精度で実施できているかを確認することが望まれている。特に、前立腺治療では、患部の中を通る尿道を避けて照射することで、その線量を抑えることが試みられているが、実際に線量が抑えられているかを、実測で確認することが望まれている。そこで我々は、放射線治療中の線量を体内でオンラインモニタリング可能な小型線量計の開発を進めている。

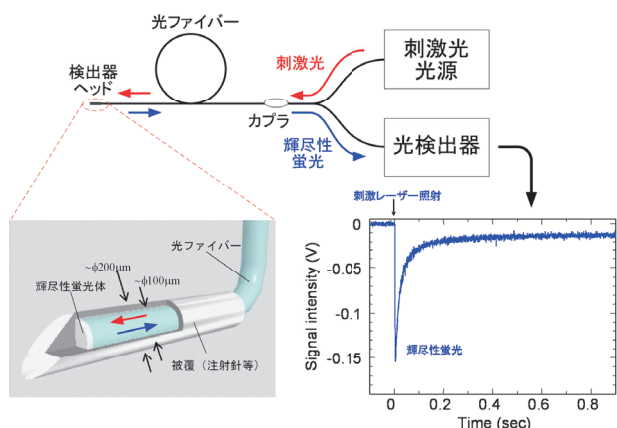


図1 小型線量計の概略図

開発を進めている線量計の概略図を図1に示す。線量計の有感部は、光ファイバ先端に積分型の線量計素子である輝尽性蛍光体が設置されている構造を持つ。輝尽性蛍光体は、イメージングプレートで知られるように、照射された放射線量の情報を、放射線照射後に刺激レーザー光を照射することで輝尽性蛍光として読み出すことのできる積分型線量計素子である。これを光ファイバ先端に設置し、ある一定時間放射線を照射したのち、光ファイバを介して刺激レーザー光を照射し、同一の光ファイバを介して輝尽性蛍光を読み出すというシステムである。既定の強度のレーザー光を照射することで、蓄積された放射線情報をすべて読み出し、読み出しと消去を同時に行うことができる。

これまでに、線量計ヘッド部の製作工程を確立し、直径1 mm以下のヘッド部を製作することが可能となっている。また、ガンマ線、高エネルギーX線に対する応答評価試験を進め、検出下限線量として1 mGyが得られることを確認している<sup>2)</sup>。

本課題では、開発を進めている小型線量計を、炭素線治療中のオンライン線量モニタリングに適用すべく、出力線形性・荷電粒子の阻止能依存性等の各種応答特性評価試験を行なう。

## 2. 今年度の研究内容

今年度は、HIMACの生物照射実験室にて以下に挙げる四項目について評価を進めた。

- 1) 出力線形性の評価
- 2) 線量計感度のLET(線エネルギー付与)依存性評価
- 3) スpill毎の出力値の不確かさ評価

以下、各々の項目について詳しく述べる。すべての評価実験において、リファレンスとして電離箱線量計により線量測定を行った。1) 出力線形性の評価としては、線量計に照射する線量を変化させ、小型線量計出力との線形性を確認した。2) 線量計感度のLET依存性については、水ファントム内の炭素イオンビームの通過距離によりイオンのエネルギーおよびLETが異なるため、線量計設置位置を変化させつつ測定を行った。3) スpill毎の出力値の不確かさ評



価については、本小型線量計が炭素イオンビーム 1 スピル毎に線量を測定しているため、同一条件で照射を行い、各スピル毎の線量計出力値の不確かさを評価した。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

図 1 に照射した線量と小型線量計の出力値の関係を示す。本小型線量計が、照射された線量に対し良い線形性を示すことが確認された。

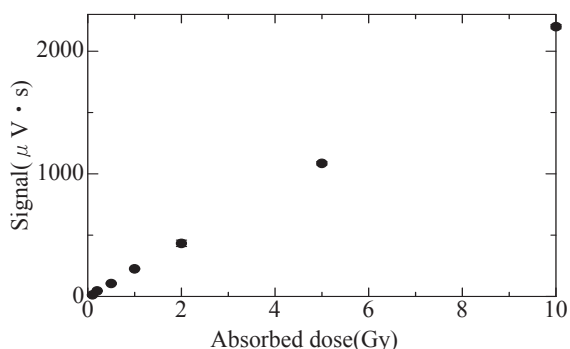


図 1 線量と信号出力の関係。

線量計感度の LET 依存性を評価した。図 2 に本小型線量計および電離箱線量計出力の水ファントム中での設置深さ依存性を示す。

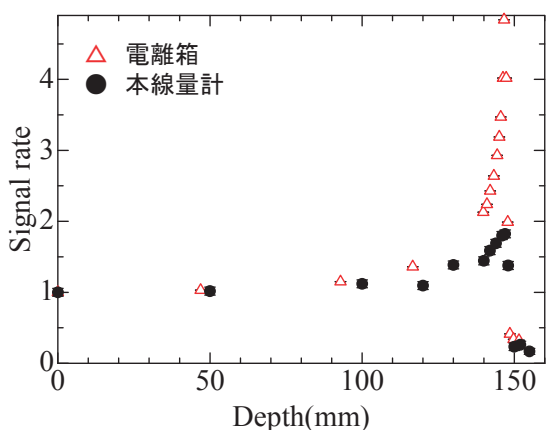


図 2 線量計設置深さと信号出力の関係。

両線量計の出力は水ファントム表面（深さ 0 cm）位置で規格化している。両線量計においてブラッグピークが観測されているものの、本小型線量計では、ブラッグピーク付近で電離箱線量計に比べ出力が小さくなっていることわかる。

電離箱線量計の出力を基準とし、これに対する本線量計の出力を線量計感度と定義して、各設置位置での炭素イオンビームの LET に対する依存性を調べた結果を図 3 に示す。

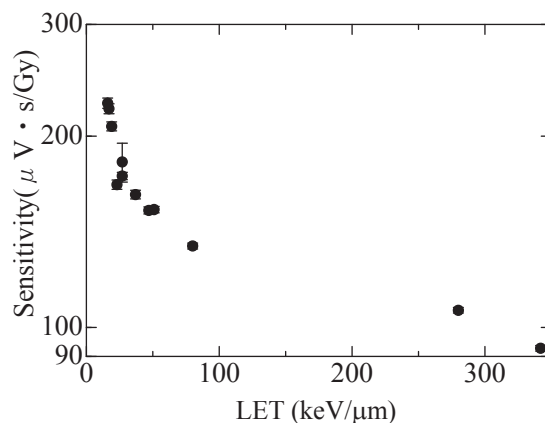


図 3 LET と蛍光効率の関係。

LET が大きくなるにつれて線量計感度が低下していることが確認された。炭素線治療では、治療計画において LET の情報が得られているため、本データを活用することで、本線量計で得られた測定値を補正するも可能である。

スピル毎の線量計出力値の不確かさを評価するため、同一条件で複数スピル照射を行い、各スピルでのビーム強度の正モニタ値と本線量計の出力との相対的な差の標準偏差を求めた。不確かさの要因を調べるために照射する平均線量を変化させて、各々の条件で不確かさを評価した結果を表 1 に示す。

表 1 スピル毎の線量計出力値の不確かさ

スピル毎の平均線量(mGy)	相対標準偏差	標準偏差 (mGy)
19.8	2.8%	0.55
6.2	10%	0.62
1.8	29%	0.52

照射した平均線量が低いほど、相対標準偏差は小さくなるが、その絶対値はおおよそ 0.6 mGy と一定であり、本線量計の 1 スピル毎の測定値の不確かさは 0.6 mGy と評価された。

### 参考文献

- 1) K. Watanabe et al., “Feasibility Study on a Micro-size Dosimeter Using an Optical Fiber Probe Based on a Photostimulable Phosphorescence”, *Radiation Measurements*, **46** (2011) 1547–1550
- 2) K. Watanabe, “Development of a micro-size dosimeter using an optical fiber probe based on photostimulable phosphorescence”, *Radiation Measurements*, **55** (2013) 64-67

a. 名古屋大学大学院工学研究科

固体水素標的を用いた、陽子ドリップライン近傍核生成法の開発  
 Development of proton drip line nuclei production method utilizing solid  
 hydrogen target  
 (13H318)

阿部康志<sup>a</sup>、小沢顕<sup>a</sup>、長江大輔<sup>a</sup>、稲葉成紀<sup>a</sup>、岡田俊祐<sup>a</sup>、斉藤佑多<sup>a</sup>、  
 沢畑克樹<sup>a</sup>、山口貴之<sup>b</sup>、銭廣十三<sup>c</sup>、西村大樹<sup>d</sup>、金野峻平<sup>d</sup>、田口義眞<sup>d</sup>、  
 菅家悠生<sup>d</sup>、南雲淳也<sup>d</sup>、吉延俊輝<sup>d</sup>、北川敦志<sup>e</sup>、佐藤眞二<sup>e</sup>  
 Y. Abe<sup>a</sup>, A. Ozawa<sup>a</sup>, D. Nagae<sup>a</sup>, N. Inaba<sup>a</sup>, S. Okada<sup>a</sup>, Y. Saito<sup>a</sup>,  
 K. Sawahata<sup>a</sup>, T. Yamaguchi<sup>b</sup>, J. Zenihiro<sup>c</sup>, D. Nishimura<sup>d</sup>, S. Kinno<sup>d</sup>, Y. Taguchi<sup>d</sup>,  
 Y. Kanke<sup>d</sup>, J. Nagumo<sup>d</sup>, T. Yoshinobu<sup>d</sup>, A. Kitagawa<sup>e</sup> and S. Sato<sup>e</sup>

Abstract

In the typical projectile fragmentation reactions, production rates for very proton rich nuclei are usually very small. To overcome the small production rates, we propose a new method to produce the very proton rich nuclei. This method couples two reactions; the (p,n) reaction with a thick solid hydrogen target (SHT) followed by the usual projectile fragmentation reaction. Whether this method is right or wrong depends on the (p,n) reaction cross-section in proton rich nuclei. Thus, we measured the (p,n) reaction cross-section with SHT for proton-rich Ar isotopes at ~300 A MeV.

1. 研究の目的とバックグラウンド

陽子ドリップライン近傍核は従来、入射核破砕反応により生成探査されてきた

が、安定核から離れるにつれ生成断面積が急激に減少するため、特に重い領域では生成探査は困難であった。我々は陽子ドリップライン近傍核の新しい生成法として、入射核破砕反応と固体水素標的(SHT)による(p,n)反応を組み合わせる方法を提案する。我々は、厚さ100mmの厚いSHTの製作に成功しており[1]、(p,n)反応の断面積が十分大きければ、入射核破砕反応のみで生成する場合より大きな生成量が期待できる。陽子過剰側の不安定核の(p,n)反応断面積はほとんど知られていないので、陽子過剰側の不安定核の(p,n)反応断面積の測定が目的である。今回は、主に陽子過剰側 Ar アイソトープに対して測定を行った。

2. 今年度の研究内容

今年度の研究では、陽子過剰側<sup>36,35,34</sup>Ar

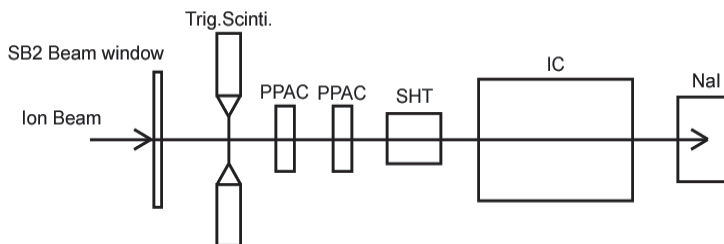


図1 SB2 コース実験セットアップ

と  $^{33}\text{Cl}$  の (p,n) 反応断面積の測定を行った。1 次ビームには核子あたり 400 MeV の  $^{36}\text{Ar}$  を用い、 $^{35,34}\text{Ar}$  と  $^{33}\text{Cl}$  生成のための 1 次標的には Be を用いた。Be 標的の厚さは、2 次ビームのエネルギーが核子あたり 300 MeV となるように調整した。2 次標的は炭素標的 10 mm<sup>2</sup> 及び SHT 100 mm<sup>2</sup> である。炭素標的の測定は SHT との比較測定として行った。主な実験セットアップを図 1 に示した。照射物としては上流より順番に、データ収集トリガーおよび粒子識別のための飛行時間測定に使用するプラスチックシンチレーター 1 mm<sup>2</sup> が 1 台、ビームの大きさや角度を測定するための位置検出器の PPAC (Parallel Plate Avalanche Counter) 2 台、2 次標的となる炭素標的 10 mm<sup>2</sup> または SHT 100 mm<sup>2</sup>、さらにエネルギー損失  $\Delta E$  を測定するためのガス検出器 (Ion Chamber, IC)、最下流には全エネルギー  $E$  を測定するために NaI(Tl) シンチレーターを設置した。PPAC では C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> ガス (10 Torr)、IC では P10 (Ar:90%, CH<sub>4</sub>:10%) ガス (760 Torr) のガスを使用した。照射は 2 次標的位置には何も設置しない測定、炭素標的を設置した測定を順に行った後、SHT を生成し測定を行った。照射が終了次第、ヒーターで順次気化させながら、回収タンクへの回収をおこなった。

### 3. 今年度の研究成果と解析結果

現在、解析を進めている段階であり、 $10^3$  強度の  $^{36}\text{Ar}$  ビームおよび  $^{35}\text{Ar}$  ビームを SHT に 1 時間程度照射した場合の解析状況に関して主に報告する。2 次標的の上流において、 $B\rho$ -TOF- $\Delta E$  法により  $^{36,35}\text{Ar}$  のみに限定した後、2 次標的の下流に設置した

IC と NaI(Tl) により反応した粒子の識別を行った。今回の実験では NaI(Tl) の質量数分解能が十分でなかったため  $\Delta E(Z)$  のみの識別を行った。SHT の場合、K アイソトープは 100 イベント程度観測された。この生成量から、(p,n) 反応断面積は数 mb 以下と推定される。このことから、 $^{36,35}\text{K}$  の生成については入射核破碎反応において生成する方が生成量が多いことが示唆される。今後、(p,n) 断面積を導出し、定量的な比較を行う予定である。さらに、異なるアイソトープについても測定を進め、我々の提案する方法の正否を明らかにしたい。なお、今回の実験では、(p,n) 反応断面積測定以外に、パイプロダクトとして、 $^{36}\text{Ar}$  と  $^{33}\text{Cl}$  の荷電変換断面積の測定も行うことができた。この結果も解析中であるが、 $^{33}\text{Cl}$  の荷電変換断面積からこれまでに報告の無い  $^{33}\text{Cl}$  の荷電核半径の導出が可能である。

### 参考文献

[1] T. Moriguchi et Al., NIM A. 624 (2010) 27-32.

- 
- a. 筑波大学数理物質科学研究科
  - b. 埼玉大学理工学研究科
  - c. 理化学研究所
  - d. 東京理科大学理工学部
  - e. 放医研

# In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility (13H319)

Anatoly Rosenfeld<sup>a</sup>, Dale Prokopovich<sup>a,b</sup>, Linh Tran<sup>a</sup>, Stefano Agosteo<sup>c</sup>, Alberto Fazzi<sup>c</sup>, Eleni Sagia<sup>c</sup>, Naruhiro Matsufuji<sup>d</sup>

## Abstract

Carbon ion therapy has been successfully applied for cancer treatment in Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, Japan since 1994. The Relative Biological Effectiveness (RBE) of  $^{12}\text{C}$  is much higher than lower Z particle beams, such as protons (2.5 for  $^{12}\text{C}$  and 1.1 for protons). Therefore it is important to calculate the RBE distribution additionally to an absorbed dose distribution for  $^{12}\text{C}$  radiotherapy, especially when the target volume is located close to a critical organ. The microdosimetric RBE based on a tissue equivalent proportional counter (TEPC) is currently used as conventional method for dosimetry. The drawback with this method is that the treatment beam is capable of delivering a dose approximately 1 mm wide while the TEPC can be approximately 1 cm wide. The large size of TEPC is averaging the RBE which dramatically changes close to and at the distal part of the BP. Silicon microdosimetry devices are offering sub-millimeter high spatial resolution of RBE derivation based on microdosimetric spectra measurements along and downstream of the BP. The measured results obtained by the SOI Microdosimeters and the  $\Delta E$ -E monolithic telescope in-field and out-of-field of a Spread Out Bragg Peak (SOBP) of a passive  $^{12}\text{C}$  ion beam at HIMAC are presented. It was demonstrated that the microdosimetric spectra are changing dramatically within 0.5 mm depth increments close to and at the distal part of the SOBP. The response of the  $\Delta E$ -E monolithic telescope in  $^{12}\text{C}$  ion beam aiming for fragments identification was also studied theoretically and experimentally.

## 1. Purpose and Background of Research

The solid state microdosimeter was proposed by the Centre for Medical Radiation Physics (CMRP) at the University of Wollongong as a new method of measuring energy deposition in an array of micron sized SVs [1, 2]. The concept of silicon microdosimetry aims to address the shortcomings of the TEPC. The silicon microdosimeter is based on array of micron sized silicon SVs instead of gas, to mimic an array of biological cells. The array of silicon SVs were fabricated using silicon on insulator (SOI) substrates. The SOI microdosimeters have been investigated in a variety of mixed radiation fields including those associated with proton therapy, fast neutron therapy, boron neutron capture therapy (BNCT) [2], Carbon ion therapy using scanning beam at Heidelberg ion therapy (HIT) facility. Additionally to SOI microdosimeter, CMRP in collaboration with Politecnico di Milano has investigated the solid state monolithic silicon telescope which was successfully used to derive the RBE at defined positions along and downstream of the 100MeV proton Bragg peak and

spread-out Bragg peak (SOBP) at the proton therapy facility at Loma Linda University, USA [3].

The purpose of this current project is to derive RBE from microdosimetric measurements on a passive therapeutic  $^{12}\text{C}$  ion beam at HIMAC facility aiming to compare results with the results obtained at HIT facility using scanning beam. The results obtained will also be compared to TEPC under the same conditions.

The study of fragmentations using the  $\Delta E$ -E monolithic telescope was also carried out. In parallel Geant4 simulation was performed to study the response of the  $\Delta E$ -E monolithic telescope to  $^{12}\text{C}$  ion beam in order to compare to the experiment.

## 2. Material and Methods

The measurements were acquired using the SOI Microdosimeters connected to an Amptek A250 preamplifier inside thin aluminum probe housing. The preamplifier output was connected to a Cremat CR-200 shaping amplifier, with a 1  $\mu\text{s}$  shaping time, the energy output of the shaping amplifier was digitized using Amptek Pocket MCA-8000A.

A monolithic silicon device consists of a matrix of micrometric cylindrical diodes (about 2  $\mu\text{m}$  in height and 9  $\mu\text{m}$  in diameter each) coupled to a residual energy measurement stage E (about 500  $\mu\text{m}$  thick). The read out electronics consists of two spectroscopy channels (customized charge sensitive amplifier and standard shaper) and a digital acquisition unit.

The SOI Microdosimeters and the  $\Delta E$ -E monolithic telescope were placed in various positions along the central axis of the SOBP therapy beam. A modular Polymethyl Methacrylate (PMMA) phantom was used to adjust the position of the Bragg peak relative to the devices. Out-of-field measurements were performed using SOI microdosimeter at positions distal to the SOBP position in order to investigate the contribution from the nuclear fragments and neutrons. Lateral to SOBP out-of-field measurements were also taken for 10cmx10cm radiation field for both cases with SOI microdosimeter surface parallel (Fig 3a insertion) and perpendicular to the edge of radiation field. Measurements with the SOI microdosimeter in two directions will provide an indication on direction and therefore the origin of the secondary radiation dose components.

## 3. Results and Discussions

### 3.1 Results obtained by the SOI microdosimeter

The measurements of the dose-mean lineal energy deposition along the central axis of a 10cmx10cm radiation field of the SOBP, obtained by 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation microdosimeters are shown in Fig. 1 and Fig. 2, respectively. The arrows indicate the spectra of the

lineal energy deposition along the SOBP. The microdosimetric spectra were generated using conversion factor to convert silicon to tissue. Significant changes of the microdosimetric spectra were observed close to and at the distal part of the SOBP. At 128 mm depth in the PMMA phantom second peak was observed indicating the  $^{12}\text{C}$  stopper events with a range equal to the thickness 10  $\mu\text{m}$  of SOI microdosimeter. Fig. 3 a and b show the out of field response of the 1<sup>st</sup> generation of SOI microdosimeter to a 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ion beam. Scattering carbon out of field was observed just on the edge of the field (major peak in Fig. 3a) while at 5 mm from the edge only the fragments were observed which are dominated by fragmented protons (Fig. 3b).

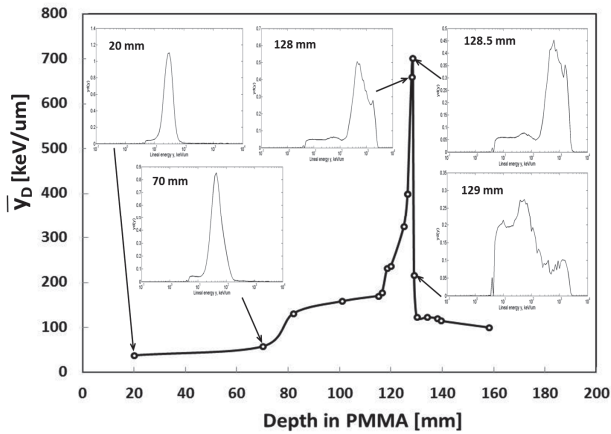


Fig. 1 Microdosimetric spectra obtained by 1<sup>st</sup> generation of microdosimeter in response to 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ions at HIMAC.

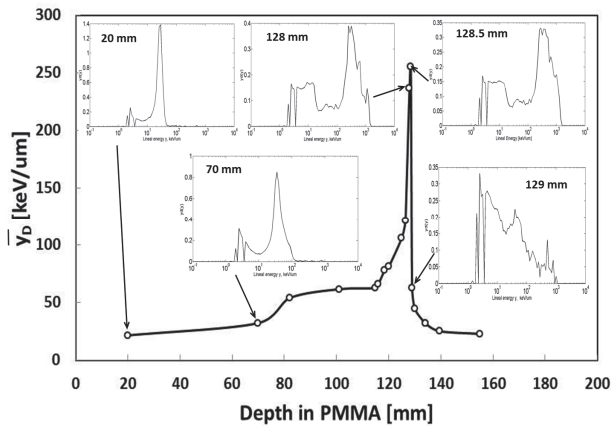


Fig. 2 Microdosimetric spectra obtained by the 2<sup>nd</sup> generation of microdosimeter in response to 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ions at HIMAC.

### 3.2 Response of the $\Delta E$ -E Telescope in $^{12}\text{C}$ ion beam

The experimental and theoretical responses of the  $\Delta E$ -E monolithic telescope placed at 128 mm depth in the PMMA phantom in a centre of the field were shown in Fig. 4a and b, respectively. The maximum energy deposited in  $\Delta E$  and E stage observed in experimental and simulation results are in good agreement. Different species of fragments such as Be, B, Li, He, H represented by different loci which are clearly shown in Fig. 4b.

## 4. Conclusion

The SOI microdosimeters and the  $\Delta E$ -E monolithic telescope successfully used along the SOBP of the passive beam at HIMAC. It was demonstrated that the dose-mean lineal energy deposition ( $y_D$ ) dramatically changed at the distal part of the SOBP. The out-of-field measurements revealed the contribution from the

fragments close to the distal part of the SOBP as well as a neutron component which cannot be separated from fragmented protons.

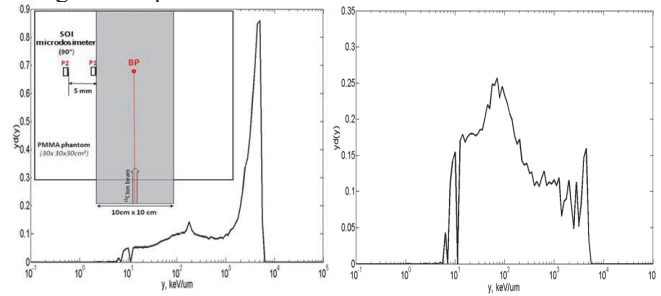


Fig. 3a. Lateral out of field measurement. 0mm from the edge of the SOBP.

Fig. 3b. Lateral out of field measurement. 5mm from the edge of the SOBP.

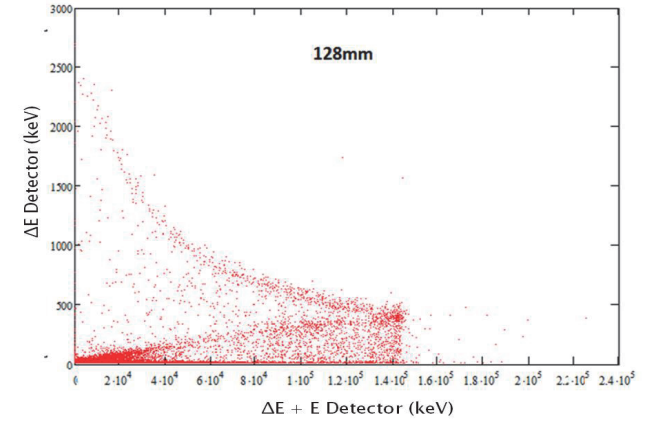


Fig. 4a Experimental result obtained by the  $\Delta E$ -E monolithic telescope at 128 mm in the PMMA phantom for 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ions at HIMAC

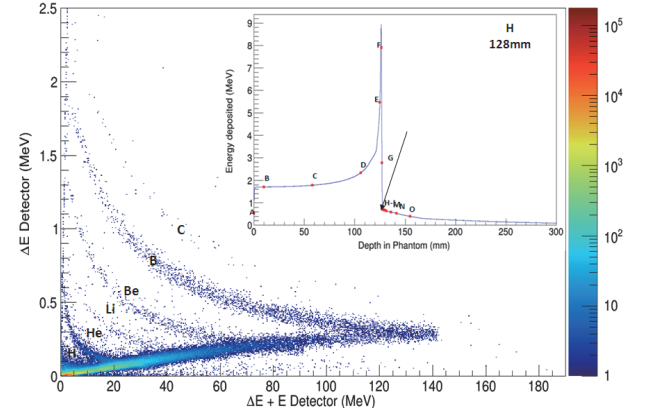


Fig. 4b Geant4 simulation of the  $\Delta E$ -E telescope response at 128 mm depth in the PMMA phantom for 290 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ions at HIMAC

Experimental results of the  $\Delta E$ -E monolithic telescope are in good agreement with Geant4 simulation results. For future work RBE<sub>10</sub> will be simulated based on  $y_D$  and will be compared with TEPC. This work is contributing to better understanding of RBE of  $^{12}\text{C}$  beam.

## References

- [1] Rossi and M. Zaider, Microdosimetry and its Applications. London: Springer, 1996.
- [2] P. D. Bradley, A. B. Rosenfeld, and M. Zaider, "Solid state microdosimetry," Nucl. Meth. Phys. Res. B, vol. 184, pp. 135-137, 2001.
- [3] Andrew Wroe, Reinhard Schulte, Alberto Fazzi, Andrea Pola, Stefano Agosteo, Anatoly Rosenfeld, "Direct RBE estimation of radiation fields using a DE-E telescope," Medical Physics, 2009.

<sup>a</sup>Centre for Medical Radiation Physics, CMRP, University of Wollongong, Australia

<sup>b</sup>Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO), Australia.

<sup>c</sup>Politecnico di Milano, Milan, Italy.

<sup>d</sup>National Institute of Radiological Science, NIRS, Chiba, Japan

熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量と線質分布に関する研究  
Research of dose and radiation quality using Thermoluminescence Slab Dosimeter for  
Heavy Ion beam  
(13H320)

眞正浄光<sup>a</sup>、古場裕介<sup>b</sup>、玉津早駿<sup>c</sup>、福田茂一<sup>b</sup>、若林源一郎<sup>d</sup>、川路康之<sup>e</sup>、大坪圭介<sup>a</sup>、  
張 維珊<sup>a</sup>、松藤 成弘<sup>b</sup>、  
K. Shinsho<sup>a</sup>, Y. Koba<sup>b</sup>, S. Tamatsu<sup>c</sup>, S. Fukuda<sup>a</sup>, G. Wakabayashi<sup>b</sup>, Y. Kawaji<sup>b</sup>, K. Otsubo<sup>b</sup>,  
W. Chang<sup>b</sup>, and N. Matsufuji<sup>c</sup>  
首都大院<sup>a</sup>、放医研<sup>b</sup>、千葉大院<sup>c</sup>、近大原研<sup>d</sup>、純真学園大<sup>e</sup>  
Tokyo Metropolitan Univ.<sup>a</sup>、NIRS<sup>b</sup>、Chiba Univ.<sup>c</sup>、Kinki Univ.<sup>d</sup>、Junshin-gakuen Univ.<sup>e</sup>

Abstract

High energy heavy particle therapy is at the leading edge of high precision radiation therapy. However, high energy heavy particles interact with human tissue, causing fragmentation. As the beam penetrates further into the tissue, the effects of this fragmentation increase, exposing healthy tissue beyond the bounds of the intended irradiation field.

For this reason there is a need for precisely measuring the 3D dose distribution using a tissue equivalent dosimeter. Our team has developed a tissue equivalent phantom thermoluminescence slab dosimeter (TEP-TLSD), which was used between 2009-2011 at HIMAC to measure <sup>12</sup>C beam dose distribution.

The TEP-TLSD demonstrated high spacial resolution and high dose response, with excellent usability. However regarding heavy particles, tissue equivalency was lacking. Moreover in the proximity of the Bragg-Peak, TL efficiency declined due to dependency on LET. Here our first priority was to estimate the LET distribution from the relationship between the LET and the glow curve by precise measurement of the TL characteristics.

It was further determined that the TEP-TLSD's TL efficiency was influenced by the TL glow peak intensity ratio (HTR) of the two glow peaks measured with the TEP-TLSD. Using the HTR of these two peaks it was possible to estimate the dose average LET and thereby calibrate the TL efficiency.

However, using this method the standard deviation of the estimated dose average LET was found to be  $\pm 20$  keV/ $\mu$ m at the carbon

beam entrance and  $\pm 50$  keV/ $\mu$ m in the proximity of the Bragg-Peak. Dose standard deviation measured from entrance to just before the Bragg-Peak was found to be  $\pm 20$  %, while in the proximity of the Bragg-Peak dose standard deviation was found to be  $\pm 40$  %. The search for a suitable TL phosphor which can be used to more accurately measure carbon beam dose distribution is ongoing.

1. 研究の目的とバックグラウンド

高エネルギー重粒子によるがん治療は、高精度放射線治療において最先端の技術である。しかし、高エネルギーの重粒子が人体を構成する物質とフラグメント生成反応を起こすので、体内を進行するにつれて治療ビームに様々なフラグメントが混入し、腫瘍以外の正常組織に影響を与える。このため、生体等価物質による3次元線量分布を精密に把握する必要がある。そこで、我々は組織等価ファントムの機能を持ち合わせた全く新しい線量計(TEP-TLSD)を開発した。平成21~23年度にHIMACにて<sup>12</sup>Cの線量分布測定を行った。高い線量応答性を示し簡易的に高分解能の線量分布を取得できたが、重荷電粒子に対する組織等価性が不十分であったことや、LET依存性からブラッグピーク付近で熱蛍光量の低下がみられた。今回は、独自に開発した精密な熱蛍光特性測定による熱蛍光のLET依存性を利用し、各LETとグロー曲線の関係からLET分布を推測することを第一の目的とし、LET分布測定に適した熱蛍光素子を板状化しLETスペクトル分布を測定する熱蛍光体と測定手法を確立することを第二の目的とした。最終的には、それらの情報を利用して熱蛍光

素子を利用した重荷電粒子の線量分布測定を行う。電離箱で取得できない LET 情報を簡易的に取得できる革新的な測定手法として期待できる。

2. 昨年度までに得られている結果  
今年度は、初年度であるため該当しない。
3. 今年度実施した照射対象物と照射ビームの種類等について

照射対象物：TEP-TLSD, 粉末 TLD (TLD600、TLD700、GR200、BeO 合成素子：CaSO<sub>4</sub>:Tm、CaSO<sub>4</sub>:Sm、CaSO<sub>4</sub>:Dy), ガラス管封入 TLD (UD-110S、UD-137N、UD-170A)

#### 4. 今年度の解析結果まとめ

代表例として TEP-TLSD の熱蛍光特性を利用した LET 取得法に関する結果を示す。

治療用炭素線に対する TEP-TLSD の TL 効率は、LET の増加とともに減少していき、最大約 80% 低下した。(図 1) LET に対する TL 効率の減少に関する実験結果は、Michaerian らによる電離密度モデルを用いたシミュレーションを用いることで再現することができた。そのシミュレーションでは、すべてのトラップに電子を捕獲させるために必要な電離密度を表す飽和パラメータの値が  $\rho_q = 10^{10}$  MeV/cm<sup>3</sup> となった。本モデル計算による飽和パラメータから TEP-TLSD 内の不純物が熱蛍光に寄与するトラップを形成している割合が  $3 \times 10^{-5}$  以下になることが予想された。

また、精密なグロー曲線測定により、TEP-TLSD の TL 効率が LET に依存することだけでなく、観測された 2 つのグローピークの光量比も LET に依存することがわかった。この 2 つのピークの光量比 HTR (HTR =  $I_S/I_M$ : 図 2 参照) を用いると線量平均 LET を推定することができ(図 3)、TL 効率の補正が可能であることが分かった。しかし、HTR 法から推定される線量平均 LET は炭素線の入口付近でおよそ  $\pm 20$  keV/ $\mu$ m、ブラッグピーク付近でおよそ  $\pm 50$  keV/ $\mu$ m の誤差を持つことがわかった。その結果、推定される線量は飛程中盤ではおよそ  $\pm 20$  %、ビーム入口とブラッグピーク付近でおよそ  $\pm 40$  % の誤差が生じた。

放射線治療の治療計画では患者への投与線量の誤差を  $\pm 5$  % 以内にしなければなら

いため、今回示した TEP-TLSD の HTR 法によって LET を取得することは難しく、今後は、LET によって大きく熱蛍光特性の変化する素子によって HTR 法を試みる必要がある。次年度は、炭素線治療における TL 効率の補正に最適な TL 素子を探求するとともに、その TL 素子を活用した 2 次元 TL スラブの製作を進め、炭素線治療の QA システムに使用できる 3 次元線量分布測定用の検出器の開発を目指す。

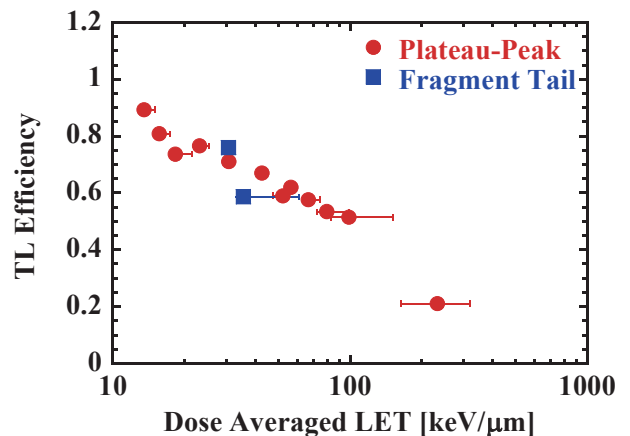


図 1 線量平均 LET に対する TEP-TLSD 発光効率

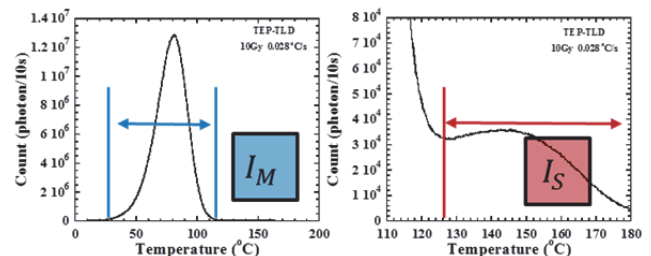


図 2 TEP-TLSD のグロー曲線における  $I_S$  と  $I_M$

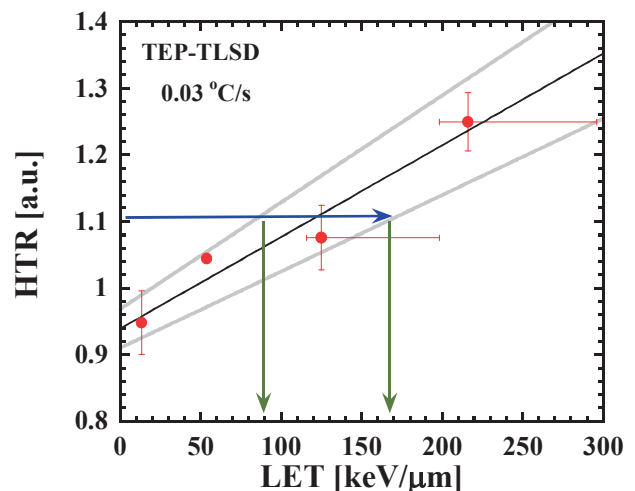


図 3 HTR に対する線量平均 LET

重イオンによるエアロゾル粒子生成効率  
Production Rate of Aerosol Particles by Heavy Ion Irradiation to the Air  
(13H321)

増田公明<sup>a</sup>, 鈴木麻未<sup>a</sup>, 竹内雄也<sup>a</sup>, 塚隆志<sup>a</sup>, 村上健<sup>b</sup>  
K. Masuda<sup>a</sup>, A. Suzuki<sup>a</sup>, Y. Takeuchi<sup>a</sup>, T. Sako<sup>a</sup> and T. Murakami<sup>b</sup>

**Abstract**

A correlation between the solar activity and the global climate is seen and the mechanism of the correlation is under discussion. One of possible hypothesis is that galactic cosmic rays, which are modulated by the solar activity, produce atmospheric ions, which promote the production of aerosol particles and their growth to cloud condensation nuclei in the lower troposphere. In order to verify the hypothesis experimentally, we investigate how the secondary cosmic rays in the atmosphere contribute to the production of aerosol particles. Among the secondary cosmic rays, neutrons have the largest flux near the earth's surface and their influence on the aerosol production should be investigated. Here we measure the influence of high-energy heavy ions as a proxy of resultants of nuclear reaction by neutrons on aerosol production. This year, we established the setup of apparatus for aerosol measurement at the beam line and the method of data acquisition, while some preliminary data were obtained.

