



NIRS-M-289
HIMAC-144

平成 27 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

2015 Annual Report of the
Research Project with Heavy Ions
at NIRS-HIMAC

2016 年 9 月
September, 2016

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

巻頭言

本書は、平成27年度に HIMAC を用いて実施された研究課題の共同利用研究成果をまとめた報告書です。採択された研究課題は、便宜的に治療・診断班 6 課題、生物班 70 課題、物理・工学班 57 課題に分けられ、平成 27 年度に合計 133 課題が実施されています。

治療・診断班では、治療結果の解析、治療方法や診断方法の開発研究など、生物班では細胞やマウスなどを対象にした治療効果の増強を目指した重粒子線治療研究や宇宙環境生物影響、さらに植物育種研究など、物理・工学班では装置の開発や物理・加速器工学の開発研究などが実施されました。これらの課題には、前年度から引き続いて行われている継続研究に加えて、新たに平成 27 年度から採択された新規の研究課題がおよそ半数含まれています。応募課題の採択にあたっては、その独創性、有用性、計画の妥当性、必要性、研究継続に関して研究成果などの評価によって審査が行われています。研究目的達成のためのマシンタイムは年間約 5000 時間程度が費やされ、そのための加速器運転や安定したビームの供給、円滑な研究実施のための人的及び物的な支援体制が整えられていることも、HIMAC 共同利用研究の大きな特徴です。

平成 27 年度の共同利用研究員総数は 639 名で、このうち外国人研究員数が 142 名（22%）で、外国からの応募研究課題が多いのもこの共同利用研究で特筆すべきことです。昨年（2015 年）8 月には、HIMAC20 周年記念研究成果が刊行されましたが、そこでも記載されているように最近の HIMAC 重粒子線治療研究の研究成果の進歩は国際的にも大変注目され、この報告書からも HIMAC を利用した眼を見張るような成果が国際的な学術雑誌に報告されていることが読み取れると思います。

このような素晴らしい研究成果は、研究に従事されている研究者の日常的な努力の賜物で、そのご努力に改めて敬意を表したいと思います。また、研究支援に関与する放医研の関係者、課題採択・評価部会委員の方々のご努力にも敬意と感謝の意を表します。

HIMAC 共同利用研究が今後益々発展し、重粒子線研究の国際的センターとして機能し続けることを切に念願しています。

HIMAC 共同利用運営委員会

課題採択評価部会員

東京医科歯科大学名誉教授 佐々木武仁

2015年度重粒子線がん治療装置(HIMAC)運転状況

Operation of HIMAC in 2015

加速器エンジニアリング(AEC)

川島 祐洋、近藤 貴律

Abstract

The operation time of HIMAC during FY 2015 totaled 5772 hours. The upper and lower rings supplied the beams to the users for 4339hours and 3982hours respectively. The unscheduled breakdown was 19 hours in total.

2015 年度の HIMAC の運転状況は以下のとおりである。2015 年度入射器および主加速器運転状況を図 1 に、2015 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 5772 時間で、シンクロトロンへの供給は 6064 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 855 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 4339 時間、

下シンクロトロン 3982 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+垂直コース(下 HEBT)1393 時間、垂直コース(上 HEBT)344 時間となっている。下 HEBT の実験利用は 2369 時間、上 HEBT の実験利用は 1599 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 1460 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。

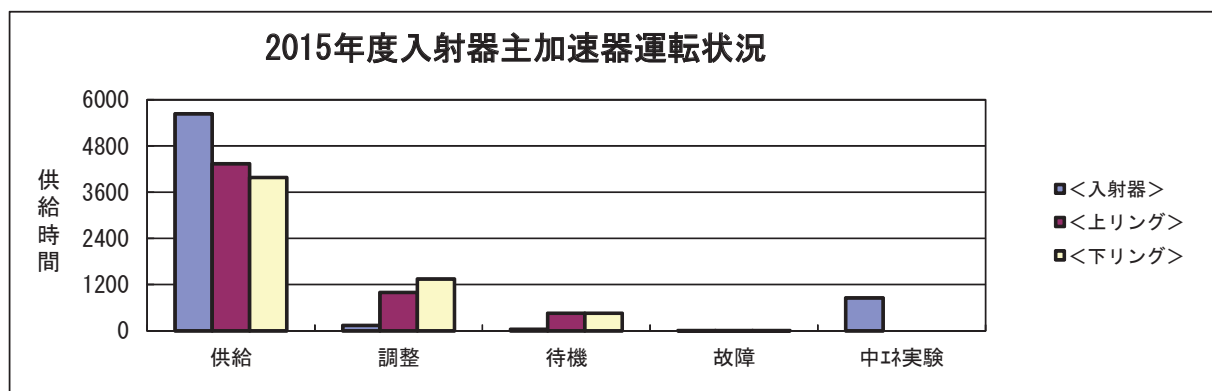


図 1. HIMAC の入射器および主加速器運転状況。「中エネ実験」に関しては、タイムシェアリング運転により主加速器供給中に供給を行っている関係で別途集計している。

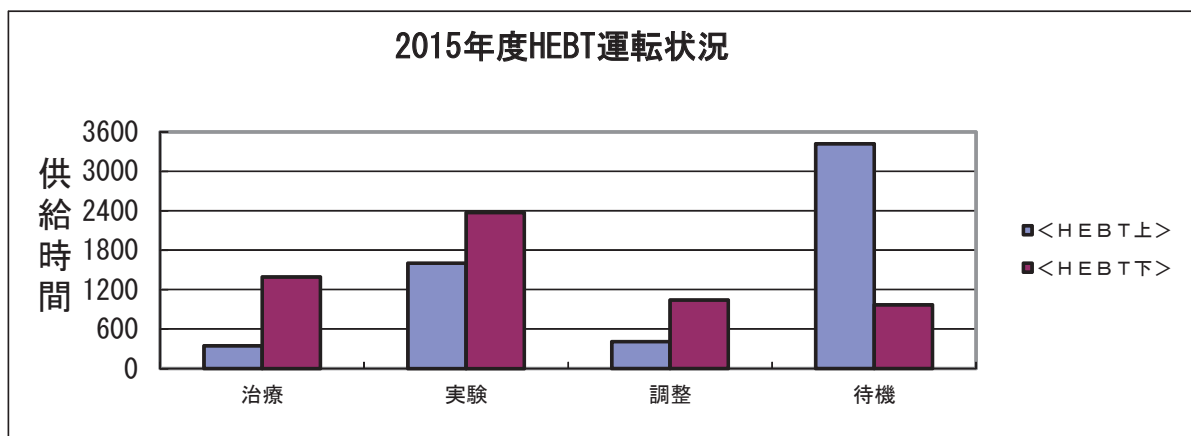


図 2. 高エネルギービーム輸送系 (HEBT) の運転状況

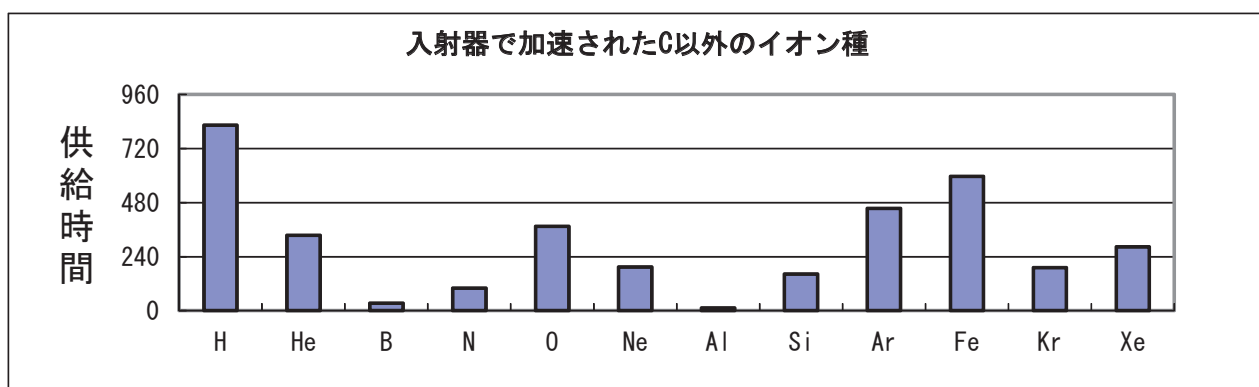


図 3. 入射器で加速されたC以外のイオン種

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 19 時間であり、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 9692 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 6130 時間(63.2%)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。

装置老朽化への対策という点では、2014 年度に大幅な更新が行われ、入射系では制御系、AMP のトランジスタ化、主加速器 (上リング)・HEBT 系では主要電源の更新が完了し、新棟でのスキャン照射への対応を行ってきた。2015 年度、主加速器系では既に上リングで稼働を開始してい

る新 RF 制御系を下リングへ導入、保守性の確保及び、多段エネルギー対応の準備が進められた。

HIMAC は稼働後 20 年を経過しており、ハード面では加速器全体を通して更新が必要な範囲が広いが、これまでの機能維持のメンテナンスから、今後求められる運転方案を見越した仕様検討・更にランニングコストの低減を踏まえた機器更新を行う時期に来ていると考える。

小型入射器では、これまでの実験ビーム供給実績から、治療での運用を目標に改善・調査に取り組んできたが、2016 年度からの保険診療に伴う医療機器申請範囲外となり、新棟治療のバックアップからは外れる事となった。当面は ABC 室供給及び、実験供給対応の機器となるが、普及型のベースである HIMAC 小型入射器として、調査結果の他施設への展開も踏まえ、安定稼働へ向けての改善を継続していく。

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)

2015 (H27) 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 FY2015
近藤貴律^A、濱野毅^B、村上健^B

Abstract

Proposals of 133 were accepted in FY2015 at HIMAC. The beam time of 4831 hours was supplied to the project. Scientific papers and proceedings from 50 to 60 were published every year in these 10 years. More than 630 researchers, including 142 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27年度(2015年度)までの実施課題数の推移である。1997年位からは120～160課題で推移している。平成27年度(2015年度)に実施された課題は133課題であった。

HIMAC 共同利用研究では、採択やマシントime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いる研究も複数ある。

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

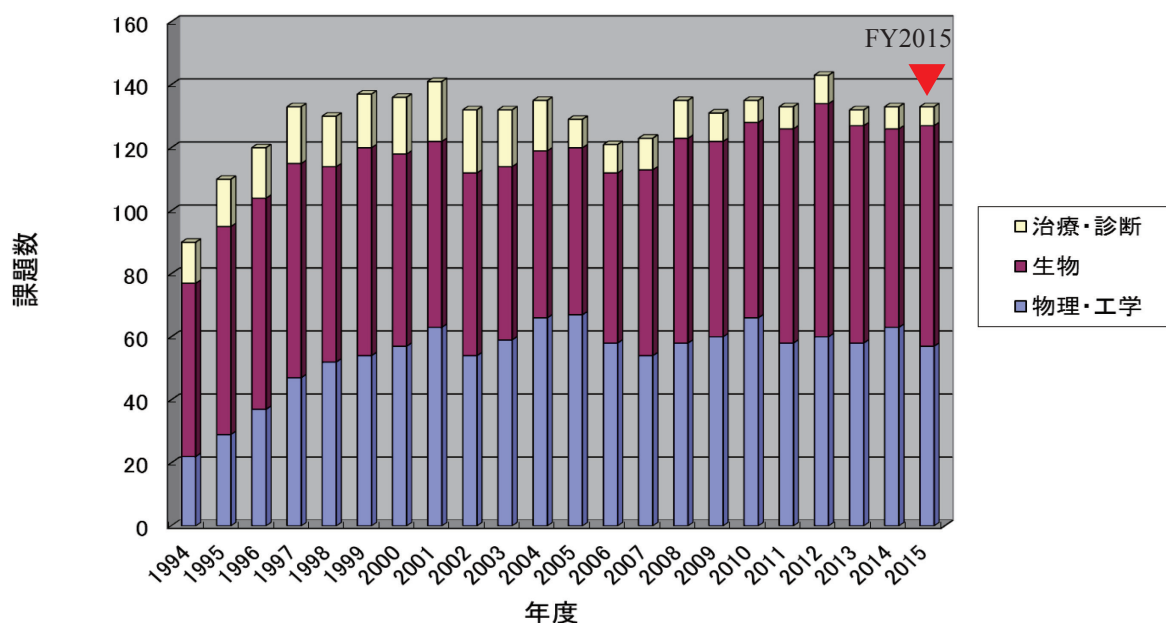


図1. HIMAC 共同利用研究課題数

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. マシンタイム

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で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 27 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 4831 時間であった。この他に治療照射のために 3195 時間強（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（2011 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 年度のマシンタイムが前年、後年に比べて減少しているのは、そのためである。

平成 27 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 760 時間、物理・工学関係で約 4070 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付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。

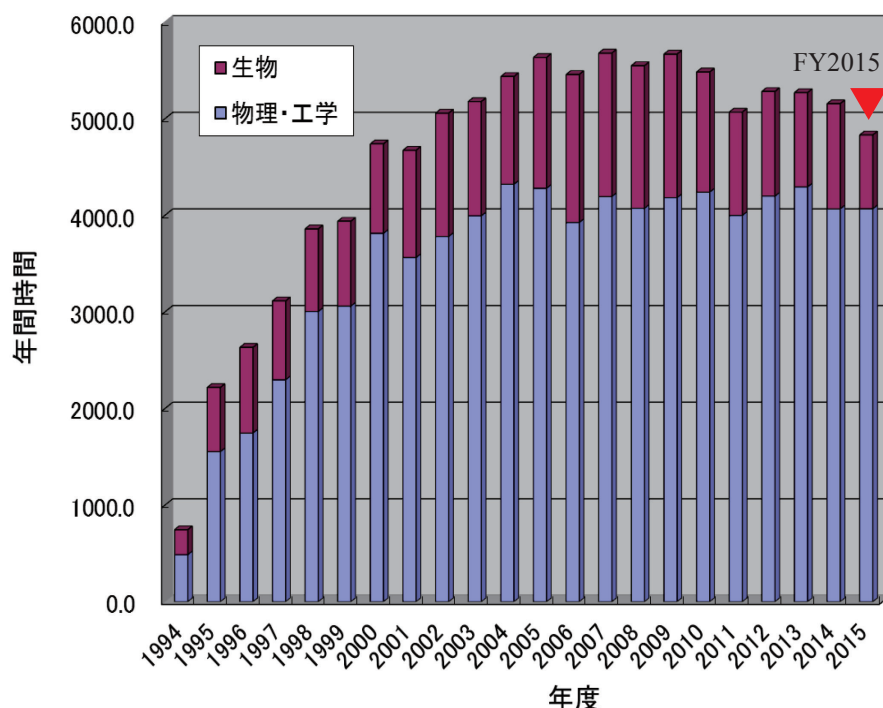


図 2. HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

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に、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 27 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 63 篇、プロシーディングス 25 篇、口頭発表 309 篇、その他 86 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 27 年度は博士論文が 9 編、修士論文が 30 編、また 4 年生の卒業研究に HIMAC の実験が利用された例が 34 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果たしている事が分かる。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 27 年度分とそれ以前の分が混在している。

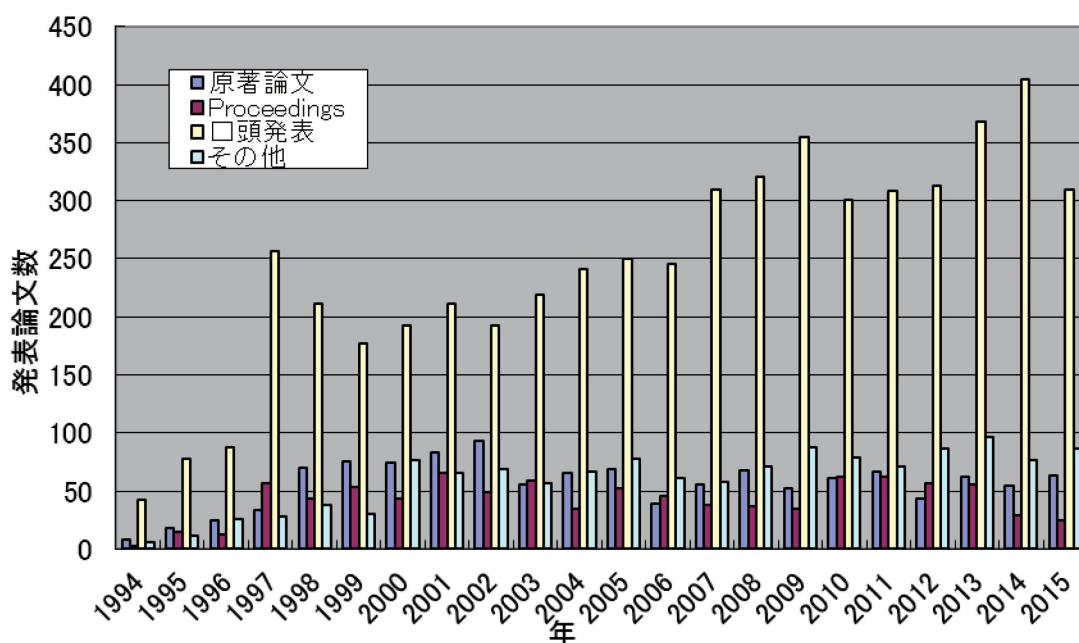


図 3. HIMAC 共同利用研究成果

4. 参加研究者数

平成 27 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 639 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 27 年度は若干減少気味であるが、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 142 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 25

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

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。

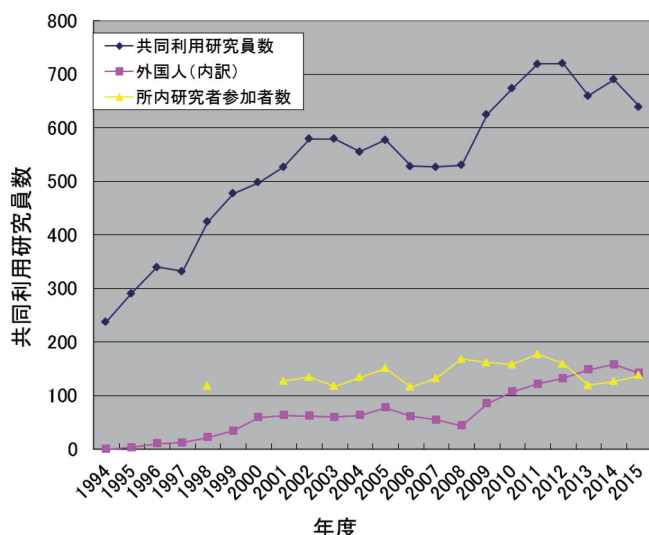


図 4. HIMAC 共同利用研究参加者数

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、NIM モジュールの購入および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、装置の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、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。

機器整備の一環として、生物実験関係では、利用設備の老朽化対策として安全キャビネット、クリーンベンチ、冷凍庫、超低温フリーザー、製氷機、乾熱滅菌器、オートクレーブ、電子天秤、細胞培養用容器照射用ホルダー（T75 用）の更新を実施した。また、遠心機に使用している備品の購入も実施した。

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。また、従来から使用されているピペットマンや電子天秤などの機器に加え、昨年度購入した Gallios Flow Cytometer および Incell Analyzer の点検や修理および校正の対応も実施している。

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。

A AEC

B 放医研加速器工学部

目次

治療・診断班 Clinical Study and Diagnosis

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 Changes in pulmonary function after single-fraction carbon-ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer	3
14L092	宮本忠昭	悪性中皮腫 (M P M) に対する炭素線治療のフィジビリティスタディ	5
14L094	大橋靖也	頭頸部原発悪性黒色腫における 11C-Methionine PET 集積指標 SUVpeak、TNR、SUVmax の統計的比較	8
15L096	磯崎由佳	膵臓癌に対する重粒子線治療の個別化に向けた新規バイオマーカーとしての血清 microRNA の探索 Serum microRNA expression profile: Investigation of prognostic biomarker for locally advanced pancreatic cancer after carbon ion radiation therapy	10
15L097	長谷部充彦	子宮頸癌における 62Cu-ATSM-PET と 11C-Methionine - PET の診断能に関する統計的解析 Comparison of the diagnosability of 62Cu-ATSM-PET and 11C-Methionine-PET in the cervical cancer	12
15L098	桃原幸子	FDG-PET/CT を用いた肺癌重粒子線治療患者の治療効果判定および晩期像の有用性 Accuracy of FDG-PET/CT at delayed phase in predicting the efficacy of heavy-particle therapy on primary non-small-cell lung cancer	14

生物班 Biology

15J101	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	19
15J102	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 - 乳癌細胞の感受性と浸潤能への影響 -	22
15J103	崔 星	重粒子治療適応拡大に向けた薬物併用療法の基礎的研究 Basic Research for Combination Chemotherapy to Expand Heavy-Ion Radiotherapy Indication	24
15J104	VARES, Guillaume	Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy	27
15J105	SHAO, Chunlin	Role of stem cells in radio-response of tumor cells toward high-LET particles and the involvement of mitochondria and endoplasmic reticulum	28
15J106	LACOMBE, Sandrine	Effect of nanoparticles combined with hadrons (NanoHadron)	30
15J109	中島菜花子	次世代重粒子治療に資する重粒子線生物効果評価法の高度化 The examination of a High-Throughput method for evaluate RBE of a 3-D culture model	33
15J110	宇都義浩	5- アミノレブリン酸の重粒子線増感による抗腫瘍作用の評価 Radiosensitizing Effect of 5-Aminolevulinic Acid with Carbon Ion Beam against Mouse Mammary Breast Tumor Cell	35

13J132	小泉雅彦	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	37
14J164	吉田由香里	重粒子線至適分割照射法開発の為の基礎研究 Basic research for the establishment of the optimal fraction strategy in carbon-ion radiotherapy	39
14J175	馬立秋	マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と免疫応答の研究 Research of Carbon-Ion Irradiation and Immune response in a Mouse Model	41
14J178	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機序解明 Molecular mechanisms of altered invasiveness in irradiated-cancer cells	43
15J183	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 modeltumor model	45
15J185	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	47
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	49
14J191	長谷川正俊	神経系腫瘍幹細胞を標的とした重粒子線治療の有効性の検討 Effect of Heavy Ion Beams on Neural Cancer Stem Cells	51
14J192	若月優	LET の異なる炭素イオン線と抗癌剤併用時の増感効果の解明 LET-dependent synergistic effect by combination treatment between carbon-ion irradiation and cisplatin in cervical cancer cells.	53
15J196	LAN, Keng-Li	Carbon Ion Irradiated GM-CSF-Secreting Cancer Cell Vaccine	55
15J197	ZHOU, Guangming	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects.	57
15J198	藤井義大	がんの原発巣と転移巣の細胞の重粒子線に対する感受性の違い	59
15J199	砂田成章	効率的な細胞老化促進によるがん抑制法の基礎研究 Promotion of cellular senescence as an effective cancer treatment	61
14J265	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	63
14J277	松山知樹	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	65
14J278	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	67
15J281	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	69
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 Effects on the microvessel density and astrocytic activation after local brain irradiation with carbon ions.	71

14J286	田中薫	成体マウスにおいて重粒子線によって誘導された適応応答の機構研究 Mechanism Study on Heavy-ion-irradiation-induced Adaptive Response in Mice	73
14J287	吉岡公一郎	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発 ―重粒子線が交感神経過 増生と不整脈発生に及ぼす影響の検討― Investigation about the effect of targeted heavy ion irradiation for the nerve sprouting and arrhythmogenesis	75
14J288	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される組織のレドックス状態変化の画像解析 Analysis of Radiation Induced Alteration of Tissue Redox Status Using MR Redox Imaging	78
14J289	有村源一郎	重粒子線による有用天敵種作出に向けた基盤研究 Generation of advanced natural enemies based on the heavy ion irradiation	80
14J290	今岡達彦	重粒子線によるラット乳がん誘発の被ばく時年齢依存性メカニズム Mechanism of the age dependence of heavy ion-induced rat mammary carcinogenesis	82
15J292	柿沼志津子	放射線感受性マウスにおける重粒子線発がんの被ばく時年齢依存性 The carcinogenic effect of radiosensitivity mouse after exposure to heavy ions	84
15J293	鵜澤玲子	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	86
15J294	川野光子	重粒子線組織障害に対する FGF 防護効果に関する研究 Protective effects of FGFs on tissue injury by C-ion irradiation	88
13J301	MOELLER, Ralf	Intercomparison study of astrobiological model systems in their response to major components of the galactic cosmic radiation	90
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	92
13J307	KIM, Eun Ho	Radiosensitization of Metformin to low and high LET radiation	94
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 Study on the effect of the heavy ion irradiation to perennial plants with NRIS-HIMAC	96
14J313	LIU, Qiang	Study on functions of the DNA damage response factors in the cellular response to heavy ion beams	98
15J314	KATO, Takamitsu	重粒子線による一本鎖切断と二本鎖切断の可視化 Potentially lethal damage repair in G2 phase after high LET radiation exposure	100
15J315	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化に関する基礎研究 Basic research for tumor oxygenation by heavy-ions	102
15J316	LI, Qiang	Study on the function of Caspase-9 in the lethal effect of mitotic catastrophe induced by heavy ion radiation	104
15J317	中村麻子	Tempol による重粒子放射線に対する放射線防護剤効果の検討 Assessment of radioprotective effect of antioxidant Tempol against Heavy Ion-beams	106

15J335	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	108
14J363	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	110
13J372	Li, Qiang	High-LET radiation-induced mitophagy and mitochondrial apoptosis in breast cancer cells	112
14J376	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	114
14J379	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 (2) 異なる核種のイオンビーム分割照射効果と Elkind 修復を加味した細胞致死効果のモデル化 Cell-killing effect and gene mutation on human normal/tumor cells by the split dose irradiations with different heavy-ion species (2)	116
15J386	XUE, Lian	Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling	118
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	120
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	122
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	124
14J408	高橋昭久	がん幹細胞を標的とした重粒子線と NHEJ 修復阻害剤併用による抗腫瘍効果 The control mechanisms of cellular survival and death signals by heavy-ions	126
14J409	HONG, Mei	Effects of carbon ion on expression of organic anion transporting polypeptides	128
15J410	MOELLER, Ralf	Visualization of the DNA strand break repair by non-homologous end joining and homologous recombination in low and high LET irradiated <i>Bacillus subtilis</i> spores	130
15J412	斎藤裕一朗	DNA 二重鎖切断修復活性の飽和に対する線量および LET の影響 Dose effects of radiations on the repair pathway choice for DNA double strand breaks	132
15J413	余語克紀	炭素線による DNA 損傷に対するアミノ酸の防護効果と作用機序解明 Protective effect of amino acids on DNA damage induced by carbon ion irradiation	134
15J414	鹿園直哉	重粒子線による DNA 損傷形態に関する研究 Study of DNA Damage Characterization Induced by Heavy Ion Beam	136
15J415	STAAF, Elina	Structure and repair of clustered DNA damage after heavy ion exposure	138
15J416	SIHVER, Lembit	Fragmentation of plasmid DNA induced by heavy ions	140
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	142

14J452	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	144
13J462	LE SECH, Claude	Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts and irradiated by fast atomic ions	146
15J468	平山亮一	重粒子線の線質が及ぼす大気下ならびに低酸素環境下での生物効果 Influence of radiation quality on biological effect under oxic and hypoxic conditions	148
15J472	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.	150
15J487	井出博	重粒子線による DNA- タンパク質クロスリンク損傷の誘発と除去動態 Induction of DNA-Protein Cross-Links by Accelerated Heavy Ion Beams and Their Repair	152
15J488	寺東宏明	重粒子線誘発クラスター DNA 損傷の特異性とその生物学的プロセスの解析 Analysis for Character of Clustered DNA Damage and its Biological Process Produced by Heavy Ion Beams	154
14J494	矢島浩彦	重粒子線に誘発される DNA 損傷応答の分子細胞生物学的解析 DNA damage responses induced by heavy ion beams in human cells	156
15J499	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	158
15J501	下川卓志	育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究 Optimization for ion beam breeding	160
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	165
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	167
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	169
15H045	大野由美子	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	172
15H060	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	174
15H093	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	176
15H095	新藤浩之	半導体の放射線の影響に関する研究 Study of radiation effects on semiconductor devices	178
14H138	山内知也	高分子系飛跡検出器の応答特性を表す化学的クライテリオンの確立 Chemical criterion for the response of polymeric nuclear track detectors	180

15H157	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	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
14H189	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
15H212	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
14H233	BURMEISTER, Soenke	Intercomparison and Verification of Active Dosimeters for Space	194
14H238	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
14H248	PINSKY, Lawrence	Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications	198
15H252	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	200
15H262	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	202
14H281	山下真一	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 High-Energy Heavy Ions; Yield Measurements of Gaseous Products by Online Analysis	204
14H282	BERGER, Thomas	Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosimeter (EuCPAD) for Astronauts	206
14H284	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	208

14H285	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	210
14H286	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	212
14H287	田口光正	多糖類ゲルによる重粒子線治療用ポリマーゲル線量計の開発 Development of Polymer Gel Dosimeters based on Polysaccharide Gel for Radiation Therapy with Heavy Ion Beams	214
14H290	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	216
15H291	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	218
15H296	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	220
15H297	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	222
15H301	小林義男	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	224
15H302	小川 達彦	フラグメント生成反応断面積の角度・エネルギー依存性測定 Measurement of angle and energy dependence of fragment production cross-sections	226
15H307	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	228
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	230
13H319	ROSENFELD, Anatoly	In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility	232
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	234
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	236
13H322	Hirn, A.	On-ground calibration of the 3-dimensional silicon detector space dosimetry telescope TRITEL with energetic heavy ions	238
13H323	NASCIMENTO, Luana	Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of Al ₂ O ₃ :C in hadron beams.	240
13H326	LEE, Jaejin	Calibration of TEPC designed for measurement of space radiation	243

14H327	村石浩	Heavy ion CT imaging for large objects using scintillation screen - EMCCD camera 増感紙－ EMCCD カメラを用いた重粒子線 CT による大型被写体の撮影	245
14H330	梶本剛	PID-TEPC を用いたマイクロドシメトリによる陽子線 RBE の評価 Evaluation of proton RBE by microdosimetry using PID-TEPC	247
14H332	松藤成弘	重粒子ドシメトリーにおける線質依存性トラック構造モデルを用いた評価に関する研究 Modeling of recombination characteristics in heavy-ion dosimetry with a track structure model (3)	249
14H335	田中隆宏	熱量計測を基にした治療用重粒子線の吸収線量の絶対評価 Calorimetric evaluation of absorbed dose in heavy ion beams	251
14H337	石野宏和	宇宙背景放射偏光測定科学衛星実験で使用する部材の放射線耐性の研究 Study on the radiation tolerance of the materials used for a scientific satellite to measure the polarization of the cosmic microwave background.	253
14H340	中川公一	重粒子線照射で生ずるスクロースラジカルの ESR イメージングによる画像解析 Investigation of Heavy-Ion Induced Sucrose Radical Analyzed by ESR imaging	255
15H341	藤原健	シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究 Development of Scintillating Glass GEM detector for high resolution dosimetry system for carbon beam therapy	257
15H342	REICHERT, Sebastian Benedikt	Development of the (p,2p) setup for the first determination of fission barriers on unstable nuclei	259
15H343	松原礼明	重粒子線に特化した生体内用マイクロ線量計開発 Development of in-vivo dosimeter specialized for heavy-ion particle therapy	261
15H344	BENTON, Eric	Ground Testing of Space Bubble Detectors Charged Particles and High Energy Neutrons	263
15H346	武智誠次	PZT 検出器の放射線測定への応用 Application of Piezoelectric PZT Detector to Radiation Measurement	265
15H347	松本謙一郎	重粒子線による水溶液中のヒドロキシルラジカル生成密度の測定 Measurement of Density of Hydroxyl Radical Generation in Aqueous Solution Induced by Heavy Ions Beam at NIRS-HIMAC	267
15H348	幸村孝由	宇宙 X 線観測用 CCD 素子と SOI 素子の放射線耐性評価 Evaluation for the radiation resistance of X-ray CCD and SOI space use	269
15H349	青木茂樹	原子核乾板による核種電荷測定のための校正データの収集 Calibration test for identification of charged-particle with nuclear emulsion	271
15H350	執行信寛	重粒子入射フラグメント生成二重微分断面積の測定 Measurement of fragment production double differential cross sections for heavy ion incidence	273

15H351	武智麻耶	原子核物理と応用物理のための重イオン反応断面積測定 Measurements of Reaction Cross Sections for Applied Physics and Nuclear Physics	275
15H352	牧野高紘	ワイドバンドギャップ半導体の単一イオン誘起破壊現象に関する研究 Single Event Destructive Effect on SiC Devices	277
15H353	寺沢和洋	超小型アクティブ宇宙放射線線量計の開発と遮へい効果の実測 Development of a compact-size active dosimeter in space and measurement of shielding effect	279

治療・診断班

Clinical study and Diagnosis

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

(13L090)

高橋 渉¹、中嶋美緒¹、山本直敬¹

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

¹ 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

Forty patients treated between 2008 and 2012 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) $[-8.4\% \pm 11.9\% (p < 0.01)]$ and the FEV1 per unit of forced vital capacity (FEV1/FVC)

$[-8.9\% \pm 11.7\% (p < 0.01)]$ 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) など由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

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期肺癌症例のうち、呼吸機能検査が適切に行われ追加治療がなされていない40症例を対象とし解析した。

処方線量の中央値は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。

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), 肺拡散能 diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO) などの変化を解析した。

治療後2年時点での肺機能は、治療直前と比較してFEV1、1秒率 (FEV1/FVC) でそれぞれ 中央値 $-8.4\% \pm 11.9\%$ 、 $-8.9\% \pm 11.7\%$ (共に $p < 0.01$) 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り、既に報告されている分割照射での軽微な肺機能低下と同等であった。

3. 今年度の研究内容

呼吸機能変化の予測因子についても統計的に解析し、46GyE以上の処方線量がリスクとあることがわかった。

4. 今年度の研究成果と解析結果

2016年4月にイタリア(トリノ)で開催される欧州放射線腫瘍学会 (ESTRO) に Poster として採択された。

また、英語論文での国際誌への投稿も近日中に行う予定である。

悪性中皮腫（MPM）に対する炭素線治療のフィジビリティスタディ（14L092）

宮本 忠昭¹⁾、山本 直敬²⁾、中島 美緒²⁾、軽部 雅嵩²⁾、兼松 伸幸²⁾、松藤 成広²⁾、
稲庭 拓²⁾、松原 礼明²⁾、鎌田 正²⁾、柴山 晃一²⁾、安川 朋久³⁾、東山 聖彦⁴⁾、
中野 孝司⁵⁾、岡部 和倫⁶⁾、広島 健三⁷⁾、高橋 渉⁸⁾、中山 優子⁹⁾、伊予田 明¹⁰⁾
吉川 京燦¹¹⁾

Abstract

The purpose of this study is to perform the feasibility study to plan the clinical protocol of radical carbon ion radiotherapy (CIRT) for malignant pleural mesothelioma (MPM).

We need careful targeting techniques in CIRT for MPM: a dose delivery of the carbon beams to the entire pleura of hemithorax like an egg-shell. The study on the recurrent sites after surgical treatment revealed that it was frequently observed at the upper retrosternal area, the back and lateral chest area at costphrenic angles, the moving mediastinum near cardia, esophagus and diaphragm and the chest wall injured by thoracoscopy. On targeting the pleural space with a tumor mass, a special care should be taken to the axial and/or laterally spreading directions according to these clinical information.

The clinical study of CIRT for lung cancer also revealed that acute lung damage after CIRT was found to decrease about 1/10 compared with the conventional X-ray RT(XRT). A simulation study was performed using DVH (dose volume histogram) analysis and the dose-distribution map for CIRT for MPM on PET-CT images. On the previous feasibility study where the volume receiving more than 20 GyE (V20) for the of lung of hemi-thorax was required to be less than 50% considered to be safe with XRT, the only stage I1a of MPM was demonstrated to be applicable for CIRT. The clinical trials for lung cancer showed that acute lung damage of CIRT was about at 1/10 level by XRT. By changing V30 instead of V20 from 60% to 40%, applicability of CIRT may possibly be extended to treat an

advanced stages of MPM case such as I-T1b,II and more without decreasing local control.

研究の目的とバックグラウンド

当研究の目的は、悪性中皮腫(MPM malignant 臨床プロトコール策定に資することである。当課題研究の2年目に当たる。

MPMに対する根治放射線療法は、片側全胸膜・胸隔照射が基本である。この照射は、内部の肺を除いて片肺の広い、薄い卵殻様の外殻を標的とするため対応できる照射システムと優れた技術が必要である。この点、従来のブロードビーム方式では応じきれない。しかし、現在、スキャンニング照射法、高速呼吸同期法、回転ガントリー照射を併せた新照射システムの導入によりこの障壁をクリアする可能性が出てきた。また、線量分割法は、MPMの病型の特徴に対応して、諸種の分割法による多様な病型肺癌へのCIRTの経験から68.4GyE/12回/3週の分割照射法(片側胸膜には39.9GyE/7回)を採用した。

研究は、まれで診療経験の乏しいMPMに対し、所外の分担研究者の協力の下に病態・診断・治療の現状を放射線(重粒子線)治療の視点から見直して整理した。また、改めて関連する重粒子線の所内の基礎研究のデータを拾い上げて再評価した。

MPMに対する炭素線治療の適応を明らかにするために治療直前に放医研で撮影したMPM症例のPET-CT画像を用いて新治療システムの下での炭素線治療を想定して線量分布を作製しDVH解析を行い腫瘍(腫瘍塊と胸膜)の治癒と肺など周辺正常諸組織の傷害につ

いて調べ遂行可能性を検討した（フィージビリティスタディ）。

初年度と2年度の研究成果・内容・成果

1) MPM の CIRT のための診断に大切なことは？

①MPM の確定診断は、組織診断が確定の基本である。しかし、そのための胸腔鏡による生検操作は、病勢を促進し、病期を進行させるといわれている。fish法を用いて P16 染色体の欠損を証明し確定する細胞診による診断をより重視すべきである。また、②手術材料を入手できない放射線療法では、基本的に治療前に T1a, T1b, II の病期の区別が出来ない。また、T3 における胸壁（内胸筋膜）浸潤、心嚢膜浸潤の診断は困難であり、画像診断では上皮型と肉腫型は区別できない。要するに治療前に現行の画像診断では、正確な病型、病期は診断できないので重粒子線治療のための新たな適応病期、病型を決める必要がある。

2) 炭素線治療によるMPMの標的設定 (targeting) には、手術 (EPP と P/D) 後の再発部位について知見が重要である。①大阪成人病センターの多数の手術症例の解析と文献考察から高い再発部位は、胸骨裏面（から対側の健側肺）、傍脊椎部、肋横角部（から腹腔）、縦隔（心臓、食道、横隔膜近傍）（から肺門・縦隔リンパ節）、胸腔鏡時の胸水ドレーン部位（から全胸膜）はであること明らかにされた。壁側胸膜からの再発は、側方向へ spreading して胸膜空に、深部方向へ浸潤して 胸内筋膜から胸郭に、心嚢膜・臓側胸膜へ播種し肺内に浸潤すると思われる。しかし、②このような再発は術後照射により減少することが報告されている。特に IMRT の併用の場合、放射線治療の傷害低減効果とともに再発防止が有効であると報告されている。

3) 放医研の基礎研究は、当研究に幸運を齎すだろうか。

①ヒト培養 MPM と NSCLC 細胞に対する炭素線照射の生存率曲線の比較より前者が後者より炭素線に 15% も高感受性であることが示された。その分だけ肺の線量を削減させることができる。胸膜への炭素線約 40Gy は、15% 減の 35GyE で同じ抗腫瘍を得ることができる。同様に V20 も V30 の値も変わるであろ

う（H26 年報告）。

②炭素線は DNA に対する間接作用は X 線の 3 分の 1 とされる。傷害は線維化が主なもので照射野内に限局する。一方、X 線は肺臓炎が主体で照射野外に広がり場合によっては対側肺までも及ぶ。一般に、放射線障害の DRF（線量規制因子）は、肺線維症よりも肺炎とされる。

4) 放医研の肺癌の治療の経験から炭素線の肺障害の特徴が整理された。炭素線の DRF は、X 線と異なり肺臓炎でなく肺線維症である。これはマウスによる基礎研究の結果と矛盾しない。①I 期肺癌の治療照射の場合、グレード 3 以上の急性肺傷害の発生頻度を比較すると X 線対炭素線は、10 対 1 である。

②腫瘍形成性の肺門部肺癌の炭素線治療の場合、肺門部では肺野以外に太い気管支も含まれる。Virtual bronchoscopy 下での精密照射法が開発された結果、肺門部の炭素線障害は末梢肺の傷害と差はない。

③進行肺癌における炭素線の肺傷害は、DVH が大幅な拡大したにも拘らず小さな DVH の I 期肺癌と肺障害の頻度と同じであった。照射容積の変化は大きな肺傷害因子にはならなかった。

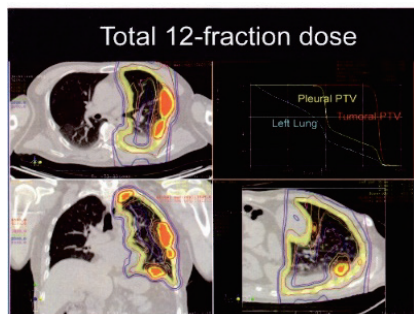
④活動性の肺線維症は危険な放射線肺傷害を起こし易い。線維症合併の肺癌の炭素線治療後の急性憎悪の誘発頻度は X 線の 10 分の 1 である。このように炭素炭素線の線の肺傷害は、肺臓炎が少なく、線維症が主体であり照射野の外側に拡大することはない。このことは、臨床で証明された事実に基づいている。炭素線による肺傷害の事前評価ではこの点を考慮することが大切である。

5) 線量分布と DVH 解析によるフィージビリティ研究により適応病期を決める。初年度、炭素線は病期 I a 期に限定されるたが、病 II, III 期まで適応を広げるための工夫はないのか。

初年度の I 期 (T1a) 症例に対して、腫瘍（根治線量: 64.8GyE）と胸膜 (39.9GyE) の治癒を第 1 とし、X 線照射時の安全量 (V20) を求めた。結果、70% を超えて危険、一方。安全量を 50% に設定した場合、胸膜の根治量は 80% に低下するので再発のリスクが高くなり。目標の根治が犠牲になる可能性が高い。班会議の討議の結果、適応は病期 Ia (IMIG 分類) のみとされた。「H26 年報告」。

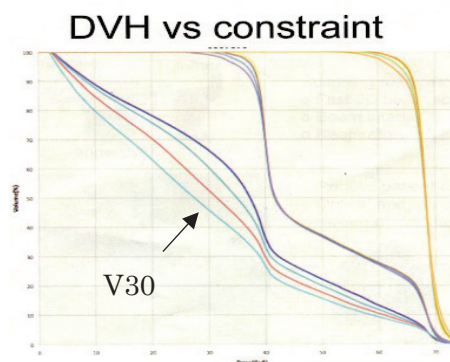
今期（2 年度）は、明らかな Ib 或いは II 期の MPM を対象とした。腫瘍は画像上、左胸壁、横隔膜、心嚢膜、上縦隔に見られる。胸膜に加えて 4 部位の腫瘍に線量は増えている（図 1 a）。

図 1 a
MPM II 期



標的設定、線量分布を工夫して肺線量を調整して線量分布を求めた。腫瘍と胸膜の標的線量容積が 95%以下に減らない範囲で、V20, V30, V40 の肺容量が曲線として DVH（図 1b）上に示されている。これを見ると **V30** 当たりが変動の幅（65%から 45%に範囲）が大きく最も線量制限が効き易いことが判った。

図 1b
DVH
V30-40-60
GyE



一方、既存の研究から炭素線 31—39GyE/12F が照射されると、半数の人の照射野に線維化が生ずると予測される（表 1）。

表 1 分割線量別肺反応

分割回数	早期		遅発期	
	D ₁₀	D ₅₀	D ₁₀	D ₅₀
1fx	10.60247	17.97705	1fx	9.934682 16.14872
2fx	13.28608	23.41813	2fx	12.07962 20.452
4fx	15.99027	29.58015	4fx	14.04808 24.93122
6fx	17.45231	33.32252	6fx	15.02435 27.43025
9fx	18.75168	36.99167	9fx	15.83715 29.70839
12fx	19.55281	39.4645	12fx	16.31177 31.14452

単位:GyE

例えばその線量で V30 が肺の 50%を占める照射法例えばその線量で治療された場合は、その半数の人の照射野に肺線維化が生ずる。DVH による放射線肺傷害の予測法は、全肺の機能の低下が起こる急性肺反応（肺臓炎）の場合は、V20, V30 などを目安にするのに役立つが、傷害が局所に留まる線維化のような晩期の肺傷害には不適であろう。この場合は、術後の肺機能の評価法の方が適切である。肺の手術の場合、この程度の呼吸機能の損失はよく起こり臨床的に問題とならない。健側肺に影響が少ない炭素線照射の場合、DVH 法は臨床的肺傷害の予測には役に立ちそうもない。参考程度に考えておいた方がよさそうである。

6）炭素線治療の有効性を、IMRT と比べてみよう。
現行の集学的治療（tri-modality）では、EPP 後に IMRT を併用による局所再発抑制は従来の RT より有効とされている。陽子線の併用はこれを凌駕するという。炭素線はさらに有効であろう。IMRT 併用の最大のリスク ARDS である。健側肺の照射、心臓、肝臓の照射の影響も大きいと思われる。周術期で IMRT に代わりに炭素線を用いることは、今年度の線量分布と DVH 解析研究からより有効であろうと容易に判断できる。3 年度も引き続き継続する。

7）どのような臨床プロトコールを組むか

① 75 歳以下の EPP 適応例は、IMRT に代わり炭素線（IPRT）で行う、2—3 割相当。②75 歳以上、あるいは合併症で手術非適応の症例は、進行例（明らかな III, 肉腫型、IV）を除き炭素線単独あるいは化学療法併用とともに根治対象とする。③従来、化学療法あるいは緩和療法のための対象の中から明らかな局所療法のメリットが予測される例。

以上、3 年度はプロトコール作成を以上の 3 つに対象を分けて討議することになる。

- 1) 千葉県勤労者医療協会（勤医協）、2) 放射線射学総合研究所（放医研）
- 3) 千葉労災病院、4) 大阪成人病センター、5) 兵庫医科大学、6) 山口宇部医療センター、7) 東京女子医大八千代医療センター、8) 東京大学、9) 神奈川県がんセンター、10) 邦大学医学部、11) 東京ベイ先端医療・幕張クリニック

(14L094)

大橋 靖也^{a)}、吉川 京燦^{a)}、桃原 幸子^{a)}、長谷部 充彦^{a)}、谷本 克之^{a)}、
張 明榮^{a)}、小藤昌志^{a)}、佐賀 恒夫^{a)}、神立 進^{a)}、鎌田 正^{a)}

S. Ohashi^{a)}, K. Yoshikawa^{a)}, S. Toubaru^{a)}, M. Hasebe^{a)}, H. Ishikawa^{a)}, K. Tanimoto^{a)},
M. Zhang^{a)}, M. Kotou^{a)}, T. Saga^{a)}, S. Kandatsu^{a)}, T. Kamada^{a)}

Abstract:

Purpose:

SUVmax, the value of the single voxel with the maximum intensity, avoids inter-observer differences, but a major drawback of SUVmax is its susceptibility to noise in the data. TNR, tumor to normal tissue ratio, is a simple but relatively stable uptake index that 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. SUVpeak defined as the largest possible mean value of a 1cm^3 spherical VOI positioned within a tumor removed inter-observer variation, and the susceptibility to noise is reduced. We compared the diagnostic power of TNR with SUV-based indexes obtained from methionine PET/CT for assessment of head and neck malignant melanoma.

Materials and Methods:

A total of 40 patients (17 males, 23 females; mean age $69\text{y} \pm 9.8\text{y}$). All patients were followed more than 2 years after treatment.

We calculated TNR with reference of mean normal muscle ROI in para-spinal column.

We compared the usefulness of SUVmax, TNR and SUVpeak using Kaplan-Meier method.

We evaluated diagnostic indexes (sensitivity, specificity, accuracy) using SUVmax, TNR and SUVpeak.

Result:

Cutoff values for each MET uptake indexes were defined by ROC analysis.

All indexes was statistically significant index on the

treatment outcome by Kaplan-Meier analysis.

Sensitivity, specificity and accuracy calculated using each metabolic indexes were as follows: SUVmax 76.9%, 70.4%, 72.5%; TNR 69.2%, 74.1%, 72.5%; SUVpeak 66.7%, 76.5%, 73.1%, respectively.

Conclusions:

All indexes was statistically significant index on the treatment outcome by Kaplan-Meier analysis.

今年度の研究成果

本研究所に現行の PET/CT 装置が導入された 2006 年 6 月から 2011 年 12 月までの間に重粒子線治療目的に来院した頭頸部悪性黒色腫症例で東芝メディカル製 Aquiduo および SIEMENS 製 Biograph16 で、 ^{11}C -methionine 検査 (PET/CT) を施行した症例で最低 2 年以上の経過観察を行った症例のうち初診時に遠隔転移を認めなかった 40 症例 (男性 17 症例、女性 23 症例、 $69\text{歳} \pm 9.8$) を対象とした。

解析方法 :

PET 評価は以下のものを用いた

- 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 1cm^3 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 TNRpeak : SUVpeak と正常組織平均との比

これらの各 PET 評価指標を用いて以下の評価を行った。

- MET-PET による各指標の集積の差の検定 (non-paired T-test)
- ROC 解析にて Cutoff 値を算出し単変量解析 (Kaplan-Meier 法)を行い、生命予後について比較検討を行う。

解析結果

^{11}C -methionine 投与量は $19.5 \pm 1.6 \text{ mCi}$ 、観察期間は 48 ヶ月 ± 28.7 であった。

MET-PET の各指標の集積の差の検定では SUVmax と TNR、SUVpeak の間には有意な差を認めなかった。

ROC 解析により各指標の Cutoff 値を以下のように決定した。

	Cutoff
SUVmax	6.0
TNR	5.0
SUVpeak	5.8

単変量解析(Kaplan-Meier 法)の結果は SUVmax、TNR、SUVpeak のいずれにおいても生命予後において有意な差を認めた。

	SUVmax	TNR	SUVpeak
SUVmax		$p < 0.01$	$p < 0.01$
TNR			$p < 0.01$
SUVpeak			

考察と結論：

今回の結果からは SUVmax、TNR、SUVpeak の各指標の結果に差を認めることが出来なかった。そこで、前回頸部リンパ節転移の検討の時に用いた感度、特異度、正診率を求めて各指標の間に差を認めないかを追加検討した。結果は以下の通りで、残念ながらこちらでも大きな差を認めることが出来なかった。

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
SUVmax	76.9%	70.4%	72.5%
TNR	69.2%	74.1%	72.5%
SUVpeak	66.7%	76.5%	73.1%

今回の結果からは頭頸部原発悪性黒色腫の生命予後の予測診断においては SUVmax、TNR、SUVpeak に大きな差を認めることが出来なかった。

同部の診断においては簡便な SUVmax が有用であることが推定された。

今後は転移、再発の予測についても追加検討する必要があると思われる。

a) 放射線医学総合研究所 重粒子センター医科学病院

.....

膵臓癌に対する重粒子線治療の個別化に向けた
新規バイオマーカーとしての血清 microRNA の探索

Serum microRNA expression profile:

Investigation of prognostic biomarker for locally advanced pancreatic cancer after carbon ion radiation therapy.
(15L096)

磯崎由佳、山田滋、斎藤俊行

Y. Isozaki, S. Yamada and T. Saito

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most lethal cancers, and it is the fourth leading cause of death from cancer in Japan. It was revealed that carbon ion radiation therapy (C-ion RT) combined with systemic therapy using gemcitabine results in better local control and survival for locally advanced pancreatic cancer. On the other hand, several articles reported that miRNAs circulate in a cell-free form in the blood and demonstrated the diagnostic and prognostic utility of circulating miRNA in cancer patients. The correlation between expression levels of serum miRNAs and prognosis for pancreatic cancer patients after C-ion RT is still unclear. In this study, we investigated whether the concentration of serum miRNAs could be used as prognostic biomarkers for locally advanced pancreatic cancer by comparing between the patients that assumed to be progressive disease and to be stable disease after C-ion RT. Patients were eligible for this study if they had never received other treatments including chemotherapy. Twenty eight patients were entered into the study.

1. 研究の目的とバックグラウンド

膵癌は、罹患率と死亡率が近接し、その死亡率が極めて高いことから予後不良な悪性腫瘍として認識されてきた。診断された時点で切除可能な症例は4割程度に過ぎず、切除症例の5年生存率が10-20%と未だ消化器癌の中で最も治療成績が悪い癌である。現在当施設で実施もしくは終了した臨床試験では、「局所進行膵癌に対する重粒子線単独試験」の局所制御率は1年87%、「重粒子線+GEM併用試験」の1年生存率は71%、2年66%と良好な結果が得られている。しかし、化学療法の有害事象は無視できるものではなく、線量増加につれて正常組織への障害も増加するため、更なる成績向上のため個別化治療に向けた治療効果予測マーカーが有用と考えられる。

エピジェネティクスは、DNA一次配列変化と独立した事象による遺伝子発現制御であるが、

近年この一環として microRNA (以下 miRNA) が注目されている。miRNA は 21~23 塩基程度からなる短鎖 RNA で、mRNA のように直接タンパク質をコードしないが、遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしている。この miRNA の発現パターンが癌を含む種々の疾患で変化することが報告されている。臨床病理学的事項と関連する miRNA も数多く報告されており、各種癌の診断、予後予測、化学療法感受性や抵抗性の各種バイオマーカーとしても有望視されている。中でも、体内循環している細胞外 miRNA (血清 miRNA) は、低侵襲的に採取可能なバイオマーカーとして大きく期待されている。近年報告が活発となっている (Takeshita N, Hoshino I, Isozaki Y. et al. Br J Cancer. 2013)。国外の報告では、GEM による化学療法を受けた切除不能進行膵癌患者の血清中 miR-21 発現量と予後が有意に相関し、miR-21 導入後 GEM によるアポトーシスが抑制されることが *in vitro* にて示され、血清 miR-21 発現量は切除不能進行膵癌の GEM 感受性のバロメーターになる可能性が示唆された (Wang P. et al. Mol Oncol. 2013)。また、microRNA は放射線感受性にも関係していることが報告されている。最近の報告では、膵臓腺管癌細胞株において、miR-21 が細胞周期や DNA 修復、アポトーシス、低酸素状態等に関わることで放射線抵抗性に貢献しており、逆に miR-23b は、細胞の自食作用を阻害し放射線感受性を高めることが示された (Liu J. et al. Tumour Biol. 2014, Wang P. et al. Gastroenterology. 2013)。このように、miR-21, miR-23b 等の miRNAs は将来的に各種癌の放射線感受性・抵抗性のバイオマーカー、さらには放射線治療補助ツールとして有用である可能性が示唆された。

今研究では、膵臓癌重粒子線治療効果予測の指標となり得る新規バイオマーカーを同定し、

具体的には、治療線量の選択や化学療法併用の選択等の個別化治療計画に役立てたいと考える。

2. 今年度の研究内容

化学療法施行歴のない膵癌重粒子線治療前の患者の血清を採集する。膵癌重粒子線治療後6か月の FDG-PET、CT 所見による効果判定で、局所制御効果および全身治療効果で **Progression Disease (PD)** を認めた症例群と PD を認めなかった群に分け、各群5名以上確認できたところで、同患者間の治療前血清 **microRNA** 発現の網羅的解析を行う。その結果より局所制御効果 PD 群と非 PD 群間、全身治療効果 PD 群と非 PD 群間で比較し、有意に発現変動を認める **miRNA** を抽出する。検索ツールを用いてこれまでの報告・文献等からマイクロアレイで同定された局所制御・全身治療効果予測 **miRNA** の機能を推測するとともに、**miRNA** のターゲットを検索ソフト (Target Scan 等) によって予測する。同定された候補 **miRNA** の治療前血清 50 例より得られた total RNA 中の **miRNA** 発現と臨床病理学的特徴を比較し、新規腫瘍マーカーと成り得る候補 **miRNA** をさらに選別する。

3. 今年度の研究成果と解析結果

現在までに 28 検体の重粒子線治療前膵癌患者の血清を採集した。

治療6か月後の FDG-PET 所見、造影 CT 所見にて治療効果判定を行った。局所制御効果および全身治療効果で PD となった群5症例、SDを保つ群5症例を抽出した。現在上記2群間の **miRNA** 発現プロファイリングをマイクロアレイで解析中である。

検体番号	効果判定	
	局所	全身
1	SD	PD
2	PD	SD
3	評価不能	評価不能
4	PD	PD
5	SD	SD
6	評価不能	評価不能
7	SD	SD
8	評価不能	評価不能
9	評価不能	評価不能
10	SD	SD
11	PD	SD
12	SD	SD
13	SD	PD
14	PD	PD
15	PD	PD
16	SD	SD
17	評価不能	評価不能
18	SD	SD
19	PD	SD
20	評価不能	評価不能
21	PD	SD
22	SD	SD
23	治療後6か月以内	
24		
25		
26		
27		
28		

(参考文献)

Takeshita N, Hoshino I, Isozaki Y. et al. Br J Cancer. 2013

Wang P. et al. Mol Oncol. 2013

Liu J. et al. Tumour Biol. 2014, Wang P. et al. Gastroenterology. 2013

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

子宮頸癌における ^{62}Cu -ATSM-PET と ^{11}C -Methionine-PET の診断能に関する統計的解析

Comparison of the diagnosability of ^{62}Cu -ATSM-PET and ^{11}C -Methionine-PET in the cervical cancer

(15L097)

長谷部充彦^{1, 2)}、吉川京燦²⁾、大橋靖也²⁾、桃原幸子²⁾、田村克己²⁾、谷本克之²⁾、張明栄³⁾、若月 優²⁾、唐澤久美子²⁾、佐賀恒夫³⁾、鎌田 正²⁾

Mitsuhiko Hasebe²⁾, Kyosan Yoshikawa²⁾, Seiya Ohashi²⁾, Sachiko Tobaru²⁾, Katsumi Tamura²⁾, Katsuyuki Tanimoto²⁾, Ming-rong Zhang²⁾, Masaru Wakatsuki²⁾, Kumiko Karasawa²⁾, Tsuneo Saga³⁾, Tadashi Kamada²⁾

Abstract

Purpose

To determine if Cu-62 labeled diacetyl-bis (N (4)-methylthiosemicarbazone); (Cu-62-ATSM) imaging of tumor hypoxia is associated with C-11-methionine imaging of amino acid metabolism in cervical cancer.

Methods

PET/CT was performed in seventeen patients with cervical cancer for evaluation of both tumor hypoxia using Cu-62-ATSM (ATSM) and amino acid metabolism using C-11-Methionine (MET). Histologically confirmed nine squamous cell carcinoma, five adenocarcinoma, two adenosquamous carcinoma, and melanoma were enrolled in this study. All PET/CT studies were underwent before carbon ion radiotherapy (CIRT). Tumor ATSM uptake and MET uptake were measured with the semi-quantitative tumor to normal tissue ratio (TNR). The tumor TNR and result of prognosis were entered into Kaplan-Meier analysis on histology to histology basis. We determined Cut-off point using ROC analysis.

Results

The ATSM-TNR after CIRT were significantly related to patients prognosis ($p=0.0344$). The MET-TNR after CIRT were significantly related to patients recurrence and metastasis rate ($p=0.0007$, $p=0.0496$). No statistically significant relationship was observed between TNR before CIRT and survival rate. No statistically significant relationship was observed between tumor uptake change after CIRT and survival rate.

Conclusions

ATSM uptake and MET uptake were a successful predictor of survival in patients with cervical cancer treated by CIRT.

1. 研究の目的とバックグラウンド

女性の全悪性腫瘍中、乳癌、結腸癌、胃癌、肺癌について5番目の罹患率であり、検診の普及などによって1980年代以降は減少傾向を示していた。しかし、近年、罹患数が増加傾向を示している。子宮頸癌の発症にはHPV16や18と関連性があるといわれている。放医研では治療効果判定の1つにMethionine (MET)や

低酸素に特異的に集積すると言われている⁶²CuATSMがPETに用いられている。今回、我々は、当院を受診し、治療前後にMET-PET及び⁶²CuATSM-PETを施行し得た両者の集積について比較した。

2. 本年度の研究成果

対象症例は2007年4月以降に当院に受診し重粒子線治療(CIRT)を行った子宮頸癌症例のうち、¹¹C-MET-PET (MET)と⁶²Cu-ATSM-PET (ATSM)を施行し得た症例17名とした。年齢40～74歳(平均60.4歳)であった。組織型は、扁平上皮癌9例、腺癌5例、腺・扁平上皮癌2症例、悪性黒色腫1例であった。17症例が重粒子線治療を施行した。集積評価は半定量的指標(TNR:腫瘍正常組織比)を用いて行った。最適なCutoff値の設定にはROC解析を行い、予後評価にはKaplan-Meier法(2群の比較にはLog rank検定を使用)を用いた。

結果:

CIRT前では扁平上皮癌と非扁平上皮癌との間にATSM-TNRとMET-TNRに有意な差を認めた(ともに扁平上皮癌で高い)。しかし、CIRT後では扁平上皮癌と非扁平上皮癌との間にATSM-TNRとMET-TNRに有意な関係を認めなかった。

TNRを用いて予後・局所再発・遠隔転移についての検討ではCIRT前のATSM-TNRやMET-TNRの2つの指標と上記3つの項目との間に有意な関係を認めなかった。CIRT後のATSM-TNRと予後の検討では最適なCut-off値をROC解析を用いて1.9とし、この値で2群に分けた。曲線下面積(AUC)は0.781で診断精度は中等度であり、Kaplan-Meier法ではTNR高値群が低値群と比べて優位に予後不良であった($p=0.0344$)。CIRT後と局所再発・遠隔転移との間に有意な関係を認めなかった。

CIRT後のMET-TNRと局所再発・遠隔転

移に有意な関係を認めた(TNRとp値はそれぞれ4.8 $p=0.0007$, 3.4 $p=0.0496$)。CIRT後のMET-TNRと予後には有意な関係を認めなかった。

まとめ

ATSM-TNRとMET-TNRはCIRT治療時の予後予測因子としての可能性が考えられた。

¹⁾ 鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科学講座

²⁾ 放医研 重粒子医科学センター

³⁾ 放医研 分子イメージングセンター

FDG-PET/CTを用いた肺癌重粒子線治療患者の 治療効果判定および晩期像の有用性

Accuracy of FDG-PET/CT at delayed phase in predicting the efficacy of heavy-particle therapy on primary non-small-cell lung cancer (15L098)

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

Background:

Carbon ion radiotherapy (CIRT) has been introduced in our institute, and we have treated lung cancer using carbon ion beam. We performed ¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG) PET/CT for staging and monitoring treatment of lung cancer. We evaluated whether or not FDG-PET/CT can allow for the early prediction of the occurrence of local recurrence and metastasis as well as prognosis (disease-specific survival), in patients with primary non-small-cell lung cancer treated by CIRT.

Materials and Methods:

This was a retrospective cohort study of fifty-three patients (29 males, 24 females; mean age, 75 ± 9 y) with non-small cell Lung cancer (NSCLC) who underwent FDG-PET/CT study prior to CIRT. All patients were followed more than 1 year after the treatment. Maximum standardized uptake values (SUVmax) were semi-quantitatively obtained from PET/CT 60 min (early phase) and 120 min (delayed phase) after injection of ¹⁸F-FDG. The efficacy of the metrics to predict the prognosis before starting the treatment was assessed statistically. The values providing the largest “sensitivity + specificity” regarding the final patient survival was defined as the cut-off value of each metrics for further assessments. Prognosis was compared between the groups of over and under the cut-off value in each metrics. (Kaplan-Meier method: log-rank test. $P < 0.05$ was regarded significant.)

Results:

Among the 53 total patients, 6 patients (11%) died due to cancer progression (cancer death). Nine patients (17%) and 10 patients (19%) developed local recurrence and metastasis during the follow-up period, respectively. The tumor size (radius of the maximum length) before treatment averaged 32 ± 13 mm (range, 15–78 mm). The average values of the early phase SUVmax (early-SUVmax), delayed phase SUVmax (delayed-SUVmax), as well as the SUVmax ratio were 6.7 ± 4.5 (rang, 0.9-22.9), 8.1 ± 5.5 (rang, 0.9-25.3) and $120 \pm 11\%$ (rang, 80-130%), respectively, demonstrating that there were significant differences in the average values of the early phase SUVmax and delayed phase SUVmax (paired-t test, $p < 0.0001$).

In the univariate analysis, a high early and delayed-SUVmaxes were a significant factor for predicting the disease-specific survival. Cut-off values were 6.9 ($p=0.03$), 7.6 ($p=0.02$), respectively. The SUVmax ratio seemed to be less useful than the early and delayed-SUVmaxes.

Conclusions:

FDG accumulation measured by PET/CT was a factor significantly related to the occurrence of early prognosis regarding CIRT for primary non-small-cell lung cancer.

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適応判定・病期診断・治療効果判定を目的に 18F-FDG PET/CT 検査を施行している。撮像は早期像 (FDG 投与後 60 分) と晚期像 (FDG 投与後 120 分) の計 2 回施行し、半定量的指標 SUVmax (最大 standardized uptake value) を用いて集積を評価している。

晚期像を追加することで「生理的集積像か病的集積像か」「良悪性鑑別」「腫瘍病変の描出の向上」などに対して有用な情報を付加できる場合があり、必要に応じて追加撮像している施設もある。

すでに発表されている論文では近年、早期像・晚期像の各 SUVmax を用いた様々な癌治療後の予後予測についての報告がなされており、悪性胸膜中皮腫の報告では、晚期像 SUVmax は早期像 SUVmax よりも中皮腫患者の有意な予後予測因子である可能性を示唆した。しかし、重粒子線治療患者を対象にした検討はまだ報告されていない。

今回われわれは、重粒子線治療前に FDG-PET/CT が施行された非小細胞肺癌患者を対象に、腫瘍部集積の各指標 (早期像 SUVmax・晚期像 SUVmax・集積変化率) が局所再発、遠隔転移および生命予後の有意な予測因子となり得るかを評価した。

2. 今年度の研究内容

2012 年 3 月から 2013 年 12 月までの期間で、重粒子線治療前に FDG-PET/CT 検査が施行された原発性非小細胞肺癌患者のうち、初診時に転移なし (N0M0) と診断され、かつ治療終了後 1 年以上の経過が追えた 53 例 (男性 29・女性 24 例、平均年齢 75±9 歳) を対象とした。1 年以内の原病死および他因死は存在しなかった。

FDG 検査は ^{18}F -fluorodeoxy glucose を平均 $7.5\pm 1.6\text{Ci}$ 静脈内投与し、早期像 (投与後 60 分) と晚期像 (投与後 120 分) を撮像した。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 FDG 集積は SUVmax を用いて評価し、早期像 SUVmax・晚期像 SUVmax・集積変化率【晚期像 SUVmax/早期像 SUVmax $\times 100$ (%)】をそれぞれ求めた。

検討項目：

①早期像 SUVmax と晚期像 SUVmax の集積に差を認

めるかを対応のある t 検定で比較した。

②腫瘍部集積の各指標 (早期像 SUVmax・晚期像 SUVmax・集積変化率) が局所再発、遠隔転移および生命予後の有意な予測因子となり得るかを生存分析 (Kaplan-Meier 法, log-rank test) を用いて評価した。なお、Kaplan-Meier 法で用いた各指標の Cut off 値は、ROC 曲線上で感度と特異度の和が最も高くなるところに設定した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

結果と考察：

全 53 例のうち経過観察中に 6 例 (11%) が原病死し、局所再発が 9 例 (17%)、遠隔転移が 10 例 (19%) に認められた。腫瘍サイズ (長径) は平均 $32\pm 13\text{mm}$ (rang, 15-78mm) であった。

①早期像 SUVmax と晚期像 SUVmax、および集積変化率の平均値はそれぞれ、 6.7 ± 4.5 (rang, 0.9-22.9)、 8.1 ± 5.5 (rang, 0.9-25.3)、 $120\pm 11\%$ (rang, 80-130%) であり、早期像と晚期像の SUVmax 平均値には明らかな有意差を認めた (paired-t test, $p<0.0001$)。

②局所再発に関して、早期像 SUVmax・晚期像 SUVmax・集積変化率は、いずれも局所再発との間に有意な関連を認めなかった。

遠隔転移に関して、早期像 SUVmax・晚期像 SUVmax・集積変化率は、いずれも遠隔転移との間に有意な関連を認めなかった。

生命予後に関して、早期像 SUVmax が高いグループ (SUVmax ≥ 6.9) と晚期像 SUVmax が高いグループ (SUVmax ≥ 7.6) で有意に不良であった ($p<0.05$, $p<0.05$)。一方、集積変化率は生命予後との間に有意な関連を認めなかった。

結論：

非小細胞肺癌の重粒子線治療において、FDG 集積変化率よりも集積そのものの値 (早期像 SUVmax と晚期像 SUVmax) が予後予測に有意に関連すると考えられた。

a) 放射線医学総合研究所 重粒子センター医科学病院

生 物 班

Biology

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 (15J101)

Effects of Heavy-Ion Irradiation on Clonogenic Survival and DNA Repair in Gastrointestinal Cancer Stem Cell

Sei Sai*, Guillaume Vares, Masao Suzuki

Abstract

In this study, we try to investigate whether carbon ion beam alone or in combination with gemcitabine (GEM) and cisplatin (CDDP) is effective in targeting putative human cholangiocarcinoma stem cells in vitro and in vivo. Colony and spheroid formation assay as well as in vivo tumorigenic assay showed that CD44+/ESA+ cells exactly have cancer stem cells (CSCs) properties compared to CD44-/ESA- cells. The number of colony and spheroid formed from CSCs was remarkably reduced after carbon ion beam combined with GEM and CDDP compared to that of X-ray or carbon ion beam alone. A more large number and large-sized gamma-H2AX foci were observed in CSCs after 24 h carbon ion beam combined with GEM and CDDP compared to that of X-ray or carbon ion beam alone. High dose of carbon ion beam with 35 Gy alone or with 25 Gy of relative low carbon ion beam combined with GEM and CDDP induced more severe xenograft tumor cell cavitation and fibrosis and significantly regressed the tumors compared to that of X-ray irradiation. Taken together, carbon ion beam alone or combined with GEM and CDDP effectively induced prolonged and more complex DNA damage, as a result effectively destroyed cholangiocarcinoma stem cells in vitro and in vivo.

Introduction

Cholangiocarcinoma is a relatively rare neoplasm,

but the rates of cholangiocarcinoma have been rising worldwide over the past several decades. Cholangiocarcinoma accounts for about 3% of all gastrointestinal malignancies and 10% of all primary liver cancers. Patients with cholangiocarcinoma 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. 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, 3). In the present study, we try investigate effects of carbon ion beam alone or in combination with gemcitabine (GEM) and cisplatin (CDDP) on human cholangiocarcinoma CSCs in vitro and in vivo.

Materials and Methods

The HuCCT1 human cholangiocarcinoma 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/μm, 6-cm, SOBP) or X-rays. Colony and spheroid formation, γH2AX foci formation assays as well as xenograft tumor growth control analyses were performed. Antibodies of CD44-PE and ESA-FITC were used.

Results

Colony Formation Ability of non-CSCs and CSCs After Carbon Ion \pm GEM and CDDP

Figure 1 showed that the colony formation for CSCs (CD44+/ESA+ cells) are significantly higher than non-CSCs (CD44-/ESA- cells) after exposure to either X-ray or carbon ion beam, suggesting that CSCs showed resistance to both X-ray and carbon ions. The number of colony formed from the CSCs significantly decreased after carbon ion beam compared X-ray, and it was extremely reduced by combination with GEM and CDDP.

Spheroid Formation Ability of non-CSCs and CSCs After Carbon Ion \pm GEM and CDDP

Spheroid formation ability for cancer stem-like CD44+/ESA+ cells was significantly decreased after carbon ion beam compared to X-ray irradiation, and it was extremely further reduced after in combination with GEM and CDDP (Figure2).

Morphological and Histopathological Changes of Xenograft Tumor After Carbon Ion \pm GEM and CDDP

Carbon ion beam irradiation at 35 Gy alone or at 25 Gy combined with GEM and CDDP significantly suppressed HuCCT1 xenograft tumor size compared to GEM and CDDP alone or X-ray at 30Gy combined with GEM and CDDP. Histopathological finding showed that Carbon ion beam irradiation at 35 Gy alone or at 25 Gy combined with GEM and CDDP induced more severe cell cavitation and fibrosis compared with GEM and CDDP alone or X-ray at 30Gy combined with GEM and CDDP.(Figure 3).

Discussion

Colony and spheroid formation assay as well as in vivo tumorigenic assay showed that CD44+/ESA+ cells exactly have CSCs properties compared to CD44-/ESA- cells. The number of colony and spheroid formed from CSCs was remarkably reduced after carbon ion beam combined with GEM and CDDP compared to that of X-ray or carbon ion beam alone. A more large number and large-sized gamma-H2AX foci were observed in CSCs after 24 h carbon ion beam combined with GEM and CDDP compared to that of X-ray or carbon ion beam alone (data not shown). High dose of carbon ion beam with 35 Gy alone or with 25 Gy of relative low carbon ion beam combined with GEM and CDDP induced more severe xenograft tumor cell cavitation and fibrosis and significantly regressed the tumor size compared to that of X-ray irradiation.

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
3. Sai S* et al. Combination of Carbon Ion Beam and Gemcitabine Causes Unreparable DNA Damage and Death of Radioresistant Pancreatic Cancer Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo. 2015 Oncotarget 6(8):5517-35.

*, Corresponding author, Sai S = Cui X

放医研・重粒子・次世代 P

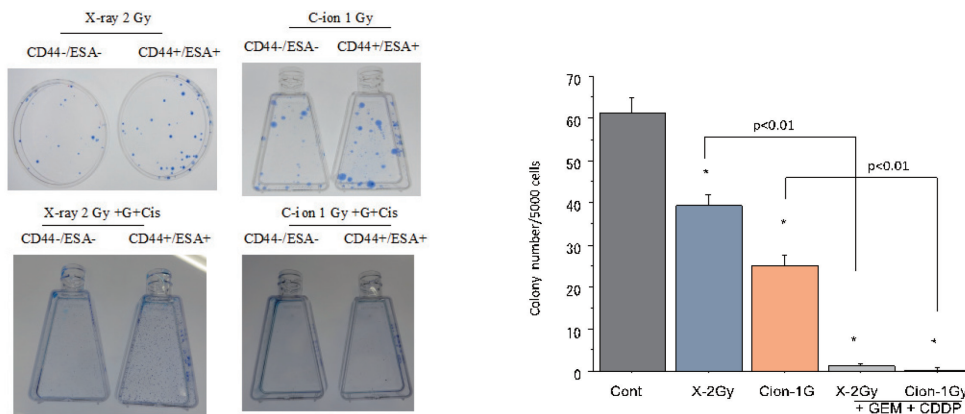


Figure 1. Colony formation of CSCs and non-CSCs sorted from HuCCT1 cells after X-ray, carbon ion beam alone or in combination with GEM (10 nM) and CDDP (25 μ M).

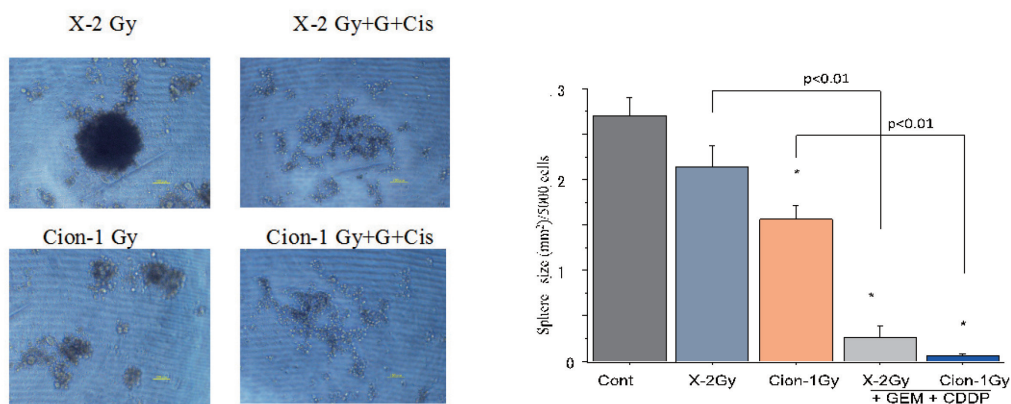


Figure 2. Spheroid formation of CSCs sorted from HuCCT1 cells after X-ray, carbon ion beam alone or in combination with GEM (10 nM) and CDDP (25 μ M).

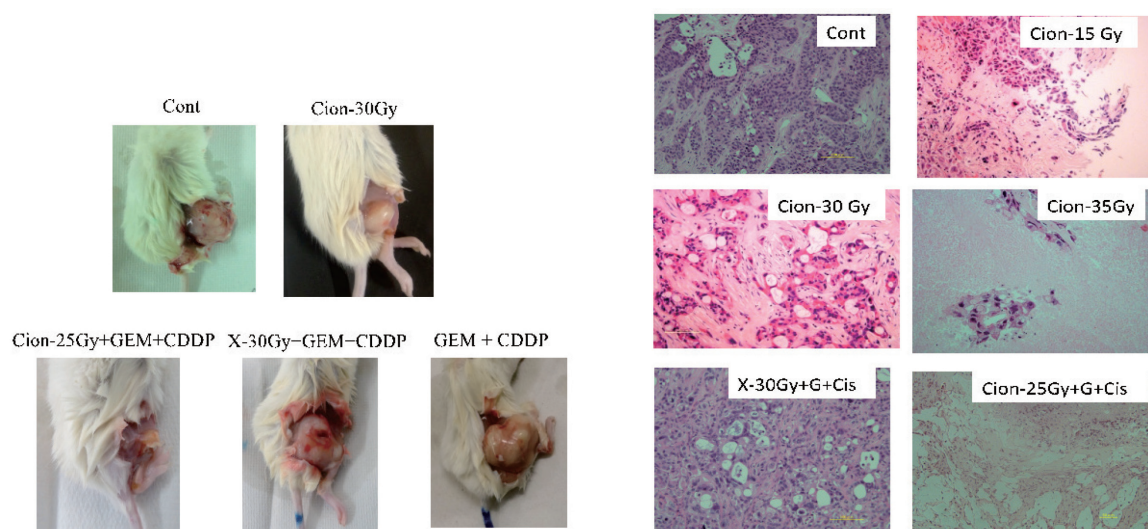


Figure 3. Morphological and histopathological changes of HCCT1 xenograft tumors after X-ray, carbon ion beam alone or in combination with GEM (50 mg/kg ip) and CDDP (5 mg/kg ip).

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
- 乳癌細胞の感受性と浸潤能への影響 -
(15J102)

唐澤久美子^a、藤田真由美^b、荘司好美^b、堀本義哉^c、今井高志^b
K. Karasawa, M. Fujita, Y. Shoji, Y. Horimoto, T. Imai

Abstract

Introduction: Last two years, we used six human breast cancer cell lines with different subtypes, and showed that carbon-ion (C-ion) beams were effective against all sub-types of breast cancer. Several reports have evaluated that tumor cells can alter their motility after the irradiation. To examine the effect of C-ion beam on the breast cancer cell motilities, we determined the migration and invasive abilities of breast cancer cell lines after the X-ray or C-ion irradiation.

Methods: Five human breast cancer cell lines with different subtypes, Luminal-HER2-negative (MCF-7), Luminal-HER2-positive (BT474), HER2-enriched (SK-BR-3), Basal-like (MDA-MB-468) and inflammatory breast cancer (SUM149) were used. Migration and invasiveness of cells were determined 2 days after the X-ray (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 Gy) or C-ion (0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Gy) irradiation.

Results: Migration and invasiveness of SUM149 was the highest within five cells, whereas those levels were below the detection limit in MCF-7 and BT474. Migration and invasiveness of MCF-7 and BT474 were still below the detection after the X-ray or C-ion irradiation, and those of SK-BR-3, MDA-MB-468 and SUM149 were suppressed after the X-ray or C-ion irradiation.

Conclusion: X-ray or C-ion irradiation were effective in cell killing as well as reducing the migration and invasiveness of SK-BR-3, MDA-MB-468 and SUM149 cell lines.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放医研では低リスクタイプ乳癌に対する炭素イオン線の臨床試験を 2013 年度から開始している。炭素イオン線を乳房腫瘍とその周囲に 4 日間で照射するプロトコールで、整容性や QOL に優れ、いままでの経過では良好な腫瘍制御が得られている。しかし、乳癌に対す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少なく、H. 24-H25 の HIMAC 共同利用研究で、種々のサブタイプの浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌の細胞に炭素イオン線照射を行い、生存曲線を比較することで X 線照射との効果比較を行った。

炭素イオン線の治療効果発現には約 6 か月を要するため、その間に懸念されるのは新たな

転移の発生である。X 線照射は細胞の浸潤能を上昇させることが多数の細胞株で報告されているが、炭素イオン線照射は細胞浸潤能を抑制、あるいは一部では誘導することが報告されている。そこで、炭素イオン線照射が浸潤能に及ぼす影響を調べ、炭素イオン線照射が転移抑制に及ぼす影響を基礎的に検討した。

2. 前年度までに得られている結果

下記に示す種々のサブタイプの乳癌細胞に、炭素イオン線 (290 MeV, mono, LET 80 KeV/μm) を 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Gy、または対照として、X 線 (200 keV, 20 mA, 60 FSD) を 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 Gy 照射し、コロニー形成法、High-density survival (HDS) アッセイ法を行った。

細胞株:

Luminal-HER2-negative: MCF-7

Luminal-HER2-positive: BT-474

Her2-enriched: SK-BR-3

Basal-like: MDA-MB-468, HCC1937

非浸潤性乳管癌: MCF10DCIS.com

炎症性乳癌: SUM149 (ER-/PR-/Her2-)

X 線では細胞株によって感受性の幅が広がったが、炭素イオン線では狭かった。また、生存曲線の D₁₀ 値で比較した X 線に対する炭素イオン線の RBE は、2.3-3.4 であることが明らかとなった。これらの結果から、炭素イオン線は乳管癌のサブタイプに関わらず、すべてに効果的であると推察された¹。

3. 今年度施行された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:

Luminal-HER2-negative: MCF-7

Luminal-HER2-positive: BT-474

Her2-enriched: SK-BR-3

Basal-like: MDA-MB-468

炎症性乳癌: SUM149

照射ビームの種類:

炭素イオン線 (290 MeV, mono, LET 80 KeV/μm) を 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Gy、または対照として、X 線 (200 keV, 20 mA, 60 FSD) を 1.0, 2.0, 3.0,

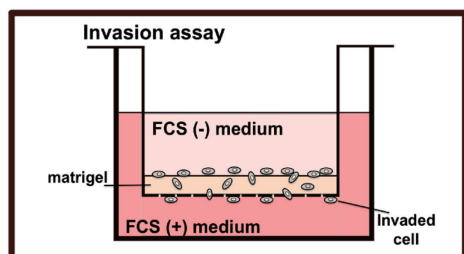
4.0 Gy 照射した。

細胞遊走・浸潤能の評価：

Boyden chamber アッセイ法

照射 48 時間後にアッセイを開始、その後 24 時間の間に遊走または浸潤した細胞の割合 (%) =

$\frac{\text{遊走または浸潤した細胞}}{\text{マトリゲル上に蒔いた生存細胞数}} \times 100$



4. 今年度の研究成果と解析結果

MCF7, BT474 の遊走・浸潤能は、今回用いたアッセイ系では検出限界以下であった。また、放射線照射群の遊走・浸潤能も検出限界以下であったため、放射線照射後に、検出できるレベルに遊走・浸潤能が上昇することはないことが明らかとなった。

SK-BR-3, MDA-MB-468, SUM149PT の遊走・浸潤能を比較した結果、元々の遊走・浸潤能は SUM149PT が最も高いことが確認された (SUM149>MDA-MB-468>SK-BR-3)。

放射線照射により、SK-BR-3, MDA-MB-468, SUM149PT の遊走・浸潤能が上昇することはない、及び、MDA-MB-468 の遊走能は X 線照射または炭素線照射後に有意に減少した。MDA-MB-468 の浸潤能も X 線照射により有意に減少した。炭素線照射後の MDA-MB-468 の浸潤能は非照射群と比べ低下する傾向が見られたが、有意差は確認されなかった。

図 1. SK-BR-3 の炭素イオン線および X 線照射後の遊走と浸潤能の変化

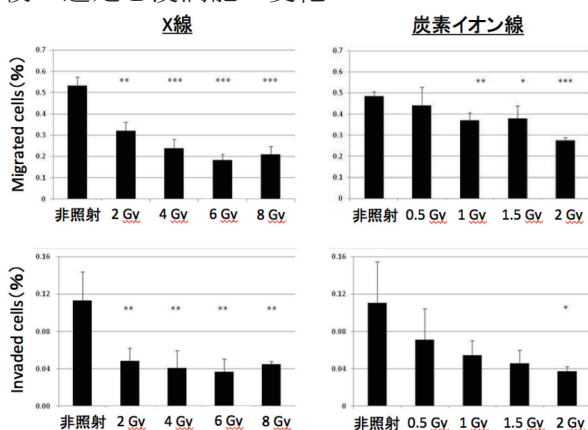


図 2. MDA-MB-468 の炭素イオン線および X 線照射後の遊走と浸潤能の変化

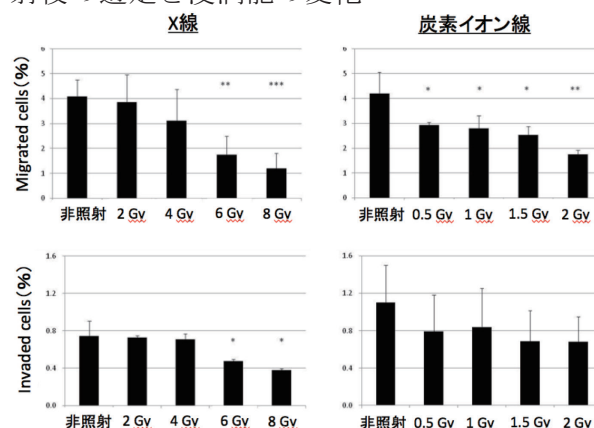
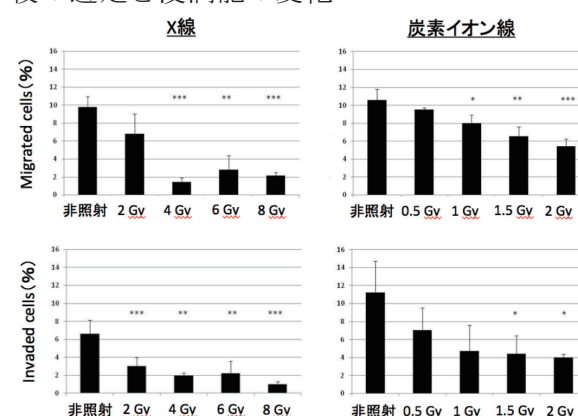


図 3. SUM149PT の炭素イオン線および X 線照射後の遊走と浸潤能の変化



5. 結論

X 線及び炭素線照射は SK-BR-3, MDA-MB-468, 及び SUM149PT の遊走や浸潤能の抑制に効果的であった。MCF7, BT474 については、元々の遊走・浸潤能が検出限界以下と非常に低く、照射後も検出されないことから、放射線を受けても遊走・浸潤能は上昇しないことが示唆された。本研究により、乳癌に対する放射線治療の有用性を示す基礎データが取得できた。

参考文献

1. Karasawa K, et al. Biological Effectiveness of Carbon-Ion Radiation on Various Human Breast Cancer Cell Lines. *J Cell Sci Ther* 5:180.
- a. 東京女子医大放射線腫瘍科 Tokyo Women's Medical University, Dep. Radiation Oncology
- b. 放医研 重粒子医科学センター NIRS Research Center for Charged Particle Therapy
- c. 順天堂大学乳腺科 Juntendo University, Dep. Breast Surgery

重粒子治療適応拡大に向けた薬物併用療法の基礎的研究 (15J103)

Basic Research for Combination Chemotherapy to Expand Heavy-Ion Radiotherapy Indication

Sei Sai*, Guillaume Vares, Nakako Nakajima, Masao Suzuki

Abstract

To investigate whether a carbon ion beam alone or in combination with cisplatin (CDDP) has beneficial effects compared to X-ray, the triple negative (TN) breast cancer stem cells (CSCs), sorted from MDA MB231 cells were treated with carbon ion beam or X-ray irradiation alone or in combination with CDDP. The colony, spheroid formation and tumorigenicity assays showed that CD44+/CD24- cells exactly have CSC properties compared to CD44-/CD24- and CD44-/CD24+ cells. Carbon ion beam combined with CDDP significantly suppressed colony and spheroid formation compared to that of X-ray combined with CDDP as well as carbon ion alone. RT-PCR Array analysis showed that expression of DNA repair, apoptosis and autophagy related genes were differently altered between carbon ion beam and X-ray irradiation alone or in combination with CDDP, and carbon ion beam combined with CDDP more highly induced apoptosis and autophagy compared to X-ray combined with CDDP. Immunofluorescence assay showed that not only the number but also the size of γ H2AX foci in CSCs were larger 24 h after carbon ion beam combined with CDDP compared to that of X-ray combined with CDDP as well as carbon ion alone. Taken together, carbon ion beam combined with CDDP has superior potential to kill TN breast CSCs with unreparable severe DNA damage and enhanced apoptosis as well as autophagy.

Introduction

Triple-negative breast cancer (TNBC), defined as tumor that are negative for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), accounts for only 10-17% of all BC, but takes up relatively high percentage of BC death due to its poor prognosis and lack of effective therapeutics. Cancer stem cells (CSCs) are endowed with the capacity for self-renewal and multi-lineage differentiation, tumorigenicity, and chemotherapy and radiotherapy resistance, features that are responsible for tumor progression, disease recurrence, and metastasis. Thus, the development of new potent CSCs targeting therapeutics is highly desirable. Heavy ion radiotherapy by HIMAC has been shown high potential to treat many kinds of radioresistant tumors. In the present study, we try to investigate the effects of carbon ion beam alone or in combination with cisplatin (CDDP) on putative BCSCs survival, DNA repair, and xenograft tumor control compared to X-ray irradiation

Materials and Methods

The MDA MB231 triple negative (TN) breast cancer 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/ μ m, 6-cm, SOBP) or X-rays. Colony and spheroid formation, γ H2AX foci formation assays as well as xenograft tumor growth control analyses were performed. Antibodies of CD44-PE

and CD24-FITC were used.

Results

Colony Formation Ability of non-CSCs and CSCs After Carbon Ion \pm CDDP

Figure 1 showed that the colony formation for CSCs (CD44+/CD24- cells) are significantly higher than non-CSCs (CD44-/CD24+ cells) after exposure to either X-ray or carbon ion beam, suggesting that CSCs showed resistance to both X-ray and carbon ions. The number of colony formed from the CSCs significantly decreased after carbon ion beam compared X-ray, and it was extremely reduced by combination with CDDP.

Spheroid Formation Ability of non-CSCs and CSCs After Carbon Ion \pm CDDP

Spheroid formation ability for cancer stem-like CD44+/CD24- cells was significantly decreased after carbon ion beam compared to X-ray irradiation, and it was extremely further reduced by combination with CDDP (Figure2).

PCR Profiler Array Analysis of Various Gene Expression

To quantitatively examine multiple gene expression changes in radioresistant CSCs (CD44+/CD24-) delivered from MDA-MB-231 cells, RT² Profiler PCR Array analysis was performed according to the manufacture's protocol. The data shows that treatment with a carbon ion beam combined with CDDP significantly increased the expressions of apoptosis-related Cytochrome c, and had a strong tendency to increment Bax and autophagy-related genes LC3 compared to carbon ion beam, X-ray, CDDP alone or X-ray combined with CDDP. In addition, expressions of angiogenesis- and metastasis-related genes such as HIF1 α and CD26

were remarkably inhibited or lost by carbon ion beam combined with cisplatin, whereas cisplatin alone or X-ray combined with cisplatin significantly increased expressions of HIF1 α and CD26 (Figure 3).

Discussion

The colony, spheroid formation as well as tumorigenicity assays confirmed that CD44+/CD24- and CD44+/ESA+ (data not shown) cells exactly have CSC properties compared to CD44-/CD24- and CD44-/ESA- cells. CSCs were more highly enriched after X-ray or cisplatin compared to carbon ion beam. Carbon ion beam combined with CDDP significantly suppressed colony and spheroid formation compared to that of X-ray combined with CDDP as well as carbon ion alone. RT-PCR Array analysis showed that various genes were differently altered between carbon ion beam and X-ray irradiation alone or in combination with CDDP, and carbon ion beam combined with cisplatin more highly induced expression of apoptosis-related cytochrome c, autophagy-related LC3, and angiogenesis-related HIF1 α compared to X-ray combined with cisplatin. Immunofluorescence assay showed that not only the number but also the size of gammaH2AX foci in CSCs were larger 24 h after carbon ion beam combined with CDDP compared to that of X-ray combined with CDDP as well as carbon ion beam alone (data not shown). Carbon ion beam more effectively destroyed xenograft tumors compared to X-ray IR at isoeffective doses and combination study with CDDP is now in progress.

*, 放医研・重粒子・次世代P

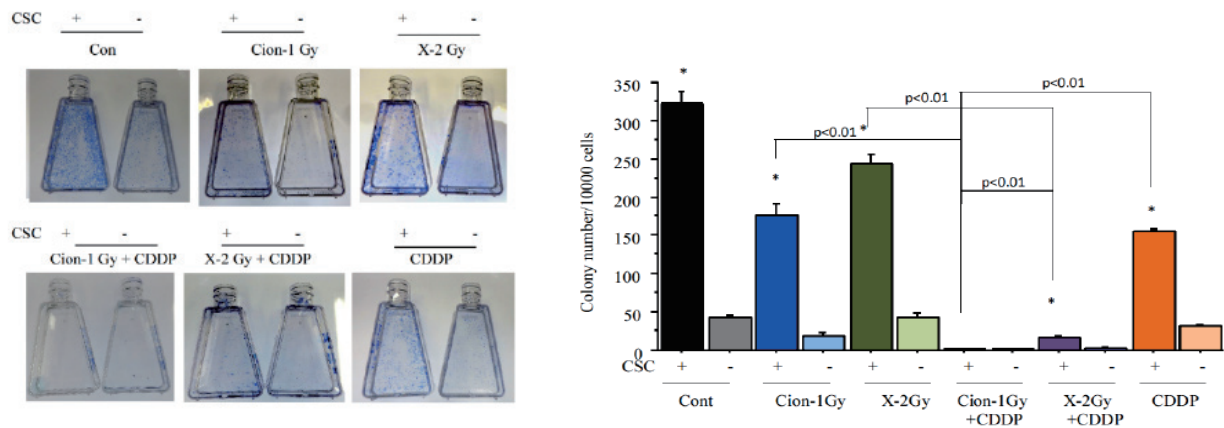


Figure 1. Colony formation of CSCs and non-CSCs sorted from MDA MB231 cells after X-ray, carbon ion beam alone or in combination with CDDP (25 μ M).

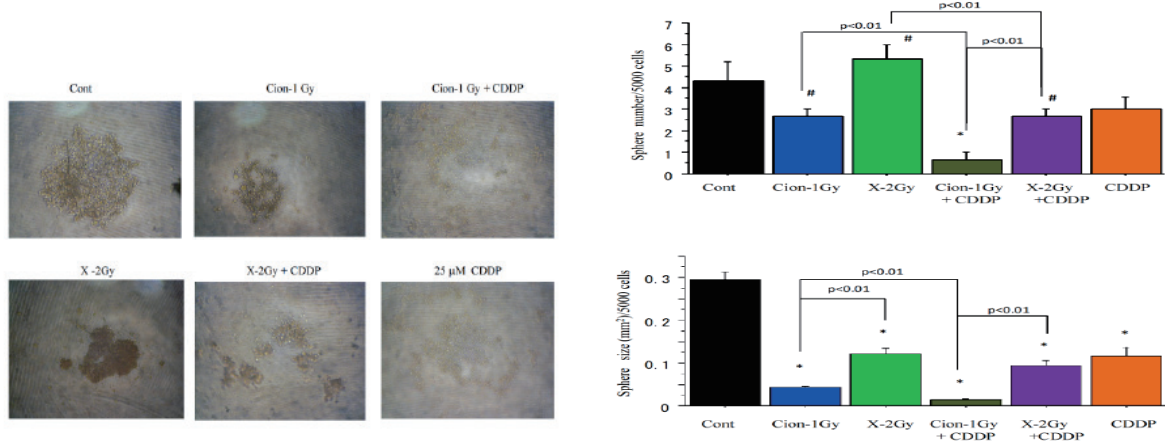


Figure 2. Spheroid formation of CSCs sorted from MDA MB231 cells after X-ray, carbon ion beam alone or in combination with CDDP (25 μ M).

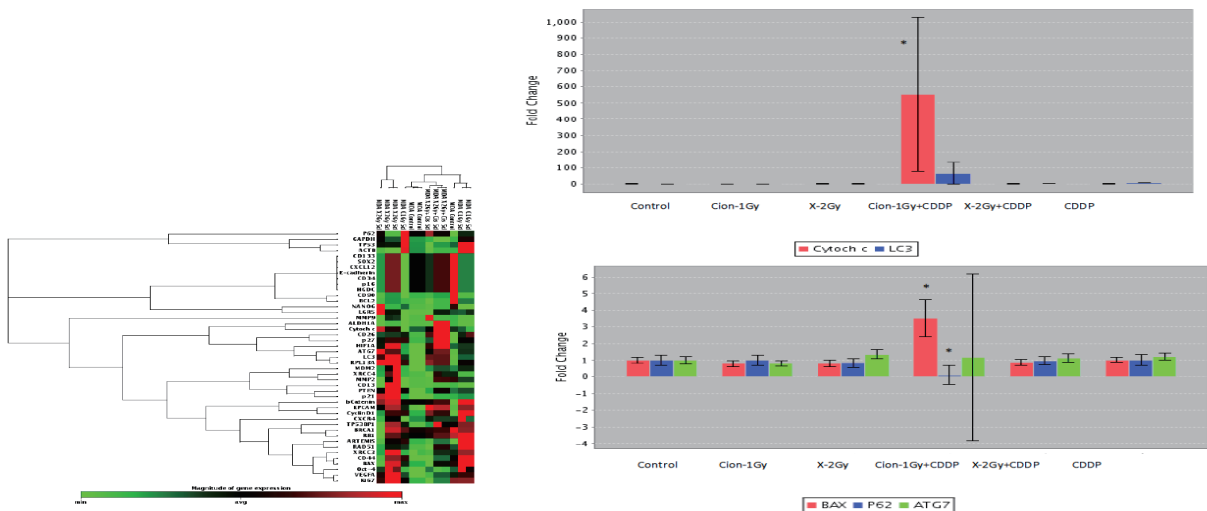


Figure 3. A representative clusterhistogram and expression changes of apoptosis and autophagy-related genes.

Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy (15J104)

G. Vares^{ab}, S. Sai^a, M. Nenoⁱ, T. Nakajima^a

Abstract

We evaluated the ability of miR-29 mimic treatment to improve carbon-ion radiation efficiency in triple-negative breast cancer cells. In SUM149 and MDA-MB-231 cells, mir-29 mimic decreased the percentage of radioresistant ALDH+ CSCs and improved carbon-ion cell killing.

1. Background and objectives

There is increasing recognition that treatment failure or relapse may be associated with a small population of stem-like cells that are capable of self-renewing and of causing the different lineage of cancer cells comprising a tumor. These cancer stem cells (CSCs, also referred to as “tumor-initiating cells”) are generally more radio-resistant than their non-CSC counterparts and have a distinct molecular signature. Because of their tumor-initiating and differentiation properties, CSCs were proposed to be responsible for tumor expansion, relapse and metastasis.

Particle radiation therapy (using protons and heavy ions) is effective at treating various radioresistant tumors and has already achieved promising results. Approaches combining particle- and targeted-therapy (such as anti-CSC strategies) have been suggested for tumors with bad prognosis such as basal-like/triple-negative breast cancer, which might be more efficient at preventing relapse than conventional approaches.

New anti-CSC strategies will require a better knowledge of their biology in each cancer model. It is becoming clear that the capacity of CSCs to retain their tumor-initiating phenotype strongly depends on the microenvironment and is highly dynamic. CSCs and differentiated cells seem to coexist in dynamic equilibrium. Based on an inducible breast oncogenesis model based on breast basal-like MCF10A cells, it was shown that the molecular switch between CSC and non-CSC phenotypes is influenced by IL6, several signaling pathways (including NF- κ B and PTEN) as well as specific microRNA expression patterns (such as the downregulation of let-7 and miR-200 families or the upregulation of miR-210). We have also shown that in the MCF10A cell line, the generation of CSCs by ionizing radiation and progesterone via membrane progesterone receptor relies on PI3K/Akt signaling pathway and requires the downregulation of miR-29 expression.

miRNAs are emerging as playing an essential role in regulating CSC generation, maintenance and behavior, indicating their potential utility for novel cancer therapy strategies. Synthetic miRNA mimetics (mimics) and miRNA-antagonizing molecules (antagomirs) or miRNA mimics have recently started to be tested in mouse or

non-human primates models as potential therapeutic tools. By identifying and selecting appropriate CSC-associated miRNA targets, it should be possible to optimize radiation therapy in challenging cancer models and prevent metastasis and recurrence.

2. Activities and results in FY2015

Based on our earlier data suggesting the role of miR-29 in CSC phenotype (Vares *et al.*, 2015) and on preliminary data describing the effects of miR-29 mimic in cells exposed to X-rays, we have evaluated *in vitro* the effects of miR-29 mimic on carbon-ion efficiency.

Basal-like triple-negative SUM149 and MDA-MB-231 breast cancer cells and MCF10A breast cells were transfected with a miRNA-like RNA fragment that mimics endogenous miR-29 and exposed to 1-5 Gy SOBP carbon-ion beam (Dec. 2015 – Feb. 2016).

ALDH+ cells were sorted by flow cytometry and exhibited increased radio-resistance and tumor initiation properties. When combined with carbon-ion radiation, miR-29 mimic administration resulted in decreased proportions of CSCs and increased radiation-induced cell death.

These first *proof of concept* results suggest that miRNA-based strategies might successfully improve carbon-ion radiotherapy in challenging cancer models. We will subsequently develop *in vivo* strategies, using xenotransplanted mice, using appropriate miRNA targets in several challenging cancer models (triple-negative breast cancer, pancreatic cancer, chondrosarcoma, etc.).

^aNational Institute of Radiological Sciences (NIRS),

^bOkinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST)

Role of stem cells in radio-response of tumor cells toward high-LET particles and the involvement of mitochondria and endoplasmic reticulum

(15J105)

Yan Pan^a, Jiamei Fu^a, Teruaki Konishi^b, Alisa Kobayashi^b, Yoshiya Furusawa^b, Yukio Uchihori^b and Chunlin Shao^a

Abstract

There is growing evidence suggest that low LET radiation can paradoxically promote tumor invasion and metastatic processes, however, there are limited reports concerning the effect of high LET radiation on the invasiveness and migration of tumor cells, and the molecular mechanism remain largely unknown. Here, we found that carbon ion radiation can induce converse effect on cellular migration and invasion in HCT116 and DLD-1 cells, and this may be related to the different EMT process induced by carbon ion radiation in these two cell lines.

Background and objectives

High-LET irradiation is now considered as an ideal method of radiotherapy, but the uncertainties regarding risks from high-LET remain largely unknown, especially the response of cancer stem cell like cells to high LET. The aim of the study is to investigate the behavior of tumor cells after high-LET radiation, to compare the difference in the migration and invasion potential between high- and low- LET radiations, to know the role of stem cell marker Lgr5 expression in the changes of cellular behavior of tumor cells after high-LET radiation and the molecular mechanism involved. Hydrogen sulfide (H₂S) has been identified as the third endogenous gas transmitter alongside nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO). Published data support that endogenous H₂S may play an important role in the progression of tumor malignancy, however, its potential significance and mechanism in tumor cell invasion is remain largely unknown.

Results

1. Radiosensitivity of HCT116 and DLD-1 cells after high- and low- LET radiation

Using cell viability as the endpoint, we measured the radiosensitivity of the two colon cell lines of DLD-1 and HCT116 after high- or low- LET irradiation. As shown in Figs. 1A and 1B, the radiosensitivity of DLD-1 cells is much lower than HCT116 cells, whether the cells were exposed to carbon ion or γ radiation.

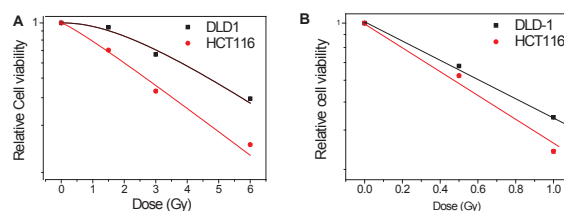


Figure.1 Relative cell viability of HCT116 and DLD-1 cells after high or low-LET radiation. (A) γ -radiation, (B) carbon ion radiation.

2. Changes of the invasiveness of HCT116 and DLD-1 after carbon ion radiation

Then the changes in the invasiveness of two HCC cell lines after radiation were examined by Matrigel invasion assay. Fig. 2 showed that carbon ion radiation significantly promoted the migration and invasiveness of DLD-1 cells, which was increased with dose, however, the same radiation conversely inhibited the migratory and invasive capacity of HCT116 cells, and which was also decreased with dose, where the number of invaded HCT116 cells at 1Gy was only one-third of the non-irradiated control. (Here we showed the picture of invaded cells at $\times 40$ magnification, at this magnification, the field of the microscope can cover almost 90% of the bottom surface of the transwell.)

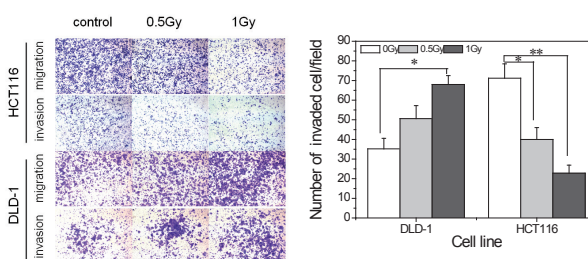


Figure 2. The change of migration of invasion of HCT116 and DLD-1 cells after 0.5 or 1Gy carbon ion radiation.

3. Carbon ion radiation induced converse EMT process in HCT116 and DLD-1 cells

As the migratory and invasion properties of cancer cells are correlated with EMT, so we hypothesized that the above converse response of HCT116 and DLD-1 cells may be due to the different EMT progress of these two cell lines toward carbon ion radiation, and detected the expression levels of

EMT-related proteins using western blot. In line with the above results, the western bolt assay showed that in DLD-1 cells, the expression of N-cadherin, which is the makers of mesenchyme, obviously increased with time whether the cells were exposed to 0.5 or 1Gy carbon ion radiation. The expression of Slug, which belongs to SNAG family and has been demonstrated as the most prominent EMT transcriptional regulator, was also elevated in irradiated DLD-1 cells. In contrast, carbon ion radiation caused the decreased expression of slug in irradiated HCT16 cells over time, which showed an opposite expression pattern compared with that in DLD-1 cells, and in the meantime, the expression of the marker of epithelial, E-cadherin, was also increased after HCT116 cells were exposed to carbon ion radiation.

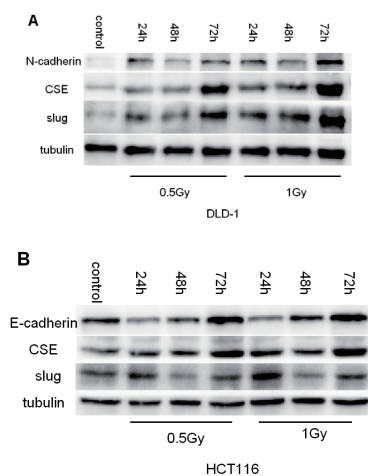


Figure 3. Carbon ion induced different EMT process in HCT116 and DLD-1 cells

4. Carbon ion radiation down-regulated the expression of Lgr5 mRNA

Lgr5 has been demonstrated a stem cell marker in intestinal system with a role in enhancing Wnt responsiveness. To investigate how Lgr5 would response toward carbon ion radiation, we performed RT-qPCR to detect its mRNA expression change after radiation. Fig. 4 illustrated that expression level of Lgr5 mRNA decreased at 24-72h post-radiation.

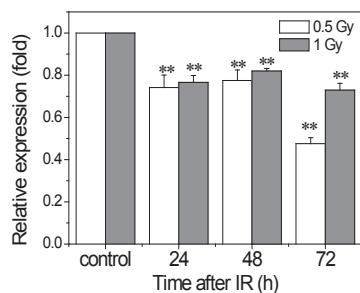


Figure 4. The Lgr5 mRNA expression after 0.5 or 1Gy carbon ion radiation

5. Knockdown of H₂S signaling strengthened the radiation-suppressed invasion of HCT116 cells

Since the expression of CSE, which is the main protein responsible for the production of endogenous H₂S, was up-regulated by carbon ion radiation both in DLD-1 and HCT116 cells (Fig.3), indicating that the H₂S signaling is radio-responsive, so we are interested in whether this pathway is also involved in the modulation of cellular migration and invasion after radiation. Interestingly, we found that knockdown of CBS or CSE remarkably impaired the migratory and invasive property of the non-irradiated HCT116 cells, and synergistically suppressed the migration and invasion with carbon ion radiation (Fig. 5).

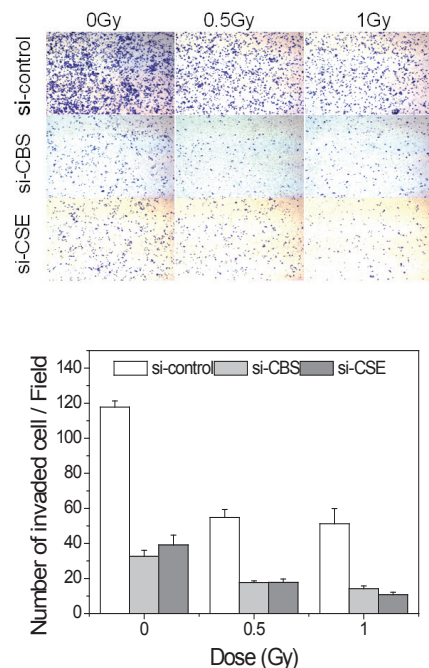


Figure 5. Inhibition of H₂S pathway strengthened the carbon ion radiation- suppressed invasion of HCT116 cells

a: Institute of Radiation Medicine, Fudan University, China.

b: National Institute of Radiological Sciences, Japan

Effect of nanoparticles combined with hadrons (NanoHadron)

(15J106)

M. Bolsa Ferruz^a, E. Porcel^a, L. Stefancikova^a, R. Hirayama^b, N. Usami^c, A. Uzawa^b,
and S. Lacombe^a

1. Abstract

Increase of radiation effect in tumor whilst preserving healthy tissue located at the entrance of the track is an important challenge in particle therapy. Before the group of S. Lacombe and co-workers demonstrated that nanoparticles (NPs) are good candidates to achieve this goal. However the effect of oxygen concentration, which is lower in tumours, has never been investigated yet.

In the present study, we quantified by clonogenic assay the effect of gold and platinum nanoparticles on HeLa treated by carbon ions under oxic and anoxic conditions. For oxic conditions we confirmed that nanoparticles amplify cell killing as due to an increase of directly lethal lesions (alpha). Contrary, in anoxic conditions, NPs were found to slightly increase indirect lesions (beta). This first study indicates for the first that oxygen plays an important role in the amplification of carbon radiation effect induced by NPs. This study will be continued with U87 cells, which are of main interest and internalize more NPs.

2. Introduction - objectives

Increase of radiation effect in tumor whilst preserving healthy tissue is an important challenge. In this context carbon therapy (hadrontherapy) is superior to conventional x-ray therapy. However a major limitation of hadrontherapy is the dose deposited in healthy tissues located in front of the tumor.

Recent developments in nanotechnology brought new perspectives of using high-Z nanoparticles (NPs) to improve tumor targeting. A new strategy based on the combination of high-Z nanoparticles (NPs) with ion radiation has been developed by the group to improve the performance of hadrontherapy. We have shown in particular that platinum, gadolinium and gold NPs are good candidates (ref. 1, 3, 6). The addition of NPs increases the radiation effects within the tumor allowing ultimately the reduction of the dose deposited in healthy tissues. The main activity of the group consists of testing and characterizing the properties of nanoagents to amplify the effects of fast ions. The group characterized the physical-chemical events that take place at nanoscale (ref.6). In particular we have shown that water radicals play a major role.

In parallel it has been shown by Hirayama and co-workers that oxygen concentration in cells is an important parameter of cell sensitivity to radiation. Low oxygen concentration (hypoxia) may result in significantly lower cell death after exposure to ionizing radiation (ref. 10). Clarifying the mechanism of the oxygen effect is important since the radiation resistance of a cell in a low oxygen level is critical to cancer treatment.

Hence, it is of fundamental interest to better understand

the role of oxygen concentration on the effect of NPs.

The objective of the present study performed at HIMAC, was to investigate the effect of gold and platinum NPs on HeLa cells incubated in aerobic and anoxic conditions. We demonstrated that the oxygen concentration influences the effect of NPs.

3. Methodology

3.1 Nanoparticles (NPs)

Briefly AuNPs, synthesized by Roux and co-workers, are composed of a gold core (2.5nm) and encapsulated within an organic shell of DTDTPA. They are stable in biological buffer and in a large interval of pH (ref. 12). PtNPs, newly developed by the group of S. Lacombe, are synthesized by gamma-ray water radiolysis. The two NPs are not toxic and ready to use *in vitro*.

3.2 Cell culture

HeLa (human cervical cancer) cells grew in Dubelcco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum, penicillin (100 mg/mL) and streptomycin (100 mg/mL). 2×10^5 cells were plated in 35mm glass dishes 24 hours before the irradiation. Cells were maintained in 5% CO₂ incubator at 37°C.

Cells were incubated with NPs 6 h before irradiation at a concentration of 0.5 mM in Au or Pt. At this concentration, the NPs are not toxic.

For the study of oxygen concentration, oxygen free sample developed by Y. Furusawa (NIRS) and R. Hirayama (NIRS) were used. Cells were irradiated at aerobic (atmospheric) conditions and anoxic conditions (5% CO₂, 95% N₂). The combined effect of radiation and NPs on cells was quantified by clonogenic assay. After irradiation, cells were trypsinized and plated into 60 mm petri dishes at a density of 100 surviving cells per dish. The plating efficiency was close to 60%. After two weeks of incubation, the colonies were fixed and stained. The colonies were counted to determine the surviving fractions.

3.3 Irradiation

Irradiations by C⁶⁺ ions were performed at the Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC, Chiba, Japan). The beam was set at 290 MeV u⁻¹ energy, and a Spread Out Bragg Peak (SOBP) of 60 mm was defined. This set up corresponds to a linear energy transfer (LET) of 50 keV μm^{-1} at the middle of the SOBP, sample location.

The doses ranged from 0 up to 6 Gy for aerobic conditions and up to 14 Gy for anoxic conditions.

4. Results and discussions

The survival curve of NPs free HeLa cells (controls) and HeLa loaded with AuNPs and PtNPs irradiated by C⁶⁺ are presented in Figure 1.

The cell survival fractions decreased exponentially with the increase of the radiation dose. In aerobic conditions we observed that cell survivals decreased faster in the presence of NPs.

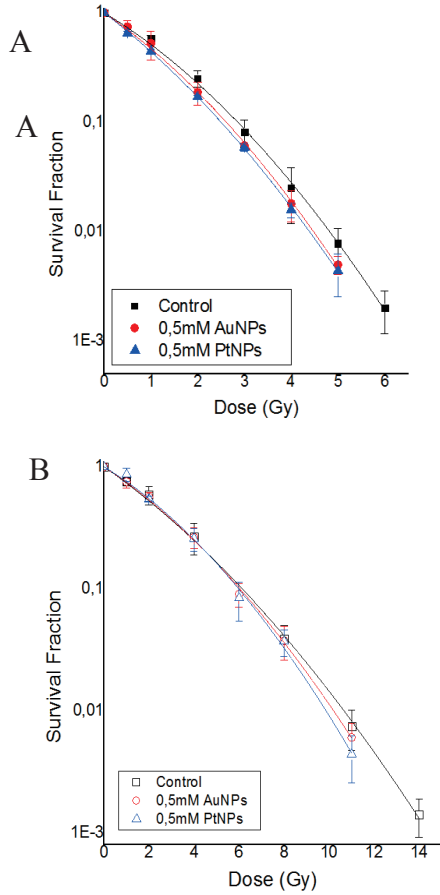


Figure 1. Survival fractions of HeLa cells irradiated by C^{6+} in aerobic conditions (A) and anoxic conditions (B) in the presence of AuNPs and PtNPs and in NPs free cells (controls).

This result is similar to the effects observed with gadolinium based NPs (ref. 3). It confirms that high-Z NPs amplify the effects of carbon radiation under aerobic conditions. The behavior is slightly different in anoxic conditions. In this case the amplification effect of NPs is observed at high doses only. The efficiency of NPs to amplify radiation-induced cell deaths is quantified by calculating the enhancing factor (EF):

$$EF = (D_{control}^{10} \cdot D_{nanoparticles}^{10}) / D_{control}^{10} \quad (1)$$

D^{10} is the radiation doses used to reach 10% of cell death in the control ($D_{control}^{10}$) and in cells loaded with NPs ($D_{nanoparticles}^{10}$). The values are reported in Table 1. This analysis shows that the enhancement is more pronounced when PtNPs are used.

Sample	D^{10} (Gy)	EF
--------	---------------	----

Control	2.86	-
AuNPs	2.61	9%
PtNPs	2.50	13%

Table 1. Summary of D^{10} (irradiation doses of 10% cell surviving) and enhancing factors (EF) obtained with HeLa cells irradiated by C^{6+} ions in the presence of Au and PtNPs and in the control in aerobic conditions.

To characterize the type of lesions amplified by the NPs, we simulated the curves of cell survival (S) with a linear quadratic law:

$$S(D) = \exp -(\alpha D + \beta D^2) \quad (2)$$

D is the dose of irradiation. The coefficient α correspond to the contribution of lesions, which are directly lethal for the cell, whereas β is attributed to the contribution of additive sub-lethal lesions. The values of these two parameters are reported in Table 2.

A	Sample	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)
	Control	0.59 ± 0.04	0.076 ± 0.008
	AuNPs	0.67 ± 0.04	0.079 ± 0.009
	PtNPs	0.75 ± 0.02	0.068 ± 0.004
B	Sample	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)
	Control	0.30 ± 0.02	0.013 ± 0.002
	AuNPs	0.28 ± 0.02	0.017 ± 0.002
	PtNPs	0.26 ± 0.03	0.021 ± 0.003

Table 2. Calculated coefficients α and β for HeLa cells irradiated by C^{6+} ions in the presence of Au and Pt NPs in aerobic (A) and anoxic (B) condition.

This analysis shows that, in oxic conditions, AuNPs and PtNPs increased α while β remains nearly constant. The resulting increase of the α/β ratio indicates that the lethality of the radiation treatment is increased when NPs are added.

In anoxic conditions, the result is different. In this case β increases while α remains constant.

The Oxygen Enhancement Ratio (OER), defined as:

$$OER = D_{anoxic}^{10} / D_{aerobic}^{10} \quad (3)$$

was found 2.2 for the control and 2.3 for cells loaded with AuNPs and Pt NPs. This means that for HeLa the presence of oxygen does not significantly change the effect of NPs used as radiosensitizers.

5. Conclusions and Perspectives

Another study of the NPs effect as function of oxygen concentration is planed using another cells line such as glioblastoma cells (U87). These cells are of main interest for carbon therapy and they better internalize NPs.

Nothe that the PhD student (1st author) has been granted by the JSPS to pursue more intensively this study under the supervision of R. Hirayama^b.

We thank the NIRS for the beam time. We acknowledge

the European Research Executive Agency (REA) for financial (Marie Curie FP7-PEOPLE-ITN N°608163).

^aInstitut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, F-91405 Orsay (France), ^bResearch Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan, ^c Photon Factory, Institute of Material Science, High Energy Accelerator Research Organization, Oho 1, Tsukuba, Ibaraki, Japan

次世代重粒子治療に資する重粒子線生物効果評価法の高度化

The examination of a High-Throughput method for evaluate RBE of a 3-D culture model (15J109)

中島 菜花子*、矢島 浩彦、崔 星、平山 亮一、鶴澤 玲子、小原 麻希、古澤 佳也、小池 学

NI. Nakajima, H. Yajima, S. Sai, R. Hirayama, A. Uzawa, M. Obara, Y. Furusawa, M. Koike

Abstract

As for the cancer treatment, methods to evaluation of outcome of the radiotherapy at the individual patients are hoped for to raise QOL after the treatment. It has been reported that radiosensitivity of cancer was affected by the microenvironment. We established a method to evaluate the effect of radiosensitivity of cancer cells by the microenvironment using 3D culture system and examined influence on RBE of the heavy ion.

[研究の目的とバックグラウンド]

がん治療は、治療後の QOL を高めるためにテーラーメイド医療への発展が望まれている。重粒子線治療は今まで高い治療成績を得ているものの、放射線感受性の変化に応じた治療へのさらなる高度化は常に期待されている課題である。放射線感受性は組織によって大きく異なることは古くから知られているが、近年では腫瘍内のがんの多様性について新たな知見が次々に報告されている。体内の腫瘍塊中ではがんは単一クローンでは存在せず、がん微小環境によって放射線感受性が変化する。例えば、腫瘍の血管から離れた領域は酸素濃度が低下するため放射線の間接作用の影響が小さくなり、放射線の効果が低下する(Hirayama et al., Radiat. Res. 2013)。また自己複製能・多能性・高い増殖力を有する「がん幹細胞」が腫瘍の中には混在するが、がん幹細胞は放射線抵抗性であるため治療後の再発の原因の一つと言われており、がん幹細胞に対する生物効果が根治のために重要な要素として注目されている。放射線感受性に影響する DNA 修復因子・細胞周期調節因子は年齢・細胞の分化段階・微小環境等によって発現量が変化するように、がん幹細胞の放射線抵抗性もエピジェネティカルな遺伝子発現の変化に起因すると予想される。我々は、がん幹細胞に対する重粒子線の強力な殺傷効果を報告している(Cui et al., Cancer Res. 2010, Oonishi K et al., Radiother & Oncol 2012)。しかし、がん幹細胞の種類や微小環境によっては重粒子線抵抗性のがん幹細胞も存在し、再発の原因となっていると考えられることから、その制御法も検討する必要がある。

一方、放射線との併用療法に効果があると期待される新規分子標的薬が次々に開発されつつあり、我々の研究室においても、がん特異的に増感効果がある分子 (Shimizu and Nakajima et al., JBC 2013) を見いだしている。特に、重粒子線はエネルギー付与の局所性から LET の低い光子線とは異なる複雑な DNA 損傷を誘引する。(Yajima et al., DNA repair 2013, Nakajima et al., PLOS ONE 2013)。複雑な DNA 損傷

に対する細胞の応答は単純な DNA 損傷とは異なり、重粒子線特異的生物効果に関連すると考えられている。その応答を分子生物学的に解析して得られた知見から重粒子線増感効果が期待される抗がん剤が候補としていくつかあげられている。我々はそれら候補の増感効果を含め、難治性がんに対する新規併用療法を提案するための基礎研究を行っているが、難治性がんに対する治療効果は微小環境再現モデルを使った系では未だに確認されていない。また、現在の生物効果はコロニー形成法による生存率定量が一般的であるが、作用機序を明確にするためには、線質によって変化する DNA 損傷応答・細胞死の種類まで解析する必要がある。コロニー形成法による生存率は、DNA 損傷量だけでなく、照射対象の遺伝子背景・遺伝子発現・細胞周期等の要素が複雑に絡み合っただけの現象であり、放射線による細胞死の直接的な説明は今後明らかにされる必要がある重要課題である。

最近、生存率の測定法も多様化し、様々な細胞応答を簡便かつ迅速に測定できる方法が次々に考案されている。また、高次元細胞培養法も発達し、簡便にがん微小環境を再現できる培養法が考案されている。我々はそれらの方法を組み合わせ、がん微小環境を再現したモデルを用いて、重粒子線の生物効果を詳細にかつ、迅速・簡便に測定する方法の確立を目指す。

[前年度までの結果]

H27 下半期から採択された課題であるため該当しない。

[今年度の研究内容]

体内のがん微小環境再現モデルとして、3D 培養法によるスフェロイドを作製し、炭素線(C290Mev/n, SOBP 中心)の生物効果の影響を検討した。

始めに、様々ながん細胞株の、スフェロイド形成能、および微小環境誘導性の変化の中で、放射線応答に影響するとされる細胞周期の変化・核内クロマチン構造の変化・低酸素環境形成・がん幹細胞出現率について比較検討した。3D 培養法には、均一の大きさのスフェロイドを形成できる低吸着プレート培養法(スミロン、Prime Surface 96U)を用いた。乳がん細胞(MCF7, SK-BR)、肺がん細胞(A549, H2228)、子宮頸がん細胞(HeLa)、膵臓がん細胞(Bx-PC3, Capan1)、骨肉腫細胞(U2OS, SaOS2)、大腸がん(HCT116)を同条件で 3D 培養し、顕微鏡観察によるスフェロイド形成能解析、HypoxiSense680(PerkinElmer)染色による低酸素環境解析、フローサイトメーターによる細胞周期解析、ウェスタンブロット解析によるクロマ

チン構造の変化を解析した。スフェロイド形成能が認められた細胞株について、放射線感受性の変化を、コロニー形成法・アポトーシス/ネクローシス解析・生存率測定により解析した。生存率測定は Coulter Counter (Beckman and Coulter), Countess(Invitrogen)による細胞数値を相対的に検討した上で、ハイスループットで解析できる方法として、ATP 活性の変化を検出する Cell Titer Glo (Promega)を用いた。特にスフェロイド形成能・低酸素環境形成能が高い細胞株 HCT116 について、炭素線の生物効果の 3D 培養による影響を解析した。さらに細胞死の形態変化と修復依存性の変化を確認するため p53 欠損株・修復欠損 (XRCC4 欠損) 株の 3D 培養による生物効果の変化を解析した。

[今年度の研究成果と解析結果]

スフェロイド形成能は細胞株によって大きな差が認められた。SK-BR は細胞同士の凝集力が弱く、単層培養と比較して細胞増殖率の差が小さい。U2OS, SaOS2 は低吸着性プレート上では増殖を認めなかった。A549, H2228, HeLa, Bx-PC3, CapanI は表面の凹凸の多い、クラスター状の凝集体を形成した。HCT116 は表面に凹凸の少ない球形を形成し、強い低酸素環境形成の検出・クロマチン構造の変化・細胞周期の休止期への移行を認めた。HCT116 野生株、p53 欠損株、XRCC4 欠損株は培養条件依存性の X 線抵抗性を示した。炭素線感受性について現在解析中である。

5-アミノレブリン酸の重粒子線増感による抗腫瘍作用の評価
Radiosensitizing Effect of 5-Aminolevulinic Acid with Carbon Ion Beam against Mouse
Mammary Breast Tumor Cell
(15J110)

宇都義浩^a、金子友子^{b,c}、富永正英^d、中西郁夫^e、松本謙一郎^e
Yoshihiro Uto^a, Tomoko Kaneko^{b,c}, Masahide Tominaga^d, Ikuo Nakanishi^e, Ken-ichiro
Matsumoto^e

Abstract

5-Aminolevulinic acid (ALA), a precursor of protoporphyrin IX (PpIX), has been utilized as a potent sensitizer for photodynamic therapy (PDT) of cancer through production of reactive oxygen species (ROS). ALA also has been proposed as a possible radiosensitizer with low linear energy transfer (LET) radiation because antitumor activity of low-LET radiation depends on ROS mainly. In this research, we investigated the radiosensitizing activity of PpIX in carbon ion irradiation as a high LET radiation. PpIX was detected in an EMT6 mouse mammary breast tumor cells even at 24 h post treatment. The combined treatment of 1.0 μM of PpIX with 1 and 2 Gy of carbon ion irradiation (290 MeV/nucleon, 85.1 keV/ μm) showed a more potent antitumor activity than carbon ion irradiation alone. On the other hand, ALA did not show the sensitizing effect such as PpIX. We demonstrated that PpIX showed a radiosensitizing effect with carbon ion beam against mouse mammary breast tumor cells.

1. 研究の目的とバックグラウンド

5-アミノレブリン酸 (ALA) は脳腫瘍の術中診断薬として上市された医薬品であり、腫瘍細胞において生合成中間体のプロトポルフィリンIX (PpIX) が蓄積するため、光線力学診断 (PDD) や光線力学療法 (PDT) の増感剤として有用である¹⁻³⁾。また、最近の研究成果より、大腸癌に対して X 線との併用による増感作用も報告されている^{4, 5)}。一方、我々は、PpIX が超音波に反応して OH ラジカルやスーパーオキシドといった活性酸素種を生成することを見出しており、本共同利用研究では重粒子線との併用による抗腫瘍効果とその作用機序を明らかにするこ

とで、臨床利用が可能な重粒子線増感剤の創製を目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

今年度より採択の新規課題で結果無し。

3. 今年度の研究内容

ALA または PpIX の細胞内取り込みは、細胞内 PpIX の蛍光強度を用いて評価した。 $\phi 6$ シャーレにマウス乳腺がん由来 EMT6 細胞を 1×10^5 cells で播種し、一晚培養させた後、化合物 (PpIX: 1 μM 、ALA: 100 μM) を添加し、1、6、12、24 時間後に、2%トリトン溶液を用いて細胞を破碎し、上清の蛍光強度を測定した。ALA または PpIX の毒性は WST-1 法で評価した。96 穴プレートに EMT6 細胞を 1×10^3 cells で播種し、一晚培養して培地交換した後、ALA または PpIX を添加した。24 時間後に WST-1 試薬を 100 μL ずつ添加し、吸光度を測定した。X 線もしくは炭素線の照射実験は、EMT6 細胞を T25 フラスコ (ファルコン社製) 18 個にそれぞれ 5×10^5 cells 播種して一晚培養した後、培地を 50 mL 追加し、自作した細胞輸送用の保温ケースで細胞の温度を 30°C 前後に保ちつつ徳島大学から放射線医学研究所まで移動し、約 12 時間後に HIMAC で炭素線 (290 MeV/nucleon, 85.1 keV/ μm , 1, 2, 4 Gy) を照射した。X 線も炭素線照射の移動時間に合わせて徳島大学附属病院の医療用直線加速器 TrueBeam (バリアン社製) を用いて照射した。その際、PpIX は照射 24 時間前、ALA は 4 時間前に、終濃度 (PpIX: 1 μM 、ALA: 10 μM) で添加した。照射から約 10 時間後に徳島大学にて $\phi 6$ シャーレに播きなおし、5% CO₂ インキュベーターで 37°C、7 日間培養後、コロニー形成率を算出した。

4. 今年度の結果と解析結果

初めに、我々の評価系における EMT6 細胞の重粒子線感受性を明らかにするために、2, 4 Gy の炭素線を照射したところ、2 Gy で約 30%、4 Gy では約 5%のコロニー形成率を示した。よって、以降の照射実験では 1, 2 Gy を選択した。

次に、PpIX の増感作用について X 線もしくは炭素線との併用実験を行ったところ、1 Gy の X 線に対して 1.54 倍、2 Gy の X 線に対して 1.76 倍の有意な増感効果を、1 Gy の炭素線に対して 1.14 倍、2 Gy の炭素線に対して 2.76 倍の有意な増感効果を示した。一方、ALA の増感作用については、1 Gy の X 線に対して 2.60 倍、2 Gy の X 線に対して 2.71 倍の有意な増感効果を示したが、炭素線に対して有意な増感活性を示さなかった。

この理由として、ALA から生合成された細胞内 PpIX 量が少なすぎたことが考えられる。ALA は 1-10 mM 程度投与しないと先の増感作用を示した PpIX 濃度に達しないことを以前の研究で確認済であるが、毒性の問題で照射後すぐに培地交換する必要がある。次年度は、HIMAC の生物実験室で培地交換をしてから徳島に持って帰る方法で再検討する予定である。また、PpIX の炭素線に対する増感作用の機序についてミトコンドリアの酸化ストレスを評価する予定である。

参考文献

1. Yang X, *et al.*, *Int. J Mol. Sci.*, **16**, 25865-80, 2015.
2. Marcus SL, *et al.*, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, **14**, 59-66, 1996.
3. Cappugi P, *et al.*, *J. Chemother.*, **13**, 494-502, 2001.
4. Kitagawa T, *et al.*, *Oncol. Rep.*, **33**, 583-90, 2015.
5. Kamada Y, *et al.*, *Gan To Kagaku Ryoho.*, **41**, 1608-10, 2014.

^a徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

^b徳島大学大学院先端技術科学教育部

^c九州国際重粒子線がん治療センター

^d徳島大学大学院医歯薬研究部

^e放射線医学総合研究所

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^a, 松浦 成昭^a, 皆巳 和賢^a, 今泉 大将^a,
吉崎 啓太^a, 坪内 健人^a, 林 直紀^a, 佐藤 克俊^b

M. Koizumi, N. Matsuura, K. Minami, H. Imaizumi, K.
Yoshizaki, K. Tsubouchi, N. Hayashi and K. Sato

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 did not increase the expression of Sad1-UNC84 (SUN-1) by low dose irradiation. Next, migration and invasion of breast cancer cells irradiated with 0.1Gy and 0.6Gy were suppressed, and migration and invasion of these cells were further suppressed by SUN1 knockdown. Low dose irradiation of X-ray increased the mRNA level of SUN1 variant 879/888, but Carbon ion beam did not.

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がん治療法を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、膀胱癌細胞株、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 α 6, β 1 の発現亢進を明らかにした。

今年度の研究では、引き続き LINC complex の構成因子であり、昨年度の結果から、X 線照射と炭素イオン線照射でタンパク発現に違いがみられた SUN に着目し、研究を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

ヒト肺腺癌細胞株(A549)において、炭素イオン線照射された細胞のゴルジ体は 24 時間後も局在が wound edge 側に定まらなかった。

高浸潤性ヒト乳癌細胞株(MDA-MB 231)において、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。さらに、FAK の下流に存在する cdc42 の活性においても、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。SUN1 の局在は、その多くが核膜に位置しており、炭素イオン線 3.3 Gy を照射された細胞では、SUN1 の発現量が増加していることが分かった。一方で、SUN2 の発現量は 3.3 Gy を照射された細胞で減少した。

3. 対象と方法

対象:MDA-MB 231(高浸潤性ヒト乳癌細胞株)

方法:対象にX線(4MV)および、炭素イオン線(290MeV/u, 6cmSOBP)を照射した。LINC complex の構成因子である SUN1/2 タンパクの発現量を検討する為に、Western blotting を行った。次に、SUN をノックダウンさせた細胞を用いて、炭素イオン線照射後の遊走能および浸潤能を評価した。また、MDA-MB 231 が持つ SUN1 variant を調べる為に RT-PCR を行い、MDA-MB 231 細胞が持つ SUN1 variant の種類を同定した。

4. 結果

X線照射24時間後の細胞におけるSUN1の発現は、0.5 Gyで非照射細胞と比べ亢進した。2 Gyでは、非照射条件の細胞と比べて亢進するものの、その程度は顕著ではなかった。一方、炭素イオン線照射24時間後では、0.1 Gyで非照射細胞と比べ有意な変化はみられなかった。0.6 Gyでは、非照射条件の細胞と比べて亢進するものの、有意な変化でなかった。SUN2の発現は、X線・炭素イオン線ともに、有意な変化はみられなかった(Fig. 1)。

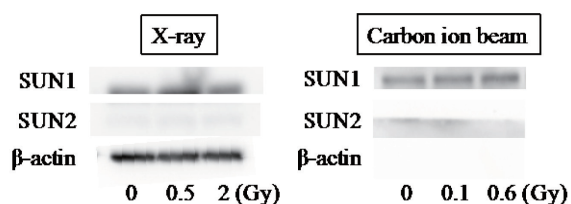


Fig. 1 照射24時間後におけるSUNの発現

SUN1およびSUN2をノックダウンした細胞に炭素イオン線照射し、24時間後の遊走能・浸潤能を検討した。その結果、wild typeおよびnegative control細胞の遊走能・浸潤能は、0.1、0.6 Gy照射により線量依存的に抑制された。

一方、SUN1をノックダウンした細胞の遊走能・浸潤能は、炭素イオン線照射の有無に関わらず有意に抑制された。SUN2をノックダウンした細胞では、遊走能において非照射細胞と比べ、有意な変化はみられなかったが、浸潤能においては、炭素イオン線の照射の有無に関わら

ず、その能力は抑制された。SUN1, SUN2の両者をノックダウンした場合、SUN1をノックダウンした細胞と同じ傾向の結果が得られた(Fig. 2,3)。

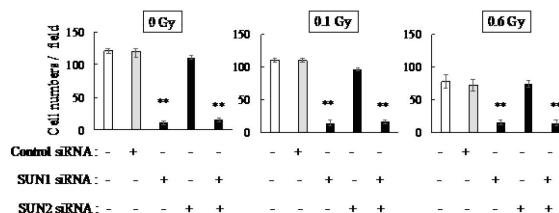


Fig. 2 SUN ノックダウン細胞の遊走能

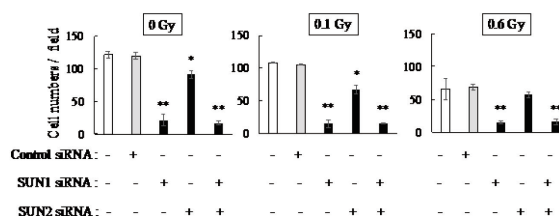


Fig. 3 SUN ノックダウン細胞の浸潤能

SUN1には多くのvariantが存在することが報告されている為、MDA-MB 231が持つSUN1 variantのmRNA levelをRT-PCRで検討した。その結果、916が最も多く、次点で879/888, 785が多いという結果を得た(Fig.4A)。次にX線、炭素イオン線を照射した細胞に対し、SUN1 variantのmRNA levelを検討した。結果、X線0.5 Gy照射された細胞は、48時間後までvariant 879/888のmRNA levelが亢進した。一方で、炭素イオン線では、879/888のmRNA levelに亢進はみられなかった(Fig.4B)。

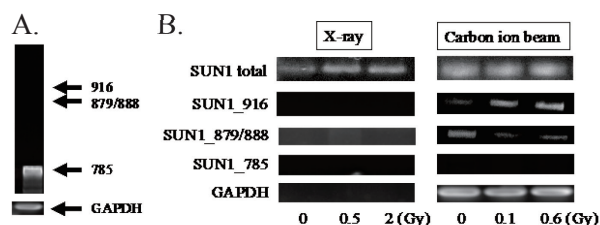


Fig. 4 SUN1 variant に対する放射線の影響

a: 大阪大学大学院医学系研究科

b: 放射線医学総合研究所先端粒子線生物研究プログラム

重粒子線至適分割照射法開発の為の基礎研究

Basic research for the establishment of the optimal fraction strategy in carbon-ion radiotherapy (14J164)

吉田由香里^a、安藤興一^a、小池幸子^b、鶴沢玲子^b、八高知子^a、池田裕子^a、松本友己^a、
大野達也^a、中野隆史^a
Y. Yoshida^a, K. Ando^a, S. Koike^b, A. Uzawa^b, T. Yakoh^a, H. Ikeda^a, T. Matsumoto^a,
T. Ohno^a, T. Nakano^a

Abstract

The aim of this study is to obtain survival curves for cells of murine NFSa fibrosarcomas after carbon ion (C-ion) irradiation with the doses large enough to reduce surviving fractions down to tumor control. Murine NFSa fibrosarcomas growing in the hind legs of syngeneic mice were exposure to either X-rays or C-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 C-ion beams (LET20 keV/μm) showed continuous bending down to 10^{-7} and fitted well by linear quadratic (LQ) model. Surviving fraction of 10^{-5} ~ 10^{-6} was obtained after 50 Gy of 74 keV/μm C-ion irradiation. Survival curves following 74 keV/μm showed straight in high doses.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本課題では重粒子線治療において臨床上で推進されている短期照射化に向けて、重粒子線治療の基盤となる生物学的考察を行うため、至適分割照射法の開発のための基礎実験を行う。

通常分割照射の生物学的効果解析の際に頻用している LQ モデルは、多分割照射を基礎としている理論であり、少分割照射での生物反応にたいしてこのモデルが適合するかどうかは不明である。そこで、今年度は主に、炭素線の大線量域における腫瘍の生物学的効果について調べ、LQ モデルの妥当性について評価することとした。

2. 昨年度までに得られている結果

(1) C3H/He マウスの後肢に移植した NFSa 腫瘍に対し、炭素線を LET 20 および 77 keV/μm になるような位置で照射した。分割照射は、一回の照射毎に 4 時間の間隔を置き、最大 12 回の照射を行った。腫瘍径の測定結果から得られた Specific TGD の値を用いて等効果線量を算出し、RBE を求めた。また、以前の実験で実施した腸管 crypt survival assay の結果から等効果線量を求め、RBE を算出した。therapeutic gain factor (TGF: 腫瘍の RBE/正常組織の RBE)を求めて分割照射効果について評価した結果、77 keV/μm ではすべての線量において 1 よりも高かった。20 keV/μm では分割当たりの線量増加に依存して大きくなった。(Yoshida Y, et al. Radiother Oncol. 2015;117:351-357)

(2) 大線量域における腫瘍の生物学的効果について調べるために C3H/He マウスを用いて TD50 assay を行った。これまでに炭素線 290 MeV/n を用いて 20 keV/μm 6 点、74 keV/μm 5 点の NFSa 腫瘍細胞の生存率を得た。

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大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、7~8 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。今年度は、20 keV/ μm については 45、50、55 Gy 群の追試と再試、74 keV/ μm については 5、30、40、50 Gy 群の追試と再試を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

これまでのマシンタイムで得られた LET 20 keV/ μm および 74 keV/ μm における NFSa 腫瘍の細胞生存率曲線を示した（図 1, 2）。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} の平均値は、X 線については 5.43 ± 3.76 、炭素線については実験毎に得られたコントロール群の値を用いて生存率を求めた。炭素線実験におけるコントロール群の TD_{50} の平均値は 1.25 ± 0.85 であった。

これまでに群馬大学の X 線照射装置を用いて同様な方法で得た X 線の生存率曲線と比較すると、炭素線で得られた生存率曲線は明らかに肩が小さく、74 keV/ μm ではほとんど肩のない直線的な生存率曲線を示した。それぞれの生存率曲線を LQ モデルでフィットさせてみると X 線および 20 keV/ μm は LQ モデルによく一致したが、74 keV/ μm では高線量域にいくにつれて大きくずれた。

各線質について alpha 値、beta 値を求めると、X 線では $1.13\text{E-}1$ 、 $2.48\text{E-}3$ 、20 keV/ μm では $1.25\text{E-}1$ 、 $3.71\text{E-}3$ 、74 keV/ μm では $4.37\text{E-}1$ 、 $-3.58\text{E-}3$ であった（表 1）。74 keV/ μm において beta 値がマイナスであったことは、照射した予定線量が腫瘍全体に当たっていない可能性が考えられる。

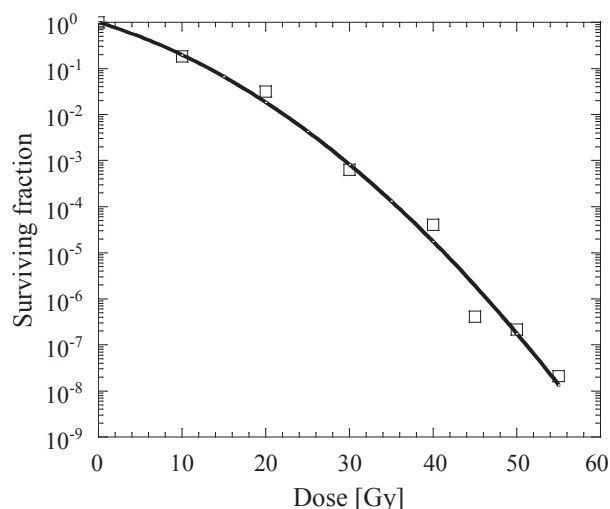


図 1 炭素線 LET 20 keV/ μm における NFSa 腫瘍の細胞生存率曲線

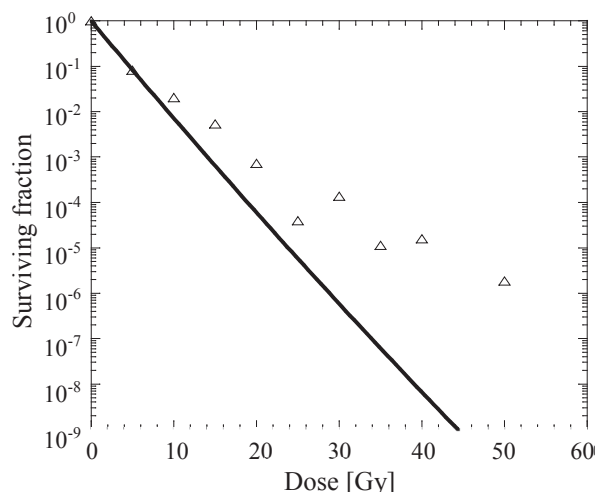


図 2 炭素線 LET 74 keV/ μm における NFSa 腫瘍の細胞生存率曲線

表 1 各線質における生物学的パラメータ

	alpha	beta	alpha/beta
X-ray	$1.13\text{E-}1$	$2.48\text{E-}3$	45.71
20 keV/ μm	$1.25\text{E-}1$	$3.71\text{E-}3$	33.81
74 keV/ μm	$4.37\text{E-}1$	$-3.58\text{E-}3$	-122.09

- 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免疫応答の研究 Research of Carbon-Ion Irradiation and Immune response in a Mouse Model

(14J175)

馬立秋¹、坂本慶充¹、佐藤克俊¹、大塚裕美¹、森竹浩之¹、今井高志¹、下川卓志¹

L. Ma¹, Y. Sakamoto¹, K. Sato¹, H. Ohtsuka¹, H. Moritake¹, T. Imai¹, T. Shimokawa¹

Abstract

Understanding the development of cancer metastasis is a crucial issue to be resolved in any kind of cancer therapy. Our previous research showed that the combination of Carbon-ion (C-ion) irradiation and bone marrow-derived immature dendritic cells (iDCs) effectively repressed distant lung metastases in cancer cell (NR-S1, LM8 and LLC cells)-bearing C3H/He and C57BL/6J mouse models. However, Colon-26-bearing BALB/c model did not show the enhancement of metastasis suppression by the combination treatment. Since the number of lung metastases in Colon-26-bearing BALB/c model is low, we confirmed the effect of combination therapy by a Colon-26MGS-bearing BALB/c model. The combination treatment did not show enhancement of anti-metastasis effect in a similar manner with the Colon-26-bearing BALB/c mouse model. To uncover whether the combination treatment will work or not among the different models, we investigated further by comparing LM8-bearing C3H/He and LLC-bearing C57BL/6J models with Colon-26-bearing BALB/c model. In vitro co-culture assay demonstrated that all irradiated cell lines were able to activate C3H/He or C57BL/6J-derived iDCs into the mature DCs, but not BALB/c-derived iDCs. These results revealed that the potency of combination therapy depends on the origin of the DCs governed by the genetic background of the mouse strain, and not on the type of cancer.

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異なるマウス系統(C3H/He, C57BL/6J)及び骨肉腫、肺癌由来の細胞株(LM8, LLC)において併用療法の適応拡大が示した。一方、大腸がん細胞(Colon-26)とBALB/cマウス系統を用いて併用療法について転移抑制効果が認められなかった。本年度では炭素イオン線と樹状細胞の併用療法の適応性のメカニズムについて解明を行った。

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：大腸がん細胞(Colon-26)とBALB/cマウス系統を用いて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。

3. 照射対象物の種類と数、照射ヒームの種類

前期4回、後期6回の照射時間を利用し、BALB/cマウスの下肢に移植した Colon-26MGS 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 LM8, LLC, Colon-26 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 0-6 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。マウス大腸癌細胞株 Colon-26 を用いた実験系では、併用効果が認められなかったが、さらなる解析を進める上で飼育期間内での肺転移数が不十分であった。そこで、Colon-26 癌細胞から高転移株 Colon-26MGS を樹立した。この高転移株を用いて併用療法の効果について検討した。 Colon-26MGS を移植した BALB/c マウスの局所腫瘍に炭素イオン線 2 Gy で照射し、1.5 日後に樹状細胞を静注した。肺への転移数は照射後 14 日後に測定する事にした。その結果、炭素イオン線と樹状細胞との併用効果は認められなかった(図1)。

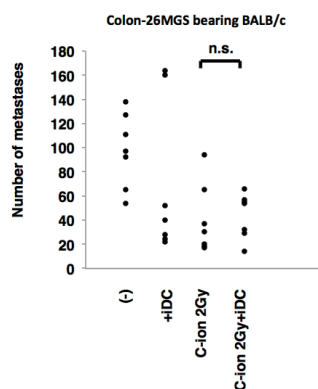


図1. 併用療法実施後の肺転移数

結果2：併用療法の適応性のメカニズムについて解明

そこで併用効果がないメカニズムについて検討を行った。併用効果があったマウス癌細胞株(LM8, LLC)と併用効果がない Colon-26 を用いて、重粒子線を照射した癌細胞株と樹状細胞を in vitro にて共培養を行い、CD11c⁺CD40⁺集団を指標として樹状細胞を活性化できるか検討した。フローサイトメトリーによる解析の結果、C3H/He マウス骨髄由来の未成熟な樹状細胞は、照射された癌細胞(LM8 或は Colon-26)との共培養により活性化が上昇した。C57BL/6J マウス骨髄由来の未成熟な樹状細胞では、照射された癌細胞(LLC 或は Colon-26)との共培養により活性化も上昇した。しかし照射された癌細胞(LM8, LLC 或は Colon-26)と BALB/c 骨髄由来の未成熟な樹状細胞との共培養では以上な活性化上昇ことが認められなかった(図2)。これらの結果より BALB/c マウス骨髄由来樹状細胞が活性化されなかったことが併用療法の効果がなかった理由だと考えられる。さらに、炭素イオン線と樹状細胞の併用療法は癌の種類ではなく、マウス系統に依存的であることを明らかにした。

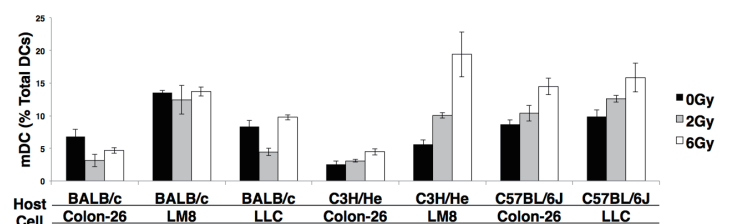


図2. 共培養による樹状細胞の活性化

1. 放医研・重粒子セ・先端粒子

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

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機序解明
Molecular mechanisms of altered invasiveness in irradiated-cancer cells
(14J178)

藤田真由美、今留香織、荘司好美、今井高志

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

Abstract

We previously reported that C-ion enhanced PANC-1 invasion, and each inhibitor for nitric oxide synthase (NOS) and PI3K was effective in suppressing C-ion-enhanced PANC-1 invasion. Most of the invaded PANC-1 cells exhibited nitric oxide (NO) production and NOS-NO-PI3K-AKT pathway activation. AKT functions to promote cell motility through the phosphorylation of girders of actin filament (GIRDIN), which is essential for actin organization and lamellipodia formation. Indeed, phosphorylated-GIRDIN co-localized with phosphorylated-AKT in the lamellipodia of invaded PANC-1 cells. Thus, it was suggested that PANC-1 cells with C-ion irradiation-induced NO production and elevated NOS-NO-PI3K-AKT pathway activity have enhanced invasiveness. In this year, we focused SF126, whose invasiveness was also enhanced after the C-ion irradiation. Consistent with the observations in PANC-1 cells, invasive SF126 cells also exhibited increased levels of NOS and AKT, as well as enhanced AKT activation in the lamellipodia, indicating that NOS/AKT signaling may also play a role in SF126 invasion. Indeed, NO content in media was increased in PANC-1 and SF126 cells following C-ion irradiation, whereas NO levels were markedly lower in irradiated MIAPaCa-2 cells with a lower irradiation-induced invasive potential. The molecular basis for these differences is unclear, although heterogeneity in the genetic background of cell lines could be an underlying cause. Interestingly, MassARRAY typing analysis indicated that PANC-1 harbored a heterozygous Ser608Leu mutation in the nitric oxide synthase 2 (NOS2) gene, whereas the MIAPaCa-2, AsPC-1, and BxPC-3 cell lines with reduced irradiation-induced motility all express wild-type NOS2. Thus, further studies are required to examine the effect of NOS2 mutations on its molecular function and role in cell motility. Furthermore, AKT2 loci has been reported in pancreatic cancer cell lines. Accordingly, we confirmed that the PANC-1 cell line used in our study exhibits a 37-fold amplification of AKT2, whereas MIAPaCa-2, AsPC-1, and BxPC-3 lacked this alteration. Concomitant to the genetic status, AKT2 protein levels were also increased, exhibiting 15-fold increase in PANC-1 compared that in MIAPaCa-2. Thus, AKT2 amplification may service as a genetic marker to predict susceptibility to C-ion-altered invasiveness.

1. 研究の目的とバックグラウンド

癌の治療効果を向上させるためには、転移を抑制することが極めて重要な課題である。放射線照射は抗腫瘍効果を与える一方で、基礎研究により癌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。放射線照射後の癌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、放射線との併用が期待できる薬剤の探索や、放射線治療症例の選択に有効なマーカーの開発に役立つものと考えられる。我々はこれまでに、31種のヒト癌由来細胞株（子宮頸癌、肺癌、食道癌、大腸癌、膵臓癌、脳腫瘍由来細胞株）と1種の正常組織由来繊維芽細胞株を用いて、X線（4 Gy）及び炭素線（2 Gy）照射後の浸潤能の変化を解析した。その結果、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、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を明らかにした。また、炭素線照射後のPANC-1の浸潤能の抑制には、一酸化窒素合成酵素（NOS）の阻害剤及び、PI3Kの阻害剤が有効である事を明らかにした（課題番号:11J178, H25年度で終了）。そこで、本課題（14J178, H26年度より開始）では、NOSやPI3Kがどのようなパスウェイを介して最終的に炭素線照射後のPANC-1の浸潤能の変化に関与するのか、また、なぜ特定の細胞株（PANC-1やSF126）では炭素線照射後に浸潤能が上昇するのか明らかにすることを目的とし研究を進めている。さらに炭素線照射後に浸潤能が上昇する細胞株で特徴的な遺伝的変異があるか検討している。

2. 前年度までに得られている結果

昨年度（課題1年目）は、NOSやPI3Kがどのようなパスウェイを介して炭素線照射後のPANC-1の浸潤能変化に関与するのか検証した。PANC-1細胞を一酸化窒素(NO)の放出剤で処理すると、培地中のNO濃度依存的にAKTがリン酸化され、このリン酸化はPI3Kの阻害剤により抑制された。また、マトリゲルを通過し浸潤したPANC-1浸潤細胞では、非照射群及び炭素線照射群共に、PANC-1細胞株全体の集団と比較し、NOSの発現量が高く、リン酸化-AKTも顕著に上昇していること、さらに、このリン酸化はNOSの阻害剤により抑制された。これらの結果から、PANC-1の浸潤細胞ではNOS-NO-PI3K-AKTパスウェイが活性化されて

いることが示唆された。AKTには3つのサブタイプが存在するが、このうちAKT2は細胞運動において重要な役割を担っていることが知られている。実際に、非照射群及び炭素線照射群のPANC-1の浸潤細胞でAKT2の局在を免疫染色にて観察すると、浸潤細胞の細胞膜で特徴的に確認されるラメリポディア部位でAKT2が強発現している事が確認された。さらに、リン酸化-AKTの局在はAKT2の局在と類似していたことから、PANC-1の浸潤細胞ではNOS-NO-PI3Kを介し、AKT2が活性化されていることが予想された。また、AKTの基質であり細胞骨格のリモデリングで重要な役割を担っているリン酸化-GIRDIN (girders of actin filaments) がリン酸化-AKTと共局在していたことから、NOS-NO-PI3K-AKTの活性化はGIRDINのリン酸化を介し、PANC-1の細胞運動能を上昇させることで、浸潤能の上昇に関与していることが示唆された。炭素線を照射すると、PANC-1ではNOを高産生する細胞の数が上昇した。このことから、炭素線照射後のPANC-1の浸潤上昇には、NOS-NO-PI3K-AKT-GIRDINの活性化が確認される浸潤細胞群の増加が重要であることが示唆された(1)。

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 及び 脳腫瘍由来細胞株 SF126

照射ビーム:

炭素線 2 Gy (290Mev, MONO, LET: 80Kev)

4. 今年度の研究成果と解析結果

SF126の浸潤能は、PANC-1と同様に炭素線照射後に上昇する。なぜ特定の細胞株(PANC-1やSF126)では炭素線照射後に浸潤能が上昇するのか。SF126の浸潤にもNOS-NO-PI3K-AKT-GIRDINの活性化は関与するのか。今年度(課題2年目)は、まず、SF126に着目して検証を行った。非照射又は炭素線を照射したSF126細胞を用い、照射後2日目に浸潤アッセイを行った。マトリゲルを通過し浸潤したSF126浸潤細胞のNOS及びリン酸化-AKTの発現について免疫染色法を用いて調べたところ、SF126の浸潤細胞においても、PANC-1浸潤細胞と同様に、細胞株全体の集団よりNOSの発現量が高く、リン酸化-AKTが顕著に上昇していることが見出された。また、非照射群、炭素線照射群共に、SF126の浸潤細胞のラメリポディア部位では、AKT2やリン酸化-AKTが強発現していること、さらにリン酸化-AKTとリン酸化-GIRDINが共局在することも明らかとなった。このことからSF126の浸潤にもNOS-NOやAKT-GIRDINパスウェイが重要な役割を担っている事が示唆された。また、SF126細胞をNOの放出剤で処理すると、培地中のNO濃度依存的にAKTがリ

ン酸化された。さらに、SF126を炭素線で照射すると、培地中のNOの量が上昇し、AKTもリン酸化されることから、照射後にNOの産生量が増え、AKTが活性化する事で浸潤能が上昇しているのではないかと考えられた。本課題により、炭素線照射後の浸潤上昇には、NOS-NO-PI3K-AKTを介したパスウェイが重要な役割を担っていることが、PANC-1およびSF126細胞においても明らかとなった。

では、このような炭素線照射後に浸潤能が上昇する細胞株で、特徴的な遺伝的変異はあるか。我々はヒト膵癌由来細胞株4種(PANC-1, MIAPaCa-2, AsPC-1, BxPC-3)を用いた研究で、PANC-1は炭素線照射後に浸潤能が上昇するが、他の3種の細胞株は浸潤能または遊走能が減少する事を見出している(1, 2)。そこで、これらヒト膵癌由来細胞株4種を用い、炭素線照射後の浸潤能で重要なNOS-NO-PI3K-AKTパスウェイの分子に着目し、PANC-1特異的に遺伝子変異が見出せるかMassARRAY typing法にて検証した。その結果、PANC-1ではNOS2の遺伝子にアミノ酸置換を伴う一塩基多型(SNP)が存在することが明らかとなった(Ser608Leu)。このアミノ酸は、NOSが活性型の構造に変換する際に必須となるドメインに位置しており、NOの産生効率に関与する。PANC-1ではNOの産生効率が他の細胞株とは異なっている可能性が示唆された。またPANC-1では、AKT2の遺伝子にコピー数多型が存在することも確認された。この変異については既に報告がされていたが(3)、本研究においても、通常2コピーのところ、PANC-1では37コピーAKT2の遺伝子が存在していることを確認した。さらに、AKT2のタンパク発現量をwestern blotting法にて調べたところ、MIAPaCa-2と比較し、PANC-1では発現量が15倍高かった。これらの結果から、PANC-1ではMIAPaCa-2や他の膵癌由来細胞株と比較し、NOS2やAKT2に遺伝的変異が存在しNOS-NO-PI3K-AKTパスウェイがより活性化しやすい状態にあるのではないかと予想された。これらの変異は、照射後の浸潤リスクを見分けるマーカーとして期待される。

<参考文献>

1. Fujita M et al., FEBS Lett. 2014; 588:3240-50.
2. Fujita M et al., JROBP. 2015; 93:173-80.
3. Miwa W et al., BBRC. 1996; 225:968-74.

<謝辞>

遺伝子変異の解析でご尽力頂きました菅智技術員、石川敦子技術員に深く感謝申し上げます。

放医研 重粒子医科学センター 先端粒子線生物研究 P
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 (15J183)

佐藤克俊^a、東 梨佳子^{a, b}、馬 立秋^a、森竹浩之^a、今井高志^a、下川卓志^a

K. Sato^a, R. Azuma, L. Ma^a, H. Moritake^a, T. Imai^a, T. Shimokawa^a

Abstract

The aim of this study is to investigate the underlying mechanisms of the X-ray and carbon ion beam (C-ion) resistance in cancer cells. In this study, we assessed Rad51 focus formation after C-ion irradiation to verify the association of homologous recombination repair in C-ion resistance. After 1 to 6 hours of C-ion irradiation, the Rad51 focus number in X-ray and C-ion resistant X60 cells was significantly increased compared to that in C-ion resistant C30 and parental NR-S1 cells. Next we evaluated whether Rad51 inhibitor B02 could decrease the C-ion resistance in X60 and C30 cells. Although 1 μ M of B02 significantly decreased the cell survival after C-ion irradiation, the enhancement ratio of C-ion sensitivity of X60 and C30 was lower than that of NR-S1 cells. As *in vivo* models, we assessed the cancer stem cell (CSC) fractions in G180 tumors irradiated totally with 180 Gy of g-ray, C90 tumors irradiated totally with 90 Gy of C-ion, and non-irradiated parental tumor NR-S1 (G0). The percentages of Cd44 positive cells were 3.0, 2.2, and 2.0 % in G0, G180, and C90 tumors, respectively. These results indicated that the CSC was not enriched in G180 tumor. Moreover, we evaluated the number of tumor microvessels by immunohistochemical staining with anti-Cd31 antibody. The results showed that the tumor microvessel number was significantly increased in G180 tumors compared with that in C90 and G0 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

いて検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

① *in vitro* における X 線及び炭素イオン線抵抗性がん細胞株の DNA 修復能

独自に樹立した X 線・炭素イオン線抵抗性がん細胞株 X60、炭素イオン線抵抗性がん細胞株 C30 及びそれらの親細胞株であるマウス扁平上皮がん細胞株 NR-S1 細胞の DNA 修復能を解析した。その結果、X 線及び炭素イオン線照射 24 時間後の γ -H2AX フォーカス残存数は X60 及び C30 細胞共に NR-S1 細胞に比べて有意に低かった。さらに各がん細胞株における DNA 損傷を誘発する抗癌剤に対する感受性を解析した結果、X60 細胞は C30 及び NR-S1 細胞に比べてシスプラチンに対して顕著な抵抗性を持つことが示された。

② *in vivo* における γ 線及び炭素イオン線照射後の再増殖腫瘍の放射線感受性

in vivo において γ 線、炭素イオン線をそれぞれ合計 180Gy、90Gy 照射し、その後再増殖した腫瘍を γ 線、炭素イオン線照射後の再増殖腫瘍 G180、C90 腫瘍として樹立した。これらの増殖能、肺転移能、担がんマウスの生存率へ与える影響を解析した結果、G180 腫瘍の増殖能や肺転移能は C90 腫瘍や親腫瘍である NR-S1 (G0) 腫瘍に比べて有意に高く、担がんマウスの生存率を有意に短縮させた。G180、C90、及び G0 腫瘍を初代継代し、G180-T、C90-T、及び G0-T 細胞を樹立し、これらの X 線、炭素イオン線感受性を解析した。その結果、すべての細胞の X 線と炭素イオン線感受性に有意な違いは見られなかった。

3. 今年度の研究内容

in vitro モデルでは、NR-S1、X60 及び C30 細胞における相同組換え修復の違いを評価するため照射後の Rad51 フォーカス形成を

解析し、さらに、Rad51 の阻害により炭素イオン線抵抗性が消去できるかどうか評価した。

in vivo モデルでは、G180、C90 及び G0 腫瘍の血管新生能を評価した。

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 X 線及び炭素イオン線抵抗性がん細胞株の解析

NR-S1、X60 及び C30 細胞に炭素イオン線 5Gy 照射し、その 1、6、24 時間後の Rad51 フォーカス数の時間経過的変化を解析した。その結果、X60 細胞では照射 1 から 6 時間後における Rad51 フォーカス数が C30、NR-S1 細胞に比べて顕著に多く、照射 24 時間後には非照射時と同等まで減少した (図. 1)。次に Rad51 の機能阻害により X60 細胞の炭素イオン線抵抗性を消去できるかどうか解析した。照射 24 時間前に Rad51 阻害剤 B02 を 5 μ M 投与し、その後炭素イオン線を 4Gy 照射し、コロニー形成法を行い、生存率を求めた。その結果、C30 細胞を除いて B02 の投与により生存率は非投与時と比較して有意に減少した (図. 2)。この結果から B02 投与による炭素イオン線増感率を算出した結果、NR-S1、X60 及び C30 細胞においてそれぞれ 5.0、2.7 及び 3.7 であった。これにより B02 投与は炭素イオン線増感に有効であるが、X60 や C30 細胞に生じた炭素イオン線抵抗性を消去できないことが示された。

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

G180、C90 及び G0 腫瘍におけるがん幹細胞含有率を評価した。がん幹細胞のマーカーとして抗 CD44 抗体を用いた。各腫瘍を単一細胞化し、腫瘍細胞における CD44 の有無をフローサイトメーターにより解析した。その結果、CD44 陽性細胞含有率は G0、X60 及び C30 腫瘍でそれぞれ 3.0、2.2、2.0%だった。この結果より G180 腫瘍の増殖能亢進、肺転移能亢進、マウス生存率短縮の原因はがん幹細胞含有率の増加ではな

いことが示された。次に、抗 CD31 抗体による免疫組織化学染色を行い。各腫瘍における腫瘍内微小血管数の比較を行った。その結果、G180 腫瘍の腫瘍内微小血管数は C90 及び G0 腫瘍と比較して顕著に多いことが示された (図. 3)。この解析により、G180 腫瘍の増殖能、肺転移能亢進とマウス生存率短縮の原因の一つとして腫瘍血管新生の亢進が示唆された

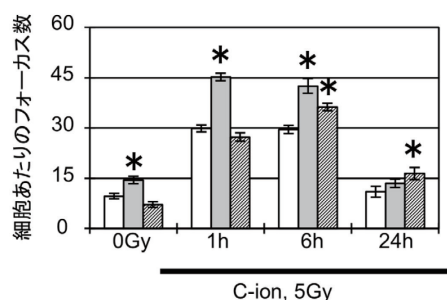


図.1 NR-S1 (白)、X60 (灰)、C30 細胞 (斜線) における炭素イオン線 5Gy 照射 24 時間後の Rad51 フォーカス残存数を示す。ボックスとエラーバーはそれぞれ平均値と標準偏差である。アスタリスクは、値が NR-S1 細胞と比較して統計的に有意であることを示す。(Dunnett 検定, $p < 0.05$)

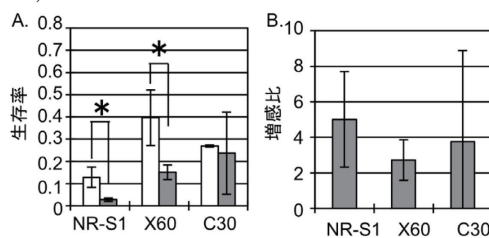


図. 2 (A) B02 (白) 投与後の生存率を示す。DMSO (灰) 投与群を対照とした。(B) 各がん細胞株の増感率を示す。B02 投与後の生存率を DMSO 投与後の生存率で割ることで算出した。ボックスとエラーバーはそれぞれ平均値と標準偏差である。アスタリスクは統計的に有意であることを示す。(T 検定, $p < 0.05$)

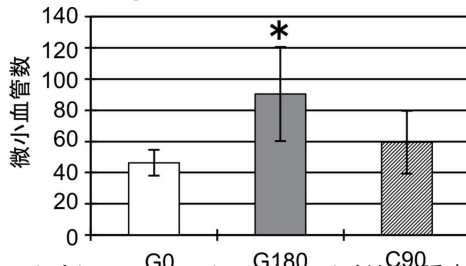


図.3 G0 (白)、G180 (灰) 及び C90 (斜線) 腫瘍の腫瘍内微小血管数。プロットとエラーバーはそれぞれ平均値と標準偏差である。アスタリスクは NR-S1 腫瘍と比較して統計的に有意であることを示す (Dunnett 検定, $p < 0.05$)。

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. 東邦大学理学部生物分子科学科

Department of Biomolecular Science, Faculty of Science, Toho University.

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

(15J185)

野村大成^a、足立成基^a、梁 治子^a、坂巻 靖^{a,b}、島正幸^{a,b}、吉留克英^{a,b}、野々村祝夫^c、
古澤 佳也^d、鵜澤玲子^d

T. Nomura^a, H. Ryo^a, S. Adachi^a, Y. Sakamaki^{a,b}, M. Tori^{a,b}, K. Yoshidome^{a,b}, N. Nonomura^c,
Y. Furusawa^d, A. Uzawa^d

Abstract

Effectiveness and safety of heavy ions on human lung, prostate, pancreatic and breast cancer, and those on normal tissues were examined with the use of C3H/HeJ/NOs-*scid* mice. Dose-dependent suppressing effects of carbon ion, helium ion and X-rays were shown on human lung cancer, prostate cancer, pancreatic and breast cancer tissues. RBE was $C \gg He > X$ in lung cancer, $C > He = X$ in prostate cancer, $C > He = X$ in breast 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）を調査することにより、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

ヒト肺腺がん組織（575）、膵がん組織（175）と前立腺がん組織（415）、ヒト正常肺組織、甲状腺組織を医薬基盤・健康・栄養研究所（基盤健康研）にて、C3H/HeJ/NOs-*scid*;LPS⁻ マウスの両下腿部に皮下移植した。移植約 1 か月後（ $\sim 200\text{mm}^3$ ）、また、ヒト正常組織は移植 1 週間後に重粒子線センターにて炭素線、ヘリウム線の照射、基盤健康研にて X 線照射を行い、基盤健康研にて飼育観察を行った。炭素線照射条件は、C290MeV/ μm 、ピーク幅 SOBP60mm、照射野サイズ $\phi 10\text{cm}$ 、線量モニター値 $3.596\text{E}-5 \text{ Gy/count}$ 、ヘリウム線照射条件は、

150MeV/ μm 、ピーク幅 SOBP60mm、照射野サイズ $\phi 10\text{cm}$ 、モニター値 $3.537\text{E}-5 \text{ Gy/count}$ 、X線は、150KeV、20mA、0.5mm Al+0.2 mm Cu、線量率 0.97Gy/min である。X線遮蔽には、鉛板を用いた。

平成 25、26 年度においては、炭素線、ヘリウム線および X 線照射により、ヒト肺腺がん、前立腺がん、膵がん組織に対し線量依存性の増殖抑制がみられた。増殖抑制線量効果比より RBE は炭素線で約 5、ヘリウム線で 2 以下（Fig. 1）、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）でやや強い抑制効果がみられた。炭素線の RBE は 2 以下であった（Fig. 2）。微量ヒト PSA 測定法を確立し、分泌抑制効果（生細胞の減少）を測定したところ（Fig. 2 の×印）、腫瘍サイズに比例して減少している。

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 14 匹中 11 匹にみられ、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、10 匹中 2 匹にしか毛色変化は見られなかった。

Fig.1. Growth Delay or Suppression of Human Lung Cancer in SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation

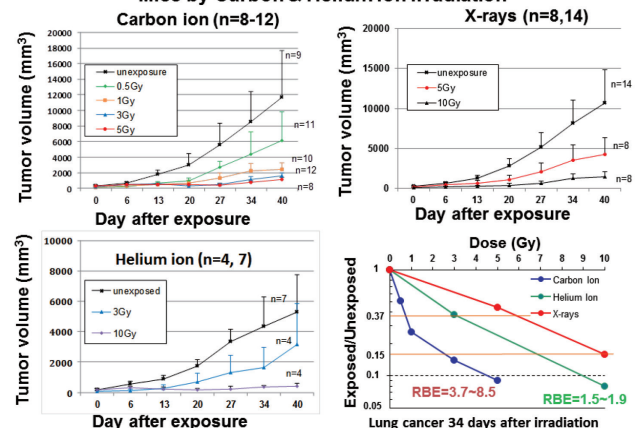
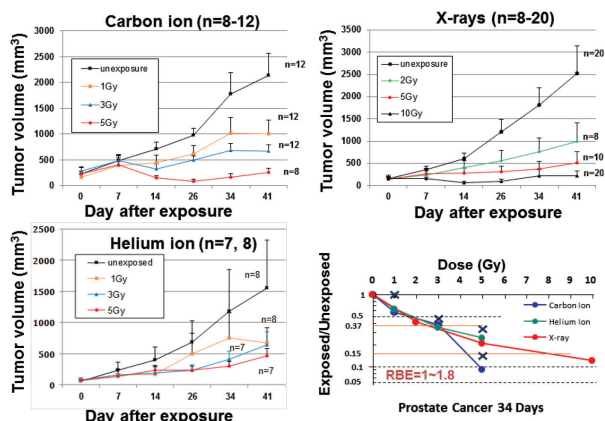
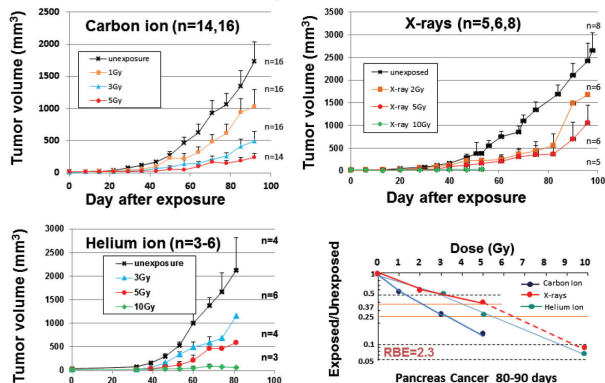


Fig. 2. Growth Delay or Suppression of Human Prostate Cancer in SCID Mice by Carbon & Helium Ion Irradiation



ヒト膵がんにおいては、炭素線照射は終了したが、平成 26 年度Ⅱ期、27 年度Ⅰ期にかけ、安全キャビネットの故障のためヘリウム線照射実験は不完全のままである (Fig. 3)。

Fig. 3. Growth Delay or Suppression of Human Pancreatic Cancer in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



ヒト正常肺への影響に関しては、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比較したところ、照射線量とともに増加し、炭素線の RBE は 4.6 となり、肺がんの増殖抑制に近似している。原子炉中性子線に特異的に反応した 14 遺伝子 (文献 2) と異なっていた。

3. 今年度の研究内容

27 年度は膵がんへのヘリウム線の腫瘍抑制効果、および乳がんへの炭素線の抑制効果を調べた。また、正常乳腺組織への影響をマイクロアレイによる遺伝子発現の変化を指標に検出した。

4. 今年度の研究成果と解析

1) ヘリウム線によるヒト膵がんの増殖抑制

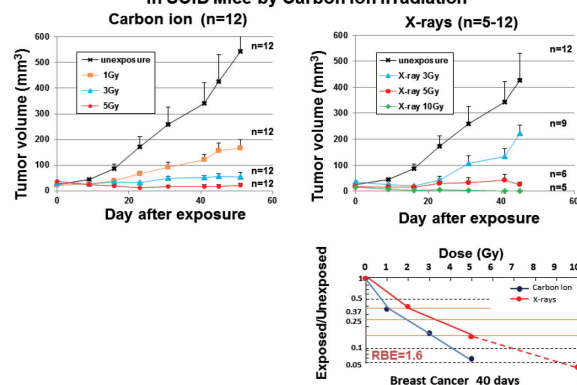
ヘリウム線による膵がん増殖抑制 Fig. 3 に追記した。安全キャビネットの故障のため n

数は少ないが、増殖抑制率はX線と差が無く、炭素線の RBE は 2.3 であった。

2) 炭素線によるヒト乳がんの増殖抑制

乳がん腫瘍体積を Houchins の式により求め、腫瘍増殖抑制の時間経過を解析中であるが、Fig. 4 に示した如く、炭素線による照射線量依存的に増殖抑制効果がみられた。X 線照射実験の結果はまた継続中であるが、照射後 40 日での抑制線量効果より RBE を求めたところ乳がんでは 1.6 となっている。

Fig. 4 Growth Delay or Suppression of Human Breast Cancer in SCID Mice by Carbon Ion Irradiation



3) ヒト正常乳腺への影響

マイクロアレイによる解析中である。

【今後の方針】

新たに乳がん、肺がん等の腫瘍型による炭素線の増殖抑制効果の違いを検討する。

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 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。平成 26 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 56-58, 2015.

- a. 医薬基盤研究所 野村プロジェクト
- b. 大阪警察病院
- c. 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学
- d. 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^a, 唐澤久美子^b

F Matsumoto^a, K Karasawa^b

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, Detroit 562, HN5 and T871 as HNSCC. Western blotting was used to evaluate the expression levels of EGFR in four cell lines. Clonogenic survival assay was done to evaluate enhancement effect of cetuximab to γ -ray and carbon ion. When combined with γ -ray and carbon ion, cetuximab showed mild enhancement of the radiosensitivity of FaDu. Cetuximab had no radiosensitization on Detroit 562 and T871. In HN5, cetuximab enhanced radiosensitivity to γ -ray and carbon ion. We performed western blotting to evaluate expression levels of phosphorylation-EGFR (p-EGFR) and EGFR after carbon ion radiotherapy with cetuximab in HN5. Neither cetuximab nor carbon ion showed any change on EGFR at short period from treatment. However, on p-EGFR, radiotherapy increase expression level and cetuximab suppressed this increase.

Formation of nuclear γ -H2AX foci was monitored by immunofluorescence. Cetuximab differentially affected the survival and the radiosensitivity of HNSCC cells. Cetuximab suppressed DNA repair that was evident by the prolonged presence of nuclear γ -H2AX foci.

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. 前年度までの成果

頭頸部扁平上皮癌細胞を用いて cetuximab の放射線増感作用を γ 線と炭素線で検討した。Clonogenic survival assay を用いて検討したところ FaDu において軽度の増感作用を認めるのみであった。

3. 今年度の研究内容

Cetuximab の比較的感受性があることが過去の報告で分かっている HN5 (頭頸部扁平上皮癌細胞) を入手し前年度と同様に解析を行った。また、特に cetuximab に感受性良好な HN5 に照準をしばり炭素線との併用での DNA repair や apoptosis 誘導の評価を

行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Clonogenic survival assay を用いて、 γ 線および炭素線に対する cetuximab の放射線増感作用を評価した。この結果では HN5 は他の FaDu, T871, Detroit562 に比べ比較的 γ 線および炭素線ともに増感作用を認めた。

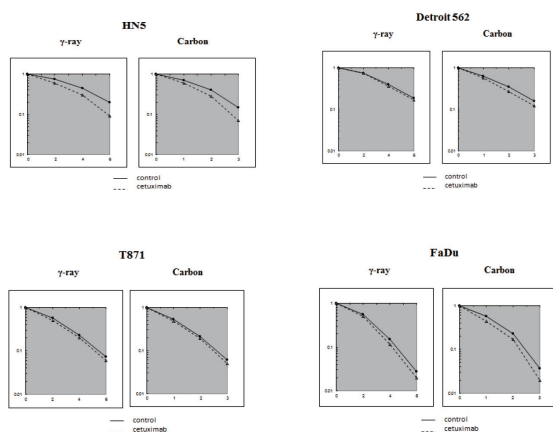


図 1

この効果の差が細胞本来の EGFR の発現状況と関係があるかを western blot で確認したところ HN5 では高度に EGFR が発現していることが分かった。この差が cetuximab の直接的な感受性の差になっているかは不明であるが、可能性としては考えることができるだろう。図 2

Basal level of EGFR and IGF-1R expression



図 2

以降の実験においては cetuxima 感受性株の HN5 を用いて実験を行った。 γ H2A-X foci によって炭素線による DNA ダメージと cetuximab の DNA repair に対する働きを検

討した。その結果では cetuximab によって放射線増感作用を示した HN5 では炭素線によって誘導された DNA 損傷からの回復が cetuximab によって遅延していることが分かった。図 3

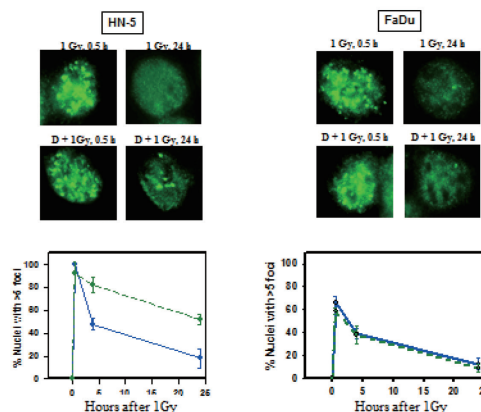
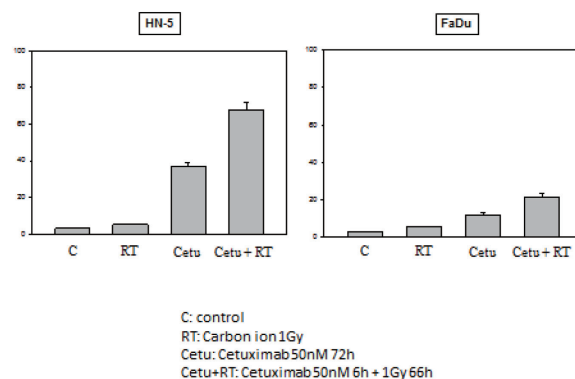


図 3

TUNNEL assay にて炭素線による apoptosis の誘導と cetuximab によるそれらの増強作用を検討した。その結果ではやはり survival assay, γ H2A-X foci の結果と同様に FaDu よりも HN5 においてより cetuximab による apoptosis の誘導の増強作用が認められた。



- 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 surgery.
- 放医研治療課
National institute of radiological sciences research center hospital for charged particle therapy, treatment team

神経系腫瘍幹細胞を標的とした重粒子線治療の有効性の検討

Effect of Heavy Ion Beams on Neural Cancer Stem Cells

(14J191)

長谷川正俊^a, 藤谷信将^a, 下田絵美子^a, 井上和也^a,

大野達也^b, 石内勝吾^c, 若月優^d, 村上健^d

M. Hasegawa, N. Fujitani, E. Shimoda, K. Inoue,

T. Ohno, S. Ishiuchi, M. Wakatsuki, T. Murakami

Abstract

Human endependymoblastoma with wild-type p53 were transplanted into nude mice and irradiated with carbon ion (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 delay following 2, 8, 16, or 32 Gy irradiation. Tumors were excised for immunohistochemistry 6, 48 hours or 6 weeks after 2, 8, 16, or 32 Gy irradiation. A part of each tumor was fixed in formalin and embedded in paraffin for histological examination. CD133, CD44, Nestin, p53, PTEN, Ki67, and GFAP expressions were evaluated immunohistochemically.

Tumor growth delay was observed in every irradiated tumor group compared with the unirradiated control group. Tumor regrowth was not observed in most of the tumors of 16- and 32-Gy groups following irradiation. Regrowth was observed in some tumors of 8- and 16-Gy groups following 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. Most of the tumor 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 (LI) increased and CD133-positive rate decreased, but increase of Ki-67 LI and decrease of CD133-positive cells observed in some tumors 8 weeks after irradiation.

1. 研究の目的と背景

悪性神経膠腫は治療抵抗性で、術後にテモゾロミドと放射線治療を併用することによって治療成績が改善したとはいえ、生存期間中央値は2年未満、5年生存率も10%程度で、予後不良である。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るが、個々の腫瘍の感受性に加えて、細胞周期、分化、低酸素等の因子、さらに癌幹細胞等の治療抵抗性細胞が議論されている。平成23年度から25年度の共同利用研究では、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、特に幹細胞の関与等を明らかにすることを目的に研究を行ってきたが、臨床応用への課題はまだ多い。

X線等の放射線に抵抗性の種々の細胞、特に神経系腫瘍幹細胞等に対する重粒子線（特に炭素イオン線）の影響について、細胞死のみでなく、細胞生存、分化に関与する遺伝子発現の変化をX線と比較し、さらに *in vivo* での腫瘍抑制にどのように反映するかを明らかにすることを目標としている。これまでの研究を進展させ、治療抵抗性細胞、特に癌幹細胞等における細胞死と細胞生存の解明、重粒子線による難治性神経膠腫の治療成績改善の基礎の確立することを目指している。なお、研究の経過によっては重粒子線と抗血管新生阻害薬等との併用効果も検討する計画である。

2. 昨年度までに得られている結果

平成25年度までの HIMAC 共同利用研究および平成26年度の研究では、組織レベルでの腫瘍細胞の形態、分化と放射線抵抗性の解明、p53野生型およびp53変異型腫瘍におけるX線照射後、炭素線照射後の遺伝子発現解析を行い、組織レベルの分化とアポトーシス誘発に一定の相関があることを示した。照射後の組織検索とcDNAマイクロアレイ解析からは、p53野生型の放射線感受性腫瘍においては、重粒子線照射後でもp53シグナル伝達経路が関与するアポトーシス誘発に関連した遺伝子の発現がX線照射後と同様の傾向であることを示してきた。また、細胞の分化や感受性が異なる部位をレーザーマイクロダイセクションで取り出し、cDNAマイクロアレイ解析をおこなって、部位による遺伝子発現の相違を検討した。さらにp53変異型の放射線抵抗性腫瘍では、X線照射後と炭素イオン線照射後に異なる遺伝子発現傾向を認めた。特にp53変異型の膠芽腫では、p53, caspases, Fas, TNFの変動は明らかでなかったが、p53R2, p70S6K, TRAIL-R, NF-κB, IκBa, IAP, VEGF等の変動が見られ、細胞死よりもむしろ細胞生存に関与する遺伝子発現が目立つ傾向を示唆した。幹細胞マーカーに関する検討では、X線、炭素イオン線を照射したヌードマウス移植脳腫瘍において、CD133, CD44等の免疫組織化学等を行い、p53野生型の上皮芽腫では、

Nestin 強陽性, CD44, CD133 弱陽性, 膠芽腫では, CD44 強陽性, Nestin 陽性, CD133 弱陽性で, 照射後に CD133 陽性率の上昇がみられ, 幹細胞マーカー陽性細胞の放射線抵抗性が示唆されたが, 詳細は不明であったので, 増殖抑制との相関についての検討を開始した。

3. 今年度の研究内容

p53 野生型の上衣芽腫をヌードマウス皮下に移植して, X 線 (150kV), 炭素イオン線 (290MeV/u, 6 cm-SOBP), 2Gy, 8Gy, 16Gy, 32Gy の 1 回照射を行い, 1) 照射後の増殖遅延 (6 週間まで), 2) 照射から, 6 時間, 48 時間, 6 週間後の組織 (ホルマリン固定, パラフィン包埋切片) における, H.E. 染色, および CD133, CD44, Nestin, PTEN, p53, Ki-67, GFAP 等の免疫組織化学, 3) 照射後 6 時間, 48 時間, 6 週間後の組織 (RNA 安定液内に保存) の cDNA アレイ解析 (近日中に予定) を実施して, 増殖抑制と幹細胞マーカー, 遺伝子発現等との関係を検討した。

4. 今年度実施結果と解析結果

移植腫瘍の生着がやや不良で, 実験の一部はまだ継続中であるが, 現在までに以下のような結果を得ている。

1) 増殖遅延: X 線照射後および炭素イオン線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, 16Gy の一部および 32Gy 照射後のマウスでは 6 週間まで再増大を認めなかった。2) 免疫組織化学的検討では, 大部分の細胞が Nestin 強陽性, CD44 弱陽性で, これらには照射前後で有意な変化を認めなかったが, CD133 は照射後 48 時間の組織で線維性間質の間に残存している相対的にやや大型の細胞が比較的で明瞭に陽性で, 陽性率も高かった。Ki-67 labeling index (LI) は照射後に著しく低下し, 8Gy 以上照射した群で顕著だったが, 再増大を示した腫瘍ではいずれでも再上昇を認めた。なお, 再増大をほとんど認めなかった腫瘍部分の組織学的検索では, 線維性結合組織が主体であったが, その中に腫瘍細胞の小胞巣が散見された。腫瘍細胞は, 対照群に比してやはりやや大きく類円形で, 核分裂像は乏しく, 前述のように Ki-67 LI も著しく低下していたが, CD133, CD44, Nestin, GFAP は多くの細胞が陽性で, CD133 強陽性細胞の増加, 陽性率の上昇が認められた

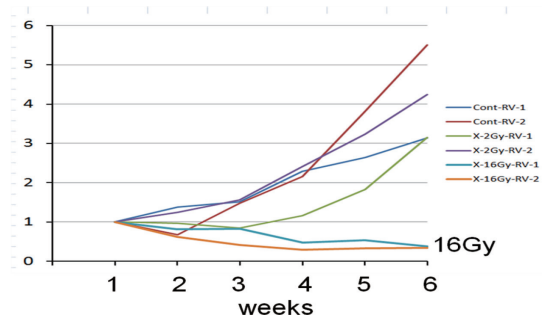


Fig. 1. Relative Tumor Volume after 2Gy and 16Gy (X-ray)

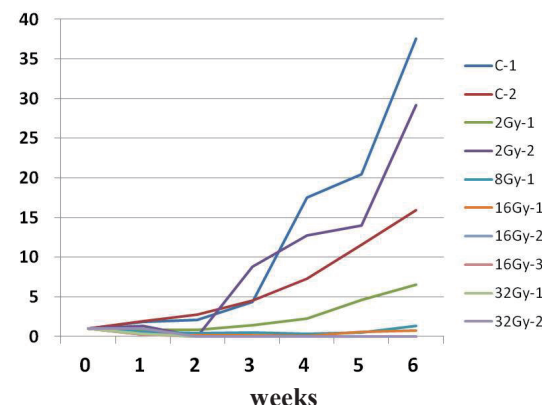


Fig. 2. Relative Tumor Volume after 2, 8, 16, and 32Gy (Carbon ion)

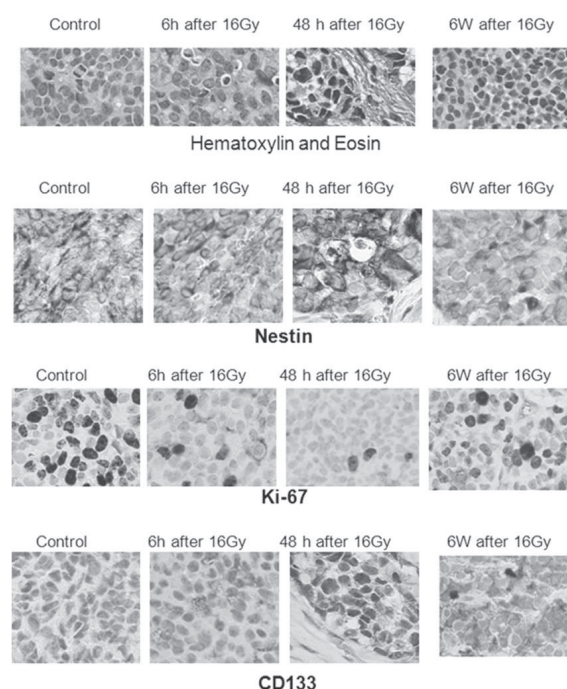


Fig. 3. Immunohistochemical study

^a 奈良県立医科大学 放射線腫瘍医学

^b 群馬大学大学院医学系研究科

^c 琉球大学医学部 脳神経外科学

^d 放射線医学総合研究所

LET の異なる炭素イオン線と抗癌剤併用時の増感効果の解明

LET-dependent synergistic effect by combination treatment between carbon-ion irradiation and cisplatin in cervical cancer cells.

(14J192)

若月優、柴 慎太郎

M. Wakatsuki and S. Shiba

Abstract

The synergistic effect of combination treatment between carbon-ion irradiation (C-ion RT) and cisplatin is still unclear. However, several clinical trials for C-ion RT combined with chemotherapy have been ongoing in NIRS.

Human uterine cervical cancer cells (HeLa cells) were irradiated with C-ion RT of varied Linear energy transfer (LET) with or without exposure of cisplatin 2 hours before C-ion RT. We investigated the survival rate after those by colony assay, and compared of survival rate between with and without cisplatin in each LET.

Result: There were significant differences of survival rate comparison with no irradiated cells between with and without exposure of cisplatin in lower LET of C-ion RT (15 KeV/ μ m). However, there were no significant differences of those in higher LET of C-ion RT (30 or 70 KeV/ μ m)

Conclusion: These results suggested that there were synergistic effects of combination treatment between lower LET of C-ion RT and cisplatin, but no synergistic effects between higher LET of C-ion RT and cisplatin.

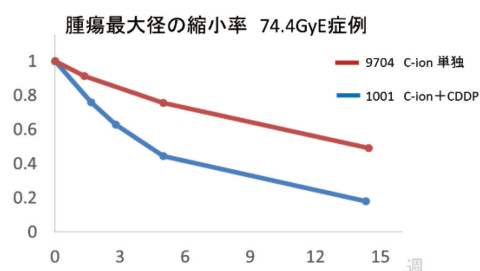
1. 研究の目的とバックグラウンド

現在、放医研では、膀胱癌・子宮頸癌・食道癌などで化学療法同時併用の炭素イオン線治療の臨床試験が行われている。しかしながら、炭素イオン線照射と化学療法の同時併用に関する基礎的研究に関する報告は、Kitabayashi らの報告があるが、その数は少なくいまだ明らかでない点が多く存在する。Kitabayashi らの報告では、ドセタキセルでは化学療法との相乗効果が認められたが、シスプラチンやフルオロウラシルなどでは増感作用は認められないとの結果であった。

現在、放医研で行われている『局所進行子宮頸部腺癌に対する炭素イオン線治療と化学療法の同時併用療法』の臨床試験(1001)の途中段階の結果として、以前に行われた炭素イオン線治療単独の臨床試験の症例と腫瘍の最大径の縮小率

を比較した結果を図 1 に示す。図 1 のように治療終了時点で腫瘍最大径の縮小率が化学療法併用症例で 48%、単独の症例で 29%であり、化学療法併用の症例で有意に縮小率が大きかった。

($p=0.0098$) 一方で、拡大照射野を用いた子宮頸部扁平上皮癌に対するシスプラチン同時併用の臨床試験(1207)では炭素イオン線治療単独の臨床試験と比較したときに、重篤な急性期有害事象が高頻度に発現し、本臨床試験(1207)は症例集積の途中にて症例集積が終了となった。



Kitabayashi らの研究ではシスプラチンの同時併用による炭素イオン線治療の増感効果はないと結論付けていたが、実際の臨床試験ではシスプラチンの併用症例において、腫瘍の縮小率が大きく、正常組織の有害事象も高頻度であり、シスプラチンによる増感効果が示唆される結果が得られている。この要因として、我々は子宮頸癌に対する炭素イオン線治療のように広い照射範囲に対して炭素イオン線照射を行う際に用いる拡大ブラッグピーク (SOBP) において炭素イオン線は高 LET (: Linear Energy Transfer) 成分だけでなく、比較的低い LET 成分も多く含まれていることに注目した。放医研で行われている炭素イオン線治療では例えば 290MeV で SOBP が 60 mm であると体内での LET は 15 から 80 KeV/ μ m と幅を持っている。Kitabayashi らの研究では LET を 70 KeV/ μ m に固定し、化学療法薬剤と同時併用することにより、炭素イオン線

の増感効果を調べた。一方で実際の臨床で用いられている炭素イオン線治療では SOBP を用いるために LET に幅があり、一部には低 LET の成分も含まれるようになる。今回の臨床試験における、シスプラチンの増感効果の存在が示唆される結果は、このような SOBP に含まれている低 LET 成分によって引き起こされたシスプラチンによる増感効果であると我々は推測している。

2. 昨年度までの結果

初期の実験結果として低 LET での化学療法併用群では化学療法非併用の重粒子線単独群とで有意差を認めたのに対して、高 LET での化学療法併用では両群に有意差を認めなかった。

3. 今年度の研究内容

昨年度と同様の実験を追加し、結果の再現性の確認を行う。また正常組織細胞 (Fibroblast) を用いて、正常細胞における増感効果を検討する。

照射対象物： ヒト子宮頸部腺癌細胞 (HeLa 細胞)

ヒト線維芽細胞 (AG0157)

照射ビーム： 炭素イオン線 290 MeV/u

炭素イオン線照射を 70 KeV/μm、30 KeV/μm、15 KeV/μm と異なる LET で照射を行う。

照射 1 時間前にシスプラチン (1.5 μg/ml) を暴露させた細胞と曝露させなかった細胞に対して、各 LET の炭素イオン線照射を行い、colony assay 法を用いて、生存曲線を作成する。LET ごとに生存曲線は異なることが予測されるが、それぞれの LET におけるシスプラチンの併用の有無による生存曲線の差異を解析し、シスプラチン併用による各 LET 炭素イオン線に対する増感効果を解析する。

4. 今年度の研究成果と解析結果

結果① ヒト子宮頸部腺癌細胞

シスプラチン曝露群 (併用群) 及び、非曝露群 (単独群) のコントロール (0Gy 時) の生存率を 1 とすると各 LET の 2Gy 照射時の生存率がそれぞれ、

15 KeV/μm 単独群 : 0.53±0.067

15 KeV/μm 併用群 : 0.31±0.064

30 KeV/μm 単独群 : 0.33±0.032

30 KeV/μm 併用群 : 0.27±0.068

70 KeV/μm 単独群 : 0.092±0.036

70 KeV/μm 併用群 : 0.081±0.014

(図 2)

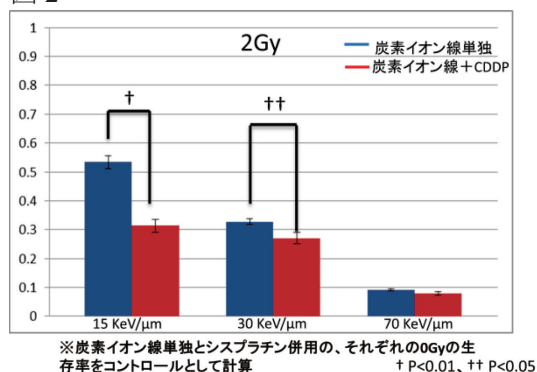
であり、CDDP による増感比率はそれぞれ 15 KeV/μm: 1.78 ± 0.34 (p<0.01), 30 KeV/μm: 1.24 ± 0.17 (p<0.05)

70 KeV/μm: 1.19 ± 0.17

(統計学的解析は non-paired t test を使用)

15, 30 KeV/μm では有意な CDDP による増感効果を認めたのに対して、70 KeV/μm では有意な増感効果を認めなかった。

図 2



結果② ヒト線維芽細胞

シスプラチン曝露群 (併用群) 及び、非曝露群 (単独群) のコントロール (0Gy 時) の生存率を 1 とすると各 LET の 2Gy 照射時の生存率がそれぞれ、

15 KeV/μm 単独群 : 0.39±0.0028

15 KeV/μm 併用群 : 0.24±0.0018

30 KeV/μm 単独群 : 0.21±0.0022

30 KeV/μm 併用群 : 0.23±0.0018

70 KeV/μm 単独群 : 0.025±0.0013

70 KeV/μm 併用群 : 0.021±0.0004

であった。

(参考文献)

Kitabayashi et al. ONCOLOGY REPORTS 15: 913-918, 2006

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

Title: Carbon Ion Irradiated GM-CSF-Secreting Cancer Cell Vaccine

Experiment number: (15J196)

2 (15 and 25 GyE irradiation for the first and second experiments, respectively)

Authors:

Keng-Li Lan¹, Mayumi Fujita², Mitsuko Kawano², Fumiaki Nakayama², and Takashi Imai²

Affiliation:

1. Department of Oncology, Taipei Veterans General Hospital and National Yang Ming University, School of Medicine
2. Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

Abstract:

Cancer immunotherapy has been demonstrated as an effective treatment for cancer. It is well established that the immune system is capable of identifying and eradicating cancer cells through the process of “tumor surveillance”. GM-CSF-secreting tumor cell vaccines (GVAX), first developed by Dr. Dranoff, are showing promise in the treatment of a variety of malignancies(1), including prostate cancer, melanoma, pancreatic cancer, etc.(2). Although GVAX had demonstrated encouraging results, positive data from pivotal trial for the regulatory approval is yet to be obtained. We are aiming to improve this technology by further modifying GVAX with addition of immune modulating genes, such as CTLA-4 antibody and 4-1BBL. Additionally, we will explore whether using carbon-ion irradiation as method of GVAX preparation will enhance the immunity *in vivo* against tumor cells.

Background and objectives of the experiment:

The tumor-induced immunity correlates to favorable clinical outcomes, suggesting an important role of endogenous immunity in tumor control. The immune

system exerts “tumor surveillance” by identifying and eradicating cancer cells before they grew into tremendously amount. Dranoff’s group had been developing irradiated, GM-CSF-secreting tumor cell vaccines (GVAX) for treatment of a variety of malignancies(1), including prostate cancer, melanoma, pancreatic cancer, etc.(2). Many other biotech and academic institutes also adapted this GVAX strategy and investigated its therapeutic effects in numerous clinical trials(3-7). GVAX vaccine involves a whole tumor cell vaccine platform using either autologous or allogeneic tumor cells(8-10) stably secreting GM-CSF. These cells are prepared by irradiation with large radiation dose of 50-150Gy, to ensure no growth of viable tumor cells after vaccinating patients. GM-CSF secreted by GVAX cells attracts and activates antigen present cells, such as dendritic cells, to uptake antigens release from GVAX cells and illicit anticancer immunity.

Although GM-CSF-secreting cancer vaccine had shown some encouraging results, the lack of decisively positive data from pivotal trial hampers the approval for wide application. We are currently working on further modification of GVAX by addition of other immune modulating genes, such as CTLA-4 antibody and 4-1BBL, on top of GM-CSF. Moreover, we would like to investigate whether distinct methods of irradiating cancer cells for GVAX preparation will result in more significant anticancer immunity. Matsunaga, A. et. al. had demonstrated that carbon-ion beam treatment induces systemic antitumor immunity in animal tumor model(11). We would like to explore whether irradiating our established GM-CSF-secreting cancer cells using carbon ion instead of photon beam will trigger more significant anti-cancer immunity.

Activities and results in FY 2015:

We had previously prepared six cell lines, including (1)

CT26, (2) CT26-GM-CSF, (3) B16, (4) B16-GM-CSF, (5) RENCA, and (8) RENCA-GM-CSF. After expansion of the cells in the laboratory of Advanced Radiation Biology Research Program at NIRS, these cells were first irradiated with 15 GyE in July of 2015. The irradiated cells were transported to Taipei Veterans General Hospital and subsequently used for the following experiments:

(1) Characterization of carbon-ion irradiated cells as cell vaccine: We first investigated whether irradiated cells can still secrete GM-CSF, while losing their colony forming capability. It turned out that the cells could still form colony despite the 15 GyE carbon ion irradiation. Therefore, we need to further prepare the cells with higher dose of irradiation. Otherwise, the inoculated irradiated cells might form tumor mass and cannot be a valid vaccine.

(2) Examining PD-L1 expression in carbon-ion irradiated cells: Cancer cells may express programmed death ligand-1 (PD-L1), which interacts with programmed death (PD-1), which is a marker of active T-lymphocytes. PD-1 and PD-L1 interaction inhibits T cell activation and promotes induced regulatory T cell development(12). We examined whether carbon-ion irradiation will affect the expression of PD-L1 on cancer cells. We had demonstrated that carbon ion as well as photon beam irradiation can stimulate expression of PD-L1. This finding has a significant implication, which suggest a role of PD-1-PD-L1 axis inhibitors in combination with carbon ion radiotherapy.

For this project, we will continue our effort to generate the carbon ion irradiated GVAX using higher dose of irradiation. We have already irradiated the cells with higher dose, 25 GyE carbon ion in NIRS, and we are now proceeding the further experiment in Taipei. We hope to demonstrate GVAX prepared in this way could display better anticancer immunity as compared with that

sterilized by photon beam irradiation. Moreover, we will further evaluate the role of inhibitors of immune checkpoint, including PD-1 and PD-L1, combined with carbon ion radiotherapy

Reference:

1. Dranoff G, *et al.* (1993) Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90(8):3539-3543.
2. Dranoff G (2003) GM-CSF-secreting melanoma vaccines. *Oncogene* 22(20):3188-3192.
3. Chen G, *et al.* (2014) A Feasibility Study of Cyclophosphamide, Trastuzumab, and an Allogeneic GM-CSF-secreting Breast Tumor Vaccine for HER-2+ Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.*
4. Hodi FS, *et al.* (2014) Ipilimumab Plus Sargramostim vs Ipilimumab Alone for Treatment of Metastatic Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 312(17):1744-1753.
5. Lutz E, *et al.* (2011) A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Annals of surgery* 253(2):328-335.
6. Antonarakis ES & Carducci MA (2010) Combining low-dose cyclophosphamide with GM-CSF-secreting prostate cancer immunotherapy enhances antitumor immune effects. *Expert opinion on investigational drugs* 19(2):311-314.
7. Higano CS, *et al.* (2008) Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 113(5):975-984.
8. Li B, *et al.* (2009) Allogeneic GM-CSF-secreting tumor cell immunotherapies generate potent anti-tumor responses comparable to autologous tumor cell immunotherapies. *Clin Immunol* 133(2):184-197.
9. Nemunaitis J, *et al.* (2006) Phase 1/2 trial of autologous tumor mixed with an allogeneic GVAX vaccine in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer gene therapy* 13(6):555-562.
10. Todryk SM, *et al.* (2001) Efficacy of cytokine gene transfection may differ for autologous and allogeneic tumour cell vaccines. *Immunology* 102(2):190-198.
11. Matsunaga A, *et al.* (2010) Carbon-ion beam treatment induces systemic antitumor immunity against murine squamous cell carcinoma. *Cancer* 116(15):3740-3748.
12. Sunshine J & Taube JM (2015) PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 23:32-38.

Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects.

(15J197)

G ZHOU^b, H PEI^b, L LIU^b, B LI^b, R HIRAYAMA^a

Abstract: In this project, we planned to study the function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects and establish mathematic models to evaluate the benefits of particle therapy. During HIMAC experiment, we found a heavy ion radiation sensitized *LncRNA PHL13* and it's overexpression caused tumor cells' survival rate decreased for 72%. *LncRNA PHL13* significantly inhibit polymerization of G-actin and nuclear localization of PC4 protein. Therefore, we hypothesized that *lncRNA PHL13* regulates heavy ion induced apoptosis by targeting Actin-PC4 pathway.

Background and Objectives:

With increasing incidence and mortality, cancer is the leading cause of death and is a major public health problem. Lung cancer has the highest incidence and mortality rates in China^[1]. Heavy ions, with its unique inverted depth dose distribution and higher relative biological effectiveness, will be a better way for radiotherapy^[2]. In this study, we would like to study the biological effects of heavy-ion in the sight of long non-coding RNAs.

Activities and results in FY 2015:

■ Through deep sequencing, we found 464 lncRNAs after exposure to radiation. Lnc RNA PHL13 highly expressed when exposed to carbon or iron ions compared with X-rays.

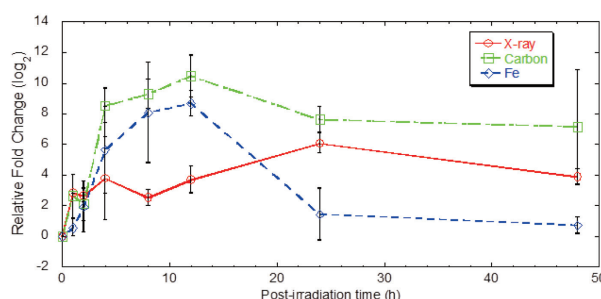


Figure 1 lncRNA PHL13 expression when irradiated with X-rays, carbon and iron ions.

■ Overexpressed *lncRNA PHL13* inhibited cell proliferation.

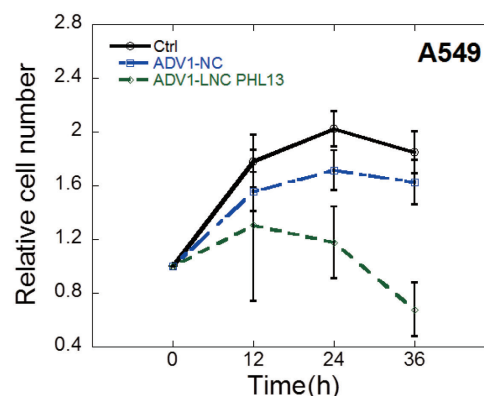


Figure 2 Cell growth curve. Compared with the NC and control, overexpressed *lncRNA PHL13* significantly inhibit the cells growth.

■ *LncRNA PHL13* expression inhibits G - actin polymerization.

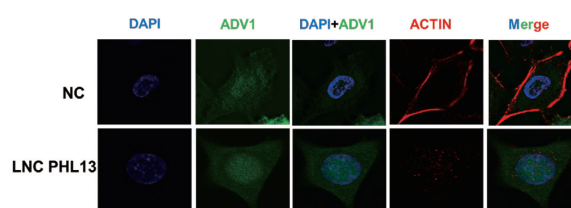


Figure 3 *LncRNA PHL13* inhibits G - actin polymerization.

By biotin-labeled RNA pulldown assay, we found

lncRNA PHL13 interacted with Actin protein. Immunofluorescence assay showed the overexpressed *lncRNA PHL13* led the loss function of Actin. But it seemed to cause no effects on tubulin.

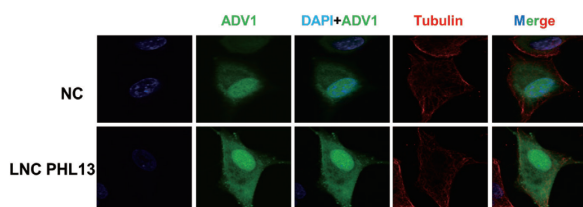


Figure 4 Immunofluorescence of *lncRNA PHL13* and Tubulin .

It's quit important for revealing the mechanism of heavy ions' lethal effects to tumor cells.

References:

- [1] Chen WQ: Cancer statistics: updated cancer burden in China Preface. Chinese J Cancer Res 2015, 27(1):1-1.
- [2] Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T: Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. Cancer science 2010, 101(8):1834-1839.

^aNational Institute of Radiological Sciences, Japan

^bSoochow University, China

がんの原発巣と転移巣の細胞の重粒子線に対する感受性の違い (15J198)

藤井義大¹⁾、坂東真一¹⁾、平川博一²⁾、藤森亮²⁾
Y. Fujii¹⁾, S. Bando¹⁾, H. Hirakawa²⁾ and A. Fujimori²⁾

Abstract

[Purpose]

Surgery, anticancer drugs and radiation therapy have conducted for treatment of cancers for a long time. Meanwhile their methods have improved variously in the respective remedies, and their treatment results have been also improved. But cancers still are the leading cause of death, therefore are difficult to the curative treatment. Local control rate is improved by development of molecular target drugs and heavy ions treatment, but an effective remedy isn't found yet about metastasis which is the most difficult to be treat and determines the convalescence in treatment of cancer. Therefore efficient treatment of a metastatic lesion of cancer is an important problem in cancer treatment. This study performed to understand characteristic(s) of a cancer of metastatic lesion and consider more effective treatment method(s) of a cancer by comparing the effect of radiation and the anticancer drug to the primary and metastatic cancer respectively.

[Results]

In our previous study, B16BL6 (mouse melanoma cells) was high sensitive to cisplatin, however, not sensitive to X-ray. In this study we try to understand the sensitivity to heavy ions (SOBP carbon ions). The results is that B16BL6 and LM8 (murine osteosarcoma cell line) had no sensitivity to heavy ions (SOBP carbon ions).

1, 研究の目的

がんが死亡原因の第一位になってから久しく、外科、抗がん剤、放射線などの治療が行われて来た。その間、それぞれの治療法において様々に工夫され発展を遂げ、治療成績を向上させてきた。しかし、未だに死因の第一位であり、その根治的治療は困難である。分子標的薬や重粒子線治療などの発展により、局所制御率は飛躍的に改善されているが、がんの治療において最も困難であり、予後を決定づける転移の制御に関しては、未だに有効な治療法が見つかっていない。よって、がん治療において、転移巣の効率的な治療が重要な課題となっている。本研究は、原発巣と転移巣とのがん細胞の放射線と抗がん剤に対する性質を比較することにより、その特質を理解し、より効果的ながん細胞の殺傷方法を検討する。

分子標的薬の開発、IMRT などの照射方法の改良や重粒子線などの様々な治療法の開発やその改良により、がんの治療成績は向上してきたが、未だにがんが死亡原因の第1位であり、その治療は困難なことが非常に多い。その1番の理由として、浸潤・転移の問題がある。前述の理由により、がんの局所制御率は改善されてきたが、転移の制御は未だに困難である。転移を制御もしくは転移巣の治療成績の向上を実現することができれば、がんによる死亡率は飛躍的に下がると考えられる。がんの転移に関しては、これまでも多く研究とその報告がなされている。例えば、転移に関わる EMT や MET

などの浸潤に関わる細胞・組織形態に関わる現象 1)とそれらに関わる E-cadherin2)や MMP3)などの特異的な様々な分子（遺伝子）の発現とその分子機構、血管新生との関係、原発巣による転移巣へのニッチの形成誘導 4)などが挙げられる。最近では、がん治療において注目され始めたがん幹細胞と転移との関係性に関する研究 5)も行われ始めている。それらの中で、原発巣と転移巣での遺伝子・タンパク発現や機能の比較を行い、それらに差異が観察されたという報告 6)も多く出されている。遺伝子・タンパク発現やその機能が違えば、その細胞の性質も変化する可能性があると考えられる。本研究では、細胞に生じた原発巣と転移巣の遺伝子・タンパク発現や機能の差異によって生じる放射線と抗がん剤に対する感受性の違いとその原因を追究したいと考えている。

2, 研究内容

マウスの転移性のメラノーマ細胞である B16BL6 とマウスの骨肉腫細胞である LM8 をマウス（それぞれ C57BL、C3H）の足部に移植し、腫瘍を作らせる。肺転移後に転移巣と原発巣のがん細胞を取り出す（実施済み）。それら 2 種類の細胞を使用して実験を行う。

2 種類の細胞において以下の実験を行う。

放射線治療の治療成績に大きく関わる放射線（重粒子線：炭素線、X線）感受性をコロニー形成法で調べる。

3, 照射対象物とマシンタイム

1) 照射対象物

T25 フラスコ（計数百個）

2) マシンタイム

炭素線 290MeV/u の SOBPs（中心）で照射

4, 研究結果

炭素線 SOBPs 照射における LM8 細胞（図 1）と B16BL6 細胞（図 2）の感受性を調べるために、生存率曲線を作成した。その結果 2 つの細胞共に原発巣と転移巣で感受性の違いは見られなかった。

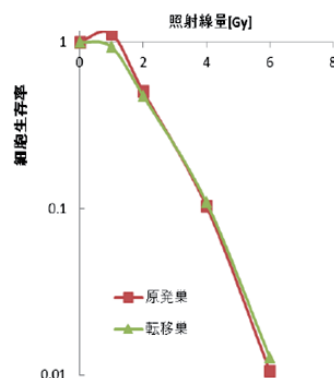


図 1 : LM8 細胞生存率曲線（炭素線 SOBPs 中心）

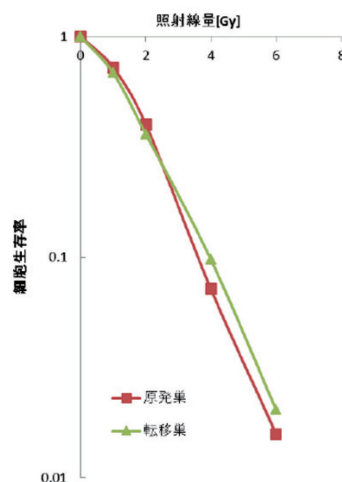


図 2 : B16BL6 細胞生存率曲線（炭素線 SOBPs 中心）

1) 茨城県立医療大学・保健医療学部

2) 放医研・放射線防護研究センター・リスク低減化研究プログラム・感受性モデル動物研究チーム

効率的な細胞老化促進によるがん抑制法の基礎研究
Promotion of cellular senescence as an effective cancer treatment
(15J199)

砂田成章^{a,b}、金井英樹^{a,b}、Younghyun Lee^b、安田武嗣^c、平川博一^b、劉翠華^b、
藤森亮^b、上坂充^a、岡安隆一^b

S. Sunada, H. Kanai, Y. Lee, T. Yasuda, H. Hirakawa, C. Liu, A. Fujimori, M. Uesaka, R. Okayasu

Abstract

We focus on cellular senescence of cancer cells to achieve efficient cancer therapy using heavy ions and DNA-PK inhibitor. In the present study period, we found even non-toxic concentration of DNA-PK inhibitor NU7441 for normal cells induced significant radio-sensitization in non-small cell lung cancer (NSCLC), A549 and H1299 cells not only with X-rays but also with carbon ions. In particular, relatively radio-resistant H1299 cells showed more effective radio-sensitization with NU7441. NU7441 also induced p53 independent senescence and strong G2/M arrest in irradiated H1299 cells. The most significant combination effect was observed in carbon irradiated cells with NU7441. These results indicate that p53 status plays a role in the combined therapy of carbon ions and NU7441. We believe our study will help improve clinical outcome of the combined therapy with heavy ions.

1. Purpose and Background

The purpose of this study is to find how to accelerate cellular senescence in cancer cells for contribution to radiation therapy. Recently, cellular senescence for cancer was focused on to suppress cell growth in cancer cells. Several studies reported that heavy ion radiation and DNA-PK inhibition with X-rays accelerated cellular senescence in cancer cells^{1,2}. In particular, heavy ions induced cellular senescence in p53 deficient cell line despite p53 was essential for senescence. However, the combined effect of DNA-PK inhibition with heavy ions has not been well known. In order to investigate the detailed, we adopted NU7441 as a specific DNA-PK inhibitor and carbon ions as a heavy ion radiation. These studies would also shed a light on DNA repair mechanisms in high LET irradiated cells with DNA-PK inhibition.

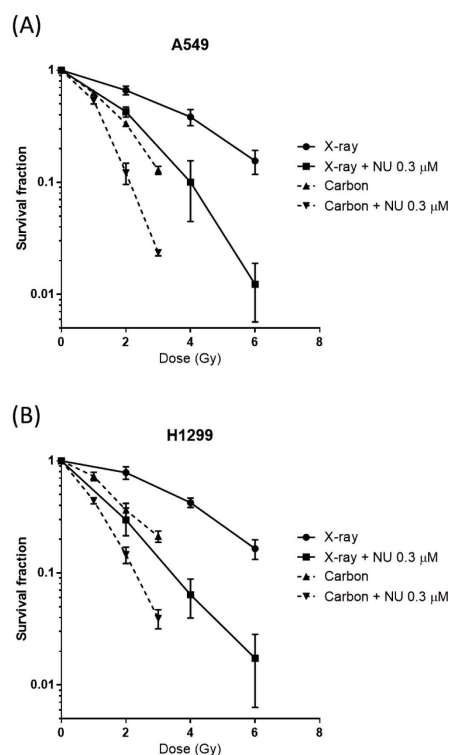


Fig. 1. Radio-sensitization in X- and carbon irradiated A549 and H1299 cells with non-toxic concentration of NU7441. Survival fraction in A549 (A) and H1299 (B) cells after indicated treatments were determined by clonogenic survival assay. Data represent mean \pm SD from three independent experiments.

2. Results in past years

Results in past years are not yet available, because this study has started from this year.

3. Studies for this year

We have investigated the combined effect of heavy ions and NU7441 mainly for cellular senescence for this year. In order to confirm the effect above, clonogenic survival assay, senescence associated beta-galactosidase (SA- β Gal) assay, western blotting for p21 expression and cell cycle analysis were performed. For irradiation, X-rays and carbon ions (290 MeV/n, 50 keV/ μ m) were used. For drug treatment, NU7441 was pretreated for 1 h before irradiation and kept treating until each

assay. NSCLC, A549 (p53 wild type) and H1299 (p53 deficient) cells were used.

4. Results and analysis of this year's study

- 1) Clonogenic survival was conducted with non-toxic concentration of NU7441 (0.3 μ M) in irradiated A549 and H1299 cells (Fig. 1). This concentration still induced significant radio-sensitization with not only X-rays but also carbon ions. Based on the D10 values, the sensitization enhancement ratio (SER) of NU7441 were 1.77 (X-rays) and 1.55 (carbon ions) in A549 cells, and 1.94 (X-rays) and 1.58 (carbon ions) in H1299 cells.
- 2) Cellular senescence in the combined effects was confirmed analyzing SA- β Gal level by flow cytometry and checking p21 expression by western blotting (Fig. 2). We found that SA- β Gal positive cells increased more in carbon irradiated A549 cells and in NU7441 treated H1299 cells. p21 expression in A549 cells was consistent with the result of the result above. On the other hand, that was not observed in H1299 cells. These results indicate that NU7441 treated H1299 cells experience p53 independent cellular senescence.

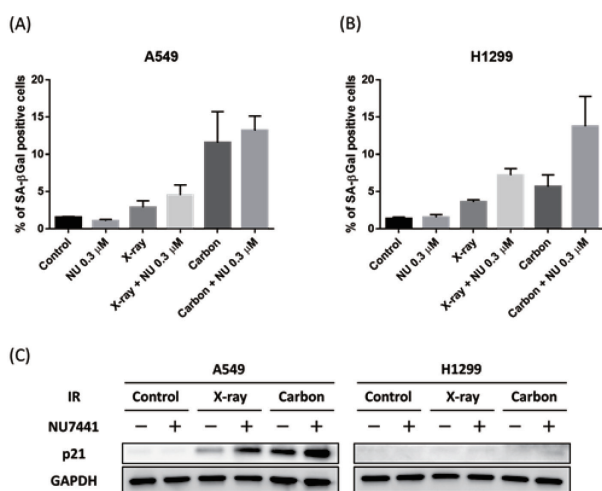


Fig. 2. Cellular senescence acceleration in X and carbon irradiated A549 and H1299 cells with non-toxic concentration of NU7441. Cellular senescence after indicated treatments were determined by analyzing SA- β Gal in A549 cells (A) and H1299 cells (B) using flow cytometry and p21 expression in the both cells (C) using western blotting 3 days after 4 Gy irradiation. Data represent mean \pm SD from at least three independent experiments.

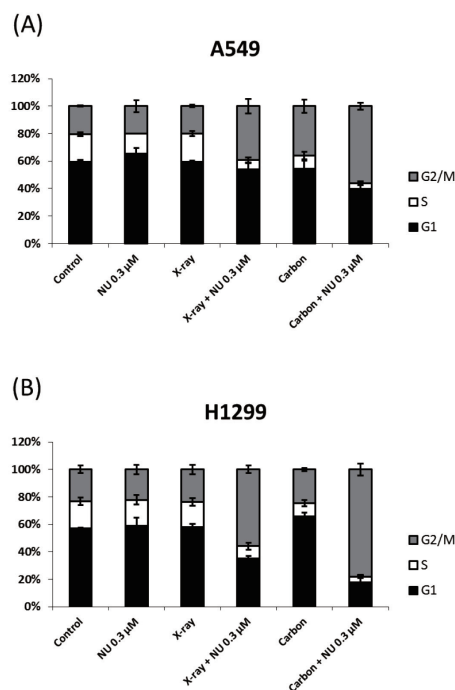


Fig. 3. Prolonged G2/M arrest induced by NU7441 treated NSCLC cells irradiated with X-rays and carbon ions. Cell cycle distribution after indicated treatments were analyzed 24 h after 4 Gy irradiation using flow cytometry. The figures show cell cycle distribution in A549 cells (A) and in H1299 cells (B). Data represent mean \pm SD from at least three independent experiments.

- 3) Cell cycle analysis was performed by flow cytometry (Fig. 3). Even non-toxic concentration of NU7441 induced strong G2/M arrest in both X-rays and carbon ions. In particular, NU7441 treated H1299 cells showed remarkable increase of G2/M arrest with irradiation.

1. Jinno-Oue, A. *et al.* Irradiation with carbon ion beams induces apoptosis, autophagy, and cellular senescence in a human glioma-derived cell line. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 229–241 (2010).
2. Azad, A. *et al.* Inhibition of DNA-Dependent Protein Kinase Induces Accelerated Senescence in Irradiated Human Cancer Cells. *Mol. Cancer Res.* **9**, 1696–1707 (2011).

- a. The Univ. of Tokyo 東京大学・工学系研究科
- b. NIRS 放医研・放射線防護研究センター
- c. NIRS 放医研・緊急被ばく医療研究センター

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
(14J265)

吉田佳世^a、木津あかね、江口-笠井清美^b、森田隆^a
K. Yoshida^a, A. Kizu^a, K. Eguchi-Kasai^b, T. Morita^a

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 have been keeping the ES cells in ISS for about 3 months. We have got the second sample on February 23th in 2015 and will get the final samples in summer of 2016.

This year we analyze the effects of heavy ion to mouse ES cells by estimating the DNA damages by γH2AX focus formation using FACS for quantitative analyses.

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、長期的な有人宇宙飛行、有人火星探査などを想定する場合、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 5 月には、約 1 年経過し、宇宙放射線に曝したサンプルが冷凍状態で回収された。

さらに、2015 年 2 月には、1 年 11 か月保存された 2 回目の ES 細胞サンプルが回収された。さらに、2016 年 4 月以降には、3 回目のサンプル回収が予定されており、これが、最後の回収になる可能性がある。これらのサンプルについて、宇宙放射線による DNA 損傷や染色体異常を検出し、その影響を考察する予定であるが、これまで γH2AX 抗体を用いたフォーカス形成を顕微鏡でカウントしていたが、多くのサンプルをより定量的に測定するため FACS による計測を検討する。このため、MEF や ES 細胞について検討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 細胞を樹立し、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 細胞では細胞増殖が野生型、ヘテロ型に比較して抑制されることを明らかにした。

(2) 昨年度は 2014 年 5 月に回収されたサンプルのパドレスでの線量がおおよそ 0.4 mG/day であるので、その線量に合わせて、HIMAC で凍結マウス ES 細胞に、Fe イオン線を照射し、凍結マウス ES 細胞のリン酸化ヒストン H2AX フォーカスを解析する場合の、フィーダー細胞の影響の検討を行った。我々は、核の周辺の細胞質の大きさからフィーダー由来のフォーカスを判定し差し引くことが必要であることを明らかにした。また、凍結マウス ES 細胞の染色体異常の解析のための培養時間の検討し、照射後、5 時間培養では、4 倍体が少なく

なく、解析できる細胞数は少なくなるがこの条件が適当であることを明らかにした。

3. 今年度の研究内容

今年度は2015年2月23日に2回目のサンプルが回収された。さらに2016年4月以降に、3回目のサンプルが回収される予定である。これらのサンプルの細胞増殖、DNA損傷、染色体異常を解析する予定である。2回目のサンプルのパドレスでの線量がおおよそ0.4 mG/dayであるので、その線量に合わせて、HIMACで凍結マウスES細胞およびフィーダー細胞である(MEF細胞)に、Feイオン線を照射しDNA損傷を検出する実験を行った。凍結マウスES細胞をドライアイスで凍結しながら、Feイオン線(500MeV)を0, 0.5, 1, 2, 5 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 γ H2AX抗体により、DNA損傷を定量的にFACSにより用いて解析した。サンプルの照射が2月9日であったため、報告書にはX線での予備実験についてのみ記載した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

凍結マウスES細胞のリン酸化ヒストンH2AXフォーカスをFACSにより定量的に解析するための予備実験としてフィーダー細胞の放射線(X線)による定量的な解析
凍結ES細胞と凍結MEF細胞にFeイオン線(500MeV)を、0, 0.5, 1, 2, 5Gyを照射した。

FACS解析におけるDNA損傷定量、の予備実験のため、凍結MEF細胞 2×10^6 個の細胞にX線を0, 5Gy照射後3時間培養後、トリプシン-EDTAにて収集し、2%PFAで細胞固定をおこなった。DNA損傷は、抗 γ H2AX抗体(Millipore)、二次抗体はAlexa fluore488標識抗マウスIgG抗を用いて行い、DNA量はPropidium Iodide (PI)にて染色し、フローサイトメーターBD LSRIIを用いて γ H2AX陽性細胞の蛍光強度の変化を解析した。0Gyと5GyのX線照射したMEF細胞のリン酸化H2AXの発現は、下図のドットプロットのようになり、5GyのX線照射したリン酸化H2AX陽性の細

胞集団が上方にシフトしていることから、5Gy照射細胞のリン酸化H2AX陽性細胞が増加していることを示すことができた。現在、鉄線を照射したES細胞を用いて同様の実験を行っている。

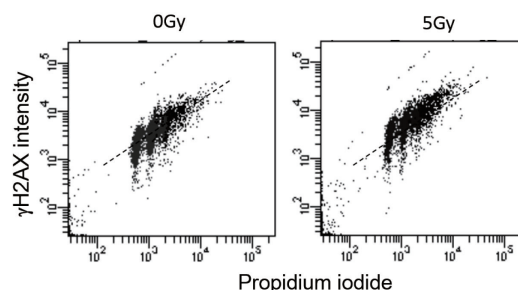


図. X線照射したマウス胎生線維芽細胞を用いて、リン酸化H2AXの発現の蛍光強度の変化をFACSで比較した。

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。

論文と国際学会発表

- (1) JW.Norbury T. Morita, et al. Galactic cosmic ray simulation at the NASA Space Radiation Laboratory, Life Sciences in Space Research (2016 in press)
- (2) Yoshida, K, Kizu,A, Kitada, K, Hada, M, Eguchi-Kasai, K, Cucinotta, FA, Morita,T. et al. Evaluation of Space Radiation Effects to Mouse Embryonic Stem (ES) Cells Stocked in MELFI in ISS for Fourteen Months as “Stem CELLS” Project; Space Radiation and Heavy Ions in Therapy Symposium 2015, May 22-24,2015 in Osaka, Japan.
- (3) Morita, T. ”Stem Effects to Frozen Mouse Embryonic Stem Cells in International Space Station, Human Research Project; Investigators’ workshop, Jan 13-15 (2015) Galveston, Texas, USA

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.

(14J277)

松山知樹^a、古川浩二^b、下川卓志^c

T. Matsuyama^a, K. Furukawa^b and T. Shimokawa^c

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 various 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 applied to rice and citrus for cultivar identification and irradiation of their seeds and seedlings.

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の変異検出を行って来た。これまでに、キクでは、我々が報告した変異検出法により、イオンビーム照射で育成された品種群の識別を実現した¹⁾。シンビジウムやサトイモでもイオンビーム照射後の系統間で同様の成果を得てお

り、育成および形態・形質の調査を進めている。これらの DNA 多型マーカーは、品種内識別を実現しており、最初から地域や国ごとに違う系統を配布することで産地判別マーカーにもなり得る。この一連の研究フローを「DNA マーキング」とした。本研究では、カンキツやイネ類を供試し、DNA マーキングの植物全般への展開を図る。

2. 昨年度までの研究内容

これまで、カンキツ照射条件の検討とイネ乾燥種子への照射を中心に実験を行ってきた。

カンキツ類では、1つの種子から複数の実生が生じる多胚性のものがある。これらは母系のクローンである。照射区は炭素イオンビーム (290MeV/u、LET 20keV/ μ m) 10、15、20、30、40、50、60、75、100Gy とした。地上部のみへの照射を行うために、通常のシャーレの照射野に向けて芽を伸ばし、一方で、コリメータを調整し照射野を遮断した領域に根を張らした試料を調整した。これにより、根の損傷による生長不良を回避した照射体群を作出した。

イネ類では、農研機構・作物研究所が開発(育成)し、今後国内外での育成・生産が期待される品種である「あきだわら」の乾燥種子を供試し、カンキツと同じ条件の炭素イオンビーム照射を行った。照射区は10、20、50、100、200Gy とし、M1 植物の育成および M2 種子の採種まで済ませている。

3. 今年度の研究成果と解析結果

カンキツ類：四季成りのシキキツ(2倍体と4倍体)とユズへの炭素イオンビーム照射を行った。双方とも多胚性であり、一部

は優性形質である3出葉のカラタチを交配しすることで交雑胚を取り除き、人為的に母系クローン胚を選別・供試した。照射に関しては上述の方法に従い、地上部のみへ行った。その結果、10~40Gy はそのまま生育するが、50Gy からは一度芽の生育は停止し、その後7~10日を経て、新芽が伸びることが判明した。また、75Gy~は枯死することも分かった。よって、50Gy 辺りの照射区の利用法について検討したところ、図1Aのように矮化・極小化した変異体を得られた。この変異体に対し、既報の手法¹⁾に基づく改良 RAPD 法を用いてDNA 多型検出を進めたところ、図1Bに示すパターンを検出した。さらに、この塩基配列を決め、より検出のし易い500bpの多型バンドをデザインし、一個体内の地上部(葉)と根のパターン検出を行った。これまでに、この個体では根はコントロールと同じパターンとなり、変異が地上部にのみ起きていることが判明した。

イネ科植物：これまでに M1 植物の育成を経た M2 植物(幼植物体)での多型検出を進め、3つの多型パターンを検出した。これらの系統を中心に M2 植物の育成を進め、形態・形質調査を進めている。形態・形質に変異がなく、多型パターン(図2)を有する系統が標的となる。

4. 今後の展開

カンキツでは 50Gy 辺りの照射区で、キメラ性のない変異誘発が期待できる。よって DNA 多型検出を進めると同時に、試料の調整による変異導入の効率化を図る。イネでは M2 植物体育成を進め、今回の DNA 多型を有する系統の選抜を行う。

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 Breeding31: 729 - 735, 2013

- a. 理化学研究所基幹研究所
- b. 株式会社 向山蘭園
- c. 放射線医学総合研究所

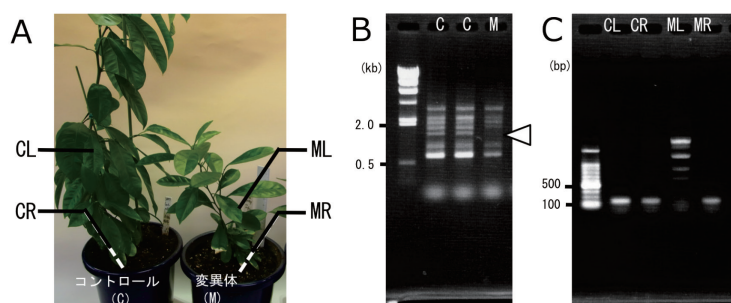


図1 シキキツ照射体の DNA 多型検出
照射体の根はコントロールと同パターン

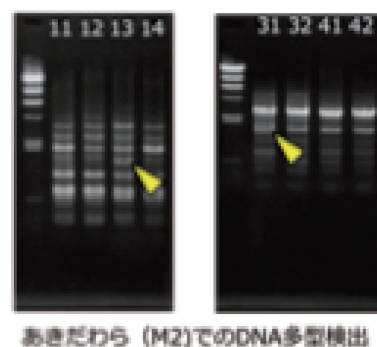


図2 あきだわら M2 幼植物体を
供試した DNA 多型検出事例

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

(14J278)

下川卓志^a、佐藤克俊^a、馬立秋^a、坂本慶充^{a,b}、東梨佳子^{a,b}、松本謙一郎^a、中西郁夫^a、
大塚裕美^a、森竹浩之^a、今井高志^a

T. Shimokawa^a, K. Sato^a, L. Ma^a, Y. Sakamoto^{a,b}, R. Azuma^{a,b}, K. Matsumoto^a, I. Nakanishi^a, M.
Moritake^a, H. Otsuka^a, T. Imai^a

Abstract

Radiation induced pneumonitis and consequential pulmonary fibrosis are well known serious adverse reactions of thoracic radiation therapy (RT). Although clinical reports have indicated that the risk of adverse effects by the carbon-ion (C-ion) RT is lower than conventional RT, it is still important to understand the molecular and pathogenic mechanisms behind these symptoms for improvement of C-ion RT. We aim to identify the underlying mechanisms, which can become novel targets for prevention or treatment of radiation induced pneumonitis and pulmonary fibrosis.

We locally irradiated the thorax of C3H/He and C57BL/6J mice by C-ion beam (290MeV/n, mono-energetic beam) at various time points, and subsequently performed histological analyses.

The timing of irradiation during the day influenced survival rate after irradiation in both strains. On the other hand, level of urine cortisol did not correlate with survival rate. Our results indicate that optimized irradiation timing for individuals might become a novel target for prevention of adverse events.

1. 研究目的とバックグラウンド

放射線によるがん治療においては、正常組織へのダメージ量が照射線量の制限となるため、その制御

は重要である。過剰な正常組織へのダメージは有害事象を引き起こし、患者のQOLや治療成績の低下を引き起こす。肺がん治療での胸部放射線照射後に起こる有害事象は、放射線肺炎・肺線維症が特に重篤な晩発障害として知られている。一般的な放射線治療では、肺がん治療患者の5-15%に照射1-6ヶ月後に放射線肺炎が発症している。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(1)。しかし今後、重粒子線治療の適応が拡大され、より進行期症例の治療を行う際には、現在よりも広範囲に対し照射するような治療も必要になると予想される。そのような場合には正常肺組織への照射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(2)。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 C57BL/6J と同じ表現形を示すこと、2) SOBP 中心での照射と mono-energetic

beam、LET13keV/μm での照射においての同程度に晩発死が誘導されること、3) C3H/He マウスにおいて照射時刻による有害事象発症に差があることを明らかにした。

3. 今年度の研究内容

前期 3 回(同日昼夜 1 セットを含む)、後期 2 回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, mono-energetic beam, LET 13keV/μm)を照射し、経時的に観察を行った。特に前期は同日内で異なる時刻での照射を行い、その影響を比較した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

A) 照射時刻による肺線維症発症への影響の検討

昨年までの実験により、C3H/He マウスにおける有害事象発症に照射時刻が強く影響することが明らかになった。そこで、今年度は C57BL/6J マウスの胸部に 10Gy 照射し、一週間後に脾臓重量測定・血液成分解析を行い、さらに生存率を指標に致死性の晩発障害発症の違いを検討した。照射 140 日後から死亡が確認され、生存日数の中央値の比較では、夜間に照射した群において 10 日程度の生存日数の延長が確認できた (図)。照射一週間後の各パラメータとの相関では、生存率と同様の傾向を示す変化は認められなかった。

照射時刻の効果に寄与する機構を明らかにするために、まず概日リズムとの関係について尿中コルチゾルを指標に解析を行ったが、尿中コルチゾルとの明確な相関は認められなかった。そこで、特に差の大きかった C3H/He に絞って、照射後早期の変化について解析を行った。

B) 予防または治療法/薬候補の効果検討

昨年度、照射直後の骨髄移植により生存率の回復が認められたことを報告した。今年度は、移植時期による効果の違いを検討したところ、照射直後以外

に移植した群では、両系統マウスともに生存日数に変化が認められなかった。

昨年、予防薬候補の評価において致死線量評価が問題となったため、今年度、全身照射による生存日数の変化について検証した(図 2)。光子線での評価が不十分ではあるが RBE が 2 以下であることが示唆された。

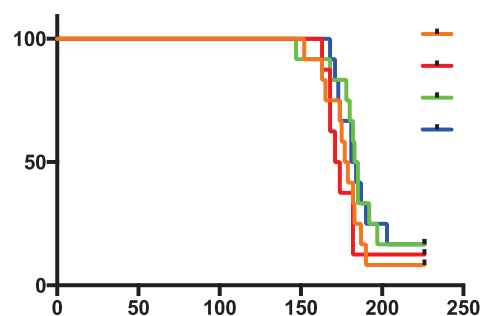


図 1：致死性の晩発障害発症に対する照射時刻の影響

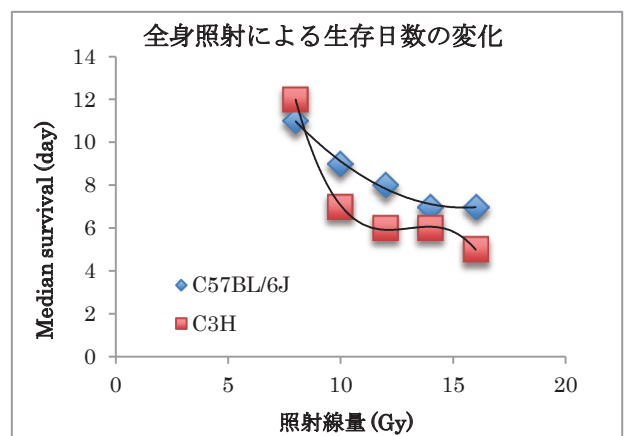


図 2：致死性の晩発障害発症に対する照射時刻の影響

- (1) Tsujii H et al, Jpn J Clin Oncol,45, 670-685,2012
- (2) Moritake T et al, Int J Radiat Biol Phys, 84, E95-E102, 2012

-
- a. 放医研・重粒子セ・先端粒子
 - b. 東邦大・理学部

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
(15J281)

松本謙一郎、中西郁夫、上野恵美
Ken-ichiro Matsumoto, Ikuo Nakanishi, Megumi Ueno

Abstract

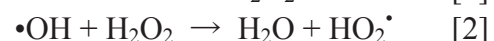
Effects of anti-oxidative compounds, such as FeSO_4 , 4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl (TEMPOL), buthionine sulfoximine (BSO), and reduced form glutathione (GSH), against radiation induced shortening of a mouse leg, which was index of fibrosis of leg muscle, was tested. Single radiation dose of 32 Gy carbon-ion beam induced leg shortening 3-4 weeks after the irradiation. Administration of 30 mM FeSO_4 in drinking water for 1 week, which was started from 1 week before irradiation, appears to attenuate the leg shortening of BF 117 mm (high LET) irradiated group but not of BF 0 mm (lower LET) irradiated group. Effects of other compounds are still in observation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

X 線あるいは炭素線を照射した水溶液中に生じるヒドロキシルラジカル ($\bullet\text{OH}$) の生成密度を解析した結果、 $\bullet\text{OH}$ 生成は局在しており、2 つの異なる $\bullet\text{OH}$ 生成密度の存在、すなわち比較的低密度 (mM レベル) の $\bullet\text{OH}$ 生成と極めて高密度 (M レベル) の $\bullet\text{OH}$ 生成があることが示唆された¹⁾。炭素線では LET が高くなるほど低密度 $\bullet\text{OH}$ 生成が減り、高密度 $\bullet\text{OH}$ 生成の割合が増えた。

この時、低密度 $\bullet\text{OH}$ 生成であれば生体に投与可能な濃度の抗酸化薬剤等でその一部を制御できると考えられるが、高密度 $\bullet\text{OH}$ の制御はそれに見合う濃度の薬剤を生体に投与することが非常に困難であり不可能と言える。炭素線の低 LET 側 (正常組織) では制御可能な低密度 $\bullet\text{OH}$ が多いと考えられるため、予め $\bullet\text{OH}$ 消去作用の高い抗酸化剤を投与しておけば、正常組織を特異的に防護することが可能になるだろうと予想できる。

一方、高 LET の炭素線では、非常に密な $\bullet\text{OH}$ 生成の割合が多いことから、 $\bullet\text{OH}$ 同士が反応することによって酸素消費を伴うことなく過酸化水素 (H_2O_2) が生成すると考えられる [Eq. 1]。更に H_2O_2 と近くの $\bullet\text{OH}$ の反応によってヒドロペルオキシラジカル (HO_2^\bullet) が生じ [Eq. 2]、その結果、酸素消費を伴わないスーパーオキシサイド (O_2^\bullet) の生成が起こる [Eq. 3]。更に HO_2^\bullet 同士が反応することにより、酸素消費よりもむしろ、酸素を生じる可能性が考えられる [Eq. 4]。ここで生じた酸素は [Eq. 5] の反応で消費されると考えられるので、更なる HO_2^\bullet の生成へとつながるものと思われる。 HO_2^\bullet と O_2^\bullet は水中で平衡関係にあり、このような環境を考えると、炭素線では O_2^\bullet / HO_2^\bullet あるいは H_2O_2 の作用が比較的大きくなると考えられ、その制御が重要になると予想される。



マウスの後肢大腿部に放射線を照射すると筋組織の線維化等に伴う足の短縮が生じる。そこで放射線照射後の足の長さを測ることにより、つまり物理的計測により、放射線の生体影響を客観的に数値化できる²⁾。本計測モデルを用いて、炭素線に対する抗酸化薬剤の影響を評価しようと考えた。

2. 昨年度までに得られている結果

30 mM の TEMPOL を含む飲料水を 1 週間摂取させたマウスの尾の先端を X-band EPR で測定したところ、TEMPOL の 3 本線の EPR 信号が確認できた。このことから TEMPOL ラジカル体の血中濃度が μM ~ mM レベルで維持されていることが

予想できた。しかしながら炭素線によるマウス後肢短縮に対する TEMPOL の抑制効果は見られなかった。

AsA は比較的強い還元性の物質であるので酸化性の強い $\bullet\text{OH}$ を還元するが、還元性が強い $\text{O}_2^{\bullet-}$ は AsA による消去の対照にはなりにくい。しかし $\text{O}_2^{\bullet-}$ と水中で平衡関係にある HO_2^{\bullet} は酸化性が強いので AsA で消去され、結果として $\text{O}_2^{\bullet-}$ も消去される事になる。BF 50 mm と BF 117 mm の比較的高 LET を照射した群では AsA の影響は見られなかった。しかし BF 0 mm の比較的低 LET を照射した群では脚の短縮が抑制される傾向が見られた。

カフェインは非常に高い $\bullet\text{OH}$ 消去能を持つことが既にわかっている³⁾。しかしながら本実験ではカフェインの影響は見られなかった。

3. 今年度の研究内容

$\text{O}_2^{\bullet-}$ / HO_2^{\bullet} あるいは H_2O_2 の制御が炭素線の生物影響に対して有効に作用するかどうかを調べるため、硫酸第一鉄 (FeSO_4)、TEMPOL、Buthionine sulfoximine (BSO)、および還元型グルタチオン (GSH) について実験を行った。

動物

7 週齢の雌の C3H マウスを購入し (Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japan)、1 週間馴化した後実験に使用した。

抗酸化剤の投与

30 mM の FeSO_4 水溶液を照射の 1 週間前から飲料水として与え、照射後も観察終了まで投与を続けた。

30 mM の TEMPOL 水溶液を照射の 1 週間前から飲料水として与え、照射後は TEMPOL の投与を止め、通常の飲料水で飼育を続けた。

BSO についても同様に、30 mM の水溶液を照射の 1 週間前から飲料水として与え、照射後は BSO の投与を止め、通常の飲料水で飼育を続けた。

GSH については 30 mM の水溶液を照射 1 週間前から与え、照射後も観察終了まで投与を続けた。

炭素線照射

マウスはペントバルビタール麻酔下で、照射用アクリル板にテープで張り付けて位置を固定した。コリメーターサイズを 2.8 cm 幅にし、大腿部のみが照射されるように設置した。炭素線は 290 MeV/n で SOBP 6 cm の条件で、BF 0 mm (プレフィルター無し)、BF 50 mm (SOBP 手前) あるいは 117 mm (SOBP 中央付近) で 32Gy 照射した。

マウス後肢の長さの測定

マウス後肢の長さは、照射直後とその後は 1 週間毎に測定した。測定時はマウスをイソフルランで麻酔して専用の固定板に固定した。両肢の長さをデジタルノギスで測定し記録した。照射していない肢の長さをコントロールとした。

4. 今年度の結果と解析結果

Fe^{++} は H_2O_2 を還元し $\bullet\text{OH}$ を生じる。そのため FeSO_4 投与群では脚の短縮が顕著になるものと予想していたが、むしろ FeSO_4 投与群で脚の短縮が抑制される傾向が見られた。おそらく Fe^{++} は細胞外に存在しており、細胞外の過酸化水素と反応するが、細胞外で生じた $\bullet\text{OH}$ は直ちに細胞外液中の何らかの分子と反応して消失し、細胞内まではその影響が及ばないものと思われる。むしろ細胞外で H_2O_2 を消去する働きをしており、膜透過性を持つ H_2O_2 が細胞内に移行してから $\bullet\text{OH}$ を生成することを防いでいると考えられる。

TEMPOL、BSO、GSH については現時点ではまだ観察の途中であるので、いまのところその効果を判断することが難しい。十分な観察期間が経過した後に効果を判定する予定である。

参考文献

1. Matsumoto K, et al. *Chem. Pharm. Bull.* **63**, 1–5, 2015.
2. Ishii H, et al. *Int. J. Oncol.* **35**, 315–319, 2009.
3. Ueno M, et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **52**, 95–100, 2013.

放医研重粒子・先粒生 P・レドックス T

重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明

Effects on the microvessel density and astrocytic activation after local brain irradiation with carbon ions.

(13J285)

高井伸彦^a, 鶴沢玲子^b, 近藤夏子^c, 櫻井良憲^c, 古澤佳也^b,
松本孔貴^b, 平山亮一^b, 中村沙織^a, 大庭義史^a

N. Takai^a, A. Uzawa^b, N. Kondo^c, Y. Sakurai^c, Y. Furusawa^b,
K. Matsumoto^b, R. Hirayama^b, S. Nakamura^a, Y. Ohba^a

Abstract

This study investigated effects on the microvessel density (MVD) and astrocytic activation 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実施されているが、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。

2. 昨年度までに得られた研究成果

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週間後には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)。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、照射の影響が脳全域に広がることが示唆された。

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、分子量を再度調整した FITC 標識ゼラチンを用いて、線量依存性を検討するため、10-60 Gy 照射を行なった。

その結果、前年度条件 (分子量の低い FITC 標識ゼラチン) では照射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が、今年度実施した条件では、10-60 Gy 照射による影響を線量依存的に検出が可能であることが判った。さらに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。

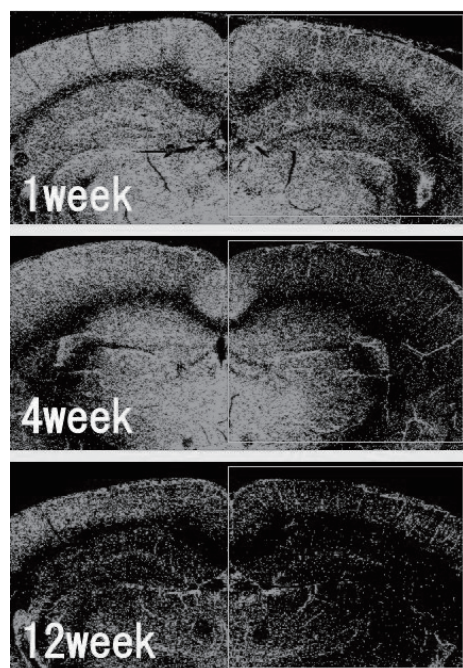


図1 炭素線 30Gy 照射後の脳内毛細血管密度の変化

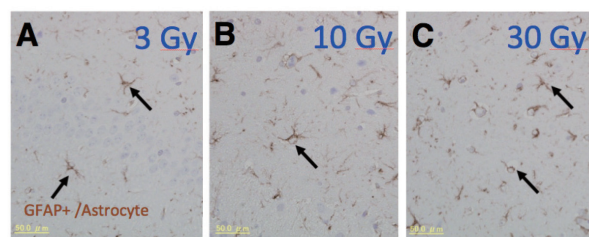


図2 炭素線 3-30Gy 照射後の GFAP 陽性アストロサイト

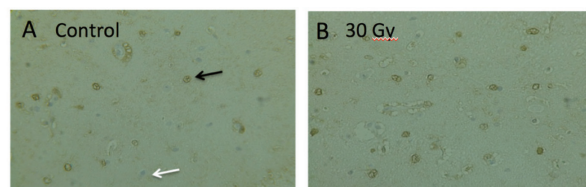


図3 海馬脆弱性部位における S100 β 陽性細胞の発現 (白矢印：神経細胞 黒矢印：S100 β 陽性細胞)

3. 今年度の研究内容

照射対象物：マウス C57Bl/c 雄性 40 匹
照射ビーム：7.6cm-5mm-SOBP
マシンタイム：2 回

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 S100 β 陽性細胞の病理組織学的解析を行なった。また実験計画が予定通り進捗したことから、一部の照射動物を用いて、MRI (T2 強調画像) により照射領域の病理変化 (炎症・浮腫) を経日的に計測した。

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 CA2-3 領域が、炭

素線に脆弱性を示す脳内部位であることが、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 2 A)。また線量が 10-30Gy と増加するに従い、GFAP 陽性のアストロサイトが海馬神経細胞層においても認められた (図 2 C)。今年度、海馬脆弱性の機序を明らかにするため、脆弱性を示した海馬神経細胞層内における S100 β 陽性細胞の発現について検討を行ったところ、照射領域の分子層や放射状層 (図 3) は、非照射部に比べて S100 β の発現が多く、明らかに細胞が脱落している壊死層に顕著に観られた。S100 β は、ヘマトキシリンで染めた核 (白矢印) の周りや覆いかぶさるように発現しており、以前の GFAP 染色で観られたアストロサイトのような形態ではなかった。また、照射部では、通常の神経細胞よりもサイズの大きな細胞が見られた。一方、炭素線影響の少ない海馬歯状回においては S100 β 陽性細胞の発現も観られなかった。

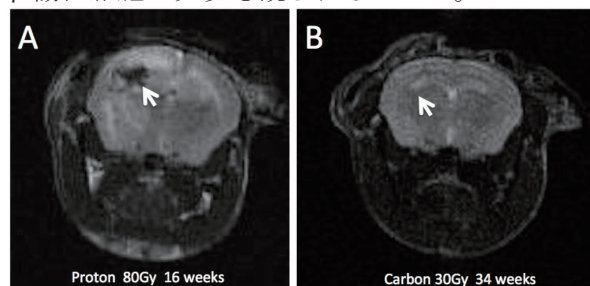


図4 陽子線および炭素線照射後の MRI (T2 強調) 画像

MRI (T2 強調画像) により照射領域の病理変化を経日的に計測したところ、陽子線 80Gy 照射後 (16 週間後) において、浮腫および炎症と推定される病変が大脑皮質において認められ、海馬においては necrosis などによる組織の脱落が観察された。一方、炭素線 30Gy 照射 (34 週間後) では、毛細血管密度の低下および活性化アストロサイトの増加が認められる海馬内の脆弱部位において、軽度な信号の増加が観察されたが (図 3 B)、これは陽子線 80Gy 照射群に観察された病変の前段階であることが推察された。

a. 長崎国際大学薬学部

b. 放医研 (次世代重粒子治療研究プログラム)

c. 京都大学原子炉実験所

成体マウスにおいて重粒子線によって誘導され
た適応応答の機構研究

Mechanism Study on Heavy-ion-irradiation-induced Adaptive Response in Mice
(14J286)

田中薫、王冰、二宮康晴、丸山耕一、劉強^a、藤田和子^b、笠井清美、村上正弘、
根井充

Kaoru Tanaka, Bing Wang, Yasuharu Ninomiya, Kouichi Maruyama, Qiang Liu^a, Kazuko
Fujita^b, Kiyomi Eguchi-Kasai Masahiro Murakami and Mitsuru Nenoi

Abstract

Radiation-induced adaptive response (AR) is a phenomenon that a priming low dose induces radioresistance against the subsequent challenge radiation at higher doses. In a series of investigation, successful induction of AR by certain combinations of X-rays and heavy ions was demonstrated in mice using suppression of bone marrow death in thirty-day survival test as the criterion. As increased number of endogenous spleen colonies (CFU-S, a measure of viable pluripotent hematopoietic stem cells) was closely related to the suppression of challenge radiation-induced lethality when X-rays were used as both the priming and challenge doses, in this work, as the first approach to exploration of the AR mechanisms with high LET heavy-ion irradiations (HIR) involved, the number of endogenous CFU-S was examined. Accelerated HIR of carbon (15keV/μm), iron (200KeV/μm) and neon(30keV/μm) particles were used. Female mice of C57BL/6J strain were irradiated with the priming and challenge doses at postnatal ages of 6 and 8 weeks, respectively. Results showed that under AR-inducible conditions, i.e., carbon+neon, increased number of endogenous CFU-S was observed, while under AR-uninducible condition, i.e., carbon+iron, no increase was detectable. These findings indicate that under AR-inducible conditions with high LET HIR involved, the increased number of endogenous CFU-S was also related to the suppression of challenge radiation-induced lethality. These findings would provide a new insight into further mechanistic study on high LET radiation-induced AR.

1. 研究のバックグラウンドと目的

背景:放射線誘発適応応答とは、あらかじめ低線量放射線を照射(前照射)することにより、その後の高線量放射線(本照射)に対する抵抗性が誘導される現象をさす。放射線誘発適応応答の研究は、低線量放射線のリスク評価と放射線防護に対して重要な科学的基礎を提供することが期待されており、公衆衛生と基礎科学研究の両面において大きな意義を持っている。この適応応答の研究は、現象が発見されて以来 30 年あまりの歴史が有り、細胞レベルだけでなく個体レベルも含め、様々な実験系で確認され、研究がなされてきた。個体レベルの実験系で確認された放射線誘発適応応答の中で、「米澤効果」と呼ば

れるマウスモデルは、本照射後 30 日目までの致死効果が、前照射することにより有意に低減されるという現象で、もともと前照射と本照射の両方に低 LET 放射線である X 線が用いられていた。高 LET 放射線を使った仕事は、in vitro では、培養細胞を使って、高 LET 放射線照射による適応応答の誘導を示した仕事はわずかにあるが(Wolff *et al.* 1991; Marples and Skov 1996; Vares *et al.* 2011a & 2011b)、in vivo に関しては、重粒子線の照射で、特定の器官に適応応答が誘導されたという報告がほんの少しあるだけで(Zhang *et al.* 1998, 2000, 2006)個体レベルで重粒子線の照射によって適応応答が誘導されたことを示す仕事は、我々が以前に示したもの(10J258)以外にはない。そしてその時の結果から、「粒子線による、または粒子線に対する適応応答の誘導は、放射線の線質、即ち、LET もしくは粒子線の種類のどちらか一方あるいはその両方に依存している」という結論を得ている(Wang *et al.* 2010; 2012; 2013)。

目的:今回我々は、成体マウスの系を用い、重粒子線の照射によって誘導された適応応答のメカニズムの解明に取り組みたいと考えている。前照射と本照射を X 線で行なった場合に誘導される適応応答のメカニズムは、「米澤効果」においては、低線量前照射による造血系の抵抗性の増加が知られている(Yonezawa *et al.* 2002; 2004)。我々が以前に示した結果(その生存曲線)(Wang *et al.* 2010; 2013)から判断すると、骨髓死の抑制が考えられた。しかし、重粒子線が関わった場合には同じ機構が働いているのか、その分子機構は未だ不明なままである。そこで、手はじめに、X 線のみを照射に用いた場合には既に違いが見られることが示されている、内因性脾コロニー(造血幹細胞と呼ばれる血液を造る元になる細胞の、数の指標の一つである)の数について(Yonezawa *et al.* 2004)、重粒子線によって適応応答が誘導された群と、そうでない群について比較し、違いが見られるのかどうか検討した。それに続いて、マウスの脾臓または骨髓細胞を用い、まず DNA 修復能及び抗酸化能の変化について研究を進め、詳細な分子機構の解明を行なってゆく。

2. 26 年度に得られている結果

適応応答条件下における内因性脾コロニー数の変化について検討したところ、本照射に対する抵抗性が誘導される条件である前照射 X 線+本照射炭素イオン線、前照射炭素イオン線+本照射 X 線、前照射炭素イオン線+本照射炭素イオン線の組み合わせで、コロニー数の有意な増加が見られた。また、適応応答が見られなかった条件である前照射 X 線+本照射鉄イオン線、前照射鉄イオン線+本照射 X 線で行なった場合には、コロニー数の増加は見られなかった。これらの結果は、生存率で見た場合の救命効果の効率と、関連しているように思われた。

3. 今年度の研究内容

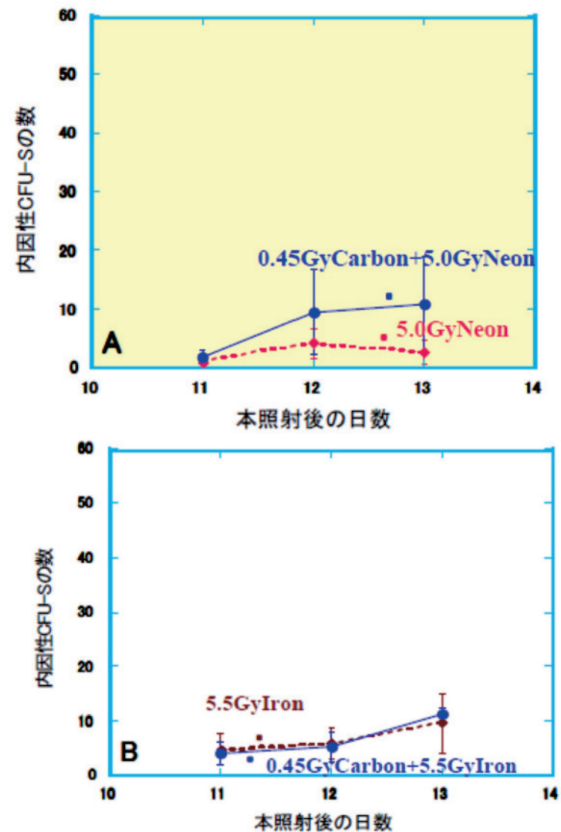
動物：C57BL/6JJms、SPF、6 週齢、雌マウス(日本 SLC より)を使用。マウスは研究環境に慣らすために実験を始める 1 週間前に購入。

照射：炭素イオン線(290MeV/u, mono-beam, LET 約 15KeV/ μ m)、鉄イオン線(500MeV/u, mono-beam, LET 約 200 KeV/ μ m)、ネオンイオン線(400MeV/u, mono-beam, LET 約 30KeV/ μ m)を使用。適応応答誘導のポジティブコントロールと、重粒子線との組み合わせとして X 線(200 kVp 0.5mm Cu + 0.5mm Al フィルター)も使用した。

方法論：エンドポイントとして内因性脾コロニーの数をを用いた場合：成体マウスに本照射を行なった後、11 日、12 日、13 日目に脾臓を採取し、ブアン固定を行ない、脾臓表面にできたコロニーを数え、適応応答が誘導されている群と、誘導されていない群でコロニー数の比較を行なった。DNA 修復能及び抗酸化能の解析は、蛍光免疫染色法を用いたフローサイトメーターにより行なった。DNA 修復能については γ H2AX 抗体を用いて評価し、抗酸化能については 8OHdG 抗体を用いて評価した。

今年度の研究成果と解析結果

内因性脾コロニー数については、炭素イオン線+鉄イオン線、炭素イオン線+ネオンイオン線の組み合わせで検証を行なった。適応応答条件下における内因性脾コロニー数の変化について検討したところ、現在までに得られている結果では、本照射に対する抵抗性が誘導される条件である前照射炭素イオン線+本照射ネオンイオン線(図 A)の組み合わせで、コロニー数の増加が見られた。また、適応応答が見られなかった条件である前照射炭素イオン線+本照射鉄イオン線(図 B)で行なった場合には、コロニー数の増加は見られなかった。これらの結果は、生存率で見た場合の救命効果の効率と、関連しているように思われた。DNA 修復能及び抗酸化能の解析については、1 回目の炭素、ネオン、鉄イオン線の照射が終了しており、サンプリング及び解析については現在進行中である。



図：内因性脾コロニーの変化

- A. 低線量炭素線前照射+高線量ネオン線本照射
B. 低線量炭素線前照射+高線量鉄線本照射

無印 放医研

- a. 放射線医学研究所(中国)
b. つくば国際大学

「重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発」
—重粒子線が交感神経過増生と不整脈発生に及ぼす影響の検討—
Investigation about the effect of targeted heavy ion irradiation
for the nerve sprouting and arrhythmogenesis (14J287)

網野真理¹、吉岡公一郎¹、田中幸恵²、河邊昇²、伊莉裕二¹、
田邊晃久³、平山亮一⁴、古澤佳也⁴
M. Amino¹, K. Yoshioka¹, S. Tanaka², N. Kawabe², Y. Ikari¹,
T. Tanabe³, R. Hirayama⁴, Y. Furusawa⁴

Background: Cardiac neural and electrophysiological remodeling occurs with hypercholesterolemia (HC). It was reported that HC resulted in nerve sprouting, and sympathetic hyperinnervation. HC induced prolonged action potential duration and longer QTc intervals, and resulted the increased repolarization dispersion and highly vulnerability to ventricular fibrillation (VF).

Objective: The purpose of this study was to investigate the effect of targeted heavy ion irradiation for the nerve sprouting and arrhythmogenesis.

Methods: New Zealand white rabbits weighted 2.5-3.0kg (n = 8) were fed HC chow (HC) for 12 weeks. Single targeted heavy ion irradiation (THIR, 15 Gy) was applied for 4 HC rabbits (HIMAC, Chiba, Japan). The other 4 HC rabbits without THIR were used as controls.

In pathological investigation, the hearts were extracted and sympathetic nerves were identified by immunostaining of growth-associated protein-43 (GAP43) and tyrosine hydroxylase (TH). *In vivo* examinations were performed for the rabbits 2 week after THIR; QT interval in ECG, late potential (LP) in SAECG, vulnerability for VF in electrophysiological study and echocardiograms (left ventricular dimensions, contractility and diastolic function).

Results: Four HC+THIR rabbits and four HC rabbits were prepared for this study. Serum

cholesterol levels (mg/dL) were $2,227 \pm 310$ in HC, $2,212 \pm 247$ in HC+THIR (n.s). Compared with HC ($13,233 \pm 4,298$; $12,701 \pm 3,150$ $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$), the HC+THIR group had reduced GAP43-positive ($9,108 \pm 2,549$ $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $P < .05$) and TH-positive ($8,770 \pm 2,862$ $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $P < .05$) nerve density, respectively. LP analysis showed significant improved by THIR; fQRS and LAS40 were decreased and RMS40 was increased in HC+THIR rabbits (101.5 ± 4.0 ; 40.5 ± 3.7 ; 8.2 ± 5.4) compared with that of HC rabbits (86.5 ± 4.9 ; 17.0 ± 8.5 ; 142.9 ± 77.7) (respectively, $P < .01$). The QTc interval was shortened in HC+THIR rabbits than in HC rabbits (281 ± 34.2 ms vs 235 ± 28.6 ms; $P < .05$). VF was induced or occurred spontaneously in 0% in HC+THIR, 75% in HC ($P < .05$). The findings of echocardiograms were not different between two groups.

Conclusion: THIR improved the depolarization and repolarization abnormalities through a downregulation of GAP43 and TH protein, and significantly reduced vulnerability to ventricular fibrillation. One of the mechanism is thought to be related with a reduction of HC-induced neural and electrophysiological remodeling.

1. 研究の目的とバックグラウンド

心筋梗塞、心不全などの病態心では、心室頻拍・心室細動（VT/VF）などの致命的な不整脈が高率に発生する。これらの不整脈発生

には、心筋リモデリング（心筋の形態学的・機能的な変化）に起因する興奮伝導異常が重要な役割を果たすことが知られており、心筋リモデリング機構を防ぐことが突然死予防および治療戦略として重視されてきた。最近では心筋のみならず交感神経にも形態的・機能的リモデリングが発生することが知られ、交感神経リモデリングは心筋電気特性に直接大きな影響を及ぼすだけでなく、心筋リモデリングの進展を修飾する可能性が強いと考えられている。昨年我々はウサギ高脂血症モデルを用いて重粒子線照射（targeted heavy ion irradiation；THIR）によるVF抑制作用を明らかにした。今回は重粒子線が交感神経過増生を抑制するとの仮説をたて、高脂血症モデルにおける神経リモデリングへの影響を評価する。

2. 昨年度までに得られている結果

体重2.5-3.0kgのNZWウサギを用いて、高脂質食(Purina 5321, 0.5% cholesterol, Wako Co, 10% coconut oil, Yeali Co)を12週間継続投与後、THIR 15Gy (290MeV/u)単回照射を施行した。照射後2週間経過した時点で、生体位心で電気生理学実験によるVT/VF誘発試験を施行した結果、sustained VT/VF発生頻度は重粒子線照射モデルで0% (0/4)、非照射モデルで75% (3/4)であった。

3. 今年度の研究内容

昨年度同様に、2015年度は合計8例のHCモデルを用いた。4例にTHIRを行い、残りの4例は非照射群とした(マシンタイムは合計2回)。

【解析項目】

- ① 体重、血清コレステロール値計測
- ② 交感神経マーカー免疫染色: GAP43, TH
- ③ 加算平均心電図: 心室遅延電位 (LP)
- ④ 心臓超音波検: LVDD, EF, FS, E/A, DT

4. 今年度の研究結果

照射後2週間経過した時点で、解析実験を

行った。血清コレステロール濃度は、非照射モデルで $2,227 \pm 310 \text{ mg/dL}$ 、照射モデルで $2,212 \pm 247 \text{ in HC+THIR mg/dL}$ であった (n.s)。免疫染色では厚さ $10 \mu\text{m}$ の凍結切片を用いて2種の交感神経線維の標識を行った。神経増生マーカーとして anti-growth associated phosphoprotein 43 抗体 (GAP43, Chemicon 1:1000)、交感神経の局在マーカーとして anti-tyrosine hydroxylase 抗体 (TH, Chemicon 1:1000) を使用した。非照射モデルに対して (GAP43, $13,233 \pm 4,298$; TH, $12,701 \pm 3,150 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$)、照射モデルで有意な減少を認めした (GAP43, $9,108 \pm 2,549 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $P < .05$) (TH, $8,770 \pm 2,862 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $P < .05$)。加算平均心電図を用いた心室遅延電位の計測においては、非照射モデルで FQRS; $101.5 \pm 4.0 \text{ ms}$, LAS40; $40.5 \pm 3.7 \text{ ms}$, RMS40; $8.2 \pm 5.4 \mu\text{V}$ に対して、重粒子線照射モデルで FQRS; $86.5 \pm 4.9 \text{ ms}$, LAS40; $17.0 \pm 8.5 \text{ ms}$, RMS40; $142.9 \pm 77.7 \mu\text{V}$ と後者で有意な改善を呈した。十二誘導心電図によるQT時間の計測では、非照射モデルに対して重粒子線照射モデルで有意に短縮した ($281 \pm 34.2 \text{ ms}$ vs $235 \pm 28.6 \text{ ms}$; $P < .05$)。心臓超音波を用いた心機能評価を施行した。非照射モデルで EF; $75.3 \pm 4.2\%$, FS; $28.3 \pm 3.5\%$, E/A 1.32 ± 0.12 , DT; $62.5 \pm 8.5 \text{ ms}$ に対して、重粒子線照射モデルで EF; $78.0 \pm 3.3\%$, FS; $27.7 \pm 4.9\%$, E/A 1.30 ± 0.14 , DT; $60.7 \pm 9.0 \text{ ms}$ と両群で有意差は認められなかった。

5. 結語

ウサギ高脂血症モデルに対する重粒子線照射は、致死性心室不整脈の易誘発性を有意に減弱させた。その際、収縮能および拡張能に影響を与えなかった。交感神経マーカーの免疫染色および生体心電図解析の結果から病態心における交感神経過剰増生の抑止と興奮伝導および再分極時間の改善が明らかとなった。致死性心室不整脈の易誘発性低下作用に、重粒子線による神経リモデリングおよび電气的リモデリングの抑制が関与していると考えられる。

6. Limitation

病態心における交感神経増生は不整脈発生の修飾因子として慢性期にまで及ぶ。重粒子線が交感神経増生に与える長期的影響を評価する必要がある。

東海大学循環器内科¹、生命科学統合支援センター²、海老名総合病院循環器内科³、放射線医学総合研究所⁴

Department of Cardiovascular Medicine¹ and Support Center for Medical Research and Education² Tokai University, Kanagawa, Japan, Department of Cardiovascular Medicine, Ebina General Hospital Cardiovascular Center, Kanagawa, Japan³, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan⁴

重粒子（炭素）線で誘発される組織のレドックス状態変化の画像解析
Analysis of Radiation Induced Alteration of Tissue Redox Status Using MR Redox Imaging
(14J288)

松本謙一郎、上野恵美、青木伊知男
K. Matsumoto, M. Ueno, and Ichio Aoki

Abstract

Time course of brain, muscle, or colon tissue redox status of normal healthy mouse after carbon-ion beam irradiation was investigated.

Heads, abdomens, or thigh of mice were irradiated by 8 Gy of carbon-ion beam in SOBP condition with BF 50 mm. The mice were conducted to take redox imaging 1, 2, 4, 8 days after irradiation at 7 T MRI using T_1 weighted gradient echo. 3-Methoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine-*N*-oxyl (MC-PROXYL) was used as a redox sensitive MR contrast agent. The decay rate of MC-PROXYL induced T_1 -signal was analyzed. Redox statuses of tissues might be changed 1 day after irradiation, and be recovered during a week.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究では、放射線照射後の組織のレドックス変化に基づいて、副作用の予防または軽減を目的とする放射線防護剤（抗酸化剤）の使用に有効かつ効率的なタイミングを提案することを目的として、放射線照射後の組織のレドックス状態の経日変化を磁気共鳴画像によるレドックスイメージングにより評価することを試みた。

レドックスイメージングは、ニトロキシルラジカルをレドックス感受性造影剤として用いて、ニトロキシルラジカルに由来する画像信号が減衰する様子から組織のレドックス状態を評価する¹⁾。もう少し正確に言えば、正常な組織の状態と比較した時に、それよりも酸化反応が進み易い状態にあるのかあるいは還元反応が進みやすい状態なのかを評価する。

2014 年度は、まず、正常組織（マウス脳）について X 線あるいは重粒子線照射後のレドックス状態変化を、レドックス感受性常磁性造影剤である MC-PROXYL

を用いた MR レドックスイメージング法により調べた。本年度は、レドックスイメージングのデータ解析法のブラッシュアップを行うと同時に、脳以外の組織（大腿部筋組織、回腸）についても解析を行った。

2. 昨年度までに得られている結果

放射線非照射群を 0 日として照射の 1、2、4、8 日後のレドックス状態変化の観察を試みた。すべての放射線照射群を通して全体的に、脳室部の初期減衰速度 k_1 は髄質や皮質に比べて遅い傾向があった。炭素線 16 Gy 照射群と X 線 8 Gy 照射群は、放射線照射 1 日後、非照射群に比べて k_1 が遅くなるが、徐々に回復し、8 日後には非照射群とほぼ変わらない値に回復した。しかしながら炭素線 8 Gy 照射群は k_1 の変動が少なく、傾向を読み取ることができなかった。

二相目の減衰速度 k_2 は、炭素線 16 Gy 照射群において照射 1 日後に遅くなり、その後日数が経つとともに速くなっていることがわかった。しかし炭素線 8 Gy 照射群は照射 1 日後に k_2 が速くなり、その後非照射群と同じくらいの速度に戻ることがわかった。X 線 8 Gy 照射群においても照射 1 日後の k_2 が速くなるが、炭素線 8 Gy 照射群では徐々に回復するのに対して、X 線 8 Gy 照射群では 4 日後の k_2 が炭素線 8 Gy 照射群よりも遅く、若干異なる傾向が観察された。

3. 今年度の研究内容

動物

7 週齢のメスの C3H/He マウス（体重約 20 g）を日本 SLC 社から購入した。マウスを 3~4 匹ずつケージで飼い、概日周期に調整された飼育室内で飼料と水は自由に摂取できる状態で飼育した。

試薬

血液-脳関門透過性のレドックス感受性造影剤である 3-methoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine-*N*-oxyl (MC-PROXYL) をレドックスイメージング撮像に用いた。

炭素線照射

マウスはペントバルビタール麻酔下で、照射用アクリル板にテープで張り付けて位置を固定した。コリメーターサイズを調整し、目的とする領域（頭部、下腹部、または大腿部）が照射されるように設置した。炭素線はエネルギー 290 MeV/u の SOBP で、BF 50 mm または 117 mm で 8 Gy 照射した。一回のマシントイムで 12 匹の照射を行った。

MR 撮像

照射の 1、2、4、8 日後にそれぞれ 3 匹ずつ MR 撮像を行った。各マウスは撮像後安楽殺した。撮像には 7 T 水平型 MRI 装置を用いた。マウスは酸素と空気が 1 : 10 の混合ガス (300 ml/min) 中 2.0 % イソフルランで麻酔して専用のマウスホルダーに紙製粘着テープで固定した。直腸温をモニターして、温風および循環温水を用いて体温を $36 \pm 1^\circ\text{C}$ に保ち撮像を行った。撮像中はセンサーで呼吸数を監視した。目的の組織に 0.75 mm 厚のスライスを 5 スライス設定し、FLASH シークエンス (T_1 強調 Gradient Echo、撮影条件は $TR = 75 \text{ ms}$ 、 $TE = 5.1 \text{ ms}$ 、 $FA = 45^\circ$ 、 $NEX = 2$ 、分解能は 128×128) で約 20 秒毎に 70 回繰り返し撮像した。撮像開始から 1 分 40 秒で造影剤 (MC-PROXYL 0.75 $\mu\text{mol/g}$ b.w.) を尾静脈から 10 秒間かけて投与した。

MR 画像解析

画像解析ソフト ImageJ を用いて画像解析を行った。目的の部位にそれぞれ ROI を設定した。各 ROI 毎に、MC-PROXYL による T_1 信号の増幅分の対数を時間に対してプロットし、得られた 2 相性の減衰曲線の 1 相目の減衰速度 k_1 と 2 相目の減衰速度 k_2 を求めた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

昨年度は脳の皮質にブラッグピークが位置するよう設定して Mono ビームを照射したが、本年度は SOBP を用いて脳の深部までビームが当たるよう想定した。また本年度は皮質と髄質、海馬、脳室についてそれぞれ解析を行った。照射 1 日後と 8 日後を比較すると、照射 1 日後に全ての部位で MC-PROXYL の初期減衰速度 k_1 が低下していたが、8 日後は全ての部位で非照射群と同程度であった。 k_2 は皮質と髄質と脳室で、非照射群よりも照射 1 日後が、また照射 1 日後よりも 8 日後のほうが遅くなる傾向が見られた。海馬では k_2 の変化は見られなかった。

脳以外の組織では、脳で観察されたような明瞭な MC-PROXYL の造影効果は見られなかったが、MC-PROXYL の MR 信号減衰の解析は可能であった。減衰曲線の形状も若干異なり、回腸では k_1 と k_2 の領域が明瞭でなかった。また大腿部筋組織では分布の過程が見られ MC-PROXYL 投与 2 分程のところで信号のピークが見られた。

回腸では炭素線照射 1 日後に MC-PROXYL の減衰速度が増加した。2 日後はバラつきが大きいけど平均値は非照射群と同等の減衰速度を示し、4 日後に再び非照射群よりも速い減衰速度を見せ、8 日後には非照射群と同程度の減衰速度に戻った。

大外部筋組織の実験では、照射日に合わせた撮像日の確保が難しく、予定通り実験が進まない部分があったためデータが揃っていないが、照射 1 日後の MC-PROXYL の減衰速度が増加するように思われた。

参考文献

1. Matsumoto K, Hyodo F, Matsumoto A, Koretsky AP, Sowers AL, Mitchell JB, Krishna MC.: High-Resolution Mapping of Tumor Redox Status by Magnetic Resonance Imaging Using Nitroxides as Redox-Sensitive Contrast Agents. Clin Cancer Res. 12, 2455-2462, 2006.

重粒子線による有用天敵種作出に向けた基盤研究
Generation of advanced natural enemies based on the heavy ion irradiation
(14J289)

有村源一郎^a、富樫和樹^a、下田武志^b、下川卓志^{dc}

G. Arimura, K. Togashi, T. Shimoda and T. Shimokawa

Abstract

The predatory mites *Amblyseius swirskii* and *Phytoseiulus persimilis* are biological control agents that play an important role in pest management against spider mites in agriculture. Because these predatory mites can be cultivated easier than other phytoseiid species, pest control methods using this predator is expected to develop as the new agricultural biotechnology allowing pesticide-less or free for use. However, in hot, dry conditions, the predatory mites are reported to be less active some effort should be made toward developing "heat tolerant" strains. The objective of our study is, therefore, to generate the mutated predatorty mites that advance in environmental adaptability and feeding prey, by irradiation of Ne ions at NIRS-HIMAC.

In this year, we especially focused on *P. persimilis*. The predatory mites were irradiated at doses ranging at 1, 5 and 10 Gy, and subclutured, and their offsprings were used for heat tolerance assay. To date, we have established the effective assay system with the small-scale assays. Now we are conducting the large-scale of irradiations and assays, allowing more effective mutations.

1. 研究の目的とバックグラウンド

近年、天敵生物を用いたアグリバイオが注目されている。天敵生物（捕食性天敵、寄生蜂など）を利用することで、従来の、農薬を用いた虫害対策に代わり、安心安全な減農薬型の害虫対策による、

有機栽培を展開することが可能となる。さらにこれらの有機栽培は、農薬に対して抵抗性をもつ難防除害虫の防除策としても大きく期待されている。しかしながら、これらの技術は天敵生物の環境（特に、温度）適応能力の低さなどから、我が国の農作物栽培に定着するには至っておらず、天敵生物の育種法および有用品種の開発が急務の課題として残されている。

そこで本研究では、アザミウマ類、コナジラミ類、ハダニ類等の微小害虫を捕食するスワルスキーカブリダニ（スワルスキー：*Amblyseius swirskii*）（Fig. 1A）および、ハダニ類の特異的な捕食性天敵であるチリカブリダニ（*Phytoseiulus persimilis*）（Fig. 1B）に重粒子線を照射することによって、環境適応や捕食性などに優れたカブリダニ系統を作出し、有用天敵種創出のための基盤を構築することを最初に試みた。温度適応力に優れる等の特性をもつ有用カブリダニ品種を作出することで、我が国におけるスワルスキーを用いた有機栽培技術の利用を促進させることが最終的な目標である。

一方で、重粒子線照射による節足動物への変異誘導などの影響はほとんど明らかになっておらず、本研究は有用天敵種作出にむけた基盤を構築するものである。

2. 今年度の研究内容

スワルスキー（スワルスキープラス、アリストライフサイエンス株式会社）およびチリカブリダニ（スパイデックス、アリストライフサイエンス株式会社）雌雄成虫を対象に Ne, C イオンビームを照射した。照射後、回収し、

次世代ダニを用いて熱耐性アッセイを実施した。

照射実験は、非照射 (0 Gy)、1 Gy、5 Gy、10 Gy、100 Gy の線量のイオンビームの照射を試みた。

さらに照射実験と並行して、カブリダニ種の熱抵抗性アッセイシステムの開発を試みた。

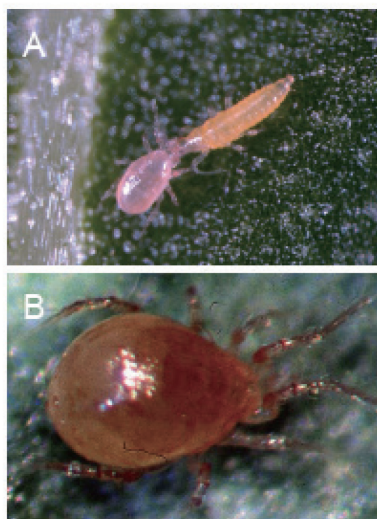


Fig. 1(A)スワルスキー (写真左)、(B)チリカブリダニ

3. 今年度の研究成果と解析結果

1) スワルスキー

Ne (1 Gy、5 Gy、10 Gy)、C (1 Gy、10 Gy、100 Gy) イオンビームをそれぞれ照射したスワルスキー雌雄成虫からスワルスキー系統の作成を試みた結果、1 Gy 以下の照射では致死に至らないことが判明した。しかしながら、スワルスキーの飼育は予想以上に難易であり、飼育段階で個体数が激減する問題が生じた。つまり、イオンビームの照射条件の確立には成功したが、飼育条件の難しさから、スワルスキーを対象とした解析を断念した。

2) チリカブリダニ

スワルスキーに加え、今年度からチリカブリダニを研究対象に加えた。チリカブリダニは、スワルスキーよりも飼育条件が簡便であることから、イオンビーム照射の個体の維持・経代は問題なく実施で

きることを判明した。

本年度は、チリカブリダニ野生系統を用いた熱耐性アッセイ実験システムの条件検討に努めた。その結果、チリカブリダニを餌であるナミハダニと共に、40°C で 24 時間熱処理した場合、ほぼ 100% 致死に至ることが分かった (Fig. 2)。したがって、チリカブリダニの熱耐性アッセイは当該条件で実施することに決定した。

今年度は、チリカブリダニを対象に Ne (1 Gy、5 Gy、10 Gy) イオンビームを照射した。現在、10 Gy までの線量において致死に至ることは無かったため、これらの系統からの、熱耐性系統をスクリーニングしている。

今後、チリカブリダニ系統の高温、低温適応性、ハダニ類の捕食率、ハダニに食害された植物から放出される匂いに対する誘引率を非照射ダニと比較することで、放射線の影響について評価する予定である。

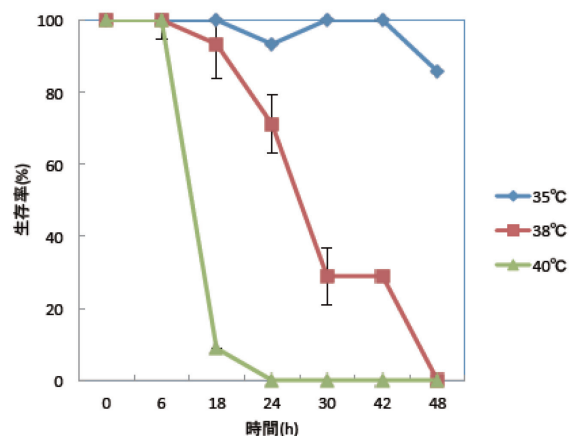


Fig. 2 チリカブリダニ野生株の熱耐性

^a 東京理科大学基礎工学部; Faculty of Industrial Science & Technology, Tokyo University of Science

^b 中央農業総合研究センター; National Agricultural Research Center

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

重粒子線によるラット乳がん誘発の被ばく時年齢依存性メカニズム
Mechanism of the age dependence of heavy ion-induced rat mammary
carcinogenesis

(14J290)

今岡達彦^{a,b}、臺野和広^{a,b}、蒲地雄大^{a,c}、西村まゆみ^{a,b}、森山ひとみ^{a,c}、
武田志乃^{a,b}、西村由希子^a、細木彩夏^b、島田義也^{a,b}
T. Imaoka,^{a,b} K. Daino,^{a,b} Y. Kamochi,^{a,c} M. Nishimura,^{a,b} H. Moriyama,^{a,c}
S. Homma-Takeda,^{a,b} Y. Nishimura,^a A. Hosoki,^b Y. Shimada^{a,b}

Abstract

Risk of second cancer from heavy ion therapy is not understood. We previously demonstrated that relative biological effectiveness (RBE) of the monoenergetic 290 MeV/μm carbon ions and fast neutrons on rat mammary carcinogenesis is dependent on the age at the time of exposure. To further investigate the biological mechanisms underlying this age dependence, we set out to study the early changes in the irradiated mammary gland of rats. We irradiated female rats with 290 MeV/u carbon ions (~14 keV/μm) at 1, 3 and 7 weeks of age and the mammary tissue was collected at 3–48 h after irradiation. The year 2015 was devoted to establish experimental conditions of immunohistochemical staining of apoptotic and proliferation markers (caspase 3 and Ki67, respectively) and p53. Chronological changes in DNA damage, cell proliferation, apoptosis and p53 activation will be investigated.

1. Background and Aim of the Study

The aim of the present study is to assess the mechanism behind the dependence of relative biological effectiveness (RBE) of carbon ion-induced mammary carcinogenesis on the age at the time of irradiation.

Japan has been promoting research and development of particle radiotherapy. It is an

important emerging issue to predict and prevent complications in normal tissue surrounding the irradiated area, as the particle radiotherapy continues to improve and as some clinical trials on treatment of childhood tumors have started. Second cancer is especially important as it can be fatal and has enormous impact on the quality of life of the survivors. Cancer risk of particle radiations was first studied in USA, focusing on the Harderian gland tumors of mice. Breast cancer is one of the most important second cancers after radiotherapy. Particle radiotherapy of thoracic tumors can expose female breast to the plateau region of the beam.

The breast at young ages is postulated to be susceptible to radiation-induced carcinogenesis. We have used the rat mammary cancer model, a widely used model of human breast cancer, and have clarified that the susceptibility of rat mammary gland to photon radiation-induced carcinogenesis is low for mature rats and relatively high in peripubertal rats without drastic difference between pre- and postpubertal ages.¹⁾ Interestingly, susceptibility to carbon ion-induced carcinogenesis was higher for postpubertal than prepubertal rats.¹⁾ Results of experiments using mice on susceptibility to cancers of other organs will be presented in the near future (Kakinuma, Shimada, Morioka, Shang, Tsuruoka, Amasaki et al. Project no. 22B269).

Application of the result of animal experiments to human requires information on whether the

mechanism of the event is common in the two species. The mechanism underlying the above-mentioned age difference is, however, left understood. Early cellular and tissue responses to radiation is the first step towards radiation-induced carcinogenesis and is more likely to be influenced by the physical characteristics of the radiation than later processes. The present study hence aims to clarify the mechanism underlying the age dependence of RBE by assessing the early responses of the mammary gland at different ages.

2. Previous Results

In the first experiment, rats of four strains were exposed to the 6-cm SOBP carbon ion beam (290 MeV/u). Prominent strain dependence was noted, with the Sprague-Dawley rats being most susceptible, regarding mammary carcinogenesis. In this strain, the dose response curve was convex upward in the range of 0.05–2 Gy, giving an RBE value of ~2 at 2 Gy. Induced mammary cancer was positive for estrogen receptor α and negative for p53 mutations (project no. 14B239).²⁾

In the next experiment, Sprague-Dawley rats of various ages (embryonic days 3, 13 and 17; postnatal weeks 1, 3, 7 and 15) were irradiated with mono beam of carbon ions (290 MeV/u, 0.2–2 Gy). Irradiation of embryonic and mature adult (15 weeks) rats did not induce mammary cancer significantly. Susceptibility of the rats to photon radiation-induced carcinogenesis was similar at 1, 3 and 7 weeks of age, whereas that to carbon ions increased along with the age of the rats, giving RBE values of 0.2, 1.3 and 2.8, respectively (project no. 17B239).¹⁾

3. Present Experiment

Immunohistochemistry for γ H2AX had revealed age dependent kinetics of repair of DNA

damage induced by photon radiation. Then, the year 2015 was devoted to optimization of immunohistochemistry for detection of apoptosis (cleaved caspase 3), cell proliferation (Ki67) and p53 in the rat mammary tissue. As we could use tissue samples obtained from rats irradiated in the previous year, we did not perform irradiation experiment in the current year.

4. Result and Discussion

Widely-used staining conditions for these molecules did not work well for staining of rat mammary tissues because of species difference, and seemingly, low expression level of some of the proteins in this tissue. We therefore needed to optimize the staining parameters and antibodies. For cleaved caspase 3, we successfully optimized the buffer composition for antigen retrieval. Although a common anti-rat Ki67 antibody MIB-5 stained rat tissue only faintly, another antibody gave very strong staining. Many of the p53 antibodies did not work for rat tissues; our efforts so far have identified two antibodies that yield weak/moderate staining. Carbon ion-irradiated tissues will be stained using the optimized parameters/antibodies.

Acknowledgements

We thank Harumi Osada, Masami Ootarawa and Mari Ogawa for their assistance in animal experiments and pathology works. We also thank the staff of the Laboratory Animal and Genome Sciences Section for their technical assistance.

Reference

1. Imaoka, Nishimura, Daino et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(4), 1134-1140, 2013
2. Imaoka, Nishimura, Kakinuma et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(1), 194–203, 2007

a, 放医研・防護・発達期 Radiobiology for Children's Health Program, NIRS

b, 放医研・福島復興・長期低線量 Radiation Effect Accumulation and Prevention Project, NIRS

c, 首都大・健康福祉・放射線 Department of Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan University

放射線感受性マウスにおける重粒子線発がんの被ばく時年齢依存性 The carcinogenic effect of radiosensitivity mouse after exposure to heavy ions (15J292)

柿沼志津子^a、鶴岡千鶴^a、尚 奕^b、森岡孝満^a、甘崎佳子^a、山崎隼輔^b、砂押正章^a、
島田義也^a
S. Kakinuma^a、C. Tsuruoka^a、Y. Shang^b、T. Morioka^a、Y. Amasaki^a、S. Yamazaki^b、M. Sunaoshi^a、
Y. Shimada^a

Abstract

There are insufficient data at present to provide information on cancer risk after radiation exposure, especially heavy ions, during the fetal and childhood periods. We studied the effects of age-at-exposure on radiation-induced cancer and life shortening in model mouse of a familial cancer syndrome where carriers of an inherited *Ptch1* mutation are known to be radiosensitive. *Ptch1* heterozygous mice were irradiated on postnatal day 1, 4 and 10 days with 0.05 to 0.5 Gy of 290 MeV/u carbon ions (13 KeV/μm).

1. 研究の目的とバックグラウンド

これまでに、将来における重粒子線治療の小児への適応、また若年者の宇宙環境利用を見据えて、重粒子線による発がん和被ばく時年齢依存性の関係を明らかにしてきた。具体的には胎生 17 日齢、1 週齢、7 週齢時に炭素線 (290 MeV/u) 13 KeV/μm を 1 回もしくは 4 回照射 (1 週間おきに 4 回) し、その後の寿命および発がん頻度と被ばく時年齢との関係を調べた。

放射線感受性には個人差があり、遺伝的にがんを高発する家系 (網膜芽細胞腫、リンチ症候群、家族性大腸腺腫症、ゴーリン症候群) が存在する。これら家族性がん症候群の個人が被ばくした際、がんのリスクが高くなると考えられる。その理由として、これら症候群では、がん抑制遺伝子の片方のアレルに変異があるため、残りの正常アレルに変異が生じるだけでがん抑制遺伝子が失活するためである。近年の重粒子線治療の増加、民間人の宇宙飛行の実現間近等を考えた時、放射線感受性グループ (家族性がん症候群) の重粒子線による生物影響を明らかにすることは大変重要であると考えられる。

そこで本課題では、ゴーリン症候群のモデルマウスである *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける重粒子線による発がんの被ばく時年齢依存性を明らかにすることを目的とする。

さらに、我々は国際宇宙ステーション「きぼう」船内実験室の宇宙実験候補テーマに採択され、現在、家族性がん症候群のモデルマウスをはじめとする 7

系統の凍結胚を「きぼう」船内に保管中である。そこで地上保管群の一部の凍結胚を用い、重粒子線被ばくの影響を明らかにする。

2. 昨度までに得られている結果

本課題は、1 年目のため該当しません。

3. 今年度の研究内容

Ptch1 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける被ばく時年齢依存性を明らかにするため、2015 年 12 月 (3 日間連続) および、2016 年 1 月 (3 日間連続) に照射実験を行った。マウスはマシントイムにあわせ生後 1 日齢、生後 4 日齢、生後 10 日齢になるよう自然繁殖した。マウスは終生飼育を行うため、低線量棟 SPF マウス室を利用し、以前我々が作成した SPF マウス専用照射容器を用い、SPF 環境下のまま照射を行った。線源は炭素線 (290 MeV/u) 13 KeV/μm、線量は 0.05~0.5 Gy とした。2 回 (計 6 日間) のマシントイムでは、生後 1 日齢 142 匹、生後 4 日齢 170 匹、生後 10 日齢 157 匹の照射を行った。*Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスは野生型とヘテロ型が生まれるため、照射後に遺伝子型を決定し、ヘテロ欠損マウスのみ終生飼育を開始した。

また、国際宇宙ステーション保管中の凍結胚は 2 細胞期を使用しているため、2 細胞期に相当する胎生 1.5 日に照射を行った。マウスは B6C3F1 (野生型マウス) および *Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスの 2 系統を使用した。なお凍結胚への照射実験は、実施しなかった。

4. 今年度の研究成果と解析結果

本報告書作成時 (2 月)、12 月照射マウスは終生飼育を開始、1 月照射マウスは終生飼育開始もしくは授乳中である。*Ptch1* 遺伝子ヘテロ欠損マウスは生後 100 日前後から 1 年半の間に脳腫瘍 (髄芽腫) を発症する。12 月照射の数匹に髄芽腫の兆候が認められ順次解剖を行い、病理および分子解析用サンプルを採取・保存を行った。今後、病理および分子解析を行う予定である。

-
- a. 放射線防護センター発達期被ばく影響研究プログラム (Radiobiology for Children's Health Research Program)
 - b. 福島復興本部長期低線量被ばく影響プロジェクト (Radiation Effect Accumulation and Prevention Project)

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
(15J293)

鵜澤玲子¹、安藤興一²、平山亮一¹、小原麻希¹

A. Uzawa, K. Ando, R. Hirayama, and M. Obara,

Abstract

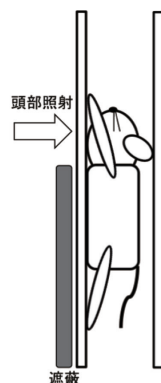
It is necessary to examine the side effect of irradiation of particle beam in mucosal epithelia. I experimented using mouse tongue. Head of mice were locally irradiated with SOBP (plateau, proximal, middle, distal) carbon ions, or gamma ray. Single doses and daily fractionation up to 5 fractions were use. 10 days after the first irradiation, mice were sacrificed and tongue were harvest. Tongue epithelial thickness was measured, and described dose-effect relation in graph. These show the recovery effect by the fractionated irradiation reduce that was dependent on LET. Next, calculated an isoeffect dose from the regression curve. Analyzed these isoeffect dose using Fe-plot, and compared each LET. A linear regression line well fit to each LET data in Fe-plot. Calculated α/β ratio from the regression line, α/β ratio was increase depending on LET.