**1. Introduction**

It is considered that the galactic cosmic rays and their secondary particles produce ions in the atmosphere by ionizing the molecules of the air and these ions promote the formation of aerosol particles, which grow up to cloud condensation nuclei. Since the flux and energy spectra of the galactic cosmic rays reaching the earth are controlled by the solar magnetic activity, this scenario is considered to explain the correlation between the solar activity and the global climate [1]. Many groups have carried out the laboratory experiments in order to verify this hypothesis using a reaction chamber with synthesized air and trace gases irradiated by UV light for solar irradiance and ionizing radiation from radioactive sources or accelerators for cosmic-ray particles. The used radiations are

gamma-rays [2], electron beams [3] and  $\pi$  beams [4]. We have also performed a preliminary experiment in a laboratory by using  $\beta$ -rays [5]. The all experiments have not yet obtained results that can explain the natural phenomena of nucleation. Their results showed that irradiation of radiation increases the ions and aerosol particles in the air but the production rate may be too small to account for the phenomena.

On the other hand, principal component of secondary cosmic rays near the earth surface is neutrons and their yearly variation together with that of secondary protons shows the similar pattern to that of primary cosmic rays. Therefore, they must be charged with the important part in aerosol production. However, no experiment has been reported for neutrons. We aim to verify if neutrons are related to the processes and if any, to clarify their role quantitatively.

Since neutron reactions are complicated, we would like to start with high-energy heavy ions, which has large energy loss rate and can be a proxy of products from neutron reaction with air nuclei. Also the effect of heavy ion itself to the aerosol formation is interesting.

**2. Apparatus and beam**

The experimental apparatus consists of a gas handling system, a reaction chamber and various measurement devices. The gas handling system supplies purified air, which is taken from the ambient atmosphere through a HEPA filter, a zero gas generator (purifier for air) and an air dryer, and then mixed with water vapor, ozone and sulfuric dioxide under control by mass flow controllers. The total gas flow rate is 5 L/min. The reaction chamber is a cylindrical vacuum chamber with a vacuum pumps and baking heaters to realize good purity of the flowing gas. It has a quartz window for illumination of UV light and a thin stainless steel window for irradiation of  $\beta$



-rays. Figure 1 shows a photograph of the reaction chamber at the PH1 beam line. Measurement devices are an ion meter, a condensation particle counter (CPC), a scanning mobility particle sizer (SMPS), an ozone meter and a sulfuric oxide meter.

Each gas flow was controlled for determination of trace gas concentration through a computer. The real concentration of the gases in the chamber was measured by the gas detectors and the data were transferred to computers. These computers in the irradiation room were monitored and operated from the counting room through the LAN.

The irradiation experiments were done in the three nights of 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> November, 2013. This skipped schedule was selected because the chamber and other system need time duration more than 1 day to be reset. The beam used was 180 MeV/u N-ion for the first 2 nights and 180 MeV/u O-ion for the last night. Different ions were used to see the effect of ionization density, but the effect was small and a larger difference will be made in the next. This time, different beam energy at the chamber was obtained by using aluminum absorber put in front of the trigger counters, which are plastic scintillators to monitor the incident beam intensity.

### 3. Results

Ion density and aerosol particle density in the chamber gas were measured by changing beam intensity and absorber thickness. A linear relation was obtained for the ion density vs beam intensity. Also a linear relation was obtained for the particle density vs the ion density, as shown in fig. 2 for the preliminary data. Particle production efficiency  $\eta = N/n_e$ , where  $N$  is the particle density and  $n_e$  is the ion density, is in the same order as in the previous values, although the kind of radiation source and geometrical conditions of the chamber are not same. Detailed analysis is ongoing and further measurements are necessary for better understanding.

### References

[1] Svensmark, H. and Friis-Christensen, E., J. Atoms. Sol. Terr. Phys. 59, 1225-1232 (1997).  
 [2] Svensmark, H., Pedersen, J. O. P., Marsh, N. D., Enghoff, M. B. and Uggerhø, U. I., Proc.

Roy. Soc. London A, 463, 385-396 (2007).

[3] Enghoff, M. B., Pedersen, J. O. P., Uggerhø, U. I., Paling, S. M. and Svensmark, H., Geophys. Res. Lett., 38, L09805 (2011).

[4] Kirkby, J. et al., Nature 476, 429-433 (2011).

[5] Suzuki, A. et al., talk at JpGU 2013 Annual Meeting, 19-23 May 2013, Chiba, Japan.

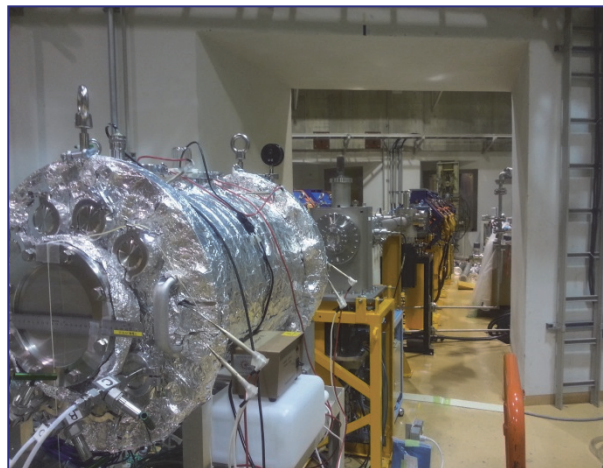


Fig. 1 Photo of the reaction chamber at the beam line (PH1).

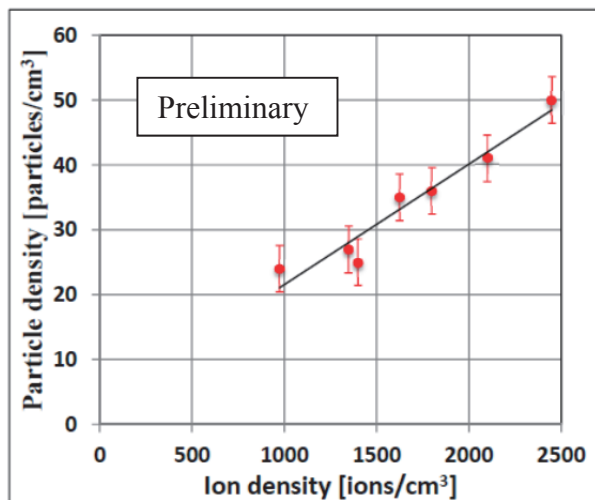


Fig. 2 Preliminary data of the relation between the particle density and the ion density.

a. 名大 STE 研 (STEL, Nagoya University)

b. 放医研重粒子 (HIMAC, NIRS)

# On-ground calibration of the 3-dimensional silicon detector space dosimetry telescope TRITEL with energetic heavy ions (13H322)

A. Hirn<sup>a</sup>, O. A. Ivanova<sup>b</sup>, H. Kitamura<sup>c</sup>, S. Kodaira<sup>c</sup>,  
R. Tolochek<sup>b</sup>, V. A. Shurshakov<sup>b</sup>, and Y. Uchihori<sup>c</sup>

## Abstract

In cooperation with BL-Electronics Ltd. a three-dimensional silicon detector telescope (TRITEL) was developed at the Centre for Energy Research, Hungarian Academy of Sciences (MTA EK, the former MTA KFKI Atomic Energy Research Institute) in the past years. The main objective of the instrument was to measure not only the absorbed dose in the cosmic radiation field, but also the linear energy (LET) spectrum of the charged particles and their average quality factor in three mutually orthogonal directions in order to give an estimation of the equivalent dose, too. In the frame of the experiment No. 13H322 calibration measurements of the TRITEL 3D silicon detector space dosimetry telescope were performed between the 10<sup>th</sup> and the 12<sup>th</sup> of February 2013 with heavy charged particles. The background and objectives of the experiment as well as a brief description of the experiment setup and the preliminary results of the measurements are provided in the present annual report.

## 1. Background and objectives of the experiment

### 1.1. Background

One of the many risks of long-duration space flights (e.g. International Space Station expeditions, future lunar or Mars-missions, etc.) is the excessive exposure to cosmic radiation. The dose equivalent on board the International Space Station (ISS, at an altitude of ~400 km) in orbit might be two orders of magnitude higher than that under the shield of Earth's atmosphere. Due to significant spatial and temporal changes in the cosmic radiation field, radiation measurements with advanced dosimetric instruments on board space vehicles are extremely important. Since dose equivalent, which characterizes the stochastic biological effects of the radiation, was defined in terms of a LET-dependent quality factor, determining the LET spectrum and the quality factor of cosmic radiation is necessary. For this reason, a three dimensional silicon detector telescope (TRITEL) with almost uniform sensitivity was developed in MTA EK in the past years. The instrument comprising three mutually orthogonal, fully depleted, passivated implanted planar silicon detector pairs and having a thickness of 300  $\mu\text{m}$  and a sensitive area of 2.2  $\text{cm}^2$  is capable of providing the LET spectrum and the average quality factor of the radiation as well as the absorbed dose and dose equivalent. Due to the three orthogonal telescopes an assessment of the anisotropy of the radiation field might be also possible.

### 1.2. TRITEL projects

Several different versions of the TRITEL 3D silicon detector telescope have been and are being developed in parallel at MTA EK:

- 1) Measurements with the TRITEL-SURE experiment were performed on board the European Columbus module of the ISS between November 6, 2012 and May 10, 2013. The project was co-funded by the EC project SURE (ISS: a Unique Research Infrastructure), contract number RITA-CT-2006-026069 and by the Government of Hungary through ESA contracts No. 98057 and 4000108072/13/NL/KML under the PECS (Plan for European Cooperating States).
- 2) In the frame of the Matroshka-R space experiment and in cooperation with IMBP, Moscow, an advanced version of TRITEL (TRITEL-RS) was installed on the Russian segment (RS) of the ISS in April 5, 2013. TRITEL-RS was developed with the financial support provided by the Government of Hungary through the Hungarian Space Office.
- 3) TRITEL-JMS will be a satellite version of TRITEL chosen to be one of the scientific instruments operated on board the Japanese Rapid International Scientific Experiment Satellite (RISAT). The RISAT project is led by the Space Robotics Laboratory of Tohoku University and is mainly granted by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) through the "Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)," initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP). RISAT project is also partly supported by Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas KAKENHI:24760658 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan. The development and manufacturing of the TRITEL-JMS instrument is supported by MTA EK.
- 4) Measurements with TRITEL were conducted by the CoCoRAD and TECHDOSE university student teams on board stratospheric balloons BEXUS-12 and -14 launched from Northern Sweden in September of 2011 and September 2012, respectively. The REXUS/BEXUS programme is realised under a bilateral Agency Agreement between the German Aerospace

Center (DLR) and the Swedish National Space Board (SNSB). The Swedish share of the payload has been made available to students from other European countries through a collaboration with the European Space Agency (ESA). EuroLaunch, a cooperation between the Esrange Space Center of the Swedish Space Corporation (SSC) and the Mobile Rocket Base (MORABA) of DLR, is responsible for the campaign management and operations of the launch vehicles. The BEXUS CoCoRAD and the BEXUS TECHDOSE experiments were co-funded in the frame of the PECS contracts No. 4000103810/11/NL/KML and No. 4000107210/12/NL/KML, respectively.

### 1.3. Objectives

Though the main components of the radiation environment in the ISS are galactic cosmic ray (GCR) protons and trapped protons, the small amounts of GCR heavy ions are not negligible in determining the absorbed dose and the dose equivalent due to their high LET.

The main objective of the project is the ground calibration of the TRITEL 3D silicon detector space dosimetry telescope. The operational range of the system in terms of LET in water is 0.2–120 keV/μm and in terms of deposited energy in silicon it is 60 keV–83 MeV. Calibration measurements have been already performed with Po-210 ( $E_\alpha = 5.3$  MeV) and Am-241 ( $E_\gamma = 59$  keV), however extensive calibration of the system both in terms of deposited energy and in LET can be performed only with particles produced in particle accelerators with given energies.

Energy deposits were also measured for 5 different angles of incident ( $0^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $45^\circ$ , and  $60^\circ$ ) and with aluminum absorbers of different thicknesses in front of the detectors at perpendicular incidence. Response of the detector system was studied also for particles coming from behind (angle of incidence:  $180^\circ$ ).

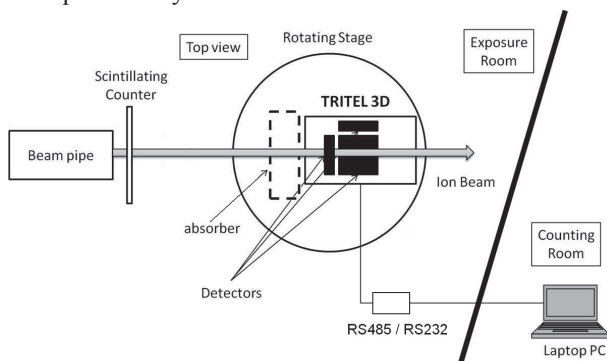
## 2. Summary of the previous year(s)

This was the first year.

## 3. Activities and results in FY 2013

### 3.1. Experiment set-up

TRITEL was on the beam axis at the downstream of a scintillating counter to monitor the beam intensities and it was placed on a rotating stage. Aluminum absorbers were put directly in front of TRITEL detectors.

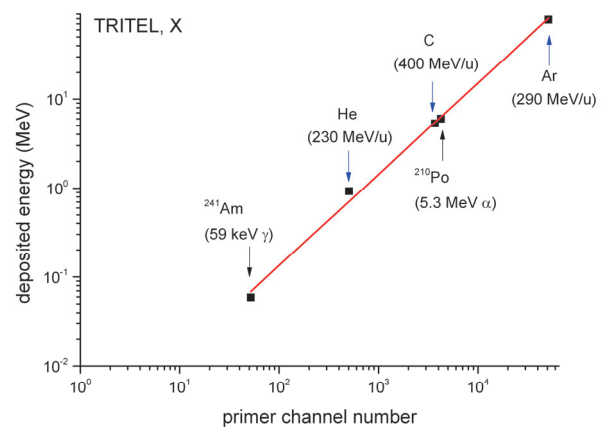


**Figure 1** Schematic view of the setup for beam experiments in HIMAC

Beam intensities were set to 1000–2000 ions/spill. The diameter of the beam was approximately 2 cm. Distance of the detectors from the beam pipe was set to 30 cm. The laptop PC, with TRITEL EGSE software installed on it, was located in the counting room and it was connected to TRITEL via an RS485-RS232 converter for real-time monitoring. The connection between the exposure room and the counting room was RS232.

### 3.2. Preliminary results of the measurements

The preliminary results show good agreement with the calibration obtained from measurements performed with Po-210 and Am-241 (see the calibration points shown in Figure 2 as an example).



**Figure 2** Calibration points for TRITEL (preliminary results for the X-telescope)

The energy-deposition spectra obtained at higher angles of incidence, as well as in case of shielded detectors were shifted towards higher energies, as expected. From the measurements performed with particles coming from behind (angle of incidence:  $180^\circ$ ) the effective (self-)shielding thickness of the TRITEL instrument in three orthogonal directions might be estimated.

Further analysis of measurement data is in progress. The results are planned to be presented at the 40<sup>th</sup> Scientific Assembly 2014 in Moscow (abstract submitted, id: 14936).

<sup>a</sup>MTA EK, <sup>b</sup>IMBP, <sup>c</sup>NIRS

# Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ in hadron beams. (13H323)

Luana de F Nascimento<sup>\*a,b</sup>, Filip Vanhavere<sup>b</sup>, Satoshi Kodaira<sup>c</sup>, Hisashi Kitamura<sup>c</sup> and Yves De Deene<sup>a,d</sup>.  
<sup>a</sup> - Gent University, Radiotherapy department, De Pintelaan, 185. 9000 Gent, Belgium, <sup>b</sup> - SCK•CEN Belgian Nuclear Research Centre, Radiation Protection Dosimetry and Calibration group, Boeretang 200, Mol, Belgium and <sup>c</sup> - NIRS Chiba, Japan <sup>d</sup> - Institute of Medical Physics. School of Physics - University of Sydney, Australia.

\*Spokesperson – ldfnasci@sckcen.be

## Abstract

A portable and robust instrument has been developed for the routine assessment of patient exposure to ionizing radiation during radiotherapy treatments. The design principles of hardware and software were described, along with measurements that illustrate the operation of the system and its capabilities, and presented during the 17<sup>th</sup> Solid State Dosimetry in 2013 (proceedings will follow)[1]. This prototype uses radioluminescence (RL) and Optically Stimulated Luminescence (OSL) from  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$  detectors coupled to a PMMA optical fiber to acquire dose in medical dosimetry. In principle, the RL/OSL prototype can provide two independent dose estimates from the same *in vivo* treatment: one integrated dose estimate (OSL) and one real-time dose estimate (RL), which can be compared to one another. During the measurement campaign in HIMAC, held in November-2013, fibers coupled with  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$  and  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$  alone (named "droplets" [2, 3], that has the potential to be used as basis for 2D matrix) were irradiated with He 150 MeV mono, He 150 MeV SOBP and H 230 MeV mono, with different dose rates. This report presents the preliminary results and future work.

## 1. Background and Objectives

The necessity of an *in vivo* dosimetry system is needed for applications in hadron therapy; it has to show a reliable response and behavior under different energy ranges and radiation qualities. The possibility on using OSL for precise dosimetry in hadron therapy has yet to be demonstrated, and that is the main objective of this project.

OSL potential in medical dosimetry was recognized due to their small size suitable for point measurements, high sensitivity, fast readout and reanalysis and the use of relatively simple readers with a high degree of automation. Current developments in this field include the use of  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$  as active RL/OSL dosimeters, using optical fibers and point detectors as passive dosimeters, both described and used in this proposal.

Both approaches can significantly contribute in improving quality assurance and patient safety for hadron therapy centers where dose delivery precision/accuracy is of utmost importance. Moreover exposing droplets and  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ -optical

fiber coupled detectors to different LET and ions would add important information on the response of the material ( $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ ) in different applications: as active and as passive dosimeters, using both OSL and RL information.

## 2. Materials and Methods.

In the prototype (figure 1) the light stimulation can be done using three wavelengths: 625, 523 and 462 nm (dominant wavelength). The 40W RGB LED is a small high density foot print – 9.0mm x 9.0mm x 5.4mm controlled by a Labview software. The LED light is collimated into the optical fiber using two bi-convex lenses -  $f = 35.0$  mm, ARC: 350-700nm, THORLABS (figure 3) - and UV contribution from the emission of the LED is filtered using a 2 mm flexible thin film UV filter (Edmund Optics). Droplets are described in previous works. Luminescence is acquired by a bialkali P30USB PMT from Sens-TechTM. Two 7.5 mm Hoya U-340 and one 2 mm U-360 filters are sited in front of the PMT to minimize the directly scattered light from the LEDs [2,3].

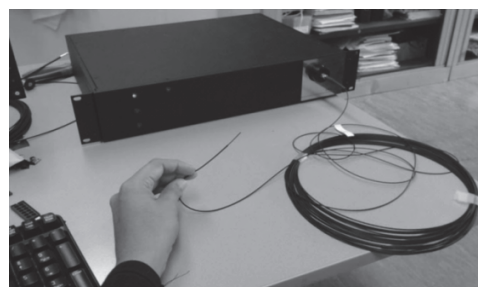


Figure 1. OSL/RL SCK•CEN Prototype.

## 3. Preliminary results

In the RL and OSL from  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$  we can identify two processes in these decays: an excitation process responsible for the fast component of the decay (few nanoseconds) and the  $\text{F}^+$  centre recombination responsible for delayed component of the decay (35  $\mu\text{s}$ ).

The system is capable of identifying signals for He and H with dose rate above 0.1 Gy/min, which is 10 times lower than what is usually used in clinical beams. In figure 2 the RL obtained with different dose rates (4, 1.7 and 0.34 Gy/min) using the He 150 MeV mono beam is presented.

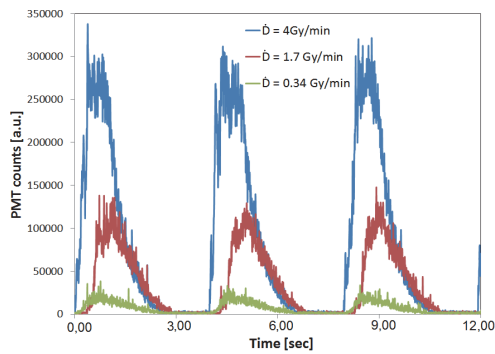


Figure 2. RL obtained with different dose rates (4, 1.7 and 0.34 Gy/min) after irradiation with the He 150 MeV mono beam.

The fast component from the  $Al_2O_3:C$  is overlapped by the stern effect presented on the fiber during irradiation. Figure 3 compares the fast component with the expected brag peak curve measured using an ion chamber (parallel plate).

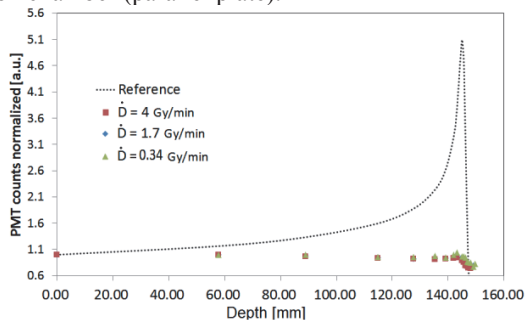


Figure 3. Normalized RL (relative to point at depth "0.00" mm) obtained with different dose rates (4, 1.7 and 0.34 Gy/min) after irradiation with the He 150 MeV mono beam, compared to reference.

By identifying the delayed process we could separate the RL signal coming from the  $Al_2O_3:C$  from the stern effect presented in the fiber. Figure 4 presents the comparison for three dose rates and the reference calculated using the delayed signal.

Figure 5 shows the SOBP from the delayed signal was obtained for one dose rate (3 Gy/min) of He 150 MeV SOBP and compared to the reference (ion chamber).

Same approach was used to analyze the data obtained using H 230 MeV mono. Figure 6 compared two dose rates with the reference.

#### 4. Conclusion and future work.

The preliminary results confirm that using the delayed signal from  $Al_2O_3:C$  improves the result when compared to the total RL. The presence of stern effect in the fibers is an issue to be addressed.

For future work we would like to repeat one of the beam used (He or H) using a higher sampling rate to have better resolution of the delayed signal and to perform tests using Carbon beams

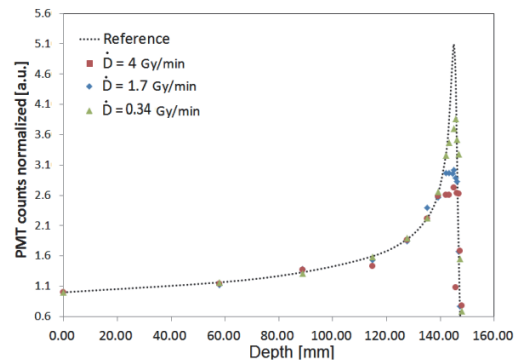


Figure 4. Normalized RL (relative to point at depth "0.00" mm) obtained with the delayed signal from  $Al_2O_3:C$  irradiated with different dose rates (4, 1.7 and 0.34 Gy/min) with He 150 MeV mono beam, compared to reference.

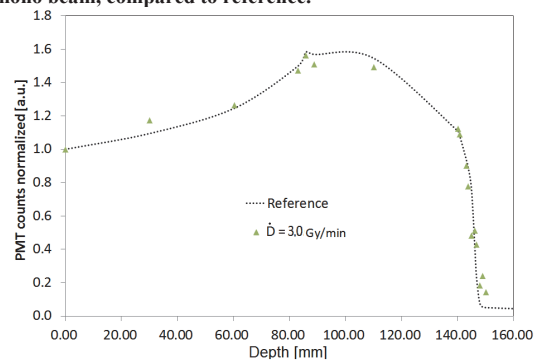


Figure 5. Normalized RL (relative to point at depth "0.00" mm) obtained with the delayed signal from  $Al_2O_3:C$  irradiated with He 150 MeV SOBP beam (3 Gy/min), compared to reference.

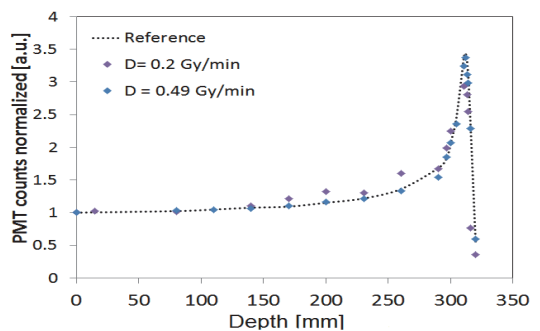


Figure 6. Normalized RL (relative to point at depth "0.00" mm) obtained with the delayed signal from  $Al_2O_3:C$  irradiated with different dose rates (0.49 and 0.2 Gy/min) with H 230 MeV mono beam, compared to reference.

Results on the droplets will follow and these will help to understand the processes in the material when irradiated with hadrons.

[1] Nascimento, L.F., Vanhavere, F., Boogers, E., Vandecasteele, J., De Deene, Y. MEDICAL DOSIMETRY USING A RL/OSL PROTOTYPE. 17<sup>th</sup> SSD proceedings.  
 [2] Freitas Nascimento, L., Saldarriaga, C., Vanhavere, F., D'Agostino, E., Defraene, G., & De Deene, Y. (2013). Characterization of OSL  $Al_2O_3:C$  droplets for medical dosimetry. Radiation Measurements, vol 56.  
 [3] Nascimento, L. F., D'Agostino, E., Vaniqui, A. C. S., Saldarriaga, C., Vanhavere, F., & De Deene, Y. (2013). CHARACTERISATION OF OSL AND OSLN DROPLETS FOR DOSIMETRY. Radiation protection dosimetry, nct352.

重粒子線照射によるリチウムイオン電池材料におけるイオン伝導チャンネルの形成  
Formation of lithium conduction channel in Li-ion battery materials by irradiation of heavy  
charged particles  
(13H324)

越水正典<sup>a</sup>、橋本訓明<sup>a</sup>、北村尚<sup>b</sup>、古場裕介<sup>b</sup>、鈴木竜<sup>c</sup>、白木将<sup>c</sup>、一杉太郎<sup>c</sup>、浅井圭介<sup>a</sup>  
M. Koshimizu<sup>a</sup>, K. Hashimoto<sup>a</sup>, H. Kitamura<sup>b</sup>, Y. Koba<sup>b</sup>, T. Suzuki<sup>c</sup>, S. Shiraki<sup>c</sup>, T. Hitosugi<sup>c</sup>,  
and K. Asai<sup>a</sup>

## Abstract

We have attempted improvement in lithium ion conductivity by irradiation of heavy charged particles. Lithium ion conductive glass ceramic (LICGC) was used as samples. Irradiation of 240 MeV Ar in air at higher than  $2 \times 10^{11}$  ions/cm<sup>2</sup> led to cracking in the samples, strongly suggesting that significant strain was introduced at relatively low fluence. For the samples irradiated at  $1.0 \times 10^{10}$  ions/cm<sup>2</sup>, the ionic conductivity was improved by 6%. This result strongly suggests that the irradiation of heavy charged particles can be a powerful tool in the improvement of ionic conductivity in Li-ion battery materials.

## 1. 研究の目的とバックグラウンド

リチウムイオン電池材料の高性能化は、持続的発展可能な社会に向けて急務であり、多様な材料化学的アプローチでの研究開発が進められている。ここで電池の模式図を図1に示す。正極と負極の間での、電解質を通じたリチウムイオンの移動と、正極および負極での価数変化が、電池としての充放電に対応する。電池としての性能を向上するに当たり、特に重要な開発要素が、リチウムイオンの移動度の増大である。

リチウムイオンの移動度の増大は、正極と負極の材料、および電解質材料に対して要求されている。いずれの部位の材料にせよ、移動度の増大に向け、多様な材料開発アプローチが取られてきた。多種類の材料の性能が評価され、さらにナノメートルスケールでの構造制御なども施されてきた。また、移動度増大のアプローチの一つが、異なる原子価の不純物原子導入による欠陥形成である。この手法では、電荷補償欠陥の導入により、結晶中でのリチウムイオン

の拡散をより容易にしている。ただし、この手法も万能ではない。そのため、現在でも材料開発が活発に行われている。

特に近年、電解質として固体を用いる、全固体型電池の開発が急速に進められている。この背景には、現状で利用されている電解液の危険性がある。電解液には可燃性の有機溶媒が用いられているため、電池の損傷に伴う発火の危険性を免れない。特に自動車に搭載する場合には、事故時の危険性が大きくなる。近年では、電解質として利用可能な、イオン移動度の高い固体材料の探索が幅広く行われている。

本研究では、重粒子線照射を利用し、既存材料に高い移動度を付与することを目的とする。前述のように、リチウムイオンは多様な欠陥の存在により、その移動が促進される。代表的なものは結晶粒界であり、これに沿う方向においてイオン伝導性が高いことがすでに知られている。そこで、本研究では、重粒子線により生じる柱状欠陥を、リチウムイオンの伝導チャンネルとして形成することを目的とする。この研究を通じ、重粒子線照射を、リチウムイオン電池用材料のプロセッシング手法として確立することを目指す。なお、このようなアプローチの研究は世界で初めてである。

## 2. 昨年度までに得られている結果

類似の実験例は、我々のグループのみならず、世界でも例がない。そのため、今回のマシンタイムでの実験は、手探りで進めることとなった。

## 3. 今年度の研究内容

今年度のビームタイムでは、市販のリチ

ウムイオン伝導材料であるイオン伝導セラミックガラス (LICGC) に対してイオン照射を行い、そのイオン伝導性を評価した。

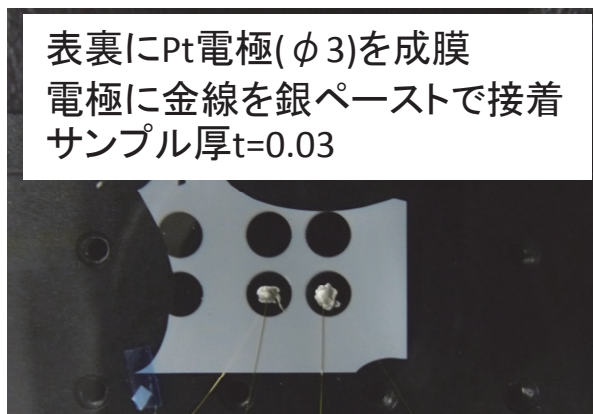


図1 照射試料の測定時の外観

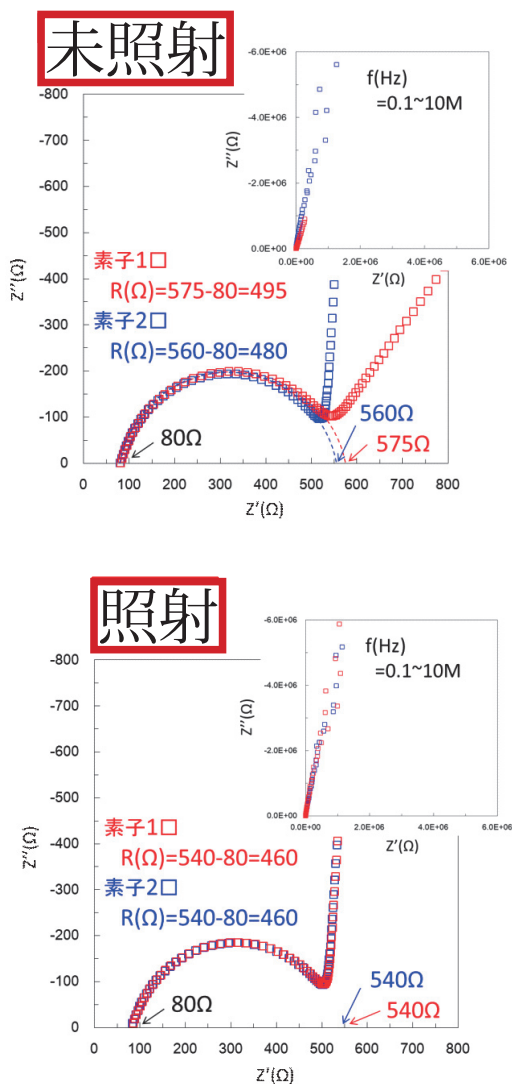


図2 未照射および照射試料の交流伝導特性 (Cole-Cole plot)

#### 4. 今年度の研究成果と解析結果

試料を、図1に示すようなホルダーに固定し、その両面を空气中にて照射した。照射したイオンは、240 MeV の Ar である。中エネルギーポートで照射を行い、照射線量のモニターには SEM チャンバーを用いた。

照射線量が  $2 \times 10^{11}$  ions/cm<sup>2</sup> を上回ると、試料にクラックが入り破損した。当初、照射による熱的影響であると想定し、フラックスを一桁下げたところ、同様の線量で破損が生じた。そのため、この破損は、熱的影響ではなく、重粒子線照射効果そのものに起因するものであることが強く示唆された。即ち、 $2 \times 10^{11}$  ions/cm<sup>2</sup> 程度の、比較的低いフルエンスでも、試料中に生じた欠陥による顕著な歪みが生じていることが示唆された。

図2に、 $2 \times 10^{11}$  ions/cm<sup>2</sup> 照射した試料と、未照射の試料について、交流伝導特性 (Cole-Cole plot) を示す。照射により、有意に伝導特性が変化していることが示された。また、このプロットから導出されたイオン伝導率を示す。照射により、6%のイオン伝導度の向上が達成された。

現状では、まだ被照射試料として多様なものを試す段階には至っておらず、イオン伝導度向上の基礎過程も明確ではない。しかしながら、ポジティブなデータが得られたということは、本研究のアプローチの実現可能性を示すものであると考える。

- a. 東北大院工
- b. 放医研
- c. 東北大 WPI-AIMR

赤外線照射による無機シンチレータの放射線損傷からの回復の研究  
Study for radiation damage recovery of inorganic scintillator by  
illumination of infrared light

(13H325)

塔隆志<sup>a,b</sup>、増田公明<sup>a</sup>、毛受弘彰<sup>c</sup>、川出健太郎<sup>a</sup>、松林恵理<sup>a</sup>、  
牧野友耶<sup>a</sup>、杉浦佑樹<sup>a</sup>、周啓東<sup>a</sup>、村上健<sup>d</sup>

T.Sako<sup>a,b</sup>, K.Masuda<sup>a</sup>, H.Menjo<sup>c</sup>, K.Kawade<sup>a</sup>, E.Matsubayashi<sup>a</sup>,

Y.Makino<sup>a</sup>, Y.Sugiura<sup>a</sup>, Q.Zhou<sup>a</sup> and T.Murakami

### Abstract

Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub> (GSO) scintillators were irradiated to the high intensity <sup>12</sup>C beam at HIMAC up to 10kGy. The response to the low intensity beam was monitored before, in the way and after the high intensity irradiation. A gradual increase of light yield after 1kGy reaching up to 20% at 10kGy and a natural recovery were observed. In the recovery phase, one of the scintillators was illuminated by infrared (IR) light. No acceleration of recovery speed was observed when compared with a sample without IR illumination.