(1) 研究の目的とバックグラウンド

これまでの研究で、正常組織への分割照射の影響を調べてきた。治療の際に考慮しなくてはならない正常組織として粘膜組織は重要である。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/ μ m 80keV/ μ m 及びX線で分割照射を行ったデータがある。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、腸管粘膜で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ことにした。照射による粘膜への影響は舌粘膜上皮の厚さを指標とした。これはJ272課題での村山らの手法に習って行っている。

(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、麻酔後右に示すような状態で照射容器に固定したマウスの頭部（舌を含む）に1～5分



割照射を行った。1回照射と5分割照射で採材日の検討を行い、照射開始10日後ならば、照射後の組織変化が充分に現れ、且つ、マウスの生存可能期間内である事が示された。以後の実験では、分割数にかかわらず、照射開始日から10日後を採材日として実験を行うこととした。

J157までの実験で、炭素線290MeV/u SOBPのplateau、proximal、middle、distal、と対照の γ 線での分割照射を行った。しかし、解析の結果plateauやmiddleでは解析に必要な線量でのポイントが足りなかったため、J293では補完実験をおこなうこととした。

(3) 今年度の研究内容

1回のマシンタイムで以下実験を行った。

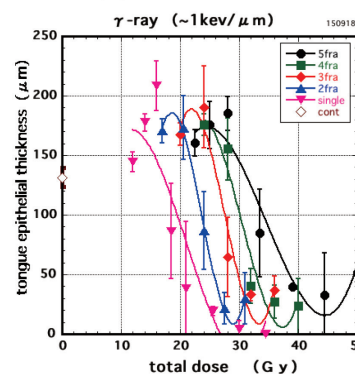
- 1) 炭素線 290MeV/u 6cmSOBP、plateau で、3～5分割照射。
- 2) 炭素線 290MeV/u 6cmSOBP、middle で、1回と5分割照射。

いずれもマウス頭部に照射を行い、照射開始10日後に舌を採取し、組織標本を作製して、画像解析によって舌粘膜厚を測定・解析した。

(4) 今年度の研究成果と解析結果

比較のため、対照としてのガンマ線のデータも併記する。縦軸に舌粘膜厚、横軸に総線量を取り、分割数ごとにプロットした。それをLET (SOBPのポジション) ごとに比較した(図1a～e)。LET依存的に分割による回復効果が減少し、1回照射と5分割照射の差が小さくなっている。

図1a



- 図1a: γ 線
- 図1b: plateau
- 図1c: proximal
- 図1d: middle
- 図1e: distal

図 1b

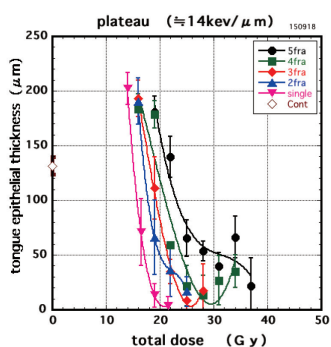


図 1c

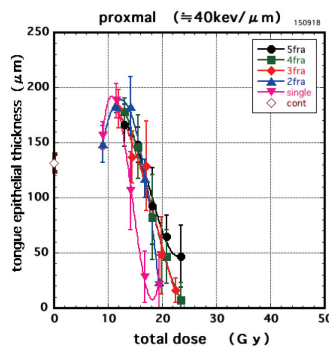


図 1d

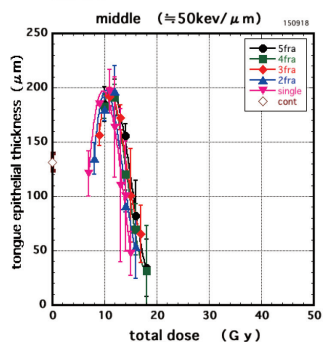


図 1e

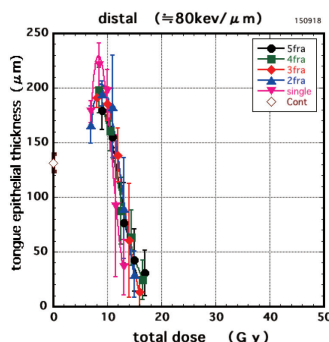


図 1a～e から舌粘膜厚が 100 μm になる等効果線量を求めた。1 回照射から 5 分割照射までの等効果線量は 1 回照射から順番に、

約 1 $\text{keV}/\mu\text{m}$

γ 線 : 18.2Gy, 23.5Gy, 26.0Gy, 29.6Gy, 34.7Gy

約 14 $\text{keV}/\mu\text{m}$

plateau : 15.7Gy, 18.5Gy, 19.1Gy, 20.4Gy, 23.8Gy

約 40 $\text{keV}/\mu\text{m}$

proximal : 14.9Gy, 17.6Gy, 17.0Gy, 17.8Gy, 18.6Gy

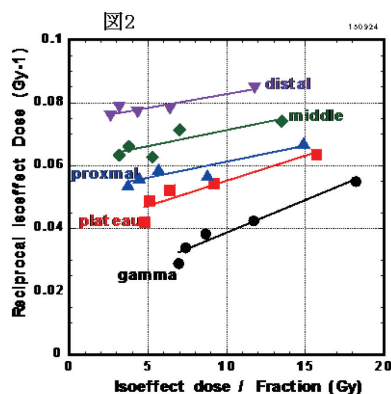
約 50 $\text{keV}/\mu\text{m}$

middle : 13.5Gy, 14.0Gy, 15.9Gy, 15.1Gy, 15.8Gy

約 80 $\text{keV}/\mu\text{m}$

distal : 11.8Gy, 12.8Gy, 13.0Gy, 12.7Gy, 13.2Gy

であった。この等効果線量を元に、縦軸を等効果線量の逆数、横軸を 1 回あたり線量とした Fe-plot のグラフにした。



1～5 分割照射の結果から得られたプロットを LET ごとに回帰曲線で結ぶといずれにおいても直線上にプロットが並び、分割ごとに等しく回復がなされていることが示された (図 2)。

図 2 の各ポジションでの回帰直線の y 切片が α/E 、傾きが β/E に相当するのでそれぞれの α/β を求めると

γ 線 : $y = 0.017625 + 0.0020854x$ $\alpha/\beta = 8.5$

plateau : $y = 0.03892 + 0.001616x$ $\alpha/\beta = 24.1$

proximal : $y = 0.050804 + 0.0010305x$ $\alpha/\beta = 49.3$

middle : $y = 0.060869 + 0.0010255x$ $\alpha/\beta = 59.4$

distal : $y = 0.073955 + 0.00086491x$ $\alpha/\beta = 85.5$

となり、LET の増大に伴って α/β も大きくなっている。

ここで得られた α/E または β/E を縦軸に、LET を横軸にグラフに示すと 1LET ごとのそれぞれの増大率が求められる。(図 3)。

図 3

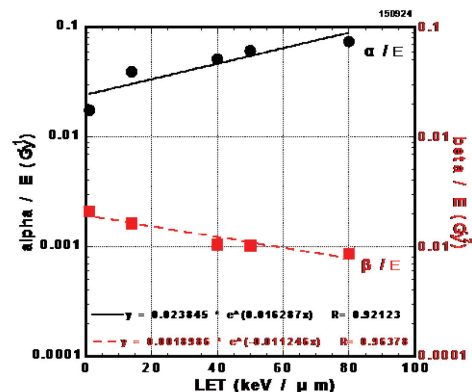


図 3 の●/直線が α/E 、■/破線が β/E を示している。このグラフより、LET 依存的に α/β 比が大きくなるのは、 α が LET 依存的に大きくなり、 β が LET 依存的に小さくなったためであることが示された。

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

重粒子線組織障害に対する FGF 防護効果に関する研究
Protective effects of FGFs on tissue injury by C-ion irradiation
(15J294)

川野光子、梅田禎子、小池幸子、藤田真由美、今井高志、中山文明
M. Kawano, S. Umeda, S. Koike, M. Fujita, T. Imai and F. Nakayama

Abstract

The clinical application of carbon ions is one of most effective and safety cancer therapy. Because it is easy to control the irradiation focus of carbon ion beam, side effects on normal tissues are considered to be kept to a minimum. However, exposure to normal tissue is not nil, irradiation doses are restricted. Therefore, development of protective and therapeutic agents has potential to sublimate the carbon ion therapy to more powerful cancer therapy tool. Some of fibroblast growth factor (FGF) are reported to have protective effects against radiation injury. Previously, we evaluated the effects of some FGFs on skin and intestinal injury by gamma-ray irradiation and reported that multiple FGFs have not only protective but also therapeutic effect against radiation injury. These results suggested that FGFs have potential to promote tissue regeneration from remaining stem cells, and then there are possibility that FGFs could be protective/therapeutic agent against carbon ion injury. In this study, we firstly tried to make mice model representing normal tissue injury by carbon ion irradiation. To determine the radiation doses small intestine would be injured, crypt assay was performed. Using this mice model, we examined the protective effect of FGF1 fusion protein on normal intestinal injury by carbon ion irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線は、生物学的効果が高く、照射深度の調節が容易であることから、正常組織への副作用を最小限に抑えて体内のがん

病巣に集中的に照射できる放射線治療技術である。しかしながら、周囲の正常組織への被ばくは皆無ではない。したがって、重粒子線組織障害を予防・治療する技術があれば、これまで以上に重粒子線は癌治療のパワフルなツールとなり得る。研究分担者である中山は、線維芽細胞増殖因子 (FGF) に着目し、ガンマ線による皮膚および小腸での放射線障害に対する予防・治療効果を検討した結果、複数の FGF が強力な防護効果を有することを報告してきた^{1), 2), 3)}。そこで、本研究課題では、重粒子線による組織障害に対しても FGF が防護剤として有効であるか検討することを目的とした。まず、マウスの全身に重粒子線を照射し、腸管に障害を誘導する線量を crypt assay により検討し、重粒子線障害マウスモデルを作製した。このモデルを利用して、重粒子線による組織障害／修復に関与する FGF の同定を試みた。また、ガンマ線による検討において、野生型 FGF1 に比べて高い防護効果を示した FGF 変異体および FGF1 融合タンパク質が、重粒子線による組織障害に対しても予防・治療効果を示すか解析し、重粒子線障害防御因子として機能する可能性を検討した。

2. 前年度までに得られている結果

新規課題につき、無し。

3. 今年度の研究内容

(1) 重粒子線照射による放射線障害の評価
6.0~9.0 Gy の炭素イオン線 (290 MeV/u, 6 cm-SOBP) を BALB/c マウス (8 週齢、♂) の全身に無麻酔にて単回照射し、84 時間後に腸管を採取し、パラフィン切片を作製し

た。非照射マウスに比べて優位に腸管障害を誘導する線量を crypt assay により検討し、重粒子線障害マウスモデルとした。

(2) 重粒子線腸管障害における FGF の関与についての検討

7.5 Gy の炭素イオン線 (290 MeV/u, 6 cm-SOBP) を BALB/c マウス (8 週齢、♂) の全身に無麻酔にて単回照射した。照射後 6 時間、12 時間、84 時間後に腸管を採取し、RNA を抽出、定量的 PCR により発現解析を行い、重粒子線障害に関与する FGF を検討する (現在サンプリングの途中)。

(3) 重粒子線障害マウスモデルを用いた FGF 防護機能の検討

FGF1、FGF1 変異体および FGF1 融合タンパク質を腹腔内に投与し、12 時間後に 7.5 Gy の炭素イオン線 (290 MeV/u, 6 cm-SOBP) を BALB/c マウス (8 週齢、♂) の全身に無麻酔にて単回照射した。腸管サンプルを(2)と同様に採取し、パラフィン切片を作製した。TUNEL assay、cell cycle assay、免疫組織化学染色および crypt assay 等を行い、FGF が重粒子線による腸管障害を防護する可能性やその作用機序を検討する (現在サンプリングの途中)。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) 重粒子線照射による放射線障害の評価

重粒子線照射による放射線障害を評価するマウスモデルを構築するため、炭素イオン線の照射線量と障害の程度を検討した。 γ 線による腸管障害については、crypt assay により検討済みであることから、 γ 線 10 Gy 照射後 3.5 日目と同等の腸管障害を誘導する炭素イオン線の線量を検討した。我々の目的は、腫瘍に重粒子線を照射した際に正常組織を放射線障害から防護するための FGF の機能解析であることから、低 LET ゾーンにおける照射を実施した。したがって、RBE を 1.2~1.5 程度と予測し、検討する線量を 6.0~9.0 Gy と設定した。炭素イオン線照射後 3.5 日における crypt assay を行った

結果、 γ 線 10 Gy 照射と同等の炭素イオン線の線量を 7.5 Gy と換算し、その後の実験を設定した。

(2) 重粒子線腸管障害における FGF の関与についての検討

(1)で設定した炭素イオン線の照射による腸管障害の誘導/修復に関与する FGF を同定するため、非照射に比べて大きく発現変動を示す FGF メンバーを定量的 PCR により解析予定である。

(3) 重粒子線障害マウスモデルを用いた FGF 防護機能の検討

中山らは γ 線を用いた検討により、FGF 受容体への反応性を増した FGF1 変異体や細胞内移行能を増加させた FGF1 融合タンパク質が腸管障害に対し防護能を有することを報告した^{2), 3)}。重粒子線においても同様の効果が得られるのか検討するため、炭素イオン線照射の 12 時間前に FGF1 変異体および FGF1 融合タンパク質を腹腔内投与し、腸管障害に対する防護効果を検討した。その結果、FGF1 融合タンパク質は FGF1 に比べて高い防護能を示す傾向が認められたため、再現性の確認を行う予定である。また、その作用機序を明らかにするため、アポトーシスや細胞周期、DNA 損傷修復における影響を解析する予定である。FGF1 変異体についても、サンプリングが済み次第、解析予定である。

参考文献

- 1) Nakayama F, Yasuda T, Umeda S, Asada M, Imamura T, et al. J Biol Chem. 2011; 286: 25823-25834.
- 2) Nakayama F, Umeda S, Yasuda T, Asada M, Motomura K, et al. Int J Radiation Oncol Biol Shys. 2013; 85: 477-483.
- 3) Nakayama F, Umeda S, Yasuda Y, Fujita M, Asada M, et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2014; 88: 377-384.

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

Ralf Moeller^a, Stefan Leuko^a, Marina Raguse^a, Thomas Berger^a, Akira Fujimori^b,
Ryuichi Okayasu^b 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.

Various biological endpoints with a combination of different biochemical and molecular biological methods 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 the STARLIFE consortium, involving various international laboratories and research groups (under the coordination of DLR) was established to determine and investigate a selection of different commonly used astrobiological model systems for their response to heavy ions radiation.

Results and conclusions

The exposure experiments of microorganisms and biomolecules in space have been performed to investigate the *Lithopanspermia* hypothesis and the influence of the galactic cosmic radiation (GCR). Within the STARLIFE project the lichen *Xanthoria elegans*, a symbiosis composed of a fungus and a coccal green alga, was irradiated with accelerated iron ions (Fe500). Live/dead assay analysis revealed that after exposure to 1000 Gy Fe500 ions massively deformed photobionts (i.e., coccal green alga) were generated whereas the fungal part was more resistant (Fig. 1).

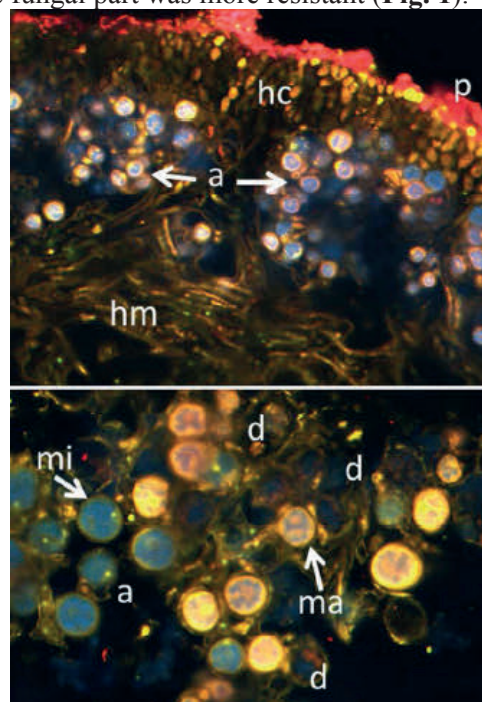


Fig. 1 *Xanthoria elegans*, FUN-1 stained CLSM images (upper image - control: lichen thallus cross-section, p = pigmented cortex, hc = cortical hyphae (fungus), in algal layer, mostly metabolically active (chlorophyll fluorescence in blue), hm in loose medulla (hyphae complex, fungus; lower image – 1000 Gy Fe500 ions: mi metabolically inactive (green), ma metabolically active (yellow-red), d degenerated/dead algae).

These data will enhance our knowledge on the correlation of physiological state of the lichen and relevant astrobiological stressors.

Deinococcus spp. showed the high resistance against the space environmental factors including solar UV, vacuum, desiccation and ionizing radiation, in previous experiments. One of our goals was to estimate the survival of three *Deinococcus* strains, i.e., *D. radiodurans*, *D. aerius* and *D. aetherius* after heavy ion irradiation (Fig. 2).

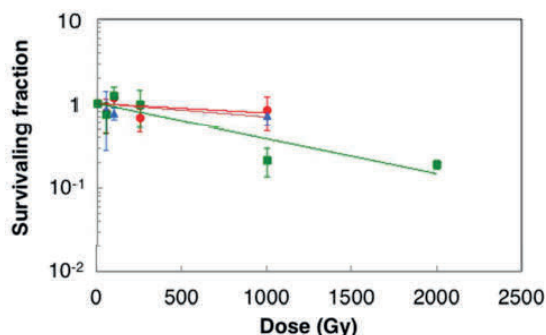


Fig. 2 Survival of the three *Deinococcus* spp. after 500 MeV/n Fe ions irradiation, measured by the colony forming units (blue: *D. radiodurans*; red: *D. aerius*, green: *D. aetherius*)

Based on the high survival rates with an LD₉₀ values (cell survival of 10%) of >2000 Gy, we conclude that dried *Deinococcus* spp. cells, if sufficiently protected from solar UV, could survive more than 5000 years in open space (GCR radiation) conditions.

Hypersaline environments are of high interest for astrobiological related studies as several studies suggest the possible presence of liquid brines on Mars. On Earth, halophilic archaea are routinely isolated from high saline environments such as the Dead Sea (Fig. 3). Three halophilic archaea, i.e., *Halobacterium salinarum* NRC-1, *Halococcus hamelinensis*, and *Halococcus morrhuae* have been exposed to different regimes of simulated outer space ionizing radiation.

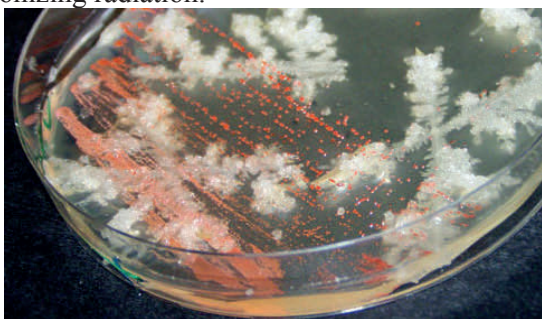


Fig. 3 Image of *Halobacterium salinarum* on a high salt (> 20% of NaCl) content agar nutrient plate (image source: University of Giessen)

Previous research has uncovered that haloarchaea are extremely versatile and able to survive detrimental environmental conditions such as desiccation, fluxes in external osmotic conditions, microgravity, and UV radiation. After exposure to heavy ions (low dose <1000 Gy different heavy ions) only minor growth delays were measurable; after exposure to 2 kGy of Fe500 ions a decline in survival was observed (Fig. 4).

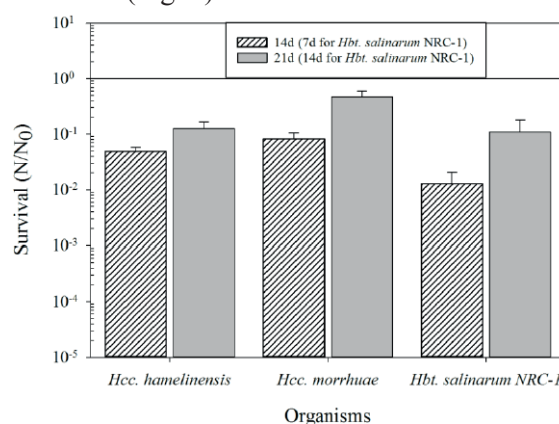


Fig. 4 Effects of longer incubation times (14 or 21 days) on the recovery rate of the tested strains following exposure to 2 kGy Fe500 ions.

One further aim of our project was to analyze tolerance to heavy ions in tardigrades (*Richtersius coronifer*, Fig. 5). Interestingly, the mean egg production rate tended to decline with higher doses of heavy ion radiation (but a direct pattern could not be statistically confirmed). Here we concluded that these animal phyla represent the most desiccation and radiation tolerant animals on Earth and provide excellent eukaryotic models for astrobiological research.

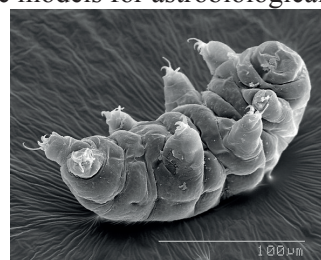


Fig. 5 SEM image of an adult eutardigrade *Richtersius coronifer* (source: getty images)

To our knowledge, this project 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.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational 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 Induction in Human Neuron-like SK-N-SH cells (13J303)

Hiroko P. Indo, Shigeaki Suenaga, Ken-ichiro Matsumoto, 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 263-8555,
Japan.

Abstract

Effects of Carbon, Silicone 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. And, the increased ROS induction continued for 10 passages in culture conditions.

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 μG condition for 14 and 28 days at Cell Biology Experiment Facility (CBEF). Then, ISS cultured cells were fixed or frozen and stored at -80°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 μG 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 [2-4]. 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, silicone, 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, 0.01, 0.1 Gy of Iron ions were irradiated in SK-N-SH cells.

Growth Curve Observtionn

Growth curve was determined following iron irradiation.

3. Results

Following 0. 0.01, 0.1 Gy irradiation, cells were kept frozen, and thawed up and contributed to observe cell growth. It was found that decrease in cell doubling time at

0.01 and 0.1 mGy irradiation (Fig. 1).
Differences in doubling times of SK-N-SH cells after iron particle irradiation

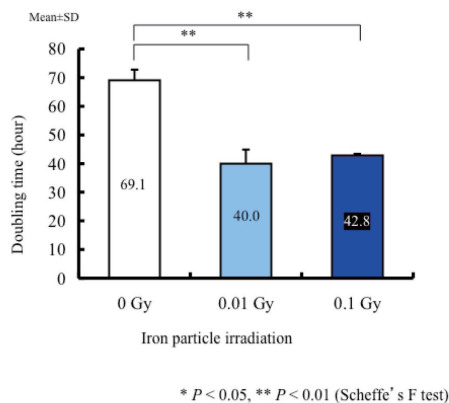


Fig. 1. The growth curve was obtained following 0, 0.01 and 0.1 Gy iron particle irradiation.

4. Publication

1. 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.
2. 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.
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. Indo HP, Yen H-C, Nakanishi I, K Matsumoto, Tamura M, Nagano Y, Matsui H, Gusev O, Cornette R, Okuda T, Minamiyama Y, Ichikawa H, Suenaga S, Oki M, Sato T, Ozawa T, St Clair DK, Majima HJ: A Mitochondrial Superoxide Theory for Oxidative Stress Diseases and Aging. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56: 1-7
5. Indo HP, Matsui H, Chen J, Zhu H, Hawkins CL, Davies MJ, Yarana C, St Clair DK, Majima HJ: Manganese superoxide dismutase promotes interaction of actin, S100A4 and Talin, and enhances rat gastric tumor cell invasion. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Jul;57(1): 13-20. doi: 10.3164/jcbtn.14-146. Epub 2015 May 22
6. Indo, HP, Tomiyoshi T, Suenaga S, Tomita K, Suzuki H, Msuda D, Terada M, Ishioka N, Gusev O, Cornette R, Okuda T, Mukai C, Majima HJ: MnSOD downregulation induced by extremely low 0.1 mGy single and fractionated X-rays and microgravity treatment in human neuroblastoma cell line, NB-1. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Sep;57(2): 98-104. doi: 10.3164/jcbtn.15-20. Epub 2015 Jul 11.
7. Majima HJ, Indo HP, Nakanishi I, Suenaga S, Matsumoto K, Matsui H, Minamiyama Y, Ichikawa H, Yen H-C, Hawkins CL, Davies MJ, Ozawa T, St

Clair DK. Chasing Great Paths of Helmut Sies “Oxidative Stress”. *Arch Biochem Biophys*, In Press, 2016.

8. Terada M, Seki M, Takahashi R, Yamada S, Higashibata A, Majima HJ, Sudoh M, Mukai C, Ishioka, N. Effects of a Closed Space Environment on Gene Expression in Hair Follicles of Astronauts in the International Space Station. *PLoS ONE*, 2016 accepted.
9. Maeda, K, Kawai H, Sanada M, Terashima T, Ogawa N, Idehara, R, Makiishi T, Yasuda H, Sato S, Hoshi K, Yahikozawa H, Nishi K, Itoh Y, Ogasawara K, Tomita T, Indo HP, Majima HJ. Similar clinical phenotype and segregation of mitochondrial 3243A>G mutation in two pairs of monozygotic twins. *JAMA Neurology*, 2016 accepted.

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

Eun Ho KIM¹, Yoshiya Furusawa², Akiko Uzawa², Ryoichi Hirayama², Sei Sai², Mi-Sook KIM¹, Won-Gyun JUNG¹

Abstract

Purpose: To investigate the effect of Metformin on the responses of HCC cells to γ -rays (low LET radiation) and carbon-ion beams (high LET radiation).

Methods: Huh-7 and HepG2 cells were pretreated with Metformin and exposed to a single fraction γ -rays or carbon-ion beams (13 and 70 keV/ μ m). The cell survival, DNA repair, apoptosis, cell cycle progression, migration and invasion of cells and AMPK/Akt pathway were assessed.

Results: Irradiation with γ -rays and carbon ion beams exponentially decreased the clonogenic survival of HCC cells in a dose-dependent manner, and metformin significantly increased the radiation-induced clonogenic cell death. The Huh7 (HepG2) cell RBE (Relative Biological Effectiveness) for 13 and 70 keV/ μ m carbon ion beams relative to γ -rays at the D10 levels were about 1.68(1.11) and 2.37(2.00), respectively, and Huh7 (HepG2) REF (Radiosensitivity enhancement factors) of γ -rays and 13 or 70 keV/ μ m carbon ion beams were about 1.73(1.56), 1.29(1.58) and 1.27(1.50), respectively.

The increase in the expression of γ H2AX and comet assay showed that 70 keV/ μ m carbon ion beams were more effective to cause DNA damage than 13 keV/ μ m carbon ion beams. Metformin significantly enhanced the effect of irradiation, particularly that of 70 keV/ μ m carbon ion beams, to cause DNA damage. More apoptosis was induced by 70 keV/ μ m carbon ion beam than 13 keV/ μ m carbon ion beam and γ -rays and metformin increased the radiation-induced apoptosis. Carbon ion beams combined with metformin more significantly induced subG1 and G2/M arrest, and reduced expression of N-cadherin, vimentin and enhanced phosphor-AMPK and reduction of phosphor-mTOR and phosphor-Akt than by carbon ion beams or γ -rays alone.

Conclusions: Metformin effectively enhanced the therapeutic effect of wide range of LET radiation including carbon ion beams. Metformin is potentially useful for increasing the clinical efficacy of carbon ion beams.

Background and Objectives

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 90% of all liver cancers, and almost 80% of HCC cases in the world occur in the Asia-Pacific region. In spite of considerable improvement in surgical techniques over the past decades, surgical resection completely remove less than 20% of HCCs. Furthermore, conventional chemotherapy or radiotherapy does not provide significant clinical benefits to patients with advanced HCC.

Recently, high linear energy transfer (LET) particle therapy has been shown to be effective in treating various radio-resistant human cancers because of its higher relative biological effectiveness (RBE), low oxygen enhancement ratio (OER), and decreased cell-cycle-dependent radiosensitivity, compared to

conventional low LET X-ray or gamma-ray irradiation. Over the past 20 years, the Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), has treated more than 500 HCC patients, and achieved similar or even better results than surgery with superior quality of life (QOL), since the radiation fraction was

reduced to only two without any severe side effects. However, carbon ion radiotherapy alone still has some limitations in the treatment of advanced tumors like tumors located near important organs or with invisible micrometastasis. Current clinical trial of carbon ion beams combined with gemcitabine have achieved promising results for locally advanced pancreatic cancer with 54% 2-year overall survival, and we have also explored one of the important possible molecular mechanisms of this clinical result from the point of view of effective targeting of putative pancreatic cancer stem cells (CSCs).

Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride), the most widely used drug for type 2 diabetes, has been shown to increase the efficacy of certain chemotherapy or radiotherapy against certain cancers in several clinical cohort studies. We have previously reported that metformin has radiosensitizing effects on HCC cells to high LET neutron irradiation. In this study, we investigated the potential effects of metformin to sensitize HCC cells to carbon ion beam.

Results

Cell Cycle Phase Distribution Changes by γ -ray, Carbon Ion Beams Alone or in Combination with Metformin

Next we examined the differences between γ -ray and carbon ion beam-induced cytotoxicity after in combination with metformin resulting from differences in cell cycle regulation using flow cytometry. SubG1 phase, indicating the apoptotic population, was only moderately changed in HCC cells following treatment with metformin; however, the γ -ray or carbon ion beam combined with metformin treatment caused accumulation of cells in subG1 phase in HCC cells. Combination treatment caused the most accumulation of cells at G2/M phases, suggesting the highest increase of cell cycle arrest at G2/M phase in both HCC cell lines.

Influence of Metformin on carbon beam-induced DNA damage

To further analyze the effect of Metformin on DSB processing, the level of phosphorylated H2AX (γ H2AX), which is a marker for DSB, was examined by immunofluorescence and western blot analysis at 0, 6 and 24 h after treatment. As shown in Figure 2, prolonged and increased levels of γ H2AX were observed after carbon-ion irradiation in the presence of Metformin.

The effects of metformin and irradiation on invasion

As expected, our results showed that metformin and carbon beam irradiation inhibit cell invasion as shown by the inhibition of MMP-9 and N-cadherin, which are involved in the epithelial-mesenchymal transition.

Fig1. Cell Cycle Phase Distribution Changes by γ -ray, Carbon Ion Beams Alone or in Combination with Metformin

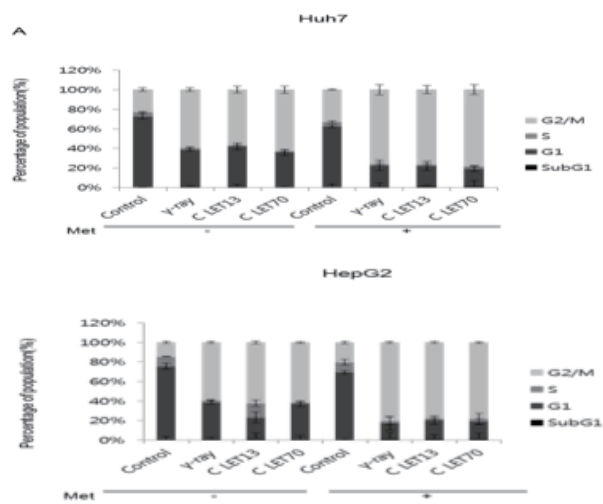


Fig2. Influence of Metformin on carbon beam-induced DNA damage

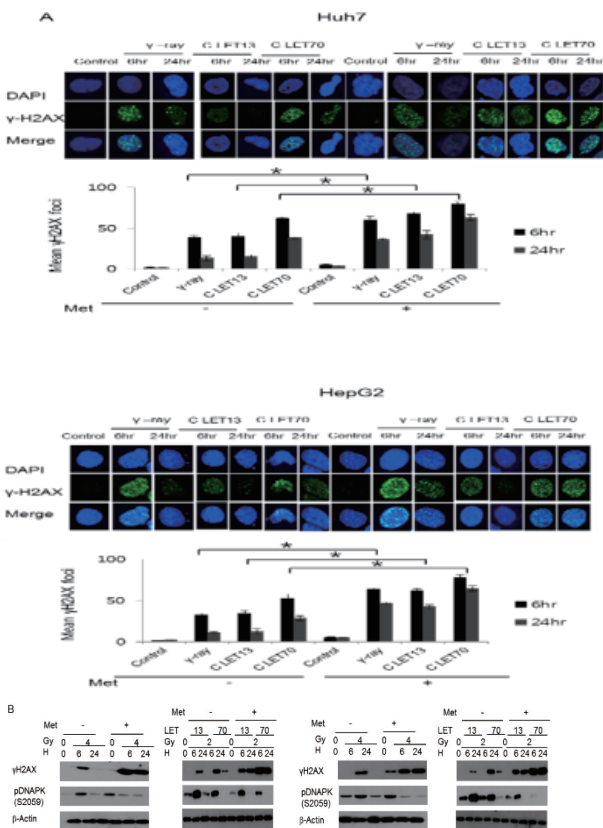
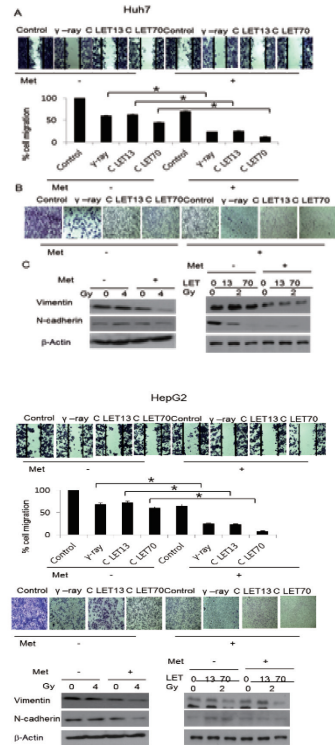


Fig3. The effects of Metformin and irradiation on invasion



References

- Qu Z et al. In vitro and in vivo antitumoral action of metformin on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012;42: 922-933.
- Song CW et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep* 2012; 2:362..

Discussion

Our results provide evidence that metformin may represent a future strategy to enhance the effects of carbon-ion beam radiotherapy. We must in the meantime study the interaction between metformin and carbon-ion radiation in normal hepatocytes to characterize the potential for toxicity and complications in normal tissues. In addition, 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 effect on cancer cells at the spread-out Bragg peaks. Finally, an expansion of the clinical application of Carbon-ion radiotherapy must include the combination with chemotherapies after starting the carbon therapy. These results may be applicable to carbon ion therapy that is currently under development in Korea.

¹Division of Heavy Ion Clinical Research, KIRAMS (Korea Institute of Radiological and Medical Sciences) ; ²National Institute of Radiological Sciences;

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
Study on the effect of the heavy ion irradiation to perennial plants with NRIS-HIMAC
(13J308)

西原昌宏^a、佐々木伸大^a、坂本裕一^a、内藤善美^b、浅川知則^b、下川卓志^c

M. Nishihara, N. Sasaki, Y. Sakamoto, Z. Naito, T. Asakawa, T. Shimokawa.

Abstract

Japanese gentian cultivar ‘Albireo’ was irradiated by C ion beam at doses ranging from 1 to 15 Gy. After cutting into single node segments, the lengths of the elongating axillary shoots were measured. Compared to non-irradiated control, growth rate was ca. 49% at the 10 Gy and the growth was hindered at 15 Gy of irradiation. Budwoods of apple tree ‘Ohyme’ were exposed to C ion beam. After grafting to the stocks, the length of each newly extended branch was measured. The growth was strongly repressed at each irradiation of over 25 Gy of C ion beam.

Furthermore, Shiitake mushroom, *Lentinula edodes* strain SR-1, had been irradiated by Ar, Ne, C ion beam at doses ranging from 50, 100, 175, 250, 300 and 450 Gy. The hyphal growth was repressed strongly at irradiation of 325 and 450 Gy of Ar ion beam.

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、極めて短期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て突然変異を誘発し、実用となる品種を育成することを目的とする。また、本年度は植物以外の生物種として、菌類の一種であるきのこについても重イオンビー

ム照射実験を行って生物影響を解析することで、植物との差異を検討した。

2. 昨年度までの研究成果

昨年度までにリンドウ培養物への Ne, Ar イオンビーム照射を実施した。照射個体から継代した後の脇芽の成長率と、更にもう一度継代した個体で展開してきた葉のキメラ斑の計測から、リンドウ培養物において Ne, Ar イオンビームともに 5~6 Gy 程度の照射が最も変異誘起率が高いことが示唆された。ゲノムの倍数性と重イオンビーム照射が与える生物影響を調査するために、2 倍体と 4 倍体のリンドウ培養物に Ne イオンビームを照射し、その後の生育量を調査した。その結果、4 倍体と比較して、2 倍体での生育がより顕著に抑制されることが確認された。リンゴ穂木へのイオンビーム照射した場合の生物影響を検討するため、Ne と Ar イオンビーム照射実験を行ったところ、Ne イオンビームでは、20 Gy 以上で、生育に抑制がみられ、Ar では 8 Gy 以上の照射区で生育が強く抑制された。

3. 今年度の実施内容

- ・リンドウについては品種 ‘アルビレオ’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 C 290 MONOΦ10（BF=0, LET 計算値：13 keV/μm）を用いて 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 Gy となるように照射を行った。照射したサンプルを節ごとに切りだし、新たな培地に移植し、その後伸長してきた脇芽の生長量を測定した。
- ・リンゴについては岩手県育成品種である「大夢」の休眠枝を 2 月に採取し、4 °C 保存しておいた穂木を 10 cm 程度の長さになり切りそろえたものに C 290 MONOΦ10（BF=0, LET 計算値：13 keV/μm）

を用いて 4, 10, 15, 20, 25, 30, 50 Gy となるように照射を行った。また、着色系ふじの 1 種である「みしまふじ」の穂木に Ar 500 MONOΦ10 (BF=0, LET 計算値: 89 keV/μm) では 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15 Gy となるように照射を行った。照射サンプルを台木に接木をして、圃場に定植後、伸びてきた新梢の生長量を測定した。なお、新梢が芽吹いているが、新梢が短く測定が困難であったものは一律 5 mm として評価した。

・きのこについてはシイタケ品種の SR-1 の構成核の一つを持つ核菌糸体である SR-1pp40 を用いた。2 週間寒天培地で培養した菌糸及びプロトプラストを用いて、50, 100G, 175, 250, 325, 500Gy となるように照射を行った。照射した菌糸は、2mm 角で培地ごと切り出して、新たな培地に植菌し、1 週間後に伸長量を計測した。

4. 今年度の解析結果

‘アルビレオ’培養物に C イオンビームを照射してから 20 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 54 日後の‘アルビレオ’の生長量を測定した

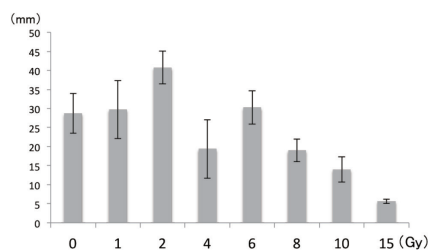


Fig. 1 リンドウ培養物での C イオンビーム照射による生育への影響評価

(Fig. 1)。未照射の場合と比較して、8 Gy の照射では約 66%、10 Gy では約 49%の成長率であり、15 Gy 以上では生育が強く抑制された。この結果から、リンドウ培養物では、C イオンビームを用いた場合には 6 ~ 8 Gy 以上で生育が抑制されることが推察された。

リンゴ品種‘大夢’穂木に C イオンビーム照射し接木した。その後 106 日目に新梢の長さを計測し、それらの総和で生物影響を評価した (Fig. 2)。その結果、20 Gy 照射区で約 44%の成長率であり、25 Gy 照射区で 25%程度、50 Gy では殆ど生育しなかった。品種‘みしまふじ’に Ar イオンビームを照射し、接木をして 136 日後に新梢の長さを計測した。その結果、8 Gy 以上の照射区で生育が大きく阻害されることが判明した。これは昨年度までに実施した品種‘大夢’穂木へ Ar イオンビーム照射を行なった場合の結果と類似した傾向であった。

きのこに関しては、シイタケ核菌糸体および

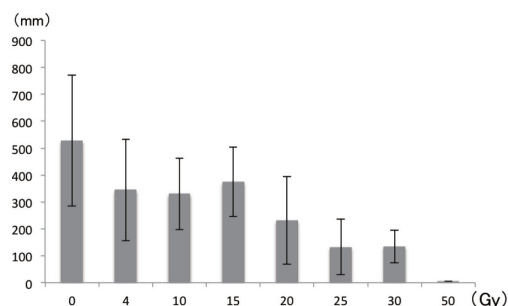


Fig. 2 リンゴ品種“大夢”穂木への C イオンビーム照射が生育に与える影響

一核菌糸体由来のプロトプラストに、アルゴン、ネオン、炭素イオンビームを照射して、生物影響を調べた。その結果、全てのイオン種において、100 Gy 程度までは顕著な生育阻害が認められなかった。また、Ar、Ne、C イオンビーム照射 450 Gy において、それぞれ非照射と比較して 13.4, 45.2, 51.5%の伸長量であった (Fig. 3 に Ar の結果を示した)。しかし、一度伸長した菌糸を再度植継いだ場合、非照射の菌糸と比較して伸長速度はほとんど変化がなかった。また、プロトプラストに照射した時の再生率に関しては、Ar ビーム照

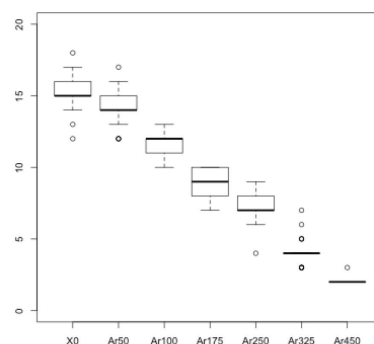


Fig. 3 Ar 照射時の菌糸伸長量 (mm)

射において、100Gy で再生率が非照射時の 14.8%、450Gy で非照射時の 2.9%程度に低下した。

また、アルゴンビーム照射した菌糸をハイグロマイシン入りのプレートに 100 株ずつ移植したところ、100 Gy で 2%、250 Gy で 10%の菌株で菌糸伸長が認められたが、450 Gy では、伸長した菌株は認められなかった。このことは 250 Gy 程度が変異株を多数取得するには最適であることを示唆している。

^a 岩手生工研セ; Iwate Biotechnology Research Center

^b 岩手県農研セ; Iwate Agricultural Research Center

^c 放医研重粒子医科学センター; Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

Study on functions of the DNA damage response factors in the cellular response to heavy ion beams

(14J313)

LIU Qiang¹, DU Liqing¹, WANG Yan¹, XU Chang¹, GUO Mengzheng¹, KATSUBE Takanori²,
NINOMIYA Yasuharu², WANG Bing²

Abstract

Artemis and XRCC4 are members of core factors for non-homologous end joining (NHEJ), a primary repair pathway of DNA double-strand breaks (DSBs). To clarify the participation of Artemis and XRCC4 in DNA damage response (DDR) to high-LET ionizing irradiation (IR), we examined the cellular responses of isogenic human cell lines deficient for these factors (*Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} cells) and a parental HCT116 cells to carbon ion-beams. Substantial increase in sensitivity of *Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} cells to carbon ion-beams as compared to HCT116 cells demonstrated participation of Artemis and XRCC4 in DDR to high-LET IR. Remarkably, the values for relative biological effectiveness (RBE) of carbon ion-beams to X-rays on killing of the *Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-} and HCT116 cells appeared to be 2.5, 2.8 and 2.7, respectively. This result is inconsistent with previous reports showing that high-LET IR is not more effective than low-LET IR on killing of NHEJ-deficient rodent cells, such as *Ku70*, *Ku80* and *DNA-PKcs* mutant cells. It is known that the enzymatic activity of DNA-PK in rodent cells is much lower than that in human cells. This might be a cause for the difference in cellular responses of NHEJ-deficient rodent and human cells to high LET IR.

Background and objectives

DNA damages are prominent cause for detrimental biological effects of radiation. To maintain integrity of DNA and homeostasis of organisms, cells possess complex signaling network, called DNA damage response (DDR), which involves DNA damage sensing, cell cycle checkpoints, DNA repair, cellular senescence and apoptosis. A large number of DDR factors have been found in the analyses of cells exposed to low-LET ionizing radiation (IR) and various DNA damaging agents.

Complex interaction among these factors appears to provide integrated DDR for various forms of DNA damage.

The non-homologous end joining (NHEJ) is a primarily repair pathway of DNA double-strand break (DSBs) in the higher eukaryotes. Dr. Shiomi et al. at NIRS generated a series of human cell lines deficient for NHEJ-related genes (*Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-}, *MDC1*^{-/-}) by gene targeting. These isogenic human cell lines provide an extremely effective experimental system for DDR to IR of human. We investigated cellular responses of these NHEJ-deficient cells to several kind of DNA damaging chemicals as well as X-rays and showed participation of Artemis, XRCC4, MDC1 in DDR to these DNA damaging insults. In addition, we showed that exogenously introduced ANTP-smacN7 fusion protein sensitized cells to gamma-rays. Therefore, Smac might participate in DDR to X-rays also.

It is known that DNA damages induced by high-LET IR heavy ion beams are qualitatively different from those induced by low-LET IR. Hence, DDR pathways activated by heavy ion beams may be different from those by low-LET IR. In this study, we will examine the cellular responses to heavy ion beams in our experimental cell culture systems and clarify participation of Artemis, XRCC4, MDC1 and Smac in DDR to heavy ion beams.

Activities and results in FY2015

This project was started from Apr. 2014. To examine the sensitivities of NHEJ-proficient (HCT116) and -deficient (*Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-}) human cell lines to carbon ion-beams (C290 MeV/u, mono, 70 keV/um), we conducted clonogenic survival analyses three times in FY2014 and once in FY2015 (Fig. 1A). As compared to the parental HCT116 cells, the *Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} cells were 1.7- and 3.1-fold more susceptible to

carbon ion-beams, respectively, based on the dose required to reduce the cell survival to 10% (LD10). Previously, we demonstrated that the NHEJ-deficient cells were also more sensitive to X-rays than the NHEJ-proficient HCT116 cells (Fig. 1B). The LD10 values of HCT116, *Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} cells for carbon ion-beams were 1.48, 0.86 and 0.48 Gy and those for X-rays were 4.05, 2.17 and 1.33 Gy, respectively (Table 1). As a result, the values for relative biological effectiveness (RBE) of the carbon ion-beams to X-rays evaluated in each cell line were 2.5-2.8 (Table 1).

We examined induction and repair of DSBs in the *Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-} and parental HCT116 cells following irradiation of carbon ion-beams (2 Gy) by γ H2AX nuclear foci analysis in FY2015. Generally, γ H2AX foci induced by carbon ion-beams disappeared in a similar manner with those induced by X-rays in each cell line. In *Artemis*^{-/-} cells, γ H2AX foci were removed at relatively slow pace as compared to wild type cells. In *XRCC4*^{-/-} cells, some fraction of foci disappeared in first 2 hours, but further reduction of foci was not observed at later time points (data not shown).

Generally, high-LET IR kills more cells at the same dose as compared with low-LET IR. In other words, the RBE of high-LET IR is more than 1 in most circumstances. Some previous works on rodent cell lines however demonstrated that high-LET IR does not represent higher biological effectiveness than low-LET IR on some mutant cells deficient for NHEJ-related genes, such as *Ku70*, *Ku80* and *DNA-PKcs*. Based on these observations, it is assumed that DNA damages induced by high-LET IR perturbs NHEJ pathway and are more reliant upon homologous recombination repair pathway.

Our recent results are not fully consistent with the previous works. The values for RBE of high-LET IR on killing of NHEJ-deficient *Ku70*, *Ku80* and *DNA-PKcs* mutant rodent cells were about 1 in most previous reports, while those on killing of the NHEJ-deficient *Artemis*^{-/-} and *XRCC4*^{-/-} human cells appeared to be 2.5 and 2.8, respectively. *Ku70*, *Ku80* and *DNA-PKcs* constitutes

DNA-PK, an important component of NHEJ pathway. It is known that the enzymatic activity of DNA-PK in rodent cells is much lower than that in human cells. This might be a cause for the difference in cellular responses of NHEJ-deficient rodent and human cells to high LET IR.

Table 1. LD10 and RBE of the *Artemis*^{-/-}, *XRCC4*^{-/-} and parental HCT116 cells.

	<i>XRCC4</i> ^{-/-}	<i>Artemis</i> ^{-/-}	HCT116
LD10 (Gy) X-rays	1.33	2.17	4.05
LD10 (Gy) C-ions	0.48	0.86	1.48
RBE	2.8	2.5	2.7

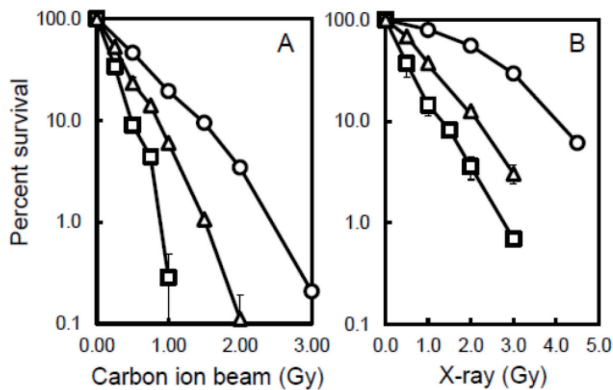


Fig. 1. Sensitivities of NHEJ-deficient and -proficient human cells to high-LET and low LET IR. (A) Clonogenic survivals of HCT116 (circles), *XRCC4*^{-/-} (rectangles) and *Artemis*^{-/-} (triangles) cells after carbon ion-beam (C290 MeV/u, mono, 70 keV/um) irradiation. Average values of three experiments conducted in this year were shown. (B) Clonogenic survivals of HCT116 (circles), *XRCC4*^{-/-} (rectangles) and *Artemis*^{-/-} (triangles) cells after X-irradiation.

1. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences
2. NIRS

重粒子線による一本鎖切断と二本鎖切断の可視化

Potentially lethal damage repair in G2 phase after high LET radiation exposure

(15J314)

Junko Maeda¹, Yoshihiro Fujii², Hirokazu Hirakawa³, Akira Fujimori³ and **Takamitsu Kato¹**

Abstract

Potentially lethal damage (PLD) repair has been defined as that property conferring the ability to cells to recover from DNA damage depending on the post-radiation environment. Using a novel cyclin dependent kinase 1 inhibitor RO-3306 to arrest cells in the G2 phase of the cell cycle; we carried out experiments aimed at examining PLD repair in G2 in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. Several CHO derived DNA repair mutant cell lines were used in this study to investigate the mechanistic of DNA double strand break repair and to interrogate PLD repair during G2 phase after low and high LET radiation. While arrested in G2-phase wild type CHO cells displayed significant radiation mitigation in cell kill over cells released immediately from G2 after irradiation. The PLD repair capability in G2 after high LET radiation was observed in non-homologous end joining (NHEJ) mutant but absent in homologous recombination (HR) mutant, PARP deficient mutant, and XRCC4 deficient cell lines. From the survival curves, G2-NHEJ mutant cell lines were found to be very sensitive to gamma-ray exposure when compared to G2-HR mutant. Our investigation suggests that following exposure to ionizing radiation during G2, the NHEJ mechanism is responsible for the majority of non-PLD repair, and conversely, that the HR mechanism is responsible for repair of PLD in G2.

Background and Objectives of the experiment

High LET radiation has higher relative biological effectiveness (RBE) compared to low LET photon and proton radiation. It is widely accepted that high LET radiation produces complex DNA damages and they are difficult to be repaired. As a result, **G0/G1 phase cells do not show potentially lethal damage (PLD) repair after high LET radiation.** Dr. Little's group at the Harvard University originally identified the radiation induced PLD repair. If cells are kept in the non-dividing situation, cells can repair lethal damage. Cells lacking ATM or non homologous end joining repair have no PLD repair in G0/G1.

Some evidences showed that those complex DNA damages are repaired by special types of DNA repair pathways such as homologous

recombination repair, but it is still under investigation.

We recently published a paper in Radiation Research 2014. We found there is a potentially lethal damage repair in G2 phase. We synchronized cells into G2 phase and hold them with drug in G2 during repair without noticeable toxicity. G2-PLD is depending on homologous recombination repair. It was surprising that PLD repair is not depending on non homologous end joining repair because G0/G1-PLD repair is depending on non homologous end joining repair. Therefore, it seems repair in G2 phase is much more complex than just having extra homologous recombination repair on top of the non homologous end joining repair.

Therefore, we would like to test a *hypothesis that high LET radiation produces potentially lethal damage in G2 phase cells and G2-PLD for high LET radiation is also depending on homologous recombination repair as G2-PLD for low LET radiation.*

We aimed to clarify the following two things.

1. Whether potentially lethal damage exists in G2 phase after high LET radiation.
2. Which DNA damage repair pathway(s) is responsible for this potentially lethal damage repair in G2 phase?

By answering those questions, we will be able to prove that high LET radiation actually produces special types of damages and they can be repaired by specific pathway(s). This research will clarify the types of DNA damage and its repair after high LET radiation exposure.

Activities and Results in FY2015

Cell lines used in this study

We planned to use CHO wild type (CHO10B2), Non homologous end joining repair deficient mutants xrs5 (Ku80 mutant), V3 (DNA-PKcs), and XR-1 (XRCC4 mutant), and homologous recombination deficient mutants irs1SF (XRCC3), and 51D1 (Rad51D), and Fanconi Anemia Pathway deficient mutant KO40 (FANCG) and Single strand break repair deficient mutant PADR9 (PARP1) cells along with gene complemented mutant cells.

Cell Cycle Distribution after Drug Treatment

Cells will be synchronized into G2 phase with RO3306 as previously described in our paper. RO3306 induced cell cycle synchronization into G2 phase. After 24 hours treatment, majority of cells were arrested in G2 phase. Very few apoptotic or tetraploid population were observed.

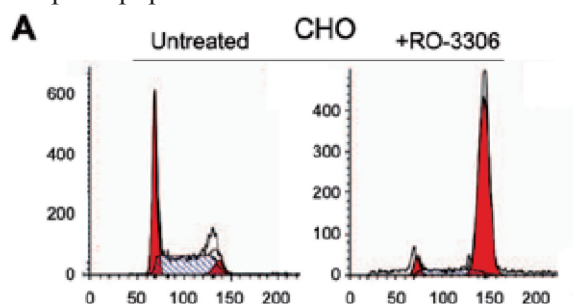


Figure 1. Typical cell cycle distribution after RO3306 treatment.

Irradiation and cell survival fraction

Heavy ions used in this proposal are carbon-ions 290MeV/n SOBP 6cm center and iron-ions 500 MeV/n monoenergetic beam. These heavy ions will give approximately 50keV/ μ m and 200keV/ μ m, respectively. The carbon SOBP will give equivalent situation for clinical situation for carbon ion radiotherapy and iron monoenergetic beam can be considered as equivalent to radiation exposure in the outer space.

After exposure to heavy ions (0.5-6 Gy), cells will be immediately or 6 hours delayed subcultured for PLD repair experiment for colony formation assay. After 7-10 days, colonies will be fixed and stained for analysis of cell survival curves. PLD repair will be evaluated with the changes of D10 values (90% cell killing dose).

Cell Survival After heavy ion exposure (G2-phase).

Survival fraction was obtained by colony formation assay. So far all of gamma-rays and part of carbon ions and all of iron ions experiments were completed. In this report, we put only iron-ion data based on space availability.

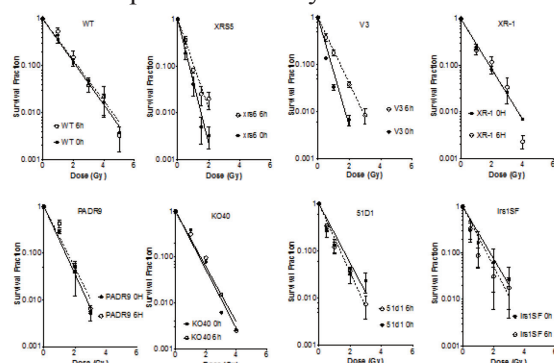


Figure 2. Cell survival curves in G2 phase cells after iron-ion exposure.

No PLD repair was observed in wild type, two HR repair deficient cells, Fanconi Anemia pathway

deficient cells, PARP deficient cells and one NHEJ repair deficient cells. On the other hand two NHEJ repair deficient cells showed clear PLD repair after iron-ion exposure.

After gamma-ray exposure, WT, xrs5, V3, KO40 showed PLD repair in G2 phase cells. Therefore, WT and KO40 which could be recovered from DNA damage after low LET gamma-rays, could not be recovered from DNA damage after high LET radiation.

Also, we identified two DNA repair mutants XR1 and PADR9 did not have recovery from any types of radiation. Therefore, XRCC4 and PARP1 may play an important role in G2-PLD repair.

Cell Survival After heavy ion exposure (G1-phase).

We also used isoleucine deprivation induced G1 phase synchronized cells to understand PLD in G1 phase. Here, results obtained after iron ion exposure are illustrated.

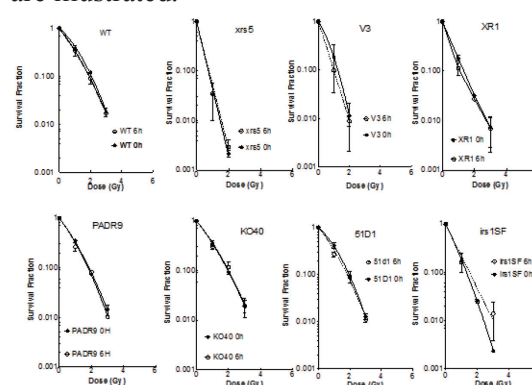


Figure 3. Cell survival curves in G1 phase cells after iron-ion exposure.

Cells survival after G1 phase irradiated with iron ion was compared with gamma-ray exposed results. After gamma-ray exposure, WT, HR deficient cells, KO40 showed PLD repair. It means NHEJ and PARP play an important role in G1-PLD. On the other hand, after exposure of iron ions, no cell lines showed PLD repair in G1 phase. Therefore, damage produced by high LET radiation may be difficult to be recovered by NHEJ or PARP.

Conclusions and Future Plans and Discussion

Our results clearly indicate that damage produced by high LET are difficult to be recovered. Repair system in G1 phase can not handle this type of DNA damage but repair system in G2 phase, which is most likely HR repair can contribute recovery. We will complete our study in Carbon SOBP beam and other cytogenetic output in coming FY2016.

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

重粒子線による腫瘍再酸素化に関する基礎研究 Basic research for tumor oxygenation by heavy-ions (15J315)

平山亮一^a、鶴澤玲子^a、小原麻希^a、松藤成弘^a
R. Hirayama^a, A. Uzawa^a, M. Obara^a, N. Matsufuji^a

Abstract

To investigate the change of hypoxic fraction in tumor after helium, carbon and neon ions. SCCVII cells were transplanted into the right hind legs of syngeneic C3H/He female mice. Helium, carbon and neon ions were accelerated by the HIMAC up to 150, 290 and 400 MeV/n. Irradiation position was the center of a 6 cm SOBP beams. The LET of the 150 MeV/n helium, 290 MeV/n carbon and 400 MeV/n neon beams with the center of SOBP were 10, 50 and 90 keV/μm. Heavy ions were delivered to the tumors about 5 mm diameter. After heavy ion irradiations, the leg tumors (clamped or not) received test doses of 200 kV X-rays. Differences in tumor cell survival between the clamped and non-clamped tumors were interpreted in term of reoxygenation. Vivo-vitro colony formation assay was used to obtain cell survival curves.

The SCCVII tumor reoxygenated 54 h after carbon irradiation, but reoxygenated as early as 6 or 30 h after neon ions. Tumor reoxygenation might be accelerated after heavy ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療にとって腫瘍内に存在する低酸素細胞は、治療抵抗性の一因になっており、解決しなければならない課題である。重粒子線は低酸素細胞に対し、有効な放射線の一つであることは我々の研究でも明らかになっている (Hirayama et al., Mutat. Res. 2013)。また、重粒子線の一つである炭素線は腫瘍再酸素化を加速し、X線やガンマ線などの光子放射線よりも早く再酸素化が誘導されることが報告されている (Ando K et al., Int. J. Radiat. Biol. 1999; Oya N et al., J. Radiat. Res. 2001)。

このように光子放射線と比べ、重粒子線では低酸素細胞に対する放射線感受性や腫瘍再酸素化現象が明らかに異なり、重粒子線特異的な生物効果が存在する。低酸素細胞に対する炭素線の有効性は DNA 損傷生成ならびにその修復機構によって説明されているが (Hirayama R, et al., J. Radiat. Res. 2005)、再酸素化に対する重粒子線の作用機序は炭素線の物理・化学的作用だけでは十分説明できず、むしろ重粒子線照射後の腫瘍内における細胞応答が腫瘍再酸素化に深く関わっていると推測できる。そこで、腫瘍内低酸素分画の割合 (HF) と低酸素、血管新生ならびに細胞致死を反映するバイオマーカー発現の経時的变化を観察することで、X線とは異なる重粒子線による再酸素化の機構を放射線生物学ならびに放射線腫瘍学の観点から解明することが重要と思われる。

本課題は重粒子線によるマウスがん細胞ならびにヒトがん細胞の腫瘍内微小環境変化を明らかにし、腫瘍再酸素化の機構解明を行う。細胞生存率から求めた腫瘍内低酸素分画の算出と腫瘍血管と低酸素マーカーによる腫瘍内低酸素領域の可視化を行い、腫瘍内低酸素分画の経時的变化と腫瘍内微小環境変化の関連性を明らかにする。

2. 昨年度までに得られている結果

本課題は平成 27 年度が初年度にあたるため、特記すべき事項はないが、関連する 12J468 課題では本課題で使用した He-、C-、Ne-SOBP 中心位置での SCCVII 腫瘍細胞の生存率を調べている (図 1)。その結果、生存率が 1% になる線量 (D_1) がそれぞれ 16.4、10.3、8.2Gy と決まり、それぞれの線量を用いて、腫瘍再酸素化の経時的变化を調べた。LET 値は He-、C-、Ne-SOBP 中心でおおよそ 12、50 ならびに 93 keV/μm である。

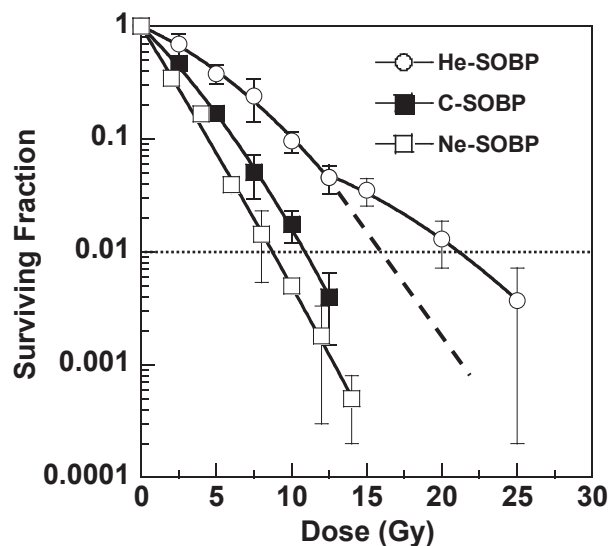


図 1 SCCVII 腫瘍を照射後、vivo-vitro コロニーアッセイで腫瘍細胞の生存率を求めた。1%生存率になる線量 (D_1) をこのグラフから求めた。He 線に対する生存率では腫瘍内の低酸素領域が示す放射線抵抗性が観察されたため、 D_1 は外挿値から求めた。Mean \pm s.d.

3. 今年度の研究内容

本年度は 3 年計画の 1 年目に該当する。He-、C-、Ne-SOBP 中心位置で各 D_1 線量をマウス大腿部に移植した SCCVII 細胞へ照射し、経時的に 2 回目の照

射（X 線）を行い、直ちに腫瘍細胞の生存率を求めることで、腫瘍内の低酸素分画の割合を算出した（Paired survival curve assay）。次年度以降、腫瘍内微小環境についても合わせて調べていく予定である。

4. 今年度の研究成果と解析結果

全ての実験の解析は終了していないため、現段階での C および Ne 線のデータを示す。図 2 には C 線 10.3Gy 照射後に 6, 18, 30 ならびに 54h 経過した時点で X 線テスト照射を行っている。X 線の線量は 8, 10, 12 ならびに 14Gy である。X 線照射時にマウスを 2 群に分け、一群は結紮により腫瘍全体を低酸素状態（hypoxic 群）にする。

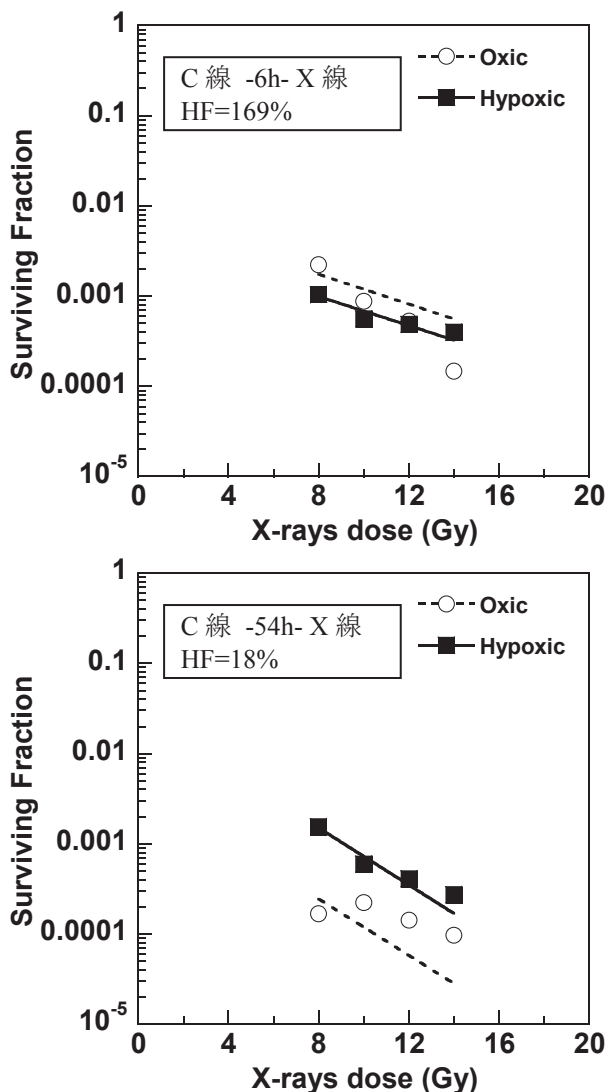


図2 C線 10.3Gy 照射後の X 線テスト照射に対する SCCVII 腫瘍細胞の生存率。HF は低酸素分画。

残りの群は結紮をしないまま（oxic 群）X 線照射を行い、この 2 群の放射線感受性の違いから、腫瘍内低酸素分画を算出した。C 線照射から 30h までは oxic、hypoxic 両群とも細胞生存率に違いが見えなかったことから、腫瘍内では再酸素化が起きていないこと

が示唆された。しかし、54h 後の X 線照射では、両群に差が見られるような傾向があったため、低酸素分画を割り出すと 18%であった。つまり、C 線照射後、腫瘍内の生存する低酸素細胞分画のうち 82%は再酸素化したことが示唆された。

Ne 線照射（図 3）では、照射 6h 後に低酸素分画がすでに 42%にまで減少しており、C 線よりも早い段階で腫瘍再酸素化が生じている可能性が示唆された。しかし、Ne 線照射 54h 後では、低酸素分画が 105%に戻っているため、再低酸素化のような現象も見られた。次年度は再現性を得るための追加実験を行い、重粒子線照射後における腫瘍再酸素化の経時変化が明らかになった段階で、腫瘍組織切片による病理組織学的解析を行い、腫瘍内微小環境変化との関連性についても調べていく予定である。

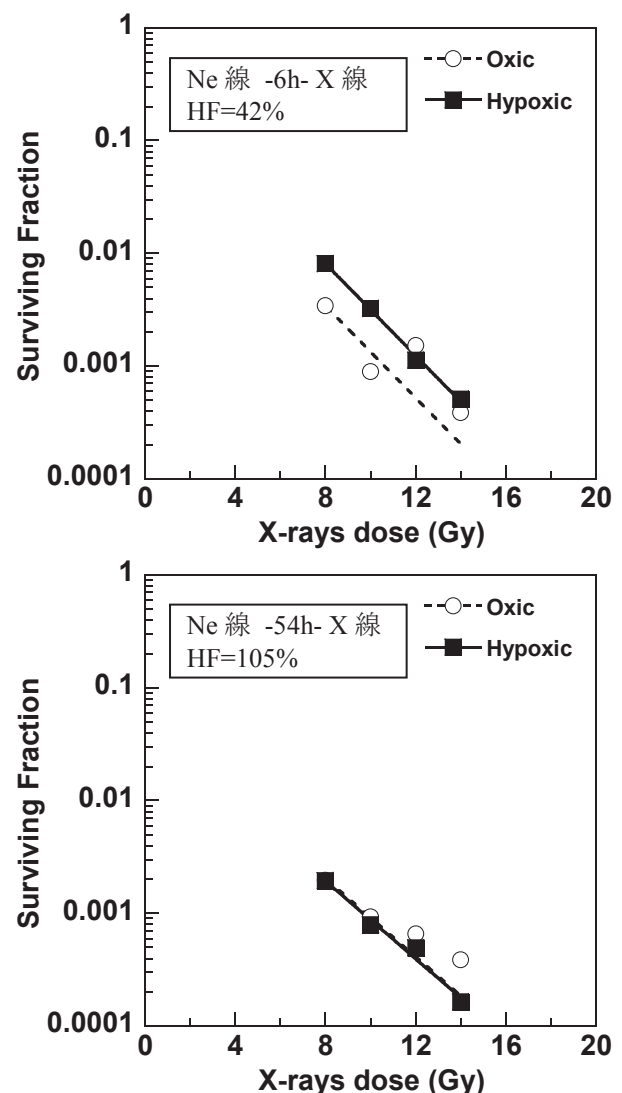


図3 Ne線 8.2Gy 照射後の X 線テスト照射に対する SCCVII 腫瘍細胞の生存率。HF は低酸素分画。

^a 放医研・重粒子医科学センター（NIRS）

Study on the function of Caspase-9 in the lethal effect of mitotic catastrophe induced by heavy ion radiation (15J316)

Q.Li^a, P.Li^a, X-D.Jin^a and R.Hirayama^b

Abstract

To explore how caspase-9 and p53 influence the apoptosis induced by high-LET carbon ion radiation, siRNA technique and western blotting assay were used to detect the expression of key proteins in the apoptotic pathway, especially the intrinsic pathway. Isogenic cells HCT116 (p53^{+/+}) and HCT116 (p53^{-/-}) were utilized as study objects. We found that high LET radiation-induced apoptosis is neither dependent on p53 nor caspase-9, but p53 status affects the occurrence pattern of apoptosis.

1 Background and objective

Caspase-9 (CASP9) is a member of the intrinsic pathway, which is activated as a result of mitochondrial damage and cytochrome c release. Once activated, CASP9 cleaves and activates related caspases, such as caspase-3, that target a variety of cellular components to dismantle a cell and present the fragments for phagocytosis (Budihardjo et al., 1999). Caspase-3 then cleaves death substrate PARP, which serves as a marker of cells undergoing apoptosis.

Caspase-3 activation and apoptosis induction by high LET radiation were suppressed by inhibitors of CASP9 and Caspase-3 when compared to the effects of a Caspase-8 inhibitor. These observations suggest that CASP9 may contribute to caspase-dependent apoptosis after exposure to high LET radiation, i.e. high LET radiation enhances apoptosis by activation of Caspase-3 through CASP9, even in the presence of mp53 (Yamakawa et al., 2008). However, we obtained conflicting results in our previous study performed in HIMAC.

To explore how exactly tumor cells of isogenic respond to high LET carbon ion irradiation, we proposed this research project at NIRS-HIMAC.

Our experimental results obtained in FY2015 are concisely summarized in this report.

2 Research activities and results in FY2015

To investigate how high LET carbon ion radiation influence the apoptosis in isogenic tumor cells and what kind of roles CASP9 and p53 play in high LET radiation-induced apoptosis, we utilize western blotting assay to detect the expression of several key proteins in intrinsic apoptosis pathway. The results showed that upon 2Gy and 5Gy (50keV/μm) carbon ion radiation, the expression of CASP9 in HCT116 (p53^{+/+}) cells demonstrated a dose and time-dependent pattern of rising at first and going down latter (Fig.1). Interestingly, no obvious activated CASP9 was observed in HCT116 (p53^{-/-}) cells. In regard to Caspase-8, it seems 2Gy radiation was not enough to activate its expression in HCT116 (p53^{+/+}) cells. But in HCT116 (p53^{-/-}) cells, the expression of Caspase-8 was similar to the pattern of CASP9 in HCT116 (p53^{+/+}) cells. As a marker of cells undergoing apoptosis, the expression of cell death substrate PARP indicated that cells absent of p53 was induced delayed apoptosis comparing with cells of wildtype p53 (Fig.1). Utilizing siRNA technique, we further explore how upstream CASP9, p53 and caspase-8 influence the apoptosis of tumor cells upon high LET radiation. Surprisingly, regardless of which gene was silenced or knocked down, the apoptosis was still induced by carbon ion radiation, manifesting as cleaved-PARP.

The above findings propose that high LET radiation-induced apoptosis is neither dependent on p53 nor CASP9, but p53 status affects the occurrence pattern of the apoptosis.

3 Future plan

Specific investigations whether CASP9 is a linker molecule in the lethal effect of mitotic catastrophe and the apoptosis induced by heavy ion radiation will be focused on.

^a Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

^b National Institute of Radiological Sciences, Japan

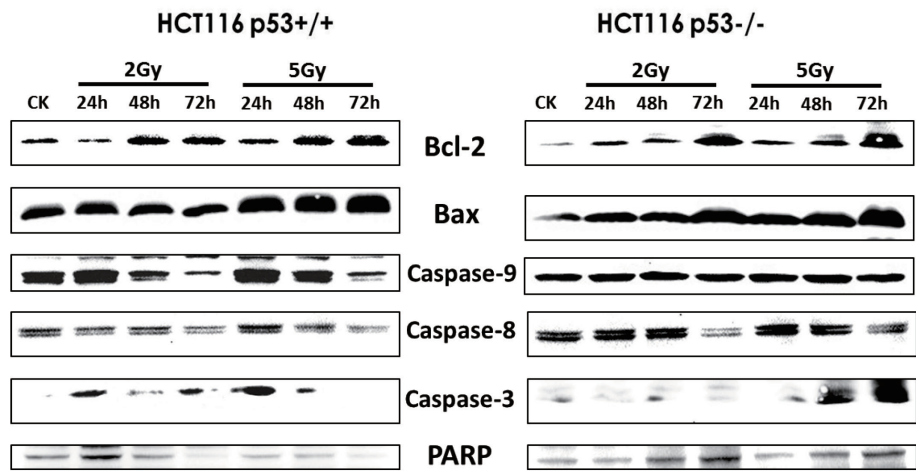


Fig.1. Immunoblots to detect Bcl-2, Bax, caspase-9, caspase-8, caspase-3 and PARP following carbon ion radiation with 2Gy and 5Gy doses in both HCT116 (p53^{+/+}) and HCT116 (p53^{-/-}) cells.

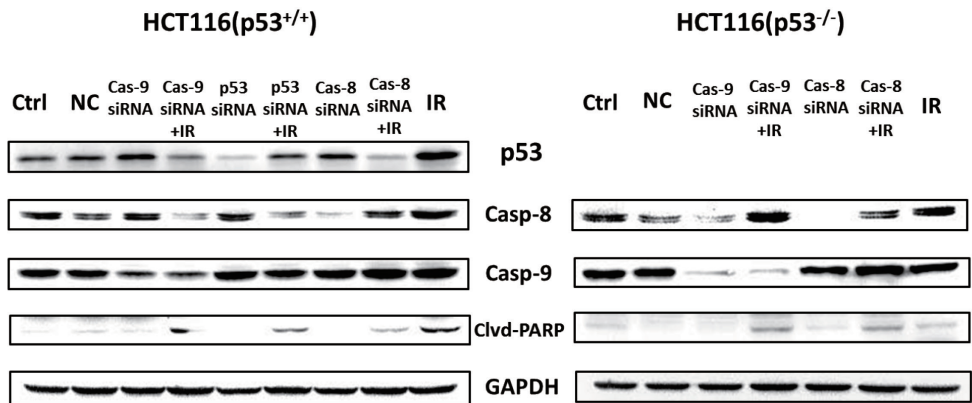


Fig.2. Immunoblots to detect p53, caspase-8, caspase-9 and cleaved-PARP in control and p53, caspase-8 and caspase-9-knockdown cells 48 hours after transfection and 18h after 5Gy carbon ion radiation. The expression of GAPDH is presented as loading control.

Tempol による重粒子放射線に対する放射線防護剤効果の検討
Assessment of radioprotective effect of antioxidant Tempol against Heavy Ion-beams
(15J317)

中村麻子^a、平山亮一^b
AJ. Nakamura^a and R. Hirayama^b

Abstract

Agents that protect individuals from effect of chronic radiation exposure reduce not only physical health risk and mental stress of individuals who are living in high risk of radiation exposure area, such as Chernobyl and Fukushima. However, most of radioprotective agents are developed and evaluated against the acute radiation exposure including accidental radiological incident. Nitroxide 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (Tempol) is a hydrophilic nitroxide and has been shown its effect on radio protection in vitro and in vivo. While there are several reports that indicate the possible use of Tempol as a radio protector against x-rays or gamma-rays, the radioprotective effects for heavy ion-beams have not been evaluated. Therefore, in this study to evaluate radio protective effect of Tempol against heavy ion-beams, we performed monitoring of DNA double-strand break (DSB) level using phosphorylated H2AX (γ -H2AX) which is a marker of DNA DSB.

1. 研究の目的とバックグラウンド

現代社会において、がん治療にともなう医療被ばくや宇宙線ならびに予期しない放射線事故などによる生体被ばく影響は深刻な問題となっている。特に、これまでのような急性照射による放射線被曝影響だけではなく、近年では福島第一原発事故に示されるような慢性的な放射線被ばくの脅威も懸念されている。そのため、放射線被ばくによる生物影響をより軽減化するための対策が求められている。

申請者のグループでは、これまでに急性高線量放射線照射に対して、発がん抑制および生存率上昇効果を示す抗酸化剤の一つである Tempol に着目し、その慢性被ばくおよび低線量放射線に対する放射線防護作用

を検討してきた。その結果、ガンマ線に対する放射線防護作用が細胞レベルだけではなく、マウス個体レベルでも確認された。このことは、Tempol が幅広い放射線に対して放射線防護作用を有する可能性を示している。

そこで、本研究では、がん治療にともなう急性被ばくや宇宙飛行士の宇宙線による慢性被ばくなどを含め、より幅広い放射線影響に対して有効な防護剤の確立を最終目的として、Tempol の重粒子線に対する防護作用について DNA 損傷マーカーおよび活性酸素を指標として検討する。

2. 今年度の研究内容

ヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞とヒト皮膚線維芽培養細胞 TIG-119 を Tempol 50uM を含む培地で 1 週間培養したのちに、LET 13.3 keV / μ m の炭素線 (290 MeV / u) 及び LET 55.2 keV / μ m のシリコン線 (490 MeV / u) を 1 Gy 照射した。照射後 1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間で細胞をパラホルムアルデヒドによって固定し、免疫染色法による解析を行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

これまでに、炭素線照射後の DNA DSB レベルを γ -H2AX 免疫染色法によって測定した。その結果、Tempol 50 uM 処理細胞では、統計学的な有意差は認められていないものの、炭素線 1 Gy 照射後の γ -H2AX レベルが減少している傾向が得られた (図 1)。このことは、X 線やガンマ線に対してだけでなく、Tempol が重粒子線に対しても DNA 損傷抑制効果を有することを示している。今後、解析の終了していないサンプルについて引き続き γ -H2AX フォーカスの計測を行うことで Tempol の DNA 損傷抑制効果の

経時的变化を評価する。また、炭素線以外の線源に対しての効果も検討することで、Tempolの放射線防護作用を評価していく予定である。

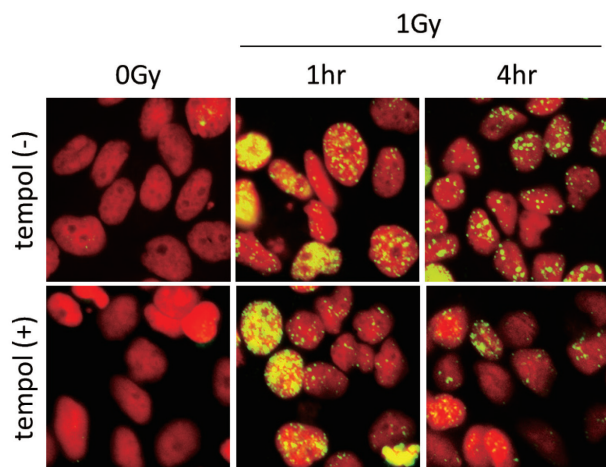


図 1 : 炭素線 1 Gy 照射後 1 時間および 4 時間における γ -H2AX フォーカス形成
HeLa 細胞の免疫染色画像を示す。

a. 茨城大学理学部

College of Science, Ibaraki University

b. 放医研重粒子医科学センター

Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS

重粒子線の骨代謝におよぼす影響

Radiation effects of heavy ion particles on bone metabolism

(15J335)

澤尻昌彦^a, Preeyaporn Srimawong^{a,d}, 寺東宏明^b, 丸山耕一^c

M. Sawajiri^a, P. Srimawong^{a,d}, H. Terato^b, K. Maruyama^c

Abstract

Radiotherapy is a widely-used treatment option for many types of cancer. However, a variety of problems are associated with radiotherapy, such as increased bone metastasis after irradiation and off-target effects on the surrounding normal bone. Overexpression of periostin (POSTN) has been observed in bone metastatic cancer, and many studies have shown that POSTN plays an important role in bone metastasis. However, the role played by POSTN in the microenvironment of bone after invasion of destructive cancer cells remains unclear. Several studies have examined the interactions between bone-invading cancer cells and bone matrix-forming cells after irradiation, reporting that the expression of POSTN is significantly increased in bone tissues requiring reconstruction. High-linear energy transfer (LET) radiation therapy induces bone hyperplasia and calcification in the irradiated area. POSTN is thought to play an important role in the microenvironment of cancer bone invasion and bone tissue remodeling. Thus, the purpose of this study was to assess the side effects of radiation to bone, in particular the changes in POSTN and bone metabolism-related cytokines.

1. Background and objectives of the experiment

The goal of this study was to understand and prevent the side effects of radiation therapy on the normal bone adjacent to the tumor and to investigate the effects of radiation on the microenvironment during tumor bone invasion. To do this, we exposed osteoblasts and cancer cells to carbon ion or gamma ray radiation to elucidate the osteoblast response and production of bone metabolic protein.

2. Summary of the previous years

Bone absorption was observed after gamma ray irradiation of bone in past studies, but less bone resorption was reported with heavy ion cancer therapy. The experimental data showed calcification of the bone and cartilage.

POSTN is a cell-cell adhesion factor that exists in osteoblasts. However, POSTN is also found in many cancers that invade bone. POSTN has been reported to be closely related to bone metastasis. In addition, POSTN was increased by irradiation in mouse breast cancer cells (FM3A/R). Further, gamma ray irradiation also increases POSTN.

3. Activities in 2015

Radiotherapy is not always sufficient for overcoming cancer metastasis, and it has even been reported that irradiation can accelerate distant metastasis.

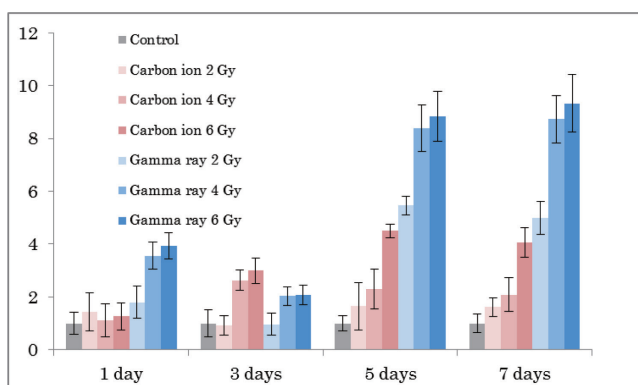
POSTN, which is found in osteoblasts, is also produced by cancer cells and its production is increased by irradiation. Thus, we compared the bone metabolism factors in osteoblasts and the expression of POSTN by cancer cells.

FM3A/R cells were exposed to gamma rays or carbon ion irradiation. Next, the FM3A/R were co-cultured with non-irradiated osteoblasts (MC3T3-E1). The expression of POSTN in the FM3A/R cells and bone metabolism factors in the osteoblasts were measured over time. The relationship between POSTN expression in irradiated FM3A/R cells and the levels of bone metabolism factors in MC3T3-E1 was assessed to determine the effects of irradiation on bone metabolism and tumor metastasis.

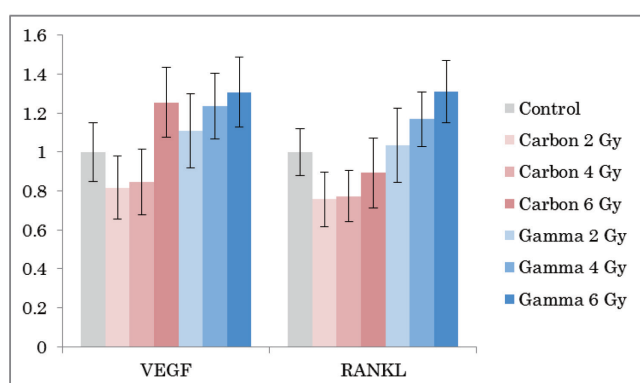
4. Results in 2015

The FM3A/R cells were exposed to 2, 4, or 6 Gy of carbon ion or gamma irradiation, and the

POSTN expression levels were measured using RT-PCR. The higher doses of radiation were associated with rapid increases in POSTN expression, and POSTN expression by the irradiated cells was higher than that by the non-irradiated cells.



We also compared MC3T3-E1 osteoblasts co-cultured with carbon ion- or gamma-irradiated FM3A/R cells. The expression levels of VEGF and RANKL in the co-cultured osteoblasts with carbon ion-irradiated breast cancer cells were lower than those by osteoblasts co-cultured with gamma-irradiated cells. The levels of RANKL in the osteoblasts increased significantly upon co-culture with gamma-irradiated cells. The RANKL and VEGF levels in the co-cultured osteoblasts increased in tandem with POSTN levels in the irradiated breast cancer cells.



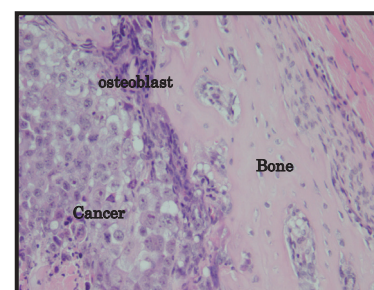
After gamma ray and carbon ion exposure, the FM3A/R cells were co-cultured with non-irradiated MC3T3-E1 cells. The expression over time of various bone maturation and metabolic factors by the MC3T3-E1 cells was evaluated by RT-PCR or western blotting. Further, we were assessed runt-related transcription factor 2 (RUNX2), Alkaline Phosphatase (ALP), osterix (OSX), and osteocalcin (OCN) in

MC3T3-E1 cells. The expression of calcification and bone formation cytokines by MC3T3-E1 cells was increased by co-culture with the carbon beam-irradiated FM3A/R cells.

Irradiated and non-irradiated control breast cancer FM3A/R cells were administered to transplanted tumor cells in mice. Obvious severe bone destruction was observed using CT imaging, as well as roughening of the cortical bone surface.

Expansion and irregular bone formation were found in the carbon-ion group. At high magnification, irregular bone formation was seen adjacent to the transplantation area of the irradiated breast cancer cells. Active osteoblast cells were found between the tumor cells and the irregular bone.

Irregular bone formation was found adjacent to the transplantation area of the carbon-ion irradiated breast cancer cells. Active osteoblast cells were found between the cancer cells and irregular bone.



Hematoxylin & Eosin ×100

5. Future plans of the study

The expression of POSTN in FM3A/R cells was changed by exposure to gamma ray and carbon ion radiation. These changes may affect bone metabolism, angiogenesis, and bone resorption. Clarification of the interactions of these effects with the surrounding normal bone tissue and tumor cells in the peripheral zone of bone invading-tumors remains an important research direction.

Degenerated bone matrix can release TGF- β , which is a differentiation and maturation factor for bone forming cells. Future work will analyze the many protein and cytokines involved in the relationship between tumor cells and osteoblasts in the irradiated area.

- Hiroshima University
- Saga University
- National Institute of Radiological Sciences
- Faculty of Dentistry, Mahidol University

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
(14J363)

横堀伸一^a、村野由佳^a、富樫油香^a、河口優子^a、大松勉^b、土赤忍^c、木村駿太^d、

富田-横谷香織^d、林宣宏^e、吉田聡^f、水谷哲也^b、小林憲正^g

Shin-ichi Yokobori^a, Yuka Murano^a, Yuka Togashi^a, Yuko Kawaguchi^a, Tsutomu Oomatsu^b,
Shinobu Tsuchiaka^c, Shunta Kimura^d, Kaori Tomita-Yokotani^d, Nobuhiro Hayashi^e,
Satoshi Yoshida^f, Tetsuya Mizutani^b, & Kensei Kobayashi^g

Abstract

We have started a space exposure experiment of microbes at the International Space Station (ISS) as the part of Tanpopo mission. In this space exposure experiment, *Deinococcus* spp. [*D. radiodurans* (wild type strain R1 and three deletion mutants of genes contributing different DNA repair pathways), *D. aerius*, and *D. aetherius*], *Nostoc* sp. HK-01, and *Schizosaccharomyces pombe* (spore) will be exposed for 1 to 3 years. We examined effects of heavy ion beam, which might be important factor for survival of microbes in space, on the air-dried microbes. All species we tested were highly tolerant to heavy ion beams such as He and C ion beams. These species are suggested to be tolerant enough to survive in space condition on the particle beams for 1 year or more. Dried cell aggregate of cyanobacteria *Nostoc* sp. HK-01 showed high esterase activity after C and Ar beam irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

生命は地球上で誕生したとする説と、地球外で誕生したとする説がある。後者の仮説(パンスペルミア仮説)の検証のために、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。そこで、われわれは、国際宇宙ステーション(ISS)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(山岸他 2007, 2008)、2015 年 5 月より開始した(Tanpopo 計画)。

本課題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 の野生株 R1 株と DNA 修復系遺伝子欠損株並びに破壊株、我々が高々度大気から採取した *Deinococcus aerius* TR0125 と *Deinococcus aetherius* ST0316 (Yang et al. 2009, 2010)を用いる。また、*Deinococcus* 属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 *Nostoc* sp. HK-01、真核生物 *Shizosaccharomyces pombe* (孢子)、各種ウイルスについても重粒子照射実験を行い、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

D. radiodurans R1、*D. aerius* TR0125、*D. aetherius* ST0316 は He 線、Ar 線に対して高い耐性を示し、1 年 ISS 上で宇宙曝露を行っても重粒子線による生存への影響は少ないと考えられた(Kawaguchi et al. 2013)。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。また、*D. radiodurans* R1 株(野生株)と、*D. radiodurans* R1 株由来の DNA 修復系遺伝子破壊株 XRA1 [*recA* 遺伝子(相同組換えに関与)破壊株]、XPA1 [*pprA* 遺伝子(非相同末端結合による修復に関与)破壊株]、XVRD1 [*uvrA1*、*uvrE* 遺伝子(核酸除去修復に関与)二重破壊株]の 4 株の乾燥菌体を用いて、He 線と C 線の照射実験を行った。その結果、He 線照射、C 線照射下では、R1 株と、XPA1、XVRD1 各株の生存率に大きな差は生じなかったが、XRA1 株は大きく生存率が低下した。重粒子線は主に二本鎖切断を生じるため、相同組換えに関与する *recA* の働きが重要であると推定される。

陸生シアノバクテリア *Nostoc* sp. HK-01 の乾燥藻塊に 538 Gy の He 線を照射し、その後加水し、FDA 染色により蘇生検定を行ったところ、照射無しサンプルの 80% 程度の高いエステラーゼ活性を示した。

分裂酵母 *S. pombe* の胞子の乾燥試料に 538 Gy の He 線を照射しても 98%以上の生存率を示し、*S. pombe* の胞子は高い重粒子線耐性を示した。照射後に生育した株の顕微鏡観察でも形態の変異は認められなかった。

ウイルス: フェロガードプラス 3 (共立製薬ネコ用三種混合生ワクチン: ネコウイルス性鼻気管炎ウイルス、ネコカリシウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス) に C 線を照射した。各々のウイルスについて、TaqMan RT-PCR によるゲノム切断の定量と、CRFK 細胞に対するウイルス感染価を評価した。重粒子線照射によりランダムにゲノムが切断されれば RT-PCR による検出効率が下がると予想されるが、照射線量の違いによるウイルス量の変化は認められず、本実験の条件では切断頻度が低いことを示唆した。さらに、ゲノムに切断が生じた可能性を検討するために、培養細胞へ感染させた。その結果、どの照射条件においても同様の細胞変性効果が観察された。ウイルス液をさらに希釈してプラーク数を測定し、Dunnett の多重比較法を用いてコントロールと比較すると、10、300、500 Gy 照射された 3 サンプルで有意差が確認された。このように重粒子線により感染価は減少したが、最大でも約 50%の減少率であった。

3. 今年度の研究成果と解析結果

Deinococcus 属: 本年度は、Ne 線並びに Fe 線を照射した。Fe 線照射については、本報告書作成段階において、解析中である。

D. radiodurans R1 株由来の DNA 修復系遺伝子破壊株 XRA1 [*recA* 遺伝子破壊株]、XPA1 [*pprA* 遺伝子破壊株]、XVRD1 [*uvrA1*、*uvrE* 遺伝子二重破壊株]のうち、最も重粒子線に対する耐性の低い *D. radiodurans* R1 株と比較して、Ne 線についても D10 (288 Gy) が大きく低下しており、これまでの結果を支持した。

陸生シアノバクテリア *Nostoc* sp. HK-01: *Nostoc* sp. HK-01 の乾燥藻塊に 300 Gy の C 線および Ar 線をそれぞれ照射した後加水し、FDA 染色による蘇生検定を行った。その結果、照射無しの対照藻塊のエステラーゼ活性を 100% として比較したとき、300 Gy の C 線および Ar 線曝露藻塊は、それぞれ 100% および 80% のエステラーゼ活性を示

したことから、本株の高い重粒子線耐性が示された。

分裂酵母 *S. pombe*: 本年度は重粒子線照射実験は行わなかった。現在、胞子のプロテオーム解析系の構築を進めており、照射による特異的なタンパク質の発現やその翻訳後修飾の変化を調べる予定である。

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. *Orig. Life Evol. Biosphere* 43: 411-428
- 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
- Yang, Y., T. Itoh, S. Yokobori, S. Itahashi, H. Shimada, K. Satoh, H. Ohba, I. Narumi, & A. Yamagishi (2009) *Deinococcus aerius* sp. nov., isolated from the high atmosphere. *Internatl. J. Syst. Evol. Microbiol.* 59: 1862-1866
- Yang, Y., T. Itoh, S. Yokobori, S. Itahashi, H. Shimada, K. Satoh, H. Ohba, I. Narumi, & A. Yamagishi (2010) *Deinococcus aetherius* sp. nov., isolated from the stratosphere. *Internatl. J. Syst. Evol. Microbiol.* 60: 776-779

-
- a. 東京薬大・生命科学 (Sch. Life Sci., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.)
- b. 東京農工大・農・国際家畜感染症防疫研究教育センター (Res. Educ. Cen. Prevent. Global Infect. Diseases Animals, Tokyo Univ. Agri. Tech.)
- c. 岐阜大・院連合獣医 (Unit. Grad. Sch. Veteri. Sci., Gifu Univ.)
- d. 筑波大・院生命環境 (Grad. Sch. Life Environ. Sci., Univ. Tsukuba)
- e. 東工大・院生命理工 (Grad. Sch. Biosci. and Biotech., Tokyo Inst. Tech.)
- f. 放医研・企画部 (Natl. Inst. Radiological Sci.)
- g. 横浜国大・院工 (Grad. Sch. Engineer., Yokohama Natl. Univ.)

High-LET radiation-induced mitophagy and mitochondrial apoptosis in breast cancer cells (13J372)

X-D. Jin^a, Q. Li^a, X-G Zheng^a, F-F Li^a, R.Hirayama^b

Abstract

In this study, we explored mitochondrial damage and response induced by high-LET radiation in terms of intrinsic apoptosis in breast cancer MDA-MB-231 cells. Cells were irradiated with carbon ions of 75 keV/μm at various doses. The expression of Bcl-2 family proteins and cytochrome c release in different cell fractionations were analyzed with western blot and immunofluorescence, respectively. We found that mitochondrial apoptosis was triggered by high-LET carbon ions at higher dose (3 Gy) while this phenomenon was not obvious at lower dose (0.5 Gy). Together with our previous study, we propose a threshold model depicting the fate of the irradiated cells to provide a mechanistic explanation for differential mitochondrial damage responses to high-LET carbon ion radiation at low and high doses.

1 Background and objective

Mitochondria are important dynamic organelles in the cytoplasm whose major function is to produce ATP through the respiration chain. Previous studies have demonstrated that ionizing radiations disturb the mitochondrial biogenesis, leading to the mitochondrial dysfunction. In addition, some studies have verified that mitochondrial dysfunction may elicit impaired cellular energy metabolism and activate a variety of signaling cascades involved in regulating cell proliferation and apoptosis. However, the mechanisms underlying mitochondrial damage control and response to radiations, especially to high-LET radiation, remain largely unknown. In the past two years, we utilized the machine time at HIMAC to preliminarily observe that mitophagy plays a key role in mitochondrial damage responses to carbon ion radiation at low doses. Moreover, apoptosis via the mitochondrial pathway is another response to mitochondrial damage. In this study, we investigated

the intrinsic apoptosis induced by high-LET radiation at low and high doses in breast cancer MDA-MB-231 cells.

2 Activities and results

Intrinsic apoptosis, another possible response to mitochondrial damage, in MDA-MB-231 cells exposed to different doses of carbon ions was investigated in this study. We assessed Bax and Bcl-2 expression and cytochrome c release in the mitochondria and cytosol of cells exposed to low (0.5 Gy) and high (3 Gy) doses of carbon ions using western blot analysis. As shown in Fig.1, 0.5 Gy carbon ion exposure to MDA-MB-231 cells caused a slight increase in Bax expression at 24 h and 48 h post-irradiation and a significant upregulation of Bcl-2 expression at any time point in mitochondria, whereas high-dose carbon ions induced high Bax expression and inhibited Bcl-2 expression in mitochondria. In cytoplasm, there was an opposite tendency for Bax and Bcl-2 expressions. Furthermore, the levels of cytochrome c that remained in the mitochondria of high-dose irradiated cells decreased and cytosolic cytochrome c increased concomitantly as early as 12 h after irradiation, whereas low-dose carbon ions failed to induce cytochrome c translocation significantly (Fig.1 and Fig.2). We also detected the distribution of cytochrome c at 24 h after irradiation and observed the same results (Fig.3). Taken together, high-dose carbon ions caused a significant leakage of cytochrome c to the cytosol in MDA-MB-231 cells. However, this phenomenon was not observed in cells irradiated with low-dose carbon ions.

Together with our previous results, we propose a threshold model to depict the response of tumor cells to high-LET carbon ions, depending on the radiation dose. At lower doses, cells initiated mitophagy to keep

their viability, whereas they might undergo death via apoptosis after higher dose irradiation.

3 Future plan

Next fiscal year, we would like to further demonstrate the details about this model through two aspects. One is the relationship between the mitochondrial dynamics and these two responses. We will also explore the specific molecular mechanisms of mitophagy induced by high-LET carbon ions.

^a Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, China

^b National Institute of Radiological Sciences, Japan

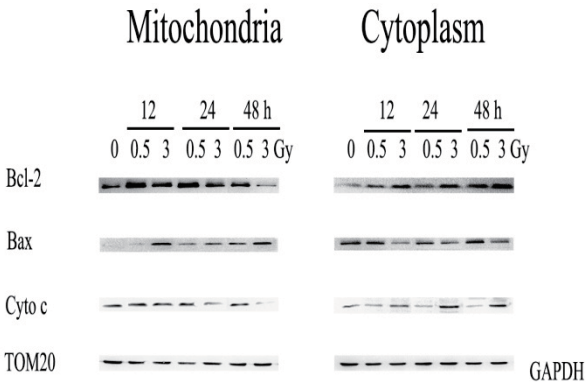


Fig.1 Western blot analysis of Bax, Bcl-2 and cytochrome c expressions in mitochondrial and cytosolic protein extracts after carbon ion irradiation at low and high doses.

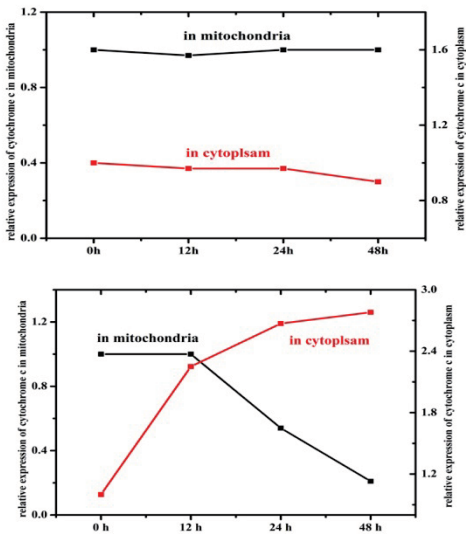


Fig.2 Relative expression levels of cytochrome c in mitochondria and cytoplasm (upper panel: 0.5 Gy; lower panel:

3 Gy). The data were normalized by the control cells.

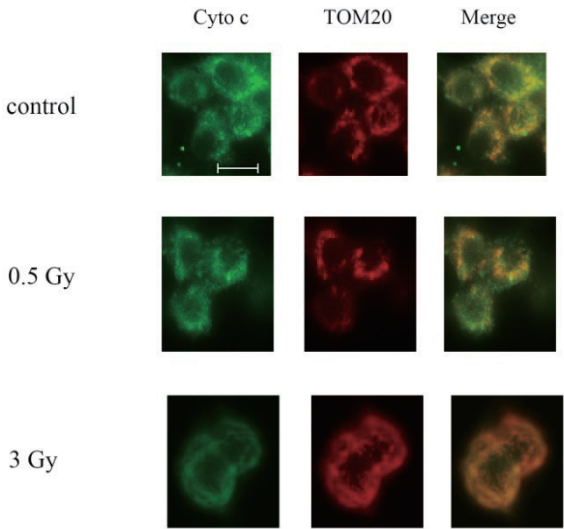


Fig.3 Representative images display the colocalization of cytochrome c with TOM20. Scale bar: 10 μm.

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
(14J376)

松本英樹^a、大塚健介^b、平山亮一^c、鶴沢玲子^c、古澤佳也^c
H. Matsumoto^a, K. Otsuka^b, R. Hirayama^c, R. Uzawa^c, Y. Furusawa^c

Abstract

PURPOSE

To investigate how normal tissues, in particular stem cells, respond after irradiation with 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 (290 MeV/u, 13.3 keV/μm) at 0.01 to 5 Gy. The bone marrow cells were prepared 1 and 14 days after the irradiation. These cells were cultured in the MethoCult medium for 7 days to allow bone marrow stem and progenitor cells to form colonies. Then the surviving fractions were obtained by counting the number of colonies.

RESULTS

The low-dose hypersensitivity was observed in the bone marrow cells 1 day after irradiation with the accelerated carbon ion-beams at less than 0.5 Gy. The surviving curve at greater than 0.5 Gy indicated the feature of linear quadratic model with a big shoulder. However, the reduction of surviving fractions was completely recovered in the bone marrow cells 14 days after irradiation at less than 1 Gy.

DISCUSSION

These findings suggest that the exposure of bone marrow cells to carbon ions at less than 1 Gy may not induce severe complications and that homologous recombination repair may be preferentially functioned in the bone marrow. Further study is needed to ensure the safety of exposure of normal tissues to carbon ions in the accelerated carbon ion-beam cancer therapy.

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、強度変調放射線治療（IMRT）および画像誘導放射線治療（IGRT）のみならず、粒子線がん治療も普及が進み、放射線がん治療の症例数は増加してきている。しかしながら、これらの方法による放射線がん治療では、腫瘍の周辺の正常組織に低線量被ばく域が存在している。

従って、今後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、重粒子線がん治療における正常組織の低線量被ばくの安全性を担保することを目的として、低線量炭素線被ばくした骨髄の幹細胞および前駆細胞の生存率を精査した。

2. 昨年度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。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。これらは c-PTIO の照射前投与により抑制された。さらに精細管断面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。

(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細管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。

3. 今年度の研究内容

(1) マウスへの炭素線照射

ICR マウス（雄、5 週齢）に炭素線（290 MeV/u, 13.3 keV/μm）を 0.01~5.0 Gy を単回全身照射した。照射に際しては、マウスをペントバルビタールで麻酔し、

アクリルボードにテープで固定し、さらに全てのマウス体幹の厚みが一定となるようにアクリルカバーを装着した。

(2) 骨髄細胞の生存率の解析

照射後 1 および 14 日目にマウスから大腿骨を無菌的に摘出し、Iscov's DMEM 培地を用いて骨髄細胞分画を調製した。得られた骨髄細胞を MethoCult 培地(GF M3434 培地)で培養し、7 日後に形成されたコロニー数を計数し、骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率を解析した。

4. 今年度に得られた研究成果

(1) 炭素線照射による大腿骨骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率

炭素線を全身に 0.01 ~ 5.0 Gy 照射し、1 および 14 日後に大腿骨を摘出し、骨髄細胞分画を調製した。得られた骨髄細胞を MethoCult 培地(GF M3434 培地)で培養し、7 日後に形成されたコロニー数を計数し、骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率を解析した。

① 1 日後の骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率 (図 1)

非照射および 0.01 ~ 0.5 Gy を照射したマウスからは 2 ~ 3 × E7 個の有核細胞が調製されたが、1 Gy 以上を照射したマウスからは 1/2 ~ 1/10 量の有核細胞しか回収されなかった。さらに MethoCult 培地を用いたコロニー形成法による生存率の解析では、0.01 ~ 0.5 Gy を照射したマウスの骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率は、急激に約 0.5 まで減少し、低線量超感受性を示した。0.5 Gy 以上を照射したマウスの骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率は、大きな肩を有する典型的な線形二次曲線モデル(LQ モデル)を示した。

② 14 日後の骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率 (図 2)

非照射および 0.01 ~ 0.5 Gy を照射したマウスからは 2 ~ 3 × E7 個の有核細胞が、1 Gy 以上を照射したマウスからも 1/2 ~ 1/3 量の有核細胞が調製された。また MethoCult 培地を用いたコロニー形成法による生存率の解析では、0.01 ~ 0.5 Gy を照射したマウスの骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率は、非照射マウスと変わらない値を示し、生存率はほぼ 1.0 であった。1 Gy 以上を照射したマウスの骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率は、徐々に減少し、5 Gy を照射したマウスで約 0.8 であった。

骨髄細胞において、照射 1 日後では高 LET 放射線による 0.5 Gy 以下の照射により低線量超感受性が認められ、また高線量照射においては大きな肩を有する典型的な生存率曲線を示した。しかしながら、照射 14 日後では、5 Gy を照射したマウスにおいても骨髄幹細胞および前駆細胞の生存率は 0.8 まで回復していることが示された。こ

れらの結果から、重粒子線がん治療において低線量被ばくした正常骨髄幹細胞は一時的に死滅するが、徐々に回復していくことが示唆された。また生存率曲線の形状から、骨髄幹細胞においては相同組換え修復(Homologous Recombination Repair)が優先的に機能していることが示唆された。

これらのことは、骨盤内腫瘍の重粒子線がん治療において低線量被ばくした寛骨(腸骨)骨髄幹細胞の応答(反応)解析の重要性を示唆している。

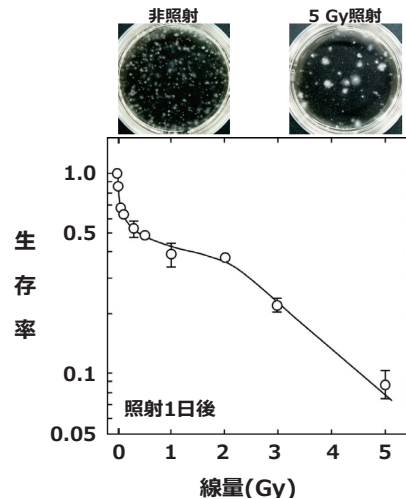


図 1. 照射 1 日後の骨髄細胞の生存率曲線

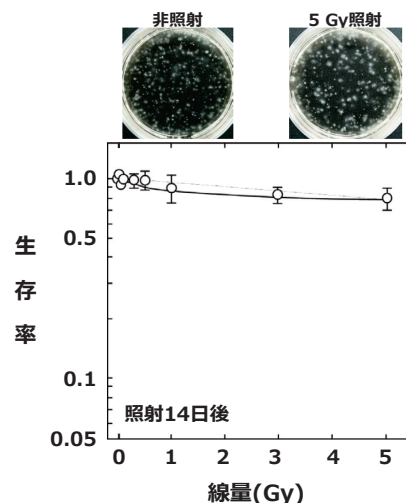


図 2. 照射 14 日後の骨髄細胞の生存率曲線

-
- 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. 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(2)

異なる核種のイオンビーム分割照射効果と Elkind 修復を加味した細胞致死効果のモデル化

Cell-killing effect and gene mutation on human normal/tumor cells by the split dose irradiations with different heavy-ion species (2)

(14J379)

鈴木雅雄^a, 稲庭拓^b, 佐藤眞二^c, 村上健^a

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

We have been examining the biological effects using normal human cells or tumor cell lines by split-dose irradiations with different ion species. This year we focused on the Elkind recovery curve using human mesothelioma cell line induced by the split-dose irradiation of the short-term intervals ranging from 0 to 165min in order to provide biological data for analyzing heavy-ion sensitivity using the microdosimetric kinetic model (MKM) and the cell-killing effect in normal human and tumor cells irradiated with 350MeV/n oxygen ions to investigate the possibility of other ion species except for carbon ions. The split-dose irradiation of the short-term intervals was performed to divide the doses, which obtained around 5% of the surviving fraction, equally into two fractions at the defined time intervals. The obtained data showed that the split-dose recovery in mesothelioma cells was lower than that in other human tumor cells and almost the same level with normal human cells. Using these biological data we will try to analyze heavy-ion radiosensitivity and repair kinetics by the MKM. The cell-killing effects induced by 350MeV/n oxygen ions were a little bit smaller than those by 290MeV/n carbon ions with the similar LET. The data show the possibility of heavy-ion radiotherapy using other ion species except for carbon ions.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線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、重粒子線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。本研究課題は、(1)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、生物効果モデルを用いたシミュレーションに必要不可欠な実験データを提供すること、(2)炭素線以外の核種を用いたがん治療の可能性を検討するために基礎となる生物実験データを集積すること、の二点を最終目的として計画した。実施する分割照射法は、24 時間間隔の連続照射に対する生物効果と 0 から 3 時間程度の比較的短時間間隔の二分割照射に対する生物効果を起源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、*HPRT* 遺伝子座における遺伝子突然変異誘発効果を調べ、重粒子線分割照射に対する晩発影響を明らかにする。その上で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としてヘリウム・酸素イオン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

平成 26 年度は、ヘリウム、炭素イオンを用いて、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 165 分の比較的短い時間間隔で分割照射を行い、ヒトがん細胞に対する split dose recovery (いわゆる Elkind recovery)を報告した。得られた実験結果を要約すると、

- (1) 比較的低 LET ビーム(ヘリウムイオン 2.2keV/μm、炭素イオン 13、21keV/μm)に対しては、X 線で報告されている Elkind recovery 曲線と同様な分割照射による致死損傷からの回復が観察された。
- (2) LET が比較的高いビーム(炭素イオン 55keV/μm)では、ほとんど回復が起らないことが判った。
- (3) また、炭素イオン(13keV/μm)に対する Elkind recovery 曲線のヒト正常細胞とがん由来細胞の比較を行ったところ、正常細胞に対してがん細胞の方が高い回復能力を有することが判った。

3. 今年度の研究内容及び結果

平成 27 年度は平成 26 年度に引き続き、分割照射による致死効果からの回復が、用いた正常細胞とがん細胞に大きな差が観察された結果を受けて、感受性の異なる別のヒト由来がん細胞株を用いて Elkind recovery 曲線を調べる実験を実施した。また、核子あたり 350MeV の酸素イオンビームのマシントimeを1回配分して頂いたため、細胞照射に適用できる視野と平坦度を持つビームを整形し、ヒト正常細胞に対する単一照射の生存率曲線を取った。

ヒトがん細胞に対する Elkind recovery 曲線を明らかにする実験では、公的な細胞バンクより供給されたヒト

悪性胸膜中皮腫由来がん細胞株(ACC-MESO-4)を用いた。重イオン照射は、炭素イオン(binary filter : 0 mmH₂O 厚、LET=13.3keV/μm)を用いた。ヒト正常細胞に対する核子あたり 350MeV の酸素イオンビームの細胞致死効果は、公的な細胞バンクより供給されたヒト皮膚由来正常線維芽細胞(NB1RGB)を用いた。酸素イオンは、binary filter 0 mmH₂O 厚で直径10cmの視野の内線量±5cm で 97.5%の平坦度となるようなビームを整形したビームを用いた。何れの実験においても細胞致死効果はコロニー形成法による細胞増殖死を検出した。

図1に ACC-MESO-4 細胞に対する Elkind recovery 曲線を示す。比較のためこれまでに報告したヒトがん細胞株(HSGc-C5)と正常細胞(NB1RGB)の結果を併記した。得られた結果から ACC-MESO-4 細胞の Elkind recovery 曲線は、比較的低 LET である炭素イオン(13keV/μm)にも関わらず、HSGc-C5 細胞で観察されたような大きな split dose recovery は起こらず、むしろ正常細胞とほぼ同レベルの split dose recovery しか起こらないことがわかった。この結果と細胞の重粒子線感受性にどのような関連性があるのかは、現在検討中である。最終的に 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、生物学的基礎データを用いて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目指す。

図2に NB1RGB 細胞に対する 350MeV 酸素イオンビームの細胞致死効果を示す。データは、平成 23 年度と 24 年度に 1 回ずつ配分されたマシンタイムの実験結果(正常細胞とがん細胞)と、今年度実施した正常細胞のデータを合わせてデータ処理した。比較のために、サイクロトロンで 70MeV プロトン、3種類の LET の炭素イオンのデータをラインのみで併記した。グラフに示したデータは、ほぼ単一のエネルギーで得られた LET(炭素の 13keV/μm と 酸素の 21keV/μm) と エネルギー吸収体を入れて得られた LET(炭素の 19keV/μm 以上)のビームによる実験結果のため今後詳細な解析が必要となるが、物理学的な検証を行うと共に更なる追加の生物実験を実施して、異種核種の混合ビームによるがん治療の可能性を検討したい。

- 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

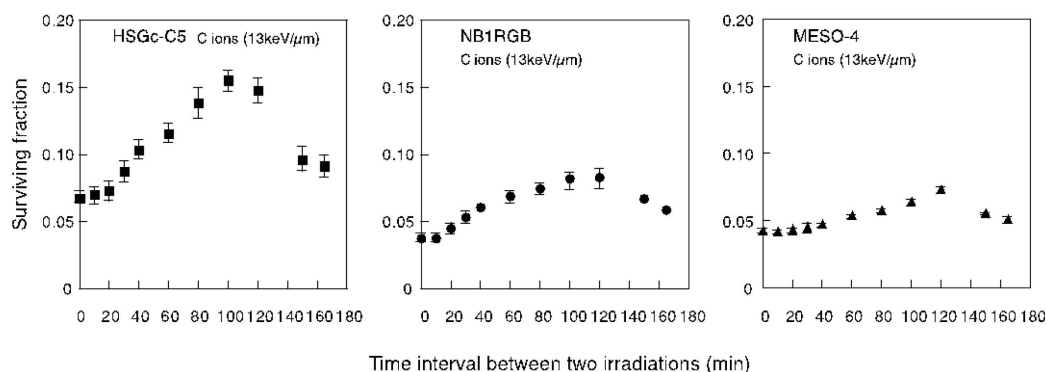


図1. ヒト悪性胸膜中皮腫由来がん細胞株(ACC-MESO-4)に対する Elkind recovery 曲線。等分割照射は、2.3Gy-interval-2.3Gy のスケジュールで行った。データは、4 回のマシンタイムの平均値と標準誤差を示す。ヒト正常細胞 (NB1RGB)とがん細胞(HSGc-C5)のデータは、平成 26 年度までに実施した結果を示す。

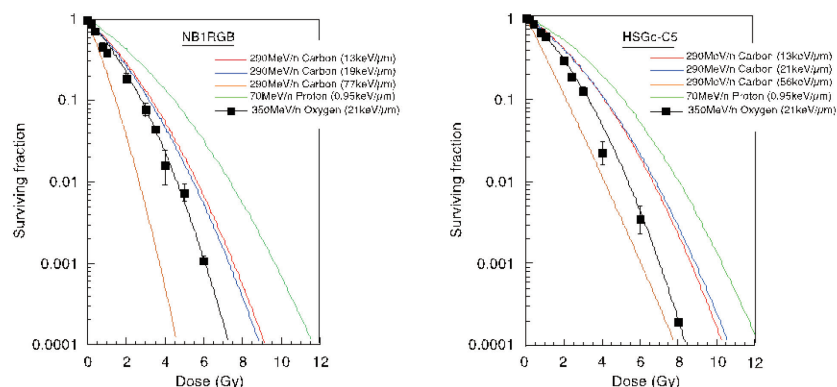


図2. 核子あたり 350MeV の酸素イオンビームに対するヒト正常細胞およびがん細胞の細胞致死効果。がん細胞および一部正常細胞のデータは、平成 23 年度と 24 年度に各1回ずつ実施したマシンタイムの結果を含む。

Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling

Lian Xue^a, Dong Yu^b, Hirohiko Yajima^c, Bing Wang^d, Cuihua Liu^d, Yasuharu Ninomiya^d, Yoshiya Furusawa^e, Ryuichi Okayasu^d

(15J386)

Abstract

The current hypothesis to explain the HRS phenomenon induced by irradiation is predominantly based on the lack of an activation of the early G2/M checkpoint below a threshold dose. We proved previously that though ATM is regarded as the main regulator of the early G2/M checkpoint, ATR pathway can still play a role. Meanwhile, the ATR pathway was more efficiently activated by heavy ion beams compared with X rays in not only ATM deficient/mutant cells, but in normal cells. The data above indicate that the ATR pathway may be involved in the mechanism of HRS/IRR by heavy ions. In last year's HIMAC experiments, we just proved this hypothesis.

1. Research background

Recently, more and more work has been done to identify the underlying mechanism, which may be related to the DNA double strand break (DSB) repair, checkpoint regulation or apoptosis, of which the link between G2/M checkpoint and HRS/IRR effects is the best studied. It's been proved that the 'early' G2/M checkpoint is the main determinant that matches the transition in cell survival from HRS to IRR.

To date, little work has been done on the HRS phenomenon with radiation of high linear energy transfer (LET). We previously reported that normal human skin fibroblast cells, GM0639 exhibited HRS at 0.2 Gy of carbon ions (70 keV/ μm) and ATM-dependent early

G2/M checkpoint and DNA repair were involved in the occurrence of HRS/IRR, which seems to be identical to that arising after exposure to low LET radiation. More work is needed to explore whether there is a specific mechanism that functions for heavy ion beams.

2. Past work

In previous work with HIMAC, we assessed the early G2/M checkpoint with dual-parameter flow cytometry as the mitotic entry at early period post radiation by detecting the cells positive for phosphor histone H3 and found unexpectedly that though ATM is regarded as the main regulator of the early G2/M checkpoint, ATR pathway can still play a role. Meanwhile, the ATR pathway was more efficiently activated by heavy ion beams compared with X rays in not only ATM deficient/mutant cells, but in normal cells.

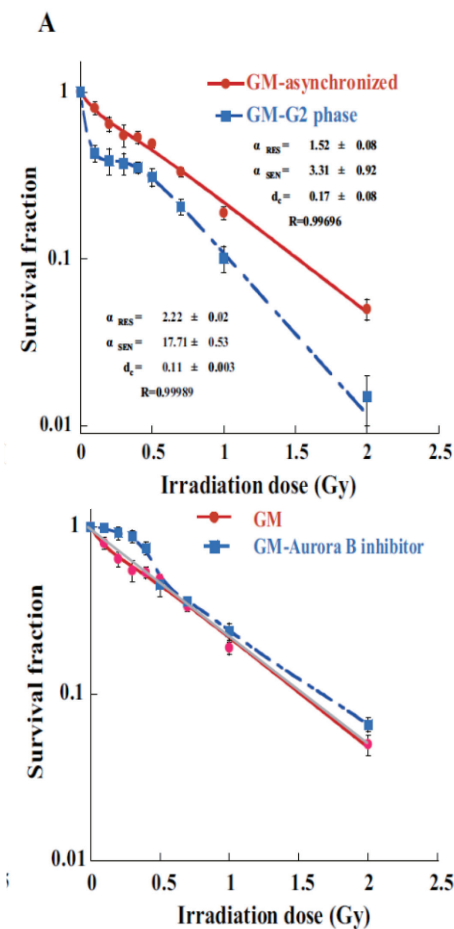
3. Last year's work

3.1 The early G2/M checkpoint is an important factor for the low dose HRS response to heavy ions

To confirm the relationship between the early G2/M checkpoint and HRS/IRR phenomenon under high LET radiation, we first obtained a G2 enriched GM0639 cell population following synchronization with thymidine or treat GM0639 cells with Aurora B inhibitor AZD1152-HQPA, which can retard

the mitotic entry. In the former situation, an exaggerated HRS response was observed (Fig. 1A); while pretreatment with AZD1152-HQPA enhances survival in the HRS range, while having little effect in the IRR part (Fig. 1B). Thus, we confirmed that the early G2/M checkpoint is also critical for the occurrence of HRS/IRR response to heavy ion radiation.

Fig 1

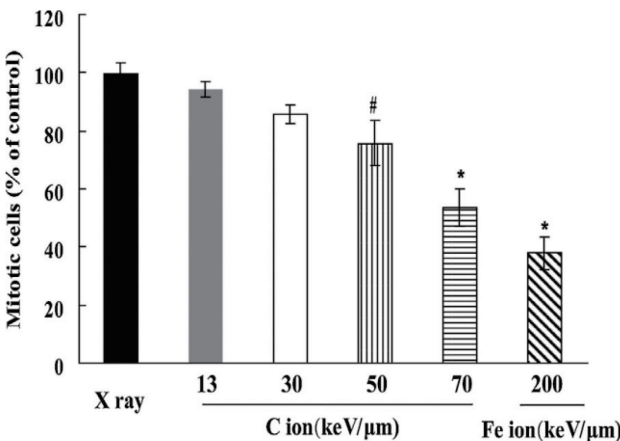


3.2. The early G2/M checkpoint can be observed in ATM deficient cells under low doses of heavy ion beams

It is well established that ATM is the main regulator of the early G2/M checkpoint. However, when we exposed the unsynchronized ATM-deficient cell line, AT5BIVA to irradiation, it was interesting to observe that a progressive reduction in mitotic

cells was evident by 2 h post X-ray radiation with doses higher than 2 Gy, while doses as low as 0.2 Gy of carbon ion radiation could partially inhibit premature entry into M phase. As shown in Fig. 2, there was an LET-dependent early G2/M arrest in AT cells exposed to different LET radiations even after 0.2 Gy. Similar data have been obtained in ATM proficient GM cells following exposure to 0.2 Gy of carbon ion beam, which does not fully activate ATM. These data indicated that besides ATM, there may be other mechanisms regulating the early G2/M checkpoint as well as the low dose HRS/IRR response following radiation of heavy ion particles.

Fig 2



As we proved previously that it's ATR that can participate in the mechanism of early G2/M checkpoint, so ATR pathway may also play a role in the mechanism of HRS/IRR under heavy particles.

^a School of Public Health, Medical College of Soochow University, SuZhou, China

^b School of Radiological Medicine and Protection, Medical College of Soochow University, SuZhou, China

^c Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan

^d Research Center for Radiation Protection, Radiation Risk Reduction Research Program, Active Radiation Protection Research Team, National Institute of Radiological Sciences, Japan

^e Microbeam Development Office, Research/Development/Support Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

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^a、梅田禎子^a、藤田真由美^a、今留香織^a、小池幸子^a、増澤幹男^b、今井高志^a
F. Nakayama^a, S. Umeda^a, M. Fujita^a, K. Imadome^a, S. Koike, M. Masuzawa^b, and T. Imai^a

Abstract

FGFs are potential radioprotectors, whereas they are also involved in malignancy of some tumors. In this project, we previously showed that C-ion irradiation and the highly stable FGF1 mutants (3M, 4M) co-operated to decrease colony formation of murine angiosarcoma cell line ISOS-1, suggesting that these FGF1 mutants could exert the anti-tumor effects through FGF receptor signaling pathway. This year, we examined the influence of FGF1 signaling on metastasis of ISOS-1 by the enhanced activation of FGFRs using FGF1 mutants (4M) after C-ion irradiation. 4M reduced the *in vitro* invasiveness of ISOS-1 cells, and FGFR inhibitor suppressed the reduction of the invasiveness. Moreover, 4M reduced the invasiveness of ISOS-1 cells after C-ion irradiation, although 2 Gy irradiation without FGF1 treatment did not significantly reduce the invasiveness. The *in vitro* migration of ISOS-1 was also reduced by 4M treatment, whereas C-ion irradiation reduced the migration by itself without any additional effect of 4M. Antibody array showed that FGF1 signaling suppressed the activation of VEGFRs in a signal intensity-dependent manner. These findings suggest that FGF1 signaling can prominently suppress the metastasis of angiosarcoma cell lines through the regulation of VEGFR activation under the C-ion irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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り、我々は放射線障害の予防治

療への有用性を報告してきた。一方、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にもなっている。

FGF1 シグナル経路として 2 通り知られている。主たる経路は細胞表面の FGF 受容体を介するもので、もう一つは FGF1 自身が細胞外から細胞内に移行し、細胞内でシグナル伝達するものである。そこで、我々は、FGF 受容体への反応性を増した FGF1 変異体 (3M、4M) や細胞内移行を増加させた FGF1 融合蛋白質 (FGF1CPPC) を作成し、それぞれが野生型より優れた放射線防護効果を発揮することを報告した。

2. 昨年度までに得られている結果

血管肉腫細胞株 (ISOS-1) に対して炭素線が高い抗腫瘍効果を示し、FGF1 変異体が炭素線と併用効果を示すことを主にコロニー形成法で明らかにした。一方、FGF1 融合蛋白質 (FGF1CPPC) は血管肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果を示さなかったことから、FGF1 変異体の抗腫瘍併用効果が FGF 受容体を介した FGF1 シグナルによるものであることを明らかにし、さらに FGFR1 を介する可能性を示唆した。

3. 今年度の研究内容

(1) チャンバー法による FGF1 変異体の浸潤能、遊走能に対する抑制効果の検討

最終年度として、この FGF1 シグナリングの腫瘍転移能に対する影響を検討した。炭素線 (290 MeV, 80 keV/ μ m, mono beam) を照射した血管肉腫細胞株 (ISOS-1

細胞)に、これらの FGF1 変異体(4M)を加えて、トランスウェルチャンバー法にて遊走能を検討した。さらに、チャンバーのインサートにマトリゲルをコートすることで浸潤能を測定した。

(2) スリット法による FGF1 変異体の遊走能に対する抑制効果の検討

照射した血管肉腫細胞株(ISOS-1、ISO-HAS)に、FGF1 変異体(4M)を加えて培養し、スリット法による遊走能を Incucyte により経時的に測定した。

(3) 抗体アレイによる FGF1 変異体の抗腫瘍効果に関連する分子機構の探索

血管肉腫細胞株(ISOS-1、ISO-HAS)に、FGF1 変異体(4M)を加えて 24 時間培養し、その細胞ライセートを抗体アレイ(Mouse Phospho-RTK Array)で評価し、4M の抗腫瘍効果に関する分子機構を検討した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

(1) チャンバー法による FGF1 変異体の浸潤能、遊走能に対する抑制効果の検討

FGF1 変異体(4M)を ISOS-1 細胞に添加し、チャンバー法で遊走能を測定した。その結果、野生型 FGF1 では遊走能に変化を認めなかったが、4M は遊走能を低下させた。さらに、FGF 受容体阻害剤(AZD4547)にて、4M による遊走能の低下が消失したことから、FGF 受容体を介した FGF1 シグナルの関与が明らかになった。一方、炭素線 2Gy 照射単独で、遊走能の低下が認められたが、4M 併用による併用効果は認められなかった。次に、チャンバーにマトリゲルをコートし、浸潤能を測定した。野生型 FGF1 も 4M もそれぞれ浸潤能を低下させたが、4M の方が野生型よりも著しく低下させた。また、FGF 受容体阻害剤にて浸潤能の低下が消失し、FGF 受容体を介した FGF1 シグナルの関与が示唆された。一方、炭素線 2Gy 照射単

独による浸潤能の低下は軽微だったが、炭素線照射下でも 4M は浸潤能を有意に減少させた。

(2) スリット法による FGF1 変異体の遊走能に対する抑制効果の検討

スリット法にて ISOS-1 細胞の遊走能を測定した。その結果、4M は ISOS-1 細胞の遊走能を抑制し、FGF 受容体阻害剤の併用により抑制が軽減し、チャンバー法と同様の結果が得られた。スリット法では、FGF 受容体阻害剤単独投与による遊走能の亢進も認められた。

(3) 抗体アレイによる FGF1 変異体の抗腫瘍効果に関連する分子機構の探索

ISOS-1 細胞に 100ng/ml の野生型 FGF1 や 4M をそれぞれ培養液に加えて 24 時間培養し、細胞ライセートを作成し、抗体アレイ(Mouse Phospho-RTK Array)で解析した。その結果、血管肉腫の悪性化に関与していると考えられる VEGFR1~3 の活性化が著しく抑制され、その抑制の程度は投与した FGF1 活性の高さに依存する傾向を示した。また、一部の EGFR や PDGFR の活性化も同様の抑制が認められた。しかしながら、これらの受容体抑制は、2Gy の炭素線照射単独では認められず、FGF に特異的な効果だった。

以上、FGFR を介した FGF1 シグナルは、そのシグナル強度が野生型 FGF1 より強い場合、血管肉腫細胞株の浸潤・遊走能を効果的に抑制することが明らかになった。特に、浸潤能抑制は炭素線照射下でも有効であり、炭素線の効果を補完できた。そして、FGF 受容体を介した FGF1 シグナルが、VEGFR などの種々の増殖因子受容体の活性化を抑制することが、これらの分子機序として示唆された。

a. 放医研重粒子

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)

L. F. Spitta^a, C. Baumstark-Khan^a, S. Diegeler^a, S. Feles^a, C. E. Hellweg^a, M. Weiß^a and T. Konishi^b

Abstract

There are two limiting factors for humans in space, namely microgravity and galactic cosmic radiation. For sake of improved risk assessment for astronauts, the cellular response to such ionizing radiation qualities that predominate in space (high linear energy transfer, LET) needs to be better understood. One of the key elements to be investigated is cell cycle control. It acts as a central element in DNA damage response as a 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 dependency of relative biological effectiveness (RBE) on LET will be determined for different biological endpoints: cellular survival, the activation of transcription factors, identification of genes expressed in DNA damage response.

FY2015 Activities:

In FY2015, 8 experimental beam times were performed. The reporter cell system was always exposed beforehand to X-rays and a cytokine to verify reporter protein expression after activation of NF- κ B. Heavy ion exposures were performed in February 2015/2016 and October 2015. So far, in all beam times, samples for RNA and protein analysis, cell cycle analysis survival curves and γ H2AX (foci) staining were generated.

Table 1. Ion species (energies and LET) for beam time campaigns at HIMAC.

Element	Energy [MeV/A]	LET [keV/ μ m]
He	150	~2
Si	490	~55
C	400	~109
Fe	500	~186

Cell cycle analysis and NF κ B activation:

Cell cycle analysis revealed an increased population of cells in G2-phase upon increasing radiation doses (Figure 1, Carbon ions). This arrest suggests that after 18 hours the cells are still actively repairing radiation induced damages. For testing of NF κ B activation, different heavy ion species increased the levels of EGFP signal produced from the reporter system, suggesting elevated number of cells with activated NF- κ B.

Cellular survival (colony forming ability assay):

Colony formation ability was analysed after seeding of irradiated cells in petri dishes and

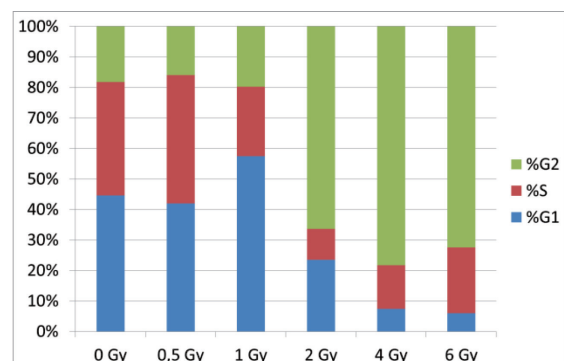


Figure 1. Distribution of cell cycle phases of HEK-pNF- κ B-d2EGFP/Neo L2 cells 18 h after irradiation with C ions.

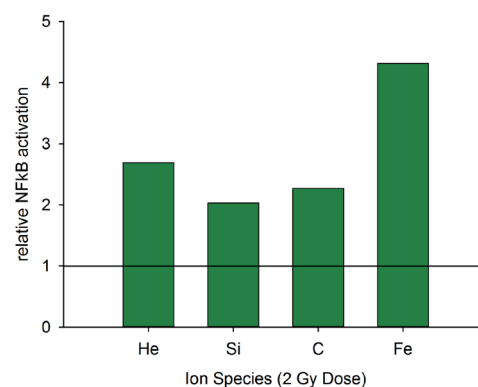


Figure 2. NF- κ B activation after 2 Gy irradiation with different heavy ion species (normalized data to the 0 Gy sample, sorted according to increasing LET).

cultivation for 15-20 days at 37 °C. Plates containing macro-colonies for all radiation experiments were stained in Japan and were sent to Germany for final analysis and calculation of the results. Figure 3 shows the summarized plots of results obtained from cells seeded immediately after irradiation (Si and C ions). A decreased survival was still detected

after irradiation with the same heavy ions after late plating (seeding 24 h post-irradiation). The results correlate to published data for HEK cells from other experiments with different heavy ions (Hellweg et al., 2011).

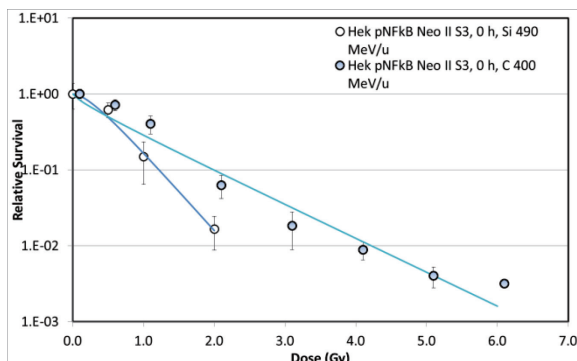


Figure 3. Colony forming ability assay showing the relative survival of HEK-pNF- κ B-d2EGFP/Neo L2 cells after different irradiation doses with carbon and silicon ions.

Gene expression analysis:

In FY2015 it was necessary to test for experimental conditions guaranteeing transport from HIMAC to the German DLR-laboratories without loss of shipment-dependent RNA samples' quality. The newly designed protocol for RNA stabilization is based on the use of *RNAprotect* reagent that stabilizes nucleic acids within the cells and permits RNA isolation from the crude cell material after transportation to DLR. RNA samples (data not shown) showed RNA integrity numbers of high quality (RIN>9). The RNA has been now used for transcription of cDNA to start the extended gene analysis (the process is still on-going).

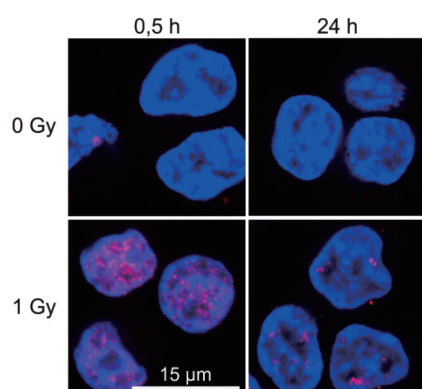


Figure 4. Representative merged images of 0 Gy and 1 Gy irradiated cells with Fe ions fixed and stained at 0.5 h and 24 h (nuclei are DAPI stained and appear in the blue channel and γ H2AX foci immunostained with anti- γ H2AX primary antibodies and conjugated secondary antibodies are acquired in red channel).

γ H2AX formation and DNA repair analysis:

Exposure of HEK cells to Fe ions (0.5 h and 24 h), numerous γ H2AX foci still remained one day after irradiation (Figure 4). The analysis shows the decrease of about 40 % of total fluorescence intensity in the red channel (foci staining) after 24h in comparison to the 0.5 h samples (Figure 5; calculated with an ImageJ programmed macro by M. Weiß). This implies a decrease in foci number that can be quantified (data not shown).

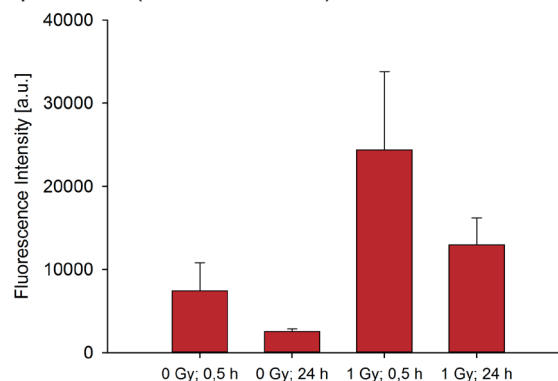


Figure 5. γ H2AX staining of HEK-pNF- κ B-d2EGFP/Neo L2 cells after irradiation with Fe ions.

Summary and Outlook

The experiments were performed with accelerated light and heavy ions (Table 1). Biological endpoints under investigation showed a high Relative Biological Effectiveness (RBE) for cell killing (colony forming ability test) by irradiation with Si ions. He ion irradiation resulted in a RBE of ~ 1 when compared to X-irradiation (data not shown). EGFP fluorescence as a reporter for NF- κ B dependent gene expression indicated slight activation. The collected data completes the already published data on HEK NF κ B activation (Hellweg et al. 2011). The large amount of data collected (RNA, NF- κ B activation and cell cycle for several different time points) at HIMAC is being prepared within a manuscript. Repetition of experiments will be scheduled for the beam time campaigns in the second term of 2016.

a) German Aerospace Center (DLR), Institute of Aerospace Medicine, Department of Radiation Biology, Working Unit Cellular Biodiagnostics, Cologne, Germany

b) National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Research, Development and Support Center, Chiba, Japan

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)

“The combined modality of Carbon ion and HDAC inhibitors to sensitize cancer cells”

Ariungerel Gerelchuluun^a、真鍋 絵梨^a、鈴木健之^a、平山亮一^b、David J Chen^c、坪井康次^a
A. Gerelchuluun^a, E. Manabe, K. Suzuki^a, R. Hirayama^b, D.J.Chen^c, K.Tsuboi^a

Abstract

The mechanism of combined effects of histone deacetylase inhibitors (HDACi), suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) or valproic acid (VPA), and γ -ray or carbon ion SOBP irradiation were analyzed. Human and mouse tumor cells were pretreated with SAHA or VPA for 24 h and exposed to γ -rays and carbon-ions. Cytotoxicity was evaluated by growth inhibition and clonogenicity. DNA damage response was determined by the levels of repair enzyme expression.

We observed that growth delay after treatment with SAHA and VPA were in a dose dependent manner in all cell lines studied. However, we found that pretreatment with SAHA and VPA did not enhance radiosensitivity of all cell lines to carbon ions. Interestingly, in western blotting analysis, expressions of γ -H2AX, a DSB marker, were increased and pDNA-PKcs, Artemis, and Rad51, DSB repair proteins, were decreased in 2 mM VPA treated cells comparing to 0.2 mM VPA treated cells or cells with no drug treatment 24 h after carbon ion irradiation.

Altogether, our results suggest that the combination of clinically available HDACi, SAHA and VPA, delays repair of DSBs induced by carbon ions through inhibition of both NHEJ and HR pathways.

1. 研究の目的とバックグラウンド

陽子線、炭素線のガンマ線に対する生物学的効果比は、それぞれ 1.1、3.0 とされているが、その DNA 損傷と抗腫瘍効果の生物学的メカニズムは未だ不明な点が数多く残されている。これまでの研究から、放射線の細胞死の誘導には二本鎖切断の数だけではなく、損傷の複雑さや、対応する修復メカニズム（主な経路である非同末端結合（NHEJ）と相同組み換え（HR））が大きく影響することを明らかにしつつある(1)。一方難治性がんに対しては、放射線単独治療の効果は不十分であり、効果的な放射線増感剤の開発が望まれている。ヒストンジアセチル化酵素（HDAC）阻害剤はクロマチン修飾により、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス誘導や血管新生などを制御し、X 線による DNA 二本鎖切断の生成を増加させることが報告されている(2)。しかし、HDAC 阻害剤による炭素線増感効果に関する報告は十分ではなく、そのメカニズムはまだ明らかにされていない。

本研究では、すでに臨床で使われている HDAC 阻害剤（SAHA と VPA）を用いて、炭素線との併用効果を明らかにし、 γ 線の結果と比較することでそのメカニズムを検討した。

2. 昨年度までに得られている結果

我々は昨年度までに、①陽子線・X 線による複雑な DNA 損傷の生成を分子イメージングで可視化する方法により、炭素線照射では陽子線や X 線照射より優位に複雑な DNA 損傷が形成されることを示した。②各種の放射線照射により生じる DNA 損傷の修復メカニズムを検討した結果、炭素線による DNA 損傷の修復には DNA-PKcs 依存性の NHEJ が主な修復経路になっていることが明らかになった。さらに、陽子線や γ 線に比べ炭素線による修復には HR の役割が高い事が示唆された(1)。

3. 今年度の研究内容

290MeV 炭素線と HDAC 阻害剤併用治療法による増感効果の検討

ヒト又はマウス由来の脳腫瘍細胞とマウス扁平上皮癌細胞を対象として、HDAC 阻害剤未処理、又は SAHA と VPA 処理後、6 cm の Spread out Bragg peak (SOBP) 中心で 290MeV 炭素線照射を行った。

照射後、① 細胞生存率、②DNA 二本鎖切断の修復関連タンパク質の発現解析を行った。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig 1. Survival Assay

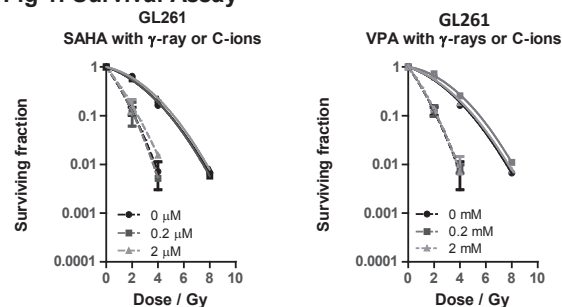
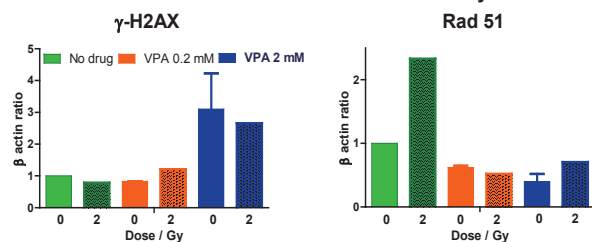


Fig 2. Western blotting assay

GL261 cell line	No radiation			Carbon 2 Gy		
	0	0.2	2	0	0.2	2
VPA treatment /mM						
Time after radiation	24 hour					
DSB marker γ -H2AX						
HR pathway Rad51						
β -actin						

Fig 3. Protein analysis as β -actin ratio
No irradiation vs 24 h after irradiation with 2 Gy Carbon Ion



コロニー形成アッセイによる細胞生存率の結果からは、ヒト脳腫瘍細胞 ONS76、マウス由来脳腫瘍細胞 GL261 と扁平上皮癌細胞 SCC7 に対する SAHA 又は VPA による炭素線増感効果は認められなかった(Fig 1)。

一方、細胞内蛋白発現量の解析結果からは、炭素線照射後 24 時間において、VPA 処理は照射によって生成される γ -H2AX の量を増加させ、修復関連蛋白である pDNA-PKcs, Artemis と Rad51 の量を低下させることが分かった(Fig 2 and Fig 3)。

この結果から、HDAC 阻害剤である SAHA 又は VPA は、主な DNA 二本鎖切断修復パスウェイである NHEJ と HR を抑制することで、炭素線により生じる二本鎖切断修復を遅延させる可能性が示唆された。このように、HDAC 阻害剤が炭素線照射後 24 時間においても修復パスウェイを抑制していることは、がんに対する放射線の分割照射療法と併用することで増感効果を示す可能性がある。

参考文献

1. Gerelchuluun A, Manabe E, Ishikawa T, Sun L, Itoh K, Sakae T, et al. The Major DNA Repair Pathway after Both Proton and Carbon-Ion Radiation is NHEJ, but the HR Pathway is More Relevant in Carbon Ions. *Radiat Res* 2015; 183:345-56.
2. Blattmann C, Oertel S, Ehemann V, Thiemann M, Huber PE, Bischof M, et al. Enhancement of radiation response in osteosarcoma and rhabdomyosarcoma cell lines by histone deacetylase inhibition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:237-45.

^a. 筑波大学陽子線医学利用研究センター

Proton Medical Research Center, University of Tsukuba

^b. 放医研重粒子医科学センター

Research Center for Charged Particle Therapy, NIRS

^c. The University of Texas Southwestern Medical Center

がん幹細胞を標的とした重粒子線と NHEJ 修復阻害剤併用による抗腫瘍効果
The control mechanisms of cellular survival and death signals by heavy-ions
(14J408)

高橋昭久^a、吉田由香里^a、平山亮一^b

A. Takahashi^a, Y. Yoshida^a, and R. Hirayama^b

Abstract

Background: In order to see if carbon ion (C-ion) beams have a biological advantage over X-rays, studies were designed to examine the effects of C-ion beams on radiosensitivity in cancer stem cell marker-positive cells.

Materials and Methods: Melanoma A2058 cells were used. The cells were exposed to 200 kVp X-rays (MultiRad225, FaxitronBioptics, LLC, Tuscon, AZ, USA) or spread-out Bragg peak (SOBP) beam C-ions. Cell survival was measured using colony forming assay. The cells were labeled with putative cancer stem cell marker such as CD271 and were sorted each in CD271-positive cells and CD271-negative cells with cell sorter S3 (BioRad, Hercules, CA, USA).

Results: CD271-positive cells were 1.4 times more radioresistant than CD271-negative cells after exposure to X-rays. On the other hand, cell survival was similar in each cells after exposure to C-ion beams.

Conclusion: C-ion beams efficiently induced cell killing in cancer stem-like cells.

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。その後、①重粒子線の殺細胞効果をさらに高める方法として「DNA 二本鎖切断修復を標的とすること」を模索してきた。さらに、②X 線と比べて重粒子線のアドバンテージをもたらすものとして「がん幹細胞を標的とすること」に注目した。様々な臨床知見や実験結果から、腫瘍組織中に存在する「がん幹細胞」は、X 線や抗がん剤治療に抵抗性となる要因を持ち備えており、再燃・再発・転移の原因となることが提唱されている (Fig. 1)。

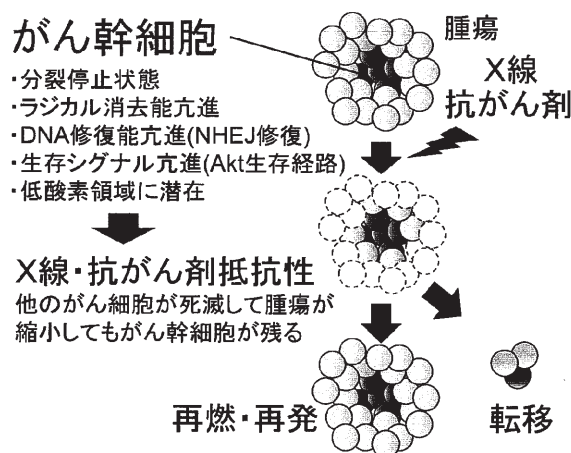


Fig. 1. Cancer stem cells are regarded as a reason for X-ray resistant, revival, recurrence and metastasis.