### 1. Introduction

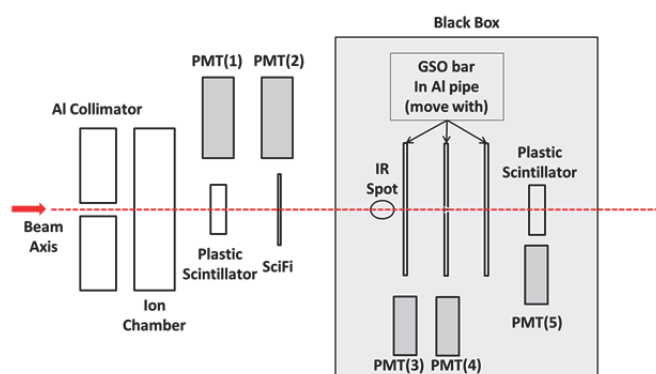
Particle detectors having high radiation hardness are indispensable for future high intensity accelerator experiments. GSO is known as one of the radiation hardest scintillators. Some of the authors studied the hardness of GSO against the heavy ion beam at HIMAC and found no loss of light yield up to 1MGy [1]. They also found that GSO increased its light output after 1kGy and it saturated at 20% after 10kGy. The increase recovered naturally with a time scale of 4 hours.

Similar behavior of GSO was reported previously to the gamma-ray irradiation from <sup>60</sup>Co source [2]. They explained the increase as following. Impurity in the crystal produces unintended energy levels that trap a fraction of electrons. This results an inefficiency of light yield in the usual situation. After a high level of radiation dose, these trapping levels are occupied and the inefficiency decreases. This explains the increase and saturation of the light yield after irradiation. They also found the increase was relaxed by heating the GSO at 300°C. This indicates the thermal energy is sufficient to release the trapped electrons.

The purpose of this study is to measure this recovery phase in detail and to try an active recovery by illuminating GSO scintillators with IR light. Detail knowledge of the recovery property is important to design future experiments. If active recovery by IR is successful, this enables real-time recovering during an operation of photo sensors like PMTs.

### 2. Method

Experimental setup is illustrated in Fig.1. Two GSO samples (Hitachi Chemical) of thin dimensions 1mm×1mm×40mm called GSO-bars [3] were irradiated to the 290MeV/n Carbon beam up to 10kGy at HIMAC in each of two nights on 12 and 13 November 2013. Another GSO-bar was used as a reference without intense irradiation. The number of particles and total integrated dose were determined from the measurements of an ion chamber, plastic scintillators and a scintillating fiber to cover a wide dynamic range. Before, in the way



**Fig.1.** Experimental setup. Three GSO-bars were irradiated to the Carbon beam. One of the GSO-bars was escaped from the beam line during intense irradiations.



and after the intense irradiation, the response of the GSO-bars for a low intensity Carbon beam was monitored. In order to trigger events by penetrating particles, a plastic scintillator placed behind three GSO-bars was used. To reduce systematic uncertainty from the stability of PMT, three GSO-bars were monitored by a single PMT using a movable stage. For redundancy, another PMT was also used.

After one hour and three hours after the intense irradiation in the first and second nights, respectively, one of the GSO-bars was illuminated by IR lamp (MAXIR, BHK Inc., peak wavelength at  $1.5\mu\text{m}$ ,  $54\text{mW}/\text{cm}^2$  at  $20\text{cm}$ ).

### 3. Results

Fig.2 shows the signal amplitudes of 3 GSO-bars measured by ADC as a function of time over two days. Blue and magenta plots show the results of irradiated samples while green plots show the results of the reference. Magenta shows the result of the IR illuminated sample. Because of a mechanical trouble of the movable stage, the data of the reference GSO-bar is not available after the intense irradiation of the second night. From the results of the reference in the first night, we can expect the measurement was performed under a reasonably stable condition even in the second night.

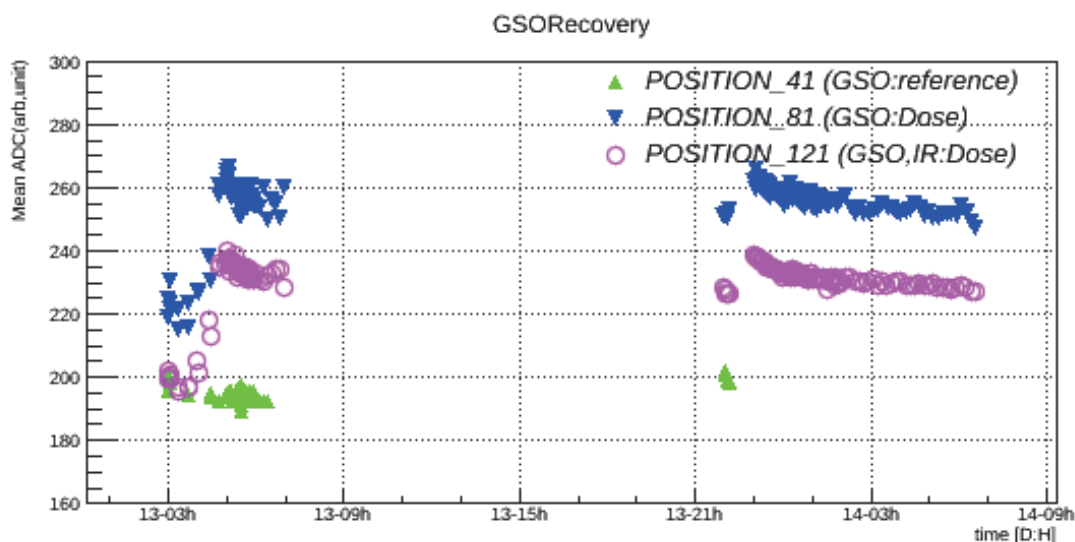
From the early analysis, we confirmed the previous

measurements 1) increase of light amount after 1kGy (blue and magenta) 2) saturation at 20% after 10kGy and 3) natural recovery after intense irradiation. Because no visible difference was found between the samples with and without IR illumination, it is concluded there is no acceleration of recovery speed by an IR illumination with the wavelength and intensity of this setup. We also found the time scale of the natural recovery is larger than the previous report. Because the recovery time scale is important to estimate the stability of the measurements, it is necessary to study the source of this difference. Though we used the same samples in two nights, the increase was also observed in the second night. The amplitude of the increase from the initial level of the first day was same in two days results.

### References

- [1] K. Kawade et al., JINST, 6, T09004, 2011.
- [2] M. Tanaka et al., NIM, A 404, 283, 1998.
- [3] T. Suzuki et al., JINST, 8, T01007, 2013.

- a. STEL, Nagoya University, Nagoya Japan
- b. KMI, Nagoya University, Nagoya, Japan
- c. Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Japan
- d. NIRS, Japan



**Fig.2.** Response of three GSO-bar samples as a function of time over two days. Blue, magenta and green plots show the results of irradiated (without IR), irradiated (with IR illumination) and reference samples, respectively.

# Calibration of prototype TEPC and personal dosimeter designed for International Space Station Application (13H326)

U. W. Nam<sup>a</sup>, J. J. Lee<sup>a</sup>, S. H. Kim<sup>b</sup>, C. H. Lim<sup>c</sup>, J. H. Pyo<sup>a</sup>, B. K. Moon<sup>a</sup>, Y. S. Park<sup>a</sup>, W. K. Park, M. K. Moon<sup>c</sup>, Y. Uchihori<sup>d</sup>, H. Kitamura<sup>d</sup>, S. Kobayashi<sup>d</sup>

## Abstract

The goal of this experiment is verifying the performance of prototype Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) developed for monitoring space radiation on ISS (International Space Station). The radiation field on ISS orbit is much different from ground environment. In space, human cells could be exposed by complex radiation sources, X-ray, Gamma ray, energetic electrons, protons, neutrons and heavy charged particles covering a huge range of energies. These generate much larger range of Linear Energy Transfer (LET) than ground and cause unexpected effect on human cells. In order to cover the large range of LET, from 0.2 to 300 keV/μm, we developed a compact TEPC which measures ionized particles produced by collision between radiation sources and tissue equivalent gas in the detector. From measuring LET spectra, we can derive simply the equivalent dose from the complicated space radiation field. In this HIMAC experiment of 13H326, we calibrate and test the active radiation detector with He 150 MeV/u and C 135 MeV/u beams.

## 1. Introduction

Figure 1 shows the drawing of TEPC chamber and housing. The spherical type detector is made of tissue equivalent plastic, A-150 which outer diameter is 40 mm, and the inner diameter is 30 mm. The detector was filled by tissue equivalent gas with a mass ratio of C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> (55%) + CO<sub>2</sub>(39.6%) + N<sub>2</sub> (5.5%). The center electrode is a gold-coated tungsten wire with a diameter of 10 μm.

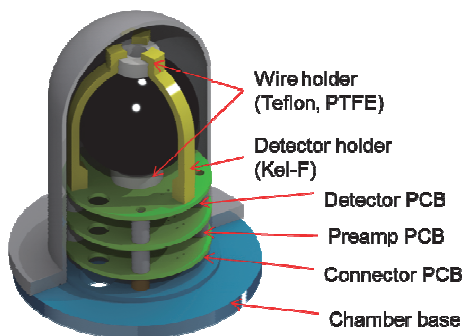


Figure 1. A drawing of prototype Tissue Equivalent Proportional Counter(TEPC).

Figure 2 shows the electronics configuration for TEPC experiments. Signals from the anode wire of TEPC are fed into the measurement electronics which consist of 1μs shaping amplifier, a baseline restorer (BLR) and ADC. A dead-time for single pulse processing

was set to 30 μs to minimize pile-up event. The energy histograms built up in FPGA are transferred to the PC using TCP/IP communication.

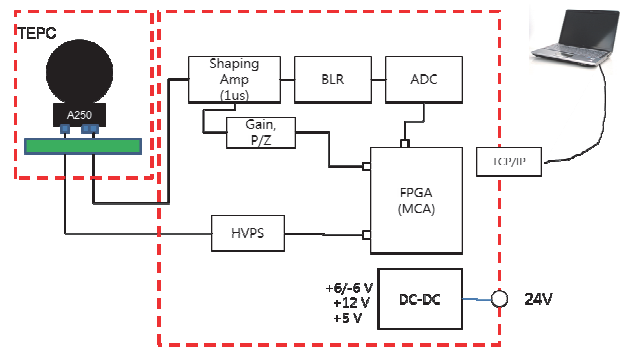


Figure 2. Electronics configuration for TEPC. The developed electronics was enclosed into a single box for the hand-held system.

In the frame of this HIMAC Research Project 13H326, two experiment runs have been performed. On 1<sup>st</sup> February 2014, our first experiment with He (150 MeV/u) and on 5<sup>th</sup> February 2014 the second experiment with C (135 MeV/u) were performed. For these experiments, we prepared two TEPC detectors. One has alpha radio-active source (<sup>241</sup>Am) inside detector to compare the LET response with HIMAC beam. The other detector has not an alpha source. On the first experiment, we used <sup>241</sup>Am installed detector, however we experienced unknown malfunction in transferring measured data to computer. While at the end the experiment, we finally obtained successfully LET spectra of He (150 MeV/u), larger number of measurements achieved in the second experiment. Therefore, in this report, we mention mainly about the second experiment results.

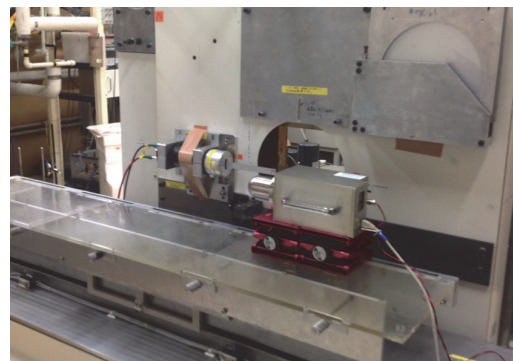


Figure 2. Setup of the prototype of the Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) calibration in the HIMAC

## 2. Results

The response of TEPC for the heavy ion beam depends on the bias voltage applied to the center electrode. In order to check the instrument performance for the different bias voltage, we measured LET spectra of Carbon 135 MeV/u with changing the voltage from 600V to 760V with 20V step. Figure 3 shows the measured LET spectra with TEPC for 200 second each. Note the LET peak shifted to lower energy channel according to decrease the bias voltage. Besides, the bias voltage also could change the efficiency of TEPC. The total count number for the different bias voltage is shown in Figure 4 where the count number increased as the voltage increase.

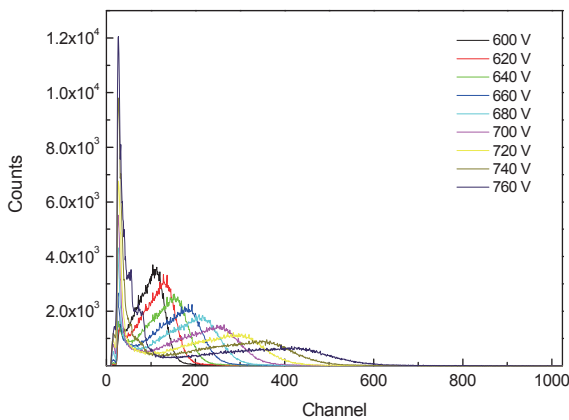


Figure 3. Linear energy transfer spectra of the prototype TEPC according to the bias voltage for the Carbon 135 MeV/u. The location of LET peak was shifted to lower energy channel as the bias voltage decreased.

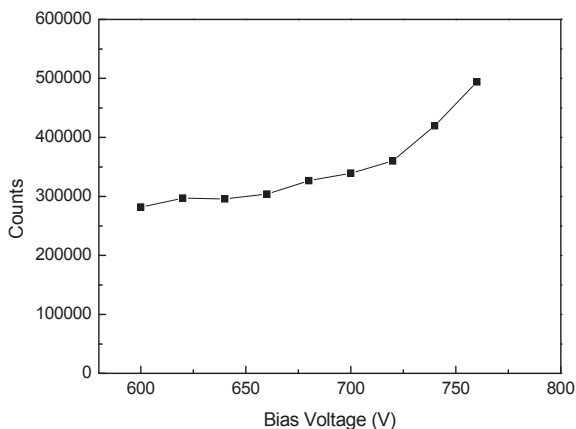


Figure 4. Total counting number for the different bias voltage. From this picture, the operating voltage of our TEPC system was determined to the range from 600V to 650V.

Figure 5 shows the LET spectra measured in different incident angle of C 135 MeV/u beam. In this experiment,

we changed the angle of TEPC 0°, 45° and 90° with respect to the ion beam direction and measured LET of irradiated C 135 MeV/u. While the small angles of 0° and 45° shows similar LET spectra, the angle of 90° shows smaller LET peaks. It is considered as the non-uniform electric field formed by the end of electrode. This is the expected results for HIMAC beam experiment on TEPC. Therefore the direction dependency of our TEPC should be improved in the qualification model.

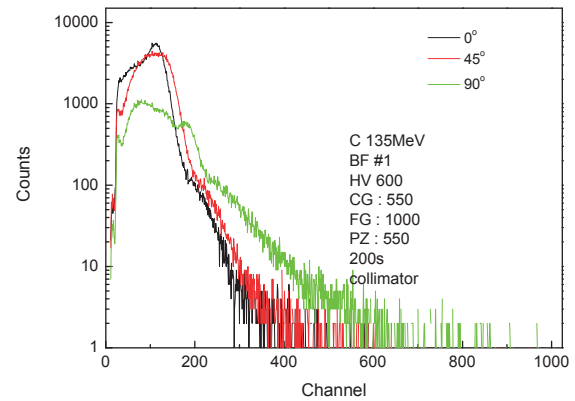


Figure 5. Linear energy transfer spectra of C 135 MeV/u measured by TEPC for the different incident angle, 0°, 45°, 90°.

## 3. Conclusion and Outlook

In this experiment, we tried to check how the prototype TEPC responds for the heavy ion beams in the cases of different bias voltages and different incident angles. Such measurements are very helpful in designing qualification model of TEPC and determining bias voltage. From this results, we will upgrade our TEPC in the LET range of 0.2 – 300 keV/μm. Our next work is comparing the measured LET spectra with Monte Carlo calculation.

<sup>a</sup>Korea Astronomy and Space science Institute, Korea; <sup>b</sup>Cheongju Univ., Korea; <sup>c</sup>Korea Atomic Energy Research Institute, Korea; <sup>d</sup>NIRS, Japan.

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (MSIP) (No. 2012-0020918)



研究成果一覽  
List of Publications



## 研究成果一覧(List of Publications)

(複数の課題で参照されている論文の末尾には\*を付加)

(13L088)

Toubaru S., Yoshikawa K., Ohashi S., Tanimoto K., Hasegawa A., Kawaguchi k., Saga T., Kamada T.: Accuracy of methionine-PET in predicting the efficacy of heavy-particle therapy on primary adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *Radiat. Oncol.* 8, 143, (2013).

(13L090)

Takahashi W., Yamashita H., Kida S., et al.: Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86, 426-431 (2013).

Takahashi W., Yamashita H., Omori M., et al.: The feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for centrally-located lung tumors. *Anticancer Res.* 33, 4959-4964 (2013).

(13J302)

Moeller R., Raguse M., Reitz G., Okayasu R., Li Z., Klein S., Setlow P., Nicholson W.L.: Resistance of *Bacillus subtilis* spore DNA to lethal ionizing radiation damage relies primarily on spore core components and DNA repair, with minor effects of oxygen radical detoxification. *Appl. Environ. Microbiol.* doi: 10.1128/AEM.03136-13 (2014).

(13J309)

Cartwright I.M., Genet M.D., Fujimori A., Kato T.A.: Role of LET and chromatin structure on chromosome inversion in CHO 10B2 cells. *Genome Integrity* 5, 1 (2014).\*

Fujii Y., Yurkon C.R., Maeda J., Genet S.C., Kubota N., Fujimori A., Mori T., Kohji Maruo, Kato T.A.: Comparative study of radioresistance between feline cells and human cells. *Radiat. Res.* 180, 70-77 (2013).\*

Fujisawa H., Genik P.C., Kitamura H., Fujimori A., Uesaka M., Kato T.A.: Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro. *Radiat. Oncol.* 8, 91 (2013).\*

(11J361)

Yajima H., Fujisawa H., Nakajima N.I., Hirakawa H., Jeggo P., Okayasu R., Fujimori A.: The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. *DNA Repair* 12, 936-946 (2013).\*

Nakajima N.I., Brunton H., Watanabe R., Shrikhande A., Hirayama R., Matsufuji N., Fujimori A., Murakami T., Okayasu R., Jeggo P., Shibata A.: Visualisation of  $\gamma$ H2AX Foci caused

by heavy ion particle traversal; Distinction between ccore track versus non-Track damage. *PLOS ONE.* 8, e70107 (2013).\*

Wang B., Tanaka K., Bin J., Ono M., Yagun H., Ninomiya Y., Maruyama K., Nakajima N., Begum N., Higuchi M., Fujimori A., Uehara Y., Nakajima T., Suhara T., Neno M.: Low-dose total body carbon-ion irradiations induce early transcriptional alteration without late Alzheimer's disease-like pathogenesis and memory impairment in mice. *Journal of Neuroscience Research.* 92, 915-926 (2013).

Cartwright I.M., Genet M.D., Fujimori A., Kato T.A.: Role of LET and chromatin structure on chromosomal inversion in CHO10B2 cells. *Genome integrity* 5, 1 (2014).\*

Fujii Y., Yurkon C.R., Maeda J., Genet S.C., Kubota N., Fujimori A., Mori T., Kohji Maruo, Kato T.A.: Comparative study of radioresistance between feline cells and human cells. *Radiat. Res.* 180, 70-77 (2013).\*

Fujisawa H., Genik P.C., Kitamura H., Fujimori A., Uesaka M., Kato T.A.: Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro. *Radiat. Oncol.* 8, 91 (2013).\*

(11J363)

Kawaguchi Y., Yang Y., Shiraishi K., Kawashiri N., Takahashi Y., Sugino T., Nakagawa K., Tanigawa A., Hashimoto H., Yoshida S., Kobayashi K., Satoh K., Narumi I., Yokobori S., Yamagishi A.: The possible interplanetary migration of aggregated microbes: Viability of *Deinococcus* spp. under the environmental conditions at ISS for exposure experiment of microbes in Tanpopo mission. *Orig. Life Evol. Biosph.* (in press).

Takahashi Y., Shibata S., Yokoyama J., Hashimoto H., Yokobori S., Yamagishi A.: Selection of lichens resistant to the cosmic environment — thermal cycle treatment, UV irradiation and heavy particle beam. *Biol. Sci. Space.* 27, 9-18 (2013).

(11J364)

Zhou X., Zhang X., Xie Y., Tanaka K., Wang B., Zhang H.: DNA-PKcs inhibition sensitizes cancer cells to carbon-ion irradiation via telomere capping disruption. *PLoS ONE.* 8, e72641 (2013).

(12J366)

Shirai H., Fujimori H., Gunji A., Maeda D., Hirai T., Poetsch A.R., Harada H., Yoshida T., Sasai K., Okayasu R., Masutani M.: Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 24, 435, 100-106 (2013).\*

(12J368)

Liu C., Kawata T., Furusawa Y., Zhou G., Inoue K.,

- Fukada J., Kota R., George K., Cucinotta F., Okayasu R.: Chromosome aberrations in normal human fibroblasts analyzed in G0/G1 and G2/M phases after exposure in G0 to radiation with different linear energy transfer (LET). *Mutat. Res.* 756, 101-107 (2013).\*
- Liu C., Kawata T., Zhou G., Furusawa Y., Kota R., Kumabe A., Sutani S., Fukada J., Mishima M., Shigematsu N., George K., Cucinotta F.: Comparison of the repair of potentially lethal damage after low- and high-LET radiation exposure, assessed from the kinetics and fidelity of chromosome rejoining in normal human fibroblasts. *J. Radiat. Res.* 54, 989-997 (2013).
- Autsavapromporn N., Suzuki M., Plante I., Liu C., Uchihori Y., Hei T.K., Azzam E.I., Murakami T.: Participation of gap junction communication in potentially lethal damage repair and DNA damage in human fibroblasts exposed to low- or high-LET radiation. *Mutat. Res.* 756, 78-85 (2013).
- Hu W., Pei H., Li H., Ding N., He J., Wang J., Furusawa Y., Hirayama R., Matsumoto Y., Liu C., Li Y., Kawata T., Zhou G.: Effects of shielding on the induction of 53BP1 foci and micronuclei after Fe ion exposures. *J. Radiat. Res.* 55, 10-16 (2014).\*
- Wada M., Suzuki M., Liu C., Kaneko Y., Fukuda S., Ando K., Matsufuji N.: Modeling the biological response of normal human cells, including repair processes, to fractionated carbon beam irradiation. *J. Radiat. Res.* 54, 798-807 (2013).
- (12J371)  
Ninomiya Y., Cui X., Wang B., Yu D., Suzuki-Sekine E., Neno M.: Arsenite induces premature senescence via p53/p21 pathway as a result of DNA damage in human malignant glioblastoma cells. 2014 BMB Reports (in press).
- (13J375)  
Nakajima N.I., Brunton H., Watanabe R., Shrikhande A., Hirayama R., Matsufuji N., Fujimori A., Murakami T., Okayasu R., Jeggo P., Shibata A.: Visualisation of  $\gamma$ H2AX Foci caused by heavy ion particle traversal; Distinction between core track versus non-Track damage. *PLOS ONE*. 8, e70107 (2013).\*
- (11J382)  
Ding N., Pei H., He J., Furusawa Y., Hirayama R., Liu C., Matsumoto Y., Li H., Hu W., Li Y., Wang J., Wang T., Zhou G.: Simulated studies on the biological effects of space radiation on quiescent human fibroblasts. *Adv. Space Res.* 52, 1314-1319 (2013).
- Hu W., Pei H., Ding N., He J., Wang J., Furusawa Y., Hirayama R., Matsumoto Y., Liu C., Kawata T., Zhou G.: Effects of shielding on the induction of 53BP1 foci and micronuclei after Fe ion exposures. *J. Radiat. Res.* 1-7 (2013).\*
- (12J385)  
Scifoni E., Tinganelli W., Weyrather W.K., Durante M., Maier A., Krämer M.: Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification. *Phys. Med. Biol.* 58, 3871-3895 (2013).
- (12J395)  
Sunada S., Fujisawa H., Cartwright I.M., Maeda J., Brents C.A., Mizuno K., Aizawa Y., Kato T.A., Uesaka M.: Monoglucosyl-rutin as a possible radioprotector in mammalian cells. *Molecular Medicine Reports*. (in press).
- Yajima H., Fujisawa H., Nakajima N.I., Hirakawa H., Jeggo P.A., Okayasu R., Fujimori A.: The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. *DNA repair* 12, 936-946 (2013).\*
- Fujisawa H., Genik P.C., Kitamura H., Fujimori A., Uesaka M., Kato T.A.: Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro. *Radiat. Oncol.* 8, 91, (2013).\*
- (13J424)  
Saisho Y., Ito A.: Mathematical models of the generation of radiation-induced DNA double-strand breaks. *J. Mathematical Biol.* 67, 717-736 (2013).
- (11J452)  
Shirai H., Fujimori H., Gunji A., Maeda D., Hirai T., Poetsch A.R., Harada H., Yoshida T., Sasai K., Okayasu R., Masutani M.: Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 24, 435, 100-106 (2013).\*
- Liu C., Kawata T., Furusawa Y., Zhou G., Inoue K., Fukada J., Kota R., George K., Cucinotta F., Okayasu R.: Chromosome aberrations in normal human fibroblasts analyzed in G0/G1 and G2/M phases after exposure in G0 to radiation with different linear energy transfer (LET). *Mutat. Res.* 756, 101-107 (2013).\*
- Nakajima N.I., Brunton H., Watanabe R., Shrikhande A., Hirayama R., Matsufuji N., Fujimori A., Murakami T., Okayasu R., Jeggo P., Shibata A.: Visualisation of  $\gamma$ H2AX Foci Caused by Heavy Ion Particle Traversal; Distinction between Core Track versus Non-Track Damage. *PLoS ONE*. 8, e70107 (2013).\*
- Yajima H., Fujisawa H., Nakajima N.I., Hirakawa H., Jeggo P.A., Okayasu R., Fujimori A.: The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. *DNA Repair* 12, 936-946 (2013).\*



(12J468)

Hirayama R., Uzawa A., Takase N., Matsumoto Y., Noguchi M., Koda K., Ozaki M., Yamashita K., Li H., Kase Y., Matsufuji N., Koike S., Masunaga S., Ando K., Okayasu R., Furusawa Y.:

Evaluation of SCCVII tumor cell survival in clamped and non-clamped solid tumors exposed to carbon-ion beams in comparison to X-rays.

Mutat. Res. 756, 146-151 (2013).

(11J494)

Yajima H., Fujisawa H., Nakajima N.I., Hirakawa H., Jeggo P.A., Okayasu R., Fujimori A.: The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. DNA Repair 12, 936-946 (2013).\*

(13H026)

Mihara M., Matsuta K., Nishimura D., Fukuda M., Yaguchi M., Iwamoto K., Wakabayashi M., Kamisho Y., Ohno J., Morita Y., Izumikawa T., Ohtsubo T., Suzuki S., Nagashima M., Abe K., Sakai T., Momota S., Ozawa A., Nagae D., Ishibashi Y., Abe Y., Niwa T., Nagatomo T., Minamisono T., Kubo M.K., Kitagawa A., Torikoshi M., Kanazawa M., Sato S.: Production of spin polarized  $^{12}\text{N}$  through heavy ion reactions. Hyperfine Interactions. doi:10.1007/s10751-013-0869-7 (2013).

Matsuta K., Minamisono T., Mihara M., Fukuda M., Zhu S., Masuda Y., Hatanaka K., Yuan D., Zheng Y., Zuo Y., Fang P., Zhou D., Ohtsubo T., Izumikawa T., Momota S., Nishimura D., Matsumiya R., Kitagawa A., Sato S., Kanazawa M., Torikoshi M., Nagatomo T., Nojiri Y., Suzuki T., Zhang X., Alonso J.R., Symons T.J.M., Kawasaki S., Jeong S.C., Watanabe Y., Minamisono K. et al.: Nuclear moments as a probe of electronic structure in material, exotic nuclear structure and fundamental symmetry. Hyperfine Interactions. doi:10.1007/s10751-013-0847-0 (2013).

Momota S., Mihara M., Nishimura D., Fukuda M., Kamisho Y., Wakabayashi M., Matsuta K., Suzuki S., Nagashima M., Zhu S., Yuan D., Zheng Y., Yi Z., Fan P., Izumikawa T., Kitagawa A., Sato S., Kanazawa M., Torikoshi M., Minamisono T., Nakamura Y., Tashiro K., Honma A., Yoshida N., Shirai H., Ohtsubo T., Nagatomo T., Uenishi H., Iwamoto K., Yaguchi M., Ogura T., Ito T., Yamamura K., Ichikawa Y., Nojiri Y., Alonso J.R., Symons T.J.M.: Momentum dependence of spin polarization for beta emitting nuclei produced through charge exchange reaction at intermediate energy. Hyperfine Interactions. doi:10.1007/s10751-012-0741-1. (2013).

(13H028)

Mizushima K., Katagiri K., Iwata Y., Furukawa T.,

Fujimoto T., Sato S., Hara Y., Shirai T., Noda K.: Experimental studies of systematic multiple-energy operation at HIMAC synchrotron. Nucl. Instr. and Meth. B (in Press).

Mizushima K., Takeshita E., Furukawa T., Hara Y., Shirai T., Katagiri K., Noda K.: Beam spot imaging system using a fluorescent screen for carbon-ion radiotherapy. J. Korean Phys. Soc. 63, 1437-1440 (2013).

(13H032)

Nakano Y., Hatakeyama A., Nakai Y., Komaki K., Takada E., Murakami T., Azuma T.: Effects of fine structure depolarization studied by resonant coherent excitation of H-like  $\text{Ar}^{17+}$ . Physica Scripta. T156, 014061 (2013).

(12H105)

Kobayashi M., Miyachi T., Takechi S., Sekiguchi M., H. Shibata, N. Okada, Hattori M., Okudaira O., Fujii M., Murakami T., Uchihori Y.: Study of deterioration in a piezoelectric lead zirconate titanate radiation detector through measurement of the electromechanical coupling factor with 400 MeV/n xenon ions. Jpn. J. Appl. Phys. 52, 126604 (2013).

Takechi S., Sekiguchi M., Miyachi T., Kobayashi M., Hattori M., Okudaira O., Shibata H., Fujii M., Okada N., Murakami T., Uchihori Y.: Output characteristics of piezoelectric lead zirconate titanate detector using high-energy heavy-ion beam. Nucl. Instr. and Meth. A 737, 52-55 (2014).

(11H138)

Hassan N.M., Matai Y., Kusumoto T., Mori Y., Kanasaki M., Oda K., Kitamura H., Konishi T., Kodaira S., Yasuda N., Yamauchi T.: On the mechanism of the sensitization of PADC (poly(allyl diglycol carbonate)) track detectors by carbon dioxide treatment. Radiat. Meas. 59, 23-29 (2013).

Yamauchi T., Matsukawa K., Mori Y., Kanasaki M., Hattori A., Matai Y., Kusumoto T., Tao A., Oda K., Kodaira S., Konishi T., Kitamura H., Yasuda N., Barillon R.: Applicability of polyimide films as etched-track detectors for ultra-heavy cosmic ray components. Appl. Phys. Express. 6, 046401, 1-4 (2013).

Yamauchi T., Kaifu S., Mori Y., Kanasaki M., Oda K., Kodaira S., Konishi T., Yasuda N., Barillon R.: Applicability of the polyimide films as an SSNTD material. Radiat. Meas. 50, 16-21 (2013).

Barillon R., Mori Y., Kanasaki M., Yamauchi T., Yasuda N.: Chemical cross sections induced by ions in solid organic detectors: Experimentation and simulation. Radiat. Meas. 50, 38-42 (2013).