2. 昨年度までに得られている結果

放射線による DNA2 本鎖切断修復には主に二つの機構が存在する。一つは全細胞周期ではたらく非相同末端結合 NHEJ 修復で、早いが高頻度で誤りがちな修復である。もう一つは相同組換え HR 修復で、S 期後半から G 期のみではたらく、切断された部分をもう一对の正常な DNA を鋳型にしてコピーするので、誤りのない修復である。*p53* 欠損マウス胚線維芽細胞由来の HR 修復欠損、NHEJ 修復欠損、

二重欠損および野生型の細胞を用い、重粒子線においても NHEJ 修復が HR 修復より増感効果をさらに高める標的候補になる結果を得ている。¹⁾

さらに、X 線一日 2 Gy (総線量 2,278 Gy) の分割照射を続けても生存・増殖し続けたヒト舌扁平上皮がん SAS-R 細胞とその親株細胞を用いて、両細胞の重粒子線感受性は同様であり、X 線抵抗性がん細胞のがん幹細胞様集団が残りにくく、重粒子線が有効であることを示唆する結果を得ている。²⁾

3. 今年度の研究内容

数あるがんの中でも、悪性黒色腫は X 線抵抗性を有し、進行の早い難治性のがんとして知られている。悪性黒色腫細胞集団内にも他のがん腫と同様ながん幹細胞特異的マーカーとして CD20, CD24, CD34, CD44, CD133, CD166, CD184, CD186, CD271, CD338)等、多数報告されている。しかし、悪性黒色腫において、どのがん幹細胞マーカーが重要であるのか、X 線抵抗性に関係するものは一体どれなのか、そのがん幹細胞マーカーを発現した細胞は重粒子線に感受性となるのかどうか未だ明らかにされていないのが現状である。これまでに 10 種の悪性黒色腫細胞におけるそれぞれの細胞マーカーの発現を調べ、細胞マーカー陽性および陰性分画を同時に取得しやすい細胞とマーカーの組合せを明らかにしてきた。そこで、がん幹細胞マーカー陽性細胞および陰性細胞における、X 線と炭素線の感受性を明らかにすることを目的とした。

細胞：悪性黒色腫細胞 A2058 を ATCC より購入したものを用いた。

照射：放医研重粒子線照射装置にて 6cm-SOBP 炭素線 70 keV/μm 照射をした。対照として X 線照射装置 MultiRad225 (FaxitronBioptics, LLC, Tuscon, AZ, USA)にて照射を行った。

ソーティング：がん幹細胞特異的マーカー CD271-PE(Milteny Biotec KK, Tokyo, Japan)による蛍光染色後、セルソーター S3 (BioRad, Hercules, CA, USA)を用い、CD271 陽性細胞分画と陰性分画の細胞を得た。

放射線感受性試験：ソート後、2 日後に細胞を播種し、20 時間後放射線照射を行い、コロニー形成法で生存率を解析した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

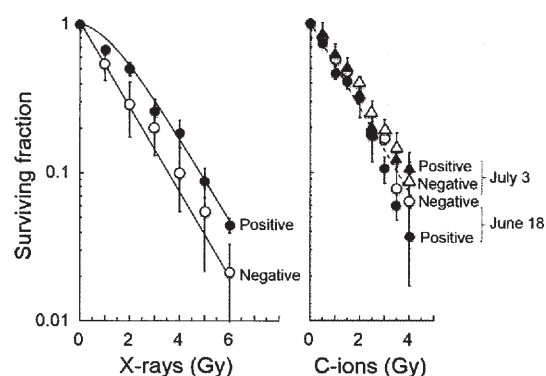


Fig. 2. Cell survival measured with the colony forming assay. Open symbols, CD271-negative A2058 cells; closed symbols, D271-positive A2058 cells.

4 回の実験による X 線の 10%生存率は CD271 陰性 A2058 細胞で 3.5 Gy、CD271 陽性 A2058 細胞で 4.8 Gy と 1.4 倍抵抗性を示した。一方、2 回の実験による炭素線の生存率は両細胞間で大きな違いは認められなかった(**Fig. 2**)。

5. まとめ

悪性黒色腫のがん幹細胞様集団(CD271 陽性分画)は X 線に抵抗性であるものの、重粒子線には非がん幹細胞様集団(CD271 陰性分画)と感受性に大きな違いは認められず、X 線と比べて重粒子線のアドバンテージがあることを示唆した。

今後、がん幹細胞を標的として重粒子線と NHEJ 修復阻害剤の併用で抗腫瘍効果が高められるかどうかを明らかにしたい。

6. 参考文献

- 1) Takahashi A, *et al.* Radiat Res. 182: 338-344, 2014.
- 2) Takahashi A, *et al.* Int J Med Phys Clin Engin Radiat Oncol. 3: 133-142, 2014.

- 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

Effects of carbon ion on expression of organic anion transporting polypeptides

(14J409)

Zihui Fang¹, Yang Rong¹, Jilei Lu¹, Teruaki Konishi², Mei Hong¹

Abstract:

Organic anion transporting polypeptides (OATPs, gene symbol *SLCO*) are membrane proteins that mediate the sodium-independent transport of wide ranges of endogenous and exogenous compounds. Due to their broad substrate specificity, wide tissue distribution and involvement in drug-drug interactions, OATPs have been considered to play key roles in drug absorption, distribution and excretion. Many anti-tumor drugs are substrates of OATPs and accumulating evidences in recent years have shown that OATPs distribute differently in tumor cells and/or tissues. Therefore, OATPs, especially the ones that are able to transport anti-tumor drugs, have been proposed to serve as novel therapeutics targets for future drug discovery. Our previous study revealed that X-ray irradiation can increase expression level of OATP family member OATP1A2 in breast cancer cells MCF7 and the combined treatment of X-ray together with OATP1A2 substrate methotrexate exerted a more significant effect on growth rate and cell death compared with irradiation or MTX treatment alone. In the current study performed at NIRS, we investigate the effect of high LET irradiation on expression of OATPs and the combined effect of irradiation and anti-tumor drugs.

Background and objectives of the proposal

The organic anion transporting polypeptides (OATPs) belong to the solute carrier family and is a group of membrane transporters that have been extensively recognized as key determinants of absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of various drugs, xenobiotics and toxins^{1,2}. Many anti-tumor drugs are substrates of OATPs. For example, OATP1B3 has a high affinity with paclitaxel and is believed to be the major uptake transporter of this drug within human body^{3,4}. Recent studies showed that other anticancer agents, such as docetaxel, actinomycin D, mitoxantrone and SN-38, are also substrates for OATP1B3, indicating its major role in the uptake of anticancer drugs into tumor cells⁵. OATP1B1 was demonstrated *in vitro* and *in vivo* to be

responsible for the transport of methotrexate (MTX), a folate antimetabolite and a bicarboxylic organic anion, which is widely used for the treatment of various types of cancers such as breast cancer, head and neck cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma^{6,7}. OATP1A2 was shown to transport methotrexate⁸ and imatinib⁹. Recent studies revealed that paclitaxel¹⁰ and docetaxel¹¹ uptake were also mediated by OATP1A2 in humanized transgenic mice.

In recent years, there have been reports suggesting that OATPs distribute differently in tumor cells and/or tissues¹²⁻¹⁴, therefore, OATPs, especially the ones that were demonstrated to be able to transport anti-tumor drugs, have been proposed to serve as novel therapeutics targets for future drug discovery¹⁵. Our previous studies found out that expression of *OATP1A2* was undetectable in untreated cells but dramatically elevated after X-ray irradiation in MCF7 cells. The combined treatment with X-ray and OATP1A2 substrate methotrexate exerted a more significant effect on growth rate and cell death compared with irradiation or MTX treatment alone¹⁶.

Based on the previous studies of OATPs responses to irradiation, the objectives of the current proposal are as follows:

- 1) Since X-ray caused elevation of *OATP1A2* expression, whether high LET irradiation also affects the expression of OATPs, especially OATP family members that mediate uptake of anti-tumor drugs, i.e. OATP1A2, OATP1B1 and 1B3.
- 2) If high LET irradiation can increase expression of OATPs, what is the dose- and time-dependent responses of these effects?
- 3) What is the underlying mechanism(s) of such an effect?

Activities and results in FY2015 (April 2015-February 2016)

The beamtime was assigned to us on Feb. 7th, 2015 from 10:00-14:00, Mar. 14th, 2015 from 10:00-14:00 and Nov. 4th, 2015 from 23:00-27:00. Altogether 12

hours irradiation experiment was performed.

Our studies so far revealed that:

- 1) Quantitative PCR showed that mRNA level of OATP1B1 and OATP1B3 were dramatically increased in MCF7 cells; while those in MDA-MB231 cells changed moderately.
- 2) Combined treatment of anti-tumor drugs 5-fluorouracil, paclitaxel or methotrexate with low dose irradiation (0.5Gy) resulted in a similar effect as with higher dose irradiation (4Gy) in MCF-7 cells.
- 3) We also analyzed the possible involvement of miRNA regulation in the expression of OATPs and obtained some preliminary results that showed certain miRNAs may affect expression of these transporters.

References:

1. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y (2005) Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 689–723.
2. Poirier A, et al (2007) New strategies to address drug-drug interactions involving OATPs. *Curr Opin Drug Discov Dev* 10: 74–83.
3. Smith NF, et al (2005) Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biol Ther* 4:815-818.
4. Smith NF, et al (2007) Variants in the OATP1B3 gene: interethnic distribution and association with paclitaxel. pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 81:76-82.
5. Yamaguchi H, et al (2008) Rapid screening of antineoplastic candidates for the human organic anion transporter OATP1B3 substrates using fluorescent probes. *Cancer Lett* 260:163-169.
6. Abe T, et al (2001) LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology* 120: 1689–1699.
7. Van de Steeg E, et al (2009) Methotrexate pharmacokinetics in transgenic mice with liver-specific expression of human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1). *Drug Metab Dispos.* 37:277-281.
8. Badagnani I, Castro RA, Taylor TR, Brett CM, Huang CC, Stryke D, et al. Interaction of methotrexate with organic-anion transporting polypeptide 1A2 and its genetic variants. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:521-9.
9. Hu S, Franke RM, Filipinski KK, Hu C, Orwick SJ, de Bruijn EA, et al. Interaction of imatinib with human organic ion carriers. *Clin. Cancer Res* 2008; 14:3141–8.
10. Van de Steeg E, van Esch A, Wagenaar E, Kenworthy KE, Schinkel AH. Influence of human OATP1B1, OATP1B3, and OATP1A2 on the pharmacokinetics of methotrexate and paclitaxel in humanized transgenic mice. *Clin Cancer Res* 2013; 19:821-32.
11. Iusuf D, Hendrikx JJ, van Esch A, van de Steeg E, Wagenaar E, Rosing H, et al. Human OATP1B1, OATP1B3 and OATP1A2 can mediate the in vivo uptake and clearance of docetaxel. *Int J Cancer* 2015; 136:225-33.
12. Nozawa T, et al (2004) Involvement of Estrone-3-Sulfate Transporters in Proliferation of Hormone-Dependent Breast Cancer Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 311:1032–1037.
13. Le Vee M, et al (2006) Functional expression of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporters in the differentiated human hepatoma HepaRG cell line. *Eur J Pharm Sci* 28:109-117.
14. Kounnis V et al (2011) Expression of organic anion-transporting polypeptides 1B3, 1B1, and 1A2 in human pancreatic cancer reveals a new class of potential therapeutic targets. *Oncotargets Ther* 4:27-32.
15. Bronger H, et al (2005) ABC drug efflux pumps and organic anion uptake transporters in human gliomas and the blood-tumor barrier. *Cancer Res* 65:11419-11428.
16. Zhan K, Yao J, Huang J, Zhou G, Li W, Chen L, Hong M (2013) Effect of X-ray irradiation on expression of organic anion transporting polypeptides. *Int J Radiat Biol.* 89:832-840.

¹College of Life Science, South China Agricultural University, Guangzhou, China

²National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

[15J410] Visualization of the DNA strand break repair by non-homologous end joining and homologous recombination in low and high LET irradiated *Bacillus subtilis* spores (insight-REPAIR)

Ralf Moeller^a, Marina Raguse^a, Christine E. Hellweg^a, Akira Fujimori^a and Ryuichi Okayasu^b

Abstract

Within the project insight-REPAIR we study the roles of two major DNA strand break repair mechanisms of *Bacillus subtilis* after exposure to low and high LET heavy ions. Spores of *B. subtilis*, one of the common used microbial model organisms for space radiation-related laboratory studies, will be analyzed after exposed to different types of heavy ions via time lapse fluorescence microscopy to study time and kinetics of the activity of non-homologous end joining and RecA-mediated homologous recombination.

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 biodosimetric 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

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.

B. subtilis dormant spores protect their chromosome from DNA damage due to its

specific structure and process DNA damage under unfavorable metabolic conditions during sporulation

During germination of spores accumulated DNA and macromolecule damage has to be repaired efficiently to ensure accurate DNA replication and vegetative growth.

Recognition, processing and commitment to DNA double-strand break (DSB) repair by one given pathway during the revival of *B. subtilis* haploid non-replicating spores is poorly understood (Fig. 1).

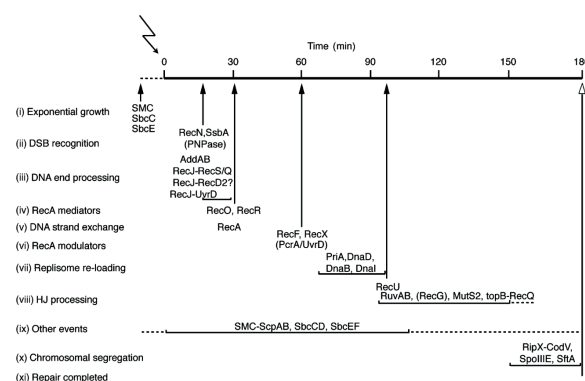


Fig. 1 Complexity of the Temporal order of protein assembly at DSBs in *Bacillus subtilis* cells – please note that such a model does not exist for spores.

The proposed research project insight-REPAIR is aimed to provide new insights in activity, speed and accuracy of NHEJ and RecA-mediated recombinational repair during the spore germination in time-lapsed manner using fluorescence microscopy. Our major aim is to study the effects of low LET helium ions compared to high LET iron ions.

3. Spore survival of heavy ion irradiation

The role of DNA repair by NHEJ and RecA-mediated repair in *Bacillus subtilis* spore resistance to high-energy charged helium and iron ions have been studied.

Previously it was shown that template-independent NHEJ (ku context) and functions required to cope with DNA replication stress (in the *recO*, *recF* and *recA* context) are necessary

for spore survival upon exposure to increasing doses of radiation (He or Fe ions). A second template-independent DSB repair avenue, which can anneal short homologous regions of resected ends (single-strand annealing, SSA), was suggested for other bacterial phyla. SSA should require basal (PNPase) and long-range resection. To understand the contribution of each DSB repair pathways null *recA* ($\Delta recA$), *ku* (Δku), $\Delta recA \Delta ku$, *pnpA* ($\Delta pnpA$) or $\Delta pnpA \Delta ku$ mutant strains were exposed to increased doses of heavy ion radiation. Treatment with He150 or Fe500 ions caused a dose-dependent decrease in survival of wt spores as determined by colony formation assay. Spores lacking either RecA or Ku were considerably more sensitive to He or Fe ion radiation relative to wt spores.

The signal(s) that commit(s) spores to two-ended DSB repair via NHEJ is unknown. To study the role of *B. subtilis* Ku and RecA in DSB repair the *recA* and *ku* gene were fused to the *yfp* and *gfp* genes. In a second step the wt *recA* and *ku* genes had been replaced by the respective fluorescent fusion variants. The mature *ku-gfp* or *recA-yfp* spores after irradiation showed survival curves similar to the wt strain, indicating the presence of functional fusion proteins. The role of NHEJ in DSB repair by means of monitoring the accumulation of the Ku protein in ripening and outgrowing spores after exposure to IR was and is studied (ongoing experiments) (Fig. 2 and 3 as examples).

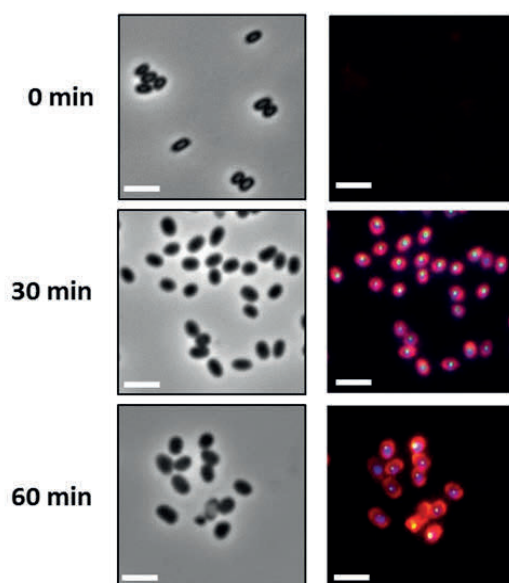


Fig. 2 Micrograph of DNA-end-binding protein Ku-GFP localization in outgrowing *B. subtilis* spores (after exposure to 1000 Gy).

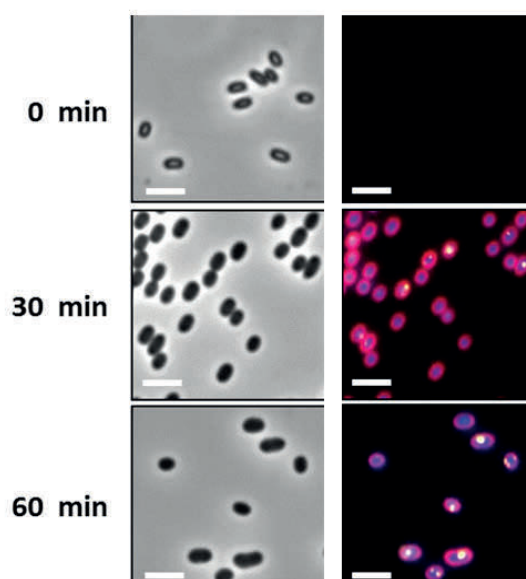


Fig. 3 Micrograph of RecA-YFP localization in outgrowing *B. subtilis* spores (after exposure to 1000 Gy).

Ku-GFP accumulates during the spore ripening stage and is repressed during spore outgrowth. The Ku-GFP fluorescent signal also increased in natural competence cells. It is likely, therefore, that Ku accumulation does not require DNA replication, because both differentiation stages lead to non-replicating haploid cells. Unlike Ku-GFP, the increased RecA-YFP fluorescence correlates with the time of DNA replication. It is likely, that the ssDNA regions accumulated during replication fork stalling are crucial for assembly of RecA in response to replication and necessary for SOS induction.

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.

^aGerman Aerospace Center, Radiation Biology Department, Cologne, Germany; ^bNational Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

DNA 二重鎖切断修復活性の飽和に対する線量および LET の影響

Dose effects of radiations on the repair pathway choice for DNA double strand breaks

(15J412)

斎藤裕一朗^a, 平山亮一^b, 小林純也^a, 小松賢志^a

Yuichiro Saito^a, Ryoichi Hirayama^b, Junya Kobayashi^a and Kenshi Komatsu^a

^a京都大学 放射線生物研究センター ^b放医研 重粒子医科学センター

Abstract

DNA double strand breaks (DSBs) are mainly repaired through non-homologous end joining (NHEJ) or homologous recombination (HR). It has been reported that 70% or more of DSBs in cells irradiated with a high dose of X-rays at late S and G2 phases are repaired through NHEJ, whereas remaining 15-30% of DSBs are repaired through HR. We recently found NHEJ activation and suppression of HR post a high dose of γ -rays, implying the different contribution of the two pathways for DSB repair after a low or a high dose of radiations. Here, we tested the dose and LET effects of radiations on the DSB repair pathway choice.

1. 研究の目的とバックグラウンド

DNA 二重鎖切断(DSB)は非常に重篤な DNA 損傷であり、非相同末端結合(NHEJ)か相同組換え(HR)によって修復される。これまでの研究から低 LET の γ 線などによって生じる DSB は NHEJ で、高 LET の重粒子によって生じる DSB は HR で修復され则认为られている。一方、我々は照射線量の変動が修復経路の選択に大きな影響を及ぼす事を見いだしており、LET と線量が修復経路選択にどのような影響を及ぼすかを明らかにする事は放射線治療を行う上で重要な課題と言える。そこで本研究では重粒子線を用いて LET、線量の変動による修復経路選択機構を解析する

事で、重粒子線照射による細胞応答の分子メカニズムを定量的に評価する事を目的とする。

2. 今年度の研究内容

初年度の今年は、低 LET のガンマ線と高 LET の重粒子線(80keV 炭素線)の HR 活性への影響を解析した。実際にはレポーター遺伝子 DR-GFP を用いて、各線量の放射線照射後の HR 活性への影響を解析した。これまでの解析の結果、ガンマ線照射では線量に依存して HR が抑制されることを見いだし、3 Gy で非照射時の 1/3 程度まで HR 活性が減弱することを明らかにした。一方、炭素線照射では同じ 3 Gy で非照射時の 1/10 程度まで減弱したことから、同じ線量では炭素線の方が HR の抑制効果が高いことが示唆された(図 1)。

コロニー法による細胞生存曲線は、低線量域で X、ガンマ線抵抗性を示し、いわゆる肩のある曲線になることが知られており、これは HR 活性に依ると考えられている。放射線量に依存した HR の抑制は低線量域での放射線抵抗性の原因となる可能性が考えられた。そこで、NHEJ 因子であるリン酸化酵素 DNA-PKcs の阻害剤を用いて放射線感受性への影響を解析した結果、低線量域ではコントロールと比較して感受性を示さず、高線量でのみ感受性を示した(図 2)。次に、同様の実験を高 LET の炭素線を用いて行った結果、DNA-PKcs 阻害細胞はコントロール細胞よりも抵抗性を示

した(図 3)。これは炭素線照射において NHEJ 経路の活性化は細胞生存に悪影響を及ぼすことを示唆する。

これらの結果から、重粒子線照射後の細胞死に対して NHEJ の活性化が機能する可能性が示唆された。また、高線量域では HR 活性が顕著に抑制されるため、さらに効果的に細胞死が誘導される可能性が考えられる。一方、いくつかの癌細胞では HR 活性の亢進が報告されており、これは重粒子線抵抗性に働く可能性がある。本結果は両経路が機能する G2 期の細胞に照射した生存率を示した。そこで、今後は HR が機能しない G1 期の細胞での結果を合わせることで、炭素線抵抗性がどのようなメカニズムで起こるか検討する。

3. Figures

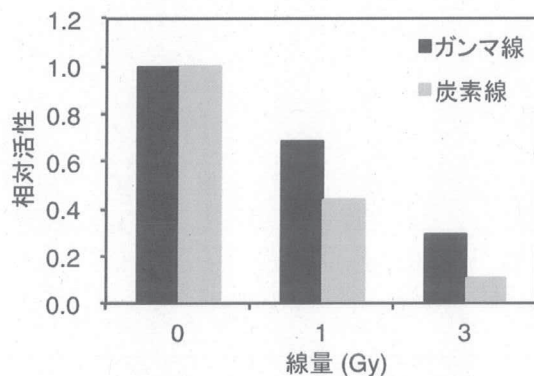


図 1. HR 活性に対するガンマ線および炭素線照射の影響。それぞれ非照射における HR 活性を 1 とした時の相対値を示した。

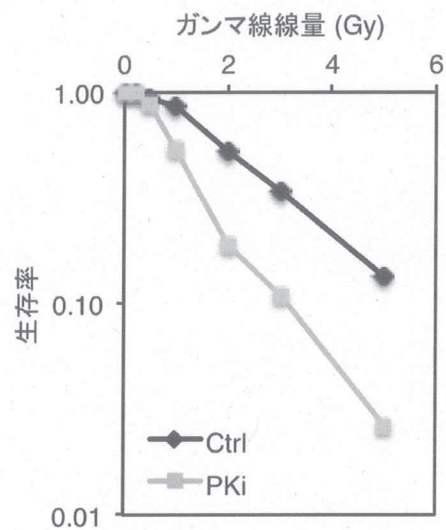


図 2. ガンマ線照射後の細胞生存率。DNA-PKcs 阻害細胞とコントロール細胞の生存率をコロニー法で検出した。

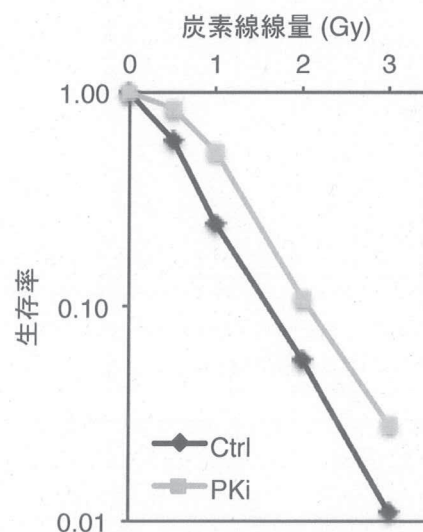


図 3. 炭素線照射後の細胞生存率。DNA-PKcs 阻害細胞とコントロール細胞の生存率をコロニー法で検出した。

炭素線による DNA 損傷に対するアミノ酸の防護効果と作用機序解明
Protective effect of amino acids on DNA damage induced by carbon ion irradiation
(15J413)

余語克紀^a、村山千恵子^b、望月大樹^a、藤澤義樹^a、松下明弘^a、伊藤太斉^c、平山亮一^d
K. Yogo^a, C. Murayama^b, D. Mochizuki^a, Y. Fujisawa^a, A. Matsushita^a, T. Itoh^c, R. Hirayama^d

Abstract

Recent advances in radiation therapy techniques have enabled us to deliver higher radiation doses to tumors. However, normal tissue injury still limits us from delivering maximum doses. Radiation protectors with fewer side effects are necessary for clinical use. We think that amino acids are promising agents as radiation protectors. D-methionine, a dextrorotatory isoform of sulfur-containing amino acid, can prevent oral mucositis or salivary hypofunction resulting from carbon ion irradiation during treatment of mouse head and neck cancers. The mechanism of its methionine-induced radioprotective effect has not been clarified yet. Here, we studied the effect of methionine on DNA breaks induced by carbon ion irradiation. The samples of supercoiled pBR322 plasmid DNA were irradiated with carbon ion beams (290 MeV/u) on 6 cm SOBP. The DNA breaks were detected as form changes of the plasmids and quantified by subsequent electrophoresis on agarose gels. We found that D-methionine yielded almost the same level of protection from carbon ion-induced DNA damage that DMSO did. These effects of D-methionine did not show significant differences from those of L-methionine.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線治療は、高齢化が進むわが国のがん治療で有効であり、照射技術の高精度化とともに高線量を投与できるようになった。しかし、腫瘍への投与線量は、いぜん正常組織への障害が限界となり、治療効果は必ずしも十分でなく、臨床使用に耐えうる正常組織の放射線防護剤の開発が待たれる。我々は副作用の少ない放射線防護剤としてアミノ酸が有用ではないかと考えた。

とくに D-メチオニン^aは低 LET 放射線照射または白金含有抗癌剤による治療の過程で正常組織に生じる粘膜・聴器障害などの予防または軽減効果が報告されている。さらに、D-メチオニンが炭素イオン線照射によって発症するマウスの口腔粘膜・唾液腺障害に対して有効な放射線防護効果を示すとの報告がある(J272 課題)。しかし、放射線防護効果の作用機序は不明である。本研究では、炭

素線による DNA 損傷に対する D-メチオニンの防護効果の検討を足がかりに、アミノ酸の放射線防護効果を調べることを目的とする。

2. 今年度の研究内容

本年度は、まずメチオニンに着目し、データを固めることにした。放射線防護効果を、炭素イオン線による DNA 分子の切断能力の違いとして定量化し、DMSO と比較することを試みた。DNA 切断は、基質に超らせん状 DNA を用いることで DNA 電気泳動で検出可能である。

プラスミド DNA(supercoiled pBR322 plasmid DNA)と各種薬剤を混合した TE バッファー溶液(10mM Tris, pH7.5, 1mM EDTA: 20μl)を 0.5ml エッペンチューブに封入して炭素イオン線照射を行った。照射は、マウス実験と同じ条件(HIMAC: 290MeV/u, 6cm-SOBP Middle, LET 50keV/μm)で実施した。

効果判定は、放射線によるプラスミド DNA の form 変化を DNA 電気泳動により分離し定量化して行った。DNA 二本鎖切断(DSB)は直線状、一本鎖切断(SSB)は開いた環状、切断なしは超らせん状 DNA のバンドとなるため(図1)、照射前後のそれぞれの割合を算出した。

照射線量に対して、超らせん状 DNA の割合の変化、および直線状 DNA の割合の変化のグラフを作成した。それぞれの直線の傾きから、一本鎖損傷に対する G 値と二本鎖損傷に対する G 値を求めた。放射線防護効果の指標として Protection Factor = (G 値(防護剤なし)/G 値(防護剤あり))を算出した。

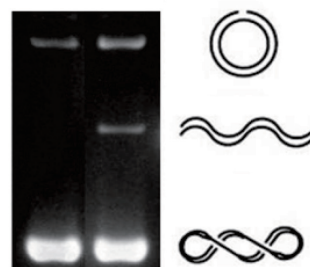


図 1. DNA 電気泳動法による DNA 損傷の検出法の概念図(Yogo et al., PLOS ONE 2012 より改変引用)

3. 今年度の研究成果と解析結果

炭素イオン線を照射したプラスミド DNA の電気泳動パターンは、D-メチオニン (D-Met) の添加あり/なしで変化した (図2)。線量増加とともに超らせん状 DNA の割合が減り、DNA 一本鎖損傷が増加したが、D-Met の添加で抑えられた (図3A)。また、線量増加とともに直線状 DNA の割合が増え、DNA 二本鎖損傷が増加したが、D-Met の添加で同様に抑えられた (図3B)。

protection factor (G 値(防護剤なし)/G 値(防護剤あり)) のまとめを表1に示す。SSB に対する protection factor は、D-Met: L-Met: DMSO = 2.2 : 2.4 : 2.7 であった (薬剤濃度 17 mM)。DSB に対しては、D-Met: L-Met: DMSO = 1.4 : 1.6 : 2.3 であった。D-Met、L-Met は、DMSO と同程度の放射線防護効果を示した。

メチオニンの防護効果には濃度依存性が見られ、TE バッファー溶液中では約 2mM 以下で防護効果が見られなくなった。メチオニンの防護効果の濃度依存性は、DMSO の濃度依存性とほぼ同様の傾向であった。メチオニンの D、L 体では、放射線防護効果に有意な差が見られなかった。D-Met が示した DNA 損傷に対する防護効果の作用機序は、DMSO と同様の OH ラジカル の消去ではないかと考える。

本年度実施した炭素イオン線による DNA 損傷を指標とした検討では、D-、L-メチオニンによる防護効果を確認した。この DNA 損傷に対する防護作用とマウスの正常組織で確認された防護作用がどのように関連するのかは今後の課題である。また *in vitro* では、D-、L-体で同程度の防護効果を示すメチオニンが、*in vivo* では、D 体のみが防護効果を示す作用機序も課題である。

4. まとめ

本年度は、まずメチオニンに着目し、実験を行った。炭素イオン線による DNA 損傷に対する D-メチオニンの防護効果を調べたところ、DMSO と同程度の放射線防護効果が見られた。メチオニンの D、L 体では、放射線防護効果に有意な差が見られなかった。

- 北里大学大学院医療系研究科
- 東海大学医学部
- 北里大学理学部
- 放射線医学総合研究所

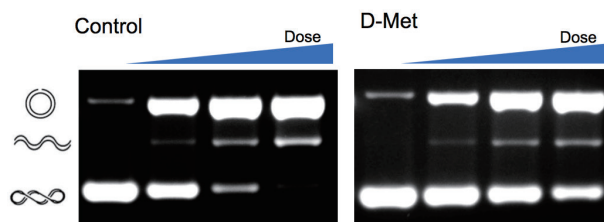


図2. プラスミド DNA の電気泳動像の変化
Control ; D-メチオニンなし, D-Met ; D-メチオニンあり. レーン左から右へ炭素イオン線の線量が増加.

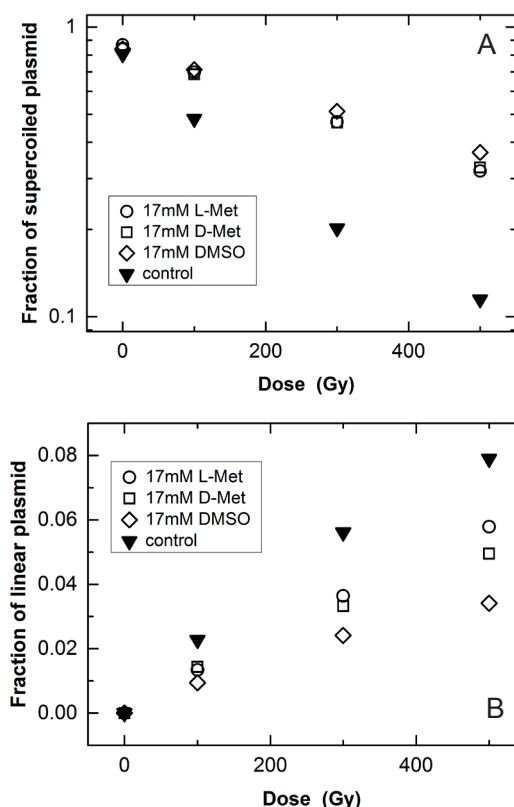


図3. メチオニンによる DNA 損傷に対する放射線防護効果
A ; 超らせん状 DNA の割合による一本鎖損傷の評価, B ; 直線状 DNA の割合変化による二本鎖損傷の評価

表 1. Protection factor

Reagents		D-Met	L-Met	DMSO	control
Protection factor	SSBs	2.2	2.4	2.7	1.0
	DSBs	1.4	1.6	2.3	1.0

重粒子線によるDNA損傷形態に関する研究 Study of DNA Damage Characterization Induced by Heavy Ion Beam (15J414)

赤松憲^a、鹿園直哉^a、藤本浩文^b、平山亮一^c、小池学^c
K. Akamatsu^a, N. Shikazono^a, H. Fujimoto^b, R. Hirayama^c, and M. Koike^c

Abstract

Clustered damage site, that is a DNA region with multiple lesions within a few helical turns, is believed to hardly be repaired. However, chemical and spatial details of them are not known. We have developed a methodology for estimating localization of AP sites using fluorescence resonance energy transfer (FRET). We have already found that carbon ion can produce clustered DNA damage regions within a track using dry DNA film as an irradiation sample by the FRET methodology. We applied the methodology to a cell-mimetic buffered DNA solution irradiated with carbon ion beam with LET of ~ 90 keV/ μ m. As a result, we found that the carbon ion tends to produce more clustered AP sites compared with heat-acid treated DNA with Poisson distributed AP site.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線を用いた放射線治療では、高いブラックピークを利用する事で従来のX線、 γ 線と比べて患部以外の正常細胞への影響を軽減することができるため治療効果が高いと言われている。その主な理由は、高LET放射線によって生じる細胞への損傷、とりわけDNA分子に対する複雑な損傷は修復されにくく細胞死を誘導しやすいことにあると考えられるが、具体的な知見はまだ少ない。

高LET放射線ではクラスター損傷部位（DNAの1~2ヘリカルターンに2つ以上の損傷が存在する）が生じやすいとされており、我々はモデルクラスター損傷において修復が困難であることをコンピューターシミュレーション[1]及び細胞導入実験における形質転換効率や突然変異頻度の測定[2]から示してきた。しかしながら、実際に放射線、特に重粒子線、で誘発されるクラスター損傷領域の損傷数、化学構造・立体構造・屈曲運動性などの静的・動的な実体については殆ど明らかにされていない。これらを明らかにするためには、まず損傷構造、特にクラスター損傷部位の構造を調べるための方法を開発する必要がある。我々はすでに、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を利用した方法（図1）により、損傷

損傷部位にD,A標識を施したDNA

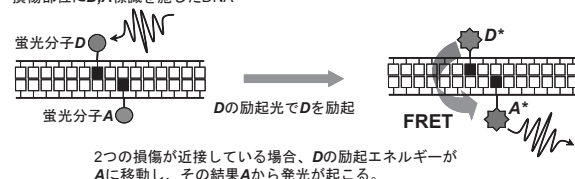


図1. FRETを用いたクラスター損傷研究の概念

DとAが異種分子の場合「hetero-FRET」、同種の場合、「homo-FRET」という。

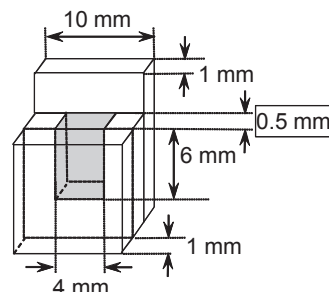


図2. DNA水溶液用照射ホルダー（アクリル製）

のひとつである塩基欠損部位（AP）の局在性を調べる方法を開発し[3]、乾燥DNA薄膜試料において炭素イオンビーム（原子力機構TIARA）では近接したAPがトラック内に一気に生じることを見出している[4]。FRETとは2つの蛍光分子等の間で生じる非輻射的エネルギー移動現象のひとつであり、そのエネルギー移動効率の最大距離（10 nm程度）はクラスターDNA損傷の定義域と一致する。本研究では、重粒子線の種類によって核酸が被る損傷の種類と頻度を検出・測定し、重粒子線照射によるDNA損傷がなぜ難修復性となるのかを検証する。

2. 照射実験（今年度）

今年度II期よりHIMAC利用を開始した。DNAには、これまでTIARAで行ってきた乾燥DNAフィルム（pUC19をSmaIで切断して直鎖状にしたもの）ではなく、細胞内環境により近い状態（ラジカル消去能を細胞内と同等にする）にした水溶液（10 μ g/ μ L in 0.2M Tris-HCl, pH7.5）を用いた。また、DNA水溶液の厚みが0.5 mmとなるように図2のようなホルダーを自作し利用した。用いた重粒子線は、炭素 135MeV/u（2回）及び鉄 500MeV/u（1回:3月に照射予定）である。炭素線に関してはバイナリフィルターによってLETを平均 ~ 90 keV/ μ mに調整し、0~7.5 kGyの間で室温照射した。照射後すぐに試料を回収し、エタノール沈殿によって精製した。沈殿を水に再溶解させ、凍結乾燥した（使用まで -20°C 保管）。

3. 照射DNAを用いた研究内容（今年度）

（1）炭素線照射DNA試料の電気泳動

照射DNA試料をTEに溶解し（2 μ g/ μ L）、1%アガロースにて電気泳動分析を行った（40V, 16h, 4°C ）。

（2）炭素線照射DNA試料への蛍光標識及びAP損傷量の測定

照射 DNA 試料溶液 20 μ L を 2 \times 蛍光標識用緩衝液 20 μ L を加え、AP 反応性蛍光剤 (Alexa488, 10mM/DMSO) 4 μ L を加え、35 $^{\circ}$ C で反応させた (1 日間)。エタノール沈殿による精製を行って、未反応蛍光剤を完全に除去した。精製した Alexa488 標識 DNA 試料の平均損傷密度: λ (単位塩基あたりの平均損傷数) を Alexa488 の蛍光強度から算出した。

(3) FRET 法による AP 損傷の局在性評価

評価には、(2) で作成した Alexa488 標識 DNA 試料を用いた。蛍光分子は Alexa488 のみの 1 種類なので、「homo-FRET」(図 1 参照) を観察することで、AP 損傷局在性に関する情報が得られる。homo-FRET の量は「蛍光異方性: fluorescence anisotropy: r 値」データから得ることが可能である。等方的な均一溶液では、 r 値は、 $0 < r < 0.4$

の範囲にあることが知られており、FRET の寄与が多い、すなわち近接した損傷が多いほど r 値は小さくなる。

今回の実験では、光源に Xe ランプ (連続光) を用いているので、得られる情報は、光励起された蛍光分子各々の r 値のアンサンブル平均: $\langle r \rangle$ である。なお、DNA 試料として、炭素線照射物の他に、コバルト 60 γ 線、及び熱・酸処理した DNA (AP がほぼポアソン分布することが分かっている) でも同様の実験を行った。

4. 研究成果と解析結果 (今年度)

(1) 炭素線照射 DNA 試料の電気泳動分析結果

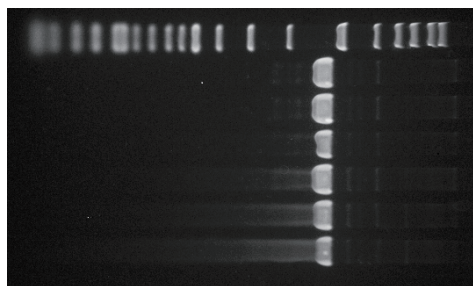


図 3. 炭素線照射 DNA の電気泳動結果

上から順に、①マーカー (0.2-10kbp)、②pUC19 control、③0 kGy、④0.5 kGy、⑤1.0 kGy、⑥2.0 kGy、⑦5.0 kGy

線量増加につれて、2 重鎖切断 (DSB) によるスメアが見えてくることを確認した。kGy オーダーの照射でも、かなりの DNA 分子が DSB なしに存在していることがわかった (図 3)。

(2) 炭素線照射 DNA 試料中の AP 損傷量

線量増加に比例して λ が増加することを確認した (図 4)。なお 0 kGy でも 10,000 塩基対に 1 個の割合で AP があることから、使用 DNA 起源の AP の除去 (還元剤による処理)、照射実験作業の改良、及び DNA への蛍光剤の非特異的吸着の防止策等が必要である。

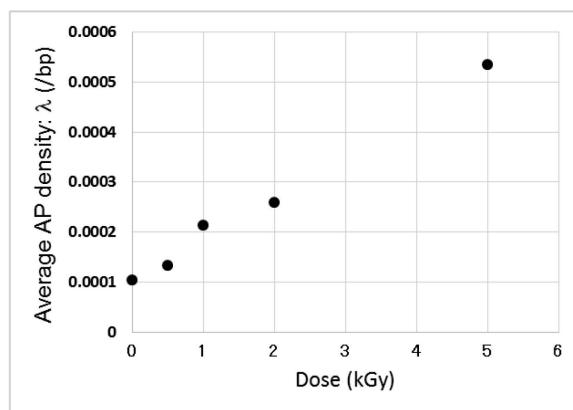


図 4. 炭素線照射 DNA の AP 損傷量 (λ : 単位塩基あたりの平均 AP 損傷数)

(3) AP 損傷の局在性評価—蛍光標識した照射 DNA 試料の蛍光異方性の線量依存性

今回の結果では γ 線との有意差は認められなかったが、熱・酸処理との違いは明らかである (図 5)。データをそのまま解釈すると、放射線で生じる AP 損傷は、熱・酸処理のそれより「かたまり」やすい、といえる。

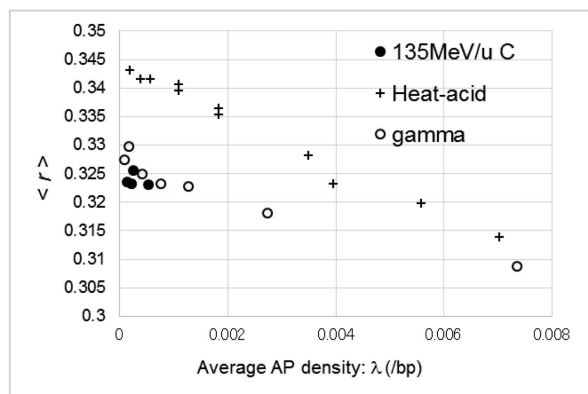


図 5. 炭素線照射 (●)、コバルト 60 γ 線照射 (○)、及び熱・酸処理 DNA (+) の蛍光異方性 $\langle r \rangle$ と AP 平均損傷密度 (λ : 単位塩基あたりの平均 AP 損傷数) の関係。近接した AP が多いほど $\langle r \rangle$ は小さくなる。

謝辞

コバルト 60 γ 線照射のサポートをいただきました、京都大学原子炉実験所の齊藤 毅 博士に感謝いたします。

参考文献

- [1] H. Fujimoto *et al.*, *J. Comput. Chem.*, **26** (2005) 788-798.
- [2] N. Shikazono *et al.*, *Mutat. Res.*, **749** (2013) 9-15.
- [3] K. Akamatsiu and N. Shikazono, *Anal. Biochem.*, **433** (2013) 171-180.
- [4] K. Akamatsu *et al.*, *Radiat. Res.*, **183** (2015) 105-113.

- a. 原子力機構・関西 (KPSI, JAEA)
- b. 感染研 (NIID)
- c. 放医研重粒子 (NIRS)

Structure and repair of clustered DNA damage after heavy ion exposure (15J415)

Elina Staaf^{1,2}, Alisa Kobayashi³, Tengku Abbrizal Farizal Tengku Ahmad⁴ Yoshiya Furusawa³, Satoshi Kodaira³, Bo Stenerlöv² and Teruaki Konishi²

ABSTRACT

Clustered DNA damage is challenging for cells to repair, due to multiple lesions and lesion types being present within a relatively small volume of DNA. Furthermore, cells that are already undergoing repair after particle exposure may be less responsive in repairing the damage from a second particle later. Time progression has been studied with traditional immunofluorescence, but so far not many studies have managed to penetrate to nanoscale resolution, which is possible with electron microscopy. We are using Carbon and Iron ions near the RBE-LET peak to generate dense tracks. We will study the outcomes by high-resolution immuno-electron microscopy of individual particle tracks, and will supplement following DNA repair protein time courses and assessing resulting chromosomal damage.

1. BACKGROUND AND OBJECTIVES

Heavy charged particles generate tracks of dense ionizations leading to multiple types of damage within a small volume. Such clustered DNA damage, where double strand breaks are mixed with for example base lesions or single strand breaks are believed to be the most difficult for the cell to repair.

It has previously been observed, that a cell that is already undergoing repair may be less responsive to new damage. Greubel et al., 2008 for example observed that 53BP1 did not always migrate from the first track to the second. It is therefore important to study the details of how individual cells react to particle traversals, to make sure that the current treatment plans are constructed in the best way possible. Immunofluorescence is the traditional method for visualizing repair proteins, where fluorescent antibodies are used to get images with a resolution down to 200 nm. If cells instead are stained with antibodies and gold particles and analyzed with electron microscopy you can instead reach 50 pikometer resolution, as demonstrated by Lorat et al (2015). This is a significant improvement in resolution compared to confocal microscopy. The objective of our study is to focus on sequential exposures and repair in cell lines, normal and with DNA repair deficiencies. Sequential exposure will be performed with the same particle, but with the LET of the particle will be modified in between exposures.

2. MATERIALS AND METHODS

Irradiation: 290 MeV/u Carbon ions, and 500 MeV/u Iron ions.

Cells: Normal human fibroblasts HT1080, stably transfected with GFP-tagged 53BP1 (a DNA damage

sensing protein). HCT116 human cell lines, both normal and deficient in XRCC4 ligase.

Methods: Main methods will be immunofluorescent and immuno-electron microscopy detection of DNA damage-related proteins gamma-H2AX and 53BP1.

RESULTS

3. First test beam time Carbon, 290 MeV

One beam time with 290 MeV Carbon ions was carried out in November 2015 by the Dr. Teruaki Konishi team and Dr. Tengku Ahmad. It was observed that the energy 290 MeV was not high enough to induce consistent tracks throughout the nucleus in a cell line with GFP-tagged 53BP1 (Fig. 1). Therefore, sequential exposures of cells in different orientations (by waiting one hour, and then turning the slide 90 degrees relative to the previous exposure) did not create a grid pattern of DNA repair proteins in the cell nuclei (data not shown). For Carbon, a different energy should therefore be used to get more dense tracks.

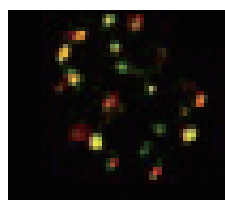


Fig. 1: Carbon ion foci, 53BP1-GFP plus co-staining of 53BP1 with antibodies in the red spectra. Isolated foci instead of dense tracks.

Detection of particle tracks through fluorescent nuclear track detectors worked well, although here, individual tracks could not be discerned for horizontal irradiation at this dose (Fig 2).

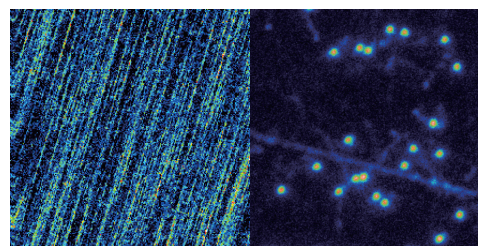


Fig. 2: Fluorescent nuclear track detector detection for Carbon, 135 MeV. Horizontal irradiation (left). Vertical irradiation (right). Dose: 0.5 Gy.

4. Second test beam time Iron, 500 MeV

The second beam time for 500 MeV/u Iron ions was carried out Feb 18th, with human HCT116 and HCT116 XRCC4 knockout mutants. Cells were fixed 0.5, 2, 4 and 24 h after 0.5 or 1 Gy irradiation for foci and 5 Gy for flow cytometry. For electron microscopy cells were fixed 0.5, 4 and 24 h after 6 Gy. Samples for electron microscopy and flow

cytometry will be sent to Sweden for analysis. The analysis of these samples will take enough time that no beam will be asked for during the next HIMAC term (summer term).

Immunofluorescence of 53BP1 and gamma-H2AX foci after 500 MeV Iron ions is currently being performed at NIRS. We test-stained HCT116 and HCT116 XRCC4^{-/-} samples 2 h after 0.5 Gy Iron ions. The staining of gamma-H2AX was not optimal, but 53BP1 signal was clear. I observed a higher number of tracks consisting of small foci in a string in XRCC4^{-/-} cells, while in the parent HCT116 cell line the tracks had to a larger extent merged to fewer, larger foci. This observation has yet to be confirmed statistically.

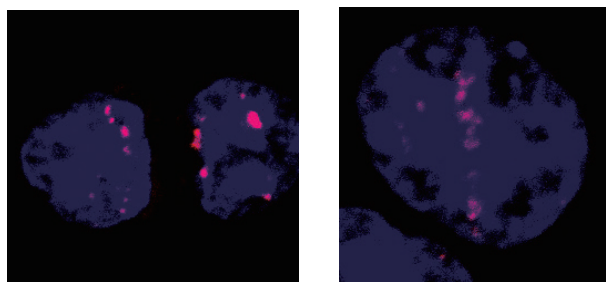


Fig. 3: HCT116 wild type cells (left) and HCT116 XRCC4 knockout cells (right). Blue = counterstained nucleus, Red = 53BP1 foci.

5. Immunoelectron microscopy setup in Sweden

Tests for optimization of immuno-electron microscopy have in parallel been carried out in Uppsala, Sweden. Thin-bottomed borosilicate cover-glass slides was found to be most promising for in-well plastic encasing of attached cells. This procedure is necessary for maintained orientation of tracks during electron microscopy. We therefore used these chamber slides during the iron beam time.

We also tested fixation procedures for transfer of irradiated and fixed cells from NIRS to Uppsala, Sweden. We concluded that cells should be transported in fixative, and be kept at fridge temperature during transport. Letting cells dry, warm up, or freeze would impact the morphology and possibly the subsequent staining as well. Frozen cells for culturing, and irradiated, fixed sample will be sent to Sweden Feb 29th.

6. CONCLUSIONS AND FUTURE PLANS

In conclusion, the first setup experiments in the project have been performed. Carbon, 290 MeV was not producing consistent tracks, while Iron, 500 MeV worked very well. Further results will be presented when the samples have been fully analyzed, both at NIRS with immunofluorescence, and in Uppsala, Sweden by electron microscopy and flow cytometry. The collaboration between NIRS and

Uppsala is now going into the next step, with samples to analyze at both institutes.

The next experimental period at HIMAC is planned from mid August – mid December 2016, during which we will ask for several beam times of C 135 MeV and Fe 500 MeV. Here, the chromosomal aberration assay for assessment of genomic instability will be set up. We will also start with the sequential irradiation part of the project. However, sequential irradiation with two different particles will not be feasible at HIMAC due to the time required to change the ion. A better approach is to use the rotating range shifter used in the study “Biological effects of Dual Bragg Peak Carbon ion exposure (I3J406)” (Fig. 4) to modify the LET of the particle. This will enable a shift for LET, which may be noticeable enough to see, perhaps both with fluorescent nuclear track detectors as well as with immunofluorescence and electron microscopy.

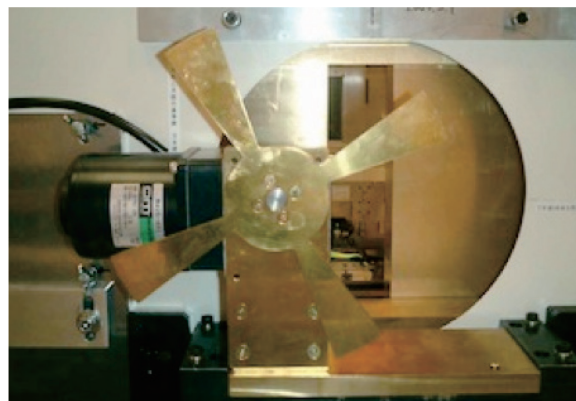


Fig. 4: Rotating range shifter, for modification of LET during or between irradiations.

7. REFERENCES

Greubel et al. (2008). Competition effects in DNA damage responses. *J Env Biophys* 47:423-429

Lorat et al., (2015) Nanoscale analysis of clustered DNA damage after high-LET irradiation by quantitative electron microscopy – The heavy burden to repair. *DNA repair* 28:93-106.

8. AFFILIATIONS

- 1: Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 2: Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden
- 3: Radiation System and Engineering Section, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
- 4: Division of Agrotechnology and Biosciences, Malaysian Nuclear Agency, Bangi, Kanjang 43000, Malaysia

Fragmentation of plasmid DNA induced by heavy ions

(15J416)

K. Pachnerova Brabcova^{ab}, L. Sihver^a, N. Yasuda^c, Y. Matuo^c, E. Ukraintsev^d, M. Davidkova^b, and T. Murakami^c

Abstract

DNA clustered damages are a typical consequence of ionizing radiation exposure. However, their measurement is controversial, because of missing information about induced DNA fragments. We have measured DNA clustered damages, induced by heavy ions, with conventional technique – a combination of post-irradiation treatment with repair enzymes and electrophoresis; and progressive technique – atomic force microscopy. The later method enables an estimation of DNA fragment distribution.

1. Introduction

Measurements of the clustered damages, particularly induced by high LET (linear energy transfer) radiation, have been a subject of intensive scientific research during the last decade, as precursors of genomic instability and possibly cancer. Monte Carlo simulations predict that increasing LET leads to higher level of cluster complexity [1]. However, an experimental confirmation is not conclusive [2-4], most probably due to limitations in detection methods. Using atomic force microscopy (AFM) enables to detect DNA fragments and complete the information about clustered DNA damage acquired by conventional techniques.

2. Materials and methods

Plasmid pBR322, supplied in 1x TE buffer (10 mM Tris-Hcl, 1 mM EDTA), was purified via dialysis, during which the salts were removed leaving only plasmid solute in pure water. Two types of hydroxyl radical scavengers were included in our study: coumarin-3-carboxylic acid (C3CA) with $6.8 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ rate constant for reaction with hydroxyl radical, and amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) with rate constant $1.5 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$. The samples with different concentrations of scavengers giving the same scavenging capacities were prepared; the scavenging capacities ranged from 10^5 - $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, where the highest values correspond to a cellular environment [5]. All samples contained 10 ng/ μl of the plasmid in 20 mM potassium phosphate buffer, pH 6.8.

The samples were irradiated at HIMAC with doses up to 50 Gy with carbon and neon beams during November 2015. The irradiation was performed at the entrances of the Bragg curves (without a degrader) and, at one position in Plateau region. These positions were selected to have similar kinetic energy ($\sim 200 \text{ MeV/u}$), as the beams have at the entrances ($\sim 400 \text{ MeV/u}$). Particles having the same kinetic energy share the same maximal energy of secondary electrons.

Analysis of all samples was performed in laboratories of Fukui University with agarose gel electrophoresis (AGE) and post-irradiation treatment with two *E. coli* base excision repair enzymes formamidopyrimidine

DNA glycosylase (Fpg) and Endonuclease III (Nth); the method was described previously [6]. The damaged DNA plasmid can be separated with AGE into four fractions: supercoiled, circular, linear, and fragmented according to the induced strand breaks. Only the first three forms are visible due to random length of the fragments (Figure 1)

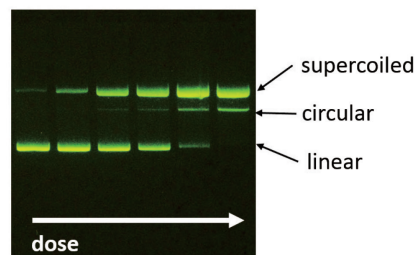


Figure 1. Damage of plasmid DNA induced by 400 MeV/u carbon beam, detected with electrophoresis in samples with low concentration of Tris buffer.

Selected samples were prepared for AFM analysis by adsorption on freshly cleaved mica after dilution to 1 ng/ μl of plasmid in 1 mM MgCl_2 [7] and drying. The preparation was conducted at laboratories of Fukui University; the samples, stable under room conditions, were transported to Prague for AFM measurement.

Currently ongoing measurement is performed with ICON AFM (Bruker) in Peak Force QNM mode in the air, using silicon cantilevers with spring constant of 3 N/m and 75 kHz drive frequency. The images are flattened with NanoScope Analysis software (Bruker). With AFM, all damaged plasmid forms can be seen and analysed, including fragments (Figure 2).

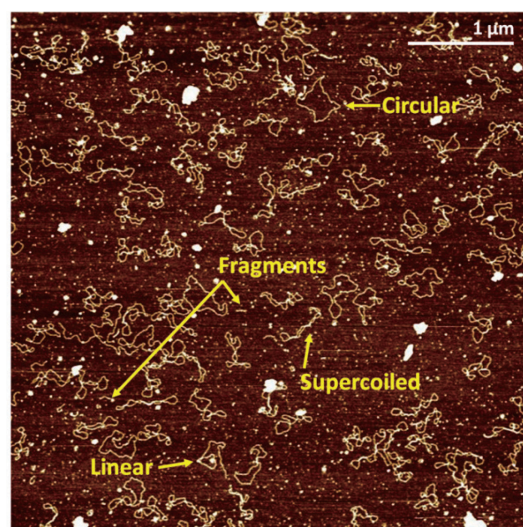


Figure 2. AFM image of 5x5 μm with damaged DNA plasmid forms adsorbed on mica.

The image analysis giving an estimation of DNA molecule lengths is performed with our in-house semi-automatic algorithm LEMEDNA (Length measurement of DNA) implemented in Matlab 8.6 (MathWorks Inc.). The algorithm has three subsequent steps:

a) image segmentation – isolation of pixels describing the DNA molecules, including extraction of background noise, binary conversion requiring threshold, manual selection of desired objects followed by visual control, and thinning of the selected objects to one-pixel line;

b) computation of the pixel length – from the isolated pixels, described with simplified Freeman chain code, which is used for calculation of pixel lengths by an optimised algorithm;

c) calibration to the real dimensions – the calculated pixel length is transformed to the length units, when the length of full plasmid pBR322 molecules with 4361 base pairs is considered as 1482 nm long (according to crystallography studies one base pair corresponds to 0.34 nm).

3. Results

Since AFM measurement and data analysis is still ongoing, we present preliminary results from similar experiment with gamma rays of cobalt 60. The pBR322 samples without scavengers were irradiated with doses 1, 10 and 50 Gy; one sample was kept as background. The imaging and analysis with AFM was performed as described. The results are shown on Figure 3. It is obvious that the gamma radiation induced fragmentation of plasmid DNA, when higher doses were delivered. Further analysis is necessary to obtain results of greater statistical significance.

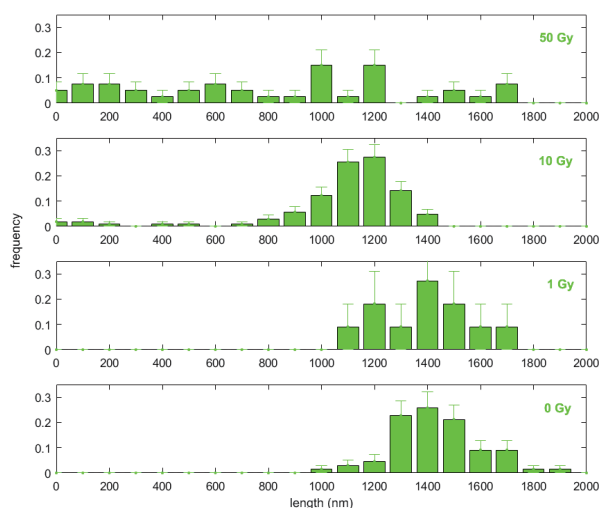


Figure 3. Fragmentation of plasmid DNA induced by gamma radiation when delivering increasing dose.

4. Outlook

Fragmentation of plasmid DNA induced by heavy ions will be analyzed and compared with results of gamma radiation. Further, the fragmentation will enable to re-estimate yields of clustered DNA damage analyzed with the electrophoresis.

During summer 2016 we will perform similar experiments at HIMAC with 150 MeV/u helium and 135 MeV/u carbon beam.

^aTECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN, Austria;
^bNUCLEAR PHYSICS INSTITUTE CAS, Czech Republic;
^cUNIVERSITY OF FUKUI, Japan;
^dINSTITUTE OF PHYSICS CAS, Czech Republic;
^eNIRS, Japan.

References

- [1] Semenenko VA and Stewart RD (2006), *Phys Med Biol* 51(7), 1693-1706.
- [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] Klimczak U et al. (1993), *Int J Radiat Biol* 64(5), 497-510.
- [6] Pachnerova Brabcova K et al. (2014) *Rad Env Biophys* 53(4), 705-712.
- [7] Liu Z et al (2005) *Microscopy Res Tech* 66, 179-185.

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^a、後田藤太^a、大内章央^a、平山亮一^b、村山千恵子^c、
富田雅典^d、古澤佳也^b

A. Ito^a, T. Ushiroda^a, F. Ouchi^a, R. Hirayama^b, C. Murayama^c, M. Tomita^d, and Y. Furusawa^b

Abstract

The observation of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) distribution using an immuno-staining method was carried out for cultured mammalian cells and a DNA-lipid complex sheet in expecting to estimate the size of the penumbra area with low LET characteristics in a track structure of heavy ions. In cultured human HeLa cells, we detected the induction of OGG1, a repair enzyme of 8-OHdG, and γ -H2AX for the indication of DNA double strand breaks. The close correlation of the locations in cell nuclei between OGG1 and γ -H2AX suggests the production of clustered DNA damage. In addition, larger amount of focus formation of OGG1 compared with γ -H2AX indicated that radical induced formation of oxidative damage is significantly produced even with high LET radiation. The formation of OGG1 (8-OHdG) and γ -H2AX is clearly observed using irradiation with a horizontal direction against specimens. We successfully observed formation of OGG1 and γ -H2AX in a linear manner across cell nuclei, and in the case of DNA sheet, formation of fluorescence dots resulting from 8-OHdG was observed along a track. Future study should be conducted for the detection of different distribution of these damages along ion tracks among various ion species and LETs.

1. 研究の目的とバックグラウンド

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/ μ m 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¹⁾、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。本課題は、このように高 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。我々は前年度までに、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) 生成の空間分布の免疫染色法による観察方法の開発を試みてきた。その過程で、核領域が特定できる培養細胞と DNA が一面に分布する DNA シート²⁾を照射材料として選定し、プロトコルの確立を行った。

これらの実験プロトコルの整備を踏まえて、今年度はトラック構造の可視化、DNA 二重鎖切断と塩基損傷の同時観察によるクラスター損傷の可視化、酸素の有無による発現の違いなど当初の目的についてのデータ取得を試みた。

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) 培養細胞における 8-OHdG の可視化

細胞核が比較的大きく観察に有利なヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞を用いた。今年度は、1) OGG1 (8-OHdG の修復酵素) の集積部位と γ -H2AX 集積部位の相関、2) 試料に対し水平照射によるトラックに沿った 8-OHdG、 γ -H2AX の観察を行った。細胞においては、従来の 8-OHdG 抗体は細胞内透過に問題があり、染色の再現性に乏しいため OGG1 を用いた。図 1 に Fe 線 (LET: 200keV/ μ m) による OGG1 と γ -H2AX 生成を示した。OGG1 は γ -H2AX と同様のフォーカスを形成したが、サイズはより微小であった。また、矢印に示すように、 γ -H2AX 集積部位には OGG1 も集積しているように見える。また、OGG1 のフォーカスは γ -H2AX に比べてより広範囲に分布していることもわかる。これらの結果より、DNA 二重鎖切断と塩基損傷が同時に生成していること、すなわちクラスター損傷の可能性が示唆された。また、ラジカルに

よる塩基酸化損傷は、高 LET 放射線においても有意に誘発されることがわかった。

図 2 には Ar 線 (LET : 200keV/μm) の水平照射によるトラック構造の可視化の例を示した。トラックに沿って γ-H2AX と OGG1 の生成が確認できた。Fe でも同様のトラックに沿った生成が観察された。サイズの違いなどは今後の課題である。

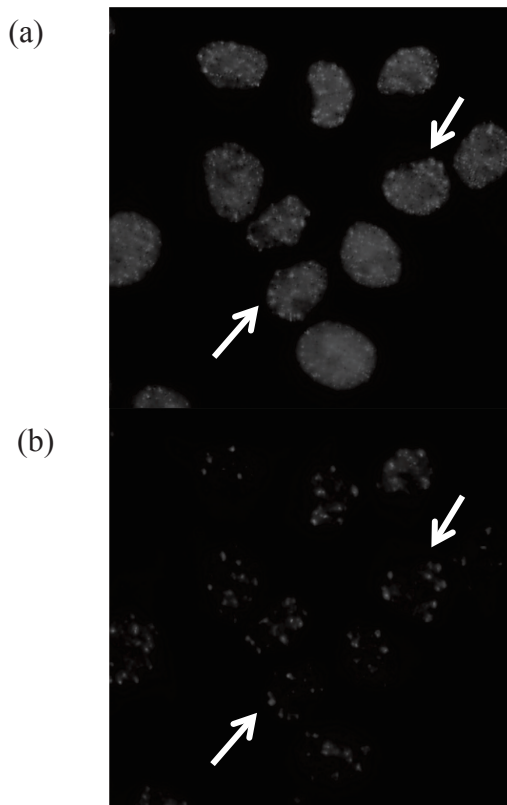


Fig.1. OGG1 and γ-H2AX induction in human HeLa cells by Fe ions with an LET of 200 keV/μm. (a) OGG1, (b) γ-H2AX. Irradiation dose: 3.7 Gy

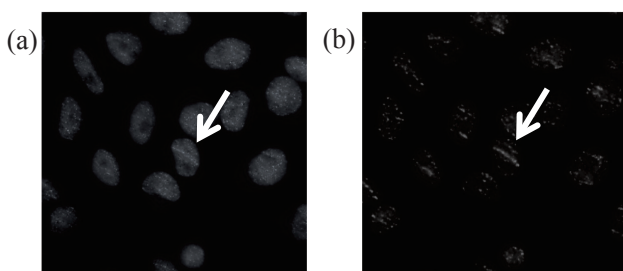


Fig. 2. OGG1 and γ-H2AX induction in human HeLa cells by Ar ions with an LET of 200 keV/μm irradiated horizontally. (a) OGG1, (b) γ-H2AX. Irradiation dose: 42 Gy

(2) DNA フィルムにおける 8-OHdG 可視化

昨年度は水不溶性の DNA フィルムの作製法を考案し、DAPI 染色による均一性の確認、8-OHdG 由来と思われるドット状の蛍光が線量依存的に

増大することを示した。今年度は、細胞と同様な水平照射を試み、トラックに沿った 8-OHdG 生成を検出した。図 3 に Ne 線 (LET : 200 keV/μm) の結果を示す。トラックに沿って 8-OHdG がドット状に生成され、またその生成は断続的であることがわかった。この特徴は、Ar 線 (LET : 90 keV/μm) でも観察された。今後は他の粒子種、LET での観察例を増やし、トラックに沿った酸化損傷生成の特徴を明らかにしたい。

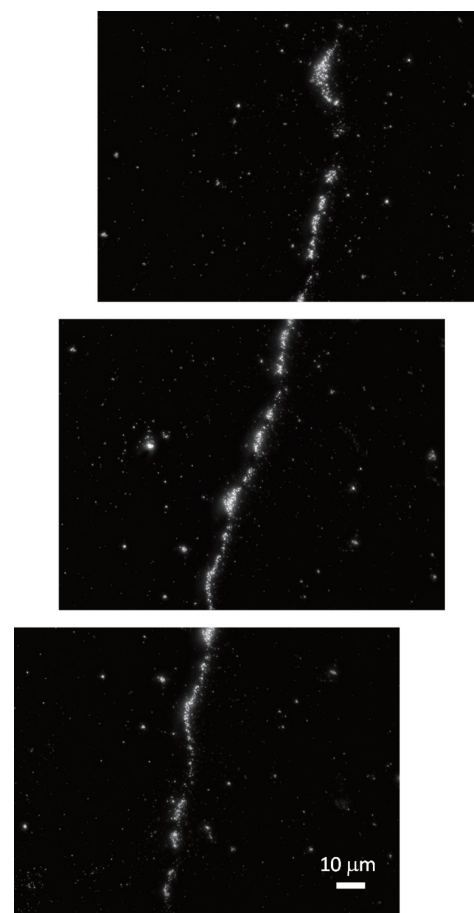


Fig. 3. 8-OHdG distribution along a radiation track in DNA film irradiated horizontally with Ne ions of 200 keV/μm.

謝辞：DNA フィルム作製において、DNA 試料をご提供いただいたマルハニチロ(株)中央研究所の御手洗誠先生、庵原啓司先生に、また作製法を教授いただいた岡畑恵雄教授に感謝申し上げます。

^a 東海大・工

^b 放医研・重粒子医科学センター

^c 東海大・医

^d 電中研・放射線安全

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 (14J452)

岡安隆一^a、Lee, Younghyun^a、李惠子^{b,c}、砂田成章^{a,d}、平川博一^a、正岡綾^a、藤森亮^a

R. Okayasu^a, Y. Lee^a, H. Li^{b,c}, S. Sunada^{a,d}, H. Hirakawa^a, A. Masaoka^a, A. Fujimori^a

Abstract

We have investigated the radiosensitizing effects of various Hsp90 inhibitors as a strategy to increase the efficacy of heavy ion radiotherapy. We found that PU-H71 has radiosensitizing effects in carbon and iron ion irradiated cancer cells, and a manuscript describing these results is under review. In this study, PU-H71 inhibited both HR and NHEJ DNA double strand break (DSB) repair pathways, and this drug induced distinct modes of cell death depending on p53 status in tumor cells irradiated with carbon ions. We also assessed the radiosensitizing effects of a novel hsp90 inhibitor which has selective binding affinity to Hsp90 α and Hsp90 β , and publication of these results is currently in preparation. We also investigated the radiosensitizing effect of genistein in carbon ion irradiated cancer cells. We observed that genistein increased cell death in X-irradiated cancer cells, but this is not the case for carbon irradiated cancer cells.

1. Purpose/Background

The purpose of this project is to understand the biological basis for heavy-ion radiotherapy in order to have assurance for the patient being treated and to attain further 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). 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 probably due to DSB repair inhibition. Our proposal is based on this finding and we have been performing studies in vitro and in vivo with a mouse xenograft model.

2. Brief highlights of the results obtained in the past years

Hirakawa et al. (2015) and our previous results indicated that the combination of Hsp90 inhibitor and heavy ions is effective to increase

radiation-induced tumor cell death. Inhibition of homologous recombination repair pathway (HRR) was suggested as one of the mechanisms on radiosensitization of hsp90 inhibitors (Fig 1).

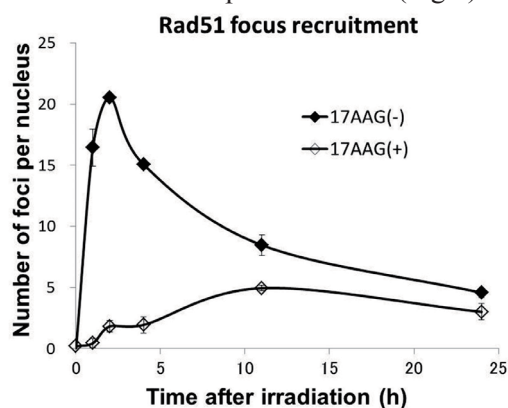


Fig 1. Formation of Rad51 foci, a key protein of HRR pathway, was decreased in carbon ion irradiated SQ5 cells with 17AAG treatment compared to without 17AAG treatment.

We are investigating the radiosensitizing effect of various hsp90 inhibitors to find most effective hsp90 inhibitors for heavy ion radiotherapy. We already obtained some useful results on effective hsp90 inhibitors and we also continue our efforts to find the mechanism(s) to explain their radiosensitization.

3. Studies for this year

We studied the radiosensitizing effects of Hsp90 inhibitors and genistein (a soy bean extract) in cancer cells as a strategy to enhance the efficacy of heavy ion radiotherapy.

Radiation sources X-rays, Carbon ions (290 MeV/n, 70 keV/ μ m or SOBP ~50 keV/ μ m) and iron ions (500 MeV/n, 200 keV/ μ m) were used.

4. Results and analysis of this year's study (Highlights only)

- 1) We tried to investigate the radiosensitizing effect of genistein, derived from soy bean in heavy ion irradiated cancer cells. Genistein enhanced X-ray induced cell death as previously shown, but we could not observe similar radiosensitizing

effect in heavy ion irradiated cancer cells as shown in Fig 2.

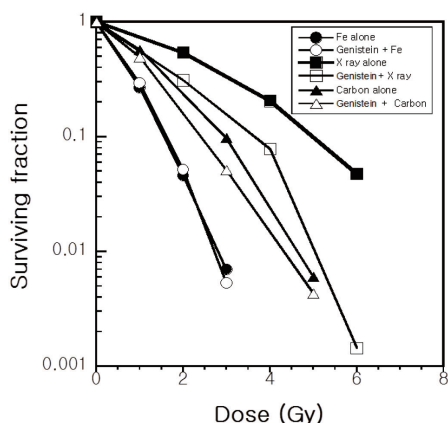


Fig. 2 SQ5 cells were pretreated with 10 μ M genistein or DMSO for 24 hrs, and irradiated with various doses of X rays, carbon ions (SOBP), and iron ions (200 keV/ μ m). Cell survival was assessed by colony formation assay.

2) PU-H71 was reported to induce radiosensitization to X rays (Segawa et al. *Int J Mol Med.* 2014). We also found that PU-H71 sensitizes SQ5 cells to carbon ion irradiation through Rad51 mediated HR repair inhibition in previous study. This year, we counted the number of gamma H2AX foci in other kinds of cancer cells (A549 and H1299 cells), and we assessed the impact of PU-H71 on NHEJ repair. The remaining number of gamma H2AX foci per cell is higher in PU-H71 treated cells than non-treated cells (Fig 3). We also observed that PU-H71 decreased the expression of phosphorylated DNA-PKcs, a key protein of NHEJ repair, in cancer cells (Fig 4). This result suggests PU-H71 radiosensitizes cancer cells through inhibition of both NHEJ and HR pathways of DSB repair.

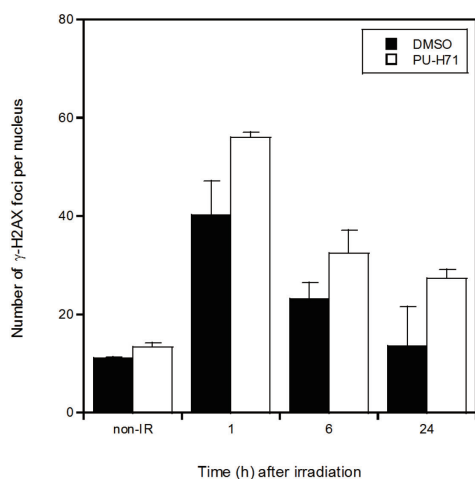


Fig. 3 H1299 cells were pretreated with 1 μ M PU-H71 or DMSO for 24hr, and irradiated with 2 Gy carbon ions.

The number of γ -H2AX foci was counted in >50 nuclei per each experiment. Data represent means \pm SEM.

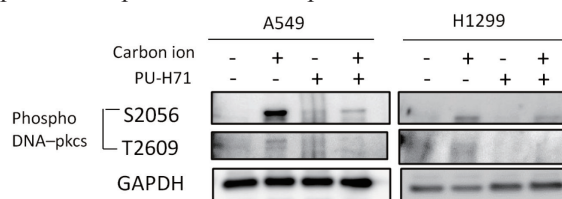


Fig. 4 A549 and H1299 cells were pretreated with 1 μ M PU-H71 or DMSO for 24hr, and irradiated with 2 Gy carbon ions (SOBP). We collected cells 2 hr after irradiation, and total proteins were immunoblotted with antibodies against phosphorylated DNA-PKcs and GAPDH.

3) We also assessed the radiosensitizing effects of novel Hsp90 inhibitor A. This drug A enhanced cell death induced by X rays, carbon ions, and iron ions in HeLa cells as shown in Figure 5, whereas Drug A didn't induce any radiosensitizing effects in normal cell lines. The study to investigate the detailed mechanisms of radiosensitization induced by drug A is ongoing.

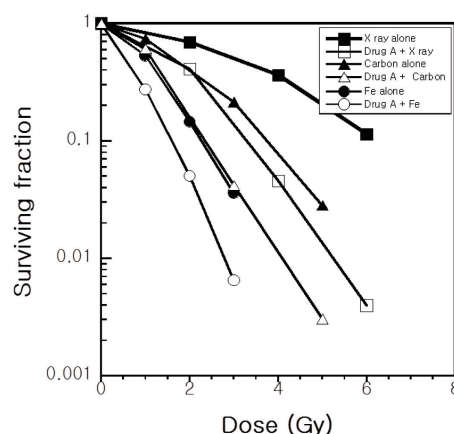


Fig. 5 HeLa cells were pretreated with Hsp90 inhibitor A or DMSO for 24 hrs, and irradiated with various doses of X rays, carbon ions (SOBP \sim 50 keV/ μ m), and iron ions (200 keV/ μ m). Cell survival was assessed by colony formation assay.

References:

- Segawa T, Fujii Y, Tanaka A, Bando S, Okayasu R, Ohnishi K, Kubota N. *Int J Mol Med.* 33:559-564, 2014.
- 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.
- Yu X, Wang H, Wang P, Chen BP, Wang Y. *J Cell Physiol.* 226(2):369-74, 2011.
- Hirakawa H, Fujisawa H, Masaoka A, Noguchi M, Hirayama R, Takahashi M, Fujimori A, Okayasu R. *Cancer Med.* 4:426-436, 2015.

- a. NIRS 放医研・放射線防護研究セ/重粒子医科学セ
- b. NIRS 放医研・分イメセンター
- c. Chiba Univ. 千葉大・医学薬学府
- d. Univ. of Tokyo 東京大・工

Study of HeLa cell death rate loaded with gold and platinum salts or nanos particles irradiated by fast atomic ions (13J462)

N. Usami^a, Y. Furusawa^b, K. Kobayashi^a, C. Le Sech^c

Abstract

Some years ago we have shown, for the first time, that the combination of the addition of heavy atoms like platinum, gold or gadolinium with irradiation by fast ions - C^{6+} or He^{2+} - augment the induction of damages in biomolecules, like DNA, or increase of the cell death rate [1, 2, 3]. The high-Z atoms considered are contained in molecules like gold or platinum salts or constituent of nanoparticles of platinum, gold or gadolinium (NP-Pt, NP-Au, NP-Gd) about 3 nm in size and containing 1000 atoms in the average.

The experiments performed at HIMAC in June 2015, have concerned the quantitative study of changes in the cell death induction of cancerous cervical cell lines HeLa, when the cells are loaded by high-Z atoms - salt or nano-particles. Further details will be available in a book chapter [4].

1 Purpose

The aim of the present work is to compare the cell death rate induction of the cancerous line – HeLa - loaded with molecules containing high-Z atoms like platinum in Pt salts, with the efficiency when nanos particles - PtNP - are present, **assuming the same atomic concentration in each experiment.**

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. Controls correspond to cells irradiated without any additional compound.

Cervical cancer cell line HeLa have been loaded by PtTC salt or PtNP nanos particles – about 1000 atoms 3 nm size - in different experiments. To do that, incubation in solutions containing these radiosensitizers **at the same atomic concentration** - $500 \mu\text{mol}^{-1}$ - has been made before irradiation during 6 hours. No toxicity at the cell level was observed in presence of PtTC or PtNP.

Irradiation at HIMAC. Irradiations of cells by C^{6+} ions with initial energies of 290 MeV/amu and LET set at 13 keV/ μm and 70 keV/ μm respectively were performed. 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.

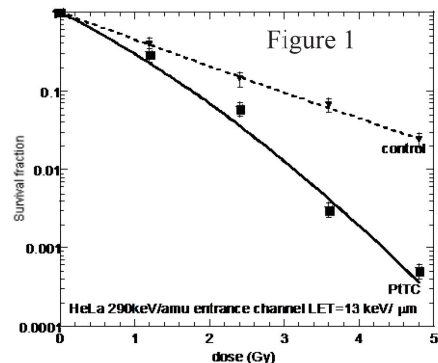
No significant toxicity at the cellular level with the present experimental conditions was observed.

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%

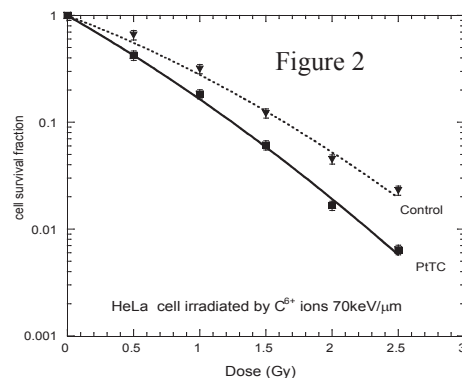
formalin and stained with 1 % methylene blue. The colonies were counted and the surviving fraction at the different doses was calculated.

3 Results



The figure 1 above, left, illustrates the enhancement of the cell death rate of HeLa in presence of platinum salt (PtTC) irradiated by carbon beam ions at 290 MeV/amu - LET = 13.6 keV/ μm -.

The figure 2, displays the amplification of the HeLa



cell death rate loaded with PtTC ($500 \mu\text{M}$) irradiated by carbon ions, shows the increase of cell death in similar experiments at Bragg peak (SOBP) LET $\sim 70 \text{ keV}/\mu\text{m}$. The survival fractions SF(2), at 2 Grays, for the two LET values can be easily determined :

$$SF(2\text{Gy}) = SF(\text{PtTC}, 2\text{Gy}, \text{LET}) / SF(\text{control}, 2\text{Gy}, \text{LET})$$

The data obtained from the figures give, for the respective two LET values :

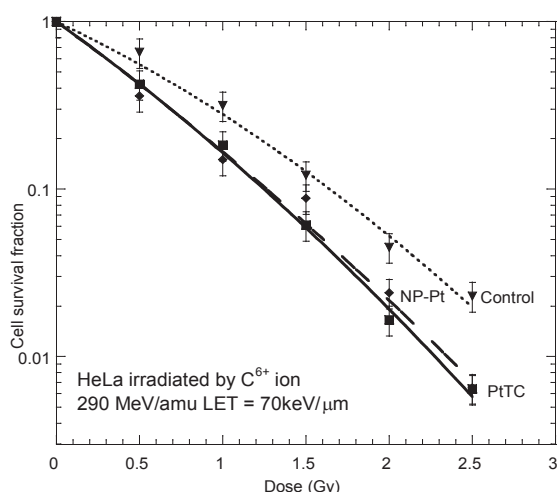
$$SF(2 \text{ Gy}, 13 \text{ keV}/\mu\text{m}) = 0.070/0.203 = 34 \text{ \%};$$

$$SF(2 \text{ Gy}, 70 \text{ keV}/\mu\text{m}) = 0.018/0.049 = 36 \text{ \%}$$

The survival fractions, at the two LET values, are similar within the experimental error. This result is in agreement with the conclusion made previously considering DNA plasmids irradiation made respectively at plateau and Bragg peak [5].

It is known that irradiation by high LET ions decreases the shoulder of the survival curves due to sublethal damages, and this allows to deliver the dose in short treatment. It can be observed that the addition of high-Z atoms decreases significantly the

Figure 3



shoulder. This is in favour to improve the short-course hypofractionated regimens used in hadrontherapy.

The figure 3 compares the death rates of HeLa cell when PtTC salt or nanos particles Pt-NP are added. The results show that quite similar rate of cell death is observed when the **same atomic concentration is considered in both experiments.**

In all experiments, a radiosensitization effect is observed when high-Z atoms are present. **The molecules containing heavy atoms - salt -, or nanos-particles, show almost the same efficiency for cell death induction when the atomic concentration is the same.** In all cases a selective uptake of the high-Z compound by the target tissues (tumour) must be achieved to augment selectively the cell death for a therapeutic purpose. More experiments are planned with different ions and NP in the near future.

4 Discussion

Proposed Interpretation. The increase in the cell death rate when heavy atoms are added is easily understood at the light of the precedent experiments made on the CHO cell line [6], 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, 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 HO° in its close vicinity. The enhanced oxydative stress has been proposed to explain the increase of the cell death rate when high-Z atoms are present [6].

5 Projects

Experiments have been proposed for 2016 aiming for the decrease of cell defenses by inhibition of the transcription factor NF-kappa-B by **corticoids**. Decreasing together the cell defenses,

and increasing the oxidative stress due to the ionising particles in presence of high-Z atoms, might result in synergic effect to improve the radiotherapy index in general.

The cell line that will be considered is HeLa.

6 Conclusion

The present study shows that the combination of salts containing different high-Z atoms, like platinum and gold, potentiate irradiation by carbon ions. Similar enhancement of the cell death rate can be obtained with combination of nanos particles made of high-Z atoms.

To go further an attractive way is to consider pharmacological inhibitors of NF- κ B activity or inhibition of 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 should induce a synergic effect and open a new approach to improve the therapeutic efficiency of radiation in cancers.

^aPhoton Factory KEK, ^bNIRS, ^cParis 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] Porcel Erika, Tillement Olivier, Lux François, Mowat Pierre, Usami Noriko, Kobayashi Katsumi, Furusawa Yoshiya, Le Sech Claude, Li Sha, Lacombe Sandrine. *Nanotechnology, Biology, and Medicine* (2014), doi: [10.1016/j.nano.2014.05.005](https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.005)
- [4] N. Usami, K. Kobayashi, Y. Furusawa, and C. Le Sech *Nanobiomaterials in Cancer Therapy* Edited by A Grumezescu, Elsevier in the press (2016)
- [5] Usami, N., Kobayashi, K., Hirayama, R., Furusawa, Y., Porcel, E., Lacombe, S., Le Sech, C., Comparison of DNA breaks at entrance channel and Bragg peak induced by fast C^{6+} ion. J. Radiat. Res, 51,21-26. (2010)
- [6] 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, Mammalian cells loaded with platinum-containing molecules are sensitized to fast atomic ions. IJRB 84 603-611(2008).

重粒子線の線質が及ぼす大気下ならびに低酸素環境下での生物効果 Influence of radiation quality on biological effect under oxic and hypoxic conditions (15J468)

平山亮一^a、小原麻希^a、鶴澤玲子^a、劉 翠華^b、松藤成弘^a
R. Hirayama^a, M. Obara^a, A. Uzawa^a, C. Liu^b, N. Matsufuji^a

Abstract

Chinese hamster ovary (CHO) cells were exposed to C-, Si-, Ar- and Fe-ions with linear energy transfer (LET) values ranging from 55-438 keV/μm under oxic and hypoxic conditions. The oxygen concentrations used were oxic (air) and hypoxic (95% N₂, 5% CO₂). The oxygen enhancement ratio (OER) values have been calculated from the measured clonogenic survival curves. We compared survival curves after Si- and C-ions at 55 keV/μm. Similarly, we checked it using Ar- and C-ions at 90 keV/μm and using Fe- and Ar-ions at 438 keV/μm. We could not see the large difference in survival curves by the radiation type at the same LET. In the case of the study using SOBP He-, C- and Ne-ion beams, we measured and calculated OER resulting from survival curves under oxic and hypoxic conditions. LET-OER spectrums might be showed dependency on radiation types in a low LET region.

1. 研究の目的とバックグラウンド

前課題 (12B468) では有・低酸素状態の哺乳動物培養細胞における重粒子線生物効果を放射線作用別 (直接作用と間接作用) に解析し、DNA 修復欠損細胞を用いて重粒子線の大きい RBE (生物学的効果比) や小さい OER (酸素増感比) のメカニズムを放射線化学ならびに生物学的に明らかにしてきた。生物効果は LET に依存して変化するが、同一 LET 値でも粒子種の違いにより生物効果が異なることも報告されている。そこで本課題は、前課題で使用した CHO 細胞を用いて、同一 LET における粒子種の違いを RBE や OER を指標に評価する。さらに、細胞致死における放射線作用の寄与を調べ、DNA 損傷修復欠損細胞を用いることで、粒子種の違いによる生物効果における重粒子線の物理・化学的因子と生物学的因子の関連性を明らかにしていく。

2. 昨年度までに得られている結果

前課題である 12B468 では細胞致死を指標とした RBE や OER の大小に、直接作用や間接作用と言った放射線作用や DNA 修復機構である非同相末端結合や相同組換えの関与が非常に重要であることを示した。粒子種の違いによる細胞致死への影響については、まだ未解明な部分が多いため、前課題で得られた mono ビームの入射位置 (レンジシフターを使っていない条件) での細胞生存率のデータをもとに、本課題では他の粒子種を使った同一 LET 値での細胞致死効果について調べることにした。

3. 今年度の研究内容

全体の研究計画は 3 年をかけて行う予定である。平成 27 年度は計画 1 年目にあたる。

実験①: RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

前課題で得られた CHO 細胞における細胞致死の線量-効果関係の使用粒子種 (mono ビーム) ならびに LET 値を表 1 にまとめた。計画 1 年目では、3 つの LET を得るためにレンジシフターを用いて粒子線の加速エネルギーを変えることで希望 LET を調整した。CHO 細胞の細胞生存率曲線を大気下ならびに低酸素下 (<0.24 mmHg, 0.034%以下) で求めた。

表 1 LET 値と粒子種

LET (keV/μm)	粒子種 (既存データ)	新規利用粒子種
55	Si	C
90	Ar	C
438	Fe	Ar

実験②: SOBP ビームにおける粒子種依存性

He、C ならびに Ne 線の SOBP ビームにおいて、3 つの粒子種の生物影響を調べる。SOBP ビームは LET 指定が難しいため、6cm-SOBP 内の複数箇所での細胞生存率曲線を作成する。その後、LET-OER 曲線を求め、粒子種間での相違を調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

実験①: RBE や OER を指標とした同一 LET 値での細胞致死効果における粒子種依存性

LET 値を 55, 90 ならびに 438 keV/μm にした場合での粒子種の違いによる細胞生存率の結果を図 1 にまとめた。LET 値にかかわらず、oxic 下での生存率曲線では粒子種の違いはほとんど見られなかった。hypoxic 下では、高線量域において粒子種により感受性の差があるように思われるが、今後実験回数を増やして統計的に有意な差があるのかを確認したい (LET 値が 55 keV/μm の細胞生存率曲線)。

実験②: SOBP ビームにおける粒子種依存性

He、C ならびに Ne 線の SOBP ビームでは、同一 LET にあわせて実験を行うことが困難なため、6cm-SOBP ビーム内の複数の位置で細胞生存率を作成し、10%生存率での OER を求め、LET 依存的な OER の変化を粒子種間で比較した。実験回数は少ないが、結果を図 2 にまとめた。He 線と C 線の粒子種間での連続的な OER の変化が見られなかったため、この粒子種間での細胞致死における粒子種依存

性が示唆された。今後は測定回数、測定位置を増やし、精度を高めると共に LET-RBE における粒子種依存性についても調べていく予定である。

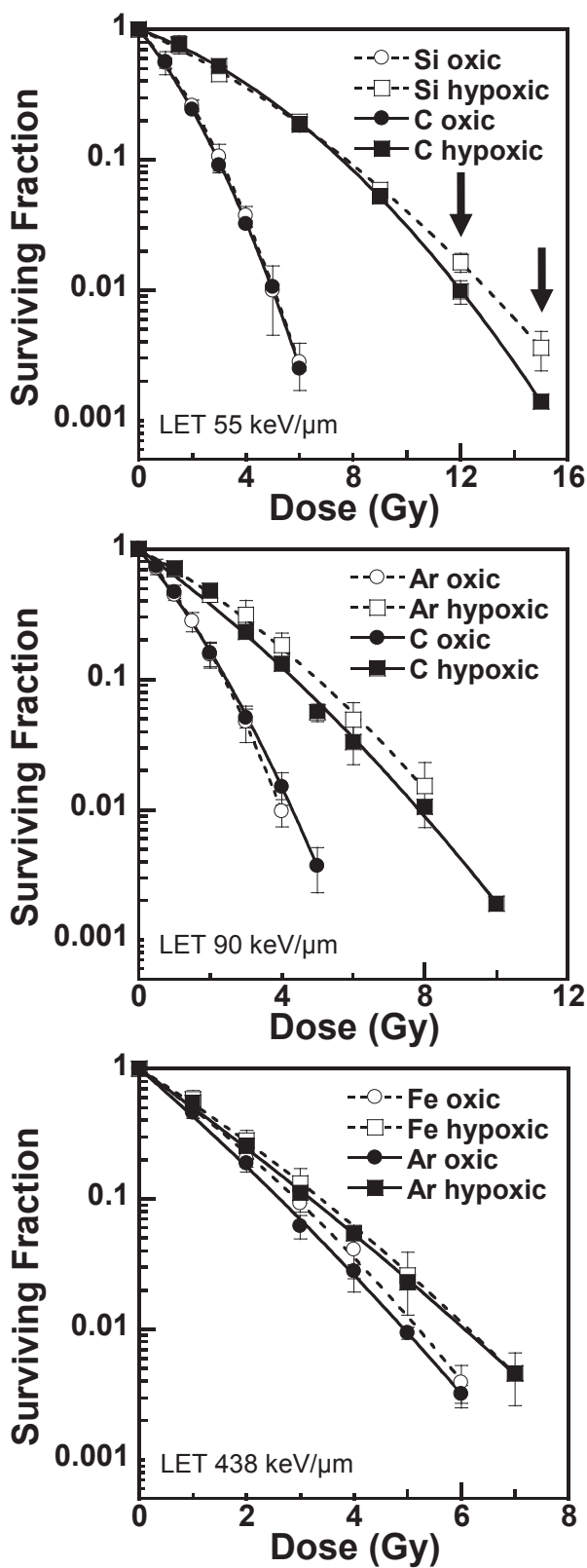


図 1. 同一 LET 値における粒子種依存性。黒塗りシンボルはレンジスフターを用いて加速エネルギーを減速させた粒子種。上図の↓については感受性の差が見られる可能性がある。Mean \pm s.d.

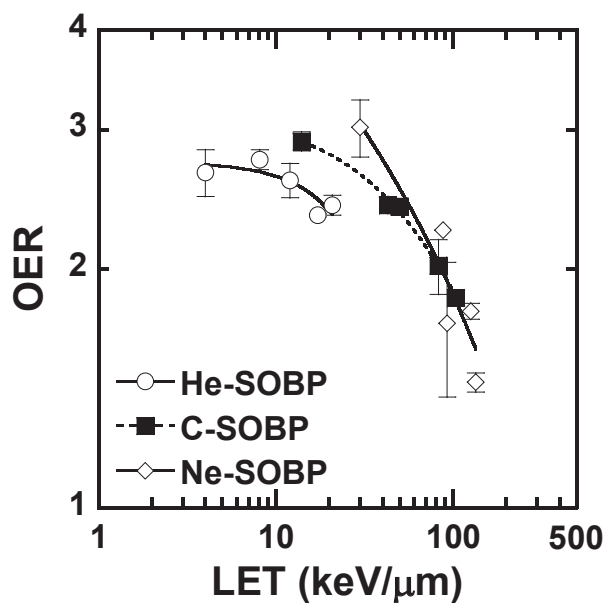


図 2. SOBPs による細胞生存率から求めた OER の LET 依存性。Mean \pm s.e.

a. 放医研・重粒子医科学センター (NIRS)

b. 放医研・放射線防護研究センター (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.

(15J472)

松尾陽一郎^a、泉佳伸^a、下川卓志^b、清水喜久雄^c

Y.Matuo^a、Y. Izumi^a、T.Shimokawa^b、K.Shimizu^c

Abstract

Our research group has been studying ion-beam induced mutation of the budding yeast, S288c (*RAD*⁺) 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 (¹²C⁵⁺; 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 (15J472), 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する医学応用や遺伝子資源の開発などの分野において、ガンマ線と比較して粒子線の有効性が明らかになっている。ガンマ線と比較して、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、構造的異性や空間分布を持つことが推測される¹⁾。

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について、線種の異なる放射線間で比較し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²⁾。

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 法を用い評価する手法を開発している。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³⁾。

3. 今年度の研究内容

実験1) 出芽酵母 S288c に対し放射線医学総合研究所 HIMAC で炭素粒子 (LET : 13、50 keV/ μ m) 及びネオン粒子線 (LET : 45 keV/ μ m) を照射した。また比較のために、千代田テクノ大洗研究所でガンマ線 (LET : 0.2 keV/ μ m) を照射した。炭素粒子線、ネオン粒子線及びガンマ線照射による突然変異率を評価するために、*URA3* 遺伝子による選択系を用いた。照射後、細胞を配置したメンブレンを 5-FOA (5-Fluoroorotic Acid) セレクションプレートに移した。30℃で3日間の培養後、独立して生残しているコロニーを計数した。

Fig.1 に突然変異頻度曲線を示す。ネオン粒子線と比較して炭素粒子線の方が、突然変異頻度が高いことが示された。これはネオン粒子線の方が炭素線やガンマ線と比較して致死効果が高く、結果として得られる突然変異体の数が低下する事が考えられるが、実験回数が少なく、今後再現性について検討する計画である。

実験2) ポリメラーゼ反応を利用した DNA 損傷の評価; 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(0.01ng/1 反応)とした。炭素粒子線 (LET : 50 keV/ μ m) 及びネオン粒子線 (LET : 45 keV/ μ m) を照射した DNA の損傷量を評価した。

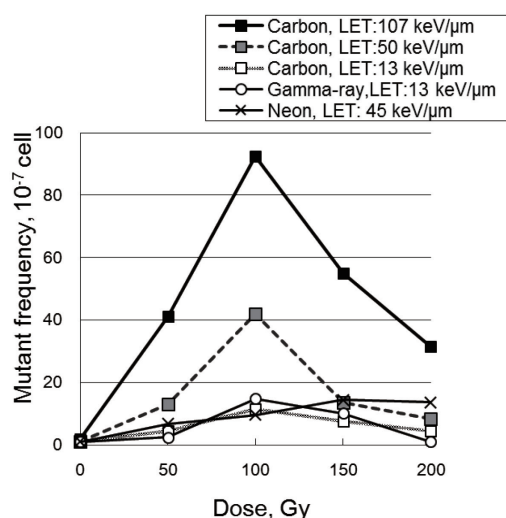


Fig.1 粒子線及びガンマ線照射による *URA3* 突然変異誘発率

また、参考のため、日本原子力研究開発機構 TIARA の加速器を用いて照射した炭素粒子線 (LET : 107 keV/ μ m) の結果と比較する。吸収線量は 0.01 Gy–1.0 Gy である。

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²⁾。

Fig.2 に炭素粒子線、ネオン粒子線及びガンマ線を照射した場合の鋳型 DNA の失活の割合を示す。ガンマ線照射と比較して炭素粒子線、ネオン粒子線照射の場合は直線の傾きが大きいことを示している。これはガンマ線照射と比較して炭素粒子線、ネオン粒子線照射では多くの 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。今後さらに詳細に LET を変化した条件下で DNA 鎖切断量の評価を行う予定である。

[1] J. A. Sikorsky, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 355, 431–437 (2007)

[2] Y. Matuo, et, Mutat. Res., 602, 7-13 (2006)

[3] K. Shimizu, et al: Radiat. Prot. Dosim. 146, 62-64 (2011)

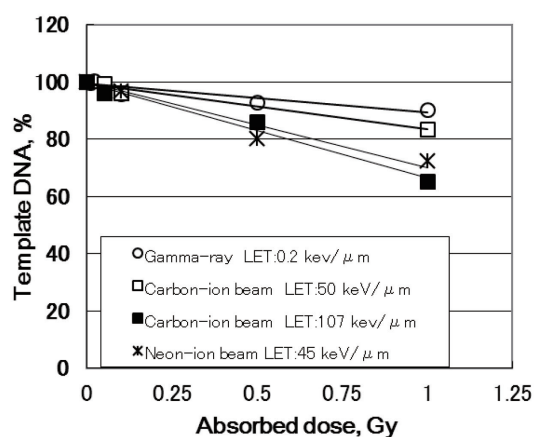


Fig.2 リアルタイムPCRによるDNA合成効率の評価(ガンマ線照射と粒子線照射の場合の比較)

- 福井大学附属国際原子力工学研究所
- 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
- 大阪大学 ラジオアイソトープ総合センター

重粒子線による DNA-タンパク質クロスリンク損傷の誘発と除去動態
Induction of DNA-Protein Cross-Links by Accelerated Heavy Ion Beams and Their Repair
(15J487)

井出 博^a, 中野敏彰^a, 久保山政弥^a, 瀬畑敬文^a, 平山亮一^b, 鵜澤玲子^b
H. Ide^a, T. Nakano^a, M. Kuboyama^b, T. Sebata^b, R. Hirayama^b, and A. Uzawa^b,

Abstract

The formation of DNA-protein cross-links (DPCs) by ionizing radiation is promoted in the absence of oxygen, whereas that of DNA double-strand breaks (DSBs) is retarded. Accordingly, the contribution of DPCs to the lethal events in irradiated cells may not be negligible for hypoxic cells, such as those present in tumors. Previously, we irradiated normoxic and hypoxic mouse tumors with X-rays and carbon (C)-ion beams and analyzed the induction of DPCs and their repair. The yield of DPCs was slightly but statistically significantly greater for C-ion beams than for X-rays. Both X-rays and C-ion beams generated two types of DPC that differed according to their rate of removal from the genome. In the present study, we analyzed DPCs in unirradiated mouse tumors and found that the genome of unirradiated mouse tumors contained endogenous DPCs. In addition, we irradiated hypoxic HeLa cells with X-rays and monitored the repair of DPCs. Consistent with the results obtained with mouse tumors, X-rays generated two types of DPC that differed according to their rate of removal from the genome in cultured HeLa cells.

1. 研究の目的とバックグラウンド

放射線は細胞に対し致死および突然変異誘発作用を示し、その作用効率は放射線の線質に依存し変化する。重粒子線は、高い生物学的効果比 (RBE) と低い酸素増感比 (OER) を示し、さらに、Bragg peak の位置を調節することにより腫瘍組織に対し収斂性の高いエネルギー賦与が可能である。腫瘍の放射線治療では、これらの長所を活

かし重粒子線の臨床応用が進んでいる。一般に、放射線の致死作用は、ゲノム DNA に生じた二本鎖切断 (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、特徴的な損傷として 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 に含まれるクロスリンクタンパク質は非常にかさ高い分子であり、その立体障害により複製・転写装置の進行あるいは修復タンパク質の DPC 部位への接近を阻害し、細胞に重篤な影響を与える。しかし、低酸素性細胞で生じる放射線誘発 DPC 損傷が DSB に加えどの程度細胞死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、重粒子線および X 線で移植腫瘍および培養細胞を照射し、DPC 誘発の LET 依存性、DPC と DSB の修復動態を調べ、腫瘍低酸素性細胞の致死に対する DPC の寄与を検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究は 1 年目であり、前課題研究 (12J487) では、マウス SCCVII 移植腫瘍を炭素イオン線照射 (SOBP) し、以下の結果を得た。

(1) 常酸素腫瘍に比べ低酸素腫瘍では DPC 生成量が 4.4 倍増加し、逆に DSB 生成量は 1/2.4 に減少する。この結果から、腫瘍酸素濃度が、DPC と DSB 生成に影響を与えることが確認された。

(2) 常酸・低酸素腫瘍ともに、DPC 誘発効率は、X 線に比べ炭素イオン線の方が高い (1.3~1.5 倍)。この結果から、DPC 形成に

LET 依存性があることが示唆された。

(3)放射線誘発 DPC はゲノムから除去されにくく、照射後 18 時間でも 60%が残留する。一方、同条件下で DSB は、ほとんど修復される。この結果から、放射線が誘発する DPC と DSB は、修復速度が異なることが示された。

3. 今年度の研究内容

これまでの研究で、未照射の腫瘍においても DPC に由来すると考えられる蛍光シグナルが得られた。このシグナルが、内在性の DPC に由来するのか検討した。この目的で、未照射および X 線 (60 Gy) 照射した SCCVII 移植腫瘍から DNA を精製し、一部を proteinase K (ProK) 処理してから蛍光標識と蛍光測定を行った。

また、腫瘍における放射線誘発 DPC は修復されにくいことが明らかとなったことから、その一般性を検討するために、培養細胞における放射線誘発 DPC の修復速度を調べた。この目的で、HeLa 細胞を低酸素条件下で X 線 (40 Gy) 照射した後、常酸素状態に戻し、ゲノム DPC の経時的な変化を蛍光標識により調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

未照射腫瘍における DPC の存在を検討する目的で、腫瘍から精製した DNA をそのまま蛍光標識した場合、および ProK 処理してから蛍光標識した場合の蛍光測定結果を図 1 A に示す。常酸素・低酸素腫瘍いずれでも、ProK 処理により蛍光強度が減少し、その割合 (100×ProK 処理/ProK 未処理) は、常酸素・低酸素腫瘍ともに 44%であった。この結果から、未照射腫瘍のゲノムにも内在性 (自然誘発) DPC が存在することが示された。内在性 DPC に含まれるクロスリンクタンパク質の同定やその生成機構解明は、今後の課題である。ProK 処理により除去されなかったシグナルは、蛍光標識剤と DNA の非特異的な反応に由来し、両者は ProK 抵抗性の結合 (=ペプチド結合以外) を介して結合していると考えた。今後の DPC 定量では、この非特異的シグナルを補正すること

とした。X 線照射腫瘍について、ProK 処理の影響を調べた結果を図 1 B に示す。この場合は、ProK 処理により、蛍光強度が顕著に減少した。この結果から、観察された蛍光がクロスリンクタンパク質に付随していることが確認された。非特異的シグナルは、未照射腫瘍 (図 1 A) と同レベルであった。

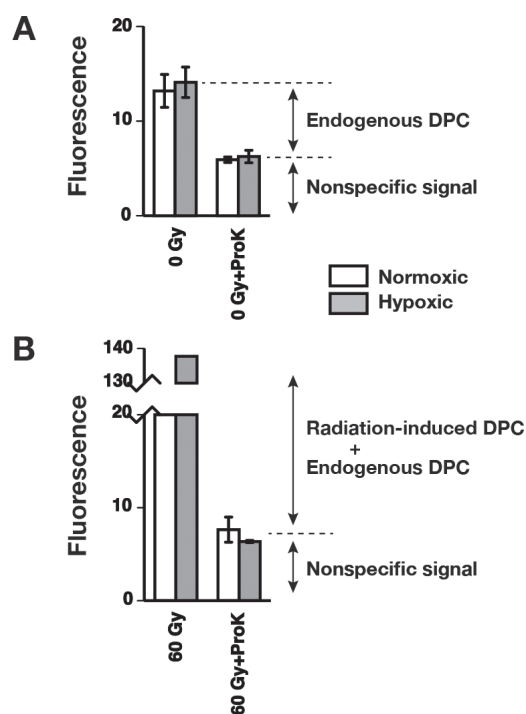


図 1 ProK 処理した腫瘍 DNA の蛍光強度, (A) 未照射腫瘍, (B) X 線照射腫瘍

X 線照射した HeLa 細胞におけるゲノム DPC の経時的な変化を調べた。DPC は時間とともに二相的に減少した。DPC の時間依存的な減少は、二重指数関数モデルでよく近似され、そのパラメータ解析から、速やかに除去される DPC (半減期 0.66 h) の割合が 36%, ゆっくり除去される DPC (半減期 57 h) の割合が 64%と推定された。この結果は、これまでに腫瘍で得られた結果とよく一致した。

^a 広島大学大学院理学研究科

^b 放医研重粒子医科学センター

重粒子線誘発クラスターDNA 損傷の特異性とその生物学的プロセスの解析
Analysis for Character of Clustered DNA Damage and its Biological Process
Produced by Heavy Ion Beams
(15J488)

寺東宏明^a, 平山亮一^b
H. Terato^a and R. Hirayama^b

Abstract

Clustered DNA damage induced by ionizing radiation has a complex structure involved in a specific radiation consequence. Since the specificity is thought to escalate with heavy ion beam, we aim to elucidate the character of clustered DNA damage induced by such radiation. Here, we first analyze the yields of clustered DNA damage consisting of base lesions (clustered base damage: CBD) in cultured cells irradiated with various heavy ion beams. Chinese hamster ovary (CHO) cells were irradiated by carbon, silicon, argon, and iron ion beams with LETs of 13, 55, 90 and 200 keV μm^{-1} , respectively, and then subjected by agarose gel electrophoresis. The CBD yields from the electrophoresis decreased with increasing LET of the radiations. We also investigate post-irradiation process of CBD. The cell lacking nucleotide excision repair decreases the viability for the wild type after irradiation. On the other hand, the cells lacking base excision repair shows different effect according to its respective steps.

1. Objective and background

Heavy ion beams show more severe biological consequence than gamma-rays, and this result is thought to be from the LET (and its sick track structure). Because DNA is the primary target for radiation effect, we here analyze the yields of clustered DNA damage and its repair process after cell irradiation with heavy ion beams. For the repair process, we investigated here the effect of base excision repair (BER) and nucleotide excision repair

(NER). BER is a responsible pathway for base damage as well known. Therefore it is also thought to work for CBD. BER is a multi-step repair pathway as well as other pathways. We investigate the DNA glycosylase and ligase steps in this study. NER is a major DNA repair pathway for DNA adducts induced by ultraviolet light, some chemicals and ionizing radiation. Thus NER shows wide substrate specificity. Additionally, a recent report indicates that NER is involved in CBD repair (PLOS One 10: e0142218, 2015). Therefore, we here verify NER ability for CBD repair with different procedure.

2. Result in the previous years

We estimated clustered DNA damage yield in CHO-AA8 cell irradiated with heavy ion beams including carbon, silicon, argon, and iron ion beams. The LETs were 13, 55, 90 and 200 keV μm^{-1} , respectively. The clustered DNA damage decreased in elevation of LETs of the heavy ion beams. (*J Radiat Res* 56: 446-455, 2015). On the other hand, the surviving fractions of the irradiated cells were commonly shown curves of radio-biological effectiveness along the LET-elevation. These results suggest that the quantity of clustered DNA damage is not enough to decide the radio-biological effect.

Then, we evaluated the surviving abilities of DNA repair deficient mutants lacking BER components for involvement of CBD process in the effect. CHO-EM9 cell lacking effective LIGIII activity showed more sensitive for carbon ion beam irradiation, whereas mouse embryonic fibroblast (Mef) lacking

NTH1/OGG1 gained radio-resistance (ibid).

Next, we investigated post-irradiation CBD repair process in the irradiated cells to ensure the repair process involvement in the heavy ion beam effect. The wild type CHO-AA8 showed no accumulation of DSB in 3 h post-irradiations of both gamma-rays and carbon ion beams. On the other hand, EM9 lacking XRCC1 showed apparent DSB accumulation for carbon ion beams but not gamma-rays. Thus, CBD seems to be processed by corresponding DNA glycosylase(s) resulting in DSB addition as the repair intermediate. No ligation activity from XRCC1 defection leaves the additional DSB and leads to the cell sensitivity increment. The DNA glycosylase step showed different effect for CBD repair process. Mef lacking NTH1/OGG1 had no DSB accumulation after irradiation like the wild type. DNA glycosylase deficiency cannot convert CBD to DSB. Therefore, we conclude that CBD is converted to more malignant DSB by BER post-irradiation. This process adds further biological consequence in heavy ion beam irradiation in part.

3. Experimental in this year

In this year, we mainly investigated the repair ability of NER for CBD. The NER mutant series of CHO used in this study are UV5 and UV41 as two different ones. The wild type is AA8 like our other study. These cells were irradiated by carbon, silicon, and iron ion beams (LETs: 13, 55, and 200 keV μm^{-1} , respectively). The irradiated cells were recovered by trypsinization and seeded to dishes for colony formation. After ~10 days, the colonies were fixed by ethanol and stained by methylene blue. The colony counting data was used for calculation of survival fraction. We also prepared the irradiated cell samples for DNA damage analysis with SFGE.

The machine times in this fiscal year are below:

C290MONOΦ10: 9/15/15, 10/12/15

Si490MONOΦ10: 6/18/15

Fe500MONOΦ10: 8/5/15, 1/19/16

4. Result in this year

The mutant cell line lacking NER activity became more sensitive to various radiations than the wild type (Fig. 1). These sensitivities seem to be increase with the LET increments (data not shown). Although DNA damage analysis is in progress, those results suggest that NER is involved in the process (repair) of CBD induced by ionizing radiation including heavy ion beams. The two mutants showed no different sensitivity (data not shown). The result leads us the further biochemical experiment with the purified NER proteins and oligonucleotide substrate including CBD.

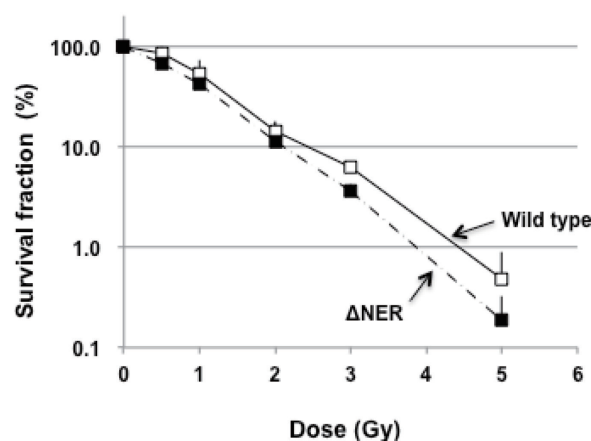


Fig. 1. The survival curves of the wild type and NER mutant strains for carbon ion beams. Closed and open squares represent the wild type and the mutant, respectively.

^aAnalytical Research Center for Experimental Sciences, Saga University, ^bResearch Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences

重粒子線に誘発される DNA 損傷応答の分子細胞生物学的解析

DNA damage responses induced by heavy ion beams in human cells
(14J494)

矢島 浩彦^a、劉 翠華^a、小原 麻希^a、中島 菜花子^a、河合 秀彦^b、安井 明^c

H. Yajima^a, C. Liu^a, M. Obara^a, N. Nakajima^a, H. Kawai^b, A. Yasui^c

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 beams produce complex DSBs because of its high LET, and that the efficiency of NHEJ is diminished for repair of this kind of DSB. Our results of the previous project at HIMAC indicate that complex DSBs efficiently activate the DNA end resection. The purpose of our current study is to reveal DNA damage responses in human cells exposed to heavy ion beams, from molecular mechanisms of DNA repair to the signaling leading to cell survival, arrest or death. This year, we have tried to identify CtIP-interacting proteins, to clarify the repair mechanism of complex DSBs by detection of rejoined break sites in the genome, and to characterize the cellular responses following heavy ion-exposure.

1. 研究の目的とバックグラウンド

X 線に比べると、重粒子線によって生じた DNA 二本鎖切断 (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)、このよう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、HIMAC 共同利用の前課題においては初期応答を中心として解析を進めた。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) と相同組換え (HR) によるものである。HR の初期過程は DNA 末端 resection として知られており、これは一方の DNA 鎖を削り込むことで残る一本鎖 DNA (ssDNA) を露出させる過程である。低 LET 線照射で生じる DSB の大部分は NHEJ によって修復されるが、重粒子線が誘発する complex DSB に対しては NHEJ の効率が低下している事が知られていた。前課題では初期応答に関して以下の事を明らかにした。

(a) 1~30 Gy の範囲で、同線量では X 線よりはるかに強い resection 反応が観察される。(b) 鉄線 (200 keV/μm, 2 Gy) あるいは炭素線 (70 keV/μm, 0.5 Gy) の水平照射によって検証すると、イオン粒子飛跡上に生じた DSB の 80% 以上は resection を受けている。(c) 鉄線と炭素線の 2 Gy 照射に対して G1 期ヒト細胞のおよそ 30 % が resection のシグナルを示し、マイクロホモロジーを利用した末端結合等による修復へ進むことを示唆する (参考文献 1)。高 LET 線に対する G1 期細胞の resection 活性に関しては、その後、他のグループによっても相次いで報告された (*J. Cell Biol.* (2014) Barton *et. al.*; *Cell Cycle* (2015) Averbek *et. al.*)。

本課題の目的は、重粒子線による DNA 損傷に特異的な応答を明らかにすることである。重粒子線によって生じる DNA 損傷に特に重要な修復機構の解明と、損傷応答からエンドポイントまで繋がるシグナルの特質を明らかにしたい。こうした分子レベルでの解析を着実に進める事は、医療の個別化のためのマーカーの探索や有効な併用療法の開発を含む重粒子線治療の高度化、さらに宇宙放射線防護のための基礎研究として重要である。

2. 昨年度までの研究結果

昨年度は、resection の中心因子、CtIP の興味深い性質を解析した。CtIP は resection の開始時点で機能する事が知られている。しかし、CtIP のフォーカス形成は resection が始動した後に進行し長時間に渡って維持される事、照射直後には高度にリン酸化されるのに対し照射後 4~8 時間では特有な低レベルリン酸化を受けている事、重粒子線照射により CtIP の分解が促進されておりフォーカス上で CtIP タンパク質がターンオーバーしている事、などを明らかにした (参考文献 2)。この結果は、CtIP が resection の始動後の過程でも何らかの機能を持っている事を示唆する。また、resection によって露出する ssDNA は ATR キナーゼを活性化することから、重粒子線照射

された細胞では ATR に支配されるシグナル経路がX線照射の場合よりも重要である事が推定される。共同研究者の Xue 博士（蘇州大学、中国）の研究により、重粒子線照射後のヒト細胞では、0.2 Gy 程度の低線量でも ATM 非依存的に ATR 経路依存的な G2/M チェックポイントが活性化している事が明らかになった（参考文献3）。これらの内容を中心として、内外の研究状況を参考文献4で論じた。

3. 今年度の実験内容

鉄線 (200 keV/μm) と炭素線 (70 keV/μm) でヒト正常線維芽細胞、ヒト乳がん由来 MCF7 細胞などを照射した。一定時間後に回収し、細胞抽出液をウェスタン・ブロットによって解析した。また、カバーガラス上に増殖させた細胞を照射し、蛍光抗体法によって損傷応答を観察した。HPRT 遺伝子変異体を分離するため照射細胞を 6-チオグアニン含有培地で選択し、耐性クローンを分離した。

4. 今年度の研究結果

細胞周期を問わず complex DSB の resection 反応には CtIP が必要とされており、中心的な役割を果たす。CtIP の関与する過程を明らかにするために、東北大加齢研の安井教授との共同研究により、CtIP 断片と相互作用するタンパク質の探索(プロテオミクス)を行った。多くの候補タンパク質が同定され、検討を進めている。特有なリン酸化状態での CtIP 機能を明らかにするため、照射後 30 分と 4 時間後の細胞内での相互作用タンパク質の探索も進めている。

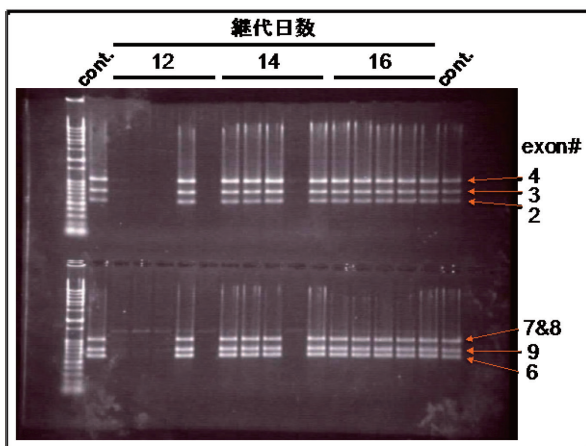


図1. HPRT 遺伝子変異株のエクソン PCR による欠失の検出。

また、complex DSB の修復経路を推定する目的で、ゲノム中の修復の痕跡を特定する事を試みた。正常線維芽細胞に 2 Gy の炭素線 (10%サバイバル) を照射して HPRT 遺伝子変異体を分離し、各エクソンの PCR によりゲノム欠失を調べたところ、調べた全てのエクソンを保持している株と、全てを失った株のみであった (図1)。DSB 修復の結果として遺伝子内の一部のみに欠失領域を持つ変異株が得られる頻度は高くはないことが示唆され、修復の痕跡を解析するためには多数の変異株を分離する必要があると考えられる。

さらに、DNA 損傷の質の違いによるシグナル経路の違いを検証するために、MCF7 細胞においてX線と炭素線によって誘導される細胞老化の頻度を比較したところ、炭素線照射によってX線よりも高頻度で老化細胞が誘導された (図2)。ATR 活性との関連の検証を進めている。

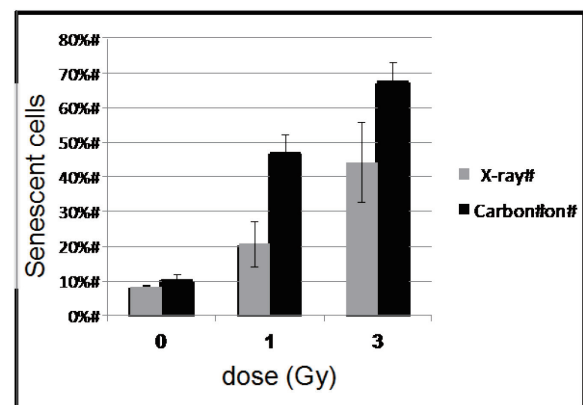


図2. 損傷の質の違いが細胞応答の違いをもたらす。

参考文献

- (1) *DNA repair*. (2013) 12: 936-946.
- (2) *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. (2015) 771:36-44
- (3) *DNA repair*. (2015) 25:72-83
- (4) *International Journal of Particle Therapy*. (2016) 2:439-446

- a. 放医研 (NIRS)
- b. 広島大 原医研 (RIRBM, Hiroshima Univ.)
- c. 東北大 加齢研 (IDAC, Tohoku Univ.)

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

(15J499)

松尾陽一郎^a、平山誠^a、泉佳伸^a、安田仲宏^a、清水喜久雄^b、下川卓志^c

Y. Matuo^a, M. Hirayama^a, Y. Izumi^a, N. Yasuda^a, K. Shimizu^b and T. Simokawa^c

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. In this study, we exposed a oligonucleotide with helium ion beam and gamma rays of dose from 0 Gy to 1 Gy. This study shows the radiation damage on the oligonucleotide can be directly detected with fluorescence spectrophotometer, but the fluorescence intensity nearly saturated when we applied

more than 50 mGy. Since the fluorescents molecule may disintegrate by radiation, we also studied the radiolysis of the fluorescence molecules by helium ion beam and gamma rays.

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。本研究は放射線による被ばく影響の解明や生体影響研究の基礎ツールの開発を目的としている。図1に本手法の原理を示す。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: Carboxy-tetramethylrhodamine)等で修飾した一本鎖の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则认为される。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。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。

2. 前年度までに得られた結果

平成27年度は15J499課題の1年目として、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。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た。1分子の全長は約10nmである。サンプルはTris-EDTA緩衝液(pH 8.0)に溶解し、濃度は100 μ Mである。HIMACにおいてヘリウム粒子線(150MeV, LET: 2.2 keV/ μ m)をバイナリーフィルター無しの条件で照射した。また、大阪大学産業科学研究所のコバルト60照射施設の⁶⁰Co線源によりガンマ線(LET: 0.2 keV/ μ m)を照射した(吸収線量は10mGy - 1000mGyである)。

ヘリウム粒子線およびガンマ線を照射した場合、吸収線量の増加に伴って6-FAMの蛍光強度が上昇していることが示された。これは蛍光修飾オリゴヌクレオチドの切断により、エンチング効果が抑制され、蛍光物質6-FAMの蛍光ピークが上昇することを意味するものである。また、線種によらず50mGy以上で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蛍光物質6-FAMの放射線分解などの理由が考えられる。

3. 今年度の研究内容と結果

ヘリウム粒子線およびガンマ線照射によって蛍光物質6-FAMが放射線分解を起こす可能性について検討した。蛍光物質6-FAMをTris-EDTA緩衝液に溶解した。濃度は100nMである。HIMACにおいて、ヘリウム粒子線

(150MeV, LET: 2.2 keV/ μ m)をバイナリーフィルター無しの条件で照射した。比較のためにガンマ線(LET: 0.2 keV/ μ m)を照射した。吸収線量は10mGy - 10Gyである。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-2700、日立ハイテク)により計測した。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。

図2に、蛍光物質6-FAM溶液にヘリウム粒子線およびガンマ線を照射した場合の6-FAMの蛍光強度変化を示す。ヘリウム線およびガンマ線の吸収線量の増加に伴い、6-FAMの蛍光(516nm)が低下することが示された。これは蛍光物質6-FAMが放射線分解を起こし、励起光を受けても蛍光を発せなくなったことを意味している。今後、クエンチング物質のTAMRAの放射線分解の可能性を検討し、吸収線量50mGy以上では蛍光強度が一定となる原因を明らかにする計画である。さらに次年度以降、一本鎖・二本鎖の蛍光修飾ヌクレオチドを用い、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。

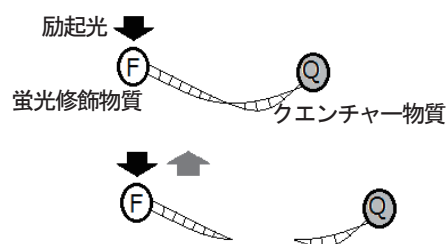


図1 蛍光修飾オリゴヌクレオチドの概念図。
(上) クエンチャー物質の抑制が効いた状態、(下) 切断が生じ、クエンチャー物質による抑制が抑えられ蛍光が観測できる状態。

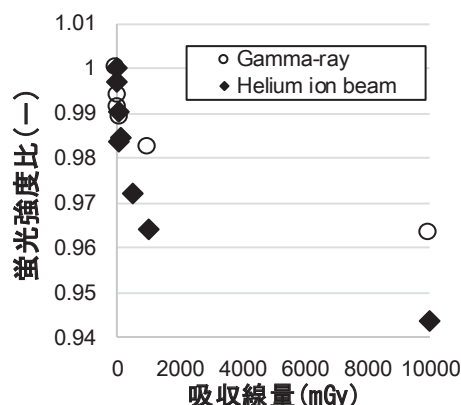


図2 蛍光物質6-FAM溶液にヘリウム粒子線およびガンマ線を照射した場合の6-FAMの蛍光強度変化。

- a. 福井大学附属国際原子力工学研究所
- b. 大阪大学 ラジオアイソトープ総合センター
- c. 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究

Optimization for ion beam breeding

(15J501)

下川卓志^a、廣瀬由紀夫^b、山村京子^c、岩田修^d、上田仁悦^e、櫻井健二^f

T. Shimokawa^a, Y. Hirose^b, K. Yamamura^c, O. Iwata^d, J. Ueta^e and K. Sakurai^f

Abstract

Since radiation has potential to induce mutation, it is a useful method for radiation breeding, which has resulted in the successful establishment of valuable breeds from different organisms and species. Particle beam is expected to become an effective tool for the breeding, because it has unique biological characters such as induction of mutations with high frequencies. However, there are many issues to be solved.

The principle aim of this project was to develop ion beam breeding. We organized a collaborative system with breeding researchers to share the basic results of radiation effect. This year, five collaborative groups have joined and together we have irradiated 22 samples including seeds and seedlings.

を持ちながらも、育種研究において粒子線を含む放射線利用は主流とはいえない状態にある。

現在、HIMAC を含む放医研施設での育種研究での利用申請は年々増加傾向にある。これまでの HIMAC 共同研究でも、粒子線が育種目的の利用において効果的であることが示されている¹⁾。しかし照射後、その結果が得られるまでに数年かかる育種研究では、他の研究とは異なる実施上の問題が存在する。加えて、育種系実験で得られる多種多様な生物への照射影響データの共有化も研究推進には必要であり、そのための標準実験系の構築も必要である。

そこで、これらの問題について検討を進めつつ、育種目的でのHIMAC利用を効率的に推進する目的で、本課題を実施した。

1. 研究目的とバックグラウンド

γ 線やUVなどを用いた従来の突然変異育種技法に比べ、粒子線を用いた育種は、その変異発生頻度の高さならびに誘導される変異の種類の多さが際立っており、有用な手技として認識されている。理研や原研では、すでに粒子線を利用した新品種を樹立し、市場に出すことに成功しているが、その数は限定的である。さらに、 γ 線育種品種を含めて、そのような品種が放射線を用いて樹立されたことは一般的にはあまり知られていない。このように大きな利点

2. 昨年度までに得られている結果

初年度のため該当なし

3. 今年度の研究内容

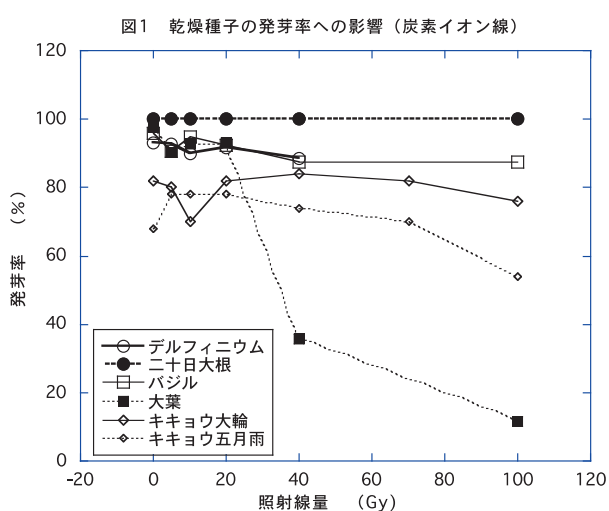
前期2回(Ar, C)、後期5回(Ar x2, Ne, C x2)の利用時間の配分を受けた。ただし1月以降の照射分(Ar, Ne, C)については、解析中である。

5名の課題分担者(共著者)より送られてきた22種類のサンプル(種子7種、休眠枝9種、苗1種、培養物1種、藍藻類4種)に対し、BF=0で1-300Gyを照射し、返送後、各分担先でその影響を発芽率などとして測定した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

初回実験では主に乾燥種子を用いて、炭素イオン線 5-100Gy 照射し、その発芽率の検討を行った。しかし、発芽率では非照射サンプルとの差が認められなかったことから、最大照射線量を 300Gy まで増やした。

発芽率による効果の違いについての成果の一部を図 1 に示す。植物の種類によって、放射線感受性が大きく異なることが示されている。



本年度の実験において、愛媛農水研の廣瀬らにより、デルフィニウムの種子を用いて線質(C, Ar)と照射条件（乾燥/発芽処理）の影響について比較検討を進めた。さらに磐田南高の山村らにより保管期間による影響も検証した。

本年度は変異体取得を目的とした大規模照射・栽培は行わなかったが、キキョウ及び大葉において変異体の報告があった(図 2, 3)。しかし、現時点の実験は変異体獲得のための至適線量を定めるためのスクリーニングが主目的の小規模実験のため、重粒子線照射による変異の増加を結論するには照射した個体数が不十分であった。

実施体制として、サンプルの受け取り、送付、実施記録の管理などのシステム化を進め、データ報告の形式を統一し、データベース化に向け

た枠組みを構築した。今年度の試験運用により、研究組織の背景による違いなどが明らかになり、その対応など、実施上の問題点の改善をすすめることができた。

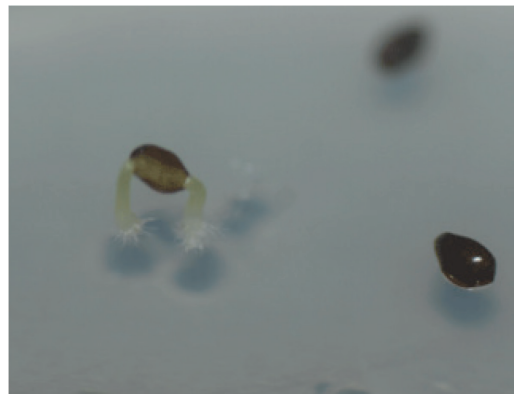


図 2 キキョウの変異体

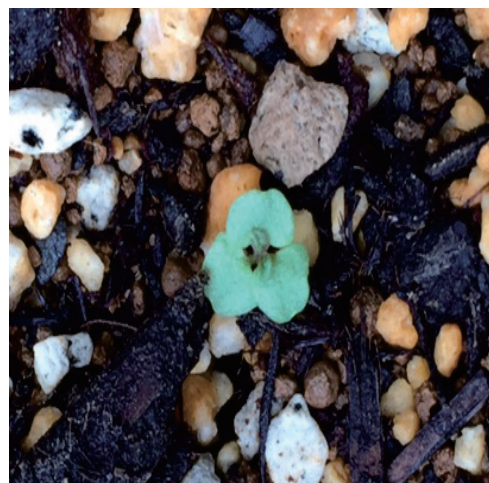


図 3 大葉の変異体

1) 岡村、HIMAC を利用した育種研究。HIMAC20 年の歩み, P51-56, 2015

-
- a. 放医研・重粒子セ
 - b. 愛媛県農林水産研究所・農業研究部・作物育種室
 - c. 静岡県立磐田南高等学校・生物部
 - d. 株式会社ユーグレナ・研究開発部
 - e. 秋田県果樹試験場・品種開発部
 - f. 秋田県立大学・生物資源科学部・生物生産科学科

物理 · 工学班

Physics and Engineering

General Study on Heavy Charged Particle Irradiation System for HIMAC Clinical Trial
(13H005)

松藤成弘、新井千夏ⁱ、岩田宗磨ⁱⁱ、稲庭拓、兼松伸幸、古場裕介、小林寛幸ⁱⁱⁱ、坂間誠、原洋介、Natalie Fournier-Bidoz、福田茂一、古川卓司、水野秀之、米内俊祐

N. Matsufuji, C. Araiⁱ, S. Iwataⁱⁱ, T. Inaniwa, N. Kanematsu, Y. Koba, H. Kobayashiⁱⁱⁱ, M. Sakama, Y. Hara, N. Fournier-Bidoz, S. Fukuda, T. Furukawa, H. Mizuno, S. Yonai

H005 is aimed at conducting experimental studies on therapeutic beam 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、主なものを抜粋して報告する。

2. 前年度の主な結果

- ・照射野効果の定式化
- ・新治療棟のエネルギースキニング整備
- ・シンチレーティング Glass GEM の開発
- ・水等価型多層電離箱の開発・較正 など

3. 今年度の研究内容と成果

【回転ガントリー照射野整備】

新治療棟 G 室として平成 28 年度中の共用開始を予定している超伝導回転ガントリーについて、照射野形成予備試験を実施した。治療に用いるエネルギー・角度別にビーム光学系を調整するとコミッショ

ニングに膨大な時間を要することから、H028 においてガントリー手前で散乱体に通すことで水平・垂直のエミッタンスを角度・エネルギーによらず一定とする研究が進められている。この方式を採用して実際に G 室で照射野を形成したところ、図 1 に示すように角度に依らない均一な照射野が実現できた。

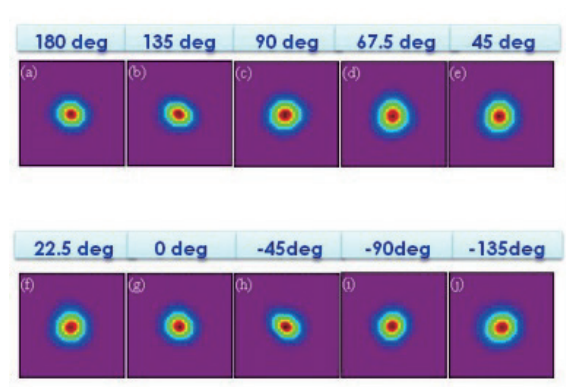


図 1 ガントリー角度ごとの照射スポット

【エネルギースキニング整備】

炭素線治療の多施設臨床研究を目的とした J-CROS 研究班で、施設の訪問調査をすることが計画された。H005 では調査手法を確立するため、水ファントムを設計・製作し、テスト照射を行った。ファントムを患者と見立てて CT 撮影し治療計画を策定し、線量評価点に電離箱線量計を設置して線量測定を行った結果、電離箱の種類によって僅かな相違が確認された。そこで種々の電離箱線量計の相互比較を行い、測定手法を決定すると同時に模擬試験を実施した（表 1）。これらの成果を受けて、国内 4 施設の訪問調査が行われ、放医研においても 12 月

に訪問調査を行い、±3%の許容範囲を満たす結果を得ることができた。

表 1 訪問調査模擬試験結果の例 (C-290 MeV/n、電離箱 Advanced Markus (#735)、B 治療室)

評価した深さ	19.2 mm	74 mm
計算値	1.5680 Gy	1.6537 Gy
実測値	1.5760 Gy	1.6364 Gy
比 (実測値/計算値)	1.005	0.990

【水等価型多層電離箱の開発】

水中での深部線量分布と同等の測定結果を簡便に得られるような PMMA 製の多層電離箱(水等価 MLIC)を開発中で、H005 実験の中で試験を実施している。核反応断面積を正確に水に一致させるよう最適化した厚みの銅板を挿入して水中の深部線量分布を調べた結果、図 2 に示すようにテール部分を除いて平均 1%程度の差でよく一致した測定結果を得ることに成功した。

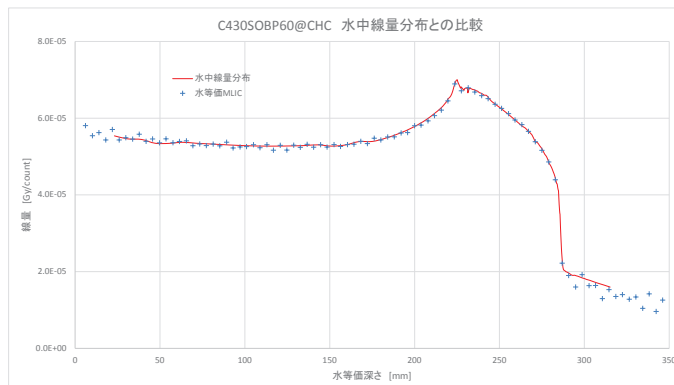


図 2 水等価 MLIC の測定 (青) と水中深部線量分布 (実線) との比較

一方で、日を違えた測定値が安定しない問題が生じ、原因を調査したところ、照射室内の湿度との相関が示唆された。水等価 MLIC に用いている PMMA は一般的な電子基板材である FR4 に比べて吸湿性が 3-4 倍高く、膨潤による変形を来した可能性があることから、来年度は対策を施した上での再試験を予定している。

【ガフクロミックフィルムの炭素線応答評価】

光子線治療の QA/QC で広く利用されているガフクロミックフィルム EBT3・EBT-XD の炭素線に対する線量応答特性、及び、光学スキャン方法の光学濃度への影響について実験的評価を行った。線量応答特性と同時に、フィルムの前に異なる厚さのアクリルを設置し LET 依存性についても観察した。結果の一例として、EBT3 に対する水吸収線量と光学濃度の関係を図 3 に示す。これらの結果は、LET が高いほど光学濃度の値が低くなる、つまり、高 LET ほど感度が低下する傾向を示した。また、ここでは示していないが、両フィルムとも再現性が高く、ガフクロミックフィルム固有の問題である光学スキャナによる読み取りの不確かさも、照射後の読み取り時間、位置、方向を定めることによって軽減されることが確認された。このことから、絶対値の評価については LET 依存性の考慮が必要となるが、炭素線治療においても高い空間分解能が必要とされる QA/QC においてガフクロミックフィルム EBT3・EBT-XD の有用性が示唆された。

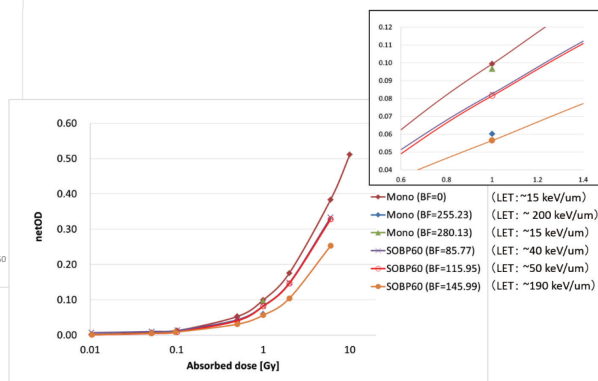


図 3 炭素線水吸収線量と光学濃度 (EBT3)

今年度はこの他 scintillating glass GEM の試験などを実施した。

放医研、i 東邦大学、ii 加速器エンジニアリング (AEC)、iii 千葉大学

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^a、水島康太^a、原 洋介^a、片桐 健^a、古川卓司^a、岩田佳之^a、稲庭 拓^a、佐藤眞二^a、
丹正 亮平^a、早乙女 直也^a、皿谷 有一^a、松葉 俊哉^a、野田耕司^a、藤本哲也^b、門脇徹人^b
T. Shirai^a, K. Mizushima^a, Y. Hara^a, K. Katagiri^a, T. Furukawa^a, Y. Iwata^a, T. Inaniwa^a,
S. Sato^a, R. Tansho^a, N. Saotome^a, Y. Saraya^a, T. Matsuba^a, K. Noda^a, T. Fujimoto^b, T. Kadowaki^b

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

新しく導入された IGBT シンクロトロン電源を使用して、新たな運転パターンを作成し、ビーム取出しと E, F 治療室までのビーム輸送を実施した。従来に比べて、電源応答が高速化されたため、従来 10 秒かかっていた 201 段階のエネルギー変更を、3.3 秒でおこなうことができるようになった。

(2) 水平・垂直ビームエミッタンスの平準化

散乱体によるエミッタンス平準化を検証するため、エネルギーに合わせて回転角が遠隔操作できるフォイルホルダをビームライン上に設置し、15 μ m カプトン膜を取り付けてビーム試験を実施した。その結果から散乱体を通すことにより、ビームスポットは水平・垂直共にガウス分布を有し、エミッタンス平準化が正しく行われていることが確認できた。また、垂直エミッタンスを比較すると、平準化後のエミッタンス増加が 3~5%程度に抑えられていることがわかった。

3. 今年度の研究内容

今年度は、去年度に引き続き、レンジシフターを使用しないスキニング照射の臨床運用に向けて、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に取り組んだ。また、回転ガントリーの臨床運用に向けて、ガントリービームラインを使用して、水平・垂直ビームエミッタンスの平準化とアイソセンターでのビーム調整を実施した。

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

従来の放医研における 3 次元スキニング照射では、照射中に炭素線のエネルギーを、430MeV/n から 140MeV/n まで 11 段階に変化させながら、30mm 以下の薄いレンジシフターでレンジを制御していた。今年度は、スポットサイズを低減するために、去年度で作成した 201 段階の加速器運転パターンデータを使用して、図 1 にあるように、加速器の供給ビームエネルギーを 430MeV/n から 56MeV/n まで連続的に変化させることによって、レンジシフターを使用しないスキニング照射システムに移行する研究開発を実施した。

加速器・ビームラインにおいては、日々のビーム状態の変動に対応するために、ビーム軸・サイズに関する補正が重要となる。そのためのデータ収集とシステム構築をおこなった結果、Daily QA、Monthly QA、半年 QA のそれぞれにおいてビーム調整手順と補正システムを確立することができた [1]。

これらの成果にもとづき、2015 年 9 月より、レンジシフターを使用しない運転モードに移行した。前立腺に対する照射パターンを図 2 に示す。上段がシンクロトロン電磁石の電流値で、下段が主線量計で測定したビームスビルである。1 スライスの照射に約 0.5 秒で実施した後に、エネルギー切替えに約 0.8 秒を要している。この切替え時間には、加速器のチェック時間も含まれている。照射時間全体は、レンジシフターを併用していた際と比べても、あまり変化していない。

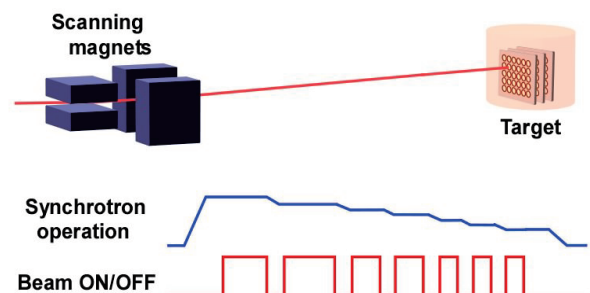


図 1: レンジシフターを用いないスキニング照射の模式図。レンジ変更のために、加速器のエネルギーを連続的に変化させている。

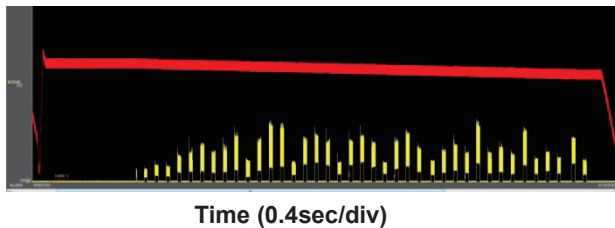


図 2：前立腺に対するレンジシフターを用いないスキニング照射の 1 照射パターン波形。上図はシンクロトロン偏向電磁石電源の電流波形で、下図は治療室の主線量計の出力波形。

4-2. 水平・垂直ビームエミッタンスの平準化

シンクロトロンを用いる粒子線治療装置では、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。この調整時間の短縮化は重要な課題であるため、厚さが可変の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一致させる研究を進めてきた。

去年度の固定ビームラインでの原理検証実験の結果を受け、今年度は回転ガントリーにおいて検証をおこなった。フォイルは、去年度と同様に図 3 にあるような回転可能ホルダにとりつけた。図 4 に測定結果を示す。430 MeV/n のビームを共通のビーム光学系を使用してガントリー治療室アイソセンターまで輸送し、ガントリー角度を変化させながらアイソセンターでのビーム形状を測定している。これから、角度が変化してもビームサイズの変動は $\pm 0.1\text{mm}$ に押さえられていることがわかる。また、四重極電磁石とステアリング電磁石の微調整により、この変動が半分以下にできることも検証できた。

さらに、低エネルギーにおいても、この手法が適用可能であることを示すために、5 種類のエネルギーで測定を実施した結果が図 5 である。これから、89 MeV/n という低エネルギーにおいても角度に依存しないビームスポットサイズが得られることがわかった。

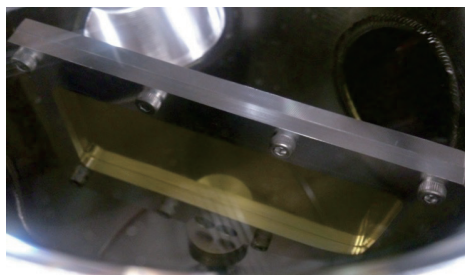


図 3：カプトン膜(15 μm)を張り付けた回転可能なホルダ（上部から見た写真）。

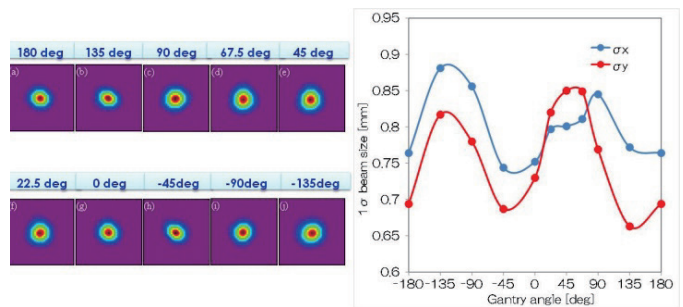


図 4：散乱体を挿入した場合のガントリー治療室アイソセンターでのビーム形状（左図）。ビームエネルギーは 430 MeV/n で、ガントリー角度を変化させながら計測している。右図は、この測定から得られた 1σ ビームサイズとガントリー角度の相関。

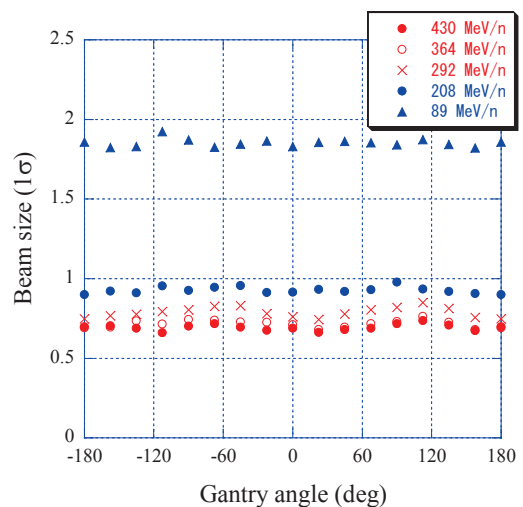


図 5：5 種類のビームエネルギーに対する、ガントリー治療室アイソセンターでのビームサイズ (1σ)。ガントリー角度を変化させながら、ビームサイズを計測している。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、HIMAC 加速器・照射装置の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] Yuichi Saraya, Takuji Furukawa, Yousuke Hara, Kota Mizushima, Koji Noda, Naoya Saotome, Toshiyuki Shirai, Ryohei Tansho, Eri Takeshita, Beam Alignment Procedure for Scanned Ion-Beam Therapy, Proceedings of HIAT2015, 2015.

a. 放医研重粒子、b. AEC

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^{a,b}, 中野祐司^a, 中井陽一^c, 小牧研一郎^d, Angela Bräunning-Demian^e,
Alena Ananyeva^e, 高田栄一^g, 村上健^g
T. Azuma^{a,b}, Y. Nakano^a, Y. Nakai^c, K. Komaki^d, A. Bräunning^e, Alena Ananyeva^e,
E. Takada^f, T. Murakami^f

Abstract

We investigated three-dimensional resonant coherent excitation (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 (0.2, 1.0 and 2.5 μm -thick). The traveling ions are coherently excited in the energy region up to the x-ray on its way through the target crystal. In 2015, we extended experiments of the production of the highly excited state ($n=3$) of H-like Ar^{17+} by the ladder-type double resonance of 3D-RCE. Using the same crystal field, we excited H-like Ar^{17+} into $n=2, 3$ and 4 states in order to compare the relative ionization cross section of these excited states with theories. In addition, we for the first time successfully observed 3D-RCE using an extremely thin crystal of 200 nm thickness.