Mori Y., Yamauchi T., Kanasaki M., Hattori A., Oda K., Kodaira S., Konishi T., Yasuda N., Tojo S., Honda Y., Barillon R.: Vacuum effects on the radiation chemical yields in PADC films exposed

- to gamma rays and heavy ions. *Radiat. Meas.* 50, 97-102 (2013).
- (12P157)  
Kobayashi K., Mita H., Yabuta H., Nakagawa K., Kawamoto Y., Kaneko T., Obayashi Y., Imai K., Kand S., Yoshida I., Narumi E., Hashimoto H., Yokobori S., Yamagishi A., Tanpopo WG.: Space exposure of amino acids and their precursors in the Tanpopo Mission using the International Space Station, *Trans. Jpn. Soc. Aeronaut. Space Sci.* 12, No. ists29 (in press).
- (13H186)  
Tsubokura H., Oshima A., Oyama T.G., Takasawa Y., Fukutake N., Okubo S., Yoshikawa T., Oka T., Murakami T., Hama Y., Washio M.: Study on direct etching of poly(tetrafluoroethylene) by high energy heavy ion beams. *Radiat. Phys. Chem.* 92, 37-42 (2013).
- (11H189)  
Kishimoto Y., Sasaki S., Saito K., Takahashi K., Doke T., Miuchi K., Fuse T., Nagamatsu A., Uchihori Y., Kitamura H., Terasawa K.: Basic performance of a position-sensitive tissue-equivalent proportional chamber (PS-TEPC). *Nucl. Instr. and Meth. A* 732, 591-594 (2013).
- (12H212)  
Kuge K., Inoue R., Oishi Y., Yasuda N., Kodaira S., Sato O.: Detection of radiation tracks recorded on silver-salt photographic materials by fluorescence-labeling method. *Jpn. J. Appl. Phys.* doi:10.7567/JJAP.52.106402 (2013).
- (11H238)  
Kubo M.K., Kobayashi Y., Yamada Y., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., Kitagawa A.: In-beam Mössbauer spectroscopy of  $^{57}\text{Fe}/^{57}\text{Mn}$  in MgO and NaF at Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba. *AIP Review of Scientific Instruments.* 85, 02C3101-3 (2014).
- (12H264)  
Suzuki T., Kasahara K., Kawade K., Murakami T., Masuda K., Sako T., Torii S.: Performance of very thin  $\text{Gd}_2\text{SiO}_5$  scintillator bars for the LHCf experiment. *JINST.* 8 T01007 (2013).
- (11H285)  
Hirano Y., Kinouchi S., Ikoma Y., Yoshida E., Wakizaka H., Ito H., Yamaya T.: Compartmental analysis of washout effect in rat brain: in-beam OpenPET measurement using a  $^{11}\text{C}$  beam. *Phys. Med. Biol.* 58, 8281-8294 (2013).
- (11H286)  
Zhang D.H., Wang L.C., Li Y.J., Li J.S., Kodaira S., Yasuda N.: Fragmentation  $^{56}\text{Fe}$  on C, Al and  $\text{CH}_2$  targets at 471 A MeV. *Nucl. Instr. and Meth. B* 315, 99-104 (2013).
- Kodaira S., Toloček R.V., Ambrozova I., Kawashima H., Yasuda N., Kurano M., Kitamura H., Uchihori Y., Kobayashi I., Hakamada H., Suzuki A., Kartsev I.S., Yarmanova E.N., Nikolaev I.V., Shurshakov V.A.: Verification of shielding effect by the water-filled materials for space radiation in the International Space Station using passive dosimeters. *Adv. Space Res.* 53, 1-7 (2014).
- (12H291)  
Saraya Y., Izumikawa T., Goto J., Kawasaki T., Kimura T.: Study of spatial resolution of proton computed tomography using a silicon strip detector. *Nucl. Instr. and Meth. A* 735, 485-489 (2014).
- (12H296)  
Nagae D., et al.: Time-of-flight detector applied to mass measurements in Rare-RI Ring. *Nucl. Instr. and Meth. B* 317, 640-643 (2013).
- Yamaguchi T., et al.: Performance of high-resolution position-sensitive detectors developed for storage-ring decay experiments. *Nucl. Instr. and Meth. B* 317, 697-700 (2013).
- (12H297)  
Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Furuta T., Fukasaku K., Takagi S., Noda S., Himeno R., Fukuda S.: A diffusion-free and linear-energy-transfer-independent nanocomposite Fricke gel dosimeter. *Radiat. Phys. Chem.* 96, 92-96 (2014).
- Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku K., Furuta T., Takagi S., Noda S., Himeno R., Fukuda S.: Response of aqueous dichromate and nanoclay dichromate gel dosimeters to carbon ion irradiation. *J. Physics. Conf. Series.* 444, 012033 (2013).
- Taylor M.L., Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku K., Furuta T., Takagi S., Noda S., Himeno R., Fukuda S.: Radiological characteristics of charged particle interactions in the first clay-nanoparticle dichromate gel dosimeter. *J. Phys. Conf. Series.* 444, 012110 (2013).
- (12H299)  
Case A.W., Kasper J.C., Spence H.E., Zeitlin C.J., Looper M.D., Golightly M.J., Iwata Y., et al.: The deep space galactic cosmic ray lineal energy spectrum at solar minimum. *Space Weather.* 11(6), 361-368 (2013)
- Zeitlin C., Case A.W., Spence H.E., Schwadron N.A., Golightly M., Wilson J.K., Iwata Y., et al.: Measurements of galactic cosmic ray shielding

- with the CRaTER instrument. *Space Weather* 11, 284-296 (2013).
- (12H301)  
Yamada Y., Kobayashi Y., Kubo M.K., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., Kitagawa A.: In-beam Mössbauer study of  $^{57}\text{Mn}$  implanted into a low-temperature xenon. *Hyperfine Interactions*. doi 10.1007/s10751-013-0913-7 (2013).
- (12H302)  
Ogawa T., Morev M.N., Sato T., Hashimoto S.: Analysis of fragmentation excitation functions of lead by carbon ions up to 400 MeV/u. *Nucl. Instr. and Meth. B* 300, 35-45 (2013).  
Ogawa T., Sato T., Hashimoto S. Niita, K.: Analysis of multi-fragmentation reactions induced by relativistic heavy ions using the statistical multifragmentation model. *Nucl. Instr. and Meth. A* 723, 36-46 (2013).  
Koba Y., Fukuda S., Shinsho K., Wakabayashi G., Tamatsu S.: Response of plate-type thermoluminescence dosimeter to therapeutic carbon Beam. *J. Korean Phys. Soc.* 63, 1432-1436 (2013).
- (18P213)  
Matsuda Y., Sakaguchi H., Takeda H., Terashima S., Zenihiro J., Kobayashi T., Murakami T., Iwao Y., Ichihara T., Suda T., Ohnishi T., Watanabe Y., Otsu H., Yoneda K., Satou Y., Ozeki K., Kanazawa M.: Elastic scattering of protons from  $^{12}\text{C}$  with a 290 Me/nucleon  $^{12}\text{C}$  beam. *Phys. Rev. C* 87, 034614 (2013).
- 会議のプロシーディング等 (Proceedings)
- (13L090)  
Takahashi W., Nakajima M., Yamamoto N., et al.: Carbon ion radiotherapy in a hypofractionation regimen for stage I non-small-cell lung cancer. HIT-SRS conference, 2013. *J. Radiat. Res.* (in press).
- (12J157)  
Uzawa A., Hirayama R., Matsumoto Y., Koda K., Koike S., Ando Ko., Furusawa Y.: Fractionated irradiation of carbon beam and the isoeffect dose on acute reaction of skin. *J. Radiat. Res.* 55, i135-i136, (2014).
- (11J175)  
Shimokawa T.: Combination of carbon-ion irradiation and immunotherapy in mouse models. NIRS & MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy NIRS & MedAustron. NIRS-M-262, 168-175 (2013).
- (13J309)  
Kaburagi M., Fukuda M., Yamada H., Miyakawa T., Morikawa R., Takasu M., Kato T.A., Uesaka M.: Molecular dynamics simulation of telomere and proteins, Proceeding of the 12th Asia Pacific Physics Conference. (in press).
- (11J356)  
Hasegawa M., Fujitani N., Katayama E., Inoue K., Asakawa I., Tamamoto T., Morimoto Y., Takeda M., Yoshida Y., Ishiuchi S.: Cancer stem cell markers and gene expression profiles in human brain tumors following carbon ion beam irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 87, S643-644 (2013).
- (11J361)  
矢島 浩彦, 中島 菜花子, 平川 博一, 村上 健, 藤森 亮, 岡安 隆一: Repair pathways for heavy ion-induced complex DNA double strand breaks. Proceedings of International Conference on Emerging Frontiers & Challenges in Radiation Biology. (2013).
- (11J379)  
Suzuki M., Autsavapromporn N., Usami N., Funayama T., Plante Ianik., Yokota Y., Mutou Y., Suzuki M., Ikeda H., Hattori Y., Kobayashi K., Kobayashi Y., Murakami T.: Radiation-quality dependent bystander effects induced by the microbeams with different radiation sources. *J. Radiat. Res.* 55, i54 (2014).
- (11J382)  
Wu X., Ding N., Hu W., He J., Chang L., Xu S., Pei H., Hua J., Wang J., Zhou G.: A microRNA network functioning in the regulation of radiobiological effects. *J. Radiat. Res.* 55, i57-i58 (2014).
- (13J402)  
Gerelchuluun A., Zhu J., Su F., Asaithamby A., Chen D.J., Tsuboi K.: Homologous recombination pathway may play a major role in high-LET radiation-induced DNA double-strand break repair. *J. Radiat. Res.* 55, i83-i84, (2014).
- (12J468)  
Hirayama R., Uzawa A., Matsumoto Y., Kaneko Y., Ozaki M., Yamashita K., Li H., Furusawa Y.: The oxygen effect in carbon ion Radiotherapy. NIRS-MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy. NIRS-M-262, 77-84, (2013).
- (12J488)  
Terato H., Shimazaki Y.T., Inoue Y., Kudo Y., Furusawa K.: Quantitative characteristics of

- clustered DNA damage in irradiated cells by heavy ion beams. *J. Radiat. Res.* 55, i89-i90, (2014).
- (11J495)  
Allen C.P., Tinganelli W., King III M., Sicard C., Nie J., Sharma N., Natale F., Furasawa Y., Okayasu R., Fujimori A., Durante M., Nickoloff J.A.: DNA damage response pathways regulate growth factor release. Maintenance of Genome Instability conference, St. Kitts. 4-6 (2014).
- (12J497)  
Autsavapromporn N., Suzuki M., Liu C., Murakami T., Short-and Long-Term Effects from the Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Non-Irradiated Human Cells: Implication for Radiotherapy and Space Radiation. *J. Radiat. Res.* 55, i52-i53, (2014).
- (13H005)  
Koba Y., Kanematsu N., Ogata R.: Evaluation of range compensation materials for carbon ion therapy. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 [Sup.1], 183, 2013.  
Mizota M., Fukuda S., Ikeda N., Uno T., Tachikawa Y., Shimabukuro K., Jincho K.: Dose measurement program in quality assurance or broad beam therapy at HIMAC. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 [Sup.1], 131, 2013.
- (12H095)  
Mizuta E., Kuboyama S., Abe H., Iwata Y., Tamura T.: Investigation of Single-Event Damages on silicon carbide (SiC) power MOSFETs. Radiation Effects on Components and Systems. (2013).
- (13H177)  
中島靖紀, 河野俊之, 稲庭拓, 佐藤眞二, 吉田英治, 山谷泰賀, SIHVER Lembit : 3 次元照射野の飛程推定における Fisher's Information を利用した精度の予測, 第 105 回日本医学物理学会学術大会報文集. 129 (2013).  
宮武裕和, 河野俊之, 稲庭拓, 佐藤眞二, 中島靖紀, SIHVER Lembit : 未知組成標的中飛程推定における組成近似法, 第 106 回日本医学物理学会学術大会報文集. 108 (2013).
- (13H186)  
Oshima A., Oyama T.G., Washio M., Tagawa S. : Evaluation of sensitivity for positive tone non-chemically and chemically amplified resists using ionized radiation: EUV, x-ray, electron and ion induced reactions. *Proc. SPIE.* 8682, Advances in Resist Materials and Processing Technology XXX. 86821A (March 29, 2013) doi: 10.1117/12.2011433, (2013).
- (11H189)  
Kishimoto Y., Sasaki S., Saito K., Takahashi K., Tawara H., Terasawa K., Fuse T., Nagamatsu A., Ito Y., Matsumoto H., Mori K., Miuchi K., Tanimori T., Uchihori Y., Doke T.: Response of PS-TEPC filled with propane based tissue-equivalent gas to proton beam with energy of 230 MeV. *KEK Proc.* 2012-8, 1-7 (2012).
- (11H248)  
Pinsky L., Empl A., Hoang S., Stoffle N., Jakubek J., Vykydal Z., Turecek D., Pospisil S.; Kitamura H., Ploc O., Uchihori Y., Yasuda N., Amberboy C., Hauss J., Lee K., Semones E., Zapp N., Parker R., and Cooke D.: Preparing for the first medipix detectors in space. *Proceedings of the IEEE Aerospace Conference. Big Sky, Montana, March, (Pub. on CD).* (2012).  
Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Bahadori A.A., Lee K.T., Wheeler S.A., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y.: Medipix in space on-board the ISS. *J. Radiat. Res.* 55, i62-i63, (2014).  
Kroupa M., Hoang S., Soukup P., Jakubek J., Pinsky L.S.: Energy resolution and power consumption of timepix detector for different detector settings and saturation of front-end electronics. *International Workshop on Radiation Imaging Detectors. Paris, France* (2013).  
Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Bahadori A.A., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Kodaira S.: Summary of the first year of medipix on the ISS. *IEEE Aerospace Conference. Big Sky, Montana* (2014).
- (12H252)  
Shigyo N., Uozumi Y., Uehara H., Nishizawa T., Mizuno T., Satoh D., Sanami T., Koba Y., Takada M., Matsufuji N.: Measurement of 100 MeV/u carbon incident neutron production cross sections on a carbon target. *Proc. 2012 Symposium on Nuclear Data. JAEA-Conf 2013-002, 137-142* (2013).
- (12H262)  
Taen T., Yagyuda H., Nakajima Y., Tamegai T., Okayasu S., Kitamura H., Murakami T., Laviano F., Ghigo G.: Effects of irradiation-particle energy on critical current density in Co-doped BaFe<sub>2</sub>As<sub>2</sub>. *Physica.* C484, 62 (2013).  
Tamegai T., Ding Q.P., Taen T., Ohtake F., Inoue H., Tsuchiya Y., Mohan S., Sun Y., Nakajima Y., Pyon S., Kitamura H.: Superconducting properties of iron-platinum-arsenides Ca<sub>10</sub>(Pt<sub>n</sub>As<sub>8</sub>)(Fe<sub>2-x</sub>Pt<sub>x</sub>As<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (n = 3, 4). *Physica.* C494, 65 (2013).  
Taen T., Ohori T., Ohtake F., Tamegai T., Kihou K., Ishida S., Eisaki H., Kitamura H.: Critical current density and vortex dynamics in pristine and proton-irradiated (Ba, K)Fe<sub>2</sub>As<sub>2</sub>. *Physica.* C494, 106 (2013).

(11H284)

- Takada Y., Kawai R., Tansho R., Mizutani S., Tanabe M., Jahan I., Yachidate R.: Experimental verification of effectiveness of bolus designed using the dose-optimization method. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 (Sup. 1), 181 (2013).
- Mizutani S., Takada Y., Tansho R., Kawai R., Tanabe M., Yachidate R., Jahan I., Akimoto T., Kohno R., Hotta K.: A comparative study of dose distribution in proton scanning and that in patch irradiation. *J. Med. Phys.* 33, 171 (2013).
- Yachidate R., Takada Y., Tansho R., Kawai R., Tanabe M., Mizutani S., Jahan I.: A study on simultaneous optimization of boluses for broad beam patch irradiation in proton therapy. *Jpn. J. Med. Phys.* 33, 182 (2013).
- Tansho R., Takada Y., Kohno R., Hotta K., Mizutani S.: Fast dose calculation method using non-Gaussian initial beam model for beam-wobbling system. *Jpn. J. Med. Phys.* 33, 105 (2013).
- Yamaguchi H., Takada Y., Kohno R., Hotta K., Miyagishi T., Tansho R., Mizutani S., Akimoto T.: Verification of accuracy of calculated dose calibration factors for the clinical cases in proton therapy. *Jpn. J. Med. Phys.* 33, 104 (2013).
- Israt J., Takada Y., Tansho R., Mizutani S., Yachidate R., Matsui K., Iizumi N., Doi J., Yamaguchi H.: Study on optimization of multi-portal patch irradiation using proton beam. *Jpn. J. Med. Phys.* 33, 143 (2013).

(11H285)

- 品地哲弥, 田島英朗, 吉田英治, 村山秀雄, 山谷泰賀, 羽石秀昭,: 呼吸性体動に対応した PET ベース腫瘍トラッキング. (JAMIT Frontier 2013 メディカルイメージング連合フォーラム, 那覇市, 2013/1/24-25), 電子情報通信学会技術研究報告(IEICE Technical Report). 112, 411, 129-133 (2013).
- Tashima H., Yamaya T., Kinahan P.E.: Simulation study of the OpenPET scanner with bridge detectors to compensate for incomplete data. *Proc. 12th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine.* 360-363 (2013).
- Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Nakajima Y., Nishikido F., Hirano Y., Inadama N., Ito H., Shinaji T., Haneishi H., Suga M., Inaniwa T.: A prototype of a novel transformable single-ring OpenPET. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Abstract. M07-1 (2013).
- Nakajima Y., Hirano Y., Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Sato S., Inaniwa T., Kohno T., Sihver L.: Dosimetry by means of in-beam PET with RI beam irradiation. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging

- Conference Abstract. Seoul, M07-2, (2013).
- Yoshida E., Shinaji T., Tashima H., Haneishi H., Yamaya T.: Performance evaluation of a transformable axial-shift type single-ring OpenPET. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, M11-7 (2013).
- Shinaji T., Tashima H., Yoshida E., Yamaya T., Haneishi H.: Accuracy improvement of time delay correction method for PET-based tumor tracking. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, M21-13 (2013).
- Hirano Y., Yoshida E., Wakisaka H., Nakajima Y., Nishikido F., Ito H., Yamaya T.: Washout studies of in-Beam rat imaging by the 2nd generation OpenPET prototype. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, M21-16 (2013).
- Tashima H., Yoshida E., Shinaji T., Haneishi H., Ito H., Yamaya T.: Monte Carlo simulation of region-of-interest reconstruction for real-time tumor tracking by OpenPET. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, M21-25 (2013).
- Tashima H., Yamaya T.: Impact of TOF Information in OpenPET imaging. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, M22-13 (2013).
- Nitta M., Hirano Y., Nishikido F., Inadama N., Yoshida E., Tashima H., Nakajima Y., Kawai H., Yamaya T.: Activation measurement for material selection of OpenPET components in particle therapy. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Abstract, NPO2-58 (2013).
- Tashima H., Yoshida E., Shinaji T., Hirano Y., Nishikido F., Haneishi H., Ito H., Yamaya T.: Monte Carlo simulation of real-time tumor tracking by the OpenPET using the 4D XCAT phantom with a realistic 18F-FDG distribution. *Proceedings for 2nd SNU-NIRS Workshop on Nuclear Medicine Imaging Science and Technology.* 56-60, (2013).
- Hirano Y., Kinouchi S., Yoshida E., Tashima H., Nishikido F., Inadama N., Murayama H., Ito H., Yamaya T.: Washout effect in RI beam irradiation of rat using small OpenPET. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 [Sup.1], 125, 2013.
- Shinaji T., Tashima H., Yoshida E., Murayama H., Yamaya T., Haneishi H.: The PET-based tumor tracking with error reduction method. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 [Sup.1], 127, 2013.
- Yamaya T., Yoshida E., Kinouchi S., Nakajima Y., Nishikido F., Hirano Y., Tashima H., Suga M., Sato S., Inaniwa T.: In-beam imaging test of a small prototype for the second generation OpenPET. *Jpn. J. Med. Phys.* 33 [Sup.1], 128, 2013.
- Nakajima Y., Kohno T., Inaniwa T., Sato S.,

Yoshida E., Yamaya T., Sihver L.: Estimation of standard deviation of range in 3-D irradiation by using Fisher's Information. Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.1], 129, 2013.

Tashima H., Yoshida E., Shinaji T., Hirano Y., Kinouchi S., Nishikido F., Suga M., Haneishi H., Ito H., Yamaya T.: A Monte Carlo simulation of real-time tumor tracking by the OpenPET: a feasibility study. Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.1], 130, 2013.

(11H287)

Hiroki A., Yamashita S., Sato Y., Nagasawa N., Taguchi M.: New polymer gel dosimeters consisting of less toxic monomers with radiation-crosslinked gel matrix. Journal of Physics, Conference Series 444, 012028 (2013).

Hiroki A., Yamashita S., Oshiro Y., Taguchi M.: Radiation sensitivity of novel polymer gel dosimeters. Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.3], 116, 2013.

(12H297)

Taylor M.L., Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku K., Furuta T., Takagi S., Noda S., Himeno R., Fukuda S.: A novel clay-nanoparticle dichromate gel: radiological properties for electron and hadron interactions. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine: 2012 Engineering and Physical Sciences in Medicine Conference. Springer Netherlands, 36, 136-137 (2013)

Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku k., Furuta T., Takagi S., Noda S., Himeno R., Fukuda S.: Invitation of VIPAR polymer gel dosimeter for dosimetric verification in the carbon ion beam therapy(2). Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.1], 130, 2013.

(12H302)

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Niita K.: Incorporation of the statistical multifragmentation model in PHITS and its application for simulation of fragmentation by heavy ions and protons. Proc. Joint International Conference on Supercomputing in Nuclear Applications. + Monte Carlo 2013, (in press)

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Niita K.: Application of the new nuclear deexcitation model of PHITS for prediction of isomer yields and prompt gamma-ray production. Proc. Joint International Conference on Supercomputing in Nuclear Applications. + Monte Carlo 2013, (in press).

Ogawa T., Morev N.M., Sato T.: Design of an experimental method for measurement of isotopic fragmentation cross-section energy dependence of nucleus-nucleus collisions. Proc. 11th meeting of the task force on Shielding Aspects of Accelerators. Targets and Irradiation Facilities.

51-60 (2013).

(13H319)

Tran L.T., Bolst D., Guatelli S., Prokopovich D.A., Lerch M.L.F., Petasecca M., Reinhard M.I., Sagia E., Fazzi A., Agosteo S., Matsufuji N., Rosenfeld A.B.: High spatial resolution microdosimetry with  $\Delta E$ -E detector on  $^{12}\text{C}$  beam: Monte Carlo simulations and *experiment*. Conference record. IEEE Conference, New Technologies in Hadron Therapy: Particle Imaging and Optimization of Treatment Delivery workshop. (2013).

(13H320)

Koba Y., Shinsho K., Tamatsu S., Fukuda S., Wakabayashi G.: Evaluation of base materials of TL slab Dosimeter for heavy-ion radiotherapy. J. Radiat. Res. 55, i109-i110, (2014).

眞正浄光: 熱蛍光体による放射線イメージングシステムの現状と展望. Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.1], 35, 2013.

Tamatsu S., Koba S., Shinsho K., Fukuda S.: Study on dose distribution measurement of therapeutic carbon beam by tissue equivalent phantom thermoluminescence slab dosimeter(TEP-TLD). Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.1], 202, 2013.

Tamatsu S., Koba S., Shinsho K., Fukuda S.: LET dependency of glow curve of tissue equivalent phantom thermoluminescence dosimeter(TEP-TLD). Jpn. J. Med. Phys. 33 [Sup.3], 41, 2013.

#### 学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(13L090)

Takahashi W., Mori S., Furukawa T., et al.: Evaluation of four-dimensional dose distribution in heavy-charged particle lung therapy using carbon ion scanning beam. The 72st Annual Meeting of the Japan Radiological Society, Yokohama, 2013.4.

Takahashi W., Nakajima M., Yamamoto N., et al.: Carbon ion radiotherapy in a hypofractionation regimen for stage I non-small-cell lung cancer. HIT-SRS conference, Chiba, 2013.5.

Takahashi W., Mori S., Furukawa T., et al.: Carbon-ion scanning lung therapy (with respiratory gated phase controlled rescanning): simulation study for 4D treatment planning. ASTRO annual meeting, Atlanta, 2013.9.

高橋 渉, 山本 直敬, 中嶋 美緒, 他: 進行期非小細胞肺癌に対する根治的重粒子線治療の成績, 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会, 青森, 2013.10.

- (13J132)  
Minami K., Teshima T., Koizumi M., Inui S., Nishihara A., Yoshioka A., Matsuura N.: Comparison of the effect of X-ray, carbon ion beam and proton beam on metastatic potential. 2nd International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, 大阪, 2014.1.
- (12J157)  
鵜澤 玲子, 安藤 興一, 平山 亮一, 松本 孔貴, 幸田 華奈, 小池 幸子, 古澤 佳也: 重粒子線分割照射による粘膜組織反応. 日本放射線影響学会, 青森, 2013.10.  
Furusawa Y., Matsumoto Y., Uzawa A., Hirayama R., et al.: In vivo radiobiological assessment of the CNAO clinical carbon beams. HITSRS2013 Committee, 2013.5.
- (11J164)  
Ma H., Takahashi A., Kubo M., Nakagawa A., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Nakano T.: Combination effect of carbon-ion beams and DNA repair inhibitor and/or cell cycle regulation inhibitor on cell killing in lung cancer cells. PTCOG52, Essen, Germany, 2013.6.\*  
Yusa K., Yoshida Y., et al.: Commissioning Status of Layer-Stacking Irradiation Method at Gunma University PTCOG52, Essen, Germany, 2013.6.
- (11J164)  
Takeshita A., Yoshida Y., et al: Report of a biological experiment with scanning beam in GHMC 105JSMP, Yokohama, 2013.4.
- (11J175)  
Shimokawa T.: Radiation Biology:-Radiation Biology. Joint NIRS-BINP-FEFU workshop on heavy ion therapy, NIRS-BINP-FEFU, 2013.\*  
Shimokawa T., Fujita H., Hosoi A., Sato K., Kakimi K., Imai T.: Analysis of Underlying Mechanisms for Combination Therapy of Carbon-Ion Irradiation and Dendritic Cell Immunotherapy. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, The Japanese Cancer Association, 2013.  
下川卓志, 藤田英俊, 安藤謙, 佐藤克俊, 鶴岡千鶴, 中村悦子, 中渡美也子, 今井高志: 重粒子線-樹状細胞併用療法による転移制御の検討. 平成 24 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 文部科学省, 2013.  
馬立秋, 入江大介, 佐藤克俊, 大塚裕美, 中里真弓, 菅和美, 森竹浩之, 今井高志, 下川卓志: 光から粒子へ: 粒子線がん治療のための基礎研究----重粒子線と免疫併用療法による局所腫瘍からのがん転移抑制. 埼玉大学第 50 回生体制御学セミナー, 埼玉, 2013.12.
- (11J178)  
Fujita M., Imadome K., Shoji Y., Imai T.: Irradiation alters the invasive potential of PANC-1 cell line through NO and NOS-PI3K-AKT pathway activities in addition to the SerP activity. The 9th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference, Hawaii, USA, 2013.2.  
Fujita M., Imadome K., Shoji Y., Imai T.: Search of inhibitors effective in suppressing the altered invasiveness of irradiated cancer cell line, HITSRS2013, Chiba-shi, 2013.5.  
藤田真由美, 今留香織, 荘司好美, 今井高志: 炭素線照射後のヒト膵癌由来細胞株 PANC-1 は NOS-NO-PI3K-AKT パスウェイを介し浸潤能を変化させる. 第 22 回日本がん転移学会学術集会・総会, 松本市, 2013.7.  
今留香織, 藤田真由美, 荘司好美, 今井高志: 放射線照射が癌細胞株の浸潤能に及ぼす影響は線質と細胞株により異なる. 第 22 回日本がん転移学会学術集会・総会, 松本市, 2013.7.  
Fujita M., Yamada S., Imai T.: Dose nitric oxide trigger radiation-enhanced invasiveness of PANC-1?. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA), Yokohama-shi, 2013.9.
- (12J183)  
Sato K., Irie D., Nakamura M., Nakamura E., Moritake H., Imai T., Shimokawa T.: Establishment and characterization of novel carbon-ion beam resistance cells. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013 (HITSRS2013), Chiba, 2013.5.  
Shimokawa T., Fujita H., Sato K., Nakawatari M., Fujita T., Moritake H., Ando K., Irie D., Imai T.: Elucidating the Mechanisms Behind Late Lung Injury after Carbon Ion Beam Irradiation. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013 (HITSRS2013), Chiba, 2013.5.  
Sato K., Imai T., Shimokawa T.: Heterochromatin focus number correlates with X-ray and carbon ion beam resistance in cancer cells. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013.10.  
Imai T., Fujita M., Sato K., Shimokawa T.: Molecular analysis of the different responses of cancer cell to radiation. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013.10.  
佐藤克俊, 入江大介, 今井高志, 下川卓志, 放射線治療モデルによる再増殖腫瘍の樹立とその性質の解析: 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.  
下川卓志, 佐藤克俊, 入江大介, 馬立秋, 森竹浩之, 大塚裕美, 菅和美, 中里真弓, 今井高志: 炭素イオン線による肺線維化マウスモデルにおける LET の影響. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10  
佐藤克俊: 放射線抵抗性がん細胞株の樹立とその性質の解析. 第 56 回センター交流会, 千葉, 2013.7.  
Shimokawa T., Sato K., Ma L., Iizuka D., Kanai

- A., Irie D., Ohtsuka H., Suga K., Imai T.: Identification of Molecular Markers to Develop Carbon ion therapy, Hiroshima, 2014.2.
- (13J272)  
村山千恵子, 吉川 正信, 平山 亮一, 鶴沢 玲子, 松本謙一郎, 古澤 佳也: 重粒子線照射による口腔内粘膜および唾液腺障害に対するD-メチオニンの防護効果, 第19回国際癌治療増感研究会, 東京, 2013.6.
- (11J278)  
Shimokawa T.: Radiation Biology: Radiation Biology. Joint NIRS-BINP-FEFU workshop on heavy ion therapy. NIRS-BINP-FEFU, ladivostok, 2013.\*  
Shimokawa T., Fujita H., Sato K., Nakawatari M., Fujita T., Moritake H., et al.: Elucidating the Mechanisms Behind Late Lung Injury after Carbon Ion Beam Irradiation. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013 (HITSRS2013), HITSRS2013 Committee, Chiba, 2013.
- (12J281)  
Matsumoto K., Ueno M., Nakanishi I.: Effects of TEMPOL to the Biological Results of Heavy-Ion (Carbon). HITSRS2013, Chiba, 2013.3.  
松本謙一郎: 放射線の活性酸素種生成量から考える抗酸化剤によるその制御の可能性. 日本酸化ストレス学会サマースクール in 館山 2013, 館山, 2013.8.
- (13J285)  
Takai N., Uzawa A., Ohba Y., Nakamura S., Matsumoto Y., Hirayama R., Furusawa Y.: Regional blood flow is an essential factor for functional diagnosis of gut injury to carbon-ion irradiation. MICROS 2013—16th International Symposium on Microdosimetry, Treviso, Italy, 2013.10.  
高井伸彦: 画像診断技術を利用した重粒子線治療の高度化. 福井大学附属国際原子力工学研究所・異分野横断セミナー, 福井県敦賀市, 2014.2.
- (13J301)  
Raguse M., Moeller R., Rettberg P., Reitz G., STARLIFE consortium research group: Überleben im Weltall (Survival in space). *envi hab opening*, Cologne, Germany, 2013.7.  
Raguse M., Moeller R., Rettberg P., Reitz G., STARLIFE consortium research group: Überleben im Weltall (Survival in space). *Tag der Luft- und Raumfahrt* (German Aerospace Day 2013), Cologne, Germany, 2013.9.
- (12J303)  
Majima H.J.: 28 days Space Experiment of human neuron cells: "Neuro Rad" Experiments. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013, Chiba, 2013.3.  
Majima H., Matsumoto K., Indo H., Kawabata Y., Fukushima T., Kanekura T., Tanimoto A., Terada M., Higashibata A., Ishioka N., Nagamatsu A., Suzuki H., Masuda D., Ohira Y., Nusgens B., Yamada S., Ohshima H., Mukai C.: Effects of space environment on cells of the outer sheath of mouse skin hair: A comparison with the effects of x-irradiation. 19th IAA Humans in Space Symposium, Cologne, Germany, 2013.7.  
Majima H.J.: Mitochondrial damage by space culture in human neuron like cells SK-N-SH cells. 3rd ASIAN CONGRESS OF RADIATION RESEARCH, Beijing, China, 2013.3.  
馬嶋秀行: S09-3 宇宙ミトコンドリア実験から学ぶ抗酸化制御, 宇宙生命科学実験から学ぶ抗加齢医学. 第13回日本抗加齢医学会総会, 2013.6.
- (11J356)  
Hasegawa M., Asakawa I., Tamamoto T.: Changes of Gene Expression Profiles and Cancer Stem Cell Markers in Brain Tumors Following Carbon Ion Beam Irradiation. 第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013.10.
- (11J361)  
藤澤寛, 平川博一, 上坂充, 岡安隆一, 藤森亮, 矢島浩彦: DNA二本鎖切断応答における末端リセクション機構に関する研究. 日本放射線影響学会, 2013.10.  
矢島浩彦, 藤澤寛, 中島菜花子, 平川博一, Jeggo P., 岡安隆一, 藤森亮, その他: 複雑な構造を持つDNA二本鎖切断はDNA末端リセクション反応を促進する. 日本放射線影響学会, 2013.10.  
Nakajima N., Hirayama R., Fujimori A., Okayasu R., et al.: Visualisation of H2AX foci caused by heavy ion particle traversal; Distinction between core track versus non-track damage. HITSRS2013 Committee, 2013.5.\*  
矢島浩彦, 藤澤寛, 中島菜花子, 平川博一, Jeggo P.A., 岡安隆一, 藤森亮: Responses of CtIP to complex DNA double strand breaks. 京大 放生研、放医研, 2013.11.  
王冰, 田中薫, 季斌, 小野麻衣子, 方雅群, 二宮康晴, 丸山耕一, 中島菜花子, BEGUM N A S R I N, 樋口真人, 藤森亮, 上原芳彦, 中島徹夫, 須原哲也, 小野哲也, 根井充: 低線量被ばくによるアルツハイマー病誘発の信憑性について On the authenticity of Alzheimer's disease induced by low-dose exposure: Total body 100-mGy X-irradiation does not induce Alzheimer's disease-like pathogenesis and memory impairment in mice. 第3回低線量放射線影響研究交流会, 2013.9.  
Bing W., Tanaka K., Ki H., Ono M., Hou Y., Ninomiya Y., Maruyama K., Nakajima N., Begum N., Higuchi M., Fujimori A., Uehara Y.,



- Nakajima T., Suhara T., Ono T., Neno M.: Total-body low dose irradiation of mice induces neither learning disability and memory impairment in Morris water maze test nor Alzheimer's disease-like pathogenesis in the brain. HITSRS2013 Committee, 2013.5.
- Bing W., Tanaka K., Ki H., Ono M., Hou Y., Ninomiya Y., Maruyama K., Nakajima N., Begum N., Higuchi M., Fujimori A., Uehara Y., Nakajima T., Suhara T., Ono T., Neno M.: Does low-dose exposure to ionizing radiation induce Alzheimer's disease? A mouse model study. The Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, 2013.10.
- Bing W., Tanaka K., Ki H., Ono M., Hou Y., Ninomiya Y., Maruyama K., Nakajima N., Begum N., Higuchi M., Fujimori A., Uehara Y., Nakajima T., Suhara T., Ono T., Neno M.: Failed verification of Alzheimer's disease-like alterations in mouse brain after exposure to low dose radiation. Asian Association for Radiation Research, 2013.5.
- Okayasu R., Hirakawa H., Masaoka A., Noguchi M., Hirayama R., Li H., Matsumoto Y., Fujimori A.: Hsp90 inhibitor is a good candidate for effective combination therapy with carbon ions. HITSRS2013 Committee, 2013.5.\*
- 岡安隆一, 正岡綾, 李惠子, 平川博一, 松本孔貴, 藤森亮: Hsp90 阻害剤 PU-H71 と炭素線照射の併用による癌抑制効果 Combined effect of Hsp90 inhibitor PUH71 and heavy ion irradiation in human tumor cells. 日本癌学会, 2013.10.
- 正岡綾, 李惠子, 平川博一, 松本孔貴, 藤森亮, 岡安隆一: DNA 二重鎖切断修復と塩基除去修復の相互作用とその修復分子機構の解明, Hsp90 阻害剤 PU-H71 と重粒子線との併用効果. 日本放射線影響学会, 2013.10.
- (11J363)
- 横堀伸一, 河口優子, Yinjie Yang, 川尻成俊, 白石啓祐, 清水康之, 高橋勇太, 杉野朋弘, 鳴海一成, 佐藤勝也, 吉田聡, 中川和道, 谷川能章, 富田-横谷香織, 林宣宏, 今井栄一, 奥平恭子, 河合秀幸, 小林憲正, 田端誠, 東出真澄, 三田肇, 藪田ひかる, 橋本博文, 矢野創, 山岸明彦, たんぽぽ WG: たんぽぽ計画 [有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集] の準備状況と微生物宇宙生存可能性の検討. 生命の起原および進化学会第 38 回学術講演会, 福岡, 2013.3.
- 河口優子, Yang Yinjie, 川尻成俊, 白石啓祐, 中川和道, 谷川能章, 橋本博文, 鳴海一成, 佐藤勝也, 横堀伸一, 山岸明彦: 凝集体微生物の天体間移動の可能性: Deinococcus 属の凝集体内部の細胞は紫外線照射から防御される. 生命の起原および進化学会 第 38 回学術講演会, 福岡, 2013.3.
- 河口優子, 清水康之, 高橋裕一, 富田-横谷香織, 加藤浩, 林宣宏, 吉田聡, 小林憲正, 横堀伸一: 微生物の重粒子線照射下での生存条件の検討. 平成 24 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会, 千葉, 2013.4.
- Yokobori S., Hashimoto H., Hayashi N., Higashide M., Imai E., Kawaguchi Y., Kawai H., Kobayashi K., Mita H., Nakagawa K., Narumi I., Okudaira K., Shimizu Y., Tabata M., Tachikawa S., Tomita-Yokotani K., Yabuta H., Yamashita M., Yang Y., Yano H., Yoshida S., Yamagishi A., Tanpopo WG: たんぽぽ計画の準備状況と微生物宇宙生存可能性の検討. 地球惑星連合 2013 年大会, 幕張, 2013.5.
- Kawaguchi Y., Yang Y., Kawashiri N., Shiraishi K., Takasu M., Narumi I., Satoh K., Hashimoto H., Nakagawa K., Tanigawa Y., Momoki Y., Tanabe M., Sugino T., Takahashi Y., Shimizu Y., Yoshida S., Kobayashi K., Yokobori S., Yamagishi A.: The possible interplanetary migration of aggregated microbes: The sub-millimeter-sized aggregated deinococcal cells could be shield from solar UV. 地球惑星連合 2013 年大会, 幕張, 2013.5.
- Yokobori S., Kawaguchi Y., Yang Y., Hashimoto H., Nakagawa K., Narumi I., Yoshida S., Kobayashi K., Yamagishi A., Tanpopo WG: Space Exposure Experiments of Microbes at the International Space Station. ISTS 2013, Nagoya, 2013.6.
- Yamagishi A., Yokobori S., Hashimoto H., Yano H., Higashide M., Tabata M., Imai E., Yabuta H., Kobayashi K., Kawai H.: Tanpopo: Astrobiology exposure and micrometeoroid capture experiments — Proposed experiments at the Exposure Facility of ISS-JEM. ISTS 2013, Nagoya, 2013.6.
- 横堀伸一, 小林憲正, 山岸明彦, 春山純一. 月惑星の縦孔・地下空洞探査: 月に関するアストロバイオロジー研究の可能性. 第 57 回宇宙科学技術連合講演会, 米子, 2013.10.
- 春山純一, 西堀俊幸, 西野真木, 清水久芳, 白尾元理, 佐伯和人, 小松吾郎, 小林憲正, 山岸明彦, 横堀伸一, 押上祥子, 橋爪光, 山本幸生, 永松愛子, 諸田智克, 宮本英昭: 月・小天体・火星の縦孔・地下空洞探査の科学的意義. 日本惑星科学会 2013 年秋季講演会, 石垣, 2013.11.
- Kawaguchi Y., Yang Y., Kawashiri N., Shiraishi K., Takasu M., Narumi I., Satoh K., Hashimoto H., Nakagawa K., Tanigawa Y., Momoki Y., Tanabe M., Sugino T., Takahashi Y., Shimizu Y., Yoshida S., Kobayashi K., Yokobori S., Yamagishi A.: The possible interplanetary transfer of microbes: Assessing the viability of Deinococcus spp. under the ISS environmental conditions for performing exposure experiments of microbes in the Tanpopo mission. International Astrobiology Workshop 2013 (The 6th Japan Astrobiology Network Workshop), Sagami-hara, 2013.11.
- Yano H., Yamagishi A., Hashimoto H., Yokobori

- S., Kobayashi K., Yabuta H., Mita H., Tabata M., Kawai H., Higashide M., Okudaira K., Sasaki S., Imai E., Kawaguchi Y., Uchibori Y., Kodaira S., Tanpopo Project Team: Tanpopo: Astrobiology Exposure and Micrometeoroid Capture, a Sample Return Experiment to Test Quasi-Panspermia Hypothesis Onboard the ISS-Kibo Exposed Facility. International Astrobiology Workshop 2013 (The 6th Japan Astrobiology Network Workshop), Sagamihara, 2013.11.
- Hayashi N., Nosaka J., Ando R., Hashimoto H., Yokobori S., Narumi I., Nakagawa K., Yamagishi A., Tohda H.: Interplanetary migration of eukaryotic cell, spore of *Schizosaccharomyces pombe*. International Astrobiology Workshop 2013 (The 6th Japan Astrobiology Network Workshop), Sagamihara, 2013.11.
- 山岸明彦, 横堀伸一, 矢野創, 橋本博文, 今井栄一, 三田肇, 藪田ひかる, 小林憲正, 東出真澄, 田端誠, 河合秀幸: JEM 曝露部ミッション有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集 (たんぼぼ). 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 矢野創, 奥平恭子, 佐々木總, 清永悠介, 小田島拓, 矢口勇一, 今井栄一, Andrew Westphal, 田端誠, 橋本博文, 横堀伸一, 山岸明彦, たんぼぼプロジェクトチーム: たんぼぼ「地球回収試料の初期分析・キュレーションの流れと微粒子観察・摘出システムの開発. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 横堀伸一, 河口優子, 田端誠, 奥平恭子, 今井栄一, 矢野創, 長谷川直, 橋本博文, 藪田ひかる, 林憲正, 河合秀幸, 三田肇, 山岸明彦, たんぼぼ WG: 有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集 (たんぼぼ: 微生物捕集実験の準備状況. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 河口優子, Yinjie Yang, 高須昌子, 鳴海一成, 佐藤勝也, 橋本博文, 中川和道, 吉田聡, 小林憲正, 横堀伸一, 山岸明彦, たんぼぼ WG: 有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集 (たんぼぼ)」における微生物宇宙曝露実験の準備状況: *Deinococcus* 属真正細菌について. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 林宣宏, 野坂惇郎, 安東龍太, 橋本博文, 横堀伸一, 鳴海一成, 中川和道, 山岸明彦, 東田英毅: INTERPLANETARY MIGRATION OF EUKARYOTIC CELL, SPORE OF *Schizosaccharomyces pombe*. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 春山純一, 西堀俊幸, 岩田隆浩, 西野真木, 清水久芳, 白尾元理, 佐伯和人, 小松吾郎, 小林憲正, 山岸明彦, 横堀伸一, 押上祥子, 橋爪光, 山本 幸生, 永松愛子, 諸田智克, 宮本英昭, 長谷中利昭, 長谷部信行, 今枝隆之介, 道上達広, 石原吉行, 横田康弘, 山本聡: 月の縦孔・地下空洞探査 UZUME 計画の科学的意義. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- (12J366)  
Masutani M., Hirai T., Fujimori H., Saito S., Nishio T., Okayasu R., Fujimori A., Sasai K.: Biological radiosensitization by PARP inhibitors. 第 72 回日本癌学会学術総会 シンポジウム: 癌放射線治療への分子生物学的アプローチ, 横浜市, 2013.10.
- (12J368)  
Liu C., Tsuruoka C., Autsavapromporn N., Keneko Y., Murakami T.: Dose, LET and ion species dependence for PLDR in normal fibroblasts. 放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- (12J371)  
崔星, 若井俊文, 趙 建東, 山田滋, 鎌田正: 重粒子単独或は Gemcitabine 併用によるヒト膵癌幹細胞及び移植腫瘍抑制効果. 第 44 回日本膵臓学会, 仙台, 2013.7.
- Sai S., Wakai T., Vares G., Wang B., Neno M., Kamijo T., Shirai T., Kamada T.: Defects in XRCC4 alters human colon Cancer Stem Cell markers and enhances its radiosensitivity to X-ray and carbon ion beam. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.
- 崔星, 唐澤久美子, 堀本義哉, Guillaume Vares, 林光弘, 白井敏之: X 線単独或は Cisplatin や Chk1 阻害剤併用による Triple Negative 乳癌幹細胞への影響, 第 26 回日本放射線腫瘍学会, 青森, 2013.10.
- 崔星, 若井俊文, 白井敏之: 重粒子線単独或は Sorafenib や Chk1 阻害剤併用による肝癌幹細胞への影響. 第 56 回放射線影響学会, 青森, 2013.10.
- 崔星, 堀本義哉, 林光弘, 唐澤久美子: Triple Negative 乳癌幹細胞に対する重粒子と Cisplatin, Chk1 阻害剤併用による殺傷効果. 第 10 回日本乳癌学会・関東地方会, 大宮, 2013.12.
- Sai S., Wakai T., Zhao J.D., Yamada S., Kamada T.: Carbon Ion Beams Are Effective in Targeting Cholangiocarcinoma Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium (HITSRS), Chiba, Japan, 2013.3.
- Sai S., Wakai T., Kamada T.: Distinct effects of carbon ion beam and x-ray on putative liver cancer stem cell in vitro and in vivo. 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2013), Singapore, 2013.6.
- Sai S., Wakai T., Vares G., Kamada T.: The Role of XRCC4 in human colon cancer stem cell properties and radiosensitivity. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 11th Annual Meeting, Boston, USA, 2013.6.
- Sai S., i Shirai T., Kamada T.: Effects of carbon ion beam alone or in combination with Chk1 inhibitor and gemcitabine on putative pancreatic cancer

stem cells. International Association of Pancreatology (IAP) and Korean Pancreatobiliary Association (KPBA), Seoul, Korea, 2013.9.

Sai S., Wakai T., Zhao J.D., Shirai T., Kamada T.: Effects of carbon ion beam alone or in combination with Sorafenib on putative liver cancer stem cells. The 17th ECCO, 38th ESMO. 32nd ESTRO European Cancer Congress, Amsterdam, Netherlands, 2013.9.

Sai S., Shirai T.: Eradication of gastrointestinal cancer stem cells by heavy ion radiotherapy. 6th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells, Dalian, China, 2013.10.

崔星: がんの親玉— がん幹細胞を狙い撃ちできる重粒子治療— 消化器系がんを中心に、東海がんプロフェッショナル養成基盤推進プランセミナー, 名古屋, 2013.11.

(11J376)

Matsumoto H., Tomita M., Otsuka K., Maeda M., Hatashita M.: Nitric oxide is a key molecule serving as a bridge between radiation -induced bystander and adaptive responses. The 3rd International Symposium of RIRBM, Hiroshima University -Biological Effects of Low Dose Radiation-. Hiroshima, Japan, 2013.

Matsumoto H.: Development of first-aid medicines for emergency acute exposure by accident of nuclear power plant. The 3rd Asian Congress of Radiation Research, Beijing, China, 2013.

Matsumoto H., Tomita M., Otsuka K., Maeda M., Hatashita M.: Nitric oxide is a key molecule serving as a bridge between radiation -induced bystander and adaptive responses. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013, Chiba, Japan, 2013.

Matsumoto H., Tomita M., Otsuka K., Maeda M., Hatashita M.: Nitric oxide is a key molecule serving as a bridge between radiation -induced bystander and adaptive responses. The 59th Annual Meeting of the Radiation Research Society. New Orleans (USA), 2013.

Tomita M., Maeda M., Matsumoto H., Kobayashi K.: Microbeam x-ray cell irradiation system at criepi and mechanisms of x-ray induced bystander response. The 11<sup>th</sup> International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response. Bordeaux, France, 2013.

Maeda M., Kobayashi K., Matsumoto H., Usami N., Tomita M.: Reduction of mutation bystander cells caused by nitric oxide-mediated bystander cell death. The 11<sup>th</sup> International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response. Bordeaux, France, 2013.

松本英樹: 緊急被ばく救命処置薬の開発 - 放射線障害の回復促進 - . 福井大学新技術説明会, 東京都, 2013.

大塚健介, 山内基弘, 富田雅典, 松本英樹, 鈴木啓司, 岩崎利泰: 腸管幹細胞の細胞死と組織維持機構. 日本放射線影響学会 第56回大会,

青森市, 2013.

富田雅典, 前田宗利, 松本英樹, 前澤博, 宇佐美徳子, 小林克己: X線誘発バイスタンダー応答の機構解明. 日本放射線影響学会 第56回大会, 青森市, 2013.

田内広, 松本英樹, 宇佐美徳子, 松本義久, 三谷啓志, 渡邊正巳: 放射線影響に関する市民対話から見えてきた教育の課題. 日本放射線影響学会 第56回大会, 青森市, 2013.

松本英樹: 原発事故等による緊急被ばくに対する救命処置薬の開発. 日本放射線影響学会 第56回大会, 青森市, 2013.

山下慶, 松本孔貴, 月本光俊, 李恵子, 金子由美子, 小島周二, 松本英樹, 古澤佳也: 低線量放射線照射後の細胞間情報伝達物質と転移能の関係. 日本放射線影響学会 第56回大会, 青森市, 2013.

(11J379)

Suzuki M., Autsavapromporn N., Funayama T., Plante I., Yokota Y., Mutou Y., Suzuki M., Ikeda H., Hattori Y., Kobayashi Y., Murakami T.: Cellular response for low-fluence irradiation with HZE-ion beams. 3rd Asian Congress of Radiation Research, Beijing, 2013.5.

Suzuki M., Yokota Y.: P53-dependent cell-killing effect via bystander effect using carbon-ion microbeams simulating the 3D fast scanning system with pencil beams at HIMAC. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2013.10.

鈴木雅雄, Narongchai Autsavapromporn, 舟山知夫, 横田裕一郎, 武藤泰子, 鈴木芳代, 池田裕子, 服部佑哉, 坂下哲哉, 小林泰彦: バイスタンダー効果で誘導されるヒト正常細胞の染色体異常誘発効果の線量効果関係. 第8回高崎量子応用研究シンポジウム, 高崎市, 2013.10.

(11J382)

Ye W., Song L., Ding N., He J., Hu W., Zhang Y., Dong F., Shen Z., Wang J., Zhou G.: Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium 2013. May 14-19, Chiba, Japan, 2013.

(12J385)

Durante M., Tinganelli W., Scifoni E., Koda K., Ozaki M., Kaneko Y., Hirayama R., Furusawa Y.: Oxygen Enhancement Ratio of heavy ions in partial hypoxic conditions. NIRS Scientific Report. IOL project mentioned in EU ULICE deliverable report DJRA 5,3 4.6 "Hypoxia in TRiP", 2014.7.

Tinganelli W.: Influence of Oxygen Status and Radiation Quality on Cell Survival, Phoenix Rising and Immune System-Mediated effect. Heavy Ion in Therapy and Space Radiation Symposium (HITSRS), Chiba, Japan, 2013.3.

Scifoni E.: Hypoxia driven adaptive treatment planning for particle therapy and impact of OER measurements. nanoIBCT. Sopot, Poland, 2013.3.

Tinganelli W.: The oxygen effect in treatment

- planning for particle therapy: modeling and experimental verification. ULICE final meeting. Wiener Neustadt, Austria, 2013.7.
- Scifoni E.: Hypoxia driven adaptive treatment planning for particle beams: modeling and experimental verification. HIT invited seminar. Heidelberg, Germany, 2013.7.
- Scifoni E.: Adaptive treatment planning of hypoxic tumors with ion beams. GSI Biophysics seminar. Darmstadt, Germany, 2013.7.
- Scifoni E.: Effect-based painting with ion beams for adaptive treatment planning of hypoxic tumors. ICTR-PHE 2014 International Conference on Translational Research in Radiation Oncology/Physics for Health in Europe, Geneva, Switzerland, 2014.2.
- Tinganelli W.: Oxygen enhancement ratio measured for heavy ions at different LET in various oxygen concentration. The 10th International Symposium on Chromosomal Aberration (ISCA10). Amalfi, Italy, 2012.10.
- Tinganelli W.: Expression of adhesion molecules in cancer cells after low- and high-LET radiation. The 10th International Symposium on Chromosomal Aberration (ISCA10). Amalfi, Italy, 2012.10.
- Scifoni E.: Hypoxia driven adaptive treatment planning for particle beams: modeling and experimental verification. PTCOG, Essen, German, 2013.6.
- Scifoni E.: Hypoxia driven adaptive treatment planning for particle beams: modeling and experimental verification. ULICE final meeting, Wiener Neustadt, Austria, 2013.7.
- (12J386)  
Xue L., Hirayama R., Matsumoto Y., Li H.Z., Yu D., Ninomiya Y., Wang B., Okayasu R., Furusawa Y.: Mechanism of DNA damage and Mutation in Mammalian cells induces by Low Dose Heavy Ions. HIMAC meeting, Chiba, 2013.4.
- Xue L., Sai S., Yu D., Miura M., Okayasu R., Furusawa Y.: Different effects of X-ray and carbon ion beam on G2 checkpoint in ATM-deficient cells. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 281 (2013).
- (12J390)  
唐澤久美子, 藤田真由美, 堀本義哉, 今井高志: 乳癌の炭素イオン線感受性の検討. 第 21 回日本乳癌学会学術総会, 静岡県浜松市, 2013.7.
- (12J393)  
Akiyama Q.Z., Hosoki A., Yoshikawa Y., Akira Y.: Modulation of radiation response by mitochondria-targeted SOD2. Asian Congress of Radiation Research, Beijing, 2013.5.
- 秋山(張)秋梅, 山崎晃, 池本敦美, 橋口一成, 松井亜子, 真田悠生: 細胞の酸化ストレス防御を担う OXR1 蛋白質の作用機構と生理的機能の解析. 日本酸化ストレス学会学術集会, ウィンク愛知, 2013.6.
- 吉川幸宏, 松井亜子, 秋山(張)秋梅: ヒト細胞の放射線感受性と DNA 修復の関連. 日本宇宙生物科学会第 27 回大会, 茨城大学, 2013.9.
- Yoshikawa Y., Matsui A., Yamasaki A., Suzuki M., Akiyama Q.Z.: The 8-oxoG repair protein OGG1 overexpression cell and radiosensitivity. 29th RBC-NIRS International Symposium, Coop Inn, Kyoto, Japan, 2013.11.
- 吉川幸宏, 松井亜子, 山崎晃, 鈴木雅雄, 秋山(張)秋梅: 8-oxoG 修復タンパク OGG1 過剰発現細胞の放射線感受性の変化, 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 秋山(張)秋梅, 吉川幸宏, 瀬戸宏太, 細木彩夏: ミトコンドリアの酸化防御と細胞の放射線応答, 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森 2013.10.
- Matsui A., Yoshikawa Y., Hayashi Y., AKIYAMA Q.Z.: The role of human oxidation resistance1 (OXR1) in cellular response to oxidative stress. International Symposium for "Biodiversity & Evolution" project of Excellent Graduate Schools, Kyoto University, Kyoto, 2013.12.
- (12J394)  
平井 崇久, 白井 秀徳, 藤森 浩彰, 岡安 隆一, 笹井 啓資, 益谷 美都子: PARP 阻害剤の低及び高 LET 放射線増感効果, 第 15 回癌治療増感研究シンポジウム, 奈良市, 2013.2.
- Hirai T., Saito S., Fujimori H., Nishio T., Okayasu R., Fujimori A., Sasai K., Masutani M.: Radiosensitization by PARP inhibitor to proton beam irradiation in cancer cells. 第 72 回日本癌学会学術総会、横浜市, 2013.10.
- (12J395)  
Fujisawa H., Hirakawa H., Uesaka M., Okayasu R., Fujimori A., Yajima H.: Study of DNA end Resection in Response to Double Strand Breaks. 日本放射線影響学会第 56 回大会、青森、2013.10.
- (13J402)  
石川隆昭, Ariungerel Gerelchuluun, 洪正善, 孫略, 鈴木健之, 善光純子, 盛武敬, Asaithamby Aroumagme, David J Chen, 坪井康次: 治療用陽子線とエックス線による clustered DNA damage の形成. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.
- Gerelchuluun A., 石川隆昭 鈴木健之, 洪正善, 孫略, 伊東一也, 真鍋絵梨, 善光純子, 榮 武二, 盛武 敬, Asaithamby A., David J.C., 坪井康次: 治療用陽子線とガンマ線による DNA 損傷修復メカニズムにおける NHEJ と HR の役割. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.
- Gerelchuluun A., Manabe E., Ishikawa T., Suzuki

- K., Hong Z., Sun L., Ito K., Manabe E., Zenkoh J., Sakae T., Moritake T., Asaithamby A., David J.C., Tsuboi K.: Clinical Proton beam induced DNA damage and its repair mechanism. 29th RBC-NIRS International Symposium, Kyoto, 2013.11.
- Gerelchuluun A., 石川隆昭 鈴木健之, 洪正善, 孫略, 伊東一也, 真鍋絵梨, 善光純子, 榮武二, 盛武敬, Asaithamby A., David J.C., 坪井康次: 治療用陽子線による DNA 損傷とその修復メカニズム. 第 56 回日本放射線影響学会大会、青森、2013.10.
- Gerelchuluun A., Hong Z., Sun L., Ito K., Ishikawa T., Manabe E., Zenkoh J., Suzuki K., Moritake T., Asaithamby A., David J.C., Tsuboi K.: Clinical Proton beam induced DNA damage and its repair mechanism. Tsukuba Global Science Week 2013, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, 2013.10.
- (13J424)
- 北畠里実, 高瀬信宏, 伊藤敦, 平山亮一, 古澤佳也, 岡畑恵雄: 高 LET 放射線による 8-OHdG 生成の評価, 第 9 回イオンビーム育種研究会大会, 敦賀 (若狭湾エネルギーセンター), 2013.5.
- 税所康正, 伊藤敦: 放射線による DNA 切断生成の数理モデル (シンポジウム: 放射線による DNA 損傷周辺—数理モデルの可能性と役割). 第 23 回日本数理生物学会大会, 浜松, 2013.9.
- 北畠里実, 上野瑞己, 伊藤敦, 高瀬信宏, 亀山洋子, 篠生環, 宮沢正樹, 石井恭正, 石井直明, 平山亮一, 古澤佳也, 岡畑恵雄: 高 LET 放射線のトラック構造検出のための DNA 酸化損傷 8-OHdG 可視化方法の開発. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 税所康正, 伊藤敦: 放射線による DNA2 本鎖切断生成の LET 依存性を表す数理モデル. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- (11J452)
- Okayasu R., Hirakawa H., Masaoka A., Noguchi M., Hirayama R., Li H., Matsumoto Y., Fujimori A.: Hsp90 inhibitor is a good candidate for effective combination therapy with carbon ions. HITSRS 2013, 2013.5.\*
- Okayasu R.: Biological basis for heavy ion radiotherapy. National Taiwan University Yonglin Biomedical Engineering Center, 2013.5.
- 岡安隆一, 正岡綾, 李恵子, 平川博一, 松本孔貴, 藤森亮: Combined effect of Hsp90 inhibitor PU-H71 and heavy ion irradiation in human tumor cells. 日本癌学会, 2013.10.
- 正岡綾, 李恵子, 平川博一, 松本孔貴, 藤森亮, 岡安隆一: Hsp90 阻害剤 PU-H71 と重粒子線との併用効果. 日本放射線影響学会, 2013.10.
- 正岡綾, 平川博一, 李恵子, 岡安隆一: Hsp90 阻害剤と重粒子線照射併用処理によるがん細胞の反応. 日本分子生物学会, 2013.12.
- Nakajima N., Hirayama R., Fujimori A., Okayasu R., et al: Visualisation of H2AX foci caused by heavy ion particle traversal; Distinction between core track versus non-track damage. HITSRS 2013, 2013.5.\*
- 矢島浩彦, 藤澤寛, 中島菜花子, 平川博一, 岡安隆一, 藤森亮: 重粒子線治療における癌増感標的としての DNA end resection/HR. 国際癌治療増感研究協会, 2013.2.
- 矢島浩彦, 藤澤寛, 中島菜花子, 平川博一, Penelope A. Jeggo, 岡安隆一, 藤森亮: Responses of CtIP to complex DNA double strand breaks. 29th RBC-NIRS International Symposium, 2013.11.\*
- (12J467)
- Takahashi A., Kubo M., Ma H., Nakagawa A., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Funarama T., Kobayashi Y., Furusawa Y., Nakano T.: LET-dependent biological effect of DNA double-strand break repair on radiosensitivity. 52nd Ann Meeting of Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG52), Essen, Germany, 2013.6.\*
- Nakagawa Y., Takahashi A., Furusawa Y., Kirita T., Ohnishi T.: Depression of p53-independent Akt survival signals in human oral cancer cells after exposure to high-LET radiation. 3rd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2013), Beijing, China, 2013.5.
- Takahashi A., Suzuki H., Omori K., Seki M., Hashizume T., Shimazu T., Ishioka N., Ohnishi T.: Space experiment of “Rad Gene” in ISS Kibo: Radiation effects in human cultured cells. 3rd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2013). 2013, Beijing International Convention Center, China, 2013.5.
- Takahashi A., Kubo M., Ma H., Nakagawa A., Yoshida Y., Funarama T., Kobayashi Y., Furusawa Y., Nakano T.: LET-dependent biological effect of DNA DSB repair on cell killing. Heavy Ion Therapy and Space Radiation Symposium 2013 (HITSRS2013), Chiba, Japan, 2013.5.
- Takahashi A., Kubo M., Ma H., Nakagawa A., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Funarama T., Kobayashi Y., Furusawa Y., Nakano T.: LET-dependent biological effect of DNA double-strand break repair on radiosensitivity. 52nd Ann Meeting of Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG52), Essen, Germany, 2013.6.\*
- Ma H., Takahashi A., Kubo M., Nakagawa A., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Nakano T.: Combination effect of carbon-ion beams and DNA repair inhibitor and/or cell cycle regulation inhibitor on cell killing in lung cancer cells. 52nd Ann Meeting of Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG52), Essen, Germany, 2013.6.\*
- 久保誠, 高橋昭久, 馬洪玉, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 古澤佳也, 小林泰彦, 舟山知

- 夫,金井達明,大野達也,中野隆史: LET 依存的な標的増感候補としての NHEJ 修復および HR 修復. 第 19 回癌治療増感研究会, 東京, 2013.6.
- 馬洪玉, 高橋昭久, 久保誠, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: ヒト肺がん細胞の炭素線治療における標的増感候補としての NHEJ 修復および細胞周期調節. 第 19 回癌治療増感研究会, 東京, 2013.6.
- 渡邊和則, 宮川隆, 富川千恵, 水野利恵, 高橋昭久, 大槻高史, 堀弘幸, 井尻憲一: 熱ストレスによる開始 tRNAMet の細胞内動態. 第 15 回日本 RNA 学会年会, 愛媛, 2013.7.
- 高橋昭久, 久保誠, 馬洪玉, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 古澤佳也, 小林泰彦, 舟山知夫, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: 殺細胞効果におよぼす DNA 二本鎖切断修復の LET 依存性. 第 51 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会, 仙台, 2013.7.
- 高橋昭久, 馬洪玉, 久保誠, 中川彰子, 吉田由香里, 桑原義和, 福本学: 放射線抵抗性がん幹細胞様細胞における温熱感受性. 日本ハイパーサーミア学会第 30 回大会, 横浜, 2013.8.
- 梶原淳久, 仲川洋介, 高橋昭久, 桐田忠昭, 大西武雄: 口腔がん細胞に対する相同組換え修復を標的とした温熱増感効果. 日本ハイパーサーミア学会第 30 回大会, 横浜, 2013.8.
- 高橋昭久, 日出間純, 小林憲正, 大西武雄: 船外実験プラットフォーム利用実験施設 Exposure area at ISS platform. 第 27 回日本宇宙生物科学会学術集会, つくば, 2013.9.
- 小町麻由美, 尾池貴洋, 高橋昭久, 野田真永, 中野隆史: ヒト膵臓癌細胞における PTK6 による X 線誘導遊走・浸潤能の亢進. 第 49 回群馬放射線腫瘍研究会, 群馬, 2013.9.
- 高橋昭久, 吉田由香里, 古澤佳也, 大野達也, 中野隆史: 放射線感受性におよぼす DNA 二本鎖切断修復の LET 依存的な効果. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.
- 久保亘輝, 野田真永, 高橋昭久, 村田和俊, 武者篤, 永島潤, 吉田由香里, 大野達也, 高橋健夫, 中野隆史: 非小細胞肺癌に対する炭素線照射とカルボプラチン、パクリタキセル併用の基礎的検討. 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2013.10.
- 高橋昭久, 久保誠, 馬洪玉, 中川彰子, 吉田由香里, 古澤佳也, 小林泰彦, 舟山知夫, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: 放射線感受性におよぼす DNA 二本鎖切断修復の LET 依存性. 第 8 回高崎量子応用研究シンポジウム, 高崎, 2013.10.
- 久保誠, 高橋昭久, 馬洪玉, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 古澤佳也, 小林泰彦, 舟山知夫, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: 放射線増感剤の標的候補としての DNA 二本鎖切断修復による LET 依存的感受性. 第 4 回国際放射線神経生物学学会大会, 高崎, 2014.1.
- 馬洪玉, 高橋昭久, 久保誠, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: ヒト肺がん細胞における細胞周期調節阻害剤 MK-1775 の炭素線増感効果. 第 4 回国際放射線神経生物学学会大会, 高崎, 2014.1.
- 小町麻由美, 高橋昭久, 野田真永, 鈴木義行, 中野隆史: ヒト膵臓癌細胞における LPA による X 線誘導遊走・浸潤能の亢進. 第 4 回国際放射線神経生物学学会大会, 高崎, 2014.1.
- 磯野真由, 吉田由香里, 八高知子, 高橋昭久, 大津昌弘, 中山孝, 井上順雄, 金井達明, 中野隆史: 神経幹細胞と神経膠芽腫細胞の増殖率を指標とした放射線感受性. 第 4 回国際放射線神経生物学学会大会, 高崎, 2014.1.
- 高橋昭久, 馬洪玉, 久保誠, 中川彰子, 小町麻由美, 磯野真由, 吉田由香里: 相同組換え修復関連 Rad51 阻害剤 B02 による温熱増感効果. 第 18 回関東ハイパーサーミア研究会全身ハイパーサーミア研究会 合同学術研究会, 栃木, 2014.2.
- 馬洪玉, 高橋昭久, 久保誠, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: ヒト肺がん細胞の炭素線治療における標的としての細胞周期調節. 第 16 回癌治療増感研究シンポジウム, 奈良, 2014.2.
- 小町麻由美, 高橋昭久, 野田真永, 鈴木義行, 中野隆史: ヒト膵臓癌細胞における LPA 受容体を介した遊走・浸潤と放射線治療戦略, 奈良, 2014.2.
- 久保誠, 高橋昭久, 馬洪玉, 中川彰子, 吉田由香里, 磯野真由, 金井達明, 大野達也, 中野隆史: 炭素線治療における放射線増感剤の標的候補としての HR および NHEJ. 第 16 回癌治療増感研究シンポジウム, 奈良, 2014.2.
- (12J468)
- 平山亮一, 松本孔貴, 鶴澤玲子, 金子由美子, 平野祥之, 尾崎匡邦, 山下慶, 李恵子, 荻谷文子, 野口実穂, 白井敏之, 古澤佳也: 高 LET 放射線とフリーラジカルの生物影響. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- Hirayama R., Matsumoto Y., Uzawa A., Kaneko Y., Ozaki M., Yamashita K., Li H., Shirai T., Furusawa Y.: Contribution of indirect action in HSG cells by SOBP carbon-ion beams. 40th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, Dublin, Ireland, 2013.9.
- 平山亮一, 松本孔貴, 鶴澤玲子, 金子由美子, 尾崎匡邦, 山下慶, 李恵子, 荻谷文子, 野口実穂, 白井敏之, 古澤佳也: X 線ならびに重粒子線の酸素効果. 第 42 回放射線治療による制癌シンポジウム-基礎と臨床の対話-, 仙台, 2013.7.
- 平山亮一, 古澤佳也: 重粒子線誘発フリーラジカルの生物影響. 第 6 回光・プラズマプロセスのバイオ応用ワークショップ, 大阪, 2013.3.
- 平山亮一, 松本孔貴, 鶴澤玲子, 金子由美子, 尾崎匡邦, 山下慶, 李恵子, 白井敏之, 古澤佳也: 炭素線 SOBP ビームにおける細胞致死と間接作用の寄与. 第 19 回国際癌治療増感研究会, 東京, 2013.6.

- Hirayama R., Matsumoto Y., Uzawa A., Kaneko Y., Koda K., Ozaki M., Yamashita K., Li H., Shirai T., Furusawa Y.: Indirect action to cell killing by SOBP carbon-ion beams. Heavy Ion Therapy and Space Radiation Symposium 2013, Chiba, Japan, 2013.5.
- (12J472)  
Matuo Y., Izumi Y., Sato N., Yamamoto T. and Shimizu K.: Study of the Evaluation of the DNA Damages Caused by Radiation exposure Using the PCR: Investigation for the Improved Primer. The 9th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Ibaraki, Japan, 2013.11.
- 松尾陽一郎, 中嶋隆登, 泉佳伸, 清水喜久雄: PCR 法による DNA 損傷評価と線量計応用の研究. 第 12 回日本放射線安全管理学会学出大会, 札幌, 2013.11.
- (12J487)  
中野敏彰, 光定雄介, 宮本(松原)真由美, 平山亮一, 鶴澤玲子, 古澤佳也, 井出博: 放射線照射腫瘍における DNA 二本鎖切断と DNA-タンパク質クロスリンク損傷の解析. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 井出博, 草場成美, 杉本達哉, 中野敏彰, 宮本(松原)真由美: 放射線が誘発する多重 DNA 損傷の解析と修復. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 大場俊也, 謝明章, Mahmoud Shoulkamy, 中野敏彰, 井出博: アルデヒド化合物が誘発する致死ゲノム損傷. 日本環境変異原学会 第 42 回大会, 岡山, 2013.11.
- 大場俊也, 謝明章, Mahmoud Shoulkamy, Amir Salem, 宮本(松原)真由美, 中野敏彰, 井出博: 抗がん剤が誘発する致死ゲノム損傷の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.12.
- Ide H., Nakano T., and Shoulkamy M.: Induction and repair of DNA-protein cross-links. International conference on coupling of replication, repair and transcription, and their common mechanism of chromatin remodeling, Kyoto, 2014.2.
- (12J488)  
工藤健一, 伊藤博徳, 猪原哲, 寺東宏明: 放電プラズマによる酸化 DNA 損傷の分析. 第 50 回放射線影響懇話会, 佐賀, 2013.7.
- 徳山由佳, 寺東宏明, 古澤佳也, 井出博: 重粒子線によって生じる細胞内 DNA 損傷の定量分析. 第 50 回放射線影響懇話会, 佐賀, 2013.7.
- 寺東宏明: 放射線の種類による DNA 損傷生成収率の変化—実験データを元に (シンポジウム 2. 放射線による DNA 損傷問題の周辺—数理モデルの可能性と役割). 第 23 回日本数理生物学会大会, 浜松, 2013.9.
- 工藤健一, 伊藤博徳, 猪原哲, 寺東宏明: 放電プラズマにより生成する酸化 DNA 損傷の分析. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 澤尻昌彦, スリマウオング・プリーヤポーン, 錦織良, 寺東宏明, 丸山耕一, 谷本啓二: 重粒子線照射の乳がん細胞の転移におよぼす影響. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 徳山由佳, 古澤佳也, 寺東宏明: 重粒子線照射された細胞のクラスター DNA 損傷および孤立 DNA 損傷生成収率. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 鈴木克之, 寺田峻, 吉本一至, 工藤健一, 寺東宏明: 中等度放射線耐性菌 *Kocuria rosea* のゲノム解析. 日本放射線影響学会 第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- (12J492)  
柳原啓見, 加藤晃弘, 小林純也, 斎藤裕一郎, 前川貴則, 谷崎美智, 小松賢志: NBS1 による損傷乗り越え DNA 合成開始機構とモデルマウスの開発. 日本放射線影響学会 第 56 回大会, 青森, 2013.10.
- 斎藤裕一郎, 井原誠, 平山亮一, 加藤晃弘, 小林純也, 小松賢志: レポーター遺伝子を用いた生存率曲線定量モデル“Saturable Repair Model”の生物学的検証. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 2013.10.
- (11J494)  
矢島 浩彦, 藤澤 寛, 中島 菜花子, 平川 博一, Penelope A. Jeggo, 岡安 隆一, 藤森 亮: 複雑な構造を持つ DNA 二本鎖切断は DNA 末端リセクション反応を促進する. 日本放射線影響学会 第 56 回大会, 青森, 2013.10.\*
- 藤澤寛, 平川博一, 上坂充, 岡安隆一, 藤森亮, 矢島浩彦: DNA 二本鎖切断応答における末端リセクション機構に関する研究, 日本放射線影響学会 第 56 回大会, 青森, 2013.10.\*
- Yajima H., Fujisawa H., Nakajima N.I., Hirakawa H., Jeggo P.A., Okayasu R., Fujimori A.: Responses of CtIP to complex DNA double strand breaks. 29th RBC-NIRS International Symposium, Kyoto, 2013.11.
- 矢島浩彦, 藤澤寛, 中島菜花子, 平川博一, Penelope A. Jeggo, 岡安隆一, 藤森亮: CtIP 依存的な DNA 二本鎖切断修復反応の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.12.
- (11J495)  
Allen C.P., Tinganelli W., King III M., Sicard C., Nie J., Sharma N., Natale F., Furusawa Y., Okayasu R., Fujimori A., Durante M., Nickoloff J.A.: Preventing Tumor Repopulation and Genome Destabilization after Radiotherapy to Enhance Therapeutic Outcomes. Open Laboratory Meeting, NIRS, Chiba,
- Allen C.P., Tinganelli W., King III M., Sicard C., Nie J., Sharma N., Natale F., Furusawa Y., Okayasu R., Fujimori A., Durante M., Nickoloff J.A.: Exploiting the DNA Damage Response Network to Enhance Tumor Killing and Protect Normal Tissue During Radiotherapy. Colorado