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 v , the resonance condition for the transition energy ΔE is represented by $\Delta E = h\gamma\mathbf{G}\cdot\mathbf{v}$, where h is Planck's constant, γ 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, θ and ϕ , 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.

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 2014

2-1. Highly excited state formation by ladder-type double resonance

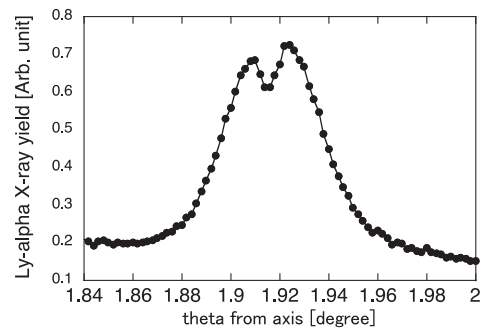


Fig. 1 The ladder-type double 3D-RCE ($1s \rightarrow 2p \rightarrow 3s, 3d$) of H-like Ar^{17+} ions. The resonance profile of

de-excitation x-ray yield. We tried the ladder-type double resonance ($1s \rightarrow 2p \rightarrow 3s, 3d$) using 389.80 MeV/u Ar^{17+} . As shown in Fig. 1 in the resonance profile of the yield of emitted Ly- α x-ray from the $n=2$ state, we clearly observed a sharp and deep dip structure in the center of the broad peak. The broad component is due to the $1s \rightarrow 2p_{3/2}$ transition, and the dip originates from the reduction

of the excited $2p_{3/2}$ due to the $2p_{3/2} \rightarrow 3s$, $3d$ transitions. This characteristic feature confirms the ladder-type double resonance, and well agrees with a density matrix calculation.

2-2. Anisotropy in the direction of x-ray emission from H-like Fe ions

Using 3D-RCE technique we can excite the ions into the specific excited state. Polarization of the virtual photon of 3D-RCE by selecting the array of the crystal atomic planes are intuitively controlled. Anisotropy in the direction of de-excitation x-ray emitted from aligned H-like heavy ions is quite interesting; the x-ray emission from the $2p_{1/2}$ state is isotropic, and that from $2p_{3/2}$ state is anisotropic reflecting the orbital angular momentum through the ls interaction. Experimentally, this behavior has been not easy to access due to the lack of suitable linearly polarized x-ray lasers.

we tried measurements of Ly- α x-rays emitted in the horizontal and vertical directions from 460 MeV/u H-like Fe²⁵⁺ passing through a 2.5 μ m-thick Si crystal adopting large-sized Si SSD x-ray detectors, and studied the polarization dependence by changing m of the (k, l, m) atomic planes for 3D-RCE. The obtained results clearly demonstrates that the emission from $j=1/2$ states is isotropic, but that from $j=3/2$ is anisotropic, which agree with theoretical prediction.

3. Works and Results in 2015

3-1. Highly excited state formation by ladder-type double resonance (continued from 2014)

In the experiments of the Ladder-type double resonance (section 2-1), we could obtain the data of emitted Ly- β x-rays from the $n=3$ simultaneously. To analyze them, we modified a density matrix code including the highly-excited states. In addition, to support the understanding of these obtained data and simulated results, we newly measured emitted Ly- β x-rays from the $n=3$ under different resonance conditions using 455.37 MeV/u Ar¹⁷⁺.

3-2. RCE using an extremely thin crystal

An extremely-thin Si crystal of 200 nm in

thickness was prepared by a collaboration with JAERI. We succeeded in observing both 2D-RCE and 3D-RCE as well as the planar channeling using this crystal target. From this result, we discussed the quality of this crystal.

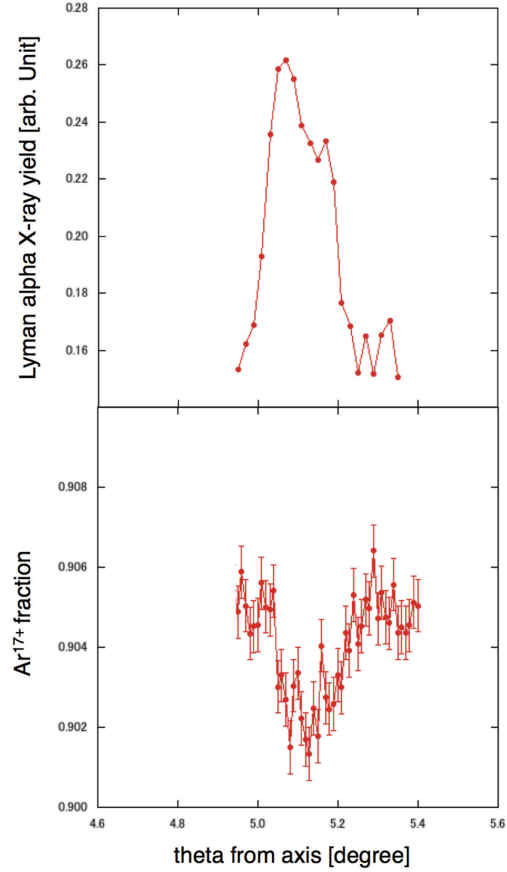


Fig. 2 3D-RCE profile for H-like Ar¹⁷⁺ ions passing through a 200nm-thick Si crystal: the resonance profile of de-excitation x-ray yield (upper) and Ar¹⁷⁺ surviving fraction (lower).

3-3. Measurement of ionization cross sections of the highly-excited states induced by RCE

Cross sections of electron release, i.e. ionization, from the ground-state ($n=1$) H-like ions have been well studied both by experiments and theories. However, we noticed that the available theoretical cross sections for the excited states do not agree with the ones estimated from our data through the analysis of the double resonance to the $n=3$ state (section 3-1 above described). A major reason of this discrepancy is apparent: except our approach of RCE, no experimental technique exists to control the population of the excited state of the heavy ions precisely. From this point of view,

our RCE technique is quite unique and powerful.

To investigate this issue, using the same crystal fields by the atomic planes specified by the (k, l, m) Miller index, we excited 375 and 460 MeV/u H-like Ar^{17+} into the $n=2, 3$ and 4 states in order to evaluate the relative ionization cross section of these excited states by a simulation via the density-matrix calculation code. A detailed analysis is now under way.

4. Outlook

In 2015, we could obtain important data to discuss RCE quantitatively in the detail to compare with theories. However, we had no

chance to measure the angular dependence of the de-excitation x-rays by multiple x-ray detectors, nor to measure released electrons after the excitation through RCE precisely. In 2016, we plan to go forward to these measurements.

- a. 理研・原子分子物理,
- b. 首都大理工,
- c. 理研・仁科センター,
- d. 理研・原子物理,
- e. GSI, Germany,
- f. 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 (15H045)

大野由美子^a、松尾 崇^b、河野俊之^c、渡邊 桃^c、渡邊紳一^b、村上 健^d
Y. Ohno^a, T. Matsuo^b, T. Kohno^c, M. Watanabe^c, S. Watanabe^b and T. Murakami^d

Abstract

In order to understand the mechanism of ionization and excitation of molecules in heavy-ion collisions, we measured the yields of the negative ions from the gaseous targets, O₂, H₂O, D₂O, CO₂, CH₄, and C₂H₄ in collisions of 6 MeV/u projectiles. By using an analyzing magnet, the mass spectra of the ions were measured, and some negative ions from the targets were confirmed, such as O⁻ and OH⁻ from H₂O, and the ions from CH₄ and C₂H₄ which were not found in the previous study.

The ionization cross section is proportional to the square of the projectile charge Z^2 in the first Born approximation. The yields of the negative ions are approximately proportional to Z^2 regardless of the kinds of the targets, and it means that the ions were probably produced by heavy-ion collisions.

1. 目的と背景

放射線と物質の相互作用の解明は、宇宙物理、プラズマ物理、医療などの様々な分野で重要である。その素過程は、入射放射線との相互作用による標的原子、分子の励起や電離であり、イオン生成のメカニズムを解明する上で重要な物理量である電離断面積は、これまで主に電子や光子を用いて測定されてきた。これに対して、重イオン衝突における電離断面積の絶対値測定はあまり例がなかったため、本グループでは、様々な原子、分子標的に対して重イオン入射による正イオンの生成断面積を測定し、その生成メカニズムについて議論してきた。

一方、負イオンについては、低エネルギーの電子線を用いた解離性電子付着に関する報告がほとんどで、重イオン衝突由来の負イオンはほとんど測定されていない。

2. 昨年度までの経過

負イオンの生成過程としては、重イオンと標的分子 M の衝突により超励起状態 M^{**} (分子の第1イオン化ポテンシャル以上の内部エネルギーを持つ中性状態) が生成され、その脱励起過程のひとつとして M^{**} が以下のようにイオン対に解離し、負イオン A^- が生成される過程

が考えられる。



平成23年度より気体標的 H₂、O₂、H₂O、D₂O などを用いて重イオン衝突由来の負イオンの測定を行ってきた。3種類の入射粒子 H⁺、C⁶⁺、Ar¹⁸⁺ で生成された標的由来の負イオン生成量の入射電荷依存性を調べ、2次イオンの生成量が入射粒子電荷 Z の2乗におおよそ比例することがわかった。

3. 実験方法と装置

前年度に引き続き、入射粒子として 6 MeV/u の H⁺、He²⁺、C⁶⁺、Ne¹⁰⁺、Ar¹⁸⁺ を用いて、O₂、H₂O、D₂O、CO₂、CH₄、C₂H₄ 標的から生成される負イオンを測定した。質量分析電磁石の電流値を変えることで、異なった質量電荷比 (m/q) の負イオンをチャンネルトロンで検出し、質量スペクトルを測定した。

負イオンは、正イオンに比べて生成量が少ない上に、正イオンの測定で m/q の同定の基準となった分子イオンが生成されないため、正イオンのとき以上に同定が困難となる。そこで、同定の基準を得るために、どの測定日でも必ず O₂ 標的の測定を行った。O₂ 標的由来の O⁻ は比較的多く生成されるので、そのピーク位置を確かめ、異なる標的のスペクトルと比較することで各ピークの m/q を同定した。

4. 結果

4-1 2次イオン質量分析

これまで測定してきた O₂、H₂O、D₂O、CO₂ 標的由来の O⁻ などに加えて、炭化水素標的由来の負イオンの生成も確認できた。図1は、Ne¹⁰⁺ を O₂、CH₄、C₂H₄ 標的に照射したときの質量スペクトルである。横軸は質量分析電磁石の電流値、縦軸は負イオンのカウント数である。またピークの添え字は質量電荷比を示す。 $m/q=13$ 、24、25 は CH₄ または C₂H₄ 標的のときのみ現れるピークなので、標的由来の負イオン CH⁻、C₂⁻、C₂H⁻ によるものと考えられる。 $m/q=18$ 、19、21 などはバックグラウンドイオン (標的分

子由来ではない負イオン) と考えられる。

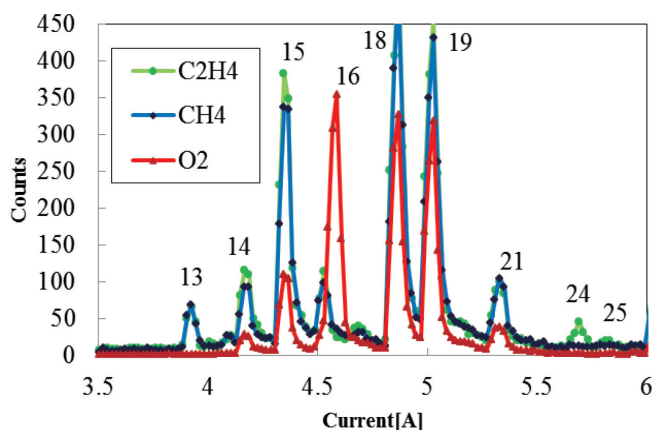


図 1 : Ne^{10+} を標的 O_2 , CH_4 , C_2H_4 に照射したときの質量スペクトル

4-2 入射電荷依存性

質量スペクトルより負イオンの生成量を求め、その生成量の入射電荷依存性を図 2 に示す。横軸は入射粒子の電荷、縦軸は負イオンの生成量である。

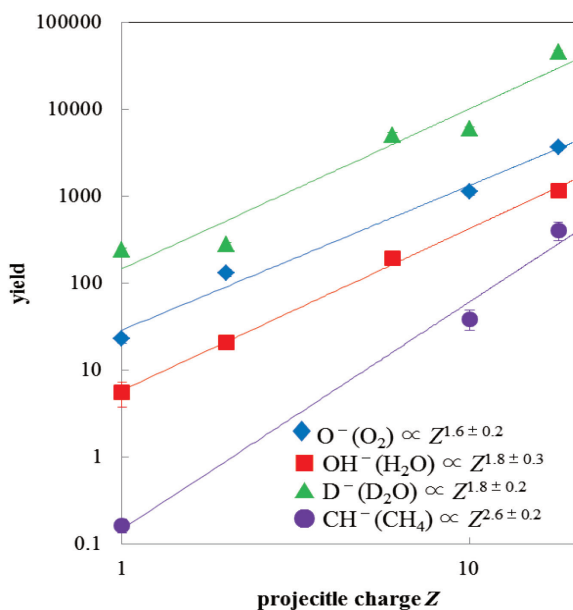


図 2 : 負イオン生成量の入射電荷依存性 (データ点が重ならないように各イオンの生成量に定数を乗じてプロットしたため、縦軸は実際の収量とは異なる。)

1 次 Born 近似が成り立つ場合、電離断面積は入射電荷の 2 乗に比例する。(生成量) $\propto Z^b$ と仮定して各負イオンに対する指数 b の値を算出した結果、いずれの負イオンの指数 b も 2 付近の値を示すことがわかった。

重イオン衝突で生成された正イオンの場合、

遠距離衝突による外殻電子の励起や電離で生成された価数の小さいイオンは $b \sim 2$ を示し、近距離衝突による内殻電子の励起や電離で生成された価数の大きいイオンは $b > 2$ であることが実験でわかっている。したがって、本実験で測定した負イオンは遠距離衝突で外殻電子が励起されて生成されたものと考えられる。

また、バックグラウンドイオンの生成量も Z^2 におおよそ比例することが確認された。バックグラウンドイオンの発生原因として、標的気体導入系内壁の付着物による影響が大きいことから、バックグラウンドイオンの原因物質が標的気体とともに気体導入用のノズルから出てきて重イオンと相互作用し、標的由来の負イオンと似たような生成過程を経て、バックグラウンドイオンが生成されたと考えられる

4-3 ピークシフト

O 原子を含まない標的の $m/q=16$ のピーク位置 (以下、ピーク(a)) と比べて、O 原子を含む標的からの O^- のピーク (以下、ピーク(b)) が、高電流側にシフトしていることが確認された。図 3 は、 C^{6+} または Ar^{18+} を気体標的に照射したときの質量スペクトルである。 O_2 、 D_2O 、 CO_2 標的の O^- のピークが右にシフトしていることがわかる。ピーク(b)の方がピーク(a)よりもカウント数が多いことから、(a)はバックグラウンドイオン、(b)は標的由来の O^- だと考えられる。確認されたピークシフトは、負イオンの生成メカニズムの違いを示すものと考えられる。

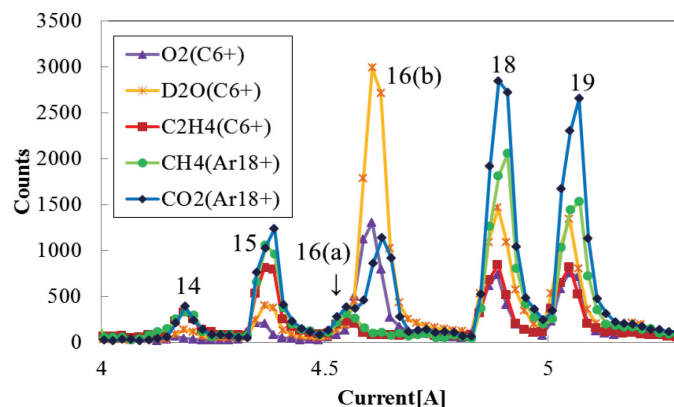


図 3 : C^{6+} 、 Ar^{18+} を標的 O_2 、 D_2O 、 CO_2 、 CH_4 、 C_2H_4 に照射したときの質量スペクトル

a: 群馬県立健康科学大、b: 神奈川工科大創造工、c: 東工大総合理工、d: 放医研重粒子

重粒子ビームの線質測定に関する研究
Study on beam quality of heavy ion therapeutic beams
(15H060)

河野俊之^a、陳志凌^b、稲庭 拓^b、福村明史^b、石田祥大^{a,b}、松藤成弘^{b,a}
T. Kohno^a, Z. Chen^b, T. Inaniwa^b, A. Fukumura^b, A. Ishida^{b,c} and N. Matsufuji^{b,a}

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 and 160 MeV Proton at HIMAC to study the feasibility of utilizing the ΔE -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 transfers 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: ΔE -E telescope hardly discriminate isotopes because of the limited energy resolution; TOF 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 ΔE -E telescope (Figure 1). The incoming ion first passes through the ΔE detector, which triggers the camera. The Camera captures the image of the ion scintillation track(s) in the scintillator. The DAQ records readouts from ΔE -E telescope simultaneously. Ranges of tracks reconstructed from the images are used for particle identification along with ΔE -E readouts. We think this compact system has good potential to measure beam quality of heavy ion therapeutic beams in treatment rooms.

2. Previous year results

According to the previous experiments, it had been difficult to measure tracks of proton beam using EJ-240 because of low energy transfer of proton in the scintillators. Using CsI scintillator, distinct track of proton beam can be acquired but it is needed to reduce the noises of image further. In previous year, the method to reduce the noise from an orthogonal track image on both sides of the hardware and the software was studied.

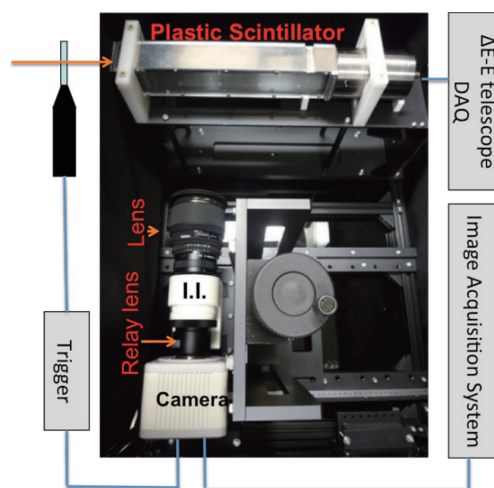


Figure 1: The system consists a ΔE -E telescope, an image-intensified camera with wide-angle lens, data acquisition (DAQ), trigger electronics and image acquisition system (PC and software). This year, CsI scintillator was mainly used instead of plastic scintillator (E detector is not still available for CsI).

After the improvement, the noise was significantly reduced and the distinct single-track of 160 MeV proton beam with a range resolution of about 3.4mm in CsI scintillator was acquired. It showed the feasibility of measuring all fragment species lighter than carbon ions using CsI scintillator though the range resolution is not enough.

3. This year research contents

According to the result of previous year, acquiring the distinct track image of all fragment species lighter than carbon ion had been enabled using CsI scintillator. The track reconstruction method in previous study could give only the 2D track range and stop position of single incident particle. This year, the new 3D track reconstruction method had been invented which gives not only the track range and stop position but also the 3D track equation and track luminance distribution even tracks of fragment species generated in the scintillator to know the detailed radiation quality and the elementary step of nuclear spallation reaction in a material. Additionally, the camera-based system was developed to acquire high-intensity orthogonal track images.

4. This year result

After the development of the system, the luminance value of a track became several tens of times higher than that of previous system and it made denoising and track reconstruction easy.

The new 3D track reconstruction method enables to reconstruct complex track shape including the tracks of fragment species generated in the scintillator in 3D. In the figure 2, ^{12}C 290MeV/n is irradiated from the left side of the picture and nuclear spallation seems to be occurred in $z=31\text{mm}$. Estimating the scattering angle of incident carbon ions with acquired track equations, measured beam width in three deep points in CsI scintillator is in good agreement with calculated beam width (Figure 3). The range resolution is improved to 1.0mm for carbon ion (Figure 4) and showed good conformability to the calculated range. The good capability for range measurement enable to distinguish isotopes with a range gap, e.g. 5.4mm between ^{11}C and ^{12}C with 290MeV/n, which was very difficult to discriminate with ΔE -E telescope.

The obtained luminescence resolution is not enough to distinguish isotopes as ΔE , E detector. To make further improvement of the system and make a physical model which explains the behavior of therapeutic heavy-ion beam including fragment species is works for the coming fiscal year.

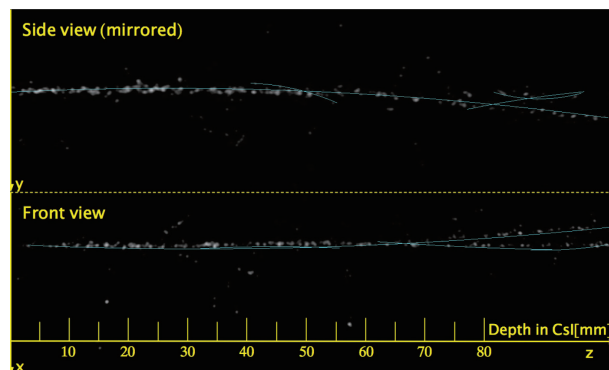


Figure 2: An obtained image and reconstructed track lines including the fragment species generated in the scintillator. Nuclear spallation seems to be occurred in $z=31\text{mm}$ in this figure.

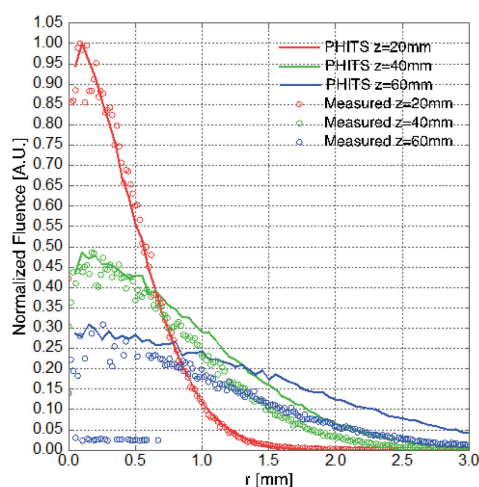


Figure 3: radial particle fluence distribution in three deep points in CsI scintillator ($z=20, 40, 60\text{mm}$).

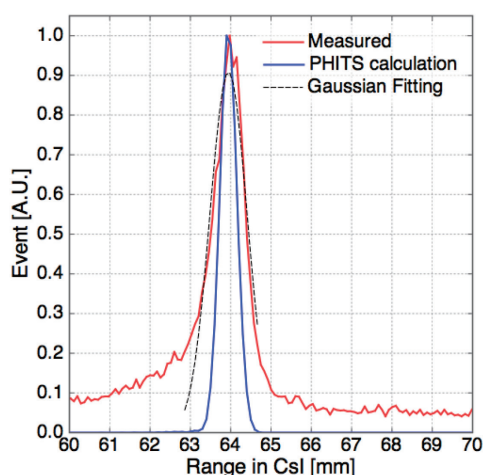


Figure 4: Measured (red) and simulated (blue) range distribution of ^{12}C 290MeV/n in CsI.

^a 東工大 Tokyo Institute of Technology

^b 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
(15H093)

福田光順^a, 武智麻耶^b, 西村太樹^d, 田中聖臣^a, 山岡慎太郎^a, 田中悠太郎^a, 杜航^a, 大西康介^a, 杉原貴信^a,
三原基嗣^a, 松多健策^a, 泉川卓司^e, 宮田恵理^b, 西塚賢治^b, 池田彩夏^b, 神田直人^b, 高橋拓希^b, 親跡和弥^b,
横山耕平^b, 大坪隆^b, 只野奈津生^c, 加藤郁磨^c, 鈴木健^c, 山口貴之^c, 菅家悠生^d, 笈川浩之^d, 南雲淳也^d,
八木翔一^d, 町山聖寛^d, 竹之内嵐^d, 永井伎^d, 武井悠稀^d, 村岡純一^d, 島村元^d, 青木一矢^d,
百田佐多生^f, 福田茂一^g, 佐藤眞二^g, 北川敦志^g

M. Fukuda, M. Takechi, D. Nishimura, M. Tanaka, S. Yamaoka, Y. Tanaka, H. Du, K. Onishi,
T. Sugihara, M. Mihara, K. Matsuta, T. Izumikawa, E. Miyata, K. Nishizuka, A. Ikeda, N. Kanda,
T. Takahashi, K. Chikaato, K. Yokoyama, T. Ohtsubo, N. Tadano, I. Kato, T. Suzuki,
T. Yamaguchi, Y. Kanke, H. Oikawa, J. Nagumo, S. Yagi, M. Machida, A. Takenouchi,
T. Nagai, Y. Takei, J. Muraoka, H. Shimamura, K. Aoki, S. Momota,
S. Fukuda, S. Sato, and A. Kitagawa

Abstract

Reaction cross sections for unstable nuclei ${}^{6,8}\text{He}$, ${}^{13,14,15}\text{B}$, ${}^{14,15,16,17}\text{C}$, ${}^{12}\text{N}$ on CH_2 , Be, C and Al targets have been studied at 50A – 200A MeV for the nuclear surface structures in these nuclei. The transmission method was employed using plastic, PPAC, Si, NaI(Tl), and CsI(Tl) counters. Developments of detectors for ΔE and velocity measurements were performed using 480A-MeV ${}^{86}\text{Kr}$ and 420A-MeV ${}^{132}\text{Xe}$ primary beams, and secondary beams from those primary beams.

- ① 中性子過剰 C 同位体ビーム(${}^{15,16}\text{C}$)の Be, C, Al, CH_2 標的に対する反応断面積を測定。
- ② ${}^{14}\text{B}$ ${}^8\text{He}$ のBe, C, Al, CH_2 標的に対する反応断面積から陽子分布・中性子分布を導出する解析を行った。
- ③ より大きな質量数の核種へ対応するための検出器開発を行った。 ΔE 測定のための高分解能イオンチェンバー, RBF実験用大面積IC全反射型チェレンコフTCF検出器, 重イオン用リングイメージング・チェレンコフ検出器である。

研究目的

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(σ_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¹⁾。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G auber 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H MACI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G auber 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²⁾。

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の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った。

今年度の研究内容

今年度はまず、前記②の解析をまとめ、平均2 乗半径を導出した。得られた ${}^8\text{He}$ の陽子分布・中性子分布・核子分布の各半径を図1 左の黒塗丸に示す。他の実験値(相互作用断面積@BL, 陽子弾性散乱, 同位体シフト)や理論値(Skyrm-Hartree-Fock, cluster model)ともよく一致している。本研究では核子分布・中性子分布半径は極めて良い精度で決定できているのがわかる。

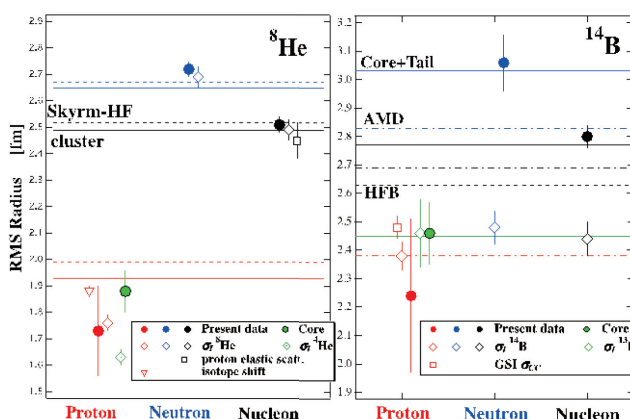


図1 反応断面積実験値のfittingにより導出された ${}^8\text{He}$, ${}^{14}\text{B}$ の陽子および中性子分布半径。

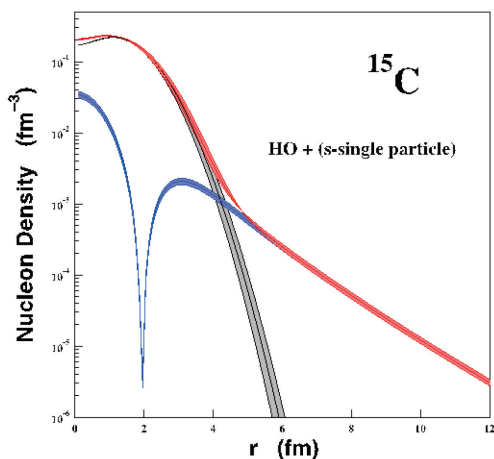


図2 (HO型コア+s軌道バレンス中性子)モデルで反応断面積実験値のfittingにより導出された ^{15}C の核子密度分布。

図1 右は ^{14}B の陽子／中性子分布・核子分布半径を示している(表示は ^8He と同様)。本研究の値は、精度の良い核子／中性子分布半径では相互作用断面積(σ_1)からの値とは大きく離れている。この理由としては、薄い密度分布に感度の低い高エネルギーでの σ_1 測定値では ^{14}B のテールは感知できなかったのに対し、本研究の中間エネルギーでの測定値では感知できたという可能性が上げられる。理論との比較においても、テールを再現しにくいAMDやHFの計算値とは一致せず、積極的にテールを考慮した(Core+Tail)モデルの値とよく一致している。

次に①の測定結果の解析から、 ^{15}C 、 ^{16}O の核子密度分布(薄色の幅は誤差)を導出した。その結果を図2、図3に示す。 ^{15}C については(調和振動子(HO)型のコア+バレンス中性子)モデルで解析を行った。バレンス中性子としては、単一粒子模型の $1d_{5/2}$ 軌道では実験値を再現できず、図2に示すように主に $2s_{1/2}$ 軌道に入っていると考えなければならないことがわかった。その結果、図からわかるようにハローと呼べるような長いテールが存在することがわかった。 ^{16}O の場合は、逆に $2s_{1/2}$ 軌道だけであると再現性が悪く、 $1d_{5/2}$ 軌道からも相当程度の寄与があるらしいことがわかった。

反応断面積測定では通常、比較的厚い反応標的を用い

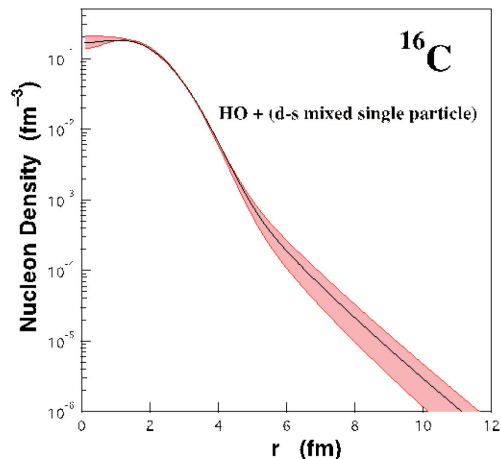


図3 $2s_{1/2}$ - $1d_{5/2}$ 軌道混合を仮定した単一粒子模型密度を用いた反応断面積実験値fittingにより導出された ^{16}C の核子密度分布。

るため、反応生成物の運動量分布を測定するのは難しいと考えられるが、実は適切な条件の下では逆に運動量の広がりが増大され有利に観測できる可能性がある。そのことをQ同位体について検証した結果が図4である。積分型の測定になるため、運動量分布関数は仮定しなければならず、その幅をパラメータとして標的の下流の ΔE 、 E をフィットすることにより求める。密度分布にテールがないものはガウス分布、あるものはローレンツ分布を仮定することにより、本研究の測定値(白丸: ガウス分布, 黒丸: ローレンツ分布)は既存の実験値(白丸以外の白抜印)とよく一致していることがわかる。この結果は、反応断面積測定と運動量分布幅の同時測定が可能であることを示している。

この他、本年度は ^6He 、 $^{13,15}\text{B}$ 、 $^{14,17}\text{C}$ 、 ^{12}N の反応断面積を測定しており、目下データの解析中である。

最後に、検出器開発について以下に述べる。

- ・ 理研中間焦点(F5)用イオンチェンバー(大口径・長さ $\sim 30\text{cm}$)のテストを行った結果、 $420\text{A-MeV } ^{132}\text{Xe}$ ビームから生成された2次ビームに対して、N付近でZの分離が $\sim 5\sigma$ と十分なZ分解能を達成している。
- ・ 重イオンリングイメージチェレンコフ検出器はマルチアノードPMT3本を利用して、 $420\text{A-MeV } ^{132}\text{Xe}$ 1次ビームに対して β 分解能 $\sigma \sim 0.1\%$ (予備値)を達成した。
- ・ 全反射チェレンコフTCF検出器は、 $420\text{A-MeV } ^{132}\text{Xe}$ 1次ビームに対して、回路等のシステム分解能込みで検出器時間分解能 $\sigma \sim 5\text{ps}$ と極めて良い性能を達成した。今後、大面積化開発を進める。

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.
 - a. 大阪大学理学研究科
 - b. 新潟大学自然科学研究科
 - c. 埼玉大学理学研究科
 - d. 東京理科大学理工学
 - e. 新潟大学アイソトープ総合センター
 - f. 高知工科大学
 - g. 放射線医学総合研究所

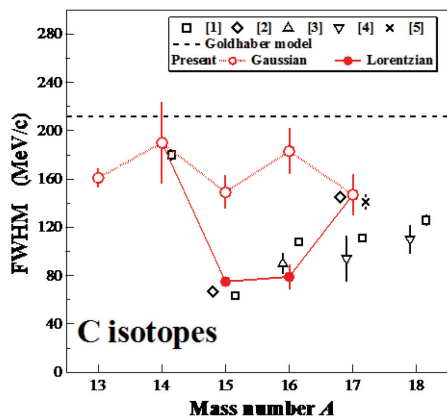


図4 C同位体の1中性子剥離で生成された2次ビームの運動量分布幅。本研究は白丸(ガウス分布)と黒丸(ローレンツ分布)。

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

(15H095)

新藤 浩之^a, 水田 栄一^a, 仲田 祐希^a, 久保山 智司^a,
鈴木 浩一^a, 岩田 佳之^b, 村上 健^b

H. Shindou^a, E. Mizuta^a, Y. Nakada^a, S. Kuboyama^a,
K. Suzuki^a, Y. Iwata^b, and T. Murakami^b

Abstract

Space has very harsh environment for Space architecture, for example, radiation, temperature and gravity. As a result, we must consider radiation effects called SEEs (Single Event Effects). Especially, new advanced small semiconductor materials are very sensitive to that. Generally, radiation sensitivity of semiconductor devices is higher as process rule is shrunk 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 breakdown caused by SEEs by performing the radiation tests for new space products and Commercial Off The Shelf (COTS).

In this reports, we investigated the fatal destruction mode by heavy ion's irradiation on commercial GaN power FETs. GaN is the material for the next generation semiconductor devices that is applicable to higher voltage and temperature applications.

1. 研究目的

昨今の民生用機器では、次々と最先端半導体部品を搭載した機器が開発され、その高速化や低損失化による競争が激化している。衛星やロケット等の宇宙用機器においても例外ではなく、最先端の半導体部品を使用した更なる高効率化が急務となっている。一般的に、LSI 等の高集積半導体部品は微細であるほど重粒子線(放射線)の影響を受けやすい。また、炭化ケイ素(SiC)や窒化ガリウム(GaN)を始めとする次世代のパワー半導体材料では、従来の Si 半導体と異なる材料特性であることから、放射線に対しても特異な破壊現象が確認されており、評価方法を含め十分な検討を行う必要がある。

SiC や GaN 等の次世代パワーデバイスでは、デバイスの低消費電力化、高耐圧化が可能であり、従来の Si 半導体に比べて、損失が大幅に低減可能となる。

図 1 は、既存品の宇宙用パワーMOSFET と、SiC および GaN 次世代パワーMOSFET の導通損失を比較したものである。現在ラインナップされている宇宙用パワーMOSFET は、100 V から 600 V まで、全て Si 半導体のプレーナー構造を用いたものとなっている。また、現在 250 V 以上の高電圧側でスーパー Junction(SJ)構造を用いたデバイスの開発を行っている。SiC や GaN では、得意とする耐圧が異なるものの、従来のデバイスに対し 10 分の 1 以上の損失低減が可能と見られており、パワーデバイスの低損失化で期待される、人工衛星等に搭載される機器の小型軽量化等に大きく寄与するものと考えられる。

本研究では、宇宙用および民生用の様々な半導体部品に対する重粒子線照射試験を実施し、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。本年度は新たに GaN パワーデバイスの放射線試験を開始した。

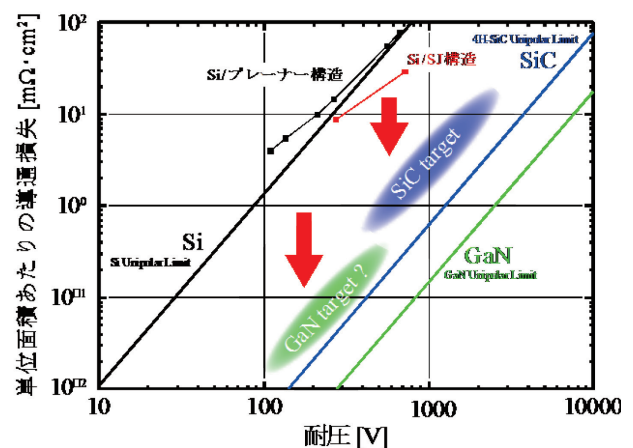


図 1 宇宙用パワーMOSFET(n チャネル)の導通損失と材料毎の理論損失曲線。

2. 今年度の研究成果

2-1. 評価計画概要

今回、本研究で評価を行ったデバイスは、民生向けの GaN FET で、ノーマリーオフタイプの横型

HEMT(High Electron Mobility Transistor)である。耐圧は 600 V のものである。比較のため、耐圧 1200 V の SiC MOSFET についても照射を行った。使用した重粒子線核種は、表 1 に示す通り、エネルギーの異なる 2 種類の Xe を照射した。

表 1 使用核種

Ion Species	Energy [MeV]	LET@チップ表面 [MeV/(mg/cm ²)(GaN)]	Range [μm(GaN)]
Xe	5147	25.4	241
	443	52.9	19.9

2-2 GaN デバイスに期待される放射線耐性

図 2 は、太陽活動極小期における静止軌道(上空約 36000km)での単位時間、単位面積あたりの放射線(電子、陽子、重粒子等)の飛来数の LET に対する依存性のシミュレーション結果のグラフである。横軸の LET は放射線が物質中(シミュレーション上では Si)で単位長さ当りに失うエネルギー、縦軸は放射線の飛来数を表す。宇宙空間では、鉄(Fe)よりも軽い粒子の数が圧倒的に多いため、LET > 30 MeV/(mg/cm²)で急激に飛来数が落ち、潜在的に故障する確率が落ちることになる。よって、宇宙用として部品を設計する際、LET が 30 を超える粒子に耐えられるよう設計するケースが多い。本研究の場合、LET ~ 60 の Xe を照射し、より高い電圧で故障が起きなければ放射線に強いということになる。

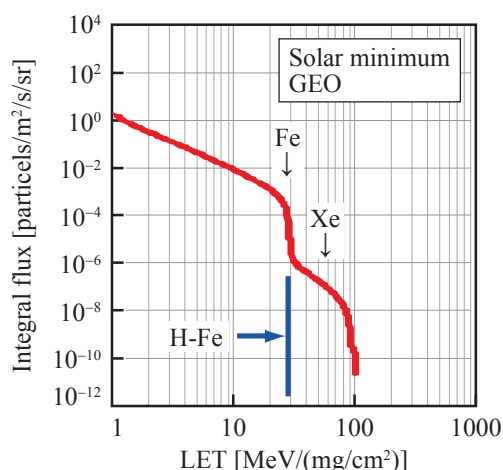


図 2 太陽活動極小期の単位面積、単位時間あたりの放射線飛来数。

2-3 照射試験結果

図 3 に試験結果を示す。グラフのプロットおよび線は、最大使用可能電圧を示しており、GaN FET の場合、LET が異なる 2 種類とも 400 V 程度まで宇宙で使用可能であることが判明した。LET の違いにより最大使用可能電圧に違いが出ているのは、横型の

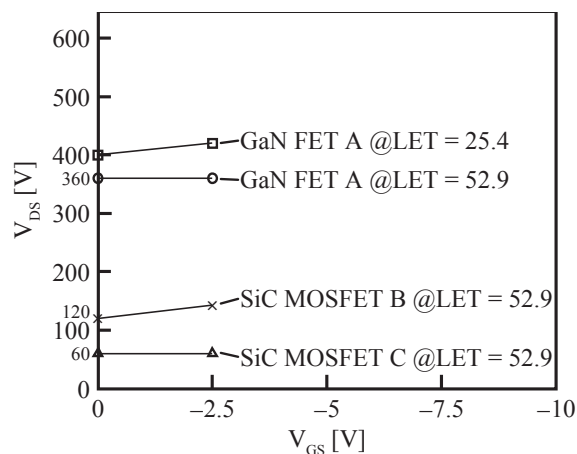


図 3 SiC MOSFET/GaN FET の試験結果。

GaN FET の場合、電流導通部分が基板表面に集中しているため、表面の LET が高い重粒子線の方が損傷が大きいため使用可能電圧が制限されているためと考えられる。同時に照射試験を行った SiC MOSFET では、耐圧が 1200 V と GaN FET に比べて 2 倍高いにも関わらず、100 V 付近と非常に低い電圧で破壊が発生した。これは、SiC MOSFET では通常ゲート部分に酸化膜が使われるため、放射線に対して感受性の高い酸化膜に損傷が入ってリークが起こってしまうのに対し、GaN ではゲートに酸化膜を使用していないためゲートリークが発生しにくいと考えられる。実際、照射後に測定した電気特性では、ゲート部ではなく基板の表面から裏に抜けていく方向にリークが発生していることが判明している。今後、電気特性評価だけでなく、物理解析等による故障位置特定を進めていく予定である。

3. まとめと今後の予定

次世代のパワーデバイスとして期待されている GaN パワーデバイスの放射線評価を実施した。今回評価を行った GaN デバイスは SiC MOSFET に比べて放射線耐性が高く、元々の耐圧が低いにも関わらず、より高い電圧まで使用可能であることが判明した。将来の宇宙用パワーデバイスとして非常に有望であると考えられる。今後故障メカニズムの解明を進め、早期に宇宙用として使用可能となるよう研究開発を進めていく。

- 宇宙航空研究開発機構 研究開発部門
Research and Development Directorate, JAXA
- 放射線医学総合研究所 物理工学部
Dept. of Accelerator and Medical Physics, NIRS

高分子系飛跡検出器の応答特性を表す化学的クライテリオンの確立

Chemical criterion for the response of polymeric nuclear track detectors

(14H138)

山内知也^a、楠本多聞^a、池永龍之介^a、安田修一郎^a、上田隆裕^a、上野琢也^a、亀田結貴^a、
金崎真聡^a、小田啓二^a、北村尚^b、小平聡^b、小西輝昭^b、レミ・バリオン^c

T. Yamauchi^a, T. Kusumoto^a, R. Ikenaga^a, S. Yasuda^a, T. Ueda^a, T. Ueno^a, Y. Kameda^a,
M. Kanasaki^a, K. Oda^a, H. Kitamura^b, S. Kodaira^b, T. Konishi^b, and R. Barillon^c

Abstract

Chemical damage parameters of damage density, which is the amount of loss of considered functional 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 for typical polymeric etched track detectors of PET, PC, PI and PADC, as a function of the stopping power, which were exposed to proton and heavy ions in the air. The response of these polymeric detectors has been also evaluated for each ion against the stopping powers. Correlation has been examined between the damage parameters and the response.

1. 研究の目的とバックグラウンド

線状の格子欠陥である転位と同様に、フッ化リチウム中の核分裂片の飛跡を化学エッチング処理によってエッチピットに拡大させることに成功した最初の研究報告から半世紀以上が経過した。これがエッチング型飛跡検出器の歴史上の起点であると考えられている。人類を初めて月に送り込んだアポロ計画からもほぼ同じ年月が過ぎたが、そこでは帰還した飛行士のヘルメットから宇宙線中の重核成分がエッチピットとして検出された。1970年代後半にCR-39という商品名で知られるポリアリルジグリコールカーボネート (PADC) 樹脂が、高い感度を有する飛跡検出器であることが発見され、数 MeV 程度のプロトンや中性子も検出可能となり、現在のエッチング型飛跡検出器が確立した。

飛跡検出器は、大半の放射線検出器が窒息する高強度電磁パルス下でも、電子やガンマ線と

の混成場であっても、特定のイオンのみを検出し得る。慣性核融合実験や高強度レーザー駆動イオン加速実験において、それはその能力を十分に発揮している。特に後者においては、Al や Fe イオンの発生も報告されており、それらと C や O イオンとの識別も要請される。高い感度の PADC だけでなく、高い検出閾値を有するポリエチレンテレフタレート (PET) や Kapton 等のポリイミド (PI) 樹脂が活用されている。

本研究の最終的目標は、任意の応答特性 (検出閾値と感度) を有する検出器を開発するための分子配列上の系統的知見を得ること、さらにそのような検出器を実際に開発することである。それにはまず損傷構造と応答特性との関係を知る必要がある。阻止能が検出器感度を表現するパラメータでないことが確認された 1960 年代から、初期電離や限定エネルギー損失といった物理的パラメータが開発され応用されている。いずれも二次電子の一部 (または全部) は応答特性に寄与する損傷形成に関わらないとするモデルである。そのカットオフエネルギーは実験的に決定されるので、実験結果へのひとつのフィッティングであって、カットオフエネルギーがなぜその値を持つのかは説明できない。我々は応答特性を決定する損傷構造を、化学分析を通じて明らかにする。閾値近傍における感度変化に共通する損傷構造を求め、潜在飛跡の化学構造から応答特性を理解する、あるいは説明するための化学的基準を得ることを目指している。

2. 昨年までに得られている結果

PADC や PET、ビスフェノール A カーボネー

ト (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、トラック単位長さあたりの損失量として定義した、各種官能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。ガンマ線照射結果との比較も行い、重イオン照射効果との違いを検討した。それぞれの高分子材の特徴も明らかにしてきた。数 100 MeV/n 以上の高エネルギー条件での実験も開始した。照射域を絞ったビームと赤外顕微鏡を利用することで、高フルエンスの実験 (10^{14} ions/cm²) が可能となり、PI についてもデータを得られるようになった。さらにカール・フィッシャー水分計を導入し、PADC 中のイオントラック近傍に集まっている水分量と損傷の実態である新たな端点として生じているヒドロキシル基の定量分析を開始した。

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) にプロトンと He、B、C、N、O、Al、Ar、Kr、Xe イオンを照射した。ヒドロキシル基生成に及ぼす大気中酸素の影響を評価するために真空中においてプロトンと He、C イオンをやや厚い PADC 薄膜に照射した。B イオンは PET と PC の閾値周辺の潜在飛跡分析のために新たに開始した実験である。
- 2) 生物照射室において 500 MeV/n Ar 及び 500 MeV/n Fe、400 MeV/n Kr、290 MeV/n Xe イオンを PET と PI に照射し、エッチング特性を評価した。Kr と Xe の応答特性評価を得て、新たに Ar と Fe イオンを照射した。
- 3) 物理照射室 PH1 において、大気中で 500 MeV/n Fe と 400 MeV/n Kr、290 MeV/n Xe イオンを 3 種類の PI と PC、PET 照射した。照射域を絞ったビームのプロファイルを実測するために PC 薄膜を利用して顕微赤外分光のマッピング分析に活用した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

PET における化学的損傷パラメータと検出閾値との関係は、図 1 に示すように理解しやすいものである。横軸は各イオンの阻止能であり縦軸は CH₂ とフェニルリングの損傷密度である。ピットが生まれない He と感度のある C との間に明瞭なステップが存在している。これら両イオン間に存在する B イオンの照射結果の分析は進行中であるが、そこにも明瞭なステップが認められ官能基間の差異も確認されつつある。

PADC における検出閾値と損傷パラメータとの関係はより複雑である。放射線感受性の高いエーテルとカーボネートエステルに挟まれた CH 損失の G 値の阻止能依存性は同閾値の両側で明らかに異なった依存性を示している (図 2)。

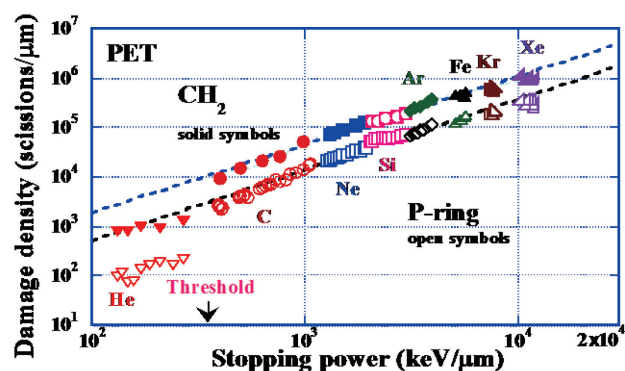


図1 PET中におけるCH₂とフェニルリングの損傷密度の阻止能依存性.

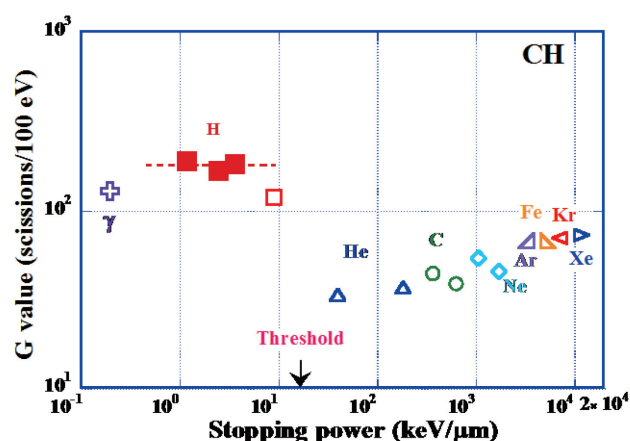


図2 プロトンと重イオンに対するPADC中CH損失のG値の阻止能依存性.

^a 神戸大, ^b 放医研, ^c 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
(15H157)

小林憲正^a, 癸生川陽子^a, 五東弘昭^a,
松田知之^a, 榎本真吾^a, 阿部仁美^a, 横堀伸一^b, 吉田聡^c
K. Kobayashi^a, Y. Kebukawa^a, H. Gotoh^a,
T. Matsuda^a, S. Enomoto^a, H. Abe^a, S. Yokobori^b and S. Yoshida^c

Abstract

Amino acids have been detected in such extraterrestrial bodies as carbonaceous chondrites and comets. One of the possible origins of amino acids is formation in ice mantles of interstellar dust particles (ISDs). We irradiated ice mixtures simulating ISDs with heavy ions (290 MeV/u carbon ions, etc.) from HIMAC. Amino acid precursors were formed, which strongly suggested that amino acid precursors could be formed in ISD ice mantles. Another possible origin of meteoritic amino acids are hydrolytic reaction in small bodies (meteorite parent bodies). Aqueous solution of formaldehyde and ammonia was irradiated with carbon ions from HIMAC or gamma rays, and amino acids such as alanine was detected in hydrolyzed products. Cosmic rays could also form amino acid precursors in mildly reducing atmospheres such as primitive Earth atmosphere and Titan atmosphere. We irradiated a gas mixture simulating Titan atmosphere with 290 MeV/u carbon ions (HIMAC) or protons (Tandem accelerator, TIT). The latter yielded precursors of a wide variety of amino acids and nucleic acid bases. Analysis of the former is now in progress.

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。

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目的とした。さらに、高エネルギー放射線による惑星大気や小惑星物質からの有機物生成の可能性についても検討した。

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前駆体(加水分解後にアミノ酸となる分子)の生成が確認された。グリシンのG値の線種依存性がみられたが、再現性を検討する必要がある。混合溶液の組成を、より星間塵環境に近づけた実験では、メタノールやアンモニアの濃度を下げることによりグリシンのG値は減少するものの、モル比10:1:37のものでもグリシンの生成が確認できた。液体窒素温度(固相)での照射によっても、室温での照射の場合と同様、アミノ酸前駆体の生成が確認された。

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、β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。また、これらの放射線に対する安定性は、核酸塩基>アミノ酸前駆体>遊離アミノ酸であった。

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合成:

実際の星間塵アイスマントルの組成を参考に、 γ

タノール・アンモニア・水(モル比 10:1:37)の混合溶液、およびそれを液体窒素中で凍結したものへの炭素線(290 MeV/u)照射を行った。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ほか、加水分解前後の生成物を FT-IR 法などで分析を行い、生成した「アミノ酸前駆体」のキャラクタリゼーションを行った。さらに、生成物の詳細な解析のため、¹³C-メタノール、もしくは ¹⁵N-アンモニアを用いた凍結混合物への炭素線照射実験も行った。

比較として、種々の組成の一酸化炭素・メタン・アンモニア・水の混合気体に東工大タンデム加速器からの陽子線(2.5 MeV)を照射し、アミノ酸の分析や、FT-IR, XANES, ESI-MS, Orbitrap-MS による分析も試みた。

2) 模擬惑星大気への粒子線照射実験:

原始地球大気は二酸化炭素、窒素を主とし、これにメタンもしくは一酸化炭素などの還元性分子が若干含まれた「弱還元型大気」と推定されている。そこでのアミノ酸等の生成を調べるため、種々の組成のメタン・二酸化炭素・窒素・水蒸気混合気体に、東京工業大学タンデム加速器からの 2.5 MeV 陽子線を照射した。また、そのアナログとして、土星衛星のタイタン大気を模した窒素・メタン混合気体に 2.5 MeV 陽子線、および HIMAC からの 290 MeV/u 炭素線を照射した。

3) 小惑星物質への放射線照射実験:

隕石有機物の起源としては、星間起源に加えて、小惑星(隕石母天体)内部での生成の可能性も考えられる。そこで、小惑星内部での反応を模擬し、ホルムアルデヒド・アンモニア水溶液へのガンマ線照射(東工大 ⁶⁰Co 線源使用)と重粒子線照射(HIMAC からの 290 MeV/u 炭素線)を行った。

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 10:1:39)の混合溶液(室温)および混合氷(77 K)への炭素線(290 MeV/u)照射を行い、生成物を加水分解したところ、いずれからでもグリシンなどのアミノ酸の生成が確認された。氷への照射の方が、液体への照射よりもグリシンが多く生成した。この結果は、分子雲中の星間塵アイスマントル中で宇宙線の働きにより、アミノ酸前駆体が生成しうることを示唆する。

種々の組成の一酸化炭素・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。炭素源を一酸化炭素のみ、もしくはメタンのみにした場合は、グリシンが他のアミノ酸と比べ、遙かに多く生成するが、

両者を混合した場合は、アラニンやアミノ酪酸類の生成が増えた。星間塵アイスマントル中には一酸化炭素、メタノール、メタンなどの種々の炭素源が存在するので、星間塵アイスマントル中で種々のアミノ酸の前駆体が生成しうることを示唆された。また、FT-IR の結果から、この前駆体はアミド基を有するものであることが示唆された。現在、安定同位体ラベル実験の生成物を解析中である。

2) 模擬惑星大気への粒子線照射実験:

メタン・二酸化炭素・窒素・水蒸気への火花放電や紫外線照射ではメタンモル分率が 10% を越さなければアミノ酸が生成しないのに対し、陽子線照射では、メタンのモル分率が 0.5% と極めて低い場合でもアミノ酸が生成した。このことから、弱還元型惑星大気中でのアミノ生成に宇宙線が主要なエネルギーであった可能性を示唆する。さらなる検証のため、メタン(5%)と窒素の混合気体への炭素線照射生成物の分析を現在行っている。

3) 小惑星物質への放射線照射実験:

ホルムアルデヒド・アンモニア・水の混合物へのガンマ線照射および炭素線照射生成物を加水分解したところ、種々のアミノ酸が生成し、特にアラニンが多く生成した。小惑星内部で、²⁶Al の壊変により生じた水溶液中で、アミノ前駆体が生成した可能性が示唆された。

4) 今後の展望:

今年度に行った安定同位体ラベル実験の生成物の解析後に、これまでの成果を論文にまとめる予定である。また、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「たんぽぽ計画」2015 年 5 月に始まった。たんぽぽ計画は 2018 年に終了する予定であるが、その継承実験として、これまでの HIMAC 実験を基に宇宙線による有機物(アミノ酸等)の生成を調べる実験を検討中であり、その準備のための重粒子線照射実験を今年度開始し、次年度以降も継続する予定である。

- -----
- 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

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
($^{13}\text{H}177$)

阿南佑樹^a、河野俊之^a、佐藤眞二^b、稲庭拓^b、吉田英治^b、山谷泰賀^b
Y. Anan^a, T. Kohno^a, S. Sato^b, T. Inaniwa^b, E. Yoshida^b, T. Yamaya^b

Abstract

To evaluate the fields irradiated with proton beams in a patient's body, utilization of the positron emitters produced by proton beams of 160 MeV has been examined.

Since proton beams cause only target fragmentation reactions, the annihilation radiation distributions from positron emitters are expected to be much affected by the chemical composition of targets compared with those in projectile fragmentation reactions.

The results for the 17 types of targets show that it is possible to estimate the ranges within an accuracy of ± 3.0 mm by assuming that the targets were water. Furthermore, the estimated ranges using the water composition are approximately 0.7 mm longer than those using the actual compositions, because of the difference in the energy dependence of the production cross sections for positron emitters. However, that the targets can be regarded as water within the above accuracy extremely simplifies the theoretical calculations in the extension of this method to the three-dimensional range estimation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

荷電粒子線を用いたがん治療では、荷電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

消滅放射線分布の計算値とポジトロンカメラによる測定値を最尤推定法(Maximum Likelihood Estimation Method : MLE 法)を用いて比較することにより、標的中の飛程推定を行う手法の開発を

行ってきた。近年は、元素組成が未知あるいは不均質な標的に対する pencil beam の飛程推定について検討してきた。その結果、各種人体模擬物質を用いた ^{12}C ビームの照射実験において、実際の組成にかかわらず標的全体を水と仮定して飛程推定を行ったとしても、 ± 1.0 mm の精度が得られることがわかった。これは、 ^{12}C ビームによる飛程推定は「入射核破碎反応」で生じる陽電子崩壊核を利用したものであり、実際の標的組成との違いが飛程推定にほとんど影響を与えなかったと考えられる。昨年度は ^1H ビームを 7 種類の標的に照射し、「標的核破碎反応」で生じた陽電子崩壊核を利用することで、未知組成標的を水と仮定した場合の飛程推定への影響を検証した。その結果、 ± 3.0 mm の精度で飛程推定できること、および実際の組成を用いた場合より推定飛程値が大きくなることが確認された。

3. 今年度の研究内容

今年度も引き続き ^1H ビームによる 1 次元飛程推定に絞って研究を行った。標的核破碎反応で生じる陽電子崩壊核を用いて飛程推定を行うため、標的全体を水と仮定した場合、実際の組成との違いが飛程推定へ影響を与えると考えられる。そのため今年度は、元素組成や生成される陽電子崩壊核種が水とは異なる標的を用いて、標的全体を水と仮定して飛程推定を行った場合の影響を定量的に検証した。用いた標的物質を表 1 に示す。実験は SB1 コースで ^1H 160 MeV の pencil beam を用いて行った。照射終了後から、主な測定対象である陽電子崩壊核種のおよそ半減期分(^{15}O : 5 分、 ^{11}C : 20 分)ポジトロンカメラで測定し、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 照射に用いた試料

標的物質	組成	生成陽電子崩壊核
水	H_2O	^{15}O
ポリエチレン	$(\text{C}_2\text{H}_4)_n$	^{11}C
PMMA	$(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)_n$	^{11}C , ^{15}O
テフロン	$(\text{C}_2\text{F}_4)_n$	^{11}C , ^{18}F
アルミニウム	Al	—
骨等価物質	C, O, H, その他	^{11}C , ^{15}O

4. 今年度の研究成果と解析結果

代表的な結果として、ポリエチレン(PE)の1層標的およびAl(40mm)+PEの2層標的における消滅放射線分布を図1、図2に示す。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数を表す。また黒点は測定値、赤実線は組成を水と仮定した場合の計算値、青破線は実際の組成(2層標的の場合はフォールオフ領域の実際の組成)を用いた場合の計算値である。PE標的中の飛程推定値は、実際の組成を用いた場合は、 $R_{MLE} = 172.2 \pm 0.4$ mm、組成を水と仮定した場合は $R_{MLE(wat.)} = 172.6 \pm 0.6$ mmとなった。一方、水中で実測した飛程を元に、物質の水等価厚を用いて換算した飛程は $R_{exp} = 173.8 \pm 0.2$ mmであった。 $\Delta R = R_{MLE} - R_{exp}$ と定義し、推定精度の指標とした。17種類の1層標的および2層標的に対して、同様に飛程推定を行った結果の一部を表2に示す。

標的の組成を水と仮定して飛程推定した場合、すべての標的に対して、 $\Delta R = \pm 3.0$ mmの精度を得ることができた。これは治療計画で通常設定される患者に対する照射マージン5~10 mmと比較して遜色ない精度である。

また、実際の組成を用いた場合の推定飛程と比較すると、標的全体を水と仮定した場合の推定飛程が最大0.7 mm大きくなっていることが確認できた。これは、実際の標的から生成される主な陽電子崩壊核種が、ポリエチレンの場合は ^{11}C 、PMMAの場合は ^{11}C と ^{15}O であるのに対し、組成を水と仮定することによって ^{15}O を主な生成陽電子崩壊核種と見なして解析することになり、実際のフォールオフとは異なった傾きの分布をMLE法によって合わせているためである。したがって、生成される陽電子崩壊核種を推定することができれば、未知組成標的に対しても、標的全体を水と仮定して得た推定飛程値を一定量シフトさせる補正を行うことによって、実際の組成を用いた解析の場合と同等の推定精度を得ることができると考えられる。また、この方法による飛程推定を3次元に拡張する場合に、大幅な理論計算の簡略化を行うことができる。

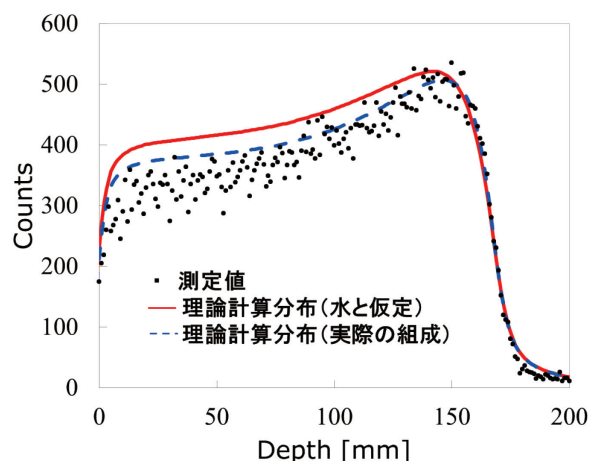


図1 PE標的中に生じた消滅放射線分布

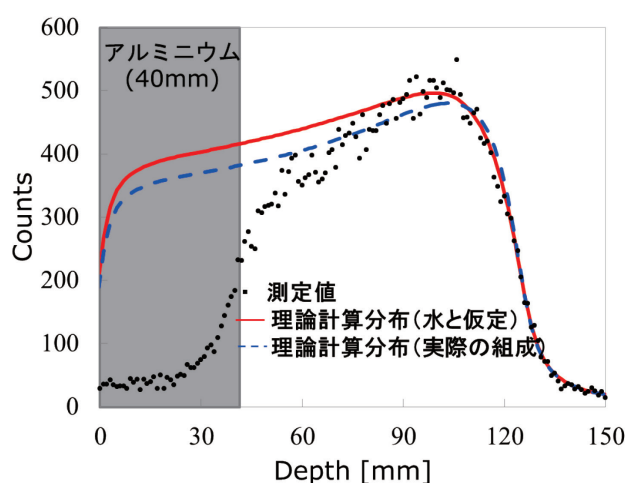


図2 Al(40 mm)+PEの2層標的中に生じた消滅放射線分布

表2 各標的における飛程推定値。括弧内は $\Delta R (= R_{MLE} - R_{exp})$ を表す。

標的	$R_{MLE}(\Delta R)$	$R_{MLE(wat.)}(\Delta R_{wat.})$
水	177.5(0.3)	—
PMMA	153.3(0.2)	154.0(0.9)
PE	172.2(-1.6)	172.6(-1.2)
Al(40 mm)+PE	128.7(-2.2)	129.2(-1.7)
骨等価物質 (40 mm)+PE	158.4(-0.5)	159.0(0.1)
テフロン (50mm)+PMMA	124.7(-0.7)	125.4(0.0)
骨等価物質 (40mm)+PMMA	142.8(-2.0)	143.5(-1.3)

^a 東工大 Tokyo Institute of Technology

^b 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^{a,b}、村上 健^c
S. Nakagawa^{a,b} and T. Murakami^c

Abstract

The radicals produced in CD₃OD irradiated by heavy ions were studied by spin trapping with phenyl-t-butyl nitron (PBN). The concentration of the solute was 0.1 mol/L. C-ion (290 MeV/u), Ne-ion (400 MeV/u) and Fe-ion (500 MeV/u) were irradiated and LET-values were 13 - 63 eV/nm for C-ion, 31 - 108 eV/nm for Ne-ion and 200 - 320 eV/nm for Fe-ion. The ratio between the spin adduct, PBN-OCD₃/PBN-CD₂OD depends less effective on the LET value relative to PBN-OCH₃/PBN-CH₂OH. Moreover, the ratio (PBN-OCDH₃ + PBN-CD₂OD) / PBN-D obtained in Ne-ion irradiation and Fe-ion irradiation were almost the same value.

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、アルコールではアルコキシ(HR-O・)ラジカルとアルキル(・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¹⁾。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(400 MeV/u)、ケイ素(490 MeV/u)、アルゴン(500 MeV/u)、鉄イオン(500 MeV/u)を照射した時に生成するラジカルを測定した。PBN-CH₂OHに対するPBN-OCH₃の生成比は、同じイオン種では、LETの増加に伴って減少した。また、同じLETにおいて、アルゴンイオンより軽いイオンでは、重イオン照射ほどPBN-OCH₃の生成割合は減少したが、アルゴンイオンおよび鉄イオンでは増加に転じた。一方、PBN-Hに対するPBN-CH₂OH + PBN-OCH₃の生成比は同じLET領域において、重イオン照射ほど減少した。

また、0.5 mol/L溶液を炭素およびネオンイオン照射したところ、PBN-CH₂OHに対するPBN-OCH₃の生成比は、0.1 mol/L溶液の1.7倍であり、PBN-Hに対するPBN-CH₂OH + PBN-OCH₃の生成比は0.1 mol/L溶液より減少した。

今年度は、d置換による反応効率および拡散の影響を調べるため、メタノール-d₄の照射で生成するラジカル種の生成比を測定した。

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-d₄溶液(0.1 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(290 MeV/u)、ネオンイオン(400 MeV/u)および鉄イオン(500 MeV/u)を照射した。LETは13 - 63 (C), 31 - 108 (Ne) およ

び 200 - 320 (Fe) 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 30~90 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 ± 7.5 mT, 磁場変調幅: 50 μ T 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

PBN-CH₂OH に対する PBN-OCH₃ の生成比および PBN-CD₂OD に対する PBN-OCD₃ の生成比を図 1 - 2 にプロットする。CD₃OD からの PBN-OCD₃ の生成割合は、CH₃OH からの PBN-OCH₃ の生成割合と比較して L E T 効果が小さい。

1

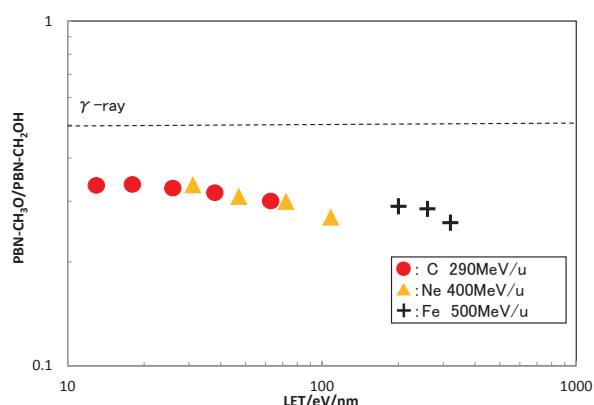


図1 CH₃OHから生成するラジカル比のLET依存

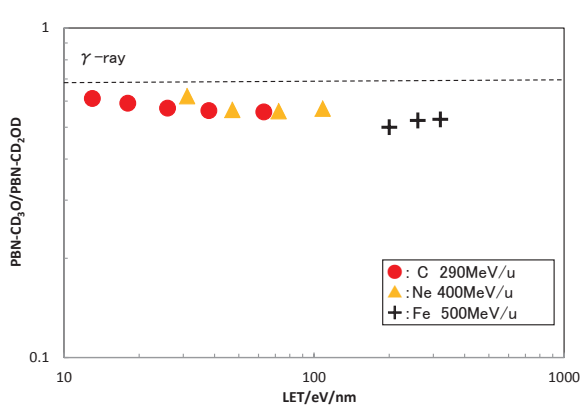


図2 CD₃ODから生成するラジカル比のLET依存

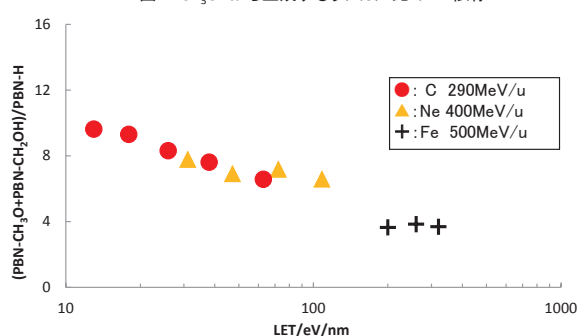


図3 CH₃OHから生成するラジカル比のLET依存

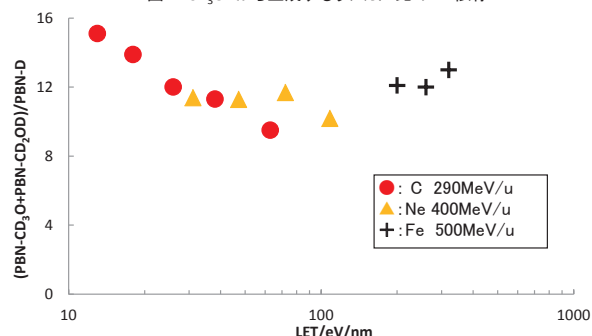


図4 CD₃ODから生成するラジカル比のLET依存

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^a、坂上和之^a、長澤尚胤^b、岡 壽崇^c、村上 健^d
M. Washio^a, K. Sakaue^a, N. Nagasawa^b, T. Oka^c, and T. Murakami^d

Abstract

High-energy ion beams from MEXP port in HIMAC are irradiated to various perfluorinated polymers under vacuum at room temperature (RT). In the case of perfluorinated polymers, the Proton Exchange Membrane (PEM) with mountain-shaped distribution of sulfonic acid group is fabricated using energy deposition design and radiation graft polymerization technique. Energy deposition is designed by simulation results using SRIM-2013. Poly(tetrafluoroethylene - co- hexafluoropropylene) (FEP) is irradiated by various ions. After irradiation, FEP was grafted with functional monomer in Waseda University. SEM-EDX observation shows that the fabricated PEM has mountain-shaped distribution of sulfonic acid group. In the fuel cell performance test, the mountain-shaped PEM (M-PEM) outperforms normal PEM (N-PEM), which has homogeneous distribution of Sulfonic acid group, and Valley-shaped PEMs. Electrochemical properties suggest that proton transport and flooding can be affected by the distribution of sulfonic acid group in the PEM.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究では、高分子を材料として、放射線照射による化学反応に対する基礎的知見の取得と、応用研究として燃料電池用の空間制御機能材料の創製を目的とする。高分子に対するイオンビーム誘起の放射線化学に関しては、基礎から応用に至る非常に多岐に渡る先端科学分野に貢献する基礎的研究を行う。具体的には、量子ビームからの固体材料へのエネルギー付与や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に関する研究を行う。空間制御機能材料に関しては、イオンビームによって、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する。この材料をグラフト反応させることで、機能性材料を創製する。その具体的な応用先として、燃料電池用電解質膜に着目し、イオン交換膜 (PEM : Proton Exchange Membrane) を創製する。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、イオンを真空中照射し、分光分析、構造解析等を行い、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することで燃料電池用の空間制御機能材料の創製を行う。

2. 昨年度までに得られている結果

これまでに、各種高分子に、中エネルギー照射室で各種イオンを $10^9 \text{ n/cm}^2 \sim 10^{13} \text{ n/cm}^2$ 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、 ^{19}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。また、各種イオン照射を行った際に生成捕捉されるラジカルを 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、SRIM-2013 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。ブラッグピークにおいては、ラジカルの再結合により、ラジカルの収量が小さくなることも明らかにした。

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、次世代エネルギーデバイスの燃料電池への応用を検討してきた。イオンビームによる面方向での親水/疎水部の機能制御を行った場合、膜表面を含めた全体の空間的な機能化を行うことで高性能電解質膜が得られることがわかった。

3. 今年度の研究内容

本年度は、イオンビーム照射によって誘起されるラジカルをナノ空間制御したフッ素系の機能性電解質膜の合成を試みた。まず、フッ素系高分子 (FEP) に対して、エネルギー付与をデザインした。Fig.1 に示されるように SRIM コードを用いて山型のエネルギー付与 (M-PEM- Ne^{10+}) をデザインした。比較用の材料として、egs5 コードを用いて谷型 (V-PEM1, V-PEM2) と通常型 (N-PEM) のエネルギー付与デザインも行った。エネルギー付与のデザインに基づいて、各種イオン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 フィルムをスタック構造とし照射した。試料内に空間的に制御された分布を持ったラジカルを誘起し、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。

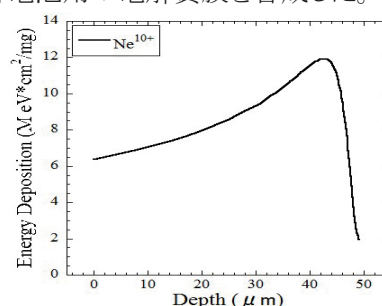
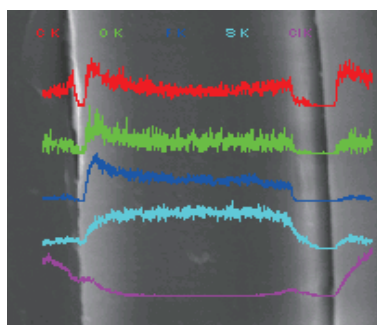


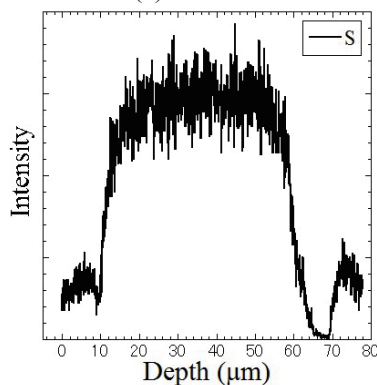
Fig. 1 山型のエネルギー付与デザイン

4. 今年度の研究成果と解析結果

まず、 Ne^{10+} イオンビーム照射(6 MeV/u)実験を行った。 $4 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2$ のフルエンスで、真空中室温下で照射した。Fig.2 は、 $50 \mu\text{m}$ の FEP フィルムを基材として、イオンビームのグラフト重合により得られた電解質膜の SEM-EDX による断面観測結果である。山型のスルホン酸基傾斜を持つ電解質膜の作製に成功したことがわかる。発電時におけるプロトン伝導は、膜中のスルホン酸基分布に起因するため、性能に直結すると考えられる。



(a) SEM 像



(b) EDX 分析結果

Fig. 2 イオンビームグラフト重合により得られた空間機能制御電解質膜の SEM 像と EDX 観察結果

SEM-EDX による断面観察により、スルホン酸基分布はエネルギー付与デザインと完全に一致するわけではないことがわかった。これは、ブラッグピーク付近におけるラジカルの再結合が原因であると考えられる。これまでに報告されている通り、ブラッグピーク付近での局所的なラジカルの再結合により、捕捉された自由ラジカルが膜中央で比較的少なかったことで、デザインとの相違が生じたと考えられる。

Fig.3 に 60°C における各電解質膜の発電試験結果を示す。山型 PEM は、他の PEM と比較して、高い出力特性を示した。これは優れたプロトン伝導性及びフラiddiing抑制効果をバランスよく併せ持つことためであると考えられる。これらの考察が得られた理由である電気化学特性を Fig.4 に示す。

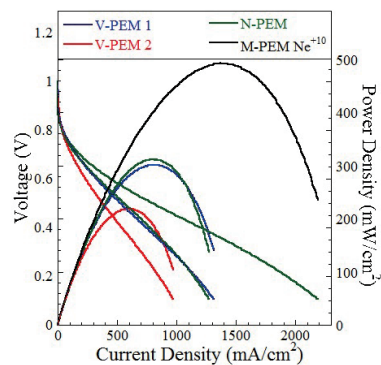


Fig. 3 山型 PEM の発電試験結果 (60°C , H_2 50 ml/min, O_2 50 ml/min, 0.2 MPa)

膜抵抗 R_s と反応抵抗 R_p が谷型 PEM で大きくなり、山型 PEM で小さくなっていた。 R_s の結果から、山型 PEM の膜中央での十分なスルホン酸基により、プロトン伝導が促進されたことがわかった。また、 R_p の結果から、山型のスルホン酸基傾斜により、フラiddiingが抑制されたことが考えられる。これらの結果から、スルホン酸基傾斜が発電性能の向上に直接に寄与することがわかった。

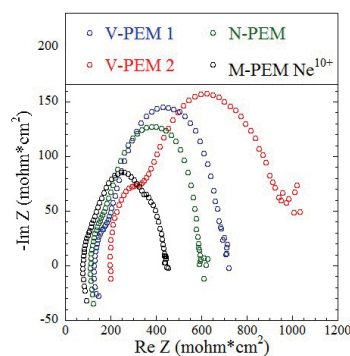


Fig. 4 山型 PEM の電気化学特性

5. 今後の展開予定

本年度の実験によって、ラジカル量・スルホン酸基量を空間制御した電解質膜の作製が可能であることが示唆された。イオン種によって到達距離やブラッグピークの違いがあることが SRIM コードによるシミュレーションでわかっているため、今後他各種での応用も検討する。ナノ空間制御による異なるスルホン酸基分布や、本材料の実用化に向けた、簡易化したプロセス設計も検討する予定である。

- 早大理工研, RISE, Waseda Univ.
- 日本原子力機構, JAEA
- 東北大 高等教育開発推進センター, 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
(14H189)

寺沢和洋^{a,e}、道家忠義^{b,e}、佐々木慎一^c、谷森達^d、松本晴久^e、
俵裕子^c、窪秀利^d、込山立人^e、北村尚^g、身内賢太郎^f、
中村裕広^e、永松愛子^e、伊藤裕一^e、布施哲人^e、岸本祐二^c、
齋藤究^c、高橋一智^c、寺門康男^h、中澤道夫^h、江口信次郎^h
鈴木朋憲^h、佐藤祐貴^h、桑田金佳^h、河本泰成^h

K. Terasawa^{a,e}, T. Doke^{b,e}, S. Eguchi^h, T. Fuse^e, Y. Kishimoto^c, H. Kitamura^g, Y. Kohmoto^e,
T. Komiyama^e, H. Kubo^d, K. Kuwata^e, Y. Itoh^e, H. Matsumoto^e, K. Miuchi^f, M. Nakazawa^h,
A. Nagamatsu^e, Y. Nakamura^e, K. Saito^c, S. Sasaki^c, Y. Sato^e, T. Suzuki^e, K. Takahashi^c,
T. Tanimori^d, H. Tawara^c, Y. Terakado^h

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 Flight Model (FM) for the detection and the control part was manufactured and irradiated. Data acquisition for energy deposition and three dimensional tracks has been performed. The energy resolution corresponds to that for the Bread Board Model (BBM).

1. 研究の目的とバックグラウンド

宇宙滞在の長期化は、地上の職業人よりも高い被曝線量限度が適用されている宇宙飛行士にとって、宇宙放射線によってその限度に迫る被曝を余儀なくされることを意味する。地上での検出限界以下、あるいは低レベルの被曝において、物理計測による測定誤差の存在はまず問題にならないが、宇宙放射線線量計測の場合には、誤差の大きき次第で宇宙滞在期間により制限を加えることになる。

宇宙滞在中は、宇宙放射線中の荷電粒子（主に水素原子核から、鉄までの重イオン）とその2次粒子（中性子を含む）によって被曝を受けるが、測定技術上の問題から、荷電粒子と中性子について別々に測定が行われている^{1, 2)}。更に現状で、中性子については未だ十分な測定が行われていない。そこで、荷電粒子・中性子両用の検出器開発に着手した³⁾。

線量評価は、吸収線量と線質係数の積である線量当量で行い、線質係数はLETの関数として与えられている。宇宙放射線線量計として成立するための最初の条件は、このLETを精度よく測定することにある。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。例えば、入射粒子の3次元的な飛跡の観測とエネルギー測定の設定で実現できる。

標準検出器としてNASAが採用しているTEPC (Tissue Equivalent Proportional Counter)⁴⁾は、文字通り生体組織等価物質で覆われ中性子に感度を持つが、位置有感でないためLET分布の実時間測定に対しては系統誤差（円筒形で51%）を伴う。そこで、TEPCで位置検出可能にすることで、経路長の測定を可能とした、PS-TEPC (Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber)の開発を本研究で開始した。

原理的には、Micro-Pixel Chamber (μ -PIC)⁵⁾を用いたガス3次元飛跡検出器のTime Projection Chamber (TPC)により実現可能となる。

宇宙放射線中の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が、模擬銀河宇宙線として機能する。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（受動型）とエリアモニター（能動型）の両方で十分な精度（検出器依存で $\sigma=30\%$ 以内）⁶⁾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、本研究でまず荷電粒子についてそれを目指す。

2. 昨年度までの取り組みと結果

まず、有効体積が $100\times100\times100\text{ mm}^3$ の大きさの検出器を用いて、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%、C₂H₆: 10%の混

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.)

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(C₃H₈: 55%, CO₂: 39.6%, N₂: 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⁷⁾。

更に、宇宙船への搭載性を考慮し、小型の μ -PICを新たに開発し(有効面が25×25 mm²)、原子番号が小さく低LETでより測定条件が厳しい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。

位置分解能については、400 μ 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。

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(CH₄: 64.4%, CO₂: 32.4%, N₂: 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、30%以内の測定精度を達成できる見込みとなった^{8,9)}。

また、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行った。

3. 今年度の研究内容

主に、フライトモデル(FM)の製作後の照射試

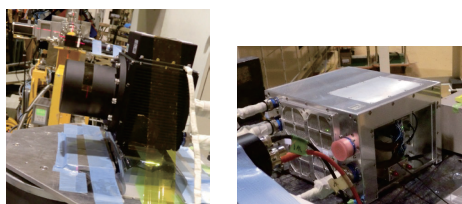


Fig.1 Photos for the detection part (left) and the control part (right) of a PS-TEPC.

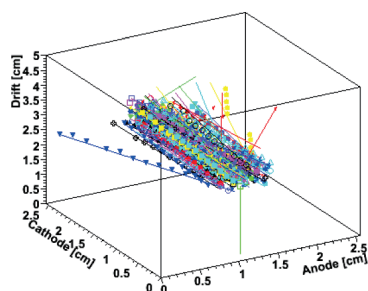


Fig.2 Reconstructed 3-dimensional tracks for the irradiation of silicon ions with the energy of 800 MeV/n

験を行った。BBMと異なり、検出部のみならず制御部についても製作している。Fig.1にFMの写真を示す。左側が検出部で右側が制御部で、検出部の左側の円筒部分がガス領域である。

μ -PIC自身については正方形であるが、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生体組織等価の導電性プラスチックにより円形に改良したものをBBMに引き続き使用している。

4. 今年度の研究成果と解析結果

データサンプルとして、Si 800 MeV/nに対する3次元飛跡をFig.2に示す。付与エネルギーに対する分解能については、BBMとほぼ同様の値が得られており、線量全体として、 $\sigma = \sim 30\%$ 以下を実現できる見込みである。一方、照射試験中に一部不具合が発生しており、これはBBMでは見られなかった現象で現在改修作業を進めている。またFM製作からの時間経過も考慮し、 μ -PIC電極を交換し、再度の照射試験が必須である。

更に照射実験と並行して環境試験を行い、最終的にはISSでの軌道上実証を目指す。

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、高エネルギー加速器研究機構の共同開発研究課題、昨年度までの宇宙環境利用科学委員会研究班WG/RT・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) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 4) G.D. Badhwar et al., *Radiat. Res.*, 139 (1994) 344.
- 5) A. Ochi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A471 (2001) 264.
- 6) NCRP Report No.142, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, (2002).
- 7) T. Nagayoshi et al., *Nucl. Instr. and Meths.*, A581 (2007) 110.
- 8) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2011-8 (2011) 189.
- 9) 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 (15H212)

久下謙一¹, 中 竜大², 水口剛太郎¹, 伊瀬谷夏輝¹, 鈴木秀祐³, 稲葉俊喜³, 小平 聡⁴

Ken'ichi Kuge¹, Tatsuhiko Naka², Gotaro Mizuguchi¹, Natsuki Iseya¹, Shusuke Suzuki³, Toshiki Inaba³, Satoshi Kodaira⁴

Abstract

Analyzing systems for radiation tracks using silver-salt photographic materials were developed on 1.improvement of the fluorescent-labeling method, 2. noise reduction on track analysis, 3.selective detection of low-energy particles using internal development method. Progress of these methods was obtained as 1.three-dye system for the emission at longer wavelength, 2.reduction of noise sensitivity using tetrazolium compound, 3.different behavior between high- and low-energy particles on internal development.

1. 研究の目的と背景

放射線にも感度を有する銀塩写真感光材料は、高い空間分解能と三次元記録の可能な特性のため、原子核乾板として放射線飛跡検出に永く用いられてきた。アナログ像のため飛跡解析に手間がかかる欠点も、近年のデジタル画像技術の適用で自動化が進んでいる。原子核乾板が再び見直されている状況下において、原子核乾板による放射線飛跡検出手法のさらなる工夫を試みた。

2. 本年度の研究内容

次の研究を主に行った。①. 蛍光標識化法の手法の確立, ②. 飛跡解析におけるノイズ除去法の開発, ③. 内部現像法を用いた低速粒子の弁別検出

①について、微細飛跡では発光が弱いために、発光増強とノイズ低減をしないと検出が不可能である。色素吸着量の増大と、ノイズとなる吸蔵色素の除去、発光の長波長化による励起光ノイズの減少を図った。

②について、感度を調節した感光材料で、混在する X 線や γ 線のノイズを除去する方法に引き続き取り組んだ。感度調整剤としてフェノサフラニン (PS) とテトラゾリウム化合物 (Tz) を用いて、その効果を詳しく検証した。

③について、光速に近い高エネルギー粒子のハロゲン化銀上でのエネルギーロスは Bethe-Bloch 理論の電離作用によるものであり、光と同じく電子が励起されて潜

像核を形成する。ハロゲン化銀粒子表面の化学増感処理により潜像核は表面に形成され、現像主薬が直接作用する表面現像法で検出される。一方、数 100 keV 程度のより低速な粒子では Lindhard-Scharff 理論により、電子の衝突による電子的阻止能 (Electron stopping power: ESP) と、原子の衝突による核阻止能 (Nuclear stopping power: NSP) によりエネルギーを失う。ESP 作用は高速粒子と同じく電子の励起を伴い表面潜像を作るが、NSP 作用では粒子内部に結晶欠陥を生成し、潜像核は欠陥上に形成されるので内部にあり、ハロゲン化銀を溶解しながら現像する内部現像法で検出される¹⁾。PS や Tz などの電子捕獲型減感剤を添加すると、励起電子が捕らえられて失活するので、ESP 作用の感度は大きく低下する。一方、NSP 作用の感度は電子の関与しない結晶欠陥の形成過程を経るため、これら減感剤の影響を受けにくい。従って現像法を使い分けると低速粒子の NSP 作用のみ選択的に検出出来る。この手法の有効性を検証した。

3. 実験方法

① 蛍光標識化: ハロゲン変換でヨウ化銀粒子とした写真フィルムに、昨年度良好な発光を示した²⁾ NK863 (3,3'-diethyl-2,2'-oxacyanine iodide) と NK85 (3,3'-diethyl-2,2'-oxacarbocyanine iodide) の混合色素や、他のシアニン色素を混合した溶液を滴下して、その発光を調べ、蛍光スペクトルを測定した。銀塩感光材料に HIMAC で C イオンや He イオンを照射した後、蛍光標識化処理を行い、蛍光顕微鏡で発光飛跡の観察を行った。

② ノイズ除去: フェノサフラニンと、テトラゾリウム化合物の 2,3-di(methoxyphenyl)-5-phenyltetrazolium (Tz) を、塗布前に写真乳剤に 3~300 $\mu\text{mol/mol}_{\text{Ag}}$ 添加した。HIMAC で C イオンを照射し、現像処理の後、飛跡を光学顕微鏡で観察した。100 μm あたりの現像銀粒子個数である Grain density (GD) と、飛跡のない部分での乳剤膜の単位体積中の現像銀粒子個数である Noise density

NDを求めた。NDは散乱X線等による感光とカブリの和を示し、ノイズとなるものである。

③内部現象：内部感度の高いヨウ臭化銀立方体粒子乳剤に、PSやTzの濃度を変えて添加した。HIMACでCイオン290 MeV/n, 名大のイオン注入装置でKrイオン200 keVを照射した。Cイオンは長い飛跡を作るので表面に水平に照射し、GDを求めた。Krイオンは垂直に照射し、1 μm^2 あたりの現像銀個数である Surface Density(SD)を求めた。

これらの研究のためにCイオン(290MeV/n; 1回)とヘリウムイオン(150MeV/n; 2回)を、 $10^4 \sim 10^7$ ions/cm²の密度で照射した。照射試料は、PSやTz添加乳剤自製フィルムなどの感光材料を積層し、遮光したバックであり、合計28パックに照射した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

①蛍光標識化法：NK863色素にNK85色素を混合するとAgI上での発光スペクトルは紫から緑に変化する。さらにNK1533色素を加えると、紫外光の励起でこの色素に起因する赤色発光を示した。3色素混合系での発光スペクトルをFig. 1に示す。

解像度の高い感光材料では飛跡像が微細になり、色素の吸着量が減るため、発光が弱くなった。吸着量を増やす方策が必要である。

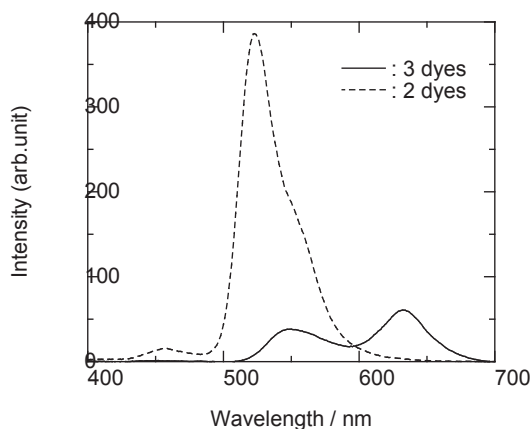


Fig.1 Emission spectra of mixed dyes on AgI

②ノイズ除去：Cイオンを照射したときのGDとNDのTzとPS添加量による変化をFig. 2に示す。GDの減少はPS添加よりTz添加の方が小さかった。NDはPS添加により増大した。これはPSカブリによるためと思われる。一方Tz添加では添加量の増大とともに、NDがほぼ0に近いレベルまで減少し、ノイズが低減された。

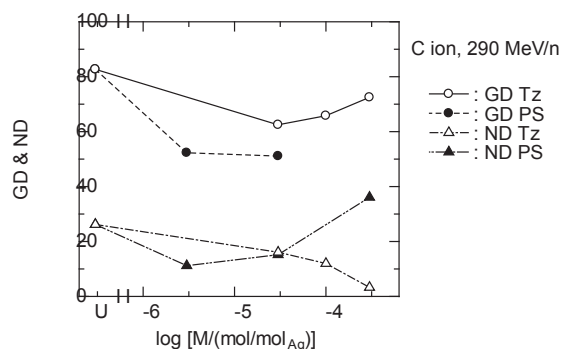


Fig.2 Dependence of GD and ND to the amount of Tz or PS added

③内部現象：高速CイオンによるGDと、低速KrイオンによるSDのPSやTzの添加量をFig. 3に示す。添加量の増大によりGD, SDともに減少するが、GDは内部現象と表面現象による違いは無く、同じ機構で潜像核の形成と減感が起こっていることを示す。SDは内部現象では高く、またPSやTzでの減感が小さい。これは低速イオンでは内部と表面で潜像核の形成される機構が異なることを示唆し、この違いを利用することで低速イオンのみの弁別検出が期待される。

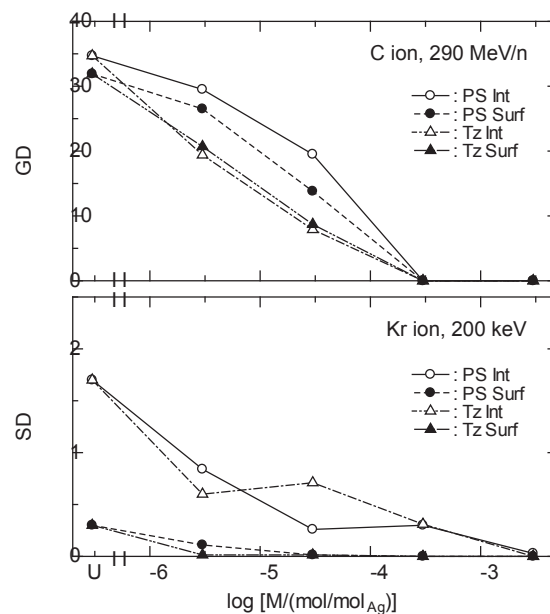


Fig. 3 Dependence of GD and SD to the added amount of Tz or PS for internal(Int) and surface(Surf) development. Top: exposure with C ion, bottom: exposure with Kr ion

参考文献

1. K.Kuge et al., Jpn.J.Appl.Phys., **52**, 106402 (2013).
2. 久下謙一他, 日本写真学会誌, **78**, 169 (2015).

1. 千葉大院融合, 2. 名大院理, 3. 千葉大工, 4. NIRS

Intercomparison and Verification of Active Dosimeters for Space (14H233)

S. Burmeister¹, J. Tammen¹, R. Elftmann¹, S. R. Kulkarni¹, T. Berger²,
Y. Uchihori³, H. Kitamura³, S. Kodaira³

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 as well as inorganic scintillators like GSO, BGO and LSO. 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 have been recently performed in fiscal year 2014 (See Table 1).

Table 1: Ions and energies

	Ion	Energy (MeV/n)
June/July 2014	Carbon	400
Currently under analysis	Hydrogen	160
	Oxygen	430
	Argon	650
	Hydrogen	160
January/February 2015	Iron	500
	Helium	230
	Silicon	800
	Neon	600
Currently under analysis	Oxygen	430
	Carbon	400

In FY 2015 the HET and EPT instrumentation for ESA's Solar Orbiter Mission as well as a DOSTEL had been exposed to heavy ion beams at HIMAC.

2. EPT/HET – evaluation detector systems for the European Solar Orbiter Mission

EPT/HET Proto-Qualification Model (PQM) was brought to HIMAC to study its performance at accelerator facilities. EPT/HET PQM consists of semiconductor detectors by Canberra and a hexagonal 2 cm thick scintillator crystal. Readout electronics includes flight like parts. 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 verities of species, a high density scintillation crystal is used in the design along with Si detectors.

The HET 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).

Quenching is known as a non-linear light-loss of scintillation light [7].

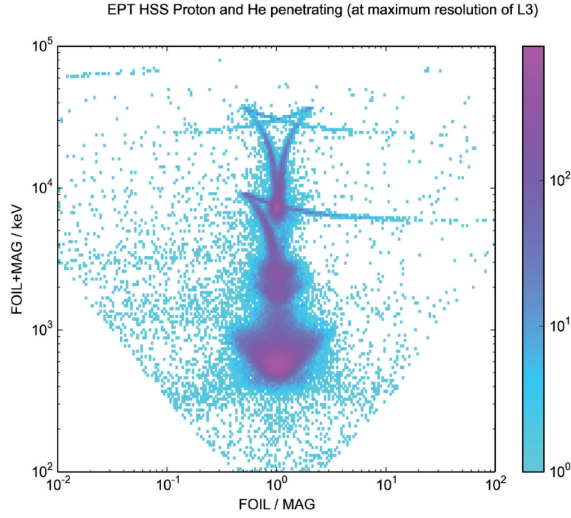


Fig. 1: This graph shows Protons and Helium particles penetrating the two EPT detectors. One detector has a thin foil in front of it, the other one has a magnet deflection system, hence their respective names.

Here we show the total deposited energy on the y-axis versus the ratio of energies deposited in the two detectors on the x-axis. This type of plot allows us to identify different particle species, their direction and their initial energies and will be done by the on-board electronics of the HET-EPT instrument.

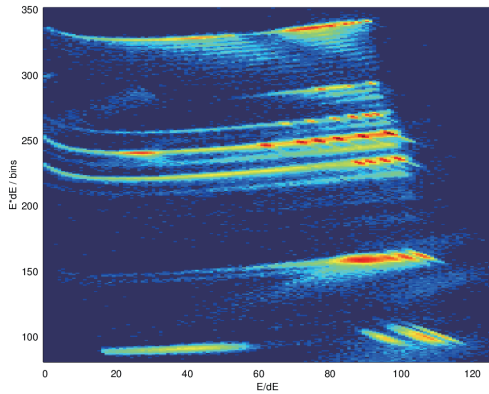


Fig. 2: Here we show all the data collected this year at Himac with HET. For this plot we use the product of E and dE (i.e. energy deposited in the crystal and energy deposited in the thin silicon detector) as the y-axis and their ratio for the x-axis. In the resulting plot each particle species shows up as a horizontal line.

We can see the seven bright lines for our primary particles (from top: Fe, Si, Ne, O, C, He, H), but we can also see all the fainter lines for secondary particles which were created in the absorbers.

This type of table will be produced by our on-board electronics and knowing the positions of the different particles allows us to transmit only the relevant data down to the ground, which is necessary due to data rate limitations.

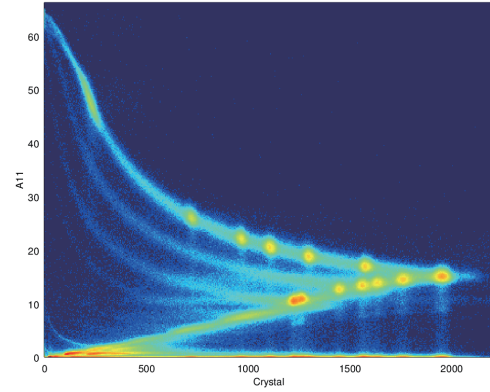


Fig. 3: This graph shows the Oxygen measurements done with the HET detectors. HET consists of four thin silicon detectors with a large crystal (with photo detectors) in the middle. We get the differential energy loss dE from the silicon detectors and the total energy E from the crystal.

For this plot we used various absorber thicknesses (i.e. energies) and as a result we can see the Bragg peak for Oxygen.

To detect the scintillation light of the scintillators each scintillator was read out by two photodiodes. Therefore events where a photodiode is directly hit by a particle can be excluded from the analysis. The telescope features two entrance windows, so that ions may enter the instrument from two sides. This makes an individual characterization of each scintillator possible. Measurements of the scintillator response to several heavy ion species were performed at the HIMAC. By placing polyethylene (PE) blocks in front of the telescope we were able to decrease the ion energy Fig. 2 shows the combined measurement data points for all measurements for the various PE thicknesses and ions. With increasing PE thickness, the deposited energy in the crystal increases up to a certain value until at a certain thickness the particles stop in the scintillator. At this point the deposited energy decreases since the particles only deposit their remaining energy. The deposited energy E was calculated with a Geant4 simulation of the complete setup at HIMAC.

¹ Kiel University, Germany, ²German Aerospace Centre (DLR), Cologne, Germany, ³National 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bauer分光法による物質科学の研究 Mössbauer Spectroscopic Study of Materials with Unstable Nuclear Beam (14H238)

久保謙哉^a, 小林義男^{b,c}, 山田康洋^d, 三原基嗣^e, 佐藤渉^f, 宮崎淳^g, 長友傑^c,
佐藤祐貴子^b, 谷川庄太郎^b, 名取大樹^b, 佐藤眞二^h, 北川敦志^h

M. K. Kubo^a, Y. Kobayashi^b, Y. Yamada^c, M. Mihara^d, W. Sato^e, J. Miyazaki^f, T. Nagatomo^g,
Y. Sato^b, S. Tanigawa^b, D. Natori^b, S. Sato^h and A. Kitagawa^h

Abstract

Mössbauer spectra of ^{57}Fe , the decay product of ^{57}Mn , were measured to investigate the chemical and physical states of ^{57}Fe in deuterated lithium hydride (LiD). A highly energetic ^{57}Mn ion beam at the HIMAC was introduced to the samples. Time differential Mössbauer spectroscopy was applied to investigate isotope effects on the behaviors of ^{57}Fe in LiD and LiH.

1. Introduction

In-beam Mössbauer spectroscopy using highly energetic ^{57}Mn ion which decays into ^{57}Fe with a half-life of 87 s, is useful in studying chemical, physical and magnetic behaviors of extremely dilute Mn and Fe in solid materials even having no solubility to these elements. Starting in 2008 we succeeded in constructing an emission Mössbauer spectrometry system at HIMAC employing a β - γ anti-coincidence measurement and applied it to various materials, e.g. MgO, Al₂O₃ and LiH [1-4]. ^{57}Mn ions with energy of 240.4 MeV were implanted into a sample, and the 14.4 keV Mössbauer γ -ray from the daughter ^{57}Fe is detected (Figure 1.) A specially designed parallel plate avalanche counter (PPAC) measuring conversion electrons emitted by the ^{57}Fe excited by incoming Mössbauer γ -rays from the sample enabled a high efficiency and selectivity to the Mössbauer γ -ray.

Since 2012 we have been developing a time differential Mössbauer spectrum measurement system. ^{57}Mn predominantly decays to the first excited state of ^{57}Fe accompanied by emission of an energetic β -ray. After the emission of the β -ray a ^{57}Fe in its first excited state is created. Starting a clock at the β -ray emission detected by plastic scintillation counters a Mössbauer γ -ray with the elapsed time from the birth of the ^{57}Fe is registered.

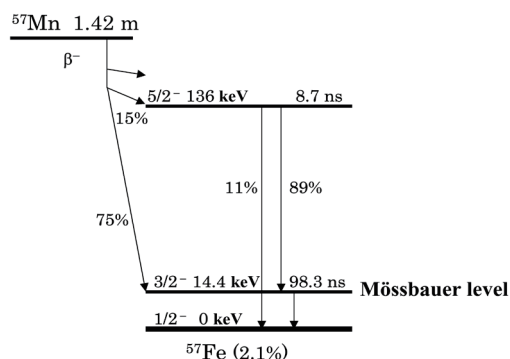


Figure 1. Level scheme of ^{57}Fe arising from ^{57}Mn .

Time dependent chemical and physical state changes of ^{57}Fe within about 1.0 μs , limited by the half-life of the Mössbauer level and the beam intensity, are explored. By introducing the time-resolved spectrum measurement system and obtaining the information of the initial state of ^{57}Fe at the production, distinction of the behaviors of ^{57}Mn and ^{57}Fe are enabled. This year LiD was chosen as a sample to investigate isotope effects on the chemical and physical behaviors of ^{57}Fe in lithium hydride continuing from the previous measurements of LiH. Measurements at higher temperatures were conducted. By the limitation of allocated beamtime we postponed measurements of $^{57}\text{Mn}/^{57}\text{Fe}$ in pure Si in the future.

2. Experiment

A sample of LiD was placed in a vacuum chamber capable of keeping temperatures from RT to 820 K. 820 K was achieved by improving the heat shields surrounding the sample and heater and preventing the melting of Kapton windows. Kapton is necessary to efficiently pass the 14.4 keV Mössbauer γ -ray emitted from the sample to the detector. The β - γ anti-coincidence and timing registration system was constructed with CAMAC modules for signal processing combined with a Kodaq data acquisition

system.

Data accumulation required 30 to 50 hours of beam time depending on measurement temperature. At higher temperatures measurement took long time due to the small recoilless fraction, the probability of the occurrence of Mössbauer effect.

3. Results

Figure 2 shows the Mossbauer spectra of ^{57}Fe in LiD at 578 K at different elapsed time after ^{57}Fe formation. All the spectra were analyzed by a superposition of two independent singlet peaks. For LiD another doublet was needed to reproduce the obtained spectra. Based on DFT calculations the singlet peak at around -0.7 mm s^{-1} (left hand side) is assigned to the ^{57}Fe atom substituted at the Li site and the other right hand side singlet peak at around 0.0 mm s^{-1} is assigned to the ^{57}Fe atom at the D site. The doublet indicating the existence of electric field gradient at the ^{57}Fe nucleus is identified a ^{57}Fe in the D site with lattice defect in the first neighbor Li ion site. Peaks are very small before 100 ns because the PPAC detector has 100 ns time constant because the PPAC uses the ^{57}Fe Mössbauer effect for detection of the Mössbauer γ -ray. The linewidths at short elapsed time ranges are significantly wide compared to the last time range due to the uncertainty relationship between the observation time duration and energy. The doublet occurring from a lattice defect observed only in LiD could be resulted from a slower restoration of lattice defects by the less mobile heavier isotope. Although the obtained data do not have good statistics due to the short measurement time, a preliminary analysis of the time evolution of each component assuming an exponential decay and growth model between the parent and daughter species. Differences in chemical and/or physical state change time constants between LiH and LiD are suggested at 578K.

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] J. Miyazaki et al., J. Radioanal. Nucl. Chem., 303, 1155-1158 (2015).

-
- a. 国際基督教大 (International Christian Univ.)
b. 電通大先進理工 (Univ. Electro-Comm.)
c. 理研仁科センター (Nishina Center, RIKEN)
d. 東京理科大 (Tokyo Univ. of Sci.)
e. 阪大院理 (Osaka Univ.)
f. 金沢大理 (Kanazawa Univ.)
g. 東京農工大 (Tokyo Univ. Agr. Tech.)
h. 放医研 (NIRS)

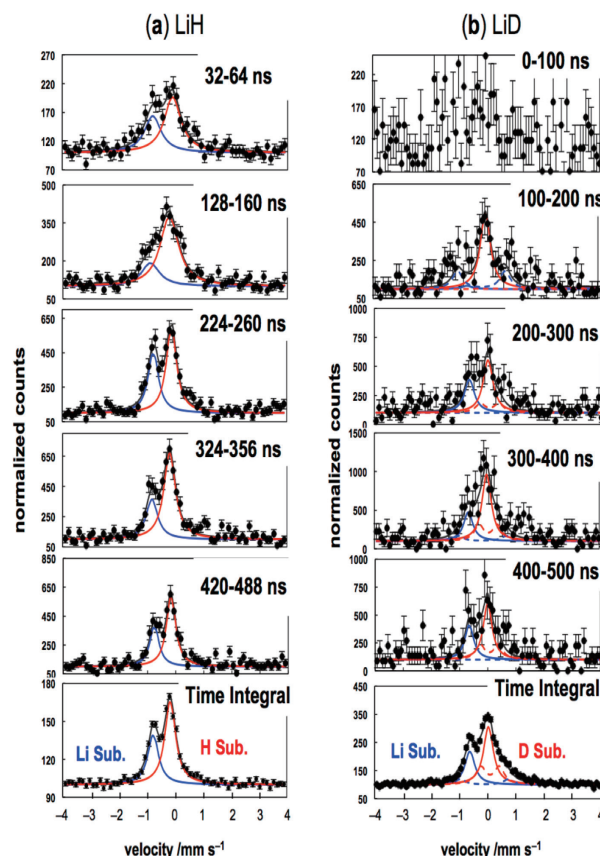


Figure 2. Time-resolved emission Mössbauer spectra of ^{57}Fe arising from ^{57}Mn in a) LiH and b) LiD at 578 K. The times indicated are elapsed time from the formation of ^{57}Fe . The horizontal axes are corresponding to the Doppler velocity in mm s^{-1} and the vertical axes are γ -ray counts.

Heavy Ion Response of the TimePix Version of the Medipix2 Technology In Preparation For Use In Space Radiation Dosimetry Applications (14H248)

L. Pinsky^a, S. M. Kroupa^c, T. Campbell-Ricketts^a, N. Stoffle^a, L. Tlustos^a, S. George^a, R. Rios^c, H. Kitamura^b, D. Fry^c, C. Zeitlin^c, S. Kodaira^b, E. Semones^c, D. Turecek^a

Abstract

The CERN-based Medipix Collaborations have produced several pixel-based radiation-imaging detectors that include an 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. Six of these Medipix-based devices, all of which were individually calibrated during the HIMAC running in previous years have been operated successfully on the International Space Station for more than three years, and another such device with 2 detectors was the only active radiation monitor flown on the EFT-1 test of the new Orion spacecraft in December 2014. 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 undergone extensive testing at HIMAC this past year. In addition, we have been able to explore the properties of both the Timepix and the Timepix3 with both n-in-p and p-in-n Si sensors.

1. Background and Objectives

This report summarizes the accomplishments of this very successful project with respect to the studies conducted at HIMAC during the past year (2015) 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 by NASA 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 (See Figure 1) 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. 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 6 individual units on the International Space Station (ISS). See Figure 1. Based on this and the ground-based results from the HIMAC, NASA has committed to related projects such as the devices flown on the recent 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.

The objectives of this project are to support the development of the hardware and software required to produce NASA flight hardware for the coming missions, and to continue to improve the analysis software for the current and future devices. This activity will include exposing different versions of the technology to HIMAC beams of heavy ions through Fe. We also typically need to include periodic proton runs to ensure the full range of performance capabilities for space radiation applications.



Figure 1. This shows 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.

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.

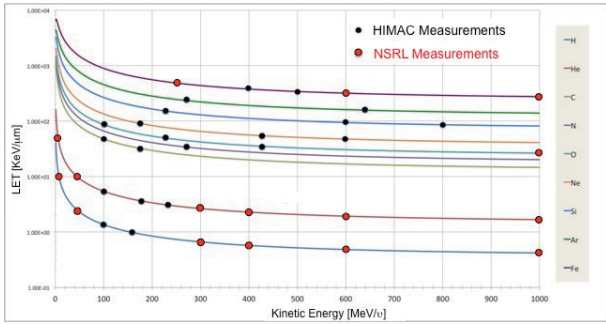


Figure 2. This presents a plot of nominal LET curves (logarithmic in LET) v. energy in MeV/u. The black dots on the curves indicate beams that we have taken data with at HIMAC using the Timepix detectors, and the red dots are the corresponding points taken at NSRL.

3. Activities and Results in 2015

Our 2015 HIMAC activity was focused on improving and tuning the algorithms for use with 500 μm thick sensors, and the beginning of the effort to characterize the new Timepix3 devices. In both cases these efforts will continue into our 2016 HIMAC campaigns.

The Timepix3 generation of devices differs in several key capabilities from the current generation. Most importantly, the Timepix3 employs a continuous readout scheme that is “data-driven” rather than through the use of fixed time observation frames. Grouping four adjacent pixels in each row with a corresponding set in an adjoining row and addressing these super-pixel clusters individually for readout only when they possess data achieves essentially dead-time free acquisition up to very high incident rates.

The Timepix3 pixels also possess both an Analog-to-Digital Convertor (ADC) and a Time-to-Digital Convertor (TDC) capability in each pixel with a time resolution of $\sim 1.6\text{ns}$. Finally, the Timepix3’s analog front-end electronics has been modified from the front-end design of the current Timepix to try and correct an issue that occurs with very high charge inputs when protection diodes are activated. Figure 3 shows the so-called “volcano-effect” that is present in the current Timepix. Characterizing the behavior of the Timepix3’s front-end is one of the continuing challenges.

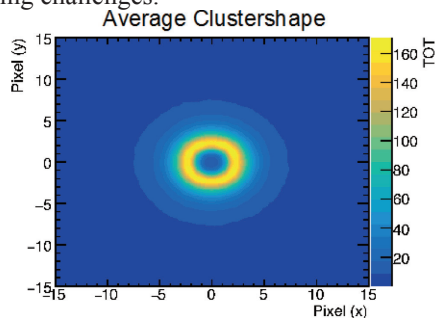


Figure 3. This plot averages over 5000 Fe clusters taken at HIMAC with a Timepix3 using a p-in-n Si Sensor. The persistence of the volcano effect was not expected with the new Front End Electronics on the Timepix3

This volcano effect has been the subject of a number of analyses, and it had been suggested that inverting the polarity of the sensor by using “n-in-p” sensors, which

collect holes, with “p-in-n” sensors, which collect electrons, should prevent the observed behavior, which has been observed in both the Timepix and Timepix3 devices with p-in-n sensors. Typically, high quality n-in-p sensors have been difficult to fabricate, but recently several sources have become available. We gave a high priority in our runs in November 2015 and in February 2016 to explore this possibility. Figure 4 shows the results. Both Timepix and Timepix3 devices with n-in-p sensors show no volcano, but rather substitute a plateau for the central depression. Both types of devices with p-in-n sensors show similar volcano-like responses.

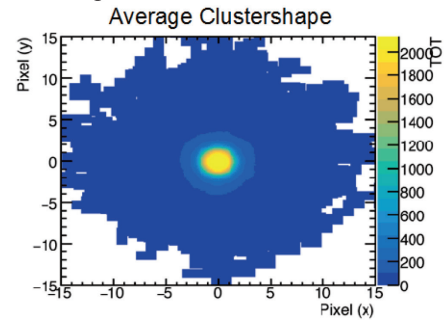


Figure 4. This plot is the average of over 5000 250 MeV/ μ Fe clusters taken at HIMAC during our February 2016 running using a Timepix with an n-in-p sensor. Note the absence of the “volcano” and the extensive skirt.

An additional observation is that the broad low count “skirts” that surround high charge events like Fe beams observed with p-in-n sensors, seem to be suppressed with n-in-p sensors as shown in Figure 5.

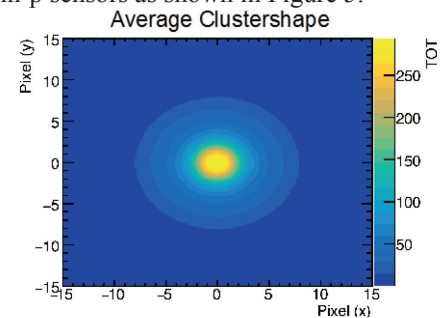


Figure 5. This plot is from an average of over 5000 Fe clusters from an Fe beam at HIMAC for Timepix3 with an n-in-p Si sensor. Note the lack of the large skirt seen in Figure 4. The solid blue background is due to the scale shift and represents 0 TOT counts.

So far, based on the Timepix3 data taken at HIMAC, there are still some important issues to be resolved, and the HIMAC running planned for 2016 will in part be focused on exercising the Timepix3’s front-end response by taking data with a range of setting a well as continuing to explore the behavior of both Timepix and Timepix3 devices with n-in-p sensors.

Finally, the next generation of Timepix from the Medipix2 Collaboration is in the final design process at CERN, and the results of our upcoming 2016 HIMAC runs will provide inputs to that design. In addition, we will explore the use of a stack of 2 or more Timepix and Timepix3 devices with an intermediate absorber.

^aUniv. of Houston, ^bNIRS, ^cNASA-JSC, ^dCzech Tech. Univ.

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

(15H252)

魚住裕介^a、執行信寛^a、板敷祐太郎^a、Eunji Lee^a、今富宏祐^a、三根貴大^a、佐藤大樹^b、
梶本剛^c、佐波俊哉^d、古場裕介^e、松藤成弘^e、Cheol Woo Lee^f、Sung-Chul Yang^f
Y. Uozumi^a, N. Shigyo^a, Y. Itashiki^a, E. J. Lee^a, K. Imatomi^a, T. Mine^a, D. Satoh^b,
T. Kajimoto^c, T. Sanami^d, Y. Koba^e, N. Matsufuji^e, C. W. Lee^f, S.-C. Yang^f

Abstract

In heavy-ion radiotherapy, lots of discussion has been attracted potential risk of second cancer by secondary particles produced from primary heavy-ion reactions. It is essential to obtain energy-angle double-differential cross sections (DDXs) and thick target yields (TTYs) 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, measurements have difficulties of energy spectra of neutrons in this low energy range.

Experiments were carried out at the PH2 course of HIMAC facility in NIRS. We have succeeded to measure neutrons below 1 MeV.

To investigate neutron production in planned beam for therapy and a new accelerator facility, neutron DDXs and TTYs were measured for 430 MeV/u C, N and O beam on a carbon, 430 MeV/u C on a water phantom target and 290 MeV/u argon beam on a carbon in this year. 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.

1. Purpose and background

Neutrons produced by the primary beam in the heavy-ion therapy could contribute to the integral dose. Undesired exposure from secondary radiation

has enticed considerable discussion. Since neutrons have a large radiation weighing factor, even a small dose may have 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 studies. 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 would like to perform experiments for energy-angle DDXs of neutron- and photon-productions at NIRS-HIMAC. Measurements by light ion beam at 100, 290 MeV/u for a carbon target have been performed.

2. Research of this year

In this year, we made measurements of DDXs and TTYs for a ^{12}C , ^{14}N and ^{16}O of 430 MeV/u impinging on a carbon to investigate neutron production from light element reactions and TTYs for 430 MeV/u ^{12}C on a water phantom target to study dose in cancer therapy in a wide neutron energy range. DDXs and TTYs from 290 MeV/u ^{40}Ar beam on a carbon target were also measured for shielding design of heavy ion accelerator facilities. The typical experimental setup is shown in Fig. 1.

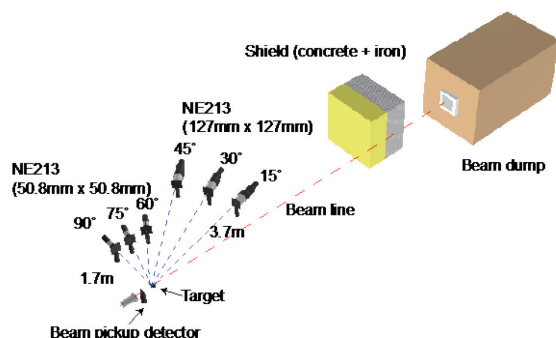


Fig. 1 Typical experimental setup.

The beam spot size was about 10 mm in diameter on the target. Since the beam intensity was low of about $3\text{--}5 \times 10^5$ particles / 3.3 sec, the number of incident particles was counted individually by two 0.5-mm thick plastic scintillators to monitor the number of ions and to provide trigger signals for the time-of-flight (TOF) measurements. Energies of emitted neutrons were measured with two sizes of NE213 liquid organic scintillators by the TOF technique. Detectors as well as the target placed in atmosphere at six directions from 15 to 90 degrees.

The background neutrons from the beam dump was suppressed by a shield made of iron plates and a concrete block located between the beam dump and detectors.

We obtained DDX and TTY data in a wide energy range. The experimental results of neutron TTY for 430 MeV/u on a water phantom are presented in Fig. 2 and compared with PHITS and Geant4 results. This figure shows PHITS reproduces experimental data to some extent.

In addition, neutron energy spectra for 290 MeV/u Ar incidence on a carbon target were also measured for radiation safety calculation of a heavy

ion accelerator facility.

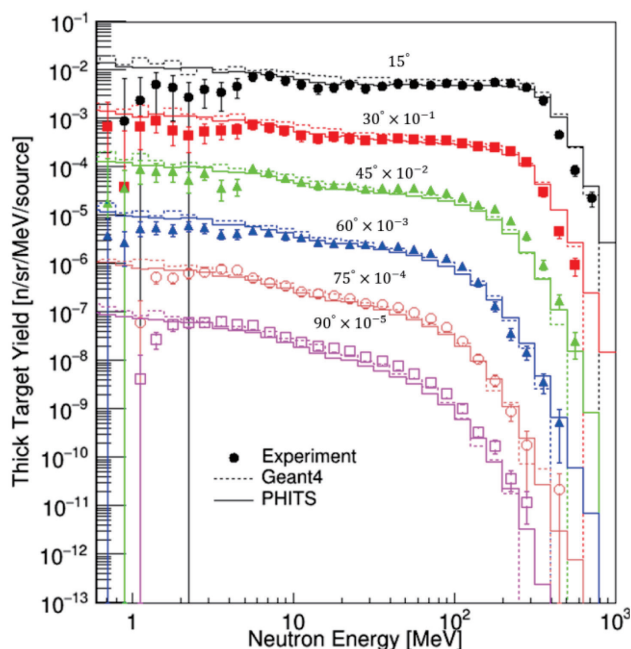


Fig. 2 Dots are measured neutron TTY spectra from a water phantom for 430 MeV/u C incidence. Calculated results by PHITS and Geant4 are shown by lines.

3. Summary

We performed measurements of neutron DDX and TTY for 430 MeV/u C, N, O beam on a carbon, TTY for 430 MeV/u C on a water phantom target and DDX and TTY for 290 MeV/u Ar on C. We realized DDX measurements in the neutron energy threshold below 1 MeV though data points scatter due to poor statistics. Data analyses for γ -ray production cross sections have been performed.

^a 九大院工

^b 日本原子力研究開発機構

^c 広島大工

^d 高エネルギー加速器研究機構

^e 放医研

^f 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
(15H262)

為ヶ井強^a、朴 顕良^a、大原健悟^a、孫 悦^a、卞 舜生^a、北村 尚^b
T. Tamegai^a, A. Park^a, K. Ohara^a, Y. Sun, S. Pyon^a, and H. Kitamura^b

Abstract

3 MeV H^+ -irradiations on $BaFe_2(As_{0.67}P_{0.33})_2$ were implemented in which *in-situ* transport measurements were performed in order to gain understanding of the nature of the order parameter, which is the key in unveiling the mechanism of superconductivity in iron-based superconductors (IBSs). Results indicate consistency with previously H^+ -irradiated $Ba(Fe,Co)_2As_2$, $(Ba,K)Fe_2As_2$ and $Ba(Fe,Ru)_2As_2$. Moreover, through irradiating 800 MeV Xe^+ ions in $Ba_{0.6}K_{0.4}Fe_2As_2$ with a splayed configuration, we have clarified the effect of splay angle on the critical current density (J_c).

1. Introduction

Controlled disorder in high- T_c superconductors is a powerful utility in providing insight in two of the main unanswered issues of IBSs: (1) *pairing symmetry*, which is essential for explaining the origin of superconductivity and (2) *vortex pinning* which is necessary for maintaining a non-dissipative current under high magnetic fields.

(1) *Pairing symmetry*. There are two competing theories which account for the structure of the energy gap enveloping the Fermi surfaces (FSs). One asserts that such structure of the energy gap has a sign-reversal between the different FSs in which superconductivity is driven by antiferromagnetic spin fluctuations (s_{\pm} -wave theory) [1,2] while the other claims the lack of sign-reversal in which orbital fluctuations mediates superconductivity (s_{++} -wave theory) [3]. According to Anderson's theorem, the suppression of T_c in s_{\pm} -wave superconductors is much more pronounced than the s_{++} -wave framework which is insensitive to non-magnetic impurities which are potential pair-breakers. Previously, through introducing point defects into superconductors using 3 MeV H^+ ions, we have demonstrated that the pair-breaking effect in $Ba(Fe_{1-x}Co_x)_2As_2$ [4],

$(Ba_{1-x}K_x)Fe_2As_2$ [5] and $Ba(Fe_{1-x}Ru_x)_2As_2$ reveal a slow T_c suppression, being inconsistent with the s_{\pm} -wave scenario. In the present work, we extend this study to $BaFe_2(As_{1-x}P_x)_2$.

(2) *Vortex pinning*. In superconductors, motion of vortices interferes with superconductivity by giving rise to Ohmic dissipation. However, vortices can be stabilized by material defects which can significantly enhance J_c . Seminal works have experimentally shown that heavy-ion irradiation in IBSs can effectively boost the J_c through localizing vortices into parallel columnar defects (CDs) [6,7]. Moreover, a further enhancement of J_c has been indicated through dispersing the angle of CDs into splayed configurations, but not yet experimentally confirmed in IBSs [8,9]. Through this work, we study the effects of splaying CDs generated via 800 MeV Xe ion irradiation in $Ba_{0.6}K_{0.4}Fe_2As_2$.

Experiments

High-quality $BaFe_2(As_{0.67}P_{0.33})_2$ crystals ($T_c = 28$ K) were grown with the flux method [10]. $BaFe_2(As_{0.67}P_{0.33})_2$ crystals with four electrical leads were cooled down to 50 K using a cryocooler. Temperature dependence of resistivity was measured using a four-probe method after each irradiation up to a total dose of $11 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$. Transport measurements were performed *in situ* in order to avoid thermal annealing of defects at room temperature.

$Ba_{0.6}K_{0.4}Fe_2As_2$ crystals were irradiated with 800 MeV Xe ions. In order to incorporate splayed CDs, the samples were mounted on a rotatable sample holder with a pivot axis perpendicular to the direction of the beam. The splay were generated in bidirectional manner where the splay angle (θ) is denoted as the angle between the crystal c -axis and the beam. For this case, the crystals were irradiated with a fixed dosage of $B_{\Phi} = 8 \text{ T}$, $\theta = \pm 0^\circ, \pm 5^\circ, \pm 10^\circ, \pm 15^\circ$. The J_c was quantified by measuring the irreversible magnetization using a commercial MPMS SQUID magnetometer.

2. Results and discussion

Figure 1(a) shows the raw temperature versus resistivity data of $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$, at different irradiation dosage up to a total dose of $11 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$. An increase in residual resistivity suggests that defects generated by H^+ -irradiation function as scattering centers and the suppression of T_c indicate that defects are effective pair-breakers. For a more quantitative argument, the normalized scattering rate $\frac{\hbar}{2\pi k_B T_{c0} \tau}$ (τ : scattering time including both intra- and inter-band scatterings) is evaluated [5,6]. Figure 1(b) shows T_c/T_{c0} as a function of g^λ , where g^λ is evaluated from $\tau^{-1} = \Delta\rho/\mu_0\lambda^2$ with doping independent $\lambda=300 \text{ nm}$ for $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$. The scattering rate experimentally derived is significantly larger than the pure s_\pm -wave scenario portrayed by the Abrikosov-Gork'ov model, similar to the case of $\text{Ba}(\text{Fe},\text{Co})_2\text{As}_2$ [4], $(\text{Ba},\text{K})\text{Fe}_2\text{As}_2$ [5], $\text{Ba}(\text{Fe}_{1-x}\text{Ru}_x)_2\text{As}_2$. This substantiates that the sign change in the OP is not present in $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$.

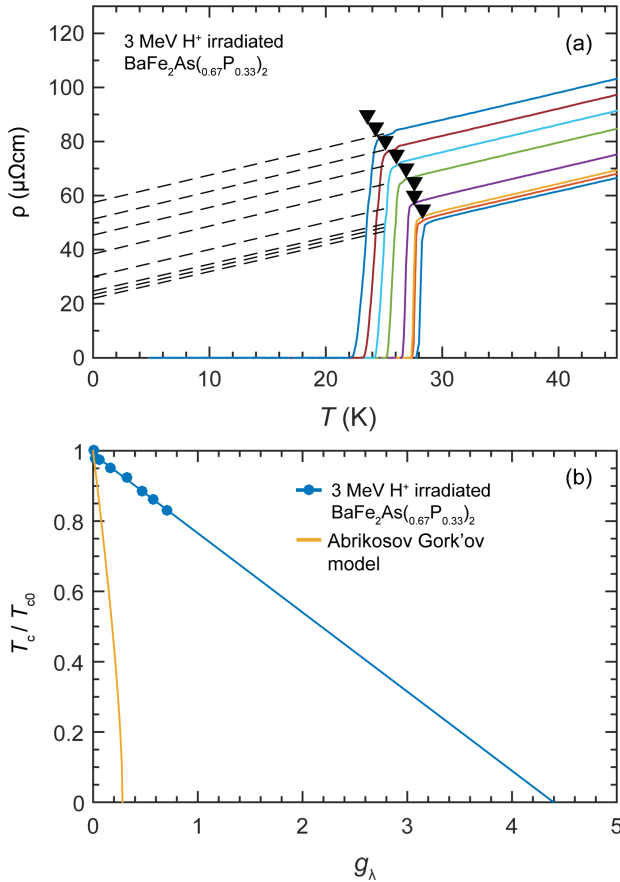


FIG. 1: (a) Temperature dependence of resistivity in $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$ for different H^+ doses up to $11 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$. The black arrows indicate the T_c . (b) T_c/T_{c0} as a function of the normalized scattering rate g in $\text{BaFe}_2(\text{As}_{0.67}\text{P}_{0.33})_2$.

Figure 2 indicates the splay-angle dependence of 2 K J_c under various magnetic fields. While $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$, in the pristine condition exhibits a J_c of $\sim 2 \text{ MA/cm}^2$ at 2 K under self-field (SF), after the incorporation of parallel CDs by 800 MeV Xe^+ irradiation there is a significant enhancement to 7.6 MA/cm^2 . An even higher J_c of 9.6 MA/cm^2 was achieved through splaying the CDs to an angle of $\pm 5^\circ$. Nonetheless, at higher splay angles of $\pm 10^\circ$ and $\pm 15^\circ$, the J_c decreases systematically, strongly suggesting that the optimal splay angle lies within small angles within the range below 10° . Results manifest that there is inherent competition between the positive effect of enhanced pinning and the adverse effect of vortex-field misalignment, giving rise to a peak in J_c .

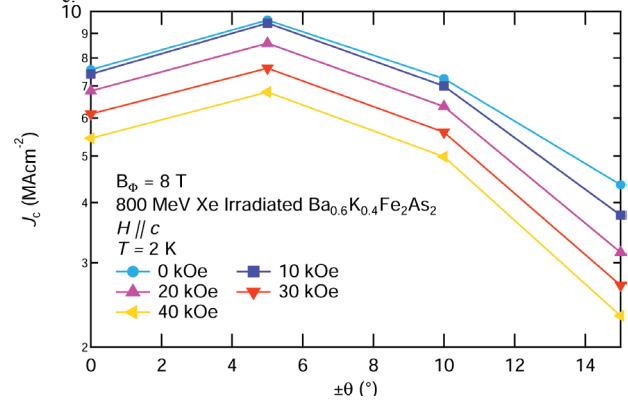


FIG. 2: J_c in 800 MeV Xe^+ irradiated $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$ with a total dosage of $B_\Phi = 8 \text{ T}$ at 2 K as a function of splay angle at different fields.

Reference

- [1] I. I. Mazin *et al.*, Phys. Rev. Lett. **101**, 057003 (2008).
- [2] K. Kuroki *et al.*, Phys. Rev. Lett. **101**, 087004 (2008).
- [3] S. Onari *et al.*, Phys. Rev. Lett. **103**, 177001 (2009).
- [4] Y. Nakajima *et al.*, Phys. Rev. B **82**, 220504(R) (2010).
- [5] T. Taen *et al.*, Phys. Rev. B **88**, 224514 (2013).
- [6] D. Nelson *et al.*, Phys Rev Lett. **68**, 2398 (1992).
- [7] Civale *et al.*, Phys. Rev. Lett. **67**, 648 (1991).
- [8] T. Hwa *et al.*, Phys. Rev. Lett. **71**, 3545 (1993).
- [9] L. Krusin-Elbaum *et al.*, Phys. Rev. Lett. **76**, 2563 (1996).
- [10] M. Nakajima *et al.*, J. Phys. Soc. Jpn. **81**, 104710 (2012).

a. 東大院工

b. 放医研

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

(14H281)

山下真一,^a 勝村庸介,^{a,*} 村上健^b

S. Yamashita,^a Y. Katsumura,^{a,*} T. Murakami^b

Abstract

Yield measurements of gaseous products appearing in water radiolysis have been carried out since 2011. One of our goals is to detect/quantify molecular oxygen (O_2) for verification of, so-called, oxygen-in-the-track hypothesis. A quadrupole mass spectrometer (QMS) was installed into our online gas analysis apparatus with a thermo-conductivity detector (TCD) in 2014, and we examined feasibility to convert O_2 into more stable chemical species.

This year, members of this subject shrank due to retirement of Prof. Katsumura, so we focused on yield measurements of molecular hydrogen (H_2).

1. 研究の背景と目的

重粒子線特有の生物効果の一つに低い酸素増感比 (OER) がある。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 [1]。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は、イオン通過直後に局所的な酸素 (O_2) 生成が予測されている [2]。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、オンラインガス分析装置を開発・整備したり、比較的検出・定量が容易な H_2 を対象として装置のパフォーマンスをチェックした

りしてきた。

2. 今年度の研究内容

研究体制が大きく変更になりマンパワーが減ったため、比較的少人数で実施可能な熱伝導度計 (TCD) での H_2 検出・定量を実施した。今年度は以下の 6 回のマシンタイムを頂いた。

Table Machinetimes in Apr. '15-Mar. '16.

No.	Date	Ion	Energy /MeV/u
1	Apr. 18	C	400
2	Apr. 23	Si	490
3	Oct. 10	C	400
4	Nov. 3	Fe	500
5	Nov. 20	Ar	500
6	Dec. 29	Si	490

3. 今年度の研究成果

3.1 ガラスセルの改良による測定効率改善

装置は一昨年度までに開発できていたが、測定には 30 分以上要していた。昨年度は照射用ガラスセルの改良により、測定の時間効率および検出感度・精度を大幅に改善した (図 1)。

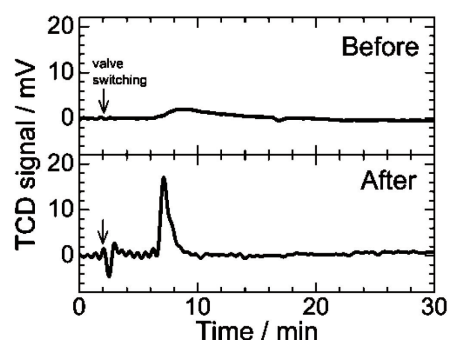


Fig. 1 TCD time profiles before and after modification of irradiation vessel.

3.2 様々なイオンビームに対する H_2 収率

測定の時間効率改善により、比較的低い線量でも生成気体の定量が可能となった。従来は

100-1000 Gy 照射していたが、今年度は 30-200 Gy 程度の照射で測定を実施した. Si イオンビームによる水分解で生じた H_2 の測定結果を図 2 に示す.

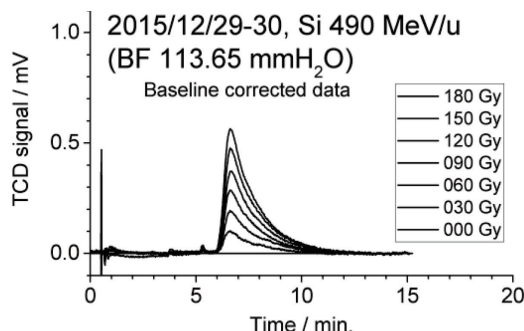


Fig. 2 TCD time profiles of samples irradiated with Si ion beam.

30 Gy でも十分な S/N で測定が行えていることが分かる. 分析時間だけでなく照射時間も半分以下に低減することができ, 従来の倍程度の時間効率で収率測定が可能となった. また, 線量増加に伴いピークが増大し, H_2 生成量も増加していることが分かる. ピーク面積から H_2 生成量を計算し, これを線量に対してプロットすることで収率 (G 値) を決定した. 様々なイオンビームに対して得られた H_2 の G 値を図 3 に示す.

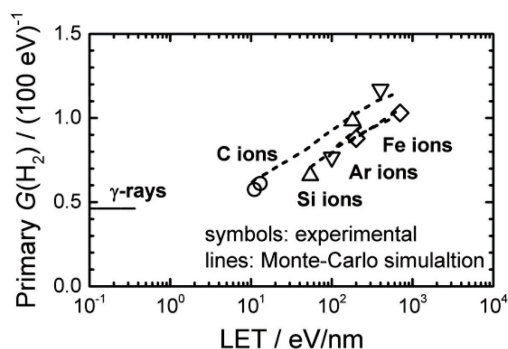


Fig. 3 Primary H_2 yield as a function of LET. (circle, triangle, reverse triangle, diamond): C, Si, Ar and Fe ion beams, respectively.

イオン照射では水分解が飛跡に沿った局所領域 (トラック) で密集して起こるため, その後の拡散やトラック内反応により H_2 収率が変化していく. ここでは放射線分解生成物の分

布がほぼ均一になる約 100 ns の時点での収率 (プライマリ G 値) を示してある. イオンが重く大きくなって LET が増加するのに伴い H_2 収率は増加している. これはトラック構造が高密度化し, 水和電子 (e^-_{aq}) 同士のトラック内反応



が増加することを表している. 水和電子のプライマリ収率はガンマ線で $2.7 (100 \text{ eV})^{-1}$ であるのに対し, 高 LET 領域 ($> 100 \text{ eV/nm}$) では $1 (100 \text{ eV})^{-1}$ を切る [3]. H_2 と e^-_{aq} の関係は前述の文献 [3] で報告されている H_2O_2 と $\cdot OH$ の関係によく似ている.

図中にはモンテカルロ計算の報告値 [2] も線で示しており, よく対応している. しかし, Si, Ar, Fe イオンの測定結果各二点のうち高 LET 側のデータは軽いイオンでのモンテカルロ計算結果に近かった. PMMA 製の減弱板を入れて高 LET にしているため, 核破碎軽イオンの寄与が大きくなっていると考えられる.

捕捉剤を添加することで H_2 の生成・分解反応を停止させており, その時間スケールは捕捉剤濃度で制御できる. 来年度以降は捕捉剤濃度を変えることで H_2 生成の時間挙動についても調べていく. また, 研究体制を充実させることで質量分析計を用いた酸素検出への取り組みも再開させたい.

参考文献

- [1] G. J. Neary, *Int. J. Radiat. Biol.* **9**, 477 (1965).
- [2] J. Meesungnoen, *et al.*, *J. Phys. Chem. A* **109**, 6406 (2005).
- [3] S. Yamashita, *et al.*, *Radiat. Phys. Chem.* **77**, 439/1224 (2008).

^a 東大院・工 (Sch. Eng., Univ. Tokyo)

^b 放医研・重粒子医科学 (Res. Ctr. Chrgd. Part. Therapy, NIRS)

* 現所属: 日本アイソトープ協会 (Japan Radioisotope Association)

Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosemeter (EuCPAD) for Astronauts (14H282)

T. Berger^a, K. Marsalek^a, B. Przybyla^a, G. Reitz^a, J.P. Paalassalo^b, E. Koivula^b, M. Luszik-Bhadra^c, P. Beck^d, M. Latocha^d, A. Jaksic^e, U. Straube^f, Y. Uchihori^g, H. Kitamura^g, S. Kodaira^g

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 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.

1. Introduction

Important data for the characterisation of the newly developed prototypes of the radiation detectors for the EuCPAD project has been gained within the HIMAC Research Project 11H282. The aim of the new HIMAC Research Project 14H282 is the final calibration and testing of the upgraded Engineering Qualification Models (EQM) and Flight Models (FM) of the EuCPAD hardware. In the frame of the new HIMAC Research Project 14H282 four experiment runs have been performed starting in June 2014 (Run #1) (Prototype) followed by a Run #2 in February 2015 (EQM).

In June 2015 and also in February 2016 the active personal dosimeters Flight Models (FM) were available for their final calibration runs before flying to the International Space Station (ISS).

Table 1: HIMAC runs #1 - #2 (ions and energies)

Run #	Date	Ion	Energy (MeV/n)
1	June 2014	Protons	230
2	February 2015	Iron	500
		Carbon	400
		Helium	150
3	June 2015	Protons	230
		Carbon	400
		Iron	500
4	February 2016	Helium	150
		Carbon	400
		Iron	500

During Run #3 active personal dosimeters were irradiated shortly before they were launched to the ISS for a short 12 day mission in September 2015. In the Run #5 a total of five FM and four Flight Spare (FS) units

were calibrated at HIMAC. The five FM units will fly in June 2016 to the International Space Station.

The aim of these Run #3 and #4 was therefore the final calibration of the units before launch to the ISS.

Figure 1 shows the set-up of the active personal dosimeter (FM) for the irradiation in the Biology room (BIO room) at HIMAC.

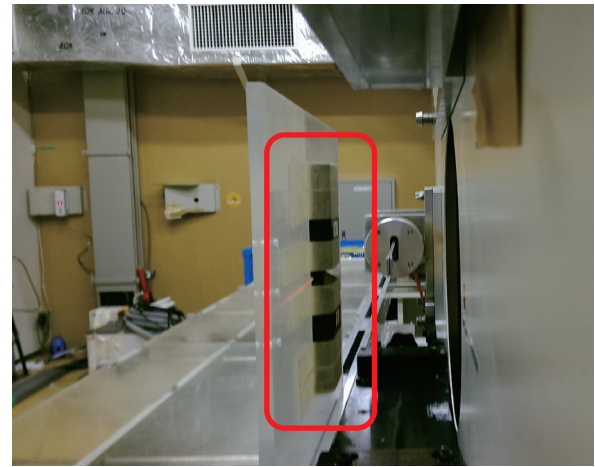


Figure 1: Setup of the active personal dosimeter (Flight Units) for exposures in the HIMAC BIO room

2. Results

During the RUN #3 in June 2015 the two Flight Units 001 and 002 were finally calibrated before delivery to ESA for the flight to the ISS.

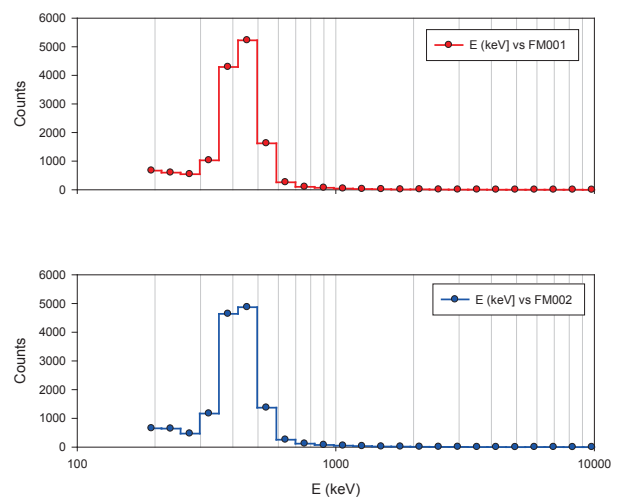


Figure 2: Flight Units energy deposition spectra for Carbon ions in the thin diode of the units

Figure 2 gives the energy deposition spectra for Carbon ions with an LET of around $28 \text{ keV}/\mu\text{m}$ in the thin diode of the active personal dosimeters.

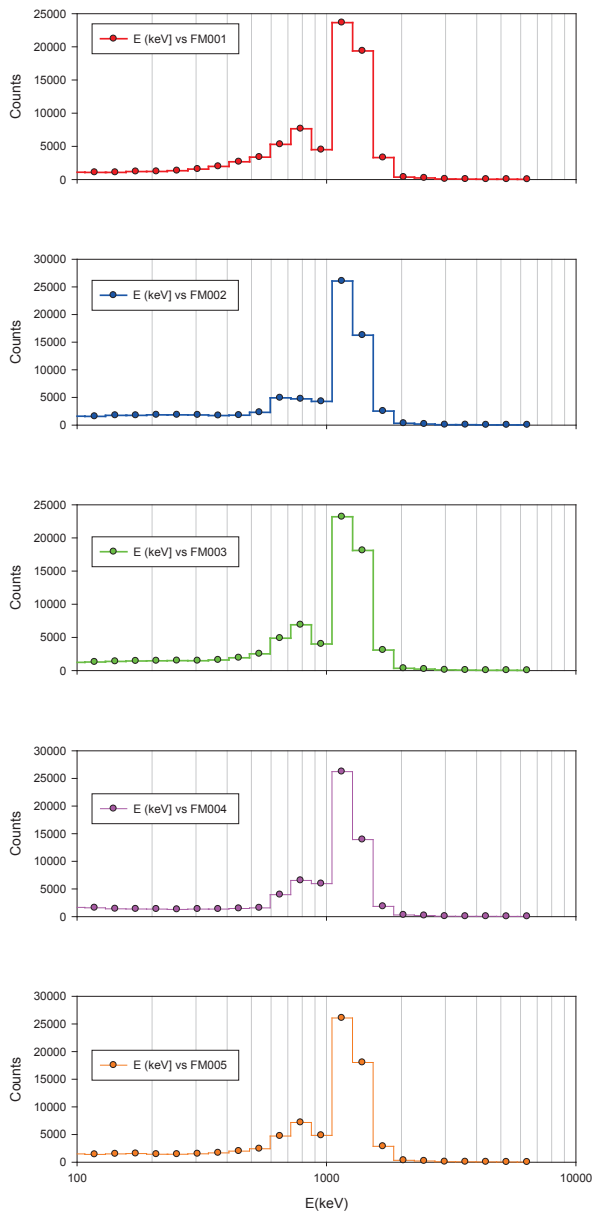


Figure 3: Counts versus energy for five Flight Units irradiated with Helium ions.

Figure 3 shows the count rate versus energy deposition spectra for all five flight units of the active personal dosimeter irradiated with Helium ions during Run #4 in February 2016.

3. Conclusion and Outlook

All of the units calibrated during the Runs #3 and #4 have been or will fly to the International Space Station. The units calibrated during Run #3 were flown for 12 days onboard the ISS. Figure 4 shows the Mobile Unit (Flight Unit) shortly before integration in the Soyuz spacecraft for the launch at the beginning of September 2015. The units were launched with Soyuz 42 to the ISS

and stayed onboard the Columbus Laboratory till the return with Soyuz 44S on September 12th 2016.



Figure 4: Active personal dosimeter final calibrated and ready for the flight to the ISS

Figure 5 shows the European Astronaut Andreas Mogensen taking a picture of the hardware onboard the Columbus Laboratory in September 2015.

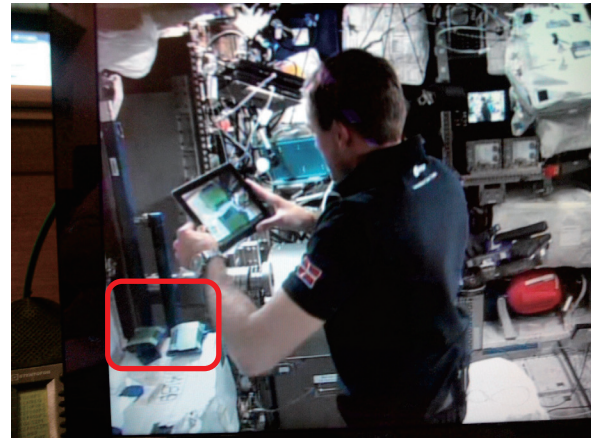


Figure 5: Astronaut Andreas Mogensen taking picture of the active personal dosimeter onboard the Columbus Laboratory of the ISS.

The data generated with the Mobile Units onboard the ISS are currently evaluated in depth and compared with Monte Carlo transport calculations. All new calibrated units will fly to the ISS in June 2016.

The perfect calibration results from HIMAC provide the baseline for the further evaluation of data generated in space and we are grateful to have this opportunity at HIMAC.

^aDLR, Germany; ^bMIRION, Finland; ^cPTB, Germany; ^dAIT, Austria, ^eTyndall, Ireland; ^fESA-EAC, Germany; ^gNIRS, 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 (14H284)

高田義久, 大久保翔太郎, 鈴木裕太, 水谷昌平, 飯泉直也, 内田洵喜, 永田裕規, 丹正亮平^a, 原洋介^a, 松藤成弘^a
Y. Takada, S. Ookubo, Y. Suzuki, S. Mizutani, N. Iizumi, J. Uchida, K. Nagata, R. Tansho^a, Y. Hara^a, N. Matsufuji^a

Abstract

The bi-material bolus (BM bolus) made from Cycowood and brass was found to improve dose or biologically effective dose (BED) uniformity in the target for proton and carbon ion beam¹⁾. We have developed a BED optimization method to design an optimized single-material bolus for carbon ion beam. We manufactured a single-material bolus (SM bolus) with the same WEL as an optimized bi-material (“optimized SM bolus” hereafter) and a bolus designed by the conventional method for a target model simulating a para-spinal tumor. We found that the BED in the OAR can be reduced significantly by use of the optimized SM bolus compared with the conventional bolus. We also found that the dose uniformity in the target region is reasonably good.