- State University International One Health Colloquium, 2013.10.
- Nickolof J.A., Tsujii H., Kamada T., Kavanagh B.: Advanced Radiation Oncology Treatment Strategies with Photon, Proton, and Carbon Ion Radiation. Joint Symposium sponsored by the NIRS, Colorado State University, and the University of Colorado. Denver, Colorado, 2013.8.
- (12J497)
- Autsavapromporn N., Suzuki M., Liu C., Murakami T.: Intercellular Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Non-Irradiated Bystander Fibroblasts: The Impact of Fractionated Irradiation. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-operative Group, Essen, GERMANY, 2013.6.
- Autsavapromporn N., Suzuki M., Liu C. Murakami T., What We Know About the Communication between Carbon-Irradiated Cancer Cells and Bystander Human Fibroblasts, 59th Annual Meeting of the Radiation Research Society, New Orleans, Louisiana, USA, 2013.9.
- (12J499)
- Matuo Y., Yasuda N., Izumi Y.: Study on radiation-induced lesions of DNAs by using fluorescence- and quenching-modified oligonucleotide as a model of genetic material. 7th International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology, 2013.7.
- (13H005)
- 古場裕介: 重粒子線治療における線量分布測定のための検出器開発について, 研究会「放射線検出器とその応用」(第28回), つくば市, 2014.1.
- 古場裕介, 他: シンチレーティング GlassGEM の炭素線に対する応答, 2013年第74回応用物理学会秋季学術講演会, 京都, 2013.9.
- Mizota M., et al: Multiple monitor units derivation in carbon ion radiotherapy with broad beam method of HIMAC. 13th AOCMP & 11th SEACOMP 2013, Singapore, 2013.12.
- Mizota M., et al: Updating of HIMAC Beam Delivery with Broad Beam Method. 国際重粒子線シンポジウム 2013, Chiba, 2013.5.
- (13H032)
- 東俊行: Atomic Physics of Highly Charged Ions in Storage Rings. RIKEN-IMP ワークショップ, 理化学研究所, 和光, 2013.4.
- Azuma T.: Population control of heavy ions by using ion channeling. (Invited Talk). 11th European Conference on Atoms, Molecules and Photons (ECAMP11), Aarhus University, Aarhus, Denmark, 2013.6.
- Azuma T.: Channeling experiments at Relativistic Energies. 10th Topical Workshop of the SPARC Collaboration (SPARC2013), University of Jena, Jena, Germany 2013.10.
- 井上研二, 他: コヒーレント共鳴励起による2重共鳴を利用した高励起状態の生成. 日本物理学会第69回年次大会, 東海大学, 平塚, 2014.3.
- Nakano Y.: Resonant Coherent Excitation of Hydrogenlike Fe<sup>25+</sup> in a Ge crystal. 28th International Conference on Photonic, Electronic and Atomic Collisions, (ICEAC2013), Lanzhou, China, 2013.7.
- 井上研二, 他: コヒーレント共鳴励起による Ar<sup>17+</sup> の Ladder 型2重共鳴の観測. 原子衝突学会第38回年会, 理化学研究所, 和光, 2013.11.
- (11H060)
- Chen Z.: Development of Track Imaging for Precise Radiation Quality Measurements of Therapeutic Carbon Beam. PTCOG'52, Essen, Germany, 2013.6.
- (12H093)
- 福田光順, 岩元昂大, 西村太樹, 武智麻耶, 鈴木伸司, 長島正幸, 三原基嗣, 松多健策, 矢口雅貴, 大坪隆, 泉川卓司, 小倉俊之, 阿部康介, 菊川直樹, 酒井拓, 世良大志郎, 鈴木健, 山口貴之, 古木悠敬, 宮澤周, 市橋直卓, 北川敦志, 佐藤眞二, 福田茂一: 反応断面積による中性子過剰核 <sup>14</sup>B の中性子ハローと核構造. 日本物理学会第68回年次大会, 広島大, 2013.3.
- 田中聖臣, 福田光順, 西村太樹, 酒井拓, 武智麻耶, 泉川卓司, 岩本昂大, 若林優, 上庄康斗, 森田祐介, 大野淳一, 神戸峻輔, 三原基嗣, 松多健策, 吉永健太, 渡邊大介, 朱易帆, 保高寿也, 河野準平, 古木悠敬, 佐藤加奈恵, 鈴木健, 山口貴之, 鈴木伸司, 長島正幸, 世良大志郎, 田代圭佑, 本間彰, 大坪隆, 張高龍, 孫保華, 佐藤眞二, 北川敦志: <sup>26m</sup>Na アイソマー状態のγ崩壊寿命精密測定. 日本物理学会第68回年次大会, 広島大, 2013.3.
- 渡邊慎, 蓑茂工将, 嶋田充宏, 田上真伍, 木村真明, 武智麻耶, 福田光順, 西村太樹, 鈴木健, 松本琢磨, 清水良文, 八尋正信: 反応断面積の解析で探る Mg 同位体の変形及びハロー構造. 日本物理学会第68回年次大会, 広島大, 2013.3.
- 森田祐介, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 泉川卓司, 岩本昂大, 若林優, 上庄康斗, 大野淳一, 田中聖臣, 神戸峻輔, 三原基嗣, 松多健策, 吉永健太, 渡邊大介, 朱易帆, 保高寿也, 河野準平, 古木悠敬, 佐藤加奈恵, 鈴木健, 山口貴之, 鈴木伸司, 長島正幸, 酒井拓, 世良大志郎, 田代圭佑, 本間彰, 大坪隆, 張高龍, 孫保華, 佐藤眞二, 北川敦志, 福田茂一: チェレンコフ光を利用した不安定核ビーム用粒子識別検出器の開発. 日本物理学会第68回年次大会, 広島大, 2013.3.
- 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 泉川卓司, 岩元



- 昂大, 若林優, 上庄康斗, 大野淳一, 森田祐介, 田中聖臣, 神戸峻輔, 三原基嗣, 松多健策, 吉永健太, 渡邊大介, 朱易帆, 保高寿也, 河野準平, 古木悠敬, 佐藤加奈恵, 鈴木健, 山口貴之, 鈴木伸司, 長嶋正幸, 酒井拓, 世良大志郎, 田代圭祐, 本間彰, 大坪隆, 張高龍, 孫保華, 佐藤眞二, 北川敦志: 核子 pick up 反応による  $^{17}\text{F}$  の運動量分布. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- 福田光順, 岩元昂大, 西村太樹, 鈴木伸司, 武智麻耶, 三原基嗣, 松多健策, 若林優, 矢口雅貴, 大野淳一, 森田祐介, 田中聖臣, 大坪隆, 泉川卓司, 長島正幸, 小倉聡之, 阿部康介, 菊川直樹, 酒井拓, 世良大志郎, 鈴木健, 山口貴之, 佐藤加奈恵, 古木悠敬, 宮澤周, 市橋直卓, 河野準平, 山木さやか, 北川敦志, 福田茂一, 佐藤眞二: 中性子過剰核  $^{14}\text{B}$  の反応断面積と中性子ハロー構造. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- 福田光順, 田中聖臣, 西村太樹, 鈴木伸司, 武智麻耶, 長島正幸, 三原基嗣, 松多健策, 岩元昂大, 矢口雅貴, 大野淳一, 森田祐介, 神戸峻輔, 大坪隆, 泉川卓司, 阿部康介, 菊川直樹, 酒井拓, 世良大志郎, 鈴木健, 山口貴之, 佐藤加奈恵, 古木悠敬, 宮澤周, 市橋直卓, 河野準平, 山木さやか, 佐藤眞二, 北川敦志, 福田茂一: 中性子過剰核  $^{14}\text{B}$  の 1 中性子剥離断面積と中性子ハロー構造. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- 森田祐介, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 岩元昂大, 若林優, 上庄康斗, 大野淳一, 田中聖臣, 神戸峻輔, 三原基嗣, 松多健策, 吉永健太, 朱易帆, 河野準平, 山木さやか, 鈴木健, 山口貴之, 鈴木伸司, 長島正幸, 阿部康介, 田代圭祐, 本間彰, 大坪隆, 泉川卓司, 佐藤眞二, 北川敦志, 福田茂一:  $^{12}\text{N}$  の反応断面積と核構造. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- 本間彰, 福田光順, 三原基嗣, 鈴木健, 山口貴之, 西村太樹, 大坪隆, 泉川卓司, 鈴木伸司, 長島正幸, 阿部康介, 菊川直樹, 酒井拓, 世良大志郎, 中村佳裕, 岩元昂大, 若林優, 矢口雅貴, 大野淳一, 上庄康斗, 森田祐介, 市橋直卓, 佐藤加奈恵, 古木悠敬, 宮澤周, 稲葉成紀, 河野準平, 鈴木駿一郎, 西塚一平, 安本昌治, 山木さやか, 佐藤眞二, 北川敦志: 陽子過剰側 Mg 同位体の反応断面積測定. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- 神戸峻輔, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 泉川卓司, 岩元昂大, 若林優, 上庄康斗, 森田祐介, 大野淳一, 田中聖臣, 三原基嗣, 松多健策, 吉永健太, 渡邊大介, 朱易帆, 保高寿也, 河野準平, 古木悠敬, 佐藤加奈恵, 鈴木健, 山口貴之, 鈴木伸司, 長島正幸, 酒井拓, 世良大志郎, 田代圭祐, 本間彰, 大坪隆, 張高龍, 孫保華, 佐藤眞二, 北川敦志, 福田茂一: 不安定核ビーム粒子識別のためのチェレンコフ検出器の開発. 日本物理学会秋季大会, 高知大, 2013.9.
- (12H105)  
武智誠次, 関口正大, 宮地孝, 小林正規, 服部真季, 奥平修, 柴田裕実, 藤井雅之, 岡田長也, 村上健, 内堀幸夫: 高エネルギー重イオン粒子に対する圧電性 PZT 検出器の応答特性. 日本物理学会 2013 年秋季大会, 高知大学朝倉キャンパス, 2013.9.
- (11H138)  
又井悠里, 金崎真聡, 森豊, 小田啓二, 小平聡, 小西輝昭, 山内知也: PADC 中潜在飛跡近傍における水の定量評価. 第 73 回応用物理学会秋季学術講演会, 同志社大学, 2013.9.  
松川兼也, 森豊, 小田啓二, 小西輝昭, 小平聡, 北村尚, 山内知也: ポリイミド薄膜の重イオン応答特性評価. 第 73 回応用物理学会秋季学術講演会, 同志社大学, 2013.9.  
田尾陽, 森豊, 小平聡, 小西輝昭, 小田啓二, 山内知也: 高閾値型飛跡検出器としてのポリエチレンテレフタレートの研究. 第 73 回応用物理学会秋季学術講演会, 同志社大学, 2013.9.  
楠本多聞, 森豊, 小田啓二, 小西輝昭, 小平聡, 北村尚, 安田仲宏, 山内知也: 重イオンに対する PADC 検出器の応答特性. 第 73 回応用物理学会秋季学術講演会, 同志社大学, 2013.9.  
松川兼也, 森豊, 小田啓二, 小西輝昭, 小平聡, 北村尚, 安田仲宏, 山内知也: 高閾値飛跡検出器としてのポリイミド薄膜の応用. 第 60 回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 2013.3.  
又井悠里, 金崎真聡, 森豊, 山内知也, 小田啓二, 小平聡, 小西輝昭, 安田仲宏: PADC 中潜在飛跡近傍における水の挙動 (2). 第 60 回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 2013.3.
- Hassan N.M., Matai Y., Kusumoto T., Mori Y., Kanasaki M., Oda K., Kitamura H., Konishi T., Kodaira S., Yasuda N., Yamauchi T.: On the mechanism of sensitization of poly(allyl diglycol carbonate) track detector by carbon dioxide treatment. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 又井悠里, 金崎真聡, 森豊, 小田啓二, 小平聡, 小西輝昭, 安田仲宏, 山内知也: PADC 中潜在飛跡近傍における水の定量評価. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 松川兼也, 服部篤人, 小田啓二, 小西輝昭, 小平聡, 北村尚, 安田仲宏, 山内知也: ポリイミド中重イオントラックの特性評価. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 森豊, 金崎真聡, 服部篤人, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 小西輝昭, 安田仲宏, 藤乗幸子, 誉田義英, 山内知也: 高エネルギー重イオン照射に対する PADC 飛跡検出器の放射線化学収率. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 田尾陽, 服部篤人, 森豊, 小田啓二, 小平聡, 小西輝昭, 安田仲宏, 山内知也: 高閾値型飛跡検出器としてのポリエチレンテレフタレート

- の研究. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 楠本多聞, ナビル・ハッサン, 服部篤人, 森豊, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 安田仲宏, 山内知也: 重イオンに対する PADC 検出器の応答特性. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 服部篤人, 金崎真聡, 福田祐仁, 榊泰直, 余語覚文, 神野智史, 堀利彦, 倉島俊, 神谷富裕, 近藤公伯, 小田啓二, 山内知也: 飛跡検出器の重イオンに対する真空効果を考慮した応答特性. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- (12H157)
- 川本幸徳, 金子竹男, 大林由美子, 三田肇, 神田一浩, 小林憲正: 軟 X 線照射によるアミノ酸関連分子の変成とその化学進化的意義. 第 73 回分析化学討論会, 函館, 2013.5.
- 小林憲正: 宇宙に生命の起源を探る. 第 73 回分析化学討論会, 函館, 2013.5.
- Kobayashi K., Kawamoto Y., Okabe T., Kaneko T., Obayashi Y., Kanda K., Mita H., Yabuta H., Nakagawa K., Okudaira K., Yano H., Hashimoto H., Yokobori S., and Yamagishi A.: Organic compounds in interplanetary dust particles and their relevance to origins of life. JpGU International Symposium 2013, Chiba, 2013.5.
- Eto M., Okabe T., Kaneko T., Obayashi Y., Fukuda H., Oguri Y., Yoshida S., Kobayashi K.: Experimental studies on abiotic formation of amino acid precursors from interstellar media by cosmic rays. JpGU International Symposium 2013, Chiba, 2013.5.
- Mita H., Yokobori S., Hashimoto H., Imai E., Kawaguchi Y., Kawai H., Kawamoto Y., Kanda K., Kobayashi K., Nakagawa K., Narumi I., Okudaira K., Tabata M., Yabuta H., Yamashita M., Yano H., Yokobori S., Yamagishi A. and WG Tanpopo.: Exposure Experiments of Organic Compounds in Space Environments in the TANPOPO Mission, JpGU International Symposium 2013, Chiba, 2013.
- Kobayashi K., Mita H., Yabuta H., Nakagawa K., Kawamoto Y., Kanda K., Imai E., Hashimoto H., Yokobori S., Yamagishi A., Tanpopo WG: Space exposure of Amino Acids and their precursors in the Tanpopo Mission using the International Space Station. 29th International Symposium on Space Technology and Science, Nagoya, 2013.6.
- Kobayashi K., Kawamoto Y., Eto M., Kaneko T., Obayashi Y., Mita H., Fukuda H., Oguri Y., Kanda K.: Alteration of complex Amino Acid precursors by soft X-rays in simulated circumstellar and interplanetary environments. 13th European Workshop on Astrobiology, Szczecin, Poland, 2013.7.
- TANPOPO Mission: Exposure experiments of organic compounds on the JEM, ISS. 13<sup>th</sup> European Workshop on Astrobiology, Szczecin, Poland, 2013.7.
- 小林憲正, 江藤碧, 荒武れいな, 伊勢絢一, P. De Marcellus, 金子竹男, 大林由美子, 福田一志, 小栗慶之: 模擬星間物質への陽子線照射によるアミノ酸生成機構の解析, 分析化学会第 62 年会, 大阪, 2013.9.
- 金子竹男, 岡部拓人, 時村隼人, 福田一志, 小栗慶之, 大林由美子, 小林憲正: LC/MS による模擬星間物質の陽子線照射生成物中の核酸塩基類の分析, 分析化学会第 62 年会, 大阪, 2013.9.
- 小林憲正, 山岸明彦, たんぽぽ WG: たんぽぽ計画—きぼう曝露部での有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集実験—. 日本宇宙生物科学会第 27 回大会, つくば, 2013.9.
- 小林憲正, 三田肇, 藪田ひかる, 中川和道, 川本幸徳, 金子竹男, 大林由美子, 神田一浩, 吉田聡, 鳴海一成, 今井栄一, 橋本博文, 横堀伸一, 山岸明彦: たんぽぽ計画での有機物曝露実験—ターゲットの選定と地上予備実験. 日本宇宙生物科学会第 27 回大会, つくば, 2013.9.
- 小林憲正: 宇宙の有機物に生命の起源を探る. 第 15 回自然科学研究機構シンポジウム, 東京, 2013.10.
- 小林憲正: 星間での複雑態アミノ酸前駆体とそのエナンチオ過剰の創生の実験的検証. 生体分子キラリティ合同研究会, 岡崎, 2013.11.
- 小林憲正: 生命の「はじまり」—化学進化. 「はじまり」シンポジウム, 東京, 2013.11.
- 小林憲正, 古川天, 川本幸徳, 金子竹男, 大林由美子, 三田肇, 奥平恭子, 矢野創, 田端誠, 橋本博文, 横堀伸一, 山岸明彦, たんぽぽWG: 惑星間塵中の有機物と生命の起源: 地上および宇宙実験による検証. 2013 年度日本惑星科学会秋季講演会, 石垣, 2013.11.
- 江藤碧, 伊勢絢一, 金子竹男, 大林由美子, 福田一志, 小栗慶之, 吉田聡, 小林憲正: 模擬星間環境中での宇宙線による複雑態アミノ酸前駆体の生成. 2013 年度日本惑星科学会秋季講演会, 石垣, 2013.11.
- 時村隼人, 岡部拓人, 金子竹男, 大林由美子, 福田一志, 小栗慶之, 吉田聡, 小林憲正: 宇宙線による星間物質からの拡散延期無生物的生成の検証. 2013 年度日本惑星科学会秋季講演会, 石垣, 2013.11.
- 三田肇, 橋本博文, 浜瀬健司, 東出真澄, 今井栄一, 河口優子, 河合秀幸, 神田一浩, 小林憲正, 中川和道, 鳴海一成, 奥平恭子, 田端誠, 藪田ひかる, 山下雅道, 矢野創, 吉田聡, 横堀伸一, 山岸明彦, たんぽぽ WG: ISS/JEM 曝露部利用実験たんぽぽ: 有機物の捕獲と暴露. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.
- 小林憲正, 三田肇, 中川和道, 藪田ひかる, 奥平恭子, 今井栄一, 田端誠, 矢野創, 橋本博文, 横堀伸一, 山岸明彦, たんぽぽ WG: 惑星間塵中の有機物と生命の起源: 宇宙実験「たんぽぽ」による検証. 第 14 回宇宙科学シンポジウム, 相模原, 2014.1.

(12H158)

Matsufuji N.: Application of bubble detector for the estimation of biological effectiveness of therapeutic light ions. NEUDOS12, Aix-en-Provence, France, 2013.6.

(13H177)

宮武裕和, 河野俊之, 稲庭拓, 佐藤眞二, SIHVER Lembit: 未知組成標的中の重粒子線飛程推定法. 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 相模原, 2014.3.

(13H180)

中川清子, 村上 健: 重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル比の検討 (1). 第 56 回放射線化学討論会, 広島, 2013.9.

(13H186)

花崎祐, 塚本淳志, 日名田暢, 中村紘貴, 岡壽崇, 大島明博, 村上健, 鷲尾方一: ポリイミドフィルムに対する  $Mg^{12+}$  イオンビームの真空中照射効果. 第 50 回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 2013.7.

塚本淳志, 酒井祐輔, 土田亮太, 村上健, 大島明博, 鷲尾方一: イオンビームグラフト重合法による PEFC 用微細加工電解質膜の開発. 第 54 回電池討論会, 大阪, 2013.10.

(11H189)

Nagamatsu A., Ito T.: JAXA's Space Radiation Dosimetry. Multilateral Medical Operation Panel Radiation Health Working Group, Moscow, 2013.12.

Kishimoto Y., Sasaki S., Saito K., Takahashi K., Doke T., Miuchi K., Fuse T., Nagamatsu A., Matsumoto H., Terasawa K.: Development of a new space dosimeter: PS-TEPC (Position Sensitive Tissue Equivalent Proportional Chamber). 2013 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seoul, Korea, 2013.10.

岸本祐二, 佐々木慎一, 高橋一智, 齋藤究, 俵裕子, 寺沢和洋, 布施哲人, 永松愛子, 伊藤裕一, 松本晴久, 森國城, 身内賢太朗, 谷森達, 窪秀利, 内堀幸夫, 北村尚, 道家忠義: 位置有感型比例計数箱 PS-TEPC ver.2 の開発状況 (IV). 第 60 回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 2013.3.

Kishimoto Y., Sasaki S., Saito K., Takahashi K., Doke T., Miuchi K., Fuse T., Nagamatsu A., Uchihori Y., Terasawa K.: Development of PS-TEPC (Position Sensitive Tissue Equivalent Proportional Chamber). VCI2013, Vienna University of Technology Vienna, Austria, 2013.2.

(12H212)

久下謙一, 井上亮兵, 大石恭史, 安田仲宏, 小平 聡, 佐藤 修: 蛍光標識化による, 銀塩写真

感光材料に記録された放射線飛跡の検出法の開発. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸, 2013.3.

久下謙一, 水口剛太郎, 井上亮兵, 大石恭史, 安田仲宏, 小平聡, 佐藤修: 銀塩写真感光材料に記録された放射線飛跡の蛍光標識化による検出(2) 発光波長の解析. 2013 年度日本写真学会秋季研究報告会, 京都, 2013.11.

(11H238)

小林義男, 三原基嗣, 山田康洋, 久保謙哉, 宮崎淳, 佐藤渉, 長友傑, 佐藤眞二, 北川敦志: シリコンにおける時間分解  $^{57}Fe$  ( $\leftarrow^{57}Mn$ ) インビーム・メスバウアースペクトル. 第 50 回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 2013.7.

Kobayashi Y., Mihara M., Nagatomo T., Yamada Y., Kubo M. K., Miyazaki J., Sato W., Sato S., Kitagawa A.: Time-resolved Mössbauer spectra obtained after  $^{57}Mn$  implantation in Si.

International Conference on the Applications of the Mössbauer Effect 2013, Croatia, 2013.9.

Kobayashi Y., Mihara M., Kubo M. K., Yamada Y., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., Kitagawa A.: Time resolved measurement system of In-beam Mössbauer Spectroscopy coupled with  $^{57}Mn$  implantation. The 15<sup>th</sup> International Conference on Ion Sources, Chiba, 2013.9.

Kubo M. K., Kobayashi Y., Yamada Y., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., Kitagawa A.: In-beam Mössbauer Spectroscopy of  $^{57}Fe/^{57}Mn$  applied to material science. The 15th International Conference on Ion Sources, Chiba, 2013.9.

Miyazaki J., Nagatomo T., Kobayashi Y., Kubo M. K., Yamada Y., Mihara M., Sato W., Mae K., Sato S., Kitagawa A.: Local Structure of  $^{57}Mn/^{57}Fe$  implanted into Lithium Hydride. 5th Asia Pacific Symposium on Radiochemistry, Kanazawa, 2013.9.

小林義男: インビーム・メスバウアー分光法による時間分割測定. 平成 25 年度 KUR 専門研究会「不安定原子核の理工学と物性応用研究 III」, 大阪, 2013.12.

(11H248)

Pinsky L., Idarrage-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N., Empl A., Amberboy C., Swann B.G., Semones E., Bahadori A.A., Lee K., Wheeler S.A., Jakubek J., Pospisil S., Turecek D., Vykydal Z., Uchihori Y., Kitamura H.: Active Pixel Detectors for space radiation dosimetry and area monitoring using the CERN-Based Medipix technology. IAA Humans in Space Symposium, Cologne, Germany, 2013.7.

Pinsky L., Idarrage-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N., Empl A., Amberboy C., Swann B.G., Semones E., Bahadori A.A., Lee K., Wheeler S.A., Jakubek J., Pospisil S., Turecek D., Vykydal Z., Uchihori Y., Kitamura H.: Update on the status of the MEDIPIX-based radiation

- environment monitors on the ISS. WRMIS, Budapest, Hungary, 2013.9.
- Pinsky L., Idarrage-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N., Empl A., Amberboy C., Swann B.G., Semones E., Bahadori A.A., Lee K., Wheeler S.A., Jakubek J., Pospisil S., Turecek D., Vykydal Z., Uchihori, Y., Kitamura H.: Summary of the experience with the first use of Medipix-Based radiation measurements on the ISS. International Astronautics Congress, Beijing, China, 2013.9.
- Pinsky L., Idarrage-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N., Empl A., Amberboy C., Swann B.G., Semones E., Bahadori A.A., Lee K., Wheeler S.A., Jakubek J., Pospisil S., Turecek D., Vykydal Z., Kodaira, S., Kitamura H.: Status report on the use of the Medipix technology for space radiation dosimetry. New Detector Technology Workshop, IEEE/Nuclear Science Symposium, Seoul, Korea, 2013.9.
- (12H252)  
今林洋一, 執行信寛, 魚住裕介, 佐藤大樹, 梶本剛, 佐波俊哉, 古場裕介, 高田真志, 松藤成弘, Cheol-Woo Lee: 炭素ターゲットに対する 100 MeV/u 窒素、酸素入射中性子生成断面積の測定. 日本原子力学会 2014 年春の年会, 東京, 2014.03.
- Shigyo N., Uozumi Y., Imahayashi, Y., Itashiki Y., Satoh D., Kajimoto T., Sanami T., Koba Y., Takada M., Matsufuji N., Song T.Y., Lee C.W., Kim J.W., Yang S.C.: Measurement of neutron production cross-sections from heavy-ion induced reaction, 2013 Symposium on Nuclear Data, Fukui, 2013.11.
- Kajimoto T., Hashiguchi T., Shigyo N., Uozumi Y., Song T.Y., Lee C.W., Kim J.W., Yang S.C., Koba Y., Matsufuji N., Endo S.: Measurement of proton, deuteron, and triton production double differential cross sections for carbon by 290 MeV/nucleon Ar ions, 2013 Symposium on Nuclear Data, Fukui, 2013.11.
- Imahayashi Y., Shigyo N., Uozumi Y., Itashiki Y., Satoh D., Kajimoto T., Sanami T., Koba Y., Takada M., Matsufuji N.: Measurement of cross section of neutron produced by 100 MeV/u C(C,xn) reaction, 2013 Symposium on Nuclear Data, Fukui, 2013.11.
- 執行信寛, 魚住裕介, 上原春彦, 西澤知也, 平林慶一, 佐藤大樹, 佐波俊哉, 古場裕介, 高田真志, 松藤成弘: 炭素に対する 290MeV/u Ar 入射中性子生成二重微分断面積の測定. 日本原子力学会 2013 年秋の大会, 青森, 2013.09.
- (12H262)  
田縁俊光, 大堀高広, 井上啓, 大竹史哲, 仲島康行, 卞舜生, 為ヶ井強, 木方邦宏, 石田茂之, 永崎洋, 北村尚: 未照射およびプロトン照射した K ドープ BaFe<sub>2</sub>As<sub>2</sub> における臨界電流密度の上昇と磁束ダイナミクス. 日本物理学会, 広島大学, 2013.3.
- Tamegai T., Taen T., Sun Y., Ishibashi T., Pyon S., Ohori T., Otake F., Nakajima Y., Kitamura H.: Effect of proton irradiation on the critical current density in iron-based superconductors. MRSSpring Meeting, San Francisco, 2013.4.
- Tamegai T., Taen T., Ohtake F., Sun Y., Inoue H., Akiyama H., Pyon S., Kitamura H., Kambara T., Kanai Y., Okayasu S.: Effects of energetic particle irradiations into iron-based superconductors. NS22013, Shinagawa, 2013.11.
- (12H264)  
鈴木拓也, 他: LHCf upgrade 検出器の性能評価. 日本物理学会第 68 回年次大会, 広島, 2013.03.
- Kasahara K., et al.: Upgrade of the LHCf detector and future plans. 33rd Intern. Conf. Cosmic Rays, Rio de Janeiro, Brazil, 2013.7.
- 毛受弘彰, 他: LHC における宇宙線相互作用検証実験 LHCf - 全体報告 (2013 年秋) -. 日本物理学会 2013 年秋季大会, 高知, 2013.09.
- (13H270)  
小平聡: 固体飛跡検出器における局所放射線損傷と飛跡生成. 放射線物理学研究会, 東京大学, 2014.3.
- 川嶋元, 小平聡, 川野涼, 花岡慶祐, 小西輝昭, 北村尚, 内堀幸夫, 長谷部信行, 鷺尾方一, 濱義昌, 森豊, 山内知也: 電子スピン共鳴法を用いた重イオン照射により CR-39 に生成するラジカルの測定, 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- 川嶋元, 小平聡, 中川健太, 安田仲宏, 小林啓一: 分子間長の異なる固体飛跡検出器の応答感度の研究. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- (11H282)  
Berger T., et al.: *The European Crew Personal Active Dosemeter (EuCPAD) System*. 18<sup>th</sup> Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, Budapest, Hungary, 2013.9.
- Beck P., et al.: Development of a Tissue Equivalent Proportional Counter for the Assessment of the Radiation Quality at the International Space Station in the Framework of the ESA project EuCPAD. 16th International Symposium on Microdosimetry, Treviso, Italy, 2013.10.
- Moro D., et al.: Technical Description and Characteristics of the Tissue Equivalent Proportional Counter Developed within the ESA Project EuCPAD. 16th International Symposium on Microdosimetry, Treviso, Italy, 2013.10.
- (11H284)  
Takada Y., Kawai R., Tansyo R., Mizutani S.: Optimized bi-material range compensator for an

- RTOG-phantom for proton therapy. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, West German Proton Therapy Center, Essen, Germany, 2013.6.
- 高田義久: 粒子線用 bolus の最適設計」(講演). 群馬大学 医工連携セミナー1, 群馬大学, 前橋, 2013.5.
- (11H285)
- Yamaya T., Yoshida E., Inadama N., Nishikido F., Tashima H., Hirano Y., Inaniwa T.: OpenPET prototypes for a proof of 3D in-situ imaging of a irradiation field in carbon ion therapy. Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, 札幌, 2013.2.
- Tashima H., Yoshida E., Shinaji T., Hirano Y., Kinouchi S., Nishikido F., Suga M., Haneishi H., Ito H., Yamaya T.: Feasibility study of real-time tumore tracking by OpenPET during radiotherapy. Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, 札幌, 2013.2.
- Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Wakizaka H., Hirano Y., Nishikido F., Inadama N., Ito H.: Development of a small prototype of a novel transformable single-ring OpenPET. J. NUCL. Med. MEETING(SNMMI 2013 Annual Meeting, No. 2166), 2013.6.\*
- Yamaya T.: PET physics research at NIRS. NIRS Workshop on PET Imaging Physics and Applications, Yokohama, 2013.11.
- Yoshida E., Shimizu K., Yamaya T.: Development of data acquisition system for the human OpenPET. NIRS Workshop on PET Imaging Physics and Applications, Yokohama, 2013.11.
- Tashima H., Yoshida E., Shinaji T., Futada H., Nagata T., Haneishi H., Yamaya T.: Real-time OpenPET imaging system toward PET-guided tumor tracking radiation therapy. NIRS Workshop on PET Imaging Physics and Applications, Yokohama, 2013.11.
- Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Nakajima Y., Nishikido F., Hirano Y., Inadama N., Shinaji T., Haneishi H., Suga M., Sato S., Inaniwa T.: Dose Verification in Carbon Ion Therapy. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seoul, 2013.10.
- Sakurai H., Itoh F., Suzuki K., Hirano Y., Yoshida E., Nishikido F., Kanai T., Yamaya T.: Positron annihilation photon acollinearity in  $^{11}\text{C}$  irradiation. 5th International Conference on Advanced Micro-Device Engineering (MADE 2013), Kiryu, 2013.12.
- 島添健次, 織田忠, 中村泰明, 高橋浩之, 錦戸文彦, 吉田英治, 山谷泰賀: PET 用 ASIC の放射線耐性評価. 2013 年応用物理学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 2013.3.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 木内尚子, 中島靖紀, 錦戸文彦, 平野祥之, 菅幹生, 佐藤眞二, 稲庭拓: 第二世代 OpenPET 小型試作機のイメージング性能評価. 2013 年応用物理学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 2013.3.
- 品地哲弥, 田島英朗, 吉田英治, 山谷泰賀, 羽石秀昭: OpenPET における腫瘍トラッキング II -"多変数回帰による遅延補正"-. 第 32 回日本医用画像工学会, 産業技術総合研究所臨海副都心センター/日本科学未来館, 2013.8.
- 田島英朗, 山谷泰賀, Paul E. Kinahan:ブリッジ検出器による Dual-Ring OpenPET の画質改善効果の検討. 第 32 回日本医用画像工学会, 産業技術総合研究所臨海副都心センター/日本科学未来館, 2013.8.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 中島靖紀, 錦戸文彦, 平野祥之, 稲玉直子, 品地哲弥, 羽石秀昭, 菅幹生: 可変型検出器配置の新しい OpenPET 小型試作機の開発. 第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 同志社大学京田辺キャンパス, 2013.9.
- 平野祥之, 吉田英治, 脇坂秀克, 中島靖紀, 錦戸文彦, 伊藤浩, 山谷泰賀: Single-ring OpenPET 小型試作機を用いたラットへの RI ビーム照射における  $^{11}\text{C}$  イオン動態解析の試み. 第 53 回日本核医学会学術総会, M31XB3, 福岡, 2013.11.
- 吉田英治, 品地哲也, 田島英朗, 羽石秀昭, 伊藤浩, 山谷泰賀: アキシシャルシフト型シングルリング OpenPET の性能評価. 第 53 回日本核医学会学術総会, M31XB3, 福岡, 2013.11.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 稲玉直子, 田島英朗, 羽石秀昭, 伊藤浩: 次世代画像誘導治療に向けた OpenPET 開発プロジェクトの中間進捗報告. 第 53 回日本核医学会学術総会, M31XB3, 福岡, 2013.11.
- 新田宗孝, 稲玉直子, 錦戸文彦, 平野祥之, 吉田英治, 田島英朗, 河合秀幸, 山谷泰賀: 光分配方式 PET 用 4 層 DOI 検出器の反射材とアノードの位置関係が結晶弁別に及ぼす影響. 研究会「放射線検出器とその応用」(第 27 回), 高エネルギー加速器研究機構, つくば, 2013.2.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 稲玉直子, 錦戸文彦, 田島英朗, 平野祥之, 伊藤浩, 佐藤眞二, 稲庭拓, 木内尚子, 菅幹生, 羽石秀昭, 中島靖紀: がん診断と治療の融合を目指した開放型 PET 装置 OpenPET の開発. 研究会「放射線検出器とその応用」(第 27 回), 高エネルギー加速器研究機構, つくば, 2013.2.
- (11H286)
- 小平聡, 小西輝昭, 北村尚, 内堀幸夫, 川嶋元, 蔵野美恵子, 安田仲宏, 小倉紘一, Eric Benton: 陽子線の標的核破砕反応による二次粒子成分の測定. 第 27 回固体飛跡検出器研究会, 神戸大学, 2013.3.
- (11H287)
- 廣木章博, 山下真一, 田口光正, 村上健: ヒドロキシプロピルセルロースを母材とするポリマーゲル線量計の開発 ~重粒子線治療での利

用を目指して～. 第 56 回日本放射線化学討論会、広島、2013.9.

廣木章博, 山下真一, 木村敦, 長澤尚胤, 田口光正: 環境にやさしいポリマーゲル線量計の開発. 第 8 回高崎量子応用シンポジウム, 高崎, 2013.10.

廣木章博, 山下真一, 木村敦, 長澤尚胤, 田口光正: 放射線橋かけ多糖類ゲルと低毒性モノマーから成るポリマーゲル線量計の作製. 日本化学会群馬地区地域懇談会, 高崎, 2013.12.

廣木章博, 山下真一, 田口光正, 村上健: 放射線橋かけ技術を用いて作製したポリマーゲル線量計 ～重粒子線に対する応答性～. 第 2 回 3Dゲル線量計研究会, 東京, 2013.12.

(11H290)

三原基嗣: ベータ NMR による固体中不純物の挙動観測. 第 23 回格子欠陥フォーラム「電池材料中の格子欠陥」, 淡路, 2013.9.

(12H291)

Saraya Y.: Study of spatial resolution of proton computed tomography using a silicon strip detector, The 3rd International Congress on Natural Sciences with Sisterhood Universities (ICNS2013), Niigata University, 2013.10.

Sato T.: Study for a material density resolution at proton CT, The 3rd International Congress on Natural Sciences with Sisterhood Universities (ICNS2013), Niigata University, 2013.10.

(12H296)

Yamaguchi T.: Sino-German Symposium on "High precision experiments with stored exotic and stable nuclei. Lanzhou, China, 2013.11.

Abe Y., et al.: Developments of Time-of-Flight Detectors for Rare-RI Ring. The 12th Asia Pacific Physics Conference of AAPPS ASEPS3 The third Asia-Europe Physics Summit, Chiba, Japan, 2013.7.

Yamaguchi T.: 8th International workshop on Ring imaging Cherenkov Detectors (RICH2013), Hayama, Kanagawa, Japan, 2013.12.

(12H297)

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎: 有機無機複合ゲルをフリッケ水溶液線量計に浸した三次元線量計の開発. 弥生研究会, 東京, 2013.12.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 古田琢哉, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎: フリッケゲル線量計の拡散抑制と線質効果の抑制. 第 2 回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2013.12.

前山拓哉: フリッケゲル線量計入門, 第 2 回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2013.12.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎, 福田茂一: ナノクレイを添加したゲル線量計の開発. 光・量子デバイス研究会, 埼玉, 2013.11.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎, 福田茂一: 炭素線照射におけるゲル線量計の LET 依存性. 第 56 回放射線化学討論会, 広島, 2013.9.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎, 福田茂一: PHITS コードを用いた炭素線照射時の VIPAR ゲル線量計の特性評価と線量分布評価. 第 9 回 PHITS 定期講習会/研究会, 茨城, 2013.8.

前山拓哉, 福西暢尚, 古田琢哉, 石川顕一, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎: 重粒子線線量分布測定のための VIPAR ポリマーゲル線量計の特性評価. 第 60 回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川, 2013.3.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 古田琢哉, 深作和明, 高木周, 野田茂穂, 姫野龍太郎: 炭素線治療におけるゲル線量計を用いた線量分布測定とシミュレーションとの比較. 弥生研究会, 東京, 2013.3.

(12H301)

Yamada Y., Kobayashi Y., K. Kubo M., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., and Kitagawa A.: In-beam Mössbauer study of <sup>57</sup>Mn implanted into low-temperature rare gas solids, Int. Conf. on the Applications of Mössbauer Effect (ICAME2013), Opatija (Croatia), 2013.9.

Yamada Y., Kobayashi Y., K. Kubo M., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato S., Kitagawa A.: In-beam Mössbauer spectra of <sup>57</sup>Mn implanted into low temperature Ar and Xe solids, Int. Conf. on Ion Sources 2013 (ICIS2013), Chiba, 2013.9.

山田康洋, 小林義男, 久保謙哉, 三原基嗣, 長友傑, 宮崎淳, 佐藤渉, 佐藤眞二, 北川敦志: “固体アルゴンに注入した <sup>57</sup>Mn のインビーム・メスバウアースペクトル. 日本化学会 第 93 春季年会, 草津 (滋賀), 2014.3.

小林義男: 加速器インビーム・メスバウアー分光の現状と新展開. 第 50 回アイソトープ・放射線研究発表会シンポジウム, 東京, 2013.7.

山田康洋: アルゴン・キセノン固体に注入した <sup>57</sup>Mn のメスバウアースペクトル. 平成 25 年度 京都大原子炉実験所専門研究会「不安定原子核の理工学と物性応用研究 III」, 熊取 (大阪), 2013.12.

(12H302)

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Niita K.: Measurement of Radioactive Fragment Production Excitation Functions of Lead by 400 MeV/u Carbon Ions, American Nuclear Society 2013 Winter Meeting and Technology Expo, Washington D.C., 2013.11.

小川達彦, 橋本慎太郎, 佐藤達彦, 仁井田浩二: 脱励起モデル EBITEM の開発. PHITS 研究会 2013, 茨城, 2013.8.

- 小川達彦, 佐藤達彦, 橋本慎太郎, 仁井田浩二: PHITS-SMMによる二重微分中性子収量とフラグメント生成断面積の再現性向上. 日本原子力学会 2013 年春の年会, 大阪, 2013.3.
- 小川達彦, 佐藤達彦, 津田修一: シンチレータテレスコープを用いた重粒子入射反応に対するフラグメント生成断面積のエネルギー依存性測定. 日本原子力学会 2013 年秋の大会, 青森, 2013.9.
- (12H303)  
唐継龍, 永末信也, 梶本剛, 遠藤暁, 高田真志, 鎌田創: 炭素線治療場の 2 次中性子線の評価. 日本原子力学会 中国・四国支部 第 7 回研究発表会, 広島, 2013.9.
- (12H307)  
大田晋輔, 他: 重水素ガスアクティブ標的の性能評価. 日本物理学会第 68 回年次大会, 広島大学, 2013.3.
- 李清秀, 大田晋輔, 時枝紘史, 上坂友洋: 低圧重水素中における厚い GEM の基礎特性. 日本物理学会第 68 回年次大会, 広島大学, 2013.3.
- Ota S.: CNS Active Target. French-Japanese Symposium on Nuclear Structure Problems, CNRS Auditorium, France, 2013.9.
- Ota S.: Active Target. The 1st RIBF-RISP Joint Workshop, Daejeon, Korea, 2013.11.
- Lee C.S.: Properties of Thick-GEM in Low Pressure Deuterium. 3rd International Conference on Micro Pattern Gaseous Detectors (MPGD2013), Zaragoza, Spain,
- (12H309)  
宮本由香, 小口靖弘, 牧大介, 小平聡, 北村尚, 南戸秀仁, 池口琢磨, 竹井義法, 平澤一樹, 大野健, 黒堀利夫: 重粒子線照射ガラスの RPL 特性. 2013 年日本放射線安全管理学会第 12 回学術大会 (北海道), 2013.11.
- 宮本由香, 大野健, 平澤一樹, 竹井義法, 南戸秀仁, 黒堀利夫, 山本幸佳: ガラス線量計用銀活性リン酸塩ガラスの PL および RPL 光学特性. 第 50 回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京, 2013.7.
- Miyamotoa Y., Ohnob T., Takeib Y., Hirasawab K., Nantob H., Kuroboric T., Yamamotoa T.: Radiophotoluminescence and photoluminescence in Ag<sup>+</sup>-activated phosphate glass used as glass dosimeter. 17th SSD, Brazil, 2013.9.
- (12H312)  
朱易帆, 他:  $\beta$ - $\gamma$  分光による  $^{18}\text{Ne}$  の超許容フェルミ遷移の分岐比測定. 日本物理学会秋季大会, 高知大学, 高知, 2013.9.
- 保高寿也, 他:  $^{30}\text{S}$  の超許容フェルミ型ベータ崩壊の分岐比精密測定. 日本物理学会秋季大会, 高知大学, 高知, 2013.9.
- 金野峻平, 他: 精密  $\beta$  崩壊分岐比測定のための  $\beta$ - $\gamma$  分光システムの開発. 日本物理学会秋季大会, 高知大学, 高知, 2013.9.
- 田口義真, 他: アクティブストッパかつ  $\beta$  線検出器としての GSO シンチレータの性能評価. 日本物理学会秋季大会, 高知大学, 高知, 2013.9.
- Nishimura D.: Precise branching-ratio measurements for the super-allowed  $\beta$  emitters at NIRS-HIMAC. International workshop “Physics Opportunities using Compton Suppressed Ge Clover Array (CAGRA13), RCNP, Osaka University, Osaka, Japan, 2013.12.
- Nishimura D.: Branching ratio measurement of the superallowed beta emitters  $^{18}\text{Ne}$  and  $^{30}\text{S}$ . Second Topical Workshop on Modern Aspects in Nuclear Structure Advances in Nuclear Structure at Extreme Conditions. Sala Congressi Banca Popolare di Sondrio, Bormio, Italy, 2014.2.
- 西村太樹, 他: 超許容ベータ崩壊核の分岐比測定によるアイソスピン対称性の破れの検証. 日本物理学会第 69 回年次大会, 東海大学, 神奈川, 2014.3.
- (13H315)  
宮前英史, 渡辺賢一, 瓜谷章, 山崎淳, 松藤成弘, 古場裕介: 輝尽性蛍光体と光ファイバーを用いた小型線量計の重粒子線に対する応答評価. 第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 京都, 2013.9.
- Watanabe K., Miyamae H., Ozaki S., Yamazaki A., Uritani A., Koba Y., Matsufuji N.: Response Evaluation of Small Size Dose Monitor Using Optically Stimulated Luminescence Through Optical Fiber Readout. 9th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, 2013.12.
- (13H319)  
Tran L.T., Bolst D., Guatelli S., Prokopovich D.A., Lerch M.L.F., Petasecca M., Reinhard M.I., Sagia E., Fazzi A., Agosteo S., Matsufuji N., Rosenfeld A.B.: High spatial resolution microdosimetry with  $\Delta E$ -E detector on C-12 beam: Monte Carlo simulations and experiment. MICROS conference, Treviso, Italy, 2013.10.
- Tran L.T., Bolst D., Guatelli S., Prokopovich D.A., Lerch M.L.F., Petasecca M., Reinhard M.I., Sagia E., Fazzi A., Agosteo S., Matsufuji N., Rosenfeld A.B.: High spatial resolution microdosimetry with  $\Delta E$ -E detector on C-12 beam: Monte Carlo simulations and experiment. Hadron Therapy Workshop – IEEE conference, Coex, Seoul, South Korea, 2013.11.
- Tran L.T., Prokopovich Dale A., Livingstone J., Petasecca M., Reinhard M., Lerch M.L.F., Matsufuji N., Rosenfeld A.B.: High spatial resolution microdosimetry with SOI Microdosimeter on  $^{12}\text{C}$  beam at HIMAC, Japan. Presented an oral talk at MedPhys13 conference at University of Sydney, Australia, 2013.12.
- Tran L.T., Prokopovich Dale A., Livingstone Jayde., Petasecca Marco., Reinhard Mark., F. Lerch

- Michael L., Matsufuji Naruhiro., and Rosenfeld Anatoly B.: High spatial resolution microdosimetry with SOI Microdosimeter on 12C beam at HIMAC, Japan. Presented an oral talk at Asian Forum for Accelerators and Detectors (AFAD) conference at Australian Synchrotron, Melbourne, Australia, 2014.1.
- (13H320)  
Koba Y., Shinsho K., Tamatsu S., Fukuda S., Wakabayashi G.: LET Dependence of Glow Curve of TL phosphor Li3B7O12 G.:Cu, Neutron and Ion Dosimetry Symposium (NEUDOS12), Aix-en-Provence, France, 2013.  
眞正浄光: 熱ルミネッセンス現象を用いた放射線計測. 学振主催 招待講演 「放射線科学とその応用第186委員会」, 金沢, 2013.5.  
古場裕介, 藤原健, 眞正浄光: 重粒子線治療における線量分布測定のための検出器開発について. 第28回研究会「放射線検出器とその応用」, 高エネルギー加速器研究機構, 2014.1.  
玉津 早駿, 古場 裕介, 眞正 浄光, 福田 茂一: 組織等価ファントム熱蛍光線量計のグロー曲線の LET 依存性. 第74回応用物理学学会秋季学術講演会, 京都, 2013.9.
- (13H321)  
鈴木麻未, 増田公明, 他: 宇宙線による雲凝結核生成の検証のための加速器実験準備. 日本物理学会第68回年次大会, 広島, 2013.3.  
鈴木麻未, 増田公明, 他: 宇宙線による雲凝結核生成の室内検証実験の再現性. 日本地球惑星科学連合2013年大会, 幕張, 2013.5.  
鈴木麻未: 宇宙線による雲核生成助長についての室内検証実験. 名古屋大学太陽地球環境研究所研究集会「宇宙線による雲核生成機構の解明ーラボ実験とフィールド観測からのアプローチー」, 名古屋, 2013.7.  
鈴木麻未, 増田公明, 他: 宇宙線による雲凝結核生成の検証のための加速器実験準備(2). 日本物理学会2013年秋季大会, 高知, 2013.9.
- 総説、出版、その他 (Books, etc.)
- (13J132)  
皆巳和賢, 手島昭樹, 乾翔輝, 西原明日香, 吉岡彩, 古澤佳也, 松浦成昭: 癌細胞の転移能に及ぼす重粒子線の影響. 癌と臨床. 59:2 155-160 (2013).
- (11J175)  
下川 卓志, 佐藤 克俊, 馬 立秋, 中渡 美也子, 中村 悦子, 大塚 裕美, 森竹 浩之: 転移機構解析研究チーム研究概要. 放射線科学. 56, 31-36 (2013).
- (13J272)  
吉川 正信: 放射線防護薬としての D 体アミノ酸の可能性. 日本薬理学会雑誌. 141.310-313 (2013).
- (11J278)  
下川 卓志, 佐藤 克俊, 馬 立秋, 中渡 美也子, 中村 悦子, 大塚 裕美, 森竹 浩之: 転移機構解析研究チーム研究概要. 放射線科学. 56, 31-36 (2013).
- (13J285)  
高井伸彦: 福島第一原子力事故に伴う健康リスクと問題点: Health risk effects due to radiation from the Fukushima daiichi nuclear disaster and problems: 長崎国際大学論叢 第13巻 震災復興特集合併号. 199-209 (2013).
- (11J361)  
上坂 充, 藤森 亮, 加藤宝光: 放射線生物学の最前線「DNA 損傷修復の動的可視化とシミュレーション」. 日本原子力学会誌, アトモス, 55, 63-67, (2013).
- Allen C., Fujimori A., Okayasu R., Nickoloff J.: Radiation-Induced Delayed Genome Instability and Hypermutation in Mammalian Cells . Stress-Induced Mutagenesis, Springer, New York, 183-198, (2013).
- Fujimori A., Itoh K., Goto S., Hirakawa H., Wang B., Kokubo T., Kito S., Tsukamoto S., Fushiki S.: Disruption of Aspm causes microcephaly with abnormal neuronal differentiation. Brain & development (2013).
- (11J376)  
Matsumoto H.: Nitric oxide-mediated signal transduction induced by ionizing radiation, Cellular response to physical stress and therapeutic Applications. Ed. Shimizu T., Kondo T., NOVA publishers, 15-36 (2013).
- (12J385)  
Scifoni E., Tinganelli W., Kraft-Weyrather W., Durante M., Maier A., Krämer M.: Experimental verification of TRiP-OER 467. GSI Scientific Report. (2013).
- Durante M., Tinganelli W., Scifoni E., Hirayama R., Furusawa Y.: GSI-NIRS International Open Laboratory: filling the gap of oxygen effect measurements. GSI Scientific Report, (2013).
- (11J495)  
Allen C., Fujimori A., Okayasu R., Nickoloff J.: Radiation-Induced Delayed Genome Instability and Hypermutation in Mammalian Cells . Stress-Induced Mutagenesis, Springer, New York, 183-198, (2013).
- (11H138)  
森豊, 楠本多聞, 又井悠里, 金崎真聡, 小田啓



二, 小平聡, 北村尚, 小西輝昭, 安田仲宏, 藤乗幸子, 菅田義英, 山内知也: PADC 飛跡検出器中に形成される重イオントラックの構造分析, 神戸大学大学院海事科学研究科紀要 第10号, 21-32, (2013).

(12H157)

小林憲正, 他: アストロバイオロジー 山岸明彦編, 分担執筆, 化学同人, (2013)

小林憲正: 生命の起源 宇宙・地球における化学進化, 講談社, (2013).

(11H285)

山谷泰賀: トピックス 放医研の「OpenPET」開発 / 「OpenPET」が切り拓く新しいイメージング: 小型実証機開発. PET Journal 2013, 21, 7-9, (2013).

山谷泰賀: 次世代 PET 機器開発研究の最新動向. 医学物理, 32, 3, 155-161, (2013).

山谷泰賀: (2)OpenPET 実証機開発プロジェクト概要. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 15-16, (2013).

吉田英治, 木内尚子, 山谷泰賀: (4)Single-Ring OpenPET 試作機の開発. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 20-21, (2013).

山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 錦戸文彦, 平野祥之, 稲玉直子, 木内尚子, 菅幹生, 羽石秀昭, 中島靖紀, 佐藤眞二, 稲庭拓: (5)第二世代 single-ring OpenPET 小型試作機の開発と HIMAC 実験評価. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 22-23, (2013).

平野祥之, 木内尚子, 吉田英治, 稲玉直子, 錦戸文彦, 伊藤浩, 山谷泰賀: (6)OpenPET 小型試作機を用いた重粒子 RI ビーム照射によるラット頭部洗い出しの計測. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 24-25, (2013).

木内尚子, 山谷泰賀, 田島英朗, 吉田英治, 菅幹生: (7)粒子線照射野画像化のための Total variation 最小化画像再構成法の検討. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 26-27, (2013).

田島英朗, 吉田英治, 山谷泰賀: (8)OpenPET リアルタイム腫瘍追跡の実現可能性検討. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 28-29, (2013).

品地哲弥, 田島英朗, 吉田英治, 村山秀雄, 山谷泰賀, 羽石秀昭: (9)OpenPET における腫瘍トラッキング. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 30-32, (2013).

新田宗孝, 稲玉直子, 錦戸文彦, 平野祥之, 吉田英治, 田島英朗, 河合秀幸, 山谷泰賀:

(10)OpenPET 用検出器の基礎的研究. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 33-35, (2013).

平野祥之, 吉田英治, 木内尚子, 稲玉直子, 錦戸文彦, 山谷泰賀, "(11)In-beam PET (OpenPET)における二次粒子の Geant4 シミュレーション," 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 36-38, (2013).

錦戸文彦, 平野祥之, 稲玉直子, 吉田英治, 山谷泰賀: (12)炭素線治療モニタリング用 OpenPET 検出器の炭素線照射下での性能評価. 平成24年度次世代 PET 研究報告書,

39-40, (2013).

中島靖紀, 河野俊之, 稲庭拓, 佐藤眞二, 吉田英治, 山谷泰賀, Sihver Lembit: (17)安定核ビームの Autoactivation を利用した3次元照射野の飛程推定精度. 平成24年度次世代 PET 研究報告書, 50-51, (2013).

(11H287)

廣木章博: 放射線橋かけ技術を用いたゲルの創生研究とゲル線量計への展開, 放射線と産業, 135, 15-18, (2013).

(12H297)

Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku K., Furuta T., Takagi S., Noda S., Himeno R.: Verification of carbon ion dose distribution using VIPAR polymer gels. RIKEN Accel. Prog. Rep., 46, 268 (2013).

(12H301)

Y. Kobayashi: "Chapter 3: In-beam Mössbauer Spectroscopy Using a Radioisotope Beam and a Nuclear Capture Reaction", in Mössbauer Spectroscopy – Applications in Chemistry, Biology, Nanotechnology, ed. V. K. Sharma, G. Klingelhöfer, and T. Nishida, Wiley, 58-70 (2013).

小林義男: メスバウアースペクトロメトリーの基礎と応用 量子ビームを用いたインビーム・メスバウアースペクトロメトリー, RADIOISOTOPE, 63, 103-106, (2013).

(12H302)

小川達彦: 高エネルギー放射線による原子核破砕の正確な予測に向けて フラグメント生成反応の手法による断面積測定と理論モデルの開発ー. 原子力機構の研究開発成果 2013年度版, 85, (2013).

(13H320)

眞正浄光, 古場裕介, 玉津早駿, 櫻井昇, 福田茂一: 熱ルミネッセンススラブ線量計. 医学物理学会誌「医学物理」2013, 33, 137-144, (2014).

## 学位論文 (Theses)

(昨年以前の未掲載分も収録)

(13J132)

吉岡彩: The effect of irradiation on metastatic potential of pancreatic cancer stem cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2013).

西原明日香: The effect of irradiation on metastatic potential of cancer cells. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2013).

乾翔輝: The effect of irradiation on human induced pluripotent stem cells. 修士論文, 大阪大学大

- 学院医学系研究科 (2013).  
今泉大将: The effect of irradiation on nuclear envelop proteins of breast cancer cell. 学士論文, 大阪大学医学部保健学科 (2013).  
中谷香菜: The effect of multiple times irradiation on cell adhesion. 学士論文, 大阪大学医学部保健学科 (2013).
- (13J285)  
江川愛: Low-grade glioma の患者における放射線治療と晩発性の認知機能障害との関係性について. 卒業論文, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2013).  
荒木正義: 炭素線脳局所照射による海馬領域のアストロサイトの活性化について. 卒業論文, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2013).  
内田任仁弘: 脳内毛細血管に与える炭素線照射の早期影響. 卒業論文, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2012).  
池田駿: 重粒子線による脳障害への影響. 卒業論文. 卒業論文, 長崎国際大学薬学部薬学科 (2012).
- (11J363)  
河口優子: Assessing the viability of *Deinococcus* spp. under the simulated ISS environment and detection of microbes from silica aerogel for the space experiment. 博士論文, 東京薬科大学大学院生命科学研究科 (2013).  
吉川幸宏: 塩基除去修復酵素 OGG1 過剰発現細胞がヒト培養細胞の酸化ストレス感受性に及ぼす影響. 修士論文, 京都大学大学院理学研究科 (2014).
- (13J424)  
北畠里実: 高 LET 放射線のトラック構造検出を目指した DNA 酸化損傷 8-OHdG 可視化方法の開発. 修士論文, 東海大学大学院工学研究科 (2014).  
後田藤太: X 線マイクロビーム照射による DNA 損傷の検出. 卒業論文, 東海大学工学部原子力工学科 (2014).
- (12J487)  
服部峻: 蛍光標識を用いた DNA-タンパク質クロスリンク損傷の解析. 修士論文, 広島大学大学院理学研究科 (2013).
- (13H005)  
篠崎真里: 炭素線治療における照射野効果の研究. 卒業論文, 東邦大学 (2014).
- (12H093)  
森田祐介: 陽子ドリップライン核  $^{12}\text{N}$  の反応断面積と核構造. 修士論文, 大阪大学理学研究科 (2014).  
本間彰: 陽子過剰側 Mg 同位体の反応断面積. 修士論文, 新潟大学理学研究科 (2014).  
田代圭祐: 変形核  $^9\text{Be}$  を用いた反応断面積に対する整列効果. 修士論文, 新潟大学理学研究科 (2014).
- (11H138)  
服部篤人: エッチピット成長挙動に基づく PADC 飛跡検出器のプロトン及び重イオンに対する応答特性. 修士論文, 神戸大学大学院海事科学研究科(2013).
- (12H157)  
江藤碧: 模擬星間物質への粒子線照射による複雑態アミノ酸前駆体の生成. 修士論文, 横浜国立大学大学院工学府機能発現工学専攻 (2014).  
松田知之: 粒子線照射による模擬星間物質からのアミノ酸生成. 卒業論文, 横浜国立大学工学部物質工学科化学コース (2014).
- (13H177)  
宮武裕和: 未知組成標的中における重粒子線飛程推定法の研究. 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 (2014).
- (12H212)  
鈴木秀祐: 銀塩感光材料の感度変化を用いた放射線飛跡の弁別検出. 卒業論文, 千葉大学工学部画像科学科 (2014).  
水口剛太郎: 銀塩感光材料を用いた放射線飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システム. 卒業論文, 千葉大学工学部画像科学科 (2014).
- (12H252)  
板敷祐太郎: 炭素に対する 290MeV/u アルゴンイオン入射 中性子生成に関する研究. 卒業論文, 九州大学工学部エネルギー科学科 (2014).
- (12H262)  
田縁俊光: Particle-irradiation effects on pairing and vortex states in iron-based superconductors (鉄系超伝導体の対状態および磁束状態に対する粒子線照射効果). 博士論文, 東京大学工学系研究科 (2014).
- (12H264)  
牧野友耶: LHCf 実験における Gd $2\text{SiO}_5$  シンチレータを用いた新型位置検出器のシャワー位置分解能測定. 修士論文, 名古屋大学大学院理学研究科 (2013).  
松林恵理: 光電子増倍管の温度依存性を考慮した LHC f 実験のエネルギースケール問題の解明. 修士論文, 名古屋大学大学院理学研究科 (2013).
- (11H284)  
Jahan Israt: 陽子線多門照射における照射方向選択と標的分割法の最適化. 修士論文, 筑波大学大学院数理物質科学研究科 (2013).  
谷地館亮: 陽子線ブロードビームによるパッチ

照射のためのボーラス同時最適化の研究. 修士論文, 筑波大学大学院数理物質科学研究科 (2013).

内田洵喜: 炭素イオン線治療用回転ガントリーにおけるビーム光学の研究. 卒業論文, 筑波大学応用理工学類 (2013).

大久保翔太郎: 陽子線治療における bolus 通過後の線量分布計算の高精度化の研究. 卒業論文, 筑波大学応用理工学類 (2013).

永田裕規: Wobbler 法を用いた陽子線治療における出力因子の高精度予測に関する研究. 卒業論文, 筑波大学応用理工学類 (2013).

(11H285)

木内尚子: PET 診断と放射線がん治療の融合が可能な開放型 PET 装置のための画像再構成. 博士論文, 千葉大学大学院工学研究科 (2013).

(12H291)

皿谷有一: 陽子線断層撮影におけるシリコンストリップ検出器を使用した空間分解能と電子数測定の研究. 博士論文, 新潟大学自然科学研究科 (2014).

佐藤友哉: 陽子線断層撮影における電子数測定に関する研究. 修士論文, 新潟大学自然科学研究科 (2014).

須田英雄: 陽子線 CT のための FPGA を用いた高速デジタル読み出し回路の研究. 修士論文, 新潟大学自然科学研究科 (2014).

(12H301)

佐藤祐貴子: 水素化リチウムに注入された Fe 原子の時間分割インビーム・メスバウアースペクトル. 卒業論文, 電気通信大学情報理工学部 (2013).

谷川祥太郎: ガス固体中の孤立 Fe 原子の化学反応. 卒業論文, 電気通信大学情報理工学部 (2013).

鈴木聖人: 平行平板電子なだれ型  $\gamma$  線共鳴カウンターの作製とその評価. 卒業論文, 電気通信大学電気通信学部 (2013).

(12H303)

LEE DONG JUN: リッジフィルターで生成する 2 次中性子のマイクロドシメトリ. 卒業論文, 広島大学工学部 (2013).

中野裕樹: 粒子識別型組織等価比例計数管を用いた炭素線治療場のマイクロドシメトリ. 修士論文, 広島大学大学院工学研究科 (2013).

唐継龍: 炭素線治療場の 2 次中性子線の線量・線質の評価. 修士論文, 広島大学大学院工学研究科 (2014).

(12H312)

朱易帆: ベータ-ガンマ分光法による  $^{18}\text{Ne}$  の超許容フェルミ遷移のベータ崩壊分岐比の測定. 修士論文, 東京理科大学理工学物理学科 (2013).

保高寿也:  $^{30}\text{S}$  における超許容フェルミ型  $\beta$  崩壊の分岐比精密測定. 修士論文, 東京理科大学

理工学物理学科 (2013).

(13H315)

宮前英史: 輝尽性蛍光に基づく放射線治療時の線量モニタリングシステムの開発. 修士論文, 名古屋大学大学院工学研究科量子エネルギー工学分野 (2013).

(13H318)

斉藤佑多:  $^{33}\text{Cl}$  の荷電変換断面積の測定と荷電核半径の導出. 修士論文, 筑波大学数理物質科学研究科物理学専攻 (2013).

(13H321)

鈴木麻未: 宇宙線による雲凝結核生成促進についての複数線源での検証実験. 修士論文, 名古屋大学大学院理学研究科 (2013).

(12H296)

岡田俊祐: 稀少 RI リングに用いる飛行時間検出器の開発. 修士論文, 筑波大学数理物質科学研究科物理学専攻 (2013).

#### 特許出願 (Patents)

(12H297)

前山拓哉, 姫野龍太郎, 高木周, 福西暢尚, 野田茂穂, 古田琢哉, 深作和明, 石川顕一: 放射線線量測定用のゲル線量計およびその製造方法, 理化学研究所, 特願 2013-069797 (2013).

#### 学会賞 (Awards)

Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Wakizaka H., Hirano Y., Nishikido F., Inadama N., Ito H.: Development of a small prototype of a novel transformable single-ring OpenPET. J. NUCL. Med. MEETING(SNMMI 2013 Annual Meeting, No. 2166), 2013.6.\* Poster Award First Place に選定



平成 25 年度共同利用研究課題一覧  
List of Proposals in 2013



## H25 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
12L083	今井礼子	今井礼子	骨盤肉腫における重粒子線治療後の神経障害解析
13L087	小藤昌志	小藤昌志	頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の危険因子に関する研究
13L088	桃原幸子	桃原幸子	非小細胞肺癌患者を対象とした重粒子線治療前後における MET-PET と FDG-PET の診断能の比較
13L089	大橋靖也	大橋靖也	肺癌におけるメチオニン PET の各種集積指標 TNR、SUVmax、SUVpeak、SUVave の比較
13L090	高橋 渉	高橋 渉	早期肺癌への炭素線治療に伴う肺機能障害の検討:1 回照射における肺機能変化の評価およびその予測因子に関する研究

( 5 課題)

## H25 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
13J132	小泉雅彦	松本孔貴	重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明
12J157	鶴澤玲子	鶴澤玲子	粒子線分割照射による正常組織反応の研究
11J164	吉田由香里	古澤佳也	群馬大学重粒子線治療装置の前臨床生物実験における比較対照用基礎研究-重粒子線治療の生物学的考察のための基礎研究-
11J175	今井高志	今井高志	マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と樹状細胞療法の併用療法の研究
11J178	藤田真由美	藤田真由美	放射線照射によるヒト癌由来細胞株の浸潤能変化とその抑制に有効な阻害剤の探索
12J183	佐藤克俊	佐藤克俊	局所再発腫瘍における炭素イオン線抵抗性獲得とそれに伴う転移に関わる性質変化に関する研究
12J185	野村大成	古澤佳也	ヒトがん組織等移植 SCID マウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究
13J186	松本文彦	唐澤久美子	頭頸部癌における EGFR, IGF-1R と重粒子線の関係の検討
13J187	TINGANELLI, Walter	小池幸子	Immune system-mediated radiation effect
11J265	森田 隆	笠井清美	哺乳動物 ES 細胞に対する重粒子線の影響の解析
13J272	村山千恵子	古澤佳也	重粒子線治療成績向上を目的とした正常組織障害防護薬の研究開発
11J277	田畑哲之	村上 健	重粒子線利用による植物品種識別法の開発
11J278	下川卓志	下川卓志	重粒子線照射による肺晩発障害機構の解明
12J281	松本謙一郎	松本謙一郎	重粒子 (炭素) 線の生物影響に対する抗酸化剤の影響
13J285	高井伸彦	鶴澤玲子	重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明
13J301	MOELLER, Ralf	岡安隆一	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project)
13J302	MOELLER, Ralf	岡安隆一	Molecular characterization of different error-prone DNA repair pathways in heavy ion irradiated Bacillus subtilis spores: systematic studies of the temporal DNA repair cascade from germination to outgrowth (hiSPORES)
13J303	馬嶋秀行	松本謙一郎	ヒト神経細胞 SK-N-SH 細胞における重粒子線による酸化ストレス影響およびハイドロキシアパタイトに対する重粒子線の効果
13J306	WU, Honglu	古澤佳也	mFISH and mBAND study of chromosome aberrations induced by high-LET radiation
13J307	KIM, Eun Ho	古澤佳也	Rradiosensitization of Metformin in HCC to low and high LET radiation
13J308	西原昌宏	古澤佳也	重粒子線照射による多年生植物の突然変異に関する研究
13J309	KATO, Takamitsu	藤森 亮	Visualization of single strand break and double strand breaks along with heavy ion tracks
12J335	澤尻昌彦	村上 健	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
11J356	長谷川正俊	村上 健	放射線抵抗性腫瘍細胞の生存と分化に対する重粒子線の影響
11J361	藤森 亮	藤森 亮	次世代がん治療標的分子に対する粒子線の効果に関する研究
11J363	横堀伸一	吉田 聡	微生物の重粒子線照射下での生存条件の検討
11J364	ZHANG, Hong	王 冰	Relationship between telomere length and radiosensitivity of human cancer cell lines induced by heavy ion irradiation
12J366	益谷美都子	岡安隆一	DNA 修復応答阻害剤の重粒子線及び低 LET 放射線に対する効果増強作用
12J368	劉 翠華	劉 翠華	重粒子線における中皮腫細胞致死メカニズムおよび潜在的致死損傷修復の LET および加速核種依存性の検討
12J371	崔 星	崔 星	消化器癌幹細胞に対する重粒子線照射による細胞生存と DNA 修復への影響
13J372	LI, Qiang	古澤佳也	Autophagy contributes to sensitivity or resistance of tumor cells to high-LET radiations



## H25 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
13J375	中島菜花子	中島菜花子	重粒子線による DNA 損傷応答を制御するエピジェネティクスの研究
11J376	松本英樹	古澤佳也	重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明
11J379	鈴木雅雄	鈴木雅雄	重粒子線分割照射における培養細胞の生物効果に関する研究
11J382	ZHOU, Guangming	古澤佳也	Evaluation of tumorigenic risk of highly energetic particles.
11J384	高橋美智子	古澤佳也	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出と原因遺伝子の同定
12J385	DURANTE, Marco	古澤佳也	Oxygen Enhancement Ratio of heavy ions in partial hypoxic conditions
12J386	XUE, Lian (薛/蓮)	古澤佳也	Mechanism of DNA damage and Mutation in Mammalian cells induces by Low Dose Heavy Ions
12J387	SHAO, Chunlin	古澤佳也	HZE particle irradiation-induced signals and its downstream cell responses
12J389	二宮康晴	二宮康晴	XRCC4 に着目した重粒子線作用機序に関する研究
12J390	唐澤久美子	唐澤久美子	乳癌の炭素イオン線感受性に関する研究
12J391	若月 優	若月 優	放射線抵抗性とバイスタンダー効果の関係
12J393	秋山 (張) 秋梅	鈴木雅雄	各種重粒子線による酸素ラジカル経路細胞損傷とその防御・修復機構
12J394	平井崇久	岡安隆一	がんの陽子線治療と重粒子線治療の生物効果の比較と増感剤の検討
12J395	藤澤 寛	藤森 亮	相同組換え修復に関与する修復タンパク質の挙動に関する研究
12J396	松本孔貴	松本孔貴	局所制御と転移抑制を目指した放射線との併用療法の検討
13J398	中山文明	中山文明	FGF1 シグナルの重粒子線感受性に関する研究
13J399	BAUMSTARK-KHAN, Christa	小西輝明	Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment
13J401	SIHVER, Lembit	村上 健	Radiation quality on sub-cellular level: correlation of physical characteristic of heavy ion beams with scavenger-controlled plasmid DNA damage
13J402	坪井康次	平山亮一	炭素線により生じる DNA 損傷とその修復メカニズムの解明
13J403	CHOI, Eunae	松藤成弘	Modeling the biological response including three "Rs", to fractionated carbon beam irradiation
13J404	ZHOU, Libin	古澤佳也	Characterization and Target-select Identification of Genomic Variations Induced by Heavy Ion Irradiation in Plants
13J405	柴田淳史	中島菜花子	分子モデリングにより開発した新規相同組換え修復阻害剤の重粒子線治療における増感効果の解析
13J406	STAAF, Elina	古澤佳也	Biological Effects of Dual Bragg Peak Carbon ion exposure
13J424	伊藤 敦	古澤佳也	高 LET 粒子線による DNA 酸化損傷生成の可視化
11J452	岡安隆一	岡安隆一	重粒子線照射による細胞損傷応答とその応用
13J462	LE SECH, Claude	古澤佳也	STUDY of CANCEROUS CELLS DEATH RATE -HeLa , U87- LOADED with HIGH-Z ATOMS -platinum and gold- IRRADIATED with CARBON IONS
12J467	高橋昭久	古澤佳也	重粒子線による生と死のシグナル制御機構の解明
12J468	平山亮一	平山亮一	重粒子線による有・低酸素環境下での RBE ならびに OER
12J472	清水喜久雄	古澤佳也	重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の解析
12J487	井出 博	古澤佳也	重粒子線が誘発する DNA-タンパク質クロスリンク損傷の除去動態
12J488	寺東宏明	古澤佳也	重粒子線誘発クラスターDNA 損傷の複雑性解析とその生物効果の解明
12J491	松本孔貴	松本孔貴	分割照射の転移への影響
12J492	斎藤裕一朗	平山亮一	グリオーマ幹細胞の重粒子線 DNA 損傷応答

## H25 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
11J494	矢島浩彦	矢島浩彦	重粒子線による DNA 二本鎖切断に対する初期応答の分子生物学的解析
11J495	NICKOLOFF, Jac A.	藤森 亮	Genetic Control of the DNA-repair Response to Photon and Hardron-particle Radiation
11J496	古澤佳也	古澤佳也	重粒子線のトラック構造の広がりと生物効果
12J497	AUTSAVAPROMPORN, Narongchai	鈴木雅雄	Intercellular Communication and Heavy Ions-induced Bystander Effects:Application of Nanotechnology in Cancer Therapy
12J499	松尾陽一郎	古澤佳也	蛍光修飾オリゴヌクレオチドを用いた放射線による生体分子の損傷量評価手法に関する研究