We have studied cause of the extra dose in the concave region behind the target volume for proton beam by measurements and Monte Carlo studies. We have found that nuclear elastic scattering of protons passing through the adjacent bolus elements mainly contributes to the extra dose in the region and that nuclear nonelastic reactions of protons passing through the more distant parts of the bolus and large-angle single Coulomb scattering also contribute a certain amount to the extra dose.

1. Purpose and summary of the research

A purpose of the present study is to develop an optimized bolus for a carbon beam as well as for a proton beam. We have developed an accurate and fast BED calculation model for designing an optimized bolus for carbon-ion beam using a BED optimization method.

As for the bolus optimization for protons, the study was limited to a case of 60 mm in SOBP width so far. We have extended the technique to any beam delivery condition. As accuracy of dose calculation degrades with the increase of the SOBP width, we modified our fast dose calculation model to improve the accuracy. We manufactured a ridge filter of in SOBP width and an optimized bolus and measured dose distributions and confirmed the effectiveness.

2. Contents of the this-year research

2.1 Dose distributions were measured for a 290 MeV/u carbon ion beam passing through the ridge

filter of 60 mm in SOBP width with a ripple filter and an optimized SM-bolus or a conventional bolus.

2.2 Dose distributions were measured for 160 MeV protons passing through a 4×4 matrix bolus or a bolus element with different thicknesses.

3. Results of this-year research

Figure 1 shows the “optimized SM bolus” and the conventional one for 290 MeV carbon ion beam for a target model simulating a para-spinal tumor as shown in figure 2.

Figure 3 shows iso-BED distributions formed by a 290 MeV/u carbon ion beam passing through the “optimized SM bolus” (a) or a conventional one (b). Figure 4 shows comparison of measured BED surface histograms (BEDSH) between the “optimized SM bolus” and conventional one. We found that the “optimized SM bolus” significantly reduces dose in the OAR. All the boluses give the uniform BED distribution in the target. Calculated BED distributions tend to underestimate the dose in the OAR.

Figures 5(a), (b) show the 4×4 matrix bolus for 160 MeV protons and a table of thickness of each bolus element. Figure 5(c) shows measured iso-dose distribution formed by protons passing through the 4×4 matrix bolus. Figure 5(d) shows a semi-logarithmic plot of measured lateral dose distribution and calculation results obtained by Geant 4. Figure 5(e) a semi-logarithmic plot of measured depth-dose distribution and calculated ones. We identify the cause of extra dose measured in the concave region behind the target volume as contributions from nuclear reactions.

In conclusion, our bolus optimization method works well for both proton beam and carbon ion beam. In the case of carbon ion beam, dose inhomogeneity induced by different scattering in the bolus elements with different thicknesses is much smaller than in the case of proton beam.

References

1) Takada Y, et al.: Phys. Med. Biol. 53 (2008) 5555-5569.

Graduate School of Pure and Applied Sciences,
University of Tsukuba

^a National Institute of Radiological Sciences

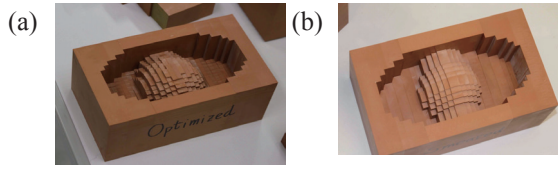


Fig. 1 (a) “Optimized SM bolus” and (b) conventional SM bolus.

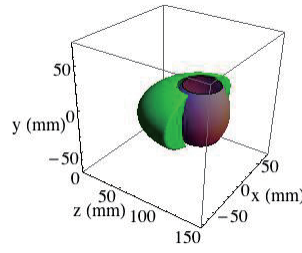


Fig. 2 Target model simulating a para-spinal tumor. Green volume is target and brown volume is OAR.

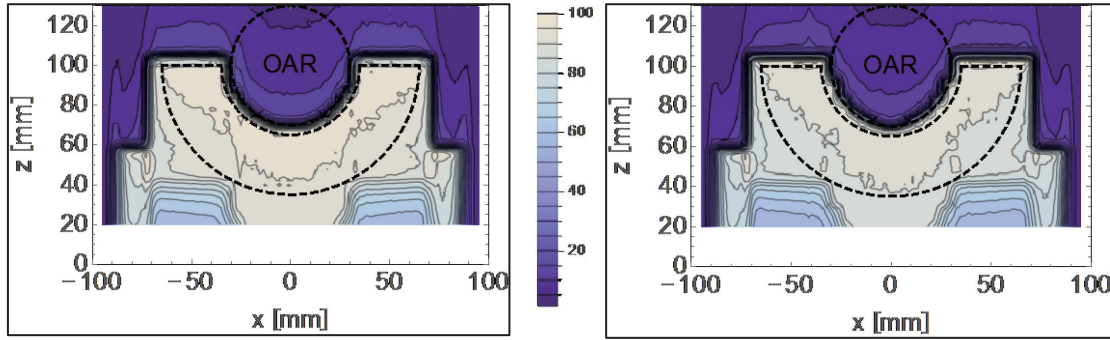


Fig. 3 Measured BED distribution formed by 290 MeV/u carbon ions passing through the “optimized SM bolus” (left figure) and that passing through the conventionally designed SM bolus (right figure).

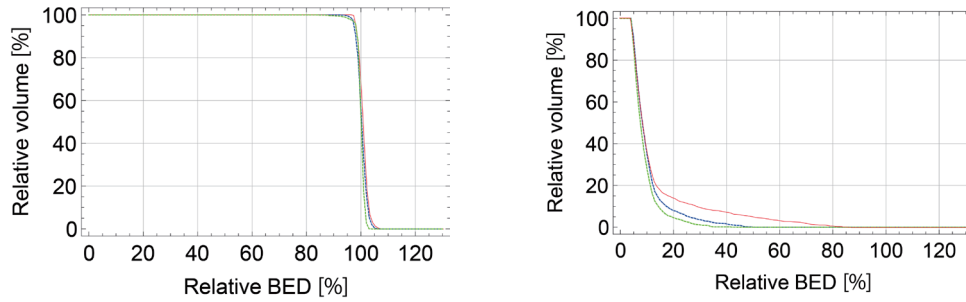


Fig. 4 Comparison of measured BED surface histograms @ $y=0$ among the case of smeared SM bolus (red), that of “optimized SM bolus” (blue) and that of the optimized BM bolus (green) for target (left figure) and that for OAR (right figure).

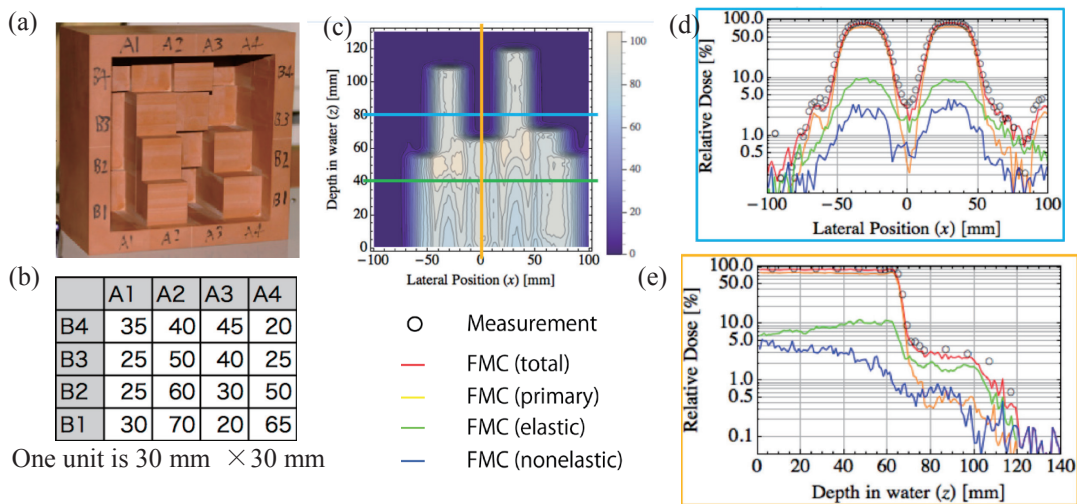


Fig. 5 (a) 4×4 matrix bolus for 160 MeV protons, (b) thicknesses of the bolus elements, (c) iso-dose distribution in water formed by protons, (d) semi-logarithmic plot of lateral dose distribution at the depth of 80 mm (corresponding to light blue line in (c)), (e) semi-logarithmic plot of depth dose distribution at the lateral x-position of 0 mm (corresponding to yellow line in (c)).

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 (14H285)

山谷泰賀^a、吉田英治^a、錦戸文彦^a、田島英朗^a、A. Mohammadi^a、辻厚至^a、脇坂秀克^a、
北川敦志^b、稲庭拓^b、佐藤眞二^b、島添健次^c、小山晃広^c
T, Yamaya^a, E. Yoshida^a, F. Nishikido^a, H. Tashima^a, A. Tsuji^a, H. Wakizaka^a,
A. Kitagawa^b, T. Inaniwa^b, S. Satoh^b, K. Shimazoe^c, A. Koyama^c

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 a whole-body single-ring OpenPET based on accumulated knowledge obtained through previous initial developments.

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^[1]、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、dual-ring OpenPET (DROP) の小型試作機を開発し(Fig. 1 (b)), 10^6 pps 程度の ^{11}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実証した^[2]。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 (Fig. 1 (g))。一方、高強度ビーム照射における PET 検出器の飽和の問題については、光電子増倍管 (PMT) のフロントエンド回路を改良してダイナミックレンジを 5 倍に高めることで回避できることが示された。

そこで本研究では、

- OpenPET 試作機開発
 - OpenPET の性能を高めるための基礎研究
- の 2 つを目的として進めている。

2. 前年度のまとめ

OpenPET 試作機開発では、小型 OpenPET 試作機 (Fig. 1(b)(d)(e))による原理実証を受けて、Fig. 1(f)に示すヒトサイズの DROP の開発を行い、そのイメージング実証実験を行った。HIMAC 二次ビームポートにて、通常の炭素線 (^{12}C) 照射に加えて、将来の RI ビームの実用化を想定した ^{11}C 照射および ^{10}C 照射も試行した。PMMA ファントムに対して、いずれも 2.5Gy のペンシルビーム照射を行った結果、 ^{12}C 照射においてもピーク位置を明確に画像化できた。加えて、RI ビームを用いることにより粒子の停止位置そのものが、より短時間 (数十秒から数分) の PET 計測で得られることが示された。

OpenPET の性能を高めるための基礎研究では、SiPM である MPPC の放射線耐性の評価を行い、 ^{12}C ビーム照射 (10^8 pps) において数分の照射後から出力の低下が見られるという結果を得た。 ^{15}O ビームの最適化実験では二次ビーム生成のためのターゲットとして Be とポリエチレンを比較した結果、11cm 長ポリエチレンで最大の生成率が得られた。washout

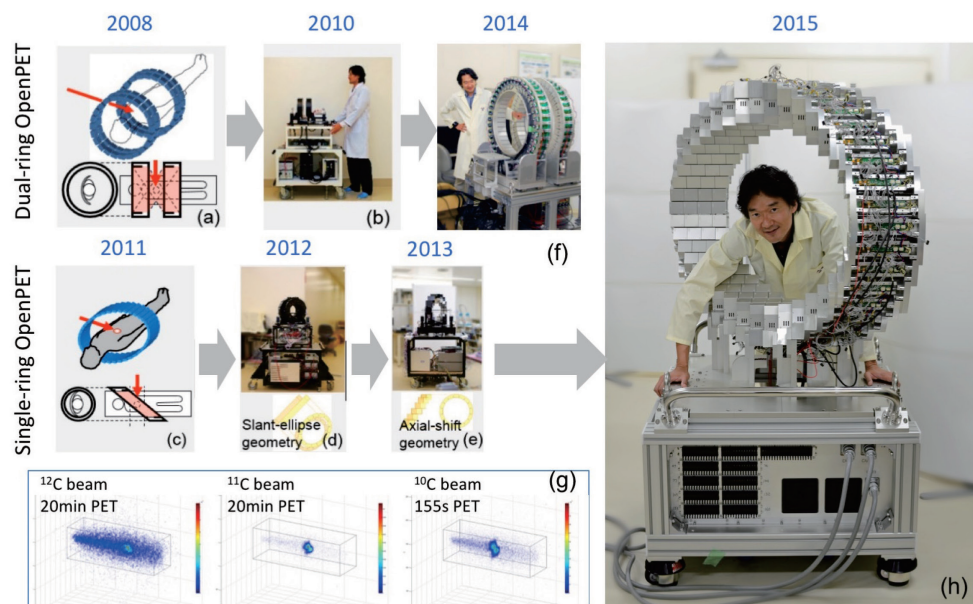


Fig. 1. Conceptual sketches and prototypes of the OpenPET geometries: the dual-ring OpenPET (DROP) (a)-(b) and the single-ring OpenPET (c)-(e). A whole-body DROP was developed (f) and proofs-of-concept of in-beam imaging (g). A whole-body SROP developed and evaluated in 2015 (h).

解析では、以前行った炭素線照射と比べて、酸素線照射によって異なる washout 速度が得られることを示した。

3. 今年度の研究内容

3.1 ヒトサイズ OpenPET 実証機の開発

よりがん治療イメージングに効率的な検出器配置を持つ第2世代 OpenPET (Single ring OpenPET: SROP) 実証実験機を開発し、実証実験を行った。ヒトサイズ SROP 実証実験機は160個の検出器から構成され、体軸方向に配置した検出器モジュールを徐々に体軸方向にずらしていくことでガントリを45度傾けた構造をとり、最大43cmの開放空間を得ることができる。実験はPH2コースで行い、290MeV/uの ^{12}C を用いた。 10^6 - 10^9 ppsの範囲のビーム強度でPMMAファントムへ、ビーム径約1cm程度の形状で照射し、SROPを用いてイメージングを行った。

3.2 OpenPET の性能を高めるための基礎研究

3.2.1 ^{15}O ビーム

昨年度に引き続き ^{15}O ビーム生成の最適化をSB1コースで行った。1次ビームには420MeV/uの ^{15}O を用いた。ターゲットにはポリエチレンを使用した。ターゲットの厚さやデグレダの有無を変えながら2次ビームが最適になるよう調整した。

3.2.2 washout 解析

実験はSB1コースを用いて行った。本実験では3種類のRIビーム ^{11}C 、 ^{10}C (1次ビーム430 MeV/u、 ^{12}C)、 ^{15}O (430 MeV/u、 ^{16}O)を用いた。2次ビームの純度はそれぞれ93%(^{11}C 、 ^{10}C)と97%(^{15}O)である。深麻酔下のウサギをアクリル製シリンダーに固定し、 ^{11}C と ^{10}C は3×20スピル、 ^{15}O は3スピル照射を行い、 ^{10}C は2分間、 ^{11}C は58分間、そして ^{15}O は20分間のOpenPETによる測定を行った。屠殺後、それぞれ同量の照射と測定を行い、生存時・死亡時の差を比較し、洗い出し効果を測定した。

3.2.3 放射化、放射線耐性

本実験では薄膜トランジスタを用いた検証用チップを用いて放射線耐性試験を行った。実験はPH2コースで行い、290MeV/uの ^{12}C ビームを全長20cmの水ファントムに照射し、そのフラグメント粒子のみがチップに入射するように配置した(ファントム後方30cmの位置)。最大強度で10分ごとに計20分間照射し、照射前後でのVgs-Id(ゲート電圧-ドレイン電流)およびVds-Id(ドレイン電圧-ドレイン電流)特性を測定し閾値電圧、およびスイッチング特性を表すサブスレッショルド係数の照射前後での変化を検証した。シミュレーションにより確認した累積線量は103、207 Gyであった。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4.1 ヒトサイズ OpenPET 実証機の開発

Fig. 2にヒトサイズSROPから得られた陽電子分布を示す。いずれのビーム強度においてもPET画像はBraggピークを確認でき、臨床ビーム強度(10^8 pps)

においてもイメージングが可能であることを示した。

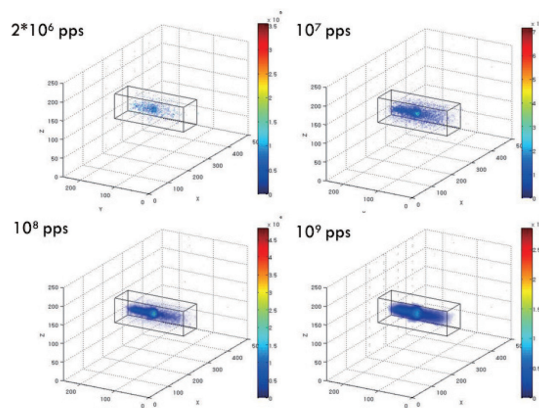


Fig. 2 Positron distribution obtained with the SROP

4.2.1 ^{15}O ビーム

ターゲットとしてポリエチレン(厚さ11cm)、Alのデグレダを用いた際に最適なビームが得られ、約40%の生成率と97%の純度が得られた。Fig. 3に ^{15}O に対して得られたin-beamイメージングの例を示す。 ^{15}O の停止位置がクリアにイメージングされていることがわかる。

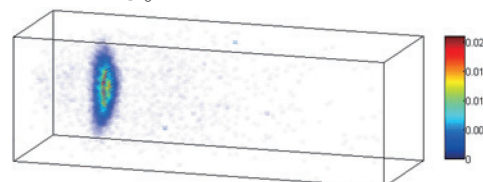


Fig. 3 In-beam PET image of the irradiated PMMA phantom with the ^{15}O beams

4.2.2 washout 解析

脳に照射した ^{11}C と ^{15}O のtime activity curveをフィッティングすることにより、それぞれの洗い出し効果の成分を求めた。 ^{11}C の洗い出し効果の中間の成分と遅い成分はそれぞれ $0.30 \pm 0.02 \text{ min}^{-1}$ 、 $0.004 \pm 0.001 \text{ min}^{-1}$ が得られ、これは一対のシンチレーションカメラにて測定された過去のスタディの結果[4]と良く一致する結果である。また、脳に照射した ^{15}O の洗い出し効果による中間の成分と遅い成分はそれぞれ $0.98 \pm 0.2 \text{ min}^{-1}$ と $0.01 \pm \text{min}^{-1}$ であった。

4.2.3 放射化、放射線耐性

閾値電圧及びサブスレッショルド係数の変化を測定した結果、照射前後で閾値電圧は0.3 V程度シフトが観測されたが、サブスレッショルド係数は200 [mV/dec]程度を保ちスイッチング特性の劣化は確認されず、今回の照射量での放射線耐性は良好であることが示唆された。

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.
- [4] Mizuno H et al.: Phys. Med. Biol. 48, 2269-81, 2003

a. 放医研・分子イメージング、b. 放医研・重粒子、
c. 東大

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
(14H286)

小平聡^A, 北村尚^A, 内堀幸夫^A, Eric Benton^B
S. Kodaira^A, H. Kitamura^A, Y. Uchihori^A, E. Benton^B

Abstract

In addition to energy loss by ionization process from therapeutic primary radiation of protons and carbon ions, they can undergo nuclear interactions with nuclei of $Z > 1$, resulting in the production of high-LET (linear energy transfer) target fragment particles. One of the few methods to detect these short-range particles is by means of CR-39 plastic nuclear track detector analyzed with an atomic force microscope. The LET spectra of 160 MeV proton induced secondary particles were experimentally measured with CR-39 as a function of depth in water along the primary proton Bragg-curve. The irradiated detectors were chemically processed to remove a 1 μm thick volume of CR-39. As a preliminary result, we found that the production of secondary increases with the depth in water, whereas it decreases significantly around Bragg-peak due to the very low cross section of inelastic reactions.

1. Introduction

治療用粒子線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に関する精緻なデータ整備が求められている。標的（人体）と衝突することで人体内元素を破碎し生成する二次粒子（標的核破碎反応）は、高LET荷電粒子であるため、人体に与える線量影響は無視できない。二次粒子は粒子線が人体中を通過する際に確率的に繰り返し生成されるため、ブラッグカーブのプラトー領域における余剰線量を評価することが放射線防護の観点から重要である。従来の線量計測法では、高密度な一次粒子線と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 μm 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（AFM）を組み合わせた精密計測法により、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、放射線防護の観点からの余剰線量について定量評価することを目的とする。

2. Progress in 2015

前年度に確立した検出器側の角度依存性を考慮した測定法に基づいて、陽子線160 MeVの水深さ方向に対する二次粒子の実測を行った。陽子線ブラッグカーブに沿ったバイナリーフィルタ（BF）厚さにおいて二次粒子のLETスペクトルを取得した。照射角度は検出器に対して垂直の90°から15°まで6角度で照射した。照射フルエンスは $1.75 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}$ （15 Gy@BF 0mm）に統一し、正モニタ電離箱により制御した。図1にCR-39に生成した飛跡のAFM画像例を各バイナリーフィルタ（BF）厚毎に示す。使用したCR-39検出器のLET検出閾値（水中で15 keV/ μm ）にかからない一次陽子線は飛跡を生成しないので観測されず、閾値を超える高いLETを持つ荷電粒子成分であり、#1から#7に見られる飛跡は全て陽子線起因の二次粒子によるものである。一方、BF厚が厚い陽子線のブラッグピーク近傍の#8・#9においては、急激に飛跡（特に小さい飛跡）が増加することが分かった。#8の付近で一次陽子線のLETがCR-39の検出閾値を超えたため観測にかかり始めたと考えられる。一般的な陽子線のブラッグピークでの線量平均LET値は10 keV/ μm であるとされるが、これはあくまで平均値であり、実際には物質中の通過に伴うエネルギーストラグリングによって陽子線のエネルギーならびにLETは大きく広がるため、陽子線のLET分布の高LET側のテール部分がCR-39で観測にかかっているものと考えられる。

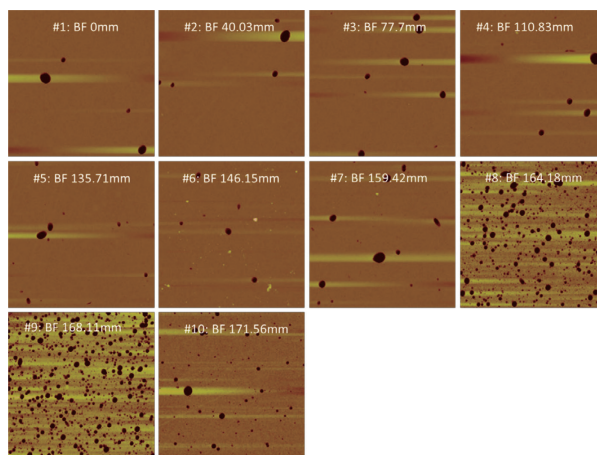


図1. 各BF厚においてCR-39に生成した飛跡のAFM画像の例（全て90度照射角度の検出器）。

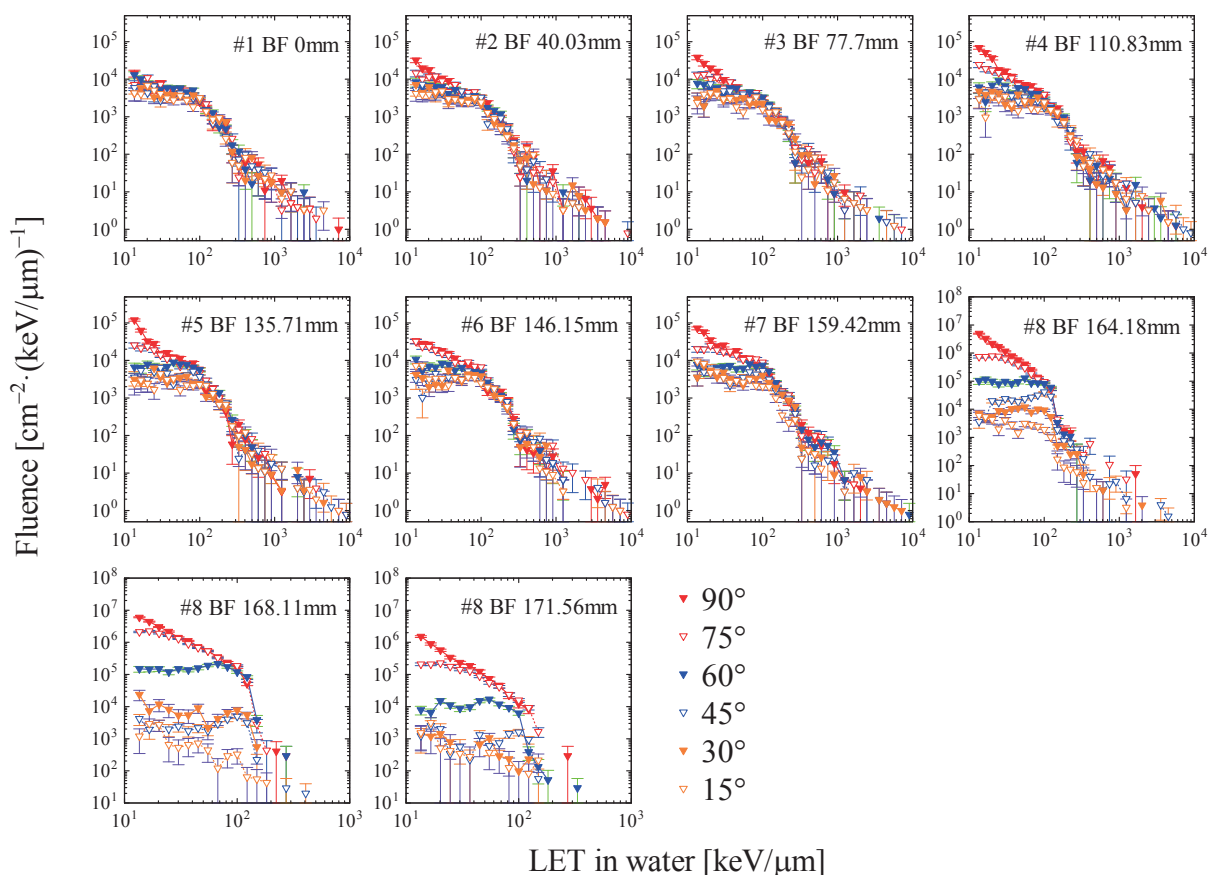


図2. 各BF厚での各入射角度毎にLETスペクトル (*Preliminary*)。

図2は各BF厚でのLETスペクトルを各入射角度毎に示している。一次陽子線が観測される手前まで (#1から#7まで) のLETスペクトルの特徴として、前方の成分 (90°-75°) が低LET領域 (概ね100 keV/μm以下) では過大になっている一方、高LET領域 (>150 keV/μm) での大角度の成分 (15°-30°) は殆ど変らないことが分かる。これはノックアウトによる二次粒子は主に低LET粒子 (プロトン) であり前方方向に指向しており、蒸発過程を経て生成される重イオン (C,N,O) の反跳粒子は等方的に分布しているものと考えることができる。また、*preliminary*ではあるが、図3に示すように、200 keV/μmを超える高LET二次粒子に限った吸収線量は、水深さ方向に対してやや増加しつつ、一次陽子線のブラッグピーク (エネルギーゼロ付近) では急激に減少する描像が得られている。これは非弾性散乱のエネルギー依存性に矛盾しないと考えている。

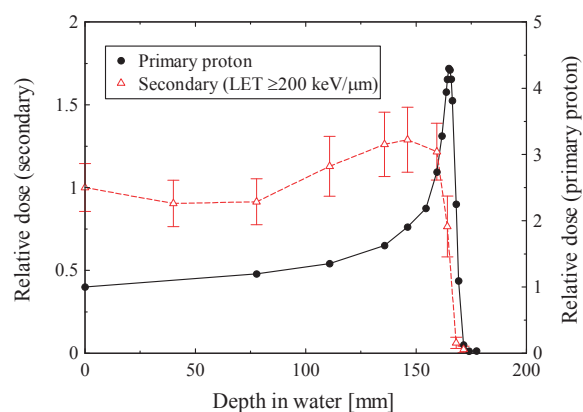


図3. BF厚さに対する高LET二次粒子 (>200 keV/μm) の相対線量の変化 (BF=0mmで規格化)。(*Preliminary*)

- A) NIRS, Japan
B) Oklahoma State Univ., USA

多糖類ゲルによる重粒子線治療用ポリマーゲル線量計の開発
Development of Polymer Gel Dosimeters based on Polysaccharide Gel
for Radiation Therapy with Heavy Ion Beams
(14H287)

田口 光正^a, 廣木 章博^a, 山下 真一^b, 木村 敦^a, 長澤 尚胤^a, 村上 健^c
M. Taguchi^a, A. Hiroki^a, S. Yamashita^b, A. Kimura^a, N. Nagasawa^a and T. Murakami^c

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 have proposed less toxic PGDs by employing a radiation-crosslinked polysaccharide gel 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.

In this annual report, a photograph of the polymer gel dosimeter irradiated with C ion (290 MeV/u) from four directions has been shown. Absorbance distribution within the sheet-type gel dosimeter was evaluated by using the flatbed scanner. The dose sensitivity of the dosimeters was improved by the preparation of the dosimeter consisting of more hydrophobic monomer.

推定されている。水ファントム中に電離箱を入れて線量を計測し、線量分布を評価する方法が知られているが、この方法では照射計画のような連続した空間的（3次元）線量分布を得るのは困難である。3次元線量分布を簡便に評価するツールとして注目されているのが、水と生体組織に近い物質で構成された「ポリマーゲル線量計」である。しかし、従来のポリマーゲル線量計には、熱安定性が良くない、有害な薬品が使用されているなどの問題があった。

我々は、放射線橋かけにより作製した多糖類ゲルをマトリクスに、非毒劇物のメタクリル酸エステルを放射線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。これまでに、作製したポリマーゲル線量計がヘリウム線、炭素線、及び鉄線の線量に応じた白濁度合いを示し、その放射線感度は LET に依存することを報告してきた。

本研究では、重粒子線治療における3次元線量分布を評価可能なポリマーゲル線量計の開発を目指し、シート状ゲルを積層することで立体型ポリマーゲル線量計を試作し炭素線に対する白濁化挙動を調べた。さらに、ポリマーゲル線量計の放射線感度の向上を図った。

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ている。しかし、実際の治療における線量分布を簡便に計測する方法がないため、線量分布は予め策定した照射計画を元に

2. 今年度の研究内容

平成27年度は、合計6回（150 MeV/u ヘリウム線照射；2回、290 MeV/u 炭素線照射；3回、500 MeV/u 鉄線照射；1回）のマシントイムをいただき、Bio ポートにて照射を行った。シート状ゲルを積層することで作製した立体型ポ

リマーゲル線量計に対して、炭素線を4方向から照射し、3次元的な線量評価を試みた。また、ポリマーゲル線量計の放射線感度向上を目指し、放射線検出液に使用するモノマーの影響を検証した。

3. 今年度の研究成果

3次元線量分布の評価用に試作した立体型ポリマーゲル線量計に対して、サンプル中央付近がブラッグピークとなるよう水槽中に配置し、 $10 \times 10 \text{ mm}^2$ の照射野で炭素線を4方向から照射した結果、透明なゲルの中心部分に立体的な白濁領域の形成を視認できた(図1)。白濁したシート状ゲル(厚さ1.7 mm)を容器から取り出し、市販のフラットスキャナを用いてスキャンすることにより、画像データ化した。画像データ(RGB値)から吸光度を算出することで、各ゲル平面の吸光度分布を評価できた(図2)。

従来品に比べ疎水性の高いモノマーを用いて作製したポリマーゲル線量計に対して、高崎量子応用研究所でコバルト60線源からの γ 線を照射した結果、ポリマーゲル線量計の放射線感度は、モノマーの疎水性増加に伴い増加することがわかった。従来品(Sample 1)と新たに作製したシート状ポリマーゲル線量計(Sample 2)を比較したところ、炭素線に対しても放射線感度が向上することを確認できた(図3)。



Fig. 1 A photograph of the polymer gel dosimeter irradiated with C ion (290 MeV/u) from four directions. The sample was prepared by putting gel sheets on top of another in the glass vessel.

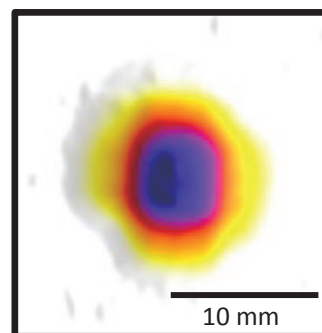


Fig. 2 Distribution of the absorbance of the sheet-type polymer gel dosimeter.

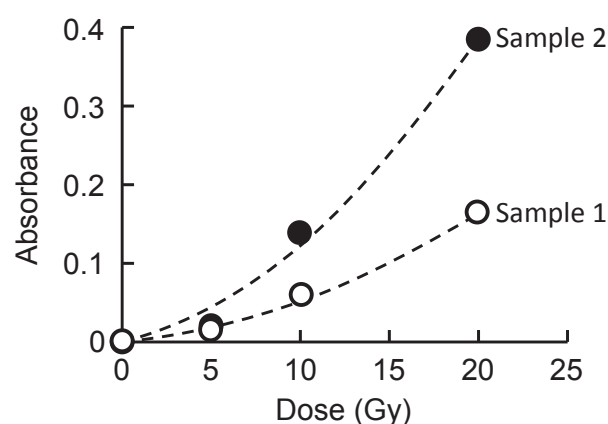


Fig. 3 Dose response of the polymer gel dosimeters containing of different monomers.

4. まとめ

シート状ゲルを積層することで試作した立体型ポリマーゲル線量計への炭素線照射により、3次元的な白濁領域形成を確認できた。照射後のシート状ゲルのスキャン画像データから各平面の吸光度分布を評価できた。今後は、シート状ポリマーゲル線量計の吸光度分布を3次元に再構築することで、空間的な線量分布評価に取り組む。

^a 原子力機構・量子ビーム (QuBS, JAEA),

^b 東大院工 (The Univ. of Tokyo),

^c 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 (14H290)

三原基嗣^a、松多健策^a、福田光順^a、大野淳一^a、田中聖臣^a、山岡慎太郎^a、島谷二郎^a、田中悠太郎^a、
杜航^a、杉原貴信^a、大西康介^a、上林祥平^a、岩切秀一^a、柳原陸斗^a、神戸峻輔^a、渡邊浩太^a、
泉川卓司^b、大坪隆^c、武智麻耶^c、室岡大樹^c、西村太樹^d、百田佐多生^e、小沢顕^f、長江大輔^f、
石橋陽子^f、阿部康志^f、長友傑^g、南園忠則^a、久保謙哉^h、北川敦志ⁱ、取越正己ⁱ、佐藤眞二ⁱ
M. Mihara^a, K. Matsuta^a, M. Fukuda^a, J. Ohno^a, M. Tanaka^a, S. Yamaoka^a, J. Shimaya^a, Y. Tanaka^a,
H. Du^a, T. Sugihara^a, K. Ohnishi^a, S. Kambayashi^a, S. Iwakiri^a, R. Yanagihara^a, R. Kambe^a, K. Watanabe^a,
T. Izumikawa^b, T. Ohtsubo^c, M. Takechi^c, D. Murooka^c, D. Nishimura^d, S. Momota^e, A. Ozawa^f, D. Nagae^f,
Y. Ishibashi^f, Y. Abe^f, T. Nagatomo^g, T. Minamisono^a, M.K. Kubo^h, A. Kitagawaⁱ, M. Torikoshiⁱ, and S. Satoⁱ

Abstract

The beta-detected nuclear magnetic resonance (β -NMR) of ^{12}N ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 11$ ms) in H_2O has been observed and the chemical shift of ^{12}N in H_2O was deduced. The spin-lattice relaxation rate $1/T_1$ was also measured at temperatures between -10°C and 50°C .

1. 研究目的

従来の核磁気共鳴(NMR)に比べ、 β 線検出を利用することにより約 10^{10} 倍もの高い検出感度を示す β -NMR 法は、物質内部における不純物原子・イオンの局所構造、電子状態あるいは動的性質などの探索において、他の実験手法では得られない貴重な情報の提供を可能にする。様々な短寿命同位元素の核スピンを偏極させ、高強度のビームとして供給することにより、あらゆる物質の種類・状態における β -NMR 測定が実現する。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質科学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 $^{8,9}\text{Li}$ 生成

Li イオン電池材料中の Li イオンの動的性質を調べる上で、短寿命のリチウム同位体核 ^8Li ($I^\pi = 2^+$, $T_{1/2} = 838$ ms) および ^9Li ($I^\pi = 3/2^+$, $T_{1/2} = 178$ ms) は有効な β -NMR プローブ核として期待される。プローブ核生成法を確立するために、高偏極かつ高収量の $^{8,9}\text{Li}$ ビームが得られる条件の探索を行った。核子当たり 70 MeV の ^{10}B , ^{11}B および ^{12}C ビームで Be ターゲットを照射し、重イオン核反応により得られた $^{8,9}\text{Li}$ 核の偏極度を測定した。図 1 に示すように、 ^8Li は ^{12}C ビームからの生成により約 -7% の偏極が得られ、 ^{11}B ビームから生成した場合よりも大きいことが分かった。また、 ^{10}B ビームから生成した場合、 ^8Li は高運動量側では全く偏極しないという、偏極機構の観点からは非常に興味深い結果が得られた。 ^9Li については、核子ピックアップを伴う ^{10}B ビームからの生成反応により +10% 以上の偏極が得られる可能性を示した。

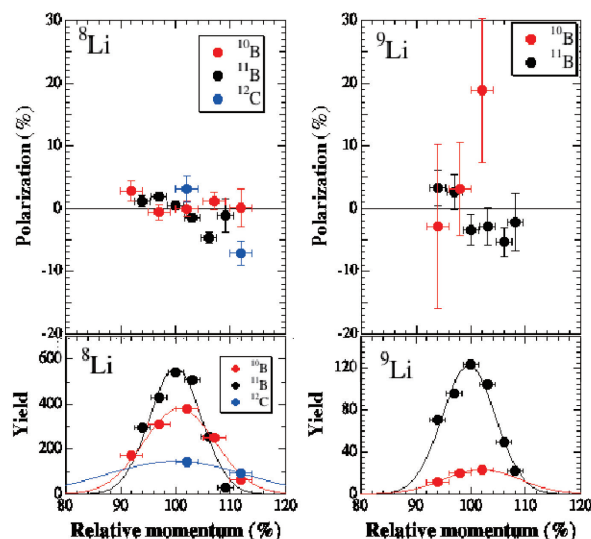


図 1. Be ターゲットへの 70A MeV $^{10,11}\text{B}$, ^{12}C ビーム照射により生成された $^{8,9}\text{Li}$ の、スピン偏極および収量の運動量依存性。

2-2. H_2O 中 ^{12}N の β -NMR

本実験課題により開発したスピン偏極 ^{12}N ($I^\pi = 1^+$, $T_{1/2} = 11$ ms) ビームを用いて、液体試料中に打ち込まれた不安定核の NMR 観測に初めて成功した。容器に密閉した純水(H_2O)試料中に ^{12}N ビームを打ち込み、 β -NMR を室温で観測した。Pt 試料中に対し約 50% の偏極保持を確認した。

3. 今年度の研究内容

H_2O 中 ^{12}N の β -NMR 測定を引き続き行った。液体 NMR により得られる共鳴周波数のシフト (化学シフト) は、化学や生物分野においては分子構造を決定付ける重要な観測量として広く知られている。また核スピンの緩和現象は分子運動に関する情報を含んでいる。 H_2O 中 ^{12}N の精密 NMR スペクトルによる化学シフトと、スピン格子緩和時間 T_1 について、相転移が起こる 0°C を含む領域での温度変化の測定を目指した実験を行った。

実験は SB2 コースで行った。核子当たり 70 MeV の ^{12}C ビームとポリエチレン(CH_2)_n 標的による $p(^{12}\text{C}, ^{12}\text{N})n$ 荷電交換反応で生成した偏極度約 10%

の ^{12}N ビーム[1]を、Cu 製の液体用試料ホルダー内に封じた H_2O 試料に打ち込んだ。試料ホルダーは、3 mm 厚の Cu 板をくり抜いて $15 \times 22 \times 2$ mm の窪みを作り、70 μm 厚のカプトンシートを接着したものである。液体注入用の小さな穴から H_2O を注入し、ビスで蓋をして β -NMR 装置備え付けのクライオスタットに取付けた。穴からの僅かな漏れによる水の蒸発とホルダーの結露を防ぐ為に、クライオスタットチェンバー内は窒素ガスを 1 気圧充填した。この方法により -10 $^{\circ}\text{C}$ から 50 $^{\circ}\text{C}$ の間で試料温度制御を行った。

4. 今年度の研究結果

4-1. H_2O 中 ^{12}N の化学シフト

H_2O 中 ^{12}N の β -NMR スペクトルを 25 $^{\circ}\text{C}$ と 2 $^{\circ}\text{C}$ で測定した。図 2 にその一例を示す。Reference として測定した Pt 中のスペクトルも示した。中心周波数から化学シフトが導出される。基準試料として塩化アンモニウム(NH_4Cl)粉末中 ^{12}N の β -NMR スペクトルを HIMAC と大阪大学バンデグラフで測定し、Pt- NH_4Cl 間のシフトを $(0.64 \pm 0.34) \times 10^2$ ppm と決定した。以上により、固体 NH_4Cl を基準とした H_2O 中 ^{12}N の化学シフト $\sigma [= (\nu - \nu_{\text{ref}}) / \nu_{\text{ref}}]$ を決定した。表 1 にその結果をまとめる。

4-2. H_2O 中 ^{12}N のスピン格子緩和率

図 2 に示した H_2O 中 ^{12}N の共鳴線をカバーするように、周波数変調(FM)を加えた (3484 ± 10) kHz の高周波磁場(B_1)を印加し、スピン偏極(B_1 印加時

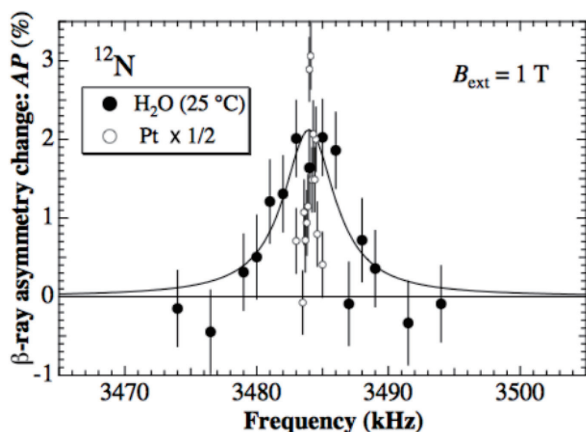


図 2. H_2O 中 ^{12}N の β -NMR スペクトル。

表 1. H_2O 及び Pt 中 ^{12}N の β -NMR スペクトルの中心周波数 ν と化学シフト σ . Pt- NH_4Cl 粉末間のシフトを用いて、固体 NH_4Cl を基準とした H_2O 中 ^{12}N の σ を導出した。ここでは $\sigma = (\nu - \nu_{\text{ref}}) / \nu_{\text{ref}}$ と定義した。 ν と σ の単位はそれぞれ kHz および 100ppm である。

	$\nu(B=0.5\text{T})$	$\nu(B=1\text{T})$	σ
$\text{H}_2\text{O}(25^{\circ}\text{C})$	1741.17(15)	3483.97(42)	-2.09(78)
$\text{H}_2\text{O}(2^{\circ}\text{C})$		3484.84(83)	-3.3(15)
Pt	1741.845(25)	3484.16(4)	0.64(34)*

*HIMAC と大阪大学バンデグラフ測定した結果を平均した。

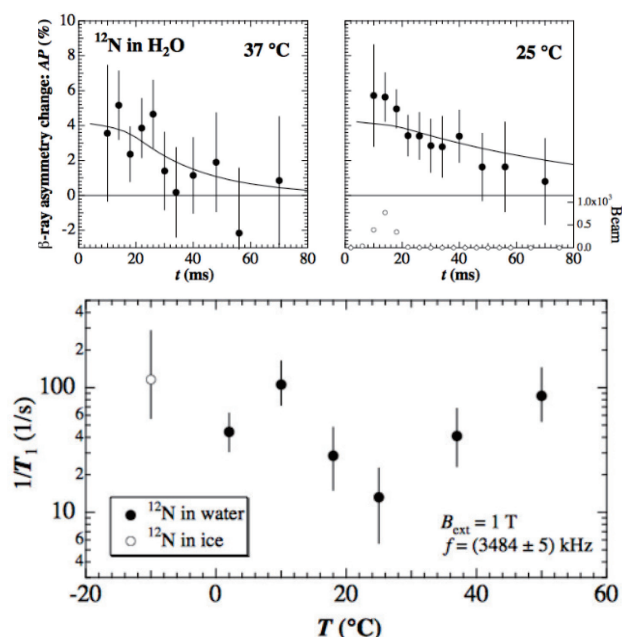


図 3. H_2O 中 ^{12}N の偏極の時間変化とスピン格子緩和率 $1/T_1$ の温度変化。

と無印加時の間の β 線非対称度の変化から求めた)の時間変化を、 -10 $^{\circ}\text{C}$ から 50 $^{\circ}\text{C}$ の範囲で測定した。一例を図 3 に示す。ビーム照射時のビルドアップを考慮に入れた偏極緩和曲線をデータに対してフィッティングし、スピン格子緩和率 $1/T_1$ を求めた。もうひとつのフリーパラメータである初期アシンメトリー AP_0 は、温度によらず一定値をとると仮定した。このとき $AP_0 = 4.2\%$ を得た。得られた $1/T_1$ の温度変化も図 3 に示した。 -10°C で有意な偏極が観測されたことから、氷においても ^{12}N の偏極が保持されることが明らかになった。各温度で $1/T_1$ と AP_0 を独立に決定できるよう、統計精度を向上させる予定である。

参考文献

[1] M. Mihara et al., Hyperfine Interactions 220 (2013) 83.

- 大阪大学大学院理学研究科 (Osaka Univ.)
- 新潟大学 RI センター (RI Center, Niigata Univ.)
- 新潟大学大学院理学研究科 (Niigata Univ.)
- 東京理科大学 (Tokyo Univ. Science)
- 高知工科大学 (Kochi Univ. Tech.)
- 筑波大学数理物質研究科 (Univ. Tsukuba)
- 高エネルギー加速器研究機構 (KEK)
- 国際基督教大学 (ICU)
- 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 (15H291)

泉川卓司^a、川崎健夫^b、後藤淳^a、皿谷有一^c、福田茂一^c
T. Izumikawa^a, T. Kawasaki^b, J. Goto^a, Y. Saraya^c and S. Fukuda^c

Abstract

The purpose of this study is to develop a small detection apparatus for proton computed tomography using silicon strip detectors and a calorimeter. We have improved the electronic circuits and FPGA program for the readout of SSD signals in order to enhance the speed of the system. The YAP (YAlO₃(Ce) perovskite), which is one of the fast inorganic scintillators, was also tested. It was found there were more pulse pileups than expected. The pileups were caused by high-intensity beams.

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、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。

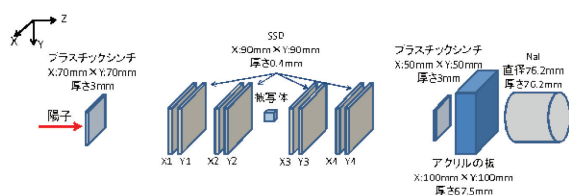


図1 画像測定セットアップ

2. 昨年度までに得られている結果

プロトタイプを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、最後部に置かれたカロリメーター (シンチレータ) 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。このような透過像を多数の方向から撮像して、それらのデータからCT画像を構成する事になる。

プロトタイプ装置による24・25年度の2次元画像撮像実験により、簡単な被写体 (25mm×25mm×20mm ポリエチレン製) の電子密度の測定と空間分解能の測定実験を行った。空間分解能の導出にあたっては、本装置の特徴である上流側と下流側の粒子の軌跡をそれぞれ独立に測定している事を利用して、それぞれの軌跡の交点または再近接点を粒子位置として採用すると、例えば粒子の入射位置を位置座標とした場合に比べて、画像の空間分解能が高まることを実験的に確かめた。ポリエチレン試料の端の空気との境界部で空間分解能として約0.5mmが得られている。また、イオン化ポテンシャルの違いが電子密度導出に与える影響を見積もるために、二つの異なる物質 (アクリル (I=57eV) とポリエチレン (I=74eV)) での実験を行った。この実験から、イオン化ポテンシャルの値が不明でも1%以下の精度で電子密度を導出できることが分かった。

上記の測定で使用したプロトタイプ装置の欠点はデータ収集速度が最大200 Hz程度で非常に遅い点にあった。CT画像撮像のためには様々な方から撮像した大量のデータが必要となることから、システムの高速度化が必須であると判断し、26年度から装置の改良に取り組んだ。すなわち、プロトタイプ装置では各ストリップからの信号をマルチプレクサ回路で順次AD変換して読み出しているところに多大の時間を要していたので、これを改めて、各ストリップの信号を平行に読み出す方式に変更し高速化した回路を試作した。新型回路では、BelleII 実験のために開発されたASDをフロントエンドに使い、各ストリップからの信号はASD中のコンパレータによる弁別のみを行うこととした。全ストリップのコンパレータ出力を同時に (平行に) 読み取り、FPGAを使ったインターフェースを介してPCに取り込む。この回路を用いて測定したビーム強度 4×10^5 ppsでのy軸方向のビーム

形状の測定結果を図2に示す。ノイズと信号の分離が余り良くなく、ノイズによるオフセットが見られるが、少なくとも400 kHz程度の高レートのビーム強度下においても動作することを確認した。

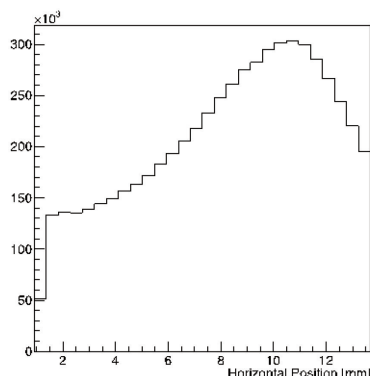


図2 パラレル読み出しの検出器による
ビームプロファイルの測定

3. 今年度の研究成果と解析結果

上記に述べたように新しい読み取り回路による測定はノイズが多く、S/N比が非常に悪い。その最も大きな原因は、ASD中のコンパレーターが今回の測定信号と良く適合したものでないことがあげられる。そこで、今年度はASDとは別にコンパレーター回路を増設し、ASDのアナログ信号をこの外付けコンパレーターに入力するように改造を行った。この新しい回路で、SSDのビーム実験を行ったのだが、残念ながら回路の発振が酷く、ビームを測定することが出来なかった。今後、データ収集系との接続回路を改良して、ノイズを大幅に低減せねばならない。また、昨年度のビーム形状を測定したデータを解析したところ、複数チャンネルにヒット情報が存在するイベントがビーム強度から予想される頻度より大幅に多かったのだが、昨年度のアルゴリズムでは複数ヒットのイベントを正しく処理できていなかったことが判明した。今年度の実験にあたっては、FPGAのロジックの大幅な改良を行い、正しく処理出来るようにした。複数ヒットの原因としては、ノイズによるヒットがビームに同期して生じている、もしくはビームの時間構造がフラットでないという可能性が考えられる。

システム全体の高速化のためにはSSDだけではなく、カロリメーターの高速化も図らねばならない。そのため、高速応答シンチレーターの候補の一つであるYAP (YAlO₃(Ce) perovskite) をテストした(直径 2inch 長さ 2inch)。YAPはシンチレーション光の減衰時間は30 nsと高速であり、また耐放射線性能も良好なシンチレーターである。昨年度末に簡単なテスト実験を行ない、低ビーム強度の際には十分なエネルギー

一直線性とエネルギー分解能を持つことを確認した。しかしながら、その際使用したADCが数kHz程度までしか対応できない物であったため、今年度は、高速なADC(ピークホールド型でスループット~72 kHz以上)を用いてビーム強度を上げて実験を行った。ビーム強度とピーク幅の依存性を図3に示す。(ビーム強度はYAPの前方に置いたプラスチックシンチレーターの計数をスケalerでモニターした値であり、厳密な値ではない。)ビーム強度が低い時は、非常に良いエネルギー分解能を示しているが、強度が上がるにつれ、ピーク幅が徐々に広がることになる。27 kppsではもはやピークとは言い難い形状になってしまう。この原因はやはりパイルアップによるものと思われるが、想定していたよりもビームに時間構造が有ったためと考えている。また、YAPの検出効率(プラスチックシンチレーターのカウントに対する比)は、ビーム強度3 kpps及び10 kppsで約65%、27 kppsでは約35%であった。この検出効率の低さも、パイルアップに原因があると考えられる。カロリメーターの測定系も今後対策を施す必要がある。

CT撮像のためには高速化は必須の要件であるので、今後も、測定回路の高速化を図る予定である。また、SSDのストリップが多いことが、装置の複雑化を招いている面もあるので、開発のスピードアップを図るため、ストリップ数の少ない両面SSDを用いた新しい測定器を開発する予定である。両面型はP側とN側のストリップでは信号・ノイズ特性が異なるため回路の設計に注意を要するものの、物質量が減らせるため、エネルギー測定の高精度化に寄与するものである。また、カロリメーターの測定系も更にスループットの高い測定系に変更を計画している。

(以上)

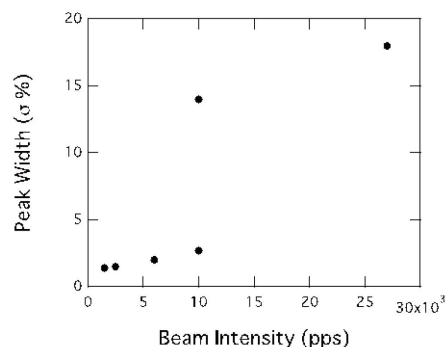


図3 YAPによるピーク幅のビーム強度に対する依存性

-
- a. 新潟大学アイソトープ総合センター
 - b. 北里大学理学部
 - c. 放射線医学総合研究所

RI ビーム飛行時間検出器の開発
Development of time of flight detectors for RI beams
(15H296)

長江大輔^a、山口貴之^c、市川ゆきな^b、鈴木伸司^b、森口哲朗^b、田尻芳之^b、平石健太郎^b、
松本拓也^b、小沢顕^b、鈴木健^c、大甕舜一朗^c、西村拓真^c、竹内勇貴^c、只野奈津生^c、
加藤郁磨^c、北川敦志^d、佐藤眞二^d、阿部康志^a、Sarah Naimi^a、Zhang Ge^{a,c}

D. Nagae^a, T. Yamaguchi^c, Y. Ichikawa^b, S. Suzuki^b, T. Moriguchi^b, Y. Tajiri^b,
K. Hiraishi^b, T. Matsumoto^b, A. Ozawa^b, T. Suzuki^c, S. Ohmika^c, T. Nishimura^c,
Y. Takeuchi^c, N. Tadano^c, I. Kato^c, A. Kitagawa^d, S. Sato^d, Y. Abe^a, S. Naimi^a, Z. Ge^{a,c}

Abstract

We are developing time of flight (TOF) detectors used for RIEKN Rare-RI Ring. In this year, we developed a TOF detector, Cherenkov detector, and in-ring trigger detector using delta-rays produced at a thin foil. Properties of these detectors were measured using Kr beam at $E = 200$ A MeV and Xe beam at $E = 420$ A MeV.

1. 研究の目的とバックグラウンド

理化学研究所、RIBF[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。質量を 10^{-6} 以下の誤差で決定することを目的としており、その為には時間差測定用の検出器の時間分解能は $\sigma = 100$ ps 以下が、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数種の飛行時間検出器開発を進めている。また稀少 RI リング上流において数種類の RI から目的とする RI からの情報のみを選択し、リングへの入射を行う為の検出器、リング内でのビームの振る舞いを検出する検出器の開発も進めている。

2. 昨年度までに得られている結果

Kr 200 A MeV の一次ビームと Fe 500 A MeV と Be ターゲット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 (ビームが薄膜を通過する際に放出される電子を電磁場(E, B)で制御し MCP へ導く TOF 検出器[4]) : 時間分解能は印加する電場が大きいほど向上することからこれまでの 60 V/mm から 460 V/mm へ増大させた。付随して大きな磁場が必要になるが、これにはこれまでのコイルから永久磁石に方式を代えて磁場増強に対応した。高電場に耐えられるよう薄膜は炭素からアルミナイズドマイラーに変更した。MCP はこれまでの有感領域 100×50 mm² の物から $\phi 14.5$ mm の物に変更した。有感面積が限られているものの $\sigma \sim 55$ ps の時間分解能、55%の検出効率を得た。

②チェレンコフ速度選択器 : チェレンコフ光の角度分布を測定することによってビームの速度を選択する検出器。特定の粒子から発せられるチェレンコフ光を捉えた信号をエネルギー損失と飛行時間からなる粒子識別図に適用させると速度が異なる粒子の強度が減少することが確認できた。チェレンコフ光を発生させるラディエータと光電子増倍管の距離と角度を最適化することで、最高 96%の効率、速度分解能 2%が得られた。これは稀少 RI リングへの 2 次ビーム入射条件の要請の十分に満たすものである。

3. 今年度の研究内容

各検出器の特性を ^{84}Kr 200 A MeV、 ^{132}Xe 420 A MeV からの二次ビームを用いて測定した。詳細は以下の通り。

①BE-MCP : 時間分解能の向上を目指し

620 V/mm へ電場増強を行った。使用した MCP は有感領域が $\phi 14.5$ mm で、電子の入射位置に依存する飛行時間の広がり減らし、電場増強による効果を判別しやすくした。また信号の読出し系に改良を加え大きい電圧値の信号が得られるようにした。薄膜はアルミナイズドマイラーを使用した。検出効率を向上させる為、ビームに対して前方後方に放出される電子を捕獲できるように MCP を二台配置した。

②チェレンコフ速度選択器：チェレンコフ検出器を TOF 検出器として利用する為、チェレンコフ光分布測定システムをツインシステムに拡張した。2 枚の厚さの等しいラディエータからのチェレンコフ光を同時測定することで、原理的にラディエータ中でのエネルギー損失（速度低下の）を除去することができる。

③ δ 線を利用した in-ring trigger 検出器：リングへのビーム入射の効率を定量化、最適化するため、リング内の入射軌道に設置され、周回軌道のビームとは干渉しない箇所に薄膜を設置し薄膜から放出される 2 次電子（ δ 線）を捉える。

4. 今年度の研究成果と解析結果

①BE-MCP：電場増強により時間分解能は $\sigma = 48.7 \pm 0.4$ ps、検出効率は $94.0 \pm 0.9\%$ が得られ、稀少 RI リングの要請に大きく近づいた。前方後方に出射する電子の同時計測の結果は解析中であるが、前方後方ともに得られた時間分解能は $\sigma \sim 50$ ps であった。本検出器では磁場が固定値の為、電極間電圧差を変化させた。検出効率の電

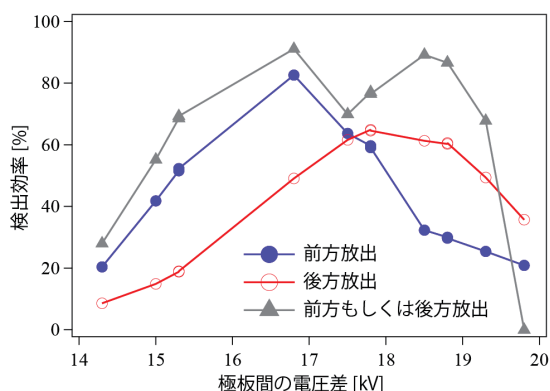


図 1 BE-MCP の印可電圧に対する検出効率。

圧差依存性を図 1 に示す。前方、後方でピーク位置がずれているのは、電極に対する薄膜位置のずれ（最大 2 mm）による。電圧差 16.8 kV で前方後方どちらか一方で検出する確率は 90%程度であった。電場印可法を改良することによりさらなる検出効率向上が期待できる。

②チェレンコフ速度選択器：実験では 2 枚のラディエータ TAFD35(0.5 mm¹)からのチェレンコフ光を 16 台の MPPC で捉えることに成功した。詳細は目下解析中である。

③ δ 線を利用した in-ring trigger 検出器：プロトタイプとして、Al 箔 (12 μ m) と Cu 箔 (2 μ m) からの δ 線をプラスチックシンチレーター (100 \times 100 mm², 6 mm¹) で捉え、発生するシンチレーション光を MPPC (S12572-100C, 有効面積 3 \times 3mm², 8 個) で読み出した。その結果、検出効率 98%、時間分解能 2 ns を得た。蓄積リング内のビーム周回を高効率で確認する目的にも使用できることが分かった。またビーム位置によってプラスチックシンチレーターに対する δ 線のエネルギー付与が変化するため、ビーム位置にも感度がある事を示唆する結果が得られた。

④これまで開発を行ってきた検出器：「稀少 RI リング仕様ジオメトリの 0.1mm¹Pla」と「E-MCP」を ⁷⁸Kr ビームと ⁴⁸Ca ビーム+Be ターゲットからの二次ビーム (³⁶Ar, ³⁵Cl) を用いた稀少 RI リングのコミッションングで使用した。0.1mm¹Pla は稀少 RI リングで使用するに十分な時間分解能、検出効率であった。E-MCP では ⁷⁸Kr で約 60 周、³⁶Ar では約 40 周、³⁵Cl では約 10 週の蓄積観測に成功した。

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).
- [4] J. D. BOWMAN and R. H. HEFFNER, NIM 148, 503 (1978).

- 理化学研究所 仁科加速器センター
- 筑波大学 数理物質科学研究科
- 埼玉大学 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 (15H297)

前山拓哉^a, 福西暢尚^a, 石川顕一^{a,b,c}, 深作和明^{d,e}, 福田茂一^f

T. Maeyama^a, N. Fukunishi^a, K. L. Ishikawa^{a,b,c}, K. Fukasaku^{d,e}, S. Fukuda^f

Abstract

We developed nearly LET-independent nanocomposite Fricke gel (NC-FG) 3D dosimeter which does not contain organic gels such as gelatin. We observed the increase in sensitivity and the influence of e_{aq}^- scavenger (N_2O) in radiological properties, compared to the previously reported NC-FG with gelatin. We also discuss the importance of re-reduction of Fe^{3+} by e_{aq}^- for the estimation of the reaction mechanism.

1. 研究の目的とバックグラウンド

高精度化が進められる重粒子線治療において計画される線量分布の検証には LET に依存しない応答を示す三次元の線量計の開発が必要不可欠である。一方で、既存の固体・ゲル線量計はイオンビームの LET 増加に伴い感度が減少するため、適用が困難であった。近年、我々はナノクレイを添加し、脱気環境下で調製するフリッケゲル(NC-FG)線量計を開発し、LET に依存しない感度特性を持つことを発見した[1]。また、この NC-FG はナノサイズのクレイが有する高い吸着能により、照射後の生成物が拡散するのを完全に抑制することに成功している。

本研究では LET 依存性がないゲル線量計(NC-FG : ナノクレイ添加脱気フリッケゲル線量計)のより詳細な反応メカニズムを追究し、LET 依存性の制御方法を検討する。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度までに、NC-FG の組成条件を網羅的に変えて特性を調べたところ[2]、ゼラチンなどの有機ゲル化剤を使用せず、クレイと少量の鉄イオンのみの非常にシンプルな系においてもゲル線量計として利用できることが分かった。今年度は、この組成条件における感度の増加並びに、電子捕捉剤の添加による LET 依存性の変化を報告し、クレイに吸着した鉄イオンの新しい反応機構に関する情報が得ることに成功した。

3. 今年度の研究内容

NC-FG は 1 mM Fe^{2+} , 2wt% nano-clay, 98 wt% 超純水のゼラチンなどの有機ゲル化剤は含まない組成条件において、膜式脱気装置により酸素を除去した NC-FG (Deaeration) と代表的な電子捕捉剤である亜酸化窒素(N_2O)で飽和させた NC-FG (N_2O)の二種類のサンプルを調製した。照射は HIMAC 生物照射室にて 290-MeV/u $^{12}C^{6+}$ を用い行い、照射後は 1.5 T MRI を用い、 T_1 緩和速度 R_1 [s^{-1}]を測定し NC-FG の感度特性 [$s^{-1}Gy^{-1}$]を評価した。フリッケ線量計は照射後に Fe^{2+} から Fe^{3+} への酸化反応が進み、生成する Fe^{3+} が R_1 に比例するため、既知濃度の Fe^{3+} を加えた NC-FG

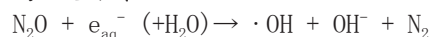
の R_1 値から事前に検量線を作成し、感度特性から Fe^{3+} の収率 $G(Fe^{3+})$ を評価した。MRI の測定条件の詳細は文献[1]を参照されたい。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 1 に、290-MeV/u $^{12}C^{6+}$ を照射した NC-FG の R_1 分布を示す。150 mm 付近にピークが観測され、また吸収線量に応じた R_1 の増加が確認できた。一方で、脱気系(a)と N_2O 飽和系(b)では、互いに異なった応答を示した。これはゼラチンを用いた NC-FG やフリッケゲル線量計では観測されない現象である。

Fig. 2 に、NC-FG の表面線量に対する感度分布を示す。感度は、ゼラチンを含む従来の系[1]に比べて、脱気系で 3.4 倍、 N_2O 系で 7.2 倍に増加した。また、表面での値で規格化し物理線量分布と比較すると、脱気系では物理線量分布と非常に良い一致を示すのに対し、 N_2O 系ではピークが鈍っている。

脱気と N_2O 飽和の違いは次の反応が影響していると考えられ、



電子から $\cdot OH$ への変換が感度の増加に寄与すると推測される。これにもとづき、簡易的な化学量論的關係の評価として、感度増加量の分布 [$G(Fe^{3+})_{N_2O} - G(Fe^{3+})_{deaeration}$]と、各深さにおける LET の値から求めた照射後 1 μs における $G(e_{aq}^-)$ を比較した。その結果を Fig. 3 に示す。感度増加は $G(e_{aq}^-)$ の 2 倍と非常に良く一致することが分かる。($G(e_{aq}^-)$ の LET 依存性は参考文献[3]の値を使用した。)

ここで、 e_{aq}^- による Fe^{3+} の再還元反応を仮定する。脱気系で $G(Fe^{3+}) = -G(e_{aq}^-) + other$ 、 N_2O 系で $G(Fe^{3+}) = +G(e_{aq}^-) + other$ となり、差は $2G(e_{aq}^-)$ であり、Fig. 3 の結果を説明することができる。さらに、酸化に寄与する OH と、再還元を起こす e_{aq}^- の収量の LET 依存性が相殺することで、脱気系は LET に依存しない応答を示すのだと説明できそうである。またこれは、NC-FG の感度特性を絶対量で議論できる可能性も示唆している。

次に、NC-FG の LET 依存性の制御を目的として、セレン酸ナトリウム(1mM)、硝酸ナトリウム(1mM)、硫酸カドミウム(1mM)、過塩素酸銀(0.1、0.5、1 mM)を NC-FG にそれぞれ加えた時の特性を評価した結果を図 4 に示す。この図では入射表面を 1 としてそれぞれの相対的な感度特性を示している。アニオンの電子捕捉剤を添加した際には LET 増加に伴う感度の低下を観測し、カチオンの電子捕捉剤では電離箱測定による分布と変わらない応答分を示した。また、 OH ラジカルと水和電子の両方に対して高い反応性を示す銀イオンを添加した際には添加剤の濃度の増加に従って物理線量分布よりもピークがエンハンス

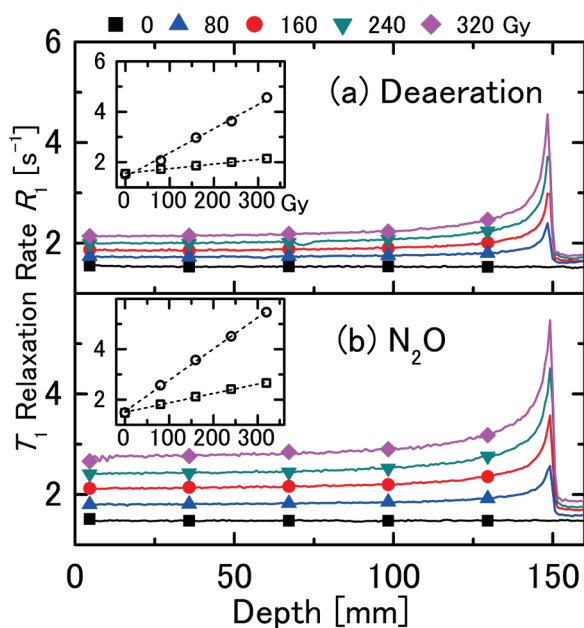


Fig1. Depth- R_1 distributions of NC-FG prepared under (a) deaeration and (b) N_2O . Inset of the both shows the R_1 value at entrance (\square) or peak(\circ) as a function of dose of $^{12}C^{6+}$ 290 MeV/u ion beam.

される様子を示した。添加剤を加えた際の反応メカニズムの詳細は今後追究していく必要があるものの、少量の添加剤を加えることで、LET 依存性が大きく変化しており、加える添加剤の種類と濃度を調整することで、LET 依存性を任意に制御可能であることが示唆された。

5 まとめ・今後の予定

本研究ではLET 依存性がないNC-FG のより詳細な反応メカニズムを追究し、LET 依存性の制御方法を検討した。LET 非依存の特性を与える主要な原因は代表的な水分解ラジカルの生成物である水和電子による Fe^{3+} の再還元反応であることが実験結果から示唆された。また、いくつかのラジカル捕捉剤の添加効果を検討したところ LET 依存性が大きく変化する実験データを得ることができ、任意に LET 依存性が制御できる可能性が示唆された。本ゲル線量計は重粒子線の線量分布を唯一三次元で評価できる線量計であり、応用研究が行われることを期待する。

参考文献

- [1] Maeyama, T., et al., Radiat Phys Chem, 2014. 96: p. 92-96. [2] Maeyama, T., et al., Journal of Radiation research (accepted) [3] J. Meesungnoen et al., J Phys Chem A, 109 (2005) 6406-6419.

- a. 理研 仁科加速器研究センター
b. 東大院工 原子力国際
c. 東大院工 光量子科学研究センター
d. 理研 情報基盤センター
e. 碑文谷病院 脳神経外科
f. 放医研 重粒子医科

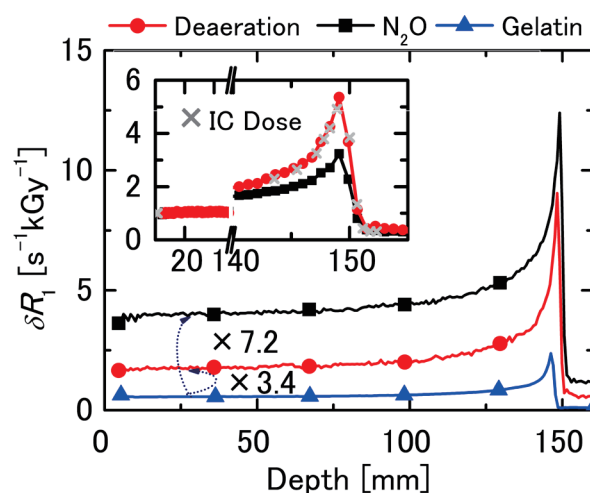


Fig.2 . Depth-dependence of the surface δR_1 values of NC-FG (deaeration) (\bullet) and NC-FG(N_2O) (\blacksquare), and NC-FG with gelatin (\blacktriangle) [1]. Inset: normalized depth- δR_1 profiles and depth-dose profiles measured by IC (\times).

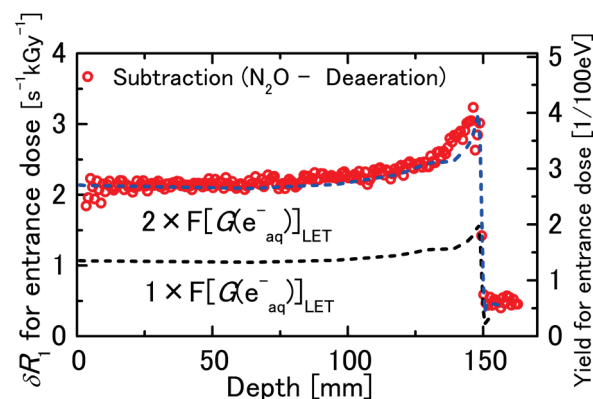


Fig. 3 Comparison between $[G(Fe^{3+})N_2O - G(Fe^{3+})\text{deaeration}]$ (open circles) and reported $G(e_{aq}^-)$ (dashed lines) in terms of surface dose as a function of depth[3].

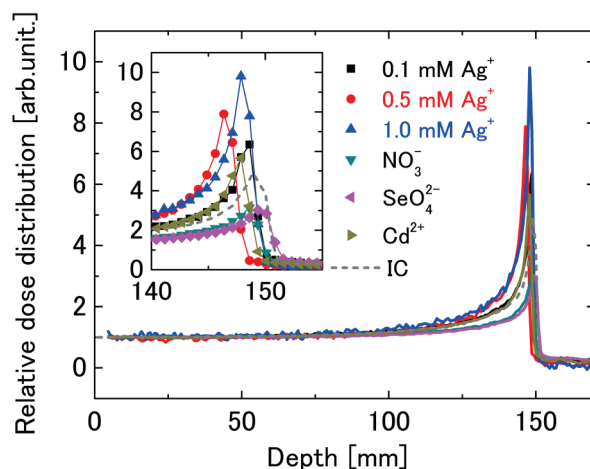


Fig. 4 Relative dose distributions of NC-FG prepared with several additives and physical dose distributions measured by Ionization chamber (IC) under $^{12}C^{6+}$ 290 MeV/u irradiation. The enlarged figure is shown inset.

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 (15H301)

小林義男^{a,b}、谷川祥太郎^a、山田康洋^c、久保謙哉^d、三原基嗣^e、長友 傑^b、佐藤 渉^f、
宮崎 淳^g、高津良平^a、佐藤祐貴子^a、名取大樹^a、佐藤眞二^h、北川敦志^h
Y. Kobayashi^{a,b}, S. Tanigawa^a, Y. Yamada^c, M. K. Kubo^d, M. Mihara^e, T. Nagatomo^b, W. Sato^f,
J. Miyazaki^g, R. Kozu^a, Y. Sato^a, D. Natori^a, S. Sato^h, and A. Kitagawa^h

^a電通大院先進理工、^b理研仁科センター、^c東理大理、^dICU、^e大阪大院理、
^f金沢大院理、^g東農工大工、^h放医研 HIMAC

^aUniv. Electro-Commun., ^bRIKEN, ^cTokyo Univ. Sci., ^dICU, ^eOsaka Univ.,

^fKanazawa Univ., ^gTokyo Univ. Agri. Tech., ^hNIRS HIMAC

The in-beam Mössbauer spectroscopy using a short-lived ^{57}Mn ($T_{1/2} = 1.45$ m) implantation in solids is the simple system to investigate the chemical states and final lattice positions of isolated Fe atoms produced after the nuclear decay. This technique has the advantage to provide us directly the information of electronic states and the coordination environments around the ^{57}Fe atoms. We have studied the chemical states and reaction products of isolated Fe atoms in gas matrices of Ar, Xe, and CH_4 . Monovalent Fe^+ with an excited state atomic configuration of $3d^7$ was observed in a solid Ar matrix. Additionally, Fe^+ ($3d^6 4s^1$) in the ground state was observed in a Xe matrix. The spectrum obtained in a CH_4 matrix was analyzed with two components that were assigned to two constitutional isomers of $\text{Fe}(\text{CH}_4)_2^+$. These results were derived from density functional theory calculations and the Mössbauer parameters. In this study, the in-beam Mössbauer spectrum of ^{57}Mn implantation into a mixed gas matrix of C_2H_4 and Ar was measured. The ^{57}Mn implantation Mössbauer study differs from ^{57}Co emission and/or ^{57}Fe absorption Mössbauer spectroscopy, in that ^{57}Mn as the Mössbauer mother probe is a highly charged particle, decaying to ^{57}Fe in several charge states. It was expected to determine the exotic chemical products after the reaction of Fe^{n+} ions with C_2H_4 molecules.

1. The purpose and background

Reaction of Fe atoms with hydrocarbons and the activation behavior of C-H bonds on the metal surface have attracted much attention for a long time because of the applications of catalytic systems. There have been many investigations concerning the reaction products and mechanisms between transition metal ions and hydrocarbons by experimental studies and theoretical calculations.

van der Heyden *et al.* carried out Mössbauer emission studies with ^{57}Co implanted in frozen gases of Ne, Ar,

CH_4 , and C_2H_4 [1]. The spectrum in CH_4 matrix was analyzed with a doublet and a singlet corresponding to the ground state of Fe^{2+} ($3d^6$) and the excited state of Fe^{2+} ($3d^5 4s^1$), respectively. The EC decay of ^{57}Co resulted in producing the ionized state of Fe^{2+} . The spectrum obtained in C_2H_4 matrix showed a quadrupole doublet. It was interpreted to be due to a “quasi-covalent” bond between Fe and C_2H_4 molecules or a radiolysis fragment. Yamada *et al.* reported the reaction products of laser-evaporated Fe atoms with C_2H_4 in Ar matrix by ^{57}Fe absorption Mössbauer and infrared spectroscopies [2]. $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$ species was produced at low C_2H_4 concentration, while $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ was obtained as the major product at higher concentration.

2. Previous results obtained since last year

We reported the in-beam Mössbauer spectra obtained after ^{57}Mn implantation into Ar and Xe matrices [3,4]. Only Fe^+ with the $3d^7$ electronic configuration was observed in a solid Ar. The production mechanism of Fe^+ in excited state could be explained in terms of a charge transfer process between charged particles and the surrounding Ar atoms. The four components, Fe^+ ($3d^7$), Fe^+ ($3d^6 4s^1$), Fe^0 ($3d^6 4s^2$), and Fe^0 ($3d^7 4s^1$), were observed in a solid Xe. Combination with free electrons in the Xe solid stabilized the neutral ^{57}Mn atom, and β -decay of ^{57}Mn produced Fe^+ with various electronic states. The free electrons also reduced Fe^+ to produce Fe^0 . The β -decay of ^{57}Mn does not disturb the surrounding cubic symmetry of the *fcc* Xe solid, and thus no doublet peaks were observed.

The Mössbauer spectrum obtained in a CH_4 matrix was analyzed with two components of a doublet and a singlet peaks. They were assigned to two constitutional isomers of $\text{Fe}(\text{CH}_4)_2^+$; one has a Fe^+ ion connected to edges of two tetrahedrons of CH_4 , and the other has Fe^+ attached to the faces of two tetrahedrons of CH_4 . We proposed

that $\text{Fe}(\text{CH}_4)_2^+$ species are formed, in which Fe^+ ions are located at the interstitial octahedral or tetrahedral positions in the CH_4 matrix, and have more than two CH_4 molecules in the nearest neighbor of Fe^+ [5].

3. Experiments in FY2015

A mixture gas matrices of C_2H_4 and Ar ($\text{C}_2\text{H}_4:\text{Ar} = 3:7$) were agglutinated on a metal plate cooled down to 16 K using a pulsed-tube-type He refrigerator. The high-purity C_2H_4 and Ar gases were introduced to the plate using a gas-flow controller for 36 h. The thickness of solid gas-matrix sample was estimated to be more than 1 mm.

^{57}Mn nuclei were produced by the nuclear projectile fragmentation reaction between ^{58}Fe ions ($E = 500$ MeV/n) and a production target of ^9Be . The ^{57}Mn particles were electromagnetically separated by an in-flight RI beam separator. After optimizing the ^{57}Mn beam, the energy degraders were used to stop ^{57}Mn probes at an adequate depth in the gas matrix samples. A parallel-plate avalanche counter (PPAC) was employed as the Mössbauer γ -detector. The β - γ anticoincidence method was employed to reject extraneous β -rays and to

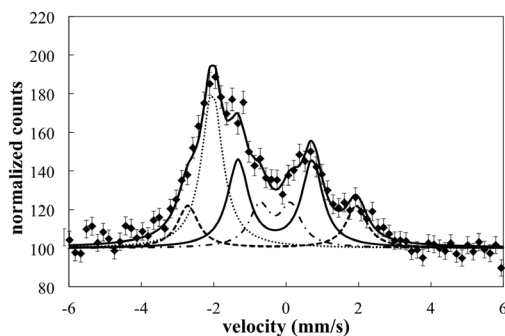


Fig. 1. In-beam Mössbauer spectra of ^{57}Fe obtained ^{57}Mn implantation in $\text{C}_2\text{H}_4/\text{Ar}$ matrix measured at 16 K. The isomer shift is given relative to Fe metal at room temperature.

Table 1. Mössbauer parameters in the present study.

	Mössbauer parameters (mm/s)		Calculated Mössbauer parameters (mm/s)	
	δ^*	ΔE_Q	δ	ΔE_Q
$\text{Fe}^+ (3d^7)$	-2.04(2)	-	-	-
$\text{Fe}^+ (3d^6 4s^1)$	-0.30(6)	0.85(1)	-	-
$\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$	-0.30(6)	2.05(7)	0.41	2.37
$\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$	-0.39(5)	4.66(9)	0.53	2.66

* The sign of isomer shift is opposite to the conventional absorption geometry. The isomer shift is relative to α -Fe at room temperature.

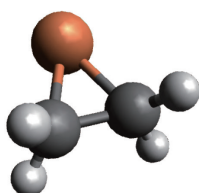


Fig. 2. Optimized geometries of $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$.

obtain high-quality spectra with improved S/N ratios [6].

4. Results and discussions

The in-beam Mössbauer spectra of ^{57}Mn implantation into C_2H_4 matrix was measured at 16 K. The spectrum was well fitted as the primary approximation with four components of a singlet and three doublets, as shown in Fig. 1. The Mössbauer parameters are summarized in Table 1. The singlet of $\delta = -2.04(2)$ mm/s was assigned to be the excited state of $\text{Fe}^+ (3d^7 4s^0)$ surrounded by Ar atoms, and the doublet of $\delta = -0.30(6)$ mm/s and $\Delta E_Q = 0.85(1)$ mm/s was assigned to be $\text{Fe}^+ (3d^6 4s^1)$ in the ground state, as were determined in our previous report about the atomic configurations of ^{57}Fe in Ar matrix [4]. The other two components were considered to be attributable to the reaction products of isolated ^{57}Fe atoms with C_2H_4 molecules.

DFT calculations were performed to determine the optimized structures corresponding to two components. $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$, as shown in Fig. 2, and $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ were converged for the various spin states S . The calculated Mössbauer parameters of $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$ from the electronic properties were almost in agreement with the experimental values, suggesting that the components shown as a solid line in Fig. 1 was considered to be $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)$. For $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, the values of the isomer shift and the calculated electron density of Fe atoms were estimated to be almost identical, while the quadrupole splitting were remarkably different. However, this analysis of the Mössbauer spectrum obtained in this study plausibly demonstrates that an isolated Fe atom partially reacts with C_2H_4 at a low temperature. If this explanation is correct, it can be said that the ^{57}Fe atoms arising from ^{57}Mn are in two different coordination environments surrounded with C_2H_4 molecules. Although it is difficult at present to produce some reaction products of Fe atoms with C_2H_4 . For detailed discussion for the novel Fe species in C_2H_4 matrix, the in-beam Mössbauer spectra of gas matrices consisting of various C_2H_4 concentration will be measured.

References

- [1] M. van der Heyden *et al.*, *Hyp. Int.*, 29, 1315 (1986).
- [2] Y. Yamada *et al.*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 255, 419 (2003).
- [3] Y. Yamada *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, 567, 14 (2013).
- [4] Y. Yamada *et al.*, *Hyp. Int.*, 226, 35 (2013).
- [5] S. Tanigawa *et al.*, *Hyp. Int.*, doi 10.1007/s10751-016-1261-1.
- [6] T. Nagatomo *et al.*, *NIM, B* 269, 455 (2011).

フラグメント生成反応断面積の角度・エネルギー依存性測定 Measurement of angle and energy dependence of fragment production cross-sections (15H302)

小川 達彦^a, 佐藤 達彦^a, 津田 修一^a, 佐藤 大樹^a, 村上 健^b
T. Ogawa^a, T. Sato^a, S. Tsuda^a, D. Satoh^a, T. Murakami^b

Abstract

Isotopic fragment production cross sections of $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)$ and $^{12}\text{C}(\text{NatPb}, x)$ reactions in an energy range from 100 to 400 MeV/u were measured using a telescope composed of three scintillators and a TOF path. In the experiment, ^{11}B , ^{10}B , ^{10}Be , ^9Be , ^7Be , ^8Li , ^7Li and ^6Li produced from ^{12}C were identified and these production cross sections showed different energy-dependent trends. The measured cross sections were compared with simulation based on our physics event generator. The comparison showed that our latest version of the model can reproduce the experimental data in higher accuracy.

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。昨年度までは、厚いターゲットを用いた $^{12}\text{C}(\text{NatC}, x)X$, $^{12}\text{C}(^{27}\text{Al}, x)X$ 反応断面積のエネルギー依存性測定と、薄いターゲットを用いた生成微分断面積の測定を行った。また、その測定値を用いて核反応モデルの改良を行い、反応描像の合理化に成功した[2]。今年度は厚いターゲットを使用して $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)X$, $^{12}\text{C}(\text{NatPb}, x)X$ 反応のフラグメント生成反応断面積を測定した。この測定値は、開発中の核反応モデル検証にも用いた。

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。その測定体系を図 1 に示す。

表 1、2015 年度に実施した実験の照射条件

ターゲット(g/cm ²)	Fe (37.8)	Pb (52.8)
入射粒子(MeV/u)	^{12}C (400)	

シンチレータテレスコープ(図 1)は上流から順に 500 μm BC400(図 1 の A,B)、3 mm BC408(同 C)、10 cm BGO(同 D) 4 つのシンチレータで構成され、それぞれ A:ビーム電流計、B:TOF start 検出器、C:TOF stop 検出器 兼 ΔE 検出器、D:total E 検出器として機能し、フラグメントの速度、質量、電荷を調べることができる。ビーム強度を上げた場合は検出器 A が使えないため、A'(電離箱)で代用する。フラグメントは生成後にビーム軸から逸れて進むものもあるため、測定器 C 及び D をビーム軸から水平方向にずらして測定することにより、様々な角度に出射する成分を検出した。反応断面積は、各角度範囲での測定結果を全て足し合わせることで得た。なお、これまでの軽いターゲット(C や Al)を用いた測定では、フラグメントは前方性が高かったが、今回は散乱を受けやすいため、前回(5 点、0-3°)よりも広い角度範囲(14 点、0-8.23°)

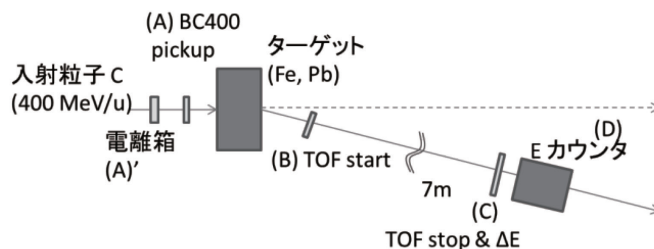


図 1, 実験体系の模式図。ビーム軸上にビームモニターとターゲット、その軸上もしくは 8.23° の範囲にカウンターを設置する

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)

の範囲で測定した。識別できたフラグメントは ^{11}B , ^{10}B , ^{10}Be , ^9Be , ^7Be , ^8Li , ^7Li , ^6Li の 8 種類であった。

3. 結果

今年度行った $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)\text{X}$ 反応の実験で検知されたイベントにおける原子番号の分離と、そのうち Be の質量数分離に関する分布を図 2 に示す。

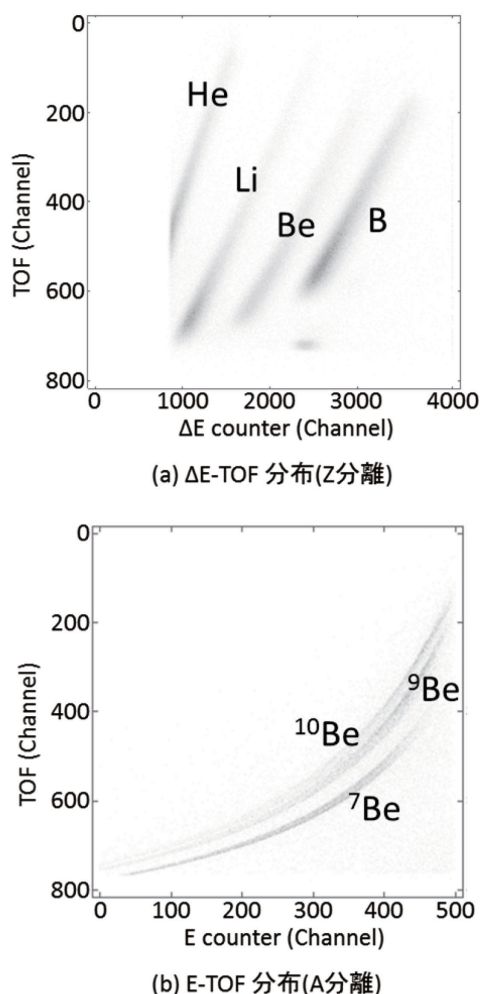


図 2 フラグメントの原子番号・質量の分離 ((a):TOF-dE plot、(b):TOF-E plot)

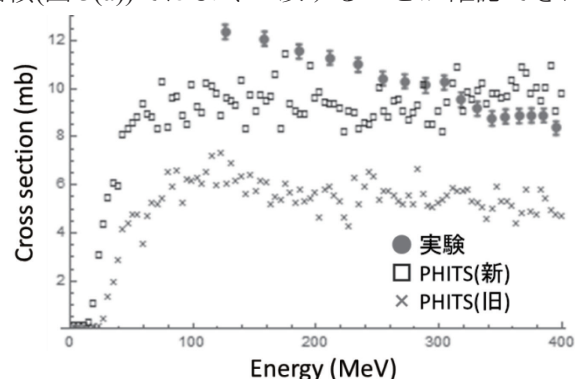
ランダムコインシデンスの影響はほとんどなく、大角度まで良好な Z-A 分離ができた。

次に、図 2 に基づく解析から得た $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)\text{X}$ 反応断面積を例として図 3 に示す。フラグメントの電荷のみを分離した Zeitlin らの測定値[3]は、本実験の測定値のうち電荷のみ分離したものと矛盾がなく(例: $^{12}\text{C}(\text{NatCu}, x)\text{Be}$ 生成断面積は Zeitlin の測定値が 61 ± 6 mb、本研究の $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)^{10,9,7}\text{Be}$ 測定値の合算が 40~65 mb)、本測定の妥当性を裏付けて

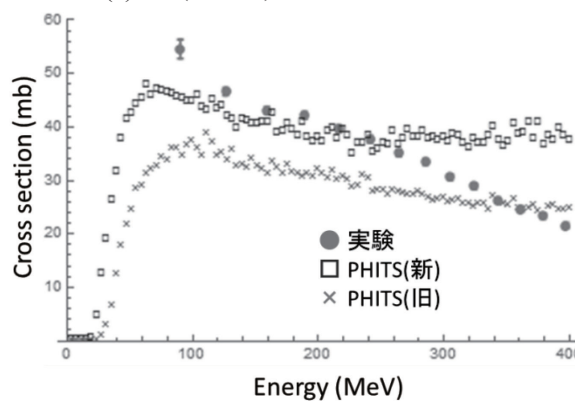
いる。

断面積のエネルギー依存性は、入射粒子に質量数が近いフラグメントの場合より一定であり、より軽いフラグメントほどエネルギー上昇に伴って断面積が低下する(それぞれ図 3 の例では ^{10}Be , ^7Li) 傾向にある。この傾向は前年度までに測定した C や Al ターゲットでも見られ、普遍的な特徴であることが示唆される。

また、一昨年度に測定した C や Al の断面積データ[2]等をもとに改良した PHITS による計算値との比較では、特に今年度測定した $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)^{10}\text{Be}$ 断面積(図 3(a))ではよく一致することが確認できた。



(a) $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)^{10}\text{Be}$ 生成断面積



(b) $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)^7\text{Li}$ 生成断面積

図 3 今年度の測定により得られた $^{12}\text{C}(\text{NatFe}, x)\text{X}$ 生成断面積

5. 参考文献

- [1] H. Rohling *et al.*, *Phys. Med. Bio.* **58**, 6355-6368, (2013)
- [2] T. Ogawa *et al.*, *Phys. Rev. C*, **92**, 024614, (2015)
- [3] C. Zeitlin *et al.*, *Phys. Rev. C*, **76**, 014911, (2007)

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

(15H307)

大田晋輔^A、時枝紘史^A、堂園昌伯^A、伊藤正俊^C、李清秀^{A,B}、道正新一郎^A、小林幹^A、今井伸明^A、
上坂友洋^B、清川裕^A、那須裕^C、矢向謙太郎^A、銭廣十三^B、高田栄一^D
S. Ota^A, H. Tokieda^A, M. Dozono^A, M. Itoh^C, C.S. Lee^{A,B}, S. Michimasa^A, M. Kobayashi^A, N. Imai^A,
T. Uesaka^B, Y. Kiyokawa^A, Y. Nasu^C, K. Yako^A, J. Zenihiro^B, and E. Takada^D

Abstract

We are developing a gaseous active target system called CNS Active Target (CAT) for study of isoscalar monopole strengths in atomic nuclei, which are related to the equation of state of the nuclear matter and the cluster structure. In 2015, we performed the experiment aiming at the discrimination of delta rays in silicon detectors using 100 MeV/u Xe beam and at the study of the alpha cluster structure in Oxygen isotopes $^{15,16}\text{O}$. As for the discrimination of delta rays, we introduced strip silicon detector with highly segmented electrode to reduce the pile up of delta rays and successfully discriminated the delta rays. In this paper, we report the measurement of the deuteron inelastic scattering (d, d') on $^{15,16}\text{O}$ nuclei at 100 MeV/u in inverse kinematics.

Introduction and present work

Clustering by alpha particles is very important for understanding the structure of light nuclei. Several predictions of alpha cluster structures have been reported on $N = 4n$ nuclei such as ^8Be , ^{12}C , ^{16}O , and ^{20}Ne [1-3]. Recently, the ^{11}B of $N = 4n - 1$ nuclei was suggested to have $2\alpha + ^3\text{H}$ cluster structure [4]. Many states which have alpha cluster structure are thought to be excited by the isoscalar monopole transition. In order to clarify the isoscalar monopole strength, the measurement of scatterings at the forward angle is important since the angular differential cross section of isoscalar monopole transition has a forward peak.

We are developing the gaseous active target system called CAT to measure the low-energy recoiled particles corresponding to the forward angle scattering, especially, up to 10 degrees in center-of-mass frame. The CAT consists of a time projection chamber (TPC) and Si detectors

surrounding the field cage of TPC. The TPC was operated with 0.4-atm pure deuterium gas. As an electron multiplier of the CAT, 400- μm thick Gas Electron Multipliers are employed.

We performed the measurement of the deuteron inelastic scattering (d, d') on $^{15,16}\text{O}$ nuclei at SB2 course. The primary ^{16}O beam at 180 MeV/u bombarded 7-mm thick Be target and the secondary $^{15,16}\text{O}$ beams at 100 MeV/u were selected and decelerated using 7-mm thick Al energy-degrader. Figure 1 and 2 show the experimental setup at F1 and F3 focal plane of SB2 course and photograph of experimental setup around F3 focal plane, respectively.

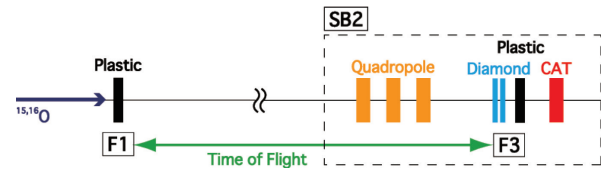


Figure 1: Experimental setup at F1 and F3 focal plane of SB2 course.

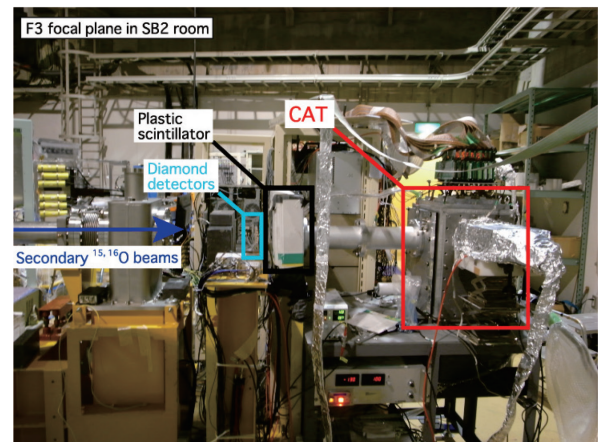


Figure 2: Photograph of experimental setup around F3 focal plane.

Particle identification of the secondary beam was performed on the event-by-event basis by

using TOF- ΔE method. The time of flight (TOF) from F1 to F3 focal plane was measured by using two plastic scintillators located at F1 and F3 respectively. The energy loss (ΔE) was measured with a plastic scintillator at F1 focal plane. Figure 3(a) and (b) display the particle identification plots for ^{15}O and ^{16}O beams, respectively. The size of the secondary beam measured by CAT was less than 20 mm in diameter. The beam intensities of ^{15}O and ^{16}O at F3 focal plane were approximately 580k-ppp and 1.5M-ppp, respectively. The typical hit pattern on the readout pad is displayed in Fig. 4. Readout pads of CAT are of regular triangular shape with 5-mm and 10-mm side and total number of pads is 400. Color code shows the number of hits in each pad. The hits corresponding to beam particles are found in the region of X position of -20 to 20 mm and the continuous hits in the side region is seen, which seems the trajectory of the recoil particle. The analysis is in progress.

References

- [1] K. Ikeda et al., Prog. Theor. Phys. Suppl. 68, 1 (1986).
- [2] H. Horiuchi et al., Suppl. Prog. Theor. Phys. 192, 1 (2012).
- [3] M. Freer, Rep. Prog. Phys. 70, 2149 (2007).
- [4] T. Kawabata et al., Phys. Lett. B646 (2007) 6-11

^A Center for Nuclear Study, the University of Tokyo

^B RIKEN, Nishina Center

^C Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

^D National Institute of Radiological Sciences

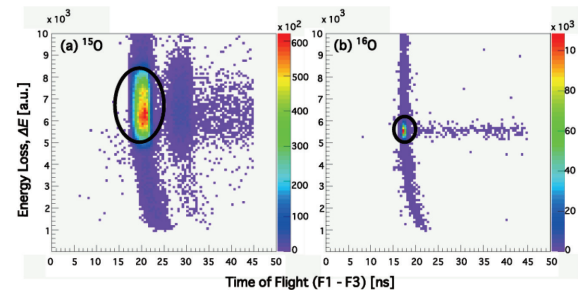


Figure 3: Particle identification plots for the secondary (a) ^{15}O beam and (b) ^{16}O beam.

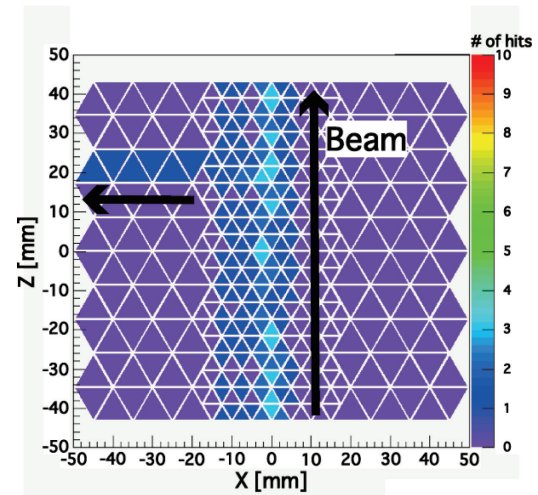


Figure 4: Event display of the hit pattern on TPC.

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^a、平田悠歩^a、熊谷洋祐^a、山崎淳^a、瓜谷章^a
K. Watanabe^a, Y. Hirata^a, Y. Kumagai^a, A. Yamazaki^a and A. Uritani^a

Abstract

We are developing a small-size dosimeter combining an optically stimulated luminescence element and an optical fiber. In this study, we evaluated various properties under carbon ion irradiation. The radiation hardness of our dosimeter to carbon ion beam was checked to have no significant damage up to 15 Gy irradiation. The relationship between the luminescence efficiency of Eu:BaFBr and BGO scintillator and the LET of carbon ions was confirmed to have different responses. We demonstrated that the response of Eu:BaFBr dosimeter can be corrected with the luminescence ratio of BGO and Eu:BaFBr.

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^{1), 2)}。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、粒子線による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提案されているが、実際に線量が抑えられているかを実測して確認する技術の確立が求められている。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。

開発を進めている線量計の概略図を Fig. 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光刺激蛍光体が設置されている構造を持つ。光刺激蛍光体は、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光刺激蛍光 (OSL) 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光刺激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。

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. 前年度までの成果

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。炭素線に対する応答評価試験を実施し、ブラッグピーク付近で本線量計の蛍光効率が低下することを確認し、蛍光効率の炭素線の LET に対する依存性を明らかにした。加えて、この蛍光効率の低下を補正すべく、種類の異なる放射線誘起蛍光体間の蛍光効率低下の度合いの違いを用いる手法を提案した。昨年度は、異なる蛍光体として、シンチレータである BGO の蛍光効率の低下特性を用いた補正を試み、その有用性を示した。加えて、本線量計出力の不確かさを評価しており、1 スピルあたり 0.6 mGy という結果が得られている。

3. 今年度の研究内容

今年度は、HIMAC の生物照射実験室にて

1) 線量計応答の LET 依存性評価

1-1) LET 情報の抽出方法の検討

1-2) LET 情報を用いた補正法の検討

を進めた。以下、各々の項目について詳しく述

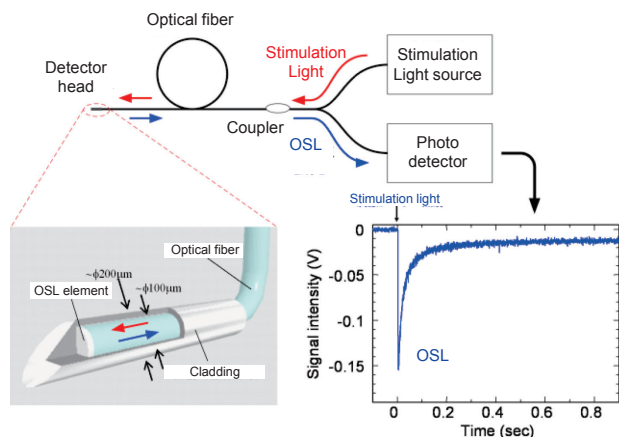


Fig.1 Conceptual drawing of a small size dosimeter system.

べる。すべての評価実験において、290 MeV/u の炭素線を用い、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) 線量計応答の LET 依存性評価としては、これまで OSL である Eu:BaFBr、異なる蛍光体としてシンチレータである BGO に対する評価を行ってきた。今年度は、Eu:BaFBr とは異なる OSL として Ce:CaF₂ に着目し、その LET 依存性を評価した。さらにその詳細検討項目として、1-1) LET 情報の抽出方法の検討では、Eu:BaFBr と Ce:CaF₂ の蛍光効率の LET 依存性の違いを比較し、LET 情報の抽出方法について検討を行った。また、1-2) LET 情報を用いた補正法の検討では、得られた LET 情報を用いて、蛍光効率の低下を補正することを試みた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

Fig. 2 に Eu:BaFBr, Ce:CaF₂ および BGO の蛍光効率の炭素線 LET に対する依存性を示す。三者とも LET が増加するに従い、その蛍光効率は減少しているが、その減少の振る舞いは異なることが見て取れる。

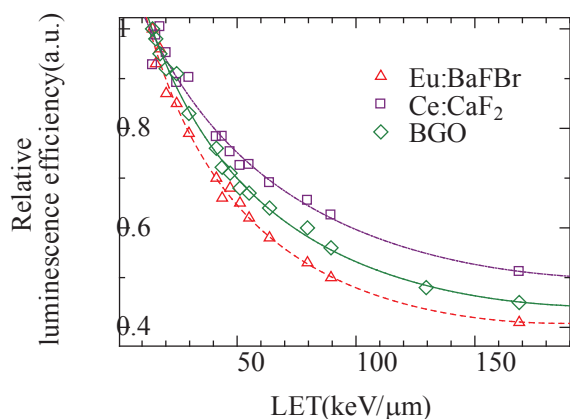


Fig.2 LET dependence of the luminescence efficiency of Eu:BaFBr, Ce:CaF₂, BGO, when irradiating high energy carbon ions.

本研究では、この蛍光効率の減少の振る舞いの違いを用いて、LET 情報を抽出する手法を提案する。各々の蛍光体間の蛍光効率の比の LET に対する依存性を Fig. 3 に示す。昨年度まで、用いていた BGO と比較して、今年度新たに評価を行った Ce:CaF₂ と Eu:BaFBr の蛍光効率の比は、LET に対しより大きな変化を示している。このことは Ce:CaF₂ との比を用いるほうが LET に対してより高い感度を示すことを意味し、最終的な蛍光効率低下の補正を行う際には、より精度の高い補正が行えることを示唆している。

ここで得られた、蛍光効率の比と LET の関係を用いて LET 情報を抽出し、得られた LET を

用いて問題となっている蛍光効率低下の補正を試みた。Fig. 4 に Eu:BaFBr 蛍光体を用いた線量計の出力分布と、これに補正を行った結果を併せて示す。参照値として電離箱線量計で得られたファントム内での線量分布も併せて示す。この結果より、Ce:CaF₂ との蛍光効率の違いを用いることで、より高い精度で補正を行えることがわかった。

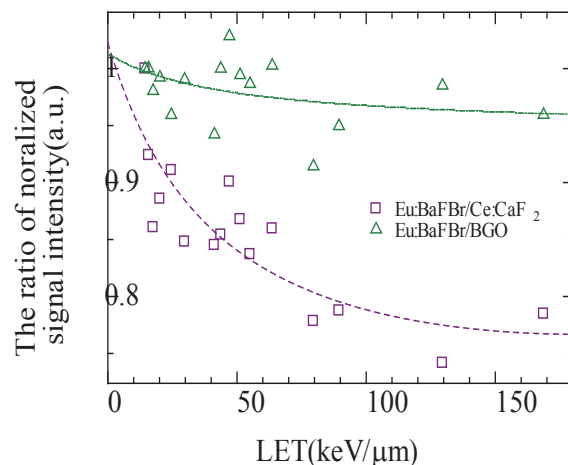


Fig. 3 LET dependence of the ratio of luminescence intensity of Eu:BaFBr to Ce:CaF₂ and BGO.

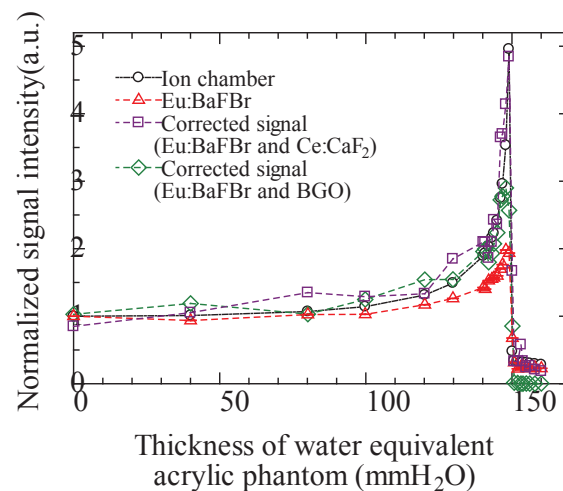


Fig.4 Depth profile of normalized and corrected signal intensity of the dosimeter in the water equivalent phantom.

参考文献

- 1) K. Nakahashi 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

a. 名古屋大学大学院工学研

In field and Out of Field Dose Profile from Therapeutic Hadron Therapy Beams at HIMAC facility (13H319)

L. Chartier¹, L. T. Tran¹, D. Bolst¹, D. Prokopovich^{1,2}, A. Pogosso¹, S. Guatelli¹, M. Petasecca¹, M. Lerch¹, M. Reinhard², V. Perevertaylo³, M. Jackson⁴, N. Matsufuji⁵ and A. B. Rosenfeld¹

Abstract

In heavy ion therapy it is of paramount importance to ensure that the biological dose calculated in the treatment plan is identical to that given to the patient. However, due to a lack of instrumentation for simple and routine use, both the relative biological effectiveness (RBE) and biological dose are quantities that remain relatively unstudied. In this study, a 10 μm thick silicon microdosimeter with 3D sensitive volumes has been used to investigate a typical ^{12}C treatment beam, as well as the effect of motion on RBE and field quality.

1. Purpose and Background

Whilst preliminary theoretical calculations and cell studies have been undertaken [1], the effect that patient and organ motion has on these quantities is an issue that needs further investigation, especially with advancing technology such as proton and ^{12}C pencil beam scanning systems. Microdosimetric methods exist to calculate these quantities which have been implemented successfully in hadron therapy in Japan [2]. However, the gold standard microdosimeter, the tissue equivalent proportional counter (TEPC), has a sensitive volume diameter that is larger than the typical motion amplitude, rendering it ineffective at detecting motion and misalignment anomalies. Microdosimeters with high spatial resolution are required to fully understand these effects. The purpose of this study was to demonstrate the ability of our microdosimeter to show differences in particle LET brought about by motions of different type, as well as to utilise its high spatial resolution for biological dose determination.

2. Material and method

The detector used in this study is the Bridge Microdosimeter, designed by the Centre for Medical Radiation Physics (CMRP), University of Wollongong, Australia. The microdosimeter is an n-type SOI detector based on an array of $30 \times 30 \mu\text{m}$ sensitive volumes (SVs) with a thickness of just 10 μm , achieved through the use of masked ion plasma etching. Silicon “bridges” are left unetched to support the aluminium tracks between each SV. The microdosimeter is connected to an in-house designed low noise preamplifier and shaping amplifier that are optimised for the 14 pF detector, enabling detection of lineal energies as low as $\sim 0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ [3]. A high resolution SEM image of the Bridge microdosimeter showing the parallelepiped SVs and image of the “MicroPlus” probe is pictured in Fig. 1a.

To overcome the limitation of rigid set-thickness PMMA slabs, a relatively low-cost XY-stage was built using a MakerBot Replicator 3D-printer and PMMA water tank, controlled remotely using Arduino-driven

stepper motors. Not only does such a system allow flexibility in controlling the depth and lateral position of the microdosimeter, it also facilitates custom movements, used in this study to simulate simple linear motion as well as lung motion.

With a 290 MeV/u 6cm SOBP ^{12}C beam at HIMAC, the biological dose along the SOBP was calculated using measurements taken with the microdosimeter (RBE_{10} derived from microdosimetric spectra) and a PTW pinpoint ionization chamber (physical dose). The effect of lung temporal pattern motion was also studied close to the end of the SOBP along the beam axis, important for cases when a critical organ may be irradiated by high LET particles. A spherical polyethylene bolus was then placed upstream along the central axis of the beam. The microdosimeter was positioned at various off-axis locations in the tank, labelled A and B in Fig. 1b. Microdosimetric spectra were obtained while the microdosimeter was stationary at each position, in addition to constant motion from 20 mm to 40 mm off-axis, towards the edge of the bolus.

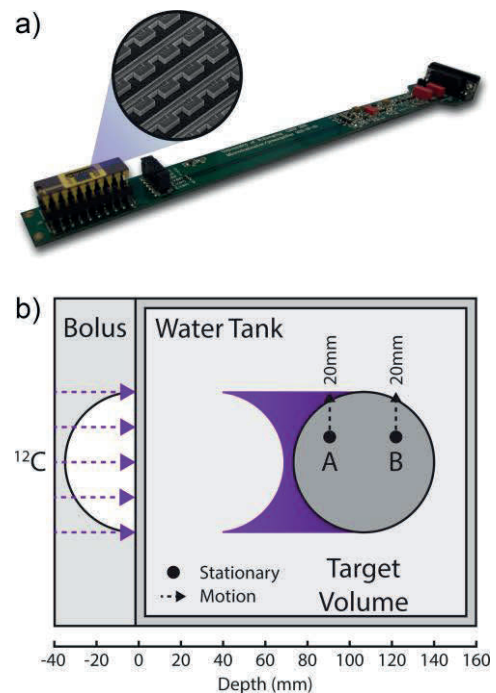


Figure 1. a) The MicroPlus probe with an inset SEM image of the Bridge Microdosimeter sensitive volumes, and b) schematic showing the phantom-bolus setup with acquisition points (A, B) and motion vectors.

3. Results and discussion

RBE_{10} was derived from the microdosimetric spectra and physical dose measurements were carried out with the ionisation chamber over the depth of the phantom, shown in Fig. 2a. These distributions were found to be typical of heavy ion SOBP fields where, in order to produce

constant biological dose in the target volume, the physical dose is made to decrease with depth due to increasing RBE_{10} . However, from Fig. 2b, convolving these quantities showed that the biological dose along the SOB is only relatively constant up until 120 mm, after which it decreases slightly then sharply increases at the distal part of the SOB. Due to the high spatial resolution of the microdosimeter compared to TEPCs in previous studies [2], a more detailed biological dose distribution was measured.

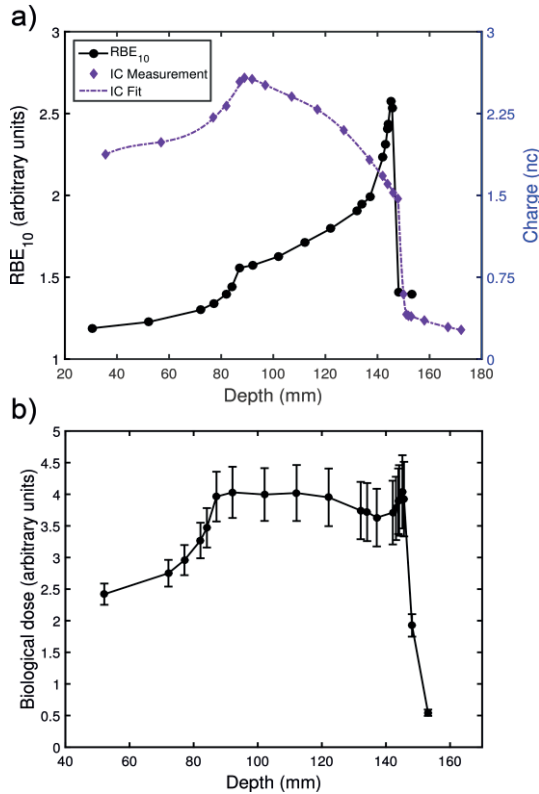


Figure 2. a) Charge collected from the ionisation chamber and RBE_{10} derived from microdosimetric spectra as functions of depth in water and b) biological dose distribution along the depth of the water phantom.

The modelling of non-target (critical organ) motion from depth 141 to 149mm, seen in Fig. 3a. When in motion, the microdosimeter enters the highest LET region of the field, resulting in lineal energy events from carbon ions dominating the microdosimetric spectra. In the stationary case, lower lineal energy events from neutron and fragments interactions dominate. From this observable change in field quality, significantly more damage would be delivered to the non-target volume in a clinical scenario, as expected.

When undergoing motion from stationary points A and B (Fig. 1b), it can be seen from Fig. 3b that the spectra in both cases shifts towards higher lineal energies due to the contribution of high LET carbon ions stopping at the end of their range, towards the edge of the field. An increase in low lineal energy events was also observed when in motion from point B due to a higher contribution of fragments and neutrons produced from particle interactions further upstream.

4. Conclusions

The CMRP has developed and implemented a new microdosimeter probe, enabling measurement of

microdosimetric spectra with lineal energies as low as ~ 0.2 keV/ μ m.

We have demonstrated that motion can lead to significant changes in the microdosimetric spectrum, and consequently the RBE, resulting in undesirable treatment outcomes. Due to the high spatial resolution of the developed MicroPlus probe compared to gold standard tissue equivalent proportional counters, a more detailed distribution of biological dose and other quantities can be measured, paving the way for routine QA procedures using solid-state microdosimetry.

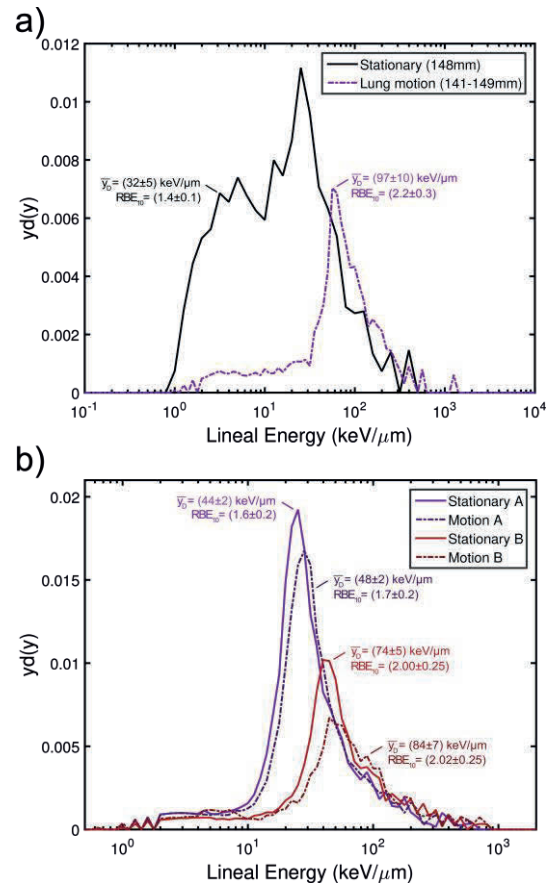


Figure 3. Microdosimetric spectra from stationary and moving acquisitions. a) At points A and B with the bolus (fig. 1b) and b) from 148mm and 141-149mm undergoing lung motion.

References

- [1] A Gummel, E Rietzel, G Kraft, M Durante and C Bert, "Calculation and experimental verification of the RBE-weighted dose for scanned ion beams in the presence of target motion", *Phys. Med. Biol.* 56 (2011) 7337–7351
- [2] L. T. Tran et al., "3D Silicon Microdosimetry and RBE Study Using 12C Ions of Different Energies." *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 62, no. 6, pp. 3027-3033, Dec. 2015.
- [3] L. T. Tran et al., "3D-mesa "Bridge" silicon microdosimeter: charge collection study and application to RBE studies in 12C radiation therapy," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 62, no. 2, pp. 504-511, Apr. 2015.

¹Centre for Medical Radiation Physics, University of Wollongong, Wollongong, Australia

²Institute of Materials Engineering, Australian Nuclear Science and Technology Organization, Lucas Heights, Australia

³SBA-BIT, Kiev, Ukraine

⁴University of New South Wales, Sydney, Australia

⁵Research Centre for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Inage, 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^a、古場裕介^b、福田茂一^b、若林源一郎^c、川路康之^d、大坪圭介^a、張 維珊^a、
大島梨奈^a、小山千絵^a、柳澤伸^a、齋藤雄介^a
K. Shinsho^a, Y. Koba^b, S. Tamatsu^c, S. Fukuda^a, G. Wakabayashi^b, Y. Kawaji^b, K. Otsubo^b,
W. Chang^b

Abstract

A tissue equivalent phantom thermoluminescence slab dosimeter (TEP-TLSD) developed by our team was used to measure the dose distribution of ¹²C beam at HIMAC. It showed high spatial resolution and high dose response, with excellent usability. However TL efficiency declined at the proximity region of the Bragg peak. Besides of the TEP-TLSD, we also investigated the LET dependence of ceramic TLD. Ceramic TLD are very easy to deal, low-cost devices, with high spatial resolution. The main peak showed good linearity and repeatability to X-ray. However, thermoluminescence efficiency decreased slightly with the increasing irradiation dose with charged particle irradiation. The thermoluminescence efficiency of the main peak showed very small LET dependency as compared to common TLDs. This ceramic TLD might be applicable as a verification tool in a limited LET range such as proton therapy.

1. 研究の目的とバックグラウンド

高エネルギー重粒子線によるがん治療は、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、平成21~23年度にHIMACにて¹²C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依存性からブラックピーク付近で熱蛍光量の大きな低下がみられた。H24年から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を推測することを第一の目的とした。また、そのLET依存性と発光効率を詳細に調べることで線量測定に必要な補正手法の確立を目指した。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。

2. 昨年度までに得られている結果

TEP-TLSDの観測された2つのグローピークのLET依存性を調べ、この2つのピークの光量比HTR(High Temperature Ratio)を用いると線量平均LETを推定することができ、TL効率の補正が可能であることが分かった。しかしながら、線量推定に十分な精度を得ることが難しかった。

3. 今年度の研究内容

TEP-TLSDは堅牢性と長期安定性に問題があった。新しく開発を行ったセラミックタイプのTLDは堅牢性が高く、安価で均一性の高いという特徴を備えており、放射線治療の臨床応用に期待が持てる。今年度はこのセラミックタイプのTLDのLET依存性の調査と粒子線治療への応用を検討するための基礎的実験を行った。

4. 今年度の成果と解析結果

図1に新たに開発したセラミックタイプのTLDを示す。HIMACの照射実験では10mm x 10mm x 1mmに切削したものを使用した。図2にこのセラミックタイプのTLD

のグロー曲線を示す。150 度付近に見られるメインピークの LET 依存性について調査を行った。今年度の実験に使用したビームは H, He, C, Ne, Ar である。図 3, 4 にメインピークの線量依存性と発光効率の LET 依存性の結果を示す。BeO や LiF などの一般的に使用される TLD では数十 $\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上 LET 範囲では TL 効率が 50%以下になることが知られているが、このセラミックタイプの TLD は比較的 LET 依存性が小さく、1 Gy 以下の照射では 90%以上の TL 効率を示した。しかしながら、照射線量が大きくなるほど線量線形性が低下することが分かった。

比較的 LET 依存性の小さいメインピークのみを読み取り CCD カメラを利用した 2 次元線量分布の測定に応用するため、メインピークの波長 693 nm に応じたバンドパスフィルタ (中心波長 694 nm、半値幅 10 nm、最小透過率 85%以上) を利用した熱蛍光読み取りを行った。図 5 にバンドパスフィルタの有無による熱蛍光量の変化を示す。バンドパスフィルタを使用することにより熱蛍光量の LET 依存性が非常に小さくなることが分かった。本手法は LET 依存性の補正をほとんど要することのない簡易的な線量測定法として期待できる。

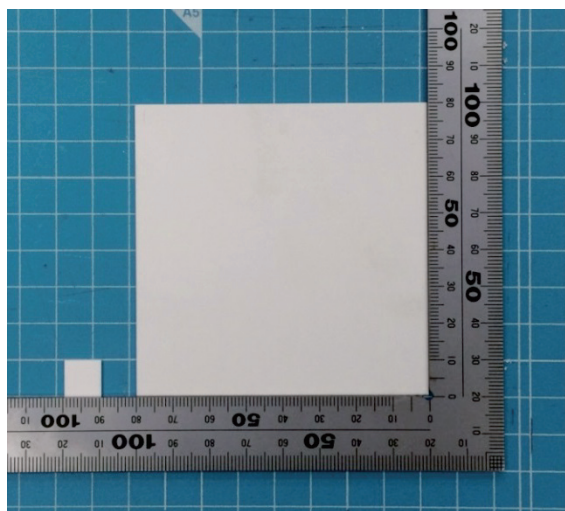


図 1. セラミックタイプの TLD

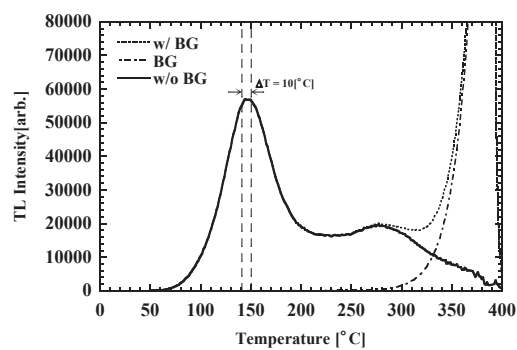


図 2. セラミックタイプ TLD のグロー曲線

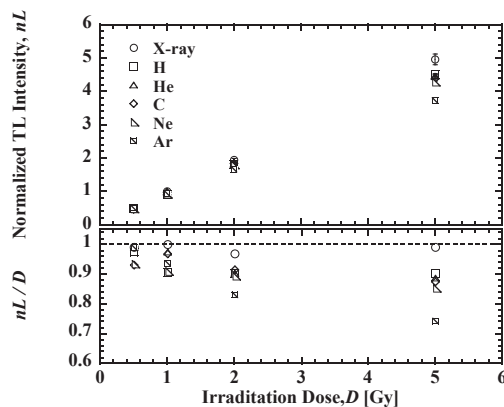


図 3. 各ビームに対するメインピークの線量依存性

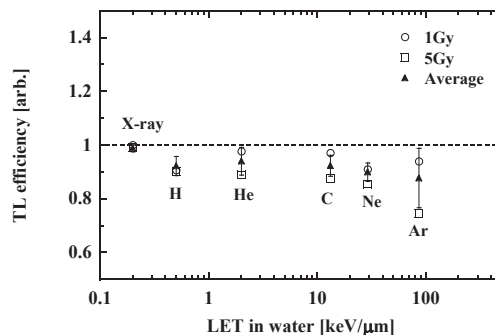


図 4. メインピークの LET 依存性

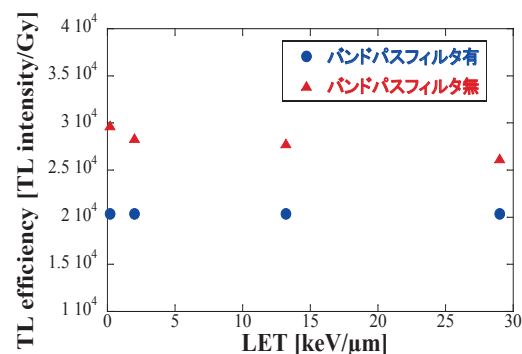


図 5. バンドパスフィルタの有無による LET 依存性の変化

a. 首都大、b. 放医研、c. 近大原研、d. 純真学園大

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^a, 鈴木麻未^a, 森千尋^a, 埴隆志^a, 伊藤好孝^a, 村上健^b
K. Masuda^a, A. Suzuki^a, C. Mori^a, T. Sako^a, Y. Itow^a and T. Murakami^b

Abstract

It is considered that the global climate is affected by the solar activity but the mechanism of the correlation is not well understood. The primary galactic cosmic-rays under the solar modulation interact with the atmospheric atoms and molecules to generate various secondary particles, which produce atmospheric ions in the stratosphere and the troposphere by electronic energy loss. One possibility is that thus produced ions promote the production of aerosol particles and their growth to cloud condensation nuclei in the lower troposphere. In order to verify this hypothesis experimentally, we investigate how the secondary cosmic rays in the atmosphere contribute to the production of aerosol particles. Among the secondary cosmic-ray particles, 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, although practical recoiled ion has much lower energies. We can start with rather higher energy because of clear identification of the events.

This year, we established the setup of apparatus for ion and aerosol measurement at the beam line and the method of data acquisition, while some data were obtained.

1. Introduction

The galactic cosmic rays and their secondary particles in the atmosphere produce ions through ionizing collisions with the molecules of the air. It is considered that thus produced ions promote the creation of aerosol particles, which grow up to cloud condensation nuclei. Since the flux and the energy spectrum 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 by irradiating 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 π beams [4]. We have also performed a preliminary experiment in our laboratory by using β -rays [5]. The all experiments have not yet obtained results that can explain quantitatively the natural phenomena of nucleation. Their results showed that irradiation of radiation increases the amount of 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 components of secondary cosmic rays near the earth surface are neutrons and muons. Only neutron shows the yearly variation pattern similar to that of primary cosmic rays as well as the secondary protons. Therefore, they must play an important role in aerosol production. However, no experiment has been reported for neutrons. We aim to verify whether 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. So, we have conducted an experiment with heavy ion irradiation [6, 7].

2. Apparatus and beam

The experimental apparatus consists of a gas handling system, a reaction chamber with a volume of 75 L 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 made of stainless steel, equipped with 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 β -rays from outside. The reaction chamber was set at the PH1 beam line at HIMAC. Measuring devices are an ion meter, a condensation particle counter (CPC), a scanning mobility particle sizer (SMPS), an ozone meter and a sulfuric oxide meter, which were well adjusted and calibrated.

Each gas flow was controlled for determination of trace gas concentration. The obtained data of the real concentration of the gases in the chamber were transferred to computers. These computers in the irradiation room near the chamber were monitored and operated from the counting room with LAN.

Irradiation experiments were done in the three nights of 15th, 17th and 21st July and in other three nights of 19th, 21st and 23rd December, 2015. This skipped schedule was selected because the chamber and other system need time interval more than 1 day to be cleared. The beam used was 180 MeV/u H-ion (proton), N-ion and Ar-ion for the July run and 180 MeV/u H-ion and N-ion for the December run. Different ions were used to see the effect of ionization density and H-ion was used to obtain data for single charged beam for comparison to β -rays and neutrons. Stable and reproducible results were obtained this time especially in the December run. As a whole, the effect of atomic charge of incident ions, that is, of deposited energy density was small.

3. Results

Ion density and aerosol particle density and particle size distribution in the chamber gas were measured by changing beam intensity. A preliminary result of aerosol density vs ion density is shown in fig. 1, where pedestal for zero beam intensity or zero UV irradiation is not subtracted. Apart from the pedestal subtraction, note that aerosol density for H-ion

(proton) incidence was measured with high beam intensity, resulting in aerosol density higher than that for N-ion incidence. In general aerosol density increased with ion density although the increasing slope seems to be rather small due to large pedestal. Much lower ion density might be used for a linear relation. Detailed analysis including particle size distribution is ongoing. 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.
- [6] Masuda, K. et al., 2013 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC, 262-263.
- [7] Masuda, K. et al., 2014 Annual Report of the Research Project with Heavy Ions at NIRS-HIMAC.

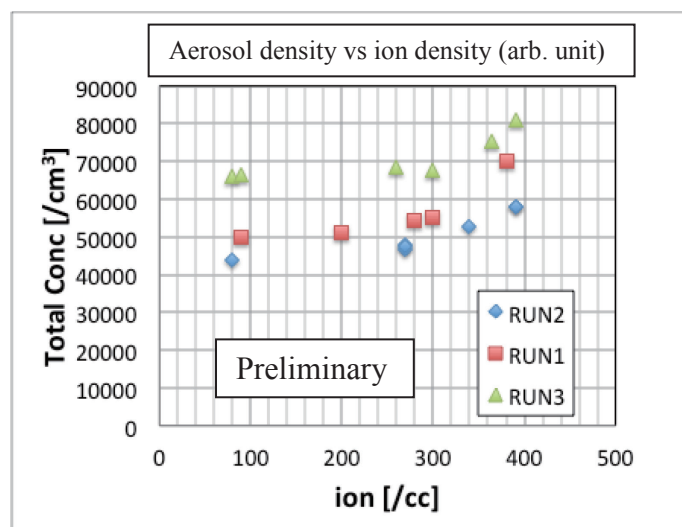


Fig. 1 Typical result of measurement in December, 2015. Run1 and 2 are for N-ion incidence and Run3 is for H-ion incidence. Ion density in arbitrary unit.

a. 名大宇地研 (ISEE, 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 (FY2015) (13H322)

A. Hirn^a, O. A. Ivanova^b, H. Kitamura^c, S. Kodaira^c,
R. Tolochek^b, V. A. Shurshakov^b, and Y. Uchihori^c

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 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 (FY2015) calibration measurements of the TRITEL 3D silicon detector space dosimetry telescope were performed between the 7th and the 10th of December 2015 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 μm and a sensitive area of 2.2 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) ESEO-TRITEL is another satellite version of TRITEL chosen to be one of the scientific instruments operated on board ESA's European Student Earth Orbiter (ESEO). The ESEO satellite would be injected to a sun-synchronous low Earth orbit similar to that of RISAT. Launch of the satellite is due in early 2017.

5) 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 realized 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 collaboration with the European Space Agency (ESA). EuroLaunch, 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.

1.1. 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 are also measured for different angles of incident (0° , 15° , 30° , 45° , and 60°). Response of the detector system is studied also for particles coming from behind (angle of incidence: 180°).

2. Summary of the previous year(s)

Measurements were performed in FY2013 with 230 MeV/u He, 400 MeV/u C and 290 MeV/u Ar ions. In FY2014 calibrations continued with 180 MeV/u He, 650 MeV/u Ar, and 100 MeV/u Si ions. The results showed good agreement with the calibration obtained from measurements performed with Po-210 and Am-241. Energy deposition spectra were measured also for different settings (e.g. different offset corrections, energy channel boundaries, etc.) to study the behavior of the TRITEL system in the light of the measurement results obtained on board ISS.

3. Activities and results in FY 2015

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 is placed on a remote controlled rotating stage to evaluate the effects of different angles of incidence of the particles on the spectra measured. 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.

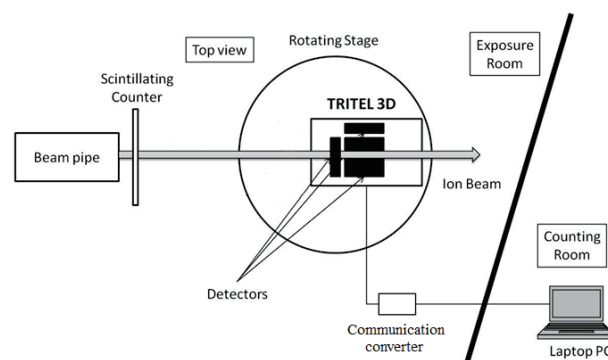


Figure 1 Schematic view of the setup for beam experiments in HIMAC

3.2. Results of the measurements

In FY2015 calibrations continued with 400 MeV/u O, 600 MeV/u Si, and 230 MeV/u He ions (see Fig. 2 as an example). The energy-deposition spectra obtained at higher angles of incidence were shifted towards higher energies, as expected. From the measurements performed with particles coming from behind (angle of incidence: 180°) the effective (self-)shielding thickness of the TRITEL instrument in three orthogonal directions might be estimated. The most significant effect was measured for the X-axis (see Fig. 3).

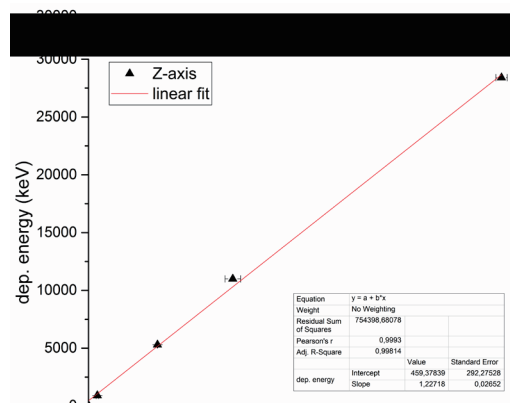


Figure 2 Calibration line obtained for the X-axis telescope

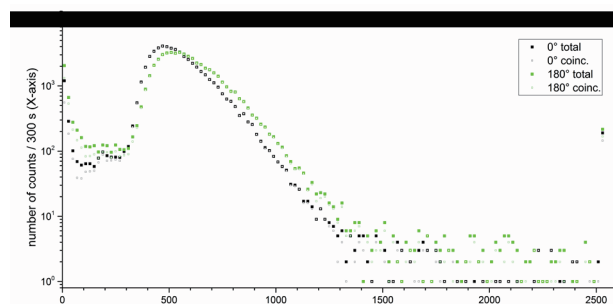


Figure 3 230 MeV/u He ions incident on the ESEO-TRITEL X-axis telescope at 0° and 180° angles of incident (irradiation from the front and from the back)

^aMTA EK, ^bIMBP, ^cNIRS

(13H323)

Radioluminescence and Optically Stimulated Luminescence studies of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ in hadron beams.

Luana de F Nascimento^{*a}, Filip Vanhavere^a, Satoshi Kodaira^b, Hisashi Kitamura^b

^a - SCK•CEN Belgian Nuclear Research Centre, Radiation Protection Dosimetry and Calibration group, Boeretang 200, Mol, Belgium and ^b - NIRS Chiba, Japan

Abstract

The capability of radioluminescence (RL) dosimeters composed of carbon-doped aluminium oxide ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$) detectors + optical fibre has been verified for absorbed dose-rate measurements during carbon radiotherapy. The RL signals from two separate $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ detectors (single crystal 'CG' and droplet 'P1') have been systematically measured and compared along the Bragg-curve and Spread-Out Bragg-Peak of 290 MeV/n carbon beams in the water. The absorbed dose response was assessed for the range of 0.5 to 10 Gy. For doses up to 6 Gy, we observed a linear response for both types of detectors, while for higher doses CG presented a more prominent supralinearity than P1. The RL response for low-LET protons in the plateau region of the Bragg curve was found to closely resemble that observed for a clinical 6 MV X-ray beam, while it was found that P1 has a better agreement with the reference data from standard ionization chamber than CG. We observed a significant decrease in luminescence efficiency with LET in the Bragg peak region. The study implies that the RL-signal from $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ could potentially be suitable for medical carbon dosimetry in the plateau range even without any LET-dependent correction factors, which will be a promising tool for in-vivo therapeutic carbon beam dosimetry. 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 17th Solid State Dosimetry in 2013 [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. 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 sets of filters can be used: 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 in OSL measurements [2, 3]; and 2 mm 425nm Hard Coated Broadband Bandpass Interference Filter (Edmund Optics) is used for radioluminescence measurements.



Figure 1. OSL/RL SCK•CEN Prototype.

3. Preliminary results from Radioluminescence

The dose-response of the detectors in the 0.5–10 Gy dose range was investigated for 290 MeV/n carbons at depth '0' mm_{w-eq} (free in air, at the entrance of the phantom, with 2.42 Gy/min). Figure 2 and Figure 3 show the integrated radioluminescence intensity for CG and P1, respectively. Each point is the average of three independent irradiations and error bars are the standard deviation (1 sd). The RL dose-response for photon-rays (6 MV) was also included for

comparison in both graphs. The data for carbon and 6 MV photons was normalized to their respective value at 1 Gy. The supralinearity factor of the RL shows a similar behavior for carbons and photons when comparing the same fibre-type; the dose–response is linear up to about 6 Gy for probe CG and 7 Gy for probe P1. The response becomes supralinear for higher doses. The degree of supralinearity does not appear to depend on type of radiation, but with type of detector.

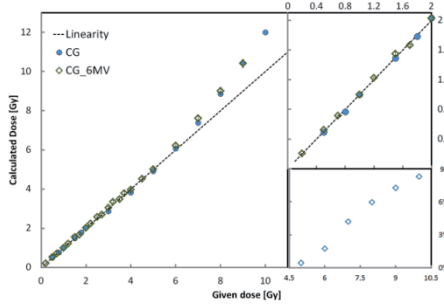


Figure 2. Linearity obtained from the CG fibre irradiated with 290 MeV/n carbon (blue symbols) and 6 MV photons (green symbols) from 0.2 to 10 Gy. Upper-right graph is the linearity up to 2 Gy and bottom-right graph is the residuals (in %) for CG compared to the expected linearity.

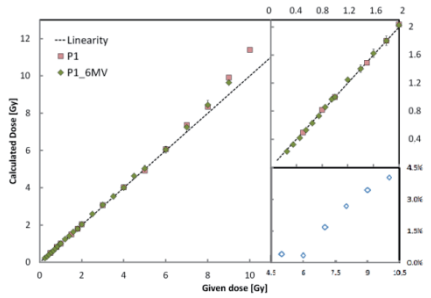


Figure 3. Linearity obtained from the P1 fibre irradiated with 290 MeV/n carbon (blue symbols) from 0.5 to 10 Gy and 6 MV photons (grey symbols) from 0.2 to 9 Gy. Upper-right graph is the linearity up to 2 Gy and bottom-right graph is the residuals (in %) for P1 compared to the expected linearity.

Irradiations with carbons in air (at the entrance of the phantom) and at different water equivalent depths were performed to investigate the radioluminescence detectors energy response and performance for measurements in the pristine (BP) and Spread-Out Bragg-Peak (SOBP). Figure 4 shows the luminescence efficiency ($\eta_{k,l}$) calculated from the radioluminescence from the probes at different water equivalent depths, irradiated with 0.5 Gy nominal dose (2.42 Gy/min). The error bars are the standard deviation from the average of three independent irradiations. A reduction in RL efficiency at the end of the carbon range is evident for both CG and P1. The ratio between the average from the absolute values for RL in carbon (S_C) and 6 MV photons (S_{6MV}) gives the luminescence efficiency as follows:

$$\eta_{C,6MV} = \frac{S_C}{S_{6MV}} \rightarrow \eta_{P1} = 0.98 \pm 0.01$$

$$\eta_{CG} = 0.95 \pm 0.01$$

η_{P1} and η_{CG} are calculated using the average of luminescence efficiencies from Figures 2 and 3 from 0.5 to 2 Gy. The errors are the standard deviation.

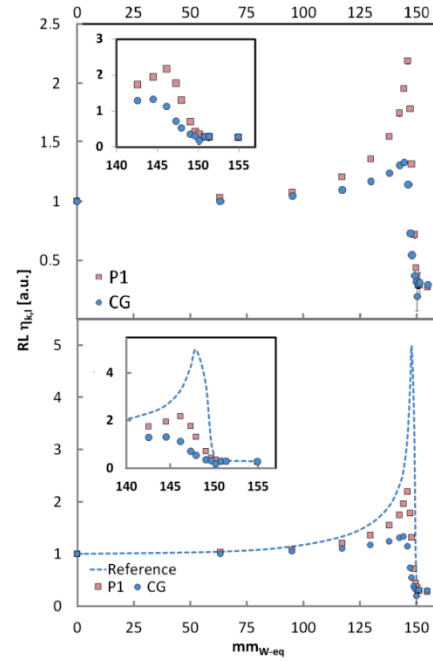


Figure 4. Calculated luminescence efficiencies ($\eta_{k,l}$) from 290 MeV/n mono beam dose distributions in water for a) P1 and CG, and b) compared to the reference obtained with the ionization chamber. Insert graphs are the Bragg-peak and 'tail' region in detail.

4. Preliminary results from OSL

The dose–response of the detectors in the 0.3–10 Gy dose range was investigated for 290 MeV/n carbons at depth '0' mmw-eq. (free in air, at the entrance of the phantom, with 6.82 Gy/min). Figure 5 shows the integrated optically stimulated luminescence intensity for CG and P1, together. Each point is the average of three independent irradiations and error bars are the standard deviation (1 sd).

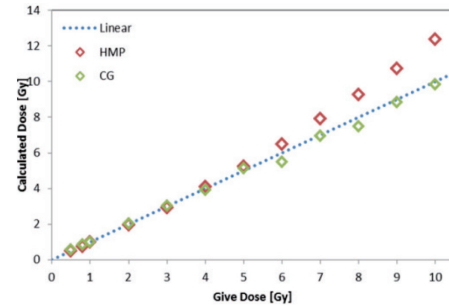


Figure 5. Linearity obtained from the CG fibre (green) and P1 fibre (red) irradiated with 290 MeV/n carbon (reference in blue line) from 0.3 to 10 Gy.

Irradiations with carbons in air (at the entrance of the phantom) and at different water equivalent depths were performed to investigate the optically stimulated luminescence detectors energy response and performance for measurements in the pristine (BP). Figure 6 shows the luminescence efficiency ($\eta_{k,l}$) calculated from the optically stimulated luminescence from the probes at different water equivalent depths, irradiated with 1 Gy nominal dose (6.82 Gy/min). The error bars are the standard deviation from the

average of three independent irradiations. A reduction in OSL efficiency at the end of the carbon range is evident for CG, 4_micro and P1. The comparison of the fibres with the reference is shown on .

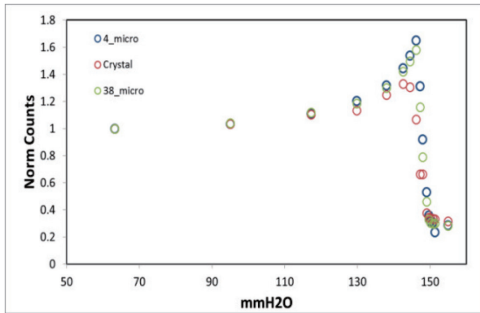


Figure 6. Calculated luminescence efficiencies ($\eta_{k,l}$) from 290 MeV/n mono beam dose distributions in water for three different fibres: 38_micro (P1), Crystal (CG) and 4_micro.

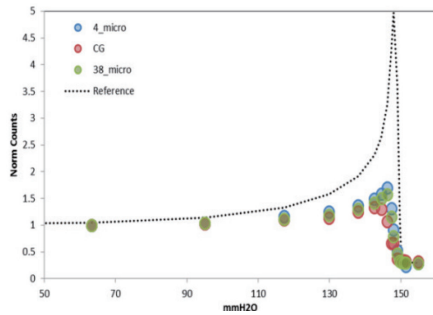


Figure 7. Calculated luminescence efficiencies ($\eta_{k,l}$) from 290 MeV/n mono beam dose distributions in water for three different fibres: 38_micro (P1), Crystal (CG) and 4_micro compared to the reference (dashed line).

5. Conclusion and future work.

In spite of its increased biological effectiveness, dosimetry in ion beam radiotherapy is also based on absorbed dose to water as an operative quantity. As in conventional radiotherapy, the knowledge of the absorbed dose should be as accurate as possible to assure reproducible results within and between radiotherapy units. The response of solid-state detectors such as $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ can be considerably different from tissue equivalent detectors and highly dependent on the HCP charge and energy [4-6]. The explanation is that the energy deposited in the solid state detector can be different from the energy deposited in tissue (or water) when both are exposed to the same HCP fluence because of the dependence of the HCP stopping power on the stopping medium [7]. Another reason is that HCPs create high ionization densities within the particle tracks, with doses approaching saturation of the $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ RL signal within the particle track. As a result, the light emitted per unit energy deposited in the material, is reduced in comparison to detectors exposed to radiation fields that create low ionization density (e.g. high energy gamma rays). Measurements with helium, neon and iron ions [8] demonstrated that the OSL signal is strongly LET dependent, but in monoenergetic beams, the obtained signal shows a linear response up to high fluences.

An apparent difference in relative luminescence efficiency ($\eta_{k,l}$) can be seen for CG and P1, where P1 presented better agreement with respect to the reference data. The relative luminescence efficiency ($\eta_{k,l}$) for radioluminescence apparently does not have the same dependence with LET as observed with $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ OSL. Crystal size of the detectors is possibly an important aspect for LET dependence in RL. Curves for RL and OSL luminescence efficiency are presented below.

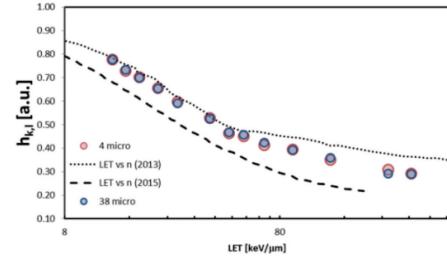


Figure 8. Luminescence efficiency for OSL measurements with two fibres: 4micro (red) and 38micro (blue, P1) compared with previous published results using Luxels (dashed lines).

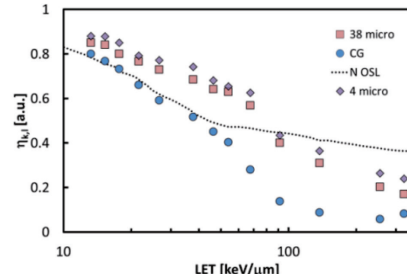


Figure 9. Luminescence efficiency for RL measurements with three fibres: 38micro (P1, red) and CG (blue) and 4micro (purple) compared with previous published results using Luxels (dashed line).

Further analysis will help to elucidate how is the behavior of $\eta_{k,l}$ with respect to smaller crystal sizes and if the same LET dependence can be seen for other types of HCP, like protons and helium.

1. Nascimento, L., et al., *Medical Dosimetry Using a RL/OSL Prototype*. Radiation Measurements, 2014.
2. Nascimento, L., et al., *Characterization of OSL $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ droplets for medical dosimetry*. Radiation Measurements, 2013. **56**: p. 200-204.
3. Nascimento, L., et al., *A short-time fading study of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$* . Radiation Physics and Chemistry, 2015. **106**: p. 26-32.
4. Kalef-Ezra, J. and Y. Horowitz, *Heavy charged particle thermoluminescence dosimetry: track structure theory and experiments*. The International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1982. **33**(11): p. 1085-1100.
5. Olko, P., *The microdosimetric one-hit detector model for calculating the response of solid state detectors*. Radiation measurements, 2002. **35**(3): p. 255-267.
6. Sawakuchi, G.O. and E.G. Yukihiro, *Analytical modeling of relative luminescence efficiency of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ optically stimulated luminescence detectors exposed to high-energy heavy charged particles*. Physics in medicine and biology, 2012. **57**(2): p. 437.
7. Attix, F.H., *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. 2008: John Wiley & Sons.
8. Sawakuchi, G.O., et al., *Relative optically stimulated luminescence and thermoluminescence efficiencies of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ dosimeters to heavy charged particles with energies relevant to space and radiotherapy dosimetry*. Journal of Applied Physics, 2008. **104**(12): p. 124903.