( 69 課題 )

## H25 年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
13H005	松藤成弘	松藤成弘	重粒子線治療照射法に関する総合的研究
13H026	松多健策	北川敦志	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性
13H028	白井敏之	白井敏之	がん治療用加速器の総合的研究
13H032	東 俊行	村上 健	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起
12H045	松尾 崇	村上 健	高電離重イオン衝撃による気体分子の電離過程の研究
12H060	河野俊之	松藤成弘	重粒子ビームの線質測定に関する研究
12H093	福田光順	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
12H095	久保山智司	岩田佳之	半導体の放射線の影響に関する研究
12H105	小林正規	村上 健	放射線による音響信号の形成とその伝播機構
13H111	佐々木慎一	村上 健	高エネルギー重荷電粒子に対する気体の W-値の系統的測定 II
11H138	山内知也	北村 尚	固体飛跡検出器中に形成される重イオントラックの構造
12H157	小林憲正	吉田 聡	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成とその変成
12H158	松藤成弘	松藤成弘	治療ビーム中の中性子・荷電粒子フラグメントによる生物効果に関する研究
13H177	河野俊之	稲庭 拓	核破砕反応により生成される陽電子崩壊核を利用した照射野確認システムに関する研究
13H180	中川清子	村上 健	重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル量の研究
13H186	鷲尾方一	村上 健	重イオンビームのエネルギー付与特性を利用したナノ空間制御材料の創製
11H189	寺沢和洋	内堀幸夫	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答
12H212	久下謙一	小平 聡	銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発
11H233	BURMEISTER, Soenke	北村 尚	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with active Instruments for Space Missions
11H238	久保謙哉	北川敦志	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究
11H244	小林俊雄	高田栄一	重 RI ビーム粒子識別用検出器のビーム試験
11H248	PINSKY, Lawrence	内堀幸夫	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications
12H252	魚住裕介	松藤成弘	生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定
12H262	為ヶ井 強	北村 尚	粒子線照射を用いた鉄系超伝導体における臨界電流増強とギャップ関数の同定
12H264	増田公明	村上 健	重イオンに対する無機シンチレーターの応答特性
13H270	小平 聡	小平 聡	重イオン照射による CR-39 における局所放射線損傷メカニズムの研究
11H281	勝村庸介	村上 健	重粒子線による水分解：気体生成物のオンライン収率測定
11H282	BERGER, Thomas	北村 尚	Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosimeter (EuCPAD) for Astronauts
11H284	高田義久	松藤成弘	粒子線ブロードビーム照射法の高精度化と省力化の研究
11H285	山谷泰賀	山谷泰賀	重粒子線照射野イメージングのための OpenPET 装置開発に関する研究
11H286	小平 聡	小平 聡	CR-39 を用いた高エネルギー荷電粒子が人体内中に生成する短飛程二次粒子の線量寄与の研究
11H287	田口光正	村上 健	重粒子線治療用天然高分子ゲル線量計の開発
11H290	三原基嗣	北川敦志	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発
12H291	泉川卓司	福田茂一	粒子線 CT のためのシリコンストリップ検出器の開発
12H295	川崎賀也	北村 尚	宇宙ステーション暴露部で使用する光検出器読出用集積回路の重粒子線による影響
12H296	長江大輔	北川敦志	RI ビーム飛行時間検出器の開発
12H297	前山拓哉	福田茂一	LET 依存性のないゲル線量計の開発
12H298	東 明男	白井敏之	二次電子放出材質の研究
12H299	ZEITLIN, Cary J.	岩田佳之	Beam Tests of the Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER)

## H25年度 HIMAC 共同利用研究課題一覧

整理番号	申請者	所内対応者	課題名
12H301	小林義男	北川敦志	インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究
12H302	小川達彦	村上 健	Benchmark experiment of activation induced by high-energy heavy ions
12H303	梶本 剛	高田真志	リッジフィルターで生成される2次中性子線のマイクロドメトリ
12H307	大田晋輔	高田栄一	アクティブ標的による重陽子非弾性散乱の研究
12H308	郡司修一	北村 尚	小型衛星搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器の性能評価
12H309	柳田(宮本) 由香	小平 聡	銀活性リン酸塩ガラスのLET依存性
12H312	西村太樹	北川敦志	重粒子線による超許容ベータ崩壊の研究
13H313	齋藤 究	村上 健	重荷電粒子に対する希ガスシンチレーションの蛍光効率とエネルギー分解能に関する研究
13H314	OBERTELLI, Alexandre	高田栄一	Performance measurement of MINOS
13H315	渡辺賢一	古場裕介	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発
13H317	井関 康	古川卓司	重粒子線照射装置の開発
13H318	阿部康志	北川敦志	固体水素標的を用いた、陽子ドリップライン近傍核生成法の開発
13H319	ROSENFELD, Anatoly B	松藤成弘	Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams
13H320	眞正浄光	古場裕介	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量と線質分布に関する研究
13H321	増田公明	村上 健	重イオンによるエアロゾル粒子生成効率
13H322	HIRN, Attila	内堀幸夫	On-ground calibration of the 3-dimensional silicon detector space dosimetry telescope TRITEL with energetic heavy ions
13H323	NASCIMENTO, Luana de	小平 聡	Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C in hadron beams
13H324	越水正典	古場裕介	重粒子線照射によるリチウムイオン電池材料におけるイオン伝導チャンネルの形成
13H325	埜 隆志	村上 健	赤外線照射による無機シンチレータの放射線損傷からの回復の研究
13H326	LEE, Jaejin	内堀幸夫	Calibration of prototype TEPC and personal dosimeter designed for International Space Station application

( 59 課題 )

平成 25 年度 HIMAC 共同利用研究  
成果発表会  
Annual Meeting in 2013



## 「H25年度HIMAC共同利用研究成果発表会日程表（案）」

日時：2014年4月21日（月）、4月22日（火）

場所：ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）

日付	時間	治療・診断 講演：パール	生物 講演：パール ポスター：4F房総	物理・工学 講演：ルビー ポスター：4F房総	
4月21日 （月）	10:00		挨拶、9:50 - 10:00	挨拶、9:50 - 10:00	
	11:00		課題番号 132-265,402 10:00 - 11:00	A 治療I／照射装置、測定装置の開発 10:00 - 11:40	
			休憩		
	12:00		課題番号 272-285,185 11:20 - 12:30	昼休み、ポスターセッション 11:40 - 12:40	
			昼休み、ポスターセッション 12:30 - 14:00	B 治療II／治療場の性質 12:40 - 13:50	
	13:00		治療・診断班成果発表 13:00 - 13:50		コーヒーブレイク
	14:00			課題番号 164,303-356 14:00 - 14:50	C 加速器ビーム利用の新展開 14:10 - 16:10
				休憩	
	15:00			課題番号 361-375 15:00 - 16:00	
	16:00			総合講演 16:30 - 17:30	
	17:00			ポスターセッション(4F) 17:30 - 18:00	ポスターセッション(4F) 17:30 - 18:00
18:00		懇親会(於:2FロイヤルI) 18:00 - 20:00			

4月22日 （火）	9:00		課題番号 384-391,157 9:00 - 9:50	D 宇宙観測の為の測定器 9:00 - 9:50	
	10:00		コーヒーブレイク	コーヒーブレイク	
			課題番号 393-398,186 10:10 - 11:10	E 様々な検出器の開発 10:10 - 11:40	
	11:00		休憩		
			課題番号 405-472 11:20 - 12:20	昼休み、ポスターセッション 11:40 - 12:40	
	12:00		昼休み、ポスターセッション 12:20 - 13:20	F 粒子線の化学作用 12:40 - 14:20	
			課題番号 487-499 13:20 - 14:20	休憩	
	13:00				
	14:00				
	15:00				G 原子核の研究と検出器開 14:30 - 16:40
	16:00				
17:00					

## 「H25年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、治療・診断班」

日時： 2014年4月21日（月）13時00分～13時50分

場所： ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）、2Fパール

### 口頭発表

#### 4月21日（月）

- |               |                              |      |  |
|---------------|------------------------------|------|--|
| 13:00 - 13:10 | 12L083                       | 今井礼子 | 骨盤肉腫における重粒子線治療後の神経障害解析                                 |
| 13:10 - 13:20 | 13L087                       | 小藤昌志 | 頭頸部腫瘍に対する炭素イオン線治療後の滲出性中耳炎の危険因子に関する研究                   |
| 13:20 - 13:30 | 13L088                       | 桃原幸子 | 非小細胞肺癌患者を対象とした重粒子線治療前後におけるMET-PETとFDG-PETの診断能の比較       |
| 13:30 - 13:40 | 13L089                       | 大橋靖也 | 肺癌におけるメチオニンPETの各種集積指標TNR、SUVmax、SUVpeak、SUVaveの比較      |
| 13:40 - 13:50 | 13L090                       | 高橋 渉 | 早期肺癌への炭素線治療に伴う肺機能障害の検討:1回照射における肺機能変化の評価およびその予測因子に関する研究 |
| 16:30 - 17:30 | 総合講演：重粒子線治療の20年（鎌田正）、司会：福村明史 |      |  |
| 18:00 - 20:00 | 懇親会（2F）                      |      |  |

※一課題の発表時間は7分、討議3分を予定



## 「H25年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム(案)、生物班」

日時： 2014年4月21日(月)9時50分～4月22日(火)14時20分

場所： ホテルポートプラザちば(JR京葉線千葉みなと駅前)、2Fパール、4F房総

## 4月21日(月)

9:50 - 10:00 開会の挨拶

## 口頭発表

- 課題番号 132-265, 402 (座長：藤森 亮)
- 10:00 - 10:10 13J132 皆巳和賢 重粒子線照射によるがんの転移と血管新生抑制機序の解明
- 10:10 - 10:20 11J175 馬 立秋 マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と樹状細胞療法の併用療法の研究
- 10:20 - 10:30 11J178 藤田真由美 放射線照射によるヒト癌由来細胞株の浸潤能変化とその抑制に有効な阻害剤の探索
- 10:30 - 10:40 12J183 佐藤克俊 局所再発腫瘍における炭素イオン線抵抗性獲得とそれに伴う転移に関わる性質変化に関する研究
- 10:40 - 10:50 11J265 森田 隆 哺乳動物ES細胞に対する重粒子線の影響の解析
- 10:50 - 11:00 13J402 石川隆昭 炭素線により生じるDNA損傷とその修復メカニズムの解明

11:00 - 11:20 休憩

- 課題番号 272-285, 185 (座長：今井高志)
- 11:20 - 11:30 13J272 村山千恵子 重粒子線治療成績向上を目的とした正常組織障害防護薬の研究開発
- 11:30 - 11:40 11J277 松山知樹 重粒子線利用による植物品種識別法の開発
- 11:40 - 11:50 11J278 下川卓志 重粒子線照射による肺晩発障害機構の解明
- 11:50 - 12:00 12J281 松本謙一郎 重粒子(炭素)線の生物影響に対する抗酸化剤の影響
- 12:00 - 12:10 13J285 高井伸彦 重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明
- 12:10 - 12:20 12J185 野村大成 ヒトがん組織等移植SCIDマウスを用いた重粒子線治療の有効性・安全性の研究
- 12:20 - 12:30 下川、笠井 生物世話人より

12:30 - 14:00 昼休み、ポスターセッション

- 課題番号 164, 303-356 (座長：松本謙一郎)
- 14:00 - 14:10 11J164 吉田由香里 群馬大学重粒子線治療装置の前臨床生物実験における比較対照用基礎研究-重粒子線治療の生物学的考察のための基礎研究-
- 14:10 - 14:20 13J303 馬嶋秀行 ヒト神経細胞SK-N-SH細胞における重粒子線による酸化ストレス影響およびヒドロキシアパタイトに対する重粒子線の効果
- 14:20 - 14:30 13J308 西原昌宏 重粒子線照射による多年生植物の突然変異に関する研究
- 14:30 - 14:40 12J335 澤尻昌彦 重粒子線の骨代謝におよぼす影響
- 14:40 - 14:50 11J356 長谷川正俊 放射線抵抗性腫瘍細胞の生存と分化に対する重粒子線の影響

14:50 - 15:00 休憩

- 課題番号 361-375 (座長：小西輝明)
- 15:00 - 15:10 11J361 藤森 亮 次世代がん治療標的分子に対する粒子線の効果に関する研究
- 15:10 - 15:20 11J363 横堀伸一 微生物の重粒子線照射下での生存条件の検討
- 15:20 - 15:30 12J366 益谷美都子 DNA修復応答阻害剤の重粒子線及び低LET放射線に対する効果増強作用
- 15:30 - 15:40 12J368 劉 翠華 重粒子線における中皮腫細胞致死メカニズムおよび潜在的致死損傷修復のLETおよび加速核種依存性の検討

15:40 - 15:50	12J371	崔 星	消化器癌幹細胞に対する重粒子線照射による細胞生存とDNA修復への影響
15:50 - 16:00	13J375	中島菜花子	重粒子線によるDNA損傷応答を制御するエピジェネティクスの研究
16:30 - 17:30	総合講演：重粒子線治療の20年（鎌田正）、司会：福村明史		
17:30 - 18:00	ポスターセッション（4F）		
18:00 - 20:00	懇親会（2F）		

#### 4月22日(火)

課題番号 384-391, 157		(座長：藤田真由美)	
9:00 - 9:10	11J384	下村哲也	重イオンビーム照射による栄養ストレス耐性植物の作出と原因遺伝子の同定
9:10 - 9:20	12J389	二宮康晴	XRCC4に着目した重粒子線作用機序に関する研究
9:20 - 9:30	12J390	唐澤久美子	乳癌の炭素イオン線感受性に関する研究
9:30 - 9:40	12J391	若月 優	放射線抵抗性とバイスタンダー効果の関係
9:40 - 9:50	12J157	鵜澤玲子	粒子線分割照射による正常組織反応の研究
9:50 - 10:10	コーヒーブレイク		
課題番号 393-398, 186		(座長：平山亮一)	
10:10 - 10:20	12J393	松井亜子	各種重粒子線による酸素ラジカル経路細胞損傷とその防御・修復機構
10:20 - 10:30	12J394	平井崇久	がんの陽子線治療と重粒子線治療の生物効果の比較と増感剤の検討
10:30 - 10:40	12J395	藤澤 寛	相同組換修復に関与する修復タンパク質の挙動に関する研究
10:40 - 10:50	12J396	李 恵子	局所制御と転移抑制を目指した放射線との併用療法の検討
10:50 - 11:00	13J398	中山文明	FGF1シグナルの重粒子線感受性に関する研究
11:00 - 11:10	13J186	松本文彦	頭頸部癌におけるEGFR, IGF-1Rと重粒子線の関係の検討
11:10 - 11:20	休憩		
課題番号 405-472		(座長：小久保年章)	
11:20 - 11:30	13J405	中島菜花子	分子モデリングにより開発した新規相同組換修復阻害剤の重粒子線治療における増感効果の解析
11:30 - 11:40	13J424	伊藤 敦	高LET粒子線によるDNA酸化損傷生成の可視化
11:40 - 11:50	11J452	岡安隆一	重粒子線照射による細胞損傷応答とその応用
11:50 - 12:00	12J467	高橋昭久	重粒子線による生と死のシグナル制御機構の解明
12:00 - 12:10	12J468	平山亮一	重粒子線による有・低酸素環境下でのRBEならびにOER
12:10 - 12:20	12J472	清水喜久雄	重粒子線によるDNA損傷と突然変異誘発機構の解析
12:20 - 13:20	昼休み、ポスターセッション		
課題番号 487-499		(座長：下川卓志)	
13:20 - 13:30	12J487	井出 博	重粒子線が誘発するDNA-タンパク質クロスリンク損傷の除去動態
13:30 - 13:40	12J488	寺東宏明	重粒子線誘発クラスターDNA損傷の複雑性解析とその生物効果の解明
13:40 - 13:50	12J491	松本孔貴	分割照射の転移への影響

13:50 - 14:00	11J494	矢島浩彦	重粒子線によるDNA二本鎖切断に対する初期応答の分子生物学的解析
14:00 - 14:10	11J496	中島菜花子	重粒子線のトラック構造の広がりとお生物効果
14:10 - 14:20	12J499	松尾陽一郎	蛍光修飾オリゴヌクレオチドを用いた放射線による生体分子の損傷量評価手法に関する研究

ポスター発表 (4F房総)

13J187	TINGANELLI	Walter	Immune system-mediated radiation effect
13J301	MOELLER,	Ralf	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation (STARLIFE project)
13J302	MOELLER,	Ralf	Molecular characterization of different error-prone DNA repair pathways in heavy ion irradiated <i>Bacillus subtilis</i> spores: systematic studies of the temporal DNA repair cascade from germination to outgrowth (hiiSPORES)
13J306	WU, Honglu		mFISH and mBAND study of chromosome aberrations induced by high-LET radiation
13J307	KIM, Eun	Ho	Radiosensitization of Metformin in HCC to low and high LET radiation
13J309	KATO,	Takamitsu	Visualization of single strand break and double strand breaks along with heavy ion tracks
11J364	ZHANG,	Hong	Relationship between telomere length and radiosensitivity of human cancer cell lines induced by heavy ion irradiation
13J372	LI, Qiang		Autophagy contributes to sensitivity or resistance of tumor cells to high-LET radiations
11J376	松本英樹		重粒子線がん治療における低線量被ばくによる組織幹細胞の動態解明
11J379	鈴木雅雄		重粒子線分割照射における培養細胞の生物効果に関する研究
11J382	ZHOU,	Guangming	Evaluation of tumorigenic risk of highly energetic particles.
12J385	DURANTE,	Marco	Oxygen Enhancement Ratio of heavy ions in partial hypoxic conditions
12J386	XUE, Lian	(薛/蓮)	Mechanism of DNA damage and Mutation in Mammalian cells induced by Low Dose Heavy Ions
12J387	SHAO,	Chunlin	HZE particle irradiation-induced signals and its downstream cell responses
13J399	BAUMSTARK-	KHAN,	Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment
13J401	SIHVER,	Lembit	Radiation quality on sub-cellular level: correlation of physical characteristic of heavy ion beams with scavenger-controlled plasmid DNA damage
13J403	CHOI,	Eunae	Modeling the biological response including three "Rs", to fractionated carbon beam irradiation
13J404	ZHOU,	Libin	Characterization and Target-select Identification of Genomic Variations Induced by Heavy Ion Irradiation in Plants
13J406	STAAF,	Elina	Biological Effects of Dual Bragg Peak Carbon ion exposure

- 13J462 LE SECH, STUDY of CANCEROUS CELLS DEATH RATE -HeLa , U87-  
 Claude LOADED with HIGH-Z ATOMS -platinum and gold-  
 IRRADIATED with CARBON IONS
- 12J492 斎藤裕一郎 グリオーマ幹細胞の重粒子線DNA損傷応答
- 11J495 NICKOLOFF, Genetic Control of the DNA-repair Response to  
 Jac A. Photon and Hardron-particle Radiation
- 12J497 AUTSAVAPRO Intercellular Communication and Heavy Ions-induced  
 MPORN, Bystander Effects:Application of Nanotechnology in  
 Narongchai Cancer Therapy

- 原則として口頭発表とし、時間は1 課題あたり発表6分、討議4分を予定しています。
- ポスターは4月21日（月）11時00分から4月22日（火）14時00分の間、掲示してください。
- ポスター掲示板の大きさは横90cm、縦180cmです。画鋏等は会場に用意されています。

## 「H25年度HIMAC共同利用研究成果発表会プログラム（案）、物理・工学班」

日時： 2014年4月21日（月）9時50分～4月22日（火）16時40分

場所： ホテルポートプラザちば（JR京葉線千葉みなと駅前）、2Fルビー、4F房総

## 4月21日（月）

9:50 - 10:00

開会の挨拶

10:00 - 11:40	セッションA	治療I／照射装置、測定装置の開発 (座長：松藤成弘)	
13H028	白井敏之	がん治療用加速器の総合的研究	20分
11H284	高田義久	粒子線ブロードビーム照射法の高精度化と省力化の研究	20分
11H285	山谷泰賀	重粒子線照射野イメージングのためのOpenPET装置開発に関する研究	20分
13H177	河野俊之	核破碎反応により生成される陽電子崩壊核を利用した照射野確認システムに関する研究	10分
12H291	皿谷有一	粒子線CTのためのシリコンストリップ検出器の開発	10分
13H315	渡辺賢一	治療中線量オンラインモニタリングに向けた小型線量計の開発	10分
13H320	眞正浄光	熱蛍光板状線量計による重粒子線の線量と線質分布に関する研究	10分
13H319	ROSENFELD, Anatoly B	Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams	P

11:40 - 12:40

昼休み、ポスターセッション

12:40 - 13:50	セッションB	治療II／治療場の性質 (座長：高田義久)	
13H005	松藤成弘	重粒子線治療照射法に関する総合的研究	20分
12H060	CHEN, Zhiling	重粒子ビームの線質測定に関する研究	10分
13H111	齋藤 究	高エネルギー重荷電粒子に対する気体のW-値の系統的測定II	10分
12H158	佐竹佑介	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	10分
12H252	魚住裕介	生体元素からの中性子およびガンマ線生成断面積の測定	10分
12H303	梶本 剛	リッジフィルターで生成される2次中性子線のマイクロドシメトリ	10分

13:50 - 14:10

コーヒーブレイク

14:10 - 16:10	セッションC	加速器ビーム利用の新展開 (座長：梶本 剛)	
13H032	東 俊行	結晶場による多価重イオンのコヒーレント共鳴励起	20分
12H157	小林憲正	重粒子線照射による模擬宇宙環境下での有機物の生成とその変成	20分
11H238	久保謙哉	不安定核ビームを応用したインビーム・メスバウアー分光法による物質科学の研究	20分
		休憩	10分
12H045	松尾 崇	高電離重イオン衝撃による気体分子の電離過程の研究	10分
12H262	為ヶ井 強	粒子線照射を用いた鉄系超伝導体における臨界電流増強とギャップ関数の同定	10分
12H301	山田康洋	インビーム・メスバウアー分光法による孤立プローブ核の化学反応の研究	10分

12H302	小川達彦	Benchmark experiment of activation induced by high-energy heavy ions	10 分
13H321	増田公明	重イオンによるエアロゾル粒子生成効率	10 分
16:30 – 17:30	総合講演：重粒子線治療の20年（鎌田正）、司会：福村明史		
17:30 – 18:00	ポスターセッション（4F）		
18:00 – 20:00	懇親会（2F）		

#### 4月22日(火)

9:00 – 9:50	セッションD	宇宙観測の為の測定器 (座長：小平 聡)	
11H189	寺沢和洋	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答	20 分
12H095	水田栄一	半導体の放射線の影響に関する研究	10 分
12H295	川崎賀也	宇宙ステーション暴露部で使用する光検出器読出用集積回路の重粒子線による影響	10 分
12H308	郡司修一	小型衛星搭載用ガンマ線バースト偏光度検出器の性能評価	10 分
11H233	BURMEISTER, Soenke	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with active Instruments for Space Missions	P
11H248	PINSKY, Lawrence	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications	P
11H282	BERGER, Thomas	Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosemeter (EuCPAD) for Astronauts	P
12H299	ZEITLIN, Cary J.	Beam Tests of the Cosmic Ray Telescope for the Effects of Radiation (CRaTER)	P
13H322	HIRN, Attila	On-ground calibration of the 3-dimensional silicon detector space dosimetry telescope TRITEL with energetic heavy ions	P
9:50 – 10:10	コーヒーブレイク		
10:10 – 11:40	セッションE	様々な検出器の開発 (座長：大島明博)	
12H212	久下謙一	銀塩感光材料を用いた飛跡像の蛍光標識化による微細飛跡検出システムの開発	10 分
12H264	塔 隆志	重イオンに対する無機シンチレーターの応答特性	10 分
13H270	小平 聡	重イオン照射によるCR-39における局所放射線損傷メカニズムの研究	10 分
11H286	小平 聡	CR-39を用いた高エネルギー荷電粒子が人体内中に生成する短飛程二次粒子の線量寄与の研究	10 分
12H298	東 明男	二次電子放出材質の研究	10 分
12H309	柳田（宮本）由香	銀活性リン酸塩ガラスのLET依存性	10 分
13H313	齋藤 究	重荷電粒子に対する希ガスシンチレーションの蛍光効率とエネルギー分解能に関する研究	10 分
13H325	塔 隆志	赤外線照射による無機シンチレータの放射線損傷からの回復の研究	10 分

13H326	PY0, Jeonghyun	Calibration of prototype TEPC and personal dosimeter designed for International Space Station application	10 分
13H323	NASCIMENTO , Luana de	Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :C in hadron beams	P
11:40 – 12:40 昼休み、ポスターセッション			
12:40 – 14:20 セッションF 粒子線の化学作用 (座長：勝村庸介)			
11H138	山内知也	固体飛跡検出器中に形成される重イオントラックの構造	20 分
11H281	藤枝美菜	重粒子線による水分解：気体生成物のオンライン収率測定	20 分
11H287	廣木章博	重粒子線治療用天然高分子ゲル線量計の開発	20 分
13H186	大島明博	重イオンビームのエネルギー付与特性を利用したナノ空間制御材料の創製	10 分
13H180	中川清子	重イオン照射によりメタノール中に生成するラジカル量の研究	10 分
12H297	前山拓哉	LET依存性のないゲル線量計の開発	10 分
13H324	越水正典	重粒子線照射によるリチウムイオン電池材料におけるイオン伝導チャンネルの形成	10 分
14:20 – 14:30 休憩			
14:30 – 16:40 セッションG 原子核の研究と検出器開発 (座長：高田栄一)			
11H244	小林俊雄	重RIビーム粒子識別用検出器のビーム試験	20 分
13H026	松多健策	偏極不安定核ビームによる核モーメント及び固体物性	10 分
12H093	福田光順	重粒子線による核反応断面積の研究	10 分
休憩			
11H290	三原基嗣	物性プローブとしての高偏極不安定核ビーム生成法の開発	20 分
12H296	小沢 顕	RIビーム飛行時間検出器の開発	10 分
12H307	大田晋輔	アクティブ標的による重陽子非弾性散乱の研究	10 分
12H312	西村太樹	重粒子線による超許容ベータ崩壊の研究	10 分
13H318	小沢 顕	固体水素標的を用いた、陽子ドリップライン近傍核生成法の開発	10 分
13H314	SANTAMARIA, Clementine	Performance measurement of MINOS	10 分
12H105	武智誠次	放射線による音響信号の形成とその伝播機構	10 分

・講演時間は、

10分の場合→講演7分＋質疑応答3分

20分の場合→講演15分＋質疑応答5分

P →ポスター発表

・ポスターは、原則として、

4月21日（月）11時00分から4月22日（火）14時00分の間、掲示して下さい。

・ポスター掲示板の大きさは横90cm、縦180cmです。画鋏等は会場に用意されています。

平成 25 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

氏名	所属略称	氏名	所属略称
秋山 (張) 秋		小沢 顕	筑波大学 数理物質科学
梅	京都大学 理	鬼塚 昌彦	純真学園大学 保健医療
東 俊行	理化学研究所	小原 麻希	放医研 次世代重粒子
	群馬大学	及川 剛	ヨシザワ LA (株)
安藤 興一	重粒子線医学研究センター	笠井 清美	放医研 人材育成センター
安藤 裕	放医研 病院長	梶本 剛	広島大学 工
安納 章夫	大成建設 (株)	勝村 庸介	東京大学 工
飯泉 直也	筑波大学 数理物質科学	鎌田 正	放医研重粒子医科学センター
石川 隆昭	筑波大学 医	上林 将人	京都薬科大学
	群馬大学	唐澤 久美子	放医研 病院
磯野 真由	重粒子線医学研究センター	川崎 健夫	新潟大学 理
井出 博	広島大学 理	川崎 賀也	理化学研究所
伊藤 敦	東海大学 工	川嶋 元	放医研 研究基盤技術
井原 大輔	東邦大学	北村 尚	放医研 研究基盤技術
今井 高志	放医研 先端粒子線生物	久下 謙一	千葉大学 融合科学
今井 礼子	放医研 病院	久保 謙哉	国際基督教大学 理
今城 裕介	(株) アドフューテック	久保山 智司	JAXA
岩田 公平	放医研重粒子医科学センター	熊田 雅之	前 放医研
上坂 友洋	理化学研究所	熊田 由美	Feynman Corp.
上田 文博			Clementine,
上野 恵美	放医研 先端粒子線生物		Santamaria
ウォーレン圭		郡司 修一	CEA, IRFU
子	放医研 研究基盤技術		山形大学 理
魚住 裕介	九州大学 工		Gerelchuluu
鶴澤 玲子	放医研 次世代重粒子	n, Ariungerel	筑波大学 人間総合科学
後田 藤太	東海大学 工	小池 幸子	放医研 次世代重粒子
内田 洵喜	筑波大学 理工	小泉 雅彦	大阪大学 医
遠藤 暁	広島大学 工	河野 俊之	東京工業大学 総合理工
大久保翔太郎	筑波大学 理工	小久保 年章	放医研 研究基盤技術
大島 明博	大阪大学 産業科学研究所	越水 正典	東北大学 工
大島 良隆	イーソリューションズ	小平 聡	放医研 研究基盤技術
大田 晋輔	東京大学 理	小藤 昌志	放医研 放医研 病院
大野 浩孝	ヨシザワ LA(株)	小長井 啓	イーソリューションズ
大橋 靖也	放医研 病院	小西 輝明	放医研 研究基盤技術
岡村 正愛	キリン (株)	古場 裕介	放医研 次世代重粒子
岡安 隆一	放医研 リスク低減化	小林 克己	前 KEK
小川 達彦	日本原子力研究開発機構	小林 憲正	横浜国立大学 工
小川 幸大	放医研 先端粒子線生物	小林 俊雄	東北大学 理
		近藤 夏子	京都大学 原子炉実験所
		崔 星	放医研 次世代重粒子



平成 25 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

齋藤 究	KEK	田代 聡	広島大学 原爆放射線医
齋藤 正好	千葉大学 医	田中 隆宏	(独) 産業技術総合研究所
齋藤 勇一	日本原子力研究開発機構	為ヶ井 強	東京大学 工
早乙女 直也	放医研 次世代重粒子	丹正 亮平	放医研 次世代重粒子
坂本 幸雄	放医研 物理工学	Zhiling, Chen	放医研 国際重粒子
坂本 慶充	放医研 先端粒子線生物	張 維珊	首都大学東京
櫻井 良憲	京都大学 原子炉実験所	坪井 康次	筑波大学 医
埴 隆志	名古屋大学太陽地球環境研	寺沢 和洋	慶應義塾大学 医
佐々木 武仁	前 東京医科歯科大学	寺東 宏明	佐賀大学総合分析実験セ
佐々木 伸大	岩手生物工学研究センター	土居 惇一	筑波大学 数理物質科学
佐瀬 太一	放医研 AEC	桃原 幸子	放医研 病院
佐竹 佑介	放医研 次世代重粒子	中川 清子	都立産業技術研究センター
佐藤 克俊	放医研 先端粒子線生物	中島 菜花子	放医研 国際重粒子
佐藤 眞二	放医研 物理工学	永田 裕規	筑波大学 理工
皿谷 有一	放医研 次世代重粒子	中西 郁夫	放医研 先端粒子線生物
澤尻 昌彦	広島大学 医歯薬学総合	中野 隆史	群馬大学 医
柴田 裕実	大阪大学 産業科研	中村 美月	放医研重粒子医科学センター
清水 喜久雄	大阪大学 RI センター	中村 ゆかり	放医研 物理工学
下川 卓志	放医研 先端粒子線生物	中山 文明	放医研 先端粒子線生物
下河内 隆文	(株) 竹中工務店	西原 昌宏	岩手生物工学研究センター
下山 哲也	宇都宮大学 農	西村 太樹	東京理科大学 理工
聶 華	桜華健康 (株)	西山 恭平	大成建設 (株)
白井 敏之	放医研 次世代重粒子	二宮 康晴	放医研 リスク低減化
鈴木 久美子	放医研 AEC	野田 耕司	放医研 物理工学
鈴木 伸司	放医研 次世代重粒子	野村 大成	医薬基盤研究所
須田 利美	東北大学電子光理学研究セ	長谷川 正俊	奈良県立医科大学放射線腫瘍
砂田 成章	東京大学工学系研究科	濱野 毅	放医研 国際重粒子
関根 絵美子	放医研 国際重粒子	原 明	(株) アドフューテック
高井 伸彦	長崎国際大学 薬	東 明男	兵庫県立粒子線医療センター
高田 栄一	放医研 物理工学	樋口 徹也	群馬大学 医
高田 義久	筑波大学 数理物質科学	Pyo,	
高橋 昭久	群馬大学 先端科学	Jeonghyun	KASI
高橋 篤史	早稲田大学	平井 崇久	順天堂大学 放射線医
高橋 朋子	放医研 病院	平川 博一	放医研 リスク低減化
高橋 伸明	住友重機械工業(株)	平山 亮一	放医研 次世代重粒子
高橋 渉	東京大学医学部附属病院	廣木 章博	日本原子力研究開発機構
田口 光正	日本原子力研究機構	福田 茂一	放医研 物理工学
田口 勇希	セイコーイージーアンドジー	福田 光順	大阪大学 理
武智 誠次	大阪市立大学 工	福村 明史	放医研 放射線治療品質管理

平成 25 年度 HIMAC 共同利用研究成果発表会出席者名簿

藤枝 美菜	東京大学 工	八木橋 貴之	中央医療技術専門学校
藤澤 寛	東京大学 工	矢島 浩彦	放医研 国際重粒子
藤田 真由美	放医研 先端粒子線生物	柳田 (宮本)	
藤森 亮	放医研 リスク低減化	由香	株式会社 千代田テクノロ
古澤 佳也	放医研 研究基盤技術	山内 知也	神戸大学 海事科学
本多 庸郎	応用光研工業(株)	山口 明則	クリアパルス (株)
馬 立秋	放医研 先端粒子線生物	山口 秀徳	筑波大学 数理物質科学
前山 拓哉	理化学研究所	山下 真一	東京大学 工
正岡 綾	放医研 リスク低減化	山田 康洋	東京理科大学 理
馬嶋 秀行	鹿児島大学 医歯学総合	山中 宏青	セイコーイージーアンドジー
増田 公明	名古屋大学太陽地球環境研	山本 直敬	放医研 病院
益谷 美都子	国立がん研究センター研究所	山谷 泰賀	放医研 先端生体計測
増永 慎一郎	京都大学 原子炉実験所	横堀 伸一	東京薬科大学 生命科学
松井 亜子	京都大学 理	吉川 京燦	放医研 病院
松尾 崇	神奈川工科大学 創造工学		群馬大学
松尾 陽一郎	福井大学 国際原子力工学	吉田 由香里	重粒子線医学研究センター
松多 健策	大阪大学 理	米内 俊祐	放医研 物理工学
松原 礼明	放医研 次世代重粒子	李 恵子	放医研 次世代重粒子
松藤 成弘	放医研 次世代重粒子	李 佳蓉	千葉大学 医
松本 謙一郎	放医研 先端粒子線生物	劉 翠華	放医研 リスク低減化
松本 文彦	国立がん研究センター	若月 優	放医研 病院
松本 孔貴	放医研 次世代重粒子	和氣 司	千葉大学
松山 知樹	理化学研究所	鷲尾 方一	早稲田大学 理工
丸橋 晃	京都大学 原子炉実験所	渡辺 賢一	名古屋大学 工
丸山 美紀	(株) 東芝		
三木 健太郎	放医研 次世代重粒子		
水田 栄一	JAXA		
水谷 昌平	筑波大学 数理物質科学		
皆巳 和賢	大阪大学 医		
三原 基嗣	大阪大学 理		
宮武 宇也	KEK		
宮地 孝	千葉工業大学		
村上 健	放医研 国際重粒子		
村田 裕彦	住友重機械工業(株)		
村松 正幸	放医研 物理工学		
村山 千恵子	東海大学 医		
本林 透	理化学研究所		
森田 隆	大阪市立大学 医		
森宮 救			