Calibration of TEPC designed for measurement of space radiation (13H326)

U. W. Nam^a, J. J. Lee^a, S. H. Kim^b, J. H. Pyo^a, B. K. Moon^a, W. K. Park^a,
Y. Uchihori^c, H. Kitamura^c

Abstract

The goal of this experiment is verifying the performance of new designed Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) for monitoring space radiation. In space, human cells could be exposed by complex radiation sources, X-ray, Gamma ray, energetic electrons, protons, neutrons and heavy charged particles in 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 measure the large range of LET, from 0.2 to 1000 keV/μm, we developed a compact TEPC which measures ionized particles produced by collision between radiation sources and tissue equivalent (pure propane) gas in the detector. From measuring LET spectra, we can derive easily the equivalent dose from the complex space radiation field. In this HIMAC experiment of 13H326, we intend to calibrate and demonstrate two active radiation detectors, multi-segmented TEPC and Benjamin type TEPC with C 400 MeV/u, Si 490 MeV/u, He 150 MeV/u and Fe 500 MeV/u ion beams.

1. Introduction

Galactic Cosmic Rays (GCR) are high energy particles originated from outside solar system. About 99% of GCR is composed of proton and helium atom and just 1% is heavy nuclei (HZE) ions. Due to the high charge and heavy nature of HZE ions, their contribution to an astronaut's radiation dose in space is significant even though they are relatively scarce. In order to measure the radiation dose contributed by the HZE ions and investigate the effects of heavy GCR ions, we have designed an active dosimeter, TEPC which is an instrument measuring LET deposited on the tissue equivalent gas interacting with unknown type radiation.

Figure 1 shows the TEPC chamber and PreAmp electronics boards. Two different type TEPC was assembled for this experiment. One is Benjamin type TEPC (SW2) which diameter is 50 mm and the other one is multi-segmented TEPC (D60) which diameter is 60 mm. These detectors are filled by pure propane (C₃H₈) gas and simulate 2 μm site diameter. Figure 2 shows the experimental setup of TEPC for the HIMAC beam exposure in BIO room.

2. Summary of FY2015 experiments

Table 1 summarizes the HIMAC experiments performed in FY2015. Four experiments was performed from January to February, 2016. The selected beam lines to calibrate TEPC is C 400 MeV/u, Si 490 MeV/u, He 150 MeV/u and Fe 500 MeV/u with beam flux of 150 particles/cm²-s. The ion beams are passed through several binary filters to change LET. For thick filters, the measured LET increased. The goal of these experiments

was to demonstrate the performance of the TEPC that will be used for space radiation measurement on aircraft and Cubesat. From these experiments, while the results are preliminary, we successfully measured the LET spectra for different ion beams through several binary filters.

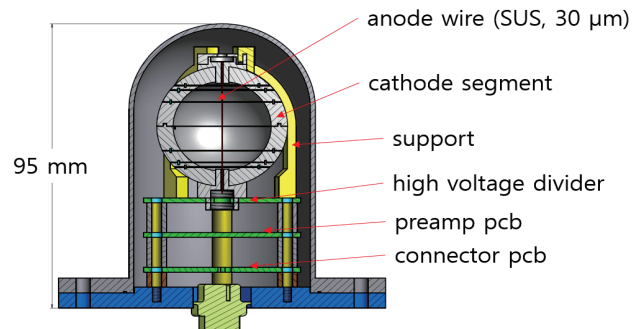


Figure 1. The assembled TEPC detector and PreAmp board

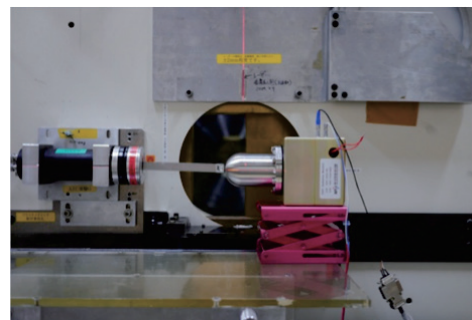


Figure 2. Setup of the prototype of the Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) calibration in the HIMAC BIO room

Table 1. Summary of HIMAC experiments in FY2015

Date	Ion Beam		TEPC Type
Jan 7, 2016	C400MeV/u	BF 0	D60
		BF 3 (229.79 mm)	
Feb 4, 2016	Si490MeV/u	BF 0	D60, SW2
		BF 3 (96.8 mm)	
		BF 4 (111.97)	
		BF 5 (122.38)	
Feb 15, 2016	He150MeV/u	BF 0	D60, SW2
		BF 3 (96.8 mm)	
		BF 4 (111.97 mm)	
		BF 5 (122.38 mm)	
Feb. 18, 2016	Fe500MeV/u	BF 0	D60, SW2
		BF 3 (46.99 mm)	
		BF 4 (56.7 mm)	

3. Results

Figure 3 shows the measured LET spectra by two

TEPCs, SW2 (a) and D60 (b) for the ion beams. On the two TEPCs high voltages are applied, 660V for SW2 and 750V for D60. Note only D60 was exposed to the ions in the experiment of C400MeV/u. The results show the heavier ions make the higher LET peaks and the peak values are coincide well with the expected values. While the results is not shown in this report, we confirmed the thicker binary filters shift the LET peaks to higher LET channels. In the He150 MeV/u experiment, the LET spectrum shape and peak values are a little different between two TEPCs while Fe500MeV/u and Si490 MeV/u show similar results. These experiments support the TEPC is working well.

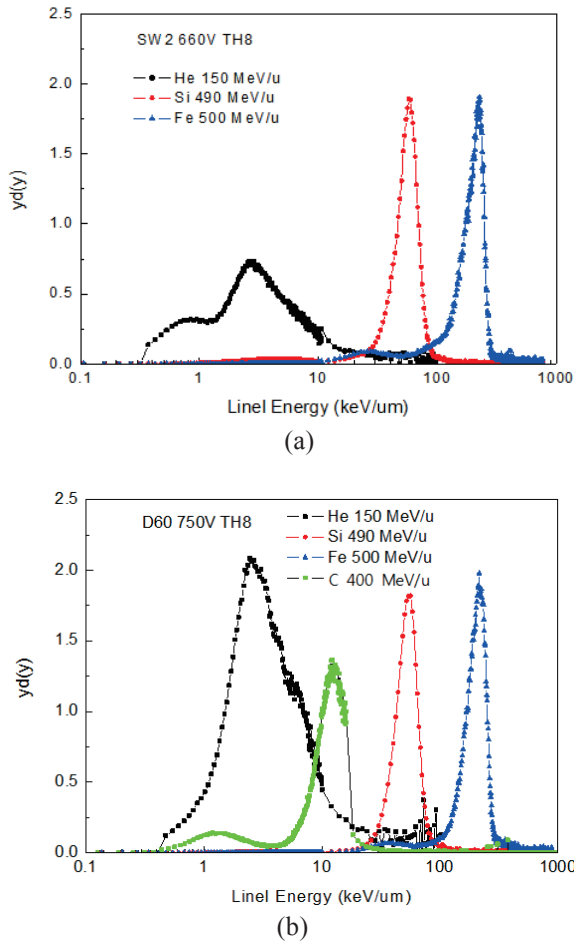


Figure 3. Linear energy transfer spectra measured by two different type TEPCs, SW2 (a) and D60 (b)

In Figure 4, the LET obtained from the HIMAC experiment and from neutron (Cf-252) sources in Korea are plotted together. In this figure, it should be noted the LET points are fitted well with a linear function and this means our instrument has good linearity from low LET to high LET. From these results, we can calculate equivalent dose and compare it with computer simulation results. We confirmed these two results are similar and concluded our instruments are calibrated well with HIMAC ion beams.

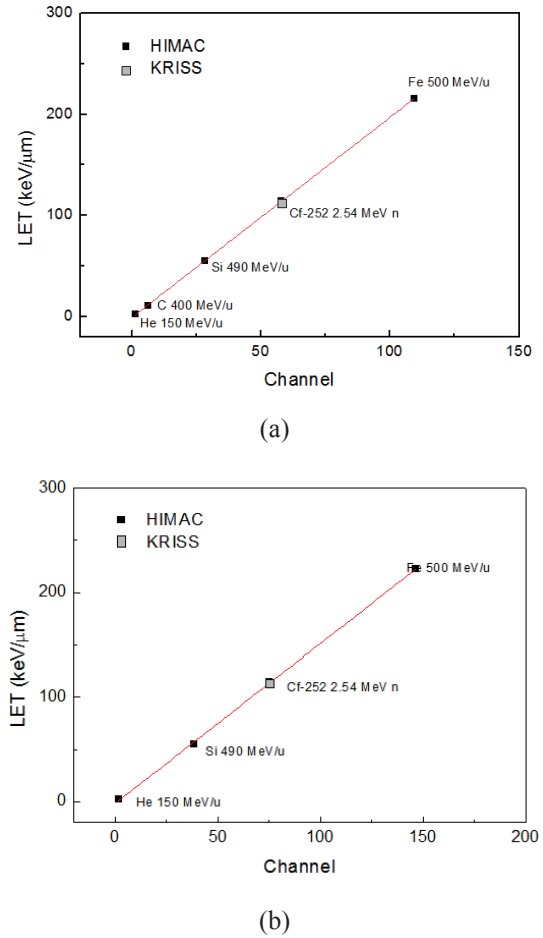


Figure 4. . Linear energy calibration curves obtained from HIMAC ion beams and Cf-252 for SW2 (a) and D60 (b)

4. Conclusion

In the experiment of FY2015, we have tried to calibrate our new TEPC with HIMAC heavy ion beams. The design goal of our instrument is measuring LET of space radiation in the wide range of 0.2 – 1,000 keV/μm for Benjamin type TEPC and 0.2 – 500 keV/μm for multi-segmented TEPC. The TEPCs should be calibrated with known energy radiation sources. While low LET could be calibrated with gamma, proton and neutron beams in Korea, to confirm the high LET, heavy ion beam experiment is absolutely required. In these experiments, we successfully obtained LET spectra in wide energy range.

^aKorea Astronomy and Space science Institute, Korea;

^bCheongju Univ., Korea; ^cNIRS, 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. 2012-0020)

Heavy ion CT imaging for large objects using scintillation screen - EMCCD camera 増感紙—EMCCD カメラを用いた重粒子線 CT による大型被写体の撮影 (14H327)

H. Muraishi^a, H. Hara^a, M. Yokose^a, T. Watanabe^a, T. Takeda^a, S. Abe^b, Y. Koba^c, S. Fukuda^c
村石 浩^a, 原 秀剛^a, 横瀬 鎮^a, 渡辺 宝^a, 武田 徹^a, 阿部慎司^b, 古場裕介^c, 福田茂一^c

Abstract

We have developed a heavy-ion computed tomography (IonCT) system using a scintillation screen and an electron-multiplying charged coupled device (EMCCD) camera that can measure a large object such as a human head. Experiments were done on a rotation phantom using ^{12}C accelerated up to 430 MeV/u by the Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC). We demonstrated that the reconstructed image of an object with a water equivalent thickness (WET) of approximately 18 cm was successfully achieved with the spatial resolution of 1 mm, which would make it worth applying this IonCT technique to the heavy-ion treatment planning for head and neck cancer from the point of view of the spatial resolution in a reconstructed image.

1. Introduction

Heavy-ion computed tomography (IonCT) can directly obtain the electron density distribution in objects. It is believed to allow us to provide techniques for increasing the accuracy of treatment planning in heavy-ion therapy. If IonCT is applied to treatment planning, an IonCT image should be accurate at a spatial resolution of 1 mm¹⁾, which is mainly limited due to multiple Coulomb scattering (MCS) effects that occur when the protons pass through an object. Muraishi et al. (2009) experimentally showed that the MCS blurring effect can be significantly reduced in reconstructed images using a carbon beam rather than a light ion beam such as helium and/or the proton beam with this transmission imaging technique using an object with a water equivalent thickness (WET) of approximately 11 cm²⁾. However, no experimental study with respect to the spatial resolution of a large object such as a human head with a WET of approximately 18 cm has ever been done with this technique.

In this study, we report on the development of a new IonCT system using a scintillation screen and an electron-multiplying charged coupled device (EMCCD) camera that allows us to extend CT data acquisition for a larger object such as a human head. We discuss the suitability of applying this technique to heavy ion treatment planning for head and neck cancer from the point of view of the spatial resolution in the reconstructed image.

2. Materials and Methods

Fig. 1 shows an overview of our new heavy ion CT system. Our system consists of a beam intensity monitor, dynamic RS, an $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$ scintillation screen (Fuji HR-12) with an EMCCD camera, which are operated using a computer placed in the operating room. We designed a new broad beam of ^{12}C generated by spreading out the pencil beam accelerated up to 430 MeV/u using a scatterer and wobbler magnets. We prepared a 180-mm water-filled cubical container made of PMMA in which a phantom was immersed. We also developed a large dynamic RS consisting of a binary right triangular prism made of PMMA with an acute angle of the triangular faces of only 2.9°. The RS allowed us to change the residual range of the irradiation beam of ^{12}C while keeping the uniform beam intensity within a square region of 200 mm in diameter when placed on the irradiation beam line. We were able to operate at an RS thickness of between 16 mm and 62 mm in PMMA thickness using our online computer in real time via RS-232C.

We performed the CT data acquisition with a rotation phantom as shown in Fig. 2(a) using our new system with HIMAC, in which the five cylindrical PMMA rods with a diameter of 1 cm were set at positions that were 1.5, 3, 4.5, 6, and 7.5 cm away from the center of the FOV. The conditions of a CT data acquisition are summarized in Table I. Two-dimensional image reconstructions were done with the filtered back projection algorithm using a Shepp-Logan filter. Here, a slice thickness was adopted to 1.7 mm, which is equivalent to that usually used for the measurement of X-ray CT in actual treatment planning for heavy-ion radiotherapy.

To assess how well the spatial resolution was achieved in the reconstructed image, the spatial resolution was quantitatively evaluated by applying the angled edge technique³⁾ to the reconstructed rod images for the PMMA rod phantom. In this technique, the edge-spread function (ESF) is generated by averaging the angled edge profiles as shown in the inset of Fig. 3(a), which can be

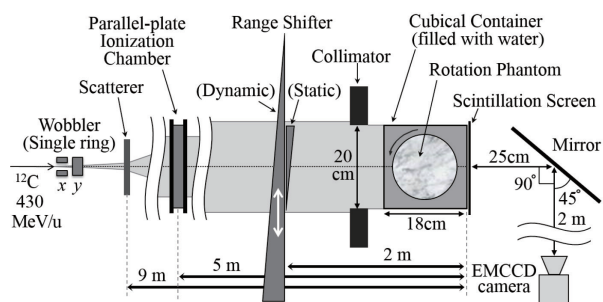


Fig. 1 Overview of our new heavy ion CT system.

Table 1 Conditions of CT data acquisition.

Item	Condition
Irradiation beam	^{12}C , 430 MeV/u
Beam intensity	3.6×10^8 pps
CCD exposure time	1 s (one image per one spill (3.3 s))
Projection images	15 (RS thickness between 31.15 mm and for one projection 43.75 mm (interval of 0.9 mm))
Projection number	256 projections for 360 degrees
Object	Five PMMA rods ($\phi 1\text{cm}$) immersed in a water-filled cubic container (thickness: 18 cm)

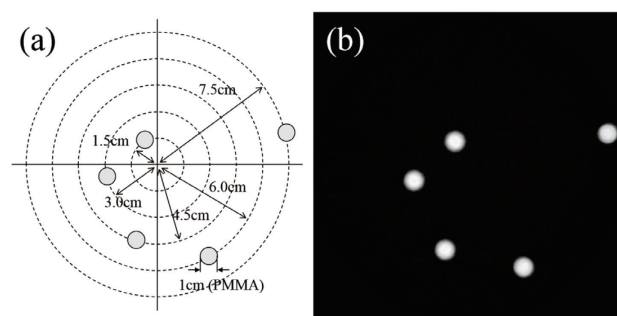


Fig. 2(a) Horizontal cross-sectional view for PMMA rod phantom. (b) Reconstructed image of PMMA rod phantom⁴⁾.

differentiated to yield the line-spread function (LSF). By fitted the LSF with a single Gaussian function, we obtain a standard deviation σ for the point spread function (PSF), which corresponds to that of LSF if we assume that the PSF can be approximated as a single Gaussian function. In this paper, we refer to the value of σ derived above as the spatial resolution in the reconstructed image.

3. Results and Discussion

Fig. 2(b) shows the reconstructed image of the PMMA rod phantom, where five PMMA rods are clearly reconstructed. In addition, each PMMA rod in Fig. 2(b) seems to be reconstructed with a similar form, independent of the positions in the FOV, which means that the position dependence of the PSF in the FOV would be small. To demonstrate the spatial resolution σ in the reconstructed image quantitatively, we applied the angled edge technique to the reconstructed PMMA rod images in Fig. 2(b). Fig. 3(a) shows the resultant ESF obtained from the

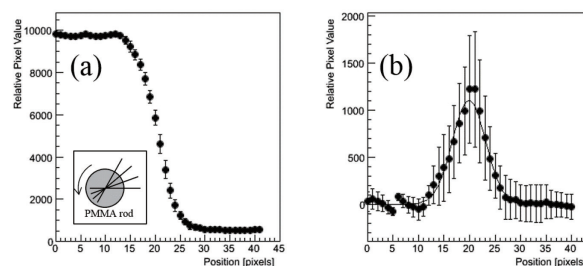


Fig. 3 2D relative residual range distribution $\Delta R(x,y)$ ⁴⁾.

Table 2 Spatial resolution σ derived using the angled edge technique.

PMMA rod number	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
Distance from the center of the FOV [cm]	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5
σ [cm]	1.09	1.09	0.99	0.99	1.00

distribution of the PMMA rod set at around the center of the FOV in Fig. 2, where each plot was calculated from a series of the radial edge profiles, which is schematically shown in the inset of the figure. We obtained the LSF by the derivative of the ESF in Fig. 3(a). The result is shown in Fig. 3(b), where the solid curve represents the best fit curve with the Gaussian function. The spatial resolution, which is defined by the standard deviation σ , is estimated to be 1.09 mm. Table II shows the spatial resolutions derived from the distribution of the five PMMA rods in Fig. 2(b); the spatial resolutions were fairly constant around 1 mm in the FOV for the object with the WET of 18 cm. These results reveal that our IonCT technique satisfies the restriction of a clinically meaningful spatial resolution of approximately 1 mm for heavy ion radiation therapy. Fast CT data acquisition using a brain tumor phantom and our new system will be performed in 2016 at NIRS.

Acknowledgments

This work was supported in part by grants from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan (Grant-in-Aid Nos. 24601015).

References

- 1) R. Schulte et al., IEEE Trans. Nucl. Sci. 51, 866 (2004)
- 2) H. Muraishi et al., IEEE Trans. Nucl. Sci. 56, 2714 (2009)
- 3) S. Richard et al., Med. Phys. 39, 4115 (2012)
- 4) H. Muraishi et al., Jpn. J. Appl. Phys. 55, 036401 (2016)

a. Kitasato University, b. Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, c. NIRS

PID-TEPC を用いたマイクロドシメトリによる陽子線 RBE の評価 (14H330)

Evaluation of proton RBE by microdosimetry using PID-TEPC

梶本 剛¹、遠藤 暁¹、田中 憲一¹、田中 浩基²
鎌田 創³、濱野 毅⁴、高田真志⁵

¹ 広大院工、² 京大原子炉、³ 海技研、⁴ 放医研、⁵ 防衛大

Tsuyoshi Kajimoto¹, Satoru Endo¹, Kenichi Tanaka¹, Hiroki Tanaka²
So Kamata³, Tsuyoshi Hamano⁴, Masashi Takada⁵

¹ Grad. Sch. Eng., Hiroshima University, ² RRI, Kyoto University,
³ National Maritime Research Institute, ⁴ National Institute of Radiological Sciences,
⁵ National Defense Academy

To evaluate proton RBE by calculations, the accuracy of Monte Carlo simulation code was confirmed by the comparison between measured and calculated neutron and gamma-ray production double differential cross sections (DDXs) for 135 MeV protons on A150 tissue equivalent plastic. The neutron and gamma-ray production DDXs were derived with the time of flight method and the unfolding method, respectively. For neutron, discrepancies between measured and calculated DDXs were found in the energy range above 20 MeV. For gamma-ray, measured DDXs have peaks at 4-5 and 6-7 MeV. These peaks were also observed in FLUKA calculation.

1. 目的と背景

現在、日本国内には4つの炭素線治療施設と8つの陽子線治療施設がある。世界的に見ても最も多くの粒子線治療施設を持つ国である。粒子線治療における治療線量は、物理線量にRBEを乗じた値が利用される。炭素線のRBEはブラッグピーク近傍で3に対し、陽子線では1-1.1の値が利用されている。しかしながら、陽子線のブラッグピーク近傍におけるLETは、100 keV/μm程度であり、2以上の値が期待される。この原因を明らかにするためには、マイクロドシメトリ手法を用いた詳細な解析が必要である。

課題申請者は、これまで、治療用炭素線のマイクロドシメトリにおいて、開発したPID-TEPCシステムを用いて、炭素線および生成2次フラグメントを区別した線質評価を行

ってきた。この手法を用いることで、陽子線についても粒子を識別して線質を評価できる。このため、陽子線はもとより、陽子線場で生成される2次荷電粒子や中性子成分線量・線質の評価を詳細に行うことが可能である。本研究では、陽子のRBEが1で良いのか否か、また1であればその原因がどこにあるのかを実験および計算によって探る。

2. 研究経過と成果

当該年度が2年目であり、前年度は、135 MeV 陽子線を人体を模擬したアクリルファントムに照射してマイクロドシメトリスペクトルを測定し、RBE を評価した。今年度は計算による手法でRBE を評価するために、計算に使用するモンテカルロシミュレーションコードの精度確認実験を行い、組織等価プラスチック:A150 における 135 MeV 陽子入射中性子・

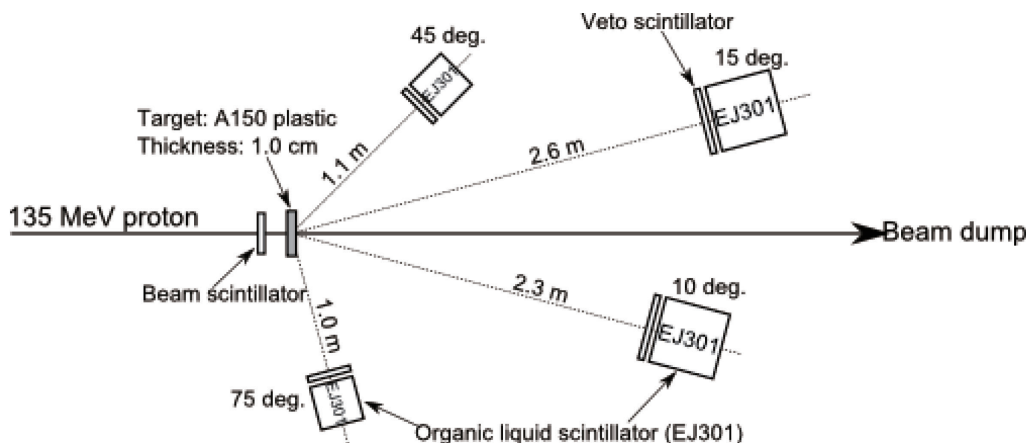


図1 検出器の配置。10度および45度、15度および75度の組合せで測定した。

ガンマ線生成二重微分断面積 (DDX)を測定した。測定体系を図1に示す。標的の厚さは、1 cm で、標的のビーム上流側にビーム計数用のプラスチックシンチレータを設置した。有機液体シンチレータを用いて標的からの生成粒子を測定した。設置角度は、中性子測定においては15、45、75度で、ガンマ線測定では10度のみである。有機液体シンチレータの前には荷電・非荷電粒子弁別用に薄いプラスチックシンチレータを配置した。

中性子生成 DDX は、飛行時間法を用いて導出された。解析において中性子事象は、荷電・非荷電粒子弁別、波形弁別法を用いた中性子およびガンマ線事象の弁別の流れで抽出された。エネルギー決定のための時間基準は即発ガンマ線を用いた。

アンフォールディング法を用いてガンマ線生成 DDX を求めた。解析の流れは中性子と同様である。上記の即発ガンマ線の検出器応答スペクトルと、EGS5 コードによる検出器のガンマ線応答関数を用いてアンフォールディングを実施し、DDX を導出した。

3. 結果

図2に中性子生成 DDX を示す。シミュレーションコードの精度確認のために FLUKA、PHITS、Geant4 で計算した DDX も併せて示す。15 および 45 度では 10-20 MeV 以上の領域で、いずれの計算値も実験値を過小評価している。

図3にガンマ線生成 DDX を示す。比較のため、FLUKA、PHITS、Geant4 の計算値も示す。実験値には 4-5 MeV および 6-7 MeV にピークがある。これは核反応によって ^{12}C および ^{16}O が励起され、その脱励起によるガンマ線である。FLUKA による計算値にもこれらのピークが現れている。

4. まとめ

人体等価プラスチック: A150 における 135 MeV 陽子入射中性子およびガンマ線生成二重微分断面積を測定した。得られた実験値とシミュレーションコードの計算値を比較した。RBE の計算による評価では前方粒子放出が寄与することから FLUKA または Geant4 を使用する。

5. 謝辞

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。

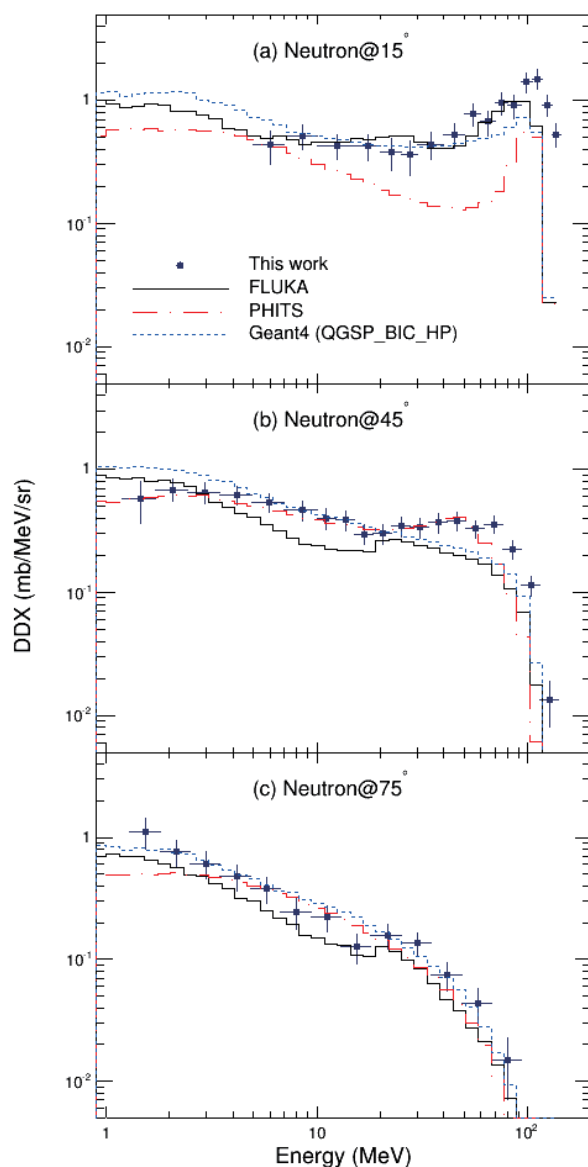


図2 中性子生成 DDX。(a)が15度、(b)が45度、(c)が75度のDDXである。

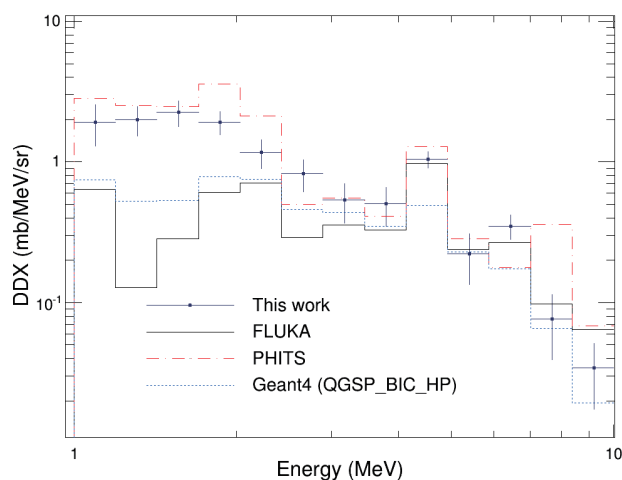


図3 ガンマ線生成 DDX。

重粒子ドシメトリーにおける線質依存性トラック構造モデルを用いた評価に関する研究
Modeling of recombination characteristics in heavy-ion dosimetry
with a track structure model (3)

(15H332)

松藤成弘^{a,b}、福村明史^a、河野俊之^b、佐藤眞二^a、深堀麻衣^a、脇田明尚^{a,b}

立林穰^{a,b}、石田祥大^{a,b}、下山薫^{a,c}、新井千夏^{a,c}、小林寛幸^{a,d}

N. Matsufuji^{a,b}, A. Fukumura^a, T. Kohno^b, M. Fukahori^a, A. Wakita^{a,b},

M. Tatebayashi^{a,b}, A. Ishida^{a,b}, K. Shimoyama^{a,c}, T. Arai^{a,c}, A. Kobayashi^{a,d}.

Abstract

Ionization chambers (IC) have been used as a standard dosimetry device in routine radiotherapy. For heavy-ion dosimetry, initial recombination of produced charge in the IC has been regarded noteworthy but not yet formulated. The aim of this study is at first to estimate the extent of the initial recombination for ion beams of various radiation qualities, then to model the characteristics from mechanistic viewpoint.

With a model on the initial recombination based on spatial energy deposition (track structure) formed by the incident ions, the experiment result was successfully reproduced.

In this study, in order to verify the versatility of the model, we investigated the influence of the beam-entrance angle to the IC on the initial recombination characteristics.

The experiment revealed that the extent of the initial recombination was less significant for beam entrancing off plumb. The recombination model was then modified by 3-dimensional track ion density to account for the observed angular dependence. The general tendency was well explained with the original model, however, quantitatively it is also suggested that extra modification (such as the diffusion of electron) is necessary in the model.

1. 研究の目的とバックグラウンド

Ionization chambers (IC) have been used as a standard dosimetry device in routine radiotherapy. For heavy-ion dosimetry, due to denser energy deposition, initial recombination of produced charge in the IC has been regarded noteworthy but not yet formulated.

In order to estimate the extent of the initial recombination for ion beams of various radiation qualities, we have reported our experimental result¹⁾ on the initial recombination in a parallel-plate ICs (PPIC) for various beams, and developed a model to describe the tendency based on spatial energy deposition (track structure) formed by the incident ions. In this study, in order to verify the applicability of the model, we further investigated the initial recombination characteristics for ions

entering oblique to the PPIC.

2. 昨年度までに得られている結果

In previous study, It was aimed to experimentally obtain the recombination characteristics of heavy ion beams to understand and formulate using the track-structure model.

The experimental result were reported well (better than 2%) by the track-structure model coupling a radiation-quality dependent correction. The initial recombination general tendency was formulated using track structure model by Kiefer and Chatterjee³⁾.

But in order to reproduce experimental result, correction term depending on beam quality was need.

3. 今年度の研究内容

In this study, in order to discuss the correction term, we investigated initial recombination using two identical PPICs (RTW 34014).

The PPICs were placed along beam axis in series (Fig.1). The downstream one was used as a reference monitor operated with a constant applied voltage (400V) that was placed perpendicular to beam axis while the upstream one was used for investigating recombination characteristics by changing the voltage (300,400,500V) and beam entering angle (90,80,70,60,50 deg).

The ratio of the ionization charge corrected by the two PPICs showed a linear relationship with the inverse of the voltage. The initial recombination rate was estimated by extrapolating the linear relationship to infinity bias.

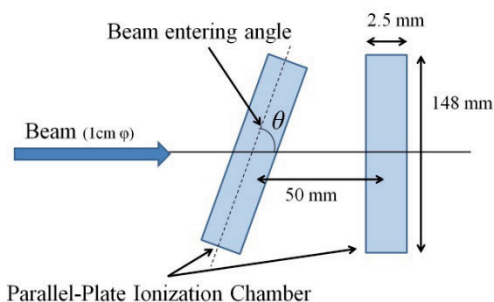


Fig.1 the location of Ionization Chamber in experiment

4. 今年度の研究成果と解析結果

Because the recombination occurs when the ejected electron is trapped by an ion, we considered the extent of the initial recombination depends primarily on the density of ions and electrons in an original modeling.

Into the model ions were regarded stationary at the point where the ions were created, the distribution of the ions was regarded to obey to the shape of the core of the amorphous track structure model by Kiefer and Chatterjee³⁾. The penumbra region was neglected in order to consider the initial track. So the ions are regarded distributed uniformly within the core region and probability of the recombination is estimated for electrons traveling through the core.

The initial recombination rate ($\delta q/Q_\infty$) is then expressed by

$$\delta q/Q_\infty = C_R \times n_i \times n_e \times f(l) \quad (1)$$

where C_R , n_i , n_e and $f(l)$ are initial recombination constant, density of the ions, electrons and a function corresponding to the pathlength (l) of the trajectory of electrons to anode through the ion crowd respectively. Here, for ions obliquely enter to PPIC, the path length varies as a function of the beam entering angle.

Figure2 shows the schematic of electron's trajectory in the PPIC. The pathlength (l) is given by

$$l = \frac{R}{\cos \theta} \quad (2)$$

where R and θ are radius of core region and the beam entering angle respectively.

Figure3 show the experimental result on the relationship between the length (l) and initial recombination rate ($\delta q/Q_\infty$) together with the expectation.

In Fig.3 the initial recombination rate shows a linear relationship with the electron's traversal path-length in the region path-length is under 60 μm , but one point whose path-length is over 1000 μm dissociated from the tendency. This bilinear relationship cannot be explained with the current model.

In order to solve this problem, we are considering kinetic diffusion process of the ions into this model inconsideration of the density of electron decreasing on the way of the emitted electron traveling to the anode of IC.

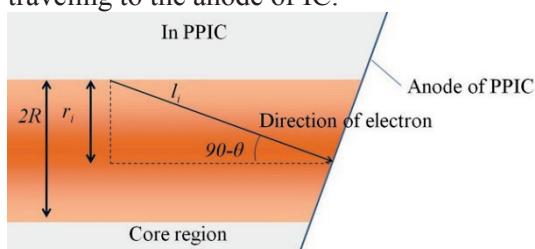


Fig.2 Schematic of electron's trajectory

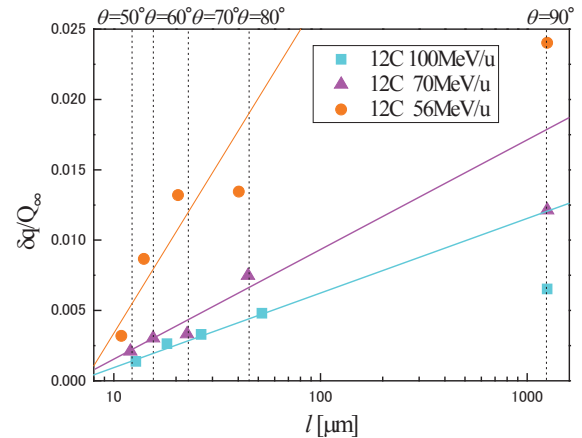


Fig.3 the relationship between the pathlength (l) and initial recombination rate ($\delta q/Q_\infty$)

References

- 1) 松山哲大 重粒子ドシメトリーにおける再結合特性のトラック構造モデルを用いた評価 平成26年度東京工業大学修士論文
- 2) Kiefer J. and Straaten H., A model of ion track structure based on classical collision dynamics, *Phys. Med. Biol.* 31, 1201-1209
- 3) Chatterjee A. and Schaefer H. J., Microdosimetry structure based of heavy ion tracks in tissue, *Radiat. Environ. Biophys.* 13, 215-227 (1976)

- a. 放医研
- b. 東工大
- c. 東邦大
- d. 千葉大
- e. 横浜市立大

熱量計測を基にした治療用重粒子線の吸収線量の絶対評価 Calorimetric evaluation of absorbed dose in heavy ion beams (14H335)

田中隆宏^a、清水森人^a、森下雄一郎^a、黒澤忠弘^a、加藤昌弘^a、齋藤則生^a、福村明史^b
T.Tanaka^a, M.Shimizu^a, Y.Morishita^a, T.Kurosawa^a, M.Kato^a, N.Saito^a and A.Fukumura^b

Abstract

We are developing the standards of absorbed dose to water in heavy ion beams using calorimetry. We measured depth ionization distributions of carbon beams. By using the measured depth distributions, we designed a new ridge filter in order to improve the flatness of a physical dose in the spread-out Bragg peak (SOBP). We also improved our measurement system for a graphite calorimeter, resulting in improved signal-to-noise ratio.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究の目的は、治療用重粒子線である炭素線の水吸収線量の絶対値を、不確かさ1～2%の高精度で決定することである。

我々のグループでは、コバルト60のγ線および医療用リニアック光子線の水吸収線量標準を開発してきた。その結果、これら光子線の水吸収線量を不確かさ1%未満で評価することに成功し、海外の標準と同等の精度で評価できるようになった。一方、炭素線などの重粒子線の水吸収線量の不確かさは6～7%程度あり、さらなる高精度化が可能であると考えられる。

水吸収線量の絶対評価には、放射線照射による受光部の上昇温度計測を基にした熱量計（カロリーメータ）が国際的に多く用いられている。当グループでも、グラフアイトカロリーメータによる光子線の水吸収線量標準を開発してきた。そこで、本研究では、当グループに技術的蓄積のあるグラフアイトカロリーメータによる水吸収線量評価からスタートし、最終的には水カロリーメータによる水吸収線量の絶対評価を目指す。これらカロリーメータを使い、光子線と同等の精度での炭素線の水吸収線量の絶対評価を目指す。

2. 昨年度までに得られている結果

昨年度は主に、電離箱線量計を用いた炭素線の線質評価と、グラフアイトカロリー

メータによる炭素線の熱量測定を行った。

電離箱線量計による線質評価（深部電離量分布）は、単色の135MeV/nと290MeV/nの炭素線を用いて行った。図1に290MeV/nの単色炭素線の水中和グラフアイト中での深部電離量分布を示す。グラフアイト中での深部電離量分布は炭素線の阻止能比を反映した結果が得られた。阻止能比の文献値(ICRU report 73)と数%以内で一致する結果が得られた。

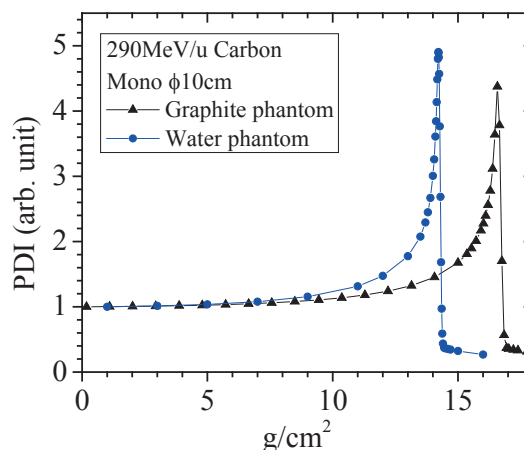


図 1：炭素線の深部電離量分布(単色 290 MeV/n)

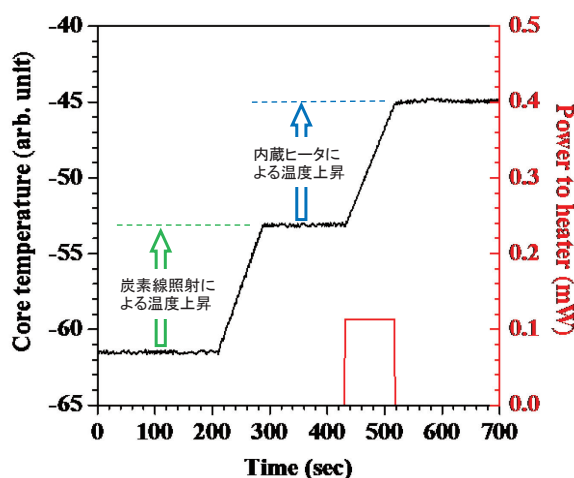


図 2：グラフアイトカロリーメータによる炭素線の熱量測定の結果

また、炭素線用に新たに開発したグラフアイトカロリメータの炭素線に対する動作確認を行った。図 2 に炭素線照射によるグラフアイトカロリメータの受光部（コア）の温度変化の結果を示す。単色の 290MeV/n の約 1Gy の照射に対してグラフアイトカロリメータに十分な感度があることを確認したが、再現性や SN 比に課題があることも明らかとなった。

3. 今年度の研究内容

昨年度は単色炭素線を使い測定システムの妥当性評価を含め基礎的な測定が中心であった。本年度は、より治療用の線質に近い SOBP 6cm の線質評価（深部電離量分布）を行った。また、昨年度明らかになったグラフアイトカロリメータの測定システムの課題を解決し、炭素線の熱量測定を再度行う。

3-1. 炭素線の線質評価（SOBP 6cm）

炭素線の 290MeV/n（SOBP 6cm）の深部電離量分布の測定を行った。グラフアイトカロリメータによって測定される熱量データを水吸収線量に変換するために必要な基礎的なデータの測定を行った。

3-2. グラフアイトカロリメータによる熱量測定（測定システムの改良）

昨年度の実験で明らかとなったグラフアイトカロリメータの測定システムの改良を行い、炭素線の熱量測定を再度行う。

4. 今年度の研究成果と解析結果

4-1. 治療用炭素線の線質評価

治療の条件に近い 290MeV/n の炭素線の SOBP 6cm での線質評価（深部電離量分布測定）を行った（図 3 参照）。また、線量計の校正に使われる SOBP の中心での電離箱（本課題で新たに開発した平行平板型電離箱）の特性を調べた（再結合や極性効果の評価）。

SOBP 中心において水吸収線量を一層高い精度で絶対測定するため、SOBP の物理線量分布がより平坦となるようなリッジフィルタを設計した（図 3 参照）。

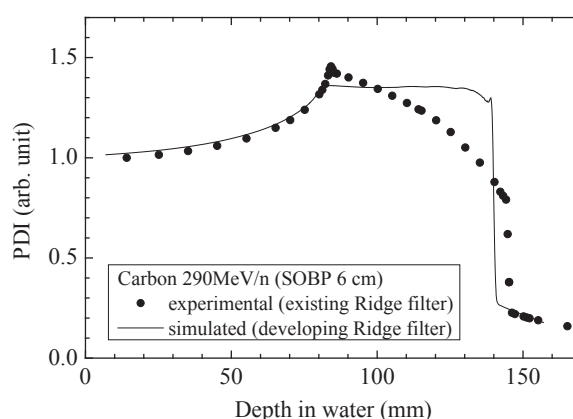


図 3:既存のリッジフィルタによる深部電離量分布（実測値）および開発中のリッジフィルタの深部電離量分布（計算値）

4-2. グラフアイトカロリメータの測定システムの改良

昨年度の実験で判明したグラフアイトカロリメータの測定システムの改良を行い、SN 比が約 4 倍向上した。改良した測定システムを用い、グラフアイトカロリメータによる治療用炭素線の熱量測定を行う予定である（2016 年 2 月 27 日実施予定）。

5. まとめ

本年度は、より治療用の線質に近い条件である SOBP 6cm 線質評価と、グラフアイトカロリメータの測定システムの改良を行った。SOBP 中心での物理線量が深さに対して平坦となるリッジフィルタを設計した。また、グラフアイトカロリメータのシステムの改良を行い、4 倍程度の SN 比の向上を確認した。以上から、本年度も概ね計画通りに進めることができたと考えている。次年度は、現在開発中のリッジフィルタでの線質評価ならびに各カロリメータによる熱量測定を行う予定である。

謝辞

本研究の一部は JSPS 科研費 24791365, 26293137 の助成を受けたものです。HIMAC の実験では、HIMAC のビームラインオペレータの皆様の協力により本研究を推進しています。ここに感謝の意を表します。

a. 産総研 b. 放医研

宇宙背景放射偏光測定科学衛星実験で使用する部材の放射線耐性の研究
Study on the radiation tolerance of the materials used for a scientific satellite to measure
the polarization of the cosmic microwave background.

(14H337)

石野宏和^a、山田要介^a、喜田洋介^a、岡奈穂^a、舟木巧^a、小松国幹^a、
羽澄昌史^b、松村知岳^c、唐津謙一^d、入江郁也^e、山下徹^e、藤野琢郎^e
H. Ishino^a, Y. Yamada^a, Y. Kida^a, N. Oka^a, T. Funaki^a, K. Komatsu^a,
M. Hazumi^b, T. Matsumura^c, K. Karatsu^d, F. Irie^e and T. Yamashita^e, T. Fujino^e

Abstract

We carried out a study on the radiation tolerance of the materials used for a scientific satellite that measures the polarization of the cosmic microwave background. The satellite, called LiteBIRD, observes the millimeter waves (40~400GHz) using a polarization modulator (Half Wave Plate), a telescope, anti-reflection coated silicon lenses and superconducting detectors. The components will be irradiated by the cosmic radiation that are mainly protons with the average energy of 200MeV and may change the characterization due to the displacement of the crystal nuclei. Therefore it is important to study possible effects of radiation to the satellite components before the launch. The satellite will operate for about three years at the sun-earth L2 point. The total ionization dose amounts to 10 to 20krad.

We performed a test to irradiate protons to samples of the LiteBIRD components using a HIMAC 160MeV proton beam. The samples are the HWP, YBGO, superconducting detectors (TES, MKIDs) and anti-reflection materials. We report the results of the optical transparency measured before and after the irradiation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

本研究は、科学衛星 LiteBIRD[1]で使用する部材の放射線耐性を調べることを目的とする。LiteBIRD は、宇宙マイクロ波背景放射(CMB)の偏光を精密に測定する衛星であり、2020 年台の打ち上げを目指す。宇宙の熱いビックバンの前に、インフレーションと呼ばれる加速膨張があり、一瞬にしてアメーバーが銀河の大きさになったと考えられている。このインフレーション理論が予

言する重要な帰結の一つとして、宇宙の温度揺らぎが挙げられる。実際、宇宙マイクロ波背景放射の温度揺らぎは既に発見されている。加えて、時空そのものにも揺らぎを与えたと考えられ、それは原始重力波となる。原始重力波は、CMB に B モードと呼ばれる特殊な偏光をつくる。その偏光成分は、温度にして数十ナノ K であるため、系統誤差を抑えるための細心の注意が必要である。LiteBIRD では、40-400GHz のミリ波領域で CMB の偏光を精密測定することを目的とする。ミリ波で空を高感度で撮像し、系統誤差を極力減らすために、偏光を変調する回転半波長板(HWP)、表面反射を防ぐコーティングがなされたレンズ、超伝導検出器を使用する。それらの構成部品は、宇宙空間上で絶えず放射線（主成分は陽子）によって被曝する。放射線により、それらの光学特性が変化すると、余分な系統誤差になりうる。そのため、事前に放射線による影響を理解する必要がある。

本研究では、LiteBIRD で使用する光学部材と超伝導検出器に、宇宙における 3 年間に相当する陽子ビーム量を照射し、照射前後の特性を比較することにより、放射線による影響の有無を調べることを目的とする。もし仮に影響が認められれば、他の材料を探すなどの対応が必要であり、衛星の設計上、極めて重要な試験である。

2. 昨年度までに得られている結果

平成 26 年 11 月 17 日に 8 時間の HIMAC ビームタイムを頂き、生物照射室において陽子ビームの照射試験を行った。ビームの径は 1σ が 50mm 程度のガウシアン形である。照射試料において、ビーム中心付近の

10mm 程度の領域がほぼ一様になる条件を課したので、最適なビームとなった。平均エネルギーは 157MeV で、照射フルエンスは 1.2×10^{11} (陽子/cm²)であった。照射試料は、HWP(サファイア、酸化アルミ) HWP の回転に使用する高温超伝導体(YBCO)、反射防止膜である。HWP の材質に関しては、照射前後において、光学系を用いた屈折率の測定を行った。その結果、サファイアの 4 つの試料について、屈折率が減少する傾向が見られた。YBCO に関しては、性能は照射前後で変化がないことが確認された。

3. 今年度の研究内容

平成 27 年 5 月 14 日と 11 月 28 日にそれぞれ 8 時間の HIMAC のビームタイムを頂いた。照射条件は前年度と同様である。平成 27 年度では、前年度の照射試験で屈折率の差が出たサファイアについて、再度試験を行うとともに、MKID や TES/SQUID といった検出器素子とその読み出し回路の照射試験を行うことをメインにした。

4. 今年度の研究成果と解析結果

HWP の材料のサファイアの屈折率の測定について、今年度は測定装置の系統誤差も評価した。最も主要な系統誤差は、測定系の再現性であることが分かり、統計誤差のおよそ 1/10 になった。平成 26 年度の測定では、測定系自身に存在する系統誤差(反射や迷光)などの影響があり、再現性が疑問視されていたが、マイクロ波の黒体の配置を工夫し、試料を固定する治具をしっかりとしたものにより、再現性がとれるようになった。再度、サファイアについて 3 試料、照射前後の屈折率を測定することにより、誤差の範囲以内で、両方の複屈折軸において有意な差は見られなかった。TES に関しても照射前後での性能(ノイズ・感度・周波数帯域)について差は認められなかった。

MKID (Microwave Kinetic Inductance Detectors)は超伝導検出器の 1 種で、CMB のようなミリ波を超高感度かつ低ノイズで検出することができ、現在世界中で開発が進められている。地上では、望遠鏡に搭載され、赤外線やサブミリ波の波長の天文観測に既に利用されているが、宇宙空間での利

用はまだ考えられておらず、従って、放射線に対する影響は調べられていない。我々は今回初めて MKID に陽子線を照射し、その影響を調べた。MKID は、Al の薄膜でシリコン基板上に形成される。国立天文台で作製され、0.1K 希釈冷凍機において、照射前後の性能(共振周波数・Q 値、NEP)が調べられた。図 1 は 10 サンプルについて NEP の比較を示す。赤と青は振幅に関する NEP、ピンクと水色は位相に関する NEP である。測定は磁場などの環境の違いによって影響を受けるが、概ね性能は変化しないことが分かった。この結果は、レフリー付きの論文として既に掲載された[2]。

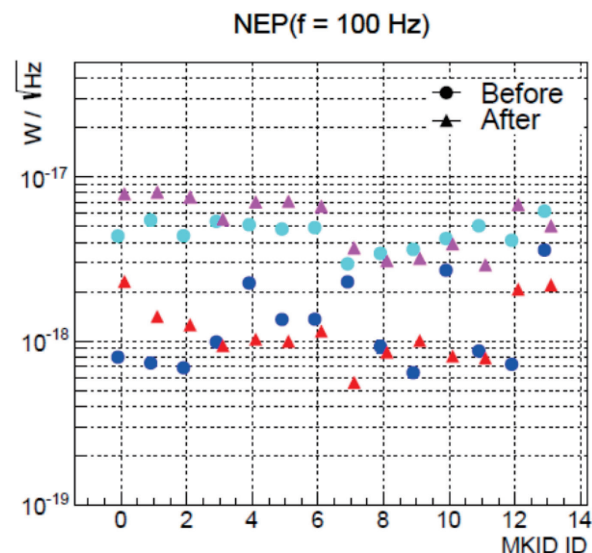


図 1 : MKID の NEP の照射前後での比較。

参考文献

- [1] T. Matsumura *et al.*, "LiteBIRD: mission overview and design tradeoffs", SPIE proc. Vol. 9143, doi:10.1117/12.2055794.
- [2] K. Karatsu *et al.* "Radiation Tolerance of Aluminum Microwave Kinetic Inductance Detector", published online J. of Low Temp. Phys., doi:10.1007/s10909-016-1523-y.

- a. 岡山大学理学部
- b. 高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所
- c. 宇宙航空研究開発機構(JAXA)、宇宙科学研究所(ISAS)
- d. 国立天文台先端技術センター
- e. 横浜国立大学大学院工学府

重粒子線照射で生ずるスクロースラジカルの
ESR イメージングによる画像解析
Investigation of Heavy-Ion Induced Sucrose Radical
Analyzed by ESR Imaging
(14H340)

中川公一¹、原 英之²、小川 幸大³、松本謙一郎³

¹K. Nakagawa, ²H. Hara, ³Y. Ogawa and ³K. Matsumoto

Abstract

We investigated stable radical-production of sucrose generated by heavy-ion irradiations with various LET. The heavy-ion results were compared with X-ray irradiation at the similar dose. The 9 GHz electron spin resonance (ESR) and 2D ESR imaging results suggested that radical species were mostly located inside the sucrose crystal. Fewer radicals were found at injected region of the sucrose crystal. The present ESR and ESR imaging suggest that the radical distribution can vary with changes in LET and absorbed dose. We also demonstrated that the 9 GHz ESR imaging were useful for the determination of the spatial distribution of radicals in heavy-ion irradiated sucrose.

1. 研究目的

スクロースは人類の究極の甘味料で、果実やドライフルーツにも含まれている。二糖類であるスクロースや最も簡単なアミノ酸であるアラニンに放射線を照射すると、室温できわめて寿命の長い(安定な)ラジカルができることはよく知られている。

重粒子線照射でアラニンやスクロースが、どのように安定ラジカルの生成やラジカル特性を示すのか、ラジカルのイメージング解析は不明な点が多い。例えば、生成するラジカルは、重粒子線特有のパラメーターである LET [keV/μm] の変化とラジカルサイトの ESR(電子スピン共鳴)画像変化の解明等である。

これまでの ESR 測定では、試料内のラジカルの濃度について知ることができたが、ス

クロースのどの部分から信号が出ているか特定できなかった。そこで、照射試料に磁場勾配を掛けて試料内のラジカル分布を解析し、スクロース内ラジカルの分布を探究した。

2. これまで得られている結果

スクロースに重粒子線(He イオンや C イオンなど)を照射し、生成したスクロースラジカル量の ESR 解析で、安定ラジカル生成には重粒子線の LET 依存性と重粒子自身の依存性があることをはじめて見出した¹⁻²。

3. 今年度の研究内容

- **照射試料** 市販のスクロース結晶を用いた。結晶は 9 GHz ESR のキャビティ(空洞共振器)に挿入できるサイズとした。
- **照射** Fig. 1 に結晶への照射方向を示した。重粒子線は C ion (290 MeV/u) と Si ion (490 MeV/u) とした。LET は 50 や 77 で線量は 100 Gy とした。X-線照射の線量は 60 Gy とした。条件は、0.5 mm Al と 0.3 mm Cu フィルターを用い低エネルギーをカットした。

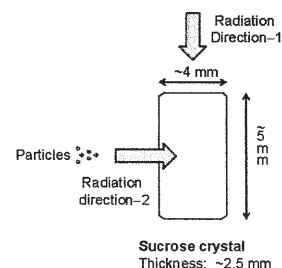


Fig. 1. Schematic illustration of a sucrose crystal (space group $P2_1$) for C-ion and X-ray irradiations. The arrows indicate radiation directions. Approximate crystal sizes were also indicated.

C イオンや Si イオン照射で LET の違いによる、安定ラジカル生成とラジカル分布などを ESR イメージングで検討した。

4. 今年度の ESR 解析による新たな研究成果

Fig. 2 は、スクロース結晶(約 0.0510 g)に重粒子(C イオンと Si イオン) 線及び X-線を照射して生じ、再結合過程を経た安定ラジカルの ESR スペクトルである。試料は同一条件で室温測定した。X-線照射で得られたスペクトルは、信号の S/N から判断して強かった。C290 イオン照射で得られたスペクトルは、X-線照射で得られた信号よりやや弱く、個々のピークの違いが見られた。

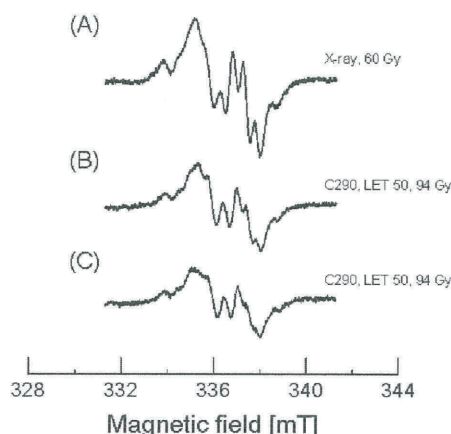


Fig. 2. ESR spectra of (A) X-ray irradiated, (B) C-ions at LET 50, 94 Gy (direction-1), and (C) C-ions at LET 50, 94 Gy sucrose (direction-2) radicals.

Fig. 3 は、スクロース結晶の照射面が方向 (1) から照射した。得られた 9 GHz ESR 画像である。図の上が C290 照射(LET 50, 94 Gy)で、下が X 線照射した結晶である。二つの結晶を横長に上・下に並べて ESR ロッドへ貼り付け、同時に ESR 画像測定を行った。

ESR イメージングの分解能は、スペクトルのピークの線幅から 320 μ m 程度である。C イオンでは弱く、X 線では全体的にやや強い画像が得られた。これらは、Fig. 2 で得られているスペクトルのそれぞれのラジカルの強度によると考えられる。

Fig. 4 は、スクロース結晶の照射面が方向 (2) から照射した図である。図の上が C290 照射(LET 50, 94 Gy)で、下が X 線照射した結晶である。測定方法は、前述の Fig. 3 の場合と同じ条件である。

C イオンでは、右半分くらいのラジカル画像が得られ、その中ほどがやや強い画像とな

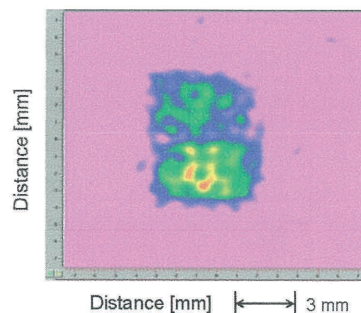


Fig. 3. The ESR imaging of sucrose radicals irradiated by C-ions at LET 50, 94 Gy (top), and X-ray at 60 Gy (bottom). Both crystal sizes were the similar sizes.

っていることが分かる。結晶の大きさは、下の X 線照射した結晶とほぼ同じであるから、照射方向(2)からの炭素粒子は、結晶のほぼなかほど以降で安定ラジカルを作ることができなかったと言える。すなわち、粒子線はこのあたりで止まったと考えられる。一方、X 線照射した結晶では全体的に強いラジカル画像が得られ、しかも、ラジカル強度が結晶全体に広がっていることが分かる(下図)。

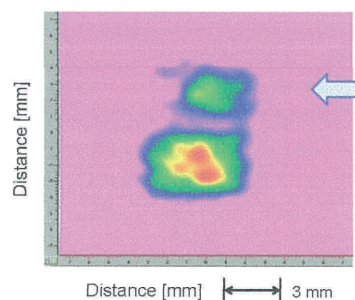


Fig. 4. The ESR imaging of sucrose radicals irradiated by C-ions at LET 50, 94 Gy (top), and X-ray at 60 Gy (bottom). The arrow indicates radiation direction for C ion. Both crystal sizes were the similar sizes.

5. 参考文献

1. Nakagawa K., Kobukai K., Sato Y.: ESR Investigation of sucrose radicals produced by 0.25–4.5 Gy doses of X-ray irradiation. *J. Radiation Research*, **55**(4), 726-729 (2014).
2. Nakagawa K., Karakirova Y., Yordanov N. D.: Heavy-ion induced sucrose radicals investigated using EPR and UV spectroscopy. *J. Radiation Research*, **56**(3), 405-412 (2015). [Review]

¹ 弘前大院保健学

² ブルカー・バイオスピン(株)

³ 放医研・先端粒子線生物 P

シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究
Development of Scintillating Glass GEM detector for high resolution dosimetry system for
carbon beam therapy
(15H341)

藤原健^a、古場祐介^b、山口英俊^c、三津谷有貴^c
T. Fujiwara^a, Y. Koba^b, H. Yamaguchi^b and Y. Mitsuya^b

Abstract

A two-dimensional high resolution dosimetry system based on scintillating gaseous detector has been developed and tested for daily Quality Assurance measurements (QA) in carbon ion radiotherapy with active scanning technique, for both mono-peak beams and Spread-Out Bragg Peak.

We have designed and fabricated a new 2-D gaseous detector with Glass GEMs and scintillation gas (Ar/CF₄). Mono-peak and SOBP beam has been successfully measured and the result were qualitatively compared with standardly used ion chamber. Still there are an issue for mono-peak beam in peak-plateau ratio, however for SOBP measurement, the difference between standard ion chamber and the scintillating glass GEM was 0.3 % to 1.7 % in peak-plateau ratio.

1. 研究の目的とバックグラウンド

重粒子線や陽子線を用いたがん治療は、がん病巣を局所的に狙いうちし、がん病巣に対して高い線量を十分与えながら、正常細胞へのダメージを最小限に抑えることが可能な放射線を用いた最先端の治療法である。一方、粒子線を健常部に照射した場合には多大な被爆となるため、正確な治療のためには綿密な線量分布の測定によって治療計画を立てることが不可欠である。現在、線量分布の把握には電離箱が用いられているが、測定に時間がかかる（空間をスキャンしていくため）、空間分解能が悪いという欠点があり、測定の効率化と高空間分解能化という2つの点で改善が求められている。

実際の医療現場における治療計画の検証は、コリメータとボーラスで整形した粒子線ビームを放射線検出器を用いて2次元、3次元による線量分布の検証を行っている。現行の測定手法は、信頼性の高い3次元放射線吸収線量分布測定システムとして、イオンチェンバーをスキャンしていく計測手

法が一般的に使われている。イオンチェンバーは位置分解能はもたないが、応答がLETに依存せず正確な線量測定には不可欠な検出器である。一方、測定に長時間を有すること、空間分解能がない（アレイ型の場合は空間分解能が悪い）という問題を抱えており、位置分解能を有しつつ、LET依存性のない応答特性を持つ線量分布測定システムが強く望まれている。

2. 昨年度までに得られている結果

現在、イオンチェンバーに代わる放射線吸収線量分布測定システムとして、二次元アレイ電離箱やTLD、シンチレータ、半導体検出器などが検討されているが、いずれも分解能やリアルタイム性、放射線耐性、そしてLET依存性などに課題があり、イオンチェンバーを置き換えるには至っていない。本研究では、本課題を解決するためにシンチレーションガスとGlass GEMと呼ばれる電子増幅器⁽¹⁾と冷却CCDを組み合わせた新たな検出器⁽²⁾を用いて、粒子線の線量分布を正確・高分解能・高速に取得可能な計測システム（Scintillating Glass GEM）を開発している。Fig. 1にその概要を示す。検出器内部のガスが、粒子線によって電離され、Glass GEMで電子雪崩を発生させる。その際に、Glass GEMの微細孔内でガスが励起され、強い励起発光が発生する。本検出器はその励起発光を冷却CCDカメラで捉えることで、発光分布を測定し、線量分布を測定するものである。Scintillating Glass GEMを放射線医学総合研究所内のHIMACに持込、290 MeV/uの炭素線のブラッグピーク測定を行った。Fig. 2にその結果を示す。従来の二次元検出器では測定が困難だったピーク部の高いLET領域でも飽和することなく、鋭いピークの測定と、線量分布の測定に成功した。しかし、まだ実際に治療現

場で使用されている校正済みのイオンチェンバーとは線量に相違があり、ブラッグピークにおけるピーク／プラトー比（ブラッグピークの線量と、プラトー時の線量の比）ではイオンチェンバーのそれと比較して、3%~10%の差があることが分かり、本年度はその差を解決することに取り組んだ。また、実際の治療で使用される SOBP での評価についても昨年度は未評価であったためそちらの評価についても取り組んだ。

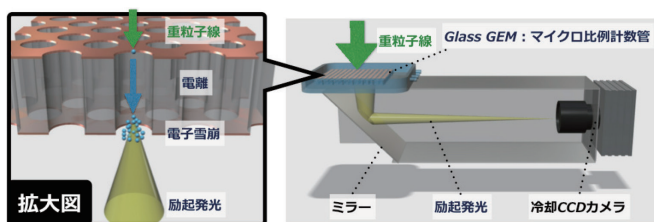


図1．Scintillating Glass GEM の概要

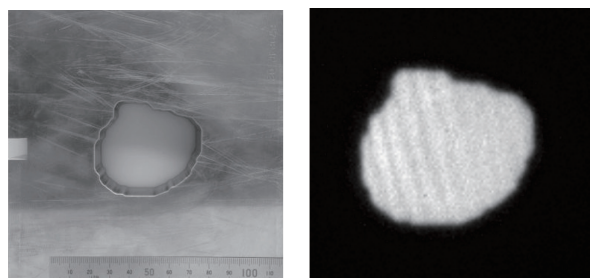


図2．患者コリメータ(左)で成形したビームによるシンチレーティング GlassGEM の光量画像(右)

3. 今年度の研究内容

Scintillating Glass GEM と大面積電離箱で SOBP を測定した結果を図 3 に示す。大面積電離箱線量計の測定値と Scintillating Glass GEM の測定値に大きな差異はないという結果が得られた。これらの結果を見ると、SOBP の測定ではモノピークの測定よりも、大面積電離箱の測定値と Scintillating Glass GEM の測定値の違いが小さいことが分かる。臨床の SOBP の測定では、SOBP の中心を基準深とすることが標準的であるため、SOBP 中心を基準にして正規化した結果、SOBP 中心付近では SOBP 中心との誤差が 0.3 % から 1.7 % 程度となった。

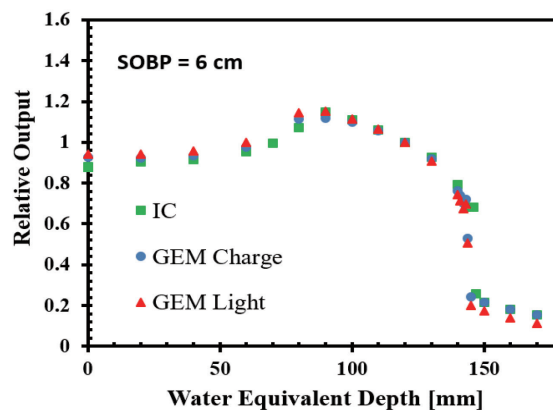


図3．SOBP 6 cm での測定結果

4. 今年度の研究成果と解析結果

Scintillating Glass GEM によって、重粒子線治療の線量測定に要求される簡便な測定法、少ない LET 依存性といった性能を満たすことが本研究によって示された。しかし、モノピークの測定では未だ大面積電離箱の応答との相違については解決するに至っておらず、我々の線量計にはまだ改良が必要である。また、粒子線治療の現場で行われているスキャニング法においては、SOBP ではなくモノエネルギーのピークを高速でスキャンしているため、ブラッグピークの測定が必要である。こうした目的のためにもブラッグピークを正確に再現できるような二次元線量計の開発が必要であるため、今後はガスの組成を変化させ、測定することを考えている。

また、相違についてはより定量的な議論をするためには、測定値の不確かさについても評価する必要がある、次年度以降は複数回の照射での評価を検討する必要がある。

5. 参考文献

- (1) Fujiwara, T., Mitsuya, Y., Takahashi, H., Fushie, T., Kishimoto, S., Guerard, B., & Uesaka, M. (2014). The performance of Glass GEM. *Journal of Instrumentation*, 9(11), P11007–P11007.
- (2) Fujiwara, T., Tanaka, S., Mitsuya, Y., Takahashi, H., Tagi, K., Kusano, J., et al. (2013). Development of a scintillating G-GEM detector for a 6-MeV X-band Linac for medical applications. *Journal of Instrumentation*, 8(12), C12020–C12020.

a. 産総研、 b. 放医研、 c. 東大

Development of the (p,2p) setup for the first determination of fission barriers on unstable nuclei (15H342)

S. Reichert,^{a,b} M. Sako,^b M. Sasano,^b D. MÜcher,³ H. Baba,^b C. Berner,^a M. Böhmer,^a N. Chiga,^b
R. Gernhäuser,^a W. F. Henning,^d T. Kobayashi,^e Y. Kubota,^{b,f} L. Maier,^a V. Panin,^b L. Stuhl,^b
E. Takada,^g T. Uesaka,^b L. Werner,^a and J. Yasuda^b

Abstract

In the end of February 2016 we performed experiments with the (p,2p) reaction on ^{16}O and ^{132}Xe primary beam at 290 MeV/u and an intensity of 10^5 to 4×10^5 pps in inverse kinematics to establish the method to derive the excitation energy spectrum of the remaining residue with an resolution of $\sigma \sim 1$ MeV. Besides the physical aspect our attention lied on the performance of the newly developed detector setup including a silicon tracker. We present here first results on the reconstruction power.

Introduction

The missing-mass spectroscopy for (p,2p) reaction requires high precision in angular and energy resolution for the two outgoing protons. A collaboration between RIKEN and TUM developed a new setup which is going to fulfill the necessary requirements to extract the missing-mass with a resolution of $\sigma \sim 1$ MeV. In later applications at the RIBF of the RIKEN Nishina Center we are planning to determine the fission barrier height of unstable heavy nuclei with this method (1).

The reaction $^{16}\text{O}(p,2p)^{15}\text{N}^*$ was particularly suitable for the test experiment at HIMAC because the excitation energy peaks E_X for the most probable (p,2p) interactions leading to the $p_{1/2}$ - and to the first excited shell $p_{3/2}$ - at 6.3 MeV are well separated and end up in particle bound states.

On the last day we changed to the beam ^{132}Xe to study the identifiability of (p,2p) reactions, relying mostly on the two protons under fission conditions, and to investigate the effect of δ - electrons.

The one-sided silicon detectors have a thickness of 100 μm and a pitch size of also 100 μm . The strips of the first two layers are vertical positioned and the third one is horizontal. In combination with the upstream placed beam drift chamber, an angular accuracy of 3 mrad was simulated in Geant4. According to calibration and tests at RIKEN a noise level of $\sigma \sim 5$ -6 keV was achieved. The lowest energy loss of protons is 60 keV and hence a signal-to-noise ratio of 10:1 to 12:1 can be reached.

Technical aspects

In terms of technical challenges we highlight the combined data acquisition of the silicon tracker with the remaining setup. The readout and DAQ of the silicon detector setup is based on the HADES Rich DAQ, developed at TUM and GSI (2, 3). The silicon signals were preamplified and multiplexed by the ASIC chip APV25s1 (4). The data of both system, i.e. the RIKEN DAQ and the TRB DAQ were combined by steering the TRB data to the RIKEN DAQ. The synchronization was done by event-by-event and cross checked by timestamps.



Figure 1: Setup consisting of target, three layers of silicon detectors, TOF detectors and dE-E detectors in downstream direction

Vertex reconstruction

The quality of the tracking and so the ‘prove of principle’ of this setup, i.e. the determination of the missing mass demands precise knowledge of the placement of the devices. For that the setup was measured with the so called photogrammetry system which has a resolution of a few micrometers (4). The position of the silicon wafers on the PCB is known within ± 10 μm .

Figure 1 shows the downstream part of the setup. The identification of protons from the (p,2p) reaction will be done with help of time-of-flight detectors which were positioned behind the silicon detectors and downstream dE-E detectors for identification of the residual nucleus.

Acknowledgment

This project was financed thanks to Outstanding Individual Research Grant at RIKEN (M. Sasano) and Excellence Cluster Universe Seed Grant at TU Munich (D. Mürcher).

References:

- (1) S. Reichert, M. Sako et al: RIKEN Accel. Prog. Rep. 48 II.-9 Instrumentation (2015).
- (2) J. Michel, J. Adamczewski-Musch, M. Böhmer et al: A Users Guide to the HADES DAQ System (2014).
- (3) Grzegorz Korcyl, Ludwig Maier, et al: A Users Guide to the TRB3 and FPGA-TDC Based Platforms (2015).
- (4) J. Lawrence: APV25-S1 UserGuide Version 2.2 (2001).
- (5) <http://www.geodetic.com/v-stars/what-is-photogrammetry.aspx>, invoked on 2016/03/06.

^a Technical University Munich, ^b RIKEN Nishina Center, ^c University of Guelph, ^d ANL, ^e Tohoku University, ^f Center for Nuclear Studies, University of Tokyo, ^g JAEA NIRS

重粒子線に特化した生体内用マイクロ線量計開発
Development of in-vivo dosimeter specialized for heavy-ion particle therapy
(15H343)

松原礼明^a、ポップセシル^b、福岡美代子^a、羽生裕二^a、唐澤久美子^a、片岡淳^c、
古場裕介^b、正宗賢^a、松藤成弘^b、大田晋輔^d
H. Matsubara^a, C. Bopp^b, M. Fukuoka^a, Y. Hanyu^a, K. Karasawa^a, J. Kataoka^c,
Y. Koba^b, K. Masamune^a, N. Matsufuji^b, and S. Ota^d

Abstract

The development of a new small in-vivo dosimeter particularly used in heavy-ion particle therapy is in progress. The configuration of the dosimeter is scintillation crystal and optical fiber. One problem in employing a scintillator as dosimeter for heavy-ion beam is the quenching effect of scintillation light in high linear energy transfer (LET) regions. Our solution for compensation of quenching effect is to combine information of two kinds of scintillation crystals having different LET-responses. Here, each light output from crystals via one optical fiber is distinguished by making use of the wavelength distribution of the scintillation light. For preparation of the development, the wavelength distribution and its LET dependence of several kinds of scintillation crystals have been studied.

crystal as well as count rate in order to obtain dose information. The problem here is that scintillation crystals have larger quenching effect as LET becomes larger. The quenching effect brings ambiguity at high LET regions. Our solution is the combined analysis of two kinds of scintillation crystals with different LET-responses. This would compensate the quenching effect and allow us to use it as a dosimeter at wide LET ranges. It should be noted that each light output from two kinds of crystals via one optical fiber is distinguished by making use of their different wavelength distributions.

The present goal in this year is to collect data of wavelength distribution and its LET dependence from various scintillation crystals. The data collected will be employed for the determination of an effective combination of crystals and their wavelength distributions in designing a prototype.

1. 研究の目的とバックグラウンド

The final goal of H343 experiment is to show feasibility of new in-vivo dosimeter particularly used in heavy-ion beam therapy. The size of the dosimeter is the sub-millimeter order so that it can be inserted into a human body. The configuration of the dosimeter consists of scintillation crystals and an optical fiber, where the crystal is fixed at an edge of the optical fiber. The optical signal is transferred to outside of body via the optical fiber. The signal is then converted to dose information after signal processing. Such kind of dosimeter used for X-ray treatment or brachytherapy is already developed and clinically used. Because the linear energy transfer (LET) of X-ray is roughly constant when it is drawn as a function of depth from human body surface, the count rate of X-ray from a scintillation crystal gives us dose information. However, heavy-ion has a Bragg-peak. One has to know analog information (light output) from a scintillation

2. 昨年度までに得られている結果
None.

3. 今年度の研究内容

Five kinds of plastic scintillators and eight kinds of inorganic ones have been prepared. The inorganic crystals are BaF₂, BGO, CsI, GAGG, LYSO, NaI, YAP, and YSO. The size of all the crystals is unified to be 12.7 mm³ cubic because the crystals are samples. The crystals were irradiated by 4MX X-ray from a linac (Synagy, Elekta) at the Tokyo Women's Medical University and irradiated by ⁴He, ¹²C, ⁴⁰Ar ion extracted from the HIMAC at the NIRS. Here, the LET of each beam roughly corresponds to 0.1, 2, 11 and 80 keV/um, respectively, in the case of plastic scintillator. The wavelength distribution of scintillation light was measured by a miniature optical spectrometer (USB2000+XR1, OceanOptics).

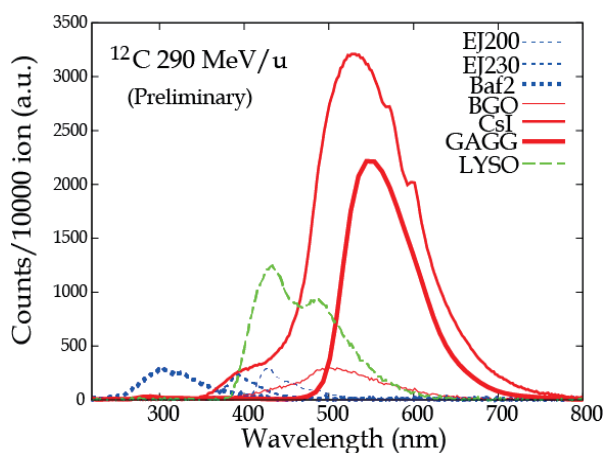


Fig. 1: Wavelength distribution with the seven representative scintillation crystals in the case of carbon beam. The vertical axis reflects detection efficiency of the experimental setup including the optical fiber and the spectrometer.

The number of incident ion particles was counted by a plastic scintillator with a thickness of 1 mm and a photomultiplier tube using a discriminator and a visual scaler in NIM standard. The size of irradiation field was adjusted to be 10 mm² in square by using a slit made of brass, where the slit was at the upstream of the scintillation crystal and the counting scintillator. The threshold level of the discriminator was adjusted for the primary beam to pass but for other secondary particles to be rejected.

4. 今年度の研究成果と解析結果

Figure 1 shows wavelength distribution from seven representative scintillation crystals, where EJ*** denotes plastic scintillator. The vertical axis represents counts per 10000 particles of carbon beam at 290 MeV/u measured by the spectrometer. Note that detection efficiency in terms of optical transparency with the spectrometer and the optical fiber is not corrected. A slight LET dependence in wavelength distribution has been observed in four kinds of inorganic scintillators.

Figure 2 shows results of NaI with various radiation beams, implying drastic change of wavelength distribution owing to LET of beam. The data, however, indicate that the highest peak at 470 nm is seen in the case of X-ray

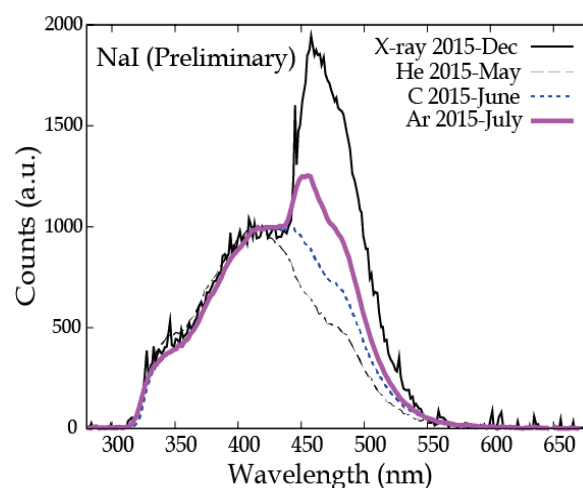


Fig. 2: Wavelength distributions of scintillation light from an NaI crystal using various radiation beam with different LET. The vertical axis is normalized so that counts at 420 nm become 1000. The time when the data were obtained is shown in the legend.

irradiation although it has the lowest LET in the four beams. Considering the time when the data were measured as shown in the legend of Fig. 2, the peak at 470 nm is supposed to be caused by the deterioration of the crystal owing to moisture absorption.

The appropriate combination of crystals and each range of wavelength distribution to be used is in consideration.

-
- a. Tokyo Women's Medical University
 - b. Nirs
 - c. Waseda University
 - d. The University of Tokyo

Ground Testing of Space Bubble Detectors Charged Particles and High Energy Neutrons (15H344)

E. R. Benton^a, R. Machraf^b, S. Kodaira^c and H. Kitamura^c

Abstract

Superheated bubble detectors (SBD) have been used aboard spacecraft for over two decades. Interpretation of bubble detector readings made in space has been problematic due to the fact the space radiation environment is dominated by charged particles and especially protons, while the characterization of SBD has largely been confined to neutrons. By means of experiments carried out using heavy ion beams at HIMAC, we are studying bubble formation as a function of LET. Heavy charged particles with LET greater than a certain LET threshold produce bubbles through direct ionization (i.e. electromagnetic rather than nuclear processes). High energy (relativistic) protons, α -particles and light ions of LET below the LET threshold can only produce bubbles via nuclear target fragmentation reactions that yield secondary charged particles of LET above the threshold within the sensitive volume of the detector. Neutrons are detected by SBD by undergoing nuclear interactions and producing secondary charged particles of LET above the threshold within the sensitive volume of the detector. For the SBD specifically designed for use aboard spacecraft, we determined the threshold for bubble formation to be $LET_{\infty H_2O} \geq 110 \pm 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ for a stopping Si beam at HIMAC.

1. Space Bubble Detectors

The bubble detectors used in these experiments were Space-Type Bubble Detectors with a sensitivity comparable to the bubble detectors used aboard the ISS. The detectors were manufactured by Bubble Technology Industries (BTI). Each detector has a 10 ml active volume with a total of approximately 10^4 microscopic droplets, yielding a sensitivity range of 140 - 200 bubbles/mSv in an AmBe neutron field. In this type of detector, the polymer is firmer than in commercially available bubble detectors, so the growth of the formed bubbles is slower, allowing the detector to be used for a longer exposition period (generally about 5 days of exposure). A photograph of the Space Bubble Detector is shown in Figure 1.

2. Exposures

All exposures with space bubble detectors were conducted in the HIMAC BIO Room. Bubble detectors were exposed to three different heavy ion beams: 150

MeV/amu He, 490 MeV/amu Si and 500 MeV/amu Fe as detailed in Table 1. Layers of water equivalent plastic from the BIO Room binary filter were added to adjust the beam energy so that the Bragg peak would occur within the sensitive volume of the SBD. The LET of the beam as it entered the bubble detector was then calculated based on the location of the Bragg peak.



Figure 1: Space Bubble Detector

Table 1. Details of HIMAC Exposures.

Heavy Ion	Energy (MeV/amu)	Range (cm in H ₂ O)	LET _{∞H₂O} (keV/μm)
⁴ ₂ He	150	15.9	2.2
²⁸ ₁₄ Si	490	16.2	54.5
⁵⁶ ₂₆ Fe	500	9.7	186.3

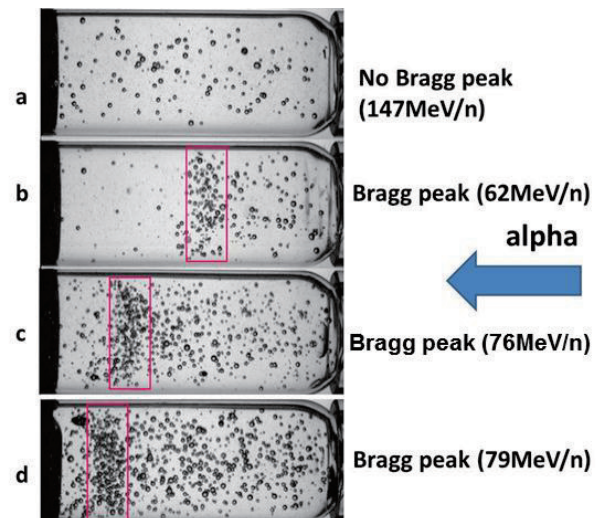


Figure 3: Images of bubble detector after explosion to four different helium beam energies.

3. Results

150 MeV/amu He: HIMAC. The beam area was 10 cm in diameter and fluences ranged from 4.0 to 8.0×10^6 ions cm^{-2} . The range of helium nuclei of such energy in water is 15.9 cm. To allow the helium nuclei to fully deposit their energy inside the sensitive volume of the bubble detector; layers of binary filter were positioned between beam nozzle and the bubble detectors. A total of 15 exposures of bubble detectors to the helium beam were carried out. Figure 2 shows the bubble detector reader images for four different helium beam energies.

Figure 2a shows that when the SBD is exposed to 147 MeV/n helium ions, the distribution of the bubbles in the bubble detector is uniform. At this energy, helium ions have a range of 15.36 cm in water and therefore the Bragg peak lies beyond the dimensions of the bubble detector length (4.5 cm). He ions of 147 MeV/n have an the $\text{LET}_{\infty\text{H}_2\text{O}}$ of $2.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and lie in the plateau region of the Bragg curve. This LET is not sufficiently large to produce bubbles by direct ionization. However, bubbles can be created by helium ions undergoing nuclear interactions with the heavy nuclei in the active volume of the bubble detector and such nuclear interactions account for the relatively uniform distribution of bubbles seen in Figure 2a.

When the range of the helium ions is less than the length of the active volume of the bubble detector, i.e. when the Bragg peak is contained within the sensitive volume of the detector, the LET of the stopping helium ions within the Bragg peak region is large enough to directly produce bubbles by direct ionization, as shown in Figures 2b, c and d.

490 MeV/amu Si: The setup for the 490 MeV/amu Si exposures was similar to that used in carrying out the He exposures. A total of 30 bubble detectors were exposed individually or in a set of three detectors. In addition, some of the bubble detectors have been placed out of the beam for to test neutron contamination contribution. No significant number of bubbles has been recorded in these detectors compared to the bubble detector inside the beam.

The nominal $\text{LET}_{\infty\text{H}_2\text{O}}$ of the Si beam was $59.6 \text{ keV}/\mu\text{m}$, while the range of the Si beam in water was 16.2 cm. Layers of water equivalent plastic binary filter were added between the beam nozzle and the bubble detectors in order to obtain LET values of 100 and $144.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ at the ends of the bubble detectors as shown in Figure 3, with beams traveling from left to right.

Figure 20 shows that no bubbles formed when the detector was exposed to a beam of $58.6 \text{ keV}/\mu\text{m}$. We exposed bubble detectors to Si beams of $68 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and $89 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and did not observe any significant number of bubbles for either beam. From ten experiments and 30 exposed bubble detectors, the data have been processed and the results are summarized in Figure 4.

500 MeV/n Fe: The actual energy of the Fe beam without binary filter at the position of the bubble detector was determined by measurement of the Bragg curve and

was found to be 421 MeV/n. The $\text{LET}_{\infty\text{H}_2\text{O}}$ of a 421 MeV/n Fe beam is $201.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ and the beam as a range of 7.4 cm in water. From previous experiments with the Si beam, $\sim 110 \text{ keV}/\mu\text{m}$ was found to be the minimum LET needed to create a bubble by direct ionization. Given that the LET of the Fe beam was above this threshold, the Fe beam was able to create bubbles by direct ionization without the need of any binary filter.

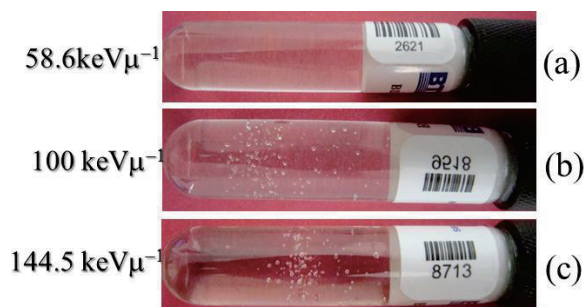


Figure 3. : Three bubble detectors exposed to 490 MeV/amu Si.

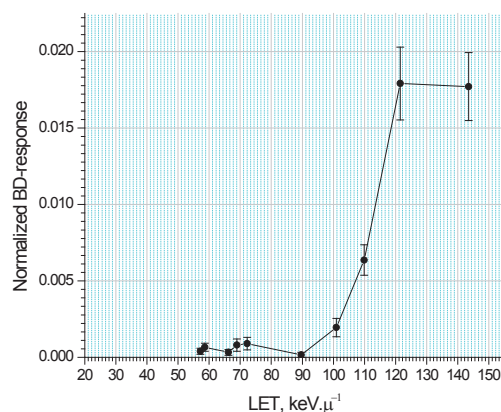


Figure 4: Normalized response of the bubble detector as a function of LET.

4. Conclusions

A set of 30 space bubble detectors similar to those currently in use aboard the International Space Station were irradiated at HIMAC to different heavy ion beams as a part of bubble detector ground testing program. For the BTI space bubble detectors used in this project, the LET threshold was found to be $110 \pm 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$. However, since this type of SBD contains a stiffer gel than that of other commercial bubble detector SBD, the threshold of other SBD may well be lower. If the LET threshold does depend on gel stiffness, it might form the basis of a crude LET spectrometer.

We plan to continue our investigation of the sensitivity of SBD to heavy charged particles using 400 MeV/amu C and O beams at HIMAC and then extend this work to the Bubble Detector Spectrometer currently in aboard the ISS.

^aOklahoma State University, USA, ^bUniversity of Ontario Institute of Technology, Canada, ^cNIRS

PZT 検出器の放射線測定への応用

Application of Piezoelectric PZT Detector to Radiation Measurement

(15H346)

武智誠次^a、高田隆大^a、宮地 孝^b、小林正規^b、奥平 修^b、岡田長也^c、藤井雅之^d、柴田裕実^e、
村上 健^f、内堀幸夫^f
S. Takechi^a, T. Takada^a, T. Miyachi^b, M. Kobayashi^b, O. Okudaira^b, N. Okada^c, M. Fujii^d, H. Shibata^e,
T. Murakami^f, Y. Uchihori^f

Abstract

An acoustic-type radiation detector is currently being developed using a piezoelectric lead zirconate titanate (PZT) element. In this study, the PZT element was directly irradiated with a 400 MeV/n Xe beam. We made an attempt to quantitatively evaluate the response of the cubic element with an edge of 8 mm to one Xe ion irradiation. The amplitude of the electric signal generated was seemed to be a few ten μV . In addition, the resonant (f_r) and antiresonant (f_a) frequencies of the disk element with a diameter of 40 mm and a thickness of 8 mm were measured by an impedance analyzer during the beam irradiation. It was confirmed that f_r monotonically increased with an accumulated energy in the element after the temperature on the element retained at a constant value. On the other hand, the variation of f_a was unclear.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は圧電性材料である PZT を用いた放射線検出器の実用化を検討している。現在は、PZT 素子に高エネルギーXe イオンビームを直接照射することによって、素子に生じた電気信号や素子の特性変化を定量的に調べている。

2. 昨年度までに得られている結果

12H105 の研究課題として昨年度は、直径 10mm、厚さ 8mm の円盤型の PZT 素子に 400MeV/n の Xe イオンビームを照射する実験を行った。その際、ビーム強度を 10^3 から 10^6 ppp まで変化させ、1 ビームパルス (~600ms) 内に生じる出力信号を定量的に調べた。その 1 パルス内に分布する Xe 粒子数の時間分布の形と出力信号の波形はほぼ一致することがわかった。

また、ビーム強度 $\sim 10^8$ ppp で 400MeV/n の Xe イオンビームを直径 40mm、厚さ 8mm の円盤型の PZT 素子に照射する実験も行った。その照射下での共振周波数 (f_r) 近傍の周波数-インピーダンス特性の変化を調べた。その際、素子の表面温度も同時に測定した。素子の表面温度が一定値に達した後、ビームの積算照射量と f_r の変化量との間には 1 次の線形関係があり、照射終了後には f_r がほぼ一定の値を維持する傾向があることもわかった。

3. 今年度の研究内容

i) Xe イオン一個の入射に対する PZT 圧電素子の出力評価：

ビーム強度 $\sim 10^4$ ppp の 400MeV/n の Xe イオンを一边が 8mm の立法形状の PZT 素子へ照射した。素子に信号処理アンプを結合させ、Xe イオン一個の入射で素子に生じる電気信号の検出を試みた。

ii) PZT 圧電素子の共振周波数 (f_r) ならびに反共振周波数 (f_a) の放射線量に対する依存性：

ビーム強度 $\sim 10^8$ ppp の 400MeV/n の Xe イオンを直径 40mm、厚さ 8mm の円盤型の PZT 素子へ照射した。その照射下での素子の周波数-インピーダンス特性の変化をインピーダンスアナライザを用いて 1Hz の周波数分解能で 1 分ごと (照射終了後は 10 分ごと) に計測した。そして、 f_r ならびに f_a のビームの積算照射量に対する変動を詳細に調べた。

4. 今年度の研究成果と解析結果

i) HIMAC から供給された Xe ビームはシンチレータを通過後、そこから ~ 10 cm 下流側にセットした PZT 素子へ入射した。Xe イオン一個が入射した時刻を知るために、同時計数法 (図 1) を用いた。シンチレータからの発光を 2 台の光電子増倍管 (PMT) で独立に観測し、それらの信号を、遅延回路 (Delay)、信号減衰回路 (Attenuator)、波高弁別回路 (Discriminator) によって整形した後、同時計測回路 (Coincidence) に入力した。そして、その出力信号 (図 2(a)) をオシロスコープのトリガ信号とした (時刻 0 をトリガ位置としている)。

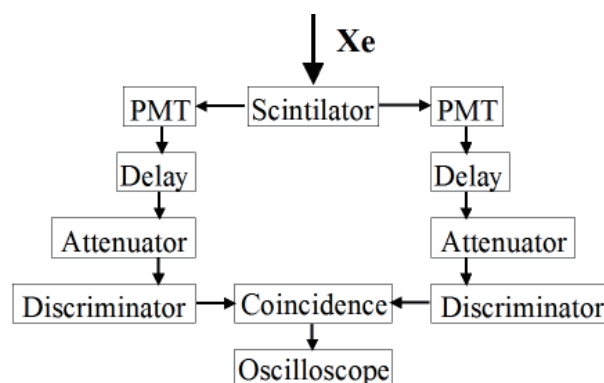


図 1 Xe イオンの同時計数法の概略図

1 パルス幅 ~ 600 ms 内に Xe イオン粒子数 $\sim 10^4$ 個を含んだビームを使用しているので、その時間内に一様に Xe イオンが分布していると仮定すると、 $60\mu\text{s}$ に一個の割合でビームが入射してくることになる。図 2(b)は、Coincidence からの出力に同

期して PZT 素子上に出現した電気信号波形である。これを Xe イオン一個の入射による PZT 素子の応答信号と現時点では考えている。その信号は、シンチレータの発光から数 μs 遅れて出現していることが見て取れる。

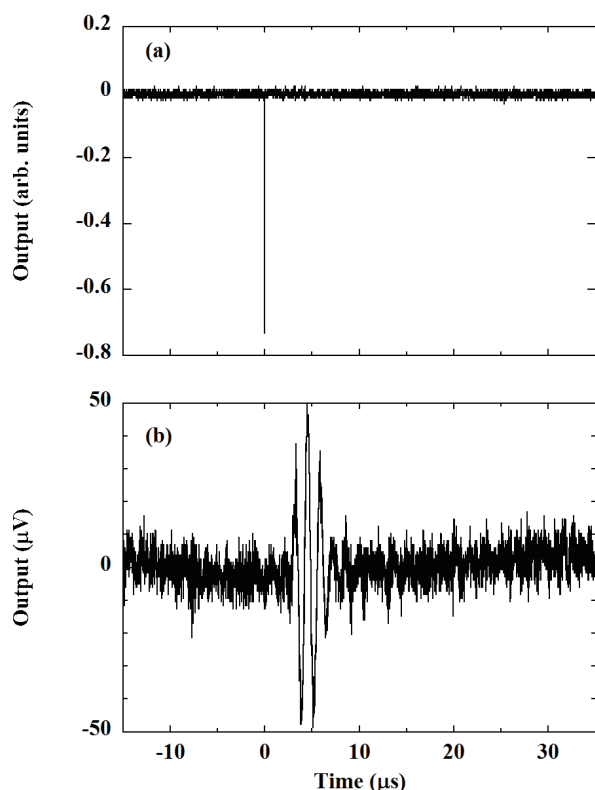


図 2 (a) Coincidence からの出力信号 (b) PZT 素子から得られた出力信号

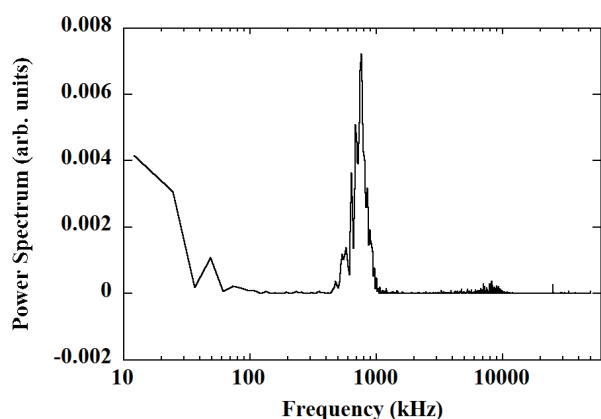


図 3 図 2(b)の信号のパワースペクトル

図 3 は、図 2(b)の信号のフーリエ変換から得られたパワースペクトルである。図 2(b)の信号を形成する上で重要な周波数成分は 500kHz から 1MHz の幅に含まれていることがわかる。この周波数帯域が素子の形状に依存するのかどうか今後明らかにしていく必要がある。

図 4 は、500kHz から 1MHz の周波数成分のみのフーリエ逆変換から得られた信号波形である。

その信号波形の最大振幅値を V_p 、その出現時刻を T_p としたとき、測定した ~ 30 イベントで得た V_p ならびに T_p の平均値はそれぞれ $\sim 25\mu\text{V}$ 、 $\sim 9\mu\text{s}$ であった。 V_p の値から換算された電荷量や T_p の値が素子の形状によって変化するのかどうか今後調べていく必要がある。

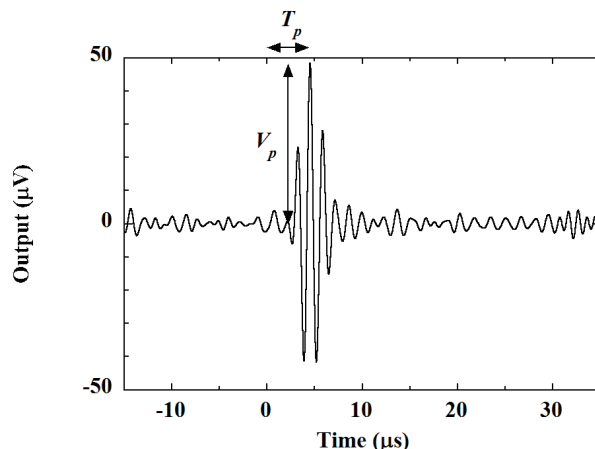


図 4 図 2(b)の信号からノイズを除去した信号

ii) Xe ビーム照射下で計測した PZT 素子の周波数-インピーダンス特性の変化から、最小のインピーダンス値を示した周波数を共振周波数 (f_r)、最大のインピーダンス値を示した周波数を反共振周波数 (f_a) としている。

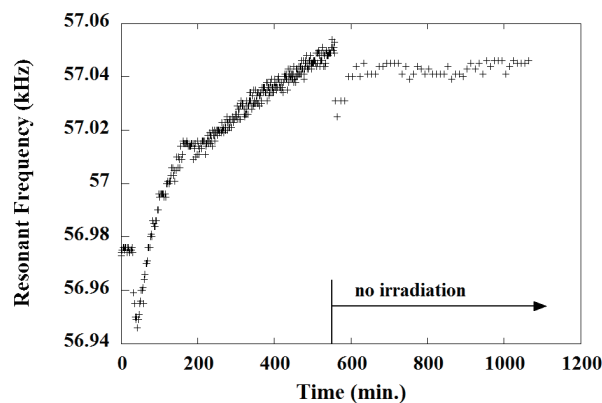


図 5 PZT 素子の f_r の照射時間依存性

図 5 に Xe ビームの照射時間に対する f_r の変化を示す。これはビームの積算照射量に対する f_r の変化を表している。昨年度の素子の表面温度の測定結果から、 ~ 100 分前後で温度が一定値に達することがわかっている。温度が一定になる時刻以降から、 f_r がその積算照射量に比例して単調に増加するのが確認できる。また、照射終了後に f_r がほぼ一定の値を維持していることも確認できた。それに比べて、 f_a の変動がある一定の傾向を示すことはなかった。

^a大阪市大、^b千葉工大、^c本多電子、^dファムサイエンス、^e阪大、^f放医研

重粒子線による水溶液中のヒドロキシルラジカル生成密度の測定
Measurement of Density of Hydroxyl Radical Generation in Aqueous Solution
Induced by Heavy Ions Beam at NIRS-HIMAC
(15H347)

小川 幸大^{a, b}、松本 謙一郎^{b, a}
Y. Ogawa^{a, b} and K. Matsumoto^{b, a}

Abstract

The investigation of density of hydroxyl radical ($\bullet\text{OH}$), a key player in biological oxidative stress, is a clue for suppressing the indirect actions of radiation on cellular component. Recently, by applying the electron paramagnetic resonance (EPR) spin-trapping technique using 5, 5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxid (DMPO) as the spin trapping agent, the localized two different, i.e. “sparse” and “dense”, $\bullet\text{OH}$ generations by ionizing radiation in aqueous samples were reported [1]. However, DMPO-OH is not stable for long time. In addition the influence of the radical from degradation of DMPO by radiation and/or impurity was concern. Thus, to investigate the effect of hydrogen peroxide and superoxide generation derived from radical reaction, “dense” $\bullet\text{OH}$ generation by heavy-ions beam was again validated. In this study, fluorescent probe method using disodium terephthalate (TPA-Na) were used for detection of 32 Gy heavy-ion beam (C400, Si490, Fe500) induced $\bullet\text{OH}$ generation.

1. 研究の目的とバックグラウンド

ヒドロキシルラジカル ($\bullet\text{OH}$) は水の電離を起因として最初に生じる活性酸素種 (ROS) であり、かつその後の反応を通して生体内でのラジカル反応の実行役と考えられる。低 LET 射線の生物影響の 80% は間接作用が占めている。放射線生物影響を考える上で、 $\bullet\text{OH}$ を制御することは重要であり、間接作用からの正常組織の防護および ROS の制御を考える上で必要である。重粒子線のような高 LET 放射線による生物影響は、直接作用が主であると言われているが、ROS の生成が少なからず関与していることが、認識されつつある。 $\bullet\text{OH}$ が非常に高密度かつ局所に生成される重粒子線照射では、 $\bullet\text{OH}$ 同士もしくは溶存酸素を介したラ

ジカル反応によって比較的長寿命な、過酸化水素やスーパーオキサイドといった ROS が生成され、今後これらの制御、影響評価が求められる。酸素効果が少ないと言われる重粒子線であるが、ROS 由来の生物影響を今後評価していく上で、間接作用の発端として生じる $\bullet\text{OH}$ の生成量を明らかにしたい。重粒子線の生物影響を明らかにする基礎研究として、HIMAC を利用した各種イオンビームによって生じる $\bullet\text{OH}$ の生成密度および分布の物理化学的な解明が目的である。

近年、放射線による $\bullet\text{OH}$ には、電子常磁性共鳴 (EPR) スピントラッピング法により、2 種類の生成成分があることが報告された [1]。DMPO が $\bullet\text{OH}$ をトラップすることによって生じる DMPO スピンアダクト (DMPO-OH) の生成量は DMPO 濃度の増加に伴って 3 つの変化を経る。①初期生成に伴う原点を通る直線的な増加、②DMPO 濃度が 3.3 mM の時に飽和を示し、その後のプラトー状態、③DMPO 濃度が非常に濃いところでみられる再び原点を通ると思われる直線的な増加、である。①と③の 2 つの直線の存在は、 $\bullet\text{OH}$ は局在し、かつ 2 つの異なる濃度で生成していることを示している。すなわち、低密度なスピントラップ剤 (DMPO) で検出される比較的「疎」な生成と、極めて高密度の DMPO でないと検出できないような非常に「密」な生成である。しかしながら、DMPO-OH は比較的安定なラジカルであるが照射直後、測定中に徐々に減衰していく。さらに放射線による DMPO の分解や不純物由来であるラジカルの影響が懸念されている。そこで本研究では、各種イオンビーム (C400, Si490, Fe500) を照射した時の $\bullet\text{OH}$ の 2 種類の生成密度について、さらに長時間安定に検出できるテレフタル酸二ナトリウム (TPA-Na) を用いた蛍光プローブ法によって更に検証を行っ

た。また、低 LET 放射線と、HIMAC を利用した各種イオンビームとの・OH の生成密度およびその分布の違いの比較を行った。

2. 今年度の研究内容

ヒドロキシラジカル生成密度評価

TPA-Na 水溶液 (0.5~208 mM)、もしくは DMPO 水溶液 (0.5~1680 mM) を調整した。ある濃度の DMPO もしくは TPA-Na 水溶液中の 1 分子が占める体積を立方体として考えた時、その一片の長さを分子間距離 (molecule-to-molecule distance, nm) とし、その逆数を分子密度 (molecular density, μm^{-1}) と定義し、密度評価を行った。

重粒子線照射

各濃度の水溶液 350 mL をポリエチレン製の袋 (縦: 55 mm, 横: 40 mm, 厚み: 0.04mm) に密封し、極力厚さが均一になるようアクリル板に貼りつけた。水溶液封入時の厚さは 1 mm 程度であった。

ビームは炭素線 (400 MeV/u, LET=66 keV/ μm , BF: 256 mm), シリコン線 (490 MeV/u, LET=272 keV/ μm , BF: 135 mm), 鉄線 (500 MeV/u, LET= — keV/ μm , BF: 70 mm) を用い、それぞれ 32 Gy 照射した。

X 線照射

各濃度の水溶液に対して、32 Gy の X 線 (3.2 Gy/min) を照射した。

蛍光プローブ法

TPA-Na と・OH によって生成される 2-ヒドロキシテレフタル酸 (hTPA) は 310 nm の励起光によって 425 nm の蛍光を発する。hTPA 生成量の変化を蛍光光度計により求めた。

EPR スピントラッピング法

DMPO-OH の生成量の変化を X-band EPR を用いて求めた。

3. 今年度の研究成果と解析結果

TPA-Na 密度 (濃度) と蛍光強度の関係を示す (図 1)。32 Gy の X 線を照射した時、蛍光強度/TPA-Na プロットは TPA-Na 濃度の上昇に伴って増加した後に、飽和し始め、

その後プラトーに達した。一方で、32 Gy のシリコン線、鉄線を照射したとき、蛍光強度/TPA-Na プロットは TPA-Na 濃度の上昇に伴って増加した後に、後プラトーに達した後もなだらかな上昇を見せた。その後、TPA-Na 濃度が高いときに (156 ~ 208 mM) DMPO の実験結果で見られるような、再び原点を通ると思われる直線的な増加を示した。しかし、炭素線の照射では X 線の実験の結果と同じく、初期の上昇の後に、プラトーに達するに終わった。これはシリコン線と鉄線は、X 線と炭素線と比較して、「密」な・OH 生成成分の割合が多いことを示唆している。

DMPO を用いた実験において、放射線による DMPO の分解や不純物由来であるラジカルの影響が懸念されていた。しかしながら、TPA-Na を用いた蛍光プローブ法においても、濃度が非常に濃いところでみられる再び原点を通ると思われる直線的な増加が得られたことから、改めて・OH 生成は局在し、かつ 2 つの異なる濃度で生成していることが確かめられた。

今後、比較的低い LET (BF: 0 mm) を照射した時の・OH 生成密度と比較し、重粒子線による・OH 生成の LET 依存性とその分布を物理化学的に明らかにしたい。また、酸素効果の原因となる溶存酸素と・OH 生成密度との関係、並びにラジカル反応を介して生成される ROS の生成について検討する予定である。

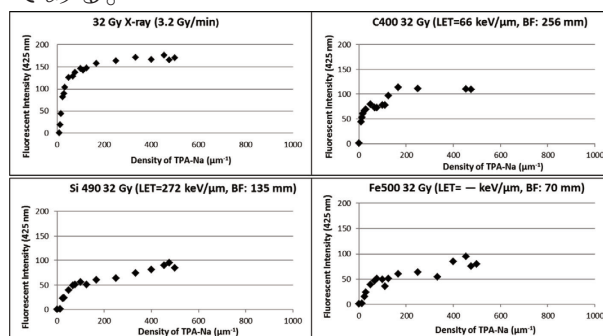


図 1. TPA-Na 密度 (濃度) と蛍光強度の関係

参考文献

[1] Matsumoto K., Ueno M., Nakanishi I., and Anzai K., *Chem. Pharm. Bull.*, 63 (3), 195-199 (2015).

- 千葉大院融合科学
- 放医研・先粒生 P・レドックス T

宇宙 X 線観測用 CCD 素子と SOI 素子の放射線耐性の評価 Evaluation for the radiation resistance of X-ray CCD and SOI in space use (15H348)

幸村孝由^a、玉澤晃希^a、近野貴博^a、小澤祐亮^a、富田洋^a、

谷津陽一^c、有元誠^c、今井駿介^c、北村尚^d、

T. Kohmura^a, K. Tamasawa^a, T. Konno^a, R. Ozawa^a, H. Tomida^b,

Y. Yatsu^c, M. Arimoto^c, S. Imai^c and H. Kitamura^d

Abstract

We have developed X-ray CCD and X-ray CMOS detector on board future Astronomical X-ray Observatory, such as X-ray satellite or International space Station. The X-ray detector on board satellite is known to be damaged by the collision of cosmic-ray proton from Sun in space. Once, the detector is damaged in space, the performance of X-ray detector such as energy resolution, gain, dark current, is getting worse by time. Therefore, it is important to evaluate the radiation hardness of X-ray CCD and X-ray CMOS before launch.

We carried out radiation damage experiment of our newly developed X-ray CCD at HIMAC on Dec 2015 and Feb 2016. In these two experiments, we radiated 2.0×10^8 protons cm^{-2} and 1.6×10^9 protons cm^{-2} at 6MeV to X-ray CCD which was equivalent dose to 1 year and 8 years in space, respectively. Then we evaluated the charge transfer inefficiency (CTI), dark current, and so on as a function of radiation dose. In terms of the CTI, we found CTI was 1×10^{-4} pixel⁻¹ which was lower value than X-ray CCD onboard Suzaku and Hitomi satellite. As results, we confirmed that our newly developed X-ray CCD is radiation tolerant enough for space use.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は天体が放射する X 線を観測することを目的とした固体(シリコン)放射線検出器(X 線 CCD と XRPIX)の開発を行っている。

X 線 CCD は、1993 年から 2001 年まで稼働した日本の X 線天文衛星「ASCA」に搭載されて以降、20 年以上にわたり日米欧の歴代の X 線天文衛星や、「かぐや」、「はやぶさ」などの日本の惑星探査衛星にも搭載され、世界標準的な宇宙 X 線観測装置となっている。CCD は、断面から見ると、電荷転送用の電極と空乏層の 2 層構造を持ち、X 線が照射するのが、電極側と空乏層側とで、それぞれ表面照射型 CCD (Front-illuminated CCD ; FI-CCD) と裏面照射型 CCD (Back-illuminated CCD ; BI-CCD) に区別される。さらに、ウェハの材質が P 型か N 型シリコンかの

違いで、それぞれ N チャンネル CCD と P チャンネル CCD とに分けられる。我々は 2016 年 2 月に打ち上げた日本の 6 番目の X 線天文衛星「Hitomi」に国産の裏面照射型の P チャンネル BI-CCD (Soft X-ray Imager; SXI) を搭載した。

X 線 CCD を宇宙環境下で使用すると、陽子や重粒子からなる宇宙線によってシリコン結晶内にトラップが生じ、光電子がトラップによって失われ、結果として CTI が悪化する。また暗電流も増加し、X 線 CCD の分光性能は経年的に劣化することが知られている。SXI は空乏層の厚みが $200 \mu\text{m}$ で、シリコン内での陽子のブラッグ曲線から、主として $\sim 6\text{MeV}$ の陽子が SXI の CTI を悪化させると見積り、宇宙空間で 6 年相当量の 6MeV の陽子を照射する放射線損傷試験を地上で実施した。その結果、SXI は「Suzaku」に搭載した X 線 CCD と同等の放射線耐性があり、宇宙で使用可能であることを実証した。

我々は SXI に続き、2020 年前後の打ち上げを目標とした新型の X 線 CCD の開発を行っている。SXI の BI-CCD は暗電流が高く、暗電流を抑えるために高価な機械式冷凍機を用いて -120°C という低温で稼働しなければならない。一方、我々が構想している広視野宇宙 X 線望遠鏡では、SXI の 4 倍の 16 枚の BI-CCD を用いることと、開発費用を抑えることを両立させるために、高価な冷凍機は 1 台としている。そのため、開発する新型の BI-CCD は、SXI よりも高い -60°C 程度の環境下でも、暗電流が低いことが要求される。

また、X 線 CCD と並行して開発している XRPIX は、シリコンウェハ上に薄い絶縁酸化膜を形成させ、その上にトランジスタなどの電気回路を形成する SOI (Silicon On Insulator) 技術を用いて、センサー部と読み出し部を絶縁酸化膜 BOX (Buried OXide) で区切ったモノリシック型ピクセル検出器である。我々は、XRPIX を、X 線 CCD に替わる次世代の宇宙 X 線用検出器と位置づけ、2020 年代前半に観測開始を目標としている。SOI を用いた放射線検出器 (SOI 検出器) の放射線損傷は、単独の粒子入射によって引き起こされる Single Event Effect に対しては、バル

ク部の損傷から受ける影響を絶縁酸化層で遮断できるため、バルク CMOS に比べ XRPIX の方が小さい。ただし、絶縁酸化層中や、絶縁酸化層とシリコン界面に電荷が蓄積する Total Ionizing Dose (TID) とよぶ放射線による長期的損傷の影響は CMOS に比べ大きい。

本研究では、開発中の X 線 CCD と XRPIX に対し、宇宙線と同等のエネルギーをもつ陽子等の粒子線を照射し、放射線損傷の程度を定量的に評価する。また、X 線 CCD については、電荷注入法と呼ぶ放射線損傷が観測結果に与える影響の軽減方法の確立を行う。

2. 昨年度までに得られている結果

本研究は、平成 27 年度後期から採択された実験課題のため、昨年度の結果はない。

3. 今年度の研究内容

今年度は、HIMAC 内の中エネルギー実験室において 6MeV の陽子を 2 種類の X 線 CCD に照射した。実施期間、照射核子、対象物を表 1 に示す。

表 1. 実験期間、照射核子、照射対象物

期間	核子	対象物
12/9-12/19	陽子	SXI 用 X 線 CCD
2/22-3/3		開発中の新型 X 線 CCD

図 1 に中エネルギー実験室内の実験機器のセットアップの概略図（鳥瞰図）を示す。ビーム強度を $70\mu\text{A}$ に落とし、さらにアッテネータで 1/100 に強度を絞っても、1 秒間のビーム照射量が、宇宙空間で 1.5 年相当の量で、直接 X 線 CCD や XRPIX に照射するには強度が強すぎる。そこで、ビームラインには散乱体（金または炭素）を挿入し、散乱させた陽子ビームを照射することとした。また、最下流のフランジにファラデーカップを接続し、ビーム強度をモニターした。

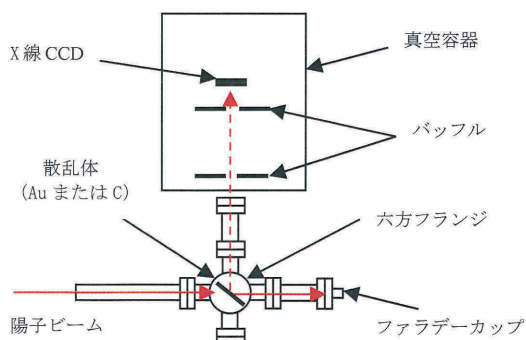


図 1. 実験機器のセットアップの概略図

12/9-12/19 の期間に実施した実験は、本実験チームとして HIMAC を利用することが初めてであったため、次の 3 点について測定を行った。まず、図 1 に示す実験システムにおいて、X 線 CCD ではなくアバランシェ・フォトダイオード (APD) を設置し、①ビームラインに設置されているアッ

テネータを用いた陽子の照射強度の調整方法の確立、②散乱体の影響で照射する陽子のエネルギーがどの程度変わるか、の 2 点を調べた。次に、Hitomi 衛星に搭載した SXI と同じ X 線 CCD に対し、③HIMAC でも、我々が SXI で既に測定した CTI と同じ結果が得られるか、測定を行った。

一方、2/22-3/3 の期間に実施した実験は、宇宙空間で 8 年に相当する陽子ビームを現在開発中の新型の X 線 CCD に照射し、CTI、暗電流、エネルギー分解能などを定量的に評価した。

4. 今年度の研究成果と解析結果

12/9-12/19 に実施した上記①②の実験については、厚さ $10\mu\text{m}$ の Au の薄膜を散乱体として用いることで、照射する陽子の強度の調整が可能であることが分かり、陽子のエネルギーも 6MeV から 5MeV 程度にしか減衰せず、厚みが $200\mu\text{m}$ の空乏層を持つ BI-CCD の放射線損傷の評価に適していることを確認した。上記③については図 2 に陽子ビーム照射中に取得した BI-CCD のイメージと、1 年相当の陽子を照射した後の BI-CCD に、放射性同位体 ^{55}Fe の X 線を照射して得たエネルギースペクトルを示す。

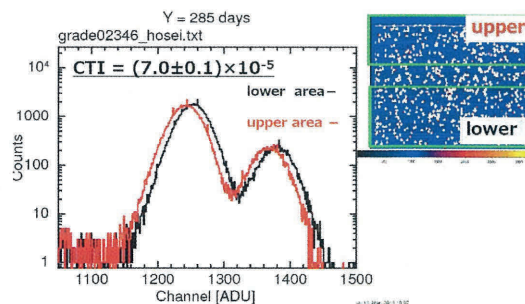


図 2. 右図：陽子照射時のイメージ。左図：CCD の領域を upper と lower に分割し、各領域から取得したスペクトル。CTI の影響から、CCD 上で電荷転送の回数が多い upper (赤色) の領域から取得したスペクトルの方が、lower (黒色) に比べ、Mn-K α に相当するピークが左に（エネルギーの低い方）にずれていることが分かる。

暗電流については、1 年程度の陽子の照射量では、 $5\text{e}^-/\text{s}/\text{pixel}$ 程度で、これまでに得られている結果と矛盾がないことを確認した。一方、エネルギー分解能と CTI については、中エネルギー実験室の電源のアースから入り込んだ電気的なノイズの影響が大きく、定量的な評価ができなかった。

2/22-3/2 の実験結果については、現在データ解析を進めており、まだ preliminary な結果であるが、8 年相当の照射量に対する CTI が $1 \times 10^{-4} \text{ pixel}^{-1}$ で、CTI については宇宙空間で問題なく使用できる程度であると言える。

^a 東京理科大学理工学部物理学科

^b 宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所

^c 東京工業大学大学院理工学研究科物理学専攻

^d 放射線医学総合研究所

原子核乾板による核種電荷測定のための較正データの収集
Calibration test for identification of charged-particle with nuclear emulsion
(15H349)

尾崎 圭太^a、青木 茂樹^a、薮 美智^a、小平 聡^b、北村 尚^b、他 GRAINE collaboration^{c-g}
K. Ozaki, S. Aoki, M. Yabu, S. Kodaira, H. Kiramura and the GRAINE collaboration

Abstract

The GRAINE project observes cosmic-rays (including gamma-rays) with balloon-borne emulsion telescope. Calibration test for identification of various charge-particle tracks that recorded in nuclear emulsion was carried out in this experiment.

1. 研究の目的とバックグラウンド

我々は気球搭載エマルジョン望遠鏡による宇宙ガンマ線観測計画 GRAINE を進めている。原子核乾板（エマルジョン）は世界最高の位置分解能（ $<1\ \mu\text{m}$ ）を持つ三次元飛跡検出器であり、ガンマ線に対して優れた角度分解能が実現できる。名古屋大学に導入された乳剤製造装置を用いて開発された新型原子核乾板は、最小電離粒子に対する感度が従来品と比べ約 2 倍に向上し、新型原子核乾板は GRAINE 計画の 2015 年豪州気球実験において全面的に使用された。

気球高度ではガンマ線の他に地上では観測できない一次宇宙線荷電粒子が観測可能である。本研究では、原子核乾板に入射した宇宙線荷電粒子飛跡の電荷識別のための較正データを取得し、また電荷識別能力を評価することが目的である。

本評価試験を踏まえて、例えば宇宙線に含まれる軽元素のホウ素・炭素の流束比を測定することで、宇宙線の伝播や二次成分の生成に関するモデルを検証する。また、クォークモデルの提唱以来注目されているものの未発見である、電荷 $\pm 2/3$ といった分数電荷新粒子を探索する。

2. 今年度の研究内容

名古屋大学において荷電粒子に対する感度を調整した乳剤を 3 種類製造した。具体的には、GRAINE 計画で通常用いる高感度型の乳剤 2 種類と、それに対して放射線感度を落とした低感度型の乳剤 1 種類を製造した。製造した乳剤はそれぞれ支持体（プ

ラスチックベース及びスライドガラス）に塗布をして、感度の異なる 3 種類のエマルジョンフィルム及びスライドガラス乾板を製作した。

HIMAC・生物照射室において、水素（160 MeV）、ヘリウム（150 MeV/n）を照射した。荷電粒子はエマルジョンフィルムに対し 0 度、20 度、40 度の 3 種類の角度で照射をした。スライドガラス乾板は水平角度に照射をした。なお、ヘリウム照射の際、希望照射フラックスに対して一桁多い照射となっている。

照射したサンプルは神戸大学に持ち帰って現像処理をした。現像したスライドガラス乾板は光学顕微鏡を用いて記録された荷電粒子飛跡をマニュアル解析して、荷電粒子の通過位置に沿ってできる現像銀の個数（ $100\ \mu\text{m}$ あたりの現像銀個数、Grain Density）を測定した。現像したエマルジョンフィルムは名古屋大学にある自動飛跡読み取り装置を用いて飛跡データを取得した。

3. 今年度の研究成果と解析結果

スライドガラス乾板に記録された荷電粒子飛跡の光学顕微鏡画像を図 1 に示す。水素とヘリウムの dE/dx の違いにより、荷電粒子飛跡の現像銀密度が異なる様子が見てとれる。

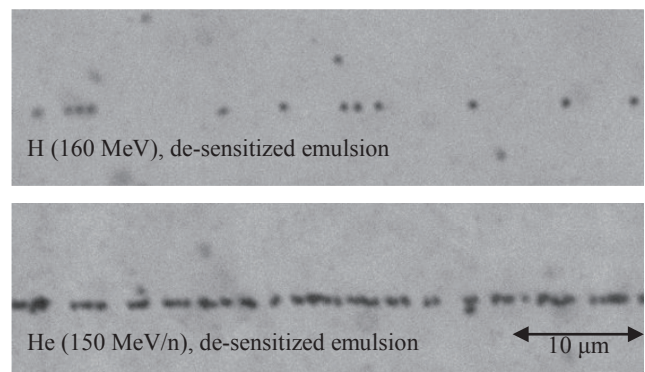


Fig. 1 Microscopic view of nuclear emulsion.

照射した 3 種類の乳剤の Grain Density を測定した。図 2 に、低感度型乳剤における Grain Density と dE/dx との関係を示す。増感乳剤ここでは HIMAC 以外で荷電粒子照射実験を行った結果を併せて示している。

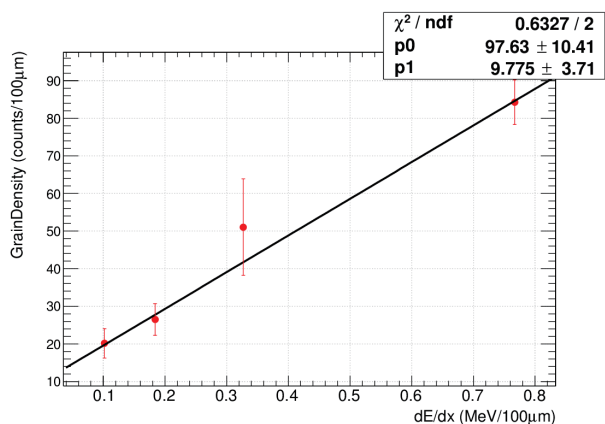


Fig. 2 Grain Density as a function of dE/dx .

Grain Density と dE/dx との関係を一次直線でフィッティングして求めると、 $(\text{Grain Density}) = 97.63 \times (dE/dx) + 9.78$ を得た。

これより、宇宙線荷電粒子の Grain Density の期待値を求めた。この結果と、Grain Density は 100 をこえると測定が困難になることから、本研究で用いた低感度型乳剤を用いた場合、電荷 1~3 (水素からリチウム) の宇宙線荷電粒子の電荷識別が可能であると評価した。

高感度型乳剤は水素と比べ dE/dx が大きいヘリウムの飛跡では現像銀の間隔が詰まって Grain Density の測定が困難であった。そのような飛跡に対する電荷識別は、飛跡の太さ情報や飛跡に付随する δ 線が有効になる。

名古屋大学にある自動飛跡読み取り装置を用いて水素及びヘリウムを照射したエマルジョンフィルムの飛跡データを取得、解析をした。飛跡データには、飛跡の太さ情報に相当する Pulse Height Volume (PHV) が得られる。図 3 に高感度型乳剤を用いたエマルジョンフィルムの PHV 分布を示す。

PHV 分布に対してガウス分布でフィッティングして得た水素の PHV 中心値は 200.1 ± 28.7 、ヘリウムは 288.2 ± 29.3 であった。両者の中心値は 3σ 有意性で分離しており、PHV は電荷識別に有効な飛跡データの測定

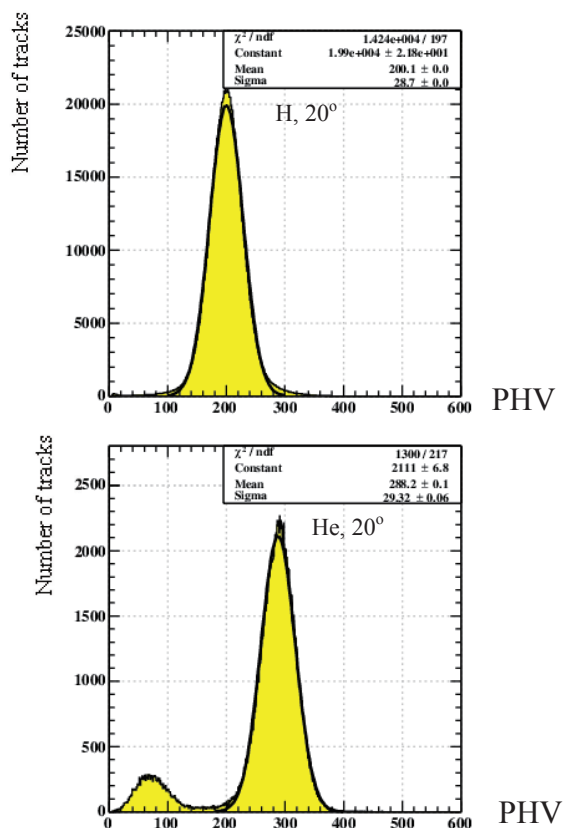


Fig. 3 The PHV distribution fitted with Gaussian of (top) hydrogen tracks and (bottom) helium tracks in one emulsion film.

量である結果を得た。今回はフィルム一枚で PHV を求めたが、複数枚のフィルムの PHV を積分することで、PHV による電荷識別分解能は改善可能と考えており、今後の解析課題である。なお、ヘリウムの PHV 分布の小さい山は宇宙線ミュー粒子に起因する。

[今後の展望]

Li, Be, B, C といった軽元素をエマルジョンフィルムに照射し、それらの電荷識別能力を評価する。またさらに重い元素まで識別可能な減感乳剤を開発する。

- 神戸大学
- 放医研
- 愛知教育大
- ISAS/JAXA
- 宇都宮大学
- 岡山理科大学
- 名古屋大学

重粒子入射フラグメント生成二重微分断面積の測定 (15H350)

Measurement of fragment production double differential cross sections for heavy ion incidence

執行 信寛¹、梶本 剛²、由井 友樹²、山口 雄司¹、荒木 優佑¹、魚住 祐介¹、松藤 成弘³

¹ 九大院工、² 広大院工、³ 放医研

Nobuhiro Shigyo¹, Tsuyoshi Kajimoto², Tomoki Yui², Yuji Yamaguchi¹, Yusuke Araki¹,
Yusuke Uozumi¹, Naruhiro Matsufuji³

¹Grad. Sch. Eng., Kyushu University, ²Grad. Sch. Eng., Hiroshima University

³National Institute of Radiological Sciences,

Double differential cross sections (DDXs) of proton, deuteron, triton, ³-Helium, and alpha particle from the irradiation of 230 MeV/u carbon ions on carbon were measured to confirm the calculation accuracy of Monte Carlo simulation code, which could be used in the three-dimensional dose evaluation in carbon ion therapy. The particle identification and energy determination were performed with the energy-time of flight (E-TOF) method. Measured DDXs were compared with those calculated by PHITS. Except for proton production, the calculations were underestimated to DDXs measured.

1. 目的と背景

重粒子線治療における重粒子が人体構成原子核と反応を起こした時に生成される中性子による被ばく評価のために、我々の研究グループは、2009年よりHIMACで重粒子入射中性子生成二重微分断面積を測定している。実験データは被ばく評価に使用できる粒子輸送モンテカルロシミュレーションコード（以下、計算コード）の計算結果と比較・検討に使用され、計算コード改良に貢献している。

中性子の測定データを再解析したところ、陽子、重陽子、三重陽子、³He、 α 粒子生成二重微分断面積の導出に成功した。実験値と計算値を比較すると、陽子は比較的一致しているのに対し、陽子より重い粒子については、計算コードは実験値の1/10程度であった。この過小評価は、計算コードによる2次粒子の被ばくの計算結果を実際の被ばくよりも小さくなることを招く。そのため、計算コードの改良のために実験データの取得が望まれる。そこで、本研究の目的は、重粒子入射フラグメント生

成二重微分断面積を測定することであり、測定手法の確立、断面積測定、実験値と計算コードとの比較・検討を行う。

2. 研究経過と成果

当該年度が初年度であり、測定手法の確立を踏まえた断面積測定を実施した。測定対象を陽子、重陽子、三重陽子、³He、 α 粒子とし、粒子弁別と粒子エネルギーはエネルギー・飛行時間法を用いる。

検出器等の配置を図1に示す。230 MeV/uの炭素を炭素標的に照射した。ビーム強度は 1.5×10^5 particles/sとし、標的上流に設置したシンチレータでビームを計数する。生成される粒子をビーム軸に対して15度方向に設置された検出器を用いて測定した。検出器は、立体角の決定を容易にするためのアクティブコリメータ、荷電・非荷電粒子弁別および検出した粒子の原子番号弁別するバトシンチレータ、飛行時間を測定するプラスチックシンチレータ(EJ299)、粒子を止めるBGOシンチレータ、粒子の突き抜けを判別するバトシンチレータか

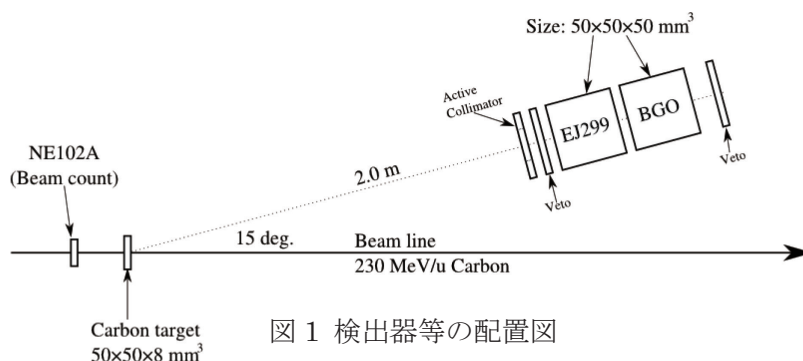


図1 検出器等の配置図

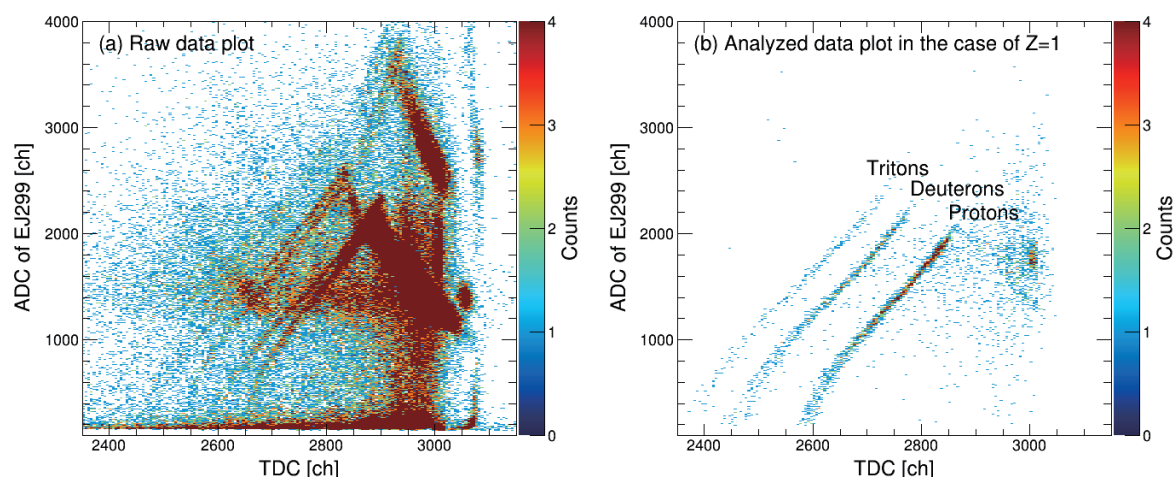


図 2 飛行時間・エネルギー付与の散布図。(a)が解析前、(b)が解析後である。

らなる。

図 2 に解析前後の飛行時間と付与エネルギーに関する散布図を示す。解析—アクティブコリメータの穴を通る粒子事象の抽出、原子番号弁別、検出器中で粒子が止まる事象の選択—を通して、図 2 (b)の散布図が得られる。粒子のエネルギーは飛行時間法を用いて導出され、即発ガンマ線事象を時間基準とし、飛行中の粒子のエネルギー損失を考慮した。

3. 結果

例として、図 3 に陽子、二重陽子、三重陽子生成二重微分断面積を示す。二重微分断面積のエネルギー下限は検出器に到達できる粒子エネルギー、上限は粒子弁別可能な最大エネルギーとしたことから、エネルギー領域が制限された。粒子弁別の上限を上げるためにはシンチレータを厚くする、または、追加でシンチレータを配置することが必要である。

計算コードの精度確認として PHITS で計算した値を図 3 に示す。陽子が実験値より 2 倍程度大きいのに対し、重陽子および三重陽子は計算値が実験値の 1/10 程度となるとところがある。

4. まとめ

230 MeV/u 炭素入射陽子、重陽子、三重陽子、 ^3He および α 粒子生成二重微分断面積を測定した。粒子弁別と粒子エネルギーにはエネルギー・飛行時間法を用いた。得られた二重微分断面積は粒子弁別のために上限エネルギーが制限された。追加でシンチレータを配置することで上限値を大きくすることが可能である。

5. 謝辞

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。

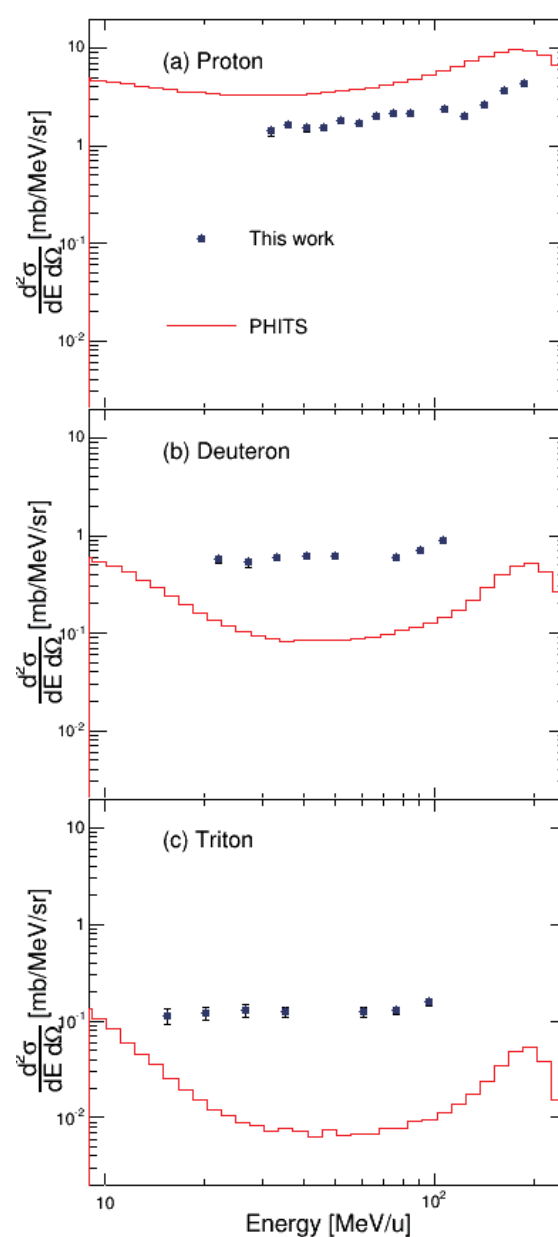


図 3 (a) 陽子、(b)重陽子、(c)三重陽子生成二重微分断面積。

原子核物理と応用物理のための重イオン反応断面積測定
Measurements of Reaction Cross Sections for
Applied Physics and Nuclear Physics
(15H351)

武智麻耶^a、宮田恵理^a、西塚賢治^a、L. Sihver^b、福田光順^c、田中聖臣^c、
西村大樹^d、大坪隆^a、杜航^c、大西康介^c、田中悠太郎^c、加藤郁磨^e、
只野奈津生^e、笈川浩之^d、青木一矢^d、親跡和弥^a、泉川卓司^f、池田彩香^a、
神田直人^a、菅家悠生^d、町田聖寛^d、三原基嗣^c、永井伎^d、小沢顕^g、A. Prochazka^h、
杉原貴信^c、鈴木健^e、佐藤眞二ⁱ、高橋拓希^a、武井悠稀^d、竹之内嵐^d、
八木翔一^d、山口貴之^e、山岡慎太郎^c、横山耕平^a、北川敦志ⁱ

M. Takechi^a, E. Miyata^a, K. Nishizuka^a, L. Sihver^b, M. Fukuda^c, M. Tanaka^c,
D. Nishimura^d, T. Ohtsubo^a, H. Du^c, K. Ohnishi^c, Y. Tanaka^c, I. Kato^e,
N. Tadano^e, H. Oikawa^d, K. Aoki^d, K. Chikaato^a, T. Izumikawa^f, A. Ikeda^a,
N. Kanda^a, Y. Kanke^d, M. Machida^d, M. Mihara^c, T. Nagai^d, A. Ozawa^g,
A. Prochazka^h, T. Sugihara^c, T. Suzuki^e, S. Satoⁱ, H. Takahashi^a, Y. Takei^d,
A. Takenouchi^d, S. Yagi^d, T. Yamaguchi^e, S. Yamaoka^c,
K. Yokoyama^a, and A. Kitagawaⁱ

Abstract

Reaction cross sections (σ_R) for ^{12}C and ^{27}Al on Fe, Nb, and Pb targets have been measured at the beam energies around 100 MeV/u. The data will be used to study the applicability of nuclear reaction models to nuclides of mass region heavier than 50. In this report, a preliminary result from the last experiment is shown with the comparison to Glauber model.

1. Introduction

~Background and objectives of the experiment~

Precise nuclear reaction cross section (σ_R) data and reliable nuclear reaction model which has strong prediction power of σ_R for wide mass region of nuclides are required in both nuclear physics and applied physics fields. In the field of nuclear physics, the radii of atomic nuclei have been studied through the measurements of σ_R . The reaction model that combines the reaction probability to the nuclear size (Glauber model [1, 2]) has been extensively used in those studies for light nuclei [3]. Recently, the development of advanced accelerator facilities such as RIBF, RIKEN in Japan give the opportunities to study heavier and more exotic nuclei. To challenge new researches of radii for those heavier exotic nuclei, it is important to confirm the applicability of Glauber model to heavy nuclides.

On the other hand, σ_R is important input parameter for the particle and heavy ion transport calculations [4]. In particle and heavy ion transportation codes, the probability function that a projectile particle will collide within a certain distance x in the matter depends on the σ_R values. The σ_R is also used to scale the calculated partial fragmentation cross sections. It is crucial that

accurate model is used to calculate parameter σ_R in the beam transport codes and thus evaluations of models is an important issue.

In order to evaluate the quality of model calculations including Glauber model, and if necessary, to modify those models, precise and reliable σ_R data are required. The σ_R data for light-mass nuclei systems, such as ^{12}C on ^{12}C target are relatively abundant owing to the extensive measurements [5]. However, there is significant lack of data for heavier targets ($A > 50$). In this work, we measured σ_R for ^{12}C on Fe, Nb, and Pb and ^{27}Al on Fe and Nb to compare with the model calculations systematically as a function of target-mass number. These dataset include the cross sections for ^{56}Fe that is of interest for the estimation of the radiation risks in space [4]. In this report, a preliminary result from the experiment performed in December 2015 is compared with Glauber model.

2. Summary of the Previous Year

This projected has started from the autumn 2015.

3. Results of Year 2015

The experiments were carried out using the SB2 course of HIMAC heavy ion synchrotron facility at National Institute for Radiological Sciences (NIRS), Japan in December 2015. 120 MeV/u ^{27}Al and 100 MeV ^{12}C primary beams were provided from the HIMAC synchrotron. For the measurements of σ_R , the transmission method [5] was employed. The incident beam is precisely separated from backgrounds and counted on the basis of the $B\rho - TOF - \Delta E$ method. The time-of-flight (TOF) was

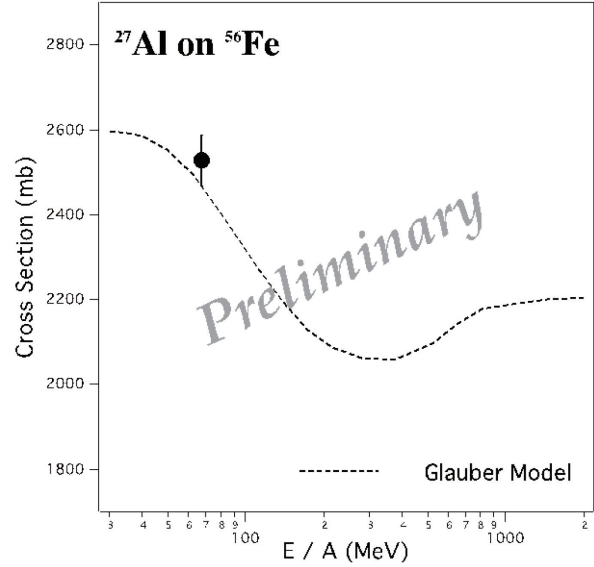
measured between the first (F1) and third (F3) focal plane by using thin plastic scintillation counters. The energy loss of the beam (ΔE) was measured with the plastic scintillation counter at F3. The PID downstream of the reaction target was carried out by a $\Delta E - E$ counter telescope consisting of Si ΔE detectors, additionally thin CsI(Tl) ΔE detectors and an NaI(Tl) total energy (E) counter. The counter telescope used for \square_R measurements could in principle allow us simultaneous measurements of fragments energy distribution. The test run with 100 MeV/u ^4He beam has been performed, which is aimed to take data to develop the method to analyze the energy distribution of proton, deuteron, triton and ^3He produced from $^4\text{He} + \text{C}$ reaction and also multiplicities of them using counter telescopes information. All the measurements performed in the last experiment are summarized in Table 1 with the information of the beam nuclides, energy and irradiated targets material and thickness. For ^{12}C and ^{27}Al beams, those energies were changed by tens of MeV/u from original energies using the energy degraders set at F0 to measure the steep energy dependence of \square_R around 100 MeV/u. For the measurements of \square_R , Fe, Nb, and Pb plates were used as reaction targets.

Beam	Beam Energy at F3 (MeV/u)	Target (mg/cm ²)	Purpose
^{27}Al	120	1186 (Fe) 1286 (Nb)	\square_R
^{27}Al	90	1186 (Fe) 1371 (Nb)	\square_R
^{12}C	100	1588 (Fe) 1714 (Nb) 2185 (Pb)	\square_R
^{12}C	70	1387 (Fe) 1714 (Nb) 2185 (Pb)	\square_R
^4He	100	716 (C)	R&D for fragments measurements

Table 1: Summary of measurements performed in the experiment.

In Fig. 1, the preliminary data of \square_R for ^{27}Al on Fe target is shown with solid symbol. The result is compared with \square_R calculated by Glauber model (Modified Optical Limit calculation [5]) which is shown with dashed curve as a function of beam energy. The input parameters for Glauber calculation are described in detail in Ref. 5, and nuclear radius of Fe is deduced from the experimental value of charge radius taken from Ref. 6. There had

been significant lack of data for ^{27}Al on Fe system and \square_R for this system have been measured for the first time by this work. The data analysis for other systems is on going. The measurements of \square_R for ^{12}C and ^{27}Al at the higher-energy region around 250 MeV/u are planned and the proposal has been



submitted to HIIMAC PAC.

Fig. 1 The preliminary result of measured \square_R for ^{27}Al on Fe target. \square_R calculated by Glauber model is also shown as a function of the beam energy for comparison.

References

- [1] R. Glauber, in Lectures in Theoretical Physics, edited by W. Brittin and L. Dunham (Inter science, New York, 1959)
- [2] P. J. Karol, Phys. Rev. C 11, 1203 (1975).
- [3] I. Tanihata et al., J. Phys. G 22, 157 (1996), and references therein.
- [4] L. Sihver et al., Advances in Space Research 49 (2012) 812–819
- [5] M. Takechi et al., Phys. Rev. C 79, 061601 (2009).
- [6] I. Angelia, and K.P. Marinova, Atomic Data and Nuclear Data Tables 99 (2013) 69–95

^a新潟大学, ^bウィーン工科大学, ^c大阪大学, ^d東京理科大学, ^e埼玉大学, ^f新潟大学 RI センター, ^g筑波大学, ^hGSI, ⁱ放医研.

^aNiigata University, ^bTechnical University Vienna, ^cOsaka University, ^dTokyo University of Science, ^eSaitama University, ^fRI Center, Niigata University, ^gTsukuba University, ^hGSI, ⁱNIRS.

ワイドバンドギャップ半導体の単一イオン誘起破壊現象に関する研究 Single Event Destructive Effect on SiC Devices (15H352)

牧野 高紘^a、高野 修平^{a,b}、大島 武^a、原田 信介^c、米内 俊佑^d
T. Makino^a, S. Takano^{a,b}, T. Ohshima^a, S. Harada^c, and S. Yonai^d

Abstract

Charge induced in Silicon Carbide (SiC) Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistors (MOSFETs) by ions was measured to reveal a mechanism of single event destructive effects on the SiC MOSFETs. We obtained two peaks in charge collection distribution for the SiC MOSFETs and investigated bias dependence of the peaks.

1. 研究背景と目的

炭化ケイ素 (SiC) をはじめとしたワイドバンドギャップ半導体は超低損失な次世代パワーデバイスや次世代の宇宙や原子力・加速器施設用の耐環境・極限エレクトロニクスへの応用が期待されている。我々は、SiC 半導体デバイスの放射線照射効果の解明と耐放射線性強化技術に関する研究・開発を推進している。特に単一イオンの入射が半導体デバイスを破壊に導く現象 (シングスイメント現象) について研究を進めており、なかでも MOS (Metal Oxide Semiconductor: 金属-酸化膜-半導体) 構造を有するデバイスにおける単一イオン誘起破壊現象に注目している。

我々はこれまで、MOS キャパシタを用い、単一イオンが誘起する電荷が引金となり酸化膜が破壊に至る現象を詳細に観察し、酸化膜厚、酸化プロセスと入射イオンの線エネルギー付与 (LET) の関係を明らかにしてきた [1]。また、SiC ショットキーダイオードを用いた実験より、半導体デバイスのイオン誘起破壊は、デバイスの動作領域の厚さ (エピタキシャル膜厚) とイオンの飛程の関係に依存することも見出している [2]。しかしながら、近年開発著しい SiC パワー MOS トランジスタにおける単一イオン誘起破壊現象の完全な解明には至っていない。そこで、本研究では、SiC パワー MOSFET を用い、様々な条件におけるそれらのイオン誘起破壊過程の違いを調べることで、単一イオン誘起破壊現象の解明を図ることを目的にイオン照射試験を行った。

2. 今年度の研究内容

今年度は、共同研究を行っている産業技術

総合研究所で開発した SiC 製 IE-MOSFET (Implantation Epitaxial MOSFET) を対象とし、シンクロトロンからの重イオンビーム入射に伴う、イオン誘起破壊現象の観測を試みた。イオンは Kr 400 MeV/u、Xe 290 MeV/u を用いた。イオンが MOSFET に入射することによって、MOSFET 内に誘起する電荷の量を測定した。イオン照射中、デバイスは、ゲートを 0V (オフ状態)、ソース電圧を 0V とし、チャージアンプを用いることでドレイン側を正にバイアスし、MOSFET 内にイオン入射により誘起される電荷を収集した。ソース-ドレイン間バイアスを、100V 程度から 1000V まで変え、収集電荷量のバイアス依存性を調べることでデバイス破壊過程に関する知見を得た。

3. 実験結果

図 1 に Kr イオン照射における、バイアスごとの電荷収集イベントのヒストグラムを示す。横軸は収集電荷量を表している。今回の実験では、いずれのバイアス条件においても 2 つのピークが観測された。一般的に、これらのピークの位置は、照射時に MOSFET 内に形成される空乏層の厚さ (電荷収集領域の厚さ) を反映していると考えられている。また、バイアス上昇に従いピークの位置が高収集電荷量方向にシフトするとともに、ピーク幅が広がっていく様子が観察された。これらの結果に対しては、過去の研究から、デバイス内で電荷の異常増幅が発生し、高電荷量側のピークを形成していることが考えられるが、現状では、バイアスを上昇させることで MOSFET 内の空乏層が伸び、収集できる電荷量が増加したためであると考えている。

4. まとめ

SiC IE-MOSFET に重イオンビームを照射することで、デバイス内部に誘起される電荷収集量のバイアス依存性を観察した。バイアスが大きいほど電荷の収集量が増加する様子が明らかとなり破壊現象の一つの過程を得ることに成功した。今後、電荷収集量、収集頻度のさらなる解析を行い、単一イオン誘起破壊現象を明

らかにする。

参考文献

- [1] M. Deki et al., Nucl. Instrum. Meth. B vol. 319, pp. 75-78, (2014).
- [2] T. Makino et al., Mater. Sci. Forum 821-823pp. 575-578, (2015).

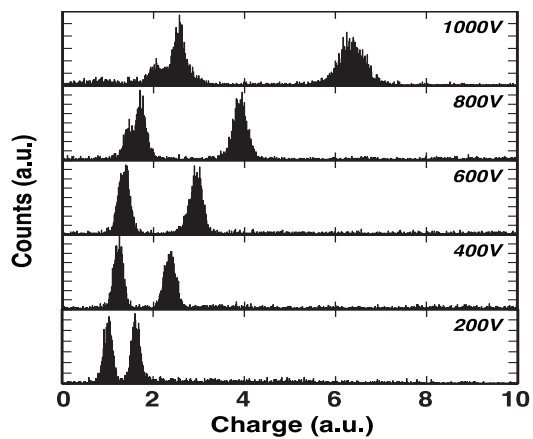


図1 収集電荷量のヒストグラム

- a. 日本原子力研究開発機構
- b. 埼玉大学
- c. 産業技術総合研究所
- d. 放射線医学総合研究所

超小型アクティブ宇宙放射線線量計の開発と遮へい効果の実測

Development of a compact-size active dosimeter in space and measurement of shielding effect (15H353)

寺沢和洋^{a, b}、松本晴久^a、永松愛子^a、勝田真登^a、島田潤^a、島田健^c、
西啓輔^c、坂根小百合^c、上野遥^a、北村尚^d、

K. Terasawa^{a, b}, M. Katsuta^a, H. Kitamura^d, H. Matsumoto^a, A. Nagamatsu^a, K. Nishi^c,
S. Sakane^c, J. Shimada^c, K. Shimada^a and H. Ueno^a

Abstract

We have been developing a new space dosimeter named “D-Space” with a Si-based small detector. The proton beam with the energy of 230 MeV was irradiated and dose data were obtained. The shielding effect for the proton beam was measured with the equivalent material as the lunar regolith.

1. 研究の目的とバックグラウンド

これまでに、スペース・シャトルや国際宇宙ステーション (ISS) 内で、Si 位置検出器を組み合わせたアクティブ型検出器 Real-time Radiation Monitoring Device-III (RRMD-III)¹⁾ や熱蛍光線量計と固体飛跡検出器を組み合わせた Passive Dosimeter for Lifescience Experiments in Space (PADLES)²⁾ を用いて宇宙放射線線量計測を行ってきた。また、現在、ISS 内で位置有感生体組織等 価 比 例 計 数 箱 の Position-Sensitive Tissue-Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC) による測定を計画している³⁾。

ミッション中の線量モニターおよび帰還後の高精度な被曝線量計測において、これら能動型および受動型の検出器、軌道上読み出し可能な線量計等、複数の機器の組み合わせによる線量管理が必須となる。今後、月や火星へ人類を送り込む際には、線量レベルがより高くなる地磁気圏外での活動やより長期のミッションが想定され、併せて継続的な被曝線量の実測と管理が必要不可欠である。

宇宙放射線による線量評価には、通常、線量当量が用いられるが (International Commission on Radiological Protection-60, ICRP-60 では実効線量を使用するよう勧告されているが、それを実測することは原理的に不可能)、線量当量は、微分 LET

分布、LET、LET の関数として与えられる線質係数の積を LET 全体にわたって積分することで求めることができる。

従って、LET を如何にして測定するかが重要となるが、線量の測定精度にこだわると LET の精度の高い実測が必要となるために、ミッション中の全ての宇宙放射線のイベント毎の LET の測定、およびデータ取得・リアルタイムダウンリンク機能を持った上での小型化には限界がある。

実際、現在あるいは将来にわたって計画される様々な衛星や宇宙探査ミッションにおいては、加えて、容量・重量・電力等に大きな制限が与えられるため、たとえ、ISS 上に搭載可能であっても、そのままか或いは少々の改修で探査機への搭載は実現しないことも多く、これまでも搭載の機会を見送っている。

一方で、そのようなミッションで放射線測定器搭載のニーズは高く、搭載を実現するために、測定精度にはある程度目をつむり、有人探査輸送機・居住モジュールや船外活動、衛星等の厳しい搭載制約環境下 (ポータビリティ、外部バッテリー供給無し等) での測定を最優先することを検討し、被曝管理に最低限必要な計測項目である吸収線量が測定できる超小型線量計の搭載を目指す。

3.11 以降に福島用として産業技術総合研究所が開発した Si ベースの個人線量計の D-shuttle は、超小型・軽量・省電力を実現し、ガンマ線用として実用化している⁴⁾。これを宇宙放射線線量計として改良することを目的とし、どの程度の測定精度が確保できるか検討し、照射試験を通して得られる知見から改修を行い、宇宙機搭載による軌道上検証を実施する。

a. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

b. 慶應義塾大学・医学部 (Keio Univ.)

c. 株式会社エイ・イー・エス

d. 放射線医学総合研究所 (NIRS)

宇宙放射線中の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することができる。本研究の第一歩は、地上用ガンマ線線量計測用に作られた D-shuttle の陽子・荷電粒子に対する応答を確認することである。

また、月レゴリスを使った遮へい材の開発も行っている。宇宙放射線中の最もフラックスの高い陽子に対する、宇宙船や居住モジュールの構成材料およびそれらの組み合わせによる遮へい効果を評価することも併せて目的とする。

2. 今年度の研究内容

D-shuttle の外観写真を Fig.1 に示す。重量は 23 g、大きさ $68 \times 32 \times 14 \text{ mm}^3$ で、コイン型のリチウム電池 (3V) を電源としており、大きさ、重量、電力の面での搭載性は格段に優れており、年単位で



Fig.1 Photo of the D-shuttle
(http://www.c-technol.co.jp/radiation_monitoring/monitoring03)

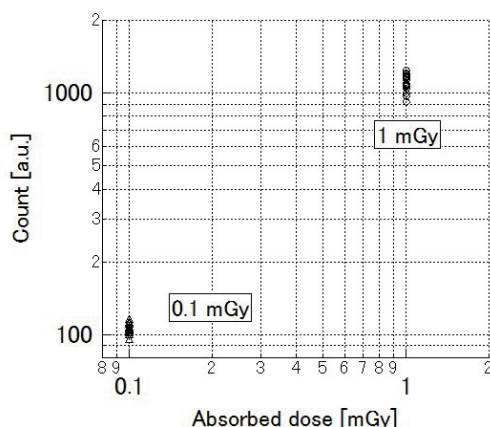


Fig.2 Response of D-shuttles to protons with the energy of 230 MeV

外部バッテリー供給無しでの長期間駆動が実現でき、ミッション期間中の宇宙飛行士の個人被曝線量計測に適した仕様を持っている。カウント値による校正によって、ガンマ線に対する応答は 70 keV から 1.2 MeV の範囲で 70 ~ 120 %程度の範囲にまっている。

今年度はまず、検出器に対する付与エネルギーがガンマ線に近い粒子として、陽子に対する応答評価を一部行った。

具体的には、TLD を用いて吸収線量を測定し、校正データとして使用する。ビーム位置による線量依存性を調べ、プラスチックシンチレータでビーム強度をモニターしながら、D-shuttle をトータルの線量を変化させて照射した。また方向依存性についてもデータを取得している。また、月レゴリスを使った遮へい材に対する遮へい効果の測定も行った。

3. 今年度の研究成果と解析結果

照射試験直後の preliminary な結果として、18 個の D-shuttle をトータルで 0.1 mGy, 1 mGy 照射した際の各 D-shuttle の読み出しカウント値について Fig.2 に示す。ビーム強度はいずれも 1 スピル当たり、~2000 count/cm² である。各データの数値のばらつきは、それぞれ、 $\sigma = 4.6\%$, 8.5% となった。D-shuttle の線量値や TLD による校正を含め、結果については、現在解析を進めている。

今後は特許等の関係で、現状において技術情報の提供制約を受けているためまだ実施できていない、波高値の取得や典型的な宇宙放射線 LET 分布に相当する応答のシミュレーション、threshold detector として複数台使用した際の応答など原理的な検討を行い、再度、陽子や重イオンによる照射を行っていく予定である。

参考文献

- 1) T. Doke et al., *Radiat. Meas.*, 33 (2001) 373.
- 2) H. Tawara, et al., *Radiat. Meas.*, Vol.35 (2002) 119
- 3) K. Terasawa et al., *KEK Proc.*, 2005-12 (2005) 63.
- 4) 鈴木良一、検査技術、2013.7 (2013) 62.

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)

原著論文等 (Original Papers)

(15J103)

Sai S., Vares G., Kim EH., Karasawa K., Wang B., Neno M., Horimoto Y., Hayashi M.: Carbon ion beam combined with cisplatin effectively disrupts triple negative breast cancer stem-like cells in vitro. *Mol. Cancer*, 14, 166 (2015).

(15J106)

Porcel O., Tillement E., Lux F., Mowat P., Usami N., Kobayashi K., Furusawa Y., Le Sech C., Li S., Lacombe S.: Gadolinium based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances. *Nanomedicine: Nanotech. Biol. Med.* 10, 1601-1608 (2014).*

Miladi I., Alric C., Dufort S., Mowat P., Dutour A., Mandon C., Laurent G., Bräuer-Krisch E., Herath N., Coll J.-L., Dutreix M., Lux F., Bazzi R., Billotey C., Janier M., Perriat P., Le Duc G., Roux S., Tillement O.: The In Vivo Radiosensitizing Effect of Gold Nanoparticles Based MRI Contrast Agents. *Small* 2014, 10, 1116-1124 (2014).

(15J110)

Kaneko T., Tominaga M., Endo H., Yaju K., Kouzaki R., Yamada H., Nakanishi I., Matsumoto K., Uto Y.: Radiosensitizing effect of protoporphyrin ix with carbon ion beam against mouse mammary breast tumor cell. *J. Adv. Manufac. Tech.* (in press).

(14J164)

Yoshida Y., Ando K., Ando K., Murata K., Yoshimoto Y., Musha A., Kubo N., Kawamura H., Koike S., Uzawa A., Takahashi T., Ohno T., Nakano T.: Evaluation of therapeutic gain for fractionated carbon-ion radiotherapy using the tumor growth delay and crypt survival assays. *Radiotherapy and Oncology*, 117, 351-257 (2015).*

(14J178)

Fujita M., Imadome K., Shoji Y., Isozaki T., Endo S., Yamada S., Imai T.: Carbon-ion irradiation suppresses migration and invasiveness of human pancreatic carcinoma cells MIAPaCa-2 via Rac1 and RhoA degradation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 93, 173-180 (2015).

(14J265)

Norbury J.W., Morita T., et al.: Galactic cosmic ray simulation at the NASA Space Radiation Laboratory. *Life Sci. Space Res.* (in press).

(14J290)

Imaoka T., Ishii N., Kawaguchi I., Homma-Takeda S., Doi K., Daino K., Nakanishi I., Tagami K., Kokubo T., Morioka T., Hosoki A., Takabatake M., Yoshinaga S.: Biological measures to minimize the risk of radiotherapy-associated second cancer: A research perspective. *Int. J. Radiat. Biol.* 92, 289-301 (2016).

(15J293)

Uzawa A., Ando K., Kase Y., Hirayama R., Matsumoto Y., Matsufuji N., Koike S., Kobashi G.: Designing a ridge filter based on a mouse foot skin reaction to spread out Bragg-peaks for carbon-ion radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 115, 279-83 (2015).

Facoetti A., Barbara V., Ciocca M., Ferrarini M., Furusawa Y., Mairani A., Matsumoto Y., Mirandola A., Molinelli S., Uzawa A., Vilches F.G., Orecchia R.: In vivo radiobiological assessment of the new clinical carbon ion beams at CNAO. *Radiation Protection Dosimetry*, 166, 379-382 (2015).

(13J303)

Majima HJ., Indo HP., Nakanishi I., Suenaga S., Matsumoto K., Matsui H., Minamiyama Y., Ichikawa H., Yen H-C., Hawkins CL., Davies MJ., Ozawa T., St Clair DK.: Chasing Great Paths of Helmut Sies "Oxidative Stress". *Arch Biochem. Biophys.* (in press).

(15J314)

Maeda J., Yurkon CR., Fujii Y., Fujisawa H., Kato S., Brents CA., Uesaka M., Fujimori A., Kitamura H., Kato TA.: Solution radioactivated by hadron radiation can increase sister chromatid exchange. *PLOS ONE* 10(12), e0144619 (2015).

McMillan DD., Maeda J., Bell JJ., Genet MD., Phoonswadi G., Mann KA., Kraft SL., Kitamura H., Fujimori A., Yoshii Y., Furukawa T., Fujibayashi Y., Kato TA.: Validation of ⁶⁴Cu-ATSM damaging DNA via high-LET Auger electron emission. *J. Radiat. Res.* 56, 784-791 (2015).

Maeda J., Fujii Y., Fujisawa H., Hirakawa H., Cartwright IM., Uesaka M., Kitamura H., Fujimori A., Kato TA.: The hyperthermia induced radiosensitization in CHO wild type, NHEJ and HR repair mutant after proton and carbon-ion exposure. *Oncol. Lett.* 10, 2828-2834 (2015).

Cartwright IM., Bell JJ., Maeda J., Genet MD., Fujii Y., Fujimori A., Kitamura H., Kamada T., Chen DJ., Kato TA.: Effects of targeted phosphorylation site mutations in DNA-PKcs phosphorylation domain on low and high LET radiation sensitivity. *Oncol. Lett.* 9, 1621-1627 (2015).

Cartwright IM., Genet MD., Fujimori A., Kato TA.: Role of LET and chromatin structure on

- chromosome inversion in CHO10B2 cells. *Genome Integrity*, 5, 1 (2014).
- Fujisawa H., Genik PC., Kitamura H., Fujimori A., Uesaka M., Kato TA.: Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro. *Radiat. Oncol.* 8, 91 (2013).
- Fujii Y., Yurkon CR., Maeda J., Genet SC., Okayasu R., Kitamura H., Fujimori A., Kato TA.: Influence of track directions on the biological consequences in cells irradiated with high LET heavy ions. *Int. J. Radiat. Biol.* 89, 401-410 (2013).
- Fujii Y., Genet MD., Roybal EJ., Kubota N., Okayasu R., Miyagawa K., Fujimori A., Kato TA.: Comparison of the bromodeoxyuridine-mediated sensitization effects between low-LET and high-LET ionizing radiation on DNA double-strand breaks. *Oncol. Rep.* 29, 2133-2139 (2013).
- (13J372)
- Jin X., Li F., Zhen X., Liu Y., Hirayama R., Liu X., Li P., Zhao T., Dai Z., Li Q.: Carbon ions induce autophagy effectively through stimulating the unfolded protein response and subsequent inhibiting Akt phosphorylation in tumor cells. *Scientific Rep.* 5, 13815. (2015).
- (14J376)
- Tomita M., Matsumoto H., Funayama T., Yokota Y., Otsuka K., Maeda M., Kobayashi Y.: Nitric oxide-mediated bystander signal transduction induced by heavy-ion microbeam irradiation. *Life Sci. Space Res.* 6, 36-43 (2015).
- (14J379)
- Barazzuol L., Jeynes J.C.G., Merchant M.J., Wera A-C., Barry M., Kirkby K.J., Suzuki M.: Radiosensitisation of glioblastoma cells using a histone deacetylase inhibitor (SAHA) comparing carbon ions with X-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 91, 90-98 (2015).
- (15J386)
- Xue L., Furusawa Y., Yu D.: ATR signaling cooperates with ATM in the mechanism of low dose hypersensitivity induced by carbon ion beam. *DNA Repair*, 34, 1-8 (2015).
- (14J408)
- Yoshida Y., Ando K., Ando K., Murata K., Yoshimoto Y., Musha A., Kubo N., Kawamura H., Koike S., Uzawa A., Takahashi T., Ohno T., Nakano T.: Evaluation of therapeutic gain for fractionated carbon-ion radiotherapy using the tumor growth delay and crypt survival assays. *Radiotherapy and Oncology*, 117, 351-257 (2015).*
- (14J452)
- Fujisawa H., Nakajima NI., Sunada S., Lee Y., Hirakawa H., Yajima H., Fujimori A., Uesaka M., Okayasu R.: VE-821, an ATR inhibitor, causes radiosensitization in human tumor cells irradiated with high LET radiation. *Radiat. Oncol.* 10, 175 (2015).
- Allen C.P., Tinganelli W., Sharma N., Nie J., Sicard C., Natale F., King M., Keysar SB., Jimeno A., Furusawa Y., Okayasu R., Fujimori A., Durante M., Nickoloff J.A.: DNA damage response proteins and oxygen modulate prostaglandin E2 growth factor release in response to low and high LET ionizing radiation. *Front. Oncol.* 5, 260 (2015).
- (13J462)
- Porcel O., Tillement E., Lux F., Mowat P., Usami N., Kobayashi K., Furusawa Y., Le Sech C., Li S., Lacombe S.: Gadolinium based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances. *Nanomedicine: Nanotech. Biol. Med.* 10, 1601-1608 (2014).*
- (15J468)
- Hirayama R., Uzawa A., Obara M., Takase N., Koda K., Ozaki M., Noguchi M., Matsumoto Y., Li H., Yamashita K., Koike S., Ando K., Shirai T., Matsufuji N., Furusawa Y.: Determination of the relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio for micronuclei formation using high-LET radiation in solid tumor cells: an in vitro and in vivo study. *Mut. Res./ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, 41-47 (2015).
- (15J488)
- Tokuyama Y., Furusawa Y., Ide H., Yasui A., Terato H.: Role of isolated and clustered DNA damage and the post-irradiating repair process in the effects of heavy ion beam irradiation. *J. Radiat. Res.* 56, 446-455 (2015).
- (13H032)
- Nakano Y., Nakai Y., Komaki K., Takada E., Murakami T., Azuma T.: Metastable Ar¹⁷⁺(2S) production by Stark-assisted resonant coherent excitation. *J. Phys. B* 48, 144026 (2015).
- (15H060)
- Chen Z., Matsufuji N., Kanayama S., Ishida A., Kohno T., Koba Y., Sekiguchi M., Kitagawa A., Murakami T.: A Novel Track Imaging System as a Range Counter. *Nucl. Instr. and Meth. A* 817, 57-62 (2016).
- (15H093)
- Fan G.W., Fukuda M., Nishimura D., Cai X.L., Fukuda S., Hachiuma I., Ichikawa C., Izumikawa T., Kanazawa M., Kitagawa A., Kuboki T., Lantz

- M., Mihara M., Nagashima M., Namihira K., Ohkuma Y., Ohtsubo T., Ren Z., Sato S., Sheng Z.Q., Sugiyama M., Suzuki S., Suzuki T., Takechi M., Yamaguchi T., Xu W.: Density distribution of ^8Li and ^8B and capture reaction at low energy. *Phys. Rev. C* 91, 014614 (2015).
- Omika S., Yamaguchi T., Fukuda M., Kitagawa A., Matsunaga S., Nagae D., Nishimura D., Nishimura T., Ozawa A., Sato S., Sawahata K., Suzuki T., Takeuchi Y.: Spatial distributions of photons in plastic scintillator detected by multi-anode photomultiplier for heavy-ion position determination. *Nucl. Instr. and Meth. A* 797, 247-254 (2015).*
- Fukuda M., Morita Y., Nishimura D., Takechi M., Iwamoto K., Wakabayashi M., Kamisho Y., Ohno J., Tanaka M., Kanbe R., Yamaoka S., Mihara M., Matsuta K., Yoshinaga K., Zhu I., Kohno J., Yamaki S., Suzuki T., Yamaguchi T., Suzuki S., Nagashima M., Abe K., Tashiro K., Honma A., Ohtsubo T., Izumikawa T., Sato S., Fukuda S., Kitagawa A.: Nucleon Density Distribution of the Proton Drip-Line Nucleus ^{12}N Studied via Reaction Cross Sections. *JPS Conf. Proc., Conf. Advanves in Radioactive Isotope Science (ARIS2014)*, 6, 030103 (2015).
- Tanaka M., Fukuda M., Nishimura D., Suzuki S., Takechi M., Mihara M., Matsuta K., Morita Y., Kamisho Y., Ohno J., Kanbe R., Yamaoka S., Watanabe K., Ohtsubo T., Izumikawa T., Nagashima M., Honma A., Murooka D., Suzuki T., Yamaguchi T., Kohno J., Yamaki S., Matsunaga S., Kinno S., Taguchi Y., Kitagawa A., Fukuda S., Sato S.: Reaction Cross Sections for ^8He and ^{14}B on Proton Target for the Separation of Proton and Neutron Density Distributions. *JPS Conf. Proc., Conf. Advanves in Radioactive Isotope Science (ARIS2014)*, 6, 020026 (2015).
- Watanabe S., Minomo K., Shimada M., Tagami S., Kimura M., Takechi M., Fukuda M., Nishimura D., Suzuki T., Matsumoto T., Shimizu Y.R., Yahiro M.: Ground-State Properties of Mg Isotopes in and beyond the Island of Inversion through Reaction Cross Sections. *JPS Conf. Proc., Conf. Advanves in Radioactive Isotope Science (ARIS2014)*, 6, 020024 (2015).
- (14H138)
Barillon R., Yamauchi T., Mori Y., Raffy Q.: A first attempt to simulate oxidization effects on latent track structure in PADC combining the radial dose theory and a radio-oxidation kinetic model. *Radiat. Meas.* 83, 1-4 (2015).
- Kusumoto T., Mori Y., Masato K., Ueno T., Kameda Y., Oda K., Kodaira S., Kitamura H., Barillon R., Yamauchi T.: Yields on the formation of OH groups and the loss of CH groups along nuclear tracks in PADC films. *Radiat. Meas.* 83, 59-62 (2015).
- (13H180)
Nakagawa S., Murakami T.: ESR spin trapping of radicals in methanol solution irradiated by heavy ion beams. Dependence on specific energy and LET. *Nucl. Instr. and Meth. B*, 356-357, 108-113 (2015).
- (15H212)
久下謙一、水口剛太郎、伊瀬谷夏輝、他：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法による検出(2)：ヨウ化銀に吸着した色素混合系での蛍光発光の増強、日本写真学会誌、78, 169-173 (2015).
- 山下清司、久下謙一、他：誘電損失法によるハロゲン化銀微結晶の空間電荷層の研究(II)：表面空間電荷層の Pauly-Schwan/Hanai 理論による解析、日本写真学会誌、78, 174-181 (2015).
- (14H233)
Tammen J., Elftmann R., Kulkarni S.R., Böttcher S.I., Wimmer-Schweingruber R.F.: Quenching comparison of BGO and BSO for heavy ions. *Nucl. Instrum. and Meth. B* 360, 129-138 (2015).
- (15H262)
Taen T., Ohtake F., Pyon S., Tamegai T., Kitamura H.: Critical current density and vortex dynamics in pristine and proton-irradiated $\text{Ba}_{0.6}\text{K}_{0.4}\text{Fe}_2\text{As}_2$. *Supercond. Sci. Technol.* 28, 085003 (2015).
- Sun Y., Pyon S., Tamegai T., Kobayashi R., Watashige T., Kasahara S., Matsuda Y., Shibauch T., Kitamura H.: Enhancement of critical current density and mechanism of vortex pinning in H^+ -irradiated FeSe single crystal. *Appl. Phys. Express*, 8, 113102 (2015).
- Park A., Mine A., Yamada T., Ohtake F., Akiyama H., Sun Y., Pyon S., Tamegai T., Kitahama Y., Mizukami T., Kudo K., Nohara M., Kitamura H.: Enhancement of critical current density in a $\text{Ca}_{0.85}\text{La}_{0.15}\text{Fe}(\text{As}_{0.92}\text{Sb}_{0.08})_2$ superconductor with $T_c = 47\text{ K}$ through 3 MeV proton irradiation. *Supercond. Sci. Technol.* 29, 055006 (2016).
- (14H285)
Tashima H., Yoshida E., Inadama N., Nishikido F., Nakajima Y., Wakizaka H., Shinaji T., Nitta M., Kinouchi S., Suga M., Haneishi H., Inaniwa T., Yamaya T.: Development of a small single-ring OpenPET prototype with a novel transformable architecture. *Phys. Med. Biol.* 61, 1795-1809 (2016).
- Hirano Y., Takuwa H., Yoshida E., Nishikido F., Nakajima Y., Wakizaka H., Yamaya T.: Washout rate in rat brain irradiated by a ^{11}C beam after acetazolamide loading using a small single-ring OpenPET prototype. *Phys. Med. Biol.* 61, 1875-1887 (2016).

(14H286)

Kodaira S., Konishi T., Kitamura H., Kurano M., Kawashima H., Uchihori Y., Nishio T., Yasuda N., Ogura K., Sihver L., Benton E.R.: On the use of CR-39 PNTD with AFM analysis in measuring proton-induced target fragmentation particles. Nucl. Instrum. and Meth. B 349, 163–168 (2015).

(14H287)

Hiroki A., Yamashita S., Kimura A., Nagasawa N., Taguchi M.: Effect of Heavy Ion Irradiation on Optical Property of Radiation-crosslinked Hydroxypropyl Cellulose Gel Containing Methacrylate Monomers. Nucl. Instr. and Meth. B 365, 583–586 (2015).

廣木章博: ヒドロキシプロピルセルロースを用いたゲル線量計の開発、Cellulose Communications, 22, 143–145 (2015).

(15H296)

Omika S., et al.: Spatial distributions of photons in plastic scintillator detected by multi-anode photomultiplier for heavy-ion position determination. Nucl. Instr. and Meth. A 797, 247–254 (2015).*

(15H297)

Maeyama T., Fukunishi N., L. Ishikawa K., Fukasaku T., Fukuda S.: Radiological properties of nanocomposite Fricke gel dosimeters for heavy ion beams. J. Radiat. Res. 57, 318–324 (2016).

Furuta T., Maeyama T., L. Ishikawa K., Fukunishi N., Fukasaku K., Takagi S., Noda S., Himeno R., Hayashi S.: Comparison between Monte Carlo simulation and measurement with a 3D polymer gel dosimeter for dose distributions in biological samples. Phys. Med. Biol. 60, 6531–6546 (2015).

(15H301)

Tanigawa S., Kobayashi Y., Yamada Y., Mihara M., K. Kubo M., Miyazaki J., Sato W., Nagatomo T., Natori D., Sato Y., Sato S., Kitagawa A.: Study on chemical reactions of isolated Mössbauer probes in solid gas matrices using in-beam Mössbauer spectroscopy. Hyp. Int., doi 10.1007/s10751-016-1261-1 (2016).

(15H302)

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Satoh D., Tsuda S.: Energy-dependent fragmentation cross sections of relativistic ^{12}C . Phys. Rev. C 92, 024614 (2015).

(15H307)

Ota S., Tokieda H., Lee C.S., Watanabe Y.N., for CAT collaboration: CNS active target (CAT) for missing mass spectroscopy with intense beams. J. Radioanal. Nucl. Chem. 305, 907–911 (2015).

(13H319)

Tran LT., Chartier L., Prokopovich DA., Petasecca M., Lerch M.L.F., Reinhard MI., Perevetaylo V., Matsufuji N., Rosenfeld AB.: 3D-Mesa “Bridge” Silicon Microdosimeter: Charge Collection Study and Application to Studies in ^{12}C Radiation Therapy. IEEE Trans. Nucl. Sci. 62, 504–511 (2015).

Tran LT., Prokopovich D., Guatelli S., Petasecca M., Lerch M.L.F., Reinhard MI., Rosenfeld AB.: 3D Bridge microdosimeter: Charge Collection Study and application to RBE Studies in ^{12}C Radiation Therapy. J. Proc. Royal Soc. New South Wales, 148, 44–51 (2015).

Tran LT., Chartier L., Bolst D., Guatelli S., Reinhard MI., Petasecca M., Lerch M.L.F., Pereverlaylo VL., Matsufuji N., Hinde D., Dasgupta M., Stuchbery A., Rosenfeld AB.: 3D Silicon Microdosimetry and RBE study using ^{12}C ion of different energies. IEEE Trans. Nucl. Sci. 62, 3027–3033 (2015).

Chartier L., Tran LT., Bolst D., Prokopovich DA., Reinhard MI., Petasecca M., Povoli M., Kok A., Lerch M., Matsufuji N., Nancarrow M., Rosenfeld AB.: Characterization of a large area thinned silicon microdosimeter for space and particle therapy. IEEE Trans. Nucl. Sci. 62, 3003–3011 (2015).

(13H320)

Shinsho K., Kawaji Y., Otsubo K., Koba Y., Yanagisawa S., Wakabayashi G., Matsumoto K., Ushiba H.: X-ray imaging using thermoluminescence properties of commercial Al_2O_3 ceramics plates. Appl. Radiat. Isotopes, 11, 117–123 (2016).

(13H323)

Nascimento LF., Vanhavere F., Kodaira S., Kitamura H., Verellen D., De Deene Y.: Application of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{:C}$ +fibre dosimeter for 290 MeV/n carbon therapeutic beam dosimetry. Radiat. Phys. Chem. 115, 75–80 (2015).

(13H326)

Nam U-W., Park W-K., Lee J., Pyo J., Moon B-K., Lee D-H., Kim S., Jin H., Lee S., Kim J., Kitamura H., Uchihori Y.: Calibration of TEPC for CubeSat Experiment to Measure Space Radiation. J. Astron. Space Sci. 32, 145–149 (2015).

(15H327)

Muraishi H., Hara H., Abe S., Yokose M., Watanabe T., Takeda T., Koba Y., Fukuda S.: Experimental study of heavy-ion computed tomography using a scintillation screen and an electron-multiplying charged coupled device camera for human head imaging. Jpn. J. Appl. Phys. 55, 036401 (2016).

(14H337)

Karatsu K., et al.: Radiation Tolerance of Aluminum Microwave Kinetic Inductance Detector. published online J. Low Temp. Phys. 184, 540-546 (2016).

(14H340)

Nakagawa K., Karakirova Y., Yordanov N.D.: Heavy-ion induced sucrose radicals investigated using EPR and UV spectroscopy. J. Radiat. Res. 56, 405-412 (2015).

会議のプロシーディング等 (Proceedings)

(14J265)

Yoshida K., Kizu A., Kitada K., Hada M., Eguchi-Kasai K., Cucinotta F.A., Morita T., et al.: Evaluation of Space Radiation Effects to Mouse Embryonic Stem (ES) Cells Stocked in MELFI in ISS for Fourteen Months as "Stem CELLS" Project. Space Radiation and Heavy Ions in Therapy Symposium 2015, Osaka, (2015).

Morita T.: Stem Effects to Frozen Mouse Embryonic Stem Cells in International Space Station. Human Research Project; Investigators' workshop, Galveston, Texas (2015).

(13J402)

Gerelchuluun A., Zhu J., Su F., Asaithamby A., Chen D.J., Tsuboi K.: Homologous Recombination Pathway play a Major role in High-LET Radiation Induced DNA Double-Strand Break Repair. J. Radiat. Res. 55 [Sup.] 183-184 (2014).

(13H028)

Saraya Y., Furukawa T., Hara Y., Mizushima K., Noda K., Saotome N., Shirai T., Tansho R., Takeshita E.: Beam Alignment Procedure for Scanned Ion-Beam Therapy, Proc. HIAT2015 (2015).

松葉俊哉、鈴木伸司、岩田佳之、野田耕司、白井敏之、古川卓司、藤田敬、正田光一、森慎一郎、水島康太、原洋介、et al.: 重粒子線回転ガントリー用超伝導磁石の性能評価, Proc. 12th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan (2015).

(15H095)

Mizuta E., Tomitaka M., Kuboyama S., Takeyama A., Onoda S., Oshima T., Suzuki K.: Single-Event Effects evaluated by heavy ions on a normally-off AlGaIn/GaN Heterojunction Gate Injection Transistor. Proc. 11th International Workshop on Radiation Effects on Semiconductor Devices for Space Applications

(11th RASEDA) (2015).

Sakamoto K., Maru A., Shindou H., Kuboyama S., Suzuki K., Ohshima T.: Cross-section estimation method for memory devices with a large variation of SEU sensitivity. Proc. 11th International Workshop on Radiation Effects on Semiconductor Devices for Space Applications (11th RASEDA) (2015).

(15H157)

癸生川陽子、小林憲正、三田肇、別所義隆、中川和道、柴田裕実、今井栄一、高橋淳一、石橋之宏、奥平恭子、矢野創、橋本博文、横堀伸一、山岸明彦：地球周回軌道におけるアストロバイオロジー実験 WG, 低地球周回軌道を利用した生体有機物生成検証実験, Space Util. Res. 30 (in press).

(15H186)

Yoshida S., Takura T., Urushibara R., Oshima A., Washio M.: Fabrication of fuel cell membranes with controlled distribution of sulfonic acid group. 13th Biennial Trombay Symposium on Radiation & Photochemistry/ 6th Asia-Pacific Symposium on Radiation Chemistry (TSRP&APSRC-2016), e-proceedings RC17 (2016).

(14H189)

Terasawa K., Fuse T., Katsuta M., Kishimoto Y., Kitamura H., Komiyama T., Kubo H., Matsumoto H., Miuchi K., Nagamatsu A., Saito K., Sasaki S., Takahashi K., Tanimori T., Tawara H.: Development of Position Sensitive Tissue Equivalent Proportional Chamber (PS-TEPC) for Space Dosimetry on board the International Space Station. Space Utilization Research 30 (in press). Terasawa K., Doke T., Fuse T., Ito Y., Kitamura H., Komiyama T., Kubo H., Matsumoto H., Miuchi K., Nagamatsu A., Saito K., Sasaki S., Takahashi K., Tanimori T., Tawara H., Uchihori Y.: Development of Position Sensitive Tissue Equivalent Proportional Counter (PS-TEPC) and establishment of a technique for space dosimetry on the International Space Station (2014RT report). Space Utilization Research 29, 61-63 (2015).

(14H284)

Uchida J., Takada Y., Furukawa T., Mizushima K., Hara Y., Iizumi N.: Study for correction of the central orbit distortion of carbon ion beam in the rotating gantry. Jpn. J. Med. Phys. 35 [Sup.3] 176 (2015).

Ookubo S., Takada Y.: Study for accuracy improvement of dose calculation for protons passing through a bolus in proton therapy. Jpn. J. Med. Phys. 35 [Sup.3] 162, (2015).

Nagata Y., Takada Y., Kohno R., Hotta K., Yamaguchi H.: Development of monitor unit

calculation using Clarkson integration for proton therapy using beam-wobbling system at NCCHE. 57th Annual Meeting of the AAPM, Anaheim, USA (2015).

Nagata Y., Kohno R., Hotta K., Yamaguchi H., Takada Y.: Development of dose-calibration-factor calculation using Clarkson integration for proton therapy using beam-wobbling system. Jpn. J. Med. Phys. 35 [Sup.1] 163 (2015).

(15H296)

Yamaguchi T., et al.: Present status of Rare-RI Ring facility at RIBF. Phys. Scr. T166 (2015) 014039/1-6 (2015).

Abe Y., et al.: Isochronous field study of the Rare-RI Ring. Phys. Scr. T166 (2015) 014047/1-4 (2015).

Yamaguchi Y., et al.: Fast-kicker system for rare-RI ring. Phys. Scr. T166 (2015) 014056/1-4 (2015).

Suzaki F., et al.: A resonant Schottky pick-up for Rare-RI Ring at RIKEN. Phys. Scr. T166 (2015) 014059/1-4 (2015).

Suzaki F., et al.: Performance of a resonant Schottky pick-up for the Rare-RI Ring project. JPS Conf. Proc. 6, 030119 (2015).

(15H301)

谷川祥太郎, 佐藤祐貴子, 小林義男, 山田康洋, 久保謙哉, 三原基嗣, 長友 傑, 宮崎淳, 佐藤渉, 北川敦志, 佐藤眞二: ガス固体に注入した孤立 Fe 原子の化学状態, 京都大学原子炉実験所専門研究会専門研究会報告「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究」KURRI-KR-202, 24-27 (2015).

(15H302)

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Niita K.: Revision of JAERI-QMD for analysis of peripheral nucleus-nucleus collisions. CERN Proceedings series, 2015-1, 301-306 (2015).

Ogawa T., Sato T., Hashimoto S., Niita K.: Analysis of angular distribution of fragments in relativistic heavy-ion collisions by quantum molecular dynamics. Conference Proceedings Series of Italian Physical Society (in press).

(15H327)

Muraishi H., Hara H., Ono Y., Sugiyama S., Yokose M., Watanabe T., Takeda T., Abe S., Koba Y., Fukuda S.: Development of heavy ion CT using an intensifying screen and an EMCCD camera for human head imaging. Jpn. J. Med. Phys. 35 [Sup.1] 122 (2015).

Yokose M., Muraishi H., Hara H., Takeda T., Watanabe T., Abe S., Koba Y., Fukuda S.: Evaluation of the spatial resolution of heavy ion CT system using radial-edge method. Jpn. J. Med. Phys. 35 [Sup.3] 45 (2015).

学会及び研究会等での発表 (Presented at meetings)

(14L092)

山本直敬: 呼吸器腫瘍に対する炭素線治療、第 4 回次世代放射線治療研究セミナー、千葉、2015.9.

宮本忠昭、山本直敬、中島美緒、軽部雅嵩、兼松伸幸、松藤成広、稲庭拓、松原礼明、鎌田正、柴山晃一、安川朋久、東山聖彦、中野孝司、岡部和倫、広島健三、高橋渉、中山優子、伊予田明、吉川京燦: 悪性中皮腫(MPM)に対する炭素線治療のフィージビリティスタディ、第 6 回 JMIG (日本中皮腫) 研究会、北九州、2015.11.

山本直敬: 肺癌の重粒子線治療、第 28 回日本放射線腫瘍学会ランチョンセミナー、前橋、2015.11.

山本直敬、中嶋美緒、宮本忠昭: 悪性胸膜中皮腫に対する重粒子線治療の可能性について、第 15 回千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学教室例会 千葉、2016.2.

(15J102)

Karasawa K., Fujita M., Shoji Y., Horimoto Y., Imai T.: Biological effectiveness of carbon-ion radiation on various human breast cancer cell lines. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

(15J103)

崔星、若井俊文、山田滋、鎌田正、白井敏之: 炭素線と Gemcitabine との併用による高率的膵癌幹細胞殺傷及び移植腫瘍抑制効果、第 46 回日本膵臓学会、名古屋、2015.6.

崔星、唐澤久美子、堀本義哉、林光弘、白井敏之: 重粒子単独或は Cisplatin との併用による Triple Negative 乳癌幹細胞に対する細胞生存及び DNA 損傷、第 23 回日本乳癌学会、大阪、2015.7.

崔星、若井俊文、上條岳彦: 肝癌幹細胞に対する重粒子単独或は Sorafenib との併用による殺傷効果、第 51 回日本肝癌研究会、神戸、2015.7.

Sai S., Vares G., Suzuki M.: Carbon Ion Beam Combined with Gemcitabine and Cisplatin Effectively Destroy Cholangiocarcinoma Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo. 第 74 日本癌学会、名古屋、2015.10.

Sai S., Vares G.: Lack of XRCC4 Remarkably Sensitizing Radioresistant Human Colon Cancer Stem-Like Cells to X-rays and Carbon Ion Beams. 第 28 回日本放射線腫瘍学会 (JASTRO)、前橋、2015.11.

Sai S., Wakai T., Vares G., Yamada S., Kamada T., Shirai T.: Combination of Carbon Ion Beam and Gemcitabine Causes Unreparable DNA Damage and Death of Radioresistant Pancreatic Cancer Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo. AACR

- annual meeting, Philadelphia, 2015.4.
- Sai S., Vares G., Karasawa K., Horimoto Y., Kim E.H., Hayashi M., Shirai T.: Effects of Carbon Ion Beam Alone or in Combination with Cisplatin on Triple Negative Breast Cancer Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Sai S., Vares G., Yamada S.: Heavy Ion irradiation Alone or In Combination with Chemotherapy Effectively Disrupts Putative Pancreatic Cancer Stem Cells. 20th International Association of Pancreatology (IAP), Shanghai, China, 2015.8.
- Sai S.: Effective Eradication of Cancer Stem-Like Cells by Carbon Ion Beams Combined With DNA-Damaging Drugs. SPHIC-NIRS Joint Symposium, Shanghai, China, 2015.12.
- Sai S.: Carbon Ion Beam Alone or In Combination with Gemcitabine Effectively Disrupts Putative Pancreatic Cancer Stem Cells. Soochow University, Suzhou, China 2015.9.
- (15J104)
- Vares G., Sai S., Wang B., Fujimori A., Neno M., Nakajima T.: Progesterone generates cancer stem cells through membrane progesterone receptor-triggered signaling in basal-like human mammary cells. Japan Cancer Association Annual Meeting, Nagoya, 2015.10.
- (15J106)
- Bolsa Ferruz M., Porcel E., Usami N., Kobayashi K., Tillement O., Remita H., Hirayama R., Furusawa Y., Ivosev V., Salado D., Stefancikova L., Lacombe S.: The use of nanoparticles to improve hadrontherapy. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (IUPESM), Toronto, Canada, 2015.6.
- Bolsa Ferruz M., Porcel E., Usami N., Kobayashi K., Tillement O., Remita H., Hirayama R., Furusawa Y., Ivosev V., Salado D., Stefancikova L., Lacombe S.: The use of nanoparticles to improve hadrontherapy. ICTR-PHE 2016, Geneva, Switzerland, 2016.2.
- (13J132)
- 小泉雅彦、皆巳和賢、吉岡彩、今泉大将、中谷香菜、坪内健人、松本孔貴、佐藤克俊、松浦成昭：放射線照射によるがん幹細胞と非がん幹細胞の転移能に対する影響、第18回癌治療増感研究会、奈良、2015.2.
- Yoshizaki K., Seo Y., Minami K., Tamari K., Takashina M., Isohashi F., Ogawa K., Koizumi M.: The Sensitizing Effect of PARP Inhibitors with High-dose Irradiation. in Colorectal Cancer Cell Lines. 国際癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2016.2.
- Yoshizaki K., Seo Y., Minami K., Tamari K., Takashina M., Isohashi F., Ogawa K., Koizumi M.: The Sensitizing Effect of PARP Inhibitors with High-dose Irradiation in Colorectal Cancer Cell Lines. The 4th International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, Osaka, 2016.2.
- (14J164)
- Yoshida Y., et al.: Evaluation of survival curves for solid tumor cells after large doses of carbon ion beams and X-rays. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Matsumoto T., Yoshida Y., et al.: The effect of carbon-ion irradiation on cell motility in human glioblastoma cell lines. 58th annual meeting of the Japanese society for neurochemistry, Omiya, 2015.9.
- (14J175)
- Ma L., Sato K., Imai T., Shimokawa T.: Strain-dependent effects of metastasis suppression by C-ion and iDCs combination therapy. 74rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015.10.*
- Ma L., Ando K., Irie D., Sato K., Imai T., Shimokawa T.: Analysis of Underlying Mechanisms for Combination Therapy of Carbon-ion Irradiation and Dendritic Cell Immunotherapy. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.*
- Shimokawa T., Ma L., Imai T.: Immune response modulation with ¹²C ion therapy. International Symposium on Ion Therapy (ISIT), Texas, 2015.10.
- Shimokawa T., Ma L.: Biological research at HIMAC, NIRS: Biological advantages of Carbon-ion irradiation for cancer therapy. IAEA Technical Meeting on Radiation Biology of Charged Particle Therapy, Vienna, 2015.11.*
- (14J178)
- 藤田真由美、今留香織、莊司好美、今井高志：一酸化窒素と RhoGTPases は放射線照射後の細胞浸潤能を調節する、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015.12.
- Fujita M., Imai T.: Role of Rac1 activity in invasiveness of human pancreatic cancer cell lines irradiated with carbon-ion beams. 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA), Nagoya, 2015.10.
- Fujita M., Imadome K., Shoji Y., Imai T.: Effects of Irradiation on Cellular Invasiveness with Regard to Cancer Cell Heterogeneity. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Fujita M., Imadome K., Shoji Y., Cheng R., Kesarwala AH., Wink DA., Imai T.: Role of nitric oxide in invasiveness of tumor cells irradiated with carbon-ion beams. American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR) 2015, 2015.4.
- (15J183)
- Sato K., Ma L., Imai T., Shimokawa T.: Homologous recombination repair is enhanced in

- X-ray and carbon ion beam resistant cancer cells. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015.
- Sato K., Ma L., Sakamoto Y., Imai T., Shimokawa T.: Repeated γ -ray irradiation but not C-ion irradiation promotes malignant progression of regrown tumor. ICRR2015, Kyoto, 2015.
- Ma L., Sato K., Imai T., Shimokawa T.: Strain-dependent effect of metastasis suppression by C-ion and iDCs combination therapy. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015.*
- Baek S., Ishii H., Nishida N., Konno M., Koseki J., Sato K., Doki Y., Mori M., Ogawa K.: Microarray analysis of radiation resistant mouse squamous cancer cell lines. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, 2015.
- Baek S., Ishii H., Sato K., Tamari K., Hayashi K., Nishida N., Konno M., Koseki J., Kawamoto K., Mori M., Ogawa K.: Microarray Analysis of Radioresistant Mouse Squamous Cell Carcinoma: Comparison of X-ray Resistance and Carbon-ion Beam Resistance. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Shimokawa T., Fujita H., Fujita T., Ma L., Ando K., Irie D., Sato K., Imai T.: Elucidating the mechanisms behind radiation induced pneumonitis and pulmonary fibrosis. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.*
- Ma L., Ando K., Irie D., Sato K., Imai T., Shimokawa T.: Analysis of underlying mechanisms for combination therapy of Carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.*
- Sakamoto Y., Sekine E., Ma L., Sato K., Fujisaki S., Matsumoto K., Nakanishi I., Shimokawa T.: High-throughput screening of radioprotectors/sensitizers using Thymocytes. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- (14J191)
- Hasegawa M., Fujitani N., Shimoda E., Inoue K., Wakai N., Morimoto M., Asakawa I., Tamamoto T., Wakatsuki M.: Cancer Stem Cell Markers and Growth Fractions in Human Brain Tumor Following Heavy Ion Irradiation. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Hasegawa M., Fujitani N., Wakai N., Inoue K., Shimoda E., Inoue M., Matsui Y., Asakawa I., Takeda M., Wakatsuki M., Murakami T.: Growth Arrest and Cancer Stem Cell Marker Expression Following High-Dose X-ray or Carbon Ion Beam Irradiation. ASTRO 57th Annual meeting, San Antonio, 2015.11.
- (14J192)
- Shiba S., Wakatuki M., et al.: Synergistic action of cisplatin and carbon-ion irradiation in adenocarcinoma of the uterine cervix and HeLa cell line、日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会、前橋、2015.11.
- (15J199)
- Sunada S., Hirakawa H., Yasuda T., Fujimori A., Uesaka M., Okayasu R.: Cellular Senescence May Play a Role in Radio-sensitization by DNA-PK inhibitor (NU7441) in Lung Tumor Cells Irradiated with Carbon Ions. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Sunada S., Hirakawa H., Yasuda T., Fujimori A., Uesaka M., Okayasu R.: DNA-PK inhibitor (NU7441) accelerates p53 independent tumor growth impairment in lung tumor cells irradiated with carbon ions. RRS annual meeting, Florida, 2015.9.
- (14J277)
- 松山知樹、川崎賀也、滝澤慶之、戎崎俊一、北村尚、下川卓志、八幡昌紀：カンキツ実生への粒子線照射について、園芸学会平成 27 年度秋季大会、徳島、2015.9.
- 松山知樹、川崎賀也、滝澤慶之、戎崎俊一、北村尚、下川卓志、八幡昌紀：粒子線照射によるカンキツ変異体 DNA 多型検出について、DNA 多型学会第 24 回学術集会、岡山、2015.11.
- (14J278)
- Shimokawa T., Fujita H., Sato K., Saito-Fujita T., Ma L., Ando K., Irie D., Imai T.: Elucidating the Mechanisms Behind Radiation Induced Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.*
- Shimokawa T.: Biological research at HIMAC, NIRS: Biological advantages of Carbon-ion irradiation for cancer therapy. IAEA Technical Meeting on Radiation Biology of Charged Particle Therapy, Vienna, 2015.11.*
- (13J285)
- Takai N.: Early effects on the cognitive function and microvessel density after local brain irradiation with carbon ions using mice. 6th International Society of Radiation Neurobiology (ISRN), Nagasaki, 2016.2.
- Takai N., Takami R., Aoki R., Ichinose S., Ohba Y.: The Activation of N-methyl-D-aspartate receptor and Correlation with Radiation-induced Gut Injuries. 3th International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2015), Budva, Montenegro. 2015.6.
- 野田早耶、竹下雅英、高井伸彦、平山亮一、鵜沢玲子、中村沙織、大庭義史：脳内毛細血管密度の画像解析を用いた重粒子線脳局所照射による高次脳機能障害の解析、日本薬学会九州支部大会、宮崎、2015.11.
- 高井伸彦：放射線による脳壊死と脳機能との関連性、平成 27 年度京都大学原子炉実験所専門研究会「BNCT の新展開－特殊な療法から一般的な療法への移行を目指して－」、京都大

- 学原子炉実験所、2015.11.
- (14J286)
Tanaka K., Wang B., Ninomiya Y., Maruyama K., Vares G., Fujita K., Eguchi-Kasai Kiyomi., Neno M.: Study on Heavy-ion-irradiation-induced Adaptive Response in Mice. ICRR2015, Kyoto, 2015.05.
- (14J290)
蒲地雄大, 臺野和広, 今岡達彦, 西村まゆみ, 細木彩夏, 西村由希子, 井上一雅, 福士政広, 島田義也: ラット乳腺における放射線応答の思春期前後と LET による違い, 放射線影響学会ワークショップ(第1回)—未来に繋ぐ放射線研究—, 日本放射線影響学会, 2015.10.
今岡達彦, 細木彩夏, 西村まゆみ, 臺野和広, 西村由希子, 高島賢, ショウラー恵, 小川真里, 谷修祐, 川口勇生, 柿沼志津子, 山田裕, 島田義也: Response of the normal mammary epithelium to radiation and its relevance to carcinogenesis. ICRR2015, Kyoto, 2015.05.
- (14J292)
柿沼志津子, 塚本智史, 鬼頭靖司, 鶴岡千鶴, 西村まゆみ, 森岡孝満, 小久保年 章, 和田彩子, 伊林恵美, 島田義也, 矢野幸子, 多田基紀, 鈴木ひろみ: ISS 搭載凍結受精卵から発生するマウスの宇宙放射線影響の解析に向けて, 日本宇宙生物科学会第29回大会、東京、2015.9.
- (15J293)
鵜澤玲子, 安藤興一, 平山亮一, 小原麻希, 白井敏之: 炭素線分割照射による舌粘膜組織反応の変化, 第1回放射線ワークショップ, 日本放射線影響学会, 2015.10.
- (13J308)
佐々木伸大, 黒川良美, 樋口敦美, 山田恵理, 岡村正愛, 星伸枝, 古澤佳也, 下川卓志, 西原昌宏: イオンビーム照射によるリンドウ花色変異体の獲得, 第33回日本植物細胞分子生物学会、東京、2015.8.
Sasaki N., Chiba E., Yamada E., Higuchi A., Hoshi N., Okamura M., Furusawa Y., Shimokawa T., Nishihara M.: The flower color change of Japanese cultivated gentian induced by ion beam irradiation. 8th International Workshop on Anthocyanin, Montpellier, France, 2015.9.
- (14J313)
Katsube T., Liu Q., Wang B., Neno M., Mori M., Tsuji H., Shiomi T., Onoda M.: A study on the functions of XRCC4 and Artemis in the cellular response to heavy ion-beams, Biochemisutory and Molecular Biology. Kobe Port Island, 2015.12.
Katsube T., Liu Q., Wang B., Neno M., Mori M., Tsuji H., Shiomi T., Onoda M.: Study on functions of XRCC4 and Artemis in the cellular response to heavy ion beams. Workshop of Radiation Medicine and Protection, Tianjin, China, 2015.7.
- (15J317)
Nakamura A., Sasatani M., Maruyama R., Iioka T., Kamiya K.: The use of γ -H2AX assay for validation of radioprotective effect of tempol against acute and chronic radiation exposure. Space radiation and heavy ion in therapy symposium 2015, Abeno HARUKAS, Osaka, 2015.5.
Nakamura A., Sasatani M., Maruyama R., Iioka T., Kobayashi J., Komatsu K., Kamiya K.: The use of γ -H2AX assay for validation of radioprotective effect of tempol against acute and chronic low-dose radiation exposure. 4th International Symposium of RIRBM, Hiroshima, 2015.3.
- (15J335)
スリマウング・プリヤポーン, 澤尻昌彦, 谷本啓二: 乳がん細胞の骨転移に対する炭素粒子線とガンマ線の生物学的影響, 第54回広島県歯科医学会、広島、2015.11.
Srimawong P., Sawajri M., Terato H., Maruyama K., Tanimoto K.: Biological Effect of Carbon Ion and Gamma Ray Irradiation on Bone Metastasis of Breast Cancer Cell. 6th Hiroshima conference on education and science in dentistry, Hiroshima, 2015.11.
- (14J363)
河口優子, 矢野創, 橋本博文, 横堀伸一, 今井栄一, 三田肇, 河合秀幸, 薮田ひかる, 富田一横谷香, 中川和道, 小林憲正, 奥平恭子, 田端誠, 東出真澄, 林宣宏, 佐々木聡, 癸生川陽子, 石橋之宏, 山岸明彦: たんぽぽ計画における国際宇宙ステーションへの打ち上げ後初の報告, 地球惑星連合2015年大会、幕張、2015.05.
村野由佳, 原田美優, 河口優子, 橋本博文, 小林憲正, 中川和道, 鳴海一成, 佐藤勝也, 吉田聡, 矢野創, 横堀伸一, 山岸明彦: 宇宙環境下での *Deinococcus* 属細菌の生存可能性? ISS における「たんぽぽ」ミッションの宇宙曝露実験に向けて, 地球惑星連合2015年大会、幕張、2015.05.
小林憲正, 癸生川陽子, 金子竹男, 三田肇, 別所義隆, 中川和道, 柴田裕実, 今井栄一, 高橋淳一, 石橋之宏, 奥平恭子, 矢野創, 橋本博文, 横堀伸一, 山岸明彦: 低地球周回軌道環境を利用した生体有機物の無生物的生成の検証, 地球惑星連合2015年大会、幕張、2015.05.
Inoue K., Kimura S., Ajioka R., Fujishiro H., Katoh H., Arai M., Tomita-Yokotani K., Sato S., Tanpopo WG.: Tolerance of heavy ions in a terrestrial cyanobacterium, *Nostoc* sp. HK-01. 地球惑星連合2015年大会、幕張、2015.05.
井上琴美, 木村駿太, 味岡令子, 富田一横谷香織,

- 佐藤誠吾、加藤浩、吉田聡、横堀伸一、山岸明彦、たんぽぽ WG：陸棲藍藻 *Nostoc* sp. HK-01 の重粒子線耐性、2015 生態工学会年次大会、川崎、2015.06.
- Kawaguchi Y., Yano H., Hashimoto H., Yokobori S., Imai E., Mita H., Kawai H., Yabuta H., Tomita-Yokotani K., Nakagawa K., Kobayashi K., Okudaira K., Tabata M., Higashide M., Hayashi N., Sasaki S., Kebukawa Y., Ishibashi Y., Yamagishi A., Tanpopo WG.: The Post-Arrival Status Report to ISS and Upcoming Prospects of “Tanpopo”, Japan’s First Astrobiology Mission: Search for Terrestrial Microbes Potentially Reaching at 400 km Altitude. AbSciCon 2015. Chicago, 2015.06.
- Kobayashi K., Mita H., Kebukawa Y., Nakagawa K., Yabuta H., Imai E., Yano H., Hashimoto H., Kawaguchi Y., Yokobori S., Yamagishi A., the TANPOPO WG: Exposure of amino acids and their precursors to space in the Tanpopo mission: The first Japanese astrobiology experiments in low earth orbit. AbSciCon 2015. Chicago, 2015.06.
- Haruyama J., Kawano I., Kubota T., Otsuki M., Kato H., Nishibori T., Iwata T., Yamamoto Y., Ishihara Y., Nagamatsu A., Shimada K., Hasenaka T., Morota T., Nishino M.N., Hashizume K., Saiki K., Shirao M., Komatsu G., Hasebe N., Shimizu H., Miyamoto H., Kobayashi K., Yokobori S., Michikami T., Yamamoto S., Yokota Y., Arisumi H., Ishigami G., Furutani K., Michikawa Y.: Mission Unprecedented Zipangu Underworld of the Moon Exploration (UZUME) ISTS2015. Kobe, 2015.07.
- 河口優子、横堀伸一、橋本博文、矢野創、今井栄一、佐々木聡、田端誠、河合秀幸、小林憲正、癸生川陽子、三田肇、藪田ひかる、奥平恭子、富田-横谷香織、林宣宏、東出真澄、中川和道、山岸明彦、たんぽぽ WG：国際宇宙ステーション (ISS) で進行中のたんぽぽ計画の報告、宇宙生物科学会第 29 回大会、東京、2015.09.
- 山岸明彦、橋本博文、矢野創、横堀伸一、今井栄一、田端誠、河合秀幸、小林憲正、三田肇、藪田ひかる、東出真澄：有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集 (たんぽぽ) 計画、第 59 回宇宙科学技術連合講演会、鹿児島、2015.10.
- 横堀伸一、河口優子、癸生川陽子、富田-横谷香織、林宣宏、鳴海一成、中川和道、今井栄一、矢野創、橋本博文、三田肇、小林憲正、山岸明彦：たんぽぽ計画における微生物並びに有機物宇宙曝露実験、第 59 回宇宙科学技術連合講演会、鹿児島、2015.10.
- 井上琴美、木村駿太、味岡令子、富田-横谷香織、佐藤誠吾、加藤浩、横堀伸一、山岸明彦、たんぽぽ WG：陸棲ラン藻 *Nostoc* sp. HK-01 の重粒子線耐性、日本微生物生態学会第 30 回年会、土浦、2015.10.
- 横堀伸一：たんぽぽ計画：国際宇宙ステーションでの微生物採集・曝露実験、日本微生物生態学会第 30 回年会、土浦、2015.10.
- 河口優子、Yang Yinjie、村野由佳、原田美優、川尻成俊、白石啓祐、高須昌子、鳴海一成、佐藤勝也、橋本博文、中川和道、谷川能章、田邊真依子、桃木洋平、杉野朋弘、吉田聡、横堀伸一、山岸明彦：宇宙環境下での *Deinococcus* 属の生存能力の検証 (たんぽぽ計画)、第 16 回極限環境生物学会年会、品川、2015.11.
- Yokobori S., Kawaguchi Y., Tomita-Yokotani K., Hayashi N., Narumi I., Tabata M., Kawai H., Okudaira K., Kebukawa Y., Kobayashi K., Mita H., Nakagawa K., Yabuta H., Imai E., Sasaki S., Higashide M., Hashimoto H., Yano H., Yamagishi A., Research Group Tanpopo: Current status on space exposure and capture experiments of microbes in TANPOPO mission at International Space Station. 第 8 回アストロバイオロジーワークショップ、大岡山、2015.11.
- Kobayashi K., Kebukawa Y., Mita H., Bessho Y., Yabuta H., Shibata H., Takahashi J., Nakagawa L., Imai E., Ishibashi Y., Okudaira K., Yano H., Hashimoto H., Yokobori S., Yamagishi A.: Chemical astrobiology experiments in Earth orbit: The Tanpopo Mission and beyond. Pacificchem 2015. Honolulu, 2015.12.
- Mita H., Kobayashi K., Nakagawa K., Yabuta H., Kebukawa Y., Imai E., Kawaguchi Y., Hashimoto H., Yokobori S., Yano H., Okudaira K., Tabata M., Kawai H., Yamagishi A.: Organic compounds exposure experiments on the Japanese Experiment Module, the International Space Station. Pacificchem 2015. Honolulu, 2015.12.
- (13J372)
Li F., Jin X., Li Q.: CHOP and JNK mediate radiation-induced apoptosis and autophagy via unfolded protein response in breast cancer cells. AOCMP meeting, Xi’an, China, 2015.11.
- (14J376)
Matsumoto H., Tomita M., Maeda M., Hatashita M., Funayama T., Yokota Y., Kobayashi Y., Hirayama R., Konishi T.: A Multitudinous Development of Microbeam Radiation Research in Japan. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- (14J379)
Suzuki M., Funayama T., Yokota Y., Suzuki M., Ikeda H., Sakashita T., Kobayashi Y., Murakami T.: P53-dependent cell-killing effect via bystander effect using carbon-ion microbeams simulating the spot scanning system with pencil beams. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- Suzuki M., Sai S.: Cell-cell communication mediated bystander effects between carbon-ion irradiated tumor and non-irradiated normal cells. 第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋、2015.10.

(13J398)

中山文明、梅田禎子、藤田真由美、安田武嗣、小池幸子、増澤幹男、今井高志：FGF1 シグナル分子による血管肉腫細胞株の放射線感受性影響について、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会・合同大会、神戸、2015.12.

(13J402)

Gerelchuluun A., Manabe E., Ishikawa T., Sakae T., Suzuki K., Hirayama R., Asaithamby A., Chen DJ., Tsuboi K.: DNA Repair Pathways for DNA damages induced by proton and carbon-ion beams. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

(14J408)

Takahashi A., Ma H., Nakagawa A., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Kuwahara Y., Fukumoto M., Nakano T.: Carbon-ion beams efficiently induce cell killing in X-ray resistant human squamous tongue cancer cells. SRHIT2015, Osaka, 2015.5.

Takahashi A., Kubo M., Ma H., Nakagawa A., Yoshida Y., Isono M., Kanai T., Ohno T., Furusawa Y., Funayama T., Kobayashi Y., Nakano T.: NHEJ plays a more important role than HR in defining radiosensitivity after exposure to high-LET radiation. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

Murata K., Noda S., Oike T., Takahashi A., Yoshida Y., Suzuki Y., Ohno T., Funayama T., Kobayashi Y., Takahashi T., Nakano T.: Increase in cell motility by carbon ion irradiation via the Rho signaling pathway and its inhibition by the ROCK inhibitor Y-27632. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

高橋昭久、日出間純、二川健、吉田由香里、想田光、金井達明：3D クリノスタット放射線同期照射システムの開発、第 30 回宇宙環境利用シンポジウム、相模原, JAXA, 2016.1.

高橋昭久、日出間純、二川健、吉田由香里、想田光、金井達明：放射線に対する微小重力環境の生物影響を解析するための装置開発、第 6 回国際放射線神経生物学会、長崎、長崎大学、2016.2.

瀬下幸彦、吉田由香里、高橋昭久、倉知正、石崎泰樹：正常脳組織における放射線急性障害の微視的解析、第 6 回国際放射線神経生物学会、長崎、2016.2.

Ma H., Takahashi A., Sejimo Y., Adachi A., Kubo N., Isono M., Yoshida Y., Kanai T., Ohno T., Nakano T.: Radiosensitization effect of carbon ion irradiation with cell-cycle checkpoint inhibitors and/or DNA repair inhibitors on cell killing. 18 回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2016.2.

(15J412)

Saito Y., Ihara M., Hirayama R., Kobayashi J., Komatsu K.: Dose-dependent regulation of two rejoining pathways for DNA double-strand breaks. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

(15J413)

余語克紀：重粒子線による DNA 損傷に対するメチオニンの防護効果、第 18 回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2016.2.

(15J416)

Pachnerova Brabcova K., Sihver L., Ukraintsev E., Stepan V., Davidkova M.: Length of plasmid DNA molecules imaged by atomic force microscopy. XXXVI. Days of Radiation Protection, Mikulov, Czech Republic, 2015.9.

Pachnerova Brabcova K., Davidkova M., Stepan V., Sihver L.: Celestial heavy ions and clustered DNA damage. IAA 2015, Humans in space symposium, Praha, Czech Republic, 2015.3.

(13J424)

大内章央、後田藤太、伊藤敦、横田裕一郎、舟山知夫、平山亮一、古澤佳也：DNA 酸化損傷を指標とした高 LET 放射線のトラック構造の可視化、放射線ワークショップ(第 1 回)、富山、2015.10.

Saisho Y., Ito A.: Mathematical model describing the dose and LET dependence of the generation of DNA damages by radiation. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

Ushiroda T., Fukushima D., Nunokawa D., Ito A., Tomita M., Maeda M.: Time dependence of development of the bystander effect induced by X-ray microbeam. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

Ushiroda T., Nunokawa D., Ito A., Tomita M.: DNA damages induced by radiation bystander effect. 12th International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response (IWM2015), Fukui, 2015.5.

(14J452)

Okayasu R.: Radiobiology Updates for Radiation Oncologists: Topics related to heavy ion radio-therapy ICRR 2015, 2015.5.

Okayasu R., Lee Y., Masaoka A., Sunada S.: Radiosensitization effect of Hsp90 inhibitor CAY10607 in human tumor cells. 第 74 回日本癌学会学術総会、2015.10.

Lee Y., Okayasu R., Masaoka A., Li H., Sunada S.: Effects of hsp90 inhibitor PUH71 in heavy ion irradiated human cancer cells. Workshop of Radiation Sciences for Young Scientists, The Japanese Radiation Research Society, 2015.10.

(13J462)

Le Sech C., Usami N., Furusawa Y., Kobayashi K.: Cell death enhancement of HeLa loaded with nano particles or molecules containing high-Z atoms and irradiated by C⁶⁺ ions. MMND and IPCT workshop Wollongong 2016, Hobart, Australia, 2016.

(15J468)

平山亮一、小原麻希、鶴澤玲子：放射線の直接作用や間接作用も生物学的効果比(RBE)の大きさに影響を与える、日本放射線影響学会第1回放射線ワークショップ、富山、2015.10.

Hirayama R., Uzawa A., Obara M., Matsumoto Y., Shirai T., Furusawa Y.: RBE and OER values depend on radiation actions. 第1回重粒子線医工連携セミナー、前橋、2015.08.

Hirayama R., Obara M., Uzawa A., Shirai T., Furusawa Y.: Cell Inactivation by OH Radicals is Important in High LET Particles. 12th International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response, Tsuruga, 2015.05.

(15J472)

Shimizu K., Matuo Y., Izumi Y., Sato N., Yamamoto T.: Development of a Radiation Monitoring System Based on Evaluation on DNA Lesions. International Conference on Individual Monitoring of Ionizing Radiation, Bruges, Belgium 2015.4.

Shimizu K., Matuo Y., Sato N., Yamamoto T.: Detection of the Irradiated Food by qPCR analysis. 11th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Ibaraki, 2015.12.

松尾陽一郎、泉佳伸、長谷純宏、坂本綾子、清水喜久雄：炭素イオンビーム照射によるDNA損傷のLET依存性、第10回高崎量子応用研究会、高崎、2015.10.

松尾陽一郎、平山誠、清水喜久雄、泉佳伸、安田仲宏：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評価手法に関する研究、第14回日本放射線安全管理学会学術大会、筑波、2015.12.

(15J487)

瀬畑敬文、久保山政弥、中野敏彰、徐徐, Salem Amir, Shoukamy Mahmoud, 平山亮一、鶴澤玲子、井出博：放射線が誘発するDNA-タンパク質クロスリンク損傷の定量、第40回中国地区放射線影響研究会、東広島、2015.7.

中野敏彰、瀬畑敬文、久保山政弥、徐徐, Salem Amir, Shoukamy Mahmoud, 平山亮一、鶴澤玲子、井出博：X線照射したマウス腫瘍におけるDNA-タンパク質クロスリンクの生成・除去動態、日本放射線影響学会第1回放射線ワークショップ、富山、2015.10.

瀬畑敬文、久保山政弥、中野敏彰、徐徐, Salem Amir, Shoukamy Mahmoud, 平山亮一、鶴澤玲子、井出博：DNA-タンパク質クロスリンク損傷の新規な定量法、第38回日本分子生物学会年会／第88回日本生化学会大会合同大会(BMB2015)、神戸、2015.12.

Ide H., Nakano T., Sebata T., Kuboyama M., Hirayama R., Uzawa R., Furusawa Y.: Induction of DNA-protein cross-link damage by ionizing radiation and its elimination from the genome. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

Ide H., Sebata T., Kuboyama M., Xu X., Nakano T.,

Salem A., Shoukamy M., Hirayama R., Uzawa R.: Induction of DNA-protein cross-links by ionizing radiation and their repair in cells. 14th International Workshop on Radiation Damage to DNA, Melbourne, 2016.3.

(15J488)

Terato H., Kudo K., Mori K., Tokuyama Y., Tanaka H., Saito T.: Clustered and isolated oxidative DNA damages induced by atomic reactor neutron radiations. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

Tokuyama Y., Furusawa Y., Ide H., Yasui A., Terato H.: Clustered DNA damage by heavy ion beams irradiation and the post-irradiating repair process. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

寺東宏明：生物界に普遍的な機構の一つであるDNA修復について、平成27年度日本動物学会・植物学会・生態学会佐賀県支部合同シンポジウム、佐賀、2015.11.

寺東宏明、工藤健一、伊藤博徳、猪原哲：水中放電プラズマによって生じるDNA損傷とその変異原性、日本環境変異原学会第44回大会、福岡、2015.11.

(14J494)

矢島浩彦、劉翠華、薛蓮、小原麻希、中島菜花子、河合秀彦、安井明：複雑な構造を持つDNA二本鎖切断の修復経路と細胞応答、第38回日本分子生物学会年会／第88回日本生化学会大会合同年会、神戸、2015.12.

(12J499)

Matuo Y., Hirayama M., Izumi Y., Yasuda N.: Feasibility study on radiation-induced damage of DNAs using an oligonucleotide with fluorescence modification. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

松尾陽一郎、戸田圭哉、平山誠、泉佳伸、安田仲宏：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、第29回固体飛跡検出器研究会、福井、2015.3.

松尾陽一郎、平山誠、清水喜久雄、泉佳伸、安田仲宏：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、第14回日本放射線安全管理学会学術大会、茨城、2015.12.

(13H032)

Azuma T.: Observation of excitation of simple atomic ions and complex molecular ions using ion storage rings. Institute Colloquium at Tata Institute of Fundamental Research, Mumbai, 2015.03.

Azuma T.: Resonant coherent excitation under swift heavy ion channeling. 9th International Symposium on Swift Heavy Ions in Matter (SHIM2015), Darmstadt, Germany, 2015.5.

Nakano Y., Ananyeva A., Menk S., Bäuning-Demian A., Bräuning H., Kleffner C., Stöhlker Th., Azuma T., Yamazaki Y.: Enhancing the

energy resolution of resonant coherent excitation using the cooled U^{89+} beam extracted from the ESR. 29th International Conference on Photonic, Electronic and Atomic Collisions (ICPEAC2015), Toledo, Spain, 2015.7.

Ananyeva A., Bräuning A., Nakano Y., Komaki K., Nakai Y., Takada E., Murakami T., Sokolik A.A., Stysin A.V., Azuma T.: Selective Production of the 3d states of Ar^{17+} by Two-step Transition of Resonant Coherent Excitation. 原子衝突学会第 40 回年会, 首都大学東京, 八王子, 2015.9.

中野祐司, Bäuning-Demian A., Ananyeva A., Menk S., Bräuning H., Kleffner C., Stöhlker Th., Azuma T.: Li 様 U ビームのコヒーレント共鳴励起: 電子冷却によるビーム品質向上の効果、原子衝突学会第 40 回年会, 首都大学東京, 八王子, 2015.9.

(14H060)

石田祥大, 松藤成弘, 河野俊之, 古場祐介, 陳志凌: レンジカウンタを用いた重粒子線治療時に発生する二次粒子の計測, 第 110 回日本医学物理学会学術大会, 2015.

(15H093)

田中聖臣, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 鈴木伸司, 三原基嗣, 松多健策, 大野淳一, 森田祐介, 上庄康斗, 神戸峻輔, 山岡慎太郎, 渡邊浩太, 大坪隆, 泉川卓司, 長島正幸, 本間彰, 室岡大樹, 鈴木健, 山口貴之, 河野準平, 山木さやか, 松永達, 金野峻平, 田口義真, 北川敦志, 福田茂一, 佐藤真二: 中性子過剰核 8He の 2 中性子剥離断面積と核構造、日本物理学会第 70 回年次大会, 早稲田大, 2015.3.

山岡慎太郎, 福田光順, 三原基嗣, 松多健策, 大野淳一, 田中聖臣, 神戸峻輔, 島谷二郎, 田中悠太郎, 杜航, 鈴木健, 山口貴之, 竹内勇貴, 只野奈津生, 三浦宙, 西村太樹, 南雲淳也, 菅家悠生, 笈川浩之, 神原直也, 安部敬治郎, 大坪隆, 武智麻耶, 室岡大樹, 泉川卓司, 鈴木伸司, 佐藤真二, 北川敦志, 福田茂一: 重イオンビーム粒子識別用 RICH(Ring Imaging CHerenkov counter)の開発、日本物理学会第 70 回年次大会, 早稲田大, 2015.3.

福田光順, 只野奈津生, 山岡慎太郎, 田中聖臣, 大野淳一, 神戸峻輔, 三原基嗣, 松多健策, 島谷二郎, 田中悠太郎, 杜航, 鈴木健, 山口貴之, 竹内勇貴, 三浦宙, 西村太樹, 南雲淳也, 菅家悠生, 笈川浩之, 神原直也, 大坪隆, 武智麻耶, 室岡大樹, 泉川卓司, 鈴木伸司, 佐藤真二, 福田茂一, 北川敦志: 核子ピックアップ反応による核内核子運動量分布の研究、日本物理学会第 70 回年次大会, 早稲田大, 2015.3.

大甕舜一朗, 山口貴之, 北川敦志, 長江大輔, 西村拓真, 小沢頭, 佐藤真二, 沢畑克樹, 鈴木健, 竹内勇貴, 福田光順, 西村太樹: シンチレーション光子の空間分布を利用した重イオンビームの位置検出, 日本物理学会第 70 回

年次大会, 早稲田大, 2015.3.*

菅家悠生, 千葉順成, 西村太樹, 福田光順, 山口貴之, 本間彰, 泉川卓司, 上庄康斗, 神戸峻輔, 金野峻平, 北川淳志, 松永達, 三原基嗣, 森田祐介, 室岡大樹, 長島正幸, 南雲淳也, 大野淳一, 大坪隆, 大甕舜一朗, 佐藤真二, 鈴木伸司, 鈴木健, 田口義真, 武智麻耶, 竹内勇貴, 田中聖臣, 田代圭佑, 福田茂一, 渡邊浩太, 山岡慎太郎, 吉永健太, 吉延俊輝, 朱易帆: GEANT4 シミュレーションとの比較によるイオンチェンバーの性能評価 2, 日本物理学会第 70 回年次大会, 早稲田大, 2015.3.

福田光順, 田中聖臣, 田中悠太郎, 杜航, 西村太樹, 武智麻耶, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大坪隆, 大野淳一, 加藤郁磨, 菅家悠生, 菊池遥, 北川敦志, 佐藤真二, 佐山海斗, 島谷二郎, 鈴木伸司, 鈴木健, 竹内勇貴, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田村峻, 南雲淳也, 西塚賢治, 福田茂一, 堀兼修, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 山岡慎太郎, 山口貴之: p-sd 殻領域中性子過剰核の中性子剥離断面積, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.

杜航, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大坪隆, 大野淳一, 加藤郁磨, 菅家悠生, 菊池遥, 北川敦志, 佐藤真二, 佐山海斗, 島谷二郎, 鈴木伸司, 鈴木健, 竹内勇貴, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田中聖臣, 田村峻, 田中悠太郎, 南雲淳也, 西塚賢治, 福田茂一, 堀兼修, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 山岡慎太郎, 山口貴之: ^{15}C の反応断面積と核構造, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.

田中悠太郎, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大坪隆, 大野淳一, 加藤郁磨, 菅家悠生, 菊池遥, 北川敦志, 佐藤真二, 佐山海斗, 島谷二郎, 鈴木伸司, 鈴木健, 竹内勇貴, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田中聖臣, 田村峻, 杜航, 南雲淳也, 西塚賢治, 福田茂一, 堀兼修, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 山岡慎太郎, 山口貴之: ^{16}C の反応断面積と核構造、日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.

田中聖臣, 福田光順, 西村太樹, 武智麻耶, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大坪隆, 大野淳一, 加藤郁磨, 菅家悠生, 菊池遥, 北川敦志, 佐藤真二, 佐山海斗, 島谷二郎, 鈴木伸司, 鈴木健, 竹内勇貴, 竹本貴紀, 只野奈津生, 田村峻, 田中悠太郎, 杜航, 南雲淳也, 西塚賢治, 福田茂一, 堀兼修, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 宮田恵理, 室岡大樹, 山岡慎太郎, 山口貴之: ΔE 測定による sd 殻領域中性子剥離破砕片の運動量分布, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.

宮田恵理, 菊池遥, 武智麻耶, 大坪隆, 福田光順, 西村太樹, 安部敬治郎, 泉川卓司, 笈川浩之, 大野淳一, 大甕舜一朗, 加藤郁磨, 菅家悠生, 神戸峻輔, 北川敦志, 金野峻平, 佐藤真二, 佐山海斗, 島谷二郎, 鈴木伸司, 鈴木健, 田口義真, 竹内勇貴, 竹本貴紀, 只野奈津生,

- 田中聖臣, 田中悠太郎, 杜航, 南雲淳也, 西塚賢治, 西村拓真, 福田茂一, 松永達, 水上淳, 三原基嗣, 室岡大樹, 森田祐介, 山岡慎太郎, 山口貴之, 渡邊浩太: チェレンコフ光を利用した不安定核ビーム高時間分解能検出器の開発, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.
- 只野奈津生, 福田光順, 山岡慎太郎, 福田茂一, 泉川卓司, 神原直也, 神戸峻輔, 菅家悠生, 北川敦志, 松永達, 三原基嗣, 三浦宙, 室岡大樹, 南雲淳也, 西村太樹, 大坪隆, 笈川浩之, 佐藤眞二, 島谷二郎, 鈴木伸司, 武智麻耶, 竹内勇貴, 田中聖臣, 田中悠太郎, 杜航, 山口貴之, 鈴木健: 核子ピックアップ反応における生成断面積のエネルギー依存性, 日本物理学会 2015 年秋季大会, 大阪市立大, 2015.9.
- Fukuda M.: Measurements of Reaction Cross Sections at RIKEN and NIRS. Inv. Talk at Int. Symp. "Physics with Fragment Separators (RIPS25), Hayama, Kanagawa, 2015.12.
- (15H095)
- Maru A., Shindou H., Kuboyama S., Suzuki K.: A Study of Radiation Tolerance Technique for Space Grade Parts in JAXA. The 28th Microelectronics Workshop (MEWS28), 2015.
- 水田栄一: 宇宙用パワー MOS Si から SiC、第 25 回高温エレクトロニクス研究会、2015.
- (14H138)
- Kusumoto T., Mori Y., Kanasaki M., Oda K., Kodaira S., Kitamura H., Honda Y., Tojo S., Barillon R., Yamauchi T.: Radiation chemical yields for loss of carbonyl bonds in poly(allyl diglycol carbonate) and other polymeric etched track detector at the LETs ranging from 0.025 to 12,000 keV/μm. International Symposium on Radiation Detectors and Their Uses 2016, KEK, Tsukuba, 2016.1.
- 楠本多聞, 森豊, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 菅田義英, 藤乗幸子, 山内知也: PADC 検出器中重イオントラック形成機構における低エネルギー電子の役割, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 池永龍之介, 楠本多聞, 安田修一郎, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 山内知也: ポリイミド薄膜(BPDA/ODA)の重イオンに対する放射線損傷パラメータ, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 安田修一郎, 楠本多聞, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 蔵岡孝治, 山内知也: ポリイミド樹脂(BPDA/ODA)の重イオン応答特性評価, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 上田隆裕, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎, 金崎真聡, 小田啓二, 北村尚, 小平聡, 山内知也: 顕微赤外分光システムを用いたイオントラック構造分析, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 上野琢也, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎, 金崎真聡, 小田啓二, 北村尚, 小平聡, 山内知也: 高閾値検出器としてのポリエチレンテレフタレートの特性研究, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 亀田結貴, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎, 金崎真聡, 小田啓二, 北村尚, 小平聡, 山内知也: 未照射の PADC 検出器中に存在するヒドロキシル基の定量評価, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 楠本多聞, 森豊, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 山内知也: PADC 検出器中重イオントラック内に形成されるヒドロキシル基の役割, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学湘南キャンパス、2015.3.
- 池永龍之介, 松川兼也, 小田啓二, 小西輝明, 小平聡, 北村尚, 山内知也: Xe イオン(290 MeV/n), Kr イオン(400 MeV/n)を照射したポリイミドの損傷構造, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学湘南キャンパス、2015.3.
- 安田修一郎, 松川兼也, 小田啓二, 小平聡, 小西輝明, 北村尚, 蔵岡孝治, 山内知也: 高閾値飛跡検出器としてのポリイミド樹脂の研究, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学湘南キャンパス、2015.3.
- 山内知也, ムハンマド・エリワ, 楠本多聞, 田尾陽, 池永龍之介, 安田修一郎, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 西内満美子, 榊泰直, 金崎真聡, 福田祐仁, 近藤公伯: 重イオン成分を含む混成場への固体飛跡検出器群の適用, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学湘南キャンパス、2015.3.
- 亀田結貴, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎, 小田啓二, 蔵岡孝治, 小平聡, 北村尚, 山内知也: PADC 検出器中イオントラックに生成されるヒドロキシル基の研究, 第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 楠本多聞, 森豊, 金崎真聡, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 山内知也: PADC 検出器中重イオントラック内に形成される OH 基の役割, 福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 池永龍之介, 楠本多聞, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 山内知也: Xe イオン(290 MeV/n), Kr イオン(400 MeV/n)を照射したポリイミドの損傷構造, 福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 岩崎研太, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 山内知也: イオン照射及び化学エッチングによるプラスチック表面の特性変化, 福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 安田修一郎, 楠本多聞, 小田啓二, 小平聡, 北村尚, 蔵岡孝治, 山内知也: 高閾値飛跡検出器としてのポリイミド樹脂の研究, 第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 楠本多聞, 上野琢也, 小田啓二, 山内知也: 従来型実効電荷と加速器物理等で用いられる実効電荷の相互比較, 第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 上田隆裕, 楠本多聞, 池永龍之介, 安田修一郎,

- 小田啓二、小平聡、北村尚、山内知也：従来型赤外分光と顕微分光との相互比較、第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 山内知也、ムハンマド・エリワ、楠本多聞、田尾陽、池永龍之介、安田修一郎、小田啓二、小平聡、北村尚、西内満美子、榊泰直、金崎真聡、福田祐仁、近藤公伯：重イオンを含む放射線混成場への固体飛跡検出器群の適用、第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- 川嶋元、小平聡、安田仲宏、池永龍之介、山内知也、小林啓一、エリック・ベントン：分子間長の異なるモノマーから合成されたポリマーの荷電粒子に対するレスポンス顕微 FT-IR 測定 (II)、第 29 回固体飛跡検出器研究会、福井大学敦賀キャンパス、2015.3.
- (15H157)
- Matsuda T., Enomoto S., Kaneko T., Kebukawa Y., Yoshida S., Fukuda H., Oguri Y., Kobayashi K.: Analysis of Amino Acid Precursors Formed by Particles Irradiation of Possible Interstellar Media. Japan Geoscience Union Meeting 201 (International Session), Chiba, 2015.5.
- Kebukawa Y., Mita H., Kobayashi K., Hashimoto H., Imai E., Ito T., Kaneko T., Nakagawa K., Yano H., Yamagishi A., Tanpopo WG: Exposure experiments of amino acids and their precursors at the exposure facility on ISS. Japan Geoscience Union Meeting 201 (International Session), Chiba, 2015.5.
- Kobayashi K., Tokimura H., Matsuda T., Enomoto S., Kebukawa Y., Kaneko T., Fukuda H., Oguri Y., Yoshida S.: Possible Formation of Amino Acid Precursors and Nucleic Acid Bases in Interstellar Environments. Astrobiology Science Conference 2015, Chicago, 2015.6.
- Kobayashi K., Kebukawa Y., Mita H., Fukuda H., Oguri Y., Yoshida S., Yamagishi A., Tanpopo WG: Extraterrestrial bioorganic compounds and their relevance to origins of life: Approaches from laboratory simulations and space experiments. 2015 Taipei International Workshop for Soft Matter and Biophysics (BioComplex 2015), 2015.6.
- Kobayashi K.: Cosmic ray-induced synthesis of bioorganic compounds in planetary atmospheres and in space. TIARA Astrobiology workshop 2015, Taipei, 2015.6.
- 小林憲正：マイノリティ科学のすすめ、生命の起原および進化学会/日本アストロバイオロジーネットワーク夏の学校、相模原、2015.8.
- 榎本真吾、松田知之、福田一志、近藤康太郎、小栗慶之：模擬星間物質への粒子線照射生成物の分子構造、2015 年度日本地球化学会第 62 回年会、横浜、2015.9.
- 小林憲正：太陽系に生命起源の鍵を探す、2015 年度「最新の天文学の普及をめざすワークショップ」、三鷹、2015.11.
- Kobayashi K., Matsuda T., Enomoto S., Abe H., Ise J., Aoki R., Kebukawa Y., Kaneko T., Fukuda H., Kondo K., Oguri Y., Yoshida S.: Cosmic-rays induced synthesis of complex amino acid precursors in planetary atmospheres and in interstellar ices. 8th Astrobiology Workshop, Tokyo, 2015.11.
- 小林憲正：宇宙における超複雑有機物の生成と生命の起源、第 38 回日本分子生物学会年会、神戸、2015.12.
- Kobayashi K.: Cosmic Ray-Induced Formation of Bioorganic Compounds in Planetary Atmospheres and in Interstellar Dusts. 12th German-Japanese Colloquium, Kiel, Germany, 2015.12.
- Kobayashi K., Tokimura H., Kebukawa Y., Kaneko T., Fukuda H., Oguri Y., Yoshida S.: Abiotic Synthesis of Nucleic Acid Bases from Possible Interstellar Media by Particles Irradiation. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, 2015.12.
- Matsuda T., Enomoto S., Kebukawa Y., Fukuda H., Oguri Y., Yoshida S., Kobayashi K.: Formation of Complex Amino Acid Precursors from Possible Interstellar Media by Particles Irradiation. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, 2015.12.
- (13H177)
- 阿南佑樹：未知組成標的中の陽子線飛程推定における精度検証、日本医学物理学会、北海道、2015.9.
- (13H180)
- 中川清子、村上健：Yields of Radicals in Methanol by Heavy Ion Irradiation, ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- (14H189)
- 岸本祐二：国際宇宙ステーション搭載型空間線量計の開発、SAT テクノロジー・ショーケース 2016、つくば、2016.2.
- Kishimoto Y., Sasaki S., Saito K., Takahashi K., Terasawa K., Miuchi K., Nagamatsu A., Katsuta M., Matsumoto H., Tanimori T., Kubo H., Uchihori Y., Kitamura H.: Development of a Tissue-Equivalent Space Dosimeter with an ability of Charged-Particle Tracking, International Symposium on Radiation Detectors and Their Uses (ISR2016), KEK, 2016.1.
- 岸本祐二：宇宙機内の放射線を測る、大学共同利用機関シンポジウム 2015、秋葉原、2015.11.
- 寺沢和洋：放射線検出器と応用・宇宙放射線線量計測、文部科学省、グローバルサイエンスキャンパス事業、慶應義塾大学、2015.10.
- 岸本祐二、佐々木慎一、高橋一智、齋藤究、寺沢和洋、身内賢太郎、布施哲人、永松愛子、勝田真登、伊藤裕一、松本晴久、森國城、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 フライトモデルの開発(II)、第 62 回応用物理学会春季学術

講演会、東海大学湘南キャンパス、2015.3.

(15H212)

久下謙一、小平聡、他：銀塩写真感光材料を用いた飛跡検出における低温赤色光後露光補力効果の温度依存性、第29回固体飛跡検出器研究会、敦賀、2015.3.

Takada S., Kuge K.: Design of Photographic Emulsion to Detect Ionizing Radiation Tracks: Detecting Ultra-short Tracks with an Ultra-fine Grain Emulsion. 1st Int. Conf. on Advanced Imaging (ICAI), Tokyo, 2015.6.

Isey N., Kuge K., Mizuguchi G., et al.: Detection of Radiation Tracks Recorded on Silver-salt Photographic Materials by Fluorescence-labeling Method (IV); Fluorescence Enhancement by Mixed-dye System Adsorbed on Silver Iodide. 1st Int. Conf. on Advanced Imaging (ICAI), Tokyo, 2015.6.

Asada T., Naka T., Kuge K., et al.: The Simulation about Effects of Micro Construction in the Nuclear Emulsion. 1st Int. Conf. on Advanced Imaging (ICAI), Tokyo, 2015.6.

Furuya S., Naka T., Kuge K., et al.: The Study of Low Background Fine-grained Emulsion for Dark Matter Search. 1st Int. Conf. on Advanced Imaging (ICAI), Tokyo, 2015.6.

稲葉俊喜、久下謙一：原子核乾板を用いた放射線飛跡検出でのノイズ弁別効率の向上、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

伊瀬谷夏輝、水口剛太郎、久下謙一、他：銀塩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(5)ハロゲン化銀上での色素間相互作用の解析、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

水口剛太郎、伊瀬谷夏輝、小平聡、久下謙一：銀塩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(6) 蛍光標識化法の改良、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

鈴木秀祐、久下謙一、中竜大、小平聡：内部現象を用いた高運動量低速粒子飛跡の弁別検出、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

浅田貴志、中竜大、久下謙一、他：原子核乾板の本質的な分解能の限界の測定と解析への影響の評価、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

古屋駿二、中竜大、久下謙一、他：極低バックグラウンド超微粒子乾板の開発～核阻止能によるフォノン励起を利用したアプローチ、画像関連学会連合会第2回秋季大会、京都、2015.11.

(14H238)

Sato Y., Kobayashi Y., Yamada Y., Kubo M.K., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Tanigawa S., Natori D., Sato S., Kitagawa A.: β - γ Coincidence measurement of Mössbauer spectra

obtained after ^{57}Mn implantation into LiH and LiD. International Conference on the Applications of the Mössbauer Effect, Hamburg, 2015.09.

佐藤祐貴子：LiH と LiD にイオン注入したインビーム・メスバウアースペクトル、平成27年度 KUR 専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 II」, 京都大学原子炉実験所, 2015.11.

Sato Y.: Time-resolved in-beam Mössbauer spectra obtained after ^{57}Mn implantation in LiH and LiD. Pacificchem2015, Honolulu, 2015.12.

(14H248)

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y.: Results from Timepix Onboard the First Test of the New Orion Spacecraft. 17th International Workshop on Radiation Imaging Detectors, Hamburg, Germany, 2015.7.

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H.: Past Results and Future Plans for Medipix Detectors in Space. Colloquium, Autonooms University of Barcelona, Barcelona, Spain, 2015.6.

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y.: Medipix in BIRD (Battery-operated Independent Radiation Detector) on EFT-1 and Beyond. Varenna Nuclear Structure Workshop, Varenna, Italy, 2015.6.

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y., George S.: Past Results and future Plans for Medipix Detectors in Space. Workshop on Radiation Monitoring on the International Space Station, Cologne, Germany, 2015.9.

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y., George S.: Past Results and future Plans for Medipix Detectors in Space. International Astronautics Conference, Jerusalem, Israel, 2015.10.

Pinsky L., Idarraga-Munoz J., Kroupa M., Son H.M., Stoffle N.N., Semones E.J., Amberboy C., Swann B.G., Bahadori A.A., Wheeler S., Turecek D., Posposil S., Jakubek J., Vykydal Z., Kitamura H., Uchihori Y., George S.: Medipix in Space (On ISS and the Orion MPCV), and NASA's Future

- Plans. Mini-Micro-Nano-Dosimetry Workshop, Hobart, Tasmania, Australia, 2016.1.
- (15H252)
 Itashiki Y., Imahayashi Y., Shigyo N., Uozumi Y., Satoh D., Kajimoto T., Sanami T., Koba Y., Matsufuji N.: Measurement of neutron production double-differential cross-sections on carbon bombarded with 430 MeV / nucleon carbon ions. 8th International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology (ISORD-8), Jeju, Korea, 2015.07.
- Itashiki Y., Imahayashi Y., Shigyo N., Uozumi Y., Satoh D., Kajimoto T., Sanami T., Koba Y., Matsufuji N.: Measurements of neutron production double-differential cross-section and thick target neutron yields on carbon bombarded with 430MeV/nucleon carbon ions. 2015 Symposium on Nuclear Data, Tokai, Ibaraki, 2015.11.
- (15H262)
 為ヶ井強, 大竹史哲, 森本将崇, 田縁俊光, 孫悦, 卡舜生, 岡安悟, 北村尚: $(\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x)\text{Fe}_2\text{As}_2$ 単結晶におけるプロトン・重イオン同時照射効果、日本物理学会年会、早稲田大学、2015.3.
 朴頤良, 大竹史哲, 卡舜生, 為ヶ井強, 北濱裕, 水上輔, 工藤一貴, 野原実: プロトン照射による $\text{Ca}_{0.9}\text{La}_{0.1}\text{Fe}(\text{As}_{0.9}\text{Sb}_{0.1})_2$ の臨界電流密度の増大、日本物理学会年会、早稲田大学、2015.3.
- Tamegai T., Taen T., Ohtake F., Sun Y., Pyon S., Morimoto M., Okayasu S., Kitamura H.: Effects of Swift Particle Irradiations in $(\text{Ba,K})\text{Fe}_2\text{As}_2$. APS March meeting, San Antonio, 2015.3.
- Tamegai T., Taen T., Ohtake F., Sun Y., Morimoto M., Pyon S., Kitamura H., Kambara T., Kanai Y., Okayasu S.: Effects of Swift-Particle Irradiations in Iron-based Superconductors. 15th International Workshop on Vortex Matter in Superconductors, El Escorial, 2015.5.
- (14H284)
 Takada Y., Doi J., Mizutani S.: Design of bi-material bolus for carbon ion therapy using dose optimization method. 54th PTCOG scientific meeting, San Diego, 2015.5.
- (14H285)
 Cabello J., Tashima H., Yoshida E., Ziegler S.I., Yamaya T.: Total Variation Reconstruction of ^{12}C Beams Measured with the Whole Body Dual Ring OpenPET Scanner. 2015 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf, M5BP-319, San Diego, 2015.12.
- Toramatsu C., Yoshida E., Ikoma Y., Wakizaka H., Mohammadi A., Tashima H., Nishikido F., Kitagawa A., Inaniwa T., Yamaya T.: In-Beam OpenPET Measurement of Washout Rate in Rabbit Brain and Thigh Using ^{10}C , ^{11}C and ^{15}O Ion Beams. 2015 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf, M4CP-326, San Diego, 2015.12.
- Yoshida E., Tashima H., Nishikido F., Nitta M., Shimizu K., Inaniwa T., Yamaya T.: Development of a Whole-Body Single-Ring OpenPET for in-Beam Particle Therapy Imaging. 2015 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf, M4CP-314, San Diego, 2015.12.
- Tashima H., Kurz C., Yoshida E., Debus J., Parodi K., Yamaya T.: Patient Data-Based Monte Carlo Simulation of in-Beam Single-Ring OpenPET Imaging. 2015 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf, M5A1-4, San Diego, 2015.12.
- Mohammadi A., Yoshida E., Tashima H., Nishikido F., Inaniwa T., Kitagawa A., Yamaya T.: Improvement of Purity of Produced ^{15}O Beams for OpenPET", 2015 IEEE Nuc. Sci. Sympo. & Med. Imag. Conf, J3D1-2, San Diego, 2015.12.
- Yoshida E., Shinaji T., Tashima H., Yamaya T.: Development of flexible data acquisition system with 4-layered DOI detector. Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Baltimore, USA, 2015.6.
- Toramatsu C., Yoshida E., Ikoma Y., Wakizaka H., Mohammadi A., Tashima H., Nishikido F., Shinaji T., Kitagawa A., Inaniwa T., Yamaya T.: Washout effect in Rabbit: in-beam OpenPET measurements using ^{10}C , ^{11}C and ^{15}O ion beams. 54th PTCOG, San Diego, 2015.5.
- Mohammadi A., Yoshida E., Tashima H., Nishikido F., Shinaji T., Nitta M., Inaniwa T., Yamaya T.: Optimization of produced ^{15}O beam and OpenPET imaging. 54th PTCOG, San Diego, 2015.5.
- Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Nishikido F., Mohammadi A., Shinaji T., Nitta M., Sato S., Inaniwa T., Kitagawa A.: Development of OpenPET for 3D In-beam Particle Therapy Imaging. 54th PTCOG, San Diego, 2015.5.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 錦戸文彦, 藤林康久: 全身用 Single-ring OpenPET の開発、55 回日本核医学会学術総会、東京、2015.11.
- 山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 錦戸文彦, Mohammadi A., 新田宗孝, 北川敦志, 稲庭拓: 全身用 Single ring OpenPET の試作、第 110 回日本医学物理学会学術大会、札幌、2015.9.
- Yoshida E., Shimizu K., Shinaji T., Yamaya T.: Development of a singles-based flexible data acquisition system for the OpenPET. 第 109 回日本医学物理学会学術大会、横浜、2015.4.
- Mohammadi A., Yoshida E., Nishikido F., Inaniwa T., Kitagawa A., Yamaya T.: First OpenPET imaging of produced ^{15}O ion beams. 第 109 回日本医学物理学会学術大会、横浜、2015.4.
- Yamaya T., Yoshida E., Tashima H., Inadama N., Nishikido F., Shinaji T., Nitta M., Nakajima Y., Sato S., Inaniwa T.: Development of a whole-body OpenPET. 第 109 回日本医学物理学会学術大会、横浜、2015.4.
- 田島英朗, 吉田英治, 品地哲弥, 山谷泰賀: 全身用 OpenPET 画像再構成における検出器応答

の非対称二次元ガウス関数によるモデリング手法の開発、JAMITFrontier 2015 (メディカルイメージング連合フォーラム), 石垣島, 2015.3.

山谷泰賀, 吉田英治, 田島英朗, 稲玉直子, 錦戸文彦, 品地哲弥, 新田宗孝, 中島靖紀, Mohammadi Akram, 脇坂秀克, Ahmed Abdella M., 稲庭拓, 北川敦志, 増田圭介, 清水啓司: 重粒子線照射野イメージングのための二重リング式 OpenPET 実証機開発, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会, 東海大学湘南キャンパス, 2015.11.

(14H286)

Kodaira S., Konishi T., Uchihori Y., Kitamura H., Kurano M., Kawashima H., Sihver L., Benton E.: Estimation of dose contribution of secondary target fragment particles for space radiation dosimetry. 20th Workshop on Radiation Monitoring for the International Space Station, ME-SBA, DLR-KP, 2015.9.

Zhang D., LI JS., Kodaira S., Yasuda N.: Projectile fragment emission in the fragmentation of silicon on carbon and polyethylene targets at a few hundred MeV/nucleon. Space Radiation and Heavy Ions in Therapy Symposium 2015 (SRHITS2015), Osaka, 2015.5.

Kodaira S., Konishi T., Uchihori Y., Kitamura H., Kurano M., Kawashima H., Sihver L., Benton E.: Dosimetry of proton-induced target fragments with CR-39 PNTD and AFM. Space Radiation and Heavy Ions in Therapy Symposium 2015 (SRHITS2015), Osaka, 2015.5.

Kodaira S., Matsufuji N., Kitamura H., Saito T., Uchihori Y., Kawashima H., Kurano M., Ploc O., Sihver L.: Dosimetry of therapeutic carbon beam and its fragments with CR-39 plastic nuclear track detectors. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

(14H287)

Hiroki A., Yamashita S., Kimura A., Nagasawa N., Taguchi M.: Effect of heavy ion irradiation on optical property of radiation-crosslinked hydroxypropyl cellulose gel containing methacrylate monomers. 9th International Symposium on Swift Heavy Ions in Matter, Darmstadt, 2015.5.

Hiroki A., Yamashita S., Kimura A., Nagasawa N., Taguchi M.: Dose response of polymer gel dosimeter based on hydroxypropyl cellulose hydrogel ~Toward the application on heavy ion therapy~. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

廣木章博, 山下真一, 木村敦, 長澤尚胤, 田口光正, 村上健: ヒドロキシプロピルセルロースを用いたゲル線量計の開発、セルロース学会関東支部ミニシンポジウム、東京、2015.9.

廣木章博, 山下真一, 木村敦, 長澤尚胤, 田口光正, 村上健: 放射線感受性ゲルシートの積層による 3 次元線量分布評価の試み、第 110 回日本医学物理学会、札幌、2015.9.

田口光正, 廣木章博, 木村敦, 長澤尚胤, 山下真一: 放射線治療用三次元ポリマーゲル線量計の開発、第 10 回高崎量子応用シンポジウム、高崎、2015.10.

田口光正, 廣木章博, 高岡登志仁, 小山雄大, 黒岩広樹: 放射線治療用ゲル線量計の実用化に向けて、第 4 回 3D ゲル線量計研究会、東京、2015.11.

廣木章博, 山下真一, 木村敦, 長澤尚胤, 田口光正: 放射線感受性ゲル材料の線量応答に及ぼす線質の影響、日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会、前橋、2015.12.

(14H290)

島谷二郎, 三原基嗣, 福田光順, 南園忠則, 大野淳一, 田中聖臣, 山岡慎太郎, 田中悠太郎, 杜航, 神戸峻輔, 渡邊浩太, 柳原陸斗, 岩切秀一, 石橋陽子, 松多健策, 小沢顕, 長江大輔, 大坪隆, 泉川卓司, 百田佐多生, 長友傑, 西村太樹, 北川敦志, 取越正巳, 佐藤眞二: 短寿命放射性核 ^{12}N を用いた H_2O 中における β -NMR 測定; 日本物理学会第 69 回年次大会, 早稲田大学, 2015.3.

南園忠則, 三原基嗣, 島谷二郎, 松多健策, 福田光順, 矢口雅貴, 岩元昂大, 若林優, 大野淳一, 上庄康斗, 森田祐介, 神戸峻輔, 田中聖臣, 篠崎真一, 山岡慎太郎, 渡邊浩太, 岩切秀一, 柳原陸斗, 田中悠太郎, 杜航, 杉原貴信, 大西康介, 上林祥平, 西村太樹, 泉川卓司, 大坪隆, 鈴木伸司, 長島正幸, 酒井拓, 阿部康介, 中村佳裕, 室岡大樹, 小沢顕, 長江大輔, 石橋陽子, 阿部康志, 丹羽崇博, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二, 取越正巳, 百田佐多生: 水に打ち込まれた短寿命核 ^{12}N の NMR-II, 平成 27 年度 KUR 専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究 II」, 京大原子炉, 2015.11.

(15H291)

泉川卓司: プロトン CT システムの開発研究, 第 1 回がん治療・医学物理合同セミナー, 新潟大学, 2015.8.

川崎健夫: 粒子線 CT: 測定器開発による医学と物理のシナジー, 医学物理セミナー「放射線科学の新展開」, 北里大学相模原キャンパス, 2015.9.

(15H296)

大甕舜一郎: シンチレーション光子の空間分布を利用した重イオンビームの位置検出、日本物理学会第 70 回年次大会、早稲田大学、2015.3.*

三浦宙: 稀少 RI リングのためのキッカー電磁石の開発、日本物理学会第 70 回年次大会、早稲田大学、2015.3.

洲寄ふみ: 稀少 RI リングの共鳴ショットキーピックアップのオフライン性能試験、日本物理学会第 70 回年次大会、早稲田大学、2015.3.

Yamaguchi Y.: Commissioning of the Rare-RI Ring at RIKEN RI Beam Factory. Cool workshop15, Newport News, USA, 2015.9.

Yamaguchi Y.: The Rare RI Ring at RI Beam Factory. 13th International Conference on Heavy Ion Accelerator Technology, Yokohama, 2015.9.

小沢顕：Present status of Rare-RI Ring project at RIBF、「実験と観測で解き明かす中性子星の核物質」第4回研究会、湘南国際村センター、2015.9.

鈴木伸司：RI ビームの飛行時間検出器の開発、日本物理学会 2015 年秋季大会、大阪、2015.9.

洲崎ふみ：稀少 RI リングのための共鳴ショットキーピックアップのオンライン性能試験、日本物理学会 2015 年秋季大会、大阪、2015.9.

大甕舜一郎：稀少 RI リング個別入射方式のための同軸管開発、日本物理学会 2015 年秋季大会、大阪、2015.9.

Suzaki F.: Performance of a Resonant Schottky Pick-up in the Commissioning of Rare-RI Ring. 13th International Conference on Heavy Ion Accelerator Technology, Yokohama, 2015.9.

Miura H.: Performance of a fast kicker magnet for Rare-RI Ring. 13th International Conference on Heavy Ion Accelerator Technology, Yokohama, 2015.9.

(15H297)

Maeyama T.: Application and development of 3D chemical dosimetry using gel matrix for heavy ion beam. 213th RIKEN RIBF Nuclear Physics Seminar, Saitama, 2015.12.

前山拓哉, 石田康博, 工藤佳宏, 深作和明, 石川顕一, 福西暢尚: AQUAJoint ポリマーゲル線量計, 第4回 3D ゲル線量計研究会, 東京, 2015.11.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一:有機ゲル化剤を含まないナノコンポジットフリッケルゲル線量計, 先端放射線化学シンポジウム, 静岡, 2015.10.

Maeyama T., Fukunishi N., Ishikawa K.L., Fukasaku K., Fukuda S.: Radiological properties of the nanocomposite Fricke gel dosimeter for heavy ion beams. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.

前山拓哉, 福西暢尚, 石川顕一, 深作和明, 福田茂一: 化学線量計による重粒子線線量分布測定, 先端放射線化学シンポジウム, 東京, 2015.3.

(15H301)

Tanigawa S., Kobayashi Y., Yamada Y., Mihara M., K. Kubo M., Miyazaki J., Sato W., Nagatomo T., Natori D., Sato Y., Sato S., Kitagawa A.: Study on chemical reactions of isolated Mössbauer probes in solid gas matrices using in-beam Mössbauer spectroscopy. International Conference of the Applications of Mössbauer Effect (ICAME2015), Hamburg, Germany, 2015.9.

Tanigawa S., Kobayashi Y., Yamada Y., K. Kubo M., Mihara M., Nagatomo T., Sato W., Miyazaki J., Sato Y., Natori D., Sato S., Kitagawa A.: In-beam Mössbauer Spectra of ⁵⁷Mn Implanted in

Mixed Matrices of CH₄ and Ar. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), Honolulu, 2015.12.

谷川祥太郎, 佐藤祐貴子, 小林義男, 山田康洋, 久保謙哉, 三原基嗣, 長友傑, 宮崎淳, 佐藤渉, 北川敦志, 佐藤真二: ガス固体に注入した孤立 Fe 原子の化学状態, 京都大学原子炉実験所専門研究会「短寿命 RI を用いた核分光と核物性研究」, 熊取, 2015.12.

(15H302)

小川達彦, 佐藤達彦, 橋本慎太郎, 仁井田浩二: PHITS における量子分子動力学モデル

(JQMD)の改良による重イオン入射反応計算の高精度化、日本原子力学会 2015 年秋の年会、静岡、2015.10.

(15H307)

Ota S.: 2nd International Workshop and 12th RIBF Discussion on Neutron-Proton Correlations, The University of Hong Kong, 2015.7.

Ota S.: Using TPC to study ISGMR/ISGDR, Sience with SpRIT TPC Workshop, RIKEN, 2015.6.

Ota S.: Active Target Development in Japan. Workshop on Active Targets and Time Projection Chambers for Nuclear Physics Experiments, East Lansing, USA, 2015.5.

大田晋輔: アクティブ標的を用いた錫 132 近傍原子核の巨大単極共鳴測定、アイソスカラー型単極共鳴で探る原子核の励起状態とクラスター構造、大阪大学核物理研究センター、2015.7.

大田晋輔: GMR で探る状態方程式、宇宙核物理連絡協議会研究会、国立天文台三鷹キャンパス、2016.2.

(13H315)

Hirata Y., Watanabe K., Uritani A., Yamazaki A., Koba Y., Matsufuji N.: Quenching Effect in an Optical fiber type small size dosimeter irradiated with 290 MeV/u carbon ions. 8th International Symposium on Radiation Safety and Detection Technology, Jeju, Korea, 2015.7.

平田悠歩, 渡辺賢一, 山崎淳, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘, 柳田健之, 福田健太郎: Ce:CaF₂ と光ファイバを用いた小型線量計の放射線応答に対する基礎検討: 応用物理学会放射線分科会大 27 回放射線夏の学校、和歌山、2015.8.

平田悠歩, 渡辺賢一, 山崎淳, 瓜谷章, 古場裕介, 松藤成弘: 光刺激蛍光体の LET 依存性に関する検討、日本原子力学会 2015 年秋の大会、静岡、2015.9.

Hirata Y., Watanabe K., Uritani A., Yamazaki A., Koba Y., Matsufuji N., Yanagida T., Fukuda K.: Correction of LET dependence of an optical fiber type small OSL dosimeter. 2015 IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, San Diego, 2015.11.

Hirata Y., Watanabe K., Uritani A., Yamazaki A., Koba Y., Matsufuji N., Yanagida T., Fukuda K.:

- Basic study on LET dependence of optical fiber type small size dosimeters using radiation-induced phosphor for 290 MeV/u carbon ions. The 11th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Japan, 2015.12.
- Hirata Y., Watanabe K., Uritani A., Yamazaki A., Koba Y., Matsufuji N., Yanagida T., Fukuda K., Toshito T.: Comparison of optical fiber type small size dosimeters using Eu:BaFBr and Ce:CaF₂ OSL elements for various radiations. International Symposium on Radiation Detectors and Their Uses, Tsukuba, 2016.1.
- (13H319)
- Tran LT., Chartier L., Bolst D., Guatelli S., Reinhard M., Petasecca M., Lerch M.L.F., Pereverlaylo V.L., Matsufuji N., Hinde D., Dasgupta M., Stuchbery A., Rosenfeld AB.: 3D Silicon Microdosimetry and RBE study using ¹²C ion of different energies. Nuclear and Space Radiation Effects Conference (NSREC), Boston, 2015.7.
- Chartier L., Tran LT., Bolst D., Prokopovich DA., Reinhard M., Petasecca M., Povoli M., Kok A., Lerch M., Matsufuji N., Nancarrow M., Rosenfeld AB.: Characterization of a large area thinned silicon microdosimeter for space and particle therapy. Nuclear and Space Radiation Effects Conference (NSREC), Boston, 2015.7.
- Chartier L., Tran L.T., Bolst D., Pogosssov A., Guatelli S., Petasecca M., Lerch M., Prokopovich D., Reinhard M., Perevertaylo V., Jackson M., Matsufuji N., Rosenfeld AB.: New silicon microdosimetry probes for RBE and biological dose studies using stationary and movable targets in ¹²C ion therapy. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, San Diego, 2015.10.
- Tran LT., Chartier L., Bolst D., Guatelli S., Reinhard M., Petasecca M., Lerch M.L.F., Pereverlaylo V.L., Matsufuji N., Hinde D., Dasgupta M., Stuchbery A., Rosenfeld AB.: 3D Silicon Microdosimetry and RBE study using ¹²C ion of different energies. Mini-Micro-Nano-Dosimetry conference 2016, Hobart, Australia, 2016.1.
- Chartier L., Tran L.T., Bolst D., Pogosssov A., Guatelli S., Petasecca M., Lerch M., Prokopovich D., Reinhard M., Perevertaylo V., Jackson M., Matsufuji N., Rosenfeld AB.: New silicon microdosimetry probes for RBE and biological dose studies using stationary and movable targets in ¹²C ion therapy. Mini-Micro- Nano-Dosimetry conference 2016, Hobart, Australia, 2016.1.
- (13H320)
- Yanagisawa S., Shinsho K., Otubo K., Koba Y., Matsumoto K., Ushiba H.: Examination of two-dimensional dose distribution measurement with Al₂O₃ ceramics slab in water. 第109回日本医学物理学学会学術大会、横浜、2015.4.
- Koba Y., Shinsho K., Koyama C., Yanagisawa S., Wakabayashi G., Fukuda S.: Glow Curve Analysis of commercial Al₂O₃ ceramics plate (Kyocera corp., A476) to Charged Particle Beam. ICRR2015, Kyoto, 2015.5.
- 柳澤伸, 眞正浄光, 古場裕介, 松本和樹, 牛場洋明, 宮島悟史: モンテカルロ計算を用いた Al₂O₃ セラミックス TL スラブによる線量分布測定における X 線照射角度の検討, 2015 年夏季放射線研究会/ 応用物理学会放射線分科会 第27回放射線夏の学校/ 原子力学会放射線工学部会平成27年度夏期セミナー, 和歌山, 2015.8.
- 齋藤雄介, 眞正浄光, 若林源一郎, 古場裕介, 安藤隆之: Cr 添加アルミナセラミックス TL スラブの α 線に対する熱蛍光特性, 2015 年夏季放射線研究会/ 応用物理学会放射線分科会 第27回放射線夏の学校/ 原子力学会放射線工学部会平成27年度夏期セミナー, 和歌山, 2015.8.
- 佐々木大地, 眞正浄光, 古場裕介, 張維珊, 若林源一郎, 小山千絵, 松本和樹, 牛場洋明: Al₂O₃ セラミックス板の He 線, C 線, Ne 線に対する熱蛍光特性とその応用, 第76回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- 角田瑞季, 眞正浄光, 古場裕介, 張維珊, 松本和樹, 牛場洋明, 安藤隆之: Cr₂O₃ 添加 Al₂O₃ セラミックス板の熱蛍光特性, 第76回応用物理学会秋季学術講演会、名古屋、2015.9.
- Yamamoto S., Shinsho K., Koba Y.: The half-value layer measurement using thermoluminescent property of the Al₂O₃ ceramics. 第110回日本医学物理学学会学術大会、札幌、2015.9.
- Yanagisawa S., Shinsho K., Koba Y., Miyajima S., Matsumoto K., Ushiba H.: Theoretical study of measurement of PDD and OAR by Al₂O₃ ceramics TL slab. 第110回日本医学物理学学会学術大会、札幌、2015.9.
- 相澤若奈, 眞正浄光, 齋藤雄介, 古場裕介, 若林源一郎, 納富昭弘: 中性子線、 γ 線混在場での CaSO₄:Tm,⁶Li と CaSO₄:Tm,⁷Li の熱蛍光特性, 第110回日本医学物理学学会学術大会、札幌、2015.9.
- 柳澤伸, 眞正浄光, 古場裕介, 宮島悟史, 松本和樹, 牛場洋明: Al₂O₃ セラミックス TL スラブを用いた PDD 測定におけるスラブ傾斜角度の最適化, 第25回日本保健科学学会学術集会, 荒川, 2015.9.
- Chang W., Koba Y., Shinsho K.: Relationship between LET and TL efficiency of Al₂O₃ ceramics in SOBP carbon beam. 11th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai, Ibaragi, 2015.12.
- Yanagisawa S., Shinsho K., Koba Y., Kakuta M., Matsumoto K., Ushiba H., Andoh T.: Evaluation of the usefulness of large-area 2D thermoluminescence slab dosimeter based on Al₂O₃ ceramics in radiation therapy. 11th International Workshop on Ionizing Radiation

Monitoring, Oarai, Ibaragi, 2015.12.
Shinsho K., Otsubo K., Koba Y., Wakabayashi G.:
A new dosimetry technique using TL phosphor
BeO:Na. Pacificchem2015, Hawaii, 2015.12.

(13H321)

鈴木麻未, 増田公明, 埴隆志, 伊藤好孝, 他:
宇宙線による雲凝結核生成促進について複数
線源での検証実験(4), 日本物理学会第 70 回
年次大会, 東京, 2015.3.

鈴木麻未, 増田公明, 埴隆志, 伊藤好孝, 他:
宇宙線による新粒子生成促進についての重イ
オンビームでの検証実験, 日本地球惑星科学
連合大会 2015, 千葉, 2015.5.

鈴木麻未, 増田公明, 埴隆志, 伊藤好孝, 他:
宇宙線による雲凝結核生成促進について複数
線源での検証実験(5), 日本物理学会 2015 年
秋季大会, 大阪, 2015.9.

(14H330)

Endo S., Kajimoto T., Ishikawa T., Tanaka K.,
Tanaka H., Hamano T., Kamata S., Takada M.,
Onizuka Y.: Estimation of proton RBE using
microdosimetric measurements. ICRR2015,
Kyoto, 2015.05.

(15H332)

松藤成弘, 他: Modeling of recombination
characteristics in heavy-ion dosimetry with a
track structure model (2), 第 110 回日本医学物
理学会学術大会, 札幌, 2015.9.

Matsufuji N., et al.: Study of recombination
characteristics of therapeutic ion beams on
ion-chamber dosimetry. Crete15, Heraklion,
2015.6.

(14H335)

田中隆宏, 清水森人, 森下雄一郎, 黒澤忠弘,
加藤昌弘, 齋藤則生: 治療用荷電粒子線の水
吸収線量標準の開発状況, 2014 年度計量標準
成果発表会, 茨城, 2015.1.

田中隆宏, 清水森人, 森下雄一郎, 黒澤忠弘,
加藤昌弘, 齋藤則生: 荷電粒子線用グラフア
イトカロリメータの開発, 第 62 回応用物理
学会春季学術講演会, 神奈川, 2015.3.

(14H337)

舟木巧, 岡奈穂, 石野宏和, 樹林敦子, 喜田洋
介, 松村知岳, 羽澄昌史, 片山伸彦, 唐津謙
一, 関本裕太郎, 水上邦義, 入江郁也, 中村
正吾, LiteBIRD WG: LiteBIRD で使用する光
学部材の陽子線による影響, 日本物理学会第
70 回年次大会, 早稲田大学, 2015.3.

Komatsu K.: Irradiation tests of the LiteBIRD
optical components using a 160 MeV proton
beam at HIMAC. Workshop for B-mode from
space, Kavli IPMU Kashiwa, Chiba, 2015.12.

(14H340)

中川公一, 原英之, 松本謙一郎: CW EPR と EPR

イメージング法による重粒子線で生じたスク
ロースラジカルの研究, 第 54 回電子スピンサ
イエンス学会年会, SEST2015, 2015.11.

中川公一, 原英之, 松本謙一郎: 重粒子線照射で
生ずるスクロースラジカルの CWEPR と EPR
イメージング法による研究平成 27 年度化学系
学協会東北大会, 弘前, 2015.

Nakagawa K., Hara H., Matsumoto K.: Distributions
of C-ion and X-ray Induced Sucrose Radicals
Investigated by CW EPR and 9 GHz EPR
Imaging. 57th Annual Rocky Mountain
Conference On Magnetic Resonance, 2015.7.

Nakagawa K., Hara H.: Locations of Heavy-ion
Induced Sucrose Radicals Investigated Using CW
EPR and 9 GHz EPR Imaging. ICRR2015,
Kyoto, 2015.5.

Nakagawa K., Kobukai K., Sato Y.: EPR
Investigation of Sucrose Radicals Produced by
Low Doses of X-ray Irradiation. ICRR2015,
Kyoto, 2015.5.

(15H341)

藤原健, 古場裕介, 山口英俊, 三津谷有貴: 重
粒子線・陽子線用の LET に依存しない二次元
検出器の開発, つくば医工連携フォーラム,
茨城, 2016.1.

古場裕介, 藤原健, 松藤成弘, 高橋浩之: シン
チレーティング Glass GEM を用いた炭素線の
線量分布測定に関する研究, 第 109 回日本医
学物理学会学術大会, 横浜, 2015.4.

(15H344)

Benton E., Machrafi R., Tomi L., Kitamura H.,
Kodaira S.: On the Use of Superheated Bubble
Detectors on Space Missions. 20th Workshop on
Radiation Monitoring for the International Space
Station, 2015.9.

(15H348)

Tomida H., Kohmura T., iWF-MAXI team:
Development of CCD for iWF-MAXI. 4th Annual
Symposium of the Innovative Area on
Multi-messenger Study of Gravitational Wave
Sources, Chiba, 2016.2.

Kohmura T., iWF-MAXI team: Radiation Damage
Tests for iWF-MAXI. 4th Annual Symposium of
the Innovative Area on Multi-messenger Study of
Gravitational Wave Sources, Chiba, 2016.2.

総説、出版、その他 (Books, etc.)

(15J104)

Sancey L., Lux F., Kotb S., Roux S., Dufort S.,
Bianchi A., Cremilleux Y., Fried P., Coll J-L.,
Rodriguez-Lafrasse C., Janier M., Dutreix M.,
Barberi-Heyob M., Boschetti F., Denat F., Louis

- C., Porcel E., Lacombe S., LeDuc G., Deutsch E., Perfettini J-L., Detape A., Verry C., Berbeco R., Butterworth K.T., McMahon S., Prise K.M., Perriat P., Tillement O.: The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *Br. J. Radiol.* 87, 20140134 (2014).
- (14J164)
Held K.D., Kawamura H., Kaminuma T., Paz A.E., Yoshida Y., Liu Q., Willers H., Takahashi A.: Effects of Charged Particles on Human Tumor Cells. *Front. Oncol.* 6, 23 (2016).
- (14J178)
Fujita M., Yamada S., Imai T.: Irradiation induces diverse changes in invasive potential in cancer lines. *Semin Cancer Biol.* 35, 45-52 (2015).
- (14J408)
高橋昭久, 吉田由香里: 粒子線がん治療:放射線生物学的展望. *Radioisotope.* 64, 377-381 (2015).
高橋昭久: 重粒子線により誘導されるシグナル伝達, “HIMAC20 年の歩み - HIMAC20 周年記念研究成果要覧 -” (下川卓志, 濱野毅, 村上健編), 放射線医学総合研究所 (2015).
- (13J462)
Usami N., Kobayashi K., Furusawa Y., Le Sech C.: Hadrontherapy enhanced by combination with heavy atoms: Role of Auger effect in nanoparticles. *Nanobiomaterials in Cancer Therapy.* A. Grumezescu Ed. Elsevier Inc. (in press).
- (15J468)
窪田宜夫、平山亮一、藤井義大、大西健、浜田信行、真里谷靖、松本孔貴: 新版放射線生物学、医療科学社、3-13 (2015).
- (14J494)
Yajima H., Xue, L.: DNA Repair Processes and Checkpoint Pathways in Human Cells Exposed to Heavy Ion Beams. *International Journal of Particle Therapy*, 2, 439 (2016).
- (14H138)
楠本多聞、森豊、金崎真聡、上野琢也、亀田結貴、小田啓二、小平聡、北村尚、山内知也: 神戸大学大学院海事科学研究科紀要第 12 号、30-38 (2015).
- (14H290)
三原基嗣, 島谷二郎, 松多健策, 福田光順, 矢口雅貴, 岩元昂大, 若林優, 大野淳一, 上庄康斗, 森田祐介, 神戸峻輔, 田中聖臣, 篠崎真一, 山岡慎太郎, 渡邊浩太, 岩切秀一, 柳原陸斗, 田中悠太郎, 杜 航, 南園忠則, 西村太樹, 泉川卓司, 大坪隆, 鈴木伸司, 長島正幸, 酒井拓, 阿部康介, 中村佳裕, 室岡大樹, 小沢顕, 長江大輔, 石橋陽子, 阿部康志, 丹羽崇博, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二, 取越正巳, 百田佐多生: 水に打ち込まれた短寿命核 ^{12}N の NMR, KURRI-KR-202, 12-15 (2015).
三原基嗣, 島谷二郎, 松多健策, 福田光順, 矢口雅貴, 岩元昂大, 若林優, 大野淳一, 上庄康斗, 森田祐介, 神戸峻輔, 田中聖臣, 篠崎真一, 山岡慎太郎, 渡邊浩太, 岩切秀一, 柳原陸斗, 田中悠太郎, 杜 航, 杉原貴信, 大西康介, 上林祥平, 南園忠則, 西村太樹, 泉川卓司, 大坪隆, 鈴木伸司, 長島正幸, 酒井拓, 阿部康介, 中村佳裕, 室岡大樹, 小沢顕, 長江大輔, 石橋陽子, 阿部康志, 丹羽崇博, 長友傑, 北川敦志, 佐藤眞二, 取越正巳, 百田佐多生: 水に打ち込まれた短寿命核 ^{12}N の NMR-II, KURRI-EKR-6, 5-9 (2016).
三原基嗣: β -NMR による物質科学研究の新展開, 放射化学第 32 号, 1-10 (2015).
- 学位論文 (Theses)**
(以前の未掲載分も収録)
- (13L090)
高橋渉: 小型肺癌に対する高精度放射線治療 - 回転型強度変調定位照射と重粒子線治療の高精度化、博士論文、東京大学医学系研究科 (2014).
- (15J110)
上崎里砂: 重粒子線に対する ALA または PpIX の増感作用の検討、卒業研究、徳島大学工学部生物工学科 (2015).
- (13J132)
今泉大將: Depletion of the inner nuclear membrane protein SUN1 suppressed X-ray induced cell migration and invasion. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2015).
吉崎啓太: The Sensitizing Effect of PARP Inhibitors with High-dose Irradiation in Colorectal Cancer Cell Lines. 修士論文, 大阪大学大学院医学系研究科 (2015).
佐野圭佑: Identification of novel radiosensitizers by compound screening. 卒業研究, 大阪大学医学部保健学科 (2015).
沖裕也: The effect to metastatic potential by combination of X-ray and A77636. 卒業研究, 大阪大学医学部保健学科 (2015).
安井智洋: Investigation into local effect and metastasis suppression of combination of radiation and checkpoint blockade in osteosarcoma. 卒業研究, 大阪大学医学部保健学科 (2015).

(13J285)

田中洋貴、高井伸彦：脳腫瘍治療における放射線治療と化学療法の役割について、卒業研究、平成 27 年度長崎国際大学薬学部薬学科 (2016).

青木理奈、高井伸彦：化学療法後に生じる認知機能と海馬神経発生に与える影響、卒業研究、平成 27 年度長崎国際大学薬学部薬学科 (2016).

高見梨沙、高井伸彦：化学療法による学習能力の障害と神経発生およびシータ活動に与える影響、卒業研究、平成 27 年度長崎国際大学薬学部薬学科 (2016).

(14J289)

富樫和樹：重粒子線による捕食性チリカブリダニ変異系統の創出および解析、卒業研究、平成 27 年度東京理科大学基礎工学部 (2016).

(14J409)

Zhou C.: Effect of heavy ions on the expression of organic anion transporting polypeptides. MS Thesis, South China Agricultural Univ. Guangzhou, China (2015)

(15J412)

斎藤裕一郎: Regulatory mechanism of damage-dependent homologous recombination. 博士論文、京都大学人間・環境学研究科 (2015).

(13J424)

後田藤太：放射線バイスタンダー応答による DNA 損傷誘発の検討、修士論文、2015 年度東海大学大学院工学研究科 (2016).

(13H032)

Ananyeva A.: Double resonant coherent excitation of highly-charged ions in crystals. PhD thesis, Fachbereich Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main (2015).

(15H045)

渡邊桃：重イオンと気体標的の衝突による負イオン生成、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科 (2016).

小内秀悟：重粒子衝突による気体標的の電離断面積測定と導出方法による比較、卒業研究、群馬県立県民健康科学大学 診療放射線学部 (2016).

(15H060)

石田祥大：シンチレーション飛跡検出器による治療用重粒子線の線質計測、修士論文、東京工業大学総合理工学研究科 (2016).

(15H093)

菅家悠生：重イオン粒子識別のための高性能イオンチェンバーの開発、修士論文、東京理科大学理工学研究科物理学専攻 (2016).

大西康介：陽子ドリップライン核 ^{12}N の反応断

面積と核構造、卒業論文、大阪大学理学部物理学科 (2016).

高橋拓希：チェレンコフ放射を用いた高時間分解能 TOF 測定器の開発、卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2016).

横山耕平：チェレンコフ光検出器における原子番号識別能力の研究、卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2016).

池田彩香：陽子過剰側炭素同位体の陽子標的に対する反応断面積、卒業研究、新潟大学理学部物理学科 (2016).

八木翔一：中間エネルギー領域における ^{10}Be の全反応断面積の実験データ解析、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

町田聖寛：重粒子イオン識別のための Ring-imaging Cherenkov Counter の開発と性能評価、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

竹之内嵐：LaBr₃(Ce)検出器による $^{25}\text{Si} \cdot ^{26}\text{P}$ のアイソマー状態の励起エネルギーと寿命の測定、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

永井伎：Ge 検出器による $^{25}\text{Si} \cdot ^{26}\text{P}$ のアイソマー状態の励起エネルギーと寿命の測定、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

青木一矢：NaI 検出器による $^{25}\text{Si} \cdot ^{26}\text{P}$ のアイソマー状態の励起エネルギーと寿命の測定、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

武井悠稀：デジタルパルスプロセッサ APV8508 の性能評価、卒業研究、東京理科大学理工学部物理学科 (2016).

(14H138)

楠本多聞：高分子系飛跡検出器中に形成されるプロトン及び重イオントラックの化学構造と応答特性、修士論文、神戸大学大学院海事科学研究科 (2015).

田尾陽：ポリエチレンテレフタレート中の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 (2015).

(15H157)

松田知之：模擬星間物質への放射線照射により生成するアミノ酸前駆体の分析、修士論文、横浜国立大学大学院工学府機能発現工学専攻 (2016).

三澤柊介：太陽系小天体におけるアミノ酸前駆体形成に対するガンマ線の影響の評価、卒業論文、横浜国立大学理工学部化学・生命系学科化学 (2016).

(13H177)

阿南佑樹：未知組成標的中の陽子線飛程推定における精度検証、修士論文、東京工業大学大学院総合理工学研究科 (2016).

(15H186)

吉田智輝：量子ビームによる傾斜機能性材料と有機/無機ハイブリッド膜の創製、修士論文、

早稲田大学院先進理工学研究科 (2015).
高橋篤史：修士論文、早稲田大学院先進理工学研究科 (2015).

(15H212)

伊瀬谷夏輝：色素混合系のハロゲン化銀吸着時における蛍光増強発光、修士論文、千葉大学大学院融合科学研究科画像マテリアルコース (2016).

鈴木秀祐：内部現象を用いた高運動量低速粒子飛跡の弁別検出、修士論文、千葉大学大学院融合科学研究科画像マテリアルコース (2016).

水口剛太朗：蛍光標識化法による放射線飛跡の解析、修士論文、千葉大学大学院融合科学研究科画像マテリアルコース (2016).

井上誠：潜像核の分散と赤色光後露補力相関解明、卒業研究、千葉大学工学部画像科学科 (2016).

(14H238)

佐藤祐貴子：LiH と LiD にイオン注入したインビーム・メスバウアースペクトル、修士論文、電気通信大学 (2016).

(15H252)

板敷祐太郎：炭素に対する数 100MeV/u 重イオン入射中性子生成に関する研究、修士論文、九州大学大学院工学部エネルギー量子工学専攻 (2016).

徳元千隼：430MeV/u 炭素イオン照射による水ファントムからの中性子生成に関する研究、卒業研究、九州大学工学部エネルギー科学科 (2016).

(15H262)

大原健悟：122 系鉄系超伝導体への粒子線照射効果、卒業研究、東京大学 (2016).

(14H281)

藤枝美菜：水の高 LET 放射線分解における“トラック内酸素仮説”検証のためのガス分析法開発、修士論文、東京大学大学院工学系研究科 (2015).

(14H284)

水谷昌平：陽子線スキヤニング照射法の治療計画への簡易モンテカルロ法の適用、博士論文、筑波大学大学院数理物質科学研究科 (2015).

大久保翔太郎：陽子線治療におけるボース通過後の線量分布計算の高精度化、修士論文、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 (2015).

飯泉直也：炭素イオン線治療用・回転ガントリービーム形状の円形化の研究、修士論文、筑波大学大学院数理物質科学研究科 (2015).

内田洵喜：炭素イオン線治療用回転ガントリーにおけるスキヤニング照射のためのビーム軌道シミュレーション、修士論文、筑波大学大学院数理物質科学研究科 (2015).

永田裕規：ワブラー照射法を用いた陽子線治療

に対する線量校正値算出法の開発、修士論文、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 (2015).
鈴木裕太：炭素イオン線用 bolus の研究、卒業研究、筑波大学理工学群応用理工学類 (2015).

(14H286)

四之宮創：CR39 と原子核乾板を組み合わせた飛跡検出器を用いた重イオンの核破碎断面積の測定、修士論文、早稲田大学大学院先進理工学研究科 (2016).

森重敬太：改良型 CR-39 固体飛跡検出器を用いた宇宙放射線の計測、卒業研究、早稲田大学先進理工学部 (2016).

(14H290)

島谷二郎：水の β -NMR、卒業研究、大阪大学理学部斑理学科 (2015).

(15H296)

阿部康志：Study of isochronous field in Rare-RI Ring for precision mass measurement. 博士論文、筑波大学数理物質科学研究科 (2016).

市川ゆきな：交差電磁場を利用した RI ビーム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 (2016).

洲崎ふみ：稀少 RI リングによる精密質量測定のための共鳴ショットキーピックアップ、博士論文、埼玉大学理工学研究科 (2016).

竹内勇貴：多層電極型電荷識別イオンチェンバーの改良と δ 線の観測、修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2016).

大甕舜一郎：重イオン蓄積リング Rare-RI Ring のための装置開発—個別入射に用いる高速伝送線・in-ring trigger 検出器および光分布型位置検出器の開発—、修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2016).

三浦宙：稀少 RI リングのためのキッカー電磁石の開発、修士論文、埼玉大学理工学研究科 (2016).

(13H315)

熊谷洋祐：Ho 添加酸化物結晶の発光特性に関する基礎研究、修士論文、名古屋大学工学研究科マテリアル理工学専攻 (2015).

(13H320)

佐々木大地： Al_2O_3 セラミックス板の He 線、C 線、Ne 線に対する熱蛍光特性とその応用、卒業研究、首都大学東京健康福祉学部放射線学科 (2015).

(13H323)

Nascimento LF.: On-line Dosimetry for Radiotherapy Using Non-invasive Optical Fibre Sensors with Al_2O_3 :C RL/OSL Detector. PhD private defence, Vrije Universiteit Brussel (VUB) (2015).

Nascimento LF.: On-line Dosimetry for Radiotherapy Using Non-invasive Optical Fibre

Sensors with $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ RL/OSL Detector. PhD public defence, Gent Universiteit (Ugent) (2015).

Award from ICRR2015, Kyoto (2015).

(15H327)

荒井秀一、岡村侑奈：ラジアルエッジ法による重粒子線 CT 画像の空間分解能評価、卒業研究、北里大学医療衛生学部医療工学科診療放射線技術科学専攻 (2016).

(14H337)

舟木巧・岡奈穂：LiteBIRD で使用する光学部材の陽子線による影響、卒業研究、岡山大学理学部物理学科 (2015).

(15H341)

山口英俊：重粒子線治療計画のための Scintillating Glass GEM を用いた二次元線量測定の研究、修士論文、東京大学大学院工学系研究科 (2015).

三津谷有貴：Study on gaseous detector based on glass substrate. 博士論文、東京大学大学院工学系研究科 (2015).

(15H349)

藪美智：荷電粒子照射試験による原子核乾板の電荷識別能力評価、卒業研究、神戸大学発達科学部 (2016).

(15H350)

由井友樹：重粒子入射軽フラグメント生成二重微分断面積測定用検出器の性能評価、卒業研究、広島大学工学部 (2016).

荒木優佑：荷電粒子に対する PWO スペクトロメータの応答特性に関する研究、卒業研究、九州大学工学部 (2016).

学会賞 (Awards)

(14J494)

Yajima H., Liu C., Xue L., Fujisawa H., Izumi Nakajima N., Kawai H.: Enhanced DNA end resection and subsequent responses during the processing of complex DNA double strand breaks induced by heavy ion beams. ICRR2015, Kyoto, Excellent Poster Award (2015).

(13H005)

水野秀之、他：第 110 回日本医学物理学会学術大会優秀研究賞 (2015).

(14H330)

Endo S., Kajimoto T., Ishikawa T., Tanaka K., Tanaka H., Hamano T., Kamata S., Takada M., Onizuka Y.: Estimation of proton RBE using microdosimetric measurements. (Excellent Poster

平成 27 年度共同利用課題一覧
List of Proposals in 2015

H27 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
13L090	高橋 渉	山本直敬	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
14L092	宮本忠昭	山本直敬	悪性中皮腫 (M P M) に対する炭素線治療のフィージビリティスタディ
14L094	大橋靖也	大橋靖也	頭頸部原発悪性黒色腫における 11C-Methionine PET 集積指標 SUVpeak、TNR、SUVmax の統計的比較
15L096	磯崎由佳	磯崎由佳	膵臓癌に対する重粒子線治療の個別化に向けた新規バイオマーカーとしての血清 microRNA の探索
15L097	長谷部充彦	大橋靖也	子宮頸癌における 62Cu-ATSM-PET と 11C-Methionine - PET の診断能に関する統計的解析
15L098	桃原幸子	桃原幸子	FDG-PET/CT を用いた肺癌重粒子線治療患者の治療効果判定および晩期像の有用性

(6 課題)

H27 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
15J101	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
15J102	唐澤久美子	藤田真由美	乳癌の炭素イオン線感受性に関する研究
15J103	崔 星	崔 星	重粒子治療適応拡大に向けた薬剤併用療法の基礎的研究
15J104	VARES, Guillaume	VARES Guillaume	Targeting cancer stem cells with miRNA-based strategies and particle radiation therapy [Proof of concept]
15J105	SHAO, Chunlin	小西輝昭	Role of cancer stem cells in radio-response of tumor cells toward high-LET particles and the involvement of mitochondria and endoplasmic reticulum
15J106	LACOMBE, Sandrine	平山亮一	Effect of nanoparticles combined with hadrons (NanoHadron)
15J109	中島菜花子	中島菜花子	次世代重粒子治療に資する重粒子線生物効果評価法の高度化
15J110	宇都義浩	松本謙一郎	炭素線に対する術中診断薬 5- アミノレブリン酸の増感作用の検討
13J132	小泉雅彦	佐藤克俊	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
14J164	吉田由香里	鵜澤玲子	重粒子線至適分割照射法開発の為に基礎研究
14J175	馬立秋	馬立秋	マウスモデルを用いた炭素イオン線治療と免疫応答の研究
14J178	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機序解明
15J183	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
15J185	野村大成	鵜澤玲子	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	藤田真由美	頭頸部癌における EGFR, IGF-1R と重粒子線の関係の検討
14J191	長谷川正俊	村上健	神経系腫瘍幹細胞を標的とした重粒子線治療の有効性の検討
14J192	若月優	若月優	LET の異なる炭素イオン線と抗癌剤併用時の増感効果の解明
15J196	LAN, Keng-Li	今井高志	Carbon Ion Irradiated GM-CSF-Secreting Cancer Cell Vaccine
15J197	ZHOU, Guangming	平山亮一	Function of non-coding RNAs in regulating heavy-ion induced biological effects
15J198	藤井義大	藤森亮	がんの原発巣と転移巣の重粒子線に対する感受性の違い
15J199	砂田成章	藤森亮	効率的な細胞老化促進によるがん抑制法の基礎研究
14J265	森田隆	笠井清美	DNA 修復遺伝子の変異によるほ乳動物細胞への重粒子線の影響の解析
14J277	松山知樹	下川卓志	重粒子線利用による植物品種識別法の開発
14J278	下川卓志	下川卓志	重粒子線照射による有害事象の発症機序の解明と予防
15J281	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	鵜澤玲子	重粒子線に脆弱性を示す脳部位の障害機序の解明
14J286	田中薫	田中薫	成体マウスにおいて重粒子線によって誘導された適応応答の機構研究
14J287	吉岡公一郎	平山亮一	重粒子線を用いた根治的不整脈治療の開発
14J288	松本謙一郎	松本謙一郎	重粒子（炭素）線で誘発される組織のレドックス状態変化の画像解析
14J289	有村源一郎	下川卓志	重粒子線による有用天敵種作出に向けた基盤研究
14J290	今岡達彦	今岡達彦	重粒子線によるラット乳がん誘発の被ばく時年齢依存性メカニズム
15J292	柿沼志津子	柿沼志津子	放射線感受性マウスにおける重粒子線発がんの被ばく時年齢依存性
15J293	鵜澤玲子	鵜澤玲子	粒子線分割照射による正常組織反応の研究
15J294	川野光子	川野光子	重粒子線組織障害に対する FGF 防護効果に関する研究

H27 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
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 2.0)
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
13J307	KIM, Eun Ho	鶴澤玲子	Radiosensitization of Metformin to low and high LET radiation
13J308	西原昌宏	下川卓志	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
14J313	LIU, Qiang (劉 強)	勝部孝則	重粒子線に対する細胞応答における DNA 損傷応答関連因子の機能に関する研究
15J314	KATO, Takamitsu	藤森 亮	Potentially lethal damage repair in G2 phase cells after high LET radiation exposure
15J315	平山亮一	平山亮一	重粒子線による腫瘍再酸素化に関する基礎研究
15J316	LI, Qiang	平山亮一	Study on the function of Caspase-9 in the lethal effect of mitotic catastrophe induced by heavy ion radiation
15J317	中村麻子	平山亮一	Tempol による重粒子放射線に対する放射線防護剤効果の検討
15J335	澤尻昌彦	村上健	重粒子線の骨代謝におよぼす影響
14J363	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
13J372	LI, Qiang	平山亮一	Autophagy contributes to sensitivity or resistance of tumor cells to high-LET radiation
14J376	松本英樹	平山亮一	重粒子線がん治療における低線量被ばくによる正常組織幹細胞の動態解明
14J379	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 (2) 異なる核種のイオンビーム分割照射効果と Elkind 修復を加味した細胞致死効果のモデル化
15J386	XUE, Lian (薛 / 蓮)	岡安隆一	Differential processing of low and high LET radiation induced DNA damage: Investigation of switch from ATM to ATR signaling
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	小西輝昭	Cell death bypass mechanisms in DNA damage response of mammalian cells after exposure with heavy ions relevant for Space radiation environment
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
14J408	高橋昭久	平山亮一	がん幹細胞を標的とした重粒子線と NHEJ 修復阻害剤併用による抗腫瘍効果
14J409	HONG, Mei	小西輝昭	Effects of carbon ion on expression of organic anion transporting polypeptides
15J410	MOELLER, Ralf	岡安隆一	Visualization of the DNA strand break repair by non-homologous end joining and homologous recombination in low and high LET irradiated <i>Bacillus subtilis</i> spores (insight-REPAIR)
15J412	斎藤裕一朗	平山亮一	DNA 二重鎖切断修復活性の飽和に対する線量および LET の影響
15J413	余語克紀	平山亮一	炭素線による DNA 損傷に対するアミノ酸の防護効果と作用機序解明
15J414	鹿園直哉	平山亮一	重粒子線による DNA 損傷形態に関する研究
15J415	STAAF, Elina	小西輝昭	Structure and repair of clustered DNA damage after heavy ion exposure
15J416	SIHVER, Lembit	村上健	Fragmentation of plasmid DNA induced by heavy ions

H27 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
13J424	伊藤敦	平山亮一	高 LET 粒子線による DNA 酸化損傷生成の可視化
14J452	岡安隆一	岡安隆一	重粒子線照射効果を増進する因子の研究
13J462	LE SECH, Claude	平山亮一	STUDY of CANCEROUS CELLS DEATH RATE -HeLa, U87-LOADED with HIGH-Z ATOMS and NANOPARTICLES IRRADIATED with CARBON IONS
15J468	平山亮一	平山亮一	重粒子線の線質が及ぼす大気下ならびに低酸素環境下での生物効果
15J472	清水喜久雄	下川卓志	重粒子線による DNA 損傷と突然変異誘発機構の解析
15J487	井出博	平山亮一	重粒子線が誘発する DNA- タンパク質クロスリンク損傷の誘発と除去動態
15J488	寺東宏明	平山亮一	重粒子線誘発 DNA 損傷の特異性とその生物学的プロセスの解析
14J494	矢島浩彦	矢島浩彦	重粒子線に誘発される DNA 損傷応答の分子細胞生物学的解析
15J499	松尾陽一郎	下川卓志	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新規損傷量評価手法に関する研究
15J501	下川卓志	下川卓志	育種目的での HIMAC 利用の効率化・至適化を目指した基礎研究

(70 課題)

H27 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
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
15H045	大野由美子	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
15H060	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
15H093	福田光順	北川敦志	重粒子線による核反応断面積の研究
15H095	新藤浩之	岩田佳之	半導体の放射線の影響に関する研究
14H138	山内知也	北村尚	高分子系飛跡検出器の応答特性を表す化学的クライテリオンの確立 Chemical criterion for the response of polymeric nuclear track detectors
15H157	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
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
14H189	寺沢和洋	北村尚	位置有感比例計数管の重イオンに対する応答
15H212	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
14H233	BURMEISTER, Soenke	北村尚	Space Radiation Dosimetry-Energetic Particle Detection with active Instruments for Space Missions
14H238	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
14H248	PINSKY, Lawrence	北村尚	Advancing the Medipix Technology For Use In Space Radiation Monitoring and Dosimetry Applications
15H252	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
15H262	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
14H281	山下真一	村上健	重粒子線による水の放射線分解
14H282	BERGER, Thomas	北村尚	Ground Based Verification of a European Crew Personal Active Dosimeter (EuCPAD) for Astronauts- Flight Model Verification
14H284	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
14H285	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
14H286	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
14H287	田口光正	村上健	多糖類ゲルによる重粒子線治療用ポリマーゲル線量計の開発
14H290	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
15H291	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
15H296	長江大輔	北川敦志	RI ビーム飛行時間検出器の開発
15H297	前山拓哉	福田茂一	LET 依存性を制御したゲル線量計の開発
15H301	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
15H302	小川達彦	村上健	プラグメント生成反応断面積の角度・エネルギー依存性測定
15H307	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

H27 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
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
13H319	ROSENFELD, Anatoly M	松藤成弘	In field and 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	北村尚	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 ₂ O ₃ :C in hadron beams
13H326	LEE, Jaejin	北村尚	Calibration of TEPC and personal dosimeter designed for ISS(International Space Station) dose measurement
14H327	村石浩	古場裕介	増感紙－EMCCD カメラを用いた重粒子線 CT による大型被写体の撮影
14H330	梶本剛	濱野毅	PID-TEPC を用いたマイクロドシメトリによる陽子線 RBE の評価
14H332	松藤成弘	松藤成弘	重粒子ドシメトリーにおける線質依存性のトラック構造モデルを用いた評価に関する研究
14H335	田中隆宏	福村明史	熱量計測を基にした治療用重粒子線の吸収線量の絶対評価
14H337	石野宏和	北村尚	宇宙背景放射偏光測定科学衛星実験で使用する部材の放射線耐性の研究
14H340	中川公一	松本謙一郎	重粒子線で生ずるスクロースラジカルの ESR イメージングによる画像解析
15H341	藤原健	古場裕介	シンチレーティング Glass GEM を用いた炭素線線量分布測定に関する研究
15H342	REICHERT, Sebastian Benedikt	高田栄一	Development of the (p,2p) setup for the first determination of fission barriers on unstable nuclei
15H343	松原礼明	松藤成弘	重粒子線に特化した生体内用マイクロ線量計開発
15H344	BENTON, Eric	小平聡	Heavy Ion Sensitivity of Neutron Bubble Detectors used in Space Dosimetry
15H346	武智誠次	村上健	PZT 検出器の放射線測定への応用
15H347	松本謙一郎	松本謙一郎	重粒子線による水溶液中ヒドロキシルラジカル生成密度の測定
15H348	幸村孝由	北村尚	宇宙 X 線観測用 CCD 素子と SOI 素子の放射線耐性の評価
15H349	青木茂樹	小平聡	原子核乾板による核種電荷測定のための校正データの収集
15H350	執行信寛	松藤成弘	重粒子入射荷電粒子生成二重微分断面積の測定
15H351	武智麻耶	北川敦志	原子核物理と応用物理のための重イオン反応断面積測定
15H352	牧野高紘	米内俊祐	ワイドバンド*ギャップ半導体の単一イオン誘起破壊現象に関する研究
15H353	寺沢和洋	北村尚	超小型アクティブ宇宙放射線線量計の開発と遮へい効果の実測

(57 課題)